

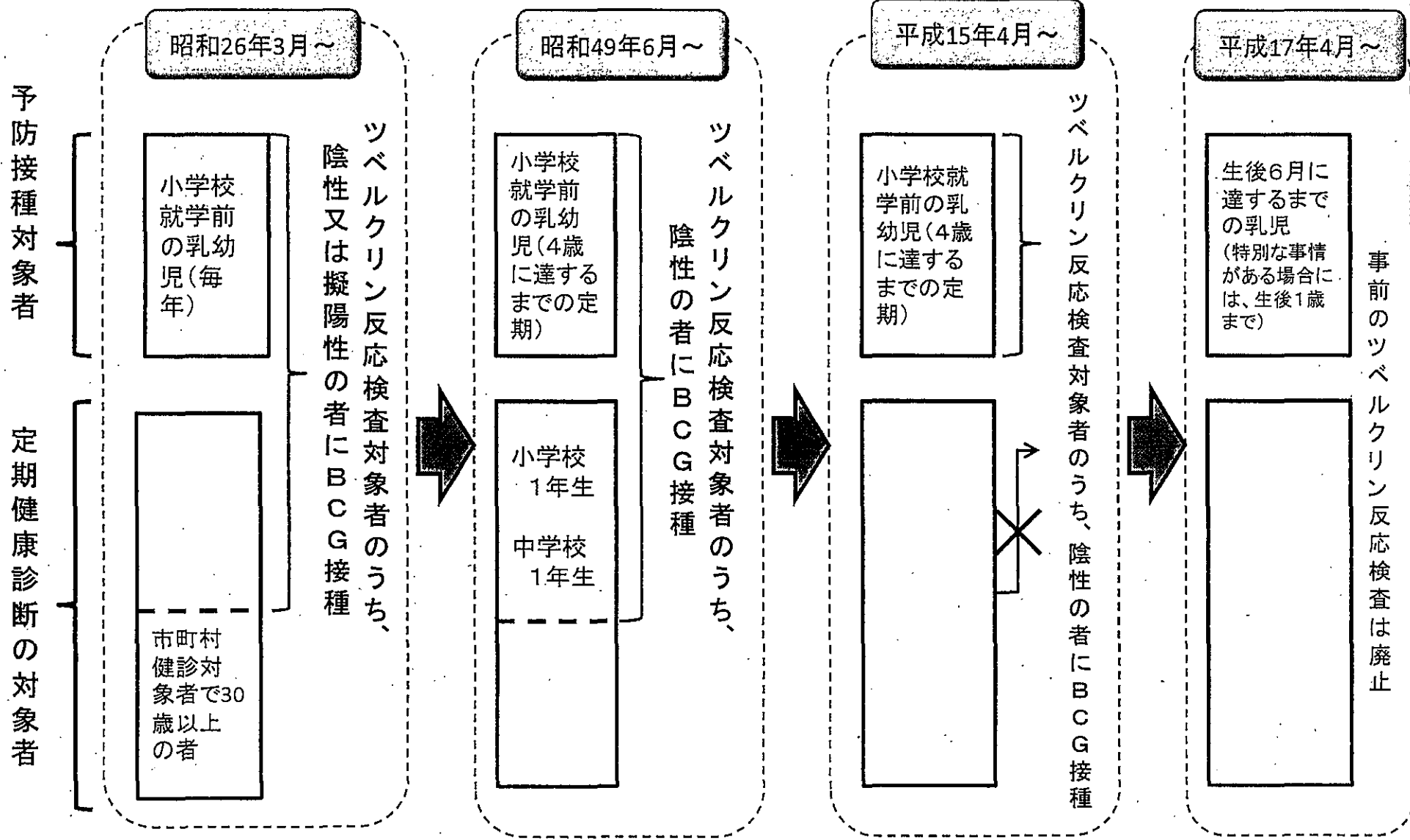
「BCG接種」に関する資料

- ① 結核に関する特定感染症予防指針（抜粋）・・・・・・・・・・ P 1
- ② ツベルクリン反応検査・定期BCG接種対象者の変遷・・・ P 2
- ③ BCG接種について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P 3
- ④ 自治体アンケート結果（抜粋）・・・・・・・・・・・・・・・・ P 9
- ⑤ BCG骨炎（骨髄炎）症例調査報告《徳永氏提出資料》・・・ P 11
- ⑥ 最近のBCG接種の問題点と今後の方向性
《森参考人提出資料》・・・・・・・・ P 19
- ⑦ コッホ現象集計結果について《加藤委員提出資料》・・・・ P 24

結核に関する特定感染症予防指針（抜粋）

予 防 指 針	指針に基づく施策	議 論 の 視 点
第二 発生の予防及びまん延の防止		
四 BCG接種		
<p>1 予防接種は、感染源対策、感染経路対策及び感受性対策からなる感染症予防対策の中で、主として感受性対策を受け持つ重要なものである。そのため、結核対策においても、BCG接種に関する正しい知識の普及を進め、接種の意義について国民の理解を得るとともに、予防接種法（昭和二十三年法律第六十八号）による定期のBCG接種の機会が乳児期に一度のみであることにかんがみ、市町村においては、適切に実施することが重要である。</p>	<p>○BCG接種【予防接種法第2、3条、同施行令第1条の2】</p>	<p>☆今後の結核対策におけるBCG接種の位置づけを、どのように考えるか。</p>
<p>2 市町村は、定期のBCG接種を行うに当たっては、地域の医師会や近隣の市町村等と十分な連携の下、乳児健康診断との同時実施、個別接種の推進、近隣の市町村の住民への接種の場所の提供その他対象者が接種を円滑に受けられるような環境の確保を地域の実情に即して行い、もってBCGの接種率の目標値を生後六月時点で九十パーセント、一歳時点で九十五パーセントとする。</p>		<p>☆BCG未接種者について、未接種の理由を把握することが必要ではないか。またその理由を踏まえ、未接種者対策についてどのようなことを行うことが必要か。</p>
<p>3 BCGを接種して数日後、被接種者が結核に感染している場合には、一過性の局所反応であるコッホ現象を来すことがある。コッホ現象が出現した際には、被接種者が市町村にその旨を報告するように市町村等が周知するとともに、市町村から保健所に必要な情報提供をすることが望ましい。また、医療機関の受診を勧奨する等当該被接種者が必要な検査等を受けられるようにすることが適当である。</p>		<p>☆コッホ現象への対応について、医療機関における対応の妥当性を確認し、適切な対応方法を示すことが必要か。</p>
<p>4 国においては、予防接種に用いるBCGについて、円滑な供給が確保されるよう努めることが重要である。</p>		

ツベルクリン反応検査・定期BCG接種対象者の変遷



BCG接種者数の推移

	総数	定期		定期外
		乳幼児		
		6カ月未満	1歳未満	
	千人		千人	千人
昭和29年	6,620		677	144
30年	6,095		734	110
35年	6,346		1,668	36
40年	4,829		1,403	35
45年	5,546		1,856	31
50年	1,703		1,033	27
55年	2,842		1,357	14
60年	2,779		1,389	7
平成2年	2,166		1,148	8
7年	2,612		1,178	4
12年	2,381		1,128	2
		人	人	人
17年	994	962,521	31,516	73
18年	978	960,858	17,217	22
19年	1,089	1,077,104	12,229	13

※平成17年3月まで、定期外接種は定期外健診対象者が必要と認めるときに実施
 ※平成17年4月以降、定期外接種は任意で実施

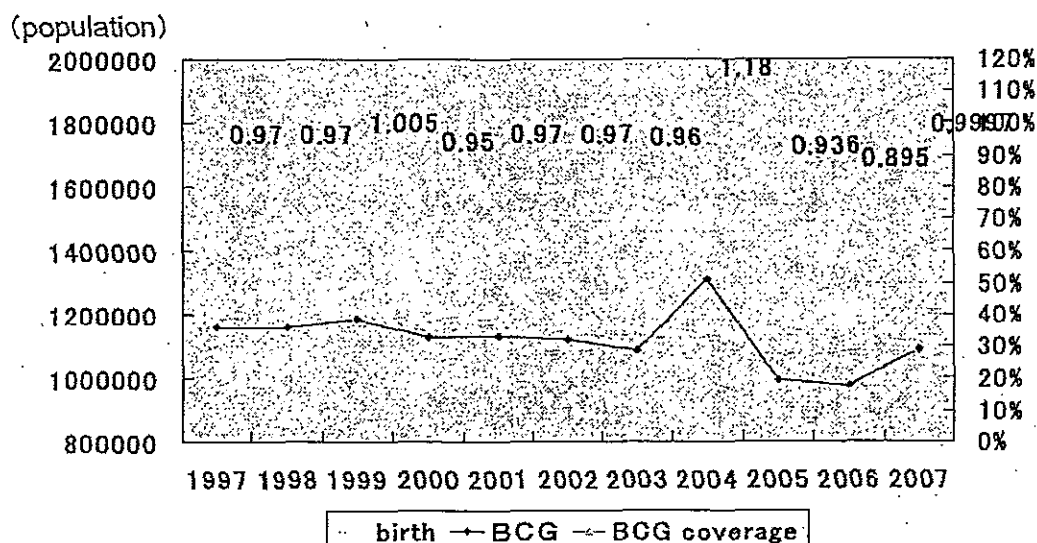
(平成19年まで 地域保健・老人保健事業報告、平成20年～ 地域保健・健康増進事業報告)

BCG接種率①

BCG接種率の推移

(年間BCG接種数/年間出生数)

- 出生数(人口動態統計)、BCG接種数(地域保健・老人保健事業報告)から推計。
- 2004年までは、4歳未満のツ反陰性者にBCG接種、2005年以降は生後6ヶ月に達するまでに直接BCG接種。

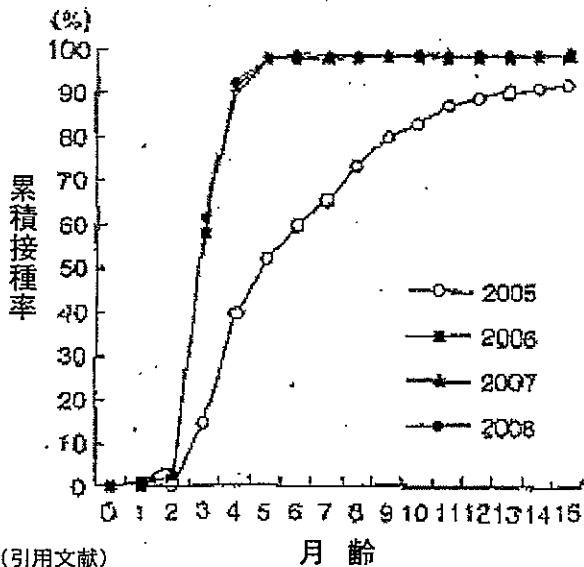


(結核予防会 星野齊之先生提供資料より)

BCG接種率②

全国BCGワクチン累積接種率調査

- 改正結核予防法の施行直前の2005年2月および、施行後の2006年6月、2007年6月、2008年6月に全国BCGワクチン累積接種率調査を実施。
- 対象者：無作為抽出した500名



生後5ヶ月における累積接種率
(生後6ヶ月に達するまで)

2005年... 52.2 ± 1.6%

2006年... 97.4 ± 0.5%

2007年... 97.4 ± 0.5%

2008年... 97.7 ± 0.5%

※2008年の調査では、全標本のうち13.1%は接種の有無や時期に関する情報は得られず、検査対象外となっている。

(引用文献)

- 改正結核予防法施行後のBCGワクチン累積接種率 2007年調査 高山直秀、崎山弘、岡部信彦、梅本哲 日本医事新報 NO43 86 75-78
- 改正結核予防法施行後のBCGワクチン累積接種率 2008年調査 高山直秀、崎山弘、岡部信彦、梅本哲 日医雑誌 2009 第137巻第10号2132-2136

(結核予防会 星野齊之先生提供資料より)

BCG接種率③

2009年現在の接種体制別のBCG接種率

(日本BCGによる聞き取り調査)

- 調査実施主体：日本ビーシージー製造株式会社
- 調査方法：全国の市(特別区含む、町村除く)の予防接種担当者への問診調査
- 調査項目：
 - ・2005, 2006, 2007年における出生数と定期接種によるBCG接種数
 - ・2009年度(9-10月)における定期BCG接種の接種体制(集団接種、個別接種、または併用の3択)
- 結果回収自治体数：計793市および特別区

	2005年	2006年	2007年
個別接種と集団接種を併用している自治体(54自治体)	98.4%	97.4%	98.3%
個別接種のみの自治体(503自治体)	98.7%	96.6%	97.6%
集団接種のみの自治体(236自治体)	98.0%	98.3%	98.3%

* %は該当する自治体の総BCG接種数を総出生数で除した数値

(結核予防会 星野齊之先生提供資料より)

BCG接種による予防接種後副反応報告数の推移

平成17年4月より生後6カ月までの乳児への直接接種開始

	2003 (H15)	2004 (H16)	2005 (H17)	2006 (H18)	2007 (H19)	2008 (H20)
腋窩リンパ節腫脹	48(28)	53(41)	61(51)	49(42)	75(67)	74(69)
その他のリンパ節腫脹	2(2)	4(1)	0	8(7)	2(1)	7(5)
ケロイド、膿瘍	27(5)	12(3)	13(5)	12(8)	10(8)	9(9)
皮膚結核・皮膚結核様病変	7(7)	10(7)	23(23)	21(20)	15(14)	39(34)
骨炎・骨髄炎	2	1	1	4	2	9
全身播種性感染症	0	1	0	3(1)	0	2(1)
その他	3(3)	9(5)	4(4)	9(8)	9	8(7)
合計	89	90	102	106	113	148

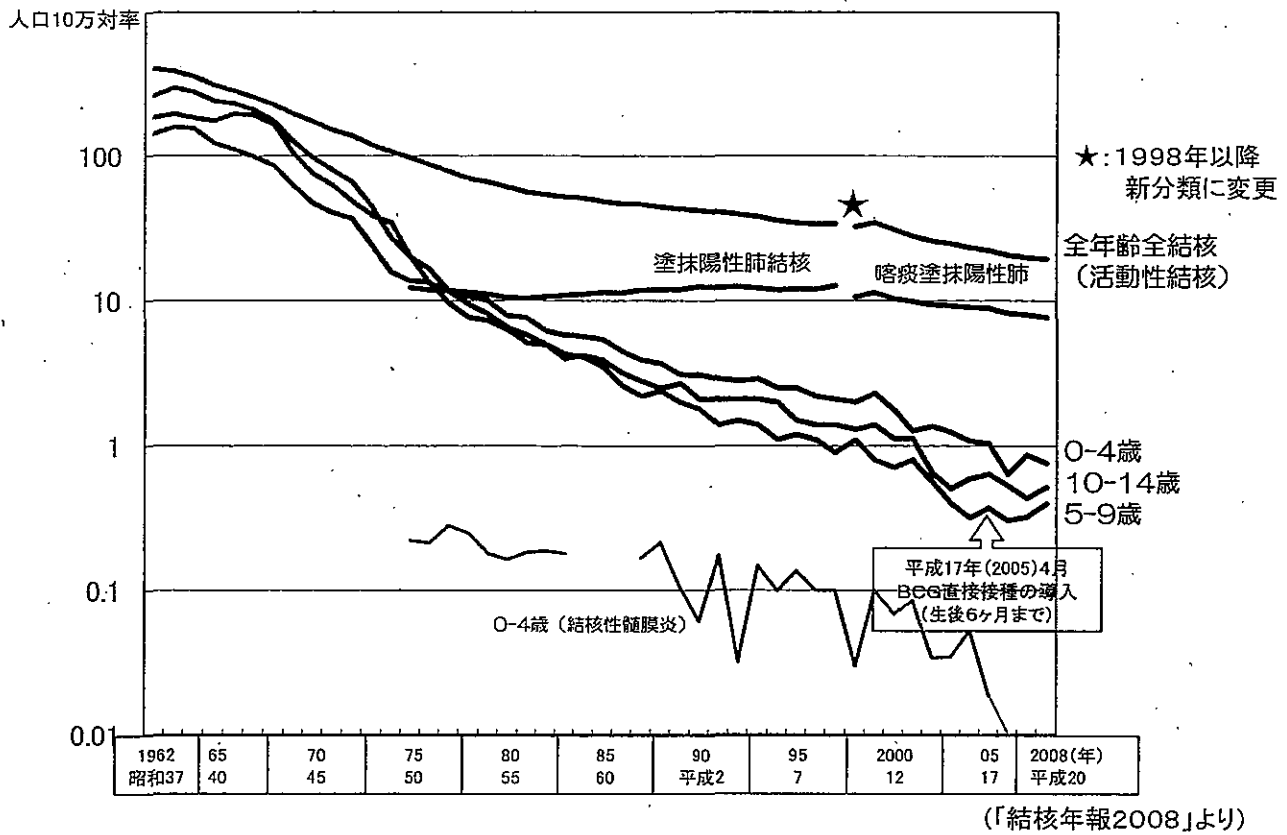
* 括弧内は乳児期発症例の人数

(予防接種後副反応報告書集計報告より)

新登録小児結核患者数(罹患率)および 結核性髄膜炎、粟粒結核(1965-2008年)

年	0-14歳新登録患者		結核性髄膜炎数		粟粒結核数	
	数	率	0-14歳	0-4歳(率)	0-14歳	0-4歳(率)
1965	44,180	175.6	—	—	—	—
1970	18,197	73.4	—	—	—	—
1975	4,905	18.0	28	22 (0.221)	—	—
1980	1,893	6.9	22	14 (0.164)	—	—
1985	1,088	4.2	—	—	—	—
1990	518	2.3	9	4 (0.061)	10	8 (0.122)
1995	340	1.7	8	8 (0.136)	8	8 (0.136)
2000	220	1.2	7	4 (0.069)	3	3 (0.052)
2005	117	0.67	3	1 (0.018)	3	1 (0.018)
2006	85	0.49	0	0	1	1 (0.018)
2007	92	0.53	0	0	0	0
2008	95	0.55	0	0	1	1 (0.019)
肺外結核:重複あり						
率: 当該年齢人口10万対率		—: 情報なし		〔「結核年報2008」より〕		

小児結核罹患率の推移(1962-2008年)



年齢別 新登録小児結核患者数の推移(1998-2008年)

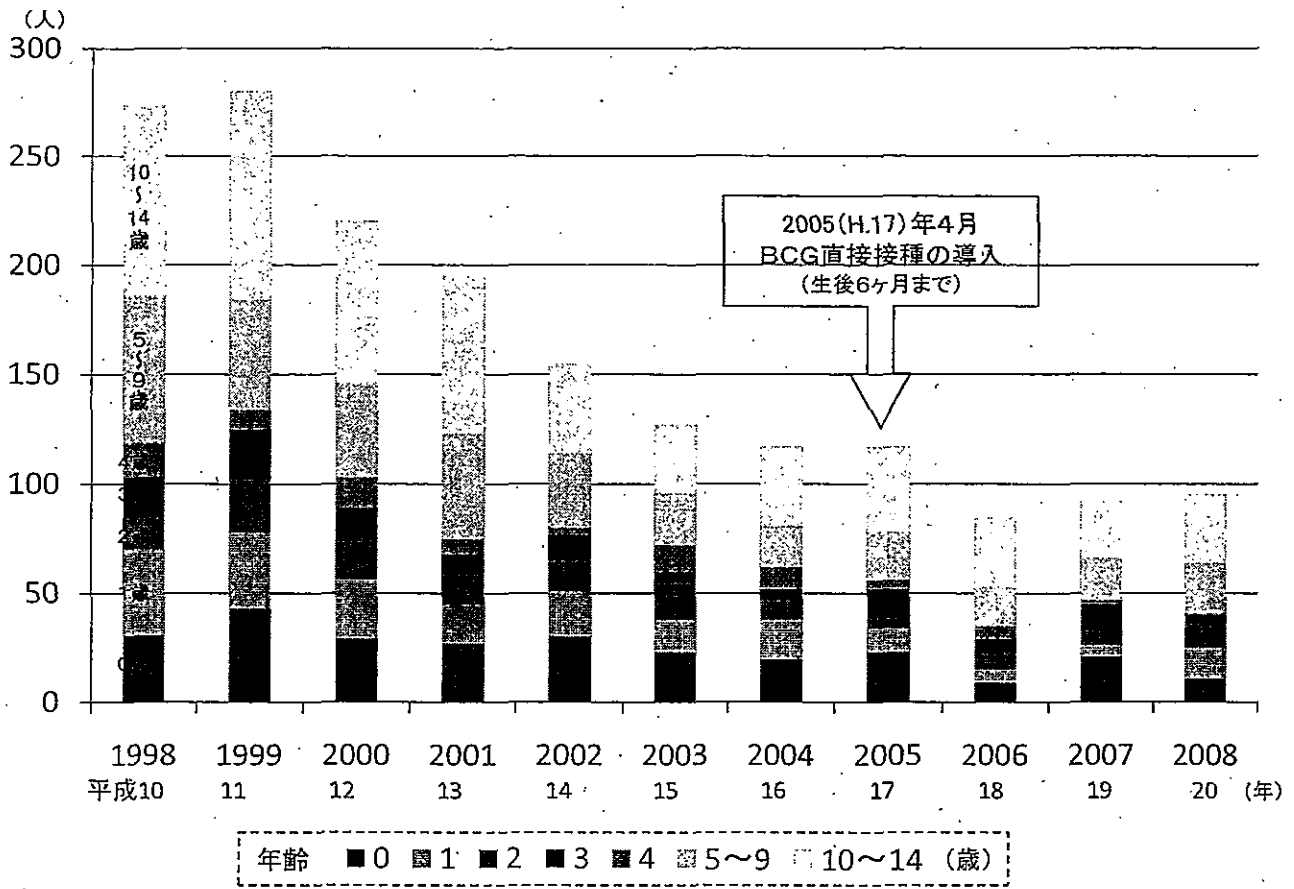
年	年齢(歳)															計
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1998	31	39	15	18	16	12	18	14	13	10	7	7	29	18	27	274
1999	43	35	24	23	9	10	15	8	7	10	8	9	27	27	25	280
2000	29	27	19	14	14	8	10	13	5	7	14	11	21	12	16	220
2001	27	18	14	9	7	4	14	11	11	8	8	4	23	18	19	195
2002	30	21	14	12	3	9	8	5	6	6	2	3	14	15	7	155
2003 (※1)	23	15	17	5	12	9	5	4	1	5	4	3	4	10	10	127
2004	20	18	9	5	10	5	2	3	5	4	3	4	12	6	11	117
2005 (※2)	23	11	5	13	4	4	3	7	5	3	6	5	7	13	8	117
2006	9	6	8	6	6	6	3	3	2	4	3	4	3	13	9	85
2007	21	5	7	12	2	6	5	2	4	2	2	4	4	7	9	92
2008	11	14	11	4	1	2	6	2	5	8	2	5	7	8	9	95

※1: 2003(H.15)年、学校健診方法の変更

※2: 2005(H.17)年、BCG接種年齢の上限が4歳までから直接接種で6か月までに変更

(「結核年報2008」より)

年齢別 新登録小児結核患者数の推移(1998-2008年)



(「結核年報2008」より作成)

小児結核患者および潜在性結核感染症の治療者における 年齢別BCG接種率(2008年)

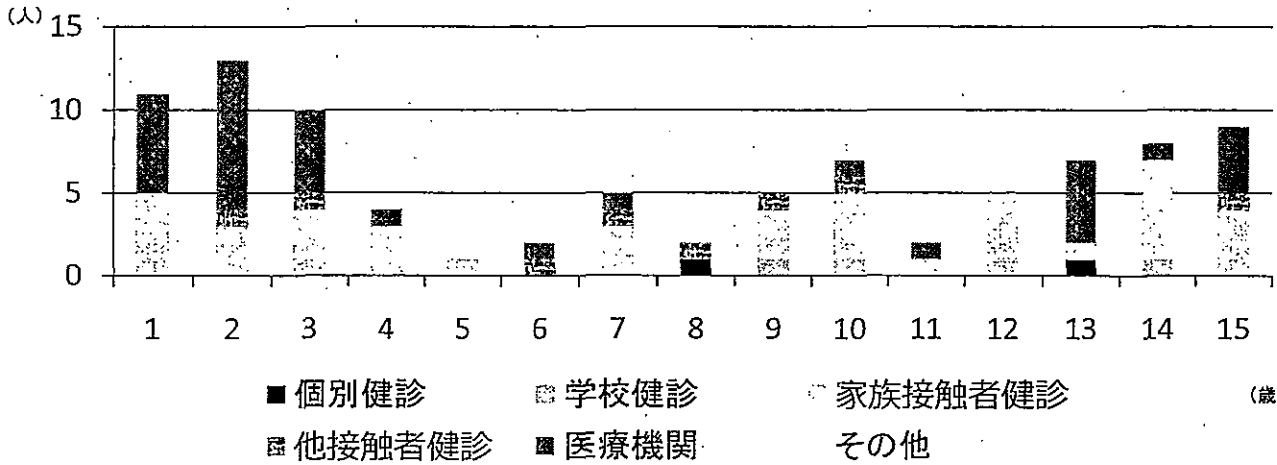
	年齢										0-4	5-9	10-14	計
	月齢					0	1	2	3	4	計			
	0-2	3-5	6-8	9-11	計									
結核患者数	2	4	2	3	11	14	11	4	1	41	23	31	95	
BCG接種者	0	1	2	3	6	10	8	3	1	28	16	25	69	
BCG未接種	2	3	0	0	5	3	2	1	0	11	2	1	14	
BCG不明	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	5	5	12	
BCG接種率(%)	0.0	25.0	100.0	100.0	54.5	76.9	80.0	75.0	100.0	71.8	88.9	96.2	83.1	
潜在性結核感染症	94	98	45	30	267	91	69	70	58	555	240	209	1004	
BCG接種者	0	53	41	27	121	86	63	62	55	387	215	151	753	
BCG未接種	89	42	3	2	136	1	4	4	0	145	12	14	171	
BCG不明	5	3	1	1	10	4	2	4	3	23	13	44	80	
BCG接種率(%)	0.0	55.8	93.2	93.1	47.1	98.9	94.0	93.9	100.0	72.7	94.7	91.5	81.5	

(%): 接種歴不明を除いた中でのBCG接種率

(「結核年報2008」より)

年齢別発見方法別小児結核患者数(2008年)

	年齢(歳)														計	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14
個別健診	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	2
学校健診	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	-	3
家族接触者健診	5	3	4	3	1	-	3	-	3	4	1	5	1	6	4	43
他接触者健診	-	1	1	-	-	1	1	1	1	1	-	-	-	-	1	8
医療機関	6	9	5	1	-	1	1	-	-	1	1		5	1	4	35
その他	-	1	1	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	4
計	11	14	11	4	1	2	6	2	5	8	2	5	7	8	9	95



(「結核年報2008」より作成)

自治体アンケート結果（抜粋）

3. 3. 「第二. 発生の予防及び蔓延の防止、四、BCG」について(表 14)

方法

予防指針では、6ヶ月までの接種率90%、1年までで95%を目標としてあげている。しかしながら、法によれば原則6ヶ月までに行なうこととなっている。BCGが行なわれているかどうかは、接種率で判断した。また、直接接種後のコッホ現象については、コッホ現象発現時の受診勧奨が予防指針にうたわれている。受診勧奨の体制については問題ないと思われるが、その多発は結核感染の危険が高いことを意味するので、コッホ現象の発生率の把握状況を検討した。

結果

BCG6ヶ月までの接種率90%以上であったのが、102自治体中91自治体、95%以上であったのが、77自治体であった。95%以下であったうち1年前に95%に達したのが95%未満だった25自治体中6自治体であった。自治体で行なっていることとしては、表14-1のとおりとなった。

自治体ごとのコッホ現象の集計状況は105自治体から報告があり、コッホ現象が見られた自治体は41自治体、ツ反陽性コッホ現象を集計している自治体が103自治体で、コッホ現象が見られた自治体は18自治体であった。報告数は1例が16箇所、2例が1箇所、それ以上が1箇所(4例)で、コッホ現象多発地域はなかった。

14-1. BCG について

6ヶ月未満 BCG 接種率	90%未満自治体数	11
	90-95%自治体数	14
	95%以上自治体数	77
1歳未満 BCG 接種率	95%未満自治体数	18
	95%以上自治体数	77

6ヶ月、1年のデータのうち片方しか計算していない自治体有

14-2. BCG 接種率を高める取組みとして実施していること

乳児健診での受診勧奨
接種勧奨通知を行っている
各市町村へ未接種者への接種勧奨を依頼

乳健未来所者への電話、手紙、戸別訪問で、保健所への来所を促す。
市町から個別通知
電話、はがきでの受診勧奨等
親子手帳交付時の説明、個人通知(2ヶ月児案内)、各種教室等で積極的に接種勧奨
市町村からの接種勧奨を検討
該当市町に電話等により詳細を確認し、必要があれば指導をしている。
受診率の低い市町に対し、啓発等行うよう保健所から指導
市町村担当者に対し、現状及び啓発活動への情報提供と受診勧奨を行う。
接種率の把握に努めるとともに、適正な実施について指導・助言する
目標を維持するための対策として、県計画には「適切な時期に接種できる環境の確保(乳幼児健診との同時実施、個別接種の推進など)を地域の实情にあわせて行う」と記載している。

15. 平成21年にコッホ現象の報告を受けた自治体数

報告無し	84
1件有り	16
2件有り	1
3件有り	0
4件有り	1
5件以上有り	0

BCG 骨炎（骨髄炎）症例調査報告

国立病院機構南京都病院 小児科医長 徳永 修

近年、BCG ワクチン接種後の副反応として皮膚結核様病変と共に BCG 骨炎（骨髄炎）の報告件数が増加する傾向が指摘されている。皮膚結核様病変や旧来より多く報告されてきた（所属）リンパ節腫大などの副反応はその多くが経過観察のみで軽快するものがほとんどであるのに対し、骨・関節病変は外科的な搔爬術や長期にわたる抗結核剤内服等の治療を要し、また将来機能的な後遺症を残す可能性も懸念される重大なワクチン関連副反応である。小児結核症例（新登録結核患者数）は 2006 年以降 100 例未満の少数例で推移しているが、成人を含む我が国の結核罹患率を考慮すると小児にとっての結核感染機会は未だ無視できるものではなく、BCG ワクチン接種（universal vaccination）の廃止は時期尚早と思われる。

今回、我々は BCG ワクチン接種を安全に継続することを目的に、BCG 骨炎の発症頻度やその臨床像に関する検討を行った。（平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業“結核菌に関する研究”及び平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業“結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究”の分担研究として実施）

方法：

平成 20 年度には 1998 年以降学会及び学会誌に口演或いは論文として症例報告をされた症例（医学中央雑誌により“BCG ワクチン”×“骨炎”、“骨髄炎”等のキーワードにて検索）を対象に、その著者や演者に対してアンケート調査票を送付した。

また、平成 21 年度には日本小児整形外科学会評議員（全 109 名）に対して 2005 年以降に BCG 骨炎を診療した経験、或いは症例についてコンサルトを受けた経験の有無を問うアンケート（一次調査票）を送付し、「症例経験あり」と回答のあった施設に対して 2 次調査票を送付して症例の詳細に関する情報収集を行った。

結果：

平成 20 年度に行った口演及び論文報告例に対する調査では 12 施設から 1996 年以降に発症した 20 症例に関する情報を収集することが可能であった。

また、平成 21 年度に行った日本小児整形外科学会評議員を対象とした調査では 76 通の一次調査票が回収可能であり、18 症例が報告された。この症例について 2 次調査票を送付したが、一部の症例（4 症例）については未だ 2 次調査票が回収されておらず、その詳細は不明である。

上記2カ年にわたる調査により1996年以降に発症した36症例を把握することが可能であった(但し、このうち4症例については発症年度以外の情報は収集されておらず、その詳細は不明)。把握可能であった症例の発症年度(骨炎による症状を初めて認めた年度)及びそれぞれのBCGワクチン接種年度毎の分布は図1及び図2の通りであった。

図1. 調査により把握できたBCG骨炎症例;発症年度

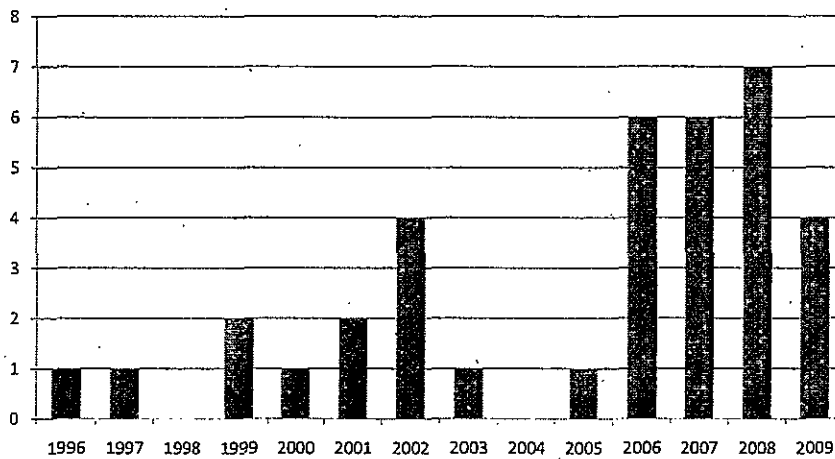
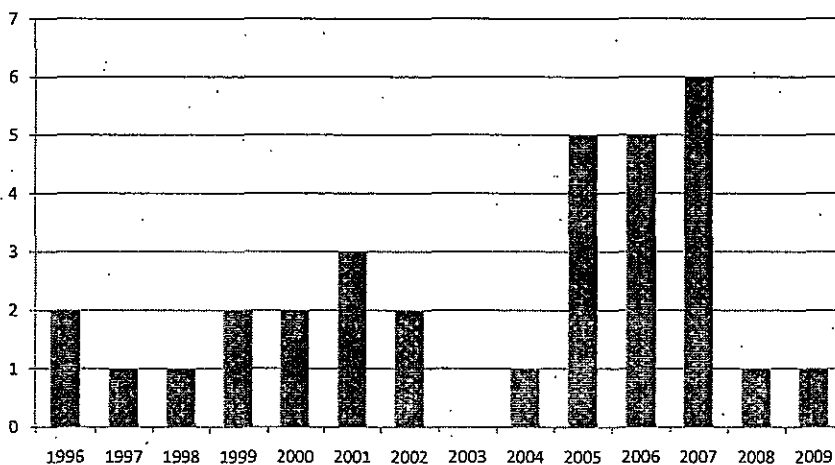
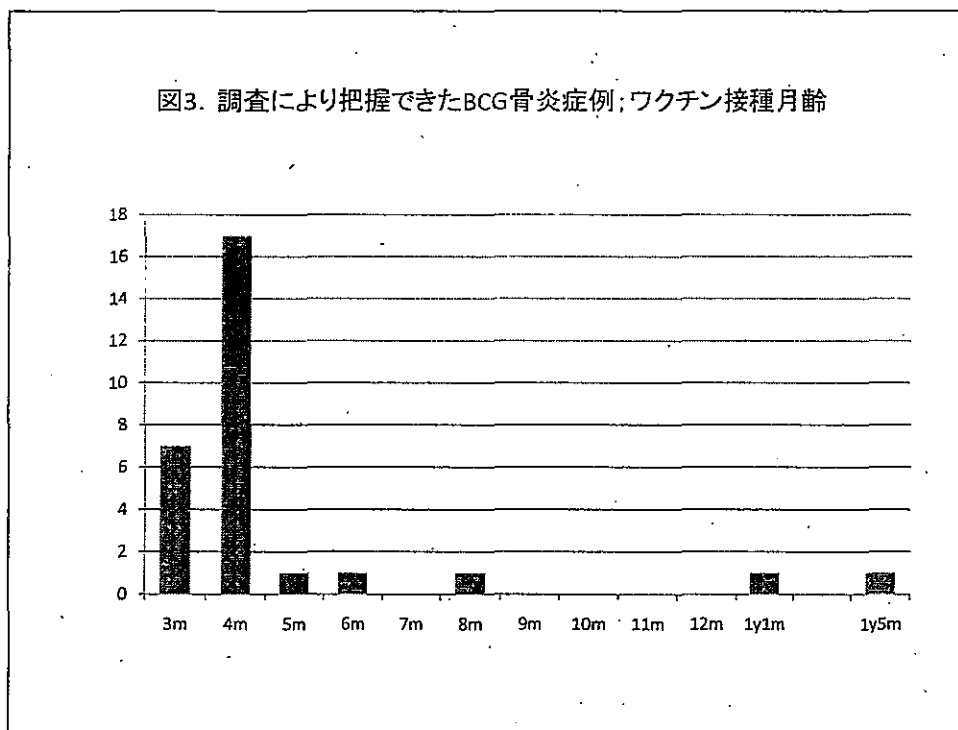


図2. 調査により把握できたBCG骨炎症例;ワクチン接種年度



…日本 BCG 研究所の小山明先生らも学会・学会誌報告例（1998 年～2007 年に BCG ワクチン接種を受け、後に骨炎を発症した 22 症例）を対象に BCG 骨炎に関するレビューを行っており、その内容を「結核」Vol. 84. No. 3 March 2009 に報告している。その要旨の中で “1 年間の発症例数は 0～5 例、平均 2.2 例で、BCG 接種 10 万件対 0.2 と極めて稀であり、BCG 接種が生後 6 カ月までとなった 2005 年以降も増加傾向は見られなかった。” と報告している。我々の調査においても 2005 年までは年間 1～4 件で推移しているが、2005 年以降にワクチン接種を受けたケースを中心に 2006 年以降に BCG 骨炎症例が増加している傾向がみられ、注目すべき傾向と考える。

性別が明らかであった 31 例のうち、男児が 19 例、女児が 12 例であり、男児に多い傾向が見られた（フィンランドやスウェーデンからの報告例では明らかな性差は指摘されていない）。BCG ワクチン接種月齢は 29 例についてその情報が明らかであり、そのほとんどが生後 3～4 カ月（生後 3 カ月 7 例、4 カ月 17 例）に接種されていた（図 3）。



BCG 骨炎の症状や所見を初めて認めた時期（≒発症時期）及びワクチン接種から発症に至る期間の分布を図4及び図5に示す。BCG 骨炎が多発したフィンランドやスウェーデンからの報告と同様にBCG ワクチン接種後6～24 ヶ月に発症に至る例がほとんどであった。

図4. 調査により把握できたBCG骨炎症例;発症時期(月齢)

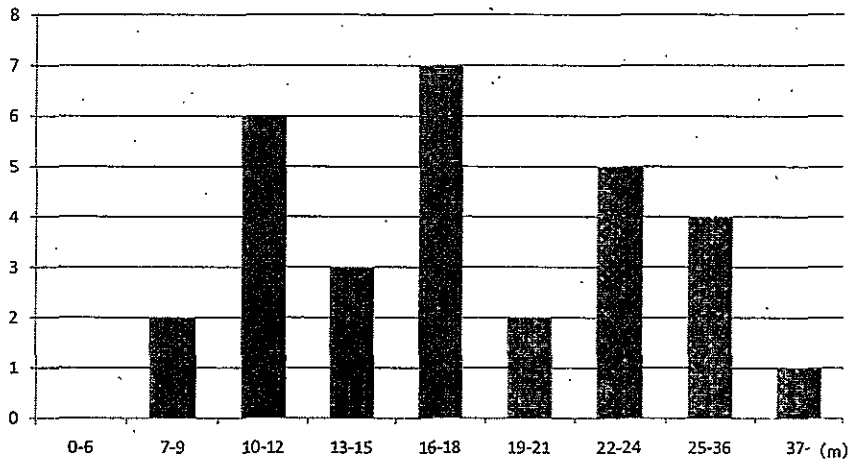
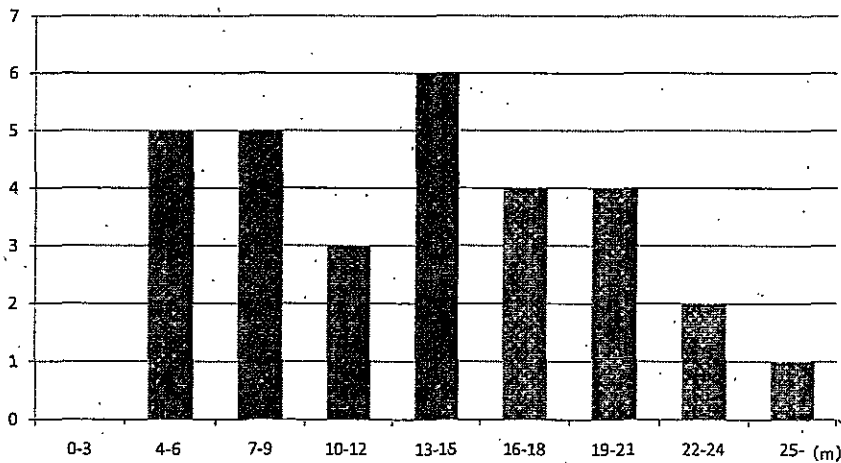


図5. 調査により把握できたBCG骨炎症例
;BCGワクチン接種から発病に至るまでの期間(月)



罹患部位の分布を表1に示す。これについても過去の報告例と同様に一般の骨結核で多く見られる椎体や骨盤に発症するケースが少なく、上腕骨や大腿骨など四肢の長幹骨に発症した例を多く認めた。また、病巣が明らかであった32例のうち、多発する病巣を認めた例は2例のみであり（1例は肋骨、頸椎、腰椎、大腿骨、頭骨に、もう1例は頭骨・鎖骨・上腕骨・肋骨・大腿骨・腰椎）、ほかの例は単発病巣例であった。

表1. 調査により把握できたBCG骨炎症例;罹患部位

部位	例数
上腕骨	10
橈骨	2
大腿骨	9
膝関節	1
脛骨	2
膝蓋骨	1
立方骨	1
踵骨	1
肋骨	5
胸骨	2
鎖骨	1
椎骨	2
頭骨	2

尚、初発時の症状・所見としては、患部の腫脹・発赤・熱感・疼痛、それに伴って関節可動域の制限や跛行などが多く見られ、発熱などの全身症状を呈した例は少数であった（初発症状・所見が明らかであった30例のうち6例のみ）。

免疫不全の合併に関する検索を終えた例は16例であったが、そのうち2例でIFN γ 受容体欠損が明らかとなった。この2例は共に多発する骨病巣を認めたケースであった。治療内容が明らかであった30例のうち、23例は抗結核剤投与のほかに病巣の外科的搔爬術が実施されていた。また、治療を終了しその転帰が明らかであった30例のうち、28例では「後遺症を残すことなく治癒した」と報告されているが、1例で「大腿骨の変形・短縮」、もう1例で「肩関節の自動可動域制限」という後遺障害の残存が報告されている。

考察：

学会・学会誌報告例に関するアンケート調査及び日本小児整形外科学会評議員へのアンケート調査により 1996 年以降に発症した BCG ワクチン接種後骨炎 36 症例を把握することができた（但し、日本小児整形外科学会評議員を対象として調査は 2005 年以降に発症した例のみを対象）。

ワクチン接種年度毎の発症件数は 2004 年までは毎年 0～3 件で推移しているが、2005 年以降は 2005 年 6 件、2006 年 6 件、2007 年 7 件とそれまでに比して多い発症例が報告されており（2008 年、2009 年はそれぞれ 1 件ずつ；接種後の期間が短く未だ発症・診断に至っていない可能性もあり）、「これまでに比べて発症頻度が増加している」と判断できるデータと考える。

2005 年以降、BCG 骨炎症例が増加している要因として、①ワクチン側の要因、②宿主側の要因、③病原体診断技術の進歩（≒同定可能例が増加）、などが想定される。

わが国ではワクチン株として BCG Tokyo172 株が長期間にわたって採用されており、他のワクチン株に比して局所反応を含む副反応が少なく、安全かつ有効なワクチンと評価されてきた。ワクチンメーカー（日本ビーシージーサプライ）は近年もワクチン株の遺伝的情報に変異は見られず、このワクチンの毒力を含む性状に変化があった可能性は低いとの見解を示している。一方で、症例の増加した時期がワクチン製剤のバイアルが集団接種用（10 人用）から 1 人用へと変更された時期、集団接種から個別接種へと変更された自治体が増えてきた時期とも重なっており、このような要因（製剤バイアルの変更、接種方式の変更等）との関連性についても検証を行うことも必要と考える。

また、Multiplex PCR 法の開発により BCG 菌の同定が簡単に、迅速に行うことが可能となり、この要因が診断例の増加に結び付いている可能性は否定できない。しかし、過去に遡っても（BCG 菌によるものと同定されていない）乳幼児骨結核症例の報告数は非常に少なく、起因菌同定可能例の増加が主要因ではないものとする。

宿主側の要因としては 2005 年以降変更されたワクチン接種時期変更（生後 3 ヶ月～6 ヶ月の短い期間に短縮）の影響も考慮される。これまでも生後早期の BCG 接種により所属リンパ節炎や局所の膿瘍化の頻度が増加することが報告されており、比較的免疫能が未熟な乳児早期での接種例増加がその後の骨炎症例増加に結び付いた可能性も考慮される。

また、男児に多い傾向が見られたことより発症例が BCG 菌への易感染性に関連する何らかの遺伝的背景を有している可能性も否定できない（一方で、このような遺伝形質を有する例の頻度がある時期を境として短い期間に増加することも考えにくい）。

今後も引き続き BCG 骨炎発症例の全例把握に努め、発症頻度（頻度増減のトレンド）に関する正確な評価を行うことが重要である。また、ある時期を境として急激に症例数が増加していることが事実であるとすれば、増加するに至った要因を科学的に追

求・解明し、その要因を取り除いた上で安全にワクチン接種を継続することが必要である。

その為には個々の症例背景の詳細な分析により合併する免疫不全症を含む宿主側要因の関与について慎重な検討を行うことも重要である。ワクチン製剤変更や個別接種の導入による影響、例えばアンプルに充填された乾燥ワクチン末溶解液の吸引が不十分であった為に調整されたワクチン液が想定以上に濃くなっている可能性など、についても検証することも望まれる。また、ワクチン接種時期変更の影響についてはワクチン接種時期を現行よりも後方にずらす（例えば「生後6ヵ月以降1歳まで」等）ことがBCG骨炎発生頻度の低下に結び付くか否かを検討することにより検証可能であろう。

現在の我が国の結核罹患率、想定されている結核感染危険率を考慮に入れると現時点でBCGワクチン接種を廃止することは時期尚早であり、乳児重症結核症例増加へと結び付く可能性が強く懸念される。BCG骨炎症例の正確な発生動向を把握し、その動向に影響する諸要因を科学的に分析することにより、これまでに低い毒力と副反応発生率の低さが証明されてきたTokyo172株によるBCG接種が安全に継続されることを強く望む。

最近の BCG 接種の問題点と今後の方向性

森 亨(結核予防会結核研究所)

1. 接種率の確保

97% > 95% (特定感染症予防指針の1歳時の目標値)

	生後4ヶ月	同6ヶ月
2006年4月で1歳	57.5%	97.4%
2004年10月で3歳	14.1%	52.2%

(岡部班調査、平成19年)

今後：他の予防接種との関連

未接種者、とくにハイリスク層への対応をどうするか

2. 接種技術の維持・向上

個別接種の普及 (全国70%の市町村が一部または全部に個別接種—2009年調査)

技術評価の必要：健康診断時の瘢痕調査など

適正な接種 (部位、方法、懸濁) やヒヤリハット回避の努力

3. コッホ現象への適正な対応

市町村による対応のばらつき (?)

報告制度

4. 副反応への適正な対応

事例の増加傾向：接種対象低年齢化による (?)

主要副反応の頻度の推移 (0~4歳、予防接種後副反応報告による)

年度(平成)	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
腋窩リンパ節腫脹	66	60	61	41	48	53	61	48	75	74
局所の潰瘍・膿瘍	12	7	3	17	11	7	7	7	10	9
骨炎	-	3	1	1	2	1	1	4	2	9
皮膚結核様病変	3	4	2	5	7	10	23	21	15	39
全身播種性 BCG 炎	-	1	-	-	-	1	-	3	-	2

- ① 腋窩リンパ節腫大：適正化された（？）
- ② 皮膚結核様病変：予後良好、皮膚科との連携
- ③ 骨炎（骨髄炎、骨膜炎、関節炎）：これまでのところ経過は良好。ただし徳永調査によれば年間5例程度の可能性あり。さらに副反応報告によれば平成 20年度は9例となった。
- ④ 全身播腫

BCG 接種の主な副反応とその対応

	頻度 ¹⁾ (百万対)	性状・所見	予後・対応
腋窩リンパ節腫大	56 [387] ¹⁾	多く接種後1ヶ月前後に出現、多く接種側の腋窩に単個、まれに複数・腋窩外にも。時に化膿性変化で穿孔・排膿。膿から BCG 菌を証明することもある。	経過観察のみで3ヶ月ごろまでに消退する。
遷延する潰瘍・膿瘍	8	接種後3ヶ月後まで遷延、またはいったん治癒後再度化膿性変化するなど。	良好、一般抗生剤治療。
皮膚結核様病変	18 [0.05-0.19]	接種後1ヶ月前後に発生。全身散布性の多様な発疹（結核疹様）。まれに接種局所近傍の肉芽腫・潰瘍なども（真症皮膚結核様）	良好、経過観察のみ。抗結核薬を用いることもある。真症皮膚結核様病変には抗結核薬治療。
骨炎 (骨髄炎、骨膜炎、関節炎)	2 [0.89-2.41]	接種後6ヶ月～1年。長管骨が多いが胸骨、肋骨などにも。病変部の腫脹、疼痛、運動障害で発症、時に病的骨折も。多く病変部の生検で BCG 菌を証明。	抗結核薬治療が奏功。ただし骨端部病変例では長期予後に注意。
全身播種性 BCG 感染	1 [0.14-0.19]	先天性免疫不全症例に合併、全身症状、上記の種々の副反応を併発することも。多く血液などから BCG を証明。	抗結核薬に反応。結核以外の合併症のため最終的な予後は不良。

- 1) 予防接種後副反応報告(平成 17、18、19 年度)による概況、母数は平成 16～18 年度の接種件数による。[] 内は欧州の統計（1 歳未満児、Lotte et al, 1988）
- 2) 局所潰瘍を含む。

5. BCG 接種の有効性と効果

メタアナリシスによる新生児に対する BCG 接種の効果 (Colditz et al, 1995)

効果の指標	総括的予防率	同左 95%信頼区間
結核患者 (試験)	0.742	(0.616, 0.826)
結核患者 (研究)	0.524	(0.379, 0.635)
結核死亡	0.648	(0.118, 0.860)
検査で確認された結核	0.826	(0.582, 0.928)
結核性髄膜炎	0.644	(0.300, 0.820)
全身播種結核	0.780	(0.581, 0.883)

注: 「試験」 - 無作為対照化試験、「研究」 - 症例対照研究.

世界的に見た効果のばらつきの原因: 環境中抗酸菌感染による干渉
経皮接種の効果: 皮内接種との比較 (南アフリカ)

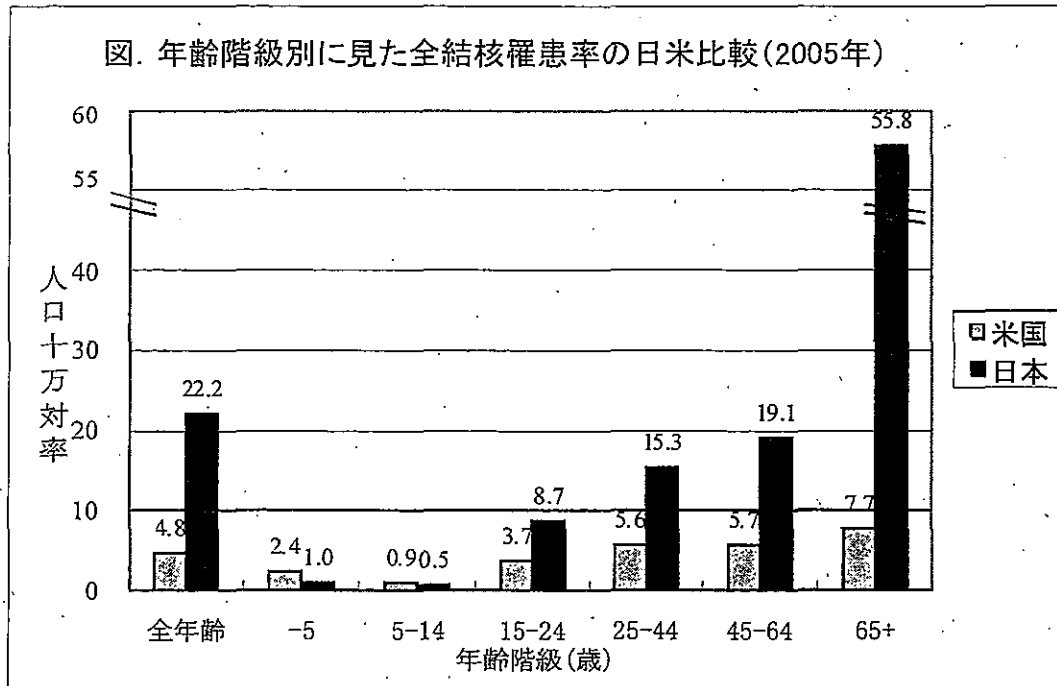
経皮接種の有効性

(南アフリカ、0-2歳、Hawkrige et al, 2008)

区分	皮内法 (5905人)		経皮法 (5775人)		差 (皮内-経皮)
	数	%	数	%	
確実	89	1.51 (1.20-1.86)	83	1.44 (1.14-1.79)	0.09 (-0.37-0.54)
疑い	95	1.61 (1.30-1.97)	118	2.04 (1.69-2.51)	-0.42 (-0.93-0.08)
可能性	178	3.01 (2.58-3.49)	174	3.01 (2.58-3.50)	-0.03 (-0.68-0.61)
総数	362	6.13 (5.52-6.79)	375	6.49 (5.86-7.18)	-0.36 (-1.27-0.54)

日本における効果 (森)

- 1) 感染危険率の推移から推定した罹患率と実測罹患率の比較 (次項)
- 2) 米国との小児結核罹患率の比較



6. 日本における現行接種計画の効果の推定 (モデル分析、森)

方法: BCG 接種が行われなかった場合に発生するはずの乳幼児 (0~9 歳) の結核患者数を結核感染危険率の推移をもとに推定し、観察された患者数と比較する。結核感染危険率は 1990 年に 0.063%、その後年率 3.5% で低下すると仮定。その後 2010 年まで毎年生まれるコホートがこの感染に曝露され、その後 BCG 免疫がない条件下で発病するものとする。発病率は感染後の年数及び年齢によって変わる (例. 既感染者が 0 歳ならば感染後 1 年間の発病率は 23%、1 歳ならば 12% 等々)。

結果:

Year	Predicted			Observed			Protection		
	0-4 yrs	5-9 yrs	0-9 yrs	0-4 yrs	5-9 yrs	0-9 yrs	0-4 yrs	5-9 yrs	0-9 yrs
1999	435.1	245.7	680.8	134	52	186	69%	79%	73%
2000	420.0	236.0	656.0	103	45	148	75%	81%	77%
2001	402.6	226.9	629.5	75	48	123	81%	79%	80%
2002	385.9	218.1	604.1	80	34	114	79%	84%	81%
2003	368.3	209.9	578.2	72	24	96	80%	89%	83%
2004	352.8	201.6	554.5	62	19	81	82%	91%	85%
2005	335.0	194.0	529.0	56	22	78	83%	89%	85%
2006	323.7	186.5	510.2	35	18	53	89%	90%	90%
2007	311.5	179.4	490.8	47	19	66	85%	89%	87%
2008	300.1	172.3	472.4	41	23	64	86%	87%	86%

吟味：

- BCG 接種がなければ、現在の乳幼児の結核罹患率は6（対十万）となり（米国の2倍）、結核性髄膜炎・粟粒結核が年間10件前後発生するであろう。
- 表中“Protection”はBCG接種のみでなく、化学予防（潜在性結核感染症治療）の効果も含むと考えられる。ただし2008年時点の化学予防例の73%（0～4歳）、95%（5～9歳）がBCG既接種であることからして、化学予防の効果は限定的であろう。
- 2008年の新規活動性結核の72%（0～4歳）、89%（5～9歳）がBCG既接種、これを一般人口におけるBCG既接種率と比較すれば、BCG接種の有効性は80%前後以上と概算できる。
- BCG接種を2010年に廃止すれば、2015年には0～4歳、5～9歳でそれぞれ50人（概算）、230人、2020年ではそれぞれ192人、108人が発病すると予想される。
- 現行BCG接種政策のリスク（副反応）対便益（結核の予防）のバランスは大略以下のようなになる。

リスク：年間約100万人の接種で重要な副反応として骨炎5件、 全身播種性BCG炎1例
便益：小児結核患者400人（うち10人は髄膜炎・粟粒結核）

したがって便益は明らかにリスクを凌駕する。現時点でBCGの廃止を議論するのは時期尚早であろう。2015年になっても上記バランスは、同様のリスクに対して、便益は患者300人（髄膜炎7例）である。2020年ですら便益は240人（同5人）程度となる。

7. 将来の接種制度の見直し

集団接種存廃の意思決定

効果と副反応のバランス

他の先進国の意思決定機構

例：スエーデン、デンマーク、チェコ、英国、フランス

IUATLDの基準（1994）：矛盾しており、妥当性がない

- ① 塗抹陽性肺結核罹患率が過去3年間にわたり5/10万以下。
- ② 5歳以下小児の髄膜炎罹患率が過去5年間1/1000万（総人口）以下。
- ③ 年間感染危険率が0.1%以下。

集団接種に代わる効果的選択的接種導入の可能性

高蔓延地域（ブロック、都道府県、県内地域）

途上国生まれ・帰国者

任意接種化：実効性は？

コッホ現象集計結果について

加藤誠也：結核予防会結核研究所

【目的】日本におけるコッホ現象の実態を明らかにして、発生時の対応、報告のあり方の検討を行う。厚生労働省結核感染症課の依頼によって、厚生労働科学新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」（研究代表者：加藤誠也）の一環として実施した。

【方法】対象は平成17年4月から21年3月までの4年間に厚生労働省に「コッホ現象」として報告された814例で、性別、接種月齢、気付くまでの期間、都道府県別の報告数、ツ反、結果判定の集計・分析を行った。都道府県毎の出生対報告数の算出に際しては平成17年から19年の都道府県別の出生数の平均を計算して用いた。結果については以下のように定義を再設定して判定した。

非特異的反応：結核に感染していない（真のコッホ現象でない）と判定された者。ツ反の結果が陰性で、調査票の分類で「経過観察」に区分された者を含めた。

経過観察：ツ反陽性で結核感染の疑い濃厚であるが、未治療のまま経過観察された者。潜在性結核感染症の治療を勧められたが家族が治療を拒否した者を含む。

コッホ現象：結核に感染していると判断された者で、発病及び潜在性結核感染症として治療を行った者。なお、「発病」はコッホ現象例の中で、その後の画像検査・菌検査による発病と判断され治療対象となった者とした。

他院紹介：検査または治療のために他院に紹介された者で最終判定結果が不明の者
不明：検査等の情報が不足で最終判定が不明な者

【結果】

(1) 性別及び月齢（図1）

男児370例(45.5%)、女児383例(47.1%)、報告書中に性別、生年月日等の個人情報隠されていた、あるいは記載がなかったため、不明であった者は61例(7.5%)であった。不明を除いた接種月齢の平均は4ヶ月（日齢で124日）であった。

(2) 気付くまでの期間（図2）

接種翌日に気付いた例が66.1%と最も多く、接種後3日までに95.6%が気付かされていた。一方で、接種後1ヶ月以降に3種混合の予防接種時に担当者から指摘された例もあった。

(3) 報告例数、出生10万対報告例数（表1、左欄）

4年間の報告例数は愛知124例に続いて、静岡54例、愛媛51例、岡山及び千葉44例の順になっている。一方、新潟、宮崎は2例、富山、鳥取、佐賀では報告がなかった。出生数10万対では愛媛109.2、大分74.8、岡山64.6、山形64.3、愛知44.5の順で、全国では18.8となっている。

(4) ツベルクリン反応検査結果（図3）

ツ反の結果は陰性555例(68.2%)、陽性144例(17.7%)、記載なし113例(13.9%)、未実施2例(0.2%)であったが、陽性例の中で接種後14日未満にツ反をされた者が80例(55.6%)、14日以上は18例(陽性者中の12.5%)、接種からツ反までの期間が記載されていない者が46例(同31.9%)あった。

(5) 判定結果 (図4)

非特異的反応の中に BCG 接種後 14 日以降にツ反が実施されていたツ反陽性例 2 例が含まれている。ツ反陽性で治療されずに経過観察となった 34 例中、14 日未満のツ反実施が確認できたのは 17 例 (50.0%) で 14 日以降 6 例 (17.6%)、実施時期不明は 11 例 (32.4%) であった。潜在性結核感染症の治療が必要と診断されたが、保護者の理解が得られず治療を拒否した例が 2 例であった。コッホ現象として潜在性結核感染症の治療を受けた 101 例中、ツ反陰性例が 7 例あった。その理由として、3 例は局所の皮膚反応が著しい、または減弱しないこと、1 例は菌陽性の結核患者との接触が挙げられていた。他院への紹介及び不明は何れも最終的な判定が把握できなかった者で、98 例 (12.0%) であったが、その中の 12 例はツ反陽性で精査または潜在性結核感染症治療を目的とした紹介であった。

(6) 判定結果の年度別推移 (図5)

年度別に見ると、非特異的反応は毎年減少し、4 年間で半減した。一方、コッホ現象と判定された例数は明らかな変化はなかった。(Fig. 2)

(7) 「真のコッホ現象」と考えられた数 (表 1 右欄)

コッホ現象として潜在性結核感染症 101 例または結核発病の治療を受けた 3 例、コッホ現象として治療を勧められたが家族が拒否した 2 例を「真のコッホ現象」として集計した。都道府県別で最も人数が多かったのは大阪府 15 人、続いて愛知 12 人、東京 10 人、和歌山 8 人、千葉 7 人の順であった。出生 10 万対では全国平均は 2.5 で、都道府県別の上位は和歌山県 25.6、愛媛県 10.7、鹿児島県 8.3、山形県 8.0、奈良県 6.6 であった。

(8) コッホ現象局所の重篤な障害

今回の報告及び予防接種副反応報告では、コッホ現象に伴う重篤な障害は認められなかった。

【まとめと考察】

1. 報告例は、都道府県により大きな違いがあった。これは感染危険度の違い以上に、接種時の保護者への説明、相談後の対応、市町村から都道府県までの報告システムなど人為的な要因も関与しているものと考えられた。
2. 非特異的反応は経年的に減少したが、局所反応の経過によって非特異的反応と判断できることが普及したためと考えられる。
3. コッホ現象が関係する重篤な副反応の報告は見られなかった。
4. 年間感染危険率に基づく感染者の推定値を以下のように計算した。
 - ・ 年間感染危険率 (r) を 0.02% から 0.04%
 - ・ 接種月齢 124 日、BCG 接種からツ反まで 7 日程度
 - ・ 暴露からコッホ現象成立までの期間 (T) を 30-60 日
 - ・ 報告集団の 10 万対感染推計数 (N) を $N=100,000 \times r \times (124+7-T)/365$ として計算

表3 年間感染推定数 (10万対)

暴露→ コッホ現象	年間感染危険率		
	0.02%	0.03%	0.04%
60日	3.9	5.8	7.8
45日	4.7	7.1	9.4
30日	5.5	8.3	11.1
15日	6.4	9.5	12.7

コッホ現象報告数10万対2.5は期待値よりも低かった。この理由は以下のようなことが考えられる。

- (1) 感染危険があった児は通常のBCG接種を受けないこと、
- (2) 今回の報告での「真のコッホ現象」106例(13.0%)に対して、最終的な転帰が報告されていない約12%に「真のコッホ現象」が含まれていたと推定されること、
- (3) 局所反応が見過ごされて報告されなかった可能性、
- (4) 局所反応判明後に適切な感染診断がなされなかった可能性、
- (5) 対象月齢が生後4ヶ月程度で推定されている年間感染危険率よりも感染が起こっていない可能性

結語

報告数には人為的な要因が関係している可能性があり、適切な措置の徹底を図るため、今後とも保護者及び医療機関等に対してコッホ現象に関する正しい情報提供をする必要がある。コッホ現象に係る重篤な副反応の報告は見られず、BCG直接接種は安全であることが確認できた。

表1. 都道府県別報告数と及び「真のコッホ現象」

都道府県	報告数		報告数 (出生10万対)		真のコッホ現象 実数		真のコッホ現象 (出生10万対)	
	実数	順位	数値	順位	実数	順位	数値	順位
北海道	7	30	4.2	43	2	14	1.8	21
青森	6	32	14.4	25	0	30	0	30
岩手	4	34	9.5	32	0	30	0	30
宮城	12	20	15.3	23	2	14	2.5	17
秋田	3	36	9.8	31	0	30	0	30
山形	24	12	64.3	4	3	10	8.0	4
福島	18	15	25.9	12	1	21	1.4	26
茨城	10	23	10.1	30	1	21	1.0	28
栃木	11	21	15.8	22	0	30	0	30
群馬	16	18	23.5	15	1	21	1.5	25
埼玉	41	6	16.9	20	4	9	1.7	22
千葉	44	4	21.4	16	7	5	3.4	11
東京	30	9	7.4	36	10	3	2.5	18
神奈川	19	14	6.1	37	3	10	1.0	29
新潟	2	42	2.7	44	0	30	0	30
富山	0	45	0.0	45	0	30	0	30
石川	10	23	24.5	14	0	30	0	30
福井	9	25	31.2	10	1	21	3.5	10
山梨	3	36	10.6	28	0	30	0	30
長野	4	34	5.4	38	2	14	2.7	16
岐阜	13	19	18.2	17	2	14	2.8	14
静岡	54	2	41.3	6	0	30	0	30
愛知	123	1	44.5	5	12	2	4.3	8
三重	11	21	17.6	19	2	14	3.2	12
滋賀	7	30	13.2	26	0	30	0	30
京都	8	27	9.2	34	2	14	2.3	19
大阪	32	8	10.4	29	15	1	4.9	6
兵庫	28	11	14.5	24	2	14	1.0	27
奈良	8	27	17.7	18	3	10	6.6	5
和歌山	9	25	28.8	11	8	4	25.6	1
鳥取	0	45	0.0	45	0	30	0	30
島根	6	32	25.5	13	0	30	0	30
岡山	44	4	64.6	3	3	10	4.4	7
広島	38	7	37.5	7	0	30	0	30
山口	17	16	36.5	9	0	30	0	30
徳島	3	36	12.4	27	1	21	4.1	9
香川	3	36	8.6	35	1	21	2.9	13
愛媛	51	3	109.2	1	5	6	10.7	2
高知	1	44	4.2	42	0	30	0	30
福岡	17	16	9.4	33	5	6	2.8	15
佐賀	0	45	0.0	45	0	30	0	30
長崎	8	27	16.3	21	1	21	2.0	20
熊本	3	36	4.7	40	1	21	1.6	23
大分	30	9	74.8	2	0	30	0	30
宮崎	2	42	5.0	39	0	30	0	30
鹿児島	22	13	36.7	8	5	6	8.3	3
沖縄	3	36	4.6	41	1	21	1.5	24
全国合計	814				106			
全国平均	17.3		18.8		2.3		2.5	

図1. 性別・接種月齢(N=814)

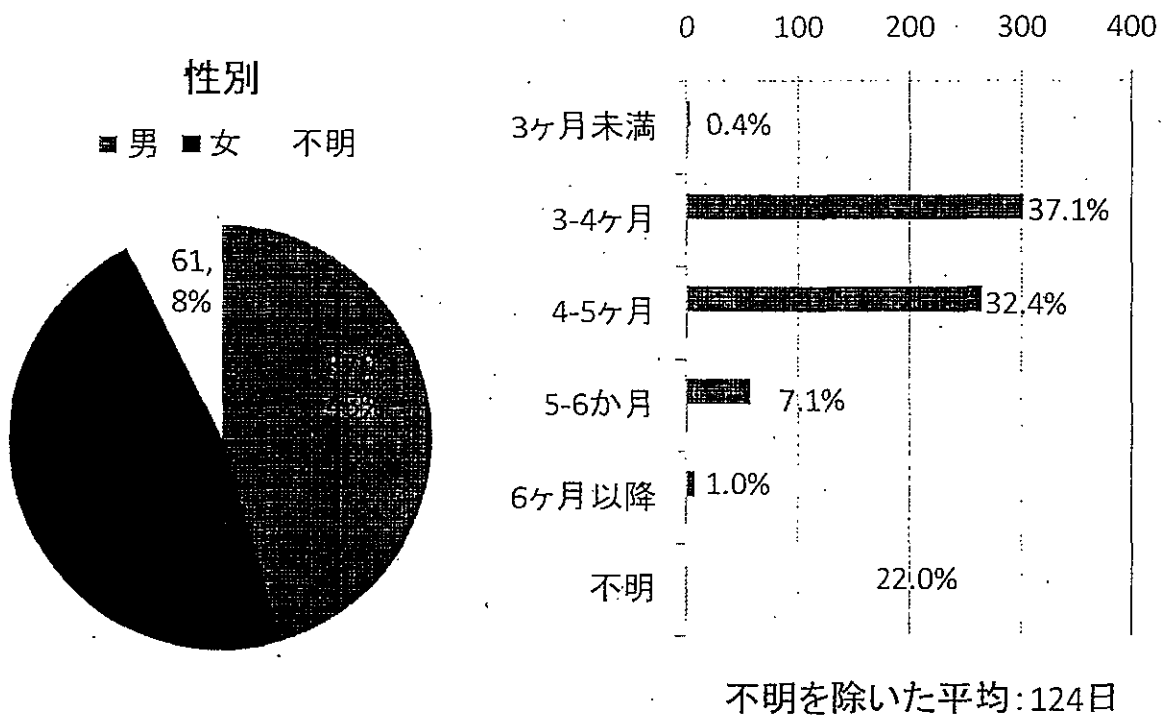


図2. 接種後, 気付くまでの日数

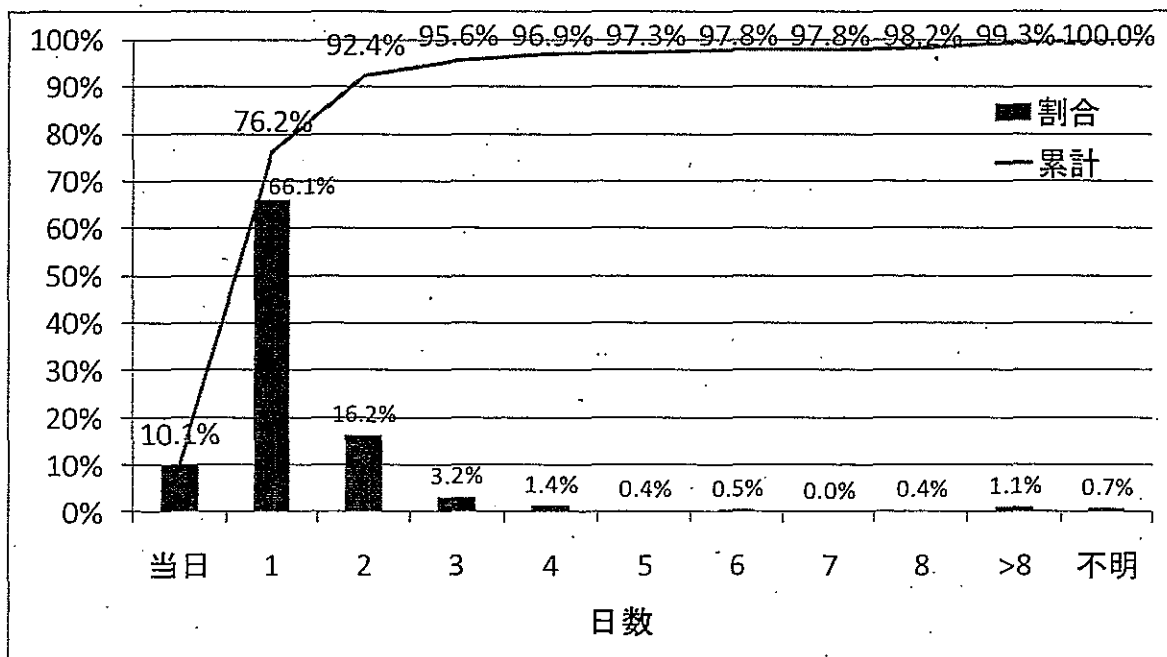


図3. ツベルクリン検査結果(n=814)

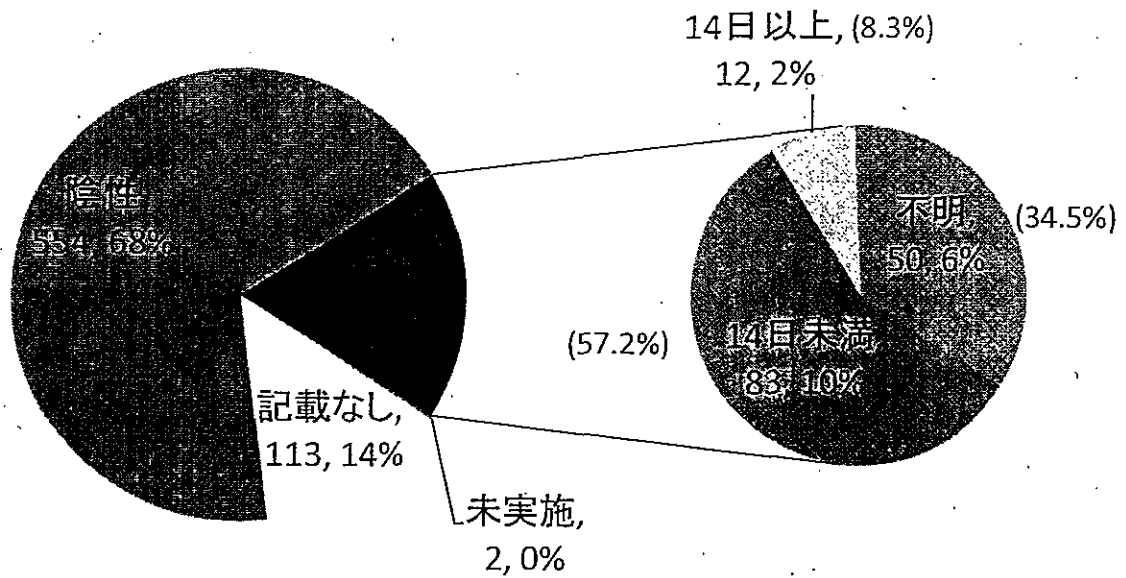
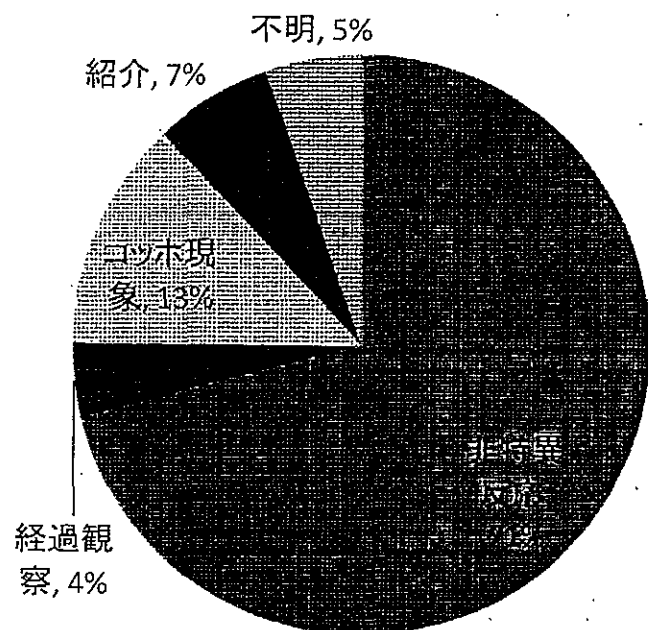


図4. 判定結果



(補足)

判定	N	備考
非特異反応	578	ツ反陽性: 2例 (BCG接種2週以上)
経過観察	34	全てツ反陽性 (治療拒否2例)
ツボ現象	104	発病3例含む ツ反陰性: 6例 ツ反結果不明: 3例
他院紹介	53	ツ反陽性: 11例
不明	44	ツ反陽性: 1例
合計	814	

図5. 報告数の推移

