

例数を基に変更後の発生頻度を推定し、統計学的な検討を行った。その結果、接種方法変更前後で骨炎発症率は100万出生当たり0.87から7.27と約8.36倍になっており有意な増加と評価した。また、小山らの論文「BCG骨炎後の骨炎—発生頻度と診断・治療—」（小山明ら：BCG接種後の骨炎—発生頻度と診断・治療—，2010；29：90-100）に関しても検討を行い、生後6ヵ月未満での接種が骨炎発症に至るハイリスク要因の一つと考えられること、遠隔期での後遺障害出現の可能性も考慮し全症例を成人に至るまで確実にフォローしていくことの必要性、国によるワクチン接種後副反応例の把握が不十分であった可能性、などについて考察をおこなった。

5. 東京都立小児総合医療センターにおける小児結核診療—開設後1年の総括と問題点—
外来診療、病棟診療の実態調査、およびそれぞれの診療における問題点について個別に検討を行った。外来診療については首都圏広域から受診する患者が多く、利便性に関する物理的・心理的な支障が挙げられた。また、病棟診療については結核病棟廃止に伴う隔離・退院基準の変更が挙げられた。

6. 第8回近畿小児結核症例検討会の開催
①母の発病後、LTBIと考えられたが画像検索後治療に至った外国人症例
②家族内感染・発病症例が多発した14歳・15歳姉弟例
③慢性疾患により定期フォローを受け

ていたが、種々のコミュニケーションエラーにより診断が遅れた13歳女児例
④INH耐性の父より感染し、不十分な治療により治療開始後病巣の増悪を認めた0歳男児例
についてそれぞれ症例提示を行い、その後、ディスカッションを行った。

7. 第1回首都圏小児結核症例検討会の開催

①父親が感染源と考えられた小児結核性胸膜炎の事例
②外国人多剤耐性結核で家族健診を実施した事例
③母親が肺結核と診断された2歳児、1か月児の兄弟事例
④家族健診を契機に診断された小児結核性胸膜炎の事例
についてそれぞれ症例提示を行い、その後、ディスカッションを行った。

8. 妊婦活動性結核の臨床像およびその児への結核感染予防対策の現状
妊婦結核症例の臨床像及び治療内容、転帰について検討を行った。全例において分娩時までには菌陰性化が得られており、正期産であった。また、児は子宮内発育遅滞や仮死なく出生し、それぞれの感染リスクにより新生児期のBCGワクチン接種、INH予防的治療のちにBCGワクチン接種、定期ワクチン接種等の処置を受けていた。これまでに感染・発病が確認された例はない。

D. 考察

1. 近年発症に至った小児結核症例の実態に関する研究—小児結核症例実態調査—

本調査から得られた結果をもとに、小児結核の予防（安全な BCG ワクチン接種継続の必要性）、診断（小児結核感染・発病診断に関する正確な知識の普及により小児結核の診療レベル維持を図る）、治療（小児に対する標準的治療基準作成の必要性及び薬剤耐性例等に対する診療コンサルテーション体制の構築）、診療体制（一般病床での結核治療へ、また診療精度の維持・向上を目的とした研修、小児結核専門医の育成等）、サーベイランス（個別の症例を詳細に検討し、その結果を対策充実に向けて臨床・保健の現場にフィードバックする小児結核症例登録システムの構築）等の問題点・課題についてそれぞれ考察した。

2. BCG 骨炎症例把握に向けた研究

接種時期の変更を境に骨炎発症例数が増加していることも考慮される一方で、2004 年以前にもこれまで想定されていたよりも高い頻度で骨炎症例が発症していたことが明らかとなった。今後は①一般小児の診療に当たる小児科医及び整形外科医に対して、BCG 骨炎に関する適切な情報提供・注意喚起を行い、早期の診断及び適切な治療につなげる、②BCG 骨炎症例の全例把握に努め、その発生頻度や動向、発症例の背景因子等について正確な評価を行う、さらに増加する傾向が確認されれば、増加に至った要因について科学的な検討を行う、③BCG 骨炎症例の全例把握に努め、その発生頻度や動向、発症例の背景因子等について正確な評価を行う。増加する傾向が確認

されれば、増加に至った要因について科学的な検討を行う、等の取り組みが必要と考える。

E. 結論

1. 近年発症に至った小児結核症例の実態に関する研究－小児結核症例実態調査－

小児結核症例が極めて少なくなってきた現在の状況における小児結核の予防・診断・治療に関する問題点を分析し、今後取り組むべき対策を明らかにするため、2008、09 年に結核登録者情報システムに登録された小児結核症例全例を対象に実態調査を実施した。今回の調査結果をふまえ、①BCG ワクチン副反応の発生動向を注視しながら高いワクチン接種率を維持する、②接触者健診の精度を維持するため、また有症状受診例に対する診断の遅れを防ぐため、一般小児科医を対象に小児結核感染・発病診断に関する正確な知識の普及に努める、小児結核の診断・治療に関する指針作りを進める、診断・治療に関する相談窓口を整備する、小児結核専門医を育成する、③発症に至った小児結核症例の予防可能性や診断・治療に関する課題を正確に把握し、臨床及び保健衛生の現場にフィードバックすることを目的に小児結核症例独自の登録システムを構築する、などが課題に取り組むことが必要と考える。

2. BCG 骨炎症例把握に向けた研究

1996 年から 2009 年までに発症した BCG 骨炎症例 38 例を把握することができた。さらに別に BCG

骨炎症例把握を試みた小山らの調査結果と合わせ、1996年以降にBCGワクチン接種を行った小児からの発症例43例が確認された。BCGワクチン接種時期が生後3～6カ月の短い期間に変更された2005年以降、05年6例、06年5例、07年8例と多くの症例が確認された。一方でワクチン接種時期が生後3カ月から4歳の広い期間に設定されていた2004年以前も毎年1～4例の発症例が確認され、10万接種対0.23とこれまで想定されていたよりも高い頻度で発症していたことが明らかとなった。我が国の結核罹患率がさらに低いレベルに達するまでの間、感染後発病に至るリスクの高い幼少の小児たちに対して安全にBCGワクチン接種を継続するため、①一般小児の診療に当たる小児科医・整形外科医に対して、BCG骨炎に関する適切な情報提供・注意喚起を行い、早期の診断及び適切な治療につなげる、②BCG骨炎症例の全例把握に努め、その発生頻度や動向、発症例の背景因子、さらに増加傾向にあればその要因について正確な評価を行う、③骨炎治療後の後遺障害に関する長期的な評価を行う、等の取り組みが必要と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

徳永 修：小児における潜在性結核感染症の診断と治療．小児科．Vol.51. No.10, p1221-1226, 2010.

徳永 修，森 亨：小児結核診療の最前線-最近の傾向と症例からみた対策の課題-．小児科．Vol.51 No.13, p1807-1814, 2010.

加藤誠也，徳永 修，吉山 崇：日本のコッホ現象報告の分析．結核．Vol.85. No.11, p777-782, 2010.

2. 学会発表

徳永 修，宮野前健：当院で診療した小児結核症例に関する後方視的検討—その予防・診断の課題—．第85回日本結核病学会 2010.05. 京都

徳永 修，宮野前健：シンポジウム 小児結核；感染・発病の適切な診断に向けて 結核感染が疑われる小児に対する適切な感染診断とは？．第43回日本小児呼吸器疾患学会 2010.10 福岡

徳永 修，宮野前健：小児を対象とした結核感染診断における2種のIFN γ release assayの比較検討．第42回日本小児感染症学会 2010.11 仙台

徳永 修，児玉 暖，安藤 武，宮野前健：父母の肺結核発症判明後に接触者健診を行ったBCG未接種乳児5例の検討．第24回近畿小児科学会 2011.03 神戸

高松 勇：シンポジウム 小児結核；感染・発病の適切な診断に向けて 医療機関と保健所による合同症例検討会に関する検討．第43回日本小児呼吸器疾患学会 2010.10 福岡

宮川 知士：シンポジウム 小児結核；感染・発病の適切な診断に向けて 小児結核診療の現況．第43回日本小児呼吸器疾患学会 2010.10 福岡

永井仁美，藤井史敏，徳永 修，高松 勇シンポジウム 小児結核；感染・発病の適切な診断に向けて コッホ現象への対応について．第43回日本小児呼吸器疾患学会 2010.10 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況なし

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」
研究分担報告書

「小児結核対策・医療の評価」

近年発症に至った小児結核症例の実態に関する研究—小児結核症例実態調査—

研究分担者 徳永 修（国立病院機構南京都病院 小児科）

研究要旨

小児結核症例が極めて少なくなってきた現在の状況における小児結核の予防・診断・治療に関する問題点を分析し、今後取り組むべき対策を明らかにするため、2008、09年に結核登録者情報システムに登録された小児結核症例全例を対象に実態調査を実施した。調査票未回収、登録ミス、BCGワクチン関連症例などを除いた全141例（2008年76例、09年65例）の情報が収集可能であった。その結果、①症例が大都市部に集中する傾向、②過去の調査に比してBCG未接種例の占める割合が減った、③結核性髄膜炎等の重症例の発症が依然として続いている、④診断契機としては接触者健診が60%以上を占めていたが、約1/4の例は有症状受診によって診断に至っていた、⑤感染源は子どもたちの父母など身近な家族が約80%を占めている、⑥有症状受診例は高蔓延国での居住歴をもつ小児が約3割を占めており、中学生喀痰塗抹陽性肺結核例やリンパ節結核などの肺外結核例が多く含まれた、⑦旧国立療養所など結核病床を有する結核専門病院で診療を受けた例は3割未満に留まり、特に重症例は小児医療センターや大学病院など高度機能医療の提供が可能な医療機関で診療されていた、⑧発症に至った要因としては“感染源症例の発見・治療の遅れ”が最も多く、他に“BCG未接種”、“周産期の感染機会”、“感染源発見後の接触者健診不備”などであった、等が明らかとなった。これらの結果をふまえ、①BCGワクチン副反応の発生动向を注視しながら高いワクチン接種率を維持する、②接触者健診の精度を維持するため、また有症状受診例に対する診断の遅れを防ぐため、一般小児科医を対象に小児結核感染・発病診断に関する正確な知識の普及に努める、小児結核の診断・治療に関する指針作りを進める、診断・治療に関する相談窓口を整備する、小児結核専門医を育成する、③発症に至った小児結核症例の予防可能性や診断・治療に関する課題を正確に把握し、臨床及び保健衛生の現場にフィードバックすることを目的に小児結核症例独自の登録システムを構築する、などが課題に取り組むことが必要と考える。

A. 研究目的

我が国の小児結核症例数は近年順調な減少傾向を示しており、2006年以降、年間新登録患者は100例未満で推移している。この年代（0～14歳）に限った結核罹患率は低蔓延国の米

国をも下回る低いレベルに至った。これは乳児を対象としたBCGワクチン接種の積極的勧奨のほか、接触者健診の精度向上など小児結核発症予防に向けた取り組みの成果と推察される。今後、さらに小児結核症例

を順調に減少させるためには、近年発症に至った小児結核症例を対象にその症例背景や感染・発症診断の経過を振り返り、発症予防可能性や診断・治療に関する問題点や課題を明確にして今後の小児結核対策施策に反映させることが望まれる。

今回、我々は2008年及び09年に我が国において発症し、結核登録者情報システムに登録された小児結核症例全例を対象にその症例背景、診断・治療経過に関する調査を実施し、その実態をまとめ、取り組むべき課題を整理したので以下に報告する。

B. 研究方法

厚生労働省健康局結核感染症課の協力のもと、2008年及び09年に結核登録者情報システムに登録された0～14歳の結核症例全例について、その整理番号、登録のあった都道府県・政令市及び保健所名、性別・年齢、病型分類コードなどの情報の開示を受けた。これら全症例について、症例を登録した保健所所長宛に2010年10月中旬に調査票を送付し、回答を依頼した。

(倫理面への配慮) 本症例調査票の集計、解析及び結果公表の際には個々の症例及びその個人情報特定されないように配慮した。

C. 研究結果

2008年には95症例、09年には73症例、併せて168例の小児結核症例が「結核登録者情報システム」に登録されており、2010年10月中旬に各症例を登録した保健所所長あてに調査票を送付した。2011年1月14日までに2008年の4症例、2009年の2症例を除く162例の調査票が回収された。登録ミスにより調査対象

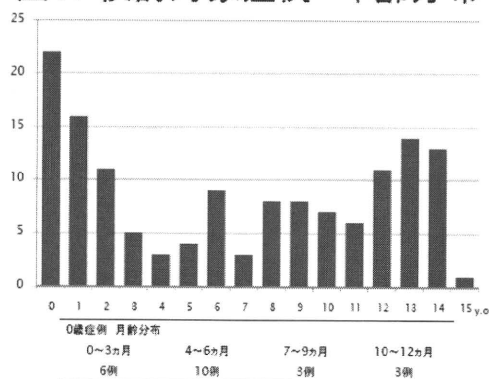
から除外された7症例(全て2008年に登録)、登録後BCGワクチン由来の病巣と判明した13症例*(2008年8症例、2009年5症例)、結核以外と診断された1症例(2009年に登録)を除いた、計141症例(2008年76症例、2009年65症例)を今回の検討対象とした。

*登録後にBCGワクチン由来の症例と判明した13症例の内訳;3例が皮膚病変(接種部位の発赤・膨隆、潰瘍化、結核疹様皮疹)、1例がリンパ節病変(腋窩リンパ節腫脹)、8例が骨結核病変(四肢の長幹骨及び手根骨)、1例が先天性免疫不全合併に伴う播種性BCG感染症例であった。

1) 年齢分布(図1)

0～2歳及び12～14歳に症例が集積する傾向を認めた。この傾向は2003年に高松らが実施した“医療機関を対象とした小児結核患者全国実態調査”(平成17年度厚生労働科学研究「小児結核及び多剤耐性結核の予防、診断、治療における技術開発に関する研究」の分担研究「小児結核の実態と臨床像に関する研究」)の調査結果と同様の傾向であった。

図1. 検討対象症例 年齢分布



2) 都道府県別症例数 (表 1)

大阪府 20 例、東京都 17 例、神奈川県 15 例、愛知県 8 例、千葉県 7 例、埼玉県 6 例と首都圏、近畿、東海地方の大都市部に集中する傾向が顕著であった。一方、13 県でこの 2 年間の小児結核症例の登録がなかった。

表 1. 都道府県別症例数

大阪	20例	福岡	4例	愛媛	2例
東京	17	福島	3	栃木	1
神奈川	15	長野	3	滋賀	1
愛知	8	鹿児島	3	鳥取	1
千葉	7	石川	2	島根	1
埼玉	6	静岡	2	山口	1
三重	5	兵庫	3	佐賀	1
広島	5	奈良	2	長崎	1
大分	5	和歌山	2	熊本	1
北海道	4	岡山	2	沖縄	1
岐阜	4	青森	2		
京都	4	新潟	2		

3) 国籍・結核高蔓延国での居住歴 (表 2)

外国籍の症例が 10 例 (フィリピン 5 例、インドネシア・ドミニカ・ベトナム・ペルー・モンゴルが各 1 例) 含まれ、高蔓延国での居住歴のあった症例 (多くは父または母が高蔓延国の出身であった例) を合わせると 20 例 (14% ; 以下検討対象例 141 例に占める割合) に達していた。

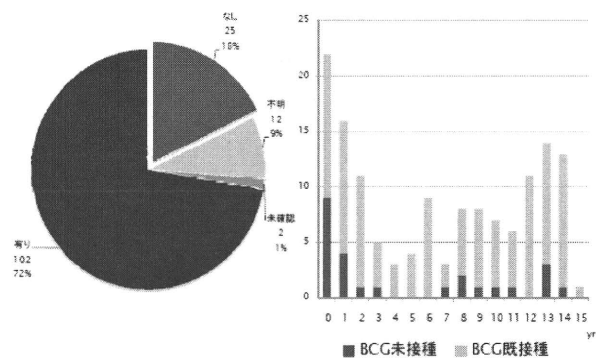
表 2. 外国籍症例/高蔓延国での居住歴

国籍:	外国籍/高蔓延国での居住歴のあった症例	
日本	130例	フィリピン 14例
外国籍	10例	インドネシア 1
	フィリピン 5	ベトナム 1
	インドネシア 1	中国 1
	ドミニカ 1	モンゴル 1
	ベトナム 1	ドミニカ 1
	ペルー 1	ベルー 1
	モンゴル 1	
記載なし	1例	計 20例

4) BCG 接種歴 (図 2)

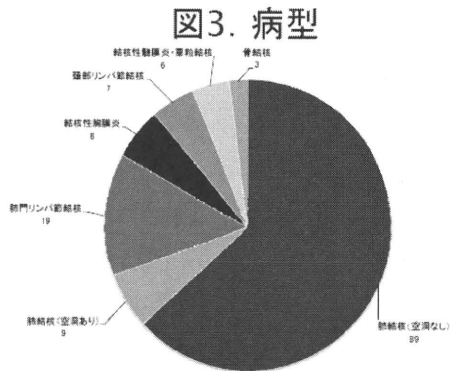
25 例 (18%) のみが BCG 未接種であった。2003 年に実施された高松らの調査結果に比して、未接種例の割合、特に 0・1 歳での未接種例の割合が大きく低下していた (2003 年調査では 38.1% が未接種例、0 歳児症例では 90% 以上、1 歳児症例でも約 75% が未接種例)。2005 年以降、BCG ワクチン接種方式が生後 3~6 ヶ月での直接接種に変更されたことにより生後 6 ヶ月時点のワクチン接種率は 95~97% と高い数字を維持しており、これが小児結核症例数の減少に有効に作用したものと推測された。

図 2. BCG 接種歴



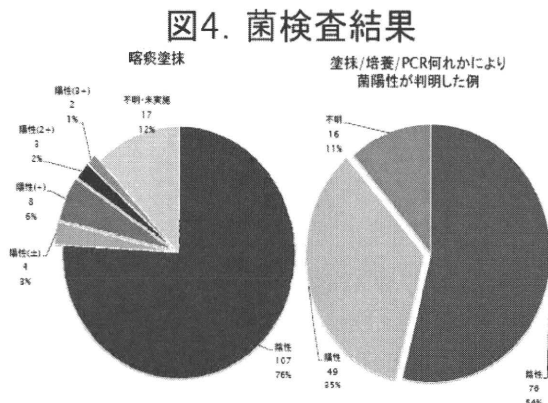
5) 病型 (図3)

空洞を有しない肺結核及び肺門リンパ節結核症例が 3/4 以上を占めていたが、一方で結核性髄膜炎、粟粒結核などの重症例も 6 例報告されていた。



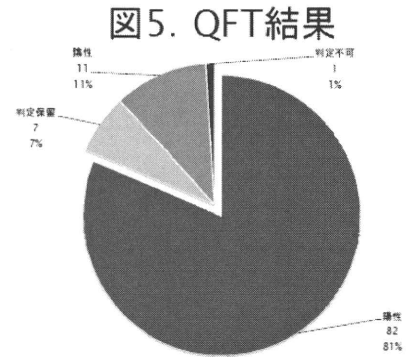
6) 菌検査 (図4)

約 3/4 の症例が喀痰塗抹陰性であったが、17 例 (12%) は塗抹陽性であり、なかには塗抹 (2+)、(3+) 等の多量排菌例も含まれていた (それぞれ 2 例、3 例; 全例が中学生症例)。各種検体塗抹検鏡、培養、PCR 検査などにより細菌学的な診断が可能であった症例は 49 例 (35%) に留まっていた。患児或いは感染源症例の薬剤感受性検査では 2 例が多剤耐性であり、8 例が INH 単剤の耐性例であった。



7) QFT 結果 (図5)

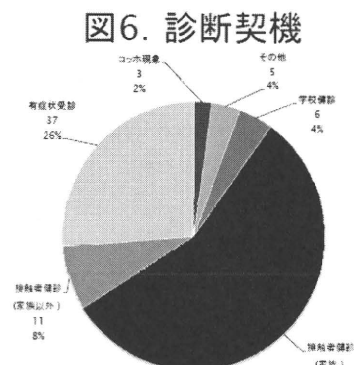
QFT の結果が不明、或いは未実施であった 40 例を除いた 101 例のうち、82 例が QFT 陽性、7 例が判定保留であったが、11 例は陰性であった。



検対象141例のうち、QFT結果不明或いは未実施であった40例を除いた101例の結果内訳を示す

8) 診断契機 (図6)

接触者健診により診断に至った例 (接触者健診例) が 60%以上を占めており、家族健診によって 79 例 (56%)、家族以外の周辺の症例発生を契機とした健診で 11 例 (8%) が診断に至った。他に咳嗽などの呼吸器症状、発熱などの全身症状を主訴として医療機関受診(有症状受診例)によりが 37 例、学校健診により 6 例、BCG ワクチン直接接種後のコッホ現象により 3 例が診断に至っていた。



9) 感染源症例 (図 7, 図 8)
 検討対象の約 3/4、108 例でその感染源が同定可能であった (小児症例発見を契機に感染源症例が発見された 6 例を含む)。患児の父母 (61%)、祖父母 (17%)、兄弟姉妹 (4%) など、身近な家族が感染源となった例が約 80% を占めたが、学校教師や塾講師などが感染源となった例も 5 例認められた。感染源症例の年齢分布は 20 歳代 12%、30 歳代 31%、40 歳代 19% と 40 歳代までが 65% 以上を占めていた。尚、喀痰塗抹陰性の症例が感染源となった例も 5 例含まれていた。

図 7. 感染源症例

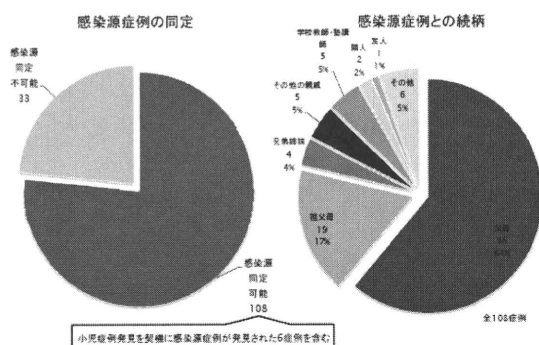
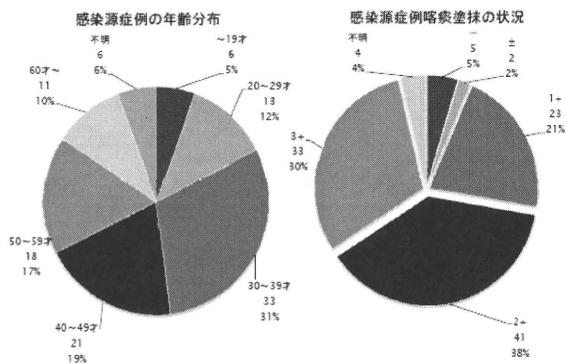


図 8. 感染源症例



10) 有症状受診 (図 9, 表 3)
 発熱等の全身症状、咳嗽や胸痛等の呼吸器症状、頸部腫脹等の局所症状を主訴に医療機関を受診し、診断に至った例 (“有症状受診例”) は 37 例であった。その半数以上の例では 1 ヶ月以上の長期にわたって症状が持続していた (症状持続期間; 1~2

ヵ月 10 例、2 ヶ月以上 7 例)。また、外国籍或いは結核高蔓延国に居住歴がある小児が 11 例と有症状受診例の 30% を占めていた。診断に至るまで長期間 (症状出現後 1 ヶ月以上) を要した有症状受診例 (17 例) には、中学生塗抹陽性肺結核症例 (4 例)、外国籍或いは結核高蔓延国居住歴のある小児例 (5 例)、リンパ節・骨など肺外結核症例 (8 例) などが含まれていた。

図 9. 有症状受診例

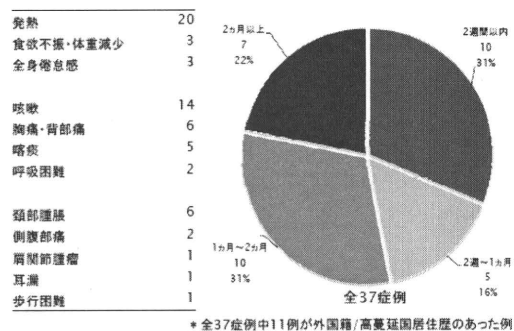


表 3. 診断に至るまで長期間を要した有症状受診例

「有症状期間」1ヵ月以上の 17 症例の特徴	
・中学生の肺結核症例	4 症例 全例が塗抹陽性
・外国籍或いは高蔓延国での居住歴	5 症例 頸部リンパ節結核 3 例、結核性髄膜炎 1 例、骨結核 1 例
・肺外結核症例	8 症例 頸部リンパ節結核 5 例、骨結核 2 例、結核性髄膜炎 1 例

11) 診療医療機関及び診療科 (図 10)
 旧国立療養所など結核病床を有する結核専門病院で治療を受けた例は 40 例 (28%) に留まっており、他の症例は一般総合病院 (54 例、38%)、小児医療センター (23 例、16%)、大学病院 (19 例、14%) などで治療を受けていた。また、中学生の症例を中心に 26 例が呼吸器内科で治療

を受けていたが、この中には10歳未満の小児6例も含まれた。

図10. 診療医療機関・診療科

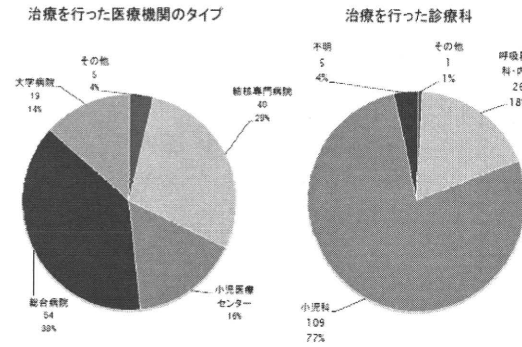
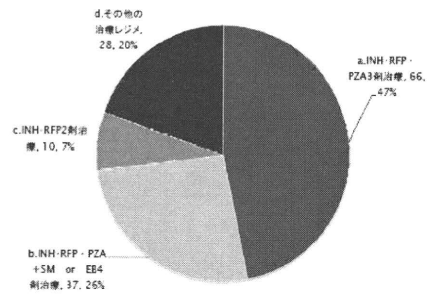


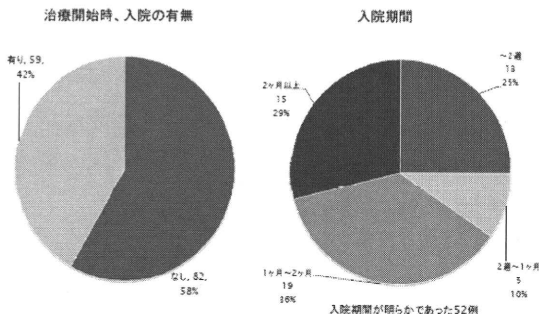
図12. 選択された治療レジメ



12) 治療の状況 (図 11, 図 12)

59例(42%)は入院の上で治療が開始されていたが、82例(58%)は治療開始時より外来治療が選択されていた。入院期間が明らかであった52例のうち、2週間未満が13例、2週～1ヵ月が5例、1～2ヵ月が19例であり、2ヵ月以上の長期入院例も15例含まれた。治療レジメとしては塗抹陰性小児例に対する標準的治療であるHRZ3剤治療が選択された例が66例(47%)、また塗抹陽性例での標準的治療であるHRZEまたはHRZSの4剤治療が選択された例が37例(26%)であった。HR2剤のみによる治療は10例(7%)で選択されていた。

図11. 治療状況(入院の有無・期間)



13) 重症例への対応 (表 4)

結核性髄膜炎・粟粒結核などの重症例が6例報告されており、小児医療センター(2例)、大学病院(2例)、一般総合病院(2例)で診療されていた。2008年に発生した人工呼吸管理を要した新生児結核症例(粟粒結核+結核性髄膜炎)では、大学病院で特別な診療体制が組織され、他府県の小児結核専門医の診療アドバイスを受けながら集中的な治療が行われた。尚、これらの重症例6例のうち4例がフィリピン国籍或いは同国での居住歴を有した例であった。

表4. 重症例への対応

発症時期	都道府県	発症時年齢	病型	診療医療機関
2008/01	奈良	生後26日	粟粒結核・結核性髄膜炎	奈良県立医科大学付属病院 新生児結核症例・人工呼吸管理を要する
2008/02	東京	10才	結核性髄膜炎	東京都立清瀬小児病院 フィリピン国籍
2008/05	鳥取	1才	結核性髄膜炎・肺結核・結核性関節炎	鳥取大学付属病院 多剤耐性 フィリピン国籍
2009/01	愛知	2才	粟粒結核・結核性髄膜炎	名古屋市記念病院 フィリピン居住歴あり
2009/03	北海道	14才	粟粒結核・結核性髄膜炎	市立基磐総合病院 フィリピン国籍
2009/04	東京	0才5ヵ月	粟粒結核・結核性髄膜炎	東京都立清瀬小児病院

14) 発症に至った要因；回答担当者が選択肢の中から該当する項目をチェック (表 5)

当該症例が発症に至った要因として

感染源症例発見・治療開始の遅れが最も多く挙げられており、以下 BCG 未接種、周産期の感染機会、感染源発見後の接触者健診不備が続いた。

表5. 発病に至った要因

感染源症例発見/治療開始の遅れ	78例
BCG未接種	13例
周産期の感染機会	12例
感染源発見後の接触者健診における不備	11例
-健診時期の遅れ	7例
-LTBI治療中断	2例
-不適切な感染/LTBI治療適応判断	1例
その他	2例

該当する項目を担当保健師がチェック・複数回答あり

15) 小児結核診療に関連する問題点や課題；回答担当者による自由記載（表6）

「小児結核を診断・治療できる医師・医療機関が少ない」、「感染に関する判断が難しい」などの問題点「小児結核診療体制の整備(拠点作り)」、「小児結核症例の診断・治療に関する相談窓口の確保」、「小児結核感染判定指針の作成」などの課題が挙げられた。

表6. 小児結核診療の関連する課題・問題点（登録症例があった保健所から）

- ・小児結核を診断・治療できる医師・医療機関が少ない/小児結核診療の拠点病院が必要
- ・小児結核治療等に関する相談窓口の整備が必要
- ・播菌を伴う小児結核症例への対応は困難である
- ・小児結核症例の発生が少ない為、診断・治療が遅れてしまう可能性がある
- ・T反やQFTの結果解釈がよく分からない。はっきりとした指針が必要(特に新生児や乳児を対象とした接触者健診について)
- ・保健所での小児を対象とした健診実施が困難。特に画像検査の実施や読影
- ・外国から転入してきた子どもたちへの健診の進め方
- ・学校健診の有用性に関する情報を知りたい
- ・入院での検査・治療など(患児にとっても、家族にとっても)負担が大きい
- ・診断・治療のために遠方の医療機関に通院する必要がある(ときに都道府県を越えて)
- ・診断に必要なCT検査に係る費用が高いため、その実施を拒む保護者がある
- ・同時に家族内に感染源症例がある場合が多いため、児の診療に際しては家族の負担が大きい
- ・治療継続のために親の理解を仰ぐ場合がある
- ・保護者の不安が大きく、丁寧に説明・検査を進める必要がある
- ・学校との連携が困難(接触者健診の実施、患児の登校開始等)

D. 考察

これまでの小児結核対策への精力的な取り組みにより近年の年間新登録小児結核患者数は年間100例未満と非常に少ない数まで減少してきた。

このような状況において発症に至った症例の背景や診断・治療経過を後方視的に振り返り、今後さらに取り組むべき小児結核対策を明らかにすることを目的に本調査を計画・実施した。

本調査から得られた結果をもとに、小児結核の予防、診断、治療、診療体制、サーベイランス等の問題点についてそれぞれ考察する。

1) 予防

2003年に高松らが実施した“医療機関を対象とした小児結核患者全国実態調査”の集計結果に比してBCG未接種例の割合が大きく減少したことが注目される。2005年以降、BCGワクチン接種は生後3～6ヵ月での直接接種へと変更され、生後6ヵ月時点での接種率は95～97%と非常に高い割合を維持しており、生後早期に高いワクチンカバー率が達成されていることが近年の小児結核症例数の減少に大きく寄与していることは想像に難くない。子どもたちの周囲で生活する成人の結核罹患状況を考慮すると、子どもたちにとっての結核感染機会は決して無視できるレベルとはいえず、感染後発病に至るリスクの高い乳幼児にとってBCGワクチン接種による発病予防は未だ重要な方策と考える。一方で接種時期を変更した2005年以降、BCGワクチンに関連する皮膚病変・骨病変など副反応報告例が増加していることにも注目が必要である。接種様式の変更後、生後3～4ヵ月と細胞性免疫能が未熟な時期にワクチン接種をうける乳児の割合が増加しており、これがワクチン接種後の副反応報告例の増加に繋がっているのでは、との意見も聞かれる。今後、BCGワクチン接種に関連する骨病変等副反応

事例の発生頻度を正確に把握し、増加傾向にあるとすればその誘因を明らかにした上で、安全なワクチン接種の継続に努めることが重要と考える。

また、小児にとっての感染源はその6割以上が子どもたちの父母であり、診断が遅れることも多い20~40歳の結核症例を早期に発見し、適切な治療に結びつけることも小児結核の予防に向けて非常に大切である。

2) 診断

小児結核症例の60%以上は接触者健診によって発見されており、子どもたちの周囲で結核症例が発生した後に、小児の特殊性を考慮した上で健診対象や時期を設定し、精度の高い感染・発病診断を実施することは極めて重要である。また、有症状受診により診断された例も約1/4を占めており、その半数以上は診断に至るまでに1ヵ月以上の長期にわたって症状が遷延していた。咳嗽・胸痛などの呼吸器症状、遷延または反復する発熱、さらに頸部リンパ節腫脹などを主訴に医療機関を受診する小児において、一般抗菌剤投与などの初期治療による効果が乏しい場合には結核も鑑別診断の一つとして考慮し、家族歴や高蔓延国居住歴の確認、ツ反・QFT等の結核感染診断の実施、胸部画像の精査等を行うことが望まれる。小児結核症例数の減少に伴って一般小児科医が結核に遭遇するチャンスは非常に少なくなっており、小児結核に対する関心の低下も懸念される。今後、欧米の諸外国と同様に高蔓延国での居住歴を有する子どもたちからの発病例が増加することも懸念され、小児結核感染・発病診断に関する正確な知識の普及により小児結核の診療レベル維持に努める

ことも必要と考える。

3) 治療

多くの例では小児結核に対する標準的な治療（塗抹陰性例に対するHRZ3剤治療、塗抹陽性例に対するHRZEまたはHRZS4剤治療）が実施されていたが、一部では抗結核剤2剤による治療など推奨されない治療が実施されていた。成人結核症例については「結核医療の基準」により、その病型や薬剤耐性による治療薬剤選択や薬剤投与期間が示されており、各保健所における感染症診査会においてもこの「基準」に沿って治療内容の是非が判断されている。小児についてはこのような標準的治療レジメ（薬剤選択、体重当たりの投与量、投与期間に関する指針）が示されておらず、今後は小児についても同様な「基準」作成が必要と考える。また、薬剤耐性例など標準的指針から外れる例については小児結核診療に精通した専門医に容易にコンサルトすることが可能なコンサルテーション体制作りも必要と考える。

4) 診療体制の構築

今回の調査では旧国立療養所など結核病床を有する結核専門病院で治療を受けた例は40例(28%)に留まっていた。小児結核症例の感染性に関する正しい認識（＝そのほとんどが喀痰塗抹陰性例であり、周囲への感染波及の恐れが少ない）が広まり一般の医療機関でも陰圧病床などを利用して診療されるようになったと考える。特に結核性髄膜炎・粟粒結核など重症例の診療に際しては呼吸管理を含む集中的全身管理や脳外科的対応が必要な事態も想定される。このようなケースに対しては高度機能医療の提供が可能な医療機関の感染症対応陰圧病床において、感染様

式を念頭においた院内感染対策を徹底しながら診療対応することが適当と考える。その際には併せて小児結核診療に精通した専門医がその治療・院内感染対策等に関する指導・助言を行う診療支援システムの構築も必要である。

「小児結核診療に関する課題・問題点」として多くの保健所担当者が「小児結核を診療することができる医師・医療機関が少ない」ことを挙げていた。近隣に診断可能な医療機関がないために府県をまたいで受診する例も多くみられ、患児及びその家族にとって過大な負担となっていることを指摘する意見も見られた。先に挙げた通り、小児結核診療の精度を維持するために一般小児科医を対象とした研修機会を設けると共に、小児結核診療を専門とする医師の育成、小児結核症例の診断・治療に関する相談窓口の確保等の取り組みも望まれる。

5) 小児結核症例登録システムの構築

小児結核症例数は個々の症例の詳細な情報（疫学的データのみならず、感染診断や画像所見などの臨床情報も含んで）を収集し、検討することが可能な症例数まで減少してきた。今回の調査と同様に各症例の予防可能性、診断・治療に関する課題を経年的に検討し、その結果を小児科臨床及び保健衛生の現場にフィードバックすることは更なる小児結核対策の充実に非常に有益と考える。今後、小児独自の症例登録システムを構築し、小児結核専門医による登録症例の評価検討が必要と考える。

E. 結論

小児結核症例が極めて少なくなっ

きた現在の状況における小児結核の予防・診断・治療に関する問題点を分析し、今後取り組むべき対策を明らかにするため、2008、09年に結核登録者情報システムに登録された小児結核症例全例を対象に実態調査を実施した。調査票未回収、登録ミス、BCG ワクチン関連症例などを除いた全141例（2008年76例、09年65例）に関する情報が収集され、①症例が大都市部に集中する傾向、②過去の調査に比してBCG未接種例の占める割合が減った、③結核性髄膜炎などの重症例の発生が依然として続いている、④診断契機としては接触者健診が60%以上を占めているが、約1/4は有症状受診により診断に至っていた、⑤感染源は子どもたちの父母など身近な家族が約80%を占めている、⑥有症状受診例は高蔓延国での居住歴をもつ小児が約3割を占めており、中学生喀痰塗抹陽性肺結核例やリンパ節結核などの肺外結核例が多く含まれた、⑦旧国立療養所など結核病床を有する結核専門病院で診療を受けた例は3割未満に留まり、特に重症例は小児医療センターや大学病院など高度機能医療の提供が可能な医療機関で診療されていた、⑧発症に至った要因は“感染源症例の発見・治療の遅れ”が最も多く、他に“BCG未接種”、“周産期の感染機会”、“感染源発見後の接触者健診不備”などであった、等の結果が明らかとなった。

これらの結果をふまえ、①BCGワクチン副反応の発生动向を注視しながら高いワクチン接種率を維持する、②接触者健診の精度を維持するため、また有症状受診例に対する診断の遅れを防ぐため、一般小児科医を対象に小児結核感染・発病診断に関する

正確な知識の普及に努める、小児結核の診断・治療に関する指針作りを進める、診断・治療に関する相談窓口を整備する、小児結核専門医を育成する、③発症に至った小児結核症例の予防可能性や診断・治療に関する課題を正確に把握し、臨床及び保健衛生の現場にフィードバックすることを目的に小児結核症例独自の登録システムを構築する、などが課題に取り組むことが必要と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

共になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」

研究分担報告書

「小児結核対策・医療の評価」

BCG 骨炎症例把握に向けた研究

研究分担者 徳永 修 国立病院機構南京都病院 小児科

研究要旨

近年、各種学会等で BCG ワクチン接種後副反応のうち皮膚結核様病変と共に骨炎/骨髄炎症例の報告例が増加していることが話題となっている。今回の研究では BCG 骨炎の発生頻度を明らかにすることを目的に以下の 3 つの方法、即ち 1) 学会・学会誌での症例報告例調査(平成 20 年度実施)、2) 日本小児整形外科学会評議員に対する症例アンケート調査(平成 21 年度実施)、3) 結核登録者情報システムを利用した小児結核症例実態調査(平成 22 年度実施)、により症例の把握を試みた。その結果、1996 年から 2009 年までに発症した BCG 骨炎症例 38 例を把握することができた。さらに別に BCG 骨炎症例把握を試みた小山らの調査結果と合わせ、1996 年以降に BCG ワクチン接種を行った小児からの発症例 43 例を確認した。BCG ワクチン接種時期が生後 3～6 ヶ月と短い期間に変更された 2005 年以降、2005 年 6 例、06 年 5 例、07 年 8 例(それぞれワクチン接種年度)と多くの症例が確認された。一方で 2004 年以前も毎年 1～4 例の発症例が確認され、10 万接種対 0.23 とこれまで想定されていたよりも高い頻度で発症していたことが明らかとなった。我が国の結核罹患率がさらに低いレベルに達するまでの間、感染後発病に至るリスクの高い幼少の小児たちに対して安全に BCG ワクチン接種を継続するため、①一般小児の診療に当たる小児科医・整形外科医に対して、BCG 骨炎に関する適切な情報提供・注意喚起を行い、早期の診断及び適切な治療につなげる、②BCG 骨炎症例の全例把握に努め、その発生頻度や動向、発症例の背景因子、さらに増加傾向にあればその要因について正確な評価を行う、③骨炎治療後の後遺障害に関する長期的な評価を行う、等の取り組みが必要と考える。

A. 研究目的

近年、各種学会等で BCG ワクチン接種後副反応のうち皮膚結核様病変と共に骨炎/骨髄炎症例の報告例が増加していることが話題となっている。骨・関節病変は外科的な搔爬術や長期にわたる抗結核剤内服等の治療を要し、また将来機能的な後遺症を残す可能性も懸念される重大なワクチン関連副反応である。現在の我が国の結核罹患率を考慮すると乳児に対する BCG ワクチン接種の継続は必要と考えられ、今後も安全に

る評価、さらに増加傾向にあるとすればその原因の同定が望まれる。これまでに実施した学会・学会誌での症例報告例調査(平成 20 年度)、日本小児整形外科学会評議員に対するアンケート調査(平成 21 年度)に加え、本年度実施した「小児結核症例実態調査」において把握された症例を加え、BCG ワクチン接種後骨炎/骨髄炎症例の収集を試みたので報告する。

B. 研究方法

以下の 3 つの調査により、近年発症した BCG ワクチン接種後骨炎症例の収集を試み、各症例の症例背景、臨床像、転帰等に関する検討を行った。

- 1) 学会・学会誌での症例報告例調査；医学中央雑誌により 1998 年～2008 年の間に学会口演及び学会誌投稿などにより報告された BCG 骨炎症例を抽出し、その演者・著者に対してアンケート調査票を送付した。(平成 20 年度厚労科学研究「結核菌に関する研究」の分担研究「小児結核の予防方策及び診療システムの確立」で実施)
- 2) 日本小児整形外科学会評議員に対するアンケート調査；日本整形外科学会評議員（全 109 名）を対象に 2005 年～09 年間の BCG 骨炎症例診療経験の有無を問うアンケート調査票を送付し、「症例あり」の施設を対象に二次調査票を送付した。(平成 21 年度厚労科学研究「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」の分担研究「小児結核対策・医療の評価」で実施)
- 3) 小児結核症例実態調査；小児結核の実態把握を目的に 2008、09 年に結核登録者情報システムに登録された症例について登録保健所宛に調査票を送付した。このうち、当初は結核として登録されたが、後に BCG ワクチン由来を判明した症例を収集した(小児結核症例調査は平成 22 年度厚労科学研究「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」の分担研究「小児結核対策・医療の評価」で実施)

尚、日本 BCG 研究所小山明先生が調査・把握された BCG 骨炎症例（小山明ら：BCG 接種後の骨炎-発生頻度と診断・治療-。2010；29：90-100）とも照合し、1)～3)の調査と合わせ発生件数の集計を行った。（倫理面への配慮）BCG 骨炎症例の集計、

結果の解析及び公表に際しては個々の症例に関する個人情報特定されないように配慮した。

C. 研究結果

それぞれの調査により 1996 年以降に 2009 年までに発症した BCG 骨炎症例全 38 例が把握できた。

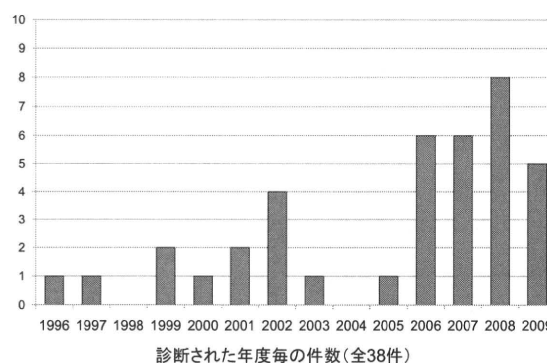
即ち、学会・学会誌での症例報告例調査（2008 年実施）により 19 症例が、日本小児整形外科学会評議員に対するアンケート調査（2009 年実施）により前年度の調査では把握されていなかった 17 症例が、さらに小児結核実態調査（2010 年実施）により、それまでの調査では把握されてなかった 2 症例が把握された。

尚、上記調査で把握されていなかったが、小山らの調査で把握された例が他に 8 例あった。

（BCG 骨炎の診断は multiplex PCR 法により BCG 菌が同定された例の他に、臨床的に、即ち結核の感染源となる症例が存在しない、BCG ワクチン歴がある、肺野及び肺門・縦隔リンパ節に病巣を認めない、QFT 陰性等により総合的に診断した例も含まれる）

診断された時期による発生件数推移：図 1 にその分布を示す。2006 年以降に診断に至った例が増えている傾向が見られる。

図1. 年度別発生件数



BCG 接種時期による発生件数推移：今回の調査で把握された 38 例のうち、BCG 接種時期が明らかであった 34 例の接種年毎の

発生件数分布を図2に示す。また、今回の調査で把握されなかったが、小山らの調査で把握されていた例を加えた発症例のBCG接種年毎の件数分布を図3に示す。BCG接種様式が生後3～6ヵ月での直接接種に変更された2005年以降、2005年6例、06年5例、07年8例と多くの症例が発生していることが分かる。

図2. BCG接種年度毎発生件数

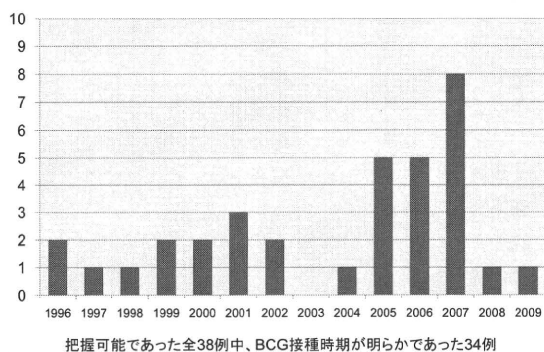
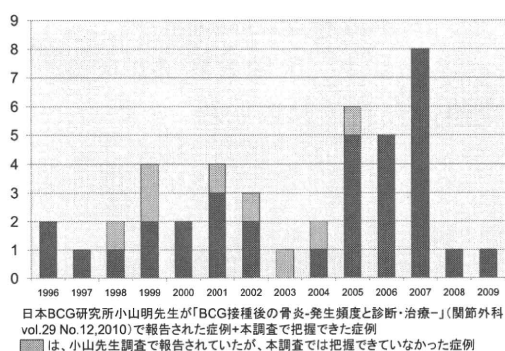
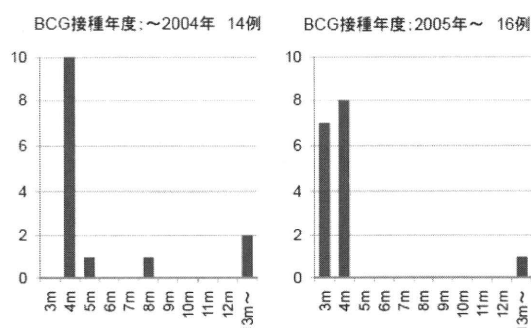


図3. BCG接種年度毎発生件数(本調査+小山先生調査)



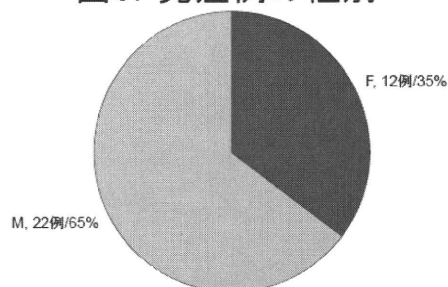
発症例のBCG接種月齢の分布：BCG接種様式が変更された2005年を境に、2004年までの接種例、2005年以降の接種例に分けて、それぞれの月齢毎の発生件数を図4に示す。ワクチン接種勧奨時期が“生後3ヵ月から4歳”であった2004年以前も発症例は多くが生後4ヵ月に接種された例であった。2005年以降にワクチン接種がされた例も1例を除いて全例が生後3～4ヵ月時に接種を受けた例であった。

図4. BCG接種月齢の分布



発症例の男女別症例数：性別を含む症例の詳細が明らかであった34例のうち、22例(65%)が男児、12例(35%)が女児と男児に多い傾向が見られた(図5)。尚、過去にBCG骨炎症例が多発したスウェーデン(1949年～78年に発生した152例)及びフィンランド(1960年～80年に発生した222例)からの報告では有意な男女差は認めていなかった。

図5. 発症例の性別



*過去にBCG骨炎症例が多発した
 Sweden: 1949～78年 全152例 M 82例/F 70例
 Finland: 1960～80年 全222例 M 116例/F 106例

BCG骨炎の症状が出現した時期：症状出現時期が確認できた31例についてBCG骨炎症状が出現した月齢の分布を図6に、またBCGワクチン接種から症状出現までの期間を図7に示す。接種後1～2年で発症した例が多数を占めている。

図6. BCG骨炎発症時期

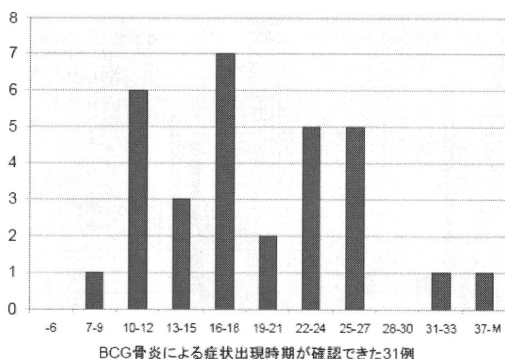
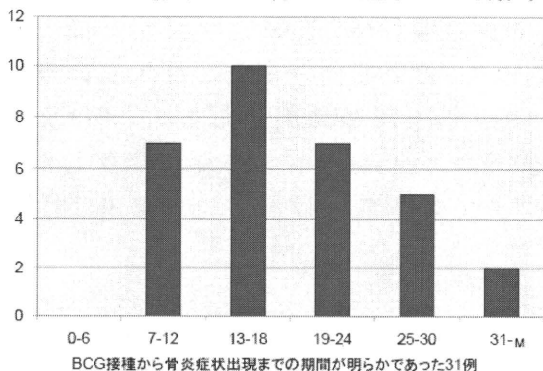


図7. BCG接種後、骨炎発症までの期間



BCG 骨炎発症・診断時の症状：発症時の症状が確認できた31例の症状を表1に示す。患部の腫脹・熱感・発赤が24例と最も多く、次に患部の疼痛に関連した症状(疼痛の他、関節可動域の制限や跛行、立位困難など)を多く認め、発熱を認めた例は8例のみであった。

表1. 発症・診断時の症状

患部の腫脹・熱感・発赤	24例
患部の疼痛	14例
関節可動域制限	7例
跛行	6例
立位困難	1例
発熱	8例

発症時の症状が確認できた31例

BCG 骨炎罹患部位：病巣を認めた部位を表2に示す(罹患部位に関する情報が把握で

きた34例)。スウェーデンやフィンランドからの症例集計報告例と同様に上肢(上腕骨、橈骨など)、下肢(大腿骨、脛骨など)の長幹骨に病巣を認めた例が多く、一般の骨結核の病巣として多い椎骨に病巣を認めた例は2例のみであった。尚、34例中2例は多発する骨病巣を認め、共に椎骨・頭骨の病巣を認めた。この2例は共にIFN γ レセプター欠損を認めた例であった。

表2. BCG骨炎罹患部位

上腕骨	10	肋骨	5
橈骨	2	胸骨	2
中手骨	1	鎖骨	1
		椎骨	2
大腿骨	9	頭骨	2
膝関節	1		
脛骨	3		
膝蓋骨	1		
立方骨	1		
踵骨	1		

罹患部位が把握できた34例：うち2例は多発性病巣を認める(共にIFN γ R1/R2欠損を認めた症例)
* 椎骨・頭骨に病巣を認めた2例は共に多発性病巣を伴っていた例

転帰：調査時点で転帰が明らかであった27例のうち、25例は後遺症なく治癒していたが、2例で後遺症(大腿骨頸部の変形・短縮、肩関節の自動運動域制限)を認めた(表3)。

表3. 転帰

調査時点で	
転帰が明らか	27例
後遺症なく治癒	25例
後遺症あり	2例
・右大腿骨頸部の変形・短縮	
・左肩関節の自動運動域制限	
治療中	2例

D. 考察

我が国の新登録小児結核症例数は近年 100 例未満と非常に少ない数で推移しており、小児に限った結核罹患率は低蔓延国の一つである米国をも下回る状況に改善した。全人口の結核罹患率が世界的には未だ中蔓延と評価される中で小児のみがこのような低い罹患率に至った一因として、これまで乳児期の BCG ワクチン接種に精力的に取り組んできたことも挙げられる。一部に小児結核罹患率の改善を理由に「乳児全例に対する BCG ワクチン接種の中止を考慮する時期である」との意見も聞かれるが、現在の成人結核罹患率を考慮すると中止に伴って重症例を含む小児結核症例数の増加も強く危惧され、当面の接種継続が適当と考える。一方で近年、学会・学会誌等で BCG 骨炎報告例が増加しており、その発生動向の正確な把握、さらに実際に増加する傾向にあるのであればその原因を明らかにすることが強く望まれている。

今年度までの継続調査により 1996 年以降に発症した BCG 骨炎症例 38 例を把握することができた。小山らも独自に症例調査を実施し 1998 年以降にワクチン接種を受けた骨炎症例 32 例を収集し論文に報告している。同論文にまとめられた症例と合わせ 1996 年以降に BCG ワクチン接種を受けた後発症に至った BCG 骨炎症例 43 例を確認した。

ワクチン接種年毎の発症例数の推移を見ると、BCG ワクチン接種時期が生後 3~6 ヶ月へと変更された 2005 年以降は 05 年から 07 年にかけて毎年 5~8 例の発生が確認されており、接種時期の変更を境に骨炎発症例数が増加していることも考慮される。2008 年以降にワクチン接種を受けた小児からの発症例は未だ少数例しか把握されていないがワクチン接種後 1~2 年を経て発症に至ることが一般的であることを考えると今後診断される症例が蓄積されることも予想される。

一方、ワクチン接種時期が生後 3 ヶ月から 4 歳と広く設定されていた 2004 年以前にも計 9 年間で 21 例の発症例が把握され(毎年ほぼ 100 万人の乳児が接種をうけるとすると、その発生頻度は 10 万接種対 0.23)、1999 年、2001 年にはそれぞれ年間 4 例の発症が確認されていた。

WHO による BCG ワクチンの Quality control に関する Review の中には「BCG 骨炎の発生頻度は国により大きく異なる」との記載が見られ、日本はその頻度が非常に低い国(10 万接種対 0.1 例)として挙げられている (Milestien JB. Et al: Quality control of BCG vaccine by WHO. WHO bulletin OMS. 1990;68:93-108)。また、これまで厚生労働省「予防接種副作用報告」をもとに把握されてきた BCG 骨炎症例は 1996 年 4 月から 2004 年 3 月までの 8 年間で 8 例(年平均 1.0 例≒10 万接種対 0.1 例)のみであり、非常に稀な BCG ワクチン接種後副反応と捉えられてきた。

2005 年以降のワクチン接種時期の変更により免疫能が未成熟な時期(生後 3~4 ヶ月時)に BCG ワクチン接種を受けた例が急増し、ワクチン接種後に所属リンパ節から全身に播種された BCG 菌に対する抗酸菌免疫が有効に作用せず、骨炎などの病巣を形成するに至った例の増加につながったことが懸念される一方で、それより以前から過去に想定されていたよりも高い頻度で骨炎症例が発症していたことも想定される。

今回の調査ではそのほとんどが後遺症を残すことなく治癒に至っていたが、一部の例では関節可能域の制限など後遺障害を残していることも明らかとなった。また、治療に際しては病巣の外科的搔爬や長期間にわたる抗結核剤内服などを要し、患児及び保護者にとって非常に負担の大きい“重篤なワクチン接種後副反応”と評価される。

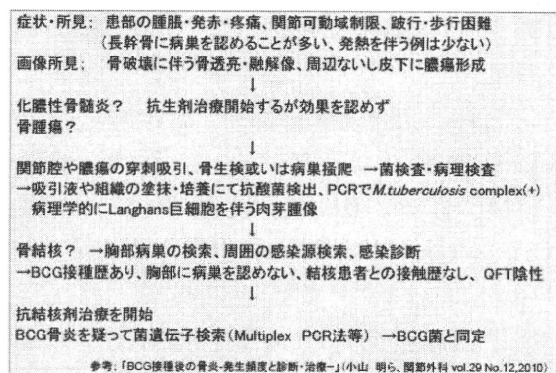
さらに結核罹患率が低いレベルに達するまでの間、感染後発病に至るリスクの高い幼少の小児たちに対して安全に BCG ワクチン接種を継続するために以下の取り組みが

必要と考える。

・情報提供；一般小児の診療に当たる小児科医及び整形外科医に対して、BCG 骨炎に関する適切な情報提供・注意喚起を行い、早期の診断及び適切な治療につなげる。

(参考；BCG 骨炎診断へのプロセス)

BCG骨炎診断へのプロセス



・全例把握；BCG 骨炎症例の全例把握に努め、その発生頻度や動向、発症例の背景因子等について正確な評価を行う。増加する傾向が確認されれば、増加に至った要因について科学的な検討を行う。

・後遺障害の評価；多くの例で四肢長幹骨の骨端部に病巣を認めており、将来、関節可動域の制限や四肢の短縮などの後遺障害を残すことも心配される。乳幼児期のみならず長期にわたって継続的に後遺障害に関する観察・評価を行う。

当班研究においても次年度においても引き続き、論文・会議録調査、小児結核症例調査等を通じて、さらに症例の把握に努め、その結果を基に安全なワクチン接種に向けた積極的提言を行っていききたい。

E. 結論

BCG 骨炎の発生頻度を明らかにすることを目的に以下の3つの方法、即ち1)学会・学会誌での症例報告例調査(平成20年度実施)、2)日本小児整形外科学会評議員に対する症例アンケート調査(平成21年度実施)、3)結核登録者情報システムを利用した小児結核症例実態調査(平成22年度実施)、により症例の把握を試みた。その結果、

1996年から2009年までに発症したBCG骨炎症例38例を把握することができた。さらに別にBCG骨炎症例把握を試みた小山らの調査結果と合わせ、1996年以降にBCGワクチン接種を行った小児からの発症例43例が確認された。BCGワクチン接種時期が生後3~6カ月の短い期間に変更された2005年以降、2005年6例、06年5例、07年8例と多くの症例が確認された。一方でワクチン接種時期が生後3ヵ月から4歳の広い期間に設定されていた2004年以前も毎年1~4例の発症例が確認され、10万接種対0.23とこれまで想定されていたよりも高い頻度で発症していたことが明らかとなった。

我が国の結核罹患率がさらに低いレベルに達するまでの間、感染後発病に至るリスクの高い幼少の小児たちに対して安全にBCGワクチン接種を継続するため、①一般小児の診療に当たる小児科医・整形外科医に対して、BCG骨炎に関する適切な情報提供・注意喚起を行い、早期の診断及び適切な治療につなげる、②BCG骨炎症例の全例把握に努め、その発生頻度や動向、発症例の背景因子、さらに増加傾向があればその要因について正確な評価を行う、③骨炎治療後の後遺障害に関する長期的な評価を行う、等の取り組みが必要と考える。

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