

れたが、QFT は陰性または判定不可で終始した（このうち1例の経過を図4に示す）。これらの検討結果より

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。

*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

D. 考察

2006年以降、結核感染診断に本格的に導入されたQFTの小児例を対象とした有用性については、本班研究により組織された小児QFT研究会が中心となって検討を重ねてきた。

小児活動性結核症例を対象とした検討より、本検査が成人結核症例を対象とした検討結果と同様に80%を超える診断感度を有することが判明し、しばしば細菌学的に診断することが困難な小児結核症例の補助的診断手段として非常に有用であることが明らかとなった。

今回はさらに小児接触者健診例における本検査の反応性について検討を行ない、小児を対象としたLTBI診断における本検査の有用性を検証した。

小児を対象とする接触者健診は①発症後早期に重症化に至る可能性のある小児結核発

症例を早期に発見する、②感染後発症に至る確率の高い小児LTBI症例を適切に診断し、発症予防効果を有する治療を実施する、等の意義を有しており、小児の特殊性に配慮した健診実施計画の作成と精度の高い健診の実施、慎重な感染判断とその結果に基づく適切な事後処置が非常に重要である。このうち感染判断については、わが国では乳児早期でのBCG接種が勧奨されており、感染診断法としてのツベルクリン反応の特異度の低さが大きな課題とされ、QFTの有用性（＝高い感度と特異度）に大きな期待が寄せられていた。

本検討では小児に対するLTBI診断におけるQFTの感度評価を主目的としたが、LTBI例診断のgold standard（＝発症には至っていないが真の感染例である、と判断するための絶対的な基準）が存在しないため、個々の健診例に対するQFT結果に基づく感染診断の適否を判断することは不可能であった。その為、今回の検討では家族内に塗抹陽性患者が存在し、感染成立のリスクが高いと評価された健診例を特に抽出し、これらの集団におけるQFT陽性頻度と過去の疫学データに基づく同様の集団における推定結核感染率とを比較することによりQFTの診断感度を検討した。

その結果、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な胸部画像所見を検討することが必要である。

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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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、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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 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
: 感染源および接触者の感染・発病リスクとQFT結果の関連性

	感染源塗抹陽性	感染源塗抹陰性 培養陽性	感染源塗抹陰性 培養陰性	計
同居	82例	18例	7例	107例
	22例(26.8%)	2例(11.1%)	0例(0.0%)	24例(22.4%)
非同居	69例	8例	3例	80例
	4例(5.8%)	0例(0.0%)	0例(0.0%)	4例(5.0%)
計	151例	26例	10例	187例
	26例(17.2%)	2例(7.7%)	0例(0.0%)	28例(15.0%)

上段は対象症例数, 下段はQFT陽性例数(QFT陽性頻度)を示す

図1. 塗抹陽性感染源と同居小児に対する接触者健診：症例年齢分布

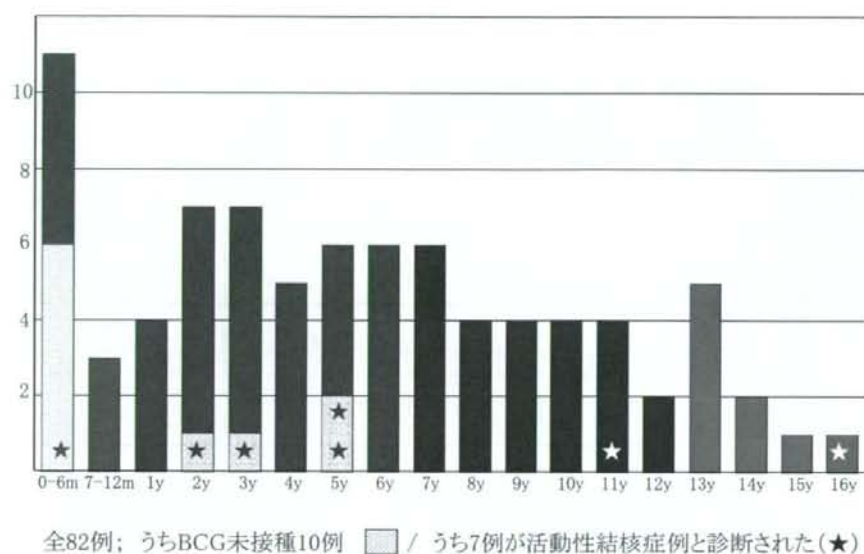


図2. 塗抹陽性感染源と同居小児に対する接触者健診
：年齢群別QFT陽性率・・・過去の疫学データに基づく推定感染率との比較

検討対象：塗抹陽性感染源と同居小児 82例(発症が確認された7例を含む)

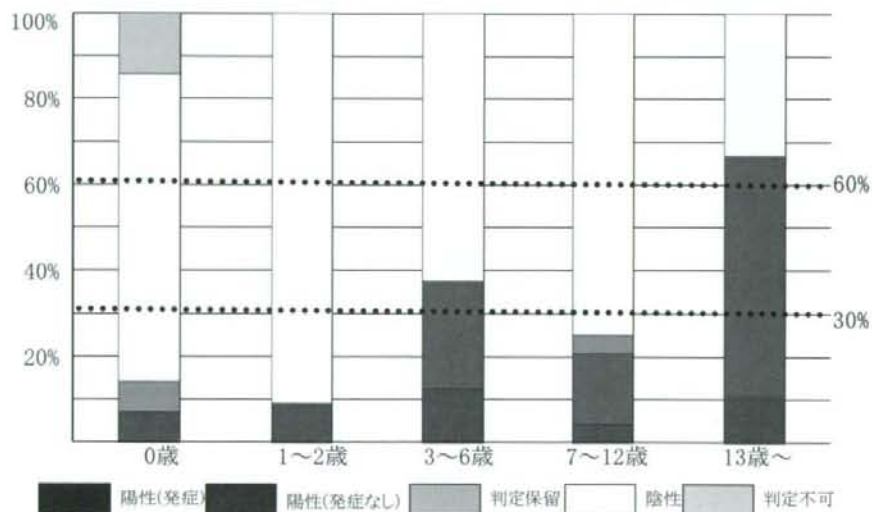


図3. 塗抹陽性感染源と同居小児に対する接触者健診
:ツ反結果(発赤径)に基づく感染判断との比較

喀痰塗抹陽性感染源と同居小児82例のうちツ反結果が明らかであったBCG既接種例 71例
ツ反発赤径(mm)

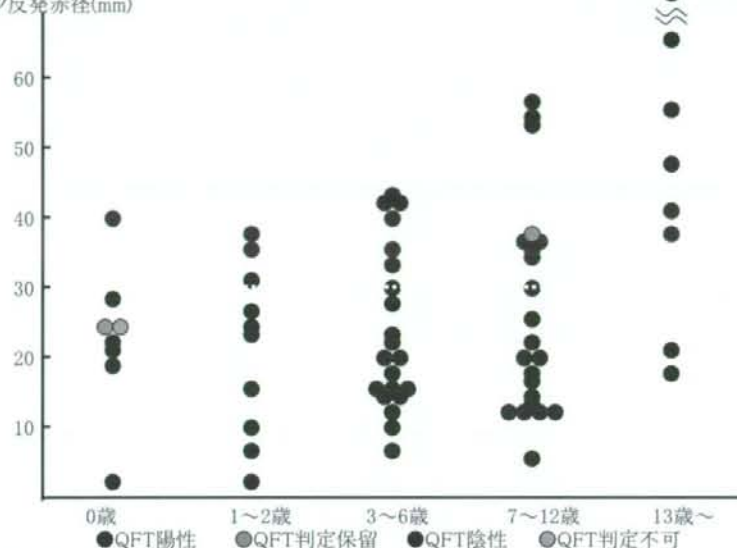
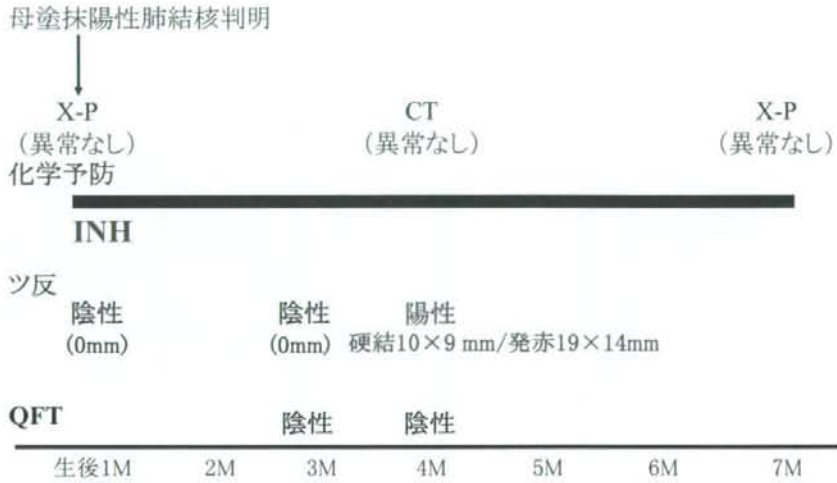


表2. 塗抹陽性感染源と同居小児に対する接触者健診
:BCG未接種例のツ反/QFT結果の比較

	感染源	喀痰塗抹	ツ反発赤	ツ反硬結	ESAT-6 -nil	CFP-10 -nil	PHA-nil	判定	
1m	母		4	0	-0.03	-0.08	5.84	陰性	
2m	母	3+	0	0	0.00	-0.02	1.03	陰性	
2m	父	2+	0	0	0.03	0.05	11.21	陰性	
2m	母	1+	5	5	0.00	0.00	0.29	判定不可	*
2m	父	3+	15	10	9.19	15.57	10.7	陽性	発症
3m	母	3+	0	0	0.00	0.00	0.53	陰性	*
2y	父	3+	20	11	0.63	0.33	4.91	陽性	発症
3y	母	2+	26	21	0.15	20.84	23.14	陽性	発症
5y	母	2+	18	17	5.83	13.00	17.22	陽性	発症
5y	父	3+	20	20	2.93	0.17	13.85	陽性	発症

*: QFTは陰性または判定不可で経過したが、後にツ反は陽転した

図4. 塗抹陽性感染源と同居小児に対する接触者健診
 : QFTは陰性で経過したがツ反陽転を認めたBCG未接種乳児例



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

東京都立清瀬小児病院における QuantiFERON TB-2G の成績

要旨

小児結核のなかでも、乳児は培養陰性例が多い上、胸部 CT などの画像診断に頼らざるをえないため診断が時として困難である。しかも重症化を避ける必要があるため、肺結核の疑い例として治療を行わざるを得ない場合が生じやすい。このような疑い例を再評価する目的で、当院で小児結核発病例として治療を受けた 31 例について、結核菌検査成績と QuantiFERON TB-2G (以下 QFT-2G) 成績を比較検討した。培養陽性 18 例は全例 QFT-2G 陽性であった。培養陰性 13 例をさらに QFT-2G 陽性群 8 例と陰性群 5 例に分けて比較したところ、QFT-2G 陽性群の胸部 CT 所見はほぼ全例で肺結核に典型的であったが、QFT-2G 陰性群 (全例乳児) では肺結核を否定できないものの非典型的な所見が多かった。乳児結核の診断は画像診断と QFT-2G を総合評価して、“結核らしさ”を判断した上で治療方針を決定するべきである。

研究協力者

宮川 知士 (東京都立清瀬小児病院 呼吸器科・結核科)

石立 誠人 (東京都立清瀬小児病院 呼吸器科・結核科)

末永麻由美 (東京都立清瀬小児病院 呼吸器科・結核科)

性となる症例が確かに存在する以外に、乳児期の肺結核に疑い例が含まれてしまうことが挙げられる。

乳児期の結核を診断するには画像診断に頼る部分が多く、真の発病例と発病疑い例を明確に区別することが時に困難である。従って結核発病例として治療を受けた症例の中には、結核以外の疾患であった可能性を有する症例が含まれることになる。

本研究は、当院における結核発病患者を臨床的に 3 群 (菌陽性群、菌陰性/QFT-2G 陽性群、菌陰性/QFT-2G 陰性群) に分け、それぞれ年齢層、胸部 CT 所見の特徴を検討する。菌陽性群における QFT-2G 陽性率、菌陰性例の場合に QFT-2G 陽性・陰性の違いと画像診断との相関を検討することにより、画像診断の“結核らしさ”と QFT-2G

A. 研究目的

小児結核の診断における QFT-2G の有用性については、小児 QFT 研究会によって多施設における成績がまとめられた結果、発病症例において感度 76.7%、特異度 86.4%とされている。

この値は成人における感度・特異度に比して若干劣り、その原因として考えられる要因として、発病していても QFT-2G が陰

陽性との関係を検討する。さらに、画像診断で診断に苦慮することが多い乳児結核への QFT-2G の有用性について検討する。

B. 研究方法

当院結核科において治療をうけた肺結核（および肺結核の既往を有する肺外結核）の症例を、喀痰または胃液による結核菌検査の成績によって、培養陽性・培養陰性に分け、さらに培養陰性であった者を QFT-2G 成績によって陽性・陰性に分けた。これら 3 群に含まれる患者の年齢および胸部 CT 所見の特徴について検討した。

培養陽性 …… (1)群

培養陰性

QFT-2G 陽性 …… (2)群

QFT-2G 陰性 …… (3)群

C. 研究結果

当院において 2005 年 10 月から、2008 年 12 月現在までに治療を行った肺結核（および肺結核の既往を有する肺外結核）症例のうち、QFT-2G が施行されていたのは計 31 例であった。7 例は、すでに他の医療機関または保健所で QFT-2G 陽性が確認されていた。対象患者を、先に述べた方法で 3 群に分けると、(1)群は 18 例、(2)群は 8 例、(3)群は 5 例であった。

(1) 群（培養陽性）（表 1）

培養陽性 18 例のうち、塗抹陽性者は 3 例で、いずれも 13-14 歳と比較的高い年齢層であった。いずれも胸部 CT で硬化像を認め、うち一例は空洞を伴っていた。成人における肺結核と同様の画像所見を示した。

全例で QFT-2G 陽性であった。

次に、培養陽性であるが塗抹陰性であった者 15 例をみると（表 2）、年齢は 10 ヶ月から 15 歳と広い年齢層にわたっていた。胸部 CT 所見は肺門リンパ節腫脹 4 例、肺門リンパ節石灰化 1 例、浸潤影 8 例、陳旧性石灰化像 1 例、胸水貯留 1 例であり、すべて結核に典型的な画像所見を呈していた。肺門リンパ節腫脹が認められた者はいずれも乳幼児（10 ヶ月から 3 歳）で、肺門リンパ節石灰化は 2 歳の幼児であった。浸潤影、陳旧性石灰化像、胸水貯留を認めたのは 1 例を除いて全例学童であった。全例で QFT-2G 陽性であった（うち 5 名は他施設で QFT-2G 施行）。

(2) 群（表 3）

培養陰性であり、かつ QFT 陽性であった者は 8 例で、年齢は 5 ヶ月から 11 歳と広い年齢層にわたっていた。いずれも胸部 CT で異常所見を認め、肺門リンパ節腫脹 2 例、肺門リンパ節石灰化 3 例、その他腹膜炎+肺門リンパ節石灰化、浸潤影、気腫状肺であり、ほぼ全例において肺結核または陳旧性の結核病巣を示唆するものと考えられた。肺門リンパ節腫脹がみられた 3 症例は、乳児（8 ヶ月）または低年齢幼児（2 歳）であった。肺門リンパ節石灰化がみられた 3 症例の年齢はそれぞれ 5 ヶ月、5 歳、8 歳であった。2 例が他施設で QFT-2G を施行していた。当院で施行した QFT-2G の成績は、1 例（8 ヶ月男児：気腫状肺）で ESAT-6 0.5、CFP-10 0.06(IU/ml)と基準値に近い陽性であった以外は、すべて明瞭に高値を示していた。

(3)群 (表4)

胸部 CT 所見で異常を認め、肺結核の診断で治療を開始されたが、結核菌培養陰性であり、しかも QFT 陰性であったものが 5 例あった。全例が乳児で、年齢は 3 ヶ月から 10 ヶ月であった。受診動機は、コッホ現象が 2 例、肺結核患者との濃厚接触が 3 例であった。いずれも胸部 CT で肺野に浸潤影を認めたが結核に典型的な所見とはいえなかった。経過中に胸部 CT 所見が正常化し、肺結核の診断を潜在性結核感染症に変更した症例があった。以下に各症例の経過を示す。

[症例 1] (図 1)

4 ヶ月男児。BCG 接種当日よりコッホ現象がみられ、接種 8 日後のツ反は 5x5/15x15 と陽性所見、接種後 13 日には BCG 接種部位は痂皮化していた。胸部 CT で右 S2 に硬化像を認めた。この部位の硬化像は吸引性肺炎 (慢性誤嚥) によくみられる所見であるが、哺乳時の嘔せは時に認める程度であり、肺聴診所見は異常を認めなかった。QFT-2G は陰性であった。肺結核の疑い例として、2HRS/10HR による治療を行った。結核菌検査は、塗抹・培養、PCR ともに陰性であった。

[症例 2] (図 2)

3 ヶ月女児。父方祖父がガフキー 6 号の肺結核(rII2)と判明。祖父は児の家庭に宿泊し、児をだっこするなど濃厚接触あり。児は BCG 未接種で、最終接触から約 1 ヶ月半経過した時点で接触者健診を行い、ツ反 0x0/0x0、胸部 X 線異常なし。胸部 CT で右 S6 に浸潤影を認めた。QFT 陰性であり、肺

結核疑い例として HR による治療を開始、3 ヶ月後の CT 再検査で S6 浸潤影が消失していたことから肺結核による病巣ではないと診断、潜在性結核感染症として HR 減量し、その後祖父の菌が H 耐性であると判明したため R のみとして 6 ヶ月間の服薬終了、現在胸部 X 線によるフォローアップ中であり発病を認めない。結核菌検査は、塗抹・培養、PCR ともに陰性であった。

[症例 3] (図 3)

3 ヶ月女児。曾祖母がガフキー 10 号の肺結核で、児と同じ敷地内に居住、児は生後 1 ヶ月時からほぼ毎日会っており、日中は 30 分間同室していた。BCG 未接種で接触者健診となった。ツ反 0x0/3x3、胸部 X 線異常なし。左上葉舌部リンパ節腫脹と、その周囲肺野透過性亢進を認めた。肺結核として 2HRS/10HR 治療を行った。QFT-2G は陰性、結核菌検査は塗抹・培養、PCR ともに陰性であった。肺門リンパ節腫脹が疑われた症例であり、疑い例とはいえ肺門リンパ節結核のごく初期とも考えられた。

[症例 4] (図 4)

5 ヶ月女児。BCG 接種翌日から針痕部発赤あり。BCG10 日後の針痕は痂皮落屑あり。ツ反 7x7/15x16 と陽性。周囲結核患者なし。胸部 CT で右 S10 に浸潤影あり。QFT-2G は判定不能の結果であり、肺結核を否定できないことから疑い例として HR 治療を開始、以後外来治療で 12HR を終了した。

[症例 5] (図 5)

10 ヶ月男児。母が塗抹陰性の肺結核(III1)で、児が 7 ヶ月の時から咳症状あり。母の

検痰は塗抹・PCRともに陰性でQFT-2G陽性でありHREZによる治療を開始されていた。児は接触者健診で当院受診した頃に咳が数日間持続、鼻汁も認めた。BCGは3ヶ月時に接種済。ツ反5x5/8x8、QFT陰性。胸部CTで右S2に斑状散布状陰影あり、肺結核疑い例としてHRSで治療を開始した。治療2週間後の胸部CT再検査で右S2陰影が消失していたため、以後は潜在性結核感染症として治療をおこなった。

D. 考察

2005年10月から約3年間にわたり当院でQFT-2Gを施行した31例の成績をみると、培養陽性(1)群となった者は全例が陽性であった。培養陰性の症例をQFT-2Gの成績で(2)群と(3)群とに分けると、QFT-2G陽性である(2)群の胸部CT所見は結核に特有の所見を有する者が多く、これに比してQFT-2Gが陰性である(3)群は胸部CT所見に異常を有するが結核に典型的なものとは言えず、他疾患との鑑別が不可能であったために肺結核として治療を開始したが、なかには治療途中で潜在性結核感染症であると診断を変更したのもあった。

小児結核におけるQFT-2Gの有用性については、小児QFT研究会報告(2007)によれば感度76.7%、特異度86.4%である。成人における感度89.0%、特異度98.1%に比して感度・特異度ともに若干低い値であるが、感度については小児において肺結核の疑い例が含まれてしまうための影響があると考えられる。

小児結核、特に乳児期の結核においては、胸部CTを主とした画像診断に頼らざるをえない。結核菌が検出されれば診断上問題

ないのであるが、培養陰性例については、画像診断で“結核らしさ”を評価しなければならず、結核・非結核を鑑別すべきボーダーライン上の症例においては診断精度に限界があると言わざるを得ない。しかしQFT-2Gの成績を参考にすれば、このような症例において“結核らしさ”を判断する良い指標となると考えられる。つまり、QFT-2G陽性であれば、少なくとも結核感染があつて画像診断の異常所見も結核に起因する確率が高くなる。反対に、QFT-2G陰性であれば、必ずしも結核感染を否定するものではないものの、画像の異常所見が非結核性の原因に由来するのではないかという疑いをもつことができる。今回対象となった症例のうち、(2)群でESAT-6が基準値に近い陽性であった症例と、(3)群の症例3は、ともに肺野が一部気腫状となり、肺門リンパ節腫脹が疑われた。このような症例の間に、結核発病と診断できる限界点があるのではないかと推測された。

今回は、培養陽性例、培養陰性/QFT-2G陽性、培養陰性/QFT-2G陰性の3群に分類したが、QFT-2Gの成績をみる限りは、結果的に徳永による以下の分類とおよそ一致するものと考えられる。(徳永：小児呼吸器疾患学会雑誌2008;19:114)

1. 菌陽性例

結核発症が示唆される画像所見に加え、喀痰・胃液・その他の検体の塗抹検鏡・培養あるいはPCR検査陽性により診断された例。

2. 臨床診断例

各種菌検査陰性も結核発症が強く示唆される画像所見の他、感染源との接触歴やツ反結果、抗結核剤治療への反応などにより

総合的に診断された例

3. 疑い例

結核患者との接触歴やコッホ現象を認め、かつ結核発症の可能性も否定できない画像所見を認めるため、結核発症が否定できず治療を開始した例（各種菌検査陰性）

この分類における乳児結核の疑い例、すなわち菌検査陰性で、胸部 CT で異常所見を認めるが必ずしも結核による病変であると断定できない場合においては、QFT-2G 陰性であれば、気道感染や慢性誤嚥など、乳児によくみられる肺疾患をまず除外した上で、それでも肺結核を否定できない場合に限り、画像所見の“結核らしさ”が強い順に、(1)結核治療、(2)潜在性結核感染症治療のどちらかを選択、3ヶ月以内に胸部 CT および QFT の再評価を行った上で以後の治療方針を変。この意味において QFT-2G は、乳児結核の治療方針決定にきわめて有用であると考えられる。

E. 結論

当院における過去 3 年間の QFT-2G 成績から、結核菌培養陽性例では全例が QFT-2G 陽性であり（感度 100%）、培養陰性例でも QFT-2G 陽性であった者は胸部 CT 所見や治療経過が肺結核を示唆するものであった。これに比して、培養陰性例で QFT-2G 陰性であった症例は、胸部 CT 所見が必ずしも結核に典型的なものでない、または治療経過中に早期消失し潜在性結核感染症として治療変更するなど、肺結核としては疑い例に含まれるものであると考えられた。

近年小児結核における QFT の有用性に関

する知見が収集されつつある。この結果をもとに、“疑い例”に悩まされる乳児結核では QFT による評価を積極的に行うことで、画像診断に頼らざるをえなかった従来の方法よりも、診断精度を向上させることが可能であると考えられる。確かに QFT の感度・特異度が 100%でないことは念頭におく必要があるが、肺門リンパ節腫脹がなく、肺野の微細な異常所見のみを認めるだけの乳児結核疑い症例をみた場合には、QFT-2G を行って陰性であれば、まずは結核以外の疾患について十分な除外診断を行うべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 塗抹陽性例 (n=3)

(培養も陽性)

Nr.	年齢	性	診断	S/C	CT	QFT		ESAT6	CFP10
1	13	f	PPTB	S/C	i		+	7.12	0.22
2	14	f	PPTB	S/C	i		+	11.97	13.48
3	14	m	PPTB	S/C	Cv		+	0.36	8.45

(診断: PPTB = 肺結核、CT: i = infiltration, Cv = cavity (+))

表2 培養陽性例(塗抹陰性) (n=15)

Nr.	年齢	性	診断	S/C	CT	QFT		ESAT6	CFP10
1	11	f	PPTB	C	i	保+		0.37	0.02
2	2	m	PPTB	C	H	前+			
3	0.11	m	PPTB	C	H	前+			
4	3	m	PPTB/cTh	C	H	前+			
5	9	m	PPTB	C	i		+	12.56	6.3
6	11	m	PPTB	C	i		+	3.68	0.54
7	15	m	PPTB	C	i		+	17.26	-0.02
8	6	f	PPTB	C	i		+	0.1	3.63
9	13	m	PPTB	C	i		+	8.35	11.9
10	12	f	CervLNTB	C	LNc	前+			
11	13	f	PPTB	C	i		+	13.75	6.76
12	2	f	PPTB	C	Hc		+	2.91	2.12
13	0.1	m	PPTB	C	H		+	2.55	0.055
14	1	f	PPTB	C	i		+	0.254	0.787
15	15	f	Pleuritis	C	PI		+	0.161	0.783

(診断: /cTh = 胸椎カリス(+), CervLNTB = 頸部リンパ節結核、CT: H = 肺門リンパ節腫大、Hc = 肺門リンパ節石灰化、PI = 胸水(+))

表3 培養陰性・QFT陽性例 (n=8)

Nr.	年齢	性	診断	S/C	CT	QFT	ESAT6	CFP10
1	8	m	PPTB	N	i	前+		
2	8	m	PPTB	N	Hc	+	9.1	0.03
3	0.05	f	PPTB	N	Hc	+	15.79	0.02
4	0.08	f	PPTB	N	H	+	22.2	22.59
5	5	f	PPTB	N	Hc	+	21.09	17.68
6	0.08	m	PPTB	N	emp H?	+	0.5	0.06
7	2	m	PPTB	N	H	+	11.62	19.54
8	11	f	Peritonitis	N	Per	前+		

(emp = 気腫状肺(+), Per = 腹水貯留)

表4 培養陰性・QFT陰性例 (n=5)

Nr.	年齢	性	診断	S/C	CT	QFT	ESAT6	CFP10
1	0.05	f	Koch,PPTB?	N	i	?	0	0
2	0.03	f	PPTB	N	i	-	0.02	0.01
3	0.03	f	PPTB	N	H? emp	-	0.01	-0.01
4	0.05	m	Koch,PPTB?	N	i	-	-0.01	0.05
5	0.10	m	PPTB?	未	i	-	0.07	0.08

(診断: Koch = コッホ現象、QFT: ? = 判定不能)

図1 症例 1

4カ月男児. コツホ現象.

哺乳時の嘔せは時々あるのみ
(肺聴診でcracklesは認めず)

誤嚥性肺炎の可能性が
考えられたが、結核も否定できず

胃液は塗抹・培養陰性、PCR陰性
QFT陰性

2HRS/10HR治療

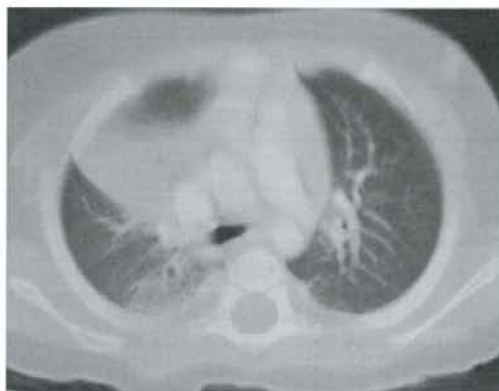
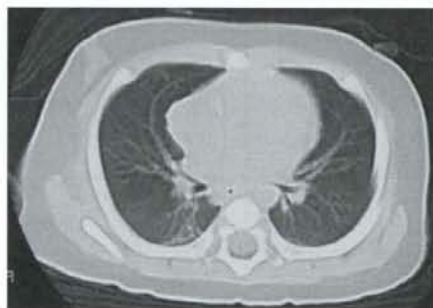


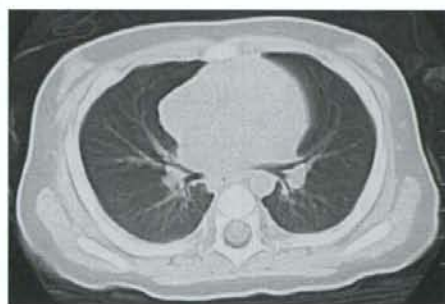
図2 症例 2

初回CT

3カ月後



右S6浸潤影あり



右S6浸潤影消失

図3 症例 3

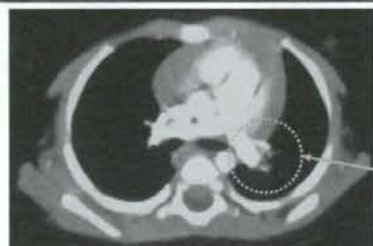
初回CT



約2カ月後



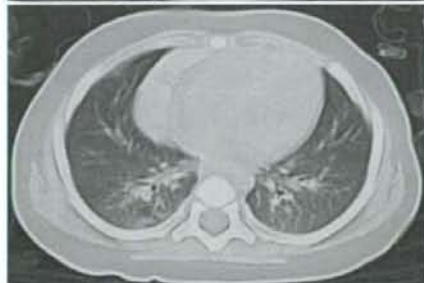
気腫状肺



左肺門リンパ節腫脹軽度あり?

初回CT

図4 症例 4

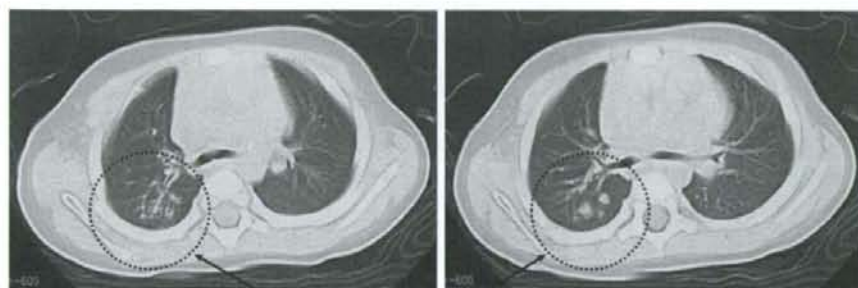


4カ月後



図5 症例 5

入院時CT



右S2領域の斑状散布状陰影

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

小児を対象とした接触者健診における 2 種の IGRAs (QFT 及び T-SPOT[®]TB)
反応性の差異に関する検討

研究要旨

これまでの小児 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 QuantiFERON TB-2G (QFT) の感度不良が示唆された。一方で、もう一種の IGRAs (IFN-gamma release assays) 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、とする報告例が散見される。今回、我々は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、①発症が確認された 2 例 (5 歳、3 歳の姉弟例) では 2 種の検査が共に陽性を示した。②QFT では 0 歳例で約 40%、1 歳例でも約 20%の症例が陽性コントロールに対する反応が乏しく“判定不能”とされたが、T-SPOT では“判定不能”例は見られなかった。③0～2 歳 (33 例) に QFT 陽性例は認めなかったが、T-SPOT では 5 例の陽性例を認めた。④BCG 未接種乳児健診例 18 例では、4 例が T-SPOT 陽性を示したが、この 4 例を含め QFT 陽性例やツ反陽転例は 1 例も確認されなかった。等の事実が明らかとなった。これらの検討結果より 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。

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

宮野前 健 (国立病院機構南京都病院 小児科)

高松 勇 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 小児科)

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)

A. 研究目的

これまでの小児 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 QuantiFERON TB-2G (QFT) の感度不良が示唆された。一方で、もう一種の IGRAs

(IFN-gamma release assays) 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。

B. 研究方法

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当院で 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、これらの健診例のうち 20 例 (0 歳児 18 例、3 歳児 1 例、5 歳児 1 例) は BCG 未接種例であり、これらの例では感染源との接触後のツ反結果推移も比較検討した。

一部の症例では感染源との接触判明直後より繰り返し検査を行ったが、最終接触より 2 ヶ月以降の検査結果を検討対象とした。尚、結核感染 (= 潜在性結核感染例として治療適応) の有無は IGRAs 結果のみならず、ツ反や感染リスクなどを含めて総合的に判断した。

QFT 検査のうち、全血への結核菌特異抗原や陽性・陰性コントロール添加・培養、さらに上清の回収は当院で、また 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実施した。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。また、T-SPOT 検査は Oxford Immunotec 社 Instruction Manual に従って検査実施及び結果判定を行った。このうち、単核球の分離・細胞数の調整、結核菌特異抗原や陽性・陰性コントロール添加・培養、放出された IFN γ のスポット発色までは当院で、自動スポットカウンターによるスポット数計測は結核研究所抗酸菌レファレンス部において実施した。

(倫理面への配慮) 検査実施に際しては、対象小児の保護者に対して T-SPOT は欧州では結核感染診断法として広く使用されているが、わが国では未だ認可・保険収載された検査法ではないこと、感染の有無に関する判断は本検査結果のみならずツ反や QFT、他の感染リスクを基に総合的に判断すること、本検査は体外検査法でありその実施により副反応等の損害を被ることがないこと、さらにこの検査結果については対象例が特定されないように配慮した上でその有効性の検討とその報告を目的に使用すること、などを文書にて説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

検討対象の内訳 (表 1)

年齢群毎の症例数、及び感染源との接触状況、さらに BCG 未接種例数は表 1 の通りである。家族健診 (34 例) の他、産褥期母体の結核発症に伴って新生児期に産院で接触を有した乳児に対する健診例 (15 例) や療育施設に付き添い通園中であった母の結核発症に伴う通園児に対する健診例 (14 例) などが含まれていた。

全健診例を対象とした2種のIGRAs結果比較

各年齢群毎のQFT、T-SPOTそれぞれの結果分布を図1に示す。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。

尚、今回の健診例の中で発症が確認された2例(5歳、3歳の姉弟例；母が感染源、共にBCG未接種)では2種のIGRAsが共に陽性を示し、またツ反も陽性を示した(表2)。

各例のQFT及びT-SPOT結果組み合わせの年齢群別分布を図2に、このうち2種の判定結果不一致であった例の年齢群別分布を図3に示す。図2及び3に示す通り、2種の検査結果が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。

家族健診例を対象とした2種のIGRAs結果比較

今回の検討対象となった例のうち、特に感染源と頻回、かつ濃厚な接触があった例々家族健診例に限って2種のIGRAs結果を比較検討した。各年齢群の症例数は次の通り；0-2歳10例、3~6歳9例、7~12歳9例、13歳以上6例。尚、感染源には塗抹陰性例も含まれていた。

各年齢群毎のQFT、T-SPOTそれぞれの結果分布を図4に、QFT及びT-SPOT結果組み合わせの分布を図5に示す。家族健診例

を対象としてもやはり0~2歳群ではQFTが陽性を示した例は存在せず、また同年齢群に判定不能例が相当な割合で(20%)存在した。一方、T-SPOTは0~2歳群を含む各年齢群で20~40%の例が陽性と判定されていた。

BCG未接種0歳児健診例を対象とした2種のIGRAs結果比較

今回の検討対象にはBCG未接種0歳児健診例18例が含まれていた。これらの18例の2種のIGRAs結果を表3に示す。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)。さらにツ反結果も含めた診断結果の比較を表4に示す。感染源との接触判明後3ヵ月間の観察により最終判定を行ったが、表4の通りツ反はT-SPOT陽性例を含む全例が陰性で終了した。

D. 考察

今回の検討結果より以下のような内容が明らかとなった。

- ① 低年齢乳幼児にはQFT判定不能例が多く存在し(0歳例で約40%、1歳例で約20%、2歳例でも約15%)、またT-SPOT陽性/QFT陰性または判定不能例も多く存在した。年齢が上がるにつれて2種のIGRAsの結果は一致する傾向が見られた。これらの傾向は検討対象を家族健診例に限定しても同様であった。
- ② BCG未接種健診例18例に対する2種のIGRAs及びツ反結果の追跡においても、T-SPOTのみが陽性を示した例が4例存在した。

- ③ 対象健診例のうち、画像検査にて発症が確認された2例は共に T-SPOT、QFT が共に陽性を呈した。

これまで小児を対象とした結核感染診断における2種の IGRAs (或いはツ反も含めて) の有効性を比較した報告例は乏しく、その小児結核感染診断、特に潜在性感染例診断におけるその有効性の優劣評価は定まっていない。Ferrara らは、1) 2種の IGRAs がツ反に比して特異度が優れている、2) T-SPOT は QFT に比して判定不能例が少なく、陽性頻度も高い傾向を示したことを報告している (Lancet. 2006: 367. 1328-1334)。また、Connell らは、結核感染のリスクが高いと判断された小児に対する2種の IGRAs とツ反の反応結果を比較し、潜在性結核感染診断におけるこれらの2種の IGRAs の検査感度がツ反に比して劣っている可能性を指摘している (PLoS ONE. 2008: 3. e2624)。さらに Bergamini らは、結核感染が疑われツ反及び IGRAs が実施された小児における検査結果を検討し、4歳未満の小児では QFT が T-SPOT に比して有意に判定不能例が多いことを指摘している (Pediatrics. 2009: 123. e419-424)。

今回の我々の検討結果は、乳幼児を対象とした結核感染診断におい 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。

E. 結論

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。

- ① 低年齢乳幼児には QFT 判定不能例が多く存在し (0歳例で約40%、1歳例で約20%、2歳例でも約15%)、また T-SPOT 陽性/QFT 陰性または判定不能例も多く存在した。年齢が上がるにつれて2種の IGRAs の結果は一致する傾向が見られた。これらの傾向は検討対象を家族健診例に限定しても同様であった。
- ② BCG 未接種健診例18例に対する2種の IGRAs 及びツ反結果の追跡においても、T-SPOT のみが陽性を示した例が4例存在した。
- ③ 対象健診例のうち、画像検査にて発症が確認された2例は共に T-SPOT、QFT が共に陽性を呈した。

等の事実が明らかとなった。

これらの検討結果より 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。