査など画像検査の確認後、発病していた場合は即時治療となり、発病していなければ化学予防を行うこととなる。一方、数日で局所反応が軽減し、しかもツ反を実施すると陰性である非特異的型であれば結核菌に感染していないと考えられるため、フォローを終了という措置も可能と考えられる(表2)。

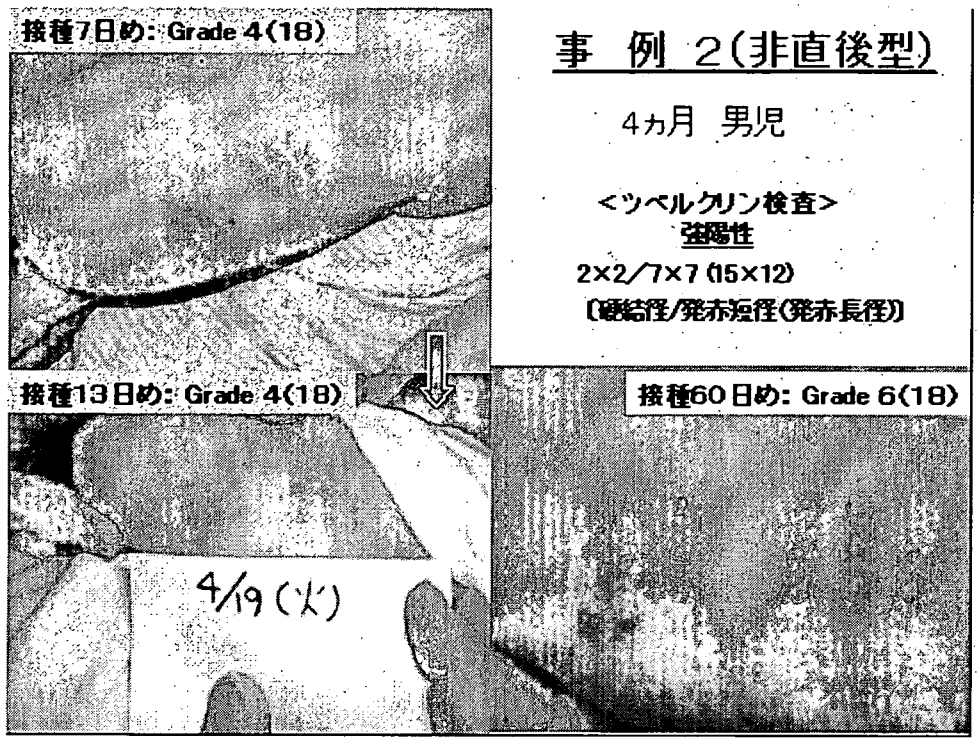
以上のことから、コッホ現象を診断する場合、BCG 接種後1週間以内の局所反応が grade3 以上であり、かつ経過中に反応が減弱しない場合、コッホ現象の可能性が考えられるため、BCG接種後遅くとも2週間以内にツベルクリン検査を実施すべきであると考えられる。

（表１）grade 表

grade	局所反応
grade1	針痕部の発赤のみ
grade2	針痕部の発赤のみ＋針痕部周辺の皮膚の発赤
grade3	針痕部の硬結(1ヶ所以上)
grade4	針痕部の化膿(1ヶ所以上)
grade5	針痕部の浸出液漏出 or 痂皮形成(1～9ヶ所)
grade6	針痕部の浸出液漏出 and/or 痂皮形成(10ヶ所以上)

（写真１）

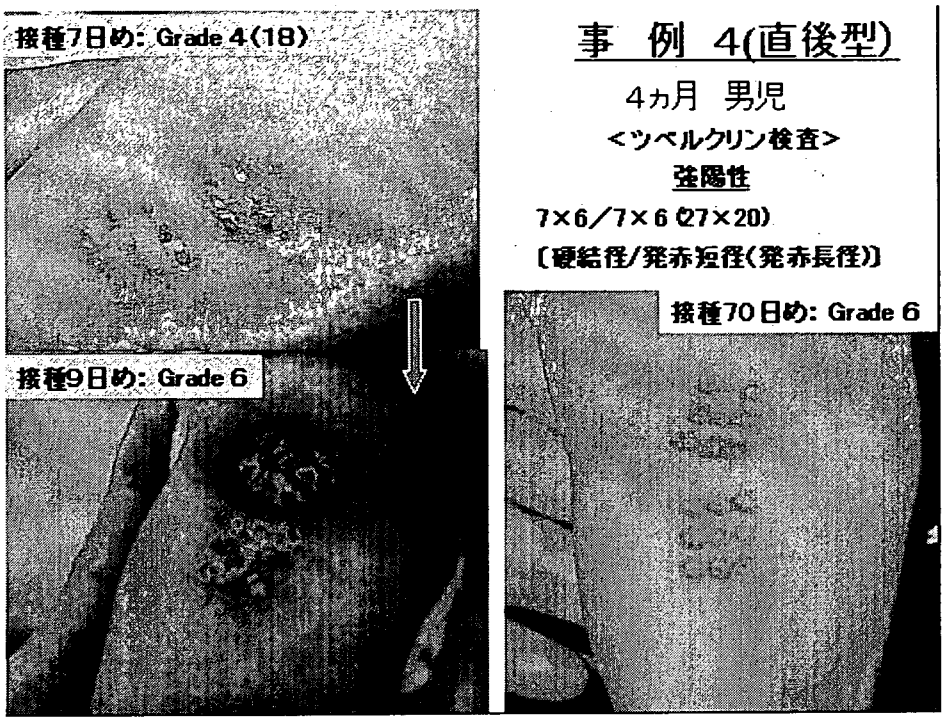
（写真２）


接種7日め: Grade 4(18)
事 例 2(非直後型)
4ヵ月 男児
<ツベルクリン検査>
強陽性
2×2/7×7 (15×12)
〔硬結径/発赤短径(発赤長径)〕
接種13日め: Grade 4(18)
接種60日め: Grade 6(18)
4/19(火)

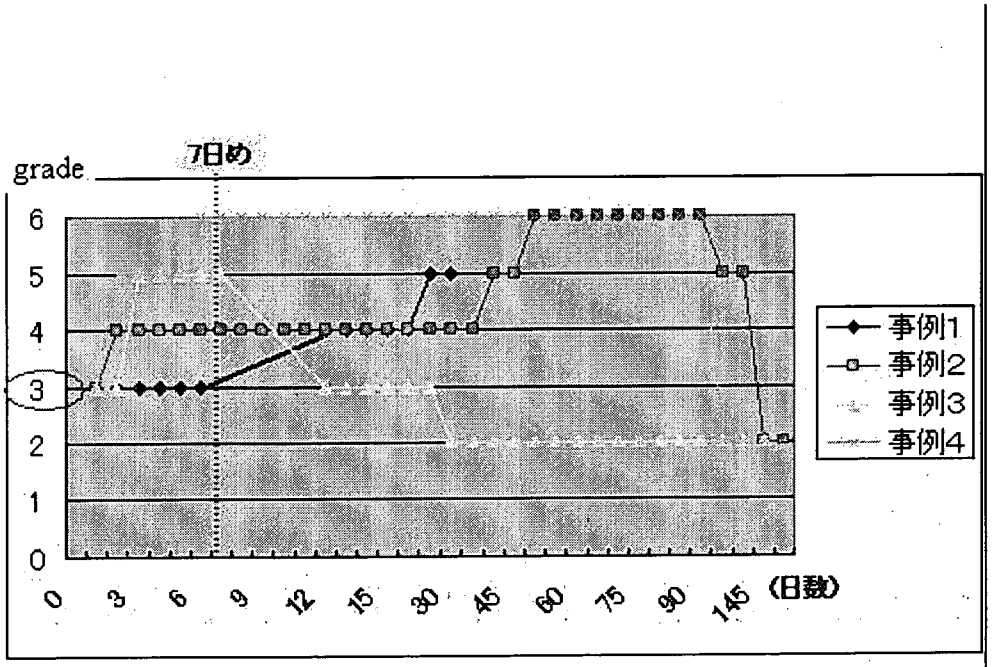
（写真３）

接種5日め: Grade 5(1)
事 例 3(直後型)
3ヵ月 男児
<ツベルクリン検査>
中等度陽性
3×3/9×16 〔硬結径/発赤径〕
接種7日め: Grade 5(6)
接種85日め: Grade 2

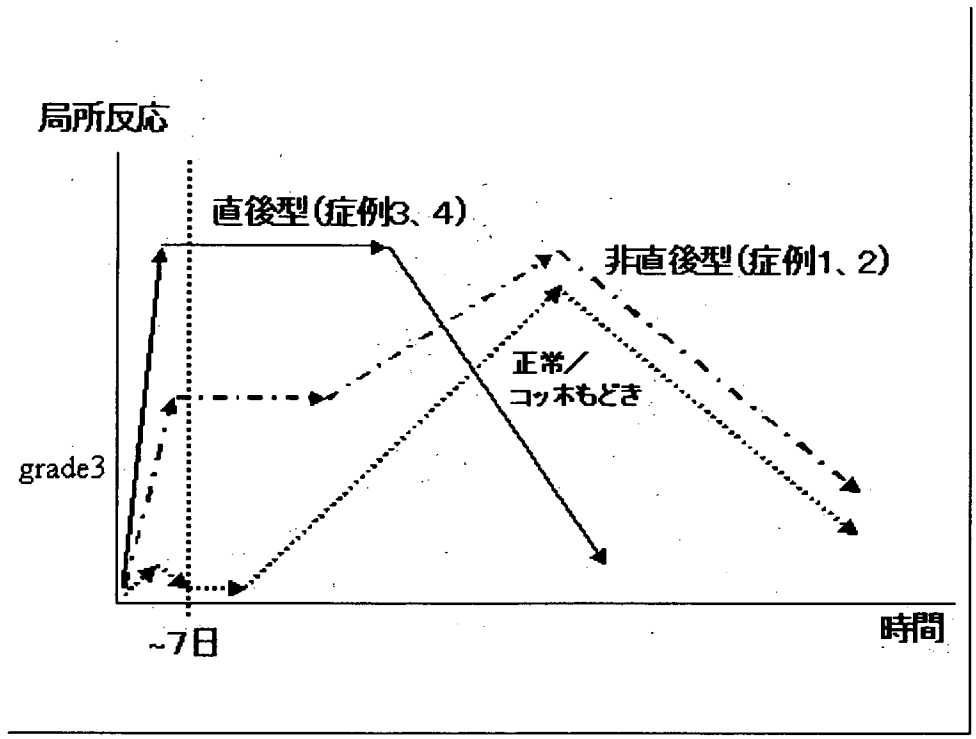
（写真４）



（図１）grade 評価の時系列



（図２）局所反応のパターン



（表２）コッホ現象スペクトラムと経過措置

	発病	感染	ツ反	型	局所反応および経過	コッホ現象	措置
発病	＋	＋	＋	直後型	Grade5～6 軽減せず	陽性	治療
感染者	—	＋	＋	直後型	Grade3～6 軽減せず		化学予防
感染者疑い				非直後型	Grade3～ 軽減？		化学予防/経過観察
非感染者	—	—	—	非直後型	数日で軽減	陰性/もどき	放置

＊直後型:BCG接種直後の方が局所反応が強い

＊非直後型:BCG接種直後より通常の局所反応が強い

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
—小児結核患者症例検討会５年目—

永井　仁美	大阪府茨木保健所地域保健課
加納　栄三	大阪府八尾保健所
森山　和郎	大阪府健康福祉部地域保健福祉室感染症・難病対策課
下内　昭	大阪市保健所感染症対策課
撫井　賀代	大阪市西成区保健福祉センター
藤井　史敏	堺市保健所医療対策課
鈴木　美智子	大阪市立北市民病院小児科
徳永　修	国立病院機構南京都病院小児科
宮野前　健	〃
藤山　理世	神戸市保健所
高松　勇	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科

＜要旨＞

小児結核対策の個別的・重点的対策への重点化を目指した大阪地区での「医療機関・保健所の合同症例検討会」の５年目として実施した。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、治療支援、患者背景などに関して共通の理解を得、症例の治療支援や発生予防を考察した。平成 19 年は大阪府下で５保健所と５医療機関、さらに京都市と兵庫県からの参加を合わせて６９名の参加があった。

引き続き大阪地区では小児結核患者発生数は現象をみており、今回の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と考えられた。大阪地区において取り組んだ「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」方式の対策は、今後全国の大都市部の小児結核対策に拡大され、今後の行政施策に大きく貢献できる可能性がある

A．研究目的

小児結核対策の個別的・重点的対策への重点化を目指し、大阪地区に留まらず関西地区にエリアを拡げ症例を提示し、現場担当の医師・保健婦が一堂に会して治療上の課題と予防上の問題点を合同で議論する「症例検討会」５年目を開催した。

B．研究方法

これまでの検討会と同様に、土曜日午後の半日に症例検討会を開催した。今回の検討会の対象事例は 2007 年に登録された 14 歳以下の小児結核事例とし、大阪府下での事例が 2 例、兵庫県および京都市の事例がそれぞれ 1 例ずつの合計 4 例について、医療機関側と保健所側からそれぞれプレゼンテーションを行い、フロアも交えて検討・議論をおこなった。

また、事例検討に入る前に大阪府・大阪市より 2007 年における小児結核の現状について報告をおこなった。

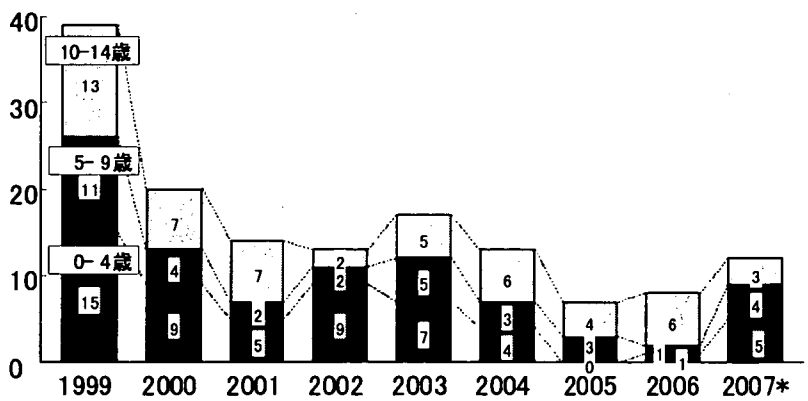
参加者は医師・保健師・看護師・事務職・技師等さまざまな職種から合計 84 名であり、これまでで最多となった。

C．研究結果

2007 年における小児結核患者の登録は大阪府全体で 12 名であり（概数値）、2005 年、2006 年は登録数が 10 名未満であったことから、若干増加の年となった。年齢群別では、0～4 歳児が 5 名、5～9 歳児が 4 名、10～14 歳児が 3 名であり、乳幼児層での増加が目立つ。（図 1）

図 1　大阪府年齢別小児結核罹患数推移

（1999－2007年、人）



＊：2007年は速報値（非公式）

大阪府保健所に登録のあった 6 例の概要は表 1 のとおりである。2007 年の事例の特徴としては、移植後であり免疫抑制剤を使用中のためにＢＣＧ接種ができなかった乳児の発病

（排菌あり）や、予防内服歴のある幼児が、抗がん剤治療等の後に発病（排菌あり）した例など、免疫状態が悪化するような基礎疾患や治療歴のあった小児からの結核発病であろう。このことは小児科の臨床の場においても、結核を忘れてはならないことへの警鐘になったと思われる。

他の事例では身近な両親からの感染があり、その感染源である両親の受診の遅れが目立つ。医療機関による診断の遅れも 9 ヶ月にも及んでいる例もあり、今後も結核診断に対する啓発も継続の必要性を感じる。

表1 府保健所管内の症例概要

患児			感染源			課題など
性年齢	病型	排菌	関係	病型	排菌	
10ヶ月女	bⅢ2	胃液培養(+)	不明			BCG未接種(肝移植・免疫抑制剤使用のため)
1男	骨関節結核	陰性	不明			BCG接種(+)、QFT(−)
6女	lⅢ1	胃液培養(+)	父	bⅢ2	G9	抗がん剤治療・骨髄移植歴あり 前年度予防内服済み
7女	結核性リンパ節炎	陰性	不明			診断の遅れ(9ヶ月)
10女	rⅢ1	胃液培養(+)	母	bⅡ2	2+	感染源の受診の遅れ
14女	lⅢ1	胃液塗抹(+)・培養(+)	父	bⅡ2	3+	感染源の受診の遅れ

また、大阪市からは小児の予防内服における服薬確認（小児ＤＯＰＴ）の成績についても報告がなされた。これは、過去に予防内服を中断した小児からの発病を経験したため、取り組みが始まったものである。2006 年 4 月～2007 年 7 月の間にＩＮＨの予防内服対象となった 19 歳未満の登録者は 132 名であり、そのうちＤＯＰＴが実施されたのは 37 名（28%）である。結核患者のＤＯＴＳ実施率が 60%を超えており、今後さらに予防内服の重要性を周知しながら実施率を向上させたいと考えている。なお、実施者における完了率は 97%と非常に高値であり、今までの完了率（80%）と比較しても効果的と考えられた。

BCG 接種副反応としての皮膚病変の最近の傾向

森　　亨[1)]・山内祐子[2)]

1)　国立感染症研究所ハンセン病研究センター
2)　結核予防会結核研究所

近年の法制度の大きな改訂で、とくに小児の結核予防については学校検診の大幅な改定と BCG 接種の間引きに続き、平成 17 年度からは乳児のみを対象にした直接接種方式へと大きな転換が進められている。このような時期に当たって、BCG 接種を高い接種率を保ちながら、高い技術水準で適正に行うことは至上命令ともいえよう。そのなかで副反応に対する適切な措置も重要な意義をもつ。BCG 接種による副反応としてはこれまでは腋窩リンパ節腫大が頻度からもまたその取り扱いの点からも重視されてきたが[1,2]、近年皮膚病変事例が増える傾向が懸念されていることから、本研究ではこれを採り上げて、対応について検討することとした。

材料と方法

国の刊行している「予防接種副反応報告」[3]の No. 1～No. 11 を通覧し、ここで掲載している「皮膚病変」についてその推移や内容を要約した。次に医学文献データベース（医学中央雑誌）を基本に遡行検索や個人情報も援用し、日本国内の BCG 副反応症例の報告をできるだけ広く渉猟し、皮膚結核病変と思われるものを収集した。論文として刊行されているものはもとより、学会発表の抄録、タイトルのみのものも分析によっては含めた。なお、重複発表例は最大限除外するよう努めた。

結果

1．予防接種副反応報告による症例の推移

表 1 は本制度が発足して以来平成 18 年 3 月末までに報告された BCG 副反応事例の累計分である。最も多く見られるのが「1. 腋窩リンパ節腫大」であり、全報告例の 59%（「6A 腋窩以外のリンパ節腫大」を含めると 64%）を占める。ついで「2. 局所反応」（遷延性の潰瘍や、膿瘍形成）、「6C. ケロイド」などであり、「4. 皮膚結核様病変」がこれに続く（まれにこれら 2 種以上の反応を併発する者もあるが絶対数は小さい）。この間の接種件数は 2,577 万人なので、これらの発生率（接種 100 万件対）は、リンパ節腫大 21、局所反応 5、そして皮膚病変は 2.3 と、前 2 者に比して皮膚病変はごく少数に留まっている。

しかし、その経年的変化は特異である。図 1 にみるように、平成 11 年には皮膚病変は 4 例だったが、その後不規則ながらも増勢を示し、平成 14 年以後は急速に増加した。平成 15～17 年度の報告件数は年平均で 13.3 件であり、これはそれ以前の年平均 2.0 件の 6 倍強に相当する。また平成 15～17 年度の報告が平成 14～16 年度の接種から発生したとすると、発生率は 100 万対 9.3、0～3 歳に限定すると 11.7 となる。なお、この間腋窩リンパ節腫大も平成 15～17 年報告の年平均は 53.0 件で、それ以前の 45.8 件よりもやや増加したがが、

その幅は皮膚病変ほどではない。

皮膚病変の接種時年齢は全58例中、50例（86%）が0歳であるが、1歳5例、2歳1例、4歳を超える者も2例あった。接種後病変発生までの時期を見ると、全体の28%が1カ月以内に、また85%（累計）が2カ月以内に発生している。残りの15%がその後半年間に発生する。

2．文献調査による発生・臨床像の動向

収集された報告は平成9年以来総数80件であった。報告の記述から調査の対象である「皮膚病変」を「Ⅰ群：全身性の皮疹」「Ⅱ群：限局性病変・その他」に大別し、その中を記載されている診断名で分類した。それらの報告が行われた年次の分布を見ると図2の通りである。このように、報告件数においてもやはりこの数年間の増加傾向は著しい。Ⅰ、Ⅱ群のいずれも増加しているが、どちらかえば前者の報告件数の増加が著しい。ちなみに平成1997～2001年、2002～2006年の前後5年ずつに報告件数を見ると、Ⅰ群は前後で14件から34件に、またⅡ群は15件から17件に増えていた。

次にこれら2群についてより詳細に記述を見てみる。この分析では上記の総数80件から記載が不十分な報告19件を除外し、それぞれ48件、13件を対象とした。とくに後者は基本的に「結節・肉芽腫」（接種部位とは別の部位に生じたもの）に限定した。

<u>Ⅰ群：全身性の皮疹</u>　男児20例、女児22例、性別不明6例。（受診時）年齢は6カ月までが60%、12カ月までが90%。症状出現までの期間は、2週以内も7%あるが、多くはその後で、1カ月以内が63%（累計）、2カ月以内が91%である。1年を越えて発生した者も2件あった。

これらのうち1例を除いて全部が体幹、顔面、四肢などに広く分布する発疹を起こしており、「BCG接種の局所では反応がとくに強い」と記載されているものが多い。皮疹の記載は、丘疹、紅斑、水疱、中心性壊死、個々の発疹の大きさも粟粒から米粒、大豆大、それ以上と様々である。組織学的所見でも多様であり、「漿液性丘疹、膠原繊維の変性・壊死、小円形細胞・類上皮細胞の浸潤」、「類上皮細胞肉芽腫」、「中心性痂皮、真皮上層・乳頭の浮腫と好中球・リンパ球の浸潤」などと記載されているものが多い。

抗酸菌が皮疹部位から検出された例は3例あった。うち1例は塗抹陽性で培養・核酸増幅法で陰性であったが、脾腫を伴っていた例[4]、別の1例は重症複合型免疫不全症（SCID）に合併した全身性BCG感染症の例[5]であった。残りの1例は「散在性丘疹」という診断名で膿瘍部位から抗酸菌を検出したというが詳細は不明である[6]。

発熱を伴った者が6例（13%）に見られた。1例は再接種を受けた7歳児であるが、皮膚病変とともに虹彩炎や頸部リンパ節腫脹ももっていた[7]。

予後は概ね良好であり、大半が2カ月後に皮疹は消退していた。この間行われた治療は、記載のあった36例中「なし（経過観察のみ）」が23例（64%）、イソニアジド使用はわずか6例（17%）、その他は副腎皮質ホルモン剤2例、抗アレルギー剤2例などであった。

なお、重大な基礎疾患として上記のようにSCIDが1例みられた。この例の皮膚病変は全身播種性BCG感染の症候として発生した播種性皮膚（粟粒）病変と思われ、ここで扱う他の皮膚病変（結核疹）とは異質のものであった。その他、皮膚病変との関連は定かで

ないが、川崎病（皮疹）、関節リウマチ（同）、心臓弁膜症（同）をもった患児に皮膚病変が生じた例があった。

<u>II群：限局性病変（結節・肉芽腫）</u>　初診時年齢は生後5カ月から始まって1歳未満が5例（38%）、2歳未満で69%（累計）、残りが2歳から12歳までで、皮疹に比して年長に偏っている。接種後症状出現までの期間が知られた12例の分布は、2カ月後までが42%、1年後までが83%（累計）、1年を経過した後に発見される例も2例あった。

病変は8例（62%）が接種部位の近傍（数cm離れた部位）に孤立性の結節として生じたが、下顎部2例、左鎖骨近傍2例、さらに接種部位とは対側上腕および外踝に発生したものが1例見られた。病変は肉眼的には直径1〜2cm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と記載されるものが多く、抗酸菌を検出した例は4例、そのうち3例では*Mycobacterium bovis* BCGを同定している。

治療内容は12例で知られたが、抗結核薬による化学療法が5例（42%）に行われ、うち2例でリファンピシン＋イソニアジドが、3例でイソニアジド単独治療が行われていた。また3例（25%）には外科的摘出が行われた。その他ではイソジンゲル1例、無治療3例であった。予後は良好で、2〜7カ月で縮小ないし消失が得られた。

考察

やや古いが1980年代までのヨーロッパ各国を中心にBCG接種副反応を広範に収集し、体系的に分析したLotteら[8]は、副反応を体系的に分類し、そのなかで皮膚病変を以下のように位置づけている。まず副反応全体を大分類として以下の4種に区分する。

第1種．異常なBCG初期変化群［リンパ節腫大や局所の遷延性の潰瘍やコッホ現象などを含む］

第2種．限局性・全身性病変で非致命的なもの［中耳炎や骨炎など］

第3種．全身性病変で致命的なもの［全身播種性BCG炎など］

第4種．接種後症候群あるいは臨床的に接種と関連づけられる病変［後遺症あるいはよりBCGはより間接的な原因と考えられるもので、ケロイドや目の障害（フリクテンなど）を含む］

我々が問題とする皮膚病変は、これらのなかで第2種、第4種に以下のように細分されて分類されている。

2.3　ループス

2.4　その他の結核様皮膚病変

4.2　急性皮疹、結節性紅斑を含む

このうち2.3と2.4は結核特異的な反応であるが（2.3では菌を証明することはないが、組織所見は結核特異的、2.4は細菌学的に陽性、病理像も結核特異的のことが多い）、4.1は細菌学的にも、病理像も非特異的であるとしている。この総説に続いて発表された欧州諸国の実態調査[9]では、これらは4.3眼病変などとあわせて「過敏性反応」として一括されている。「結果」でみた我々の症例はこの分類では、I群の大半が4.2であり（一部は2.3）、II群は2.4に相当する。

病変の発生頻度をLotteら[8]の調査の所見と比較してみた。副反応報告では欧州での4.2

の頻度（接種100万件に対して）1948-54年4.2、1955-74年0.05、1958-74年0.29であるが、日本の平成15-17年度の9.3（0-3歳では11.7）という値は、観察・統計の方法の違いを考えに入れても明らかに高い。ちなみに他の副反応との関連でみると、「1.2 化膿性リンパ節炎」は欧州では6,000件記載されていたが「2.3 ループス」＋「2.4 他の皮膚結核様病変」が254件、「4.2 皮疹」が484件で後2者を合計してもリンパ節の8分の1にすぎない。これに対して日本では、仮に化膿性リンパ節炎をリンパ節腫大全体の10%（森ら[2]の観察では10mm以上のリンパ節腫大で化膿性変化を伴ったのは6%）としても、表1から皮膚病変はこれとほぼ同数発生することになり、不釣り合いに皮膚病変が多い。そして最近だけに限ればその不釣り合いはいっそう著しくなる（平成15～17年度でリンパ節腫大全体162件、皮膚病変40件）。

BCG接種副反応としての皮膚病変の発生に関しては、結核症の皮膚病変に関する知見が参考になると思われる。通常よく遭遇する皮膚結核は以下のように分類される。[10,11,12]

1．真性（真正）皮膚結核

1.1 皮膚初感染結核、1.2 尋常性狼そう、1.3 皮膚疣状結核、1.3 皮膚腺病、1.5 皮膚粟粒結核

2．結核疹

2.1 バザン硬結性紅斑、2.2 壊疽性丘疹状結核疹、2.3 腺病性苔癬

1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接種の接種局所の反応は、それ自体が1に含まれる一種の「皮膚初感染病変」であるが、副作用としての皮膚病変としては、1は尋常性狼瘡と初感染結核の異所的なもの（転移巣、表2の「結節・肉芽腫」の大部分）に対応する（接種局所反応－表1では、2.遷延性の潰瘍や、6Cケロイドーは別個に扱っている）。狼瘡は今回の症例には見あたらなかった。

2は、一応結核菌やその成分が小血管に入って皮膚の過敏性反応を起こしたものとされながら、結核との病因論的関係が問題とされた一連の状態である。しかし今回見たようにBCG接種によって似たような症状が発生することは結核との関連を支持するものであろう。さらに近年病巣からPCRによって結核菌DNAの検出が報告されるようになり、結核との関連がより強く支持される。[13]今回の文献調査では確実な結核疹で病巣から核酸増幅法で陽性所見が得られた症例はなかった。

Hoら[14]によれば、香港の皮膚科専門施設で1993～2002年に診断された皮膚結核症例147例について内訳を見たところ、真性は16例のみ（狼瘡6、疣状結核6など）、他は結核疹でそのうち硬結性紅斑が127例で大部分を占め、壊死性丘疹は4例に過ぎなかった。本調査では大半が壊死性丘疹で占められており、診断基準のちがいなどを考慮しても、結核疹として相対応する病態において、結核臨床例とBCG副反応例の間にはかなり様相の違いがあることがうかがわれる。

日本で近年BCG接種副反応としての皮膚病変とくに結核疹様の病変が増加したように見えるこの状況をどのように考えるべきか。仮説①「予防接種副反応への関心の高まりで、副反応報告が積極的に行われるようになった」－これは他の種類の副反応の報告の変化と

一致しないので考えにくい。また学会での報告の増加傾向を説明しない。仮説②「皮膚病変への関心が高まった」－何らかの理由で皮疹症例が小児科でなく皮膚科に紹介されることが多くなり、この症状が小児科よりももっと注意され、診断されやすくなった。このような患者が皮膚科をより多く受診するようになったか否かは分からないが、可能性は否定できない。仮説③皮膚病変は若い乳児に多く、乳児期とくに生後６カ月以前に接種される者が多くなった。この仮説は、前半・後半ともに未検証であるが、６カ月以前の接種が以前から多かった東京都のようなところでこの副反応が多かったという事実もないことは否定的な材料である。一方、「副反応報告」の大幅増加が平成 17 年度に起こったことは、この時期に新制度による生後６カ月前実施が導入されたことと一致している。これら①～③の仮説のいずれが立証されるのかは今後にまつほかない。

同時に、この副反応がなぜ日本でこのように多いのか、についても解答がまたれるところである。日本の BCG ワクチン株 Tokyo172 は毒力が他のワクチン株に比して弱く、それが接種後リンパ節腫大のような副反応の頻度が低いことの説明となっていた。これに比して皮膚病変とくに結核疹が不釣り合いに多いのはなぜか。経皮接種という接種方法の問題か、一般的な毒力とはちがう株のなんらかの生物活性の特異性の故か。

治療については、真性結核に対応する①結節・肉芽腫と一部の皮疹（ループスなど）と②結核疹に対応する大部分の皮疹とで少しちがう。皮膚結核としてはともに化学療法の適応とされているが、BCG 副反応では文献調査でそうであったように、②ではほとんどが無治療、①ではかなりの例で抗結核化学療法が行われていた。①では大半が接種局所反応からの逸脱と考えれば、化学療法の適応とすることは合理的であろう。②では過敏性反応として抗結核化療は不要、むしろ抗アレルギー治療を進める向きもあるが、最近の結核疹の病因論からすれば、とくに発熱を伴うような場合には、化療による BCG の増殖の抑制が経過を改善することはあり得る[15]。

いずれにせよ、①、②ともに幸いに予後は良好であるが、特に②の場合には全身に出現する皮疹として、保護者によってかなりの不安を抱くこともあろう。その軽減のために、主治医や行政機関によるこの副反応に対する十分な認識、早期の診断と指導が望まれる。

本稿の作成に際して、横浜市立大学名誉教授（皮膚科）中嶋弘先生のご指導を賜ったことを記して深く感謝します。

引用文献

1) 森亨、他：日本医事新報 3288: 45, 1987. 2) Mori T, et al: Tubercle Lung Dis 77: 269, 1996. 3) 予防接種副反応モニタリング検討会・厚生省保健医療局エイズ結核感染症課（後に厚生労働省健康局結核感染症課）：予防接種後副反応報告書．集計報告書．No. 1- 11. 4) 鎌田彩子、他：日本小児科学会雑誌 109(10): 1281, 2005. 5) 沢田泰之、他：日本皮膚科学会雑誌 110(2): 214, 2000. 6) 植田晃史、他：第 70 回日本皮膚科学会東京支部学術大会抄

録集, 2007. 7) 杉野由里子、他：日本小児科学会京都地方会会報 30(3): 5, 1999. 8) Lotte A, et al：Adv Tuberc Res 21: 107, 1984. 9) Lotte A, et al: Bull Int Union Tuberc Lung Dis 63(2): 47, 1988. 10) 今村貞夫：皮膚結核.（泉孝英・網谷良一編：結核. 医学書院. 第3版、1998）233. 11) Burgin S, et al: (Rom WN, Gary SM (ed): Tuberculosis 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2004) pp 593. 12) Hill MK, et al: (Schlossberg D (ed): Tuberculosis. 4th ed. Springer-Verlag, 1998) pp225. 13) Degitz K: Arch Dermatol 132: 71, 1996. 14) Ho CK, et al: Hong Kong Med J 12: 272, 2006. 15) 雉本忠市、他：小児内科 10: 1710, 1984

表１．予防接種後副反応報告による副反応の種類と件数（平成６年 10 月～平成 18 年３月）

	総 数	乳幼児					4歳＋
		小計	0歳	1歳	2歳	3歳	
総　　数	925	738	506	198	29	5	187
1　腋窩リンパ節腫脹（１ｃｍ以上）	549	534	373	144	15	2	15
2　接種局所の膿瘍	129	76	49	19	7	1	53
3　骨炎、骨髄炎	10	10	-	7	3	-	-
4　皮膚結核	58	56	50	5	1	-	2
5　全身性播種性ＢＣＧ感染症	4	3	1	-	2	-	1
6　その他の異常反応	175	59	33	23	1	2	116
6A　腋窩以外のリンパ節腫脹	43	43	19	22	1	1	-
6B　急性の局所反応	23	23	7	-	-	-	16
6C　その他	109	9	7	1		1	100

注１：6C「その他」は大半が瘢痕ケロイドである。

注２：平成５年度～同 16 年度の BCG 接種件数は全年齢で 25,766 千件、0～3 歳で 13,821 千件であった。

表 2.皮膚病変の分類別に見た頻度

分類 診断名（「　」は記載のまま）	件数（%）	
1. 全身性の皮疹 [1]	48	60%
「壊死(疽)性丘疹」	10	13%
「丘疹状結核疹」	16	20%
「腺病性苔癬」	9	11%
「散在性丘疹」	2	3%
「多形滲出性紅斑・他」	2	3%
「皮膚結核・結核疹」	9	11%
2. 限局性の皮膚病変	32	40%
孤立性の結節・膿瘍 [2]	14	18%
その他 [3]	18	23%
総　　数	80	100%

1)　限局性皮疹１例（「腺病性苔癬」）を含む。

2)　接種部位の同様の病変のみの例を除く。

3)　「皮膚結核」「BCG 結核」等々。

図１．予防接種副反応報告による年齢別報告件数の推移

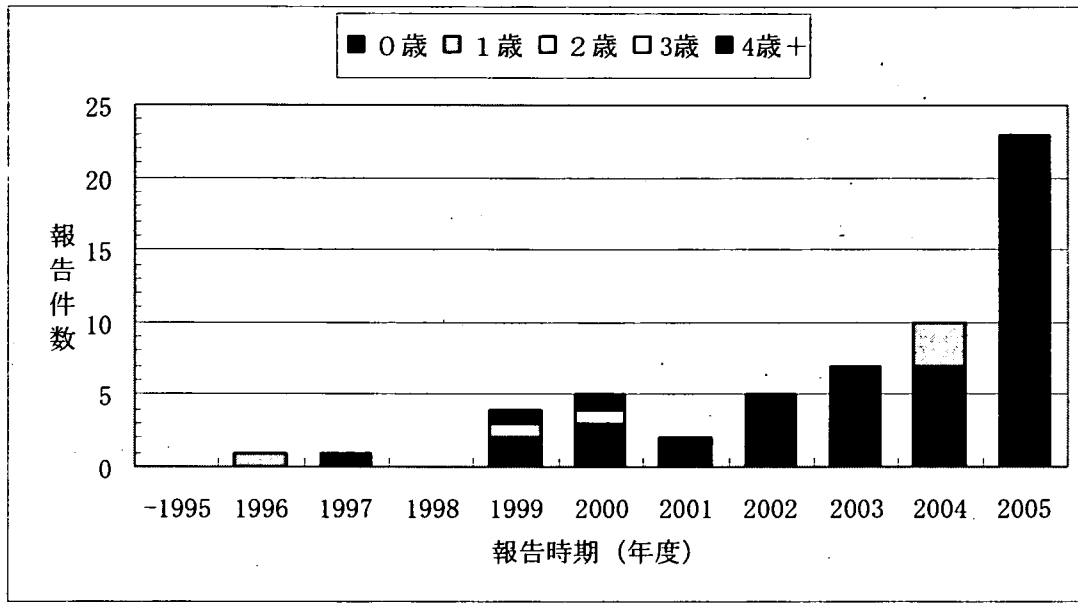
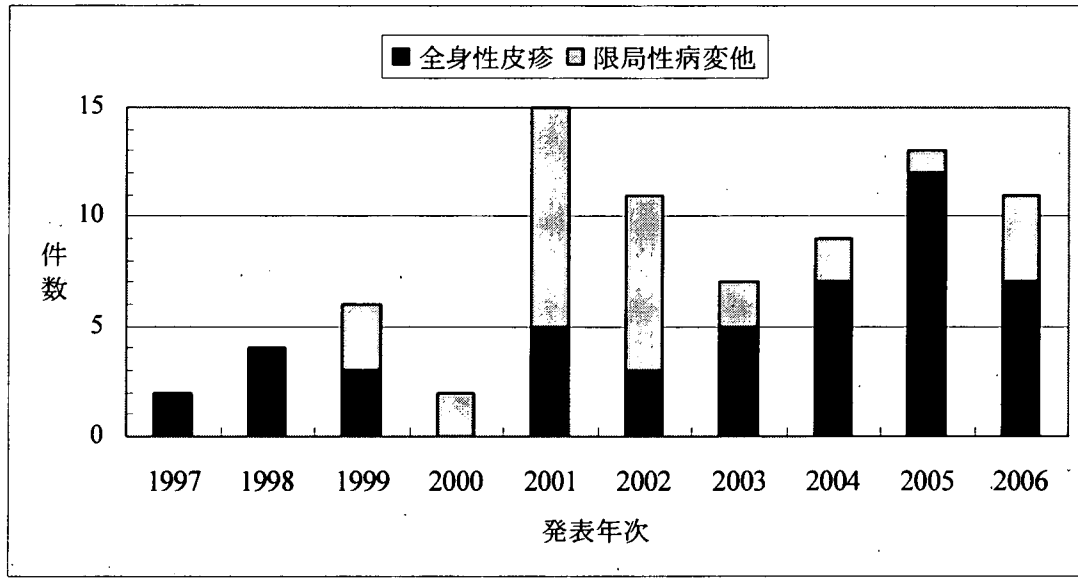


図２．報告年次・診断名別に見た「BCG 副反応皮膚病変」学会等報告件数



平成19年度厚生労働科学　新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」(加藤班)
分担研究「小児結核の予防方策及び診療システムの確立」

「BCG接種による小児への副作用に関する文献レビュー ーBCG関連骨病変に関する研究ー」

柳　元和　　帝塚山大学教授
伊集院　真知子　　小児科医師
入江　紀夫　　入江診療所院長
林　敬次　　はやし小児科院長
山本　英彦　　大阪赤十字病院小児科・救急部

＜要旨＞
医学中央雑誌Web版（Ver. 4）Advancedモードを利用するにあたってキーワードを決定するために“BCG”をキーワードとして検索をかけ，抽出されたシソーラス用語の内，副作用と関連があると思われるものを選び出した。これらをキーワードとして用い1983年～2007年のデータベースを2007年6月に検索し，656件が抽出された。今回は656件の中から，比較的まれではあるが重篤な副作用の代表として骨病変に注目し，レビューを行った。
抽出された656件のうち，除外キーワードによって絞り込まれた文献は97件であった。タイトルと抄録から骨病変と関連があると思われるものが18件抽出された。これらを詳細に検討したところ，骨関連病変を有する16症例が抽出された。この中で免疫不全を認めなかったと記載しているものは8例，不明5例，免疫不全ありが3例であった。今回の検索結果は既報と一致度が高く，検索の悉皆性はかなり高いと考えられた。また抽出された16例中，月齢5ヶ月未満での接種例が少なくとも9例あり，乳児，特に新生児期のBCG接種の副作用について，詳細なモニタリングの必要性が強く示唆された。

A.　研究目的

著者らはBCG乳児接種に関して，新生児期の接種に対する危険性が議論されていることに鑑み，副作用情報についてのまとめを平成17年度に報告した。そしてBCG接種に関連する有害事象の集積作業が重要であることを述べた。WHOやIUATLDは結核コントロールのためには標準化された記録と報告のシステムが整備され，評価が可能であることが鍵要素の一つであると提唱している。しかし，わが国の報告システムが十分に機能しているかどうかは大いに議論のあるところである。そこで我々は医学中央雑誌Web版を用いてBCG接種後の副作用情報を検索・整理することを試みた。今回は重篤な副作用としてBCG関連骨病変に注目し，整理を試みたので報告する。

B.　研究方法

まず医学中央雑誌Web版（Ver. 4）Advancedモードを利用するにあたってキーワードを決定するために“BCG”でシソーラスをチェックした。シソーラスは（BCGワクチン/TH or "Mycobacterium bovis"/TH or "BCG Connaught"/TH）と分解された。次に，これらのキーワードで検索をかけ，抽出された文献のシソーラス用語のみを抽出し，これらの単語の内，副作用と関連があると思われるものを選び出した。これらをもとに最終の検索式を以下のように設定した。

#1 BCGワクチン/TH or "Mycobacterium bovis"/TH or "BCG Connaught"/TH
#2 Allergens/TH or DIC/TH or Gamma-Globulins/TH or "Histamine Antagonists"/TH or "Histamine H1 Antagonists"/TH or "Immunoglobulins"/TH or Job症候群/TH or Koch現象/TH or "Methylprednisolone"/TH or NK細胞/TH or "Steroid Hormones"/TH or Wiskott-Aldrich症候群/TH
#3 アナフィラキシー/TH or アレルギー/TH or けいれん-乳児/TH or けいれん性発作/TH

or サーベイランス/TH or メタアナリシス/TH or リンパ節/TH or 安全性/TH or 易感染性宿主/TH or 異痛症/TH or 医原病/TH or 医薬品安全性評価/TH or 医療事故防止/TH or 炎症/TH or 横紋筋融解症/TH or 化膿/TH or 過敏症-即時型/TH or 過敏症-遅延型/TH or 過敏症-薬物/TH or 壊死/TH or 開口障害/TH or 咳嗽/TH or 冠状動脈瘤/TH or 冠状動脈瘤/TH
#4 肝炎/TH or 関節リウマチ/TH or 関節炎/TH or 関連痛/TH or 気道過敏症/TH or 丘疹/TH or 巨脾症/TH or 胸水/TH or 胸腺/TH or 胸膜炎/TH or 結膜炎/TH or 好酸球/TH or 好中球/TH or 抗 IgE 抗体/TH or 抗核抗体/TH or 硬結/TH or 紅斑/TH or 高ガンマグロブリン血症/TH or 骨炎/TH or 骨髄炎/TH or 死亡/TH or 歯周炎/TH or 自然寛解/TH or 神経因性膀胱/TH or 尋常性ざ瘡/TH or 腎炎/TH or 腎不全/TH or 水腎症/TH or 精巣炎/TH or 川崎病/TH
#5 多臓器不全/TH or 多発動脈炎-結節性/TH or 胎児/TH or 苔癬型発疹/TH or 蛋白尿/TH or 致死的転帰/TH or 潰瘍/TH or 糖尿病/TH or 肉芽腫/TH or 日和見感染/TH or 熱性けいれん/TH or 膿皮症/TH or 膿瘍/TH or 発疹/TH or 発熱/TH or 鼻アレルギー/TH or 副作用/TH or 副腎皮質ホルモン/TH or 腹直筋/TH or 腹部疾患/TH or 無ガンマグロブリン血症/TH or 薬疹/TH or 類上皮肉芽腫/TH or 喘息/TH or 疼痛/TH or 瘢痕/TH or 瘻孔/TH or 粃糠疹-バラ色/TH or 腋窩/TH or 脾臓/TH or 膵炎/TH
#6 #1 and (#2 or #3 or #4 or #5)

検索式を#1～#6 に分けたのは，Web 版で一度に入力できるキーワードに制限があったためである。上記の検索式で 1983 年～2007 年のデータベースを 2007 年 6 月に検索し，656 件が抽出された。

今回は 656 件の中から，比較的まれではあるが重篤な副作用の代表として骨病変に注目し，まとめることとした。まず 656 件の文献の中から“膀胱”“実験”“マウス”および“皮疹”“限局性病変”“結節”“肉芽腫”“膿皮”“丘疹”というキーワードをもつものを除外し，絞り込まれた文献のタイトルと抄録から骨病変と関連があると思われるもののみを詳細に検討した。

C． 研究結果

抽出された 656 件のうち，除外キーワードによって絞り込まれた文献は 97 件であった。タイトルと抄録から骨病変と関連があると思われるものが 18 件抽出された。これらを詳細に検討した。以下その要約を示す。

2007011080　　大腿骨に発症した BCG 骨髄炎と考えられる 1 例
症例：1 歳 1 ヶ月男児。
主訴：発熱後に下肢を引きずって這う。
検査所見：右大腿転子部骨折および骨溶解像，WBC 増加，ESR 亢進，CRP0.5，培養陰性，骨生検にて腫瘍性細胞認めず，ツ反強陽性。

2005273749　　ウシ型結核菌(BCG)が原因と考えられた幼児の上腕骨結核性骨髄炎の 1 例
症例：4 歳男児。
主訴：左肩関節痛。
現病歴：生後 4 ヶ月，左上腕部に BCG 接種。1 歳 11 ヶ月頃，誘因なく左肩関節痛出現. 同時期に認められた左拇指化膿創が原因の上腕骨化膿性骨髄炎と診断され抗生剤投与を受ける。治療により肩関節痛の改善あり。3 歳 9 ヶ月，左肩関節痛再発。
検査所見：単純 X 線像で骨透亮部と腋下部に石灰化陰影，MRI で腋下部の骨外病変拡大あり組織生検を兼ねた病巣掻爬術施行，病理組織所見にて乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽種

を認める，抗酸菌染色で抗酸菌様の構造物を確認，しかし培養陰性，PCR 法陰性。

2005124152　上腕骨に発症した BCG 骨髄炎の 1 症例
＊2005124134 と同一症例と考えられる。

2005124134　上腕骨に発症した BCG 骨髄炎の一症例
症例：2 歳男児。
主訴：左上腕部の腫瘤。
現病歴：生後 5 ヶ月，BCG 接種。1 年 10 ヶ月経過後，母親が左上腕部の腫瘤（3×4 cm）に気付く，軽度の発赤，腫脹，圧痛あり，熱感なし，肩関節の可動域制限なし。
検査所見：ツ反 10×9 mm（硬結および二重発赤認めず），単純 X 線像にて腫瘤と一致する部位に軟部陰影の増強と上腕骨近位骨幹端部に骨融解像あり生検施行，病理所見に類上皮肉芽腫を認め，PCR 法陽性で起炎菌は M. bovis と証明される。

2005023396　小児距骨 BCG 骨髄炎の経験
症例：１歳６か月男児。
現病歴：４か月，BCG 接種。１歳５か月，発熱，踵部腫脹，Ｘ線骨融解像，抗生剤無効。
診断：Amplicor-PCR 法陽性，TCH 感受性試験で M. bovis，Multiplex PCR で Tokyo 株と鑑別。

2003240450　SLE で大量ステロイド治療中に結核性股関節炎を発症した 1 例
症例：23 歳男性。関連なし。

2003173167　免疫不全を認めなかった BCG 菌による胸骨骨髄炎の一例
症例：１歳８か月女児。
現病歴：４か月時 BCG 接種。１歳５か月時に胸骨周囲膿瘍。
診断：PCR にて結核菌陽性。PFLP パターンで BCG 菌。

2003074959　ウシ型結核菌(BCG)による骨結核の 1 例
症例：２歳２か月男児。
現病歴：５か月時 BCG 接種，１年８か月後に発熱と右肩疼痛，リンパ節腫脹出現。
診断：TCH 感受性試験，Multiplex PCR 法で BCG Tokyo 株に一致。

2002269052　右距骨に生じた BCG 骨髄炎の 1 例
＊2005023396 と同一症例と考えられる。

2002173323　BCG 菌(M. bovis BCG Tokyo 株)による左上腕骨骨髄炎の 2 歳男児例
生後 5 ヶ月，BCG 接種。2 才，左肩の軽い疼痛と自発運動低下出現。1 ヶ月後でその症状は軽快したが，レントゲン上左上腕骨に骨破壊像を認めた。抗生剤を投与するも破壊像は拡大。手術による病巣掻爬内容物は結核菌 PCR 陽性，結核組織像を認めた。培養で BCG Tokyo 株であった。

2001265225　若年性関節リウマチとして治療されてきた BCG 骨炎の疑われる 1 例
生後 4 ヶ月，BCG 接種。2 才，6 月 11 日より発熱を伴わない左膝関節痛と跛行出現。6 月 20 日より立位不能。7 月 15 日入院。当初，単純性関節炎，その後 JRA として治療を受けるも改善せず。
翌年 3 月 28 日骨生検と掻爬術施行。病理組織診断は慢性骨髄炎で結核性を否定できない

（後の病理標本での結核菌 PCR 陰性。）4 月 5 日のツ反発赤 17*21mm，硬結 11*11mm。結核家族歴なし。4 月 18 日より INH/RFP 投与開始。7 月以後は赤沈が正常化，跛行はなくなり，単純レ線上透過像消失しつつある。

2001258126　播種性 BCG 副反応例にみられたインターフェロン(IFN)-γ受容体 1 の遺伝子異常

インターフェロンγ受容体遺伝子の変異と BCG 副作用症例との関連についての検討。症例について詳細は不明。

・２才男児。腋下リンパ節炎，骨髄炎。
・２才男児。多発性 BCG 骨髄炎
・10M 女児。腋下リンパ節炎，多発性皮膚膿瘍，骨髄炎

2001244514　BCG 骨炎 2 例の画像所見

症例：２才男児。接種９ヶ月より頸部痛と跛行。全身骨 Xp で右頭頂骨，第７頸椎，第３腰椎の椎弓，第４腰椎，左座骨，右大腿骨遠位端，左大腿骨遠位骨幹部，左５肋骨，右８肋骨の多発性骨透亮像。

症例：１才女児。接種９ヶ月より発熱，皮膚膿瘍。Xp で多発性骨透亮像。BCG 菌分離。

2001032063　胸骨浸潤を契機に発見された結核性骨炎の 1 乳児例

９ヶ月男児。接種８ヶ月後，急速に増大した胸骨下部腫瘤。PCR で結核性骨炎と診断。

1998138570　PCR-SSCP 法を用いて診断した BCG 骨髄炎の幼児例

症例：１歳女児。結核罹患者との接触なし。

現状歴：H6 年 7 月（月齢２ヶ月？）BCG 接種。H7 年 5 月左前腕部痛と腫脹出現。H7 年 7 月左前腕部膜下膿瘍掻爬術。INH/RFP 開始。H7 年 10 月骨髄掻爬術。生検標本から PCR で M. bovis BCG 株を検出。BCG 骨髄炎と診断。

1994016498　骨炎を伴った BCG 全身感染の 1 例

症例：1 歳 3 ヵ月男児。

主訴：体重減少，歩行困難。

家族歴：祖母が小児期に結核に罹患しているが完治。

現病歴：生後 4 ヵ月，BCG 定期接種。7 ヵ月，左腋窩リンパ節腫大に気づく。BCG 接種部に潰瘍。INH と RFP 開始するも吐くため中断。10 ヵ月，左腋窩リンパ節腫大傾向，リンパ節摘出。12 ヵ月，左足背に皮下結節。13 ヵ月，胸骨の膨隆と体重減少。15 ヵ月，つたい歩きと起立不能となり入院。

入院時検査所見：ツ反陽性（水疱形成あり）。胸部 X 線で両側の肋骨に嚢胞状の骨破壊像を認める。胸膜の肥厚と胸水の貯留がみられた。左頚骨の嚢胞掻爬と左足背の皮下結節試験切除を行ない，感受性検査などより BCG 菌と確定した。

1992175177　BCG 骨炎

＊1994016498 と同一症例と考えられる。

1992051221　小児多発性骨結核(BCG 骨髄炎)の 1 例

症例：3 歳男児

主訴：背部痛

家族歴：同居者に結核患者なし。

既往歴：生後 9 ヵ月　BCG 接種施行。半年後に難治性の BCG 接種後皮膚炎を生じた。