

## 総 説

## 結核感染曝露環境にある小児に対する化学予防について

岩 崎 龍 郎\*

結核予防会結核研究所

受付 平成4年7月9日

## 緒 言

結核の化学予防には Primary chemoprophylaxis と secondary chemoprophylaxis とあることは今さういうまでもないが、わが国で行われていたのはもっぱら secondary chemoprophylaxis であった。それはツベルクリン反応の陽性転化者の発病防止に1年間の養護という対策が昭和10年代から実施されていたが、これをより積極的な対策にしようとして化学予防が世界に先駆けて導入されたという歴史的背景があるからと思われる。

これが結核予防法に組み入れられたのは1957年で、X線写真上無所見でツ反検査により結核初感染が確かめられた3歳未満の幼児が初感染結核症と称されて化学予防の対象となった。1975年適応対象が小中学生まで広げられたが、この変更は1974年にBCGワクチンが定期接種に切り替えられ、また毎年行われていた小中学生の結核検診がいわゆる間引きされた間隙を補充するためであった。そしてこの際、発病の high risk を考慮した細かい規定が設けられた。

その後、結核集団感染が高校生や成人集団にも多発するようになったため適応年齢が29歳まで拡大された。この間ツ反応の偽陽性者を排除することに注意が注がれ、また結核患者家族の検診でツ反陰性の幼児が発見された場合、アレルギー前期にある可能性もあるとして、4週ないし8週後のツ反再検査の結果をまって化学予防・適応の有無を決定するというように徹底して secondary chemoprophylaxis の方針がとられてきた。

これに対し近年結核菌塗抹陽性の肺結核患者を持つ家族の小児では、ツ反陰性でも化学予防を開始すべしという意見があり、実際には化学予防実施2カ月でツ反再検

査、陽性となったら化学予防を継続するが、陰性であったら投薬を中止しBCG接種をするという方針のようである。これは American Thoracic Society<sup>1)</sup> の1986年の声明を参考にしたものと思われる。米国では従来、患者家族等ではツ反陰性者を含め1年間の化学予防を実施していたが、ツ反陰性で化学予防を始めたものについては、3カ月でツ反再検査お陰性にとどまり、かつ感染の危険がなくなっている場合はINH投与を中止するがよいという声明であった。このような声明が出された根拠については説明されていない。また、それを適当と考えさすような研究などを見出すことはできなかった。また、この声明の中に Primary chemoprophylaxis はINH投与期間中しか有効でないことを認めている。

このような声明並びにわが国でのこれに準じた新しい提唱について、私見を述べてみたい。

結核感染の危険にさらされた小児の中で、ある時点においてツ反応陰性の者は理論的には2種類に分類できる。一つは真の未感染者であり、他は菌の侵入はあったが、まだアレルギー前期にあるものである。この2種類を分けて検討することが理解しやすいと思われる。

## 化学予防開始時、真の未感染者に対する化学予防

この問題に関しては感染防止の化学予防として多くの研究がおこなわれている。米国では Public Health Service (PHS)<sup>1)</sup> の Ferebee や Palmer ら<sup>2)3)</sup> が、膨大な数のモルモットを用い有毒結核菌  $8.5 \times 10^5$  生菌単位という大量の腹腔内感染をINH投与を開始してから行い、さらに10週継続するという実験で結核進展の防止を確かめ、さらにINH中止後有毒菌の再感染を行って特異的免疫が形成されていることを見た。この成績に根拠を得て新登録結核患者家族<sup>4)</sup>、既登録結核患者家族<sup>5)</sup>、精神病院収容者<sup>6)</sup> およびアラスカ原住民村落等<sup>7)</sup> ツ反陰性者50%も含む対象に対する化学予防の対照実験を始めたのであった。

Dubos<sup>8)9)</sup> は Ferebee Palmer らの動物実験を批判

キーワード：Primary chemoprophylaxis, アレルギー前期

\* 〒204 東京都清瀬市松山3-1-24 財団法人結核予防会結核研究所

し、人における結核感染はいわゆる濃厚感染においても感染菌量は極めて微量であるという事実から、生菌単位  $8.5 \times 10^5$  という大量感染から得た実験結果を人に当てはめて考えることは危険であるとして、マウスを用い 20~200 生菌単位と少量感染を行った。INH 投与をしなければこの感染で十分に結核免疫が形成されたのであるが、INH 投与中この微量感染を行ったのでは免疫形成のことが証明された。しかし、この感染量の  $10^5$  倍の大量感染では、INH 投与下でも免疫が形成された。人の primary chemoprophylaxis では微量侵入菌の増殖は阻止され特異的免疫形成に至らないので、多数の未感染者を含むであろう PHS の広範な化学予防に危険を表明したのであった。

この問題に関し決定的な示唆を与えたのは Schmidt<sup>10</sup> の猿を用いた実験である。彼はまず 39 匹のツ反陰性の健康な rhesus monkey を 4 群に分け、その中に中等度以上に進展した肺結核症に罹っている猿 1 匹ずつを加えてそれぞれ 1 つの籠に入れて飼育し、結核感染の状況を追及した。12 カ月までに全部の猿がツ反陽性となった。そして陽性転化した後 1 年までに全部の猿が結核で死亡した。

この事実を踏まえて、未感染猿と結核猿とを同居させると同時に INH 投与を開始する実験を行った。飲料水に INH を加え最初の 3 カ月は 5 mg/kg、その後 9 カ月は 20 mg/kg が毎日経口的に摂取できるようにした。INH 服用中は未感染猿はツ反陰性とどまった。1 年間にわたる INH 服用を中止すると同時に同居した結核猿を隔離して、他の猿の観察を続けた。INH 中止後 4~8 カ月で半数の猿はツ反陽性となり、その後 2 カ月までに X 線検査で肺病変が出現し、剖検で肺結核症の進展が証明された。INH 投与中に結核菌が侵入したが、死滅することもなく、増殖することもなくとどまり、INH 投与中止後増殖をはじめたものと思われる。半数の猿は INH 投与中止後もツ反陰性とどまり、INH 投与が感染を阻止したようにみえるが、結核猿も同じ籠の中で INH を摂取していたので、中途から感染源としての存在を失っていったのかもしれない。

Schmidt<sup>11</sup> は次の実験で、700 生菌単位という比較的少量の有毒結核菌を経気道的に感染した猿で、同じような観察をおこなっている。すなわちこの感染の前日から INH を前回と同様に 1 年間投与した。INH 投与中は全部の猿がツ反陰性とどまったが、INH 投与を中止した後全例がツ反陽性となり結核症が進展した。

これと類似した観察が人においておこなわれている。LeLong ら<sup>12</sup> は結核感染に曝露された新生児に INH 投与を行い、投与中はツ反陰性とどまったが、投与を 4 カ月で中止し感染源から隔離したのに 6 週後ツ反陽性になった 4 例を報告している。

また南アフリカの Dormer ら<sup>13</sup> は、バンツ族のために 1,000 床を用意している結核病院で年間約 20 人の女性患者の出産があり、新生児を患者である母親の側におくと数カ月の間に過半数が結核に罹患し死亡していたが、1955 年から 59 年にかけて 98 名の新生児に INH を投与しながら開放性結核の母親に授乳を続けさせた。INH を服用した乳児達は服用中はツ反陰性とどまった。母親が全快退院しその後を追跡できた子供は少数だったが、皆 INH 服用中止後ツ反陽性となり 1 名は肺炎様疾患で死亡した。

McDermot<sup>14</sup> はリケッチア症に対するテトラサイクリン、発疹チフスに対するクロラムフェニコール等は感染の潜伏期に投与したのでは発病防止効果がない事実から、結核でも Primary chemoprophylaxis の効果は疑問だとしている。

わが国では、排菌のある肺結核患者は全額公費負担の入院治療制度があるが、在宅治療を続ける例も少なくない。佐藤<sup>15</sup> は菌陽性で入院した多数の肺結核患者について、INH+RFP を主体とした初回治療下での排菌状況を連日の喀痰培養で追及した。治療開始当初塗抹陽性培養 卍 ないし 卍 のような例では 1 カ月後も 30% は同様に多量の排菌があり、また感染性がほとんど消滅するというコロニー数 20 以下になるのは 2 カ月後 25% だという結果を得ている。もちろん化学療法により患者の咳は減少し、その面から感染の危険は減少するであろうが、化学予防開始時未感染であった小児接触者の中には、化学予防 2 カ月ないし 3 カ月の間に菌侵入を受けた者がいる可能性はあると考えねばならない。この者達は化学予防 2 カ月ないし 3 カ月後のツ反検査で陰性を示すことは今まで述べたことから認めざるを得ない。したがって化学予防開始前真に結核未感染であった者が index case と完全に隔離されていない限り、化学予防 2 カ月の時点でツ反陰性だからといってすべて未感染者と考えることはできない。投薬を中止したままにツ反を追及していかなければ、その鑑別はできない。

#### 化学予防開始前にアレルギー前期にある者に対する化学予防

Wallgren<sup>16</sup> の Time table of tuberculosis によれば、結核感染曝露からツベルクリン反応が陽性に転ずるまでの期間は 3 週 7%、4~7 週 91%、8 週 2% である。したがって preallergic な状態で化学予防を開始されるものの中には、結核菌侵入からわずかの日数しか経過していないものから、自然経過にまかせれば間もなくツ反陽性となるものが含まれる。

家族内感染の場合は大部分が飛沫感染であり肺内侵入後菌の増殖開始は迅速であろうが、それにしても結核菌の増殖速度は約 10 時間に 1 回の分裂であり、上記アレ

ルギー前期にあるものの菌定着局所の菌量は Dubos<sup>8)9)</sup> や Schmidt<sup>10)11)</sup> の実験における微量感染程度の者から、乾酪化直前の初感染原発巣となり相当大量の菌数を持った者まであるはずである。したがってこのような対象に化学予防を開始し2カ月ないし3カ月経過した時点のツ反応は陰性を続けている者と陽性に転ずるものとが現れることは、前述の Ferebee ら<sup>5)6)</sup> や Dubos<sup>8)9)</sup> の実験成績から推定されることである。

そして、陰性を続ける者においても侵入菌は増殖を阻止されていたのみで死滅していたのではなく、INH 投与を中止すればやがて増殖を始め得るわけであり、その小児は相変わらずその時点でアレルギー前期の状態にあるのである。

### 考 按

結核感染曝露環境にあるツ反陰性の小児を真の未感染者と結核アレルギー前期者とに分けて論議を進めてきたが、実際問題としてこの両者が臨床的に判別できるものではない。

Wallgren<sup>16)</sup> の Time table of tuberculosis によれば、幼児の結核性髄膜炎の発病はツ反が陽性に転じてから1~4カ月の間に90%近くが集まるといふ。

したがって塗抹陽性の肺結核患者が発見された家族の検診でツ反陰性の乳幼児があった場合、現行の結核予防法で規定されているように4~8週後のツ反再検査の結果陽性であることを確かめてから化学予防を開始するのでは遅きに失すると考え、そのような環境下の乳幼児の場合にはツ反陰性であっても化学予防を実施することには十分な理由がある。しかし化学予防実施2~3カ月の時点でツ反検査をし陰性だった場合の対処については慎重を要するものと思われる。すでに縷々述べてきたように、この陰性者の中には真の未感染者、化学予防実施中に結核菌侵入のあったもの、および化学予防開始前と同じくアレルギー前期にある者とがあり得るはずであり、その区別は1回のツベルクリン検査では不可能である。少なくともこの時点のツ反陰性者を全部結核未感染者として扱うことは危険である。

したがって結核予防法の規定のように、ツ反陽性転化の有無の追及をこの時期になっておこなう必要がある。その追及期間が4~8週でよいのか、LeLong ら<sup>12)</sup> によれば、すでに引用したごとくそれで良さそうだが、あるいは Schmidt<sup>10)</sup> の猿の実験のように4カ月以上が必要なのか、研究が必要である。一応INHでたたかれた菌であるので陽転まで4カ月以上もかかるということが確かめられたら、化学予防2カ月にツ反陰性が確かめられた時点でのBCG接種が有効な処置になるであろう。しかしその期間が短ければ性急なBCG接種は無効であるのみならず、自然感染有無の鑑別も不可能にしてしま

うであろう。

今一つ明らかにしてもらいたいことは、上記のような環境のツ反陰性小児に化学予防を実施した場合、2~3カ月に反応が陽性転化するものの頻度がどのくらいあるかという事実である。

以上のごとき私見に批判をいただければ幸いである。

### 文 献

- 1) American Thoracic Society : Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Resp Dis, 1986 ; 134 : 355-363.
- 2) Ferebee SH, Palmer C. Prevention on experimental tuberculosis with isoniazid. Am Rev Tuberc. 1956 ; 73 : 1-18.
- 3) Palmer C, Ferebee SH, Hopwood L. Studies on prevention of experimental tuberculosis with isoniazid. Am Rev Tuberc. 1956 ; 74 : 917-939.
- 4) Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. Am Rev Resp Dis. 1962 ; 85 : 490-521.
- 5) Mount FW, Ferebee SH. The effect of isoniazid prophylaxis on tuberculosis morbidity among household contacts of previously known cases of tuberculosis. Am Rev Resp Dis. 1963 ; 88 : 161-175.
- 6) Ferebee SH, Mount FW, Murray FJ, et al. Controlled trial isoniazid prophylaxis in mental institutions. Am Rev Resp Dis. 1963 ; 88 : 161-175.
- 7) Comstock GW. Isoniazid prophylaxis in an underdeveloped Area. Am Rev Resp Dis. 1962 ; 86 : 810-822.
- 8) Dubos RJ. Chemoprophylaxis, immunity and prevention in tuberculosis. Am Rev Tuberc & Pulm Dis. 1956 ; 74 : 117-120.
- 9) Dubos RJ, Schaffer WB. Antituberculous immunity induced in mice by virulent primary infection. Its inhibition by chemoprophylaxis. Am Rev Tuberc & Pulm Dis. 1956 ; 74 : 541-551.
- 10) Schmidt LH. Some observation on the utility of simian pulmonary tuberculosis in defining the therapeutic potentiality of isoniazid. Proc. of symposium on tuberculosis in

- infancy and childhood. *Am Rev Tuberc.* 1956 ; 74 : 138-159.
- 11) Schmidt LH. Observation on the utility of isoniazid in the prophylaxis of experimental tuberculosis. *Bull IUAT.* 1959 ; 29 : 276-284.
  - 12) LeLong M, Alison F, Meyer B, et al. Essais de traitement de la tuberculose du nouveau-né dès la période ante allergique. *Arch franç-pediat.* 1954 ; 11 : 1-3.
  - 13) Dormer BA, Harrison J, Swart JA, et al. Prophylactic isoniazid. Protection of infants in a tuberculosis hospital. *Lancet*, 1959 ; II-7108 : 902-903.
  - 14) McDermot W. Drug-microbe-host mechanism involved in a consideration of chemoprophylaxis. *Bull IUAT.* 1959 ; 29 : 241-258.
  - 15) 佐藤瑞枝 : 化療開始後の喀痰中結核菌の推移について, *結核.* 1985 ; 60 : 538-543.
  - 16) Wallgren A. The time table of tuberculosis. *Tubercle.* 1948 ; 29 : 245-251.