

表2. DARE の検索結果

No	DARE 番号	タイトル	著者	タイトル日本語訳	著者の目的	備考
1	DARE999377	Does this adult patient have acute meningitis?	Attia J, Hatala R, Cook D J, Wong J G	この成人患者は急性髄膜炎か?	成人髄膜炎の診断における臨床検査の正確度(偏り)と精度(バツキ)をレビューすること。	
2	DARE951914	The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature	Colditz G A, Berkey C S, Mosteller F, Brewer T F, Wilson M E, Burdick E, Fineberg H V	結核予防のための新生児と乳幼児におけるBCG予防接種の有効性: 出版された文献のメタ・アナリシス		予防で治療ではない

表3. Embase 検索結果一覧

No.	Title	Author(s)	Source
#R1	Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing antigen 85A boosts BCG-primed and naturally acquired antimycobacterial immunity in humans	McShane H, Pathan A.A, Sander C.R, Keating S.M, Gilbert S.C, Huygen K, Fletcher H.A, Hill A.V.S.	Nature Medicine (2004) 10:11 (1240-1244)
#R2	Control of an outbreak of BCG complications in Gaza	Daoud W.	Respirology (2003) 8:3 (376-378)
#R3	Immunization Monitoring Program, Active: A model of active surveillance of vaccine safety	Scheifele D.W, Halperin S.A, Morris R, Dery P, Lebel M, Moore D, Le Saux N, Ford-Jones L, Law B, Tan B, Jadavji T, Kellner J, Vaundry W, King A, Walop W, Waters J.	Seminars in Pediatric Infectious Diseases (2003) 14:3 (213-219)
#R6	National study of adverse reactions after vaccination with bacille Calmette-Guerin	Turnbull F.M, McIntyre P.B, Achat H.M, Wang H, Stapledon R, Gold M, Burgess M.A.	Clinical Infectious Diseases (2002) 34:4 (447-453)
#R7	Perinatal HIV management	Sridhar K, Narang A.	Perinatology (2001) 3:6 (287-293)
#R9	Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa	Jeena P.M, Chhagan M.K, Topley J, Coovadia H.M.	Bulletin of the World Health Organization (2001) 79:4 (337-343)
#R11	Vaccination of the HIV-1 infected child	Madhi S.A.	South African Medical Journal (2001) 91:12 (610-613)
#R13	Tuberculin conversion after BCG vaccination: Comparison by gestation and by age at immunization in Myanmar	Tun K.M, Win H, Oo A.K, Myint S.S, Hla S.K, Naing H.	Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (2000) 94:2 (219-220)
#R15	Congenital tuberculosis	Mallory M.D, Jacobs R.F.	Seminars in Pediatric Infectious Diseases (1999) 10:3 (177-182)
#R17	Adverse event following immunization (AEI) after BCG vaccinations	Szczuka I.	Pneumologia i Alergologia

in years 1994-1997 - The magnitude of the problem
 Reduction of vertical human immunodeficiency virus (HIV) transmission and medical follow-up of HIV-exposed children
 Neonatal tuberculosis

#R 20 Buchholz B. Beichert M. Ramasubbu K. Niessen K.H. Bohler T. Giampaolino D. De Rosa E. Mastrullo F. Paludello R.
 Pankowska A. Rozniecki J.
 WHO Drug Information (1997) 11:4 (263)

#R 23 Complications after BCG vaccination in children from urban area of lodz in 1994-1995
 BCG vaccine (dried)

#R 24 Puliyel J.M. Hughes A. Chiswick M.L. Mughal M.Z.
 Comstock G.W. Al-Kassimi F.A. Al Hajjaj M.S. Al-Orainey I.O. Bangboye E.A.
 Pharoah P.D.P. Watson J.M. Sen S.
 Abel S.J.C. Ward H.E. Allen H. Pritchard R. Wheatley J.R. Crawford H.
 Romanus V. Fasth A. Tordai P. Wilholm B.E.
 Besnard M. Sauvion S. Offredo C. Gaudelus J. Gaillard J.-L. Veber F. Blanche S.
 Nair P.M.C. Narang A.
 Wiersbitzky S.
 Clarke A. Rudd P.
 Stogmann W.

#R 25 Adverse local reactions from accidental BCG overdose in infants

#R 27 Does the protective effect of neonatal BCG vaccination correlate with vaccine-induced tuberculin reactions?

#R 28 Selective or universal neonatal BCG immunization: What policy for a district with a high incidence of tuberculosis?

#R 31 Development of multidrug resistant tuberculosis following supervised care: A case for directly observed therapy

#R 32 Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: Implications for the vaccination policy in Sweden

#R 47 Bacillus Calmette-Guerin infection after vaccination of human immunodeficiency virus-infected children

#R 48 Management of a baby of tuberculous mother

#R 52 BCG vaccinations in newborns?

#R 53 Neonatal BCG immunisation

#R 55 BCG-vaccination

#R 57 Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination

Polska (1999) 67:5-6 (208-216)
 Pediatrics and Related Topics (1998) 37:2-4 (133-149)
 Rivista Italiana di Pediatria (1997) 23:6 (1002-1006)
 Pneumonologia i Alergologia Polska (1997) 65:11-12 (761-766)
 British Medical Journal (1996) 313:7056 (528-529)
 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (1996) 154:1 (263-264)
 Public Health (1996) 110:3 (179-183)
 Australian and New Zealand Journal of Medicine (1996) 26:2 (228-229)
 Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics (1993) 82:12 (1043-1052)
 Pediatric Infectious Disease Journal (1993) 12:12 (993-997)
 Indian Pediatrics (1992) 29:6 (797-801)
 Kinderarztliche Praxis (1992) 60:3 (100-101)
 Archives of Disease in Childhood (1992) 67:4 (473-474)
 Wiener Medizinische Wochenschrift (1991) 141:12 (265-266+268)
 Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (1988) 63:2 (47-59)

厚生労働科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

結核感染の診断技術の確立に関する研究

分担研究者 原田登之 (財)結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター
免疫検査科科长

研究要旨

結核菌特異抗原による全血刺激に対するインターフェロン γ 応答にもとづく結核感染診断の技術である QuantiFERON-TB 第二世代(QFT-2G)については、昨年度までのわれわれの研究でその感度、特異度が確立された。今年度はこれらのいくつかの診断特性について研究を行った。

①結核菌吸入後 QFT2G 陽転までの期間：ツベルクリン反応の場合と同様 2-8 週間程度と考えるが、さらにその後に陰性から陽性になるものも少数あり、今後例数を重ねていくことが必要である。

②結核化学療法および予防内服による QFT 反応の変動を解析するため、化学療法終了者 50 名、予防内服完了者 37 名について検討した。化学療法終了者 50 名中、依然として 27 名が QFT 陽性であった(陽性率 54.0%)。先に行ったより規模の大きい結核患者の治療前の治験における年齢階級別の陽性率から予測された陽性率は 90.3%であるので、治療によって 36.3%が陰性になった可能性がある。また予防内服前 QFT 陽性者 32 名中、予防内服終了後依然として 32 名が QFT 陽性であり(陽性率 75.0%)、ここでは 25.0%が陰転したことになる。しかし、陽性であっても内服後の数値は、全体的に低下傾向が見られたことから、定期外健診やハイリスクグループ等における QFT 検査結果を考察する際にはこれらの情報を得ることが極めて重要であると考えられる。

③新生児における QFT 検査の妥当性については、採血量の節減の観点からは、通常必要量 5ml を 3ml にしても、検査精度はほぼ保ちうるということが知られた。また免疫応答については今後の課題である。

④QFT2G の感度をさらに向上させるために、個々のリンパ球そのものの応答を観察する方法(ELISPOT)との比較を行った。後者の方がやや精度が高い印象であったが、両者のさらに詳しい診断特性については今後さらに研究を進めたい。

A. 研究目的

従来、結核感染を診断する方法としてツベルクリン反応(ツ反)が使用されて来たが、ツ反に用いられる PPD は BCG や他の抗酸菌との交差性成分を含有しているため、BCG 接種や非結核性抗酸菌感染によってもツ反が陽性になる。従って、ツ反をもとに

結核感染を診断することは、BCG 接種が行われている日本において極めて難しい。この点について我々は、既に BCG には存在しない結核菌群抗原 ESAT-6 および CFP-10 で全血を刺激し、T リンパ球から産生される IFN- γ を測定することに依り結核感染を判定する方法(QuantiFERON-TB 2nd

Generation : QFT-2G) を評価し、本方法は優れた特異度および感度を持つことを報告した。さらに、QFT-2G を定期外健診に用い、ツ反による予防内服対象者の中から真の結核感染者を検出できることを示した。このように QFT-2G の導入は結核対策上極めて有用であることは明らかであるが、新規の診断法であるため幾つかの解決すべき疑問点が残されている。今年度は、以下に記載した疑問点を明らかにするため、QFT-2G 検査の特性をさらに詳細に検討した。

- ①感染後 QFT-2G が陽性になるまでの期間について
- ②新生児における QFT-2G 検査結果の正当性について
- ③QFT-2G 偽陰性者から正確な感染を検出するための方法について
- ④化学治療および予防内服が QFT-2G 検査結果に及ぼす影響について

B. 研究方法

いずれの課題についても、結核感染に曝露された接触者について、採血を行い、QFT 検査を行い、その時点の曝露後の期間等に関して分析を行った。また④については化学予防の前後に QFT 測定を行い、前後の値の比較を行った。

(倫理面への配慮)

全ての対象者は事前に QFT-2G の説明を受け、同意した者について検査を行った。

C. 研究結果

- 1) 感染後 QFT-2G が陽性になるまでの期間について

現在定期外健診における QFT-2G 検査は、患者登録 2 ヶ月後の通常の定期外健診とほぼ同時期に行われている。QFT-2G 検査を実施した定期外健診以降 2 年経過した事例における結核患者の発生を現在集計しているが、患者の発生は認められていない。このことから、QFT-2G 検査の実施は、現行の定期外健診に準じて行うことが妥当であると

考えられる。しかし、ある定期外健診事例において経時的に QFT-2G 検査を行った結果、通常の患者登録 2 ヶ月後の健診時には QFT-2G 反応が陰性であった 2 名が検査後約 1 ヶ月後と 5 ヶ月後に陽性に転じた。

- 2) 新生児における QFT-2G 検査結果の正当性について

現行の QFT-2G 検査には最低 5ml の血液が必要とされるため、新生児に適応する最初の段階として検体の少量化を検討した。現行の半量および三分の一量のアッセイ系と、現行の量を用いた際の結果を比較し、半量を用いた結果は現行量の結果と高い一致率を示した。この結果に基づき、現在半量法による新生児・幼児の結核患者において、QFT-2G の感度を検討中である。

- 3) QFT-2G 偽陰性者から正確な感染を検出するための方法について

QFT-2G より高い感度を持つと報告されている ELISPOT 法を用いることで、QFT-2G 偽陰性者を検出できる可能性が考えられる。この考えに基づき、現在新規結核患者を対象とし ELISPOT と QFT-2G の感度を比較している。これまでのところ、患者 35 名中 QFT-2G 陰性者は 9 名であるが ELISPOT では 5 名が陽性となり、ELISPOT 法が QFT-2G より高感度であることが示唆されている。また、ELISPOT は末梢血のリンパ球を精製し、一定数を抗原と共に培養するため、AIDS 患者のような T リンパ球が減少している状態においても結核感染を高感度に検出できると考えられる。このように今後、免疫抑制状態における診断感度について、さらに規模の大きい研究が望まれる。

- 4) 化学治療および予防内服が QFT-2G 検査結果に及ぼす影響について

結核化学療法および予防内服による QFT-2G 反応の変動を解析するため、化学療法終了者 50 名、予防内服完了者 37 名について検討した。化学療法終了者 50 名中、依然として 27 名が QFT 陽性であった (陽性率 54.0%)。先に行ったより規模の大きい結

核患者の治療前の治験における年齢階級別の陽性率から予測された陽性率は 90.3%であるので、治療によって 36.3%が陰性になった可能性がある。また予防内服前 QFT-2G 陽性者 32 名中、予防内服終了後依然として 32 名が QFT-2G 陽性であり(陽性率 75.0%)、ここでは 25.0%が陰転したことになる。しかし、陽性であっても内服後の数値は、全体的に低下傾向が見られたことから、定期外健診やハイリスクグループ等における QFT-2G 検査結果を考察する際にはこれらの情報を得ることが極めて重要であると考えられる。また、QFT-2G 検査における陽性というのは、現時点で抗原提示を可能にする、ある程度の結核菌数が体内に存在している状態を捉えていると解釈できるため、これら終了者における QFT-2G 検査の動態をさらに長期に渡り観察する必要性が示された。

D. 考察

1) 感染後 QFT-2G 陽性までの期間

患者登録 2 ヶ月後の検診では、陽転するには時期的に尚早というケースもあることが窺われるが、現時点で集団感染事例を QFT-2G 検査でフォローしている研究は本事例だけであり、今後 QFT-2G 検査実施の適切な時期を決定するためにも、規模を広げる必要性があると考えられる。細胞免疫の成立という側面からすれば、ツベルクリン反応の成立と同じと考えることもできるが、特異抗原への反応性という点で PPD への応答とは異なることも考え得る。

2) 新生児 QFT-2G 検査結果の妥当性

新生児におけるこの検査のパフォーマンスは、使用血液量の節減の可能性という現実の問題とは別に、免疫応答が未熟な個体としての問題ももっており、慎重に検討を進める必要があると考える。

3) QFT-2G 偽陰性者への対応

ELISPOT と QFT-2G の感度の比較では、結核患者においては前者がやや感度が高い

ように見受けられる。単に感受性の違いだけではなく、原理の差から診断特性の違いを明らかにすれば、両者の効果的な使い分けをすることができるようになるので、今後より規模の大きい研究が望まれる。

4) 化学治療・予防内服の影響

この観察は厳密な対照を設定したものでないので、今後はより厳密な方法で検証する必要がある。ただこのような免疫応答の変化はツベルクリン反応についても様々に観察されているところであるが、特異抗原の場合には、さらに IFN- γ 応答の場合にはまた違った反応になることも考えられる。昨年度の我々の研究では、感染から何十年という長期間経過した場合には、QFT 陽性率はかなり低下することが示唆され、これはツベルクリン反応よりも顕著と考えられる。この差は何によるものなのか、また治療などによる応答の低下と自然経過での低下に違いがあるのか、など解明すべき点は多い。

E. 結論

QFT-2G 検査の適切な実施時期については、現行の定期外検診と同様に患者登録後 2 ヶ月後で概ね妥当と考えられるが、個人によっては 2 ヶ月後以降に陽性になる事例もあるため、接触者について患者登録後 2 ヶ月後の定期外健診以降にも定期的に QFT-2G 検査による追跡をする方法が考えられる。新生児・幼児に対する QFT-2G 検査の適応については、来年度に現行の半分量の血液を用いた系で検討する。QFT-2G 偽陰性者については、ELISPOT 法により検出できる可能性が示唆された。QFT-2G と ELISPOT の感度に関しては、来年度により規模の大きい研究が望まれる。化学治療および予防内服が QFT-2G 検査に及ぼす影響としては、処置後全体的に反応が低下することが見られた。しかし、処置終了直後では依然として高率で QFT-2G 陽性者が存在するため、今後長期的なフォローが望まれ

る。

F. 健康危惧情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 原田登之、森 亨、宍戸眞司、樋口一恵、関谷幸江：集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON®TB-2G の有効性の検討. 結核 2004 ; 79 : 637-43.
- 2) 原田登之、樋口一恵、関谷幸江、Jim Rothe、木藤 孝、森 亨：結核菌抗原 ESAT-6 および CFP-10 を用いた結核感染診断法 QuantiFERON®TB-2G の基礎的検討. 結核 2004 ; 79 : 725-735.

2. 学会発表

- 1) 森 亨、原田登之、樋口一恵、関谷幸江、島尾忠男：日本の一般住民集団における結核感染の実態—QuantiFERON-Gold による感染診断の試み—. 第 79 回日本結核病学会総会、名古屋、2004. 4 月
- 2) 中島由槻、原田登之、樋口一恵、関谷幸江、森 亨：結核診療施設職員における結核感染の状況—QuantiFERON-Gold による感染診断の試み—. 第 79 回日本結核病学会総会、名古屋、2004. 4 月
- 3) 小川賢二、多賀 収、山田憲隆、伊藤祐子、後藤邦彦、須藤幸雄、田野正夫、樋口一恵、原田登之、森 亨：当院職員における QFT-2G (ESAT-6、CFP-10) とツベルクリン反応の比較. 第 79 回日本結核病学会総会、名古屋、2004. 4 月
- 4) 原田登之、樋口一恵、関谷幸江、宍戸眞司、森 亨：新規結核感染診断法による学校における結核集団感染の解析. 第 79 回日本結核病学会総会、名古屋、2004. 4 月
- 5) 樋口一恵、原田登之、関谷幸江、宍戸眞司、森 亨：新規結核感染診断法による若年者集団における集団感染の解析. 第 79 回日本結核病学会総会、名古屋、2004. 4 月
- 6) 福永 肇、江田良輔、竹山博泰、原田登之、樋口一恵、森 亨：病院内接触者検診における結核感染診断法による解析. 第 79 回日本結核病学会総会、名古屋、2004. 4 月
- 7) 宮下裕文、原田登之、樋口一恵、森 亨：接触者検診における QFT-2G の応用可能性について. 第 79 回日本結核病学会総会、名古屋、2004. 4 月
- 8) 鈴木公典、小野崎郁史、志村昭光、原田登之、森 亨：高齢者における QuantiFERON-TB 第二世代の検討. 第 79 回日本結核病学会総会、名古屋、2004. 4 月
- 9) 川辺芳子、鈴木純子、益田公彦、斉藤若奈、原 弘道、宮本 牧、土屋香代子、永井英明、長山直弘、赤川志のぶ、町田和子、倉島篤行、四元秀毅、原田登之、樋口一恵、森 亨：新しい結核感染診断キット QuantiFERON®-TB の臨床評価—とくに判定基準の検討. 第 79 回日本結核病学会総会、名古屋、2004. 4 月
- 10) 原田登之、樋口一恵、関谷幸江、宍戸眞司、森 亨：新規結核感染診断法を用いた外国人就労者における結核集団感染の解析. 第 79 回日本結核病学会総会、名古屋、2004. 4 月
- 11) Harada N, Higuchi K, Sekiya Y, Kitoh T, Mori T: Evaluation of a new diagnosis system for *M. tuberculosis* infection. 35th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2004. 28 October-1 November.
- 12) Higuchi K, Harada N, Sekiya Y, Nakajima Y, Mori T: Investigation of *M. tuberculosis* infection among health care workers in Japan. 35th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2004. 28

October-1 November.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

分担研究課題 結核感染の技術の確立に関する研究

資料

接触者健診における QuantiFERON-TB 第二世代®による感染診断の経費効果分析

森 亨・原田登之

(財)結核予防会結核研究所

感染性患者の発生に際して行われる接触者健診¹⁾においては29歳以下の年齢に対してはツベルクリン反応検査を用いた結核感染の診断を行い、それによって結核感染が特に疑われる者に対しては化学予防が指示される。ただし、この際大きな問題になるのは、日本ではBCG接種が広範に行われているためツベルクリン反応検査による感染の診断に信頼性がないことであった。近年、新たに発見された結核菌特異抗原による全血刺激に対するインターフェロン γ 応答の簡易定量システム(QuantiFERON-TB 第二世代、以下QFT)が開発され、これの我国における臨床試験²⁾でかなり有望な診断パフォーマンスが得られた。その後我々はこれをさまざまな接触者健診に試用し、その有用性を確認している³⁾⁴⁾。海外でも同様の所見が報告⁵⁾されている。ただこの検査技術の問題はツベルクリン反応検査に比して1人あたりの経費が遙かにかかることである。2005年4月時点でその40人分のキットの国内価格は16万円となっている(ニチレイ⁶⁾)。そこでこの技術をどのように用いることが対経費効果的であるかを検討することとした。

方法

この分析では、若年者の集団感染曝露において、その成員に対してツベルクリン反応検査を行い、それにもとづいてQFTを併用する状況を想定する。その際成員における過去のBCG接種の状況や、今回の感染曝露による感染の程度等をさまざまに仮定し、その中で診断される「感染疑い者」に対するINHによる化学予防の効果を、結核治療費軽減と救命件数とでみる。具体的な仮定等は以下のとおりである。

1. 年齢20歳、接種後ツベルクリン反応の強さが様々な集団において、感染曝露があったとして接触者健診を行う。
2. 方策として健診ではまずツベルクリン反応を行い、続いてS₁:ツベルクリン反応(ツ反)発赤30mm以上にマル初を指示(厚生労働省基準⁷⁾による)、S₂:ツ反30mm以上にQFT、QFT陽性者にマル初を指示する、S₃:ツ反20mm以上にQFT、QFT陽性者にマル初を指示する、S₄:ツ反10mm以上にQFTを指示し、QFT陽性者にマル初を指示する。
3. 今回の对患者接触で感染を受けた者の割合はI₁:10%、I₂:20%、I₃:50%を仮定する。以前に受けた感染は無視する(20歳ならば1%程度⁸⁾であろう)。

4. 過去に受けた BCG 接種やツベルクリン反応検査の結果として、感染曝露前のツベルクリン反応は B₁ (強い)、B₂ (中等度)、B₃ (弱い) の3通りを、それぞれ図1のような分布として想定する。
5. 曝露して感染を受けた者のツ反の分布は T₁: 結核患者と同じ (平均 30mm、標準偏差 10mm)、T₂: 平均 50mm、標準偏差 15mm の2通りとする。
6. 感染後の発病率は生涯を通して累計 30%とする。
7. 化学予防の効果は 70%とする。
8. 経費指標としては発症患者数とそれを治療するための経費、検査のための経費 (ツ反、QFT)、化学予防のための医療費 (薬剤、副作用検査経費; 化学予防は 6 ヶ月の外来通院、治療は 2 ヶ月入院その後 4 ヶ月外来での標準治療) とする。これらは現在の医療費体系に基づいて推定した以下のような平均的な値 (1 人、1 件あたり単価) をもちいる。患者発生の時間分布に関する割引、間接的な経費 (交通費や労働損失など) は省略する。ツベルクリン反応検査 1,500 円、QFT 検査 5,000 円および 10,000 円、化学予防 52,000 円、結核医療費 1,500,000 円。
9. 各方策に対する結果指標としては、診断 (化学予防指示) 精度、発病予防件数、および対経費効果をみるために 1 人の患者発生を予防するための経費、何もしない場合に比した総経費節減額、を用いる。

図1. 感染曝露前のツベルクリン反応の分布の仮定

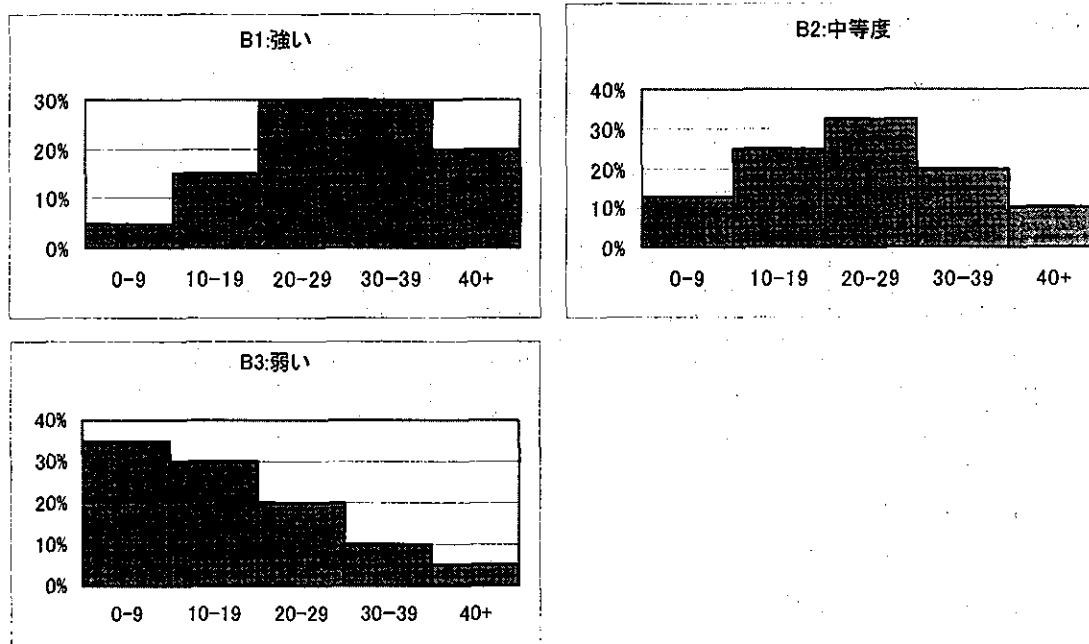
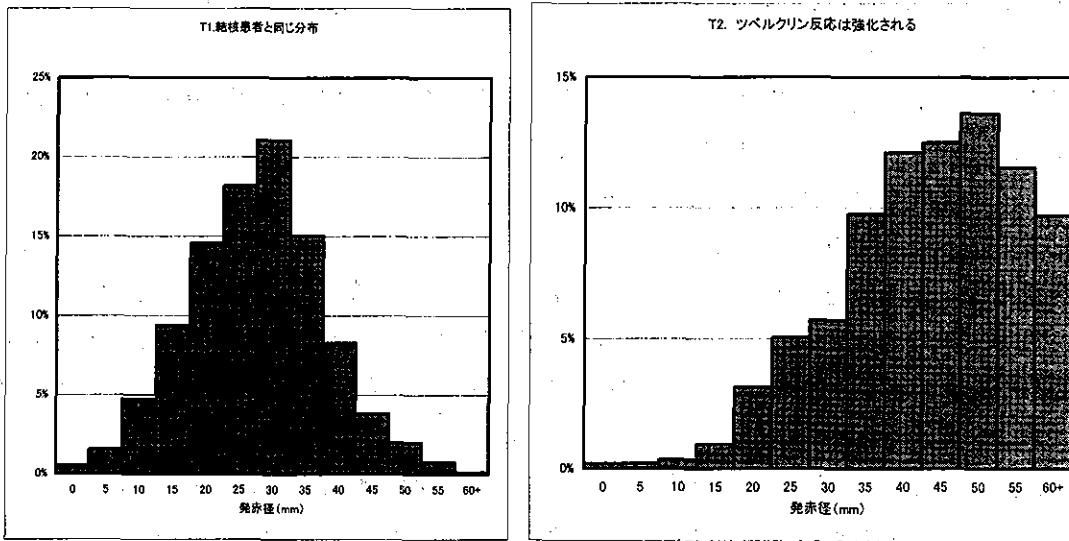


図2. 感染後のツベルクリン反応の分布の仮定



計算は以下の方式に基づいて、Excel スプレッドシート上で行う。例として、対象者の曝露前のツベルクリン反応が中等度 (B₂)、暴露による感染が 20% (I₂) に起こり、感染後ツベルクリン反応は増強する (T₂) とした場合について計算の手順を示す。

1) 接触者健診で見たツベルクリン反応の強さ別の既感染者の分布

ツ反応径	曝露前 ^a	既感染者 ^b	ばく露後のツベルクリン反応		
			未感染 ^c	既感染 ^d	総数 ^e
0-9mm	0.05	0.004	0.04	0.0008	0.0408
10-19mm	0.15	0.013	0.12	0.0026	0.1226
20-29mm	0.3	0.082	0.24	0.0164	0.2564
30-39mm	0.3	0.1545	0.24	0.0309	0.2709
40mm+	0.2	0.7465	0.16	0.1493	0.3093
総数	1	1	0.8	0.2	1

- a. 図 1-B1 より。
- b. 図 2-T2 より。
- c. I₂ (20%が感染) により、a 欄×(1-0.2)として。
- d. 同上により b 欄×0.2 として。
- e. c と d の和による合成分布。

2) 方策 (QFT 適用方法) 別に見た患者発生・予防投薬対象者数等の分布

方策	QFT 被験者数 ^f	化学予防対象 ^g	既感染の化学予防例 ^h	放置された既感染者 ⁱ	発生患者数 (対千) ^j
S1: ツ反のみ	0.000	0.5802	0.1802	0.0198	22.2
S2: ツ反 30mm+に QFT	0.5802	0.1684	0.1604	0.0396	26.3
S3: ツ反 20mm+に QFT	0.8366	0.1878	0.1750	0.0250	23.3
S4: ツ反 10mm+に QFT	0.9592	0.1925	0.1773	0.0227	22.8

f. e 欄の当該ツ反範囲の和。

g. 「ツ反のみ」は発赤 30mm+ 全員。以下は、h 欄+当該ツ反範囲の c 欄×(1-QFT の特異度 0.98)

h. 「ツ反のみ」は発赤 30mm+ の d 欄。以下は、当該ツ反範囲の d 欄×QFT の感度 0.89。

i. 既感染率 (20%) - h 欄

j. (i 欄+h 欄×(1-化学予防有効率)) ×発病率

3) 実際的な診断パフォーマンス

各方策 (S₁~S₄) を感染曝露前ツベルクリン反応分布 (B₁~B₃) および感染後ツベルクリン反応分布 (T₁, T₂)、ばく露による感染率 (I₁~I₃) に適用した場合に、「感染を受けたとして化学予防を指示する」診断の精度について、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を以下のように計算した。

感度：全体の既感染者中の化学予防被指示者の割合。H 欄/I (上の例では 0.2)

特異度：全体の未感染者中の化学予防未指示者の割合。(1-g 欄-i 欄)/(1-I)

陽性的中率：化学予防被指示者中の真の既感染者の割合。h 欄/g 欄

陰性的中率：化学予防未指示者中の真の未感染者の割合。(1-g 欄-i 欄)/(1-g 欄)

4) 関連経費の推定

健診の対象者を 1000 人として、これら全員へのツベルクリン反応検査、QFT 検査 (f 欄×1,000)、化学予防 (g 欄×1,000)、そして治療 (j 欄) を計算する。「予防された患者数」は j 欄と健診をしなかった場合の発生患者数 (上の例では 1,000×既感染率×0.3) との差を用いる。

結果

1. 化学予防指示のための診断精度

感度、つまりこの集団中の既感染者のなかで、各方策による健診で化学予防を指示される者の割合は、感染曝露後のツベルクリン反応分布に依存し、感染後の反応は通常観察される結核患者の反応と同じ程度とした場合と、BCG 既接種集団においてはそれよりも増強されると仮定した場合とでかなりちがう。後者においては、前者に比して感度は一様に高

く、また QFT を追加することは決して利益にならない。前者では「ツ反のみ」ではきわめて低く、10mm 以上、20mm 以上に QFT を追加すると多少有利になる。

これに対して特異度は、曝露前のツベルクリン反応分布に依存する。つまり BCG 接種歴等による以前からのツベルクリン反応が強い集団では一般に特異度は低く、これはツベルクリン反応検査のみの方策で顕著である。QFT の追加は明らかに、一様に特異度を向上させる。

表 1. 各方策別に見た診断精度

方策	感度		特異度		
	感染後ツ反分布		曝露前ツ反分布		
	T ₁ 患者並み	T ₂ 増強	B ₁ 強い	B ₂ 中等度	B ₃ 弱い
S ₁ :ツ反のみ	0.511	0.901	0.500	0.700	0.850
S ₂ :30+QFT	0.455	0.802	0.990	0.994	0.997
S ₃ :20+QFT	0.746	0.875	0.984	0.988	0.993
S ₄ :10+QFT	0.871	0.886	0.981	0.983	0.987

注：方策「S₂:30+QFT」等は「ツ反 30mm 以上の者に QFT を実施する」等を意味する。以下同様。

これにばく露によって起こった感染の影響を加味して、診断（指示）的中率をみたのが表 2 である。陽性的中率、つまり健診で化学予防を指示された者の中で真に感染を受けた者の割合は、「ツベルクリン反応検査のみ」では一般に低く、既感染率が 10% 程度の場合では、感染曝露まえのツベルクリン反応が弱い集団でも 40% どまりで、残り 60% は未感染なのに化学予防を指示されることになる。既感染率が 50% にもなれば、86% にまで改善する。

QFT の追加は一様に、しかも格段に陽性的中率を上昇させる。これは既感染率が高いほど、曝露前ツベルクリン反応が強いほど、そして感染後ツベルクリン反応が強いほど高いが、いずれも方策の間で大きな差異はない。また既感染率が低いほど QFT 追加の有用性の増加幅は大きい。

一方陰性的中率は、化学予防を指示されなかった者の中における真の未感染者の割合であるが、ツベルクリン反応検査のみの場合には、感染によってツベルクリン反応が強くなると仮定した場合には 80% 以上を期待でき、とくに既感染率が低い場合には 90% 以上になる。QFT を追加すると改善するが、その程度は陽性的中率の場合ほど顕著ではない。とくに感染後ツベルクリン反応が増強する場合には、発赤 30mm 以上に QFT を用いるとわずかながら陰性的中率は低下する。このような状況ではもともと多い既感染者が QFT の感度の制約で陰性と判定されるケースが多くなるためである。陽性的中率と陰性的中率の間には、感度・特異度と同様にトレードオフの関係が見られる。

このような診断精度の最も直接的な結果として、各方策によって指示される化学予防の指示件数を種々の条件下で比較したのが表 3 である。ツベルクリン反応検査に QFT を追加する効果は明白である。特に曝露前のツベルクリン反応が強い集団で感染がまばらにしか

(例. 10%) しか起こらず、感染後のツベルクリン反応は強い場合には、ツベルクリン反応だけでは 1,000 人の被験者中 501 人が化学予防とされるが、QFT を用いればこれを約 5 分の 1 に抑制できる。しかし曝露前ツベルクリン反応が弱い集団に大量に感染が起こるような場合 (B₃-I₃) には QFT のメリットは比較的小さく、化学予防の指示件数はツベルクリン反応のみで 526 人、20mm 以上に QFT を行って 441 人である。

表 2. 種々の集団における方策別の診断的中率

曝露前ツ反 分布	感染後のツ 反分布	方策	今回ばく露による感染頻度					
			I1: 10%		I2: 20%		I3: 50%	
			PV+	PV-	PV+	PV-	PV+	PV-
B1 強い	T1 患者並み	①ツ反のみ	0.1020	0.9020	0.2035	0.8035	0.5054	0.5056
		②30+QFT	0.8348	0.9423	0.9192	0.8790	0.9785	0.6449
		③20+QFT	0.8382	0.9721	0.9210	0.9393	0.9790	0.7947
		④10+QFT	0.8359	0.9856	0.9198	0.9682	0.9787	0.8840
	T2 増強	①ツ反のみ	0.1668	0.9785	0.3106	0.9528	0.6431	0.8347
		②30+QFT	0.8991	0.9782	0.9525	0.9524	0.9877	0.8333
		③20+QFT	0.8587	0.9861	0.9318	0.9692	0.9820	0.8872
		④10+QFT	0.8383	0.9873	0.9210	0.9719	0.9790	0.8963
B2 中等度	T1 患者並み	①ツ反のみ	0.1591	0.9280	0.2987	0.8513	0.6301	0.5887
		②30+QFT	0.8939	0.9426	0.9499	0.8794	0.9870	0.6458
		③20+QFT	0.8689	0.9722	0.9372	0.9395	0.9835	0.7953
		④10+QFT	0.8469	0.9857	0.9256	0.9683	0.9803	0.8842
	T2 増強	①ツ反のみ	0.2502	0.9845	0.4288	0.9659	0.7502	0.8761
		②30+QFT	0.9369	0.9783	0.9709	0.9525	0.9926	0.8338
		③20+QFT	0.8861	0.9861	0.9459	0.9693	0.9859	0.8875
		④10+QFT	0.8491	0.9873	0.9268	0.9719	0.9806	0.8964
B3 弱い	T1 患者並み	①ツ反のみ	0.2746	0.9399	0.4599	0.8743	0.7731	0.6348
		②30+QFT	0.9440	0.9427	0.9743	0.8797	0.9934	0.6465
		③20+QFT	0.9221	0.9723	0.9638	0.9399	0.9907	0.7962
		④10+QFT	0.8816	0.9857	0.9437	0.9684	0.9853	0.8847
	T2 増強	①ツ反のみ	0.4003	0.9872	0.6003	0.9717	0.8573	0.8957
		②30+QFT	0.9674	0.9784	0.9853	0.9527	0.9963	0.8342
		③20+QFT	0.9328	0.9862	0.9690	0.9695	0.9921	0.8881
		④10+QFT	0.8834	0.9874	0.9446	0.9720	0.9855	0.8968

注: PV+: 陽性的中率 PV-: 陰性的中率

表3. 種々の集団における化学予防被指示件数

曝露前ツ反 分布	感染後ツ反 分布	方策	既感染率		
			I1:10%	I2:20%	I3:50%
B1 強い	T1 患者並み	①ツ反のみ	501	502	506
		②30+QFT	54	99	232
		③20+QFT	89	162	381
		④10+QFT	104	189	445
	T2 増強	①ツ反のみ	540	580	701
		②30+QFT	89	168	406
		③20+QFT	102	188	445
		④10+QFT	106	192	453
B2 中等度	T1 患者並み	①ツ反のみ	321	342	406
		②30+QFT	51	96	230
		③20+QFT	86	159	379
		④10+QFT	103	188	444
	T2 増強	①ツ反のみ	360	420	601
		②30+QFT	86	165	404
		③20+QFT	99	185	444
		④10+QFT	104	191	452
B3 弱い	T1 患者並み	①ツ反のみ	186	222	331
		②30+QFT	48	93	229
		③20+QFT	81	155	376
		④10+QFT	99	185	442
	T2 増強	①ツ反のみ	225	300	526
		②30+QFT	83	163	402
		③20+QFT	94	181	441
		④10+QFT	100	188	450

2. 患者予防効果

各方策による化学予防対指示による発病予防効果を検討すべく、各方策からのその後の結核発病者数を推定したのが表4である。発病者数は曝露前のツベルクリン反応分布には影響されず、また曝露による既感染率に対しては比例関係となっている。またこれは感染後のツベルクリン反応分布に左右されるが、これはツベルクリン反応による感染診断の精度がこの分布によって変り、そのために化学予防の指示件数が変わるためである。

患者発生数は、感染後のツベルクリン反応分布が「T₁:患者並み」の時には、「S₁:ツベルク

リン反応のみ」の方策に比して、「S₂:発赤 30mm 以上に QFT」以外の方策は患者発生数を少なくすることができる。しかし、一方感染後のツベルクリン反応分布が「T₂:増強される」場合には、QFT を追加すると患者発生数はわずかながら増加する。とくに発赤 30mm 以上に QFT を行う場合に増加幅が大きい。これは QFT の追加によって数多い真の既感染者のなかから QFT による偽陰性者が化学予防から除外されるためである。

表 4. 既接種者における感染後ツ反の分布・曝露による既感染率別にみた患者発生数

方策	T ₁ : 感染後ツ反患者と同じ			T ₂ : 感染後ツ反増強		
	既感染率			既感染率		
	I ₁ : 10%	I ₂ : 20%	I ₃ : 50%	I ₁ : 10%	I ₂ : 20%	I ₃ : 50%
①ツ反のみ	19.27	38.54	96.35	11.08	22.16	55.40
②30+QFT	20.45	40.90	102.25	13.16	26.32	65.80
③20+QFT	14.34	28.68	71.69	11.63	23.26	58.14
④10+QFT	11.70	23.40	58.51	11.38	22.77	56.92

3. 諸経費を考慮に入れた効果

ここで用いた経費は以下のとおりである。

- ツベルクリン反応検査：1 件あたり 1,000 円（注射、判定を含む）
- 化学予防：1 件あたり全期間通して 52,000 円（胸部 X 線検査、投薬、肝機能検査を含む）。
- 結核の治療：当初 2 ヶ月程度入院し、その後 4 ヶ月外来治療。薬剤は標準療法とする。胸部 X 線検査、結核菌検査（塗抹、培養、薬剤感受性など）薬剤、副作用チェックを含む。150 万円と推定される。
- QFT 検査：1 件 5,000 円と 10,000 の 2 通りを考える。

まず検診の結果に基づいて化学予防の指示がなされるが、この金額をかけることによって発病を免れる患者数との関連でみる（表 5）。すなわち患者 1 人の予防にかかる経費は、ツベルクリン反応検査のみの場合には最高 257 万円から最低 30 万円かけて、1 人の患者の予防（治療費は 150 万円）を果たすことになる。QFT を追加すると、QFT の料金が低い場合（5,000 円）には、既感染率が 50%（I₃）で曝露前のツベルクリン反応が弱く（B₃）、しかも感染によるツベルクリン反応が増強する（T₂）場合以外は、QFT を追加する方策が概ね有利であり、とくに発赤 30mm 以上の者に適用するのが有利である。QFT が高価な場合（10,000 円）には QFT 追加の方策の有利さは低減し、I₃-B₃-T₂ のケースのみならず、I₃-B₃-T₁、I₃-B₂-T₂、I₂-B₃-T₂（表中網掛け）でも QFT を追加した方が単位予防あたりの経費は高い。

つぎに予防による患者の医療費の節減を考慮に入れた分析を行う。表 6 は予防によって節減された患者医療費総額から予防の経費（ツベルクリン反応検査、QFT、化学予防）をさ

表 5. 既感染率別にみた 1 人の患者発生を予防するための検査・化学予防の経費(円)の比較

曝露前ツ 反分布	感染後ツ 反分布	方策	@QFT=¥5,000			@QFT=¥10,000		
			0.1	0.2	0.5	0.1	0.2	0.5
B1:強	T1 患者並み	①ツ反のみ	2,567,999	1,286,665	517,864	2,567,999	1,286,665	517,864
		②30+QFT	716,019	479,385	337,404	978,359	610,843	390,333
		③20+QFT	647,805	445,662	324,377	904,410	574,571	376,668
		④10+QFT	638,585	440,798	322,126	898,975	571,390	374,839
	T2 増強	①ツ反のみ	1,563,617	836,911	400,888	1,563,617	836,911	400,888
		②30+QFT	524,851	390,644	310,120	685,216	476,780	351,718
		③20+QFT	592,721	420,396	317,001	815,420	534,236	365,525
		④10+QFT	632,368	437,958	321,311	888,771	566,777	373,580
B2:中程度	T1 者並み	①ツ反のみ	1,695,760	899,003	420,949	1,695,760	899,003	420,949
		②30+QFT	602,184	428,791	324,756	770,288	518,367	367,214
		③20+QFT	587,066	418,668	317,628	793,391	525,230	364,333
		④10+QFT	616,303	430,895	319,651	858,249	553,289	370,313
	T2 増強	①ツ反のみ	1,068,929	617,050	345,923	1,068,929	617,050	345,923
		②30+QFT	460,289	361,950	302,947	567,209	424,333	338,606
		③20+QFT	540,942	397,383	311,248	720,778	492,172	355,009
		④10+QFT	610,467	428,224	318,878	848,739	548,985	369,132
B3:弱	T1 患者並み	①ツ反のみ	1,041,580	608,256	348,262	1,041,580	608,256	348,262
		②30+QFT	516,807	390,846	315,269	614,235	449,010	349,875
		③20+QFT	491,620	376,247	307,023	618,933	447,693	344,949
		④10+QFT	549,458	401,186	312,223	736,068	498,987	356,738
	T2 増強	①ツ反のみ	697,912	452,154	304,698	697,912	452,154	304,698
		②30+QFT	411,868	340,430	297,567	478,704	384,997	328,773
		③20+QFT	459,574	361,220	302,207	572,054	426,073	338,484
		④10+QFT	544,763	399,022	311,577	728,644	495,609	355,788

しひいた金額をいろいろなケースについて計算したものである。既感染率が低く(10%:I₁)、曝露前のツベルクリン反応が強い時、および曝露前のツベルクリン反応が中等度で感染後のツベルクリン反応が患者並みの時(表中網掛け)には、ツベルクリン反応検査だけによる予防措置は経済的にはマイナス効果、つまり化学予防をしても経済的には有利ではない、ということになる。それ以外の場合にはバランスは正である。これに QFT を追加した場合にはすべてバランスは正となる。その程度を方策別にみると、曝露前のツベルクリン反応が弱く、感染でツベルクリン反応が増強する場合(B₃-T₂)には、QFTの単価が5,000円な

表 5. 医療費バランス（患者発生予防による医療費節減額－検査・化学予防経費）（集団構成員 1 人あたり・円）

曝露前ツ 反分布	感染後ツ 反分布	方策	@QFT=¥5,000			@QFT=¥10,000		
			0.1	0.2	0.5	0.1	0.2	0.5
B1:強	T1 患者並み	①ツ反のみ	-11,461	4,579	52,697	-11,461	4,579	52,697
		②30+QFT	7,487	19,495	55,517	4,982	16,984	52,990
		③20+QFT	13,347	33,027	92,064	9,328	28,989	87,969
		④10+QFT	15,762	38,762	107,761	10,997	33,983	102,938
	T2 増強	①ツ反のみ	-1,204	25,093	103,982	-1,204	25,093	103,982
		②30+QFT	16,421	37,362	100,186	13,721	34,461	96,684
		③20+QFT	16,669	39,670	108,672	12,577	35,487	104,214
		④10+QFT	16,151	39,540	109,708	11,378	34,744	104,843
B2:中程度	T1 患者並み	①ツ反のみ	-2,101	12,899	57,897	-2,101	12,899	57,897
		②30+QFT	8,575	20,461	56,121	6,969	18,750	54,094
		③20+QFT	14,299	33,872	92,593	11,067	30,534	88,935
		④10+QFT	16,169	39,124	107,987	11,742	34,645	103,352
	T2 増強	①ツ反のみ	8,156	33,413	109,182	8,156	33,413	109,182
		②30+QFT	17,508	38,329	100,790	15,708	36,228	97,788
		③20+QFT	17,620	40,515	109,200	14,316	37,032	105,180
		④10+QFT	16,559	39,903	109,934	12,123	35,407	105,257
B3:弱	T1 患者並み	①ツ反のみ	4,919	19,139	61,797	4,919	19,139	61,797
		②30+QFT	9,390	21,186	56,574	8,460	20,075	54,922
		③20+QFT	15,793	35,201	93,423	13,799	32,963	90,453
		④10+QFT	17,393	40,211	108,667	13,978	36,632	104,594
	T2 増強	①ツ反のみ	15,176	39,653	113,082	15,176	39,653	113,082
		②30+QFT	18,324	39,054	101,243	17,198	37,553	98,616
		③20+QFT	19,115	41,844	110,031	17,048	39,461	106,698
		④10+QFT	17,782	40,990	110,614	14,359	37,394	106,499

らば概ねツベルクリン反応検査のみの場合に比して QFT を追加すると利益はわずかに大きくなるが、10,000 円では逆にわずかに小さくなる。それ以外のケースでは QFT の追加は概ね医療費節減の上でも有用である。もっとも現実的と考えられる B₂-T₂ ではツベルクリン反応検査のみでは QFT が 5,000 円であれば概ね QFT の追加は有利であり（既感染率 50% で、発赤 30mm 以上に QFT の場合のみは不利になる）、QFT が 10,000 円になると、既感染率が

50%の場合には QFT の追加は不利、その他の場合はなおも有利である。B₁-T₂では QFT が 5,000 円、10,000 円のいずれにおいても既感染率 50%で発赤 30mm 以上に QFT を用いた場合以外は、QFT の追加は有利である。

なお、患者発生 の 時間分布 に対する 医療費 の 割引 を 考慮 して、治療費 が たとえば 半額 に なった 場合 について みて も、金額 は はもちろん 変化 する が、QFT 追加 の 有利 さ の 傾向 は 全く 変ら ない。

考 察

化学予防に関する経費効果分析は、最近しきりに問題にされる HIV 感染者の場合は別にしても、これまでにいくつか行われている。それらには用いる薬剤方式の比較⁹⁾、治療期間の比較¹⁰⁾、対象年齢の限界の決定^{11) 12)}あるいは結核対策のなかでの相対的な利益の評価といった目的のものが多く、本研究のように対象者決定方策に関するものは、ツベルクリン反応検査の信頼性に対する考慮を中心に分析をした森¹³⁾、吉山¹⁴⁾の研究などがあるのみである。本研究は BCG 既接種によるツベルクリン反応の攪乱の存在下で新たな結核感染診断方式を評価するという新たな視点での経費-効果の分析である。

ここでは日本の BCG 既接種集団における接触者健診における結核感染の診断に際して、従来のツベルクリン反応検査に加えて QFT を追加することの利益をいくつかの指標によって評価しようとするものである。そのために BCG 既接種集団に様々な程度の結核感染が起こったことを想定し、そのツベルクリン反応分布を模擬し、それに QFT を適用する。

1. ツベルクリン反応の分布に関する仮定の妥当性

曝露前の集団におけるツベルクリン反応の分布 (B₁~B₃) は日常観察される分布にもとづき、典型例として仮想的に設定したものである。感染後のツベルクリン反応の分布 (T₁、T₂) については確立されたものがないので、両極端のケースを仮定した。T₁ は著者らによる結核患者におけるツベルクリン反応¹⁵⁾であって (平均 30mm、標準偏差 10mm)、既感染者の反応ははこれより小さいことはないと考えられる。T₂ は、大規模な集団感染事例^{16) 17)}において観察されたツベルクリン反応の分布はしばしば二峰性となり、大きい峰が既感染者の分布を代表すると考えられ、これが多くの場合 50mm 近辺に位置していることから仮定されたものである。さらに最近 QFT の応用によって明らかにされる被感染者 (QFT 陽性者) のツベルクリン反応分布⁴⁾もやはり平均 51mm、標準偏差 20mm であった。これにより、BCG 既接種者が結核感染を受けたツベルクリン反応の分布として平均 50mm、標準偏差 15mm の正規分布を仮定した。このような強い反応の原因としては①感染-免疫成立直後の反応性の強い状態を反映している、②既存の BCG 接種後ツベルクリン・アレルギーに感染によるブースター刺激が加わって反応が強化される、③既存の BCG 接種後ツベルクリン反応に新たな感染によって作られるツベルクリン反応が重なって反応が大きくなる、などが考えられる。しかしこれらのどれが、どの程度作用しているのかはよく分らない。今後既接種集団におけるツベルクリン反応と QFT の同時観察例を積み重ねていけば明らかにする

ことができるであろう。

いずれにせよ、実際の集団における曝露前のツベルクリン反応、感染後のツベルクリン反応は上に上げた6通りのいずれかに近いものとなると考えて良いと思われる。

2. その他のパラメーター値について

QFTの診断精度：感度89%、特異度98%はそれぞれ治療開始前の結核患者、看護学生に対して行ったQFT検査成績によっている。感度に関しては、これが結核患者であって真の対象である「潜在感染者」ではないので、この値は絶対的に保証されるものではない。患者においてはさまざまな理由で免疫抑制状態にある者があり、健康な潜在感染者ではこのような患者から得られたQFT陽性率(感度)よりも高い可能性がある。しかし一方で感染後QFT応答が成立するまでの時間は未だ十分に解明されて居らず、検査の時期によっては、感度はもっと低くなることも考えられる。この点も今後の知見の集積を待ちたい。一方、もし看護学生の中に最近の20歳に対して推定¹⁸⁾されているように1%程度の既感染者がいたとして、これがQFT陽性となるとすると、特異度は99%程度に上昇する可能性もある。

また次に述べる陽性的中率を上げるために既感染率の高い集団に対しては陽性カットオフを引き下げることが行われるが、QFTにおいては0.10-0.35IU/mLを疑陽性としており、これを陽性に含めれば感度は92%、特異度は96%となる。「結果」でみたように、既感染率が高いところでは、QFTはツベルクリン反応単独に比して必ずしも有用でないが、この考えを採用すればQFTは幾分有利なものとなる。

患者発生 既感染者からの患者発生率は30%と仮定した。これは陽転者を追跡観察した千葉・所沢¹⁹⁾による30年間の発病率25%、予防内服の臨床試験における対照群からの発病率をみた27%(Ferebee²⁰⁾)などによる。ここで扱っているのはBCG既接種の青年集団であるが、BCG接種の効果はもはや全く残存していないと仮定した。高めの発病率とあわせてこれは悲観的な方向の仮定である。一方、楽観的な仮定としては発病した病気の予後(死亡、副作用、治療脱落・失敗、再発)および二次感染については考慮しなかった。また患者発生時の時間分布も考慮しなかったが、一部結核医療費を1/2にした計算を行い、発生時期に応じた医療費の時間割引の代用とした。

化学予防 化学予防の効果は70%とした。米国公衆衛生局が行ったいくつかの臨床試験の総括(Ferebee, SH²⁰⁾)などによる成績にもとづく。ただし治療脱落や副作用等については考慮しなかった。

3. QFTの有用性について

診断の精度 患者接触者の感染を診断し、化学予防を指示するのにツベルクリン反応検査だけを用いる方法に比して様々な方法でQFTを用いる時の診断精度を分析した結果は、感染曝露前の集団のツベルクリン反応分布が強く、新たな感染によってツベルクリン反応は増強されず、しかも伝播が弱い場合に、QFTは大きな有用性を発揮する。とくに不要な化学予防の回避という点で有用であることが示された。逆に曝露前のツベルクリン反応が弱く、感染によるツベルクリン反応が増強される場合には有用性は小さく、とくに大量の感

染が起こるような場合にそうなる。現実にはいまのところは、モデルで想定した状況のうち、曝露前のツベルクリン反応は強く、感染によってツベルクリン反応は増強する、という場合がより多いと思われ、有用性は上記の中間的な程度に期待されることになる。そして有用性は今回の曝露により起こった感染の程度によって左右され、感染がまばらなほど QFT 追加は有用である。

経費の考慮 上記のように診断精度の上ではツベルクリン反応検査に QFT を追加することがどんな場合でも常に有用になるとは限らないことがあるが、これは多くの場合ツベルクリン反応単独では偽陽性者を多く巻き込みながらも既感染者の捕捉漏れがより少ないからである。そこで偽陽性者、つまり不要な化学予防の不利益と既感染者発見の利益のバランスを評価することに意義があり、これを経済的な観点から検討した。

まず接触者健診とそれに続く化学予防措置のために成功裏に発生防止される患者 1 件あたりの経費をみると、QFT の単価が 5000 円であれば、概ね QFT の追加はツベルクリン反応検査単独に比して有利である。しかし QFT 単価が 10,000 になると、上記で見た QFT の有用性が小さくなるケース（曝露前ツベルクリン反応が弱い、感染後ツベルクリン反応が増強、大量感染が起こった）では QFT 追加が不利になることもある。

さらに発生した患者の治療も考慮に入れて、関連する全経費のバランスをみた。まず曝露前ツベルクリン反応が弱くない場合には、ツベルクリン反応検査単独では経費節減にはならない。過剰な化学予防による経費のためである。QFT を追加した場合は、大規模な感染の場合（既感染率 50%）には発赤 30mm 以上に QFT を追加する方策はツベルクリン反応検査単独よりも不利になるが、これは既感染者捕捉漏れにより発病者を多く出すためである。現実には起きやすいと考えられる中等度以下（既感染率 20%以下）の規模の感染ならば QFT の追加はほぼ有利になる（ただし単価が 10,000 円の場合、曝露前ツベルクリン反応が弱い場合には不利）。

上の 2 様の観点から見てツベルクリン反応検査によるスクリーニングのあとに QFT を行う方策、とくにツベルクリン反応発赤 20mm~10mm 以上に対して QFT を追加する方策は概ね総合的に見て有利なものであるということが出来る。ここで有用性の総合的な指標としては経費バランスしかみておらず、発病や化学予防に伴う苦痛、心理的な負担といったことが考慮されていない。これも考慮する場合には、これらの苦痛を数量化しなければならないが、ツベルクリン反応単独と QFT 追加（とくに発赤 20mm~30mm 以上への追加）の比較では発生患者数の差はごくわずか（既感染率が 20%以下なら 1,000 人の集団から 1 人以下）なので、それによる化学予防からくる苦痛の軽減の方が明らかに重要と思われる。

なお、大量の感染があった場合には、QFT の追加が必ずしも有用でないことがあるが、この場合には、QFT 疑陽性も既感染として扱う、場合によって QFT 陰性であっても特にツベルクリン反応の強い者は既感染扱いにする、といった方式も現実には考えられる。そうすれば QFT 追加の有用性を確保することができよう。

この分析ではツベルクリン反応検査単独の場合、発赤 30mm 以上の者全員に化学予防を