

核感染 (LTBI) 診断における QFT の有用性を評価した。その結果、同時に実施されたツ反結果や化学子防導入前の疫学データに基づくハイリスク接触小児の推定感染率との比較より小児、特に乳幼児を対象とした LTBI 診断における QFT の感度不良が示唆された。乳幼児を対象とした LTBI 診断で QFT 陰性を感染否定の根拠とすることにより多くの感染例が見逃されることが強く懸念された。一方で中学生以上については成人例と同様に QFT に基づく感染診断が妥当であると考えられた。

### ③ 小児結核感染診断における QFT-2G 使用指針の作成

上記①及び②の検討結果を基に“小児結核感染診断における QFT-2G 使用指針”試案を作成した。

### ④ 小児における 2 種の IGRAs 比較検討

上記②の検討結果より乳幼児を対象とした潜在性結核感染診断における QFT-2G の感度不良が示唆された。一方で、もう一種の IGRAs である T-SPOT<sup>®</sup> TB に関しては、結核感染リスクを有する免疫抑制剤投与患者や担癌患者、乳幼児等を対象とした QFT との比較検討で QFT よりも高い陽性率を示し、また判定不能例が少ない、とする報告例が散見される。小児を対象とした接触者健診 (68 例; 生後 3 ヶ月~16 歳) において 2 種の IGRAs (QFT 及び T-SPOT) を同時に実施し、それぞれの反応性を比較検討した。その結果、T-SPOT が乳幼児を対象として QFT やツ反に優る良好な感度を有している可能性が期待される反面、特異度が劣っている (=擬陽性を呈する) 可能性も懸念さ

れた。今後はさらに T-SPOT 陽性例からの発症の有無に関する慎重な追跡、感染源との接触歴を有しない対象乳幼児群における T-SPOT 反応性の検討 (=特異度の検証) も必要と考える。

## 2. コッホ現象スペクトラムと対応指針作成の試み—コッホ現象に対する Grade 化評価による経過分析— (永井、藤井、高松ら)

平成 17 年 4 月より乳幼児に対してツベルクリン検査をせず直接 BCG 接種をすることとなり、それに伴い結核感染例に出現するコッホ現象と呼ばれる反応が注目されることとなった。しかしながら、コッホ現象であるかどうかの判断は困難であり、見逃された場合には結核性髄膜炎、粟粒結核などといった重症結核を発病する危険性がある。そのため、本研究ではコッホ現象を判断する上で指標とすべく grade 化と局所所見推移の類型化 (直後型、非直後型、非特異型) を試み、その写真集 (図譜) を作成した。また、考案した Grade を利用してコッホ現象と認められた症例の局所所見の経過を検証し、疑い例への対応指針を作成しパンフレット“コッホ現象への対応”にまとめ、大都市部保健所宛に配布した。

BCG 接種後 1 週間以内の局所反応が grade 3 以上であり、かつ経過中に反応が減弱しない場合には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。

3. 小児結核患者症例検討会；小児結核に対する効果的対策を目的とした医療機関と保健所による合同症例検討会の定期開催（高松、下内、永井、藤井、藤山ら）

平成 15 年度より大阪地区を中心に小児結核患者症例検討会を開催し、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。平成 18 年度以降も引き続き年 1 回の頻度で開催を継続し、検討症例も大阪府下の例に止まらず、神戸市・兵庫県、京都市、奈良県などへその範囲を拡大させた。本検討会の継続的な開催により、①発症に至った小児結核症例が共通して抱える幾つかの問題点を明らかにすることができた、②日頃その発症例を目にする機会が少ない小児結核症例をアピールする機会となった、③今後の結核制圧対策において非常に重要な意義をもつ小児 LTBI の適切な診断と治療完遂の重要性を伝える機会となった、そして④自治体や医療機関を超えた小児結核に携わる医療・保健関係者の横のつながりを構築することができた、等の成果を上げている。また、これらの成果が直接的、或いは間接的に大阪地区における小児結核患者数減少につながっているものとする。今後はこのような取り組みを近畿のみならず、他の大都市圏に拡大することにより、さらなる大きな成果を上げる可能性が期待される。

4. 小児結核発生動向に関する検討（小児結核サーベイランス委員会）（森、下内、永井、藤井、藤山ら）

小児結核患者数が減少する中で、特にその発生が集中する大都市部の保健所・行政担当医師が一同に会し、それぞれの地域における小児結核発生動向の特徴や結核対策との関連、今後取り組むべき課題等について検討した。

また、森によって近年の結核疫学データを基に小児結核罹患率の推移、都道府県・政令指定都市の小児結核罹患率、肺外結核の割合の検討、発見方法、米国との比較等の検討がなされ、①診断・治療の精度保証（菌陰性例の多い小児結核症例診断の信頼性確保のため、広域での症例検討会などの共同討議機会が望まれる）、②サーベイランス情報の精緻化（さらに詳細な症例分析を行う為に小児症例のみに特化した詳細な情報収集を行う）、③結果の還元等に関する提言がなされた。

5. BCG 副反応症例の検討；特に皮膚病変及び骨関節病変について（森・山内、徳永）  
近年、報告例が増加する傾向にある BCG 接種後副反応、特に皮膚病変及び骨関節病変について過去の報告例を対象に検討し、その発生頻度や転帰、増加に至った要因などについて検討した。

① BCG 接種副反応としての皮膚病変の最近の傾向（森・山内）

予防接種副反応報告による症例の推移では、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、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していた。

## ② BCG 骨炎症例に関するアンケート調査 (徳永)

過去 10 年間に学会誌等への投稿により症例報告された、或いは学会で口演発表された BCG 骨炎症例に関して、その著者や演者にアンケート調査を行い BCG 骨炎の症例背景 (接種時期、合併する免疫不全の有無等)、診断・治療経過、病像などに関する検討を行ない、12 施設より返信のあった 20 症例 (接種年度; 1996 年～2006 年) についての検討が可能であった。毎接種年度につき 1～4 例の BCG 骨炎症例が報告されており、これまで推測されてきた発症頻度 (接種 10 万例対 0.1 例未満) に比して高い頻度であった。ワクチン接種時期は生後 3 カ月が 2 例、生後 4 カ月が 14 例と乳児早期での接種例がほとんどであった。BCG 接種後骨炎症状出現までの期間、罹患部位、初診時症状・所見などは 1980 年代に BCG 骨炎が多発したスウェーデンやフィンランドから報告された内容とほぼ合致していた。その

多くが生後 4 カ月までにワクチン接種された例であり、2005 年の接種時期変更により細胞性免疫能の未熟な乳児早期での接種例が急増したことの影響が強く疑われた。幸いにも今回のアンケート報告例には後遺障害を残すケースは含まれなかったが、長期の抗結核剤服用と外科的治療を要する重篤なワクチン接種後副反応であり、正確な発生頻度評価と増加要因の解明が強く望まれる。

## 6. 小児結核に関する文献レビュー (柳)

・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 年以降の関連文献を抽出した。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。

・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 2005 年 10 月にキーワード "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

解析した。

・BCG骨炎の文献レビュー

医学中央雑誌Web版 (Ver. 4) Advancedモードを利用して BCG 骨炎に関する文献レビューを行った結果、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。

結論

小児結核の予防方策と診療システムの確立を目的に、上記の6つの研究課題に取り組んできた。

小児結核に関連するいくつかの問題点(小児を対象としたIGRAs反応性、BCG直接接種導入後に問題となったコッホ現象疑い例への対応方法)の解明に取り組むことにより、小児結核診療におけるQFT使用指針、コッホ現象への対応指針等が作成され、小児結核症例に対する診療内容向上に寄与できたものと思われる。

また、近年増加する傾向が指摘されているBCGワクチン副反応例(皮膚病変、骨関節病変)の発生动向や臨床像に関する検討は、現行のワクチン接種システムの問題点を明らかにするための基礎的資料となりうると考える。

さらに、保健所と医療機関が合同で取り組む小児結核症例検討会の継続的な開催や小児結核発生动向への注視継続等の取り組み

も、小児結核の予防、早期発見、治療完遂を目的とした大きな支えとなっているものとする。

研究発表

論文発表

- 1) 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，19：219-227，2007
- 2) 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.
- 3) 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
- 4) 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。
- 5) 徳永 修、濱谷 舟、宮野前健、樋口一恵、原田登之：小児結核感染診断における QuantiFERON<sup>®</sup>TB-2G の有用性に関する検討。日本小児呼吸器疾患学会雑誌，18：127-136，2007
- 6) 徳永 修、濱谷 舟、宮野前 健、末永麻由美、宮川知士、錦戸知喜、吉田之範、亀田 誠、高松 勇、土居 悟、岡田 賢司、樋口一恵、原田登之：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. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌, 19 (2), pp.112-121,2008
- 7) 徳永 修、宮野前 健: 小児潜在性結核感染診断の診断と治療—現状と課題—。結核, 83 (11), pp.756-759,2008
- 8) 永井仁美、下内 昭、高松 勇: 大阪における小児結核症例検討会 4 年間の試み. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌,19(2),pp.130-136,2008
- 9) 森 亨、山内祐子: BCG 接種副反応としての皮膚病変の最近の傾向. 結核, 84(3): 100-115, 2009
- 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).

学会発表

- 1) 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)
- 2) 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)
- 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 (2007 年 4 月 7 日、大阪)
- 8) 徳永 修、濱谷 舟、宮野前健、樋口

- 一恵、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 82 回日本結核病学会 2007.6 大阪
- 9) 徳永 修、濱谷 舟、宮野前健、樋口一恵、原田登之：中学校での結核接触者検診における QuantiFERON TB-2G の使用経験. 第 39 回日本小児感染症学会 2007.11 横浜
- 10) 徳永 修、濱谷 舟、宮野前健、末永麻由美、宮川知士、錦戸知喜、吉田之範、亀田誠、高松勇、土居悟、樋口一恵、原田登之：小児期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. 第 40 回日本小児呼吸器疾患学会 2007.11 大阪
- 11) 徳永 修、濱谷 舟、村田祐樹、宮野前健、樋口一恵、原田登之：小児に対する結核接触者健診におけるクオンティフェロン TB-2G の有用性に関する検討. 第 40 回日本小児呼吸器疾患学会 2007.11 大阪
- 12) 徳永 修、宮野前 健：小児潜在性結核感染の診断と治療－現状と課題－. 第 83 回日本結核病学会総会 ミニシンポジウム V. 潜在性結核感染症治療のあり方 2008.4 東京
- 13) 徳永 修、宮野前 健、高松 勇、宮川知士、樋口一恵、原田登之：小児期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. 第 83 回日本結核病学会総会 2008.4 東京
- 14) 徳永 修、濱谷 舟、宮野前 健、高松 勇、樋口一恵、原田登之：小児潜在性結核感染診断における QuantiFERON TB-2G の有用性に関する検討. 第 40 回日本小児感染症学会学術集会 2008.11 名古屋
- 15) 徳永 修、宮野前 健、高松 勇、宮川知士、岡田賢司、樋口一恵、原田登之：“小児結核感染診断における QuantiFERON TB-2G 使用指針作成”の試み. 第 40 回日本小児感染症学会学術集会 2008.11 名古屋
- 16) 徳永 修、徳舛麻友、濱谷 舟、宮野前健、樋口一恵、原田登之：小児結核感染診断における QFT-2G 及び T-SPOT<sup>®</sup>.TB の比較検討. 第 41 回日本小児呼吸器疾患学会 2008.10 函館
- 17) 徳永 修、徳舛麻友、濱谷 舟、宮野前健、大田和美：多彩な病巣を伴って発症し、治療開始後も初期悪化による発熱遷延や胸水貯留を認めた小児活動性結核の一例. 第 22 回近畿小児科学会 2009.03 西宮
- 18) 樋口一恵、原田登之、岡田賢司、森亨：小児におけるクオンティフェロン TB-2G (QFT-2G) 検査の反応値に及ぼす予防内服の影響. 第 83 回日本結核病学会総会 2008.4 東京
- 19) 樋口一恵：結核感染免疫診断法が有す

るいくつかの問題点. 第 83 回日本結核  
病学会総会 ミニシンポジウム II. 新  
しい感染診断法を使った研究の展開  
2008.4 東京

20) 高松 勇、亀田 誠、御手洗聡 ; BCG  
接種後に骨関節結核を発症した 4 幼児  
例. 第 83 回日本結核病学会総会  
2008.4 東京

21) 高松 勇、亀田 誠、樋口一恵、原田  
登之 ; Koch 現象が発見動機になった肺  
門リンパ節結核の 5 ヶ月乳児例. 第 83  
回日本結核病学会総会 2008.4 東京

## BCG 接種副反応としての皮膚病変の最近の傾向

森 亨<sup>1)</sup>・山内祐子<sup>2)</sup>

- 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<sup>1,2)</sup>、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」<sup>3)</sup>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、



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。

I 群：全身性の皮疹 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<sup>4</sup>、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<sup>5</sup>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のが詳細は不明である<sup>6</sup>。

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<sup>7</sup>。

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。

II群：限局性病変（結節・肉芽腫） 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<sup>8</sup>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<sup>9</sup>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<sup>8</sup>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件で後二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<sup>2</sup>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ますます著しくなる(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。<sup>10,11,12</sup>

### 1. 真性(真正)皮膚結核

1.1 皮膚初感染結核、1.2 尋常性狼瘡、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-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、結核との病因論的關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。<sup>13</sup> 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<sup>14</sup>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、壊疽性丘疹は4例に過ぎなかった。本調査では大半が壊疽性丘疹で占められており、診断基準のちがいを考慮しても、結核疹として相対する病態において、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」一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<sup>15</sup>。

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 2<sup>nd</sup> Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 2004) pp 593. 12) Hill MK, et al: (Schlossberg D (ed): *Tuberculosis*. 4<sup>th</sup> 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) 雫本忠市、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」は大半が癰痕ケロイドである。

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 <sup>1)</sup>	48	60%
「壊死(疔)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 <sup>2)</sup>	14	18%
その他 <sup>3)</sup>	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

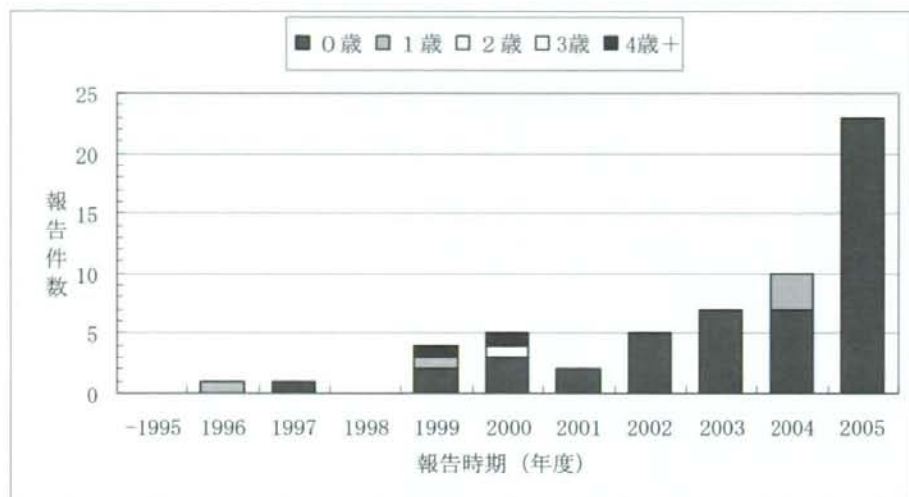
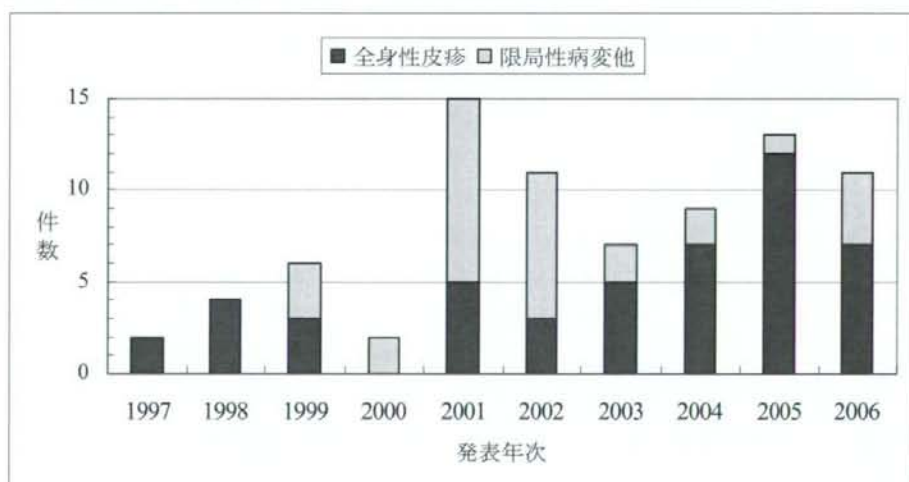


図2. 報告年次・診断名別に見た「BCG 副反応皮膚病変」学会等報告件数



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

結核菌に関する研究

小児結核の予防方策及び診療システムの確立

研究分担者

徳永 修 国立病院機構南京都病院 小児科医長

### BCG 骨炎に関するアンケート調査結果報告

#### 研究要旨

近年、BCG ワクチン接種後副反応のうち、皮膚病変及び骨結核病変の報告例数が増加する傾向が指摘されている。このうち、皮膚病変は大半が無治療での経過観察により軽快する軽い反応であるが、骨関節病変（BCG 骨炎）は長期にわたる抗結核剤治療と多くの場合外科的な病巣搔爬を要する重大な副反応である。元来、わが国で使用されているワクチン株（Tokyo 株）、さらに採用されている接種方法（経皮管針法）は諸外国に比して副反応の出現頻度が極めて低い安全なものとされていた。今回の研究では、過去 10 年間に学会誌等への投稿により症例報告された、或いは学会で口演発表された BCG 骨炎症例に関して、その著者や演者にアンケート調査を行い BCG 骨炎の症例背景（接種時期、合併する免疫不全の有無等）、診断・治療経過、病像などに関する検討を行った。12 施設より返信のあった 20 症例（接種年度；1996 年～2006 年）に関する検討が可能であった。毎接種年度につき 1～4 例の BCG 骨炎症例が報告されており、これまで推測されてきた発症頻度（接種 10 万例対 0.1 例未満）に比してかなり高い頻度であった。18 例の病巣は単発であったが、2 例で多発病巣を認め、この 2 例で IFN $\gamma$  受容体遺伝子異常が判明した。ワクチン接種時期は生後 3 ヶ月が 2 例、生後 4 ヶ月が 14 例と乳児早期での接種例がほとんどであった。BCG 接種後骨炎症状出現までの期間、罹患部位、初診時症状・所見などは 1980 年代に BCG 骨炎が多発したスウェーデンやフィンランドから報告された内容とほぼ合致していた。BCG 骨炎報告例の増加要因としては、①ワクチンの要因、②宿主側の要因（特に 2005 年以降のワクチン接種時期の変更）、③病原体診断技術の進歩、などが考慮されるが、本アンケートでもその多くが生後 4 ヶ月までにワクチン接種された例であり、2005 年以降生後 3～6 ヶ月の短い期間に接種時期が凝縮されたことの影響が強く疑われた。

幸いにも今回のアンケート報告例には後遺障害を残すケースは含まれなかったが、長期の抗結核剤服用と外科的治療を要する重篤なワクチン接種後副反応であり、正確な発症頻度評価と増加要因の解明が強く望まれる。

分担研究者 徳永 修（国立病院機構南京都病院 小児科医長）

#### A. 研究目的

近年増加する傾向が指摘されている BCG 骨炎症例の背景（ワクチン接種時期や基礎



疾患等)や臨床像(発症時期や罹患部位、初発症状・所見)、診断根拠や治療内容等を明らかにすると共に、その増加傾向に至る要因を検討する。

## B. 研究方法

医学中央雑誌にて“BCG”&“骨炎”または“骨髄炎”、“骨結核”、“副反応”などのキーワードで検索し検討対象症例を抽出した。このうち、1998年以降に報告されていた論文(原著論文、症例報告)・会議録17件を調査の対象とした。2008年11月、著者、演者に対して報告例の症例プロフィールに関するアンケート票\*を送付し、2009年1月末までに12施設の20症例に関するアンケートが回収可能であった。アンケートに対する結果の集計を行い、検討を加えた。

\*アンケート内容は以下の通り；

症例性別・初診時月齢、家族歴・既往歴(易感染性の存在や結核・非結核性抗酸菌感染の既往)、BCG接種月齢・接種年度、初発症状・所見、病巣部位、診断根拠(菌検査/遺伝子検査、その方法、検査実施機関)、免疫不全合併に関する検索(合併していればそのタイプ)、治療内容(外科的治療の有無、抗結核剤の薬剤選択及び投与期間)、転帰(後遺障害の有無)

## C. 研究結果

12施設で診療された20症例に関するアンケート票が回収された。アンケート調査に協力頂いた施設及び担当医の先生方を表1に示す。

表1.

アンケート調査にご協力頂いた施設・先生(順不同)；

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	小児科	高松 真先生	(4症例)
越谷市立病院	小児科	大日向真先生	(2症例)
聖路加国際病院	小児科	福井和子先生	(2症例)
九州大学医学部附属病院	小児科	櫻井隆之先生	(2症例)
鹿児島大学医学部附属病院	小児科	西 藤一郎先生	(2症例)
千葉大学医学部附属病院	小児科	石和田雄彦先生	
病生総合病院	小児科	島島 優先生	
大宮市立大学医学部附属病院	小児科	櫻 和義先生	
大分県立病院	小児科	赤長伸徳先生	
福島県立医科大学附属病院	整形外科	大塚第一先生	
愛知県心身障害者コロニー中央病院	整形外科	伊藤弘紀先生	
兵庫県立こども病院	整形外科	小林大介先生	

アンケート調査結果は以下の通りであった。

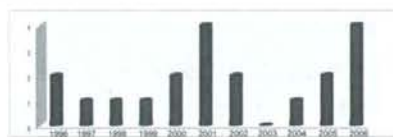
- 1) 症例性別；全20例のうち男児13例、女児7例
- 2) 病巣の個数；単発病巣18例、多発病巣2例
- 3) 診断根拠；細菌学的或いは遺伝子検査によりBCG菌が同定された症例(確定例)15例  
病理組織所見や菌塗抹・培養・PCR検査結果より結核菌感染が疑われ、肺野・肺門部リンパ節病巣の欠如・接触歴の欠如・BCG接種歴、などより臨床的に診断された症例(疑診例)5例
- 4) BCG接種月齢；生後3ヵ月2例、4ヵ月14例と約8割の症例が生後4ヵ月までにワクチン接種を受けていた
- 5) BCG接種から発症までの期間；骨炎症状はBCG接種後短いケースでは4ヵ月で出現していたが、12ヵ月以内に7例、さらに24ヵ月までに18例で骨炎症状の出現を認めており、概ね接種後1~2年で発症するものと考えられた。
- 6) 罹患部位；これまでのスウェーデンやフィンランドからの報告例と同様に上・下肢長管骨に発症したケースが多く、他に足根骨、肋骨、胸骨などでの発症が多く見られた。多発例では椎体や頭骨などに

も病巣を認めた。

- 7) 初診時症状・所見；患部の腫脹、熱感、発赤、疼痛及びこれに伴う運動制限（跛行や立位困難）などの局所所見により気付かれる例が多く、発熱を呈した例は7例と半数以下であった。
- 8) BCG 同定；以前は培養・生化学的性状により同定される例が多かったが、最近では結核研究所や岐阜大学病原体制御学講座などでの遺伝子検査で同定されている例が多い
- 9) 免疫不全の合併；13例で免疫不全に関する検査が実施されていたが、このうち2例でIFN $\gamma$ 受容体遺伝子異常が判明した（共に九州大学小児科学教室にて検査実施）。
- 10) 抗結核剤治療の内容・投与期間；INH,RFPをメインにPZA 或いはSMを併用して6~12ヵ月間の治療が行われているケースが多かった。本来、BCG菌はPZAに対する薬剤感受性を有していないが治療開始当初はBCG菌による骨炎と判明しておらず、併用例が多く見られた。また、IFN $\gamma$ 受容体遺伝子異常例では治療期間も1年半~2年と長期間にわたっていた。
- 11) 転帰；治療を終了した19例全例が後遺障害を残すことなく治癒していた。

BCG骨炎症例報告例に対するアンケート調査結果(1)

症例数 20例（男児 13例/女児 7例）  
 病巣 単発 18例/多発 2例  
 診断時期  
 ・BCG菌同定（細菌学的・遺伝子検査） 15例  
 ・病理組織所見や塗抹・培養・PCR所見・肺野・肺門病巣や接触歴の欠如 5例  
 BCG接種年度別報告件数



BCG骨炎症例報告例に対するアンケート調査結果(2)

BCG接種月齢		骨炎症状出現月齢		BCG接種～骨炎発症までの期間	
月齢	例数	月齢	例数	期間（月）	例数
3	2	7~9	1	4~6	4
4	14	10~12	6	7~9	3
5	1	13~15	1	10~12	1
6	1	16~18	4	13~15	3
7	0	19~21	1	16~18	4
8	1	22~24	4	19~21	3
		25~27	2	22~24	0
1y5m	1	50	1	46	1

BCG骨炎症例報告例に対するアンケート調査結果(3)

罹患部位（単発例）			初診時症状・所見	
上肢	上腕骨	5例	患部の腫脹	15例
	橈骨	1例	患部の疼痛	10例
下肢	大腿骨	3例	発熱	7例
	膝蓋骨	1例	患部の熱感	4例
	踵骨	1例	跛行・立位困難	4例
	立方骨	1例	患部の発赤	3例
	膝関節?	1例	関節可動域制限	2例
その他	肋骨	3例		
	胸骨	2例		

多発例では複数の骨や関節などにも病巣

BCG骨炎症例報告例に対するアンケート調査結果(4)

BCG菌同定検査実施機関	抗結核剤治療内容・期間	
結核研究所細菌検査科	2HRZ+4~10HR	7例
BCG研究所	6~12HR	6例
岐阜大学病原体制御学講座 など	2HRZ+10HR	1例
	2HRG+10HR	1例
免疫不全に関する検査	12EHR	1例
IFN $\gamma$ R1/R2欠損症	6H	1例
検査したが見当たらず	長期間投与	2例
検査中	不詳	1例
検査していない	転帰	
	治癒	19例
	治療中	1例

#### D. 考察

近年の BCG 骨炎報告例の増加傾向を受け、その臨床像や背景因子を明らかにすることを目的に過去 10 年間の論文・口演報告例を対象にアンケート調査を実施した。その結果、1996 年以降に BCG 接種を受けた 20 例に関するデータを入手することが可能であった。

厚生労働省が集計している予防接種後副反応報告では 1996～2004 年度の期間に骨炎・骨髄炎 8 例のみが報告されているが、副反応として報告された例以外に多くの骨炎症例が存在することを疑わせる結果であった。

今回のアンケート対象となった BCG 骨炎症例においても 1970 年代に BCG 骨炎が多発したフィンランドやスウェーデンからの報告例と同様に、①症例の多くは乳児早期に BCG ワクチン接種を受けていた、②ワクチン接種後発症に至る期間は概ね 6～24 ヶ月で 1～2 歳で発症する、③罹患部位は四肢の長管骨が多数を占め、他に胸骨、肋骨、足根骨に好発する、④初診時症状・所見としては局所の腫脹、発赤や熱感、痛み及びこれによる運動制限などが多く、発熱を呈した例は約半数に止まり一般状態が冒されるケースはなかった、等の特徴が確認された。

また、1996 年以降、BCG 菌を含む抗酸菌感染に対する易感染性の原因として IL-12/IFN- $\gamma$  経路のサイトカイン・サイトカイン受容体・細胞内シグナル伝達物質などの遺伝子異常が相次いで報告されている。今回、検討対象となった症例の多くについてもこの遺伝子異常を含む免疫不全の有無に関する検索が実施されていたが、うち 2

例で IFN- $\gamma$  受容体遺伝子異常が明らかとなっていた。この 2 例では多発性骨病巣を認め、他の例に比して長期間の抗結核剤投与を要した。

近年の BCG 骨炎症例増加の要因としては、①ワクチンの要因、②宿主側の要因、③病原体診断技術の進歩、などが考慮される。わが国ではワクチン株として BCG Tokyo172 株が長期間にわたって採用されており、他のワクチン株に比して局所反応を含む副反応が少なく、安全かつ有効なワクチンと評価されてきた。ワクチンメーカー（日本ビーシージー製造）は近年もワクチン株の遺伝的情報に変異は見られず、このワクチンの毒力を含む性状に変化があった可能性は低いとの見解を示している。宿主側の要因として IL-12/IFN- $\gamma$  経路異常を含む抗酸菌に対する免疫不全が挙げられるが、この発症頻度が近年特に増加している可能性は極めて低いと思われる。他にワクチン接種時期変更の影響、即ち 2005 年からの接種時期変更により比較的免疫能が未熟な乳児早期での BCG ワクチン接種例が増加したことの影響が考えられる。これまでも生後早期の BCG 接種により所属リンパ節炎や局所の膿瘍化の頻度が増加することが報告されている。また、今回のアンケート調査においても報告例の 8 割が生後 4 ヶ月までにワクチン接種を受けた例であった。BCG 接種歴のある法医学解剖屍の検討より、BCG 菌は接種局所と所属リンパ節で増殖し、さらに血行性に散布され、全身臓器で免疫成立後に菌は死滅しそれぞれの病変も治癒すると報告されている。何らかの免疫能低下の存在により全身に散布された BCG 菌が長期にわたって潜在性感染を続け、将来

の限局性病変発症を引き起こすことが想定されている。細胞性免疫能が未熟な乳児早期でのワクチン接種例が増加したことが骨炎を含むワクチン副反応例の増加に大きな影響を及ぼしていることは容易に想像される。また、病原体診断技術の進歩(=BCG菌の同定が容易となった)に伴うBCG骨炎診断例の増加も報告例増加の一要因として想定されるが、過去に遡っても乳幼児骨結核の報告例は非常に少なく、この要因による影響は少ないと考える。

幸いにも今回のアンケート報告例には後遺障害を残すケースは含まれなかったが、BCG骨炎は長期の抗結核剤服用と外科的治療を要する“重篤な”ワクチン接種後副反応と評価される。現在のわが国の成人結核罹患率を考慮すると決して安心してBCGワクチン接種を中止できる状況ではない。今後も子供たちに安全で副反応の少ないBCGワクチンの接種が継続できるよう、BCG骨炎発生頻度の正確な評価と増加要因の解明、さらにその要因に対する必要な対策の実施が強く望まれる。

#### E. 結論

近年、BCGワクチン接種後副反応のうち、骨結核病変の報告例数が増加する傾向が指摘されている。今回の研究では、過去10年間に学会誌等への投稿により症例報告された、或いは学会で口演発表されたBCG骨炎症例に関して、その著者や演者にアンケート調査を行いBCG骨炎の症例背景(接種時期、合併する免疫不全の有無等)、診断・治療経過、病像などに関する検討を行ない、12施設より返信のあった20症例(接種年度;1996年~2006年)に関する検討が可

能であった。毎接種年度につき1~4例のBCG骨炎症例が報告されており、これまで推測されてきた発症頻度(接種10万例対0.1例未満)に比して高い頻度であった。ワクチン接種時期は生後3ヵ月が2例、生後4ヵ月が14例と乳児早期での接種例がほとんどであった。BCG接種後骨炎症状出現までの期間、罹患部位、初診時症状・所見などは1980年代にBCG骨炎が多発したスウェーデンやフィンランドから報告された内容とほぼ合致していた。BCG骨炎報告例の増加要因としては、①ワクチンの要因、②宿主側の要因(特に2005年以降のワクチン接種時期の変更)、③病原体診断技術の進歩、などが考慮されるが、本アンケートでもその多くが生後4ヵ月までにワクチン接種された例であり、2005年の接種時期変更により細胞性免疫能の未熟な乳児早期での接種例が急増したことの影響が強く疑われた。幸いにも今回のアンケート報告例には後遺障害を残すケースは含まれなかったが、長期の抗結核剤服用と外科的治療を要する重篤なワクチン接種後副反応であり、正確な発生頻度評価と増加要因の解明が強く望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし