

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 奈良 | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 和歌山 | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 鳥取 | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 島根 | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 岡山 | 1 | 3 | | 1 | 7 | | 4 | | | 7 | 1 | 2 | 26 |
| 広島 | | 1 | | 2 | | | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 4 | 14 |
| 山口 | | | | | | | | | | | 2 | | 2 |
| 徳島 | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 香川 | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 愛媛 | | | | | 2 | 3 | 2 | 3 | 6 | 1 | 1 | | 18 |
| 高知 | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 福岡 | | | 3 | | | 1 | 3 | | 1 | | 1 | | 9 |
| 佐賀 | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 長崎 | | 1 | | 1 | | | | | | 1 | | | 3 |
| 熊本 | | | | | | | | | | | | 1 | 1 |
| 大分 | | | 1 | | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | 2 | 7 |
| 宮崎 | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 鹿児島 | | | 2 | 1 | | 1 | 1 | | | | 1 | | 6 |
| 沖縄 | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 全国 | 1 | 13 | 27 | 21 | 23 | 17 | 28 | 18 | 25 | 17 | 15 | 33 | 238 |

5. ツ反の結果

(1) BCG 接種から 2 週間以内に実施されたツ反の結果は、以下のとおりである。

表 5 ツ反結果

| 結果 | N | % |
|------|-----|-------|
| 陽性 | 26 | 10.9% |
| 不明 | 18 | 7.6% |
| なし | 7 | 2.9% |
| 他院紹介 | 14 | 5.9% |
| 陰性 | 173 | 72.7% |
| 合計 | 238 | 100% |

ツ反陽性の報告があった都府県は、大阪 4、愛知 4、東京 3、宮城 2、埼玉 2、千葉 2、福岡 2、新潟 1、広島 1、長崎 1、群馬 1、岡山 1、愛媛 1、鹿児島 1 であった。

「不明」は報告書に記載がなかったもの。「他院紹介」はコッホ現象として報告した医療機関でツ反を実施せずに、他の医療機関（保健所を含む）に紹介した例である。「なし」は一応コッホ現象として報告書を提出したが、「結核感染の可能性なし」とされた例が含まれている。

(2) ツ反陽性者の発赤長径

表6 陽性者の発赤長径

| 発赤長径 | N | % |
|------------|----|-------|
| 30mm 以上 | 1 | 3.8% |
| 25-29mm 以上 | 2 | 7.7% |
| 20-24mm | 3 | 11.5% |
| 15-19mm | 6 | 23.1% |
| 10-14mm | 14 | 53.8% |
| 合計 | 26 | 100% |

ツ反陽性者の発赤長径は表6のとおりであった。
10-14mmが半数以上であった。

(3) ツ反陽性者の対応

表7 ツ反陽性者への対応

| 対応 | N | % |
|----------|----|-------|
| 化学予防 | 14 | 53.8% |
| 観察 | 6 | 23.1% |
| 保健所/他院紹介 | 4 | 15.4% |
| なし | 1 | 3.8% |
| 不明 | 1 | 3.8% |

ツ反陽性者(合計26人)の対応は表7のとおりであった。「保健所/他院紹介」は報告した医療機関では予防内服を行わずに、紹介したが、その後の対応が不明な例である。

6. 報告のあった例に使われたBCGワクチンのロット番号は表8のとおりであった。

表8 ロット番号

| ロット番号 | N |
|-------|----|
| K1586 | 2 |
| K1587 | 18 |
| K1588 | 27 |
| K1589 | 27 |
| K1590 | 6 |
| K1598 | 1 |
| K663 | 1 |
| K664 | 3 |
| K665 | 3 |
| KH014 | 1 |
| KH060 | 1 |
| KH061 | 1 |
| KH062 | 9 |
| KH063 | 14 |
| KH064 | 35 |
| KH065 | 32 |
| KH066 | 16 |
| KH067 | 15 |

| | |
|-------|-----|
| KH068 | 5 |
| 不明 | 21 |
| 合計 | 238 |

7. 対応

(1)報告例における対応

表9 対応

| 対応 | N | % |
|------|-----|-------|
| 観察 | 133 | 55.9% |
| なし | 43 | 18.1% |
| 化学予防 | 21 | 8.8% |
| 他院紹介 | 5 | 2.1% |
| 保健所へ | 4 | 1.7% |
| 不明 | 14 | 5.9% |
| 記載なし | 18 | 7.6% |
| 合計 | 238 | 100% |

報告された例における対応は表9のとおりであった。全体での対応として「経過観察」が半数以上であった。「なし」は非特異的反応、あるいはBCG接種の機械的刺激による反応で、真のコッホ現象ではないと考えられた例が含まれている。

「不明」あるいは「記載なし」が合わせて13.5%になっている。

(2)化学予防を受けた患者のツ反の結果

化学予防を受けた21例のツ反の結果は表10のとおりであった。

表10 ツ反結果

| ツ反結果 | N |
|------|----|
| 陽性 | 15 |
| 陰性 | 4 |
| 不明 | 1 |
| なし | 1 |

このうち、「陰性」で化学予防となった4例は以下の直後のツ反は陰性であったが、1ヶ月後ツ反を再検して強陽性となったためBCG接種約1ヶ月前に喀痰塗抹ガフキー2号の患者と接したことがあったためツ反9mmであるが、BCG痕の化膿があったため4ヶ月児でコッホ現象陽性であったため。(ツ反3mm)

ツ反を行わずに、化学予防となった例は、母の従姉妹(週4回接触)が感染の疑いで予防内服中のためとされていた。

考察:

1. 報告の妥当性について

(1)偽コッホ現象(?)について

我が国で実施されている管針法でBCG接種を行った場合に起こるコッホ現象については経験に乏しい。平成17年4月に直接接種が開始されて間もない頃から、接種後、当日あるいは翌日から針痕部の発赤膨隆が出現し、ツ反は陰性と判明する例が予想される感染危険よりも遙かに多数存在することが、幾つかの自治体から報告されていた。

(2)報告数の妥当性について

平成17年におけるコッホ出現の可能性の概算を試みると

- ① 2003年の出生数は1,123,610、2004年の出生数は1,110,721これより2005年の出生数は110万件程度とする。
- ② 6ヶ月までの接種率を90%(国の目標値)とすると接種者は99万人
- ③ 年間感染危険率を仮に0.03%として、接種月齢の平均を4か月として、コッホ現

象が生後3ヶ月までの感染が反映されるとして、単純に年間感染危険の25%が感染をコッホ現象を起こすとする（実際は、生後0-3ヶ月よりは10-12ヶ月の方が感染機会は多いのではないかと考えられる）と、全国では74人になる。

今回の報告数238はこの推定数の3倍以上であり、ツ反陰性が70%以上で、ツ反陽性例でも10-14mmの比較的弱い反応が半数以上であったことから、コッホ現象でないものが多数混じているものと考えられる。今回の報告の中でも「機械的な刺激による」あるいは「非特異的反応」とされたものが含まれている。

(3) 都道府県における報告数の違い

上述のように都道府県によって報告数にかなりの違いがあった。15府県では全く報告がなかった。複数の報告があっても特定の医療機関からの報告が多い県も見受けられた。この原因として、以下のようなことが考えられる。

① 保護者へのコッホ現象の説明

接種の際に保護者への説明のやり方として、極めて軽度のものも含めて全て報告を求めると、報告数が非常に多くなる。一方で、全く報告がない地域では、保護者への説明が適切に行われているか、懸念がある。全国保健所長会が平成17年9月に全国の保健所を対照に行ったアンケート調査では、保護者あるいは医療機関からコッホ現象の報告は自体体（保健所）によって大きな違いがあったことから裏付けられる。

② 医療機関・保健所等・都道府県からの報告

コッホ現象であるか最終的な判定が医療機関に委ねられている地域と保健所／保健センターが行っている地域がある。医療機関／保健所・保健センター等の医師の報告の考え方による違いも考えられる。

地域における報告体制が確立していない場合や報告の必要性の周知が徹底していないために報告漏れになっている可能性も考えられる。

これらの問題は接種技術の確保の問題と同様、個別接種を行っている場合に起こりやすい懸念がある。

2. 対応の妥当性について

(1) ツ反について

ツ反を実施していない例が7例(2.9%)あった。理由は明確ではないが、ツ反で確認することは重要である。医療機関等からの報告にツ反不明（他院紹介を含む）が32例(13.5%)あった。報告書は保健所を経由して提出されていることから、保健所は市町村に対して技術的指導を行うべきである。

ツ反陽性者26人で化学予防されたのは14人で観察が6例であった。ツ反陽性は感染の可能性が否定できないものであるため、本来予防内服の対照である。

(2) 最終的対応

陰性であっても経過観察が55.9%、「なし」は報告書が提出されているが、結核感染ではないと判定された例と考えられる。「不明」「他院紹介」「保健所へ」「記載なし」が41例(19.3%)になっているが、保健所は当該小児に対して適切な処置が行われているが把握する必要があるものと考えられる。

(3) 予防内服について

予防内服21例中、ツ反陽性は15例で、ツ反陰性で対象となった例で塗抹陽性患者との接触が合った例は1例、他は報告書の記載事項からは予防内服の対象として疑問

が残る例であった。

3. 副反応について

コッホ現象に関係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。

調査、検討が必要な事項：

1. コッホ現象として報告が必要な症例の基準を明確にするべきである。
2. 届出が全くないあるいは報告に偏りがある都道府県において、報告体制、報告の必要性が徹底されているか点検が必要である。
3. 今後、発生した小児結核患者でBCG接種時の局所反応(コッホ現象の有無)を確認する。
4. BCG接種技術と接種時の局所反応(コッホ現象あるいはコッホ現象もどき)の発現の相関の調査。

まとめ：

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. コッホ現象に関係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。

資料 3 :

最近の小児結核の発生動向

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)

はじめに

1999年の「結核緊急事態宣言」以来、日本の結核対策には大きな改訂がなされている。小児期の結核対策に関しても同様である。すこし遡って小児の結核対策の制度の変更を概観すると以下のようなになる。

1974年 BCG接種定期化と学校健診の間引き

1975年 化学予防の拡充（学齢前の化学予防のための「初感染結核」を「マル初」に変更して登録上「別掲」扱いとし、対象年齢を15歳までに引き上げる。

1989年 「マル初」の年齢上限29歳に引き上げ、ツ反基準の策定（接種歴・接触有無による二重基準）、早期接種の勧奨。

1998年 新活動性分類（肺外結核、非定型抗酸菌の位置づけ）

2003年 小中学校でのX線撮影中心の健診・ツ反検査・BCG接種廃止、BCG接種は乳幼児期(0-4歳)のみに限定

2005年 結核予防法大改正、BCG接種は生後6カ月までに、直接接種導入

本研究課題は、このような対策制度の変革の中で、日本における最近の小児期（0-14歳）の結核の発生がどのような動向をみせているか観察し、その患者要因を対策との関連において検討、今後の対策の立案に資することを目的とする。

資料と方法

主として1987年以來の電算課結核発生動向調査の年報報告の出力結果の二次分析による。一部今回の調査のため、新たに集計解析を加えた。BCG接種政策との関連に関して、米国との比較を、CDC報告¹⁾を用いて行った。集計・計算には主としてスプレッドシートソフトウェアExel (Microsoft Exel 2003) を用いた。なお、とくに断らない限り小児とは0~14歳の者と定義する。罹患率の減少傾向の指標としては暦年に対する罹患率の対数変換値の回帰直線における勾配aから $1-\exp(a)$ として求めた。

結 果

1. 罹患率の推移

まず表1に2005年の全国の小児年齢の新発生結核患者数を区分別、5歳階級別にみた。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い(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%より大幅に低い。

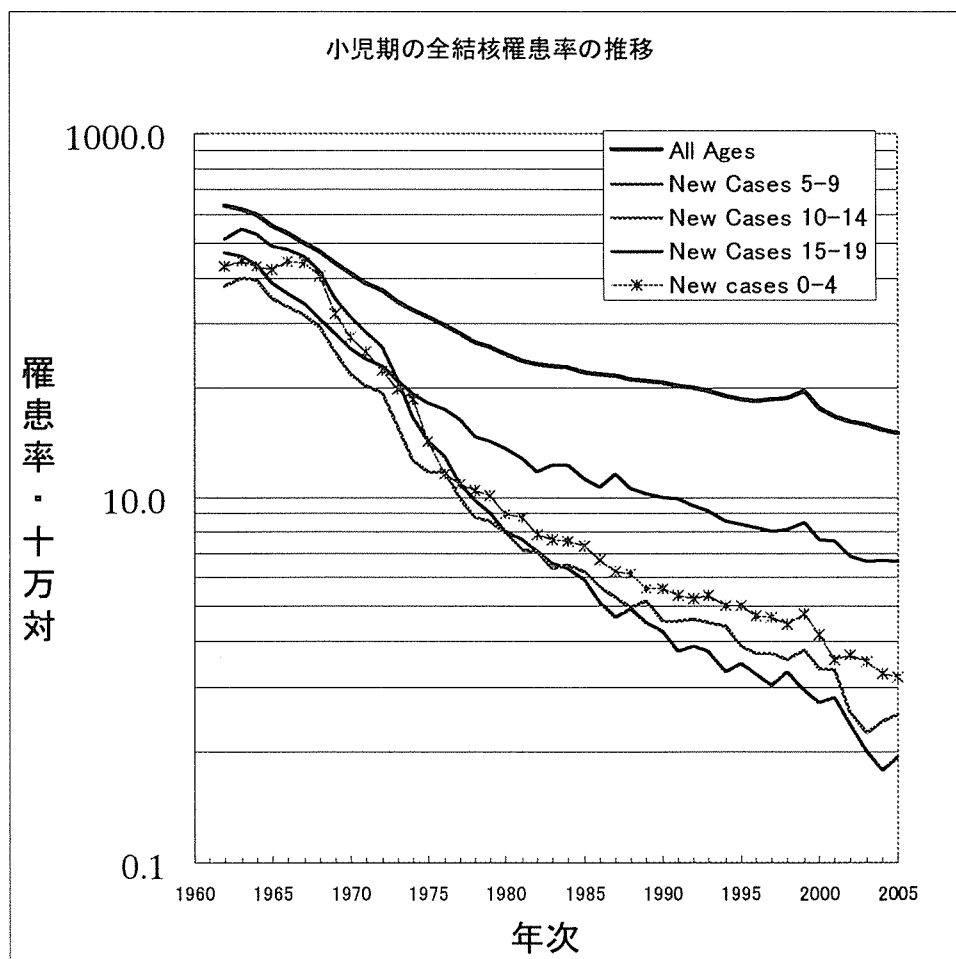
表1. 2005年の新登録小児結核患者数、病状区分・年齢階級別

| | 塗抹陽性 | 他陽性 | 菌陰性 | 肺外 | 総数 | マル初 | 非定型 |
|--------|------|-----|-----|----|-----|-------|-----|
| 0-4歳 | 1 | 7 | 31 | 17 | 56 | 735 | 0 |
| 5-9歳 | 2 | 2 | 12 | 6 | 22 | 287 | 0 |
| 10-14歳 | 3 | 4 | 20 | 12 | 39 | 448 | 1 |
| 総数 | 6 | 13 | 63 | 35 | 117 | 1,470 | 1 |
| (再) 0歳 | 1 | 0 | 15 | 7 | 23 | 302 | 0 |

注. 非定型：非結核性抗酸菌陽性例（別掲）、マル初：予防投薬例(別掲)

人口10万対率で罹患率を見ると、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歳で高い（とくに0歳では2.12と高い）。性別にみると男66、女51で男が多く、とくにこの差は0～9歳で大きい。

図1. 小児期の全結核罹患率の推移



次に年齢階級別罹患率の推移を1962年以降について見た（図1）。初期の数年間以降は、全年齢に比して小児年齢ではいずれも減少傾向は急峻であり、これは1970年代の終わりまで続く。1980年代以降は全年齢で減少傾向は鈍化するが、小児年齢においてもやはりそれ以前に比して低下の速度は緩やかになる。減少傾向を平均年間減少速度として計算したのが表2である。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%となるが、これと平行して小児年齢でも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る。

表2. 年齢階級別・時代別全結核罹患率の平均減少速度

| | 1965-79年 | 1980-96/01-05* |
|--------|----------|----------------|
| 全年齢 | 10.8% | 3.7% |
| 0-4歳 | 21.7% | 8.0% |
| 5-9歳 | 23.5% | 11.2% |
| 10-14歳 | 19.8% | 9.3% |
| 15-19歳 | 13.7% | 5.7% |

*注：罹患率が逆転上昇した1997-2000年の期間は除外した。

しかし減少傾向の全年齢に対する有意は依然変わらない。なお、図1、表1には15～19歳の罹患率の傾向もあわせて示した。小児期を過ぎてこの年齢に達すると罹患率は急に高くなり、また改善傾向も全年齢に近づいている。

表3. 年代別に見た新登録患者の構成割合、年齢調整有無別

| 年次 | 0-14歳 | | 60歳+ | |
|------|-------|------|------|------|
| | 粗 | 調整 | 粗 | 調整 |
| 1962 | 13.6 | 13.6 | 16.0 | 16.0 |
| 1982 | 2.3 | 3.6 | 42.5 | 35.7 |
| 2004 | 0.4 | 1.4 | 59.6 | 32.3 |
| 2005 | 0.4 | 1.5 | 60.2 | 30.5 |

注. 年齢調整は1962年人口を標準とする。

小児結核罹患率の急峻な低下傾向は、全年齢の患者中における小児結核患者の構成割合の低下となって現れる。表3は小児年齢および高齢者（60歳以上）の患者の割合をいくつかの年代で見たものである。1962年に全患者注の13.6%を占めていた小児結核は最近では0.4%を占めるに過ぎない。しかしこれは年齢を調整すると1.5%にとどまっており、小児結核の縮小は人口の高齢化によって強調されていることが知られる。逆に高齢者の割合は16.0%から60.2%へと増大するが、これも人口の年齢構成が1962年と同じであれば30.5%どまりであったと推定される。

2. 都道府県別に見た小児結核罹患率

都道府県・政令指定都市の小児結核罹患率を1990-94年と2000-2004年の2時点について各5年間の平均として計算した（図1、図3）。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い。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。これら2時期の罹患率順位の安定性をみるために、2時期の罹患率の順位相関をみると0～14歳0.158であり、とくに0～4歳では-0.052、5～9歳では-0.060とほとんど無相関（10～14歳では0.323で有意の相関がある。p=0.0135）である。15歳以上の年齢階級では0.7以上の強い相関が見られる。つまり0～9歳のような低い罹患率水準では（5年間平均値をとってもなお）観察された数値は偶然変動に左右されて一定の傾向を示さないものと考えられる。なお、10～14歳では罹患率水準そのものは0～4歳よりも低いが、2時点間で一定の相関を示したことは、この年齢の罹患率が全年齢、それ以上の年齢の罹患率とより強い相関を示し、それらの影響をより受けやすいことに関係するものと考えられる。

表4.（2000-2004年）

| | 総数 | 0-4 | 5-9 | 10-14 | 0-14 | 15-24 | 25-39 | 40-59 | 60+ |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 総数 | 1.0000 | | | | | | | | |
| 0-4 | 0.3019 | 1.0000 | | | | | | | |
| 5-9 | 0.3008 | 0.4078 | 1.0000 | | | | | | |
| 10-14 | 0.4942 | 0.2936 | 0.0865 | 1.0000 | | | | | |
| 0-14 | 0.4935 | 0.8865 | 0.5839 | 0.6242 | 1.0000 | | | | |
| 15-24 | 0.8567 | 0.4262 | 0.3563 | 0.5084 | 0.6037 | 1.0000 | | | |
| 25-39 | 0.8542 | 0.4472 | 0.3977 | 0.4774 | 0.6137 | 0.9464 | 1.0000 | | |
| 40-59 | 0.9383 | 0.3979 | 0.3530 | 0.4587 | 0.5153 | 0.9215 | 0.9301 | 1.0000 | |
| 60+ | 0.9425 | 0.1902 | 0.1742 | 0.4646 | 0.3696 | 0.7269 | 0.7164 | 0.8212 | 1.0000 |

表4は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を見たものである。0～14歳をまとめてみると、全年齢と0.49であるが、25～39歳と0.62、15～24歳で0.60という比較的強い相関を示している。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い（ $r=0.19$ ）。10～14歳では15～24歳（ $r=0.60$ ）との相関が最も強いが、それ以上のどの年齢階級とも同様の相関を示している。

3. 肺外結核

1では2005年の新登録患者について肺外結核の割合を見たが、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、全結核に占める肺外結核の割合をみると、0～4歳で37.9%、5～9歳39.4%、10～14歳34.2%であり、

0～14歳全体では37.0%であり、全年齢の18.3%に比して明らかに高い。肺外結核病類の内訳を見ると表5のようになっている。

表5. 肺外結核の罹患臓器別罹患率（2000～2004年平均、人口十万対率）

| | 胸膜炎 | 肺門リンパ節 | 髄膜炎 | 腸 | 脊椎 | 他の骨関節 | 皮膚 | 他のリンパ節 | 眼 | 耳 | その他 | 粟粒結核 |
|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
| 全年齢 | 3.71 | 0.07 | 0.13 | 0.24 | 0.23 | 0.19 | 0.08 | 1.05 | 0.01 | 0.024 | 0.5 | 0.5 |
| 0～4 | 0.041 | 0.180 | 0.054 | — | 0.014 | 0.058 | 0.034 | 0.099 | — | 0.003 | 0.037 | 0.041 |
| 5～9 | 0.074 | 0.074 | 0.010 | — | — | 0.007 | 0.003 | 0.067 | — | — | 0.013 | 0.000 |
| 10～14 | 0.090 | 0.038 | 0.013 | 0.003 | 0.006 | 0.013 | — | 0.112 | 0.006 | — | — | 0.013 |
| 0～14 | 0.069 | 0.096 | 0.025 | 0.001 | 0.007 | 0.025 | 0.012 | 0.093 | 0.002 | 0.001 | 0.017 | 0.018 |

注：膿胸、尿路、性器は0-14歳では皆無。全年齢の罹患率はそれぞれ0.24、0.12、0.05。

小児年齢で最も多い肺外結核は肺門リンパ節結核（罹患率0.096）、他のリンパ節結核（0.093）であり、次いで結核性胸膜炎（0.069）、結核性髄膜炎（0.025）、他の骨関節結核（0.025）、粟粒結核（0.018）等となっている。これは胸膜炎が半数を占める全年齢における分布とはかなり様相を異にする。年齢別に見ると、0～4歳では肺門リンパ節結核、粟粒結核、他の骨関節結核、結核性髄膜炎、皮膚結核など年長児よりも多く、胸膜炎、他のリンパ節結核などは10～14歳が多い。

4. 発見方法

小児結核患者の発見方法について他の年齢との比較を見たのが図4。表6である。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る。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い。

図4. 年齢階級別に見た新登録患者の発見方法(2005年)

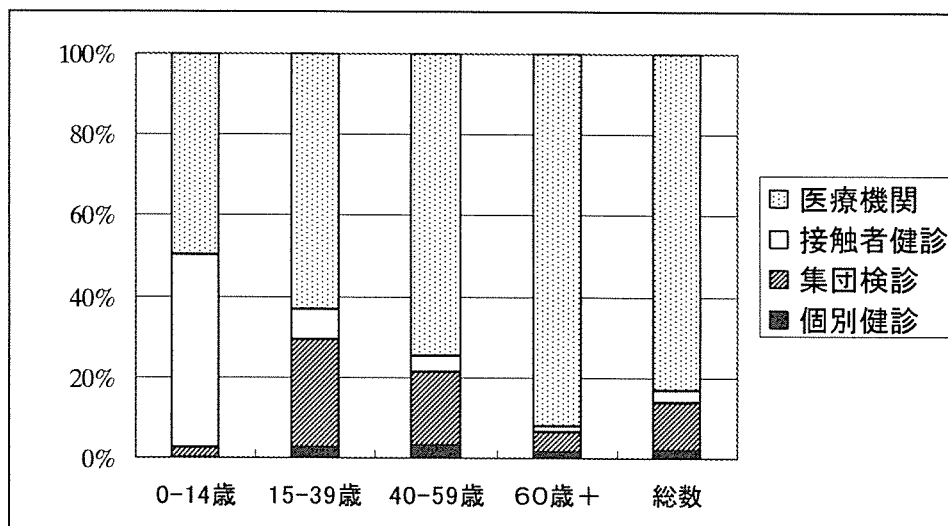


表6. 年齢階級別に見た新登録患者の発見方法(2005年)

| | 個別健診 | 集団検診 | 接触者健診 | 医療機関 | 総数 |
|--------|------|-------|-------|--------|--------|
| 0-14歳 | 0 | 3 | 56 | 58 | 117 |
| 15-39歳 | 143 | 1,394 | 401 | 3,326 | 5,264 |
| 40-59歳 | 185 | 1,069 | 239 | 4,403 | 5,896 |
| 60歳+ | 262 | 870 | 185 | 15,725 | 17,042 |
| 総数 | 590 | 3,336 | 881 | 23,512 | 28,319 |
| 0-14歳 | 0.0% | 2.6% | 47.9% | 49.6% | 100.0% |
| 15-39歳 | 2.7% | 26.5% | 7.6% | 63.2% | 100.0% |
| 40-59歳 | 3.1% | 18.1% | 4.1% | 74.7% | 100.0% |
| 60歳+ | 1.5% | 5.1% | 1.1% | 92.3% | 100.0% |
| 総数 | 2.1% | 11.8% | 3.1% | 83.0% | 100.0% |

健診制度の変化の中でもとくに重要な学校検診の変化の影響を見るために、学童年齢(6歳~15歳)について、発見方法を制度改定前(2002年)と後(2003-2005年)の2年分について比較したのが表7である。

表7. 学校検診制度改定前（2002年）と後（2003-2005年）の学童年齢患者の発見方法

| | | 学校健診 | 家族健診 | 他接触者 | 医療機関 | 総数 |
|-------|--------|------|------|------|------|-------|
| 2002年 | 肺結核 | 18 | 12 | 2 | 17 | 49 |
| | 肺外結核 | 3 | 8 | 2 | 14 | 27 |
| | 総数 | 21 | 20 | 4 | 31 | 76 |
| | (別)マル初 | 936 | 764 | 493 | 12 | 2,205 |
| 2003年 | 肺結核 | 7 | 17 | 1 | 14 | 39 |
| | 肺外結核 | 0 | 4 | 1 | 5 | 10 |
| | 総数 | 7 | 21 | 2 | 19 | 49 |
| | (別)マル初 | 102 | 701 | 296 | 13 | 1,112 |
| 2004年 | 肺結核 | 1 | 12 | 3 | 25 | 41 |
| | 肺外結核 | 0 | 1 | 0 | 16 | 17 |
| | 総数 | 1 | 13 | 3 | 41 | 58 |
| | (別)マル初 | 34 | 627 | 245 | 55 | 961 |
| 2005年 | 肺結核 | 1 | 19 | 7 | 15 | 42 |
| | 肺外結核 | 0 | 1 | 0 | 14 | 15 |
| | 総数 | 1 | 20 | 7 | 29 | 67 |
| | (別)マル初 | 24 | 487 | 148 | 38 | 697 |

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持しており、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い。

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した。

表8. 日米の年齢階級別罹患率・年齢構成の比較（2005年）

| | 罹患率(人口10万対) | | | 患者の年齢構成 | | |
|-----|-------------|------|------|---------|--------|--------|
| | 日本 | 米国 | 白人* | 日本 | 米国 | 白人* |
| 全年齢 | 22.2 | 4.76 | 1.30 | 100.0% | 100.0% | 100.0% |
| 年齢調 | - | 5.3 | 1.5 | - | - | - |

| | | | | | | |
|---------|------|------|------|-------|-------|-------|
| 整 | | | | | | |
| 0-4 歳 | 1.0 | 2.36 | 0.37 | 0.2% | 3.4% | 1.6% |
| 5-14 歳 | 0.5 | 0.94 | 0.11 | 0.2% | 2.7% | 1.0% |
| 15-24 歳 | 8.7 | 3.65 | 0.42 | 4.2% | 10.9% | 4.3% |
| 25-44 歳 | 15.3 | 5.64 | 1.04 | 18.3% | 33.6% | 21.3% |
| 45-64 歳 | 19.1 | 5.70 | 1.72 | 24.3% | 29.3% | 36.1% |
| 65 歳+ | 55.8 | 7.71 | 3.06 | 52.8% | 20.0% | 35.6% |

注．年齢調整は日本(2005年)を標準人口として．

*白人：非ヒスパニック系白人．

まず罹患率について、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。とくに大きい差は 65 歳以上（7.2 倍）にみられる。さらに米国の人口を Non-hispanic whites とそれ以外に分け、前者のみ（米国の患者の 18% を占める）についてみると罹患率は 1.3 で、日米の格差は一層大きくなる。ここで 0～4 歳の罹患率は米国 2.36 に対して日本は 1.0 であり、明らかに日本で低い。これは 5～9 歳でも同様である。非ヒスパニック系白人に限定すれば小児結核の罹患率は日本のほうが高くなるが、日米の比は全年齢での 17:1 から 0～4 歳の 2.7:1、5～14 歳の 4.5:1 程度とまりである。

次に患者の年齢構成を見た。米国の人口は日本に比してかなり若年者が多いので、米国の人口の年齢構成を日本に合わせて計算した。その結果小児結核の割合は 0～14 歳で 0.4% に対して米国（全体）では 6.1% と高く、非ヒスパニック系白人に限定しても 2.6% となお高い。

考 察

戦後から 1970 年代までの間、日本の結核は死亡率、罹患率いずれの指標で見ても順調に蔓延低下に向かってきたが、それはとりわけ若年者、小児において顕著であった。¹⁾ 今回もあらためて示された 1965～1979 年の小児年齢の 20% に達する罹患率低下速度は世界的にもまれな記録といえる。その後人口の急速な高齢化が基本的な原因と考えられる罹患率減少傾向の鈍化が起って、この年齢層にもそれが波及する。しかしそれでも減少速度は依然年率 10% になんなんとしている。このように日本の小児結核の現状は全人口に比して恵まれた状態にあるといえることができる。

その一つの現れが、罹患率などの対米比較においてみることができる。全人口での罹患率にもかかわらず、小児結核の罹患率は米国の半分の水準にあることが確認され、これは同時に全結核に占める小児結核の割合の低さとして見ることもできる。ごく単純に考えれば、日本の小児は米国の小児よりも 5 倍の結核感染を受け、罹患率も 5 倍程度あってもおかしくない。これからすれば小児結核対策において米国と最も違う BCG 接種が、日本の小児の罹患率を本来の 5 分の 1 に抑えている（効果率 80%）とみることが出来る。逆に言えば、BCG 接種がおろそかになれば小児結核が増加するおそれが十分にあるということになる。米国に分析については、米国の結核の状況は外国人など

特別のハイリスク階層に引きずられている可能性があることから、そのような効果を回避する目的で非ヒスパニック系白人だけを別に取り出しているが、ここでもやはり基本的には日本の状況の全人口のなかでの小児結核の対米優位は変わらない。BCG接種の経費・便益の議論は低蔓延化の進むなかで今後ますます問題になるであろうが、結論が下されるまではこの目に見える利益を最大限に保つための努力（高い接種率および接種技術の確保）を続けるべきである。

病理学的に小児結核の大きな特徴は、感染に引き続き発病する初感染結核が大半を占めることである。単純化して考えれば、小児人口1700万から新感染が0.03%、つまり5100件発生、その中から初感染結核が年間10%発生しうる、それがBCG接種のおかげで5分の1に抑えられることで $5100 \times 0.1 \times 1/5 = 102$ 人（実測は117人）程度の患者が発生していると見ることができる。

初感染結核の特徴は、内因性再燃発病に比して肺外結核が優位であることで、今回の分析でもそれは見られるとおりである。ただしその中の「その他のリンパ節結核」、「皮膚結核」についてはBCG接種の副反応による類似反応が混在している可能性について留意すべきである。

都道府県別に小児結核の罹患率をみたところ、特に低年齢層の罹患率は一定の疫学的傾向を示さず（二次点間の相関が低いこと）、偶然変動に大きく左右されていること、ひいては診断の信頼性に問題があり得ることを示唆している。たとえば、1990-94年、2000-2004年のいずれにおいても小児結核の診療に熱心な施設のある県市で罹患率が高い傾向も伺われることなども指摘される。診断の信頼性については、今後は高松らが唱えている小児結核診療ネットワークのような活動を通して全国的に均一化しつつ質を高めていくことが必要であろう。

ただし都道府県別の年齢階級別の罹患率の相関分析から、小児結核の罹患率は高齢者や全人口よりも15-39歳歳の罹患率に強く相関していることが知られ、このことは高松ら³⁾が示しているように、この年齢の患者の7割が家族内に感染源（父>母>祖父母の順で）があることとよく符合する。

小児結核の発見方法の中で接触者健診の重要性が如実に証明された。これも上記の高松の成績と軌を一にする。一方学校検診の改訂は、健診発見者の激減を招いたが、それは小児結核患者発見の全体には目に見えた変化はもたらししていないようである。逆に現在の健診方式の発見患者数がごく少数であることは、この健診の存廃・改訂について検討すべきことを物語っているといえる。

結核対策が大幅に改訂されつつある中、小児結核についてもその動向を慎重に見守っていく必要があるが、そのための枠組みについて以下の諸点について本研究の結果に基づいて提言をしたい。

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⁴⁾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を行い、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。

文献

1. CDC. Reported Tuberculosis in the United States, 2005. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, September 2006.
2. Mori T: Role of tuberculosis control technologies in health transition of the productive population.(in; Furukawa T ed: High Technology, Population Wealth and Health. Perspectives of Advanced Technology and Science 2; pp 73-92, Maruzen Planet, 1995.
3. 高松勇・亀田誠・井上寿茂：小児結核の現状と今後の課題．結核 70 : 57-65, 21995
4. 永井仁美・田村嘉孝・撫井賀代・下内昭・加納榮三・高松勇：大阪小児結核症例検討会の3年間の試み．日本公衆衛生学雑誌 53（総会抄録集） :904, 2006

資料 3.1 :

小児結核診療における QuantiFERON[®] TB-2G の有用性に関する研究

研究協力者:

国立病院機構南京都病院 小児科 徳永修、藤本舟、宮野前健

A. 研究目的

新たに導入された結核血清診断法 QuantiFERON[®] TB-2G (以後 QFT) は成人結核症例を対象とした種々の検討において高い有用性が報告され、米国 CDC 及び日本結核病学会の QFT 使用ガイドラインにおいても、ツベルクリン反応に代わる結核感染診断法としてその使用が推奨されている。一方で小児例における本検査の妥当性及び判定基準については未だ十分な検討がされておらず、それぞれのガイドラインにおいても今後の検討課題とされている。当院で診療した小児結核関連症例に対して本検査を合わせて実施、その測定結果と各症例背景に関して検討し小児結核診療における QFT の有用性を明らかにすることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

2005 年 8 月から 2007 年 1 月の間に当院で診療を行った小児結核関連症例 84 例 (131 検体) を対象に QFT を実施し、その測定結果と各症例背景・ツ反結果等に関して検討を行った (表 1)。測定を行った症例の内訳は以下の通り: ①小児結核発症例 6 例 (16 検体) ②接触者検診例 66 例 (102 検体) ③コッホ現象疑い・ツ反自然陽転 5 例 (6 検体) ④非結核性疾患 (結核除外目的) 7 例 (7 検体)

尚、検査手順のうち、ステージ 1、即ち採取血液への結核菌特異抗原 (ESAT-6、CFP-10) 及び陽性・陰性コントロールの添加培養及び上清回収までは当院において実施し、ステージ 2、即ち ELISA 法による INF- γ 定量は結核研究所 (抗酸菌レファレンスセンター 原田登之先生) に依頼して実施した。

また、判定は日本結核病学会 “クオンティフェロン TB-2G の使用指針” に従って実施した。

C. 研究結果

以下の 3 項目に関してそれぞれ検討を行った。

1. 小児結核症例の検討
2. 接触者検診例の検討
3. 結核発症例及び潜在感染例における結核菌特異抗原に対する INF- γ 応答性の差異に関する検討
4. 年齢による INF- γ 産生応答の差異に関する検討

1. 小児結核症例の検討

検討対象となった症例は全 6 例、うち 2 例は検討期間中に新規に発症し治療開始時より測定、2 例は治療中途より測定、また 2 例は治療終了後に

測定を行った。各症例の病型や排菌状況、QFT 測定時期及びその結果は表 2 の通りである。即ち、結核発症例中 6 例中 5 例で陽性または判定保留であった。一方、多量の排菌を認め治療開始前のツ反が anergy であった重症肺結核症例（7 歳女児）で治療開始 8 か月後より繰り返し QFT を実施したが治療終了時ツ反陽転確認後も一貫して陰性で経過した（表 3）。また治療開始当初より経過を追うことができた QFT 陽性肺結核症例 2 例では治療継続、胸部画像所見改善と共に徐々に INF- γ 応答性の低下を認めた（図 1）。

2. 接触者検診例の検討

QFT 測定を行った接触者検診例 66 例（102 検体）のうち、感染源の状況や接触頻度、ツ反結果などが明らかであった症例 39 例（67 検体）を検討の対象とした。これらの検討対象症例を①塗沫陽性患者と濃厚接触歴を有する検診例 23 例、②感染危険度の低い検診例 16 例の 2 群に分けて検討を行った（表 4）。

塗沫陽性患者と濃厚な接触歴を有し、感染成立の可能性が強く疑われた接触者検診例 23 例中 10 例（43%）が QFT 陽性または判定保留であった（表 5）。このうち 1 例のツ反発赤径は 20 mm 未満であった。一方、ツ反発赤径が 30 mm を越え旧厚生省化学予防適応基準に合致する 4 例が QFT は陰性であった。また、母の塗沫陽性肺結核発症判明後、化学予防を実施しながら慎重に経過を追った BCG 未接種乳児例（初診時生後 2 ヶ月）では QFT は陰性または判定不可で推移したが、約 7 ヶ月後にツ反陽転（発赤 17 mm、硬結 12 mm）が確認された（図 2）。即ち QFT のみでは検出することができなかった潜在感染乳児例が確認された。

また、QFT 陽性が確認された潜在感染例 3 例について化学予防開始後の QFT 反応性の推移を追った。予防終了後も陰性化せず、また低下する傾向も明らかでなかった。

尚、感染危険度の低い接触者検診例 16 例は全例 QFT 陰性であった（表 6）。

3. 結核発症例及び潜在感染例における結核菌特異抗原に対する INF- γ 応答性の差異に関する検討

QFT 陽性となった結核発症例（6 例）及び潜在感染例（7 例）について結核菌特異抗原添加による INF- γ 応答性の差異に関して検討を行った。即ち、ESAT-6 または CFP-10 刺激による INF- γ 産生量（2 抗原刺激のうち反応性の高かった検査値を採用）について両群間で比較した。統計学上の有意差はみられなかったが、潜在感染例でその応答性が低い傾向を認めた（発症例 6.82 ± 7.52 IU/ml、潜在感染例 4.41 ± 5.98 IU/ml；潜在感染例は 1 例を除いた 6 例で 5 IU/ml 未満であった）（図 3）。

4. 年齢による INF- γ 産生応答の差異に関する検討

結核感染症例における菌特異抗原刺激による INF- γ 応答性に対する年齢の影響を推測するため、Mitogen (PHA) 刺激に対する INF- γ 産生応答の年齢による差異を検討した。

即ち、今回の検討において QFT 測定を行った小児結核関連症例 84 例（131 検体）を年齢別に 4 群（0 歳群、1 歳群、2～5 歳群、6 歳以上群）に分け、各群の Mitogen 刺激に対する INF- γ 産生量を統計学的に検討した。その結

果 0 歳群と 2~5 歳群及び 6 歳以上群との間には有意差が認められた ($p<0.05$) (図 4)。また、Mitogen 刺激に対する INF- γ 応答性と検討対象児の年齢との間に相関関係が認められた ($p<0.0001$, Spearman's coefficient=0.458) (図 5)。

D. 考察

近年新たに導入された結核感染血清診断法 QuantiFERON[®] TB-2G は成人症例を対象とした種々の検討において高い感度と特異度が報告され、米国 CDC 及び日本結核病学会の QFT 使用ガイドラインにおいても、ツベルクリン反応に代わる結核感染診断法として接触者健診、医療関係者の結核管理等への使用が推奨されている。一方で小児例に関する検討報告例は乏しく、それぞれのガイドラインにおいても 5 歳以下の幼児に対する本検査実施は推奨されておらず、小児における QFT 検査の妥当性に関する検討や診断基準の設定は今後の課題として挙げられている。

今回、我々は当院で診療した小児結核関連症例に対して本検査を実施、その測定結果と各症例背景に関する詳細な分析を行い、特に①小児結核発症例における QFT 反応性(即ち本検査の感度に関する検討)、②小児を対象とする接触者健診における QFT 反応性、③小児結核発症例及び潜在感染例における QFT 反応性の差異、④抗原刺激に対する effector T cell 反応性を評価する本検査に対する年齢の影響、に関して検討を行った。小児結核症例においては全 6 例中 5 例が陽性または判定保留を示し、排菌例の少ない小児結核例においても発症診断に非常に有用な検査であることが推測された。一方で全肺野に経気道性及び血行性に散布病変を認めた重症肺結核症例では QFT は経過中一貫して陰性であった。これまでの基礎的な検討においても重症結核症例においては細胞性免疫における Th1/Th2 バランスが Th2 優位へとシフトすることが報告されており、症例の重症度と QFT 反応性の関連(=重症例における偽陰性の可能性)についての検討実施も強く望まれる。結核潜在感染診断に用いることができる gold standard が存在しない為、接触者健診例における QFT の有用性(特に感染危険度やツ反結果に基づく感染判断との相違)について評価することは困難である。しかしながら、母の塗沫陽性肺結核発症が判明した BCG 未接種乳児例において QFT が陰性または判定不可で推移した一方でツ反陽転が確認されたことは潜在感染例における QFT 偽陰性例の存在を示唆している。潜在感染例では発症例に比して QFT 反応性が低い傾向にある、0~1 歳の乳幼児では(Mitogen 刺激に対する) INF- γ 産生応答がそれ以上の年齢に比して有意に低い、などの検討結果も合わせ、小児を対象とした接触者健診において QFT 結果のみを感染判断の根拠とする姿勢は潜在感染例の見逃しにつながる可能性があると考えられる。小児を対象とした潜在感染診断に際してはこれまでと同様に健診対象患児の年齢や BCG 接種歴、感染源の状況(排菌状況や有症状期間)、接触頻度に関する情報を収集し、ツ反及び QFT 結果と合わせて慎重に判断することが必要であると考えられる。

今後も小児結核を診療する多くの施設において小児症例(発症例、潜在感染例とも)における QFT 結果の蓄積・検討を継続し、小児結核診療における QFT 使用指針が早期に作成されることが強く望まれる。