

第75回総会特別講演

BCGワクチンのありかた

森 亨

財団法人結核予防会結核研究所

The 75th Annual Meeting Special Lecture

WHERE DO WE STAND WITH BCG VACCINATION PROGRAMME IN JAPAN ?

*Toru MORI

**Tuberculosis Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association*

The current BCG vaccination program of Japan is critically discussed based on recent knowledge, especially with regard to its epidemiological aspects, in order to put the problem into perspective for Japan's future tuberculosis control program.

1. Efficacy and Overall Effectiveness : Various indicators of BCG efficacy have been proposed, and the meticulous analysis on the variability and the quality of these indicators seems to have formed a consensus on the efficacy, as seen in the recent meta-analysis studies. However, much has been left unanswered concerning the conditions under which the efficacy is guaranteed. The impact of the vaccination program on the population should also be considered in order to make decisions on the program. Comparing the age-specific tuberculosis notification rate between Japan and the USA, where there has been no BCG vaccination program, shows that the rate for 0 to 4 year olds is clearly lower in Japan than in the USA, while it is more than five times higher for all ages in Japan than in the USA. The statistics for Japanese children are superior to those of US children with respect to the speed of decline in notification rate as well. These observations support the overall effectiveness of BCG vaccination in Japan.

2. Mechanisms of BCG Vaccination Efficacy and Its Duration : Two possible mechanisms of how BCG works to prevent tuberculosis were proposed. Epidemiological models based on each mechanism were subsequently tested by simulating 20 years' development of cases in the BCG vaccination trial by BMRC. In mechanism 1, the BCG-induced immunity is assumed to boost TB immunity in inhibiting the clinical breakdown of tuberculosis during the 10 to 15 years after the vaccination. In mechanism 2, the immunity makes the infection process abort (presumably, at 90%, during the seven years after infection, for example), leading to a smaller risk of future clinical development. So far, most epidemiological models implicitly assume mechanism 1 above. In animal experimental models,

*〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24

*3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533
Japan.

(Received 20 Feb. 2001)

however, it has been difficult to simulate the mechanisms differentially, which has been one of the drawbacks to this argument.

3. Effectiveness of Revaccination: Revaccination with BCG vaccine aims to restore or to endow immunological resistance through repeating vaccination to those who have partially or totally lost the immunity acquired from the primary vaccination. Although some animal experiments support the efficacy of revaccination with BCG, studies in humans have been rare and the results are variable. The observation of Polish infants and schoolchildren is suggestive of the efficacy, but it is not randomized and of questionable value. The recent study of Malawi is a randomized trial. It demonstrated that BCG revaccination protects against leprosy, but does not protect significantly against tuberculosis. It is possible, however, that it does protect against tuberculous lymphadenitis.

The two above-mentioned possible mechanisms of BCG immunity were applied to a model analysis of BCG revaccination. It was known that revaccination effectiveness is very limited under any assumption, given the current Japanese epidemiological situation of tuberculosis, so that the demerits due to revaccination, such as strong local reactions, must not be neglected but should be carefully considered. At the same time, we should remember that this model analysis assumes that the primary vaccination is given to new borns with advanced and uniform techniques, which is not always true, and revaccination may supplement the technical failure of the primary vaccination.

4. Deciding on the Total Discontinuation of BCG Vaccination Programme, Japan: The recommendations of WHO or IUATLD on the discontinuation of the BCG vaccination program are just conventional ones and the theoretical reasonings is difficult to accept. After all, the decision making should depend on the lay decision makers' subjective judgment balancing benefit and loss in terms of costs and health incurred by the policy, as shown by Waaler and Rouillon. The current Japanese BCG vaccination program is very expensive, but brings about some, though very small, benefit. This balance was compared with that of Sweden around 1975, when the program was discontinued. The comparison clearly showed that the cost-effectiveness of the program in Japan today is superior to that of Sweden in 1975.

Key words: BCG vaccination, BCG vaccine, Tuberculosis control, Epidemiology, Preventive medicine

キーワードズ: BCG 接種, BCG ワクチン, 結核対策, 疫学, 予防医学

BCG 接種は日本の結核対策の中で終始重要な地位を占めてきたが、その今後のあり方については最近いろいろの観点から議論が少なくない。最近では、再接種に関し小学校、中学校でのあり方をめぐって存廃が議論されたし、接種そのものについてもいろいろ疑問が提起されている。本講演では疫学の立場からこの問題を4つのテーマに絞って検討する。この他にも論すべき領域や視点があるではあろうし、むしろ疫学よりも免疫学的な検討、さらにはそれら両者の共同の検討が望まれる問題も多い。

用いた主な方法としては、これまでに報告された知見を疫学的に再検討し、必要に応じてそれらを基礎として

疫学モデルを組み立て、モデルを操作しながら問題に光を当て、洞察を得ようとした。またこれによって、関連する結核対策における日常の対応についてどのように考えることが最も合理的であるか、について一応の回答を試みた。

1. 有効性と全体的効果

BCG 接種のような方策の理想的・実験的条件での効果(有効性)と、実地条件下で得られる利益(全体的効果)が混同して議論されることが少なくない。1980年に Styblo が提起した、コロンブスの卵とでもいふべき

BCG 批判¹⁾は、BCG 接種の結核発病防止における有効性を前提としながら現実の BCG 接種政策では結核感染の輪を断ち切ることはできないことを示したものであった。これが有効性そのものを否定する議論と理解されるようなことが少なくない。そこで、まず両者を截然と分けて考えることの重要性を強調しておきたい。

有効性については、南インドで行われた野外実験の否定的な成績の報告²⁾以来、様々な型の有効性に関する証拠がこれまでに検討され、また新たに研究が行われている³⁾。それらの証拠の間には広い「ばらつき」があり、またそれがあることが問題とされ、さらにこれがときに効果に関する消極論の源泉となってきた感もある。しかし近年の一連のメタアナリシスにみるように、証拠の質の注意深い検討から、最近ではその有効性に関する議論はようやく有効性を認める方向でまとまったといえよう(例えば米国 CDC の最近の見解⁴⁾)。Table 1 は Colditz らのメタアナリシス⁵⁾のまとめである。このようなことから、彼らは診断が確実なもの、血行性播種型の病型では効果が高くでるといっている。

このような成績から日本で行われている BCG 接種の有効性にも基本的には問題はないと考える。無作為対照化試験による証拠のないことは残念だが、症例対照研究による高松らの観察⁶⁾も英国なみの水準の有効性を支持している。ただしこの有効性が成立するための条件などについては多くの問題が残されている。日本ではまず経皮接種技術の問題があげられなければならないが、世界的にはその最も大きな問題として環境中抗酸菌による感染の役割⁷⁾がある。これについては新しい免疫学的方法による説明がとくに期待される。

一方、「全体的効果」—実際に行われている接種プログラムが対象人口にどれほどの効果、利益を与えている

のか—は接種プログラムの存廃を議論する上で重大であり、また接種プログラムの改訂や運営のためにも、「有効性」とは別に議論すべき問題である。この観点から、BCG 接種を行っていない米国の患者発生動向⁸⁾と日本のそれとの比較を中心に検討した。年齢階級別の罹患率を比較すると、全年齢では日本は米国の4倍以上の率であり、とくに45歳、65歳以上といったところで差は著しい。しかし0~4歳では日米の関係は逆転する(Fig. 1)。日本の小児は米国の小児よりも4倍以上の感染を受けているはずだが、その結核罹患率が米国よりも低いことの重要な原因としてはやはり BCG 接種の効果を考えるべきであろう。日本に比した米国の小児結核過剰のなかには結核性髄膜炎なども含まれている。この対米優位は15歳を過ぎると見られなくなるが、これも BCG 接種の効果持続(通常10~15年といわれる)から納得できる場所である。「全体的利益」の議論としては、日本の最近の子供における結核発生は絶対数では数百人の単位だから、全年齢での4万余の患者数からみれば大した数ではない、といういい方も可能であるが、そのまゝにこの程度の全体的利益があるということが支持されているとみることもできる。

同様のことを他のいくつかの国⁹⁾も含めて、全年齢中に占める小児結核患者の割合について比較してみた。日本と同様に旧東独は乳幼児期の接種をしていたが、そのようなところでは小児の結核患者は全年齢の患者中の1%前後を占めるにすぎないが、接種をしていない米、豪、オランダなどでは5%~10%となっている。

さらに結核罹患率の低下傾向を日米で比較した⁸⁾。両国で低下傾向がいちおう順調だった1976~86年の罹患率の年間低下率は、全年齢で米国5.6%、日本3.7%であるのに対し、0~4歳ではそれぞれ4.8%、10.1%、5

Table 1 Estimated Protective Effect of BCG Vaccination (Colditz et al⁵⁾)

Protection against	Combined PE	95% CI of Combined PE
TB cases (Trials)	.742	(.616, .826)
TB cases (Case-control studies)	.524	(.379, .635)
TB deaths	.648	(.118, .966)
Lab-confirmed cases	.826	(.582, .928)
TB meningitis	.644	(.300, .820)
Disseminated TB	.780	(.581, .883)

PE: Protective effect (=1-RR, or 1-OR), RR: Relative risk, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval.

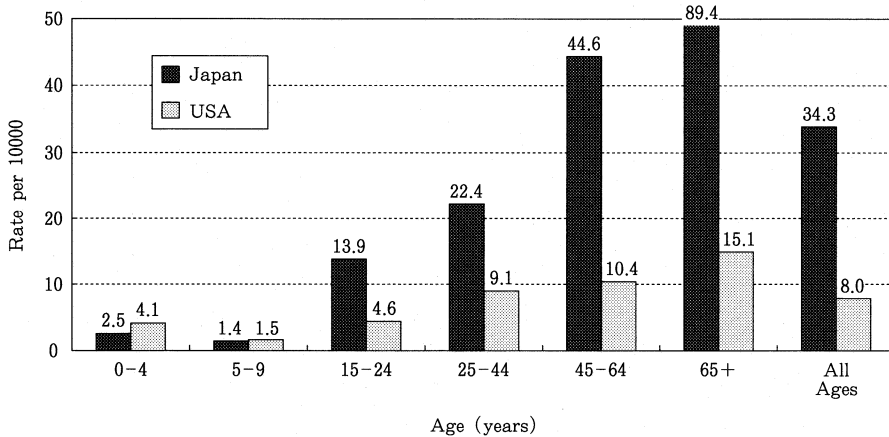


Fig. 1 Age-Specific Case Rates, Japan vs USA (All forms, 1996)

～9歳ではそれぞれ3.7%, 11.2%であった。全年齢では米国がむしろ速いが、小児年齢では明らかに日本の方が急速に低下している。かつて異なる年齢でBCG初接種をしていたスκανジナビア諸国(ノルウェー, スウェーデン, デンマーク), および接種をしていない米国の年齢別罹患率の低下傾向は初接種に続く年齢階級でもっとも急峻であった, という所見を再現している¹⁰⁾。

2. 効果の原理と効果持続期間

つぎにBCG効果に関する疫学モデル分析の基礎としてBCG接種の作用機序について考えてみたい。ヒトにおけるBCG接種による発病予防の原理自体も必ずしも明確でないまま, 現象論的に「BCG接種は発病の予防に作用し, その有効期間は10～15年」という考えが一人歩きしている。ここではより厳密に, 効果の機序を2通り想定する。まず, BCGは「接種後に起こった感染からの発病の確率を一定期間にわたって抑制する」と仮定する。これまでの多くの疫学モデル^{11) 12)}はこれを暗黙のうちに仮定している。これを「モデル1」と名付ける。これに対して「モデル2」では, 「BCG免疫は接種後一定期間内に起こった結核感染に対して作用し, 菌の肺内への定着を阻害してしっかりとした初感染巣ができにくくし, これによってその後の発病リスクを小さくする」と仮定する。この仮説についてはフィンランドのLindgrenの初感染巣に関する精密な解剖学的研究がある^{13) 14)}。この場合には有効な作用期間はBCG免疫により感染過程が障害される期間とみることができ, 発病の抑制は, この期間内に起こった感染に由来する発病リスクに関してずっと続くと考えた方が考えやすい。ただ現象的にみて, 接種による患者発生抑制は, その

後に起こる感染による発病にマスクされる形で一見有限となる, と考えられる。どちらが正しい仮説かについては何ともいえないが, 動物実験ではモデル1とモデル2を区別した, とくに内因性再燃のモデルができにくいということが, 従来この機序の議論の障害となってきた。モデルの実際の計算についてはく付>に示す。

なお, このモデルでは効果は接種されたコホートの人員本人限りとしている。感染性の患者を予防すればそれにより他への感染が予防され, そこからの発病が予防され, またその次の世代の患者が予防される, という波及効果があることになるが, ここでは主として小児結核が中心なのでさきに言及したStybloの議論¹⁾を借りて, 波及効果は無視する。また発生する時期, つまり接種してまもなく発生する患者と20年以上も経過してから発生する患者では今のBCG接種政策決定上の重みが違う, といった時間選好についても無視した。

このモデルを有名なBCG接種の野外実験であるBMRCの成績¹⁵⁾に適合させてみた。この実験では14歳の中学生にツベルクリン反応検査を行い, 陰性者を接種する・しないの2群に分け, その後20年まで追跡している。まず未接種者の発病はFig. 2のような経過をたどる。モデル1では発病抑制が15年間, 一様に75%で続くとする。実測に比して抑制が控えめな経過となるが, これは効果が全期間一様としたからで, はじめは強く, 徐々に弱くなるという, より自然な変化を仮定すれば適合を改善できよう。モデル2では, 接種後7年間だけ90%の感染を頓挫させるように作用すると仮定した。7年目で一見不連続な曲線となるがこれは効果の漸減を仮定すれば訂正可能である。

モデルは基本的には「あてはめ」であり, 「あてはめ」

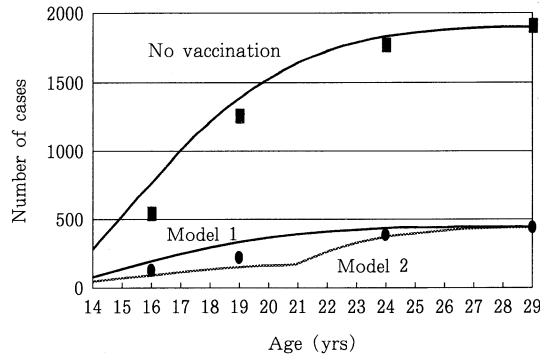


Fig. 2 Simulation of British BCG Trial Results
(Cohort vaccinated at 14 years, observed until 30 years of age)
Note: Boxes and circles indicate the observed values.

の良否によってモデルの適否を論じることは慎重にしなければならない。しかしここでは2通りの作用機序は、いずれも成り立ちうるものだといえよう。以後はこれら2通りのモデルを再接種の効果について検討する1つの道具として用いる。

3. 再接種の意義

再接種は初接種の効果が減弱ないし消失した（と想定される）者に再度接種を行い、抵抗性を増強・延長ないしあらたに賦与しようとするものである。BCG接種を行ってきた先進国の多くでこれが広範に実施されてきた。日本では1974年から小学校1年生、中学校2年生（後に1年生）時にこのための機会を設けており、小学校では60%、中学校では30%の既接種者がツベルクリン反応陰性として再接種を受けている。ところがこれについては近年批判的な見解がますます強くなってきている。WHOは1995年に消極論¹⁶⁾を発表し、1960年代からの見解をいっそう明確に繰り返した。「再接種の効果を示すきちんとした成績はない」、「再接種対象を選ぶのにツベルクリン反応を行うのは合理的な根拠がない」、そして「途上国は初接種に重点を」がその論旨である。

初回接種後のツベルクリン反応の出方は接種技術によるが、これがしばしば「陽転＝（感染による陽転と同じように）防御免疫成立」と解釈され、逆に時間が経過して陰性になると「免疫が消失した」と考えられてきた。歴史的にはこれが再接種の原理であった。しかし、これが誤謬とはいわないまでもかなり不正確な認識であることは1960年代からのWHOを中心とした研究¹⁷⁾で繰り返して証明されているところである。BMRCの無作為試験¹⁸⁾においても、接種後のツベルクリン反応の強さと

予防効果の間には関連がないことが示されている。しかし、その一方でBCG接種の効果は有限の期間しか持続しないことは確実であり¹⁹⁾、そうであれば効果がなくなつてからもう一度接種することには合理性があるようにも思われる。そのため歴史的にはWHOなどで再接種をするなら「無差別再接種」（ツベルクリン反応によらずに）が唱えられたこともあった²⁰⁾。しかし再接種前のツベルクリン反応陽性者中に少数にせよ自然感染者のあることを考えれば、このような方式は現実には受け入れられそうにない。再接種に先立つツベルクリン反応検査は、このように自然感染の可能性のある者を排除するため、という合理化もできるかも知れない。

次に再接種の有効性そのものについてこれまでの知見を見る。動物実験の例を2件とりあげる。ともにモルモットを用い、毒力株でchallengeしたあとの生存期間をみたものである。まずMagnussonら²¹⁾は①接種なし、②接種後2カ月、③接種後9カ月、および④2カ月と9カ月（再接種）の2度接種後にそれぞれchallengeした。結果は生残期間メジアンでみて、①68日、②93日、③94日、④108日で、2回接種した群④が最も予後が良好であった。つまり接種後9カ月でも接種によって賦与された抵抗力は低下せず、再接種は「抵抗力の持続」を越えて、「抵抗力の上乗せ」というほどの効果があったといえる。Tolderlundら²²⁾の実験では、①無接種、②単回接種後7週、③初接種後40週、④初接種後40週でツベルクリン反応検査（プースター）、その2週後、⑤初接種後40週で再接種、その後7週、でそれぞれchallengeした。生残期間メジアンは、①78日、②112日、③78日、④79日、⑤112日であった。すなわち初接種後40週も経つと獲得抵抗力は未接種程度になるが、こ

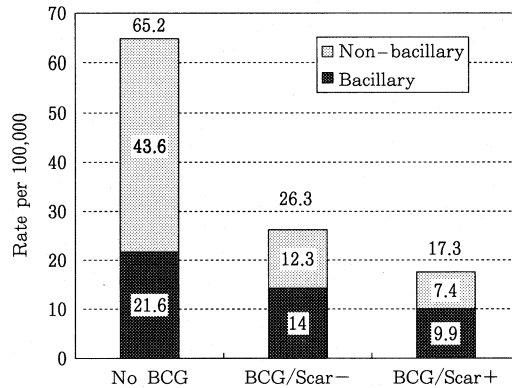


Fig. 3 Incidence rates of pulmonary TB with/without Primary or Re-vaccination (Kubit S et al.²³⁾)

Note: Scar+ is assumed to be a subject with primary vaccination, thus, BCG/Scar+ a subject revaccinated, BCG/Scar- primary-vaccinated.

れに再度接種すると7週間前に接種したのと同じ程度に回復することになる。これらは動物では再接種効果を証明しうること示している。しかし動物実験では条件の設定によってさまざまな成績がでうるものであり、動物とヒトの結核の違いを考えればあまり参考にするわけには行かない。

ヒトでの観察研究は数も少なく、成績も一致しない。そうしたまれな報告の1つがポーランドからのものである²³⁾。BCG接種を既接種、未接種の小児の混合集団にツベルクリン反応検査を行い、陰性者にはBCG接種をする(初接種および再接種)。陽性者(既接種者と未接種者が混在、一部は既感染)はそのまま放置する。この集団をその後11年間観察したところ、被接種者で過去の接種痕のある者(再接種者)は、ない者(初接種者)に比して発病率が低かった。これから再接種の有利さが示唆される。しかしこれは再接種有無群の比較ではなく、ふり返り研究としての制約も大きく、あまり価値のある証拠ではない(Fig. 3)。

比較的最近のマラウイにおける前向き、無作為試験の知見²⁴⁾はより興味深い。ここではほぼ全年齢の地域住民に①BCG接種、②BCG+ライ菌死菌ワクチンを投与し、③ブラシーボ群と比較して結核とレプラの発病を観察している。この際過去のBCG接種既往(痕で判定)の有無を①~③への無作為割り付けの条件に入れ、再接種の効果を見るよう設計した。結果は、再接種はレプラには有効(③に比して49%減、有意)、リンパ節結核(43%減、非有意)、とくに25歳以下の若年者の

リンパ節結核(60%減、非有意)には有効のようにみえた。しかし肺結核にはむしろ負の効果であった。ただし後者については再接種群に偶然HIV陽性者が多かったため、無効どころか「負の効果」さえ出てしまったと考えられた。マラウイでは先に行った初接種の研究²⁵⁾で結核には無効、レプラには有効とする成績を出しており、著者らは「再接種は初接種が有効な対象、あるいは環境では有効ではないか」と考察している。

エピソード的な観察研究に属するが、高校で起こったある集団結核で発病した生徒について中学校でのBCG再接種との関連をみた成績がある²⁶⁾。中学校1年生でツ反応が5mm以上(陽性および旧制度での疑陽性)で再接種されなかった者について、今回発病した者のうち、胸膜炎だった者の割合を比較した。全発病者中の胸膜炎の割合は疑陽性者で83%、陽性者では10%と、高度有意($p < 0.002$)の差がみられた。中学1年で疑陽性の者は初回接種による免疫が低下した(者が多い)ため、高校で感染曝露を受けてあたかも未接種者のように初感染結核(胸膜炎)になった。このような者に再接種を行えば防御免疫が賦与しうる可能性はあるとはいえないだろう。

さて、次に先述の数学モデルを再接種に拡張してみた(一部既発表²⁷⁾)。初接種の有効性とその持続期間の有限性を前提とし、初接種後さまざまな時期に再接種を行うが、この際「再接種は、初接種の効果の残存や強さと無関係に初接種程度の効果を再接種時点から10年ないし15年延長する」と仮定する。まず、モデル1で効果持

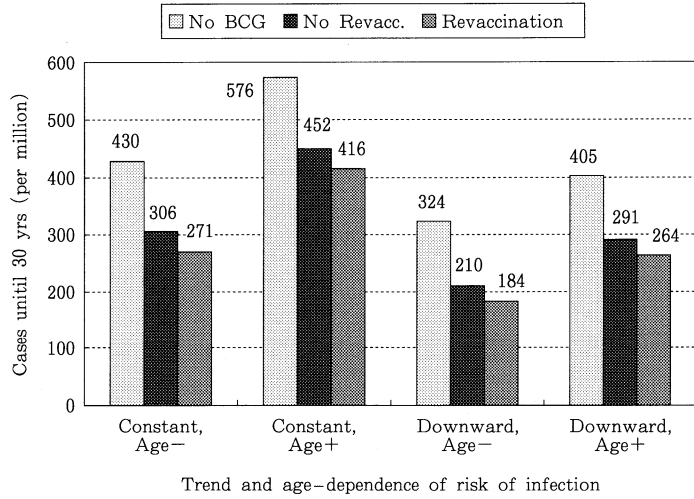


Fig. 4-1 Simulation of Effectiveness of revaccination at 6 years (Model 1)

Age- means that risk of infection is assumed to be independent of age, while Age+ dependent on age. "Constant", "Downward" refer to the trend of risk of infection.

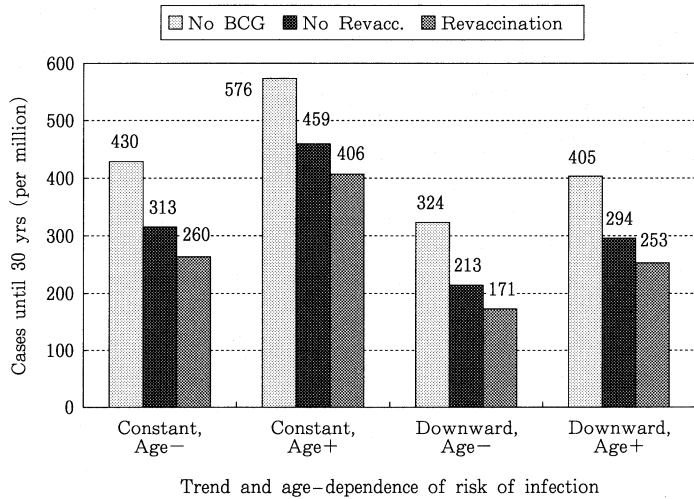


Fig. 4-2 Simulation of Effectiveness of revaccination at 6 years (Model 2)

See footnote to Fig. 4-1.

続が10年の場合、再接種、初回接種有無別に見た患者発生状況は Fig. 4-1、モデル2では Fig. 4-2 のようになる。6歳での再接種に関してモデルの条件を様々に変えて出力をまとめると Table 2 のようになる。再接種率が現行のように60%では再接種無しに比して再接種

は30歳までの患者発生を5~22%減少させる。これは初接種、再接種の効果を最高の水準に仮定した場合で、接種技術はかなり理想的な状態と考えられる。もしも接種技術が低くて、初接種と再接種とをあわせて効果が標準的なレベルになるというような状態も考えられなくは

Table 2 Estimated Effectiveness of Revaccination with BCG (A model analysis, Japan)

Coverage of Revaccination		
100 %	60 %	30 %
Number of cases, relative to that under no revaccination (%)		
63 ~ 92	78 ~ 95	89 ~ 99

Number of new cases in the cohort born in 1995 until 30 years of age. They are assumed to be vaccinated at birth, revaccinated at 6 years of age. It is also assumed that the BCG efficacy lasts for 10 to 15 years, and the annual risk of infection is constant or slightly downward. The maximal revaccination effectiveness is seen under the assumed efficacy duration of 15 years with no decline of risk of infection.

なく、現に日本では昨年の公衆衛生審議会での議論²⁶⁾はこのような可能性の下に初接種技術を確保してから再接種の改廃の議論をしよう、ということになっている。しかし再接種そのものの議論としては、まず標準的な技術での初接種、再接種の状況を前提として行うべきであり、その場合には期待できる効果は最大でもこの程度に限られる、と考えなければならぬ。

フィンランドでそれまで11～13歳の20%くらいの小児に行っていた再接種を廃止した。その後7年間経ってもこの若者コホートに結核の増加などが見られなかった²⁹⁾。しかし、これはもともと効果の絶対値が小さかったので、廃止してもそのメリットが測定できるほどでなかった可能性もある。

ときに別の可能性として、初接種の残存効果、つまり防御免疫とは異なる他の免疫学的効果が、再接種による防御免疫を積極的に妨害するかも知れないといわれたことがある。初接種に対して、先行する環境中抗酸菌感染が干渉するというような議論（たとえば中村ら³⁰⁾）だが、レブラに対する再接種の効果²⁴⁾などを見ると、この妨害作用はあってもそれほどものではないのではないか、と思われる。

一方、再接種効果の代価としてのコッホ現象を中心とした「再接種の副反応」という不利益も利益バランスに入れて考慮すべき課題である。主として局所の遷延する潰瘍とケロイドが問題になるが、日本では1994年のツベルクリン反応判定基準の改定（それまでの「疑陽性者」にも再接種をすることになった）によって再接種対象が約2倍に増えたため、これらの副反応の頻度も2倍以上になっていることと考えられる（徳地³¹⁾）。再接種の副

反応として最も多いのが局所の強い反応（遷延する潰瘍）、大きな癬痕、ケロイド形成である。診断基準や定義も不明瞭なためこれらの反応の頻度は必ずしも精密に観察されていないが、厚生省予防接種後副反応報告³²⁾によれば、平成6年～9年度に報告された副反応事例176件中小学生年齢のものは15件（基準外を除く）、うち11例までが局所の変化にかかるものであった。同健康調査報告³³⁾によれば、接種後早期の観察で「局所の湿潤」が見られた者は、全被接種者中乳幼児1.5%に対して小学1年3.8%となっている。一方接種技術が高く「強い接種」が行われている集団では小学生で約20%、中学生で約30%にBCG針痕の癒合が発生するという³⁴⁾。ケロイドはその発生が接種後年余を経て明らかになることが多いので、これらの観察にもきちんと含まれていないが、その発生もここにみた局所の強い反応と並行するとみてよいであろう。

また、政策決定の立場に立てば、有効性の議論とは別に、効果があってもこの程度であるならば、家族・接触者対応の強化など代替策の導入によって再接種制度廃止によって起こるかも知れない不利益はかなり補いをつけることができる、という考え方もある。

ここで再接種の存廃を検討する上で考慮されるべき要因として先のモデルに採り入れた要因、採り入れなかった要因をもう一度列挙してみた（Table 3）。

なお、医療職員のような特別のリスクのある者、とくに成人に対して再接種をどうするか、が問題になることがある。リスクの大きさを考慮に入れると、この問題は学童への接種と切り離して検討すべきであろう。この接種の可否を決める重要な要因の1つが先に触れた以前の接種による残存免疫効果による何らかの干渉、妨害的作用だが、マラウイの試験から示唆されたように無視しうるならば、米国が条件付きで医療従事者の結核予防方策の1つとしてBCG接種（初接種）を認めた⁴⁾と同様の根拠で勧奨されていいのではないだろうか。いずれにせよ、近畿中央病院が中心になって現在先進的に打っている前向き研究（RCT）の成果はもちろんのこと、経験的に行われている各地での接種に関する観察所見、院内感染や集団発生事例などを丁寧に検討して、証拠を固めていくことが必要である。

4. 日本におけるBCG接種全廃の意思決定

次に遠からず問題となる、あるいはそうなることが望まれるのは、結核蔓延がさらに低くなり、初接種を含めたBCG接種制度の全面的な存廃が議論されることである。これまでに出版されているWHOやIUATLDのBCG接種プログラム中止の基準³⁵⁾はかなり便宜的なものであり、合理的なものとは言い難い（例、IUATLDの基

Table 3 Factors relevant to decision making on discontinuation of revaccination

-
- Factors directly related to possible benefit of revaccination
 - Duration of vaccine efficacy
 - Interaction between residual immunity and revaccination
 - Mechanism of protective immunity
 - Vaccination quality (vaccine, vaccination technique)
 - Tuberculosis prevalence and its trend
 - Annual risk of infection
 - Age-dependence of risk of infection
 - Way of selecting eligibles for revaccination
 - Adverse reaction of revaccination
 - Alternative measure of revaccination
 - Primary vaccination technique and coverage
 - Contact examination
 - Other early case detection
-

準：以下の少なくとも1を満たすこと。①塗抹陽性肺結核罹患率が人口10万対5以下，②5歳以下の小児の髄膜炎罹患率が過去5年間総人口1000万対1以下である，③年間感染危険率が0.1%以下)。スウェーデンで新生児BCG接種を中止したときの塗抹陽性罹患率は人口10万対ほぼ5，しかし感染危険率は0.03程度であった³⁶⁾。髄膜炎発生の条件に至っては，BCG接種が髄膜炎を抑制している条件下で一見いかに発生が少なくなっても，それを中止したらどうなるかを考えなければならないはずであり，掲げられた条件は無意味である。結局必要なことは，このような権威のドグマを離れて，既にWaalersら¹¹⁾が示したように，また最近米国でBrewerら³⁷⁾が行ったように，慎重な経費・効果・リスクのバランスを検討し，最終的にはこれにもとづいて政策決定者が政治的に判断することであろう。

そこで日本の現行BCG接種プログラムの利益，損失を評価することにするが，Waalersら¹¹⁾にならって健康・福祉面と経済的面の両面についてみる。先の疫学モデルをもちいて，1995年に生まれた100万人の子供達を30歳まで追跡して，BCG接種の有無別に結核患者，結核死亡発生にどれだけの差があるかを計算する。このモデルでは発生する患者の病状については区別していないが，発生した患者数にBCG接種を全く行っていない米国の小児結核患者の病状分布⁸⁾を適用して，病状別の件数を算出した。損失としてBCG接種による副反応を考慮する。これも接種技術によってかなり違うが，ここには標準的な技術で行われた接種での著者らの観察³⁸⁾によるリンパ節腫大，化膿性リンパ節炎の頻度を掲げる。最近日本でも時々報告されるようになった骨炎は仮定的に100万件に1件程度としておく。

一方経費は直接的なものだけを考慮し，間接的な経費（たとえば予防接種の会場設営の経費，市町村職員の給与，接種に出かける保護者の労働損失，また結核発病や副作用の治療に係る労働損失など）は含めない。そのような概算で，100万人のBCG接種により約1億円の結核医療費が節約され，17億円の接種経費と副反応の治療費がかかり，差し引き16億円の出超となる，と計算される（Table 4）。

この経費が利益（苦痛の軽減）に比して不当に大きいかどうかは医療技術者の判断を越えるが，参考のためにスウェーデンの状況と比較した。スウェーデンは1975年にBCG接種を廃止した。それまでスウェーデンでは新生児期に初接種，その後14歳で一部の者に再接種をしていた。当時のスウェーデンの結核罹患率は今の日本の約半分程度であった。一方，どういうわけかそのころBCG接種の副反応，とくに骨炎・関節炎の発生が多くなり，100万人中250件も起こるようになった（もともとヨーロッパのBCG株は一般に日本株に比して副反応が強く，しかも新生児接種のため〔発症前の〕先天性免疫不全症候群の新生児に接種して，そのために全身性BCG炎を起こす例が100万人に何人のオーダーで出ていた）。このためBCG接種廃止論がたかまり，決断された。接種を中止すると，とたんに小児の結核が何倍にも増え，スウェーデン政府は急遽一部の子供，例えば外国人の子供や患者家族のような場合には接種するという政策の手直し³⁹⁾をした。

その当時のスウェーデンにおけるBCG接種のバランスシートもTable 4に掲げる。ここに掲げた健康に関する数字はSjogren⁴⁰⁾やRomanus³⁹⁾のものをもとにしているが，著者のモデル計算ともほぼ一致する。経費

Table 4 Estimated effectiveness and costs of BCG vaccination given to one million babies, Sweden and Japan (for Sweden, largely based on Romanus³⁹⁾ & Sjogren⁴⁰⁾)

Effectiveness and Costs		Sweden (1975)	Japan (1995)
Positive effectiveness, Prevented cases of;	Meningitis, Miliary	1~2	6~7
	Other TB	12~33	105~117
	TB deaths	0.2~0.6	2.0~2.3
Negative effectiveness, Adverse reactions of vaccination	Lymphadenitis, simple	50,000	7,000
	Lymphadenitis, suppurative	1,000	100
	Osteitis	10 (250)*	1
	Generalized BCGitis	< 1	< 0.1
Cost balance (vaccination cost, medical costs for TB (saved), and adverse reactions)		US\$ 21 million	US\$ 16 million
TB epidemiology	Annual risk of Infection (%)	0.03	0.03
	Notification rate (/100,000)	10.5	34.3
	Mortality rate (/100,000)	4.3	2.6

*Figures in parentheses indicates the rate of incidence that was unusually elevated around 1975.

For epidemiology, risk of infection is in %, and notification and mortality rates are per 100,000 population of all ages.

面については先の日本と同じ単価に基づいて計算した。そうしてみると、スウェーデンでは20億円以上の経費とこれだけの副反応という犠牲を払って、この程度の結核発病を回避していたことになる。

経費効果分析では健康面の損益をより少数の指標に換算して、単位健康指標あたりの経費を算出しようとするが、そこまでしなくても今の日本のBCG接種政策が、スウェーデンがその中止を決定した時点に比すればさらに効果が大きく、犠牲が少なく、そして経費も安いことになる。

このように見ると、現行の日本のBCG接種プログラムは、結局かなりの経費をかけながらも、わずかとはいえ健康上の利益をもたらしている、ということになる。このバランスがどのようになれば政策決定者が「不当に高価な政策である」との断を下すのかは定かではないが、スウェーデンと同じ価値判断の基準に立つ限り、日本の現状は直ちに廃止すべき段階にない。

5. 今後の研究の必要性

以上、昨今の議論を中心にBCG接種のあり方についてみてきた。最後に、BCG接種プログラムをより効果的なものにするためには当面どのような研究や対応をすべきであろうか。まず乳幼児に対する初接種を確保するための研究や行政対応がある。とくに日本では経皮接種法という微妙な方法を用いているので、接種技術の確保に行政・医療関係者の、不断の努力が求められる。接種率の確保も同様である。次に副反応の観察である。現行

予防接種法体制の下では副反応報告³²⁾、健康影響調査³³⁾という2種類の副反応に関するモニタリングが行われているとはいえ、その精度は必ずしも十分ではない。これをカバーする仕組みを導入することが必要である。さらに初接種、再接種の有効性と効果の証明、あるいは評価をいっそう確実にすることも求められる。これのなかには時代や環境によって代わりうる部分があることも考慮して、そうした研究が動機づけられるべきである。その方法としては、伝統的な疫学的研究もさることながら、新しい免疫学や分子生物学の技術を応用したものが有効であり、開発が急がれる。そのために疫学と基礎の研究者の共同が強く望まれる。最後にBCG接種を代替する政策の研究がある。今回はBCG接種の可否、存廃の議論に終始したが、その代替策や補完策もあわせて議論されなければならない。さらにこれを拡大して新たなBCGワクチンの開発⁴¹⁾、それに関連する技術の開発(動物実験系の開発、効果等に関するSurrogate markerやEpitopeの同定など)と応用といった方向に発展することも期待される。

謝 辞

ポーランド語文献についてご援助いただいた畏友 Dr. Halina Matsumoto (ポーランド国立精神医学研究所教授)に感謝します。

文 献

1) Styblo K, Meijer J: Impact of BCG vaccination

- programmes in children and young adults on the tuberculosis programme. *Tubercle*. 1976; 57: 17-43.
- 2) Tuberculosis Prevention Trial, Madras: Trial of BCG Vaccine in South India for Tuberculosis Prevention. *Bull WHO*. 1979; 57: 819-827.
 - 3) 森 亨: BCG 接種の効果の証明 (総説). 呼吸器疾患・結核資料と展望. 1992; 1(2): 1-13.
 - 4) Centers for Disease Control and Prevention: The Role of BCG Vaccines in the Prevention and Control of Tuberculosis in the United States, A Joint Statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practice. *MMWR* 1996; 45 (RR): 1-18.
 - 5) Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al.: The efficacy of *Bacillus Calmette-Guerin* vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics*. 1995; 96: 29-35.
 - 6) 高松 勇, 亀田 誠, 井上寿茂, 他: 最近のBCG接種の効果めぐって. *結核*. 1995; 70: 561-566.
 - 7) Fine PE: Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet*. 1995; 346: 1339-1345.
 - 8) Division of Tuberculosis Elimination, CDC: Reported Tuberculosis in the United States 1996. Center For Disease Control and Prevention, 1997.
 - 9) 結核研究所国際結核情報センター資料による.
 - 10) Bjartveit K, Waaler H: Some evidence of the efficacy of mass BCG vaccination. *Bull WHO*. 1965; 33: 289-319, 313.
 - 11) Waaler H, Rouillon A: BCG vaccination policies according to the epidemiological situation. *Bull IUAT*. 1973; 166-189.
 - 12) 東 義国: 単純な疫学モデルによる日本の結核の疫学的推移分析の試み. *結核*. 1975; 50: 199-208.
 - 13) Lindgren I: Anatomical and roentgenologic studies of tuberculosis infection in BCG-vaccinated and non-vaccinated subjects. *Acta Radiologica*. 1961; suppl. 209: 1-101.
 - 14) Sutherland I, Lindgren I: The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle*. 1979; 60: 225-231.
 - 15) Hart PD, Sutherland I: BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *BMJ*. 1977; 2: 293-295.
 - 16) Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines: Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Weekly Epidemiological Record*. 1995; 70: 229-231.
 - 17) Guld J, Waaler H, Sundaresan TK, et al.: The duration of BCG-induced tuberculin sensitivity in children, and its irrelevance for revaccination. *Bull Wld Hlth Org*. 1968; 39: 829-836.
 - 18) Hart PD, Sutherland I, Thomas J: The immunity conferred by effective BCG and vole bacillus vaccines, in relation to individual variations in induced tuberculin sensitivity and to technical variations in the vaccines. *Tubercle (Edinb)*. 1967; 48: 201-210.
 - 19) Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN: Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination. *International J Tuberc Lung Dis*. 1998; 2: 200-207.
 - 20) Nyboe J: The immediate effects of BCG revaccination. *Bull Wld Hlth Org*. 1969; 41: 63-73.
 - 21) Magnusson M, Jespersen A, Bentzon MW: Revaccination with BCG vaccine. An experimental study with guinea pigs. *Acta Tuberc Scand*. 1960; 39: 34-56.
 - 22) Tolderlund K, Bunch-Christensen K, Guld J: Duration of allergy and immunity in BCG-vaccinated guinea-pigs. *Bull Wld Hlth Org*. 1967; 36: 759-769.
 - 23) Kubit S, Czajka S, Olakowski T, et al.: Ocena skuteczności szczepień BCG (BCG 接種効果の評価, 原文ポーランド語) *Ped Pol*. 1983; 58 (10): 775-781.
 - 24) Karonga Prevention Trial Group: Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis Malawi. *Lancet*. 1996; 248: 17-24.
 - 25) Ponninghaus JM, Fine PE, Sterne JAC, et al.: Efficacy of BCG vaccine against leprosy and

- tuberculosis in northern Malawi. *Lancet*. 1992; 339: 636-39.
- 26) 長尾啓一: 胸膜炎の多発で明らかになった高校生集団感染からの検討. *結核*. 1988; 63: 800-805.
- 27) 森 亨: 近年の日本における BCG 再接種の効果の判定. *結核*. 1996; 71: 230.
- 28) 公衆衛生審議会結核予防部会(部会長 森 亨): 21世紀に向けての結核対策(意見). 平成11年6月30日.
- 29) Tala-Heikkila M: Tuberculosis among non-BCG-revaccinated Finnish schoolchildren. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report 1998*. 1998; Volume 2: 95-96.
- 30) 中村玲子, 後藤義隆, 木ノ本雅通: 非定型抗酸菌の前感染が BCG 免疫に及ぼす影響. *結核*. 1990; 65: 581-584.
- 31) 徳地清六(個人的連絡, 1998)
- 32) 予防接種後副反応・健康状況調査検討会, 厚生省結核感染症課: 予防接種後副反応集計報告書(平成9年4月1日~平成10年3月31日).
- 33) 予防接種後副反応・健康状況調査検討会, 厚生省結核感染症課: 予防接種後健康状況調査集計報告書(平成8年4月1日~平成8年9月30日).
- 34) 増山英則: 厚生省厚生科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)分担研究「BCG 再接種の今後のあり方に関する検討」研究班報告書, 1999.
- 35) Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. *Tubercle Lung Dis*. 1994; 75: 179-180.
- 36) 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.
- 37) Brewer TF, Heymann SJ, Colditz GA, et al.: Evaluation of tuberculosis control policies using computer simulation. *JAMA*. 1996; 276: 1898-1903.
- 38) Mori T, Yamauchi Y, Shiozawa K: Lymph node swelling due to Calmette-Guerin vaccination with multipuncture method. *Tubercle Lung Dis*. 1996; 77: 269-273.
- 39) Romanus V: Swedish experience 12 years general BCG vaccination of newborn in 1975. *Bull IUATLD*. 1988; 63: 34-38.
- 40) Sjogren I: Practical consequences of estimating the risk of tuberculous infection on the policy making in Sweden. *Bull International Union against Tuberc*. 1984; 59: 132-133.
- 41) Orme IM: Progress in the development of new vaccines against tuberculosis. *International J Tuberculosis Lung dis*. 1997; 1: 95-100.

<付: モデルの計算方法>

BCG 接種およびその再接種の有無, BCG 接種による異なる発病予防の機序など, また感染危険率の年齢依存症など, さまざまな条件下におけるある生年コホートの一定期間内の結核発病件数は以下のようなモデルで計算した。計算には表計算ソフト(Excel 2000®, マイクロソフト社)を用いた。

1. 初接種の効果

モデルではある年に生まれたコホートについて, 生後1年, 2年, ……各年に感染を受けた者がその後年数とともにどのように発病していくかをみる。感染の受け方は感染危険率 $p(t, a)$ によって計算される。ここで t は時代, a はコホートのそのときの年齢を示す。ある年に生まれたコホートについて, y 歳で感染し, その後 i 年にまだ発病していない人の数を $N(y, i)$ とする。この人々が接種後年数 n , そのときの年齢 a によって決まる発病率 $R(a, n)$ に曝露される。発病率 $R(a, n)$ は Comstock らの観察(Comstock GW et al.: The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974; 99: 131-138.) などにより年齢との関係 $R_1(a)$ を, 感染後の期間 n による発病率の変化 $R_2(n)$, 感染直後の値を1とする)を Chiba らの成績(Chiba Y et al.: Significance of endogenous reactivation. 30 year follow-up of tuberculin converters. *Bull IUATLD*. 1974; 49: 321-324.) などから仮定し, その積 $R_1(a) * R_2(n)$ として推定する。このときの BCG 被接種者からの発病数は, BCG 接種の予防効果率を V としたときに, これに $(1-V)$ を乗じたものになる。モデル1では有効期限内の n に対応する $N * R$ に対して乗じ, モデル2では有効期限内の a に対応する $N(a, 1)$ に乗ずる。このようにして求めた感染時年齢 a , 感染後年数 n 別の発病者数を, 所定の a, n にわたって合算することによって, このコホートの累積発病件数が求められる。

2. 再接種の効果

0歳で初接種, a 歳で再接種する者とし, かつ初接種

の有効年数を n 年, 予防効果率を V とする。簡単のため予防されている者 (V) は最初から n 年間 100% 発病を免れ, 残り $(1-V)$ の者は未接種と同じ発病率と考える。再接種時にツベルクリン反応で陰性の者の割合を p とし, この分だけ再接種をすると, その後このコホートは, 発病リスクに関して以下のように分けられる。まず $p < 1-V$ の場合 ①再接種で n 年間予防される者 pV , ②再接種・初接種で無効だった者 $p(1-V)$, ③初接種

効果が残っていて今後 $(n-a)$ 年予防される者 V , ④初接種無効で再接種されない者 $1-V-p$. つぎに $p > 1-V$ の場合には ①再接種で n 年間予防される者 pV , ②再接種・初接種とも無効の者 $(1-V)^2$, ③再接種は無効だが初接種効果が $(n-a)$ 年残っている者 $(p-(1-V)) * (1-V)$, ④初接種効果が $(n-a)$ 年残っている者 $1-p$. それぞれについて, 1. と同様のモデルで発生患者数を計算する。