

# Monthly ワクチンinfo

提供: 田辺三菱製薬株式会社

2014年10月20日放送

## 「小児の結核対策」

国立病院機構南京都病院 小児科医長  
徳永 修

### はじめに

わが国小児の結核罹患状況は順調な改善傾向を示しており、2006年以降の年間新登録結核患者数は100例未満で推移し、小児に限った結核罹患率は、低まん延国の代表である米国を下回る低いレベルに達しています。一方で、成人も含めた罹患率は人口10万対16.1(2013年)と世界的には「中蔓延」と評価される状況に留まっており、小児にとっての結核感染機会が無視できる状況へと改善したわけではなく、引き続きわが国の子どもたちを結核から守るための対策を徹底することが重要です。

### わが国の小児結核の特徴

最近のわが国の小児結核症例の特徴として、①0~2才及び中学生にピークを作っている②地域的な偏在傾向が顕著で、首都圏、近畿地区など大都市圏に集中している③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が増加しており、近年は全体の約15%を占めている④病型はその多くが初期変化群症例であるが、髄膜炎や粟粒結核などの重症例の発生も依然続いている⑤喀痰塗抹陽性例は約10%程度と少ないが、多量排菌例は小学校高学年から中学生に多く認めている⑥半数以上は家族内に結核患者が発生した後の接触者健診により診断に至っているが、咳や発熱などの症状を主訴に医療機関を受診し診断に至った「有症状受診例」も約1/4を占めている⑦このような有症状受診例では診断までに症状が1ヶ月以上持続していた例が半数以上を占めており、中学生の肺結核症例、外国籍或いは高まん延国での居住歴を有する例、肺外結核症例などで診断に至るまで長期間を要する傾向が見られる一等が挙げられません。

## わが国の小児結核の現況

- ・順調な減少傾向を示してきた(2006年以降、0～14才新登録患者数は年間100例未満)  
小児に限った罹患率は低ま延国の代表である米国を下回る状況に至っている
- ・年齢分布;0～2歳、中学生に二つの山を認める
- ・地域分布;成人症例と同様に地域的な偏在あり  
大都市圏に集中する傾向、一方で数年間にわたって小児結核発生を認めない県も
- ・外国籍或いは高蔓延国での居住歴を有する小児例;全体の約15%を占めている
- ・病型;その多くは初期変化群症例であるが、結核性髄膜炎や粟粒結核などの重症例の発生も依然続いている
- ・菌検査;喀痰塗抹陽性例は10%程度と少ない、多量排菌例の多くは小学校高学年・中学生症例
- ・診断契機;半数以上が家族内に結核患者が発生した後の接触者健診により診断に至る  
咳や発熱などの症状出現を契機に診断される「有症状受診」例も1/4程度を占めている
- ・有症状受診例;診断に至るまで症状が1ヵ月以上持続していた例が半数以上を占めた  
診断に至るまでに長期間を要した例は中学生の肺結核症例、外国籍或いは高蔓延国居住歴のある小児例、肺外結核症例など

## 小児を対象とした結核対策

小児を対象とした結核対策は、その目的により以下の3つに分類することが可能です。まず、小児への結核感染予防を目的として、その感染源となりうる成人結核症例を早期に診断し、早期に有効な治療を適用すること、即ち成人結核対策の充実が挙げられます。次いで、万が一、感染を受けた場合の発病予防を目的として、BCG ワクチン接種を積極的に勧奨すること、未発病感染例に対して予防的治療、即ち潜在性結核感染症治療を積極的に適用することが挙げられます。さらに、発病に至った例の重症化の予防、或いは小児集団における感染拡大の予防を目的として、小児結核発病例を早期に診断し、有効な治療を適用することが挙げられます。結核感染例は接触者健診、BCG ワクチン接種後のコッホ現象を契機として、また、発病例は接触者健診、有症状医療機関受診、学校における結核検診、コッホ現象を契機として診断に至ります。以下に、小児結核対策として重要な要素となる、BCG ワクチン接種、同ワクチン接種後のコッホ現象、接触者健診、有症状受診例への対応などについて、その注意点と課題について概説します。

### 小児を対象とした結核対策

1. 小児への結核感染予防を目的として…  
小児にとって感染源となりうる成人結核症例の早期診断、早期治療適用  
(成人結核対策の充実)
2. 万が一、感染を受けた場合の発病予防を目的として…  
BCGワクチン接種の積極的な勧奨  
未発病感染例に対する予防的治療(潜在性結核感染症治療)の積極的な適用
3. 発病に至った例の重症化の予防、小児集団における感染拡大の予防を目的として…  
小児結核発病例を早期に診断し、有効な治療を適用

## BCG ワクチンの有効性

BCG ワクチンはフランスの Calmette と Guérin が 13 年間にわたってウシ型結核菌を継代培養し、弱毒化して開発した生菌ワクチンであり、第 2 次世界大戦後、結核発病予防を目的としたワクチンとして多くの国々に普及しました。その効果については様々な報告がされていますが、Colditz らはこれらの論文を対象にメタ解析を行い、「結核性髄膜炎や粟粒結核などの重症結核を対象としては 65-80%の、肺結核においても約 50%（新生児、乳児を対象としては 74%）の発病予防効果を認める」と報告し、現在はこの報告が BCG ワクチン有効性評価に関する世界的なコンセンサスとなっています。尚、その発病予防効果は接種後、経年的に減弱し、10~20 年後には効果が見られなくなる、との評価が一般的です。より有効な結核ワクチン開発に向けての研究が精力的になされていますが、今のところ BCG ワクチンに置き換わる新たなワクチンは登場していません。

わが国では 1948 年より予防接種法に組み込まれ、67 年からは日本独自の経皮管針法による接種が導入されました。乳幼児期にツベルクリン反応陰性を確認して初回接種を実施し、その後、小・中学生時にツ反陰性児を対象とした再接種を行う様式が執られてきましたが、結核罹患状況の改善を受け、2003 年からは小・中学生での再接種が中止され、2005 年からは「生後 3 ヶ月から 6 ヶ月に至る」時期での直接接種、即ちツ反を先行させない接種へと変更されました。さらに、2013 年からは、生後 2 ヶ月以降に接種が勧奨されるワクチンが増えたこと、BCG 骨炎や皮膚結核様病変などの BCG ワクチン副反応例の増加傾向が見られ、乳児早期での BCG ワクチン接種との関連性も疑われたこと、などをふまえて、接種期間は「生後 3 ヶ月以降 1 才に至るまで」に延長され、また標準的な接種期間が「生後 5 ヶ月以降 8 ヶ月未満」へと変更されました。

先に述べた通り、近年わが国の小児結核症例は順調に減少しており、小児に限った罹患率は世界的にも最も低いレベルへと改善してきましたが、このような状況を受けて、「わが国も乳児全例に対する BCG ワクチン接種 (universal BCG vaccination) の中止を判断する時期では？」との意見も聞こえるようになってきました。しかし、成人を含む人口全体では「中蔓延」と評価される結核罹患率に留まる中で小児に限って非常に低い罹患率を達成している主な要因として、感染源となりうる結核

BCGワクチンの有効性

対象	全年齢	乳児
	Protective Effect (95% CI)	Protective Effect (95% CI)
全結核 (RCT)	51%(30-66%)	74%(62-83%)
全結核 (case-control study)	50%(39-64%)	52%(38-64%)
結核死	71%(47-83%)	65%(12-80%)
髄膜炎	64%(30-80%)	64%(30-82%)
粟粒結核	78%(58-88%)	78%(58-88%)

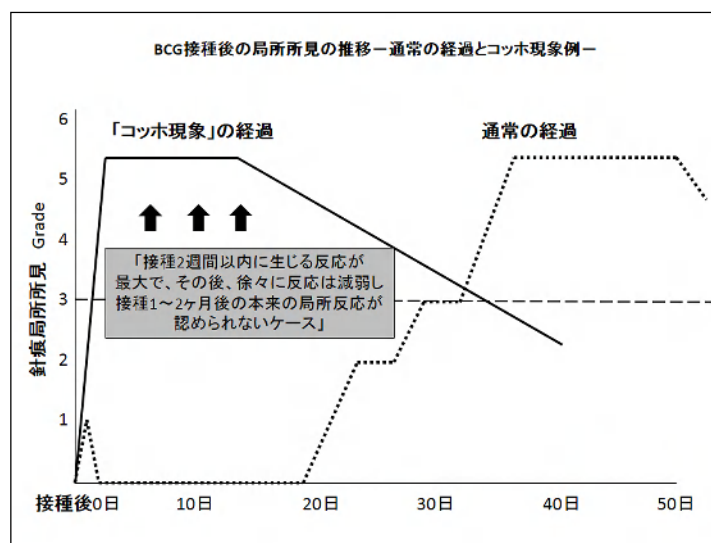
Colditz GA, et al: Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. JAMA. 271:698-702, 1994  
Colditz GA, et al: Efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis. Pediatrics. 96:29-35, 1995

患者発生後の精度の高い接触者健診と適切な事後処置の適用と共に、乳児に対する BCG ワクチン接種の継続も挙げられます。さらに、わが国の結核罹患状況が改善するまでの間、高い BCG ワクチンカバー率を維持し、子どもたちを結核発病から守る取り組みが必要と考えます。

### コッホ現象の評価と対応

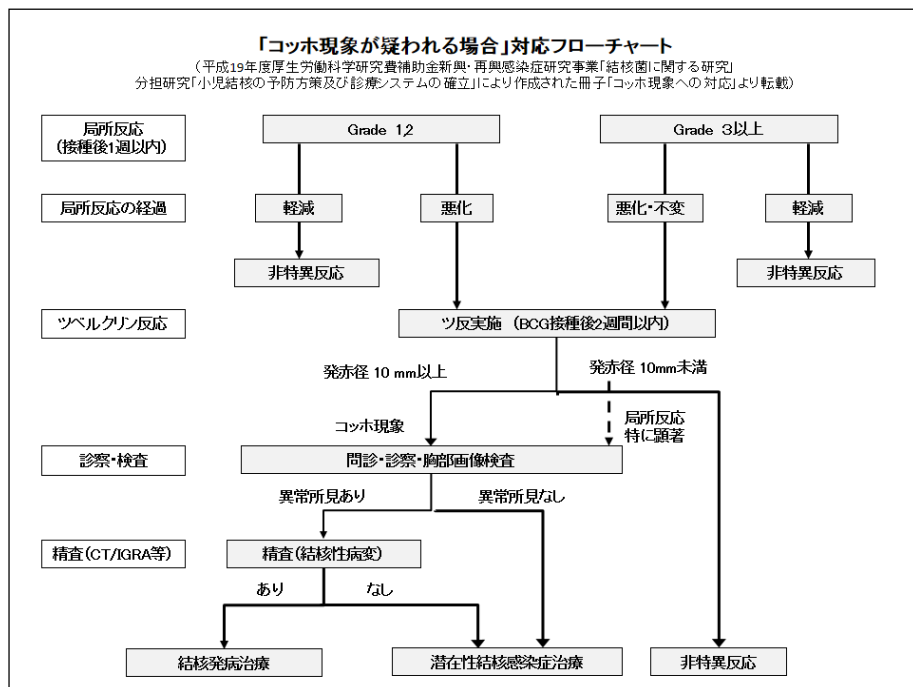
BCG ワクチンを接種した後、通常では約 1 ヶ月を経過して針痕に一致した発赤や硬結、膿などの局所所見が出現しますが、結核既感染者では接種後 1～2 日のうちに強い局所反応が出現することが知られており、「コッホ現象」と呼ばれています。2005 年以降、わが国ではツ反を先行させない BCG ワクチン直接接種が導入されていますが、接種後早期に出現するコッホ現象を的確に評価し、適切な対応を行うことは、感染後高い頻度で発病に至り、また発病後には早期に重症化に至る可能性がある乳児結核感染・発病例を

早期に診断する機会として非常に重要です。接種後早期に出現した局所反応の程度とその時間的推移を基にコッホ現象の可能性を評価し、その可能性が疑われる例に対しては接種後 2 週間以内にツ反を適用し、感染の有無を判断する対応方法が提唱されています。ツ反陽性、即ち径 10 mm 以上の発赤を認めた例や発赤径が 10 mm 未満であっても接種局所に浸出液の漏出や痂皮の付着を認めるなど、特に顕著な反応を認めた例については結核既感染例と判断し、さらに胸部画像検査を適用して発病の有無について慎重に評価を行うこと、発病が判明した児に対しては複数抗結核剤による発病例治療を、また未発病例に対してもイソニアチド等による潜在性結核感染症治療を適用することが示されています。



直接接種が導入された 2005 年以降、コッホ現象を契機として毎年 25 例前後の感染例が診断されており、そのうち 1～2 例では結核発病が判明しています。2013 年 4 月から

は標準的接種時期がこれまでよりも遅い時期へと変更されており、ワクチン接種時既感染例が増えることも懸念されています。コッホ現象を正しく理解し、疑い例を対象に適切な評価と事後対応を行うことが極めて重要です。



### 接触者健診と IGRA

子どもたちの周囲で結核患者の発生が明らかとなった場合に、適切な時期に接触者健診を企画・実施して、慎重な感染・発病診断を行うことは小児結核対策として最も重要な方策の一つです。接触者健診の実施に際しては、接触があった患者の感染性を評価するためにその病型、菌検査所見、呼吸器症状の有無とその持続期間、他の接触者間での感染・発病例の拡がりなどについて、また、健診対象小児の感染・発病リスクを評価するために、患者との接触頻度とその状況、年齢と BCG 接種歴、細胞性免疫を減弱させる基礎疾患や常用薬剤等の有無等について詳細に情報を収集した上で、結核感染診断検査を適用します。これまで長期にわたってツ反により結核感染の有無を判断してきましたが、過去の BCG ワクチン接種の影響を受けて偽陽性を呈する、など特異度の低さが大きな課題とされてきました。2006 年以降、BCG 菌や多くの非結核性抗酸菌には含まれていない結核菌特異的抗原刺激に対する被検者リンパ球からの IFN- $\gamma$  産生応答により結核感染の有無を判断する IFN- $\gamma$  release assay (IGRA) が臨床現場に導入され、小児を対象とした感染診断への有用性も高く期待されました。当初導入された QFT-2G の性能評価の結果、発病例を対象としては成人例と同様に良好な感度を持つことが確認されましたが、0 才を中心とした低年齢小児では抗原刺激に対する IFN- $\gamma$  産生応答が乏しいために判定不可例が多く見られること、未発病感染例を鋭敏に検出できない可能性、など

が明らかとなり、「5才以下の低年齢小児を対象とした感染診断ではツ反を優先して使用する」ことが勧告されてきました。2010年以降、QFTは第3世代へと変更され、2011年にはもう一つのIGRAであるT-SPOTがわが国の臨床現場に導入され、現在も結核感染診断検査法として汎用されています。これら2つのIGRAを対象とした性能検討より、乳児においても判定不可を示す例は非常に稀であること、2つのIGRAの検査性能に有意な差異を認めないこと、発病例のスクリーニング検査としてツ反に優る有用性が示唆される、等の事実が明らかとなり、今年春に発表された「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）では「乳幼児を対象としてもIGRAを接触者健診の基本項目の一つとして位置づけて実施する」ことが提唱されました。一方で、未発病感染例診断における感度不良に関する懸念は消えておらず、特に乳幼児を対象としては感染・発病リスクに関する問診情報や同時に適用したツ反結果なども考慮に入れた慎重な感染判断が必要です。

#### 小児へのIGRAの適用について

「感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き 改訂第5版」（平成26年3月）より抜粋

接触者健診では、小児へのIGRAの適用の是非も問題となる。「第4版」までは、乳幼児に対する第2世代のQFT-2Gとツベルクリン反応検査（ツ反）の性能比較の成績などを根拠に、乳幼児の結核感染診断法としてはツ反を優先していた。しかし、

- ① QFT-3GはQFT-2Gと比べて感度が高くT-SPOTと同等であること
- ② 小児の活動性結核患者（LTBIではなく、結核発病者）に対するQFT-3Gの感度は、成人結核患者を対象とした場合と同等であるという知見が得られたこと
- ③ 健診対象がBCG既接種の乳幼児の場合、IGRAよりもツ反を優先するための科学的根拠が乏しいこと

などを理由に、本手引き（第5版）では乳幼児であってもIGRAを接触者健診の基本項目の一つと位置づけて実施することを推奨する。

ただし、乳幼児の活動性結核（発病後）に対するIGRAの感度をそのまま乳幼児のLTBI（発病前）にも適用できるかは不明である。小児の結核感染診断におけるIGRAの有用性を検討したsystematic reviewにおいても、IGRAは5歳未満の「未発病感染例」を正確に検出できない可能性があることを指摘している。このため、乳幼児のLTBIに対するIGRAの感度不足の可能性を考慮して、IGRA単独ではなく、ツ反の併用が望ましい。

たとえば、BCG既接種の乳幼児の健診においてIGRA陰性であっても、ツ反が「強陽性」の場合は「感染あり」とみなすなどの対応が考えられる。

### 小児結核発病例の診断

小児結核発病例の約1/4は咳や痰、発熱、頸部リンパ節腫脹などを主訴とした医療機関受診を契機に診断に至ります。これらの症状は結核のみに特異的な症状ではなく、わが国における結核罹患状況を考慮に入れると、受診当初から結核を鑑別診断の一つとして挙げることは非常に困難です。このため、診断までに長期間を要し、結果として学校等における集団感染事例に進展するケースも散見されます。原因不明の発熱を繰り返す、当初の診断に基づく治療を行った後も軽快することなく咳嗽が持続する、一般抗菌剤治療に反応が乏しい頸部リンパ節腫脹等を認める、などのケースでは、結核の可能性も念頭におき、家族歴や高まん延国での居住歴などに関する問診を徹底する、胸部画像検査を適用する、IGRA等の結核感染診断検査なども適用するなどの姿勢が望まれます。また、原因不明のリンパ節腫脹に対して生検や穿刺吸引検査を行う際にも一般細菌だけではなく、抗酸菌を対象とした塗抹・培養・PCR検査なども同時に行うことも必要です。

## おわりに

子どもたち、特に乳幼児は結核に対して弱い存在です。現在のわが国の結核罹患状況を考慮に入れると、乳児期での BCG ワクチン接種の積極的な勧奨、BCG ワクチン接種後のコッホ現象疑い例への的確な対応、小児の特性を理解した慎重な接触者健診の実施、結核発病例の症状経過も理解した小児科診療などの取り組みが引き続き重要と考えます。今回のお話しが小児結核に対する正しい理解に結び付けば幸いです。