

小児結核診療・対策レベルの維持・向上をむけて
「小児結核診療のてびき（改訂版）」

国立病院機構南京都病院 小児科 徳永 修

本検討会は、令和3年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構委託研究開発費 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「結核低蔓延化に向けた国内の結核対策に資する研究」（研究開発代表者 結核予防会結核研究所所長 加藤誠也）の分担研究「小児結核の診療・対策の充実に資する研究」の一環として開催されるものです

国（AMED）による結核対策に関する研究班の中で取り組んだ小児結核に関する分担研究の一環として、2018年に「小児結核診療のてびき」を作成・公開し、さらに、2021年3月にはその改訂版を公開致しました。

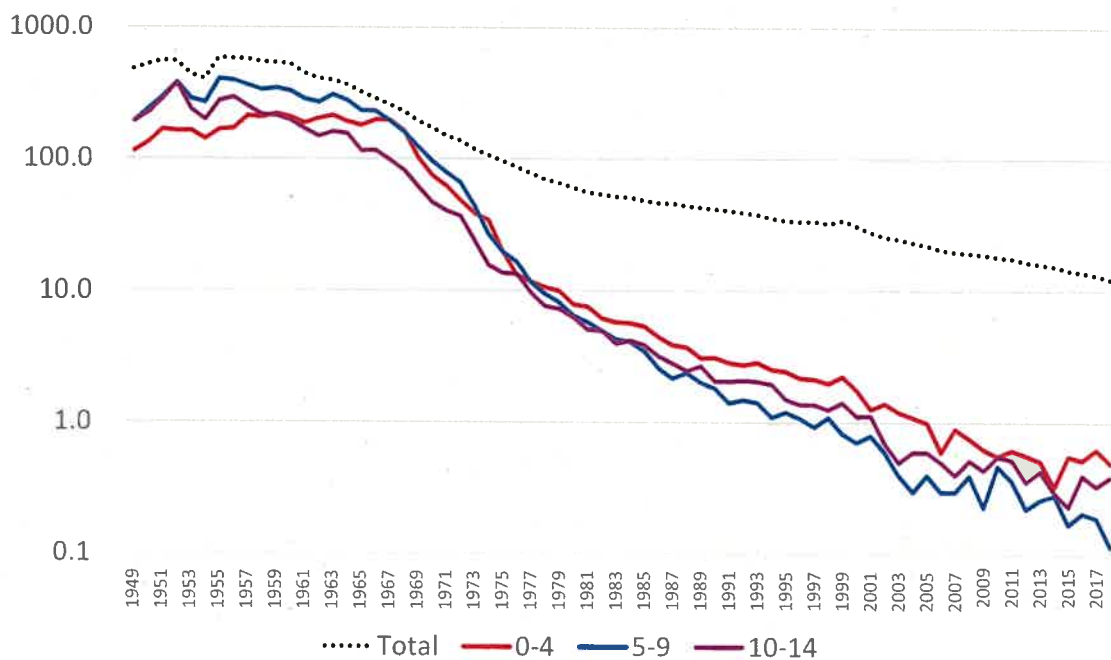
本日のお話では、わが国における小児結核の現状、および抱える課題を整理した上で、本てびき作成に至った経緯、およびその内容についてご紹介させていただきます。

Contents

- ・わが国の小児結核の現状
- ・小児結核診療・対策に関わる課題
- ・「小児結核診療のてびき」の紹介/今回の改訂について

3

わが国の小児結核の現況



結核罹患率の推移（1949～2020年）；全年齢及び小児

結核予防会結核研究所疫学情報センターHP 「結核の統計」より引用
(<https://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/>)

4

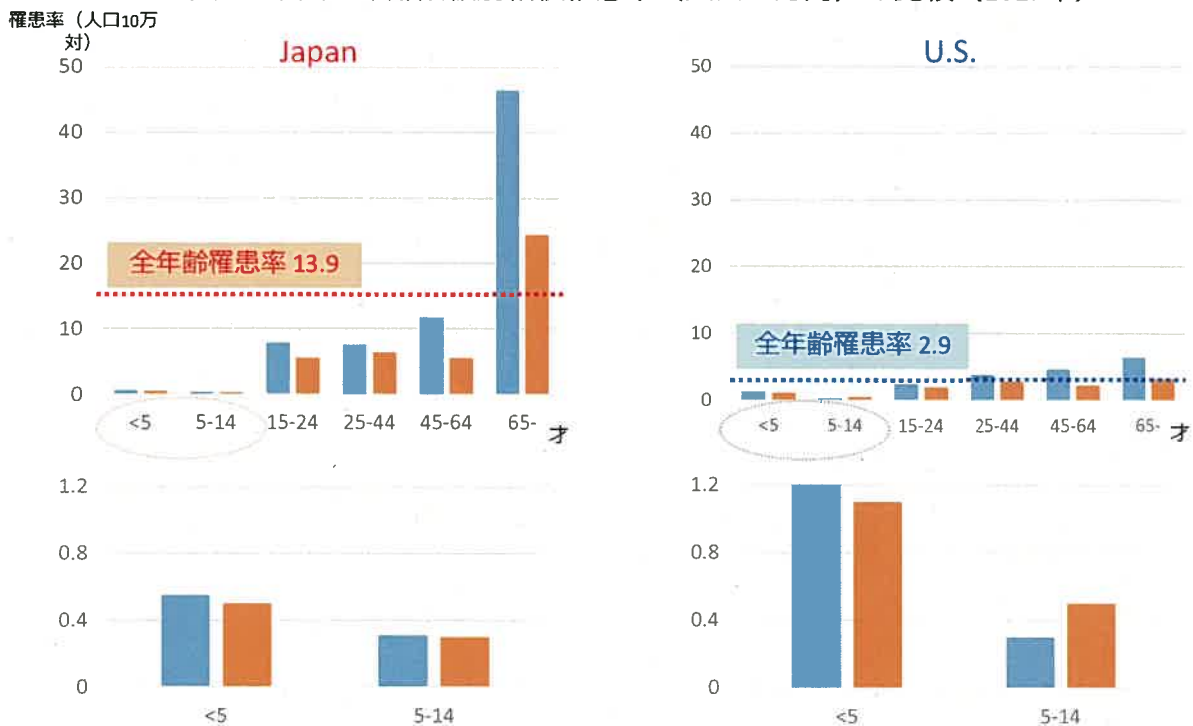
わが国における小児結核の現況 新登録結核患者数の推移（2016～2020）

		0～4歳	5～9歳	10～14歳	計
2016	総数	26	11	22	59
	粟粒結核	1	0	0	1
	結核性髄膜炎	2	0	0	2
2017	総数	31	10	18	59
	粟粒結核	3	0	0	3
	結核性髄膜炎	1	0	1	2
2018	総数	24	6	21	51
	粟粒結核	1	0	0	1
	結核性髄膜炎	1	0	0	1
2019	総数	18	9	11	38
	粟粒結核	2	0	1	3
	結核性髄膜炎	0	0	0	0
2020	総数	27	9	16	52
	粟粒結核	1	0	0	1
	結核性髄膜炎	1	0	0	1

・ 2006年に初めて年間新登録患者数が100例を下回ったが、その後は50～60例で推移；“下げ止まり”の印象
 ・ 粟粒結核、結核性髄膜炎などの重症結核は少数となっているが、毎年登録されている
 ・ 嘔吐、活気不良などの症状を呈して診断に至り、**神経学的後遺症を残す例も報告されている**

小児（0～14才）に限った罹患率は 結核低まん延国の代表である米国を下回る状況へ

日本及び米国の年齢階級別結核罹患率（人口10万対）の比較（2017年）



わが国における小児結核の現況 外国出生小児結核患者数の推移（2016～2020）

	0～4歳			5～9歳			10～14歳			0～14歳		
	登録例数	うち外国出生例数	(%)	登録例数	うち外国出生例数	(%)	登録例数	うち外国出生例数	(%)	登録例数	うち外国出生例数	(%)
2016	26	2	7.7	11	3	27.3	22	7	31.8	59	12	20.3
2017	31	1	3.2	10	4	40.0	18	6	33.3	59	11	18.6
2018	24	3	12.5	6	1	16.7	21	8	38.1	51	12	23.5
2019	18	2	11.1	9	5	55.6	11	3	27.2	38	10	26.3
2020	27	2	7.4	9	4	44.4	16	3	18.8	52	9	17.3

・小児においても外国出生例が増加、登録例の約20～25%を占めている
 ・特に10～14歳で、その傾向が顕著に
 逆に乳幼児発病例では外国出生例が占める割合は現時点では多くない

わが国における小児結核の現況 地域分布/2016-2020年

	2016	2017	2018	2019	2020	2016-2020		2016	2017	2018	2019	2020	2016-2020		2016	2017	2018	2019	2020	2016-2020
	北海道	1	1	0	2	0		3	石川	0	0	0	0		1	1	岡山	2	1	0
青森	0	2	1	0	1	4	福井	0	0	0	0	0	0	広島	3	2	2	2	3	12
岩手	0	0	0	0	0	0	山梨	0	0	0	0	1	1	山口	0	0	0	0	0	0
宮城	1	0	0	0	1	2	長野	0	1	2	0	0	3	徳島	0	0	1	0	0	1
秋田	0	0	2	0	0	2	岐阜	1	0	0	4	0	5	香川	0	0	0	0	0	0
山形	0	0	1	0	0	1	静岡	3	5	2	2	0	12	愛媛	0	0	0	0	2	2
福島	0	0	1	0	0	1	愛知	6	6	8	2	9	31	高知	0	0	0	0	0	0
茨城	1	2	0	0	0	3	三重	0	1	0	0	0	1	福岡	2	4	2	2	0	10
栃木	1	0	1	0	3	5	滋賀	2	0	1	0	0	3	佐賀	0	0	0	1	0	1
群馬	0	0	1	0	0	1	京都	0	0	1	0	2	3	長崎	1	0	0	0	1	2
埼玉	5	2	0	3	1	11	大阪	7	3	6	1	6	23	熊本	1	2	0	0	1	4
千葉	7	2	2	3	4	18	兵庫	3	4	1	0	2	10	大分	0	0	0	1	0	1
東京	7	2	13	6	7	35	奈良	0	1	0	1	0	2	宮崎	1	0	0	0	0	1
神奈川	2	13	1	7	5	28	和歌山	1	0	0	0	0	1	鹿児島	0	1	0	0	0	1
新潟	1	0	0	0	0	1	鳥取	0	0	0	0	0	0	沖縄	0	1	1	0	1	3
富山	0	1	0	1	0	2	島根	0	2	1	0	0	3	全国	59	59	51	38	52	259

わが国における小児結核の現況；まとめ

- ・年間新登録患者数は2006年に100例を下回ったのち、近年は50例前後の少ない数で推移しています（50例前後で足踏みを続けています）。
- ・結核性髄膜炎などの重症結核症例も毎年登録されており、嘔吐や活気不良などの症状を呈したのちに診断に至り、神経学的後遺症を残す例もみられています。
- ・小児に限った罹患率は人口10万対0.3程度の非常に少ない値となっており、この数字は低まん延国の代表である米国をも下回る状況に至っています（世界で最も小児結核罹患状況が低い国と評価できます）。
- ・小児においても外国出生症例の占める割合が増加しており、近年は25%程度を占めています。しかし、乳幼児においては必ずしも外国出生例の占める割合は多くありません。
- ・小児においても地域的な偏在がみられ、首都圏や近畿地区、東海地区などの大都市部ではいまだ多くの症例が登録されています。

9

改めて、小児結核の特徴を確認します

年少児、特に0歳乳児ではMφやT細胞の機能が未成熟であり、年長児に比して初感染後発症に至る頻度が高く、また発症後早期に髄膜炎などの重症化に至る。

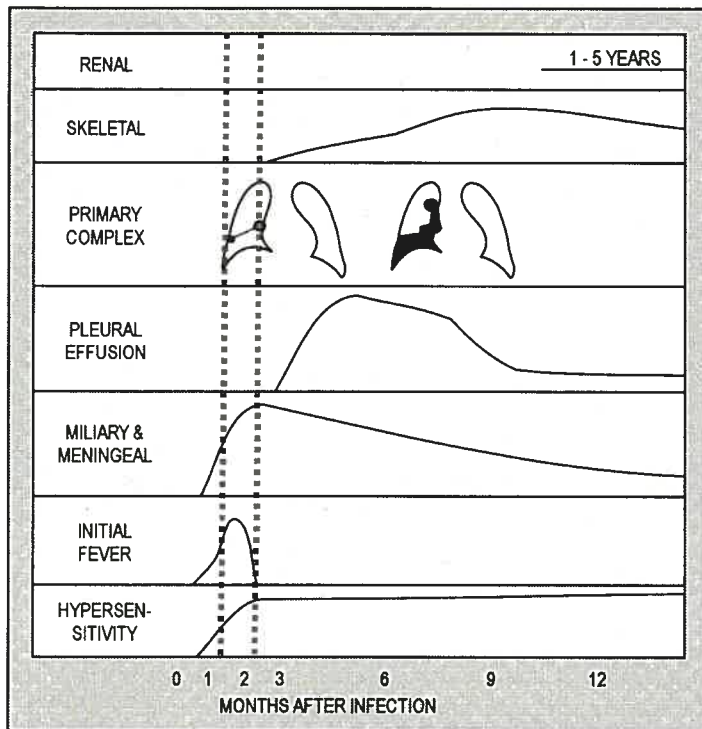
初感染を受けた年齢と発病へと至る頻度
BCGワクチン未接種で感染し、結核感染判明後に予防的治療が適用されなかった場合

初感染を受けた年齢	発病へと至るリスク(%)		
	発病しない	肺結核発症	粟粒結核 または 結核性髄膜炎
<1才	50%	30-40%	10-20%
1~2才	75-80%	10-20%	2-5%
2~5才	95%	5%	<0.5%
5~10才	98%	2%	<0.5%
10才以上	80-90%	10-20%	<0.5%

Marais BJ et al. :The natural history of disease of childhood intra-thoracic tuberculosis:
a critical review of the pre-chemotherapy literature. Int J Tuberc Lung Dis 8;392-402:2004

10

改めて、小児結核の特徴を確認します



初感染結核のタイムテーブル (Wallgren)

- ・感染後、早期に発病に至る；
ツ反、IGRAが陽転する時期には
すでに初期変化型結核が発病

- ・発病後は早期に重症化

- ・発病しても
初期には症状がほとんどない
症状が出現すれば
重症であることが多い

11

子どもたち、とくに乳幼児は

「結核に対して弱い存在である」ことを忘れてはいけません



すなわち、子どもたちは、一旦、結核に感染すると
発病に至る頻度が高く、また、早期に重症化に至ることが
知られています

12

わが国では外国出生例を含め、いまだ年間12,000例以上の結核症例が新たに登録されています。わが国の子どもたちが結核に感染する機会が無視できる状況に至っているわけではありません。

全年齢の結核罹患状況が未だ低まん延に至っていないにもかかわらず、このように、わが国の「こどもの結核」が少ないのは、

✓こどもたちを結核から守るために、積極的にBCGワクチンを接種してきた（高い接種率を維持してきた）から

✓こどもたちの周囲で感染性を有する結核患者が発生した際に、適切な時期に、注意深く、接触者健診を適用し、既に発病している子どもたちを早期に診断すると共に未だ発病はしていないが、感染している可能性が高い子どもたちを確実に見つけ出して、発病予防を目的とした治療（潜在性結核感染治療）を積極的に適用してきたから

13

小児結核診療・対策に関わる課題

1. 「小児結核に対する関心の低下、小児結核診療及び対策レベル低下への懸念」

小児結核症例と遭遇する機会が極めて少なくなったことにより、子どもたちの診療に携わる臨床医や結核対策に従事する保健行政担当者の**小児結核に対する関心が低下**すること、さらに**診療・対策レベルの低下**につながることで強く懸念される

14

小児結核診療・対策に関わる課題

1. 「小児結核に対する関心の低下、小児結核診療及び対策レベル低下への懸念」

低まん延状況への移行が間近に近づいているとはいえ、
いまだ年間12,000例以上の症例が新たに登録されていること、
結核高まん延国から転入する外国人が今後も増加することが予測されること、
などを考慮すると、

- ・結核感染リスクを有する子どもたちに対する有効な対策の適用、
- ・感染性を持つ結核発病例との接触が明らかとなった子どもたちに対する適切なタイミングでの健診適用、慎重な感染判断と事後対応、そして、
- ・わが国においても結核が過去の病気ではないことを理解して、小児結核に関する正しい知識を持って子どもたちの診療にあたることが未だに重要

15

小児結核診療・対策に関わる課題

2. 「結核高まん延国から転入する子どもたちを対象とした対策の徹底」

若年成人を中心とした外国出生結核患者の増加を受けて、
結核高まん延国から転入し、国内に中長期滞在する外国人を対象とした「入国前結核スクリーニング」導入予定。

高まん延国から転入する子どもたちを対象としても、
このスクリーニングを適用するほか、
学校結核健診においても「6か月以上の高まん延国での居住歴のある児童、生徒」
を確実に抽出し、入学時または、転入時に必ず精密検査の対象とし、
発病例を確実に診断することが重要

16

小児結核診療・対策に関わる課題

2. 「結核高まん延国から転入する子どもたちを対象とした対策の徹底」

入国前スクリーニングや学校健診で、未発病であるものの結核既感染であることが明らかとなった子どもたちへの対応も検討すべき課題

今後、発病に至る可能性も念頭におき、

- ・一定の期間は定期的な検診の対象とする
(例えば、入国後2年間のおおむね6か月ごとの胸部レントゲン検査実施)、
あるいは、
- ・より積極的に今後の発病を予防することを目的に、感染を受けた時期によらず、潜在性結核感染症治療の対象とする、
などの対応方法が選択肢となる

17

小児結核診療・対策に関わる課題

3. 「わが国が低まん延国へと移行したのちに必要となる、BCGワクチン接種施策の検討」

小児に限っては「超低まん延」と評価される状況へと改善したのちも、子どもたちの周囲で生活するおとなにおいては「中まん延」と評価される罹患状況が続いてきたため、結核発病から子どもたちを守ることを目的に、乳児全例に対する積極的なBCGワクチン接種勧奨が継続されてきた

わが国も数年以内に結核低まん延国に仲間入りすることが予想される
→わが国の子どもたちにとっての結核感染リスクがさらに低下することに

18

小児結核診療・対策に関わる課題

3. 「わが国が低まん延国へと移行したのちに必要となる、BCGワクチン接種施策の検討」

過去のシステマティック・レビューやわが国における小児結核罹患状況の推移からも、BCGワクチンが小児結核の発病予防に高い有効性を持つことは明らか

BCGワクチンは弱毒ではあるものの生菌ワクチンであるため、頻度は高くないものの様々な副反応が発生する

無治療での経過観察により自然に軽快する腋窩リンパ節炎や皮膚結核様病変が多くを占めるが例が

長期にわたる服薬治療や外科的介入を要し、一部では後遺障害を残すBCG骨炎、致命的な経過をたどる例も多い播種性BCG感染症、

などの、重篤な副反応も極めて少数ではあるが、一定の頻度で発生する

19

小児結核診療・対策に関わる課題

3. 「わが国が低まん延国へと移行したのちに必要となる、BCGワクチン接種施策の検討」

- ・過去にBCG全例接種を中止した国々の経験を参考にする
- ・接種継続により、予防可能な小児結核発病例と接種に伴って発生する副反応による健康被害との比較検討
- ・引き続き、ワクチン接種が必要と思われる、感染・発病に至るハイリスク・グループ（＝選択的接種の対象）の同定など、

今後のBCGワクチン接種施策に関する検討を開始することも必要

20

「小児結核診療のてびき」

小児結核診療及び対策のレベルを維持、向上するためには、
依拠することが可能なレファレンス作成が必要と考え、
結核対策に関する班研究のテーマの一つとして取り組み、
2018年9月に公開しました

作成に際しては、
小児結核診療に専門的に取り組んでこられた小児科臨床の先生方、
小児結核を含む、結核対策に興味を持って取り組んでこられた先生方、
に分担執筆をお願いした

21

「小児結核診療のてびき」分担執筆者一覧

藤山 理世	神戸市中央区保健福祉部
小向 潤	大阪市保健所
末永 麻由美	結核予防会結核研究所 対策支援部
宮川 知士	東京都立小児総合医療センター 呼吸器科
森 雅亮	東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座
清水 博之	横浜市立大学小児総合医療センター小児科
野澤 智	横浜市立大学附属病院 小児科
吉河 道人	国立病院機構旭川医療センター 小児科
西屋 克己	香川大学医学部 医学教育学講座
土居 悟	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 小児科
釣永 雄希	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 小児科
吉松 昌司	国立病院機構南京都病院 小児科
永井 仁美	枚方市保健所
藤井 史敏	堺市保健所
徳永 修	国立病院機構南京都病院 小児科

小児結核診療のてびき（改訂版）紹介

1.	わが国における小児結核の現状と課題	9
2.	結核の感染と発病	18
3.	小児結核の特徴	22
4.	医療機関と保健所との連携	28
5.	接触者健診（小児を対象とした接触者健診）	33
6.	小児を対象とした結核感染診断	50
7.	小児を対象とした結核発病診断	73
8.	小児結核の治療	97
9.	小児科外来・入院病棟における結核感染対策	117
10.	結核感染が疑われる新生児・乳児への対応	124
11.	BCG ワクチン	132
12.	学校における結核対策	156

23

1.わが国における小児結核の現状と課題

まとめ

・わが国の小児結核症例は近年非常に少数例（年間 50 例前後）で推移しており、小児に限った結核罹患率は結核低まん延国の代表である米国も下回る状況に至っている。

・小児発病例の半数以上は接触者健診により診断に至るが、約 25%は遷延する咳嗽や反復する発熱などを主訴とした医療機関受診（有症状受診）を契機に診断に至っている。他に学校検診や BCG ワクチン接種後コッホ現象などにより診断に至る。

・若年成人と同様に、外国籍、或いは高まん延国での居住歴を有する例が増加しており、小児発病登録例の約 25%を占めている。

・成人における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無視できる状況には至っておらず、小児結核に対する関心を喚起し、正確な診療知識を普及すること、小児結核診療体制の整備や診療支援体制の構築等の取り組みが必要である。

24

2.結核の感染と発病

まとめ;

・感染性を有する結核患者と接触があり、患者から排出された感染性飛沫核が肺の末梢まで到達することで「感染」が成立する

・結核「感染」＝結核「発病」ではない;「感染」しても生涯にわたって「発病」に至るのは一部である

・結核感染に伴って、肺内及び肺門部リンパ節に病巣が形成されるが(＝初期変化群)、この病巣が拡大、進展した状態(＝一般的には、胸部画像で病巣が指摘可能な状態)を「発病」と呼ぶ。

・未だ発病に至っていない結核感染例(未発病感染例, 潜在性結核感染症例)では(胸部)画像検査で結核病巣を指摘することはできない。結核感染の有無は、一般的に結核感染免疫成立の有無(ツベルクリン反応検査及びIGRA*)結果により診断する。

*IGRA:IFN- γ release assay, インターフェロン γ 遊離試験

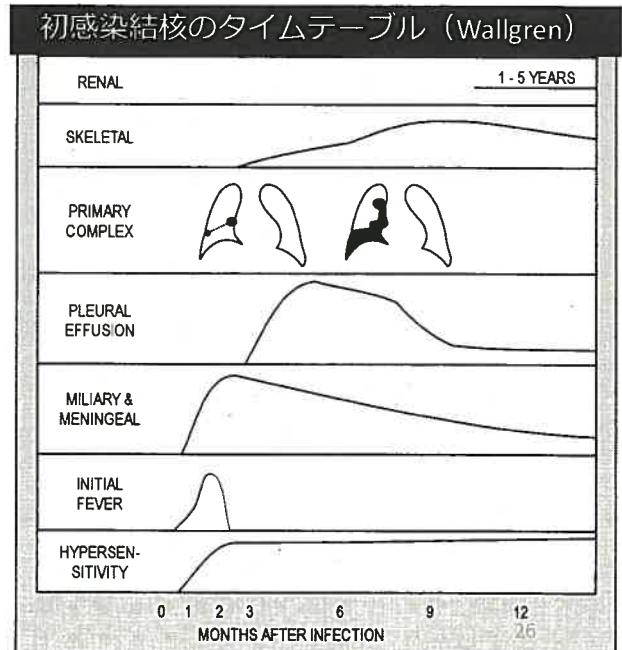
25

3.小児結核の特徴

まとめ:

・小児を対象とした結核感染・発病例の診断やその事後対応においては、成人症例とは異なる小児結核の「いくつかの特徴」を十分に理解した上で、注意深い対応をとることが必要である。

初感染を受けた年齢	発病へと至るリスク(%)		
	発病しない	肺結核発症	粟粒結核 または 結核性髄膜炎
<1才	50%	30-40%	10-20%
1~2才	75-80%	10-20%	2-5%
2~5才	95%	5%	<0.5%
5~10才	98%	2%	<0.5%
10才以上	80-90%	10-20%	<0.5%



4.医療機関と保健所との連携

まとめ:

・わが国の結核対策は昭和 26 年に「結核予防法」が制定されて以来、法律に基づいて実施されてきた。平成 17 年の一部改正により、「DOTS」が法に明記され、服薬支援・治療完遂の徹底が強化された。

平成 19 年には「結核予防法」は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)に統合され、結核は「**二類感染症**」に定義された。

・法律が変更されたのちも、結核特有の制度は引き継がれ、調査権限などは強化された。「予防内服」は「潜在性結核感染症(LTBI)の治療」となり、適用年齢に関する制限が撤廃された。

・医師は、結核に臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から結核が疑われ、かつ、各種菌検査や結核感染診断法、画像検査等により、**結核患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。**

・届出が医療機関から保健所へ提出された時に「患者」として登録され、**保健士の関わりが始まり、治療完遂、そして管理検診を経て登録削除まで、患者本人および家族を継続して支援する。**

27

5.接触者健診（小児を対象とした接触者健診）

まとめ

・小児結核症例では、同居あるいは同居に準ずる接触のある者に、感染源となる感染性結核患者が認められる例が多い。

・小児、特に乳幼児を対象とした接触者健診において結核感染診断を行う場合には、IGRA などの結核感染診断検査の感度が不十分である可能性を念頭に置く必要がある(=**結核感染診断検査結果のみならず、接触があった結核患者の感染性や接触時の状況・頻度、健診対象となった小児の発病リスクなども考慮にいれた慎重な判断が必要である。**)。

・**BCG 未接種の乳幼児**に対して接触者健診を行う場合には、いわゆる「**ウインドウ期**」(=**結核感染診断が陽性化するまでの期間**)からの LTBI 治療を考慮する必要がある。

28

6.小児を対象とした結核感染診断

まとめ

・小児、特に乳幼児では、結核に感染すると年長者に比して発病に至る頻度が高く、また発病後は早期に重症化しやすいため、より早期に、正確に感染診断を行うことが重要である。

・IGRA は先行する BCG ワクチン接種やほとんどの非結核性抗酸菌感染の影響を受けずに結核感染を診断することができる検査法であるが、一方で、抗結核薬治療適用前の喀痰塗抹陽性成人肺結核患者を対象とした感度が90%前後である(=陰性を呈する例が10%程度存在する)、など、本検査の限界も理解して、結果を解釈することが必要である。

・小児、特に5歳以下の乳幼児を対象とした結核感染診断において IGRA の感度が劣っている可能性が指摘されており、結核感染診断に際しては IGRA のみではなく、ツベルクリン反応を適用、あるいは併用することが必要である。

・感染診断を行う場合は、ツベルクリン反応や IGRA 検査の結果だけではなく、結核患者との接触歴の有無や接触があった結核患者の病状(感染性)、接触時の状況、感染診断対象者の感染リスクなどをもとに総合的に判断する。

29

改訂内容 QFT-GIT→QFT-Plusへ

① QFT-Plus

測定原理:

被検者より末梢血を採取し、2種の結核菌特異抗原(ESAT-6, CFP-10)による刺激により、産生される IFN- γ を ELISA 法により定量測定する。

採血手技・検体の取り扱い:

4本の専用採血管(QFT プラスチューブ)に1mlずつ採血する、あるいは、パリンリチウム採血管に採取した後、4本の専用採血管(QFT プラスチューブ)に1mlずつ分注する。へパリンリチウム採血管に採取した血液は分注・培養開始まで2~8℃にて最長48時間保存することが可能である。あらかじめ2種の結核菌特異抗原が管壁に塗布された真空採血管2本(TB1 チューブ及び TB2 チューブ)、陽性コントロール(PHA が添加されている; Mitogen チューブ)、陰性コントロール(免疫応答に関与する添加物は封入されていない; Nil チューブ)の4本の採血管に各1mL ずつの血液を正確に分注する。尚、TB1 チューブには主に CD4 陽性 T 細胞の免疫応答を誘導する抗原蛋白(長鎖 TB 抗原ペプチド)が、また TB2 チューブには TB1 チューブに入っている抗原蛋白のほか、CD8 陽性 T 細胞の免疫応答も誘導する抗原蛋白(短鎖 TB 抗原ペプチド)が添加されている。

30

QFT-Plus ; 検査感度について

尚、先に記述した通り、QFT-Plus では CD4 陽性 T 細胞の免疫応答を刺激する結核菌特異的抗原蛋白に加え、CD8 陽性 T 細胞を刺激する抗原蛋白も添加されている(TB2 チューブ)。このコンセプトの変更は検査感度の更なる向上も意図されたもの^{*)}であるが、QFT-Plus、QFT-GIT、T-SPOT の反応特性を比較検討した文献で、それぞれの検査感度に大きな差異が見られなかったことが報告されている¹⁴⁾。

小児におけるIGRA ; 年齢と判定不可例出現頻度

Roys らは小児に適用された QFT-GIT 及び T-SPOT の判定結果に影響を与える因子に関する検討を行い、小児においても判定不可例の頻度は低いものの、低年齢(5 歳未満)ではそれ以上の年齢に比して、判定不可の出現頻度が有意に高いことを報告している²³⁾(表 10)。

表 10. 年齢群ごとの判定不可例頻度

	全小児例		2才未満		2才～5才		5才以上	
QFT-GIT	20/1093	1.8%	3/96	3.1%	8/206	3.9%	9/791	1.1%
T-SPOT	6/382	1.6%	1/36	2.8%	3/73	4.1%	2/273	0.7%

31

インターフェロン γ 遊離試験使用指針 2021

2021年6月

日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会

2021年6月に公開された「インターフェロン γ 遊離試験使用指針2021」の中で小児を対象としたIGRAのパフォーマンスに関して、最近のデータを交えて詳しく解説されています

小児を対象としたIGRAの適用；判定不可例の頻度

た。デンマークにおけるQFT-3Gによる後ろ向き研究によると、1歳から4歳の結核患者における感度は100% (9/9)であったが、結核でない1歳未満の幼児における判定不可は15.6%と高かった¹⁷⁾。英国でのQFT-3Gによる検討では、18~64歳の判定不可が2.6%であったのに対して、18歳未満では9.1%であった¹⁸⁾。北米における小児結核患者のIGRA (QFT 318例, T-SPOT 4例)の結果、判定不可は多変量解析によって1歳未満と中枢神経系の疾患を有することと関連していた²¹⁾。小児におけるQFT-3Gの判定不可26例の検討では、活動性結核や結核以外の感染症をもつものが多く、健常児は2例のみであった²³⁾。米国において、7カ月以上で2歳未満の小児に対して様々な理由で主にQFT-3Gを適用した116例の後ろ向き検討では、判定不可は2.6%、静脈採血の失敗および拒否は2.6%のみと大きな問題ではなく、ツ反の結果や対象者の背景と合わせることによってより適切な判断が可能であることから、一律に2歳未満のIGRA適用を避けるべきでない²⁴⁾。0~14歳の小児517人のQFT-3Gの活

核あるいはLTBIにおける判定不可はなかった²⁵⁾。メタアナリシスによって133例の小児のIGRA適用事例を検討した結果、QFT (世代の異なるものが含まれる)とT-SPOTの判定不可の割合はそれぞれ0.05と0.03で有意差はなかった。リンパ球減少状態における判定不可は理

低年齢小児 (2歳未満) で判定不可例が多いとの報告も

その適用に際しては注意も必要

33

小児を対象としたIGRAの適用；活動性結核における感度

る多施設研究の結果では、培養陽性の活動性結核患者におけるQFT-3Gの陽性率は成人では81.0%であったのに対して、小児では2歳以下、2歳から5歳、5歳から16歳において、それぞれ93.9%、100%、94.4%と高かった。判定不可も成人で5.2%に対して、小児では2.2%と有意に低かった。これらより、QFT-3Gは2歳以下において適用可能と結論された²⁷⁾。

IGRAとツ反の感度の比較については以下のような結果であった。菌陽性の小児結核患者でIGRAとツ反の両者とも実施された95例の感度は、5歳以上18歳未満でIGRA 96%に対してツ反83%とIGRAが高かったが、2~4歳ではIGRAおよびツ反とも91%、2歳未満ではIGRA 80%、ツ反87%と両者の違いはなかったが共に低下していた²⁸⁾。英国のNICE Guidelines 2006年では、ツ反陽性

- ・成人症例と同様の感度を有する
 - ・低年齢においてもツ反と同等の感度を有する
- (2歳未満においてはツ反も感度は低下している)

34

小児を対象としたIGRAの適用； LTBI診断における有用性

2歳以上の小児の接触者に対してツ反およびIGRA（QFT-3GまたはT-SPOT）を同時に使用し、ツ反陽性、IGRA陰性の18人にLTBI治療を行わずに2年経過観察した結果、発病者はいなかったことから、NICE Guidelinesに記載されているようにIGRA陰性の場合にはLTBI治療は不要と結論づけた²⁸。低蔓延国における5歳以下の小児に対するQFT-3Gとツ反の比較の結果はある程度一致していた。また、QFT陰性でツ反陽性の場合にはBCG接種等のためと考えられるが、小児の感染は発病につながりやすいことから慎重に取り扱うべきとの意見もある²⁹。

2歳以上の接触者健診例でツ反陽性・IGRA陰性例を前向きに観察されたがその後、発病が明らかとなった例は見られなかった

→2歳以上ではIGRAを感染診断として適用することでよい？

小児を対象としたIGRAの適用； QFT-4Gのパフォーマンス

Buonsenso Dらによる、活動性結核と診断された17歳までの小児におけるQFT-4Gの陽性率は83.3%、LTBIのスクリーニングとして検査された中での陽性率は11.6%、判定不可は2.5%であった。TB1とTB2の反応性から潜在性結核感染と活動性結核の区別はできなかった³¹。ベトナムにおけるQFT-4G陽性率についてのretrospective studyでは、肺結核では84.3%であったが、肺外結核および肺外結核と肺結核の合併では共に14.3%と低かった³²。エスワティニ（旧スワジランド）でQFT-3GとQFT-4Gを比較した結果では、両者に違いはなかった³³。小児におけるQFT-4GとQFT-3Gの感度に大きな違いはないようであるが、データは限られており、さらに検討が必要である。

- ・感度に差異はない
- ・TB-1,TB-2の反応性の違いの臨床的意義についてはさらにデータの集積が必要

35

小児を対象としたIGRAの適用；まとめ

感度の低下が懸念されてきた。これらに関する最近の検討結果からはIGRAは低い年齢まで適用可能と考えられる。ただし、小児が感染した場合には発病リスクが高いことから、個々の事例の発病リスク等を十分に考慮に入れて慎重に対応が求められる。また活動性結核の診断におけるIGRAは前版の使用指針のとおり⁹、幼少児において有用性が高いと考えられた。

36

7.小児を対象とした結核発病診断

まとめ:

- ・小児においても結核発病診断のGold standardは患児の体内から採取された検体(喀痰、胃液等)から結核菌を分離・同定することであり、良質な検体の採取に努めて、菌検査を徹底することが重要である。
- ・一方で、小児では発病例のうち、細菌学的に診断可能な例は約3割にとどまり、画像所見、感染性を有する結核患者との接触歴、結核感染診断検査結果、などの情報も総合的に検討し、結核発病の有無を慎重に判断する姿勢が必要である。
- ・乳幼児では、胸部単純レントゲンでは指摘されないが、胸部CTによる精査で肺野及び肺門部リンパ節の病巣が発見される例をしばしば経験する。感染源となりうる結核患者との接触状況や結核感染診断検査(IGRA等)の結果より、結核感染の可能性が強く疑われる乳幼児に対しては、胸部CTによる発病診断を積極的に適用する姿勢も重要である。
- ・小児結核発病例の画像診断に際しては、結核の感染経路、感染・発病後の病巣進展様式を理解することが極めて重要である。様々な病型の画像所見が呈示されています

37

8.小児結核の治療

まとめ

- ・結核発病例に対する治療を単剤で行うと耐性菌を誘導する可能性があるため、治療開始時には必ず抗結核剤3剤以上での併用療法を適用する。
- ・有効な治療を適用するため、菌の薬剤感受性を把握することは極めて重要である。小児においても治療開始前に精度の高い菌検査を徹底することが必要である。小児では菌が検出できない例も多いが、一方で、その感染源が把握可能な例も多く、感染源症例の薬剤感受性を確実に把握することが重要である。
- ・結核治療は長期間にわたるため、有効な治療を完遂させるためには良好なアドヒアランスの維持が特に重要である。そのため、保健所とも密接な連携を取り、DOTS等の治療支援を適用することが必要である。

改訂：小児薬剤耐性結核への対応、耐性結核治療の原則を追記

38

9.小児科外来・入院病棟における結核感染対策

まとめ

・ 外来では、結核発病の可能性も疑われる患児(問診上2週間以上継続的に咳嗽あり、あるいは、最近結核に罹患した家族・親族や同居人あり)は、一般の待合区域から感染対策のなされた特定の区域(独立した空調を持つ陰圧室が望ましい)に隔離し、優先的に診察及び感染・発病のスクリーニングを目的とした各種検査を実施する。

・ 小児の結核症例において入院の適応になるのは以下の場合である。

① 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)に基づき厚生労働省から示されている「結核の入院基準」に該当する場合

② 結核性髄膜炎、粟粒結核、胸膜炎などの重症結核

③ 上記①、②に該当しないが全身状態不良で外来での治療が困難な場合

・ 菌陰性だが入院が必要な場合、特に乳幼児については看護の面からは一般小児病棟への入院が望ましいが、周囲が抵抗力の弱い未感染者の環境であることをふまえ、他への感染の可能性については個室管理も含めて、十分な注意を払う必要がある。

・ 排菌が疑われる患児は塗抹陰性が確認されるまで陰圧個室に收容することが望ましい。また、塗抹陽性が明らかになった患児は空気感染隔離が可能な施設で治療を開始する。

39

10.結核感染の可能性が疑われる新生児・乳児への対応

まとめ

・ 妊娠末期に母が全身播種性結核に罹患した、或いは初感染後に不顕性血行散布があった場合などに、子宮内膜に結核結節が形成され、胎盤側に波及し、①菌が臍帯血中に入り込むことにより、或いは②菌が羊水中に散布され、胎児が吸引等を行うことにより、胎児が子宮内で結核菌の感染を受け、出生後に発病する例もあり、**先天性結核**と呼ぶ。

・ 母体内での結核菌血行性播種や母体の性器結核では先天性結核の可能性も強く疑い、特に慎重な対応が必要である。一方で**母が肺結核というだけで胎児に子宮内で感染し、先天性結核を発病する可能性は極めて低い。**

・ 先天性結核では生直後に症状を呈する例もあるが、生後3週頃に症状を呈する例が多い。**先天性結核の可能性が有する例では出生直後に必要な評価や予防的な対応を行いながら、出生後1か月は慎重な観察を行うことが必要である。**

・ 母の結核の病型や排菌状況、治療適用状況などをもとに先天性結核や新生児結核に至るリスクを慎重に評価することが重要であり、そのリスクに応じて必要な検査や感染予防策、予防的治療の適用を判断する。

40

11.BCGワクチン

まとめ

- ・ BCG ワクチンは、生菌ワクチンで、乳幼児に接種することで結核、特に乳幼児に多い結核性髄膜炎や粟粒結核などの重症結核を予防し、その効果持続は概ね接種後数年から十数年と考えられている。

- ・ わが国では予防接種法により、「生後 1 歳に至るまで」の時期に接種することが勧奨されている。標準的な接種時期として「生後 5 か月から 8 か月の間」が示されている。乳児期以降の再接種は行っていない。

- ・ BCG ワクチン接種における所定の副反応を診断した医師は、予防接種法に基づき、医薬品医療機器総合機構(PMDA)を通じて国に報告しなければならない。

- ・ 副反応の発生頻度は全接種例の 0.01~0.015%程度であり、リンパ節腫大や皮膚結核様病変が多くを占める。少数例ではあるが、BCG 骨炎・骨髄炎、全身播種性 BCG 感染症、アナフィラキシー、BCG による髄膜炎も報告されている。

- ・ BCG ワクチン接種時にすでに結核に感染している乳児では、接種後早期(翌日から 3 日後)に接種局所に強い局所反応が出現する(コッホ現象)。ワクチン接種後早期に強い局所反応を示す場合には、慎重に局所所見の推移を観察し、コッホ現象の可能性が疑われる例には、適切な時期に結核感染診断検査(ツ反、IGRA)を適用すべきである。

41

改訂 ; BCG骨炎・骨髄炎とMSMD

2005 年に接種勧奨期間が「生後 3 か月以降、6 か月まで」に変更された後、骨炎・骨髄炎症例の増加傾向が指摘されるようになり、これを受けて、2013 年以降は標準的接種時期が「生後 5 か月以降、8 か月まで」に変更された。しかし、その後も毎年 5 例前後の新たな報告例が確認されており、注視することが必要である。これらの例で骨炎・骨髄炎発症後に MSMD の存在が明らかになる例もみられるため、2018 年 9 月に厚生労働省よりメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症の概要に関する情報提供(通知)が発出された(具体的には、近親者における結核、BCG 接種後等による骨髄炎の既往より、MSMD の可能性を疑い、接種を見合わせる等の慎重な対応を呼びかける内容)。

*)MSMD;メンデル遺伝子型マイコバクテリア易感染症, Mendelian susceptibility to mycobacterial disease・・・抗酸菌に対する生体防御機構において主要な役割を果たすマクロファージでの IL-12 産生、T リンパ球における INF- γ 産生やそのシグナル伝達などの異常に伴う免疫不全。結核菌群、非結核性抗酸菌、サルモネラなどの細胞内寄生菌に対する易感染性を呈する。INF- γ レセプター欠損症や IL-12 欠損症、IL-12 レセプター欠損症、STAT1 欠損症などが知られている。

42

改訂；コッホ現象への対応「考え方」を追記

のちに述べる通り、精査対象となる例では接種後早期の局所所見の推移、およびツ反結果(陽性)より結核感染の可能性も否定できない例も多くみられるが、そのうち、IGRAも陽性となる例はごく少数例である。乳児結核感染例(とくに未発病感染例、LTBI 症例)を対象とした IGRA の感度不良のために、ツ反と IGRA 結果が乖離している可能性も考えられるが、一方で結核以外の非結核性抗酸菌により感作により、局所反応やツ反陽転(かつ IGRA 陰性)に結び付いている可能性も考慮される。

また、乳児期における結核感染は発病に至る頻度も高く、また、発病後には早期に重症化することも知られており、感染の可能性が否定できない例に対して発病の可能性を丁寧に評価し、未発病例に対して積極的に LTBI 治療を適用するべきとする原則も理解すべきである

このような認識に基づいて、ツ反と IGRA 結果が乖離している未発病例に対して、①IGRA が陰性であっても積極的に LTBI 治療を適用しながら、発病の有無を慎重に評価する、および②LTBI 治療は適用しないが、数カ月程度の間隔をあけて、再度 IGRA 検査も適用した上で、胸部レントゲン検査により発病の有無に関して慎重に評価を行う、との二つの方針が選択可能と考える。

いずれの方法にしても、発病に至る可能性も念頭に慎重に健診対象とする姿勢が重要と考える。

43

12. 学校における結核対策

まとめ

- 子どもたちが集団で生活する学校は感染症がまん延しやすい環境であり、結核感染・発病のまん延の予防を目的とした有効な結核対策をとることが重要である。

- 学校における具体的な結核対策として、①児童生徒などへの感染防止対策、②感染者及び発病者の早期発見・早期治療対策、③患者発生時の対応の3つが挙げられる。

- 学校における結核検診では、6項目の間診及び学校医の診察により、精密検査の要否を検討する。このうち、「6か月以上の高まん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。

- 精密検査としては結核発病例の発見を目的に胸部単純レントゲン検査が適用される場合が多いが、さらに結核感染の有無を評価するためにツベルクリン反応や IGRA 検査を併せて適用する方法も挙げられる

- 結核発病に至った児童・生徒の診断の遅れは学校における集団感染につながる可能性を有する。2週間以上持続する咳や痰がある場合には、早期の医療機関受診を勧め、受診結果を確認することが重要である。

44

改訂；入国前結核スクリーニングに関する記載

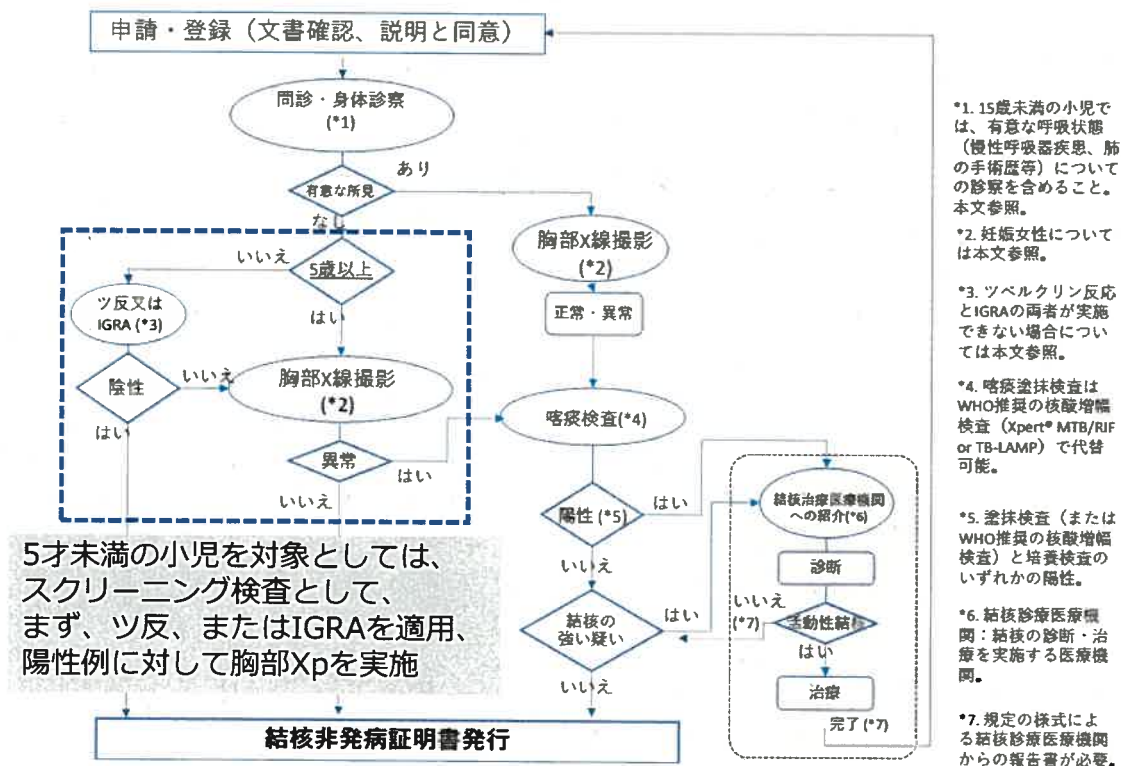
12-5. 入国前結核スクリーニング

(2021年春現在、新型コロナウイルス感染症流行に伴って、国外との行き来は制限されているが)2019年の入管法改正により、今後さらなる外国人労働者の増加が見込まれ、外国出生結核症例の増加傾向にさらに拍車がかかることも予想され、転入する外国人を対象とした結核対策の徹底が必要となっている。対策の一つとして、国は2020年3月に、わが国における結核患者数が多い国の国籍を有する者のうち、わが国に中・長期間在留しようとする者に対して、入国前に結核に罹患していないことを求める入国前結核スクリーニングを導入することを決定した³⁾。対象国は中国、インドネシア、ミャンマー、ネパール、フィリピン、ベトナムの6か国であり、わが国への入国に先立って、その

明した者については治療を適用し、治癒したのちに証明書が発行される。小児を対象としても適用されるが、5才未満についてはツ反等の感染診断結果を踏まえて、感染・発病が疑われる例にのみ胸部レントゲン検査が適用されるフローチャートとなっている(図1)。

45

結核入国前スクリーニングのアルゴリズム



小児結核診療・対策に関わる課題

2. 「結核高まん延国から転入する子どもたちを対象とした対策の徹底」

入国前スクリーニングや学校健診で、未発病であるものの結核既感染であることが明らかとなった子どもたちへの対応も検討すべき課題

- 今後、発病に至る可能性も念頭におき、
- ・一定の期間は定期的な検診の対象とする
(例えば、入国後2年間のおおむね6か月ごとの胸部レントゲン検査実施)、あるいは、
 - ・より積極的に今後の発病を予防することを目的に、感染を受けた時期によらず、潜在性結核感染症治療の対象とする、などの対応方法が選択肢となる

47

The screenshot shows the homepage of the RIT/JATA Tuberculosis Research Institute. The main content area is titled '資料・勧告集' (Data and an advice collection). A list of publications is displayed, with a red arrow pointing to the entry: '小児結核診療のてびき (改訂版) (2021年3月)'. Other entries include '結核対策に関する手引き等' and '結核分子疫学調査の手引き'.

結核研究所ホームページで公開中 全編ダウンロード可能

https://jata.or.jp/dl/pdf/data/syouni_tebiki_202103.pdf

48

最後に

- ・本てびきを日々の小児診療、結核対策に活用していただけると幸いです。
- ・記載内容に関する疑問や今後、掲載すべき内容などがあれば、お気軽にご意見をお寄せください。