

研究分担者

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)

原田 登之 (結核予防会結核研究所抗酸菌レ
ファランス部)

樋口 一恵 (結核予防会結核研究所抗酸菌レ
ファランス部)

A. 研究目的

昨年度までの厚生労働科学研究 新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」の分担研究「小児結核の予防方策及び診療システムの確立」において小児を対象とした IFN γ release assay(IGRA)の有用性と限界に関する研究を行ってきた。その結果、①小児においても結核発症例を対象とした QFT-2G の検査感度は良好であり、菌陽性例の少ない小児結核症例の補助的診断法として非常に有用である、②家族内に喀痰塗抹陽性結核患者が発生した小児を対象とした接触者健診における QFT-2G 検討結果より、小児、特に乳幼児を対象とした潜在性結核感染診断における感度不良が示唆される、③2 種の IGRA (QFT-2G 及び T-SPOT TB) を同時に実施した小児接触者健診例の検討より、QFT の感度不良が懸念される乳幼児を対象とした結核感染診断において T-SPOT TB が優れた感度を有している可能性が示唆される、等が明らかとなった。

本分担研究においても、小児を対象として感度・特異度が共に優れた結核感染診断法を日常診療に導入することを目的に、2 種の IGRAs (QFT-2G 及び T-SPOT TB) を同時に適用した結核感染疑い症例をさらに蓄積しそれぞれの反応結果に関する比較検討を行った。

B. 研究方法

2007 年 10 月～2010 年 3 月の間に結核感染が疑われた為、当院において QFT-2G 及び

T-SPOT TB を同時に実施した小児例 104 例 (生後 1 ヶ月～16 歳; 全 200 検体) を対象にその判定の結果を比較検討した。尚、検討対象となった 104 例 (200 検体) を以下の 4 グループに分類した。

1. “Household contact case” (家族健診例) 57 例 (110 検体); 家族内結核患者の発生を認められた為に接触者健診が実施された例 (尚、このうち家族内に喀痰塗抹陽性肺結核患者が発生した小児健診例は 32 例)

2. “Casual contact case” (非濃厚接触例) 34 例 (57 検体); 結核患者と比較的短時間かつ希薄な接触を有した為に接触者健診が実施された例

3. “Active TB case” (活動性結核症例) 9 例 (28 検体); 結核発病と診断され治療開始前または治療終了後に感染診断検査を受けた例

4. “Suspected Koch’s phenomenon case” (コッホ現象疑い例) 4 例 (5 検体); BCG ワクチン接種後早期の接種局所反応推移よりコッホ現象の可能性が疑われ、感染診断検査を受けた例。

一部の症例では感染源となりうる結核患者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、発症が示唆される菌所見や画像所見を伴わないケースでは、IGRA 結果のみならず同時に実施したツベルクリン反応や感染リスク等を基に感染の有無 (≡潜在性結核感染治療の適応) を判断した。

QFT-2G 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。

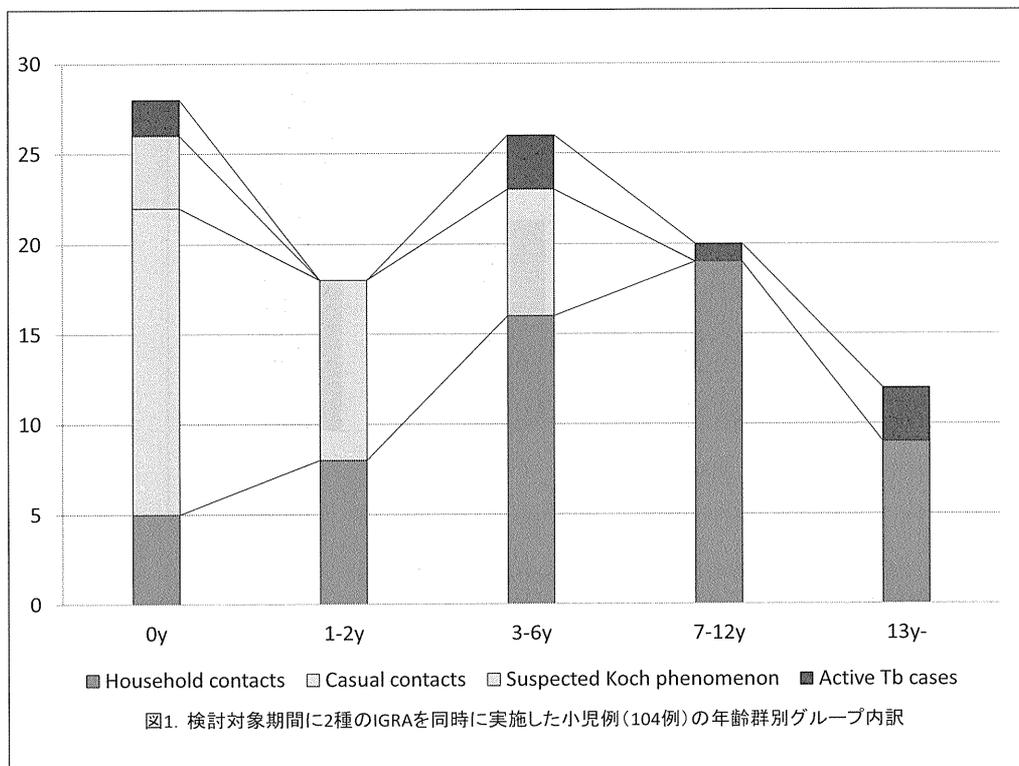
C. 研究結果

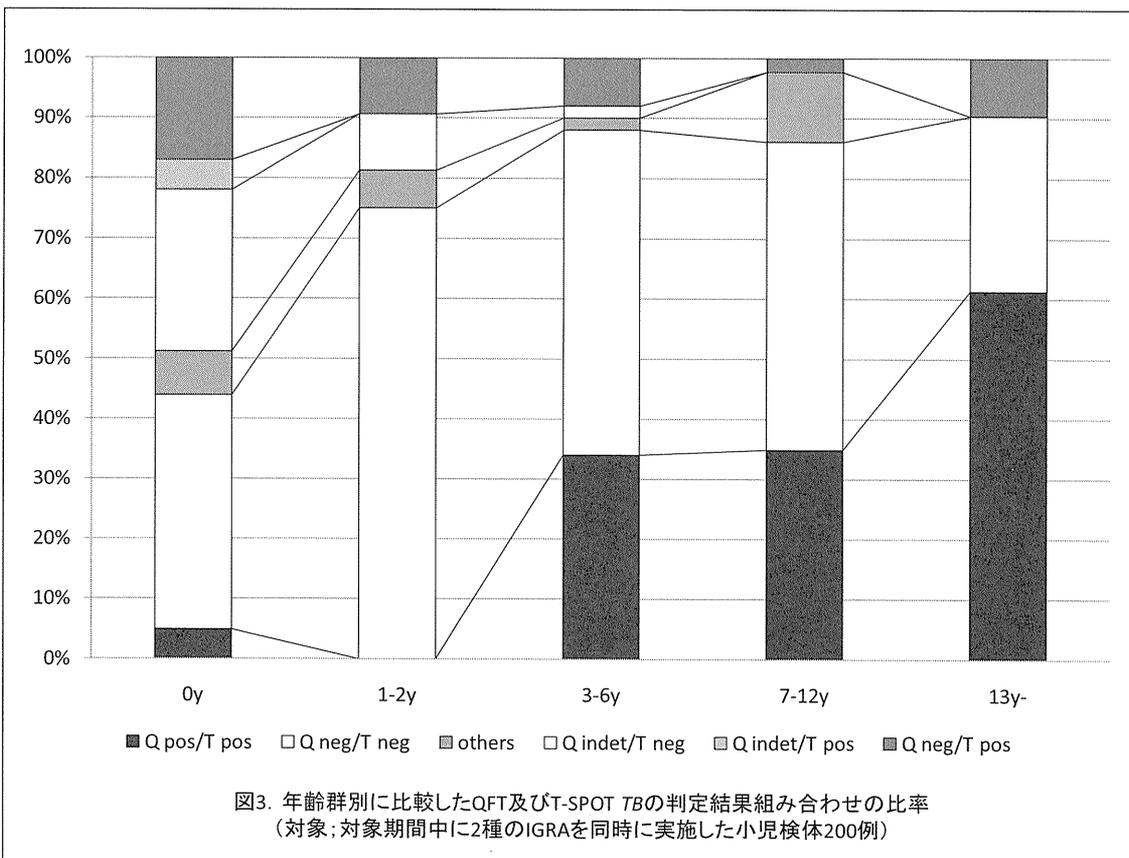
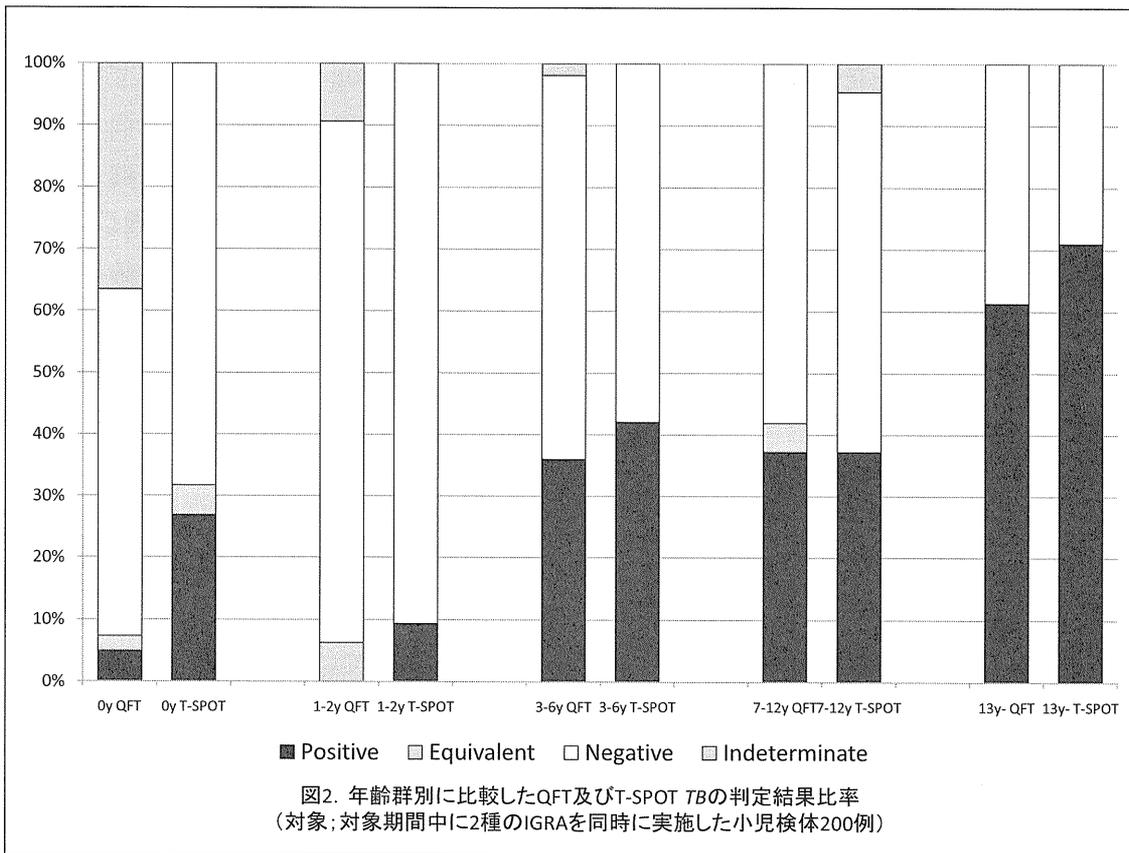
①全検討症例における 2 種の IGRA 反応性の比較

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	+	+

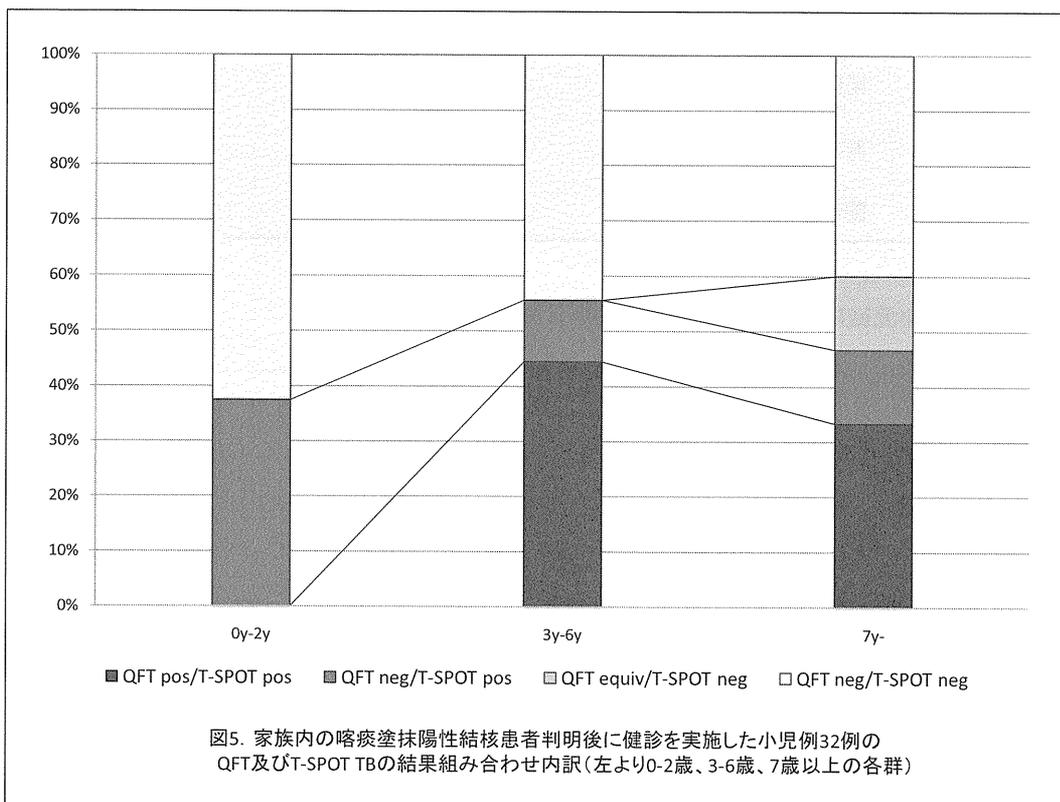
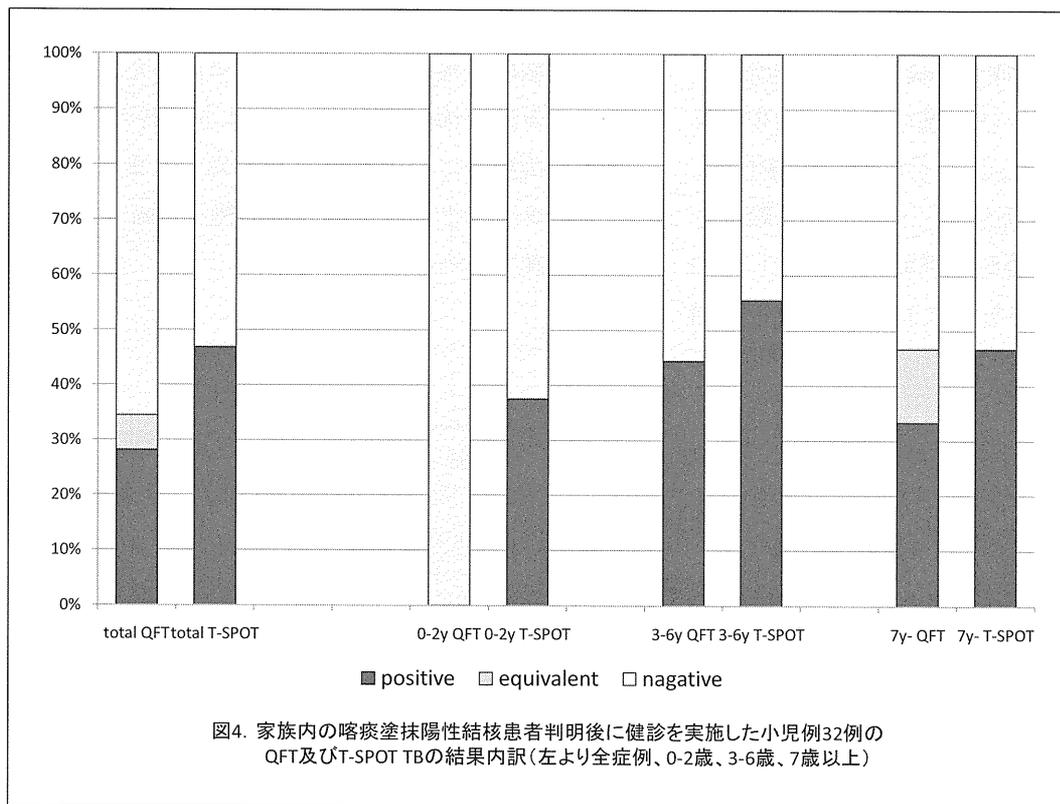
表1. 検討対象となった小児結核発病例のプロフィール及び2種のIGRA検査結果

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健診例では 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IGRA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
総合研究分担報告書
「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)

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)

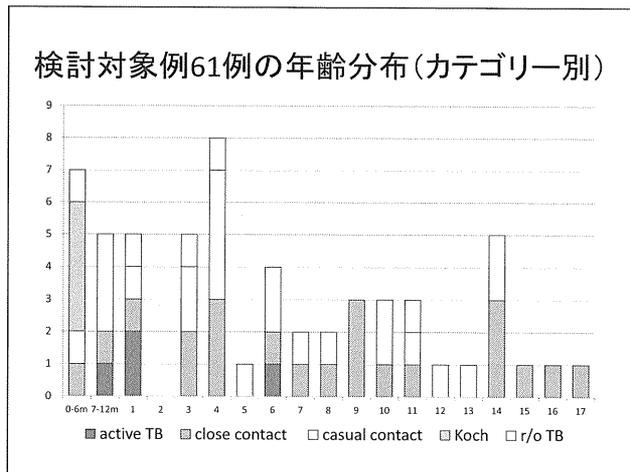
④ S/O Koch phenomenon cases (BCG 直接接種後にコッホ現象が疑われる局所所見を呈した例) …4 症例 (6 検体)

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。

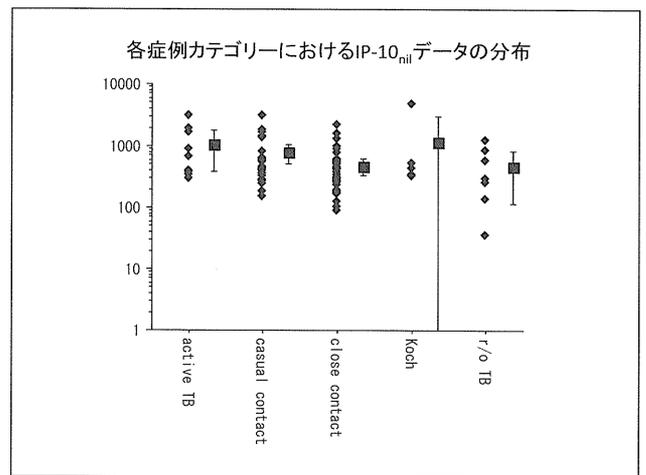
2種のIGRA判定結果

	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。

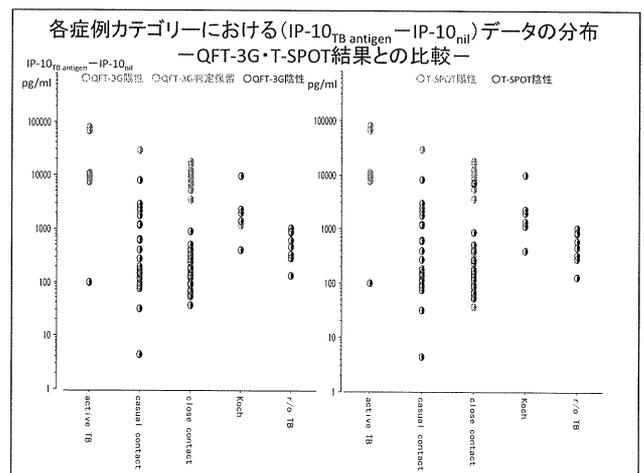
各症例カテゴリーにおけるバックグラウンド IP-10 値；

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 の継時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)。

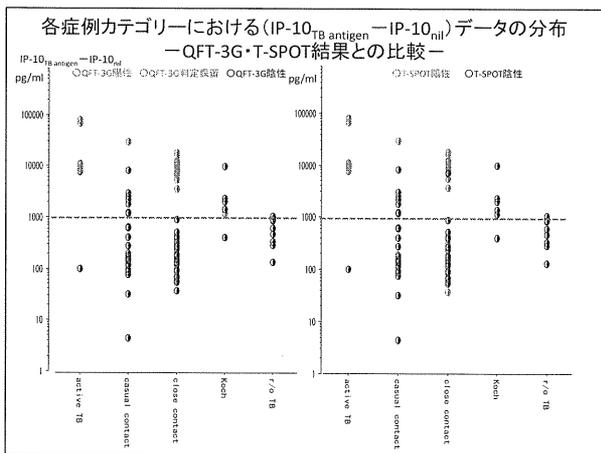
その後、小児を対象とした IP-10 release assay の有用性を検討した論文もいくつか出されて

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 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
総合研究分担報告書
「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

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。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必要があると考える。

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。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、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、

2008～2010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調査票を送付し、回答を依頼した。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

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。

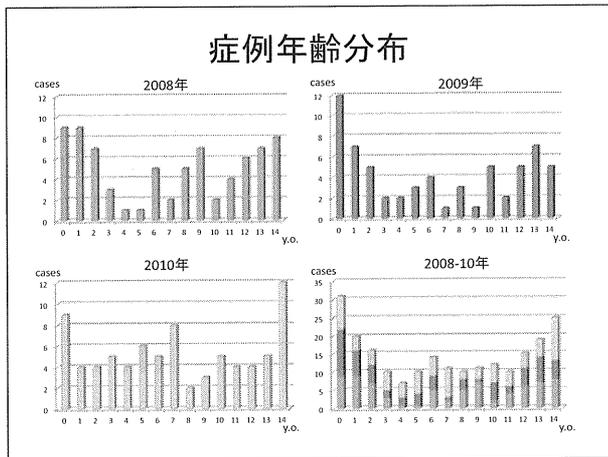
検討対象症例				
「結核登録者情報システム」に2008年、09年に登録された小児結核症例（0～14歳）を対象に、登録のあった保健所所長宛に調査票を送付（2010年10月中旬）				
	2008年	2009年	2010年	2008～2010年
結核登録者情報システム登録例	95	73	89	257
調査票未回収	4	2	2	8
登録ミス等より調査対象より除外	8	0	4	12
登録後、BCGワクチン由来と判明	7	5	3	15
登録後、結核以外と診断	1	0	0	1
検討対象となった小児結核症例	76	65	80	221

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	左桡骨
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

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。

	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

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
ベルー	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%

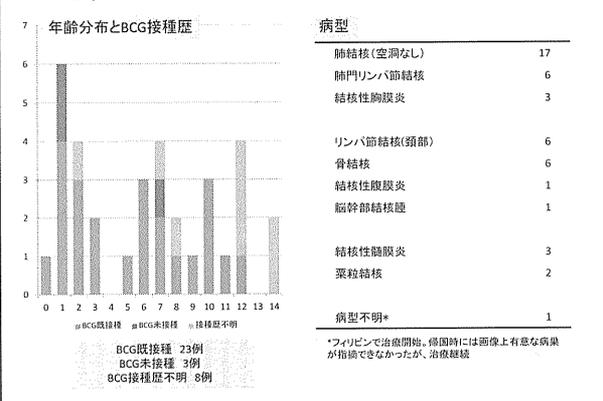
登録都道府県は東京都が 6 例であった他は有意な地域的偏在傾向を認めなかった。

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	2
福島	1	岐阜	1
		三重	1
栃木	2		
東京	6	滋賀	1
千葉	3	京都	1
神奈川	2	大阪	2
山梨	1	兵庫	1
新潟	1	広島	1
福井	1	鳥取	1
		愛媛	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。

外国籍/高蔓延国での居住歴がある小児例(2008～2010年)34例

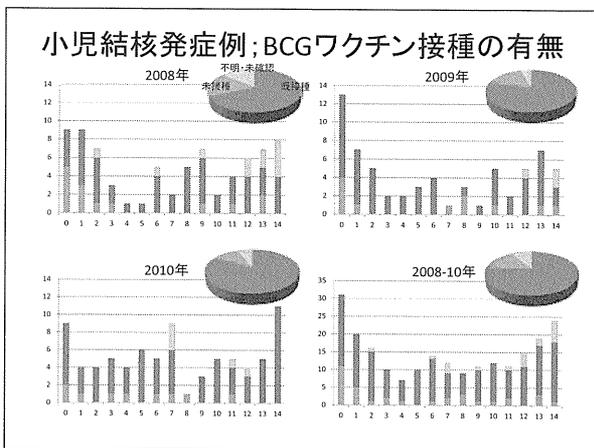


診断契機は有症状受診 18 例、家族検診 7 例、

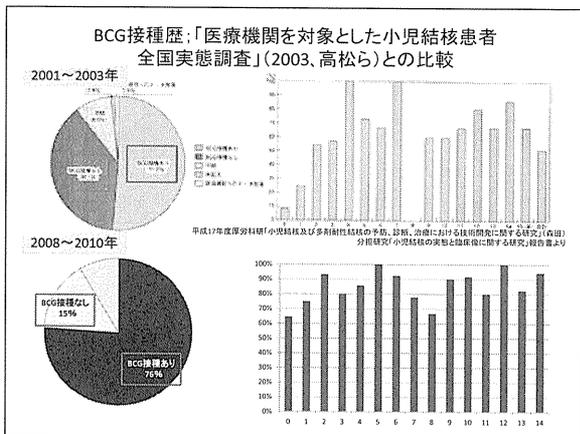
学校検診 5 例などであり、20 例ではその後の感染源探索にもかかわらず感染源を同定することができなかった。診断に至るまでに咳、痰などの呼吸器症状の他、発熱や局所症状(頸部周囲の腫脹や背部痛、腹痛)を認める例も多く含まれていた。

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。

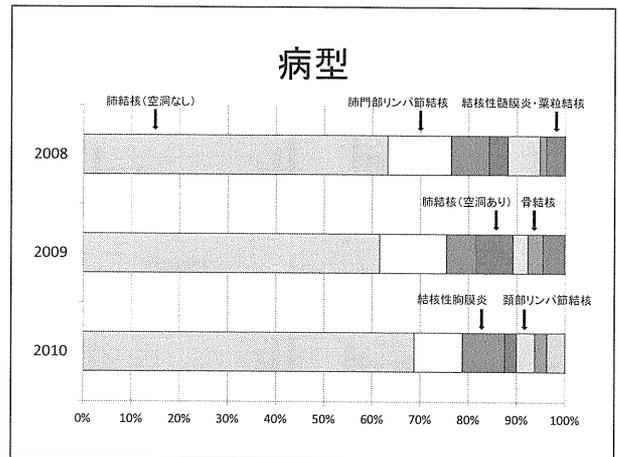


現在の生後 6 ヶ月までの BCG ワクチン接種率 (97%以上) に比べると発症例における BCG ワクチン接種率は未だ低い値であるが、2001 年～03 年の発症例を対象とした同様の調査に比してワクチン未接種例の頻度は著明に減少しており (既接種 51.2%、未接種例 38.1%)、近年の小児結核症例の順調な減少にワクチン接種プログラム変更 (=生後 3～6 ヶ月での直接接種) に伴う接種率向上が大きく寄与している可能性が推測された。



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。

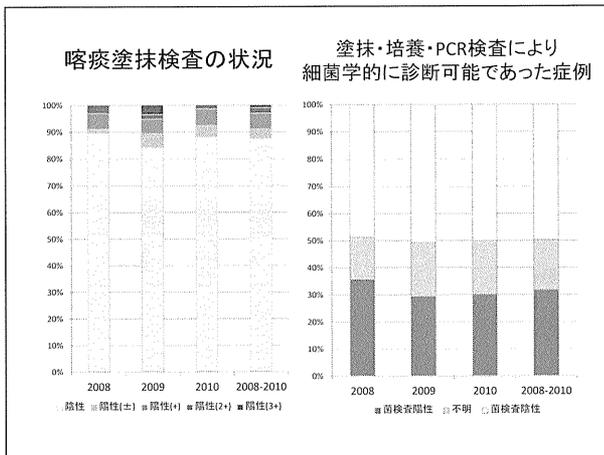


一方で髄膜炎・粟粒結核症例は 2008、09 年に計 6 例登録されていた。生後早期の乳児 2 例の他、フィリピンでの居住歴を有した 4 例であった。全例が発熱、呼吸困難、痙攣発作、局所の腫脹などの症状を呈して医療機関を受診し、診断に至った。

登録時 年齢	都道府 県	高度感 染の 居住歴	BCG歴	病型	Sputa			QFT	症状	胸部 画像 所見	診断 機関	感染源 同定	感染源の 続柄
					S	PCR	C						
0y0m (28d)	奈良県	なし	なし	miliary TB TB meningitis	+	+	+	-	咳・発熱 呼吸困難	bIII3	有症状 受診	可能	母
0y5m	東京都		有り	miliary TB TB meningitis	±	+	+	+	発熱	bIII3	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	bIII2	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	bIII1	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 IIIPI	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 右膝骨腫脹	bIII3	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。



QFT検査結果(2008~2010年)

	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%)
合計	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

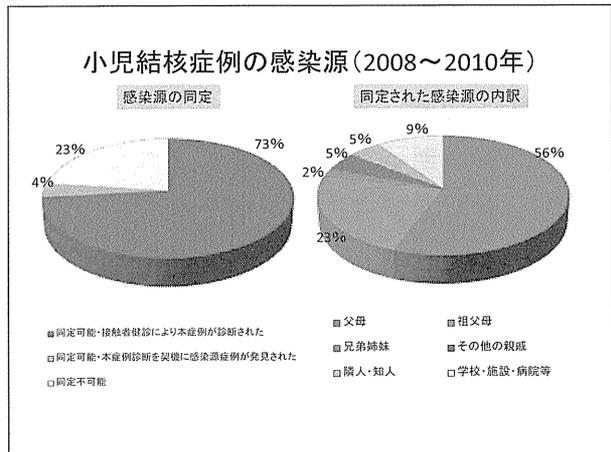
喀痰塗抹 2+・3+の多量排菌を認めた6例は全例が中学生の症例であった。これらは全例が有症状受診により診断に至っており、症状出現後診断に至るまでに1ヶ月以上要した例が3例、またレントゲン上空洞形成を認めた例が4例含まれ、結果として4例で学校における結核感染の拡がりを認めた(うち1例は複数の発症者を含む大規模な集団感染事例となった)。

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。

喀痰塗抹多量排菌(2+/3+)を認めた6例

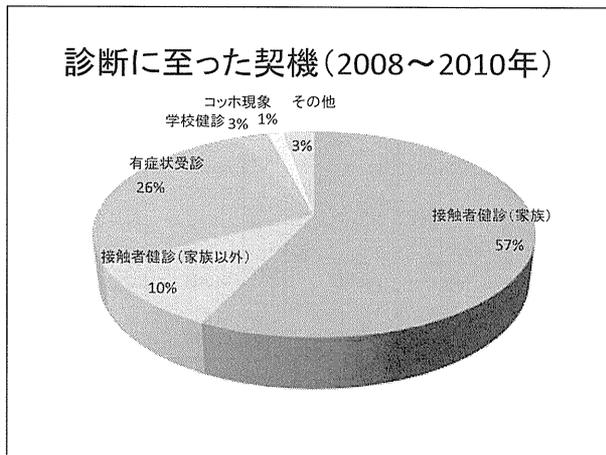
登録年	年齢	都道府県 設区市	高尾尾田 居住歴	病型	喀痰 塗抹	胸部画像 所見	症状	有症状期間	診断契機	感染源 同定	学校における 感染の拡がり
2008	14	東京都	なし	肺結核(空洞なし)	(2+)	I III 2	咳・痰 発熱・倦怠感 体重減少	2ヶ月	有症状 受診	不可能	LTBあり 発症者なし
2008	14	宮崎市	なし	肺結核(空洞なし) 肺門リンパ節結核	(2+)	b III 1H	咳・痰 発熱・倦怠感 体重減少	2~3週間	有症状 受診	不可能	
2009	14	東京都	なし	肺結核(空洞あり)	(3+)	r I 3	咳・痰 胸痛	3ヶ月	有症状 受診	不可能	LTB多量 発症者あり
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	LTBあり 発症者なし
2009	14	福岡県	なし	肺結核(空洞あり)	(3+)	b II 2	咳・倦怠感	1ヶ月	有症状 受診	不可能	LTBあり 発症者なし
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。

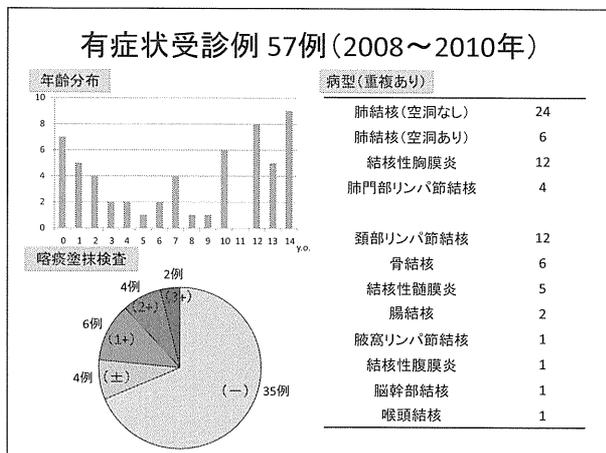
診断契機；

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・腫瘍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。



有症状受診例 57例 (2008～2010年)

受診に至った症状	例数	症状出現から診断までの期間	例数
咳	18	<2週	9
胸痛	9	2週 ≤, <1ヶ月	12
呼吸苦・呼吸困難	9	1ヶ月 ≤, <2ヶ月	9
痰	7	2ヶ月 ≤	15
発熱	31		
倦怠感・食欲低下	5		
体重減少	2		

局所の腫脹・腫瘍	例数	外国籍/高蔓延国での居住歴あり		
		2008年	2009年	2010年
背部痛	2	8	3	7
耳漏	1			
側頭部痛	1			
痙攣発作	1			
下痢	1			
頭痛	1			
腹痛・腹部膨満	1			
顔面神経麻痺	1			

有症状受診例	割合
2008年	44.4%
2009年	15.0%
2010年	36.8%
2008-2010年	31.6%

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	感染源の続柄
				発赤 (mm)	硬結 (mm)			
2008	4 M	3 M	肺門リンパ節結核	18	12	不明	同定不可能	
2009	4 M	4 M	肺結核(空洞なし)	16		不明	同定不可能	
2009	7 M	5 M	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	7 M	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未接種例でウィ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。

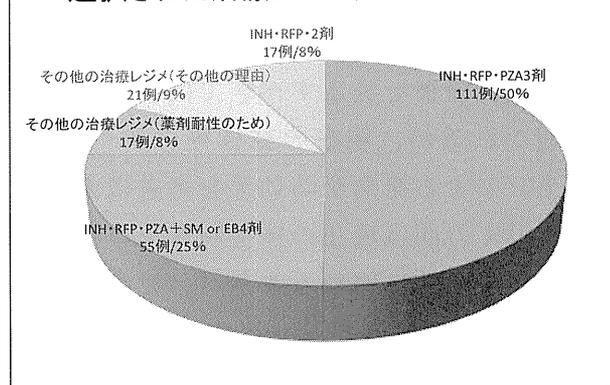
学校健診を契機に診断に至った6例

登録年	年齢 (y.o.)	国籍	高発症国での居住歴	居住歴のあった高発症国	BCG接種	病型	略称・潜伏			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(陰性)	陰性	陰性	不明		頸部リンパ節腫脹	※肺結核を疑われ、肺結核を治療して179例治療中断されたが、自己中断して17例
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		咳	
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；

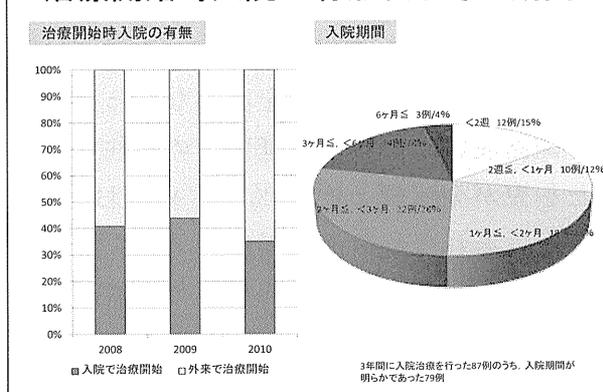
治療レジメとしては半数で INH・RFP・PZA3 剤による治療が、また 25%の症例で INH・RFP・PZA+SM または EB4 剤による治療が選択されていた。17 例では対象例或いは感染源症例の薬剤耐性を考慮してその他のレジメが選択されていたが、INH・RFP2 剤治療が 17 例（8%）で、その他のレジメ（例えば、INH・RFP・EB など）が 21 例（9%）で選択されていた。

選択された治療レジメ(2008～2010年)



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。

治療開始時入院の有無及びその期間



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病に至った要因を抽出して回答

D. 考察

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、