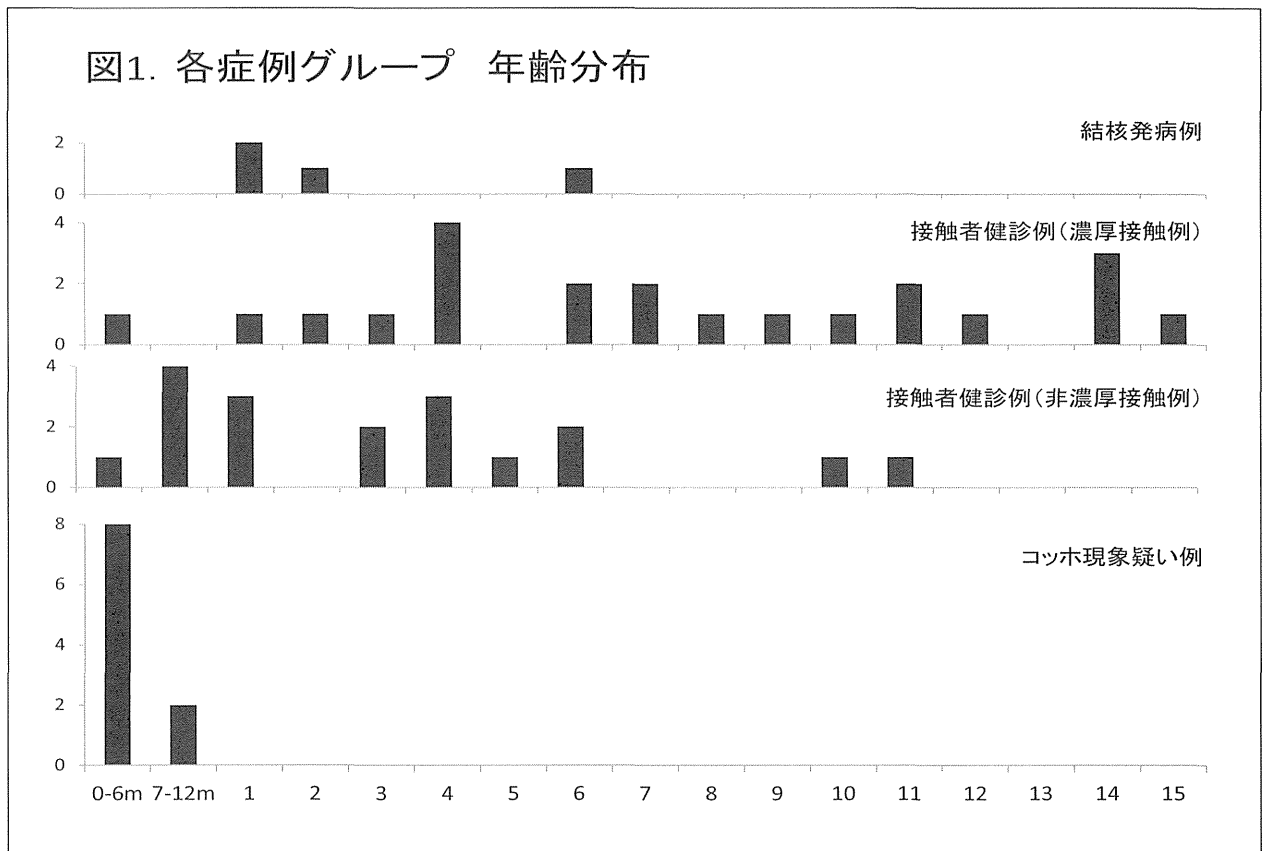


図1. 各症例グループ 年齢分布



2. 年齢により IP-10 産生能の差異検討  
 年齢群毎 (0 才、1-2 才、3-6 才、7-12 才、13 才以上) の QFT-3G 陰性コントロール、及び陽性コントロール検体上清中の IP-10 値 (それぞれ IP-10<sub>nil</sub>、IP-10<sub>mitogen</sub>) は表 1 の通りであった。各年齢群間で IP-10<sub>nil</sub>、IP-10<sub>mitogen</sub> 値ともに統計学的に有意な差異は確認されなかった。

3. コッホ現象疑い例 10 例における結核感染診断結果  
 BCG ワクチン接種後早期にコッホ現象が疑われた乳児 10 例における、①接種後早期の局所所見 (高松らの提唱した局所所見 Grade 分類)、②ワクチン接種後 2 週間以内に実施したツ反結果、③QFT-3G 判定結果、

④T-SPOT 判定結果、⑤①～④の総合的評価に基づく結核感染判断 (治療適用判断)、⑥結核菌特異抗原刺激による IP-10 遊離量 (QFT- 3G 上清中 IP-10<sub>TB-Ag</sub>-IP-10<sub>nil</sub> 値) は表 2 の通りであった。QFT- 3G 上清中 IP-10<sub>TB-Ag</sub>-IP-10<sub>nil</sub> 値は①～④の情報を基に結核既感染例と判断した 5 例 (いずれも発病が示唆される病巣は認めず、未発病感染例 ≡ LTBI 例と判断) では 1149.0 ~ 9782.2pg/ml、非感染例と判断された 5 例では -5.4 ~ 365.0pg/ml の範囲に分布しており、これら 2 群で IP-10<sub>TB-Ag</sub>-IP-10<sub>nil</sub> 値に重なり合いは見られなかった。

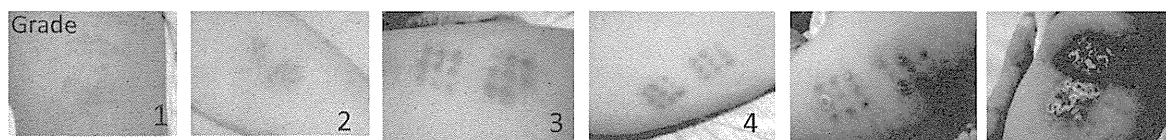
表1. 年齢によるIP-10産生能 (IP-10<sub>nil</sub>, IP-10<sub>Mitogen</sub>) の差異検討

age group	n	IP-10nil (pg/ml)		IP-10mitogen (pg/ml)	
		mean	SD	mean	SD
0y.o.	17	619.46	1065.35	37541.46	47617.80
1-2y.o.	8	630.92	576.71	22942.54	32233.69
3-6y.o.	15	533.75	441.54	44700.39	54921.16
7-12y.o.	10	387.32	390.85	20673.49	29313.37
13-y.o.	4	481.60	340.71	33675.30	26431.33

5つの年齢群間でIP-10<sub>nil</sub>、IP-10<sub>Mitogen</sub>それぞれの値に統計学的に有意な差異は認められなかった

表2. 「コッホ現象」疑い例における結核感染診断検査結果

受診時 月齢	BCG接種 局所所見 Grade分類	ツ反(BCG接種後2週以内)		QFT-3G 判定	T-SPOT TB 判定	感染判断 ;LTBI治療 適用判断	IP-10 <sub>TB-Ag</sub> -IP-10 <sub>nil</sub> (pg/ml)
		発赤径(mm)	硬結径(mm)				
6	5	0	0	—	—	LTBI	2307.9
4	6	10	4	±	—	LTBI	1149.0
5	6	13	9	—	—	LTBI	9782.2
5	5	13	5	—	—	LTBI	1382.7
10	5	18	5	—	—	LTBI	4933.3
6	4	0	0	—	—		-5.4
8	3	5	5	—	—		12.7
6	4	15	0	—	—		20.0
5	3	1	1	—	—		365.0
6	4	5	2	—	—		38.2



4. 文献報告例に基づく結核感染診断カット  
オフ域の設定と各症例グループにおける  
IP-10<sub>TB-Ag</sub>-IP-10<sub>nil</sub> 値の分布

今回の我々の検討では非感染群（即ち、結核感染のリスクが極めて低いと評価される陰性コントロール群）を設定しておらず、その結果より結核感染診断におけるIP-10<sub>TB-Ag</sub>-IP-10<sub>nil</sub> Cut-off値を検討・設定することはできない。これまでの報告例では感染群（発病群）、及び非感染群をおいた検討より、IP-10を指標とした結核感染診断に有用なCut-off値が設定されているが、その多くは300~732pg/mlに設定されている（Ruhwald M.et al. Evaluating the potential of IP-10 and MCP-2 as biomarker for the

diagnosis of tuberculosis. Eur Resp J 2008 ; 32 : 1607-1615、Lighter J. et al. Chemokine

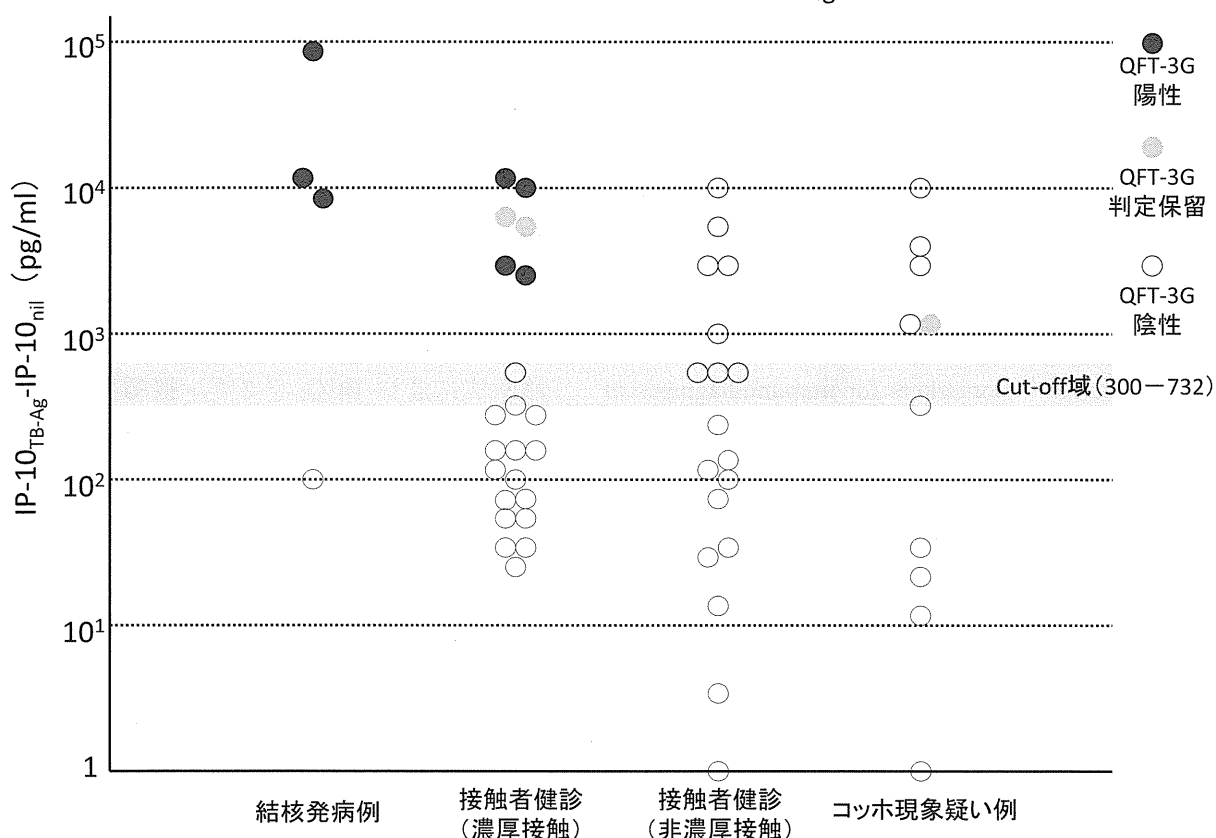
IP-10 an adjunct marker for latent tuberculosis infection in children. Int J Tuberc Lung Dis 2009 ; 13 : 731-736 など）。

本検討においてもこの幅をCut-off域と設定し、各グループ症例におけるIP-10<sub>TB-Ag</sub>-IP-10<sub>nil</sub>値の分布と共に図2に示した。即ち、結核発病例、接触者健診・濃厚接触例ではQFT-3G陽性例と「IP-10陽性」例（=IP-10<sub>TB-Ag</sub>-IP-10<sub>nil</sub>値がCut-off域を超えた例）が一致していたが、接触者健診・非濃厚接触例18例でQFT-3G陽性例は認めなかったが、5例が「IP-10陽性」を示し、

またコッホ現象疑い例 10 例で 1 例のみが QFT-3G 判定保留を認めたが、5 例が「IP-10 陽性」を示した。今回の検討で QFT-3G 陰性／「IP-10 陽性」を呈した例は全て未発病

例であり、その結核感染診断の妥当性、即ち、これらが真の結核感染を鋭敏に検出しているのか否か、を評価することは困難である。

図2. 各対象症例グループにおけるIP-10<sub>TB-Ag</sub>-IP-10<sub>nil</sub>値の分布



#### D. 考察

BCG ワクチン接種後早期に出現するコッホ現象を確実に把握することは、高い確率で発病に至る乳児期結核感染例を早期に診断し、発病予防を目的とした治療を適用する機会として、また、重症化に至る可能性を有する乳児結核発病例を早期に発見して、有効な治療を適用する機会として、非常に重要である。コッホ現象が疑われる例を対

象として、ワクチン接種後局所所見とその時間的推移、ツ反結果、IGRA 結果を総合的に評価して感染判断を行っているが、その判断にはしばしば難渋する。即ち、ツ反では発赤が 10 mm を僅かに越える程度で、硬結を伴わない「陽性」例がしばしば散見されること（ツ反「非特異的陽性」例が混じっている可能性）、また IGRA 陽性例の多くは同時に発病も判明する例であり、ワク

チン接種局所の所見やツ反結果より結核感染の可能性が強く疑われるが、発病所見を認めない例（≡未発病感染例）で IGRA 陽性を呈する例が非常に少ない（乳児 LTBI 例診断における IGRA の感度不良の可能性）、などの問題点を抱えている。成人の菌陽性肺結核発病例においても 10～15%が IGRA 陰性を呈することも知られており、結核菌免疫応答がさらに弱く、IGRA の感度がさらに劣ることが想定される乳幼児や HIV 感染例を対象に、より鋭敏な結核感染診断法の導入が期待されており、近年、IFN- $\gamma$  以外の biomarker を指標とした結核感染免疫診断の有用性に関する検討が進められている（Chegou N.N.et al.. Beyond the IFN- $\gamma$  horizon: : biomarkers for immunodiagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis. Eur Respir J 2014 ; 43 : 1472-1486）。これらのうち、単球・マクロファージから放出される chemokine の一つである IP-10（CXCL10）を指標とした感染診断の有用性を示唆する論文が多く報告されている。マクロファージ表面に抗原呈示された結核菌成分を認識した T 細胞からは IFN- $\gamma$  や IL-2 などのサイトカインが遊離されるが、さらにこれらのサイトカインの刺激により活性化したマクロファージからは IP-10 を含む多種の炎症性ケモカインが放出されている。結核感染免疫診断において IP-10 をマーカーとするメリットとしては、①IFN- $\gamma$  のみではなく、IL-2 や TNF- $\alpha$  など多くのシグナル刺激を受けて遊離するケモカインであり、結核感染に伴う免疫応答が（IFN- $\gamma$  よりも）さらに増幅され、感染の有無を判定しやすい可能性、②IFN- $\gamma$  に比して、その放出量が多く（約 100 倍）、Cut-off 値が

設定しやすい可能性、③IFN- $\gamma$  と異なり、抗原刺激に伴う遊離量に年齢による差異を認めない、などの点が挙げられる。③については我々の検討においても年齢によって IP-10 産生能に差異がないことが確認された（表 1）。

BCG ワクチン接種後にコッホ現象が疑われ、当院でその感染判断を行った 10 例のうち、ワクチン接種局所の所見及び経過、ツ反結果より結核感染例と判断した 5 例で IGRA 陽性を呈した例はなかったが、これら全例が IP-10<sub>TB-Ag</sub>-IP-10<sub>nil</sub> 値は Cut-off 域を超える高い値を示したことや接触者健診例で IGRA 陰性・「IP-10 陽性例」を多数認めたことは、IP-10 をマーカーとした結核感染診断法により BCG ワクチン接種後コッホ現象例を含め、小児結核未発病感染例を鋭敏に検出できる可能性が期待される結果であった。

一方で「未発病感染例」（潜在性結核感染例）診断の“Gold standard”は存在しないため、より多数の陽性例を認めた IP-10 release assay が IGRA よりも感度良好に感染例を検出しているか否かを判断することは容易ではない。

今後、感染リスクが極めて低いと想定される陰性コントロールグループを対象とした検討を追加すると共に、結核感染疑い例に対する IGRA 及び IP-10 release assay 適用例をさらに集積し、IGRA 陰性／「IP-10 陽性」例を対象として発病の有無に関する前向き追跡を行うことも必要と考えている。

## E.結論

BCG ワクチン接種後コッホ現象例を含む、乳幼児結核感染例をより良好な感度で診断することを目的に、結核感染が疑われて QFT-3G が実施された小児 54 例において、QFT-3G 上清中の IP-10 も同時に定量測定し、IP-10 を指標とした結核免疫感染診断法 (IP-10 release assay) の有用性評価を試みた。

BCG ワクチン接種後にコッホ現象が疑われ、当院でその感染判断を行った 10 例のうち、ワクチン接種局所の所見及び経過、ツ反結果より“結核感染例”と判断した 5 例で IGRA 陽性を呈した例はなかったが、これら全例が IP-10<sub>TB-Ag</sub>-IP-10<sub>nil</sub> 値は設定した Cut-off 域を超える高い値を示した。

接触者健診例においても IGRA 陰性／「IP-10 陽性例」を多数認め、QFT-3G 上清中 IP-10 定量測定を併用することにより、BCG ワクチン接種後コッホ現象例を含む乳幼児結核感染例の診断精度が向上することが期待された。

## 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. BCG ワクチン接種後コッホ現象診断における QFT-3G 上清中 IP-10 定量測定の有用性に関する検討.

第 47 回日本小児呼吸器学会 (2014.10.24 東京)

## 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

全てなし

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  
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

研究分担報告書

「小児結核全般の実態調査」

研究分担者 徳永 修 国立病院機構南京都病院 小児科医長

小児結核症例が集積する大都市部における小児結核に対する関心喚起・知識普及を  
目的とした研究

—首都圏及び近畿小児結核症例検討会の継続的開催—

研究要旨

小児結核症例が特に集積する首都圏及び近畿地区の小児科臨床・保健衛生担当者を対象に小児結核に関する関心を喚起し、正確な知識を普及する機会として、また、残念ながら発病に至ってしまった小児結核症例が抱えている予防・診断・治療などの問題点・課題を明確にし、さらに保健・臨床関係者の間で共有して今後の対策に活かすことを目的に、首都圏（第5回）及び近畿地区（第12回）での小児結核症例検討会を開催した。それぞれの症例検討会には120名以上の小児科臨床及び保健関係者が参加し、呈示された症例が抱える予防、診断、治療などに関する課題を共有する機会となった。今年度の呈示症例（首都圏 2症例/近畿 4症例）からは①子どもたちの周囲で生活する成人に発症した結核発病例（特に妊産婦・産褥婦結核症例）を早期に診断することの重要性、②感染リスクを理解した慎重な接触者健診と事後フォローの重要性、などの問題点が抽出可能であった。小児結核に対する有効な行政施策を検討するためにも重要な情報の抽出が可能な機会でもあり、今度も継続して開催することが望まれる。

研究協力者

森 亨（結核予防会結核研究所）  
加藤 誠也（結核予防会結核研究所）  
前田 秀雄（東京都福祉保健局）  
森川 雪子（東京都福祉保健局）  
成田 友代（世田谷区保健所）  
宮川 知士（東京都立小児総合医療センター呼吸器科）  
永井 仁美（大阪府医療対策課）  
谷掛 千里（大阪府地域保健感染症課）  
吉田 留美（大阪府地域保健感染症課）  
藤山 理世（神戸市保健所）  
宮野前 健（国立病院機構南京都病院小児

科）

金子 忠弘（東京都立小児総合医療センター呼吸器科）  
原 良紀（横浜市大附属病院小児科）  
佐藤 紀子（横浜市旭区福祉保健課）  
柴崎 聡子（川崎市高津区役所保健福祉センター）  
鶴田 悟（神戸市立医療センター中央市民病院）  
錦戸 知喜（大阪府立母子保健総合医療センター呼吸器・アレルギー科）  
小森 友喜（京都第一赤十字病院小児科）

釣永 友希（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科）  
倉田 哲也（大阪市保健所）  
山羽 亜以子（大阪府茨木保健所）

#### A.研究目的

わが国の年間新登録小児結核患者数は2006年以降100例未満で推移しており、世界的に見ても小児結核罹患率は最も低いレベルへと達している。今後、さらに順調に症例数を減少させるために、特に症例が集積する地域や感染・発病に至るハイリスクグループを対象とした選択的、かつ集中的な対策を取ることが必要である。近年のサーベイランスデータより小児結核症例は成人症例と同様に首都圏や近畿地区などの大都市部に集積する傾向が顕著であり、このような地域を対象に小児結核対策を講ずることも非常に重要な方策と考える。近畿地区では平成15年度より、首都圏では平成22年度より、それぞれの地区で過去1年間に発症に至った小児結核症例について、小児科臨床医と保健所スタッフがその予防可能性、診断・治療に関する課題を討議・共有する機会として毎年継続的に小児結核症例検討会が開催されている。今年度もそれぞれの地区で小児結核症例検討会を継続して開催し、各地区で発生した小児結核発病例が抱える課題を明らかにすること、及び、臨床・保健担当者に対して小児結核に対する関心を喚起し、正しい知識を普及することを目指した。

#### B.研究方法

近畿地区及び首都圏において、過去1年間に発症に至った、或いは発症が疑われた小

児結核症例のうち、特にその診断や治療内容、治療支援、症例発見後の事後対応などに課題を有した症例を抽出し、診療に当たった臨床医及び健診・治療支援を担当した保健所担当者、それぞれの立場から症例の概要及び抱える問題点について呈示し、参加者と共に討議を行う。また、小児結核に関するトピックスを取り上げ、その専門家からの講演を受ける機会も設ける。

#### 倫理面への配慮

呈示される症例については、症例呈示の際にその個人情報特定されないよう配慮した。

#### C.研究成果

##### 1) 第5回首都圏小児結核症例検討会

平成26年12月13日に東京都庁第二本庁舎二庁ホールにおいて開催した。本年度も首都圏、関東地方から約120名が参加した。症例検討会においては以下の2症例が呈示された。

①精神運動発達の遅れ、哺乳不良を契機に発見された結核性髄膜炎・粟粒結核の4ヶ月乳児例（横浜市立大学附属病院、横浜市旭区福祉保健課）

；乳児健診において発達の遅れ、哺乳不良を指摘され、その後の精査過程で胸部単純写真での両側肺野びまん性粟粒影が判明し、その後、閉塞性水頭症を伴う結核性髄膜炎、粟粒結核との診断に至った。児は診断に至るまで発熱や気道症状は認めていなかった。医療職についていた母は出産3ヶ月前から咳嗽が遷延しており、後に感染源症例と判明した。母は産休・育休を繰り返していたため職場での健診も長期に受けておらず、



結核発見の遅れにも繋がった。

②父の気管支結核発症後、3年近くを経て学校結核検診により診断に至った中学生肺結核症例（東京都立小児総合医療センター、川崎市高津区役所保健福祉センター）

；多量排菌を伴って父が気管支結核を発症した後に健診対象とされたが、IGRA が陰性であったためフォロー終了とされていた。その3年後の学校結核検診での問診所見（家族歴）を契機に精査対象とされ、診断に至った。父の結核発症後の家族健診で母はIGRA陽性が判明し、LTBI治療の対象とされていた。同居する家族が高感染性と評価される病型で発症したケースであり、しかも他の同居家族内に感染の拡がりも確認されており、当初のIGRAが陰性であっても、慎重な経過観察の対象とすべき例であったと考察された。

また、症例の呈示・討議が終了したのち、分担研究者（徳永）が「BCGワクチンに関する最近の話題」とのテーマで情報提供を行った。BCGワクチン直接接種後のコッホ現象、BCGワクチン接種後副反応に関する最近の知見を紹介し、さらにわが国が低蔓延状態へと移行していく中で検討すべき「わが国におけるBCGワクチンの方向性」についても話題提供を行った。

## 2)第12回近畿小児結核症例検討会

平成26年2月7日にマイドームおおさかにおいて開催した。例年と同様に小児科臨床医、保健所関係者等約120名が参加した。症例検討会においては以下の4症例が呈示された。

①BCG未接種で結核性股関節炎を発症した1才児症例（大阪府立母子保健総合医療

センター、大阪市保健所）

；跛行を主訴とした整形外科受診を契機に、他の症状や検査データより結核性股関節炎も疑われ、胸部画像所見やIGRA・ツ反結果も有意な参考所見となって診断に至った。登録後の感染源探索で感染源症例は判明しなかった。社会的に多くの課題を抱えた家庭であり、保健所による積極的な支援が必要なケースであった。

②高まん延国での居住歴を有した9才中耳結核症例（京都第一赤十字病院、京都府山城南保健所）；難治性耳漏に対する耳鼻科手術の術前検査を目的に小児科を受診した際に胸部単純写真で肺野結節影（石灰化を伴う）の存在が判明し、耳漏抗酸菌検査、IGRA、胸部CTなどにより診断に至った。出生時より繰り返し、結核高まん延国である母の出身国に滞在歴があった。児の発症判明後の感染源探索の内容について課題が指摘された（高まん延国滞在中に感染を受けたと判断し、現在の同居家族に関して十分な健診が実施されていなかった）。

③多量排菌を伴って発症した父から感染し、早期に発病に至った生後1ヶ月乳児例（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター、大阪府茨木保健所）；

生後1ヶ月児に父が多量排菌を伴って肺結核を発症、その直後に健診受診。ツ反は陰性であったが、LTBI治療が開始・適用されていた。まもなく高熱出現し、胃液検査結核菌培養陽性、IGRA陽性、胸部CTで胸膜に近い肺野に初感染病巣と思われる陰影が確認され、発病例として治療が開始された。生後1ヶ月乳児においても結核感染診断でIGRAが有用であった。

④父の塗抹陽性肺結核発症後の結核感染が

判明し、胸部 CT で小結節影を認めた姉弟例（神戸市立医療センター中央市民病院、神戸市中央区保健福祉部）；

診断に至るまで長期に咳症状が遷延していた父の気管・気管支結核発症判明後の接触者健診にて姉（7才）、弟（2才）の IGRA 陽性が判明し、さらに精査目的に実施された胸部 CT 検査で末梢肺野に小結節影が確認された。初感染病巣と判断して INH 単剤での治療を適用すると共に、病巣がさらに増大しないことを画像的に追跡した。

また、症例の呈示・討議が終了したのち、分担研究者（徳永）が「BCG ワクチン直接接種後のコッホ現象に関する課題」とのテーマで情報提供を行った。コッホ現象報告例の経年的推移、コッホ現象疑い例に対する対応で特に判断に苦慮する点、などをまとめ、今後、乳児を対象とした結核感染診断を向上させるための研究的な取り組みなども紹介した。

#### D. 考察

わが国の小児結核症例は世界的にも最も低い罹患状況に達しているが、さらに小児結核感染例、発病例を減らしていくためには感染・発病に至るハイリスクグループに対して選択的、集中的に対策を講じることが必要である。また、現在、わが国で診断・登録に至っている小児結核症例のうち、約 25% は遷延する咳嗽や繰り返す発熱などの「症状」を訴えて医療機関を受診することを契機に診断に至っている。小児結核は小児科臨床の現場で遭遇する頻度は少なくなっているが、さらにわが国全体の結核罹患状況が改善するまでの間、小児結核に対する関心を喚起し、また正確な診療知識を普

及することは非常に重要であると考えている。

小児結核症例が順調に少なくなっていく中で、残念ながら発病に至った症例を詳細に振り返り、感染・発病に至るリスク要因を抽出すること、診療（発病予防可能性・診断・治療）や治療支援に関わる課題を明らかにすること、さらに小児科臨床、保健行政に関わるスタッフにおける小児結核に対する関心を喚起し、正確な知識を普及することを目的に小児結核症例検討会を継続的に開催してきた。今年度も、特に小児結核症例が多く集積する首都圏及び近畿地区において症例検討会を開催し、例年と同様に非常に多くの臨床・保健行政関係者が参加した。

今年度に呈示された症例からも、

①子どもたちの周囲で生活する成人に発症した結核発病例を早期に診断することの重要性

；子どもたちに発症する結核はそのほとんどは周囲で生活をする成人から感染を受けて、発病に至る例である。子どもたちの結核感染を予防するために、また発病後の重症化を予防するために、最も有効な方策は子どもたちの周りで生活する成人に発症した結核を早期に診断して、有効な治療を、確実に適用することである。今年度、呈示された症例においても「医療従事者」、「妊娠・出産後」などの結核感染・発病に至るリスクファクターを有する家族が結核を発症し、その後、児の感染・発病、さらに重症化に至った症例が呈示された。特に結核感染・発病に至るリスクファクターを有する者が結核発病も疑われる症状を呈した場合には結核の可能性も念頭において早期に必要な検査（画像検査や IGRA 等）を適用

することが強く望まれる。

②感染リスクを理解した接触者健診と事後フォローの重要性

；接触者健診において、IGRA は結核感染の有無を判断するために非常に重要な情報であるが、一方で喀痰塗抹陽性肺結核発病例を対象としても 10～20%が陰性を呈することが知られており、IGRA 陰性結果のみから感染の可能性を完全に否定することは適当ではない。接触があった結核患者の病型や排菌状況、さらに他の接触者における感染の拡がりなども参考に、感染リスクを慎重かつ詳細に評価し、高リスクと評価される例に対しては IGRA 結果によらず LTBI 治療を適用する、或いは、慎重な観察（含む積極的な画像精査）を行うなどの対応が必要である。

などの課題が抽出された。

今後も両地域で小児結核症例検討会の開催を継続し、経験する機会が少なくなっている小児結核に対する関心を喚起し、その診断や治療に関する正しい知識を啓蒙する機会とすると共に、発病に至った症例が抱えるさまざまな課題を小児医療、保健関係者で共有する機会とすることが必要であると考える。

#### E.結論

小児結核症例が特に集積する首都圏及び近畿地区の臨床・保健担当者を対象に小児結核に関する関心を喚起し、正確な知識を普及する機会として、また、残念ながら発病に至ってしまった小児結核症例が抱えている予防・診断・治療などの問題点・課題を明確にし、さらに保健・臨床関係者の間で共有して今後の対策に活かすことを目的に、

首都圏（第5回）及び近畿地区（第12回）で小児結核症例検討会を開催した。それぞれの症例検討会には 120 名以上の小児科臨床及び保健関係者が参加し、呈示された症例が抱える予防、診断、治療などに関する課題を共有する機会となった。今年度の呈示症例（首都圏 2 症例、近畿 4 症例）からは①子どもたちの周囲で生活する成人に発症した結核発病例を早期に診断することの重要性、②感染リスクを理解した慎重な接触者健診と事後フォローの重要性、などの問題点が抽出可能であった。

#### 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

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

分担研究報告書

「小児結核全般の実態調査」

研究分担者 徳永 修 国立病院機構南京都病院 小児科医長

乳幼児集団を対象とした接触者健診事例集積を目的とした調査研究

#### 研究要旨

産科・小児科医療機関、保育施設等で感染性を有する結核患者が発生した後に乳幼児集団を対象として実施された接触者健診事例の頻度、感染源患者の状況、健診の実際（スケジュールや適用された検査内容、感染・予防的治療適用判断の根拠）、BCG未接種例に対する「無差別的」予防的治療適用の実際（投与期間、治療中止判断の時期やその判断根拠）、感染・発病例の有無等に関する情報を収集し、乳幼児集団を対象とした接触者健診及び事後対応の実際を把握すると共に、乳幼児集団を対象とした接触者健診の計画・実施に際して依拠することが可能な「てびき」作成に向けた基礎的資料とすることを目的に全国の保健所を対象に調査票を配布し、2009～2013年に実施された乳幼児集団を対象とした接触者健診事例の収集を試みた。その結果、67事例に関する情報が報告され、毎年全国において20事例前後の健診が企画・実施されていること、健診対象の特殊性を念頭に慎重な健診の企画・実施、予防的対応、感染判断がなされていること、保育所/幼稚園での接触事例を中心に22事例で乳幼児における感染の拡がり確認されたことなどが明らかとなった。それぞれの保健所において、このような年齢集団を対象とした接触者健診を企画、実施する機会は少なく、また依拠することが可能なレファレンスも乏しいために、健診対象、実施時期、適用する感染診断法の選定、さらに感染判断基準の設定などに苦慮している様子も確認された。

#### 研究協力者

成田 友代(東京都世田谷区世田谷保健所)

谷掛 千里(大阪府健康医療部保健医療室  
地域保健課)

永井 仁美(大阪府健康医療部保健医療室  
医療対策課)

藤山 理世(神戸市中央区保健福祉部、神  
戸市保健所)

は結核患者との接触を有した乳幼児集団を対象に、適切な時期に接触者健診を企画し、慎重な感染・発病判断及び事後対応（予防的な治療適用や経過観察）をとることが極めて重要である。

これらの年齢集団に対する結核感染判断・予防的治療適用判断に際しては、

① 感染例（特に BCG 未接種乳児）は年長例に比して、早期に、かつ高い確率で発病に至ること、粟粒結核や髄膜炎などの重症化に至る例も少なくないこと、などが知られており、より慎重な感染判断・積極的

#### A. 研究目的

産科・小児科医療機関、保育施設において感染性を有する結核患者が発生した場合に

な予防的治療適用判断が望まれる（健診対象となった BCG 未接種乳児では最終的な感染判断が可能な時期を迎えるまで「無差別的に」予防的治療を適用する姿勢も含む）

② 乳幼児未発病感染例診断における IGRA の感度不良の可能性が指摘されている

③ BCG 既接種乳幼児では、比較的最近の BCG ワクチン接種の影響を強く受けるため、ツ反結果の解釈（＝ツ反結果に基づく感染判断）が困難である、などの特性の認識、注意点への配慮が必要である。

一方で、

① 結核罹患状況の改善に伴い、このような乳幼児集団を対象とした接触者健診の企画・実施を経験する機会は少なくなっている

② 産科医療機関における結核患者発生後の健診事例ではしばしば里帰り出産例も含まれるために居住地保健所に健診を依頼するケースも多いが、管轄保健所で企画・決定した健診計画に乗らない事例も多く見られる

③ 乳幼児集団を対象とした接触者健診への IGRA 適用事例に関するデータ集積が乏しい、

などの課題も指摘されており、このような健診事例の企画・実施に際して参照可能な手引き・指針の呈示も望まれる（\*）。

（\*）「感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き」（改訂第 5 版、平成 26 年 3 月作成 厚生科学研究「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」による）の中にも“接触者の優先度等に応じた健診の実施時期、内容、及び事後対応”、“結核

集団感染対策”など健診企画・実施において参考となる基本的指針が示されているが、詳細な注意点や具体的な感染・予防的治療適用基準などを示した手引きが必要と考える。

このような背景をふまえ、産科・小児科医療機関、保育施設等で感染性を有する結核患者が発生した後に乳幼児集団を対象として実施された接触者健診事例の頻度、感染源患者の状況、健診の実際（スケジュールや適用された検査内容、感染・予防的治療適用判断の根拠）、BCG 未接種例に対する「無差別的」予防的治療適用の実際（投与期間、治療中止判断の時期やその判断根拠）、感染・発病例の有無等に関する情報を収集し、乳幼児集団を対象とした接触者健診及び事後対応の実際を把握すると共に、乳幼児集団を対象とした接触者健診の計画・実施に際して依拠することが可能な「てびき」作成に向けた基礎的資料とすることを目的に本研究を計画、実施した。

## B. 研究方法

研究デザイン；後ろ向き観察研究（調査票を用いた事例集積研究）

調査方法；

一次調査；全国の保健所あてに調査票を送付し、2009 年 1 月～2013 年 12 月での産科・小児科医療機関、保育施設等で感染性を有する結核患者が発生したのちに乳幼児集団を対象に実施された接触者健診事例の有無を調査。

二次調査；一次調査で「事例あり」との回答があった保健所あてに二次調査票を送付

し、

①健診実施を企画・実施する契機となった結核患者に関する情報（年齢、性別、職種、登録時病型、菌検査結果、症状発現時期・持続期間、乳幼児集団との接触状況）、②乳幼児集団を対象とした健診実施時期と適用された検査内容（BCG 接種の有無や年齢、結核患者との接触状況等によって分けられたグループ毎での対応方針）、③BCG 未接種例に対する「無差別的」予防的治療適用の実際（投与期間、治療中止判断の時期や判断根拠）、④健診対象となった乳幼児集団における感染・発病例の有無、⑤他の年齢の接触者集団における感染・発病の拡がり、などの項目に関して調査を行う（二次調査票は別記の通り）。

#### 倫理面への配慮

本研究の実施にあたっては国立病院機構南京都病院倫理審査委員会に研究計画書を提出し、その倫理的な課題の有無に関して審査を受け、その実施に関する承認を得た。

#### C. 研究成果

全国保健所所長会の協力を得て、全国の保健所（支所を含む）549カ所に一次調査票を送付し、このうち、対象期間に乳幼児集団を対象とした健診事例有りとは回答があった保健所宛に二次調査票を送付し、67事例に関する調査票が回収された。

1. 健診実施の契機となった結核患者が登録された時期と乳幼児との接触があった場所（表1）

過去に遡っての調査であるため、正確な例

数の把握は困難であるが、2011～2013年には毎年20事例程度の発生が確認されている。

		乳幼児と接触があった場所			
		医療機関	保育所/幼稚園・幼児教室等	地域サークル	
健診実施の契機となった結核患者が登録された時期	2009年	2	4	1	7
	2010年	1	3	1	5
	2011年	7	9	1	17
	2012年	7	11	2	20
	2013年	4	14	0	18
		21	41	5	67(件)

2. 健診実施の契機となった結核患者の年齢分布（表2）

小児結核患者との接触事例も2例報告されたが、20～40才台の結核患者との接触事例も多くを占めていた。

年齢群(才)	例数(件)
0-9	2
10-19	0
20-29	20
30-39	18
40-49	12
50-59	6
60-69	3
70-79	3
80-89	2
90-	1
	67

3. 健診実施の契機となった結核患者の病型・排菌状況（表3）

感染源が塗抹陰性であった例も9事例含まれていた。接触者が乳幼児であることも考慮され、健診が計画、実施されたものと推測される。報告された67事例中、7事例が

高感染性が想定される病型の結核患者との接触があった事例であった（このうち、4事例で接触があった乳幼児における結核感染が確認された）。

表3. 健診実施の契機となった結核患者の病型・排菌状況

病型	I型	喀痰塗抹		III型	高感染性が想定される病型	7例
		塗抹陽性	塗抹陰性			
		3	0	3	気管支結核	6例
					咽頭結核	1例
	II型	24	2	26	薬剤耐性あり	9例
					SM	4例
					INH	2例
					INH+SM	1例
		58	9	67		

#### 4. 乳幼児集団と接触があった機会の結核患者に関する情報（表4）

接触があった結核患者が乳幼児と接触時に症状を認めなかった12事例、さらに診断時にも症状を認めなかった7事例においても接触者健診が企画、実施されていた。

また、乳幼児との接触時にマスクを着用していない事例が多く、医療機関においても約半数の事例でマスクを装着していなかった。

表4. 乳幼児集団と接触があった機会の結核患者に関する情報

診断時の症状	例数	乳幼児と接触した時点の症状	例数
症状あり	60	乳幼児と接触時症状あり	55
症状なし	7	乳幼児と接触時症状なし	12

接触時のマスク着用	例数	内訳
マスク着用あり	20	医療機関 9、保育所/幼稚園等 10、地域サークル 1
マスク着用なし	37	医療機関 11、保育所/幼稚園等 24、地域サークル 2
不明	10	

産科病棟、NICU/GCUでの接触事例12例のうち、妊産婦や見舞い客が結核患者であった6事例ではマスクを着用していないかった

#### 5. 医療機関で結核患者との接触があった事例に関する情報（表5）

表5. 医療機関で結核患者との接触があった事例に関する情報

接触があった場所	例数
産科病棟、NICU/GCU	12
外来	6
乳幼児健診・集団接種	3

職種等	例数	内訳・詳細
医師・看護師・その他の医療職	11	医師2、助産師6、NICUナース1、その他看護師2
患者家族・見舞客	2	妊婦付き添い、NICU入院児の父
入院患者（小児）	1	子育てサポート外来及びNICU入院にて
入院患者（妊産婦）	3	
その他	4	外来通院患者、外来通院児付き添い

#### 6. 保育所/幼稚園等で結核患者との接触があった事例に関する情報（表6）

表6. 保育所/幼稚園等で結核患者との接触があった事例に関する情報

職種等	例数	内訳・詳細
保育士、幼稚園教諭、幼児教室講師	27	
保育園・幼児教室・子育てサークル等の保護者・参加者	9	
保育園勤務Ns	1	
その他	4	併設する施設の利用者2、実習生1、他の園児1

7. 各健診事例における接触者健診の対象人数 (表 7)

対象が 50 人を越える健診が 27 事例、100 人を越える健診が 12 事例、さらに 200 人を越える健診が 5 事例報告された。

表 7. 各健診事例における接触者健診の対象人数

対象人数	医療機関			地域サークル	計
	産科病棟、NICU/GCU	外来、乳幼児健診・集団接種	保育所/幼稚園・幼児教室等		
0-24	7	3	13	2	25
25-49	1	2	9	3	15
50-99	1	2	12		15
100-199	2	2	3		7
200-	1		4		5
計	12	9	41	5	67

8. 健診対象となった集団の BCG ワクチン接種状況 (表 8)

産科病棟、NICU/GCU での接触事例も含め、40 事例は BCG 未接種の乳幼児も対象とした健診事例であった。

表 8. 健診対象となった集団の BCG ワクチン接種状況

接触があった場所	事例数	対象集団の BCG 接種状況	
		BCG 未接種	BCG 既接種
医療機関 産科病棟、NICU/GCU	12	12	4
外来、乳幼児健診・集団接種	9	6	9
保育所/幼稚園・幼児教室等	41	21	37
地域サークル	5	1	4
計	67	40	54

9. BCG 未接種乳幼児集団を対象とした健診事例 (表 9)

表 9. BCG 未接種乳幼児集団を対象とした健診事例  
最終的感染判断までの無差別的 LTBI 治療適用の状況

BCG 未接種乳幼児を対象とした健診事例	40 例
うち、最終的な感染判断判明時までの無差別的 LTBI 治療適用	12 例
BCG 未接種新生児を対象とした健診事例	8 例
うち、最終的な感染判断判明時までの無差別的 LTBI 治療適用	7 例
(残り 1 例は結核患者判明が健診対象となる新生児との接触から約 2ヶ月が経過)	
BCG 未接種乳児(除く新生児)を対象とした健診事例	18 例
うち、最終的な感染判断判明時までの無差別的 LTBI 治療適用	5 例
患者発見から初回健診実施までの期間	例数
～4週	15 例
～8週	16 例
～12週	4 例
産科病棟、NICU/GCU での接触事例	4 例で患者発見から 1ヶ月以上が経って初回健診実施

・最終的感染判断までの無差別的 LTBI 治療適用の状況

BCG 未接種新生児を対象とした健診 8 事例のうち、7 事例で、また BCG 未接種乳児(新生児を除く)を対象とした健診 18 事例のうち、5 事例で最終的な感染判断が判明するまでの無差別的な LTBI 治療が適用されていた。

・健診実施時期の設定

BCG 未接種乳幼児集団を対象とした健診事例 40 例のうち、15 事例は患者発見から 4 週以内に初回健診が実施されていたが、それ以降に実施された事例も多く見られた。特に、産科病棟、NICU/GCU での接触事例 4 事例においても患者発見から 1ヶ月以上を経て初回健診が実施されていた。

10. 適用した結核感染診断検査 (表 10)

1 例を除いてツ反が実施されていた。そのうち、16 事例で IGRA が併用して実施されており、全例に IGRA が適用された 4 事例の他、12 事例では年齢、ツ反結果、BCG 接種歴、患者との接触状況などを基準として検査適用が判断されていた。



表10. 適用した結核感染診断検査

適用した感染診断	例数		
ツ反	63	IGRA併用せず	47
		一部IGRA併用*	12
		全例IGRA併用	4
T-SPOTのみ	1		
記載なし	3		
67			
*IGRAを適用した条件			
年齢: 5才(6才)以上		例数	
ツ反で「有意な反応」を認めた例(発赤30mm/硬結15mm以上)		5	
BCG既接種例		1	
結核患者と濃厚な接触があった例		1	

### 11. 感染判断基準

BCG 未接種例；多くは発赤 10 mm、または硬結 5 mmを越える例を感染例と判断している。

BCG 既接種例；結核病学会の基準（日本結核病学会予防委員会“今後のツ反検査の暫定的技術基準”、2006年5月）に沿うものが多いが、集団におけるツ反分布をヒストグラムにて検討し、二峰性と評価される集団を感染例とした事例や2回目のツ反で反応が有意に大きくなっている例を感染例とした事例、或いはツ反が有意な反応を認めた例に対して IGRA を追加して適用して感染判断を行った事例なども見られた

### 12. 画像検査の適用基準

多くはツ反や IGRA で感染例と判断された例を対象に胸部単純レントゲン検査が実施されていたが、一部では健診対象例全例に対して検査が適用されていた。

### 13. 感染・発病判断（表 11）

医療機関での接触事例 3 事例、保育所/幼稚園等での接触事例 18 事例、地域サークルでの接触事例 1 事例で乳幼児集団で感染例が

確認された。これらの事例では他の年齢健診対象グループにおいても感染の拡がりを認める事例が多く、概ね妥当な感染判断がなされているものと推測される。

22 事例で健診対象となった乳幼児集団での「感染あり」と判断され、1 事例で発病例が確認された（保育園での健診事例、感染源となった保育士；病型 bII2 咳は長期に持続、マスク着用せず、他に感染例 22 例、他の年齢群での接触者においても 6 例の感染例を認めた）。

9 事例では「集団感染」と定義される感染・発病の拡がりを認め（保育園/幼稚園、幼児教室 5 例、医療機関 3 例、地域サークル 1 例）、このうち 6 事例で乳幼児集団における感染事例が確認された（保育園/幼稚園、幼児教室 4 例、医療機関 1 例、地域サークル 1 例）。

表11. 感染・発病判断

接触があった場所	感染の拡がり(人)	例数	他の年齢健診対象グループにおける感染の拡がり
医療機関	0-4	2	2
	5-9	1	1
	計	3	3
保育所/幼稚園・幼児教室等	0-4	10	7
	5-9	4	0
	10-14	2	2
	15-19	0	0
	20-	2	2
	計	18	11
地域サークル	0-4	1	1
合計		22	15

### 14. 結核対策専門家へのコンサルト

42 事例で結核対策専門家にコンサルトがされており、コンサルトした専門家は結核研究所 26 事例、地域の結核診療専門家（呼吸器内科医師、審査会委員、結核行政専門家等）12 例、小児結核専門医 7 例などであった（重複例あり）。

15. 医療機関での健診実施の場合、保健所と医療機関との連携について

医療機関が主体となって健診を計画、実施した事例が多く、保健所は健診の実施時期、範囲設定、内容などに関して助言を行うケースが多く見られた。一方で健診を全て保健所が実施した事例もみられた

16. 健診の計画、実施等において苦慮した点（順不同）

- ・ 保護者への対応；結核という病気に関する理解、感染や検査（レントゲン検査等）実施に関する不安への対応
- ・ 健診日程の設定；受診しやすいように夜間や複数回の設定を要する
- ・ 健診対象者が広域に広がったため、他の保健所等との調整を要した；産科、NICU/GCU などでの接触事例では里帰り例も多いため
- ・ 対象者の選定；乳幼児の特殊性を考慮に入れる一方で、特に接触があった結核患者が低感染性であった場合や接触時間が短い場合など
- ・ 接触状況の把握が困難；特に保育園などで受け持ちを特定せずに多くのクラスを担当している事例では接触のあった乳幼児や接触の程度を把握することが困難
- ・ 健診対応医療機関の確保；乳幼児の健診に対応してもらえる医療機関の確保が困難
- ・ 乳幼児集団に対する健診実施の経験がなく、その企画や実施に苦慮した；健診対象や実施時期の選定、適用すべき結核感染診断検査の選択、また感染判断
- ・ 元患者の人権への配慮；保護者からは詳細な情報を求められるが、一方で元患者の人権にも配慮する必要性

D. 考察

全国全ての保健所を対象とした本調査により、乳幼児集団を対象とした結核接触者健診が毎年 20 事例程度企画、実施されている実態が明らかとなった。結核患者との接触機会としては保育園/幼稚園における接触事例が多く、以下、産科病棟や NICU/GCU などの医療機関、地域サークルなどが続いていた。報告された調査内容からは、接触者が BCG 未接種例も含む乳幼児であることを考慮に入れて、特に慎重な健診企画、実施、感染判断が行われている様子が見られた。即ち、接触が確認された結核患者の感染性が低いケースであっても接触が明らかとなった乳幼児は健診実施の対象とされ、また、特に BCG 未接種新生児・乳児においては結核患者との接触が判明した後、最終的な感染判断が可能となる時期まで期間（=window period）は無差別に LTBI 治療の対象とする、などの慎重な対応が執られているケースが多いことが確認された。今回、報告された 67 事例のうち、22 事例で接触があった乳幼児における感染の拡がりが確認され、このうち、保育所/幼稚園、幼児教室などでの接触事例が 18 例を占めた。医療機関での接触事例は産科病棟、NICU/GCU などにおける新生児との接触事例が多く、万が一、感染があった場合には発病に至るリスク、重症化に至るリスクが高く、window period における LTBI 治療適用などの慎重な対応も必要であるが、一方で接触機会が比較的少ないという特徴も有するため、実際に感染・発病の拡がりに結び付く事例は少数例に留まる。これに対して、保育所/幼稚園等での接触事例では接触機会は頻回、かつ長期に渡り、また、濃密

な接触機会も多いと想像され、乳幼児に対する感染リスクも高いものと推測される。乳幼児集団を対象とした健診の企画・実施に関しては多くの課題が報告された。それぞれの保健所において、このような年齢集団を対象とした接触者健診を企画、実施する機会は少なく、また依拠することが可能なレファレンスも乏しいために、健診対象、実施時期、適用する感染診断法の選定、さらに感染判断基準の設定などに苦慮する。接触が判明する結核患者の感染性や接触頻度などは事例によって様々であり、クリアカットな指針を示すことは困難であるが、過去に計画・実施された乳幼児集団を対象とした事例を集積し、健診の企画・実施に際して、特に注意すべき点をまとめることは経験することが少ない事例の共有に繋がり、非常に有益な資料になりうると考える。今回、ご協力頂き、報告された事例の中から特に参考となりうる教訓的な事例に関してさらに情報を収集し、事例集の作成に繋がっていきたいと考える。

#### E. 結論

産科・小児科医療機関、保育施設等で感染性を有する結核患者が発生した後に乳幼児集団を対象として実施された接触者健診事例の頻度、感染源患者の状況、健診の実際（スケジュールや適用された検査内容、感染・予防的治療適用判断の根拠）、BCG未接種例に対する「無差別的」予防的治療適用の実際（投与期間、治療中止判断の時期やその判断根拠）、感染・発病例の有無等に関する情報を収集し、乳幼児集団を対象とした接触者健診及び事後対応の実際を把握

すると共に、乳幼児集団を対象とした接触者健診の計画・実施に際して依拠することが可能な「てびき」作成に向けた基礎的資料とすることを目的に全国の保健所を対象に調査票を配布し、2009～2013年に実施された乳幼児集団を対象とした接触者健診事例の収集を試みた。その結果、67事例に関する情報が報告され、毎年全国において20事例前後の健診が企画・実施されていること、健診対象の特殊性を念頭に慎重な健診の企画・実施、予防的対応、感染判断がなされていること、保育所/幼稚園での接触事例を中心に22事例で乳幼児における感染の拡がり確認されたことなどが明らかとなった。それぞれの保健所において、このような年齢集団を対象とした接触者健診を企画、実施する機会は少なく、また依拠することが可能なレファレンスも乏しいために、健診対象、実施時期、適用する感染診断法の選定、さらに感染判断基準の設定などに苦慮している様子も確認された。

#### 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

乳幼児集団を対象とした接触者健診事例に関する調査票 (Ver.1)

保健所名: ( ) 都道府県 ( ) 保健所

回答担当者: \_\_\_\_\_

連絡可能なメールアドレス: \_\_\_\_\_

乳幼児集団を対象とした接触者健診事例経験の有無

2009年1月～2013年12月の間に、乳幼児集団を対象とした接触者健診(\*)を企画・実施しましたか?

(\*)産科・小児科医療機関や保育施設等において感染性を有する結核患者が発生し、接触があった乳幼児集団を対象に企画、実施された接触者健診(但し、家族検診を除く)

はい・いいえ

「はい」の場合は以下の設問にお答え下さい。

「いいえ」の場合にも、最後の設問 Q9(「乳幼児集団を対象とした接触者健診事例」に関するご意見)への回答をお願い致します。

Q1.健診実施を企画・実施する契機となった結核患者が登録された時期

- ( ) 2009年
- ( ) 2010年
- ( ) 2011年
- ( ) 2012年
- ( ) 2013年

複数の事例がある場合には、お手数ですが、調査票を複写して、事例毎に以下の調査項目にご回答下さい

Q2. 健診実施を企画・実施する契機となった結核患者に関する項目

・乳幼児と接触があった場所

- ( ) 医療機関
  - ( ) 産科病棟、( ) GCU/NICU、( ) 小児科病棟、( ) 外来(診療科; \_\_\_\_\_)
  - ( ) 乳幼児健診・集団予防接種その他(具体的に; \_\_\_\_\_)
- ( ) 保育所/幼稚園、幼児教室等(具体的に; \_\_\_\_\_)
- ( ) 地域サークル(例 子育てサークル)(具体的に; \_\_\_\_\_)
- その他( \_\_\_\_\_)

・年齢; \_\_\_\_\_ 歳