

その多くが東京都、大阪府、神奈川県などの大都市圏に集中していた。一方で 26 県は 3 年間の登録例が 3 例以下であり、6 県では対象期間に小児結核の発生を認めなかった。

- ・外国籍或いは結核高蔓延国での居住歴を有した小児が全症例の約 15%を占めており、この傾向はそれぞれの調査年度で大きな変動は見られなかった。これらの症例の地域的な偏在傾向は明らかではなかった。

- ・2003 年に実施された同様な調査に比して BCG ワクチン未接種で発症に至った例は著明に減少していた。この傾向は特に 0~2 歳の低年齢小児で顕著であった。

- ・初期変化群型症例が全例の約 3/4 を占めていたが、結核性髄膜炎、粟粒結核などの重症例の発生も依然として続いていた。

- ・喀痰（胃液）塗抹陽性例は全例の 10%前後に留まっていたが、喀痰塗抹 2+~3+の多量排菌例は全て中学生症例であり、多くは胸部画像上空洞を伴い、また症状出現後診断までに長期間を要し、結果として学校における感染の拡がりを認めた。

- ・全例の約 7 割が接触者健診を契機に診断に至っていたが、約 1/4 の症例は有症状受診を契機として診断に至った。

- ・有症状受診例では胸腔内に病巣を有する例の他、頸部リンパ節結核、骨結核などの肺外結核症例も多く含まれた。また、高蔓延国での居住歴を有した例が約 3 割を占めていた。

- ・小児結核症例に対する標準的な治療レジメが選択された例がほとんどであったが、一部の例では 2 剤治療など標準的ではないレジメが選択されていた。

- ・当初より外来治療が選択された例が約 60%を占めたが、重症例などでは長期間の入院を要する例も見られた。

- ・発病に至った要因として感染源症例発見／治療開始の遅れの他、BCG 未接種、感染源発見後の接触者健診における不備（健診時期や感染の有無に関する判断、LTBI 治療中断）、

周産期の感染機会などが挙げられた。

これらの動向・特徴を基に、さらに順調に小児結核症例を減少させるために今後執るべき対策として以下の内容を挙げた。

①高い BCG ワクチン接種率の維持

0~14 歳における結核罹患率は米国を下回るレベルまで低下したが、成人を含むわが国全体の罹患率は未だ中蔓延と評価されるレベルで足踏みを続けている。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ではなく、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。今回の調査では 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”集計結果に比して BCG 未接種例の占める割合が大きく減少していた。2005 年以降、BCG 接種時期が生後 3~6 ヶ月へと変更され、生後 6 ヶ月時点でのワクチンカバー率が 97%以上の高いレベルに達していることも近年の小児結核症例数減少に大きく寄与していることが想像される。一部で「BCG ワクチン全例接種を廃止すべきでは？」との意見も聞かれるが、現在の結核罹患率や BCG ワクチンによる発病予防効果を考慮に入れると未だ暫くの間は現在の接種制度を維持して結核発病の予防に努めることが必要と考える。一方で、成人を含む結核罹患率の推移や BCG ワクチン接種後副反応の発生動向も注視して、ワクチン接種継続の必要性について評価・判断していくことも必要であろう。

②症例が集積している地域を対象とした選択的対策の検討・実施

東京都、大阪府、神奈川県、愛知県など大都市部に症例が集積する傾向が顕著であり、このような地域で医療・保健関係者、或いは学校関係者を対象に小児結核に関する注意喚起、知識啓蒙を行うことも必要と考える。既に大阪を中心とする近畿圏では 9 年前より、また

東京、神奈川などの首都圏では2年前より、医療・保健機関関係者を対象とした小児結核症例検討会を開催している。大阪府ではこのような取り組みの成果もあり小児結核症例の順調な減少傾向を認めており、さらに小児結核症例診療ネットワークの形成にも結び付いている。今後は、愛知県を中心とした中部圏においても同様の取り組みを行うことも有用な対策と考える。

③結核感染・発病のハイリスクグループに対する選択的対策の検討・実施

若年者と同様に高蔓延国での居住歴を有する症例の占めるウェイトが増しており、小児においても全症例の約15%を占めている。小児においても高蔓延国からの転入例を結核感染・発病に至るハイリスクグループと選定し、選択的な対策を計画・実施すべきと思われる。平成24年4月より見直された学校における結核検診においても、特に重要な問診項目として「家族などの結核罹患歴」と共に「高蔓延国での居住歴」を挙げており、「6ヶ月以上の高蔓延国での居住歴のある児童・生徒等は入学時または転入時の1回、精密検査の対象とする」とされている。転入時に漏れることなく必要な精密検査が実施され、発病例（或いは感染例も）を確実に発見し必要な治療を適用することが強く望まれる。また、発病に至った要因として「周産期の感染機会」を挙げた例も多く見られた。妊娠・出産を契機に母が結核発病に至るケースも多く、このような例では母の診断の遅れが生後早期乳児の結核発症、さらには重症化に繋がり得る。妊娠中及び出産後の女性については結核発病のハイリスクグループとして咳嗽遷延、発熱反復などの有症状時には必要なスクリーニング検査を早期に適用するよう注意喚起することも必要と考える。

④小児結核感染・発病例の診断精度維持、標準的治療適用に向けて

小児結核症例の減少に伴って小児結核症例の

診断精度低下や不適切な治療適用が適用される可能性も強く懸念される。今回の調査においても約1/4の症例が有症状受診を契機に診断に至っているが、このうち約1/3の例では症状出現から診断までに2ヶ月以上の期間を要していた。遷延する咳嗽や反復する発熱、或いは頸部リンパ節腫脹などの“ありふれた”症状を主訴に小児医療機関を訪れた子どもたちを対象に結核も念頭においた診療が行われるよう、小児結核に関する注意喚起や診断に関する正しい知識を啓蒙することが必要と考える。

i. 「小児結核診療の手引き」の作成

小児接触者健診例や結核の可能性も考慮される症状を訴えて医療機関を受診した例に対して適切な対応がなされるように、小児結核に関する診療の手引きを作成し周知することが必要と考える。尚、これまで小児結核症例に関するエビデンスの集積が乏しい為、以下⑤にも述べる通り健診実施例やLTBI適用例も含め症例データベースを構築して小児結核症例の診断・治療に関するエビデンスを蓄積していくことも必要である。

ii. 小児結核診療支援システムの構築

小児結核を診療した経験を有する小児科医も減少しており、地域の小児医療機関で適切な診断及び治療が実施できるように「診療の手引き」作成の他、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診療支援システムを構築することも必要であろう。また、少数例ではあるが結核性髄膜炎・粟粒結核など集中的な全身管理や小児科以外の診療科による対応も必要な重症例の発生しており、このような重症例への対応可能な高次機能小児医療機関の選定も必要と考える。

⑤小児結核症例データベースの構築

非常に少なくなった小児結核症例に関する疫学及び臨床データを確実に漏れることなく収集することは、発症に至った小児結核症例の予防可能性、診断・治療に関する詳細な評価

に繋がり、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に小児結核対策を充実させるために非常に有益と考える。また、小児結核症例に関するエビデンス（治療成績や治療に伴う副作用出現頻度など）も蓄積され、「エビデンスに基づいた診療ガイドライン」作成にも繋がりうる貴重なデータとなる。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

小児結核罹患率が順調に減少し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、2008～2010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（257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221例（2008年76例、09年65例、10年80例）に関する情報を収集した。その結果、

- ・発病例の地域的な偏在傾向が顕著であり、その多くが東京都、大阪府、神奈川県などの大都市圏に集中していた。

- ・外国籍或いは結核高蔓延国での居住歴を有した小児が全症例の約15%を占めた

- ・2003年に実施された同様な調査に比してBCGワクチン未接種で発症に至った例は著明に減少していた。この傾向は特に0～2歳の低年齢小児で顕著であった。

- ・初期変化群型症例が全例の約3/4を占めていたが、結核性髄膜炎、粟粒結核などの重症例の発生も依然として続いていた。

- ・喀痰（胃液）塗抹陽性例は全例の10%前後に留まっていたが、喀痰塗抹2+～3+の多量排菌例は全て中学生症例であり、多くは症状出現後診断までに長期間を要し、結果として学校における感染の拡がりを認めた。

- ・全例の約7割が接触者健診を契機に診断に

至っていたが、約1/4の症例は有症状受診を契機として診断に至った。有症状受診例では胸腔内に病巣を有する例の他、頸部リンパ節結核、骨結核などの肺外結核症例も多く含まれた。また、高蔓延国での居住歴を有した例が約3割を占めていた。

- ・小児結核症例に対する標準的な治療レジメが選択された例がほとんどであったが、一部の例では2剤治療など標準的ではないレジメが選択されていた。

- ・発病に至った要因として感染源症例発見／治療開始の遅れの他、BCG未接種、感染源発見後の接触者健診における不備（健診時期や感染の有無に関する判断、LTBI治療中断）、周産期の感染機会などが挙げられた。などの傾向、特徴が明らかとなった。

これらの結果をふまえ、さらに小児結核症例を順調に減少させるため、

- ①高いBCGワクチン接種率の維持
- ②症例が集積している地域を対象とした選択的対策の検討・実施
- ③結核感染・発病のハイリスクグループに対する選択的対策の検討・実施
- ④小児結核感染・発病例の診断精度維持、標準的治療適用に向けて
 - i. 「小児結核診療の手引き」の作成
 - ii. 小児結核診療支援システムの構築
- ⑤小児結核症例データベースの構築などの対策を講じる必要があると考えた。

F. 健康危険情報

G.研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

徳永 修、永井仁美、加藤誠也：小児結核症
例実態調査に関する報告－1 その症例背景
に関する検討. 第 70 回日本公衆衛生学会総会
2011 年 10 月 秋田

永井仁美、徳永 修、加藤誠也：小児結核症
例実態調査に関する報告－2 その診断・治療
に関する検討. 第 70 回日本公衆衛生学会総会
2011 年 10 月 秋田

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
総合研究分担報告書
「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 小児科医長

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、今後も安全にワクチン接種を継続するためにワクチンの副反応発生動向に関する評価、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年の間の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が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。

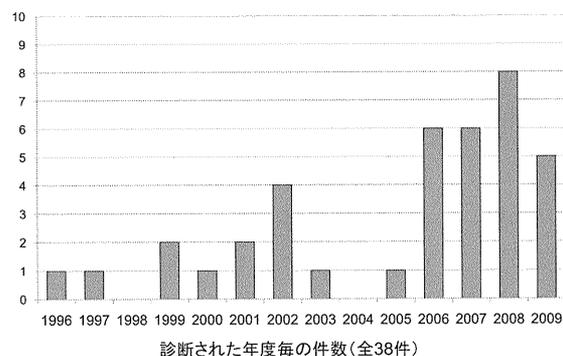
即ち、学会・学会誌での症例報告例調査（2008年実施）により19症例が、日本小児整形外科学会評議員に対するアンケート調査（2009年実施）により前年度の調査では把握されていなかった17症例が、さらに小児結核実態調査（2010年実施）により、それまでの調査では把握されていなかった2症例が把握された。

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 ヶ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

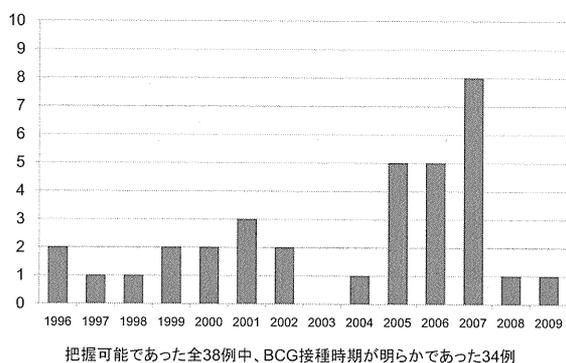
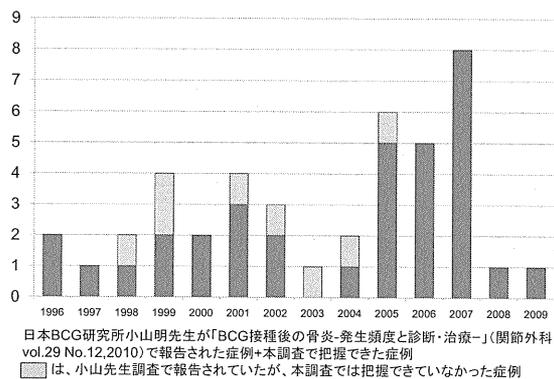


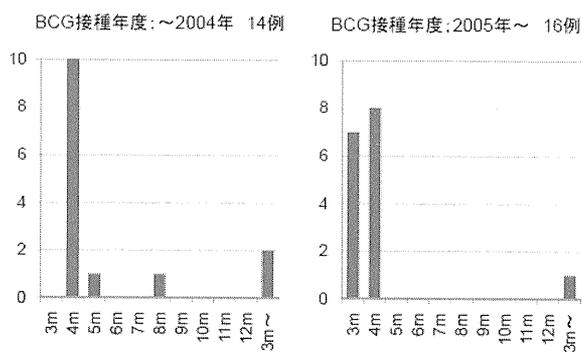
図3. BCG接種年度毎発生件数(本調査+小山先生調査)



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 ヶ月から 4 歳”であった 2004 年以前も発症例は多くが生後 4 ヶ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

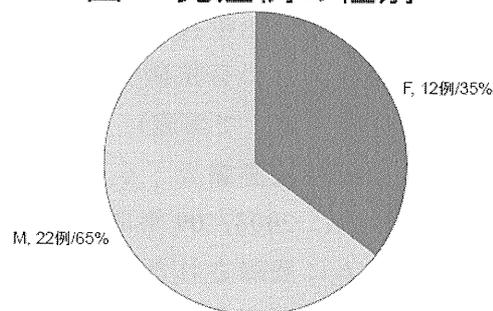
が生後 3～4 ヶ月時に接種を受けた例であった。

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。

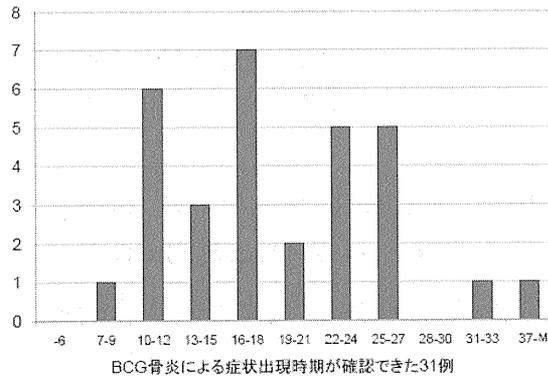
図5. 発症例の性別



* 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



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。

図7. BCG接種後、骨炎発症までの期間

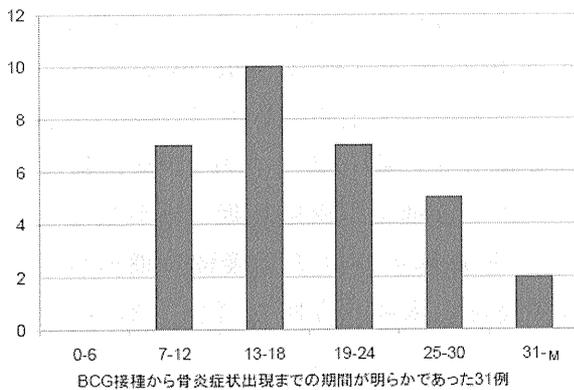


表2. BCG骨炎罹患部位

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

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

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

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生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。

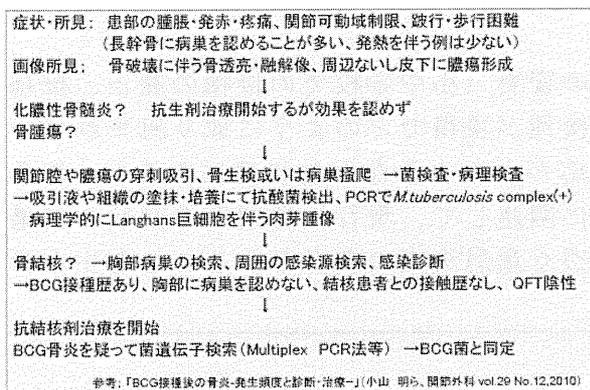
さらに結核罹患率が低いレベルに達するまでの間、感染後発病に至るリスクの高い幼少の小児たちに対して安全に BCG ワクチン接種

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たい。

D. 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 なし

H.知的財産権の出願・登録状況 なし

最近の BCG 接種計画とその効果に関する分析

研究協力者 森 亨(結核予防会結核研究所)

研究要旨

この研究は、2003 年以降の BCG 接種制度の変更（小中学校での接種の廃止、接種対象年齢の制限と直接接種の導入）後、BCG 接種が現場でどのように取り組まれているか、また接種対象年齢の変化によって副反応がどのような発生状況にあるか、等を検討し、かつ今後の BCG 接種制度のあり方に関連して、現行接種制度の直接の効果等を推定し、経費や副反応とのバランスにもとづく意思決定の参考とすることを主な目的とし、あわせて若干の検討を加えた。

1. 新しい接種制度下での課題と取り組み

上記のような新たな制度が発足したときに課題とされたことは、①接種率の確保、②接種技術の確保（安全な接種、技術評価および副反応への適切な対応）、③コッホ現象への対応（局所変化への対処と精密検査や潜在性結核感染症治療）、であった。①、②はいずれも接種の機会が一回のみに限定されることに伴うもの、③は接種に先行するツベルクリン反応検査が省略されて、結核既感染者に接種が行われる可能性がわずかとはいえず、ありうることに對するものである。

1.1 接種率の確保

厚生科学研究班(岡部班、平成 19 年度報告)によれば、対象年齢改訂前の 2004 年 10 月の 3 歳児、同改訂後の 2006 年 4 月の 1 歳児について調査した BCG 既接種率は以下の通りであった[1]。

	生後 4 ヶ月	同 6 ヶ月
2006 年 4 月で 1 歳	57.5%	97.4%
2004 年 10 月で 3 歳	14.1%	52.2%

(岡部班調査、平成 19 年)

これは現行「特定感染症予防指針」の BCG 接種率の 1 歳時目標値 95%を凌駕しており、市町村並びに保護者の努力が見て取れる成績である。しかし今後は、他の予防接種の種類も増えていることから、接種スケジュールとの関連で問題が提起されている。つまり、①他の予防接種との時間的間隔（同時接種の可否も含めて）についての検討、また②現行の生後 3～6 ヶ月の接種期間をより緩やかに、たとえば 3～12 ヶ月にできないか、などが課題とされる。とくに②については、接種の効果および副反応との関連を含めて検討する必要がある。

また高接種率とはいいながら現行でも 3%の未接種者がおり、とくに結核リスクの高い世帯・環境の小児が選択的に未接種となりやすいと考えられ、結核予防の観点から無視できない。これらに対するより積極的な対応を考える必要がある。

1.2 接種技術の維持・向上

BCG 接種機会の減少、個別接種の増加（BCG メーカーの調査によれば、全国 70%の市町村が一部または全部に個別接種に移行した）などにより、適正かつ技術水準の高い接種の実施がますます必要となっている。技術評価のため、接種後針痕の調査などを奨励しており、実施している市町村、県などもあるがまだ不十分である。今後正しい接種技術の普及・確保とともに技術評価のルチンの実施などを勧奨していく必要がある。

1.3 コッホ現象への適正な対応

コッホ現象がきっかけで、結核発病が発見される児が全国で毎年 1~2 件、潜在性結核感染症治療を指示される児が数人のオーダーで発生している。しかしコッホ現象の届け出の頻度は都道府県、市町村によってかなりばらついており、これは単に届け出の実施状況だけではなく、コッホ現象に対する注意喚起のばらつきをも示していると考えられる。接種医、市町村および保護者への注意喚起が引き続き必要と考えられる。

1.4 副反応への適正な対応

平成 21 年 3 月までの「予防接種副反応報告」によると、BCG 接種による副反応の発生・届け出の状況は以下の通りであった。

主要副反応の頻度の推移（0~4 歳、予防接種後副反応報告による）

年度(平成)	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
腋窩リンパ節腫脹	66	60	61	41	48	53	61	48	75	74
局所の潰瘍・膿瘍	12	7	3	17	11	7	7	7	16	9
骨炎	-	3	1	1	2	1	1	4	2	9
皮膚結核様病変	3	4	2	5	7	10	23	21	15	39
全身播種性 BCG 感染	-	1	-	-	-	1	-	3	-	2

再接種の際によく見られた「局所の潰瘍・膿瘍」以外はこの数年間増加傾向が見られ、その原因として接種対象低年齢化を考慮しておかなければならない。同時にそれぞれの副反応に対して適切な処置がなされるようにし、不適切・ときに過剰な処置や反応で児や保護者に負担がかからないようにすることが重要

である。

最近の統計から日本での発生状況や主要な所見、対応について要約したのが以下の表である。

BCG 接種の主な副反応とその対応

	頻度 ¹⁾ (百万対)	性状・所見	予後・対応
腋窩リンパ節腫脹	56 [38.7] ¹⁾	多く接種後 1ヶ月前後に出現、多く接種側の腋窩に単個、まれに複数・腋窩外にも。時に化膿性変化で穿孔・排膿。膿から BCG 菌を証明することもある。	経過観察のみで 3ヶ月ごろまでに消退する。
遷延する潰瘍・膿瘍	8	接種後 3ヶ月後まで遷延、またはいったん治癒後再度化膿性変化するなど。	良好、一般抗菌剤治療。
皮膚結核様病変	18 [0.05-0.19]	接種後 1ヶ月前後に発生。全身散在性の多様な発疹（結核疹様）。まれに接種局近傍の内芽腫・潰瘍なども（真性皮膚結核様）	良好、経過観察のみ。抗結核薬を用いることもある。真性皮膚結核病変には抗結核薬治療。
骨炎 (骨髄炎、骨膜炎、関節炎)	2 [0.89-2.41]	接種後 6ヶ月~1年、長管骨が多いが胸骨、肋骨などにも。病変部の腫脹、疼痛、運動障害で発症。時に病的骨折も。多く病変部の生検で BCG 菌を証明。	抗結核薬治療が奏功。ただし骨端部病変例では長期予後に注意。
全身播種性 BCG 感染	1 [0.14-0.19]	先天性免疫不全症例に合併、全身症状、上肢の種々の副反応を併発することも。多く血液などから BCG を証明。	抗結核薬に反応。結核以外の合併症のため最終的な予後は不良。

1) 予防接種後副反応報告(平成 17、18、19 年度)による概況、母数は平成 16~18 年度の接種件数による。[] 内は欧州の統計(1歳未満児、Lutje et al. 1988[2])

2) 局所潰瘍を含む。

2. BCG 接種の有効性と効果

日本のとくに現行の BCG 接種の結核発生の予防に対する効果を中心にいくつかの議論を行う。

2.1 世界的に見た BCG 接種の有効性

1970 年代のいわゆる「インドショック」以来の BCG 接種の有効性に関する世界的な議論の中で行われた、既存資料の統合分析の中で代表的なものを以下に引用する。これはこの種の分析を多角的に行ったハーバード大学のグループによるものの一つで、新生児の接種に限定したものである[3]。

メタアナリシスによる新生児に対する BCG 接種の効果 (Colditz et al. 1995)

効果の指標	総括的予防率	同左 95%信頼区間
結核患者 (試験)	0.742	(0.616, 0.826)
結核患者 (研究)	0.524	(0.379, 0.635)
結核死亡	0.648	(0.118, 0.860)
検査で確認された結核	0.826	(0.582, 0.928)
結核性髄膜炎	0.644	(0.300, 0.820)
全身播種結核	0.780	(0.581, 0.883)

注: 「試験」=無作為対照試験、「研究」=従例対照研究。

このように小児に対する BCG 接種は厳密な RCT によってみても、より緩やかな症例対照

研究でみても相当程度の有効性があることが結論づけられている。そしてこの論文の結論が、その後の世界的なコンセンサスの有力な根拠になった感がある。なお、しばしば、「BCG は新生児の粟粒結核や髄膜炎に（のみ）有効である」といったいい方がされるがこれが誤りであることはこの表からも明らかである。また BCG 接種の有効性が小児に限定されないことも、ここでは分析に用いられていない英国の思春期男女における RCT の結果で証明されている。

2.2 日本の経皮接種の有効性

日本で現在用いられている BCG-Tokyo172 株を用いた経皮接種の有効性の証明はこれまで動物実験以上のものがなかった。最近、南アフリカでこのワクチン（接種法）と世界的に有効性が承認されている皮内接種法による結核予防効果の比較の RCT が行われた[4]。参加の産院で生まれる新生児に1週間ごとに交互に経皮法、皮内法で BCG 接種を行い、その後2年間結核発病の有無を調べた。結核発病はその確からしさに応じて「確実」（細菌学的証拠）、「疑い」（X線所見+他の状況証拠）、「可能性」に段階分けした。結果は表の通りで、経皮接種を受けた新生児の結核発病リスクは皮内法の場合と同じで、従って経皮法の予防効果は従来法と遜色ないといえる。

経皮接種の有効性

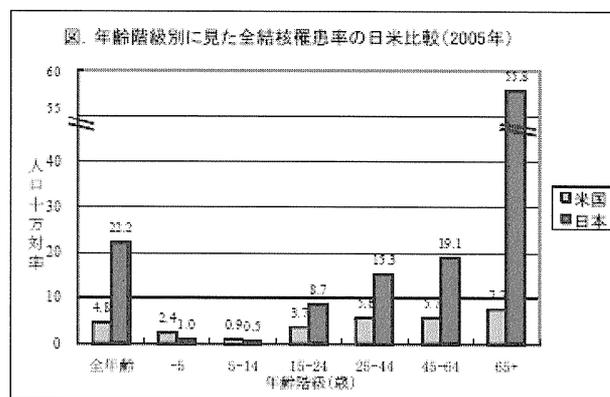
（南アフリカ、0-2歳、Hawkrigde et al, 2008）

区分	皮内法 (5905人)		経皮法 (5775人)		差 (皮内-経皮)
	数	%	数	%	
確実	89	1.51 (1.30-1.86)	83	1.44 (1.14-1.79)	0.09 (-0.37-0.54)
疑い	95	1.61 (1.30-1.97)	118	2.04 (1.69-2.51)	-0.42 (-0.93-0.09)
可能性	178	3.01 (2.58-3.49)	174	3.01 (2.58-3.50)	-0.03 (-0.68-0.61)
総数	362	6.13 (5.52-6.79)	375	6.49 (5.86-7.15)	-0.36 (-1.27-0.54)

2.3 日米の年齢階級別の罹患率の水準および罹患率の低下速度の比較

日本と、BCG接種をほとんどしていない米国との間で、年齢階級別の結核罹患率を比較した。

全年齢では日米の間にはほぼ 5:1 の罹患率の開きがあり、とくに 65 歳以上では 7:1 以上になっている。しかし乳幼児ではその差は逆転し、0-4 歳では 1:2.4、5-9 歳では 1:1.8 となっている。日本の乳幼児は米国よりも数倍の感染を受けているはずであるが、発病は半分以下、ということは感染後の発病リスクが BCG 接種で押さえられていると考えるのがわかりやすい。



同様に日米の罹患率の低下速度を年齢階級別に比較した。結果は図の通りで、日米ともに一定の速度で罹患率が低下していた 1976～86 年、全年齢では米国のほうがやや速く低下 (5.6%対 3.7%) しているが、小児年齢ではこの関係は逆転する。これも次節 2.4 でもみるように、BCG 接種が接種効果の持続する年齢での罹患率の低下を促すこととつなげて考えやすい。

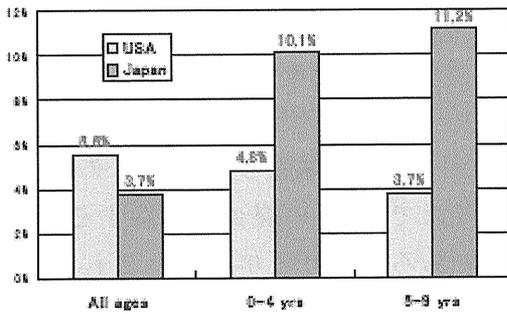
2.4 日本の年齢階級別に見た罹患率の低下速度の比較

次に日本の結核罹患率の傾向を 1960 年～2009 年の間を 2 つの期間—急速に低下していた時代(1962-79 年)と緩やかに低下する時代 (1980-96 年、2001-09 年) に分けて、それぞれの期間における平均減少率—もとの値の対数変換値の一次直線回帰係数から誘導—をみた。1997 年-1999 年の期間は不連続的な逆

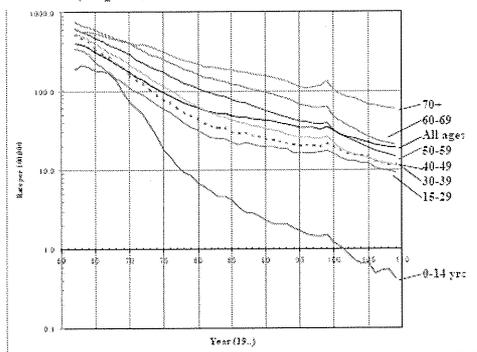
転上昇のあったので、この期間は除外した。

2つの時期の間で低下速度は大きく違い、前期の年率 10.8%から後期の 3.9%へと低下の減速が明らかである。その中で 0-14 歳では前後で大きく変化はしているが、低下速度は他の年齢に比して非常に高い。これこの年齢が BCG 接種によって保護されているためと考える。これはかつて BCG 接種対象年齢が 0 歳、6 歳、14 歳と異なる政策をとっていたスカンジナビアナのスウェーデン、デンマーク、ノルウェーで、年齢階級別の罹患率の低下速度が、BCG 接種に引き続く年齢階級でもっとも急峻であったという事実[5]とも一致する。

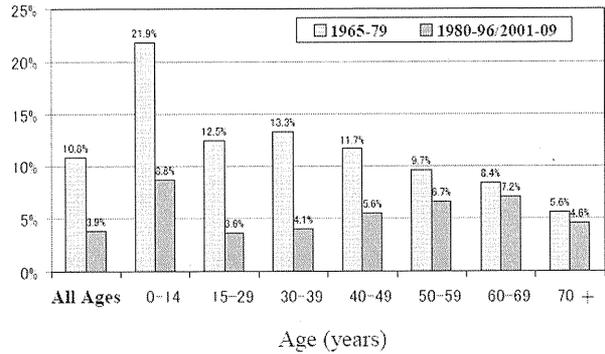
Speed of Decline: Japan vs USA (All forms, 1976-86)



Trends of Age-specific Incidence Rate (Japan, All forms of TB, 1962-2009)



Speed of Decline of Age-Specific Incidence (% p.a., 1965-79 vs 1980-2009)



2.5 現在の BCG 接種の予防効果の推定

最近の疫学的な状況下で BCG 接種が日本の子供たちの結核をどの程度予防しているかの推定を試みた。方法は以下のようなモデルによる。

- 0~9 歳児が BCG 接種を受けていなかった場合に、感染を受け、その後発病するはずの結核患者数を推定し、観察された患者数と比較する。
- 結核感染危険率は 1990 年に 0.063%、その後年率 3.5%で低下すると仮定する[6]。その後 2010 年まで毎年生まれるコホートがこのような水準の感染リスクに曝露され、その後 BCG 免疫がない条件下で発病するものとする。
- 発病率は感染後の年数及び年齢によって変わる（例．既感染者が 0 歳ならば感染後 1 年間の発病率は 23%、1 歳ならば 12%等々）。

計算はスプレッドシートの上で逐次計算で行われた。結果は以下の通り。簡単のため、BCG 接種率は 100%（現実には 97%）、また以下の議論では当該期間の人口（出生数）は 1 年で 100 万人と単純化している。

Year	Predicted			Observed			Protection		
	0-4 yrs	5-9 yrs	0-9 yrs	0-4 yrs	5-9 yrs	0-9 yrs	0-4 yrs	5-9 yrs	0-9 yrs
1999	435.1	245.7	680.8	134	52	186	69%	79%	73%
2000	420.0	236.0	656.0	103	45	148	75%	81%	77%
2001	402.6	226.9	629.5	75	48	123	81%	79%	80%
2002	385.9	218.1	604.1	80	34	114	79%	84%	81%
2003	368.3	209.9	578.2	72	24	96	80%	89%	83%
2004	352.8	201.6	554.5	62	19	81	82%	91%	85%
2005	335.0	194.0	529.0	56	22	78	83%	89%	85%
2006	323.7	186.5	510.2	35	18	53	89%	90%	90%
2007	311.5	179.4	490.8	47	19	66	85%	89%	87%
2008	300.1	172.3	472.4	41	23	64	86%	87%	86%

上の表から例えば、2008年時点で0-4歳の乳幼児からは41人が発病したが、BCG接種がなければ300人が発病したはずである。よってBCGの予防効果は $(300 - 41) \div 300 = 86\%$ となる。同様にBCG接種がなかった場合の2008年の0-4歳の罹患率は $300 \div 500 \text{万} = 6/100000$ 、すなわち6(対十万)となり、これは米国の2倍程度の水準である。この年齢階級でこれだけ患者が発生するときには、結核性髄膜炎・粟粒結核は年間10件前後発生するであろう。

ここで見られる効果(表中“Protection”)にはBCG接種のみでなく、現行の化学予防(潜在性結核感染症治療)の効果も含むと考えられる。ただし下の表に見るように、2008年時点の化学予防例(LTBI)の73%(0~4歳)、95%(5~9歳)がBCG既接種であることからして、化学予防の効果は限定的であって、表中の「効果」のかなりの部分がBCGに帰せられるべきであると考えられる。

BCG History of New cases (2008)

		Present	Absent	Unknown	Total	Present (%)
Active	Total	69	14	12	95	83.1%
	0-4	28	11	2	41	71.8%
	5-9	16	2	5	23	88.9%
	10-14	25	1	5	31	96.2%
LTBI	Total	753	171	80	1004	81.5%
	0-4	387	145	23	555	72.7%
	5-9	215	12	13	240	94.7%
	10-14	151	14	44	209	91.5%

	BCG+	BCG-	Case-control
Active	69	14	VE=84.8%
Control	97	3	

なお、上の表中、2008年の新規活動性結核(Active)の72%(0~4歳)、89%(5~9歳)がBCG既接種であった。これを一般人口におけるBCG既接種率(97%)と比較すれば、症例対照研究のデザインで計算して、BCG接種の有効性は80%前後以上と概算できる。これも上記のモデル計算を支持する。

BCG接種を2010年に廃止すれば、2015年には0~4歳、5~9歳でそれぞれ230人、50人(概算)、2020年ではそれぞれ192人、108人が発病すると予想される。

2.6 集団接種中止に関する考察

現行BCG接種政策のリスク(副反応)対便益(結核の予防)のバランスは大略以下のようなになる。

リスク	年間約100万人の接種で重要な副反応として骨炎5件、全身播種性BCG炎1例
便益	小児結核患者400人(うち10人は髄膜炎・粟粒結核)

したがって便益は明らかにリスクを凌駕する。現時点でBCGの廃止を議論するのは時期尚早であろう。2015年になっても上記バランスは、同様のリスクに対して、便益は患者300人(髄膜炎7例)である。2020年ですら便益は240人(同5人)程度となる。

またBCG接種のCostの指標として、1件の患者発生を予防するための接種件数を見ることがあるが、これを上記のモデルから計算すると、2008年の0-9歳については $100 \text{万} \div (472 - 64) = 2,450 \text{(人)}$ となる。この数字は集団BCGを中止する直前のノルウェーで14,040であった[7]とされているのに比すれば、まだかなり小さいといえる。

3. 考察—将来の接種制度の見直しについて—

上記のように現行の日本におけるBCG接種は一定の効果을上げており、副反応を考慮しても当面は継続することが妥当であろう。しかし感染危険率の持続的低下が続く限り、利益と経費・損失のバランスが大きく変わる

時期は必ず到来する。このバランスによる意思決定機構では、理論的には最終的には苦痛に払う代価の限界の決定が求められるが、これについては BCG 政策を変更したいくつかの先進国の事例（例：スウェーデン、デンマーク、チェコ、英国、フランスなど）が参考になると思われる。ただし、その際注意すべきことは、これらの多くの事例で単純な廃止ではなく、代替策の導入を行っていることで、これを考慮に入れなければ公正な比較はできない。

このような厳密な意思決定機構（効果・経費バランス）の議論に踏み込まずに意思決定をおこなうための「参考」としてよく引き合いに出されるのが、IUATLD の基準（1994）である[8]。これは、以下の条件のうちいずれかが満たされれば集団 BCG は廃止することが妥当である、とするものである。

- ①塗抹陽性肺結核罹患率が過去3年間にわたり5/10万以下。
- ②5歳以下小児の髄膜炎罹患率が過去5年間1/1000万（総人口）以下。
- ③年間感染危険率が0.1%以下。

日本はこのうち②、③を満たしているが、②は BCG のおかげでそうなっていることを考えればこの条件自体矛盾している。また③は①と関連して設定されている条件で、結核の化学療法などが無い条件では感染危険率1%が塗抹陽性結核罹患率50/10万に対応するという経験則にもとづいているが、これが今の先進国で成立しないのは明白である。したがってこの「基準」は妥当性がなく、議論の対象とはならない。IUATLD は早くこれを撤回すべきである。なお、WHO がその後出した BCG 政策に関する文書[9]では、この「基準」について何も触れていないが、当然のことであろう。

さて、日本で効果・経費バランスを改善し、しかも効果を下げずに現行 BCG 政策を改変するためによく唱えられるのが、「選択的接

種」である。これは集団接種を廃止した先進国が行っている代替策で、いわゆる「ハイリスク者」に対する接種を残す、強化する、といった方向で行われている。ほとんどの国でこれは「高まん延国からの移民、高まん延国生れの小児」に対して行うものである。これらの国のほとんどで発生する患者の半数以上がそのような人々で占められている、という状況（おそらく小児ではさらに大きい割合であろう）なので、この部分に接種を残すことは効率の向上と同時に効果もあまり減らないというメリットがある。しかし日本では今後数十年先は別として、いまのところこの問題はまだまだ小さいので、この方策は現実性がない。

結核の多発地域にのみ接種をする、という選択も考えられる。東日本と西日本、高まん延県市とその他（大阪府、東京都など対長野県・山梨県など）、大都市圏と周辺部、特定市町村・区とその他の地域、などで罹患率の格差があるのは現実で、そのようなところを上手に選択すれば、理論的には有効な方策となる可能性はある。しかし現実的に日本での実施はかなり困難であろう。このような政策の採否を自治体に委ねた結果、方策が骨抜きになる危険性が大きい。

もうひとつの可能性である「任意接種」に関しては、結核という社会経済弱者に多い問題を考えると、効果は期待できない。

このように日本の BCG 接種計画のあり方、とくに集団接種の存廃については効果・経費バランスを考えつつ、「軟着陸」のあり方を慎重に論議していくことが必要である。

文献

1. 岡部信彦：厚生科学研究費補助創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業。「ワクチンの安全性と有効性を確保するための情報収集とネットワーク構築に関する研究」（総括研究者平山宗宏）分担報告、

- 2007.5.
2. Lotte A, Wasz-Hoekert W, Poisson N et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. Bull International Union against Tuberc & Lung Disease 1988; 63:47-59.
 3. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, *et al.* (1995) The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature: Pediatrics 96(1 Pt 1):29-35
 4. Hawkrige A, Hatherill M, Little F et al: Efficacy of percutaneous versus intradermal BCG in the prevention of tuberculosis in South African infants: randomised trial. BMJ 2008;337:a2052, doi:10.1136/bmj.a2052
 5. Bjartveit K, Waaler H: Some evidence of the efficacy of mass BCG vaccination. Bull World Health Organ. 1965;33(3):289-319.
 6. 森 亨：結核感染をめぐる諸問題。結核 63(1):339-348, 1988.
 7. Brantsater AB, Romanus V, Andersen PH, Heldal E: Evidence of protective effect of BCG vaccination in persons at low risk of tuberculosis in Nordic countries. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13(4): 440-445
 8. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Tubercle Lung Dis. 1994; 75: 179-180.
 9. World Health Organization: Weekly epidemiological record. No.4, 2004, 79, 27 – 38.

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
総合研究分担報告

「免疫脆弱集団（高齢者・小児・HIV等）における感染診断の評価」

研究分担者

原田 登之 結核予防会結核研究所 抗酸菌レファレンス部長

研究要旨

現在、結核菌特異抗原で血液、あるいはリンパ球を刺激し産生されるインターフェロン- γ を測定することにより感染診断する新たな免疫学的結核感染診断法 IGRA

(Interferon-Gamma Release Assays) が、特に潜在性結核感染を診断する上でツベルクリン反応に取って代わりつつあるが、高齢者・小児・HIV感染者等の結核リスク集団における IGRA の特性は十分に明らかではない。これらの集団を含めた免疫脆弱集団での結核感染を正確に診断することは、結核発症防止にきわめて重要である。これまでに厚生労働科学研究費により、HIV感染者と小児に対する IGRA の診断特性について研究を行い、幾つかの重要な知見を得たが、日本においてはこれらの症例数が少ないため、さらなるデータの蓄積が必要である。一方、日本は先進国の中でも結核中まん延国に位置づけられており、日本では結核患者の半数以上が高齢者であるため、特に高齢者集団における IGRA の特性を明らかにすることは日本の結核対策上重要事項である。

IGRA の特性として、潜在性結核感染 (Latent TB Infection; LTBI) と活動性結核の区別は出来ないことは知られており、また休眠性結核感染 (Dormant TB Infection; DTBI) の検出も出来ないと考えられている。高齢者における IGRA 検査の特異的な点として、IGRA の一つであるクオンティフェロン[®]TB-2G (QFT-2G) の陽性率が、高齢者の推定既感染率を大きく下回っていることである。この乖離の原因の可能性として、高齢者では結核菌が殆ど増殖しない休眠状態になっているのか、あるいは自己の免疫能により結核菌を体内から消滅させたという2つの可能性が考えられる。しかし何れの場合にしろ、多くの IGRA 検査陰性で結核既感染高齢者における結核菌抗原特異的 T 細胞は、effector T 細胞ではなく central memory T 細胞が主な集団であると予想される。このように、effector T 細胞と central memory T 細胞の反応が区別できる方法を開発することは、高齢者における結核感染の実態を把握する上で重要な情報を得ることにつながると考えられる。従って本研究班において、これらの T 細胞亜集団を解析するため、二重蛍光染色 Fluorospot 法の確立と、その評価を行った。また、休眠期特異的な結核菌抗原の存在も幾つか報告されており、このような抗原を用いることにより DTBI を検出できる可能性が考えられることから、DTBI を検出する方法の開発を試みた。

研究協力者

樋口 一恵 (結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部主任研究員)

関谷 幸江 (結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部免疫検査科研究員)

A. 研究目的

BCG 接種や大多数の非結核性抗酸菌感染による影響を受けない免疫学的結核感染診断法 IGRAs (Interferon-Gamma Release Assays) の診断特性として、潜在性結核感染 (Latent TB Infection; LTBI) と活動性結核の区別は出

来ないことが知られており、また休眠性結核感染（Dormant TB Infection; DTBI）の検出も出来ないと考えられている。しかし、その診断特性については未だ十分明らかにされておらず、多くの課題を持つことも知られている。それらの課題の一つである免疫脆弱集団における診断特性、特に高齢者での診断特性を検討することは、現在日本の結核患者の半数が高齢者であることからきわめて重要であると考えられる。これまでの我々の研究結果から、日本の高齢者集団において IGRA の一つであるクオンティフェロン[®]TB-2G（QFT-2G）の陽性率と推定既感染率には大きな乖離が見られている。この乖離の原因を解明することは、高齢者における結核感染の実態を明らかにし、ひいては効果的な高齢者結核の対策を作成する上で非常に重要である。

IGRA において、インターフェロン- γ （IFN- γ ）を産生する T 細胞は effector T 細胞であり、IGRA 検査結果が陽性であるという意味は、IGRA に使用されている結核菌特異抗原である ESAT-6 および CFP-10 を産生している結核菌が現在体内に存在することを示唆していると考えられている。一方、結核菌はマクロファージ内部で長期にわたり生存可能であり、このような条件では ESAT-6 や CFP-10 等の結核菌分裂期に分泌される抗原を産生しない、いわゆる休眠期の状態になると考えられている。このような休眠期の結核菌は、ESAT-6 および CFP-10 を産生しないため IGRA 検査では陰性になると考えられる。高齢者における結核既感染率と実際の QFT-2G 陽性率の乖離は、多くの高齢者において結核菌が休眠期に入っている事が原因の一つである可能性が考えられる。もう一つの乖離の原因としては、自己の防御免疫機構により結核菌が完全に体内から除去された結果である可能性が考えられる。何れの場合においても、多くの IGRA 検査陰性の結核既感染高齢者における結核菌抗原特異的 T 細胞は、

抗原に感作された effector T 細胞ではなく、抗原が消滅した際に生じる central memory T 細胞が主な集団であると予想される。このように、effector T 細胞と central memory T 細胞の反応が区別できる方法を開発することにより、高齢者における結核感染の実態を把握する上で重要な情報を得ることが可能になると考えられる。このように本研究の目的は、effector T 細胞と central memory T 細胞の反応を区別することにより、結核菌の感染状況を把握する方法の開発にある。さらに、休眠期に特異的に産生される結核菌抗原が幾つか報告されており、このような抗原を用いることにより DTBI を検出できる可能性が考えられることから、DTBI を検出する方法の開発も試みた。

B. 研究方法

結核菌が低酸素状態により休眠期になると、この時期に特異的な抗原が産生されることが実験的に証明されており、このような抗原に対する免疫応答を解析することにより休眠期結核菌の存在を検出できる可能性が考えられる。このため、海外共同研究者であるデンマークの Andersen 博士より、10 種類の休眠期特異的結核菌抗原を入手した。これら抗原の詳細は、共同研究の契約上の都合で割愛する。各抗原に対する免疫応答を検討するため、結核未感染者および感染者（ボランティア）より血液を採取し、Ficoll を用いた密度勾配遠心により、末梢血単核球（PBMC）を調整した。PBMC を ELISPOT 用マイクロプレートに 2.5×10^5 個添加後、さらに各抗原を加え 18 時間培養した。培養後、IFN- γ 産生 T 細胞の個数を計測した。

また、結核菌が体内から消滅した状態では central memory T 細胞が反応し、この T 細胞は主に IL-2 を産生するが、活動期の結核菌が存在すると central memory T 細胞数が減少し、IFN- γ 単独、あるいは IL-2 と IFN- γ を同時に

産生する effector T 細胞や effector memory T 細胞が存在することが示唆されている。すなわち、これらの T 細胞を解析することにより、結核菌の存在状況を知ることが可能になると考えられる。このような複数のサイトカイン産生細胞を解析するために、ELISPOT 法を応用した蛍光色素を用いる二重蛍光発色 Fluorospot のシステムを検討した。

まず、Fluorospot 用マイクロプレートに抗ヒト IFN- γ 抗体と、抗ヒト IL-2 抗体を結合後、ブロッキング処理を行ったものを準備した。次に、結核未感染者および感染者（ボランティア）より血液を採取し、Ficoll を用いた密度勾配遠心により末梢血単核球（PBMC）を調整した。調整した PBMC 2.5×10^5 個を、ESAT-6 および CFP-10 を予め添加しておいた抗体コーティングした Fluorospot 用マイクロプレートに添加後、18 時間前後培養した。培養後、IFN- γ 単独産生 T 細胞（IFN- γ T 細胞）、IL-2 単独産生 T 細胞（IL-2 T 細胞）、およびの IFN- γ と IL-2 の両者を産生する T 細胞（ $\gamma/2$ T 細胞）の個数をエリスポットリーダーにより計測した。

C. 研究結果

Andersen 博士より供与された 10 種類の休眠期特異的結核菌抗原に対する IFN- γ 産生 T 細胞数は、表 1 に示すように各抗原における結核未感染者（HC）と感染者（LTBI）間において顕著な数値の違いは見られなかった。

蛍光色素を用いる二重染色 Fluorospot システムの検討に関しては、11 人の LTBI を持つボランティアを対象に各サイトカイン産生細胞数を解析した。本法において、IFN- γ 産生 T 細胞（effector T 細胞）は緑色に、IL-2 産生 T 細胞（central memory T 細胞）は赤色に、また両サイトカインを産生する T 細胞

（effector-memory T 細胞）は画像処理することにより図 1 に示すように黄色に発光する。表 2 は、11 人の ESAT-6 と CFP-10 に対する各

effector T 細胞、effector-memory T 細胞および central memory T 細胞の応答数を表している。これをグラフにしたものが図 2 である。図 2 に見るように、effector T 細胞が約 70% 程度と高く、central memory T 細胞と effector-memory T 細胞がそれぞれ 15% 程度であった。

D. 考察

幾つかの休眠期特異的結核菌抗原に対して、結核未感染者と感染者間において大きな反応の違いが見られないことから、今回共同研究者から入手した抗原では休眠期結核感染を検出できるシステムの構築は困難であることが示唆された。しかしながら、別の休眠期結核感染特異的抗原も報告されており、これらの抗原を含めた休眠期結核感染診断法の確立は今後の重要な課題であると考えられる。

二重蛍光染色 Fluorospot 法による解析において、今回対象とした結核感染者では、主に effector T 細胞が存在している事が示された。実際に、今回の対象者は全て IGRA 検査において陽性反応を示していることから、結核菌がある程度活動していると考えられるため、予想される結果が得られた。すなわち、現段階で本法はある程度正確に結核感染の状況を反映している可能性はあると考えられる。しかし、例えば結核既感染者で現在 IGRA 検査陰性者や、活動性結核患者等における反応性をさらに検討し、本法に対する評価を今後続ける必要があると思われる。

E. 結論

これまでに入手した休眠期特異的結核菌抗原では休眠期感染を検出できない可能性が示唆された。

結核菌の存在状態を解析するため、二重染色 Fluorospot を用い潜在性結核感染者を対象に、抗原特異的 IFN- γ および IL-2 産生細胞の解析を試みた結果、IFN- γ 単独産生細胞が約