

れてきており、結核菌のゲノム解析が今後ますます普及していくと期待される。本研究では、内因性再燃症例をモデルとして、結核菌株の識別における全ゲノム配列比較法の有用性を示した。今後、地域分子疫学において全ゲノム配列比較法が活用されることにより、地域における感染経路の究明と感染拡大の防止に繋がることが期待される。

結核菌型別検査では再検査やその他の検査を実施する場合に備えて生きた菌株を確保することが望ましいが、菌株の保管や輸送の問題のために、検査室が菌株を提供できない場合が想定される。また、集団発生時の対応のために迅速な型別検査の実施が必要な場合がある。こうした場合に、日常の結核菌検査の過程で生じる検査材料を活用することにより迅速な分子疫学調査の実施が可能となり、感染経路の究明と感染拡大の制御が可能になると期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 2013年度内研究発表

1. 論文発表等

無し。

2. 学会発表等

(1) K Izumi, A Ohkado, K Uchimura, Y Murase, Y Tatsumi, K Fukuuchi, H Watanabe, N Ishikawa. Detection of Tuberculosis Infection Hotspots According to Activity Spaces in an Inner Urban Setting in Shinjuku, Tokyo,

from 2003 to 2011. 45th Union World Conference on Lung Health, Barcelona, Spain, 2014. (抄録番号: OAP-302-31).

(2) K Izumi, A Ohkado, K Uchimura, Y Murase, Y Tatsumi, K Fukuuchi, H Watanabe, N Ishikawa. Inner-Urban Environmental Predictors of Tuberculosis Infection Sites According to the Activity Space in Shinjuku, Tokyo from 2003 to 2011. 45th Union World Conference on Lung Health, Barcelona, Spain, 2014. (抄録番号: PD-618-30).

(3) 泉清彦、内村和広、大角晃弘、吉山崇、加藤誠也. 地理情報システムを用いた需給バランスに基づく適正結核病床配置の検討. 第 89 回日本結核病学会総会一般演題. 岐阜県. 2014 年 5 月 9 日~10 日 (抄録番号 OP-112).

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 利益相反 (Conflicts of Interest)

なし

J. 謝辞

本研究に協力して頂いた新宿保健所・新宿区内の医療・検査機関関係者の皆様に深謝いたします。

<他研究協力者>

浦川美奈子、内村和広、辰巳由里子、加藤誠也、石川信克 (結核予防会結核研究所) ; 神楽岡澄、渡部裕之、高橋郁美 (東京都新宿区保健所)。

BCGワクチン接種後コッホ現象事例報告書を対象とした集計調査

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

平成 21 年以降の BCG ワクチン接種後のコッホ現象例の推移を明らかにする、コッホ現象が疑われた例への対応上の課題を明らかにする、平成 25 年 4 月以降のワクチン接種時期変更に伴う接種時既感染例・発病例変動への影響を明らかにする、などを目的に平成 21 年～24 年に厚生労働省に提出された「コッホ現象事例報告書」の開示を受け、その内容の集計及び分析を行った。その結果、

・「事例報告書」提出対象が不明確である為、報告書提出の時点で結核感染の可能性が否定されていた例や感染判断の結果が明らかでない例も多数報告されていた。

・平成 21～24 年の 4 年間に 539 件のコッホ現象事例報告書が提出されており（122～147 件/年）、このうち 81 例が「要治療」或いは「化学予防」（＝「真の」コッホ現象）と判断されていた（14 例～27 例/年、うち「要治療」例は 0～1 例/年）。

・適切な時期に実施したツ反が「陽性」であった 117 例のうち、69 例で「結核既感染」と判断され、発病治療または LTBI 治療が適用されたが、29 例では治療が適用されず「経過観察」とされていた。

・ツ反が「陰性」であった 302 例のうち、10 例では接種局所所見の推移などより「既感染」の可能性が強く疑われ、発病予防を目的とした治療が適用されていた。

・発病が明らかとなった 1 例で感染源が明らかとなったが、他の発病例、感染例では児にとっての感染源症例は判明していなかった。

・報告例のうち「要治療」或いは「化学予防」と判断された例は、大阪府、東京都、愛知県など、新登録結核患者数が多い都府県から多く報告される傾向を認めた。

などの事実が明らかとなった。

これらの結果をふまえ、BCG ワクチン直接接種後のコッホ現象報告及び対応に関連して、

- ① 事例報告書提出の目的及び対象の明確化、事例報告書内容に関する定期的評価が必要
- ② より客観的な感染診断・治療適用判断の探索・導入
- ③ BCG ワクチン接種時期変更に伴う接種時既感染例・発病例変動への影響評価が必要などの課題が抽出された。

A. 研究目的

BCG ワクチン接種後早期に出現する「コッホ現象」を確実に把握することは、早期に、高い確率で発病に至る乳児結核感染例を診断する機会として、さらに粟粒結核や髄膜炎など重症化に至る可能性をもつ乳児結核発病例を早期に診断する機会とし

て非常に重要である。

平成 17 年からの BCG ワクチン直接接種導入時より、厚生労働省健康局長通知「定期の予防接種の実施について」（平成 17 年 1 月）、「定期接種実施要領」（平成 25 年 3 月）において、コッホ現象に関する定義、出現時の対応が規定されており、「医師がコ

ッホ現象を診断した場合には、保護者の同意を得て、直ちに当該被接種者が予防接種を受けた際の居住区域を管轄する市区町村長へ報告するよう協力を求める」こと、さらに報告書は都道府県知事を経て厚生労働大臣あてに提出することが記されている。

加藤らは平成 17～20 年の 4 年間に厚労省に「コッホ現象事例報告書」が提出された 814 例を対象として分析を行い、論文「日本のコッホ現象報告の分析」(加藤誠也ら：日本のコッホ現象報告の分析. 結核. 85 ; 777-782, 2010) にまとめ、報告を行ったが、平成 21 年以降に提出された「コッホ現象事例」報告例については詳細な検討は実施されておらず、その後のコッホ現象例数の推移や事例に対する事後対応の状況は明らかとされていない。さらに、平成 25 年 4 月より BCG ワクチンの標準的接種時期が「生後 5 ヶ月以降、8 ヶ月未満」と、これまでよりも遅い時期へと変更され、ワクチン接種時既感染例・発病例が増加することも予測されているが、コッホ現象報告例の推移は乳児感染例・発病例の動向を評価する有益な指標ともなりうる。

今回、我々は

- ①BCG ワクチン接種後のコッホ現象例の推移を明らかにする、
 - ②コッホ現象が疑われた例への対応上の課題を明らかにする、
 - ③平成 25 年 4 月以降のワクチン接種時期変更に伴う接種時既感染例・発病例変動への影響を明らかにする、
- などを目的に、平成 21 年～24 年に厚生労働省に提出された「コッホ現象事例報告書」内容の集計及び分析を行った。

B. 研究方法

調査対象；

平成 21～24 年の間に BCG ワクチン接種後早期にコッホ現象が疑われる局所所見を認め、

市区町村、都道府県を通じて厚生労働省に報告された「コッホ現象事例報告書」(*) 全例。

(*) 報告を求める事例対象について；

厚生労働省健康局長通知「定期の予防接種の実施について」(平成 17 年 1 月)、「定期接種実施要領」(平成 25 年 3 月) でコッホ現象として、「結核既感染者にあつては、接種後 10 日以内に接種局所の発赤・腫脹及び針痕部位の化膿等を来たし、通常 2 週間から 4 週間後に消炎、癬痕化し、治癒する一連の反応が起こることがあり、これをコッホ現象という」との定義が示されており、この事例報告書も既感染例を報告対象として想定していると思われるが、報告事例には報告書提出の時点において結核感染の可能性が否定された例も多数含まれていた。

調査方法；

厚生労働省健康局結核感染症課から個人情報特定されない形で開示されたコッホ現象事例報告書により、各事例に関する以下の情報を収集する。各事例の属性(性別・接種月齢)、局所所見推移の経過(局所の変化に初めて気付かれた時期、局所所見、医療機関受診の時期)、感染源となりうる結核患者との接触歴、結核感染診断結果(ツ反、IGRA 結果)、発病診断検査(胸部レントゲン、胸部 CT 検査)の適用状況とその結果、最終的な判定及び事後処置、等

倫理面への配慮

本研究の実施にあたっては国立病院機構南京都病院倫理審査委員会に研究計画書を提出し、その倫理的な課題の有無に関して審査を受け、その実施に関する承認を得た。

C. 研究結果

1) 報告件数の経年変化；

調査対象年の報告書件数を表 1 に示す。加藤らが報告したとおり、直接接種が導入された当初はそ

の対応方針が定まっていなかったこともあり年間200件以上の報告例があったが、近年は年間120～150件の範囲で推移している。

2) 都道府県別報告書提出件数

平成21～24年の報告書件数が10件以上であった都道府県を表2に示す。表に記載したとおり、報

告された例のうち、「要治療」(＝発病例)、或いは「化学予防適用」と判断された例(＝結核既感染と判断された例、すなわち真のコッホ現象例)の占める割合はそれぞれの都道府県によって大きく異なっている。

表1. 報告書件数の経年変化

調査対象年	事例報告書件数
平成21年	122件
平成22年	134件
平成23年	136件
平成24年	147件
平成21～24年	539件

附. 平成17年～20年 報告書件数推移

平成17年	269件
平成18年	202件
平成19年	184件
平成20年	159件

(加藤誠也ら: 日本のコッホ現象報告の分析. 結核. 85; 777-782, 2010 参照)

表2. 報告書件数の地域分布(平成21～24年の報告書件数が10件以上であった都道府県)

	H.21	H.22	H.23	H.24	計	うち、「要治療」+「化学予防」と判断された件数
愛知県	5	17	17	13	52	7
静岡県	13	7	13	16	49	1
大分県	5	11	5	11	32	1
東京都	4	3	12	12	31	9
山形県	13	8	5	2	28	0
埼玉県	3	8	6	7	24	2
大阪府	4	6	6	4	20	13
北海道	6	7	2	5	20	1
山口県	6	4		8	18	0
愛媛県	7	1	4	4	16	3
千葉県	4	10	1	1	16	5
福島県	2	6	4	2	14	0
茨城県		3	7	4	14	3
岐阜県	2	2	6	3	13	0
福岡県	2	1	1	9	13	4
神奈川県	2	1	5	4	12	2
広島県	5	6			11	0
栃木県	3	3	2	3	11	2
京都府	1	3	3	4	11	5
岡山県	2	3	4	1	10	4
三重県	2	1	4	3	10	0

3) 初めて局所所見の変化に気付かれた時期

BCG ワクチン接種局所の変化に気付かれた時期(接種後日数)を集計した(表3)。接種翌日に局所所見を認めている例が最も多く、また接種後3日までに全体の97.0%の報告例で局所変化に気付かれており、適切な時期に局所変化を覚知された報告例であることがうかがえる。

4) 事後対応方針

調査対象時期に使用されていた事例報告書様式の「判定」区分から最終的な事後対応方針を把握することが困難であったため、事例報告書内容から情報を収集し、以下の6つの事後対応区分に分類した。

- ①「要治療」 発病が判明し、発病治療を適用
- ②「化学予防」 感染例と判断し、発病予防を目的とした治療を適用
- ③「要観察」 感染の可能性も完全に否定できず、

その後の発病の有無等に関する観察を継続する

- ④「治療・観察不要」 感染の可能性は否定的であり、治療及び経過観察ともに不要
 - ⑤「他の医療機関紹介」 感染診断・事後対応判断を目的に他の医療機関を紹介
 - ⑥「不明」 事後対応の内容が不明
- このうち、①「要治療」+②「化学予防」例を「真のコッホ現象」例、即ち結核既感染と判断された例とした。

4-1) 調査対象年毎の事後対応内容

調査対象年毎の事後対応内容の内訳、推移を図1・表4に示す。

平成21年を除き、毎年20例前後が結核既感染と判断されていた。この例数は平成17~20年を対象とした加藤らの調査結果とほぼ同様の件数であった。尚、このうち、発病が確認されたのは平成21年及び24年の各1件のみであった。

表3. 初めてBCG接種局所針痕部変化に気付かれた時期(接種後日数)

	H.21	H.22	H.23	H.24	(件)	累積率(%)
0日	11	10	9	18	48	8.9
1日	87	97	96	92	372	78.1
2日	14	20	21	29	84	93.7
3日	4	5	7	2	18	97.0
4日	3	2	1	2	8	98.5
5日					0	98.5
6日					0	98.5
7日	2			1	3	99.1
8日					0	99.1
9日				2	2	99.4
10日			1		1	99.6
20日				1	1	99.8
44日	1				1	100.0

4-2) 結核感染診断検査結果（ツ反判定結果）と事後対応（表 5）

4-3) 結核感染感染診断結果（ツ反発赤径）と事後対応（表 6）

表 5 の通り、適切な時期に実施したツ反が「陽性」であった 117 例のうち、69 例で「結核既感染」と判断され、発病治療または LTBI 治療が適用されたが、29 例では治療が適用されず「経過観察」とさ

れていた。また、ツ反が「陰性」であった 302 例のうち、10 例では接種局所所見の推移などより「既感染」の可能性が強く疑われ、発病予防を目的とした治療が適用されていた。

図1. 調査対象年毎の事後対応内容の推移

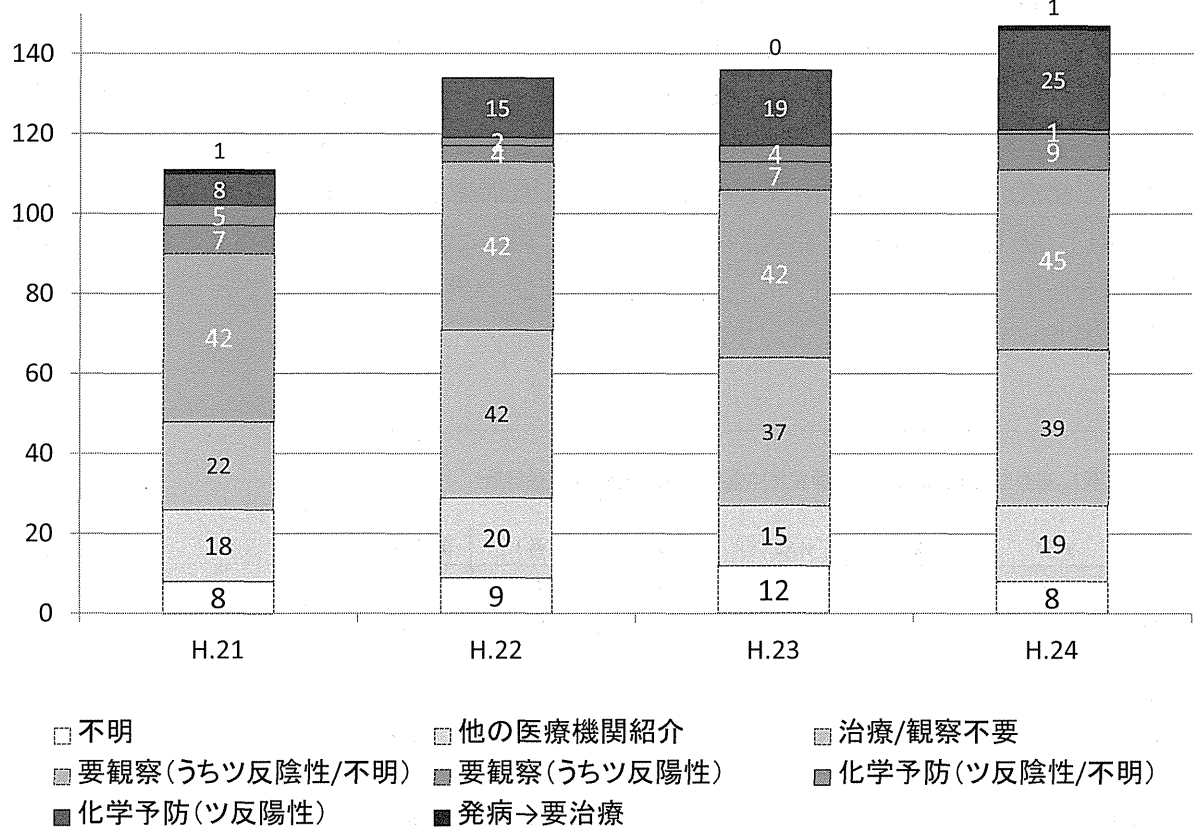


表4. 調査対象年毎の「真のコツホ現象」(結核既感染と判断された例)の件数推移

	H.21	H.22	H.23	H.24
「真のコツホ現象」 (結核既感染と判断された例)	14	17	23	27
その内訳				
発病例	1	0	0	1
化学予防 (ツ反陽性)	8	15	19	25
化学予防 (ツ反陰性・不明)	5	2	4	1

表5. 結核感染診断検査結果(ツ反判定)と事後対応(平成21～24年報告例 539例)

	ツ反判定結果					計
	陽性	陰性	実施せずに 他院へ紹介	未実施 /結果不明	判定不可*	
要治療	2	0	0	0	0	2
化学予防	67	10	0	2	0	79
要観察	29	154	2	22	1	208
治療・観察 不要	0	127	0	9	0	136
他の医療 機関紹介	11	7	55	0	0	73
不明	8	4	3	26	0	41
計	117	302	60	59	1	539

*「判定不可」: BCG接種から2ヶ月を経てツ反が実施された例

表6. 結核感染診断検査結果(ツ反発赤径)と事後対応
(平成21～24年報告例 539例のうちツ反結果と事後対応が明らかであった299例)

	ツ反発赤径(mm)						
	-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-	
要治療	0	0	1	1	0	0	2
化学予防	10	36	23	3	3	2	77
要観察	101	21	3	1	1	1	129
治療・観察 不要	76	0	0	0	0	0	76
他の医療 機関紹介	6	7	1	1	0	0	15
	193	64	29	5	5	3	299

表7. 「要治療」及び「化学予防」と判断された報告例の地域分布
(平成21～24年報告例 539例のうち事後対応が「要治療」または「化学予防」であった84例)

	H.21	H.22	H.23	H.24	計	H.24各都道府県 新登録結核患者数(人)
大阪府	2	4	4	3	13	2400
東京都	1		3	5	9	2874
愛知県	1	3	1	2	7	1419
千葉県	3	1		1	5	888
京都府		1	2	2	5	474
岡山県	1	2	2		5	283
福岡県		1		3	4	849
茨城県		1	2		3	401
愛媛県	1		1	1	3	189
鹿児島県		1		2	3	314
沖縄県	2		1		3	299
栃木県				2	2	266
埼玉県			2		2	902
神奈川県	1			1	2	1395
和歌山県		1	1		2	185
兵庫県		1	1		2	1096

4-4) 「真のコッホ現象例」、即ち、事後対応「要治療」及び「化学予防」と判断された報告例の地域分布

平成21年～24年に提出された事例報告書のうち、事後対応内容が「要治療」及び「化学予防」であった81例の都府県別の件数を表7に示す。表7の

右端の列には平成24年の各府県の新登録結核患者数を示した。真のコッホ現象例報告例は首都圏、近畿地区、愛知県など結核症例が多い地域から多数報告されていることが確認できる。

4-5) 「真のコッホ現象例」、即ち、事後対応「要治療」及び「化学予防」であった事例での感染源症

例発病が明らかとなった1例でその感染源が明らかとなったが、他の発病例、感染例では児にとっての感染源症例は判明していなかった。

D. 考察

今回、我々は、①平成21年以降のBCGワクチン接種後のコッホ現象例の推移を明らかにする、②コッホ現象が疑われた例への対応上の課題を明らかにする、③平成25年4月以降のワクチン接種時期変更に伴う接種時既感染例・発病例変動への影響を明らかにする、などを目的に平成21年～24年に厚生労働省に提出された「コッホ現象事例報告書」内容の集計及び分析を行った。

その結果、以下の事項が明らかとなった。即ち、
・「事例報告書」提出対象が不明確である為、報告書提出の時点で結核感染の可能性が否定されていた例や感染判断の結果が明らかでない例も多数報告されていた。

・平成21～24年の4年間に539件のコッホ現象事例報告書が提出されており（122～147件/年）、このうち81例が「要治療」或いは「化学予防」（＝「真の」コッホ現象）と判断されていた（14例～27例/年、うち「要治療」例は0～1例/年）。

・適切な時期に実施したツ反が「陽性」であった117例のうち、69例で「結核既感染」と判断され、発病治療またはLTBI治療が適用されたが、29例では治療が適用されず「経過観察」とされていた。

・ツ反が「陰性」であった302例のうち、10例では接種局所所見の推移などより「既感染」の可能性が強く疑われ、発病予防を目的とした治療が適用されていた。

・発病が明らかとなった1例で感染源が明らかとなったが、他の発病例、感染例では児にとっての感染源症例は判明していなかった。

・報告例のうち「要治療」或いは「化学予防」と判断された例は、大阪府、東京都、愛知県など、新登録結核患者数が多い都府県から多く報告され

る傾向を認めた。

これら、今回の事例報告書集計調査により把握された事実をふまえ、BCGワクチン直接接種後のコッホ現象報告及び対応に関連して以下の課題が抽出された。

① 事例報告書提出の目的及び対象の明確化、事例報告書内容に関する定期的評価が必要

BCGワクチン接種後早期の局所所見及びその推移パターン、結核感染診断検査結果より結核既感染と判断された例のみならず、最終的に感染が否定された例、感染判断が明らかでない例なども含めて報告書が提出されていた。また、報告された事例報告書に関しては、先に挙げた加藤らの集計・評価を除き、これまで定期的な集計や評価は実施されていなかった。

再度、コッホ現象事例報告制度の目的を確認した上で、報告を求める事例の対象を明確にする必要があるのでは、と考える。

コッホ現象事例報告の目的としては、①本邦乳児の結核感染危険状況を推計するための基礎的データとする、②コッホ現象疑い事例に対する対応に関する課題を抽出し、対応方法の標準化に繋げる、③コッホ現象疑い事例への対応の助言、などが考えられる。

これらの目的が達成されるためには、報告を求める事例対象としては、最終的に既感染例と判断されて発病治療或いは予防的治療の対象とされた例のみならず、既感染の可能性も否定されなかったが治療適応を行わずに慎重な経過観察を行った例や最終的な感染判断に難渋している例なども対象とする必要があると考える。また、これら感染判断に難渋している例や不適切な感染判断・事後対応を行っている例について専門家が助言することができるよう、定期的にその報告内容を評価することも必要であると考えます。

② より客観的な感染診断・治療適用判断の探索・導入が必要

乳児早期での結核感染例は、早期に、高い確率で発病に至ることが知られており、コッホ現象を契機として結核感染の可能性が強く疑われた例に対しては、慎重な発病診断の適用を適用すると共に、未発病例に対しても発病予防を目的とした治療を積極的に適用することが必要である。現在、BCG ワクチン接種後早期に接種部位に発赤・硬結・膿などの局所所見を認め、コッホ現象も疑われた例を対象としては、「局所所見の程度とその推移」及び「接種後 2 週以内に実施したツベルクリン反応結果」を根拠として結核感染の有無が判断されている（パンフレット「コッホ現象の対応」；平成 18 年度厚生労働科学研究「結核菌に関する研究」分担研究「小児結核の予防方策及び診療システムの確立」）。今回の集計結果からも毎年 20 例前後がコッホ現象を契機として結核既感染と判断されているが、このうち発病が明らかとなる例は毎年 0～1 例と非常に少数である。過去に観察された疫学データより 0 才時（BCG 未接種）に結核感染を受けた場合、（LTBI 治療も適用されないケースでは）約 50%はその後未発病のままで経過するが、30～40%の症例では肺結核を発症し、10～20%の症例では粟粒結核または結核性髄膜炎などの重症結核を発症すると報告されている（Marais BJ et al. The natural history of disease of childhood Intra-thoracic tuberculosis: a critical review of the pre-chemotherapy literature. Int J Tuberc Lung Dis 8;392-402, 2004）が、コッホ現象を契機に発病が明らかになる例数（年 0～1 例）に比して未発病感染例と判断される例が不釣り合いに多い印象も受ける（感染後間もないために発病に至っておらず、また、コッホ現象によって「結核既感染」であることが明らかとなった後に適切な予防的治療が適用されたために発病に至る例数が抑えられている可能性も否定はできないが・・・）。また、結核感染診断法として小児に対しても汎用されるようになった IGRA が適用された例では、接種部位の局所所見及びツ反結果より既感染と判断

された例のほとんどが IGRA 陰性であることも明らかになっている（今回の集計調査では IGRA 結果に関する情報は収集できなかったが、自施設をはじめコッホ現象例を多数例診療している施設よりツ反陽性を示す例もそのほとんどは IGRA 陰性であることが指摘されている）。さらに、既感染と判断された例のうち、その感染源が明らかとなる例も非常に少なく（今回の調査対象でも感染源が明らかとなった例は 1 例のみ）、行動範囲が限られる生後早期の乳児が如何にして結核に感染しているのか？との疑問も生まれる。

これらの事実から、「正確に結核既感染例が診断されているのか？」、「過剰に LTBI 治療が適用されているのではないか？」との懸念も発生する。小児では INH 等による LTBI 治療に伴う副作用出現頻度が成人に比して極めて低い（＝安全に治療を適用・継続できる）ことも知られているが、結核発病の可能性も心配しながら、6 ヶ月間の長期にわたって治療を継続すること、その後も定期的なフォローを要することは保護者及び本人にとっても非常に負担も大きく、より正確な、より精度の高い結核感染診断が可能となることが強く望まれる。診断精度の検証を目的に、「ツ反陽性」であったが、「治療を適用せずに、経過観察の対象とした」例を対象とした前向き追跡（発病例の有無）や、ツ反や IGRA 以外の結核感染診断方法に関する探索（例えば、IFN γ 以外のケモカイン、サイトカインをマーカーとした結核感染免疫診断、或いは結核菌特異抗原を用いた皮内テスト）などが強く望まれる。

③ BCG ワクチン接種時期変更に伴う接種時既感染例・発病例変動への影響評価が必要

H. 25 以降の事例報告書についても継続的に調査を行い、ワクチン接種時期変更に伴う乳児早期感染例・発病例への影響も評価する必要がある。

尚、平成 26 年 12 月下旬に厚生労働省から平成 25 年に報告されたコッホ現象事例報告書の集計結果

が報告された（表 8, 9, 10）。
 これまで、年間の報告例数が 120～150 例、既感染
 と判断された例が 20 例前後で推移してきたが、平
 成 25 年では報告例が 375 例へと著増し、また、既

感染と判断された例も 126 例（うち 108 例で LTBI
 治療適用）とこれまでの 5～6 倍近い数字へと増加
 していることが判明した。

表8. 平成25年 コツホ現象事例報告書集計 報告例数及び判定内容の内訳
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou03/

判定内容	事後措置・転帰	例数
結核発病		0例
結核感染		126例
	LTBI治療	108例
	他医療機関紹介	11例
	経過観察	3例
判定保留		113例
非特異的反応		110例
その他		3例
不明		23例
総計		375例

表9. 平成25年 コツホ現象事例報告書集計 「結核感染」126例の結核感染診断結果
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou03/

ツ反発赤径 (mm)	例数	IGRA結果	例数
0-4	3	陽性	9
5-9	14	陰性	23
10-14	59	不明	94
15-19	30		
20-24	13		
25-29	1		
30-	1		
不明	5		

* 報告例全375例中、IGRA陽性例は15例

結核感染→LTBI治療/医療機関紹介	9
判定保留→医療機関紹介	1
判定保留→経過観察	4
非特異的反応→経過観察	1

表10. 平成25年 コッホ現象事例報告書集計「結核感染」126例 都道府県別報告例数
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou03/

大阪府	20	香川県	3	三重県	2
神奈川県	13	長野県	3	岡山県	2
鹿児島県	8	群馬県	3	山形県	1
福岡県	6	奈良県	3	富山県	1
東京都	6	福島県	3	茨城県	1
埼玉県	6	愛媛県	3	徳島県	1
岐阜県	5	新潟県	3	栃木県	1
千葉県	4	広島県	2	和歌山県	1
静岡県	4	石川県	2	宮城県	1
兵庫県	4	沖縄県	2	滋賀県	1
北海道	3	山梨県	2	不明	1
京都府	3	福井県	2		

最も懸念されることは、BCG ワクチン接種時期がこれまでの生後3～6ヶ月から生後5～8ヶ月へと後方にずらされたことにより、ワクチンに守られていない期間に結核に感染した乳児が増加したことである。その可能性も否定できない（例年に比してIGRA陽性例も多い印象もあり）が、一方でこのように既感染と判断された例が100例以上も報告されていたにもかかわらず発病が明らかになった例は全く存在せず、「本当の結核感染例以外も相当数含まれているのでは?」、との疑問も抱かせる。他にツベルクリン反応液に対する非特異的反応による陽性例、非結核抗酸菌感染（感作?）の影響、BCG ワクチンロットによる局所反応の差異なども原因として想定されるが、これらの要因のみから平成25年の急激な報告例、「既感染」判断例の増加に至る原因を説明することは困難である。平成26年以降もコッホ現象事例報告例の推移を慎重に追跡することが必要である。

E. 結論

①平成21年以降のBCGワクチン接種後のコッホ現象例の推移を明らかにする、②コッホ現象が疑わ

れた例への対応上の課題を明らかにする、③平成25年4月以降のワクチン接種時期変更に伴う接種時既感染例・発病例変動への影響を明らかにする、などを目的に平成21年～24年に厚生労働省に提出された「コッホ現象事例報告書」内容の集計及び分析を行った。その結果、

- ・「事例報告書」提出対象が不明確である為、報告書提出の時点で結核感染の可能性が否定されていた例や感染判断の結果が明らかでない例も多数報告されていた。

- ・平成21～24年の4年間に539件のコッホ現象事例報告書が提出されており（122～147件/年）、このうち81例が「要治療」或いは「化学予防」（＝「真の」コッホ現象）と判断されていた（14例～27例/年、うち「要治療」例は0～1例/年）。

- ・適切な時期に実施したツ反が「陽性」であった117例のうち、69例で「結核既感染」と判断され、発病治療またはLTBI治療が適用されたが、29例では治療が適用されず「経過観察」とされていた。

- ・ツ反が「陰性」であった302例のうち、10例では接種局所所見の推移などより「既感染」の可能

性が強く疑われ、発病予防を目的とした治療が適用されていた。

・発病が明らかとなった 1 例で感染源が明らかとなったが、他の発病例、感染例では児にとっての感染源症例は判明していなかった。

・報告例のうち「要治療」或いは「化学予防」と判断された例は、大阪府、東京都、愛知県など、新登録結核患者数が多い都府県から多く報告される傾向を認めた。

などの事実が明らかとなった。

これらの結果をふまえ、BCG ワクチン直接接種後のコッホ現象報告及び対応に関連して

- ① 事例報告書提出の目的及び対象の明確化、事例報告書内容に関する定期的評価が必要
 - ② より客観的な感染診断・治療適用判断の探索・導入
 - ③ BCG ワクチン接種時期変更に伴う接種時既感染例・発病例変動への影響評価が必要
- などの課題が抽出された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

論文発表 なし

学会発表

徳永 修、宮野前 健、加藤誠也：最近 4 年間に報告された「コッホ現象事例報告書」に関する検討. 第 46 回日本小児感染症学会学術集会 口演（東京、2014 年 10 月 19 日）

徳永 修：平成 21～24 年に報告された「コッホ現象事例報告書」539 例に関する検討. 第 90 回日本結核病学会総会 口演（予定）（長崎、2015 年 3 月 27 日）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究委託事業（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）
分担研究報告書

結核登録者情報システム登録データから見た小児潜在性結核感染症治療適用例の検討

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

小児潜在性結核感染症治療適用例に関するエビデンスを蓄積し、より安全に、また、より効果的に小児に対して LTBI 治療を適用することを目的に、2011 年、2012 年に国の結核サーベイランスシステムである「結核登録者情報システム」に登録された小児（0～14 才）潜在性結核感染症治療適用例に関する登録データの開示を受け、その症例背景、診断（発見）経過・根拠、治療内容や終了の状況などに関する解析を行った。

その結果、①0-2 才の低年齢小児を中心に毎年 900 例前後の小児に対して潜在性結核感染症治療が適用されていた、②特に 0 歳児に対しては万が一感染があった場合の発病リスクを考慮して、感染診断検査結果によらず積極的に治療が適用されていた、③外国生まれの小児が全体の約 3%を占め、接触者健診の他、学校健診を契機に発見・治療適用に至っていた、④接触者健診により発見された例では身近な親族が感染源であった例が約 7 割を占めていたが、保育園・幼稚園児及び中学生に相当する年齢では学校・塾などでの感染源判明後に実施された健診により発見に至った例も多数認められた、⑤96%以上の例で INH 単剤治療が適用されていたが約 2%の例で RFP 単剤投与が適用されていた、⑥治療終了の状況が把握可能であった例の 95%以上の例で治療完遂を認めたが、2011 年 13 例、2012 年 3 例で副作用等により薬剤投与が中止されていた、などの実態が明らかになった。一方で、今回の調査対象例抽出に用いた条件選択が不適切であったことも関係し、今回開示を受けたデータを基に小児 LTBI 治療の有効性（発病予防効果）を評価することは不可能であった。

小児に対する潜在性結核感染症治療に関する良質なエビデンスを蓄積し、その安全性や有効性を明らかにする為には、一定の基準に従って治療が適用された小児 LTBI 症例（例えば、IGRA 陽性を根拠に感染例と判断し、治療適用前に実施した胸部 CT 等の画像検査で発病が否定された例）を前向きに追跡し、副作用出現頻度やその内容、治療完遂の状況、発病に至る例の有無などのデータを集積することが必要であると考えられる。

A. 研究目的；

小児、特に乳幼児を対象としては、結核感染例の発病リスクや早期重症化進展リスクなども考慮され、特に積極的に潜在性結核感染症治療が適用されているが、一方で治療適用例の症例背景（年齢や国籍、適用理由、接触者健診ではその感染源等）、治療適用薬剤、副作用出現頻度、治療の有効性などに関するエビデンスの集積は乏しい。

これらのエビデンスを蓄積し、より安全に、また、より効果的に小児に対して LTBI 治療を適用することすることを目的に、2011 年及び 2012 年に国の結核サーベイランスシステムである「結核登録者情報システム」に登録された小児潜在性結核感染症治療適用例全例についてその登録データに関する解析を行った。

B. 方法；

厚生労働省健康局結核感染症課に「結核登録者情報システム」から小児潜在性結核感染症治療適用例の抽出を依頼、その登録データ (Excel データ) の開示を受け、その内容に関して解析を行った。尚、開示された登録データは本研究の目的に沿った内容に限定され、また、それぞれの年で開示データ項目は一部異なっていた。

倫理的配慮；

開示を受け、今回の検討に利用したデータは連結不可能な状態に匿名化されたデータであった。この研究を実施にあたっては、その研究計画書内容について国立病院機構南京都病院倫理審査委員会の審査を受審し、承認を受けた。

C. 結果

1) 検討対象となった小児潜在性結核感染症例

2011年1～12月に登録された小児潜在性結核感染症 (*) 症例 957例

2012年1～12月に登録された小児潜在性結核感染症 (*) 症例 895例

*結核登録者情報システムに登録された 0～14 才

のケースのうち、治療歴コード「4. 潜在性結核感染症の治療」が選択された例が抽出された。

2) 小児潜在性結核感染症治療適用例の背景・診断・治療に関する情報

・年齢

年齢分布では両年ともに0才での登録例も最も多く、以下、1才、2才に多い傾向が確認された。0才適用例は両年ともに全小児例の約20%を占めていた (図1)。感染があった場合の発病リスクを重視して、低年齢小児に対して積極的にLTBI治療が適用されていたものと推測できる。

・国籍

外国生まれの例は各年ともに30例程度 (小児例全体の3%程度) であった (表1、図2)

2012年のデータではその国籍も開示されており、フィリピン15例、中国5例、韓国3例、インド、ベトナム、インドネシア各2例、ネパール、カメルーン、タイ、ペルー、パキスタンが1例であった。これら外国生まれの例では接触者健診により発見された例が17例と最も多かったが、6～14才の9例は学校健診を契機に発見されていた。

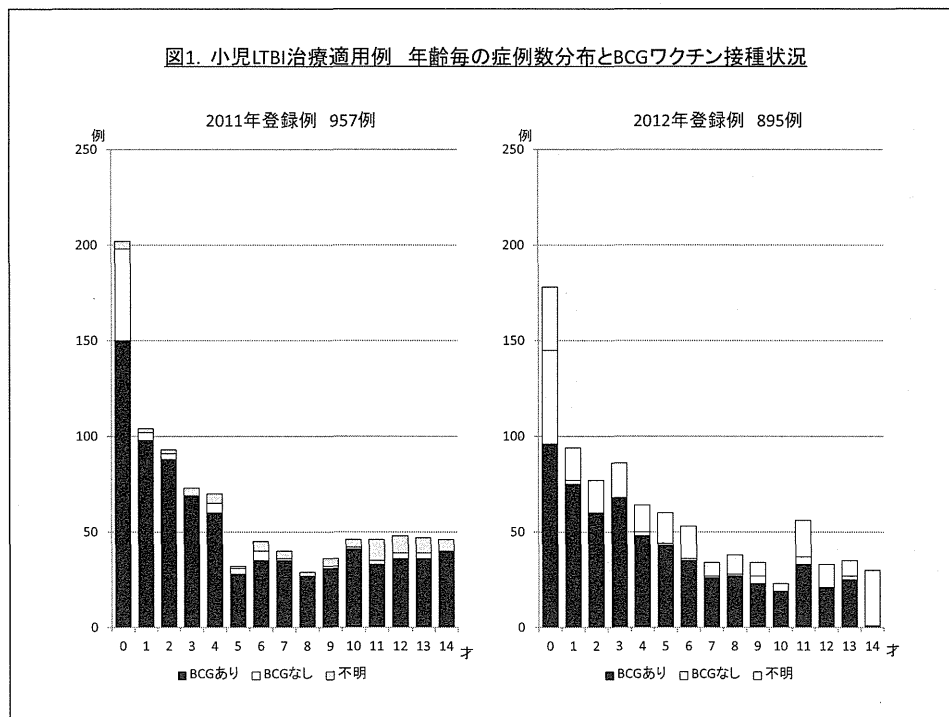


表1. 小児LTBI治療適用例 国籍

	2011	2012
日本生まれ	907	833
外国生まれ	30 (3.1%)	34 (3.8%)
不明	20	28
計	957	895

図2. 外国籍小児LTBI治療適用例 年齢分布・発見方法

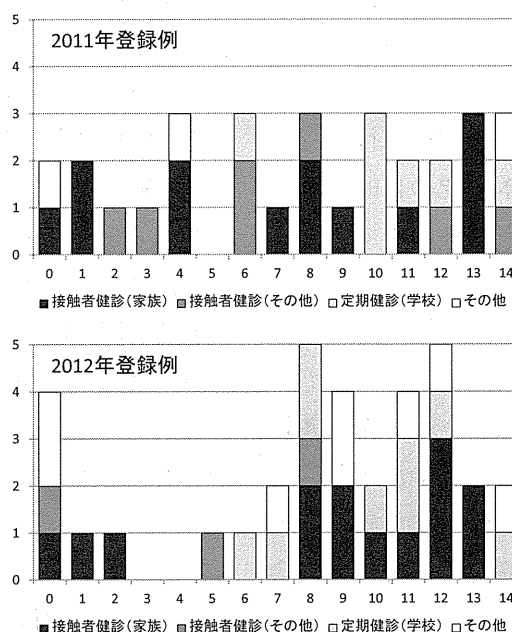


表2. 小児LTBI治療適用例 都道府県別登録数

	2011年		2012年			2011年		2012年	
	例数	相対度数	例数	相対度数		例数	相対度数	例数	相対度数
北海道	32	0.0334	11	0.0123	滋賀	6	0.0063	4	0.0045
青森	11	0.0115	5	0.0056	京都	8	0.0084	21	0.0235
岩手	6	0.0063	18	0.0201	大阪	84	0.0878	93	0.1039
宮城	2	0.0021	17	0.0190	兵庫	35	0.0366	35	0.0391
秋田	5	0.0052	3	0.0034	奈良	8	0.0084	14	0.0156
山形	6	0.0063	5	0.0056	和歌山	8	0.0084	6	0.0067
福島	5	0.0052	4	0.0045	鳥取	5	0.0052	3	0.0034
茨城	23	0.0240	13	0.0145	島根	6	0.0063	3	0.0034
栃木	4	0.0042	3	0.0034	岡山	8	0.0084	7	0.0078
群馬	2	0.0021	5	0.0056	広島	19	0.0199	10	0.0112
埼玉	68	0.0711	80	0.0894	山口	4	0.0042	5	0.0056
千葉	143	0.1494	49	0.0547	徳島	6	0.0063	9	0.0101
東京	160	0.1672	182	0.2034	香川	1	0.0010	1	0.0011
神奈川	67	0.0700	87	0.0972	愛媛	7	0.0073	4	0.0045
新潟	6	0.0063	6	0.0067	高知	9	0.0094	7	0.0078
富山	5	0.0052	1	0.0011	福岡	25	0.0261	35	0.0391
石川	6	0.0063	3	0.0034	佐賀	2	0.0021	8	0.0089
福井	5	0.0052	3	0.0034	長崎	6	0.0063	3	0.0034
山梨	10	0.0104	6	0.0067	熊本	3	0.0031	7	0.0078
長野	11	0.0115	14	0.0156	大分	7	0.0073	5	0.0056
岐阜	35	0.0366	8	0.0089	宮崎	2	0.0021	1	0.0011
静岡	10	0.0104	19	0.0212	鹿児島	6	0.0063	3	0.0034
愛知	60	0.0627	56	0.0626	沖縄	5	0.0052	5	0.0056
三重	5	0.0052	8	0.0089		957	1.0000	895	1.0000

・都道府県別登録例

2011、2012年ともに、全年齢新登録結核発病例、小児発病例と同様に東京都、神奈川県、千葉県、

埼玉県等の首都圏、愛知県、大阪府、兵庫県、福岡県などの大都市部で登録例が多い傾向が確認された(表2)。

図3. 小児LTBI治療適用例 0歳児例 月齢毎症例分布・BCGワクチン接種の状況

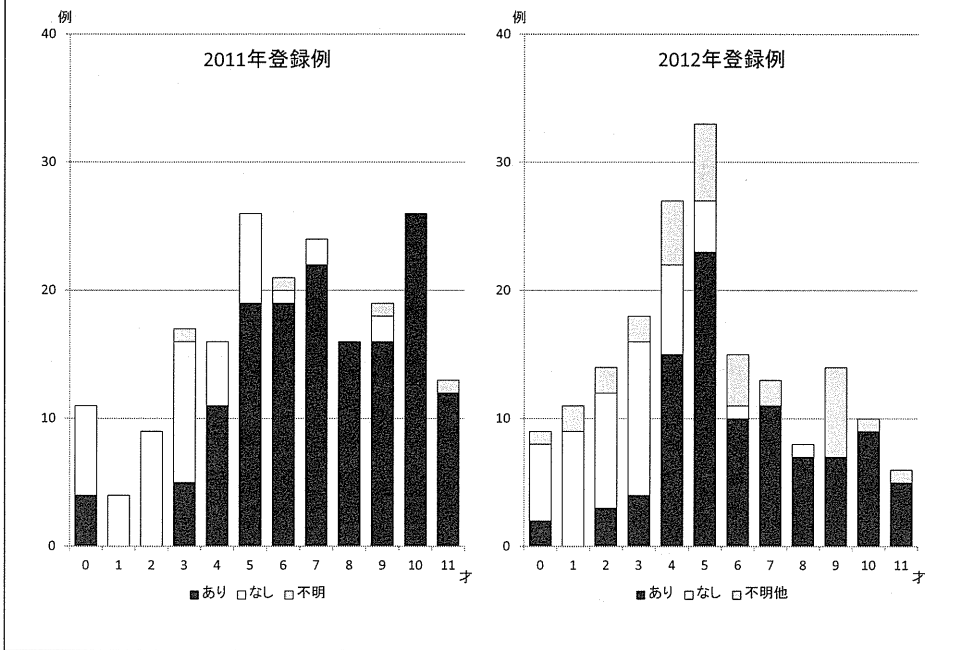
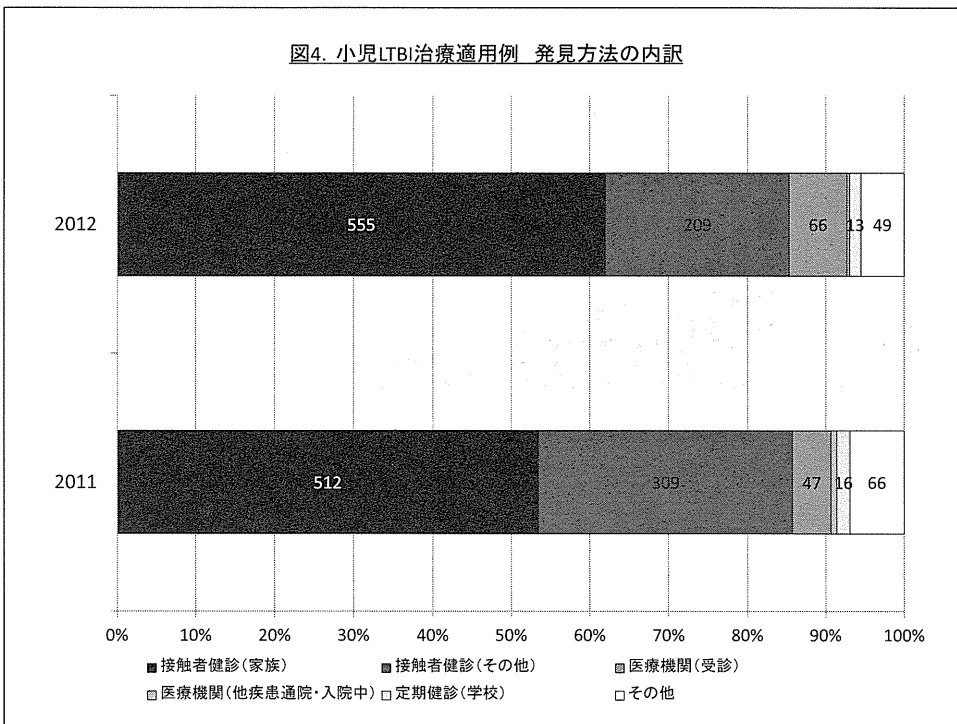


図4. 小児LTBI治療適用例 発見方法の内訳



・ BCG 接種歴

0才児適用例では月齢0～5ヶ月児を中心にBCG未接種例が25～30%を占めていた(図1、図3)。BCG

接種勧奨時期以前に結核患者との接触があった例では、より積極的にLTBI治療が適用されていたことが窺える。

・ 発見方法

家族内で結核患者が発生した後の接触者健診により発見された例が半数以上を占めており、家族以外での結核患者との接触判明後の健診例を含めると接触者健診により発見された例が約85%を占めていた(図4、図5)。

学校健診により発見された例は2011年16例、2012年13例であった(うち、2011年7例、2012年9例は外国籍の小児であった)(表3)。

BCG ワクチン接種後コッホ現象により発見に至ったことが想像される「0才×医療機関受診により発見×BCG接種あり」例は2011年11例、2012年19例であった。

・感染源の有無及びその関係

2012年登録例でのみ解析可能な情報が開示された。2012年に登録されていた895例のうち、668例で感染源が明らかとなっていた(表4)。

このうち、母154例、父125例、祖父母200例と身近な親族の結核発症後にLTBI例として登録されている例が約7割を占めていた。また、保育園・幼稚園児及び中学生に相当する年齢では学校・塾などでの感染源判明後に実施された健診により発見に至った例も多数認められた。

図5. 小児LTBI治療適用例 年齢毎の症例発見方法の内訳

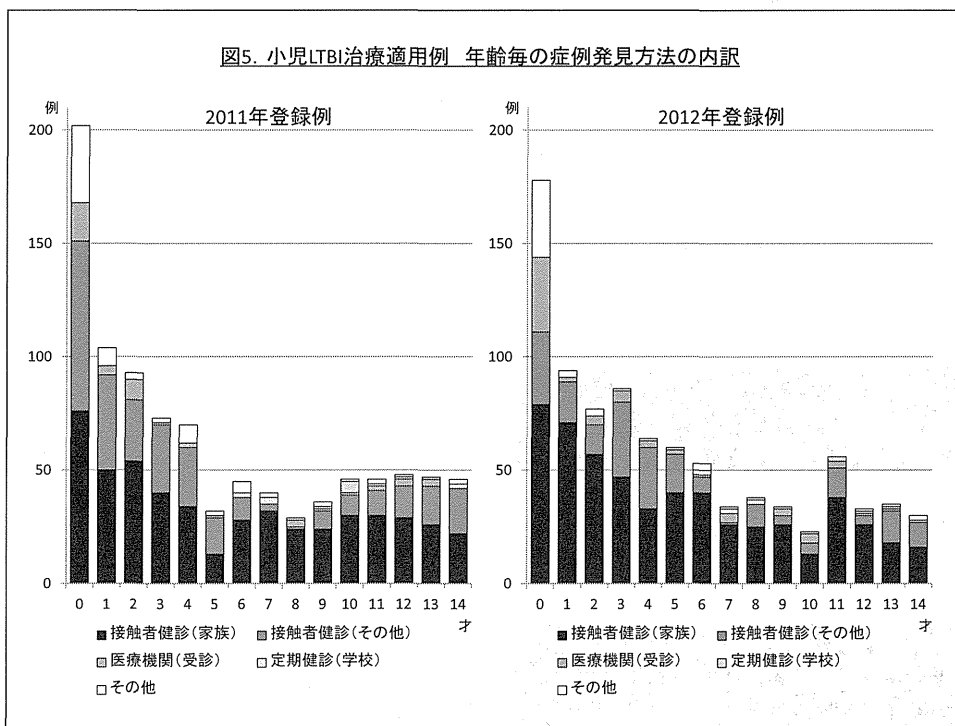


表3. 小児LTBI治療適用例 2011, 2012年学校健診発見例 年齢・国籍の内訳

		年齢(才)								計	
		6	7	8	9	10	11	12	13		14
2011	日本	1	3		1	1			1	1	8
	外国	1				3	1	1		1	7
	不明					1					1
	計	2	3		1	5	1	1	1	2	16
2012	日本	1	1		1				1		4
	外国	1	1	2		1	2	1		1	9
	不明										0
	計	2	2	2	1	1	2	1	1	1	13

表4. 小児LTBI治療適用例 感染源に関する情報(2012年登録例)

		感染源								計	
		父親	母親	祖父母	兄弟姉妹	学校・塾 (先生 又は生徒)	院内感染	友人 (学校・ 職場以外)	その他		不明・ 入力なし
年齢 (才)	0	9	17	41	1	0	2	1	31	76	178
	1	20	19	21	0	0	2	1	17	14	94
	2	9	10	32	1	1	0	0	8	16	77
	3	12	15	10	1	11	2	0	14	21	86
	4	5	9	12	0	13	2	0	7	16	64
	5	11	12	15	0	4	1	0	6	11	60
	6	9	9	16	0	3	1	0	4	11	53
	7	3	9	11	0	0	0	0	6	5	34
	8	6	7	10	0	0	0	2	4	9	38
	9	6	8	9	0	1	0	0	3	7	34
	10	4	3	6	0	1	0	0	3	6	23
	11	9	14	6	4	3	0	0	6	14	56
	12	6	9	3	0	1	0	1	2	11	33
	13	11	5	3	0	9	0	0	2	5	35
	14	5	8	5	0	7	0	0	0	5	30
計		125	154	200	7	54	10	5	113	227	895

・結核感染診断検査結果

これらの感染診断結果は未入力)

2012年登録例でのみ解析可能な情報が開示された。

QFT 結果が明らかであった例は 102 例、ツベルクリン反応に関しては発赤 91 例、硬結 74 例でその結果が把握可能であった（それ以外の登録例では

i) ツベルクリン反応検査

BCG 未接種 6 例（生後 0~5 ヶ月）は全例が発赤 0~3 mm、硬結 0 mm (=陰性) であり、「結核感染が

考えられる」有意な反応（発赤径 10 mm以上、或いは硬結 5 mm以上）を認めた例はなかった。ツ反結果によらず、結核患者との接触歴及び万が一、感染があった場合の発病リスクを重視して治療適用例と判断されていることが推測される。

また、BCG 既接種 84 例で「結核感染が考えられる」有意な反応（発赤径 30 mm以上、或いは硬結 15 mm以上）を認めていた例は 27 例のみであった（図 6）

ii) QFT

結果が把握可能であった 102 例中、陽性は 57 例、判定保留は 12 例であった。年齢ごとの結果分布はグラフに示す通りであった（図 7）。0 才、1 才では QFT 陰性例の占める割合が高かったが、LTBI と診断（判断）された症例背景も様々であり（＝低年齢小児では感染診断結果によらず、万が一、感

染があった場合の発病リスクを重視して、より積極的に LTBI 治療適用を判断した例が多いことも想定される）、年齢による QFT 陽性頻度の差異から LTBI 診断における QFT 感度の差異を考察することは不適切であると考ええる。一方で、12 才以上の症例では全例が陽性、或いは判定保留であり、この年齢層では QFT 結果に基づいて感染判断が行われていることが推測される。

iii) ツ反及び QFT 結果の比較

ツ反の結果が明らかであった 84 例中 35 例で同時に QFT も実施されていたが、このうち 15 例が QFT 陽性であった。これら 15 例のうち、BCG 既接種例で「結核感染が考えられる」有意な反応（発赤径 30 mm以上、或いは硬結 15 mm以上）も認めた例は 6 例のみであった（図 8）。

図6. 小児LTBI治療適用例 BCG既接種例診断時ツ反結果の分布(2012年登録例)

