

小児結核に関する基礎的知識の再確認

-小児を対象とした接触者健診に適切に対応するために-

国立病院機構南京都病院 小児科 徳永 修

✉tokunaga.osamu.ut@mail.hosp.go.jp

本検討会は、令和5年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)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「結核低まん延状況における連携強化及び技術革新による結核対策に関する研究」(研究開発代表者 加藤誠也)の一部として、研究班と共催で開催されるものです。

Contents

- ・ 小児結核の特徴を知る
- ・ 小児を対象とした接触者健診の実際
 - 情報収集（Index case及び健診対象となる小児）
 - 感染の有無（≒LTBI治療適用の必要性）を評価する
 - 発病の有無を評価する
 - 治療適用（LTBI治療）

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6版

令和4(2022)年1月

全国保健所長会HP http://www.phcd.jp/02/kenkyu/sonota/pdf/20220329_tb_file01.pdf

結核研究所HP https://jata.or.jp/dl/pdf/law/2021/TB_tebiki_6ED_ul.pdf

よりダウンロード可能

小児結核の特徴を知る

ひとことで表現すると

「子どもたち、特に乳幼児は**結核に対して弱い存在です**」



「子どもたち、特に乳幼児は**結核に対して弱い存在です**」

感染性を持つ結核患者と接触があった子どもは

感染しやすいのでしょうか？

発病しやすいのでしょうか？

重症化しやすいのでしょうか？

感染性を持つ結核患者と接触があった子どもは 感染しやすいのでしょうか？

同じ感染機会であれば

子どもだからといって、結核に感染しやすいわけではないでしょう

むしろ、子ども的一次換気量が少ないことを考慮すると感染リスクは低いかもしれません

しかし、身近な家族が結核を発病した場合

幼少の子どもは、その家族と触れ合う機会が多い可能性、非常に濃厚な接触がある可能性が想定されます

すなわち、濃厚接触者（Close contact）である可能性が高くなります



感染性を持つ結核患者と接触があった子どもは 発病しやすいのでしょうか？

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 結核性髄膜炎
1才未満	50%	30-40%	10-20%
≥1才、<2才	75-80%	10-20%	2-5%
≥2才、<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

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（肺結核、さらに播種性結核症を）発症する頻度が高い

The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis



Leonardo Martinez, Olivia Cords, C Robert Horsburgh, Jason R Andrews; Pediatric TB Contact Studies Consortium*

Summary

Background Tens of millions of children are exposed to *Mycobacterium tuberculosis* globally every year; however, there are no contemporary estimates of the risk of developing tuberculosis in exposed children. The effectiveness of contact investigations and preventive therapy remains poorly understood.

Lancet 2020; 395: 973-84

See [Comment](#) page 974

*Listed at the end of the Article

小児を対象とした接触者健診や予防的治療（LTBI治療）の有効性について評価することを目的に、結核患者への濃厚な曝露があった小児例のその後の発病例への進展頻度やその時期などについて検討した
Systematic review, Meta-analysis

1998年から2018年までに報告された46件のコホートスタディー（34か国）を抽出し、結核患者への濃厚な曝露があった13万人以上の子どもたちを対象に、42万人・年にわたって観察したデータをもとに、その後の結核発病の状況について検討

The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis

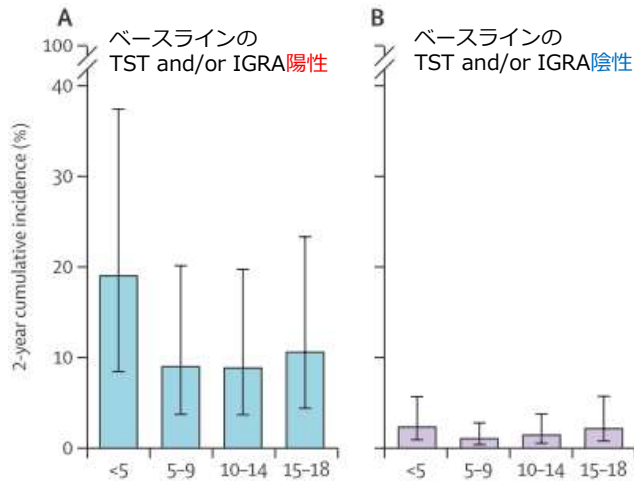


Leonardo Martinez, Olivia Cords, C Robert Horsburgh, Jason R Andrews, Pediatric TB Contact Studies Consortium*

Lancet 2020; 395: 973-84

結核発病例への濃厚な曝露あり+発病予防治療を未適用初回

健診後2年間の観察での発病進展例の頻度



結核発病例への濃厚な曝露

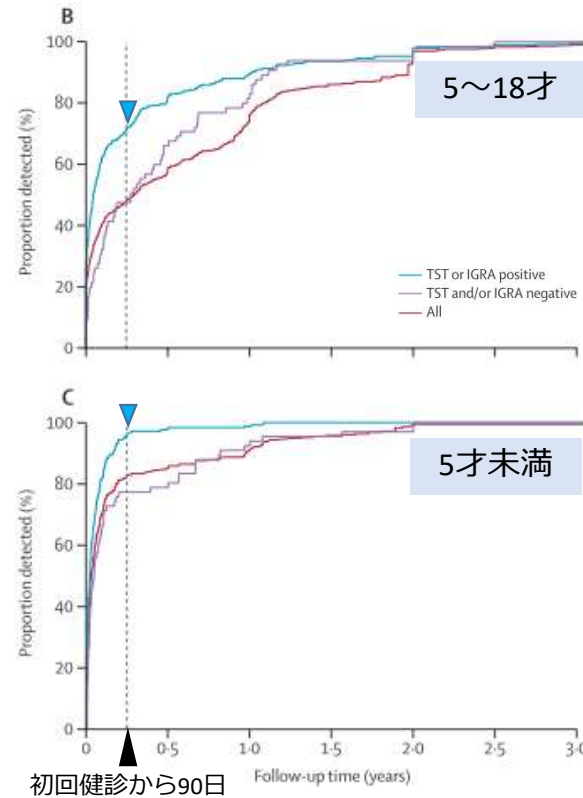
+
ベースラインのTST and/or IGRA陽性
+
発病予防を目的とした治療未適用

<1才 18%

2~5才 19%が発病へと進展

初回健診後の時間経過と発病進展

(年齢と発病に至るまでの期間)



発病へと進展する例の時間経過

5才未満では
初回健診から早期に (90日以内に)
発病へと進展する
=
5才未満では感染後、
発病に至る時間的経過が短い

発病に至る例の96%は初回健診から90日以内に
発病へと進展していた

The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis



Leonardo Martinez, Olivia Cords, C Robert Horsburgh, Jason R Andrews, Pediatric TB Contact Studies Consortium*

Lancet 2020; 395: 973-84

予防的治療の適用・BCGワクチン接種歴と結核発病予防効果

	Prevalent tuberculosis adjusted OR (95% CI)	Incident tuberculosis adjusted HR (95% CI)	All tuberculosis* adjusted OR (95% CI)
Preventive drug therapy regimen‡			
All children	..	0.37 (0.30-0.47)	..
TST positive or IGRA positive	..	0.15 (0.11-0.20)	..
TST positive or IGRA positive, propensity score matched§	..	0.09 (0.05-0.15)	..
TST negative and/or IGRA negative ¶	..	0.65 (0.40-1.06)	..
TST negative and/or IGRA negative, propensity score matched§ ¶	..	0.66 (0.40-1.10)	..
BCG vaccination			
5-18 years of age	0.96 (0.70-1.31)	0.91 (0.70-1.18)	0.90 (0.73-1.10)
<5 years of age	0.62 (0.45-0.85)	0.71 (0.46-1.08)	0.64 (0.50-0.84)

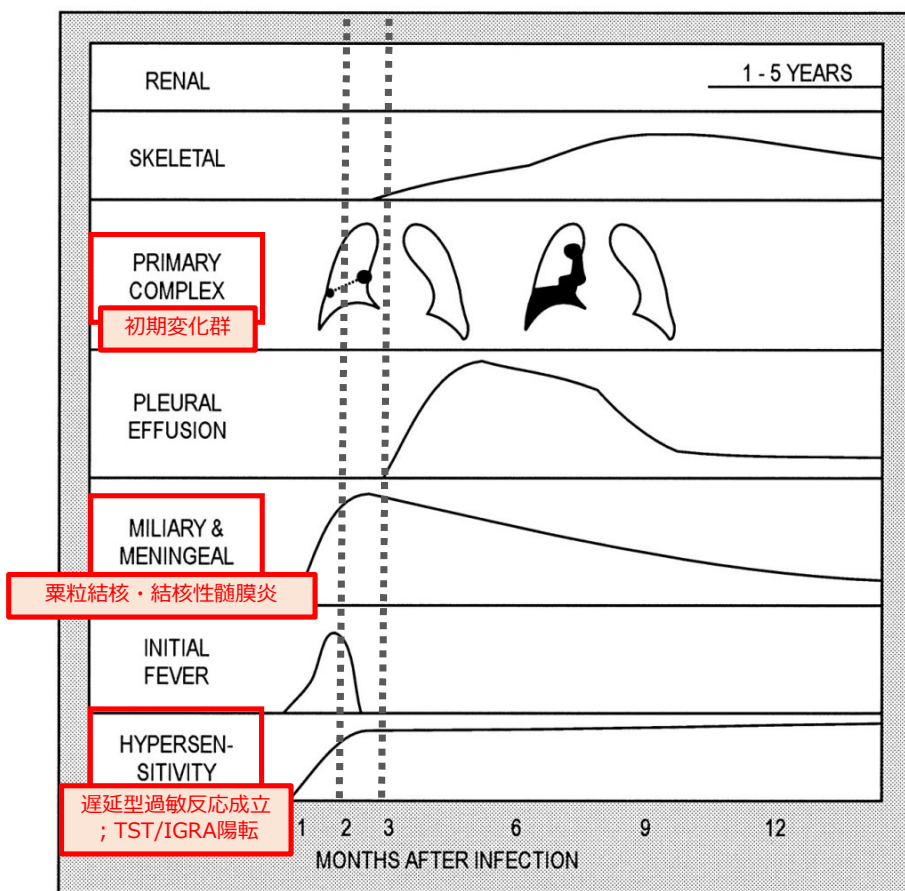
予防的治療の効果

TSTまたはIGRA陽性例に対する予防的治療の適用：初回健診から90日以後の発病への進展を91%（95%CI;85~95%）減らす効果が確認された

BCGの効果

5才未満の小児で新生児期・乳児期でのBCGワクチン既接種例では結核発病へ進展する頻度が36%（95%CI;26~50%）少ないことが確認された一方で、5才以上ではこのような効果は確認されなかった

感染性を持つ結核患者と接触があった子どもは重症化しやすいのでしょうか？



初感染後、早期に発病に至る；
ツ反が陽転する時期にはすでに初期変化型結核病巣が確認される

初感染から1～3カ月後には血行性に播種し、
結核性髄膜炎・粟粒結核などの重症結核へも進展
発病後、早期に重症化へと進展する

初感染からTST/IGRAが陽転するまで3～10週を要する
その時期には既に発病に至っている、
なかには播種性結核へと進展している例も

「子どもたち、特に乳幼児は結核に対して弱い存在です」

感染性を持つ結核患者との接触が明らかとなった

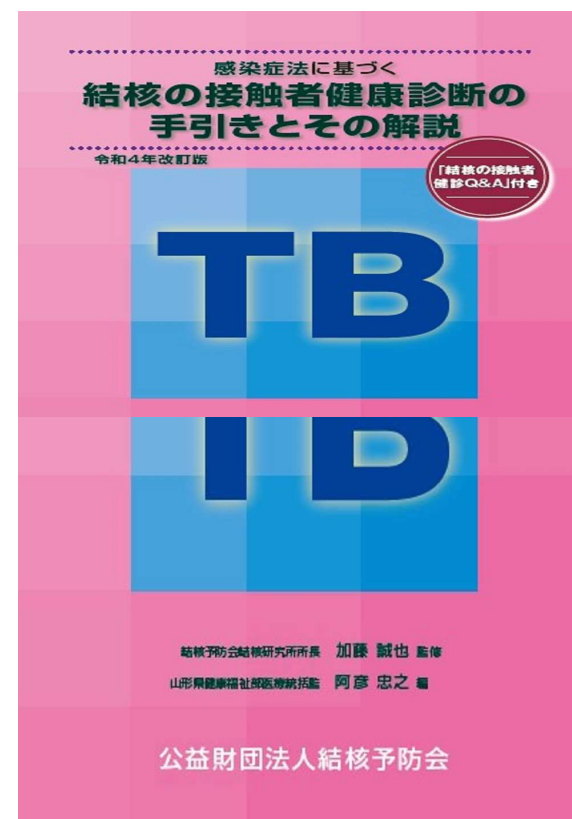
小児に対する接触者健診、

すなわち、感染判断・予防的治療の適用判断、発病診断、

その後の経過観察に際しては

このような特徴を十分に理解したうえで、

慎重に対応することが必要です



Contents

- ・ 小児結核の特徴を知る
- ・ 小児を対象とした接触者健診の実際
 - 情報収集（Index case及び健診対象となる小児）
 - 感染の有無（≒LTBI治療適用の必要性）を評価する
 - 発病の有無を評価する
 - 治療適用（LTBI治療）

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6版

令和4(2022)年1月

全国保健所長会HP http://www.phcd.jp/02/kenkyu/sonota/pdf/20220329_tb_file01.pdf

結核研究所HP https://jata.or.jp/dl/pdf/law/2021/TB_tebiki_6ED_ul.pdf

よりダウンロード可能

情報収集；接触者の感染リスク・発病リスクを評価する情報

Index Caseに関する情報；その感染性を評価する情報

- ・ 喀痰検査所見
- ・ 病型
 - 画像所見（病型分類）
 - 空洞の有無や病変の拡がり
 - 肺内での経気道的進展の様子；可能であればIndex Caseの胸部画像を直接確認したい
 - 気道病変の有無（気管・気管支結核、喉頭結核）
 - 有症状期間
- ・ ADL（特に高齢者で）
 - 子どもたちと接触があった時の状況も推測できる

情報収集；接触者の感染リスク・発病リスクを評価する情報

健診対象となる小児に関する情報；その感染・発病リスクを評価する情報

- ・ 年齢
- ・ BCG接種歴・その時期
- ・ 基礎疾患（その治療内容）や既往歴

- ・ Index Caseとの接触状況
 - 続柄・関係性（同居・非同居）
 - 接触があった時期・時間・頻度
 - 接触があった時の具体的な状況
 - 一緒にご飯を食べた？ 一緒にお風呂に入った？ 一緒の布団で寝た？

ハイリスク接触者（high-risk contact）

感染した場合に発病リスクが高い、
または、重症型結核が発症しやすい接触者

ア) 乳幼児（特に、BCG接種歴のない場合）

イ) 免疫不全疾患（HIV感染など）、治療管理不良の糖尿病患者、免疫抑制剤（抗TNF- α 製剤を含む）や副腎皮質ホルモン等の結核発病のリスクを高める薬剤治療を受けている者、臓器移植例、透析患者など

濃厚接触者（Close contact）

結核感染の受け易さは、結核菌（飛沫核）の曝露の濃厚度、頻度および期間によるしたがって、初発患者が感染性であったと思われる時期（感染性期間）に濃密な、高頻度の、または長期間の接触があった者を「濃厚接触者」と定義

ア) 患者の同居家族、あるいは生活や仕事で毎日のように部屋を共有していた者

イ) 患者と同じ車に週に数回以上同乗していた者

ウ) 換気の乏しい狭隘な空間を共有していた者などが該当する。

Contents

- ・ 小児結核の特徴を知る
- ・ 小児を対象とした接触者健診の実際
 - 情報収集（Index case及び健診対象となる小児）
 - 感染の有無（≒LTBI治療適用の必要性）を評価する
 - 発病の有無を評価する
 - 治療適用（LTBI治療）

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6版

令和4(2022)年1月

全国保健所長会HP http://www.phcd.jp/02/kenkyu/sonota/pdf/20220329_tb_file01.pdf

結核研究所HP https://jata.or.jp/dl/pdf/law/2021/TB_tebiki_6ED_ul.pdf

よりダウンロード可能

感染の有無を評価する

- ・ 収集した情報
- ・ 接触者に適用した結核感染診断検査
 - ツベルクリン反応
 - IGRA

感染を受けている可能性が高いか？

万が一、感染していた場合、

発病に至るリスクが高いか？重症化へと進展するリスクが高いか？

今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準

平成18年5月

日本結核病学会予防委員会

ツ反結果の記載方法

ツベルクリン反応検査成績 (月 日注射, 月 日測定)
発赤 mm 硬結 mm
副反応 二重発赤, リンパ管炎, 水疱, 出血, 壊死 (該当するものを○で囲む)

硬結の長径×短径(mm)
 _____ (二重発赤外径の長径×短径(mm))

発赤の長径×短径(mm)

長い年月にわたって使用されてきた、**感度が優れた結核感染診断法**一方で**欠点・課題**も有する

ツ反結果「有意な反応」の解釈

		接触歴*	
		なし	あり
BCG 接種歴	なし	硬結 15 mm 以上 または 発赤 30 mm 以上	硬結 5 mm 以上 または 発赤 10 mm 以上
	あり	硬結 20 mm 以上 または 発赤 40 mm 以上	硬結 15 mm 以上 または 発赤 30 mm 以上

*原則として喀痰塗抹陽性患者との接触とする。ただしそれ以外でも感染性と考えられる患者との接触を含む。

「有意な反応」

「結核感染が考えられる」または「結核感染の可能性が有意に大きい」

小児、特に乳幼児においては、これよりも小さい値を基準として用いることが有用である

小児を対象としたIGRA；適用する際の期待と懸念

期待!!

▶わが国では、乳児期での積極的なBCGワクチン接種が勧奨されており、

BCG既接種例ではツ反結果に基づく感染判断が難しい

IGRAを使用することで

BCGワクチン接種の影響を受けずに感染判断を行うことが可能に…

懸念?

▶「細胞性免疫能が幼弱な乳児を対象として」

或いは、

「成人症例に比して病巣内の菌量が少ないと思われる小児症例を対象として」

成人症例と同様に良好な感度が期待できるのか？

▶乳幼児の未発病感染例を確実に拾い出すことができるのか？

小児を対象としたIGRA ; 年齢と判定不可例頻度

Identifying Predictors of Interferon- γ Release Assay Results in Pediatric Latent Tuberculosis: A Protective Role of Bacillus Calmette-Guérin?

A pTB-NET Collaborative Study

Robindra Basu Roy¹, Giovanni Sotgiu², Neus Altet-Gómez³, Maria Tsolia⁴, Ezia Ruga⁵, Svetlana Velizarova⁶, and Beate Kampmann¹

¹Department of Pediatric Allergy and Immunology, Division of Infectious Diseases, University of Athens Medical School, Athens, Greece; ²Department of Lung Dis

OR, 0.41 [$P < 0.001$]; T-SPOT.TB: OR, 0.41 [$P < 0.001$]). **Young age was a predictor of indeterminate IFN- γ release assay results,**

8-384

5才以下の小児では、それ以上の年齢の小児に比して、有意に「判定不可」 (= Mitogen刺激に対する反応性が低い) 例が多い

→5才以下の低年齢小児では細胞性免疫応答が弱い^{ため}、結核菌特異抗原刺激に対しても反応性が弱く、IGRAによって結核感染を正確に診断できない可能性も考慮される

Indeterminate, no. (%)	20 (1.8)	3/96 (3.1)	8/206 (3.9)	9/791 (1.1)
T-SPOT.TB, n = 382				
Positive, no. (%)	145 (37.9)	9/36 (25.0)	19/73 (26.0)	117/273 (42.9)
Negative, no. (%)	231 (60.5)	26/36 (72.2)	51/73 (69.9)	154/273 (56.4)
Indeterminate, no. (%)	6 (1.6)	1/36 (2.8)	3/73 (4.1)	2/273 (0.7)

小児を対象としたIGRA；発病例を対象とした感度

Laurenti et al. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:131
DOI 10.1186/s12879-016-1461-y

BMC Infectious Diseases 正常な免疫状態にある (=HIV合併例を除外)

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Performance of interferon- γ release assays in the diagnosis of confirmed active tuberculosis in immunocompetent children: a new systematic review and meta-analysis



小児菌陽性結核発病例に適用されたIGRAのパフォーマンスを報告した15論文を対象とした Systematic Review

Auguste et al. *BMC Infectious Diseases* 2017;17:200

Patrizia Laurenti, Matteo Raponi[†], Chiara de Waure, Marta Marino, Walter Ricciardi and Gianfranco Damiani

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
TST	0.88 (0.79-0.94)	0.86 (0.84-0.89)
QFT	0.90 (0.80-0.96)	0.95 (0.94-0.97)
T-SPOT	0.89 (0.80-0.94)	0.97 (0.94-0.98)

感度： IGRAとTSTはほぼ同等（いずれの検査法も90%程度の感度を有する）

特異度： IGRAは極めて良好な特異度（95-97%）を有する

小児を対象としたIGRA；発病例を対象とした感度 年齢による比較

Interferon- γ Release Assay Performance for Tuberculosis in Childhood

Alexander W. Kay, MD,^a Shamim M. Islam, MD, DTM&H,^b Kristen Wendorf, MD, MS,^a Janice Westenhouse, MPH,^a Pennan M. Barry, MD, MPH^a

PEDIATRICS Volume 141, number 6, June 2018:e20173918

カリフォルニア州で2010～2015年に登録された18才以下の菌陽性結核発病例を対象にその感度を年齢群に分けて比較検討（ツ反とも比較）

	IGRA		TST		
5～18才	96%	(66/69)	83%	(57/69)	p = 0.01
2～4才	91%	(10/11)	91%	(10/11)	P>0.99
<2才	80%	(12/15)	87%	(12/15)	P>0.99

- **2才未満発病例**では、それ以上の年齢に比して、**IGRA, ツ反ともに感度が不良**となる
- 多変量解析の結果、**1才未満の症例で判定不可例の頻度が有意に多かった**

Prevalence rate ratio 9.23 (95%CI 2.87-29.8)

小児を対象としたIGRA ; 結核感染リスクを有する小児におけるパフォーマンス

ORIGINAL ARTICLE

Evaluating UK National Guidance for Screening of Children for Tuberculosis

A Prospective Multicenter Study

Beate Kampmann^{1,2}, James A. Seddon¹, James Paton³, Zohreh Nademi^{4,5}, Denis Keane¹, Bhanu Williams⁶, Amanda Williams⁶, Sue Liebeschütz⁷, Anna Riddell⁸, Jolanta Bernatoniene⁹, Sanjay Patel¹⁰, Nuria Martinez¹¹, Paddy McMaster¹², Robindra Basu-Roy¹, and Steven B. Welch¹³

AJRCCM.2018 ; 197 : 1058-1064

英国の結核接触者健診に関する診療ガイドライン（NICE guideline,2006）では、まず、ツ反を適用し、BCGワクチン接種歴も考慮した判定基準で陽性であった例を対象に、IGRAを適用し、IGRA陽性も確認された例にLTBI治療を適用する、**ツ反陽性・IGRA陰性例についてはLTBI治療を適用せず、2年間、慎重な観察を行う方針をとっていた**
→**ツ反陽性・IGRA陰性であった2才以上の小児接触者健診例を対象とした追跡調査**

対象：2011年1月～2014年12月にロンドンの小児結核クリニック5か所で接触者健診を受けた2才以上の小児
結果：健診及び必要な観察期間を終了した392例のうち、48例（12.2%）が結核発病、105例（26.8%）が結核感染、239例（60.9%）が未感染・未発病であった

ツ反陽性・IGRA陰性で、予防的治療が適用されなかった2才以上の接触者健診例18例で、2年間の観察期間において結核発病が確認された例は見られなかった

小児を対象としたIGRA ; 結核感染リスクを有する小児におけるパフォーマンス

Interferon- γ Release Assays in Children <15 Years of Age

Amina Ahmed, MD,^a Pei-Jean I. Feng, MPH,^b James T. Gaensbauer, MD, MScPH,^c Randall R. Reves, MD, MSc,^e Renuka Khurana, MD, MPH,^d Katya Salcedo, MPH,^e Rose Punnoose, MPH,^f Dolly J. Katz, PhD,^g for the TUBERCULOSIS EPIDEMIOLOGIC STUDIES CONSORTIUM

潜在性結核感染また結核発病のリスクを有する
15歳未満の小児（外国出生例や接触者健診例など）
を対象とした

TST及び2種のIGRAのパフォーマンスに関する検討

PEDIATRICS. 2020 ; 145 : e20191930

対象 : 2012年9月~2016年4月に検査対象となった15歳未満の小児 3593例
うち、92%が米国国外での出生、25%は5歳未満

	TST	QFT-GIT	T-SPOT
感度（発病進展例）	50%	75%	50%
特異度（発病進展例）	73.4% (95%CI 71.9-74.8)	90.1% (95%CI 89.1-91.1)	92.9% (95%CI 92.0-93.7)
陽性的中率	0.2 (95%CI 0.1-0.8)	0.9 (95%CI 0.3-2.5)	0.8 (95%CI 0.2-2.9)
陰性的中率	99.9 (95%CI 99.7-100)	100 (95%CI 99.8-100)	99.9 (95%CI 99.8-100)

TST陽性・IGRA陰性・LTBI治療適用なし 533例（含む 2才未満 54例） ; 2年間の観察で発病例の確認なし

いずれの検査も**発病例への進展**を高い確率で予測できないが、
IGRAによる予測確率はつ反に劣らず、また、**高い特異度と陰性的中率**をもつ

結核感染が疑われる小児例に対するIGRAの適用

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

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6版

令和4(2022)年1月

要旨：インターフェロン γ 遊離試験（Interferon Gamma Release Assay: IGRA）はツベルクリン反応と違って、BCGおよびほとんどの非結核性抗酸菌の影響を受けない優れた特長を持っており、結核の感染診断に広く使われている。日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会は、クオンティフェロン γ TBゴールド（QFT-3G）がクオンティフェロン γ TBゴールドプラス（QFT-4G）に置き換えられたのを機会に本指針に改訂することとした。

検査時の採血に関して、QFT-4Gは4本の専用試験管が使われるが、1本採血後に冷蔵保存して検査センターまで輸送後の分注が可能になったため、この方法を用いた場合には採血の負担は小さくなった。判定基準についてはQFT-4Gでは「判定保留」がなくなったほか、陰性コントロールが8 IU/mLを超えた場合も判定不可になった。なお、T-SPOTにはQFT-3Gとは異なった考え方に基づく「判定保留」が設定されている。

QFT-4Gは免疫低下がない集団を対象とした比較の報告の範囲ではQFT-3Gと診断特性に大きな違いはない。また、QFT-4GはCD-8を介するインターフェロン γ 遊離系にも作用するので、高齢者や免疫低下状態においては、QFT-3Gに比較して感度の向上が期待されるが、十分なデータは集積されていない。小児においては5歳未満、さらには2歳未満でも特別な疾患をもたない場合の判定不可は大きな問題にはならず適用可能と考えられる。一方、2歳未満での反応性の低下を指摘する報告もあり、小児の感染が発病につながりやすいことも考慮に入れて、慎重な判断が望ましい。T-SPOTとQFT-4Gを直接比較したデータは限られているが、診断特性に大きな違いはないものと思われる。IGRAの適用は、①接触者健診、②LTBI治療の適用、③医療従事者の健康管理、④活動性結核の補助診断が考えられる。IGRAには免疫低下時の反応性、外国出生者の陽性率、発病リスクの予測などの課題が残っている。

日本結核・非結核性抗酸菌症学会「IGRA使用指針2021」
(2021/06)

https://www.kekkaku.gr.jp/pub/pdf/Interferon-gamma_release_test.pdf

感染症法に基づく結核接触者健診のてびき 改訂第6版
(2022/01)

http://www.phcd.jp/02/kenkyu/sonota/pdf/20220329_tb_file01.pdf

小児へのIGRAの適用について、これらの新たな知見をもとに

「接触者健診における乳幼児の結核感染のスクリーニングを目的とした検査は、IGRAを基本とすべきである」との姿勢を示している

感染症法に基づく結核接触者健診のてびき 改訂第6版（2022/01）

- ・小児に IGRA を実施した場合の課題の一つは、
特に低年齢児で「判定不可」の頻度が高くなること

- ・最近の研究知見を踏まえると、
接触者健診における乳幼児の結核感染のスクリーニングを目的とした検査は、
IGRAを基本とすべきである

ツ反の併用は、

- ① 2歳未満の小児、
- ② 極めて濃厚な接触があった場合、あるいは周囲の感染・発病の状況から感染している可能性が非常に高いと思われるのにIGRA 陰性であった場合、
および
- ③ 多くの小児を対象とする接触者健診等で採血者の確保が困難な場合、
などに限定してよいと考えられる

予防的治療（LTBI治療）の適用判断

必ずしも、結核感染診断検査結果のみにより判断するものではない

Index Caseの感染性、接触時の状況から推測される感染リスク、
万が一、感染していた場合の発病のリスク、重症化へと進展する可能性も考慮して判断

最終的な感染診断結果を待つことなく、
予防的治療適用の必要性を判断して、治療を開始すべきケースもある

例えば、感染性を有する結核患者との（軽微ではない）接触が明らかとなったBCG未接種乳児への対応

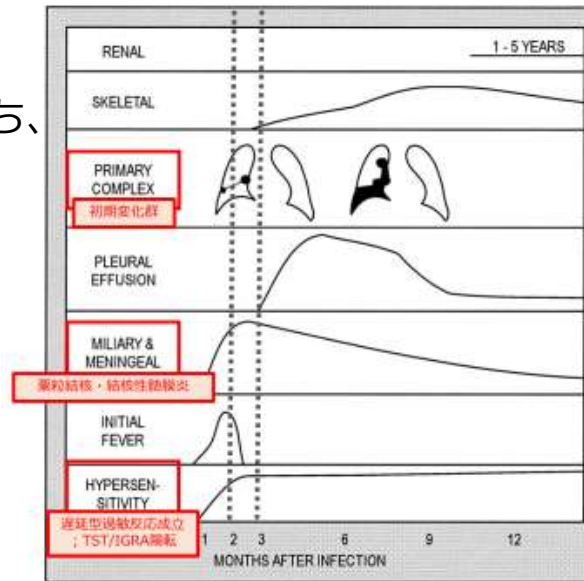
- 結核患者との接触が明らかとなったのち、**速やかに初回健診を実施**

- 初回健診では
 - Index Caseの感染性の確認
 - 接触状況の確認
 →**感染リスクを評価**

- 感染診断検査の適用

- 感染リスクが否定できない例に対しては（感染診断検査の結果を待たず、結果によらず）**初回健診時より予防的治療を適用**

- 最終的な感染判断が可能な時期まで**予防的治療を適用しながら、慎重に感染・発病の有無を評価**する（感染診断検査の陽転の有無を追跡）



初感染後、早期に発病に至る；
ツ反が陽転する時期にはすでに初期変化型結核病巣が確認される

初感染から1～3カ月後には血行性に播種し、
結核性髄膜炎・粟粒結核などの重症結核へも進展
発病後、早期に重症化へと進展する

初感染からTST/IGRAが陽転するまで3～10週を要する
その時期には既に発病に至っている、
なかには播種性結核へと進展している例も

初感染結核のタイムテーブル Wallgren A. The time-table of tuberculosis. Tubercle 29:245-251, 1948

いわゆる「ウィンドウ期」からのLTBI治療

感染性の高い結核患者との接触歴がある「ハイリスク接触者」（特に、BCG接種歴のない乳幼児やHIV感染者）においては、患者との最終接触後早期（1ヵ月以内など）に行ったIGRAまたはツ反検査（乳幼児等の場合）の結果が「陰性」と判定された場合でも、感染初期の「ウィンドウ期」の可能性を考慮して、LTBIとしての治療の実施を検討すべきである。

この場合、治療終了後にIGRA（ツ反）を行い、陽性であれば治療終了後の経過観察、陰性であればBCG接種を行う。

ウィンドウ期においてBCG未接種の乳幼児にLTBI治療を開始した場合は、感染性患者との最終接触から3ヵ月以上経過後にツ反検査（IGRAの併用も可）を実施し、感染の有無について再評価を行う方法もある。ここでIGRAまたはツ反が「陽性」の場合は、胸部X線検査で未発病を確認のうえLTBIの治療完了をめざす。ウィンドウ期にINH単独療法を開始し、患者との最終接触から3ヵ月以上経過後のIGRA（ツ反を併用した場合は、IGRAとツ反の両方）の結果が「陰性」の場合は、INHの服薬をその時点で終了し、BCG接種を勧める。

Contents

- ・ 小児結核の特徴を知る
- ・ 小児を対象とした接触者健診の実際
 - 情報収集（Index case及び健診対象となる小児）
 - 感染の有無（≒LTBI治療適用の必要性）を評価する
 - 発病の有無を評価する
 - 治療適用（LTBI治療）

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6版

令和4(2022)年1月

全国保健所長会HP http://www.phcd.jp/02/kenkyu/sonota/pdf/20220329_tb_file01.pdf

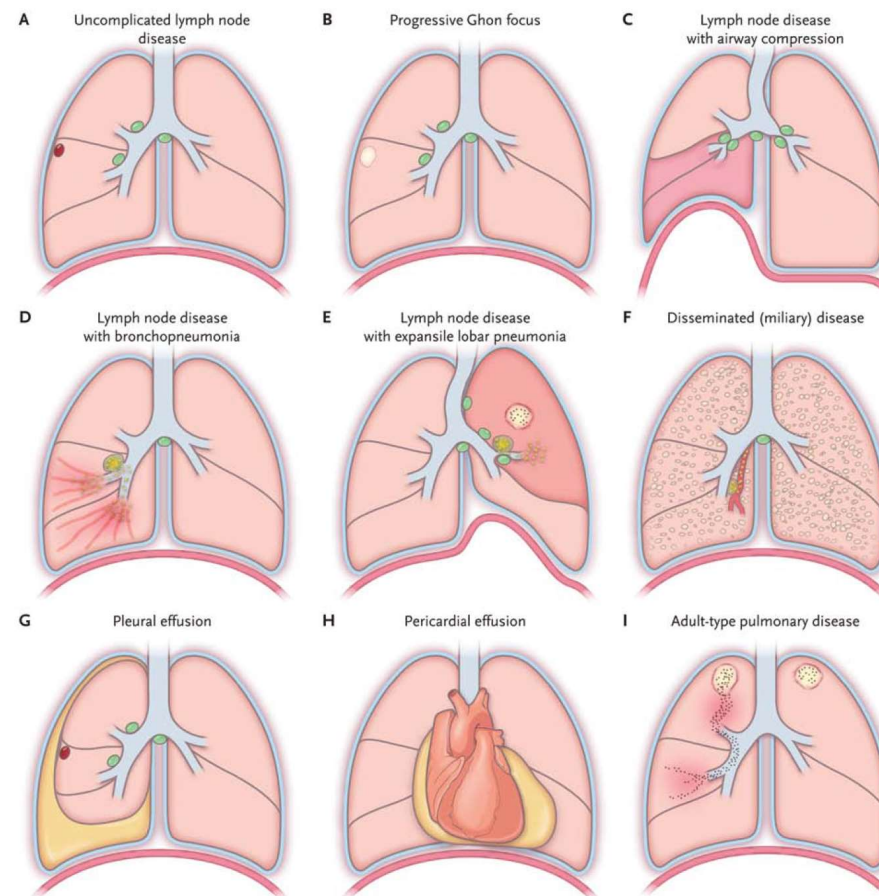
結核研究所HP https://jata.or.jp/dl/pdf/law/2021/TB_tebiki_6ED_ul.pdf

よりダウンロード可能

発病の有無を評価する

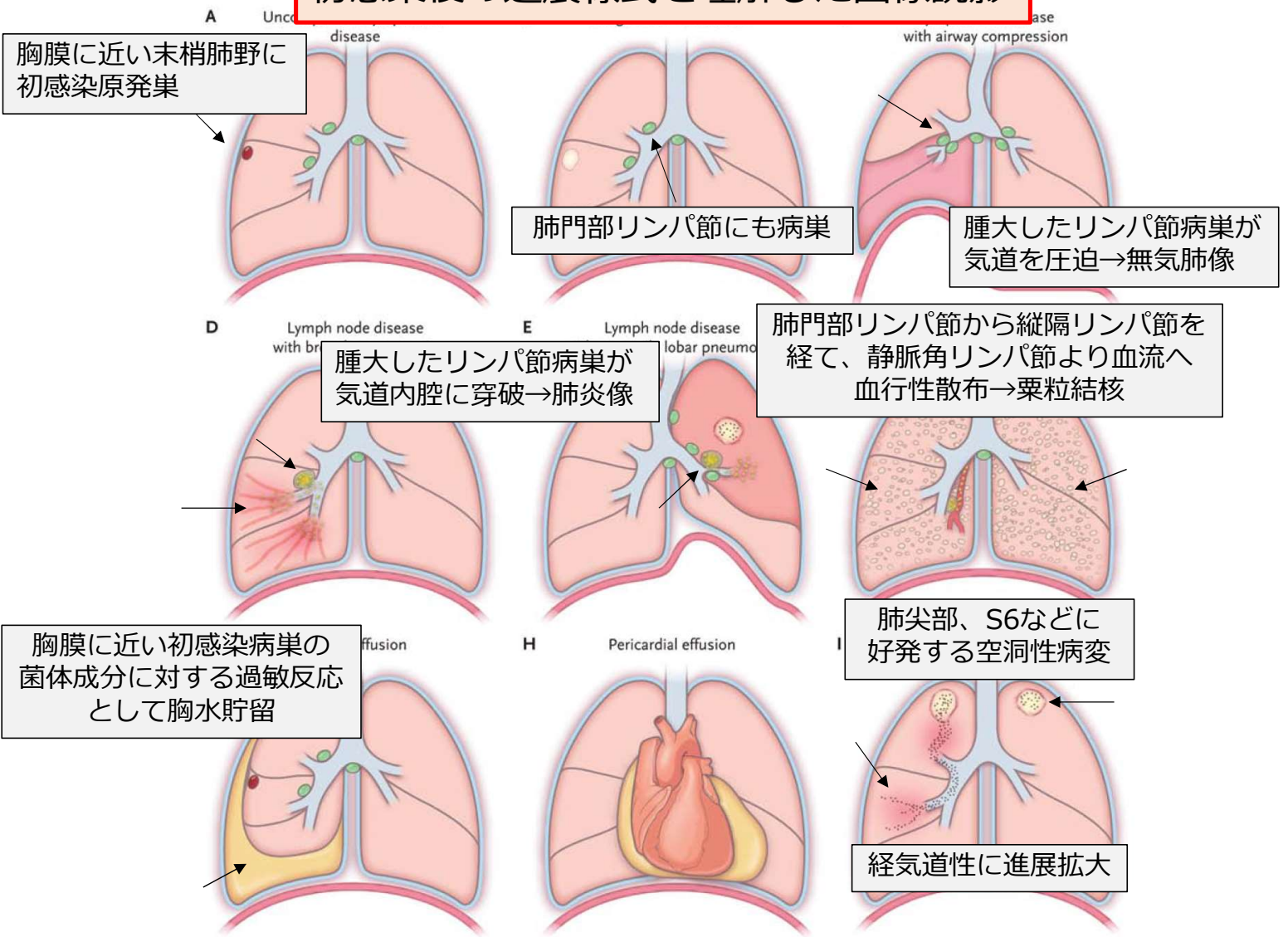
結核感染が示唆された健診例に対しては、
一次結核症の進展様式を十分に理解した上で、
胸部画像検査を適用・読影することが必要不可欠

即ち、一次型結核症では、肺野初感染原発巣と
対になった肺門部リンパ節腫大を呈する例が多く、
肺門部陰影の増強や縦隔陰影の突出に
注意を払った胸部単純写真の読影が必須



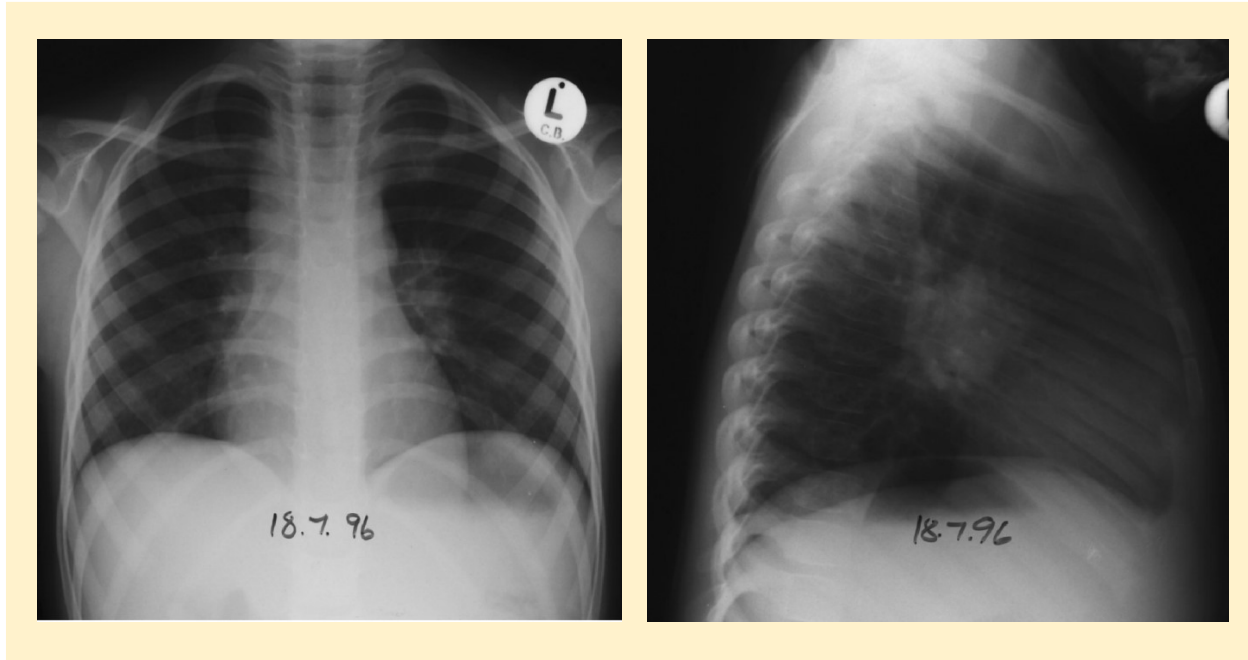
Clinical syndromes of intra-thoracic tuberculosis in children
Perez-Velez CM, et al. Tuberculosis in children. N Engl J Med 2012 ;367:348-61

初感染後の進展様式を理解した画像読影

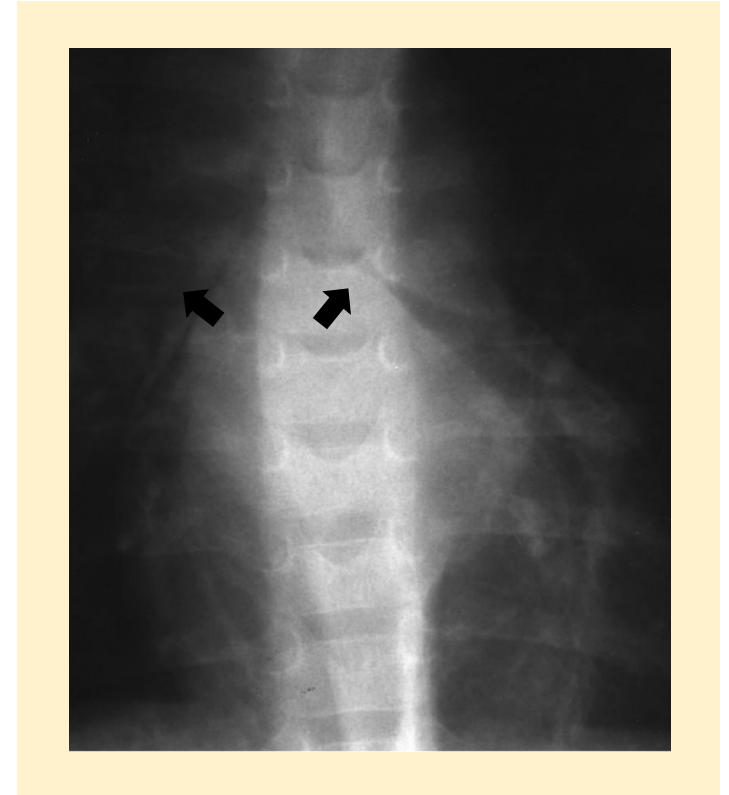


Clinical syndromes of intra-thoracic tuberculosis in children Perez-Velez CM, et al. Tuberculosis in children. N Engl J Med 2012 ;367:348-61

発病の有無を評価する；胸部単純写真の慎重な読影



側面像で肺門部に境界明瞭な円形陰影を認め、
肺門部リンパ節腫脹が指摘された例



左右主気管支透亮像の狭窄より
肺門部リンパ節腫大が疑われた例

肺門部リンパ節病巣が縦隔陰影に重なっている場合では、胸部単純写真正面像のみから腫大したリンパ節を指摘することはしばしば困難であるが、側面像で確認される例や腫大したリンパ節により気管・気管支が圧迫され、気管・気管支透亮像の偏位や狭窄が確認できる例も

“Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children”より引用（http://www.theunion.org/what-wedo/publications/technical/english/pub_diagnostic-atlas_eng.pdf）

発病の有無を評価する

胸部単純写真から得られる情報の限界も知る；

胸部単純写真の慎重な読影が必要不可欠であるが、
接触者健診発見例などでは、単純写真では有意な異常所見が指摘されず、
胸部CTにより初めて発病所見が明らかになる例もしばしば経験する

発病の可能性が疑われる例に対しては、胸部CTでの精査が望まれる

- － 感染性の高い結核症例と濃厚・頻回の接触があった例（ex.同居家族が喀痰塗抹陽性肺結核を発症した等）
- － IGRA陽性やツ反強陽性が明らかとなった例
- － 胸部単純レントゲン写真で発病も疑われる所見を認めた例

Contents

- ・ 小児結核の特徴を知る
- ・ 小児を対象とした接触者健診の実際
 - 情報収集（Index case及び健診対象となる小児）
 - 感染の有無（≒LTBI治療適用の必要性）を評価する
 - 発病の有無を評価する
 - 治療適用（LTBI治療）

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6版

令和4(2022)年1月

全国保健所長会HP http://www.phcd.jp/02/kenkyu/sonota/pdf/20220329_tb_file01.pdf

結核研究所HP https://jata.or.jp/dl/pdf/law/2021/TB_tebiki_6ED_ul.pdf

よりダウンロード可能

潜在性結核感染症の治療

- ・ INH (10~15mg/kg /日、最大300mg/日) 単剤投与を6ヶ月間 (または9ヶ月間)
- ・ INH及びRFP (10~20mg/kg/日、最大60mg) の2剤併用療法を3か月または4か月

→感染源のINH耐性が判明した場合、或いは副作用によりINHが使用できない場合には治療薬剤をRFP単剤 10~20mg/kg /日に変更して4ヶ月間) の治療を適用

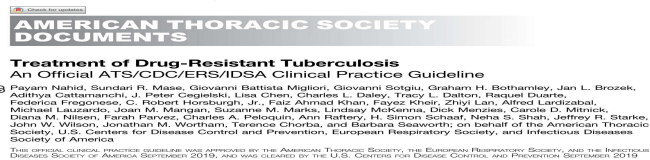
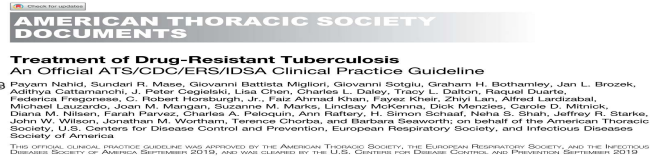
感染源が多剤耐性であった場合 治療を適用 あるいは

慎重に発病の有無に関してフォロー、発病が明らかとなれば有効な治療を適用

；世界的に見ると、発病に至るリスクが高いと評価されるHIV感染合併小児例などを対象に多剤耐性菌LTBI症例に対する治療レジメの有効性を評価した研究例が集積され、フルオロキノロンを中心とした治療レジメの有効性及び安全性が報告されているが、未だ推奨される治療レジメや治療期間は定まっていない。

多剤耐性結核症例 接触者に対するLTBI治療

ATS/CDC/ERS/IDSAガイドライン 2019



American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 200 Number 10 | November 15 2019

PICO Question 21—Treatment of Contacts Exposed to MDR-TB: Should contacts exposed to an infectious patient with MDR-TB be offered LTBI treatment versus followed with observation alone?

Recommendation 21: For contacts with presumed MDR LTBI due to exposure to an infectious patient with MDR-TB, we suggest offering treatment for LTBI (conditional recommendation, very low certainty in the evidence). We suggest 6 to 12 months of treatment with a later-generation fluoroquinolone alone or with a second drug, on the basis of drug susceptibility of the source-case *M. tuberculosis* isolate. On the basis of evidence of increased toxicity, adverse events, and discontinuations, pyrazinamide should not be routinely used as the second drug.

FQ単剤
あるいは
感受性を有するもう1剤
(但し、PZAを除く)を併用した2剤
の6~12カ月治療を推奨

MDR-LTBI regimens. Finally, children are at high risk for developing MDR-TB if infected with MDR LTBI and generally experience fewer adverse effects than adults.

小児では発病に至るリスクも高いこと
治療に伴う副作用も成人に比して少ないことも考慮する、
とのコメント

抗結核剤治療に伴う副作用について

- ・ 小児においては抗結核薬服用に伴う副作用出現頻度は成人に比してきわめて低い
- ・ 最も重要な副作用はINH,RFP,PZA投与に伴う肝障害であるが、定期的な肝機能検査実施は必ずしも必要ではない
- ・ 右季肋部の圧痛や肝腫大、黄疸、嘔気・嘔吐の出現には十分に注意を払い、これらの症状・所見がみられた際には速やかに肝機能検査を実施するとともに、被疑薬を中止することが必要
- ・ 母乳栄養中の乳児に対してはVit.B6（ピリドキシン 5～10mg/日）の補充投与が望まれる

Adverse events

Adverse events caused by anti-TB drugs are much less common in children than in adults. The most important adverse event is the development of hepatotoxicity, which can be caused by isoniazid, rifampicin or pyrazinamide. Serum liver enzyme levels should not be monitored routinely, as asymptomatic mild elevation of serum liver enzymes (less than five times the normal values) is not an indication to stop treatment. However, the occurrence of liver tenderness, hepatomegaly or jaundice should lead to investigation of serum liver enzyme levels and the immediate stopping of all potentially hepatotoxic drugs. Patients should be screened for other causes of hepatitis, and no attempt should be made to reintroduce these drugs until liver functions have normalized. An expert (experienced in managing drug-induced hepatotoxicity) should be involved in the further management of such cases. If treatment for TB needs to be continued for severe forms of TB, nonhepatotoxic anti-TB drugs should be introduced (e.g. ethambutol, an aminoglycoside and a fluoroquinolone).

Isoniazid may cause symptomatic pyridoxine deficiency, particularly in severely malnourished children and HIV-infected children on highly active ART. Supplemental pyridoxine (5–10 mg/day) is recommended in: (i) malnourished children, (ii) HIV-infected children, (iii) breastfeeding infants and (iv) pregnant adolescents.

最近、経験した接触者健診事例

- ・ 健診対象；生後3カ月 双生児
- ・ Index Case；長きに（妊娠・出産前より）咳症状が遷延していた母

- ・ 初回健診実施時期
- ・ 初回健診時の対応
- ・ 感染診断検査結果・胸部画像

- ・ その後の経過

最後に

「子どもたち、特に乳幼児は**結核に対して弱い存在**です」

- ・ 子どもの結核は成人の結核とは異なるいくつかの特徴があります
- ・ その特徴をしっかりと理解して、適切な健診対応を行うことが求められます