

日本語版発刊にあたり

現在わが国は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の現状を考慮すると継続が必要である。とりわけ大都市部では積極的接種が必要であり、接種率の向上や接種技術の改善、原則6ヶ月までの乳児に対する直接接種の導入等取り組みを強めなければならない課題が存在する。一方、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接種は現在実施されている予防接種の中で最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しての厳密な評価が求められてきている。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」である北欧諸国、とりわけフィンランドにおけるBCG接種政策に関して検討し、今後わが国が進んでいくべきBCG接種政策を考えていく上で課題を整理することは有用なことであると考え。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。さらに、BCG政策の転換に当っては、感染源となる成人結核患者に対するDOTSをはじめとした対策の強化、小児における接触者検診の徹底、結核診断能力の向上等、全体的な結核対策の強化との関連が不可欠であることが明らかにされている。この小冊子が今後のわが国におけるBCG政策議論のひとつの手がかりとして活用されることを期待するものである。

今回の日本語版発刊にあたっては、翻訳に携わっていただいた諸先生方には丁寧に仕事を遣り上げていただき、その御苦勞に対して感謝を表するものである。とりわけ、西村先生には翻訳のまとめをお願いし多大の御努力を頂いた。また、訳稿整理に忍耐強く御協力いただいた当科の福島千夏氏に感謝申し上げる。一所懸命に訳出したつもりだが、お気づきの点は是非ご批判を賜りたい。

さらに、結核研究所所長の森亨先生には御多忙の中を全般にわたり詳細に監修いただいたことに深く謝意を申し上げます。

2003年3月31日

平成14年度厚生労働省「再興感染症としての結核対策のあり方」研究班
分担研究者 高松 勇 (大阪府立羽曳野病院小児科医長)

日本語版編集委員会 翻訳者一覧

白井 千香	神戸市保健所予防衛生課主幹
鈴木 公典	財団法人結核予防会千葉県支部健康相談所長
田村 嘉孝	大阪府健康福祉部地域保健福祉室感染症・難病対策課主査
豊田 誠	高知市保健所健康づくり担当副参事
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
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企画・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	大阪市保健所保健主幹

序文

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集団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健省は国立公衆衛生研究所と協力して、現在の BCG ワクチン計画を見直すことにした。

作業は 1999 年秋、国立公衆衛生研究所ワクチン部で始められた。計画を立案したのは Juhani Eskola 教授(元部長)、客員研究員の C. Fordham von Reyn 教授(米国 Dartmouth-Hitchcock Medical Center)、そして私である。評価については、現部長の Terhi Kilpi 博士が監修した。費用対効果については、von Reyn 教授と彼の共同研究者が、統計的解析は Mervi Eerola 講師 と Virva Jäntti 修士が、報告作成は私が行った。

この評価作業を通じて、フィンランド及び各国の何人もの同僚から、多大な貢献をいただき、深く感謝を申し上げたい。特に、深い経験と価値ある見識をお持ちの Victoria Romanus 博士には畏伏の念を捧げる。研究データを提供いただいた Marja-Leena Katila 講師と Matti Viljanen 教授、助言いただいた Eero Tala 名誉教授、英語版を作成していただいた Keith Battarbee 教授にも感謝の意を表す。

2001 年 4 月、ヘルシンキにて

Marianna Tala-Heikilä, MD
プロジェクト顧問

第1章 結核の疫学についての背景となる知見

1.1 世界の疫学的な概要

世界の人口の約3分の1が結核菌に感染し、そして現在でも毎年800万人の新たな結核患者と、約200万人の結核死亡が発生しており、その犠牲者の多くは生産年齢にある者である。結核蔓延状況は発展途上国ではたいへん深刻であり、途上国地域で全世界の95%の新結核患者が発見されている。結核の蔓延は人口増加やHIVの蔓延状況と密接に関係しており、その他に結核の流行を促す要因としては、不十分な結核対策、薬剤耐性、戦争、景気の後退、貧困、移民などが挙げられている。このため、WHOは1993年に世界的に結核非常事態宣言を発し〔1〕、自国の結核対策の改善を図るよう各国政府に呼びかけた。この結果、近年の結核蔓延はわずかに改善している〔2〕。

1.2 ヨーロッパにおける疫学的情勢

1998年のヨーロッパでは約35万人の新たな結核患者が報告されており、これは罹患率で示すと人口10万対約40となる。大部分の患者は東ヨーロッパの地域で発生しており、この地域での結核は現在でも増加し続けている。1992年以来、東ヨーロッパでの増加は毎年10%程度で続いているが、これに対して西ヨーロッパ諸国では毎年約4%の堅実な減少傾向が認められ、罹患率が人口10万対20を超える国はポルトガルとスペインのみとなった〔3〕。

結核の流行は東ヨーロッパと西ヨーロッパでは異なった様相を呈している。東ヨーロッパにおいては、結核患者の多くは若年者であり、移民にはほとんど見られない。西ヨーロッパにおいては、自国生まれの新発見結核患者のほとんどは高齢者からのものであり、これとは反対に、若年者では外国生まれの結核患者の割合が明らかに高くなっている。東ヨーロッパでは経済危機により保健サービスは崩壊し、そして結核対策は、必要な抗結核薬が不足し、薬剤耐性結核の憂慮すべき増加を招くような不十分なものと後退した。戦争、社会経済的な問題、避難民、過密収容となっている刑務所での集団発生といった事態全てが、結核蔓延の悪化要因となっている。西ヨーロッパにおける患者発見の増加は、おもに移民の増加によるものである。ヨーロッパでは、現在のところHIV感染による結核蔓延状況への影響はそれほど出ていないが、いくつかの国では、特に薬物濫用者といったハイリスク集団に、HIV感染者が増加していることは警戒すべき兆候である〔4〕。

1.3 フィンランド及びその周辺地域における疫学的状況

1999年末のフィンランドの人口は5,171,302人であった。この年の出生数は57,393人、0~4歳の人口は297,522人（総人口の5.8%）であり、0~14歳の人口は943,001人（18.2%）であった。総人口の2.5%にあたる131,120人は外国生まれであった。これらのうち84,836人（64.7%）はフィンランドより明らかに罹患率の高い国々からのものであり、最も大きい集団としては、約41,000人がバルト諸国やロシアからの流入者であった。外国生まれのうち、0~4歳の年齢階級の者は2,497人（1.9%）であり、0~14歳の者は19,524人（14.9%）であった〔5〕。

1960年代までは、フィンランドは高蔓延国に分類されていた。その頃の総人口あたりの年間新結核発生は人口10万対約170であった（表1）。しかし、結核対策がとても効果的に行われたので、ヨーロ

ツパの中でも最も急速な結核の減少傾向が認められた。1990年の年間新結核発生は人口10万対15であった。1990年代においても、様々な指標値が改善し続けていたが、徐々にその速度は鈍化していった。1999年には、総人口中565人の結核患者が発見されており、その罹患率は人口10万対11であり、その内訳は381人が肺結核であり、184人が肺外結核であった。1999年には、薬剤耐性結核はまれであり、多剤耐性例は認めなかった。約65%の結核患者が60歳以上であった。外国生まれの結核患者は全患者の6~9%を占めており、そのうち47%がソマリア出身者であった。また塗抹陽性肺結核患者数も減少していた(表2)。1999年には、塗抹陽性患者数は156人であり、罹患率は人口10万対3であった〔6〕。

小児における結核は久しくまれな状況になっている(表3)。ここ5年間の0~2歳児の新登録結核患者は5人であった。この間では、小児結核性髄膜炎(0~14歳)の発生はなく、1980年以降を総計しても2人の患者発生を認めたのみであった〔7〕。フィンランドでは、小児結核症例とされる定義が他の諸国のものより厳格であるため、臨床的に結核と診断されて治療を受けた全ての児を含めると、その数は増加するものと推定される。環境中の抗酸菌により発病する症例登録数も同様に少ない(表4)。

フィンランド周辺北欧諸国の結核の状況は世界でも最も良好なものであり、1998年における人口10万対罹患率はスウェーデン5.0、ノルウェー5.0、デンマーク9.6、アイスランド5.8である〔3〕。これら全ての北欧諸国において、自国民の結核は多くは高齢者からの発生と、外国生まれの若年者からのものである。例えば、1997年には、スウェーデン生まれの者からは156人、10万対罹患率2.0の結核患者が報告されていたが、これに対して外国生まれの者からは300人、10万対罹患率31.8が報告されていた。すなわち、新発生結核患者のうち66%は外国生まれであった〔8〕。デンマークでは、近年、移民者数の増加による結核の増加が認められている(K Viskum氏からの私信)。

フィンランド及びその他の北欧諸国とは全く対称的に、バルト諸国及びロシアにおいては結核罹患率の増加が認められる。これらの地域においては、サーベイランスシステムや結核症例とする定義に大きなばらつきがあり、しかも、ロシアについてのデータのいくつかでは刑務所の収容者に多発する結核患者数を除外している。それにもかかわらず、これらの地域ではここ10年間以上で結核罹患率が少なくとも2倍に増加していることは明らかであり、1998年の罹患率は10万対50-80程度となっている〔3,9,10〕。多剤耐性(MDR)結核菌による発病者もまた急激に増加しており、特にバルト諸国では、現在では分離株中の10~15%が多剤耐性結核菌となっている。多剤耐性結核菌に感染した結核患者は、全結核患者の4分の1近くに達すると考えられている〔4〕。

WHO及び北欧諸国はその他の国際的な組織と共同して、技術的及び財政的な支援を提供しているが、これらの傾向を逆転するような短期的な見込みは乏しい。これらの地域における多剤耐性結核患者のほとんどは、身体的にも経済的にも旅行をすることは困難と考えられるが、ときには治療のためにフィンランドを訪れる実例もある。

第 2 章 結核対策

2.1 結核の伝染と感染性

結核は、ヒトからヒトへ空気感染し、通常の生活では患者のみから健康な人に伝染がおこる。全ての結核患者に健康な人への感染性が認められるわけではないが、喀痰の塗抹検査で抗酸菌が認められた場合(すなわち、喀痰塗抹陽性肺結核患者)、その患者は感染性である。咳で空気中に放出された結核菌は、長時間にわたり空气中を浮遊する。このような「飛沫核」は、未感染者によって吸入される。そのため、感染源と濃厚接触している人は、感染リスクが最も高くなる。結核は感染性疾患であるが、感染の危険性はそれほど高くはない。例えば旅行中に結核に感染する可能性はそれゆえ低い。健康な人や物が結核を伝播することはない。一方、バー、ディスコ、薬物濫用者間、航空機や潜水艦等の空気循環装置を介して等、通常とは異なる感染ルートが存在することが報告されている[11]。また、ある種の結核菌は変異によりその感染力が強力になり、短い期間の暴露でも結核に罹患することが何例か報告されている[12]。

もし、結核感染が地域社会で流行している場合、子どもの感染リスクは高くなり、大多数の人は 20 歳までに感染するであろう。1920 年代のフィンランドはこのような状態であった[13]。その後、結核状況は根本的に改善された。感染リスクが低下したとはいえ、リスクは幼児期に最も高いことが多い。

2.2 結核のハイリスク集団

今日のフィンランドのように結核の罹患率が低くなっても、地域社会のなかには活動性結核のハイリスク集団が残っている。例えば、喀痰塗抹陽性患者の濃厚接触者、結核感染既往のある高齢者、最近家族に結核患者が発生した者、結核罹患率が高い国から来た移民、薬物濫用者および HIV 感染者あるいはホームレスなどである。結核対策計画は、社会から結核蔓延地区・集団を根絶するために、このようなハイリスク集団に特に目を向け、早期発見、適正治療を施さなければならない。

2.3 接触者の追跡、小規模流行、集団感染

結核の罹患率が低い国では、結核の感染暴露があった者を追跡することが、対策計画の一つの重要な要素となる。適切な接触者検診を行うことで、接触者を追跡したり、潜在的感染者を治療することが可能となる。更に新たな患者が発見されることもある。

もし最初に発見された患者が子供の場合、感染源をごく近辺から探索すべきである。新しく喀痰塗抹陽性肺結核患者(通常、発端患者と呼ばれる)が発見された場合、迅速に接触者の追跡に乗り出さなければならない。接触者は、濃厚接触者と偶発的な接触者に区分される。濃厚接触者は、住居を共にする家族または家族同様のつきあいがある者が発端患者となった場合である。まず、このような濃厚接触者を検査し、もし必要ならば、偶発的な接触者に追跡を拡大していくべきである。感染暴露を受けた者のフィンランドにおける研究では、新しく発見された全ての結核患者は、密接な接触がある濃厚被曝者であった[14]。

小規模流行に関しては、オランダにおける徹底したツベルクリン反応検査により、詳細に研究された。これは「処女」集団において初めて可能な研究である。小規模感染とは、1 例の発端患者により、20 人以上が結核に感染した場合を集団感染と定義する。オランダの調査では、喀痰塗抹陽性患者 25～30 例中の 1 例が集団感染をおこし、平均すれば 50 人が感染するという[15]。フィンランドでは、BCG ワクチン接種の普及のために、ツベルク

リン反応検査で人々の結核感染を発見することは容易でない。集団感染や大流行は稀ではあるが、これまでに2件の学校内感染[16,17]、1件のアルコール依存症患者間感染[18]、さらに、アルコール依存症患者に結核患者発生の多発が最近報告されている[6]。しかしながら、フィンランドにおいては、結核の小規模流行や集団感染のリスクはこれまでのところ低かったと考えられる。

結核菌 DNA 指紋法 (RFLP 分析) の開発は、感染源の決定や菌株の同定に威力を発揮するようになった[19,20]。Turku にある国立公衆衛生研究所の結核検査室は、IS6110 と呼ばれる挿入配列を用いて RFLP 分析をおこない、結核菌の菌株の指紋分析を行う、分子タイピングプログラムを持っている。結核菌の DNA パターンは、個々の菌株によって異なる。そのため、RFLP 法によって、異なる患者から分離された結核菌 DNA が区別できない(クラスター形成を認める)場合、疫学的にそれらには関連性があり、過去の感染による結核の再燃というより新しい感染による発病と推測することができる。最近のサンフランシスコなどの地域調査では、40%の菌株がクラスター化していることが判明している[21]。Turku からの予備的データでは、フィンランドで分離培養された 200 株以上の結核菌株のうち、約 15~20%の菌株でクラスター化が認められており、最近の感染を意味している可能性がある(M. Viljanen, H. Marttila からの私信による)。RFLP 法は、フィンランド内の感染関係を明らかにしたり、近隣諸国からの感染を確認したりすることに有力な技術である。さらに発展させるためには、国家間あるいは地域間での協力、菌株の交換、技術の標準化、菌体 DNA 電子情報の交換などを推進していくことが重要である。しかし欠点としては、比較的時間がかかること、また広範に利用する場合経費がかかることである。

2.4 治療と化学予防

活動性病変の診断と治療は結核対策計画の要である。INH、RFP に最初の 2 ヶ月間 PZA を加えた後、INH、RFP の 2 剤治療を 4 ヶ月継続する最近の短期化学療法は、対照試験でも効果が証明されている[22,23]。もし、薬剤耐性が予測される場合は 4 剤治療が指示されている。全剤感受性株の感染性結核患者に効果的な治療がなされた場合、通常治療開始後 2~3 週で感染性が消失し、2 カ月で 90%以上が培養陰性になり、治癒率は 95%以上である。しかし、この結果は患者が服薬を正確に行った時のものであって、コンプライアンスが低いときには内服を確認するべきである(DOTS 戦略 directly observed therapy, short course 直接監視下の短期化学療法)。

感染と発病の違いを理解することは重要である。感染とは症状のない者がツベルクリン反応陽性であることを意味するが、発病とは臨床的な結核を意味する。化学予防や予防内服は潜在的な結核感染、すなわち結核感染は受けたが健康である者に対して行われるもので、とくに BCG ワクチン接種がされていない国で行われている。感染とは、体内に結核菌が少数存在することを示しており、そのために INH 単剤処方を 6~9 ヶ月使う。対照試験では、コンプライアンスの良い人においては 90%という相当の発病予防効果が得られている[24]。RFP 単剤、INH と RFP、あるいは PZA を含んだ方法がおこなわれることもある[23]。

2.5 結核対策のための行政組織

フィンランドでは、法律が結核対策計画の根拠となっている。以前の結核予防法(355/60)では、結核行政区が、患者に無償で提供されるすべての結核対策サービスに責任を負っていた。その後、伝染病予防法(583/86)および同政令(786/86)が発効した 1987 年に、独立した結核対策制度は廃止となった。これに伴い結核対策計画が変更された。その後はプライマリーヘルスケアが結核対策の実施責任を負うようになったが、特別

保健サービスが治療を担当し、顧問的役割をもっている。結核登録制度もまた、国立公衆衛生研究所内に移管され、感染性疾患登録制度に統合された。

第3章 BCG ワクチン接種計画

3.1 その効果、利益、不利益について

牛型結核菌を弱毒化した株、すなわち牛型結核菌 BCG(Bacillus Calmette Guérin)が、ワクチンに使われている。初めてヒトに投与されたのは、1921年のことであった。もともとの BCG 株は純粋系統培養されたものではなく、当時の株が世界中のいくつかの研究所に分与され、それぞれ異なった方法で継代培養され、現在少なくとも9株が受け継がれており、その内6株が現在でも広範囲に使用されている。このように BCG ワクチンは古い歴史があり、現在も広く使用されているが、BCG ワクチンにはいまだ議論の余地がある。その理由は、いくつかの対照研究で出された予防効果に、80%から44%とばらつきが認められるからである(表5-9)。多くの研究論文で BCG ワクチンの有効性がばらつく理由の解明が試みられた[25]。その要因の中で重要な変数と考えられているものに、接種年齢、環境に存在する非結核性抗酸菌への以前の暴露、BCG 株の種類、研究計画、ワクチンの投与方法がある[25-29]。関連した研究結果を集約して、包括的なメタ・アナリシスを実施すると、全体的な BCG の予防効果はおよそ50%と推定された。結核性髄膜炎に対する予防効果は64%、結核死に対しては71%としている[30]。スウェーデンでは、1940年代の軍隊新兵に対する BCG 接種において接種後6ヶ月から5年の経過観察期間内で結核発病予防効果は69%、5年から15年では20%、6ヶ月から15年間全体では、54%であった[31]。現在、一般的には、BCG の予防効果は最高で80%、持続効果は15年から20年間と考えられている[32,33]。多剤耐性結核菌に対する BCG 予防効果は、上記のメタ・アナリシスの中で記述された結核菌に対する効果と同程度と思われる。最近のある研究では、69%であった[34]。

結核に対する予防効果は、乳幼児、すなわち抗酸菌に最も冒されていない集団で最も高くなる(表6-9)。結核性疾患全体ではなく、結核死だけを問題にしている Levine の研究を除く乳幼児に関する4つの研究では、BCG 予防効果を約70%としている(表9)。新生児における研究は、まだ抗酸菌に感染を受けていない集団の BCG 予防効果を最も明白に表している例である。その前提として、母親からの結核症を阻止できる有効な移行抗体はないと考えられている。いろいろな研究の中で、BCG 予防効果のばらつきを説明するその他の要因がいくつかあげられているが、接種年齢と抗酸菌感染の明らかな既往歴がないことが最も説得力のある要因の一つであることは明らかである。結核症の既往と環境中の抗酸菌に自然感染している場合は、その後に引き続き起こる結核感染を予防することができるかとされているのには根拠がある。

BCG 研究における被験者は、以前からの抗酸菌免疫のレベルにかなりばらつきがある。新生児ではない集団を対象とする研究では、既に何人かにおいては抗酸菌に暴露されている可能性や免疫を持っている可能性があるためにその解釈は複雑になる。もし、明らかに抗酸菌に感染した被験者がその研究に含まれるならば、BCG 予防効果は、過小評価される可能性がある。また、抗酸菌に感染していない被験者がその研究から排除されていても、やはり BCG 予防効果は過小評価される可能性がある。この問題については、数々の試験の中で、以前の抗酸菌暴露・感染を当初から排除し、その後陽性者を除外するか、陽性者を陰性者から分けて分析するとかの配慮がなされてきた。結核菌あるいは環境中の非結核性抗酸菌にすでに暴露・感染しているかどうかを見分ける方法の感度と特異度は、論文の中では十分に考察されていなかった。さらに、現代の抗酸菌の免疫学や遺伝学の概念は、抗酸菌の既感染・暴露に関

するベースラインの評価のための方法論に新しい見通しを示している。

BCG の効果に関する試験の解釈を巡って、その効果のばらつきについてのもっともらしい説明として、その重要度から以下に相対的に順序づけて並べることが出来る：

- **被験者が抗酸菌の既感染者であること**

今までに述べたように、このことが、すでに述べられている BCG の予防効果にばらつきをもたらす明らかに主要な要因である。表 5-9 と文献[30]のメタ・アナリシスに示されるように、乳幼児及び新生児における研究では、乳幼児・新生児はまだ結核菌に感染していない集団として最も BCG の効果を明快に示しているとされている。一方、成人における研究では、多くの成人はすでに結核菌や環境中の非結核性抗酸菌に暴露されており、その結果は複雑である。すでに発表された試験によれば、既存の抗酸菌免疫を評価するために使われてきた皮膚反応検査は、感度も特異度も高くないことが示されている。

- **BCG の最終的な力価のばらつき**

BCG ワクチンの親株の違いでは、その効果のばらつきを説明できないが[35]、いくつかの試験、特にマドラスの試験では、現場での溶解や、実際に投与された BCG の親株の品質管理にかなり疑問が残る。いくつかの治験での低いツベルクリン反応陽転率が、この可能性を支持している。

- **結核菌の初感染発病ないし再燃に対する予防接種の有効性について**

臨床的な結核症は、初感染、再感染、または再燃という形を取って発症する。現在存在する感染症に対するワクチンは、主として病原体の最初の感染を防ぐものである。再燃発病する感染症を予防するワクチンは今まで認可されていない（注：水痘ワクチンは、成人の帯状疱疹に対する効果が検討されている。また、HSV〔単純疱疹ウイルス〕のワクチンが開発中である。）。理論的に考えれば、BCG は、再燃を防止する効果があるとは考えがたく、症状の有無に関わらず初感染型結核、特に致命的な粟粒結核や髄膜炎に対する予防効果が期待できる。BCG が結核初感染を予防することについては疑問が投げかけられているが〔36〕、BCG は結核菌のリンパ行性や血行性の播種を抑制し、そのため BCG を接種された小児には、環境中の抗酸菌で引き起こされるリンパ節炎が余り起こらない。無症状の初感染結核を現在の方法で診断することは難しいが、重症の初感染結核は発見可能であり、播種型結核や結核死に対する BCG の高い予防効果は、少なくとも結核菌の初感染を弱める効果があることを支持している。この 10 年間の疫学的研究で、地域によっては結核の再燃や再感染が、以前に認識されていた以上に有症状の結核感染の多くを占めることが示唆された〔21〕。BCG の有効性については初感染と再燃、そして理想的には再感染に対するものを区別して考えるべきである。

- **研究の方法論**

最も厳格な研究計画を持ち、患者確定のバイアスを極力避け、十分な統計的な正確さを持つ、シカゴ、英国、そしてアメリカ原住民における 3 つの研究では、最高の予防効果が示されている〔25,26〕。患者確定でのバイアスの例のひとつは、プエルトリコやアラバマの試験で、結核症の

診断基準にツベルクリン反応陽性を使用したことである（BCG 接種を受けた被験者はツベルクリン反応陽性のことが多かったらしい）。

- 抗酸菌感染により引き起こされる免疫応答の遺伝的差異

現在、結核に対する感受性に、遺伝的な差異がヒトにはあると言われている。西アフリカでの最近の研究では、2つの遺伝子の変異が、結核抵抗性に関連していることを示した：1つは、自然抵抗性関連マクロファージ蛋白1遺伝子（NRAMP1）で、もう一つはビタミンDレセプター遺伝子（VDR）である〔37,38〕。遅延型過敏反応皮膚試験（ツベルクリン反応）を使って抗酸菌の既感染者を排除すれば、遺伝的に抗酸菌に反応する能力を持った被験者を排除してしまう可能性がある。もっともらしいが未だ検証されていない仮説は、これと同じ遺伝的多型性がBCG応答に影響し、それゆえツベルクリン反応を用いたスクリーニング検査、とくに非特異的抗原を用いた検査を行い、ツ反陽性者を排除すれば、ワクチンに同様に応答する者まで臨床試験から排除してしまう可能性があるというものである。

- ワクチン投与方法

多針法がアメリカの2つの試験で採用されたが、BCGの効果としては低いものだった（表5-9を参照）。そしてこの投与方法では信頼できる投与量を投与できない可能性がある。最近の研究では、局所の遅延型過敏反応と*in vitro*の抗酸菌に対する細胞性免疫反応のいずれにおいても、皮内接種法に比べて多針法によりBCG接種を受けた被験者の方が、反応性が低いことが示唆されている〔39〕。

- その他

重要性は下がるがそれ以外の問題としては、BCG株の種類、栄養状態、緯度、地域で流行している結核菌の毒力などがある。

3.2 実際に行われているBCG接種計画について

BCG接種は、結核高蔓延地域で、重症の小児結核から小さい子どもを守っていると広く認められている。そのような結核高蔓延地域では、高率にBCG接種を行うことで小児の全結核死亡率を4~7%まで減らすことが出来た〔40〕。それ故に、生下時のBCG接種がWHOのEPI（Expanded Programme on Immunization 拡大予防接種計画）にも含まれており、そのプログラムを実施している国々では1歳未満の子どもたちの平均接種率はおよそ85%である〔41〕。

結核感染の危険率が低くなればなるほど、BCG接種の利益は低くなり、副反応による不利益が接種から得る利益を上回ってしまう。費用対利益は、年間感染危険率と反比例し、特に年間感染危険率が0.5%未満になれば急激に悪化する〔40〕。

しかし、疫学的な指標の変化には注意を払うべきである。例えば、米国では結核対策計画にBCG接種を採用せず、頻回のツベルクリン反応検査と広範囲の化学予防を採用してきた。1980年代になり、明らかな結核の再興が起こったが、これは、BCG接種をしなかったというより対策計画の欠陥とHIV

の新興が原因である。ヨーロッパでは、オランダが BCG 接種無しで結核の抑制に成功した国のよい例である。オランダの改善状況は、BCG 接種計画を採用したデンマークやノルウェーに匹敵するものだった。バルト諸国やロシアでは、BCG 接種計画を採用したにもかかわらず、その状況は悪化している。外国生まれの人口が 2.5%と少ないフィンランドでは、徹底した BCG 接種を採用し、外国生まれの人口比率が 11%と高いスウェーデンでは、約 20 年間リスク群にのみワクチン接種を行ってきた。そして両国とも若年層の結核は制圧されている。

集団 BCG 接種の疫学的な影響もまた過大評価されてきた。まず、その予防効果には大きなばらつきがある。次に、一部例外的な報告があるが〔42〕、集団 BCG 接種は、結核を蔓延させることがあまりない、小児重症結核症の予防に一番効果的である点である。集団 BCG 接種の導入は、結核罹患率が低下し始め、化学療法が開始された時期と一致している。それ故、BCG 接種効果だけを結核撲滅計画の全体の効果から取り出すことは難しい。BCG 接種を巡るこれらすべての曖昧さの根本は、十分な科学的根拠をもたず、いろいろな国で実施されてきた BCG 接種計画の多種多様さの反映と考えられる。

ヨーロッパでは、ベルギー、アイスランド、イタリア、オランダ、そしてスペインでは、集団 BCG 接種は採用されなかった。その上、ほとんどの西欧諸国では、今や乳児全員に BCG 接種をすることを中止し、リスク群にのみ接種している。一方、東欧諸国では、徹底した BCG 接種が続けられている〔25〕。フィンランドの近隣諸国でも、BCG 接種政策は様々である。ロシアでは、通常の BCG 接種は生下時に行い、7 歳、14 歳、27～30 歳のツ反陰性者に再接種を行う。エストニアでは、通常の BCG 接種は生下時に行い、7 歳と 15 歳のツ反陰性者に再接種を行う。スウェーデンではリスクの高い乳児に月齢 6 ヶ月の時点で選択的に実施する。ノルウェーでは、12～14 歳の学童に 99%の接種率で BCG 接種が行われ、その上高いリスクを持つ小さな子どもにも接種を行う。デンマークだけがほとんど全面的に BCG 接種を廃止したが、例えば結核高蔓延国に働きに行く者や、感染のリスクが高い病棟で働く医療従事者などのハイリスク者には、ときにより、依然として BCG 接種を行っている。

3.3 BCG ワクチンの副反応

BCG は一般的に安全なワクチンと考えられているが、よくみられる軽微な副反応と、めったにみられないが深刻な副反応がある。軽微でかつ自然によくある局所反応は正常のワクチンによる反応と見分けがつかず、その報告率はかなりばらついている。ほとんどの子供は数週間続く浅い潰瘍ができ、典型的にはそれが一生残る小さな癍痕となる。問題のない慢性の局所炎症を親が心配して、保健所に問い合わせが来ることがある。

BCG ワクチンによる化膿性リンパ節炎や骨炎の診断は容易ではなく、しばしば診断の遅れが生ずる〔43〕。小児におけるリンパ節炎の頻度はワクチン接種 1000 に対して 0.1～38 で、ワクチン株の種類、量、接種技術や年齢に依存する〔25〕。乳児においては合併症が発生しやすく、その危険は生後 1 ヶ月以内にワクチン接種を受けた場合に最も高い。ヨーロッパ諸国における包括的な研究によれば、すべての年齢における骨炎の発生率は 100 万ワクチン接種につき 0.57 であった〔44〕。しかしながら、フィンランドでは Gothenburg 株を使っていた 1971～1978 年の発生率はワクチン接種 10 万対 36.9 と非常に高かった。だが、Glaxo-Evans 株に変更し、新生児への接種量を半分に減らした後の 1978 年には 6.4 に減少した〔45〕。スウェーデンでもまた 1972 年～1975 年生まれで Gothenburg 株で接種を受けた子供た

ちでは、BCG 骨炎の頻度は 10 万あたり 29 と高かった。このことが 1975 年に一般集団への BCG のワクチン接種を中止することになる主な理由であった[46]。

スウェーデンでは現在、Copenhagen1331 というワクチンが使われている。1998 年～1999 年の間に 11 例の合併症が報告された。その内訳は接種部位の反応 3 例、局所皮膚の壊死 1 例、接種部位あるいはその末梢の膿瘍 4 例、リンパ節の腫脹 3 例で重大な副反応は無かった。毎年約 13 000 人のリスク集団の子供たちが BCG 接種を受けている。

ノルウェーでも同じ Copenhagen1331 というワクチンが使われており、1995 年～1999 年の間にすべての年齢で 112 件の合併症が登録された。毎年約 52 000 人の学童と、リスクの高い幼児が BCG 接種を受けている。副反応の主な 3 つは開放性の潰瘍が 68 例、膿瘍 20 例、リンパ節腫 10 例で、ほかに接種部位のケロイドが 5 例、他の副作用と技術的な傷が 9 例であった。BCG 骨炎については 2 例の報告があった(E Haldal、私信)。ノルウェーでは BCG による種々の合併症に対して厳密な定義がされている。

英国では過去 5 年間に 940 万回分の Glaxo-Evans 株 BCG ワクチンが使用されたが、注射部位の潰瘍 20 例、膿瘍 21 例、播種性結核が 1 例、誤っての過量投与が 2 例であった (H Campbell、私信)。

致命的な播種性 BCG 感染はまれで、健康であった者、免疫障害のある小児および成人で約 100 例の報告がされている[25]。その頻度は BCG 接種を受けた乳児 100 万人に約 1 人である。免疫不全症候群の乳児に BCG 接種が行われた場合、しばしば死に至る。HIV に感染した人に対する BCG の使用は議論のあるところである[47]。WHO は HIV 感染症や結核が流行している地域では症状のない乳児に BCG を薦めているが、結核の発生が少ない場合には、HIV 感染が判明している者や疑われる者への使用を差し控えることを実行している。

3.4 中止の基準

3.4.1 結核と肺疾患に対する国際連合(International Union Against Tuberculosis and Lung Disease:IUATLD)の勧告

結核と肺疾患に対する国際連合 (IUATLD) の専門家集団は、結核の罹患率が低い国における BCG 接種計画中止に関する基準を発表した[48]。それぞれの国が BCG 接種計画の中止あるいは修正を検討する前に、一定の必要条件に照らしてみる必要がある。

一般的に考慮すべきこと

- ・ うまく機能する結核対策計画。
- ・ 過去 5 年以上にわたる信頼できる報告システム。年齢及びリスク集団毎の活動性結核の年間発生率を評価することができ、特に結核性髄膜炎と喀痰塗抹陽性肺結核に焦点をあてられるもの。
- ・ 結核の発生への HIV 感染の影響をそれ相当に考慮すること。

基準

- ・ 過去 3 年における喀痰塗抹陽性肺結核の年間届出率が、平均で人口 10 万対 5 以下であること。
- ・ 過去 5 年以上にわたって 5 歳未満の小児における結核性髄膜炎の年間届出率が、平均で一般人口 1000 万対 1 未満であること。

- ・ 平均結核年間感染危険率が 0.1%以下であること。

追加して考慮すべきこと

- ・ 費用。BCG 接種を継続すれば発生を防げるであろう患者数を計算しておくことが、奨められる。
- ・ BCG の副反応。
- ・ リスク集団。一般人口に対する BCG 接種計画を中止した場合には、活動性結核の登録率の高い明確に定義された人口集団において、接種を継続することもいいかも知れない。

3.4.2 Rouillon と Waaler によるリスク計算

Rouillon と Waaler は、年間感染危険率とその毎年の減少率、既感染者からの異なる発病率とに基づいてモデル計算を行った [49]。それらは次のような仮定に基づいている。BCG の予防効果は 80%、持続期間は 15 年以上、そして対象は BCG 接種が 100%行なわれている 10 万人の小児のコホートとする。

3.4.3 他のリスク評価

Southerland と Springett は、イングランドとウェールズにおいて、学童の BCG 計画が様々な時期に中止された時の影響を計算した [50]。

フィンランドにおいて、ツベルクリン反応陰性の学童に対する BCG の再接種計画が 1990 年代初頭に評価され、計画中止のリスクが、さまざまな接種効果率と再接種対象学童数をもとに評価された [51]。

3.5 BCG 集団接種中止後の経験

3.5.1 結核状況への影響

BCG 集団接種計画が中止された時点での、一般住民の結核罹患率は人口 10 万対 5.4 から 58.9、年間の結核感染危険率は 0.1%から 0.015%と各国で様々であった。その後、結核状況はイスラエルを除くすべての国で、接種なしで改善した（表 10）。選択的 BCG 接種がハイリスクの子どもに対して主に実施された。ヨーロッパでは、児童への接種を続けている国もいくつかある（表 11） [25][46]。

1975 年、スウェーデンは集団 BCG 接種をハイリスク集団に対する選択的接種に変更することを決めた [46]。そのとき、一般住民の結核罹患率は 10 万対 17.7 であった。1970～1974 年にスウェーデンで出生した BCG 被接種小児コホートの、5 歳に達するまでの結核累積罹患率は、10 万対 0.6 と評価された。しかし、1975～1979 年に出生した BCG 未接種コホートでは 4.1 に増加し、その後 1980～1984 年に出生したコホートでは、BCG 接種率が増加するとともに 2.7 に減少した（表 12）。BCG 未接種の小児結核患者の、半数は両親がスウェーデン生まれであり、半数は両親が外国生まれ（移民二世）であった。スウェーデンで出生した BCG 未接種コホートでは、両親が外国生まれの場合、両親がスウェーデン生まれの場合より結核罹患率が 10 倍高かった。1975～1984 年の間、BCG 未接種のスウェーデン出生の小児のなかに、重篤な結核が 3 例みられた [46][52]。

改編された政策を検討したところ、ハイリスク集団における接種への受け入れが十分でないことが示

された。より強力な教育プログラムがハイリスク集団の接種率を改善に導き、1990年代には、小児の結核罹患率は1975年より前の状態に近づき始めた〔46〕。スウェーデンでは計画の変更後、異なるBCG戦略間の比較をすることが可能になった（表12-13）。しかし、接種対象となる群は未接種群より定義上リスクの大きい者であることに注意する必要がある。

旧西ドイツにおいて、1975年の一般住民の結核罹患率は10万対59であった（表10）。1975～1977年に出生した集団はBCG接種がなされなかった。4歳までのBCG未接種の小児の結核累積罹患率は10万対約60であった。この値は予期した値の10倍であり、髄膜炎患者も数例発生した〔53-55〕。しかし、1993年に出された勧告〔56〕では、小児における感染リスクは0.015%未満だったので、ハイリスク集団のみへの選択的BCG接種が勧められた。

チェコ共和国では、ハイリスク群を除いて出生時のBCG接種計画が1986年に一部の地域で中止され、一部の地域で継続された〔57〕。そのとき、一般住民の罹患率は10万対24.5であった（表10）。BCG未接種の148,560人中、6年間の追跡で31人の結核が発生し、罹患率は10万対7.1であった。一方、BCG接種を受けた600,195人では24人の発生があり、罹患率は10万対1.2であった。年間感染危険率は0.04%と低く、1歳未満の小児ではほとんど感染を受けない。この間、国全体ではBCG接種が続けられ、1994年に研究プロジェクトが終了した。BCG未接種の小児は全員6歳の時点でBCG接種を受けた（L Trnka, 私信による）。

BCG接種の効果は、接種計画の中止後の結核患者増加をもとにして、評価することができる。スウェーデンとチェコ両国において、効果は約80%と計算された〔46〕〔58〕〔59〕。

出生時にBCG計画を持つ国（表14）は結核罹患率が高く、10万対100を超える国もあるが、フィンランド、イスラエル、ルクセンブルグの罹患率は例外的で、10万対10程度である。

3.5.2 環境中の抗酸菌疾患への影響

環境中の（非結核性、非定型）抗酸菌の位置づけは、免疫不全や肺の基礎疾患を持つ者における感染の診断と病因において、より重要なものになってきている。これらの抗酸菌感染は、ヒトからヒトには伝播せず、ほとんどが環境由来のものである。

環境中の抗酸菌はツベルクリン反応において、交差反応を起こし、BCG接種により与えられた結核の予防効果に干渉する。多くの研究が、BCG接種は環境中の抗酸菌によるリンパ節炎に対しても予防効果があると確証している。

スウェーデンにおいて、環境中の抗酸菌症は一般集団へのBCG接種計画が中止された後、増加している〔46〕。1969～1974年のBCG接種期間の間、5歳未満の罹患率は平均して、10万対0.06であったが、選択的BCG接種が行なわれていた1981～1985年においては、最大で5.7に上昇した。1969年～1975年3月にスウェーデンで出生した集団では、BCG接種率が高く、5歳未満の累積罹患率は10万対0.15であった。中止後、BCG未接種の小児で罹患率は26.8まで増加し、1974年4月～1985年に出生したBCG接種児でも、4.6とやや増加が認められた。1981～1990年において、細菌学的ないし組織学的、および臨床的に確診された5歳未満の小児の全罹患率は10万対9.5であった〔60〕。

チェコにおいてBCGが中止された間、未接種児に抗酸菌症が増加した。罹患率は約10万対14で、一方、BCG接種児には1例も認められなかった〔61〕。

フィンランドの BCG 接種児とスウェーデンの BCG 未接種児の比較で、1977～1986 年の間、環境中の抗酸菌による頸部リンパ節炎は、フィンランドの小児では 10 万対 0.3 と稀であったが、スウェーデンでは少なくとも 30 倍高かった[62]。

第4章 フィンランドにおけるBCG予防接種計画

4.1 生下時の予防接種

フィンランドのBCG接種は、1940年代に始まった。全ての子どもに対して初回のBCG接種が勧奨され、生下時のなるべく早い時期に、左大腿部にワクチンが接種される。受け入れは一般に良く、接種率はほぼ100%である。このため、フィンランドは世界の中でも人口中のBCG接種率が最も高い国の1つである。フィンランドにおけるBCG接種の効果についてははっきりしたデータはないが、長期間の評価からBCG接種は有効と考えられている。しかし、その有効性や有効期間については確定されていない[63]。

4.2 BCG再接種と成人でのBCG接種

1990年までは、11～13歳の学校の生徒にツベルクリン反応検査を行い、陰性者に対してはBCG再接種が行われていたが、政策が見直され、この定期的再接種は中止された[51]。6年間の追跡の結果、BCGの再接種を受けなかったコホートでも、結核減少傾向に変化はなかった[64]。

生下時にBCG接種を受けなかったフィンランド生まれの成人が、例えば結核高蔓延地域に長期間滞在する前などには、BCGの初回接種を行うことがある。このような成人に対するBCG接種の有効性については分かっていない。

4.3 副反応

BCG接種の副反応について、副反応報告書、リファレンスラボの情報、病院退院記録の3つの情報源から、調査が行われた。副反応の発生率は、フィンランドのある一つの年齢コホートに属する60000人の小児をもとに算出した。

国立公衆衛生研究所において、1995～1999年のフィンランド全体の副反応報告が詳細に検討された(表15)。報告された最も多い副反応は、膿瘍、リンパ節腫脹、骨髄炎であった。膿瘍とリンパ節腫脹の合計の発生率は100,000対6.7であり、骨髄炎の発生率は100,000対1.3であった。これらの報告は保健所の看護師が行うため、BCGとの因果関係を確定することは困難である。

結核のリファレンスラボには、1994～1999年に患者から採取され、培養陽性となったBCG株が全て集められている。全部で21症例が診断され、1例を除いて残りは全て1歳以下であった(表16)。膿瘍とリンパ節腫脹を合わせた発生率は100,000対3.0であり、骨髄炎の発生率は100,000対1.4であった(膿瘍とリンパ節腫脹は11例、骨髄炎は5例であった)。これらの培養検査で証明された副反応は確定診断例であり、重症化した症例であることが多い。

病院退院記録には、病院で治療された全ての結核患者とBCG後の合併症発症者が残されることになっている(表17)。ところが、予想外のことに、BCGの副反応の記録は1例もなかった。ATC-code(薬剤、ワクチンの副作用報告コード。BCGはJ07AN01)に含まれる他の予防接種による副反応の記録はわずかにあったが、BCG合併症の記録はなかった。BCG後の合併症発症者はおそらく結核患者として扱われ、正しくコード分類されていないと思われた。このような記録上の矛盾や不正確な登録については、今後修正されなければならない。

以上より、フィンランドでは膿瘍とリンパ節腫脹の現在の発生率は 100,000 対 7 と推定される。この発生率は、ノルウェーやスウェーデンに比べやや低い。ノルウェーには副反応の確立された診断基準があり、より正確な登録が行われているからであろう。スウェーデンではハイリスク集団の子どもに BCG 接種が行われており、このため膿瘍とリンパ節腫脹の発生率が高い可能性がある。一方、現在のフィンランドでの骨髄炎の発生率は 100,000 対 1~2 程度であり、1978 年~1988 年の平均発生率 100,000 対 6.4 に比べ低くなっている[43]。しかし、ノルウェーの発生率はさらに低く、スウェーデンではこの 2 年間で 1 例も起こっていない。

通常致死性の全身播種型 BCG 症は極めて稀であり、100 万回に 1 回程度の発生率といわれている。患者のほとんどは重症の免疫不全症の乳児であり、フィンランドでは 1950 年以降に 5 例が発生しており、接種 100 万対 1.3 の発生率である。

4.4 現在の結核対策計画の費用

BCG 接種のみを専門に行っている機関はないので、費用を正確に計算するのは難しい。今のところ全ての子どもが、生後 2~3 日以内に産科病棟で BCG 接種を受けている。予防接種は任意接種であり、接種の許可を母親から得ている。BCG (Glaxo-Evans, 1077 株, 英国) は、1 歳未満の乳児には 0.05ml、1 歳以上の幼児には 0.1ml、左の大腿部に皮内注射される。接種は熟練した看護師または小児科医が行っているため、良好な技術が保たれている。BCG の費用としては、ワクチン代、器具代、情報提供や準備、接種、記録にかかった時間、さらには国立公衆衛生研究所の運営費なども計上される。1 年間に現在の BCG 接種対策にかかる総費用は、100 万 FIM (フィンランド・マルカ) (168,000 ユーロ) に近いと推定される。次章に示すように、現在の BCG 対策を個々に分けて費用対効果分析を試みた。まず本章では基本的な考え方と推定費用を示す。

ワクチン代 1 年間の生年コホートはおよそ 60,000 人から成り、ほとんど 100% の児が生後の早い時期に BCG 接種を受けている。少数の小児と青年が、もっと遅い時期に BCG 接種を受けているが、これは無視して差し支えないほど少ない。過去 3 年間で、ワクチンの 1 年間の平均消費量は 14,461ml であり、平均費用は 396,000FIM (66,5000 ユーロ) であった。これを 0.05ml に換算すれば、理論上 300,000 人分近くのワクチン量を消費したことになる。60,000 人の小児に接種するとすれば、かなりのロスではあるが、これには様々な要因が考慮されるべきである。たとえば、開封されたアンプルの有効時間は 3 時間と限られているし、注射針はひとりごとに交換しなければならない。

器具代 年間の注射器と注射針の費用はおよそ 20,000FIM (3,400 ユーロ) である。BCG 接種の前にツベルクリン反応検査を受ける児もおり、接触者健診で使われるツベルクリン反応検査代も含めて、これを BCG 接種対策費用に含めた。ツベルクリン反応検査の大部分は、病院での診断のための検査として使用されるが、この費用は含めていない。ツベルクリン反応検査の総費用は、およそ 31,000FIM (5,200 ユーロ) と推定される。

人件費 一人当たりの BCG 接種にかかる時間は、母親への説明や記録の時間も含まれば、およそ 5 分

間と推定される。大部分の接種は看護師によって行われるので、4分間が看護師担当の時間に、1分間が医師担当の時間に割り当てられる。すなわち、看護師2.3人/年と医師0.6人/年に相当する。給料から計算すると、約363,600FIM(61,100ユーロ)と推定される。

管理費用 国立公衆衛生研究所は、これに関する費用を108,500FIM(18,200ユーロ)と推定している。

副反応の治療費 副反応の治療費については、培養でBCG菌陽性と判明している例のみを計上した(表16)。得られた資料に基づけば、副反応の治療のために25日間の入院(1日平均2,400FIMまたは403ユーロ)と、10回の外来通院(1回平均800FIMまたは135ユーロ)が必要と考えられ、総治療費は年間68,000FIM(11,400ユーロ)と推定される。

4.5 現在の対策の費用効果

4.5.1 戦略、構想、方法

この費用対効果分析は、一般人口へのBCG接種、選択的対象者へのBCG接種、およびBCG接種を行わないという3つのBCG戦略を比較し、結核患者を1人予防するのに必要な費用を計算した。BCG接種は非結核性抗酸菌症によるリンパ節炎も減らすので、3つのBCG対策が非結核性抗酸菌症へどう影響するかも検討した。長期にわたる病気の継続的リスクを説明するために、分析にはMarkovモデルを用いた[65]。このモデルは、1年間の生年コホートを想定し、結核と非結核性抗酸菌症の蔓延状況をシュミレーションしたものである。このモデルを用い、3つのBCG戦略が、生年コホートにおよぼす経済的な影響と、結核、非結核性抗酸菌症の罹患率におよぼす影響を検討した。

1年間の生年コホート数は60,000人とし、15年間の経過を検討した。3つのBCG戦略は1)BCG接種を行わない(以下、「BCG接種無し」)、2)ハイリスク児に対する選択的BCG接種(以下、「選択的BCG接種」)、3)全ての小児を対象としたBCG接種(以下、「一般集団へのBCG接種」)であり、フィンランドでは現在3)の「一般集団へのBCG接種」を行っている。

一般人口へのBCG接種では、全60,000人の小児が生下時に予防接種を受ける。選択的BCG接種では、生年コホートの10%、すなわち主に次の3集団のハイリスク児6,000人が接種の対象となる。1)家族や濃厚接触者から結核感染を受けた、あるいは受けやすいと思われる乳幼児、2)長期間結核蔓延地域に滞在する子どもや若年者、3)結核罹患率の高い地域からの移民してきた者の子ども。6,000人のハイリスク児は、残りのリスクの低い54,000人の子どもに比べて2倍(以下、「選択BCG2倍」)から50倍(以下、「選択BCG50倍」)の範囲で結核のリスクが高いと仮定する。このリスクの幅は、最も結核のリスクの高い小児をどれだけ選別できるかによって変わってくる。結核は非結核性抗酸菌症に対する抵抗力を与えると考えられるが、このモデルでは結核のハイリスク児でも非ハイリスク児でも非結核性抗酸菌症のリスクは同じと仮定して計算した。

コホート対象者の小児は次の3つの状態のいずれか一つに属する

1)健康、2)結核患者、3)非結核性抗酸菌症患者。小児の結核と非結核性抗酸菌症の年間罹患率から推定された値にもとづき、対象者のうちで健康のままにいる者と、いずれかの病気(結核または非結核性抗

酸菌症)になる者の数が計算される。このモデルでは、これらの互いに排他的な病気カテゴリーに移った者はその後は他に移ることはない、と仮定する。つまりこれらは「吸収的状态」であるといえる。[66]。このモデルにより、15歳までに結核および非結核性抗酸菌症になる累積者数を計算した。

BCG接種にかかった費用と、結核および非結核性抗酸菌症の患者数という2つの数字に注目して分析した。また、結核患者1人を予防するためにかかる費用についても、3つのBCG戦略ごとに分析した。

モデルに用いた主な基礎数値である結核患者と非結核性抗酸菌症の罹患率、BCGの費用と効果などの一覧を表18に示した。結核、非結核性抗酸菌症ともにいくつかの罹患率を計算してみた。第1は、全ての小児を対象としたBCG接種を行っている0~14歳の現在の罹患率であり、0~14歳の小児期の罹患率は、結核、非結核性抗酸菌症ともに100,000対0.56である。第2は、全ての小児を対象としたBCG接種を中止した場合の、結核、非結核性抗酸菌症の推定罹患率を計算した。計算の根拠は、小児の100,000対0.56という結核罹患率はBCGの発病予防効果により80%減少した数字であり、同じく非結核性抗酸菌症はBCGにより85%減少した数字であるとして罹患率を推定した[30,46,58-62]。結核推定罹患率は、0.56を0.2 (BCG予防効果を80%とする)で割り、BCGを中止した60,000人のコホートでは、100,000対2.8になると推定した。非結核性抗酸菌症の推定罹患率は、0.56を0.15 (BCG予防効果を85%とする)で割り、BCGを中止した60,000人のコホートでは、100,000対3.73になると推定した。

BCG実施にかかる費用は、表18に示すようなワクチン代、管理費、人件費などである。1人あたりのBCG接種にかかる直接的費用は、BCGワクチン代が9,83FIM (1.65ユーロ)、医師や看護師の人件費が6,78FIM (1.14ユーロ)、計16,61FIM (2.79ユーロ)と計算される。ハイリスク児に対する選択的BCG接種の場合、10人分のアンプルをたった1人の対象者に接種することになるので、1人あたりのBCG接種にかかる費用は38,71FIM (6.51ユーロ)と計算される。60,000人にBCGを接種すれば、治療の必要な副反応が5人程度出ることが予想され、これも必要な医療費に含まれる。具体的には、局所的な膿瘍形成、リンパ節炎、骨髄炎、その他である。副反応1例あたりの治療費は15,363FIM (2,582ユーロ)であり、入院費と経過観察のための外来費の合計である(4.4章参照)。このため、BCG接種者一人あたり1,28FIM (0.22ユーロ)が加算され、一般人口にBCG接種したときの一人あたりの費用は17,89FIM (3.01ユーロ)、選択的にBCG接種したときの一人あたりの費用は39,99FIM (6.73ユーロ)となる。

選択的にBCG接種をした場合の結核と非結核性抗酸菌症の罹患率についても様々な場合を想定して計算した。10%のハイリスク集団の結核罹患率と90%のその他の集団の結核罹患率をあわせて、10万対2.8 (BCGを止めた場合の推定罹患率)になると仮定する。そして、このうちハイリスク集団の罹患率はBCGの効果により80%減少するという仮定を加え、全体での罹患率を改めて計算した。結核対策がより効果的に、ハイリスク集団のしほり込みがよりの確にできるようになれば、ハイリスク集団の大きさは減らしてもよいと思われるが、ここではハイリスク集団の割合は10%に固定した。

結核もしくは非結核性抗酸菌症を発病する確率Pは、年間罹患率Rとシミュレーションの年数Tから $p=1-e^{-RT}$ という式により換算した。対象者がBCGを受けている場合は、「選択的BCG接種」であっても「一般集団へのBCG接種」であっても、BCGの結核と非結核性抗酸菌症への発病予防効果を考慮