

603人であり発見された患者は、0、6、4、7、4、12、13、9人であった。この検診はパン券・食料品の支給数にあわせて実施しているために、受診者数が多く、また患者発見率も高かった。社会経済弱者の結核対策として効果的な方策の一例と考えられる。

2.結核菌を利用した分子疫学的研究

1)大阪市で分離された結核菌の RFLP 解析

大阪市内で分離された結核菌を IS6110 を用いた RFLP 法により解析し、市内における結核菌の蔓延状況を把握することで、大阪市の結核予防対策に寄与することを目的とした。平成 13 年 1 月から 12 月までの期間に当研究所に搬入された、大阪市内で分離された結核菌 97 株(3/31 現在。未解析株約 100 株あり)について実施した。菌株の内訳はあいりん地区分離株が 27 株、その他の地域分離株が 61 株であった。得られた RFLP パターンの菌株間での類似性をコンピューター解析した。RFLP パターンは 88 株中 84 タイプあった。コピー数は 1~16 に分布し、10~13 コピーにピークが見られた。88 株全体におけるクラスター解析について、「同一パターンを示す 2 株以上の菌株で形成する」ものをクラスターとして、クラスター解析を行なって得られたクラスターは 4 種類ありクラスターを形成する菌株は 10 株(クラスター形成率:11%)であった。クラスターを形成しない菌株(1 パターン 1 菌株)は 78 株(89%)あった。クラスターサイズ(クラスターを形成する菌株数)はいずれも 2 で、RFLP タイプはそれぞれ 5 種類であった。

次いで、あいりん地区とそれ以外の地域についてクラスター解析を行なった。

①あいりん地区:あいりん地区在住患者分離株は 27 株で、クラスターを形成する菌株は 4 株(クラスター形成率:15%)であった。クラスターサイズはいずれも 2 で、RFLP タイプは 2 種類であった。

②あいりん地区以外:地域在住患者分離株は 61 株で、クラスターを形成する菌株は 4 株(クラスター形成率:7%)であった。クラスターサイズは 2 で、RFLP タイプは 2 種類であった。

③その他:あいりん地区と他地域在住患者分離株それぞれ 1 株ずつから成るクラスターが 1 つあった。クラスターサイズは 2 で、RFLP タイプは 1 種類であった。また、これまでに見られたクラスターに属する菌株が 4 株分離された。それぞれ CL002(東淀川区由来 1 株。91 年西成区、97 年不明で分離)、CL011(淀川区由来 1 株。94 年不明で分離)CL013(あいりん地区由来 1 株。93 年、99 年あいりん地区で分離)、CL021(北区由来 1 株。96 年西淀川区で分離)であった。

昨年の調査では、市内在住患者分離株 162 株中クラスターを形成する菌株は 31 株あり、クラスター形成率は 19%であった。本年のクラスター形成率は 15%で昨年に比べ低かった。また、昨年同様あいりん地区由来株とその他の地域由来株とで形成されるクラスターが 1 種類(2 株)あり、あいりん地区からの感染の広がりが懸念される。さらに、以前分離されたの同一タイプの菌株が分離されており、感染経路の解明が必要である。

2)堺市在住患者由来結核菌株の RFLP 分析

平成 11 年 1 月～平成 12 年 6 月の堺市新規登録結核患者由来株 129 株を RFLP 分析したところ、同一クラスターは 41 株(31.8%)から 13 個形成、類似クラスターは 98 株(75.9%)から 15 個形成された。堺市内では同年代間での感染より 20-59 歳での異なる年代間の感染頻度が高く、異なる年代間の感染には 50 歳代の患者が大きく関与していることが示唆された。70 歳以上の高齢者由来株も同一クラスターに含まれており、高齢者でも外来性再感染や集団発生への関与が起りうることが示された。堺市内の西地域では地域内での感染頻度が高く、堺、中地域では堺市内の他の地域との感染頻度が高いことが示唆された。南地域では地域内感染、堺市内の他の地域との感染ともに頻度が高いが、北地域では堺市内での感染頻度は低いと考えられた。大きな同一クラスターでは一地域への菌株の集積がみられ、感染の中心地があることが示唆された。11 株から成る大きな同一クラスター A は西地域に菌株の集積があることから、西地域を中心とした集団感染が発生している可能性がある。しかし、クラスター A の菌株が堺市に古くから蔓延する菌株で、個々の散発事例が集積してクラスターを形成している可能性も考えられる。

3.DOT の実施状況の分析

1)新宿区保健所における 1DOTS 事業の概要

新宿区も平成 12 年の結核罹患率は 78.4(人口 10 万対)と高く、新登録患者の

約 15%は外国人で 30%はホームレスといわれる社会経済弱者である。ホームレス結核患者を対象とした保健所主体の DOTS 事業(服薬支援事業)を平成 12 年 6 月から実施した。この事業をさらに充実させるために、平成 13 年度から DOT 対象者以外で中断リスクの高いと考えられる人を対象に週 1 回程度の変則的 DOT 事業を実施し、また DOT 通所者と終了者の交流の場として DOT グループミーティングを実施している。登録患者全体の治療評価を登録後 4 ヶ月後と 12 ヶ月後の 2 回行い、治療状況の把握や継続に対しての問題点を検討し、治療成績の評価を行っている。新宿区の平成 12 年の新登録患者数は 222 人で罹患率は 78.4 であった。222 人中ホームレスが 68 人(30.6%)、外国人が 32 人(14.4%)であり、両者を併せると全体の 45%がいわゆる社会経済的弱者で占められている。ホームレス結核患者 68 人の状況を見ると、再発例は 16 人で 24%であり、初診時菌検査で塗抹陽性患者は 37 人(54%)で、そのうちの 20 人は G6 号以上であった。ホームレス結核患者は再発率が高く、種々な要因による受診遅延から重症化して、発見されることが多く、治療困難となる例も多い。新宿区の結核治療成績は、平成 11 年では全体で治療成功 73.7%、中断 12%と全国や東京都と比較しても非常に悪い。中でもホームレスの結核患者は、治療成功 62%、中断 15.5%とさらに悪い状況にある。

平成 12 年 6 月からはホームレスに対する DOTS 事業を開始した。平成 12 年 6 月～平成 14 年 2 月末までの 1 年 8 ヶ月間

の DOT 対象者 62 人中、DOT を実施できなかったのは入院中に自己退院した 3 人、死亡した 7 人、他疾患で転院した者 2 人、DOT を拒否した 1 人の 13 人である。また、DOT によらず、入院中に治療終了した者が 11 人いた。平成 14 年 2 月末現在 DOT 実施者は 30 人で、その経過は終了者 19 人、現在継続中 7 人、中断者が 2 人である。症例の入院期間は 0.8～13.5 ヶ月、平均 6.4 ヶ月であった。長期の入院は耐性症例の者が多いが、理由がはっきりしない者もあり、入院期間は病院によって大きな差が認められた。また、治療終了者でみた DOT 実施期間は平均 3.7 ヶ月であった。終了者の DOT 実施率は平均 92.8%で、空袋による自己申告も含めた服薬率は 99.8%とほぼ完全な服薬状況であった。自己退院者 3 人のうち、2 人は DOT アプローチ前の自己退院でアルコール問題が原因の者と理由が不明の者である。他の 1 人は長期入院者で菌陰性化しているにもかかわらず、病院の退院許可がでないため自己退院した。DOT 実施中に中断した 2 人のうち 1 人はアルコール依存症で連続飲酒状態となり行方不明になったと他の 1 人はホームレス間の事件に巻き込まれ行方不明になった。しかし、4 ヶ月後に「新宿区で DOT を行っていた」といって城北福祉センターを受診しているとの連絡がはいった。

DOTS 事業による効果は開始後まだ 1 年 8 ヶ月であり、即断はできないが、DOTS 事業を開始した平成 12 年のホームレスの治療成績は治療成功 73%、中断 13%と平成 11 年以前に比較し向上している。

新規登録結核患者全員について治療状況の把握と評価(コホート)を目的に平成 12 年 4 月より開催している。対象は新登録結核患者全員で、方法は月 1 回、外部の専門家も交えた定期検討会を開催している。登録後 4 ヶ月後と 1 年後の 2 回行っている。平成 13 年度からは、それぞれ評価指標を定め、目標値を設定した。

治療評価会を開催し継続的に事例を振り返りながら、治療状況を把握し、評価していくことにより、中断を防ぎ、適切な治療支援方法を検討していく場になっていると考える。また、他の保健師の事例も共有することにより、共通した治療継続の問題点や解決方法を学ぶことができる。

2)川崎市における DOTS の実施

野宿者生活者検診で発見された患者の管理の徹底を図ることを目的に平成 12 年度から DOT をはじめた。実施主体は、川崎区役所保健所、健康福祉局健康部疾病対策課であり、主な関係協力機関は、川崎市立井田病院、(財)結核予防会神奈川県支部川崎健康相談所、川崎区役所福祉部福祉課、健康福祉局地域福祉部保護指導課である。平成 11 年度の野宿生活者結核検診発見患者は 12 名であり、通院治療開始となった 9 名中、同意を得られた 6 名が保健所に定期的に薬の殻を持参し、その内服を確認した。12 名全員の治療終了を確認した。平成 12 年度は 25 人、平成 13 年度は 12 月現在のところ 26 人が DOT を開始した。

4.地理情報システムを用いた横浜市の結

核発生状況の解析

寿地区には感染性を持つ結核患者が集積していることから、周囲の結核感染拡大のフォーカスとなっている可能性が考えられる。地理情報システム(以下、GISと呼ぶ)は、いろいろなデータベースに緯度経度等の地理データ(空間データ)を付加し、データの地理的解析を可能とする。今回、GISを利用して、寿地区周囲の結核感染拡大の可能性に関して検討した。寿地区を含む横浜市の中心に位置する3区(以下A区、B区、C区と呼ぶ)について解析を行った。対象はA区、B区、C区の各保健所で平成3年から平成12年の結核新登録患者である。GISのソフトウェアとして、ESRI社製Arc View3.2、(株)ゼンリン社製Zmap Core32を用い、地図データとして、(株)ゼンリン製Zmap Town2住宅地図横浜市18区平成12年度版、国土地理院製数値地図2500(空間データ基盤)、数値地図25000(空間データ基盤)を用いた。データベースへの地理データの付加は、番地レベルのアドレスマッチング法を用いた。アドレスマッチングが自動で行えなかったデータについては、電子住宅地図上で緯度経度を測定し、手動でデータベースに付加した。また、得られたデータについては、1メッシュが250m×250mの地図形式で表示し、個人情報保護に配慮した。平成3年～平成12年、3区全体の患者の分布をみた。特異的な集積が見られたがこれはA区に存在する簡易宿泊所密集地域と一致した。この地域には3区の患者全体の約20%が存在している。さらに、GIS上で簡易宿泊所密集地域から半径100mごとのバッフ

領域を1,500mまで作成し、この領域ごとの患者の分布を検討したところ、半径200mまでの領域で1,500m圏内全体の約30～60%の患者が集中していた。次に3区全体の患者の経年変化を調べたところ簡易宿泊所密集地域の患者割合は近年減少傾向であることが認められ、周辺区に一部増加傾向が認められた。分布の重心を算出したところ、平成2年前半と後半では南西方向に重心の移動が見られた。

5. 結核高罹患地域における予防努力水準の評価

厚生省保健医療局結核感染症課監修: 結核の統計 2000 および兵庫県県民生活部:兵庫の結核統計を用いて検討した。

1) 結核医療の管理水準

罹患率の高い大阪市、名古屋市、次いで川崎市は医療放置、活動性不明登録が特に多く、予防内服が不十分である。患者の指導、管理、予防水準の全般にわたる改善が必要である。堺市、和歌山市、姫路市、和歌山県では医療放置、活動性不明登録は多いが、予防内服にはかなりの努力がはらわれている。しかし横浜市、和歌山市では喀痰塗抹検査も不十分である。兵庫県、尼崎市は活動性不明登録が少なく、予防内服もかなりの努力がなされている。神戸市、横浜市では医療放置は少なく、治療中の患者指導へ努力が払われているが、治療中断後、略治後の活動性不明登録が高率のままである。(E)東京都は医療放置、喀痰塗抹検査の実施が不十分であるが、活動性不明登録は少ない等が指摘できる。

2) 結核予防の努力水準

結核高罹患都市である大阪市において、

事業所検診、施設検診、住民検診共に受診率がきわめて低率である。住民検診については神戸市、尼崎市をはじめ監査対象の全市の努力が不足の状況である。定期外検診については業態者検診は大阪市、神戸市で特に低率である。管理検診は神戸市、大阪市で低率であり、高罹患都市の結核検診に対する行政努力は低水準にある。

3)BCG 接種技術

地域評価を兵庫県下市町村について試み、乳幼児期の技術水準はなお地域格差を残存し、市町村保健センターへの指導が必要であること、小学校期の技術については若干改善がみられるが、全国陽性率を越える市町村はなお3分の1であり、今後の努力が必要であることを認められた。

4)学校定期検診

小学校、中学校とも要精検者が適確に選定されていないことが問題である。また要内服者の決定も一定の基準によるものとは認められない。このため学校定期検診は長年にわたり実施されているが、目標とする予防効果の発揮は乏しいと考えられる。

D. 考察とまとめ

社会経済弱者における結核の実態を明らかとするために、地域の現場の保健所で実務を行っている多くの研究協力者を得て研究を推進した。東京都山谷からはじまったDOTSも大阪市、横浜市、名古屋市と広がっている。本年度は新宿区、川崎市について検討を行った。特定地域における日雇い労働者、住所不定者以外

にもすそ野広く分布している都市で生活する社会経済弱者の存在を認識された。また社会経済弱者へのアプローチを千葉市、横浜市、東大阪市などから事例の面から検討を行った。結核の排菌患者からの菌株を使った分子疫学の研究からこれまでの聞き取り調査では明らかでない菌株に関連性を有する人々がいることが明らかとなったが、社会生活のどこで接点があるかについて保健所の調査体制と連動できなければ結核対策における有用性に限度があることになる。結核を発症していない社会経済弱者の母集団を調査研究の直接の対象とするのは困難である。そこで名古屋市において発症した結核患者に関する社会経済的側面の情報を収集し、国勢調査に基づく一般人口集団との比較から、結核患者が職業層で偏在していることが示された。

わが国の都市においては保健・医療サービスの利用の面から、社会経済弱者と考えられる人々が存在している。これらの人々の特徴は、米国のように外国からの移民の問題は多くはない、また人種・難民、言語・文化、宗教の点でも異なる点は少なく、安定的な雇用関係を持ってない、安定的な生活基盤を持ってない人々である点に特徴があると考えられる。社会経済弱者の人々の職業的背景は全国的に土木建設業関係の人々が多かったものが、近年は地域の雇用機会に状況により変化してきている。東京都新宿区では建設労働以外のサービス関連業の就労吸収力が高くその従事者の割合が比較的高くなってきている。都市人口の増加、労働人口の流動化、パート労働者の増加、海外か

らの流入者の増加などが進んできていることを考えると、この社会経済弱者の問題が今後一層拡大していく可能性を秘めている。そのためにはすべての人々に対応できる結核対策の構築が必要である。

E. 結論

おおくの大都市では結核が従来とは異なった様相で健康上の問題を提起してきている。従来の保健所を保健センターとし新たに機能強化した保健所を構築してきているが、これにともない保健所が公衆衛生対策機関としての機能強化がはかられていくとする社会経済弱者に対する保健対策の拡充の大きな転換点とできる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

アミン・ルフル、鈴木定彦、高鳥毛敏雄、多田羅浩三、白倉良太. Self Ligation Mediated Polymerase Chain Reaction の開発とその有用性: 結核の分子疫学における菌株の DNA 指紋の迅速識別法. 結核 76:9-18, 2001.

高鳥毛敏雄、岩室紳也. 結核における予防内服は有用か. 公衆衛生 65:842-843, 2001.
飯降聖子、藤田次郎、矢島宏泰、他. 結核の集団発生事例の検討—保健面・医療面・福祉面・労働面からの連携の必要性—結核 2001;76:691-698

4) 沼田久美子、他. 新宿区の結核患者における治療中断の関連要因と DOT の意義

日本公衆衛生雑誌.2002;49:53-63.

2. 学会発表

高鳥毛敏雄、他:70 歳以上の新登録結核患者の診断と治療、第 87 回日本結核病学会近畿地方会、2001.

高鳥毛敏雄、他:結核対策における結核専門医療機関の役割、第 88 回日本結核病学会近畿地方会、2001.

高鳥毛敏雄、多田羅浩三、他:結核患者の職業区別にみる結核対策の課題、第 76 回日本結核病学会総会、沖縄、2001.

高鳥毛敏雄、藤川健弥、他:大都市の結核制圧の基本戦略、第 60 回日本公衆衛生学会総会、2001.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

厚生科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

患者発見の向上に関する研究

分担研究者 吉山 崇 結核予防会結核研究所疫学研究部

研究要旨

結核対策上の患者発見の問題を本研究では、①塗抹陰性結核の診断、②結核感染の診断、という2点に焦点を絞って研究した。

塗抹陰性結核の診断を培養やX線検査によらずに行うことは途上国のみならず先進国においても大きな開発課題である。MycoDot、TBGLという既に商業化されている2種類の血清診断試験を活動性結核の診断の用いることを想定して、そのパフォーマンスを感度、特異度を指標として観察し、その価値を検討した。臨床的な結核患者をGold Standardとした場合、感度は両方とも約60%であった。菌陰性結核では陽性率は低かった。一方、健常人を対照群として特異度を見たところ、両方ともおおよそ90%を示した。両法の結果の一致性をカッパ指数で検討したところ、健常人では0.1、患者では0.4程度で必ずしも高くはなかった。これらの方法が結核診断の向上に果たしうる有用性の評価の方法論に、とくにX線診断との比較を想定して検討した。

ツベルクリン反応検査による結核感染の診断のパフォーマンスがBCG接種によってどのように影響されているかを検討した。現状下のBCG接種群とBCG接種を廃止した後の非接種群に分け、結核発病者数・結核関連死亡数・副作用も含めた結核関連のDALYの損失・関連費用を比較した。現状の接触者検診の状況下では、接種群が結核発病・死亡・DALYの損失いずれも非接種群より有利であり、二次感染を考慮しても同様であった。一方、直接費用は非接種群が低かった。接種群では、接触者検診を広範囲に行うとDALYの損失が大きくなったが、非接種群では接触者検診はより広範囲に行うほどDALYの損失は減少した。さらに二次感染を考えると、現在より広範囲に接触者検診を行えば非接種群は接種群よりも有利となった。ただし接触者検診の拡大が現実的に可能か否か検討は必要である。

A. 研究目的

結核対策のための診断の問題を①塗抹陰性の結核の早期診断、②結核感染の診断とそれへの対応、の2点について検討する。①については従来ほとんど行われていなかった血清診断を採り上げ、その有効性について治験に基づいた検討を行

う。②についてはモデル検討を行う。

B. 研究方法

血清診断：MycoDot®とTBGL®という2つの既に商業的に開発されている血清診断方式について、研究目的に応じた設計で治験を行った。患者群としては臨床的

に結核として治療されている患者、健常者としては検診受診者及びボランティアを用い、これらの方法による陽性反応の頻度を調べた。また今後これらの方法の有効性をさらに検討するためのモデル分析の枠組みを検討した。

結核感染診断：現行の BCG 接種体制下でツベルクリン反応検査によって感染の推定診断を行い、それに対して化学予防を行う場合と、BCG 接種制度を廃止して同様なことを行う場合とで、真の感染者に対する実質的な利益をモデル的に比較した。利益の指標としては結核発病者数・結核関連死亡数・副作用も含めた結核関連の DALY の損失・関連費用を用いた。

C. 研究結果

血清診断：結核患者 339 人、健常者 249 人について検査及び臨床事項の調査が行われた。便宜的に見たパフォーマンス指標は、両法とも感度が約 60%、特異度が約 90%であった。感度（患者における陽性率）は菌陰性患者で明らかに低かった。また両法の一致性はカッパ指数でみると患者群で 40%であり、高くはなく、両者の見ているものが多少異なることをうかがわせた。

感染の診断：現行の接触者検診の状況下では、結核発病・死亡・DALY の損失いずれでみても、接種群が非接種群より有利であり、これは二次感染を考慮しても同様であった。一方、直接費用については非接種群が低かった。接種群では、接触者検診を広範囲に行うと DALY の損失が大きくなったが、非接種群では接触者

検診はより広範囲に行うほど DALY の損失は減少した。さらに二次感染を考えると、現在より広範囲に接触者検診を行えば非接種群は接種群よりも有利であった。

D. 考察

血清診断：観察されたパフォーマンスの水準では、これらの方法は、例えば結核菌培養法や X 線診断に取って代わる方法にはとうていなり得ない。ただし、X 線撮影のような術者の技術水準にばらつきが大きい場合には一概に断じることではできず、ここに「補助的診断」の意義が出てくる。この意味での評価は今後の重要な課題である。またこのような診断技術の評価にあたっては、実際の応用の環境に適合した感度、特異度の gold standard を明確に意識したデザインをしなければならない。

感染診断：ともすれば単純に BCG のために結核感染の診断が困難になることの不利益が論じられることが多かったが、実際には必ずしもそうでもないことが示された。

E. 結論

血清診断がより広く用いられるためにより厳密な方法での有用性の検討が必要である。ツベルクリン反応検査による感染診断の方式については、現行方式が次善の策として妥当であることが確認された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

吉山 崇: BCG 接種により結核感染の断が困難になる不利益の比較分析. 結核 88(1): 11-22, 2002

学会発表

なし

H. 研究により得られた成果の今後の活用・提供

血清診断については、より具体的な有用性の検討の基礎が作られた。感染診断についてのモデル分析は、その早期の実用化が期待される新たな細胞免疫診断技術の評価の枠組みとなるものと思われる。

共同研究者

この分担課題は以下の研究協力者との共同によって研究が実施された。

鎌田 有珠 国立療養所札幌南病院

川辺 芳子 国立療養所東京病院

佐々木結花 国立療養所千葉東病院

中園 智昭 結核予防会複十字病院

山岸 文雄 国立療養所千葉東病院

分担課題 患者発見の向上に関する研究：資料
BCG 接種による結核感染診断の精度低下による損失と接種効果の比較分析

分担研究者 吉山 崇 結核予防会結核研究所

要旨

背景:結核低蔓延国における BCG の意義は議論的であるが、これまで主に、BCG の効果と、副作用および費用を論じており、BCG によるツベルクリン反応検査の感度特異度が落ちるためのデメリットが議論されていない。

:現状の BCG 接種と接触者検診の状況において、現状である BCG 接種群と BCG 接種を廃止した非接種群に分け、結核発病者数、結核関連死亡数、副作用も含めた結核関連の DALY の損失、費用を比較した。対象人口は年間感染危険率 0.1%の年に生まれた仮想コホートである。結果と議論:現状を反映すると思われる接触者検診の状況下では、接種群が、結核発病、死亡、DALY の損失いずれも非接種群より有利であり、二次感染を考慮しても同様であった。一方、直接費用は、非接種群が低かった。接種群では、接触者検診を広範囲に行うと DALY の損失が大きくなったが、非接種群では接触者検診はより広範囲に行うほど DALY の損失は減少した。さらに二次感染を考えると、現在より広範囲に接触者検診を行えば非接種群は接種群よりも有利となった。ただし、接触者検診の拡大が現実的に可能か否か検討は必要である。

はじめに

BCG 接種は小児の結核の予防には有効であり、特に結核性髄膜炎、粟粒結核の予防効果は確立されており、その経費は莫大なものであるものの、現在の日本の結核対策において利益をもたらしていると判断されている。しかし、BCG 接種を行うことにより、ツベルクリン反応検査結果による結核感染の判断が困難となり、結核の診断および予防内服対象者の選定上障害となっている。よって、BCG 接種を中止した場合、ツベルクリン反応検査による結核感染の判断つまり結核感染者の診断がより正確となる。その結果の利益としては、画像診断その他の所見により結核を疑われている者への診断の補助となること、予防内服対象者をより正確に決めることができることがあげられる。発病者の診断については、基本的には菌検査成績により行われるため、ツベルクリン反応検査の正確さの向上による利益は、培養陰性結核の診断と塗抹陰性培養陽性結核の早期診断、および非結核性疾患における結核の除外にある。今回の分析では、BCG 接種中止により予防内服者の決定が正確になるために増大する予防内服に伴う結核発病予防効果の利益と BCG 接種の結核発病予防効果による利益との比較を行った。

方法

1. モデルの概略

比較の対象は、BCG 接種プログラム下 (BCG 接種群) と BCG 接種プログラムがない状態 (BCG 非接種群)、および全く BCG も予防内服も行われない状態とである。BCG 接種群においては、BCG による効果と BCG 接種下における予防内服による効果の和、BCG 非接種群においては予防内服による効果を検討した。予防内服の効果による結核発病の減少については、ツベルクリン反応検査対象者における、同検査の感度と特異度が、既往 BCG 接種の有無によって変わることにより、差が存在する (BCG 非接種群の方が利益が大きい)。また、効果は、正の利益である結核発病予防効果および負の利益 (損失) である BCG 接種および予防内服による副作用を検討し、そのパラメーターは文献的に検討した。比較の項目は、結核発病者数、結核発病および副作用による死亡者数、結核発病および副作用によって失われた年数 (DALY=障害訂正損失年、死亡については死亡時の年齢と期待される年齢の差、非致命的な発病および副作用、後遺症については失われた年数に障害に関する重み付けを乗じたもの)、および直接費用 (医療費) である。

比較検討される BCG 接種群、および BCG 非接種群は、今後生まれる集団として設定した。その結核既感染率は現在の各年齢のものではなく、今後の感染危険率の推移より確定し、またそれぞれの集団の発病率も感染危険率より予測した。

BCG 接種の効果は、一律に BCG 接種を受けた全員に対して起こるものとした。一方、予防内服の効果は、感染者のうち、接触者検診で発見された感染者に対してのみ効果を有し、接触者検診で見つからなかった者に対しては効果は有さないため、接触者検診で見つかった者についてのみ、ツベルクリン反応検査の感度特異度の改善が意義を有するものとした。

予防内服の効果については、既報のごとく計算した。つまり、接触者検診の対象者には、新たな感染者 (その割合を a とする)、未感染者、接触前に感染している者 (その割合は年齢ごとに異なる) よりなる。ツベルクリン反応検査の結果、予防内服者は、いずれのグループからもでるが、その効果は、新たな感染者で大きく、接触前の感染者で小さく、未感染者では副作用のみが出現する。新たな接触者の割合 (a) ごとに、その効果と費用が計算される。新たに感染が起こった割合あるいは感染の危険 (a) は、初発患者の感染力と接触状況によって決まってくる。接触者検診対象者ごとの接触者検診の効果 (d) とすると、 $(d)/(a)$ によって真の感染者ごとの接触者検診効果が計算される。

全人口中未感染者の中から 1 年間に感染する者は年間感染危険率 ARTI として推定されている。 $(d)/(a) \times \text{ARTI}$ によって、接触者検診ごとの、各年齢層の国民 1 人あたりの接触者検診の効果が計算される。一方、真の接触者すべてが接触者検診の対象者となるわけではない。真の感染者中接触者検診の対象者となる割合 (b) とすると、実際に行われる接触者検診における効果は、 $(d)/(a) \times (\text{ARTI}) \times (b)$ となる。

i 歳の時の結核罹患率 (li) は、BCG も予防内服も行わなかった場合

C1=感染後2年以内発病率

Pi=i歳の人の既感染率

C2=感染後2年以上の感染者の年間発病率

BCGを行った場合

$$i < 10 \quad i = (R_i \times C_1 + P_i \times C_2) \times B$$

B=BCGの有効率

$$i \geq 10 \quad i = R_i \times C_1 + p_i \times C_2$$

BCGなしで予防内服を行った場合

$$I_i = (R_i \times c_1 + p_i \times c_2) \times (1 - b \times Q_i)$$

Qi=i歳の感染者が接触者検診を受けた場合、予防内服を行って有効である場合

$$Q_i = (\text{ツベルクリン反応検査の感度 } i) \times (\text{接触者検診対象者で予防内服対象となった者の予防内服実施率}) \times (1 - \text{INH耐性比率}) \times (\text{予防内服の有効性})$$

b=真の感染者中接触者検診の対象者となる割合

BCGを行って予防内服も行った場合

$$i < 10 \quad I_i = (R_i \times C_i + p_i \times C_2) \times B \times (1 - b \times Q_i)$$

$$i \geq 10 \quad I_i = (R_i \times c_1 + p_i \times c_2) \times (1 - b \times Q_i)$$

となる。

それぞれの場合の累積罹患率は、上記の各年齢の結核罹患率を年齢で積分したものである。

二次感染を考慮した場合の累積罹患率(J)は、年齢が0~10歳で発病した部分の積分に対しては0.1を乗じ、10歳以上で発病した部分の積分に対しては1.2を乗じたもの、の総和である。

i歳の時の結核関係死亡率Diは、

$$D_i = I_i \times CFRT_i + Z_i \times CFRP_i + CFRB$$

CFRTi=各年齢での結核発病時の致死率

Zi=予防内服を行った者の割合

$$Z_i \times TT_i = R_i \times b \quad \text{のため、} \quad Z_i = R_i \times b / TT_i$$

TTi=ツベルクリン反応の感度

CFRPi=各年齢で予防内服施行時の致死率

CFRB=BCG接種時の致死率二次感染を起こしたi歳の者の死亡率

Eiは、 $E_i = J_i \times CFRT_i$

Ji=検討の対象となっている者からの二次(以下)感染がi歳の者に対して起こる割合

$$J_i = J \times K_i$$

Ki=i歳の者が人口に占める割合(つまり、感染危険率は年齢によって違いが起こらないと仮定)。

Ki は各出生コホートが同人数生まれ、1999 年の生命表の死亡率で各年齢で死亡すると仮定して計算した)

i 歳の時の結核による DALY の損失 Li は、DALY の各成分[結核発病による死亡=L(TD)i、結核発病およびそれに伴う治療による副作用 L(T)i、結核後遺症 L(S)i、予防内服による死亡=L(PD)i、予防内服による肝障害等副作用 L(P)i、予防内服自体による拘束 L(PT)i、BCG による副作用死亡 L(BD)i、BCG による副作用 L(B)i]の総和である。

死亡に伴う DALY は死亡時の年齢によって異なる。1 名が i 歳の時に死亡した際に失われる DALY を M(D)i とすると、

$$L(TD)i = l_i \times CFRT_i \times M(D)i$$

$$L(PD)i = Z_i \times CFRP_i \times M(D)i$$

$$L(BD) = CFRB \times M(D)0$$

死亡以外に伴う DALY は、それぞれの事象の発生した年齢(i)、それぞれの事象の持続期間(e)、それぞれの事象の重み付け(w)で計算される [9]。結核発病とそれに伴う治療による副作用、後遺症、予防内服による副作用、予防内服自体による負担、BCG による副作用は、それぞれ一定の持続期間と重み付けを有する。よって、いったんその事象が発生した場合に失われる DALY はいずれも、年齢のみの関数となる[それぞれの事象が i 歳で発生した場合に失われる DALY を結核発病 M(T)i、結核後遺症 M(S)i、予防内服副作用 M(P)i、予防内服自体 M(PT)i、BCG 副作用 M(B)i]とする。

$$L(T)i = l_i \times M(T)i$$

$$L(S) \dots = l_i \times M(S)i \times SQ_i \quad (SQ_i; i \text{ 歳で後遺症を起こす割合}) \cdot$$

$$L(PT)i = Z_i \times M(PT)i$$

$$L(P)i = Z_i \times M(P)i \times SE_i \quad (SE_i; i \text{ 歳で副作用を起こす頻度})$$

$$L(B)0 = M(B)0$$

となる。それぞれの年齢で失われる結核関連 DALY の損失は、

$$L(TD)i + L(PD)i + L(BD) + L(T)i + L(S)i + L(PT)i + L(P)i + L(B)$$

となる。また DALY の損失はそれぞれの年齢の積分であるが、時間割引率を 3%と設定しているので、DALY のそれぞれの年齢での損失 $\times 0.97^i$ の積分となる。

二次感染に伴う DALY は i 歳において、 $J_i \times [CFRT_i \times M(D)i + M(T)i + M(S)i \times SQ_i]$ となる。年齢別の積分二次感染に伴う DALY が計算される。

2. パラメーター値

2.1 BCG 接種の効果

BCG 接種の効果については、メタアナリシス、高松による日本の BCG 接種効果の分析などがあるが、結核対策プログラム下における効果についてはプログラムのやり方によって異なってくる。大規模な BCG 接種廃止としては、1969 年に新生児への BCG 接種を廃止したスウェーデンでは BCG 接種の廃止後スウェーデン人 5 歳未満結核罹患率は 0.9 から

3.9 へ上昇したという報告があるが、本邦における状況についての上昇は最大で5倍程度と仮定した。なぜならば、現行プログラムでは、新生児期ではなく4ヵ月ないし3歳のどの間に行われても良いため、乳幼児結核発病者の少なからぬ割合はBCG接種未接種者である。BCG接種の6ヵ月の時点での既接種率は50%、満12ヵ月の時点での既接種率は80%であるので、0歳の人口の平均既接種率は、約半分くらいと推定されるが、高松によれば0歳児の結核症の24例中21例がBCG接種未接種児で起こっている。よって、BCG廃止により増加する結核は、これまでの既接種者からの発病数の5倍程度が新たに発生するとしても全体での0歳での結核の増加は2倍にもならない。1歳以上では5倍に増加する可能性があるが、BCG接種廃止により増加する結核罹患率の上昇は最大限でスウェーデンの状況と仮定し、基本値としては中止により結核発症数が5倍（つまり、プログラムとしてのBCG有効率は $(5-1)/5$ で80%）、および3倍（プログラムとしての有効率67%）とした場合も検討した。また、BCG接種の有効期間については、10年以上の効果は期待できない12)、とする報告もあり、今回は10年効果が持続すると仮定して検討した。

2.2 BCG接種の副作用

BCG接種の副作用としてはリンパ節腫大や局所反応が多いが、全身播種性あるいは骨などのBCG接種症も見られ、株によってその頻度は大きく異なる。本邦における致死的なBCGの副作用は1977～84年に1800万回行われたBCGで2例、本邦においてもっともよく見られるリンパ節腫大の頻度が0.73%であるため、今回の検討では、致死的な副作用は1000万回の接種で1回、DALYの損失は、リンパ節腫大や骨炎、皮膚反応など医療的な処置が必要な者が1%で起こりかつDALYのその重み付けは0.1で3ヵ月間続くものとした。

2.3.接触者検診の対象者に関するパラメーター

基本パラメーターとしては、吉山による。BCG接種群におけるツベルクリン陽性の基準は、現在の中学生年齢までにおける塗抹陽性肺結核患者の接触者に対する予防内服の基準である、発赤30mmとした。BCG非接種群におけるツベルクリン陽性の基準については、野辺地がツベルクリン反応検査のカットオフ値を定めた際の考察があり、一般人口に対する検査でantimodeの存在から発赤10mmを基準とし、また、千葉らによる基本的には発赤径10mmをカットオフ値とする陽性者の観察記録などもあるが、感度、特異度は明確ではない。今日BCG非接種者で最も用いられている基準は、アメリカなどにおける硬結径の測定である。Riederは、米国における後の発病者である既感染者と未感染者の分布から感度94%、特異度98.6%とする報告を出しており、現行の結核対策では、予防内服対象者は年齢によるツベルクリン偽陽性のそれほど見られない年齢である29歳以下のため、米国などにおける硬結径を用いた場合の特異度と感度をBCG非接種群の特異度、感度として用いた。

2.4 接触者検診による感染者の発見割合 (b=接触者検診で発見される感染者/発生する感染者) 接触者検診によって、感染を受けた者のうち割合(b)の者だけが発見されているとする。現行の20歳代の予防内服の対象者は、1999年の登録者で3808名、人口10万あたり20.319)であるが、予防内服基準の陽性的中率は低く50%前後である。よって、20.3のうち半数は非感染者で真の感染者は10程度と推定される。年間感染危険率0.1%で29歳以下の年齢層では新たな感染者は人口10万あたり100人弱が発生するため、10では10%程度となる。一方、結核緊急実態調査によれば1999年に発見された39歳以下の菌陽性結核患者のうち感染源がわかっている者は11%(194名)であるが、うち6割は現行の接触者検診の対象外、4割(76名)は接触者検診を受けたがほとんどが経過観察となっており予防内服対象となったが発病した者は接触者検診を受けた76名中5名であった。予防内服対象者でかつ発病した者がいるということは、予防内服を行い発病しなかった者もいることを意味するが、その人数は、発病者×予防内服の有効率/(1-予防内服の有効率)である。予防内服の有効率を85%とすると、5人の発病者ということは、予防内服のおかげで発病しなかった者の数は、 $5 \times 0.85 / 0.15$ で28となる。よって、実際に感染した者のうち、現行の接触者検診で対象となっている感染者は、真の感染者の5%(76/1418)以上ではあるが、7%[(76+28)/(1418+28)]程度とも推定できる。よって、10%をベースラインの数値として、5ないし20%まで変化しうるとして計算した。この数値(b)が大きければ、予防内服の対象者が多くなり、予防内服の効果が増大することとなる。

2.5 接触者検診の対象における感染を受けた者の割合 (a=接触者検診者中の新感染者数/接触者検診対象者) 現行の接触者検診ではどの程度感染の危険がある者まで対象としているであろうか。いいかえれば対象者の何パーセントが新たな感染を受けた者か。阿彦によると、菌陽性患者の接触者検診で発見される結核患者は、接触者検診受診者の2.2~3%である。感染者のうち、発病者は10ないし26%程度であるため、2.2%を0.1ないし0.26で除すと、感染者は対象者のうちの20%程度と推定される。よって、現行の接触者検診のやり方では、最濃厚接触者から開始し、発病者や多数の感染者がいればその範囲を拡大しているが、おおよそ新たに感染した者の割合が20%の範囲までが、現行の接触者検診の対象者の範囲と推定される。今回の検討では、20%をベースラインとして、10ないし40%まで変化しうるとして計算した。この値が低ければ、予防内服の効率は低下する。

明らかに、bの値とaの値はトレードオフの関係にある。つまり広範囲に予防内服を行いaを増やすと、予防内服の効率は低下し、bは低下する。トレードオフではあるが、aとbの間の関係に定量的な関係は見いだされていない。今回のベースラインの数値は、b=0.1、a=0.2であるが、その関係が、(a)×(b)が一定(0.02)のもとで変化する、という仮定の下で計算を行った。

2.6 感染危険率の推移の仮定

現在の感染危険率については、森、青木、大森による推定がある。昨今の感染危険率については、1980年に0.1～0.2%となり、その後の変化は3.5%程度の減少、と推定しており、2000年の時点における年間感染危険率は0.05～0.1%となる。年間3.5%の減少については高めの推定ではないかと思われる。確かに感染源の減少速度については、感染性の強い広汎空洞型の結核の減少速度が年率3.5%程度であり3.5%には根拠があるが、20歳代の結核で診断基準がはっきりしている塗抹陽性結核の1990年代の減少速度は2%程度であり、より遅い。さらに昨今の結核増加を考慮すると、感染危険率は最近では減少していない可能性も指摘される。今回の検討では、対象となるBCG接種群と非接種群が感染危険率0.1%の年に生まれ接種群では接種を受け、その後の感染危険率の減少率1%というシナリオを基本値とした。年間感染危険率の今後の推移は予測困難であるが、年間感染危険率0.1%からの減少率が0%から4%までの範囲で変動しようとして計算した。

なお、BCG、予防内服による患者数の減少は感染危険率に影響するため、一律の減少率を想定するのは無理があるという反論があり得るが、感染源となるのは、対象仮想コホートのみではなく、特に対象仮想コホートが若年の間は、既に感染発病している年齢が上の世代からの感染が、年間感染危険率を規定している。よって、対象仮想コホートからの発病者数を年間感染危険率に反映させる式は採用しなかった。

2.7 年齢による感染危険率の違い

上記の感染危険率は、年間感染危険率が急速に減少していた時代である1960年代までの沖縄におけるツベルクリン反応検査結果から感染危険率の計算がなされたものである。急速に減少していた時代には年齢による感染危険率の違いはそれほど重要ではない²⁵⁾が、感染危険率の減少が鈍化した現在、年齢による違いについては議論の必要があり、古くから議論されている²⁵⁾。年齢別の結核減少速度は、15歳未満で速く青年層で遅い。中高齢者では内因性再燃が多く判断が困難であるが、20歳未満と20歳代ではいずれも感染危険率がかなり減少してから感染した世代であり、発病者の多くは新たな感染に伴う者である可能性が高い。20歳未満では結核の減少が鈍化した1990年代でさえ、5～7%ずつ減少している。0～14歳、特に0～9歳の減少の一部は、BCG接種の早期接種と積極的な小児に対する予防内服のための減少と推定されるが、15～19歳における減少速度は6%であり、20～40歳における3%前後より遥かに速い。これまでの結核対策は、職場、住民検診、小児への積極的な予防内服、および乳児と学童へのBCG接種など、職を持つ者と子供への対策が主であった。そのため、学齢までの人と、20歳代の人が出入りする場における感染危険率の減少速度が同じでない可能性は高い。つまり、結核のより弱者への偏在化のため、ホームレス、外国人などの結核患者に占める割合は上昇しつつあるが、これらの者からの感染は、小児よりも20歳以上の成人の方が起きやすい可能性は高い。ただし、最近では外国人の親からの感染が問題となる小児の例やホームレス状態の母親から感染を受けた例なども散見はされているがまれと思われる。小児と20歳代とにおける感染危険率の違いを推

定することは、BCG 接種下では困難であり、患者数の推移から推定するしかないが、結核患者罹患率の違いから判断し、20 歳代における感染危険率が小児における感染危険率と同じ場合と 2 倍、3 倍の場合を想定し計算した。

2.8 二次感染の考慮

感染者は結核発病のリスクを有するが、結核を発病した場合に、その周囲の未感染者に感染させ発病させるリスクが発生する。1 人の結核患者から感染を受けて発病する人数の計算は、日本においてはなされていない。米国では 1 人の結核患者から感染を受け発病する二次感染者、さらにその二次患者から感染を受け発病する三次感染者、さらにそこから感染を受ける者と次々に加算していった人数については、1.2 とするものがある。この人数は結核減少速度にその値が反映され、上記のごとく現在の日本のように減少速度が遅い場合、二次感染を起こす人数はやや大きいものと推定される。一方、接触者検診の対象となった者は、接触者検診を受けたり、有症状時は早期に受診するよう健康教育を受けるため、早期に発見され、他への感染の危険は接触者検診未受診者よりも低いものとの推定も成り立つ。今回は成人については 1.2 という値で計算したが、10 歳未満の結核患者では塗抹陽性結核罹患者の割合が小さいため、BCG 接種対象年齢における結核発病者の感染力は、全結核患者数に占める塗抹陽性結核患者数の割合の比を用い、10 歳以上に比べて 1/10 とし計算した。

2.9 検討の時間枠

今回の検討は、年間感染危険率が 0.1% である年に生まれた乳児に対する BCG 接種を行うかどうかの比較である。感染の起こる時期は、その対象者が死亡するまで全時期に起こりうるとしてその総和で計算し、感染後の発病については、感染後経過年数ごとの発病率に従い、死亡までの全時期に起こりうるものとしてその総和を計算した。ただし、感染危険率については、上記のごとく毎年定率で減少するものと仮定した。なお DALY、費用計算上の時間割引率は 3% とした。

2.10 予防内服対象年齢を拡大した場合

現行の予防内服対象年齢は公費負担対象者は 29 歳以下であるが、米国では現在は年齢による制限を取り去っている 17 も年間感染危険率 0.1% 以下の集団が成人となったときの既感染率は、80 歳においても 8% に達しないため、高齢者においても古い感染に伴うツベルクリン反応検査陽性者は少数であり、予防内服対象者中の古い感染による者の割合、つまり、真に感染してはいるが発病のリスクの低い者の割合は、高齢者でも小さくなると予測される。しかし、高齢者では、肝障害による副作用は増加し、また、ツベルクリン反応検査自体も年齢によって感度、特異度が変化する。よって予防内服を高齢者に広げるにしても、その価値は若年者より低くなる。また、結核予防会複十字病院の結核患者の硬結径を

検討したところ、40歳代までは変化しないが、50歳以上では硬結径10mm以上の者の割合が減少している。よって、40歳以上ではツベルクリン反応検査の感度が低下するものとして計算し(40歳代90%、50歳代85%、60歳代80%、70歳以上75%)、副作用の頻度は増加し、真に感染している者における発病予防の利益は、古い感染者の割合に比例して減少する、等の仮定の下、予防内服対象者を米国と同じく全年齢に拡大した場合の利益の差を計算した。

2.11 計算ソフト他

計算には表計算ソフト Microsoft EXCEL®を用いた。図.1 にモデルの基本構造を示す。表 1 に主なパラメーターを示す。

結果

図 2 に、BCG 接種も予防内服も行わなかった場合、BCG 接種は行われているが予防内服を行わなかった場合、BCG 接種を行い予防内服も行っている現在のプログラムの場合、BCG 接種を廃止し予防内服を高年齢者まで行った場合、および BCG を廃止し 29 歳まで予防内服を行った場合のそれぞれにおける、結核の年齢別罹患率を示す。この計算では、BCG の有効率は 83%とした。年齢別の罹患率はある年の年齢別罹患率ではなく、一定の年に生まれた年齢コホートが各年齢の時の罹患率である。現行の BCG 非接種で予防内服を行う群では 0~9 歳では罹患率が高いが、10 歳以上では予防内服の効果により、罹患率が低くなる。全年齢の罹患率、死亡率、結核によって失われる DALY、結核治療予防内服 BCG 接種医療費、それぞれの各年齢における総計を表 2 に示す。基本値では、BCG 接種群において BCG 接種と予防内服を行った場合の結核罹患者は累積罹患率で 1602/10 万、累積死亡率で 17/10 万、回避される累積 DALY の損失は 628/10 万、必要な医療費用は 6728 円であり、BCG 非接種群で予防内服を全年齢で行った場合の結核罹患率は累積罹患率で 2065/10 万、累積死亡率で 18/10 万、回避される累積 DALY の損失は 713/10 万、必要な医療費は 3425 円であった。つまり、患者数、死亡率、DALY の上からも、BCG 接種を行わず予防内服を全年齢で行った場合あるいは 29 歳以下で行った場合よりも、BCG 接種を行う現行の方が有利となった。しかし、医療費はよりコストがかかり、BCG 接種を行わない場合に比べて患者発生予防 1 人あたり 750 万円 $(6728-3425)/(0.002065-0.001625)$ 多くの費用が必要であった。

BCG の有効率が 83%でなく 67%の場合も、BCG 接種群の有利さは変わらなかった。

二次感染者も含めたシナリオにおいて一も、表 2 のとおり BCG 接種群の方が有利となった。また、年間感染危険率が年率 0~4%で減少した場合、20 歳以上における成人で年間感染危険率が 2~3 倍に増加した場合いずれも BCG 接種群の方が有利であった。

BCG 接種を行っていない場合、二次感染を考慮した場合および考慮しない場合いずれも、接触者検診対象者における新たな感染率が 5%あるいはそれ以上の場合、累積罹患率、累

積死亡率、累積DALYの損失とも検診を受け予防内服を考慮した方が有利であった。一方、BCG接種を行っている場合、二次感染を考慮した場合も考慮しない場合も、累積罹患率、累積死亡率は接触者検診を受け予防内服を考慮した方が有利であったが、累積DALYの損失については、接触者検診をより積極的に行い新たに感染した者が二次感染を考慮した場合は10%（二次感染を考慮しなければ15%）以下の者まで接触者検診予防内服を行うと、BCG接触のみよりも不利となった。よって、新たな感染率が10%以下（二次感染を含まなければ15%以下）の場合、予防内服を行った方が不利となるため、接触者検診は感染の危険が低いと推定される者まで広範囲には行わないことが理にかなっている。一方、BCG接種を行っていない場合結核防止の上では接触者検診をより広範囲に行った方が有利ではあるが、接触者検診を現実的にどこまで広げることが可能かどうかの判断は困難である。BCG接種を行っていない場合、感染の危険が10ないし5%の場合まで、予防内服を拡大した場合の結果を表2に示す。感染の危険が5%の者まで拡大した場合、二次感染を考慮すると、BCG接種を行った場合に比べて、累積罹患率の減少、累積死亡率の減少、累積DALYの損失いずれもBCG接種を行わず予防内服を行った方が有利となったが、二次感染を考慮しないとBCG接種を行った方が有利となった。

考察

BCG接種の結核予防の効果については、インドなどにおける否定的な報告はあるものの、一否定的な見解についても様々な解釈がなされており、多数のBCG接種のtrialを検討したメタアナリシスでは有効としている。しかし、カットオフ値を変更せずにツベルクリン反応検査を行うと、BCGのための陽性者が多くなり、特異度が大幅に落ちる。そのため、ツベルクリン反応検査のそのカットオフ値を大きくせざるをえず、特異度はある程度改善するものの代償として感度が犠牲になっている。その結果、現在のツベルクリン反応検査の感度、特異度はいずれもBCG非接種下に比べて劣り、感染の判断が難しくなっている。その結果、胸部異常画像診断の補助としてのツベルクリン反応検査の意義は小さくなり、予防内服対象者のかなりの部分は未感染者であり、ツベルクリン反応検査を受けて予防内服対象とならなかった者からの結核発病がみられる本検討では、ツベルクリン反応検査の感度特異度の低下が、予防内服者決定の上でどれだけ結核発病予防に影響を及ぼすかを検討した。画像診断の補助としてのツベルクリン反応検査の意義については、別途検討する必要がある。基本数値としては、ツベルクリン反応検査の感度特異度の改善に伴う予防内服の効果の改善による結核の減少は、BCG接種による効果を上回らない。一方、結核対策を強化した場合、予防内服の強化によりBCG接種の廃止の効果を上回る効果を上げることが理論的にはできるが、そこまで接触者検診を広げることが実現可能かどうかは不明である。積極的にツベルクリン反応検査による接触者検診を行っている米国では、接触者検診を受けた者のうち感染者の割合は36%で、そのうち外国生まれを除くと27%、また6歳未満では21%でありそれ以上の接触者検診が可能かどうかについては判断が困難であろう。

オランダなど BCG 接種が行われていない国で、接触者検診により 8%の患者を発見している国もあり(日本では 3%)、接触者検診の強化は今後の方向として考慮すべきものである。一方、費用については、BCG 接種の廃止によって、明らかに医療費は節約でき、かなり接触者検診予防内服を強化しても、医療費の節約となった。よって、BCG 接種の廃止については、そのほかのメリットについて考慮する必要もあるが、結核発病予防のみを考慮した場合は、ある程度は接触者検診の強化に伴う予防内服の強化を同時に行うことが結核を増やさないためには必要と考えられる。また、BCG 接種を廃止しツベルクリン検査成績が信頼できる数値となれば、接触者検診の指標としても接触者検診で見つかる患者数とともに、予防内服対象者数も接触者検診の指標としてとりあげることもできるであろう。

BCG 接種の廃止については、一部の地域から廃止して問題が起こらなければ広げていくという考え方がある。特に、人口 10 万人あたり喀痰塗抹陽性結核患者発見数は 5 の長野県から 35 の大阪市まで 7 倍の違いがあり、蔓延度の違いがある場合に一律に論ずるべきではないとの議論である。しかしながら、BCG 接種を一部地域で廃止した場合、その地域から人が移動しなければ、その地域でツベルクリン反応検査陽性者は結核既感染といえるが、人の移動がある場合、BCG 接種後であっても針痕がない者は少なからずあり、針痕がないからといってすべて BCG 接種未接種とは言えない。つまり、針痕がない者で BCG 接種歴がはっきりしない場合、ツベルクリン反応検査が陽性であっても、BCG 接種によるものなのか結核感染によるものなのか、現行と同じくはっきりせず、ツベルクリン反応検査の特異度が落ちてしまう。よって、BCG 接種廃止を議論する場合、選択的に一部の地域を廃止する場合は、母子手帳を本人が成人しても所持するシステムとするなど本人が自分の BCG 接種歴を覚えているようにしなければ、行うべきではないと考える。本議論では、BCG 接種廃止の代替手段として予防内服を考慮したが、INH 耐性菌集団感染事例における BCG 接種の予防効果を証明した例は存在するし、予防内服が困難な多剤耐性結核菌感染においては同様に、BCG 接種の効果は予防内服に勝ると思われる。よって、多剤耐性菌感染の可能性の高い結核病棟従業者などでは本人も BCG 接種歴を記憶する可能性が高く、選択的な BCG 接種などは有効な手段であろう。

今回の BCG 非接種群におけるツベルクリン反応検査の感度、特異度の判断基準として硬結径による成績を用いた。発赤径の分析は確かに野辺地などの分析があるが、最近の BCG 接種未接種者におけるツベルクリン反応検査の分析はすべて、米国などにおける硬結径の分析であり、本邦においては乳幼児における発赤径の分析があるのみで、成人に対する妥当性は、保証されていない。ただ、ツベルクリン反応検査硬結径については民族差がないといわれているが、カンボジアなど罹患率から検討推定したツベルクリン陽性率に比べて陽性率がきわめて低い報告がなされているものもある。本邦における今後の検討が必要であると同時に、今後ツベルクリン反応検査の測定を硬結径を用いたものに変更していくことも検討する必要があると思われる。

BCG 接種はもともと合衆国、オランダなどでは行われておらず、そのため結核罹患率が