

4.特に小児結核が集積する地域において小児結核症例への注意喚起、診断・治療に関する正確な知識の啓蒙を目的とした研究；第9回近畿小児結核症例検討会及び第2回首都圏小児結核症例検討会の開催

近畿小児結核症例検討会では、①空洞病変を認めた小学生肺結核症例（10歳児）、②父の受診遅れがあった家族内感染症例（3歳児）、③母がINH耐性であった肺門リンパ節結核症例（1歳児）、④母の発病をきっかけに健診発見された肺結核症例（6歳児）、⑤小学生多量排菌症例（10歳児）の5症例が、また、首都圏小児結核症例検討会では、①家族健診で発見された生後4ヶ月肺結核事例、②超多剤耐性結核患者の接触者として健診対象となった小児事例（1歳児）、③長期入院後、復学や接触者健診に連携を要した中学生事例の3症例が呈示された。

D.考察

1.近年発症に至った小児結核症例の実態に関する研究－小児結核症例実態調査－

調査によって得られた最近の小児結核症例の動向・特徴を基に、さらに順調に小児結核症例を減少させるために今後執るべき対策として以下の内容を挙げた。

- ①高いBCGワクチン接種率の維持
- ②症例が集積している地域を対象とした選択的対策の検討・実施
- ③結核感染・発病のハイリスクグループに対する選択的対策の検討・実施
- ④小児結核感染・発病例の診断精度維持、標準的治療適用に向けて
 - i. 「小児結核診療の手引き」の作成
 - ii. 小児結核診療支援システムの構築
- ⑤小児結核症例データベースの構築

2.小児を対象とした結核感染診断におけるIP-10 release assayの有用性に関する検討

今回の検討では感染リスクがない、或いは極

めて低いと想定される対照群を置いておらず、また結核発症例も5例のみと少ないため、ROC curve作成などによってIP-10 release assayのcut off値を設定することは不可能であるが、各症例カテゴリーにおけるデータ分布を基に、例えば1000pg/mlをcut off値に設定するとS/O Koch群の「感染」を鋭敏に拾うことが、また臨床的に結核が否定的とされたR/O TB群の「感染」を否定することが可能となる。Casual contact群での「感染例」もQFTやT-SPOTを基にした判断よりも大きく増えることとなり、より鋭敏に感染例を検出できる可能性も期待させる。今後、さらに検討対象例を増やすと共に特異度評価を目的とした検討も実施し、IP-10 release assayを用いた小児結核感染判断の有用性の検証をさらに進めたい。

3.大都市部の小児結核の現状及び必要な対策に関する研究；第8回小児結核サーベランス委員会の開催

サーベランス委員会に参加した各自治体からの情報提供に基づき、小児結核対策の策定及び実施に際して、特に以下のような事項について検討を行うことが必要と考える

- ①小児にとって感染源となりうるグループに対する結核対策の徹底
- ②感染・発病に至るハイリスク小児グループへの適切な対応
- ③小児を対象とした感染診断精度やLTBI治療効果に関する検証
- ④小児結核医療提供体制の維持・整備

4.特に小児結核が集積する地域において小児結核症例への注意喚起、診断・治療に関する正確な知識の啓蒙を目的とした研究；第9回近畿小児結核症例検討会及び第2回首都圏小児結核症例検討会の開催

症例呈示を通じて、感染源症例を中心とした正確な接触状況聴取の重要性、耐性菌に対す

る有効かつ安全な治療レジメ確立に向けた治療成績集積の必要性、一般小児科外来においても結核の可能性も念頭において診療にあたることの重要性、成人症例も含めて発病例に対する診断精度を向上させるために一般臨床医を対象とした結核に関する知識啓蒙の必要性、感染後発病に至るリスクの高い乳児を対象とした接触者健診への配慮、多剤耐性患者との接触小児への対応方法、自治体を越えた保健所・医療機関の患者情報共有の重要性、専門医への相談体制構築などの小児結核に関連する課題や問題点が明らかとなった。

E. 結論

1. 近年発症に至った小児結核症例の実態に関する研究—小児結核症例実態調査—

小児結核罹患率が順調に減少してきた現在の状況における小児結核の予防・診断・治療に関する問題点を分析し、今後取り組むべき対策を明らかにするため、2008～2010年に「結核登録者情報システム」に登録された小児結核症例全例（257例）を対象に実態調査を実施した。調査票未回収、登録ミス、BCGワクチン関連症例などを除いた全221例（2008年76例、09年65例、10年80例）に関する情報を収集し、近年発症に至った小児結核症例の動向や特徴を分析し、今後もさらに順調に小児結核症例を減少させるために必要と思われる方策についても検討した。即ち、①高いBCGワクチン接種率の維持、②症例が集積している地域を対象とした選択的対策の検討・実施、③結核感染・発病のハイリスクグループに対する選択的対策の検討・実施、④小児結核感染・発病例の診断精度維持、標準的治療適用に向けて、i. 「小児結核診療の手引き」の作成及びii. 小児結核診療支援システムの構築、⑤小児結核症例データベースの構築、である。

2. 小児を対象とした結核感染診断におけるIP-10 release assayの有用性に関する検討

当院で結核感染診断を目的に2種のIGRA（QFT-3G、T-SPOT）を適用した小児で、QFT刺激上清中のIP-10も定量測定し、小児を対象とした結核感染診断におけるIP-10 release assayの有用性に関する検討を行った。その結果、各症例グループ、特に発症例、コッホ現象例、結核否定例のIP-10測定値分布より、適切なCut-off値を設定することによりIP-10 release assayが良好な感度と特異度を有した鋭敏な結核感染診断法となりうることが期待された。さらに結核発病例や結核感染リスクの低いコントロール群も含めた検討対象例を増やし、感度・特異度が共に優れたCut-off値を設定することが望まれる。

3. 大都市部の小児結核の現状及び必要な対策に関する研究；第8回小児結核サーベイランス委員会の開催

首都圏、近畿地方、愛知県等大都市部など、特に小児結核症例が集積する自治体における小児結核発病例、潜在性結核感染症例の発生动向や小児を巻き込んだ集団感染事例（周産期結核事例も含む）、各地域における小児結核に対する医療提供体制の実情・問題点、BCGワクチン接種率や直接接種後コッホ現象疑い例など小児結核に関連する諸問題について情報を共有し、小児結核対策の向上に繋げることを目的に第8回小児結核サーベイランス委員会を開催した。大阪府、大阪市、堺市、神戸市、京都市、奈良市、東京都、愛知県の行政結核担当者らが参加し、それぞれの自治体における小児結核の実情や課題について発表・討議を行った。その結果、今後取り組むべき小児結核対策として、①小児にとって感染源となりうるグループに対する結核対策の徹底、②感染・発病に至るハイリスク小児グループへの適切な対応、③小児を対象とした感染診断精度やLTBI治療効果に関する検証、

④小児結核医療提供体制の維持・整備、などを挙げた。

4.特に小児結核が集積する地域において小児結核症例への注意喚起、診断・治療に関する正確な知識の啓蒙を目的とした研究；第9回近畿小児結核症例検討会及び第2回首都圏小児結核症例検討会の開催

第9回近畿小児結核症例検討会、及び第2回首都圏小児結核症例検討会を開催した。それぞれ前回までと同様に医療機関と保健行政関係者が一同に会して、過去1年間に当該地域で発症に至った小児結核症例について検討をおこなった。それぞれの症例検討会において小児を対象とした接触者健診、小児結核症例の診断・治療（内容及び支援）等に関する課題が明らかにすることができた。保健行政・医療機関の関係者が相互の視点で事例を共有し、連携して対策に取り組むために、本小児結核症例検討会の開催は非常に有用であると考える。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) 徳永 修、宮野前 健：結核感染が疑われる小児に対する適切な感染診断とは？。日本小児呼吸器疾患学会雑誌. 22;23—29, 2011
- 2) 徳永 修、宮野前 健、樋口一恵、原田登之：小児を対象とした精度の高い結核感染診断に向けて—2種のIGRA及びIP-10測定と比較検討—。結核. 86; 991—994, 2011
- 3) 徳永 修、宮野前 健：小児結核の診断と治療のポイント。日本臨床. 69; 1408—1412, 2011

- 4) 徳永 修：BCGワクチン—BCGワクチンは継続すべきか。小児科診療. 75; 644—648, 2012

2. 学会発表

- 1) 徳永 修、永井仁美、加藤誠也：小児結核症例実態調査に関する報告—1その症例背景に関する検討。第70回日本公衆衛生学会総会 2011年10月 秋田
- 2) 永井仁美、徳永 修、加藤誠也：小児結核症例実態調査に関する報告—2その診断・治療に関する検討。第70回日本公衆衛生学会総会 2011年10月 秋田
- 3) 徳永 修、宮野前 健、樋口一恵ほか：小児を対象とした結核感染診断；2種のIGRA及びQFT抗原刺激上清中IP-10定量の比較結果。第1回結核感染診断研究会 2011年6月 東京
- 4) 徳永 修、児玉 暖、安藤 武ほか：小児を対象とした結核感染診断におけるIP-10 release assayの有用性に関する検討。第25回近畿小児科学会 2012年3月 京都

H.知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染研究事業
研究分担報告書
小児結核対策・医療の評価

近年発症に至った小児結核症例の実態に関する研究
—小児結核症例実態調査—

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

2010年に結核登録者情報システムに登録された小児結核症例全例を対象に登録保健所宛に調査票を配布し、発症に至った症例の背景、感染・発病診断、発病予防可能性、治療などに関する情報を収集した。昨年度の研究で実施した2008年、09年の登録例を対象とした調査結果と合わせ、2008年～10年に発症した小児結核症例221例に関するデータを収集した。その結果、①発病例が首都圏や大阪府などの大都市部に地域的な偏在する傾向、②外国籍或いは結核高蔓延国での居住歴を有した小児が全症例の約15%を占めた、③2003年の同様な調査に比してBCGワクチン未接種で発症に至った例が著明に減少していた、④初期変化群型症例が多数を占めたが結核性髄膜炎、粟粒結核などの重症例や多量排菌を伴う肺結核症例の発生も認めた、⑤約7割が接触者健診を契機に診断に至っていたが、約1/4の症例は有症状受診を契機として診断に至った。有症状受診例には頸部リンパ節結核などの肺外結核症例も多く含まれ、また高蔓延国での居住歴を有した例が約3割を占めた、⑥発病に至った要因は感染源症例発見・治療開始の遅れの他、BCG未接種、感染源発見後の接触者健診における不備、周産期の感染機会などであった、などが明らかとなった。これらの結果をふまえ、さらに小児結核症例を減らす為、①高いBCGワクチン接種率の維持、②症例が集積している地域を対象とした選択的対策の検討・実施、③結核感染・発病のハイリスクグループに対する選択的対策の検討・実施、④小児結核感染・発病例の診断精度維持、標準的治療適用に向けて i. 「小児結核診療の手引き」の作成及び ii. 小児結核診療支援システムの構築、⑤小児結核症例データベースの構築、などの対策を講じることが必要と考える。

A.研究目的

我が国の小児結核症例は順調な減少傾向を示しており、2006年以降年間新登録患者数は100例未満で推移している。今後、さらに小児結核症例を順調に減少させるためには、近年発症に至った小児結核症例を対象にその症例背景や感染・発病診断の経過を振り返り、

発病予防可能性や診断・治療に関する問題点や課題を明確にして今後の小児結核対策施策に反映させることが望まれる。昨年度の研究に引き続き、本年度は2010年に結核登録者情報システムに登録された小児結核症例全例を対象にその症例背景、診断・治療経過に関する調査を実施し、2008、09年登録症例と共に

その実態をまとめ、取り組むべき課題を整理したので以下に報告する。

B.研究方法

厚生労働省健康局結核感染症課の協力のもと、2010年に結核登録者情報システムに登録された0～14歳の結核症例全例について、その整理番号、登録のあった都道府県・政令市及び保健所名、性別・年齢、病型分類コードなどの情報の開示を受けた。これら全症例について、症例を登録した保健所所長宛に2011年11月上旬に調査票を送付し、回答を依頼した。既に昨年度の研究において収集できた2008年、09年登録症例と合わせ、調査票内容を集計し、発病例の症例背景や診断・治療経過に関する情報を整理した。

尚、調査項目は以下の通りであった。

- ・症例背景； 性別・登録時年齢（月齢）・居住地・国籍・結核高蔓延国での居住歴・BCG接種歴・LTBI及び活動性結核治療の既往・基礎疾患など

- ・診療医療機関； 届出医療機関・治療医療機関/診療科

- ・病型；

- ・菌検査所見； 抗酸菌染色塗抹・結核菌群PCR・培養・薬剤感受性検査

- ・感染診断結果； ツベルクリン反応・QFT

- ・症状； 症状の有無・「有り」の場合にはその症状と持続期間

- ・画像検査所見； 学会分類・CT所見

- ・治療内容； 治療レジメとその投与期間・抗結核剤以外の治療（外科的治療やステロイド投与等）・治療開始時入院の有無と期間・治療に伴う副作用・治療中断の有無・DOTSの有無・治療終了後の再発

- ・症例発見契機； 接触者健診/有症状受診/コッホ現象/学校健診/その他

- ・感染源に関する情報； 同定可能な感染源の有無・感染源の続柄と接触機会・感染源の病型や菌検査所見及び有症状期間

- ・感染の拡がり； 症例及び感染源症例以外の家族・集団内での感染・発症例

- ・発症に至った要因；

（倫理面への配慮）

本研究内容については研究実施に先立ち、当院倫理審査委員会（平成23年10月13日開催）を受審しその実施について承認を得た。

C.研究結果

2010年には結核登録者情報システムに0～14歳の小児結核発病例89例が登録されており、全例を対象に登録保健所所長宛に調査票を送付した。このうち、調査票が回収できなかった2例、登録ミスが明らかとなった4例、結核症例として登録後BCGワクチン由来の病変と判明した3例、計9例を除いた80例に関する調査票が回収可能であった。2008年の76例（登録95例）、2009年の65例（登録73例）と合わせ、2008年～10年の3カ年に発症した小児結核症例221例（登録257例）の調査票を収集した。

検討対象症例				
「結核登録者情報システム」に2008年、09年に登録された小児結核症例(0～14歳)を対象に、登録のあった保健所所長宛に調査票を送付(2010年10月中旬)				
	2008年	2009年	2010年	2008～2010年
結核登録者情報システム登録例	95	73	89	257
調査票未回収	4	2	2	8
登録ミス等より調査対象より除外	8	0	4	12
登録後、BCGワクチン由来と判明	7	5	3	15
登録後、結核以外と診断	1	0	0	1
検討対象となった小児結核症例	76	65	80	221

尚、調査票が回収された249例のうち、結核登録者情報システムへの登録後にBCGワクチン由来と判明した例が15例含まれた。その内訳は骨病変を呈した8例、皮膚病変を呈した3例、リンパ節病変（腋窩）を呈した3例、播種性BCG炎を呈した1例であった。このうち生後10ヶ月時に播種性BCG炎を呈した例はワクチン接種後に先天性免疫不全の合併が判明した。

登録後、BCG由来の症例と判明した例(2008~2010年)

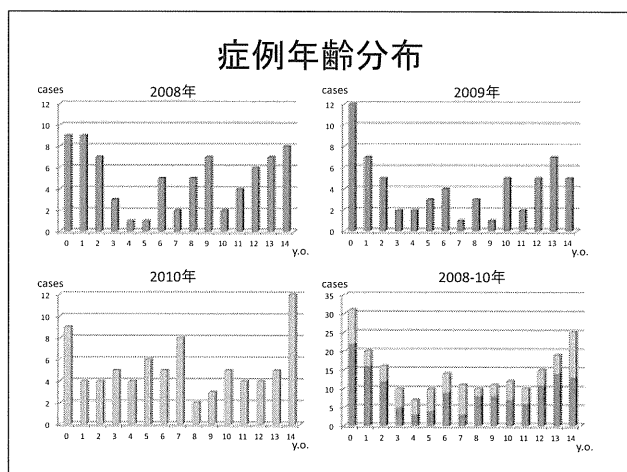
年齢(月齢)	病型	特記事項
1y	皮膚病変	接種部位の発赤・膨隆、化膿
2y	皮膚病変	接種1年後に接種部位の潰瘍化、排膿
2y	皮膚病変	接種部位が腫脹、体幹に結核疹様皮疹
1y	リンパ節病変	腋窩リンパ節腫脹
1y	リンパ節病変	腋窩リンパ節腫脹
1y	リンパ節病変	腋窩リンパ節腫脹
0y10m	骨病変	左膝関節
1y	骨病変	左楕骨
1y	骨病変	左桡骨
2y	骨病変	手根骨
2y	骨病変	右膝関節
2y	骨病変	右大腿骨
2y	骨病変	左脛骨
3y	骨病変	右肘関節
0y10m	播種性BCG炎	先天性免疫不全症例

都道府県別発症例数-1

	2008年	2009年	2010年	2008~2010年
東京都	7	10	23	40
大阪府	7	13	5	25
神奈川県	8	7	8	23
愛知県	5	3	2	10
千葉県	4	3	2	9
北海道	1	3	4	8
福島県	3	0	3	6
埼玉県	1	5	0	6
岐阜県	2	2	2	6
京都府	3	1	2	6
広島県	4	1	1	6
新潟県	1	2	2	5
三重県	2	3	0	5
兵庫県	3	0	2	5
大分県	3	1	1	5

年齢分布；

これまでと同様に 0~2 歳及び 12~14 歳に 2 つのピークを持つ年齢分布を示した。2010 年については 5~7 歳にも症例集積による小さなピークを認めた。



地域分布；

3 年間の発症例数は東京都 40 例、大阪府 25 例、神奈川県 23 例、愛知県 10 例、千葉県 7 例と大都市部に集中する一方、6 つの県（秋田、宮城、富山、香川、徳島、高知）では 1 例も症例の発生を認めなかった。症例の地域的な偏在傾向が顕著であった。

外国籍及び高蔓延国での居住歴がある小児例；

外国籍及び高蔓延国での居住歴があった小児例は 2008 年 13 例、09 年 7 例、10 年 14 例で、調査対象期間に登録された全小児症例の約 15%を占めていた。

外国籍/高蔓延国での居住歴がある小児例

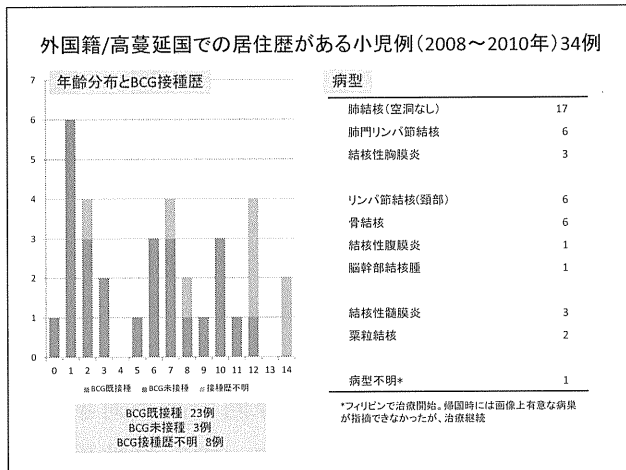
	2008年	2009年	2010年	2008-2010年
フィリピン	9	5	5	19
ペルー	1		3	4
ベトナム		1	2	3
インドネシア	1		1	2
ドミニカ	1			1
中国	1			1
モンゴル		1		1
ミャンマー			1	1
ロシア			1	1
南アフリカ			1	1
計	13/76	7/65	14/80	34/221
全症例数に占める割合	17.1%	10.8%	17.5%	15.4%

登録都道府県は東京都が 6 例であった他は有意な地域的偏在傾向を認めなかった。

外国籍/高蔓延国での居住歴がある小児例
登録された都道府県(2008~2010年)

北海道	1	静岡県	3
岩手	1	愛知県	2
福島	1	岐阜県	1
		三重県	1
栃木	2		
東京	6	滋賀県	1
千葉	3	京都府	1
神奈川	2	大阪府	2
山梨	1	兵庫県	1
新潟	1	広島県	1
福井	1	鳥取県	1
		愛媛県	1

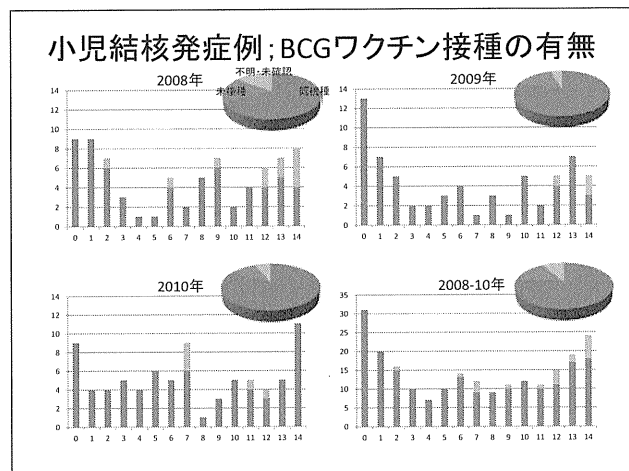
3カ年に発症していた34例のうち、BCGワクチン接種歴は既接種23例、未接種3例、接種歴不明8例であった。病型は肺結核17例など胸腔内に病巣を認めた26例の他に頸部リンパ節結核・骨結核（各6例）、結核性髄膜炎（3例）など肺外に病巣を認める例も多く含まれた。



診断契機は有症状受診18例、家族検診7例、学校検診5例などであり、20例ではその後の感染源探索にもかかわらず感染源を同定することができなかった。診断に至るまでに咳、痰などの呼吸器症状の他、発熱や局所症状（頸部周囲の腫脹や背部痛、腹痛）を認める例も多く含まれていた。

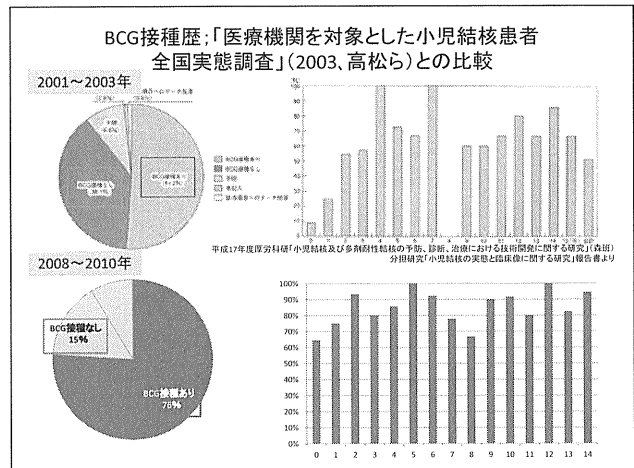
BCGワクチン接種歴；

調査対象となった小児症例のうち、76%はBCGワクチン既接種例であり、一方で未接種例は15%であった。



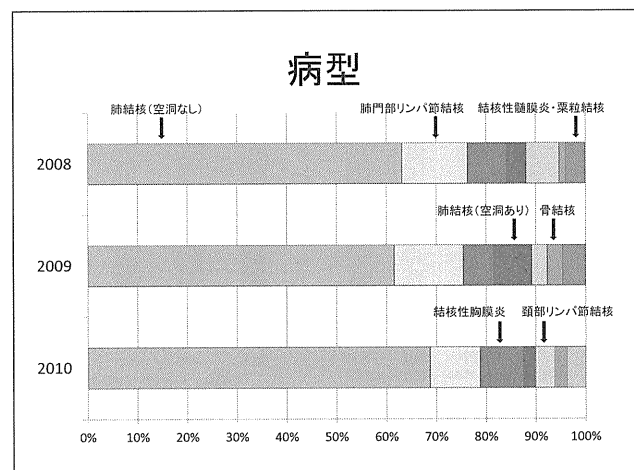
現在の生後6ヶ月までのBCGワクチン接種率（97%以上）に比べると発症例における

BCGワクチン接種率は未だ低い値であるが、2001年～03年の発症例を対象とした同様の調査に比してワクチン未接種例の頻度は著明に減少しており（既接種51.2%、未接種例38.1%）、近年の小児結核症例の順調な減少にワクチン接種プログラム変更（＝生後3～6ヶ月での直接接種）に伴う接種率向上が大きく寄与している可能性が推測された。



病型；

空洞を伴う肺結核症例は5%前後と少数であり、空洞を伴わない肺結核や肺門リンパ節結核など初期変化群型症例が75%以上を占めていた。

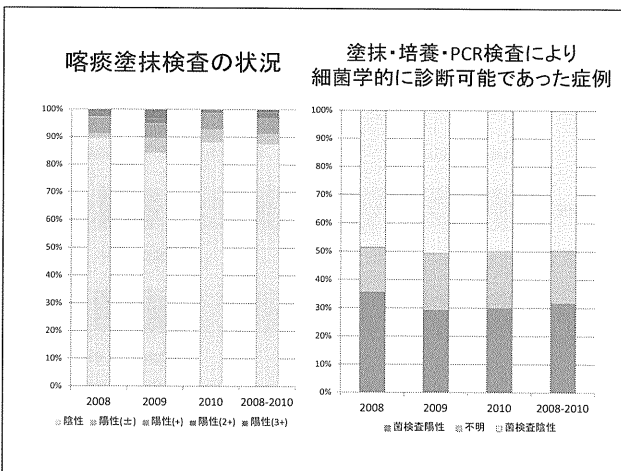


一方で髄膜炎・粟粒結核症例は2008、09年に計6例登録されていた。生後早期の乳児2例の他、フィリピンでの居住歴を有した4例であった。全例が発熱、呼吸困難、痙攣発作、局所の腫脹などの症状を呈して医療機関を受診し、診断に至った。

登録時年齢	都道府県	高麗延滞国での居住歴	BCG歴	病型	Sputa			QFT	症状	胸部画像所見	診断手段	感染源特定	感染源の検討
					S	PCR	C						
0y0m (28d)	奈良県	なし	なし	miliary TB TB meningitis	+	+	+	-	咳・発熱 呼吸困難	b III 3	有症状受診	可能	母
0y5m	東京都	有り	有り	miliary TB TB meningitis	±	+	+	+	発熱	b III 3	有症状受診	可能	父
1y	鳥取県	フィリピン	なし	TB meningitis Pul TB TB osteitis	+	+	+	-	発熱 左肩関節のしこり	b III 2	有症状受診	可能	叔父 (フィリピン)
2y	愛知県	フィリピン	有り	miliary TB TB meningitis	-	+	+	±	発熱 痙攣発作	b III 1	有症状受診	不可能	
10y	東京都	フィリピン	有り	TB meningitis Pul TB	-	-	+	+	発熱・咳 呼吸困難	I III 1PI	有症状受診	不可能	
14y	北海道	フィリピン	不明	miliary TB TB osteitis	-	+	+	±	発熱 右腓骨腫脹	b III 3	有症状受診	不可能	

検査所見（菌検査、QFT）；

各調査年度とも85%以上の例が喀痰または胃液塗抹陰性であった。また、塗抹検鏡の他、抗酸菌培養、PCR検査より菌の証明が可能であった例も30~35%に留まっていた。



喀痰塗抹2+・3+の多量排菌を認めた6例は全例が中学生の症例であった。これらは全例が有症状受診により診断に至っており、症状出現後診断に至るまでに1ヶ月以上要した例が3例、またレントゲン上空洞形成を認めた例が4例含まれ、結果として4例で学校における結核感染の拡がりを認めた（うち1例は複数の発症者を含む大規模な集団感染事例とな

った）。

登録年	年齢	都道府県 政令市	高麗延滞国 居住歴	病型	喀痰 塗抹	胸部画像 所見	症状	有症状期間	診断手段	感染源 特定	学校における 感染の拡がり
2008	14	東京都	なし	肺結核(空洞なし)	(2+)	I III 2	咳・胸痛 発熱・倦怠感 体重減少	2ヶ月	有症状 受診	不可能	(1例あり) 感染源なし
2008	14	京都市	なし	肺結核(空洞なし) 肺門リンパ節結核	(2+)	b III 1H	咳・胸痛 発熱・倦怠感 体重減少	2~3週間	有症状 受診	不可能	
2009	14	東京都	なし	肺結核(空洞あり)	(3+)	r I 3	咳・痰 胸痛	3ヶ月	有症状 受診	不可能	11例多数 感染源あり
2009	12	大阪府	なし	肺結核(空洞あり)	(2+)	r II 1	咳・倦怠感	2週間	有症状 受診	不可能	(1例あり) 感染源なし
2009	14	福岡県	なし	肺結核(空洞あり)	(3+)	b III 2	咳・倦怠感	1ヶ月	有症状 受診	不可能	(1例あり) 感染源なし
2010	13	横浜市	なし	肺結核(空洞あり)	(2+)	b II 2	咳・痰 発熱	3週間	有症状 受診	可能	

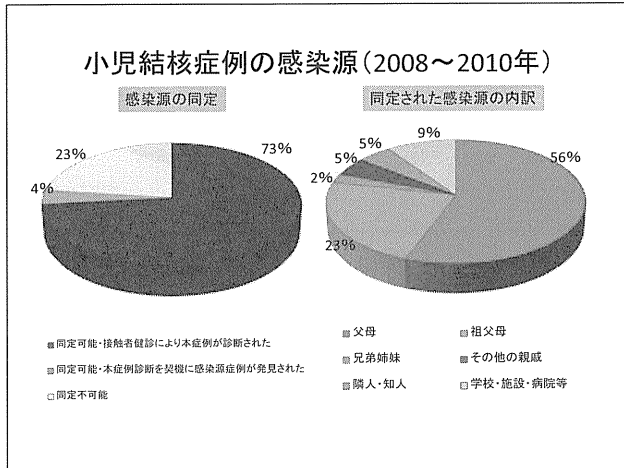
調査対象例のうちQFT結果の把握が可能であった例について、菌検査結果とQFTとの関連性について検討を行った。全体で見ると約80%がQFT陽性を呈し、今回の調査対象例では塗抹或いは培養陽性例にQFT陰性例は含まれなかった。

	塗抹			培養		
	陽性	陰性		陽性	陰性	
QFT陽性	12 (85.7%)	100 (76.9%)	112 (77.8%)	36 (90.0%)	72 (75.0%)	108 (79.4%)
QFT判定保留	2 (14.3%)	9 (6.9%)	11 (7.6%)	4 (10.0%)	7 (7.0%)	11 (8.1%)
QFT陰性	0 (0.0%)	19 (14.6%)	19 (13.2%)	0 (0.0%)	15 (15.6%)	15 (11.0%)
QFT判定不可	0 (0.0%)	2 (1.5%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (1.5%)
	14	130	144	40	100	140

2008~10年の調査対象例のうちQFT結果と塗抹検査結果、QFT結果と培養検査結果が把握可能であった144例、及び140例を対象に検討

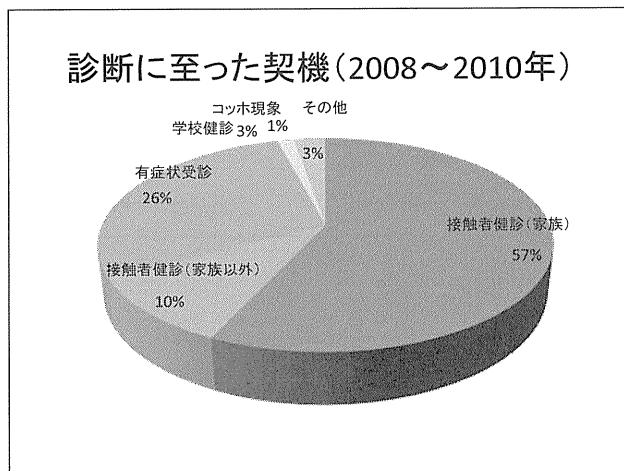
感染源；

小児例発見後の感染源探索によりその感染源が発見された例を含め、約 3/4 の症例で感染源症例の同定が可能であり、その内訳は患児の父母が 56%、以下、祖父母 23%、兄弟姉妹 2%、その他の親戚 5%、隣人・知人 5%、学校・施設・病院等 9%であった。



診断契機；

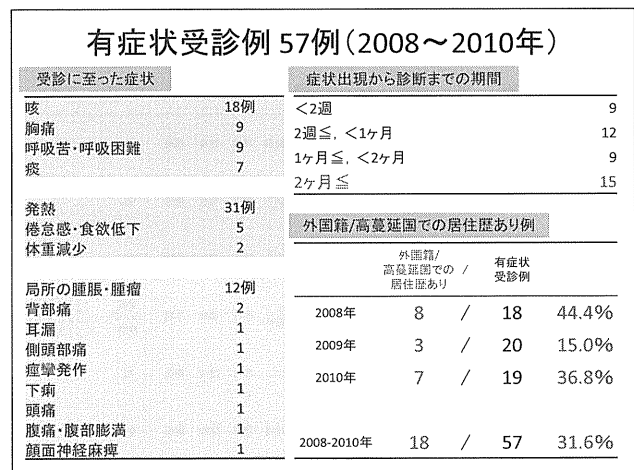
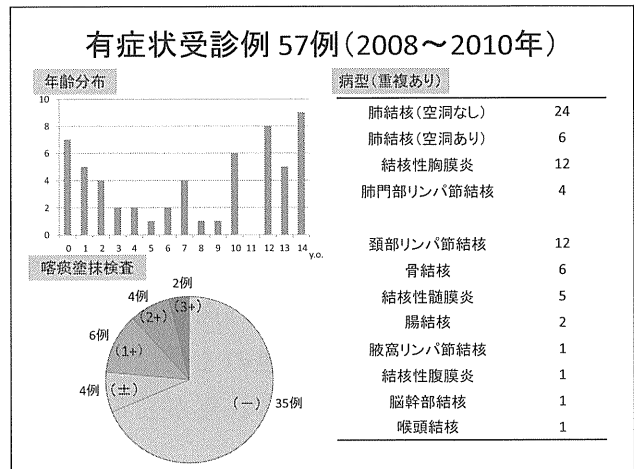
60%弱が家族内の結核患者発生後の接触者健診により、以下、26%が有症状受診、10%が家族以外に結核患者発生を認めた後の接触者健診、3%が学校検診、1%がコッホ現象により診断に至った。



①有症状受診例

3年間に有症状受診により診断に至った 57 例では喀痰（胃液）塗抹陽性例（±~3+）が約 30%を占めていた。胸腔内に病巣を認めた例 46 例のほか、頸部リンパ節結核 12 例、骨結

核 6 例、結核性髄膜炎 5 例、腸結核 2 例など肺外結核症例も多く含まれた。咳（18 例）・胸痛（9 例）などの呼吸器症状、発熱（31 例）、倦怠感（5 例）などの全身症状の他、局所の腫脹・腫瘤 12 例、背部痛 2 例などの局在症状により受診に至った例も多く含まれた。症状出現から診断までの期間が明らかであった例（45 例）のうち、1/3（15 例）は 2 ヶ月以上の期間を要していた。また、有症状受診例のうち、約 3 割が外国籍、或いは高蔓延国での居住例を有する小児であった。



②コッホ現象を契機に診断に至った例；

調査対象期間にコッホ現象を契機に診断に至った例を 4 例認めた（2008 年 1 例、09 年 2 例、10 年 1 例）。このうち 2 例は感染源が同定されず、2 例では同定された。1 例は父の結核発症直後より INH 内服による予防的治療が適用され、治療開始後 2 ヶ月にツ反陰性を確認（＝結核感染が否定的と判断）したのち

に BCG ワクチンを接種したところコッホ現象が確認され、病巣検索にて発病例と診断された例であった。

コッホ現象を契機に診断に至った4例									
登録年	登録月齢	BCG接種月齢	病型	ツ反		QFT	感染源の同定	感染源の経路	
				発赤 (mm)	硬結 (mm)				
2008	4 M	3M	肺門リンパ節結核	18	12	不明	同定不可能		
2009	4 M	4M	肺結核(空洞なし)	16		不明	同定不可能		
2009	7 M	5M	肺結核(空洞なし)	不明		陽性	同定可能 本症例診断を契機に 感染源症例を発見	父(母)	
2010	7 M	7M	肺門リンパ節結核	20	10	不明	同定可能 接触者健診により 本症例が発見診断	父*	

* 父結核発症後の接触者健診で胸部Xp異常なし・ツ反陰性であったが、BCG未接種例でウインドウ期拒否できないため、2ヶ月間LTBIとしてINH内服。2ヶ月のLTBI治療後、再ツ反実施し陰性であったため、内服中止となり。直後のBCG接種でコッホ現象出現し、精査にて病巣が判明し発症例として治療開始となった。

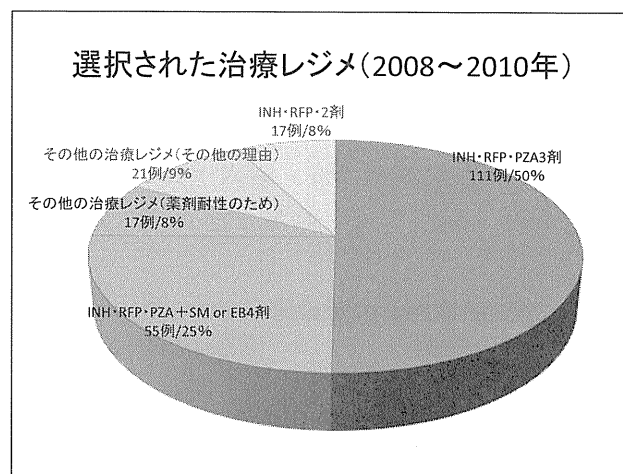
③学校検診を契機に診断に至った例；
調査対象期間に学校検診を契機に診断に至った例を6例認めた(2008年4例、09年1例、10年1例)。このうち5例は高蔓延国での居住歴を認めた例であり、他の1例は父の結核発症後 LTBI 治療が開始されたが自己中断していた例であった。

学校健診を契機に診断に至った6例											
登録年	年齢 (y.o.)	国籍	高蔓延国での居住歴	居住歴のある高蔓延国	BCG接種	病型	喀痰・胃液		QFT	症状・所見	*
							S	C			
2008	6	フィリピン	有り	フィリピン	+	肺門リンパ節結核	陰性	陰性	陽性	なし	
2008	8	フィリピン	有り	フィリピン	+	肺結核(空洞なし)	陰性	陰性	陽性	なし	
2008	9	日本	有り	フィリピン	+	肺門リンパ節結核	陰性	陰性	陽性	なし	
2008	13	日本	なし		-	肺結核(空洞なし)リンパ節結核(頸部)	陰性	陽性	不明	頸部リンパ節腫脹	父結核発症後、接触者健診を経て、LTBI治療が開始されたが、自己中断していた。
2009	6	フィリピン	有り	フィリピン	+	肺結核(空洞なし)	陰性	陰性	陽性	痰	
2010	11	フィリピン	有り	フィリピン	+	肺門リンパ節結核	陰性	陰性	陽性	なし	

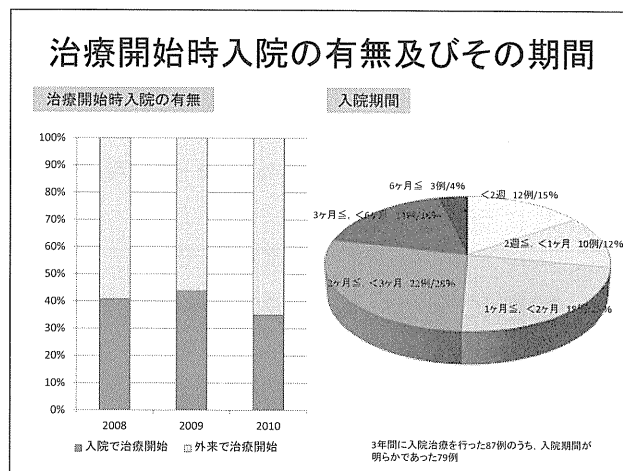
治療に関する情報；

治療レジメとしては半数で INH・RFP・PZA3 剤による治療が、また 25%の症例で INH・RFP・PZA+SM または EB4 剤による治療が選択されていた。17例では対象例或いは感染源症例の薬剤耐性を考慮してその他のレジメが選択されていたが、INH・RFP2 剤治療が 17例(8%)で、その他のレジメ(例えば、

INH・RFP・EB など)が 21例(9%)で選択されていた。



約 40%の症例では入院の上で治療が開始されていたが、残りの例では当初より外来治療が選択されていた。入院期間が明らかであった 79 例のうち、12 例(15%)が 2 週未満、10 例(12%)が 2 週～1 ヶ月であった一方、3 ヶ月以上の入院を要した例も 17 例(22%)見られた。



発病に至った要因；

当該小児が発病に至った要因は「感染源症例の発見・治療の遅れ」が最も多く（119例）、以下「BCG未接種」（21例）、「感染源発見後の接触者健診における不備」（“健診実施時期の遅れ”9例、“LTBI治療中断”2例、“不適切な感染/LTBI治療適応判断”1例）、「周産期の感染機会」（15例）が挙げられていた。

発病に至った要因

感染源症例発見/治療開始の遅れ	119例
BCG未接種	21例
感染源発見後の接触者健診における不備	15例
-健診時期の遅れ	9例
-LTBI治療中断	2例
-不適切な感染/LTBI治療適応判断	1例
周産期の感染機会	15例

調査票記載担当者(多くは担当保健師)がそれぞれの症例が発症に至った要因を抽出して回答

D.考察

昨年度に引き続き、2010年に「結核登録者情報システム」に登録された小児結核症例全例を対象とした小児結核症例実態調査を実施した。調査対象保健所のご協力により2008年から10年の同情報システム登録症例257例のうち、249例の調査票が回収され、情報システム登録後に結核以外と判明した28例を除く、221例について症例背景、診断・治療経過などに関する情報を収集した。

その結果、近年の小児結核発症例に関して以下の動向や特徴が明らかとなった。

- ・発病例は0～2歳及び中学生をピークとする二峰性の年齢分布を示している。
- ・発病例の地域的な偏在傾向が顕著であり、その多くが東京都、大阪府、神奈川県などの大都市圏に集中していた。一方で26県は3年間の登録例が3例以下であり、6県では対象期間に小児結核の発生を認めなかった。
- ・外国籍或いは結核高蔓延国での居住歴を有した小児が全症例の約15%を占めており、こ

の傾向はそれぞれの調査年度で大きな変動は見られなかった。これらの症例の地域的な偏在傾向は明らかではなかった。

- ・2003年に実施された同様な調査に比してBCGワクチン未接種で発症に至った例は著明に減少していた。この傾向は特に0～2歳の低年齢小児で顕著であった。

- ・初期変化群型症例が全例の約3/4を占めていたが、結核性髄膜炎、粟粒結核などの重症例の発生も依然として続いていた。

- ・喀痰（胃液）塗抹陽性例は全例の10%前後に留まっていたが、喀痰塗抹2+～3+の多量排菌例は全て中学生症例であり、多くは胸部画像上空洞を伴い、また症状出現後診断までに長期間を要し、結果として学校における感染の拡がりを認めた。

- ・全例の約7割が接触者健診を契機に診断に至っていたが、約1/4の症例は有症状受診を契機として診断に至った。

- ・有症状受診例では胸腔内に病巣を有する例の他、頸部リンパ節結核、骨結核などの肺外結核症例も多く含まれた。また、高蔓延国での居住歴を有した例が約3割を占めていた。

- ・小児結核症例に対する標準的な治療レジメが選択された例がほとんどであったが、一部の例では2剤治療など標準的ではないレジメが選択されていた。

- ・当初より外来治療が選択された例が約60%を占めたが、重症例などでは長期間の入院を要する例も見られた。

- ・発病に至った要因として感染源症例発見/治療開始の遅れの外、BCG未接種、感染源発見後の接触者健診における不備（健診時期や感染の有無に関する判断、LTBI治療中断）、周産期の感染機会などが挙げられた。

これらの動向・特徴を基に、さらに順調に小児結核症例を減少させるために今後執るべき対策として以下の内容を挙げた。

- ①高いBCGワクチン接種率の維持
- 0～14歳における結核罹患率は米国を下回る

レベルまで低下したが、成人を含むわが国全体の罹患率は未だ中蔓延と評価されるレベルで足踏みを続けている。子どもたちの周囲で生活する成人の結核罹患状況を考慮すると、子どもたちにとっての結核感染機会は決して無視できるレベルではなく、感染後発病に至るリスクの高い乳幼児にとって BCG ワクチン接種による発病予防は未だ重要な方策と考える。今回の調査では 2003 年に高松らが実施した“医療機関を対象とした小児結核患者全国実態調査”集計結果に比して BCG 未接種例の占める割合が大きく減少していた。2005 年以降、BCG 接種時期が生後 3～6 ヶ月へと変更され、生後 6 ヶ月時点でのワクチンカバー率が 97%以上の高いレベルに達していることも近年の小児結核症例数減少に大きく寄与していることが想像される。一部で「BCG ワクチン全例接種を廃止すべきでは？」との意見も聞かれるが、現在の結核罹患率や BCG ワクチンによる発病予防効果を考慮に入れると未だ暫くの間は現在の接種制度を維持して結核発病の予防に努めることが必要と考える。一方で、成人を含む結核罹患率の推移や BCG ワクチン接種後副反応の発生動向も注視して、ワクチン接種継続の必要性について評価・判断していくことも必要であろう。

②症例が集積している地域を対象とした選択的対策の検討・実施

東京都、大阪府、神奈川県、愛知県など大都市部に症例が集積する傾向が顕著であり、このような地域で医療・保健関係者、或いは学校関係者を対象に小児結核に関する注意喚起、知識啓蒙を行うことも必要と考える。既に大阪を中心とする近畿圏では 9 年前より、また東京、神奈川などの首都圏では 2 年前より、医療・保健機関関係者を対象とした小児結核症例検討会を開催している。大阪府ではこのような取り組みの成果もあり小児結核症例の順調な減少傾向を認めており、さらに小児結核症例診療ネットワークの形成にも結び付い

ている。今後は、愛知県を中心とした中部圏においても同様の取り組みを行うことも有用な対策と考える。

③結核感染・発病のハイリスクグループに対する選択的対策の検討・実施

若年者と同様に高蔓延国での居住歴を有する症例の占めるウェイトが増しており、小児においても全症例の約 15%を占めている。小児においても高蔓延国からの転入例を結核感染・発病に至るハイリスクグループと選定し、選択的な対策を計画・実施すべきと思われる。平成 24 年 4 月より見直された学校における結核検診においても、特に重要な問診項目として「家族などの結核罹患歴」と共に「高蔓延国での居住歴」を挙げており、「6 ヶ月以上の高蔓延国での居住歴のある児童・生徒等は入学時または転入時の 1 回、精密検査の対象とする」とされている。転入時に漏れることなく必要な精密検査が実施され、発病例（或いは感染例も）を確実に発見し必要な治療を適用することが強く望まれる。また、発病に至った要因として「周産期の感染機会」を挙げた例も多く見られた。妊娠・出産を契機に母が結核発病に至るケースも多く、このような例では母の診断の遅れが生後早期乳児の結核発症、さらには重症化に繋がり得る。妊娠中及び出産後の女性については結核発病のハイリスクグループとして咳嗽遷延、発熱反復などの有症状時には必要なスクリーニング検査を早期に適用するよう注意喚起することも必要と考える。

④小児結核感染・発病例の診断精度維持、標準的治療適用に向けて

小児結核症例の減少に伴って小児結核症例の診断精度低下や不適切な治療適用が適用される可能性も強く懸念される。今回の調査においても約 1/4 の症例が有症状受診を契機に診断に至っているが、このうち約 1/3 の例では症状出現から診断までに 2 ヶ月以上の期間を要していた。遷延する咳嗽や反復する発熱、

或いは頸部リンパ節腫脹などの“ありふれた”症状を主訴に小児医療機関を訪れた子どもたちを対象に結核も念頭においた診療が行われるよう、小児結核に関する注意喚起や診断に関する正しい知識を啓蒙することが必要と考える。

i. 「小児結核診療の手引き」の作成

小児接触者健診例や結核の可能性も考慮される症状を訴えて医療機関を受診した例に対して適切な対応がなされるように、小児結核に関する診療の手引きを作成し周知することが必要と考える。尚、これまで小児結核症例に関するエビデンスの集積が乏しい為、以下⑤にも述べる通り健診実施例や LTBI 適用例も含め症例データベースを構築して小児結核症例の診断・治療に関するエビデンスを蓄積していくことも必要である。

ii. 小児結核診療支援システムの構築

小児結核を診療した経験を有する小児科医も減少しており、地域の小児医療機関で適切な診断及び治療が実施できるように「診療の手引き」作成の他、小児結核診療に精通した専門医に容易にコンサルトすることが可能な診療支援システムを構築することも必要であろう。また、少数例ではあるが結核性髄膜炎・粟粒結核など集中的な全身管理や小児科以外の診療科による対応も必要な重症例の発生しており、このような重症例への対応可能な高次機能小児医療機関の選定も必要と考える。

⑤小児結核症例データベースの構築

非常に少なくなった小児結核症例に関する疫学及び臨床データを確実に漏れることなく収集することは、発症に至った小児結核症例の予防可能性、診断・治療に関する詳細な評価に繋がり、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に小児結核対策を充実させるために非常に有益と考える。また、小児結核症例に関するエビデンス（治療成績や治療に伴う副作用出現頻度など）も蓄積され、「エビデンスに基づいた診

療ガイドライン」作成にも繋がりうる貴重なデータとなる。今後、小児独自の症例登録システムを構築し、小児結核専門医による登録症例の評価検討が必要と考える。

E.結論

小児結核罹患率が順調に減少してきた現在の状況における小児結核の予防・診断・治療に関する問題点を分析し、今後取り組むべき対策を明らかにするため、2008～2010年に「結核登録者情報システム」に登録された小児結核症例全例（257例）を対象に実態調査を実施した。調査票未回収、登録ミス、BCGワクチン関連症例などを除いた全221例（2008年76例、09年65例、10年80例）に関する情報を収集した。その結果、

- ・発病例の地域的な偏在傾向が顕著であり、その多くが東京都、大阪府、神奈川県などの大都市圏に集中していた。
- ・外国籍或いは結核高蔓延国での居住歴を有した小児が全症例の約15%を占めた
- ・2003年に実施された同様な調査に比してBCGワクチン未接種で発症に至った例は著明に減少していた。この傾向は特に0～2歳の低年齢小児で顕著であった。
- ・初期変化群型症例が全例の約3/4を占めていたが、結核性髄膜炎、粟粒結核などの重症例の発生も依然として続いていた。
- ・喀痰（胃液）塗抹陽性例は全例の10%前後に留まっていたが、喀痰塗抹2+～3+の多量排菌例は全て中学生症例であり、多くは症状出現後診断までに長期間を要し、結果として学校における感染の拡がりを認めた。
- ・全例の約7割が接触者健診を契機に診断に至っていたが、約1/4の症例は有症状受診を契機として診断に至った。有症状受診例では胸腔内に病巣を有する例の他、頸部リンパ節結核、骨結核などの肺外結核症例も多く含まれた。また、高蔓延国での居住歴を有した例が約3割を占めていた。

・小児結核症例に対する標準的な治療レジメが選択された例がほとんどであったが、一部の例では2剤治療など標準的ではないレジメが選択されていた。

・発病に至った要因として感染源症例発見／治療開始の遅れの他、BCG未接種、感染源発見後の接触者健診における不備（健診時期や感染の有無に関する判断、LTBI治療中断）、周産期の感染機会などが挙げられた。

などの傾向、特徴が明らかとなった。

これらの結果をふまえ、さらに小児結核症例を順調に減少させるため、

①高いBCGワクチン接種率の維持

②症例が集積している地域を対象とした選択的対策の検討・実施

③結核感染・発病のハイリスクグループに対する選択的対策の検討・実施

④小児結核感染・発病例の診断精度維持、標準的治療適用に向けて

i. 「小児結核診療の手引き」の作成

ii. 小児結核診療支援システムの構築

⑤小児結核症例データベースの構築

などの対策を講じることが必要と考えた。

F.健康危険情報

G.研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1) 徳永 修、永井仁美、加藤誠也：小児結核症例実態調査に関する報告－1 その症例背景に関する検討. 第70回日本公衆衛生学会総会 2011年10月 秋田

2) 永井仁美、徳永 修、加藤誠也：小児結核症例実態調査に関する報告－2 その診断・治療に関する検討. 第70回日本公衆衛生学会総会 2011年10月 秋田

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
研究分担報告書
小児結核対策・医療の評価

小児を対象とした結核感染診断における IP-10 release assay の
有用性に関する検討

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

小児を対象として、さらに感度の優れた結核感染診断法を導入することを目的に結核菌特異抗原刺激によって遊離する IP-10 の多寡による感染診断法 (TB specific antigen stimulated IP-10 release assay) の有用性を検討した。即ち、当院で結核感染診断を目的に 2 種の IGRA (QFT-3G、T-SPOT) を適用した小児で、QFT 刺激上清中の IP-10 も同時に定量測定し、その反応態度に関して検討を行った。尚、対象例 (61 症例) はその症例背景・検査目的により、①Active TB cases (結核発症と判断し治療が適用された例) 5 症例 (10 検体)、②Close contact cases (同居家族内に結核患者が発生した後の健診例) 24 症例 (39 検体)、③Casual contact cases (非同居接触者に結核患者が発生した後の健診例) 20 症例 (29 検体)、④S/O Koch phenomenon cases (BCG 直接接種後にコッホ現象が疑われる局所所見を呈した例) 4 症例 (6 検体)、⑤R/O TB cases (結核の除外を目的に検査を実施した例) 8 症例 (8 検体) の 5 つの症例カテゴリーに分類した。

その結果、各症例グループ、特に発症例、コッホ現象例、結核否定例の IP-10 測定値分布より、適切な Cut-off 値 (例えば 1000pg/ml) を設定することにより IP-10 release assay が良好な感度と特異度を有した鋭敏な結核感染診断法となりうることを期待された。さらに結核発病例や結核感染リスクの低いコントロール群も含めた検討対象例を増やし、感度・特異度が共に優れた適切な Cut-off 値を設定することが必要である。

研究協力者

宮野前 健 (国立病院機構南京都病院小児科)
樋口 一恵 (結核予防会結核研究所抗酸菌
レファランス部)
原田 登之 (結核予防会結核研究所抗酸菌
レファランス部)

パフォーマンスに関する検討より、小児においても発病に至った例では成人と同等の良好な感度を有することが明らかとなったが、一方で未だ発病に至っていない乳幼児感染例の診断においては感度が劣っていることが推測された。このような状況を受け、結核感染に関連する IFN γ 以外のサイトカイン、ケモカインの変動を用いた結核感染診断の有用性に付いても研究が進められているが、このうち IP-10 (IFN γ inducible protein 10/CXCL10) を

A. 研究目的

これまで本研究班で継続してきた小児を対象とした結核感染診断における QFT 等 IGRA の

指標とした結核感染診断 (=TB specific Ag stimulated IP-10 release assay) の有用性を示唆した論文も散見されている。今回、我々は結核菌特異抗原刺激によって被検者単核球より遊離した IP-10 の多寡による結核感染診断の有用性を検討するため、結核感染診断を目的に 2 種の IGRA (QFT-3G 及び T-SPOT TB) を実施した小児で QFT-3G 結核菌特異抗原刺激上清中の IP-10 を定量測定し、その反応態度に関する検討を行った。

B. 研究方法

2010 年 3 月から 2011 年 10 月の間に結核感染診断を目的に、当院小児科において QFT-3G 検査を適用した例で、本人或いは保護者の同意が得られた例において T-SPOT TB (英国 Oxford Immunotec 社) も同時に実施した。さらに QFT-3G 結核菌特異抗原 (ESAT-6 + CFP-10 + TB7.7) 刺激上清中の IP-10 も測定し、それぞれの反応性について比較検討した。

尚、QFT-3G、T-SPOT 検査における抗原添加・培養は当院にて実施し、QFT-3G 上清中の IFN γ 及び IP-10 定量測定及び T-SPOT 発色スポット数のカウントは結核研究所抗酸菌レファランス部免疫検査科にて実施した。また、IP-10 定量は ELISA 法により行った。

また、それぞれの assay で結核菌特異抗原、陰性コントロール (生理食塩水)、陽性コントロール (PHA) 刺激による IFN γ 、IP-10 放出量及び T-SPOT スポット数を測定し、QFT-3G、T-SPOT ではそれぞれの Instruction manual に従って陽性/陰性/(判定保留)/判定不可を判定した。

(倫理面への配慮)

検査対象となった小児は現在わが国では未だ保険収載されていない T-SPOT TB と QFT-3G との性能比較を目的とした研究に参加した小児であった。T-SPOT TB と QFT-3G との性能比較を目的とした研究参加に際しては「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、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。また、IP-10 release assay の実施に際しては QFT-3G の検体を使用し、「本検査実施を目的に新たに血液採取を要しないこと、IP-10 release assay 結果のみを基に感染判断を行わず他の検査結果を含めて総合的に判断すること、さらに本研究結果の利用に際しては対象例の個人が特定されないように配慮すること」なども併せて説明し、同意を得た。

C. 研究結果

検討対象となった症例；

結核感染診断を目的に 61 症例 (92 検体) に対して 2 種の IGRA 及び IP-10 release assay を実施した。その症例背景・検査目的により以下の 4 群に分類した。

① Active TB cases (結核発症と判断し治療が適用された例) …5 症例 (10 検体)

② Close contact cases (同居家族内に結核患者が発生した後の健診例) …24 症例 (39 検体)

③ Casual contact cases (非同居接触者に結核患者が発生した後の健診例) …20 症例 (29 検体)

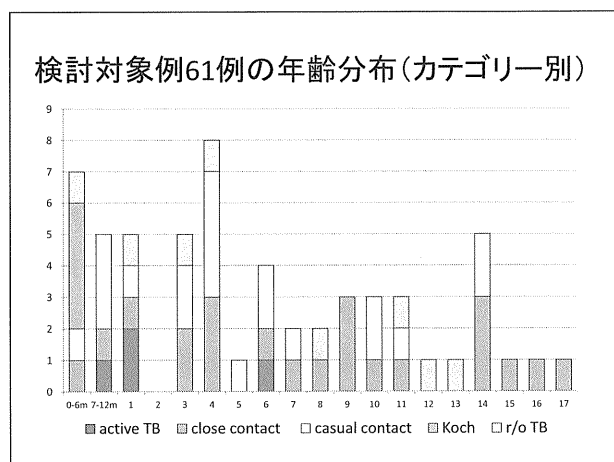
④ S/O Koch phenomenon cases (BCG 直接接種後にコッホ現象が疑われる局所所見を呈した例) …4 症例 (6 検体)

⑤ R/O TB cases (結核の除外を目的に検査を実施した例) …8 症例 (8 検体)

尚、コッホ現象と判断した 4 例は全例が BCG 接種後まもなく針痕に一致した硬結や膿を認

めた。BCG 接種 2 週間以内に実施したツベルクリン反応は 2 例が陽性、他の 2 例は陰性であった。画像検索の結果、全例で発病は否定され、潜在性結核感染症として INH 単剤 6 ヶ月投与を行った。

検討対象例 61 例の年齢分布と症例カテゴリー分布を示す。



IGRA 判定結果の分布；

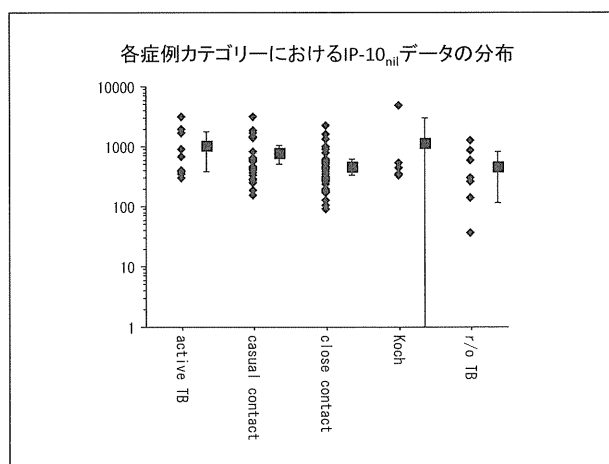
各症例カテゴリーでの QFT-3G 及び T-SPOT 判定結果を示す。

	QFT-3G			T-SPOT TB				計
	陽性	判定保留	陰性	陽性	陰性	判定不可	未実施	
Active TB	9/10	0	1	8/9	1	0	1	10
Koch phenomenon	0/6	1	5	0/6	6	0	0	6
Close contact	14/39	1	24	15/38	21	2	1	39
Casual contact	1/29	0	28	3/28	24	1	1	29
r/o TB	0/8	0	8	0/8	8	0	0	8
	24/92	2	66	26/89	60	3	3	92

接触者健診例では T-SPOT の方がより多くの例で陽性を示していたが、発症例での判定結果に相違は認めなかった。また、局所所見の推移などよりコッホ現象と判断した 4 例全例で 2 種の IGRA は陰性を呈した。

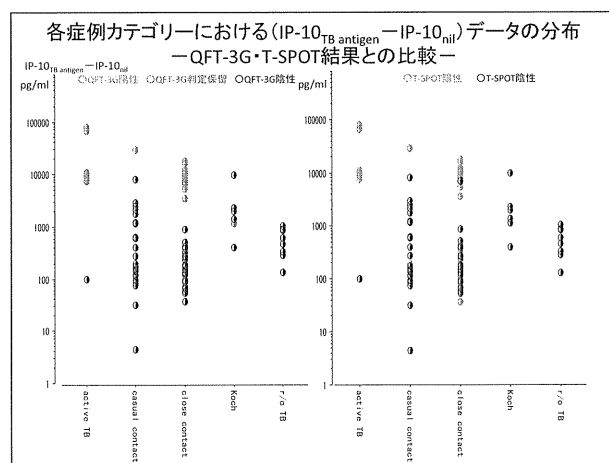
各症例カテゴリーにおけるバックグラウンド IP-10 値；

各症例カテゴリーにおける陰性コントロール中の IP-10 値を示す。



Active TB 群と Close contact 群 ($p < 0.005$)、また Casual contact 群と Close contact 群、S/OKoch 群と Close contact 群 ($p < 0.05$) の間に有意差を認めた。

結核菌特異抗原刺激による IP-10 遊離量；
結核菌特異抗原刺激による IP-10 遊離量 (IP-10_{TB antigen} - IP-10_{nil}) を症例カテゴリー毎にプロットしたグラフを示す。



尚、左側のグラフは QFT-3G 結果との相関を、また右側のグラフは T-SPOT 結果との相関を示した。Active TB 群では QFT-3G、T-SPOT が共に陰性であった 1 例を除いて全例が 7500pg/ml 以上の高値を示した。また、Close contact 群は 5000pg/ml を越える高値を示す例と 1000pg/ml 未満の低値を示す 2 群に大別することが可能であった。これら高値例は全例が QFT、T-SPOT が陽性または判定保留を呈した。Koch phenomenon 群は 1 例を除いて 1000pg/ml 以上に分布しており、一方、臨床

的に結核感染の可能性は低く、その除外を感染診断検査が適用された R/O TB 群は全例が 1000pg/ml 未満の低値に分布していた。

D. 考察

IP-10 (CXCL10) は CXC-chemokine ファミリーに属するケモカインの一つで、IFN γ に反応してリンパ球や単球、血管内皮細胞に発現し、単球や活性化された Th1 リンパ球を炎症局所に走化・誘導する働きや血管内皮細胞への T リンパ球の接着を促進する働きなどを有する。C 型肝炎ウイルスや HIV など種々の感染症において、その動態や変動による診断的な意義についても検討されている。結核感染症に関連しては、Azzurri らが「治療前の活動性結核患者では対象群に比して有意に高値であり、治療終了時には有意な減少を認めた」、「経過観察中に活動性結核へと進展した接触者健診例や治療後再発例で発病に伴って有意な上昇を認めた」ことなどを報告し、IP-10 の継続的なモニタリングが結核感染症の活動性評価に有用である、と報告している (Azzurri, A, Sow OY, et al : IFN- γ -inducible protein10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Micorbes and Infection* 7 ; 1-8, 2005)。

さらに、Ruhwald らは結核患者より採取した血液に結核菌特異抗原 (ESAT-6・CFP10・TB7.7) を添加培養することにより IP-10 産生が強く誘導され、特異抗原刺激による IP-10 release assay が非常に鋭敏な結核感染診断法となりうることを示した (Ruhwald M, Bjerregaard-Andersen, et al : CXCL10/IP-10 release is induced by incubation of whole blood from tuberculosis patients with ESAT-6, CFP10 and TB7.7. *Micorbes and Infection* 9 ; 806-812, 2007)。

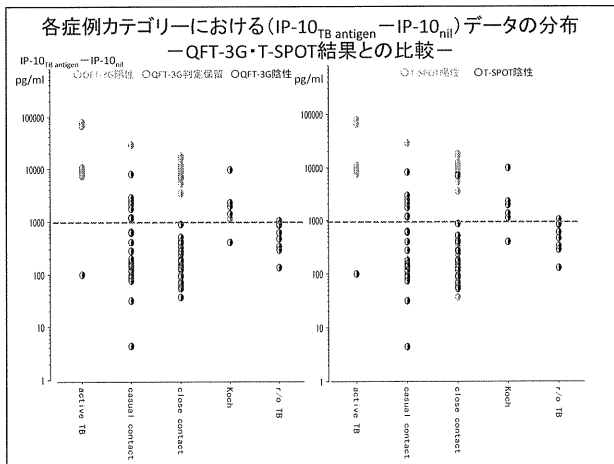
その後、小児を対象とした IP-10 release assay の有用性を検討した論文もいくつか出されて

おり、IGRA よりも優れた感度を有しており IFN γ と共に感染診断のマーカーとして併用することでより良好な感度が期待できると結論されている (Whittaker E, Gordon A, et al : Is IP-10 a better biomarker for active and latent tuberculosis in children than IFN- γ ?. *PLoS ONE* 3 ; e3901, 2008, Lighter J, Rigaud M, et al : Chemokine IP-10: an adjunct marker for latent tuberculosis infection in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 13 ; 731-736, 2009)。

このような研究を背景に、わが国特有の結核感染事例発見機会であるコッホ現象事例も含め、当院で結核感染診断が適用された小児例を対象に 2 種の IGRA と同時に IP-10 release assay も実施して反応態度を比較検討した。結核発症例 5 症例 10 検体では 1 症例のみが QFT、T-SPOT 共に陰性であり、残りの症例・検体は QFT、T-SPOT が共に陽性を呈した。結核菌特異抗原刺激に伴う IP-10 遊離量は 2 種の IGRA が共に陰性であった 1 例を除く全例が 7500pg/ml 以上に分布し、Close contact 群及び Casual contact 群に比して有意に高値であった。

一方、局所所見の推移や直後のツ反より真の“コッホ現象”(=「結核感染あり」と判断された 4 症例 6 検体では 2 種の IGRA が全て陰性を示した (4 症例とも画像検索より発病は否定され、未発病感染例として INH 投与を実施)。これまでの我々の検討でも乳児早期の未発病感染例を対象としては QFT が十分な感度を有していない可能性を指摘してきたが、これらコッホ現象と判断した 4 症例での IGRA 反応結果は IFN γ をマーカーとした診断法が乳児未発病感染例を敏感に検出できない可能性を裏付ける内容であると考えられる。今回の検討では感染リスクがない、或いは極めて低いと想定される対照群を置いておらず、また結核発症例も 5 例のみと少ないため、ROC curve 作成などによって IP-10 release assay の cut off 値を設定することは不可能で

あるが、各症例カテゴリーにおけるデータ分布を基に、例えば 1000pg/ml を cut off 値に設定すると S/O Koch 群の「感染」を鋭敏に拾うことが、また臨床的に結核が否定的とされた R/O TB 群の「感染」を否定することが可能となる。



また、Casual contact 群での「感染例」も QFT や T-SPOT を基にした判断よりも大きく増えることとなり、より鋭敏に感染例を検出できる可能性も期待させる。

IP-10 \geq 1000pg/mlを陽性cut-offとした場合

	IP-10	QFT-3G	T-SPOT
active TB	9/10	9/10	8/9
Koch phenomenon	5/6	0/6	0/6
close contact	15/39	14/39	15/38
casual contact	8/29	1/29	3/28
r/o TB	1/8	0/8	0/8

先に述べたとおり、今回の検討では対象となった発病例やコッホ現象例の例数も極めて少なく、また感染リスクが極めて低いコントロールを置いた検討が行われていなかった。今後、さらに検討対象例を増やすと共に特異度評価を目的とした検討も実施し、IP-10 release assay を用いた小児結核感染判断の有用性の検証をさらに進めたい。

E. 結論

当院で結核感染診断を目的に 2 種の IGRA (QFT-3G、T-SPOT) を適用した小児で、QFT 刺激上清中の IP-10 も定量測定し、小児を対象とした結核感染診断における IP-10 release assay の有用性に関する検討を行った。その結果、各症例グループ、特に発病例、コッホ現象例、結核否定例の IP-10 測定値分布より、適切な Cut-off 値を設定することにより IP-10 release assay が良好な感度と特異度を有した鋭敏な結核感染診断法となりうることが期待された。さらに結核発病例や結核感染リスクの低いコントロール群も含めた検討対象例を増やし、感度・特異度が共に優れた Cut-off 値を設定することが望まれる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

・徳永 修、宮野前 健、樋口一恵、原田登之：小児を対象とした精度の高い結核感染診断に向けて—2種の IGRA 及び IP-10 測定の比較検討—。結核。86；991—994，2011

2. 学会発表

・徳永 修、宮野前 健、樋口一恵ほか：小児を対象とした結核感染診断；2種の IGRA 及び QFT 抗原刺激上清中 IP-10 定量の比較結果。第 1 回結核感染診断研究会 2011 年 6 月 東京

・徳永 修、児玉 暖、安藤 武ほか：小児を対象とした結核感染診断における IP-10 release assay の有用性に関する検討。第 25 回近畿小児科学会 2012 年 3 月 京都

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

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
研究分担報告書
小児結核対策・医療の評価

大都市部における小児結核の現状及び必要な対策に関する研究
—第8回小児結核サーベランス委員会の開催—

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

首都圏、近畿地方、愛知県等大都市部など、特に小児結核症例が集積する自治体における小児結核発病例、潜在性結核感染症例の発生動向や小児を巻き込んだ集団感染事例（周産期結核事例も含む）、各地域における小児結核に対する医療提供体制の実情・問題点、BCG ワクチン接種率や直接接種後コッホ現象疑い例など小児結核に関連する諸問題について情報を共有し、小児結核対策の向上に繋げることを目的に第8回小児結核サーベランス委員会を開催した。大阪府、大阪市、堺市、神戸市、京都市、奈良市、東京都、愛知県の行政結核担当者らが参加し、それぞれの自治体における小児結核の実情や課題について発表・討議を行った。その結果、今後取り組むべき小児結核対策として、①小児にとって感染源となりうるグループに対する結核対策の徹底、②感染・発病に至るハイリスク小児グループへの適切な対応、③小児を対象とした感染診断精度やLTBI治療効果に関する検証、④小児結核医療提供体制の維持・整備、などが挙げられた。

研究協力者

渡部 ゆう（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）

松本 健二（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）

谷口 隆司（京都市西京保健センター）

伊藤 正寛（京都市保健所）

池田 雄史（京都市北保健センター）

根津 智子（奈良市保健所）

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）

A.研究目的

首都圏、近畿地方、愛知県等大都市部の自治体における小児結核発病例、潜在性結核感染症例の発生動向に関する報告を行うと共に、小児を巻き込んだ集団感染事例（周産期結核事例も含む）、各地域における小児結核に対する医療提供体制の実情・問題点、BCG ワクチン接種率や直接接種後コッホ現象疑い例など小児結核に関連する諸問題について意見交換を行なうことにより、特に小児結核が集積する地域における問題点を共有し、自治体における小児結核対策の向上に繋げる。