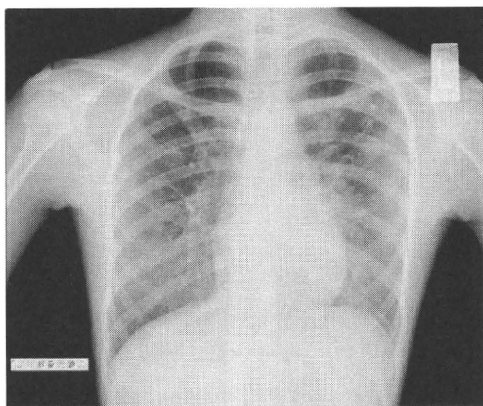


〈画像所見〉

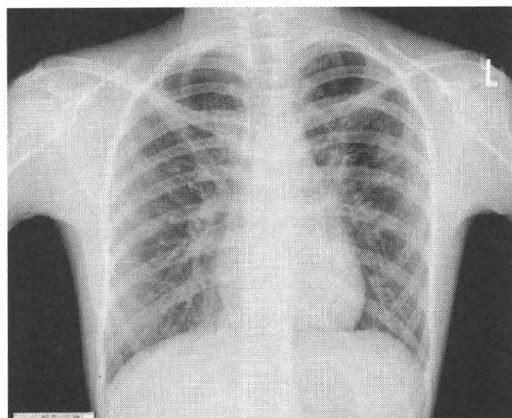


〈治療〉

H R E Z の 4 剤にて治療開始（全剤感受性あり）

〈経過中の画像〉

治療開始後 3 か月時点の胸部 X-P



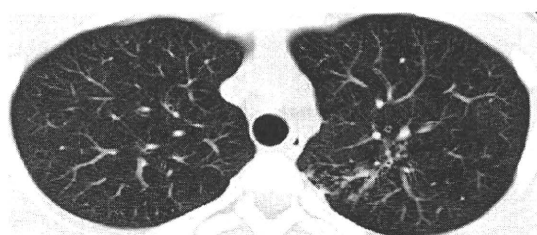
#### 14 歳男児

〈現病歴〉

家族健診として実施した X-P にて異常陰影指摘され、結核と診断された。

〈診断時胸部 C T〉

索状、浸潤影を認める。



〈治療〉

H R E Z の 4 剤にて治療開始（全剤感受性あり）

〈家族歴・家族背景〉

当初の面接の中では、母親は身近な結核患者はいないと言っていたが、祖父母の接触者健診を該当保健所に依頼したところ、祖父が治療中であることが判明。

その後、調査・健診を進める中で、最終的には本児の母親（治療）、父親（L T B I）、弟（治療）、弟（L T B I）、祖父（治療）、叔父（治療）、いとこ（L T B I）という結果になった。発病 5 名のうち、菌株の得られた 4 名は V N T R が一致した。

〈課題〉

本児の発病に対する家族全体の不安や動揺が強く表れていたため家族の気持ちに配慮し、患者・家族との信頼関係を構築する必要があった。家族へ結核に関する知識を提供し不安軽減を図ることが有用であった。児が結核と診断されたことで学校でいじめられるのではないかといった不安も当然ながらあり、繰り返し父親等へ説明することで、さらなる健診への協力を得ることができた。

母親の発病当初時点の面接では、なかなか家族背景や詳細な情報を提供してもらえず、のちに健診依頼を進める中で判明した家族発病もあった。若い世代や小児の発病により面接を行うときには、本人以外の周囲の人物からしっかり聞き取ることの重要性を再認識させられた症例である。

#### 【症例 3】 13 歳女児

心疾患術後の肺結核症例

〈既往歴〉

単心室、肺動脈閉鎖、多脾症候群

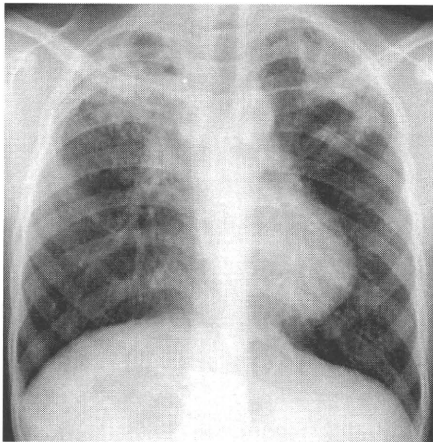
フォンタン術後、BCG接種歴有り  
〈現病歴〉

生後4ヶ月以降、心疾患に対し、心カテ検査、手術を繰り返していた。最終術後より3か月ごとに外来にてフォローされていた。

微熱が続くため、耳鼻科等を受診していたが診断には至らず。心疾患主治医へ母親より微熱の相談があり、受診となる。その時のX-Pにて異常陰影を指摘され、結核専門病院へ紹介入院となる。

〈胸部 X-P〉

病型 b II 3



〈検査結果〉

喀痰塗抹 1+

〈家族歴〉

本児が3歳時に父親 (b II 2、G6号) および母親 (b II 1) が発病。この時、兄と本児は予防内服としてINHを6ヵ月内服。

本児が11歳児に母親が再発 (菌陰性)

〈課題〉

基礎疾患を有し、定期的なフォローを受けている中で、胸部 X-P 撮影の機会もあったが、心疾患フォローがメインであり、肺野陰影に気づくのが遅れた点は臨床側からも反省を込めた発言があった。

また両親に治療歴があり、結核に

対するイメージが悪く、保健所からの電話等の関わりも拒否的であった。学校には言えない、近所に知られたらどうしようといった不安が両親に強かった。

本児が排菌していたため、中学校での接触者健診も実施することになり、保健所が保護者説明会で丁寧に説明するなどし、保護者からは理解も得られたが、地域の中では噂が広まるなど、やはり結核に対するイメージの悪さがまだ残っており、正しい知識の啓発は今後必要である。

#### 【症例4】 7ヶ月男児

INH耐性の父親より感染発病に至った症例

〈既往歴〉

BCG接種歴有り

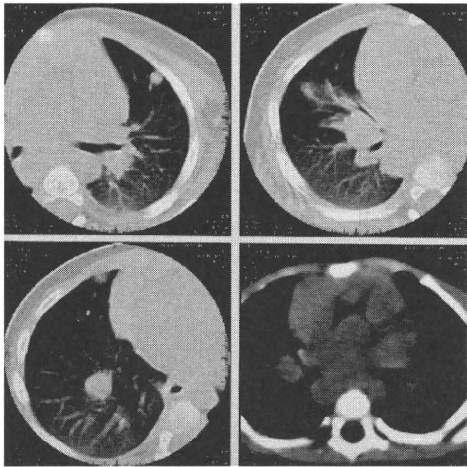
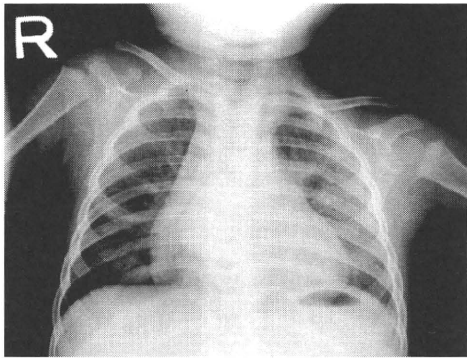
〈家族歴〉

本児が生後6ヶ月時に父親が結核発病 (b II 2 G5号) INH耐性が判明。父親は8年前にも治療歴有り。

〈家族健診〉

QFT : ESAT-6 6.31IU/ml、  
CFP-10 4.67IU/ml (+)

〈画像検査〉



結節影およびリンパ節腫大 (+)

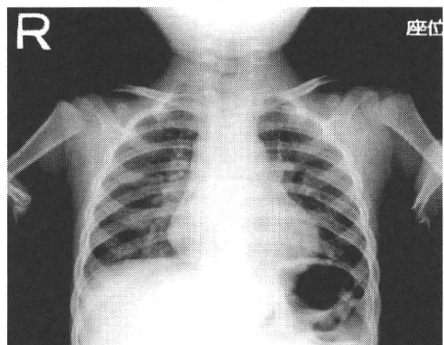
〈治療〉

HRSZの4剤治療にて開始したが、父親の菌株がINH耐性と判明した後は、RSZの3剤にて治療開始し、SM連日1ヶ月のち、間欠投与で1ヶ月使用。その後はRZEにて治療を継続した。

〈経過〉

治療3ヶ月時点のX-Pでは明らかな悪化等もなく順調に経過。

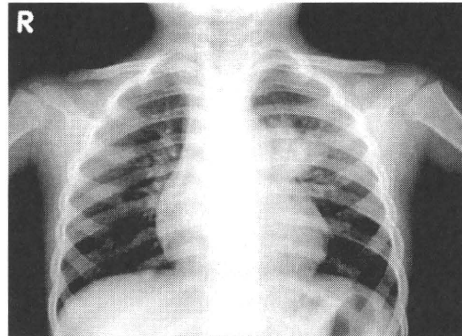
(治療開始3ヶ月頃)



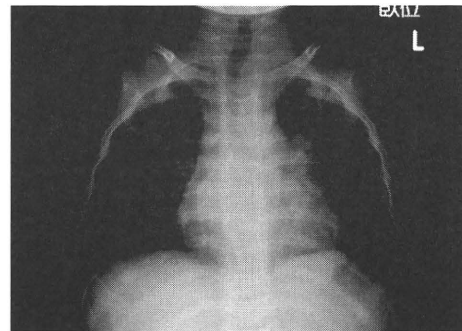
治療開始後8ヶ月時点でフォロー

のための画像検査を実施したところ、左肺門部陰影の増大を認めた。

(治療開始8ヶ月頃)



このため再びSMの連日投与を開始し、HRSZによる4剤となった。次第に陰影は改善を示した(治療開始11ヶ月頃)。合計15か月の治療にて終了となった。



〈課題〉

INH耐性菌による乳児の感染例であり、小児結核の標準的な治療ができなかった症例である。SM使用を中止した数か月後、陰影の悪化を認めており、当初のSM使用期間についてもっと長く使用したほうが良かったのかといった議論がなされた。

また本児のQFT検査については高値を示しており、発病例では乳児であっても反応が高いことが示唆された。

D. 考察

外国人症例や、家族内多発症例、基礎疾患を持つ症例、耐性菌感染に

よる発病症例の症例について、参加者で検討をおこなった。

小児においては胸部エックス線の読影が難しく、CTによる画像検索が有用な場合が多くみられる。胸部単純写真で画像的確定診断が困難な場合には、CTにより診断がなされる場合も少なくない。

小児の結核症例は全国的に減少傾向であるがその一方、家族内で複数感染・発症したり、両親に結核既往歴があるなど、家族内感染の症例は少なくない。成人側の受診の遅れのために、発見されたときには小児にすでに感染しているという症例も多く、受診啓発が重要である。行政等により、受診啓発も繰り返し行われているが、本当に必要な層に届いているかが課題と思われる。

外国人の結核登録も地域によっては増加の傾向にある。当然ながら、そういった家庭での小児発病もみられ、受診に至るまでに時間がかかったり、医療的関与が開始されたあとも、言葉の壁が大きかったりする。不慣れな地域で生活しながら、かつ医療を受けるのは、患者家族にとって大きな負担であろう。保健所保健師等による細やかな関わりや支援が最も必要とされるケースの一つであろう。今後は、さらにNPOなどの協力でさまざまな国籍の患者への支援が必要な時代になろう。

#### **E. 結論**

第8回目となる小児結核症例検討会を開催した。前回までと同様、医療機関と保健行政が一堂に会して、症例検討をおこなった。今年度は、近畿での開催につづいて、関東（東京）でも同様の検討会が開催された。症例数が減ってきた今、一つひとつの症例を振り返ることで、小児への

感染予防策、支援方策等が関係者で議論され、今後の結核対策に役立つことを望む。

#### **F. 健康危機情報**

なし

#### **G. 研究発表**

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

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」

研究分担報告書

「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1回首都圏小児結核症例検討会の開催

研究協力者 宮本謙一 (東京都福祉保健局健康安全部感染症対策課)

### 研究要旨

小児結核の症例数は年々減少傾向であり、臨床現場や保健所で小児結核を経験することは少なくなっている。一方、小児結核症例では、診断・治療・接触者健診・患者および家族への支援等、成人とは違った難しい対応が要求されることも多い。そのため、近畿地区では平成15年度から毎年、臨床現場の医療従事者と保健所等の行政関係者が一同に会し、「小児結核症例検討会」が開催されてきた。

この度、近畿地区とともに小児結核の症例報告数が多い首都圏において、「第1回首都圏小児結核症例検討会」が開催された。首都圏1都3県を中心に約100名が参加し、小児結核の4症例について、対応が困難であった点や今後の課題等について議論し、経験を共有することができた。今後も毎年小児結核症例検討会を開催することで、臨床現場と保健所における対応力が向上し、小児結核の減少につながると期待される。

### 研究協力者

大神田 智美 (八王子市保健所)  
田辺 歩 (港区みなと保健所)  
伊東 由賀 (東京都多摩府中保健所)  
村井 やす子 (東京都町田保健所)  
石立 誠人 (東京都立小児総合医療センター呼吸器科・結核科)  
原 拓磨 (横浜市立大学付属病院  
小児科)  
今川 智之 (横浜市立大学付属病院  
小児科)  
高松 勇 (たかまつこどもクリニック)  
宮川 知士 (東京都立小児総合医療  
センター呼吸器科・結核科)  
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

全国的に小児結核患者数は減少しているが、平成21年の1年間に首都圏(東京都、神奈川県、埼玉県、千葉県)で登録された14歳以下の小児結核(潜在性結核感染症を除く)は21例にのぼり、全国の登録数の約30%を占めている。このうち、東京都の症例が11例と過半数を占め、最近6年間の登録数は横ばいで、減少傾向はみられない。

小児結核対策において重要な点として、以下のようなものがあげられる。

- ・小児における有症状時の早期受診
- ・医療機関における早期診断(胸部

レントゲン検査等の実施)

- ・小児の特殊性や集団の特殊性にあわせた接触者健診の実施
- ・保健所を中心とした患者・家族の総合的支援
- ・BCG接種の徹底とコッホ現象への対応
- ・感染源となりうる成人結核の早期発見

また、今後のさらなる結核患者の減少に伴い、臨床現場や保健所において小児結核を経験することが少なくなり、対応力が低下することが危惧されている。

このような事情を踏まえ、臨床現場の医療従事者と保健所等の行政関係者が一同に会し、小児結核症例について議論を深め、症例の経験を共有するため、平成22年11月20日に第1回首都圏小児結核症例検討会が開催された。

## B. 研究方法

検討会を土曜日の午後で開催した。首都圏を中心に、小児結核に関わる医療機関および保健所から約100名が参加した。

小児結核の現状と近畿地区における小児結核症例検討会の歩み、小児結核に関連する診断技術の向上についての講演の後、小児結核4症例について検討を行った。検討対象は、首都圏で平成21年～22年に登録された14歳以下の症例とした。それぞれの症例について、医療機関と保健所からそれぞれ約10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。その後、フロアの参加者も含めディスカッションを実施した。

## C. 研究結果

今回は4症例について検討をおこなった。

### 症例1 父親が感染源と考えられた小児結核性胸膜炎の事例

#### 〈家族構成〉

父親、母親、13歳児、10歳児の4人家族

#### 〈病歴とその後の経過〉

父親は長期間咳嗽が持続し、症状出現から9ヵ月後に、肺結核(bⅢ2、喀痰塗抹ガフキー3号)と診断された。

父親の診断と同時期に、13歳児には38℃台の発熱と咳嗽が出現したため、医療機関を受診した。当初細菌性肺炎として治療されたが、しだいに症状が悪化し、精査の結果、肺結核・結核性胸膜炎(bⅢ2P1、喀痰塗抹ガフキー1号)と診断された。約2ヶ月間の入院治療(HRZ+SM)を実施し、自宅療養の後、学校に復帰した。計9ヶ月～12ヶ月間の治療が予定されている。

10歳児は、保健所が実施した家族健診の結果、胸部レントゲン上は異常を認めなかったが、QFT陽性であり、医療機関を紹介され受診した。胸部CTで肺門・縦隔リンパ節腫大を認め、リンパ節結核と診断された。外来にてHRZによる治療が開始された。治療経過中、他疾患のためICZの投与が必要となったため、RFPからEBに変更され、治療が継続されている。

なお、母親については、家族健診の QFT で判定保留のため、潜在性結核感染症の治療が実施された。

#### 〈問題点〉

##### 1. 小児結核性胸膜炎の治療

本事例においては、13 歳児の治療期間を 9 ヶ月間にすべきか 12 ヶ月間にすべきか、また EB の小児への投与の是非など、治療についての専門的な議論が行われた。小児の結核症例は少ないため、症例検討会における議論が、よりよい小児結核治療へとつながると期待される。

##### 2. 退院後の学校への復帰

結核による長期入院後の学校への復帰に関して、様々な障壁が存在する。担任教師および周りの生徒達、その他の学校関係者に対し、保健所等の関係機関がよく説明して結核に対する誤解や偏見をなくし、患者の復学につなげることが重要である。本事例では、保健所が中心となりスムーズな復学につなげるとともに、学校で結核患者が発生した際の対応マニュアルを作成するなど、保健所と教育委員会の連携を強化することができた。

## 症例 2 外国人多剤耐性結核で家族健診を実施した事例

#### 〈家族構成〉

父親、母親、4 歳児、2 歳児の 4 人家族

#### 〈病歴とその後の経過〉

母親は、第一子の出産前に、母国で妊婦健診を受け、肺結核と診断された。出産後に HREZ の 6 ヶ月治療を行った。子供には INH 6 ヶ月間の予防内服が実施された。

4 年半後、母親は咳嗽が持続し、

母国で結核の再発（III 1、喀痰塗抹陰性、培養陽性）と診断された。HREZ の投与が開始され、その後来日したが、INH、RFP、EB、SM、PAS 耐性が発覚したため、抗結核薬は PZA、LVFX、TH、CS、KM に変更された。

日本で家族健診が実施された。4 歳児は QFT 陽性であったが、胸部レントゲン・CT で異常所見を認めず、潜在性結核感染症として治療することとなった。感染源と考えられる母親が多剤耐性結核のため、HRZ の投与が開始された。

2 歳児については、QFT 陰性、胸部レントゲン・CT で異常所見を認めなかったが、INH 単剤の投与が実施された。

現在まで、4 歳児、2 歳児とも発病は認めていない。なお、父親については QFT 陰性であった。

#### 〈問題点〉

##### 1. 多剤耐性が疑われる潜在性結核感染症の治療

多剤耐性が疑われる潜在性結核感染症の場合、投薬を実施すべきか否かについては意見が分かれる点であり、実施する場合も投薬内容や投与期間は個々の事例で判断するしかない。本症例では、4 歳児の感染源は母親である可能性が高いが、感染時期と感受性はわからない。このようなケースはまれではあるが、保健所の結核診査会の委員や結核研究所等の専門家に相談しながら慎重に対応する必要がある。

##### 2. 外国人事例における意思疎通の困難さ

本症例では、母国の医療機関で受けた説明の誤り、もしくは両親の理

解不足があり、また日本語が通じないため、日本の医療機関での子供の検査・治療について両親の同意を得るのが困難であった。しかし、保健所が来日直後から積極的に関わり、通訳を伴い受診に同行するなどの努力により、最終的に同意を得ることができた。今後、外国人の入国増加に伴いこのような事例の増加する可能性があり、外国人結核患者・家族の支援の強化が必要であると思われる。

### 症例 3 母親が肺結核と診断された 2 歳児、1 か月児の兄弟事例

#### 〈家族構成〉

父親、母親、2 歳児、1 か月児の 4 人家族

#### 〈病歴とその後の経過〉

母親は 2 ヶ月前から背部痛が持続していた。出産後も症状が持続するため、医療機関を受診し、肺結核(b II 2、喀痰塗抹陰性、培養陽性、全剤感受性)と診断され、外来治療が開始された。

速やかに家族健診が実施された。父親は咳嗽と発熱があり、保健所の紹介により医療機関を受診したが、胸部レントゲン上異常を認めず、QFT 検査は陰性であった。しかし、2 ヶ月後の QFT で陽性となり、潜在性結核感染症として治療が開始された。

2 歳児は、胸部レントゲンでは異常を認めなかったが、胸部 CT で左肺門リンパ節の腫大と石灰化、両肺野の小結節影を認め、肺結核と診断された。胃液塗抹・培養検査は陰性であった。約 1 ヶ月間入院し、その後は外来にて、計 12 ヶ月間の治療

(2HRZ+10HR) を実施している。

1 か月児は BCG 接種前であり、先天性結核の可能性があるため、入院し精査を実施した。ツ反、QFT、T-SPOT は陰性であり、胸部レントゲン、腹部エコー(肝門部リンパ節腫大の有無)、髄液検査(髄膜炎の除外)、頭部・胸腹部造影 CT(髄膜炎、肺結核、肝門部リンパ節結核の除外)を実施し、異常は認めなかった。母親の感受性結果が判明するまで HR 2 剤の予防内服を開始し、全剤感受性であったため INH のみ継続した。

#### 〈問題点〉

#### 1. 先天性結核疑いの乳児の検査

本事例では、母親が結核と診断されており、子供の感染リスクは高く、特に 1 か月児は BCG 接種前であり先天性結核の可能性も考えられた。本事例では専門医療機関と保健所が連携し迅速に対応することができた。小児結核の中でも、先天性結核に対応できる専門医療機関は極めて少なく、保健所や一般医療機関が専門医療機関に速やかに相談できる体制、ネットワーク作りが重要であると考えられた。

#### 2. 家族全体の支援

本事例では、母親が発病しており、培養陰性が確認されるまで幼い子供たちに会うことができず、不安は非常に強かったと思われる。このような事例では、保健所が関係機関連携の核となり、家族全体を支援することが求められる。本事例では、保健所の努力により効果的な支援を実施することができた。



## 症例 4 家族健診を契機に診断された小児結核性胸膜炎の事例

### 〈家族構成〉

父親、母親、6歳児の3人家族

### 〈病歴とその後の経過〉

6歳児は5ヶ月前に発熱と左胸水貯留のため医療機関に入院した。胸水穿刺は実施されず、細菌性胸膜炎としてMEPMとMINOを投与され軽快した。その後、同院の外来にてフォローされていた。

父親は、2ヶ月前から咳嗽と体重減少が出現し、症状が持続するため医療機関を受診した。肺結核・結核性胸膜炎（bⅡ3P1、喀痰塗抹ガフキー6号）と診断され、入院治療が開始された。そのため、6歳児と母親に家族健診が実施された。

6歳児については、フォロー中の医療機関で胸部レントゲンとCTが実施され、活動性結核を疑う所見は指摘されなかった。しかし、保健所で実施したツベルクリン反応が強陽性（17×14/50×26）であったため、潜在性結核感染症の疑いで専門医療機関を紹介された。QFTは陰性であったが、T-SPOT陽性であり、胸部CTで左肺門部リンパ節の腫大と石灰化、左胸膜肥厚と石灰化を認め、結核性胸膜炎・結核性リンパ節炎と診断された。なお、胃液の塗抹・培養検査はともに陰性であった。約1ヶ月間入院し、その後は外来にて、計12ヶ月間の治療（2HRZ+10HR）を実施中である。

母親はQFT陽性で、胸部CTにて異常所見を認めたため、肺結核（bⅢ1）と診断され、外来治療が開始された。

### 〈問題点〉

#### 1. 胸膜炎の診断

前医において胸水穿刺が実施されていれば、その時点で結核性胸膜炎と診断され、父親ももっと早く結核と診断されていたかもしれない。抗生剤投与により軽快したとのことであるが、実際には自然治癒であった可能性がある。

#### 2. 入院中の母子分離

本児は約1ヶ月間入院したが、父親は排菌があり他院に入院中であり、母親は排菌していないものの肺結核を発病しており面会できなかった。母親の不安は強かったが、保健所が積極的に母子にかかわり、病院と連携し、面談や手紙のやり取りなどを通じて母親と本児の心理面に対する支援を実施することができた。

#### 3. 復学への支援

本児の退院後の復学に関しては、家族の不安が強かったが、保健所が教育委員会および学校と連携し、家族の不安を解消して、スムーズな復学につなげた。

### D. 考察

今回の小児結核症例検討会では、それぞれに特徴があり課題の多い4症例について検討した。

小児結核の場合、両親が感染源となることが多い。今回の4症例は、すべて両親が感染源と考えられ、いずれの症例も感染源の受診の遅れがみられた。小児に感染を拡げないという観点からも、社会全体への普及啓発により有症状時の早期受診を促すことが重要である。特に、子供が結核に感染し発病した場合、医療上の困難さや母子分離の問題、学校へ

の復帰や教育上の課題、周囲の反響など、成人以上の難しい対応が求められるということを、世間に幅広く伝えていくことが必要であろう。

今回の症例検討会では、小児結核における治療について活発な議論がなされた。標準的治療が確立し、「結核医療の基準」等に明確に示されている成人とは違い、小児の結核治療に関しては、症例数が少なくエビデンスが少ないこともあり、抗結核薬の種類や投与期間について迷うことも多い。さらに、副作用や薬剤耐性により投与できる抗結核薬に限られる場合の治療はより困難である。小児結核の診療にあたる医師が直接治療について議論できるというのは、症例検討会の大きなメリットであると考えられる。

保健所の支援という観点から、今回の症例検討会で印象に残ったのは、「母子分離」と「学校への復帰」についてである。

子供が結核を発病し入院治療を実施している間、母親が排菌している場合や排菌の恐れがある場合は、母親は子供に面会することができない。この期間、母子と医療機関の間に入り、母子の仲を取り持ち、母親と子供を精神的にサポートすることは、保健所の重要な役割である。

小児結核患者の学校への復帰については、偏見・誹謗・中傷や授業の遅れ、体力の低下などの様々な障壁が存在する。復帰に当たっては、まず担任教師などの学校関係者が結核について正しく理解し、その上で学校・教育委員会・生徒・保護者が、スムーズな復帰に向けてよく話し合うことが必要である。復帰に向けて

の調整過程で、保健所の役割は重要である。

今回の症例検討会で発表された、各保健所の母子支援、学校への復帰支援の取り組みは、全ての参加者の参考になるであろう。

## E. 結論

第1回となる首都圏小児結核症例検討会を開催した。平成15年から開催されている近畿地区の症例検討会と同様、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。第1回にもかかわらず参加者は首都圏一円から約100人にのぼり、小児結核への関心の高さが伺えた。

今後、小児結核の発生がなくなること目標に、行政・医療機関が連携を強化して対策に取り組むため、小児結核症例検討会を継続して開催していくことが必要であろう。

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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」

研究分担報告書

「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）

妊婦活動性結核の臨床像およびその児への結核感染予防対策の現状

研究協力者 柴田 敏之（大阪府泉佐野保健所）

要旨

妊婦活動性結核には結核治療、周産期の管理に加え、児への結核感染予防と多角的な医療が必要である。今回の研究では大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターで平成17年4月～平成22年3月までの間に経験した妊婦活動性結核症例17例の臨床像とその児17例への影響について検討した。妊婦に対する結核治療は6HRE/3HRを基本とし、薬剤耐性や肝障害により適宜変更を行った。全例で分娩時までに菌陰性化が得られ、正期産であった。出生した児に対してはそれぞれのリスクに応じて新生児期にBCGワクチン接種、INH服用後感染否定の上でBCGワクチン接種、定期BCGワクチン接種等の対応を行った。これまでに発症に至った児は認めていない。

妊婦に対する結核標準治療は妊娠経過への影響はなく、児への結核感染防止も図れるなど安全かつ有効と考えられた。児の個別の結核感染の危険性を考慮したうえで、感染・発病の評価を行う必要があると考えた。

研究協力者

永井崇之 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 感染症内科

田村嘉孝 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 感染症内科

韓由紀 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 感染症内科

今回我々は大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターで経験した妊婦活動性結核の臨床像とその児への影響について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は平成17年4月から平成22年3月までに、妊娠中に活動性結核と診断された、もしくは活動性結核治療中に妊娠が判明し当院で分娩となった妊婦17例とその児17例を対象とした。妊婦の結核診断にいたる

A. 研究目的

妊婦活動性結核には結核治療、周産期の管理に加え、児への結核感染予防と多角的な医療が必要である。

経過や治療内容、児の出生時状況や結核感染予防についてカルテによる調査を行った。

## C. 研究結果

### (1) 妊婦の結核に関する臨床像

病名は肺結核が 16 例、結核性胸膜炎が 1 例であった。学会分類は、空洞ありが 4 例、空洞がなく広がり 1、2 であるのは 12 例であった。喀痰検査では塗抹陽性が 7 例、培養のみ陽性が 3 例、塗抹培養ともに陰性が 7 例であった。咳、痰、発熱等を初発症状としたものは 12 例、健診等で発見された 5 例は症状がなかった。過去に結核患者との接触歴があった者は 4 例であった。結核治療は 6HRE/3HR を基本とし、INH 耐性や肝障害が見られたものには適宜投薬変更した。全ての症例において、分娩時まで菌陰性化が得られており、正期産であった。

### (2) 児の出生時状況と結核感染予防

出生時体重は 2415g から 3710g、アプガースコアは 1、5 分後ともに全例 9 点以上であった。出生後にツ反を受けた 16 例は全て陰性であった。胃液検査や X 線検査などでも異常なかった。退院までに新生児期 BCG 接種を行ったものは 10 例、INH を 3 ヶ月服用後に再ツ反陰性確認後に BCG 接種を実施が 2 例、残り 5 例は定期の BCG 接種を受けるよう指導を行った。現時点で母の結核再発および子の結核発症での当院再診はな

い。

## D. 考察

今回検討した症例では、肺結核患者の病型は進行している症例は少なく早期に診断されていた。しかし、明らかな感染源のない症例もあり、呼吸器症状を有する妊婦には結核を念頭におく必要がある。

## E. 結論

結核標準治療は妊娠経過への影響はなく、児への結核感染防止も図れるなど安全かつ有効と考えられた。児の個別の結核感染の危険性を考慮したうえで、感染・発病の評価を行う必要があると考えた。

## G. 研究発表

### 2. 学会発表

第 86 回 日本結核病学会総会で発表予定。

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」  
研究分担報告書

「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 小児結核サーベイランス委員会

研究協力者 永井仁美（大阪府健康医療部地域保健感染症課）

研究要旨

各自治体における小児結核対策に関連した諸問題に関する報告・討議を行うことを目的に開催した。関西・関東・中部の主な自治体が、小児結核やLTBI症例の発生動向を報告するとともに、各地域における小児結核に対する医療提供体制の実情や問題点・課題についての討論・意見交換などをおこなった。

研究協力者

宮本 謙一（東京都福祉保健局  
健康安全部感染症対策課）  
犬塚 君雄（愛知県岡崎保健所）  
永井 仁美（大阪府健康医療部地  
域保健感染症課）  
柴田 敏之（大阪府泉佐野保健所）  
吉田 英樹（大阪市保健所）  
小向 潤（大阪市保健所）  
藤井 史敏（堺市保健所）  
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（京都市西京保健  
センター）  
池田 雄史（京都市北保健  
センター）  
宮野前 健（国立病院機構南京都  
病院小児科）  
宮川 知士（東京都立小児総合  
医療センター 呼吸器科）  
徳永 修（国立病院機構南京都  
病院小児科）

A. 研究目的

小児結核対策に関連した以下の諸問題に関する報告・討議を行った。

- (ア)各自治体における小児結核発症例およびLTBI症例の発生動向
- (イ)小児を巻き込んだ集団感染事例（周産期結核事例も含む）
- (ウ)各地域における小児結核に関する医療提供体制の実情・問題点
- (エ)その他、各自治体における小児結核対策における問題点

B. 研究方法

参加自治体は、大阪府、大阪市、堺市、神戸市、京都府、京都市、東京都、愛知県。

これらの各自治体から前述の内容にて報告をし、各課題について検討、意見交換をおこなった。

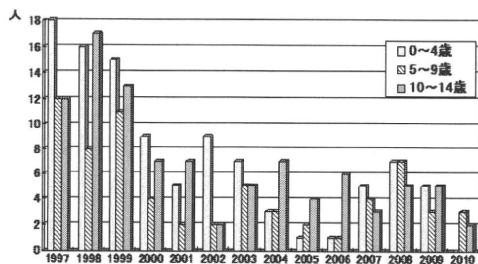
C. 研究結果

【大阪府】

大阪府における年齢階級別小児結核患者数の推移を示す。お

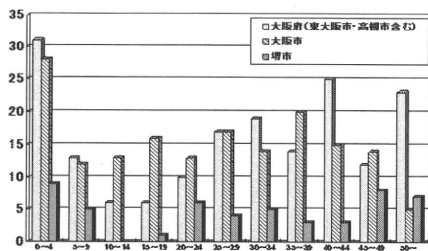
おむね、減少傾向ではあるものの 2007～2009 年は登録数が 10 を超える状況が続いていたが、2010 年は年間登録数が 5 例と減少し、なかでも 0～4 歳の乳幼児層からの発病がなかった初めての年であった。

年齢階級別小児結核患者数の推移  
(大阪府全体)



また、2010 年の L T B I の登録状況を示す。

潜在性結核感染症登録数(平成22年)



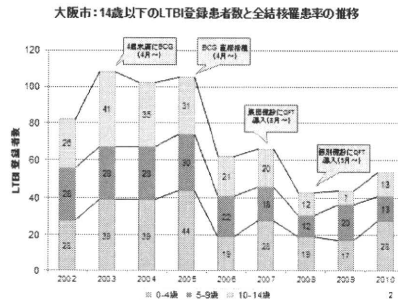
大阪府・大阪市・堺市ともに 0～4 歳への LTBI としての治療例が多い。年齢の上限は自治体によってばらつきがあるものの、45 歳以上になると使用例が減る傾向である。また LTBI の診断のための検査方法としては乳幼児にはツベルクリン反応検査を用いる自治体が多いが、13 歳以上(中学生)には QFT 検査を導入している自治体が多い。小学生にはツベルクリン反応検査と QFT 検査を併用する手法も多くの自治体で採用していた。

また、周産期関係の結核症例のまとめとして大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターにおける最近 5 年

間の結核発病妊産婦 17 例の報告もおこなった。

【大阪市】

最近 9 年間の LTBI 登録者数の推移を示す。



BCG の直接接種が導入された翌年(2006 年)に登録者数の大幅な減少が見られた。その後は、集団接触者健診や個別接触者健診にも QFT 検査を導入し、年間 LTBI 登録者数は 40～60 人で推移している。

2010 年に大阪府で登録された小児事例は 3 例あったが、そのうち 2 例は初診から診断に至るまでに 1 ヶ月以上を要していた。胸膜炎症例は、胸水貯留等もみられ、診断が比較的速やかに行われていたが、リンパ節結核や、無症状の III 型の症例については、診断が困難であることも多く、これら 2 症例については 1 ヶ月以上要していた。

【堺市】

堺市では 2009、2010 年と小児結核の登録がなく経過している。

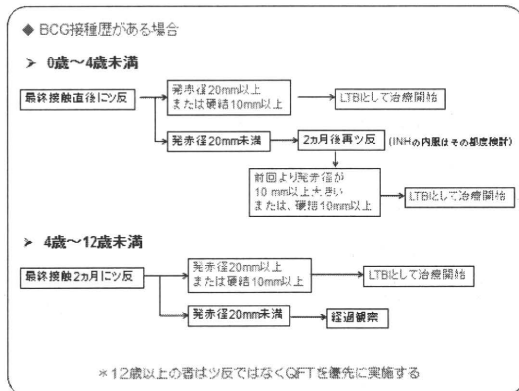
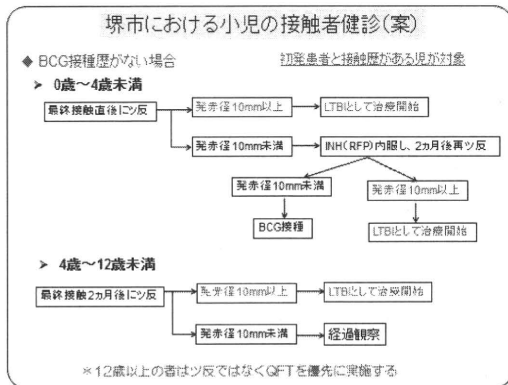
小児における接触者健診の内訳、結果等について報告があった。

小児における接触者健診の内訳

	家族(同胞)		家族以外の接触者		総合計	
	実施数	LTBI	実施数	LTBI	実施総数	総LTBI
H19年度	17	10(58.8%)	17	9(52.9%)	34	19(55.9%)
H20年度	6	1(16.7%)	29	2(6.9%)	35	3(8.6%)
H21年度	11	4(36.4%)	10	6(60%)	21	4(19%)
H22年度 (1月末現在)	19	4(21.1%)	33	8(24.2%)	52	12(23.1%)

同居家族における接触者健診の結果、LTBIと診断された割合は特に高く、最近の4年間で16.7%～58.8%であった。

堺市における小児での接触者健診の方法(案)について報告があった。BCG歴の有無、年齢に応じた健診方法が示されている。



### 【神戸市】

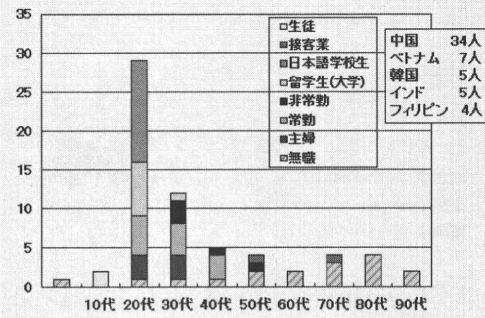
神戸市においては、外国人居住も多い都市であり、結核登録者のうち外国人も他の自治体に比べ多いことが特徴である。人口155.4万人のうち4.4万人は外国人であり128の国におよぶ。2006年から2010年の5年間に結核登録された外国人は66名におよび、中でも中国人は34名と最多である。20歳代の多くは語学学生や大学留学生である。

### 神戸市の外国人

住民基本台帳人口 1,554,132人 (H.22.4.1)  
外国人登録人員 44,385人 (128か国)

外国人結核(年代別)	男性	女性
2006:	12名	6名
2007:	13名	3名
2008:	10名	4名
2009:	14名	9名
2010:	17名	9名
計:	66名	31名

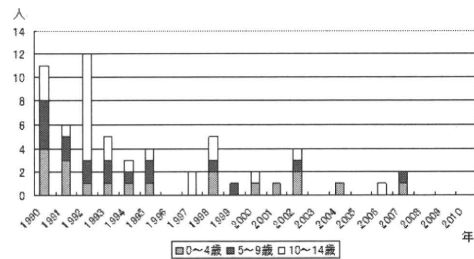
### 年齢分布と職業と出身国



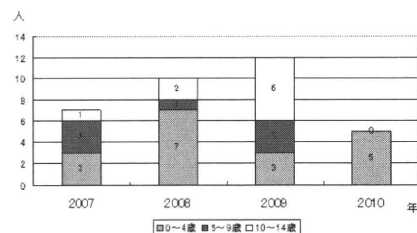
### 【京都府】

京都府は罹患率が全国レベルであり、小児の結核症例も多くはない。2008～2010年の3年間は14歳以下の登録が見られていない。LTBIの登録も2010年は5例と近畿の中でも少ない状況である。

### 小児結核登録患者数(京都府)



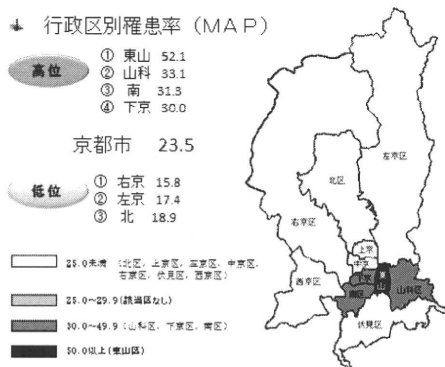
### 小児潜在性結核登録者数(京都府)



最近の LTBI の事例をみると、いずれも感染源となった患者は曾祖母、母、祖父といった親族からであった。

### 【京都市】

京都市は区により罹患率の差が大きい、特に、東山区では 52.1 と全国平均よりも高い。



また 2010 年に 15 歳以下で結核登録された患児は 3 名であった。登録病名は肺結核、結核性胸膜炎、リンパ節結核で、家族健診や有症状受診にて発見された症例である。

また、接触者健診における QFT の陽性率の報告があり、20 歳代においては 3.9%、30 歳代では 2.9%と、文献上推測される一般集団の感染率 (20 歳代 1.3~1.8%、30 歳代 2.7~4.2%) より、特に 20 歳代で高い結果であった。

### 【東京都】

東京都からは中高一貫校にて生徒および教職員 35 名が集団感染した事例について報告があった。

感染拡大に至った要因は初発患者の有症状期間が長く、この間に 4 か所もの医療機関を受診していたにも関わらず、診断に至らなかったことと考えられる。結果的に、数ヶ月間、排菌したまま登校を続けた。このため、東京都では、全医療機関管理者

に対し、結核の診断についての注意喚起を行うとともに、全学校長に対し、児童・生徒・教職員の健康管理や受診勧奨を行うように通知した。

### 【愛知県】

愛知県では 2010 年に小児結核の登録はなかったため、BCG 接種後の腋下リンパ節腫脹の 2 事例について報告がなされた。

### D. 考察

〈小児結核診療体制の維持・整備〉

小児結核の登録数が減少しており、小児結核の診療経験を有する小児科医も減少している。そのため、診断に至るまでに期間がかかり、結果的に集団感染へつながる事例が発生している。

小児を取り囲む成人における結核罹患状況や結核高まん延国から転入した小児における発症例増加傾向を考慮すると、小児を対象とした適切な接触者健診の実施、有症状により小児科医療機関を受診した例に対する適切な診断の重要性は何ら低下していない。小児結核が疑われる症例に対して的確な対応が行われるために

- ① 小児結核を診療できる専門家を育成する取り組み(小児結核専門医育成研修等)
- ② 小児結核症例の診断・治療に関する相談窓口の確保
- ③ 小児結核に対する標準的医療に関するガイドライン作り(例:「結核医療の基準」に小児に関する事項も盛り込む)等の取り組みが必要と考える。

〈重症例への対応〉

少数例ではあるが、全身播種性結核で呼吸管理を含む集中管理が必要



な症例、多剤耐性結核症例、免疫不全等の基礎疾患を伴って発症に至った例など小児重症結核症例に対する診療体制の構築も必要であろう。これまで、小児結核症例はその感染性への懸念より結核専門病床を有する医療機関（旧国立療養所等）で診療されることが多かったが、このような医療機関では先に挙げた様な重症例に対して他診療科とも共同した集中的な管理を行うことが困難である。小児重症結核症例に対しては各都道府県の大学病院や小児医療センター等高度機能医療の提供が可能な医療機関の感染症対応陰圧病床において、その感染様式を念頭において院内感染対策を徹底しながら、共同した集中管理を行うことが適当と考える。

なお、その際には小児結核を専門とする小児科医、あるいは呼吸器内科医がその治療・院内感染対策等に関する指導・助言を行うシステムの構築も必要である。

〈小児結核症例独自の症例登録システムの構築〉

全数把握が可能な症例数まで減少しており、それぞれの小児結核症例について詳細な情報を収集し、各症例の予防可能性、診断・治療に関する課題について検討を行い、その結果を小児科臨床及び保健衛生の現場にフィードバックすることは更なる小児結核対策の充実に非常に有益と考える。小児独自の症例登録システム構築と小児結核専門家による登録症例評価の実施が必要と考える。

## E. 結論

全国の大都市の自治体より、小児結核対策に関連した諸問題に関する報告・討議をおこなった。

今後、こういった内容を有意義な

提言としてつなげていきたい。

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」  
研究分担者報告書

免疫脆弱集団(高齢者・小児・HIV等)における感染診断の評価

原田 登之 結核予防会結核研究所 抗酸菌レファレンス部長

研究要旨

日本における結核患者の約半数が高齢者であるため、高齢者における結核感染の実態を知ることは、効果的な結核対策を行う上で必須である。高齢者の推定既感染率と、新規免疫学的結核感染診断法 IGRAs (Interferon-Gamma Release Assays) の一つであるクオンティフェロン<sup>®</sup>TB-2G (QFT-2G) の陽性率には大きな乖離が認められている。この乖離の原因を解明するべく、今年度は休眠期結核菌に特異的な抗原に対する免疫応答を検出するアッセイ系、および体内の結核菌量による存在する各 T 細胞亜集団を検出する方法の確立に努めた。

研究協力者

樋口 一恵 (結核予防会結核研究所  
抗酸菌レファレンス部免疫検査科  
科長代理)

染の実態を明らかにし、ひいては効果的な高齢者結核の対策を作成する上で非常に重要である。

現在結核感染診断に用いられている IGRAs において、インターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) を産生する T 細胞はエフェクター T 細胞であり、IGRAs 検査結果が陽性であるという意味は、IGRAs に使用されている結核菌特異抗原である ESAT-6 および CFP-10 を産生している結核菌が現在体内に存在することを示唆していると考えられている。一方、結核菌はマクロファージ内部で長期にわたり生存可能であり、このような条件では ESAT-6 や CFP-10 等の結核菌分裂期に分泌される抗原を産生しない、いわゆる休眠期の状態になると考えられている。このような休眠期の結核菌は、ESAT-6 および CFP-10 を産生しないため IGRAs では検出できないと考えられている。高齢者における結核既感染率と実際の QFT-2G 陽性率の乖離は、多くの高齢者において結核

A. 研究目的

BCG 接種や大多数の非結核性抗酸菌感染による影響を受けない免疫学的結核感染診断法 IGRAs

(Interferon-Gamma Release Assays) の診断特性については、十分明らかにされておらず、多くの課題を持つ。それらの課題の一つである免疫脆弱集団における診断特性、特に高齢者での診断特性を検討することは、現在日本の結核患者の半数が高齢者であることからきわめて重要であると考えられる。これまでの我々の研究結果から、日本の高齢者集団において IGRAs の一つであるクオンティフェロン<sup>®</sup>TB-2G (QFT-2G) の陽性率と推定既感染率には大きな乖離が見られている。この乖離の原因を解明することは、高齢者における結核感

菌が休眠期に入っている事が原因の一つである可能性が考えられる。もう一つの乖離の原因としては、自己の防御免疫機構により結核菌が完全に体内から除去された結果である可能性が考えられる。後者の可能性が高ければ、将来再感染しない限り結核を発病することはないが、前者の場合は高齢による免疫応答の低下のため結核菌を抑性することが出来なくなり、発病することは十分考えられる。従って、高齢者における結核感染の実態を把握することは、高齢者の結核対策を行う上で必須である。このように本研究の目的は、休眠期結核菌感染、あるいは結核菌を体内から完全に除去した状態を検出する方法の開発にある。

## B. 研究方法

結核菌が低酸素状態により休眠期になると、この時期に特異的な抗原が産生されることが実験的に証明されており、このような抗原に対する免疫応答を解析することにより休眠期結核菌の存在を検出できる可能性が考えられる。このため、海外共同研究者であるデンマークの Andersen 博士より、10種類の休眠期特異的結核菌抗原を入手した。これら抗原の詳細は、共同研究の契約上の都合で割愛する。各抗原に対する免疫応答を検討するため、結核未感染者および感染者（ボランティア）より血液を採取し、Ficollを用いた密度勾配遠心により、末梢血単核球（PBMC）を調整した。PBMCをELISPOT用マイクロプレートに $2.5 \times 10^5$ 個添加後、さらに各抗原を加え18時間培養した。培養後、IFN- $\gamma$ 産生T細胞の個数をELISPOT法により計測した。

また、結核菌が体内から消滅した状態ではcentral memory T細胞が存在し、このT細胞は主にIL-2を産生するが、活動期の結核菌が存在するとcentral memory T細胞数が減少し、IFN- $\gamma$ 単独を産生するeffector T細胞、あるいはIL-2とIFN- $\gamma$ を同時に産生するeffector memory T細胞が存在することが報告されている。すなわち、これらのT細胞を解析することにより、結核菌の存在状況を知ることが可能になると考えられる。このような複数のサイトカイン産生細胞を解析するために、ELISPOT法を応用した蛍光色素を用いるFluorospotのシステムを検討した。

## C. 研究結果

昨年度は、10種類の休眠期特異的結核菌抗原に対するIFN- $\gamma$ 産生T細胞数を報告したが、今年度は検体数を増やしさらに検討を重ねた。しかしながら表に示すように、各抗原における結核未感染者（HC）と感染者（LTBI）間において顕著な数値の違いは見られなかった。

昨年度はIFN- $\gamma$ とIL-2の産生細胞をそれぞれ区別するために通常の発色による二重染色ELISPOT法を検討したが、色調変化を精密に捉えることはかなり困難を伴うと考えられたため、今年度は蛍光色素を用いるFluorospotのシステムを検討した。IFN- $\gamma$ 産生細胞は緑色に、IL-2産生細胞は赤色に発光し、両サイトカインを産生する細胞は画像処理することにより図に示すように黄色に発光し、通常の発色法よりも解析が容易であった。この系を用い、予備的に少なくとも2年以上前に潜在性結核感染となった者4人について結核菌特異抗原であるESAT-6とCFP-10に

対する各 effector T 細胞、effector-memory T 細胞および central memory T 細胞の反応を検討した。表 2 に示すように、いずれの対象者もどちらかの抗原に対して effector-memory T 細胞と central memory T 細胞が優位に反応していることが観察された。

#### D. 考察

幾つかの休眠期特異的結核菌抗原に対して、結核未感染者と感染者間において大きな反応の違いが見られないことから、今回共同研究者から入手した抗原では休眠期結核感染を検出できるシステムの構築は困難であることが示唆された。今後、他の休眠期特異的結核菌抗原の検索、およびその入手に努める。

Fluorospot 法は、通常の ELISPOT 法に比較し複数のサイトカインを同時に測定する場合は、格段に分析能が向上していることが示され、このシステムを用いた予備実験では古い潜在性結核感染者においては主に effector-memory T 細胞と central memory T 細胞が反応している可能性が示唆された。また、最近 TNF- $\alpha$  産生細胞を解析することにより、活動性結核と潜在性結核感染を区別できる可能性が報告されたことから、今後 TNF- $\alpha$  の産生も同時に観察できる方法が望まれるが、現在  $\alpha$  種類のサイトカインを同時測定する Fluorospot 法は市販されていない。

このため、IFN- $\gamma$ 、IL-2 および TNF- $\alpha$  の産生動態を解析できる Fluorospot システムの開発を目指す。

#### E. 結論

今年度の成果としては、これまでに入手した休眠期特異的結核菌抗原では休眠期感染を検出できない可能性が示唆された。また、Fluorospot システムを用いるサイトカインの二重染色については、有用性と今後の方向性が示されたと考えられる。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

なし