

第10回 首都圏小児結核症例検討会

小児結核の検査診断・治療について

(2019. 11. 9)

東京都立小児総合医療センター
呼吸器科・結核科
宮川知士

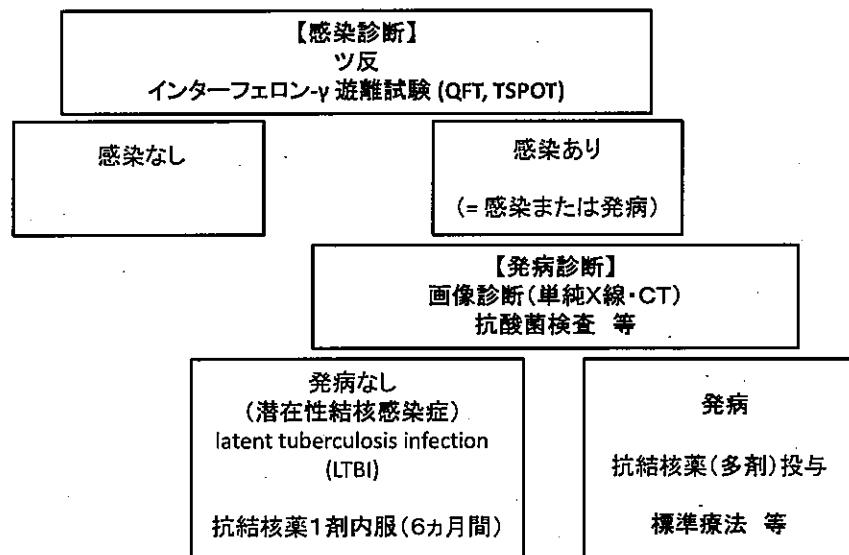
COI (利益相反) 開示

発表者 宮川 知士

演題発表に関連し、
開示すべきCOI関係にある企業等はありません

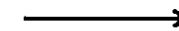
結核症の検査診断と治療

結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)による感染症。主に飛沫核を介して気道(肺)に感染

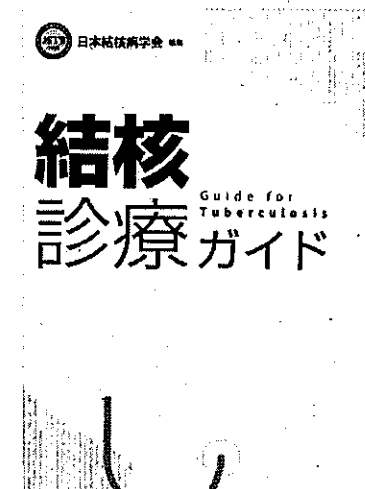
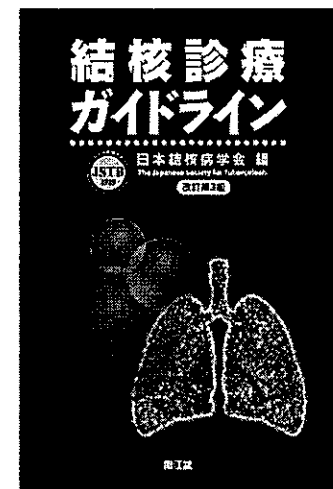


結核診療の指針となる書

2016



2018



小児結核は何となく難しい？

「結核は感染症の一つに過ぎないし、よく理解しているつもりだ」
「結核は戦時中の日本に多かったから、見慣れているはず」
「結核診療ガイドに、診断・治療についての系統的な解説がある」

「しかし、...何となく違和感がありませんか？」
「なお小児については」という但し書きが、解説書に多くみられ、

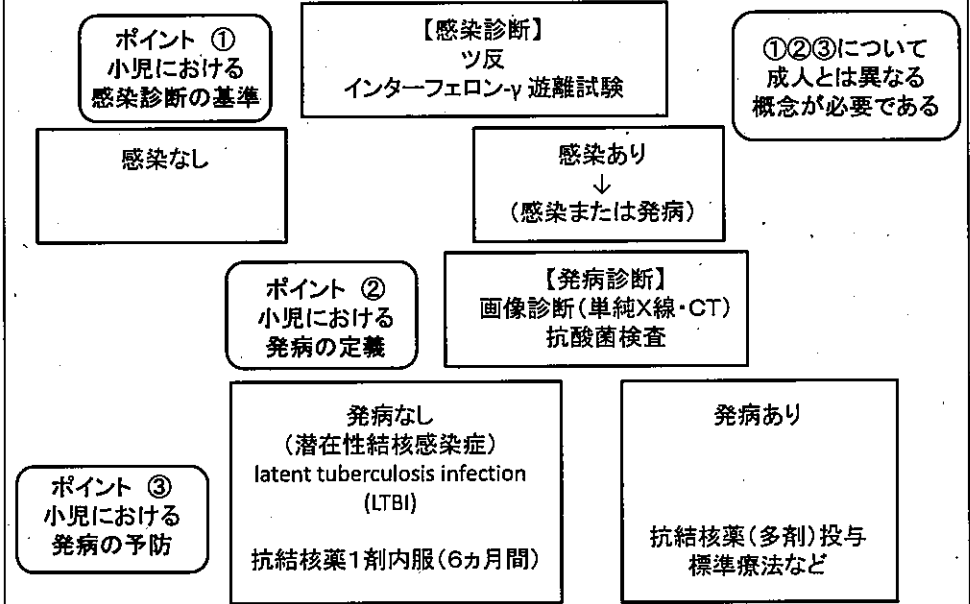
しかも、小児科医は

直後健診を推奨し、何回も感染診断を繰り返すことがある

感染診断が陽性でないのに、CTなどの画像診断に進む

予防を積極的に行うので、「潜在性結核感染症」の数がやたらと多い

結核症の診断・治療



ポイント ①

小児における感染診断の基準

結核診療の基準は、主に成人について整備されてきた

重症化しやすい乳児については、この診断基準をそのまま用いることは無理がある

⇒ 乳児の「感染・発病」診断の基準と限界を知ることが重要

◎ 感染診断

結核感染診断 「ツ反」と「インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) (interferon-gamma release assay)

IGRAは、「クオンティフェロン®TB」と「T-スポット®. TB」

◎ 発病診断 →胸部CT・抗酸菌検査 等

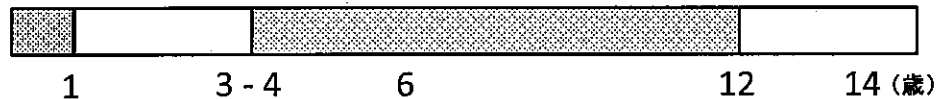
小児結核とは

[定義]

15歳未満における結核症
(TB disease in a person less than 15 years old)

しかし、「小児の結核」と書かれてある場合には、実際には、特に「乳児の結核」と読み替えるのが良い (乳児、または乳幼児)

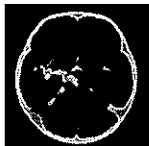
年齢による小児結核の特徴



乳児 幼児 学童(小学生) 学童(中学生)

「乳幼児特有」の病態

肺門リンパ節結核
粟粒結核
髄膜炎



成人型結核

「成人結核」と同様



The age range of 5-14 yr is often called the "favored age," because in all human populations this group has the lowest rate of tuberculosis disease. (Nelson Textbook of Pediatrics 19th Ed.)

ツ反「有意陽性」

「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」を意味する

化学予防の適応決定

臨床における結核診断の支持・精密検査の適応決定



なお、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

		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

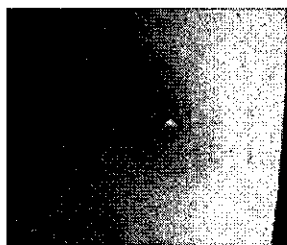
日本結核病学会予防委員会: 今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準(2006)

「ツ反強陽性」は分かりやすい

水疱形成

(ツ反2日後の所見)

【診断】 肺結核



13歳

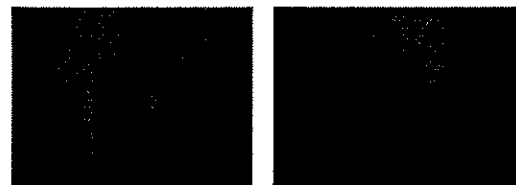
8x8/25x30 (水疱)

痂皮形成

(ツ反9日後の所見)

接触者検診(T-SPOT陽性)

【診断】 LTBI



3歳

ツ反2日後
14x17/11x16(27x39)

5歳

ツ反2日後
14x16/14x15(35x48)

ツ反の基準値とは

発赤径 (mm)

0 10 20 30

発赤9mm以下は
「感染なし」
と言えるのか?

発赤10mm以上を
「感染あり」
とえば、
「非感染者」も
多く含む可能性がある

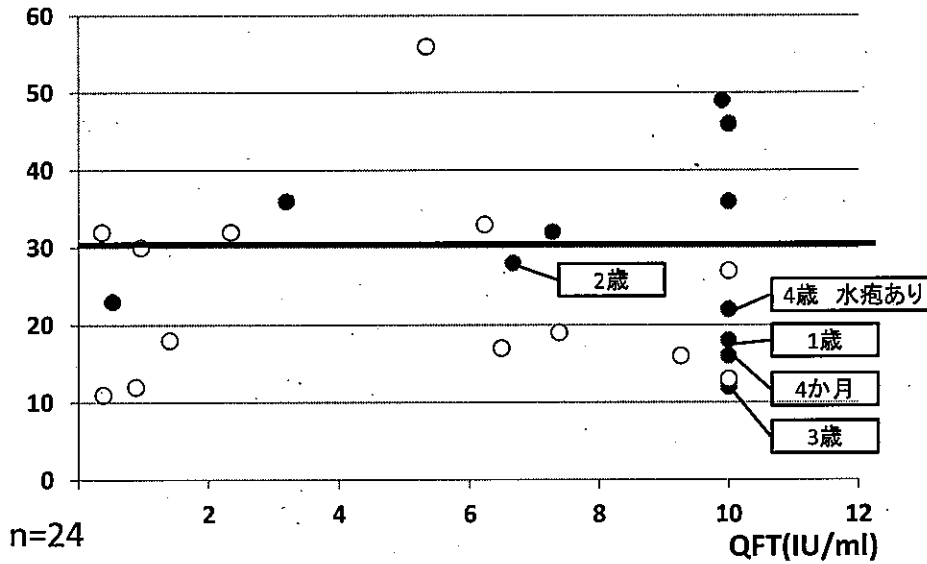
BCG接種後の乳児は
陽性～強陽性となるのが
普通にみられる

乳児の結核感染診断において、ツ反はどのように用いるべきか?

QFT陽性者 QFT値とツ反発赤 (乳幼児)

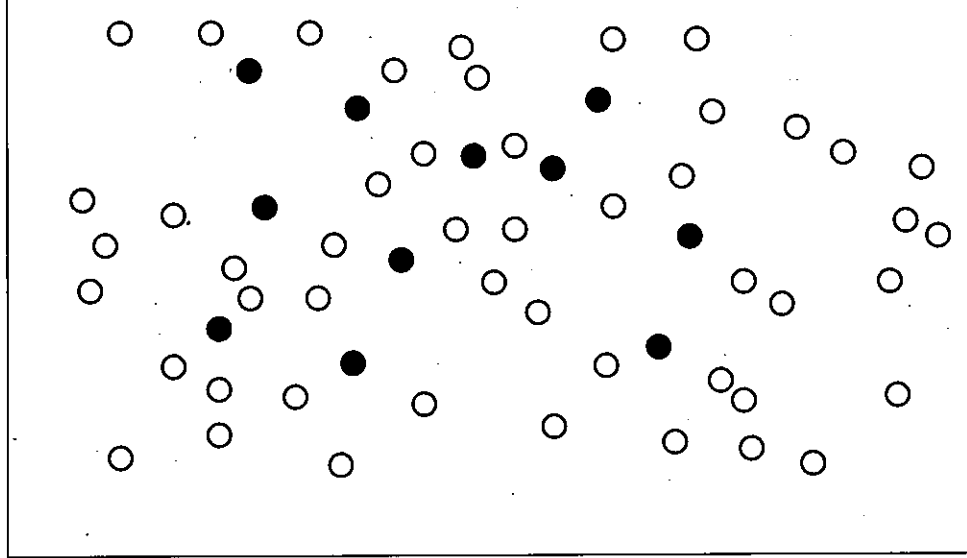
(2011.1~2012.5)

ツ反(mm) ● 結核発病者 ○ 潜在性結核感染症 (● コツホ現象)



感染診断

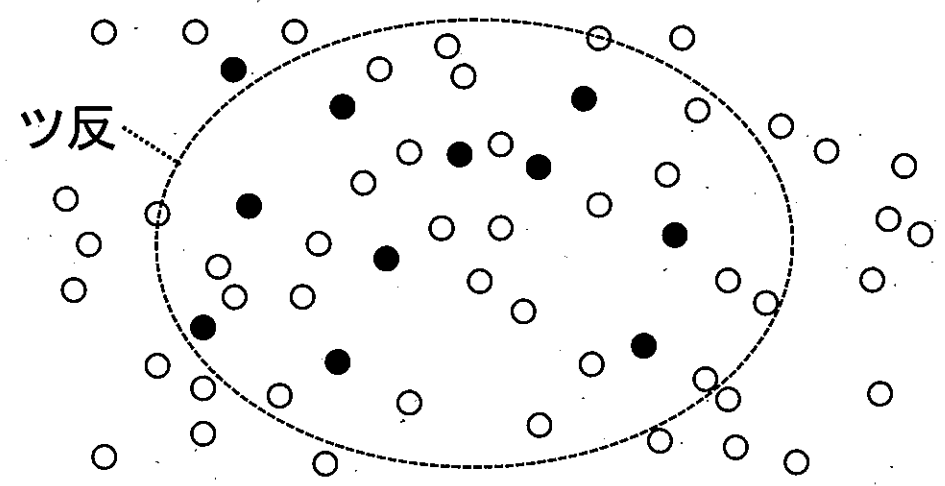
● 感染あり
○ 感染なし



感染診断(ツ反)

発赤10mm以上を陽性とした場合

● 感染あり
○ 感染なし



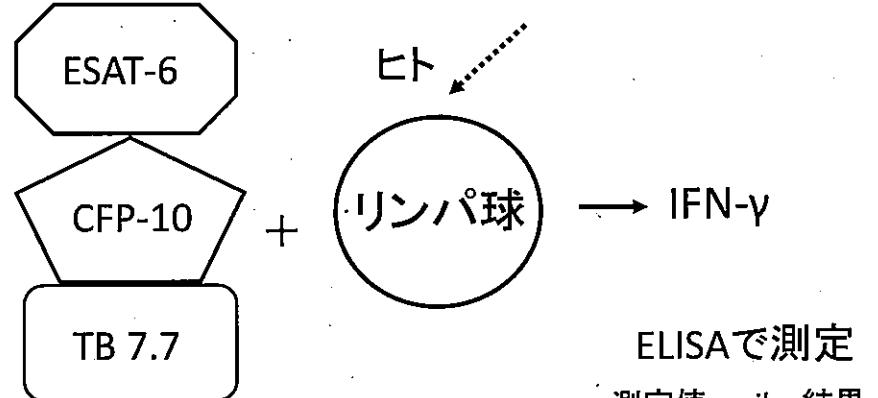
ツ反は、「感染あり」をほぼ全例拾うが、「感染なし」も多く拾ってしまう

クオンティフェロンTB-3Gの原理

(QuantIFERON-TB gold)

結核菌特異抗原
(BCG菌にはない)

QFT-TB 3G の場合
血液1mlx3

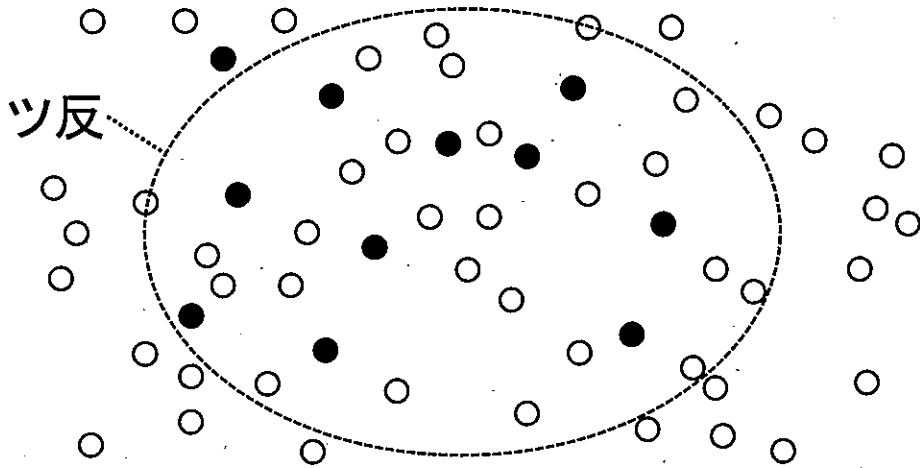


ELISAで測定
測定値 - nil = 結果
(その他 Nil, Mitogenを比較として使用)

感染診断(ツ反)

発赤10mm以上を陽性とした場合

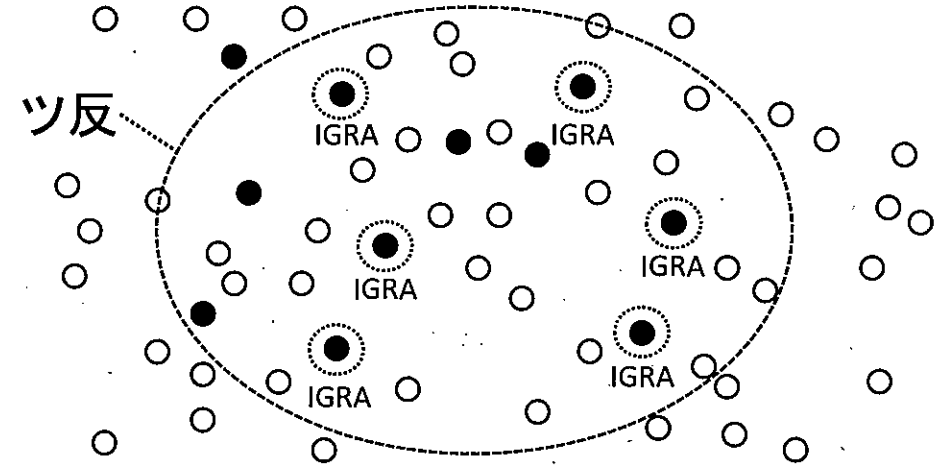
- 感染あり
- 感染なし



感染診断(ツ反とIGRA)

発赤10mm以上を陽性とした場合

- 感染あり
- 感染なし



IGRAは、「感染あり」を特異的に拾うが、拾えない場合もある

QFTの判定基準(QFT-3G)

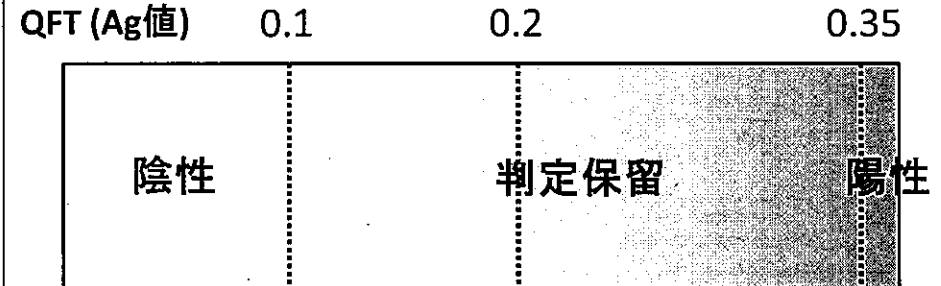
0.1 0.35 IFN- γ (IU/ml)

日本	陰性	判定保留	陽性
外国	陰性		陽性

日本においては「判定保留」の領域が設定されている
 接触者健診で周囲に陽性者が有意に存在する場合、
 「判定保留」は「陽性」と解釈する。

「真の感染者とは」(ツ反陽性中)

IGRAによる感染診断は、「基準値の正体」・「精度管理」の問題を考慮して慎重たるべし



陰性でも感染を
 否定できない
 (画像上初期感染疑の1/2は陰性)

判定保留の乳児発病例あり

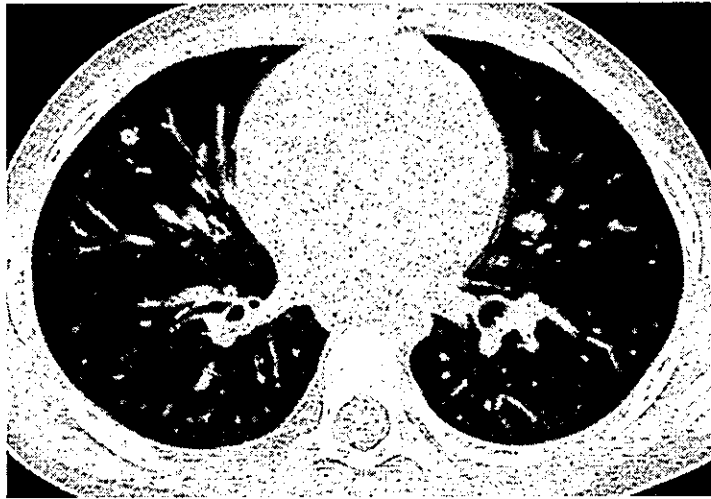
初回「判定保留」→再検「陽性」あり
 (「陽性」→「判定保留」もある)

「判定保留」は「陽性」と等価の可能性
 < 「判定保留」の領域は、小児では有用 >

QFTとT-SPOTの乖離例

2歳男児 父が肺結核(G7号)
ツ反12x10/25x25

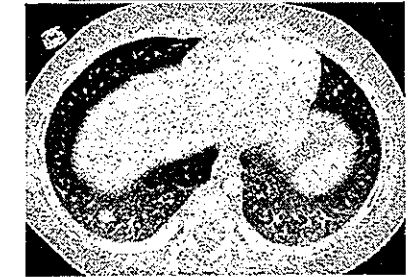
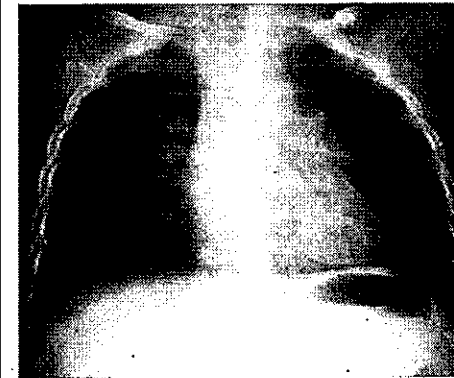
QFT-3G: Ag 0.38
TSPOT: E 4/ C 1



コッホ現象(発病例)

6か月男児
接種翌日39度の発熱で受診
(3日後に下熱)
針痕膨隆・小膿疱様白色調変化

「QFT 判定保留の発病例」



ツ反: 11x11/20x20
QFT: Ag=0.20 (N=0.05, M>10)
Ag=0.18 (N=0.04, M>10) (再検)

QFT-4G の判定基準

表1 QFT-Plus 検査の判定基準

NII値 (IU/mL)	TB1値 (IU/mL)	TB2値 (IU/mL)	Mitogen値 (IU/mL)	結果	説明
8.0以下	0.35以上 かつNII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NII値の 25%以上			
	0.35未満、あるいは0.35以上 かつNII値の25%未満		0.5以上	陽性	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

TB1値 (IU/mL) = IFN- γ TB1^{ELISA} - IFN- γ N^{ELISA}
TB2値 (IU/mL) = IFN- γ TB2^{ELISA} - IFN- γ N^{ELISA}
Mitogen値 (IU/mL) = IFN- γ M^{ELISA} - IFN- γ N^{ELISA}
NII値 (IU/mL) = IFN- γ N値

注1) IFN- γ TB1: QFT TB1チューブ血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)
注2) IFN- γ TB2: QFT TB2チューブ血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)
注3) IFN- γ M: QFT Mitogenチューブ血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)
注4) IFN- γ N: QFT NIIチューブ血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)

QFT-Plus (QFT-4G) の判定基準に「判定保留」は示されていない

結核Up to Date 改訂第4版

T-SPOT の判定基準

表2 T-スポット検査の判定基準

判定	陰性コントロール	結核菌抗原*	陽性コントロール
陽性	≤ 10 スポット	≥ 8 スポット	すべて
陽性判定保留	≤ 10 スポット	6, 7 スポット	すべて
陰性判定保留	≤ 10 スポット	5 スポット	すべて
陰性	≤ 10 スポット	≤ 4 スポット	≥ 20 スポット
判定不可	> 10 スポット	すべて	すべて
	≤ 10 スポット	< 5 スポット	< 20 スポット

* 抗原パネルAおよびBのウエルにおけるスポット数から、陰性コントロールウエルにおけるスポット数を差し引いた数値の高いほう。

結核Up to Date 改訂第4版

ツ反・IGRAの比較

長所・短所を、「行政」と「医療」の立場で考えることも重要

	ツ反	QFT・T-SPOT
長所	全国的に実施可能 安価	特異度が高い 採血手技以外には個人差がない 初期対応に関わりなく検査可能
短所	結核以外の原因で陽性となりえる 手技の個人差、主観が問題 BCG接種まもない乳児には不向き 初期対応が遅れたコホトには無効	安価とはいえない 容器・運搬・測定が繊細 小児では採血が大変 信頼性は完璧ではない(乖離もある)

乳児における
使用意義

感染者の「スクリーニング」

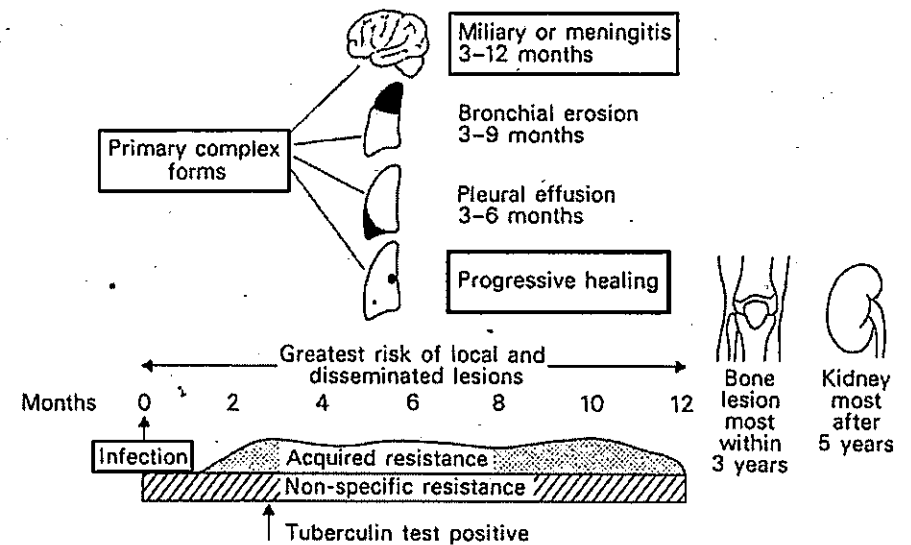
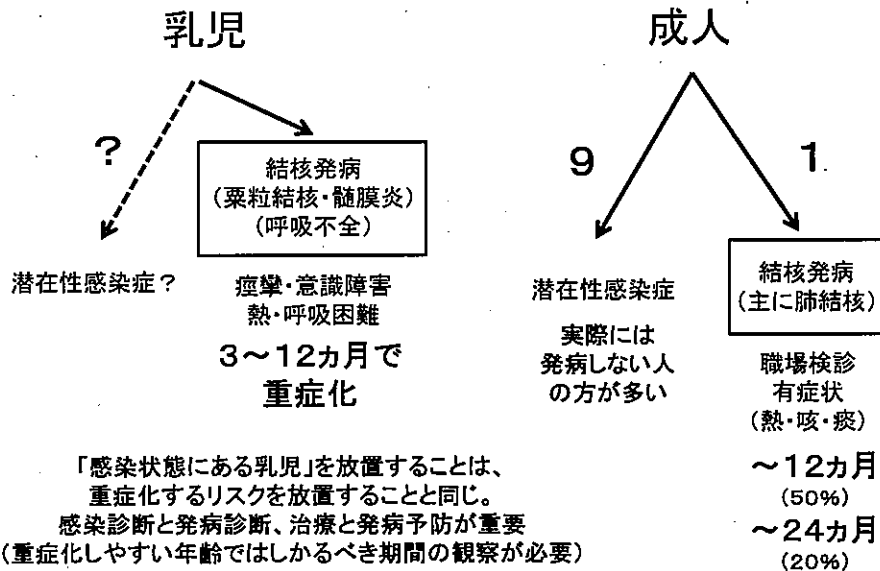
感染者の「絞り込み」

小児結核とIGRA

結核の接触者健康診断の手引き 改訂第5版(2014.3)

1. IGRAの手法が増えたことによる改訂
「第4版」公表時点では、QFT-3Gのみ国内利用可能
2012.11からT-SPOTが保険適用となった
2. IGRAの適用方法等に関する改訂
乳幼児に対するIGRAの適用拡大
 - ①乳幼児に対してもIGRAを基本項目の一つとする
IGRAとツ反の併用を推奨
 - ②ツ反優先も選択肢の一つとする
感染リスクが高い事例にはIGRAを追加実施
(ツ反で感染ありと判断してIGRA省略も可能)

感染者が放置された場合



小児結核の進行様式

(Phelan et al.: Respiratory illness in children 3rd Ed)

Fig. 12.1 The natural history of untreated primary tuberculosis. Some children develop: (a) febrile illness; (b) erythema nodosum; and (c) phlyctenular conjunctivitis.

新生児期に感染すると危険

近親者が結核患者と判明、新生児期に感染したと推定される児は慎重に診療すべき

0 1 2 3 4 5 12 (月齢)

「感染診断」で感染否定は不可能

放置すると重症化の危険がある「乳児」については、「感染リスク」を評価して、「安全の-margin」を加えた検査診断が必要である

「感染リスクが極めて高い場合」
 近親者(特に両親・同居家族)の発病
 → 胸部CTを含めた精査を行い、少なくとも発病予防

「感染リスクがそれほど高いと言えない場合」
 例:発病者と数回接触
 (抱っこあり ~ 抱っこなし)なども考慮して
 → 感染診断・胸部X線で経過観察(期間は状況による)
 → 感染が証明されなくても、「予防内服」とする場合もあり
 → 接触した月齢、受診までの日数によっては胸部CTも考慮

精査・発病予防の適応(当科)

年齢

		【乳児】			【幼児】	【学童】
		1歳	3歳	6歳		
リスク(発病者・接触状況)	親同居 塗抹陽性	高				保健所でツ反・IGRAs →陽性で紹介 →内服・胸部CT
	非同居 塗抹陽性	中				
	単回接触 塗抹陽性~陰性	低				

内服 精査→胸部CT (ツ反・IGRAsも行う) 個々の例によって対応が異なる事もある
 内服 ツ反有意陽性・IGRAs陽性なら精査→胸部CT 集団感染事例の健診は除く
 ツ反有意陽性・IGRAs陽性なら精査→胸部CT 陰性→フォロー

ポイント②

乳児における「発病」の定義

重症化しやすい乳児では、
 肺門・縦隔リンパ節病巣があれば
 「発病」とみなして治療する

(成人においては、リンパ節病巣だけの場合「潜在性結核感染症」の扱いである)

→ 発病診断には胸部CTが必要
 (鎮静・造影が必要)

結核「発病」の定義

結核に感染すると肺には小さな初感染病巣が出来、やがて所属リンパ節にも病変が出来るが、この状態ではツ反が陽性になるだけでなんの症状もなく、X線検査などでも異常は認められないので発病とはいわない。

中略

わが国では普通、「結核性と考えられる陰影が胸部X線写真で認められるか、結核性と考えられるなんらかの異常が臨床的に認められ、治療が必要と考えられる場合」、発病したという。

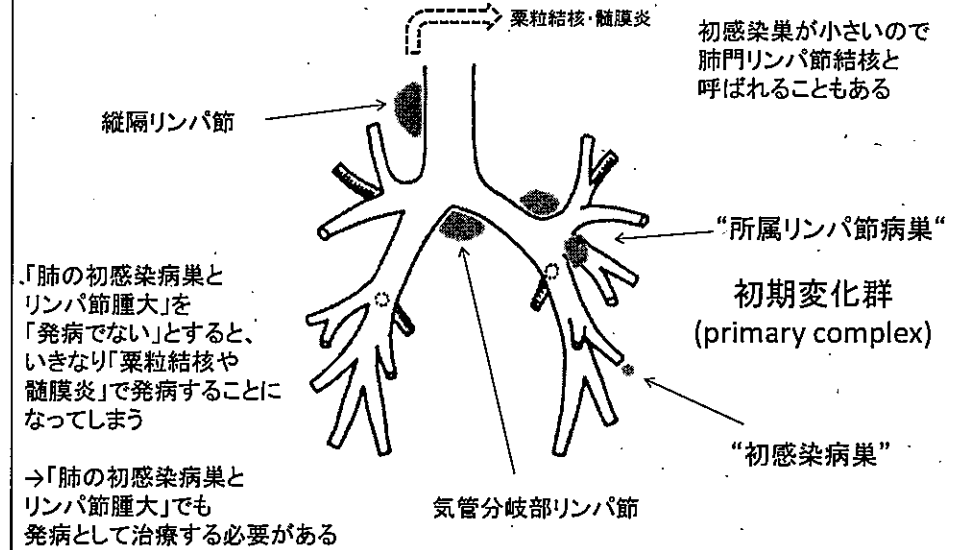
中略

世界的には肺結核症は「上述の条件があり、かつ結核菌が認められる場合を発病という」と定義されている。

大部分の小児結核症と肺外結核症は排菌を認めないので臨床的に診断されることが多いが、これらについては世界的に共通した「発病の定義」は確立していない。

青木正和:医師・看護職のための結核病学 1.基礎知識 (財)結核予防会編

初感染病巣と肺門・縦隔リンパ節



乳児結核はゼロ型が多い

4カ月女児
BCG接種翌日に針痕部発赤(コッホ現象) (max grade 6)

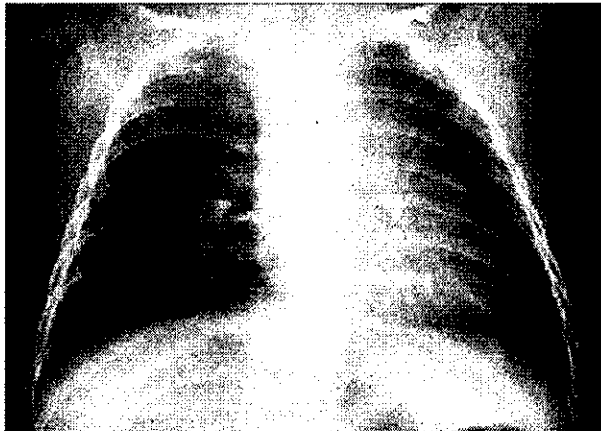
接種7日後に初診(写真)



ツ反(4日目)10x9/22x20

QFT Ag 5.36
T-SPOT E 1/ C 16

感染源は不明



胸部CT

【診断時】



【2HRZ/4HR治療後】
気管分岐部リンパ節石灰化あり



胸部X線で所見がある場合

胸部X線で明らかな異常所見がある場合、
乳児結核は、
肺門・縦隔リンパ節腫脹が
相当な程度まで進行していると
考えるべきである

(肺門・縦隔の異常所見に注意すべき)

読影困難な肺炎像は結核も疑う

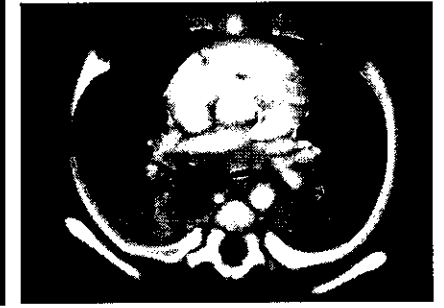
3カ月男児

発熱・呼吸困難で入院

人工呼吸管理→抗酸菌陽性

父が肺結核と判明

ツ反陰性(0x0/2x2)



小児結核の治療(薬剤・期間)

	主な病型	標準治療	備考
乳幼児	初期変化群肺結核 肺門リンパ節結核 肺結核	2HRZ/4HR	リンパ節病変・肺病変の程度により 2HRZ/7HRまで期間延長 粟粒結核では2HRZ/10HR 髄膜炎合併では2HREZ/16HRなど (初期にステロイド併用) (その他、病型・薬剤感受性により 薬剤・期間を変更することあり)
学童以降	肺結核 胸膜炎	2HREZ/4HR	排菌状態による治療期間変更は 成人における治療に準じる (その他、病型・薬剤感受性により 薬剤・期間を変更することあり)

潜在性結核感染症

Latent Tuberculosis Infection (LTBI)

治療 (2007.04 改正感染症法施行以前の「化学予防、予防内服」にあたる)

1) INHに対し薬剤耐性を有さない、あるいは薬剤耐性が不明な場合

原則としてINHの単独療法を6カ月間行い、必要に応じてさらに3カ月間行う。
用量は活動性結核の場合と同じで、成人は5mg/kg/日(最大量を300mg/日)。
小児は成人よりも多い10-15mg/kg(最大量300mg/日)

INH可 → INH 10mg/kg (max 300mg/day)

2) 感染源がINH耐性である場合

RFPを使用する。RFPは4カ月または6カ月間使用する。用量は活動性結核の
場合と同じで10mg/kg(最大量600mg/日)
小児は10-20mg/kg(最大量450mg/日)

INH不可 → RFP 10mg/kg (max 450mg/day)

3) 感染源がINH, RFP耐性である場合

専門医に相談することが勧められる

ポイント③ 乳児の「潜在性結核感染症」

通常は、
結核感染診断(ツ反・IGRA)が陽性であり、発病していないものを
潜在性結核感染症として治療する

重症化が懸念される乳幼児(特に乳児)では、
結核感染診断が陰性である場合にも
抗結核薬による「発病予防」を行うことが多い
(本来の意味における「予防内服」)

↓
このため、乳幼児における「LTBI」の届け出が多い

潜在性結核感染症(年齢階級別)

表5-4 年次別・年齢階級別 潜在性結核感染症(LTBI)新発症者数

区分	平成 25年	平成 26年	平成 27年	平成 28年	平成 29年
総数	7,147 (100.0)	7,562 (100.0)	6,675 (100.0)	7,477 (100.0)	7,255 (100.0)
0~4歳	453 (6.3)	514 (6.8)	420 (6.3)	419 (5.6)	439 (6.1)
5~9歳	163 (2.3)	140 (1.9)	131 (2.0)	96 (1.3)	119 (1.6)
10~14歳	202 (2.8)	88 (1.1)	110 (1.6)	83 (1.1)	73 (1.0)
15~19歳	188 (2.6)	173 (2.3)	124 (1.9)	162 (2.2)	117 (1.6)
20~29歳	1,047 (14.6)	1,017 (13.4)	745 (11.2)	896 (12.0)	799 (11.0)
30~39歳	1,202 (16.8)	1,162 (15.4)	933 (14.0)	688 (9.2)	818 (11.3)
40~49歳	1,286 (18.0)	1,347 (17.8)	1,042 (15.6)	1,148 (15.4)	1,050 (14.5)
50~59歳	1,173 (16.4)	1,212 (16.0)	1,063 (15.9)	1,200 (16.0)	1,050 (14.5)
60~69歳	819 (11.5)	1,050 (13.9)	1,020 (15.3)	1,281 (17.1)	1,190 (16.4)
70~79歳	413 (5.8)	600 (7.9)	709 (10.6)	639 (8.6)	992 (13.7)
80歳以上	181 (2.5)	281 (3.7)	377 (5.6)	485 (6.5)	608 (8.4)

表5-5 年次別・年齢階級別 新発症結核患者数に対する潜在性結核感染症(LTBI)新発症者の比

区分	平成 25年	平成 26年	平成 27年	平成 28年	平成 29年
総数	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4
0~4歳	18.3	30.2	14.5	16.1	14.2
5~9歳	11.6	9.3	14.6	8.7	11.9
10~14歳	8.1	5.1	8.5	3.8	4.1
15~19歳	1.1	1.0	0.9	0.9	0.8
20~29歳	0.9	0.9	0.7	0.7	0.6
30~39歳	0.9	0.9	0.8	0.9	0.8
40~49歳	0.9	0.9	0.8	0.9	0.9
50~59歳	0.7	0.8	0.8	0.9	0.8
60~69歳	0.3	0.4	0.4	0.6	0.6
70~79歳	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
80歳以上	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1

小児結核の治療で大切なこと

「感染」が疑われる場合には、「発病」させない

感染の状態を放置して発病すると、
乳児では重症化(粟粒結核・髄膜炎)する

髄膜炎は生命予後や後遺症が問題となる
発病すると菌数が莫大になるので、治療後も再発リスクを負う

「発病」してしまった場合には、「再発」させない

発病に対して不十分な治療を行えば、
再発リスクを負って70~80年の人生を送ることになる
再発を繰り返せば、QOLに支障をきたす

ご清聴ありがとうございました

小児結核の特徴を理解して、検査診断・治療につなげることが大切である

結核科

診療内容

スタッフ
紹介

こどもたちを結核から守る



結核科 医長 宮川 知士

