

原 著

INH 予防内服にもかかわらず発病した小児結核の検討

池 田 一 成 ・ 杉 森 光 子

慶應義塾大学医学部小児科

川 崎 一 輝 ・ 黒 川 博

東京都立清瀬小児病院呼吸器科

雉 本 忠 市

国立小児病院呼吸器科

受付 平成 4 年 4 月 20 日

ACTIVE TUBERCULOSIS IN CHILDREN WHO RECEIVED INH CHEMOPROPHYLAXIS

Kazushige IKEDA^{*}, Mitsuko SUGIMORI, Kazuteru KAWASAKI,
Hiroshi KUOKAWA and Chuichi KIJIMOTO

(Received for publication April 20, 1992)

Twelve children who developed active tuberculosis even after receiving isoniazid (INH) chemoprophylaxis were seen at Tokyo Metropolitan Children's Hospital from 1982 through 1991. All cases received INH more than 9 mg/kg/day, except for one case in which the amount of INH administered at the referring hospital was unknown and Streptomycin was administered together with INH. The age of starting INH prophylaxis ranged from 2 months to 13 years, and the age at which clinical symptoms and/or laboratory evidences of active tuberculosis were first manifested ranged from 4 months to 18 years. Five patients developed active tuberculosis after the completion of chemoprophylaxis and patients during chemoprophylaxis, with the first presentation ranging from primary complex (seven), chronic pulmonary tuberculosis (two), tuberculous meningitis (two), and tuberculous pleuritis (one). None of the Mycobacterium tuberculosis resistant to INH was isolated.

Reviewing these patients, eleven cases had at least one of the following factors : (1) age less than two years old (2) infectious sources expectorated more Mycobacterium tuberculosis (3) delay in starting INH. Above factors should be considered in initiating INH chemoprophylaxis and subsequent follow-up of the patients.

* From the Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160 Japan.

Key words : Active tuberculosis in children, Chemoprophylaxis, Primary complex, Tuberculin skin test, BCG

キーワード : 小児結核, 化学予防, 初感染結核, ツベルクリン反応, BCG

目 的

日本の結核罹患率は欧米に比べ依然として高く、その減少傾向にもかかわらずみえている¹⁾。成人肺結核から感染発病する小児結核を減少させるため、小児科医はBCG接種やイソニアジド（以下、INHと略す）予防内服を適切に指導しなければならない。

われわれは、過去10年間にINH予防内服を指導したにもかかわらず発病した小児結核を12例経験した。これらの症例をもとに、INH予防内服の問題点を検討し適切な指導法を提案したい。

対象・方法

ツベルクリン反応自然陽転あるいは結核菌排出患者と接触があったためにINHの予防内服を開始したにもかかわらず発病し、東京都立清瀬小児病院に1982年から91年までの10年間に入院した12症例を対象に、その臨床像と危険因子をretrospectiveに検討した。なお各症例ともINH開始前の胸部レントゲン所見が無所見(0型)であることが確認されていた。

成 績

対象の12例は、家族検診でINH予防内服の指導を受けた10症例と、健診でツベルクリン反応が自然陽転したため指導を受けた2症例であった(表2)。内服開

始時の年齢は生後2カ月から13歳、発症時の年齢は生後4カ月から18歳で、性別は男児が7例、女児が5例であった(表1)。5例は東京都立清瀬小児病院で、7例は他院でINH予防内服を指導されていた。易感染性などの基礎疾患を合併したり、ステロイドなどの薬剤内服中の症例はいなかった。

病型は初感染結核7例、成人型慢性肺結核2例、結核性髄膜炎2例、結核性胸膜炎1例であった。投薬前の胃液または喀痰の結核菌培養では12症例中2例が陽性であった。2例で検出された菌はいずれもINH感受性菌であった。また12例中6例の感染源から検出された菌にも薬剤感受性未検査の症例4を除きINH耐性菌はなかった。

12例中5例において既にBCG接種歴があったが、症例6と症例9の2例はいずれも家族検診でツベルクリン反応陰性のためBCG接種を指導された症例であった(表2; △印で示した)。

INH予防内服を開始する直前のツベルクリン反応の発赤長径は12~35mmに分布していた。ツベルクリン反応の大きさを平成元年2月に出されたINH予防内服に関する厚生省結核・感染症対策室長通知²⁾と比較したところ、12例中6例はこの基準に満たない反応であった。

INH予防内服開始から結核発病までの期間を検討すると(表3)12例中5例は予防内服終了後に、6例は予防内服中に発病していた。残りの1例(症例3)に

表 1

NO.	症 例	内服開始時年齢	発症時年齢	処 方	病 型	結核菌培養
1	T. O.	2カ月	4カ月	都立清瀬小児病院	初感染結核	-
2	T. Y.	4カ月	8カ月	都立清瀬小児病院	初感染結核	-
3	K. O.	8カ月	10カ月	他 院	初感染結核	+ ^(*)
4	K. F.	6カ月	10カ月	他 院	初感染結核	-
5	R. S.	4カ月	1歳 1カ月	他 院	結核性髄膜炎	-
6	R. N.	1歳 3カ月	1歳10カ月	他 院	結核性髄膜炎	-
7	M. I.	1歳 4カ月	1歳10カ月	他 院	初感染結核	-
8	Y. H.	1歳 2カ月	1歳10カ月	他 院	初感染結核	-
9	K. I.	2歳10カ月	2歳11カ月	都立清瀬小児病院	初感染結核	-
10	H. K.	6歳	7歳	他 院	結核性胸膜炎	-
11	N. K.	5歳	7歳	都立清瀬小児病院	慢性肺結核	-
12	H. N.	13歳	18歳	都立清瀬小児病院	慢性肺結核	+

(*)……ただしINH内服開始前。発症後治療開始前の培養は陰性。

表 2

症例	感染源	ガフキー	ツベルクリン反応 (発赤長径) mm	BCG接種歴	厚生省の基準 との比較
1	母親	5	(強陽性)	-	○
2	父親	5	28	-	○
3	父親	7	35	-	○
4	父親	10	20	-	○
5	不明(自然陽転)	/	22	-	×
6	父親	?	14	△(**)	×
7	祖父	8	30	-	○
8	不明(自然陽転)	/	30	-	○
9	母親	?	15	△(**)	×
10	父親	8	14	+	×
11	祖父	?	12	+	×
12	兄	?	25	+	×

(*) 文献2

(**) 家族検診と同時に BCG を接種

表 3

症例	INH 投与量	分1・分2	INH 投与期間	内服開始 ～発症	備 考
1	17mg/kg/日	分2	2カ月	2カ月	INH と同時に、SM im. (1×/週) を3カ月間併用
2	14mg/kg/日	分2	4カ月	4カ月	
3	9mg/kg/日	(不明)	2.5カ月	3.5カ月	
4	9mg/kg/日	(不明)	4カ月	4カ月	
5	10mg/kg/日	分2	6カ月	7カ月	
6	(記載なし)	(不明)	4カ月	7カ月	
7	10mg/kg/日	分2	5.5カ月	5.5カ月	
8	10mg/kg/日	分1	6カ月	8カ月	
9	14mg/kg/日	分2	1カ月	1カ月	
10	15mg/kg/日	(不明)	1.5カ月	1.5カ月	
11	12mg/kg/日	分1	6カ月	16カ月	
12	400mg/日	分2	7カ月	4年	

については INH 予防内服開始時に外来で胃液培養が行われており2カ月後に陽性と判明し、INH+RFP (リファンピシン) で治療が開始された。そして1カ月後に胸部X線所見で異常を確認している。

INH は投与量不明の1例を除き全例9mg/kg/日以上投与されており、投与量に問題はなかった。内服終了後に発症した症例についてはストレプトマイシン (以下、SM と略す) 筋注を週に1回3カ月間併用した症例6を除き6カ月以上投薬されている。

各症例においてどのような因子が結核発病に関与したかを検討した (表4)。

①感染源の排菌量：10例の感染源のうち6例で排菌量が明らかで、いずれも Gaffky 5号以上排菌していた。

②患児の年齢：12例中9例は小児結核の high risk age と考えられる2歳以下の症例であった。

③INH 投与開始の遅れ：感染源の診断が遅れて投与開始が遅れた症例が2例、家族検診の指導や医師の投薬判断に遅れがあった症例が5例あった。

④ウイルス感染：12例中3例で発症2カ月以内にウイルス性発疹症が認められた。

⑤INH 内服の compliance：内服が不規則な症例は1例であった。ただし、尿中のINH濃度は検討されていない。

⑥ツベルクリン反応、INH 投与量、INH 内服期間、INH 耐性菌については今回の調査では前述のごとく結核発症との関連は認められなかった。

表 4

症例	投与開始の遅れ		ウイルス感染	感染源の 排菌量	INH感受性	その他
	感染源発見の遅れ	Doctor's delay				
1	あり	あり(2カ月)	突発性発疹	ガフキー5号	+	内服不規則
2				ガフキー5号	+	
3				ガフキー7号	+	
4	あり(2カ月)		風疹	ガフキー10号	(薬剤感受性 未検査)	
5				ガフキー10号	/	
6	あり		突発性発疹		(不明)	
7				ガフキー8号	+	
8				ガフキー8号	/	
9	あり	あり(6カ月)			+*	
10				あり(8カ月)	ガフキー8号	
11					(不明)	
12					+*	

*……症例9は患児の胃液、症例12は患児の喀痰から培養された結核菌のINH感受性。

考 按

INHによる結核の化学予防は、INHが結核の治療に導入されて間もない1955年から行われ、その効果は実証されている。Hsuら³⁾は、prospective studyでINH予防内服を行ったhigh riskの小児1881例のうち6例(0.32%)に結核発病を認めたが、肺外結核の発症はなかったと報告している。われわれの研究はretrospectiveなもので一概に比較することはできないが、過去10年間に清瀬小児病院では1219例にINH予防内服を指導しており、報告の12症例中の5例が発病したことからその発症率においておおむね一致している。一方、諸外国に比し本邦のINH化学予防に関する報告は少なく、特に小児に限った報告は探し得た範囲では見当たらなかった。文献8では、成人を対象にINHを6カ月間服用させその後の10年間の発病状況を追跡した研究で、発病率が対象群の1.47%に対してINH投与群では0.71%と約半数であった報告が述べられている。

当初われわれは、INH予防内服が無効だった症例と発病が予防できた症例を比較検討し、その危険因子やその頻度を明らかにすることを目的とした。しかし個々の症例でINHを投与していた病院が異なっていたため投与基準は必ずしも一定ではないこと、予防効果がなく発病した患児が12例と極めて少なかったことから、両者の比較は困難であった。したがって発病した12例の臨床的特徴から、結核発病のリスクファクターを検討することにどまった。

今回の調査ではINH耐性菌は認められなかったが、今後本邦においてもINH耐性菌が増加することが予想

され予防効果の低下が懸念される⁹⁾。現在、化学予防はINHのみで行われているが、感染源の結核菌がINH耐性菌である場合、INHに代えてリファンピシン(以下、RFPと略す)で行うとする意見もある⁵⁾¹⁶⁾。しかしこの方法には以下のような反論がある。

①肝機能障害が増加する危険性が高い。

②RFPの投与量に関して一定の見解が得られていない。

③*in vitro*ではINH耐性でも、*in vivo*で有効なことがあり得る⁵⁾。

④RFPはINHに比し高価で、健康保険適応の問題がある。

こうした問題から簡単にRFP予防内服を導入するわけにもいかない。感染源が再治療者(再排菌者)ではINH耐性率が高いという報告があり⁶⁾INH内服開始時点で注意すべきであるし、感染源の薬剤感受性検査結果をその後必ず確認しておく必要がある。

発症を大きく左右する因子として怠業の問題(compliance)がある⁴⁾⁷⁾。今回は尿中のINH濃度を検査していないため服用状況については両親の話から判断したに過ぎないが、怠業が原因で発病したとは考えにくかった。

INHの内服期間については、3カ月間では不足で最低6カ月間必要であると言われている⁹⁾。今回の12症例中5症例は内服終了後発症したものでSMを併用した症例6の4カ月を除けば期間に問題はない。残り7症例はINH内服期間中に発症している。特に症例9、症例10は胸部単純X線で無所見であったが化学予防の開始の遅れが明らかで、内服開始から発症までの期間は短

く、内服開始の時点で発症している可能性が強いと考えられた。発病しているか否かの診断は胸部単純X線所見で行われているが、このような症例には胸部CT検査を行えばより早期に発見が可能であったかもしれない。しかし、INH 予防内服対象者全例に胸部CTを行うことになりかねず問題が残ろう。

今回の調査では分1投与は2症例であった。INHを1日1回投与にするか2回投与にするかについては、薬剤の compliance の低下の可能性を除けば、日本人は rapid acetylator が多く半減期が3～4時間であることを考えると1日2回投与の方が安全ではなかろうか。ただし、日本結核学会予防委員会から昭和60年に出された勧告⁹⁾では朝食後1回内服となっている。

排菌者の排菌量が多いほど、排菌者との接触期間が長いほど発症率の上昇が予想される¹⁰⁾。排菌量については判明した6症例はガフキー5号以上であった。接触期間については、特に高齢の排菌者では慢性的な症状を呈していることが多く、いつ頃から排菌しているのかわからないことが多い。

年齢も大きなリスクファクターであろう。小児結核の統計¹¹⁾によれば、重症結核が乳幼児に多いことからみて低年齢児ほど結核発症のリスクが高いと考えられる。家族内に感染源があり乳児早期でツベルクリン反応自然強陽転の症例に対しては初めからINH+RFPの予防内服を提唱する者もある¹¹⁾。

麻疹・風疹などの急性ウイルス感染によって一過性に結核に対する細胞性免疫が低下することが知られているが¹²⁾、罹患後1～2カ月間は要注意期間と考えられる。

今回の調査では12例中7例に明らかなINH投与開始の遅れが認められた。投与開始の遅れの原因としては、①感染源の発見が遅れた場合と②医師側の投与開始の遅れ(Doctor's delay)が挙げられた。ここで注意すべきと思われたのは、症例6と症例9において家族検診の時点でBCGが接種され化学予防の開始が遅れた症例が2例あったことである。このような場合は、INHをまず開始しておいて1～2カ月後にツベルクリン反応を再検してからBCG接種を考えるべきである。

文献13ではツベルクリン反応の大きさ(硬結)も結核発病のリスクの1つであると述べられている。わが国での調査でも自然陽転者からの発病は、陽転時の反応が強いものの方が弱いものより発病率が高いという結果が出ている¹²⁾。しかし、今回の調査では明らかな関連はみられなかった。

成人では糖尿病、悪性腫瘍患者、ステロイド内服中の者、透析患者などがリスクファクターとして挙げられているが、小児科の日常診療ではこうした基礎疾患が問題で発病する症例は極めて少ない。今回の調査でも基礎疾患を有していた症例はなかった。

Hsuら³⁾はINHの予防内服を行って発症した症例の中に肺外結核患者は存在しなかったと報告しているが、今回の調査では結核性髄膜炎の症例が2例認められた。症例5は6カ月間の内服を終了した1カ月後に発病している。低年齢児ということ以外にリスクはなかった。症例6については低年齢という因子の他に、SM週1回筋注を3カ月間併用してINH予防内服を4カ月で終了した指導法にも問題があったと考えられる。

結 語

近年では成人結核の減少傾向は鈍化しており、在日外国人の結核の問題も含め今後も小児科医が結核の化学予防にかかわる機会は日常診療上決してまれなことではなかろう。さらに最近海外では、小児においてもHIV感染者に対するINH予防内服について注目されている¹⁴⁾。

INHの予防内服については、医師間の投与基準にばらつきが大きいことから平成元年2月厚生省結核・感染症対策室長通知²⁾が出された。通知ではBCG接種歴とツベルクリン反応発赤長径のみで化学予防の適応が決定されており、これに対する疑問も出されているが¹⁵⁾、今回の調査では6例が基準に合致していなかった。

今回の12症例をふりかえると11例に何らかのリスクファクターが認められた。胸部単純X線所見のみが唯一の早期発見手段であるので、化学予防に安心せずこれらの因子を考慮しながら、投与中のみならず投与終了後も定期的な胸部X線撮影を含めた外来経過観察が必要と考えられた。

最後に、小児科医がINHを予防内服させるにあたって注意すべきこととして以下の点を挙げたい。

- (1) 感染源が明らかな場合に内科から得るべき情報
 - 症状の持続期間
 - 排菌量(ガフキー)
 - 初回治療者か再燃患者か
 - 薬剤耐性
- (2) 化学予防対象児に関して
 - 年齢:低年齢児ほどリスクが高い
 - 感染源との接触状況
 - ステロイドなどの服用薬剤
 - BCG接種歴
 - 症状(発熱、不機嫌、活動性低下、咳嗽など)の有無
 - 理学的所見
 - 検査:ツベルクリン反応
 - 胸部X線(定期的に)
 - 指導:最低6カ月間は内服を続ける
 - 麻疹、風疹などに感染した場合は受診するよう指導する

今回の調査にあたり、順天堂大学内科 浜本恒男先生、大阪赤十字病院内科 稲葉宣雄先生、仁和会総合病院小児科 内藤娜々子先生、浦和市立病院小児科 金光岳文・佐々木道子両先生、国立療養所東京病院の諸先生方に御協力頂きました。厚くお礼申し上げます。

本論文の要旨の一部は第24回日本小児呼吸器疾患学会(1991. 11, 東京)において講演した。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室監修：結核の統計，1982-1991.
- 2) 厚生省保健医療局疾病対策課結核・感染症対策室長：初感染結核に対するINHの投与について，健医感発第20号. 1989. 2. 28.
- 3) Hsu KHK. Isoniazid in the prevention and treatment of tuberculosis. A 20-year study of the effectiveness in children, JAMA. 1974 ; 229 : 528-533.
- 4) Isoniazid Prevention of Tuberculosis. Lancet. 1983 ; 8321 : 395-396.
- 5) Grossman M, Hopewell PC, Jacobs RF, et al. Consensus : management of tuberculin-positive children without evidence of disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1988 ; 7 : 243-246.
- 6) 青柳昭雄：肺結核・非定型抗酸菌症の最近の話題—特に臨床像の変貌について—(講演)，第1回DNA診断研究会(1990年. 東京)
- 7) Nolan CM, Aitken ML, Elarth AM et al. Active Tuberculosis after Isoniazid Chemoprophylaxis of Southeast Asian Refugees. *Am Rev Respir Dis.* 1986 ; 133 : 431-436.
- 8) 河目鍾治：BCGと化学予防，*臨床医.* 1981 ; 7 : 1690-1691.
- 9) 日本結核病学会予防委員会：結核化学予防の際の生活指導，*結核.* 1986 ; 61 : 55.
- 10) ⑧ 適応の新しい基準をめぐって—大家族検診および集団感染の対応—，*メディカルカンファレンスシリーズ* No. 55, 結核予防会, 1989.
- 11) 黒川 博, 杉森光子, 浅川滋樹, 他：胸部レ線所見0型の時点で入院治療した初期変化群肺結核の1例(講演)，第24回日本小児呼吸器疾患学会(1991.11, 東京)
- 12) 森 亨：改訂ツベルクリン反応(結核管理技術シリーズ)，結核予防会, 1988.
- 13) A United States public health service tuberculosis prophylaxis trial : Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children A preliminary report, *Public Health Service Investigation.* 1958 ; 942-963.
- 14) Nemir RL, O'Hare D. Tuberculosis : Experience during chemotherapeutic era, *Pediatrics.* 1991 ; 88 : 236-241.
- 15) 雫本忠市, 黒川 博, 川崎一輝, 他：小児結核患者のツベルクリン反応の大きさ—INH予防内服新基準に関連して，*日本小児呼吸器疾患学会雑誌.* 1991 ; 2 : 24-27.
- 16) Starke JR. Prevention of Tuberculosis. *Seminars in Respiratory Infections.* 1989 ; 4 : 318-325.