

平成 19 年度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

研究分担「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 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科部長 高松勇）

研究課題 “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”

研究協力者

国立病院機構南京都病院 小児科 徳永 修・宮野前 健

東京都立清瀬小児病院 呼吸器科 宮川 知士

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 小児科 高松 勇

国立病院機構福岡病院 小児科 岡田 賢司

結核予防会結核研究所抗酸菌レファランスセンター免疫検査科 原田 登之

A. 研究目的

近年、結核診療に新たに導入された結核感染体外診断法“クオンティフェロン[®]TB-2G”（以下、QFT）は BCG 菌や多くの非結核性抗酸菌には存在しない、結核菌に特異的な 2 種の抗原蛋白 ESAT-6 (the early secretory antigen target 6 kDa protein) 及び CFP-10 (10kDa culture filtrate protein) を被験者の全血に添加・培養し、その effector T cell より遊離される IFN- γ を定量測定することにより結核感染の有無を判定する方法であり、成人活動性結核症例を対象とした種々の検討において高い感度と特異度が報告されている。米国 CDC や日本結核病学会等により提唱されている QFT 使用に関するガイドラインでは、ツベルクリン反応（以下、ツ反）に代わる結核感染診断方法として、接触者健診、医療関係者の結核管理、さらに細菌学的な確証に乏しいが結核性の疾患が疑われるケースの補助診断などでの使用が推奨されている。小児活動性結核症例では菌陰性例が多く、発症例診断における本検査の有用性が高く期待されている。一方で、これらの年齢では細胞性免疫能が未成熟である、成人型症例に比して体内の菌量も少なく結核菌免疫応答が弱い可能性がある、等の問題点があり、成人症例と同様に良好なパフォーマンスを示すかは不明である。これまで小児例を対象とした QFT 反応性に関する検討報告例も乏しく、種々のガイドラインや IFN- γ release assays (IGRAs) に関する綜説においても小児における本検査の妥当性や診断基準の設定は今後の検討課題とされている。

小児活動性結核症例における QFT の反応性を明らかにすることを目的に小児結核症例を多く診療する 4 施設で経験した小児症例 38 例を対象に本検査を実施し、その反応結果について検討した。また、一部の症例では繰り返し本検査を実施し、治療継続に伴う反応性の変化についても検討した。

B. 研究方法

【検討対象期間及び症例】

2005年4月より2007年10月までに大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科、東京都立清瀬小児病院呼吸器科、国立病院機構南京都病院小児科、国立病院機構福岡病院小児科で診療を行った小児活動性結核症例38例（生後1ヶ月～16歳；府立呼吸器・アレルギーセンター12例、清瀬小児病院12例、南京都病院10例、福岡病院4例）（図1）。

その診断根拠により以下の3群に分けて検討した。

即ち、

①菌陽性例（17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・培養或いはPCR検査陽性により診断された例

②臨床診断例（16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より総合的に診断された例

③疑い例（5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為、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）。尚、結核発症が示唆される胸部画像所見とは、初期変化群病変を示唆する肺野の結節影・浸潤影や肺門部・縦隔リンパ節の腫大、粟粒結核症を示唆する両側肺野にびまん性に分布する粟粒影や小粒状影、二次型結核症を示唆する結節影や空洞・浸潤影などである。各症例群の病型内訳を表1に示す。肺結核症例の中には胸部単純写真では有意な所見は認めないが、CTにて経気道性散布病巣や小結節影などを認めた4症例を含む。

【検査方法】

対象症例38例中35例で治療開始時にQFTを実施、残り3例では治療継続途中、或いは治療終了時に初めてQFTを実施した。また、12例では治療開始時から繰り返し検査を実施し、治療継続に伴うQFT反応性の時間的消長を検討した。

検査方法及び判定方法は日本結核病学会予防委員会による“クオンティフェロン[®]TB-2Gの使用指針”に準拠して行った。尚、一部の乳幼児例では1ウェルあたりの血液量を1mlから0.5mlに減らして抗原添加、培養を行った（原田は同一検体を用いて検体量1ml及び0.5mlのアッセイ系でEAST-6及びCFP-10を添加しそれぞれのIFN γ 産生量について検討したが、互いに直線的な相関関係を認め $r=0.9887$ 及び 0.9894 とそれぞれの値はほぼ一致していた）。ステージ1、即ち全血への特異抗原及びコントロールの添加培養、その上清回収を府立呼吸器・アレルギー医療センター、南京都病院症例は自施設にて、清瀬小児病院、福岡病院症例は結核研究所抗酸菌レファレンスセンターにて実施した。ステージ2、即ちELISA法によるIFN- γ 定量は結核研究所抗酸菌レファレンスセンターにて実施した。

C. 研究結果

1) 対象症例におけるQFT陽性例の頻度（表2）

治療開始前に初回のQFTを実施した35例のうち、QFT陽性が29例（82.9%）、陰性が5例（14.3%）、判定保留が1例（2.9%）であった。このうち、菌陽性例15例に限ると14例（93.3%）がQFT陽性であった。尚、QFT陽性29例のうち、ツ反陰性（発赤径10mm未満）は1例

のみであった。

2) 各症例群における QFT 反応性 (図 2)

菌陽性例、臨床診断例、疑い例の 3 症例群について、その QFT 反応性 (ESAT-6、CFP-10 の 2 種の抗原刺激のうち、より優位な反応を示した値を採用) を比較検討した。菌陽性例及び臨床診断例は、ほぼ同等の QFT 反応性を示しており、両群間に有意な差異は認めなかった。

3) 乳児例における QFT 反応性 (図 3)

検討対象例には生後 1 ヶ月、3 ヶ月、4 ヶ月の乳児例 (全て初期変化群症例) も含まれた。これらの症例においても年長児の症例と同様に Mitogen (PHA) 及び結核菌特異抗原刺激に対して良好な IFN- γ 産生応答を示しており、乳児早期発症例においても本検査の感度が良好であることが示された。

4) QFT 陽性を呈しなかった菌陽性症例 (図 4)

菌陽性肺結核例全 17 例 (治療途中で初めて検査を実施した 2 例を含む) のうち QFT 陽性を呈しなかった症例は 2 例であった (陰性 1 例、判定保留 1 例)。共に広汎な経気道性散布病巣を認め、診断時にはツ反アレルギーを呈していた。Mitogen 刺激に対する IFN- γ 産生応答も比較的 low、重症結核罹患に伴う細胞性免疫能減弱を反映しているものと考えた。

5) 病型と QFT 反応性 (図 5)

乳幼児に多い初期変化群症例 (13 例; うち菌陽性 3 例) 及び主に小・中学生に発症した肺結核 II 型、III 型症例 (13 例; うち菌陽性 10 例) の QFT 反応性 (ESAT-6、CFP-10 の 2 種の抗原刺激のうち、より優位な反応を示した値を採用) を比較検討した。両群の QFT 反応性に有意差は認めず、病変の拡がりも大きく菌陽性例の多い肺結核 II 型、III 型症例群の方でむしろ低い傾向が見られた。

6) 治療継続に伴う QFT 反応性の推移 (図 6)

治療開始時より経時的に QFT を繰り返し実施した 12 例のうち、治療開始時 QFT 陽性であった 10 例の治療継続に伴う QFT 反応性の推移を図に示す。全ての症例で治療継続、菌検査や画像所見の改善に伴って QFT 反応性の減弱を認めている。しかし、治療終了時まで反応性の推移を追跡した 6 例のうち、治療終了時に QFT 陰性であったのは 1 例のみであり、3 例が陽性、2 例が判定保留であった。

D. 考察

小児結核症例では成人結核症例と異なり塗抹検鏡、培養、PCR 検査などにより菌が証明される例は約 30%と少なく、その診断は感染源との接触歴や BCG 接種歴などに関する問診、ツ反結果、胸部画像所見を組み合わせた総合的評価によりなされてきた。

しかし、乳児期の BCG 接種を勧奨している我が国ではツ反による結核感染陽性的中率は低く、また胸部画像所見にも診断特異性に乏しい所見 (例えば、乳幼児の背側下肺野に認められる浸潤影) も多く、その診断に苦慮するケースも多い。感染源との接触歴を重視し過剰な

治療適応判断 (over-diagnosis & over-treatment) がなされるケースもある。この為、既往の BCG 接種の影響を受けないとされる QFT を小児結核診療に導入することにより感染診断精度が向上することが期待されている。

しかし一方で、乳幼児では種々の抗原刺激に対する IFN- γ 産生応答が低い、小児では体内の菌量が少ない一次結核症が多く、成人型結核症例に比して結核免疫応答が弱いことが予想される、などの点から小児における QFT 反応性が成人例に比して低い可能性も懸念されている。

これまで小児結核症例における本検査の有用性を検討した報告例は乏しく、またその多くは潜在性感染例を交えた報告や対象症例数が少ない報告であった。今回、我々は小児結核症例を多く診療する 4 施設で経験した小児活動性結核症例 38 例を集積し、これまでの報告例を凌ぐ多数の小児症例を対象として QFT の反応性を検討した。

その結果、治療開始前に QFT を実施した 35 例のうち 29 例 (82.9%) が、さらに菌陽性例 15 例に限ると 14 例 (93.3%) が QFT 陽性であり、これまでの成人発症例に関する報告例と同様に高い感度を有することが明らかとなった。特に乳幼児に多く、菌陰性例も多い初期変化群症例における本検査の感度不良が懸念されたが、今回の検討では年長児の肺結核 II 型、III 型症例と同等以上の QFT 反応性を示しており、菌陽性例・臨床診断例を併せた初期変化群症例 13 例全例が QFT 陽性であった。生後 6 ヶ月未満の乳児発症例 3 例 (全例が初期変化群症例) も年長児例と同様に結核菌特異抗原及び Mitogen 刺激に対して良好な IFN- γ 産生応答を示した。これらより菌陰性例の多い小児活動性結核症例においても高い検査感度が確認され、小児例においても発症例の補助的診断方法として非常に有用であることが示唆された。

一方で、喀痰塗抹陽性例でありながら QFT が陽性を示さなかった例も 2 例見られた。この 2 例は共に胸部画像上広汎な経気道性散在性病巣を呈し、診断時にツ反はアレルギーを呈していた。Mitogen 刺激に対する IFN- γ 産生応答も比較的 low、重症結核罹患に伴う細胞性免疫能の減弱を反映している可能性が考慮された。Dewan らはサンフランシスコ公衆衛生局に登録された菌陽性肺結核症例 37 例のうち 13 例 (35%) が QFT 陰性であったことを報告しており、QFT 陰性が活動性結核否定の根拠とはならないことを含め、本検査の限界を強調している。また、これまでの接触者健診例に対する種々の報告例にもある通り、QFT 陽性例をその反応性 (IFN- γ 産生量の多寡) によって活動性症例と潜在性症例とに区別することは不可能とされている。即ち、結核既感染率の低い小児においても QFT 結果のみによって結核発症の有無を診断することはできず、良質な検体による細菌学的検査、小児結核の進展様式を理解した必要十分な画像的検索、さらに問診やツ反結果を総合的に吟味した上で診断することが重要である。

今回の検討では、治療継続に伴う QFT 反応性の推移についても併せて検討した。治療開始時より経時的に QFT を検討した 10 例では全例で治療継続、菌検査及び画像所見の改善と共にその反応性が低下する傾向を認めた。しかし、治療終了時まで反応性の推移を追跡した 6

例のうち、治療終了時に QFT が陰性化した症例は 1 例のみであった。治療継続に伴う QFT を含む IGRAs の反応性変化、或いは治療効果判定指標としての本検査利用の有用性についてもこれまでいくつかの検討例が報告されている。治療継続に伴って順調に反応性が低下するとした報告例も見られるがその傾向が一定しないとするものも多い。今後、さらに治療終了後の経過追跡例を含む検討対象症例を蓄積し、治療有効例や耐性菌感染に伴う治療無効例、或いは再発例における QFT の推移について検討することも重要であろう。

尚、今回の報告では小児活動性結核症例のみを対象として本検査の有用性を検討したが、小児潜在性結核症例（＝結核菌に感染したものの発症を示唆する画像所見を有しない症例）診断における QFT の感度については特に乳幼児例を中心に感度不良である、とする報告が散見される。今後は小児を対象とする接触者健診例についても多施設で症例を集積し、前方視的な検討の継続により潜在性結核症例診断における QFT の感度や限界を明らかにすることが必要であろう。さらに小児結核感染診断における高感度の必要性を考慮すると、QFT より感度が高いと報告されているもう一つの IGRAs である T-SPOT[®] TB の検討も望まれる

E. 結論

4 医療施設で経験した小児活動性結核症例 38 例（うち菌陽性例 17 例）を対象に QFT を実施し、小児結核症例における本検査の反応性について検討した。治療開始前に QFT を実施した 35 例中 29 例（82.9%）、菌陽性例に限ると 15 例中 14 例（93.3%）が QFT 陽性であった。乳児期早期発症例を含む初期変化群症例においても陽性率は高く、菌陰性例の多い小児活動性結核症例の補助的診断方法として非常に有用であることが示唆された。一方で QFT 陽性を呈さなかった菌陽性例も見られ、QFT 結果のみではなく、良質な検体による細菌学的検査、慎重な画像的検索、さらに問診やツ反結果を併せた総合的な評価に基づく診断が重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

徳永 修、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 QuantiFERON[®] TB-2G の有用性に関する検討。日本小児呼吸器疾患学会雑誌, 18: 127-136, 2007

学会発表

徳永 修、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

QuantiFERON TB-2G の有用性に関する検討. 第 82 回日本結核病学会 2007.6 大阪

徳永 修、濱谷 舟、宮野前健、樋口一恵、原田登之；中学校での結核接触者検診における QuantiFERON TB-2G の使用経験. 第 39 回日本小児感染症学会 2007.11 横浜

徳永 修、濱谷 舟、宮野前健、末永麻由美、宮川知土、錦戸知喜、吉田之範、亀田誠、高松勇、土居悟、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 40 回日本小児呼吸器疾患学会 2007.11 大阪

徳永 修、濱谷 舟、村田祐樹、宮野前健、樋口一恵、原田登之；小児に対する結核接触者健診におけるクオンティフェロン TB-2G の有用性に関する検討. 第 40 回日本小児呼吸器疾患学会 2007.11 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

图1. 对象症例年齢分布

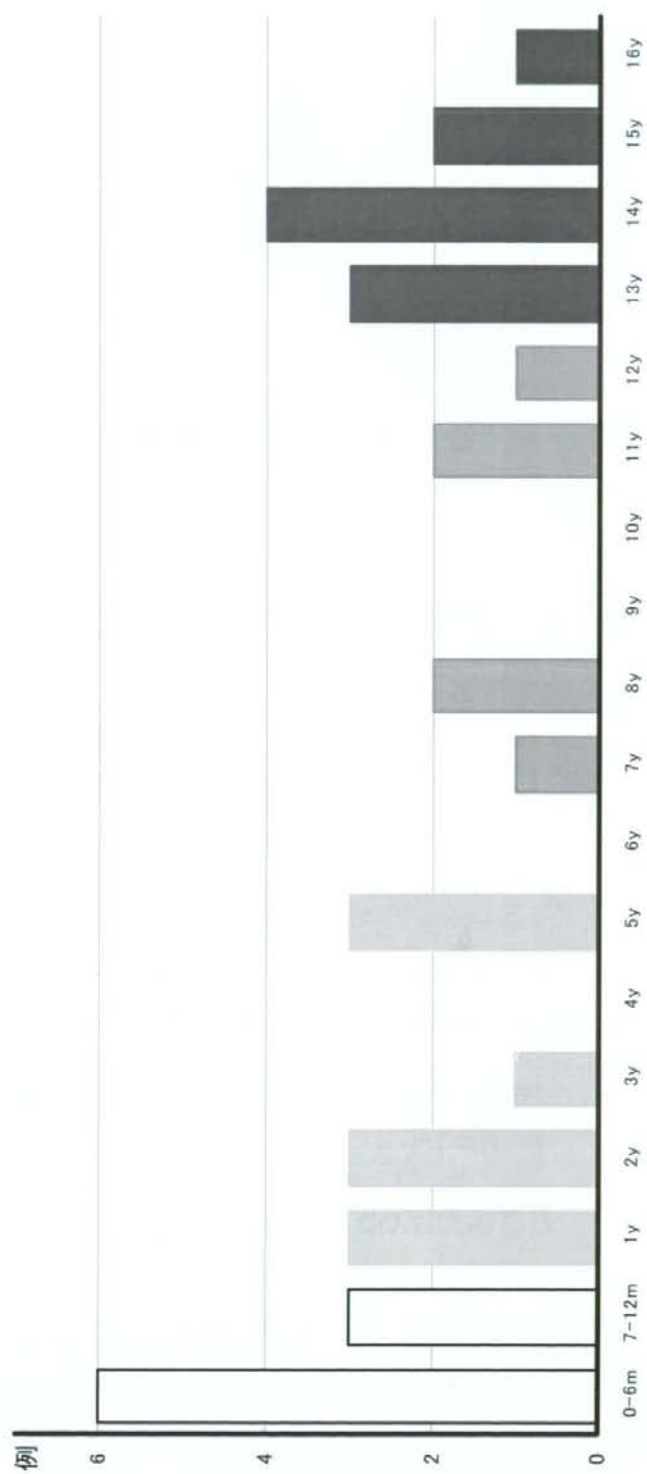
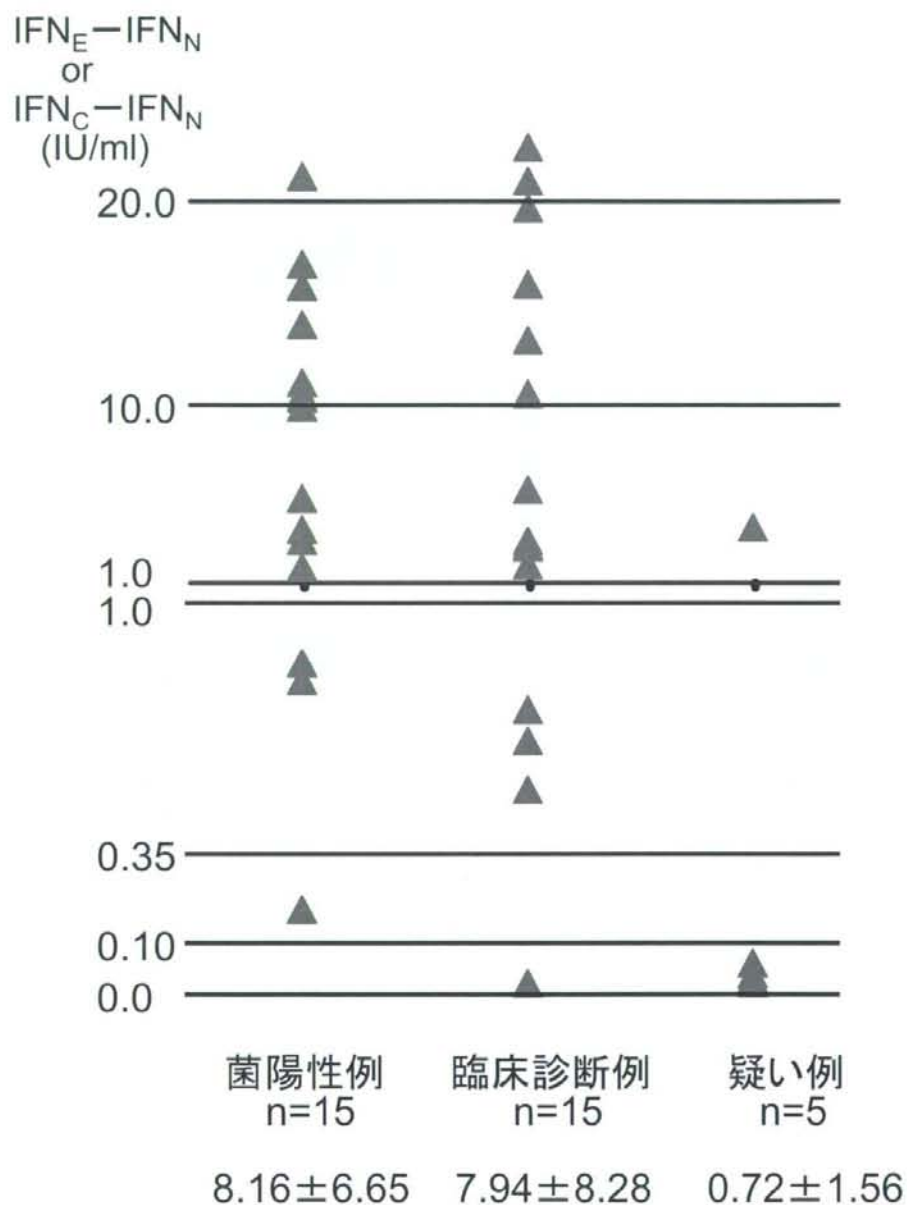


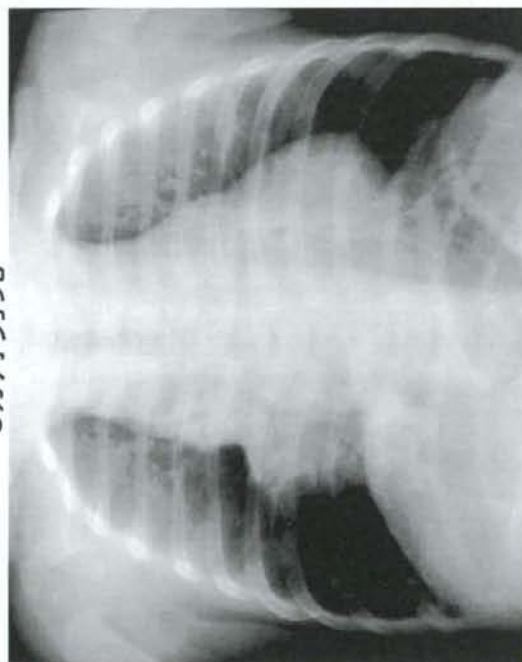
図2. 各群におけるQFT反応性の比較



“菌陽性例”・“臨床診断例”・“疑い例”3症例群について、そのQFT反応性（2種の結核菌特異抗原刺激のうちより優位な反応）を比較検討した。“菌陽性例”と“臨床診断例”はほぼ同等のQFT反応性を示した。

図3. 乳児早期結核症例におけるQFT反応性

3ヵ月男児



$IFN_E - IFN_N$ 10.31IU/ml

$IFN_C - IFN_N$ -0.02IU/ml

$IFN_M - IFN_N$ 13.40IU/ml

4ヵ月男児



$IFN_E - IFN_N$ 15.79IU/ml

$IFN_C - IFN_N$ 0.02IU/ml

$IFN_M - IFN_N$ 12.62IU/ml

活動性結核病巣を認められた乳児早期例においても、結核菌特異抗原やMitogen刺激により
年長児発症例と同様に良好な $IFN-\gamma$ 産生応答を示した

(IFN_E , IFN_C , IFN_M , IFN_N はそれぞれESAT-6, CFP-10, Mitogen, 生理食塩水刺激により得られた $IFN-\gamma$ 値 IU/ml)

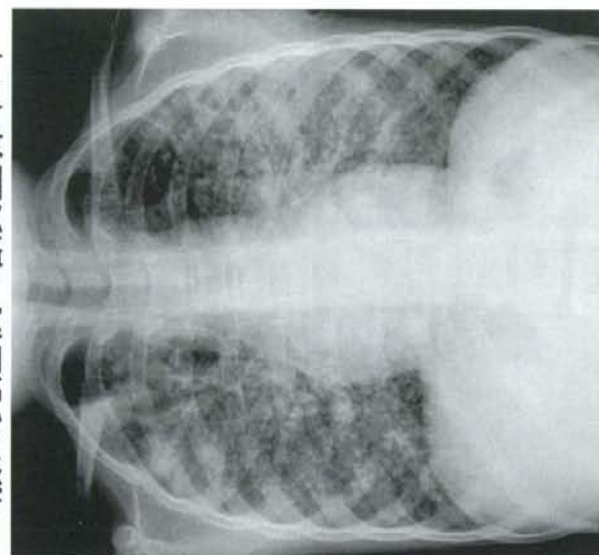
図4. QFTが陰性または判定保留であった菌陽性小児結核症例

14歳女児症例・喀痰塗抹(1+)



IFN_E - IFN_N 0.17IU/ml
IFN_C - IFN_N 0.19IU/ml
IFN_M - IFN_N 1.17IU/ml
(治療開始前)

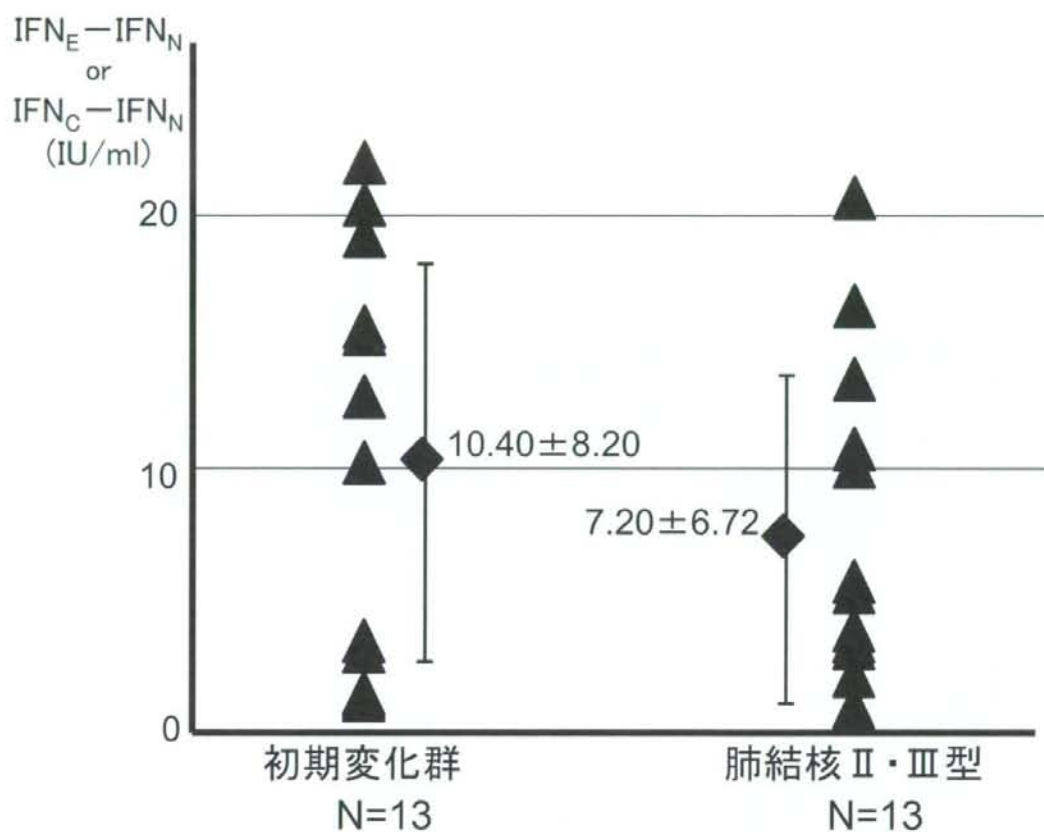
7歳女児症例・喀痰塗抹(2+)



IFN_E - IFN_N 0.03IU/ml
IFN_C - IFN_N 0.00IU/ml
IFN_M - IFN_N 2.73IU/ml
(治療開始8カ月後)

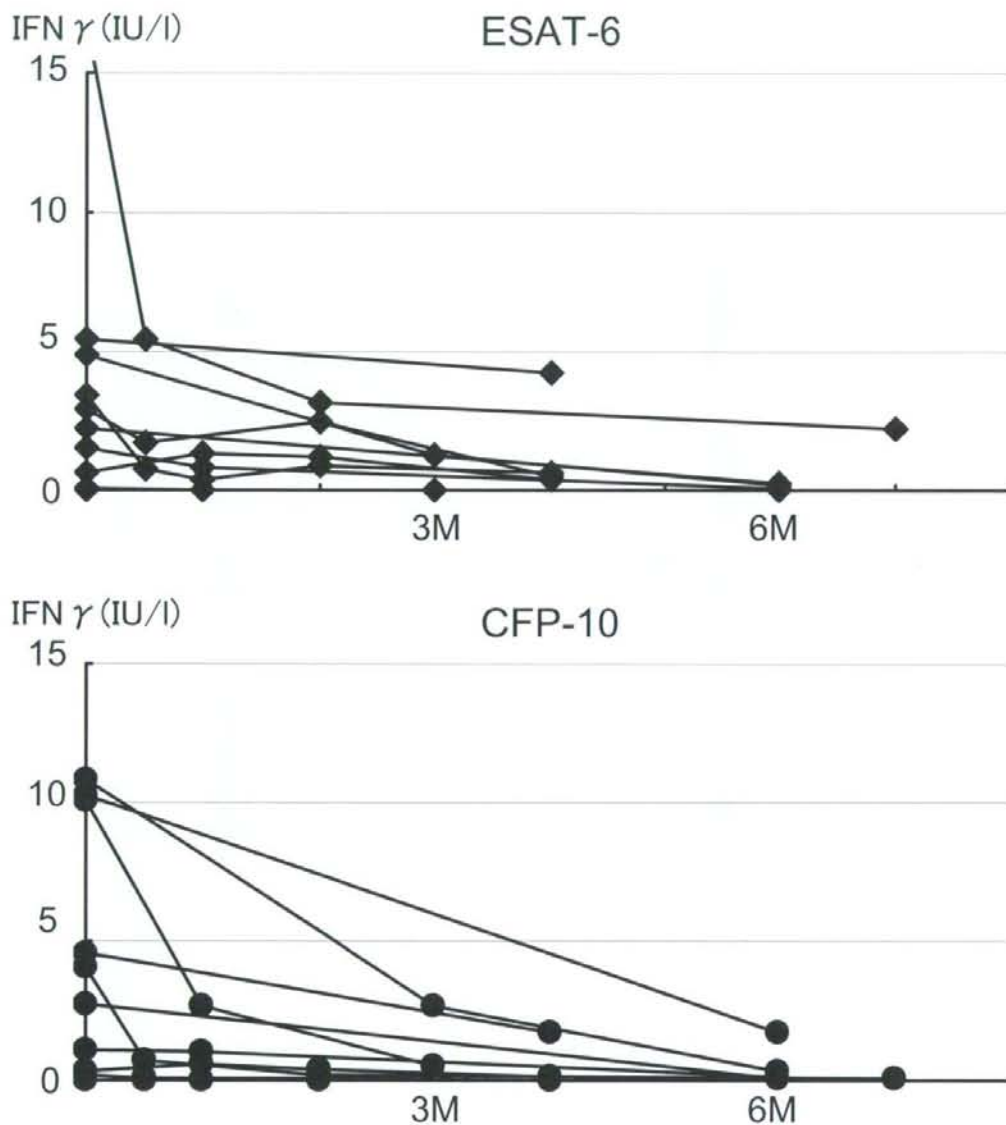
喀痰塗抹陽性症例2例がQFT陰性または判定保留であった。共に診断時にはツツ反アネルギーを呈し、画像上広汎な経気道性散布病巣を認めた。Mitogen刺激に対するIFN- γ 産生応答も比較的弱く、重症結核に伴う続発性細胞性免疫減弱を反映しているものと考えた (IFN_E, IFN_C, IFN_M, IFN_NはそれぞれESAT-6, CFP-10, Mitogen, 生理食塩水刺激により得られたIFN- γ 値 IU/ml)

図5. 病型とQFT反応性との相関に関する検討



初期変化群及び肺結核 II・III型症例(共に菌陽性例・臨床診断例)のQFT 反応性(2種の結核菌特異抗原刺激のうちより優位な反応)について比較検討した。両群のQFT反応性に有意差は認めなかったが、肺結核 II・III型の方が反応性が乏しい傾向が見られた

図6. 治療継続に伴うQFT反応性の推移



治療開始時より繰り返しQFTを実施したQFT陽性症例10例では治療継続に伴ってQFT反応性の減弱を認めた

表1. 検討対象症例の内訳とその病型

	初期変化群	肺結核	結核性 胸膜炎	肺外結核	先天性結核
菌陽性例	3	12(*)	1	1(*)	17
臨床診断例	10	6(*)			16
疑い例	3	1			5
	16	19	1	1	38

(*)は治療中途に初めてQFTを測定した症例;3例

表2. 対象症例におけるQFT陽性例の頻度

	陽性	判定保留	陰性	判定不能	
全症例	29/35 (82.9%)	1/35 (2.9%)	5/35 (14.3%)	0/35 (0.0%)	35例
①菌陽性例	14/15 (93.3%)	1/15 (6.7%)	0/15 (0.0%)	0/15 (0.0%)	15例
②臨床診断例	14/15	0/15	1/15	0/15	15例
③疑い例	1/5	0/5	4/5	0/5	5例

H20 年度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 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。一方で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。

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 抗酸菌レファランス部)

原田 登之 (結核研究所 抗酸菌レファランス部)

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

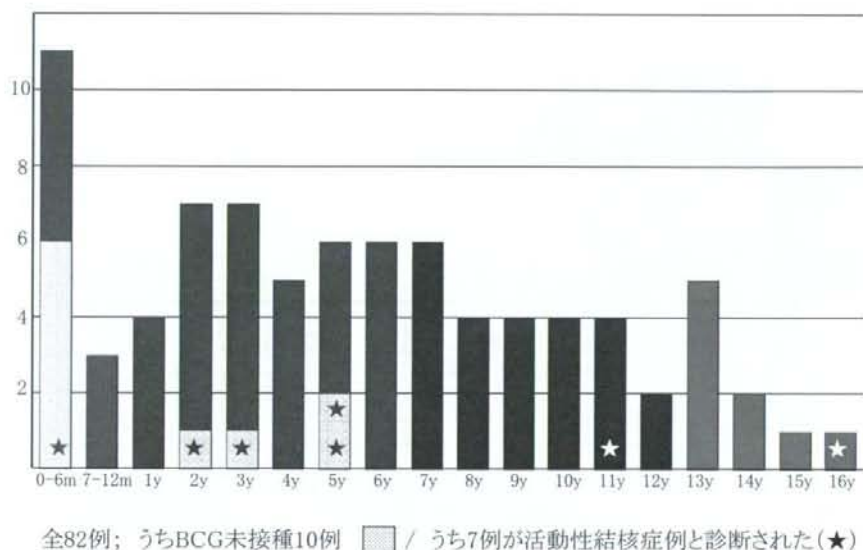


図2. 塗抹陽性感染源と同居小児に対する接触者健診
：年齢群別QFT陽性率・・・過去の疫学データに基づく推定感染率との比較

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)

