

分担研究課題 BCG 接種の精度管理に関する研究 資料

「フィンランドの新生児 BCG 接種制度の評価」に学ぶ

研究協力者

鈴木公典（財団法人結核予防会千葉県支部医監）・白井千香（神戸市保健所地域保健課主幹）・田村嘉孝（大阪府健康福祉部地域保健福祉室感染症・難病対策課）・豊田 誠（高知市保健所健康づくり担当主幹）・永井仁美（大阪府茨木保健所地域保健課長）・成田友代（東京都練馬区保健所予防課長）・西牧謙吾（堺市保健所保健予防課長）・西村伸雄（財団法人結核予防会北海道支部札幌健康相談所）・星野斎之（財団法人結核予防会結核研究所対策支援部医学科科長）・前田秀雄（東京都健康局医療サービス部感染症対策課長）・松下彰宏（東大阪市保健所参事）・撫井賀代（大阪市保健所保健副主幹）

A. 研究目的

わが国においてはBCG接種政策の転換の時期を迎えている。すなわち、2003年からBCG再接種が廃止され、BCG接種は生涯において乳幼児期に1回のみとなった。そして、初回接種は、わが国の結核蔓延状況を考慮すると現状では積極的接種が必要である。しかし、小児結核患者数が減少し、2001年の新発生患者数は195名であり、都道府県別にみると小児結核の年間発生数が0名、1名の都道府県が約3分の1という現状もまた事実である。BCG接種は、現行実施されている予防接種の中でも安全な接種のひとつであるが、利益と不利益のバランスを考えると、小児結核が今後も減少していくと仮定すると、初回接種に関して効果と危険に関する評価を行なっていくことが求められてきていると言える。そこで、BCG接種を世界でも最も熱心を実施してきた「BCG接種先進国」であるフィンランドにおけるBCG接種政策の今後の進路、考え方等に関して検討することは、今後のわが国のBCG接種政策を考えていく上で有益なことであると考えられる。

すなわち、患者数の減少の中でのBCG政策の評価の仕方、政策転換に当り押さえておくべき視点（Risk Factor、サーベイランス、接触者検診の課題……）の整理、ヨーロッパ各国のBCG政策の現状等である。BCG再接種を廃止し、今後そう遠くない時期に初回接種も何らかの政策変更を迫られるであろう我が国が、フィンランド、ヨーロッパ各国の経験から学ぶところは大きいと考える。

B. 研究方法

フィンランド国立公衆衛生研究所が2001年4月に発行した「Evaluation of The Finish Newborn BCG vaccination Programme」の全文邦訳を実施した。邦訳の方法は、研究協力者と日本語編集委員会を立ち上げ、章ごとに邦訳を試みて、最後に監修を今回の厚生科学研究「再興感染症としての結核対策確立のための研究」班の主任研究者である森亨が実

施した。

なお、このパンフレットが発行されたフィンランドにおける背景は、以下のようなものであった。すなわち、フィンランドでBCG集団接種が始められたのは1950年代であり、出生時の接種カバー率はほぼ100%に達している。しかし、この国の結核の状況は劇的な改善を遂げ、現在ではフィンランドは、結核低蔓延国に分類されるようになった。低蔓延国の多くは、集団接種を完全廃止あるいはハイリスクグループへの選択的接種に変更している。加えて、今後数年内に、新しい多数のワクチンを小児定期予防接種に組み入れるか検討されている。このような理由で、フィンランド社会保険省は国立公衆衛生研究所と協力して、現在のBCGワクチンプログラムを見直すことにした。

C. 研究結果

詳細な内容は邦訳の小冊子を参照のこととするが、要旨は以下の通りである。

要旨：

この報告の務めは、フィンランドにおける現行の新生児BCG接種プログラムおよび可能な代替プログラムを評価することであった。したがって集団BCG接種がわが国において中止され、特定のリスク群に対する選択的プログラムに置き換えられることを前提に主に検討した。BCG接種を中止した場合の結果についても考慮した。

現在、フィンランドの結核罹患率は人口10万対11で、塗抹陽性肺結核罹患率は人口10万対3.1である。小児結核数(0-14歳は90万人)は年間5例、人口10万対0.56で、非結核性抗酸菌症も5例である。

15年間、15のコホート(各コホート6万人)において、現在のプログラムでは、結核40例、非結核性抗酸菌症40例が、最小限発生すると見積もられている。BCG接種を完全に中止した場合は結核202例、非結核性抗酸菌症269例である。これらの数は両極端を示しており、選択的BCG接種戦略をとった場合、患者数は両者の間と予測される。

選択的BCG接種をリスク群に行って発生数を減らすことができるかどうかは、小児層における高リスク群を特定し、それらを標的とすることができるかどうかにかかっている。高リスク群のリスクが2倍であれば、BCG接種がないときに比べて発生数が少し減る程度である。結核は172例、非結核性抗酸菌症は245例と見積もられる。しかし、リスクが50倍あれば十分な減少効果があり、現在のBCG接種時の数に近くなる。結核65例、非結核性抗酸菌症245例と見積もられる。

高危険群を特定できれば、選択的BCG接種はフィンランドの結核予防対策では費用対効果に優れているといえる。このプログラムは財源が少なくすみ、副反応も少なくなるメリットがあるが、非結核性抗酸菌症が増えるであろう。

現在、患者は少数となっており、それが選択的BCG接種を受ける対象となるリスク群から発生しているのか、よくわかっていない。その結果、移行期間というものが必要で、その間に選択的BCG接種戦略に批判的な状況をモニターしておくべきである。これによ

り時間的に余裕を持って現在のプログラムの欠陥を改め、最終決定のための条件を整えることができる。

(本文献の全訳は以下に掲載する)

分担研究課題 BCG 接種の精度管理に関する研究 資料

BCG 直接接種の安全性に関する検討

研究協力者 東大阪大学短期大学部家政学科 柳 元和

研究要旨

2004 年度に BCG 初回接種において「原則 6 ヶ月までの直接接種」が準備されている。直接の導入に際し BCG 直接接種の安全性に関して検討を実施しておくことは重要なことである。厚生労働省厚生科学審議会・感染症分科会結核部会報告「結核対策の包括的見直しに関する提言」、同年 6 月 5 日、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において引用された参考文献である Sunakorn B, Azuma Y: A trial of BCG vaccination without preceding tuberculin test. WHO/TB/Techn. Information/66.47, 1965.とその論文中で引用されていた WHO が実施した同種 3 論文を検討対象とした。いずれの論文も BCG 直接接種に際して BCG 接種前と BCG 接種 8 週後のツベルクリン反応を実施し、前のツベルクリン反応硬結径 9mm 以下の陰性者群と硬結径 10mm 以上の陽性者群で比較検討している。また、BCG 接種後 3-4 日目、4 週後、8 週後に BCG 接種局所の local reaction として硬結、Tissue destruction (ulcer, pustule or scar)、regional lymphnodes、全身性副反応を観察している。Egsmose 論文だけが接種後 9 週後と 9 ヶ月後であった（結果の詳細は表を参照）。総じて、BCG 接種後の局所反応である硬結については、ツベルクリン反応陰性者に比し陽性者は大きな反応を示し、その差は 3-4 日目には平均 7-8 mm に達すると推測されるが、その後縮小していくと考えられる。また Tissue destruction (ulcer, pustule or scar)については、同じくツ反陽性者が大きな反応を示すが、その差は 9 週で平均 3 mm 以内と考えられた。リンパ節腫脹に関しては、1 cm 以上の腫脹の出現率がツ反陽性者に 1-2%多いとする報告と少ないとする報告が混在していた。ケロイド形成に関しては、ツ反陽性者に多い(1-11%)とする報告が見られた。その他、重篤な有害作用に関する報告は見当たらなかった。今後わが国で乳幼児（とりわけ乳児）において直接接種が導入される際には、ツベルクリン反応陽性者＝自然陽転者で BCG を接種した場合の影響を考慮しておく必要がある。現状では乳幼児でのツ反陽性者は、多くが偽陽性者で、真の結核感染者である自然陽転児は少数である。今回の論文の検討から、少数の自然陽転児に接種したときには、接種後 3-4 日目の強い局所反応、その後の Tissue destruction (ulcer, pustule or scar)、リンパ節腫脹等が生じないか考慮しておかねばならない。とりわけ一部大都市の結核罹患率の高い地域の乳児に直接接種を実施するに当たっては配慮すべきである。実際には、大多数の小児には直接接種が可能であり、現状では小児全体の負担は出来るだけ軽くし、ハイリスク者に必要な対策を絞るように配慮がなされるべきであると考え、他方で少数の自然陽転児に接種された場合の経過を確実に記録し報告するシステムの確立が必要である

と考える。また、今回文献検討し得た範囲はWHO関連文献に限られるため、さらに広い領域において乳幼児に直接接種したときの影響に関する文献検討が必要であると考えられる。

A. 研究目的

1964年世界保健機関（WHO）の結核専門委員会第8回報告は、BCG接種前ツ反をみないでBCGを実施する“Direct BCG vaccination”（直接接種）の研究をレビューし、「直接接種はツベルクリン反応陽性で接種を受けた者の健康に対して、接種局所にも、所属リンパ節にも、病巣にも全身にも悪影響を及ぼすような障害を示さなかった」「このような実施方法がBCG接種者の受診率の低下を招くようなこともなかった」とし、費用が問題となる国や接種前ツ反でBCG受診率が減少する国では公衆衛生政策として実施するよう勧告した。その後、1974年WHO結核専門委員会第9回報告は、「BCG接種はほとんど全ての状況下で直接接種がよい」とし、世界各国では乳児に対するBCG初回接種は直接接種で実施されるのが通常とされ、接種前のツ反は年長児の場合のみ行なわれているのが現状である。また、昨年3月20日、厚生労働省厚生科学審議会・感染症分科会結核部会報告「結核対策の包括的見直しに関する提言」が、また、同年6月5日、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が発表され、結核予防法を含めた結核対策の包括的な見直しが提言された。この中で小児科領域では2003年度から「BCG再接種の廃止、学校検診の廃止」が実施予定である。さらに、2004年度はBCG初回接種において「原則6ヶ月までの直接接種」が準備されている。直接の導入目的はBCG初回接種の住民側・行政側の負担軽減、接種漏れ者の接種機会増加である。このような中でBCG直接接種の安全性に関して検討を実施しておくことは、今後毎年100万人を超える乳児においてBCG直接接種が実施されていくという大きな影響を考慮すれば重要なことである。

B. 研究方法

WHOが直接接種導入を検討した時期に実施された直接接種に関して安全性を検討している文献で、わが国にも紹介され、昨年3月20日の厚生労働省厚生科学審議会・感染症分科会結核部会報告「結核対策の包括的見直しに関する提言」や同年6月5日、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において引用された参考文献であるSunakorn B, Azuma Y: A trial of BCG vaccination without preceding tuberculin test. WHO/TB/Techn. Information/66.47, 1965.（以下Azuma論文と略す）とその論文中で引用されていたWHOが実施した同種論文を検討対象とした。Azuma論文中では8文献が引用されているが、引用が明確で英語論文で入手可能であったものは以下の3論文であった。

- ① WHO tuberculosis advisory team, Mauritania: A study of the practicability of direct BCG vaccination in Mauritania. WHO/TB/Techn.Information/31,1964. (Mauritania論文と略す)
- ② WHO tuberculosis advisory team, Dahomey: Investigation of the practicability of

direct BCG vaccination in Dahomey. WHO/TB/Techn.Information/33, 1964.
(Dahomey 論文と略す)

- ③ Egsmose T: BCG vaccination with special emphasis on the feasibility of vaccinating also tuberculin-positive persons and of using the vaccination lesion as an indicator of tuberculosis injection. WHO/TB/Techn. Information/12, 1964.
(Egsmose 論文と略す)

C. 研究結果

いずれの論文も BCG 直接接種に際して BCG 接種前と BCG 接種 8 週後のツベルクリン反応を実施し、前のツベルクリン反応硬結径 9mm 以下の陰性者群と硬結径 10mm 以上の陽性者群で比較検討している。また、BCG 接種後 3-4 日目、4 週後、8 週後に BCG 接種局所の local reaction として硬結、Tissue destruction (ulcer, pustule or scar)、regional lymphnodes、全身性副反応を観察している。Egsmose 論文だけが接種後 9 週後と 9 カ月後であった（結果の詳細は表を参照）。

Azuma 論文では、タイで実施され対象者は 0-15 歳までの小児で、0-4 歳 12%、5-9 歳 55%、10-14 歳 26%、15 歳以上 7%であり、唯一乳幼児が検討対象に入っていた。BCG ワクチンは日本株（凍結乾燥）、デンマーク株（液体）、タイ株（液体）が使用され、全て皮内法で接種されていた。また、BCG 接種局所の観察は接種後 1,2,3,6 週にも観察されていた。BCG 接種前と BCG 接種 8 週後のツベルクリン反応では、陽性者群は陰性者群と比較して平均値で 4mm 大きかった。BCG 接種局所の local reaction（硬結）では、ツベルクリン反応陽性者群は陰性者群と比較して接種後 3 日目で約 10mm 硬結形成が大きくなっていたが、徐々に減少し、その後瘢痕部と同一になっていった。Tissue destruction (ulcer, pustule or scar) では、ツベルクリン反応が強い者は弱い者と比較して 1-2 週早く開始されたが、接種後 8 週ではツベルクリン反応が弱い者と治癒率において近づいた。regional lymphnodes では、接種後 8 週では少数の者で触知したが 2 cm 以上の者は認めなかった。前のツベルクリン反応の強さと関連は無かった。全身性副反応の観察では、重篤な副反応は認めなかった。

Mauritania 論文では、対象者はアフリカの 9-15 歳の小児 974 名であり、BCG 接種瘢痕が存在した者は除外されていた。BCG ワクチンはパスツール株（凍結乾燥）が使用され、全て皮内法で接種されていた。BCG 接種前と BCG 接種 8 週後のツベルクリン反応では、陽性者群は陰性者群と比較して硬結径平均値で 4.2mm 大きかった。BCG 接種局所の local reaction（硬結）では、陽性者群は陰性者群と比較して接種後急速に大きくなるが、その差は接種後 3-4 日で 8.5mm、4 週で 1.9mm、8 週で 0.9mm と小さくなっていた。Tissue destruction (ulcer, pustule or scar) では、陽性者群は陰性者群と比較して大きいですが、その差は 4 週後で 1.3mm、8 週後で 0.9mm と実際上はあまり重要とはならなかった。regional lymphnodes では、1cm 以上のリンパ節腫脹の発生率は 0.8%-3.9%と低く、陽性者群は陰性

者群と比較して差は無かった。全身性副反応の観察では、重篤な反応は認めなかった。Dahomey 論文では、対象者はアフリカの 10-14 歳の 1053 名の小児であり、BCG 接種瘢痕が存在した者は除外されていた。BCG ワクチンはパスツール株（凍結乾燥）が使用され、全て皮内法で接種されていた。BCG 接種前と BCG 接種 8 週後のツベルクリン反応では、陽性者群は陰性者群と比較して硬結径平均値で 4.1mm 大きかった。BCG 接種局所の local reaction（硬結）では、陽性者群は陰性者群と比較して接種後急速に大きくなるが、その差は接種後 3-4 日で 7.3mm、4 週で 1.1mm、8 週では認めなかった。Tissue destruction (ulcer, pustule or scar) では、陽性者群は陰性者群と比較して大きい、その差は 4 週後で 0.5mm、8 週後で 0.3mm と実際にはあまり重要とはならなかった。regional lymphnodes では、1cm 以上のリンパ節腫脹の発生率は 13.3%-16.6%であり Mauritania 論文と比して大きかったが、陽性者群は陰性者群と比較して差は無かった。また、2cm 以上のリンパ節腫脹の発生率は 0.2%-1 であった。%全身性副反応の観察では、重篤な反応は認めなかった。

Egsmose 論文では、対象者はアフリカ kenya の 7-16 歳の約 4000 名の小児で、BCG ワクチンは日本株（凍結乾燥）、デンマーク株（液体）、グラクソ株（凍結乾燥）、パスツール株（凍結乾燥）が使用され、多くは皮内法で、一部に経皮法で接種されていた。BCG 接種後 9 週後、9 ヶ月後に BCG 接種局所の local reaction として硬結、Tissue destruction (ulcer, pustule or scar)、regional lymphnodes、全身性副反応を観察していた。詳細は一覧表に示すが、約 2600 名の陽性者群と約 600 名の陰性者群と比較して、局所反応は早期に進展するが、接種後 9 週では治癒経過は陰性群と同様であった。瘢痕部の平均値の大きさは 3mm 大きかった。リンパ節腫脹は無視できた。また、陰性者群では、ツベルクリン反応が 11mm-18mm、瘢痕部の平均値は 4.0-6.8mm であり、この差の主な要因はワクチン力価の違いによると考えられた。

D. 考察

総じて、BCG 接種後の局所反応である硬結については、ツベルクリン反応陰性者に比し陽性者は大きな反応を示し、その差は 3-4 日目には平均 7-8 mm に達すると推測されるが、その後縮小していくと考えられる。また Tissue destruction (ulcer, pustule or scar)については、同じくツ反陽性者が大きな反応を示すが、その差は 9 週で平均 3 mm 以内と考えられた。リンパ節腫脹に関しては、1 cm 以上の腫脹の出現率がツ反陽性者に 1-2%多いとする報告と少ないとする報告が混在していた。

ケロイド形成に関しては、ツ反陽性者に多い(1-11%)とする報告が見られた。その他、重篤な有害作用に関する報告は見当たらなかった。

今回の文献的調査からは直接接種による重篤な有害作用を見出すことはできなかった。ただし多くの対象者が学童・生徒であったので、乳幼児における有害作用について十分な情報が得られたとは言い難い面が存在する。一方、今回の文献で検討されていた BCG 接種部位の局所反応は、乳幼児に実施される初回 BCG 接種では再接種時と比して少ないこと

が知られている。実際にわが国で乳幼児（とりわけ乳児）において直接接種が導入される際には、陽性者＝自然陽転者でBCGを接種した場合の影響を考慮しておく必要がある。現状では乳幼児でのツ反陽性者は、多くが偽陽性者で、真の結核感染者である自然陽転児は少数である（自然陽転児数は、BCG初回接種が乳児期に接種されると仮定すると、年間感染危険率が0.05%と推定されているため、120万人の乳児中の自然陽転児は600人となる）。今回の論文の検討から、少数の自然陽転児に接種したときには、接種後3-4日目の強い局所反応、その後のTissue destruction (ulcer, pustule or scar)、リンパ節腫脹等が生じないか考慮しておかねばならない。とりわけ一部大都市の結核罹患率の高い地域の乳児に直接接種を実施するに当たっては配慮すべきである。

実際には、大多数の小児には直接接種が可能であり、現状では小児全体の負担は出来るだけ軽くし、ハイリスク者に必要な対策を絞るように配慮がなされるべきであると考えますが、他方で少数の自然陽転児に接種された場合の経過を確実に記録し報告するシステムの確立が必要であると考えます。また、今回文献検討し得た範囲はWHO関連文献に限られるため、さらに広い領域において乳幼児に直接接種したときの影響に関する文献検討が必要であると考えます。

E. 結論

BCG直接接種を報告した論文の検討では、BCG接種局所のlocal reaction（硬結）では、ツベルクリン反応陰性者に比し陽性者は大きな反応を示すが、その差はその後縮小していくと考えられる。またTissue destruction (ulcer, pustule or scar)については、同じくツ反陽性者が大きな反応を示すが、その差は9週で平均3 mm以内と考えられた。リンパ節腫脹に関しては、1 cm以上の腫脹の出現率がツ反陽性者に1-2%多いとする報告と少ないとする報告が混在していた。その他、重篤な有害作用に関する報告は見当たらなかった。

以上より、わが国において直接接種を導入していく際には、大多数の小児には直接接種が可能であり、現状では小児全体の負担は出来るだけ軽くし、ハイリスク者に必要な対策を絞るように配慮がなされるべきであると考えますが、他方で少数の自然陽転児に接種された場合に強い局所反応を生じる可能性に関して配慮すべきであると考えます。そのために経過を確実に記録し報告するシステムの確立が必要であると考えます。

分担研究課題 BCG 接種の精度管理に関する研究 資料

東京都におけるBCG接種技術の評価に関する研究（第2報）

研究協力者 前田秀雄・増田和貴（東京都健康局医療サービス部感染症対策課）

杉下由行（東京都葛飾区葛飾保健所）

分担研究者 高松勇（大阪府立羽曳野病院）

研究要旨

東京都特別区22区及び1市においてBCG針痕数の調査及び接種体制に関する調査を実施した。23地区における平均針痕数は12.3個で、平成12年度緊急結核実態調査における全国水準をやや上回ったが、地区別針痕数は7.8～16.1個と地域間較差は大きかった。接種体制は、医師を特定する地区と無作為な地区がほぼ半数だった。

針痕数の格差を接種体制別に比較すると、特定の医師を指定した地区の方が無作為な地区よりも平均針痕数が多く、技術の安定した接種医師の確保が重要であることが示唆された。

A. 研究目的

小中学校におけるBCG再接種の廃止により、初回BCG接種の重要性が高まっている。しかしながら、BCG接種現場では、免疫効果を左右する接種技術の地域差が懸念されている。そこで、BCGを確実に実施する方策を検討するために、東京都特別区におけるBCG接種状況を調査し、その技術を評価することにより、地域差の有無及びその要因を分析した。

B. 研究方法

①調査対象地区：東京都特別区（千代田区を除く）22区および小平市

②調査時期：2001年9～11月

③調査内容：

1) BCG接種状況調査

各保健所医師が視診により児の針痕数を計測した。また、質問紙表により、接種の有無、時期、接種会場、接種後副反応の有無について調査した。

2) BCG接種体制調査

年度別ツベルクリン反応検査実施件数、平成12年度ツベルクリン実施方法、同BCG実施方法について結核対策担当課に対して質問紙にて調査した。

3) 小学校時ツベルクリン反応実施状況調査

各区市よりの健康診断実施報告書より調査を行った。

C. 結果

1) 針痕数調査

23 地区において調査された 3,354 例中、同 23 地区で公的制度にて接種を受けた 2,871 例を、接種地区別に再分類し分析の対象とした。23 地区における平均針痕数は 12.3 個で、平成 12 年度に実施された結核緊急実態調査報告における全国平均 11.6 個をやや上回った。しかしながら、地区間に大きな較差が見られ、最低の地区は 7.8 個、最高の地区は 16.1 個であった。また、針痕数 12 個以上の地区は 13 地区、以下の地区は 10 区であった。(図 1) また、平均針痕数が 12 個以上の地区では針痕数の分布が 18 個を頂点とする J 型パターンを示した。(図 2)

2) 接種体制調査

接種実施体制は、保健所医師が 1 地区、個人医雇用 10 地区、検診団体委託 1 地区、医師会委託 11 地区、医療機関委託が 1 地区だった。また、担当医師の選定は、特定の医師を指定する 13 カ所、無作為 10 カ所だった。接種実施体制別平均針痕数は健診団体委託 15.6、個人医雇上 13.0、保健所医師 12.9、医師会委託 11.5、医療機関委託 10.8 の順だった(表 1)。雇いあげられている個人医は、長年同事業に従事している医師が多かった。

担当医師の選定では、一定の技術経験を有する医師を指定する地区が 12.9 個と、無作為である地区の 11.3 個より針痕数が多い傾向にあった。さらに、突出して針痕数の少ない 1 地区(個人医の指定)を除いて比較すると、指定した地区は 13.4 個となり有意に多かった。

3) 接種時期

特別区 22 地区における生後 6 ヶ月時の既接種率は 95.6%であった。一方、K 市においては、36.5%であった。

D. 考察

1) 接種体制の平均針痕数に及ぼす影響について

接種体制間の平均針痕数の比較を Mann-Whitney の U 検定により行った。その結果、健診経験豊かな「健診団体所属医」、「雇い上げ個人医」、「保健所医師」による接種体制と、健診の経験の少ない「医師会医師」、「医療機関医師」による体制の間では、平均針痕数に有意差が見られた ($p < 0.05$)。一方、健診経験豊かな医師による 3 つの体制間、及び健診経験の少ない医師による 2 つの体制間では有意差はなかった。これは、健診経験豊かな医師と少ない医師の間で、経験に基づく接種技術の格差があることを示唆している。(表 2)

さらに、全体としての平均針痕数の少ない (11.5 個) 医師会委託体制においても、経験ある特定の医師を指名して担当させる地区 (14.0 個) と、無作為で医師を配置する地区 (10.2 個) の間では有意差が見られた ($p < 0.05$)。特定医師を指名した地区と「健診団体所属医」、「雇い上げ個人医」、「保健所医師」接種体制との間では平均針痕数に有意差は見られなかった(表 3)。このため、平均針痕数の較差は、直営、委託といった運営方式では

なく、接種医の接種技術（経験）に依存すると考えられる。

2) 接種時期に及ぼす影響について

特別区 22 地区における生後 6 ヶ月時の既接種率は 95.6%で、K市においては、36.5%と有意な差が見られた ($p>0.05$) (図 3)。これは、特別区では BCG 接種が生後 3 ヶ月の乳児健診と同時に実施しているために、早期の接種が可能であったのに比較して、K 市では年 10 回の単独会場方式であったため、接種機会に差があったためと考えられる。平成 13 年度本研究班分担研究における高知県における調査では、個別接種においても接種率が確保されることが報告されているが、接種時期はこの乳児健診同時実施方式により、より早期化される。つまり、乳児健診と同時接種することは、接種率の向上とともに接種時期に早期化を促進していると考えられる。このため、今後の結核対策の包括的見直しの観点から予防接種体制を見直すにあたっては、乳児健診同時実施による効果を損なうことのないよう配慮すべきである。

E. 結論

1) BCG接種技術の確保について、

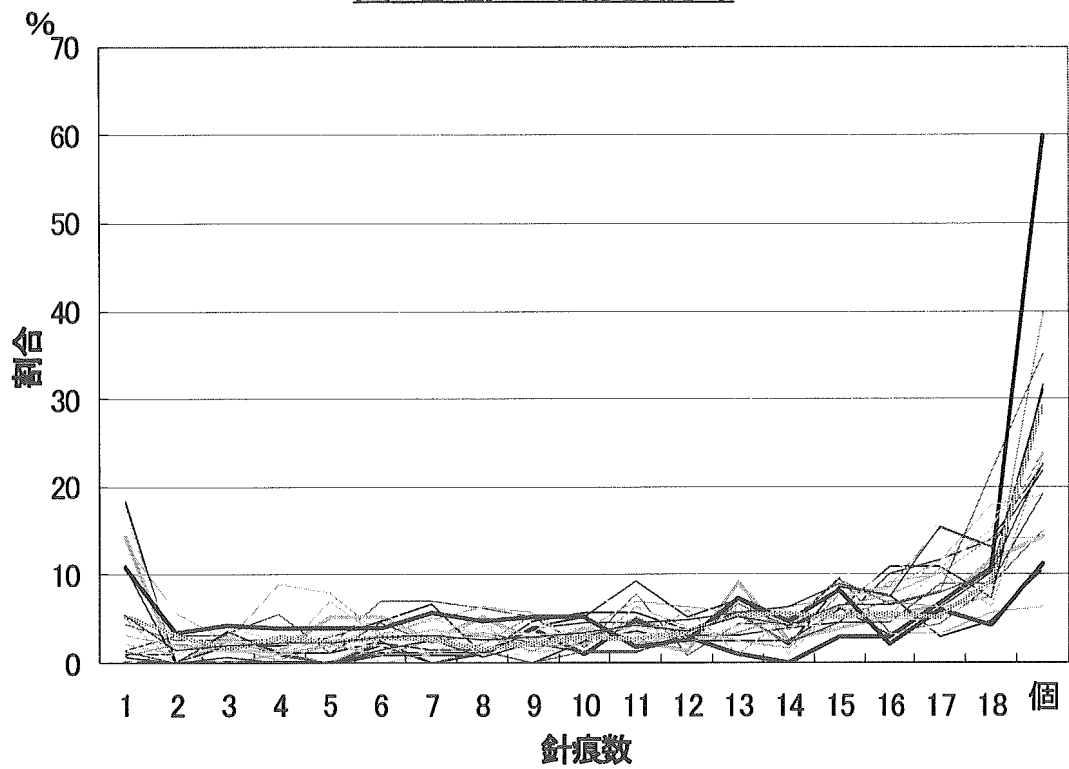
23地区における平均針痕数には大きな差がみられた。東京23区は、特別区制度の下で一定の保健医療水準が保たれており、均質な保健サービスが提供されていることから、この較差は接種医の接種技術に依存すると考えられる。接種医の技術水準については、委託先方法に関わらず、特定の医師を指定した地区において有意に針痕数が多いことから、技術水準を保つためには、経験ある医師の特定が不可欠である。

今後、小中学校時のBCG接種を廃止するにあたり、乳児期BCG接種をより確実に実施する必要がある。このため、技術ある接種医の選定及び接種技術に関する研修等の、接種実施市町村による技術水準確保のための積極的な方策が重要と考えられる。

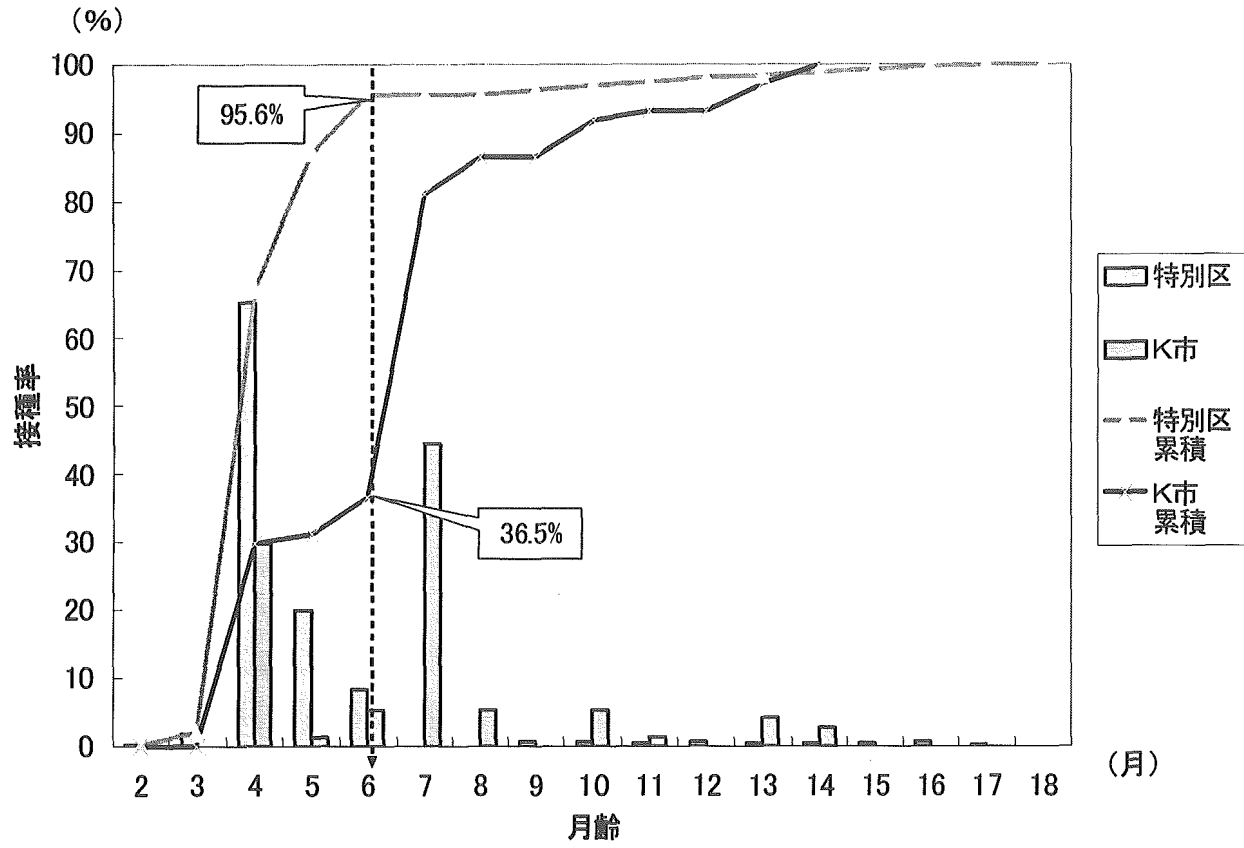
2) BCGの接種率向上について

乳児健診とBCG接種を同時実施している地区では、BCGの高接種率及び早期接種が維持されている。このことから、今後の接種体制の見直しにあたっては、この利点をできる限り活用する方向で検討すべきである。

図 各地区の針痕数分布



BCG既接種率の比較



分担研究課題 BCG 接種の精度管理に関する研究 資料

ツベルクリン反応検査における発赤径と硬結径の意義、BCG 再接種の発病予防効果、予防内服の発病予防効果に関する研究

研究協力者 豊田 誠（高知市保健所）

研究要旨

ツベルクリン反応検査の発赤径と硬結径の結核感染診断の意義の比較や、中1のBCG再接種の発病予防効果、予防内服の発病予防効果について検討するため、初発患者登録後48ヵ月までに32名の患者発生をみた高知市中学校の接触者のデータを分析した。接触が濃厚な群ほど発赤径、硬結径ともに大きかったが、度数分布を比較すると発赤径では2峰性分布が認められたのに対し、硬結径では1峰性であった。ツベルクリン反応が一定のレベルを超えて強くなると、硬結の増大は頭打ちになるのに対し、発赤径は直線的に大きくなると考えられ、BCG既接種者に結核感染が起こった場合、硬結径よりも発赤径の方が感染を把握する指標として有利な可能性が考えられた。中1のBCG再接種の有無は単変量、多変量解析の結果ともに発病率と関連を認めず、BCG再接種は発病予防に影響しないと考えられた。非予防内服群では発赤径や硬結径が大きくなるにしたがい発病者率が高くなっていったが、予防内服群は発赤径や硬結径が大きい者でも発病率は低かった。多変量解析の結果でも予防内服群のオッズ比は有意に低く、予防内服の発病予防効果が高いことが示された。

<はじめに>

結核の発病予防対策には、BCGと予防内服がある。予防内服について、CDCは「潜在結核感染の治療」という概念を取り入れ、発病予防対策としてより積極的に位置づけようとしている。しかし、CDCの予防内服のガイドラインは、BCG未接種者を対象としたツベルクリン反応検査の硬結径による基準で、BCGをくり返し接種しているわが国でそのまま導入することはなじみにくい。また、わが国ではこれまでツベルクリン反応検査は発赤径により感染を評価してきており、発赤径と硬結径の結核感染診断の精度を比較検討する必要がある。また、BCG既接種者に対する予防内服も、BCG未接種者への予防内服と同等の発病予防効果があるのか評価が必要と考えられる。

一方、BCGの発病予防効果についての研究では、初回接種の効果は認められているが、再接種の効果は疑問視されている。これまで、わが国では乳幼児期、小学1年、中学1年で全員にBCGの接種の機会があったが、今後BCGの再接種は廃止され、接触者健診による予防内服で発病予防を目指す方向にある。制度が変更される前に、これまで実施されてきたBCG再接種の発病予防効果についても、あらためて評価が必要である。

そこで、'99年に初発患者が登録されて、4年後までに患者32名にのぼる結核集団感染事例となった高知市中学校のデータを用い、BCG既接種者に結核感染が起こった場合のツベルクリン反応検査の発赤径と硬結径の結核感染診断の意義を比較し検討するとともに、中1のBCG再接種の発病予防効果、予防内服の発病予防効果について検討したので報告する。

<高知市の中学校結核集団感染の経過>

高知市の中学校結核集団感染の経過を図1に示した。

高知市中学校の集団感染の初発患者は中学3年の女子生徒で、'99年1月に肺結核bⅡ2、喀痰塗抹ガフキー6号、咳の期間2ヵ月、感染危険度指数12で発見された。同居家族・中学校内の生徒・教職員に対する定期外集団健診は616名を対象とし、胸部X線検査は初発患者登録直後、6ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後、24ヵ月後に実施した。ツベルクリン反応検査は、初発患者登録2ヵ月後に30歳未満の接触者全員とツベルクリン反応検査を希望する30歳以上の職員を対象に実施した。ツベルクリン反応の判定は基本的に一人の医師が行い、発赤径と硬結径を同時に測定した。接触グループ別に30歳未満でツベルクリン反応が一定の基準を満たした146名に予防内服を指示し、141名が予防内服を開始・完了し、残りの5名は予防内服を拒否、もしくは早期に中断した。

'03年1月（初発患者登録48ヵ月後）までに、接触者の中から結核患者32名が発見された。発病者の発見経過をみると、16名は予防内服の対象とならない経過観察者からの発病（以下、「経観中発病者」）であり、13名はツベルクリン反応の大きさからは予防内服の対象となるが予防内服の開始前もしくは予防内服を開始せずに発病した者（以下、「予防内服前発病者」）、3名は予防内服中・後の発病（以下、「予防内服後発病者」）であった。

<対象と方法>

分析対象者は、家庭・中学校での接触者616名である。

分析に用いた変数は性、年齢、中学1年のBCG接種の有無、接触者健診でのツベルクリン反応発赤径、硬結径、予防内服完了の有無、発病の有無である。

分析では発赤径、硬結径の分布と相関を検討し、発赤径、硬結径と発病の関連を検討した。ついで発病の有無に関連する要因として性、年齢、中1のBCG接種の有無、ツ反発赤長径、ツ反硬結径、予防内服の有無を単変量ごとに検討した後に、多重ロジスティックモデルによる多変量解析を実施した。

<結果>

1. 対象者の特性

対象者616名の性別は、男性311名（50.5%）、女性305名（49.5%）であった。生徒566名のうち、転入等で情報の得られなかった者を除く557名が中1の定期健診でツベル

クリン反応検査を受けており、そのうち 214 名 (48.4%) が BCG の再接種を受けていた。対象者を接触状況別に 5 群に分類した内訳と人数は、Exposure 1 群：同居家族 3 名、Exposure 2 群：同クラス生徒 30 名、Exposure 3 群：合同クラス生徒・同クラブ生徒・同塾生徒・教科担当教諭 83 名、Exposure 4 群：他の 3 年生徒、他の教職員 140 名、Exposure 5 群：1・2 年生徒 360 名であった。接触群別の予防内服率、発病率を表 1 に示した。接触が濃厚な群ほど予防内服率、発病率ともに高くなる傾向があった。

2. 発赤径と硬結径の分布

発赤径、硬結径の接触群別の平均値を表 2 に示した。発赤径の平均値は 34.0mm であり、接触群別には接触が濃厚な群ほど発赤径が大きい傾向があった。硬結径の平均値は 17.0mm であり、接触群別には接触が濃厚な群ほど硬結径が大きい傾向があった。

発赤径の度数分布は図 2 に示すように、15mm 台と 45mm 台の 2 峰性分布を示した。一方、硬結径の度数分布は図 3 に示すように、15mm 台をピークに 1 峰性であった。

接触群別の発赤径の度数分布の比較を図 4 に示した。Exposure 2 群の分布は 40mm をピークの 1 峰性であるのに対し、Exposure 3 群の分布は 20mm 台と 70mm 台の 2 峰性、Exposure 4 群の分布は 20mm 台と 40mm 台の 2 峰性を示し、Exposure 5 群の分布は 10mm 台をピークの 1 峰性であった。

接触群別の硬結径の度数分布の比較を図 5 に示した。Exposure 2 群は 20mm 台と 25mm 台に分布が集中しているのに対し、Exposure 3 群の分布は 15mm～25mm 台に分布が集中し、Exposure 4 群は 20mm 台をピークに 1 峰性、Exposure 5 群は 15mm 台をピークに 1 峰性を示した。

発赤径と硬結径の相関図を図 6 に示した。発赤径と硬結径の Pearson の相関係数は $R=0.78$ だが、発赤径と硬結径²の Pearson の相関係数は $R=0.82$ とさらに高い値が得られた。この発赤径と硬結径の相関係数より、発赤径と硬結径²との相関係数の方が大きい傾向は、接触群別の検討でも同じように認められた。

3. 発赤径、硬結径別の発病状況

対象者を非予防内服群と予防内服群に分け、発赤径分布と患者発病状況を図 7 に示した。非予防内服群では、発赤径が大きくなるしたがい発病者の割合が高くなっていた。予防内服群でみると、発赤径の発病率の間に関連はなく、発病率も低かった。同様の比較を硬結径について行った結果を図 8 に示した。非予防内服群でみると、硬結径が大きくなるしたがい発病率は高くなっていた。予防内服群でみると、硬結径の発病率の間に関連はなく、発病率も低かった。

4. 発病に関連する要因の検討

全対象者で単変量ごとに患者発病率を検討すると、表 3 に示すように、性、中 1 の BCG 歴、予防内服で発病率に有意差はなく、年齢：16 歳以上、発赤径：40mm 以上、硬結径：20mm 以上で有意に発病率が高かった。全対象者で発病の有無を従属変数、性、BCG 歴、発赤径、硬結径、予防内服の有無を説明変数（モデル 1：15 歳以上は BCG 歴が欠損のた

め対象から外れる)として多重ロジスティック回帰による多変量解析を行った結果を表4に示した。予防内服：ありのオッズ比 0.107、発赤径：40mm 以上のオッズ比 4.226 が有意であった。同様に、発病の有無を従属変数、性、年齢、発赤径、硬結径、予防内服の有無を説明変数(モデル2：ツ反未実施者が対象から外れる)として多重ロジスティック回帰による多変量解析を行った結果も表4に示した。予防内服：ありのオッズ比 0.094、発赤径：40mm 以上のオッズ比 6.029 が有意であった。

Exposure 1~4 群で単変量ごとに患者発病率を検討すると、表5に示すように、性、年齢、BCG 歴、発赤径、硬結径で発病率に有意差はなく、予防内服：ありの発病率が有意に低かった。Exposure 1~4 群で発病の有無を従属変数、性、BCG 歴、発赤径、硬結径、予防内服の有無を説明変数(モデル1)として多重ロジスティック回帰による多変量解析を行った結果を表6に示した。予防内服ありのオッズ比 0.016、発赤径：40mm 以上のオッズ比 10.18 が有意であった。同様に、発病の有無を従属変数、性、年齢、発赤径、硬結径、予防内服の有無を説明変数(モデル2)として多重ロジスティック回帰による多変量解析を行った結果も表6に示した。予防内服ありのオッズ比 0.014、発赤径：40mm 以上のオッズ比 19.30 が有意であった。

<考察>

1. ツベルクリン反応検査における発赤径と硬結径の意義

予防内服や BCG 再接種を検討する際には、地域による BCG 接種技術や予防内服の選定基準、予防内服服薬状況のばらつきを考慮しなければならず、このばらつきが大きい場合は正確な評価が困難である。ところが、今回検討した高知市の中学校では、同じ水準の BCG 再接種、接触者健診でのツベルクリン反応測定と予防内服の選定、予防内服の服薬管理が行われていた。また、今回の集団感染事例は、Highly Infectious Case からの感染、発病であり、初発患者登録 48 カ月後までに 32 名の発病をみた最近の我が国では最大規模の集団感染事例であり、BCG 再接種と予防内服の効果やツベルクリン反応の発赤径と硬結径の感染診断の意義について検討が可能と考えた。

ツベルクリン反応は遅延型アレルギー反応による局所の変化であり、浮腫、細胞浸潤などの変化を反映する硬結は細胞性免疫を反映する特異的な反応である。一方、発赤は毛細血管の拡張によっておこる皮膚の変化であり、免疫学的には非特異的反応とされている。結核未感染で BCG 未接種者は、硬結径、発赤径とも 0mm をピークの指数曲線を描き、菌陽性結核患者(=確実な結核感染者)の硬結径は 15-17mm をピークの 1 峰性、発赤径は 30mm をピークに 1 峰性を描く。発赤径のカットオフ値を 10mm とすれば、敏感度 99%、特異度 98%で感染の有無を判断できるとされている。ところが現実には、ツベルクリン反応結果には様々な要因が影響することが知られおり、我が国では BCG 接種の影響がもっとも大きい。我が国ではこれまで発赤径による測定を行ってきたが、国際的な指標として使われることが多い硬結径の測定をもっと積極的に取り入れるべきという議論がある。

ところが、今回の対象者でツベルクリン反応の発赤径と硬結径の関連を検討すると、硬結径と発赤径の相関係数よりも、硬結径²と発赤径の相関係数の方が大きく、この関連は各 Exposure 群でも共通して認められた。すなわち、PPD に対する細胞性免疫反応が強くなると硬結径、発赤径ともに大きくなるが、一定のレベルを越える強い反応になると、硬結の増大は頭打ちになり発赤径はなお直線的に大きくなると推定される。わが国の結核集団感染の定義では、発病者 1 人は 6 人が感染したものとして感染者数を計算するとされており、これに基づき接触群の感染率を計算すると Exposure 1 群 100%、Exposure 2 群 100%、Exposure 3 群 72.3%、Exposure 4 群 30.0%、Exposure 5 群 5.0%となる。接触群が濃厚なほどツベルクリン反応発赤径、硬結径が大きかったのは、この感染率を反映していると考えられた。また、感染率が 100%に近い Exposure 2 群、感染率が 0%に近い Exposure 5 群の発赤径はそれぞれ 1 峰性になり、感染者と非感染者が混在する Exposure 3 群、Exposure 4 群での発赤径は 2 峰性になったのに対し、硬結径の分布は Exposure 2 ~ Exposure 5 群いずれも 2 峰性を認めず明らかな傾向がなかったのは、一定のレベルを越える強い反応では硬結の増大は頭打ちになるが発赤径は直線的に大きくなるという推定を支持する結果と考えられる。

過去の BCG 接種によって PPD に対する細胞性免疫反応がある程度起こる者に、結核感染が新たに起こった場合、PPD に対してさらに強い細胞性免疫反応が生じると考えられる。それを把握するのは反応に頭打ち傾向のある硬結よりも、反応が直線的に大きくなる発赤径の方が指標として有利な可能性がある。発赤径、硬結径ともに大きくなるほど発病率は高くなるが、発病を従属変数とし硬結径と発赤径を同時に投入した多重ロジスティックモデルで、発赤径のオッズ比のみが有意となったのは、発赤径の指標としての有効性を支持する結果と考える。

2. BCG 再接種の発病予防効果

中 1 の BCG 再接種の有無は、単変量の分析では発病率に差がなく、多重ロジスティックモデルでも発病率とは関連を認めなかった。少なくとも中学 1 年生での BCG 再接種は、発病予防に影響しないと考えられた。BCG 再接種が発病率を下げなかった理由として、初回 BCG の発病予防効果は 10-15 年続き、今回の生徒の大部分はこの期間内にあり、再接種の発病予防効果が現れなかった可能性が考えられる。また、BCG 接種後のツベルクリン反応検査は細胞性免疫の評価にはならないとされており、中学 1 年生のツベルクリン反応検査は単に PPD に対する皮膚の生体反応が小さい者を BCG 再接種の対象に選んでいる可能性も考えられる。

3. 予防内服の発病予防効果

予防内服群は発病率が低く、発赤径や硬結径と発病率の間に関連はなく、予防内服をすることによりツベルクリン反応が強い者でも発病は抑えられていた。

発赤径の大きい者に対して、予防内服が指示されたために、発病に対する両要因の影響が相殺され、対象者を全体および Exposure 1~4 群に分けてそれぞれツベルクリン反応発

赤径、予防内服の有無と発病の関連を単変量で解析すると、全体では予防内服が、Exposure 1～4 群ではツベルクリン反応発赤径が、発病と有意な関連を認めなかった。しかし、多変量解析を用いると、全対象、Exposure 1～4 群ともに、ツ反発赤径と予防内服のオッズ比が有意であり、発病には両者が強く影響すると考えられた。

今回の予防内服群へは保健所が中心になり服薬支援が十分に行われたこともあり、予防内服群の発病予防効果が高かったと考えられる。ツベルクリン反応により結核感染のリスクを把握し、感染が疑われる者に予防内服を指示し確実に服薬を支援することは、BCG 既接種者の多いわが国でも、発病予防の効果が高いことが示された。

表 1 接触群別の予防内服および発病状況

	人数	予防内服		発病	
		人数	(%)	人数	(%)
Exposure1 群	3	0	(0.0)	3	(100.0)
Exposure2 群	30	19	(63.3)	9	(30.0)
Exposure3 群	83	42	(50.6)	10	(12.0)
Exposure4 群	140	44	(31.4)	7	(5.0)
Exposure5 群	360	36	(10.0)	3	(0.8)
計	616	141	(22.9)	32	(5.2)

注) 「予防内服後発病者」の 3 名は、予防内服、発病の両方にカウントしている。

表 2 接触群別のツベルクリン反応の平均値

	発赤径			硬結径		
	人数	平均	S.D.	人数	平均値	S.D.
Exposure1 群	3	42.7mm	3.4mm	0	—	—
Exposure2 群	30	50.8	18.1	28	23.3mm	3.8mm
Exposure3 群	82	47.5	26.5	76	19.6	6.9
Exposure4 群	124	38.0	22.8	118	17.2	7.1
Exposure5 群	360	28.0	16.0	351	15.8	5.1
計	599	34.0	21.0	573	17.0	6.1

注) 病院等でツベルクリン反応検査を受けた者については、測定結果が発赤径のみの場合あり。

表3 要因別の患者発病率の比較

変数	カテゴリー	人数	発病者数 (%)	検定結果
性別	男性	311	11 (3.5%)	n.s.
	女性	305	21 (6.9%)	
年齢	15歳以下	566	23 (4.1%)	**
	16歳以上	50	9 (18.0%)	
中1でのBCG接種	接種あり	214	9 (4.2%)	n.s.
	接種なし	343	14 (4.1%)	
発赤径	40mm以上	200	21 (10.5%)	**
	39mm以下	399	11 (2.8%)	
硬結径	20mm以上	204	15 (7.4%)	**
	19mm以下	369	10 (2.7%)	
予防内服	あり	141	3 (2.1%)	n.s.
	なし	475	29 (6.1%)	

** p<0.01(χ^2 検定) n.s. : not significant

表4 多重ロジスティックモデルによる発病のオッズ比

変数	カテゴリー	モデル1 (n=538)		モデル2 (n=573)	
		オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
性別	男性	0.629	0.236-1.678	0.710	0.291-1.733
	女性	1		1	
年齢	15歳以下	このモデルでは投入しない		0.415	0.124-1.394
	16歳以上			1	
中1でのBCG接種	接種あり	1.105	0.423-2.888	このモデルでは投入しない	
	接種なし	1			
発赤径	40mm以上	4.226	1.193-14.96	6.029	1.885-19.280
	39mm以下	1		1	
硬結径	20mm以上	2.306	0.686-7.745	1.923	0.622-5.939
	19mm以下	1		1	
予防内服	あり	0.107	0.026-0.439	0.094	0.024-0.366
	なし	1		1	