

健診時のツベルクリン反応陽性が結核発見の糸口となった無症状乳児の検討

^{1,2}近藤 信哉 ²宮川 知士

要旨:〔目的〕近親者が結核発病を自覚していない無症状結核乳児において、健診時ツベルクリン反応(ツ反)以外の結核発見の糸口があるかを検討した。〔対象と方法〕ツ反が自然陽転した乳児131名のうち、画像検査で結核の発病が示唆された20(男9,女11)名を対象とした。これらの患児の入院時における胃液結核菌検査,末梢血,血清化学検査値を検討した。また,接触者検診において感染源の有無を検討した。〔結果〕20名の発病乳児におけるツ反硬結は7~26(中央値,13.5)mmであった。胃液結核菌検査は13名(65%)において陽性であった。末梢血ヘモグロビン値は低値を認めなかった。白血球数は14名(70%)において正常範囲,6名(30%)において増多していた。8名(40%)において顕著なリンパ球増多を示した。血清CRP値は正常,あるいは軽度上昇を示した。接触者検診において,患児20名中11名(55%)の近親者が感染源である可能性が示唆された。〔結論〕今回の検討は無症状の乳児において胃液結核菌,ツ反,胸部画像検査が行われることはなく,健診時ツ反に代わる結核乳児を発見する有用な糸口を見出せなかった。したがって,乳児結核対策は今後も成人結核散発例のきめ細かな対策に依存し,BCG直接接種後のコッホ現象が結核菌感染,発病発見の糸口となることが期待される。

キーワード: ツベルクリン反応, 無症状結核乳児, BCG直接接種

緒 言

主たる結核病変は結核菌増殖後の遅延型過敏性(delayed-type hypersensitivity, DTH)反応によって形成されるが,ツベルクリン反応(ツ反)もDTHを利用した検査法である。したがって,BCG未接種乳児においてツ反が陽性であることは生体防御能にもかかわらず結核菌増殖を許して結核菌感染が成立したことを意味し,一部の乳児において感染に引き続いて既に結核病変が生じている可能性を示唆する。健診時ツ反検査が糸口となり発見される結核乳児の数がきわめて少ないことも理由の1つとなり,BCGワクチンは平成17年度4月より月齢6以下の乳児に対して直接接種されることとなった。この報告はBCG接種を目的としたツ反検査が陽性のため清瀬小児病院に紹介された無症状発病児を対象として,臨床検査結果,接触者検診結果の分析を行い,何らかの理

由で無症状乳児が医療,保健機関を訪れた際にツ反検査に代わる結核発病を発見する糸口の有無を検討した。

対象と方法

1996年~2003年にBCG接種目的で初めてのツ反検査を2歳未満に受け,1回目,あるいは2,3回目のツ反が自然陽転と判定され清瀬小児病院に紹介されて来院した無症状乳児のうちツ反硬結が7mm以上と判定されたのは131(男57,女74)名であった。既述したように,ツ反は生体の結核菌成分に対するDTH反応を利用している。したがって判定には発赤径ではなく,硬結径を用いることが正確と考えられる^{1)~3)}。日本において硬結を基盤としたツ反陽性基準は確立されていない。含まれるpurified protein derivative of tuberculin (PPD)量が必ずしも反応径に比例するわけではないが,米国のツベルクリン液は0.1mlあたり5国際ツベルクリン単位(5TU)を

¹多摩北部医療センター小児科, ²都立清瀬小児病院呼吸器科

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 20 Apr. 2005/Accepted 21 Jul. 2005)

Table 1 Laboratory and cause data of the 10 (case 1-10) non-symptomatic infants with tuberculosis

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Age at diagnosis	20 month old	6	4	12	8	16	7	6	6	5
First TST	18 month old	5	3	11	7	15	7	5	5	4
Maximum TST	7 mm	13	10	14	7	15	20	15	23	8
MTB	SNCN	SNCP	SNCP	SNCP	SNCP	SNCP	SNCP	SPCP	SNCP	SNCP
Hgb	12.6	12.7	13.0	11.2	11.9	11.7	11.3	11.7	11.6	12.1
WBC	9120	13830	9900	8170	20120	15030	20990	11520	15300	16210
N/L	50/44	31/56	14/80	60/36	34/60	41/57	24/65	33/56	37/59	47/48
CRP	<0.1	0.2	0.2	0.2	1.5	0.1	0.1	0.6	0.9	<0.1
Albumin	4.4	4.4	4.7	4.7	4.5	4.6	4.2	4.1	4.7	4.6
GOT/GPT	35/9	55/48	63/67	52/20	34/19	40/13	46/34	126/103	33/22	46/35
Cause	unknown	unknown	mother	unknown	unknown	father	mother	unknown	unknown	separated uncle

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*, SNCN: smear negative, culture negative, SNCP: smear negative, culture positive, SPCP: smear positive, culture positive, Hgb: hemoglobin (normal value 11.2-13.5 g/dl), WBC: white blood cell (normal value 6,000-17,500/ μ l), N/L: neutrophils/lymphocyte (normal percentage for lymphocyte 59-61%), CRP: C-reactive protein (normal value <0.40 mg/l), Albumin: (normal value 2.9-5.8 g/dl), GOT: (normal value 10-34 IU/l), GPT: (normal value 7-47 IU/l).

含み⁴⁾, 日本のツベルクリン液はおよそ3 TUを含む。米国では反応陽性基準を結核患者との接触歴がない4歳未満の児において硬結10 mm以上, 感染性患者の濃厚接触児において硬結5 mm以上としている。この検討では測定誤差も考慮し, 接触歴がないとされるものの感染の疑いがある来院した乳児におけるツ反陽性基準を便宜的に硬結7 mm以上とした。陽性であった131名のうち111名(85%)は, 初診時の胸部画像検査が結核を示唆する所見を示さなかった。この111名のうち64名(58%)は年齢が0歳, ツ反再検時の硬結が初回値より大きくなったために親権者の承諾を得て予防内服を6か月間行い, その後外来で18か月経過観察を行った。残りのツ反再検時の硬結が初回値より小さくなったり, 予防内服について家族の了承をえられなかった47名(42%)において定期検診を2年間行った。今回の検討対象は, 初診時に胸部画像検査で結核を示唆する所見を有した20名(15%)とした。

この20名の発病乳児において結核病型, ツ反初回, 再検査のうち最大硬結, 入院時の胃液結核菌検査, 末梢血ヘモグロビン値(正常値: 11.2-13.5 g/dl), 白血球数(正常値: 6,000-17,500/ μ l), 白血球分画(リンパ球正常値: 59-61%), そして血清CRP(正常値: <0.40 mg/l), アルブミン(正常値: 2.9-5.8 g/dl), GOT (AST)(正常値: 10-34 IU/l), GPT (ALT)(正常値: 7-47 IU/l)値を検討した。乳児における臨床検査正常値は医学書院刊「こどもの検査値ノート」によった⁵⁾。また, 患児が診断された後の接触者検診において感染源, 国際結婚の有無を調べた。

結 果

初診時に胸部画像検査が結核を示唆する所見を示さなかった111名のうち, 予防内服を受けた64名の初めてツ反検査を受けた月齢は4-21(中央値, 9)であった。これらの児における最大のツ反硬結は7-20(中央値, 13) mmであった。これらの児において, 服薬期間, 観察期間に発病を認めなかった。予防内服を受けなかった47名の初めてツ反検査を受けた月齢は4-22(中央値, 10)であった。これらの児における最大のツ反硬結は7-16(中央値, 10) mmであった。これらの児において, 観察期間に発病を認めなかった。今回の対象となった胸部画像上結核を示唆する所見を有した20名が最初のツ反検査を受けた月齢は3-23(中央値, 7)で, 結核診断時の月齢は4-24(中央値, 8.5)であった。最大のツ反硬結は7-26(中央値, 13.5) mmであった。

結核病型は対象児20名全員において初期変化群肺結核であった。早朝時胃液検査で結核菌が陽性であったのは13名(65%)で, 1名において塗抹陽性, 培養陽性, 12名において塗抹陰性, 培養陽性であった。末梢血ヘモグロビン値は20名全員において正常, ほぼ正常の11 g/dl以上であった。末梢血白血球数は14名(70%)において正常, 6名(30%)において増多を示した。白血球分画は18名(90%)において多核球/リンパ球が1未満であり, そのうち8名(40%)においてリンパ球が62%以上であった。血清CRP値は正常, あるいは軽度上昇を示したが1 mg/lを超えたのは1名であった。血清アルブミン値は全例において正常であった。血清GOT (AST)は15名(75%)において軽度高値を示した。3名

Table 2 Laboratory and cause data of the 10 (case 11–20) non-symptomatic infants with tuberculosis

Case	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Age at diagnosis	24 month old	7	6	11	9	10	7	15	9	11
First TST	23 month old	5	4	9	7	9	5	13	8	9
Maximum TST	26 mm	20	8	9	15	18	11	11	9	15
MTB	SNCN	SNCP	SNCN	SNCN	SNCP	SNCN	SNCP	SNCN	SNCP	SNCN
Hgb	12.1	13.2	11.8	14.2	11.6	12.6	13.4	12.8	12.2	11.1
WBC	9270	19980	20330	10540	15070	17940	19040	11480	10780	12100
N/L	35/61	24/66	21/72	30/61	21/74	45/47	32/56	29/65	25/69	12/79
CRP	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	<0.1	0.5	<0.1	0.1	0.1
Albumin	4.1	4.7	4.6	4.7	4.4	4.3	4.4	4.5	4.3	4.1
GOT/GPT	28/13	34/23	57/37	38/24	45/25	30/16	41/20	35/15	35/18	35/16
Cause	separated aunt?	unknown	mother	mother	mother	mother	separated uncle	father, and/or grandfather	unknown	unknown

Abbreviation and normal values: see the footnote of Table 1.

において血清 GPT (ALT) は軽度高値を示し、この3名において GOT (AST) も高値であった (Table 1, 2)。

接触者健診で活動性結核が判明したのは10名 (50%)、治癒型結核と考えられたのは1名 (case 11) (5%)であった。感染源と考えられた11名の内訳は父親1名、母親6名、父親あるいは祖父が1名、別居の叔父、あるいは伯母が3名であった。発病乳児20名において母親がフィリピン出身である結婚は3名 (case 7, 8, 19)、韓国出身である結婚は1名 (case 3) の家庭に認められ、母親2名 (case 3, 7) が感染源と考えられた。

考 察

今回の無症状結核乳児の発見機会は BCG 接種目的のツ反検査であり、家族は知るかぎり結核患者との接触はないと考えていた。ツ反自然陽転を受けて行われた胸部画像検査が結核を発見する糸口となったが、通常は無症状児に対して X線検査は行われることはない。結核の確定診断となる胃液結核菌は20名中13名 (65%) に陽性であったが、やはり無症状児において胃液結核菌検査が行われることはない。入院時に貧血を認めず、必ずしも末梢血白血球数増多があるわけではなかった。血清 CRP 値で示される炎症反応陽性の頻度は、成人と同様⁹⁾低かった。血清 GOT (ASL) 値は軽度ではあるが高率に高値を示したが、理由は不明である。児の結核診断後の接触者健診において患児20名中11名 (55%) の近親者が感染源、あるいは感染源である可能性が示唆されたが、誰も結核であったことを自覚していなかった。これらの結果は近親者が結核発病を自覚していない無症状乳児において、定期健診時のツ反検査に代わる結核発見の有効な糸口はないことを示唆する。

結核菌既感染乳児に BCG を経皮接種した時の局所変

化は不明である。診断のために接種するわけではないが、BCG 直接接種後に認められるコッホ現象が感染、発病発見の糸口になる可能性がある⁷⁾。DTH が確立されて間もない乳児では、結核菌培養液ろ過液を精製したツベルクリン液を皮内注射する代わりに大量の結核菌を経皮接種すると2, 3日後に明瞭で、強い硬結が認められる (コッホ現象)。しかしながら、結核菌感染を受けてから DTH が成立するまでのアレルギー前期にある乳児では、ツ反偽陰性が生じると同様に、感染していても BCG 接種2, 3日後にコッホ現象が生じない可能性が考えられる。

接触する人数が限られているにもかかわらず、発病乳児20名中9名 (45%) において感染源が不明であった。この理由は不明であるが、感染源の排菌期間が短くても、接触期間が短くても結核に対する細胞性免疫が未熟である乳児、特に0歳児を感染、発病させる危険性がある⁸⁾。今回の検討において、感染源とされる11名中6名 (55%) は乳児を感染させる危険性が最も高い母親である。妊娠、分娩が結核に悪影響を及ぼす危険因子であることを肯定する報告⁹⁾と否定する報告¹⁰⁾とがあるが、妊娠中は結核を示唆する症状があったとしても X線検査は控えられがちである。今回の結果は分娩を終え、育児中の母親に特に注意を払わねばならないことを再認識させる。他方、感染源と示唆された11名 (55%) の近親者全員が過去1, 2年間における自分自身の結核発病を自覚していなかった。このことは免疫不全のない成人における結核は自然治癒してしまう可能性を有し、重要性が指摘されながらも無症状期、発病初期に発病者対策が行われにくいことを反映していると考えられる。

結核菌感染をした乳児の発病頻度は40%であると報告されているが¹¹⁾、今回の検討で発病を認めた乳児はツ

反硬結が7 mm以上であった131名中20名(15%)である。これまで結核のリスク・グループとして結核蔓延地域出身者、結核感染危険率の高い時代を過ごした高齢者、HIV感染者を含む免疫不全者、大都市の路上生活者などが挙げられてきた。今回の対象患児4名の母規がフィリピン、韓国出身であったが、結核であったのは2名だけであった。また、感染源として高齢者は感染源11人中1名が疑われたにすぎなかった。感染源となった父母、叔父、伯母の年齢は全員が2, 30歳代で、フィリピン、韓国出身の母親2名を除いて既述のリスク・グループに属してはいなかった。無症状発病児を発見する糸口のない現状でBCGは直接接種となり、乳児結核対策において成人結核散発例の健康診断時と有症状受診時の速やかな診断、治療が健診時ツ反検査廃止を補うことがこれまで以上に求められる。

結 語

BCGの直接接種が平成17年4月1日より始まった。この検討はこれまで健診時のツ反自然陽転を糸口として発見された首都圏の結核乳児を対象として、無症状結核乳児を発見するツ反検査に代わる有用な糸口の有無を検討した。胃液結核菌、胸部画像、血液検査が診断、あるいはその糸口となる乳児もいるが、これらの検査は無症状児に行われることはない。また、感染源は必ずしも従来のリスク・グループとされてきた人達ではなかった。これらの結果はツ反検査に代わる有用な発見糸口がない今後、乳児結核対策はきめ細かな成人結核散発例の対策に依存し、BCG直接接種後のコッホ現象が結核菌感染、

発病発見の糸口となることが期待される。

文 献

- 1) 吉永 秀：遅延型反応の機序。「免疫科学8：アレルギーと炎症」、石坂公成、林 秀雄編、岩波書店、東京、1985、133-227.
- 2) Bureau of Tuberculosis Control, New York City Department of Health: Tuberculin skin testing. In: Clinical Policies and Protocols, 3rd ed., Fujiwara PI, ed., 1999, 11-17.
- 3) 石川信克：ツベルクリン判定—世界の常識・日本の常識—。結核. 2005; 80: 193.
- 4) Committee on Infectious Disease, American Academy of Pediatrics: Screening for tuberculosis in infants and children. Pediatrics. 1994; 93: 131-134.
- 5) 戸谷誠之、宮坂勝之、白幡 聡編：「こどもの検査値ノート」、第2版、医学書院、東京、2004.
- 6) 伊藤邦彦、吉山 崇、和田雅子、他：肺結核診断における炎症反応測定の意義。結核. 2004; 79: 309-311.
- 7) 青木正和：コッホ現象による結核感染診断。「コッホ現象・多剤耐性結核症」、結核予防会、東京、2004、27-28.
- 8) 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.
- 9) Vallejo JG, Stark JR: Tuberculosis and pregnancy. Clin Chest Med. 1992; 13: 693-707.
- 10) Ormerod P: Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. Thorax. 2001; 56: 494-499.
- 11) Starke JR: Tuberculosis in infants and children. In: Tuberculosis, 4th ed., Schlossberg DS, ed., WB Saunders Co., Philadelphia, 1999, 303-324.

Original Article

CLINICAL CHARACTERISTICS IN NON-SYMPTOMATIC INFANTS WITH TUBERCULOSIS WHOSE DIAGNOSTIC CLUE WAS REGULAR TUBERCULIN SKIN TEST PRIOR TO BCG VACCINATION

^{1,2}Shinya KONDO and ²Tomoo MIYAGAWA

Abstract [Objective] Tuberculin skin test (TST) is a useful tool to find non-symptomatic infants with tuberculosis. In 2005, Japanese government starts direct BCG vaccination without prior TST, and we may miss one of the chances to find the above patients. In this study, we tried to find if there is any clinical examination to find non-symptomatic infants with tuberculosis instead of regular TST.

[Subjects and methods] We found out 20 non-symptomatic infants with tuberculosis among 131 infants who referred to our clinic because of positive TST prior to BCG vaccination from 1996 to 2003. We examined the data of gastric aspirate examination for *Mycobacterium tuberculosis*, complete blood counts, and serum chemistries in the 20 infants with tuberculosis. We also tried to find out the source of tuberculosis of these patients by the contact investigation.

[Results] Induration of TST among 20 non-symptomatic infants with tuberculosis were 7 to 26 (median, 13.5) mm. *Mycobacterium tuberculosis* from gastric aspirates was positive in 13 infants (65%). The level of blood hemoglobin was more than 11 g/dl in all infants. The white blood cell count was increased in 6 infants (30%), and exaggerated lymphocyte predominance was recognized in 8 infants (40%). Serum CRP was normal, or subtly increased. Serum GOT (AST) was increased in 15 infants (75%), though the reason was unknown. Serum albumin was normal in all the infants. In the contact investigation, suspected sources were found in 11 infants (55%), and 6 out of 11 sources (55%) were their

mothers. Nine sources did not belong to the risk groups for tuberculosis except two mothers coming from tuberculosis epidemic countries.

[Conclusion] In 20 non-symptomatic infants with tuberculosis, examination of gastric aspirate for *Mycobacterium tuberculosis*, TST, and chest imaging were useful tools to diagnose tuberculosis. However, these examinations are not done in non-symptomatic infants. Eleven family members who might infect the infants were found by the contact investigations, and none of them realized that they have tuberculosis. Our study suggests that there is no realistic clue to find non-symptomatic infants with tuberculosis instead of regular TST, and that the control of infant's tuberculosis still depends on the examination of close contacts of sporadic adult patients with tuberculosis.

Key words : Tuberculin skin test, Non-symptomatic TB infants, Direct BCG vaccination

¹Department of Pediatrics, Tama-hokubu Medical Center,

²Division of Respiratory Disease, Tokyo Metropolitan Children's Hospital

Correspondence to : Shinya Kondo, Department of Pediatrics, Tama-hokubu Medical Center, 1-7-1, Aoba-cho, Higashimurayama-shi, Tokyo 189-8511 Japan.

(E-mail : shinya_kondo@tamahoku-hp.jp)