

表18. 陽性検体

検体		患者数
胃液		26
喀痰		13
胸水		2
組織		2
その他	髄液	1
	頸部リンパ節	1
	耳漏	1
	膿瘍	1

表19. 塗抹陽性(20例)

	患者数
ガフキー1号	7
ガフキー2号	2
ガフキー3号	2
ガフキー4号	1
ガフキー5号	2
±	1
1+	3
2+	2
3+	1

表20. 感受性検査

		患者数	
実施数		31	
耐性あり (6例)	INH	4	
	SM	2	
	EB	1	
	その他	PZA	1
		TH	1

表21. 生検所見

	患者数
結核腫	1
リンパ節の中心部に乾酪壊死を伴った類上皮細胞を多数認め、Langhans型巨細胞を多数伴っている。	1
頸部リンパ節: tuberculoses又は非定型抗酸菌症	1
組織球の著明な増生、炎症性病変	1
手術 膿瘍が後腹膜にあり培養陽性	1
乾酪変性を伴う肉芽腫様、ランゲルハンス巨細胞	1
未記入	2
合計	8

表22. 症状

		患者数	
症状あり (50例) 複数回答	咳	37	
	発熱	29	
	痰	10	
	胸痛	5	
	血痰	1	
	その他	呼吸困難、喘鳴	1
		腰部の腫れ	1
		骨痛	1
		左頸部腫瘤	1
		左嵐径部リンパ節腫大	1
		耳漏	1
		体重減少	1
		呻吟、無呼吸発作	1
		喘鳴	1
痙攣、麻痺、嘔吐	1		
	頸部リンパ節腫大	1	
症状なし		60	
未記入		30	

表23. 治療

薬剤		患者数
INH		106
RFP		108
PZA		68
SM		11
EB		15
その他 (6例)	LVFX	4
	TH	1
	プレドニン	1
未記入		5

表24. 開始時治療内容

薬剤		患者数
少なくとも INH,RFP,PZA を含む治療		63
INH,RFP を含み PZA を含まない 3 剤以上		7
INH,RFP のみ 2 剤		34
INH 単独		4
これら以外の組み 合わせ	RFP、PZA、SM	1
	未記入	4
未記入		3

表25. 開始時入院

開始時入院	入院期間 (月)	患者数
あり	1ヶ月未満	10
	1	9
	2	10
	3	9
	4	3
	5	1
	6	2
	13	1
	未記入	10
	なし	55
	未記入	3
	合計	113

表26. 副作用

		内容	患者数
あり	肝機能		7
	尿酸		13
	その他	額に薬疹軽度	1
		吐き気	1
		頭蓋内出血	1
		皮疹	1
		治療開始3日目より上肢、顔に発疹	1
		投与1ヵ月目に白血球数減少 3550 (好中球 35.5%リンパ球 50.6%)	1
なし		85	
不明		1	
未記入		3	

表27. 中断

		患者数
あり	自己中断	9
	副作用による中止	3
	転院	2
なし		94
不明		1
未記入		4
合計		113

表28. 再発

	患者数
あり	0
なし	78
不明	19
治療中	11
転医	3
未記入	2
合計	113

表29. 化学療法以外

	内容	患者数
あり (8例)	PSL 内服、ステロイド吸入加療	1
	エリスロシン	1
	クラリス、バクタ、ヴェノグロブリン	1
	ステロイドホルモン(プレドニン)	1
	ステロイドホルモン、グリセオール、フェノバル	1
	テオドール、インタール	1
	左下頸部腫瘍切除	1
	膿瘍ドレナージ、腰椎前方固定術、腰椎後方固定術	1
	なし	94
	不明	4
	未記入	7
	合計	113

表30. 発見動機

	内容	患者数
定期健診	ツ反自然陽転	5
	学校検診	5
	未記入	1
家族検診	保健所	19
	医療機関	34
	保健所・医療機関	5
	未記入	1
家族以外の定期外検診	保育所	1
	未記入	1
	医療機関受診発見	32
	その他	12

**表31. 感染源**

	患者数
あり	82
不明	31
合計	113

**表32. 感染源年齢(N=82)**

	患者数
20代	14
30代	28
40代	10
50代	4
70代	2
80代	1
90代	2
未記入	21
合計	82

表33. 感染源続柄(N=82)

		患者数
父		29
母		27
祖父母		13
叔父・叔母		3
その他 (10例)	姉	1
	曾祖母	1
	祖母の内縁の夫	1
	伯母	1
	父の会社の部下	1
	保育士	2
	母の同居人	1
	母の同僚	1
	未記入	1
合計		82

表34. 感染源病型(N=82)

病型	患者数
肺結核	75
気管支結核	2
胸膜炎	1
粟粒結核	1
咽頭部結核	1
子宮内膜炎	1
未記入	3

表35. 感染源咳症状(N=82)

		患者数
あり	1ヶ月未満	1
	1ヶ月	10
	2ヶ月	7
	3ヶ月	4
	4ヶ月	4
	5ヶ月	2
	6ヶ月	3
	7ヶ月	1
	8ヶ月	2
	9ヶ月	0
	10ヶ月	1
	11ヶ月	0
	12ヶ月以上	2
	かなり以前より	1
	不明	5
	未記入	21
	なし	
不明		10
未記入		3
合計		82



表36. 感染源排菌(N=82)

			患者数	
あり	塗抹陽性	ガフキー1号	4	
		ガフキー2号	5	
		ガフキー3号	7	
		ガフキー4号	5	
		ガフキー5号	1	
		ガフキー6号	6	
		ガフキー7号	7	
		ガフキー8号	5	
		ガフキー9号	5	
		ガフキー10号	5	
		±	1	
		1+	5	
		2+	3	
	3+	5		
	培養陽性		65	
	その他検査	PCR陽性	21	
		キャピリア陽性	1	
	なし			5
	不明			2
未記入			3	

表37. 感染源感受性検査

			患者数
実施数			54
耐性あり (9例)	INH		7
	RFP		1
	SM		3
	EB		1
	その他	PZA	2
なし			45

图1. 年齢、性別患者数 N=131例

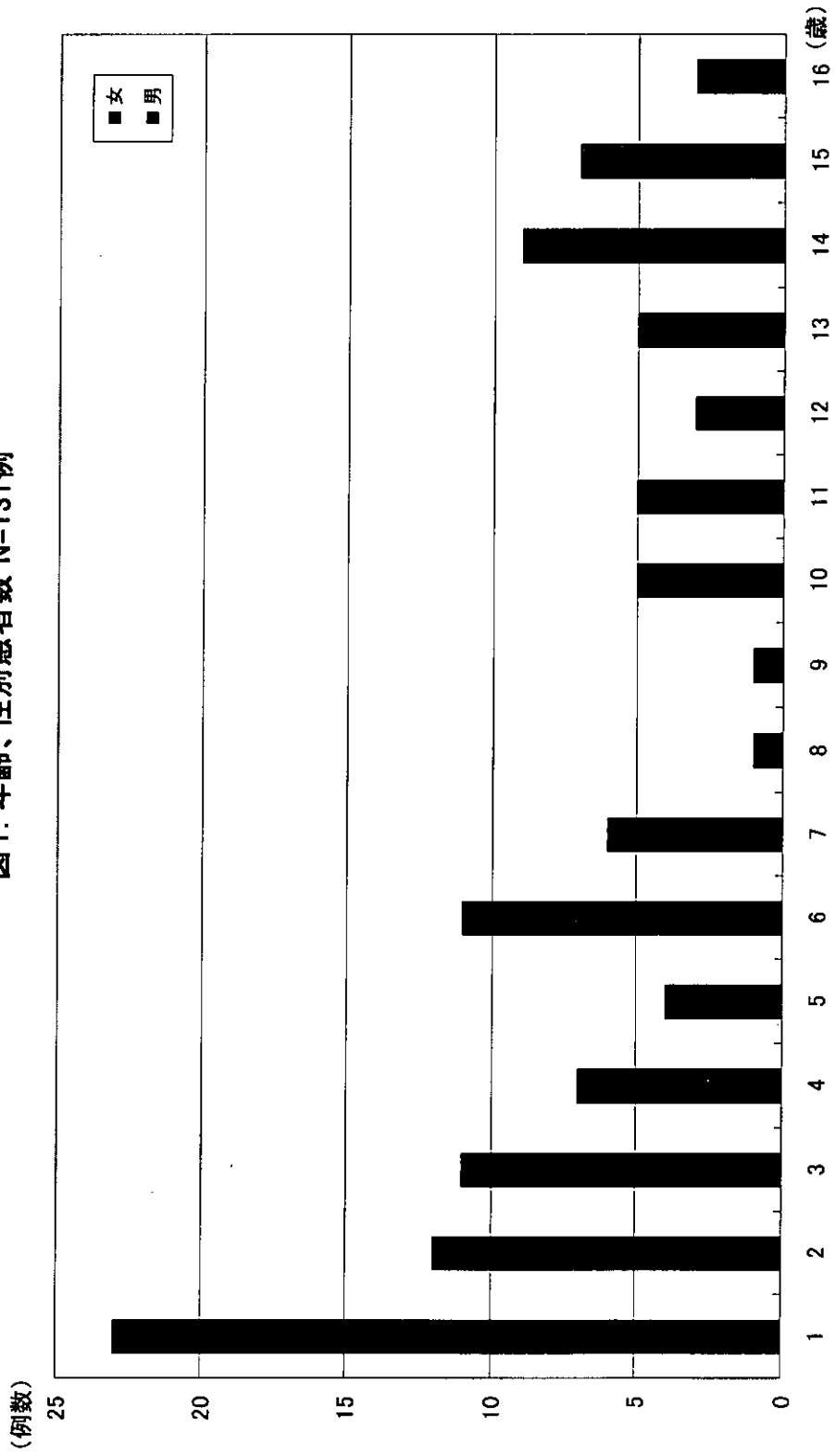


図6. 感染源内訳. N=1311例

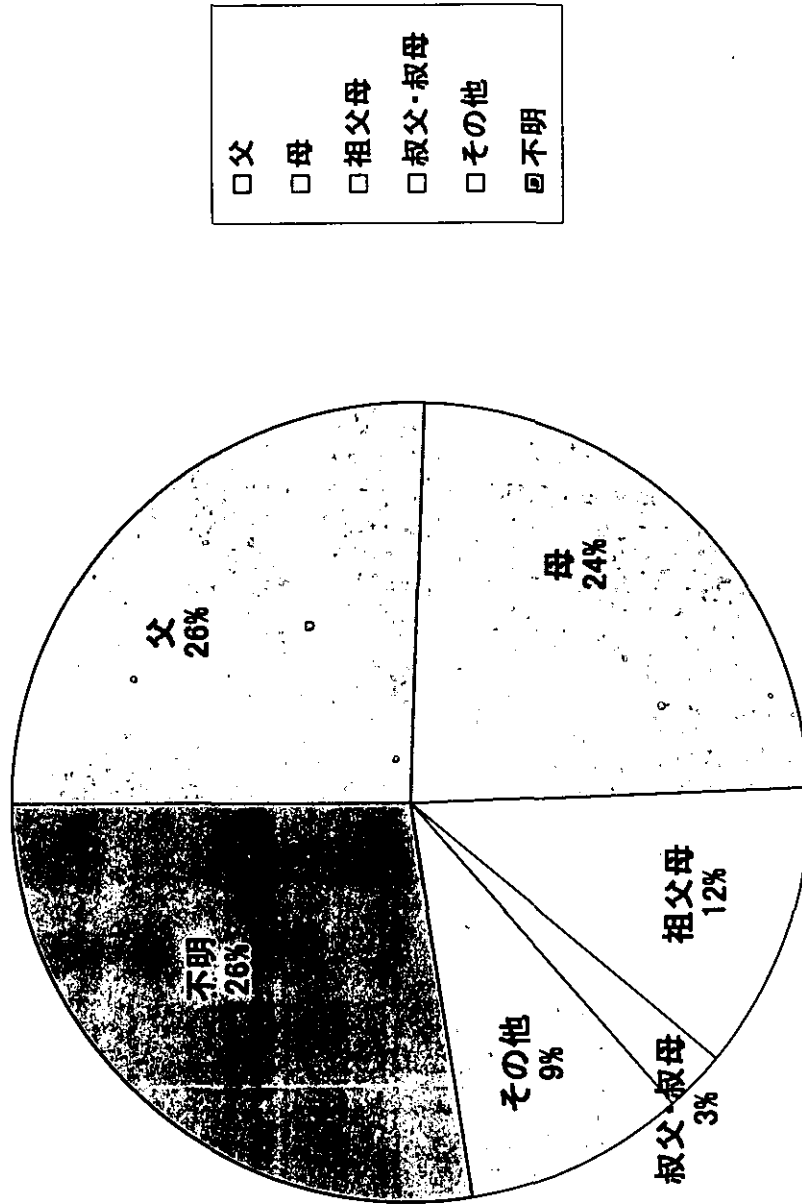


図2A.BCG接種歴

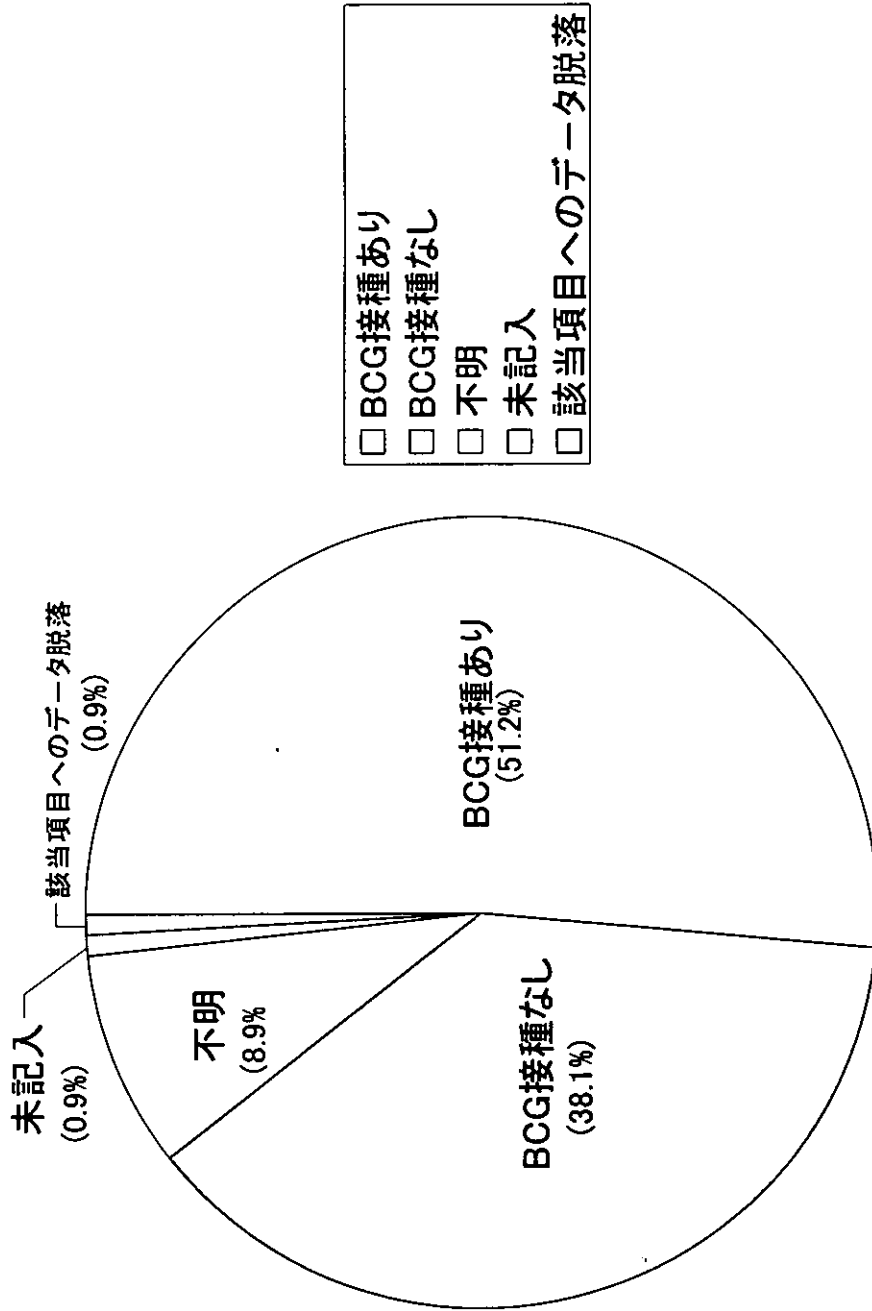
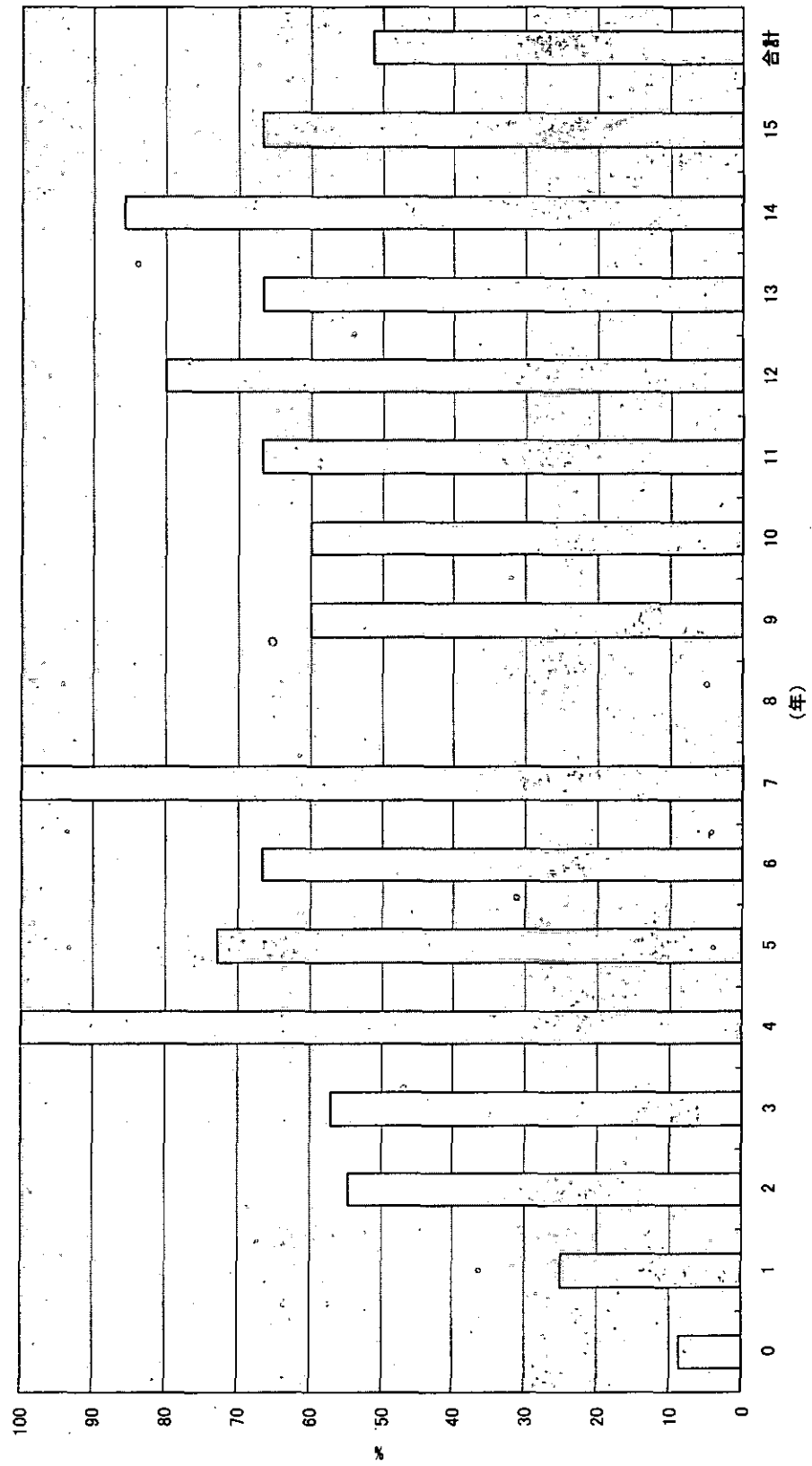


図2B.年齢別BCG接種率(N=113)



## 分担研究課題 小児結核の実態と臨床像に関する研究 資料 2

### 小児結核の治療に関する文献レビューに関する研究

柳 元和	東大阪大学短期大学部教授
伊集院 真知子	阪南中央病院小児科
入江 紀夫	入江診療所院長
林 敬次	高槻赤十字病院リハビリ科部長
山本 英彦	大阪赤十字病院小児科

#### <要旨>

コクラン・ライブラリに掲載されている医学情報データベースの中の "Central" を用いて, "tuberculosis AND children" をキーワードに検索を行い、102 件の文献がヒットした。これらの中から治療に関するもののみを選び出し 31 件に関して検討した。結果は、小児においても肺結核患者での INH,RFP,PZA 3 剤を使用する短期化学療法は有効であるデータが示されていた。一方で、肺外結核における短期化学療法を有効とするデータは症例数が少なく今後の検討課題であった。間欠的投与法は従来から使用されている連日法と同等であることが示されており、間欠的投与法・週 2 回投与方法に関して我が国での追試が求められる。INH の投与量の検討は他剤と併用時には 5mg/kg に減量できる可能性や髄膜炎時には 20 mg/kg から 12mg/kg に減量すると肝障害の発生が減少する可能性が示された。ステロイドの使用は、肺門リンパ節結核における気管閉塞の改善、髄膜炎での死亡率の改善や後遺症発生の減少に効果が示された。一方でステロイド使用量において適正使用が求められる。脊椎結核の治療における早期リハビリテーションの開始が重要である。今後、本格的なレビューを進めることで、これらの問題点が一掃鮮明となり、結核治療の改善がなされることが期待される。

#### A. 研究目的

2002 年 3 月 20 日、厚生労働省厚生科学審議会・感染症分科会結核部会報告「結核対策の包括的見直しに関する提言」が、また、同年 6 月 5 日、結核部会・感染症部会の共同調査審議に係る合同委員会報告が発表され、結核予防法を含めた結核対策の包括的な見直しが提言され、これに伴い

小児科領域では 2003 年度から BCG 再接種が廃止された。一方で少数であるが発病者—小児結核患者の早期発見と迅速かつ有効な治療開始が、ますます重要な課題になってきている。従来、小児結核患者での治療成績は、成人領域で実施された治療成績を小児領域に適応することで発展させられてきた経過が存在する。現

在の根拠に基づく医療 (Evidence Based Medicine) の流れからも、小児における結核患者治療成績の総括的検討・確認は重要な視点である。そこで、今回、現存する小児結核治療法を総括的に見直す作業を開始するに当たって、まずは主要な臨床試験論文を入手し、その概括を行うこととした。

## B. 研究方法

コクラン・ライブラリに掲載されている医学情報データベースの中に、臨床試験 (特にランダム化比較試験に重点が置かれている) のみを収載した "Central" というデータベースが存在する。このデータベースは世界の臨床試験の中でもランダム化比較試験に重点を置いて収集された質の高い臨床試験を確認した貴重なデータベースであり、臨床の場での今後の活用が高く期待されているところである。

今回はこの "Central" を用いて、"tuberculosis AND children" をキーワードに検索を行うこととした。そしてヒットした文献群のタイトルと一部抄録を読み、小児の結核治療 (予防を除く) に関わる原著論文のみを選び出し、その概括を作成した。

## C. 研究結果

102 件の文献がヒットした。これらの中から治療に関するもののみを選び出すと 31 件となった。31 件をさ

らに分類すると、(1) 短期化学療法に関するもの 9 件、(2) 投与方法に関する他の研究 4 件、(3) ステロイドの併用について 4 件、(4) ビタミンの併用について 2 件、(5) 合併水頭症の治療 2 件、(6) 脊椎結核の治療 6 件、(7) 文献取り寄せができなかったもの 4 件であった。

それぞれの要約は以下の通りである：

(1) 短期化学療法は、肺結核を検討対象としたものが 5 件であった。内容は、①対象数が 25 例で INH,RFP,PZA 3 剤処方による 6 ヶ月間欠的投与方法は INH,RFP 9 ヶ月処方と同等であった、②対象数が 18 例で INH,RFP,SM 3 剤処方による 9 ヶ月の間欠的療法は INH,RFP,SM 連日 12 ヶ月処方と同等であった、③INH,RFP,PZA 6 ヶ月療法を、RFP を含まない 3 処方と比較した 134 例の検討で INH,RFP,PZA 6 ヶ月療法は画像改善でよかった、④胸腔内結核 108 例の INH,RFP,PZA 筋注投与時 88% の治療への反応が認められた検討であった。⑤また、1 件、肺結核、リンパ節結核、粟粒結核の 76 例を 6 ヶ月間完全間歇療法と連日+間歇療法の比較で同等との報告であった。

いずれも INH,RFP を含む肺結核の短期化学療法は小児においても従来の 12 ヶ月以上の治療法と比して同等であり、優れているとしている。3 文献で小児においても間欠的投与方法を検討しており、連日投与と同等

であったとしている。

結核性髄膜炎での検討は2件であった。①53例の6,9,12ヶ月治療の比較で悪化や後遺症の出現において優れていたとの検討、②髄膜炎を含む重症結核症でINH,RFP,PZA9ヶ月とINH,RFP12ヶ月投与方法を比較し同等の報告であった。脊椎結核では、INH,RFP6ヶ月、9ヶ月、INH,PAS,EB9ヶ月、同18ヶ月を比較しINH,RFP6ヶ月、9ヶ月が優れていたと報告した。肺外結核における短期化学療法の有効性を示すデータは患者数において十分な症例数がそろっておらず、今後の検討が待たれるところである。

(2) 投与方法に関する研究としては、INHの投与量の検討、多剤併用療法における組み合わせの検討、週2回投与と毎日投与の比較などがみつかった。①INHの薬力学的媒介変数と臨床効果を比較するために、肺結核の患児に10mg/kgまたは5mg/kgの量で投薬した。RFP(10mg/kg)、PZA(30mg/kg)およびINH10mg/kg(グループI)または5mg/kg(グループII)から成る3剤併用の抗結核療法では両グループでのINHの血中濃度と臨床的反応は同等であり、INH5mg/kgの投与量は他の抗結核剤と併用されると、小児の肺結核治療には適切と思われるとしている。②180人の結核性髄膜炎患児における化学療法について検討した。患児らは3種類の療法

(INH,RFP,SM / INH,RFP,SM,PZA / INH,RFP<sub>2</sub>,SM)に分けられて12ヶ月間治療され、3療法での治療結果は類似していた。第1グループではINHが毎日20mg/kgの量で処方され、39%の患児が黄疸を発症した。しかしながら投与量を12mg/kgに減らすと発生率は16%に減少した。第3グループではRFPが週2回投与されたが、黄疸の発生率はかなり低値(5%)であった。③ランダム化比較試験が胸部小児結核に対する週2回の間欠的治療の有効性と、治療への順守度効果を毎日(週日)治療法と比較するために実施された。6ヵ月目、97%の患者は退院し、その時点での2群の治療結果は同等(P=0.90)で、18ヵ月後、30ヵ月後のフォローでも同等だった。順守度は同等だった；間欠の70人(79%)と毎日の90人(77%)は処方量の75%以上を服用していた(P=0.90)。結論：6ヵ月間完全間欠抗結核薬治療は有効かつ受入れ可能な毎日治療に替わる方法であるとしている。

INHの投与量の検討は他剤と併用時には5mg/kgに減量できる可能性や髄膜炎時には20mg/kgから12mg/kgに減量すると肝障害の発生が減少する可能性が示された。また、間欠的投与方法・週2回投与方法が毎日投与と同等であると報告されており、我が国での追試が求められる。また1例であるが、訪問治療プログラムの失敗例が報告されていた。

(3) ステロイドの併用に関する試験



は4件で、1件が肺門リンパ節結核における気管閉塞の改善効果の検討、他の3件が髄膜炎での効果の検討であった。①29人の肺門部リンパ節結核症で気管支閉塞を起こした子どもに対し、新しい強力な複数の抗結核剤と併用してプレドニゾロンを使用することを検討し、レントゲンと気管支鏡では、ステロイドのグループは早く改善し、有意に合併症が少なかった。一方で、副作用の害が予想される利益を上回るかも知れないから、プレドニゾロン治療は、治療の信頼性が保証されないときは勧められないとしている。髄膜炎の検討では、①ステロイドは、結核性髄膜炎症例の死亡率と、知的アウトカムを改善した。基底核の滲出液、結核腫の治癒もステロイドによって促進されることが、継続的なCTによって示された。②ステロイド投与群では一ヶ月目の治療のあと、ステロイド非投与群より有意に低いCSF蛋白とグロブリン値およびCSFグルコース値のより着実な上昇がみられた。抗結核治療経過中でのCSFの異なる反応についての知識は臨床上の意思決定において重要である。③ステロイド（抗結核薬とともに）による治療は抗結核薬単独治療よりも死亡率減少により有効であることを示した。いずれもステロイド使用の有用性を示していた。

(4) ビタミンAの併用は予後の改善をもたらさなかった。またイソニアジドでの治療中ビタミンB6を補給

する必要が無いことを示唆するエビデンスがあった。

(5) 合併水頭症の治療2件では、頭蓋内圧亢進にはアセタゾラミドとフロセミドの経口投与が有効であることを示すエビデンスがあった。

(6) 脊椎結核の治療6件では、デブリドマンより根治手術の方が優れるというエビデンスが存在する。また長期安静、装具の使用が予後を悪化させるというエビデンスも存在する。

(7) 取り寄せできなかった文献は、インド、メキシコ、東アフリカ等の地域のものであった。

#### D. 考察

今回の概括は、本格的レビューの準備的作業である。それでもいくつかの重要な検討課題が浮かび上がってきた。小児においても肺結核患者でのINH,RFP,PZA3剤を使用する短期化学療法は有効であるデータが示されていた。一方で、肺外結核における短期化学療法を有効とするデータは症例数が少なく今後の検討課題であった。

間欠的投与法は従来から使用されている連日法と同等であることが示されており、間欠的投与法・週2回投与方法に関して我が国での追試が求められる。

INHの投与量の検討は他剤と併用時には5mg/kgに減量できる可能性や髄膜炎時には20mg/kgから12mg/kgに減量すると肝障害の発生が減少する可能性が示された。

ステロイドの使用は、肺門リンパ節結核における気管閉塞の改善、髄膜炎での死亡率の改善や後遺症発生の減少に効果が示された。一方でステロイド使用量において適正使用が求められる。

脊椎結核の治療における早期リハビリテーションの開始が重要である。

今後、本格的なレビューを進めることで、これらの問題点が一掃鮮明となり、結核治療の改善がなされることが期待される。

#### E. 結論

今回、本格的文献レビューを開始する前段階の作業として "Central" を用いた小児結核治療の概括を行った。その結果、肺結核における短期化学療法の有用性が示された。また、間欠的投与法の導入に向けた追試の必要性が指摘された。さらに、ステロイド使用は肺門リンパ節結核における気管閉塞の改善、髄膜炎での死亡率の改善や後遺症発生の減少に効果が期待できることが示された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし

Central の検索結果

文献番号	Central 番号	タイトル	著者	雑誌	日本語タイトル	要旨
1.1	CN-000 65897	[Short term treatment of infantile pulmonary tuberculosis]. [Review] [40 refs] [Spanish]	Garcia Lopez JR, Vidal Lopez ML, Castan Vidal ML, Borque Andres C, de Jose Gomez MI, Garcia Hortelano J	Anales Espanoles de Pediatria. 1989 Aug;31(2):110-3.	小児の肺結核に対する短期間化学療法	小児肺結核に対する短期間化学療法の刊行された論文が不足しているの で、以下の研究を行った。25 人の肺結核と診断された小児が、2 ヶ月間 のアイナー、リファンプシリン、ピラジナミド 3 者併用と、それ以後の 4 ヶ月間はアイナー、リファンプシリン、ピラジナミドの 2 者併用のみとした。結果は、9 ヶ月間の古典的な 2 者併用 (アイナー、リファンプシリン) を受けた 25 人 と比較した。統計的分析では病気の進展、期間と合併症において両グ ループの間には有意差はなかった。それ故に、この短期間の治療方針は 肺結核の子どもに適応できる。(再発などの評価、副作用の評価ど うなっているか。本文がスペイン語であることもあって、不明。)
1.2	CN-000 72168	A randomized trial of fully intermittent vs. daily followed by intermittent short course chemotherapy for childhood tuberculosis. [comment].	Kumar L, Dhand R, Singhi PD, Rao KL, Katariya S	Pediatric Infectious Disease Journal. 1990 Nov;9(11):802-6.	小児結核に対する全欠の間欠的短期コースによる化学療法の間欠的比較試験	全欠の間欠的治療の短期間化学療法は大人で成功しているが子どもでは 成功していない。われわれは、76 人の中枢神経結核と初期変化群 (primary pulmonary complex) を除く小児結核の結果を報告する。アイ ナー、リファンプシリンとピラジナミドを治療薬として使用した。彼ら は、ランダムに治療法 A (52 回分) と治療法 B (94 回分) に振り分けられ た。両方の治療法の全体的効果は 27 人のリンパ結核、43 人の肺結核、6 人の粟粒結核で、95% 以上であった。両親が急速な改善を治癒したと 間違ったために、10 人の子どもの 2-4 ヶ月後の治療コンプライアンス は良くなかった。2 人の子どもはたぶん元々の肺の病気のために死亡し た。2 年間の追跡調査ではこの病気の再発や再感染のケースはなかつ た。小児結核の治療に、6 ヶ月間の 52 回ないし 94 回の服薬治療は、経済的 で、効果的で安全であることがわかった。
1.3	CN-000 89223	[The late results of short-term chemotherapy in benign forms of tuberculosis in children]. [Romanian]	Anastasatu C, Anastasatu O, Murgoci G, Dobre M, Bisca N, Calciu M, Popescu E, Tifescu R, Didilescu C, Burdujan M	Revista de Igiene, Medicina Muncii, Medicina Sociala, Bacteriologie, Virusologie, Parazitologie, Epidemiologie, Pneumofiziologi e. 1991	小児良性結核での短期化学療法の最新結果	本研究は 0-14 才小児 359 名の初期結核感染例 (良性型) についての もので、その内 181 例は軽症 (non-complicated) で、178 例は重症 (complicated) であった。治療法は以下の通り: 3HEZ2/3HE2 (研究対象群) と 6HE2/3H2 (コントロール群) を軽症例に、3HRZ 2/3HR2 (研究対象群) と 3HR S2/3HE2/3H2 (コントロール群) を重症例に用いた。治療終了後 5 年を経過した長期予後は全例で非常 に良好 (臨床的、放射線学的、細菌学的見地から) であった。この様に、 短期療法は長期療法 (6 ヶ月を超える) よりも、良性の小児肺結核におい ては望ましい。

				Oct-Dec;40(4):7-9.	小児重症結核での強化化学療法(9ヵ月間)の最新結果	短期化学療法(9ヵ月)を小児結核重症例に用いるのは、最近考え出された方法である。国際的に見てこのアプローチは数少なく、我が国で初めてられたものも比較的最近である。今回次の様な治療法を実施した: 3HRZ2 6HR2(実験群)と3HR/3HR2/6H2(コントロール群)である。肉芽および乾酪変性形成から見た治療5年後の長期予後は、両群ともに全例で非常に良好であった。髄膜炎群で続発症のない臨床的に非常に良好な結果を得たものは、実験群で70.1%、コントロール群で68.2%であった(統計学的有意差なし)。強化短期療法(9ヵ月)が古典的療法(最短12ヵ月)に比して優れている点は、主として、最終結果が同様に良好であるにもかかわらず、治療期間が少なくとも3ヵ月短縮できることである。
1.4	CN-001 06039	[The late results of intensive chemotherapy (9 months) in severe forms of tuberculosis in children]. [Romanian]	Anastasatu C, Anastasatu O, Murgoci G, Dobre M	Revista de Igiene, Medicina Muncii, Medicina Sociala, Bacteriologie, Virusologie, Parazitologie, Epidemiologie, Pneumofiziologi e. Pneumofiziologi e. 1993 Oct-Dec;42(4):9-12.	小児肺結核に 対する間欠的 -短期化学療法 法の優位性	一次肺結核の小児計18例に対し、二週間毎日ストレプトマイシン(SM)、リファンピシリン(RIF)、イソニアジド(INH)を投与、続いてINHとRIFを週二回、8.5ヶ月投与という、間欠的、短期化学療法(ISCC)の効果を調べた。対照群として、別の15例には、SM毎日40日間、RIF9ヶ月、INHを12ヶ月という慣習療法(CC)を実施した。治療六ヶ月の時点で、両群とも治療への反応は完璧だった。治療終了後12ヶ月までの再発はなかった。肺結核に対する短期間欠療法は、慣習的な一年間の化学療法に比べて、安全な代替療法であると結論できる。したがって、慣習的な、長期間の、毎日の多剤療法様式の代わりに、このレジメンが小児結核の治療として提案できる。
1.5	CN-001 71192	Superiority of intermittent-short course chemotherapy in childhood pulmonary tuberculosis.	Kansoy S, Kurtas N, Aksit S, Aksoylar S, Yaprak I, Cagliyan S	Turkish Journal of Medical Sciences. 1996;26(1):41-43	小児の短期間 化学療法: 3 年間のフォロー アップ	小児型や成人型の肺結核に罹った小児134名を以下の4つの服薬レジメンのいずれかに無作為割り付けし、3年後治療結果を検討した。A群: INH+PAS+tiastetazone。B群: INH+ピラジナマイド+エタナブトール。C群: INH+ピラジナマイド+リファンピシリン。D群: INH+tiastetazone。A,B,C群は26週間薬剤投与を受け、その後26週偽薬を服用した。D群患者は78週間服薬した。すべての患者は26週間入院した。細菌学的確定は、4,6,6,3名の患者でなされた。レントゲン学的には、C群に広範囲、両側性、縦隔腫脹が多い傾向があった。細菌学的改善はB,C,D群で同じようだったが、レントゲン上の改善はC群でよかった。
1.6	CN-001 83688	Short term chemotherapy in children: Three years follow up	Dingley HB	INDIAN J. TUBERC. 1982;29(1):48-54	脊椎結核の自	除外診断の後、胸部且つまたは腰椎結核の265人の患者を治療開始から
1.7	CN-001	Controlled trial of	Griffiths DL,	J BONE JT		