

原 著

結核のハイリスク・グループとしての0歳児
— 1, 2歳患児との臨床検査所見の比較—¹近藤 信哉 ¹伊藤 真樹 ²影山さち子¹東京都立清瀬小児病院呼吸器科, ²国立療養所東宇都宮病院小児科INFANTS 12 MONTH-OLD OR LESS AS A HIGH RISK GROUP IN TUBERCULOSIS
— Comparison of Clinical Data with Those in Children Aged One to Two Years —¹*Shinya KONDO, ¹Masaki ITO, and ²Sachiko KAGEYAMA¹**Division of Respiratory Disease, Tokyo Metropolitan Children's Hospital,*
²*Department of Pediatrics, National Higashi-Utsunomiya Hospital*

A number of tuberculosis (TB) infants 12 month-old or less is larger than the ones of any other age groups with childhood TB in our hospital. This study was undertaken to elucidate clinically why infants 12 month-old or less suffered from TB most among infants and early children. We studied tuberculin skin reaction, isolation frequency of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in gastric aspirates, and frequency of systemic dissemination of TB among 45 TB infants 12 month-old or less, and compared the results with those of 31 control TB infants and children aged 13 to 35 month-old. The frequency distribution of tuberculin skin reaction size among the studied infants was significantly smaller than that among the controls ($p < 0.05$). MTB was positive among 33 out of the 45 studied infants (73%) while 12 out of the 31 controls (39%), and the difference was significant ($p < 0.005$). Miliary TB and/or TB meningitis were seen among 8 out of the 45 studied infants (18%) while 1 out of the 31 controls (3%), and there was marginally significant difference between them ($p = 0.054$). These results suggest that delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity to MTB among infants 12 month-old or less may be lower than those among infants and children aged 13 to 35 month-old, and the studied infants may be inferior in their capacity to kill mycobacteria and to encapsulate mycobacteria by granuloma formation.

Key words: Tuberculosis, Infant, Tuberculin reaction, Delayed-type hypersensitivity, Cell-mediated immunity

キーワード: 結核, 乳児, ツベルクリン反応, 遅延型過敏性, 細胞性免疫

*〒204-0024 東京都清瀬市梅園1-3-1

* 1-3-1, Umezono, Kiyose-shi, Tokyo 204-0024 Japan.
(Received 19 Jun. 2000/Accepted 15 Feb. 2001)

はじめに

結核菌感染を生じた生体は防御的な細胞性免疫と組織破壊性の遅発性過敏性を獲得する。両者の違いは結核菌蛋白に対する質的、量的反応の違いによって生じてくるとされており、関与する免疫細胞は当然のことながら部分的に共有される^{1)~3)}。結核菌殺菌と類上皮細胞肉芽腫形成による菌被包化は主として肺胞マクロファージ、CD4+リンパ球とこれら細胞から遊離されたサイトカインなどが関与する細胞性免疫に依存している¹⁾。出生時に免疫細胞の種類、数は整っているものの、これら細胞機能と細胞間相互作用が未発達の乳児において細胞性免疫は未熟である。私共の施設において、結核発病0歳児数は1, 2歳児数より多いことが認められている。今回、発病0歳児と1, 2歳児との間でツベルクリン反応(ツ反)、結核菌検出率、全身播種頻度を比較し、なぜ乳幼児のなかでも0歳児に結核発病が多いかを臨床検査所見から検討した。

対象と方法

対象は1993年から1999年にかけて、われわれの施設に結核の診断を受けて入院した平均(SD)月齢が7.1(3.0)カ月歳の0歳児45名(男33名, 女12名)である。コントロールを同じく結核の診断を受けて入院した平均(SD)月齢が23.7(7.1)カ月歳の1, 2歳児31名(男17名, 女14名)とした。結核の診断は次の2つの場合になされた。まず、結核を示唆する胸部画像所見に加えて3~4日間連続空腹時胃液、胸水、髄液のいずれかから塗抹、培養、あるいはpolymerase chain reaction (PCR) 検査によって結核菌が検出された例であった。

他は、結核菌を検出することはなく、確定診断に至らなかった例であった。しかしながら、彼らは感染性結核患者との濃厚な接触歴に加えて、胸部画像所見が初期変異群肺結核を示唆する肺野病巣とリンパ節病巣を併せて有し、これらの病巣は抗結核剤投与後徐々に改善した⁴⁾。Tableはこれら患児の男女比、感染性結核患者との接触歴、BCGワクチン接種歴などを示す。肺病巣における空洞形成は全例において認められなかった。

ツ反検査は2.5ツベルクリン単位を含むツベルクリン検査液0.1ml(日本ビーシージー, 東京)を前腕屈側面中央部に皮内注射し、48時間後に判定した。短い間隔でのツ反再検査はプースター現象を生じる可能性があるため、反応は結核診断時、あるいは症状発現1カ月以内になされた判定を用いた。これらの例をツ反硬結の大きさによって(1) < 5 mm, (2) ≥ 5 mm, < 10 mm, (3) ≥ 10 mm, < 15 mm, (4) ≥ 15 mmの4亜群に区分し⁵⁾、0歳児群と1, 2歳児群との間において分布を比較した。また、2群間においてBCGワクチン接種歴、壊死・水疱の合併、結核菌検出頻度、粟粒結核・結核性髄膜炎の合併頻度、症状の有無を比較した。

有意差は分布の比較においてマン・ホイットニ検定を、頻度の比較においてカイ二乗検定を用いた。p < 0.05を有意(significant)、0.05 < p < 0.1を傾向(borderline significant)とした。

結 果

0歳児45名のうち(1)亜群は8名(18%)、(2)亜群は7名(16%)、(3)亜群は11名(24%)、(4)亜群は19名(42%)であった。1, 2歳児31名のうち(1)亜群は3名(10%)、(2)亜群は3名(10%)、(3)亜群は3名(10%)、(4)亜群は

Table Subjects and their clinical features

Age (y/o)	Bacilli of TB	Type of TB	No. of patients (M:F)	Contact with Pt; yes: no	BCG yes: no
0	positive		33 (27:6)	25:8	3:30
	SPCP	primary complex	1 (0:1)	1:0	0:1
	SNCP	primary complex	31 (26:5)	23:8	3:28
	PCR	primary complex	1 (1:0)	1:0	0:1
1, 2	negative	primary complex	12 (6:6)	12:0	5:7
	positive		12 (5:7)	5:7	2:10
	SPCP	primary complex	1 (1:0)	0:1	0:1
	SNCP	primary complex	9 (4:5)	4:5	1:8
		miliary	1 (0:1)	0:1	0:1
	hilar lymphonode	1 (0:1)	1:0	1:0	
	negative	primary complex	19 (12:7)	19:0	11:8

SPCP; smear positive, culture positive, SNCP; smear negative, culture positive

22名(70%)であった。両群の間で、ツ反硬結の大きさの分布に有意差が認められた($p<0.05$) (Fig. 1)。また、BCGワクチン未接種0歳児37名のツ反硬結の大きさはBCGワクチン未接種1,2歳児18名のものより小さく分布する傾向を認めた($p=0.054$)。

BCGワクチン接種歴を有したのは0歳児45名中8名(18%)であり、1,2歳児31名中13名(42%)であった。両群の間で有意差が認められた($p<0.05$)。対象をツ反硬結10mm未満とすると、0歳児15名中3名(20%)が、1,2歳児6名中4名(67%)がBCGワクチン接種歴を有し、有意に1,2歳児において高かった($p<0.05$)。対象をツ反硬結10mm以上とすると、0歳児30名中5名(17%)が、1,2歳児25名中9名(36%)がBCGワクチン接種歴を有し、両群の間で有意差は認められなかった (Fig. 1)。

壊死・水疱の合併はツ反硬結が10mm以上の患児のみに生じ、0歳児45名中5名(11%)であり、1,2歳児31名中12名(39%)であった。両群の間における壊死・水疱合併頻度に有意差が認められた($p<0.005$)。0歳児の5名中1名(20%)が、1,2歳児の12名中3名(25%)がBCGワクチン接種歴を有したが、両群の間で有意差は認められなかった。

結核菌が検出されたのは0歳児45名中33名(73%)であり (Fig. 2)、そのうち塗抹陽性、培養陽性は1名(3%)、塗抹陰性、培養陽性は31名(94%)、PCR検査のみ陽性は1名(3%)であった。結核菌が検出された

のは1,2歳児31名中12名(39%)であり (Fig. 2)、そのうち塗抹陽性、培養陽性は1名(8%)、塗抹陰性、培養陽性は11名(92%)であった。両群の間で菌検出率に有意差が認められた($p<0.005$)。菌陰性であった0歳児12名中2名(17%)、1,2歳児19名中1名(5%)に入院前にINH予防投薬がなされていた。

結核菌全身播種を示唆する粟粒結核・髄膜炎を合併したのは0歳児45名中8名(18%)であり、1,2歳児31名中1名(3%)であった。両群の間で有意差は認められなかったが、傾向が見られた($p=0.054$)。BCGワクチン接種歴を有したのは0歳児8名中2名(25%)、1,2歳児1名中0名であった。

感染源が判明したのは0歳児45名中37名(82%)であり、1,2歳児31名中24名(77%)であった。反復する発熱、喘鳴、多呼吸、咳などの症状を有したのは0歳児45名中16名(36%)であり、1,2歳児31名中8名(26%)であった。両群の間で有意差が認められなかった。

考 察

遅延型過敏性を利用したツ反検査結果は結核菌に対する細胞性免疫を正確に反映するわけではない¹⁾。しかしながら、一個人において一方の反応のみが生じるわけではなく、結核菌蛋白に対する細胞性免疫はツ反硬結の基盤の一部をなしている^{1)~3)}。今回の検討は結核発病0歳児におけるツ反硬結は発病1,2歳児の硬結より有意に小さく分布することを示した。また、0歳児における

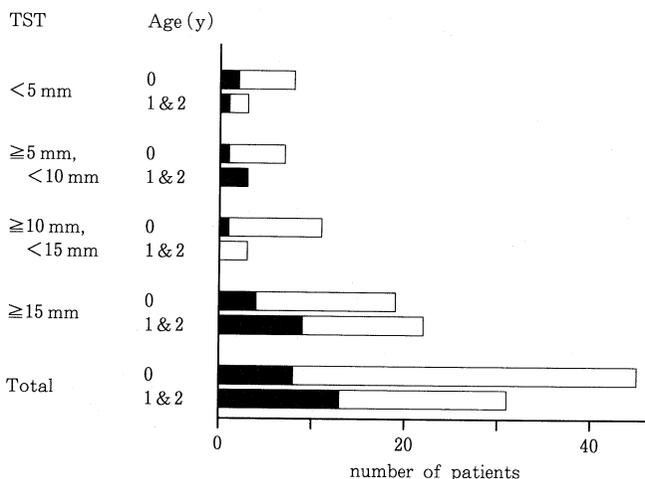


Fig. 1 Distribution of number of patients based on induration of tuberculin skin test (TST) (entire bar) and previous BCG vaccination (black bar) among 45 tuberculosis infants 12 month-old or less (0 year) and 31 infants and young children 13 to 35 month-old (1 & 2 year).

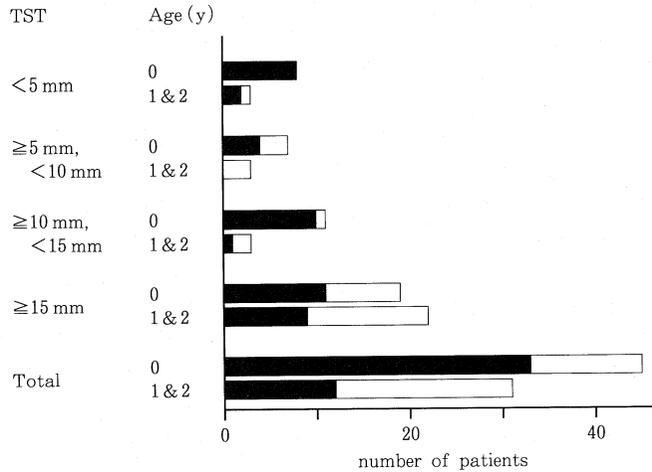


Fig. 2 Distribution of number of patients based on induration of tuberculin skin test (TST) (entire bar) and positive result for *Mycobacterium tuberculosis* (black bar) among 45 tuberculosis infants 12 month-old or less (0 year) and 31 infants and young children 13 to 35 month-old (1 & 2 year).

壊死・水疱反応の合併頻度も1, 2歳児の頻度より有意に低く、量的に免疫反応が小さい可能性が示された。さらに、発病0歳児における排菌量は少ないものの菌検出頻度は1, 2歳児における頻度より有意に高く、Vallejoらの結核発病0歳児における菌検出率が70%であるとする報告を裏付けた⁶⁾。加えて、全身播種を示唆する粟粒結核・髄膜炎の合併頻度も高い傾向を示した。これらの結果は0歳児の結核菌に対する細胞性免疫は1, 2歳児のものに比べて弱く、結核菌殺菌と菌被包化をもたらす類上皮細胞肉芽腫形成能力において劣っていることを示唆する。

この検討は0歳児結核におけるいくつかの臨床的留意点を示唆する。まず、今回の検討は発病0歳児において遅延型過敏性、細胞性免疫が速やかに獲得されにくく、0歳児ではツ反偽陰性の頻度がより高くなることを示した。したがって、0歳児におけるツ反陰性結果は慎重に評価すべきであることを示唆する。第2に、結核感染の自然治癒は免疫不全のない成人においてかなりの頻度で生じる⁷⁾。この自然治癒能は潜在性ながらも成人の結核治療成績に貢献しているであろう。結核発病0歳児において細胞性免疫が未熟であるために自然治癒頻度が成人と同等であるとは考えられない。投与する抗結核剤全用量は副作用の生じない範囲でより多くすべきであり、従来からの体重1 kgあたりの1日投与量が妥当であることを示唆する。第3に、BCGワクチンは経験的に重篤な先天性免疫不全の有無が見極められ、母体から移行し

た抗体、リンパ球が低下する3, 4カ月歳頃よりツ反陰性児に接種されている。この時期における接種は乳幼児の粟粒結核、結核性髄膜炎発病を防ぐのに効果的である。その一方、小学校1年生でのツ反検査がBCGワクチン接種技術の検定として用いられてきているが、被接種児の免疫成熟度から考えられたことは少ない。個人差があるであろうが、小学校1年生時点でのツ反結果はBCGワクチン接種時期、細胞性免疫発達面からも評価されるべきであろう。

ツ反硬結の大きさが結核菌に対する感染防御能と必ずしも比例するわけではないことに加え、この臨床的検討はいくつかの問題点を有する。まず、ツ反検査に対するBCGワクチン接種によって獲得された遅延型過敏性の増強効果が挙げられる。しかし、0歳児群と1, 2歳児群との間で10 mm以上の硬結を呈した児、壊死・水疱を呈した児におけるBCGワクチン接種歴に有意差はみられず、過去のBCGワクチン接種は今回のツ反結果に明らかな増強効果を及ぼさなかったと考えられる。第2に、結核菌に対する細胞性免疫を左右するのは肺胞マクロファージ、リンパ球、これらの細胞から遊離されるサイトカイン、血中単核球遊走能などの複合作用である。ツ反硬結はこれら構成因子の結核菌蛋白に対する作用の総合的効果を表していると考えられるが、今回の検討は個々の構成因子の未熟成について全く分析していない。第3に、結核菌数、菌体成分量はツ反硬結を左右する。加えて、今回の検討児において感染時期とツ反検査時との間隔は

明らかでなく、両群間のツ反判定比較の妥当性に疑問を投げかける。今後、同一家屋に居住する兄弟姉妹の間での検討が求められよう。

文 献

- 1) Inselman LS: Tuberculosis in children: an update. *Pediat Pulmonal*. 1996; 21: 101-120.
- 2) Grange JM: Immunology of mycobacterial disease. In: *Mycobacteria and human disease*, 2nd Eds, Arnold, London, 1994, 78-115.
- 3) Beck JS, Morley SM, Lowe JG, et al.: The cellular responses of tuberculosis and leprosy patients and of healthy control in skin tests to new tuberculin and leprosin A. *Clin Exp Immunol*. 1986; 64: 484-489.
- 4) World Health Organization: WHO tuberculosis program framework for effective tuberculosis control. WHO/TB/94. Geneva, World Health Organization, 1994.
- 5) Committee on Infectious Disease, American Academy of Pediatrics: Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics*. 1994; 93: 131-134.
- 6) Vallejo JG, Ong LT, Stark JR: Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*. 1994; 94: 1-7.
- 7) Starke JR: Tuberculosis in infants and children. In: *Tuberculosis*, 4th Eds, Schlossberg D, W.B. Saunders, Philadelphia, 1999, 303-324.