

# 未治療結核の母親に生まれ、periportal hypodensityと血清高IgMを伴う無症状新生児への対応

<sup>1,2</sup>近藤 信哉 <sup>2</sup>伊藤 真樹 <sup>3</sup>西村 玄

**要旨：**〔目的〕未治療結核の母親に生まれた無症状新生児において、periportal hypodensityの有無と血清IgM値を治療方針決定に役立てることを試みた。〔対象と方法〕対象は1996年から2002年に未治療結核の母親から生まれた8名の無症状新生児とした。これらの児において、periportal hypodensityの有無と血清IgM値を考慮して決められた治療の結果を検討した。〔結果〕結核菌は8名全員の胃液、髄液から検出されなかった。8名中3名(38%)においてperiportal hypodensityが認められ、同時に血清IgM値が高い傾向を示した。9～12カ月間のイソニアジド、リファンピシンと最初の2カ月間のストレプトマイシンを中心とした抗結核薬が投与され、2年間の観察期間中に結核発病を認めなかった。〔考察〕著者は、非特異的であるが、先天性結核患児CT画像においてperiportal hypodensityを認めることを以前に報告した。今回の結果は過剰診断、過剰治療の倫理的批判は免れないものの、先天性結核発病と同様にperiportal hypodensityと血清高IgMを認めて結核発病の危険性がある無症状新生児に対する9～12カ月間の抗結核薬投与は発病を阻止しうる可能性を示唆する。

**キーワード：**新生児、先天性結核、CT画像検査、ペリポータル・ハイポデンシティ、血清高IgM

## 1. 目的

先天性結核の症状は早くて生後2週以降に出現するが<sup>1)</sup>、症状出現以前に児の結核病変は進行し続けている<sup>2)</sup>。診断の遅れは全般的な感染防御能の未熟な新生児、乳児に迅速、致死性の全身性結核病変と呼吸不全、反応性血球貪食症候群 (reactive hemophagocytic syndrome)、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation) をもたらしうる<sup>3)</sup>。したがって、少なくとも分娩前後に未治療結核と診断された母親から生まれた新生児に対して、迅速に治療方針を決めることが必要である。

著者は以前に先天性結核新生児、早期乳児3名全員に抗結核薬投与によって消失するperiportal hypodensityを認め、非特異的であるがperiportal hypodensityの検出は先天性結核補助診断法の1つになりうることを報告した<sup>2)</sup>。このことは分娩前後に未治療結核と診断された母親から生まれた新生児において、periportal hypodensity

の検出は先天性結核に進展する頻度がより高い可能性を意味する。今回は未治療結核の母親から生まれた無症状新生児において、periportal hypodensityと胎内感染を示唆する血清高IgMの有無を検査し、治療方針を決めた結果を報告する。

## 2. 対象と方法

対象を、1996年から2002年に、分娩前後に結核と診断された未治療の母親から生まれたが、当院来院時に無症状であった日齢1～20(中央値13)の未治療新生児8名とした(Table 1, 2)。また、分娩施設への問い合わせで、検査したかぎり母体胎盤に結核結節が認められず、羊水混濁も認められなかった児とした。本院、あるいは紹介元医療施設における対象児の胃液、髄液結核菌検査は塗抹陰性、培養陰性であった。母親の結核病型は肺結核5名、肺・腹腔結核1名、肺・喉頭結核1名、頸部リンパ節結核1名であった。親権者の同意を得て、対象児8名において胸部造影CT検査をCT-HAS-SGS(GE横

<sup>1</sup>多摩北部医療センター小児科、都立清瀬小児病院<sup>2</sup>呼吸器科、<sup>3</sup>放射線科

連絡先：近藤信哉、多摩北部医療センター小児科、〒189-8511 東京都東村山市青葉町1-7-1  
(E-mail: shinya\_kondo@tamahoku-hp.jp)  
(Received 14 Oct. 2004/Accepted 27 Apr. 2005)

**Table 1** Clinical characteristics of three newborns with periportal hypodensity born to mothers with untreated tuberculosis

| Case                            | 1                     | 2         | 3         |
|---------------------------------|-----------------------|-----------|-----------|
| Duration of pregnancy (weeks)   | 36                    | 39        | 37        |
| Birth weight (gm)               | 2,612                 | 3,118     | 3,170     |
| Age at the reference (day-old)  | 11                    | 5         | 19        |
| S-IgM* just after the reference | 44                    | 21        | 40        |
| <i>M. tuberculosis</i>          | Negative              | Negative  | Negative  |
| TST (induration, mm)            | 0                     | 0         | 0         |
| Thoracic imaging abnormality    | —                     | —         | +         |
| Hepatomegaly                    | ±                     | —         | —         |
| Periportal hypodensity          | +                     | +         | +         |
| Type of maternal TB             | Pulmonary & abdominal | Pulmonary | Pulmonary |

\*normal value of cord blood: 6-25 mg/dl

**Table 2** Clinical characteristics of five newborns without periportal hypodensity born to mothers with untreated tuberculosis

| Case                            | 4         | 5                     | 6                          | 7                        | 8         |
|---------------------------------|-----------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|-----------|
| Duration of pregnancy (weeks)   | 39        | 40                    | 38                         | 38                       | 30        |
| Birth weight (gm)               | 2,262     | 3,380                 | 2,760                      | 2,448                    | 1,702     |
| Age at the reference (day-old)  | 13        | 20                    | 18                         | 1                        | 1         |
| S-IgM* just after the reference | 45        | 29                    | 35                         | 9                        | 7         |
| <i>M. tuberculosis</i>          | Negative  | Negative              | Negative                   | Negative                 | Negative  |
| TST (induration, mm)            | 0         | 0                     | 0                          | 0                        | 0         |
| Thoracic imaging abnormality    | —         | —                     | —                          | —                        | —         |
| Hepatomegaly                    | —         | —                     | —                          | —                        | —         |
| Periportal hypodensity          | —         | —                     | —                          | —                        | —         |
| Type of maternal TB             | Pulmonary | Pulmonary & laryngeal | Cervical LN                | Pulmonary                | Pulmonary |
| Others                          |           |                       | Vesicles on umbilical cord | Congenital heart disease |           |

\*normal value of cord blood: 6-25 mg/dl

川, 東京) を用いて行った。その一部として得られた肝臓 CT 画像において, periportal hypodensity の有無を調べた。同時に, 母体から胎盤經由で胎児に移行しない血清 IgM を測定して胎内感染の可能性を調べた。

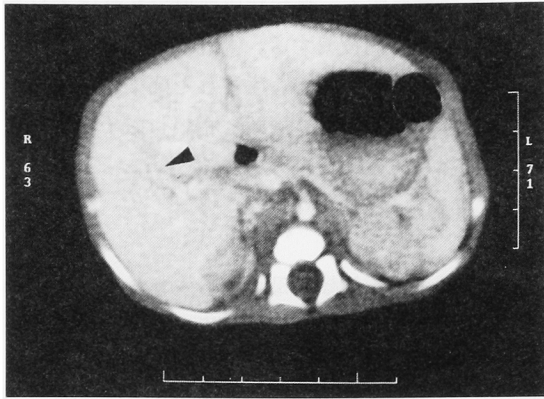
periportal hypodensity と血清高 IgM (25 mg/dl 以上), あるいは高値傾向を有した新生児に対して, イソニアジド (12~15 mg/kg/日), リファンピシン (12~15 mg/kg/日) を 9~12 カ月間, 最初の 2 カ月間ストレプトマイシン (20 mg/kg/回, 週 2 回) を併用して投与した。母親からの検出菌がイソニアジド耐性であった児では, 代わりにエチオナミド (20 mg/kg/日) を投与した。periportal hypodensity を欠くが, 血清 IgM が高値であった対象児に対してイソニアジド (同上量), リファンピシン (同上量) を併用して 9~12 カ月間投与した。periportal hypodensity を欠き, 血清 IgM が正常値であったが何らかの不利な因子 (先天性心疾患, 未熟児) を有する児に対してイソニアジド (同上量), リファンピシン (同上量) を併用して約 9 カ月間投与した。

### 3. 結果

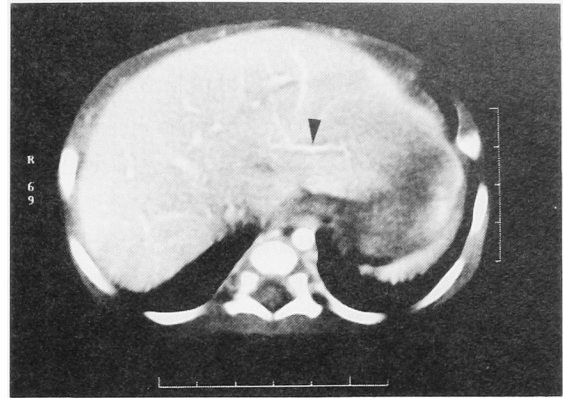
未治療結核と診断された母親から生まれ, 無症状であった新生児 8 名中 3 名 (case 1~3, Fig. 1~3) に periportal hypodensity が認められた。8 名の血清 IgM は 7~45 (中央値 32) mg/dl であった。

periportal hypodensity が認められた 3 名中 1 名において胸腔内初期変化群が示唆された (case 3, Fig. 4)。血清 IgM は 3 名中 2 名 (case 1, 3) において高値, 1 名 (case 2) において正常範囲内であるが上限に近い値であった (Table 1)。この 3 名全員において periportal hypodensity は抗結核薬投与約 4 カ月後の CT 検査で消失し, 9~12 カ月間の治療中および観察期間中には結核発病を認めなかった。

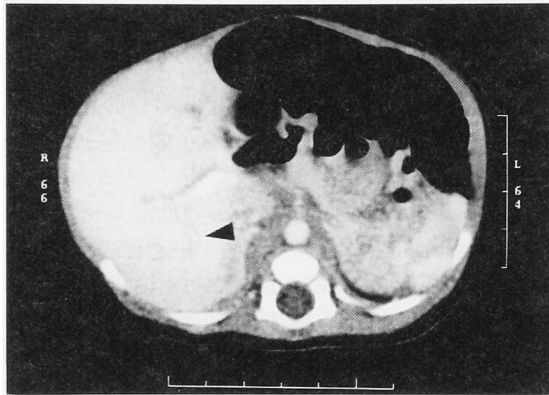
3 名 (case 4~6) において periportal hypodensity を欠くが, 血清 IgM が高値であった (Table 2)。このうち, 1 名 (case 4) は small for date であった。また, 1 名 (case 6) において臍帯に水疱疹が認められたが血清 IgM 高値との関連は不明であった。これら 3 名において, 9~12 カ月間の治療中および観察期間中には結核発病を認めな



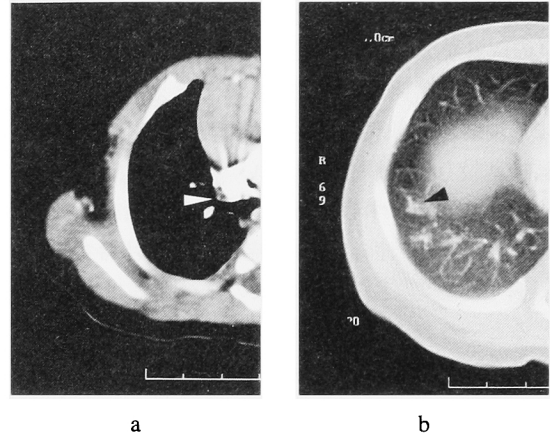
**Fig. 1** CT scan in a newborn (case 1) born to a mother with untreated tuberculosis shows periportal hypodensity (dark arrowhead).



**Fig. 3** CT scan in a newborn (case 3) born to a mother with untreated tuberculosis shows periportal hypodensity (dark arrowhead).



**Fig. 2** CT scan in a newborn (case 2) born to a mother with untreated tuberculosis shows periportal hypodensity (dark arrowhead).



**Fig. 4 a, b** CT scan in a newborn (case 3) shows (a) right hilar rim-enhanced lymphonodes (white arrowhead), and (b) pulmonary infiltrate in right lower lobe (dark arrowhead).

かった。periportal hypodensityを欠き、血清 IgM も正常範囲にあった先天性心室中隔欠損症の児 (case 7)、未熟児 (case 8) に対する約 9 カ月間の治療中および観察期間中には結核発病を認めなかった。

#### 4. 考案

分娩後 1 カ月以内に結核を発病した母親は、既に妊娠中に活動性病変を有している。今回の対象新生児 8 名は無症状であり、胃液、髄液から結核菌は検出されなかった。しかしながら、未治療結核の母親から生まれた新生児 8 名のうち 3 名 (38%) において periportal hypodensity が認められ、このうち 1 名において、胸部画像上初期変化群結核を示唆する病変が認められた。血清 IgM は 3 名中 2 名において高値、1 名において正常範囲内ではあるが上限に近い値を示した。そして、3 名全員において抗結核薬投与開始 4～5 カ月後に periportal hypodensity は消失し、治療開始後少なくとも 2 年間は結核発病を認

めなかった。今回は未治療結核の母親から生まれた periportal hypodensity を有する新生児を早期治療群と発病を確認してから治療を開始する群に分けて治療効果を検討したわけではないが、9～12 カ月間の抗結核薬投与は血清高 IgM を伴う periportal hypodensity を認める新生児において先天性結核発症を阻止しうる可能性を示唆する。

約 6 年間に当院に紹介された未治療結核の母親から生まれた新生児、早期乳児 11 名中、以前に報告した 3 名 (27%) が先天性結核を発病していた<sup>2)</sup>。先天性結核発病児と同様に periportal hypodensity と血清高 IgM を認めた、感染の可能性のある今回の対象児 3 名 (27%) を加えると 50% 以上の児に感染が生じている可能性がある。しかしながら、先天性結核は自然治癒の可能性があったとしても稀な疾患であり、今回の対象児のうち periportal hypodensity を有した 3 名全員が近い将来に結核を発病

する確証はない。他方, periportal hypodensityは新生児, 乳児において門脈周辺に炎症が波及して生じるリンパ浮腫, リンパ節腫脹, 細胞浸潤を示唆する異常所見である<sup>4)</sup>。先天性結核進行例において periportal hypoechoic lesionが報告されており<sup>5)</sup>, 1992年に都立清瀬小児病院で食道動脈瘤破裂によって死亡した先天性結核患児において肝門部, 門脈周囲リンパ節結核が認められており(未発表), 成人においても門脈周囲リンパ節は腹腔内結核の好発部位である<sup>6)~8)</sup>。先天性結核は胸膜炎を含めてあらゆる結核病型の母親から生まれた児に認められ<sup>5)</sup>, 結核菌検査, ツベルクリン反応は発症初期には偽陰性である<sup>1)</sup>。今回の対象児に対して早期に開始された抗結核薬投与は periportal hypodensityを4カ月前後で消失させた。これらのことから, 過剰診断, 過剰治療で不必要な治療をしている倫理上の問題があるという批判は免れないものの, 迅速な治療開始は periportal hypodensityと血清高IgMの両者を認める未治療結核の母親から生まれた無症状新生児の発病阻止に必要なであると考えられる。

未治療結核の母親から生まれた無症状新生児に対する抗結核薬投与方法の報告は少ない<sup>9)</sup>。結核菌感染が分娩のすぐ前に生じたとすると新生児期の臨床検査には何ら異常を認めず, 先天性結核の発症が遅れて月齢3近くに始まる例もある<sup>1)</sup>。さらに, 将来の結核発病は感染者から生じるという概念から, 感染の証拠がなくても無症状濃厚接触者に抗結核薬の投与が始められている<sup>10)</sup>。結核菌感染の可能性のある細胞性免疫の未熟な乳児に対してと同様に, 著者は過去において発病に対する不安から未治療結核の母親から生まれ, 何らかの不利な因子を有する新生児に対して長期投薬を選択してきた。今回の抗結核薬9~12カ月間投与が先天性結核の前段階とも考えられる periportal hypodensityと血清高IgMを有する未治療結核の母親に生まれた新生児において発病を阻止しえた可能性, 当院に紹介された未治療結核の母親から生まれた児における感染が50%以上であった可能性から先天性結核の発病を阻止する下記の投薬基準を提唱し, 経験の積み重ねによってより良い基準を作成する下地とすることを試みた。①規模が小さくても初期変化群が示唆される胸部所見を有する, あるいは periportal hypodensityを有することに加え, 血清IgM高値の児であれば抗結核薬3剤で治療を開始し, 合計9~12カ月間投薬する。② periportal hypodensityを有さず, 他病原体感染は否定的であるが血清IgMが日齢不相応に高値であれば結核菌の胎内感染の可能性がある。これらの児に対して2剤で, 6~9カ月間投薬する。③ periportal hypodensityを有さず, 血清IgMも正常範囲であっても分娩前1~2週間における結核菌胎内感染を否定できない。そのため何らかの障害因子を有する児, 未熟児においては2剤で

6~9カ月間投薬する。無症状成熟児であればイソニアジド単独で6カ月間投薬する。④既に妊娠中に抗結核薬服用を開始している母親から生まれた感染の可能性が低い健康新生児においても, 両親と相談してイソニアジドを6カ月間投与することも考慮する。

## 5. 結語

この検討は未治療結核の母親から生まれた無症状新生児に対する治療方針を決めるために, 対象児において新生児結核発病患児に認められる periportal hypodensityと血清高IgMの有無を検査した。対象児8名中3名(38%)に periportal hypodensityが認められ, 同時に血清高IgMの傾向を伴った。この3名に対して9~12カ月間の抗結核薬投与を行い, 2年間の治療, 観察期間中に結核発病を認めなかった。今回の結果は未治療結核の母親から生まれて periportal hypodensityと血清高IgMを有する新生児は先天性結核に進展する危険があり, 9~12カ月間の抗結核薬投与は該当児における発病の危険性を解消しうる可能性を示唆する。

## 文 献

- 1) Cantwell NF, Shehab ZM, Costello AM, et al.: Congenital tuberculosis. *N Eng J Med.* 1994; 330: 1051-1054.
- 2) 近藤信哉, 伊藤真樹, 西村 玄: 先天性結核のCT画像所見, 第1編: periportal hypodensityの補助診断的意義. *結核.* 2004; 79: 391-395.
- 3) Akinbami LJ, Selby DM, Slonim AD: Hepatosplenomegaly and pulmonary infiltrates in an infant. *J Pediatr.* 2001; 139: 124-129.
- 4) Koslin DB, Stanley RJ, Berland LL, et al.: Hepatic perivascular lymphedema: CT appearance. *AJR.* 1988; 150: 111-113.
- 5) Grover SB, Taneja DK, Bhatia A, et al.: Sonographic diagnosis of congenital tuberculosis: an experience with four cases. *Abdom Imaging.* 2000; 25: 622-626.
- 6) Kim SY, Kim MJ, Chung JJ, et al.: Abdominal tuberculous lymphadenopathy: MR imaging findings. *Abdom Imaging.* 2000; 25: 627-632.
- 7) Pombó F, Soler R, Arrojo L, et al.: US and CT finding in biliary obstruction due to tuberculous adenitis in the periportal area. *Eur J Radiol.* 1989; 9: 71-73.
- 8) Mathieu D, Ladeb MF, Guigui B, et al.: Periportal tuberculous adenitis: CT features. *Radiology.* 1986; 161: 713-715.
- 9) Rosenfeld EA, Hageman JR, Yogev R: Tuberculosis in infancy in the 1990s. *Ped Clin N Amer.* 1993; 40: 1087-1103.
- 10) Department of Health and Human Services: Treatment of latent TB infection. In: *Core curriculum on tuberculosis.* 4th ed., CDC, Atlanta, 2000, 53-64.

## Original Article

MANAGEMENT OF ASYMPTOMATIC NEWBORNS  
WITH PERIportal HYPODENSITY AND HIGH SERUM IgM  
WHO WERE BORN FROM UNTREATED TUBERCULOSIS MOTHERS<sup>1,2</sup>Shinya KONDO, <sup>2</sup>Masaki ITO, and <sup>3</sup>Gen NISHIMURA

**Abstract** [Objectives] We previously reported the presence of periportal hypodensity on CT image in two newborns and an early infant with congenital tuberculosis as an adjunct diagnostic option. The aim of this study was to determine the degree of treatment based on both periportal hypodensity and serum IgM presented in asymptomatic newborns born from tuberculosis mothers.

[Subjects and Methods] Eight newborns born from mothers with untreated tuberculosis between 1996 and 2002 were retrospectively studied. Newborns who presented periportal hypodensity and high serum IgM were treated with anti-tuberculosis medicines, combination of isoniazid and rifampicin for nine to 12 months with streptomycin in the initial two months, and the outcomes of the treatment were followed for at least two years.

[Results] All eight newborns had gastric aspirates negative for *Mycobacterium tuberculosis*. Three of eight newborns (38 %) demonstrated periportal hypodensity, and they also demonstrate a tendency of high serum IgM. None of these three newborns treated with combination of isoniazid, rifampin, and streptomycin for 9 to 12 months developed tuberculosis dur-

ing the observation period.

[Conclusions] These results suggest that presence of both periportal hypodensity and high serum IgM in asymptomatic newborns born from mothers with untreated tuberculosis may be one of risk factors of developing congenital tuberculosis, and that anti-tuberculosis treatment for nine to 12 months may prevent them from the disease development despite possible criticism of overdiagnosis and overtreatment.

**Key words** : Newborn, Congenital tuberculosis, CT imaging, Periportal hypodensity, High serum IgM

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Tamahokubu Medical Center, <sup>2</sup>Division of Respiratory Disease, and <sup>3</sup>Division of Radiology, Tokyo Metropolitan Children's Hospital

Correspondence to: Shinya Kondo, Department of Pediatrics, Tamahokubu Medical Center, 1-7-1 Aoba-cho, Higashi-murayama-shi, Tokyo 189-8511 Japan.

(E-mail: shinya\_kondo@tamahoku-hp.jp)