

日本のコッホ現象報告の分析

¹加藤 誠也 ²徳永 修 ³吉山 崇

要旨：〔目的〕コッホ現象の実態を把握し、課題を明らかにする。〔方法〕平成17年4月から4年間の厚生労働省へのコッホ現象報告814例を集計・分析した。〔結果〕接種部位の反応は概ね接種後3日までに気づかれていた。コッホ現象による重篤な副反応は見られなかった。判定結果は非特異的の反応578 (71.0%)、経過観察34 (4.2%)、コッホ現象104 (12.8%) (発病3例含む)、他院紹介54 (6.6%)、不明44 (5.4%)であった。非特異的の反応は経年的に減少した。〔考察〕報告数の地域差は接種時の保護者への説明、相談後の対応など人為的な要因の関与が考えられた。非特異的の反応は局所反応の経過等によって判断できることが普及したため、減少したと考えられる。「真のコッホ現象」は推定年間感染危険率よりも少なかった。これは、感染危険があった児は通常のBCG接種を受けないこと、結果不明例があること、局所反応が見逃された可能性、局所反応判明後に適切な感染診断がなされなかった可能性、対象月齢の感染危険は推定年間感染危険率より低い可能性などが考えられた。〔結論〕医療従事者、保護者への正しい知識の普及が必要である。

キーワード：BCG直接接種、コッホ現象、管針法、感染危険

はじめに

わが国のBCG接種は事前にツベルクリン反応検査(以下、ツ反)を実施して感染していないことを確認してから行われてきたが、平成17年4月結核予防法改正後は、ツ反を行わない直接接種に変更になった。結核感染者にBCG接種を行った場合、接種局所に早期に起こる皮膚反応はコッホ現象として古くから知られていたが¹⁾、管針法によるBCG接種はわが国以外では韓国、南アフリカなど限られた国でのみ実施されているため、十分な知見が集められていなかった。法改正に伴って、コッホ現象を診察した医師は保健所、都道府県を通して厚生労働省に報告することとなっている。本研究は日本におけるコッホ現象の実態を明らかにして、発生時の対応、報告のあり方の検討を行うため、厚生労働省結核感染症課の依頼によって、厚生労働科学研究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」(研究代表者：加藤誠也)の一環として実施した。

方 法

対象は平成17年4月から21年3月までの4年間に厚生労働省に「コッホ現象」として報告された814例で、性別、接種月齢、気づくまでの期間、都道府県別の報告数、ツ反、結果判定の集計・分析を行った。都道府県ごとの出生対報告数の算出に際しては平成17年から19年の都道府県別の出生数の平均を計算して用いた。判定について、調査票では「要観察」「化学予防」「要治療」「その他」となっているが、基準が明確でなかったため、真の感染であるかどうかについて調査票に記載された担当者の判断に加えて、「局所所見の状況・経過」およびツ反結果より、次のように判断しなおした。

非特異的の反応：結核に感染していない(真のコッホ現象でない)と判定された者。ツ反の結果が陰性で、調査票の分類で「経過観察」に区分された者を含めた。

経過観察：ツ反陽性で結核感染の疑い濃厚であるが、未治療のまま経過観察された者。潜在性結核感染症の治療を勧められたが家族が治療を拒否した者を含む。

¹⁾結核予防会結核研究所, ²⁾国立病院機構南京都病院小児科, ³⁾結核予防会複十字病院

連絡先：加藤誠也, 結核予防会結核研究所, 〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: kato@jata.or.jp)

(Received 7 May 2010/Accepted 16 Aug. 2010)

コッホ現象：結核に感染していると判断された者で、発病および潜在性結核感染症として治療を行った者。なお、「発病」はコッホ現象例の中で、その後の画像検査・菌検査による発病と判断され治療対象となった者とした。

他院紹介：検査または治療のために他院に紹介された者で最終判定結果が不明の者。

不明：検査等の情報が不足で最終判定が不明な者。

結 果

(1) 性別および月齢

男児370例(45.5%)、女児383例(47.1%)、報告書中に性別、生年月日等の個人情報隠されていた、あるいは記載がなかったため、不明であった者は61例(7.5%)であった。接種月齢は3カ月未満3例(0.4%)、3～4カ月302例(37.1%)、4～5カ月264例(32.4%)、5～6カ月58例(7.1%)、6カ月以降8例(1.0%)、上記と同様の不明179例(22.0%)となっている。不明を除いた接種月齢の平均は4カ月(日齢で124日)であった。

(2) 気づくまでの期間 (Fig. 1)

接種翌日に気づいた例が66.1%と最も多く、接種後3日までに95.6%が気づかれていた。一方で、接種後1カ月以降に3種混合の予防接種時に担当者から指摘された例もあった。

(3) 報告例数、出生10万対報告例数

4年間の報告例数は愛知123例に続いて、静岡54例、愛媛51例、岡山および千葉44例の順になっている。一方、新潟、宮崎は2例、高知が1例、富山、鳥取、佐賀では報告がなかった。出生数10万対では愛媛109.2、大分74.8、岡山64.6、山形64.3、愛知44.5の順で、全国では18.8となっている (Table 1左)。

(4) ツベルクリン反応検査結果

ツ反の結果は陰性555例(68.2%)、陽性144例(17.7%)、

記載なし113例(13.9%)、未実施2例(0.2%)であったが、陽性例の中で接種後14日未満にツ反をされた者が80例(55.6%)、14日以上は18例(陽性者中の12.5%)、接種からツ反までの期間が記載されていない者が46例(同31.9%)あった。

(5) 判定結果およびその年度別推移

判定結果をTable 2に示す。非特異的反応の中にBCG接種後14日以降にツ反が実施されていたツ反陽性例2例が含まれている。ツ反陽性で治療されずに経過観察となった34例中、14日未満のツ反実施が確認できたのは17例(50.0%)で、14日以降6例(17.6%)、実施時期不明は11例(32.4%)であった。潜在性結核感染症の治療が必要と診断されたが、保護者の理解が得られず治療を拒否した例が2例あった。コッホ現象として潜在性結核感染症の治療を受けた104例中、ツ反陰性例が7例あった。その理由として、3例は局所の皮膚反応が著しい、または減弱しないこと、1例は菌陽性の結核患者との接触が挙げられていた。他院への紹介および不明はいずれも最終的な判定が把握できなかった者で、98例(12.0%)であったが、その中の12例はツ反陽性で精査または潜在性結核感染症治療を目的とした紹介であった。年度別に見ると、非特異的反応は毎年減少し、4年間で半減した。一方、コッホ現象と判定された例数は明らかな変化はなかった (Fig. 2)。

(6) 「真のコッホ現象」と考えられた数 (Table 1右欄)

コッホ現象として潜在性結核感染症または結核発病の治療を受けた例、コッホ現象として治療を勧められたが家族が拒否した例を「真のコッホ現象」として集計した。都道府県別で最も人数が多かったのは大阪府15人、続いて愛知12人、東京10人、和歌山8人、千葉7人の順であった。出生10万対では全国平均は2.5で、都道府県別の上位は和歌山県25.6、愛媛県10.7、鹿児島県8.3、山

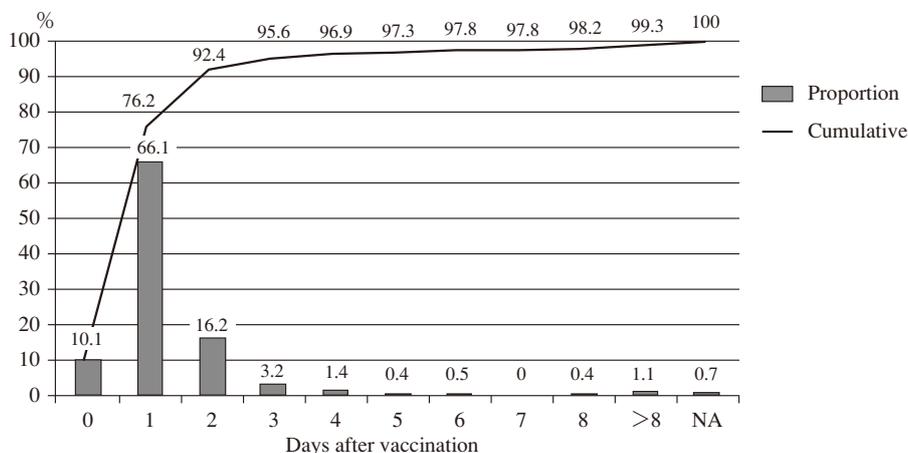


Fig. 1 Time to the awareness of skin reaction

形県8.0, 奈良県6.6であった。

(7) コッホ現象局所の重篤な障害

今回の報告および予防接種副反応報告では, コッホ現象に伴う重篤な障害は認められなかった。

考 察

管針法でも皮内接種法と同様, コッホ現象による局所反応はほとんどの場合3日以内に出現することは平成17年度の報告の集計結果から報告されていたが²⁾, 今回

Table 1 Number of reported cases and cases with "true" Koch's phenomenon

Prefecture	Total number of reported cases		Cases per 100,000 births		Cases with "true" Koch's phenomenon		Cases per 100,000 births	
	No.	Rank	Rate	Rank	No.	Rank	Rate	Rank
Hokkaido	7	30	4.2	43	2	14	1.8	21
Aomori	6	32	14.4	25	0	30	0.0	30
Iwate	4	34	9.5	32	0	30	0.0	30
Miyagi	12	20	15.3	23	2	14	2.5	17
Akita	3	36	9.8	31	0	30	0.0	30
Yamagata	24	12	64.3	4	3	10	8.0	4
Fukushima	18	15	25.9	12	1	21	1.4	26
Ibaraki	10	23	10.1	30	1	21	1.0	28
Tochigi	11	21	15.8	22	0	30	0.0	30
Gunma	16	18	23.5	15	1	21	1.5	25
Saitama	41	6	16.9	20	4	9	1.7	22
Chiba	44	4	21.4	16	7	5	3.4	11
Tokyo	30	9	7.4	36	10	3	2.5	18
Kanagawa	19	14	6.1	37	3	10	1.0	29
Niigata	2	42	2.7	44	0	30	0.0	30
Toyama	0	45	0.0	45	0	30	0.0	30
Ishikawa	10	23	24.5	14	0	30	0.0	30
Fukui	9	25	31.2	10	1	21	3.5	10
Yamanashi	3	36	10.6	28	0	30	0.0	30
Nagano	4	34	5.4	38	2	14	2.7	16
Gifu	13	19	18.2	17	2	14	2.8	14
Shizuoka	54	2	41.3	6	0	30	0.0	30
Aichi	123	1	44.5	5	12	2	4.3	8
Mie	11	21	17.6	19	2	14	3.2	12
Shiga	7	30	13.2	26	0	30	0.0	30
Kyoto	8	27	9.2	34	2	14	2.3	19
Osaka	32	8	10.4	29	15	1	4.9	6
Hyogo	28	11	14.5	24	2	14	1.0	27
Nara	8	27	17.7	18	3	10	6.6	5
Wakayama	9	25	28.8	11	8	4	25.6	1
Tottori	0	45	0.0	45	0	30	0.0	30
Shimane	6	32	25.5	13	0	30	0.0	30
Okayama	44	4	64.6	3	3	10	4.4	7
Hiroshima	38	7	37.5	7	0	30	0.0	30
Yamaguchi	17	16	36.5	9	0	30	0.0	30
Tokushima	3	36	12.4	27	1	21	4.1	9
Kagawa	3	36	8.6	35	1	21	2.9	13
Ehime	51	3	109.2	1	5	6	10.7	2
Kochi	1	44	4.2	42	0	30	0.0	30
Fukuoka	17	16	9.4	33	5	6	2.8	15
Saga	0	45	0.0	45	0	30	0.0	30
Nagasaki	8	27	16.3	21	1	21	2.0	20
Kumamoto	3	36	4.7	40	1	21	1.6	23
Oita	30	9	74.8	2	0	30	0.0	30
Miyazaki	2	42	5.0	39	0	30	0.0	30
Kagoshima	22	13	36.7	8	5	6	8.3	3
Okinawa	3	36	4.6	41	1	21	1.5	24
Total	814				106			
Average	17.3		18.8		2.3		2.5	

Table 2 Outcomes of reported cases

Classification	N	%	Remark
Non-specific reaction	578	71.0	
Follow-up	34	4.2	In 2 cases family rejected LTBI treatment
Koch's phenomenon	104*	12.8	including 3 cases with active disease
Referred to other hospital	54	6.6	PPD (+); 11
Unknown	44	5.4	PPD (+); 1
Total	814	100.0	

*For the difference from 106 as in Table 1 see text.

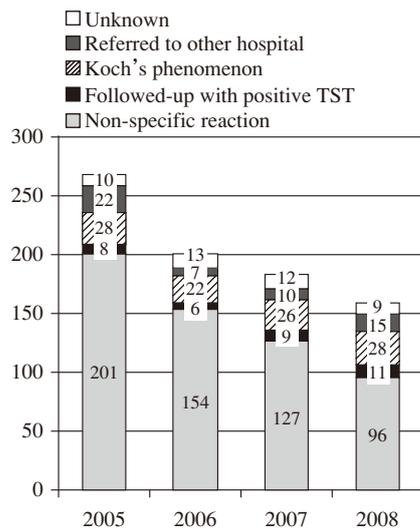


Fig. 2 Trends of reported number of cases and their outcomes

の集計結果からも確かめられた。

「コッホ現象」の報告数は都道府県で実数および出生数当たりでも大きな地域差が認められた。これは都道府県によって感染危険度に違いがあったが、それ以上に人為的な要因が関連していたものと考えられる。BCG接種の際に保護者等に対して、写真等を見せながら、「接種後にコッホ現象が生ずることがあるので、接種部位を注意深く観察し、2～3日以内に皮膚反応が生じた場合に接種医もしくは市町村に連絡すること」を十分に説明する必要がある。事実、報告例の中で保護者が気づかずに3種混合予防接種の際に保健センターで指摘された例が含まれていた。一方、これまでBCG接種直後に局所に発赤を生ずる例が一定数存在することが医療従事者に意識されていなかったため、直接接種の開始当初は接種後、局所に発赤が生じたとき相談を受けたすべての事例をコッホ現象として報告していた地域もあった。特に、保護者への説明の際に比較的軽度の発赤の写真を示して説明した場合には、接種後に「コッホ現象」または「コッホ現象の疑い」としてきわめて多くの相談が寄せられた。このように保護者へのコッホ現象に関する説明、保護者から相談を受けた後の対応による違い、さらに、相

談を受けた施設から市町村、都道府県、厚生労働省への報告システムが十分に機能していない可能性も考えられる。高松らの検討によって、接種直後の軽微な局所所見（化膿疹や痂皮形成を伴わない発赤のみなど）が1～2日程度の短い経過で消退するケースにツ反陽性を呈する例はなく結核感染が否定できることが明らかとなり³⁾、その知見が普及するとともに「非特異的反応」の厚生労働省への報告数が経年的に減少したものと考えられる。報告数がきわめて高かった、あるいは、少なかった道府県は原因を検討して、保健所を介して市町村に対して必要な改善策を指導することが望まれる。

コッホ現象が疑われる場合にはBCGによる影響を回避するため接種後14日までにツベルクリン反応を行うことが推奨されているが⁴⁾、ツ反結果の記載がない者が多数あり、適切な時期にツ反が実施されていない懸念がある。

結核感染（真のコッホ現象）として治療を受けた104例中、ツ反陰性例が7例あり、多数の針痕に一致して化膿疹や痂皮形成を認めるなど局所反応が強い例、局所反応が早期に減弱しない例、結核患者との接触があった例が含まれていた。感染からツ反陽転までの一定の期間を必要とするため、ツ反陰性のみを根拠に結核感染を否定せず、局所所見の程度とその推移、感染源となりうる結核患者との接触歴等も参考に慎重な感染判断を行い、感染が疑われる事例に対しては潜在性結核感染症の治療が必要と考えられる。また、この月齢では感染後発症に至る頻度が高いとされており、コッホ現象と判断された例に対して慎重な発病診断を行うことも必要である。ツ反を用いた感染診断は偽陽性が生ずることが知られている。一方、QFTは、特異度は高いが、小児、特に乳幼児における潜在性結核感染症の診断における感度は必ずしも十分とは言えない⁵⁾。今後、T-SPOT TBを含めた小児におけるIGRAを用いた感染診断の知見が集積され、潜在性結核感染症がよりの確に診断されるようになることが期待される。

わが国の年間感染危険率は0.02～0.04%程度と考えられているが¹⁾⁴⁾⁶⁾、結核菌への曝露からコッホ現象が成立するまでの期間は必ずしも明らかになっていない。接

Table 3 Estimated number of infections (per 100,000)

Required time from exposure to Koch's phenomenon (days)	Annual risk of infection		
	0.02%	0.03%	0.04%
60	3.9	5.8	7.8
45	4.7	7.1	9.4
30	5.5	8.3	11.1
15	6.4	9.5	12.7

種時の日齢を今回の報告で算出可能であった者の平均124日、BCG接種からツ反まで7日、乳児の年間感染危険率 (annual risk of infection; r) を0.02~0.04%と仮定して、曝露からコッホ現象成立までの期間 (T) が15, 30, 45, 60日であった場合のコッホ現象発生率 (N) を対象10万対で計算すると $N = 100,000 \times r \times (124 + 7 - T) / 365$ はTable 3に示すように3.9から12.7の間に分布しており、今回の「真のコッホ現象」の報告率10万対2.5はそれよりも少なかった。この原因として、感染危険があった児は保健所から接触者として対応されるため通常のBCG接種を受けないこと、今回の報告での「真のコッホ現象」106例 (13.0%) に対して、最終的な転帰が不明な他院に紹介された例54例 (6.6%) および不明44例 (5.4%) に「真のコッホ現象」が含まれていたと推定されること、保護者が局所反応を見過ごして報告されなかった可能性、局所反応判明後に適切な感染診断がなされなかった可能性、対象月齢が生後4カ月程度で推定されている年間感染危険率よりも感染が起こっていない可能性などが考えられる。

結 語

報告数には人為的な要因が関係している可能性があり、適切な措置の徹底を図るため、今後とも保護者および医療機関等に対してコッホ現象に関する正しい情報提供をする必要がある。コッホ現象にかかわる重篤な副反応の報告は見られず、BCG直接接種は安全であることが確認できた。

文 献

- 1) 青木正和：コッホ現象. コッホ現象/多剤耐性結核症. 「医師・看護職のための結核病学」平成19年改訂版, 結核予防会, 東京, 2007, 4-36.
- 2) 加藤誠也：コッホ現象の厚生労働省報告について. 保健師・看護師の結核展望. 2006; 87: 60-62.
- 3) 高松 勇, 永井仁美：大阪府におけるコッホ現象の現状と検討. 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」(主任研究者：加藤誠也) 平成18-20年度総合報告書, 361-382.
- 4) 森 亨：BCG直接接種法とコッホ現象. 保健師・看護師の結核展望. 2005; 86: 27-32.
- 5) 徳永 修：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. 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」(研究代表者：加藤誠也) 平成21年度総括・分担研究報告書, 98-107.
- 6) 森 亨：BCG 接種の副反応とコッホ現象. 保健師・看護師の結核展望. 2009; 93: 8-15.

Original Article

ANALYSIS OF KOCH'S PHENOMENON BY BCG VACCINATION
WITH THE MULTI-PUNCTURE METHOD IN JAPAN¹Seiya KATO, ²Osamu TOKUNAGA, and ³Takashi YOSHIYAMA

Abstract [Purposes] In Japan, BCG vaccination without a prior tuberculin skin test was started in 2005. Koch's phenomenon is well known as a skin reaction that appears within a few days at the BCG vaccination site if the vaccination is given to a person infected with tuberculosis. However, little has been known regarding Koch's phenomenon in cases where BCG is administered by the multi-puncture method. All doctors who observe Koch's phenomenon are requested to provide a report to the local government, which then transfers the report to the Ministry of Health, Labour, and Welfare. The purpose of the present study was to clarify the issues and challenges regarding Koch's phenomenon in Japan.

[Methods] We analyzed a total of 814 reports of Koch's phenomenon submitted between April 2005 and March 2009. The results were redefined in this study as follows. Non-specific reaction: Cases that we judged to not be infected with *M. tuberculosis* (not true Koch's phenomenon). This category includes cases classified as "follow up" on the report with a negative PPD result. Follow-up with positive tuberculin test: Cases that were highly suspected to be infected from a positive tuberculin test but that were followed up without treatment. This category includes cases in which treatment was recommended but was refused by the guardians. Koch's phenomenon: Cases that were treated as latent tuberculosis infection or disease. Referred to other hospital: Cases that were referred to another hospital and their final outcomes are not known. Unknown: Cases for which the final outcomes are not known due to a lack of information.

[Results] The age at vaccination from 3 to 6 months in most cases, with an average age of 4 months (124 days). Skin reactions were noticed within 3 days in most (95.6%) of the cases. No serious reactions due to Koch's phenomenon were reported. The numbers of reported cases and the rates by the number of births were quite diverse among prefectures. The results for the reports were as follows: non-specific reaction: 578 (71.1%); follow-up with positive tuberculin test: 34 (4.2%); Koch's phenomenon: 106 (13.0%); referred to other hospital: 54 (6.6%); unknown: 44 (5.4%).

[Discussion] The differences in the number of reports by prefecture may partially be explained by differences in the risk

of infection, but mostly by human factors such as: 1) explanation of Koch's phenomenon to guardian at the time of vaccination; 2) reaction to notification from guardian; 3) report system from doctor in charge to MHWL etc.

The results showed a trend toward a steady decrease in the non-specific reaction over the 4-year period. When BCG direct vaccination was started in 2005, health professionals were not aware that a mild skin reaction at the vaccinated site could appear and then fade out within a few days without any special reason. Almost all the noted skin reactions in the first year were reported. It is now known, however, that such non-specific reactions can appear together with a negative tuberculin skin test and then fade out within a few days. The incidence of a "true" Koch's phenomenon (cases treated as LTBI or disease as well as cases diagnosed as LTBI but for which treatment was refused by guardians) was less than estimated based on the annual risk of infection. This result is probably due to the following: 1) some cases with a risk of infection do not receive the BCG; 2) a final result was not obtained in 12.0% of the cases, which must include a certain number of cases with a "true" Koch's phenomenon; 3) skin reactions were sometimes missed by guardians; 4) a proper diagnosis was not made for a suspected case; 5) the actual risk of infection in infants aged less than 4 months is less than estimated.

[Conclusion] Accurate information regarding Koch's phenomenon should be provided to guardians as well as doctors and/or health workers in charge of BCG vaccinations.

Key words: BCG, Koch's phenomenon, Multi-puncture method, Risk of infection

¹Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, ²National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital, ³Fukujiji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Seiya Kato, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.

(E-mail: kato@jata.or.jp)