

Mycobacterium avium の感作が原因と示唆された コッホ現象の乳児例

¹古市 嘉行 ¹笠井 慎 ²太田 正樹

要旨：症例は7カ月男児。BCG接種後にコッホ現象を認め、当院に紹介された。児は咳嗽や発熱を認めず、胸部X線は異常なく、活動性結核患者との接触歴もなかった。しかしツ反が陽性であったことから潜在性結核感染症（LTBI）と診断し、発症予防のためINHの内服を開始した。3週間の胃液培養により *Mycobacterium avium* が検出され、コッホ現象の原因として *M. avium* の感作が疑われたが、LTBIを否定できず、INHの投与を継続した。分離された *M. avium* はINHに耐性を示したが、6カ月間の予防投与後には、胃液からは検出されなかった。その後の経過は良好である。BCG接種後のコッホ現象例の中に、結核菌ではなく、非結核性抗酸菌の感作が原因となっているものが含まれている可能性はこれまでも指摘されていたが、報告例はきわめて少ない。本症例はその推測の裏付けとなりうると思われる。BCGの接種時期の変更に伴い、BCG後のコッホ現象が増加している可能性がある。よって乳児はできるだけ早期にBCGを接種することが重要である。またコッホ現象を契機にLTBIと診断された乳児例の詳細な情報を蓄積していく必要がある。

キーワード：コッホ現象, BCG, 乳児, *Mycobacterium avium*, 潜在性結核感染症

はじめに

BCGの直接接種導入以前は、ツベルクリン反応（以下、ツ反）陽性者の出現頻度が生後6カ月ごろより増加し、そのためBCG接種の機会を逃してしまう児が年間3～4万人いたとされている。一方、推計の結核既感染率（生後1歳までに結核に感染する割合：0.05%）からすると、この多くが真の結核感染ではなく、非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria: NTM）等の感作によるものと推測できる。従ってNTMは、現在ツ反に代わり結核感染の指標となっている“BCG接種後のコッホ現象”にも影響していると考えられるが、NTMの感作が原因と推定されるコッホ現象の報告例¹⁾はきわめて少ない。今回われわれは、BCG接種後コッホ現象を呈しツ反陽性の7カ月乳児において細菌学的な検索を積極的に行うことにより、胃液培養から *Mycobacterium avium* を検出したので報告する。

症 例

症 例：7カ月、男児。

主 訴：コッホ現象の疑い、BCG針痕部 grade 4（大阪府豊中保健所、永井²⁾による）。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：家族親類縁者のうち当該児の接触者の健診を実施したが、活動性結核患者は認められなかった。児の祖父および曾祖母についてはクオンティフェロンTB（以下QFT）陽性であったが、胸部X線検査等によりいずれも活動性結核は否定されている。

現病歴：生後7カ月8日でBCGを接種し、2日後にコッホ現象の疑いで当院に紹介となった。初診時発熱や咳嗽は認めず、BCG針痕部は grade 4 であり、接種6日後の評価で皮膚反応の改善を認めないためツ反を実施し陽性（19 mm×19 mm、陰性は10 mm未満）であった。胸部X線写真に異常は認められず、また結核患者との明らかな接触歴もなかったことから、潜在性結核感染症（latent

¹山梨赤十字病院小児科, ²結核予防会結核研究所対策支援部

連絡先：古市嘉行, 山梨赤十字病院小児科, 〒401-0301 山梨県南都留郡富士河口湖町船津6663-1
(E-mail: yofuruichi@yahoo.co.jp)

(Received 12 Jan. 2018/Accepted 21 Feb. 2018)

tuberculosis infection: LTBI) と診断した。コッホ現象の原因検索を目的にQFTおよび胃液の抗酸菌検査(塗抹・鏡検, 培養およびpolymerase chain reaction: PCR)を実施し, isoniazid (INH) 10 mg/kg/日の予防内服を開始した。

初診時身体所見: 体重9.5 kg, 体温36.8℃, 咽頭発赤軽度あり, 頸部および腋窩に有意なリンパ節腫大なし, 呼吸音清, BCG針痕部は接種後2日でgrade 4, 接種後6日でgrade 5であったが(Fig. 1), その他の部位に皮疹は認められなかった。

検査所見(Table 1a): 一般血液検査, QFTおよび胸部X線写真では異常所見を認めなかった。また胃液塗抹検体での抗酸菌PCRは結核菌群, *M. avium* complex (MAC)

どちらも陰性であった。しかし3週間の胃液培養により抗酸菌が検出され, 抗酸菌PCR(コバスTaqMan MAI)により*M. avium*であることが判明した。本症例より検出された*M. avium*の薬剤感受性はTable 1bに示すとおりであり, LTBIの化学予防で頻用されるINHには耐性を示した。

臨床経過: 本症例においては, ①コッホ現象の原因が*M. avium*であるか否かの判断は困難であること, ②LTBIは検出できないほど少量の結核菌が体内にいることと同義であり, 結核菌が検出されず*M. avium*が検出されたとしてもLTBIを否定できないこと, ③咳嗽や呼吸困難など気道症状がなければ, *M. avium*を治療対象とする必要



Fig. 1 BCG scars (on the left upper lateral arm of the case)

Table 1a Laboratory data

CBC		Interferon-Gamma release assay (QFT)	(-)
WBC	13500 / μ l	[Gastric juice]	
Neu	29.2 %	Acid-fast bacteria	
Lym	61.9 %	Smear	(-)
Mo	5.0 %	PCR	
Hb	10.0 g/dl	<i>M. tuberculosis</i>	(-)
Plt	59.0×10^4 / μ l	<i>M. avium</i>	(-)
Blood chemistry		<i>M. intracellulare</i>	(-)
TP	6.8 g/dl	Culture	
T-bil	0.6 mg/dl	<i>M. avium</i>	(+)
AST	42 IU/l		
ALT	20 IU/l		
LDH	307 IU/l		
CPK	234 IU/l		
BUN	7.4 mg/dl		
Cre	0.2 mg/dl		
CRP	0.01 mg/dl		

Table 1b Antibiotic susceptibility of isolated *M. avium*

Anti-tuberculosis drug (μ g/ml)	Susceptibility
Streptomycin (10)	S
Isoniazid (0.2)	R
Isoniazid (1.0)	R
Rifampicin (40)	S
Ethambutol (2.5)	R
Kanamycin (20)	S
Enviomycin (20)	R
Ethionamide (20)	S
Cycloserine (30)	S
Para-aminosalicylic acid (0.5)	R
Levofloxacin (1.0)	S

S: sensitive, R: resistant

はないこと、をもとに、通常のLTBIと同様に結核菌の発症予防を目的とした6カ月間のINH（およびVitamin B₆）の内服とその後2年間のフォローを行うこととした。本症例は予防内服開始後も、長期に及ぶ気道症状や発熱を認めなかった。また生後8カ月時に、左下肢に内踝より上向性に大腿内側および臀部に配列する紅斑と痂皮を認めたが、当院皮膚科にて非特異的な線状苔癬と診断され、経過観察で徐々に自然消退し始めた。INH予防内服終了後に実施した胃液の抗酸菌PCRおよび培養検査で結核菌群および*M. avium*はともに陰性であり、胸部X線写真では異常を認めず、現在児の経過は良好である。

考 察

1997年当時、森³⁾は結核未感染のツ反について、0～3歳のBCG未接種乳幼児におけるツ反10 mm以上のいわゆる“偽陽性率”を3.4%と算出し、年齢を経るに従いこのような非特異的陽性反応が増加するため、乳幼児のできるだけ早い時期にBCG接種を行うことが望ましいと報告している。

しかし日本におけるBCG接種時期は、2005年に生後3～6カ月の児を対象とした直接接種に移行した後、2013年4月以降はBCG骨炎などの副反応増加の懸念から1歳未満（標準接種時期を生後5～8カ月）へと引き上げられた。この間、BCG接種後のコッホ現象が、ツ反の代わりとなる乳児結核スクリーニングの有効な手段として位置づけられ、実際コッホ現象を契機に発見された乳児結核の報告例^{4)~6)}もある。

伊藤⁷⁾は結核サーベイランスシステムを用いた研究で、このBCG接種時期の変更により、コッホ現象を契機としたLTBI登録者数が約2倍に増加したと推定している。当院医療圏を含む山梨県富士・東部保健所管内でも、コッホ現象を契機としたLTBI登録乳児数は2013年以降増え始めている（2008～2012年0例、2013年以降6例）。LTBI増加の理由として伊藤は、BCG接種前に結核菌に感染する乳幼児が増加するも、そのほとんどがコッホ現象により未然に発見された可能性と、BCG接種前に結核菌群と交差抗原を有する菌に感作された可能性を挙げている。しかしBCG接種時期を変更した2013年前後で乳児の活動性結核患者数の増加が見られなかったことか

ら、前者のみで全てを説明することは難しく、また本症例は後者の可能性が高い。当科ではコッホ現象が疑われた児が来院した際、永井²⁾のフローチャートに加える形で、LTBIへの化学予防開始前にQFTと胃液の抗酸菌検査（塗抹・鏡検、培養およびPCR）を行い、コッホ現象を契機に診断されたLTBIの原因検索を積極的に実施してきた。ツ反の判定は、結核予防会「現場で役立つ直接BCG接種の手引き（平成25年改訂）」⁸⁾に従い、BCG接種後2週間以内であれば10 mm以上を、2週間以降であれば20 mm以上を陽性としている。

2013年10月以降の当科における乳児LTBI 5例をTable 2に示す。全例でBCG接種後2～4日以内にgrade 3以上の針痕部局所反応を認めた。また活動性結核患者との接触歴はなかった。Case 1～4のBCG接種時期は生後5カ月と比較的早いですが、ツ反最大径も10～14 mmと反応が弱いことがわかる。この4例についてはツ反陽性の基準をより厳しくすることでLTBIの対象から外せる可能性がある一方、仮に接種時期が遅れていればツ反はより強いものとなり、また放置すれば結核感染が顕在化した可能性も否定できない。また胃液培養により*M. avium*が検出された本症例（Case 5）は、接種時期が生後7カ月と遅く、ツ反が最も強いことが特徴的であり、乳児ができるだけ早期（現在は生後5カ月）にBCGを接種することの重要性を示唆している。

NTMはこれまで150種類以上が知られ、自然界では土壌や水系、家屋では浴室や水道管等の水回りに存在する環境常在菌である。ヒトからヒトへは感染しないと考えられているが、自宅内での感作は容易に起こりうると推測できる。Namkoongら⁹⁾はアンケート方式による全国疫学調査で日本における肺非結核性抗酸菌症（肺NTM症）の罹患率が近年上昇傾向にあり、すでに肺結核を超えていると報告している。また肺NTM症の88.8%がMACであり、肺*M. avium*症と肺*M. intracellulare*症の分布には地域差を認め、肺*M. avium*症罹患率は東日本で高い傾向にあるとしている。小児においては、NTMが呼吸器感染症として臨床的に問題となることは、免疫不全症などを除けばきわめて少なく、本症例のように症状が出現せずに感作のみされ、児が通常もつ免疫機能のみで自然に収束する例がほとんどであろうと思われる。スウェーデン

Table 2 Five infant cases diagnosed with LTBI due to Koch phenomenon in our hospital (Oct. 2013-)

Case	Age (mo) /sex	Maximal grade of Koch phenomenon (elapsed days after BCG)	Tuberculin skin test (elapsed days after BCG)	Culture of gastric juice
No. 1	5/M	grade 5, scab formation + (11 days)	11 mm × 9 mm (4 days)	(-)
No. 2	5/M	grade 5, scab formation + (12 days)	10 mm × 8 mm (5 days)	(-)
No. 3	5/F	grade 4, purulent skin rash + (4 days)	11 mm × 10 mm (4 days)	(-)
No. 4	5/M	grade 4, purulent skin rash + (6 days)	14 mm × 11 mm (6 days)	(-)
No. 5 (this case)	7/M	grade 5, scab formation + (6 days)	19 mm × 19 mm (8 days)	<i>M. avium</i> (+)

においてBCG接種中止後、MACによる小児の局所感染（頸部リンパ節炎）が増加したとの報告¹⁰があり、MACが結核菌群と交差抗原を有することの傍証となっていると考えられる。

BCG接種月齢の引き上げにより、乳児が接種前に環境常在菌であるNTMの感作を受ける機会が増え、BCG後のコッホ現象も増加している可能性がある。乳児はできるだけ早期にBCGを接種することが重要と考えられる。現在の知見およびLTBIの疾患概念上、NTMの検出によりLTBIを否定することはできないが、コッホ現象を理由としたLTBIの原因検索を積極的に行い、その詳細な症例情報を蓄積していく必要がある。

結 語

胃液培養で*M. avium*が検出された、コッホ現象を呈しツ反陽性の7カ月乳児例を報告した。BCG接種後のコッホ現象例の中にNTMの感作が原因となっているものが含まれている可能性はこれまでも指摘されていたが、本症例がその推測の裏付けとなりうると考えられる。BCG接種後のコッホ現象を機にLTBIと診断された症例が増加し、その中に真の結核感染症が原因でないものが少なからず含まれているのであれば、十分な疫学的調査を実施したうえで、BCG接種時期を早める等の対策を立てる必要があるかもしれない。

本論文は1例報告でありコッホ現象の発生がNTMによる感作が原因で起きていると結論付けることは難しい。しかしコッホ現象が、NTMによる感作の機会がより多い月齢が高い乳児において、より多く発生している可能性があり、BCG接種をできるだけ早期（現在の制度では生後5カ月）に実施するよう注意喚起を図る意義が認められる。

本論文の要旨は第53回日赤医学会総会（仙台市，平成29年10月）で発表した。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 中本貴人, 日高靖文: *Mycobacterium marinum*感染が原因と考えられたコッホ現象の1乳児例. 感染症学雑誌. 2008; 82: 769.
- 2) 永井仁美: BCG接種におけるコッホ現象への対応. http://www.jata.or.jp/rit/rj/bcg_nagai_21.12.18.pdf (2018年4月14日アクセス)
- 3) 森 亨: ツベルクリン反応とBCG接種の考え方. 日本医学雑誌. 1997; 118: 811-815.
- 4) 高松 勇, 亀田 誠, 樋口一恵, 他: Koch現象が発見動機になった肺門リンパ節結核の5カ月乳児例. 結核. 2008; 83: 294 (第83回総会抄録).
- 5) 篠木敏彦, 佐野史絵, 原 良紀, 他: コッホ現象を契機に発見された乳児結核の一例. 神奈川医学会雑誌. 2009; 36: 52.
- 6) 京納正法, 重富浩子, 田中藤樹, 他: コッホ現象を契機に発見された母子感染による乳児肺結核. 日本小児科学会雑誌. 2017; 11: 100.
- 7) 伊藤邦彦: BCG後のコッホ現象例の増加. 結核. 2015; 90: 421-424.
- 8) 結核予防会: 「現場で役立つ直接BCG接種の手引き（平成25年改訂）」, 森 亨監修, 結核予防会出版調査課, 東京, 2013.
- 9) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al.: Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan (1). *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 1116-1117.
- 10) Romanus V, Hallander HO, Wählén P, et al.: Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis.* 1995; 76: 300-310.

Case Report

AN INFANT CASE OF KOCH PHENOMENON, MOST LIKELY CAUSED
BY SENSITIZATION OF *MYCOBACTERIUM AVIUM*¹Yoshiyuki FURUICHI, ¹Shin KASAI, and ²Masaki OTA

Abstract A 7-month-old male infant diagnosed with Koch phenomenon after BCG vaccination was referred to our hospital. He had no symptoms such as coughing or fever, and was normal on chest X-ray. Further he didn't have apparent contact history with tuberculosis patients. However he was diagnosed with latent tuberculosis infection (LTBI) because of his positive tuberculin reaction (19 mm × 19 mm). Therefore prophylactic administration of isoniazid (INH) to him was started. *Mycobacterium avium* was detected from his gastric juice after 3 weeks incubation. As a result, it was suspected more strongly that sensitization of *M. avium* was involved in Koch phenomenon of this case. However we continued INH administration because it was difficult to deny LTBI. Isolated *M. avium* had resistance to INH, but was not detected from his gastric juice culture when prophylaxis for 6 months was completed. Subsequently his clinical course was good. This reported case supports a hypothesis that some cases of Koch phenomenon after BCG vaccination may have been induced by sensitization of nontuberculous mycobacteria (NTM), not by *M. tuberculosis*. The number of infants diagnosed with

Koch phenomenon after BCG vaccination is considered to have increased, following the change in the timing of BCG vaccination. Therefore BCG vaccination should be done as early as possible. It is also necessary to further accumulate detailed information on infants diagnosed with LTBI due to Koch phenomenon.

Key words: Koch phenomenon, BCG, Infant, *Mycobacterium avium*, Latent tuberculosis infection

¹Department of Pediatrics, Yamanashi Red Cross Hospital;

²Department of Technical Assistance for National Tuberculosis Programmes, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Yoshiyuki Furuichi, Department of Pediatrics, Yamanashi Red Cross Hospital, 6663-1, Funatsu, Fujikawaguchikomachi, Minamitsuru-gun, Yamanashi 401-0301 Japan. (E-mail: yofuruichi@yahoo.co.jp)