

平成21年～24年に提出された
「コッホ現象事例報告書」の集計及び検討

国立病院機構南京都病院 小児科

徳永 修

近年のBCGワクチン接種制度の変遷

平成17年より、乳児期における結核危険率が極めて低い状況に至り、BCGワクチン接種に際してツベルクリン反応を先行させるによるデメリット(偽の陽性によりワクチン接種機会が失われる、繰り返し接種期間に足を運ばなければいけない)がメリット(ツ反自然陽転児を発見し結核の重症化を防ぐ)を凌ぐと判断され、ツ反を先行させない「**直接接種**」が導入された。

同時に、接種時期に付いても見直しがなされ、①乳児期早期のワクチン接種率を高め、乳児の結核免疫力を強化する、②結核既感染例をワクチン接種後の「コッホ現象」により早期に発見して重症化を防ぐこと、等を目的に「**生後3ヶ月以降、6ヶ月未満**」までの短い期間に設定された。

さらに、平成25年4月からは

①Hib、PCVなど乳児早期からの接種が勧奨されるワクチンが増えて、ワクチンスケジュールが非常に窮屈になってきたこと、②平成17年からのワクチン接種時期変更後、BCG骨炎や皮膚結核様病変などのワクチン副反応例の報告が増加する傾向が指摘されたこと、等を受けて、**ワクチン接種時期を生後12ヶ月までに延長し、また標準的接種時期を「生後5ヶ月以降、8ヶ月未満」と設定した。**

小児、特に乳幼児を対象とした結核対策

☑発病予防

・BCGワクチン接種

- ・感染例を早期に、確実に発見し、未発病例に対して発病予防を目的とした治療を適用
感染例の発見機会として…

- BCGワクチン接種後早期のコッホ現象

- 小児の周囲で結核患者発生が明らかとなった後に実施される接触者健診

☑発病例の早期発見 → 早期に治療適用し、重症化を予防

発病例の発見機会として…

- BCGワクチン接種後早期のコッホ現象

- 小児の周囲で結核患者発生が明らかとなった後に実施される接触者健診

- 有症状医療機関受診

- 学校結核検診

* 感染予防

子どもたちにとっての感染源となりうる成人結核症例を早期に発見し、有効な治療を適用する

「コッホ現象」とは？

Robert Kochは動物の皮膚に結核菌を接種した場合、結核既感染動物では未感染動物に比べ局所反応が速やかにかつ強度に出現し、その治癒も早いことを見出した。これをコッホ現象と呼んでおり、**免疫のある個体に菌が侵入した時に起こる局所の防御過程(遅延型過敏反応)の表現**と理解されている。

ヒトでは結核既感染者のBCGを接種した場合、1～2日のうちに局所に強い反応が出現するが、これはコッホ現象の代表と言えよう。

日本結核病学会用語委員会編 「新しい結核用語辞典」南江堂、東京、2008

健常者がBCGを初めて接種した場合は、接種後10日頃に針痕部位に発赤が生じ、接種後1月から2月までの頃に化膿巣が出現する。

一方、**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し、通常2週間から4週間後に消炎、瘢痕化し、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。**これは、BCG再接種においてみられる反応と同一の性質のものが結核感染後の接種において比較的強く出現したものである。

「定期接種実施要領」平成25年3月30日 厚生労働省健康局長通知

平成21～24年に報告された「コッホ現象事例」の集計及び検討

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。

平成21～24年に報告された「コッホ現象事例」の集計及び検討

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、コッホ現象を契機に毎年25例前後の乳児が結核感染例と診断され、さらに4年間で3例の乳児で活動性結核の発病が判明していたことをまとめ、BCGワクチン接種後にコッホ現象と判断された例数は推定年間感染危険率をもとに予想される数よりも少ない数字であり、コッホ現象が見逃された可能性や局所所見出現後に適切な感染診断がなされなかった可能性も指摘した(加藤誠也ら:日本のコッホ現象報告の分析. 結核. 85;777-782, 2010)。

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。

平成21～24年に報告された「コッホ現象事例」の集計及び検討

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。

(本調査は平成25年度厚生労働科学研究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「結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究」(主任研究者 結核予防会結核研究所副所長 加藤誠也先生)の分担研究「小児結核全般の実態調査」の一環として実施した)

平成21～24年に報告された「コッホ現象事例」の集計及び検討

調査方法

調査対象；

平成21年～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。

調査方法；

厚生労働省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

平成21～24年に報告された「コッホ現象事例」の集計及び検討

報告を求める事例の定義について；

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、瘢痕化し、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も結核感染の可能性が否定された例も多数含まれていた。

コッホ現象事例報告書

都道府県 郡 市町村 保健所

氏名	生年月日	平成	年	月	日	(男・女)
住所	保護者氏名					
接種年月日	平成	年	月	日	BCGワクチンロット	
局所変化の状況・経過 (初めて気付いた時期:平成 年 月 日)						
結核患者との接触状況						
精密検査※	ツ反成績	判定				
	胸部エックス線検査所見	要観察・化学予防・要治療・その他				
平成 年 月 日 医療機関名 作成者医師 (署名又は記名押印)						

※医師の判断により精密検査を行った場合のみ記入すること。

この報告書は、予防接種の安全性の確保及び結核のまん延の防止を図ることを目的としています。

このことを理解の上、本報告書が市町村及び都道府県（保健所）に報告されることに同意します。

保護者自署 _____

平成17年4月より使用されていた様式

コッホ現象事例報告書

都道府県 郡 市町村 保健所

氏名	生年月日	平成	年	月	日	(男・女)
住所	保護者氏名					
接種時期:平成	年	月	日	BCG ワクチンロット		
(または生後_____ヵ月)						
局所変化の状況・経過 (初めて気付いた時期:平成 年 月 日)						
結核患者との接触状況						
精密検査※	ツ反: _____ (×)	判定				
	IGRA (実施の場合:QFT, T-Spot TB)	非特異反応、結核感染、結核発病、判定保留、その他 ()				
精密検査※	胸部エックス線検査所見	事後措置/転帰				
	CT (実施の場合)	終了(異常所見または症状出現時受診) 経過観察(____ヵ月後) 潜在性結核感染症治療 結核治療(診断名: _____) 他医療機関紹介 その他()				
平成 年 月 日 医療機関名 作成者医師 (署名又は記名押印)						

※医師の判断により精密検査を行った場合のみ記入すること。

この報告書は、予防接種の安全性の確保及び結核のまん延の防止を図ることを目的としています。

このことを理解の上、本報告書が市町村及び都道府県（保健所）に報告されることに同意します。

保護者自署 _____

平成25年3月末より報告書の様式が一部変更

調査結果

調査対象となった報告書件数(それぞれワクチン接種時期による件数)

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	計539件

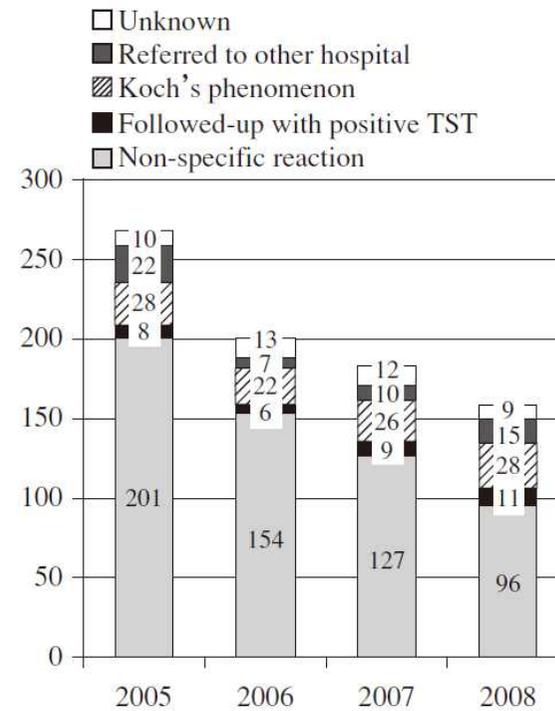


Fig. 2 Trends of reported number of cases and their outcomes

平成17～20年の報告書件数推移

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

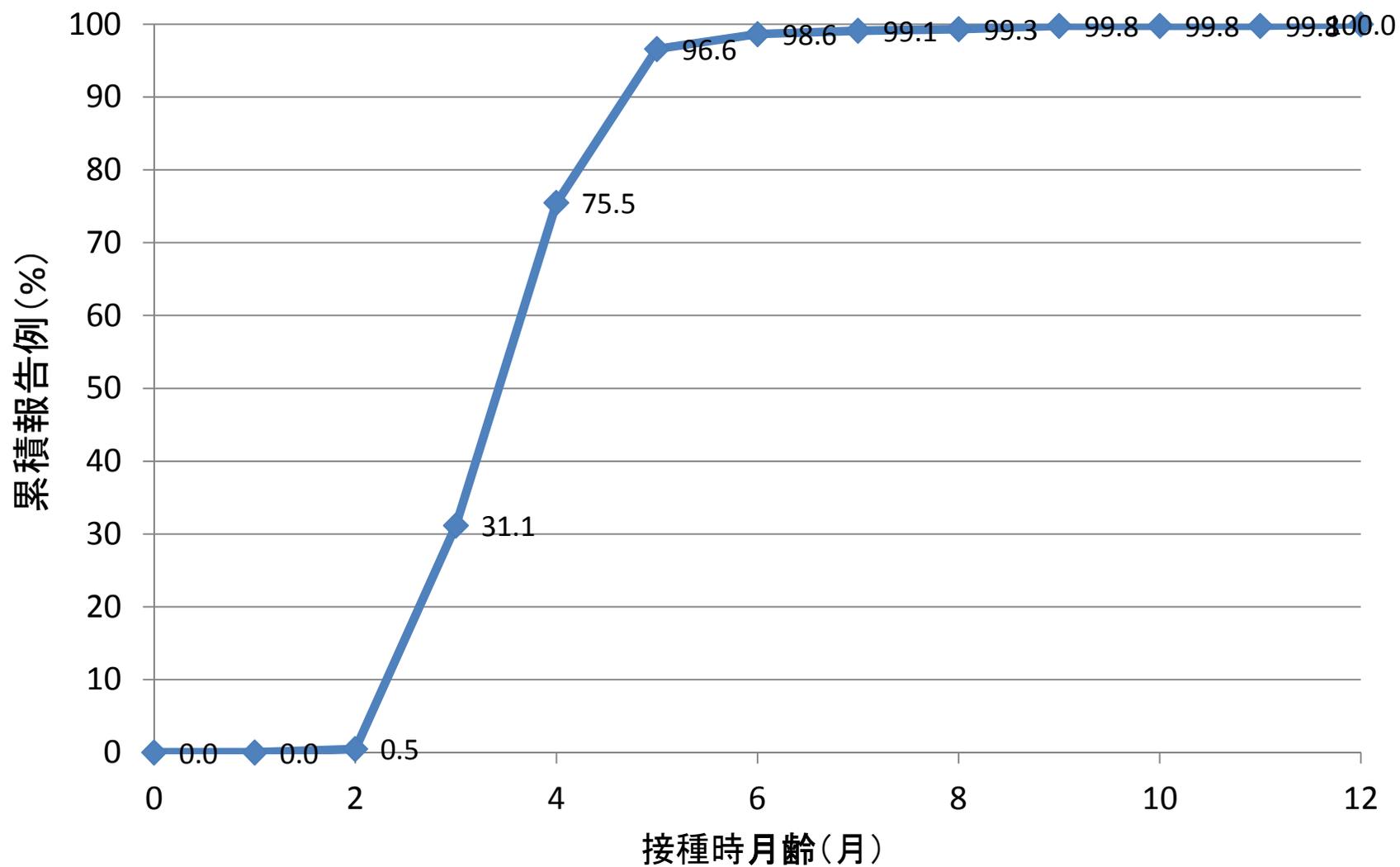
調査結果；報告件数の地域分布

H.21～24の報告件数が10件以上であった都道府県

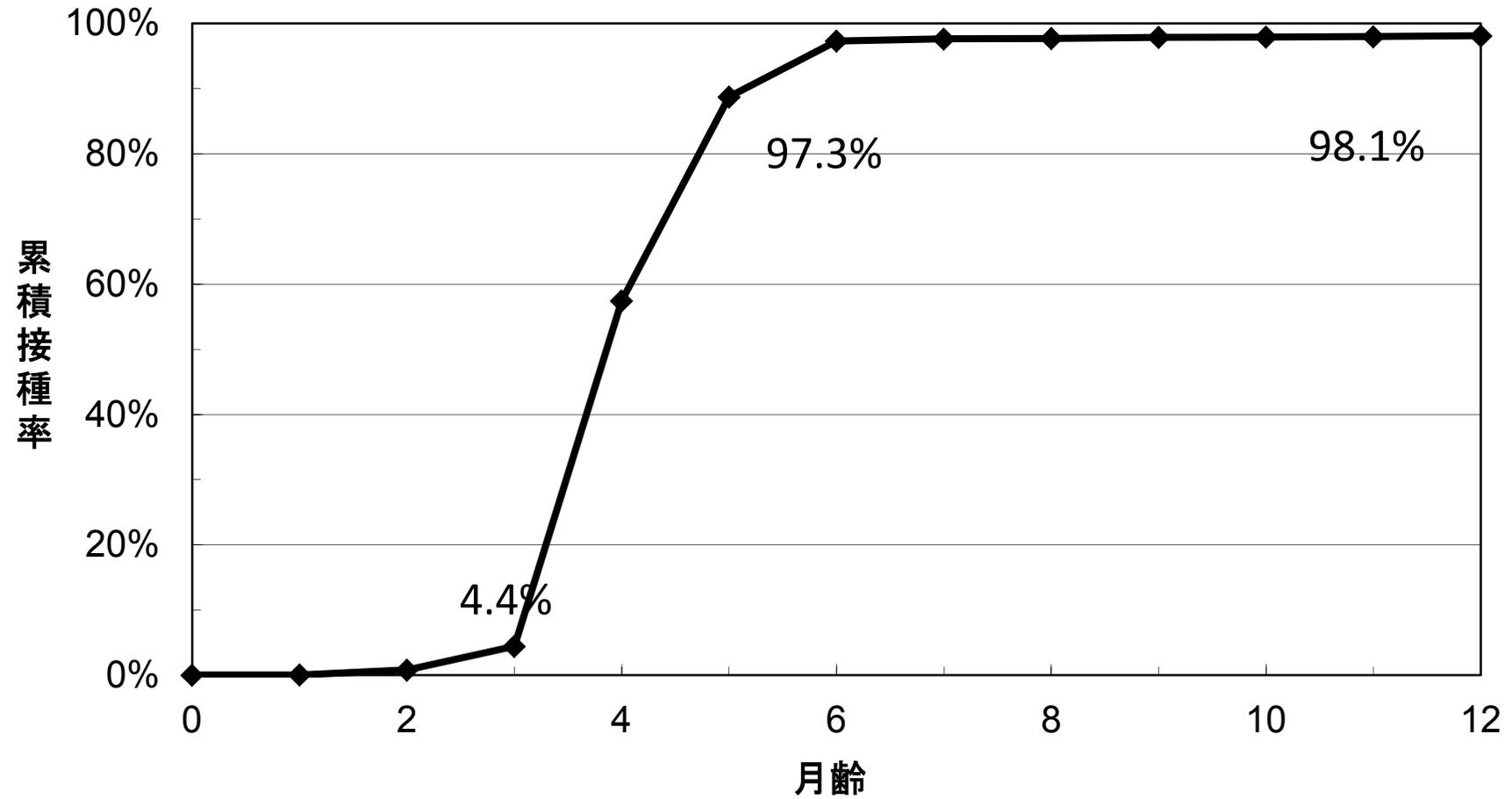
	H.21	H.22	H.23	H.24	計	うち、「要治療」+「化学予防」
愛知県	5	17	17	13	52	7
静岡県	13	7	13	16	49	1
大分県	5	11	5	11	32	1
東京都	4	3	12	12	31	9
山形県	13	8	5	2	28	0
埼玉県	3	8	6	7	24	2
大阪府	4	6	6	4	20	13
北海道	6	7	2	5	20	1
山口県	6	4		8	18	0
愛媛県	7	1	4	4	16	3
千葉県	4	10	1	1	16	5
福島県	2	6	4	2	14	0
茨城県		3	7	4	14	3
岐阜県	2	2	6	3	13	0
福岡県	2	1	1	9	13	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

報告書内容から自治体の把握が困難であった例も21例含まれたが、把握可能であった報告書の中には青森、宮城、新潟、宮崎県からの報告例は含まれていなかった

調査結果; ワクチン接種時月齢(累積表示)
BCGワクチン接種時期が明らかであった440例



参考;乳児期BCG接種の累積実施率(2007年調査)



調査結果；初めて局所所見の変化に気付かれた時期

		H.21	H.22	H.23	H.24	(件)	累積率(%)
接種後日数	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

調査結果；感染診断検査結果（ツ反結果）と事後対応

事後対応の区分・・・

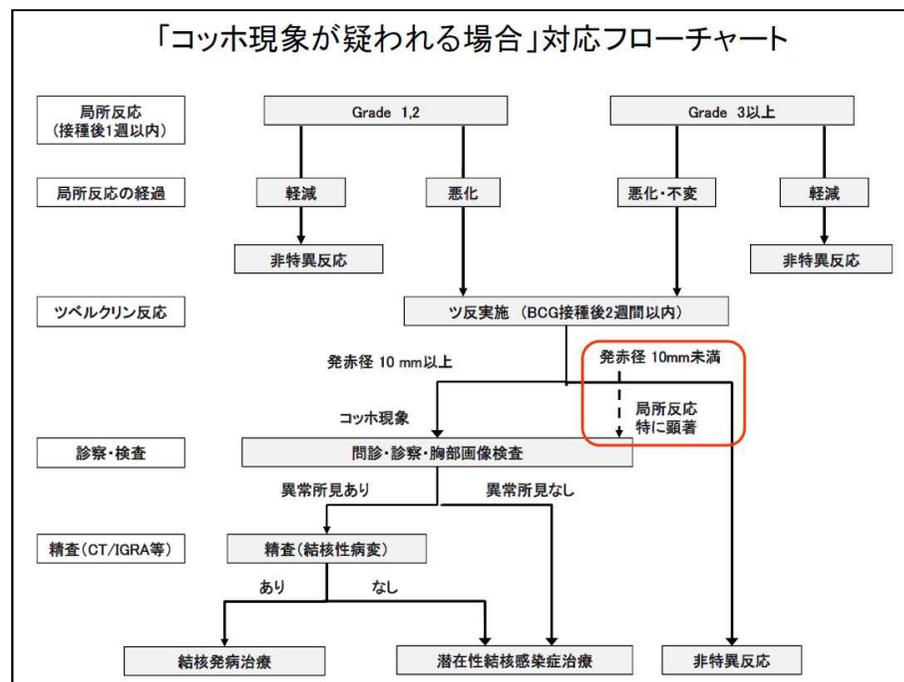
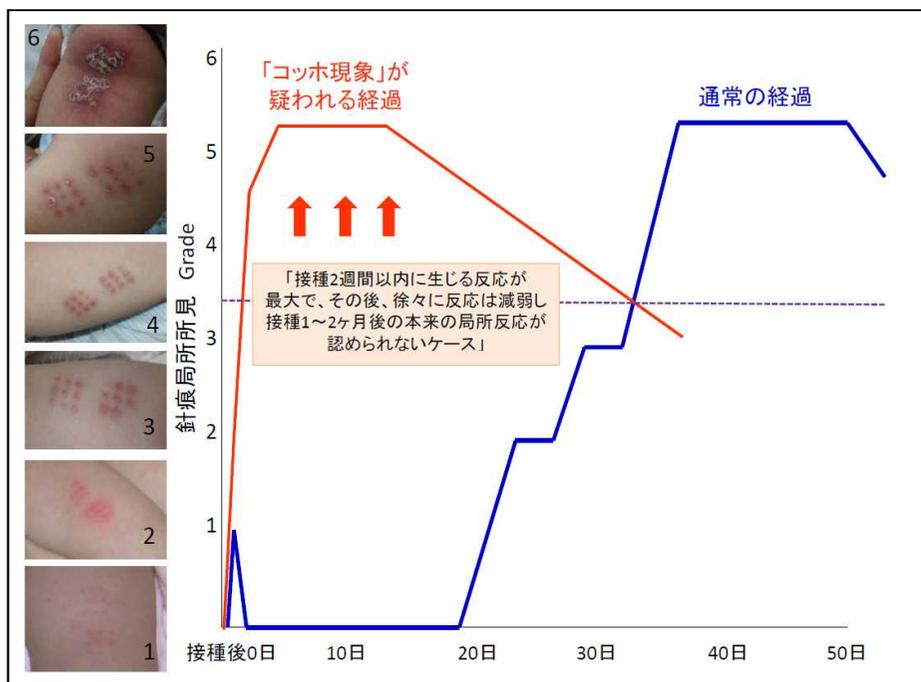
それぞれ報告書の内容から情報収集（その後の最終的な事後対応方針は把握できず）

- 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は否定できず、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

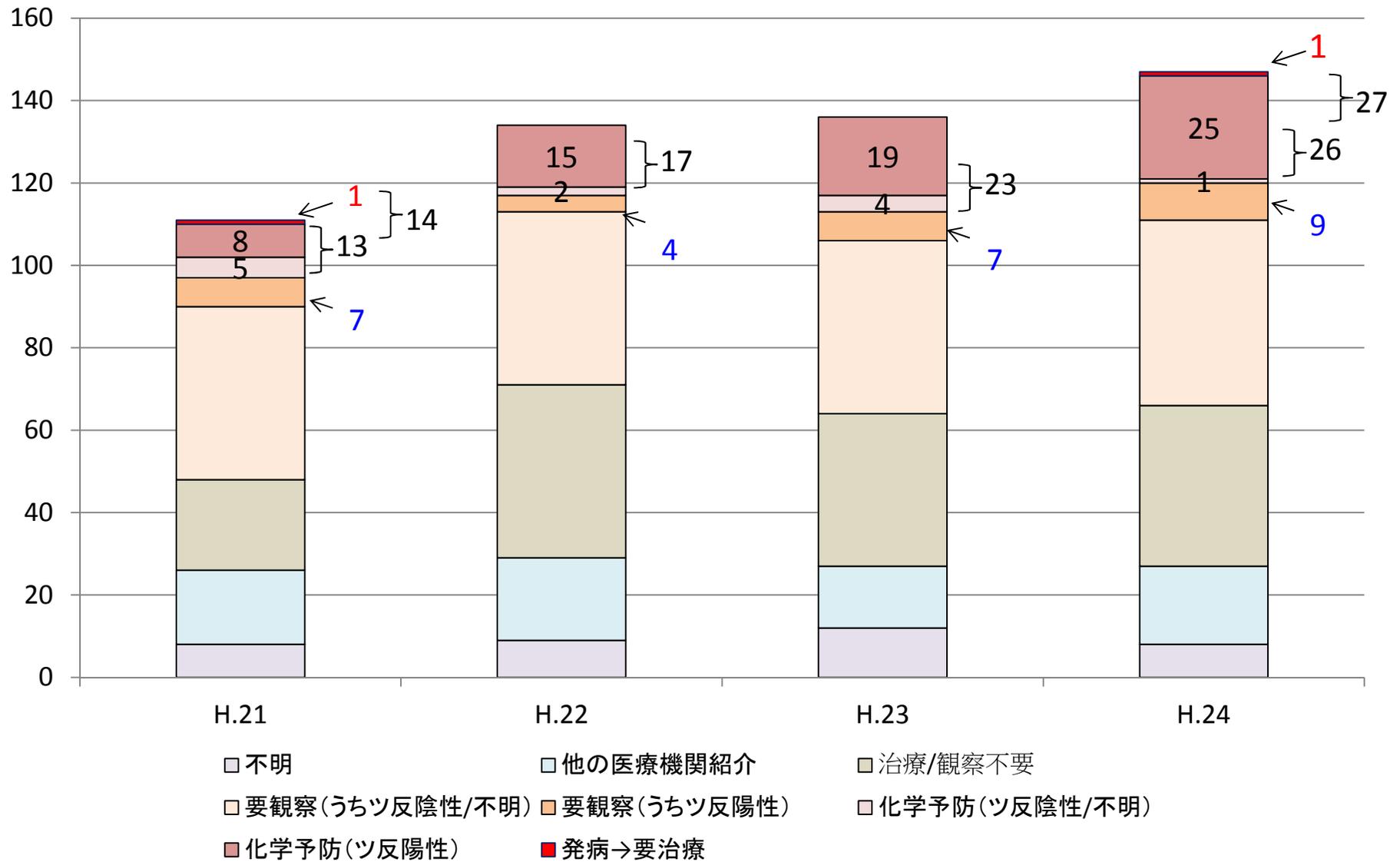
→「**要治療**」+「**化学予防**」例＝「**真の**」コッホ現象例

BCGワクチン接種後コッホ現象疑い例への対応に関しては 高松、永井らにより^(§)ワクチン接種後早期の局所所見とその時間的な推移、ツ反(ワクチン接種後2週間以内に実施)結果を基に判断する方法(疑い例への対応フローチャート)が提唱されている

(§)平成18年度厚生労働科学研究「結核菌に関する研究」(主任研究者 加藤誠也先生)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」(分担研究者 前大阪府立呼吸器アレルギー医療センター小児科 高松勇先生)



対象年毎の事後対応内容の推移(H.21~24)



調査結果；感染診断検査結果（ツ反結果）と事後対応
H.21～24報告例 539例

	ツ反結果					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	<u>10</u>	0	2	0	79
要観察	<u>29</u>	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

調査結果；感染診断検査結果(ツ反発赤径)と事後対応

H.21～24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	<u>10</u>	36	23	3	3	2	77
要観察	101	<u>21</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	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

調査結果；「要治療」+「化学予防」例の地域分布
H.21～24 「要治療」+「化学予防」と判断された81例

	H.21	H.22	H.23	H.24	計	参考；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

まとめ

- ・「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。

まとめ

- ・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。

「BCGワクチン直接接種後のコッホ現象」報告・対応の課題

1. 事例報告書提出の目的及び対象の明確化

事例報告書提出の目的は？

- ・BCGワクチン接種時既感染小児例を把握することにより本邦乳児の感染危険状況を明らかにする？
- ・コッホ現象が疑われた例に対して適切な感染・発病判断或いは適切な事後対応（治療や経過観察）が適用されているか否かを評価する？
- ・コッホ現象が疑われた例の局所所見の推移や感染診断結果を集積し、コッホ現象が疑われる例に対する適切な対応指針を明確にするための基礎的資料とする？

事例報告書提出の対象は？

- ・最終的に結核既感染と判断された例？
- ・コッホ現象の可能性も否定できず、ツ反・IGRA等の結核感染診断、或いは胸部単純写真やCT等の発病診断検査が適用された例？

「BCGワクチン直接接種後のコッホ現象」報告・対応の課題

1. 事例報告書提出の目的及び対象の明確化

報告書提出を求める時期は？

- －コッホ現象が疑われる例を診断した時点で第一報
 - ・・・保健センター・保健所からの指導も受けながら対応
- －最終的な対応方針が確定した時点で再度、報告を求める

報告書内容の評価

- －適切な時期に小児結核専門医による助言や評価を求め、個々の事例における対応の問題点を明確にし、コッホ現象疑い事例に対する対応方法の標準化に繋げることも必要では？

「BCGワクチン直接接種後のコッホ現象」報告・対応の課題

2. より客観的な感染診断・治療適用判断の必要性

・コッホ現象の判断基準＝

「コッホ現象の可能性が疑われる局所所見推移」＋「接種後2週以内に実施したツ反陽性」

・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、この時期に結核感染が明らかになった例に対しては、発病予防を目的とした治療を積極的に適用することが勧められている

・BCGワクチン接種後のコッホ現象から毎年14例～27例が既感染例と判断されるが、このうち、発病が明らかとなる例は0～1例のみ

・ツ反陽性例であっても治療を適用せずに経過観察の対象とされる例も報告されている
(→その後に発病が判明する例は?)

「BCGワクチン直接接種後のコッホ現象」報告・対応の課題

2. より客観的な感染診断・治療適用判断の必要性

- ・「コッホ現象の可能性が疑われる局所所見推移」+「接種後2週以内に実施したツ反陽性」により「真の」結核感染例を診断しているのか？
- ・「ツ反陽性」+「治療適用なし・経過観察例」を対象とした前向き追跡の必要性
- ・ツ反、IGRA以外の結核感染診断マーカーの探索も

「BCGワクチン直接接種後のコッホ現象」報告・対応の課題

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を評価

・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(増加?)も評価する必要性がある