

小児活動性結核症例におけるクオンティフェロン®TB-2G 反応性の検討

徳永 修¹⁾, 村田 祐樹¹⁾, 濱谷 舟¹⁾, 宮野前 健¹⁾, 末永麻由美²⁾, 宮川 知士²⁾,
錦戸 知喜³⁾, 吉田 之範³⁾, 亀田 誠³⁾, 高松 勇³⁾, 土居 悟³⁾,
岡田 賢司⁴⁾, 樋口 一恵⁵⁾, 原田 登之⁵⁾

¹⁾ 国立病院機構南京都病院小児科, ²⁾ 東京都立清瀬小児病院呼吸器科

³⁾ 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科

⁴⁾ 国立病院機構福岡病院小児科

⁵⁾ 結核予防会結核研究所抗酸菌レファランスセンター免疫検査科

要旨: 新たに導入された結核感染体外診断法“クオンティフェロン®TB-2G”(QFT)の小児例における有用性を検討した報告例は少ない。今回、我々は4医療施設で経験した小児活動性結核症例38例(うち菌陽性例17例)を対象に本検査を実施し、小児結核症例におけるQFTの反応性について検討した。治療開始前にQFTを実施した35例中29例(82.9%)、菌陽性例に限ると15例中14例(93.3%)が陽性を示した。乳児早期発症例を含む初期変化群症例においても陽性率は高く、菌陰性例の多い小児活動性結核症例の補助的診断方法として非常に有用であることが示唆された。一方でQFT陽性を呈さなかった菌陽性例も見られたことから、QFTのみではなく、良質な検体による細菌学的検査、慎重な画像的検索、さらに問診やツ反結果を併せた総合的な評価に基づく診断が重要であると考えられる。

Clinical analysis on the response of QuantiFERON TB-2G among children with active tuberculosis disease

Osamu Tokunaga¹⁾, Yuki Murata¹⁾, Shizuka Hamatani¹⁾, Takeshi Miyanomae¹⁾, Mayumi Suenaga²⁾,
Tomoo Miyagawa²⁾, Tomoki Nisikido³⁾, Korenori Yoshida³⁾, Makoto Kameda³⁾,
Isamu Takamatsu³⁾, Satoru Doi³⁾, Kenji Okada⁴⁾, Kazue Higuchi⁵⁾, Nobuyuki Harada⁵⁾

Department of Pediatrics, National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital

Summary: There are still few studies that evaluated QuantiFERON TB-2G (QFT) response in children with tuberculosis (TB). We evaluated the performance of this assay in 38 children with active TB disease (including 17 children with bacteriologically confirmed TB disease) treated in 4 hospitals. Before starting anti-TB chemotherapy, 29 (82.9%) of 35 children with active TB disease were positive in the QFT test, suggesting that this assay might be very useful for diagnosing active TB disease also in children. However, negative results were found in 2 cases with smear-positive pulmonary TB. In these two cases, as negative QFT results and lower responses to non-specific mitogen, PHA, were observed, cellular immunity was suggested to be lowered. Thus, in the cases with lowered cellular immunity, negative QFT results should not be used to exclude active TB disease.

Key Words: クオンティフェロン®TB-2G (QFT), 小児, 活動性結核

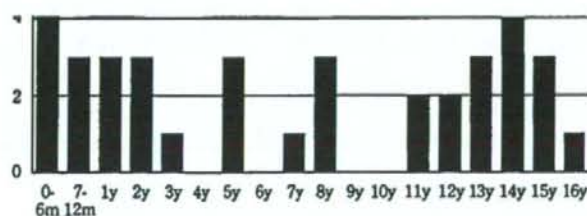


図1 対象症例年齢分布

表1 検討対象症例の内訳とその病型

	初期変化群	肺結核	結核性胸膜炎	肺外結核	先天性結核	
菌陽性例	3	12 (1*)	1	1 (1*)		17
臨床診断例	10	6 (1*)				16
疑い例	3	1			1	5
	16	19	1	1	1	38

(1*) は治療途中で初めて QFT を測定した症例；3 例

した。即ち①菌陽性例 (17 例)；結核発症が示唆される画像所見に加え、喀痰・胃液・その他の検体の塗抹検鏡・培養あるいは PCR 検査陽性により診断された例、②臨床診断例 (16 例)；各種菌検査陰性も結核発症が強く示唆される画像所見の他、感染源との接触歴やツ反結果、抗結核剤治療への反応などより総合的に診断された例、③疑い例 (5 例)；結核患者との接触歴やコッホ現象を認め、かつ結核発症の可能性も否定できない画像所見を認めるため、結核発症が否定できず治療を開始した例 (各種菌検査陰性)。尚、結核発症が示唆される胸部画像所見とは、初期変化群病変を示唆する肺野の結節影・浸潤影や肺門部・縦隔リンパ節の腫大、粟粒結核症を示唆する両側肺野にびまん性に分布する粟粒影や小粒状影、二次型結核症を示唆する結節影や空洞・浸潤影などである。

各症例群の病型内訳を表 1 に示す。肺結核症例の中には胸部単純写真では有意な所見は認めないが、CT にて経気道性散在病巣や小結節影などを認めた 4 症例を含む。

検査方法

対象症例 38 例中 35 例で治療開始時に QFT を実施、残り 3 例では治療継続途中、あるいは治療終了時に初めて QFT を実施した。また、12 例では治療開始時から繰り返し検査を実施し、治療継続に伴う QFT 反応性の時間的消長を検討した。

検査方法及び判定方法は日本結核病学会予防

委員会による“クオンティフェロン®TB-2G の使用指針”に準拠して行った。尚、一部の乳幼児例では原田の検体量に関する検討結果¹⁶⁾に基づいて 1 ウェルあたりの血液量を 1 ml から 0.5 ml に減らして抗原添加、培養を行った。ステージ 1、即ち全血への特異抗原及びコントロールの添加培養、その上清回収を府立呼吸器・アレルギー医療センター、南京都病院症例は自施設にて、清瀬小児病院、福岡病院症例は結核研究所抗酸菌レファレンスセンターにて実施した。ステージ 2、即ち ELISA 法による IFN- γ 定量は結核研究所抗酸菌レファレンスセンターにて実施した。

結果

(1) 対象症例における QFT 陽性例の頻度 (表 2) 治療開始前に初回の QFT を実施した 35 例のうち、QFT 陽性が 29 例 (82.9%)、陰性が 5 例 (14.3%)、判定保留が 1 例 (2.9%) であった。このうち、菌陽性例 15 例に限ると 14 例 (93.3%) が QFT 陽性であった。尚、QFT 陽性 29 例のうち、ツ反陰性 (発赤径 10 mm 未満) は 1 例のみであった。

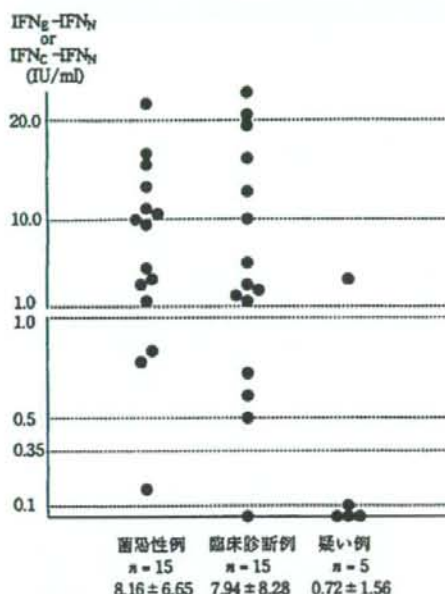
(2) 各症例群における QFT 反応性 (図 2)

菌陽性例、臨床診断例、疑い例の 3 症例群について、その QFT 反応性 (ESAT-6, CFP-10 の 2 種の抗原刺激のうち、より優れた反応を示した値を採用) を比較検討した。菌陽性例及び臨床診断例は、ほぼ同等の QFT 反応性を示して

表2 対象症例におけるQFT陽性例の頻度

	陽性	判定保留	陰性	判定不可	
全症例	29/35 (82.9%)	1/35 (2.9%)	5/35 (14.3%)	0/35 (0.0%)	35例
①菌陽性例	14/15 (93.3%)	1/15 (6.7%)	0/15 (0.0%)	0/15 (0.0%)	15例
②臨床診断例	14/15	0/15	1/15	0/15	15例
③疑い例	1/5	0/5	4/5	0/5	5例

(IFN_E-IFN_N) 或いは (IFN_C-IFN_N) が 0.35 IU/ml 以上の場合を“陽性”, 0.1 IU/ml 以上 0.35 IU/ml 未満の場合を“判定保留”, 0.1 IU/ml 未満の場合を“陰性”と判定。但し (IFN_E-IFN_N) 及び (IFN_C-IFN_N) が共に 0.35 IU/ml 未満であっても (IFN_M-IFN_N) の値が 0.5 IU/ml 未満の場合は“判定不可”とする。(IFN_E, IFN_C, IFN_M, IFN_N はそれぞれ ESAT-6, CFP-10, Mitogen, 生理食塩水刺激により得られた IFN- γ 値 IU/ml)



“菌陽性例”, “臨床診断例”, “疑い例” 3症例群について, そのQFT反応性 (2種の結核菌特異抗原刺激のうちより優位な反応) を比較検討した。“菌陽性例”と“臨床診断例”はほぼ同等のQFT反応性を示した。

図2 各群におけるQFT反応性の比較

おり, 両群間に有意な差異は認めなかった。

(3) 乳児例におけるQFT反応性 (図3)

検対象例には生後1カ月, 3カ月, 4カ月の乳児例 (全て初期変化群症例) も含まれた。これらの症例においても年長児の症例と同様に

Mitogen (PHA) 及び結核菌特異抗原刺激に対して良好なIFN- γ 産生応答を示しており, 乳児早期発症例においても本検査の感度が良好であることが示された。

(4) QFT陽性を呈さなかった菌陽性症例 (図4)

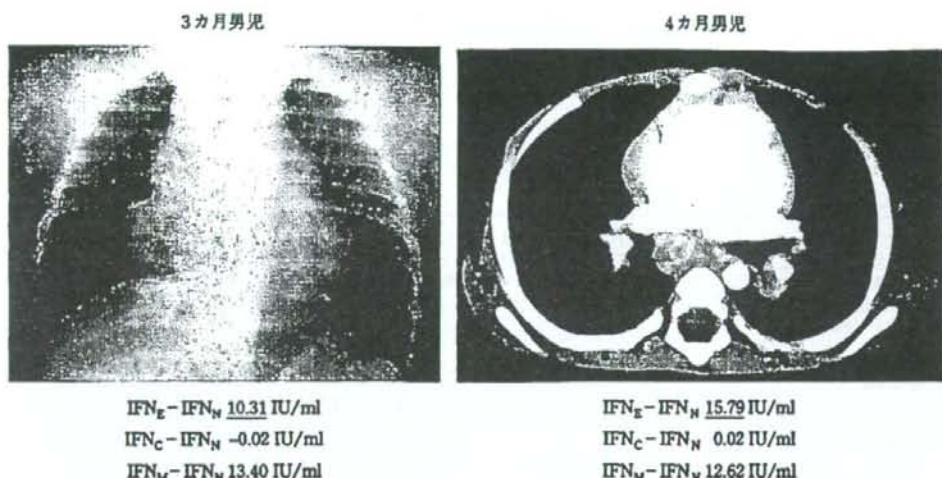
菌陽性肺結核例全17例 (治療途中で初めて検査を実施した2例を含む) のうちQFT陽性を呈さなかった症例は2例であった (陰性1例, 判定保留1例)。共に広汎な経気道性散布病巣を認め, 診断時にはツ反はアネルギーを呈していた。Mitogen刺激に対するIFN- γ 産生応答も低く, 重症結核罹患に伴う細胞性免疫能減弱を反映しているものと考えた。

(5) 病型とQFT反応性 (図5)

乳幼児に多い初期変化群症例 (13例: うち菌陽性3例) 及び主に小・中学生に発症した肺結核II型, III型症例 (13例: うち菌陽性10例) のQFT反応性 (ESAT-6, CFP-10の2種の抗原刺激のうち, より優位な反応を示した値を採用) を比較検討した。両群のQFT反応性に有意差は認めず, 病型の拡がりも大きく菌陽性例の多い肺結核II型, III型症例群の方でむしろ低い傾向が見られた。

(6) 治療継続に伴うQFT反応性の推移 (図6)

治療開始時より経時的にQFTを繰り返し実施した12例のうち, 治療開始時QFT陽性であった10例の治療継続に伴うQFT反応性の推移を図6に示す。全ての症例で治療継続, 菌検査や



活動性結核病巣を認めた乳児早期例においても、結核菌特異抗原やMitogen刺激により年長児発症例と同様に良好なIFN- γ 産生応答を示した。(IFN_E, IFN_C, IFN_M, IFN_NはそれぞれESAT-6, CFP-10, Mitogen, 生理食塩水刺激により得られたIFN- γ 値IU/ml)

図3 乳児早期結核症例におけるQFT反応性

画像所見の改善に伴ってQFT反応性の減弱を認めている。しかし、治療終了時まで反応性の推移を追跡した6例のうち、治療終了時にQFT陰性であったのは1例のみであり、3例が陽性、2例が判定保留であった。

考 察

小児結核症例では成人結核症例と異なり塗抹検鏡、培養、PCR検査などにより菌が証明される例は約30%と少なく¹⁷⁾、その診断は感染源との接触歴やBCG接種歴などに関する問診、ツ反結果、胸部画像所見を組み合わせた総合的評価によりなされてきた。

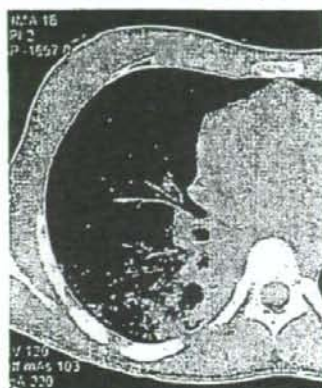
しかし、乳児期のBCG接種を助奨している我が国ではツ反による結核感染陽性的中率は低く、また胸部画像所見にも診断特異性に乏しい所見(例えば、乳幼児の背側下肺野に認める浸潤影)も多く、その診断に苦慮するケースも多い。感染源との接触歴を重視し過剰な治療適応

判断(over-diagnosis & over-treatment)がなされるケースもある。このため、既往のBCG接種の影響を受けないとされるQFTを小児結核診療に導入することにより感染診断精度が向上することが期待されている。

しかし一方で、乳幼児では種々の抗原刺激に対するIFN- γ 産生応答が低い¹⁸⁾、小児では体内の菌量が少ない一次結核症が多く、成人型結核症例に比して結核免疫応答が弱いことが予想される、などの点から小児におけるQFT反応性が成人例に比して低い可能性も懸念されていた。

これまで小児結核症例における本検査の有用性を検討した報告例は乏しく⁹⁻¹³⁾、またその多くは潜在性感染例を交えた報告^{9,10)}や対象症例数が少ない報告^{8,11)}であった。今回、我々は小児結核症例を多く診療する4施設で経験した小児活動性結核症例38例を集積し、これまでの報告例を凌ぐ多数の小児症例を対象としてQFT

14歳女児症例・喀痰塗抹 (1+)



IFN_E-IFN_N 0.17 IU/ml
 IFN_C-IFN_N 0.19 IU/ml
 IFN_M-IFN_N 1.17 IU/ml
 (治療開始前)

7歳女児症例・喀痰塗抹 (2+)



IFN_E-IFN_N 0.03 IU/ml
 IFN_C-IFN_N 0.00 IU/ml
 IFN_M-IFN_N 2.73 IU/ml
 (治療開始7カ月後)

喀痰塗抹陽性症例2例がQFT陰性または判定保留であった。共に診断時にはツ反アレルギーを呈し、画像上広汎な経気道性散佈性病巣を認めた。Mitogen刺激に対するIFN- γ 産生応答も比較的弱く、重症結核に伴う脱発性細胞性免疫能減弱を反映しているものと考えた。(IFN_E, IFN_C, IFN_M, IFN_NはそれぞれESAT-6, CFP-10, Mitogen, 生理食塩水刺激により得られたIFN- γ 値IU/ml)

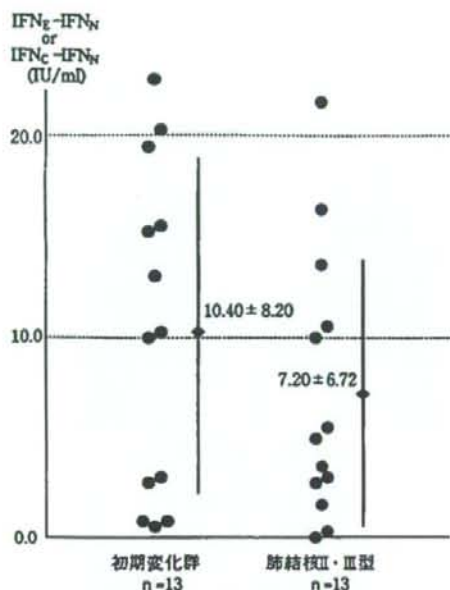
図4 QFTが陰性または判定保留であった菌陽性小児結核症例

の反応性を検討した。

その結果、治療開始前にQFTを実施した35例のうち29例(82.9%)が、さらに菌陽性例15例に限ると14例(93.3%)がQFT陽性であり、これまでの成人発症例に関する報告例と同様に小児においても高い感度を有することが明らかとなった。特に乳幼児に多く、菌陰性例も多い初期変化群症例における本検査の感度不良が懸念されたが、今回の検討では年長児の肺結核II型、III型症例と同等以上のQFT反応性を示しており、菌陽性例・臨床診断例を併せた初期変化群症例13例全例がQFT陽性であった。生後6カ月未満の乳児発症例3例(全例が初期変化群症例)も年長児例と同様に結核菌特異抗原及びMitogen刺激に対して良好なIFN- γ 産生応答を示した。これらより菌陰性例の多い小児活動性結核症例においても高い検査感度が確認さ

れ、小児例においても発症例の補助的診断方法として非常に有用であることが示唆された。

一方で、喀痰塗抹陽性でありながらQFTが陽性を示さなかった例も2例見られた。この2例は共に胸部画像上広汎な経気道性散佈性病巣を呈し、診断時にツ反はアレルギーを呈していた。Mitogen刺激に対するIFN- γ 産生応答も1~3 IU/lと低く、重症結核罹患に伴う細胞性免疫能の減弱を反映している可能性が考慮された。尚、治療開始7カ月後の初回測定時QFTが陰性であった多量排菌を伴う重症肺結核例ではその後も繰り返しQFTを測定し抗原刺激に対する反応の推移を追った。治療開始9カ月後よりMitogen刺激に対して、さらに2年以上を経過した後よりESAT-6刺激に対するIFN- γ 産生応答の上昇(QFT陽性化)が確認され¹⁹⁾、病状軽快に伴う細胞性免疫能の回復を反映した



初期変化群及び肺結核Ⅱ・Ⅲ型症例(共に菌陽性例・臨床診断例)のQFT反応性(2種の結核菌特異抗原刺激のうちより優位な反応)について比較検討した。両群のQFT反応性に有意差は認めなかったが、肺結核Ⅱ・Ⅲ型の方が反応性が乏しい傾向が見られた。

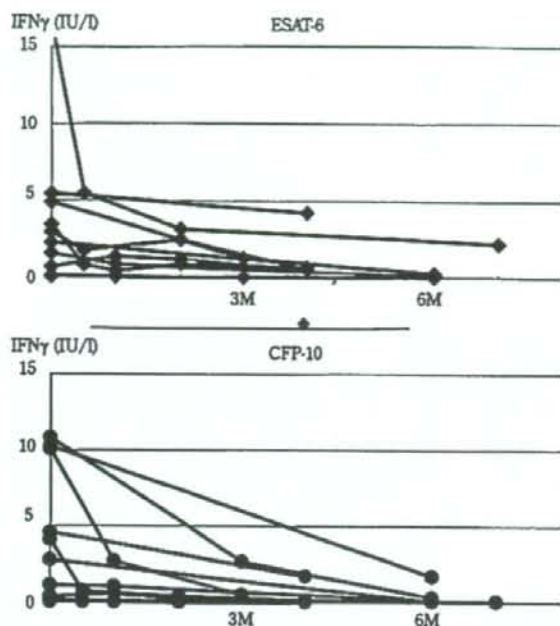
図5 病型とQFT反応性との相関に関する検討

ものと推察した。Dewanらはサンフランシスコ公衆衛生局に登録された菌陽性肺結核症例37例のうち13例(35%)がQFT陰性であったことを報告しており、QFT陰性が活動性結核否定の根拠とはならないことを含め、本検査の限界を強調している²⁰⁾。また、これまでの接触者健診例に対する種々の報告例にもある通り、QFT陽性例をその反応性(IFN- γ 産生量の多寡)によって活動性症例と潜在性症例とに区別することは不可能とされている¹⁴⁾。即ち、結核既感染率の低い小児においてもQFT結果のみによって結核発症の有無を診断することはできず、良質な検体による細菌学的検査、小児結核の進展様式を理解した必要十分な画像的検索、さらに

問診やツ反結果を総合的に吟味した上で診断することが重要である。

今回の検討では、治療継続に伴うQFT反応性の推移についても併せて検討した。治療開始時より経時的にQFTを検討した10例では全例で治療継続、菌検査及び画像所見の改善と共にその反応性が低下する傾向を認めた。しかし、治療終了時まで反応性の推移を追跡した6例のうち、治療終了時にQFTが陰性化した症例は1例のみであった。治療継続に伴うQFTを含むIGRAsの反応性変化、或いは治療効果判定指標としての本検査利用の有用性についてもこれまでいくつかの検討例が報告されている。治療継続に伴って順調に反応性が低下するとした報告例も見られる^{21,22)}がその傾向が一定しないとするもの^{23,24)}も多い。今後、さらに治療終了後の経過追跡例を含む検討対象症例を蓄積し、治療有効例や耐性菌感染に伴う治療無効例、或いは再発例におけるQFTの推移について検討することも重要であろう。

尚、今回の報告では小児活動性結核症例のみを対象として本検査の有用性を検討したが、小児潜在性結核症例(=結核菌に感染したものの発症を示唆する画像所見を有しない症例)診断におけるQFTの感度については特に乳幼児例を中心に感度不良である、とする報告^{9,19)}が散見される。今後は小児を対象とする接触者健診例についても多施設で症例を集積し、前方視的な検討の継続により潜在性結核症例診断におけるQFTの感度や限界を明らかにすることが必要であろう。さらに小児結核感染診断における高感度の必要性を考慮すると、QFTより感度が高いと報告されているもう一つのIGRAsであるT-SPOT® TB(分離単核球を検体とするEnzyme-linked immunospot assay)の有用性に関する検討も望まれる。



治療開始時より繰り返しQFTを実施したQFT陽性症例10例では治療継続に伴ってQFT反応性の減弱を認めた。

図6 治療継続に伴うQFT反応性の推移

結 語

4医療施設で経験した小児活動性結核症例38例(うち菌陽性例17例)を対象にQFTを実施し、小児結核症例における本検査の反応性について検討した。治療開始前にQFTを実施した35例中29例(82.9%)、菌陽性例に限ると15例中14例(93.3%)がQFT陽性であった。乳児早期発症例を含む初期変化群症例においても陽性率は高く、菌陰性例の多い小児活動性結核症例の補助的診断方法として非常に有用であることが示唆された。一方でQFT陽性を呈さなかった菌陰性例も2例見られた。QFT陽性は結核の診断をより確実にするが、QFT陰性は必ずしも結核感染を否定するものではなく、患者の細胞性免疫能低下を反映して陰性を呈するケースも

考慮される。ツベルクリン反応が陰性、mitogenであるPHA刺激によるIFN γ 産生量も低値である場合には、細胞性免疫能の低下を反映してQFTが陰性を示している可能性が強く、QFT陰性結果のみから早計に結核感染を否定することなく、良質な検体による細菌学的検査、慎重な画像的検索、さらに問診やツ反結果を併せた総合的な評価に基づく診断が重要である。

本研究は平成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」(主任研究者:財団法人結核予防会結核研究所副所長加藤誠也)の分担研究「小児結核の予防策及び診療システムの確立」(分担研究者:地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科部長高松勇)の研究助成を受けて実施したものです。

謝辞

本研究に対し、多くの貴重なご意見を賜りました国立感染症研究所ハンセン病研究センターセンター長・結核予防会結核研究所名誉所長森亨先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 原田登之: 全血インターフェロンγアッセイによる結核感染診断技術の特性, 結核, 81: 681-686, 2006.
- 2) Mori, T., Sakatani, M., Yamagishi F., et al: Specific detection of tuberculosis infection an interferon- γ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 170: 59-64, 2004.
- 3) Kang, Y.A., Lee, H.W., Yoon, H.I., et al: Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA.* 293: 2756-2761, 2005.
- 4) Ferrara, G., Losi, M., Meacci, M., et al: Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon- γ assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 172: 631-635, 2005
- 5) 原田登之, 森 亨, 穴戸真司, 他: 集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON TB-2G の有効性の検討, 結核, 79: 637-643, 2004.
- 6) 日本結核学会予防委員会: クオンティフェロン γ TB-2G の使用指針, 結核, 81: 393-397, 2006.
- 7) CDC.: Guidelines for using the QuantiFERON N γ -TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR.* 54: 49-55, 2005.
- 8) 森 雅亮, 黒澤るみ子, 今川智之, 他: 小児結核における結核菌感染診断用インターフェロン γ 測定試薬の有用性についての検討, 感染症誌, 79: 937-944, 2005.
- 9) Connell, T.G., Curtis, N., Ranganathan, S.C., et al: Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. *Thorax.* 61: 616-620, 2006.
- 10) Ferrara, G., Losi, M., D'Amico, R., et al: Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet.* 367: 1328-1334, 2006.
- 11) Connell, T., Bar-Zeev, N., Curtis, N.: Early detection of perinatal tuberculosis using a whole blood interferon- γ release assay. *CID.* 42: e82-85, 2006.
- 12) Tsiouris, S. J., Austin, J., Toro, P., et al: Results of a tuberculosis-specific IFN- γ assay in children at high risk for tuberculosis infection. *Int Tuberc Lung Dis.* 10: 939-941, 2006.
- 13) Detjen, A.K., Keil, T., Roll, S., et al: Interferon- γ release assay improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *CID.* 45: 322-328, 2007.
- 14) Pai, M., Kalantri, S., Dheda, K.: New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis Part1. Latent tuberculosis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 6: 413-422, 2006.
- 15) Menzies, D., Pai, M., Comstock, G., et al: Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 146: 340-354, 2007.
- 16) 原田登之: 小児におけるクオンティフェロン γ TB-2G 検査の有用性の検討. 厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」平成 18 年度総括・分担研究報告書, p 238-242, 2007.
- 17) 高松 勇: 医療機関を対象とした小児結核患者全国実態調査. 厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業「小児結核の実態と臨床像に関する研究」平成 15 ~ 17 年度総合分担研究報告書, p 7-33, 2006.
- 18) Smart, J.M., Kemp, A.S.: Ontogeny of T-helper 1 and T-helper 2 cytokine production in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 12: 181-187, 2001.
- 19) 徳永 悠, 濱谷 舟, 宮野前健, 他: 小児結核感染診断における QuantiFERON γ TB-2G の有用性に関する検討, 日小呼誌, 18: 127-136, 2007.
- 20) Dewan, P.K., Grinsdale, J., Kawamura, L.M.: Low

- sensitivity of a whole-blood interferon- γ release assay for detection of active tuberculosis. *CID*. 44: 69-73, 2007.
- 21) Carrara, S., Vincenti, D., Petrosillo, N., et al: Use of a T cell based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy. *CID*. 38: 754-756, 2004.
- 22) Ewer, K., Millington, K.A., Deeks, J.J., et al: Dynamic antigen-specific T-cell response after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 174: 831-839, 2006.
- 23) Nicol, M.P., Pienaar, K., Wood, K., et al: Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigen target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy. *CID*. 40: 1301-1308, 2005.
- 24) Pai, M., Joshi, R., Bandyopadhyay, M., et al: Sensitivity of a whole-blood interferon-gamma assay among patients with pulmonary tuberculosis and variations in T-cell responses during anti-tuberculosis treatment. *Infection*. 35: 98-103, 2007.

原著

大阪における小児結核症例検討会 4年間の試み

永井 仁美¹⁾, 下内 昭²⁾, 高松 勇³⁾

¹⁾ 大阪府茨木保健所

²⁾ 大阪市保健所

³⁾ 大阪府立病院機構呼吸器・アレルギー医療センター

要旨: 小児結核患者数が減少しており, 小児結核対策は集団的・一律的対策よりも個別的・重点的対策に比重を移していくべきである。そこで, 大阪地区では「医療機関・保健所の合同症例検討会」を2003年度より連続4年間実施している。その年度に登録された小児結核患者症例を, 医療機関と保健所が一堂に会して検討することにより, 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, また共同していく基盤を確立し, 実際に小児結核患者の治療支援や発生予防に活かしてきた。4年間で参加者の人数は増加傾向にあり, 医師・保健師・看護師のみならず多職種の参加が見られてきた。全国的に見ると, 小児結核患者の発生は, 都市部に多く見られており, この検討会方式の対策は, 今後全国の都市部における結核対策への拡大が可能であり今後の行政施策に大きく貢献できる可能性がある。

Clinical conference on pediatric tuberculosis in Osaka

Hitomi Nagai¹⁾, Akira Shimouchi²⁾, Isamu Takamatsu³⁾

¹⁾ Osaka Prefectural Ibaraki Public Health Center

²⁾ Osaka City Public Health Center

³⁾ Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases

Summary: Pediatric tuberculosis (TB) measures should change their emphasis from group and uniform measures to individual and specific measures because the number of patients with pediatric TB is decreasing. Following the change in TB measures, the "Clinical conference on pediatric TB in medical institutions and public health centers" has been held each year since 2003 in Osaka. During the conference, doctors, nurses and public officials from medical institutions and public health centers discuss individual patients with pediatric TB to achieve common understanding about TB prevention, treatment support and patient background. Discussion during the conference has been utilized to establish treatment support and preventative measures. The number of delegates at the conference has been increasing, and participants other than doctors, nurses and public officials have recently attended. TB measures such as this conference may be preferable to develop TB measures in Japan because many cases of pediatric TB are seen in Japanese cities.

Key Words: 小児結核, 結核対策, 合同症例検討会, 治療支援

はじめに

わが国の小児結核患者数の減少は著しい。1960年には14歳以下の小児の新登録患者数は6万名を超えていたが、2000年には220名となり、その後も2006年には85名まで減少している¹⁾。同年に小児結核の患者登録が1例もなかった都道府県は20県にのぼり、さらにはこの数年間小児結核の登録が見られない県も複数あり、地域格差は否定できない。

しかし、小児の患者数が減少したとはいえ、結核を発病した小児の健康問題は重大な問題であり小児結核対策の後進があってはならない。今、より一層個別・重点的な対策をすべき時期に来ている。そこで、大阪地区では2003年より医療機関と保健所(行政)が一堂に会して「医療機関・保健所の合同症例検討会」を毎年開催してきた。症例を通して、それぞれ両者の立場から課題や疑問点があげられ、当日の参加者全員で考察を重ねてきた。このような検討会が今後の小児結核対策に貢献できると考えられるので報告する。

方法および対象

毎回、土曜日の午後半日で開催し、症例検討会形式で実施した。検討の対象は、その年度に

大阪府および府下の保健所設置市(大阪市・堺市・東大阪市・高槻市)の保健所に新登録された小児結核症例(14歳以下)とした。

検討会では、前半に大阪地区の小児結核の統計や、登録症例全体の特徴の提示を行った。その後、新登録症例数例を各々20~30分ずつ、医療機関と保健所から合同で症例提示した。医療機関側は患児の診断や治療上の問題点、院内感染対策上の課題等を述べ、保健所側は健診や予防可能要因についての問題点、医療機関との連携上の課題等を提示した。

後半では、毎回結核に関する新たな話題として、「BCG直接接種導入に際しての各市町村の体制」や「QFT検査に関すること」などについて関係者、専門家を交えての検討会・情報交換を重ねてきた。

参加者数は第1回が50名であったが毎年増加が見られ、第4回では70名の参加となった。参加職種では、医師・看護師・保健師以外にも検査技師や診療放射線技師、事務職など多岐にわたる。

登録患者の推移

年齢階級別小児結核患者数の推移を図1に示す。平成10年までは大阪府下で40名以上の小児結核の登録があったが、近年は減少傾向であ

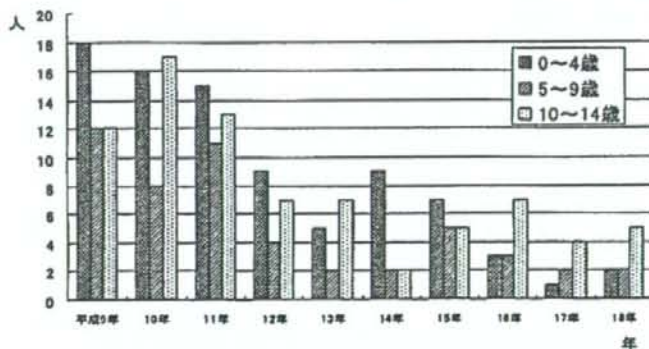


図1 年齢階級別小児結核患者数の推移(大阪府下全域)

り平成17年以降は10名以下となっている。年齢階級を0～4歳・5～9歳・10～14歳と3階級に分けると、以前は0～4歳以下の乳幼児群が多かったが、近年は10～14歳の小学校高学年～中学生症例の占める割合が多くなっている。

この間、平成15年度には小学1年生・中学1年生でのBCG再接種が廃止され、平成17年度

には乳児のBCG直接接種が導入されるなど、小児を取り巻く結核対策において大きな変動の期間であった。

検討症例の概要

第1回～第4回までに合計20症例の検討を行った。なお、この4年間の大坂府下における

表1 検討症例一覧 (平成15年～18年実施分)

事例	年齢(歳)	性	登録病名	病型	感染源	病型・塗抹	BCG歴	その他
1	0	男	肺結核・肺門リンパ節結核	bⅢ2+IH	父	bⅡ2, 1+	無	児の診断後父の発病判明
2	0	女	結核性髄膜炎・肺結核	bⅢ2	父	rⅡ2, 2+	無	児の診断後父の発病判明
3	1	女	肺門リンパ節結核・気管支結核	rH	母	rⅡ2, 2+	無	No. 8と姉妹
4	1	女	肺門リンパ節結核	rH	母および祖母	Ⅱ1, 1+ および bⅡ2, 3+	無	母: 治療中断 児: 治療終了
5	1	男	肺結核・結核性髄膜炎	Ⅱ3	祖父の姉の夫	bⅡ3, 1+	無	予防内服中断歴あり
6	2	女	肺門リンパ節結核	IH	祖母	bⅡ3, 3+	無	家族健診を半年間拒否
7	2	男	結核性髄膜炎	0	祖父	bⅡ3, 1+	無	祖父は異常所見を長期間放置
8	3	女	肺結核	Ⅱ1	母	rⅡ2, 2+	無	No. 3と姉妹
9	4	男	肺結核・肺門リンパ節結核	rⅢ1+rH	父	rⅢ2, 3+	有	No. 13と姉弟 5人家族中3人発病, 2人予防内服
10	6	女	肺結核	rⅡ1	不明		有	帰国子女、学校健診発見
11	6	男	結核性胸膜炎	rpl	同居人	bⅡ2, G3	有	社会活動のため集団生活
12	7	女	肺結核・喉頭結核	bⅢ3	祖父	Ⅱ2, -	有	本文中症例1
13	9	女	肺門リンパ節結核	IH	父	rⅢ2, 3+	有	No. 9と姉弟 5人家族中3人発病, 2人予防内服
14	11	男	肺結核	rⅢ1	父	bⅡ3, 3+	不明	本文中症例2
15	12	女	肺結核	Ⅱ1	同居人	bⅡ2, rpl, 3+	有	姉弟も発病
16	12	女	結核性胸膜炎	rpl	父	bⅡ3, ±	有	児の診断後父の発病判明
17	12	女	肺結核・頸部リンパ節結核	Ⅱ2	祖父	3+	有	接触者健診にてツ反 25 mm, 予防内服はせず
18	12	女	肺結核	Ⅱ1	不明		有	予防内服中断歴あり
19	14	男	肺結核	Ⅱ1	父	bⅡ2, 2+	無	5人家族中4人発病, 1人予防内服
20	14	女	肺結核	bⅡ2	親の友人	+	有	被ネグレクト児

小児結核の登録者数は46例であった。

20症例のうち0～4歳児が9例で、そのうちBCG接種歴があったのは1例のみであった。また5～14歳児は11例で、そのうちBCG接種歴があったのは9例であった。また20症例中感染源が確認・推測されていたのは18例(90%)であり、そのうちの17例は家族や同居人の身近な人からの感染であり、1例は親の友人であった(表1)。

結核患者や接触者における感染者が発生した場合、医療機関と保健所が連携して治療や服薬支援を行う必要があるが、その対象者が小児の場合はさらに学校や登園施設も関わってくることもある。小児結核の患児においては家庭環境が複雑なことも往々にしてあるので、小児結核に関わる多くの機関がともに連携する必要がある。そこで、今回はそのような観点から興味深い2症例を経験したので提示する。

症例1

患児：7歳女児(小学1年生)

登録病名(学会分類)：肺結核(bⅢ3)および喉頭結核

排菌状況：喀痰集菌塗抹：2+ 培養(+30)

BCG歴：あり

感染源(疑)：祖父、肺結核(塗抹・培養ともに陰性)

経過：祖父発症時の家族健診にてツベルクリン反応検査が発赤径32mm(+++)、胸部X-P異常なしにてフォロー終了となる。家族健診から2年4カ月経過した頃より、嘔声・咳・発熱等出現し複数の医療機関を受診するも結核との診断に至らず、そのまま7カ月間が経過した。その後さらに症状が悪化し、家族健診から2年11カ月後に胸部X-Pおよび喀痰検査を施行され肺結核と診断される。

入院時現症：顔色不良、眼結膜貧血様、聴診にて軽度の吸気時狭音(+)

入院時検査所見：SpO₂ 91%、ESR 97 mm (1 hr)、CRP 20.13 mg/dl、Hb 8.4 mg/dl、ツベルクリン反応 0×0/0×0 mm (-)、

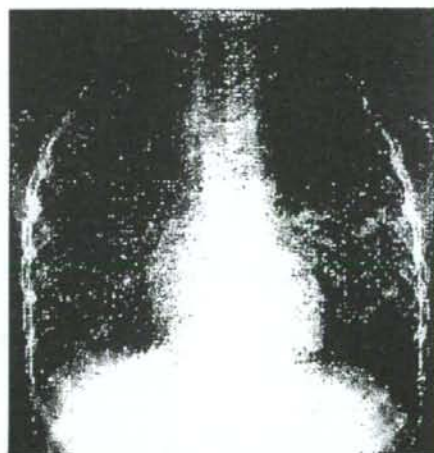
入院時X線写真：(図2)

入院後経過：抗結核薬4剤による治療に加え一時期はステロイド投与の併用も行った。治療開始2週目以降は菌の陰性化が認められた。2HRSZ/1HRS/9HRの計12カ月治療にて終了となる。

課題

① 接触者健診における予防内服の適応

感染源と思われる祖父が発病時に本児も接触者健診を受けているが、「若年者における化学予防の適応基準(平成元年旧厚生省エイズ結核感染症室長通知による)」に従い、ツベルクリン反応発赤径32mmは予防内服の適応外と判断された。また、その後の健診フォローについても初発患者(祖父)が菌塗抹陰性者であったため重要度ランクが「その他」扱いとされ、6カ月以降のX-Pも不要とされた。このように接触者健診ガイドライン²⁾を機械的に適用することの問題点が浮かぶと同時に、症例毎の接触状



両側全肺野にびまん性に広がる粒状陰影を認める。

図2 入院時胸部X-P(症例1)

況や排菌状況に合わせた慎重なフォローの重要性が再確認された。特に、初発患者が菌塗抹陰性の場合、多くの保健所や医療機関では感染性が「ない」に等しいと考えられており、接触者健診が不要と扱われる場合も少なくない。若年者、特に乳幼児が接触していた場合には、初発患者の排菌量のみにとらわれることなく慎重な検討が必要である。

② 診断の遅れによる重症化

嘔声や咳などの呼吸器症状が遅延し頻回に医療機関を受診していたにもかかわらず、9カ月もの間に一度も胸部X-Pが撮影されないなど、診断の遅れにより重症化（多量排菌・高度貧血・低栄養状態）に至った症例である。このように遅延する呼吸器症状の原因が明らかでない場合や、当初の治療で改善が乏しい場合は、画像的評価も積極的に用いるべきである。

症例 2

患児：11歳男児（小学5年生）

登録病名（学会分類）：肺結核（rⅢ1）

排菌状況：塗抹・培養ともに（-）

BCG歴：不明（針痕も認めず）

感染源：父 肺結核 bⅡ3

喀痰集菌塗抹：3+

治療開始時X線写真およびCT画像：（図3）、（図4）

生活背景：両親が離婚。父子家庭で府外より叔父宅へ転入

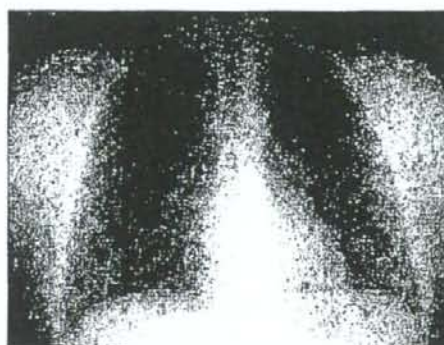
経過

父親：呼吸器症状が続いていたが医療機関を受診せず放置していた。職場の定期健康診断にて胸部X-P上の異常を指摘されていたが、仕事が休めないとの理由で4カ月放置となる。しかしその2カ月後、さらなる症状の悪化が見られ、医療機関を受診した時点では喀痰より塗抹G7号の排菌が判明した。すぐに結核専門病院へ紹介されたが受診はせずいた。結核を診断した

医療機関から出された結核患者発生届けを受理した保健所により、再三受診勧奨を行い何とか受診には至ったが入院は固く拒否しやむを得ず外来にて治療を行うことになった。

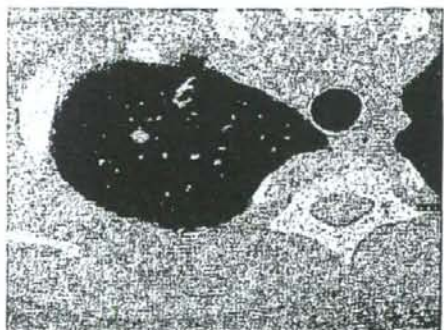
同居叔父：上記父親の家族健診を保健所が実施し、すでに結核を発病していることが判明。肺結核（bⅢ2）塗抹（-）培養（+）。アルコール依存症にて治療中。

本児：上記父親の家族健診にてツベルクリン反応（+++）、胸部X-Pでは異常なしのため予防内服開始となるが、1カ月後のX-P・CTにて右肺に結節陰影が認められたため、肺結核発病と



明らかな異常はなし

図3 治療開始時胸部X-P（症例2）



右上葉に小結節影および周囲に索状陰影を認める。

図4 治療開始時胸部X-P（症例2）

診断され治療開始となる。

本児は排菌がないため外来での治療が開始された。服薬支援の方法として保健所保健師による DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course: 直接服薬監視下短期化学療法) を提案するも父親が強く拒否し、学校養護教諭による DOTS も同じく拒否した。本児が外来受診をする時にあわせて保健師が同伴受診することのみ可能となり、フォローを続けた。

しかし本児の治療中に父親が転落死し、父親の死亡以降は服薬中断が見られるようになった。発育者不在のため児童養護施設へ措置入所となり、以後施設職員による毎日 DOTS を実施し 2HRZ/4HR にて治療終了となった。

課題

① 複雑な家庭背景の中での信頼関係構築の困難さ

両親の離婚後、父親とアルコール依存症の叔父と本児の3人での生活という複雑な家庭環境の中、一家全員の発病事例である。またこれまでの生活においても外部者との関係を好意的に思わない父親であったため、保健師と父親との信頼関係の構築が困難であった。このような症例に対して保健所がどう寄り添うか、どこから信頼関係を築くかといった課題に直面した。

② 感染源である父親の有症状・有所見の長期間放置

父親が定期健康診断にて有所見であり、また自覚症状も続いていたにもかかわらず4カ月間放置していた。その後何とか受診した医療機関では当初「感冒」との診断であり、その後さらに症状の悪化があり結核との診断に至った症例である。受診の遅れ・診断の遅れは6カ月間にも及び早い時期に父親が治療に結びついていれば本児への感染・発病が予防可能であったかもしれない。しかし、父親としても子どもの発育に加え、アルコール依存症の弟(本児の叔父)も変わらなければならず、何よりも「生活」が優

先であったのは事実であろう。

③ 父親死亡後の本児への服薬支援・精神的支援の必要性

本児にとって唯一の療育者である父親の突然の死、それにとまなう自分の施設入所、これらの出来事はまだ11歳という年齢の子どもに大きな精神的ダメージを与えたものと思われる。保健所や医療機関、そして施設のスタッフによる結核治療だけではなく生活全般の支援が不可欠であった。

まとめ

小児結核患者の家庭背景は複雑であることが多い³⁾。検討会に提示される症例の中にも、親をはじめとする成人の受診の遅れが多く見られる。児の発病をきっかけに家族健診を実施し、その時点で初めて感染源である両親など成人の発病が判明した事例も複数見られる(表1)。また、家族内での複数発病事例も多い。経済的な理由から受診ができないといった家庭環境にある子ども達の感染・発病が多く、医療よりも生活をまず優先といった状況であろう。そのような家族や患児に対して、医療機関と保健所・関係機関がどう連携していくか、検討会の回数を重ねることでお互いの役割や連携体制も強くなってきたと考える。この検討会を開始してからは、それまで以上に医療機関と保健所間で互いに相談しやすい関係になったことは事実であり、患児の治療に関することだけでなく生活背景や保護者への支援等、さまざまな問題を視野に入れきめ細かく対策を考えてきた。当日、参加しているさまざまな機関や職種で検討・意見交換を行うことにより、今後同様の事例に直面した時に生かされる教訓は多い。

また小児結核の症例の中には、発病予防可能例と思われるものが多い。高松の報告によると結核治療を行った患児86例中26例(30.2%)は発病予防可能例であったとされている⁴⁾。必

要な事例に対する予防内服の未実施や中断, また接触者健診の不徹底などが考えられるが, 発病児1例ずつ振り返ることは非常に有用である。実際, 小児における予防内服にもDOTSを導入したり, 感染源となった患者に排菌が見られない場合でもその接触者が乳幼児の場合には, 慎重に接触者健診を実施するようになるなど, 検討会で得られた教訓を生かして対策をすすめるようになった保健所も多く見られる。保健所は患者や患児への直接的支援だけではなく, 医療機関や福祉部門, また学校・施設等複数の機関の中心でコーディネーター的な役割もしっかりと果たさなければならない。

一方, 医療機関における診断能力の向上についても多くの意見が交わされた。呼吸器症状を長期間呈している小児に対して, 「結核」を鑑別診断の一つとして疑うことやX-P・CTなど画像検査の読影能力の向上, また新しい検査法としてのQFT検査の有用性についても討論がなされた。複数の症例については感染源である両親

等が排菌をしながら小児科病棟を出入りしていたことなども判明し, 院内感染防止対策をどのように進めるべきかといった点も議論された。

このような検討会方式の対策は, 医療機関にとっても行政にとっても教訓となる観点も多く, 大阪地区だけではなく, さらに全国の大都市部の小児結核対策への拡大が可能であり, 今後の行政施策に大きく貢献できる可能性がある。

文 献

- 1) 結核の統計2007, 財団法人結核予防会, 2007.
- 2) 森 亨題: 保健所における結核対策強化の手引きとその解説, 財団法人結核予防会, 東京, p31-33, 2000.
- 3) 永井仁美, 高松 勇, 他: 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「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」分担研究報告書, 2006.
- 4) 高松 勇: BCG再接種廃止・学校健診廃止に際して, 日小呼誌, 13: 115-130, 2002.

BCG接種副反応としての皮膚病変の最近の傾向

1 森 亨 2 山内 祐子

要旨：〔目的〕近年のBCG接種の副反応の一つである皮膚病変の発生状況等について明らかにする。〔方法と資料〕厚生労働省が発表する予防接種後副反応報告集計結果および医学中央雑誌による文献検索により発生件数の推移および病状に関する記載を分析する。〔結果と考察〕乳児期のBCG接種、とくに6カ月までの接種が普及している現在、接種による副反応としての皮膚結核様病変の発生頻度が明らかに上昇しており、予防接種後副反応報告による発生率は1995～2002年、2003～2005年度でそれぞれ接種100万対1.7、11.8である。これは学会誌等への報告論文の件数の傾向などからも同様である。1997～2008年に論文報告された症例102件のうち全身性の皮疹は74件、限局性の病変は23件であった（どちらか不明のものが5件）。結核症と比較すると前者は結核疹、後者は真正皮膚結核（結核性疣、ループスなど）にほぼ対応する。近年増加傾向にあるのは前者であり、これは新しい制度による接種の乳児期への集中と関連していると考えられる。予後は両者とも良好であり、とくに抗結核薬治療が行われたのは前者では20%、後者では75%（外科的治療を含む）であるが、すべて軽快・治癒していた。前者ではSCIDや川崎病などの基礎疾患をもっている例が数例見られた。〔結論〕この型の副反応は深刻なものではないが、保護者に過重な不安や負担を与えないように関係者の十分な認識と適切な指導が望まれる。

キーワード：BCG, 結核疹, 皮膚結核, 副反応

近年の法制度の大きな改定で、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悪化されていることから、本研究ではこれを探り上げて、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「予防接種後副反応報告書」³⁾のNo. 1～12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検索も援用し、2008年5月時点で日本国内のBCG副反応症例の報告をできるだけ広く渉猟し、皮膚結核様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もとより、学会発表の抄録、タイトルのみのも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）予防接種後副反応報告による症例の推移

Table 1は、結核予防法による「予防接種後副反応報告」の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

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

連絡先：森 亨、国立感染症研究所ハンセン病研究センター、〒189-0002 東京都東村山市賢業町4-2-1
(E-mail: t-mori@nih.go.jp)

(Received 4 Dec. 2008 / Accepted 5 Jan. 2009)

める。ついで「2. 局所反応」(遅延性の潰瘍や、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とどまっている。

しかし、その経年的変化は特異である。Fig. 1にみるように、平成11(1999)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(2002)年以後は急速に増加した。平成15~17(2003~05)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。被接種者あたりの発生頻度を仮に平成7~14(1995~2002)年度、平成15~17(2003~05)年度の前後2期に分けて計算(便宜的に同じ年度の接種件数を分母として)すると、それぞれ接種100万対1.7(95%信頼区間:1.0~2.4), 11.8(8.7~14.8)となる。とくに多かった平成17(2005)年では発生率は23.1(15.2

~31.1)に達する。なお、この間腋窩リンパ節腫大も平成15~17年度報告の年平均は53.0件で、それ以前の45.8件よりもやや増加したが、皮膚病変はそれよりもはるかに大幅に増加していることが知られる。

皮膚病変発症例の接種時年齢は全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(1997)年~2008)年4月までで総数102件であった。Table 2には報告されている皮膚病変を、1. 全身性の発疹、2. 限局性の病変、3. 不明(単なる「皮膚病変」のような表現のもの)に分け、さらに具体的にその内容に関する診断名などによる分類を示した。全身性の発疹としては接種部位から遠隔の身体部位にある程度以上の拡がりをもった病変が発生した

Table 1 Number and categories of adverse reactions due to BCG vaccinations according to the notification system (from October, 1994 until March 2006)

	Total	Infants					4 yrs +
		Subtotal	0 yr	1 yr	2 yrs	3 yrs	
Total	925	738	506	198	29	5	187
1. Axillary lymphadenopathy (greater than 1 cm diameter)	549	534	373	144	15	2	15
2. Local ulceration	129	76	49	19	7	1	53
3. Osteitis	10	10	-	7	3	-	-
4. Skin lesion	58	56	50	5	1	-	2
5. Generalized BCG-itis	4	3	1	-	2	-	1
6. Other abnormal reaction	175	59	33	23	1	2	116
6A Adenopathy of other site	43	43	19	22	1	1	-
6B Acute local reaction	23	7	7	-	-	-	16
6C Others	109	9	7	1	-	1	100

Note 1. 6C Others: Mostly keloid.

2. The total number of BCG vaccinations given during 1983~2004 was 25,766,000 for all ages, and 13,821,000 for those aged 0~3 years.

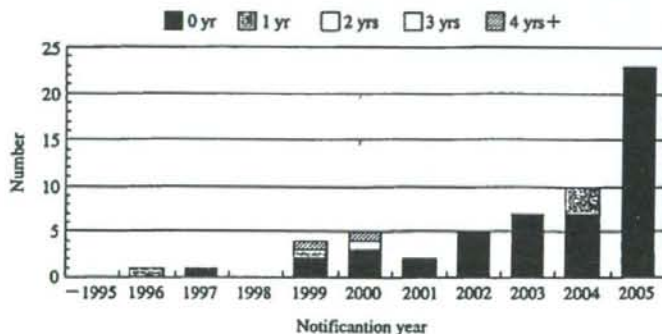


Fig. 1 Trends of number of notified cases of BCG-induced skin lesion according to age

ものを含み、必ずしも字義どおり全身に及ぶものばかりではない。Table中“Other clinical diagnosis”とされるものには、環状肉芽腫、紅斑状非定型的結核疹、散在性丘疹、散在性淡紅色丘疹、皮膚結核様病変、全身性丘疹状結核疹、多形滲出性紅斑が各1例ずつ含まれる。限局性の病変には接種局所本来の反応（潰瘍、膿瘍など、その遅延反応）は極力排除し、接種部位の近傍（前胸部や下顎など）を中心とした孤立性の病変を含む。Table中“Others”にはBCG肉芽腫、結核疹、結核性皮下膿瘍、肉芽腫性、小葉性脂肪織炎、腺病性苔癬、反復性尋常性狼瘡、皮下結核性肉芽腫などと表記されているものが含まれる。

これらをさらに「I群：全身性の皮疹」「II群：限局性病変・その他」に大別し、それらの報告が行われた年次の分布を見るとFig. 2のとおりである。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、明らかに前者の報告件数の増加が著しい。ちなみに1998～2002年、2003～2007年の前後5年ずつに分けて報告件数を見ると、全体では37件から58件へと増加した。この増加はI群の症例が前後で20件から48件に大幅に増えたことによるもので、II群では17件から10件へと却って減少している。

次にこれら2群についてより詳細に分析する。この分析では上記の総数102件から記載が不十分な報告19件を除外し、I群、II群それぞれ70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。

I群：全身性の皮疹 男児31例、女児31例、性別不明8例。発症して受診した時の年齢は6カ月までが57%、12カ月までが88%（累計）である。接種後症状出現までの期間は、2週以内も9%あるが、多くはその後で、1カ月以内が62%（累計）、2カ月以内が94%（同）である。一方、2年を超えて発生した者も2例あった（2人は双生児で生後6カ月に同時に接種、3歳と5歳で発症）⁴。

これらの大半が体幹、顔面、四肢などに広く分布する発疹を起こしているが、接種局所も「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。組織学的所見が記載されているものは33例あったが、そのうち結核症に特異的な病理所見とされる「類上皮肉芽腫」「Langhans巨細胞」などが記載されているのは22例（67%）であった。乾酪壊死などは記載されていない。その他には、漿液性丘疹、膠原繊維の変性・壊死、小円形細胞の浸潤、真皮上層・乳頭の浮腫、好中球・リンパ球の浸潤などと記載されている。

抗酸菌が皮疹部位から検出された例は4例（6%）あ

Table 2 Frequency of case according to category of skin lesions

Category ¹	Number (%)	
1. Generalized rash	74	(73%)
*Papular tuberculid ²	24	(24%)
*Papulonecrotic rash ²	13	(13)
*Lichen scrofulosorum ²	10	(10)
Other clinical diagnosis ³	6	(6)
*Tuberculid ² etc. ³	15	(15)
Not specified	6	(6)
2. Localized lesion	23	(23%)
*Skin tuberculosis ²	9	(9)
*TB-granuloma ²	4	(4)
Others ³	8	(8)
Not specified	2	(2)
3. Unknown ⁴	5	(5%)
Total	102	(100%)

¹Diagnosis in “...” indicates what is mentioned in the literature.

²See text.

³No precise diagnosis is specified.

⁴No distinction between local and generalized lesion is mentioned.

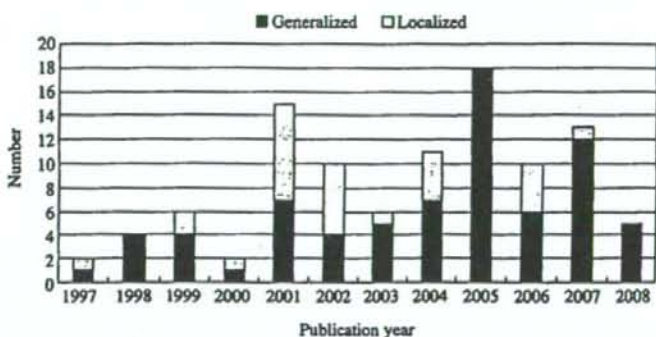


Fig. 2 Reported number of cases of BCG-induced skin lesion according to type of lesion and year of publication.

った。うち2例は重症複合型免疫不全症 (SCID) に合併した全身性 BCG 感染症の皮膚症状と考えられる例²⁾、1例は塗抹陽性で培養・核酸増幅法で陰性であったが、脾臓を伴っていた例⁷⁾、であった。残りの1例は「散在性丘疹」という診断名で若年性リウマチの疑いがもたれた例である⁸⁾。

発熱を伴った者が6例 (9%) 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⁹⁾。

予後は概ね良好であり、症状が出現してから1カ月後に24%、2カ月後に74%で皮疹が消退していた。この間行われた治療は、記載のあった57例中「なし (あるいは経過観察のみ)」が32例 (56%)、イソニアジド使用はわずか11例 (19%)、その他は副腎皮質ホルモン剤2例、抗アレルギー剤3例などであった。一方、入院を指示された例も5例 (9%) があった。

なお、重大な基礎疾患として上記のように SCID が2例見られた。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) 病変と思われる。ここで扱う他の皮膚病変 (いわゆる結核疹) 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、川崎病が2例、関節リウマチ疑い、心臓弁膜症をもった患児に皮膚病変が生じた例が各1例あった。

II群：限局性病変 (結節・内芽腫) 総数13例中、初診時年齢は生後2カ月から始まって1歳未満が3例、1歳が7例、2～5歳が3例であった。皮疹に比して明らかに年長に偏っている。接種後症状出現までの期間が知られた11例の分布は、2カ月後までが45%、3カ月までが73%であり、1年を経過した後に発見された例も1例あった。

病変は8例 (62%) が接種部位の近傍 (数センチ離れた部位) の孤立性の結節として生じたが、鎖骨近傍3例がこれに続き、他は下顎部、接種部位とは対側の上腕および外踝に発生したものが2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3例、そのうち2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6例 (50%) に行われ、うち1例でリファンピシン+イソニアジドが、5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、記載のある8例で全例軽快・治癒が見られている。

考 察

やや古い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¹⁰⁾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遅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 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)

われわれ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)、4.2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¹¹⁾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」でみわたれわれ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 (2003～05) 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件で後二者を合計してもリンパ節炎の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、Table 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