

コッホ現象

BCG 直接接種に関連して

結核予防会会長 青木正和

1. コッホ現象を今、考える理由

2002（平成14）年3月20日の厚生科学審議会感染症分科会結核部会は、「結核対策の包括的見直しに関する提言」¹⁾を行い、今後の結核対策の方向をとりまとめ、これからの結核対策の方向を示した。しかしここでは、中学1年生の健康診断と乳児のBCG直接接種については意見の集約が行われず、それぞれ2案併記となった。乳児のBCG接種については、「6カ月までの乳児のBCG接種は直接接種が可能であるが、結核感染の可能性がある地域ではツ反応を先行することが乳幼児結核の早期発見に有利という考えもあるので、引き続き検討が必要」という両論併記であった。

このため、厚生科学審議会感染症分科会結核部会・感染症部会のもとにワーキンググループがつくられ検討された結果、同年6月5日に合同委員会報告書²⁾がまとめられた。乳幼児のBCG接種については、「原則として生後6カ月までツ反応検査を省略したBCG直接接種を導入する」と結論されたが、この合同委員会では、次に記すようにその根拠を示すとともに、問題点の検討とその結果の整理も行われている。すなわち、

①乳幼児のBCG接種でツ反応の判定を経る

ことにより、ツ反応判定漏れのため36%、4万3000人がBCG未接種となる。

- ②ツ反応の判定を経ることにより、多数の偽陽性（false positive）がみられる。このための精密検査、過剰な化学予防は決して少なくない。
- ③乳児にツ反応を正しく行うことは技術的にも難しい。
- ④ツ反応によって発見される乳幼児の結核患者は月齢6カ月以下で2人、3歳以下では13人である。
- ⑤BCG直接接種は安全である。
- ⑥既感染者にBCGを接種するとコッホ現象がみられることが多いが、コッホ現象は重度に至ることはない。
- ⑦コッホ現象自体を感染の指標として利用することも可能である。

現在（2003年12月）、乳幼児のBCG直接接種がいつから実施されるか、何歳まで直接接種で行うか、実施の場合の具体的な方法をどうするかなどは明らかでない。しかし、厚生科学審議会の提言が出されているので早晚実施されることは間違いない。また、上述の合同委員会が検討した項目はいずれも重要な問題である。基本的な事項を今、理解しておくことは決して無駄ではないだろう。

2. 「コッホ現象」についての コッホの記載

本稿では、乳児（あるいは乳幼児）の BCG 接種が直接接種に切り替えられるときに理解しているべき事項を検討することとするが、まず始めにコッホ現象について記載する。コッホが最初に記載した「コッホ現象」を、コッホの原著³⁾をそのまま翻訳してみると次のとおりである。少し長くなるが正確に理解するために「コッホ現象」を記載した部分をそのまま訳した。

「健康なモルモットに結核菌の純培養を接種すると、普通、接種局所の傷口は閉鎖し、初め数日は治癒したように見える。10～14 日たったころによやく硬い小さな結節が出来、やがて破壊して潰瘍を作り、この潰瘍は動物が死ぬまで残る。

しかし、結核に既に感染した動物に接種すると全く違った経過をたどる。この現象を観察するには 4～6 週前に感染させた動物が最も適当である。こういう動物に結核菌を接種すると、初めは小さな接種局所は閉じるが、翌日または翌々日には接種局所には小さな結節が形成されるだけでなく独特の変化が起こる。それは固くなり、前よりも黒ずんだ色を呈するようになる。この変化は接種局所だけでなく直径 0.5～1 cm の周囲に広がる。間もなく変化した皮膚は壊死に陥り、ついには脱落し、扁平な潰瘍となり、普通、速やか、かつ着実に治癒する方向に向かうことが日を追うごとにはっきりしてくる。しかし、所属リンパ節は侵されない。したがって、健康な（未感染の）モルモットと既感染のモルモットの皮膚では、接種された結核菌は全く異なって作用するのである。

このような著明な作用は結核菌の生菌でみられるだけでなく、長時間低い温度に置いたり、沸騰する高熱にさらしたり、あるいは化学物質を用いて殺菌するなど、どんな殺菌方法で殺菌

した死菌でもみられるのである。」

これが「コッホ現象」といわれている現象のオリジナルの記載であるが、結核の免疫、アレルギーに関する重要な事実を明快に述べているといえよう。つまり、結核菌を接種した場合の反応は、結核既感染か未感染かによって大きく異なり、既感染の場合には、次の特徴があるというわけである。

- ① 反応は早く、強くみられる。
- ② しかし、所属リンパ節に病変を作らず、その後の接種局所変化の経過は早く、速やかに治癒する。
- ③ この現象は生菌接種の場合だけでなく、死菌接種で同様に認められる。

この現象の①は過敏症反応、アレルギーであり、②は免疫である。ただし、①を過敏症反応といったが、必ずしもマイナス面だけをもつ現象ではなく、防御機能も内包した免疫現象の一部と考えるほうが正しいだろう。

この後、コッホ現象は多くの研究者によって追試され、広く確実に認められる現象として確認されている。

3. 結核既感染者への BCG 接種は安全か？

BCG 接種前にツ反応検査を行うと、ツ反応の判定に戻らず、主目的である BCG 接種から漏れてしまう者が途上国では数%から 25%にも上る。ツ反応検査の人手、費用も無視できない。他の予防接種では免疫のない者だけを選んで接種している例はない。このため副作用が大きくないなら、多くの人が接種から漏れてしまう従来の方法より BCG も直接接種にしたほうがよい、特に途上国では直接接種が望ましい。こういう意見が 1950 年代の後半から WHO を中心に強く出てきたのである。

しかし当時最も心配されたことは、「結核既感染者に BCG を接種すると、安定している病

変を再燃させてしまうのではないか」ということ
であった。既感染者では接種局所に強い反応
がすぐに起こるのなら、初感染時に出来て安定
している病巣の中の菌にも反応が起こり、安定
病巣を再燃に導くのではないか、という危惧で
ある。

そこで Gordon ら⁴⁾は、東アフリカの農村で
学校に通う5~16歳の小児1,750人を対象にし
てツ反応成績に関係なく全員にBCG接種を行
い、BCG接種が既存病巣の再燃を起こすか否
か検討し、併せてコッホ現象の観察も行った。
始め全員に10 TU (1,000倍 OT) でツ反応を
行い、続いて判定成績に関係なく全員に凍結乾
燥BCG (Pasteur株) 0.1 ml を接種、7カ月後
に再燃が起こったか否かを検討した。また、
BCG接種の72時間後と7週後に接種局所の観
察を行ってコッホ現象の観察も行った。

まずBCG接種後の結核発病状況をみると、
1,750人中7カ月後までに発病した者は2人
で、1人は頸部リンパ節結核、他は肺門リンパ
節腫脹であったが、両人ともBCG接種前には
ツ反応は陰性だった。ツ反応陽性だったにもか
かわらずBCG接種を行った140人からの発病
は1人もみられなかった。これだけではもちろ
ん断定はできないがBCG接種が既感染者の再
燃を促すとは考えられなかった。

わが国からは、教員が感染源となって小学4
年生で発生した注目すべき集団感染事例が報
告⁵⁾されている。戦時中の42年に立川市で発生
した事件である。この事例ではツ反応検査と
BCG接種との間隔がたまたま2カ月空いてし
まったために陽転直後にBCGを接種してしま
い、著明なコッホ現象が観察された事例であ
る。表1にその概略を示したが、当時のBCG
接種は、結研製BCG 0.06 mg/ml を0.3~0.4
ml 上膊皮下に接種して行われていた。

この例では3月にツ反応検査を行ったときは
陰性で、5月にBCG接種をしたときに著明
なコッホ現象がみられているので、感染直後の

**表1 感染直後に誤ってBCG接種を
行った集団でみられた
結核集団感染事例(大八木⁵⁾)**

太平洋戦争中に立川市の小学4年生で発生
した結核集団感染事例である。1942年3月、
全児童にツ反応検査を施行、都合でツ反応の
再検査なしに5月にBCG接種を行ったところ、
10人で3日後に接種局所に平均長径
49.2 mmの発赤を認める著明なコッホ現象
が認められ、そのうち5人は同一学級の児童
だったので調査を開始した。

この学級は、戦時下の教員不足のため臨時
の措置として、結核症で2年前から休養中の
教師から1~3月の2カ月間授業を受けてい
た。この教師は3月中旬から再び病臥してい
る。3月の検査で同クラスの80人中34人
(42.5%)がツ反応陽性、3月に陰性、疑陽
性だった46人中15人(32.6%)が5月ま
での2カ月間に陽転していた。結核性髄膜炎
で死亡1人、肺浸潤2人、胸膜炎1人、肺門
リンパ節腫脹8人、他に原因不明死亡1人を
認めた。結局死亡2人を含め13人が発病し
たことになる。なお、コッホ現象を認めた児
童10人中では肺門リンパ節腫脹4人(上記
8人中の4人)をみたがその後の経過は順調
で、ツ反応陽転直後のBCG接種は発病を促
すなどのマイナス効果はないと考えられた。

病巣が不安定な時期にBCGが接種されたこと
になる。この集団感染事例の感染時期は1月か
ら3月までの3カ月間なので、3月にツ反応が
陽性だったためにBCG接種を行わなかった児
童もほぼ同じ時期に感染したと考えられた。そ
こでツ反応陽転後BCG接種を行わなかった15
人と、BCG接種を行い著明なコッホ現象を認
めた10人の発病状況、経過を比べると表2の
とおりである。ツ反応が陽転していたため
BCG接種が行われず発病した児童では1人が
結核性髄膜炎で死亡、表には含めなかったが他
の児童1人が原因不明で死亡している。BCG
接種を行ってコッホ現象を呈し、かつ発病した

表2 小学校での結核集団感染時のツ反応陽転例と陽転直後 BCG 接種例の発病状況⁵⁾

	例数	発病者数	病名(例数)
ツ反応陽転例	15	8	H(4), P(1), M(1, 死亡), I(2)
コッホ現象陽性例	10	4	H(4)

H: 肺門リンパ節腫脹, P: 胸膜炎, M: 結核性髄膜炎, I: 肺浸潤

児童では、当時は当然化学療法は行われなかったが、いずれもその後の経過は順調で軽快したと報告されている。この結果、大八木は「(感染直後の BCG 接種は、) 肺における初感染結核症に対してなんら悪影響を与えないばかりでなく、むしろ発病は阻止されたのではないかと感ぜられた⁵⁾と述べている。

実際には 70 年ころから既に 30 年余り、世界中の途上国で BCG の直接接種が行われてい

る。この中には既感染者も少なからず含まれているが、既感染者の発病が促されたという報告は全くみられていない。BCG 接種のために既感染者の発病が促されることはない、と断定して誤りはないだろう。

4. BCG 接種でみられるコッホ現象

結核既感染者に結核菌を接種すると、局所の

表3 陽転直後の BCG 接種例の経過⁵⁾

番号	学年	性別	BCG 局所コッホ現象	接種3日後のツ反応	局所変化に応じた治療月数	2~3カ月後のX線所見
1	3	女	$\frac{22 \times 31}{38 \times 52}$	$\frac{22 \times 22}{45 \times 55}$ B	5 カ月	右肺門腺腫脹
2	3	女	$\frac{21 \times 24}{32 \times 41}$	$\frac{12 \times 15}{35 \times 60}$	5 カ月	右副気管腺腫脹
3	4	女	$\frac{19 \times 24}{39 \times 42}$ B	$\frac{3 \times 4}{6 \times 7}$	2 カ月	両肺門陰影増強
4*	5	男	$\frac{13 \times 13}{28 \times 30}$	$\frac{25 \times 30}{50 \times 65}$	4 カ月	右肺門腺腫脹著明
5*	5	男	$\frac{16 \times 23}{23 \times 45}$	$\frac{23 \times 23}{45 \times 60}$	6 カ月	異常なし
6*	5	女	$\frac{19 \times 22}{47 \times 64}$	$\frac{22 \times 25}{55 \times 60}$ B	2 カ月	両肺門陰影増強
7*	5	女	$\frac{18 \times 24}{36 \times 40}$	$\frac{22 \times 23}{35 \times 45}$ B	5 カ月	異常なし
8*	5	男	$\frac{22 \times 23}{58 \times 80}$	$\frac{35 \times 40}{66 \times 75}$	2 カ月	異常なし
9	6	女	$\frac{16 \times 16}{30 \times 38}$	$\frac{25 \times 27}{45 \times 70}$	2 カ月	右肺門腺腫脹
10	6	女	$\frac{8 \times 8}{35 \times 60}$	$\frac{22 \times 24}{40 \times 55}$	8 カ月	異常なし

* 発生クラスに属した児童で、学年は新学期のものである
BCG 局所コッホ現象はツ反応と同様に分母は発赤長径 (mm), 分子は硬結長径 (mm), B は水疱形成をそれぞれ示す

反応が早く強くみられるというが、どのくらい早く、どのくらい強くみられるかが問題である。また、この変化は速やかに治癒に向かうというが、どのくらいで治るのか？ 実際にはこれらはすべて、宿主側の免疫・アレルギーの状態と、接種された結核菌数（BCG 菌数）によって違って来るので一概にはいえない。同じ結核既感染者でもツ反応の弱い人があるし、極めて強く大きく反応する人もあるのと同様である。また、同じ BCG 接種でも経皮接種では皮内に接種される菌数は一例ごとに多少異なるだろう。

前述の小学校の集団感染のときにコッホ現象を示した 10 人の児童では、BCG 接種 3 日後に接種局所が発赤腫脹し、発赤長径の平均は 49.2 mm、硬結長径の平均は 20.8 mm で、1 人は水疱が認められている。コッホ現象に気付いた日にツベルクリンの注射を行ってツ反応をみているが、平均発赤長径は 55.2 mm、平均硬結長径は 21.0 mm と大きく、3 人は水疱が認められたという。コッホ現象とツ反応による発赤、硬結の大きさは表 3 にみるようにおおむね一致していた。BCG 接種局所は間もなく膿瘍化し、さらに 1 カ月後には大部分が潰瘍をつくり、その長径は 3~15 mm、治癒には 2~8

カ月を要したという。

また、先の Gordon らの報告⁴⁾からツ反応とコッホ現象（BCG 接種局所の反応）の大きさの相関を見ると表 4 のとおりである。主な結果は、① 1,750 人中 1,387 人（79.3%）はツ反応もコッホ現象もともに陰性であった。陰性者も含めれば、1,750 人中 1,433 人、81.9% で両反応の大きさは同じであった。② ツ反応陽性者（硬結 10 mm 以上）では大部分がコッホ陽性であったが、7.9%（140 人中 11 人）はコッホ現象が陰性（0~4 mm）であった。③ しかし、コッホ現象陽性（5 mm 以上）の者の中にはツ反応陰性の者が多く、63.4%（352 人中 223 人）認められた。乳児期に BCG 接種を受けた者が多ければツ反応は陰性でコッホ現象陽性者が多くみられても不思議ではないが、当論文には既往 BCG 接種についての記載がない。④ 7 週後に局所の潰瘍を認めた者はコッホ現象陰性群では 7.2%、陽性群では 20.5% で、コッホ現象陽性例で局所の治癒が遷延していたと報告されている。ただし、この地域の子供たちは不潔で混合感染を起こした者が多かったためと考察している。

表 4 ツ反応成績と BCG 接種部位の早期反応（コッホ現象，BCG 接種後 72 時間の接種部位の反応）¹⁾

コッホ現象 反応の大きさ (mm)	ツ 反 応 検 査						計
	反 応 の グ レ ード (mm)						
	陰性 0 ~ 4	I 5 ~ 9	II 10 ~ 14	III 15 ~ 19	IV 20 ~ 24	V 25 以上	
陰性 (0 ~ 4)	1,387 (人)	0	3	5	3	0	1,398
1 (5 ~ 9)	114	0	0	2	2	2	120
2 (10 ~ 14)	74	0	2	3	5	0	84
3 (15 ~ 19)	21	0	1	10	14	2	48
4 (20 ~ 24)	10	0	4	10	20	22	66
5 (25 以上)	4	0	0	2	14	14	34
計	1,610	0	10	32	58	40	1,750

5 . BCG 直接接種の実行可能性 検討実験

このように比較的小規模な実験や経験では、結核既感染者あるいは患者に BCG を接種しても結核発病が促されることはなく、コッホ現象も重いものではなく大きな問題が起こらないことは分かってきたが、フィールドで大規模な BCG 直接接種を実施することの安全性、妥当性を確認するためにはさらに大きな規模の実験が必要だった。このため WHO は 50 年代の終わりから 60 年代の初めにかけて各地で検討^{6)~9)}を行った。

これらの研究では対象者に結核既感染者を含める必要があったので、15 歳以上の者も含めて対象としている例が多い。また、BCG 接種前にツ反応検査を行ったうえで全員に BCG 接種を行い、ツ反応の大きさ別に BCG 接種局所の変化を観察していることはいずれも同様である。こうして得られた結論はいずれの研究もほとんど同じなので、代表的な研究としてタイで行われた Boonsong らの研究⁹⁾からみると次のとおりである。

1) Boonsong らの研究の方法

バンコク地域の六つの学校、施設の乳幼児、児童 1,113 人を対象として 1965 年に行われた研究である。対象者の年齢は、0~4 歳 12%、5~9 歳 59%、10~14 歳 26%、15 歳以上 7%であった。ツ反応検査、BCG 接種局所の観察を完了することができた 793 人でみると、ツ反応陽性（硬結 10 mm 以上）は 317 人（40%）で、このうちの 146 人（46.1%）は BCG 癬痕を認め、残りは自然感染と考えられた。BCG ワクチンはデンマーク製液体ワクチン、タイ製液体ワクチン、日本製凍結乾燥ワクチンの 3 種類が使われたが、ワクチンによる差は大きくなかったので全部を加えて結果を分析した。BCG 接種局所の変化は、接種後 1, 3 日, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 8 週に観察した。

わが国では BCG が経皮接種法で接種されているが、この方法はわが国独自の方法である。したがって、タイで行われたこの研究では当然、皮内接種法で接種されている。接種された部位には、初めには小さな硬結、発赤などの変化がみられることが多い。以下、これを局所反応、硬結などと呼ぶ。その後一部の者では、硬結の中心部が壊死に陥り、やがて潰瘍を形成する例がみられるようになる。潰瘍は 8 週後くらいには治癒し癬痕となる例もある。この研究ではこれらの壊死、潰瘍、癬痕を「tissue destruction（組織破壊）」と呼んでその大きさを測っているが、ここでは簡単にするために BCG 接種後 4 週ごろまでは「潰瘍」と呼び、8 週間後には「癬痕」と呼んでいる場合もある。

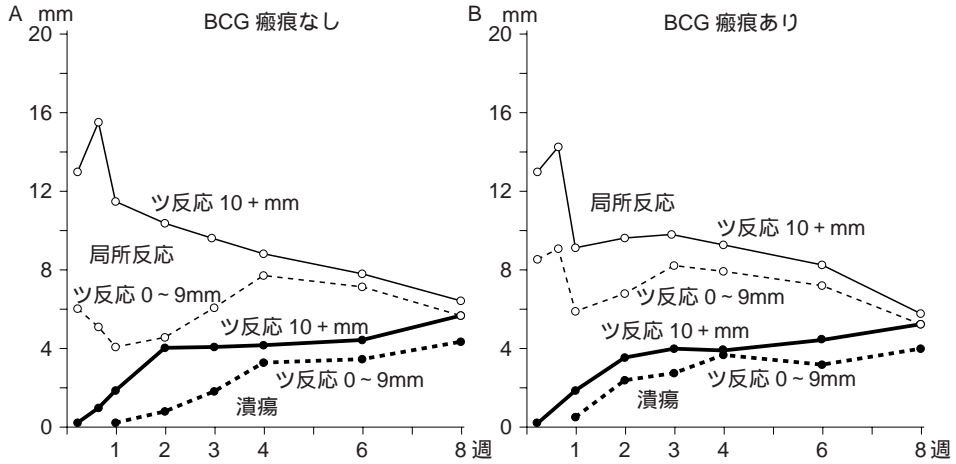
2) BCG 既接種者と結核自然感染者の比較

以前の BCG 癬痕の有無別に、今回の BCG 接種局所の局所反応（硬結）と潰瘍の平均の大きさの時間的推移を、ツ反応の陽性・陰性別にみたのが図 1 である。まず左の「A . BCG 癬痕なし」と右の「B . BCG 癬痕あり」の図を大まかに比較すると、ほとんど同じ傾向を示していることが分かるだろう。つまり、BCG 接種であろうが結核の自然感染であろうが、ツ反応が陽性か陰性かによって、BCG 接種後の局所変化は大きく違うのである。

詳しくみれば BCG 既接種者と結核菌感染者には多少の差がみられる。同じツ反応陽性でも結核菌感染者のほうが局所反応も潰瘍も多少大きい。逆にツ反応陰性者では、BCG 既接種者の反応のほうが、BCG 癬痕のない（本当の）陰性者より反応がやや著明である。BCG 既接種者ではツ反応が陰性でも、免疫反応が残存している例があることを示している。

しかし、この差は著明ではない。そこで、以下の分析は BCG 癬痕の有無を区別せず、両方を合計して行われた。

図1 BCG 癬痕有無別ツ反応陽性・陰性別
BCG 接種局所の反応，潰瘍の大きさの経時的推移⁹⁾



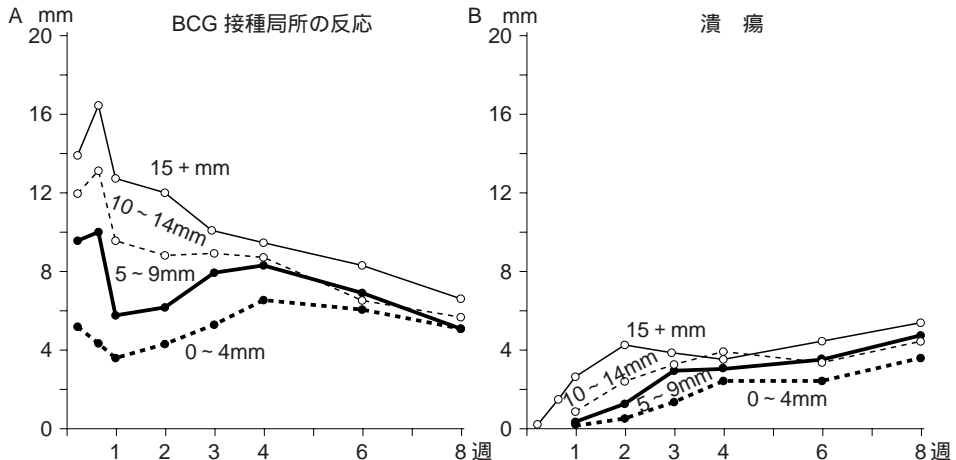
3) ツ反応の大きさ別 BCG 接種局所の反応の推移

BCG 接種前のツ反応の大きさ別に，BCG 接種局所の平均の硬結の大きさとして，潰瘍の大きさの推移をみると図2のとおりである。ツ反応硬結が 15 mm 以上の強陽性者では BCG 接種の翌日には既に平均約 14 mm の硬結がみられており，3 日後には平均 16.5 mm の硬結を示している。非常にはっきりしたコッホ現象である。これに対し，ツ反応硬結が 0~4 mm のも

のでは 3 日後までの反応は極めてわずかである。ところが 4 週を過ぎるとその差は小さくなり，8 週ではほとんど変わらなくなることは図にみるとおりである。

硬結より強い反応である組織の壊死，潰瘍形成，あるいは癬痕の大きさは図2の右の「B. 潰瘍」にみるとおりである。2 週後の潰瘍の大きさの平均をみると，BCG 接種前のツ反応の大きさに応じて次第に大きくなっているのがよく分かるだろう。このように，tissue destruc-

図2 ツ反応の大きさ別 BCG 接種局所反応と潰瘍の大きさ（平均）の経時的推移⁹⁾



tion の大きさの経時的変化でみても、ツ反応陽性者では早く大きく認められ、潰瘍の大きさは大きいことが多い。しかし、8 週後には癒痕となっている例が多い。

コッホ現象では反応が早く強く認められるが、「局所の変化がひどすぎて対応に困った例はなかった」といずれの報告でも述べられている。ツ反応陰性者に BCG を接種すれば tissue destruction は遅く出るが次第に大きくなり、8 週後にはツ反応陰性者でもある程度の大きさの潰瘍または癒痕が見られることは図のとおりである。

現在わが国で行われている BCG 経皮接種法はこれら皮下接種法とは大きく違うし、接種菌量も違うが、① 結核既感染者に BCG を接種すれば接種局所には誰でも気づく程度のコッホ現象がみられること、② コッホ現象は3日後に最も強くなること、③ 動物実験では接種局所の変化は速やかに治癒するといわれているが、局所変化の治癒には2~8カ月かかっており、1~2週で治るとはいえないこと、④ 既感染者に BCG を接種しても対応に困るほどのコッホ現象はみられないことの4点が、既感染者に BCG を接種したときのコッホ現象の特徴といえよう。

6. 経皮接種後の局所の経時的変化

1) 初回経皮接種後の局所の経時的変化

わが国の BCG 接種は経皮接種であり、使用するワクチンは東京株である。したがって、わが国の乳児(乳幼児)に BCG の直接接種を行った場合のコッホ現象は、当然外国での観察とは異なる。

コッホ現象を正しく理解するには、ツ反応陰性の結核未感染者に BCG を接種したときの局所の反応の経時的変化をまず正しく理解していなければならない¹⁰⁾。

生後3カ月で、ツ反応0 mm の乳児に BCG

を接種したときの経過をみると、接種の翌日には管針を強く押したために出来た発赤が残っているが、第2日以後は接種痕には全くなんの変化もない。3日後、1週後にもなんら変化がなく、BCG が接種されたか否か疑わしいと思うほどである。ところがこの例では、20日後になると淡い発赤が18個現れ、その後わずかずつはつきりし、第37日に突然著明な発赤の増強、腫脹が見られ、針痕中心部には壊死が認められている。この後は急速に治癒の傾向をみせ、4日後の第41日には「痂皮」の形成が見られている。しかしその後の治癒過程はゆっくりである。癒痕となるには6カ月くらいかかり、1年後には癒痕もやや分かりにくい程度にまで治癒する。実際には、乳児の側に反応性の個人差があるだろうし、BCG 接種時の「押し方」、つまり接種局所に入った BCG 生菌数も違うので、経過にも個人差があるだろう。しかし、これが結核未感染者に BCG 接種をしたときの局所変化の典型的な経過であり、よく理解しておくことが重要である。なお、前述の経時的変化は既にカラー写真で報告¹⁰⁾¹¹⁾してあるので参考にさせていただきたい。

2) わが国でのコッホ現象の観察

わが国では結核既感染者に実験的に BCG を接種することは、できないし許されない。したがって、結核感染者に BCG 経皮接種をしたときの局所変化の推移は分かっていない。しかし、2002年までは小・中学生に BCG の再接種が行われていたので、再接種の場合の局所変化は分かっている。少し古いが、東京都杉並区医師会学校保健部委員の医師が小・中学生に対する BCG 再接種時に、BCG 局所の経時的変化を観察した報告¹²⁾がある。当時、ツ反応発赤の5~9 mm は疑陽性と判定され、BCG 接種を行わなかったので、再接種はツ反応が4 mm 以下の者のみに実施された。

ツ反応が発赤4 mm 以下の陰性者で3日後と

21日後の局所の変化を観察できたのは小学生252人、中学生160人であった。多くの医師が参加して実施した共同研究だったため、局所の所見をどう記載するか難しかった。このため、ほぼ実物大の「判定基準写真」¹²⁾を各医師の手元に置いてもらい、これと比較しながら判定した。

小学1年生、あるいは中学1年生でのBCG接種後の局所変化の推移は、図3、図4のごとくであった。0歳児への初回接種と違い、3日後に既に「明瞭な発赤と硬結」を認める者が少なくなく、「わずかな発赤のみ」も加えると

80%を超え、「異常なし」とされた者は10~15%にすぎなかった。ツ反応の大きさ別にBCG接種の3日後の局所の変化をみると表5のとおりである。ツ反応が0mmなのに「明瞭な発赤と硬結」を認めたものが38.0%みられていて、「異常なし」は25.3%のみであった。

BCG接種を受けてから数年たちツ反応が4mm以下に減弱している小児でも、接種局所の変化は、BCG接種を受けていないツ反応陰性の0歳児への接種の場合と非常に大きく違うことが理解できよう。結核菌に感染した乳児あるいはツ反応が大きく出る小児にBCGを接種す

図3 小学1年生のBCG接種後の局所変化の推移¹²⁾

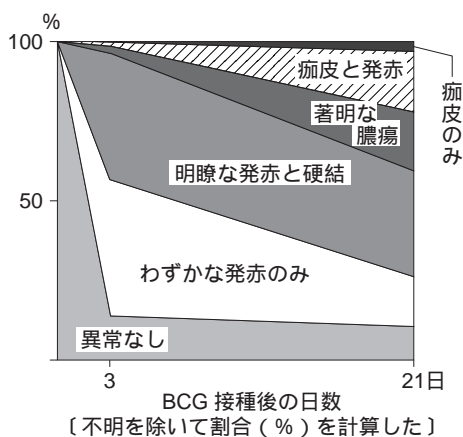


図4 中学1年生のBCG接種後の局所変化の推移¹²⁾

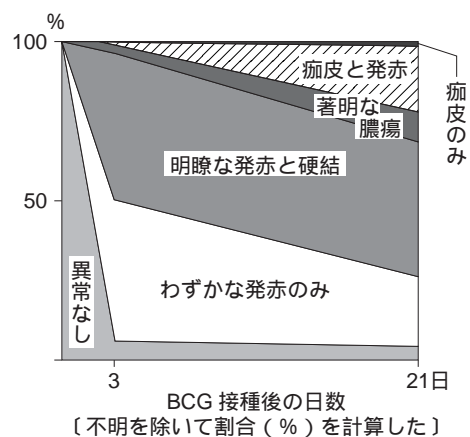


表5 今回のツ反応の大きさ別3日後の局所変化 (小学1年生)¹²⁾

	総数 (%)	異常なし	わずかな発赤のみ	明瞭な発赤と硬結	著明な膿瘍 小さい潰瘍	痂皮と発赤	痂皮のみ	不明
総数	252 (100.0)*	34 (14.2)	103 (43.1)	96 (40.2)	5 (2.1)	1 (0.4)		13
0mm	87 (100.0)	20 (25.3)	26 (32.9)	30 (38.0)	3 (3.8)			8
1mm	2 (100.0)			1 (100.0)				1
2mm	32 (100.0)	6 (18.8)	16 (50.0)	9 (28.1)		1 (3.1)		
3mm	80 (100.0)	4 (5.1)	42 (53.8)	31 (39.7)	1 (1.3)			2
4mm	51 (100.0)	4 (8.2)	19 (38.8)	25 (51.0)	1 (2.0)			2

* 割合 (%) は不明を除いた数を 100% として計算した

れば、コッホ現象はこの成績よりさらに強いと考えられる。しかし、中学生へのBCG再接種でコッホ現象が非常に著明だった生徒でも数カ月で治癒したことから分かるように、最終的にはなら問題がないことも理解しておくことが重要である。

7. コッホ現象による感染診断

乳児へのBCG接種を直接接種にすると、結核感染を受けた乳児に気付かず、診断が遅れるのではないかと、ということが直接接種をためらう大きな理由だったようである。しかし、ツ反応とコッホ現象の相関関係を検討したどの成績

も述べているように、コッホ現象のほうがツ反応より敏感である。直接接種を検討したインドあるいはトルコの研究者は、ツ反応による結核感染診断の感度は45.5~52.3%なのに、BCG接種後のコッホ現象による感染診断の感度は81~92%でずっと高いと報告¹³⁾¹⁴⁾しているほどである。なお、特異度はいずれも82.5~100%で変わらなかったと報告されている。

コッホ現象による感染診断は、BCG接種の3日後の局所の発赤（硬結）で行うのがよい。表6には、先に挙げたバンコクでの研究成績⁹⁾から、BCG接種1日後と3日後のコッホ現象の大きさとツ反応の大きさととの相関を示したが、1日後にはコッホ現象はまだ十分にはみら

表6 ツ反応とコッホ現象の大きさととの相関（BCG癬痕なし、日本製BCG接種）

A 1日後					
	(mm)	0~4	5~9	10~14	15以上
接 種 局 所 の 硬 結 の 大 き さ	0~1	1			
	2~3	52	2	2	
	4~5	41	1	2	2
	6~7	20	5	3	3
	8~9	5	2	3	5
	10~11	11	4	3	5
	12~13	7	7	11	8
	14~15	4	6	3	10
	16~17	4		5	5
	18~19				7
	20~21				4
	22~23			1	1
	24~25				1
	26~27				
	28~29				
	30~31				1
	32~33			1	
	34~35				
	例数		145	27	34
平均		6.11	10.7	12.53	14.73

B 3日後					
	(mm)	0~4	5~9	10~14	15以上
接 種 局 所 の 硬 結 の 大 き さ	0~1	12			
	2~3	66	1		
	4~5	28	2		
	6~7	18	4	2	
	8~9	14	1	1	1
	10~11	3	9	5	2
	12~13	7	4	9	12
	14~15	1	4	5	6
	16~17	1	2	4	15
	18~19			7	7
	20~21				4
	22~23	1		1	4
	24~25				1
	26~27				
	28~29				
	30~31				
	32~33				
	34~35				1
	例数		151	27	34
平均		5.13	10.93	14.56	17

れず、3日後になれば両者はかなりよく相関していることが分かるだろう。わが国では針痕に一致して明瞭な発赤が10個以上あれば陽性と考えてよいだろうが、実際には弱い発赤で「陽性とすべきか、陰性というべきか」迷う例もでてくるだろう。「陽性」および「陽性の疑い例」にはツ反応検査を行い、データを集めて検討し、わが国の経皮接種の場合の「感染診断の判定基準」を作成することが望まれる。

8.0 歳児へのツ反応に関連して

ツ反応検査による感染診断の感度はBCG接種が行われていない場合には94%程度、特異度は99%くらいといわれている。しかし、ツベルクリンそのものが国によって異なるし、判定基準も違う。わが国のツ反応の感度、特異度に関して一致した意見はないので、上述の感度、特異度を使い感染率が10%のときの陽性予測値(positive predictive value)を計算すると表7のとおりである。陽性とされた人の91.3%が結核に感染しており、診断が正しかったことになる。ところが、同じツ反応を使っても、乳幼児のように結核に感染している者がほとんどいない場合には陽性予測値は著しく低くなる。

現在、わが国の結核感染危険率は地域によって異なるだろうが、0.04~0.06%程度と推定されている。したがって、満1歳になった小児のうち結核の感染を受けている者は高くても0.06%程度である。既感染者が0.06%のときのツ反応検査の陽性予測値を計算してみると表8のとおりで、陽性者のうち実際に感染を受けているのはたった5.3%にすぎず、残りの94.7%は実際には感染していないのに陽性だったことになる。つまり偽陽性である。3カ月児とか6カ月児にツ反応を行えば偽陽性率はさらに高くなる。このため、米国などでは「患者家族など感染を受けている可能性が高い者を

除き、不特定の一般の乳児にツ反応検査を行うべきではない¹⁵⁾としているのである。わが国では偽陽性が多いので、陽性者には再ツ反応検査を行うように決めているが、再ツ反応を行っても偽陽性のために過剰診断となる例が後を絶なかった。このため、乳児にBCG接種を行うなら「直接接種」にすべきであるという考えが出てくるのである。

乳児へのツ反応検査は技術的に難しい。そのうえ、偽陽性が多いので、再検査を余儀なくされる。再検査をしても残念ながら偽陽性はなくなる。このためにBCGを受けられなかったり、過剰に化学予防が指示されたりするのである。

このような状況のため、直接接種を3カ月児まで認めている英国では、3カ月までに限らず、小児へのBCG接種はすべて「直接接種」にすべきであるという意見¹⁶⁾が出ているのである。

表7 感度94%、特異度99%、感染率10%のときの陽性予測値

	感染あり	感染なし	合計
ツ反応陽性	9.4	0.9	10.3
ツ反応陰性	0.6	89.1	89.7
合計	10	90	100

陽性予測値 = $9.4/10.3 = 91.3\%$

陰性予測値 = $89.1/89.7 = 99.3\%$

表8 感度94%、特異度99%、感染率0.06%のときの陽性予測値

	感染あり	感染なし	合計
ツ反応陽性	0.0564	0.9994	1.0558
ツ反応陰性	0.0036	98.9406	98.9442
合計	0.06	99.94	100

陽性予測値 = $0.0564/1.0558 = 5.34\%$

陰性予測値 = $98.9406/98.9442 = 99.99\%$

9. 患者家族の乳児への BCG 接種

乳児でのツ反応の陽性予測値が低いといっても、患者家族など感染の可能性が高い場合には陽性予測値は低くないし、ツ反応結果は信頼できる。逆に、コッホ現象はそれほど重いものではないといっても、接種局所の発赤、腫脹が見られるので、避けられるものなら避けたほうがよい。こう考えると、患者家族で感染の可能性が高いと考えられる乳児、例えば塗抹陽性患者と直接接触があった乳児などでは、あらかじめツ反応検査を実施し、その結果をみて BCG 接種を行うことも考えられよう。

現時点では、具体的な実施方法はいまだ決められていないので、「BCG 直接接種」の実施が決まれば、この時点で出されるであろう具体的な指示に従うこととなる。

10. 結 語

厚生科学審議会感染症分科会結核部会・感染症部会の合同委員会報告と同じであるが、コッホ現象に関する内外の文献を検討した結果、次の結論に達した。

- ①乳児に対する BCG 接種を行うとき、前もってツ反応検査で未感染者を選別していたが、結核感染危険率が 0.04~0.06% 程度に低下した現在では、乳児のツ反応検査の陽性予測値は 5% 程度と極めて低いので、BCG 接種を行うなら「直接接種」にすることが望ましい。
- ②乳児へのツ反応検査が技術的に難しいこと、再ツ反応を受けるための乳児、母親などの負担が大きいこと、再ツ反応を行っても偽陽性のために過剰な予防的治療が行われること、BCG 接種を希望しても受けられない場合が少なくないこと（合同委員会の検討では全国では 4 万 3000 人に上る）などを考えれば、さらに「直接接種」が望

まれる。

- ③結核既感染者に BCG を接種しても、発病を促したり、病状を悪化させたりすることはない。初感染病巣が新しい感染後間もないときに BCG 接種を行っても同様である。
- ④結核既感染者に BCG 接種をすればコッホ現象が認められる。コッホ現象は BCG 接種後 3 日目に最も強く、その反応の強さはおおむねツ反応の強さと相関している。しかし、詳しく見れば、コッホ現象のほうがいくぶん強い。
- ⑤コッホ現象は 3 日後をピークにして次第に治まるが、潰瘍形成を見ることもあり、治癒までには数カ月かかる。局所を清潔に保つことが重要である。
- ⑥ツ反応を省略しても、コッホ現象により結核感染の診断は可能である。BCG 接種の 3 日後に明らかなコッホ現象が認められれば、結核に感染している疑いが極めて強いので胸部 X 線検査、家族健診などが必要になり、化学予防が勧められよう。ただし、BCG 経皮接種によるコッホ現象での感染診断の「判定基準」はいまだ確立していないので、今後検討が必要である。
- ⑦BCG 接種 3 日後に局所に弱い反応がみられ、「コッホ現象陽性」とすべきか、「陽性としなくてよいか」迷う例も出てくるだろう。この場合にはツ反応検査を行って判断するほかない。このデータは集積し、「判定基準」作成に役立てることが望まれる。
- ⑧患者家族で感染が疑われる場合には、従来のように前もってツ反応を行っただうえて BCG 接種を行うことが望まれよう。

文 献

- 1) 厚生科学審議会感染症分科会結核部会・結核対策の包括的見直しに関する提言, 2002.
- 2) 厚生科学審議会感染症分科会結核部会・感染

- 症部会の共同調査審議に係る合同委員会報告書，2002 .
- 3) Koch R. Fortsetzung der Mittelungen ueber ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutch Med Wochenschrift 1891 ; 17 : 57 8. Gaffky G, Pfuuhl E, Schwalbe J. 「Gesammelte Wrke Robert Koch」 Erster Band Georg Thieme, Leipzig 1912 ; 669 72.
 - 4) Gordon GG, Shelley JH. The use of BCG vaccine in Mantoux positive and Mantoux negative persons in East Africa. Tubercle, 1959 ; 40 : 425 31.
 - 5) 大八木重郎 .11 年前にあった学童集団結核感染例について，特に自然感染後高アレルギー期に一致して，偶々 BCG 接種の加えられた例に就いて . 結核診療室，1953 ; 5 : 14 22 .
 - 6) Egsmose T. BCG vaccination with special emphasis on the feasibility of vaccination also tuberculin positive persons and of using the vaccination lesion as an indicator of tuberculous infection. WHO/TB/Techn/Information/12. March 1964. (なお，この論文は Acta Tuberc Scand 1965 ; 46 : 220 64 にも発表されている)
 - 7) WHO. A study of the practicability of direct BCG vaccination in Mauritania WHO / TB / Techn/Information/31. August 1964.
 - 8) WHO. Investigation of the practicability of direct BCG vaccination in Dahomey. WHO/TB/Techn/Information/33. July 1964.
 - 9) Boonsong S, Azuma Y. trial of BCG vaccination without preceding tuberculin test. WHO/TB/Techn/Information/66. 47 1966.
 - 10) 青木正和，佐藤瑞枝，大森正子 . BCG 初回接種および再接種例での局所変化の経時的観察 . 日医新報，1989 ; 3426 : 39 40 .
 - 11) 青木正和 . 医師・看護職のための結核病学，増刊 コッホ現象，多剤耐性結核症 . 結核予防会，2003 .
 - 12) 横田英夫，石川作男，泉 淳，ほか . 小・中学生で BCG 接種後に認められるコッホ現象の観察 . 日医新報，1989 ; 3426 : 43 47 .
 - 13) Udani PM, Parikh UC, Shah PM et al. BCG test in tuberculosis. Indian J Pediatr 1971 ; 8 : 143 50. Goecmen A, Kiper N, Ertan U, et al. Is BCG test of diagnostic value in tuberculosis. Tuberc Lung Dis 1994 ; 75 : 54 7.
 - 14) Goecmen A, Kiper N, Ertan U, et al. Is The BCG test of diagnostic value in tuberculosis ? Tuberc Lung Dis 1994 ; 75 : 54 7.
 - 15) Bureau of Tuberculosis Control. New York City Department of Health. Clinical policies and protocols. Second edition. October 1997.
 - 16) Bothamley GH, Cooper E, Shingadia D et al. Tuberculin testing before BCG vaccination. May not be necessary. BMJ 2003 ; 327 : 243 4.