

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

小児結核及び多剤耐性結核の
予防、診断、治療における技術開発に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森 亨

平成16(2004)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
小児結核及び多剤耐性結核の予防、診断、治療における技術開発に関する研究 ……	1
森 亨	
II. 分担研究報告書	
1. 小児結核の実態と臨床像に関する研究 ……	9
高松 勇	
2. 結核感染の診断技術の確立に関する研究 ……	81
原田 登之	
3. 薬剤耐性結核の迅速診断法の開発に関する研究 ……	112
切替 照雄	
4. 多剤耐性結核に対する新たな治療方式の開発に関する研究 ……	116
坂谷 光則	
5. 薬剤耐性結核の治療成績とそれに影響する要因の研究 ……	152
川城 丈夫	
6. 結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究 ……	164
御手洗 聡	
7. 多剤耐性結核予防のための治療支援体制の研究 ……	191
小林 典子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……	203
IV. 研究成果の刊行物・別冊 ……	205

I 総括研究報告

厚生労働科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)
総括研究報告書

小児結核及び多剤耐性結核の予防、診断、治療における技術開発に関する研究

主任研究者 森 亨 結核予防会結核研究所 所長

研究要旨

本研究は抜本的な見直しのあとに来るべき新しい結核対策計画の重要な焦点である、小児期の結核対策と薬剤耐性結核対策を採り上げ、それらの実態把握と早期診断、予防、治療について以下のように7分担課題に分けて実施した。

①小児結核の実態と臨床像に関する研究：BCG 再接種・学校ツ反健診廃止が小児結核の発生動向にどのような影響を及ぼすかを中心に、近年の小児結核の臨床疫学像、臨床対応について、全国の小児科医師に質問紙調査を行った。小児結核の発生は従来と特に変化は見られなかった。また本研究をもとにして、小児結核の症例検討を行う全国組織が確立されつつある。

②結核感染の診断技術の確立に関する研究：結核菌特異抗原を用い、細胞免疫応答をみる QuantiFERON-TB 2nd Generation (QFT-2G) は、従来の結核感染診断法であるツベルクリン反応(ツ反)と比較し、BCG 接種の影響を受けずより高い特異度および感度を持つことがこれまでの我々の研究で知られている。本法を地域住民集団、医療従事者集団およびいくつかの接触者健診の場で使用し、そのパフォーマンス、応用可能性を検討した。本法の特異度は極めて高いことが確認されたが、感度については、医療従事者における結核感染リスク、接触者健診における接触程度と陽性率の並行関係などから、検査結果の妥当性が支持された。ただし結核感染後の時間の経過によっては、応答はかなり程度低下する可能性が示された。

③薬剤耐性結核の迅速診断法の開発に関する研究：結核の薬剤耐性機構は比較的限定したゲノム上の遺伝子変異であることが知られており、これらの変異を直接シークエンスすることによって同定することが可能である。本研究では、以下の抗結核薬の耐性に関与する遺伝子、*rpoB* (リファンピシンに対して)、*katG* と *inhA* (同イソニアジド)、*pncA* (同ピラジナミド)、*embB* (同エタンブトール)、*rpsL* と *rrs* (同アミノグリコシド類)、及び *gyrA* (同フルオロキノロン類) の耐性に関与する領域すべてを一回の操作で PCR 増幅しその塩基配列を決定するダイレクトシークエンス法を検討し、臨床分離株を用いた試行を行った。

④多剤耐性結核に対する新たな治療方式の開発に関する研究：国立病院・療養所政策医療呼吸器ネットワークと大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターおよび理化学研究所の共同により、リンパ球を用いた SNPs 解析法による多剤耐性結核の宿主要因の解析を行った。これとは別に多剤耐性結核 (MDR) 患者の T 細胞免疫機構を解析し、結核菌殺傷蛋白グラニューライシンの低下を明らかにした。同様に菌側の要因としては、MDR 結核菌が Toll-like レセプターの免疫監視機構からエスケープする免疫機構のあることが示唆された。臨床面では、MDR 結核菌臨床株のクラリスロマイシン、ニューキノロンへの感受性について、多数症例を集めて検討した。

⑤薬剤耐性結核の治療成績：1960年代からほぼ5年おきに実施している結核菌薬剤耐性サーベイランス（全国調査）の2002年調査の中央判定を行い、これと検査対象患者の治療成績を比較検討している。とくに今回は1997年に判定基準が改まって2回目の調査であり、耐性頻度の近年の傾向が初めて知られる点でも注目される。全国98施設が参加し、送られた3,000株について感受性検査が完了した。耐性は薬剤ごと、および多剤（INHおよびRFP）とも1997年と比してほとんど変化していないことがうかがわれた。同時にこの標本の一部について治療成績を観察したところ、死亡（とくに早期の死亡）10%を越えること、また治療失敗・脱落も無視できないことが知られた。

⑥結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究：全国の結核病床を有する病院検査室390施設および検査センター397施設を対象としてアンケート調査を行い、578施設（73.4%）から回答を得た。病院検査室では、70%が何らかの検査を外注しており、薬剤感受性検査は半数以下の施設で年平均200件程度しか実施されていない事が明らかとなった。また、検査センターでも検査の方法が多岐にわたっており、精度管理も十分でない施設があることが判明した。比較的規模の大きい検査センターに対する薬剤感受性試験パネルテストの結果では、イソニアジドおよびリファンピシンの感受性試験結果はほぼ信頼できるが、ストレプトマイシンおよびエタンブトールについては感度・特異度において信頼性が比較的低い事が明らかとなった。

⑦多剤耐性結核予防のための治療支援体制の研究：多剤耐性結核予防は日本版21世紀型DOTSによる治療成功率の向上にまつほかない。これの主として非都市部への導入拡大と質的向上のための介入研究として本分担課題が取り組まれた。様々な服薬確認方法が地域に応じてとられるなか、全国共通の要素として治療モニタリングがあるが、これを現行発生動向調査システムより精密に行うシステムを開発し、全国8都県31保健所において試行した。このシステムの集計により、治療成績や患者支援方法などについて分析を行った。

分担研究者

高松 勇（大阪府立羽曳野病院小児科医長）

原田 登之（結核研究所抗酸菌レファレンスセンター免疫検査科）

坂谷 光則（国療近畿中央病院院長）

切替 照雄（国立国際医療センター研究所感染・熱帯病研究部部長）

川城 丈夫（国療東埼玉病院院長）

御手洗 聡（結核研究所抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科科長）

小林 典子（結核研究所対策支援部保健看護学科科長）

A. 研究目的

本研究は現在進められている包括的な結核予防法の改定のあとに来るべき新しい結

核対策計画の重要な焦点として、小児期の結核対策と薬剤耐性結核対策を採り上げ、それらの実態把握・予防・早期診断・治療について技術的および行政的な対応の向上を目的として行うものである。全課題を以下の7課題に分けて研究を実施した。

① 小児結核の実態と臨床像に関する研究
精度において登録情報を越えた小児結核の発生状況と関連要因を収集分析し、さらに今後の小児結核診療のあり方について提案をする。

② 結核感染の診断技術の確立に関する研究

結核の化学予防の推進、感染状況の正確な評価のためにBCG接種の影響を受けない特異度の高い結核感染診断法を確立する。

③ 薬剤耐性結核の迅速診断法の開発に関

する研究

核酸増幅技術を応用した精度の高い迅速な薬剤感受性の検査技術を開発する。

④ 多剤耐性結核に対する新たな治療方式の開発に関する研究

化学療法のみならず免疫学的方法も援用した多剤耐性結核の治療方法を探る。

⑤ 薬剤耐性結核の治療成績

全国の薬剤耐性結核に頻度を確定し、またその有無別の結核治療の成績とそれに関連する要因を明らかにする。

⑥ 結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究

全国の病院検査室および商業検査所における菌検査とくに薬剤感受性検査の実施状況を明らかにし、今後の精度管理の方法を策定する。

⑦ 多剤耐性結核予防のための治療支援体制の研究

日本版 DOTS の拡大に向けて、システムの技術的整備および病院、保健所の動員方法のあり方について介入研究を行う。

B. 研究方法

① 小児結核の実態と臨床像に関する研究

全国の小児科医療機関から最近診療した小児結核患者の実態に関する情報を収集し分析した。また小児結核の診療に関する EBM 分析として世界の関連分析の文献調査を行った。さらに小児結核診療に関するネットワークングについて検討会を行う。

② 結核感染の診断技術の確立に関する研究

QuantiFERON-TB 第二世代(以下 QFT、Celestis 社)の診断特性について、一般住民、医療従事者およびいくつかの集団感染事例で観察を行い分析する。

③ 薬剤耐性結核の迅速診断法の開発に関する研究

結核菌の標準株および臨床株(感受性が既知の株)について標的とする遺伝子の耐

性関与領域を PCR 増幅し、ダイレクトシーケンス法を適用する。

④ 多剤耐性結核に対する新たな治療方式の開発に関する研究

国立病院・療養所政策医療呼吸器ネットワーク傘下の病院およびその他の病院の参加の下で、①結核患者とくに多剤耐性患者の SNPs 解析(理化学研究所との共同)、②糖尿病合併に伴う多剤耐性結核患者の血糖調節ホルモン・サイトカインの測定と T 細胞免疫機能解析、③種々の多剤耐性結核菌によるマクロファージ機能調節機構(SR や TLR 等の発現調節)の解明、④多剤耐性結核治療における新しい治療法(IFN- γ 吸入療法や新規化学療法剤、活性化自己 T 細胞投与など)の試行を行う。

⑤ 薬剤耐性結核の治療成績

結核療法研究協議会に参加する全国の結核専門病院で一定期間に治療を開始した患者の菌株を収集し、中央で薬剤感受性検査を行い、患者の臨床情報と結合する(2002年からの継続作業)。この患者の一部について治療経過情報を収集し、薬剤感受性検査成績その他と照合する。

⑥ 結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究

主要病院及び検査所に質問紙を郵送し、検査方法や精度管理の実態を調べる。一部検査施設にパネル菌株を送って薬剤感受性検査を行ってもらい、結果を標準成績と比較する。これは日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会と共同で行われた。

⑦ 多剤耐性結核予防のための治療支援体制の研究

本研究で開発した治療経過情報処理の電算システムを研究協力者の保健所で試行しその有用性を検討する。全国県市・保健所結核対策担当者の集会において日本版 DOTS 拡大について検討を行う。

C. 研究結果

① 小児結核の実態と臨床像に関する研究

小児結核患者全国実態調査では、2001～2003年の3年間に診療した小児結核患者を対象に、全国の小児科標榜の1,519医療機関に質問紙を送付し、506施設から回答を得た。小児結核患者と報告された症例は113例であった。これの分析から今後の小児結核対策の強化点として、確実な予防内服指導、早期発見のために医療機関受診や家族検診の徹底、乳児期早期のBCG接種、強調される。

大阪地区の小児結核患者症例検討では、大阪府、大阪市、堺市、東大阪市、高槻市の5保健所と6医療機関の参加で小児結核患者症例の合同の検討会を実施、小児でのX線フィルムの読影、胸部CTの適応、髄膜炎の早期診断の問題、一般小児科から結核専門病院への転院の基準、初期変化群の治療の適応、髄膜炎の治療でのステロイドの適応、治療終了時のレントゲン像の意義、外国人の小児患者一家族への支援等について基準の策定や合意形成が必要なことが指摘された。

小児結核患者診療実態の検討では、小児結核の診療実績が豊富な診療機関4施設（国立療養所南福岡病院、国立成育医療センター、大阪府立羽曳野病院、国立療養所南京都病院）が集まって、小児結核患者診療の現状を交流し、診療上の課題を明らかにした。上記小児結核患者全国実態調査結果と合わせて、小児結核患者診療機関ネットワークを形成していくことが当面の緊急課題であることが確認された。

小児結核の治療に関する文献レビューでは、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"Central"を用いて、tuberculosis AND children をキーワードに検索を行い、文献検討を行った。

② 結核感染の診断技術の確立に関する研究

結核患者を「結核感染」のゴールドスタ

ンダードと見なして、このテストの感度は89%、また健常者（ほぼ全員がBCG既接種者）の陰性率から特異度は98%となった。結核患者を取り扱う機会のある医療期間の職員（大半が看護師）の検査では、年齢別に見た陽性率は一般住民における結核既感染率をあまり変わらないが、業務上の結核曝露歴のある職員では陽性率が高かった。集団感染事例では、対象者の半数が陽性になるようなケースもあり、接触程度別に本法での陽性率に明瞭な差があることなどからも、本法陽性が最近の感染（潜在感染）をよく反映することが支持される。また従来のツベルクリン反応検査による便宜的な「マル初」基準では既感染と判定される者が陰性となっており、無駄な予防内服指示の省略が大幅に可能となることが示唆された。高齢者の観察では70歳代、80歳代、90歳代になるにつれて陽性率が低下し、加齢による細胞免疫の減弱がツベルクリン反応におけると同様に見られた。一般住民では、年齢別に見た陽性率は推定される既感染率よりもかなり低く、また結核有所見者においても陽性率は30%程度であった。これは古い感染では反応性の減弱が進行するものと考えられ、その程度と経過については今後さらに研究する必要がある。

③ 薬剤耐性結核の迅速診断法の開発に関する研究

主要抗結核剤4剤を含む7剤の耐性遺伝子に特異的なプライマーを用いて特定領域をPCR増幅し、シークエンサーで塩基配列を決定し、変異の有無を解析した。同時に従来の薬剤感受性試験も実施した。調べた臨床分離株66株中36株は全ての薬剤に感受性であったが、これらの株全てで耐性遺伝子に変異は認められなかった。INH耐性株21株中18株（85.7%）、RFP耐性株13株中13株（100%）、PZA耐性株9株中全て（100%）、EB耐性株8株中7株（87.5%）、SM耐性株10中8株（80%）、LVFX耐性株

2 株中全てに耐性遺伝子に変異が認められた。なお、RFP 耐性株で1つの、INH 耐性株で4つの、PZA 耐性株で3つの、SM 耐性株で2つのこれまでに報告のない変異を同定した。現在、この遺伝子をクローニングし、薬剤耐性との詳細な関連を決定した。

④ 多剤耐性結核に対する新たな治療方式の開発に関する研究

国立病院・療養所政策医療呼吸器ネットワーク、大阪府立羽曳野病院および理化学研究所の共同により、リンパ球を用いたSNPs 解析法による多剤耐性結核の宿主要因の解析を開始した(症例蓄積中)。これとは別に多剤耐性結核(MDR)患者のT細胞免疫機構を解析し、結核菌殺傷蛋白グラニューライシンの低下を明らかにした。同様に菌側の要因としては、MDR 結核菌がToll-like レセプターの免疫監視機構からエスケープする免疫機構のあることが示唆された。臨床面では、MDR 結核菌臨床株のクラリスロマイシン、ニューキノロンへの感受性について、多数症例を集めて検討した。

⑤ 薬剤耐性結核の治療成績

全国から集められた3,000株の結核菌についてみたところ、未治療患者の耐性頻度はINH(0.2mcg/ml)で3.3%、INH(1.0mcg/ml)2.4%、RFP1.2%、SM7.5%、EB1.27%、また多剤耐性は0.9%であった。今回は1997年に引き続いて、それ以前の調査と異なる新たな方法で行われたが、その結果を比較することは現時点では不可能であるが、少なくとも明らかな増加はないものと考えられる。

患者の治療成績は1453例について調査が完了したが、前回と同様、一般に考えられがちなものよりも悪いといわなければならない。対象中「転医」を除外してみた場合、初回治療患者の治療成功は73%に留まり、残りは死亡17%、脱落4%、失敗(治療継続)5%となっていた。再治療例ではさらに不良で治療成功は61%であり、治療失敗

が16%であった。

⑥ 結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究

全国の病院検査室390施設および検査センター397施設のアンケート調査では578施設(73.4%)から回答を得た。病院検査室ではすでに何らかの検査を外注に頼っており、さらに薬剤感受性検査については実施件数がごくわずかな施設が少なくなかった。検査センターでも検査の方法が多岐にわたっており、精度管理も十分でない施設があることが判明した。比較的規模の大きい検査センターに対する薬剤感受性試験パネルテストの結果では、イソニアジドおよびリファンピシンの感受性試験結果はほぼ信頼できるが、ストレプトマイシンおよびエタンブトールについては感度・特異度において信頼性が比較的低い事が明らかとなった。

⑦ 多剤耐性結核予防のための治療支援体制の研究

現行発生動向調査の電算システムに外付けする「服薬支援看護情報システム」はDOTS 情報を入力し活用するためのものとして開発された。本システムは、結核発生動向調査システムから一定時期の登録者を抽出して対象者情報ファイルを作成し、これに保健師が得た服薬に関する情報を治療経過にそって追加入力していくものである。本システムの入力項目は、治療開始時期から月毎の「塗抹検査結果」、「培養等検査結果」、「治療継続状況」、「使用抗結核薬」、「服薬情報:対象・方法・確認」および「DOTSタイプ」、「薬剤耐性の有無」、「結核菌同定検査」である。

研究協力者の所属する県の(3県は県下全保健所、他は一部)合計31保健所(新登録者総数1,187名)において、このシステムを試用した。これから得られたこれらの保健所における患者支援の実態は以下のとおりであった。
治療成績 肺結核活動性総数913人では、「治癒」39.1%、「治療完了」28.5%、「その他」

12.9% (以上で「治療成功」80.5%)、残りは「死亡」11.3%、「脱落中断」2.4%、「不明」2.8%であった。「治療中断」は、その他の結核菌陽性で4.5%、菌陰性・その他で3.8%であった。また、マル初140人では6.4%であった。

支援の状況 治療開始当初の服薬情報の入手方法は、「本人に面接」が50%と半数を占め、「本人以外・面接以外」(家族や服薬支援者への電話などによる方法)は26%であった。治療開始当初(治療開始時から1ヵ月後まで)の服薬状況の確認は、「飲めた」78%、「飲めなかった」2%、「わからない」14%であった。治療開始当初の1ヶ月について、どの型の服薬確認支援が行われたか「DOTSタイプ」をみた。入院中に「院内DOTS」を受けた34%、入院中「その他」(院内DOTSは行われていない)16%、外来治療中「地域DOTS」30%、外来治療中「その他(地域DOTSはおこなわれていない)」14%であった。入院患者の約7割に院内DOTSが、外来治療患者の約7割に何らかの地域DOTSがそれぞれ実施されていた。**平成14年から15年への変化** 平成14年の登録者673人と、平成15年の登録者501人の「服薬情報：確認」の「飲めた」の割合を比較した。その結果、平成14年24.1%から平成15年37.5%と上昇していた。平成14年の登録者は、ビジブルに記載されている情報を入力した。平成15年登録者は、システム導入を説明した上で情報を入力したことにより、意識的に服薬確認はきちんとなされ、保健師間や保健所間格差の解消につながったと考えられる。

出力の利用 登録時期や登録時総合患者分類コード、医療機関コード等を指定した「コホート検討会資料(個別の患者治療経過情報一覧)」を出力し、コホート検討会で活用した。その結果、必要な情報の均一化、検討時間の短縮化が図られ、保健師間格差の軽減につながった。また、服薬支援情報が充実し、支援の視点がより明確になった。各医療機関に対する連絡文書は、登録時期や登録時総合患者

分類コード、医療機関コード等を指定して、出力が可能である。病院でのDOTSカンファレンスにおいて、保健師から退院後の患者の服薬情報等を提供する際の効果的な資料として活用することができた。また、保健所で把握している情報を表示することで、医療機関側から必要な情報をより得られやすく菌検査結果など患者の情報の共有化が容易となった。

D. 考察

本研究課題は、新たな結核対策の中で最も重要な焦点である、小児結核(BCG再接種の廃止と接種方法の改編、学校検診の廃止などに対応)と多剤耐性結核(結核治療の強化の大きく具体的な標的として)の問題に、新しい技術の開発/援用を含めて効果的な開発のあり方を策定しようとするものである。

小児結核に関しては①信頼性の高い患者発生動向の把握と診療の向上、および②BCG接種下での感染診断の技術の開発を課題とした。小児結核(便宜的に年齢0~14歳)は2002年には全国で155人発生している。これが新制度の下でどのように推移するかは重大関心事であるが、その診断の信頼性には議論の余地があることが2000年の結核緊急実態調査からもうかがわれている。これに対して今年度は主治医の参画による全国調査によって登録情報を補強することを目論み、日常データとして得られない貴重な所見を得た。同時にさらに情報性の高い施設を中心に小児結核診療のネットワークに向けた検討が行われた。将来的にはネットワークと症例検討による診断の精度向上、診療支援、また詳細な臨床/疫学情報の一元的入手/解析/還元が行われるようになることが期待される。感染の診断は、小児のみならず成人においてもその効果が期待される技術であるが、これまでの当研究班の研究によってQFTの実用性がほぼ確立されたといえる。もちろんその

診断特性については未確認の点も少なくはない(例、感染後陽転までの時期、陽性率に対する治療の影響、古い感染での応答など)。今後はより広範な実地使用の中でこれらの問題が整理されて、使用方法が確立されていくことになるであろう。

多剤耐性結核については、これを含めてより広範に日本の結核治療の評価としての①薬剤耐性サーベイを行い、その②診断技術の開発および③治療法の開発をめざした。さらに臨床の場での問題発見の方法としての④薬剤感受性検査の精度管理の問題と、発生防止のための⑤治療支援の推進、のように分担課題を設定した。

①は1960年代からの我国の伝統的な事業の継承として行われるものであり、1997年に続く定期的な調査であるが、今回は参加施設の熱意から前例のない大規模な調査となった。次回の調査はこれまでの例にならえば2007年に行われることになる。しかし、課題④の進展と発生動向調査システムの拡大などによっては、すべての菌株ないしは無作為抽出による菌株ないし菌株情報の収集に基づくサーベイが可能になることも期待され、その場合には毎年これを実施することも可能になる。②核酸操作技術による薬剤感受性検査法の開発については、本研究による技術もかなり現実的なものに近づきつつあり、今後は実用化にむけたいっそうの努力が必要である。③治療法については残念ながら具体的な技術の開発は未だ遠い。当面は少数例のトライアルを重ねているほかはない。しかしSNPsによる宿主要因の解明などを地道に行っていくことは将来の技術革新への大きな貢献となるはずである。より現実的には本研究でも確認されているようにニューキノロン剤などを正規に、しかも合理的に用いること、外科的治療が診療機関ネットワークによって必要な患者にできるようになること、あるいはより広く(失敗例、再発例の)化学療法に

についても専門性の高い施設の技術がそうでない施設に伝えられるようにする(コンサルテーション)ような診療システムの確立・診療が重要なのではないだろうか。

菌検査の精度管理④はこれまで日本の医療の中で等閑視されてきた著しい分野のひとつである。とくに近年拡大のめざましい商業検査所サービスが放置されている(正確に言えば業者の良心と自主管理に委ねられている)ことは、問題視されなければならない。幸い日本結核病学会と問題意識を共有することができたので、今後早急に具体的な精度管理の方法論を策定すべく、残留研究期間に努力を傾けたい。

最後に⑤は日本版DOTS拡大のための課題である。今年度は具体的な情報システムの導入を手がかりにした介入を行ったが、来年度からはより広範な県市・保健所の巻き込みを果たしていきたい。なお、①に付随して行われた治療成績の評価研究では、成績の悪化が懸念されているが、それに関連する要因の影響がこの情報システムの中でも明確に評価できるようにしなければならない。

E. 結論

新しい制度下での対策、とくに小児結核と多剤耐性結核について、新たな技術の開発も含めてあり方を検討した。

小児結核についてはBCG接種や学校検診の廃止にともなう発生動向の変化を観察し、迅速に必要な個別の対応がとれるようにするための組織作りのための研究を行った。新たな技術としてはツベルクリン反応検査に代わる感染診断の技術を試行し、その有用性が確立されつつある。

多剤耐性結核については、結核治療にむけた菌検査の精度管理の必要性とその導入の基礎が得られた。治療法については効果が限定的ではあっても可能なものを探った。予防については日本版DOTSの普及のため

の技術面、行政面の戦略を検討した。これらを含めて薬剤耐性結核問題の大規模なサーベイランスを実施した。

F. 健康危機情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshiyama T, Yanai H, Rhiengtong D, Palittapongarnpim P, Nampaisan O, Supawitkul S, Uthaiworawit W, Mori T: Development of Acquired Drug Resistance in Recurrent Tuberculosis Patients With Various Previous Treatment Outcomes. *International J Tuberc Lung Dis* 8(1): 31- 38, 2004
- 2) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mazurek GH, Tsuyuguchi I. Specific Detection of Tuberculosis Infection with an Interferon- gamma Based Assay Using New Antigens. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004 Apr 1.
- 3) 森 亨:我が国における結核の現状と課題. *生活教育* 47(5): 7-15, 2003
- 4) Mori T: Nosocomial infection of tuberculosis. *Japan Medical Association Journal* 46(4): 161-166, 2003

2. 学会発表

- 1) 森 亨:結核感染と予防接種(シンポジウム:ワクチンの現状と展望—細菌性ワクチンについて). 第77回日本感染症学会総会. 福岡. 4月18日. 2003
- 2) 森 亨:結核予防技術の進歩. 第77回日本呼吸器学会教育講演. 東京. 4月1日. 2004

- 3) Mori T, Harada N, Nakajima Y: Use of 2nd generation whole blood IFN-gamma assay measuring responses to CFP-10 and ESAT-6 to detect latent infection with *M. tuberculosis* among BCG vaccinated individuals. Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit, 2003, Bagamoyo (Tanzania)

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

II 分担研究報告

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

小児結核の実態と臨床像に関する研究

分担研究者 高松 勇 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科医長

研究要旨

「小児結核の実態と臨床像に関する研究」に関して以下のような4課題に分けて研究を実施した。

①「医療機関を対象とした小児結核患者全国実態調査に関する研究」では、2001年～2003年の3年間に診療した小児結核患者を対象に、全国の小児科を標榜する1,519医療機関にアンケート調査を送付し、506施設(33.3%)から回答を得た。小児結核患者と報告された症例は113例であった。今後の小児結核対策の強化点は1)確実な予防内服指導、2)医療機関受診や家族検診の発見機会として重要性の確認、3)家族検診の迅速で徹底した実施、4)乳児期早期のBCG接種を積極的に推進すべきことである。

②「大阪地区における小児結核患者症例検討会に関する研究」では大阪府、大阪市、堺市、東大阪市、高槻市の5保健所と6医療機関の参加で小児結核患者症例の合同の検討会を実施した。診断・治療上の課題である小児でのレントゲンの読影、胸部CTの適応、髄膜炎の早期診断の問題、一般小児科から結核専門病院への転院の基準、初期変化群の治療の適応、髄膜炎の治療でのステロイドの適応、治療終了時のレントゲン像の意義、外国人の小児患者一家族への支援等が指摘された。

③「小児結核の治療に関する文献レビューに関する研究」では、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、文献検討を行った。

④「小児結核患者診療実態の検討に関する研究」では、小児結核の診療実績が豊富な診療機関4施設（国立療養所南福岡病院、国立成育医療センター、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター、国立療養所南京都病院）が集まって、小児結核患者診療の現状を交流し、診療上の課題を明らかにした。現状で小児結核患者の診療ネットワークが明確でない中で、診療経験の交流や難渋例での疑問の解決や課題の整理が可能となる機会が不足しているのが現状である。今年度実施された小児結核患者全国実態調査結果と合わせて、小児結核患者診療機関ネットワークを形成していくことが当面の緊急課題であることが確認された。

いずれの課題においても、小児結核の実態と臨床像の一端を明らかにしており、今後の小児結核対策の強化に大いに役立つ内容であると考えられた。

A. 研究目的

2003年、「BCG再接種の廃止、学校健診の見直し」が実施され、今後の小児結核対策は、従来から実施されてきた学校健診等の集団的一律的対応から個別的重点的対応―「結核患者が発見されれば、その周辺

で接触者検診を徹底し、感染小児を発見し化学予防で発病を未然に防ぐこと」に重点が移行してきている。まさに、小児結核対策は転換点にあるといえる。一方、我が国の結核事情は先進国の中では最も悪く、今後の動向には十分な注意が必要な状況であ

る。

わが国では、小児結核患者新発生数は結核登録者でみると、平成14年(2002年)は155名であった。小児結核患者数の把握は、全体数が減少してきているので、正確な把握がいつにも増して求められている。

そこで、①小児結核患者の発生ならびに登録の実態を正確に把握し、診断・治療上の問題点、発病予防上の課題、小児結核統計上の問題点などを明らかにするために、「医療機関における小児結核実態調査」を実施した。

②小児結核対策において個別的・重点的対応の具体化として、大阪地区における大阪府、大阪市、堺市、東大阪市、高槻市の5保健所と当該小児結核患者を診療する6医療機関とで現場担当の医師・保健婦が一堂に会して治療上の課題と予防上の問題点を合同で議論する「症例検討会」を企画した。

③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。

④a：小児結核患者の診療実績が豊富な診療機関4施設の担当者が集い、今後の小児結核患者診療機能の強化に役立てることを目的に、小児結核患者診療上の課題や問題点を交流し明らかにする。b：我が国の医学雑誌にみられる小児結核に関する論文の報告状況を検討し、小児結核を報告している施設の現状把握を試みる。

B. 研究方法

①調査は、財団法人結核予防会結核研究

所所長森亨の協力を得て実施された。調査は、全国の「診療課目に小児科と産科を含む施設」「結核病床を有する病院で診療課目に小児科を含む施設」1,519施設を送付先とし、郵送法によるアンケートを実施した。調査対象者は、2001年-2003年の3年間に該当医療機関にて診療した0歳-14歳の小児結核患者とした。調査票の回収は、調査該当症例の存在の有無に関わらず全員に回答を求めた。今回の調査では、予防内服の患者は該当しないことをアンケートに明記し、具体的には、別紙調査票、記入要領に基づいて調査を実施した。

②検討対象は大阪地区で2002年、2003年の新登録小児結核症例(14歳以下の症例)であった。検討会では、はじめに、全国と大阪地区の小児結核の統計や登録症例の特徴の提示を行った。その後、1事例、1症例を約20分で医療機関と保健所から合同で症例呈示した。医療機関側は患者の診断や治療上の問題点の特徴を述べ、保健所側は検診や予防上の問題点、医療機関との連携上の課題を提示した。

③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。

④a：小児結核患者の診療実績が豊富な診療機関4施設の担当者(徳永修・国立療養

所南京都病院小児科、宮野前健・同、岡田賢司・国立療養所南福岡病院小児科、川崎一輝・国立成育医療センター呼吸器科、高松勇・大阪府立呼吸器アレルギー医療センター小児科）が一堂に会し、当該科や当該地区の診療上の疑問点や問題点をフリートーク形式で討議し、課題を整理した。

b：我が国の医学雑誌にみられる小児結核に関する論文の報告状況を検討するために、医学中央雑誌に掲載された小児結核に関する論文数を調査し、報告施設を検討した。具体的には最近の5年間（1998年－2003年）に医学中央雑誌に掲載された論文の中でキーワードに「小児結核」の語が掲載された論文数を把握した。

C. 研究結果

①：1. 2001年－2003年の3年間に診療した全国の「診療課目に小児科と産科を含む施設」もしくは「結核病床を有する病院で診療課目に小児科を含む施設」を対象に「小児結核患者実態調査」を実施した。2. 郵送法で小児科を標榜する1,519医療機関に送付し、506施設(33.3%)から回収した。小児結核患者と報告された症例は121例存在し、このうち小児結核患者と考えられた症例は、「症例あり」と報告された121例中113例(93.4%)であった。3. 患者は5歳以下の乳幼児が68例(60.2%)を占め、肺結核86例(76.1%)、肺門リンパ節結核34例(30.1%)が多数を占めたが、髄膜炎3例(2.7%)、粟粒結核5例(4.4%)等の重症結核の比重は他の年齢層と比して高かった。4. 予防内服歴を有するものが15例(13.3%)有していた。5. 発見動機では医療機関受診31例(27.4%)、家族検診59例(52.2%)、自然陽転5例(4.4%)、学校検診5例(4.4%)等であった。6. 感染源は82例(75.6%)に確認され、身近な親族が多かった。7. ツベルクリン反応は水疱18例、壊死1例等の強陽性者が52例(46.0%)と多く、強い感染を示唆していた。8. BCG接種歴を有する者の割

合（BCG接種率）が51.3%（58例/113例）で、全国調査63%と比して低かった。また、乳幼児（5歳以下）の接種率は39.7%と低かった。

8. 結核菌検査では提出検体数149検体中47検体(31.5%)で菌陽性。薬剤感受性検査は培養陽性例34例中31例(91.2%)で実施。生検は8例で実施し4例で陽性であった。9. 投薬処方ではINH、RFP、PZAを含む処方が63例(55.8%)で実施。入院を要した者は55例(48.7%)であり、そのうち入院期間が2ヶ月までの者は29例(64.4%)であった。10. 副作用は24例(21.2%)、肝機能異常7例(6.2%)、尿酸値上昇13例(11.5%)等に認めた。また、治療中断者は14例存在した。一方、治療終了後の再発者は認めなかった。

今後の小児結核対策の強化点は以下のとおりである。1. 予防内服歴を有する者が13.3%存在し、確実な予防内服指導が必要である。2. 医療機関受診や家族検診で発見された者が79.6%で、発見機会として重要である。3. 身近な親族から強い感染を受けていた者が多く、家族検診の迅速で徹底した実施が重要である。4. 乳幼児のBCG接種歴は39.7%で未接種者に発病者が多く、乳児期早期のBCG接種は積極的に推進すべきである。

② 今回、9事例（10症例）の小児結核症例を医療機関と保健所担当者により検討会形式で1症例ずつおこなった。診断・治療上の課題である小児でのレントゲンの読影、胸部CTの適応、髄膜炎の早期診断の問題、一般小児科から結核専門病院への転院の基準、初期変化群の治療の適応、髄膜炎の治療でのステロイドの適応、治療終了時のレントゲン像の意義、外国人の小児患者一家族への支援等が指摘された。

③ 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。

④a：診断面では感染か発病かを区別する基準—発病リスクを考え治療に踏み込む判断に迷う症例が存在し、その時の判断の基準の整理が必要。また、CT撮影の位置づけ適応の整理が必要・・・また、治療面では、治療期間、不適切治療の場合に小児でも耐性の出現が懸念されるが、その実態や原因の解明が重要であること。接触者検診では、小児は発病した場合重症の結核症に進展しやすく、とりわけ乳幼児のリスクが高く、その面が実際の検診時に十分配慮されているとは言えない、また、軽視されている実態がある。それを強化する接触者検診、化学予防、の基準が必要・・・の指摘がなされました。さらに、小児結核患者全国実態調査結果を各地の小児診療ネットワークの強化に活用し、小児結核の診療で相談できる繋がり形成が大切であること等が確認されました。

b：医学中央雑誌の中で170件の文献がヒットした。報告施設ごとの論文掲載数をまとめると以下のようであった：

- 1) 大阪府立羽曳野病院小児科（現、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター小児科） 32件
- 2) 東京都立清瀬小児病院小児科ならびに慶応大学小児科・国立小児病院呼吸器科関連 31件

- 3) 横浜市立大学小児科 25件
- 4) 国立療養所南京都病院小児科 4件
- 5) 結核研究所 10件
- 6) 沖縄県立中部病院小児科 2件
- 7) 国立療養所松江病院小児科 2件
- 8) 国立療養所三重病院小児科 2件
- 9) 越谷市立病院小児科 2件
- 10) 国立感染症研究所感染症情報センター 2件

以上複数掲載のあるところを中心に拾い上げた。

D. 考察

①今後の小児結核対策の強化点は以下のとおりである。1. 予防内服歴を有する者が13.3%存在し、確実な予防内服指導が必要である。2. 医療機関受診や家族検診で発見された者が79.6%で、発見機会として重要である。3. 身近な親族から強い感染を受けていた者が多く、家族検診の迅速で徹底した実施が重要である。4. 乳幼児のBCG接種率は39.7%で未接種者に発病者が多く、乳児期早期のBCG接種は積極的に推進すべきである。

②小児結核患者を取り巻く環境は複雑であることが多い。社会的・経済的に弱者である家庭や複雑な家族関係にある家庭の中での子どもの発病は、本人だけではなく家族にとっても負担が大きい。受診・入院・服薬の継続といった長期にわたる治療期間を無事終了するためにも、家族だけの努力では限界があり、そのことが直接患児へ影響することから、周りの医療機関や保健所、福祉機関が協力し治療終了まで見届ける必要がある。

今回の検討会を終えて、それぞれの事例に対する対応、対策で何が問題であったのか？どうすればさらによかったのか？あるいは、今後同じような事例を経験したときに、何をすれば小児の発病を防ぐことができたのか？など、それぞれの立場で得るも

のが多かった。

このような検討会を続けることで、大阪地区における小児結核対策を充実したものにさせることはもちろん、他の地域における対策にも参考となるものにしていく必要がある。小児結核患者の家族が発信している SOS を的確にキャッチし、それに応えることのできる医療・保健・福祉の機関でなければならない。結核に苦しむ小児・家族の予防や治療に役立てるよう、今後も引き続き開催していきたいと思うと同時に、小児結核の予防や診療を担っていく機関のネットワークの強化を目指していくことが重要である。

③ 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, 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。

④ a : 小児結核患者診療実態の初めての交流を行った。今回の議論は現状で小児結核

患者診療において整理すべき問題、課題が山積みになっており、今後、本格的な整理作業を進めることで、これらの問題点が一掃鮮明となり小児結核患者診療の向上に多に参考となることが期待される。

b : 小児結核症例や事例の報告は最近の 5 年間で 170 件報告されており、年平均 34 件であった。複数報告している施設が 10 施設存在し、このような施設を結んで、小児結核患者診療に関するネットワーク形成につながる可能性が示唆された。

E. 結論

いずれの課題においても、小児結核の実態と臨床像の一端を明らかにしており、今後の小児結核対策の強化に大いに役立つ内容であると考えられた。②大阪府、大阪市、堺市、東大阪市、高槻市の 5 保健所と 6 医療機関の参加で小児結核患者症例の合同の検討会で、当日は直接 9 事例 (10 症例) を検討した。

現状では小児結核患者が社会病理を持ったところに生じてきており、そこへ手を差し伸べていくことが求められていることが確認された。一方、小児結核対策が、学校健診や BCG 再接種廃止など集団的対応から個別的重点的対応へ転換が初められているときに、小児結核が増加することなく、且つ必要な対策が可能となる診断・治療・接触者検診・予防等でのシステムの開拓を目指していることが課題と考えられた。

③ 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。

④ 今後、本格的に小児結核患者診療に関す

る実態の交流、課題の整理を開始する前段階の作業として 診療経験の豊富な施設間の交流を行った。その結果、今後本格的な診療実態の交流から小児結核患者診療機関ネットワークを形成していくことが当面の緊急課題であることが確認された。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

とくになし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし

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1 医療機関を対象とした小児結核患者全国実態調査

分担研究者 高松 勇 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科医長

<要旨>

1. 2001年-2003年の3年間に診療した全国の「診療課目に小児科と産科を含む施設」もしくは「結核病床を有する病院で診療課目に小児科を含む施設」を対象に「小児結核患者実態調査」を実施した。
 2. 郵送法で小児科を標榜する1,519医療機関に送付し、506施設(33.3%)から回収した。小児結核患者と報告された症例は121例存在し、このうち小児結核患者と考えられた症例は、「症例あり」と報告された121例中113例(93.4%)であった。
 3. 患者は5歳以下の乳幼児が68例(60.2%)を占め、肺結核86例(76.1%)、肺門リンパ節結核34例(30.1%)が多数を占めたが、髄膜炎3例(2.7%)、粟粒結核5例(4.4%)等の重症結核の比重は他の年齢層と比して高かった。
 4. 予防内服歴を有するものが15例(13.3%)有していた。
 5. 発見動機では医療機関受診31例(27.4%)、家族検診59例(52.2%)、自然陽転5例(4.4%)、学校検診5例(4.4%)等であった。
 6. 感染源は82例(75.6%)に確認され、身近な親族が多かった。
 7. ツベルクリン反応は水疱18例、壊死1例等の強陽性者が52例(46.0%)と多く、強い感染を示唆していた。
 8. BCG接種歴を有する者の割合(BCG接種率)が51.3%(58例/113例)で、全国調査63%と比して低かった。また、乳幼児(5歳以下)の接種率は39.7%と低かった。
 8. 結核菌検査では提出検体数149検体中47検体(31.5%)で菌陽性。薬剤感受性検査は培養陽性例34例中31例(91.2%)で実施。生検は8例で実施し4例で陽性であった。
 9. 投薬処方はINH、RFP、PZAを含む処方が63例(55.8%)で実施。入院を要した者は55例(48.7%)であり、そのうち入院期間が2ヶ月までの者は29例(64.4%)であった。
 10. 副作用は24例(21.2%)、肝機能異常7例(6.2%)、尿酸値上昇13例(11.5%)等に認めた。また、治療中断者は14例存在した。一方、治療終了後の再発者は認めなかった。
- 今後の小児結核対策の強化点は以下のとおりである。
1. 予防内服歴を有する者が13.3%存在し、確実な予防内服指導が必要である。
 2. 医療機関受診や家族検診で発見された者が79.6%で、発見機会として重要である。
 3. 身近な親族から強い感染を受けていた者が多く、家族検診の迅速で徹底した実施が重要である。
 4. 乳幼児のBCG接種歴は39.7%で未接種者に発病者が多く、乳児期早期のBCG接種は積極的に推進すべきである。

A. 研究目的

2003年、「BCG再接種の廃止、学校健診の見直し」が実施され、今後の小児結核対策は、従来から実施されてきた学校健診等の集団的一律的対応から個別的重点的対応—「結核患

者が発見されれば、その周辺で接触者検診を徹底し、感染小児を発見し化学予防で発病を未然に防ぐこと」に重点が移行してきている。まさに、小児結核対策は転換点にあるといえる。一方、我が国の結核事情は先進国の中では最も悪く、今後の動向には十分な注意が必要な状況である。

わが国では、小児結核患者新発生数は結核登録者でみると、平成14年(2002年)は155名であった。小児結核患者数の把握は、全体数が減少してきているので、正確な把握がいつにも増して求められている。

そこで、小児結核患者の発生ならびに登録の実態を正確に把握し、診断・治療上の問題点、発病予防上の課題、小児結核統計上の問題点などを明らかにするために、「医療機関における小児結核実態調査」を実施した。

B. 研究方法

調査は、本研究主任研究者(財団法人結核予防会結核研究所所長)森 亨の協力を得て実施された。調査は、全国の「診療課目に小児科と産科を含む施設」「結核病床を有する病院で診療課目に小児科を含む施設」1,519施設を送付先とし、郵送法によるアンケートを実施した。調査対象者は、2001年-2003年の3年間に該当医療機関にて診療した0歳-14歳の小児結核患者とした。調査票の回収は、調査該当症例の存在の有無に関わらず全員に回答を求めた。今回の調査では、予防内服の患者は該当しないことをアンケートに明記し、具体的には、別紙-1のような調査票を使用し、記入に際しては別紙-2のような記入要領に基づいて調査を実施した。調査の事務作業は、大阪事務局として、高松勇(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科医長)が調査中の問い合わせへの対応、詳細なデータ解析を分担し、東京事務局として、森亨が調査書の発送、回収を分担した。

C. 研究結果

1. 回収結果(表1,2)

回収状況を表1に示す。回収数は506施設、回収率は33.3%(回答506施設/送付1,519施設)であった。小児結核の診療の有無と症例数をみると、3年間に小児結核患者を診療したと回答した施設(表中「症例あり」)が52施設(10.2%=52施設/506施設)であった。報告患者数別施設数では、表2に示すとおりで、1例が37施設、2例が3施設、3例が4施設等で、1施設平均患者数は2.3例であった。

回答施設と患者居住地(表3,4,5)

施設種類に回答があった52施設中の内訳(表3)は、結核病床ありが19施設、結核病床なしが33施設であった。結核病床ありの施設では、一般病院が1、大学病院が1、結核専門病院が17施設であった。結核病床なしの施設では、一般病院が23、大学病院が8、専門病院が2であった。また、小児科病床別患者数では、31-50床が42例と最も多く、11-30床、51床以上が24例となっていた(表4)。また、患者居住地は大阪が23例、神奈川が19例、福岡が15例、京都が8例等で27都道府県で診療報告がなされていた。また、1都道府県の平均報告患者数は4.5例であった(表5)。

しかし、回収した121例を検討すると、小児結核患者から除外されるべき症例が8例含まれていた。すなわち、予防内服者が5例、重複例が3例で合計8例が除外された。したがって、残りの113例が今回の検討に該当する小児結核患者と判断した。