

最近10年間の当科における小児結核例の検討

横浜市立大学小児科

森 雅亮 栗山 智之 高橋由利子 四家 広子
伊部 正明 満田 年宏 相原 雄幸 横田 俊平

(平成6年2月18日受付)

(平成6年4月7日受理)

Key words: tuberculosis, children, IgM

要 旨

当科における最近10年間の小児結核患児61例について、その早期診断、早期治療の指標となった臨床および検査所見を検討し、更に入院管理を必要とする症例の判別手段となる指標についても検討を加えたので報告する。

発症年齢をみると小児期の全年齢に分布していたが、特に1歳未満が全症例の約4分の1を占めていた。また全体の70.5%で家族内感染が認められた。ツ反は61例すべてで陽性を示し、最大径30mm以上の強陽性を呈した症例は18例みられた。血液学的所見としては、炎症性マーカー(白血球数、赤沈値、CRP値)が高値を呈した症例は少なく炎症の把握の指標としては難があったが、血清免疫グロブリンのうちIgM値が高値を示した症例は全体の59.0%を占め、高IgM血症は非特異的ではあるが重要な検査所見であると思われた。

小児結核例の入院決定の基準は家族歴、胸部X線所見、ツ反の反応性を合わせ検討するが、入院か否かを決定することが困難な症例も少なくなかった。しかし後方的に血清IgM値を加えて評価すると、入院症例の96.2%が有意に高IgM血症を示しており、血清IgM値は入院決定の有力な指標として使用できると思われた。

I. 序 文

結核症の患者数は年々減少傾向にあり、小児結核症に接する機会が激減した現在¹⁾、改めて最近の症例の傾向をまとめ、診断、治療効果などを検討することは意義あることである。小児期における結核症の特徴は、初感染結核が多く、粟粒結核、結核性髄膜炎も稀ではない、など急性感染症の性質が強い点²⁾であり、早期診断および治療が予後を決する。今回、私達は最近10年間に結核症を疑われ当院小児科外来を受診した61例を対象とし、入院治療と外来治療の判断、薬剤選択の判断の経緯について後方的に検討し、それぞれの症例の転帰から早期診断、治療の判断基準について

考察したので報告する。

II. 材料と方法

1) 対象

対象患者は1983年4月から1993年3月まで、1) 家族内感染者が存在した、2) 胸部レ線所見で異常が認められた、3) ツ反が10mm以上の陽性を示した、の3項目のうち少なくとも1項目以上を満たして結核症を疑われ当科を外来受診した61例であった。生後1カ月から16歳までの男児32例(52.5%)、女児29例であり、このうち外来治療を行った例は35例(57.4%)、入院治療を行った例は26例であった。

2) 方法

対象とした61症例において、家族内感染の有無、BCG接種歴、ツベルクリン反応(以下、ツ反)、胸

別刷請求先：(〒236)横浜市金沢区福浦3-9

横浜市立大学小児科教室 森 雅亮

平成6年7月20日

部 X 線所見, 学会分類, 初診時血液学所見 (白血球数, 赤沈値, CRP, 血清 IgG, IgA, IgM) および治療について後方視的に分析するとともに, 予後について検討した. 白血球数, 赤沈値, CRP の正常域はそれぞれ4,000~10,000/ μ l, 1時間値20 mm 以下, 1.0mg/dl 以下とした.

3) 免疫グロブリンの定量および評価

血清 IgG 値, IgA 値, IgM 値を Beckman 社の ICS 型 Laser Nephelometry により測定した. それぞれの免疫グロブリン値は小児期の特性として月齢, 年齢により基準値が大きく異なるため, まず月齢・年齢別標準値を設定し, 患児の実測値をこの標準値からの変位としてとらえ表示した. すなわち, 各月齢・年齢の正常児50例の計測値を平均しこの値を 0 (mean) とし, 患児の実測値を標準偏差として示した.

III. 成 績

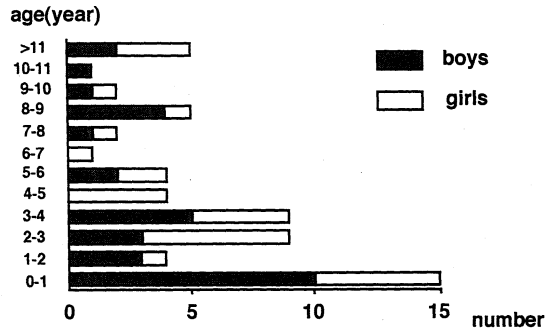
1) 年齢

結核の発症は小児期の全年齢に分布し, 各年齢とも男女差はみられなかった. 年齢分布では, 0~4 歳児42例, 5~9 歳児14例, 10歳以上が 5 例と年少児が多い傾向にあり, 特に1歳未満 (乳児例) は15例 (24.6%) と全症例の約 4 分の 1 を占めているのが特徴であった (Fig. 1).

2) 感染経路の検討

感染経路が明らかな症例は全体の73%にあたる44例で, このうち1例を除きいずれも同居家族に

Fig. 1 Age distribution in childhood tuberculosis



よる家族内感染が原因と推定された. 感染源は, 母親が20例, 父親が12例, 祖父が 8 例で, このほか祖母, 兄弟が 2 例ずつ認められた (Fig. 2).

3) 病型

それぞれの症例の病型を日本結核病学会分類³⁾により分類すると, H 型すなわち肺門リンパ節腫脹型, および胸部 X 線上異常所見のみられない O 型が36例 (59%) を占めていた. 入院例では安定非空洞型 (III型) が18例 (69.2%) と多く, 滲出性肋膜炎を併発した症例も 6 例 (22%) みられた. また肺外病変としては, 結核性髄膜炎が 5 例で, このうち 1 例は BCG 接種歴がある症例であり, 腸結核例が 1 例認められた. 粟粒結核を呈した症例はみられなかった.

4) ツ反の反応性と BCG 接種歴

ツ反は実施された61例すべてで陽性を示し, 最

Fig. 2 Intra-familial infection of childhood tuberculosis (N=61)

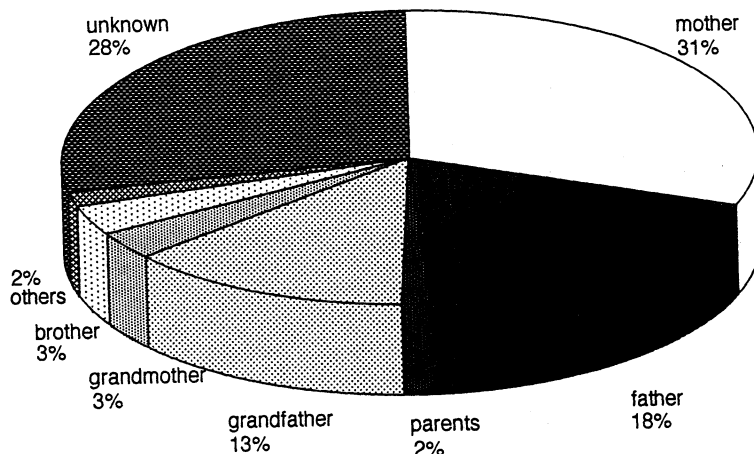


Fig. 3 Serum IgG levels in childhood tuberculosis at disease onset

Comparison of IgG levels between inpatients (●) and outpatients (○) with tuberculosis. *Serum IgG titers were standardized according to those in age-matched healthy children.

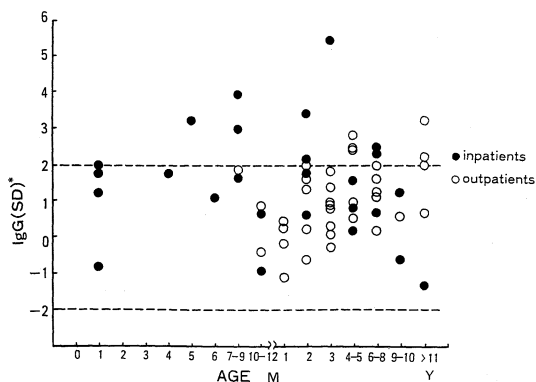
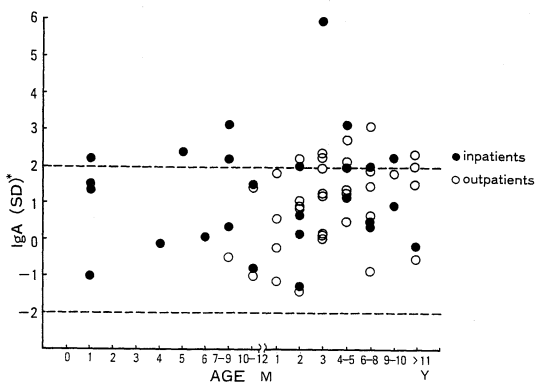


Fig. 4 Serum IgA levels in childhood tuberculosis at disease onset

Comparison of IgA levels between inpatients (●) and outpatients (○) with tuberculosis. *Serum IgA titers were standardized according to those in age-matched healthy children.



大径10~19mmが15例, 20~29mmが28例, 30mm以上が18例であり, 入院となった27例のうちツ反が30mm以上を呈した例が70%を占めていた。BCG接種歴のあるものは35例(57%)で, BCG接種歴とツ反の反応性との関係を見ると, BCG接種者はツ反10~19mm 14例, 20~29mm 19例, 30mm以上2例とツ反が中等度の陽性を示した症例が多いのに対し, BCG未接種者では10~19mm 1例, 20~29mm 9例, 30mm以上16例と30mm以上の強陽性を示した症例が多い(61.5%)の特徴であった。

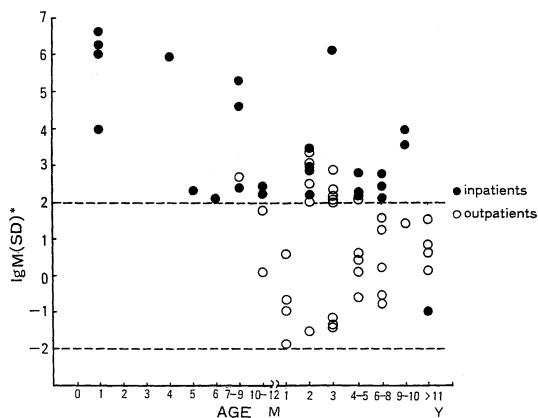
5) 初診時の血液学的検査所見

一般的に炎症活動性のマーカーとして扱われている白血球数, 赤沈値, CRP値について検討した。年齢別の正常域を逸脱している症例は各々白血球数増加(10,000/ μ l以上) 23例(37.7%), 赤沈値亢進(1時間値20mm以上) 20例(32.8%), CRP陽性(1.0mg/dl以上) 16例(26.2%)しか認められず, 有意な上昇を示した症例は約3分の1ほどであった。

免疫グロブリン定量では, 実測値が各月・年齢別標準値の+2SD以上の高値を呈した例は, IgG 16例(26.2%), IgA 18例(29.5%), IgM 36例(59.0%)であり, 他の免疫グロブリンと比較しIgM値が高値を示した症例が多くみられた (Fig.

Fig. 5 Serum IgM levels in childhood tuberculosis at disease onset

Comparison of IgM levels between inpatients (●) and outpatients (○) with tuberculosis. *Serum IgM titers were standardized according to those in age-matched healthy children.



3, 4, 5)。特に1歳未満の症例では, 1例を除き全例IgMが+2SD以上の異常高値を示し, また, 入院児のうち25例(96.2%)がIgM値は+2SD以上と有意に高かった。

6) 治療

治療に関しては約半数の症例でINH+RFPの2剤投与が行われ(46.8%), ついでINHの単独投与(38.7%), INH+RFP+SMの三者併用療法

Fig. 6 Therapies needed for childhood tuberculosis

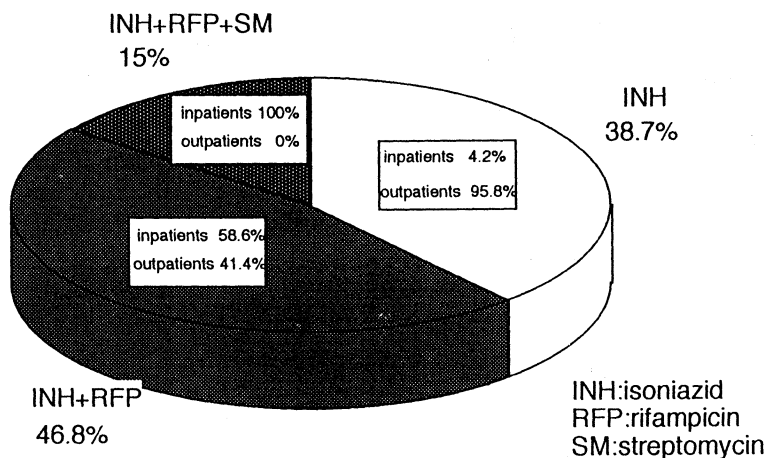


Fig. 7 Outcome of diagnostic evaluation in childhood tuberculosis

*included more advanced X-ray findings than those in O/H type. **included 5 children with tuberculosis meningitis and 1 child with intestinal tuberculosis.

Intra-familial infection	classification of chest X-ray findings	Tuberculin reaction	numbers of inpatients	numbers of outpatients	total
+	advanced type *	30≤mm	17**	0	17
		10-29mm	8	0	8
	O/H type	30≤mm	1	0	1
		10-29mm	0	17	17
-	advanced type *	30≤mm	9	0	9
		10-29mm	0	0	0
	O/H type	30≤mm	0	0	0
		10-29mm	0	18	18
			26	35	61

(14.5%)の順になっていた(Fig. 6)。これを外来、入院患者別にみると、外来患者ではINH単独23例(65.7%),INH+RFP12例で、入院患者ではINH+RFP17例(65.3%),INH+RFP+SM8例(31.0%),INH単独1例(社会的入院適応児)

で投与が行われていた。

7) 入院症例の判別

当科では結核児の入院の決定を、家族内感染の有無、胸部X線所見、ツ反の反応性の組み合わせで検討している。今回の報告では、家族内感染の

みられた43例のうち入院例は26例、外来治療例が17例で、家族内感染がみられない18例はすべて外来治療例であった。

胸部 X 線所見を O 型/H 型とそれ以外の advanced 型として 2 分類すると、advanced 型 25 例全例が入院治療、O 型/H 型 36 例のうち 35 例は外来治療が行われ、1 例はツ反 30mm 以上、赤沈値亢進、血清 IgM 値高値のため入院した。また、ツ反に関しては最大径 30mm 以上 18 例が全例入院、10~29mm を示した 43 例のうちでは入院例が 8 例、外来治療例 35 例であった。上記 3 者の組み合わせでみると (Fig. 7)、入院症例は、1) 家族内感染 (+) + advanced 型 + ツ反 30mm 以上 17 例、2) 家族内感染 (+) + advanced 型 + ツ反 10~29mm 8 例、3) 家族内感染 (+) + O 型/H 型 + ツ反 30mm 以上 1 例であり、外来観察症例は、4) 家族内感染 (+) + O 型/H 型 + ツ反 10~29mm 17 例、5) 家族内感染 (-) + O 型/H 型 + ツ反 10~29mm 18 例という内訳であった。尚、結核性髄膜炎 5 例、腸結核 1 例はいずれも 1) に属していた。

8) 予後

上記のような治療および管理のもとで再燃をおこした例はなく、1 例 (髄膜炎後水頭症例) を除き後遺症もみられず経過良好であった。結核性髄膜炎 5 例のうち 1 例は髄膜炎後水頭症のため脳室一腹腔 (V-P) シェントを行ったが、他の 4 例は治療により軽快した。また腸結核例 1 例はダウン症児で、本症の発症になんらかの免疫異常が関与していた可能性が示唆される。

IV. 考 察

優れた抗結核剤の導入、環境衛生の改善などにより、我が国の結核の減少は著しく、特に小児ではその傾向が強い。しかし、最近の結核患者の減少は社会全体および医療従事者の本症に対する認識の低下につながり、発見、診断の遅れから重篤な後遺症を残し、予後の悪い結核性髄膜炎、粟粒結核等の重症症例を多くした事実は否めない⁴⁾。本症の早期診断および治療が、患児本人だけの問題だけでなく二次感染を予防するという見地からも重要であることは論を待たない⁵⁾。

今回私達は、当科における最近 10 年間の小児結

核患児 61 例で、その早期診断、早期治療の指標となった臨床所見および検査所見について検討し、更に入院管理を必要とする症例を選別する手段となるマーカーについても検討を加えた。

一般的に小児の結核は臨床的にいくつかの点で成人と異なる。それは、家族内感染が多く、病型として初感染結核のほか血行散布型が多く、成人型にみられる慢性結核は少ない点である³⁾⁶⁾。本報告でも全体の 70.5% で家族内感染が認められ、これを主訴に来院する症例が多かった。また、ツ反は実施された 61 例すべてで陽性を示し、最大径 10~19mm が 15 例、20~29mm が 28 例、30mm 以上が 18 例と中等度陽性から強陽性を呈していることより本症の診断には不可欠な検査所見であった。とくに 30mm 以上の反応は硬結、二重発赤を例外なく伴い、ほとんどの例で水疱形成を伴っていたことより、本小児例ではツ反 30mm 以上の強度陽性は BCG 偽陽性による反応というより、活動期にある結核症を表現していると考えられた。

小児結核例の入院決定の基準は、ほとんどの施設で、家族歴、胸部 X 線所見、ツ反の反応性、白血球数、赤沈、CRP 等の血液学的検査所見などいくつかの所見を組み合わせ検討されることが多い^{7)~11)}。しかし、小児結核症のもう一つの特徴として、炎症性マーカーである白血球数、赤沈値、CRP 値が高値を呈する割合が意外と少ない点が指摘されており、既存の報告例¹²⁾¹³⁾と同様に疾患活動性の把握の指標としては難があるように思える。当科では本文にも示したように家族歴、胸部 X 線所見、ツ反の反応性等の所見を併せ評価しているが、これに加え血清の IgM 値を重要な指標として考えている。本文中の 1)、5) の組み合わせパターンの際には入院あるいは外来観察の如何を決定するのは全く問題ないと考えられるが、2)~4) の組み合わせパターンの際には入院か否かを決定することが困難である症例も少なくなかった。

血清 IgM 値が高値を示した症例は全体の 62.3% を占め、また入院症例の 92.3% が有意に高 IgM 血症を示していたことより、非特異的ではあるが重要な検査所見であると思われた。我々は以前小児結核症例について、活動期および回復期に

おける血清 IgG, IgA, IgM 値を測定し, 各症例の免疫グロブリンの変動パターンを検討した¹⁴⁾。この結果, 小児結核では活動期に高 IgM 血症が認められたのに対し, 対象とした成人結核症例では IgM 高値はみられなかった。成人結核では著しい高 IgG 血症がしばしば認められている¹⁵⁾¹⁶⁾。このことより, 小児結核における高 IgM 血症は小児の特徴的性質と考えられ, この高 IgM 血症は結核菌感染に対する第一次免疫反応が増幅され表現されたものであり, 小児の結核発症が結核菌の初感染の直接の反映であることを示唆している。

従来より結核菌の証明は塗抹検鏡や抗酸菌培養でなされてきたが, 検鏡所見陰性の際確診に至るまで1~2カ月を要し早期診断, 早期治療という点では上記のような検査所見を総合的に検討し判断する以外に手段はなかった。しかし, 最近になって polymerase chain reaction 法を用いた DNA 診断が急速に進歩し迅速診断が可能となってきた^{17)~19)}。今後, 今回検討した諸検査所見と PCR 法による DNA 診断結果を比較検討し, より確実で迅速な診断および治療が可能となることが期待できるだろう。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核, 感染症対策疾患室監修: 結核の統計。結核予防会, 1985—1992。
- 2) 高松 勇: 最近の感染症—その変貌。i) 結核。小児科, 28: 1283—1286, 1987。
- 3) 山登淳伍: 細菌感染症—結核。新小児医学大系, 20-D (小林 登 編), p. 292—313, 中山書店。
- 4) 新島結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 安田順一, 白井学知, 佐藤展将, 東郷七百城, 若山 亨, 庵原昭一: 自覚症状にて発見された初回治療肺結核症例の受信の遅れと診断の遅れ。結核, 65: 609—613, 1990。
- 5) 日本結核病学会予防委員会: 1990年代の結核対策および研究について—新時代の結核対策—。結核, 66: 323—350, 1991。
- 6) Edwin, L. & Kendig, Jr.: The study of tuberculosis in childhood. — The evolution of pediatric pulmonology in North America, A.J. D.C., 141: 1075—1078, 1987。
- 7) 臼井信男, 市川享一: 最近11年間における小児結核の治療経験。小児科臨床, 31: 2477—2481, 1978。
- 8) 新津泰孝: 小児結核。日本臨床, 43: 873—878, 1985。
- 9) 雉本忠市, 黒川 博, 川崎一輝, 小原 洋, 竹内しづこ: 都立清瀬小児病院の入院患者からみた最近の小児結核の動向。小児科, 30: 895—899, 1989。
- 10) 松浦良二, 中岡里恵, 藤高道子, 鎌田 達, 井上圭太郎, 望月孝二: 国立療養所所広島病院における10年間の小児結核入院症例。広島医学, 44: 1689—1691, 1991。
- 11) 穴戸真司, 永尾令子, 中野博子, 鳥谷武昭, 吉田勝彦, 入沢輝男, 井本章夫, 武田 弘, 藤野道友: 小児結核 6例の病態とその感染源背景。結核, 66: 747—751, 1991。
- 12) 上河原奈保美: 肺結核。小児内科, 18: 1991—1996, 1986。
- 13) 富樫武弘, 桑島 滋, 小堤圀雄, 中鉢次彦, 柴田睦郎, 松本脩三: 小児結核の35例。北海道医誌, 62: 250—256, 1987。
- 14) 横田俊平, 吉田直隆, 伊部正明, 満田年宏, 小菅啓司, 松山秀介: 小児結核症の免疫学的研究—血清免疫グロブリン, クラス変動パターンの解析と末梢免疫グロブリン分泌細胞の検討。日小児会誌, 93: 942—949, 1989。
- 15) Jain, V.K.: Immunoglobulin profile in pulmonary tuberculosis. J. Postgrad. Med., 30: 80—84, 1984。
- 16) Singh, M.M., Goyal, R. & Chopra, K.: Serum immunoglobulins in cases of pulmonary tuberculosis. Indian J. Chest Dis., Allied Sci., 26: 6—12, 1984。
- 17) Brisson-Noel, A., Gicquel, B. & Lecossier, D.: Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial DNA in clinical samples. Lancet, ii: 1069—1071, 1989。
- 18) Hance, A.J., Grandchamp, B. & Levy-Frebault, V.: Detection and identification of mycobacteria by amplification of mycobacterial DNA. Mol. Microbiol., 3: 843—849, 1989。
- 19) 青柳昭雄: 第67回結核病学会総会シンポジウム; 抗酸菌感染症の迅速診断法。結核, 67: 767—808, 1992。

Analysis of Children with Tuberculosis in Recent 10 Years

Masa-aki MORI, Tomoyuki KURIYAMA, Yuriko TAKAHASHI, Hiroko SHIKE,
Masa-aki IBE, Toshihiro MITSUDA, Yuhko AIHARA
& Shumpei YOKOTA

Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine

To make an early diagnosis and decision for prompt treatment of the children with tuberculosis, we analyzed 61 cases in both inpatients and outpatients for the clinical and laboratory characteristics.

One forth of the 61 cases were below 1-year-old, and 43 cases (70.5%) had a positive family history. The tuberculin test revealed that all of the 61 cases were positive, and 18 of them had a strongly positive reaction (≥ 30 mm). Although the serum levels of inflammatory markers including white blood cells counts, erythrocyte sedimentation rate and CRP value increased only slightly in most cases, serum IgM levels in 59.0% of the children with tuberculosis were twice to three times higher than those in normal average levels. Especially in 96.2% of the children hospitalized for the need of isolation the IgM levels were demonstrated high.

Thus, in children with tuberculosis the detection of serum IgM levels as well as family history, tuberculin reaction, and chest X-ray findings may be helpful for the early diagnosis and prompt decision of hospitalization.