

綜 説： 小 児 結 核 に つ い て

金沢大学医学部小児科学教室
教授 佐 川 一 郎

I. 小児結核症一般

1) 発 生

成人における結核の発病は最近まで「ツベルクリン」反応が陽転してから大体1年以内といわれていたが、社会環境の好転その他いろいろな条件によつて、陽転後数年経過してから発病してくる例が見うけられるようになってきた。しからば小児ではどうであるか、これをわれわれの材料で検討してみたい。京都市の某保育所で調査した成績がある。「ツ」反応は年に大体3～4回行い、陽転を見出し、発病の様子をみると、生後6カ月までの乳児では陽転者全部が発病し、死亡率も発病者に対し40%となつている。年齢が進むにつれて発病率は減少し、2～4歳ぐらいの幼児では約50%であり、死亡率も乳児にくらべて低くなつてゐる。

発病の時期については「ツ」反応が陽転してから満1年以上たつてから発病するものはほとんどなく、陽転してからすべて1年以内である。

次に京都市内学童の成績についても、陽転と同時に発病するものが過半数であり、陽転してからの期間が長くなるにつれて発病者の数も減少している。結局乳児、幼児、学童においてはすべて陽転してから1年以内に発病している。

発病者の経過はどうかをみると「レ」線写真が正常に復帰する期間が1年以内のものが大部分で2～3年を要するものは少ない。

このように小児では成人に比べて経過が速やかで治癒するか悪化するかは大体1年以内でおよその見当が

つけられる。

2) 診 断

a) レントゲン像 「レ」線写真では小児は成人ほど大動脈弓は明瞭に写らない。上大動脈の陰影はしばしば乳児では大きくうつる場合があり、下大動脈の陰影は横隔膜癒着と間違えられることがある。生理的に出現するもので注意を要する。

次に胸腺の陰影がうつることがしばしばあり、大体5歳ぐらまでの小児に生理的に出現する。この場合三角形を呈することが多い。しかも同じ子供でも鮮明にみえる場合と、みえない場合とがある。これは恐らく腹部の状態、呼吸の状態によるものであろう。

年齢が進み5歳ぐらになると胸腺か助膜炎かの鑑別が難かしくなつてくる。透視をするか、経過をみる必要がある。リンパ腺については「レ」線にうつるのは極く一部分であることを強調したい。

b) 赤沈 「ツ」反応、「レ」線写真とともに赤沈は結核の診断によく使われる方法であるが、小児の赤沈値は大体1時間平均20mmまでを正常として扱つてゐる。

陽転者で「レ」線写真に異常があり赤沈の正常な者は筆者の例においては過半数に達し、反対に「レ」線写真に変化がなくて赤沈が促進しているものは30%近くである。

このように小児においては、成人にくらべて赤沈値に大きな意味をもたせることは一考を要する。

II. 結核性髄膜炎

1) 発 展

小児の結核性髄膜炎はどのように起るかについて述べる。われわれの剖検所見によると髄膜炎の極く初期には髄膜の小血管の周囲に結節がしばしばみられる。生後3カ月に粟粒結核で死んだ小児の髄膜を検したことがあるが、結節がみられたにもかかわらず臨床的にも病理学的にも髄膜炎は起していなかつた。

血行性結核症の眼底所見によると髄膜炎のない粟粒結核でも眼底に病的所見を呈することが多い。

これらの事実から小児の髄膜炎は最初髄膜とか脳実質に粟粒結核が起り、それから髄膜炎が起るものであろうと考えられる。従つて髄膜炎と粟粒結核との間には臨床的にも判然とした区別はなく、髄膜の刺激症状があるだけで髄液にも変化はなく、ただ粟粒結核だ

け存在している例が珍らしくない。

結局、髄膜炎は粟粒結核から起るものであり、少なくとも子供では Rich の学説によるような場合は多くないと考えている。

2) 転 帰

髄膜炎の転帰を合併症の有無によつて区別してみると、髄膜炎単独の場合、粟粒結核を合併したもので、他の結核症を合併したものとに分けてみても、死亡率の上ではほとんど相違がみられない。

ただし結核性髄膜炎の治療中に他の結核症を続発してきた場合には髄膜炎の予後は悪い場合が多いように考えられる。髄膜炎の予後の上で注意すべきことは、治療中に痙攣があつた場合には予後は悪い事実である。いくら治療を早く始めても、痙攣のあつた場合には全部死亡している。痙攣は髄膜の変化に基くものではなく脳質の変化によつて起る場合が多く、しかも脳質の病変は化学療法によつてそれほど影響を受けないからであろう。

脳質の空洞は最初は臨床症状を示さず、一定の大きさになり始めて発症した例を経験している。従つて髄膜炎の予後は慎重に判断すべきで少なくとも2年以上の経過を追つてからでないと全治したということは決め難いのではないかと思う。

3) 治 療

最近髄膜炎は少なくなつてきたが、治療としては SM と INH とを使う。INH を併用するようになってから予後は急速に良くなつてきている。

INH は小児結核に対しては大いに推奨されるべき薬剤と考えられる。なぜなら INH は SM と異なり乾酪物質の中へよく滲透すること、長期間使えて副作用がなく、しかも少量ですみ内服できる等多くの利点が数えられるからである。

髄膜炎の治療にあたり、最初は SM も使われるが、なるべく SM を早く中止して、以後 INH を長く使うのが予後を良くする一つの方法ではないかと思ふ。

Ⅲ. 「ツベルクリン」反応について

「ツベルクリン」反応は結核の診断に欠くことができない検査であるが、最近 BCG の接種その他健康管理のため同一人に頻繁に行われるようになってきた。そのため「ツベルクリン」反応の様相が少し変つてきた。すなわち反応が在来より早く出現すること（早発反応）と色調が変化して今までのように真赤ではなく朽葉色とか淡紫色となつてきたことである。これらのことについて10数年にわたつて管理している京都市内の2小学校、2中学校の児童約8,000名について得た成績を述べる。

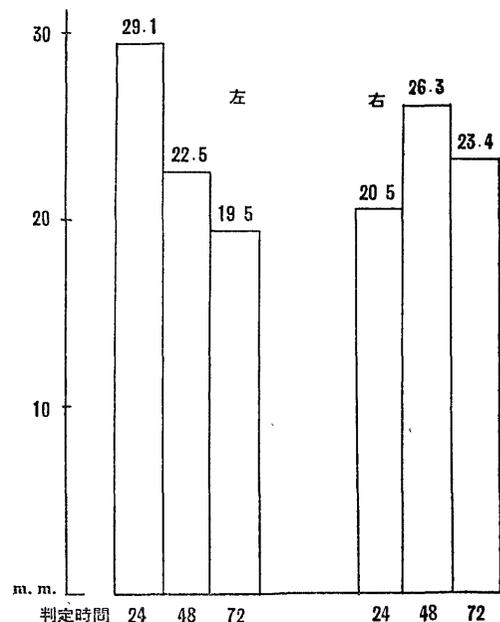
1) 早発反応

161名の自然感染者について、「ツ」反の発赤値および厚生省基準の判定時間別、左右別に比較した。その結果図1に示すように早発反応は「ツ」反を反復した左前膊に多く認められることがわかつた。次に反復して反応を行つた左側で24時間値が陽性、48時間値が陰性または疑陽性者158名のうち、右側で24時間、48時間ともに陰性であつたものが48.9%に認められたから、判定時間を24時間にすると非特異性反応を陽性と誤る危険が多くなつてくると思われる。

2) 「ツ」反の色調の変化

約520名の小、中学生について自然感染者と BCG 陽性者とに分けて判定時間別、左右別に比較した。そ

図1 発赤値（平均）の時間的推移
既陽性者（161）



の結果このような色調（Lと略す）は「ツ」反反復部位に多く、かつ時間の経過につれて増加することがわ

かつた。なお左右の判定値が一致しなかつたものは43%に認められ、このうち反復側で色調の変化を示すものが約70%にも達しているから、「ツ」反判定をむずかしくする大きな原因はこの色調の変化によるものと思われる。またこのような色調を呈したものの154名にBCG「ワクチン」を接種して「コッホ」現象を検したところ130名(84.4%)に陽性となつた。また自然感染者のうち胸の「レントゲン」写真で石灰巣があつた226名の35%にこのような色調の変化が認められた。

3) 「ツ」反の強反応を呈した結核患者8名について

左右前膊の屈側に1カ月の間隔をおいて2回、厳密に同じ部位に「ツ」液を注射して6時間、12時間、24時間、36時間、48時間と反応をしらべたが特に反応が減弱する傾向は認められなかつた。

4) 遅発反応

最近「ツ」反の出規が逆に遅れてみられるといわれているが、小、中学生において「ツ」反陰性、疑陽性者1,800名にしらべたところ、その発現頻度は反復側では0.7%、初回側では4.5%でたいして問題にならないことを知つた。

IV. 結核症と鑑別を要する疾患

1) 原発性異型肺炎

最近原発性異型肺炎が非常に流行している。しばしば結核と間違えられる。「レ」線写真をみただけでは結核との鑑別はつかない。特別の治療を行わなくても1カ月ぐらいで陰影が消失する。それによつて異型肺炎であつたことがわかる。結核と異なる点をいいて述べると臨床症状が結核症にくらべて著明で、咳嗽があるとか、熱が出ることが多い。

赤血球の寒冷凝集反応をみると陽性になることが多い。もちろん陽性にならないものもある。鑑別に役立つのは経過を追つて写真をとることであり、1週間か10日おいてもう一度写真をうつすと陰影が非常に変わ

っている。こうしたことは結核には少なく、異型肺炎と診断される一つの根拠となる。異型肺炎は化学療法によつて著しい効果はみられないが、テトラサイクリン系の薬が咳嗽等の症状を軽くすることがあるので、これを使うのも一つの方法である。

2) 気管支拡張症

次に結核とよく間違えられるものは気管支拡張症である。本症は小児にもしばしばみられ結核と似た症状を出す場合もあるし、時には無症状のものもみられる。

また結核性でない空洞が小児にもみられることがある。

V. INH およびその誘導体について

前に述べたようにINHは小児には適当な薬剤である。最近INHの毒性を減弱させる目的で誘導体が相ついで製作されてきた。メタスルホン酸を結合させたIHMS、焦性ブドウ酸と結合させたIPM、グルクロン酸ソーダを結合させたIGNがそれである。これら三つの誘導体はどんな特性があるかをINHと比較して検討したい。

INHとその誘導体が投与された時の血液内遊離INHの量を測定してみると、INHの場合は皮下、経口ともに最も高く、IGN、IPNでは低い。しかもIGN、IPNは皮下よりも経口の方が濃度が高くなつている。

次に尿中への排泄の状況を検してみると遊離型のINHのみならず、INHの解毒型であるアセチル型とヒドラゾン型とに分けて定量した。結果は次のようである。

皮下は経口とくらべてみると総排泄量はINH、IPN、

IGNいずれも経口の方が少ない。

次にこの排出された総INHのうちアセチル型については経口の場合は皮下にくらべて明らかに多くなつている。この事実はINH、IPN、IGNいずれも経口の方が皮下よりも体内での利用率が高いことを示している。この関係はさらに急性毒性検査によつても確かめられた。

各薬剤の最小致死量を決定するため純型マウスを使つて決定したところ、経口、皮下、静注各々についてLD50は投与方法のいかに関係せずINHが最も小で、IHMS、IPN、IGNの順に大きい。投与方法別にみるとINHとIHMSとは経口、皮下、静注をくらべると差は小さいが経口の方が、皮下、静注よりも大きい。

次にIPNとIGNは経口の方が皮下、静注にくらべてLD50が小さい。

このように INH, IHMS にくらべて IPN, IGN では LD50 が著しく大きい、死亡の状態も非経口的に投与するときは多少ことなっている。INH と IHMS とはいずれも特有の硬直性痙攣を起し、呼吸麻痺で死亡するが、IPN, IGN は痙攣を起さず、よたよたと死亡した。しかし経口的に投与した場合は、すべて INH 特有の痙攣を起し死亡する。

これらの事実は経口的投与による LD50 はすべて遊離 INH の量に左右されているように思われる。

従つて INH 剤、ことに誘導体は経口的に与えるべきことがこの実験からうかがえる。最近 INH の大量、しかも長期間の投与がとりあげられてきたので、生体の新陳代謝に及ぼす INH の影響を検討する必要があるが生じてきた。新陳代謝のうち、INH と関係の深いのはビタミン B6 である。家兎に INH とその誘導体を皮下および経口的に連日投与し、血液、臓器および24時間蓄積した尿についてビタミン B6 群、4-ピリドキシン酸、ナイアシン、N-メチルニコチンアミドの動きを各々3週間にわたつて日を追つて測定した。

ビタミン B6 群の排泄状況については、ピリドキサルだけが INH 剤を投与して第1日目から著明に増加し、ピリドキシン、ピリドキサミン、4-ピリドキシン酸はほとんど変動しなかつた。

INH と IHMS とは皮下注射ではあるが、排泄が著しく増加している。

IPN, IGN は経口投与ではやや増加しているが、皮下注射では全く変動がない。次に血液内のピリドキサールの動きについては、やはり INH と IHMS とは減少傾向を示しているが IPN と IGN は動きがない。INH 剤の解毒臓器としての肝臓についても同様であ

る。また INH は脳実質へもよく移行するものであるが脳実質内ピリドキサルについても INH は著しい影響を与えている。

これらピリドキサルに対する影響は INH の方が誘導体より強いこと、また経口の方が皮下より強いことなどはすべて血中遊離 INH の量と関係しているようにおもえる。

つぎにモルモットに結核症を起させ、それに対する INH とその誘導体さらにビタミン B6 を添加してその治療効果をしらべてみた。その結果 INH 誘導体に関しては、皮下よりも経口の方が治療効果がよかつた。

B6 併用群は B6 と INH との間に拮抗が認められず、むしろ INH 単独よりすぐれていた。

以上 INH とその誘導体について小括してみるとつぎのようである。

1) INH およびその誘導体を投与し血中に遊離された INH の濃度をみると、誘導体では経口の方が高い。

2) 尿中への排泄状況をみると総排泄量はいずれも経口の方が少ない。排泄された総 INH のうちアセチル型をみると経口投与によるものが高率である。

3) LD50 については小さい方から INH, IHMS, IPN, IGN の順に大となり、また経口と非経口とをくらべると誘導体においては経口の方が小さい。

4) INH は B6 のうちピリドキサルに対し強い影響を及ぼすものであるが、誘導体の方が影響力は弱く、かつ経口投与された場合に限られている。

すなわち INH 誘導体の効果はすべて遊離された INH の量によつて決定されるものである。

む す び

① 小児においては結核の発病は依然として初感染に引続いて起るものであり、経過も約1年で決定される。

② 小児における結核性髄膜炎の発展は Rich の学説に従うことは少なく、多くは全身性粟粒結核症の一つの症状として発現することが多い。

③ 「ツベルクリン」反応において最近早発反応と色調の変化が認められ、反応の判定に注意を要する。しかし判定基準を変える必要は今のところ考えられない。

④ 小児結核症の治療剤としては INH 剤が広く用いられるべきものである。