

率を0.06%から年4%減少として0歳接種での予防効果を推定し、乳幼児にBCG接種を全くしないと仮定すると、発生患者数は①で189名、②で156名と計算された。BCG接種費用3千円/人、BCG接種カバー率を80%とした場合総費用約27億円となる。患者発生予防費用は①で1400万円②で1700万円/人と推定。

(b) すなわち疫学数理モデル分析によりBCG接種効果および小児結核患者発生数の推定を行い、BCG接種による1人あたりの患者発生予防費用の推定を行った。結果はBCG接種による結核発病予防効果は効果持続期間が15年の仮定の場合に35%と推定され、さらにBCGを接種行わなかったとした場合の発生患者数の推定結果からBCG接種による発病予防患者数を推定した結果、1人あたりの患者発生予防費用は1400万円と推定された。(内山)

(6) 抗リウマチ治療薬(抗TNF- $\alpha$ 抗体)はヒトの結核発症を増加させる。一方、抗IL-6レセプター抗体を用いた抗リウマチ治療薬は結核感染をほとんど悪化させないことを明らかにした。(坂谷)

(7) 正確な判断が困難であった結核性肋膜炎において胸水中単核細胞の産生するIFN- $\gamma$ を測定し、高い確率で陽性診断を得ることを発見。費用に対する効果UPとなることを示した。(倉島)

(8) 小児の結核診断におけるQFTの有用性(費用対効果)の解析を少数ながら行いつつある。家族健診・学校健診で症例を増やし、小児のQFTのカットオフ値の検討。(高松・原・宮野前)

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yoshida S, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Kanamaru N, Muraki Y, Hashimoto S, Inoue Y, Sakatani M, Kobayashi E, Kaneda Y, Okada M. : DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against Mycobacterium tuberculosis by T cell activation. Vaccine. 2005 Sep 19; 2006 24:1191-1204
2. Okada M, Takemoto Y, Okuno Y, Hashimoto S, Fukunaga Y, Tanaka T, Kita Y, Kanamaru N, Takai H, Sakaguchi Y, Furukawa I, Izumiya M, Yoshida S, Matsumoto M, Kase T, Peiris JSM, deMello D.E, Chen P.J, Yamamoto N, Yoshinaka Y, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M. : Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using mouse and SCID-PBL/hu mouse models. In "Xth International Nidovirus Symposium: Toward Control of SARS and Other Nidovirus Diseases" (Edit.) K. Holmes and S. Perlman, Springer Press (in press)

3. Arai T, Inoue Y, Yamamoto S, Akira M, Uesugi H, Hayashi S, Sakatani M.: Incipient stage of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis complicated with pulmonary tuberculosis was examined by high-resolution computed tomography. *Respir Med.* 2005 ;99(9):1188-90.
  4. Sakatani M.: The non-tuberculous mycobacteriosis. *Kekkaku.* 2005. 80:25-30.
  5. Kita Y, Tanaka T, Yoshida S, Ohara N, Kaneda Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Inoue Y, Takemoto Y, Naito M, Yamada T, Matsumoto M, McMurray DN, Cruz EC, Tan E.V, Abalos R.M, Burgos J.A, Gelber R, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M, Okada M. : Novel recombinant BCG- and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. *Vaccine* 2005:23:2132-5.
  6. Okada M, Takemoto Y, Okuno Y, Hashimoto S, Yoshida S, Fukunaga Y, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Takai H, Okada C, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Matsumoto M, Kase T, Demello D.E, Peiris JSM, Chen P.J, Yamamoto N, Yoshinaka Y, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M.: The Development of vaccines against SARS Corona Virus in Mice and SCID-PBL/hu Mice. *Vaccine* 2005:23:2269-72.
  7. Okada M, Tanaka T, Yoshida S, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Kaneda Y, Nakajima T, Ohara N, Takai H, Fukunaga Y, Inoue Y, Matsumoto M, Gelber R, Tan E.V, Dela Cruz E.C, Abalos R.M, Young L. J, Burgos J.A, McMurray D, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M. : Novel vaccination (HVJ-liposome/Hsp65 DNA+ IL-12 DNA and recombinant 72f BCG) against Tuberculosis using cynomolgus monkey. 40<sup>th</sup> Tuberculosis and Leprosy Research Conference 2005; 46-50.
- 2 学会発表
1. Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Tanaka T, Takai H, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Yoshida S, Nakajima T, Kaneda Y, Matsumoto M, Tan E.V, Gelber R, Dela Cruz E.C, Reed S, Ohara N, McMurray D, Sakatani M. : Novel vaccines (HSP65 DNA+ IL-12 DNA

- Vaccine) Against Tuberculosis using cynomolgus monkey. Keystone Symposia (Pathogen-Host Stand off : Persistent and Latent Infection) Jan 5-10, 2006.
2. Kita Kanamaru N, Hashimoto S, Tanaka T, Takai H, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Yoshida S, Nakajima T, Tan E.V, McMurray D, Sakatani M, Okada M. : Novel vaccination (Hsp65 DNA+ IL-12 DNA vaccine) against Tuberculosis using cynomolgus monkey. The 5<sup>th</sup> Awaji International Forum on Infection and Immunity. 5-8 September, 2005. Awaji Island, Japan.
  3. Okada M, Tanaka T, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Muraki Y, Kuwayama S, Izumiya M, Matsumoto M, Sakatani M. : In Vivo Efficacy of Novel Antituberculous Candidate OPC-67683 against Multidrug-Resistant M.tuberculosis (MDR-TB) using SCID Mice and SCID-PBL/hu Mice. F-1463, 45th ICAAC Dec. 2005, Washington D.C.
  4. Okada M, Yoshida S, Tanaka T, Kuwayama S, Kita Y, Kanamaru N, Muraki Y, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Izumiya M, Inoue Y, Kaneda Y, Sakatani M. : The Development of Strong HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA vaccination against tuberculosis. FASEB Meeting AAI 2005, San Diego.
  5. Okada M, Tanaka T, Kuwayama S, Yoshida S, Kita Y, Kanamaru N, Muraki Y, Hashimoto S, Kaneda Y, Ohara N, Yamada T, Inoue Y, Matsumoto M, Gelber R, Tan E.V, Dela Cruz E.C, Abalos R.M, Young L.J, Burgos J.A, McMurray D, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M. : Novel vaccination (HVJ-liposome/ HSP65 DNA+ IL-12 DNA and recombinant 72f BCG) against Tuberculosis using cynomolgus monkey and plan for clinical trial. 2005 Keystone Symposia.
  6. 岡田全司、田中高生、吉田栄人、井上義一、武本優次、大原直也、内藤真理子、山田毅、金田安史、坂谷光則：ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しいワクチン開発と結核免疫誘導（Ⅱ）．第35回日本免疫学会総会（2005. 12. 横浜）
  7. 鈴木克洋、吉田志緒美、北原直人、露口一成、源誠二郎、井上義一、林清二、岡田全司、井内敬二、坂谷光則：肘関節炎を合併した肺M.kansasii症の1例．結核

8. 岡田全司, 田中高生, 喜多洋子, 井上義一, 坂谷光則: 結核に対する新しいワクチン(HVJ-liposome Hsp65 + IL-12 DNA)の開発とT細胞免疫増強効果. 結核80:270, 2005
9. 喜多洋子, 田中高生, 井上義一, 岡田全司, 坂谷光則: ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しいDNAワクチン開発. HSP65 DNA+ IL-12 DNAワクチン(3). 結核80:269,2005
10. 田中高生, 喜多洋子, 井上義一, 坂谷光則, 岡田全司: モルモット吸入感染モデルを用いた新しい抗結核DNAワクチン(HVJ-liposome/HSP65 DNA+ IL-12 DNA)の開発. 結核80:265, 2005
11. 坂谷光則, 中島由槻: 非結核性抗酸菌症の治療—座長のことば. 結核80:203, 2005
12. 田中高生, 喜多洋子, 桑山さち子, 村木裕美子, 金丸典子, 橋元里実, 高井寛子, 岡田知佳, 福永有可里, 坂口弥生, 古川いづみ, 山田恭子, 和泉谷美和, 武本優次, 井上義一, 坂谷光則, 永田年, 小出幸夫, 岡田全司: 新しい抗結核弱毒化リステリアワクチンの開発. 日本呼吸器学会雑誌43巻増刊 Page280(2005)
13. 岡田全司, 田中高生, 喜多洋子, 桑山さち子, 金丸典子, 橋元里実, 村木裕美子, 高井寛子, 岡田知佳, 福永有可里, 坂口弥生, 古川いづみ, 山田恭子, 和泉谷美和, 橋本幸子, 武本優次, 井上義一, 金田安史, 吉田栄人, 坂谷光則: BCGワクチンより100倍以上強力な新しい結核ワクチン(HSP 65 DNA+ IL-12DNAワクチン)開発. 日本呼吸器学会雑誌43巻増刊 Page280(2005)
14. 露口一成, 鈴木克洋, 木村謙太郎, 井上康, 新井徹, 林清二, 坂谷光則, 田中壽一, 松村晃秀, 井内敬二: 肺結核の既往を有さない結核類似型肺M.avium complex症の検討. 日本呼吸器学会雑誌43巻増刊 Page199(2005)
15. 庄嶋淳子, 田中剛, 慶長直人, 松下育美, 土方美奈子, 井上義一, 鈴木克洋, 坂谷光則, 岡田全司, 木村謙太郎, 小林信之, 豊田恵美子, 工藤宏一郎, 永井英明, 倉島篤行, 加治木章, 桶谷典弘, 早川哲史, 白川太郎, 玉利真由美, 中田光, 岡晃, 安藤覚, 田宮元, 笹月健彦, 猪子英俊: 呼吸器疾患と遺伝子多型 肺非結核性抗酸菌症感受性領域の全ゲノム高解像度マッピング. 日本呼吸器学会雑誌43巻増刊 Page54(2005)
16. 桑山さち子, 喜多洋子, 金丸典子, 田中高生, 村木裕美子, 橋元里実, 高井寛子, 岡田知佳, 福永有可里, 坂口弥生, 古川いづみ, 山田恭子, 和泉谷美和, 橋本幸子, 井上義一, 武本優次, 坂谷光則, 金田安史, 吉田栄人, 岡田全司: 免疫不

全と肺感染症 ヒト結核感染に最も近いモデル動物カンクイザルを用いた結核に対する新しいDNAワクチン開発:HSP 65 DNA+IL-12DNAワクチン.  
日本呼吸器学会雑誌43巻増刊  
Page47(2005)

17. 露口一成, 鈴木克洋, 坂谷光則:高齢者結核・非結核性抗酸菌症の現状と問題点 非結核性抗酸菌症の診断. 化学療法の領域21:218-223, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 (出願中)
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

小児結核患者数の減少とBCG接種政策転換時の課題

分担研究者 高松 勇 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター小児科

研究要旨

わが国の小児結核患者数は、全体として見れば減少が著しい。一方、患者は都市部や社会的弱者、医学的ハイリスク者等に偏在傾向を認める。減少に対しては「集団的一律的対応」から「個別的重点的対応」への政策転換が求められ、2002年学校健診の廃止、BCG再接種の廃止、2005年BCG初回接種に直接接種の導入が行われた。以上のように小児結核対策は転換期を迎えている。とりわけ、BCG接種政策での転換が大きな柱となってきた。そこで、BCG接種政策の先進国であり、わが国に先行してBCG接種政策の転換を図って来た北欧の国（Sweden, Finland）の経験を分析し、今後の課題を整理することは、わが国が今後直面する政策転換時の課題を整理する上で意義あることである。

A. 研究目的

わが国に先行してBCG接種政策の転換を図って来た北欧の国（Sweden, Finland）の経験を分析し、今後の課題を整理する

tuberculosis in Sweden. Experience during a 24 year period, after stopping general BCG vaccination of newborns in 1975. B C G meeting in Helsinki, November 30, 1999.

B. 研究方法

< 1 > Swedenにおける1975年のBCG Mass Vaccination中止時の経験に関する検討：Victoria Romanus 氏（. Department of Epidemiology Swedish Institute for Infectious Disease Control）が著書である以下の2文献を対象として研究した。1. The impact of BCG vaccination on mycobacterial disease among children born in Sweden 1969-1993. SMITTSKYDDSSINSTITUTET Stockholm 1995 2. BCG vaccination and

< 2 > Finlandにおける1990年のBCG再接種廃止、2005年BCG初回接種変更時の議論に関する検討：Dr. Marianna Tala-Heikkila,氏（Dept. of Pediatrics, Turku University Central Hospital）が著者である以下の2文献を対象として研究した。1. Bacillus Calmette-Guerin Revaccination Questionable with Low Tuberculosis Incidence. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 157:1324-1327, 1998. 2. Evaluation of The Finnish Newborn BCG Vaccination Programme.

National Public Health Insitution  
publications. Kansanterveyslaitor,  
Folkhaisoinstitutet, National Public  
Health Institute

### C. 研究結果

< 1 > Swedenにおける1975年のBCG  
Mass Vaccination中止時の経験に関する  
検討: Victoria Romanus 氏 (. Department  
of Epidemiology Swedish Institute for  
Infectious Disease Control) :

Swedenは1975年に新生児のBCG集団  
接種を廃止しており、その後24年間の経験  
は総括的に検討されており、その概括が  
“BCGmeeting in Helsinki, November  
30, 1999.” に報告されている。その要約  
を以下に示した。

背景として、Swedenでは、1975年に新  
生児期の集団BCG接種を廃止しているが、  
その際の全結核罹患率は17.7 (人口対10万  
人比)、結核感染危険率 (ARI) が0.03%  
であった (表1)。2004年のわが国の結核  
罹患率23.3、結核感染危険率0.05 (推定値)  
と比して、Swedenの方が結核蔓延状況が改  
善された状況でBCG接種の中止をしてい  
た。

1) 新発生患者の62%が外国生まれ  
(1998年)という疫学状況にある (図1)。  
ちなみに、1974年にはその比率は13%であ  
ったので、近年著しく増加してきている。  
しかし、順調に結核は減少しており、結核  
対策の成功を物語っている (図2)。

2) 小児結核は増加減少の波がある(1989  
年-1998年)が、罹患率は、両親がsweden  
人である本国人は1.8、外国人両親で  
Sweden生まれは4.5、外国生まれは17.4で

あった。

3) 1975年以降のSwedenで生まれた

BCG未接種者のcohort分析では、5歳  
未満の累積罹患率は、Sweden本国人の両親  
から生まれた小児は1-4/100,000、外国人  
両親から生まれた小児は10倍高かった。  
そこからして、高蔓延国出身家族の乳児、  
学童というリスクグループでのBCG選択  
的接種の持続の必要性が確認された。

(\*) Swedenでは、1975年にBCG集  
団接種を廃止すると、小児結核の罹患率が  
約10倍に増加した。そのため、1981年、

1983年にリスク群を設定し、その層に選  
択的接種を開始し徐々に接種率が増加し、  
リスク群での小児結核罹患率が改善し、全  
体の小児結核患者数が減少した (図3)。  
その際、本国人の両親から生まれた小児と  
外国人両親から生まれた小児を比較すると、  
上記の如く、本国人の両親から生まれた小  
児ではBCG接種廃止の影響はほとんど受  
けておらず、外国人両親から生まれた小児  
での増減が著しかった (図4)。BCG接  
種政策の変更時に重要なことは、リスク群  
におけるBCG接種率の動向であると言え  
る。

4) 1975年-1998年の24年間に170例の  
小児結核患者が発生していたが、観察年当  
たりの平均cohort例では、罹患率0.6とな  
った。また、Sweden本国人の両親から生ま  
れた小児は75例で、外国人両親から生ま  
れた小児は95例であった。

5) 粟粒結核や髄膜炎を発症した重症小児  
結核患者数は、患者予測数を越えない (7  
年ごとに1-6例髄膜炎が出現) 範囲であ  
った。また、24年間に6例 (死亡2例、後  
遺症1例、生後7週から6歳) の重篤な小

児結核患者の発生が存在し、内訳はSweden本国人の両親から生まれた小児が2例、外国人両親から生まれた小児が4例であった。

6)副反応では、4例のBCGitisが存在し、基礎疾患として全例にSever Combined Immuno deficiency (SCID)を認めた。この結果から、免疫不全の診断前に慎重でない(熟考しない)接種による重篤な副反応の発生を避けるために、生後6カ月以降にリスクグループの接種を延期する決定が導かれた。

7)BCG接種を廃止すると、非結核性抗酸菌症(非定型抗酸菌症)によるリンパ節炎の増加が認められた(図5)。具体的には、5歳未満の累積罹患率は、26.8/100,000であった。内訳は、Swedenでは結核より頻度が高い疾患になってきている。すなわち、1992年まで20-40例/年、1993年-80例以上/年であった。2例が死亡(基礎に免疫不全)し、各々2歳児と9歳児であった。

8)BCG政策変更後の生じた問題点として以下の点が確認された。①疾患が稀になったための診断の遅れの危険があること、②結核性髄膜炎の診断の情報と教育が重要であること、③致命的結果を予防するために結核性髄膜炎を疑った症例では早期治療の必要性があり、その注意喚起が重要であること、④BCG既接種者の小児結核や診断は過剰評価になるか遅れるようで過不足が存在している。⑤接触者検診と情報が多くの場合適切ではない、⑥接触者検診前や通常の初回検診後に症状を呈した症例が存在していた、⑦感染暴露小児における診断は遅れていた、⑧小児保健関係者やコンサルタント医は多くの場合結核感染暴露に

気づいていないことがある、⑨小児が初回発見者である場合、接触者検診は感染源の探索に必ずしも適切ではないこと、⑩化学予防のcomplianceに問題があること、⑪感染源がINH耐性時の選択薬剤をどうするのか、等であった。

9)リスクグループの選択的接種に関しては、対象集団の接種率は当初6年間は不完全であったが、1998年に84%に上昇していた。予防接種技術の低下に対してTrainingが必要である。また、予防接種が勧告されるリスクグループでは、免疫不全疾患の頻度がより高かった。新生児接種時には、とりわけ接種前の個別の評価が必要である。それに関する接種適切月齢は何ヶ月が適切か? 相対的に多数の小児がBCG接種にも関わらず結核を発症することに関して、予防効果が無効なのか、接種前に感染暴露されるためなのか? 十分には解明されていない。

10)新生児への結核感染暴露は避けられねばならない。また、妊婦とその家族での結核への注意喚起が必要である。

総じて、1)将来のBCG接種政策の決定のためには、BCG未接種者cohort集団が成人に達するまでの結核発症の長期のフォローアップが必要である。2)国際的旅行とSweden人と外国人のpartnershipは、Sweden人の両親から生まれた人達にも、目の前で結核感染の危険を増加させるだろう。3)危険因子、感染様式、予防方法の解明のためには小児における非結核性抗酸菌症(非定型抗酸菌症)増加に関するさらなる疫学調査が必要である。

<2>Finlandにおける1990年のBCG再接種廃止、2005年BCG初回接種変更時の議



論に関する検討：Dr. Marianna Tala-Heikkila,氏 (Dept. of Pediatrics, Turku University Central Hospital)：

Finlandは1990年、結核罹患率15.4、結核感染危険率0.02%でBCG再接種を廃止している。また、1999年に結核罹患率11.1、結核感染危険率0.01の時に、Evaluation of The Finnish Newborn BCG Vaccination Programme. 「フィンランドにおける新生児BCG接種計画の評価」の議論が開始されている。この文章は、Finland政府が自国の近い将来におけるBCG接種政策のあり方を検討した報告書 (Evaluation of The Finnish Newborn BCG Vaccination Programme) で、これを国民に理解してもらい、また国際的にも参考となるようにと刊行されたもので、原典は英文を主体としフィンランド語の要約が添えられている。Finlandは他の北欧諸国 (デンマーク、ノルウェイ、スウェーデン) とともにBCG接種に積極的に取り組んできた伝統を持つ、またいち早く結核低蔓延を実現した国である。数年前に再接種を廃止し、残る初接種にどのように取り組むか、という課題に結核対策全体の中で総合的に検討した、ひじょうに意義のある文献であり、その内容、またアプローチともに日本にも参考になる点が多い。

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。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 (図6)。この経験からTalaらは、1990年に再接種を廃止したが、

「結核低蔓延国では、BCG再接種の効果は小さいかゼロと思われ、BCG再接種は段階的に廃止されるべきである」と報告している (Bacillus Calmette-Guerin Revaccination Questionable with Low Tuberculosis Incidence. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 157:1324-1327, 1998.)。

また、Talaらは、「フィンランドにおける新生児BCG接種計画の評価」-第5章「現行のBCG接種計画変更によるリスク」の中で以下のように報告している。<既知のリスクおよび予期されるリスク>として、小児結核の増加、環境中の抗酸菌症の増加、リスク集団の不適切な設定、接触者追跡調査の失敗、不適切な化学予防、小児結核の診断の過誤、<知られていない、予期しないリスク>として、第一に、高罹患率の地域からの長期滞在者を揚げ、「特に、医療の検査や治療目的でフィンランドへ来る患者には注意すべきである。最も注意を払うべきことは、結核のリスクの高い外国生まれの人や移民二世の、スクリーニング、健康診断、追跡調査である」としている。第二に、「人口についての因子は予期できないが、結核の高罹患地域から先進工業国へ労働力を求めて、移住の増加は続くであろう。これは一般住民に結核が広がるリスクが増えることを意味している」と報告している。

さらに、第10章「要旨」では、この報告の役割は、Finland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、Finland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Finland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。

（\*）は科研報告者・高松の解説

表1. 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2. 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	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	←再接種
1996	645	12.6				中止
1997	575	11.5				
1998	629	12.3				
1999	565	11.1	0.01★			

←初回接種の  
継続の是非の検討

*Evaluation of The Finnish Newborn BCG Vaccination Programme*

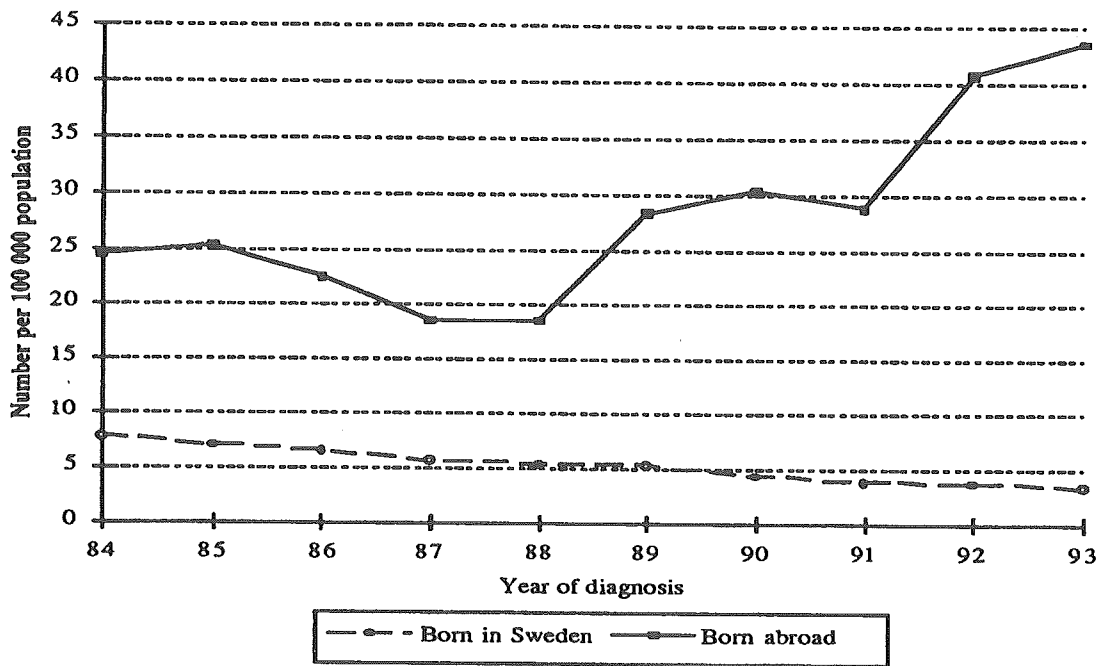


図1. Swedenにおける結核罹患率の推移（本国生れと外国生れ、1984年-1993年）

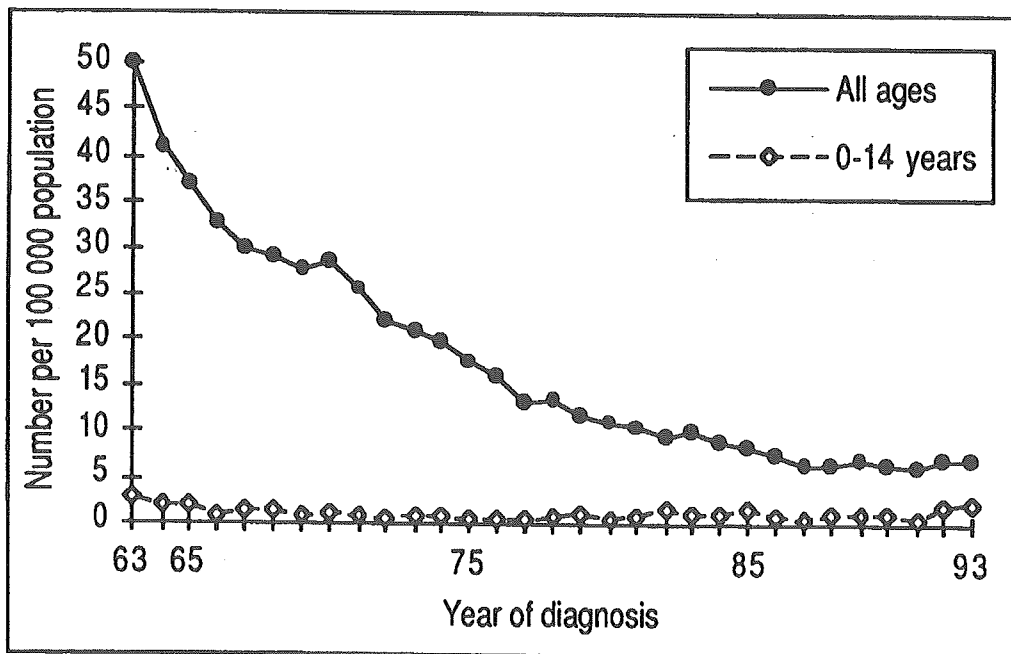
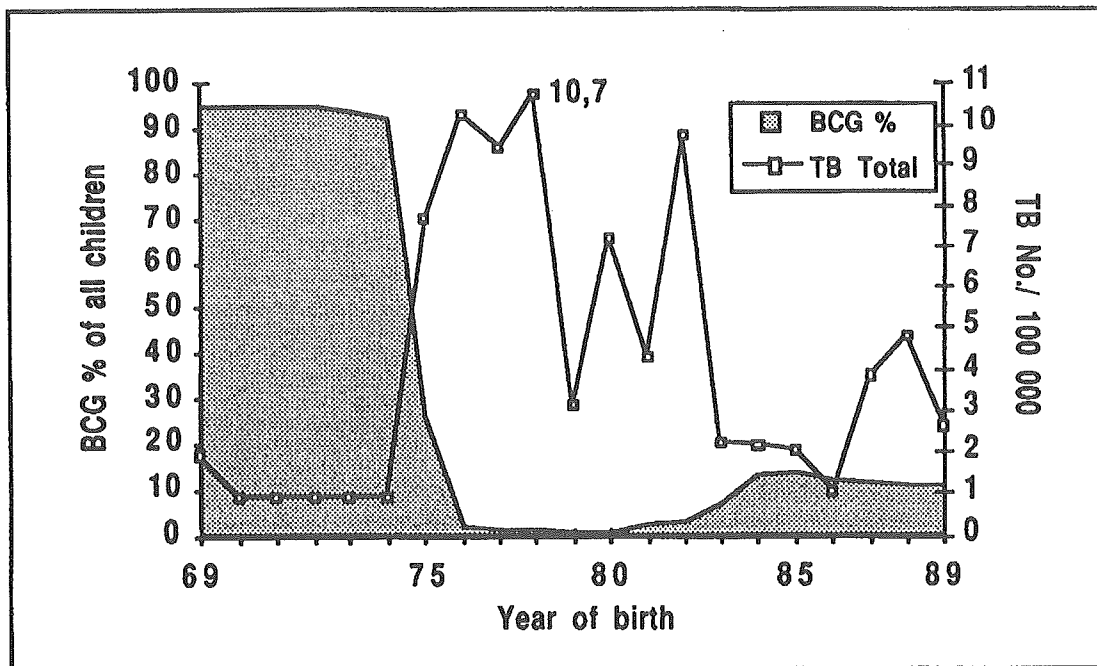


図2. Swedenにおける結核患者罹患率の推移（全体、小児、1963年-1993年）



Sweden 1969-89年

1975年4月集団接種廃止（1940年代に導入）、  
1981年、1983年にリスクグループを設定し、その層に選択的接種を開始し徐々に接種率増加

図3. BCG接種率と小児結核罹患率  
(5歳未満児の出生コホートの累積罹患率)の推移

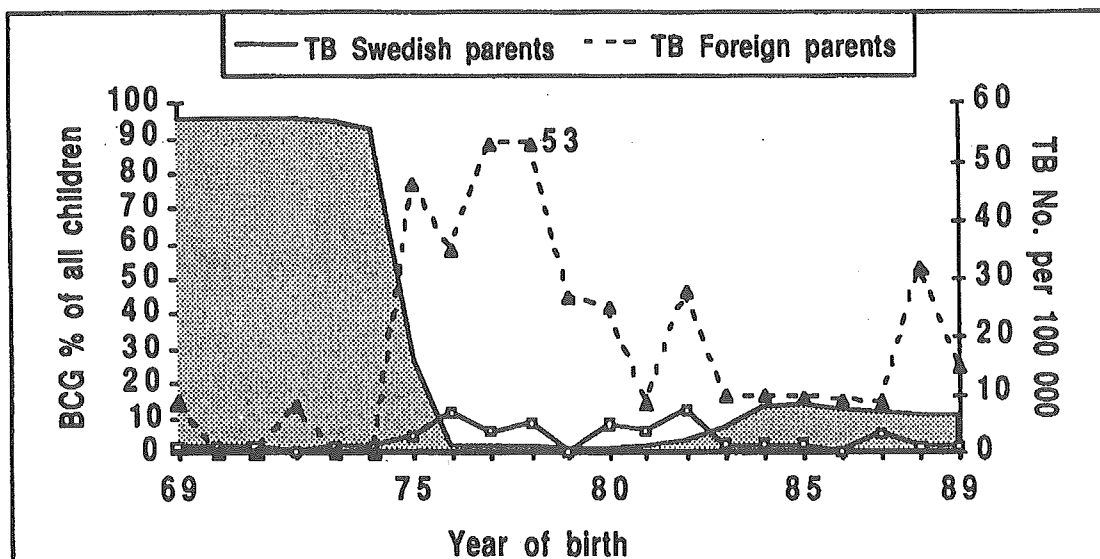


図4. BCG接種率と小児結核罹患率の推移  
Sweden人の親から生れた乳幼児と外国人の親から生まれた乳幼児

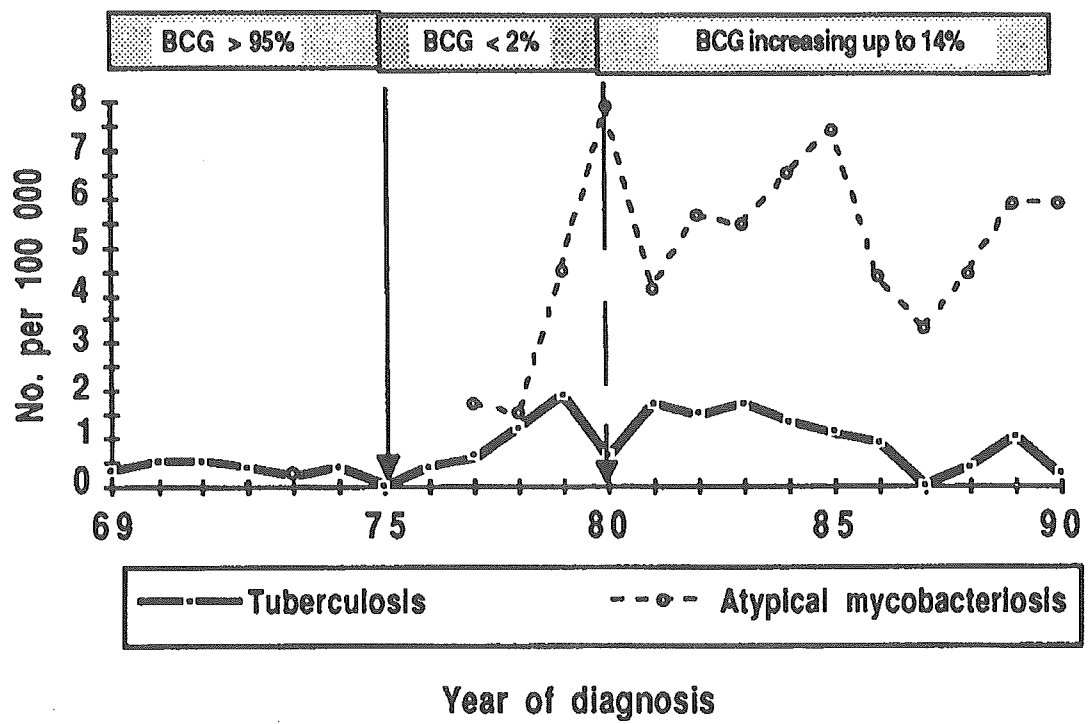
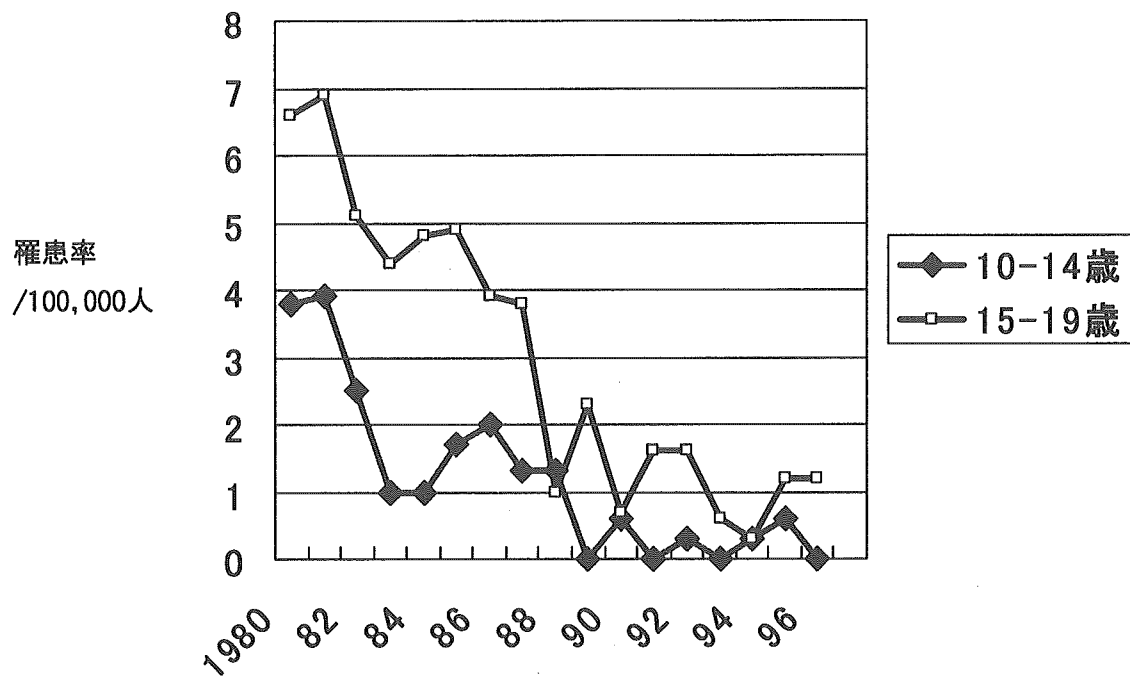


図5. Sweden生れの小児の結核患者と非定型抗酸菌症患者数の推移  
(0-4歳の年齢階級, 1969年-1990年)



Tala MH, Tuominen JE, Tala EOJ: Bacillus Calmette-Guerin Revaccination Questionable with Low Tuberculosis Incidence. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 157:1324-1327, 1998.

図6. フィンランドの再接種中止経験  
1980年-1996年青年結核患者の推移

#### D. 考察

現在、わが国の結核対策においては、大きな流れ—集団的一律的対応から個別的重点的対応への転換が議論されている。この際に、北欧のBCG政策であった、Swedenにおける1975年のBCG集団接種廃止—選択的接種への転換、Finlandにおける1990年の再接種廃止、2000-05年初回接種の見直しの移行期からいくつかの点が教訓として確認することが可能であった。

政策転換に際しては、ハイリスク群での結核発症リスクに対して十分な配慮をしなければならないこと。すなわち、結核が減少していけば、国民階層の中で結核発症のリスクは同じでなく、結核発症ハイリスク群と呼ばれるべき層が存在してくる。その層に対して十分な結核対策が、BCG政策で言えばBCG接種率の維持が重要な課題になってくると言える。

また、BCG接種を減少、または中止していく際に、〈既知のリスクおよび予期されるリスク〉として、小児結核の増加、環境中の抗酸菌症の増加、リスク集団の不適切な設定、接触者追跡調査の失敗、不適切な化学予防、小児結核の診断の過誤に関して注意が必要である。さらに、〈知られていない、予期しないリスク〉として、高罹患率の地域からの長期滞在者、結核の高罹患地域から先進工業国へ労働力を求めて移住の増加を揚げており、十分配慮が必要である。

さらに、BCG政策の転換に当っては、小児結核を減少させる力になりうる政策的観点、1. 成人結核患者からの感染機会の減少（第一義的予防）、2. 迅速で徹底した接触者検診の実施—化学予防の徹底、3.

結核診断能力の向上(感染源不明の患者)、

4. BCG初回接種の徹底—直接接種導入に際し、接種率の低下を生じない等、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た。

#### E. 結論

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、2002年の新発生患者数は155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。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Finland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した。具体的には、結核ハイリスク群への配慮、BCG政策中止時に生じるリスクに十分に配慮することであった。また、BCG接種を減少、または中止していく際



に、＜既知のリスクおよび予期されるリスク＞として、小児結核の増加、環境中の抗酸菌症の増加、リスク集団の不適切な設定、接触者追跡調査の失敗、不適切な化学予防、小児結核の診断の過誤に関する配慮が、さらに、＜知られていない、予期しないリスク＞として、高罹患率の地域からの長期滞在者、移住の増加への配慮が必要である。

さらに、BCG政策の転換に当っては、小児結核を減少させる力になりうる政策、すなわち、1. 成人結核患者からの感染機会の減少（第一義的予防）、2. 迅速で徹底した接触者検診の実施－化学予防の徹底、3. 結核診断能力の向上(感染源不明の患者)、4. BCG初回接種の徹底－直接接種導入に際し、接種率の低下を生じない等、全体的な結核対策の強化との関連が不可欠である。

#### F. 健康危険情報

とくになし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

無し

##### 2. 学会発表

1. 高松勇：特別講演. 2. 結核 2) 小児結核対策とBCG接種政策の現状と課題. 第9回日本ワクチン学会（2005. 10.15-16 大阪市）

2. 高松勇：BCG接種体制の変更と課題－直接接種の導入に際して  
第37回日本小児感染症学会Workshop  
（2005.11.12 三重県津市）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 該当するものなし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

有用な結核対策(BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等)に関する研究」

分担研究課題：「BCG接種の現状と費用対効果の分析」

分担研究者 矢野郁也 日本ビーシージー製造中央研究所 所長

研究要旨

BCG接種制度が集団接種から個別接種制度に改正されたことに伴う結核予防効果の調査を開始するに先立ち、平成17年度は2回にわたり各自治体におけるBCG接種状況を調査して集計し結果をまとめた。

A. 研究目的

過去80年以上にわたって用いられてきたBCGワクチンは、結核の減少と共に我が国では接種制度についても見直しが行われ原則集団接種から原則個別接種へと制度が改正された。これに伴う効果発現について今後調査をすすめるために、まず本年度はBCG接種自治体調査を行い集計結果をまとめる。

B. 調査研究法

平成17年度第1回調査では、調査自治体数489(内平成16年11月現在で集団接種自治体372、個別接種117)。調査自治体選択基準は出生数400人以上または各都道府県内で出生数の多い順番で約70%までのシェアに該当するもの。調査自治体出生人口875419人(平成4年度出生数)。調査期間平成17年4月～5月。

平成17年度第2回調査では、調査自治体

数301(平成17年4月現在で年間出生数400人以上または各都道府県内で出生数の多い順番で約70%までのシェアに該当するもの、但し、平成17年4月調査で17年度個別接種を実施している187自治体を除く)。今回調査の出生人口592377人(平成14年度総出生数1153812人)、調査期間平成17年9月～12月。

C. 調査集計

第1回;

調査1：平成17年度から個別接種を実施しているか - 実施している187、していない302  
出生数でみた調査1の集計 - 実施している32.3%、していない67.7%

調査2：個別化に関する来年度以降の考え - 平成18年度から実施予定38自治体、平成19年度か

ら実施予定41自治体、平成20年度以降40自治体、個別化予定なし37.5%、183自治体

調査3：集団接種の実施頻度(実施自治体259の内) - 月1回未満8.5%、月1回32.8%、月2回28.6%、月3回以上30.1%

調査4：生後何ヶ月から実施したか(449自治体(集団個別)) - 生後3~6ヶ月未満75.5%、生後0~6ヶ月2.9%、0~6ヶ月未満を推奨21.6%

## 第2回;

調査1：個別接種の移行予定について

1)平成18年度より移行予定  
39自治体(13.0%)、出生数  
81012人(13.7%)

2)平成19年度より移行予定  
45自治体(15.0%)、出生数  
84266人(14.2%)

3)平成20年度より移行予定  
91自治体(30.2%)、出生数  
174489人(29.5%)

4)個別接種移行の考えなし  
120自治体(39.9%)、出生数  
247983人(41.9%)

5)平成17年度よりすでに移行  
6自治体(2.0%)、出生数  
4627人(0.8%)

調査2：集団用BCGワクチン2包装の接種現場での使用状況(調査自治体301から平成17年すでに個別化へ移行していた6自治体を除く295自治体)

1)80mgのみ使用 - 102自治

体(34.6%)

2)40mgのみ使用 - 10自治  
体(3.4%)

3)80mgを主に使用、40mgを  
調整用に使用 - 148  
自治体(50.2%)

4)40mgを主に使用、稀に80  
mgを使用 - 4自治体  
(1.4%)

5)80mgと40mgをほぼ半々使  
用 - 16自治体(5.4%)

6)未回答 - 15自治体(5.1%)

以上の結果、85%以上が80mgを使用して集団接種が行われており、予防法改正後、集団接種の回数を増やしている自治体は多く見受けられるが、1回当たりの集団接種人数が減少していても、BCG80mgの包装の使用が多く見られる。

調査3：結核予防法改正から半年経過した現時点での接種率の概況

1)法改正前と同程度の接種率  
キープしているだろう -  
227自治体(75.4%)

2)法改正前より若干接種者が  
増えて接種率がupしている -  
68自治体(22.6%)

3)法改正前より若干接種者が減  
って接種率がdownしている  
- 6自治体(2.0%)

4)法改正前より接種者が減って  
接種率がかなりdownしてい  
る - 0自治体(0%)

以上の結果、現時点では法改正前と比較して集団接種の接種率

ダウンは殆ど見られない。法改正後の自治体の積極的な対応の効果が出ているものと思われる。

#### D. 調査のまとめと考察

平成16年10月18日付け厚生労働省健康局長通知健発第1018001号「結核予防法の一部を改正する法律等の施行について」及び平成17年1月2日付け同通知健発

第0127005号「定期の予防接種の実施について」等でBCG個別接種が推進されることになり、いままで集団接種が原則であったBCG接種を個別接種に変更する自治体が増加した。ただし、都道府県別の個別接種への移行状況は偏りが大きく、ほとんどの自治体が個別接種に移行している都道府県と、全く移行していない都道府県との差がはっきり出ている。予算、医師会協力、技術的問題、接種率の問題、自治体合併問題、他の予防接種との関連など複雑な問題が絡み合い、現時点で集団接種を経験している自治体が多いが、2～3年後には全国の7割以上が個別接種に移行していくものと思われる。