

BCG 接種の利益と BCG 接種により結核感染の判断が困難になる不利益の比較分析

吉山 崇

要旨：背景：結核低蔓延国における BCG の意義は議論的であるが、これまで主に、BCG の効果と、副作用および費用を論じており、BCG によるツベルクリン反応検査の感度特異度が落ちるためのデメリットが議論されていない。

方法：現状の BCG 接種と接触者検診の状況において、現状である BCG 接種群と BCG 接種を廃止した非接種群に分け、結核発病者数、結核関連死亡数、副作用も含めた結核関連の DALY の損失、費用を比較した。対象人口は年間感染危険率 0.1% の年に生まれた仮想コホートである。

結果と議論：現状を反映すると思われる接触者検診の状況下では、接種群が、結核発病、死亡、DALY の損失いずれも非接種群より有利であり、二次感染を考慮しても同様であった。一方、直接費用は、非接種群が低かった。接種群では、接触者検診を広範囲に行くと DALY の損失が大きくなったが、非接種群では接触者検診はより広範囲に行うほど DALY の損失は減少した。さらに二次感染を考えると、現在より広範囲に接触者検診を行えば非接種群は接種群よりも有利となった。ただし、接触者検診の拡大が現実的に可能か否か検討は必要である。

キーワード：結核、BCG 接種、予防内服、ツベルクリン反応検査、結核感染

はじめに

BCG 接種は小児の結核の予防には有効であり、特に結核性髄膜炎、粟粒結核の予防効果は確立されており¹⁾⁵⁾、その経費は莫大なものであるものの現在の日本の結核対策において利益をもたらしていると判断されている⁶⁾。しかし、BCG 接種を行うことにより、ツベルクリン反応検査結果による結核感染の判断が困難となり、結核の診断および予防内服対象者の選定上障害となっている⁷⁾。よって、BCG 接種を中止した場合、ツベルクリン反応検査による結核感染の判断つまり結核感染者の診断がより正確となる。その結果の利益としては、画像診断その他の所見により結核を疑われている者への診断の補助となること、予防内服対象者をより正確に決めることができることがあげられる。発病者の診断については、基本的には菌検査成績により行われるため、ツベルクリン反応検査の正確さの向上による利益は、培養陰性結核の診

断と塗抹陰性培養陽性結核の早期診断、および非結核性疾患における結核の除外にある。今回の分析では、BCG 接種中止により予防内服者の決定が正確になるために増大する予防内服に伴う結核発病予防効果の利益と BCG 接種の結核発病予防効果による利益との比較を行った。

方 法

1. モデルの概略

比較の対象は、BCG 接種プログラム下 (BCG 接種群) と BCG 接種プログラムがない状態 (BCG 非接種群)、および全く BCG も予防内服も行われない状態とである。BCG 接種群においては、BCG による効果と BCG 接種下における予防内服による効果の和、BCG 非接種群においては予防内服による効果を検討した。予防内服の効果による結核発病の減少については、ツベルクリン反応検査対象者における、同検査の感度と特異度が、既往 BCG 接種の有無によって変わることにより、差が存在

する (BCG 非接種群の方が利益が大きい)。また、効果は、正の利益である結核発病予防効果および負の利益 (損失) である BCG 接種および予防内服による副作用を検討し、そのパラメーターは文献的に検討した。比較の項目は、結核発病者数、結核発病および副作用による死亡者数、結核発病および副作用によって失われた年数 (DALY⁸⁾⁹⁾ = 障害訂正損失年、死亡については死亡時の年齢と期待される年齢の差、非致死的な発病および副作用、後遺症については失われた年数に障害に関する重み付けを乗じたもの)、および直接費用 (医療費) である。

比較検討される BCG 接種群、および BCG 非接種群は、今後生まれる集団として設定した。その結核既感染率は現在の各年齢のものではなく、今後の感染危険率の推移より確定し、またそれぞれの集団の発病率も感染危険率より予測した。

BCG 接種の効果は、一律に BCG 接種を受けた全員に対して起こるものとした。一方、予防内服の効果は、感染者のうち、接触者検診で見つされた感染者に対してのみ効果を有し、接触者検診で見つからなかった者に対しては効果は有さないため、接触者検診で見つかった者についてのみ、ツベルクリン反応検査の感度特異度の改善が意義を有するものとした。

予防内服の効果については、既報⁸⁾のごとく計算した。つまり、接触者検診の対象者には、新たな感染者 (その割合を a とする)、未感染者、接触前に感染している者 (その割合は年齢ごとに異なる) よりなる。ツベルクリン反応検査の結果、予防内服者は、いずれのグループからもでるが、その効果は、新たな感染者で大きく、接触前の感染者で小さく、未感染者では副作用のみが出現する。新たな接触者の割合 (a) ごとに、その効果と費用が計算される。新たに感染が起こった割合あるいは感染の危険 (a) は、初発患者の感染力と接触状況によって決まってくる。接触者検診対象者ごとの接触者検診の効果を (d) とすると、(d)/(a) によって真の感染者ごとの接触者検診の効果が計算される。

全人口中未感染者の中から1年間に感染する者は年間感染危険率 (ARTI) として推定されている。(d)/(a) × (ARTI) によって、接触者検診ごとの、各年齢層の国民1人あたりの接触者検診の効果が計算される。一方、真の接触者すべてが接触者検診の対象となるわけではない。真の感染者中接触者検診の対象となる割合を (b) とすると、実際に行われる接触者検診における効果は、(d)/(a) × (ARTI) × (b) となる。

i 歳の時の結核罹患率 (I_i) は、
BCG も予防内服も行わなかった場合
 $I_i = R_i \times C_1 + P_i \times C_2$

$R_i = i$ 歳の年の感染危険率

$C_1 =$ 感染後2年以内発病率

$P_i = i$ 歳の人の既感染率

$C_2 =$ 感染後2年以上の感染者の年間発病率

BCG を行った場合

$i < 10 \quad I_i = (R_i \times C_1 + P_i \times C_2) \times B$

$B =$ BCG の有効率

$i \geq 10 \quad I_i = R_i \times C_1 + P_i \times C_2$

BCG なしで予防内服を行った場合

$I_i = (R_i \times C_1 + P_i \times C_2) \times (1 - b \times Q_i)$

$Q_i = i$ 歳の感染者が接触者検診を受けた場合、予防内服を行って有効である場合

$Q_i =$ (ツベルクリン反応検査の感度 $_i$) × (接触者検診対象者で予防内服対象となった者の予防内服実施率) × (1 - INH 耐性比率) × (予防内服の有効性)

$b =$ 真の感染者中接触者検診の対象者となる割合

BCG を行って予防内服も行った場合

$i < 10 \quad I_i = (R_i \times C_1 + P_i \times C_2) \times B \times (1 - b \times Q_i)$

$i \geq 10 \quad I_i = (R_i \times C_1 + P_i \times C_2) \times (1 - b \times Q_i)$

となる。

それぞれの場合の累積罹患率は、上記の各年齢の結核罹患率を年齢で積分したものである。

二次感染を考慮した場合の累積罹患率 (J) は、年齢が 0 ~ 10 歳で発病した部分の積分に対しては 0.1 を乗じ、10 歳以上で発病した部分の積分に対しては 1.2 を乗じたもの、の総和である。

i 歳の時の結核関係死亡率 D_i は、

$D_i = I_i \times CFRT_i + Z_i \times CFRP_i + CFRB$

$CFRT_i =$ 各年齢での結核発病時の致死率

$Z_i =$ 予防内服を行った者の割合

$Z_i \times TT_i = R_i \times b$ のため、 $Z_i = R_i \times b / TT_i$

$TT_i =$ ツベルクリン反応の感度

$CFRP_i =$ 各年齢で予防内服施行時の致死率

$CFRB =$ BCG 接種時の致死率

二次感染を起こした i 歳の者の死亡率 E_i は、

$E_i = J_i \times CFRT_i$

$J_i =$ 検診の対象となっている者からの二次 (以下) 感染が i 歳の者に対して起こる割合

$J_i = J \times K_i$

$K_i = i$ 歳の者が人口に占める割合 (つまり、感染危険率は年齢によって違いが起こらないと仮定。 K_i は各出生コホートが同人数生まれ、1999年の生命表の死亡率で各年齢で死亡すると仮定して計算した)

i 歳の時の結核による DALY の損失 L_i は、DALY の各成分 [結核発病による死亡 = $L(TD)_i$ 、結核発病およびそれに伴う治療による副作用 $L(T)_i$ 、結核後遺症 $L(S)_i$ 、予防内服による死亡 = $L(PD)_i$ 、予防内服による

肝障害等副作用 $L(P)_i$, 予防内服自体による拘束 $L(PT)_i$, BCG による副作用死亡 $L(BD)_i$, BCG による副作用 $L(B)_i$] の総和である。

死亡に伴う DALY は死亡時の年齢によって異なる。1 名が i 歳の時に死亡した際に失われる DALY を $M(D)_i$ とすると,

$$L(TD)_i = I_i \times CFRT_i \times M(D)_i$$

$$L(PD)_i = Z_i \times CFRP_i \times M(D)_i$$

$$L(BD) = CFRB \times M(D)_0$$

死亡以外に伴う DALY は, それぞれの事象の発生した年齢 (i), それぞれの事象の持続期間 (e), それぞれの事象の重み付け (w) で計算される⁹⁾。結核発病とそれに伴う治療による副作用, 後遺症, 予防内服による副作用, 予防内服自体による負担, BCG による副作用は, それぞれ一定の持続期間と重み付けを有する。よって, いったんその事象が発生した場合に失われる DALY はいずれも, 年齢のみの関数となる [それぞれの事象が i 歳で発生した場合に失われる DALY を結核発病 $M(T)_i$, 結核後遺症 $M(S)_i$, 予防内服副作用 $M(P)_i$, 予防内服自体 $M(PT)_i$, BCG 副作用 $M(B)_i$] とする。

$$L(T)_i = I_i \times M(T)_i$$

$$L(S)_i = I_i \times M(S)_i \times SQ_i$$

(SQ_i ; i 歳で後遺症を起こす割合)

$$L(PT)_i = Z_i \times M(PT)_i$$

$$L(P)_i = Z_i \times M(P)_i \times SE_i$$

(SE_i ; i 歳で副作用を起こす頻度)

$$L(B)_0 = M(B)_0$$

となる。それぞれの年齢で失われる結核関連 DALY の損失は, $L(TD)_i + L(PD)_i + L(BD) + L(T)_i + L(S)_i + L(PT)_i + L(T)_i + L(B)$ となる。また DALY の損失はそれぞれの年齢の積分であるが, 時間割引率を 3% と設定しているので, DALY のそれぞれの年齢での損失 $\times 0.97^i$ の積分となる。

二次感染に伴う DALY は i 歳において, $J_i \times [CFRT_i \times M(D)_i + M(T)_i + M(S)_i \times SQ_i]$ となる。年齢別の積分二次感染に伴う DALY が計算される。

2. パラメーターの数値

2.1. BCG 接種の効果

BCG 接種の効果については, メタアナリシス¹³⁾⁴⁾, 高松²⁾による日本の BCG 接種の効果の分析などがあるが, 結核対策プログラム下における効果についてはプログラムのやり方によって異なってくる。大規模な BCG 接種廃止としては, 1969 年に新生児への BCG 接種を廃止したスウェーデンでは BCG 接種の廃止後スウェーデン人 5 歳未満結核罹患率は 0.9 から 3.9 へ上昇した¹⁰⁾という報告があるが, 本邦における状況についての上昇は最大で

5 倍程度と仮定した。なぜならば, 現行プログラムでは, 新生児期ではなく 4 カ月ないし 3 歳のどの間に行われても良いため, 乳幼児結核発病者の少なからぬ割合は BCG 接種未接種者である。BCG 接種の 6 カ月の時点での既接種率は 50%, 満 12 カ月の時点での既接種率は 80% であるので¹¹⁾, 0 歳の人口の平均既接種率は, 約半分くらいと推定されるが, 高松²⁾によれば 0 歳児の結核症の 24 例中 21 例が BCG 接種未接種児で起きている。よって, BCG 廃止により増加する結核は, これまでの既接種者からの発病数の 5 倍程度が新たに発生するとしても全体での 0 歳での結核の増加は 2 倍にもならない。1 歳以上では 5 倍に増加する可能性があるが, BCG 接種廃止により増加する結核罹患率の上昇は最大限でスウェーデンの状況と仮定し, 基本値としては中止により結核発症数が 5 倍 (つまり, プログラムとしての BCG 有効率は $(5-1)/5$ で 80%), および 3 倍 (プログラムとしての有効率 67%) とした場合も検討した。また, BCG 接種の有効期間については, 10 年以上の効果は期待できない¹²⁾, とする報告もあり, 今回は 10 年効果が持続すると仮定して検討した。

2.2. BCG 接種の副作用

BCG 接種の副作用としてはリンパ節腫大¹³⁾や局所反応が多いが, 全身播種性あるいは骨などの BCG 接種症も見られ, 株によってその頻度は大きく異なる¹⁴⁾。本邦における致死的な BCG の副作用は 1977~84 年に 1800 万回行われた BCG で 2 例¹⁴⁾, 本邦においてもっともよく見られるリンパ節腫大の頻度が 0.73%¹³⁾であるため, 今回の検討では, 致死的な副作用は 1000 万回の接種で 1 回, DALY の損失は, リンパ節腫大や骨炎, 皮膚反応など医療的な処置が必要な者が 1% で起こりかつ DALY のその重み付けは 0.1 で 3 カ月間続くものとした。

2.3. 接触者検診の対象者に関するパラメーター

基本パラメーターとしては, 吉山⁸⁾による。BCG 接種群におけるツベルクリン陽性の基準は, 現在の中学生年齢までにおける塗抹陽性肺結核患者の接触者の予防内服の基準である, 発赤 30 mm とした。BCG 非接種群におけるツベルクリン陽性の基準については, 野辺地がツベルクリン反応検査のカットオフ値を定めた際の考察¹⁶⁾があり, 一般人口に対する検査で ante mode の存在から発赤 10 mm を基準とし, また, 千葉¹⁷⁾らによる基本的には発赤径 10 mm をカットオフ値とする陽性者の観察記録などもあるが, 感度, 特異度は明確ではない。今日 BCG 非接種者で最も用いられている基準は, アメリカなどにおける硬結径の測定である。Rieder¹⁸⁾は, 米国における後の発病者である既感染者と未感染者の分布から感度 94%, 特異度 98.6% とする報告を出しており, 現行の結核対策では, 予防内服対象者は年齢によるツベルク

リン偽陽性のそれほど見られない年齢である29歳以下のため、米国などにおける硬結径を用いた場合の特異度と感度をBCG非接種群の特異度、感度として用いた。

2.4. 接触者検診による感染者の発見割合 (b=接触者検診で発見される感染者/発生する感染者)

接触者検診によって、感染を受けた者のうち割合 (b) の者だけが発見されているとする。現行の20歳代の予防内服の対象者は、1999年の登録者で3808名、人口10万あたり20.3¹⁹⁾であるが、予防内服基準の陽性的中率は低く50%前後⁸⁾である。よって、20.3のうち半数は非感染者で真の感染者は10程度と推定される。年間感染危険率0.1%で29歳以下の年齢層では新たな感染者は人口10万あたり100人弱が発生するため、10では10%程度となる。一方、結核緊急実態調査¹¹⁾によれば1999年に発見された39歳以下の菌陽性結核患者のうち感染源がわかっている者は11% (194名)であるが、うち6割は現行の接触者検診の対象外、4割 (76名) は接触者検診を受けたがほとんどが経過観察となっており予防内服対象となったが発病した者は接触者検診を受けた76名中5名であった。予防内服対象者でかつ発病した者がいるということは、予防内服を行い発病しなかった者もいることを意味するが、その人数は、発病者×予防内服の有効率/(1-予防内服の有効率)である。予防内服の有効率を85%とすると、5人の発病者ということは、予防内服のおかげで発病しなかった者の数は、 $5 \times 0.85 / 0.15$ で28となる。よって、実際に感染した者のうち、現行の接触者検診で対象となっている感染者は、真の感染者の5% (76/1418) 以上ではあるが、7% [(76+28)/(1418+28)] 程度とも推定できる。よって、10%をベースラインの数値として、5ないし20%まで変化しうるとして計算した。この数値 (b) が大きければ、予防内服の対象者が多くなり、予防内服の効果が増大することとなる。

2.5. 接触者検診の対象における感染を受けた者の割合 (a=接触者検診者中の新感染者数/接触者検診対象者)

現行の接触者検診ではどの程度感染の危険がある者まで対象としているであろうか。いいかえれば対象者の何パーセントが新たな感染を受けた者か。阿彦²⁰⁾によると、菌陽性患者の接触者検診で発見される結核患者は、接触者検診受診者の2.2~3%である。感染者のうち、発病者は10ないし26%²¹⁾程度であるため、2.2%を0.1ないし0.26で除すと、感染者は対象者のうちの20%程度と推定される。よって、現行の接触者検診のやり方では、最濃厚接触者から開始し、発病者や多数の感染者がいればその範囲を拡大しているが、おおよそ新たに感染した者の割合が20%の範囲までが、現行の接触者検診の対象者の範囲と推定される。今回の検討では、20%をベースラインとして、10ないし40%まで変化しうるとして

計算した。この値が低ければ、予防内服の効率は低下する。

明らかに、bの値とaの値はトレードオフの関係にある。つまり広範囲に予防内服を行いaを増やすと、予防内服の効率は低下し、bは低下する。トレードオフではあるが、aとbの間の関係に定量的な関係は見いだされていない。今回のベースラインの数値は、 $b=0.1$ 、 $a=0.2$ であるが、その関係が、 $(a) \times (b)$ が一定 (0.02) のもとで変化する、という仮定の下で計算を行った。

2.6. 感染危険率の推移の仮定

現在の感染危険率については、森²¹⁾²²⁾、青木²³⁾、大森²⁴⁾による推定がある。昨今の感染危険率については、1980年に0.1~0.2%となり、その後の変化は3.5%程度の減少、と推定しており、2000年の時点における年間感染危険率は0.05~0.1%となる。年間3.5%の減少については高めの推定ではないかと思われる。確かに感染源の減少速度については、感染性の強い広汎空洞型の結核の減少速度が年率3.5%程度であり3.5%には根拠があるが、20歳代の結核で診断基準がはっきりしている塗抹陽性結核の1990年代の減少速度は2%程度であり、より遅い。さらに昨今の結核増加を考慮すると、感染危険率は最近では減少していない可能性も指摘される。今回の検討では、対象となるBCG接種群と非接種群が感染危険率0.1%の年に生まれ接種群では接種を受け、その後の感染危険率の減少率1%というシナリオを基本値とした。年間感染危険率の今後の推移は予測困難であるが、年間感染危険率0.1%からの減少率が0%から4%までの範囲で変動しうるとして計算した。

なお、BCG、予防内服による患者数の減少は感染危険率に影響するため、一律の減少率を想定するのは無理があるという反論があり得るが、感染源となるのは、対象仮想コホートのみではなく、特に対象仮想コホートが若年の間は、既に感染発病している年齢が上の世代からの感染が、年間感染危険率を規定している。よって、対象仮想コホートからの発病者数を年間感染危険率に反映させる式は採用しなかった。

2.7. 年齢による感染危険率の違い

上記の感染危険率は、年間感染危険率が急速に減少していた時代である1960年代までの沖縄におけるツベルクリン反応検査結果から感染危険率の計算がなされたものである。急速に減少していた時代には年齢による感染危険率の違いはそれほど重要ではない²⁵⁾が、感染危険率の減少が鈍化した現在、年齢による違いについては議論の必要があり、古くから議論されている²⁵⁾。

年齢別の結核減少速度は、15歳未満で速く青年層で遅い。中高齢者では内因性再燃が多く判断が困難であるが、20歳未満と20歳代ではいずれも感染危険率がかな

り減少してから感染した世代であり、発病者の多くは新たな感染に伴う者である可能性が高い。20歳未満では結核の減少が鈍化した1990年代でさえ、5～7%ずつ減少している。0～14歳、特に0～9歳の減少の一部は、BCG接種の早期接種と積極的な小児に対する予防内服のための減少と推定されるが、15～19歳における減少速度は6%であり、20～40歳における3%前後より遥かに速い。これまでの結核対策は、職場、住民検診、小児への積極的な予防内服、および乳児と学童へのBCG接種など、職を持つ者と子供への対策が主であった。そのため、学齢までの人と、20歳代の人が出入りする場における感染危険率の減少速度が同じでない可能性は高い。つまり、結核のより弱者への偏在化のため、ホームレス、外国人などの結核患者に占める割合は上昇しつつあるが、これらの者からの感染は、小児よりも20歳以上の成人の方が起きやすい可能性は高い。ただし、最近では外国人の親からの感染が問題となる小児の例やホームレス状態の母親から感染を受けた例なども散見はされているがまれと思われる。小児と20歳代とにおける感染危険率の違いを推定することは、BCG接種下では困難であり、患者数の推移から推定するしかないが、結核患者罹患率の違いから判断し、20歳代における感染危険率が小児における感染危険率と同じ場合と2倍、3倍の場合を想定し計算した。

2.8. 二次感染の考慮

感染者は結核発病のリスクを有するが、結核を発病した場合に、その周囲の未感染者に感染させ発病させるリスクが発生する。1人の結核患者から感染を受けて発病する人数の計算は、日本においてはなされていない。米国では1人の結核患者から感染を受け発病する二次感染者、さらにその二次患者から感染を受け発病する三次感染者、さらにそこから感染を受ける者と次々に加算していった人数については、1.2とするものがある。この人数は結核減少速度にその値が反映され、上記のごとく現在の日本のように減少速度が遅い場合、二次感染を起こす人数はやや大きいものと推定される。一方、接触者検診の対象となった者は、接触者検診を受けたり有症状時は早期に受診するよう健康教育を受けるため、早期に発見され、他への感染の危険は接触者検診未受診者よりも低いものとの推定も成り立つ。今回は成人については1.2²⁶⁾という値で計算したが、10歳未満の結核患者では塗抹陽性結核罹患者の割合が小さいため、BCG接種対象年齢における結核発病者の感染力は、全結核患者数に占める塗抹陽性結核患者数の割合の比を用い、10歳以上に比べて1/10として計算した。

2.9. 検討の時間枠

今回の検討は、年間感染危険率が0.1%である年に生

まれた乳児に対するBCG接種を行うかどうかの比較である。感染の起こる時期は、その対象者が死亡するまで全時期に起こりうるとしてその総和で計算し、感染後の発病については、感染後経過年数ごとの発病率に従い、死亡までの全時期に起こりうるものとしてその総和を計算した。ただし、感染危険率については、上記のごとく毎年定率で減少するものと仮定した。なおDALY、費用計算上の時間割引率は3%とした。

2.10. 予防内服対象年齢を拡大した場合

現行の予防内服対象年齢は公費負担対象者は29歳以下であるが、米国では現在は年齢による制限を取り去っている¹⁷⁾。年間感染危険率0.1%以下の集団が成人となったときの既感染率は、80歳においても8%に達しないため、高齢者においても古い感染に伴うツベルクリン反応検査陽性は少数であり、予防内服対象者中の古い感染による者の割合、つまり、真に感染してはいるが発病のリスクの低い者の割合は、高齢者でも小さくなると予測される。しかし、高齢者では、肝障害による副作用は増加し、また、ツベルクリン反応検査自体も年齢によって感度、特異度が変化する。よって予防内服を高齢者に広げるにしても、その価値は若年者より低くなる。また、結核予防会複十字病院の結核患者の硬結径を検討したところ、40歳代までは変化しないが、50歳以上では硬結径10mm以上の者の割合が減少している。よって、40歳以上ではツベルクリン反応検査の感度が低下するものとして計算し(40歳代90%、50歳代85%、60歳代80%、70歳以上75%)、副作用の頻度は増加し、真に感染している者における発病予防の利益は、古い感染者の割合に比例して減少する、等の仮定の下、予防内服対象者を米国と同じく全年齢に拡大した場合の利益の差を計算した。

2.11. 計算ソフト他

計算は、表計算ソフトMicrosoft EXCEL[®]を用いた。

Fig. 1にモデルの基本構造を示す。

Table 1に主なパラメーターを示す。

結 果

Fig. 2に、BCG接種も予防内服も行わなかった場合、BCG接種は行われているが予防内服を行わなかった場合、BCG接種を行い予防内服も行っている現在のプログラムの場合、BCG接種を廃止し予防内服を高齢者まで行った場合、およびBCGを廃止し29歳まで予防内服を行った場合のそれぞれにおける、結核の年齢別罹患率を示す。この計算では、BCGの有効率は83%とした。年齢別の罹患率はある年の年齢別罹患率ではなく、一定の年に生まれた年齢コホートが各年齢の時の罹患率である。現行のBCG接種群に比べBCG非接種で予防内服を行う群では0～9歳では罹患率が高いが、10歳以上で

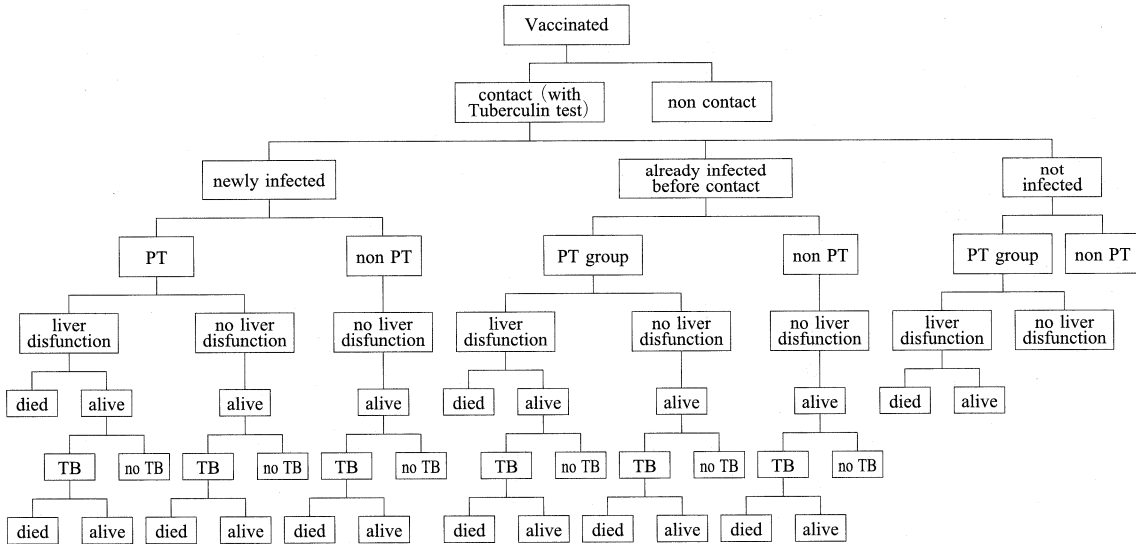


Fig. 1a Basic Structure: BCG Vaccinated

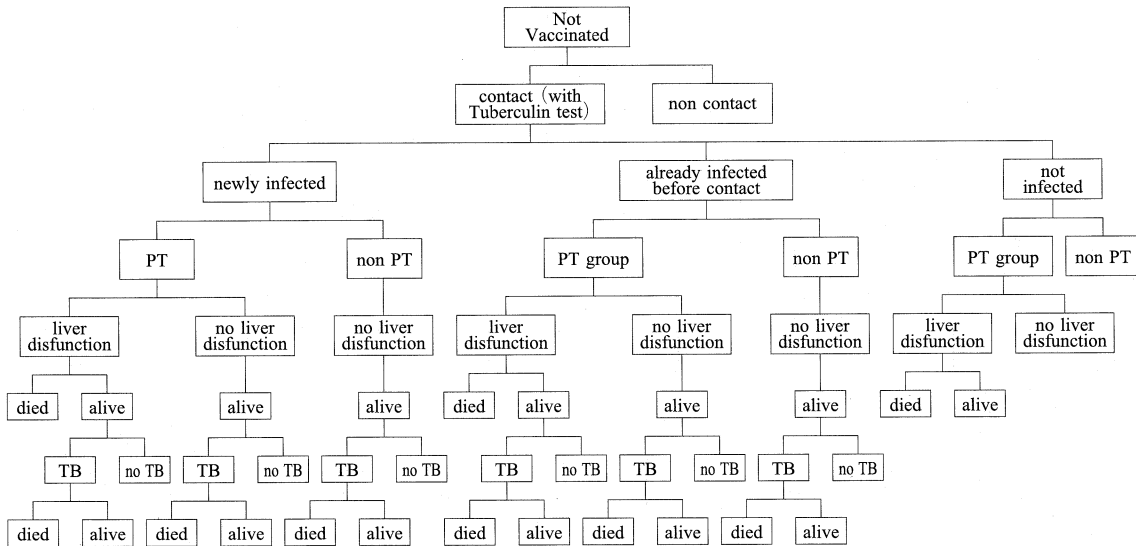


Fig. 1b Basic Structure: BCG Non Vaccinated

は予防内服の効果により、罹患率が低くなる。全年齢の罹患率、死亡率、結核によって失われる DALY、結核治療予防内服 BCG 接種医療費、それぞれの各年齢における総計を Table 2 に示す。基本値では、BCG 接種群において BCG 接種と予防内服を行った場合の結核罹患率は累積罹患率で 1602/10 万、累積死亡率で 17/10 万、回避される累積 DALY の損失は 628/10 万、必要な医療費用は 6728 円であり、BCG 非接種群で予防内服を全年齢で行った場合の結核罹患率は累積罹患率で 2065/10 万、累積死亡率で 18/10 万、回避される累積 DALY の損失は 713/10 万、必要な医療費は 3425 円であった。つまり、患者数、死亡率、DALY の上からも、BCG 接種を行わ

ず予防内服を全年齢で行った場合あるいは 29 歳以下で行った場合よりも、BCG 接種を行った現行の方が有利となった。しかし、医療費はよりコストがかかり、BCG 接種を行わない場合に比べて患者発生予防 1 人あたり 750 万円 $(6728 - 3425) / (0.002065 - 0.001625)$ 多くの費用が必要であった。

BCG の有効率が 83% でなく 67% の場合も、BCG 接種群の有利さは変わらなかった。

二次感染者も含めたシナリオにおいても、Table 2 のとおり BCG 接種群の方が有利となった。また、年間感染危険率が年率 0~4% で減少した場合、20 歳以上における成人で年間感染危険率が 2~3 倍に増加した場合、

Table 1 Parameters used for Calculation

BCG vaccination		
Effectiveness		0.80
Fatality		0.000001
Prevalence of side effect		0.01
Contact tracing		
Proportion of infected persons among contacts, average		0.2 (a)
Proportion of contact tracing target among the newly infected		0.1 (b)
Preventive therapy (PT)		
Risk of fatal hepatitis (<35 year)		0.00001
Risk of fatal hepatitis (>35 year)		0.00002
Risk of liver dysfunction (increase with age)		0.003–0.23
Proportion of compliant persons		0.8
Effectiveness		0.85
Effectiveness among non compliant		0.15
Proportion of those who start prev. therapy among reactors		0.95
Proportion of INH resistance		0.04
Tuberculosis disease		
Risk of clinical breakdown (within 2 years) without preventive therapy		0.07
Yearly risk of clinical breakdown among those who were infected more than 2 years ago without preventive therapy		0.0008
Case fatality 20 years old		0.003
Case fatality 30 years old		0.004
Case fatality 40 years old		0.009
Case fatality 50 years old		0.018
Case fatality 60 years old		0.034
Case fatality 70 years old		0.074
Prevalence of infection		
20 years		0.02
40 years		0.03
60 years		0.04
Risk of respiratory failure among patients		0.01–0.03
Risk of side effects among patients		0.03–0.12
Tuberculin test with BCG		
Sensitivity		0.7–0.3
Specificity		0.85
Tuberculin test without BCG		
Sensitivity		0.94 (0.75–0.9 among those older than 40 years)
Specificity		0.986
Number of secondary cases		
From adult cases		1.2
From child cases		0.1
DALY		
Hepatitis due to PT	duration	weight
	3 m	0.4
TB diseases	6 m	0.2
Sequle (Respiratory failure)	life long	0.4
BCG side effect	3 m	0.1
Cost		
BCG vaccination		4,000 yen
Tuberculin test for contact		3,806 yen
Preventive therapy		17,198 yen
Clinical cost		
Liver dysfunction		1,100,000 yen
TB diseases		1,600,000 yen
Time discount		0.03

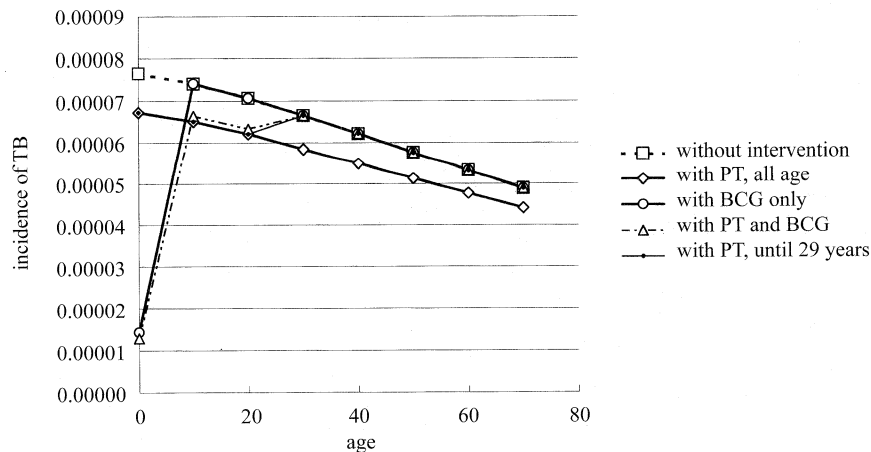


Fig. 2 Incidence of TB under various programmes

Table 2 Comparison of cost effectiveness of preventive therapy with and without BCG vaccination

	loss due to TB	no intervention	BCG only	BCG + prevent. therapy	Prevent. therapy < 30 years	Prevent. therapy all age	PT all age (b=0.1, a=0.2)	PT all age (a=0.4, b=0.05)
without consider. 2ry cases	TB case	0.002197	0.001683	0.001625	0.002185	0.002065	0.001966	0.001754
	TB death	0.000019	0.000017	0.000017	0.000019	0.000018	0.000018	0.000017
	loss	0.000745	0.000633	0.000628	0.000742	0.000713	0.000700	0.000680
	DALY lost cost	3515	6693	6728	3506	3425	3502	3979
consider. 2ry cases	TB case	0.003976	0.003411	0.003928	0.003956	0.003738	0.003572	0.003210
	TB death	0.000048	0.000046	0.000045	0.000048	0.000046	0.000044	0.000041
	loss	0.001483	0.001350	0.001322	0.001477	0.001407	0.001366	0.001284
	DALY lost cost	6288	9460	9414	6267	6034	6008	6255

いずれも BCG 接種群の方が有利であった。

BCG 接種を行っていない場合、二次感染を考慮した場合および考慮しない場合いずれも、接触者検診対象者における新たな感染率が5%あるいはそれ以上の場合、累積罹患率、累積死亡率、累積 DALY の損失とも検診を受け予防内服を考慮した方が有利であった。一方、BCG 接種を行っている場合、二次感染を考慮した場合も考慮しない場合も、累積罹患率、累積死亡率は接触者検診を受け予防内服を考慮した方が有利であったが、累積 DALY の損失については、接触者検診をより積極的に行い新たに感染した者が二次感染を考慮した場合は10% (二次感染を考慮しなければ15%) 以下の者まで接触者検診予防内服を行うと、BCG 接触のみよりも不利となった (Fig. 3)。よって、新たな感染率が10%以下 (二次感染を含まなければ15%以下) の場合、予防内服を行った方が不利となるため、接触者検診は感染の危険が低いと推定される者まで広範囲には行わないことが理にかなっている。一方、BCG 接種を行っていない場合、

結核防止の上では接触者検診をより広範囲に行った方が有利ではあるが、接触者検診を現実的にどこまで広げることが可能かどうかの判断は困難である。BCG 接種を行っていない場合、感染の危険が10ないし5%の場合まで、予防内服を拡大した場合の結果を Table 2 に示す。感染の危険が5%の者まで拡大した場合、二次感染を考慮すると、BCG 接種を行った場合に比べて、累積罹患率の減少、累積死亡率の減少、累積 DALY の損失いずれも BCG 接種を行わず予防内服を行った方が有利となったが、二次感染を考慮しないと BCG 接種を行った方が有利となった。

考 察

BCG 接種の結核予防の効果については、インドなどにおける否定的な報告^{27) 28)}はあるものの、否定的な見解についても様々な解釈がなされており²⁹⁾、多数の BCG 接種の trial を検討したメタアナリシスでは有効としている^{1) 3) 4)}。しかし、カットオフ値を変更せずにツベルク

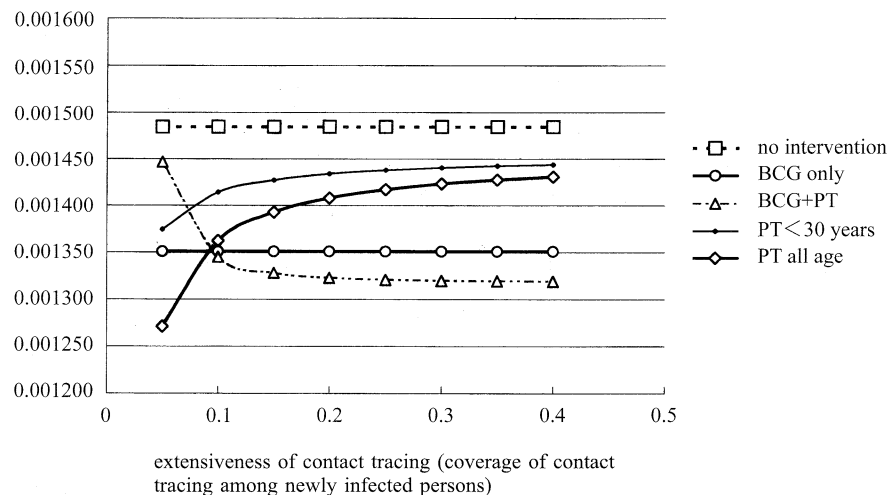


Fig. 3 Cumulative loss of DALY due to TB, considering secondary cases

リン反応検査を行うと、BCGのための陽性者が多くなり、特異度が大幅に落ちる。そのため、ツベルクリン反応検査のそのカットオフ値を大きくせざるをえず、特異度はある程度改善するものの代償として感度が犠牲になっている。その結果、現在のツベルクリン反応検査の感度、特異度はいずれもBCG非接種下に比べて劣り、感染の判断が難しくなっている。その結果、胸部異常影画像診断の補助としてのツベルクリン反応検査の意義は小さくなり、予防内服対象者のかなりの部分は未感染者であり、ツベルクリン反応検査を受けて予防内服対象とならなかった者からの結核発病がみられる¹¹⁾。本検討では、ツベルクリン反応検査の感度特異度の低下が、予防内服者決定の上でどれだけ結核発病予防に影響を及ぼすかを検討した。画像診断の補助としてのツベルクリン反応検査の意義については、別途検討する必要がある。

基本数値としては、ツベルクリン反応検査の感度特異度の改善に伴う予防内服の効果の改善による結核の減少は、BCG接種による効果を上回らない。一方、結核対策を強化した場合、予防内服の強化によりBCG接種の廃止の効果を上回る効果を上昇することが理論的にはできるが、そこまで接触者検診を広げることが実現可能かどうかは不明である。積極的にツベルクリン反応検査による接触者検診を行っている米国では、接触者検診を受けた者のうち感染者の割合は36%で、そのうち外国生まれを除くと27%、また6歳未満では21%であり³⁰⁾それ以上の接触者検診が可能かどうかについては判断が困難であろう。オランダなどBCG接種が行われていない国で接触者検診で8%の患者を発見している国もあり(日本では3%)、接触者検診の強化は今後の方向として考慮すべきものである。一方、費用については、BCG接種の廃止によって、明らかに医療費は節約でき、かなり接

触者検診予防内服を強化しても、医療費の節約となった。よって、BCG接種の廃止については、そのほかのメリットについて考慮する必要もあるが、結核発病予防のみを考慮した場合は、ある程度は接触者検診の強化に伴う予防内服の強化を同時に行うことが結核を増やさないためには必要と考えられる。また、BCG接種を廃止しツベルクリン検査成績が信頼できる数値となれば、接触者検診の指標としても接触者検診で見つかる患者数とともに、予防内服対象者数も接触者検診の指標としてとりあげることもできるであろう。

BCG接種の廃止については、一部の地域から廃止して問題が起らなければ広げていくという考え方がある。特に、人口10万人あたり喀痰塗抹陽性結核患者発見数は5の長野県から35の大阪市¹⁹⁾まで7倍の違いがあり、蔓延度の違いがある場合に一律に論ずるべきではないとの議論である。しかしながら、BCG接種を一部地域で廃止した場合、その地域から人が移動しなければ、その地域でツベルクリン反応検査陽性者は結核既感染といえるが、人の移動がある場合、BCG接種後であっても針痕がない者は少なからずあり、針痕がないからといってすべてBCG接種未接種とは言えない³¹⁾。つまり、針痕がない者でBCG接種歴がはっきりしない場合、ツベルクリン反応検査が陽性であっても、BCG接種によるものなのか結核感染によるものなのか、現行と同じくははっきりせず、ツベルクリン反応検査の特異度が落ちてしまう。よって、BCG接種廃止を議論する場合、選択的に一部の地域を廃止する場合は、母子手帳を本人が成人しても所持するシステムとするなど本人が自分のBCG接種歴を覚えているようにしなければ、行うべきではないと考える。本議論では、BCG接種廃止の代替手段として予防内服を考慮したが、INH耐性菌集団感染事例に

における BCG 接種の予防効果を証明した例は存在する³²⁾し、予防内服が困難な多剤耐性結核菌感染においては同様に、BCG 接種の効果は予防内服に勝ると思われる³³⁾³⁴⁾。よって、多剤耐性菌感染の可能性の高い結核病棟従業者などでは本人も BCG 接種歴を記憶する可能性が高く、選択的な BCG 接種などは有効な手段であろう。

今回の BCG 非接種群のツベルクリン反応検査の感度、特異度の判断基準として硬結径による成績を用いた。発赤径の分析は確かに野辺地などの分析があるが、最近の BCG 接種未接種者のツベルクリン反応検査の分析はすべて、米国などにおける硬結径の分析であり、本邦においては乳幼児における発赤径の分析があるのみで、成人に対する妥当性は、保証されていない。ただ、ツベルクリン反応検査硬結径については民族差がないといわれているが³⁹⁾、カンボジアなど罹患率から検討推定したツベルクリン陽性率に比べて陽性率がきわめて低い報告がなされているものもある⁴⁰⁾。本邦における今後の検討が必要であると同時に、今後ツベルクリン反応検査の測定を硬結径を用いたものに変更していくことも検討する必要があると思われる。

BCG 接種はもともと合衆国、オランダなどでは行われておらず、そのため結核罹患率が日本の 1/4 である合衆国においても、0～14 歳の各年齢層の結核罹患率は本邦よりも高くなっている³⁵⁾。ドイツ、スウェーデン¹⁰⁾、チェコでは結核の減少に伴い BCG 接種を廃止し小児結核の増加を見、フランス、イギリスなどでは BCG 接種を存続している³⁶⁾。BCG 接種の廃止については、スウェーデンで使用されたコペンハーゲン株における骨炎などの副作用の多発が背後にあり、同様の副作用がみられたフィンランドでは、株を変更することによってそれを乗り越えた³⁷⁾。イギリスにおいても BCG 接種廃止の議論が起こったが、HIV および外国人結核症による罹患率のロンドンなど一部地域における結核の増加³⁸⁾に伴い BCG 接種の廃止も中止された。各国ではそれぞれの条件があり、廃止の基準は一律ではないであろう。マラウイにおける再接種無効との報告⁴¹⁾などから WHO は BCG 接種再接種に反対し⁴²⁾、初回接種については、IUATLD では廃止基準を提唱している⁴³⁾。再接種については、フィンランドにおいても廃止後結核の増加が見られなかったと報告し⁴⁴⁾、本邦においても、廃止の方向で動いているが⁴⁵⁾、初回接種については、一定の見解は得られていない。IUATLD の初回接種廃止基準⁴³⁾は、(1)塗抹陽性結核罹患率が人口 10 万あたり 5 以下であること、(2)年間感染危険率が 0.1% 以下であること、(3)5 歳未満結核性髄膜炎罹患率が全人口 1000 万人に対して 1 以下であること、という 3 点のいずれかを満たすこととなっている。しかしながら、この基準は曖昧である。年間感染危険率

については、今回は IUATLD の廃止基準である 0.1% として計算したが、これは、方法で述べたとおり推定値である。真の年間感染危険率は、BCG 接種が行われていること自体のために得ることはできない。一部地域で BCG 接種を廃止し何年か後にツベルクリン調査を行わないと得られない。4 歳以下結核性髄膜炎は本邦ではここ 5 年以上 10 人以下が続いており全人口 1000 万人に対し 1 以下であるが、結核性髄膜炎とは BCG 接種が最も効果を有する疾患であり、BCG 接種が有効に機能するほど BCG 接種廃止に近づくというのは理論的におかしい。現在得られる唯一客観的な数値として意味があるのは喀痰塗抹陽性結核罹患率で、これは結核蔓延状況を示すもので、蔓延度が高ければ BCG 接種によって患者 1 人を予防するためにかかるコストが安くなることを考慮したためであり、蔓延度が下がれば BCG 接種の費用効果比は悪化するためこの指標はそれなりに意義はあると思われるが、現在の日本では人口 10 万あたり 10 以上で廃止基準の 2 倍以上となっている。しかし、今後、本論のごとく予防内服対象の拡大など、代替的な結核対策を講じることを条件に、BCG 接種廃止について議論することには必要性があると考えられる。

謝 辞

本稿作成にあたり、助言をいただきました結核研究所森亨所長に厚く感謝いたします。

文 献

- 1) Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al.: Efficacy of BCG vaccine in the Prevention of Tuberculosis. JAMA. 1994; 271: 698-702.
- 2) 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: 561-564.
- 3) Brewer TF: Preventing Tuberculosis with Bacillus Calmette-Guerin Vaccine: A Meta Analysis of the Literature. Clinical Infectious Diseases. 2000; 31: S64-67.
- 4) Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al.: Efficacy of Bacillus Calmette Guerin Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis: Meta-analysis of the published literature. Paediatrics. 1995; 96: 29-35.
- 5) 森 亨: BCG 効果の証明. 呼吸器疾患結核資料と展望. 1992; 2: 1-40.
- 6) 森 亨: BCG ワクチンのありかた. 結核. 2001; 76: 385-397.
- 7) A Joint Statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices: Role of BCG Vaccine in the Prevention and Control of Tuberculosis in the United States. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Diseases Control and Prevention. MMWR. 1996; 45: RR-4.

- 8) 吉山 崇：結核の接触者検診によって発見された感染疑いの者に対するヒドラジド予防内服の費用効果分析。結核。2000；75：629-641.
- 9) 福田吉治，長谷川敏彦，八谷 寛，他：日本の疾病負担と障害調整生存年 (DALY)。厚生指標。1999；46：34-39.
- 10) Romanus V, Svensson A, Hallander HO: The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish born children between 1969-1989. Tubercle and Lung Diseases. 1992；72：150-161.
- 11) 厚生労働省結核感染症課：平成12年度結核緊急実態調査報告書。平成13年3月。
- 12) Sterne JAC, Rodrigues LC, Guedes IN: Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? Int J Tuberc Lung Dis. 1998；2：200-207.
- 13) Mori T, Yamauchi Y, Shiozawa K: Lymph node swelling due to bacille Calmette-Guerin vaccination with multipuncture method. Tubercle and Lung Disease. 1996；77：269-273.
- 14) Lotte A, Wsz-hockert O, Poisson N, et al.: BCG complications. Advances in Tuberculosis Research. 1984；21：107-193 Karger.
- 15) 徳地清六：「新 BCG 接種の理論と実際」。結核予防会，東京，1996，78-79.
- 16) 野辺地慶三，柳沢 謙，金子義教，他：ツベルクリン反応検査に就て (第1報)。厚生科学。1940；1：16.
- 17) 千葉保之，所沢政夫：「結核初感染の臨床的研究」，保健同人社，東京，1948.
- 18) Rieder HL: Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. Tubercle and Lung Disease. 1995；76：114-121.
- 19) 厚生省保健医療局結核感染症課：「結核の統計2000」，結核予防会，東京，2000.
- 20) 阿彦忠之：結核家族検診の現状と課題。結核。1990；65：739-746.
- 21) 森 亨：「結核病学 (II) 疫学管理編」。結核予防会，東京，1987.
- 22) 森 亨：沖縄における結核の疫学分析，(1) Styblo のモデルより見た感染の様相。結核。1971；46：357-364.
- 23) 青木正和：我が国における結核感染の最近の様相。日本胸部臨床。1979；38：674-681.
- 24) 大森正子：結核罹患率減少速度鈍化の要因。結核。1993；68：581-588.
- 25) Nyboe J, Christensen OW: Measurement of the incidence of tuberculous infection. Bull Wld Hlth Or. 1966；35：547-555.
- 26) Salpeter SR, Sanders GD, Salpeter EE, et al.: Monitored Isoniazid Prophylaxis for Low-Risk Tuberculin Reactors Older Than 35 Years of Age: A Risk-Benefit and Cost-Effectiveness Analysis. Ann Intern Med. 1997；127：1051-1061.
- 27) Baily GV: Tuberculosis prevention trial, Madras. Trial of BCG vaccinations in south India for tuberculosis prevention. Indian J Med Res. 1980；72：S1-74.
- 28) Tuberculosis Research Center, Chennai: Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Indian J Med Res. 1999；110：56-69.
- 29) Smith D, Wiegeshaus E, Balasubramanian V: An analysis of some hypotheses related to the Chigelput Bacille Calmette Guerin Trial. Clinical Infectious Diseases. 2000；31：S77-S80.
- 30) 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.
- 31) 星野齊之：乳幼時期 BCG 接種の技術的問題について。結核。1992；67：242.
- 32) Shannon A, Kelly P, Lucey M, et al.: Isoniazid resistant tuberculosis in a school outbreak: the protective effect of BCG. Eur Respir J. 1991；4：778-782.
- 33) Stevens JP, Daniel TM: Bacille Calmette Guerin immunization of health care workers exposed to multidrug-resistant tuberculosis: a decision analysis. Tubercle and Lung Diseases. 1996；77：315-321.
- 34) Greenberg PD, Lax KG, Shcechter CB: Tuberculosis in House Staff, A Decision analysis comparing the tuberculin screening strategy with the BCG vaccination. Am Rev Respir Dis. 1991；143：490-495.
- 35) Centers for Diseases Control and Prevention: Reported Tuberculosis in The United States, 1999. US Department of Health and Human Services. 2000.
- 36) 戸井田一郎。世界における BCG 接種の状況。結核。2000；75：1-7.
- 37) E. Tala: 1997年第2回結核セミナー招請講演。
- 38) 伊藤和江：最近のロンドン (英国) における結核。呼吸器疾患結核資料と展望。2000；33：1-16.
- 39) WHO Tuberculosis Research Unit: Further studies of geographical variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. Bull Wld Hlth Org. 1955；22：63-83.
- 40) CENAT (center for tuberculosis and leprosy control): personal communication.
- 41) Kalonga Prevention Trial Group: Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention. Lancet. 1996；348：17-24.
- 42) WHO: WHO statement on BCG revaccination for prevention of tuberculosis. Bulletin of the World Health Organization. 1995；73：297-299.
- 43) IUATLD: Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. Tubercle and Lung Diseases. 1994；75：179-181.
- 44) Tala-Heikkila MM, Tuominen JE, Tala OJ: Bacillus Calmette-Guerin Revaccination Questionable with Low Tuberculosis Incidence. Am J Respir Crit Care Med. 1998；157：1324-1327.
- 45) 公衆衛生審議会結核予防部会 BCG 接種問題検討作業班報告。1999年6月2日。

Original Article

COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF BCG VACCINATION AND PREVENTIVE THERAPY IN JAPANESE SETTINGS, WITH SPECIAL EMPHASIS ON THE SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF TUBERCULIN TESTING

Takashi YOSHIYAMA

Abstract Background: BCG vaccination in low prevalence countries is controversial. Most discussions have been done by the comparison of benefit, side effect and cost of BCG vaccination. No discussion has been done on the disadvantage of BCG vaccination from the point of view of loss of sensitivity and specificity of tuberculin test on the diagnosis of LTBI.

Method: Three groups, i.e. the BCG vaccination group with preventive therapy under worsened sensitivity and specificity of tuberculin test due to previous BCG, no intervention group and non BCG vaccination group with preventive therapy under standard sensitivity and specificity of tuberculin test were set up. The target population was a cohort of Japanese who are born at the year with 0.1% annual risk of tuberculous infection. The TB incidence, TB related mortality (including death by BCG and preventive therapy), TB related loss of DALY (disability adjusted life years), and direct medical cost of the above three groups, for the cohort only and the cohort including secondary TB cases from the clinical cases in the cohort.

Results: Under the current program conditions, the merit of BCG vaccination is greater than the merit obtained from the preventive therapy without BCG. Although the medical direct cost is lowest among the preventive therapy group without

BCG, next without BCG or preventive therapy and highest among BCG group. Under BCG group, too extensive screening for LTBI does not reduce the loss of TB related DALY, whereas in the non BCG group, extensive screening will help to reduce the loss of TB related DALY and if more extensive screening can be done, the loss of TB related DALY in the non BCG group can be less than that in the BCG group.

Conclusion: At present extensiveness of screening for LTBI and BCG vaccination contribute to the reduction of TB and loss of TB related DALY. Possible extensive screening without BCG may be able to reduce loss of TB related DALY in comparison to the BCG vaccination group.

Key words: Tuberculosis, BCG vaccination, Preventive therapy, Tuberculin test, LTBI (latent tuberculosis infection)

Epidemiology Division, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Takashi Yoshiyama, Epidemiology Division, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: yoshiyama@jata.or.jp)