

原著

BCG ワクチン接種後にコッホ現象が疑われた
23 例の検討阿部 智史¹⁾ 澁谷 聖月²⁾ 岩丸 良子²⁾ 五十嵐 麻依子²⁾
内藤 朋巳²⁾ 及川 奈央²⁾ 大山 昇一²⁾

要旨 コッホ現象は小児の結核感染を発見することができる貴重な機会である。本研究では、コッホ現象が疑われて済生会川口総合病院外来を受診した患者23例について検討を行った。外来初診時の月齢は4か月から8か月の児であり、平均月齢は5.8か月だった。23例の接種後早期の局所所見を永井が示した「コッホ現象への対応」フローチャートに示された接種後局所所見のGrade分類に従って分けると、Grade1:2例、Grade2:2例、Grade3:10例、Grade4:8例、Grade5:0例、Grade6:1例であった。「真の」コッホ現象、すなわち結核菌既感染と判断したのは23例のうち14例であった。月齢が高くなるにつれて「真の」コッホ現象の割合は増加した。「真の」コッホ現象14例には結核菌特異的インターフェロン γ 遊離試験(IGRA)及び胸部画像検査を行ったが、これらの検査は陰性であり、全14例を潜在性結核感染症と診断した。潜在性結核感染症に対する治療は14例中13例に適用し、2年間の経過観察を終了した時点で結核発症者は1人も認めなかった。この研究においてコッホ現象による結核発症例は見つからなかったが、アジアには結核罹患率が高い地域が多く、注意深くコッホ現象を観察することが必要であると考えられる。

はじめに

結核菌に既感染の宿主に対してBCGを接種した場合、未感染例に接種した場合に比べ、接種局所に速やかに強い局所反応が出現することが知られており、「コッホ現象(Koch's phenomenon)」と呼ばれている¹⁾。わが国では2005年以降、BCG直接接種、すなわちツベルクリン反応による結核感染の有無を判定せずにBCGワクチンを接種する様式が導入されている。ワクチン接種時結核菌既感染例を確実に把握するため、保護者に対してはコッホ現象が

疑われる局所所見の有無に関する観察、医療関係者にはコッホ現象が疑われる例に対して適切な事後対応の重要性が強調されてきた。BCGワクチン接種後に認めるコッホ現象を確実に把握して的確な対応を行うことは、発病に至る頻度が高い乳幼児結核感染例を早期に発見し診断する機会として、また未だ発病に至っていない感染例に対して予防的治療を適用する機会として非常に重要である。

コッホ現象と診断された例については自治体を通じて国に「コッホ現象事例報告書」を提出することが求められており、定期的にその集計結果が報告され

Key words : コッホ現象, 結核, 潜在性結核感染症 (LTBI), BCG, 抗原特異的インターフェロン γ 遊離検査 (IGRA)

1) 東海大学医学部付属病院総合内科 元済生会川口総合病院初期臨床研修医 2) 済生会川口総合病院小児科
連絡先: 阿部智史 〒259-1193 伊勢原市下糟屋143 東海大学医学部付属病院総合内科医局

ている。国に提出されたコッホ現象事例報告書は2009～2012年の4年間に全国で539例だが²⁾、その報告基準が明確ではなく、この集計結果をもとにした詳細なデータ解析は困難である。コッホ現象が疑われる例に対する適切な対応方法を検討するためには疑い事例を集積し、その詳細に関して分析・検討していくことが望まれる。今回、我々はコッホ現象の可能性が疑われて当院を受診した23例に関して、その針痕部局所所見や感染・発病診断の結果、事後対応などについて検討を行ったので報告する。

1. 方法

2010年4月から2016年3月までの間に、コッホ現象が疑われて済生会川口総合病院小児科外来に紹介された23例を検討の対象とした。本研究は済生会川口総合病院倫理委員会で承認された(承認番号30-3号)。対象症例は平成19年度厚生労働科学研究「結核菌に関する研究」の分担研究「小児結核の予防方策および診療システムの確立」で永井らによってまとめられた「コッホ現象への対応」フローチャート³⁾に沿って対応した。すなわち、局所反応がGrade3以上の症例は直ちにツベルクリン反応検査(ツ反)を実施し、同時に局所所見の経過を観察した。数日で軽快せず、BCG接種後2週間以内のツ反発赤径が10mm以上の場合を「真の」コッホ現象、すなわち結核感染例と判断し、それ以外の症例では結核感染はなかったと判断した。

「偽の」コッホ現象と判断したものは、その時点で経過観察を終了とした。「真の」コッホ現象と判断した症例は、すべてに胸部単純X線検査ならびに胸部造影CT検査、クオンティフェロンTBゴールド[®]あるいはTスポットTB[®]のいずれかの抗原特異的インターフェロン γ 遊離検査(IGRA)を施行した。結核を発症していないことを確認したうえで潜在性結核感染症(LTBI)として6か月間のイソニアジド(10mg/kg)の内服と、その後半年ごとに2年間の胸部単純X線検査による経過観察を行い、経過観察終了とした。

II. 結果

検討対象症例は男児12例、女児11例であった。

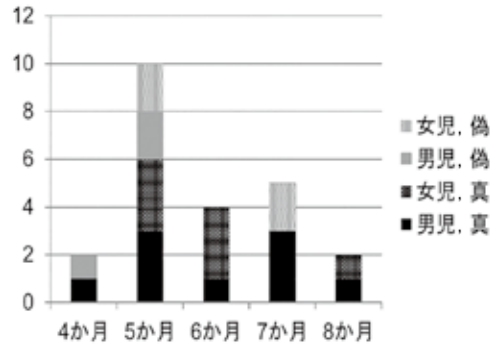


図1 対象症例の外来初診時の月齢とコッホ現象の真偽

外来初診時の月齢と男女を示す。

「真の」コッホ現象を濃い色で表示している。

図1には外来初診時の月齢と、最終的な感染診断結果を示した。外来初診時の月齢は4か月から8か月の児であり、平均月齢は5.8か月で、最頻値は5か月児(10人)だった。

永井らの「コッホ現象への対応」フローチャート³⁾に示された「接種後局所所見のGrade分類」に従って分類と最終的な感染判断結果を図2に示した。1例(31日目に判定)を除き、BCG接種後、2週間以内にツ反を実施している。Grade3～4が最も多くなっている。Grade5は1例も認めなかった。Gradeが低い例では未感染と判断された例の割合が高く、Gradeが高くなるにつれて既感染と判断された例の割合が増加した。なお、Grade2であったがツ反の結果から既感染例と判断された例も1例含まれていた。図1に示した初診時月齢の最終感染判断結果をみると、早期にワクチン接種を受けた例で未感染と判断された例が多くみられた。

結核既感染例と診断したのは14例であった。その局所所見Grade分類、感染診断結果、胸部画像検査所見、事後対応の内容を表に示す。症例4では単純X線検査で肺炎像を認めたが、造影CTで発病が示唆される所見を認めず、その他の症例でも造影CTで異常は認めなかったことから、全例を潜在性結核感染症と診断した。IGRA検査が陽性を呈した例はなかった。

14例のうち13例ではLTBI治療が適用されたが、症例6は家族の希望に沿って治療を適用せず、

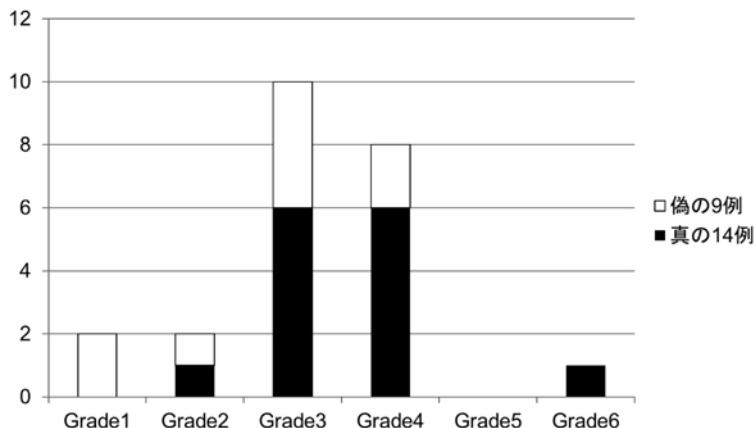


図2 コッホ現象の Grade と真偽

「真の」コッホ現象：局所反応が Grade3 以上でかつ数日で軽快せず，発赤径が 10mm 以上の場合（Grade2 でツ反発赤径 10mm 以上であった 1 例を含む）

「偽の」コッホ現象：それ以外の場合

表 「真の」コッホ現象 14 例のまとめ

症例 No.	Grade	ツ反の判定結果		BCG からツ反判定まで (日)	胸部 Xp	胸部造影 CT	IGRA	LTBI 治療	2 年間経過観察	備考
		発赤長径 (mm)	硬結長径 (mm)							
1	2	11	7	9	-	-	-	終了	終了	
2	3	13	5	2	-	-	-	終了	終了	父：TB 既往，母：QFT 陽性
3	3	12	7	12	-	-	-	終了	終了	
4	3	20	なし	4	右肺炎	-	-	終了	終了	肺炎像消失
5	3	12	4	2	-	-	-	終了	終了	
6	3	12	8	3	-	-	-	行わず	終了	
7	3	16, 二重有	6	9	-	-	-	終了	終了	
8	4	16, 二重有	なし	13	-	-	-	終了	終了	肝機能障害
9	4	20	10	31	-	-	-	終了	終了	
10	4	10	なし	6	-	-	-	終了	終了	
11	4	40	7	9	-	-	-	終了	終了	
12	4	16	6	1	-	-	-	終了	終了	
13	4	15	10	3	-	-	-	終了	終了	
14	6	18	4	4	-	-	-	終了	終了	

胸部 X 線写真で所見を認めなかったものは「-」と記載

胸部造影 CT で所見を認めなかったものは「-」と記載

IGRA はクオンティフェロン TB ゴールド[®]あるいは T スポット TB[®]で陰性のものは「-」と記載

慎重な経過観察の対象とした。2016 年 9 月時点で LTBI 治療が適用された 13 例全てで治療が終了し，2018 年 9 月時点でコッホ現象診断後 2 年間の胸部単純 X 線検査による経過観察を終了し，発病に至ったものはなかった。治療を適用しなかった症例 6 も発病に至ることなく 2 年間の経過観察を終

了した。症例 2 は父親に結核の既往があり，母親がクオンティフェロン検査陽性であった。症例 4 では胸部単純 X 線検査で右肺野に浸潤影が確認されたが，胸部 CT では結核発病を示唆する特異的な所見は認めず，isoniazid 治療終了時の胸部単純 X 線検査では当初の肺炎像は認めなかった。症

例8は、事前採血の時点でASTが軽度上昇しており、イソニアジド内服1か月後の採血ではAST・ALTともに上昇していた。著明な上昇ではなかったため減量・中止することなく内服を終了し、6か月の治療終了後の採血ではAST・ALTともに正常値となった。症例9はツ反の判定がBCG後31日目と遅かったが、Grade4であったことから、「真の」コッホ現象に準じて対応した。症例1は、局所反応はGrade2だったが主治医の判断でツ反を施行したところ、陽性と判断された。また、表には永井らのフローチャートでは判定基準に含まれていないが、硬結の長径も示した。

III. 考 察

今回、コッホ現象が疑われた例に対して永井らが示した「コッホ現象への対応」フローチャート³⁾に沿って対応した。フローチャートの判断基準は明確であり、結核感染の有無を精査する必要のある症例を容易に判断できた。ツ反結果から「真の」コッホ現象と判定したもののうち、発赤の長径が10mm以上で硬結を触れ、かつ二重発赤・水疱・壊死などを伴って強陽性と判定されたものは2例のみであり、IGRA検査は「真の」コッホ現象と判断した14例全例で陰性だった。過去にコッホ現象陽性を契機に結核が判明した例も報告されているが⁴⁾、今回の検討ではLTBI治療を行い、その後2年間のX線経過観察を終了した時点で結核の発症患者は0人であり、明らかな結核リスクを持った患者は23例中1人のみであった。一方、永井らのフローチャート³⁾ではGrade2以下は経過観察で良いとされているが、局所所見はGrade2であったがツ反を適用した結果、硬結を伴う陽性が確認された例も経験した。これは本来拾わなくて良い症例を拾ってしまった可能性も考慮されるが、永井らのフローチャート³⁾からは漏れてしまう潜在性結核感染症を拾った可能性もある。しかし、結核感染の有無に関する絶対的な診断根拠(Gold standard)は存在せず、個々の症例における感染判断の妥当性を評価することは不可能である。既感染例を見逃して潜在性結核感染症に対する治療が適用されず、結果として発病に至るリスクを考えると、ツ反結果を重視して感染の有無、さらに治療

適用を判断することが重要であると思われる。

コッホ現象のGrade分類においてGrade1~2は少なかったが、当院はクリニックの紹介先であるため開業医の判断でGradeの低い症例は除外されている可能性がある。Grade5~6となる強い反応は、単純に頻度が低いのではないかと考えられる。

厚労省にコッホ現象事例報告書が提出された539例のうち、結核既感染と判断された例は81例であり⁵⁾、BCG接種対象である1歳未満の乳児では人口10万人対で年間2.0人の「真の」コッホ現象を呈したと評価される⁶⁾。川口市は人口55万人の市であることを踏まえると、当科で6年間に14例の「真の」コッホ現象を認めるのは多いと考えられ、その理由を考察した。「真の」コッホ現象を認めた14症例の居住地は、川口市9例/蕨市2例/さいたま市2例/戸田市1例という結果であった。当院は川口市内にあり、さいたま市などのその他の都市に居住している者は当院を受診していない可能性があるため、川口市が多いのは当然の結果である。この川口市の「真の」コッホ現象9例を全国のデータと比較した。川口市では年間出生数は約5000人なので、1歳未満人口10万人対で年間30.0人の真のコッホ現象陽性者が出ることになる⁷⁾。全国及び川口市でコッホ現象の発生頻度に大きな差異が見られた原因として、川口市の結核罹患率が全国平均を上回った高値であり、乳児早期からの結核感染リスクが高いことが1つの要因であると考えられる。また、大きな差異を生み出す原因として他に考えられる要因は、全国でBCGワクチン接種後のコッホ現象が的確に診断されていない(過小評価されている)可能性と、逆に川口市においては過剰にコッホ現象と判断されている可能性が挙げられる。

1つ目の要因と考えられる川口市の結核患者数は、成人も小児も含んだデータであるが、平成24年度の人口10万人対の結核罹患患者数は埼玉県で15.3人、全国で16.7人なのに対し、川口市では23.3人であった⁷⁾。川口市内には、結核罹患患者数が多く、またそれに伴ってコッホ現象陽性者数も多いということが推測される。

全国でBCGワクチン接種後のコッホ現象が的確に診断されていない(過小評価されている)可能

性については、この差異を改善するために、より精度が高い感染判断を行う必要がある。

川口市においては過剰にコッホ現象と判断されている可能性については、表1にある通り、Grade2で「真」のコッホ現象として扱った症例と、31日後にツ反判定した症例があるものの、その他の極端な過剰診断は行っていないと考える。

永井らのフローチャート³⁾はツ反の発赤径のみを指標としているが、欧米のように硬結径を判断の材料として取り入れることも有用かもしれない。コッホ現象出現のメカニズムを考えると、BCG接種部位の反応は接種直後（翌日から1週間以内）が最も強い反応を示し、その後、再度反応が増強することはないと思われる。この点に注目して通常の局所反応が出現する接種後約1か月までの推移を経過観察すると、再度、強い局所反応が出現する例は「真の」コッホ現象である可能性は否定的である。この評価方法を併用することも、正確な感染判断への手掛かりとなり得ると考える。

今後、フローチャートに基づく感染判断を精巧化していく必要がある。本検討における症例6のように、ツ反は陽性だったがLTBI治療が行われなかった症例を多施設において集積し、その後の発病の有無を慎重に観察していくことにより、感染判断の精巧化に向けて参考となる情報が得られるかもしれない。

対象地域の結核罹患状況を理解したうえで、小児結核に関する診療に当たることも重要である。当院ではコッホ現象だけでなく、接触者健診を契機に潜在性結核感染症と診断される小児例も多く診療している。森下らは5年間に治療した潜在性結核感染症53例のうち、15例はアジアから入国した外国人であり、うち5例は多剤耐性菌であったことを報告している⁸⁾。乳幼児におけるBCG接種の中止の検討にあたっては、国内発症者の統計のみではなく、日本を取り囲むアジアにおける結核のまん延状況、結核高まん延地域から入国した外国人における結核発生动向や、薬剤耐性結核例の頻度にも注視することが必要であると思われる。

結 語

コッホ現象はBCGワクチン接種時に既に結核に感染している乳児を発見するために貴重な機会であり、特に結核罹患率が高い地域では確実に疑い例を抽出し、的確な診断および事後対応につなげることが強く望まれる。今後もコッホ現象が疑われて診療を行った症例のデータを収集・蓄積し、その診断の適否について評価することが必要と考える。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

本論文の要旨は第48回日本小児感染症学会で口演した。

文 献

- 1) 日本結核病学会用語委員会(編): コッホ現象, 新しい結核用語辞典, 南江堂, 東京, 2008, 54
- 2) 徳永 修: BCG ワクチン直接接種後コッホ現象の発生动向とその課題, 小児科56: 723-729, 2015
- 3) 永井仁美: “BCG接種におけるコッホ現象への対応”. 結核研究所. http://www.jata.or.jp/rit/rj/bcg_nagai_21.12.18.pdf, (参照2018/12/1).
- 4) 伊藤邦彦: BCG後のコッホ現象例の増加, 結核90: 421-424, 2015
- 5) “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”. 厚生科学審議会結核部会資料. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000051889.pdf>, (参照2018/12/1).
- 6) “各歳10月1日現在人口”. 総務省統計局. <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.htm>, (参照2018/12/1).
- 7) “川口市統計書”. 埼玉県川口市. www.city.kawaguchi.lg.jp, (参照2018/12/1)
- 8) 森下むつみ, 他: 結核の疑いで当院を受診した小児53例の検討. 埼玉県小児科医会報20: 52-55, 2015

Analysis of 23 patients suspected Koch's phenomenon after BCG vaccination

Satoshi ABE¹⁾, Mizuki SHIBUYA²⁾, Yoshiko IWAMARU²⁾, Maiko IGARASHI²⁾,
Tomomi NAITO²⁾, Nao OIKAWA²⁾, Shoichi OYAMA²⁾

1) *Division of General Internal Medicine, Tokai University School*

2) *Department of Pediatrics, Saiseikai Kawaguchi hospital*

Koch's phenomenon is a valuable opportunity to discover tuberculosis infections in children. 23 patients who visited Saiseikai Kawaguchi Hospital for suspected Koch's phenomenon were included, and their age at the time of first visit were 4 to 8 months old (mean age was 5.8 months). The 23 patients were graded according to the classification of post-vaccination local findings presented in Nagai's flowchart of "responses to Koch's phenomenon", Grade 1 : 2 patients, Grade 2 : 2 patients, Grade 3 : 10 patients, Grade 4 : 8 patients, Grade 5 : 0 patient, and Grade 6 : 1 patient. 14 patients of the 23 patients were suspected as "true" Koch's phenomenon, i.e., existing history of actual tuberculosis infection. As the age become higher, "true" Koch's phenomenon patients get more. For the diagnosis of actual tuberculosis infection, interferon- γ release assay tests (IGRA), chest X-ray, enhanced chest CT (computed tomography) were performed. These tests were negative, 14 patients were diagnosed as latent tuberculosis infection (LTBI). 6 months of LTBI treatment was applied to 13 of the 14 patients, and at the result of the 2-year follow-up observation, no patients experienced the onset of tuberculosis. In this study, we didn't find out actual tuberculosis by Koch's phenomenon. But, there are many high risk countries in Asia, careful observation may be needed.

Key words: Koch's phenomenon, tuberculosis, LTBI, BCG, IGRA

(受付 : 2018 年 7 月 24 日, 受理 : 2019 年 7 月 25 日)

* * *