

81:475-479、2006

5. 吉田志緒美、鈴木克洋、岡田全司、富田元久、坂谷光則. 培養陰性、非結核性抗酸菌混在時における結核菌薬剤耐性遺伝子検査キットの有用性 臨床検査 50(8):934-939、2006
6. 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岩本朋忠、岡田全司、坂谷光則. *Mycobacterium kansasii*株における分子疫学的解析. 結核 印刷中
7. 鈴木克洋: 診療の秘訣「ツベルクリン反応の解釈」Modern Physician 26:424, 2006
8. 鈴木克洋: 肺結核を見落とさないために 呼吸と循環 54:63-69, 2006
9. 鈴木克洋: 肺非結核性抗酸菌症は増加している: 臨床からみた病原性と宿主要因の考察 最新医学 61:258-265、2006
10. 鈴木克洋: 抗菌薬をつかいこなそう「結核」メディチーナ 43(4):664-665、2006
11. 鈴木克洋、吉田志緒美、露口一成、岡田全司、坂谷光則: 多剤耐性結核菌の院内感染の現状と対策. 化学療法の領域 22(11):1691-1695、2006
12. 鈴木克洋: 非結核性抗酸菌症. Infectious Diseases Report2006 37号、2006
13. 鈴木克洋: 結核患者の新しい退院基準について. M.P. 23(11):1992-1993、2006
14. 鈴木克洋: 「結核」第4版、結核の感染と発病・結核菌検査・臨床検査: (富岡洋海編)、医学書院、東京、2006
15. 鈴木克洋: 「結核・非結核性抗酸菌症」非結核性抗酸菌症、わが国における最近の動向、病態: (露口泉夫編)、最新医学社、大阪、2006

2. 学会発表

1. 鈴木克洋 非結核性抗酸菌症の変貌 合同教育プログラム 抗酸菌症の変貌 第46回日本呼吸器学会学術講演会 (2006 6.1 東京)

H. 知的財産権の出願状況・登録状況

なし。

小児結核の予防策及び診療システムの確立

分担研究 高松 勇 大阪府立呼吸・アレルギー医療センター 小児科部長

研究要旨

「小児結核の予防方策及び診療システムの確立」に関して以下のような5課題に分けて研究を実施した。

- (1) コッホ現象検討会
- (2) 小児結核発生動態調査
- (3) 小児における結核感染の診断にインターフェロンγ応答試験 (QuantiFERON および T-Spot TB) の有用性の検討
- (4) 小児結核に対する効果的対策－医療機関・保健所の合同症例検討会
- (5) 小児結核の治療・副作用の文献レビューに関する研究

今年度の研究は、平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）、分担研究－小児結核及び多剤耐性結核の予防、診断、治療における技術開発に関する研究「小児結核の実態と臨床像に関する研究」が築き上げた成果の上に、継続的に強化された研究と新たな結核診断技術の小児への適応を検討した研究がなされた。前者は (1) コッホ現象検討会、(2) 小児結核発生動態調査、(4) 小児結核に対する効果的対策－医療機関・保健所の合同症例検討会、(5) 小児結核の治療・副作用の文献レビューに関する研究であり、後者は (3) 小児における結核感染の診断にインターフェロンγ応答試験 (QuantiFERON および T-Spot TB) の有用性の検討である。以下課題毎に概括する。

(1) コッホ現象検討会

小児結核の予防方策の確立として、BCG 接種におけるコッホ現象の発生・経過等について、コッホ現象として報告された症例の検討会を開催し症例の特徴を分析した。コッホ現象の発生・経過に関する研究（高松、藤井、木村）では、2005 年 4 月から 2006 年 7 月にかけてコッホ現象として紹介された 10 症例の検討が行われた。10 例は、直後型が 7 例。この 7 例は局所反応が浸出液と痂皮形成を認めた者 3 例と局所反応が発赤と

化膿を認めた 4 例であった。

一方、直後の局所反応が発赤と化膿を認めた者 3 例では、直後の局所反応は消退することなく、その後に通常の局所反応を認めており、反応は二峰性であった。対応はツ反が陽性であった 9 例に INH の化学予防を実施し、ツ反が陰性であった 1 例では胸部レントゲンの経過観察を実施した。現在発病者は認めていない。

コッホ現象には連続のスペクトラムとも言うべき特徴が認められた。＜症例の特徴＞1. 「直後型」で、ツ反陽性、局所反応は当初の反応が強く一発赤、膿胞形成、痂皮形成、浸出液、その後のBCG接種本来の反応が出現しない者、2. 「二峰性型」ツ反陽性、局所反応は（発赤、膿胞形成）のみで、残存もしくは少し弱まるも消えることなく、約1ヵ月後に本来のBCG接種後の局所反応が出現する者、3. 「コッホもどき」ツ反陰性、局所反応は弱い発赤や腫脹が1日～数日みられるが（局所反応には幅がある）、その後一旦消えるか、ほとんど分からなくなり、約1ヵ月後に本来のBCG接種後の局所反応が出現する者、4. 「実態はないが不安例」である。対応は、1. 「直後型」一必ずフォローし化学予防適応者と考える。2. 「二峰性型」一現在は化学予防しているが、化学予防が経過観察の適応。3 「コッホもどき」一ツ反をして陰性なので「未感染者」として扱い、一定数を経過観察し発病しないことを確認する。BCG接種制度変更後1年であり、経過が短く、精度運営上「各群のリスク」を正確に評価するために1年～2年経過を追って、全国数百名の追跡調査から「発病リスク」評価が望まれる。

コッホ現象報告について（加藤誠也・財団法人結核予防会結核研究所副所長）では、平成17年4月から平成18年3月まで全国の都道府県を通して厚生労働省に報告されたコッホ現象238件の解析を行なわれた。1. 平成17年度中に238例がコッホ現象として報告されたが、結核感染による「真のコッホ現象」は非常に少ないものと推定された。2. 報告数は都道府県によっては非常に多い

ところと全く報告がないところがあり、保護者への説明の方法、判定機関の考え方の違い、報告体制の整備などが関係している可能性がある。3. コッホ現象疑いの児への対応は、ツ反未実施、その結果が把握されていない例、予防内服の対象となった例についても報告書の記載ないようからは疑問が残る例が存在した。4. コッホ現象に関する重症の副反応の報告はなかった。この点から、BCG直接接種は安全に実施できることが明らかになった。

（2）小児結核発生動態調査

小児結核患者が減少する中で、発生動向の特徴や対策との関連を検討した。共同研究者は、森亨（国立感染症研究所ハンセン病研究センター長）

＜1＞罹患率の推移：2005年の全国の小児年齢の新発生結核患者数は、0～14歳の結核患者数は117人、うち肺結核が82人（70.0%）、肺外結核35人（29.9%）で、全年齢に比して肺外結核の割合が高かった（全年齢ではそれぞれ80.0%、20.0%）。肺結核のうち塗抹陽性は6人、その他菌陽性は13人で、両者あわせて菌陽性例は23.2%にすぎず、全年齢の72%より大幅に低かった。人口10万対罹患率は、0～14歳では0.67、0～4歳で1.04、5～9歳で0.37、10～14歳で0.64であり、0～4歳で高かった（とくに0歳では2.12と高い）。年齢階級別罹患率の推移は、全年齢では1979以前は年間10.8%の割合で低下していたが、80年以降は3.7であったが、小児では23.5%～19.8%という急峻な減少傾向から8.0%～11.2%というやや緩やかな傾向になっていた。しかし減少傾向の全年齢に対する有意は依然変わっていない。＜2＞都道府県・

政令指定都市の小児結核罹患率：1990-94年と2000-2004年の2期間で比較する（各5年間の平均として計算）と、1990-94年では最高は仙台市9.84、次いで和歌山県4.54、大阪市3.75で、最低は長野県0.46、山梨県0.89、新潟県0.91であり、県市間の格差は大きかった。2000-2004年では大阪市と横浜市が最高でともに2.04、ついで高知県が1.72であり、低い方では鳥取県0、山梨県0.16、福井県0.16であった。2000-2004年平均の都道府県市全結核罹患率の年齢階級間の相関では、0~14歳をまとめてみると、全年齢と0.49、25~39歳で0.62、15~24歳で0.60という比較的強い相関を示していた。0~4歳では25~39歳との相関が最も強く（ $r=0.45$ ）、ついで15~24歳（ $r=0.43$ ）と相関しており、60歳以上との相関は弱かった（ $r=0.19$ ）。10~14歳では15~24歳（ $r=0.60$ ）との相関が最も強く、それ以上のどの年齢階級とも同様の相関を示していた。＜3＞肺外結核の割合の検討：2005年の新登録患者について全結核に占める肺外結核の割合の検討（より安定した傾向を見るべく1998年~2005年の8年間をまとめて検討）では、0~4歳で37.9%、5~9歳39.4、10~14歳34.2%、0~14歳全体で37.0%であり、全年齢の18.3%に比して明らかに高かった。＜4＞発見方法：小児年齢では接触者健診によるものが他の年齢に比して圧倒的に多く、医療機関受診（有症状受診による診断）とほぼ全体を折半していた。他の年齢階級で見られる個別健診や集団健診による発見はほとんど見られなかった。また、学校検診の変化の影響は、発見方法を制度改定前（2002年）と後（2003-2005年）の2年分について比較検討

すると、改訂前には学校検診発見が2002年21人、2003年、2004年、2005年ではそれぞれ7人、1人、1人と激減していた。同時にマル初例も旧制度下で936人、その後は102人、34人、24人とやはり大幅に低下していた。同時に他の発見方法による発見患者数は制度改定前後を通して不規則ながらほぼ似た傾向を保っており、学校検診発見の低下が他に明らかな影響を与えたとはいえなかった。＜5＞米国との比較：日本の小児結核の発生状況をとくにBCG接種政策との関連において米国のそれと比較検討すると、罹患率について、米国4.76（人口10万対）に比して日本の全年齢での罹患率は22.2と5倍近い水準にある。一方、0~4歳の罹患率は米国2.36に対して日本は1.0であり、明らかに日本で低かった。これは5~9歳でも同様であった。

本研究の結果に基づいて提言は、1. 診断・治療の精度保証：本研究からも推察されるように、また世界的にも問題になっているように、菌陰性例が大半を占める小児結核の診断は困難なことが多く、したがってその信頼性の確保は重要である。そのためには広域での症例検討会などによる共同討議が有用であろう。2. サーベイランス情報の精緻化：現在の発生動向調査による患者情報に加えて、BCG歴や感染源、治療経過といった詳細な情報も、まれな経験の広い共有という点で有用であろう。このような情報の扱いは保健所ではなく専門家が行い、中央管理ないし広域での管理が望ましい。3. 結果の還元：上記のようにして収集された情報の解析結果は診療・患者管理・接触者対応などのために迅速に現場に還元されるべきである。また近い将来稼働する

ことが期待される広域結核菌分子疫学サーベイランスとの連動なども考えられる。

(3) 小児における結核感染の診断にインターフェロングamma 応答試験 (QuantiferON および T-Spot TB) の有用性の検討

小児結核の診療システムの確立として、とりわけ小児結核においては診断が困難であることが多いが、現在注目を浴びているインターフェロングamma 応答試験 (QuantiferON (以下 QFT と略) および T-Spot TB) を小児結核の感染の診断に有用か否かを検討した。

小児における QuantiferON-TB 第二世代の診断特性に関する研究総説 (研究協力者・森亨・国立感染症研究所ハンセン病研究センター・センター長) では、小児における活動性結核及び潜在結核感染に対して QuantiferON-TB 第二世代がどのような診断特性を持っているかについて、既存の知見を総括し、その利用の可能性について検討を行った。方法は、PubMed による文献検索、得られた文献からの二次検索を行い、一部学会等で発表された知見、投稿中の知見も含めた。文献は大きく①臨床的に診断された小児結核患者における検査結果と、②結核患者の接触者における検査結果の2群に別れた。後者は接触程度別に検査結果 (陽性率の傾斜) をみていた。結果：①結核患者群の検討では、臨床的に診断された結核患者を「潜在結核感染」のみなし集団としてその陽性率を感度としているが、それぞれの観察例数が小さいので、断定的なことは言えなかった。Russo らによれば、全体の QFT 陽性率は 78% (95%信頼区間 65~91%)、肺結核 (35 例) は 89% (同 78~99%)、年齢を 5 歳未満に限定すると患者は 23 人、

陽性率は全体で 88% (同 73~100%)、肺結核 (21 例) では 96% (86~100%) であり、小児においても成人における同様の観察と遜色はなかった。一方、Menzies らのメタアナリシスでは 4 つの小児結核患者における観察を総合して、QFT の感度は 66% (95%信頼区間 50%~83%) としていた。ただし研究間の異質性は大きく、成人では 76% (同 70%~83%) であった。小児の成績は、かなり控え目な水準に留まっており、成人に比しても低かった。この方法の問題は、小児結核の臨床診断の不確実さ (細菌学的所見以外の根拠に基づく部分があること) であると考えられた。②接触者における観察は、Dogra らは、結核疑いまたは患者と接触のあった児 105 人についてツ反および QFT (第三世代) を実施し、両法による陽性率は相似していた (一致度 95.2%、 $\kappa=0.73$; 95% CI 0.53, 0.92)。Tsiouris らは、184 人のハイリスク学童についてツ反と QFT を比較し、陽性率はそれぞれ 43.5% と 33.2% であった ($p<0.001$)。7) Okada らは、カンボジアにおける結核患者の小児接触者 (0~5 歳) 195 人についてツ反および QFT を実施し、両者の一致率は $\kappa=0.63$ でかなり高かった。Nakaoka らは、ナイジェリアの小児 207 人 (15 歳未満) について結核感染のリスクをツ反と QFT 第三世代で陽性率を調べ、塗抹陽性患者接触者ではツ反 38/78 (49%)、QFT 53/72 (74%)、塗抹陰性患者接触者ではツ反 13/83 (16%)、QFT 8/81 (10%) であった。最も顕著な不一致は、塗抹陽性患者接触者における QFT 陽性・ツ反陰性のケース、および陰性結核患者及び対照群における QFT 陰性・ツ反陽性のケースであり、ツ反はおそらく感染を過小評価すると思われるとし

ていた。Tom らの報告は新生児においても QFT がツ反に勝って有効なことがありうることを示していた。接触者における QFT の検討は、既感染者と未感染者が様々な割合で混合した集団であることを前提に、曝露程度の違う部分集団があればその間で陽性率の合理的な違いを確認することで「陽性が感染に相関すること」、そしてそれから「陽性が感染を反映すること」を証拠立てる方法をとっている。この場合の感染診断の感度は直接的には求められず、例えば BCG 未接種集団におけるツ反成績との比較などから間接的に議論されるに留まるのが現状である。今後さらなる臨床治験の集積が必要である。また、今回の研究では QFT 感度を決定する要因に関する検討を行った。

小児・乳幼児における QFT-2G 検査の有効性を検討（原田登之・結核研究所抗酸菌レファレンスセンター免疫検査科長）では、小児・乳幼児において、QFT-2G 検査に必要な最低採血量—通常の血液 1 ml の検査法と半量の 0.5 ml の検査法における陽性コントロールに対する反応を比較した。また、平成 16 年から 18 年に結核研究所で行った QFT-2G 検査対象者での年齢別の陽性コントロールに対する IFN- γ 産生応答を検討した。結果：通常の血液 1 ml の検査法と半量の 0.5 ml の検査法における陽性コントロールに対する反応を比較した結果、通常の血液 1 ml を用いる培養方法で結果が安定していた。次に結核研究所で行った QFT-2G 検査対象者 12,865 名を年齢別に分け、各年齢における陽性コントロールの値を比較した。各年齢における陽性コントロールの平均値と標準偏差、および判定不可数は、0 歳児の陽性コントロール値は他の年齢と比較し有

意に低下していることが示された。（t 検定、 $p < 0.001$ ）。また、判定不可率も高い傾向が認められた。考察：血液を半量にする培養方法は、通常の血液 1 ml を用いる培養方法と比較し、IFN- γ 産生が不安定な傾向が見られたことから、通常の培養方法が望ましいと考えられた。今後 QFT-2G は、高特異度を保ちつつ QFT-2G より感度の良い QFT-3G に移行されるものと思われ、さらに QFT-3G では採血量が 3 ml となるとなるため、来年度はこの QFT-3G を用いた小児・乳幼児における診断能力の検討を進めることが最善と考えられる。

小児 QFT 研究会での検討：QFT-2G は、BCG の影響を受けないで IFN- γ を定量的に測定し結核感染を診断する検査法である。内科領域では、結核感染について感度 89.0%、特異度 98.1%を持つことが示されている。しかしながら、免疫反応系が幼若と考えられる小児に関しての反応は同等か否か不明であり、世界的に見ても小児での報告は少ない。そこで、「小児 QFT 研究会」を発足し今年度 2 回の会合を開催し、全国で小児結核患者の診療を実際に行っている有力施設での使用成績を検討した。小児 QFT 研究会において結核診療を実施した小児において QFT-2G を測定した結果では、感度 76.7%、特異度 86.4%であった（図 1）。菌陽性結

図1. 小児QFT研究会 成績集計 発病者

		陽性	判定保留 (擬陽性)	陰性	判定不能
呼7LC	7	4	2	1	0
東京都	6	4	1	1	0
横浜市立	7	5	0	2	0
清瀬小児	7	7	0	0	0
福岡	1	1	0	0	0
鹿児島大	0	0	0	0	0
北市民	2	2	0	0	0
合計	30	23	3	4	0

感度：QFT陽性／発病者 = 23／30 = 76.7%
 偽陰性：QFT陰性者／発病者 = 4／30 = 13.3%
 (cf. 特異度：QFT陰性／非結核 = 19／22 = 86.4%)

cf. 成人菌陽性結核患者：感度89.0%、特異度98.1%

核が少なく、診断に苦慮することが多い小児では、発病を前提とした結核感染診断には意義がある。胸膜炎や肺外結核患者が多い小児ではとりわけ意義が高いと考える。発病者、有所見者では、診断上 QFT 陽性は感染を意味し発病を強く示唆する。QFT 陰性は未感染の可能性が大きく、結核を否定する側に寄与する。一方、乳幼児、とりわけ乳児では感度が低くなる点に関して注意が必要である。また、偽陰性者（発病していても QFT が陰性である者）が 13.3%存在する点にも注意が必要である。症例は重症でツベルクリン反応がアネルギーを示した者や肺病変の拡がりが少ない者が該当していた。接触者検診における感染の診断に際しては、現在のところツベルクリン反応に比して QFT の感度が必ずしも高くなく、今後の症例経験の蓄積が必要である。

小児を対象とした感染の診断においては、(1) 乳幼児について、a. 発病を前提として結核感染を診断する場合は QFT 陽性であれば発病リスクを高く評価して特に慎重に評価すること、b. 化学予防適応判断については QFT 陽性のみに頼らず、従来から行なわれてきた総合的評価法、すなわち感染源の排菌の強さ、感染源からの暴露の強さ—接触度、ツベルクリン反応の大きさ、周囲の発病者、感染者の出現状況等を勘案して感染状況を推定し、個体の発病リスク（年齢や BCG 接種状況、免疫状態等）を総合的に評価して化学予防の適応（潜在性結核感染診断）を行うこと、が重要である。(2) 中学生では、BCG 既接種が多数を占め、ツベルクリン反応陽性の感染的中率が低く、QFT 陽性が化学予防適応例の判断に役に立つ可能性が考えられる。今後この点の有用

性を検討し適切な基準作りが求められる。

今後、小児 QFT 研究会は、小児における QFT 使用指針を始め、小児結核対策、診断困難例に対して診療経験の交流、診療ガイドラインの策定と全国的な診療ネットワークの確立にむけた発展が期待される。

(4) 小児結核に対する効果的対策—医療機関・保健所の合同症例検討会

「小児結核に対する効果的対策—医療機関・保健所の合同症例検討会・大都市地域での小児結核対策のモデルの検討—大阪地区における小児結核患者症例検討会に関する研究—」では、大阪地区で「医療機関・保健所の合同症例検討会」を連続して 3 年間（平成 15 年度—平成 17 年度）実施してきた。その年に発生した小児結核患者症例を、医療機関と保健所が一同に会して、その予防可能性、治療支援、院内感染対策上の課題などに関して共通の理解を得、また共同して患者支援や予防活動を実践していく基盤を確立し、実際に症例の治療支援や発生予防を強化してきた。このような検討会を含めた大阪地区における積極的な小児結核対策キャンペーンは、大阪地区の小児結核患者の減少を促していることが確認された。

今年度も大阪小児結核症例検討会を引き続き開催し、今年度は参加を神戸市、京都府に拡大し、関西地区の症例検討会に拡げることが可能となった。また、大阪小児結核サーベイランス委員会を立ち上げ、大阪地区における小児結核の発生動向を検討する機会を持ち詳細な検討が可能になった。以上のように大都市部における小児結核対策のモデルが形成されてきている。今後全国の大都市部の小児結核対策に拡大が可能

であり、今後の行政施策に大きく貢献できると思われた。

(5) 小児結核の治療・副作用の文献レビューに関する研究

1. 小児結核治療の文献レビュー

コクラン・ライブラリ 2006 年 issue3 に掲載されている医学情報データベースを用いて、2001 年以降のものを抽出した。著者らの平成 15, 16 年の研究報告以降に収載された論文の中から治療に関するもののみを選び出し詳細に検討した。抽出されたレビューでは外科系文献を検討対象からはずした。関連があると思われる 17 件に絞って全員で詳細に検討し、その結果、関連性があると認められたのは 7 件で、少し関連ありと認められたのは 4 件、関連が無いもの 6 件であった。

関連性のある臨床試験が取り上げていたテーマは DOTS の方法、予防投薬の検討、併用薬剤の検討、リンパ節結核の治療、結核性髄膜炎の治療であった。DOTS の成績は良好であったが有害事象は多い傾向にあった。ピラジナミドとリファンピシンによる予防投薬は肝毒性の多発で中止されていた。リファペンチンの併用は有害事象を有意に増加させていた。リンパ節結核の週 2 回 DOTS による治療は毎日投与に比し有害事象が有意に多かった。結核性髄膜炎へのサリドマイドの投与は副反応と死亡が集中したため中止されていた。

2. BCG 乳児接種副作用の文献レビュー

医学情報データベースの Embase を用いて 2004 年 12 月に検索を行い、ヒットした文献の中から 25 件を選出したもののまとめは平成 17 年度に報告した。2005 年 10 月に同じキーワード”BCG’/exp AND (adverse

AND (reaction* OR event*) OR ’side effect’) AND [humans]/lim AND [newborn]/lim” で再検索し、抽出された中から関連があると思われる 6 文献について、今回解析した。5 件は症例報告または症例のまとめであった。1 件は枯草熱の発症リスクとの関連を調べたものであり、BCG は枯草熱のリスクを上昇させる可能性が示唆されていた。

結論

(1) コッホ現象検討会では、コッホ現象の発生・経過の検討から、試案として、1. 「直後型」－必ずフォローし化学予防適応者、2. 「二峰性型」－現在は化学予防しているが、化学予防か経過観察、3 「コッホもどき」－ツ反をして陰性なので「未感染者」として扱う、と言う対応の概略が示された。また、平成 17 年度中に 238 例がコッホ現象として報告されたが、結核感染による「真のコッホ現象」は非常に少ないものと推定された。

(2) 小児結核発生動態調査では、小児結核患者が減少する中で、発生動向の特徴や対策との関連を検討から今後の提言が、1. 診断・治療の精度保証と広域での症例検討会などによる共同討議が有用性、2. サーベイランス情報の精緻化、3. 結果の迅速な還元が示された。

(3) 小児における結核感染の診断にインターフェロン γ 応答試験 (QuantiFERON および T-Spot TB) の有用性の検討では、小児における QuantiFERON-TB 第二世代の診断特性に関する研究総説では、結核患者群の検討では、臨床的に診断された結核患者を「潜在結核感染」のみなし集団としてその陽性率を感度としているが、それぞれの観

察例数が小さいので、断定的なことは言えなかった。小児・乳幼児における QFT-2G 検査の有効性を検討で各年齢における陽性コントロールの平均値と標準偏差、および判定不可数は、0 歳児の陽性コントロール値は他の年齢と比較し有意に低下していることが示された。(t 検定、 $p < 0.001$)。また、判定不可率も高い傾向が認められた。「小児 QFT 研究会」での検討結果では結核小児において QFT-2G の感度が 76.7%、特異度が 86.4%であることが示された。

(4) 小児結核に対する効果的対策—医療機関・保健所の合同症例検討会では、大阪小児結核症例検討会を引き続き 4 年目を開催し、今年度は参加を神戸市、京都府に拡大し、関西地区の症例検討会に拡げることが可能となった。また、大阪小児結核サーベイランス委員会を立ち上げ、大阪地区における小児結核の発生動向を検討する機会を持ち詳細な検討が可能になった。また、大都市部における小児結核対策のモデルが形成されてきている。

(5) 小児結核の治療・副作用の文献レビューに関する研究での、コクラン・ライブラリ 2006 年 issue3 に掲載されている医学情報データベースの検討では、テーマは DOTS の方法、予防投薬の検討、併用薬剤の検討、リンパ節結核の治療、結核性髄膜炎の治療であった。DOTS の成績は良好であったが有害事象は多い傾向にあった。ピラジナミドとリファンピシンによる予防投薬は肝毒性の多発で中止されていた。リファペンチンの併用は有害事象を有意に増加させていた。リンパ節結核の週 2 回 DOTS による治療は毎日投与に比し有害事象が有意に多かった。結核性髄膜炎へのサリドマイドの投与は副

反応と死亡が集中したため中止されていた。

健康危険情報

特記なし。

研究発表

- 論文発表
 - 徳永 修、藤本 舟、宮野前 健：小学校
 - 低学年児童に発症した喉頭結核を合併した
 - 塗沫陽性重症肺結核の一例．小児感染免疫
 - 投稿中
 - 高松勇：小児結核の現状と対策，BCG 予防接種、露口泉雄編：最新医学・別冊
 - 新しい診断と治療の ABC/41 呼吸器 6 結核・非結核性抗酸菌症、最新医学社．2006;184-193.
 - 高松勇：特集・わが国の予防接種の現状と今後，BCG ワクチン，日本医師会雑誌．第 135 巻，2196～2200，2007 年
 - 高松勇：結核，小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 改訂版．日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会作成．（印刷中）
- 学会発表
 - 徳永 修、藤本 舟、宮野前 健、原田 登之：小児結核診療における QuantiFERON® TB-2G 測定結果に関する検討．第 39 回日本小児呼吸器疾患学会（2006. 11 東京）
 - 徳永 修、藤本 舟、宮野前 健：当院で診療した小児結核症例 15 例の検

討. 第 38 回日本小児感染症学会 (2006. 11 高知)

3. 徳永 修、藤本 舟、宮野前 健：小児結核診療における QuantiFERON® TB-2G 測定結果に関する検討. 第 404 回日本小児科学会京都地方会学術集会 (2006. 12 京都)
4. 徳永 修、藤本 舟、宮野前 健、原田 登之：小児結核感染診断における QuantiFERON ®TB-2G の有用性に関する検討. 第 20 回近畿小児科学会 (2007. 3 和歌山)
5. 高松勇、亀田誠、錦戸知喜、吉田之範、土居悟、原田登之：小児結核患者、接触者検診における QFT-2G 検査の検討. 第 20 回近畿小児科学会 (2007 年 3 月 18 日、和歌山)
6. 永井仁美 1、加納榮三 2、森山和郎 3、藤井史敏 4、撫井賀代 5、下内 昭 6、高松 勇 7 (1 大阪府茨城保健所、2 大阪府八尾保健所、3 大阪府健康福祉部健康づくり感染症課、4 堺市保健所、5 大阪市西成区保健福祉センター、6 大阪市保健所、7 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)：大阪地区における小児結核患者症例検討会の報告～第三報～. 第 65 回日本公衆衛生学会総会 (2006. 9. . 富山市).
7. 永井仁美 1、藤井史敏 2、撫井賀代 3、下内 昭 4、加納榮三 5、高松 勇 6 (1 大阪府茨木保健所、2 堺市保健所、3 大阪市西成区保健福祉センター、4 大阪市保健所、5 大阪府八尾保健所、6 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)：大阪小児結核症例検討会の 4 年間の試み. 第 173 回大阪小児科学会

大阪市 2007 年 4 月 7 日 にて発表予定

知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし。

資料 1 :

コッホ現象の発生・経過に関する研究

研究協力者 :

高松 勇 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
藤井史敏 堺市保健所医療対策課
木村三郎 木村小児科

<要旨>

2005年4月から2006年7月にかけて当科にコッホ現象として紹介された10症例の検討を行った。当科の10例は、直後型が7例。この7例は局所反応が浸出液と痂皮形成を認めた者3例と局所反応が発赤と化膿を認めた4例であった。一方、直後の局所反応が発赤と化膿を認めた者3例では、直後の局所反応は消退することなく、その後に通常の局所反応を認めており、反応は二峰性であった。対応はツ反が陽性であった9例にはINHの化学予防を実施し、ツ反が陰性であった1例では胸部レントゲンの経過観察を実施した。現在発病者は認めていない。

コッホ現象には連続のスペクトラムとでも言うべき特徴が認められた。<症例の特徴>1. 「直後型」で、ツ反陽性、局所反応は当初の反応が強く一発赤、膿胞形成、痂皮形成、浸出液、その後のBCG接種本来の反応が出現しない者、2. 「二峰性型」ツ反陽性、局所反応は（発赤、膿胞形成）のみで、残存もしくは少し弱まるも消えることなく、約1ヵ月後に本来のBCG接種後の局所反応が出現する者、3. 「コッホもどき」ツ反陰性、局所反応は弱い発赤や腫脹が1日―数日みられるが（局所反応には幅がある）、その後一旦消えるか、ほとんど分からなくなり、約1ヵ月後に本来のBCG接種後の局所反応が出現する者、4. 「実態はないが不安例」である。対応は、1. 「直後型」―必ずフォローし化学予防適応者とする。2. 「二峰性型」―現在は化学予防しているが、化学予防か経過観察の適応。3 「コッホもどき」―ツ反をして陰性なので「未感染者」として扱い、一定数を経過観察し発病しないことを確認する。BCG接種制度変更後1年であり、経過が短く、精度運営上「各群のリスク」を正確に評価するために1年―2年経過を追って、全国数百名の追跡調査から「発病リスク」評価が望まれる。

A. 研究目的

コッホ現象の症状と経過の特徴を分析する。なお、コッホ現象の定義は、「結核既感染者における、接種後 10 日以内に接種局所の発赤、腫脹及び針痕部位の化膿等を来し、通常 2 週間から 4 週間後に消炎、癒痕化し、治癒する一連の反応」（「定期の予防接種の実施について（抜粋）」平成 17 年 1 月 27 日付け厚生労働省健康局長通知）とした。

B. 研究方法

方法：当科にコッホ現象として紹介された症例の検討を行った。対象は 2005 年 4 月から 2006 年 6 月にかけて当科にコッホ現象として紹介された症例のうちに該当した 10 例。

C. 研究結果

居住地は大阪府下の 5 市。月齢は 3 ヶ月児 2 例、4 ヶ月児 4 例、5 ヶ月児 2 例、7 ヶ月児と 10 ヶ月児が各々 1 例（平均 4.9 ± 2.1 ヶ月）。男 5 例、女 5 例。接種から初診までの日数は 7 日が 4 例、9 日-13 日が 5 例、56 日が 1 例であった。結核患者との接触歴は認めず。ツベルクリン反応（以下ツ反と略す）は陰性が 1 例、他 9 例は陽性。発赤径は 4mm から 31mm で平均 20.1 ± 8.4 mm、硬結径は 0mm から 15mm で平均 8.0 ± 5.4 mm。接種局所の反応は、発赤と化膿を認めた者が 7 例、さらに浸出液や痂皮形成を認めた者が 3 例であった。胸部レントゲンは全員異常なし。経過は、接種直後の局所反応が強く、接種 1 ヶ月頃に認める通常の局所反応を認めなかったか弱かった者を直後型とすると、直後型が 7 例。この 7 例は局所反応が浸出液や痂皮形成を認めた者 3 例と局所反応が発赤と化膿を認めた 4 例であった。一方、直後の局所反応が発赤と化膿を認めた者 3 例では、直後の局所反応は一旦減弱しその後通常局所反応を認めており、反応は二峰性であった。対応はツ反が陽性であった 7 例には INH の化学予防を実施し、ツ反が陰性であった 1 例では胸部レントゲンの経過観察を実施した。現在発病者は認めていない。QuantIFERON-TB-Second-Generation (QFT-2G) 検査を 5 例で、のべ 7 回実施した。発見時 4 例、3 ヶ月目 1 例、4 ヶ月目 1 例、6 ヶ月目 1 例であったが、症例 4 を除き他の全員で陰性であった。症例 4 は当初 QFT 陽性であったがツ反は陰性、その後に QFT 陰性、ツ反陽性となった。詳細は表を参照。

D. 考察

コッホ現象の患者の経過の検討から、コッホ現象には連続のスペクトラムとでも言うべき特徴が認められた。＜症例の特徴＞1. 「直後型」で、ツ反陽性、局所反応は当初の反応が強く-発赤、膿胞形成、痂皮形成、浸出液、その後の BCG 接種本来の反応が出現しない者、2. 「二峰性型」ツ反陽性、局所反応は（発赤、膿胞形成）のみで、残存もしくは少し弱まるも消えることなく、約 1 ヶ月後に本来の BCG 接種後の局所反応が出現する者、3. 「コッホもどき」ツ反陰性、局所反応は弱い発赤や腫脹が 1 日-数日みられるが（局所反応には幅がある）、その後一旦消えるか、ほとんど分からなくなり、約 1 ヶ月後に本来の BCG 接種後の局所反応が出現する者、4. 「実態はないが不安例」である。評価：1. 「直後型」は、真のコッホ現象で、局所の強い反応を示していると考えられた（発病リスクが一定あると考えるが、化学予防をしてしまうため、不投薬で自然経過を観察したときに認められる発病リスクを正確には評価できない）。2. 「二峰性型」は、ツ反陽性でもあり、「自然陽転児」と同じように考えられ、発病リスクは否定できず、化学予防もしくは経過観察が必要と思われる。3. 「コッホもどき」は、ツ反陰性であり、「非特異反応」である可能性

がある。発症リスクが低いことの確認が必要であろう。いずれも、さらに結核患者との接触歴があれば、発病リスクは高くなるものと考えられる。と言うのは、かつてツ反陽性児では、結核患者との接触歴があるものは発病リスクが高かったことから推測されるからである。

追跡の対象者：1.「直後型」－必ずフォローし化学予防適応者とする。2.「二峰性型」－現在は化学予防しているが、化学予防か経過観察の適応。3「コッホもどき」－ツ反をして陰性なので「未感染者」として扱い、一定数を経過観察し発病しないことを確認する。BCG接種制度変更後1年であり、経過が短く、精度運営上「各群のリスク」を正確に評価するために1年－2年経過を追って、全国数百名の追跡調査から「発病リスク」評価が望まれる。

QuantiFERON 検査が全員で陰性であったが、その意味するところは現在不明である。すなわち、結核感染が生じているが、乳児での IFN- γ 産生や測定が十分でないため測定で検出していない可能性や非結核性抗酸菌による感染の可能性等であるが、症例数が少なく明確なことは言えないため、この評価は今後の検討を待ちたい。

E. 結論

当科の10例の検討では、直後型が7例。この7例は局所反応が浸出液と痂皮形成を認めた者3例と局所反応が発赤と化膿を認めた4例であった。一方、直後の局所反応が発赤と化膿を認めた者3例では、直後の局所反応は消退することなく、その後に通常の局所反応を認めており、反応は二峰性であった。対応はツ反が陽性であった9例にはINHの化学予防を実施し、ツ反が陰性であった1例では胸部レントゲンの経過観察を実施した。現在発病者は認めていない。

1.「直後型」－必ずフォローし化学予防適応者とする。2.「二峰性型」－現在は化学予防しているが、化学予防か経過観察の適応。3「コッホもどき」－ツ反をして陰性なので「未感染者」として扱い、一定数を経過観察し発病しないことを確認する。BCG接種制度変更後1年であり、経過が短く、精度運営上「各群のリスク」を正確に評価するために1年－2年経過を追って、全国数百名の追跡調査から「発病リスク」評価が望まれる。

コッホ現象10例の検討

高松勇、錦戸知喜、吉田之範、西川嘉英、
亀田誠、土居悟

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科

藤井史敏 堺市保健所

木村三郎 医療法人・木村小児科

BCG接種時のコッホ現象とは？

- 2005年4月からBCG接種は、直接接種が導入されたが、万一、感染者にBCGが接種されたときには、コッホ現象(結核既感染者に対してBCGを接種した時に、接種後10日以内に認められる接種局所の発赤、腫脹及び針痕部位の化膿、硬結、壊死、潰瘍などの強い反応で、通常2-4週間後に消炎、瘢痕化し、治癒する一連の反応)が発生する。
- コッホ現象はコッホ現象が生じた個人は結核既感染者である可能性が大きく、速やかに結核感染・発病を診断し、化学予防や治療に結びつけなければならないこと。また、早期発見に努め、結核の感染・発病を早期に診断できる体制をもつことが必要。

対象者

- 2005年4月から2006年6月に当科に「コッホ現象, もしくはその疑い例」として紹介された症例14例

- 紹介症例14例

↓
→コッホ現象を否定
(ツ反陰性, 局所反応が発赤のみ)

↓
10例: コッホ現象として検討

コッホ現象10例の特徴

No.	月齢	性	接種年/月	接種一初診までの日数	ツ反(mm)硬結/発赤	局所反応	経過
1	4	男	05/4	9	2/15	発赤, 膿胞形成	二峰性
2	4	男	05/4	12	7/27	発赤, 膿胞形成 痂皮形成, 浸出液	直後型
3	7	男	05/5	7	8/26	発赤, 膿胞形成	二峰性
4	4	女	05/6	7	0/4	発赤, 膿胞形成	二峰性
5	10	女	05/8	13	15/31	発赤, 膿胞形成	直後型
6	3	男	05/9	12	3/16	発赤, 膿胞形成 痂皮形成, 浸出液	直後型
7	4	女	05/11	7	6/17	発赤, 膿胞形成	直後型
8	5	女	06/1	56	15/20	発赤, 膿胞	直後型
9	5	女	06/2	7	15/30	発赤, 膿胞, 痂皮	直後型
10	3	男	06/6	12	4/15	発赤, 膿胞	直後型
計	4.9± 2.1	男5/ 女5	05/4月- 06/6月	14.2± 14.9日	8.0±5.4/ 20.1±8.4	発赤, 膿胞形成: 7例 + 痂皮形成, 浸出液: 3例	直後型7 二峰性3

コッホ現象10例の特徴

No.	月齢	性	ツ反(mm) 硬結/発赤	局所反応	経過	措置	結核患者と 接触	QFT
1	4	男	2/15	発赤、膿胞形成	二峰性	INH化学予防 胸部XP n.p.	無し	
2	4	男	7/27	発赤、膿胞形成 痂皮形成、浸出液	直後型	INH化学予防 胸部XP n.p.	無し	0m(-) →+4m(+)
3	7	男	8/26	発赤、膿胞形成	二峰性	INH化学予防 胸部XP n.p.	無し	3m(-)
4	4	女	0/4	発赤、膿胞形成	二峰性	不投薬 胸部XP n.p.	無し	0m(+) →6m(+)
5	10	女	15/31	発赤、膿胞形成	直後型	INH化学予防 胸部XP n.p.	無し	
6	3	男	3/16	発赤、膿胞形成 痂皮形成、浸出液	直後型	INH化学予防 胸部XP n.p.	無し	
7	4	女	6/17	発赤、膿胞形成	直後型	INH化学予防 胸部XP n.p.	無し	0m(-)
8	5	女	15/20	発赤、膿胞	直後型	INH化学予防 胸部XP n.p.	無し	
9	5	女	15/30	発赤、膿胞、痂皮	直後型	INH化学予防 胸部XP n.p.	無し	
10	3	男	4/15	発赤、膿胞	直後型	INH化学予防 胸部XP n.p.	無し	0m(-)
計	平均 4.9月	男5/ 女5	平均mm 8.0/20.1	発赤、膿胞形成：7例 +痂皮形成、浸出液：3例	直後型7 二峰性3	化学予防9例 不投薬 1例	全例 無し	(+) 1例 (-) 4例

コッホ現象スペクトラム

1. 直後型

ツ反陽性

局所反応(当初の反応が強い:発赤、膿胞形成+痂皮形成、浸出液)、
約1ヵ月後のBCG接種本来の反応が出現しない

2. 二峰性型

ツ反陽性

局所反応は(発赤、膿胞形成)のみで、残存もしくは少し弱まるも消える

ことなく、約1ヵ月後に本来のBCG接種種後の局所反応が出現

3. コッホもどき

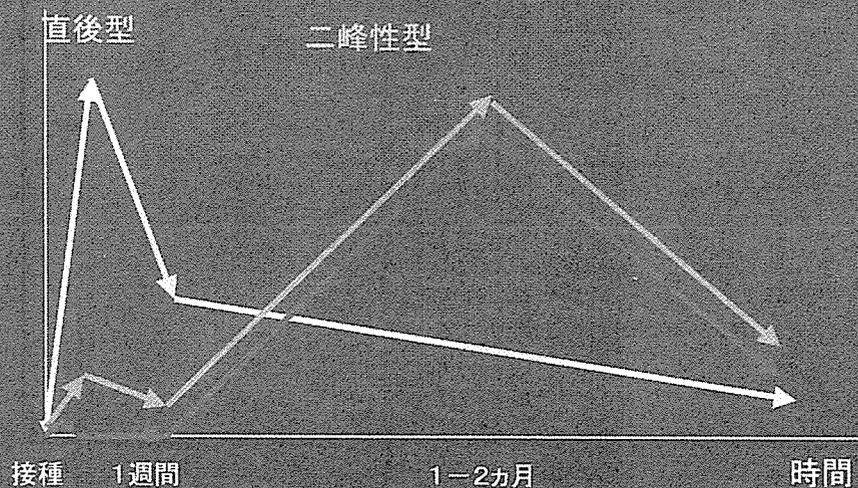
ツ反陰性

局所反応は弱い—発赤や腫脹が1日から数日みられるが
(局所反応には幅がある)、後一旦消えるか、ほとんど分からなくなり、
約1ヵ月後に本来のBCG接種種後の局所反応が出現する

4. 実態はないが不安例

直後型と二峰性型

局所反応



まとめ

- 直後型が7例。この7例は局所反応が浸出液と痂皮形成を認めた者3例と局所反応が発赤と化膿を認めた4例であった。
- 一方、直後の局所反応が発赤と化膿を認めた者3例では、直後の局所反応は消退することなく、その後に通常局所反応を認めており、反応は二峰性であった。
- 対応はツ反が陽性であった9例にはINHの化学予防を実施し、ツ反が陰性であった1例では胸部レントゲンの経過観察を実施した。現在発病者は認めていない。

今後の対応

直後型は、真のコツホ現象で、局所の強い反応を示している。発病リスクが一定あると考えるが、化学予防をしてしまうため不投薬で経過観察したときに認められる発病リスクは評価できない。

二峰性型は、ツ反陽性でもあり、「自然陽転児」と同じように考えられ、発病リスクは否定できず、化学予防(or経過観察)が必要。

コツホもどきは、ツ反陰性であり、「非特異反応」である可能性があるが、発症リスクが本当にはないか検証が必要
いずれも、さらに結核患者との接触歴があれば、発病リスクは高くなるものとする

cf. かつてツ反陽性児では、結核患者との接触歴があるものは発病リスクが高かった。

資料 2 :

コッホ現象報告について

研究協力者 :

加藤誠也 財団法人結核予防会結核研究所副所長

平成 17 年 4 月から平成 18 年 3 月まで全国の都道府県を通して厚生労働省に報告されたコッホ現象 238 件の解析を行った。

【結果】

1. 男女別報告数

表 1 性別報告数

男	107	45.0%
女	99	41.6%
記載なし	32	13.4%
合計	238	100%

右表 1 のとおりで、男がやや多いが、「記載なし」が 13.4%であった。

2. 月齢の分布

表 2 月齢分布

月齢区分	N	%
3ヶ月未満	1	0.4%
3-4ヶ月	52	21.8%
4-5ヶ月	83	34.9%
5-6ヶ月	32	13.4%
6ヶ月以上	8	3.4%
不明	62	26.1%
合計	238	100%

報告のあった小児の月齢の分布は表 2 のとおりであった。4-5ヶ月が最も多かったが、「不明」が約 26%であった。

3. 発現までの日数は以下のとおりであった。

表 3 発現までの日数

日数	N	%
0	27	11%
1	164	69%
2	34	14%
3	7	3%
4	2	1%
5	1	0%
6	1	0%
7	1	0%
1週間以上	1	0%
合計	238	100%

発現までの日数は表 3 のとおりであった。1日後までに 80%、3日までに 97%が発現した。

4. 都道府県報告数

全国都道府県別の月別報告数を表4に示す。報告数が多かった都道府県は、愛知 35、岡山 26、静岡 20、愛媛 18、広島 14、大阪 13、千葉 10、東京 10であった。2005年の出生推定数を03年から2004と同じ比率で増減したと仮定して計算すると109800、BCG接種率を国の目標である生後6ヶ月までに90%とすると、接種者はおよそ99万人。接種10万対コッホ現象報告数は、24であった。この接種10万対コッホ現象報告数を都道府県別に見ると、多かったのは愛媛155、岡山148、大分71、静岡60、広島56、愛知50、群馬47、宮城46、鹿児島40の順であった。

一方、報告が全くなかったのは、青森、富山、長野、滋賀、京都、奈良、和歌山、鳥取、島根、徳島、香川、高知、佐賀、宮崎、沖縄の15府県であった。月別の報告数は3月が最も多かった。

表4. 都道府県別月別報告数

報告月	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	小計
北海道											1		1
青森													0
岩手									1		1		2
宮城		2	2		1	1			1		1	1	9
秋田				1			1						2
山形										1			1
福島							2		2	1			5
茨城				1		1						1	3
栃木							2						2
群馬		1		1				2				4	8
埼玉		1	2	1				2					6
千葉		2	1	2	3			1			1		10
東京				3							1	6	10
神奈川			1	3	2				2	1			9
新潟						1	1						2
富山													0
石川							1						1
福井					1						1		2
山梨			1	1									2
長野													0
岐阜								1	2		1	1	5
静岡			1	2	4	1	5	1	5			1	20
愛知			12	1	1	2	2	4	2	2		9	35
三重							1						1
滋賀													0
京都													0
大阪		2			1	5	2		1	1	1		13
兵庫			1					1				1	3