

乳幼児期の結核発症予防策の現状について

星野 齊之

要旨：〔目的〕乳幼児における結核発症予防策の現状を検討する。〔対象と方法〕2008年に登録された乳幼児の結核症患者と潜在性結核感染者について、BCG接種の有無別に、推定感染者中潜在性結核感染者登録割合や結核発症割合を検討した。〔結果〕生後0～2カ月では、潜在性結核感染治療（推定新感染者148.0名に対して89名：60.1%）により結核症は2名に、3～5カ月ではBCG接種の普及（61.5～97.7%）と潜在性結核感染治療（推定新感染者150.2名に対して95名：63.2%）により結核症は4名に、6～11カ月は主にBCG接種の普及と一部の者への潜在性結核感染治療（推定新感染者302.3名に対して72名：23.8%）により結核症は5名にとどまった。1～2歳では、BCG接種（98.3%）と一部の者への潜在性結核感染治療（2年計推定新感染者1190.2名中154名：12.9%）により、結核症の発生は計23名であった。1～2歳における結核発症割合は、BCG未接種群に有意に高かった。〔考察〕課題として、接触者健診の強化、BCG接種率の向上、生後6カ月以降のBCG未接種児に対する結核感染リスクが高い可能性を想定した対応が挙げられる。

キーワード：結核，乳幼児，BCG，潜在性結核感染

はじめに

乳幼児期は結核感染すると、発症リスクと重症化リスクが高く¹⁾、BCG接種と潜在性結核感染の治療による発症予防策が重要である。新しい結核患者登録システムによりBCG接種の有無別に結核症および潜在性結核感染者の検討が可能になったので、発症予防策の現状について検討した。

方 法

新しいBCG接種体制（生後6カ月以内にツベルクリン反応検査なしで直接接種）は2005年度に導入されたので、2008年における0歳児から2歳児まで（3歳児は2004年に出生した者が含まれるので除外した）を調査対象にした。まず、人口動態統計から得られた2005～2008年における月別出生数から、生後0歳（0～2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6～11カ月）、1歳、2歳における人年数を推計した。次に、月齢別累積BCG接種率²⁾から、月・年齢別のBCG接種者と未接種者の人年数を

推計した。次に推定年間結核感染危険率（0.055%）³⁾を用いて、BCG接種群と未接種群の2008年における新結核感染者数を推計した。なお、BCG接種と結核感染は独立した事象と仮定して推計した。次に、結核患者登録システムから乳児期（月齢別）と幼児期（1～2歳）における、BCG接種の有無別の結核症患者数と潜在性結核感染者数⁴⁾を入手し、推計された結核感染者数と比較した。また、潜在性結核感染者発見の指標として、推定結核感染者数に対する潜在性結核感染者登録数の割合（以下、LTBI登録割合）を設定した。また、発症リスクの指標として、推定結核感染者数から潜在性結核感染者登録数を引いた数に対する登録結核症患者数の割合（以下、結核発症割合）を設定して用いた。なお、結核発症割合については、乳児期については潜伏期間による感染時期と発症時期のずれと、結核感染後にBCG接種を受けて発症する者（BCGの発症予防効果を検討するには、本来はBCG未接種者に分類すべきもの）がBCG接種者に混入することの影響を考慮して算出せず、BCG接種が行われる時期が過ぎてBCG既接種割合がほぼ安定し

Table Estimate of TB infected and non-TB infected and coverage of LTBI and TB breakdown rate by birth year and BCG vaccination in 2008

Birth year Age (m: month, y: year)	2007/2008					2006/2007	2005/2006
	0-2 m	3 m	4 m	5 m	6-11 m	1 y	2 y
Person-years of relevant age population	1,091,859					1,090,739	1,073,313
BCG coverage (%)	2.6	61.5	92.0	97.7	98.3	98.3	98.3
BCG vaccinated							
Estimate of person-years*	6,997	55,995	83,711	88,890	540,388	1,072,196	1,055,067
Estimate of newly TB infected**	3.8	30.8	46.0	48.9	297.2	589.7	580.3
Notified TB case	0	0	1	0	5	10	8****
Notified LTBI	0	10	21	22	68	86	63
Coverage of LTBI treatment per TB infected (%)	0	32.5	45.6	45.0	22.9	14.6	10.9
Breakdown rate of TB infected without LTBI treatment (%)	Not done					2.0	1.4
BCG non-vaccinated							
Estimate of person-years*	262,107	35,054	7,279	2,093	9,345	18,543	18,246
Estimate of newly TB infected**	144.2	19.3	4.0	1.2	5.1	10.2	10.0
Notified TB case	2	1	1	1***	0	3	2
Notified LTBI	89	20	13	9	4	1	4
Coverage of LTBI treatment per TB infected (%)	61.7	103.7	324.7	782.0	77.8	9.8	39.9
Breakdown rate of TB infected without LTBI treatment (%)	Not done					32.6	33.1

*Estimated with BCG coverage of sample survey

**Estimated with annual risk of TB infection (0.055%)

***TB was developed under LTBI treatment

****Including 1 case developed under LTBI treatment

ている1～2歳のみで検討した。また、1～2歳時におけるBCG接種の有無による結核発症割合の有意差検定は、Dr. SPSS for Windows (SPSS社)による比率の差の検定を用いた。

結 果

Tableに月・年齢別、BCG接種の有無別の推定人年数、推定結核感染者数、登録された結核症患者数および潜在性結核感染者数、そしてLTBI登録割合と結核発症割合を示す。

生後2カ月時のBCG接種率は2.6%であり、調査対象者の大半がBCG未接種であり、推定結核感染者もその大半(148名中144.2名:97.4%)がBCG未接種である。LTBI登録割合は60.1%(148名中89名)で、登録されなかった者の推定数は59名だが、その間における結核症患者は2名のみであった。生後3～5カ月はBCG接種が盛んに行われている時期であり、BCG接種率の上昇とともに、推定結核感染者のBCG接種率も上昇する。BCG接種群のLTBI登録割合は前後の月齢(0～2カ月と1～2歳)より高い。BCG未接種群では、推定感染者数の低下に伴い、LTBI登録割合は100%を大幅に超える。その間における結核症患者は4名(うち1名は潜在性結核感染の治療中の発症)であった。

生後6～11カ月では、BCG接種群ではLTBI登録割合

は22.9%に低下し、結核発症者は5名だった。BCG未接種群でも、LTBI登録割合は77.8%に低下した。

生後1～2歳では、BCG接種群ではLTBI登録割合は10.9～14.6%だが、結核発症割合は1.4～2.0%であった。BCG未接種群では、推定結核感染者数は少ないがLTBI登録割合は乳児期前半より低く9.8～39.9%で、結核発症割合は32.6～33.1%と高値を示していた。なお、BCG接種歴が不明であった者(結核症2名、潜在性結核感染者20名)は分析から除いた。

考 察

出生後の月齢別に発症予防策の現状について検討する。生後0～2カ月はBCG接種が推奨されておらず、潜在性結核感染者の発見治療がほぼ唯一の発症予防策である。LTBI登録割合は60.1%で改善の余地がある。結核発症例は2名のみであったが、感染者の一部は潜伏期間を過ぎて、生後3カ月以降に発病している可能性がある。なお、登録された潜在性結核感染者89名中54名(60.7%)は接触者健診発見であり、その役割は大きい。生後3～5カ月は、BCG接種者と未接種者が混在する時期である。BCG接種群ではLTBI登録割合が最も高い時期である。その理由として、BCG接種後のコッホ現象の観察による潜在性結核感染の発見の機会が考えられる。報告されているコッホ現象の確定診断例は毎年25

名程度（2005年から、27例、21例、25例、28例）である（加藤誠也，吉山 崇：コッホ現象事例報告の集計結果について．結核．2010；85：419）。3～5カ月におけるBCG接種群の潜在性結核感染者の発見状況を見ると、53名中、接触者健診17名、集団健診7名、医療機関発見15名、その他14名であり、コッホ現象による発見例は、健診発見以外の大半を占めると考えられる。結果として、接触者健診とコッホ現象の観察を契機にして、結核感染者の発見・治療による発症予防策が行われていると思われる。また、BCG未接種群では、推定結核感染者数は少ないが、100%を超えるLTBI登録割合で潜在性結核感染者登録を行い、感染を発見できずに発症に至った者を2名にとどめることができたと思われる。なお、42名中38名（90.5%）が接触者健診発見であり、接触者健診の貢献が大きい。1～2歳の時期は、BCG接種群も未接種群もLTBI登録割合は低くとどまっている。結核発症割合はBCG接種群がBCG未接種群より有意に低く（比率の差の検定 $p < 0.05$ ），BCGによる発症予防効果によると考えられる。

以上より、乳幼児期結核発症の予防策の今後の課題としては、生後0～2カ月における接触者健診による潜在性結核感染の発見・治療の徹底、生後3カ月以降は接触者健診の強化に加えてBCG接種率の向上が挙げられる。

なお、結核発症割合の比からBCGによる発症予防効果（BCG未接種群とBCG接種群の発症割合の差を、BCG未接種群の発症割合で除したものを算出すると94.3%になり、既存の報告における乳児の全結核の発症予防効果（74%：CI 62–83%）⁵⁾より高い値となる。今回の検討では、年間結核感染危険率はBCG接種群も未接種群も同様に0.055%と仮定して結核感染者数を推定したが、実際にはBCG未接種者のほうが、年間結核感染率が高い可能性がある。家庭内の社会経済的に不安定な状況が、公的な予防接種サービスを利用する機会や私費で予防接種を行う余裕を失わせ、そこに保護者の社会経済的に不安定な状況（例：非正規雇用者）や人口の密集による高い結核感染リスクおよび高い結核罹患率^{6)~10)}が加わり、乳幼児の結核感染リスクが高まる可能性がある。BCG接種の有無と貧困の関連を検証するために、2008年の結核患者登録情報を用いて、0～14歳の登録者についてBCG接種の有無別に健康保険の分布を見ると、結核症における生活保護割合は、BCG接種群で2.9%（70名中2名）、BCG未接種群では7.1%（14名中1名）、BCG不明では26.7%（15名中4名）であり、BCG未接種や不明の群に生活保護割合が高い傾向があった。潜在性結核感染者では、BCG接種群で0.8%（121名中1名）、BCG未接種群では0.7%（136名中1名）、BCG不明では0%（10名中0名）で差はないが、健康保険が状況不明

の者の割合では、BCG接種群で5.0%（121名中6名）、BCG未接種群では19.1%（136名中26名）、BCG不明では30%（10名中3名）であり、BCG未接種群や不明群では、健康保険への加入状況が不安定である可能性が示された。また、貧困割合とBCG接種率の大きさを比較すると、日本の小児の貧困率は14.2%（2007年）（<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/10/h1020-3.html> 2010年5月16日アクセス）であり、BCG未接種率（1.7～2.6%）の4～8倍を示した。以上より、BCG未接種児の多くが貧困状態の家庭に包含されている可能性があり、加えて貧困状態にある家庭の高い結核罹患率により、結果としてBCG未接種群の結核感染リスクがBCG接種群よりも高くなる可能性が示唆された。公的なBCG接種時期を過ぎても接種をすませない乳幼児については、家庭の社会経済的状況と結核感染リスクも配慮した対応（日常の診療における鑑別診断、接触者健診時の対応と各種福祉サービス活用の必要性の検討など）が必要と思われる。

文 献

- 1) Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF, et al.: The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J of Epi.* 1974; 99: 131–138.
- 2) 高山直秀, 崎山 弘, 岡部信彦, 他: 改正結核予防法施行後の全国BCGワクチン等累積接種率: 2008年度調査結果. *日医雑誌.* 2009; 137: 2132–2136.
- 3) 大森正子: わが国の結核対策と管理. 「結核」第1版, 医薬ジャーナル社, 東京, 2001; 2: 370–382.
- 4) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報 2008 Series 3. 小児結核. *結核.* 2009; 84: 795–798
- 5) Coldits GA, Berkey CS, Mosteller F, et al.: Efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of new-borns and infants in the prevention of tuberculosis: Meta-analysis of the published literature. *Pediatrics.* 1995; 96: 29–35.
- 6) 星野齊之, 大森正子, 内村和広, 他: 就業状況別結核罹患率の推定と背景の検討. *結核.* 2007; 82: 685–695.
- 7) Magtani P, Jolley DJ, Watson JW, et al.: Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982–91. *BMJ.* 1991; 310: 963–966.
- 8) Bhatti N, Law MR, Morris JK, et al.: Increasing incidence of tuberculosis in England and Wales the likely causes. *BMJ.* 1995; 310: 967–969.
- 9) Parslow R, El-Shimy NA, Cundall DB, et al.: Tuberculosis, deprivation, and ethnicity in Leeds, UK, 1982–1997. *Arch Dis Child.* 2001; 84: 109–113.
- 10) Cantwell MF, Mckenna MT, Mccray E, et al.: Tuberculosis and Race/Ethnicity in the United States Impact of Socio-economic Status. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 157: 1016–1020.

Short Report

PRESENT ACTIVITY OF BCG AND LTBI TREATMENT
FOR INFANTS IN JAPAN

Hitoshi HOSHINO

Abstract I analyzed the BCG vaccination and treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) for infants notified in 2008 in Japan. BCG was not recommended and treatment of LTBI was the main activity for prevention of TB in infants from birth to age 2 months. The majority of notified LTBI cases were detected by contact surveys. Out of the estimated number of TB infected (148), only 2 cases were notified based on the outcome of LTBI treatment for 89 infants. When the infants were 3–5 months old, both BCG vaccination and LTBI treatment were implemented. BCG coverage was 61.5–97.7%, and LTBI treatment for non-vaccinated individuals was applied for a larger number of infants (1.04 to 7.82 times as many) than the estimated number of infants infected with TB. The majority of infants were BCG vaccinated when they were 6–11 months old. Although LTBI treatment coverage was low, only 5 cases developed among those receiving BCG vaccination. During 1–2 year, BCG coverage was high and breakdown rates of BCG-vaccinated children were much lower than those of non-

vaccinated children. This difference might be due to not only the preventive effect of BCG but also risk difference of TB infection between BCG-vaccinated and BCG non-vaccinated individuals. The number of notified LTBI treatment cases was lower than the estimated number of children infected with TB during 1–2 year. To prevent infant TB, reinforcement of contact surveys to identify LTBI for treatment, improvement of BCG coverage, and attention to BCG non-vaccinated infants older than 6 months might be effective.

Key words: Tuberculosis, Infant, BCG, LTBI

Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Hitoshi Hoshino, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3–1–24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204–8533 Japan. (E-mail: hhoshino@jata.or.jp)