

る。15年追跡調査した15コホートで副反応は75例と予想される(表21)。接触者健診や診断時のツ反応には限界があり、費用対効果も現状に留まる。

課題：BCG接種および接触者健診の制度を、常に改善し標準化するための指示、手続きを進めなければならず、それに応じた結核予防対策の各要素も改訂する必要がある。結核症例やBCG接種による副反応の届け出や登録を十分正確に行える体制を、移行期間当初に整えておく必要がある。

9.3 選択的 BCG 接種

必要なガイドラインが十分前もって導入され、十分な財源が確保されるのならば、現行制度からリスク群への選択的 BCG 接種への転換は成功するであろう。選択的 BCG 接種は、スウェーデンでは25年間にわたりうまく行われている。しかし、開始時には難しいこともいくつかあった。選択的 BCG 接種により費用対効果は改善され、年間5000から6000人に接種すると仮定すれば、総費用はおよそ240000FIM(40400ユーロ)である。

利点：最もリスクの高い群を予防することになる。不必要な接種が避けられる。副反応も、15年追跡する生年15コホートで現在の75例から7.5例に減る。時間が経てば、接触者健診および感染者や発病者の診断の際にツ反応を活用できるようになり、現行のBCG接種よりも費用対効果も良くなる。

欠点：選択的 BCG 接種では、結核は15コホートで現在の40例から65~172例におおらくなる(表21)。もはやコホートの約90%にはBCGが接種されないで、非結核性抗酸菌症例数はおそろくかなり増え、15年の15コホートで40例から245例に増える(表21)。結核、非結核性抗酸菌症両方が増え、総治療費も増える。教育、訓練、新制度の実施には財源の追加が必要で、管理費が最初の数年間は増える。国民はもはや一律のBCG接種を受けた層ではなく、既接種者と未接種者の混在した状態となる。15年後には未接種者の中に、例えば医療関係者のように結核感染に対してハイリスクである職業に就く者も出てくる。化学予防は現在より適用が増える。接触者と感染源追跡のため、また疫学的手段として、ツ反とRFLP分析の利用が一般化すると思われるが、それに伴って費用も増大する。

課題：最も重要なことは、リスク群とはどういうものかを、明確に定義することである。もし、この群へ十分にBCG接種ができれば、選択的BCG接種は現行制度と同様に有効である。結核減少数は、現在を100%とすれば85%となる(表22)。しかしながら長年続いた現システムから新制度に転換するには、かなり長い移行期間が必要で、その期間に十分にまとまった管理的手続き済ませ、訓練を行っておくことである。新制度が導入される前には、最新の結核対策計画が完全に実施されていなければならない。BCG接種の方針を転換するならば、結核対策計画の見直しをいくつも行うことになる。首尾よく行うには新説明書、ガイドライン、訓練教材、教育のすべてが必要である。接種登録、未接種者や既接種者から患者の届け出がされるべきで、新制度による影響をモニターするためには、患者や副反応の届け出が適切に行われるよう、特に注意を払わなければならない。

9.4BCG 接種中止

BCG 接種を実施しない結核予防対策は、例えば米国やオランダのようにすでいくつかの国で長い間行われている。北欧諸国のうちでもデンマークは、次第にこの方向に傾きつつある。そして BCG 接種を実施しない結核予防対策も、また明らかに有効である。

利点：BCG 接種とそれに関わる副反応のための費用が必要なくなる。次第にツ反陰性の者が多くなり、ツ反が感染の診断に活用できるようになる。現行の多岐に渡る予防接種計画も簡単になる。

欠点：もしフィンランドで BCG 接種を中止するならば、現指標にて計算してみると、15 年追跡の 15 コホートで結核は 40 例から 202 例に、非結核性抗酸菌症は 40 例から 269 例に明らかに増加する。感染者を発見し、化学予防を行うことにより小児結核発病予防を行うように制度を変えていくのは容易ではない。それはフィンランドでは結核対策が成功し、BCG の高接種率が維持されているからである。そのような強力な政策の転換は、結果が不確実であり、必然的に結核対策計画の他の部分の修正をも迫ることになる。節約された財源は、増大するツ反、化学予防、治療費に振り分けなければならないだろう。

課題：この戦略の実施には、全く新しいシステムや方法、広範囲にわたる新制度に対する指示・訓練・教育用のプログラム、医療関係者や国民に対する十分な情報が必要になってくる。したがって、現状では、フィンランドにおける BCG 中止は実現不可能である。

第10章 要旨

この報告の役割は、フィンランドにおける現行の新生児 BCG 接種計画および可能な代替制度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、特定のハイリスク群に対する選択的 BCG 接種計画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。

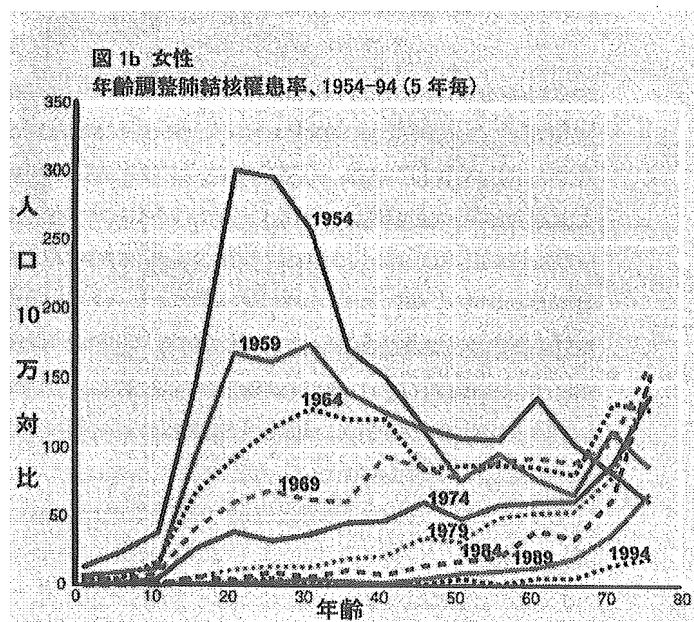
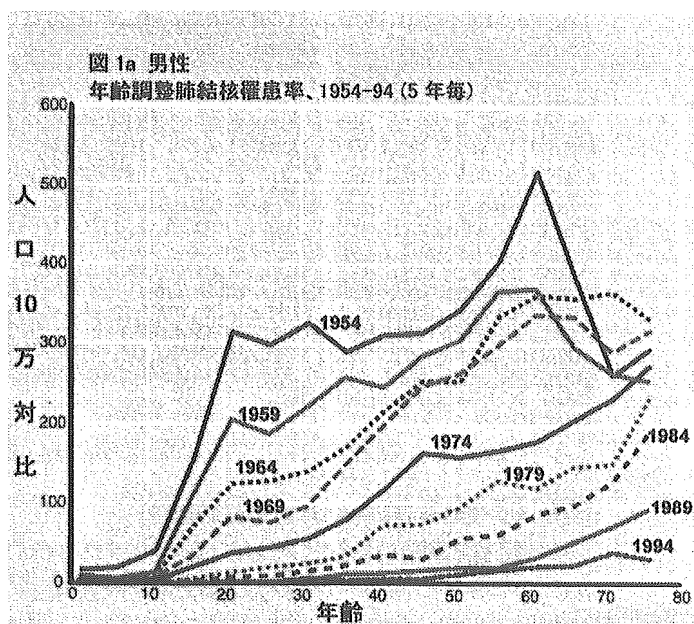
現在、フィンランドの結核罹患率は人口 10 万対 11 で、塗抹陽性肺結核罹患率は人口 10 万対 3.1 である。小児結核患者数（0-14 歳は 90 万人）は年間 5 例、人口 10 万対 0.56 で、非結核性抗酸菌症も 5 例である。

15 年間追跡の 15 の生年コホート（各コホート 6 万人）において、現在の制度では、結核 40 例、非結核性抗酸菌症 40 例が、最小限発生すると推定されている。BCG 接種を完全に中止した場合は、これらは結核 202 例、非結核性抗酸菌症 269 例となるであろう。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 接種をハイ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、小児層におけるハイリスク群を特定し、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。ハイリスク群の結核リスクが 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。

ハイリスク群を特定できれば、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。この計画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。

年々発見される少数の患者が選択的 BCG 接種を受けるべきハイリスク群から発生しているのかどうかは今のところ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 接種戦略に決定的な意義のあるこの面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計画の欠陥を改め、最終決定のための条件を整えることができる。



表

表1

フィンランドにおける結核、1960-1999年：全登録患者数、10万人対年間罹患率、年間結核感染危険率(ARI)％、死亡数、10万人対年間死亡率[6,7].

年	全患者数	10万対率	ARI(%)	死亡数	10万対率
1960	7 655	172.2	0.99	1 158	26.3
1970	5 075	110.4	0.28	383	8.3
1980	2 247	46.9	0.08	235	4.9
1990	772	15.4	0.02	174	3.5
1995	662	13.0		114	2.3
1996	645	12.6			
1997	575	11.5			
1998	629	12.3			
1999	565	11.1	0.01*		

★推定

表2

全登録肺結核患者(臨床診断を含む)数：フィンランドにおける培養陽性患者数と塗抹陽性患者数、および10万人対年間発生率、1995-1999年.

年	全患者数	10万対率	培養陽性	10万対率	塗抹陽性	10万対率
1995	438	8.8	331	6.6	169	3.4
1996	432	8.6	351	7.0	189	3.8
1997	363	7.3	304	6.1	149	3.0
1998	396	7.8	340	6.7	165	3.2
1999	381	7.5	345	6.8	156	3.1

表3

フィンランドにおける小児結核、0-14歳の全登録患者数、1995-1999年：外国生まれの者は括弧内に示す.

年	年齢階級(歳)						人口
	<1*	1-2*	0-4	5-9	10-14	0-14計	
1995	1	1	2	1(1)	2(1)	5(2)	971 770
1996	-	-	-	2(1)	2(2)	4(3)	968 566
1997	1	1	2	2(2)	1(1)	5(3)	961 350
1998	1	-	2	-	4(3)	6(3)	951 145
1999	-	-	-	-	2	2	943 001
			6	5(4)	11(7)	22(11)	

★0-4歳の患者数に再掲

表4

フィンランドにおける小児の環境中(非結核性)抗酸菌症、0-14歳の全登録患者数、1995-1999年.

年	年齢階級(歳)				人口
	0-4	5-9	10-14	0-14計	
1995	2	-	1	3	971 770
1996	1	-	-	1	968 566
1997	5	1	-	6	961 350
1998	4	-	-	4	951 145
1999	2	-	-	2	943 001

表5
結核に対するBCG免疫効果の前向き研究

著者	年	場所	BCG株	投与経路	対象	観察期間	BCG数	対照数	BCG接種者からの結核患者発生数	対照者からの結核患者発生数	有効率			
											発病	死亡	播種型	
Aronson	1948	米国(原住民)	Park (Phipps)	皮内	新生児	6	123	139	4	11	59%	100%	?	
Levine	1948	米国(ニューヨーク)	Park (Phipps)	経口、のち皮内	乳児	18	566	528	0	0	?	7%	?	
Ferguson	1949	カナダ	Montreal	皮内	新生児	14	306	303	6	29	80%	78%	100%	
Aronson	1953	米国(原住民)	Park (Phipps)	皮内	小児	12	1,551	1,457	107	309	67%	82%	87%	
Rosenthal	1960	米国(シカゴ)	Tice (Rosenthal)	多刺	新生児	19	231	220	3	11	74%	100%	100%	
Rosenthal	1961	米国(シカゴ)	Tice (Rosenthal)	多刺	新生児	18	1,716	1,665	19	65	72%	84%	?	
Coetze	1968	南アフリカ	Glaxo (凍結乾燥)	不詳	成人	3	8,317	7,997	29	45	38%	?	?	
Comstock	1969	米国(ジョージア)	Tice (Rosenthal)	多刺	小児	20	2,498	2,341	5	3	-56%	?	?	
Frimodt-Möller	1973	インド	Copenhagen 1331	不詳	小児/成人	21	5,069	5,808	33	47	20%	?	?	
Vandiviere	1973	ハイチ	Montreal	皮内	小児	3	1,260	629	3	10	85%	?	?	
Comstock, Liv	1974	フェルトリコ	Park (Mc Gregor)	皮内	小児	20	50,634	27,338	186	141	29%	64%	46%	
Comstock	1976	米国(ジョージア)	Tice (Rosenthal)	多刺	小児/成人	20	16,913	17,854	27	29	2%	?	?	
Hart	1977	英国(都会)	Copenhagen 1331	皮内	青年	20	13,598	12,867	62	248	76%	?	100%	
Tuberculosis Prevention Trial	1980	インド	Copenhagen 1331	不詳	小児/成人	15	142,000	71,000	368	175	-5%	?	?	
							計	244,782	150,146	852	1123	53%	82%	89%
												42%	74%	87%
														平均有効率

表6

結核に対するBCG免疫効果の前向き研究：小児、青年、成人

著者	年	場所	BCG株	投与経路	対象	観察期間	BCG数	対照数	BCG接種者からの結核患者発生数	対照者からの結核患者発生数	有効率		
											発病	死亡	播種型
Aronson	1953	米国(原住民)	Park (Phipps)	皮内	小児	12	1,551	1,457	107	309	67%	82%	87%
Coetze	1968	南アフリカ	Glaxo (凍結乾燥)	不詳	成人	3	8,317	7,997	29	45	38%	?	?
Comstock	1969	米国(ジョージア)	Tice (Rosenthal)	多刺	小児	20	2,498	2,341	5	3	-56%	?	?
Frimodt-Möller	1973	インド	Copenhagen 1331	不詳	小児/成人	21	5,069	5,808	33	47	20%	?	?
Vandiviere	1973	ハイチ	Montreal	皮内	小児	3	1,260	629	3	10	85%	?	?
Comstock, Liv	1974	プエルトリコ	Park (Mc Gregor)	皮内	小児	20	50,634	27,338	186	141	29%	64%	46%
Comstock	1976	米国(ジョージア)	Tice (Rosenthal)	多刺	小児/成人	20	16,913	17,854	27	29	2%	?	?
Hart	1977	英国(都会)	Copenhagen 1331	皮内	青年	20	13,598	12,867	62	248	76%	?	100%
Tuberculosis Prevention Trial	1980	インド	Copenhagen 1331	不詳	小児/成人	15	142,000	71,000	368	175	-5%	?	?
					計		241,840	147,291	820	1007	50%	84%	86%
										平均有効率	28%	73%	78%

表7

結核に対するBCG免疫効果の前向き研究：小児と成人

著者	年	場所	BCG株	投与経路	対象	観察期間	BCG数	対照数	BCG接種者からの結核患者発生数	対照者からの結核患者発生数	有効率		
											発病	死亡	播種型
Comstock	1976	米国(ジョージア)	Tice (Rosenthal)	多刺	小児/成人	20	16,913	17,854	27	29	2%	?	?
Tuberculosis Prevention Trial	1980	インド	Copenhagen 1331	不詳	小児/成人	15	142,000	71,000	368	175	-5%	?	?
Frimodt-Möller	1973	インド	Copenhagen 1331	不詳	小児/成人	21	5,069	5,808	33	47	20%	?	?
Coetze	1968	南アフリカ	Glaxo (凍結乾燥)	不詳	成人	3	8,317	7,997	29	45	38%	?	?
					計		172,299	102,659	457	296	8%	?	?
										平均有効率	14%		

表8

結核に対するBCG免疫効果の前向き研究：小児と青年

著者	年	場所	BCG株	投与経路	対象	観察期間	BCG数	対照数	BCG接種者からの結核患者発生数	対照者からの結核患者発生数	有効率		
											発病	死亡	播種型
Aronson	1953	米国(原住民)	Park (Phipps)	皮内	小児	12	1,551	1,457	107	309	67%	82%	87%
Comstock	1969	米国(ジョージア)	Tice (Rosenthal)	多刺	小児	20	2,498	2,341	5	3	-56%	?	?
Vandivere	1973	ハイチ	Montreal	皮内	小児	3	1,260	629	3	10	85%	?	?
Comstock, Liv	1974	プエルトリコ	Park (Mc gregor)	皮内	小児	20	50,634	27,338	186	141	29%	64%	46%
Hart	1977	英国(都会)	Copenhagen 1331	皮内	青年	20	13,598	12,867	62	248	76%	?	100%
						計	69,541	44,632	363	711	67%	83%	90%
							平均有効率				40%	73%	78%

表9

結核に対するBCG免疫効果の前向き研究：乳児と新生児

	年	場所	BCG株	投与経路	対象	観察期間	BCG数	対照数	BCG接種者からの結核患者発生数	対照者からの結核患者発生数	有効率		
											発病	死亡	播種型
Aronson	1948	米国(原住民)	Park (Phipps)	皮内	新生児	6	123	139	4	11	59%	100%	?
Levine	1948	米国(ニューヨーク)	Park (Phipps)	経口、のち皮内	乳児	18	566	528	0	0	?	7%	?
Ferguson	1949	カナダ	Montreal	皮内	新生児	14	306	303	6	29	80%	78%	100%
Rosenthal	1960	米国(シカゴ)	Tice (Rosenthal)	多刺	新生児	19	231	220	3	11	74%	100%	100%
Rosenthal	1961	米国(シカゴ)	Tice (Rosenthal)	多刺	新生児	18	1,716	1,665	19	65	72%	84%	?
						計	2,942	2,855	32	116	73%	66%	100%
							平均有効率				71%	74%	100%

表10

ヨーロッパ諸国で一般集団BCG接種を中止した時点での各国の年間結核感染危険率(ARI)と10万対結核罹患率、1998年の時点との比較。

国	年	中止時		1998年罹患率
		ARI(%)	罹患率	
スウェーデン	1975	0.03	17.7	5.0
西ドイツ	1975	0.06	58.9	12.7
イスラエル	1982	0.02	5.4	10.4
チェコ共和国	1986	<0.10	24.5	17.1
スイス	1987	<0.05	15.5	10.3
オーストリア	1989	0.03	27.5	15.6
東ドイツ	1993	0.015	17.3	12.7

表11

BCG接種を学童期に行っているヨーロッパ諸国の1998年における全人口対結核罹患率 (Tala他 1997年、WHO 2000年の報告より改変)

国	BCG接種年齢	1998年の10万対結核罹患率
フランス	<6	11.4
ギリシャ	5-6	10.2
マルタ	12	4.2
ノルウェー	12-14	5.0
英国	11	9.6

表12

スウェーデン生まれの子供で、BCG接種率が異なる5年間隔で見た結核発病の比較 (N=人口、BCG=BCG接種率、Romanus 1987年の報告を許可を得て改変)

発病期間	患者数および10万対罹患率(括弧内)		
	1970年4月-74年12月生れ N=528,900、BCG 95%	1975年4月-79年12月生れ N=461,600、BCG <5%	1980年4月-84年12月生れ N=445,300、BCG 5-13%
1970-74	3(0.6)		
1975-79	1(0.2)	19(4.1)	
1980-84	1(0.2)	25(5.4)	12(2.7)

表13

BCG接種政策変更後のスウェーデンにおける0-14歳の重篤な抗酸菌症. 1969-93年生まれのコホートは1994年3月まで観察. 環境中抗酸菌症と重篤なBCG副反応は1969-90年に生まれ、診断された者. (Romanus 1995年の報告を許可を得て改変).

出生時期 出生者数	BCG接種なし	BCG接種あり
69年1月-75年3月 N=690,000	およそ35,000	およそ655,000 結核性髄膜炎1例 播種性BCG症3例(1*) BCG骨・関節炎115例 播種性M.avium1例* ★死亡例で同一患者
一般集団BCG接種の中止、ハイリスク群へのBCG接種開始		
75年4月-93年12月 N=1,955,000	およそ1,782,000	およそ172,500
	結核性髄膜炎3例 粟粒結核2例(1例死亡) 播種性M.avium2例(死亡) 環境中抗酸菌による骨炎1例	75年4月-79年12月に生まれ、 Gothenburg株を接種された5,500人 中、BCG骨・関節炎3例発生。 1979年からはCopenhagen1331株が 使われている。 79-90年にBCG接種を受けた101,000 人、BCG髄膜炎1例、播種性BCG症3 例(死亡2例)、BCG骨炎疑い1例。

表14

出生時に一律にBCG接種を行っている欧州諸国の1998年の10万対結核罹患率と塗抹陽性肺結核10万対罹患率(WHO, 2000). これらの諸国の多くでは、BCG接種は強制的であり、現在も再接種が行われている。

国	10万対率 1998年	
	全結核	塗抹陽性
アルバニア	22.3	6.8
アルメニア	39.1	13.4
アゼルバイジャン	60.9	9.5
ベラルーシ	59.6	48.9
ボスニア-ヘルツェゴビナ	73.8	17.4
ブルガリア	54.7	15.9
クロアチア	47.3	25.2
エストニア	57.4	20.9
フィンランド	12.3	3.2
グルジア	96.4	10.8
ハンガリー	34.5	6.6
アイルランド	9.9	3.2
カザフスタン	126.4	37.9
キルギスタン	122.9	17.9
ラトビア	81.3	27.6
リトアニア	81.7	21.3
ルクセンブルク	10.4	5.7
ポーランド	34.4	9.0
ポルトガル	53.3	20.4
モルダビア	60.0	10.9
ルーマニア	114.0	48.2
ロシア	82.4	28.6
スロバキア	20.8	5.6
スロベニア	21.3	7.9
タジキスタン	40.7	7.2
トルコ	34.9	5.7
トルクメニスタン	89.1	18.3
ウクライナ	61.1	20.8
ウズベキスタン	61.8	14.9
ユーゴスラビア	28.5	17.6

表15

フィンランドで国立公衆衛生研究所ワクチン部に報告されたBCG副反応、1995-99年、報告数。

副反応	1995	1996	1997	1998	1999	計
発疹				2		2
接種局所反応		1				1
鼻炎			1			1
リンパ節腫脹		1		4	1	6
膿瘍		2	8	2	2	14
感染				1		1
骨髄炎	2		1	1		4
計	2	4	10	10	3	29

表16

BCG接種を受けた0-4歳の小児で、1994-99年にM.bovis BCG株が分離培養された例。
症例数、及び括弧内は患児の月齢。Kuopio及びTuruの国立公衆衛生研究所結核検査室のデータによる。

標本	1994	1995	1996	1997	1998	1999
骨その他の組織 の生検	1(6)			1(11)	1(8)	
				1(23)		
吸引						
・リンパ節から	1(4)	1(3)		1(1)		
		1(5)		1(1)		
・膿瘍から	1(4)	1*(5)	1(1)	1(1)		
			1(2)	1(3)		
・関節腔から					1(10)	
膿、滲出液				1(1)	1(4)	1(1)
					1(5)	1(2)
計	3	3	2	7	4	2

★外国生まれ

表17

病院退院記録による0-4歳結核患者、1995-99年、臨床的に結核と確定診断された者、
結核疑いとされた者を含む。

結核病変部位	1995	1996	1997	1998	1999	計
肺	2		3			5
初期変化群				1		1
縦隔リンパ節			1			1
末梢リンパ節		1		3	1	5
神経系*	1			1		2
骨・関節	1		1	3		5
腹腔	1					1
皮膚		1		1		2
計	5	2	5	9	1	22

★結核性髄膜炎除外

表18

ベースラインデータとMarkovモデルを用いた費用対効果分析の仮定〔65〕。

パラメータ	値
0-14歳900 000人中の年間結核発生患者数	5
小児結核罹患率	0.56/100 000
BCG有効率が80%と仮定した場合、BCG接種を行わなかった時の小児結核罹患率	2.8/100 000
小児期の非結核性抗酸菌症年間発生数	5
小児期の非結核性抗酸菌症罹患率	0.56/100 000
BCG有効率が85%と仮定した場合、BCG接種を行わなかった時の小児非結核性抗酸菌症罹患率	3.73/100 000
小児での結核に対するBCG有効率	80%
小児での非結核性抗酸菌症に対するBCG有効率	85%
一人当たりのBCG費用(60 000人全員に行う場合、ワクチン費用、一般諸経費、ツ反費用を含む)	1.65ユーロ
一人当たりのBCG費用(選択的に6 000人に行う場合、ワクチン費用、一般諸経費、ツ反費用を含む)	6.51ユーロ
BCG投与費用	1.14ユーロ
BCG副反応発生率 骨髄炎、膿瘍、リンパ節炎を含む (接種後1年以内にどれか1つのみが起こったとする)	5/60 000 または 8.33/100 000
BCG副反応が出現した者にかかる一人当たりの治療費用	2 582 ユーロ
ワクチン接種者一人当たりのBCG副反応の治療費用	0.22ユーロ
一人当たりの総BCG費用(60 000人に行う場合)	3.01ユーロ
一人当たりの総BCG費用(6 000人に行う場合)	6.72ユーロ

表19

選択的BCG接種の小児全体の結核および非結核性抗酸菌症罹患率に与える効果。対象集団の結核リスクが段階的に上昇する場合について試算。詳細な計算はリスクが2倍の場合について示した。同様な計算は異なる罹患率の場合についても導かれる。

BCG戦略	10万対罹患率	
	結核	非結核性抗酸菌症
一般集団にBCG接種	0.56	0.56
選択的BCG: 発症リスク2倍のグループに対して		
全人口の結核罹患率(BCGなし)	2.8	3.73
10%の発症リスク2倍のグループの結核罹患率(BCGなし)	5.09	3.73
90%の発症リスク1倍のグループの結核罹患率(BCGなし)	2.54	3.73
10%の発症リスク2倍のグループの結核罹患率(BCGあり)	1.02	1.12
全人口の結核罹患率(10%の罹患率2倍のグループのみにBCGあり)	2.39	3.41
選択的BCG: 発症リスク5倍のグループに対して		
全人口の結核罹患率(発症リスク5倍のグループのみにBCGあり)	2.0	3.41
選択的BCG: 発症リスク10倍のグループに対して		
全人口の結核罹患率(10倍のグループのみにBCGあり)	1.62	3.41
選択的BCG: 発症リスク20倍のグループに対して		
全人口の結核罹患率(発症リスク20倍のグループのみにBCGあり)	1.26	3.41
選択的BCG: 発症リスク30倍のグループに対して		
全人口の結核罹患率(発症リスク30倍のグループのみにBCGあり)	1.08	3.41
選択的BCG: 発症リスク50倍のグループに対して		
全人口の結核罹患率(発症リスク50倍のグループのみにBCGあり)	0.9	3.41

表20

同一コホートに異なるBCG戦略を行い、15年間観察したときの効果：結核患者、BCG副反応、非結核性抗酸菌症治療の費用、および異なる戦略による結核発病防止にかかる一人当たりの費用の比較。

A.結核

戦略	費用(ユーロ)	結核患者	1例の結核発病防止にかかるBCGなしの場合と選択的接種時の費用比較	1例の結核発病防止にかかる集団接種と選択的接種の費用比較	BCG副反応
BCGなし	0	25.19	-	-	0
BCG選択的2×	40 303	21.48	10 863	8 530	0.5
BCG選択的5×	40 303	17.99	5 598	10 814	0.5
BCG選択的10×	40 303	14.55	3 787	14 726	0.5
BCG選択的20×	40 303	11.33	2 908	22 266	0.5
BCG選択的30×	40 303	9.69	2 600	30 119	0.5
BCG選択的50×	40 303	8.06	2 352	46 376	0.5
一般集団BCG	180 359	5.04	-	-	5.0

B.非結核性抗酸菌症

戦略	非結核性抗酸菌症患者	1例の非結核性抗酸菌症発病防止にかかるBCGなしの場合と選択的接種時の費用比較	1例の非結核性抗酸菌症発病防止にかかる集団接種と選択的接種の費用比較
BCGなし	33.56	-	-
BCG選択的2×	30.71	14 141	27 789
BCG選択的5×	30.71	14 141	27 789
BCG選択的10×	30.71	14 141	27 789
BCG選択的20×	30.71	14 141	27 789
BCG選択的30×	30.71	14 141	27 789
BCG選択的50×	30.71	14 141	27 789
一般集団BCG	5.04	-	-

表21

15の生年コホートを15年間観察した場合の、異なるBCG戦略をとった時の結核患者数、非結核性抗酸菌症患者数、BCG副反応の出現数に示された効果。

	集団BCG	50×	30×	20×	10×	5×	2×	BCGなし
結核	40	65	78	91	116	143	172	202
非結核性抗酸菌症	40	245	245	245	245	245	245	269
BCG副反応	75	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	0

表22

15の生年コホートを15年間観察した場合の、異なるBCG戦略をとった時の結核患者減少率、非結核性抗酸菌症患者減少率に示された効果。

	集団BCG	50×	30×	20×	10×	5×	2×	BCGなし
結核	100%	85%	77%	69%	53%	46%	21%	0%
非結核性抗酸菌症	100%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	0%

表23

60 000人の小児コホートを15年間追跡して予想される結核患者発生数、感染危険率、(感染者中の)発病率の異なる場合、年間感染危険率は毎年不変とする。

	感染危険率%	発病率%								
		乳幼児 リスク=1/3 0-6歳			学童・生徒 リスク=1 7-15歳			義務教育終了者 リスク=1.5 16歳以上		
		2.5	5	10	2.5	5	10	2.5	5	10
BCGなし	2	283	565	1130	479	959	1918	550	1100	2201
	0.2	31	62	123	56	112	224	66	132	265
	0.02	3	6	13	6	11	23	7	13	27
一般集団BCG	2	57	113	226	96	192	384	110	220	440
	0.2	6	12	25	11	22	45	13	26	53
	0.02	1	1	3	1	2	5	1	3	5
一般集団BCGで 発病防止できる 結核患者	2	226	452	904	383	767	1534	440	880	1761
	0.2	25	50	98	45	90	179	53	106	212
	0.02	2	5	10	5	9	18	6	10	22

表24

1949年に生まれた0-15歳の60 000人の小児コホートを15年間追跡して予想される結核患者発生数、(感染者中の)発病率の違い、BCG接種の有無による。

	発病率%	1949年における結核感染危険率=0.0109 患者発生数(95%信頼区間)
BCGなし	2.5	226(197-255)
	3.75	339(303-375)
	5	453(411-495)
	10	905(846-964)
BCG接種	2.5	45(32-58)
	3.75	68(52-84)
	5	91(72-110)
	10	181(155-207)

表25

0-4歳の295 025人の小児コホートから予想される結核性髄膜炎発生数、結核感染危険率の違い、BCG接種の有無による。

	結核感染危険率	
	0.1%	0.01%
BCGなし	2.95	0.30
一般集団BCG	0.59	0.06
一般集団BCGで発病防止できる結核性髄膜炎患者	2.36	0.24

表26

スウェーデンにおける結核感染暴露ハイリスク群に対するBCG接種率。1997年1月には16郡からの、98年と99年1月には22郡からの報告。

出生年	1994	1995	1996
報告小児数	62,261	94,948	88,903
リスク群の小児数	10,426	15,002	14,138
BCG接種数	8,443	12,206	11,911
BCG接種率(%)	81.0	81.4	84.2
リスク群ではない小児数	51,835	79,946	74,765
BCG接種数	958	1,151	882
BCG接種率(%)	1.8	1.4	1.2

表27

スウェーデンにおける2歳児のBCG接種率。
1997年、1998年、1999年1月の24郡中22郡からの報告。

報告年	1997	1998	1999
出生年	1994	1995	1996
2歳児の人口	112,324	103,346	95,520
報告された小児数	104,264	95,814	88,903
報告された小児数の割合(%)	93	93	93
BCG接種者数	13,579	13,508	12,793
報告された小児中のBCG接種率(%)	13.0	14.1	14.4

表28

2001-2005年の新しいBCG接種プログラムの実施計画および他の結核対策との関連。

行動	年					
	2000	2001	2002	2003	2004	2005
現行のBCG接種計画の評価					
公衆衛生研究所および 公衆衛生省による中間決定					
小児の結核、非結核性抗酸菌症、BCG副反応者の の正確な登録のためのガイドライン					
小児の結核、BCG副反応の正確な登録期間					
最終決定のための2002-2003年のデータ評価					
BCG接種計画を改定するための最終決定					
新しいBCG接種計画の開始					
BCG接種に必要な教育、トレーニング、人材養成					
新しいBCG接種計画の全ての公衆衛生関係者 への通知					
現在の結核対策計画の改定					
改定された結核対策計画の実施					

参考文献

1. TB - A Global Emergency. WHO report on the tuberculosis epidemic. 1994. WHO / TB / 94.177, Geneva.
2. TB - A Crossroads. WHO report on the global tuberculosis epidemic 1998. WHO / TB / 98.247, Geneva.
3. Global tuberculosis control. WHO reports 1997-2000, Geneva.
4. Strategy to control tuberculosis in the WHO European Region. WHO Regional Office for Europe 2000. EUR / 00 / 5017620, Copenhagen.
5. Statistical Yearbook of Finland, 1990-1999, Helsinki.
6. Infectious diseases in Finland. National Public Health Institute 1994-1999, Helsinki.
7. Härö AS. Tuberculosis in Finland, dark past-promising future. Tuberc Respir Dis yearbook. Finnish Lung Health Assoc 1998; 24, Helsinki.
8. The Swedish Tuberculosis Index 1994-1999, Swedish Institute for Infectious Disease Control, Stockholm.
9. Ruohonen R. Tuberkuloosi lähialueilla. Suom Lääkäril 2000; 55: 459-463.
10. Erhola M, Parkkali L. Yhteisin voimin taisteluun tuberkuloosia vastaan Karjalan Tasavallassa Suom Lääkäril 2000; 55: 2924-2927.
11. Zellweger JP. Pathogenesis and transmission of tuberculosis. Eur Respir Mon 1997; 4: 1-13.
12. Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TF, et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of Mycobacterium tuberculosis. N Engl J Med 1998; 338: 633-639.
13. Savonen S. Tuberkuloositartunnan levinneisyvdestä Suomessa. Väitöskirja, 1937, Helsinki (thesis in Finnish).
14. Liippo KK, Kulmala K, Tala EOJ. Focusing tuberculosis contact tracing by smear grading of index cases. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 235-236.
15. Veen J. Tuberculosis control programmes in developed countries. Eur Respir Mon 1997; 4: 88-115.
16. Laes T, Mustala L, Ronkanen A. Tuberkuloosiepideemia oppikoulussa. Sos Lääk Aik 1967; 5: 77-82.
17. Nurmela T, Tala E, Elo J. Tuberkuloositartunta peruskoulussa. Duodecim 1987; 103: 142-145.
18. Ruokonen EL, Terho EO. Tuberkuloosiepideemia varsinaissuomalaisessa maalaiskunnassa Duodecim 1998; 114: 435-437.
19. Godfrey-Faussett P. DNA fingerprinting: A powerful new tool for the study of tuberculosis. In: Davies PDO, ed. Clinical tuberculosis, London. Chapman & Hall, 1994; pp. 391-400.
20. Sebek, M. DNA fingerprinting and contact investigation. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4(2): S45-S48.
21. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population-based study using conventional and molecular methods. N Engl J Med 1994; 330: 1703-1709.
22. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3(10): S231-279.
23. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4: 796-806.
24. O'Brien RJ. Preventive therapy for tuberculosis. In: Porter JDH, McAdam KPWJ, ed. Tuberculosis back to the future, John Wiley & Sons, Chichester, 1994; pp 151-166.

25. Tala E, Romanus V, Tala-Heikkilä M. Bacille Calmette-Guérin vaccination in the 21st century. *Eur Respir Mon* 1997; 4: 327-353.
26. Clemens JD, Chuong JJ, Feinstein AR. The BCG controversy: a methodological and statistical reappraisal. *JAMA* 1983; 249: 2362-2369.
27. Springett VH, Sutherland I. A re-examination of the variations in the efficacy of BCG vaccination in clinical trials. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 227-233.
28. Fine PEM. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995; 346: 1339-1345.
29. Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 200-207.
30. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: Meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
31. Sjögren I. Tuberculosis in BCG-vaccinated and unvaccinated young Swedish men. *Scand J Respir Dis* 1976; 57: 208-222.
32. Hart PD'A, Sutherland I, Thomas J. The immunity conferred by effective BCG and vole bacillus vaccines, in relation to individual variations induced tuberculin sensitivity and to technical variations in vaccines. *Tubercle* 1967; 48: 201-210.
33. Sutherland I, Springett VH. Effectiveness of BCG vaccination in England and Wales in 1983. *Tubercle* 1987; 68: 81-92.
34. Kritski AL, Marques MJO, Rabahi MF, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 331-335.
35. Brewer TF, Colditz GA. Relationship between bacille Calmette Guérin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 126-135.
36. Ten Dam HG. BCG vaccination. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis. Lung Biology in Health and Disease*. Vol 66. New York, M. Dekker, 1993; pp. 251-274.
37. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, et al. Variations in the NRAMPI gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med* 1998; 338: 640-644.
38. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, et al. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variations in the vitamin D receptor gene. *J Infect Dis* 1999; 179: 721-724.
39. Kemp EB, Belshe RB, Hoft DF. Immune responses stimulated by percutaneous and intradermal Bacille Calmette-Guérin. *J Infect Dis* 1996; 174: 113-119.
40. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Health Sector priorities review. Tuberculosis. In: *Disease Control Priorities in developing Countries*, Oxford University Press for World Bank. New York 1991; 15-18.
41. WHO. Expanded Programme on Immunization. Immunization schedules in the WHO European Region 1995. *Wkly Epidemiol Rec* 1995; 70: 221-228.
42. Curtis AB, Ridzon MPH, Vogel R, et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *New Engl J Med* 1999; 341: 1491 - 1495.
43. Peltola H, Salmi I, Vahvanen V, Ahlqvist J. BCG vaccination as a cause of osteomyelitis and subcutaneous abscesses. *Arch Dis Child* 1984; 59: 157- 161.

44. Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, et al. BCG complications. Estimates of the risk among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984; 21: 107-193.
45. Kröger L, Brander E, Korppi M, et al. Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guérin Vaccines: twenty-nine years of experience. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 113-116.
46. Romanus V. The impact of BCG vaccination on mycobacterial disease among children born in Sweden between 1969 and 1993. Dissertation, Karolinska Institutet & Smittskyddsinstitutet, Stockholm 1995.
47. von Reyn CF, Clements CJ, Mann JM. Human immunodeficiency virus infection and routine childhood immunisation. *Lancet* 1987; 2: 669-672.
48. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with low prevalence of tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 179-180.
49. Rouillon A, Waaler H. BCG-vaccination and epidemiological situation: A decision-making approach to the use of BCG. *Adv Tuberc Res* 1976; 19: 64-126.
50. Sutherland I, Springett WH. The effects of the scheme for BCG vaccination of schoolchildren in England and Wales and the consequences of discontinuing the scheme at various dates. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 15-24.
51. Tala-Heikkilä M, Nurmela T, Tala E, Tuominen J. Evaluation of the BCG revaccination programme of schoolchildren in Finland. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1991; 66: 57-59.
52. Romanus V, Fasth A, Tordai P, Widholm BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: Implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr.* 1993; 82: 1043-1052.
53. Genz H. Einschränkung immunprophylaktischer Massnahmen gegen die Kindertuberkulose. Ein Zwischenbericht. *Sozialpädiatrie* 1980; 2: 285-287.
54. Landmann H, Scharkoff H. Zum aktuellen Stellenwert der Tuberkulose-schutzimpfung. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1986; 80: 673-676.
55. Wasz-Höckert O, Genz H, Landmann H, Ocklitz HW. The effects of systematic BCG vaccination of newborn on the incidence of postprimary tuberculous meningitis in childhood. *Pädiatr. Grenzgeb.* 1989; 28: 365-370.
56. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Empfehlungen zur BCG-Impfung in der Bundesrepublik Deutschland. *Pneumologie* 1993; 47: 563-565.
57. Trnka L, Dankova D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 1. Risk of tuberculosis infection and disease. *Tuber Lung Dis* 1993; 74: 167-172.
58. Romanus V. Childhood tuberculosis in Sweden. An epidemiological study made six years after the cessation of general BCG vaccination of the newborn. *Tubercle* 1983; 64: 101-110.
59. Trnka L, Danková D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination: 2. Cost and benefit of mass BCG vaccination. *Tuber Lung Dis* 1993; 74: 288-292.

60. Romanus V, Hallander HO, Wahlen 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.
61. Trnka L, Dankova D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination: 4. Protective effect of BCG vaccination against the *Mycobacterium avium* intracellulare complex. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 348-352.
62. Katila ML, Brander E, Backman A. BCG vaccination and mycobacterial cervical adenitis in childhood. *Tubercle* 1987; 68: 291-296.
63. Härö AS. Long-term evaluation of mass BCG-vaccination campaign: A study of thirty years of experience in Finland. *Tuberc Respir Dis yearbook*. Finnish Antituberc Assoc, Helsinki 1977; 6.
64. Tala-Heikkilä MM, Tuominen JE, Tala EOJ. *Bacillus Calmette-Guerin* revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1324-1327.
65. Sonnenberg FA, Beck RJ. Markov models in medical research: a practical guide. *Medical Decision Making* 1993; 13: 322-338.
66. Hersh, AL, Black WC, Tosteson ANA. Estimating the population impact of an intervention. *Statistical Methods in Medical Research*. 1999; 3: 311-330.
67. Härö SA. Measurement and use of "risk of infection" indicators in BCG vaccinated populations. *Bull Int Union Tuberc* 1984; 59: 125-129.
68. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. *Int Union Tuberc Lung Dis*, Paris. 1999.
69. Tala E, Nurmela T, Tala M. Mantoux'n tuberkuliinikokeen suoritus ja tulkinta. *Suom Lääkäril* 1986; 41: 2677-2682.
70. Tala-Heikkilä M. Evaluation of the Finnish BCG revaccination programme in schoolchildren. Thesis, Ann Univers Turku, ser D 119, 1993.
71. Hopewell PC. Targetting tuberculosis prevention (Editorial). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2017-2018.
72. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL et al. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2033-2038.
73. Templeton GL, Illing LA, Young L. et al. The risk for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* at the bedside and during autopsy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 922-925.
74. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
75. Tala E. Tuberkuloosi ja sen lääkehoito. Lääkintöhallituksen julkaisu. Kapseli 15, 1985.
76. Socialstyrelsen, Smittskyddsinstitutet, Smittskyddsläkarföreningen. Tuberkulos. Strategidokument, Stockholm 1997.
77. Bjartveit K. Kontroll av tuberkulose. Håndbok for kommunehelsetjensten, Oslo 1996.
78. Kok-Jensen A, Thuesen Pedersen J, Taudorf E, Viskum K. Forslag til nationalt tuberkulose-program, 2000 (in print).
79. Task Force of ERS, WHO and The Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J* 1999; 14: 978-992.