

## 乳幼児における結核家族検診，特に初感染に対する 予防内服の有用性

近藤 信哉 伊藤 真樹

**要旨：**〔目的〕今後の乳幼児接触者検診における方針決定に役立てるため，現行の検診の有用性，特に予防内服の発病阻止効果を後方視的に検討した。〔対象と方法〕活動性肺結核患者と家庭内接触して接触者検診に来院し，少なくとも2年間経過観察できた0～4歳児273名とした。〔結果〕初回検診で発病児は273名中60名(22%)，発病が疑われた児は37名(14%)であった。すべての発病，発病が疑われた児において治療は完了され，再燃を認めなかった。26名(9%)が未感染と診断された。その25名において発病を認めなかったが，1名に2カ月後の2回目検診時に発病を認めた。150名(55%)が初感染と診断され，6カ月間イソニアジド(10 mg/kg/日)を服用した。服薬開始直後，1名に発病が認められた。他の149名において内服は完了されて発病を認めず，服薬中に血清 GOT，GPTが100単位/Lを越す肝機能障害を生じなかった。〔考察〕現状の家族検診は有用であり，発病の有無を明確にして治療，予防内服を行えば再燃，発病をほぼ完全に，安全に阻止していることを示した。また，感染の証拠が得られずに未感染とされた児を含めて未発病家庭内接触乳幼児全員に，予防内服を躊躇なく始めることが潜在結核感染症を減少させる選択肢の1つであることを示唆する。

**キーワード：**乳幼児結核，家庭内接触，接触者検診，初感染，予防内服，潜在結核感染症

### はじめに

喀痰塗抹陽性肺結核患者との濃厚接触は接触後1～2年間に小児，特に細胞性免疫の未熟な乳児において高い感染，発病の危険性をもたらす<sup>1)</sup>。したがって，接触者検診では接触直後の乳幼児に対して現在，将来の個人，社会にとって完璧な治療，予防内服，経過観察を行うことが望まれる。しかし，著者はこの10年間に接触者検診を受けながら，あるいは検診機会が遅れたために発病した結核性髄膜炎だけでも4名の治療を行ってきた<sup>2)</sup>。

小児人口のうちで，0～4歳児結核罹患率は5～14歳児の罹患率より高い。数日間のイソニアジド単独投与は細胞外結核菌の90%を殺菌すると考えられるが<sup>3)</sup>，1960年代の大規模臨床試験報告は予防内服が減少させる小児の発病リスクは70～90%であると述べている<sup>4)5)</sup>。他方，Hsuは1984年に未発病結核菌感染乳幼児に対するイソニアジド12カ月間の予防内服は完全に発病を阻止したと

報告した<sup>6)</sup>。米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) が2000年に出した予防内服(潜在結核感染症の治療)の勧告は1960年代の論文<sup>4)5)</sup>を基盤としている<sup>1)</sup>。ここでは現在の日本における乳幼児結核対策に役立てるため，最近活動性肺結核患者と家庭内接触，あるいは同等の接触を有した0～4歳児を対象とし，接触者検診の有効性，特に初感染児に対する予防内服発病阻止効果を後方視的に評価した。

### 対象と方法

対象を1992～2000年に活動性肺結核患者と家庭内接触，あるいは同程度の接触をし，初回接触者検診で都立清瀬小児病院を受診し，少なくとも2年間経過を観察できた0歳児111名(男68名，女43名)，1～4歳児162名(男77名，女85名)，計273名(男145名，女128名)とした。来院直後に病歴聴取，診察，諸検査が行われた。検査はツベルクリン反応(ツ反)検査<sup>7)</sup>，胸部単純X線

検査を行い、必要があれば早朝胃液結核菌検査、そして日本結核病学会の合意はなされていないが親権者の同意を得て造影CT検査を加えた。最初のツ反検査は感染源との最終接触から1～2週間の時点で行われた。

初回接触者検診における診断は次の基準に基づいてなされた。結核発病は結核菌が胃液から検出されるか、結核菌は検出されなかったが胸部画像検査で結核を示唆する縦隔・肺門リンパ節腫脹と肺野結節、あるいは浸潤像が併せて認められた児においてなされた。結核発病疑いは結核菌が検出されなかったが、胸部画像検査で肺野に結核を示唆する陰影が認められ、治療が望ましい児においてなされた<sup>7)</sup>。初感染は胸部画像検査がなんら結核を示唆する異常所見を示さないが、BCG接種の有無にかかわらず5 mm以上のツ反硬結などから感染したと判断された児においてなされた。ツ反検査時は感染源との最終接触より2週未満であり、感染源の喀痰結核菌培養が陰性であっても感染性は否定できない<sup>8)</sup>のために0、1歳児は原則として感染を受けたとした。胸部画像検査がなんら異常所見を示さず、ツ反硬結が5 mm未満であった

時に未感染とした。

発病、発病が疑われた児に対して検査終了直後からイソニアジドとリファンピシンの併用を中心とした治療が6～12カ月間行われた。未感染と診断された児に対して、2回目検診は初回検診から1～2カ月後に行い、以降3～6カ月間隔で検診が行われた。初感染児に対して、イソニアジド(10 mg/kg/日、原則として分2)を検査終了直後から6カ月間連日投与した。肝機能検査は投薬開始後約1カ月の時点で1回行われた。投薬終了後は、外来において3～6カ月間隔で検診が行われた。今回の対象に免疫不全を示唆する児は含まれず、検討期間中感染源から検出された結核菌がイソニアジド完全耐性であった3名の初感染児は対象から除外された。

## 結 果

Table 1は初回検診時の診断と検診前後のツ反検査結果を示す。結核発病児は273名中60名(22%)であった。BCGは0歳児26名中5名(19%)、1～4歳児34名中18名(53%)、計60名中23名(38%)に接種されていた。造

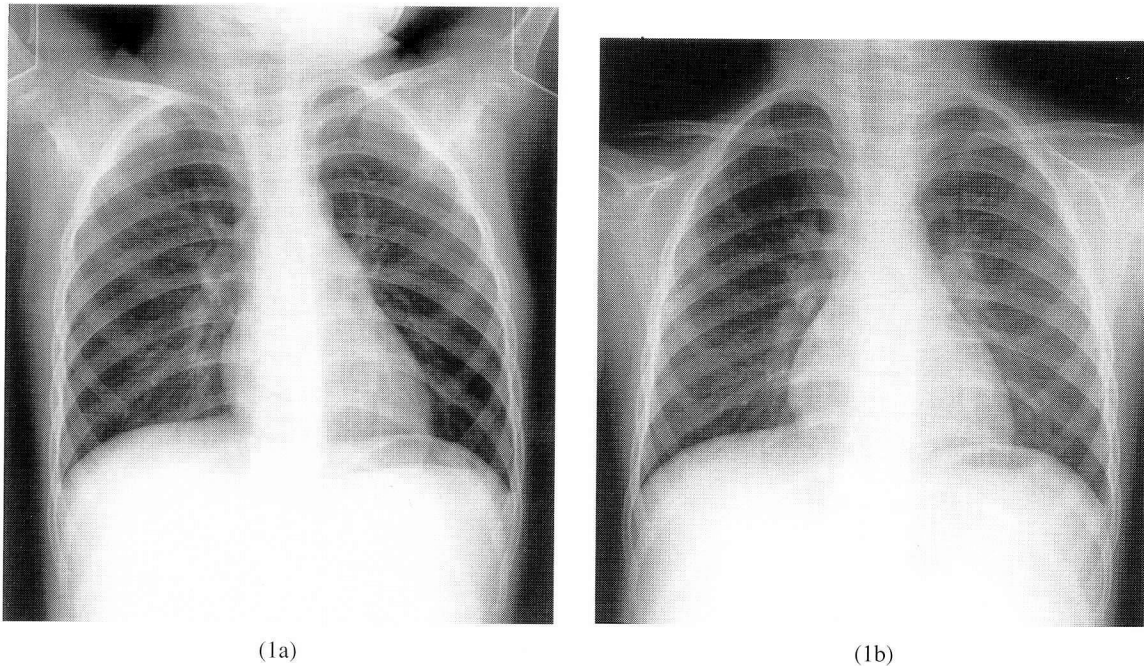
**Table 1** Induration of tuberculin skin test (TST) in subjects diagnosed with tuberculosis, tuberculosis suspected, tuberculosis infection, and uninfected at first medical contact investigation

Age (year)	TST (induration)	Disease	Disease suspected	Infection	Uninfection	Total
0	< 5 mm	2	14	38	1	55
	≥ 5 mm	24	7	22	0	53
	Not done	0	0	3	0	3
		26	21	63	1	111
1-4	< 5 mm	0	4	22	18	44
	≥ 5 mm	34	12	64	7	117
	Not done	0	0	1	0	1
		34	16	87	25	162
0-4	< 5 mm	2	18	60	19	99
	≥ 5 mm	58	19	86	7	170
	Not done	0	0	4	0	4
		60	37	150	26	273

**Table 2** Bacteriologic study of *Mycobacterium tuberculosis* in 273 causes who were supposed to contact with studied infants and young children

	Disease	Disease suspected	Infection	Uninfection	Total
SPCP	58	30	97	17	202
SNCP	2	5	22	1	30
PCR-P			6		6
SNCN		1	17	3	21
BALF-SP		1	8	4	13
GA-SP				1	1
Total	60	37	150	26	273

SPCP: smear positive, culture positive; SNCP: smear negative, culture positive; PCR-P: positive in PCR test; SNCN: smear negative, culture negative; BALF-SP: smear positive in BALF; GA-SP: smear positive in gastric aspirate



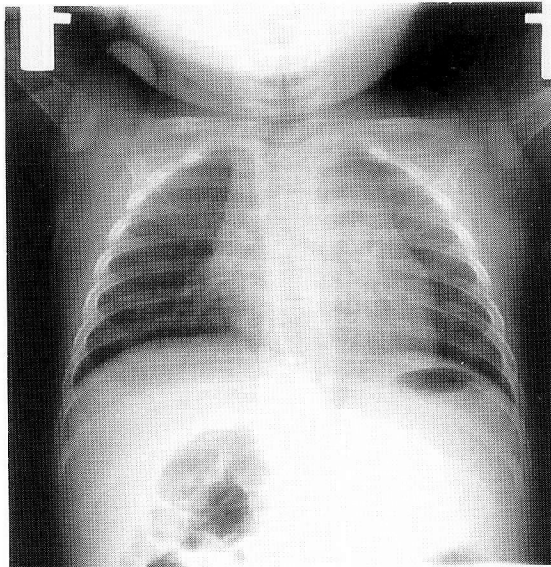
**Fig. 1** This three-year-old girl had immediate contact with pulmonary tuberculosis father. Chest radiographs obtained at first medical contact investigation (1a), and at the second investigation two months later demonstrating bilateral hilar lymphadenopathy (1b).

影 CT 検査は 0 歳児 26 名中 25 名 (96%) に行われた。感染源喀痰結核菌検査は 60 名中 58 名 (97%) において塗抹陽性、2 名 (3%) において塗抹陰性培養陽性であった (Table 2)。発病が疑われた児は 37 名 (14%) であった。BCG は 0 歳児 21 名中 7 名 (33%)、1～4 歳児 16 名中 10 名 (63%)、計 37 名中 17 名 (46%) に接種されていた。造影 CT 検査は 0 歳児 21 名全員に行われた。感染源喀痰結核菌検査は 37 名中 30 名 (81%) に塗抹陽性、5 名 (14%) において塗抹陰性培養陽性、2 名において塗抹陰性培養陰性であった。気管支肺胞洗浄液検査が結核菌陰性とされた 2 名中 1 名において行われ、結核菌塗抹陽性であった (Table 2)。すべての発病、発病疑い児において入院中の投薬記録、退院後は家族から得られた情報に基づけば治療は完了された。これらの児において、観察期間において再燃を認めなかった。

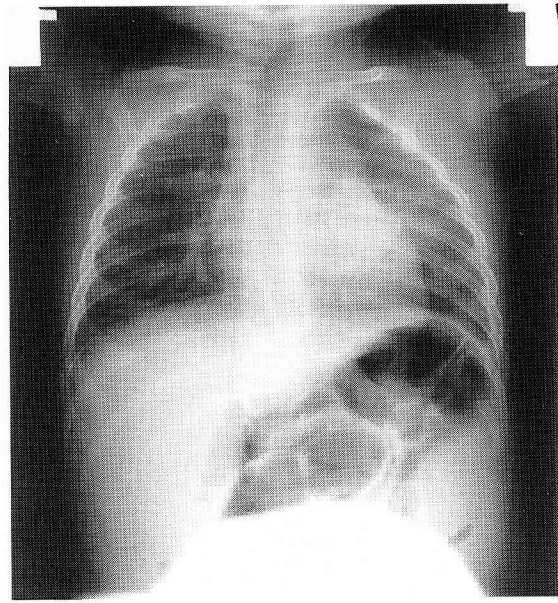
未感染と考えられたのは 273 名中 26 名 (9%) であった。BCG は 0 歳児 1 名中 1 名、1～4 歳児 25 名中 25 名、計 26 名全員 (100%) に接種されていた。感染源喀痰結核菌検査は 26 名中 17 名 (65%) において塗抹陽性、1 名 (4%) において塗抹陰性培養陽性、8 名において塗抹陰性培養陰性であった。結核菌陰性とされた 8 名中 4 名に行われた気管支肺胞洗浄液検査、1 名に行われた胃液検査において結核菌は塗抹陽性であった (Table 2)。このうち感染源が喀痰結核菌塗抹陽性であった 3 歳女児 1 名に、2 カ月後の 2 回目検診時に発病を認めた。該当児は

感染源の父親が活動性肺結核と判明した 1 週間後に接触者検診に来院した。ツ反硬結は 0 mm、家族の希望で行われた胸部 CT 検査も正常範囲であったため、1～2 カ月後の再検診を指示した。無症状で経過したが、2 回目検診時のツ反硬結は 30 mm、左右肺門リンパ節腫脹を認めた (Fig. 1)。胃液結核菌検査は塗抹陰性培養陰性であった。その他の 25 名において観察期間に発病を認めなかった。

初感染児は 273 名中 150 名 (55%) であった。BCG は 0 歳児 63 名中 31 名 (49%)、1～4 歳児 87 名中 81 名 (93%)、計 150 名中 112 名 (75%) に接種されていた。造影 CT 検査は 0 歳児 63 名中 36 名 (57%) に行われた。感染源喀痰結核菌検査は 150 名中 97 名 (65%) において塗抹陽性、22 名 (15%) において塗抹陰性培養陽性、6 名 (4%) において PCR のみ陽性、17 名 (11%) において塗抹陰性培養陰性であった。8 名 (5%) において気管支肺胞洗浄液結核菌塗抹陽性であった (Table 2)。0 歳児 1 名において、isoniazid 服薬開始直後に発病が認められた。該当児は感染源の父親が喀痰塗抹陽性・活動性肺結核と判明した 1 週間後に家族検診に来院した。ツ反硬結は 11 mm であった。2 日後の胸部 CT 検査が正常範囲であったため、予防内服を開始した。2～3 日して発熱を認め、CT 検査から 14 日後の胸部単純 X 線検査で結核病巣を示唆する左肺門リンパ節腫脹、肺野の浸潤像を認めた (Fig. 2)。胃液結核菌検査は塗抹陰性培養陽性であった。



(2a)



(2b)

**Fig. 2** This four-month-old boy had immediate contact with pulmonary tuberculosis father. Chest radiographs obtained at first medical contact investigation (2a), and at the time of appearing of fever and cough just after starting preventive therapy demonstrating left hilar lymphadenopathy with associated infiltration of left middle pulmonary field (2b).

他の149名において家族から得られた情報によれば治療は完了され、観察期間に発病を認めなかった。149名全員において服薬中に血清 GOT, GPTが100単位/L(正常値,  $\leq 40$ 単位/L)を越す肝機能障害は生じなかった。

### 考 察

今回の初回検診で発病を認めた273名中60名(22%), 発病が疑われた37名(14%)において治療が行われ、再燃を認めなかった。初感染と考えられた乳幼児に検診後直ちに始められたisoniazid(10 mg/kg/日)6カ月間連日投与による予防内服は150名中149名(99.3%)において発病を阻止し、1名(0.7%)に予防内服開始直後に発病を認めた。26名が未感染と診断され、25名(96%)において感染、発病は示唆されなかったが、3歳児1名(4%)に2カ月後の2回目検診を待つうち発病を認めた。これらの結果は乳幼児家族検診が治療・発病阻止に有用であり、潜在結核感染症を減少させるためには特に0歳児において発病を確実に除外し、感染の証拠がそろうまで待たずに未発病乳幼児全員に予防内服を開始することが選択肢の1つであることを示唆する。

結核患者と家庭内接触した乳幼児は30~50%の確率で結核菌感染を生じる<sup>9)</sup>。結核発病予防を担うBCGは粟粒結核、結核性髄膜炎、肺結核においてそれぞれ約80%, 65%, 50%発病リスクを減らせるが<sup>10)</sup>、結核発病をBCG既接種乳児に認めることは稀ではない<sup>2)11)</sup>。今回

の予防内服に用いたisoniazidは初感染乳幼児においてほぼ完全に発病を阻止し、安全であった。予防内服基準として結核・感染症対策室長通知「初感染結核に対するINHの投与について」が平成元年に出された。この通知はツ反発赤を判定基準としており、当初から結核発病小児の約30%がこの基準では予防内服すら受けられない<sup>12)</sup>ために別基準が模索された。今回の検討では濃厚接触児においてツ反硬結5 mm以上を陽性とする1994年に出されたAmerican Academy of Pediatricsの勧告<sup>7)</sup>を基盤としたが、後方視的検討であるために1990年代前半における硬結5 mm以上の一部の3, 4歳児において予防内服がなされなかった(Table 2)。ツ反は結核菌が宿主防御能に逆らって1000~1万個に増殖した時に陽転するが<sup>13)</sup>、生物学的検査法であるツ反は一定条件下で偽陰性が生じる可能性があり、遺伝的に結核菌感染を生じても陽転しないグループが存在する<sup>14)</sup>。小規模、短期間の本検討で費用対効果評価を明らかにすることはできないが、予防内服を濃厚接触乳幼児全員に検査後直ちに開始することは臨床的に有用であることを示唆する。

今回の検討は病院結核外来のみにおいて行われたために直接の追跡期間は最低2年間でしかなかった。乳幼児で発病の危険が最も高いのは感染後1~2年間であり<sup>1)</sup>、ほとんどの再燃は治療終了後6~12カ月で生じるが<sup>15)</sup>、最低2年間という今回の追跡期間は検討結果に限界をもたらしている。しかしながら、今回の結果は4歳

未満児における12カ月間のイソニアジド投与は10～20年間発病を生じなかったとする1980年代のHsuの報告<sup>6)</sup>を支持するが、予防内服が結核発病リスクを70～90%しか減少させないとした1960年代の大規模臨床試験結果と異なる<sup>4)5)</sup>。既に発病している乳幼児における抗結核剤単剤投与は病巣拡大を生じて予防内服失敗例とみなされる危険性があるが、今回の検討において脱落、発病の見落とし<sup>16)</sup>、服薬終了後の再感染の可能性はきわめて小さく、1960年代の報告<sup>4)5)</sup>との違いの一部を説明すると考えられる。さらに、結核菌既感染と結核自然治癒を示唆する肺繊維化病変を有する成人を対象として9カ月間イソニアジド投与が6カ月間投与より結核発病リスクを低下させるとした1982年の臨床試験報告に基づいて<sup>17)</sup>、米国CDCは小児潜在結核感染症に対して9カ月間のイソニアジド(10～20 mg/kg/日)単独投与を推奨している<sup>1)</sup>。今回は感染を生じたのが最近であり、画像上病変を有さない乳幼児を対象として予防内服発病阻止効果が検討された。唯一の予防内服失敗0歳児の病巣は10日間前後で形成されており、発病はイソニアジドによる半休止菌の除去失敗によるものではない。服薬が遵守されたイソニアジド(10 mg/kg/日)6カ月間連日投与が最近結核菌感染を生じた乳幼児においてほぼ完全な発病予防効果をもたらしており、現在の日本における予防内服期間は6カ月間でもよいことを示唆する。また、イソニアジドの結核菌殺菌能を考えれば、ツ反陰性で予防内服を開始した既感染乳幼児においてツ反が陽転しないことも考えられる。このことは、一度予防内服を開始したなら6カ月間服薬をすべて完了するという1994年のATS方式を支持する<sup>18)</sup>。

まとめとして、活動性肺結核患者と家庭内接触をして発病、未発病感染を生じた乳幼児に対する治療、予防内服はほぼ完全な再燃阻止、発病阻止効果を示した。これらの結果は現行の家族検診は有用であり、さらに潜在結核感染症を減少させるには特に0歳児において発病の有無を明確にし、感染の証拠がそろわなくても未発病乳幼児全員に対して予防内服を躊躇なく開始することが選択肢の1つであることを示唆する。

## 文 献

- 1) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Statement Committee on Latent Tuberculosis Infection: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR*. 2000; 49 (RR-6): 22-39.
- 2) 近藤信哉, 伊藤真樹: 乳幼児結核性髄膜炎の診断における頭部, 胸部画像検査の有用性. *結核*. 2003; 78: 89-93.
- 3) Donald PR: Drug treatment and resistance. In: *Childhood tuberculosis. Modern imaging and clinical concept*. Cremin BJ, Jamieson DH, ed., Springer, Berlin, 1996, 114-119.
- 4) Comstock GW, Hammes LM, Pio A: Isoniazid prophylaxis in Alaskan boarding schools: a comparison of two doses. *Am Rev Respir Dis*. 1969; 100: 773-779. 文献 1) より引用。
- 5) Mount FW, Ferrebee SH: Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 1961; 265: 713-721. 文献 1) より引用。
- 6) Hsu KHK: Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA*. 1984; 251: 1283-1285.
- 7) Committee on Infectious Disease, American Academy of Pediatrics: Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics*. 1994; 93: 131-134.
- 8) Drion R, Peters A, Kromsigt GJL: Tuberculosis epidemics in the Netherlands. *Bull IUAT*. 1968; 41: 64-72.
- 9) Stark JR: Tuberculosis in infants and children. In: *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*. Schlossberg D, ed., WB Saunders, Philadelphia, 1999, 303-328.
- 10) Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al.: The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995; 96: 29-35.
- 11) 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歳児との臨床検査所見の比較—。 *結核*. 2001; 76: 407-411.
- 12) 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雑誌*. 1991; 2: 22-25.
- 13) Nardell EA: Pathogenesis of tuberculosis. In: *Lung biology in health and disease; vol 66: Tuberculosis*. Reichman LB, Hershfield ES, ed., Marcel Dekker, New York, 1993, 103-122.
- 14) Grange JM: Immunology of mycobacterial disease. In: *Mycobacteria and human disease*. 2nd eds, Arnold, London, 1994, 78-115.
- 15) American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 603-662.
- 16) 近藤信哉, 伊藤真樹: 活動性結核患者接触乳児における胸部結核病変—初期病巣検出におけるCT検査の有用性—。 *結核*. 1997; 72: 320.
- 17) International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis: Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: follow-up in the IUAT trial. *Bull WHO*. 1982; 60: 555-564.
- 18) Medical section of the American Lung Association. American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculous infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 1359-1374.

## Original Article

EFFICACY OF TUBERCULOSIS CONTACTS INVESTIGATION AND TREATMENT,  
ESPECIALLY OF PREVENTIVE THERAPY IN INFANTS AND YOUNG CHILDREN

Shinya KONDO and Masaki ITO

**Abstract** [Background] Although large clinical trials reported in 1960s suggested that preventive therapy in subjects with tuberculosis (TB) infection reduces the risk of developing TB by 70–90%, the therapy in our TB clinic seems to be more effectiveness.

[Objective] We retrospectively evaluated the efficacy of the present contacts investigation, especially of preventive therapy for further improvement of TB control for children.

[Methods] We examined 273 asymptomatic infants and children younger than five years who had household contacts with active TB patients and visited our clinic for contact investigation. After the diagnosis at the first visit to our TB clinic, they were treated and/or observed for at least two years to assess whether contact investigations and following treatment are appropriate. Since infants less than a year are underdeveloped in cell-mediated immunity and their tuberculous lymphadenopathy can be overlooked on standard chest radiographs, chest CT scans were added.

[Results] At their first visit, 60 (22%) out of 273 subjects were diagnosed as TB, and 37 (14%) were suspected as TB. We treated them by combinations of anti-TB medicines including isoniazid and rifampin for six to 12 months, and they did not relapse during the observation period. Twenty-six subjects (9%) were diagnosed uninfected. However, a three-year-old girl developed bilateral hilar lymphadenopathy two months later when the reexamination was done. A hundred and fifty subjects (55%) were diagnosed to have TB infection. They received preventive therapy with isoniazid (10 mg/kg/

day) for six months. Among them, a four-month-old boy developed TB disease soon after starting to take isoniazid and was treated by the combination of anti-TB medicines. Other 149 subjects completed the therapy, and none of them developed disease during the observation period. There was no increase in serum GOT and/or GPT to >100 IU/L within one month after starting to take isoniazid.

[Conclusion] The present contacts investigations and treatments in our TB clinic are useful ways to find out and control TB diseases and infections, and it might be suggested to start the six-months preventive therapy after active TB has been ruled out in all infants and children who had close contacts with active TB patients for preventing TB disease and latent TB infection in the future even their clinical and laboratory examinations do not suggest infection.

**Key words** : Tuberculosis in infants and young children, Household contact, Contacts investigation, Primary infection, Preventive therapy, Latent tuberculosis infection

Division of Respiratory Disease, Tokyo Metropolitan Children's Hospital

Correspondence to : Shinya Kondo, Division of Respiratory Disease, Tokyo Metropolitan Children's Hospital, 1-3-1, Umezono, Kiyose-shi. Tokyo 204-0024 Japan.

(E-mail : shykondo@chp-kiyose-tokyo.jp)