

# 小児結核診療のてびき (改訂版)

令和3年3月

本てびきは、令和2年度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  
「結核低蔓延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究」  
(研究開発担当者 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」  
(研究開発分担者 国立病院機構南京都病院 診療部長 徳永修)の一環として作成致しました

## 「小児結核診療のてびき」作成にあたって

わが国の小児結核症例は極めて少ない数で推移しており、2006年以降はその年間新登録症例数は100例未満で、さらに、この数年は50例前後で推移しています。小児に限った罹患率は対象人口10万対0.3～0.4と非常に低い数字まで低下しており、この値は低まん延国の代表である米国をも下回っており、わが国は世界で最も小児結核罹患率が低い国と評価されます。全年齢における結核罹患状況が未だ中まん延と評価される中で、小児に限ってこのような超低まん延状況へと改善してきた原因としては、①「結核に弱い」乳幼児を結核から守るために、高いBCGワクチン接種率を維持してきたこと、さらに、②子どもたちの周囲で感染性を有する結核患者の発生が明らかになった際に、適切な時期に精度の高い接触者健診を適用し、慎重な事後対応をとってきたこと、などが挙げられます。

このように、小児結核症例が非常に稀少となってきたことは非常に喜ばしいことである一方で、小児結核の診療経験がない小児科臨床医、さらに小児を対象とした結核対策の経験が乏しい行政担当者が多くなっていることは危惧すべき状況であると考えられます。

人口全体の結核罹患率も順調に低下する傾向にありますが、未だ「低まん延」と評価できる水準には低下しておらず、わが国の子どもたちにとっての結核感染リスクが安心できる状況へと低くなってきたわけではありません。また、若年成人でその傾向が顕著になっている、結核高まん延国から転入した外国人結核症例の増加は、小児においても同様の傾向が確認されており(近年の新登録小児結核症例の約1/4を高まん延国からの転入小児が占めている)、「小児結核に対して関心を持ち続けること」、さらに「質の高い小児結核診療/対策レベルを維持すること」は依然として重要です。

今回、平成28年度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「地域における結核対策に関する研究」(研究開発責任者 前結核予防会結核研究所所長 石川信克先生)の分担研究「低まん延下における小児結核診療/対策体制に関する検討」の一環として、「小児結核診療のてびき」を作成致しました。

小児結核診療レベルの維持・向上、さらに質の高い小児結核対策の継続を目的としたもので、この分担研究に研究協力者として参加していただいた、小児結核診療に興味を持って携わっている小児科医師、および小児を対象とした結核対策に関心を持つ行政医師が分担して作成しました。小児結核に関しては、国内のみならず、国外においても、その診療に関するエビデンスの蓄積が乏しいため、エビデンスに基づいた「診療ガイドライン」の形式で作成することは困難と考え、エキス

パートオピニオンや諸外国のガイドラインも参考とした「診療のてびき」の形式としました。

この内容に関しては、さらにブラッシュ・アップすべきものや充実すべき部分も含まれていると思われ  
ますが、一読された皆様からの批判的なご意見も参考にして、さらに改良を重ね、わが国の小児結  
核診療および対策の向上に役立つことができれば、と思っております。

最後になりましたが、いつも小児結核に対して篤い関心を示して頂き、本てびき作成に際しても多く  
の貴重なアドバイスを頂きました、結核予防会結核研究所 名誉所長 森 亨先生に心より深謝申  
し上げます。

平成 30 年 9 月

平成 28 年度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「地域における結核対策に関する研究」の分担研究「低まん延下における小児結核診療／対  
策体制に関する検討」研究開発分担者  
「小児結核診療のてびき」作成責任者

国立病院機構南京都病院 小児科 徳永 修

## 「小児結核診療のてびき」改訂にあたって

わが国の小児結核症例は 1970 年頃より急激なスピードで減少を続け、最近では 0～14 才小児人口 10 万対 0.3 程度の低い結核罹患率へと到達しています。この値は結核低まん延国の代表である米国における小児罹患率をも下回る値であり、わが国は世界で最も小児結核罹患率が低い国と評価できます。

このように、わが国の小児結核症例が非常に少なくなったことを非常に喜ばしいことである一方、小児科臨床に携わる先生方や結核対策に関わっておられる保健行政スタッフの皆さんにおける小児結核に対する関心が低下し、その結果、診療・対策レベルの低下につながることも強く懸念されます。

確かに症例数は非常に少なくなっていますが、現在も年間約 50 例の小児結核症例が登録されており、粟粒結核や結核性髄膜炎などの重症例の登録も続いています。一部では重篤な神経学的な後遺症を残した例も報告されています。子どもたちの周りで生活する成人の結核症例がほかの欧米諸国に比べると未だ多く、また、わが国を囲む結核高まん延状況のアジアの国々から転入する外国人も増えていることを考えると、高いレベルの小児結核診療知識を持ち、また、有効な小児結核対策を適用することは未だ重要と考えます。

このような状況をふまえ、小児結核診療や対策に携わる皆様が依拠することができる「てびき」として、2018 年 9 月に「小児結核診療のてびき」をまとめ、公開致しました。

このてびきは結核対策に関わる研究を目的に組織された AMED 研究班に含まれる小児結核に関する分担研究の成果として作成致しました。

公開したのち、「診療や対策の参考になっている」との声も多く聞かせてもらっています。また、「この点については、誤解のないように記述内容を変更することが適当ではないか？」等のご意見もいただけてきました。

今回、公開から約 3 年が経過し、現在の研究班<sup>\*)</sup>の取り組みの一つとして、その内容をアップデートし、新たに公開することと致しました。

<sup>\*)</sup>令和 2 年度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「結核低蔓延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究」(課題管理番号 20fk0108127h0001)  
(研究開発担当者 公益財団法人 結核予防会結核研究所 所長 加藤誠也)

主な改訂内容は以下の通りです；

- ・QFT-Plus への変更
- ・コッホ現象への対応方針に関する記述内容を追加
- ・BCG ワクチン副反応報告基準の変更; 髄膜炎 (BCG によるもの) の追加
- ・入国前結核スクリーニングの導入について

この改訂版が活用され、わが国の小児結核診療・対策のレベルが高く維持され、「結核に対して弱い存在」である子どもたちが結核から守られることを祈念致します。

最後になりましたが、小児結核に関する分担研究について様々な助言を頂いている公益財団法人結核予防会 結核研究所名誉所長 森 亨先生、本研究班の研究開発担当者としてこのたびき作成を支援頂いた 結核研究所所長 加藤 誠也先生、さらに、小児結核に関する分担研究に参加頂き、このたびき作成・改訂に分担執筆等で多大なるご協力を頂いた研究協力者の先生方に心より感謝申し上げます。

2021 年 3 月

令和 2 年度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  
「結核低蔓延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究」  
(研究開発担当者 公益財団法人 結核予防会結核研究所 所長 加藤誠也)  
分担研究「小児結核の診療・対策の充実に資する研究」研究開発分担者  
「小児結核診療のたびき」改訂責任者

国立病院機構南京都病院 小児科

徳永 修

分担執筆者一覧(第1版, 執筆順)

	所属(作成時)	所属(現在)	担当
徳永 修	国立病院機構南京都病院 小児科		1,2,3,12 章 編集
藤山 理世	神戸市中央区保健福祉部		4 章
小向 潤	大阪市保健所		5 章
末永 麻由美	結核予防会結核研究所 対策支援部	ナビタスクリニック 小児科	6 章
宮川 知士	東京都立小児総合医療センター 呼吸器科		7 章
森 雅亮	東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座		8 章
清水 博之	横浜市立大学小児総合医療センタ ー 小児科	藤沢市民病院 臨床検査科	8 章
野澤 智	横浜市立大学附属病院 小児科		8 章
吉河 道人	国立病院機構旭川医療センター 小児科		9 章
西屋 克己	香川大学医学部 医学教育学講座	関西医科大学 医学教育センター	9 章

土居 悟	大阪府立呼吸器・アレルギー医療 センター(現大阪はびきの医療セン ター) 小児科	四天王寺大学 教育学部	10 章
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	大阪はびきの医療セン ター 小児科	10 章
吉松 昌司	国立病院機構南京都病院 小児科	姫路聖マリア病院 小 児科	11 章
永井 仁美	枚方市保健所	大阪府 富田林保健所	11 章
藤井 史敏	堺市保健所		12 章

## 目次

	タイトル	ページ
1.	わが国における小児結核の現状と課題	8
2.	結核の感染と発病	17
3.	小児結核の特徴	21
4.	医療機関と保健所との連携	27
5.	接触者健診(小児を対象とした接触者健診)	32
6.	小児を対象とした結核感染診断	49
7.	小児を対象とした結核発病診断	72
8.	小児結核の治療	96
9.	小児科外来・入院病棟における結核感染対策	116
10.	結核感染が疑われる新生児・乳児への対応	123
11.	BCG ワクチン	131
12.	学校における結核対策	155

## 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。

### 1-1. わが国における小児結核罹患状況

わが国の結核罹患率は世界的には未だ「中まん延」と評価される状況(2019年 人口10万対11.5)に留まっているが、小児(0~14才)における結核罹患状況は順調に改善しており(図1)、2006年以降、新登録結核患者数は年間100例未満で推移し(表1)<sup>1)</sup>、結核性髄膜炎・粟粒結核などの重篤な症例も非常に少数で推移している。小児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と改善しており(2019年 日本:0~4才 0.3、5~9才 0.1、10~14才 0.2、米国:0~4才 1.1、5~14才 0.4<sup>2)</sup>);それぞれ対象年齢人口10万対)、わが国は「**世界で最も小児結核罹患率が低い国**」と評価できる。

図1. わが国における年齢階層別結核罹患率の推移(1949~2019年)

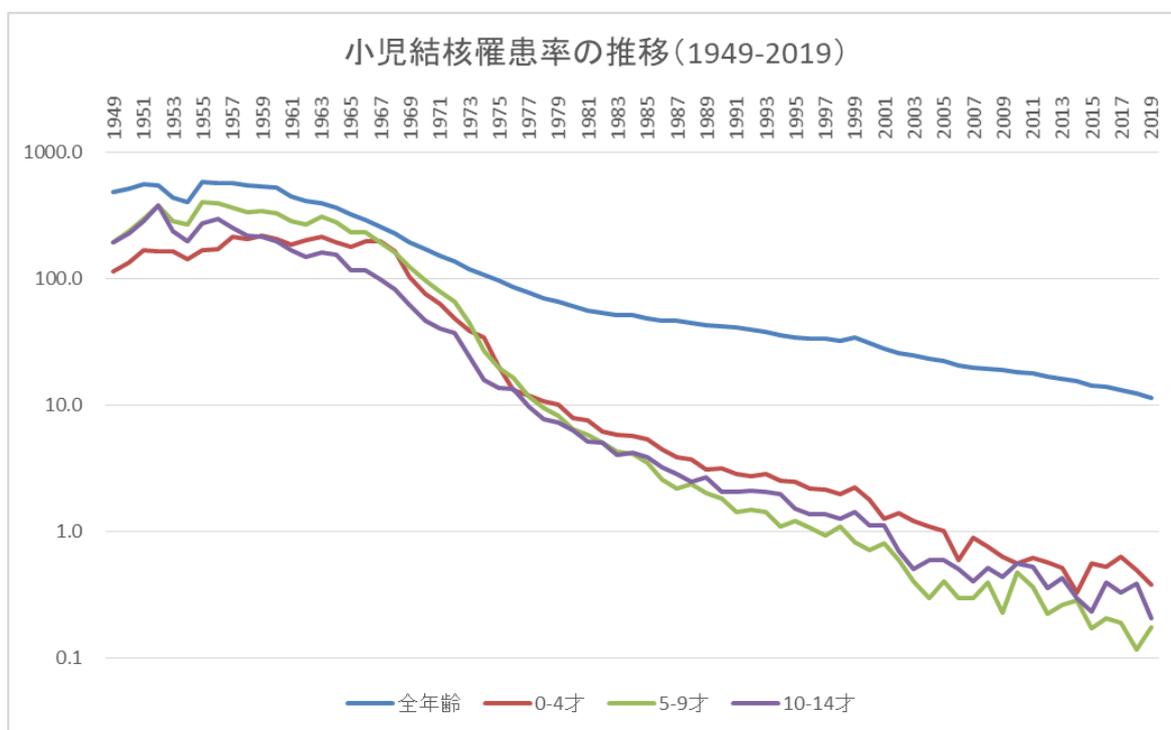


表1 年齢別 新登録小児結核患者数の推移 1998～2019年

年 Year	年齢(歳) Age (yrs)														計 Total	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14
1998	31	39	15	18	16	12	18	14	13	10	7	7	29	18	27	274
1999	43	35	24	23	9	10	15	8	7	10	8	9	27	27	25	280
2000	29	27	19	14	14	8	10	13	5	7	14	11	21	12	16	220
2001	27	18	14	9	7	4	14	11	11	8	8	4	23	18	19	195
2002	30	21	14	12	3	9	8	5	6	6	2	3	14	15	7	155
2003	23	15	17	5	12	9	5	4	1	5	4	3	4	10	10	127
2004	20	18	9	5	10	5	2	3	5	4	3	4	12	6	11	117
2005	23	11	5	13	4	4	3	7	5	3	6	5	7	13	8	117
2006	9	6	8	6	6	6	3	3	2	4	3	4	3	13	9	85
2007	21	5	7	12	2	6	5	2	4	2	2	4	4	7	9	92
2008	11	14	11	4	1	2	6	2	5	8	2	5	7	8	9	95
2009	15	8	6	3	2	4	4	1	3	1	6	1	5	8	6	73
2010	10	6	5	5	4	6	6	8	3	3	5	4	4	7	13	89
2011	5	7	6	7	8	3	7	3	3	4	6	4	5	5	11	84
2012	8	6	6	7	3	2	2	3	1	4	3	2	3	7	6	63
2013	7	4	5	4	7	3	3	2	1	5	3	4	7	3	8	66
2014	5	8	-	2	2	1	6	1	3	4	-	3	3	7	4	49
2015	13	5	5	2	4	1	-	-	6	2	-	4	4	3	2	51
2016	10	8	1	2	5	1	2	-	4	4	3	3	-	6	10	59
2017	12	6	6	2	5	3	2	2	-	3	2	4	2	5	5	59
2018	14	2	2	5	1	1	1	-	2	2	5	2	3	3	8	51
2019	14	1	1	-	2	2	3	-	3	1	1	1	3	2	4	38

附) 世界における小児結核の現況<sup>3)</sup>

小児結核はその診断が難しいため(細菌学的に診断可能な例が少ないため)に正確な罹患状況を把握することは困難であるが、世界においては多くの子どもたちが結核に罹患しており、また、多数の子どもたちが結核によって命を落としている。WHO(世界保健機関)は750万人の子どもたち(0～14才)が結核に感染し、うち100万人が発病し、23万人以上の子どもたち(うち3.9万人はHIVに感染した子どもたち)が結核を原因として亡くなっていると推計している(2017年)。これまで感染性を有する成人結核対策に特に力が注がれ、小児結核は「忘れ去られた存在」であったが、最近になって小児結核にも関心が注がれるようになっており、結核感染が疑われる例に対して積極的な潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection;LTBI)治療適用も推奨されるようになってきた。

1-2. わが国における小児結核の疫学的状況

近年、わが国の結核サーベイランスシステム(結核登録者情報システム)に登録されている小児結核発病例の疫学的な特徴は以下の通りである<sup>3)</sup>。

① 罹患状況

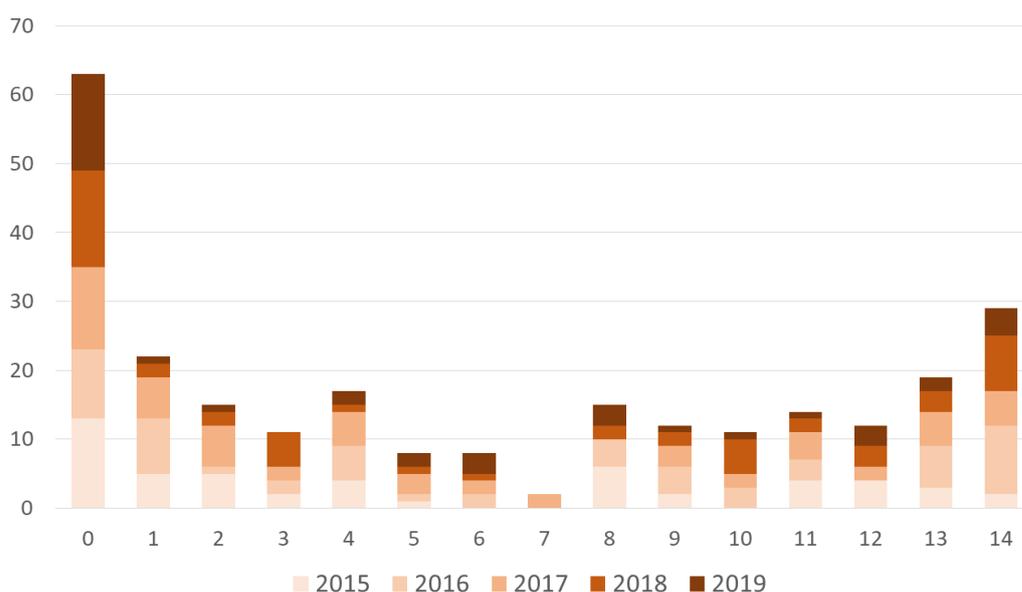
2006年以降、年間新登録患者数は100例未満、2014年以降は50例前後の少ない数で推移して

おり、小児科日常診療で遭遇する機会が極めて稀少な疾患となってきた。

## ② 年齢分布

0～2 才および中学生に症例集積のピークを認めている。しかし、過去に比べ、幼児～小学生における症例数の「谷」が目立たなくなっている傾向が見られる(図 2)。結核高まん延国から転入した小児の結核発病例の占める割合が増加している傾向との関連性が推察される。

図 2. 2015～2019 年 年齢別小児新登録結核患者数(5 年間の累積)



## ③ 地域分布

成人と同様に地域的な偏在をみとめ、首都圏、近畿地区、東海地区などの大都市圏に登録例が多く、一方で数年間にわたって小児結核発病例の登録が見られない県も見られる。

## ④ 外国籍、高まん延国での居住歴を有する小児

若年成人と同様に、外国籍、或いは結核高まん延国での居住歴を有する例は増加しており、近年は小児発病登録例の約 25%を占めている。学校検診や有症状受診が診断契機となる例が多く、肺外結核症例(頸部リンパ節結核など)が占める割合が高い。

表 2. 外国出生小児結核患者数の推移(2015～2019)

	0～4歳			5～9歳			10～14歳			0～14歳		
	登録 例数	うち外国出生 例数 (%)										
2015	29	3	10.3	9	0	0.0	13	6	46.2	51	9	17.6
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

⑤ BCG 接種歴

BCG 未接種発病例が占める割合は過去に比べて少なくなっている。2005 年以降の BCG 接種様式変更に伴う接種率の上昇が小児結核症例の減少に有益に作用しているものと推測される。

⑥ 病型

その多くは初期変化群症例(肺門部リンパ節病変±肺野病変)であるが、結核性髄膜炎や粟粒結核などの重症例の発生も依然として続いている(表 3)。

表 3. 近年の小児粟粒結核、結核性髄膜炎症例数の推移

		0～4 歳	5～9 歳	10～14 歳	計
2015	総数	29	9	13	51
	粟粒結核	1	0	1	2
	結核性髄膜炎	0	0	1	1
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

#### ⑦ 菌検査所見

細菌学的に診断可能な症例(すなわち、患児から採取された検体の塗抹検鏡、培養、PCR 検査で結核菌の存在が証明される症例)は発病登録例の 3 割程度に留まり、他は画像検査所見、結核感染診断検査結果、結核患者との接触歴などを基に総合的に診断されている。周囲への感染源となりうる喀痰塗抹陽性例は 10%程度と少数であるが、時に診断の遅れにより多量排菌に至る小学校高学年～中学生症例が散見され、学校など、子どもたちが生活する場所における集団感染に進展する事例もみられる。

#### ⑧ 診断契機

発病登録例の半数以上は接触者健診<sup>\*)</sup>により診断に至るが、遷延する咳嗽や反復する発熱などの症状出現を契機に医療機関を受診した有症状受診例も 1/4 程度を占めている。有症状受診例では当初から結核の可能性が疑われるケースはまれであり、症状出現後、診断に至るまでに 1 カ月以上を要した例が半数以上を占めている。他に、学校検診(2016 年 2 件、2017 年 3 件、2018 年 4 件)、BCG ワクチン接種後コッホ現象(毎年 0～1 例)などを契機に診断に至っている。

<sup>\*)</sup>接触者健診;結核患者が発生した場合、患者の周囲にいる者に対して行われる健診。その目的はその患者から感染を受けた人を発見し、またその患者の感染源を追及することにある。感染を受けたと診断された例を対象としては、発病の有無を慎重に評価し、発病例に対しては有効な発病治療を確実に適用し、未だ発病に至っていない例(潜在性結核感染症, LTBI)に対しては、発病予防を目的とした治療(潜在性結核感染治療, LTBI 治療)を積極的に適用する。

#### ⑨ 感染源

発病登録例の約 3/4 でその感染源の同定が可能であり(小児発病例が登録された後の感染源検索により発見される例も含め)、そのうち 50%強が子どもたちの父母、約 25%が祖父母であった。

上記の通り、わが国では小児結核は日常診療で遭遇する機会が非常にまれな疾患となってきたが、

一方で、成人における結核罹患状況を考慮すると、わが国の子どもたちにとっての結核感染機会が無視できる状況に至っている訳ではない。また、高まん延国からの転入例が今後増加することも予想される。小児のみではなく、全年齢における結核の発生動向も注視しながら、小児結核に対する関心を持ち続けることは未だ重要である。

### 1-3. わが国の小児結核をめぐる課題

近年のわが国の小児結核をめぐる状況から導き出される、小児結核対策・診療に関わる課題は以下の通りである。

#### ① 子どもたちにとっての感染源となりうる成人結核症例の早期診断・治療適用

子どもたちにとっての感染源は、そのほとんどが子どもたちの周囲で生活を共にする成人結核症例である。小児結核症例の感染源となりうる成人症例を早期に診断し、有効な治療を適用することが小児結核対策として何よりも重要である。

#### ② 小児結核診療レベルの維持・向上に向けた取り組み

小児結核症例数の減少に伴い、小児結核に対する関心の低下、さらにその診療レベルの低下につながる懸念される。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を目的とした取り組みを継続することが必要である。

#### ③ 小児結核診療体制の整備・支援体制の構築

診療対象となる症例も減少し、また診療経験を有する小児科医も少なくなっており、小児結核症例の診断・治療に対応可能な医療機関の確保が難しくなっている。都道府県単位など、広域での小児結核診療体制の整備、さらに、全国レベルでの小児結核専門医による診療支援体制(コンサルト可能な体制)の構築などが必要である

#### ④ 高まん延国から転入する小児を対象とした健診の徹底

近年、登録されている小児結核発病例のうち、約 25%が結核高まん延国から転入してきた小児である。高まん延国から転入してきた子どもたちを結核発病に至る「ハイリスク・グループ」として捉え、転入時の健診(学校検診等)を徹底することが重要である。学校検診により抽出された要精検例に対する精度の高い発病スクリーニング方法や未就学児に対する転入時スクリーニングの適用、などに関する検討も必要である。なお、運用開始が遅れているが、指定された 6 か国(入国後、日本在留中に診断された結核患者数の多い国;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)の国民で、3 か月を超える滞在を希望する中長期在留者を対象に入国前結核スクリーニン

グが計画されている。小児を対象としても年齢に応じた入国前スクリーニングが適用される<sup>5)</sup>。

⑤ 発病に至った小児症例全例に関する詳細な検討

より効率的に、有効な対策を向けるために、サーベイランスシステムに登録された小児結核発病例全例を対象に、詳細な背景要因の検討を行い、高まん延国からの転入小児以外のハイリスク小児集団を特定すること、さらに適用すべき方策内容を検討することも必要である。

⑥ BCG ワクチン接種様式変更にむけた検討

わが国全体の結核罹患状況もゆっくと改善しており、「低まん延」(結核罹患率 人口 10 万対 10 未満)への移行も予測可能な状況に至ってきた。即ち、わが国の子どもたちにとっての結核感染リスクは、さらに低い状況へと改善することが予想され、結核に感染した子どもたちの発病予防を目的に積極的に接種勧奨を行ってきた BCG ワクチンの必要性に関する再評価を行うべき時期を迎えている。ワクチン接種継続に伴う損益(ワクチン接種により発病を免れる例とワクチン接種に伴って重篤な副反応が出現する例とのバランスなど)の評価、先に新生児期・乳児期での全例接種を廃止、或いは、選択的接種へと移行した国の小児結核罹患状況の推移・課題も参考に、わが国における今後の BCG ワクチン接種施策を検討する必要がある

参考文献:

- 1) 公益財団法人結核予防会:結核の統計 2020. 結核予防会, 東京, 2020
- 2) CDC (Centers for Disease Control and Prevention) :Tuberculosis-Data & Statics Reported Tuberculosis in the United States,2019.  
<https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2019/default.htm>
- 3) WHO (World Health Organization) :Tuberculosis Roadmap towards ending TB in children and adolescents. <https://www.who.int/tb/publications/2018/tb-childhoodroadmap/en/>
- 4) 徳永 修: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－. 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「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 結核研究所副所長 加藤誠也)平成 23 年度総括・分担研究報告書, 2012, 62－72
- 5) 厚生労働省ホームページ:入国前結核スクリーニングの実施について Japan Pre-entry Tuberculosis Screening.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou03/index\\_00006.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou03/index_00006.html)

## 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- $\gamma$  release assay, インターフェロン $\gamma$ 遊離試験

## 2-1. 結核の感染と発病;概論

結核は通常、結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* の飛沫核感染(空気感染)により感染する。

即ち、結核患者から生じた感染性飛沫核が接触者の口から侵入し、気道から肺に入り、胸膜直下の肺胞に定着する(感染の成立)。

ただし、飛沫核の曝露を受けて、結核菌を含む飛沫核が口から吸入されても、気道線毛系により捕捉されたり、消化管に嚥下されてしまえば、感染には至らない。感染性飛沫核の曝露を受けても感染に至るのは25~50%程度とされている<sup>2)</sup>。

非常に稀ではあるが、飛沫核感染(空気感染)以外の感染経路も存在する。妊娠後期に母が全身播種性結核症に罹患した場合、あるいは初感染後に結核菌の不顕性血行性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、胎児が吸引をすることにより、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る(先天性結核 Congenital tuberculosis)。

出生時より症状を認める例もあるが、典型例では生後2~3週に急激な経過で呼吸不全症状(頻呼吸、顔色不良、哺乳力低下)、肝脾腫大、発熱などが出現する<sup>3)</sup>。

結核菌は初感染部位で好中球と肺胞マクロファージに貪食されるが、一部は殺菌されることなく、マクロファージ内で増殖を繰り返し、自ら侵入したマクロファージを殺して滲出性病巣を作る。これを「初感染原発巣」という。

また、結核菌を細胞内に含む一部のマクロファージはリンパ行性に所属の肺門リンパ節に移行し、ここにも病変を作る。初感染原発巣と肺門部リンパ節病巣を併せて、「初期変化群」(Primary complex)と呼ぶ。

結核の感染後4~8週以内で結核菌成分による感作が起こり、結核菌に特異的な細胞性免疫が成立する。活性化したTリンパ球とマクロファージにより肉芽腫が形成され、結核菌の増殖を抑制する。同時に、ツベルクリン反応(ツ反)やインターフェロン- $\gamma$ 遊離試験(IFN- $\gamma$  release assay; IGRA)が陽性となる。

即ち、「初期変化群」は結核初感染が起こった形態学的な証拠であり、「ツ反・IGRAの陽転」は結核初感染が起こった免疫学的な証拠である。

初感染に引き続いて、一部の例では「初期変化群」病巣、すなわち、肺の初感染原発巣や肺門リンパ節病巣、或いはこれら両者がそのまま悪化(増大)したり\*\*\*)、縦隔リンパ節を経て静脈角より血流には入り、全身に散布されて粟粒結核(播種性結核症)を発症することがあり、これを「**一次型結核症**」(初感染型結核症、小児型結核症)と呼ぶ。小児期の発病例はほとんどが「一次型結核症」であり、感染後引き続き発病に至る頻度は年齢により異なる(次項、“3)小児結核の特徴”を参照)。

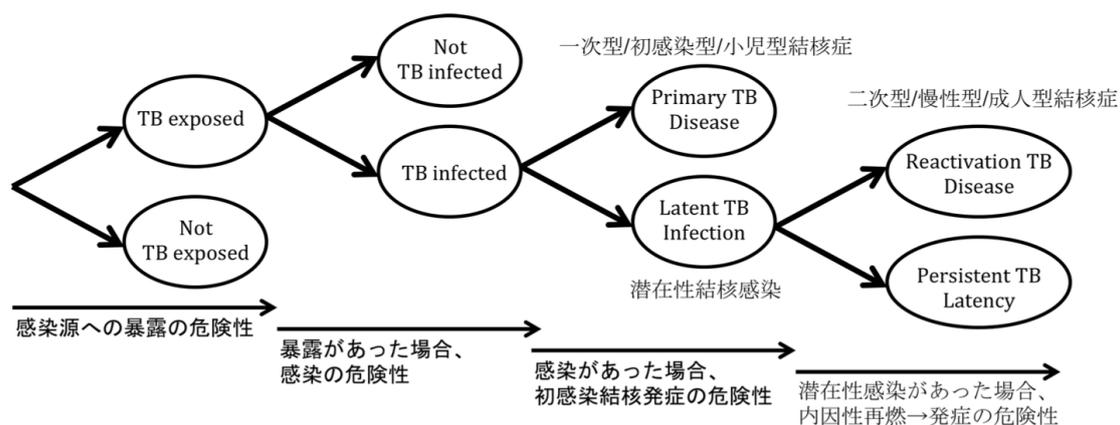
\*\*\*) 結核の感染に伴って「初期変化群」が形成されるが、「初期変化群」病巣が増大・進展し、**胸部画像検査**でその病巣の存在を指摘することが可能になった状態を「**発病**」と呼ぶ

初感染後、多くの例では細胞性免疫の確立により菌の増殖は抑えられて発病に至らず、「**潜在性結核感染**」(Latent tuberculosis infection; LTBI)と呼ばれる状態に移行する。

潜在性結核感染の状態に至った例は、その多くが終生、結核を発病することなく経過するが、一部の症例では宿主の免疫能減弱に伴って、結核菌が“眠り”から覚めて増殖を始め(=内因性再燃)、感染後数年から数十年を経て発病に至る。このような結核発病例を「**二次型結核症**」、(慢性型結核症、成人型結核症)と呼ぶ(図1)。

尚、結核菌に感染し、特異的な免疫が成立した例で、新たな感染機会により再度感染すること(外来性再感染)はまれとされていたが、菌の曝露量が大きい場合や、HIV感染者のように宿主の免疫能の低下が著しい場合には、再感染による発病がありうる<sup>1)</sup>。

図1. 結核の感染と発病



#### 参考文献

1. 日本結核病学会教育委員会:「結核症の基礎知識」第4版改訂 I. 結核症の発生病理. 結核. 2014;89:521-545 <http://www.kekkaku.gr.jp/books-basic/pdf/1.pdf>
2. Sepkowitz, K.A.: How contagious is tuberculosis?. CID 1996;23:954-962.
3. Peng W, Yang Y, Liu E: Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009. Pediatric Pulmonology 2011;46:1215-1224.

### 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。

小児においても、結核感染や発病が疑われる例に対して適切な時期に精度の高い検査を適用し、感染例或いは発病例を確実に検出し、有効な治療を適用することが重要である。

特に、小児結核においては成人結核症例とは異なる、下記のような特徴がみられる<sup>1)</sup>。

小児結核の特徴を理解した上で注意深く対応することが望まれる。

#### ① 結核感染診断(判断)が難しい

成人では IGRA に基づいた感染診断が一般的となっているが、小児、特に乳幼児においては細胞性免疫能が未成熟であることも関連して、結核感染診断(特に未発病感染例≡潜在性結核感染症例を対象とした感染診断)における IGRA の感度不良が指摘されており、ツ反検査を併用することが推奨されている。

一方で、予防接種法によって乳児期での BCG ワクチン接種が積極的に勧奨されているわが国では、ツ反結果に基づく結核感染判断にもしばしば難渋する。

#### ② 結核感染後発病に至る頻度が高い

過去の観察研究より、BCG ワクチン未接種の状態では結核に感染し、感染後に発病予防を目的とした治療(≡潜在性結核感染症治療、LTBI 治療)も適用されなかった場合、0 才児では 30～40%が肺結核を、さらに 10～20%が粟粒結核や結核性髄膜炎などの播種性重症結核を発症する、また、1～2 歳児でも 10～20%が肺結核を、2～5%が播種性重症結核を発症することが明らかとなっている(表 1)<sup>2)</sup>。このような発病頻度は年長児や成人に比して極めて高い数字である<sup>1)</sup>。

表 1. 初感染の時期（年齢）とその後、発病に至る頻度

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を適用しなかった場合

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才未満	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 より引用

③ 初感染に引き続き、発病に至る症例が多い

小児期の結核発病例では結核に感染して、胸膜に近い肺野及び肺門部リンパ節に初期変化群病巣が作られたのち、引き続き、これらの病巣が進展・拡大して、発病に至る例（一次型結核症、初感染型結核症、小児型結核症）が多くを占めている。

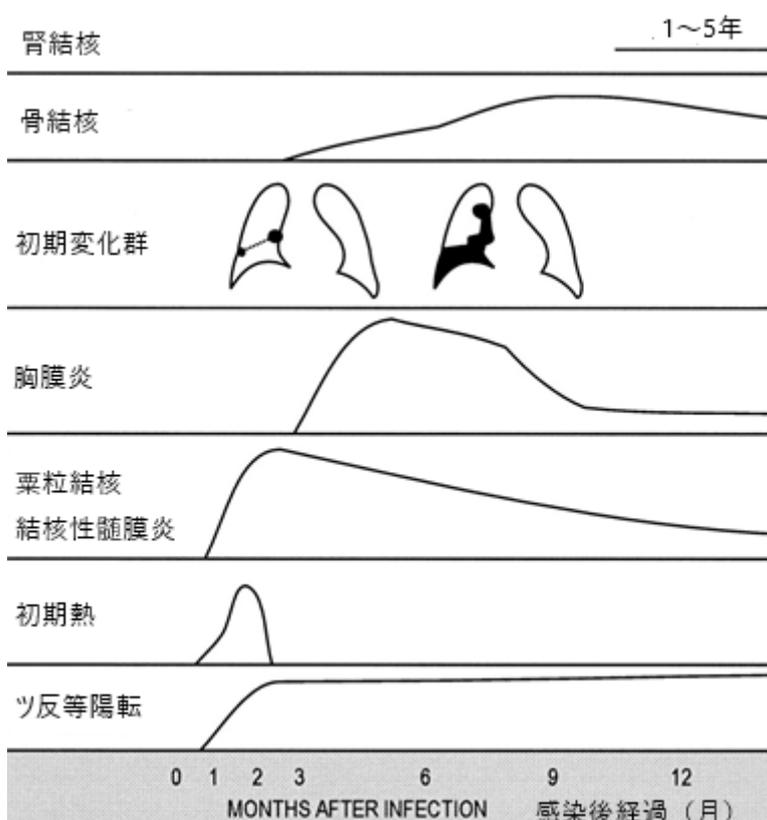
尚、中学生では、成人と同様に上葉肺尖部や下葉上区などに経気道的に進展した病巣を認める例（二次型結核症、成人型結核症）もしばしば経験する。

④ 感染後早期に発病に至る

⑤ 発病後は早期に血行性、リンパ行性に進展・拡大しやすい

早い例では感染後 1 ヶ月程度で肺門部リンパ節の腫大が確認される。さらに、その後、縦隔リンパ節を経て、静脈角より血流に入り、全身性に散布され、粟粒結核や結核性髄膜炎などの重症播種性結核症へと進展するケースも見られる。

図 1. 初感染結核のタイムテーブル (Wallgren)<sup>3)</sup>



⑥ 発病しても早期は無症状で経過することが多く、症状が出現した時点では既に重症化している例が多い

発病後早期に一時的な発熱を認める例も見られるが、ほとんどは無症状で経過する。咳嗽や発熱などの症状を呈した時点には、病巣が経気道性、リンパ行性・血行性に進展・拡大し、重症化している例が多い。

子どもたちの周囲で感染性を有する結核患者の存在が明らかとなった場合には、適切な時期に精度の高い接触者健診を実施し、発病に至っていない感染例や病巣が進展していない発病例を確実に発見し、それぞれに有効な治療を適用することが重要である。

#### ⑦ 結核発病診断も難しい

小児では発病例のうち細菌学的な診断が可能な例(=体内から採取した検体の塗抹、培養、遺伝子検査により結核菌を証明することができる例)は全体の 30~40%に留まり、結核発病例として矛盾しない画像所見、結核感染診断結果、結核患者との接触歴、抗結核剤治療への反応性、などに基づいて総合的に診断される例が多い。

結核既感染率が低い小児において、結核感染診断検査(特に IGRA)が陽性を示すことは発病例を診断する上で大きな意義を有するが、一方で IGRA 陽性例において、結核に非特異的な胸部画像所見の存在を根拠に発病例と過剰診断されている例も散見される。

#### 参考文献

1. 高松勇:小児結核の予防と治療に関する研究. 結核. 1999;74:809-815.
2. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, 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. 2004;8:392-402.
3. Wallgren A.: The time-table of tuberculosis. Tubercle. 1948;29:245-251

#### 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、保健師の関わりが始まり、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。

#### 4-1. 結核対策にかかわる保健所の業務:

原則として、「患者発生届」を受理してから対応を開始する。

##### 4-1-1. 感染症法(以下、法)に基づく届出

法 12 条に基づき、医師は結核患者を診断した場合は直ちに保健所に届出る。治療が必要な LTBI と診断した場合も届出は必要である(患者死亡後に結核と診断された場合も届出は必要である)。

届出基準;通知参照 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-02-02.html>

- ・塗抹・培養・遺伝子検査により結核菌の検出・同定されることが望ましいが、ツ反・IGRA 検査の結果や画像所見などを根拠に総合的に判断した例も「患者確定例」としての届出基準に合致する
- ・結核発病の臨床的な特徴は呈していないが、ツ反・IGRA 検査結果などより結核感染例と判断され(法では「無症状病原体保有者」と表現)、治療を要する状態と判断した場合、「潜在性結核感染症(LTBI)」として届出が必要である。
- ・小児、特に乳幼児においては、ツ反や IGRA 検査が感染を示唆する結果を呈していない場合であっても、感染性を有する結核患者との接触状況より「結核感染の可能性も強く疑われ、治療を要する」と判断した例も LTBI としての届け出が必要である。
- ・届出にあたって、菌検出が必須ではないが、発病例、あるいは LTBI 例として治療を適用する以上はその診断根拠が必要である。

##### 4-1-2. 就業制限(患者居住地の保健所が管轄)

届出の情報、およびその後の調査で、他人への感染の恐れがあると判断された場合には、「入院勧告」および「就業制限」を患者および患者の保護者に伝える。入院に関する基準は厚生労働省により、定められている。

(平成 19 年 9 月 7 日「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における結核患者の入退院及び就業制限の取り扱いについて」

[http://www.jata.or.jp/dl/pdf/law/2014/2\\_2.pdf](http://www.jata.or.jp/dl/pdf/law/2014/2_2.pdf))

尚、就業制限は、「接客業そのほか多数のものに接触する業務」を対象としている。

##### 4-1-3. 病院管理者からの届出(いわゆる入退院届:法 53 条の 11)

治療中の人が入退院した場合には病院管理者の義務として届出が必要である。

病院を変更したり、他の疾患で入院したりする場合にも治療が途切れないように連携をとるための

意義がある。

#### 4-1-4. 公費負担制度(居住地の保健所で診査する)

法第 37 条に基づく入院の場合の医療と、第 37 条第 2 項(37 の 2) に基づく通院での医療がある。

##### ① 第 37 条

他の人への感染性があり、入院する場合に適応される。通常、結核病棟のある病院への入院時に適用される。結核の入院にかかるほぼ全ての費用が対象となる(食事代を含む)

##### ② 第 37 条の 2

上記以外で治療する場合に適応される。公費の対象は薬剤処方にかかる費用、胸部 X 線検査および喀痰検査にかかる費用、治療に伴う副作用の有無をチェックする検査の費用などに限られ、健康保険適用後の自己負担分が軽減される。LTBI 治療も適応となる。

#### 4-1-5. DOTS(Directly Observed Treatment of Short course): 包括的服薬支援

ももとは、直接的に服薬を確認する DOT (Directly observed therapy または treatment; 直接監視下治療) から始まった概念であるが、最低でも 6 か月間の内服が必要となる結核治療を完遂できるよう、種々の方法により支援するパッケージ・システムを指す。法第 53 条の 14 で保健所側、53 条の 15 で医療者側の責任が記載されている。

入院中は院内 DOTS、退院後は地域 DOTS (保健所、通院する病院、薬局、入所施設などが関わって治療状況を確認し、また支援する) を確実に実施すること、その間をつなぐ医療機関と保健所との連携が重要である。そのために、「DOTS カンファレンス」という情報共有の場を設けている。発病治療例だけでなく、LTBI 治療例も対象となる。

#### 4-1-6. 管理検診

治療完遂後の再発は治療終了から 2 年以内に多いとされており、再発例を早期に確実に発見するために、治療終了後 2 年経過するまでの間、半年ごとに胸部 X 線所見をチェックする。

2 年間の経過観察で異常を認めなければ、「治癒」として、結核患者としての登録が削除される。

保健所は治癒に至るまでの間、患者を支援するため、患者本人や医療機関と連絡をとる。

LTBI 症例についても治療終了後 2 年間の経過観察が必要とされてきたが、2016 年に「治療を完遂したのち、発症のリスクが低いと評価される例に限っては、経過観察を不要とする」との通知が出されたことされた。(www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/16112507.pdf)

#### 4-1-7. **接触者健診**:法第 17 条に基づく健康診断

小児は成人から「感染をうける」側であって、小児が感染源となる例は非常にまれである。しかしながら、小学校高学年から中学生の肺結核症例では胸部画像で空洞を有し、喀痰塗抹陽性を呈する例もみられる。そのような場合では学校のクラスやサークルなど、発病例が所属する集団を対象に接触者健診を実施することが必要である。

小児の発病例が判明した場合には、小児の周囲にその感染源となる成人発病例が存在しないかを確認する意義が大きい(=**感染源探索**)。

#### 4-1-8. 疫学調査:法第 15 条に基づく**積極的疫学調査** (実地疫学調査・分子疫学調査)

届出があれば、保健師と患者の関わりが始まり、**実地疫学的な調査**をもとに接触者健診を行う。喀痰や胃液の検査で菌が検出されれば、菌を回収・分析(遺伝子型別解析など)して**分子疫学的解析**を行い、感染経路推定の材料とする。小児の結核発病例は全国で年間 50 人程度となっており、より詳細なサーベイランスが重要である。

#### 参考文献

「感染症法における結核対策—保健所・医療機関における対策実施の手引き—」,平成 26 年改訂版, 森 亨 監修, 公益財団法人結核予防会, 東京, 2014,

## 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「ウィンドウ期」(=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。

## 5-1. 接触者健診の概要

### 5-1-1. 接触者健診の目的

結核の接触者健診の第一の目的は、**潜在性結核感染症(LTBI) ≒ 未発病結核感染例の早期発見**である。LTBI 例を治療につなげることにより、活動性結核への進展、つまり二次患者の発生を防ぐことが期待される<sup>1)</sup>。

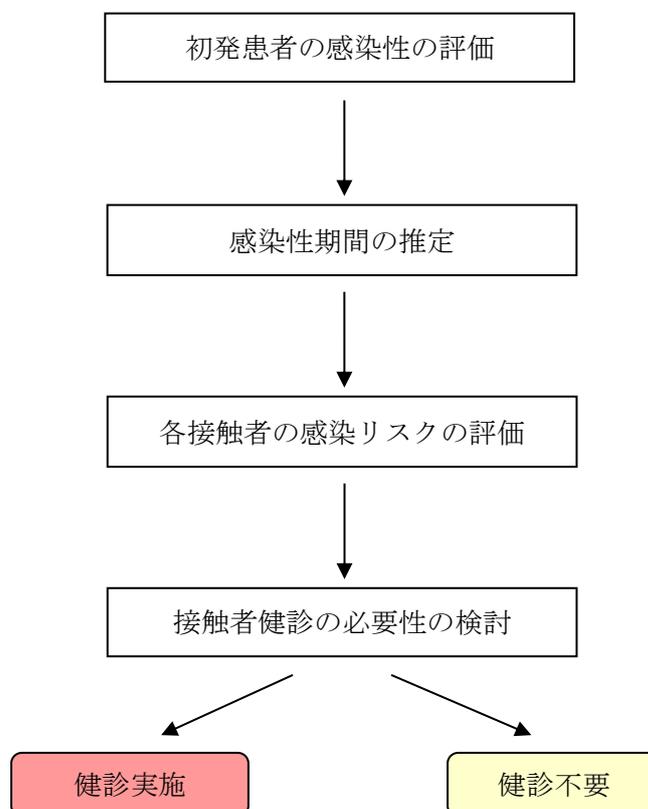
また、**二次患者の早期発見、感染源および感染経路の探求**も付随する目的である。小児結核患者を診断した場合、その家族、特に同居者の中に感染源である結核患者が潜んでいる可能性があることにも留意する必要がある。

### 5-1-2. 接触者健診の流れ

図 1 から図 3 を参考に、接触者健診をすすめる。

## 5-2. 患者発生から健診実施まで(図 1)

図 1. 患者発生から健診実施までの流れ



### 5-2-1. 初発患者の感染性の評価

以下の①,②,③を参考に初発患者の感染性を評価する。

#### ① 初発患者の菌所見

初発患者が喀痰塗抹陽性であれば、感染性は高い(但し、喀痰塗抹陰性であっても、周囲への感染波及の可能性を否定することは不適當である)。治療開始時の3回連続喀痰塗抹検査、培養、同定、薬剤感受性結果を把握する<sup>\*)</sup>。

<sup>\*)</sup>喀痰塗抹検査では、2回目・3回目の検査で陽性となる例もある。菌量の大小は感染性の評価において重要であり、3回の検査のうち、最も菌量が多いものを初発患者の菌所見とする。初発患者の菌薬剤感受性は健診で発見された感染・発病例に対する治療薬剤選択に重要な情報であり、その把握に努めるべきである。

#### ② 初発患者の咳症状

初発患者が「咳症状を有しているか」、有している場合には「いつから咳が出現したのか」、「周囲の者が気づくほどの咳かどうか」、などを評価する<sup>\*\*)</sup>。また、大声での会話、歌唱も飛沫核を多く飛散させやすい行為といわれている。

<sup>\*\*)</sup>初発患者の咳の期間が3か月以上で集団感染(=発病者1人は6人が感染したもものとして感染者数を計算し、20人以上に感染させた場合と定義)が多かったとの報告<sup>2)</sup>があるように、初発患者の咳の期間が長いほど、周囲に感染を広げる危険性が高い。

#### ③ 初発患者の胸部 X 線所見

胸部 X 線上、空洞性病変を有しているかどうかを評価する<sup>\*\*\*)</sup>。

<sup>\*\*\*)</sup>胸部 X 線上、空洞性病変を認める肺結核患者は、それが無い患者に比べて、感染性が高い<sup>3)</sup>

<sup>4)</sup>空洞を認めない場合でも、気管・気管支結核および喉頭結核は咳が伴いやすく、感染源になりうるとされており、注意が必要である<sup>1)</sup>。

### 5-2-2. 感染性期間の推定

初発患者が接触者に結核を感染させる可能性のある期間を「感染性期間」と呼ぶ。喀痰塗抹陽性(または胸部 X 線で「空洞あり」)の患者については、過去の胸部 X 線や菌検査所見等を遡って分析することにより感染性期間の始期の推定が可能である場合を除いて、基本的に「結核診断日の3か月前、または初診時の胸部 X 線で既に空洞所見を認めた例では初診日の3か月前」を始期とする<sup>\*\*\*\*)</sup>。

ただし、集団感染事例をみると、初発患者の診断から1年以上前の接触者からの二次患者（感染性期間が1年を超える事例）も見受けられる。そのため、患者登録直後の接触者健診により新たな結核患者（二次患者）が発見された場合などは、二次患者の診断時期の6か月前を感染性の始期とするなど、感染性期間をさらに長く評価するなど、再検討を行う必要がある。

\*\*\*\*)接触者健診の手引き<sup>1)</sup>では、「咳・痰などの症状」「喀痰塗抹」「胸部X線空洞」から3つに分類して感染性期間を決定することを推奨している(表-1)。アメリカ合衆国CDCのガイドライン<sup>5)</sup>では、結核診断日の「3か月前」からを感染性期間とすることが勧められている。

表1. 初発患者の特徴による結核の感染性期間の始期の推定<sup>1)</sup>

患者の特徴			「感染性期間の始期」に関する基本的考え方
咳など 結核の症状	喀痰 塗抹	胸部X線 空洞	
あり	塗抹(-)※	かつ	①最初の症状出現時点を始期とする
		空洞(-)	②以前から慢性的な咳があるなど、結核の症状出現時期の特定が困難な事例では、診断の3か月前を始期とする
あり	塗抹(+) または 空洞(+)		基本は同上(①②) ただし、過去のX線所見や菌検査所見等をさかのぼって分析した結果、排菌開始時期が症状出現の前と推定される場合は、その時期を始期とする
なし	塗抹(+) または 空洞(+)		③診断日の1か月前を始期とする ただし、過去のX線所見や菌検査所見等をさかのぼって分析し、排菌開始時期の推定が可能な場合は、その時期を始期とする 過去のX線所見が不明で、初診時のX線検査で既に空洞所見を認めた例などは、初診日の3か月前を始期とする

塗抹(-)は、「喀痰塗抹陰性・培養陽性」の場合を指す。これに該当する事例は塗抹陽性例に比べて感染性が低いため、原則として感染症法に基づく入院勧告の対象とはならないが、接触者健診の発端患者という意味では積極的疫学調査の対象であり、感染性期間の始期の推定が必要

### 5-2-3. 各接触者の感染リスクの評価

#### ① 接触者の状況

初発患者の感染性の評価を行い、感染性期間を推定した後、同期間に初発患者と接触した者のリストを作成する。

以下にあげる「ハイリスク接触者」<sup>1)</sup>については、「感染した場合に発病するリスクが高い」と考えられるため、他の接触者より感染・発病リスクを高めに評価する。

- a. 乳幼児(特に BCG 未接種児)
- b. 免疫不全宿主(HIV 感染、免疫抑制剤・副腎皮質ホルモン・生物学的製剤等の結核発病のリスクを高める治療を受けている者、臓器移植例、透析患者など)

#### ② 接触状況と環境

##### a. 長期間の接触

初発患者の感染性期間内の接触が長期であるほど、感染のリスクは高い。しかし、「長期間」に関する科学的根拠の明らかな基準はない。CDC の接触者健診ガイドライン<sup>5)</sup>では、WHO の「航空機旅行における結核対策ガイドライン」<sup>6)</sup>などを参考にして、航空機内において、感染性の結核患者と同列か隣の列に 8 時間以上いた乗客は、他の乗客よりもはるかに感染しやすい、と解説している。しかし、これは旅客機内の良好な空調システムを念頭に置いたものであることに留意する必要があり、以下にあげる、換気の乏しい空間での接触や感染リスクの高い医療行為が行われている場合などでは、より短時間であっても健診の実施を考慮する。

##### b. 同居/別居での接触

初発患者と同居している方が、別居の者より感染リスクは高い<sup>#)</sup>。また同居、別居にかかわらず初発患者と寝室を共にしている場合にも感染リスクは高くなる。

<sup>#)</sup>6～17 歳の接触者健診におけるクオンティフェロン TB-2G(QFT-2G)陽性率は、初発患者と別居の者では 0.9%であったのに対し、同居では 16.5%と有意に高かった<sup>7)</sup>。

##### c. 換気の乏しい、狭い空間での接触

別居の初発患者との主な接触場所が屋内の場合、空間の床面積 100 m<sup>2</sup>、換気回数 6 回/時間を目安に評価する<sup>##)</sup><sup>8)</sup>。

屋外のみでの接触では感染性が低く、濃厚接触者以外の健診は不要である。

<sup>##)</sup>空間の広さ;事業所や医療機関などでの接触者健診の検討<sup>3)</sup>では、主たる接触場所の空間の床面積が 100 m<sup>2</sup>をこえると急激に感染者の割合が減少し、その差は有意であった。

換気回数;二つの各種学校に勤務する講師が塗抹陽性肺結核を発症した事例<sup>9)</sup>によると、換気回数 0.45～1 回/時間の学校から感染者が発見されたが、3.57～7 回/時間の学校では感染者はなかった。

#### 5-2-4. 接触者健診の必要性の検討

上記のリスク情報を総合的に判断し、接触者健診を実施するかどうかを決定する(図 2～4)。

##### ⑦ 優先度の決定

上記の情報をもとに検討した結果、健診を実施することを決定した場合でも、漠然とした不安を根拠に最初から健診範囲を広くせず、まず、感染リスクの高い者から順に健診を実施し、今回の感染が強く疑われた場合のみ、次に感染リスクの高い集団へと健診対象を拡大して実施する(初発患者を中心に「同心円状」に拡大する)。

##### ⑧ 感染診断の対象を選定するにあたり、注意すべき項目

- ・結核既感染者(接触機会の以前に、すでに結核に感染している接触者)は未感染者に比べて、その後の発病率はかなり低く<sup>10)</sup>、一般的には、結核治療歴のある者は感染診断の対象から除外する。

- ・既感染か否かを判断する材料となるため、過去にインターフェロン $\gamma$ 遊離試験(IGRA)を実施されていた場合には、その結果の把握に努める。

過去の IGRA が陽性であれば、今回の接触により再感染し発病するリスクは小さくなると考えられる。

- ・結核既感染者(接触機会の以前に、すでに結核に感染している接触者)であっても、新たな感染機会(外来性再感染)により発病に至る可能性も否定はできない。結核菌の曝露量が多い場合や初発患者の周囲に多数の発病・感染例が診断されている場合には、接触機会以前の結核既感染が明らかな例を対象としても胸部画像検査を適用し、発病の有無について慎重に評価を行う。

#### 5-3. 接触者健診の実際(図 2, 3, 4)

##### 5-3-1. 感染診断の方法

表 2 を参考に感染診断の方法を選択する。0～5 歳の BCG 未接種児については、基本的にはツ反を優先するが、発病のリスクが高いと考えられる場合には IGRA の併用を考慮する。

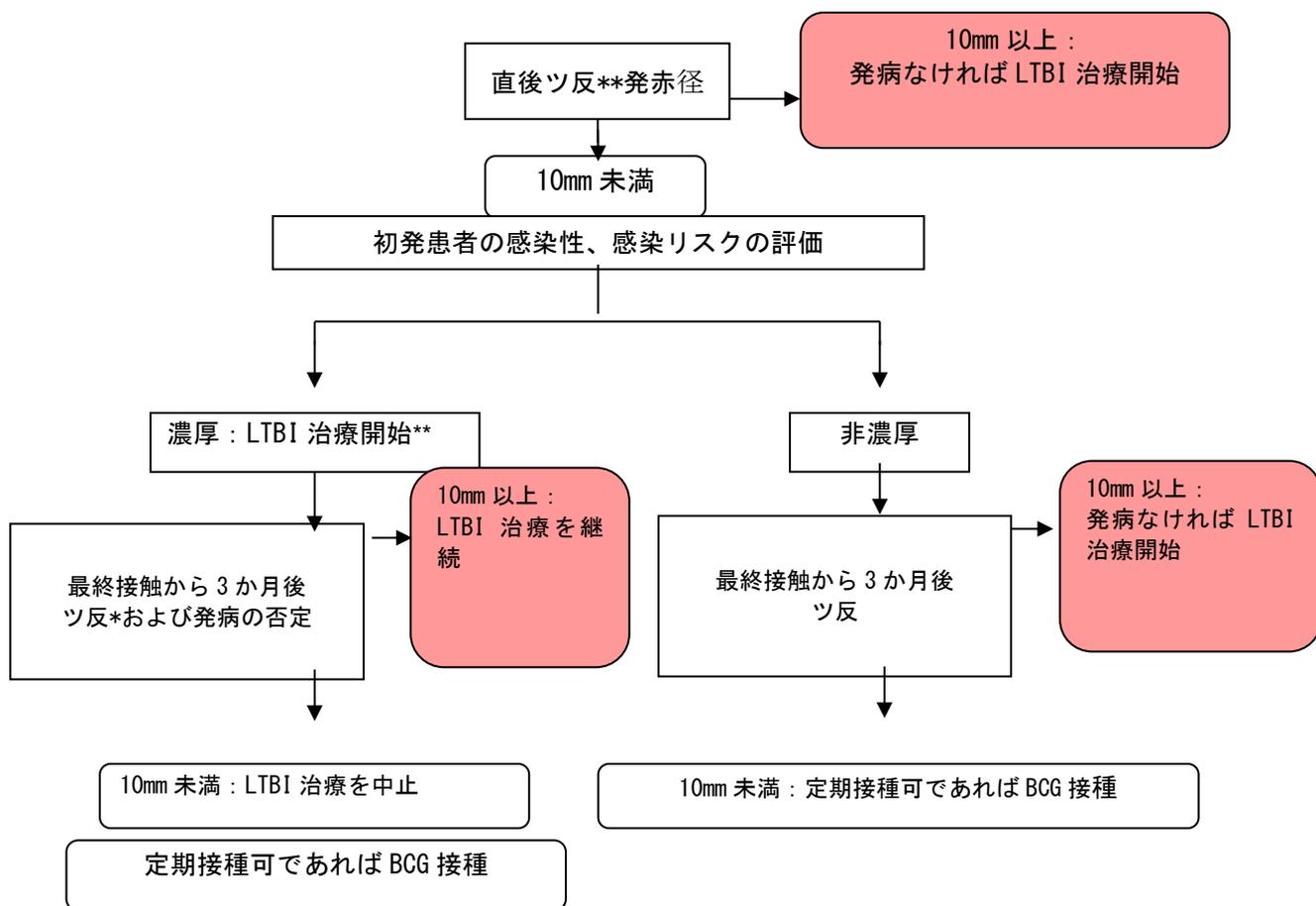
IGRA 陽性と判明した場合には、発病の可能性も考え、胸部 CT も含めた精査を検討する。

表 2. 年齢別 感染診断の方法

0～5 歳 (BCG 未接種)	ツ反を優先 (IGRA も参考に)
0～5 歳 (BCG 既接種)	IGRA とツ反を併用
小学生 (6～12 歳)	
中学生以上 (12 歳～)	IGRA を優先 (健診対象者が多い場合はツ反を併用)

① 0～5 歳の BCG 未接種児 (図 2)

図 2. 健診計画 (BCG 未接種の乳幼児)



\* 感染のリスクが高い場合には IGRA を併用する。

\*\* 接触直後より LTBI 治療を開始した場合で、特に初発患者の菌量が多く、かつ濃厚接触の場合

合などにおいては、3か月後の感染診断を実施せず(あるいは3か月後の感染診断結果が陰性であっても)、6か月間 LTBI 治療を実施し、終了後のツ反が陰性であれば BCG 接種を実施する方法もある。その際には、LTBI 治療適用前及び開始後も発病の有無について慎重に評価・観察を行うことも必要である。

基本的にはツ反により感染の有無を判断する。しかし、発病のリスクが高いと考えられる際には(例えば周囲の同等の接触者に感染・発病者あり、咳のある喀痰塗抹陽性の患者と寝食を共にする、など)、IGRA を併用する。

図 2 を参考に健診計画を立てる。ただし、BCG 接種については、

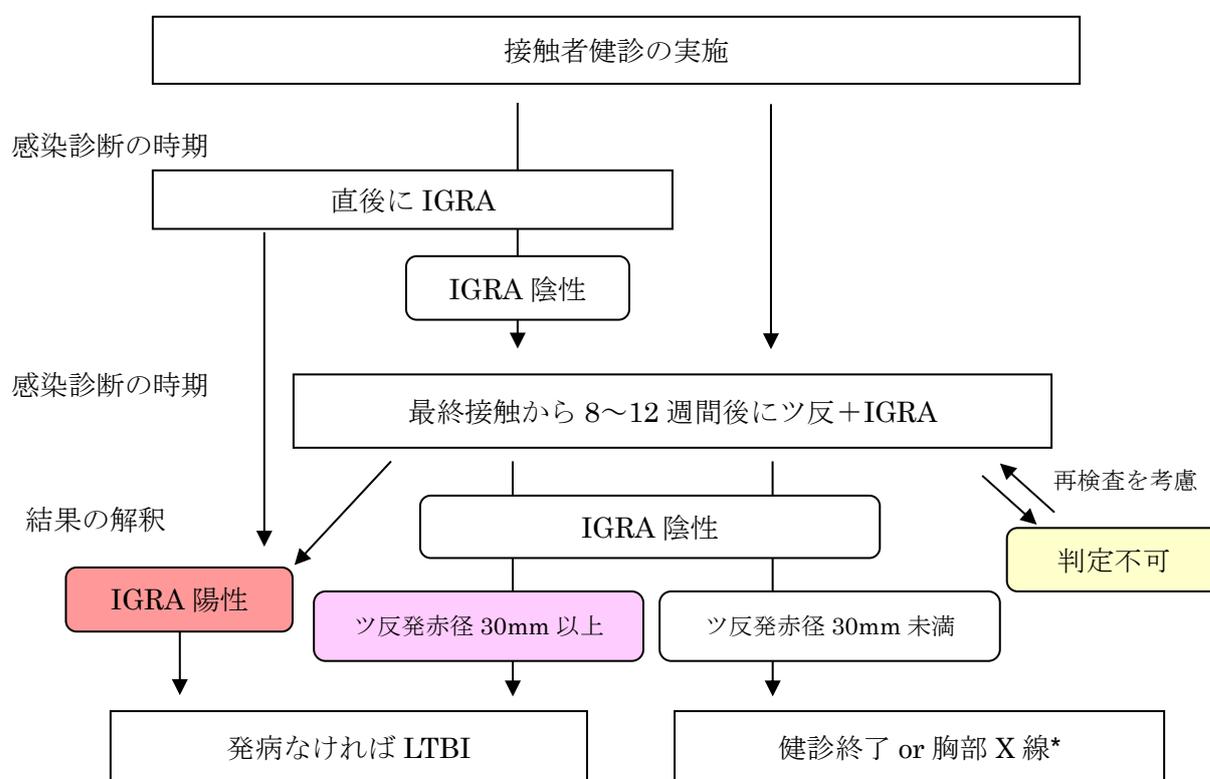
- ② 標準的接種期間が生後 5～8 か月までの期間であること、
- ③ 法定接種期間の 1 歳をこえて BCG 接種を実施する場合には定期接種の対象外となること、に留意する。

② 0～5歳のBCG既接種児および小学生(図-3)

原則として、IGRA とツ反を併用して実施する。IGRA で陽性が判明している場合、あるいはツ反で水疱・壊死を認めた場合には、もう一方の検査を省略することもできる。

しかし、IGRA のための乳幼児の採血は困難を伴う場合があることから、健診を実施する施設の状況、および事例のBCG 接種歴や感染リスクなどに応じて、従来どおり、ツ反を優先することも選択肢の一つである。

図 3. 健診計画(0～5歳のBCG既接種児および小学生)



\*ツ反、IGRA等の結核感染診断検査が陰性で経過した例で

\* 6か月ごとに2年間実施

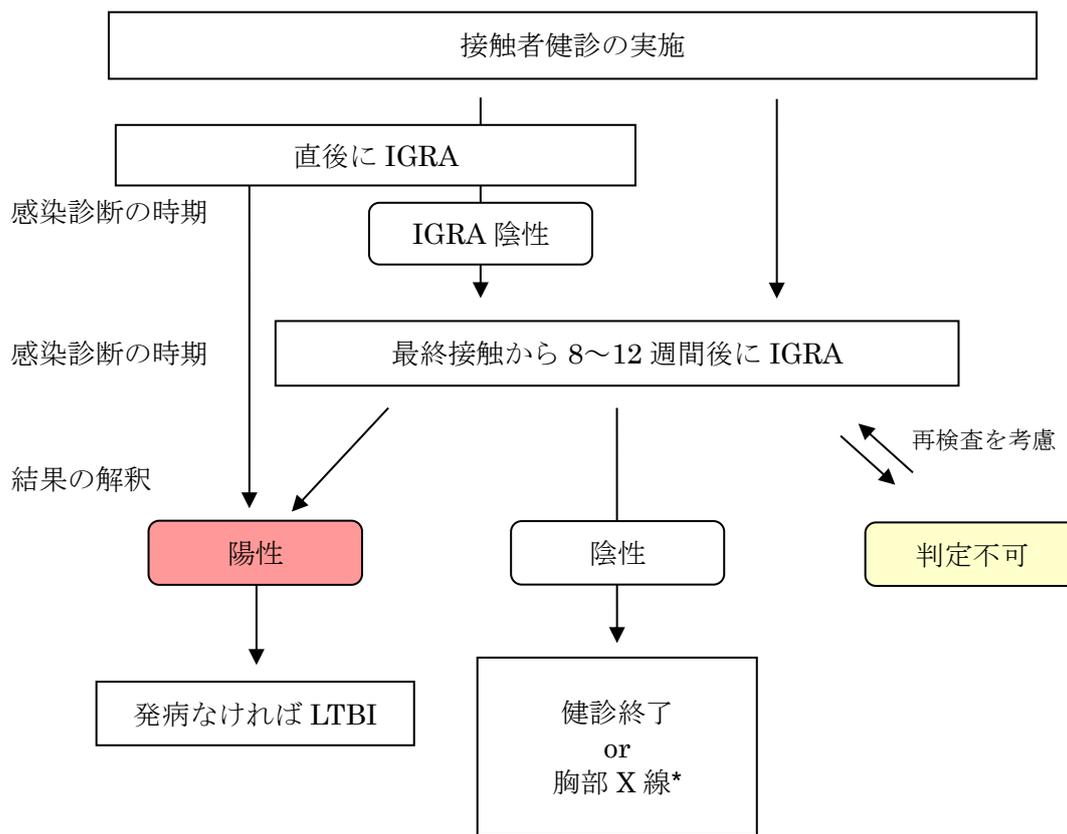
も、結核患者の感染性、接触時の状況等より感染リスクが高いと評価された例については、2年間にわたって発病の有無について慎重に評価する姿勢も必要である。

③ 中学生以上(図-4)

基本的にはIGRAにより判断する。

以下のフローでは、直後に初回の感染診断適用を示しているが、接触があった結核患者の有症状期間が短かった例や呼吸器症状が乏しかった例では、最終接触から2～3か月経過した時点で感染診断を適用する方法も選択可能である(→5-3-2. 感染診断の時期を参照)。

(図4) 健診計画(中学生以上)



\* 6 か月ごとに 2 年間実施

### 5-3-2. 感染診断の時期

検査の「ウィンドウ期」\*)を考慮し、原則として、結核患者との最終接触から8～12週間後に実施する<sup>1), 11)</sup>。

\*)**ウィンドウ期**:結核に感染したのち、ツ反やIGRAなどの結核感染診断検査は直後には陽性を示さず、概ね感染後3～8週、さらに新生児・乳児では10～12週を経て陽性を呈する。結核感染後、ツ反やIGRAが陽転化するまでの期間を「ウィンドウ期」と呼ぶ

ただし、乳幼児、特に0才の乳児では、年長児や成人と異なり、感染後早期に発病に至るため、結核患者が登録された直後に初回健診を実施し、感染診断検査を適用するとともに、健診対象児の感染・発病リスクを評価することが必要である。感染性の高い結核患者と接触があり、また、発病リスクが高い評価される例(例えば、BCG未接種の乳児など)に対しては、初回感染診断検査結果が陰性であった場合にも、「ウィンドウ期」の可能性を考慮して、LTBI治療を適用した上で、最終接触から8～12週間後の最終的な感染判断を待つ姿勢が適当である。

ほかに、患者登録直後に感染診断を適用する例として、以下の二つが挙げられる。

#### ・接触者が既に発病している可能性がある場合

初発患者の発見が遅れ、i)感染性期間(結核の曝露期間)が長い場合(例えば、半年間咳が続いている患者と接触していた場合など)、ii)既に接触者からの発病者(二次患者)が発生している場合、iii)ハイリスク接触者(BCG未接種児など)の場合には、最終接触直後でも感染診断を行うことを考慮する。

#### ・ベースラインをとるため

感染性期間の始期から2週間以内であれば、ベースライン(=初発患者との接触以前の結核感染の有無)を知るためにIGRAを実施することが可能である。IGRA「陽性」であれば、当該患者との接触前から感染していた可能性が高く、「既感染」と考えられる。接触開始から2週間をこえてIGRAを実施して「陽性」となった場合、過去の感染によるものか、今回の感染による陽転か、の判断が困難になる可能性がある。

尚、兵役に服する男性におけるQFT陽転化時期の検討<sup>12)</sup>において、感染暴露14-22週(3.5～5.5か月)後に陽転化した例がある。接触者健診の手引き<sup>1)</sup>においても、結核患者との最終接触から「2～3か月後」にIGRAを実施し、その陽性率が非常に高かった場合など、**結核感染率が極めて高い**

と推定される集団に対しては、IGRA の再検査を最終接触の「6か月後」にも実施することが推奨されている。

### 5-3-3. 結果の解釈と事後対応

IGRA には QuantiFERON TB<sup>®</sup> ゴールド プラス(QFT-Plus)と T スポット<sup>®</sup>. TB(T-SPOT)があり、それぞれの判定基準をもとに、「陽性」、「判定保留」(T-SPOT のみの判定カテゴリー)、「陰性」、「判定不可」の4つのいずれかに判定する。

#### ① IGRA 判定別の対応方法

##### a. 陽性

症状や画像所見、抗酸菌検査所見などを確認し、活動性結核(結核発病)が否定されれば、LTBI と判断し、治療を行う。ただし、IGRA では「いつ感染したか」を評価することはできないので、今回の接触より過去の感染による「陽性」の場合には、LTBI 治療の利益が小さくなる<sup>\*\*</sup>)。また、肝疾患を有している場合には、LTBI 治療による肝障害の出現頻度が高くなるため、LTBI 治療の利益と不利益を総合的に判断して治療するか否かを決定する。

<sup>\*\*</sup>) 結核感染後 2 年間は発病に至るリスクが高いと評価されており、**感染機会から 2 年以内の未発病感染例に対しては積極的に LTBI 治療を適用することが勧められている**(逆に、感染機会から 2 年以上経過したのちも未発病である例は今後、発病に至るリスクは低いとため、一般的には LTBI 治療の対象とはされない)。

##### b. 判定保留

T-SPOT で「判定保留」となった場合、再検査を実施する。再検査でも「判定保留」となった場合には、感染診断検査を QFT に変更するか、初発患者との接触状況や他の接触者の感染診断の結果などより、総合的に判断する。

尚、QFT も過去においては「判定保留」という判定カテゴリーが存在していたが、第4世代となる QFT Plus よりはこの判定カテゴリーがなくなった。

##### c. 陰性

適切な時期に実施された IGRA の結果が「陰性」であれば、中学生以上では基本的に「感染なし」と判断する。小学生以下では、**偽陰性の可能性も考慮し、ツ反の結果もあわせて判断する**。ただし、IGRA「陰性」からの結核発病の報告があることより<sup>\*\*\*</sup>)、IGRA 結果を説明する際には、発病の可

能性はゼロではないこと、有症状時にはすみやかに医療機関を受診し、結核患者との接触があったことを伝えることなどを説明する必要がある。

\*\*\*) 接触者健診で QFT-3G 陰性で LTBI 治療を実施しなかった 2063 名のうち、2 年以内に 2 名 (0.1%) に発病が見られた<sup>14)</sup>。そのため結果を説明する際には、発病の可能性が「0」ではないことを説明し、有症状受診(咳症状が 2 週間以上遷延する、など)や定期健診受診(指示されている場合)の必要性を伝えることが肝要である。

#### d. 判定不可

検査を受けた接触者の免疫細胞の抗原に対する応答が正常でないと考えられる。再検査を検討する。

#### ② ツ反の判定方法(表 3)

・BCG 未接種であれば発赤径 10mm 以上または硬結 5 mm 以上を、BCG 既接種であれば 30mm 以上または硬結 15 mm 以上を「感染あり」と判定する。

乳幼児の場合や、感染リスクが高い場合はカットオフ値を引き下げること検討する。

・発赤径の如何に関わらず、副反応(水疱・壊死など)を認めた場合には「感染あり」と判定する。

(表-3)ツベルクリン反応の判定方法<sup>20より改変)</sup>

		接触歴*あり
BCG 接種歴**	なし	発赤 10mm 以上 or 硬結 5mm 以上
	あり	発赤 30mm 以上 or 硬結 15mm 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。

\*\* BCGワクチン接種後早期にコッホ現象が疑われる局所所見を認めた場合には、接種後2週以内にツ反を適用することが勧められている。その判定に際しては、「BCG接種歴なし」の基準を適用し、発赤径10mm以上、または硬結径5mm以上を陽性と判断する。

\*\*\* 感染リスクが高い場合、カットオフ値を 20mm(硬結 10mm)あるいは 10mm(硬結 5mm)とする。

・2 回目のツ反はブースター効果のため発赤径(および硬結径)が増大する可能性も考慮する必要があり、場合によってはカットオフ値を 10mm(および 5mm)引き上げて検討する

#### 5-3-4. 「潜在性結核感染症」と診断された者に対する医療(乳幼児を中心に)

##### 潜在性結核感染症への基本的対応と留意点

IGRA またはツ反結果より結核感染が明らか、または、強く疑われる場合には、LTBI としての治療が必要か否かを検討する。

胸部 X 線写真のみから発病の有無を判断することが難しい例では、胸部 CT 検査を適用する。特に、「IGRA で陽性と判定された乳幼児」などについては慎重な精査(=発病の有無に関する検討)が必要である。

##### いわゆる「ウィンドウ期」からの LTBI 治療(図 2)

BCG 接種歴のない乳幼児においては、患者との最終接触後早期(1 か月以内など)に行ったツ反または IGRA の結果が「陰性」と判定された場合でも、感染後早期の「ウィンドウ期」である可能性を考慮して、LTBI として治療の実施を検討すべきである。

この場合、感染性患者との最終接触から 3 か月以上経過した時点でツ反(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。

ここで、ツ反または IGRA が「陽性」の場合は、胸部 X 線検査で未発病を確認のうえ、LTBI 治療を継続し 6 か月間の治療完了をめざす。

最終接触から 3 か月以上経過後の感染診断の結果が「陰性」の場合は、LTBI 治療をこの時点で終了し(※注)、BCG 接種を勧める。

なお、接触直後より LTBI 治療を開始した場合で、特に初発患者の菌量が多く、かつ濃厚接触の場合など発病の可能性が高い場合には、3 か月後の感染診断を実施せず、6 か月間 LTBI 治療を完遂し、終了後のツ反が陰性であれば BCG 接種を実施する方法もある。

(※注)ここで服薬を終了した直後のツ反(IGRA)は、「LTBI 治療による菌増殖抑制のために、感染を受けていた場合でも陽転化し難いので、その検査結果が陰性でも感染を否定できない。」とする慎重な考えもある。このため、上記のような方法で LTBI 治療を途中で終了して不安がある場合には、服薬終了の 2 か月後にツ反(IGRA)の再検査を行う方法もある。

なお、LTBI治療後のBCG接種について、定期接種の対象年齢を超過した時期に実施する場合は、「任意接種」扱いとなるため、LTBI治療の開始時に感染診断再検査の時期を確認しておく。BCG接種後は「コッホ現象」の有無に注目し、同現象がみられない場合は（結核未感染であることを支持する所見とみなし）、経過観察を終了とする。

## 参考文献

- 1.厚生労働科学研究(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」研究代表者:結核予防会結核研究所長 石川信克、研究分担者:山形県衛生研究所長 阿彦忠之 「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). 2014.
- 2.青木正和:第62回総会特別講演「結核感染をめぐる諸問題(1)」. 結核. 1988;63:33-38.
- 3.Bates JH, Potts WE, Lewis M:Epidemiology of primary tuberculosis in an industrial school. N Engl J Med. 1965;272:714-717.
- 4.井上武夫:結核集団感染 109 事例における初発患者の特徴. 結核. 2008;83:465-469.
- 5.CDC. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, United States. MMWR 54 (RR-15), 2005.
- 6.WHO. Tuberculosis and air travel:guidelines for prevention and control. -3<sup>rd</sup> ed, Geneva: WHO; 2008.
- 7.小向潤、松本健二、富原亜希子、他:6~17歳の個別接触者健診におけるクオンティフェロン®TB-2Gとツベルクリン反応の有用性に関する研究. 結核. 2011;86:847-856.
- 8.青木正和:結核の感染(I). 結核. 2004;79:509-518.
- 9.松本健二、辰巳朋美、有馬和代、他:環境要因が影響した結核集団感染の1例. 結核. 2011;86:487-491.
- 10.Stead WW: Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection. Am Rev Respir Dis. 1967;95:729-745.
- 11.奥村道昭:高齢者結核の問題—高齢者施設の集団感染を経験して. 第85回総会シンポジウム「高齢者結核の問題点」. 結核. 2010;85:884-886.
- 12.松本健二、三宅由起、有馬和代、他:接触者健診における発病例の検討. 結核. 2012;87:35-40.
- 13.大森正子:結核既感染者数の推計. 疫学情報センター. 2009.
- 14.Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al.: An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006 ; 174 : 935-952.
- 15.日本結核病学会予防委員会:クオンティフェロン<sup>®</sup>TBゴールドの使用方針. 結核. 2011;86:

839-844.

16.Lee SW, Oh DK, Lee SH, et al.:Time interval to conversion of interferon- $\gamma$  release assay after exposure to tuberculosis. *Eur Respir J.* 2011;37:1447-1452.

17.Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, et al.:Use of the QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:819-827.

18.小向潤、松本健二、廣田理、他:接触者健診におけるクオンティフェロン<sup>®</sup> TBゴールド判定保留の取扱い. *結核.* 2013;88:301-304.

19.徳永修、宮野前健:小児への QFT 等の適用とその課題. 第 84 回総会シンポジウム「新しい結核感染診断法の課題と展望」. *結核.* 2010;85:21-23.

20.日本結核病学会予防委員会:今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準. *結核.* 2006;81:387-391.

## 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。

#### 6-1. 小児における感染診断の特性

結核感染診断を適用する場面として、①結核患者と接触が明らかになった際に適用される接触者健診、②BCG ワクチン接種後早期にコッホ現象(=ワクチン接種時結核既感染)が疑われる局所所見を認めた場合、③ステロイドや生物学的製剤など免疫抑制状態に至る治療を開始する前、さらに、④症状や画像所見などより結核発病の可能性も強く疑われるが、菌の証明が困難な例で結核発病の「補助的診断」として適用する、などが想定される。

接触者健診については“5) 接触者健診”の項を、生物学的製剤の使用と潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection ; LTBI)の治療については、“8) 治療”の項を参照されたい。

いずれの感染診断適用場面においても、下記に述べる感染診断検査結果のほか、結核患者との接触歴の有無、接触した結核患者の病状(排菌の有無、咳症状の有無やその期間など)や接触時の状況(接触頻度、接触があった場所など)、感染診断対象者の年齢や結核に感染していた場合の発病リスク(免疫抑制状態の有無)、などをもとに総合的に判断することが重要である。

結核に感染していることが判明し、さらに発病の可能性が否定された場合、潜在性結核感染症(LTBI)として治療を適用することにより、発病を60%程度予防することができることとされている。そのため、結核に感染した例を発見し、発病予防を目的とした治療を適用することは、公衆衛生上きわめて重要な方策である。小児、特に乳幼児では、感染後発病に至る頻度が成人と比べて高く、さらに発病した場合は早期に、粟粒結核や結核性髄膜炎など重症化に至る可能性も高いため、より早期に正確な感染診断を適用し、適切な事後対応を行うことが極めて重要となる。

#### 6-2. ツベルクリン反応とIGRA 検査

結核感染診断には従来はツベルクリン反応検査(ツ反)が用いられてきた。ツ反は優れた感度を持つ結核感染診断法である一方で、乳児期に積極的にBCG ワクチン接種を勧奨しているわが国においては、その特異度が劣ることも指摘されている。即ち、ツ反で用いられる抗原蛋白 PPD (purified protein derivative)はBCG 菌や非結核性抗酸菌の抗原蛋白と高い類似性を持つため、BCG 接種や非結核性抗酸菌感染によっても陽性反応を呈する。また、BCG 既接種者に繰り返し、ツ反を実施することによって起こる「ブースター現象」や皮内注射手技や測定技術差などにより生ずる誤差などもツ反の判定をする上で問題となっていた。

現在、成人を対象とした結核感染診断では、BCG 接種やほとんどの非結核性抗酸菌感染の影響

を受けない IGRA 検査が適用されているが、乳幼児における感染診断での有用性はまだ確立されておらず、「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)」(以下「手引き」)<sup>1)</sup>においても、乳幼児(5歳以下、あるいは就学前)においてはツ反と IGRA 検査を併用することが推奨されている。

#### 6-2-1. ツベルクリン反応検査

ツベルクリンは1890年に結核の治療薬として発表され、その後、結核の感染診断に用いられるようになった。現在日本では青山B株を用いた「一般診断用精製ツベルクリン(purified protein derivative (PPD))」を使用している。

##### 6-2-1-1. 検査術式と判定方法

所定の精製ツベルクリン溶液0.1mlを被験者の前腕中央部に皮内注射する。正確に皮内に注射されれば直径6~8mmの皮膚の膨隆ができる。

判定基準としては日本結核病学会から「今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準」<sup>2)</sup>が示されている。

表1 ツベルクリン反応検査の結果に基づく措置のための基準

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

\*BCG ワクチン接種後コッホ現象が疑われる例では、結核感染の有無を判断するために、接種後2週間以内にツ反を適用することが勧められているが、その判定に際しては、「BCG 接種なし」かつ「接触あり」の基準を適用する。BCG ワクチン接種後に実施されるツ反であるが、接種後早期

(2週以内)であるため、未だBCGによって付与される結核免疫は成立しておらず、また、結核感染の可能性、つまり、感染性を有する結核患者との接触があった可能性を念頭に、ツ反が適用されているため、このカテゴリーの基準を適用して感染判断を行う。

#### 6-2-1-2. 測定時間と測定方法

反応の測定はPPD皮内注射後48時間～72時間に行う。

注射部位に生じた発赤は最大径で計測し、硬結は腕の軸方向に直交する方向の径(横径、mm表示)を測定する。反応の大きさのほかに、リンパ管炎、水疱、出血、壊死等の副反応の有無も記載する。

二重発赤を伴う反応における測定の対象となる発赤径は外側の発赤である。

結果の記載については、「今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準」<sup>2)</sup>にある記載法(表1)を推奨するが、参考までに従来に記載法(図1)も示しておく。

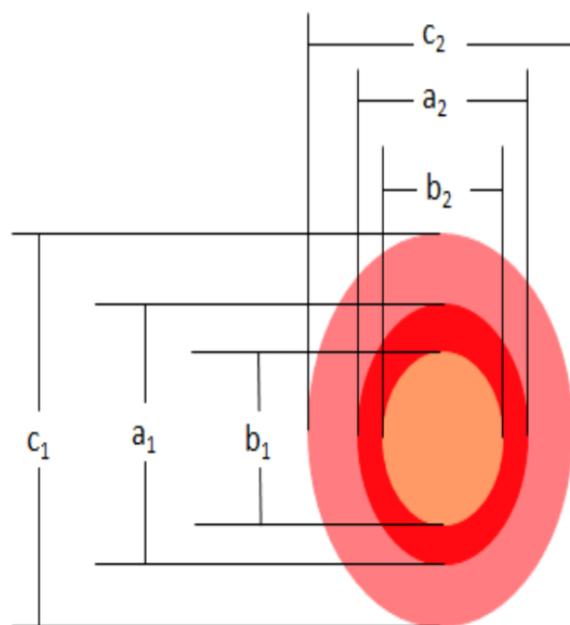
表2. 「今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準」にある結果の記載方法

---

ツベルクリン反応検査( 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)				

---

図 1. 従来のツベルクリン反応検査結果の記載方法



硬結(長径 $b_1$  × 短径 $b_2$ )  
 二重発赤(長径 $c_1$  × 短径 $c_2$ )  
 発赤(長径 $a_1$  × 短径 $a_2$ ) (単位はmm)

測定結果の解釈は通常、日本結核病学会予防委員会が提示した「今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準」<sup>2)</sup>に従って行う。この基準に該当する反応を「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」、「有意の反応」と判定する。「小児、とく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」との記載も付記されており、慎重な結果解釈が必要である。

また、ツ反は「生物学的な反応」であるため、様々な要因の影響を受けやすい。米国胸部疾患学会でもツ反の大きさに影響を及ぼす可能性のある、いくつかの因子を挙げている<sup>3)</sup>(表 2)。ツ反を実施・判定するときには、このような因子の有無に注意が必要である。

表 3. ツ反で偽の陽性を出させる可能性のある因子

---

**被検者自体に関する要因**

**感染症**

ウイルス(麻疹、流行性耳下腺炎、水痘)

細菌(腸チフス、ブルセラ症、発疹チフス、レブラ、百日咳、重症結核、結核性胸膜

真菌(南米プラストミセス症)

生ワクチン投与(麻疹、流行性耳下腺炎、ポリオ)

代謝性障害(慢性腎不全)

栄養(重篤なタンパク欠乏)

リンパ臓器疾患(Hodgkin病、リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、サルコイドーシス)

薬剤(副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤)

年齢(新生児、高齢で過敏性が「減弱した」患者)

最近の結核感染、超強力な結核感染

ストレス(手術、火傷、精神障害、移植反応)

**用いるツベルクリンに関する要因**

不適切な保存法(光や熱に当てた)

不適切な希釈液

化学的変性

汚染

吸着(部分的にはTween80®添加により防止可能)

**注射の方法に関する要因**

注射する抗原量の過少

注射筒に吸い上げてから注射までの時間が過長

深すぎる注射

**反応の測定と結果の記録に関する要因**

測定者の経験不足

意識的、無意識的な偏り

記録ミス

---

6-2-1-3. 結果判定における注意点

・発赤と硬結の関係

日本では発赤径をツ反の反応指標として優先的に扱ってきたが、諸外国では硬結径をもとにした結果解釈が一般的である。

硬結と発赤は一般にかなりよく相関する<sup>4)</sup>ことが知られており、発赤径による結果解釈に一定の合

理性があったことは認められる。ただし、これは国際的な標準<sup>5), 6)</sup>から逸脱しており、学問的、実践的な知識や経験の国際的な共有という観点から検討が必要とされてきたところであり、先に示した「今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準」では発赤径とともに硬結径による基準も併記されている。

#### ・BCG ワクチン未接種の場合

BCG ワクチンの影響を受けないため、その感染判断に有用とされるが、実際にはわが国の乳幼児における結核既感染率は極めて低く、そのため陽性的中率(=ツ反陽性例のうち、本当に結核感染がある例の割合)も非常に低くなるとも考えられる。

また、1歳を超えると非結核性抗酸菌によると考えられる反応が多くなる可能性も指摘されており、判定には注意が必要である。

#### ・ブースター現象

ツベルクリン反応に関わるメモリーT細胞は、結核感染、あるいはBCG接種によって感作され増加するが、その数は時間とともに減少する。しかし、PPD投与により刺激されると、再び、メモリーT細胞は分裂を開始し、1週間程度経過するとツベルクリン反応を過去の強さ(=本来の免疫状態を反映した反応)を取り戻させるに十分な数となる。

そのため、結核感染あるいはBCGワクチン接種から長い時間を経て、ツ反を適用する場合、1回目のツ反では反応が弱くても、その後、再検したときに反応が強くなる例をしばしば経験し、これを「ブースター現象」と呼ぶ。

ツ反のブースター現象に関する知見を表4<sup>7)</sup>に示す。

表 4. ツ反ブースター現象のまとめ

- 
1. BCG接種後のツ反は1~2カ月後に最強となり、以後は徐々に減弱していく。
  2. したがって、BCG接種後年余を経てツ反( $T_1$ )を行うと弱い反応を示すものが多い。
  3.  $T_1$ の1~3週後に再びツ反( $T_2$ )を行うと、ツ反は多くの者で大きくなっている。元の大きさに戻るためと考えられている。これを $T_1$ のブースター効果(回復効果)でブースター現象が認められたという。
  4.  $T_2$ の後、ツ反を繰り返してもそれ以上は大きくならない。
  5.  $T_1$ の効果は2年程度残ると考えられているが、数年後には再びツ反反応は減弱している。したがって、小学1年生時のツ反の影響は中学1年生時にはなくなっており、再ツ反を行えばブースター現象が再び認められる。
  6.  $T_1$ と $T_2$ の発赤径の差は平均8~10mm、標準偏差は6ないし8mm程度である。
  7. 非結核性抗酸菌の感染の場合にもツ反の減弱は比較的早く、したがって $T_2$ でブースター現象が認められるといわれている。結核菌感染の場合でも長年月を経てツ反が減弱していれば、 $T_2$ でブースター現象が認められる。
  8. 結核病院に勤務している職員は、知らぬ間に結核菌を吸入し、これがブースターとなって強いツ反を示すことが多い。結核病院勤務者でのツ反の解釈は難しいことが少なくない。
- 

#### 6-2-2. IGRA 検査 (IFN- $\gamma$ release assay, IFN- $\gamma$ 遊離試験)

IGRA 検査は、被検者血液中の免疫細胞を結核菌特異抗原で刺激した際に産生されるインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )を定量測定する、あるいは IFN- $\gamma$  産生細胞を計数することにより、結核免疫の有無を評価する方法である。すなわち、すでに結核菌に感染し、結核菌に対する免疫記憶を有するリンパ球が結核菌に特異的な抗原蛋白に曝露されると、速やかに IFN- $\gamma$  が産生され、遊離される性質を用いた結核感染診断法である。

本検査で用いる結核菌特異抗原は ESAT-6、CFP-10 の2種類であり、これらは全て *M. bovis* BCG 亜株と *M. avium*、*M. intracellulare* を含む大部分の非結核性抗酸菌には存在せず、結核菌群に含まれる *M. tuberculosis*、病原性 *M. bovis* 及び *M. africanum* のほか、ごく一部の非結核性抗酸菌症 (*M. kansasii*、*M. marinum*、*M. szulgai*、*M. flavescens*、*M. gastri*、および *M. leprae*) にのみ存在している。

#### 6-2-2-1. IGRA 検査の種類

日本では 2005 年 4 月からクオンティフェロン<sup>®</sup>TB-2G(わが国での略称 QFT-2G、欧米では QFT-G)が保険収載され、さらに 2010 年よりクオンティフェロン<sup>®</sup>TB ゴールド(QFT-3G, QFT-GIT)へ、さらに2018年からは QuantiFERON<sup>®</sup>TB ゴールド プラス(QFT-Plus)へと変更された。また、

2012年11月には、Tスポット®. TB(略称 T-SPOT)が保険収載された。

#### 6-2-2-2. 測定原理と採血時の手技

##### 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- $\gamma$ 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、ヘ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。ヘ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(免疫応答に關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。

専用採血管に採取・分注したのち、採血管を上下に5秒間または10回振って、採血管内壁にコーティングされた抗原を血液と速やかに混合させる。この際、強く振りすぎると、血清分離剤の成分と血液が混ざりあってしまい、正しい測定値にならないことがあるので注意が必要である。

専用採血管に採血された検体は22±5℃で保管し、検体採取後16時間以内に、また、ヘパリンリチウム採血管に採取され、2~8℃で冷蔵保存されたのち、専用採血管に分注された検体は、分注後2時間以内に37℃のインキュベーターでの培養を検査を開始する。

##### ② T-SPOT

測定原理:

採血後、単核球(リンパ球)を分離・洗浄し、さらに細胞数を調整して、抗原刺激を行うプレートのウェルに分注する。それぞれのウェルに2種の結核菌特異抗原(ESAT-6およびCFP-10)、陰性および陽性コントロールを添加したのち20時間培養し、IFN- $\gamma$ 産生細胞数をELISPOT法により測定する。

採血手技・検体の取り扱い:

必要な血液量は成人 6mL、2～9 歳の小児 4mL、2 歳未満の小児 2mL とされており、ヘパリン採血管内に採取する。

採取した検体は 18～25℃で保管し、検体採取後 8 時間以内に検査を開始する。

採血後 8 時間以上経過してしまった場合には、T-Cell *Xtend*<sup>®</sup>を添加することにより採血後 32 時間まで検査を行うことができる。

### 6-2-2-3. 判定基準

#### ① QFT-Plus

下記に示す計算に基づき、各検体の測定値 TB1 値、TB2 値、Mitogen 値および Nil 値を求め、判定に用いる。

$$\text{TB1 値 (IU/mL)} = \text{IFN-}\gamma \text{ TB1 }^{\text{注1)}} - \text{IFN-}\gamma \text{ N }^{\text{注4)}}}$$

$$\text{TB2 値 (IU/mL)} = \text{IFN-}\gamma \text{ TB2 }^{\text{注2)}} - \text{IFN-}\gamma \text{ N }^{\text{注4)}}}$$

$$\text{Mitogen 値 (IU/mL)} = \text{IFN-}\gamma \text{ M }^{\text{注3)}} - \text{IFN-}\gamma \text{ N }^{\text{注4)}}}$$

$$\text{Nil 値 (IU/mL)} = \text{IFN-}\gamma \text{ N }^{\text{注4)}}}$$

注1) IFN- $\gamma$  TB1: QFT TB1 チューブ血漿中の IFN- $\gamma$  濃度 (IU/mL)

注2) IFN- $\gamma$  TB2: QFT TB2 チューブ血漿中の IFN- $\gamma$  濃度 (IU/mL)

注3) IFN- $\gamma$  M: QFT Mitogen チューブ血漿中の IFN- $\gamma$  濃度 (IU/mL)

注4) IFN- $\gamma$  N: QFT Nil チューブ血漿中の IFN- $\gamma$  濃度 (IU/mL)

結果の解釈を表 5 に示す。

表 5. QFT-Plus 判定基準

Nil値 (IU/mL)	TB1値 (IU/mL)	TB2値 (IU/mL)	Mitogen値 (IU/mL) *1	結果	解釈
8.0 以下	0.35以上 かつNil値 の25%以上	不問	不問	陽性	結核感染を 疑う
	不問	0.35以上 かつNil値 の25%以上			
	0.35未満、あるいは 0.35 以上かつNil値の25%未満		0.5以上	陰性	結核感染し ていない
8.0を 超える	不問		0.5未満	判定 不可	結核感染の 有無につい て判定でき ない

尚、第3世代 QFT までは日本独特の「判定保留」という判定カテゴリーがあったが、本キットより諸外国と同様に陽性・陰性・判定不可の3つのカテゴリーへと変更された。

表 6. 第3世代 QFT から QFT-Plus への主な変更点

	QFT-GIT	QFT-Gold Plus
・採血管	3本 (Mitogen/Nil/TB Ag)	4本 (Mitogen/Nil/TB1/TB2)
・必要な採血量	最低3ml	最低4ml
・採血方法	(原則)それぞれの専用採血管内に採取 採取後は室温に保存し、16時間以内に培養を開始	1本のヘパリンリチウム採血管に採取可能 採取から検体分注、培養開始まで最長48時間、2~8°Cにて保存することが可能
・添加されている結核菌特異抗原	ESAT-6, CFP-10, TB7.7	ESAT-6, CFP-10
・TB特異抗原採血管	1本のみ 主にCD4陽性T細胞の免疫応答を誘導するTB特異抗原 (CD8陽性T細胞からの免疫応答も同時に誘導する)	2本 TB1; 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) が添加されている TB2; CD4陽性T細胞を刺激する抗原蛋白に加え、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
・判定カテゴリー	陽性/判定保留/陰性/判定不可	陽性/陰性/判定不可 (判定保留がなくなった)

② T-SPOT

以下の計算式を用いて、i)及びii)を算出する。

i) (パネル A ウェルのスポット数) - (陰性コントロールウェルのスポット数)

ii) (パネル B ウェルのスポット数) - (陰性コントロールウェルのスポット数)

i)及びii)の数値を用いて、以下の判定基準に従い結果を判定する(表 6)。

i)及びii)の双方、あるいはi)、ii)のいずれか一方が6スポット以上の場合:「陽性」

i)、ii)の双方が5スポット以下の場合:「陰性」

ただし、以下の場合には「判定不可」と判定し、再度血液を採取して検査を行う。

- ・陰性コントロールウェルのスポット数が10を超える場合。
- ・陽性コントロールウェルのスポット数が20未満となる場合。

ただし、一部の患者のT細胞はPHA溶液に十分な反応性を示さず、スポット数が20未満となることがある。そのため、パネルAウェル又はパネルBウェルのどちらかが陽性結果を示した場合は、陽性コントロールウェルのスポット数に関わらず「陽性」と判定する。

i)、ii)のスポット数の最大値が5~7の場合、検査結果は「判定保留」とする。数値が8以上となった場合、あるいは、数値がともに5未満となった場合と比較して、結果の信頼性がやや低下する可能性がある。

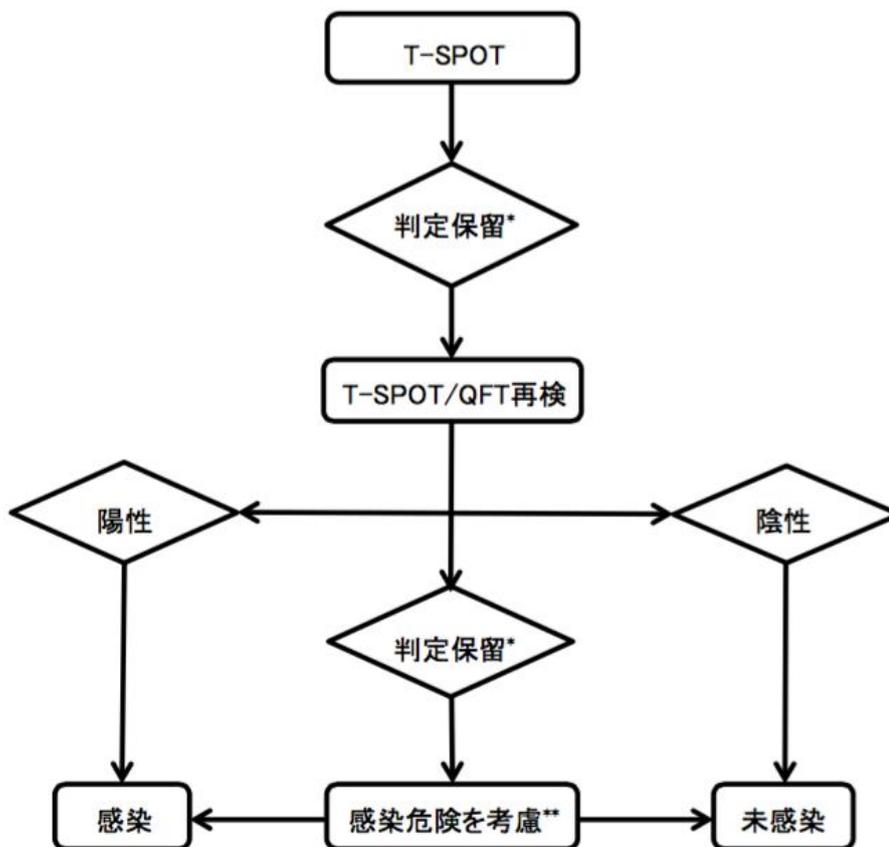
このような結果となった場合、再度血液を採取して検査を行うことが推奨される。

表 7. T-SPOT の判定基準とその意義

陰性 コントロール	陽性 コントロール	パネル抗原の 最大値	判定結果	備考
10 以下	20 以上	4 以下	陰性	結核感染していない
		5	陰性+判定保留	再検査を推奨
	不問	6~7	陽性+判定保留	
		8 以上	陽性	結核感染を疑う
11 以上	不問	不問	判定不可能	再検査が必要
10 以下	20 未満	5 以下		

T-SPOT での「判定保留」(スポット数 5~7)ではスポット数が 8 以上となった場合、あるいは、5 未満となった場合と比較して、結果の信頼性がやや低下する可能性がある。このような結果となった場合、再度血液を採取して検査を行うことが推奨される。尚、米国では、この「判定保留」という判定カテゴリーは採用されていない。

図 2. T-SPOT の判定フロー図



\*: 陽性・判定保留または陰性・判定保留

\*\* : T-SPOTで再検査を行って、再度「判定保留」であった場合には、総合的に診断する。  
QFTを用いた場合には陽性率15%以上またはそれに相当するリスクの場合のみ感染として取り扱う。

#### 6-2-2-4. 判定結果の記録

判定はそれぞれの方法で定められた基準により行い、それを記録する。

同時に「陽性」「陰性」などのほかに、そのもとになる測定値、QFT-Plus では TB1 値、TB2 値、Mitogen 値、Nil 値、T-SPOT では各抗原、対照に対する個数、を記録しておく。

検査会社から判定結果のみが示されるケースも多いが、その後の検査結果の比較、検査の信頼性に関する検討のために、これらの測定値を把握しておくことが重要である。

#### 6-2-2-5. 診断特性

##### (1) 感度・特異度とその基本的な考え方

日本結核病学会の「インターフェロン $\gamma$ 遊離試験使用指針」(以下「指針」)<sup>9)</sup>に meta-analysis を中心とした QFT-3G と T-SPOT の診断特性がまとめられている<sup>10)11)12)13)</sup>(表 8)。

表 8. QFT-3G 及び T-SPOT の感度・特異度<sup>9)</sup>

		pooled	95%CI	著者	年	文献	備考
感度	QFT-3G	0.70	(0.63-0.78)	Pai M et al.	2008	7)	
		0.84	(0.81-0.87)	Diel R et al.	2010	8)	先進国のみ
		0.80	(0.75-0.84)	Sester et al.	2011	9)	
	T-SPOT	0.90	(0.63-0.78)	Pai M et al.	2008	7)	
		0.875	(0.85-0.90)	Diel R et al.	2010	8)	
		0.81	(0.78-0.84)	Sester et al.	2011	9)	
特異度	QFT-3G	0.96	(0.94-0.98)	Pai M et al.	2008	7)	
		0.99	(0.98-1.00)	Diel R et al.	2010	8)	
		0.79	(0.75-0.82)	Sester et al.	2011	9)	
		0.994	(0.979-0.999)	Diel R et al.	2011	10)	
	T-SPOT	0.93	(0.86-1.00)	Pai M et al.	2008	7)	
		0.86	(0.81-0.90)	Diel R et al.	2010	8)	
		0.59	(0.56-0.62)	Sester et al.	2011	9)	

感度は T-SPOT のほうが高く、特異度は QFT-3G のほうが高い、という報告が多くみられている。しかし、両者の特異度に大きな違いはなかったという報告や、小児における検討結果では両者の診断特性に大きな違いはなかったという報告もみられる。また、これらは活動性肺結核を代理指標とした「感度」、感染リスクが低いと想定される若年集団を代理指標とした「特異度」が示されており、LTBI における感染診断の際にそのまま当てはまるとは限らない。

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<sup>\*)</sup>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<sup>14)</sup>。

\*)結核菌に特異的な免疫防御に CD4 陽性 T 細胞のほか、CD8 陽性 T 細胞も関与していることが知られている。ESAT-6 及び CFP-10 に特異的に反応して IFN $\gamma$ などのサイトカインを分泌する CD8 陽性 T 細胞は LTBI 症例に比して活動性結核症例で、より高頻度に認め、また、最近の結核菌への曝露との関連性があるとの報告もみられる。さらに、結核菌特異的 CD8 陽性 T 細胞からの

IFN  $\gamma$  産生は HIV と重感染した活動性結核、および小児の活動性結核でより多く認めたとの報告がある<sup>14)</sup>。

また、検査など診断法の精度において、感度・特異度は基本的な指標となるが、実際にその検査を用いられる時の有用性の指標として「**的中率**」を考慮に入れる必要がある。「**的中率**」とは、ある感度・特異度を有する診断法をある集団に適用された場合、その診断法が「陽性」、あるいは「陰性」を示した人のうち真の陽性（結核感染診断検査では結核既感染例）、あるいは真の陰性（同様に結核未感染例の人）の割合を指す。その際、その集団の有病率（既感染率）が**的中率**に影響を与える。

**的中率**の考え方は「現場で役に立つ IGRA 使用の手引き」<sup>15)</sup>に詳しく説明されている。表 7 はある感度、ある特異度の診断方法を、ある有病率の集団に適応した場合に、①陽性と診断される真の有病者数、②陽性と診断される真の健常者数＝偽の陽性者数、③陰性と診断される真の有病者数＝偽の陰性者数、④陰性と診断される真の健常者数、を示す。

表 9. **的中率**の考え方

		実際の集団		
		病気あり	病気なし	合計
診断結果	陽性	$Se \cdot PN$	$(1-Sp) \cdot (1-P)N$	$N[SeP + (1-Sp)(1-P)]$
	陰性	$(1-Se) \cdot PN$	$Sp \cdot (1-P)N$	$N[(1-Se)P + Sp(1-P)]$
	合計	$PN$	$(1-P)N$	$N$

陽性的中率＝陽性合計中の病気ありの割合＝ $Se \cdot P \div [SeP + (1-Sp)(1-P)]$

陰性的中率＝陰性合計中の病気なしの割合＝ $Sp \cdot (1-P) \div [(1-Se)P + Sp(1-P)]$

ただし  $Se$ : 感度、 $Sp$ : 特異度、 $P$ : 有病率、 $N$ : 集団の人数

図 3-1、3-2 に異なる感度・特異度・有病率のもとでの**的中率**変動の様子を示す。陽性的中率は特異度に、陰性的中率は感度に大きく依存していることがわかる。

図 3-1. 異なる感度・特異度・有病率下での陽性的中率

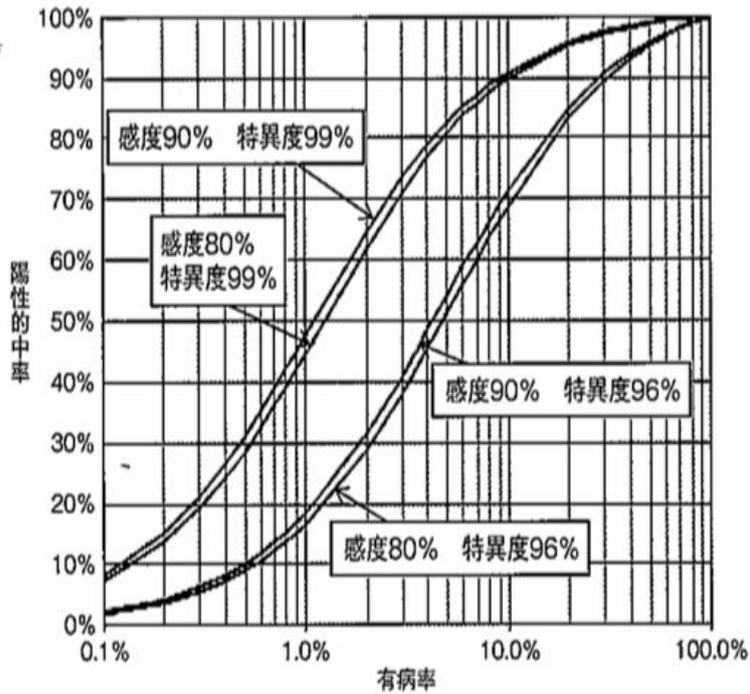
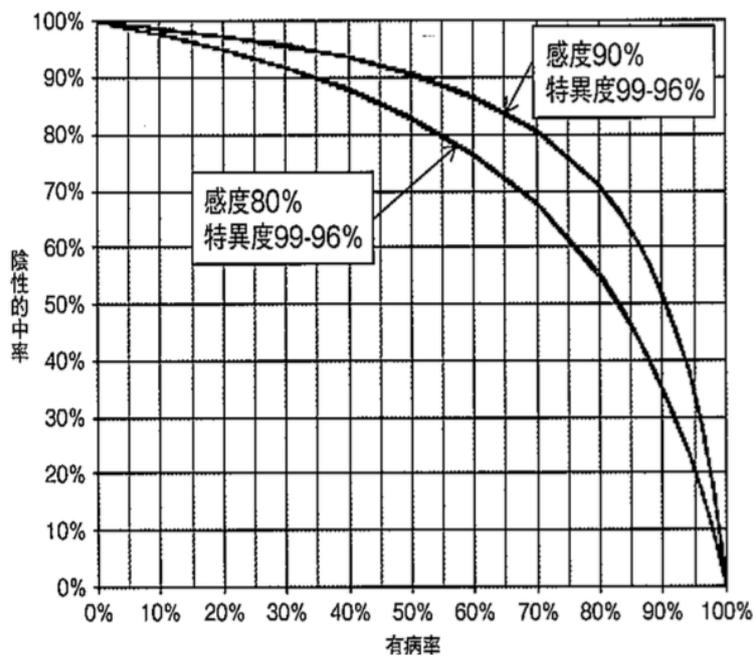


図 3-2. 異なる感度・特異度・有病率下での陰性的中率



さらに有病率が的中率に大きな影響を与えていることは重要で、同じ感度 90%、特異度 99%の検

査を行った場合に、その集団の有病率が 30%であると陽性的中率が 97%となるが、有病率が 1%となると陽性的中率が 48%と下がることになる。検査などの診断法を用いる際には、有病率によつて的中率がかなり左右されることを認識することが重要であり、**基本的には IGRA は結核感染のリスクがあると評価される例に対して適用すべき検査である。**

#### (2) 結核治療による影響や感染からの時間経過による影響

QFT-2G、QFT-3G、T-SPOT を用いた検討で、活動性結核または LTBI の治療によって測定値が低下することが多いが、低下しない場合もあるので、個々の症例における治療効果の判定に用いることはできない<sup>16)17)18)</sup>。

また、感染後、時間経過による影響については、Mori らが健康診断を受診した住民を対象に QFT-2G を実施した結果、50 歳代・60 歳代の陽性率は推定既感染率に比較して 5 分の 1 程度と低かったことがわかっており<sup>19)</sup>、未治療の自然経過でも QFT-2G は減弱し、陰転化することがあると考えられる。

#### 6-3. 小児における感染診断の注意点 —特に IGRA の適用について—

わが国では乳児期での BCG ワクチン接種を積極的に勧奨しているため、特に小児に対して実施されるツベルクリン反応の結果解釈にはしばしば苦慮する。先に述べた通り、IGRA は BCG ワクチン接種の影響を受けることなく結核感染を判断できる特性も持つため、小児においてもその有用性が高く期待される。一方で、小児、特に乳幼児では抗原刺激に対する免疫応答が弱い可能性も考慮され、小児を対象とした IGRA の適用に際しては十分な注意が必要である。

#### (1) 年齢による判定不可例出現頻度 (= 抗原刺激に対する IFN $\gamma$ 産生応答) の差異

徳永らは、結核感染診断を目的に QFT-2G が適用された小児における、Mitogen 刺激に対する IFN  $\gamma$  産生量及び判定不可例の頻度を年齢群別に比較し、0 才児では 6 才以上に比して有意に IFN  $\gamma$  産生量が少なく、また 0 才では約 30%が、1 才でも約 10%が判定不可を呈することを報告している<sup>20)</sup>。

一方で徳永らは、GFT-GIT や T-SPOT が適用された小児例においても同様の検討を行っているが、これらのアッセイ方法では年齢によらず判定不可を呈する例はごく少数例のみであった<sup>21)</sup>。

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<sup>23)</sup> (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	
	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合
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%

低年齢の小児に IGRA を適用する際には、結核感染判断に有益な情報が得られない可能性、つまり判定不可を呈する可能性も念頭に置くことが必要である。

#### (2) QFT と T-SPOT との判定結果乖離の可能性

徳永らは、結核感染診断を目的に診療を行った小児に対して QFT 及び T-SPOT 両検査を同時に適用し、その判定結果を比較した。QFT-2G と T-SPOT を同時に適用した例 (181 例) では QFT-2G 陰性/T-SPOT 陽性 (19 例)、QFT-2G 判定不可/T-SPOT 陰性 (17 例) など、結果が乖離する例が多くみられたが、QFT-GIT と T-SPOT を同時に適用した例 (158 例) では 2 種の結果が乖離する例はごく少数例であり、小児を対象とした QFT-GIT と T-SPOT の反応態度に有意な差異はない、と評価された<sup>24)</sup>。

#### (3) 小児結核発病例における IGRA の感度

徳永らは、菌陽性例のほか、臨床情報より総合的に結核発病例と診断された 35 例を対象に QFT-2G を適用し、80%以上 (29 例/35 例) が陽性を呈し、とくに菌陽性例では 90%以上 (14 例/15 例) が陽性を示したことを報告している。0 才、1 才においても発病例では成人症例と同様に、非常に良好な感度を有することが明らかとなった<sup>20)</sup>。

また、正常な免疫状態にある菌陽性結核発病小児例の IGRA 結果を報告した 15 論文を対象としたシステマチックレビューでは QFT の感度が 90% (95%信頼区間 80-96%)、T-SPOT の感度が 89% (95%信頼区間 80-94%) と報告されている<sup>25)</sup>。

小児を対象とした QFT-Plus の反応特性に関する報告例は未だ乏しいが<sup>26),27)</sup>、概ね QFT-GIT と同等の感度を有すると評価されている。

#### (4) 小児 LTBI 例を対象とした感度推測

LTBI 診断のゴールド・スタンダードが存在しないため、LTBI 例を対象とした感度を評価することは不可能であるため、徳永らは同居家族の喀痰塗抹陽性肺結核発症が明らかとなり、接触者健診が適用された小児 82 例を対象に、年齢群別の QFT-2G 陽性頻度を比較し、年齢による LTBI 例診

断感度の差異評価を試みた。過去の疫学データより喀痰塗抹陽性肺結核患者と同居していた小児が結核に感染する確率は 30～50%程度とされており、3 才以上の各群(3～6 才、7～12 才、13 才以上)では、この割合に相当する例が QFT 陽性を示したが、0 才、1～2 才の群では陽性頻度がそれ以上の年齢群に比して有意に低く、また結核発病が明らかとなった例以外に QFT 陽性を呈した例は見られなかった<sup>21)</sup>。このことより、低年齢の小児においては未発病感染例(=LTBI 例)診断を目的とした IGRA の感度が不良である可能性が示唆される。すなわち、結核感染リスクを持つ低年齢小児を対象に IGRA を適用する場合、IGRA 陰性のみを根拠に、結核感染の可能性を否定することは適当ではない。

(5) 小児に対する IGRA 適用—明らかとなった有効性と限界をふまえて—

- ・低年齢、特に 5 才未満では判定不可となる例の頻度がそれ以上の年齢に比して高い(3～4%)
- ・結核感染・発病が疑われる場合には、小児(低年齢の乳幼児)であることを理由に IGRA の適用を躊躇する必要はない

- ・乳幼児の活動性結核の見落としを防ぐため、患者との接触歴等から感染リスクが高く、発病の可能性も疑われるケースでは、積極的に IGRA を(ツ反と併用して)適用することが望まれる

＝乳幼児を含む小児においても、発病例を対象としては IGRA の感度は良好であり、結核発病例の見落としを少しでも減らすために、結核感染・発病の可能性が疑われる例に対しては、積極的に IGRA を適用すべきである

- ・5 歳以下、あるいは就学前の乳幼児を対象としては、IGRA による LTBI(=未発病感染例)診断の感度が低い可能性を考慮し、IGRA 陰性であっても安易に未感染と判断しない

＝結核患者との接触状況やツ反結果も含めて総合的に感染判断を行う

これら、小児に IGRA を適用する際の注意点は、わが国の「接触者健診の手引き(改訂第 5 版)」<sup>1)</sup> や「インターフェロン  $\gamma$  遊離試験使用指針(日本結核病学会)」<sup>9)</sup>ほか、米國小児科学会による小児結核感染・発病診断における IGRA に関するテクニカル・レポート<sup>28)</sup>、カナダにおける結核診療に関するガイドライン<sup>29)</sup>にも同様の内容が記載されている。

付記:IGRA 検査に対する先行ツベルクリン反応の影響

ツ反の項で BCG 接種後のツ反のブースター現象について述べたが、IGRA 検査においても結核菌感染後いったん減弱した IGRA 応答性が、PPD 投与によって強化される(「回復」する)可能性について議論されている。van Zyl-Smit らによる systematic review では、PPD 投与による IGRA 応答性の強化に関して肯定的・否定的な意見がともにみられている<sup>30)</sup>。

このような議論を受け「指針」<sup>9)</sup>では「ツ反による影響について多くの検討が行われているが、結論は得られていない」とされている。

参考文献:

- 1)阿彦忠之: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).厚生労働科学研究(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」報告書.平成26年3月
- 2)日本結核病学会予防委員会:今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準.結核.2009;81:387-391.
- 3)American Thoracic Society:The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis. 1981;124:356-363.
- 4)Kimura M, Comstock GW, Mori T: Comparison of erythema and induration as results of tuberculin tests. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9:853-857.
- 5)American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention:Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4, Part 2):S221-S247.
- 6)Deck F, Guld J:The WHO Standard tuberculin test. Bull Int Union against Tuberc. 1964;34:53-70.
- 7)青木正和, 森亨:医師・看護職のための結核病学 2. 感染・発病の診断 平成27年改訂版.
- 8)Mazurek M, Jereb J, Vernon A, et al.:Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection—United States,2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-5):1-25.
- 9)日本結核病学会予防委員会:インターフェロン $\gamma$ 遊離試験使用指針.結核.2014;89(8):717-725.
- 10)Pai M, Zwerling A, Menzie D:Systematic review:T-cell-based Assays for the diagnosis of Latent Tuberculosis Infection:An Update. Ann Intern Med. 2008;149:177-184.
- 11)Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A:Evidence-based comparison of commercial interferon- $\gamma$  release assays for detecting active TB. Chest.2010;137:952-968.
- 12)Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al.:Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis:a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37:100-111.
- 13)Diel R, Goletti D,FerraraG, et al.:Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection:systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37:88-99.
- 14)Shafeque A, Bigio J, Hogan C.A. et al:Fourth-Generation QuantiFERON-TB Gold Plus:What is the evidence?. Journal of Clinical Microbiology. 2020;58:e01950-19.

- 15) 森亨:現場で役に立つ IGRA 使用の手引き.
- 16) Higuchi K, Harada N, Mori:Effect of isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis on whole blood interferon- $\gamma$  responses. *Respirology*. 2008;13:468-472
- 17) Chee CBE, KhinMar KW, Gan SH, et al.:Tuberculosis treatment effect on T-cell interferon- $\gamma$  responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens. *Eur Respir J*. 2010;36:355-361
- 18) Adetifa IM, Ota MOC, Jeffries DJ, et al.:Interferon- $\gamma$  ELISPOT as a biomarker of treatment efficacy in latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:439-445
- 19) Mori T, Harada N, Higuchi K, et al.:Warning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:1021-1025
- 20) 徳永修, 村田祐樹, 濱谷舟, 他:小児活動性結核症例におけるクオンティフェロン TB-2G の反応性の検討. *日本小児呼吸器疾患学会雑誌*.2008;19:112-121
- 21) 徳永修、宮野前健:小児への QFT 等の適用とその課題. 第 84 回総会シンポジウム「新しい結核感染診断法の課題と展望」. *結核*. 2010;85:21-23.
- 22) Roy RB, Sotgiu G, Altet-Gomez N, et al:Identifying predictors of interferon- $\gamma$  release assay results in pediatric latent tuberculosis:a prospective role of Bacillus Calmette-Guerin?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186, 378-384
- 23) Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, et al.:Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis:systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:1018-1032
- 24) 徳永修:小児を対象とした結核感染診断における QFT-GIT 及び T-SPOT TB 反応性の比較—第 2 報—. 平成 25 年度厚生労働科学新興・再興感染症研究事業“結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究”(研究代表者加藤誠也)分担研究. 同報告書. 2014
- 25) Laurent.P, Raponi M, Waure C, et al:Performance of interferon- $\gamma$  release assays in the diagnosis of confirmed active tuberculosis in immunocompetent children:a new systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2016;16:131
- 26) Buonsenso D, Delogu G, Perricone C, et al:Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Plus test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020;58:e00272-20
- 27) Nguyen DT, Phan H, Trinh T, et al:Sensitivity and characteristics associated with positive QuantiFERON-TB Gold-Plus assay in children with confirmed tuberculosis. *PLOS ONE* 2019; March 4.

- 28) Starke JR and Committee on infectious diseases: Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics*. 2014;134 : e1763-73
- 29) Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition: 2014 <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition.html>
- 30) van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, et al.: Within-subject variability of interferon- $\gamma$  assay result for tuberculosis and boosting effect tuberculin skin testing: A systematic review. *PLoS One*. 2009;4: e8517.

## 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。

#### 7-1. 小児では、いかなる場合に結核発病が疑われるか

結核が発見される契機は、①有症状受診、②接触者健診、コッホ現象(ツ反自然陽転)、学校検診、③その他、に分類される。

多様な場合があるので、まず、1)有症状の場合、2)無症状の場合、に分類して、概説する。

##### 7-1-1. 有症状の場合

結核は発病例であっても一般に早期には症状に乏しく、有症状となった段階では、すでに病巣が進展・拡大していることが多い。

学童では、成人と同様の病型(肺結核、胸膜炎)をとることが多く、肺結核では発熱、咳嗽、痰、体重減少を主訴に、結核性胸膜炎では発熱、胸痛、呼吸困難を主訴とすることが多い。このような例では排菌している可能性を念頭におき、隔離した上で(感染対策を徹底した上で)検査をすすめるべきである。

乳児では、肺門部リンパ節腫脹によって気管支狭窄をきたした例で呼気性喘鳴がみられることがある。発熱、哺乳不良、体重増加不良、顔色不良、呼吸困難、嘔吐、痙攣、意識障害などの症状を呈して発見された場合には、すでに粟粒結核や髄膜炎に至っていることが多い。

有症状にて医療機関を受診した肺外結核(胸腔外結核)症例では、診断に難渋する場合が多い。一般感染症や腫瘍性疾患との鑑別においては、必ず結核の可能性も考えて結核感染診断(ツ反・IGRA)や抗酸菌検査(塗抹、培養、遺伝子検査)も適用することが必要である。

##### 7-2-2. 無症状の場合

接触者健診、コッホ現象(ツ反自然陽転)、学校検診精検例などがこれにあたる。

無症状であり、感染診断陽性や胸部X線異常の指摘が診断の端緒となる。乳児では胸部X線で所見を認めないものでも、胸部CTによる評価で発病が明らかとなる例も多く、結核を発病した近親者と頻回の濃厚接触があり、感染リスクが高いと考えられる場合には胸部CTも適用し、慎重な病巣評価を行うことが望ましい。

胸部X線で異常所見が指摘されず、また咳嗽、喀痰などの症状を認めない場合には、原則として

隔離の必要はない。しかし、乳幼児では必ずしも良い条件で胸部X線撮影ができていない場合も多く、可能であれば隔離した上で検査を進めることが望ましい。

当初は他の呼吸器疾患として診療している中で、のちに結核と判明する例もしばしば経験する。診断に苦慮する胸部X線異常に対しては、常に結核も鑑別診断の一つに挙げる必要がある。また、肺以外の臓器の結核は診断に苦慮することも多いが、結核感染診断(ツ反・IGRA)の所見を参考にして、適切な菌検出方法を考える必要がある。

## 7-2. 発病を示唆する所見とは

結核発病も疑われる場合には、画像検査と菌検査の適用が必須である。

そして、「結核として特徴ある画像所見」を認めれば診断に近づくし、「結核菌の検出」があれば100%の確定診断となる(=結核発病例診断のGold standardは患者の体内から採取された検体から結核菌を分離・同定すること)。

小児の場合、発病例で体内から採取された検体から結核菌が検出される頻度は約30%と低く<sup>2)</sup>、「結核も示唆される画像所見」、「結核感染診断(ツ反、IGRAなど)」、「その他の検査所見(胸水のアデノシンデアミナーゼなど)」や「感染源となりうる結核患者との接触歴」などを参考にして診断することになるが、感染診断陽性はあくまでも結核既感染を示すものであって、発病を示す根拠とはならないこと、また「その他の検査所見」が結核に特異的でない場合も多いこと(特異度が100%ではない)、などに注意が必要である。

## 7-3. 発病診断に用いられる検査

### 7-3-1. 画像検査

胸部単純X線検査は必須である。通常、結核菌の侵入門戸は呼吸器であるため、当然のこととして、肺結核が主要な病態である。

学童は成人と同様に深吸気で息を止めて撮影することが可能であるため、細部まで観察できるに足る画像が得られる場合が多いが、乳幼児では「吸気相とみなされるタイミング」で撮影されるので、吸気不足の画像となる場合も多い。従って、精密な読影が困難であるケースも多く、発病後早期での病巣を指摘することは難しく、進展増大した病巣でなければ指摘することができない、と考える方がよい。

画像所見を評価する場合、結核に特徴的な所見であるか、または結核感染が疑わしい症例において胸部X線が結核発病を示唆する傍証となるか、という視点で読影する。

小児発病例においては、菌が検出されない例も多い<sup>2)</sup>ため、発病診断において画像所見が占める意義が大きい。一方で、結核以外の疾患(肺炎など)においても、結核でみられるような空洞を呈する例も経験する。結核以外の疾患も疑われる際には、数日後または約1週間後に胸部X線を再検し、空洞が急速に消失していれば、「結核は否定的である」と最終診断することもある。

胸部画像所見は学会分類(表1)に従って保健所に報告する。

表1. 学会分類(結核診療ガイドライン<sup>1)</sup>より引用)

---

<b>a. 病巣の性状</b>
0型：病変がまったく認められないもの。
I型(広汎空洞型)：空洞面積の合計が拡り「1」(後記)を超し、肺病変の拡りの合計が一側肺に達するもの。
II型(非広汎空洞型)：空洞を伴う病変があつて、上記I型に該当しないもの。
III型(不安定非空洞型)：空洞は認められないが、不安定な肺病変があるもの。
IV型(安定非空洞型)：安定していると考えられる肺病変のみがあるもの。
V型(治癒型)：治癒所見のみのもの。
以上の他に次の3種の病変があるときは、特殊型として次の符号を用いて記載する
H：肺門リンパ節腫脹
Pl：滲出性胸膜炎
Op：手術のあと
<b>b. 病巣の拡り</b>
1：第2肋骨前線上縁を通る水平線以上の肺野の面積を超えない範囲。
2：1と3の間。
3：一側肺野面積を超えるもの。
<b>c. 病側</b>
r：右側のみに病変のあるもの。
l：左側のみに病変のあるもの。
b：両側に病変のあるもの。
<b>d. 判定に際しての約束</b>
i) 判定に際し、いずれに入れるか迷う場合には、次の原則によって割り切る。 IかIIはII、IIかIIIはIII、IIIかIVはIII、IVかVはIV。
ii) 病側、拡りの判定は、I～IV型に分類しうる病変について行い、治癒所見は除外して判定する。
iii) 特殊型については、拡りはなしとする。
<b>e. 記載の仕方</b>
i) (病側)(病型)(拡り)の順に記載する。
ii) 特殊型は(病側)(病型)を付記する。特殊型のみのときは、その(病側)(病型)のみを記載すればよい。
iii) V型のみのときは(病側)、(拡り)は記載しないでよい。

---

注) 判定は胸部X線単純正面写真で行い、CTによる所見を加えた場合はその旨を付記する。

---

## ① 胸部単純X線

学童では、肺野の散布陰影、硬化像、空洞、石灰化、胸水貯留などに注意して読影する。

乳幼児では、胸部X線では有意な所見は指摘できず、胸部CTで発病が判明することが多い。胸部X線で認識することが可能な異常所見は、肺門部や縦郭のリンパ節腫大、無気肺像(腫大した肺門リンパ節の圧迫により気管支狭窄・閉塞に至り、無気肺像を呈する)、粟粒陰影(両側の広汎な肺野にびまん性に粟粒～小粒状影が分布)、などが代表的である。

## ② 胸部CT

乳幼児、学童を問わず、接触者健診等において結核感染が判明、あるいは感染の可能性が強く疑われる所見(例えば、ツ反強陽性、IGRA陽性、喀痰塗抹陽性結核患者と頻回かつ濃厚な接触歴がある、など)を認めた例に対しては、確実な発病除外を目的に積極的に胸部CTを適用する。また、有症状精査を目的に胸部レントゲンを適用し、縦隔および肺野に異常影を認めたケースでもさらに詳細に評価する目的でCTを適用する。

学童結核発病例では、肺野で末梢気道の散布性硬化像や空洞を伴う硬化像などの所見をしばしば認める。肺野、あるいは肺門部に石灰化陰影を認めることも、結核感染症の可能性を強く示唆する所見である。また、縦隔リンパ節腫大が確認される例もみられる。

乳幼児では、肺門・縦隔リンパ節腫大の有無を評価する目的で造影CTを行うことが多い(肺動脈などの肺門部脈管と区別して肺門部・縦隔リンパ節腫大を検出するため)。乳児では肺野に有意な所見を伴わず、肺門や縦隔のリンパ節腫大のみを認める例も多い。粟粒結核では、両側肺野全体にびまん性に分布する、比較的均一な粟粒影～小粒状影を呈する。

発病の可能性も強く疑われる場合には胸部CTも適用して評価することが望ましいが、(何らかの理由により)胸部CTが実施できない場合には、胸部X線の慎重な読影で異常所見がないこと、さらに胃液検査(連続する3日間実施)で抗酸菌塗抹検査陰性であること(=周囲に対する感染性がないこと)を確かめた上で感受性薬剤を使用したLTBI治療を開始し、慎重なレントゲンフォローを行う対応も選択肢となりうる。(←レントゲン所見及び菌検査所見より、胸腔内に病巣があったとしても病巣内の菌量は非常に少ないと評価され、感受性を持つINHまたはRFPによる単剤治療を適用したとしても、治療の過程で耐性菌が残存し、選択的に増殖する可能性は極めて低い)

### 7-3-2. 菌検査

患児の体内から採取された検体(胃液、喀痰、髄液など)から結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)が検出されることが、発病診断のGold standardであり、発病が疑われる例では良質な検体を採取

した上で抗酸菌検査(塗抹、培養、PCRやLAMP法による菌遺伝子検査)を適用すべきである。尚、小児発病例ではこれらの菌検査により、結核菌が証明される例は約30%にとどまることは先に述べた通りであり<sup>2)</sup>、発病も疑われる例では臨床症状、画像所見、感染診断結果、感染源となりうる結核患者との接触歴なども参考にして、総合的に評価した上で発病診断を行うことが必要である。

#### 【採取すべき検体、採取方法、検査内容】

通常は肺結核を中心にして考えるので、呼吸器に関する検体を得ることとなる。肺外結核が疑われる場合にも、感染性の評価を目的に気道系の検体も採取することが望ましい。

##### ①喀痰または胃液、気管吸引物(呼吸器)

その他、病巣を認める臓器により、

②胸水(胸膜)、③脳脊髄液(中枢神経)、④尿(泌尿器)、⑤便(消化器)、⑥関節液(骨・関節)、⑦穿刺吸引・排膿内容(表在リンパ節)、などとなる。そのほか、関連する臓器によって、生検材料、穿刺吸引検体が必要となる。

#### \* 気道系検体の採取法

学童では、成人と同様に喀痰採取による抗酸菌検査を連続する3日間実施する。喀痰は早朝起床時に採取し、うまく喀出できない場合には高張食塩水吸入により誘発喀痰を得る。採取された喀痰は、唾液成分だけでなく、喀痰が含まれていることを確認することが大切である。喀痰塗抹検査が陰性の場合、胃液検査を1回加えるのは成人の場合と同様である。成人では気管支鏡による気管支肺胞洗浄(BAL)を行う場合があるが、通常、小児では気管支鏡検査までは行わない。

学童でも、良好な喀痰が採取できないと判断される場合には、下記の胃液採取法を用いる。乳幼児では、一般に喀痰採取が困難であるため、早朝空腹時の胃液を3日間連日で採取する。方法としては、多用途チューブ・栄養チューブ(6Frまたは8Fr)を鼻孔より胃内へ挿入し、早朝の胃液を採取する。血液が混入するとPCRが陰性となりやすいので<sup>3)</sup>、PCR用に提出する検体は血液混入があるものを避ける。一般に胃液は喀痰よりも菌を検出しやすいが、3日間連日で行ってもすべてが陽性とならないことがよくあるので、必ず3日間連日で行うべきである(3日間連続で検査を反復することにより、菌の検出率が上昇する。逆に4日間以上繰り返しても、それ以上に検出率の向上しない)。

#### \*\* 検査項目

検査すべき項目は、①抗酸菌塗抹検査、②培養検査(液体培地、小川培地)および薬剤感受性

検査、③遺伝子増幅検査(PCR法、LAMP法など)である。

#### ① 塗抹検査

塗抹検査は、蛍光法とZiehl-Neelsen法が用いられる。菌数は表2に示す通りに表現される。

従来広く行われているZiehl-Nielsen染色法では、鏡検における検出菌数についてガフキー(Gaffky)号数(G0号～G10号)で表示されてきたが、近年は蛍光法を用いることが多くなり、記載法も「－、±、1＋、2＋、3＋」のように変更されている。しかし、ガフキー号数は感覚的に便利であるため、現在でも使われている。以下は記載法の比較である。

表2. 塗抹検鏡における検出菌数記載法 (結核診療ガイドライン<sup>1)</sup>より引用)

記載法	蛍光法 (200倍)	Z-N法 (1,000倍)	備考* (ガフキー号数)
－	0/30 視野	0/300 視野	G0
±	1～2/30 視野	1～2/300 視野	G1
1＋	1～19/10 視野	1～9/100 視野	G2
2＋	≥ 20/10 視野	≥ 10/100 視野	G5
3＋	≥ 100/1 視野	≥ 10/1 視野	G9

\* 相当するガフキー号数

#### ② 培養検査

培養検査は液体培地(MIGIT; Mycobacterium Growth Indicator Tube)と固形培地(わが国では小川培地が広く使用される)を用いる。最終的に陰性を確認できるまで、前者は6週間、後者は8週間を必要とする。液体培地は感度および迅速性に優れ、自動機器を用いて培養・観察が可能であるが、一方で、コロニーを形成しないためその性状を目視で確認できない、複数菌が混在した場合に気づくことが難しい、などの欠点を持つ。固形培地は液体培地に比して感度、迅速性の点で劣るが、コロニーを形成するため、目視にて確認することが可能であり、複数菌の存在を確認できる特性を持つ。培養検査は、菌数が多ければ3週間程度で陽性になることがあるので、中間報告を必ず確認すべきである。また、培養検査は菌の薬剤感受性についての情報が得られるので、その後の治療に影響する大切な検査であることを認識すべきである。しかし、特に乳幼児では約半数で菌陰性であるため、感染源となった発端者の菌感受性を参考にして治療することも多い。

#### ③ 遺伝子検査

核酸増幅法は塗抹検査よりも高感度であり、培養検査よりも迅速であることから臨床的有用性が高い。結核菌等の抗酸菌の検出・同定、あるいは薬剤感受性検査として利用可能である。ただし、核酸増幅法検査は菌の生死にかかわらず、遺伝子さえ存在すれば陽性となるため、治療経過のフォローアップには原則として使用しない。Real time PCR法を用いたキット、TRC(transcription

reverse-transcription concerted reaction)法を用いたキットのほか、近年ではLAMP(Loop-mediated-isothermal amplification)法を用いたキットのほか、カートリッジ内に検体を添加するのみで全自動で結核菌及び抗結核剤のうちリファンピシンRFPに対する薬剤耐性の有無を検出できるXpert MTB/RIF<sup>®</sup>が臨床現場に導入されている\*)。尚、抗結核薬に対する耐性遺伝子(耐性に関係する変異遺伝子)の有無により薬剤感受性を判断するライン・プローブアッセイ法(ジェノスカラー<sup>®</sup>)も保険収載されている\*)。

\* Xpert MTB/RIFでは*rpoB*遺伝子の変異をターゲットとしており、RFP耐性の98%を検出することが可能。ライン・プローブアッセイではイソニアチドINH、ピラジナミドPZAの耐性に関連する遺伝子変異を検出することが可能。PZAについては、このアッセイで*pncA*遺伝子の変異を検出し、PZA耐性の70~97%が検出可能。また、INHについては3つの領域の遺伝子変異を検出し、わが国のINH耐性例の90%程度が検出可能とされている。

### 7-3-3. その他の検査項目

肺外結核では、冒される臓器によって、その他の検査が必要である。

#### 【髄液検査】

乳児において発病例と診断された場合には、可能な限り髄液検査も行うべきである。粟粒結核の半数に髄膜炎を合併し、ごく初期の粟粒結核は胸部CTによっても診断が困難な場合があるからである。検査する項目は、細胞数および分画、蛋白、糖、抗酸菌検査(塗抹、培養、PCR)である。クローラールは一般に、血清における値と連動するので、髄液に特異的な所見ではない。

#### 【胸水検査】

結核性胸膜炎が疑われる場合には胸水検査が必要である。検査項目は、細胞数および分画、蛋白、LDH、抗酸菌検査(塗抹、培養、PCR)である。一般に滲出液であり、蛋白が胸水/血清>0.5、LDHが胸水/血清>0.6、胸水のLDHが血清正常上限値の2/3以上を示す。また、胸水のアデノシンデアミナーゼ(ADA)値>50 IU/Lで結核性胸膜炎が強く疑うが、必ずしも特異的でない。結核性胸膜炎では胸水中の菌検査が陰性であることがよくあるので、胃液の菌検査の結果を早く得るように注意を払う必要がある。小児では、胸膜炎症例(胸水貯留を認める例)でIGRA陽性であれば、結核性胸膜炎と診断される例が多いが、特殊なケースを除けばおおむね妥当であると思われる。

#### 7-4. 小児結核における発病の考え方

##### 【発病の定義】

発病診断のGold standardは、患児の体内から採取した検体から菌が検出すること(結核菌の証明)である。しかし、菌検出は常に認められるわけではないので、結核発病が示唆される症状や画像所見・感染診断陽性をもって結核発病と診断することも多い。

成人においては、肺門部リンパ節が腫脹しているだけの状態は、潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection:LTBI)とみなされることも多い。その理由として、肺野に病巣が認められなければ周囲に対する感染リスクはなく、保菌・感染していても急激に病状が進行することは少ないからである。これに対して小児、特に乳児では、肺門部リンパ節や縦隔リンパ節が腫脹している状態では、菌が血行性に散布されて粟粒結核や髄膜炎など重症結核に進展するリスクがある。しかも、ごく初期の粟粒結核は胸部CTでもその画像所見が指摘できず、診断が困難であるケースもあり、髄液検査を実施することにより髄膜炎の合併が明らかとなる例もみられる。したがって、肺門部リンパ節に病巣があると考えられる場合には、単にLTBIとして治療するのではなく、発病例として治療を適用することが一般的である。肺野にも病巣が確認される例は初期変化群肺結核、肺野に所見がない場合は肺門部リンパ節結核とよばれる。

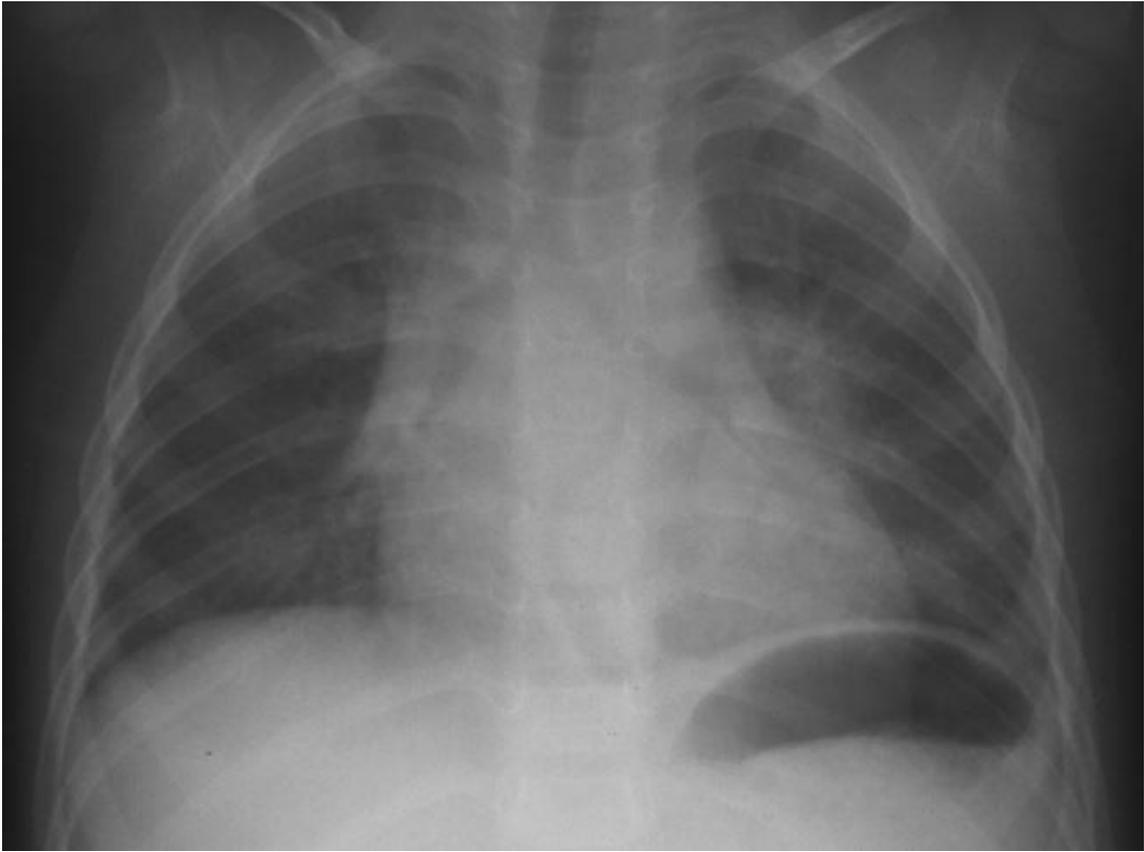
#### 7-5. 小児結核発病診断-各論

##### (1) 肺結核

ほとんどの場合において結核菌は、気道から侵入して肺に初感染病巣を形成する。その後、所属リンパ節(肺門リンパ節)へ結核菌が移動し、肺野の初感染病巣と肺門部リンパ節病巣が一对となった初期変化群を形成する。初期変化群は結核初感染後に観察される病理学的変化であるが、この初期変化群が胸部X線や胸部CTなどの画像で確認できるようになったものを「初期変化群肺結核」とよぶ。画像上、肺野にだけ異常所見を認める場合を肺結核という。

##### i. 乳幼児の肺結核(初期変化群肺結核)

乳幼児では初感染に伴って作られた肺野病巣(初感染病巣)および肺門部リンパ節が増大した初期変化群肺結核を認める例が多い。両病巣を指摘できる例と肺門部リンパ節病巣のみを認める例がある。



1歳男児、左肺門に辺縁不明瞭な濃度上昇を認める(肺門リンパ節腫脹)



1歳男児(同症例):左肺門リンパ節2カ所と、気管分岐部リンパ節の腫脹を認める。初期病巣を左S6領域に認めるが、胸部単純X線(上記)では確認できない。

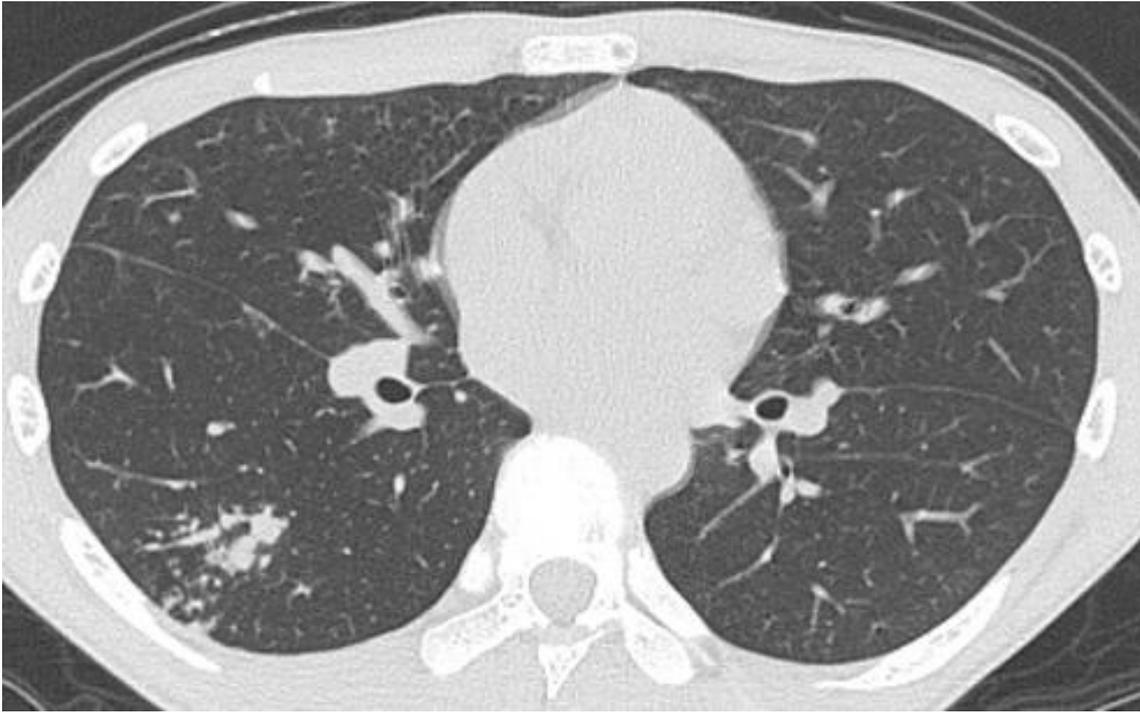
## ii. 学童の肺結核

乳幼児と同様に肺門部リンパ節病巣を指摘される例のほか、肺野の病巣のみが指摘される例も多い。胸部CTで比較的高い濃度の小結節影や癒合影、その周囲に散布する粒状影を認める例が多い。これらの所見は経気道性に病変が拡がっていることを示す所見である。

小学校高学年から中学生の肺結核症例では成人肺結核症例と同様に、肺尖部やS6などに浸潤影や空洞形成を認める例も多い。さらに病期が進むと、肺内で経気道性に結核菌が散布され、対側肺も含めて他の区域にも病巣が確認される例もみられる。



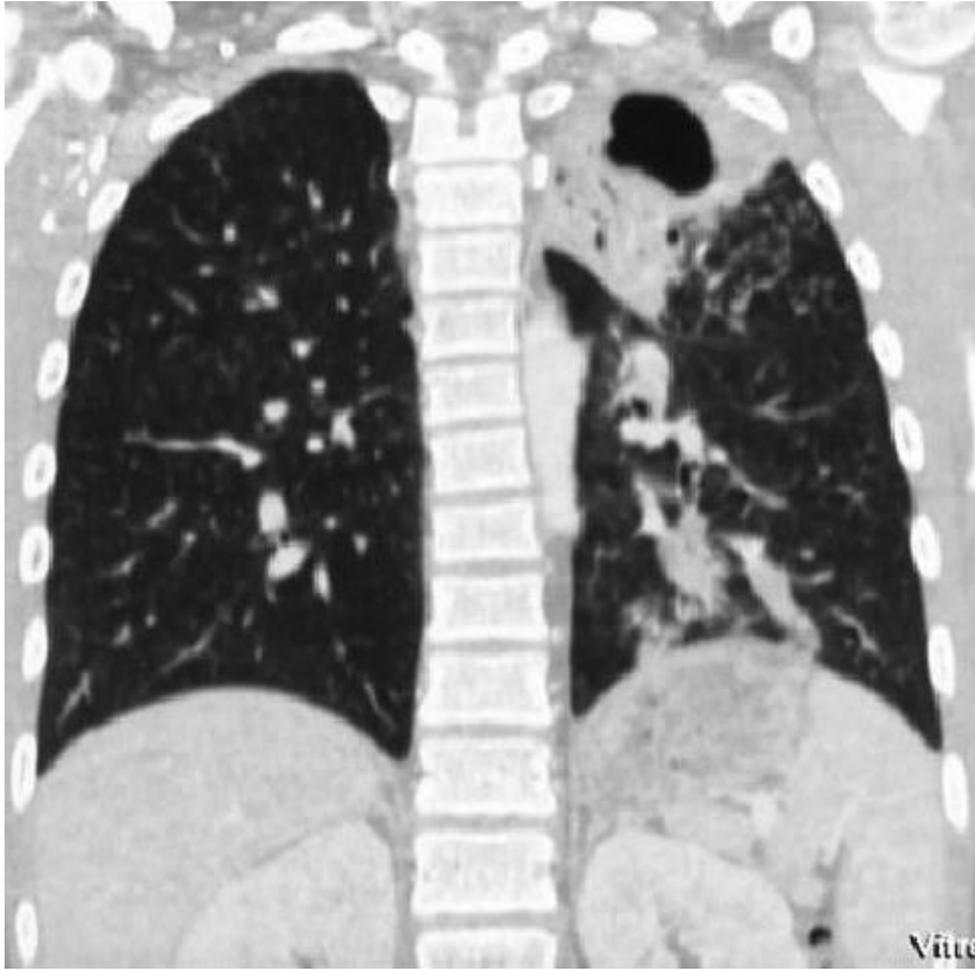
14歳男子:接触者健診で胸部X線異常を指摘された。右中肺野に粒状陰影の集簇を認める。



14歳男子(同症例):右下葉S6領域に粒状ないし斑状の散布性硬化像を認める。



13歳女子:熱、咳を主訴とし、胸部X線で左肺尖に空洞病変を認めた。



13歳女子(同症例):胸部CT(前額断)で左肺尖の硬化像および空洞形成が明瞭である。

## (2) 肺外結核

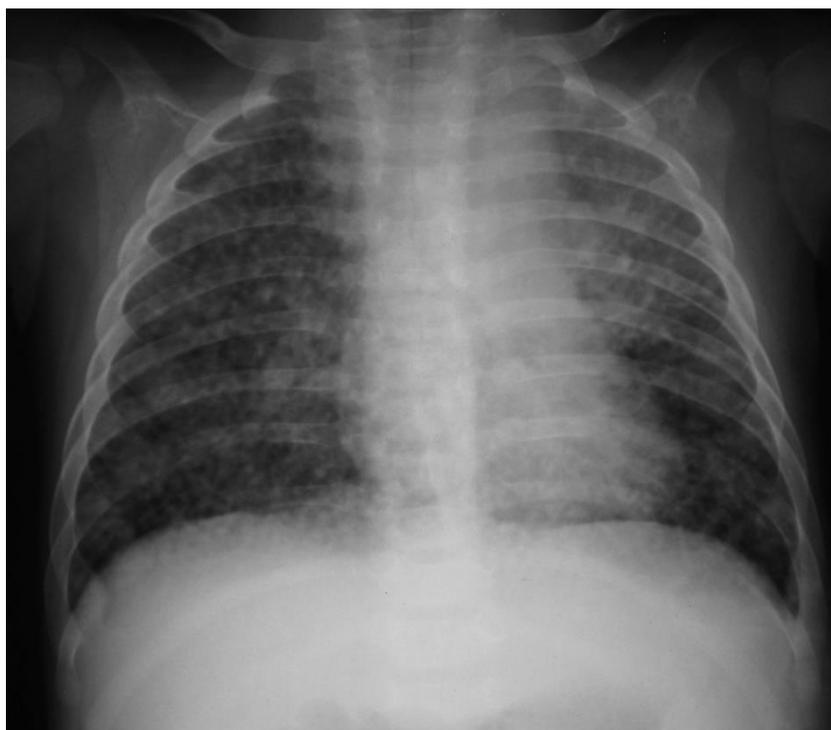
肺以外の場所に病巣を形成する場合を肺外結核という。結核は経気道的に感染して胸腔内に初感染病巣を作ったのち、血行性、リンパ行性、経気道性、あるいは消化管を経て菌が散布される可能性があり、全身のあらゆる臓器に病巣を作る。

日本結核病学会編「結核診療ガイドライン」<sup>1)</sup>で挙げられている肺外結核として、a) 結核性髄膜炎、脳結核、b) 喉頭結核、c) 眼結核、d) 皮膚結核、e) 中耳結核、f) 頸部リンパ節結核、g) 結核性胸膜炎、h. 結核性膿胸、i) 胸囲結核、j) 結核性心膜炎(心包炎、心嚢炎)、k) 腸結核、l) 肝結核、m) 結核性腹膜炎、n) 尿路結核、男性性器結核、o) 女性性器結核、p) 骨結核、q) 粟粒結核、r) 気管・気管支結核、があるが、小児でよくみられる肺外結核は、粟粒結核、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎であり、その他、骨結核などがある。乳幼児でしばしばみられる肺門部リンパ節結核は胸腔内に病巣を認めるが、肺外結核に分類されている。

### i. 粟粒結核

特に乳幼児で、初期変化群病巣を作られたのち、肺門部リンパ節、縦隔リンパ節へと病巣が進展拡大し、さらに静脈角リンパ節を経て結核菌が血行散布されることによって発病に至り、肺の微小血管に病巣を形成する。胸部X線で肺野全体にびまん性に「粟(あわ)の粒」のようにみえる、小粒状～小結節状の陰影を認めることからこの名称で呼ばれる。ごく初期では胸部X線、さらに胸部CTでも典型的な所見を認めないことがある。多くは、縦隔リンパ節の腫脹を伴うことが多いので、逆に縦隔リンパ節が腫脹している症例では、粟粒結核や結核性髄膜炎へと進展している可能性を疑う必要がある。粟粒結核では半数に髄膜炎の合併をみる。

粟粒結核や髄膜炎のような重症結核ではツ反アネルギー(=重症結核に伴う二次的な免疫能減弱により、結核感染があるにも関わらず陽性を呈しない)がよくみられる。尚、当初はアネルギーを呈した例も有効な治療を適用し、細胞性免疫能が回復することに伴って、ツ反は陽性を呈する。



5ヵ月男児:発熱を主訴に受診、両肺全体にびまん性の粒状影を認める。



5ヵ月男児(同症例):両肺の粟粒陰影および左背側の濃度上昇を認める(初期病巣およびリンパ節) 経気道的に菌が散布された結果、びまん性の粟粒影を呈することもあるが、血行性に散布された例では胸膜に近接する部位にも粟粒影の存在が確認される。

## ii. 結核性髄膜炎

結核菌が血行散布されると、中枢神経にも病巣を形成する。特に乳児では結核性髄膜炎に進展するリスクが高く、診断および治療の適用が遅れると神経学的な後遺症を残す例もみられる。髄膜炎で問題となるのは、①大脳動脈の炎症・血栓形成に起因する脳梗塞、②脳神経麻痺、③交通性水頭症、である。広範な脳梗塞を起こして死亡する例もある。一般感染症の髄膜炎と異なるのは、発病後早期症状や所見に乏しいことである。発熱、嘔吐、けいれん、意識障害などの症状が出現した時点では、すでに発病後かなり時間が経過し、病期が進んでいることが多い。通常、髄膜炎診断に鋭敏な理学所見である項部硬直やKernig兆候を認めないことも多い。

髄液検査では、リンパ球優位の細胞数増多、蛋白高値、糖低値を認める。髄液ADAは高値を示し、その診断に一定の有用性があるとされている。具体的には9IU/l以上で結核性髄膜炎の疑いがあり、15IU/l以上で強くその可能性が示唆されるが、特異度は高くない(日本神経治療学会治療指針作成委員会 標準的神経治療:結核性髄膜炎)。臨床症状および髄液所見から、結核性髄膜炎合併の疑いが強い場合には、結核性髄膜炎としての治療を開始するべきである。

### iii. 頸部リンパ節結核

頸部リンパ節結核は、おもに縦隔リンパ節にある結核菌が頸部リンパ節へ経リンパ行性に進展することによって起こると考えられ、肺や縦隔に結核の癒痕性所見(リンパ節石灰化など)を認める場合が多い。かつてわが国において結核が多かった時代に、瘰癧(るいれき)と呼ばれていた病態であり、現在でも高まん延国出身の児では、この病態で一般小児科医療機関を受診することがあるので覚えておく必要がある。

頸部リンパ節結核を疑う場合、生検も診断方法のひとつである。BCGワクチン接種後数か月以内の乳児において腋窩にリンパ節腫脹を認める場合には、BCG副反応によるリンパ節炎を疑う(必ずしも接種側腋窩のみに認めるわけではなく、対側や鎖骨上窩など腋窩以外のリンパ節の腫大を認める例もある)。

### iv. 結核性胸膜炎

学童期以降に比較的好くみられる病型である。胸痛や発熱を主訴として受診することが多く、診断時には片側に多量の胸水が貯留している例が多い。その他の症状として、呼吸困難を認める例もあるが、一般には軽度である。胸部X線は、患側を下にした側臥位も加えて撮影し、貯留した胸水の量を判定する。胸部CTにて肺内に結核病巣を認める例もあるが、胸水貯留のみで肺内病巣を認めない例が多い。

胸腔穿刺で得られた胸水は通常、黄色ないし麦藁色で、性状は浸出液であり、中皮細胞に乏しいのが特徴的である。アデノシンデアミナーゼ(ADA)高値のことが多いが、他の疾患でも高値となることがあるので注意が必要である(一般にCut-off値として、50IU/lが示されている)。結核性胸膜炎の胸水は時に凝固しやすいので、採取する際には一部をヘパリン入りのシリンジに採取して検査に使う。胸水から結核菌が検出されれば診断は容易であるが、検出率は高くない。したがって、喀痰や胃液による結核菌検出や、感染診断(IGRA)陽性、胸水ADA値などを参考にし、さらに治療適用に伴う臨床症状・胸部X線改善を指標として診断される場合が多い。



13歳女子:右胸水貯留を認める

v. 骨結核(脊椎カリエスの例)

通常は初感染に引き続き血行散布された結核菌が骨病変を作る。感染後、数年を経て発病に至る例が多い。脊椎カリエスは骨結核の代表的なものである。幼児においては、胸腔内の病変が直接的に脊椎に浸潤して脊椎カリエスに至ったと考えられる症例もある。

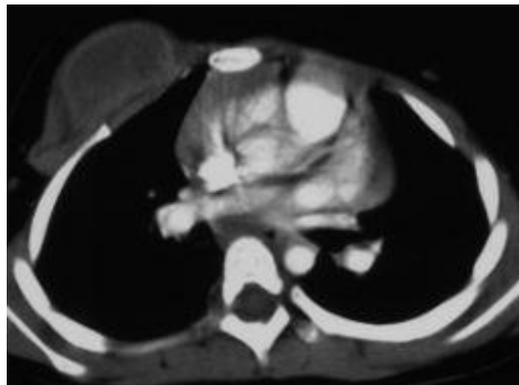


10歳男子:背部痛を主訴に受診。Th7の椎体に変形を認める。

その他、稀な病型として、

vi. 胸囲結核

胸壁の軟部組織に結核性病変を認めるもので、原因としては胸膜炎に続発するもの、血行性播種によるものがある。胸腔穿刺を契機に発症に至る例もある。



2歳女兒:右胸壁の胸囲結核

vii. 結核性腹膜炎

腹痛を主訴とし、腹部膨満を呈する。腹腔鏡による大網生検で肉芽腫から診断された小児例があ

る。



11歳女子:抗結核薬による治療後。左卵巣の石灰化を認める。

#### viii. 腸結核

腹痛や下痢体重増加不良などを主訴とする。肺に病変を認める場合と認めない場合がある。便から結核菌が証明できれば確定診断できるが、内視鏡では特異的な病理所見が得られないこともある。



9歳女子:腸間膜リンパ節の石灰化を認める

#### ix. 先天性結核

結核に罹患している母(;子宮内膜、胎盤に結核病変が形成されるような全身播種性結核に罹患している母)から出生した児は、母子感染として出生後早期に重症結核を発病するリスクがある(典型的では生直後には無症状であり、生後 2~3 週に症状が出現)。妊娠中に母が結核初感染となった場合でも、児が感染した例が報告されている(母の結核初感染後に結核菌が不顕性に血行性播種され、子宮内膜等に病巣を作ることにより)。

先天性結核の感染経路は、経胎盤感染と経産道感染に分類される。実際に感染・発病に至る例は非常にまれであるが、発病例では生後 2~3 週に急激な呼吸状態の悪化を認め、人工呼吸管理を要する状態に至る。集中的な全身管理と適切な診断が必要である。多くは新生児の結核発症後に母の結核発症が明らかとなる。

#### 【先天性結核を生じやすいリスク要因】

①母の結核が無治療である

②母が粟粒結核である

③胎盤に肉芽腫がある

児の出生前に母の結核発病が明らかになっており、また、十分な期間(=感受性を有する抗結核剤レジメを用いて2か月以上)の抗結核剤治療を受けずに出産に至った場合には、胎盤の病理検査、菌検査を実施し、肉芽腫性病変や菌の有無に関して慎重に検索を行う。

児については胸部X線、髄液検査、抗酸菌検査(胃液)、さらに腹部エコー検査を行う。腹部エコー検査にて肝門部リンパ節の腫大が確認されれば経胎盤性に感染した先天性結核の可能性を強く疑う。これらに異常がなければ、抗結核薬による発病予防(通常はINH服用)を開始する。先天性結核の発病時期を理解した上で、呼吸状態・全身状態の推移を注視する。典型例では生後2～3週に急激な呼吸状態の悪化を認め、胸部レントゲンでは両側肺野にびまん性の陰影が確認されることが多い。

参考文献:

- 1) 日本結核病学会編:結核診療ガイドライン(改訂第2版 2013)南江堂
- 2) 高松 勇:医療機関を対象とした小児結核患者全国実態調査、厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業”小児結核の実態と臨床像に関する研究”平成15～17年度総合分担研究報告書. (2006) 7-13
- 3) 長沢光章:細菌感染症の遺伝子検査 - 抗酸菌／結核菌を中心に - 医学検査 2005;54(8) 1053-1060
- 4) Cantwell MF et al.:Congenital tuberculosis N Engl J Med 1994;330:1051-4

## 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。

- ・ 小児においても結核治療の Key Drug は INH 及び RFP であり、通常6カ月間の治療期間にわたって投与を継続する、病巣の広がりが限られる初感染型結核(例えば肺門リンパ節結核など)に対しては INH,RFP に PZA を加えた 3 剤レジメを、また、病巣が進展した肺結核(例えば、喀痰塗抹陽性例)に対しては INH,RFP に PZA、EB(または SM)を加えた 4 剤の治療レジメを適用する。結核性髄膜炎、粟粒結核、骨関節結核では治療期間を 12 カ月程度に延長する。

- ・ 治療開始後にリンパ節病巣や肺野病巣の悪化、発熱などを認める例をしばしば経験する。その多くは「初期悪化」と呼ばれる病態であり、治療内容の変更を要しないが、薬剤耐性に伴う治療無効や薬剤熱などの鑑別を慎重に行うことが必要である。

- ・ 潜在性結核感染症に対しては INH の6(ないし9)カ月間の治療を適用する。  
感染源症例の INH 耐性が明らかである場合や INH による治療を開始したのち、副作用を認めた例に対しては、治療薬を RFP に変更し、4、ないし 6 か月間の治療を適用する

## 6-1. 結核治療の原則

結核に対する抗菌薬治療に際しては、一般細菌とは異なる、結核菌の特殊な性質を理解することが必要である<sup>1)</sup>。すなわち、①脂質に富んだ特徴的な細胞壁をもつこと、②一回の分裂に 12～24 時間を要する遅発育菌であること、③安定化した乾酪性病巣の中でも休止菌としても生き続けることが可能であること(宿主の免疫低下に伴って再増殖を始めることがある)、④病巣内で菌が盛んに分裂・増殖する過程で一定の確率で突然変異により薬剤耐性を獲得する、などの特徴を持つ。結核に対する抗菌薬治療の目的は、①病巣内で増殖を続ける結核菌の速やかな殺菌(結果として、早期の治癒につながり、また、周囲への感染波及防止につながる)のほか、②薬剤耐性菌の出現阻止、③再発の予防である。これらの目的を達成するためには、以下の 5 つの原則を遵守することが必須である。

- 1) 感受性を有する抗菌薬(抗結核薬)を使用する
- 2) 耐性菌出現を阻止するため、抗結核薬の併用投与を原則とする
- 3) 初期強化治療と維持期治療とに分けて考えること(病巣内での結核菌の性質・状態を理解し、その性質・状態に対して有効な抗結核剤治療を選択・適用する)
- 4) (治療無効などに伴う)薬剤変更の時に、1 剤ずつ変更、追加はしない(変更・追加した 1 剤に対してもさらに耐性を獲得してしまう可能性が高い)
- 5) 決められた治療内容・治療期間を完遂する(複数の薬剤を併用した治療レジメを最低 6 か月以上の長期間にわたって完遂することが必要であり、途中で脱落することにより治癒に至らないだけでなく、耐性菌が選択的に残存した状態での再発につながる)

## 6-2. 治療に使用される抗結核薬

抗結核薬はその特性(抗菌力、安全性など)により 4 つに分類されており、優先選択される順序が示されている<sup>2)</sup>(表 1)。

表 1. 抗結核薬のグループ化と使用の原則<sup>2)</sup>

	特性	薬剤名	
First-line drugs(a)	最も強力な抗菌作用を示し、 菌の撲滅に必須の薬剤	リファンピシン*	RFP
		リファブチン*	RBT
		イソニアジド	INH
		ピラジナミド	PZA
First-line drugs(b)	First-line drugs (a)との併用で 効果が期待される薬剤	ストレプトマイシン**	SM
		エタンブトール	EB
Second-line drugs	First-line drugs に比して抗菌力は 劣るが、多剤併用で効果が期待され る薬剤	レボフロキサシン***	LVFX
		カナマイシン**	KM
		エチオナミド	TH
		エンビオマイシン**	EVM
		パラアミノサリチル酸	PAS
		サイクロセリン	CS
Multi-drug resistant tuberculosis drugs	使用対象は多剤耐性肺結核のみ	デラマニド****	DLM
		ベダキリン****	BDQ

表は上から下に優先選択すべき薬剤の順に記載されている。ただし、デラマニドとベダキリンについては、優先選択の順位付けはない。なお、リファンピシンとリファブチン、またストレプトマイシン、カナマイシン、エンビオマイシンの併用はできない

本表は結核薬として保険収載されている薬のみを記載したが、WHO ではこのほかりネズリド及びクロファズミンを Second-line drugs の中に記載している

\*リファブチンはリファンピシンが使用できない場合に選択する。特に HIV 感染者で抗ウイルス剤投与を必要とする場合にリファンピシンは薬物相互作用のために使用できない場合がある

\*\*アミノ配糖体は同時併用できない。抗菌力や交差耐性等からストレプトマイシン→カナマイシン→エンビオマイシンの順に選択する。なお、カナマイシンと同等の薬剤としてアミカシンがあり結核菌に有効であるが、カナマイシンと完全な交差耐性があり、また結核に対する保険適用はない。カプレオマイシンは結核に有効であるが、日本では発売されていない。

### 6-3. 抗結核薬投与に伴う副作用(必要なモニタリング・副作用出現時の対応)

結核発病例に対する治療は多剤併用が原則であり、副作用が出現した場合、その原因薬剤を特定することが困難な場合も多い。各種抗結核薬投与に伴って出現しうる副作用を示すとともに、各種副作用出現時の対応方法について概説する<sup>3)</sup>。

#### 1) イソニアジド (INH)

INH の代表的な副作用は、肝機能障害と末梢神経障害である。

肝機能障害は成人では約 20%で見られるが、小児では稀であり、WHO によるガイドラインでは①重症結核あるいは播種性結核、②肝・胆道系疾患の併存、③RFP など他の抗結核薬と併用症例、以外でのルーチンの肝機能チェックは不要であるとの方針が示されている。

但し、肝機能障害が出現する可能性は皆無ではなく、劇症肝炎を発症した小児例も報告されている。治療適用中は定期的な受診(概ね 2 週から 1 か月毎)を指示し、黄疸や肝腫大などの理学所見、嘔気・嘔吐、食欲低下などの症状出現に十分に留意して観察するとともに、必要に応じて肝機能検査も実施する。

INH 投与に伴う副作用として、ビタミン B6 欠乏による末梢神経障害も知られているが、小児における出現頻度は高くはなく、全例での補充投与は勧められていない。母乳栄養中の乳児、栄養状態が不良な小児などに対しては補充することが勧められている(ビタミン B6 Pyridoxine 5~10 mg/日)。

その他の副作用としては発熱、発疹、白血球増多、好酸球増多などのアレルギー症状が出現することがある。この場合は薬剤を中止し、減感作療法\*)を試みる。

\*)減感作治療;いったん原因薬剤の投与を中止し、副作用症状・所見が軽減・消退したことを確認したのちに、少量より当該薬剤投与を再開し、副作用の再度出現に注意しながら、少しずつ増量する。再び、副作用が出現した場合には、治療に使用不可能な薬剤と評価し、代替治療レジメを検討する。

#### 2) リファンピシン (RFP)

RFP 内服に伴う副作用としても肝機能障害、特に胆汁うっ滞型の肝機能障害が知られている。

RFP はチトクローム P450 (CYP3A4)を始めとする肝薬物代謝酵素を誘導する作用が強く、多種薬

剤との相互作用に注意が必要である。

特に HIV 治療薬のプロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬や抗真菌薬であるポリコナゾール、抗寄生虫薬のプラジカンテルと併用するとこれらの薬剤の作用が減弱するおそれがあるため併用することは禁忌である。また、ステロイド剤の作用も減弱するおそれがあるため注意が必要である。

RFP と同じリファマイシン系抗菌薬としてリファブチン(RBT)があるが、本剤は RFP と比して薬物代謝酵素の誘導作用が低く、薬物相互作用の影響が少ない特徴を有する。従って、HIV 感染症に合併した結核を治療する際には、RBT を選択するなどの調整が必要である。

内服時間は食前投与の方が血中濃度の上昇が良いとされているが、食後投与でも臨床効果に大きな差異は見られず、アドヒアランス維持のためにも他の抗結核薬と同様の食後内服が良い。

尚、本薬剤を服用すると、尿のみだけでなく、汗、涙なども赤色に変色する。服用開始前に伝えておく必要がある。

### 3) ピラジナミド(PZA)

PZA 内服に伴う副作用としても肝機能障害が知られている。

また、高尿酸血症も 40～60% の高い頻度で出現するが、痛風発作を呈することは稀であり、また、服用中止により速やかに正常域に回復することが知られており、通常は治療を要しない。

### 4) エタンブトール(EB)

副作用として球後視神経炎が知られている。その症状は、視力低下、中心暗点、赤緑色弱、視野狭窄、周辺暗点など多彩である。自覚症状を訴えられない乳幼児では発見が遅れるため、これまでその使用が推奨されていなかった。

使用する場合は 1 カ月毎に視力検査や眼底検査(視神経萎縮の有無を評価)を行う。これらの症状は多くは可逆性であり、EB を中止すると改善するが、時に不可逆性となることも知られている。

### 5) ストレプトマイシン(SM)

第 8 脳神経障害が出現することが知られており、高音領域から始まる聴力低下、耳鳴りに加え、前庭障害としてめまい、失調、眼振などの症状が出現する。

これらの副作用は不可逆性であるため、長期間の使用は控える。難聴出現の前兆である耳鳴りは

小児では訴えが分かりにくいいため、乳幼児では聴性脳幹反応検査(ABR)、学童以上では聴力検査(耳鼻科コンサルト)を投与開始前、1 カ月後、投与終了時(通常の投与期間は 2 か月間)に行う。

他に腎機能障害も見られるため、定期的な腎機能検査が必要である。さらに、SMは筋肉注射製剤である。1 歳未満は大腿前外側部(大腿四頭筋外側広筋)の中央 1/3 の範囲に、1 歳以上、2 歳未満は大腿前外側部もしくは上腕三角筋中央部に、2 歳以上は上腕三角筋中央部に投与する。同じ部位に注射しないように部位をずらす、左右交互に注射するなどの配慮が必要である。

#### 6) 多剤併用中の肝機能障害

成人に比して小児では肝機能障害が発生する頻度は低い。軽度では無症状であるが、重篤になると嘔気・嘔吐、食思不振、不機嫌、全身倦怠感、黄疸、右季肋部痛などの肝炎症状が出現する。標準的治療レジメンでは INH、RFP、PZA がその原因薬剤として疑われる。一般に INH、PZA では肝細胞障害型を、RFP では胆汁うっ滞型の肝機能障害を呈することが多いとされている。しかし、検査データのみから原因薬剤を特定することは困難であり、著しい肝機能障害、特に黄疸を伴う肝機能障害が出現した場合には速やかにすべての抗結核剤の投与を中止する。

抗結核剤中止を要する肝機能障害の基準として、AST または ALT 値の基準値上限の 5 倍以上(概ね 150IU/L)の上昇が挙げられている。中止後の抗結核薬再開方法については小児の結核治療に詳しい専門家に相談することが望ましい。

#### 7) 多剤併用中のアレルギー反応

発熱、発疹などが見られることがある。重篤なアレルギー症状を呈する場合には被疑薬はすべて中止とする。INH、RFP の 2 剤は結核治療において特に重要なキードラッグであるため、減感作療法(少量より投与を再開し、症状出現の有無を評価する)により再投与の可否を検討することが適当である。

表2 標準治療時に遭遇する副作用とその対応

副作用	中止の目安と留意点	主な原因薬剤
肝機能障害	AST/ALT が正常上限の 5 倍（自覚症状があるときは 3 倍以上）までは経過観察。これを超えるときは中止、改善後再開。	INH、PZA、RFP
末梢神経障害	しびれが出現した場合にはビタミン B <sub>6</sub> を併用する。下肢の症状の悪化があれば中止。	INH
視神経障害	出現時直ちに中止、再使用不可。	EB
血小板減少、溶血性貧血	血小板数 5 万以下、再使用不可。	RFP
発熱	一時中止し原因薬剤を特定する。解熱には中止後 3～4 日かかることが多い。RFP の場合には減感作療法を試みる。	RFP、SM など
発疹、紅皮症	軽度の場合には抗ヒスタミン剤などを使用し経過観察。全身に拡大する場合には早めに中止。	すべての薬剤
高尿酸血症	無症状であれば経過観察。投与終了すれば速やかに正常化する。	PZA
めまい、耳鳴り、腎機能障害	原則として中止。	SM、KM、EVM
間質性肺炎	直ちに中止、再投与不可。	INH
急性腎不全	直ちに中止、再投与不可。	RFP

結核診療ガイドラインから抜粋

#### 6-4. 小児例治療の特殊性

小児結核の治療に際して、成人とは異なるいくつかのポイントに留意する必要がある。

小児、とくに乳幼児では細胞性免疫が未熟であるため、初感染に引き続き病巣が進展し、発病に至るケースが多く、また、発病後は早期に重症結核に進展しやすい<sup>4)、5)</sup>。特に、胸腔内の病巣が明らかとなり発病例と診断された BCG 接種前の乳児に対しては、治療開始前に、粟粒結核や結核性髄膜炎への進展の有無を慎重に評価することが重要である。

有効な治療を適用するためには菌薬剤感受性結果を把握し、感受性のある抗結核剤を多剤併用して適用することが重要であり、小児においても結核発病が疑われる例に対しては良質な検体を採取して、菌検査を徹底することが非常に重要である。幼少の小児では良質な喀痰を喀出することが困難なケースも多く、そのようなケースでは早朝空腹時に胃液を採取して、検体とする。菌の検出感度を増すためには菌検査を繰り返して3回行うことが推奨されている。小児の結核発病例では体内から結核菌が分離同定可能な例は成人に比して少なく、全体の3割程度とされている。菌が検出されなかった例については、その感染源の菌情報把握に努め、その情報に基づいて、有効な治療レジメを検討する(小児発病例の約7割でその感染源把握が可能とされている)。

結核治療成功に向けた最大のカギは、良好なアドヒアランスの維持である。

自己にて内服管理を行うことが困難な小児が良好なアドヒアランスを維持しながら、長期にわたる治療を完遂するためには、保護者の結核治療に関する理解が極めて重要である。潜在性結核感染治療を含め、治療を開始する際には、本人及び保護者に対して結核治療の必要性、良好なアドヒアランス維持の重要性、出現しうる副作用などについて十分に説明して、理解を得ることが極めて重要である。

また、治療完遂に向けて、保健所とも連携を図り、DOTS等の治療支援を適用し、確実な服薬状況を見守り、確認することが非常に重要である。

#### 6-5. 発病例治療

小児に対して使用する抗結核薬の種類、投与量、投与方法、副作用を表2に示す。一般に、小児では有効な血中濃度に達するために、成人に比して多い体重当たり投与量を要する。小児を対象としても、INH、およびRFPは結核治療のKey Drugであり、有効な治療に欠かすことができないFirst Line Drugsである。

治療に用いる薬剤選択とその投与時期・期間については、抗菌力のほか、病巣内の菌の性質も考慮して選択されている<sup>1)</sup>。すなわち、病巣内でたくさんの菌が「盛んに分裂している」と思われる治療初期の2カ月では抗菌力が強い(殺菌作用が強い)薬剤、すなわちINH、RFP、PZAと、EBまたはSMのいずれか1剤を加えた4剤併用療法を適用する(初期強化治療)。耐性がなく、薬剤が確実に服用されていれば、2か月間の初期強化治療で盛んに増殖していた菌の多くが殺菌されるとされている。初期治療を経た病巣内で生き残っている菌は増殖速度が遅くなり、「散発的に分裂する」状態となる。この状態の菌にはRFPが最も効き、INHもある程度の効果を示す。このため、2カ

月の初期強化治療に続いて、INH、RFP2 剤を 4 か月間投与（維持期治療）し、計 6 か月間の治療レジメが標準的治療方法として示されている（図 1）。

但し、再治療例（薬剤耐性例は除く）、治療開始時結核が重症である例（広汎な空洞を伴う肺結核、粟粒結核、結核性髄膜炎、骨関節結核など）、菌陰性化までに長期間を要する例（初期強化治療 2 カ月終了時にも培養が陽性）、免疫低下を伴う合併症（HIV 感染など）を持つ例や免疫抑制作用をきたす医療（副腎皮質ステロイド薬の全身投与、他の免疫抑制剤や抗腫瘍剤など）が適用されている例では治療期間を 3 か月延長し、計 9 カ月まで行うことができる（米国や WHO が提示するガイドラインでは結核性髄膜炎などの重症結核では INH、RFP2 剤による維持療法の期間を 10 カ月に延長し、計 12 カ月の治療とするレジメが示されている<sup>5)、6)</sup>）。治療開始時に実施した菌検査で良好な薬剤感受性が確認された例であっても、4 か月を超えて排菌が持続する例では菌の耐性化も考慮して、最近の菌を用いて薬剤感受性検査を再度実施するべきである。

表 3. 小児結核で使用される抗結核薬の種類、投与量、投与方法、副作用

薬剤名		投与量 (/day)		投与方法	副作用
		小児 ( mg/k g)	成人 ( mg )		
イソニアジド (イスコチン®)	INH	10-15	300	1日1回 連日内服	肝機能障害、 末梢神経障 害、発熱、発 疹
リファンピシン (リファンピシン ®)	RFP	10-20	450	1日1回 連日内服	肝機能障害 (INHとの併 用で多い)消 化器症状、血 小板減少
ストレプトマイシ ン (ストレプトマイ シン®)	SM	20-40	750	1日1回筋 注	第8脳神経障 害(難聴、耳 鳴り、平衡感 覚障害)、白 血球減少、発 疹
エタンプトール (エプトール®)	EB	15-25	750	1日1~2 回 連日内服	視神経障害 (視力低下、 視野狭窄、色 覚異常)
ピラジナミド (ピラマイド®)	PZA	20-30	1200	1日1~2 回 連日内服 (最初の 2ヵ月間 限定)	高尿酸血症、 肝機能障害、 消化器症状

#### 6-5-1. 種々の病型と標準的治療レジメン

結核の種々の病型別の標準的治療レジメンを図1に示す。

図1 小児結核の標準的治療レジメン

A) 病巣が進展拡大していない一次型結核症(喀痰塗抹陰性の肺結核、肺門部リンパ節結核など):

推奨治療 2HRZ+4HR



INH 10-15mg/kg/day(分1)

RFP 10-20mg/kg/day(分1)

PZA 20-30mg/kg/day(分1)

B) 経気道的な拡がりを有する肺結核症(空洞や広汎な肺野病巣を伴う肺結核、喀痰塗抹陽性の肺結核)、髄膜炎や骨関節結核を除く肺外結核:

推奨治療 2HRZE+4HR



INH 10-15mg/kg/day(分1)

RFP 10-20mg/kg/day(分1)

PZA 20-30mg/kg/day(分1)

EB 15-25mg/kg/day(分1)

C) 重症結核(結核性髄膜炎、粟粒結核)、骨関節結核:

推奨治療 2HRZE+10HR



INH 10-15mg/kg/day(分1)

RFP 10-20mg/kg/day(分1)

PZA 20-30mg/kg/day(分1)

EB 15-25mg/kg/day(分1)

A) 病巣が進展拡大していない一次型結核症

肺門部リンパ節病巣のみ、或いは、肺野初感染病巣と肺門部リンパ節病巣に局限している例(多くは喀痰・胃液塗抹陰性例)に対しては、治療開始当初の2ヶ月はイソニアチド(Isoniazid, INH)、リファンピシン(Rifampicin, RFP)、ピラジナミド(Pyrazinamide, PZA)の3剤を、さらに続く4ヶ月はPZAを除くINH, RFP2剤の投与を継続する治療レジメ(計6ヶ月)が推奨されている(2HRZ+4HR)。

B) 経気道的な拡がりを有する肺結核症(空洞や広汎な肺野病巣を伴う肺結核、喀痰塗抹陽性の肺結核)、髄膜炎や骨関節結核を除く肺外結核

空洞や広汎な浸潤影を伴っている二次型結核症例や一次型結核症であっても病巣が進展拡大し、喀痰(胃液)塗抹陽性となった症例に対しては、治療開始当初の2ヶ月はINH, RFP, PZAに加え、エタンブトール(Ethambutol, EB)またはストレプトマイシン(Streptomycin, SM)を追加して計4剤による治療を適用し、さらに続く4ヶ月はINH, RFP2剤投与を継続する治療レジメを適用する(4HRZE+2HR, または4HRZS+2HR)。

これまでに蓄積されたエビデンスに基づいて、WHOがまとめた小児結核治療に関する勧告では、小児に対するSM適用について、その効果に関するエビデンスが乏しい、聴神経合併症が出現する可能性がある、さらに筋肉内注射による投与を要する、などを理由として、「第1選択の治療レジメに使用すべきでない」と述べられている<sup>7)</sup>。一方、副作用として視神経障害が出現する可能性をもつEBの小児への適用に関しては、特に視力に関連する症状出現を適切に表現することができ

ない低年齢小児での使用が躊躇されてきたが、これまでの小児に対する EB の薬物代謝や副作用出現頻度に関する報告例を対象とした検討より、小児への適量投与によって視力障害が出現する頻度は非常に低いことが明らかとなった<sup>8)</sup>。WHO の勧告においても INH, RFP, PZA に加えて、EB を選択することが推奨されている<sup>22)</sup>。

C) 重症結核(結核性髄膜炎、粟粒結核)、骨関節結核

B)と同様に 4 剤による 2 ヶ月間の初期治療を行ったのち、INH、RFP 投与をさらに 10 ヶ月間継続し、治療期間を計 12 ヶ月間に延長する(2HRZE+10HR、または 2HRZS+10HR)。

髄膜炎では EB や SM の髄液中への移行が不良であり、代わって髄液移行性が良好なエチオナミド(Ethionamide, TH) (15~20mg/kg・BW)の使用を勧める意見や炎症が治まった髄膜も良好に通過する PZA の投与期間を 6 ヶ月間へと延長する意見なども見られる。

また、髄膜炎の併用治療として治療開始当初にステロイド投与(predonisone 換算 1~2mg/kg; max 40~60mg を 2~4 週投与し、その後緩徐に減量・中止)を勧める指針も多い。

#### 6-5-2. 耐性菌症例への対応

小児薬剤耐性結核症例治療に関するエビデンスの蓄積は乏しく、諸外国で呈示されているガイドライン<sup>7)、9)</sup>を参照するほか、小児結核診療や耐性結核診療に精通した専門医にコンサルトすることが適当である。

耐性菌症例治療の原則を以下に示す<sup>2)</sup>

- ・治療当初は投与可能な感受性がある薬剤を最低でも 3 剤、可能であれば 4~5 剤を菌陰性化後 6 カ月間投与し、その後は SM 等の長期投与が困難な薬剤を除いて治療を継続する。

- ・治療中に再排菌があり薬剤耐性獲得が強く疑われる場合、使用中の薬剤のうち 1 剤のみをほかの薬

剤に換えることは、事実上新たな薬剤による単独療法となり、その薬剤への耐性を誘導する危険性が高いので禁忌である。治療法を変更する場合には一挙に複数の有効薬剤に変更する。

- ・薬剤の選択は表 1 の記載順に従って行う。但し、SM、カナマイシン(KM)、エンビオマイシン(EVM)は同時使用できない。抗菌力と交差耐性を考慮し、SM→KM→EVM の順に選択する。また、フルオロキノロン(FQs)剤<sup>\*\*)</sup>も複数と同時に使用することはできない。結核菌に対する抗菌力と長期使用の安全性が確認されている点からレボフロキサシン(LVFX)を第一選択とする。

<sup>\*\*)</sup>小児に対する FQs 剤投与は動物実験のデータをもとに、成長期における骨関節への悪影響

に関する懸念が指摘されており、禁忌とされてきた。これまでに報告されている、FQs 剤が投与された小児における骨関節系合併症の発現頻度に関する検討では、投与後長期間にわたって観察された例を含め、対照群に比して、FQs 剤投与群での有意な増加は指摘されておらず<sup>10)</sup>、薬剤耐性の状況より臨床的な必要性が勝る例では適用可能と考える。結核治療に使用する場合には長期間に及ぶ投与が必要となるため、骨関節系を含む副作用出現に関する慎重な観察・評価が必要である。

### 6-5-3. 治療効果の評価と初期悪化

成人領域では、結核治療における評価の判断及び副作用の早期発見のため、月に少なくとも1回は喀痰抗酸菌検査、肝機能検査などを行い、特に治療初期2か月間は使用薬剤も多く副作用発現も多い時期であるため、2週間に1回以上の検査が推奨されている<sup>3)</sup>。

EB 使用時には視力や色覚の異常の確認、SM 使用時には聴力、腎機能検査も必要である。また、初期には喀痰の塗抹・培養検査は1～2週間に1回以上行い、感染性の低下を確認する。

一方、小児領域においても、治療に対し臨床面および細菌面での反応性を月1回以上の頻度で慎重にモニタリングすることが重要である。感受性を有する抗結核剤が確実に投与されている例では治療開始後、頻回に胸部画像検査を適用することは必要ではないが、治療開始後に発熱が出現・遷延する例や呼吸器症状が出現・遷延する例では治療無効の可能性も念頭に必要な画像検査を適用することが必要である。

小児においてはINH 投与に伴う肝障害の出現頻度は成人に比して極めて低いため、定期的な肝機能検査実施は推奨されていないが、重症結核、特に髄膜炎や播種性結核症を有する小児に対しては治療初期の数か月間は概ね1か月毎に肝機能を測定すべきであるとされている。

服薬遵守の状況、治療の有効性、および治療に伴う有害事象出現の有無を評価するための定期的な診察は極めて重要であり、治療継続期間は最低でも1か月毎、治療開始後早期では1～2週間隔での受診を指示すべきである(小児発病例では喀痰塗抹陽性例は少数例であり、感染症法により入院勧告を受ける例は少なく、外来において治療が開始される例も多い)。

但し、喀痰塗抹陰性例であっても、治療開始後早期の確実な治療へのアドヒアランスを評価・確認するために入院の上、治療を開始することも選択しうる方法である。

結核治療中に肺野病巣の悪化、リンパ節腫脹、発熱等が一時的に認められることがあり、「初期悪化」(paradoxical response、paradoxical reaction)といわれる。この現象は、治療に伴って細胞性免疫が回復し、生菌・死菌を問わず結核菌の菌体成分に対して過剰に反応した結果、臨床症状が悪化することによるとされている。

初期悪化の出現時期は、抗結核薬開始後 2 週間～3 か月が多いと報告されている<sup>11)、12)</sup>。初期悪化の診断に一定の基準はないが、結核の治療失敗、薬剤熱などとの鑑別が極めて重要である。

画像所見の悪化や臨床症状の悪化があったとしても、治療薬に対する良好な感受性が確認されており、菌検査所見の悪化を認めなければ、抗結核治療は有効と考え、治療薬レジメの変更は必要ではない(菌検査における塗抹陽性は必ずしも治療無効を意味しない。有効な治療に伴って死菌の排出がみられる例もあり、このような例でも塗抹陽性を呈する。死菌が排出されている場合には培養検査で菌は増殖しないため、培養の有無によって治療の有効性が評価可能である)。

初期悪化に伴う症状が重篤な場合(例えば、腫脹した肺門・縦隔リンパ節により気道狭窄に至った例や高熱が持続するなど)には、ステロイド投与によってその症状のコントロールを試みる。初期悪化が疑われる症状・所見の評価、さらにその対応については小児結核診療の専門家にコンサルトすることが適当と思われる。

#### 6-6. 潜在性結核感染症治療

感染性を有する結核患者との接触が明らかとなった、或いは、BCG ワクチン接種後早期に接種部位にコッホ現象が疑われる局所所見を認めた、などの理由で感染診断検査が適用された結果、「感染あり」と判断されたが、発病を示す胸部画像所見が指摘されなかった例に対しては発病予防を目的とした治療(=潜在性結核感染症治療、LTBI 治療)の積極的な適用が勧められる。

潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI) 治療の要否の決定にあたり、①感染・発病のリスク、②感染診断、③胸部画像診断、④発病した場合の影響、⑤副作用出現の可能性、⑥治療完了の見込み、などを検討する<sup>13)</sup>。

##### 1) INH

LTBI 治療に対し、使用する薬剤は原則として INH を 6 か月ないし 9 ヶ月内服する。小児の薬用量として、INH は 10～15mg/kg (最大 300mg/日)とし、原則 1 日 1 回の投与とする。

成人 LTBI 症例に対する INH 投与は、少なくとも 20 年間結核症の発症を 54-88% 予防できるとしており、小児においては治療を遵守することにより、有効性は 100% に近づくといわれている<sup>14)</sup>。

## 2) RFP

感染源が INH 耐性である場合、および INH 投与に伴って副作用を認める場合に RFP を使用する。RFP10～20 mg/kg(最大 600 mg/日)を 4 ヶ月ないし 6 ヶ月間投与する。

諸外国では INH+RFP を 3～4 か月投与する治療レジメなど、短期間の LTBI 治療レジメが主流となりつつある。従来の単剤治療との比較において、治療完遂率、発病予防効果及び副作用出現頻度において同等ないし優れた成績が示されており、今後、わが国でも導入が検討されている<sup>15)</sup>。なお、感染源が多剤耐性であった場合には、その対応方針に関して小児結核診療に習熟した医師に相談することが適当である。多剤耐性感染例の LTBI 治療効果に関するエビデンスが乏しいことその他、適用した LTBI 治療レジメが無効であった場合には LTBI 治療に使用した薬剤に対して新たに耐性を獲得する可能性も懸念されるため、一般的には潜在性結核症治療を適用せずに発症の有無について慎重に追跡することが勧められている。

## 6-7. 生物学的製剤適用例と LTBI 治療

現在、関節リウマチなどの自己免疫疾患をはじめ、様々な分野で生物学的製剤が使用されるようになった。小児においても同様で、若年性特発性関節炎のみならず、近年では、比較的一般臨床で経験することが多い川崎病の急性期治療にもインフリキシマブが適応拡大となり、これまで以上に生物学的製剤を使用する場面が多くなることが予想される。

現在、小児において使用可能な生物学的製剤を表 4 に示す<sup>16)</sup>。

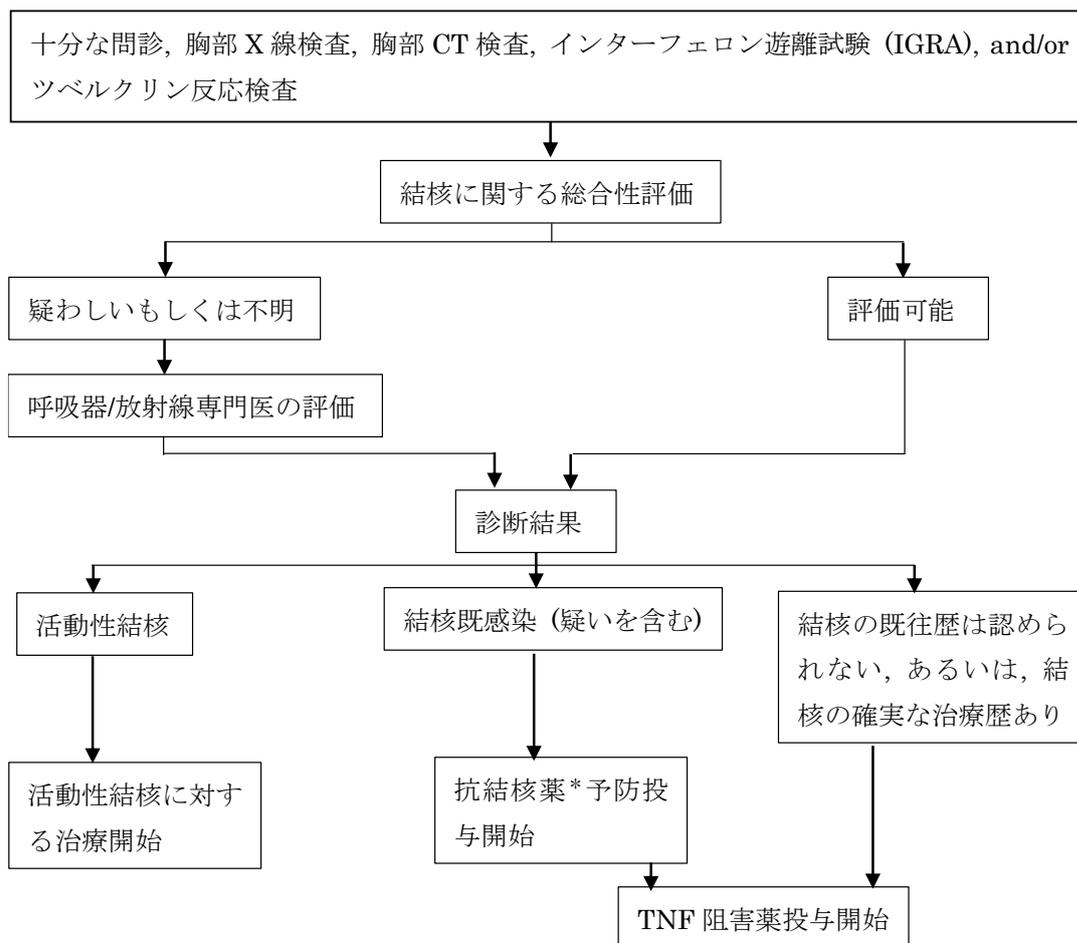
表 4. 小児でよく使用する主な生物学的製剤と適応疾患<sup>16)</sup>

一般名(商品名)	適応疾患	薬効分類
インフリキシマブ (レミケード)	ベーチェット病(難治性網膜ぶどう膜炎, 腸管型, 神経型, 血管型), 川崎病の急性期	抗ヒト TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体製剤
エタネルセプト (エンブレル)	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	完全ヒト型可溶性 TNF- $\alpha$ /LT- $\alpha$ レセプター製剤
アダリムマブ(ヒュミラ)	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	ヒト型抗ヒト TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体製剤
トシリズマブ(アクテムラ)	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎, 全身型若年性特発性関節炎	ヒト化抗ヒトインターロイキン 6(IL-6)レセプターモノクローナル抗体

カナキヌマブ(イ ラリス)	クリオピリン関連周期性症候群(家族性寒冷自 己炎症症候群, マックル・ウェルズ症候群, 新 生児期発症多臓器系炎症性疾患)	ヒト型抗ヒト IL-1βモノクロー ナル抗体
------------------	---	---------------------------

これらの薬剤は種々の程度で細胞性免疫能を調節する(一般に減弱させる)ことが知られており、投与に伴って、結核発病頻度が増加することも報告されている。小児では結核既感染率は極めて低く、これらの薬剤投与に伴う発病例は多くないと想定されるが、結核感染の有無に関するスクリーニング検査は確実に適用されるべきである(図2)。

図2. 生物学的製剤投与時の結核予防対策<sup>16)</sup>



スクリーニング検査で活動性結核であることが判明したら、結核の治療を優先するが、スクリーニング検査で結核感染が疑われる所見を認めた場合にも、LTBI として INH10～15 mg/kg 単独を 6 か月(9 か月)間投与する(合、INH 投与が困難な場合には、RFP10 mg/kg を 4 か月(6 か月)間投与する)。

抗結核薬開始後 3 週間経過した時点で、生物学的製剤の投与を開始して良いとされている。

## 6-8. 抗結核薬治療と予防接種

### 1) 結核発病症例<sup>21)</sup>

結核発病症例では、抗結核薬治療中には生ワクチンの接種を行わない方がよい。麻疹ウイルスに罹患し、麻疹を発症すると、その後しばらくの間、感染宿主の細胞性免疫能が減弱し、各種のウイルスや細菌に対する易感染性を呈することが知られている。また、麻疹ワクチン接種後にも、ワクチンウイルスのウイルス血症を呈し、自然麻疹と同様に一過性の細胞性免疫能の低下を引き起こすことが示唆されている。また、ポリオワクチンやおたふくかぜワクチンなどの生ワクチンでも同様の現象が起こるため、抗結核薬治療中には生ワクチンの接種は行わない。

### 2) LTBI 症例

LTBI 治療中のワクチン接種に関する明確な指針はない。しかしながら、麻疹等の生ワクチン接種に伴う細胞性免疫能の減弱が結核感染から、発病を招く可能性も考慮し、LTBI 治療中は生ワクチン接種を控えた方がよいと考える<sup>21)</sup>。

尚、BCG 接種については、LTBI 治療終了後、再度ツ反を行い、陰性であれば BCG 接種を行う。ただし、高用量のステロイドを投与されている患者、免疫不全の患者を除くものとする。

## 参考文献

- 1) 青木 正和:結核化学療法の原則的事項 青木 正和:医師・看護職のための結核病学 3. 治療① 結核化学療法の実践と実際, 平成 19 年改訂版, 結核予防会, 東京, pp9-20, 2007
- 2) 日本結核病学会治療委員会:「結核医療の基準」の改訂-2018 年. 結核 2018;93:61-68
- 3) 日本結核病学会:「結核診療ガイドライン」改訂第 3 版, 南江堂, 東京, 2015.
- 4) 高松勇: 小児結核の予防と治療に関する研究. 結核. 1999; 74: 809-815.
- 5) Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al.: The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8: 392-402.
- 6) Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-susceptible tuberculosis. CID 2016;63:e147-e195
- 7) World Health Organization: Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2<sup>nd</sup> edition  
[https://www.who.int/tb/publications/childtb\\_guidelines/en/](https://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/)
- 8) Donald PR, Maher D, Maritz JS et al: Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10;1318-1330
- 9) Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of Tuberculosis An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 200:e93-e142, 2019
- 10) Jackson MA, Gordon ES, Committee on Infectious Diseases: The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. Pediatrics 138:e20162706, 2016
- 11) 大村春孝, 加治木章, 永田忍彦, 他.: 初期悪化が死因に関与した低肺機能患者の肺結核症の 1 例. 結核. 2011; 86: 509-514.
- 12) 倉原優: 臨床に役立つ結核治療の知識 治療開始後も症状が悪化する時—初期悪化・免疫再構築症候群. Modern Physician. 2015; 35: 317-319.
- 13) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針. 結核 2013; 88: 497-512.
- 14) 米国小児科学会. 最新感染症ガイド R-BOOK 2012 29th Edition 翻訳日本版, 岡部信彦監修, 日本小児医事出版社, 2013, 東京, 736-758.
- 15) 日本結核病学会予防委員会、治療委員会: 潜在性結核感染症治療レジメンの見直し. 結核.

2019;94:515-518

16) 日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会:「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き」一般社団法人日本呼吸器学会, 東京, 2014, 49-58.

17) 徳永修: ワクチン接種による結核感染診断への影響について. 保健師・看護師の結核展望. 2011; 98: 80-81.

## 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収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。

- ・ 以下の理由で結核病床を有する病院への入院が困難な場合には、厚生労働省の結核患者収容モデル事業に基づいて一般病床または精神病床内に設置された「モデル病床」へ入院する。

- ① 合併症が重症あるいは専門的高度医療又は特殊医療を必要とする場合

- ② 合併症が結核の進展を促進しやすい病状にある場合

- ③ 入院を要する精神障害者である場合

- ・ 患児の状態が重篤などの理由で、結核病床やモデル病床を有する病院に転院できない場合には、保健所と相談のうえ個室(可能であれば陰圧管理可能な病室)に収容する。

- ・ 塗抹陽性患児において、治療の結果、塗抹3回連続陰性が確認されれば外来治療を検討する

が、低年齢の患児、特に未就学乳幼児については周囲が抵抗力の弱い未感染者の環境であることから、培養結果も考慮することを含め、主治医・保健所・通園・通学施設などとの協議を経た上で、対応することが望ましい。

### 7-1. 外来診療における感染対策<sup>1),2)</sup>

結核患児の早期発見のためには、結核発病も疑われる患児をそれと認識することが大切である。外来では、2週間以上継続的に咳嗽症状のある患児、最近結核に罹患した家族・親族や同居人があり、結核感染・発病の可能性のある患児は、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、優先的に診察とスクリーニングのための各種検査を実施する。

結核は標準予防策に加えて、空気感染予防策が必要なため、排菌が疑われる患児を診療する医師や医療スタッフは原則としてN95マスクを着用する。症状が乏しく排菌の可能性が少ないとき(コッホ現象疑い例など)は、サージカルマスクで代用してもよい。排菌が疑われる患児にはサージカルマスクを着用させる。

### 7-2. 入院治療の適応基準

「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)では、結核の「まん延を防止するために必要があると認めるとき」は、都道府県知事は患者、又はその保護者に対し入院を勧告することができ、さらに勧告に従わないときには入院させることができる、と定め、この場合の入院基準が厚生労働省から示されている(表1参照)<sup>3),4)</sup>。

表1 結核の入院基準(文献3の要約を文献4より引用)

---

肺結核、気管・気管支結核、喉頭結核、咽頭結核の患者で、次の1.または2.の状態にある場合
1. 喀痰塗抹検査結果が「陽性」の場合
2. 喀痰塗抹検査の結果は「陰性」だが、喀痰以外の検体(胃液や気管支鏡検体)の塗抹検査で「陽性」と判明した患者、または喀痰を含めた上記いずれかの検体の培養または核酸増幅法(PCRなど)の検査で「陽性」と判明した患者のうち、次の①または②に該当する場合
① 感染のおそれがあると判断される者(例:激しい咳などの呼吸器症状がある者)
② 外来治療では規則的な治療が確保されず、早晚大量排菌、または多剤耐性結核に至るおそれ大きいと判断される者(例:不規則治療や治療中断により再発した患者、外来治療中に排菌増加がみられた患者)

---

小児でも、この基準に該当する場合は入院の適応となる。また、表1の基準に含まれていない結核性髄膜炎、粟粒結核、胸膜炎などの重症結核および基準に該当しないが全身状態不良の患児も、「結核治療のための適切かつ確実な医療提供が外来では困難な場合」と考えられるため、入院

の適応となる<sup>5)、6)</sup>。

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<sup>7)</sup>、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ことが必要である<sup>6)、8)</sup>。

喀痰または胃液の塗抹検査が3回連続して陰性が確認されれば外来治療を検討するが<sup>9)</sup>、低年齢の患児、特に未就学乳幼児については周囲が抵抗力の弱い未感染者の環境であることから、培養結果も考慮することを含め<sup>8)</sup>主治医・保健所・通園・通学施設などとの協議を経た上で対応することが望ましい。重症結核でも入院はできるだけ短期間とする<sup>5)</sup>。

### 7-3. 入院診療における感染対策

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収容することが望ましい<sup>1)、2)</sup>。

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。①患児の状態から合併症が重症あるいは専門的高度医療又は特殊医療を必要とする、②合併症が結核の進展を促進しやすい病状にある、③入院を要する精神障害者である、などの理由で結核病床を有する病院への入院が困難な場合には、厚生労働省の結核患者収容モデル事業に基づいて一般病床内に設置されたモデル病床に入院することになる<sup>2)、4)、10)、11)</sup>。

しかし患児の状態が重篤などの理由で結核病床やモデル病床を有する病院に転院できない場合には、保健所と相談のうえ個室(可能であれば陰圧管理可能な病室)に収容し、当該病室から空気が廊下に漏出しないようにし、可能な限り換気に努める<sup>2)、4)</sup>。

結核患者収容モデル事業実施要領<sup>10)</sup>の要約を表2に示す。

表2 結核患者収容モデル事業実施要領(文献10の要約)

#### 事業実施者の要件

- 医療法に定める病院であり、本要件を満たすものの開設者のうち、都道府県知事、政令市長又は特別区区長の推薦を受けた者であって、かつ、厚生労働省の指定を受けた者が行う。
- 当該病院の開設者は、事業実施に先立って、感染症法に基づく第二種感染指定医療機関又は結核指定医療機関の指定を受けなければならない。

#### 結核患者の要件

次の要件の1つ以上に該当する者

- ① 合併症が重症あるいは専門的高度医療又は特殊医療を必要とする場合
- ② 合併症が結核の進展を促進しやすい病状にある場合
- ③ 入院を要する精神障害者である場合

#### 施設の構造・設備に関する要件

##### (1)モデル病室及びモデル区域

- 他の病室との境は空気の流出を遮断する構造、扉は自動的に閉じる構造
- 独立した換気設備、さらに陰圧化が望ましい
- 空気の殺菌・除菌設備の設置
- 手洗い設備・談話室・原則として便所の区域内設置、さらに浴室も区域内設置が望ましい

##### (2)モデル病室及びモデル区域以外の施設

- モデル病室及びモデル区域に隣接して結核患者専用の処置室設置が望ましい
- 結核患者がエレベーター、廊下等を使用する場合、他患者との接触を少なくするよう配慮

#### 患者管理及び施設運営に関する要件

##### (1)モデル病室及びモデル区域

- 結核患者を収容しているモデル病室に、他の患者を同時に収容しない
- 他の病室との境界に設置した扉は必要最小限の開閉にとどめる

##### (2)モデル病室及びモデル区域以外の施設

- 診察室・処置室に結核患者と他の患者を同時に入室させない
- 他の患者が使用する談話室、食堂等は結核患者に使用させない
- 感染性結核患者がモデル病室及びモデル区域を出る場合及び入室する職員や家族等に接触する場合、患者はマスクを着用

##### (3)医療廃棄物:感染性廃棄物処理マニュアルに基づき適切に処理

##### (4)看護基準

- 原則として既に承認された基準看護により行う

##### (5)その他

- 収容する結核患者及びその家族へのモデル事業の趣旨・感染防止上の注意事項の周知徹底

#### その他の要件

- モデル事業に従事する病院職員への定期的な検査による結核感染の有無確認
  - モデル事業実施施設には結核に関する診断、治療、看護及び十分な知識、経験を有する医師及び看護師が常勤していることを原則とする
  - モデル事業を適正に実施するための運営組織の確立(委員会の設置)
  - 結核に関する研修会等への病院職員の積極的参加の促進
  - 他の患者の中から結核が発生した場合の適切な対処(届出、厚生労働省への連絡、感染原因の究明、モデル事業によって感染したことが判明した場合の速やかな所要の改善)
  - 各年度におけるモデル事業の実施結果の厚生労働省への報告
  - モデル事業の実施状況についての厚生労働省の調査等への協力
- 

#### 7-4. 外来治療中の生活制限

排菌陰性者は強い活動制限を行うことなく、外来での定期検診と抗結核剤治療で対応する<sup>5)</sup>。ただし、通園や通学に際しては周囲から誤解や偏見を受けないよう、あらかじめ通園・通学施設に感染の可能性がないことをよく説明しておく、などの配慮を行うことが重要である。

#### 7-5. 入院後に肺結核発症が明らかになった場合の事後対応<sup>1)、2)、4)</sup>

患児の空気感染隔離を行い、管理部門へ連絡し、施設としての対応を管理者と相談するとともに、感染症法に定められた結核発生届を保健所に提出し、院内感染対策上必要な対策(接触者健診など)について保健所と協議する。

参考文献:

1. 小児結核の診療マニュアル第5版 横浜市立大学医学部小児科
2. 結核院内(施設内)感染対策の手引き平成26年版 厚生労働省インフルエンザ等新興再興感染症研究事業「結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究」
3. 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における結核患者の入退院及び就業制限の取扱いについて 健感発第0907001号 厚生労働省健康局結核感染症課長通知 2007
4. 日本結核病学会. 結核診療ガイドライン 改訂第3版 東京 2015, 南江堂
5. 満田年宏, 伊部正明, 横田俊平:現在の小児科感染症とその対策 6.結核. 化学療法の領域. 2000;16:1490-1498
6. 日本結核病学会治療・予防・社会保険合同委員会:結核の入院と退院の基準に関する見解. 結核. 2005;80:389-390
7. 横田俊平, 伊部正明:小児医療のリスクマネジメント 院内感染 -結核-. 小児科診療. 2001;64:213-217
8. 高松勇:小児の結核 小児結核の治療. 小児科診療. 1999;62:2039-2045
9. 文部科学省スポーツ・青少年局学校健康教育課:学校において予防すべき感染症の解説. 2013年3月 [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/kenko/hoken/1334054.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/1334054.htm)
10. 西屋克己, 徳谷純子, 三笠桂一:当院小児科病棟における重症新生児結核の感染管理.日本環境感染学会誌. 2010;25:149-151

## 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。

はじめに

これまで、我が国では結核合併妊娠における新生児の取り扱いについて定まったものはなく、欧米のマニュアルおよび経験豊富な各施設の対応<sup>1)2)3)</sup>を参考に対応してきており、本項もそれに準じて記載する。

#### 10-1. 結核発病・治療中妊婦から出生した児への対応

新生児時期の結核には、胎内で感染し、その後発病に至る**先天性結核**と、出生後に感染し、発病する**新生児結核**がある。

先天性結核は妊娠末期に母が全身播種性結核に罹患した、ある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を指す。先天性結核は稀であり、母が肺結核というだけで出生前に感染することは通常はない。

一方で、出産時・後に母が感染性を有する肺結核に罹患しており、さらに、出生した児に対して適切な感染予防策が適用されなかった場合には、出生後の感染し、新生児結核を発病する可能性も強く考慮される。

先天性結核の診断基準は Cantwell<sup>4)</sup>の基準が用いられることが多く、その基準は、①生後 1 週間以内に発症する、②肝臓に初期変化群または乾酪壊死を有する、③胎盤や母体の生殖器に結核病変を有する、かつ、④出生後の接触者を検査し、出生後の感染を否定する、となっている。

一方で、Wansheng<sup>5)</sup>らの報告によると、先天性結核の症状出現の時期は平均生後 20 日であり、出生直後は症状を認めないことが多く、先天性結核の可能性が有る場合は出生後約 1 ヶ月間の症状出現に注意を払う必要がある。

先天性結核の症状とその頻度は報告により異なるが、非特異的な症状が多く、Abughli ら<sup>6)</sup>の報告では呼吸障害 76%、肝脾腫 65%、発熱 57%、リンパ節炎 33%、哺乳力不良 31%、活動性低下/過敏 30%、腹部膨満 26%、体重増加不良 15%、耳漏 15%などで、他に数%に発疹、眼底検査異常、黄疸、痙攣、血性下痢、腹水を認める、とされる。

結核を発病、ないし治療中であつた妊婦から出生した児への対応については、先天性結核や新生児結核となる可能性(リスク)が「高い場合」と「低い場合」で異なる。

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る。

「先天性結核や新生児結核を発症するリスクが高い場合」・・・

・母が喀痰塗抹陽性、肺内に空洞性病変を伴う肺結核を発症しており、治療開始後 2 か月未満で出生した

・母が妊娠中に粟粒結核、肺外結核(骨結核、子宮内膜炎、髄膜炎など)に罹患していた

「先天性結核や新生児結核を発症するリスクが低い場合」・・・

・母に対して(薬剤感受性のある有効な治療レジメによる)治療が 2 か月以上適用されたのちに出生した

・母の痰の検査で菌の陰性化(3 回培養陰性)が確認された後に出生した

・母の結核の診断根拠が画像のみである

10-1-1. 「先天性結核や新生児結核を発症するリスクが高い場合」への対応

<検査>

母に対して;

胎盤・子宮内膜組織の病理・結核菌培養検査

出産後、胸部レントゲンまたは胸部 CT(出産後の排菌評価のため)

羊水の塗抹検査、培養検査(MGIT;液体培地)、結核菌遺伝子検査(PCR または LAMP 法\*採取できる場合のみ)

児に対して;

胃液の塗抹検査、培養検査(MGIT;液体培地)、結核菌遺伝子検査(PCR または LAMP 法)(出生時と可能ならばその後 2 日間)

各施設の通常(ルーチンの)の臍帯血検査

採血(検血・生化学)

胸部レントゲン(日齢1)

ツ反(日齢1)

腹部エコー(肝門部リンパ節腫大や肝脾腫の評価を目的)

IGRA(可能な場合のみ)

\*補足

IGRA に関しては先天結核の診断に関して有用であるとする報告はなく、新生児に用いた場合には偽陰性となる可能性もあり、また多くの採血量も必要であるため可能な範囲で行う。

#### <母児の接触>

出生直後に母子分離(母の喀痰培養陰性が最低 1 回確認された後に分離解除の可否を検討)

#### <母乳>

母の希望で搾乳して対応(各施設の基準で保存管理)

##### \*補足

母の服薬する抗結核薬は低濃度ながら母乳に移行するが、乳児には毒性を示さない量(INH は乳児治療量の 12~25%、RFP は 2.2~7.3%、2.8~6.9%)であるため、母乳保育は行って構わない。一方で、この母乳移行量では児の発病の治療はできず、また、化学予防の効果も期待できない。<sup>7)</sup>

#### <児の扱い>

原則として隔離は不要(羊水、胃液検査で菌塗抹陽性を除いて)。但し、各施設の設備に応じて個室隔離(陰圧も含めて)、クベース内隔離することを否定しない

\*補足: 万が一、児が早期に発症したとしても、新生児の咳によって周囲に感染が伝播する可能性は極めて低く、吸引操作などの医療行為による感染に注意することが最も重要である。(先天性結核発症に至った場合には、呼吸状態が急激に増悪し、人工呼吸管理が必要となる場合も想定できる。そのような場合には、気管内吸引などの操作時に十分な感染予防の配慮が必要となる。<sup>8)</sup>)

#### <児に対する潜在性結核感染症治療(INH 予防内服)>

ツ反結果が有意の反応でないことを確認後、実施(INH:10mg/kg 分1、ビタミン B6:1mg/kg 分1)  
\*)。

通常、3ヶ月間治療を継続し、再度のツ反により児の感染が否定できれば中止、感染が確認された場合もしくは感染が否定できない場合には6ヶ月間内服を継続する。

ツ反結果が有意所見であれば、発病している可能性を考慮して、より積極的に画像診断などの検査を行い、慎重に発病診断・経過観察を行う。

\*)母の菌薬剤感受性がすでに把握されており、INH 耐性が明らかな場合には、RFP を投与。万が一、INH、RFP 両剤に対する耐性が明らかな場合には小児結核診療の専門家にコンサルトを行う。

#### <BCG ワクチン接種>

生後 3 か月後に感染の可能性が否定され、潜在性結核感染症治療の継続を必要としない児で、退院後のコミュニティ(外国人など)に結核患者がいる可能性があれば、退院時に BCG ワクチン

接種を検討。早期の結核感染リスクが否定されれば、通常通りの月齢(予防接種法に基づく接種勧奨時期)での接種を勧める。

<退院後のフォロー>

上記の通り、3ヶ月後に必要な感染診断(ツ反、IGRA)を行う。感染が確定した場合は、予防内服終了後も6ヶ月毎に2年間のレントゲンフォローが望ましい。

10-1-2. 「先天性結核や新生児結核を発症するリスクが低い場合」への対応

<検査>

母に対して;

胎盤・子宮内膜組織の病理・結核菌培養検査)

出産後、胸部レントゲンまたは胸部 CT(出産後の排菌評価のため)

羊水の塗抹検査、培養検査(MGIT;液体培地)、結核菌遺伝子検査(PCR または LAMP 法)\*採取できる場合のみ

児に対して;

胃液の塗抹検査、培養検査(MGIT;液体培地)、結核菌遺伝子検査(PCR または LAMP 法)(出生時)

各施設の通常(ルーチンの)の臍帯血検査

採血(検血・生化学)

胸部レントゲン(日齢1)

ツ反(日齢1)\*

\*)退院時に BCG ワクチンを接種する場合;即ち、退院後のコミュニティー(外国人など)に結核患者がいる可能性がある場合、などのみ

<母児の接触>

可、カンガルーケアも可

<母乳>

直接母乳可

<児の扱い>

隔離不要

<INH 予防内服>

不要

<BCG ワクチン接種>

通常の月齢(予防接種法に基づく接種勧奨時期)で実施、ただし、退院後のコミュニティーに結核患者がいる可能性があれば退院時に接種することを考慮する。

<退院後のフォロー>

通常の健診でフォローする

10-2. 妊娠経過中に結核感染が判明した母胎(LTBI 母胎)から出生した新生児への対応

初感染後に妊婦体内で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、先天性結核発症に至るリスクも否定はできない。念のため、上に挙げた胎盤、子宮内膜組織、羊水を用いた諸検査を実施し、先天性結核に至る可能性が高くないことを確認する。胎盤等に結核感染を疑わせる所見がない場合には、原則として児に対する予防的治療の適用や隔離等の対応は不要である。妊婦が妊娠中の結核感染後肺結核など感染性を有する結核発病に至っていなければ、出生後に児に感染する可能性は否定してよい。

なお、LTBI の妊婦に対しては INH 6~9 か月投与が推奨され、妊娠 3 か月以降に開始する。また、INH 投与中の妊婦及び授乳中の女性はすべてビタミン B<sub>6</sub>を投与する必要がある。

10-3. 結核菌排菌患者との接触が明らかになった新生児へ対応(NICU・GCU 等で)

まず、排菌患者に関する情報収集(病型、排菌量、咳症状の有無、接触者健診の情報など)を行う。その上で児との接触時間、接触環境、接触時のマスク着用状況などを把握する。

接触が明らかになった時期が結核患者との接触直後であり、濃厚接触であった場合は、直後にツ反(可能であれば IGRA も)を行う。

ツ反が有意な反応であり、感染が確認されれば、発病の評価を目的に画像検査を実施する。ツ反が有意な反応で発病が確認されない場合には潜在性結核感染症として LTBI 治療を確実に適用するが、初回のツ反が陰性であっても「ウィンドウ期」の可能性を考慮して LTBI 治療を適用しなが

ら、結核患者との最終接触から概ね3か月後での最終的な感染判断を待つ。

最終的な感染診断検査で有意な所見(ツ反陽転)を認めた場合には発病の有無を慎重に評価し、その結果により、発病治療またはLTBI治療を継続する。

また、有意な所見を認めなかった例は、この時点でLTBI治療を中断し、フォロー中止とする(ただし、周囲で複数の感染例を認めるような事例では、感染診断検査結果によらずLTBI治療を継続する、慎重なフォローを継続する、などの対応が必要である)。

結核患者との接触判明時期が、接触から3ヶ月以上経過していた場合には、その時点で適用したツ反(可能であればIGRAも)により結核感染の有無を評価し、有意な反応を認めた例に対しては発病評価の結果を踏まえて、発病、あるいはLTBI治療を適用する。有意な反応を認めなければ、その後のフォローは不要である。

#### 10-4. 生後早期に母(あるいは近親者)の結核発病が明らかになったケースへの対応

対応は結核菌排菌患者との接触が明らかになった新生児へ対応(NICU・GCU等で)に準ずる。

参考文献:

- 1) 安ひろみほか:結核合併妊婦より出生した新生児 13 例の検討. 日本新生児学会誌.2002;38:545-550
- 2) 伊藤真樹:結核へ対応. 小児科診療.2003;66:483-487
- 3) 安川久吉:私たちはこうしている 結核合併妊婦の管理. 産婦人科治療.2007;95:85-88
- 4) Cantwell MF,Shehab ZM,Costello Am,et al.Brief report:Congenital Tuberculosis.N Engl J Med 1994;330:1051-1054
- 5) Wansheng P,Juan Y, et al:Analysis of 170 cases of Congenital TB Reported in the Literature Between 1946 and 2009.Pediatric Pulmonology .2011;46:1215-1224
- 6) Aughali N,Kuyp FVD,Annable W,et al:Congenital tuberculosis.Pediatr Infect Dis J .1994;13:738-741
- 7) 三木誠、渡辺彰:結核. 産科と婦人科. 2008;75 : 1530-1535
- 8) 徳永修:妊娠と結核・児への影響. 保健師・看護師の結核展望.2010;48: 74-76

## 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。

#### 9-1 接種の目的:

BCGワクチンは、ウシ型結核菌 (*Mycobacterium bovis*) を弱毒化し、それを用いた**生菌ワクチン**で、凍結乾燥製剤が広く用いられている。1921年にL.C.A.CalmetteとC.GuérinによってオリジナルのBCGワクチンが開発されたのち、世界各国に分与され、様々な遺伝的な変異が加わったワクチン株が使用されている。わが国ではBCG Tokyo172株が使用され、1967年以降、わが国独自の経皮管針法によって接種されている(多くの国々では皮内法により接種している)。その予防効果については、様々な議論はあるが、乳幼児に対しては結核性髄膜炎や粟粒結核を含めて、有効性は広く承認されている。

BCGワクチンは、結核菌に対する抗体を産生することを目的とするのではなく、結核菌に対するT細胞とマクロファージを主体とした細胞性免疫を賦活化することを目的としている。

体内に入ったBCG菌は、マクロファージに貪食・殺菌されたのち、その抗原物質がマクロファージを介してT細胞に抗原提示され、T細胞が感作される。ウシ型結核菌の抗原とヒト型結核菌の抗原とはほぼ共通であるため、BCGワクチン接種後にヒト型結核菌に感染すると、感作されたT細胞がヒト型結核菌を抗原認識し、マクロファージが活性化され体内に侵入した結核菌の増殖を抑制する(すなわち、**感染後発病に至ることを予防する効果**が期待される)。

BCGワクチンによる発病予防効果の持続期間は、個体差や周囲に結核患者が多いなど繰り返し感作を受ける頻度によっても左右されるが、概ね接種後数年から十数年と考えられている<sup>1)</sup>。

#### 9-2 接種方法:

##### 接種時期:

日本では予防接種法により**生後1年以内**に接種することとされている。結核に弱い乳幼児を結核から守ることを主な目的にしており、乳児早期からの接種が望まれるが、診断に至っていない先天性免疫不全症児(特に、重症複合免疫不全症、SCID)への本ワクチン接種により、時に致命的となる播種性BCG感染症に至る可能性があること、2005年の接種時期変更後に生後3~4か月でのワクチン接種例が増えたことに伴ってBCG骨炎・骨髄炎症例が増加したこと、などが考慮され、現在、標準的接種時期は「**生後5か月から8か月に達するまでの期間**」とされている。

ただし、自治体の判断において地域における結核の発生状況等固有の事情により接種を早めることもありうる。新生児期にも接種可能ではあるが、先の説明の通り、特別な理由がなければ、上記期間に接種することが推奨されている。特に、推奨期間以外で接種する場合は、保護者に対し、発

生しうるリスクについて、十分な説明が必要である。

なお、予防接種法における定期接種として接種された場合は標準的接種時期以外でも公費対象となる。

また、BCG ワクチンの再接種はその効果が不確実なこと、ケロイドなどの副反応例も多いこと、などを理由に、わが国では 2003 年に中止され、現在は行なわれていない。

#### 接種手技:

日本では、**経皮管針法**(3×3 の針のついた経皮用接種針を用いる)にて接種する(わが国以外では皮内法による接種が一般的)。上腕外(伸)側のほぼ中央(三角筋下端)部に、BCG ワクチンを1滴滴下した後に、管針のツバを用いてワクチンを塗りひろげ、管針の円跡が相互に接するように2箇所並べて押し付けることで接種する。必ず2回、十分な強さで押圧しなければならない。接種後、再度管針のツバを用いて皮膚面のワクチンを 2-3 回なでつけ、針痕からワクチンが吸収されるようにする。

接種時の注意点としては、肩峰付近ではケロイド発生の、肘関節近くでは皮下組織が薄く神経を傷つける可能性があるため、同部位での接種は避ける。

#### 適正な技術による接種の重要性:

ワクチン液の調製に始まり、BCG 接種には他のワクチンとは異なる技法、手順が求められる。

そのうち、特に重要なものを2点挙げる。

- ① 接種部位:どんな反応がおこるかわからないため、腕の上方・肩の近く、さらに下肢・臀部などには接種しない。(肩峰近傍ではケロイドが発生しやすいことが知られている)。
- ② 管針の皮膚への押圧の強さ:十分強く2回押す必要がある。こうすることで、接種後3~6か月後には接種部位の針痕に一致する癒痕が残るはずであり、標準的な技術で押圧された場合、癒痕の平均個数は 15 個以上になる。癒痕の残り方は個人差が大きく、被接種者個人について良否を「判別」することはできないが、同一医師が接種した複数の被接種者を観察し平均値を求めることで、その接種医の技術を評価することができる

(なお、接種技術の詳細については、日本 BCG 製造株式会社ホームページ「BCG ワクチン接種の実際」<https://www.bcg.gr.jp/actually/actually05.html> を参照されたい)。

#### 9-3 有効性:

BCG ワクチンの有効性については多くの研究・検討結果が報告されている。Colditz らは、結核発

病予防効果を検討した報告例を対象としたメタアナリシスを行い、乳幼児期に BCG を接種することにより、4つの無作為化対照試験(Randomized control study)から結核の発症を 74 % (95%CI 62-83%)、9つの症例対照研究(Case-control study)から 52% (95%CI 38-64%)減少させると報告している。さらに同グループは、髄膜炎を 64% (95%CI 30-82%)、播種性結核を 78% (95%CI 58-88%)減少させ、その効果は 10 年程度続くと報告している<sup>2), 3)</sup>。BCG ワクチンの効果には様々な研究・検討結果が報告されており、成人における肺結核や結核感染予防に対する有効性についての効果は議論の余地を残すが、上記メタアナリシスの結果が、小児結核の発病予防効果に関する世界的なコンセンサスとされており、世界保健機関(WHO)も結核がまん延している途上国において新生児期に BCG ワクチンを接種することを勧めている。

また、我が国が未だ結核中まん延国にとどまり、他の先進国に比べ結核り患率が高いなかで、小児に限った結核のり患率は低まん延国の代表である米国を下回る状況に改善しているが、その主な要因として乳児期での積極的な BCG ワクチン接種が挙げられている。

#### 9-4. BCG ワクチン接種における副反応とその対応(報告制度)

##### 9-4-1. ワクチン副作用報告制度

**予防接種後副反応報告制度**は、予防接種法第 12 条第 1 項の規定に基づき、医師等が予防接種を受けた者が一定の症状を呈していることを知った場合に、PMDA を通じて国に報告しなければならない制度である(=報告することが義務付けられている)。

この報告制度は、予防接種後に生じる種々の身体的反応や副反応について情報を収集し、ワクチンの安全性について管理・検討を行い、以って広く国民に情報を提供すること、及び、今後の予防接種行政の推進に資することを目的としている。

報告対象(定期接種の場合)：

医師等が予防接種法施行規則第 5 条に規定する症状を診断した場合の予防接種後副反応報告書および報告基準については、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 PMDA ホームページ「予防接種法に基づく副反応疑い報告(医療従事者向け)」を参照。

<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/prev-vacc-act/0003.html>

なお、BCG ワクチンに関する報告基準は以下の通り

1. アナフィラキシー 発生までの時間 接種後 4 時間以内
2. 全身播種性 BCG 感染症 発生までの時間 接種後 1 年以内
3. BCG 骨炎(骨髄炎、骨膜炎) 発生までの時間 接種後 2 年以内

4. 皮膚結核様病変 発生までの時間 接種後 3 ヶ月以内
5. 化膿性リンパ節炎 発生までの時間 接種後 4 ヶ月以内
6. 髄膜炎 (BCG によるものに限る)
7. その他の反応

\*BCG による髄膜炎症例の報告を受けて、2019 年 9 月末より、報告基準にあらたに「6. 髄膜炎 (BCG によるものに限る)」が追加された

報告先:

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 安全性情報・企画管理部 情報管理課

FAX:0120-176-146

尚、国立感染症研究所ホームページよりダウンロード可能な「予防接種後副反応報告書」入力アプリを通じて報告することも可能である <https://www.niid.go.jp/niid/ja/vaccine-j/6366-vaers-app.html>

\*副反応報告は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、医薬品医療機器等法)に基づく報告としても取り扱うため、医師等から重ねて医薬品医療機器等法に基づく報告を行う必要はない。

報告における留意点:

- ・厚生労働省、国立感染症研究所、PMDA が調査を行うことがあるので、医療機関の関係者等は、厚生労働省等から情報収集等の協力依頼がなされた場合は協力する。
- ・報告内容については、厚生労働省、国立感染症研究所又は PMDA において調査等を実施した後、個人情報に十分配慮した上で、公開の場で検討することとされている。
- ・市区町村が被接種者又は保護者からの BCG ワクチン接種後に発生した健康被害に関する相談を受けた場合等は、必要に応じて「予防接種後に発生した症状に関する報告書(保護者報告用)」(PMDA ホームページ <https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/prev-vacc-act/0003.html> を参照)に記入してもらい、都道府県を通じて PMDA へ FAX する。

この場合、市区町村は当該健康被害を診断した医師等に対し、予防接種後副反応報告書の提出を促し、医師等が報告基準に該当せず、因果関係もない、と判断している等の理由で報告をしない場合には、その理由も添えて PMDA へ報告する。

#### 9-4-2. BCG ワクチン接種後副反応報告の状況

厚生科学審議会予防接種の予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会に提出された資料によると、現在の副反応報告制度に変更された 2013 年 4 月から 2020 年 9 月までの間におよそ 727 万人に接種され、そのうち、副反応報告例は、製造販売業者より 74 例(0.001%)、医療機関より 1000 例(0.014%)であり、うち重篤なものは 196 例(0.0027%)であった。

:<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000709477.pdf>より引用

報告された副反応の内訳は化膿性リンパ節炎、皮膚結核様病変が多くをしめているが、BCG 骨炎・骨髄炎、全身播種性 BCG 感染症、アナフィラキシー、髄膜炎(BCG によるもの)など、重篤な例も報告されている。

#### 9-4-3. 副反応への対応

##### 1) 化膿性リンパ節炎

接種後 1～3 か月頃に接種側の腋窩リンパ節が腫大することがある。多くは 1 個のみであるが、ときに複数個または腋窩以外の部位(鎖骨上窩、側頸部など)に認めることもある。数か月の経過で徐々に縮小していく例がほとんどであり、通常は特別な治療を適用せず、経過観察のみでよい。

しかしながら、一部には腫瘍消失までに長い期間を要する例やリンパ節自壊に至り、さらに皮膚との瘻孔形成を認め、治癒までに長期間を要する例なども散見され、抗結核剤治療により、罹病期間の短縮、不要な外科的処置の回避などに結び付くことが期待できる例も存在する。

明確な基準は示されていないが、以下のような例に対しては抗結核剤治療も考慮する。

- ① 腫大したリンパ節のサイズが大きい例(概ね径 30 mmを超えるもの)や複数のリンパ節が腫大している
- ② 局所の炎症所見が強い例(皮膚表面の発赤が強い、皮膚との癒着を認める、リンパ節が自壊した例など)
- ③ 経過が長く、リンパ節腫大が遷延する、あるいは増悪する例

BCG 菌は通常の免疫状態では弱毒菌であり、イソニアチド(INH;isoniazid)単剤投与(通常 8～15 mg/kg/日)により、有効性が期待できる。自壊後皮膚に瘻孔を形成し、治癒が遷延する例に対しては 2%または 5%リファンピシン(RFP;rifampicin)軟膏(市販されておらず、薬局に調剤を依頼)外用も選択肢となりうる。

##### 2) 皮膚結核様病変

BCG ワクチン接種後の皮膚結核様病変は**結核疹**と**真正(真性)結核病変**の2つに分類される。このうち、結核疹はワクチン成分に対する過敏性反応と捉えられており、皮膚生検で菌体は証明されない。丘疹状結核疹、壊疽性丘疹状結核疹、腺病性苔癬などの病型がある。通常、接種後 4～16 週(平均 8 週前後)に出現、経過観察のみで 1～4 ヶ月の経過で軽快する。副反応例として報告されている皮膚病変のうち約 3/4 は結核疹である。

一方、真正(真性)結核病変は結核菌の関与が証明されているもので、病変は結核に特異的な組織学的所見を呈する。BCG 肉芽腫、尋常性狼瘡、皮膚粟粒結核などの病型が見られる。このうち、BCG 肉芽腫は肉眼的には直径 1～2 cm の皮下結節で、組織学的には中心壊死を伴う類上皮肉芽腫を形成し、約半数の例で抗酸菌が検出される。多くは接種部位の近傍に発生するが、鎖骨近傍や下顎部、対側の上腕、さらに外踝などに発生する例も見られる。

皮膚粟粒結核は重症複合免疫不全症(Severe combined immunodeficiency; SCID)などの先天性免疫不全症を背景に発症する全身播種性 BCG 感染症の一症候として出現する。真正(真性)皮膚結核病変に対しては抗結核剤投与による治療を要する例が多い。

### 3) BCG 骨炎・骨髄炎

接種された BCG 菌が血行性に播種され、骨・骨髄・骨膜にたどりつき、増殖して発病に至る。通常は接種後 6～24 か月(1 年前後が多い)を経て発病する。ただし、背景に抗酸菌に対する易感染性を呈する免疫不全(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; 略称 MSMD\*)を伴う例では比較的早い時期に発病に至る。

患部の腫脹・熱感・発赤、患部の疼痛、関節可動域制限や跛行などの所見・症状を呈する。発熱を伴う例もあるが、必ずしも伴わない。四肢の長幹骨に好発するが、他に肋骨や中手骨、距骨などに病変を認める。骨結核に多い椎体に病巣を認める例はまれである。

通常、病巣は単発であるが、まれに多発性病巣を認める例もみられ、その多くは MSMD を背景とする。患部の穿刺吸引、骨生検により採取された検体で抗酸菌を検出する、あるいは抗酸菌感染症が示唆される病理所見を認め、さらに、BCG ワクチン接種歴、胸腔内に病巣を認めないこと、結核患者との接触歴がないこと、IGRA 陰性などより、BCG 骨炎・骨髄炎の可能性が疑われ、Multiplex PCR 法などにより BCG 菌が同定され、診断に至る。抗結核剤(通常、INH および RFP を 6～12 か月投与)および病巣搔爬などの治療を適用する。MSMD を伴う例では治療に対する反応が不良な例も多く、さらに長期の抗結核剤投与を要する例も多い。

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- $\gamma$ 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- $\gamma$ 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。

#### 9-5. BCGワクチン接種におけるコッホ現象と報告

**コッホ現象**とは Robert Koch(1843-1910)が動物の皮膚に結核菌を接種した場合に、結核既感染動物では未感染動物に比して局所反応が速やかに、かつ強度に出現し、その治癒も早いことを見出して名付けたもので、既に結核菌に対する免疫を有する個体に菌が侵入した際に見られる局所の防御過程(遅延型過敏反応)の表現と理解されている。

結核菌既感染者にBCGワクチンを接種した場合に、通常の経過よりも早期に、強い局所反応が観察されるが、これもコッホ現象の一例と理解されている<sup>8)</sup>。

わが国では平成17年よりBCG直接接種(=接種に先立ってツ反陰性、すなわち結核未感染であることを確認することなく、BCGを接種する)が導入されているが、ワクチン接種時にすでに結核に感染している乳児を見つけ出すために、接種後早期に出現するコッホ現象に注意を払った観察が重要である。

平成17年からのBCGワクチン直接接種導入時より、厚生労働省健康局長通知「定期の予防接種の実施について」(平成17年1月)、「定期接種実施要領」(平成25年3月)において、コッホ現象に関する定義、出現時の対応が規定されており、市区町村長は「医師がコッホ現象を診断した場合には、保護者の同意を得て、直ちに当該被接種者が予防接種を受けた際の居住区域を管轄する市区町村長へ報告するよう協力を求める」こと、さらに報告書は都道府県知事を経て厚生労働省へ報告されることとなっている。

働大臣あてに提出することが記されている(報告書様式は厚生労働省ホームページ

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/dl/yobou140716-7.pdf>を参照)。

なお、保護者の同意が得られない場合でも、個人情報を除く事項をそれぞれ報告、提出する必要がある。

#### 9-5-1. BCG ワクチン接種後接種局所の所見推移

結核未感染の乳児に BCG ワクチン接種をした場合の経時的局所変化を図 1, 2 に示す。

一般的な変化としては、接種の当日(直後)には、針痕部が軽度発赤するのみであり、その後数日間は、接種痕が消失する。接種後 10～20 日目あたりから針痕部が淡く発赤し、接種後 1 か月頃には発赤の増強、腫脹等が見られ、その後、痂皮の形成が見られる場合もあるが、その後の治癒過程はゆっくりである。痂痕となるには 6 か月程度かかることが多い(図 1、2)。

結核既感染者に BCG ワクチン接種を行った場合、接種早期(接種後 1～7 日以内、多くは 3 日以内)に接種部位に強い反応(発赤、腫脹、針痕部位の化膿等)が認められる。通常 2～4 週間を経て、消炎、痂痕化し治癒する一連の反応を認め、これをコッホ現象とよぶ。ただし、結核既感染者に BCG ワクチンが接種されても発病を促したり、病状を悪化させたりすることはない。

図 1、2 結核感染のない乳児における BCG ワクチン接種後の局所所見推移





#### 9-5-2. コッホ現象疑い例への対応

平成 19 年度厚生労働科学研究「結核菌に関する研究」(主任研究者:加藤誠也)の分担研究「小児結核の予防方策および診療システムの確立」で冊子「コッホ現象への対応について」<sup>4)</sup>をまとめ、発表した。この対応指針では BCG 接種局所の変化を Grade 1 から 6 の 6 段階に分類して写真で示し、その所見の時間的推移をもとに、「コッホ現象疑い例」として対応が必要な対象者を絞り込む方法が提示されている。また、対象者への対応策も具体的に述べている。

Grade の定義は表 1 に示す。Grade ごとの局所所見については図 3～8 に示す。

### 表1 局所変化のGradeとその所見

Grade	局所の所見
1	針痕部の発赤のみ
2	針痕部の発赤+刺入部周辺の健常皮膚の発赤
3	針痕部の硬結(1ヶ所以上)
4	針痕部の化膿疹(1ヶ所以上)
5	針痕部の浸出液漏出 or 痂皮形成(1～9ヶ所)
6	針痕部の浸出液漏出 and/or 痂皮形成(10ヶ所以上)

### 図3 Grade1

例1



局所反応所見  
針痕部の発赤のみ

例3



例2



### 図4 Grade2

例1



局所反応所見  
針痕部の発赤および針痕部  
周辺の皮膚の発赤が見られる

例3



例2



例1 (16個)



### 図5 Grade3

局所反応所見  
針痕部に硬結が認められる  
( )は所見が認められる針痕数

例3

(18個)



例2

(14個)



図6 Grade4



図7 Grade5



図8 Grade6



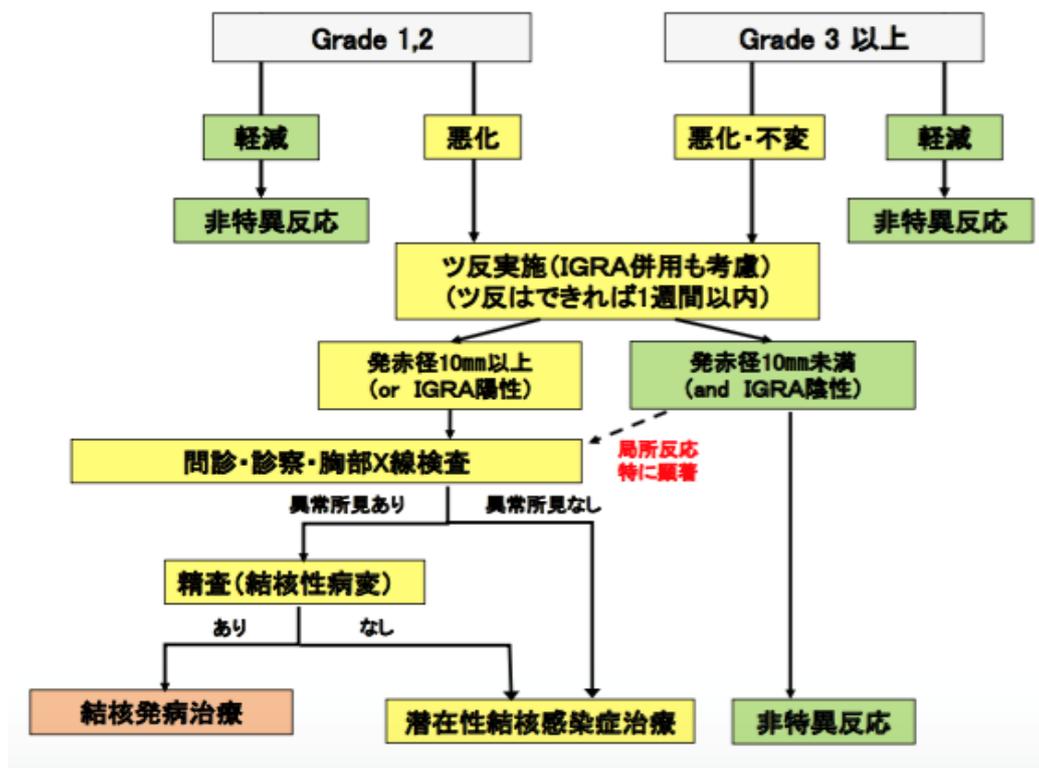
ワクチン接種時に既に結核に感染している例では接種後早期(多くは接種翌日～3 日以内)に針痕周囲の発赤や隆起、針痕の硬結や膿疱など(Grade 分類で Grade3 以上)の強い局所所見を認め、接種後 1 週以内に局所所見のピークを迎えた後、ゆっくりと減弱する経過をたどる。

接種後早期にコッホ現象が疑われる局所所見を認めた場合には、その推移を慎重に観察し、局所所見がすぐに消退せず、Grade3 以上の所見が持続する場合にはツ反(接種された BCG ワクチンの影響を回避するため、通常は接種後 2 週間以内に実施)や IGRA を実施して結核感染の有無を評価する。

ツ反等の結核感染診断検査が陽性を示した例( ; ツ反、IGRA が共に陽性を呈する例は比較的稀少であり、ツ反陽性/IGRA 陰性と乖離した結果を呈する例が多くを占める)や接種局所の反応が特に顕著な例では結核感染の可能性を強く疑い、さらに、発病の有無を明らかにするため、慎重な画像的精査を適用する(特に、IGRA 陽性が明らかとなった例は既に発病に至っている可能性も強く疑われ、胸部 CT による精査が必須と考える)。

精査の結果、発病が明らかになった例に対しては有効な発病治療を、病巣が指摘されない例(= 未発病感染例)に対しても発病予防を目的とした治療(= 潜在性結核感染症治療)を積極的に適用することが勧められている。

図 9. コッホ現象疑い例への対応フローチャート; 冊子「コッホ現象への対応」より

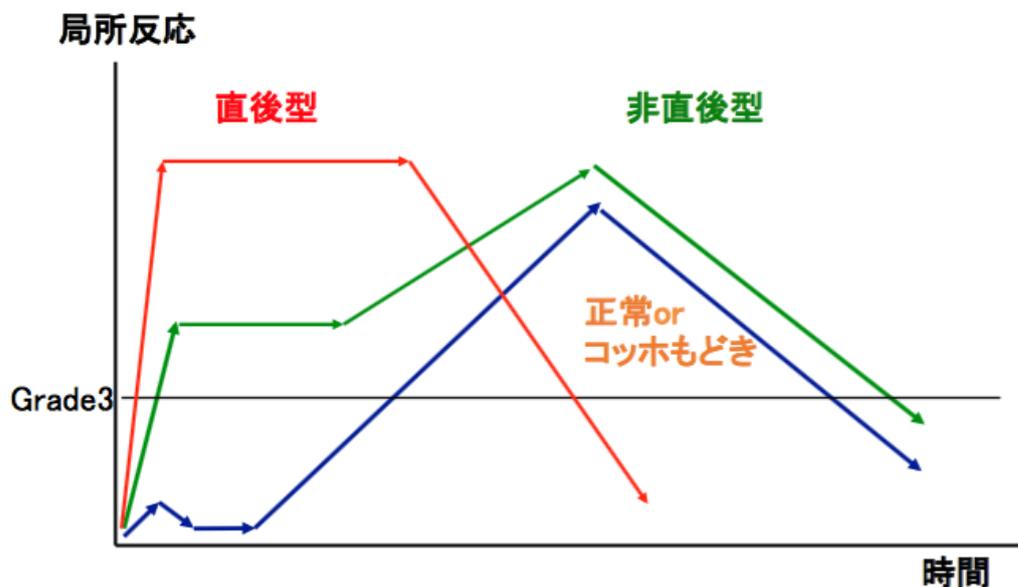


尚、コッホ現象が疑われる乳児に対して、接種後 2 週間以内にツ反検査を適用する場合、その判定基準は発赤 10 mm または硬結 5 mm 以上を陽性と判定する(すなわち、BCG 未接種かつ結核患者との接触歴がある場合の基準を適用する); BCG ワクチン接種後であるが、接種後間もない時期では BCG によって付与される結核免疫は成立しておらず、また、感染性結核患者との接触により結核に感染した可能性を念頭に適用された検査であり、この基準を適用すべきである

局所所見の経過よりコッホ現象の可能性が強く疑われたが、ツ反等の結核感染診断検査が陰性を示した例では、針痕部の局所所見の推移をさらに慎重に追跡し、接種後 2 週以降に「通常の」反応が出現するか否かを確認することが大切である(=再度、局所所見が増悪し、この時期以降に局所所見のピークを迎える例はコッホ現象の可能性は極めて低い)

図 10. コッホ現象が疑われる例の局所所見推移

;接種後 3～6 週における針痕部反応推移を確認することも重要



BCG ワクチン直接接種がスタートしたのち約 15 年が経過しており、コッホ現象に関する様々な知見・経験が蓄積されており、特にコッホ現象疑い例を多く診療する医療機関では様々な対応指針に沿って、対応されている。

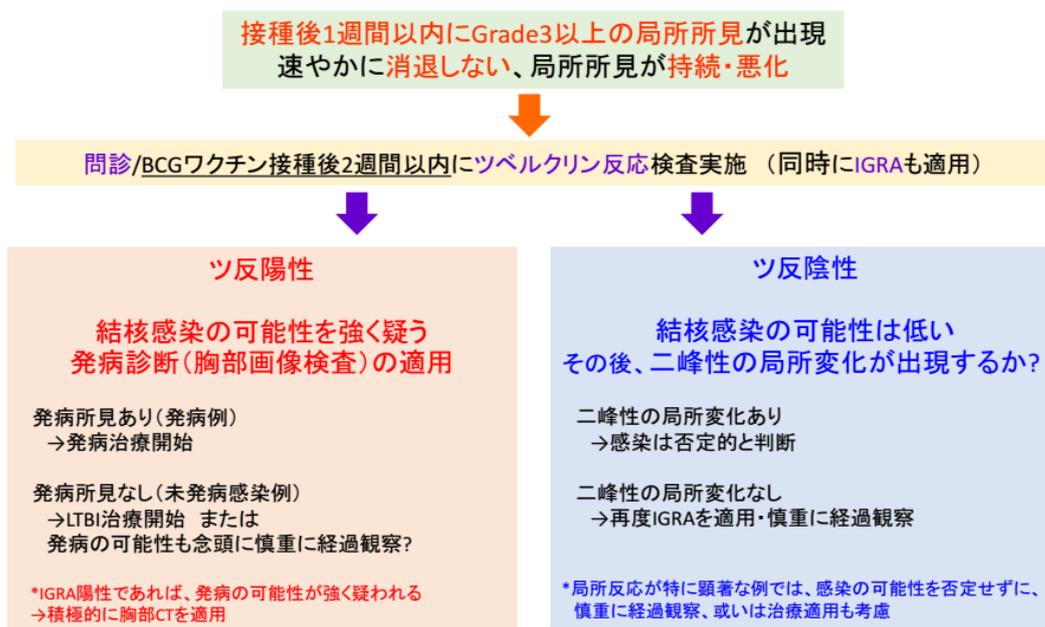
のちに述べる通り、精査対象となる例では接種後早期の局所所見の推移、およびツ反結果(陽性)より結核感染の可能性も否定できない例も多くみられるが、そのうち、IGRA も陽性となる例はごく少数例である。乳児結核感染例(とくに未発病感染例、LTBI 症例)を対象とした IGRA の感度不良のために、ツ反と IGRA 結果が乖離している可能性も考えられるが、一方で結核以外の非結核性抗酸菌により感作により、局所反応やツ反陽転(かつ IGRA 陰性)に結び付いている可能性も考慮される。

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。

図 11. コッホ現象疑い例への対応;その考え方



発病が明らかになった場合のみならず、潜在性結核感染症として治療を適用する場合も感染症法に基づき「結核発生届」を最寄りの保健所に直ちに届ける必要がある。

結核発生届が提出されると、感染症対策の一環として患児の住所地保健所が、対象児やその家族等へ接触者健診（感染源追求のため）等の対応を行う。併せて、前述のとおり、厚生労働省健康局長通知に基づき保護者の同意を得て、「コッホ現象発生報告書」を当該被接種者が予防接種を受けた際の居住区域を管轄する市区町村長へ報告する。なお、コッホ現象は副反応ではないため、副反応報告は不要である。

国に報告されたコッホ現象発生報告書の集計結果は厚生労働省ホームページに掲載されている。

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou03/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou03/index.html)

標準的接種時期が「生後 3 か月以降、6 カ月に至るまで」であった 2012 年までは年間 120～150 例が報告され、このうち結核既感染と判断されて、治療が適用された例は 20 例前後であった。しかし、標準的接種時期が「生後 5 か月以降、8 カ月に至るまで」に変更された 2013 年以降は年間の報告例は概ね 400～500 件へと増加し、また結核既感染と判断され、治療が適用された例は 100 例前後へと増加している。これらのうち、IGRA 陽性例は 10 例前後の少数例であり、また、既感染と

判断された例のうち、発病が明らかとなった例は年間1～4例で推移していた。

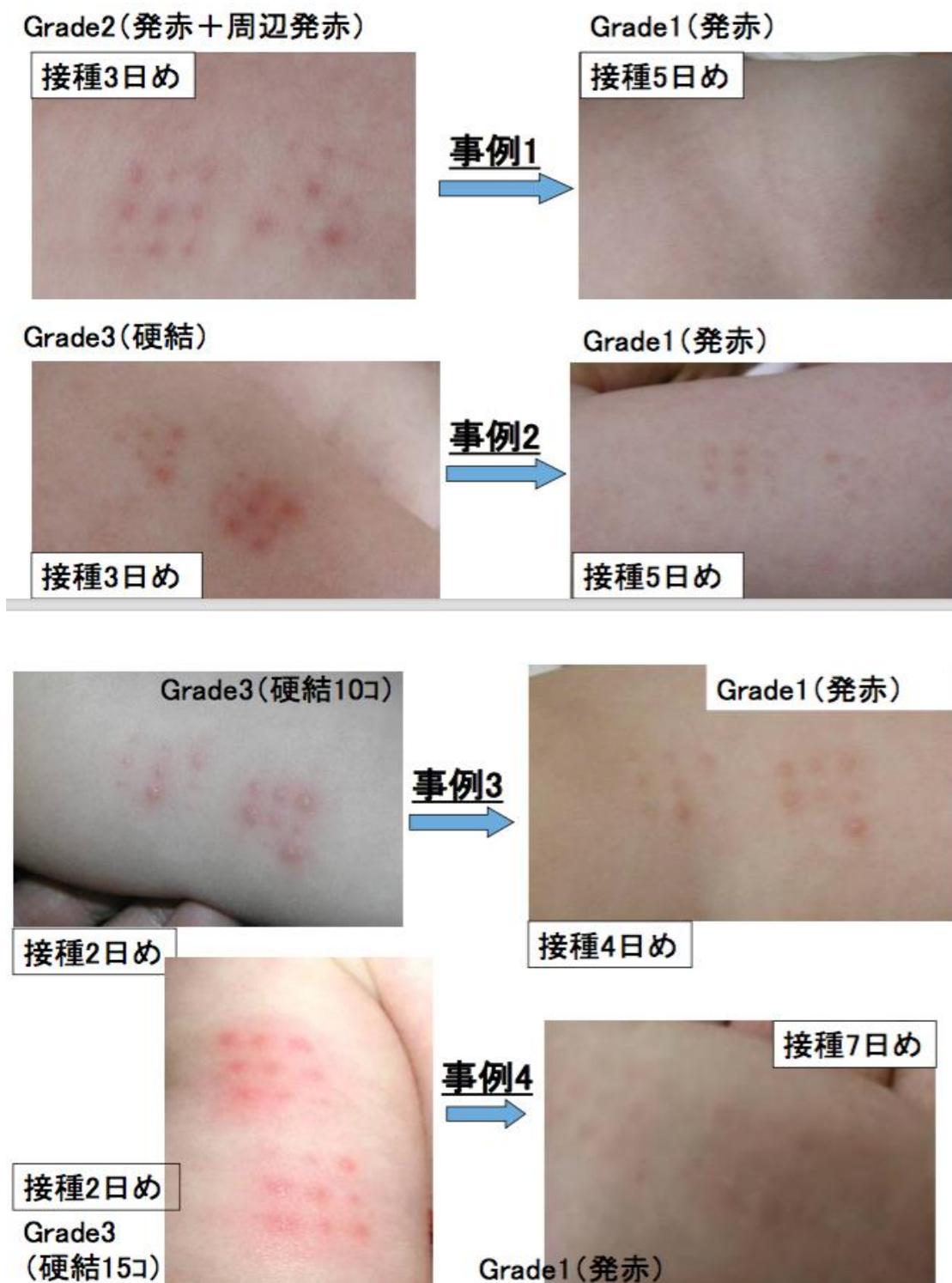
接種時期が後方にずれたために、結核感染機会が増えたためとも理解できるが、過去の疫学データよりBCG未接種の乳児が結核に感染した場合、25～50%程度が発病に至るとされており、このデータに比較して発病例の占める割合が極めて少ないことより、結核感染以外の要素、例えば非結核性抗酸菌感染・感作も関与している可能性も考慮される。

表2. 厚労省に提出されたコッホ現象事例報告書の集計結果

厚生労働省HPに公表されているコッホ現象事例報告書集計データをもとに作表  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou03/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou03/index.html)

標準的接種時期	生後3か月以降、6か月に至るまで				生後5か月以降、8か月に至るまで					
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
事例報告書件数	122	134	136	147	376	423	454	536	357	538
接種時既感染例と判断され、治療が適用された症例	14	17	23	27	110	81	95	119	85	127
—うち、結核発病例	1	0	0	1	0	0	1	4	2	1
—うち、LTBI例	13	17	23	26	110	81	94	115	83	126
接種時既感染と判断された例のうちIGRA陽性例					8	5	5	12	12	6

図 12. コッホ現象陰性(ツ反陰性)例



接種4日め: Grade 3 (硬結14コ)



図 13. **コッホ現象陽性  
(ツ反陽性)**  
**事例1 (非直後型)**

<ツベルクリン検査>

4×4/15×11 [硬結径/発赤径]

**中等度陽性**

接種6日め: Grade 3 (硬結14コ)



接種25日め: Grade 5 (痂皮4コ)



接種7日め: Grade 4 (化膿18コ)



**事例2 (非直後型)**

<ツベルクリン検査>

2×2/7×7 (15×12)

[硬結径/発赤短径(発赤長径)]

**強陽性**

接種13日め: Grade 4 (化膿18コ)



接種60日め: Grade 4 (化膿18)





接種5日め: Grade 5 (痂皮1コ)

接種7日め: Grade 5 (痂皮6コ)

### 事例3(直後型)

<ツベルクリン検査>

3×3/9×16 [硬結径/発赤径]  
中等度陽性



接種85日め: Grade 2



接種7日め: Grade 4 (化膿18コ)

接種9日め: Grade 6

### 事例4(直後型)

<ツベルクリン検査>

7×6/7×6 (27×20)  
[硬結径/発赤短径(発赤長径)]  
強陽性



接種70日め: Grade 6

## コッホ現象事例報告書

都道府県 郡 市町村 保健所

氏名	生年月日 平成 年 月 日 (男・女)		
住所	保護者氏名		
接種時期：平成 年 月 日 (または生後 月 日)	BCG ワクチンロット		
局所変化の状況・経過 (初めて気付いた時期：平成 年 月 日)			
結核患者との接触状況			
精密検査※	ツ反： $\frac{\times}{\times}$ ( $\times$ ) IGRA (実施の場合：QFT, T-Spot TB) 結果：	判定 非特異反応、結核感染、結核発病、判定保留、 その他 ( )	
	胸部エックス線検査所見 ----- CT (実施の場合)	事後措置/転帰 終了 (異常所見又は症状出現時受診) 経過観察 ( 月 後) 潜在性結核感染症治療 結核治療 (診断名： ) 他医療機関紹介 その他 ( )	
平成 年 月 日 医療機関名 作成者医師 (署名又は記名押印)			

※医師の判断により精密検査を行った場合のみ記入すること。

この報告書は、予防接種の安全性の確保及び結核のまん延の防止を図ることを目的としています。このことを理解の上、本報告書が市町村及び都道府県（保健所）に報告されることに同意します。

保護者自署 \_\_\_\_\_

#### 9-6. BCG ワクチンの課題と今後の方向性

わが国の小児結核症例は順調に減少しており、新登録小児結核患者数は 2006 年以降 100 例未満で推移し、15 歳未満の小児では人口 10 万対 0.3 程度と、欧米諸国を下回り患率に達している。小児における結核り患率の低下により、今後の BCG ワクチン接種のあり方に関する議論に向けた準備が開始されている。

BCG ワクチン全例接種 (Universal vaccination) の中止やハイリスク群のみに接種を限定する方法 (選択的接種) の導入に関しては、次のような観点で検討しなくてはならない。

1. 小児人口および全人口における結核の罹患率。
2. 小児における結核性髄膜炎などの重症結核の発生率 (ただし、現実的には高い BCG ワクチン接種率が維持されていることによって、重症結核の発生が大幅に予防されていること、つまり発生率が低いのは高い BCG 接種率が維持されている結果であり、接種が中止されればその発生率は上昇することが予想される点に留意する必要がある)。
3. 年間感染危険率 (annual risk of infection; 結核に感染を受けていない者が 1 年間に新たに感染を受ける割合)
4. BCG ワクチン接種に伴う播種性 BCG 感染症、骨炎・骨髄炎など、重篤な副作用の発生数・率。
5. 経済効果 (ワクチン接種にかかる費用とワクチン接種によって発病が予防される結核発病例治療にかかる医療費、および重症結核の後遺障害に伴う損失等との費用バランス; ただし、どのような損益バランスであれば許容できる範囲であるか、を判断することは極めて困難)。

スウェーデンでは 1975 年、現在の日本とほぼ同程度の結核罹患状況で、全新生児に対する BCG 接種が中止された。当時、同国では年々移民が増加し、特にアフリカやアジアからの移民の割合が高くなっていった。そのため、結核高まん延国籍出身者の子どもなどのハイリスク児 (当時移民の子どもの割合は約 15%) に対するワクチン接種は継続される予定であったが、その方針は徹底されず、その後 5 年間で接種率は約 1.5% まで急激に低下した。その結果、小児結核症例数は全体として増加する傾向へと転じた。小児結核症例の増加割合は、高まん延国籍出身者の子どもが、スウェーデン籍・生まれの親の子どもに比して有意に高い状況であった。同国では、1981 年からハイリスク者に対する BCG 予防接種強化策が取られ、1983 年には結核暴露リスクの定義が明確化され、スウェーデン生まれの小児であっても、親が結核まん延国出身であればハイリスク者とした。その後、接種率は 16% 程度へと向上し (リスクグループの約 88% をカバー)、以前の低い罹患率水準で推移している (1974 年から 2004 年にスウェーデンで出生した小児の罹患率 10 万人年当たり 0.5)<sup>7),8),9)</sup>。

10)。

追記することとして、同国では、全新生児に対する BCG ワクチン接種中止後、非定型抗酸菌によるリンパ節結核の増加が報告され、BCG ワクチン接種による非定型抗酸菌の発症予防効果も推測された<sup>10)</sup>。

スウェーデンを含む、諸外国のワクチン接種施策変更前後の小児結核罹患率推移を参考にすると、現時点で我が国が BCG ワクチン接種を全面的に中止するのは非現実的であると考え。

さらに、わが国における結核感染・発病に至るハイリスク児を的確に定義することも非常に困難である。

上記、スウェーデンの例では、ハイリスク児を1) 結核の家族歴ないし結核患者との接触歴がある児、2) 高まん延国で出生した児や高まん延国出身者の子ども、3) 高まん延国への旅行者 等と定義し、その結果、順調に小児結核がコントロールされている。しかし、我が国においても、20 歳～29 歳の子育て世代では発病者における外国人の割合が約 4 割と非常に高い割合であるが、症例数全体で見るとそのほとんどを日本人高齢者が占めている。

近く低まん延状況に移行すると思われるが、結核高まん延国からの転入する人口の増加を含め、疫学的な状況もしっかりと評価しながら、BCG ワクチン接種施策に関する検討を進めることが必要である。

#### 参考文献

- 1) 岩井和郎: 結核病学 I 基礎・臨床編, p76-77, 財団法人結核予防会, 東京, 1995
- 2) Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al.: The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics*. 1995; 97:29-35.
- 3) Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al.: Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature, *JAMA*. 1994, 271 (9): 698-702.
- 4) コッホ現象への対応, [http://www.jata.or.jp/rit/rj/bcg\\_nagai\\_2\\_21.12.18.pdf](http://www.jata.or.jp/rit/rj/bcg_nagai_2_21.12.18.pdf)
- 5) 森 亨: BCG ワクチンのありかた. *結核*. 2001; 76: 385-397.
- 6) International Union against Tuberculosis and Lung Diseases. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis, *Tubercle Lung Disease* 1994; 75: 179-181
- 7) Romanus V. Childhood tuberculosis in Sweden: An epidemiological study made six years after the cessation of general BCG vaccination of the newborn, *Tubercle*. 1983, 64(2):101-10
- 8) Romanus V. Tuberculosis in Bacillus Calmette-Guérin-immunized and unimmunized children in Sweden: a ten-year evaluation following the cessation of general Bacillus Calmette-Guérin immunization of the newborn in 1975. *Pediatr Infect Dis J*. 1987, 6 (3): 272-80.
- 9) Romanus V. Selective BCG vaccination in a country with low incidence of tuberculosis, *Euro Surveil* 2006; 11(3): 14-7
- 10) Romanus V. Childhood tuberculosis in Sweden. An epidemiological study made six years after the cessation of general BCG vaccination of the newborn, *Tubercle* 1983 Jun;64(2):101-10.

## 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項目の問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。

はじめに

平成 15 年4月の学校保健法(現在の学校保健安全法)施行規則の改正により、それまで小学校および中学校の第一学年において一律に実施してきたツベルクリン反応検査を廃止するとともに、結核の早期発見・早期治療の機会を確保するよう、全学年で問診を行うこととされた。

平成 15 年度から 21 年度の 6 年間に発見された小中学生の結核患者 295 人中、接触者健診で 156 人(53%)、医療機関受診 110 人(37%)で、学校における結核検診での発見は 19 人(6.4%)であった。これらのことから、学校における結核感染の防止のためには健康診断の一層の効率化を図るとともに、有症状者の早期受診を促すこと及び保健所が実施する接触者健診に協力することが重要である。

#### 12-1. 学校における結核対策の基本的な考え方

児童生徒が、万が一、結核に罹患した場合には、健康上だけでなく教育上も重大な影響があり、結核は依然として児童生徒の健康と安全を管理する学校にとって重要な課題である。

結核対策において重要なことは、

- ① 児童生徒への感染防止
- ② 感染者及び発病者の早期発見・早期治療
- ③ 患者発生時の対応

の 3 方向からの対策の充実・強化である。また、学校における結核対策においては、保健所をはじめとする地域保健との連携が必要不可欠であるため、教育委員会は、地域と連携の上、結核管理方針を検討し、各学校を適切に指導する。

文部科学省は「**学校における結核対策マニュアル**」(平成 24 年 3 月)<sup>1)</sup>で具体的な検診実施方法のほか、日常の健康観察の留意点、結核発生時の対応、学校医の役割など、学校において執るべき結核対策を示している。

#### 12-2. 小・中学校の児童生徒に対する定期健康診断における結核検診の流れ(図1,2)

##### 1) 問診票の項目及び取り扱い

事前に保健調査票により児童・生徒の健康状態を把握した上で、学校医による診察(問診票事項の確認、触診・聴打診による診察)を実施し、精密検査の要否を検討する。

## ■結核検診時の問診項目

- ① 本人の結核罹患歴
- ② 本人の予防投薬歴
- ③ 家族などの結核罹患歴
- ④ 高まん延国での居住歴
- ⑤ 自覚症状
- ⑥ BCG 接種歴

それぞれの問診項目への対応

### ① 本人の結核罹患歴:

医師は結核患者を診断した時には感染症予防法(以下、感染症法)第 12 条に基づき、保健所に届け度ることが義務付けられている。保健所は感染症法第 53 条によって患者を登録し、治療終了後も 6 ヶ月に 1 回以上は、経過観察されている病院から情報を得るか、同法 53 条の 13 に基づく健康診断(管理検診)によって病状を把握しながら、治療終了後 2 年間経過し、再発の恐れが大きくなるまで管理する。

従って、患者及び治療終了後の経過観察は基本的に保健所の責任によって行われることから、学校での結核検診における精密検査の対象とする必要性はないが、何らかの理由で保健所(医療機関)の管理から外れている場合は、保健所に連絡を取る。

### ② 本人の予防投薬歴(潜在性結核感染症治療歴):

潜在性結核感染症の患者は結核患者同様に保健所で登録・管理されるためこととなったため、基本的には学校検診の精密検査の対象とする必要はない。

しかし、保健所の経過観察から外れている場合には保健所の指示に従うこと、また、保健所の経過観察期間以後に発病することもありうることから、発病を疑わせる症状が出現した場合に医療機関になるべく早く受診するように指導する。

### ③ 家族等の結核罹患歴:

上述のように結核患者は医師から保健所に届出が送られる。保健所は感染症法第 15 条に基づく疫学調査を実施し、感染のリスクを評価し、必要に応じて感染症法第 17 条に基づく接触者健診(家族健診)を実施する。家族の結核発病時においては、保健所が健康診断の実施義務を有して

おり、必要に応じて2年程度接触者健診を実施する。

従って、学校は一義的には精密検査を実施する必要はない。上記②と同様、保健所の経過観察期間以後に発病することもありうることから、発病を疑わせる症状が出現した場合に医療機関に早期受診するように指導を行う。

なお、①～③の間診項目について「あり」と回答した児童生徒については、保健所が実施している接触者健診を受けているか、もしくは受けるようにいわれているかということについて追加で確認する。保健所との連携が全くとられていなければ、速やかに保健所へ相談する。

#### ④ 高まん延国での居住歴：

**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。**

\*結核高まん延国とは…WHOが指定している「Tuberculosis High Burden Countries」(結核高負担国)は結核患者が多い(罹患率が高く、人口が大きい国)以下の22か国；カンボジア、フィリピン、ベトナム、中国、インドネシア、バングラディシュ、インド、タイ、ミャンマー、アフガニスタン、パキスタン、ジンバブエ、南アフリカ、ケニア、タンザニア、ウガンダ、コンゴ民主共和国、エチオピア、モザンビーク、ナイジェリア、ロシア、ブラジル。

これらの結核高負担国のうち、最も推定罹患率が低い国はブラジルであり、2014年のWHO推計で人口10万対44であるが、上記高負担国以外にも推定罹患率は高いが、人口が少ないために患者総数がそれほど多数になっていないために高負担国に含まれていない国が多くある。推定罹患率がブラジルより高い国・地域は以下の通り、

アフリカ全域(モーリシャス共和国およびセーシェル共和国は除く)、ボリビア、ドミニカ、エクアドル、グアテマラ、ガイアナ、ハイチ、ホンジュラス、パナマ、パラグアイ、ペルー、スリナム、ジブチ、イラク、モロッコ、ソマリア、スーダン、イエメン、アルメニア、アゼルバイジャン、ベラルーシ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、カザフスタン、キルギス、リトアニア、モルドバ、ルーマニア、ブータン、北朝鮮、ネパール、スリランカ、ブルネイ、香港、マカオ、キリバス、ラオス、マレーシア、マーシャル諸島、ミクロネシア連邦、モンゴル、北マリアナ諸島、パラオ、パプアニューギニア、韓国、ソロモン諸島、ツバル、バヌアツ、ウォリス・フツナ諸島、台湾

#### ⑤ 自覚症状(2週間以上長引く咳や痰)：

咳・痰の症状があって、その原因として結核が否定できない場合には、周囲の人を感染させる可能

性があることから、精密検査の実施を待つことなく、なるべく速やかに医療機関を受診する必要がある。

⑥ BCG 接種歴(未接種の者):

平成 24 年度以降に就学する児童は、BCG の直接接種が導入された後に出生している者であるため、未接種児であっても精密検査の対象とする必要はない。

しかし、BCG 未接種者は結核に対する免疫を付与されていないことから、学校内で感染性の患者が発生した時に迅速な対応を必要とする場合があり、事前に情報を得ておく意義がある。

\*私立及び国立学校の取り扱いについて

原則として学校単位で行うこととするが、精密検査の実施等にあたっては、地域の教育委員会や、いくつかの学校で協力しあって進めることも考えられる。

2) 学校医による診察

保健調査票や日常の健康観察により得られた必要な情報を十分に学校医に伝えた上で、内科検診を実施する。

3) 検診後の対応

学校は問診及び学校医による診察の結果を受け、精密検査対象児童生徒及び経過観察対象児童生徒について教育委員会へ報告する

教育委員会は学校からの報告に基づき、さらに結核に関する専門家の助言を受けて、対象児童生徒に対する精密検査を実施する。しかし、速やかに医療機関において対象児童生徒が精密検査を受ける必要がある場合は、学校を通じて当該児童生徒に連絡を行うなど、適宜対応する。

教育委員会は、精密検査の結果を検査実施機関から受けて、要医療・経過観察・異常なしの児童生徒に分け、学校医及び学校に報告する。要医療・経過観察の児童生徒については、学校医、教育委員会、保健所との連携のもとでの対応が必要となる。即ち、保護者や児童生徒本人に対して治療や検診、定期的な管理について説明を行い、その後の保健管理、保健指導、健康相談等が、学校医の指導を受けながら適切に実施されるように、教育委員会は学校を指導する。

4) 精密検査の実施

結核発病の有無を確認するために胸部単純 X 線検査を適用することが一般的であるが、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(ツ反)や IGRA 検査を併せて適用する方法も挙げられる。

胸部単純 X 線写真の慎重な読影により、発病の可能性が疑われる所見を指摘することも可能であるが、発病後間もない症例ではしばしば異常所見を指摘することが困難である。

ツ反や IGRA を併用することにより、これらの検査が陽性を呈した例を結核感染が強く疑われる例として抽出し、さらに胸部 CT による精査を適用する、或いはその後も経過観察の対象として慎重な観察を続ける、などの対応方法も候補として挙げられる。

尚、結核感染診断検査としてツ反、或いは IGRA を適用する際には、それぞれの有用性と限界も理解することが必要である。即ち、ツ反は感度が優れた検査であるが、BCG ワクチン接種後の児童生徒においてはワクチン接種の影響を受けるためにその特異度が低いこと、また、IGRA は低年齢小児を対象として感度不良の可能性が指摘されていることである。

IGRA 陽性が判明したが、発病所見が認められなかった児童生徒のうち、感染源となった結核患者が明らかであり、またその接触時期が概ね 2 年以内であった例に対しては、感染源症例の薬剤感受性を参考に潜在性結核感染症 (LTBI) 治療を適用することが勧められる。

一方で、その感染機会が明らかでない IGRA 陽性例(高まん延国から転入した児童生徒など)に対する LTBI 治療の適用に関しては慎重に判断すべきと思われる(①感染から 2 年以上を経た感染例では発病のリスクが低くなる、②感染源が INH、RFP など主要薬剤に対する耐性を有する例では、LTBI 治療による治療効果が期待できない、さらに LTBI 治療により医原的な薬剤耐性を誘導する可能性がある、などの理由より)。

### 12-3. 日常の健康観察

わが国では小児結核症例の減少に伴って結核に対する関心は低下している。咳や痰などの結核を疑うべき症状があっても受診が遅れることにより(=Patient's delay)、或いは医療機関を受診していても適切な診断・治療適用に至らないために(=Doctor's delay)、発病診断が遅れ、学校における集団感染に進展する事例も散見される。

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。

### 12-4. 患者発生時の対応

学校や地域社会で、結核の集団発生があった場合には、感染症法第 17 条に基づき、結核の有無について臨時の健康診断が実施される。学校は保健所で実施する健康診断が円滑に進められるように協力することが役割として求められる。

尚、結核を発症した児童生徒の登校の基準として、文部科学省が作成した「学校において予防すべき感染症の解説」(平成 25 年 3 月)<sup>2)</sup>で、「病状により学校医その他の医師において感染のおそれがないと認められるまで(目安として、異なった日の喀痰の塗抹検査の結果が連続して 3 回陰性となるまで)出席停止とする。それ以降は抗結核薬による治療中であっても登校は可能。尚、抗結核薬の予防投薬(=潜在性結核感染症治療)は出席停止に該当しない」と記載されている。

#### 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<sup>3)</sup>。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、それぞれの国において、わが国が指定する健診医療機関で問診、身体検査及び胸部レントゲン検査を受け、結核の疑いがあると判断された例にはさらに喀痰検査を実施した上で、結核非発病証明書を発行する。この証明書の発行を査証発行の条件としており、このスクリーニングで発病が判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)。

尚、この入国前スクリーニングは 2020 年 7 月頃の開始が予定されていたが、コロナ禍も関係し、2021 年春現在スタートはしていない。

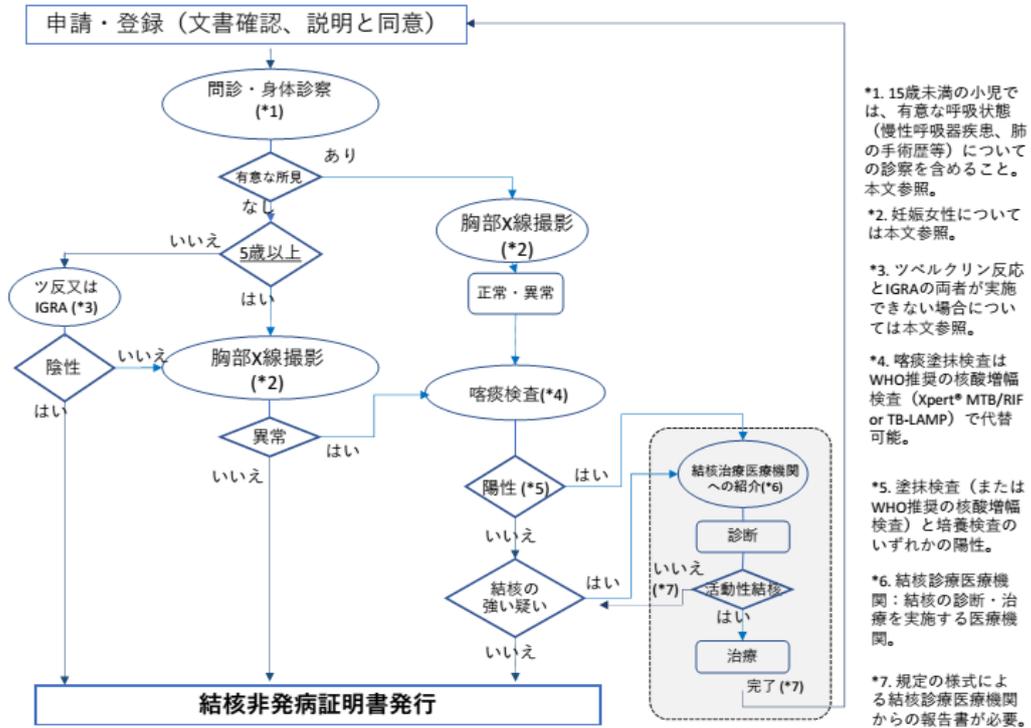
入国前スクリーニングに関するガイドラインを含む詳細な情報は

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou03/index\\_00006.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou03/index_00006.html) に記載されている

尚、あくまでもこのスクリーニングは(学校検診と同様に)、結核発病例のスクリーニングを主な目的としたものである。高まん延国から転入したのち、しばらく経過したのち発病が明らかとなる例もあり、本スクリーニングが適用され、結核感染あり、と診断された例に対するフォローアップの要否、さ

らにフォローアップを行う場合にはその方法に関する検討も必要と考えられる。

図 1. 入国前結核健診アルゴリズム



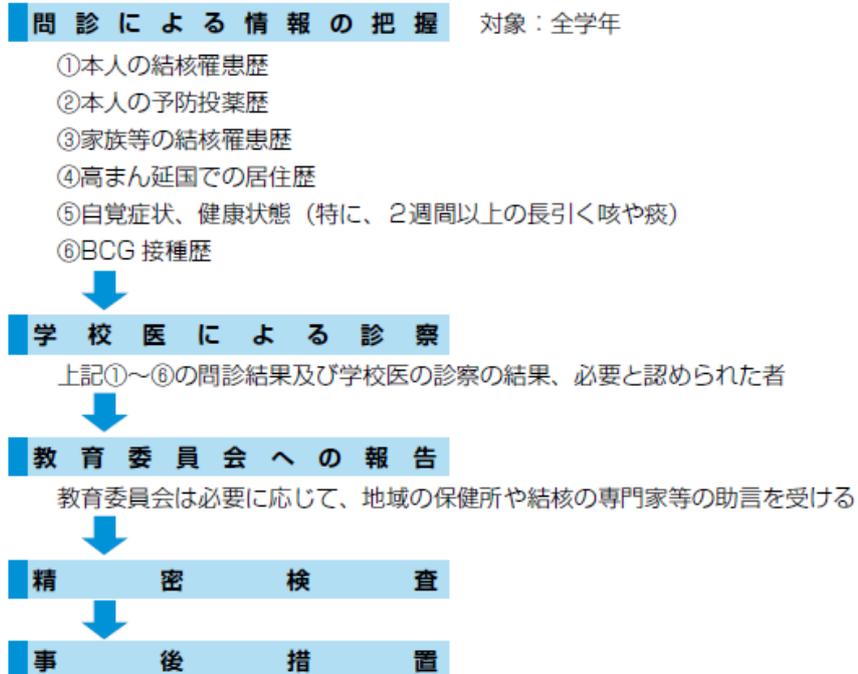
参考文献:

- 1) 文部科学省スポーツ・青少年局学校健康教育課:学校における結核対策マニュアル. 2012年3月 [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/kenko/hoken/1318846.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/1318846.htm)
- 2) 文部科学省スポーツ・青少年局学校健康教育課:学校において予防すべき感染症の解説. 2013年3月 [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/kenko/hoken/1334054.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/1334054.htm)
- 3) 厚生労働省ホームページ:入国前結核スクリーニングの実施について.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou03/index\\_00006.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou03/index_00006.html)

(図1)

**【概要】**

---



(図2)

【学校での流れ】



(参考) 結核検診のフローチャートの一例

