

原 著

小児結核の短期化学療法

田 村 奈 保 美

国立療養所中野病院小児科
(院長：三枝正裕博士)

受付 昭和 58 年 6 月 15 日

SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY FOR TUBERCULOSIS IN CHILDREN

Naomi TAMURA*

(Received for publication June 15, 1983)

Twenty four children (aged 3 months to 14 years) with tuberculosis received initial chemotherapy containing Rifampicin (RFP), for 9 to 12 months. The duration of follow-up study was from 27 to 60 months after the cessation of chemotherapy, and no relapse was seen.

A child with tuberculous meningitis was treated with chemotherapy for 12 months, and no relapse was seen during 39 months after treatment.

If short-course chemotherapy is to be applied for children, the results of sensitivity tests of suspected source of infection should be taken into consideration, since children rarely produce bacilli-containing sputum or gastric juice.

Keywords: Rifampicin (RFP), Short course chemotherapy, tuberculous meningitis, relapse, sensitivity test

キーワード: リファンピシン, 短期化学療法, 結核性髄膜炎, 再発, 感受性試験

はじめに

Rifampicin (RFP) が開発され, 成人結核に対する治療期間短縮の試みが, 1970年から Fox の指揮のもとに東アフリカで東アフリカおよびイギリスの Medical Research Council により行なわれた¹⁾。続いてイギリス²⁾, フランス³⁾, シンガポール⁴⁾, 更に我国でも羽曳野病院⁵⁾, 結核予防会結核研究所附属病院⁶⁾, 国立療養所中野病院⁷⁾などで次々と報告がなされている^{8)~11)}。また, 1980年には, 日本結核病学会治療専門委員会により, 肺結核化学療法の期間に関する見解¹²⁾が報告されている。しかし, 小児結核に関して, 我国では昭和58年, 第86回日本小児科学会学術集會において, 羽曳野病院の井上

らにより54例の報告がなされたが, 治療終了後の観察期間が6ヵ月未満という短いものも含まれており, また誌上報告をみていない。海外でも Smith¹³⁾によれば, 今までに報告は4報あるにすぎないという。

著者は, 初回治療で, 9~12ヵ月化学療法を行ない, 治療終了後24ヵ月以上経過観察しえた小児結核24例を経験した。今のところ1例も再発をみていないので, ここに報告する。

対 象

対象は24例で, 年齢は生後3ヵ月から14歳まで, 3歳未満15例・3~5歳4例・6歳以上5例, 性別は男児13例・女児11例である。結核菌を証明したもの6例

* From the Department of Pediatrics, Nakano National Chest Hospital, 14-20, Egota 3-chome, Nanano-ku, Tokyo 165 Japan.

と、BCG 無しでツ反応中等度ないし強陽性および BCG 接種歴があるが、ツ反応の経過が2段階以上増強したもの17例、結核が強く疑われたもの1例(結核菌陰性、BCG 接種歴有り、ツ反応中等度陽性、胸部 X 線像で rIII₁H、母親が結核で Gaffky VII号)であった。

病型は、双極性初期変化群15例、肺門リンパ節結核6例、胸膜炎5例、粟粒結核4例、浸潤型肺結核2例、髄膜炎1例であった。

以上の24例のほかに、膿胸および膿胸化を懸念された胸膜炎で、剥皮術ないし剥皮術+上葉切除術を行なった3例を経験し、既に著者らが報告しているが¹⁴⁾、抗結核薬による治療の開始が発病から2年もたっている例もあることや、手術時の著しい肝臓形成の所見から、短期治療の対象からは除外した。2例で結核菌を、1例で結核結節を証明した。また、ダウン症合併の2例も短期治療から除外した。その他に除外例が6例あった。

昭和58年5月現在、9~12カ月の短期化学療法を終了した37例があるが、再発の有無が重要であると考えたため、今回は治療終了後24か月以上観察しえた24例のみを対象とした。

治療方法および成績

薬剤使用量は、INH10mg/kg(0.3gまで)、RFP10mg/kg(0.45gまで)、SM30mg/kg(1.0gまで)週2回、KM30mg/kg(1.0gまで)週3回、EB20mg/kg(1.0gまで)であった。

治療方式は図1に示した。病型ならびに排菌の有無

により、2剤併用した群と3剤併用した群があり、治療期間も9カ月の群と12カ月の群があった。

A.—肺門リンパ節結核、双極性初期変化群あるいは肺野型病変で病巣の拡がり学研分類の1以内、且つ排菌の無いものは、INH・RFP 6ヶ月+INH 3ヶ月で治療した。

B.—病型がAと同じでも、排菌の認められたものは、INH・RFP 9ヶ月に、はじめの3ヶ月間 SM (Z/W) を使用した。塗抹陰性で培養陽性の例では2剤で治療をはじめ、培養陽性が判明した時点から SM (Z/W) を3ヶ月加えた。

C.—肺門リンパ節結核でも気管支狭窄を伴ったものおよび浸出性胸膜炎では、INH・RFP・SM (Z/W) の3剤で治療を開始し、X線所見の改善をみながら、SMは3~6ヶ月、INH・RFPは9~12ヶ月間使用した。

D.—髄膜炎、粟粒結核、肺門リンパ節結核でも気管側リンパ節を含む場合、肺野病変の拡がり学研分類の2~3のもの、合併症のあったものでは、排菌の有無にかかわらず、INH・RFP・SM (Z/W) 6ヶ月+INH・RFP 6ヶ月使用した。ただし髄膜炎では、はじめの1ヶ月間は SM を毎日使用した。

全員入院治療とし、一部の症例は途中から外来治療に切り替えた。入院期間は平均276日であった。

対象とした症例および治療方式は表1のとおりである。治療終了後の観察期間は、昭和58年5月現在、27ヶ月から60ヶ月であるが、再発は1例もみしていない。

治療方式	使用薬剤	治療期間				
		0	3	6	9	M 12
A	INH RFP	[Solid lines from 0 to 6 and 0 to 9]				
B	INH RFP SM (2/w)	[Solid lines from 0 to 6, 0 to 9, and 0 to 12]				
C	INH RFP SM (2/w)	[Solid lines from 0 to 6, 0 to 9, and 0 to 12; Dashed lines from 6 to 9 and 9 to 12]				
D	INH RFP SM (2/w)* or KM (3/w) or EB	[Solid lines from 0 to 6, 0 to 9, and 0 to 12; Dashed lines from 6 to 9 and 9 to 12]				

*髄膜炎の1例は、SMは、はじめの1ヶ月間毎日法。

図1 治療方式

表1 症 例

症例	氏 名	発 病 時 齢	病 型	排 菌 塗 抹 培 養	治 療 方 式	治 療 終 了 後 観 察 期 間 (月)
1.	■	1歳8月	肺門リンパ節結核	— —	A	49
2.	■	8歳	肺門リンパ節結核	— —		43
3.	■	7歳	肺門リンパ節結核	— —		42
4.	■	5歳	肺門リンパ節結核	— —		39
5.	■	3月	双極性初期変化群 (拡がり1)	— —		54
6.	■	1歳3月	双極性初期変化群 (拡がり1)	— —		37
7.	■	1歳4月	双極性初期変化群 (拡がり1)	— —		28
8.	■	5月	双極性初期変化群 (拡がり1)	— —		28
9.	■	1歳2月	双極性初期変化群 (拡がり1)	— —		30
10.	■	1歳5月	双極性初期変化群 (拡がり1)	— + $\frac{2}{2}$	B	60
11.	■	7月	双極性初期変化群 (拡がり1)・ 左主気管支狭窄を伴った。	— —	C	27
12.	■	7歳	浸出性胸膜炎・双極性初期変化群	— —		37
13.	■	4歳	浸出性胸膜炎・肺門リンパ節結核	— —		27
14.	■	1歳9月	髄膜炎・粟粒結核・双極性初期変化群 (気管側リンパ節を含む。)	— + $\frac{3}{2}$	D	39
15.	■	3歳	粟粒結核	— —		51
16.	■	1歳3月	粟粒結核・双極性初期変化群	III 卅		51
17.	■	3月	粟粒結核・肺門リンパ節結核	III —		52
18.	■	4月	双極性初期変化群 (拡がり2)	IV 卅		51
19.	■	4歳	双極性初期変化群 (拡がり2)	— —		40
20.	■	14歳	浸潤型肺結核 (拡がり2)	— 十		36
21.	■	2歳	双極性初期変化群(拡がり1)・胸膜炎 ・そけいヘルニア手術	— —		31
22.	■	2歳	双極性初期変化群(拡がり2)・胸膜炎	— —		52
23.	■	9歳	浸潤型肺結核(拡がり1)・胸膜炎・虫 垂炎を合併し、切除術を行なった。	— —		43
24.	■	1歳5月	双極性初期変化群(拡がり2)・肺炎お よび二次性気胸を合併した。	— —	40	

症 例

髄膜炎の1例(症例14)の経過は次のとおりであった。入院時1歳9ヵ月男児で、12ヵ月間入院加療を行ない、左半身麻痺を残して現在もリハビリテーションを続けている。幸い知能は正常に保たれた。観察期間が39ヵ月になるが、再発していない。

家族歴では、母親が結核でGaffky X号、同胞も患児に続いて肺門リンパ節結核で入院している。BCGは未接種であった。

現病歴は、昭和53年6月、胸部X線像で肺炎と診断・治療され、一時軽快したように思われたという。同年10月から風邪症状が持続し、胸部X線像で陰影増強、

赤沈1時間値60mm、ツ反応が二重発赤を伴う強陽性だったが、結核としての治療はなされなかったという。昭和54年1月14日までは戸外で元気に遊べる状態であったが、1月15日より40℃台の発熱、17日より嘔吐、18日より傾眠傾向、21日には両下肢が脱力し、泣かなくなったという。23日当院へ緊急入院し、直ちに治療を開始した。髄膜刺激症状が現われてから7日目であった。入院時嗜眠状態、顔色不良、顔面浮腫・右眼瞼下垂・項部硬直・左上下肢弛緩性麻痺を認め、Lasègue徴候およびKernig徴候は認められなかった。髄液は無色透明、日光微塵を認めず、初圧180mmH₂O、終圧50mmH₂O、液圧上昇を認めた。細胞数は383/3と著明に増加しており、リンパ球が100%であった。Nonne-Apert

反応陽性, tryptophan 反応および線維素析出の有無は液量不足で未施行, 蛋白質192mg/dl, 糖30mg/dl, クロール107mEq/lであった。結核菌は髄液から検出されず, 胃液培養で3/2コロニー検出された。ツ反応は1月24日中等度陽性, 3月7日強陽性となった。胸部X線像は, 双極性初期変化群で気管側リンパ節腫脹も認め, のちに粟粒陰影も認められた。体重は10.3kgで, SM0.3g 1ヵ月間毎日, 6ヵ月まで週2回, INH・RFP各10mg/kgを12ヵ月間使用し, プレドニゾロンは20mgから1週ごとに5mgずつ漸減し4週間使用した。

考 案

RFPの出現により, 結核初回治療の短縮が世界各地で試みられている。治療終了後の経過観察や再発例の検討など, 今後の問題は残されているが, 患者の社会生活への早期復帰, 副作用の軽減, 必要最小限の医療費など, 治療期間短縮により得るところは多い。

今回対象となった小児24例中15例が3歳未満で, 人格形成の大切な時期の入院であること, また5例は学童であり, 養護学級への転校を余儀なくされたが, いずれも普通生活になるべく早く復帰できるように, 小

Table 2. Short Course (twelve months or less) Therapy of Tuberculous Meningitis
(data from Kendig and Burch²²⁾)

Case	Patient	Age	Duration of Symptoms	Condition on Admission	Duration of Antimicrobial Therapy			Results	Duration of Follow up
					P A S	S M	I N H		
1.	■	4 yr	14 days	Drowsy	10 months	3 months	10 months	Good	39 months
2.	■	11 months	14	Comatose	12 months	12 months	12 months	Poor	58
3.	■	2 yr	5	Drowsy	8 months	7 months	8 months	Fair	63
4.	■	14 months	11	Irritable	3 months	3 months	7 months	Good	59
5.	■	5 yr	5	Alert	2 months	2 months	9 months	Good	83
6.	■	23 months	7	Irritable	4 months	4 months	9 months	Good	83
7.	■	2 yr	28	Drowsy	5 weeks	6 months	6 months	Good	63
8.	■	4 yr	10	Semicomato se	7 months	5 months	11 months	Good	54
9.	■	8 yr	7	Drowsy	4 months	4 months	6 months	Good	71
10.	■	2 yr	14	Comatose	5 months	5 months	8 months	Good	55
11.	■	11 months	30	Semicomato se	2 months	3 months	8 months	Poor	42
12.	■	17 months	9	Irritable	5 months	5 months	8 months	Good	79
13.	■	12 months	3	Moribund	6 months	3 months	6 months	Good	51
14.	■	12yr	10	Lethargic	3 months	3 months	5 months	Good	62
15.	■	9 yr	8	Semicomato se	8 months	4 months	8 months	Fair	34
16.	■	18 months	3	Comatose	11 months	1 month	11 months	Poor	19
17.	■	4 yr	14	Drowsy	11 months	1 month	11 months	Good	24
18.	■	3 yr	7	Semicomato se	12 months	6 months	12 months	Poor	34
19.	■	2 yr	Hospitalized elsewhere 6 weeks	Drowsy	7 months	3 months	7 months	Good	21
1.	■	4 months	6	Drowsy	10 days	10 days	10 days	Died	
2.	■	2 ½ yr	14	Semicomato se	18 days	18 days	18 days	Died	
3.	■	16 months	14	Semicomato se	1 month	1 month	1 month	Died	
4.	■	6 yr	21	Acutely ill (alert)	8 months	8 months	8 months	Died	
5.	■	16 months	28	Comatose	4 months	4 months	4 months	Died	
6.	■	10 months	5	Semicomato se	9 months	10 months	10 months	Died	
7.	■	2 yr	9	Drowsy	4 days	4 days	4 days	Died	
8.	■	28 months	14	Comatose	6 days	6 days	6 days	Died	
9.	■	2 yr	7	Comatose	1 week	1 week	1 week	Died	

児科においても短期化学療法の実施は意義あることと考える。

その際、必要最少限の治療はどの程度かということが、難しい問題であるが、今回は、当院で既に行なった成人に対する短期化学療法⁷⁾を参考にし、あらかじめ機械的に治療期間を決めたのではなく、試行錯誤をしながらなるべく短期の治療を行ない、ふりかえってまとめてみると上述の結果であった。したがって同時期においても、上記24例のほかに、PASを含む一次薬使用例4例、治療が不十分で途中で追加や延長を行なったもの2例、治療が長すぎたと反省されるもの1例、既に述べた、膿胸ないし膿胸化を懸念された胸膜炎およびダウン症合併のため短期治療から除外したものの5例、脱落例6例があった。治療終了後経過観察が続けられることが、現段階で短期治療を行なう場合の条件の1つであるので、家族の理解、協力が得られそうもない例については、図1よりも長めに治療した。予測どおり、それら6例が追跡不能となり、対象から脱落した。

小児結核で最重症の髄膜炎は、我国での発生数は減少し、昭和55年30名¹⁵⁾、昭和56年37名¹⁶⁾と報告されている。しかし、いったん発症すると、化学療法の進歩した現在でも予後不良である。松島¹⁷⁾¹⁸⁾により治癒21.5%・重症後遺症51.9%・死亡26.6%、小林¹⁹⁾により治癒26.8%・後遺症29.9%・死亡28.3%、雫本²⁰⁾により治癒38%・神経学的後遺症55%・死亡7%と報告されている。一方、上記症例の治療経験より、髄膜炎は重症結核ではあるが、他の病型と比べてとりわけ長く治療することにより、その予後が左右されるものではないと考える。Kendigは、1958年²¹⁾、1960年²²⁾に、結核性髄膜炎に対する一次抗結核薬による短期化学療法の報告を行なっている。当時の American Trudeau (現在 Thoracic) Society は、18~24カ月の治療を奨励しているが、社会的経済的理由で治療を中断せざるをえなかった38例について検討を加えたものである。即ち、19例の生存例が12ヵ月あるいはそれ以下の治療で、うち11例は8ヵ月あるいはそれ以下の治療を受けたのみであり、平均観察期間が52ヵ月におよぶが再発がないという。以上より、INHを含んだ12ヵ月療法は、小児結核性髄膜炎の多くの症例に適用できるであろう、と結論している。その報告を、生存例と死亡例に分けてまとめてみたのが表2である。1例ごとに予後を予測することは困難であるが、治療開始までの症状持続日数(その平均は、生存例で12.7日、死亡例で13.1日)の長短よりも、入院時の髄膜刺激症状の重篤なものほど予後不良の傾向が認められる。

インドのマドラスにおいても、54例の小児結核性髄膜炎に対して、INH・RFP・SM(毎日)2ヵ月+INH・SM(2/w)・EB4ヵ月+INH・EB6ヵ月の計12ヵ月治療を行ない、41例(76%)が生存していると報

告されている²³⁾。

短期化学療法を適用する場合、使用薬剤に感受性であることが重要な前提となる。小児結核の排菌率は必ずしも高くなく、当院では40.0%である²⁴⁾。一方、家族内に感染源の推定される例は83.3%²⁴⁾で、その大部分が当院に入院している。そこで治療にあたっては、患児のみでなく、感染源と推定される家族の結核菌の耐性検査の結果も確認している。今回の24例には、幸い耐性菌は認められなかった。しかし、その後の入院者には、SM・INHあるいはSM・INH・PAS耐性の親からの感染と推測される例がある。今後短期化学療法を進めていく上で注意しなければならない点と考える。因に羽曳野病院では、80.5%において感染源が推定でき、75.2%が家族であったと報告されている²⁵⁾。

なお、PZAの導入が、成人では注目されている。しかし、小児においては肝機能が未熟であり、副作用に対する配慮が成人以上に必要である²⁶⁾。今後治療期間をより短縮する利益との兼合いにおいて、考慮されるべきことと考える。その際には、当院における成人での成績²⁷⁾も参考にしたいと考えている。

結 論

1) 初回治療で、RFPを含む抗結核薬併用療法を9~12ヵ月行なった小児結核24例を報告した。治療終了後27~60ヵ月経過観察しているが、髄膜炎も含めて、今のところ再発は1例もない。

2) 家族内感染と推定される患児が、当院では83.3%であり、一方排菌を認めた患児は40.0%であった。小児に短期化学療法を適用するにあたっては、感染源と推定される家族の耐性検査の結果をも参考にすることが必要である。

本文の要旨は、昭和57年11月13日、第15回小児呼吸器疾患研究会において報告した。

御指導いただきました三枝正裕院長、慈生会病院上芝幸雄先生、武蔵野療園吾妻洋先生、御校閲いただきました日本大学小児科学教授馬場一雄先生ならびに大國真彦先生に深謝いたします。

文 献

- 1) East African/British Medical Research Councils Cooperative Investigation: Controlled clinical trial of four short course (6-month) regimen of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis (1st-3rd report), Lancet, 1972, 7760, 1079~1085; 1973, 7816, 1331~1339; 1974, 7875, 237~240.
- 2) British Thoracic and Tuberculosis Association: Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis, Lancet, 1975, 119~124;

- 1976, 1102~1104.
- 3) Brouet, G. and Roussel, G. : Trial 6, 9, 12. Overall methods and results, Rev Fr Mal Resp, 5 (suppl) : 5~13, 1977.
 - 4) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council : Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis, Am Rev Resp Dis, 119 : 579~585, 1979.
 - 5) 山本和男他 : 肺結核の短期化学療法に関する研究 (第1報), 結核, 52 : 39~45, 1977.
 - 6) 木野智慧光 : 肺結核の短期化学療法—臨床から, 第53回総会シンポジウム, 肺結核の短期化学療法, 結核, 53 : 595~596, 1978.
 - 7) 馬場治賢 : 第20回日本医学会総会シンポジウム, 肺結核の短期治療, 短期治療の臨床, 第20回日本医学会総会誌, 1918~1921, 1979.
 - 8) 浦上栄一他 : 短期化学療法の遠隔成績 (第4報)—国療化研第19次第20次研究, 第56回結核病学会総会報告, 結核, 56, 219, 1981.
 - 9) 島尾忠男他 : 新潟県における強化処方による短期治療の研究, 日結研報告, 1981.
 - 10) 小田敏郎他 : 肺結核における短期化学療法 (9ヵ月) の試みについて, 第55回総会要望課題3, 短期化学療法, 結核, 55 : 138, 1980.
 - 11) 岩崎龍郎他 : 非空洞性肺結核に対する短期化学療法 (9ヵ月) の遠隔成績 (第3報), 第55回総会要望課題3, 短期結核化学療法, 結核, 55 : 138~139, 1980.
 - 12) 日本結核病学会治療専門委員会 : 肺結核化学療法の期間に関する見解, 結核, 55 : 189~193, 1980.
 - 13) Margaret H. D. Smith : What about short course and intermittent chemotherapy for tuberculosis in children?, Pediatric Infectious Disease, 1 : 298~303, 1982.
 - 14) 田村奈保美他 : 小児結核性胸膜炎の3症例—剥皮術後3年の肺機能の推移—, 日本胸部臨床, 41 : 639~645, 1982.
 - 15) 昭和55年結核登録者に関する定期報告の状況, 呼吸器疾患・結核文献の抄録速報, 32 : 552, 1981.
 - 16) 昭和56年結核登録者に関する定期報告の状況, 呼吸器疾患・結核文献の抄録速報, 33 : 653, 1982.
 - 17) 松島正視 : 結核性髄膜炎, 小児科臨床, 29 : 150~153, 1977.
 - 18) 松島正視 : 小児結核性髄膜炎の発生状況について, 小児保健研究, 36 : 149~156, 1977.
 - 19) 小林裕 : 結核性髄膜炎の予後, 小児科, 21 : 1515~1521, 1980.
 - 20) 雉本忠市他 : 結核性髄膜炎, 小児内科, 13 : 671~674, 1981.
 - 21) Edwin L. Kendig, JR. and William B. Johnston : Short-term Antimicrobial Treatment of Tuberculous Meningitis, The New Engl J Med, Vol. 258 : 928~932, 1958.
 - 22) Edwin L. Kendig, JR. and Charles D. Burch : Short term Antimicrobial Therapy of Tuberculous Meningitis, Am Rev Resp Dis, 82 : 672~681, 1960.
 - 23) PADMA RAMACHANDRAN : Chemotherapy of Tuberculous Meningitis with Isoniazid plus Rifampicin—Interim Findings in a Trial in Children, Ind J Tub, X XVII, No. 2, 54~57, 1979.
 - 24) 田村奈保美他 : 最近の小児結核, 小児科臨床, 33 : 2511~2518, 1980.
 - 25) 井上寿茂他 : 小児結核の短期化学療法, 第86回日本小児科学会学術集会, 1983.
 - 26) 山登淳伍 : 抗生物質の新しい使い方—結核菌, 小児科診療, 44 : 184~189, 1981.
 - 27) 吾妻洋 : 悪化の実態, 第57回総会シンポジウム, 結核の悪化, 結核, 57 : 541~544, 1982.