

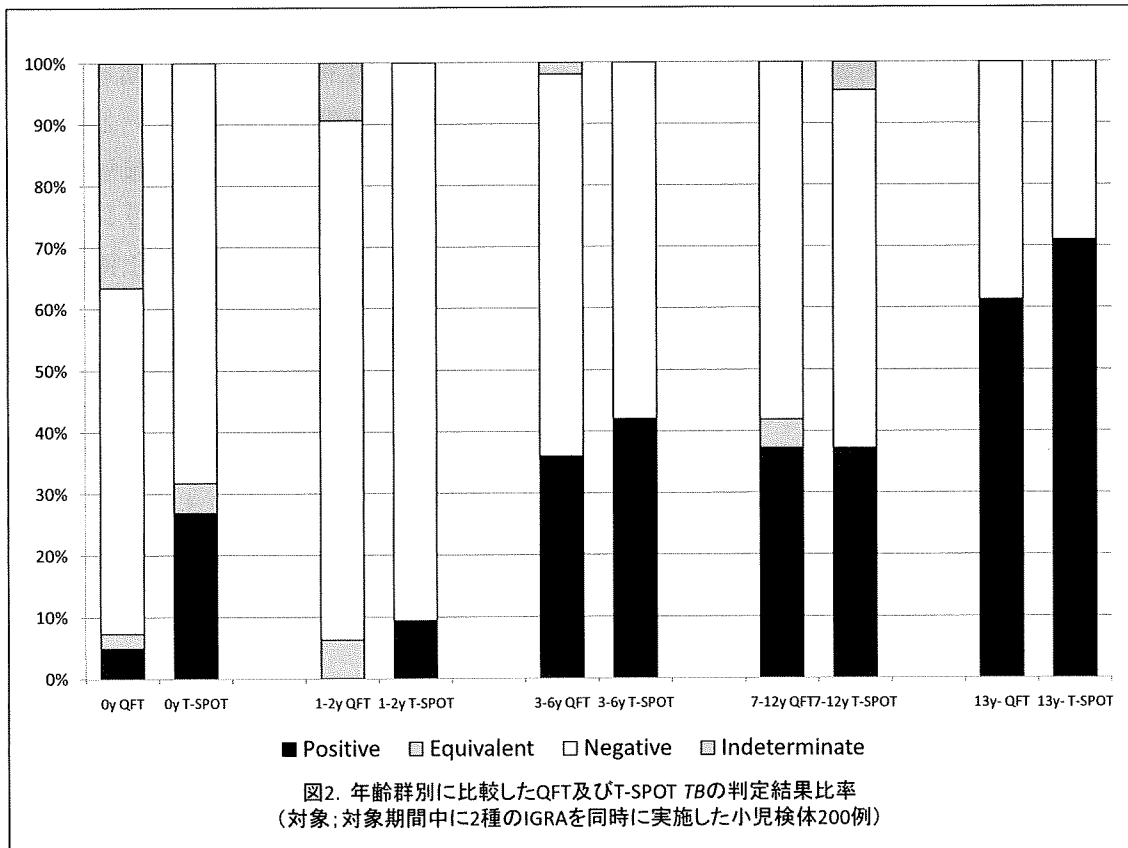
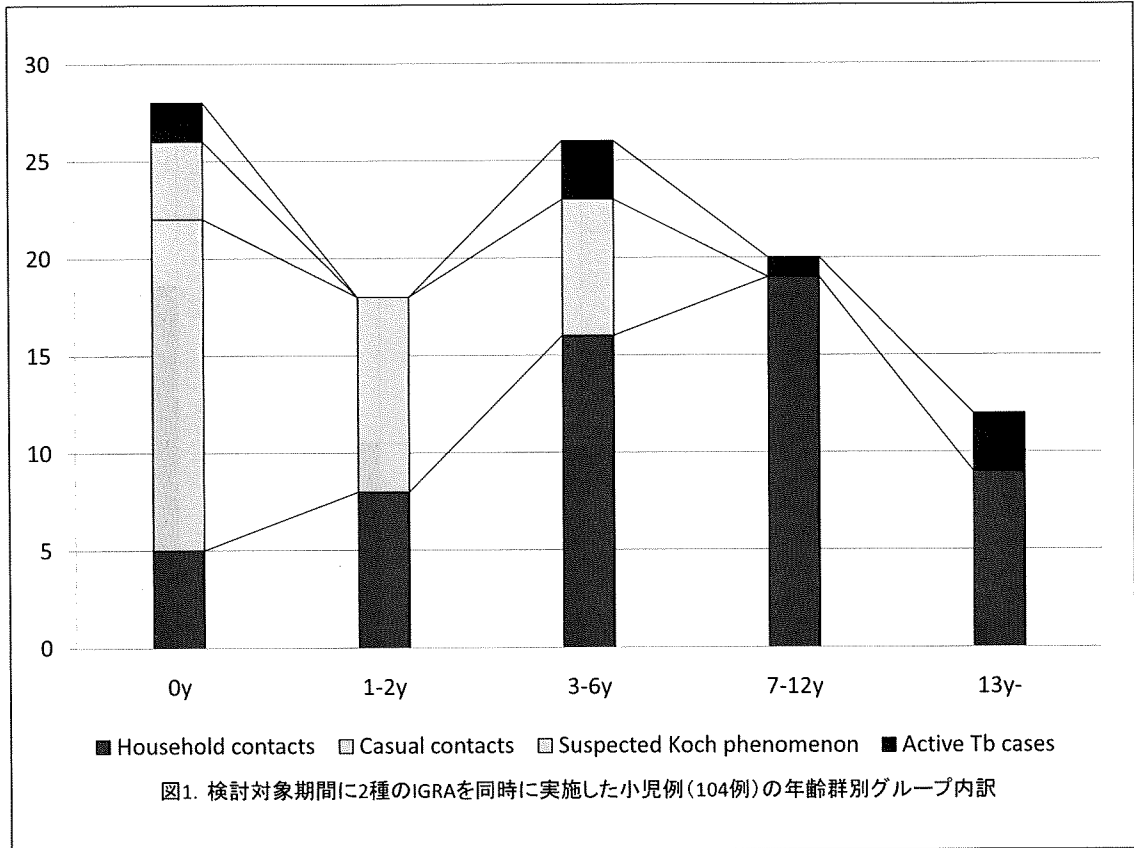
による IFN γ 定量は結核研究所抗酸菌レファランス部において実施した。QFT 結果は日本結核病学会“QFT-2G の使用指針”の基準に従って判定した。また、T-SPOT TB 検査は Oxford Immunotec 社 Instruction Manual に従って検査実施及び結果判定を行った。このうち、被験者血液の単核球分離・細胞数調整、各ウェルへの結核菌特異抗原や陽性・陰性コントロール添加・培養、放出された IFN γ のスポット発色までは当院で、自動スポットカウンターによるスポット数計測は結核研究所抗酸菌レファランス部において実施した。

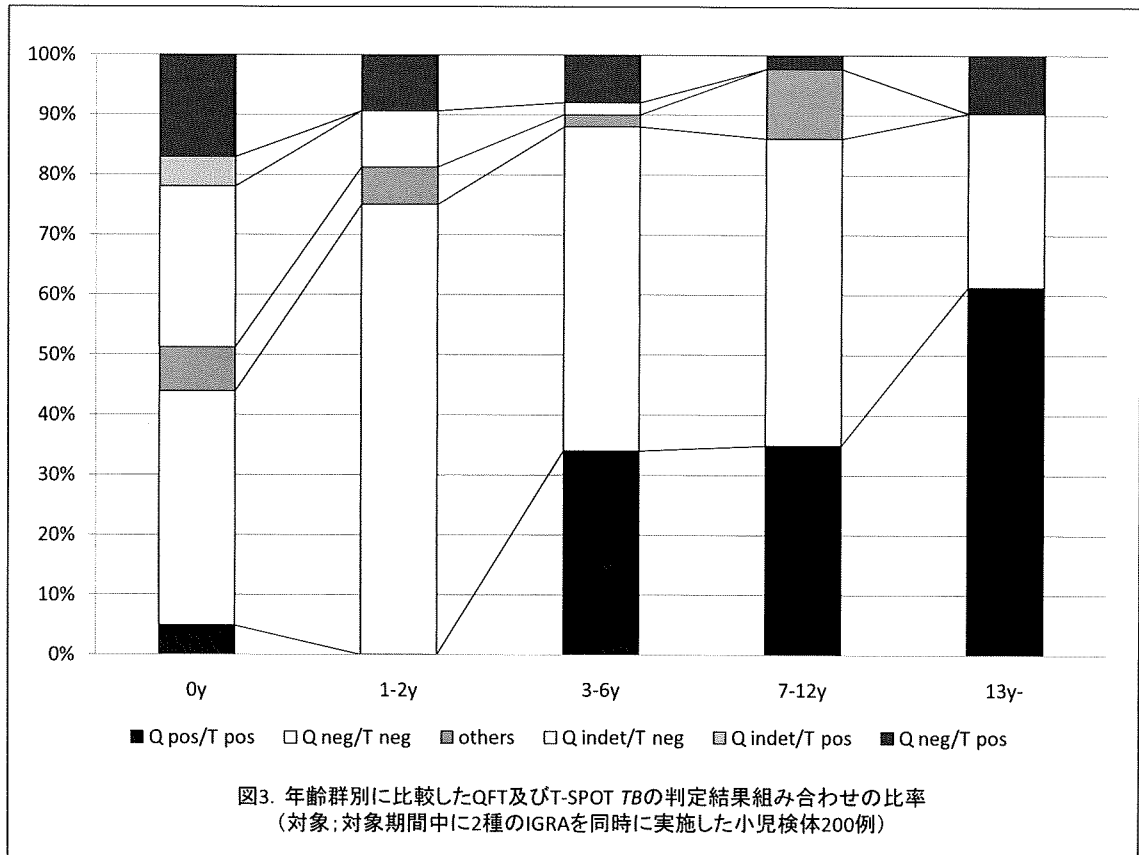
(倫理面への配慮) 検査実施に際しては、対象小児の保護者に対して「T-SPOT TB は欧州や米国では結核感染診断法として認可され広く使用されているが、わが国では未だ認可・保険収載された検査法ではないこと、感染の有無に関する判断は本検査結果のみならずツ反や QFT-2G、他の感染リスクを基に総合的に判断すること、本検査は採取した血液を用いて実施する体外検査法でありその実施により副反応等の損害を被ることがないこと、さらにこの検査結果については対象例が特定されないように配慮した上でその有効性の検討とその報告を目的に使用すること」などを文書にて説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

①全検討症例における 2 種の IGRA 反応性の比較

対象期間中に 2 種の IGRA を同時に実施した“Household contact case”、“Casual contact case”、“Active TB case”、“Suspected Koch’s phenomenon case”の全 104 例 (200 検体) についてそれぞれの感染診断結果を比較検討した。尚、対象症例のグループ別及び年齢群 (0 歳群、1~2 歳群、3~6 歳群、7~12 歳群、13 歳以上群) 別の分布は図 1 の通りであった。年齢群毎の QFT-2G 及び T-SPOT TB の結果内訳を図 2 に、また 2 種の検査結果の組み合わせによる内訳を図 3 に示す。図 3 に示す通り 2 種の検査結果が一致した症例 (共に陽性、或いは共に陰性であった症例) の割合は 3 歳以上の各群では約 85~90% と高率であった (3-6 歳群 44/50 例、7~12 歳群 37/43 例、13 歳以上群 27/30 例) 一方で、0 歳群では 50% 未満 (18/41 例) と 3 歳以上の各群に比して有意に低いものであった (χ^2 検定; $p < 0.0001$)。0 歳群で 2 種の検査結果が一致していなかった例 (23/41 例) には QFT-2G が判定不可を呈したが T-SPOT TB は陰性を示した例 (11 例) や QFT-2G は陰性を示したが T-SPOT TB は陽性を示した例 (7 例) などが含まれていた。





②結核発病小児例を対象に実施した2種のIGRAs検査結果

活動性結核発病例と診断され治療の適応とされた全9例を対象に感染診断検査を実施した。各症例のプロフィール（診断契機や感染源、菌検査所見、さらに検査実施時期）及び2種のIGRA検査結果は表1に示す通りである。このうち8例はQFT-2G、T-SPOT TBが共に陽性を示し、1例は共に陰性を呈した。尚、治療開始後治療開始前に実施した2種のIGRAが共に陰性であった1例は

BCG接種前（生後2ヵ月時）に喀痰塗抹陰性培養陽性結核患者（同居祖父）と濃厚かつ頻回の接触歴を有しており、接触判明6ヵ月後の胸部画像所見（肺門部リンパ節腫大、両肺野に拡がる浸潤影）を根拠として肺結核発症と診断された例であった。この症例では各種菌検査は陰性、生後4ヵ月時のBCGワクチン接種後にコッホ現象を認めず、また発症診断時のツベルクリン反応も発赤径20mm（硬結10mm）未満であった。

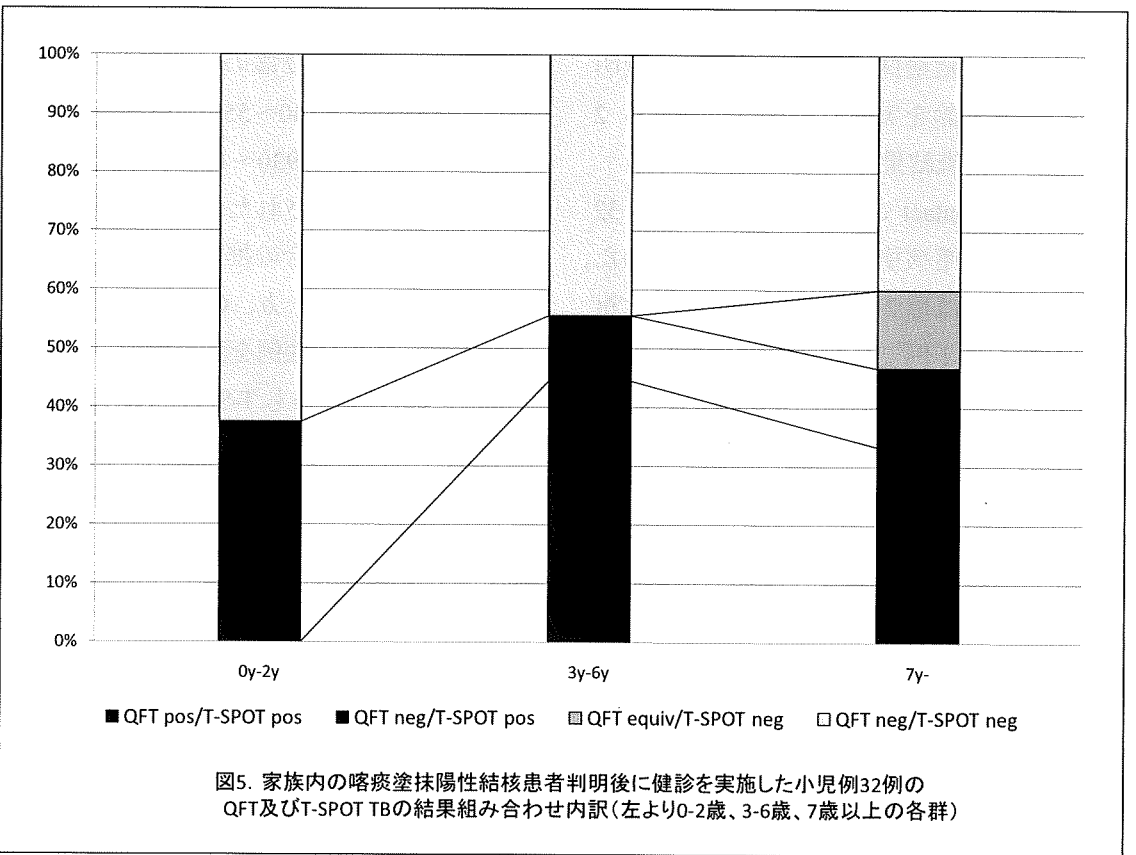
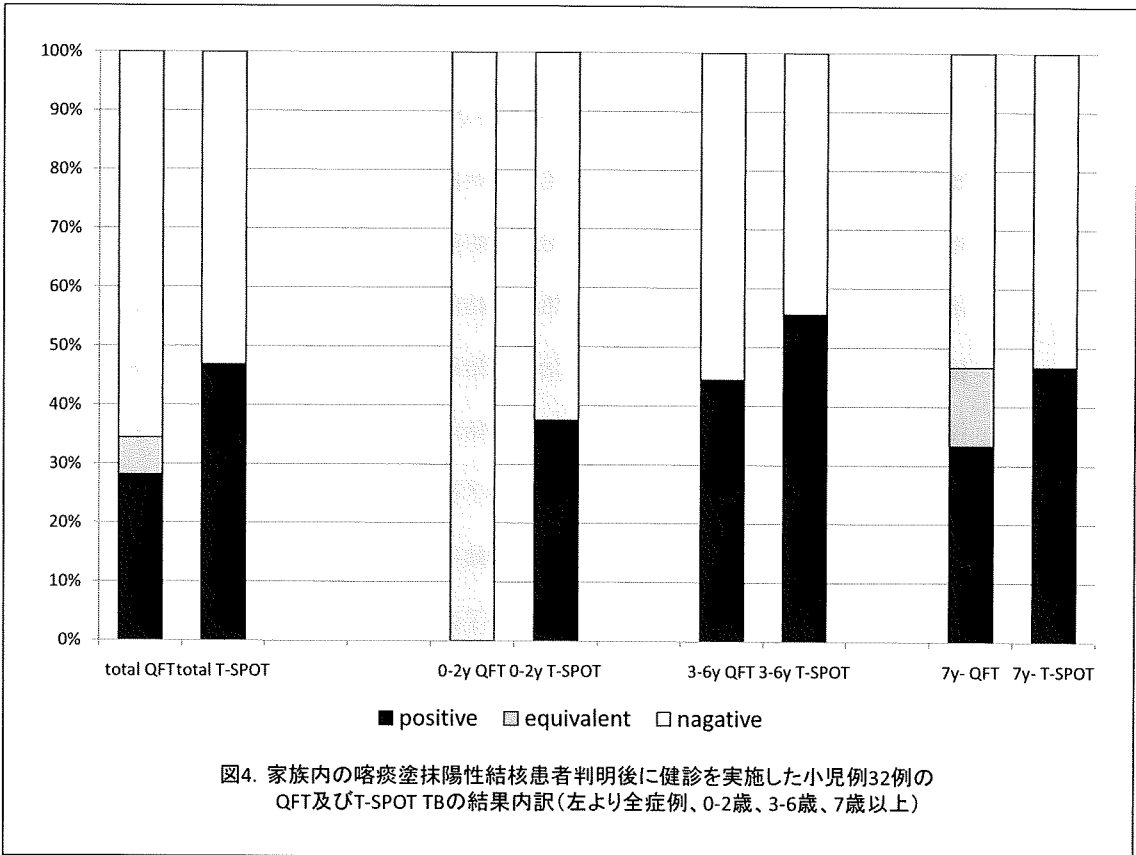
	診断契機	感染源	菌検査	検査時期	QFT-2G	T-SPOT TB
0y	胸部異常影	不明	菌陽性	治療開始前	+	+
0y	接触者健診	祖父	菌陰性	治療開始前	-	-
3y	接触者健診	母	菌陰性	治療開始前	+	+
5y	接触者健診	母	菌陰性	治療開始前	+	+
6y	接触者健診	母	菌陰性	治療開始前	+	+
10y	有症状	祖父	菌陽性	治療終了後	+	+
14y	有症状	父?	菌陽性	治療開始前	+	+
15y	有症状	不明	菌陽性	治療終了後	+	+
15y	有症状	不明	菌陽性	治療終了後	+	+

表1. 検討対象となった小児結核発病例のプロフィール及び2種のIGRA検査結果

③家族内の喀痰塗抹陽性結核患者発生判明後に接触者健診を実施した小児における2種のIGRA検査結果

“Household contact case”全57例のうち、32例で家族内に喀痰塗抹陽性感染源を認めた。感染源の内訳は母24例、父4例、祖父・祖母がそれぞれ2例であり、年齢分布は0～2歳群8例、3～6歳群9例、7歳以上群15例であった。全32例のうち、QFT-2Gでは9例が、T-SPOT TBでは15例が陽性を示した。各年齢群別のそれぞれの検査結果の内訳を図4に、また各年齢群の検査結果組み合わせの内訳を図5に示す。図4に示す通り、

T-SPOT TBでは0～2歳の年齢群を含む各年齢群の陽性率は約40～55%の間に分布しており、この頻度は1930～1960年代の疫学調査に基づいて推計された家族内に塗抹陽性患者が発生した場合の推定感染率とほぼ同様の値であった。一方、QFT-2Gでは0～2歳群では一例も陽性例を認めず、3～6歳群、7歳以上群の陽性率もT-SPOT TBに比してやや低い傾向が見られた。また、図5に示す通り、QFT陽性例9例は全例がT-SPOT TBも陽性を示し、さらにT-SPOT TBのみが陽性を示した例が6例存在した。



④T-SPOT TB の経時的測定により検査結果の陽転化（conversion）または陰転化（reversion）を認めた症例

“Household contact case”57例のうち23例において経時的に複数回の感染診断検査を実施した。これらのうち、7例においてT-SPOT TB 結果の陽転化（conversion）または陰転化（reversion）を認めた。各症例の検査結果の推移を表2に示す。これら7例ではQFT-2G は陰性で終始しているが、T-SPOT TB については接触判明当初は陽性であったが後に陰転化した例が2例、当初は陰性

であったがのちに陽転化した例が3例、当初陰性から一旦陽転化しさらに再び陰性となった例が1例、陽性→陰性→陽性→陰性と経過した例が1例、とそれぞれの判定結果が変動した。これらの症例では陽性を呈した検体の結核菌特異抗原刺激スポット数（Panel A 及び B）は6～11個と陽性と判定するcut off 値（6個）を僅かに上回る値であり、QFT-2G も共に陽性を示し、T-SPOT TB が繰り返し陽性を呈した症例に比して少ない値であった。

	age	index case	tested interval	QFT				T-SPOT TB			
				ESAT6-nil	CFP10-nil	Mitogen-nil	Judge	PanelA-nil	PanelB-nil	Mitogen-nil	Judge
1	7yr	Mother S(+)		0	0.05	12.9	negative	-1	7	487	positive
			9Mo later	0.01	0.03	7.7	negative	2	4	351	negative
2	7yr	Grandmother S(+)		0.02	0.02	11.55	negative	0	1	329	negative
			4Mo later	0	0	9.85	negative	4	1	362	negative
			9Mo later	0	0	6.79	negative	9	6	568	positive
3	2mo	Father S(-)		0	0	1.14	negative	2	4	586	negative
			3Mo later	-0.01	-0.01	3.03	negative	7	0	191	positive
4	1mo	Mother S(+)		0	0	3.69	negative	2	2	575	negative
			3Mo later	0	0	1.13	negative	11	11	624	positive
			7Mo later	-0.01	-0.01	1.01	negative	3	0	591	negative
5	2yr	Grandfather S(+)		0	0	14.48	negative	5	9	581	positive
			2Mo later	0	0	4.27	negative	1	4	636	negative
			6Mo later	0	0	15.37	negative	4	6	681	positive
			12Mo later	0	0	9.73	negative	1	2	255	negative
6	13yr	Grandmother S(+)		-0.01	-0.01	11.74	negative	2	0	663	negative
			2Mo later	0	0	11.59	negative	8	5	494	positive
7	14yr	Grandmother S(+)		-0.01	-0.01	11.32	negative	8	4	702	positive
			2Mo later	0	0	13.96	negative	3	1	666	negative

表2. 経時的測定によりT-SPOT TB判定結果の陽転化または陰転化を認めたHousehold contact case7症例

D. 考察

近年順調に減少してきた小児結核症例をさらに減らすためには、小児にとって感染源となりうる成人結核症例を早期に診断し治療を完遂すること、高いBCGワクチン接種

率を維持することと共に、感染リスクを有する小児に対して適切な接触者健診（感染診断）を実施し未だ発症に至っていない潜在性感染例を的確に診断し、有効な予防的治療（LTBI治療）を適用することも非常に

重要な方策である。今回の研究では、特に QFT-2G の感度不良が示唆された乳幼児の結核感染例をさらに鋭敏に診断できる検査法の導入することを目的に、結核感染が疑われる小児における T-SPOT TB の反応態度（パフォーマンス）を QFT-2G と比較検討し、以下の様な結果が得られた。

- ① 0 歳の症例群では 2 種の IGRA 検査結果が一致した例は 50%未満であり、3 歳以上の症例群（85~90%）に比して有意に低い一致率であった。低年齢小児で IGRA 検査結果が不一致であった症例はその多くが QFT-2G 判定不可／T-SPOT TB 陰性例、或いは QFT-2G 陰性／T-SPOT 陽性例であった。
- ② 同居家族内に喀痰塗抹陽性感染源が発生し感染成立の可能性が強く疑われた健診例では QFT-2G が 0~2 歳群に陽性例を認めなかったのに対し、T-SPOT TB では 0~2 歳群においてもそれ以上の年齢群（3~6 歳、7 歳以上の 2 群）とほぼ同等の陽性率を示し、その値は過去の疫学調査に基づいて推計された家族内に塗抹陽性患者が発生した場合の推定感染率とほぼ同様の値であった。
- ③ 細菌学的に、或いは結核患者との接触歴 + 発症例として矛盾しない画像所見より結核発症例と診断された症例 9 例では 2 種の IGRA は全く同じ反応性を示した。

これらの結果は、T-SPOT TB が QFT-2G では判定不可例が多かった乳児例を対象としても的確に陰性・陽性を判断できる可能性や QFT の感度不良が示唆された乳幼児潜在性結核感染例を鋭敏に診断できる可能性を期待させた。また、複数回の経時的測定に

より T-SPOT TB 結果の陽転化或いは陰転化を認めた家族健診例 7 例が全例 QFT-2G 陰性で終始し、また陽性例の T-SPOT TB スポット数が cut-off 値（6 個）を僅かに上回る値（6~11 個）であったことは T-SPOT TB が非常に少ない菌量が侵入し定着・感染したような“弱い”感染を鋭敏に検出している可能性も否定できない。一方で潜在性結核感染例診断の gold standard が存在しないため、今回の検討で T-SPOT TB のみが陽性を示した症例（検体）が果たして本当の「感染例」であるのか、或いは偽陽性例であるのか、を正確に判断することは非常に困難である（LTBI 治療を適用せずに自然経過を観察しその後の発症を確認することにより“真の”感染例と判断することは可能であるが、倫理的見地からこのような観察実施は不可能であろう）。この点に関する疑問を少しでも明らかにするためには、T-SPOT TB の特異度に関する検討（=結核感染リスクを有しないコントロール乳幼児群における T-SPOT TB の反応性の検討）も必要と考えており、次年度以降での検討を予定している。

さらに、近年 IFN γ 以外にも結核感染により遊離され、血中で増加する他の cytokine や chemokine をターゲットにした結核感染診断の有用性も検討されている。このうち、単球・マクロファージより分泌される pro-inflammatory chemokine である IP-10（IFN γ inducible protein 10）は IFN γ と異なり抗原刺激に対する反応性（分泌量）に年齢による差異は認めないという特性を有しており、特に小児結核感染例診断における有用性を指摘した文献も見られる。今後、本分担研究においても結核菌特異抗原刺激

後上清の IP-10 定量にも取り組み、これまでの IGRA 反応性結果と比較検討し、小児を対象とした鋭敏、かつ汎用可能な結核感染診断法導入に関する検討を継続する予定である。

E. 結論

小児を対象としてより鋭敏な結核感染診断法を導入することを目的に、結核感染が疑われる小児例（104 例；全 200 検体）を対象に 2 種の IGRA (QFT-2G 及び T-SPOT TB) を同時に測定しそれぞれの反応態度を比較検討した。

- ① 0 歳児症例群では 2 種の IGRA 検査結果が一致した例は 50%未満であり、3 歳以上の症例群（85～90%）に比して有意に低い一致率であった。低年齢小児で IGRA 検査結果が不一致であった症例はその多くが QFT 判定不可／T-SPOT TB 陰性例、或いは QFT 陰性／T-SPOT 陽性例であった。
- ② 同居家族内に喀痰塗抹陽性感染源が発生し感染成立の可能性が強く疑われた検診例では QFT が 0～2 歳群に陽性例を認めなかったのに対し、T-SPOT TB では 0～2 歳群においても約 40%の症例が陽性を呈し、それ以上の年齢群（3～6 歳、7 歳以上の 2 群）とほぼ同等の陽性率を示した。
- ③ 細菌学的に、或いは結核患者との接触歴＋肺結核発症として矛盾しない画像所見より結核発症例と診断された症例 9 例では 2 種の IGRAs は全く同じ反応性を示した。
- ④ 複数回の経時的測定により T-SPOT TB 結果の陽転化或いは陰転化を認めた家

族健診例が 7 例存在した。これらの例は全例が QFT-2G 陰性で終始し、また陽性例の T-SPOT TB スポット数は cut-off 値（6 個）を僅かに上回る値（6～11 個）であった。

これらの結果より、T-SPOT TB がこれまでの検討により QFT-2G の診断感度不良が示唆された乳幼児潜在性結核感染例をより鋭敏に診断できる可能性が示唆された。一方で本検査ではその特異度が劣っている可能性も否定できず、感染リスクを有しない小児を対象とした反応性の検討も行い、その特異度を明らかにすることも必要と考える。

F. 健康危険情報

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、樋口一恵、原田登之：
小児接触者健診例における QFT-2G 及び
T-SPOT[®].TB の比較検討. 第 84 回日本結核
病学会 2009.07 札幌

徳永 修、宮野前健：小児接触者健診例に
おける QFT-2G 及び T-SPOT[®].TB の比較検討.
第 41 回日本小児感染症学会 2009.11 福井

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」

「小児結核対策・医療の評価」

研究分担者

徳永 修 国立病院機構南京都病院 小児科医長

BCG ワクチン接種後骨炎（骨髄炎）全例把握に向けたアンケート調査

研究要旨

近年、BCG ワクチン接種後副反応のうち、皮膚病変及び骨結核病変（BCG 骨炎）の報告例数が増加する傾向が指摘されている。このうち、BCG 骨炎は長期にわたる抗結核剤治療と多くの場合外科的な病巣搔爬を要する重大なワクチン接種後副反応である。現在の我が国の結核罹患率を考慮に入れると未だ暫くは乳児期の BCG ワクチン接種を継続することが適当と考えられるが、安全に BCG ワクチン接種を継続するためには BCG 骨炎に関する正確な評価が強く望まれる。

昨年度の厚生労働科学研究「結核菌に関する研究」（主任研究者 結核予防会結核研究所副所長加藤誠也）分担研究「小児結核の予防方策及び診療システムの確立」において学会誌等で論文発表、或いは学会等で口演発表された症例を対象にその症例背景や診断・治療経過、臨床像等についてアンケート調査を行ったのに続き、今年度は日本小児整形外科学会評議員 109 名を対象として 2005 年以降の BCG 骨炎症例診療経験の有無／近隣施設での BCG 骨炎症例の有無に関するアンケート調査を実施した。その結果、回収することができた 76 通の回答により 18 件の BCG 骨炎症例が報告され、昨年度の論文・口演発表例アンケートにより収集した症例と合わせて把握できた症例（昨年度及び今年度の報告例に重複するものがないことを確認して集計）は 2006 年 6 件、07 年 6 件、08 年 8 件（それぞれ発症が確認された時期）とこれまで推測されていた発症頻度（接種 10 万例対 0.1～0.2 例？）に比してかなり高い頻度（接種 10 万例対 0.6～0.8 例）であることが明らかとなった。

今後も BCG 骨炎症例の全例把握を目指して調査対象を広げ、①その発症頻度の正確な評価、②増加に至る要因／発症に至るハイリスク・グループの解明、③増加に至る要因の排除／発症に至るハイリスク・グループの予知、により安全な BCG 接種を目指す取り組みが必要である。また、発症例が早期に的確に診断され、適切な治療に結び付くように④BCG 骨炎の典型的な臨床像や診断・治療の要点をまとめ、診療にあたる小児科医・整形外科医に情報発信することも重要と考える。

分担研究者

徳永 修（国立病院機構南京都病院
小児科）

A.研究目的

・近年増加する傾向が指摘されている BCG 骨炎症例の全例把握を試み、正確な発症頻

度とその動向を評価する。

・増加傾向にあるようであれば、発症例の背景（ワクチン接種時期や発症時期、家族歴や合併疾患、特に免疫不全の有無など）に関する検討により増加に至った要因、或いは発症に至るハイリスク・グループを解明する。

・同様の症例が早期に診断され適切な治療が実施されるように、BCG 骨炎症例の臨床像や診断の要点、治療内容とその転帰等を明らかにし、その内容を情報発信する。

B.研究方法

日本小児整形外科学会評議員 109 名を対象に 2005 年以降の小児骨結核（結核性骨髄炎）症例及び BCG 骨炎症例の診療経験、近隣他施設での BCG 骨炎症例の存在について問う一次アンケート調査を送付（2010 年 1 月）、回収（同 2 月）。

一次調査にて「症例診療経験あり」或いは「他施設で症例あり」と返答のあった例についてはその症例プロフィールに関する 2 次アンケート調査*を実施（2010 年 3 月送付；現在調査票回収中）

二次アンケート票の内容；症例性別・初診時月齢、家族歴（易感染性の存在や結核・非結核性抗酸菌感染の既往）・既往歴（他のワクチン副反応）、BCG 接種月齢・接種年度・Lot ナンバー、紹介/併診医療機関、初発症状・所見及びその出現時期、病巣部位（単発または多発）、当初の診断、BCG 骨炎が疑われた所見、診断根拠（病理検査/菌検査/遺伝子検査、検査実施機関）、診断に至る問題点、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、抗結核剤の薬剤選択及び投与期間）、転帰（後遺障害の有無）、予防接種副反応としての届け出の有無

C.研究結果

日本小児整形外科学会理事会の承認を得て、2010 年 1 月に同学会評議員 109 名を対象に一次アンケート票を送付し、2 月末までに 76 通のアンケートが回収可能であった。その結果、12 診療施設より 15 症例の診療経験が報告された。他に他施設での症例 3 例も報告された。これら一次調査で把握できた 18 症例の発症確認時期は 2005 年 0 例、2006 年 3 例、2007 年 3 例、2008 年 8 例、2009 年 4 例であった。

また、昨年度実施した論文・口演発表例アンケートにより収集した症例と合わせると、把握することが可能であった BCG 骨炎症例数は 2005 年以降全 25 例（2005 年 1 例、2006 年 6 例、2007 年 6 例、2008 年 8 例、2009 年 4 例；それぞれ発症が確認された時期）であった（図 1）。（BCG 骨炎症例は複数の医療機関で精査、治療を受けている例も多く存在し、昨年度及び今年度のアンケートで回収された症例が互いに重複していないことをその調査票内容等により確認した）

尚、二次アンケート調査結果の詳細については、未だ全調査票の回収を終えておらず、次年度に報告する予定である。

D.考察

我々が昨年度実施した過去 10 年間に論文・口演発表された BCG 骨炎症例を対象としたアンケート調査では 1996 年～2006 年にワクチン接種された症例 20 例に関する

情報が収集され、その間の症例報告数は年間 0~4 例で推移しており明らかな増加傾向を認めていなかった。小山らも同様に 1998 年~2007 年に BCG ワクチンを接種され、その後 BCG 骨炎を発症し学会や学会誌報告された 22 例を集計し、一年間の発症例数は 0~5 例、平均 2.2 例であり、「その頻度は BCG 接種 10 万件対 0.2 と極めて稀であり、BCG 接種が生後 6 ヶ月までとなった 2005 年以降も増加傾向は見られなかった」と考察している（小山明他：BCG 接種後の骨炎．結核．2009；84：125-132）。しかし、昨年度の班研究調査も小山らによる検討報告も共に学会や学会誌への報告例を対象としており、全数把握によりその正確な発症頻度が評価された調査ではない。今年度の研究においては全数把握に少しでも近づけるために小児骨炎症例を診療する、或いは一般整形外科医からのコンサルトを受ける機会が多いと思われる小児整形外科専門医を対象として症例診療経験の有無に関するアンケート調査を実施した。日本小児整形外科学会理事会の承認・協力のもと同学会評議員 109 名に調査票を送付し、2005 年以降に診療した 18 症例を集計することができた。さらに昨年度のアンケート調査で集計した症例を追加し（本年度のアンケート報告例と重複していないことをその報告施設や発症部位などにより確認）、2005 年以降に発症が確認された BCG 骨炎症例 25 例を把握し、2006 年 6 例、07 年 6 例、08 年 8 例と近年多くの症例が発生していることが明らかとなった。これまでに我が国の BCG 骨炎発症頻度に関する報告例はみられずその詳細は明らかでないが、厚生労働省が集計している予防接種副作用報告では 1996

年~2004 年度の 9 カ年に 8 例の BCG 骨炎・骨髄炎が報告されていた。また、WHO による BCG ワクチンの Quality control に関する Review の中には「BCG 骨炎の発生頻度は国により大きく異なる」との記載が見られ、日本はその頻度が非常に低い国（10 万接種対 0.1 例）として挙げられている（Milestien JB. Et al: Quality control of BCG vaccine by WHO. WHO bulletin OMS. 1990;68:93-108）。このような発生頻度と 2006 年以降の症例数を比較すると近年「BCG 骨炎例が増加傾向にある」と評価することが妥当であろう。BCG 骨炎症例が増加する要因として、①ワクチンの要因、②宿主側の要因、③病原体診断技術の進歩（≒同定可能例が増加）、などが想定される。わが国ではワクチン株として BCG Tokyo172 株が長期間にわたって採用されており、他のワクチン株に比して局所反応を含む副反応が少なく、安全かつ有効なワクチンと評価されてきた。ワクチンメーカー（日本ビーシージー製造）は近年もワクチン株の遺伝的情報に変異は見られず、このワクチンの毒力を含む性状に変化があった可能性は低いとの見解を示している。また、Multiplex PCR 法の開発により BCG 菌の同定が簡単に、迅速に行うことが可能となり、この要因が診断例の増加に結び付いている可能性は否定できない。しかし、過去に遡っても（BCG 菌によるものと同定されていない）乳幼児骨結核症例の報告数は非常に少なく、起因菌同定可能例の増加が主要因ではないものとする。宿主側の要因としては 2005 年以降変更されたワクチン接種時期変更（生後 3 ヶ月~6 ヶ月の短い期間に短縮）の影響が考慮される。これまでも生後早期の BCG 接種により

所属リンパ節炎や局所の膿瘍化の頻度が増加することが報告されており、比較的免疫能が未熟な乳児早期での接種例増加がその後の骨炎症例増加に結び付いた可能性も十分に考慮される。

これまで集計した症例はそのほとんどが後遺症を残すことなく治癒に至っているが（一部の例で長幹骨の短縮を認めている）、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。また、一方で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乳児期の BCG ワクチン接種を中止できる状況ではない。今後も子どもたちに安全に BCG ワクチン接種が継続できるよう、①発症頻度を正確に評価するために BCG 骨炎症例の全例把握を目指す、②把握された例について詳細な背景因子の解析を行い増加傾向に至った要因や発症に至るハイリスク・グループを明らかにする、③増加に至った要因を排除する、或いは発症に至るハイリスク・グループを接種前に予知することにより安全な BCG ワクチン接種を目指す、等の取り組みが必要である。

また、不幸にも発症に至った例が早期に的確に診断され、適切な治療に結び付くように BCG 骨炎の典型的な臨床像や診断・治療の要点をまとめ、診療にあたる小児科医・整形外科医に情報発信することも重要と考える。

E. 結論

近年増加する傾向が指摘されている BCG 骨炎症例の全例把握を試み、正確な発症頻度とその動向を評価することを目的に、日本小児整形外科学会評議員 109 名を対象に

2005 年以降の BCG 骨炎症例診療経験の有無や近隣施設での BCG 骨炎症例の有無に関するアンケート調査を実施した。その結果、12 診療施設より 15 症例の診療経験が報告され、他に他施設での症例 3 例も報告された。これら一次調査で把握できた 18 症例の発症確認時期は 2005 年 0 例、2006 年 3 例、2007 年 3 例、2008 年 8 例、2009 年 4 例であった。昨年度実施した論文・口演発表例を対象にアンケート収集した症例と合わせると、把握することが可能であった BCG 骨炎症例数は 2005 年以降全 25 例（2005 年 1 例、2006 年 6 例、2007 年 6 例、2008 年 8 例、2009 年 4 例）であった。この発症頻度はこれまで推測されていた頻度（接種 10 万例対 0.1 例？）に比してかなり高い値（接種 10 万例対 0.6～0.8 例）であった。今後も BCG 骨炎症例の全例把握を目指して調査対象を広げ、その発症頻度の正確な評価、増加に至る要因／発症に至るハイリスク・グループの解明、増加に至る要因の排除／発症に至るハイリスク・グループの予知により安全な BCG 接種を目指す取り組みが必要である。また、発症例が早期に的確に診断され、適切な治療に結び付くように BCG 骨炎の典型的な臨床像や診断・治療の要点をまとめ、診療にあたる小児科医・整形外科医に情報発信することも重要と考える。

F. 健康危険情報

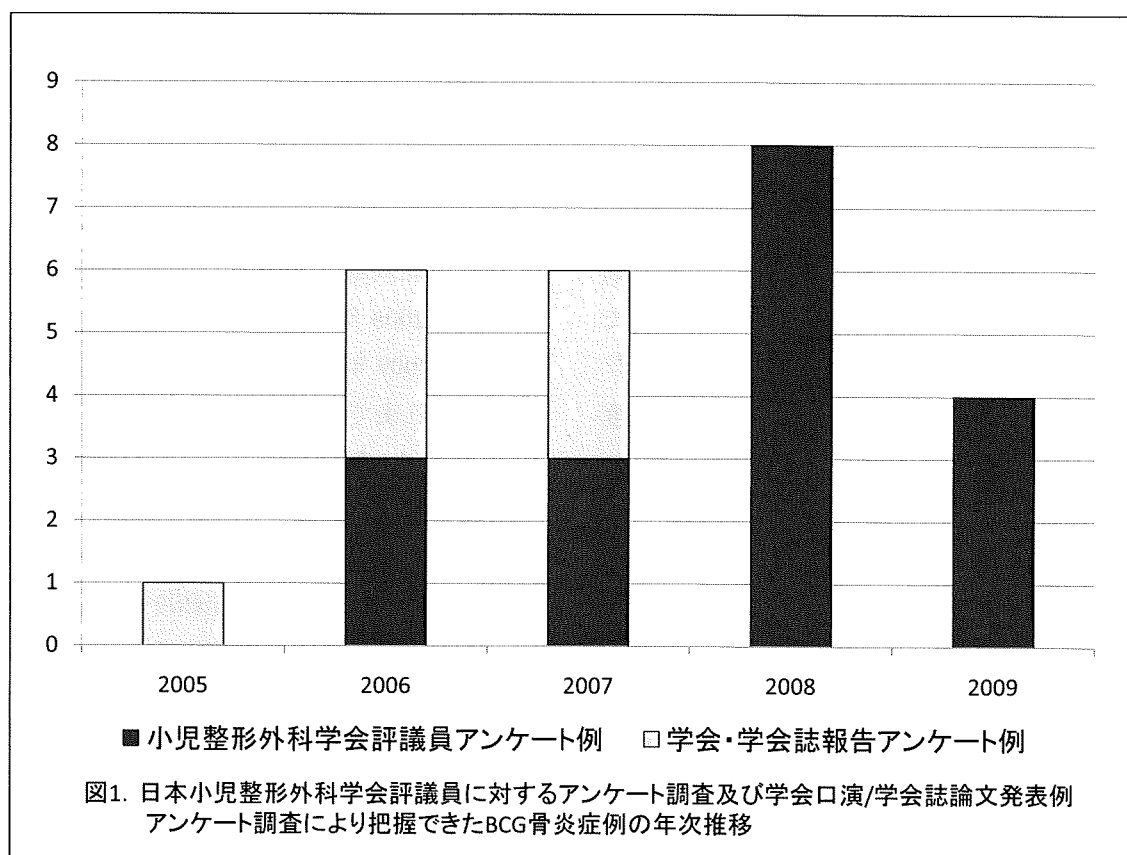
なし

G. 研究発表

徳永 修、宮野前 健、岡田賢司、高松 勇、
（会員外共同研究者 森 亨、宮川知士）：

BCG骨炎報告例に関するアンケート調査結果. 第41回日本小児感染症学会学術集会
2009.11 福井

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし



厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」

「小児結核対策・医療の評価」

研究分担者

徳永 修 国立病院機構南京都病院 小児科医長

小児結核の現状と課題、必要な対策に関する検討
—第6回小児結核サーベイランス委員会における検討—

研究要旨

大都市部（近畿圏；大阪府・大阪市・堺市・神戸市・京都府・京都市、愛知県、首都圏；東京都品川区、横浜市）の自治体行政・保健所結核対策担当医師及び小児結核を診療する小児科医師が一同に会し、「第6回小児結核サーベイランス委員会」を開催し、各自治体における小児結核症例（発症例及びLTBI症例）の発生状況や小児結核対策に関連した諸問題（小児を対象とした接触者健診、BCG ワクチン接種、コッホ現象、学校結核検診、小児が巻き込まれる集団感染事例等）に関する報告及び討議を行い、今後取り組むべき小児結核対策に関する検討を行った。どの自治体においても近年小児結核症例は順調な減少傾向を示しているが、発症に至った例においてはBCG未接種、感染源成人症例の受診・診断の遅れ、結核高蔓延国からの転入例等の共通する背景因子を有していた。小児結核に関連した課題として感染・発症診断の精度、BCG接種漏れ例への対応、コッホ現象の診断（局所所見とツ反結果の乖離例）、高蔓延国からの転入児童・生徒への対応方法等が提起された。今後さらに順調に小児結核罹患率を減少させるために取り組むべき対策として、小児を対象とした結核感染・発症診断の質的保証、高いBCGワクチン接種率の維持（接種漏れ例への接種働きかけ）、発症に至るハイリスクグループに対する選択的検診導入の検討、新生児・乳幼児・免疫能が低下した小児が集団生活を送る施設における感染対策の徹底などが挙げられた。

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

森 亨 (結核研究所)

加藤 誠也(結核研究所)

加納 榮三(大阪府泉佐野保健所)

永井 仁美(大阪府豊中保健所)

吉田 英樹(大阪市保健所)

奥村 道昭(大阪市保健所)

加藤 仁一(大阪市保健所)

藤井 史敏(堺市保健所)

白井 千香(神戸市保健所)

藤山 理世(神戸市保健所)

三沢あき子(京都府山城北保健所)

谷口 隆司(京都市伏見保健所)

池田 雄史(京都市伏見保健所深草支所)

犬塚 君雄(愛知県岡崎保健所)

吉田 道彦(東京都品川区保健所)

豊澤 隆司(横浜市健康福祉局)

宮野前 健(国立病院機構南京都病院
小児科)

吉河 道人(国立病院機構道北病院小児科)

A.研究目的

わが国の新登録小児結核患者数は近年順調に減少しており、2006年85例、2007年92例、2008年95例と3年連続して100例を下回っている。しかし、これらの症例の多くが首都圏（東京・神奈川・埼玉・千葉）、近畿圏（大阪・兵庫・京都）、愛知県、福岡県などの大都市部に集中しており、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と考える。本研究では近畿圏（大阪市、大阪府、堺市、神戸市、京都府、京都市）、愛知県、首都圏（東京都、横浜市）の行政・保健所結核対策担当医師がそれぞれの地域における小児結核の現状を分析し、その予防・症例発見・治療などに関連する課題を明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

大都市部（近畿圏；大阪府・大阪市・堺市・神戸市・京都府・京都市、愛知県、首都圏；東京都品川区、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、「小児結核サーベイランス委員会」（第6回）を開催した（平成22年2月13日・大阪市）。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（発症例及びLTBI症例）の発生状況を報告すると共に小児結核対策に関連した諸問題（小児を対象とした接触者健診、BCGワクチン接種、コッホ現象、学校結核健診、小児が巻き込まれる集団感染事例等）についても討議し、今後取り組むべき小児結核対策を明らかとする。

C.研究結果

① 小児結核症例の発生状況

本検討に参加した全ての自治体で0～14歳小児結核発症例は比較的少数例（そのほとんどは年間0～5例）で推移しており、明らかな増加傾向は認めていなかった。

発症例の背景としては、保護者のワクチン接種への関心が低いために、或いは乳児期からの基礎疾患のためにBCGワクチン未接種、診断に至るまで長期間を要した周囲の成人感染源症例の存在（職場における健診受診勧告に従わなかった例や長期に呼吸器症状が遷延していたにもかかわらず医療機関への受診が遅れた例）（大阪市）や免疫学的に弱い小児が多く集まる場所における集団感染事例発生（京都市）、結核高蔓延国からの転入例（大阪府、堺市や愛知県）などが挙げられた。

② 小児結核及びその対策に関連した諸問題の現状分析

・感染判断方法、特にツ反とQFTの使い分けについて

多くの自治体において中学生以上についてはQFTを用いて感染判断を行い、それ以下の年齢層に対してはツ反結果により判断を行っている。しかし、一部の自治体では小学生についてはツ反を先行させ、その結果に基づいてQFTを適用して最終的な感染判断がなされていた。

・健診実施機関とその診断精度保証

小児を対象としても保健所が主体となって健診を実施して感染判断を行う自治体、乳児例など検査実施や画像読影が困難なケースを医療機関に紹介する自治体、感染リスクやツ反結果などにより慎重な発症除外が

必要なケースのみを医療機関に紹介する自治体、など各自治体により健診実施方法、実施機関は様々であった。また、自治体や健診実施機関によって感染・発症リスクの評価、感染診断基準（特に QFT 検査の適用やその結果解釈）、画像検査の選択（特に感染例と判断されたが胸部単純写真で明らかな異常影を認めない例に対する胸部 CT 検査の適用）、さらに発症例診断の根拠などに差異が見られ、これらの差異は健診機関における感染・発症診断の精度保証に大きく影響すると懸念された。特に感染源との接触歴を有し感染・発症のリスクを有した小児に発見された疾患特異性の低い些細な胸部 CT 画像所見のみを根拠として発症例と診断されている例も散見され、発症診断精度に関する検証も必要であると思われた。

・BCG 接種漏れへの対応

2005 年以降、BCG 接種期間が生後 3～6 ヶ月に短縮されたことにより BCG 接種率の低下が懸念されたが、各自治体における接種率は 98%程度の高い数字を維持している。しかし、これまでの検討より感染・発症リスクの高いグループ（家庭）と BCG ワクチンを含む種々の勧奨接種ワクチンを接種していないグループ（家庭）とがオーバーラップしている可能性も指摘されており、BCG ワクチン接種漏れ例に対する対応（漏れ例の把握及び個別的な接種勧告）も小児結核対策として必要な対策と考えられる。多くの自治体は生後 6 ヶ月以降も生後 1 歳までを対象として公費での接種を実施しているが、さらに堺市では 4 歳までその期間を延長して積極的な接種勧告を行っている。一部の自治体では個々の小児の予防接種状

況が十分に把握できていない現状も明らかとなった。

・コッホ現象の発生状況とその対応に関する問題点

各自治体においても BCG 直接接種が導入された 2005 年以降、コッホ現象疑い例として届けられた例は徐々に減少する傾向にある。真のコッホ現象が疑われる局所所見とその経過に関する知見が周知・徹底され、接種後の非特異的反応と判断されるケースが適切に除外されたためと考えられる。一方でコッホ現象が強く疑われる局所所見やその経過を呈しながらその後実施されたツ反が陰性であった例が堺市、神戸市から報告された。このうち、神戸市のケースは接種当日夕より局所の発赤・腫脹が出現し、その後針痕に一致した化膿疹を多数認め約 1 週間後に痂皮形成に至っていた。局所所見の推移からは典型的なコッホ現象と判断されたがワクチン接種から 6 日目に実施したツ反は発赤径 6 mm であった。その後 QFT 及び T-SPOT TB を実施したところ、T-SPOT TB は陽性を示し（スポット数 Panel A 13 個、Panel B 12 個）結核感染例として INH 投与が実施された。コッホ現象が疑われる局所所見及びその経過が認められるケースではツ反結果のみを根拠に感染を否定することなく、予防的治療の適用を考慮する、或いはその後の発症の有無について慎重にフォロー・アップを行う等の対応が必要であろう。

・学校検診の現状

どの自治体においても特に高蔓延国からの転入児童・生徒については慎重な評価を行っている現状が報告された（＝有症状例に

については CT を含む画像的精査を徹底し発症の有無に関するチェックを実施)。しかし、胸部画像所見を有しない例に対する感染の有無に関するチェック (=LTBI 例の診断) 或いはその結果に基づく LTBI 治療までは実施されていない。今後の発症リスクや発症に伴う周囲への感染波及の可能性などを考慮に入れると、QFT 等による感染診断及び発症リスクの評価、その結果に基づく予防的治療適用判断も必要ではないか、との意見も出された。

・小児を巻き込んだ集団感染事例 (小児を巻き込む可能性を有する施設内結核発症例) 京都市より障害児通園施設において発生した集団感染事例が報告された。このケースでは感染源となった通園障害児の母が長期にわたって咳嗽が続いていた点や基礎疾患のためにワクチン接種が進んでいない児が多かった、等の問題点を有していた。他にも産褥期の母が多量排菌の肺結核を発症し新生児室や同室の母への感染が懸念された例や新生児・乳幼児に接することの多い助産師・看護師・保育園保育士などの発病事例の経験について報告された。特に妊産婦では画像検査の適用が遅れた結果、結核との診断が遅れ多量排菌に至ってしまうケースも散見される。このような例ではその母胎より出生した児が先天結核を発症する可能性や産院において免疫学的弱者である産褥婦や新生児と狭い空間を共有することにより集団感染へと進展する可能性も懸念される。遷延する呼吸器症状を有する妊産婦や医療従事者への適切な対応 (=結核の可能性も念頭においた必要な精査実施) を再度周知徹底することや同様な事例 (妊産婦

の結核発症例等) の発症頻度に関する調査の必要性を認識した。

D. 考察

成人結核対策の充実、生後 3~6 ヶ月での BCG 直接接種導入なども影響して小児結核罹患率は順調な低下傾向を示しており、2006 年以降 3 カ年連続して年間新登録小児結核患者は 100 例未満で推移している。しかし、小児と生活空間を共にする成人の結核罹患率の現状を考慮に入れると小児にとっての感染機会は未だ減少しておらず、決して油断のできる状況ではない。小児結核罹患率の低下、即ち保健所や一般医療機関において小児結核症例に遭遇する頻度が非常に稀になることにより、小児結核への関心や小児結核感染・発症例の診断精度が低下し、再度患者数が増加傾向に転じる可能性も憂慮される。本サーベイランス委員会では先の「研究結果」に示した通り、各自自治体における小児結核の発生状況や小児結核に関連した対策の現状や問題点を分析した。これらの現状分析結果に基づき、再度認識すべき、或いは今後新たに取り組むべき小児結核対策として以下の項目が挙げられる。

- ① 小児にとっての感染源となりうる成人症例の早期発見と確実な治療完遂
- ② 新生児、乳幼児、或いは免疫能が低下した小児が集団生活を送る施設 (新生児室や NICU・小児科病棟、保育園・幼稚園、障害児施設等) における施設内感染対策の徹底
- ③ 高い BCG ワクチン接種率の維持 ; 特に罹患率の高い地域における重点的な接種勧告の必要性、種々の事情 (特に合併する基礎疾患等) により接種が遅れた例

に対する弾力的対応

- ④ 小児を対象とした結核感染・発症診断の質的保証；小児結核に関する Up to date な知識（特に小児結核感染・発症診断の検査特性とその使い方、コッホ現象への対応等）を普及啓蒙するための研修会や小児結核症例検討会の開催、小児結核症例に関するコンサルテーション機関の確保、感染・発症診断の妥当性に関する検証等
- ⑤ 発症に至るハイリスクグループに対する選択的検診導入の検討；現行の学校検診の見直しと感染例・患者発見効率の高い選択的検診導入の検討

このうち、□については今後の本分担研究においてこれらの施設における結核発症事例や集団感染への進展事例に関する調査研究を予定しており、その結果周知によりさらに対策徹底への認識向上につながるものと期待している。また、□についてはこれまで近畿地区において継続して小児結核症例検討会を開催しその参加者は年々増加しているが（平成 15 年度より開催；今年度で 7 回目、114 名が参加）、平成 22 年度より首都圏・関東地区での開催が計画されている。

E. 結論

大都市部（近畿圏；大阪府・大阪市・堺市・神戸市・京都府・京都市、愛知県、首都圏；東京都品川区、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 6 回小児結核サーベイランス委員会」を開催し、各自自治体における小児結核症例（発症例及び LTBI 症例）の発生状況や小児結核対策に関連した諸問題（小児を対象とした接触者健診、BCG ワクチン接種、コッホ現象、学

校結核健診、小児が巻き込まれる集団感染事例等）に関する報告及び討議を行い、今後取り組むべき小児結核対策について検討を行った。どの自治体においても近年小児結核症例は順調な減少傾向を示しているが、発症に至った例においては BCG 未接種、感染源成人症例の受診・診断の遅れ、結核高蔓延国からの転入例等の共通する背景因子を有していた。小児結核に関連した課題として感染・発症診断の精度、BCG 接種漏れ例への対応、コッホ現象の診断（局所所見とツ反結果の乖離例）、高蔓延国からの転入児童・生徒への対応方法、小児を巻き込む可能性を有する施設（新生児病棟、産院、保育施設等）内での結核発症例等が提起された。今後さらに順調に小児結核罹患率を減少させるために取り組むべき対策として、□小児を対象とした結核感染・発症診断の質的保証、□高い BCG ワクチン接種率の維持（接種漏れ例への接種働きかけ）、□発症に至るハイリスクグループに対する選択的検診導入検討、□新生児・乳幼児・免疫能が低下した小児が集団生活を送る施設における感染対策の徹底、などが挙げられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1. 論文発表
- 2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1. 特許取得
- 2. 実用新案登録
- 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」
「小児結核対策・医療の評価」

研究分担者

徳永 修 国立病院機構南京都病院 小児科医長

第7回 近畿小児結核症例検討会の開催
研究協力者 永井仁美 (大阪府豊中保健所)

研究要旨

医療機関と保健所が一堂に会して症例検討会のスタイルで平成15年度より開催してきた検討会も今年度で第7回となった。当初は大阪府下の範囲で始めたもので、「大阪小児結核症例検討会」であったが、参加者の範囲は次第に広がりを見せており、今回より「近畿小児結核症例検討会」と改名した。参加者全員で問題点や課題を考え、それぞれの職域において今後の事例発生時に生かされるようディスカッションをおこなった。今回、検討した症例は5例であった。

研究協力者

加納 栄三 (大阪府泉佐野保健所)
吉田 英樹 (大阪市保健所)
撫井 賀代 (大阪市天王寺区保健福祉センター)
藤井 史敏 (堺市保健所)
藤山 理世 (神戸市保健所)
矢島 裕子 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 小児科)
土井 悟 (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 小児科)

奥野 英雄 (大阪市立北市民病院 小児科)
吉田菜穂子 (聖ヨゼフ医療福祉センター 小児神経科)
河崎 裕英 (関西医大枚方病院 小児科)
西屋 克己 (奈良県立医大 小児科)
高松 勇 (たかまつこどもクリニック)
宮川 知士 (東京都立清瀬小児病院 呼吸器科)
宮野前 健 (国立病院機構南京都病院 小児科)
森 亨 (結核予防会結核研究所)

A. 研究目的

全国的には小児結核患者数は減少してきているが、平成20年の1年間に近畿2府4県で登録された14歳以下の小児結核は18例にのぼる(潜在性結核感染症を含まない)。

小児結核対策として再認識すべき点は以下のように考える。

・小児にとって感染源となりうる成人結核症例への対応

・小児の特殊性を理解した適切な接触者健診および事後処置の実施

・高いBCGワクチン接種率の維持

・ハイリスクグループに対する選択的健診の検討

・コホ現象の把握と適切な対応

・有症状受診例に対する的確な対応

これらのことを踏まえて、5例の症例検討をおこなった。

B. 研究方法

第6回までと同様に、土曜日の午後半日で開催した。検討対象は近畿2府4県で平成20年および21年に登録された14歳以下の症例。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、医療機関と保健所からそれぞれ10分～15分でプレゼンテーションを行った。医療機関側からは患児の診断や治療上の問題点を述べ、保健所側からは健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。またそれぞれにフロアの参加者も含め討論の時間を持った。

C. 研究結果

今回は5症例について検討をおこなった。

【症例の概要】

症例1 成人発症例発見の遅れにより発症に至った生後5ヶ月肺門部リンパ節結核症例

〈経過〉

本児出生頃より祖父は倦怠感と体重減少もあるも放置。祖父は本児の世話を積極的にしていた。

4ヶ月ほど後、祖父は倦怠感や息切れ症状が悪化するも放置。この時期に本児はBCGを接種した。

その後も祖父は咳・痰等の呼吸器症状があり、また、半年で体重減少が10kgにも及んでいたが未受診のままであった。さらに症状が進んだため本児がおよそ5ヶ月になった頃、祖父が近医を受診し、喀痰塗抹G9号が判明した(この時より糖尿病も治療開始となる)。

本児に対して家族健診を実施し、診断に至る。

〈検査結果〉

ツベルクリン反応検査： 発赤長径 20mm
二重発赤あり(+++)

QFT検査：陰性

ELISPOT検査：陰性

胸部エックス線検査：異常なし

胸部CT検査：肺門リンパ節腫大あり

胃液塗抹検査：陰性

IHN・RFP・PZAの3剤治療が開始となる。

〈問題点〉

感染源となった祖父の受診の遅れ

祖父は2年前よりG9号の患者の接触者健診の対象であったが、1度も受診勧奨に応じず未受診のままであった。治療の必要な糖尿病もあったが、結核発病まで治療には至っていなかった。

接触者健診受診への抵抗感があったり、必要性を十分理解しない対象者に対しての勧奨に、保健所はさまざまな方法でアプローチを試みるが、応じないケースも多い。

自分が受診しなかったこと(有症状を放置しておいたこと)が大切な家族の発病に連鎖したことを、後ほど悔やむ対象者も多い。そういった実例を通して、今後も根気強い受診勧奨が必要である。

症例2 三世代家族における小児結核事例

〈家族構成〉

祖父母・父母・叔母・本児の三世代6人家族

〈経過〉

同居の祖父は入社時健診にて異常を指摘されるも放置。その後も6ヶ月ごとの会社健診を受診していたが、毎回異常を指摘され要精検となるも放置したままであった(この期間2年間以上)。体重減少や呼吸器症状もさ