

〈症例報告〉

母児結核感染例の院内感染対策

高城 一郎^{1,2)}・荒武 舞¹⁾・福田 真弓¹⁾
平原 康寿¹⁾・佐伯 裕二¹⁾・岡山 昭彦^{1,2)}*Hospital Infection Control for Tuberculosis in an Infant and His Mother*Ichiro TAKAJO^{1,2)}, Mai ARATAKE¹⁾, Mayumi FUKUDA¹⁾,
Yasutoshi HIRABARA¹⁾, Yuji SAEKI¹⁾ and Akihiko OKAYAMA^{1,2)}¹⁾Center for Infection Control, Miyazaki University Hospital, ²⁾Rheumatology and Infectious Diseases, Miyazaki University Hospital

(2017年11月13日受付・2017年12月23日受理)

要 旨

生後10ヶ月の乳児が発熱、けいれん、水頭症の増悪を認め当院へ転院となった。入院当日の血液・髄液・胃液・気管内採痰の抗酸菌塗抹は陰性であったが、画像所見から結核性髄膜炎、粟粒結核を疑い隔離し、結核治療を開始した。2日目に付き添っていた母親に小児期に結核治療歴、呼吸器症状があることが判明し、4日目に活動性肺結核と診断された。乳児の確定診断には3週間を要した。結核は疑い段階から感染対策が必要であり、乳児結核では母親などの家族が感染源である可能性が高く、院内に付き添い者としていることで発端者以外の感染源となることが考えられ、早急な対応が必要であることを強く意識させられた。

Key words : 乳児結核, 粟粒結核, 結核性髄膜炎, 家族内感染, 院内感染対策

序 文

小児結核は着実に減少しており、粟粒結核や結核性髄膜炎などの重篤な症例も少なくなっている¹⁾。小児結核は家族内感染が多く感染源の半数以上は両親である^{2,3)}。また、Bacille de Calmette et Guérin (BCG) 未接種あるいは免疫抑制状態の新生児や乳幼児が多い小児関連施設で、結核の診断が遅れた場合、重大な院内感染が起こりうる。

今回、乳児が粟粒結核・結核性髄膜炎のため転入院し、詳しい問診により比較的短期間で母親の活動性肺結核罹患が判明した事例を経験したので報告する。

症 例

発端者

生後10ヶ月の男性乳児。予防接種歴：Haemophilus influenzae type b (Hib)：3回、Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) 13：3回、Diphtheria Pertussis Tetanus-

Inactivated polio vaccine (DPT-IPV)：3回、BCG：1回(生後7ヶ月)、コッホ現象なし。

当院入院7日前より38度を超える発熱があり、傾眠傾向となった。前医で細菌性髄膜炎として加療されたが、けいれん、水頭症の増悪を認めたため、当院小児科へ転院となった。

入院時の体重8 kg。体温37.4℃、血圧116/56 mmHg、脈拍121 bpm、呼吸数26回/分、SPO2 99% (room air)。JCS III-300。項部硬直を認めた。入院後すぐに、血圧上昇、徐脈等のクッシング徴候が出現し、緊急脳室外シャントドレナージ術が施行された。髄液検査で細胞数増加(82個/μL)、蛋白上昇(1235 mg/dL)、糖低下(8 mg/dL)を認めた。入院当日の血液・髄液、連続3日間の胃液・口腔内吸引による採痰の抗酸菌の塗抹染色およびpolymerase chain reaction (PCR) は陰性であったが、胸部Computed Tomography (CT)にて両肺に多数の微細な粒状影(図1A)があり、頭部Magnetic Resonance Imaging (MRI)にて脳底槽を中心としてクモ膜下腔/硬膜にびまん性の造影効果・脳神経や脊髄表面も造影増強を認め(図1B)、粟粒結核・結核性髄膜炎が強く疑わ

¹⁾宮崎大学医学部附属病院感染制御部、²⁾宮崎大学医学部附属病院膠原病感染症内科

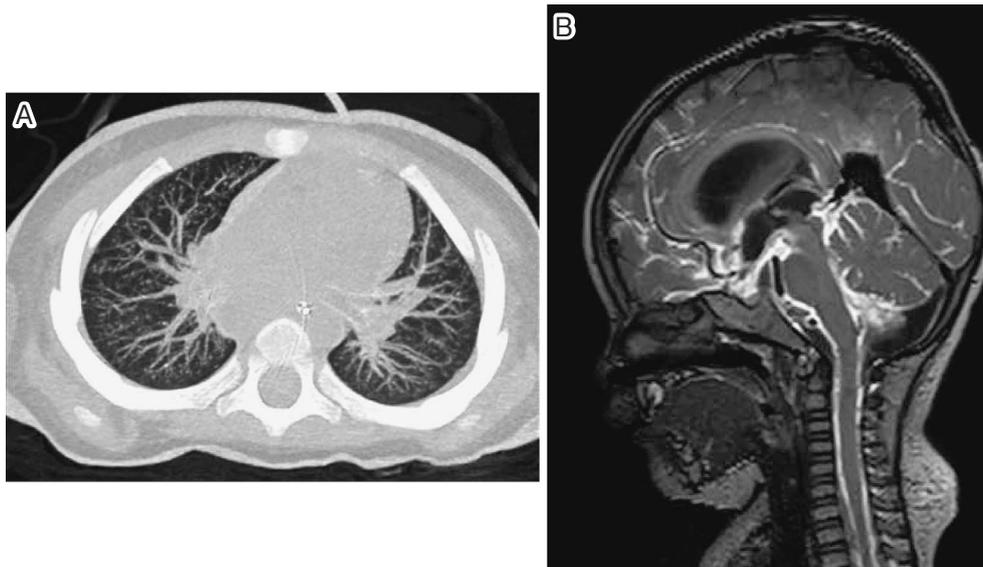


図1 発端者乳児の胸部 Computed Tomography (CT), 頭部 Magnetic Resonance Imaging (MRI)
 A: 胸部 CT (maximum intensity projection 像)
 両肺に多数の微細な粒状影が認められる。
 B: 頭部 MRI
 脳底槽を中心として、クモ膜下腔/硬膜にびまん性の造影効果が認められる。

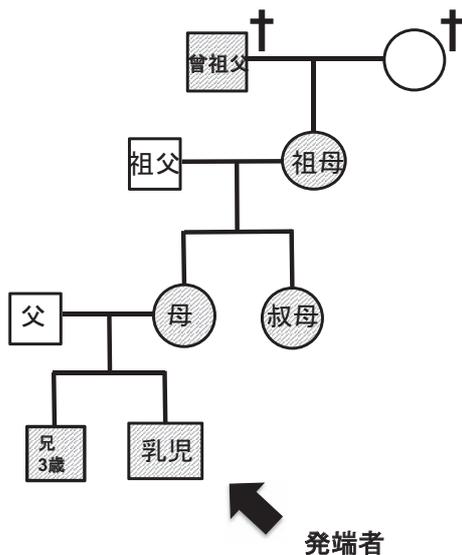


図2 発端者家族構成と結核歴
 曾祖父が9年前、乳児・母親が今回発症。曾祖父発症時に祖母、叔母、母に結核治療歴あり。また今回発端者の兄が潜在性結核と診断。斜線が感染者。

れた。このため、当日より患児の空気感染隔離を行い、入院2日目より結核治療(Isoniazid, Rifampycin, Ethambutol, Pyrazinamide)が開始された。第三世代クオインティフェロン®. TB (以下、QFT-3G) 陽性が判明し、入院21日目に液体培地(髄液・胃液・気管内採痰)で抗酸菌の発育があり、免疫クロマト法およびPCR法にて結核菌陽性となり、確定診断に至った。2HRZEによ

り加療され、2週間後以降の抗酸菌塗抹・培養は陰性化した。10HRを継続する方針となり、入院96日目に退院となった。

発端者の母親

20歳代女性。乳児の入院2日目に主治医から患児の家族へ詳細な問診を行ったところ、母親が気管支喘息で加療中であること、9年前に患児の曾祖父が結核を発症・治療し、祖母と叔母、母親に結核薬の内服歴があること、発端者および祖父母・叔母・両親・兄の7人が同居していることが判明した(図2)。母親からの家族内感染の可能性が疑われ、発端者入院4日目に当科を受診した。胸部X線を撮影したところ左上肺野、両側中肺野に粒状影を認め(図3A)、胸部CTでは左上葉S1+2に空洞を伴う浸潤影(図3B-1)および両側下葉S6に小葉中心性の粒状影を認めた(図3B-2)。活動性肺結核を疑い、同日結核専門病院に紹介受診、喀痰塗抹(2+)、結核菌核酸検出のためのLoop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)法陽性であり、活動性肺結核と診断、ただちに入院となった。薬剤耐性はなく、2HRZE+7HRによる治療経過は良好で、症状、画像とも改善した。後日、この母親は9年前(当時小学生)に活動性肺結核として治療(2HRZ+4HR)されていたことが分かった。

結核菌遺伝子検査

宮崎衛生環境研究所における行政検査として、結核菌分子疫学的調査が行われた。患児とその母親間に明確な疫学的関連性があり、分離された結核菌のVariable

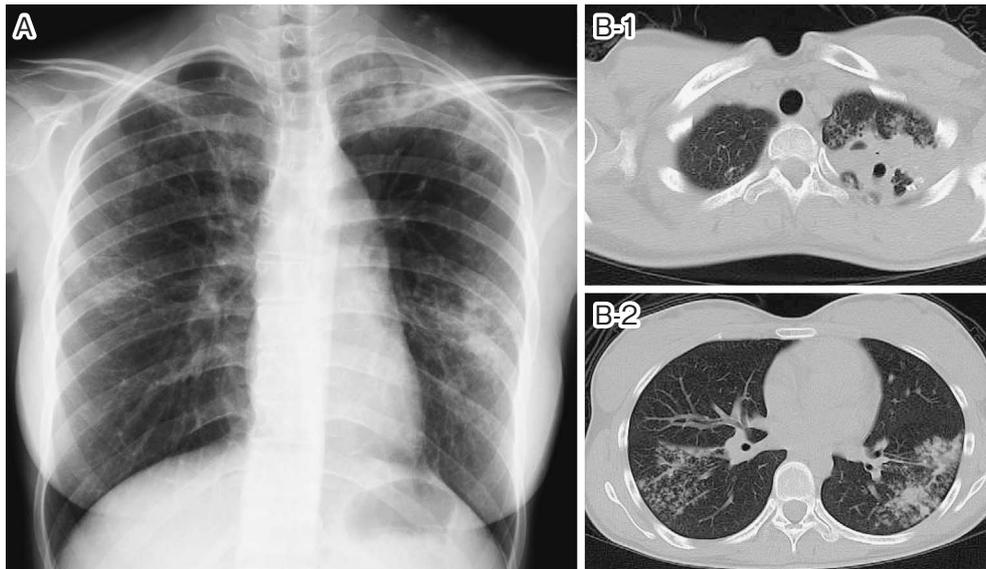


図3 患児の母親の胸部 X-ray, Computed Tomography (CT)

A: 胸部 X-ray
 左肺尖部, 両側中肺野に粒状影を認める.
 B-1, 2: 胸部 Computed Tomography
 左上葉 S1+2 に空洞を伴う浸潤影, 両側下葉 S6 に小葉中心性の粒状影を認める

		VNTR型											
		J01	J02	J03	J04	J05	J06	J07	J08	J09	J10	J11	J12
母親		2	2	2	3	N	2	4	4	3	10	7	3
	乳児	2	2	2	3	N	2	4	4	3	10	7	3

		JATA(15)-VNTR			超多変領域 (Hypervariable.HV)		
		J13 (QUB18)	J14 (QUB11a)	J15 (ETR-A)	V3820	V4120	QUB3232
母親		3	N	3	10	5	4
	乳児	3	N	3	10	5	4

図4 結核菌分子疫学的検査 (宮崎衛生環境研究所にて実施)

JATA: Japan Anti-Tuberculosis Association, VNTR: Variable numbers tandem repeats, N: Negative

Numbers of Tandem Repeats (VNTR) 法による遺伝子型の全一致が見られた (図4) ため, 母親と乳児は同一株であり, 母親から乳児に感染, 発病に至った家族内感染と確定された.

院内感染対策

発端者乳児は入院2日目に陰圧個室隔離とした。2類感染症の届け出を行い, 接触者リストを作成した。患児の担当職員およびこの時点で付き添いを希望していた母親は N95 マスク着用を開始した。しかしその2日後に, この母親も肺結核と診断され, 結核専門病院へ入院となったため, 母親の接触者リストも作成した。患児の付き添い者が不在となったため, 小児科と協議した。乳児

は喀痰・胃液抗酸菌塗抹は陰性であり排菌している可能性は低いこと, また抗結核薬が開始されたことなどから, 入院4日目よりオープンフロアで HEPA フィルタを装備した陰圧式の空気清浄機を使用した対策とした。

2次感染についての調査

家族: 母親以外の同居家族 (発端者の父, 兄, 祖父母, 叔母) に対し, 乳児の入院2週間後に保健所より接触者検診が施行された。発端者の父, 祖父母, 叔母の QFT-3G は陰性であったが, 兄 (3歳) は QFT-3G 陽性であり潜在性結核治療が開始された。

同一病棟入院患者: 発端乳児は喀痰・胃液抗酸菌塗抹は陰性であったこと, 入院2日目から陰圧個室管理されており, ほかの入院患者との同室期間は1日未満と短かったこと, また母親は排菌していたが院内滞在期間は2-3日間と短かったことから, 同じ病棟の入院患者への伝播リスクは低く, 保健所とも協議した結果, 定期外接触者健診は基本的に不要とされた。入院当日に同室であった1名の患者については, 免疫低下状態であったため, 接触1か月後に QFT-3G を測定, 陰性であった。その後明らかな2次感染者は見られなかった。

職員: 母児結核患者に比較的濃厚な接触があったと申告した職員は42名であった。35名は入職時の Interferon-Gamma release assay (IGRA) 検査陰性が確認されていたが, 7名はツ反検査のみであったため, T スポット® TB (以下, T-SPOT) を病院負担で実施した。7名全員 T-SPOT 陰性であった。その後, 保健所より父親の10週間後の QFT-3G も陰性との報告があり,

改めて接触者検診は行わないこととなった。しかし検査希望があった28名については3カ月後にIGRA検査を行った。26名は陰性、2名は判定保留であった。判定保留者のうち、1名は再検査で陰性、1名は再検査でも判定保留でありレントゲンで経過観察とした。その後2次感染者は見られなかった。

対策時の実務的問題点：乳児の入院4日目に母親が肺結核と診断され他院の結核専門病院へ入院となった。また同居家族も母兄の濃厚接触者であり結核感染の疑いがあったため、当初付き添い者が不在となり患児の個室隔離が困難となった。患児の塗抹陰性で、治療開始されたことから、診療科と協議し、入院4日目よりオープンフロアでの入院となった。その後、父親の塗抹陰性、CTで肺病変がないことが確認され、父親による付き添いとなった。

倫理的配慮

本研究は宮崎大学医学部医の倫理委員会の承認（609号）のもと行われた。

考 察

小児結核は平成28年度結核登録者情報調査年報集計結果によると、年間新規登録患者数は0~4歳：26人、5~9歳：11人、10~14歳：22人と成人の結核よりもはるかに少なく、日常の診療で遭遇する機会が稀な疾患となっている¹⁾。また、重症結核である粟粒結核及び結核性髄膜炎患者数は2人（いずれも0歳児）であった。小児結核は乳幼児、特に乳児にみられやすく、肺門や縦郭のリンパ節腫脹、さらに菌が血行散布して粟粒結核や髄膜炎などの重症結核になりやすいという点において、成人の結核と異なる⁴⁾。成人の結核のように咳や熱の症状で発見されることは極めて少なく、一見健康そうに見える乳幼児が重症結核に罹患し、突然、発熱やけいれんなどの症状で発病するということが起こり得る。本症例も、生後10ヶ月の乳児が、発熱持続、けいれん、水頭症の増悪を認め急速に重篤な状態となった。粟粒結核と結核性髄膜炎を併発した稀な症例であった。

結核診断の決め手は結核菌の検出であるが、小児では排菌率は低く、病型別の塗抹陽性率は肺結核13%、粟粒結核33%、結核性髄膜炎15%と報告されている²⁾。本症例でも入院当日の血液、髄液、胃液、および気管内採痰の抗酸菌塗抹・PCRは陰性であり、液体培地（髄液・胃液・気管内採痰）で抗酸菌の発育があり、結核の確定診断に至るまでに3週間を要した。確定診断がつくまでに時間を要するため、結核を疑った時点ですぐに隔離を開始することは重要である。

粟粒結核のCT（high-resolution CT）所見の特徴は、びまん性に分布する2~3mm大の粒状影であり、粒状影は2次小葉と一定の関係を持たず、ランダムな分布を

示すとされ⁵⁾、maximum intensity projection（MIP）像は粒状影が認識しやすくとされている⁶⁾。また、結核性髄膜炎のMRI所見として、水頭症、脳底部髄膜の造影剤増強効果、血管炎による脳梗塞、結核種があり、重症例ではこれらの所見の頻度が増加するとされている⁷⁾。本症例では胸部CTのMIP像にて両肺の多数の微細な粒状影が鮮明となり、また頭部MRIにても水頭症、脳底部髄膜の造影剤増強効果を認め、粟粒結核、結核性髄膜炎を疑う根拠となった。乳幼児結核では、塗抹での診断が困難であるため、胸部CTや頭部MRIなどの画像検査が診断に役立つ。

小児結核の感染経路としては多くが家族内感染であり、乳幼児では特にその傾向が顕著で、両親からの感染によるものが多い^{2,3)}。伊部らの報告では²⁾、特に3歳以下の感染源判明率は80%、その85%で両親が感染源であったとされている。また、高松の報告でも³⁾、小児結核394例のうち、72.8%で感染源が明らかにされ、その内訳は父（34.8%）、母（20.0%）、祖父母（6.8%）等の身近な親族であったとしている。小児結核においては家族内感染が多数を占めるため、同居家族の間診、診察、検査が重要であり、感染源の同定に役立つ。本症例でも家族内感染であり、母親が感染源であった。乳幼児結核が疑われた場合、同居家族の結核発症を疑い、特に母親は付き添い者として病棟に滞在することが多いため、早期に疑うことが必要である。

本事例の母親は出産後の発症と考えられた。妊娠が結核を悪化させるかについては明確なエビデンスはないが、出産後に結核が顕著となる症例は少なからず経験される⁸⁾。出産後は横隔膜の急速な低下、内分泌環境、栄養状態の変化があり、過労などの要因に加えて、妊娠中抑えられていた免疫の再構築も影響を与える可能性がいわれている^{9,10)}。結核の症状は妊娠や産後による体調の変化と紛らわしく、異常に気付かれにくいいため受診や診断の遅れにつながりやすい⁸⁾。本症例において、母親は出産後であることに加え、気管支喘息に対し吸入ステロイドによる加療中であった。日本結核病学会の潜在性結核感染症治療指針に、結核発症相対危険度は吸入ステロイドで2.0、経口副腎皮質ステロイドで2.8~7.7と記載されている¹¹⁾。結核既往のある女性で、特にステロイドを使用している場合は出産後の結核再発に注意を払う必要があると思われた。

結核菌の分子疫学的研究の進展に伴い、結核菌の遺伝子型別による分子疫学を連動させることで、正確な集団感染の実像を確認することができるようになった。近年、新たな分子疫学的調査の手法として、PCR法を原理とするVNTR法を用いた遺伝子型の同定法が開発された¹²⁾。北京型が多く分離される日本では前田らが考案したJapan Anti-tuberculosis Association (JATA) 12-

VNTR法が標準法として提唱され¹³⁾、その後、識別能を高めるためQUB-18, QUB-11a, ETR-Aの3領域を加えたJATA15-VNTR法や多形性に富んだ超可変領域Higher variable region (HV) 3領域 (V3820, V4120, QUB3232)を追加したVNTR法が報告された。本症例では、宮崎衛生環境研究所にてJATA15-VNTR法に加え、HV3領域の計18領域の解析が実施された。結核菌分子疫学的検査により母親と乳児の菌株が同一で、母親から乳児に感染、発病に至ったことが証明された。

BCG未接種あるいは免疫抑制状態の新生児や乳幼児が多い小児関連施設で結核の院内感染が起これば、結核性髄膜炎、粟粒結核、あるいは死亡例の発症など事態は深刻になる可能性が高い¹⁴⁾。BCG接種前の小児が結核の感染を受けた場合、発病までの期間が比較的短いことがある点にも注意が必要である。実際に乳幼児・小児を巻き込んだ結核院内感染事例が報告されており¹⁵⁾、BCG接種前の乳児で結核性髄膜炎、粟粒結核、あるいは死亡例などきわめて重篤な患者発生を認めている。

小児への院内結核感染源としては職員、家族、付き添い者、同室患者などさまざまである。院内感染予防には感染性結核患者の早期発見、医療従事者の健康管理に加え、付き添いする家族の健康状態にも十分に注意する必要がある。本症例では、BCG未接種あるいは免疫抑制状態の新生児や乳幼児が多い病棟であったが、発端患児の塗抹陰性で、診断までの期間が短く、適切な対応が迅速に取れたこと、また母親は排菌していたが付き添い期間が短かったため、幸い院内での2次感染は起こらなかったと考えられた。

結核は空気感染(飛沫核)であるので、接触者検診対象者の決定は難しい。咳嗽症状が強く、排菌量も多い患者が長期に入院していた場合は、同室者、付き添い者、職員はもちろんのこと、同一病棟の患者と付き添い者、さらには面会者までは接触者検診の対象者として検討される¹⁶⁾。本症例では保健所と協議を行ったうえで定期外接触者健診は不要とされた。しかし、特にリスクの高いと考えられた免疫不全同室患者および濃厚な接触のあった医療スタッフのうち希望者についてはIGRA検査を行い、2次感染のないことを確かめることができた。

結 語

結核を発症した乳児入院後に母親も活動性肺結核と診断された母児例を経験した。乳幼児結核では母親などの家族が感染源であり、付き添い者として病棟に滞在している可能性があることを意識し、積極的に調査することが重要である。

謝 辞：本研究において、ご協力を頂きました宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野 西村豊樹先生、国立病院機構宮崎東病院 北村映子先生、佐野ありさ先生、伊井敏彦先生、宮崎衛生環境研究所に深謝致します。

なお、本研究の要旨は第32回日本環境感染学会総会において発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 厚生労働省：平成28年度結核登録者情報調査年報集計結果：<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-1090000-0-Kenkoukyoku/0000175603.pdf>：2017年11月13日現在。
- 伊部正明, 森 雅亮, 満田年宏, 相原雄幸, 横田俊平：当科における過去20年間の小児結核症入院例の臨床的検討。感染症学雑誌 1997; 71: 513-21.
- 高松 勇：小児結核について。保健師・看護師の結核展望 2002; 80: 10-6.
- 宮川知士：小児結核。呼吸 2013; 32: 728-33.
- Oh YW, Kim YH, Lee HJ, Kim JH, Chung KB, Suh WH, *et al.*: High-resolution CT appearance of millitary tuberculosis. J Comput Assist Tomogr 1994; 18: 862-6.
- Sato Y, Shiraga N, Nakajima S, Tamura S, Kikinis R: Local maximum intensity projection (LMIP): a new rendering method for vascular visualization. J Comput Assist Tomogr 1998; 22: 912-7.
- Abdelmalek R, Kanoun F, Kilani B, Tiouiri H, Zouiten F, Ghoubantini A, *et al.*: Tuberculous meningitis in adults: MRI contribution to the diagnosis in 29 patients. Int J Infect Dis 2006; 10: 372-7.
- 豊田恵美子：結核の治療 妊娠・出産と結核治療。日本胸部臨床 2015; 74: 129-33.
- 川辺芳子：妊娠と結核：四元秀毅, 倉島篤行編, 結核 Up to date 改訂第3版, 南江堂, 東京, 2010. p. 88-9.
- Singh N, Perfect JR: Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infection after pregnancy. Clin Infect Dis 2007; 45: 1192-9.
- 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針。結核 2013; 88: 497-512.
- 加藤誠也：結核分子疫学調査の手引き 第一版：結核院内(施設内)感染対策の手引き：http://www.jata.or.jp/dl/pdf/law/2017/07_2.pdf：2017年11月13日現在。
- 前田信司, 村瀬良朗, 御手洗聡, 菅原 勇, 加藤誠也：国内結核菌型別のための迅速・簡便な反復配列多型(VNTR)分析システム。結核 2008; 83: 673-8.
- 加藤誠也：結核院内(施設内)感染対策の手引き 平成26年度版：http://www.jata.or.jp/dl/pdf/law/2014/3_2.pdf：2017年11月13日現在。
- 青木正和：結核の院内感染防止策。小児科診療 1999; 12: 2059-63.
- 山崎 剛, 坂良 逸, 川村尚久, 竹中義人, 山口 仁, 吉田正美, 他：肺結核の2歳男児例の報告と院内感染予防対策についての考察。小児科臨床 1999; 11: 2043-8.

〔連絡先〕〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200
宮崎大学医学部附属病院感染制御部 高城一郎
E-mail: ichiro_takajo@med.miyazaki-u.ac.jp]

Hospital Infection Control for Tuberculosis in an Infant and His Mother

Ichiro TAKAJO^{1,2)}, Mai ARATAKE¹⁾, Mayumi FUKUDA¹⁾,
Yasutoshi HIRABARA¹⁾, Yuji SAEKI¹⁾ and Akihiko OKAYAMA^{1,2)}

¹⁾*Center for Infection Control, Miyazaki University Hospital,* ²⁾*Rheumatology and Infectious Diseases, Miyazaki University Hospital*

Abstract

A 10-month-old male was transferred to our hospital because of fever, convulsion, and exacerbation of hydrocephalus. Although acid-fast bacilli smear of blood, spinal fluid, gastric juice, and intratracheal sputum was negative, image analysis strongly suggested miliary tuberculosis with meningitis. We isolated the patient and initiated treatment for tuberculosis. The patient's mother reported a history of tuberculosis in her childhood and respiratory symptoms. She was diagnosed with active pulmonary tuberculosis on the patient's fourth day of hospitalization. Confirmation of the diagnosis of tuberculosis in the child required 3 weeks. This case of tuberculosis in an infant and his mother yielded the following lessons: Prompt isolation of the patient is important even prior to a confirmed diagnosis of tuberculosis. A precise history of the patient's family members is required because of their potential as a source of infection. Tuberculosis-positive family members are a potential source of hospital infection because they are often present with the child in the hospital.

Key words: infantile tuberculosis, miliary tuberculosis, tuberculous meningitis, intrafamilial infection, nosocomial infection control