

# 小児結核，特に0歳児結核の治療

近藤 信哉 伊藤 真樹

**要旨：**日本において小児結核は稀な疾患であるが，その予防法，治療法は確立している。しかしながら，0歳児は依然としてハイリスク・グループとみなされる。背景には，結核菌に対する細胞性免疫未熟性が感染から速やかに発病，全身播種に至る可能性を高めている。第二に，解剖学的未発達結核性髄膜炎における水頭症，脳梗塞の頻度を高めて神経学的予後を不良にしている。第三に，診断における困難さは治療開始時期を遅らせ，重症化を招いている。第四に，治療過程におけるウイルス重感染はしばしば肝機能障害を生じて治療を防げる結果となる。幸いなことに，治療完了時に1歳以上になっている児に再発を認めていない。考案として，0歳児の結核治療において留意すべきことは，①結核菌感染，発病に対して防御能が低いこと，②早期診断が難しいことを念頭におくべきである。

**キーワード：**0歳児，一次結核症，細胞性免疫，遅延型過敏性，結核性髄膜炎，Paradoxical worsening

## 1. はじめに

小児結核は小児人口10万対2弱の稀な疾患となり(1999年)，その予防法・治療法の基盤も確立されている。その一方，乳幼児結核罹患率は依然として低下が鈍く，なかでも0歳児の小児結核に占める割合，重症例に占める割合は高い。ここでは焦点を主として0歳児に当てて，小児結核治療の困難さは乳幼児の免疫学的・解剖学的未熟性に基づく結核の進行の速さと，診断の困難さに存在することを論じる。

## 2. 感染・発病防止能における未熟性

結核菌感染，発病防御は主として細胞性免疫が担っている。0歳児において，肺胞マクロファージの数は揃っているものの殺菌能，IL-12産生能が未熟である<sup>1)2)</sup>。また，リンパ球による細胞性免疫に重要な役割を果たすIFN- $\gamma$ ，TNF- $\alpha$ の産生能が未熟である<sup>2)3)</sup>。さらに，一般細菌の貪食がFc受容体を介して行われるのに対して，結核菌はマクロファージ内で活性酸素などによる殺菌を免れるために主としてtype 3補体受容体(CR3)などを介して細胞に侵入している<sup>4)5)</sup>。0歳児では結核菌の補体受容体を介する侵入を妨げるオプソニン化を担う免疫グ

ロブリン，補体の産生能も低い<sup>6)</sup>。したがって，0歳児における結核菌感染は発病に至りやすいことが考えられる。乳幼児では感染と発病とは連続し(一次結核症)，稀ではあるが数週の間隔で発病してくる迅速例を認める。また，免疫学的未熟性は菌の全身播種をきたす一因となり，神経学的予後が不良な結核性髄膜炎は乳児に集中している。

## 3. 解剖学的未熟性，特に髄膜炎への関与

免疫能の未熟性に加えて，0歳児の解剖学的未発達性はより不良な経過を招く一因となっている。結核性髄膜炎のCT画像上の3主徴は脳底部髄膜炎，水頭症，脳梗塞である。髄液中に侵入した結核菌は0歳児の狭い脳底部において速やかに増殖し<sup>7)</sup>，引き続き遅延型過敏性に基づく肉芽腫性炎症反応が加わっていく。この脳底部の増殖性炎症反応によって絶対径が狭い脳底槽，中脳水道などの閉塞をきたすと水頭症が生じてくる。また，絶対径が狭く，未だ脆弱な乳児の動脈<sup>8)</sup>における結核性動脈炎，増殖性炎症反応による血管外側からの絞扼などは特に中大脳動脈などの穿通動脈に閉塞を生じて支配領域の脳梗塞をもたらす。脳梗塞は患児脳組織に不可逆性の損傷を残して神経学的予後を大きく左右する。

#### 4. 診断の困難さ

活動性結核患者との接触歴を有さない乳児において、診断が困難なことも治療開始時期を遅らせて重症化を招いている。

結核菌の検出は診断を確定する。著者の施設における0歳児の菌検出率は約80%であるが<sup>9)</sup>、多くは培養による時間的に遅れた時点においてなされる。1歳以上の児における菌検出率は約40%である。

菌が検出されなかった児において、診断は問診、諸検査結果から総合的になされる。診断のきっかけとなるのは活動性患者との接触歴である。しかし、日常活動範囲の狭い乳幼児においてすら感染源が不明な結核患児は約20%存在する<sup>9)</sup>。症状は発病初期の乳児においてしばしば明らかでなく、肺病変が小さな一次結核症では咳、痰はむしろ稀である。ツベルクリン反応の判定に際して、該当児の年齢、免疫状態、接触の程度を考慮したうえで硬結によって判定することが理にかなっている<sup>10)</sup>。乳児では結核菌感染後の遅延型過敏性の発現は遅れ、著者の施設における発病0歳児45名中8名(18%)のツ反硬結は5mm未満であった<sup>9)</sup>。一次結核症の胸部単純レ線写真の判読において、胸腔内結核の主たる病巣は縦隔・肺門リンパ節に認められる。肺野病巣(Ghon focus)は小さく、0歳児では上葉、背部肺に好発するために正面単純レ線写真では縦隔と重なり見落とされやすい。疑わしい例の診断には、病初期におけるリンパ節病巣を描出する造影CT検査が有用である。

#### 5. ウイルス感染の重感染

結核乳幼児患児であっても、肝機能障害を生じる全身性、消化器ウイルスに感染する頻度は健常児と同様である。これらの重感染は抗結核薬との相加、相乗作用を生じ、感染をきっかけとして重篤な肝機能障害を生じる危険性を高める。多くは一時的な治療の妨げとなるが、一定期間の休薬後に服薬を開始することが可能である。

#### 6. 再燃、あるいは paradoxical worsening

治療された乳幼児結核の再燃は稀である。遅延型過敏性に基づく治療開始後2～3カ月の画像所見の悪化(paradoxical worsening)は初期悪化の一部を形成する。また、時期は治療終了後となるものの、稀ではあるが画像所見の悪化を生じる患児が認められることがある(頭蓋内結核腫、肺内浸潤、局所性胸膜炎)。再燃であるのか、肉芽腫によって被包化されていた結核菌、死菌成分が何

らかのきっかけで生体反応を生じた paradoxical worsening による晩期悪化であるのか正確な診断は不明である。

#### 7. 考案

不幸にして結核を発病した乳幼児では、しばしば結核の進行は速い。その結果として診断が遅れがちとなり、予後不良な結核性髄膜炎を生じることがある。しかしながら、早期診断がなされて、治療が始められれば結核乳幼児の長期的予後は必ずしも悪くない。0歳児が活動性結核患者と濃厚接触をした時、反復性に非特異的感染症状を呈した時に当初から結核発病を考慮したならば治療の半分を終了したと言っても過言ではない。

#### 文 献

- 1) Grigg J, Riedler J, Robertson CF, et al.: Alveolar macrophage immaturity in infants and young children, *Eur Respir J*. 1999; 14: 1198-1205.
- 2) Joyner JL, Augustine NH, Taylor KA, et al.: Effects of group B streptococci on cord and adult mononuclear cell IL-12 and IFN- $\gamma$  mRNA accumulation and protein secretion. *J Infect Dis*. 2000; 182: 974-977.
- 3) Wilson CB, Levis DB: Basis and implication of selectively diminished cytokine production in neonatal susceptibility to infection. *Rev Infect Dis*. 1990; 12 (suppl): S410-S420.
- 4) Falkow S, Isberg RR, Portnoy DA: The interaction of bacteria with mammalian cells. *Ann Rev Cell Biol*. 1992; 8: 333-363.
- 5) Schlesinger LS, Bellinger-Kawahara CG, Payne NR, et al.: Phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by human monocyte complement receptors and component C3. *J Immunol*. 1990; 144: 2771-2780.
- 6) Miller ME: Phagocytosis in the newborn infant: humoral and cellular factors. *J Pediatr*. 74: 255-259, 1969.
- 7) Jamieson DH, Cremin BJ: Imaging of central nervous system tuberculosis. In: *Childhood tuberculosis. Modern imaging and clinical concept*. Cremin BJ, Jamieson DH, ed., Springer, Berlin Heidelberg New York, 1996, 19-50.
- 8) Karaki H, Nakagawa H, Urakawa N: Age-related changes in the sensitivity to verapamil and sodium nitroprusside of vascular smooth muscle of rabbit aorta. *Br J Pharmacol*. 1985; 85: 223-228.
- 9) 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.
- 10) Committee on Infectious Disease, American Academy of Pediatrics: Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics*. 1994; 93: 131-134.

## DIFFICULTIES IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN INFANTS

Shinya KONDO and Masaki ITO

**Abstract** Nowadays, methods of the diagnosis in infants with suspected tuberculosis and of the treatment are definitely established in Japan, where a number of childhood tuberculosis has been falling down (the incidence is less than 2 per 100,000). Still, infants less than one year are considered to be at high risk against tuberculosis. Actually, the number of tuberculosis among them is three times larger than those of one or two years old children. One of major reasons of difficulties in the treatment is the rapid progress of the disease because of underdeveloped cell-mediated immunity among them. Alveolar macrophage and lymphocyte and their cooperation in immunological functions do not develop enough to kill or confine *Mycobacterium tuberculosis*. As a result, the infection may progress to disease quickly, and then may spread systemically before the starting treatment. Anatomical underdevelopment of cranial arteries and narrow cerebrospinal passages easily cause cerebral infarction and hydrocephalus following meningeal inflammation due to tuberculosis. These neurological disorders may result in poor prognosis despite of administration of effective anti-tuberculosis medicines. Delay in the diagnosis also makes the treatment difficult in some infants whose tuberculin skin test shows false negative and radio-

graphic manifestation of chest is not clear. During the treatment, systemic and enteric viral infections occur frequently among infants with tuberculosis, and liver functional disorders caused by these infections sometimes disturbs the treatment for tuberculosis. Recurrence of tuberculosis is very rare among infants who complete the full treatment at the age of more than one year. Finally, it is important for the early start of treatment for tuberculosis to recognize both susceptibility to tuberculosis and difficulties in the diagnosis in some infants less than one year.

**Key words:** Infants less than one year, Tuberculosis, Cell-mediated immunity, Delayed-type hypersensitivity, Tuberculous meningitis, Paradoxical worsening

Division of Respiratory Diseases, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital

Correspondence to: Shinya Kondo, Division of Respiratory Diseases, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital, 1-3-1 Umezono, Kiyose-shi, Tokyo 204-0024 Japan. (E-mail: shykondo@chp-kiyose-tokyo.jp)