

多剤耐性肺結核に対する
外科療法のガイドライン

耐性肺結核(特に多剤耐性肺結核)に対する外科療法の評価

1. 作製者(中島由槻)の前任施設結核予防会複十字病院における外科治療成績

① 多剤耐性肺結核

1) 1985年～2005年3月の多剤耐性肺結核83症例に対する93回の肺切除について検討。

1. 症例の背景因子

- ・ 男 73回切除(66例)、平均45歳(22～66歳)
女 20回切除(17例)、平均38歳(23～59歳)
- ・ 術前画像所見(N=93)
学会病型1～2型 94%、3型 6%
両側空洞 18%、
両側結核病巣 69%、片側病巣 31%
- ・ 耐性薬剤数(N=92) 平均5.4剤(2～11薬剤)
- ・ 手術時喀痰内結核菌陽性(N=73) 陽性 63%
- ・ 術前合併症
糖尿病 38%、肝障害 13%

2. 切除術式(N=93)

- ・ 右 50回、左 43回
- ・ 上葉切除±S6区部切除 57%
中葉または下葉切除 2%
区域切除 12%

全切除 29%

3. 術後合併症

- ・ 手術死亡 無し
- ・ 術後遷延気腫 20% (うち気管支断端瘻 2%)
- ・ 術後膿胸 9%
- ・ 術後急性呼吸不全 2%
- ・ 術後多量出血 2%
- ・ 乳び胸 3% ・ 術後肝障害 3%

4. 切除成績

- ・ 術後排菌継続 83例93回切除のうち2例2回切除後
術後1ヶ月以内排菌陰性 81例91回の切除後
- ・ 排菌陰性81例91切除後の再排菌 9例10切除後
肺切除後再排菌率 11.0% (10 / 91)
- ・ 最終的治癒率
肺切除後排菌継続2例2回切除+切除後再排菌9例10切除、合わせて11例12切除後のうち、再切除5例と他の薬剤追加2例で最終的に排菌が停止。排菌停止が得られなかったのは4例5切除後。切除後1年以上追跡可能な80例中76例で最終的に排菌が停止し、最終的治癒率は95% (76 / 80)。

5. 肺切除後再排菌に関与した因子の検討 (χ^2 検定)

術前排菌継続 ($p < 0.01$)、術後膿胸合併 ($p < 0.01$)、

耐性薬剤6剤以上 ($p < 0.05$)、残存肺空洞性病変遺残 ($p < 0.05$)、術後気腫遷延 ($p < 0.05$)

肺内遺残病巣については、肺切除後少なくとも最大径1cm以下の被包化病巣からの再燃は、最長10年以上の追跡例を含め全く経験していない。いっぽう径2cm以上の被包結核結節遺残例では、2症例で結節の洞化を認め、そのうちの1例は明らかに洞化により再

排菌が生じた。また肺葉切除、肺区域切除に際し、遷延性気嚢と肺実質切断面結核病巣露出が原因と考えられる膿胸→再排菌例も経験した。

6. 切除病巣内結核菌の検索結果

術前喀痰結核菌塗抹および培養陰性 32 例中切除空洞性病巣内結核菌塗抹または培養陽性 17 例(53%)。喀痰塗抹または培養陽性 53 例中病巣内塗抹または培養陽性 43 例(81%)

7. 両側肺切除例

両側肺葉切除 1 例、肺葉切除・区域切除 4 例。5 例中 4 例で治癒。

2) その他の外科療法

1. 胸郭成形術

肺切除を施行し得なかった 7 例の胸郭成形術施行例中 6 例で治癒。これら症例では術前の抗結核化学療法で菌量の減少が大幅にみられ、かつ胸郭成形により十分な空洞の虚脱が得られていた。

2. 空洞切開術

空洞切開術施行 5 例中 3 例で術後 3 ヶ月以内に喀痰塗抹が陰性化。

② 多剤耐性結核性膿胸

多剤耐性結核性膿胸、特に慢性膿胸のみの外科療法に関するまとまった報告はない。筆者は肺結核症例と膿胸症例の外科療法は分けて検討すべきだと考えている。その理由は、病巣が肺胸膜に包まれた状況では、肺胸膜（癒着している壁側胸膜も含まれるが）を目標に切除することで切除後の死腔の汚染を極力回避することが出来るが、膿胸（胸腔内感染）では壁側胸膜から胸膜外結合織を目標にしても膿胸嚢を損傷することなく完全に摘出することが困難な場合が多く、摘出後の死腔汚染は免れないからである。

1) 1985 年～2005 年 3 月の多剤耐性慢性結核性原発性膿胸 12 例の検討

術式と治療成績のみ検討した。

1. 術式

膿胸腔開窓術後間質性肺炎の悪化で4ヶ月後に死亡し、何らかの根治手術を為しえなかった1例を除いた11例では、6例で根治手術前に菌量の減少や感染状態の改善、対側吸引の防止等の理由で膿胸腔開窓術が施行され、2例でドレーン留置洗浄が施行された。上記11例の根治術式は、胸膜肺全切除5例、胸膜下葉切除または中下葉切除に剥皮・筋肉充填

・胸郭成形等を組み合わせたのが4例、開窓後結核菌が消失しかつ膿胸腔が縮小したため、気管支瘻閉鎖＋有茎広背筋弁充填＋胸郭成形を施行したのが1例であった。

2. 治療成績

おそらく術中食道筋層の損傷に気付かず、術後早期の摂食で食道破裂が生じた胸膜肺全切除1例を術後29日目に失った。その他の10例では最終的には結核性膿胸の根治が得られている。しかしこれら11例の術後合併症について根治手術前の処置によって検討すると、何らかの菌量減少処置をしなかった3例では全例術後に創感染、食道破裂・膿胸、胸腔内出血等の重大な合併症が見られており、胸腔ドレーン留置の2例では1例に一過性の呼吸不全と化膿菌による膿胸が合併した。これに対し根治手術前処置として開窓をした6例では、根治術後1例に気管支断端瘻・膿胸、1例に胸膜皮膚瘻が生じたがそれぞれ再手術にて治癒し、その他の4例は特に大きな合併症もなく順調に経過した。すなわち少数例の検討ながら多剤耐性慢性結核性膿胸症例でも、まず開窓術、少なくともドレーン誘導術にて膿胸腔内菌量の減少（と対側吸引の防止）を図ることで、胸膜肺切除術、膿胸嚢摘出・肺剥皮術、気管支瘻閉鎖・筋肉大網充填・胸郭成形術等の複合術式による根治手術等侵襲の大きな手術でも、術後良好な経過が得られることが示唆された。

3. 文献的検討

多剤耐性肺結核症に対する外科療法、肺切除術の有効性について、厳密に内科化学療法との比較検討した報告はない。しかしながらいままで報告されている外科療法の報告(表1)は、対象が化学療法の難治例ばかりでかつ治癒率も79%以上と、化学療法の治癒率50%前後に比して

極めて良好であり、外科療法が有効であることはほぼ間違いない^{1~16)}。それらをまとめると、肺全切除、肺葉切除および肺区域切除が大部分で、全切除は1/4~1/2を占めている。その治癒率は79%~98%、手術死亡率も0~4.3%と外科療法としては十分受け入れられる治療成績である。その他に胸郭成形術^{13)、16)}、充填球の短期間充填による肺虚脱療法¹⁷⁾、既に放棄された治療法の復活である人工気胸¹⁸⁾、空洞切開後結核菌消失を待つて空洞内筋肉弁充填を行う方法¹⁹⁾、などの外科療法の有効性が報告されている。

ただし肺切除以外の外科療法については、胸郭成形術の一部に長期的にも有効であったとの報告はあるが¹³⁾、その他では長期的 follow up は為されておらず、あくまで病巣は局所にあるが機能的に肺切除が困難な症例における参考程度のものであろう。

3. 多剤耐性肺結核に対する外科療法のまとめ (ガイドライン)

上記複十字病院外科療法例の検討や文献報告から見ても、多剤耐性肺結核に対する外科療法・肺切除術は極めて有効であり、今後外科療法の再評価が世界的な規模で行われて良い。以下外科療法の対象、適応、手術術式、手術時期、術前後の化学療法について述べる。

外科療法の対象

外科療法の対象は空洞性病巣である。また可能ならば径2cm以上の結核結節も切除をした方がよい。

外科療法の適応

適応は以下の3項目を満たす場合と考える。①空洞性病巣が切除可能範囲内に限局している。②心肺機能上耐術である。③使用可能抗結核薬が多く残っている。さらに補足的事項として、1)排菌源病巣を含む一側荒蕪肺は全切すべきである、2)径1cm以下程度の散布性結核病巣を遺残させても空洞病巣を切除すれば排菌を停止させることは十分可能、3)両側空洞例に対しても肺機能上耐術であれば2期的に両側手術を考慮して良い、4)低肺機能で肺切除におけるリスクが高い肺尖部空洞性病巣に対しては胸郭成形術を検討する、5)大量排菌例では空洞切開により排菌量を減少させることも選択枝の一つである、の諸点を挙げておきたい。

手術術式

肺切除術：術式は肺結核に対しては空洞性病巣をターゲットとした肺切除術である。結核の経気道的な広がりやを考慮すれば、切除は病巣を含めた区域、肺葉単位で切除すべきであり、肺全切除、肺葉切除、区域切除が選択される。なお切除に際しては、胸腔内汚染を防止すべく術中空洞損傷を極力避ける切離線を選択し、肺実質切断に際しては小結節であっても結核性病巣が露出しないような肺実質切断面を選び、かつ残存肺切断面からの遷延性気腫を避けるため切断にはステープラーを使用すべきである。

胸郭成形術：胸郭成形術に際しては、空洞の虚脱が十分得られるよう肋骨の切除範囲を決める。

膿胸根治術：膿胸の根治術式としては膿胸の大きさ、膿胸側残存肺の状況等で胸膜肺切除(肺全切除・肺葉切除)術、膿胸囊摘出・肺剥皮術、気腫閉鎖土筋肉・大網充填土胸郭成形術などの複合術式による腔縮小術等が根治術式として選択される。ただし根治手術前に膿胸腔開窓術を行い、結核菌量が十分減少してから根治手術を行った方が、高い成功率が得られると考えている。

手術の時期

手術の時期に関して明かな指針はない。ただし自件例の検討、Goble²⁰⁾、永井²¹⁾、Mohsen¹⁰⁾の報告では、化学療法のみで多剤耐性肺結核が治癒する場合は、新しい有効薬剤によるレジメに変更後、多くが4ヶ月以内に排菌が停止している。従って新レジメ開始後少なくとも4ヶ月を超えて排菌停止が得られないような場合、積極的に外科療法を検討すべきであろう。

術前術後の抗結核化学療法

対象が感染症病巣である以上、術前後の化学療法の役割は重要である。ただしそれぞれの期間に関する明確な指針はない。先に述べたように3~4ヶ月の化学療法による排菌量の推移を外科療法の日安と考えると、術前少なくとも3~4ヶ月程度の化学療法は施行されていることになる。感染症手術の原則からすれば、根治手術前に可及的に菌量の減少を図ることは重要で、その意味でも術前の化療期間は少なくとも3~4ヶ月間が望ましいと考える。

術後の化療期間に関しては、根治術後再排菌の大部分は半年以内でかつ化学療法継続中であり、

術後化療期間と再排菌の関連は不明である。非切除例については排菌停止後 2 年間の化学療法が推奨されているが^{21, 22)}、排菌源を除去した後の化療期間の短縮は可能であろう。筆者は少なくとも術後 1 年以上、2 年～1 年半の化療期間で良いのではないかと考えている。

終わりに

多剤耐性肺結核に対する外科療法について概説した。多剤耐性結核菌による膿胸は病態が異なるので、別なアプローチが必要である。

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

結核菌に関する研究

小児結核の予防方策及び診療システムの確立

研究分担者：

徳永 修 国立病院機構南京都病院 小児科医長

研究要旨

大阪府立呼吸器アレルギー医療センター小児科及び国立病院機構南京都病院小児科で結核接触者健診を実施した小児例を対象に感染源及び接触者の感染・発病リスクと QuantiFERON TB-2G (QFT) 検査結果の関連性について検討を行い、小児潜在性結核感染 (LTBI) 診断における QFT の有用性を評価した。同時に実施されたツ反結果や化学予防導入前の疫学データに基づくハイリスク接触小児の推定感染率との比較より小児、特に乳幼児を対象とした LTBI 診断における QFT の感度不良が示唆された。乳幼児を対象とした LTBI 診断で QFT 陰性を感染否定の根拠とすることにより多くの感染例が見逃されることが強く懸念された。

小児を対象とした接触者健診 (68 例；生後 3 ヶ月～16 歳) において 2 種の IGRAs (QFT 及び T-SPOT) を同時に実施し、それぞれの反応性を比較検討した。その結果、T-SPOT が乳幼児を対象として QFT やツ反に優る良好な感度を有している可能性が期待される反面、特異度が劣っている (=擬陽性を呈する) 可能性も懸念される。

第 6 回目となる大阪小児結核症例検討会を開催した。今回も発症に至った小児結核症例 5 症例を対象に医療機関と保健所両サイドからの症例呈示及びディスカッションを行った。感染源の受診の遅れ、感染源患者に関する情報収集の遅れ、乳児の特殊性を考慮しない不適切な接触者健診実施時期の設定、BCG ワクチン接種に伴う副反応事例 (その可能性を疑った精査の必要性)、養育姿勢に課題を抱えた家族への服薬援助、有症状例に対する診断の遅れ、接触者健診で LTBI と判断された例に対する治療適応判断、医療機関における結核に対する認識の低さ、重症新生児結核症例受け入れ可能な医療機関選定の難しさ、等の多くの課題・問題点が明らかとなった。

各自治体の行政・保健所担当医師が一同に会し、近畿 (大阪府・市、神戸市、京都市) 及び首都圏 (横浜市) における近年の小児結核症例の発生動向を概観し、成人を含む発生動向との関連性や発症に至った症例の背景に関する背景などに関する検討を行った。その症例数は今回報告のあった各自治体においても 2000 年以降順調に減少する傾向を示していたが、その一方で、発症に至った症例に関する分析より、①成人感染源症例の“受診の遅れ”・“診断の遅れ”に伴って、その周囲の小児が感染に止まらず発症に至った、②中学生を中心として有

症状受診例では診断が遅れた例が多かった、③小児、或いはその保護者が結核高蔓延地域から入国した外国人であったケースも目立つ、等の課題も指摘された。

過去 10 年間に学会誌等への投稿により症例報告された、或いは学会で口演発表された BCG 骨炎症例に関して、その著者や演者にアンケート調査を行い BCG 骨炎の症例背景（接種時期、合併する免疫不全の有無等）、診断・治療経過、病像などに関する検討を行った（12 施設より返信のあった 20 症例；接種年度 1996 年～2006 年を対象に検討）。本アンケートでもその多くが生後 4 ヶ月までにワクチン接種された例であり、2005 年以降生後 3～6 ヶ月の短い期間に接種時期が凝縮されたことの影響が強く疑われた。

研究協力者

高松 勇（大阪府立呼吸・アレルギー医療センター小児科）

土居 悟（大阪府立呼吸・アレルギー医療センター小児科）

宮野前 健（国立病院機構南京都病院 小児科）

宮川 知士（東京都立清瀬小児病院 呼吸器科）

岡田 賢司（国立病院機構福岡病院 小児科）

吉河 道人（国立病院機構道北病院 小児科）

鈴木美智子（大阪市立北市民病院 小児科）

原田 登之（結核予防会結核研究所 抗酸菌レファランス部）

樋口 一恵（結核予防会結核研究所 抗酸菌レファランス部）

藤井 史敏（堺市保健所医療対策課）

永井 仁美（大阪府茨木保健所地域保健課）

下内 昭（大阪市保健所）

藤山理世（神戸市保健所）

井上ひろみ（京都市保健福祉局保健衛生推進室）

豊澤隆弘（横浜市健康福祉局健康安全部）

森 亨（国立感染症研究所ハンセン病研究センター）

A. 研究目的

1. 小児結核感染診断における IGRAs

(IFN-gamma release assays) の反応性に関する検討

・小児を対象とした結核感染診断における QuantiFERON TB-2G (QFT) 反応性の検討

小児を対象とした結核接触者健診においてツ反と共に QFT も併せて実施し、小児 LTBI 診断における本検査の有用性と限界を明らかとすることをその目的とした。また、その研究結果に基いた“小児結核感染診断における QFT 使用指針作成”を最終的な目標をした。

・小児を対象とした 2 種の IGRAs 反応性差異に関する検討

過去2年間の本分担研究グループ（小児QFT研究会）による検討より、乳幼児に対する潜在性結核感染診断におけるQFTの感度不良が示唆された。一方で、もう一種のIGRAsであるT-SPOT[®]TBに関しては、結核感染リスクを有する免疫抑制剤投与患者や担癌患者、乳幼児等を対象としたQFTとの比較検討でQFTよりも高い陽性率を示し、また判定不能例が少ないことが報告されている。T-SPOTを結核感染診断に導入することにより小児、特に乳幼児における感染診断の精度向上が期待できるのではと考え、2種のIGRAs（QFT及びT-SPOT）の反応性を比較検討した。

2. 保健所と医療機関が一体となった小児結核症例検討会の開催（第6回大阪小児結核症例検討会）

近畿地区で過去1年間に発症に至った小児結核症例を対象に公衆衛生サイド及び臨床サイドが二つの異なる視点から再検討することにより、その発症予防の可能性、診断・治療開始に至る過程での問題点、院内感染対策の課題、治療支援の必要性等を明らかにすることを目的とした。

3. 大都市部における小児結核発生状況に関する検討（第5回小児結核サーベイランス委員会）

新規登録小児結核患者数は年間100例未満で推移しているが、その症例の多くは首都圏や京阪神地域などの大都市部で発生している。今後さらに順調に小児結核症例を減少させるためには成人症例と同様に大都市部において有効な小児結核対

策を講じることが重要である。本研究においては大都市部における小児結核発生動向を振り返り、その課題や必要な対策について討議・検討することを目的とした。

4. BCG副反応例に関する検討（BCG骨炎症例に関するアンケート調査）

近年増加する傾向が指摘されているBCG骨炎症例の頻度、背景（ワクチン接種時期や基礎疾患等）や臨床像（発症時期や罹患部位、初発症状・所見）、診断根拠や治療内容を明らかにすると共に、その増加傾向に至る要因を検討する。

B. 研究方法

1. 小児結核感染診断におけるIGRAs

（IFN-gamma release assays）の反応性に関する検討

a. 小児を対象とした結核感染診断におけるQuantiFERON TB-2G（QFT）反応性の検討

2005年4月～2008年2月の間に大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科及び国立病院機構京都病院内小児科においてQFTを含む接触者健診を実施した小児例を対象に、感染源及び接触者の感染・発症リスクとQFT結果の関連性について検討を行った。特に喀痰塗抹陽性感染源と同居していた小児（＝結核感染成立の可能性が強く疑われるハイリスク健診例）82例を対象として、①過去の疫学データより推定された結核感染率とQFT陽性頻度との比較、②BCG未接種例におけるツ反/QFT結果の比較（両検査結果の乖離）、などより小児潜在性結核感染診断

における QFT の有用性と限界について検討した。

b. 小児を対象とした 2 種の IGRAs 反応性差異に関する検討

2007 年 11 月～2008 年 12 月の間に感染源となりうる結核患者との接触歴を有した為、感染の有無を判断することを目的に国立病院機構南京都病院で QFT 及び T-SPOT を同時に実施した小児接触者健診例 68 例（生後 3 ヶ月～16 歳）を対象にその判定の結果を比較検討した。また、このうち BCG 未接種健診例については感染源との接触後のツ反結果推移も比較検討した。

2. 保健所と医療機関が一体となった小児結核症例検討会の開催（第 6 回大阪小児結核症例検討会）

土曜日の午後半日で開催した。検討対象は大阪府ならびに近畿府県で平成 20 年に登録された 14 歳以下の小児活動性結核症例（5 症例）。参加機関は各保健所と小児結核症例を診療する医療機関などであった。一症例ずつを対象に医療機関（患児の診断や治療上の問題点等）と保健所（健診や予防上の問題点、医療機関との連携上の課題等）からそれぞれ 10 分～15 分でプレゼンテーションを行なった上で、フロアの参加者と共に討議を行った。

3. 大都市部における小児結核発生状況に関する検討（第 5 回小児結核サーベイランス委員会）

大都市部（近畿圏；大阪府・大阪市・堺市・神戸市・京都市、首都圏；横浜市）

の自治体行政・保健所結核対策担当医が一同に会し、「第 5 回小児結核サーベイランス委員会」を開催した。この委員会においてそれぞれの研究協力者より各自治体における小児結核症例発生動向（患者数の推移や地域分布等）や発症に至ったそれぞれの小児結核事例の概要、成人結核罹患状況ともリンクさせた小児結核の問題点等に関する発表が行われ、その後、小児科臨床医を含む参加者による討議を行い、必要な小児結核対策に関する検討を行った。

4. BCG 副反応例に関する検討（BCG 骨炎症例に関するアンケート調査）

医学中央雑誌にて“BCG”&“骨炎”または“骨髄炎”、“骨結核”、“副反応”などのキーワードで検索し検討対象症例を抽出した。このうち、1998 年以降に報告されていた論文（原著論文、症例報告）・会議録 17 件を調査の対象とした。2008 年 11 月、著者、演者に対して報告例の症例プロフィールに関するアンケート票*を送付し、2009 年 1 月末までに 12 施設の 20 症例に関するアンケートが回収可能であった。アンケートに対する結果の集計を行い、検討を加えた。

*アンケート内容は以下の通り；

症例性別・初診時月齢、家族歴・既往歴（易感染性の存在や結核・非結核性抗酸菌感染の既往）、BCG 接種月齢・接種年度、初発症状・所見、病巣部位、診断根拠（菌検査/遺伝子検査、その方法、検査実施機関）、免疫不全合併に関する検索（合併していればそのタイプ）、治療内容（外科的治療の有無、抗結核剤の薬剤選

及び投与期間)、転帰(後遺障害の有無)

C. 研究結果

1. 小児結核感染診断における IGRAs

(IFN-gamma release assays) の反応性に関する検討

小児を対象とした結核感染診断における QuantiFERON TB-2G (QFT) 反応性の検討
喀痰塗抹陽性感染源と同居していた小児(即ち、結核感染成立の可能性が強く懸念されるハイリスク健診例) 82 例を対象に①年齢群(0歳、1~2歳、3~6歳、7~12歳、13歳以上の5群に分類)別に QFT 陽性頻度と過去の疫学データより推測された推定感染率*とを比較、さらに②BCG 未接種例におけるツ反/QFT 結果の推移を比較した。

(*化学予防が導入される以前の 1930~60 年代の疫学調査では、家族内に塗抹陽性結核患者が存在した BCG 未接種乳幼児のツ反陽転率が接触歴のない対照群に比して約 30~60%高かったことより、塗抹陽性感染源と同居していた接触者の結核感染率を 30~60%と推測した)
その結果、0歳、1~2歳群では結核発症が確認された例(2例)を除いて QFT 陽性例を認めておらず、その陽性率は過去の疫学データに基づく推定感染率(30~60%)に比して極めて低いものであった。一方でそれ以上の年齢群(3歳以上)の QFT 陽性率は推定感染率とほぼ同等の陽性率を認め、特に 13歳以上の健診例では 60%を超える例が陽性を呈した。また、これらの年齢層では QFT 結果はツ反結果を基にした感染判断とほぼ一致していた。

母または父が塗抹陽性肺結核を発症した 0歳児健診例 6例(全例が生後 1~3ヶ月の乳児早期例)のうち児にも結核発症が確認された例では初診時よりツ反、QFT が共に陽性を呈したが、他の 5例は初診時にはツ反陰性、QFT も陰性または判定不可であった。しかしながらこれら 5例のうち 2例では、後に(初回健診後 10週までに)ツ反の硬結を伴う陽転化が確認されたが、QFT は陰性または判定不可で終始した。

以上の検討結果より

- ① 乳幼児を対象とした LTBI 診断における QFT の感度不良(=LTBI 例でも QFT が陰性を呈する可能性)が強く示唆された。
- ② 中学生以上については成人例と同様に QFT に基づく感染診断が妥当であると考えられた。

小児を対象とした 2種の IGRAs 反応性差異に関する検討

QFT では 0、1、2歳の各群で陽性例は見られず、また 0歳群で 40%以上、1歳群で 20%以上、2歳群でも 15%以上が判定不能例であった。対して T-SPOT では 1歳群を除いて各年齢群で 20%~40%の陽性例が見られ、また 0~2歳の乳幼児を含め判定不能例は一例も認めなかった。2種の検査結果は低年齢の群ほど不一致例が多く、年齢が上がるにつれ不一致例が減少する傾向が確認された。この傾向は対象を家族健診例に絞っても同様であった。

BCG 未接種 0歳児健診例 18例では QFT 陽性例は 1例もなかったが、4例が

T-SPOT 陽性を示した(これら4例のQFT結果;1例が判定不能、3例が陰性)。感染源との接触判明後3ヵ月間の観察によりツベルクリン反応の最終判定を行ったが、T-SPOT 陽性例を含む全例が陰性で終始した。

2. 保健所と医療機関が一体となった小児結核症例検討会の開催(第6回大阪小児結核症例検討会)

今回は以下の5小児結核発症例について症例呈示及び事例検討をおこなった。

症例1;受診の遅れによる家族内多発感染例(11歳)

症例2;VNTRにより家族内感染が判明した乳児結核例(生後4ヵ月)

症例3;BCG菌感染により発症した乳児骨結核例(1歳4ヵ月)

症例4;診断までに長期間発熱を反復した中学生例(14歳)

症例5;早期診断・早期治療開始により救命しえた重症新生児結核症例

それぞれのケースに関する事例検討より、感染源の受診の遅れ、感染源患者に関する情報収集の遅れ、乳児の特殊性を考慮しない不適切な接触者健診実施時期の設定、BCGワクチン接種に伴う副反応事例(その可能性を疑った精査の必要性)、養育姿勢に課題を抱えた家族への服薬援助、有症状例に対する診断の遅れ、接触者健診でLTBIと判断された例に対する治療適応判断、医療機関における結核に対する認識の低さ、重症新生児結核症例受け入れ可能な医療機関選定の難しさ、等の多くの課題・問題点が明らかとなった。

3. 大都市部における小児結核発生状況に関する検討(第5回小児結核サーベイランス委員会)

大阪府、大阪市、堺市、神戸市、京都市、横浜市の保健所/行政の結核対策担当医師が各自治体の小児結核発生動向に関する報告を行った。その症例数は今回報告のあった各自治体においても2000年以降順調に減少する傾向を示しており、成人結核症例の順調な減少に伴って小児にとっての感染機会も減少した、三世帯所帯が減少して高齢者との接触機会が減少した、乳児早期のBCGワクチン接種の徹底や小児を対象とした接触者健診及びその事後処置内容の適正化などの要因が影響したものと推測された。その一方で、発症に至った症例に関する分析より、①成人感染源症例の“受診の遅れ”・“診断の遅れ”に伴って、その周囲の小児が感染に止まらず発症に至った、②中学生を中心として有症状受診例では診断が遅れた例が多かった、③小児、或いはその保護者が結核高蔓延地域から入国した外国人であったケースも目立つ、等の課題も指摘された。また、大阪市からは小児LTBI治療例に対するDOTS(DOPT)実施開始に関する報告もされた。結核罹患率のさらなる低下を目標に、発病例に対する治療支援と同様に発病に至る前のLTBI例への治療支援の重要性がさらに増すと思われる。今後さらに他の大都市圏においても同様の取り組みが開始されることが強く期待される。

4. BCG副反応例に関する検討(BCG骨炎症例に関するアンケート調査)

過去 10 年間に学会誌等への投稿により、或いは学会で口演発表により症例報告された BCG 骨炎症例に関して、その著者や演者に対してアンケート調査を実施し、12 施設より返信のあった 20 症例（接種年度；1996 年～2006 年）に関して検討が可能であった。毎接種年度につき 1～4 例の BCG 骨炎症例が報告されており、これはこれまで推測されてきた発症頻度（接種 10 万例対 0.1 例未満）に比して高い頻度であった。ワクチン接種時期は生後 3 カ月が 2 例、生後 4 カ月が 14 例と乳児早期での接種例がほとんどであった。BCG 接種後骨炎症状出現までの期間、罹患部位、初診時症状・所見などは 1980 年代に BCG 骨炎が多発したスウェーデンやフィンランドから報告された内容とほぼ合致していた。

D. 考察

1. 小児結核感染診断における IGRAs

(IFN-gamma release assays) の反応性に関する検討

今回の研究結果より、①乳幼児を対象とした LTBI 診断における QFT の感度不良（=LTBI 例でも QFT が陰性を呈する可能性）が強く示唆され、②中学生以上については成人例と同様に QFT に基づく感染診断が妥当である、との結論が得られた。

一方で、小児接触者健診例で QFT 陽性が判明した例ではその後の画像的検索によって発症が確認される割合が高く（0～2 歳では QFT 陽性を呈した 2 例が共に発症、3～6 歳群でも約 1/3 の例で発症が確認された）、小児においては QFT 陽性を発症

の可能性を強く示唆する重要なサインとして評価することが必要であろう。

今回の検討で明らかとなった、小児例に対する QFT 検査の反応特性を考慮に入れた上で感染判断を行うことが重要である。即ち、

- ・小児を対象とした LTBI 診断に際しては、その年齢や基礎疾患、BCG 接種歴、感染源の病型と排菌の程度、接触状況、周囲の発病・感染者の出現状況などを総合的に勘案してリスク評価を行ない、①乳幼児・学童に対してはツ反を優先して、②中学生以上に対しては QFT を優先（必要に応じてツ反を併用）して感染判断を行う姿勢が適当である。

- ・さらに乳幼児・学童を対象とした接触者健診で陽性と判明した場合には最近の結核感染を強く示唆する所見として、発症の可能性も念頭に慎重に胸部画像所見を検討することが必要である。

また、小児を対象として 2 種の IGRAs (T-SPOT と QFT) の反応性を比較検討した今回の研究結果は、乳幼児を対象とした結核感染診断において T-SPOT が QFT やツ反に優る良好な感度を有することを期待させる反面、特異度が劣っている可能性（つまり、擬陽性を呈する可能性）も憂慮させる結果であった。

この点を明らかにするためには、さらに検討対象例（特に感染のリスクが高いと思われる家族内に塗抹陽性発症例が存在した乳幼児例）を増やすと共に、これまでの健診での T-SPOT 陽性例からの発症の有無に関する慎重な追跡や感染源との接触歴を有しない対象乳幼児群における

T-SPOT 反応性の検討（即ち、特異度の検証）も必要と考える。

2. 保健所と医療機関が一体となった小児結核症例検討会の開催（第6回大阪小児結核症例検討会）

保健所と医療機関とが一同に会して、過去一年間に経験した小児結核症例 3～5 例をテーマにその症例背景や発症に至った要因、診断に至る経過、さらに治療継続に関わる問題点等について討議、意見交換を行う場を設けて今回で6年目となった。定期的に本症例検討会を開催することにより、①発症に至った小児結核症例が共通して抱える幾つかの問題点を明らかにすることができた、②日頃その発症例を目にする機会が少ない小児結核症例をアピールする機会となった、③今後の結核制圧対策において非常に重要な意義をもつ小児 LTBI の適切な診断と治療完遂の重要性を伝える機会となった、そして④自治体や医療機関を超えた小児結核に携わる医療・保健関係者の横のつながりを構築することができた、等の成果を上げている。また、これらの成果が直接的、或いは間接的に大阪地区における小児結核患者数減少につながっているものとする。

今後はこのような取り組みを近畿のみならず、他の大都市圏に拡大することにより、さらなる大きな成果を上げる可能性が期待される。

3. 大都市部における小児結核発生状況に関する検討（第5回小児結核サーベイランス委員会）

今回報告のあった各自治体においても 2000 年以降順調に減少する傾向を示しており、成人結核症例の順調な減少に伴って小児にとっての感染機会も減少した、三世代所帯が減少して高齢者との接触機会が減少した、乳児早期の BCG ワクチン接種の徹底や小児を対象とした接触者健診及びその事後処置内容の適正化などの要因が影響したものと推測された。その一方で、発症に至った症例に関する分析より、①成人感染源症例の“受診の遅れ”・“診断の遅れ”に伴って、その周囲の小児が感染に止まらず発症に至った、②中学生を中心として有症状受診例では診断が遅れた例が多かった、③小児、或いはその保護者が結核高蔓延地域から入国した外国人であったケースも目立つ、等の課題も指摘された。今後もわが国の大都市部における小児結核発生動向を定期的に検討し、症例発生に至る要因やその制圧に向けて取り組むべき方策について検討することが必要であると思われる。

4. BCG 副反応例に関する検討（BCG 骨炎症例に関するアンケート調査）

1996 年以降毎年 1～4 例の BCG 骨炎症例が報告されており、それより以前に報告されていた頻度に比べて明らかに多くの例が報告されていることが明らかとなった。その増加要因を特定することは容易ではないが、今回のアンケート調査報告例の 8 割が生後 4 ヶ月までにワクチン接種を受けた例であったことから、2005 年からの接種時期変更により比較的免疫能が未熟な乳児早期での BCG ワクチン接種例が急増したことの影響も考えられる。

幸いにも今回のアンケート報告例には後遺障害を残すケースは含まれなかったが、BCG 骨炎は長期の抗結核剤服用と外科的治療を要する“重篤な”ワクチン接種後副反応と評価される。現在のわが国の成人結核罹患率を考慮すると決して安心して BCG ワクチン接種を中止できる状況ではなく、今後も子供たちに安全で副反応の少ない BCG ワクチンの接種が継続できるよう、BCG 骨炎発生頻度の正確な評価と増加要因の解明、さらにその要因に対する必要な対策の実施が強く望まれる。

E. 結論

大阪府立呼吸器アレルギー医療センター小児科及び国立病院機構南京都病院小児科で結核接触者健診を実施した小児例を対象に感染源及び接触者の感染・発病リスクと QFT 検査結果の関連性について検討を行い、小児 LTBI 診断における QFT の有用性を評価した。特に塗抹陽性感染源と同居していた小児接触者健診例における QFT 結果に関する検討より、①乳幼児を対象とした LTBI 診断における QFT の感度不良（＝LTBI 例でも QFT が陰性を呈する可能性）が強く示唆され、②中学生以上については成人例と同様に QFT に基づく感染診断が妥当である、などの結果が得られた。小児を対象とする結核感染診断においても QFT は非常に有用な検査方法であるが、その検査特性と限界を把握して上での慎重な結果解釈が必要である。

小児、特に乳幼児を対象とした結核接触

者健診において同時に実施した 2 種の IGRAs の検査結果を比較検討し、その有用性について考察を行った。T-SPOT が乳幼児を対象として QFT やツ反に優る良好な感度を有している可能性が期待される反面、特異度が劣っている（＝擬陽性を呈する）可能性も懸念される。今後、T-SPOT 陽性例からの発症の有無に関する慎重な追跡、感染源との接触歴を有しない対象乳幼児群における T-SPOT 反応性の検討（＝特異度の検証）も必要と考える。

第 6 回目となる大阪小児結核症例検討会を開催した。今回も今まで同様、医療機関と保健所が一堂に会しての症例検討会のスタイルで実施した。大阪府だけではなく、近畿圏内はもとよりそれ以外の地域からの関係者の出席も見られた。

今後も、大阪地区だけではなく、さらに全国の大都市部の小児結核対策への拡大が可能であり、今後の行政施策に大きく貢献できる可能性があると考えられる。

第 5 回小児結核サーベイランス委員会を開催し、各自治体の行政・保健所担当医師が近畿（大阪府・市、神戸市、京都市）及び首都圏（横浜市）における近年の小児結核症例の発生動向を概観し、成人を含む発生動向との関連性や発症に至った症例の背景に関する背景などに関する検討を行った。その症例数は今回報告のあった各自治体においても 2000 年以降順調に減少する傾向を示していたが、その一方で、発症に至った症例に関する分析より、①成人感染源症例の“受診の遅

れ”・“診断の遅れ”に伴って、その周囲の小児が感染に止まらず発症に至った、②中学生を中心として有症状受診例では診断が遅れた例が多かった、③小児、或いはその保護者が結核高蔓延地域から入国した外国人であったケースも目立つ、等の課題も指摘された。

過去 10 年間に学会誌等への投稿により症例報告された、或いは学会で口演発表された BCG 骨炎症例に関して、その著者や演者にアンケート調査を行い BCG 骨炎の症例背景（接種時期、合併する免疫不全の有無等）、診断・治療経過、病像などに関する検討を行ない、12 施設より返信のあった 20 症例（接種年度；1996 年～2006 年）に関する検討が可能であった。毎接種年度につき 1～4 例の BCG 骨炎症例が報告されており、これまで推測されてきた発症頻度（接種 10 万例対 0.1 例未満）に比して高い頻度であった。ワクチン接種時期は生後 3 ヶ月が 2 例、生後 4 ヶ月が 14 例と乳児早期での接種例がほとんどであった。BCG 接種後骨炎症状出現までの期間、罹患部位、初診時症状・所見などは 1980 年代に BCG 骨炎が多発したスウェーデンやフィンランドから報告された内容とほぼ合致していた。その多くが生後 4 ヶ月までにワクチン接種された例であり、2005 年の接種時期変更により細胞性免疫能の未熟な乳児早期での接種例が急増したことの影響が強く疑われた。幸いにも今回のアンケート報告例には後遺障害を残すケースは含まれなかったが、長期の抗結核剤服用と外科的治療を要する重篤なワクチン接種後副

反応であり、正確な発症頻度評価と増加要因の解明が強く望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

徳永 修、濱谷 舟、宮野前 健、末永麻由美、宮川知士、錦戸知喜、吉田之範、亀田 誠、高松 勇、土居 悟、岡田 賢司、樋口一恵、原田登之：小児活動性結核症例におけるクオンティフェロン TB-2G 反応性の検討。日本小児呼吸器疾患学会雑誌，19（2），pp.112-121,2008

徳永 修、宮野前 健：小児潜在性結核感染診断の診断と治療—現状と課題—。結核，83（11），pp.756-759,2008

永井仁美、下内 昭、高松 勇：大阪における小児結核症例検討会 4 年間の試み。日本小児呼吸器疾患学会雑誌，19(2),pp.130-136,2008

2. 学会発表

徳永 修、宮野前 健：小児潜在性結核感染の診断と治療—現状と課題—。第 83 回日本結核病学会総会 ミニシンポジウム V。潜在性結核感染症治療のあり方 2008.4 東京

徳永 修、宮野前 健、高松 勇、宮川知士、樋口一恵、原田登之：小児期活動性結核症例におけるクオンティフェロン TB-2G 反応性の検討。第 83 回日本結核

病学会総会 2008.4 東京

徳永 修、濱谷 舟、宮野前 健、高松 勇、樋口一恵、原田登之：小児潜在性結核感染診断における QuantiFERON TB-2G の有用性に関する検討。第 40 回日本小児感染症学会学術集会 2008.11 名古屋

徳永 修、宮野前 健、高松 勇、宮川知士、岡田賢司、樋口一恵、原田登之：“小児結核感染診断における QuantiFERON TB-2G 使用指針作成”の試み。第 40 回日本小児感染症学会学術集会 2008.11 名古屋

徳永 修、徳舛麻友、濱谷 舟、宮野前健、樋口一恵、原田登之：小児結核感染診断における QFT-2G 及び T-SPOT[®].TB の比較検討。第 41 回日本小児呼吸器疾患学会 2008.10 函館

徳永 修、徳舛麻友、濱谷 舟、宮野前健、大田和美：多彩な病巣を伴って発症し、治療開始後も初期悪化による発熱遷延や胸水貯留を認めた小児活動性結核の一例。第 22 回近畿小児科学会 2009.03 西宮

樋口一恵、原田登之、岡田賢司、森 亨：小児におけるクオンティフェロン TB-2G (QFT-2G) 検査の反応値に及ぼす予防内服の影響。第 83 回日本結核病学会総会 2008.4 東京

樋口一恵：結核感染免疫診断法が有する

いくつかの問題点。第 83 回日本結核病学会総会 ミニシンポジウムⅡ。新しい感染診断法を使った研究の展開 2008.4 東京

高松 勇、亀田 誠、御手洗聡：BCG 接種後に骨関節結核を発症した 4 幼児例。第 83 回日本結核病学会総会 2008.4 東京

高松 勇、亀田 誠、樋口一恵、原田登之：Koch 現象が発見動機になった肺門リンパ節結核の 5 ヶ月乳児例。第 83 回日本結核病学会総会 2008.4 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）

結核菌に関する研究

「小児結核の予防方策及び診療システムの確立」

研究分担者：徳永 修 国立病院機構南京都病院 小児科医長

小児潜在性結核感染診断における QuantiFERON TB-2G の有用性に関する研究

研究要旨

2005年4月～08年2月の間に大阪府立呼吸器アレルギー医療センター小児科及び国立病院機構南京都病院小児科で結核接触者健診を実施した小児例を対象に感染源及び接触者の感染・発病リスクと QuantiFERON TB-2G (QFT) 検査結果の関連性について検討を行い、小児潜在性結核感染 (LTBI) 診断における QFT の有用性を評価した。その結果、同時に実施されたツ反結果や化学予防導入前の疫学データに基づくハイリスク接触小児の推定感染率との比較より小児、特に乳幼児を対象とした LTBI 診断における QFT の感度不良が示唆された。乳幼児を対象とした

分担研究者

徳永 修 (国立病院機構南京都病院 小児科)

研究協力者

高松 勇 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 小児科)

土居 悟 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 小児科)

宮野前 健 (国立病院機構南京都病院 小児科)

樋口 一恵 (結核研究所 抗酸菌レファレンス部)

原田 登之 (結核研究所 抗酸菌レファレンス部)

引き”などでは成人を対象とした接触者健診においてはツ反に代わって QFT を結核感染判定基準として用いることが推奨されているが、小児においてはこれまで QFT に関する知見が乏しくその結果解釈に慎重な姿勢を求めている。本研究では小児を対象とした結核接触者健診においてツ反と共に QFT も併せて実施し、小児 LTBI 診断における本検査の有用性と限界を明らかにすることをその目的とした。

B. 研究方法

2005年4月～2008年2月の間に大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科及び国立病院機構南京都病院小児科において QFT を含む接触者健診を実施した小児例を対象に、感染源及び接触者の感染・発病リスクと QFT 結果の関連性について検討を行

A. 研究目的

日本結核病学会“QFT-2G の使用指針”や“感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手

った(全187例、一部の症例では繰り返しQFT検査を実施しその消長を追った)。特に喀痰塗抹陽性感染源と同居していた小児(=結核感染成立の可能性が強く疑われるハイリスク健診例)82例を対象として、①過去の疫学データより推定された結核感染率とQFT陽性頻度との比較、②BCG未接種例におけるツ反/QFT結果の比較(両検査結果の乖離)、などより小児潜在性結核感染診断におけるQFTの有用性と限界について検討した。

尚、QFT検査のうち、全血への結核菌特異抗原及び陽性・陰性コントロール添加、培養、さらに上清回収まではそれぞれの病院で実施し、ELISA法によるIFN- γ 定量は結核研究所抗酸菌レファレンス部において行った。また、QFT結果は日本結核病学会“QFT-2Gの使用指針”の基準に従って判定した。

C. 研究結果

研究対象期間(2005年4月~08年2月)に大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科で99例、国立病院機構南京都病院小児科では88例、計187例に対してQFTを含む接触者健診が実施された。これらを対象に感染源及び接触者の感染・発病リスク(感染源については喀痰塗抹及び培養検査結果、接触者については感染源との接触頻度;同居の有無)とQFT結果の関連性について検討した。検討対象となった小児接触者健診例187例の内訳と各群のQFT陽性頻度を表1に示す。表の通り感染・発病リスクの高い集団ほどQFT陽性頻度が高いことが明らかとなった。

次にこのうち喀痰塗抹陽性感染源と同居していた小児(即ち、結核感染成立の可能性が強く懸念されるハイリスク健診例)82例を対象に①年齢群(0歳、1~2歳、3~6歳、7~12歳、13歳以上の5群に分類)別にQFT陽性頻度と過去の疫学データより推測された推定感染率*とを比較、さらに②BCG未接種例におけるツ反/QFT結果の推移を比較した。

これらの検討の対象となった健診例の年齢分布を図1に、年齢群別QFT陽性率を図2に示す。0歳、1~2歳群では結核発症が確認された例(2例)を除いてQFT陽性例を認めておらず、その陽性率は過去の疫学データに基づく推定感染率(30~60%)に比して極めて低いものであった。即ち、今回の検討対象健診例では0~2歳児でQFT結果よりLTBIと診断された例は一例も認めず、LTBI診断における本検査法の感度不良が強く示唆される結果であった。一方でそれ以上の年齢群(3歳以上)のQFT陽性率は推定感染率とほぼ同等の陽性率を認め、特に13歳以上の健診例では60%を超える例が陽性を呈した。また、これらの年齢層ではQFT結果はツ反結果を基にした感染判断とほぼ一致していた(図3)。

次にBCG未接種健診例のツ反及びQFT結果を表2に示す。母または父が塗抹陽性肺結核を発症した0歳児健診例6例(全例が生後1~3ヶ月の乳児早期例)のうち児にも結核発症が確認された例では初診時よりツ反、QFTが共に陽性を呈したが、他の5例は初診時にはツ反陰性、QFTも陰性または判定不可であった。しかしながらこれら5例のうち2例では、後に(初回健診後10週までに)ツ反の硬結を伴う陽転化が確認さ