

妊娠・出産に関連する活動性結核の治療および 取り扱いについての検討

¹豊田恵美子 ²箕浦 茂樹 ³宮澤 廣文

要旨：妊娠・出産合併した結核治療については、WHO (World Health Organization), ATS (American Thoracic Society), BTS (British Thoracic Society) はそれぞれガイドラインを出している。1993年から2001年の8年間に当センターで取り扱った妊娠から出産後6カ月までに診断された活動性結核22例についてレトロスペクティブに検討した。41%が外国籍で、症状が妊娠や出産によるものと紛らわしく、発症がわかりにくく概して診断の遅れが推定され、肺外結核が多い傾向があった。2症例が出産後に治療を脱落しており、一般の結核と同様にDOTなどによるサポートが必要である。患者の治療に加えて、その児や周囲の新生児・妊婦への感染防止対策は重要で、とくに分娩時感染性ならば、個別換気の部屋での分娩、母児分離、新生児の予防内服などの計画が必要であった。

キーワード：妊娠、出産、授乳、結核、新生児、感染防止

はじめに

妊娠中、出産後の結核治療対策は、少なくとも結核患者である母とその児の2人以上を対象とし、薬剤の選択と出産前後の結核感染防止、新生児への対応など特殊な問題を含んでいる。ヒポクラテスの時代からの命題である妊娠と結核の関係、症状が紛らわしいため一層診断が遅れやすいこと、胎児や乳児への影響などの治療薬使用の問題、院内で他の妊産婦や新生児への感染防止対策、さらに0歳児への対応^{1)~3)}の視点が必要である。日本では出生率が低下してきており、手厚いサービスが提供される一方で、外国人の出産の割合が増加し、システムにのらない飛び込み出産も多い。かつて妊娠・出産に合併する活動性結核では中絶が勧められていたようであるが、WHO⁴⁾、ATS⁵⁾、BTS⁶⁾の指針では中絶は適応にならないとされている。日本の結核治療指針にはこの状況下での治療法は示されていない。医療の現場では幾重にも問題が多くケースバイケースの対応をしているのが現状である。国立国際医療センターで過去8年間に経験した症例を検討し、文献的考察を加え、今後の方向性を追求したい。

対象と方法

国立国際医療センターは東京都新宿区にある総合病院で、結核病棟80床を有している。当施設では年間約480件の出産と約300例の活動性結核の入院治療を行っており、今回は1993年10月より2001年9月の8年間に妊娠から出産後6カ月間に活動性結核と診断され治療した22例(診断時妊娠・産褥期12例、出産後8例、治療中の妊娠2例)を対象として検討した。カルテの記載に基づいたレトロスペクティブスタディーであり、患者の取り扱いは当センター院内感染防止マニュアルに従って、排菌中は結核病棟・感染症用手術室、菌陰性化後は一般病棟および外来で行った。

結 果

妊娠・産褥期に結核と診断され治療開始した22例の年齢は21~37歳で、国籍は9例が外国人、13例が日本人であった。15例が肺結核、10例に肺外結核を認めた。症状は咳、痰、発熱、全身倦怠などであるが、問診で発症の時点は曖昧なものが多く発症から診断までの期間(診断の遅れ)は平均6週以上、3例は6カ月以上と推定

国立国際医療センター¹呼吸器科, ²産婦人科, ³小児科

連絡先: 豊田恵美子, 国立国際医療センター呼吸器科, 〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 (E-mail: etoyota@imcj.hosp.go.jp)

(Received 27 Jun. 2002/Accepted 8 Aug. 2002)

される。診断された時期により、妊娠6週～分娩後1週の間結核と診断された症例1～12の発病はいずれも妊娠中かそれ以前、出産後に診断された症例13～20でも3例に分娩以前から症状を認めた。症例14は乳児検診で児のツ反陽転をきっかけに家族検診で異常陰影を発見された (Table 1)。

肺、気管支、喉頭結核14例は診断時塗抹陽性でRFP耐性1例、INH耐性2例を認めた。症例4, 7, 8, 21, 22

は妊娠16週以前に治療開始され、症例4はINH, RFP, EBを投与され、症例7は切迫流産中絶、症例8, 21は中絶して治療を継続した。分娩時に菌陽性であった症例1, 2, 6は、感染症用の手術室を使用して分娩し、母児分離して母親は結核病棟で治療を継続した。母親の治療はアレルギーのため難渋した症例11を除いて、重大な副作用の出現なく順調に継続されたが、症例9と症例12は退院後に結核治療を中断し脱落した。児の予後は

Table 1 Characteristics of 22 cases

Case	Nationality	Age	State at diagnosis	Site of disease	Symptoms	Bacteriology	Time to diagnosis
1.	Philippine	22	Gestation 28W	Pulmonary	Cough Hemosputum	S(+)C(+)	2W
2.	Korean	35	Gestation 28W	Pulmonary Laryngeal	Cough Sore throat	S(+++)C(+++)	24W
3.	Philippine	24	Gestation 21W	Pulmonary	Cough Fever	S(+++)C(++)	>4W
4.	Japanese	21	Gestation 8W	Pulmonary	Cough Fever	S(+++)C(++)	>4W
5.	Japanese	28	Gestation 24W	Pulmonary	Fever	S(+++)C(++)	6W
6.	Egyptian	31	Gestation 19W	Pulmonary	Cough Fever	S(+++)C(+++)	16W
7.	Philippine	31	Gestation 8W	Pulmonary	—	S(-)C(-)	0W
8.	Japanese	34	Gestation 6W	Pulmonary	Cough	S(+++)C(++)	4W
9.	Philippine	25	Gestation 21W	Lymphangitis	Fever Lym.swelling	S(-)C(+)	6W
10.	Philippine	37	Postpartum	Osteomyelitis	Lumbago	S(+)C(+)	unknown
11.	Japanese	24	Postpartum	Ovarial Peritonitis	Fever Abdominal pain	S(+)C(+)	unknown
12.	Japanese	24	Postpartum	Pulmonary	Cough, Sputum Fever	S(+++)C(+)	unknown
13.	Japanese	29	2M *a.d.	Pulmonary	Hemosputum	S(+)C(+)	unknown
14.	Japanese	29	5M a.d.	Endobronchial	—	S(-)C(+)	unknown
15.	Japanese	26	2M a.d.	Miliary	Cough	S(-)C(+)	5M
16.	Japanese	32	4M a.d.	Pulmonary	Cough, Sputum	S(+++)C(++)	3M
17.	Japanese	29	6M a.d.	Endobronchial	Cough, Sputum	S(+++)C(+)	6M
18.	Japanese	26	3M a.d.	Pulmonary	Cough, Sputum	S(+++)C(++)	unknown
19.	Korean	31	5M a.d.	Pulmonary Lymphangitis	Hemosputum Lym.swelling	S(+++)C(+)	8M
20.	Japanese	25	2M a.d.	Pulmonary	Hemosputum Fever	S(+++)C(+)	3M
21.	Japanese	32	2M **b.p.	Pulmonary Lymphangitis	—	S(-)C(+)	
22.	USA	30	5M b.p.	Miliary Meningitis Cerebral	—	S(-)C(+)	

*a.d.; after delivery

**b.p.; before pregnancy

中絶3例，出生時低体重1例，新生児黄疸が1例に出現したが，生下時に奇形等は認められなかった。新生児への対応は原則として先天性結核をチェックした後，INH 予防内服を開始して，2カ月後にツ反を実施し，当初は陰性で感染性が低いときは中止して観察またはBCG接種を行っていたが，最近では新生児に6カ月間予防内服する方針に変更された。出産退院後診断されたグループではPZAを含む4剤で治療開始し，乳児は濃厚接触者

として検査をうけINH 予防内服を行った。結核治療中に妊娠した2例は，1例が妊娠中絶，1例は帰国して妊娠を継続した (Table 2)。

症例2は治療開始後2カ月の分娩時には菌陰性化していなかったため，帝切後母子を嚴重に分離し，BCG接種して生後1カ月より乳児院へ預けていたところ2カ月後に児が発病してしまった事例である。結核病棟入院中であった母親が培養2コロニーの時点で禁じていた面会

Table 2 Treatment and outcome of 22 cases

Case	Drug sensitivity	Treatment *	Outcome of patient	Outcome of neonate	Management for child
1.	Sensitive	HRE	Transfer	2028 g Normal	BCG vaccination
2.	RFP resistant	2HREZ/24HETHQ	Healed	2986 g Normal	BCG→Tbc
3.	INH resistant	2HREZ/RE	Transfer	3190 g Normal	2INH/BCG
4.	Sensitive	4HRE	Transfer	fullterm normal delivery	unknown
5.	Sensitive	6HRE/3HR	Healed	3254 g Normal	2INH/BCG
6.	Sensitive	2HREZ/4HRE	Healed	3465 g Jaundice	2INH/BCG
7.	Sensitive	2HREZ/4HRE	Healed	Therapeutic abortion at 12W	
8.	Sensitive	2HREZ/4HRE	Healed	Therapeutic abortion at 8W	
9.	Sensitive	2HREZ/HRE	Drop out	2760 g Normal	6INH
10.	Sensitive	2HREZ/HRE	Transfer Operation	Normal	6INH
11.	Sensitive	3HQ/9HRE 2HREZ/4HRE	Relapse Healed	Normal	6INH
12.	INH resistant	2HRE/4RZSQ	Drop out	3200 g Normal	Tbc
13.	Sensitive	2HREZ/4HRE	Healed	Normal	6INH
14.	Sensitive	6HRE/3HR	Healed		6INH
15.	Sensitive	6HRE/6HR	Healed		6INH
16.	Sensitive	2HREZ/4HRE	Healed		6INH
17.	Sensitive	2HREZ/4HRE	Healed		6INH
18.	Sensitive	2HREZ/4HRE	Healed		6INH
19.	Sensitive	2HREZ/4HRE	Healed		6INH
20.	Sensitive	2HREZ/4HRE	Healed		6INH
21.	Sensitive	2HREZ/4HRE	Healed	Abortion	
22.	Sensitive	2HREZ/4HRE	Transfer	Unknown	

*H; INH R; RFP Z; PZA E; EB S; SM TH; Ethionamide Q; Fluoroquinolone

に行っていたことが判明した。われわれはこの方法は現実的でないと判断し、その後は原則として新生児には予防内服を行うことになった教訓的な症例である。この症例を含めて乳児が発病したものは2例であったが、いずれも母親はRFPとINHの単剤耐性菌であった。

以上の22例についてまとめると、①外国人女性が多く、②診断の遅れが多かった。③妊娠5カ月以後のものでは大半PZAを含む4剤が投与されており、④低体重1例を除いて母子とも予後に異常を認めなかった。⑤しかしその後母親の治療脱落が2例、新生児の発病が2例あり、予後がよいとは言えなかった。

考 察

結核を性別の観点から検討すると、一般に男性優位であるが、生殖年齢の女性の発病率は同年代の男性よりも高いと考えられており、妊娠・出産は結核のリスクファクターか否かは興味深い問題であった。明確なエビデンスはないが、Schaeferらはニューヨーク市の妊婦の結核罹患率は人口10万対18～29で一般の罹患率19～39と差がないことを示している⁷⁾。最近の母体免疫の研究では、妊娠中には脱落膜のTh1免疫系が抑制されて妊娠が維持されることが示されている⁸⁾が、全身的な現象ではない。また出産後の女性の結核発病についても、多様な要因は考えられるものの、出産と結核の関連は示されていない⁹⁾¹⁰⁾。今回のわれわれの検討でも出産後診断された8例では妊娠中の発症か出産後の発症か不明だが、3例は出産前からすでに症状があり、新生児の検診に加えて母親にも注意を要する。

欧米の文献に見られる妊娠に合併する結核の特徴は、先進国ではほとんどが外国生まれの移民で、妊娠による症状と区別がつきにくいいため診断が遅れやすい特徴が挙げられており^{11)～14)}、米国では罹患率の高い外国生まれの生殖年齢女性はハイリスクグループとしてツ反やレ線検査が推奨されている。

1961年のサリドマイド禍以来、薬剤のパッケージには妊婦への安全性についての情報一文が添付されるようになった。抗結核薬の母体や胎児への安全性については、多くの報告がされてはいるものの十分なエビデンスはない^{15)～18)}。1980年Sniderらは過去の報告を集計し、主要薬剤についての危険率を算出し、非結核の妊婦と流産、死産、早産についての有意差はなく、胎児・生下時の新生児の異常についてSMの聴覚障害が16.9%と高いが、INH、EB、RFPでは有意差はなくPZAではデータが乏しく、結果としてINH、EBが最も安全と言っている¹⁹⁾。RFPについてはSteenらが229例中9例という高頻度の催奇性を報告しており、中枢神経系、次いで骨筋肉系の奇形で、四肢の形成不全に限定すると、一般の妊婦の

435件に1件(0.2%)に対しRFPを服用したもので150件に1件(0.6%)で一般妊婦の約3倍高頻度となるが、統計的有意差はなかった²⁰⁾と報告している1文献がある。

WHO・ATS・BTSはそれぞれ妊娠・授乳中の結核治療についてガイドラインを提示している^{18)～20)}が、治療薬よりも結核自体のリスクが最も大きく、結核治療をすることは人工中絶の適応にはならないことが共通に述べられている。抗結核薬ではSM以外には明白な催奇性リスクの証拠はなくPZA、CS、THはデータが不十分で、各々推奨するレジメンが多少異なっている。WHOとBTSはPZAを含むスタンダードを、ATSはINH・RFP・EBに加えVB6の併用を勧めている。さらにBTSはTHの神経系の障害のデータを重要視している。われわれの施設では、20週以前ではINH、RFP、EBと重症例ではPZAを加え、その他の時期ではPZAを含む4剤投与を原則としている。妊婦への予防内服については、出産前の予防内服の有用性はある²³⁾もののCDCは肝機能障害の頻度が高いことより、INHの予防内服は妊娠中を避けて出産後に行うよう勧めている。われわれの施設でも妊娠中にINH予防内服した3例を経験した。20週を過ぎてからINH6カ月の服用を開始して肝障害もなく正常に経過し出産した(ただし活動性結核ではないため、今回の検討からは除外した)。

授乳についてはいずれの抗結核薬も母乳へ移行するが、乳児の血中濃度は問題となる量ではなく、逆に予防内服にはならないことに注意を喚起している²¹⁾²²⁾。

医療機関にとって大きな問題は、感染防止対策である。産科・小児科では周囲の妊産婦や新生児への感染防止対策が重大事項である。結核患者を早く見つけ、感染性ならば隔離し、妊娠週数や感染リスクの大きさ、治療期間、その他の事情などを考慮して治療計画を立て、早急に実施しなければならない。取り扱い方は各医療施設の設備等により異なるが、以下われわれの施設での対応に基づいて示す。なによりリスクの高い人や症状がある妊産婦には胸部レ線や痰検査を積極的に行うことである。無症状で排菌していることもあり、妊産婦をハイリスクグループとして入院時にルーチンにツ反や胸部レ線をとるという案に対して、産科領域では保険が通っていないこと、ハイリスクか否かはエビデンスがないという反論があり、罹患率の高い国からの外国人や咳、痰、発熱などの症状を呈していたり、その他の免疫の低下しているリスクの高い人に行くことになった経緯がある。米国では出産年齢の外国生まれなどのハイリスクグループにはツ反、予防内服治療を勧めている。妊娠前に発見し、治療しておくことが最良の策であろう。結核の妊婦の場合には分娩時に感染性があるかないかによって取り扱いの方針を決

定する。感染性あるいは感染性を除外できないときは、分娩室のHEPAフィルターを用いた換気装置やマスク着用などの個別管理とし、出産後は母子を分離し、搾乳してナースが与える。先天性結核のチェックのため分娩後早急に胎盤や羊水の検査を行う。新生児は先天性結核が除外できるまでは別室で取り扱う。新生児には最近ではINH(耐性菌の場合は他剤)の予防内服を行うようになってきている。2カ月後にツ反陰性で感染リスクが非常に低いケースではこの時点で観察する場合もあるが、6カ月継続することが多い。以上を原則として、呼吸器科・産科・小児科がチームとして治療や周囲への対応にあたっている。

今回の対象には多剤耐性結核の症例はなかったが、排菌を続ける妊婦の場合には中絶も考慮しなければならぬ²⁴⁾。

ま と め

当センターで過去8年間に取り扱った妊娠・出産に関連した結核症例22例を検討し、文献的考察を加えた。妊娠・出産と結核発病の関係は明らかでなかった。当センターでも外国籍の人に多い(41%)が、先進諸国からの報告ではほとんど全例が外国人であることから日本の結核の蔓延状況を反映していると思われる。治療はSMを除いて概ねスタンダードレジメンに基づいて行われていた。とくに発病のリスクが大きい新生児・乳児を考慮した病院内、家庭内の感染防止対策が重要であった。しかしエビデンスに乏しく、経験に基づく対応といわざるを得ず、日本でもより信頼できるガイドラインを提唱して、それを検証していくことが必要と考える。

本論文の主旨は第77回日本結核病学会総会にて発表した。

文 献

- 川上和義：生体防御からみた結核の発症と増悪の要因。結核。1999；74：735-740。
- 近藤信哉，伊藤真樹，影山さち子：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—。結核。2001；76：407-411。
- 濱田 貴：新生児の結核。周産期医学。2001；31：459-469。
- WHO：Treatment of tuberculosis, Guidelines for national programs, 1993。
- ATS：Treatment of tuberculosis and tuberculous infection in adult and children, Am J Respir Crit Care Med. 1994；144：1359-1374。
- Joint tuberculosis committee of the British Thoracic Society：Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax. 1998；53：536-548。
- Schaefer G, Zervoudakin IA, Fuchs FF, et al.: Pregnancy and pulmonary tuberculosis. Obstet Gynecol. 1975；46：706-715。
- 齊藤 滋：母児免疫応答。「臨床エビデンス産科学」, 第1版, 佐藤和夫, 藤本征一郎編。メデイカルビュー社, 東京, 1999, 80-87。
- 中川美和：女性と結核の研究をめぐって。資料と展望。2000；34：1-15。
- 青木國雄：女性の結核の消長とその要因。結核。1995；70：483-490。
- Ormerod P: Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. Thorax. 2001；56：494-499。
- Cater EJ, Mates S: Tuberculosis during pregnancy, The Rhode Island experience, 1987 to 1991. Chest. 1994；106：1466-1470。
- Llewelyn M, Cropley I, Wilkinsin RJ, et al.: Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London. Thorax. 2000；55：129-132。
- Margono F, Mroueh J, Garely A, et al.: Resurgence of active tuberculosis among pregnant women. Obstet Gynecol. 1994；83：911-914。
- Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, et al.: Congenital tuberculosis. New Engl J Med. 1994；330：1051-1054。
- Weisse ME, Arnoff SC: Pregnancy and puerperium. In: Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections, 4th ed., Schlossberg D ed., W.B. Saunders Comp, Philadelphia, 1999, 325-328。
- Armstrong L, Garay SM: Tuberculosis and pregnancy and tuberculous mastitis. In: Tuberculosis, 1st ed., Rom WN ed., Little Brown and company, New York, 1996, 689-698。
- Jana N, Vasishta K, Saha SC, et al.: Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. New Engl J Med. 1999；341：645-649。
- Snider DE Jr., Layde PM, Johnson MW, et al.: Treatment of tuberculosis during pregnancy. Am Rev Respir Dis. 1980；122：65-79。
- Steen JSM, Stainton-Ellis DM: Rifampicin in pregnancy. Thorax. 1977；ii：604-605。
- Snider DE Jr., Powell K: Should women taking anti-tuberculosis drugs breast-feed? Arch Intern Med. 1984；144：589-590。
- Committee on Drugs, American Academy of pediatrics: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics. 1994；93：137-150。
- Bogges KA, Myers EM, Hamilton CD: Antepartum or postpartum isoniazid treatment of latent tuberculosis infection. Obstet & Gyne. 2000；96：757-762。
- 青木正和：結核の治療(2)化学療法の実際。「日常診療・業務に役立つ結核病学」, 第1版, 克誠堂出版, 東京, 2002, 75-76。

Original Article

MANAGEMENT OF TUBERCULOSIS DURING PREGNANCY AND PUERPERIUM

¹Emiko TOYOTA, ²Shigeki MINOURA, and ³Hirofumi MIYAZAWA

Abstract We reported 22 cases with tuberculosis in pregnancy and puerperium, who were treated in our hospital from 1993 to 2001. Nine out of 22 cases were foreign women and the onset of tuberculosis was not clear and the diagnosis tended to be delayed in most cases. In the reports from industrial countries, most of those patients are foreign born and the delay in diagnosis is common because symptoms are apt to be mixed up those for pregnancy and puerperium. In 10 of 22 cases, extrapulmonary lesions were noted.

Most of our cases were treated with INH, RFP and EB, and in some severer cases PZA was added. WHO and BTS recommend standard therapy with PZA but ATS recommends INH, RFP and EB without PZA. Generally SM is contraindicated because of adverse effect of hearing loss for all pregnant periods, and the data for PZA and other second line drugs are insufficient. Our cases and their neonates showed normal course and no malformation nor congenital tuberculosis. 2 cases could not keep adherence for drugs and 2 babies got active tuberculosis.

Precaution for infection is one of most important problem

to deal with cases with tuberculosis during pregnancy and postpartum in the hospital. If she is still infectious on delivery, we should consider prevention for transmission and manage her in isolated manner.

CDC recommends not to treat for latent tuberculosis during pregnancy because of high frequency of hepatic damage due to INH. It is the best way to check and treat latent tuberculosis before gestation if she is at high risk with tuberculosis.

Key words: Pregnancy, Delivery, Puerperium, Tuberculosis, Neonate, Precaution

Department of ¹Respiratory Disease, ²Obstetrics, and ³Pediatrics, International Medical Center of Japan

Correspondence to: Emiko Toyota, Department of Respiratory Disease, International Medical Center of Japan, 1-21-1, Toyama-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan. (E-mail: etoyota@imcj.hosp.go.jp)