

原 著

小児結核の短期化学療法とその一部の遠隔成績

上河原 奈保美

国立療養所中野病院小児科

上 芝 幸 雄

元国立療養所中野病院小児科医長

受付 昭和62年9月9日

SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY FOR TUBERCULOSIS IN CHILDREN
AND THE PARTIAL FOLLOW-UP STUDY

Naomi KAMIGAWARA *, and Yukio UESHIBA

(Received for publication September 9, 1987)

Ninety-six children with tuberculosis, aged 3 months to 15 years, received initial chemotherapy for 9 to 12 months. The daily doses of INH was 10 mg/kg to a maximum of 300 mg and of RFP was 10 mg/kg to a maximum of 450 mg. SM was given twice a week with the dose of 30 mg/kg to a maximum of 1.0 g.

The following regimens were prescribed :

- A. Primary complex—INH and RFP (6 months) + INH (3 months)
 B-1 : Tuberculous meningitis, miliary tuberculosis, and caseous pneumonia—INH, RFP and SM (6 months) + INH and RFP (6 months). Tuberculous meningitis has been treated with SM daily and with prednisolone for the initial one month.
 B-2 : Particular cases of primary complex such as the enlargement of paratracheal gland, the compression of main bronchus by enlarged lymph nodes, moderately advanced cases, and delayed in starting treatment, were treated by the following regimen : INH, RFP, SM (3 to 6 months) followed by INH and RFP (total of 9 to 12 months). Since the diagnosis of tuberculous pleurisy tends to be delayed, it was treated in the same manner as B-2. Chronic plmonary tuberculosis was also treated in the same manner.

The duration of follow-up study of 24 cases was from 66 to 99 months after the cessation of chemotherapy, and no relapse was seen.

Two of 96 patients relapsed, one was primary tuberculosis and the other was chronic plmonary tuberculosis.

Short-course chemotherapy was applied to children with tuberculosis and excellent results were obtained. However, the results of sensitivity tests of children or suspected source of infection should be taken into consideration.

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

The dose of INH should be 15 to 20 mg/kg in cases of tuberculous meningitis, miliary tuberculosis, caseous pneumonia, enlargement of paratracheal gland, and with the compression of adjacent bronchi by hilar lymph nodes.

Key words: Tuberculosis in children, Rifampicin (RFP), Short-course chemotherapy, Follow-up study, Sensitivity test

キーワード: 小児結核, リファンピシン, 短期化学療法, 遠隔成績, 感受性試験

はじめに

Rifampicin (RFP) を含んだ短期治療の試みが、成人結核に対して1970年からFoxの指揮のもとで行われた¹⁾。続いて、世界各地から報告がなされ、我が国でも羽曳野病院²⁾、結核予防会結核研究所付属病院³⁾、国立療養所中野病院⁴⁾などから報告され、1980年には日本結核病学会治療専門委員会から見解が出されて標準化された⁵⁾。小児科領域でも数カ国で実施されるようになったが^{6)~11)}、我が国では当院¹²⁾と羽曳野病院¹³⁾とで小児への適用が試みられている。当院小児科では、INH・RFPを含む9~12カ月初回治療終了後2年以上観察した24例について既に報告した。今回はこの24例の遠隔成績と、それらを含む短期治療終了96例について報告する。

対 象

対象は生後3カ月から15歳までの96例である。初感染結核74例、胸膜炎12例、成人型結核9例、頸部リンパ節結核1例と、乳幼児が大部分である (Fig. 1)。

小児では成人と異なり、排菌を確認できることは少な

い。特に塗抹陽性例は少ないので、治療開始時に確定診断をつけることが困難な場合がままある。一方、乳幼児では初感染後間もなく血行性播種をおこし髄膜炎や粟粒結核に進展する場合があるので、適切な治療を早期に開始する必要がある。そのため、小児結核の早期診断には、胸部レ線像・結核菌検索のほかに、ツベルクリン反応及び家族歴が重要な手がかりとなる。Table 1 に示したように、96例中排菌を認めたもの22例、うち塗抹陽性は6例のみであった。胸部レ線像で異常陰影を認めたものの95例、あとの1例は頸部リンパ節腫脹で、生検にて結核結節を証明した。ツベルクリン反応は、自然陽転36例、BCG歴があるがツ反応が2段階以上増強したものの19例、BCG歴がありツ反応(+)だが排菌を認めたものの1例、その他は、BCG歴がありツ反応(+)~(++)であるが、胸部レ線像・結核菌検査・家族歴から結核と診断した。

96例中24例は、昭和57年第15回小児呼吸器疾患研究会において、治療終了後2年以上観察した例として報告した。今回はこの24例のその後の経過についても調査した。半数は定期検診を継続していたが、最近とぎれがちの患児の家庭には、アンケートで来院を促し、昭和61年8月現在の状況をまとめた。

治 療

薬剤使用量は、INH 10 mg/kg (0.3 g まで) と RFP 10 mg/kg (0.45 g まで) 毎日と、SM 30 mg/kg (1.0 g まで) 週2回であった。

1. 初期変化群 (肺門リンパ節結核・初感原発巣・双極性初期変化群) — 61例

原則として、INH・RFP 6カ月+INH 3カ月の9カ月間治療した。軽症7例は、INH・RFP 6カ月とした (Fig. 2, A)。

初期変化群であっても、気管側リンパ節腫脹を伴った7例は、粟粒結核や髄膜炎への進展の前段階として、INH・RFP・SM 3~6カ月で治療を開始し、続いてINH・RFPを使用し、計9~12カ月間治療した (Fig. 2, B-2)。

主気管支狭窄を伴った3例も、INH・RFP・SMの

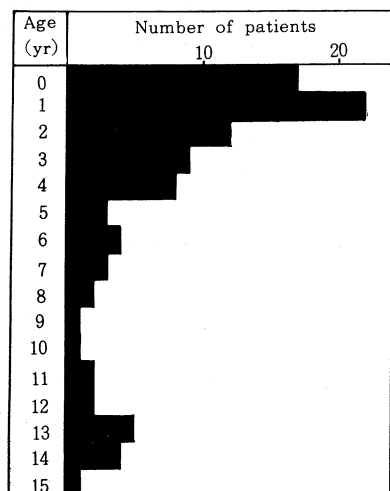
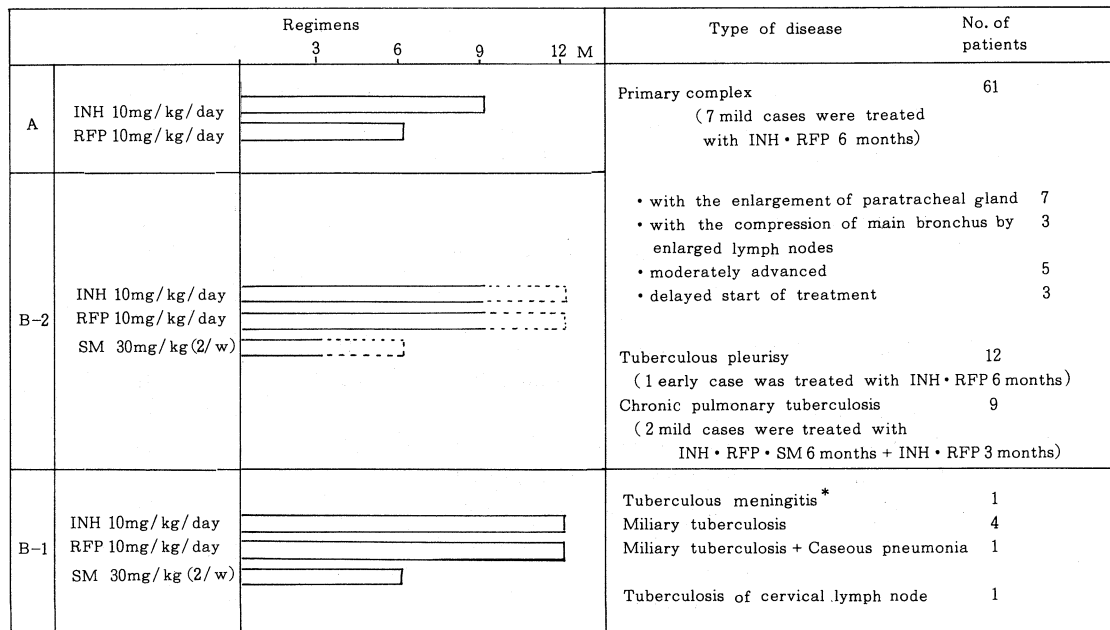


Fig. 1. Age distribution of 96 patients

Table 1. Diagnosis of 96 Cases

	No. of patients
Tubercle bacilli positive (Smear positive 6)	22
Roentgenographic abnormality	95
Cervical lymphadenopathy (diagnosed as tuberculosis by biopsy)	1
Tuberculin test	
1. Positive conversion of the PPD skin test	36
Tubercle bacilli positive	12
Source cases were smear positive	20
2. BCG vaccinated. Cases whose PPD skin tests were increased more than 2 stages.	19
Tubercle bacilli positive	1
Source cases were smear positive	14
3. BCG vaccinated.	
Tuberculin test (+). Tubercle bacilli culture positive	1
Tuberculin test (±).	11
Tubercle bacilli positive	3
Source cases were smear positive	8
Tuberculin test (##).	29
Tubercle bacilli positive	5
Source cases were smear positive	15



*SM was used daily during the initial 1 month for tuberculous meningitis.

Fig. 2. Regimens

3剤3~6カ月で治療を開始し、狭窄の改善をみながらINH・RFPの2剤に切りかえ、計9~12カ月間治療した (Fig. 2, B-2)。

肺野病変に拡がり学会分類の2以上の5例、発病から治療開始までに3カ月以上経過し硬化性の陰影を伴った3例も、同様に9~12カ月間治療した (Fig. 2, B-2)。

2. 結核性髄膜炎・粟粒結核・乾酪性肺炎——6例

INH・RFP・SM6カ月+INH・RFP6カ月で治療した。ただし髄膜炎は、はじめの1カ月間はSM毎日とし、プレドニゾロンも使用した (Fig. 2, B-1)。

3. 胸膜炎——12例

最近は診断や治療開始が遅れる例が多いので、11例はINH・RFP・SMの3剤3~6カ月で治療を開始し、癒着の改善をみながらINH・RFPの2剤に切りかえ、計9~12カ月間治療した。プレドニゾロンは使用しなかった。1例は剥皮術も行った。軽症1例のみINH・RFP

6カ月で治療した (Fig. 2, B-2)。

4. 成人型結核——9例

3剤で治療を開始し、計9~12カ月間治療した (Fig. 2, B-2)。

5. 頸部リンパ節結核——1例

INH・RFP・SM6カ月+INH・RFP6カ月とした (Fig. 2, B-1)。

なお96例の対象外に、INH・RFP・SM6カ月+INH・RFP12カ月計18カ月治療した1例がある。

6. 耐性菌感染と考えられた7例も、3~4剤で12カ月間治療した。4剤目は感受性試験の結果により、KM 30 mg/kg (3/w) または EB 25 mg/kg/day を使用した。

成 績

1. さきに報告した24例は、治療終了後の観察期間

Table 2. Follow-up Study of 24 Cases

Case no.	Age Y.M.	Type of disease	Tbc bacilli Smear Culture	Duration of follow-up (M.)
1.	1. 8.	hilus lymphnode tuberculosis	— —	88
2.	8. 0	hilus lymphnode tuberculosis	— —	82
3.	7. 0	hilus lymphnode tuberculosis	— —	81
4.	5. 0	hilus lymphnode tuberculosis	— —	78
5.	3.	primary complex	— —	93
6.	1. 3.	primary complex	— —	76
7.	1. 4.	primary complex	— —	67
8.	5.	primary complex	— —	67
9.	1. 2.	primary complex	— —	69
10.	1. 5.	primary complex	— + $\frac{5}{2}$	99
11.	7.	primary complex with the compression of left main bronchus by enlarged lymph nodes	— —	66
12.	7.	pleurisy・primary complex	— —	76
13.	4.	pleurisy・primary complex	— —	66
14.	1. 9.	meningitis・miliary tuberculosis・primary complex	— + $\frac{3}{2}$	78
15.	3. 0	miliary tuberculosis	— —	90
16.	1. 3.	miliary tuberculosis・primary complex	G III. †	90
17.	3.	miliary tuberculosis・hilus lymphnode tuberculosis	G III. —	91
18.	4.	primary complex (moderately advanced)	G IV. †	90
19.	4. 0	primary complex (moderately advanced)	— —	79
20.	14. 0	chronic pulmonary tuberculosis (b III ₂)	— +	75
21.	2. 0	primary complex (inguinal hernia op. during admission)	— —	70
22.	2. 0	primary complex・pleurisy	— —	91
23.	9. 0	pleurisy・chronic pulmonary tuberculosis (I III _{1pl}) (appendectomy during admission)	— —	82
24.	1. 5.	primary complex・pneumonia・pneumothorax	— —	79

Table 3. Course of Chest X-p after the Chemotherapy

		at the end of treatment	chest roentgenogram at last clinic visit
normal chest roentgenogram		45	55
chest roentgenogram abnormalities	hilar lymphadenopathy still detectable	6	2 (calcified partially)
	calcified*	4	2 } 4 } 8 } 14
	fibrotic replacement**	41	35 (calcified partially in 8 cases)
patients received short-course chemotherapy		96	

* All of them were primary tuberculosis.

** Twenty-five cases were primary tuberculosis.

Table 4. Relapsed Case of Primary Tuberculosis

Admitted age : 2 Y 5 M

Family history : Grandfather developed tuberculosis. (Gaffky IX)

The tubercle bacilli isolated from his sputa were sensitive to INH • RFP • SM • PAS • KM • EB • TH • CS and CPM.

Laboratory studies on admission :

Hight : 87.8 cm (mean : 87.5 cm)

Weight : 12.7 kg (mean : 12.2 kg)

PPD (0.05 g) : $\frac{15 \times 12}{18 \times 15}$ (40×35)BCG unvaccinated

BSR : 1°—30mm, 2°—78mm

CRP 1+

WBC 11,400, RBC 431×10^4 , Hb 10.9g/dl

Ht 32.9%, Plt 57.5×10^4 , Ret. 17%

Chest roentgenogram :

Right paratracheal lymphnode swelling (50mm×30mm)

Tubercle bacilli : smear (-), culture (-)

Treatment :

INH • RFP • SM 4 months + INH • RFP 8 months

Course after the cessation of chemotherapy :

A thin shadow was found at cardio-phrenic angle in roentgenogram 2 years and 3 months after the cessation of chemotherapy. Its diameter was 10mm, which was gradually calcified from the center.

INH was given additional 6 months.

が5年6カ月から8年3カ月となり、髄膜炎1例、粟粒結核3例を含んでいるが、再発例はなかった (Table 2)。

2. 24例以後の72例の化学療法終了後の観察期間は、5年以上6年未満12例、4年以上5年未満9例、3年以上4年未満12例、2年以上3年未満12例、1年以上2年未満21例、6カ月から1年未満2例、6カ月未満1例、治療終了と同時に来院しなくなったもの3例——うち1例は遠隔地へ引越したため——となっている。(短期治療を試みた初期の頃には、治療終了後の経過観察に理解と協力を得がたいと考えた症例は対象外として、従来通りの治療を行った。従って、治療終了と同時に来院しなくなった症例は、ほぼ良好な成績が得られていると考えられるようになった最近のものである。)

3. 96例の治療終了時及びその後の胸部レ線所見の経過について検討した (Table 3)。治療終了時に異常陰影が残存したものは、リンパ節腫脹残存6例、石灰化4例 (うち3例は治療開始の遅れた例で、治療開始時から一部に存在)、繊維化41例であった。リンパ節腫脹残存6例中4例がのち陰影縮小、残り2例は石灰化した。石灰化した2例は気管側リンパ節腫脹例であった。治療終了後の観察期間中に、繊維化した41例中8例において、一部分が石灰化した。石灰化像は計14例において認められたわけである。全例初感染結核であった。そのうち、長径5mm以上のものは10例であった。

4. 再発と考えられたのは、96例中、初感染結核で1例、成人型結核で1例であった。ただし、どちらも排菌は認めておらず、胸部レ線像で再発と考えられたものであった。排菌が認められることが、内科における再発の定義となっている。従って、胸部レ線像で再発が強く

疑われた2例、ということになる。初感染結核の1例は、治療終了後の経過観察における胸部レ線像において、陰影の出現の仕方と石灰化の仕方が、強く結核を疑わせた。

初感染結核で再発と考えられた1例を、Table 4に示した。同居の祖父が結核で Gaffky IX 号であり、発病時2歳5カ月の女兒で、BCG 歴無し、ツ反応 $\frac{15 \times 12}{18 \times 15}$ (40×35)、赤沈1時間値30mmを呈し、胸部レ線像で右気管側リンパ節の長径50mmの大きな腫脹が認められた。INH・RFP・SM4カ月+INH・RFP8カ月計12カ月間の治療終了後、2年3カ月目に右心横隔膜側に直径10mmの淡い陰影を認め、中心部から石灰化が始まった。気付いた時点でINHを6カ月間加えた。なお感染源と考えられる祖父から検出された結核菌は、INH・RFP・SM・KM・PAS・EB・TH・CS・CPMに対して感受性であった。

考 案

小児結核に対する短期治療は、治療終了後の観察期間が5年6カ月から8年3カ月となった24例から再発がなく、また治療終了96例中再発と考えられたものが2例という結果からみて、ほぼ良好な成績を得ているといつてよいと考える。

ただし同時期においても、すべてを9~12カ月で治療したわけではなく、96例のほかに対象外となったものが28例あった。膿胸または膿胸化が懸念された3例、ダウン症など重症合併症のあった5例、肝機能障害をきたした1例 (GOT 446 IU/l, GPT 583 IU/l)などは、治療期間にとらわれず、経過をみながら治療した。また髄膜炎で発症後2~3カ月経過し、不可逆的な中枢神経症

Table 5. Background of Infection and Disease of the Primary Tuberculosis

Type of disease	No. of patients	Frequency of BCG unvaccinated	Frequency of source cases' smear positive
Primary complex 61	simple primary complex	$\frac{11}{43} = 25.6\%$	$\frac{28}{43} = 65.1\%$
	with the enlargement of paratracheal gland	$\frac{6}{7} = 85.7\%$	$\frac{5}{7} = 71.4\%$
	with the compression of main bronchus by enlarged lymphnodes	$\frac{3}{3} = 100.0\%$	2 cases—Tbc. bacilli positive 1 case—s. (-), c. (+).
	moderately advanced	$\frac{4}{5} = 80.0\%$	$\frac{5}{5} = 100.0\%$
	delayed start of treatment	3	
Tuberculous meningitis Miliary tuberculosis Caseous pneumonia	6	$\frac{3}{6} = 50.0\%$	$\frac{6}{6} = 100.0\%$

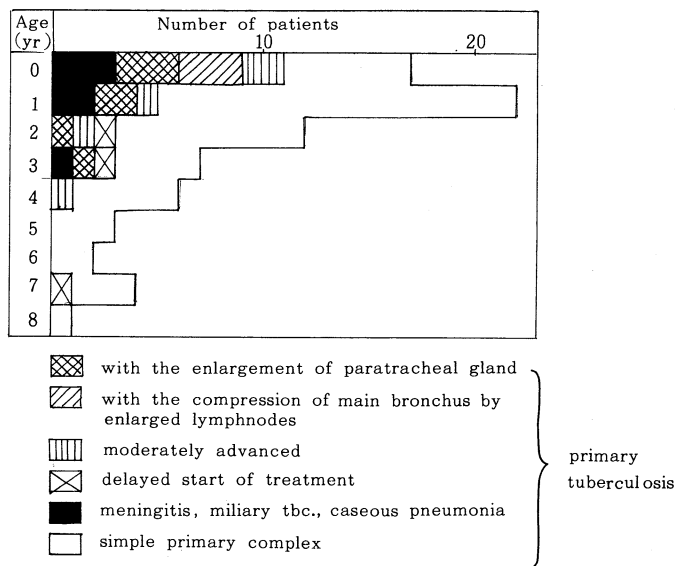


Fig. 3. Age distribution of 74 primary tuberculosis

状を呈してから紹介され入院した3例もあった。

短期化学療法は、INH・RFP両者に感受性であってはじめて適用できるものである。一方、小児結核では排菌する率は低い。従って小児の治療にあたっては、感染源と推定される患者の感受性試験の結果をも入手するよう努める必要がある。因に、当院の最近5年間に入院した5歳未満の乳幼児68名中、感染源が推定できたのは64名(94%)であり¹⁴⁾、1名が同居人、あとは家族であった。また今回の96例中、感染源と推定される家族が耐性菌であったのは、96例中7例(7.3%)であった。SM耐性2例、INH耐性1例、INH・SM耐性2例、KM・EB・CPM・EVM耐性1例、RFP・KM・PAS・CPM完全耐性でINH不完全耐性1例であった。INH耐性であってもINHも使用し、病型により3~4剤で12カ月間治療した。4剤目にはKMまたはEBを使用した。7例目はRFP耐性・INH不完全耐性であったわけだが、感染源と推定される家族が他府県で入院治療していたこともあり、感受性試験の結果を入手したのは、INH・RFP・SM4カ月+INH・RFP8カ月の治療終了近くなった時であった。胸部レ線像が学会分類V型となっていたため、予定どおり治療を終了した。終了後6カ月目の胸部レ線像で、肺門リンパ節の長径15mmの石灰化が認められるようになったが、4年後の現在も不変である。

短期治療終了の96例中、初感染結核は74例であり、そのうち再発の認められた1例は、右気管側リンパ節の著しい腫脹を伴った例であった。初期変化群の中でも、3剤で治療を開始し、計9~12カ月間治療した群からの

再発であった。ただしこの再発例は、胸部レ線像で陰影が著しく縮小したためにSMを4カ月で中止した。しかし3剤で治療を開始した比較的重症例(Fig. 2, B-2)では、Fig. 2, B-1群のように、SMは6カ月間使用すべきだったかと考えている。

初感染結核のうち、耐性菌感染7例を除いた67例の感染と発病の背景について検討した(Table 5)。単純な初期変化群で2剤で治療した43例と、初期変化群ではあるが気管側リンパ節腫脹・主気管支狭窄・肺野病変の拡がり2以上のため3剤で治療を開始し計9~12カ月間治療した15例、髄膜炎・粟粒結核・乾酪性肺炎6例の比較である。BCG歴無しの頻度、感染源塗抹陽性の頻度ともに、2剤で治療した単純な初期変化群に比し他の群で高い傾向が認められる。髄膜炎などの群でBCG接種率が50%を示したが、より濃厚な感染を受けたためにBCGも効を奏さなかったものと考えた。即ち、BCG歴がありながら発病し重症となった3例は、感染源の排菌と咳が著しくなってからの接触期間が、それぞれ父・Gaffky IX号で2.5カ月、母・Gaffky X号で4カ月、父・Gaffky IV号で6カ月であった。

またFig. 3には、初感染結核74例の病型毎の年齢分布を示した。幼少であるほど発病しやすいと同時に、いったん発病した場合は重症になりやすいことが認められる。

また治療終了後、石灰化・繊維化を残した例は、2剤治療初期変化群43例中石灰化3例・繊維化9例、3剤治療初期変化群18例中石灰化7例・繊維化11例と、3剤で治療を開始してもなお後者で高率であった。なお腫

膜炎・粟粒結核・乾酪性肺炎群6例中では、石灰化3例・繊維化5例であり、残る1例の石灰化は耐性菌感染の初期変化群に認められたものであった。

以上より、初期変化群であっても一律に治療せず、Fig. 2のような群に分けたことは、ほぼ妥当であったと考える。

松島¹⁵⁾は、第15回小児呼吸器疾患研究会での報告を、有意義な討論であったと紹介すると同時に、RFP・INHを含む初期短期化学療法の小児への適用につき、二つの問題点を指摘している。一つは、乳幼児はその後の生涯の間に細胞性免疫の低下を伴うウイルス性疾患などに罹患する機会があり、その際再発しないかということ、一つは、成人型結核は思春期に多発する傾向があるが、その多くが幼少時の感染からの発病であることは、新津^{16)~18)}のレ線初期変化群の石灰化陰影を有する者が多いという報告からも明らかである、短期療法がこの時期を再発せずに乗り切るために十分な治療であるかどうか、ということである。

筆者は、患児が来院のつど、麻疹・水痘・流行性耳下腺炎・風疹・百日咳・マイコプラズマ感染¹⁹⁾の有無、ポリオ・三混・麻疹・風疹・水痘・流行性耳下腺炎の予防接種の有無につき問診しているが、現在までのところ、それら疾患や予防接種後に再発した例はない。また今後は、これら疾患に対する予防接種の普及に伴い、罹患の機会も減少するであろう。

本治療法が思春期に再発をおこさずにすむか否かは、一つには長期にわたる観察が必要なことはいうまでもない。一方、新津の38年間にわたる200万名以上の観察²⁰⁾に基づく報告は、本治療法と必ずしも相いれないものではないと考える。即ち、思春期結核は終戦前は感染してまもなく発病する者の割合が多かったこと¹⁸⁾、しかし、昭和38年、当時の思春期における発病の8割近くが乳幼児期の感染者で占められていること¹⁷⁾、ただし乳幼児期感染者であっても中学・高校生において石灰化像がなく無所見のものからの発病率は少ないこと¹⁸⁾、石灰化像を残すほどに初感染の浸潤をうけた者と、石灰化像を残さぬ者との思春期発病の危険率は0.3%対0.05%で6倍の差があること¹⁶⁾、が報告されている。また乳幼児期感染者で、中学の年齢にいたって石灰化巣だけのレ所見者中1年間に結核に進展する割合は0.22~0.30%であり、また石灰化巣の数が多いほど、大きさが大きいほど再燃しやすいという²¹⁾。当時思春期をむかえていた乳幼児期感染者は、現在と異なり、INH予防内服は行っていない。また小学校入学前に発病しSM・PASで治療された少数が含まれ、悪化例もあったが、INHを使用するようになってからの再発はないという²²⁾。

昭和47年には、「中学・高校における新要医療結核の

最近の著しい減少は、その年齢における有力な発病候補者である乳幼児期に強い結核初感染をうけ中学・高校で石灰化像を残しているものの数が減少したこと、および乳幼児期結核感染者が中学・高校までの間に結核化学療法をうけたものが多くなったことによるものであるといえる¹⁸⁾」と記されている。その化学療法の内容は、SM・PAS・INHで大部分1~1年半¹⁷⁾と推測される。即ち、新津の報告による、幼少時感染・思春期発病の例は、化学療法のなかった時代の症例であり、その後は、石灰化像はあっても多くは以前に抗結核薬の投与をうけており、小学校上学年、中・高校生の肺結核の発病は殆どみられなくなっているという²³⁾。

今回我々は、上記化学療法に十分匹敵すると考えられるINH・RFP・(SM)計9~12カ月療法を行ったこと、その結果、初感染病巣も石灰化を残さずに治癒することが望ましいが¹⁷⁾、初感染結核74例中14例(3例は治療開始時に既に存在)に石灰化を残したこと、再発は1例であったことを報告した。

またHsu²⁴⁾は、612名(肺門リンパ節結核310名、肺結核302名)にINH・PAS18カ月以上に初期1~2カ月間SMを加えた治療を行い、2~30年の観察で612名中347名が12~19歳に達したが、再発が1例もなかったと報告している。

PZAは1952年に合成されたが、副作用が強いため使用されることが殆どなくなっていた。ところが、短期化学療法の時代になり、RFPとPZAの重要性が指摘されるようになった²⁵⁾²⁶⁾。我が国では馬場²⁷⁾²⁸⁾、鈴木²⁹⁾³⁰⁾が有効性を報告し、1986年には厚生省から結核医療の基準が告示され³¹⁾、重症例には最初2カ月間PZAを加えてもよいことになった。ただしその副作用は、かつて成人で2.0g/day使用した時に比べ、1.5g/dayの現在では軽減はしたが、服薬中止例が13~24.7%という⁴⁾²⁹⁾³⁰⁾³²⁾³³⁾。

主として肝機能障害・血清尿酸値上昇・関節痛であるが、小児では肝機能が未熟であるため、使用には慎重を要する。しかしながら、吉田³⁴⁾は37例中年長児2名に尿中ウロビリノゲン上昇を認めたが乳幼児ではなかったこと、村上³⁵⁾は30~50mg/kgでは使用可能であろうこと、池田³⁶⁾は40mg/kg/dayで11例中2例に黄疸を認めたこと、Bisetti³⁷⁾は小児においては成人よりも肝毒性が少ないことを報告している。一方、山登³⁸⁾は、小児では副作用が強くあまりよい印象を持っていないと記している。

また近年、小児に対する短期治療において、PZAを使用した報告が3件みられる。Ibanez-Quevedo S.⁹⁾は54名に30mg/kg毎日2カ月、続いて50mg/kg/day週2回4カ月間使用し、副作用は1人もなかったという。Dingley, H. B.¹⁰⁾は生後6カ月からの70名に

使用している。PZAの量と副作用については触れていない。Abernathy R. S.¹¹⁾は7名に使用し、PZAによるとは断定していないが、1名が黄疸・蕁麻疹・発熱をきたしたと報告している。

一方筆者は、16歳女兒(体重50.2kg)に昭和62年2月18日よりINH 0.3g・RFP 0.45g・PZA 1.5gを使用したところ、2カ月目にGOT 954 IU/l、GPT 1190 IU/l、総ビリルビン15.4 mg/dlの著明な黄疸をきたし、乏尿と下肢の著しい浮腫を伴い尿蛋白(+)となり、3剤休業とラシックス投与で改善した例を経験した。2カ月間の休業で肝機能が正常化し、INH・RFPを再開したところである。両親ともにGaffky VIII号で、この患者は11歳の時予防内服を半年間行ったが、14歳で発病し、INH・RFP・SMを7カ月間使用、その後の観察中16歳で、排菌はないが再びミノマイシンに反応を示さない陰影が出現した。父親も再発し、再びGaffky VIII号であった。このように結核歴の濃厚な家族であったため、感受性菌ではあったがPZAも加えてみたものであった。

先に述べたように、国によっては小児の短期化学療法にもPZAを使用した報告はある。しかし血行性播種をおこしやすい年齢で休業を余儀なくされる可能性があること、一方INH・RFP・SMで良好な成績を得ており、思春期悪化も上記考察のとおり懸念されたほどではないことを考えると、多剤耐性例にまず使用してみたいと考えている。

今回我々のINH使用量は一律10 mg/kgであったが、髄膜炎・粟粒結核・乾酪性肺炎やそれに準ずる病型の場合には、Kendig³⁹⁾らが述べているように、15~20 mg/kg使用すべきではなかったかと反省している。それにより、再発や石灰化に対してさらに良好な結果を期待し得る可能性があるかと考える。

まとめ

1. 小児結核96例に対し、INH・RFPを含む9~12カ月の初回治療を行った。
2. そのうち24例は、治療終了後の観察期間が5年6月から8年3カ月となったが再発はなかった。
3. 再発と考えられたのは、96例中、初感染結核1例、成人型結核1例であった。
4. 小児結核に短期化学療法を適用し、よい結果を得た。ただし、患児または感染源と推定される患者の、結核菌感受性試験の結果を参考にすることが必要である。

本文の要旨は、昭和62年4月、第62回日本結核病学会総会において報告した。

御校閲いただいた国立養護所中野病院井樋六郎院長に感謝いたします。

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 ; 1973, 7816, 1331 ; 1974, 7875, 237.
- 2) 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, 1977.
- 3) 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, 1978.
- 4) 馬場治賢他：RFPを含む3方式による肺結核6カ月化療の対照試験(第1報), *結核*, 53 : 287, 1978.
- 5) 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, 1980.
- 6) Rodoriguez, A. et al. : Rifampicina intermitente en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar infantil, *Pediatrics (Bogota)*, 17 : 109, 1978.
- 7) Ramachandran, P. : Chemotherapy of tuberculous meningitis with isoniazid plus rifampicin—Interim findings in a trial in children, *Ind J Tuberculosis*, 27 : 54, 1980.
- 8) Sunakorn, P. et al. : Rifampicin in treatment of tuberculosis meningitis in children, *J Med Ass Thailand*, 61 : 93, 1978.
- 9) Ibanez-Quevedo S. et al. : Quimoterapia adreiviada de 6 meses en tuberculosis pulmonar infantil, *Rev Chil Pediatr*, 51 : 249, 1980.
- 10) Dingley, H. B. : Short term chemotherapy in children : Three years follow up, *Ind J Tuberculosis*, 29 : 48, 1982.
- 11) Abernathy, R. S. et al. : Short-course chemotherapy for tuberculosis in children, *Pediatrics*, 72 : 801, 1983.
- 12) 田村奈保美：小児結核の短期化学療法, *結核*, 58 : 625, 1983.
- 13) 井上寿茂他：小児結核の短期化学療法, *日本小児科学会雑誌*, 88 : 944, 1984.
- 14) 上河原奈保美：肺結核, *小児内科*, 18 : 1991, 1986.
- 15) 松島正視：第15回小児呼吸器疾患研究会の小児結核治療に関する討論より, *小児科診療*, 46 : 1867, 1983.
- 16) 新津泰孝：シンポジウム I. 結核管理の再検討 (1)

- 健康者管理の問題点—とくにツ反応陽転および既陽性発病について—, 結核, 36: 445, 1961.
- 17) 新津泰孝: 思春期における結核の発病, 抗酸菌病研究雑誌, 16: 15, 1961.
- 18) 新津泰孝: 最近の小児結核, 日本医事新報, No.2505: 24, 1972.
- 19) 鈴山洋司: 第58回総会シンポジウム, ツベルクリン反応の臨床的意義 3. 細菌性肺炎, ウイルス・マイコプラズマ肺炎における細胞性免疫能とツベルクリン反応, 結核, 58: 549, 1983.
- 20) 新津泰孝: 感謝 (最終講義), 抗酸菌病研究雑誌, 37: 略歴, 1985.
- 21) 小松田憲子: 結核性石灰化巣の臨床的研究, 第二報, 石灰化巣だけの肺レントゲン所見からの結核の進展, 抗酸菌病研究雑誌, 12: 348, 1957.
- 22) 私信.
- 23) 新津泰孝: 小児結核, 新臨床小児科全書, 第5巻, 感染, 感染免疫, 予防, 寄生虫 (中尾編), 金原出版, 333, 1980.
- 24) Hsu, K. H. K.: Thirty years after isoniazid, Its impact on tuberculosis in children and adolescents, JAMA, 251: 1283, 1984.
- 25) Fox, W. et al.: Short Course Chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 111: 325, 1975.
- 26) Fox, W.: 短期化学療法の現状, 特に処方と機序に関連して, 結核, 53: 503, 1978.
- 27) 馬場治賢他: RFPを含む4方式による肺結核6カ月化療の対照試験, 結核, 56: 223, 1981.
- 28) 馬場治賢他: 肺結核4方式6カ月療法終了後6年までの成績, 結核, 62: 201, 1987.
- 29) 鈴木 孝他: 肺結核の短期化学療法に関する研究 (第3報)—Pyrazinamideを加えた初期強化短期療法—, 結核, 58: 459, 1983.
- 30) 鈴木 孝: 第60回総会シンポジウム, ピラジナマイドをめぐる最近の話題, 5. PZAを加えた初期強化短期治療, 結核, 60: 600, 1985.
- 31) 結核医療の基準 (昭和61年3月厚生省告示第28号), 結核, 61: 623, 1986.
- 32) 結核療法研究協議会: 初回治療におけるINH・RFP・EB併用とINH・RFP・PZA併用の比較に関する研究, 結核, 55: 7, 1980.
- 33) 島村喜久治他: 短期化学療法におけるPZAの役割 (第22次国療化研第2次報告), 結核, 57: 212, 1982.
- 34) 吉田 久他: 小児結核症に対するPyrazinamideとIsoniazidの併用療法について—2, 3の基礎的検討と臨床成績—, 臨床内科小児科, 12: 1003, 1957.
- 35) 村上勝美他: 小児結核に於けるピラジナマイド療法, 小児科診療, 20: 687, 1957.
- 36) 池田澄子: 学童の結核性疾患に於ける肝機能について, 福岡医学会雑誌, 49: 373, 1958.
- 37) Bisetti, A. et al.: Funzionalità epatica e trattamento antitubercolare con pirazinamide nell'età infantile, Riv Tub App Resp, 6: 217, 1958.
- 38) 山登淳伍: 抗生物質の新しい使い方, 結核菌, 小児科診療, 44: 946, 1981.
- 39) Kendig, E. L. et al.: Disorders of the respiratory tract in children, 678, 680, SAUNDERS, 1983.