

200628023A

**厚生労働科学研究費補助金  
新興・再興感染症研究事業**

**有用な結核対策（BCG及び結核感染特異的  
診断に関する費用対効果分析等）に関する研究**

**平成18年度 総括・分担研究報告書**

**主任研究者 坂谷 光則**

**平成19（2007）年3月**

## 目 次

I. 総括研究報告			
有用な結核対策（BCG 及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等）に関する研究	坂谷光則	-----	1
II. 分担研究報告			
1. 有用な結核対策（BCG 及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等）に関する研究	内村和広	-----	34
2. BCG接種に関する費用対効果の分析（南アフリカ共和国における無作為抽出BCG接種（皮内及び経皮）臨床試験の早期成績）	矢野郁也	-----	43
3. 有用な結核対策に関する研究（BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等）	小倉 剛	-----	46
4. 小児結核感染診断におけるQuant iFERON ®TB-2Gの有用性の検討	宮野前健	-----	49
5. 体腔液QFTを用いた結核性漿膜炎の診断に関する研究	倉島篤行	-----	52
6. 結核の感受性・重症度と遺伝子多型Quant iFERONの有用性—原発性免疫不全症における経験—	原 寿郎	-----	56
7. (1)ツベルクリン反応に代わる結核菌感染特異的診断の開発に関する研究 (2)新しい結核ワクチンの費用対効果	螺良英郎	-----	61
8. 研究協力者研究報告書		-----	67
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		-----	94

### 別添3

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

#### 総括研究報告書

有用な結核対策（BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等）に関する研究

主任研究者

坂谷光則 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 院長

#### 研究要旨

- [1] ハイリスク集団・デインジャーグループである当院の職員 260 名について QFT を用いた結核診断とツ反による結核診断を比較した。医師・看護師・検査技師の QFT 陽性率は 12%、事務・薬剤師の陽性率 0%であり、ツ反による診断では強反応、強陽性（水疱）を示した結核感染 57%であった。ツ反による診断と比較し QFT が結核の感染を正確に反映し、INH 予防投与による費用や副作用の費用等を考えると、費用対効果において QFT の方がツ反より優れていることが示された。（坂谷・鈴木・露口）
- [2] ハイリスク集団の老人ホーム及びデインジャーグループの塾の先生の結核患者接触者と従業員 130 名に QFT を施行。QFT 診断法はツ反による感染陽性より少なく、QFT の有用性を明らかにした。
- [3] 大阪府下 10 市において(1)保健所を介した定期健診で乳幼児は、BCG 接種 1 日 200 人当たり 63 万円の費用。(2)ツ反をせず、ワクチン接種のみを行うと半日で 100 人あたり 35 万円となる費用対効果。(1)群と(2)群の差すなわち 1 日、半日出動体制における費用差は認められなかった。平成 16～18 年 BCG 接種者は 40,972 人で、費用は 1 人あたり年々増加。各市間の経費 2.96 倍の差。（小倉・坂谷・矢野）
- [4] QFT の感染診断感度を再検討。接触者健診において、感染から QFT 陽性に転じる期間の推定のための疫学モデルを分析中。さらに QFT 陽性度と結核接触度が相関した（ハイリスク集団）。
- [5] BCG において費用対効果の数学解析： (a) 仮定として BCG の予防効果を 50%、効果持続期間を①15 年と②10 年、感染危険率を 0.06%から年 4%減少として 0 歳接種での予防効果を推定し、乳幼児に BCG 接種を全くしないと、発生患者数は①で 189 名、②で 156 名と計算。BCG 接種費用 3 千円/人、BCG 接種カバー率を 80%とした場合総費用約 27 億円。患者発生予防費用は①で 1400 万円②で 1700 万円/人と推定。(b) すなわち疫学数理モデル分析により BCG 接種効果および小児結核患者発生数の推定を行い、効果持続期間が 15 年の仮定の場合に 1 人あたりの患者発生予防費用は 1400 万円と推定。（内山）
- [6] 選択的接種については、北欧などの選択的接種実施例等から試算分析を行った。
- [7] 抗リウマチ治療薬（抗 TNF- $\alpha$  抗体）はヒトの結核発症を増加させる。一方、抗 IL-6 レセプター抗体を用いた抗リウマチ治療薬は結核感染をほとんど悪化させないことを

明らかにした。(坂谷)

- [8] 正確な判断が困難であった結核性肋膜炎において結核胸水と他疾患との鑑別診断に QFT 有用。胸水中の IFN- $\gamma$  が非刺激・抗原刺激でも他疾患より高い。結核性心膜炎、腹膜炎にも応用可。費用に対する効果増加となることを示した。(倉島)
- [9] 小児の結核診断における QFT の有用性(費用対効果)の解析を行った。家族健診・学校健診で症例を増やし、小児の QFT のカットオフ値の検討。(高松・原・宮野前) 小児結核では高度アレルギー症例でツ反陽性例でも QFT 陰性。QFT の限界を示した。さらに接触者健診で感染リスクの高い症例で QFT 陽性例では、INH 予防投与を基準化した。

7. 3. の2年間の研究成果の概要図等

1. 新しい結核感染特異的診断法 Quantiferon (QFT)とツ反の費用対効果解析。

結核感染ハイリスク集団・デインジャーグループ

(1) 病院職員 260 名に

QFT。

医師・看護師・検査技師は QFT 陽性率 12%。事務・薬剤師 QFT 陽性率 0%  
ツ反は全群で 57% 陽性。

QFT の方が結核の感染を正確に反映。

結核感染特異性、INH 予防投与による副作用の効果を考えると

費用対効果 QFT の方がツ反より優れている。

(2) 老人ホーム・学習塾

結核患者接触者及び従業員約 130 名。QFT 有用。QFT 陽性度と結核接触度相關。

(3) 零細企業従業員。QFT 有用。

(4) 診断困難な結核性肋膜炎

において QFT 診断は特異性が高く、費用対効果 UP。QFT は結核性腹膜炎、心膜炎にも有用。

(5) 小児結核では高度アレルギー症例でツ反陽性でも QFT (-) のことあり。QFT の限界。

小児結核で感染リスクが高く QFT (+) 例では INH 予防投与を基準化。

(6) 接触者検診で、感染から QFT 陽性に転じる疫学モデルを開発中。

2. BCG 接種と費用対効果

① 大阪府下 10 市のツ反・BCG 接種は、自治体により半日出動か 1 日出動体制かで行われたが、いずれの体制でも 1 回出勤あたりの実施数には大きな差がなく、BCG 接種 1 件あたりの費用にも大差がなかった。このことから実施体制の効率化により費用を節減しようと考えられた。(各市間の経費約 3 倍の差)

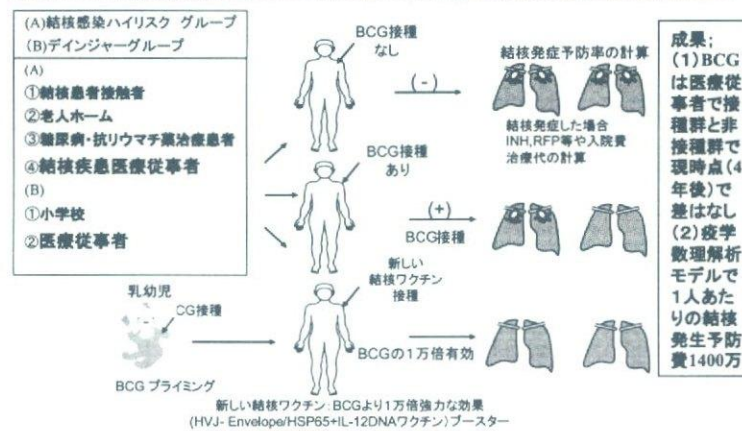
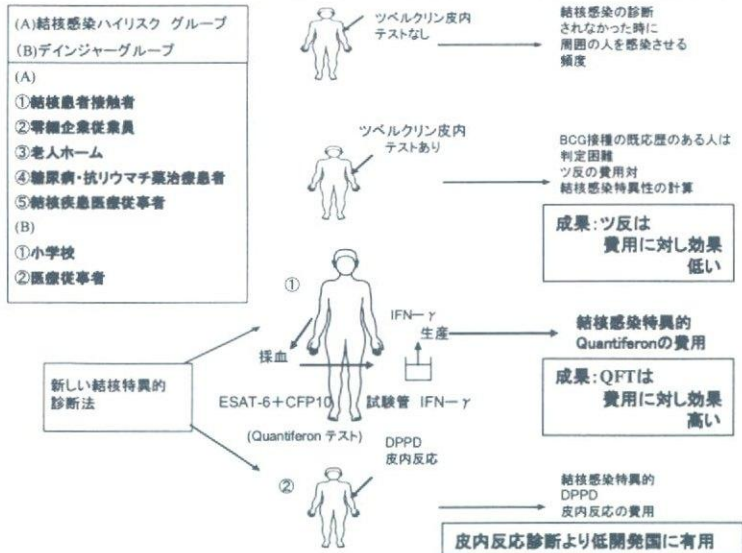
② BCG は医療従事者で接種群と非接種群で現時点(4年後)で差はない。

3. BCG において費用対効果の数学的モデルを作製。

BCG 接種による発病予防患者数を推定。一人あたりの結核患者発生予防費用は 1400 万円と推定。

4. 抗リウマチ治療薬(抗 TNF- $\alpha$ 抗体)はヒトの結核発症を増加させる。一方、抗 IL-6 レセプター抗体を用いた抗リウマチ治療薬は結核感染をほとんど悪化させないことを明らかにした。

有用な結核対策(BCG及び結核特異的診断に関する費用対効果分析等)に関する研究



分担研究者

内村和広  
(財)結核予防会  
結核研究所  
研究部  
主任

矢野郁也  
日本BCG研究所  
中央研究所  
所長

小倉剛  
(財)結核予防会大阪府支部  
支部長  
[(財)結核予防会大阪病院]  
[院長]

宮野前健  
国立病院機構南京都病院  
副院長

倉島篤行  
国立病院機構東京病院  
臨床研究部  
部長

原寿郎  
九州大学大学院医学研究院  
成長発達医学(小児科学)  
教授

螺良英郎  
(財)大阪結核研究会  
理事長  
[(財)結核予防会大阪府支部]  
[顧問]

## A. 研究目的

### 〔I〕研究の意義

(1) 本邦では結核予防法改正により平成16年度よりツベルクリン反応(ツ反)等の健診やBCGワクチン接種の回数や投与時期が大幅に変更となった。しかしながら、(A)結核発症ハイリスク集団〔①結核患者接触者、②零細企業従業員、③外国移民、④ホームレス・刑務所、⑤HIV感染者、⑥老人ホーム、⑦精神病院入院者、⑧糖尿病・癌・腎不全(人工透析)・じん肺・胃切除者・副腎皮質ホルモン・抗リウマチ薬治療患者、⑨結核疾患医療従事者〕及び(B)デインジャーグルー

プ〔発病すると他に影響を及ぼしやすい職種(教職員、医療関係者など)〕の結核対策が早急に望まれている。

(2) すなわち選択的な定期健診・BCG接種を強化することが望まれている。

(3) ハイリスク集団及びデインジャーグループにおける定期健診及びBCGワクチンの費用対効果は不明である。

(4) ツベルクリン反応に代わる結核感染特異的診断法 Quantiferon(QFT)の費用対効果は不明である。

(5) ツベルクリン反応はBCG接種者に陽性となり、結核感染特異性に乏しい。

(6) BCG直接接種法の費用対効果を実証的

に検証し、実施面にフィードバックすることが重要。

## 〔Ⅱ〕研究の目的、期待される成果

- (1) ハイリスク集団及びデインジャーグループにおける定期健診及び BCGの費用対効果の解明を目的。
- (2) BCG接種集団の背景因子（既感染率、発病率の一般母集団に対するリスク比、未感染者への感染のリスク、治療成績）を考慮した疫学分析数学モデルの確立を目的。
- (3) BCGの成人結核予防有効性のエビデンスに基づく研究をハイリスク集団にも適用拡大する成果が期待される。
- (4) 定期健診（ツ反）の代替策として、新しい結核感染特異的診断法 Quantiferon (QFT)の開発と費用対効果を解析することを目的。
- (5) BCGより強力な新しい結核予防ワクチンを開発し費用対効果を解析する。
- (6) 国立病院機構呼吸器ネットワーク54施設（本邦結核の5割診療）及び結核予防会大阪府支部により行われ大きな成果が期待。
- (7) BCG接種の実施体制への提言と費用対効果を目的。
- (8) ツベルクリン反応に代わる新しい皮肉診断法 D P P D の費用対効果。
- (9) 新しい結核ワクチン開発とその費用対効果。

## 〔Ⅲ〕研究目標（具体的）

- (1) 小児結核の減少とBCG接種：わが国に先行してBCG接種政策の転換を図って来た北欧の国（Sweden, Finland）の

経験を分析し、今後の課題を整理する。

- (2) 近年BCGには存在せず結核菌に特異的な抗原であるESAT-6とCFP-10が遺伝子工学的手法で開発された。試験管内でリンパ球をこの2抗原で刺激し産生されるインターフェロン $\gamma$ （IFN）量から、結核菌特異的な細胞性免疫の有無を判定する検査キットであるQuantiferon TB第二世代(QFT2G)が開発され、その有用性が内外で報告されている。結核菌特異的な細胞性免疫の存在は間接的に結核感染を示しているため、同キットを用いて結核の診断や集団感染事例での感染者の選定が可能になる。そこで結核病棟を多数もつ旧療養所である当院職員の結核感染がQFT2Gを用いて正確に判定できるのかツベルクリン反応と比較検討することを計画した。
- (3) 過去80年以上にわたって用いられてきたBCGワクチンは、結核の減少と共に我が国では接種制度についても見直しが行われ原則集団接種から原則個別接種へと制度が改正された。これに伴う効果発現について今後調査をすすめるために、まず本年度はBCG接種自治体調査を行い集計結果をまとめる。
- (4) 平成17年4月の結核予防法改正により日本の結核対策の見直しが進められており、ここにBCG接種計画の改定も含まれている。新しい接種計画の正しい評価とさらに積極的な接種計画としてハイリスクおよびデインジャー集団への接種対象拡大のためにもBCG接種の全体的効果の推定とその結果に基づいた費用対効果分析が求められる。

本報告では近年において疫学、保健政策決定の多くの場面で用いられている数学モデルによる研究方法論によってこれらの課題の解決を図ることを目的とする。

- (5) BCG接種の費用対効果は、現実に行われているBCG接種事業に基づいて検証することが重要である。そこで、従来から当支部が担当してきた大阪府下10市のBCG集団接種に要した費用について、BCG直接接種前・後での増減及び各市間の差をしらべることとした。

## B. 研究方法

- (1) BCG接種の費用対効果分析の方法論について

BCG接種による結核発病予防効果に関する費用対効果分析については

- (A) **効果**：BCG接種によって得られた発病予防効果。BCG接種を行わなかった場合の結核患者数とBCG接種による予防効果発現後の結核患者数の差によって表される。死亡予防効果や結核性髄膜炎予防効果なども同様にBCG接種を行わなかった場合とBCG接種による予防効果発現後の差として表される。

- (B) **費用**：BCG接種に要した費用。

を推定しこの比（費用対効果）であるB/Aを指標とする。すなわち、結核発病予防1人あたりに要した費用、結核死亡予防1人あたりに要した費用、等で表現する。Murray<sup>2</sup>らでは感染危険率水準別に結核死亡予防1人あたり費用の結果、Trunz<sup>3</sup>らではよる世界地域、蔓延状況別に結核発病予

防1人あたりに要した費用、1DALY (disability-adjusted life-years)あたりに要する費用を算出している。

しかし現実にはBCG接種を行っている状況ではBCG接種を行わなかった場合の患者数の観測は不可能である。そこで疫学モデルとよばれる結核感染から発病にいたる過程を数理的手法を用いて模擬し、患者数を推定する方法が1960年代後半より始まった。代表的な研究としてはWaalder<sup>4</sup>による疫学モデル模擬実験がある。また70年代にはStyblo<sup>5</sup>による年間結核感染危険率(Annual Risk of Infection, ARI)の理論が発表され、これをもとにした精緻な分析結果が発表された。1990年代に入るとMurray<sup>2</sup>により結核負担(Tuberculosis Burden)という概念から結核による社会経済的な負担の推定が行われ、そのなかで費用対効果分析も行われた。さらに1990年代中期から、電子計算機の発達により疫学モデルを連立微分方程式で表現し数値解法を行う研究が進展し(Blower<sup>6</sup>, Vynnycky<sup>7</sup>)、この手法を用いてBCG接種の効果を推定し費用対効果を求める研究も行われ、最近ではTrunz<sup>3</sup>らによる世界地域、蔓延状況別のBCG費用対効果分析も発表されている。

## 2. 本研究の方法

本研究ではBCG効果推定のために、感染から発病、およびBCG接種による発病予防過程を取り入れた疫学モデルを構築した

(図1)。各状態間の遷移パラメータを設定し状態遷移を微分方程式系で表現しこの数値解を計算することでモデル推定を行った。モデルは平成17年出生コホートを対象にした分析と、平成37年での感染危険率状況、



および感染ハイリスク群が存在したと仮定し選択的BCG接種を行った場合の分析を行った。

### 2.1 疫学状況について

モデル推定の基本となる疫学状況について、本年度は森<sup>8-9</sup>の結果と近年の結核罹患率推移から平成17年の結核感染危険率を0.036%と推定し、その後年3.5%の減少と仮定した。また年齢別の感染危険率は0歳から

12歳まで一定、12歳から20歳まで2倍まで上昇しその後一定とした(図2)。結核発病率は感染からの期間の関数とし、感染から1年以内発病率を20%とし、その後2年後までが1年以内に対し0.41、以降3年後、4年後が0.13、0.086とし5年後以降は0.028で一定とした(図3)。0~4歳での結核性髄膜炎の発病率はTrunz<sup>3</sup>の報告などから感染者の0.7%が発病すると仮定した。

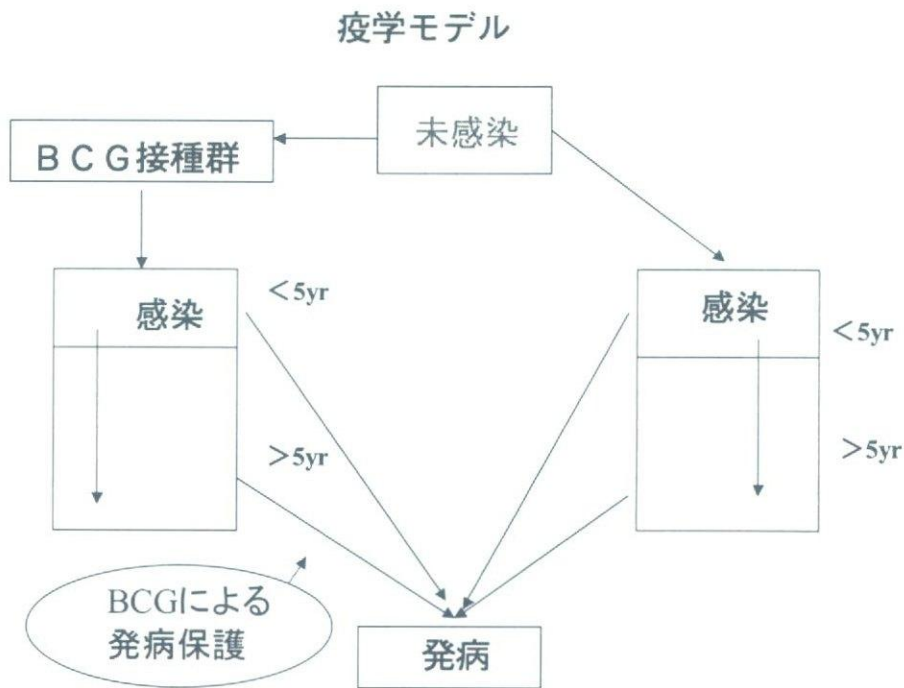


図1 疫学モデル

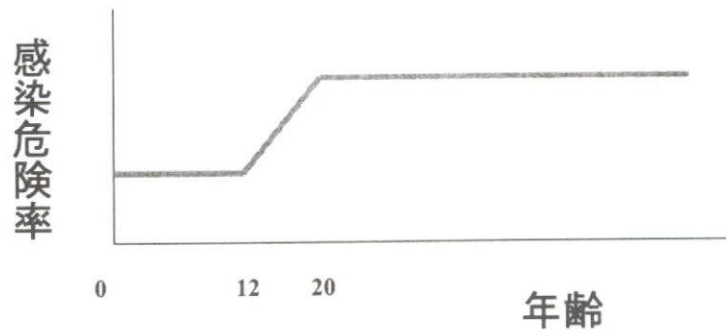


図2 年齢別感染危険率

発病率 感染から1年目 20%

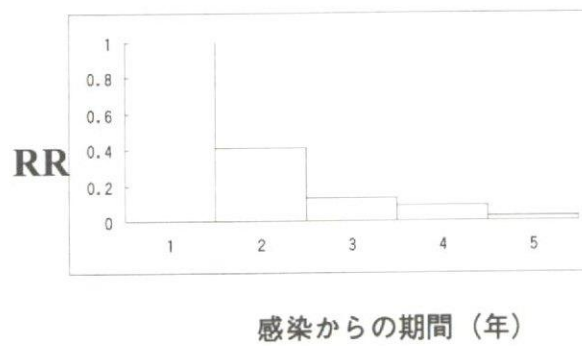


図3 感染からの期間と結核発病リスク

## 2.2 BCG接種および発病予防効果

BCG発病予防効果はColdeitz<sup>1</sup>らのメタアナリシスの結果を基本としていくつかの範囲で不確実分析を行った。予防効果パラメータは発病予防効果、予防効果持続期間とした。BCG接種は新接種計画に従い生後3ヶ月から6ヶ月の新生児に行われるとした。また接種カバー率による不確実分析も行った。

## 2.3 モデル分析対象モデル

分析対象は平成17年出生コホートとした。対象年出生数は1,062,604人であった。

## 2.4 費用

BCG接種費用についての全国的資料はないが、財団法人結核予防会複十字病院での同費用また本研究班報告資料から集団接種ベースで1件あたり4000円として計算した。

## 2.5 効果判定について

出生後30年間の結核発病数、および0~4歳での結核性髄膜炎発病数を効果判定の基準とした。

### 【倫理面への配慮】

今回の研究は疫学モデルによる推定であり、個人情報扱わず、また倫理的な問題はないと考える。

- (1) Phase4無作為抽出でケープタウン市近郊在住の計11677名の幼児に対して2001年3月から2004年8月までの間に生下後24時間以内にBCGワクチンを接種し、2年間にわたって経過を観察し

た。サーベイランスは全ての副作用、死亡、入院、コホート調査による結核暴露例について検索し、疑わしい場合、ツ反応、X線像及び臨床的、放射線医学的検査、HIV抗体価、胃液及び喀痰からの結核菌培養及び分子生物学的試験による結核菌又は非結核性抗酸菌又はBCG菌による発病者を除外して行った。

- (2) 検討対象は2005年8月以降当院で診療を行った小児結核症例6例のべ14検体、接触者検診例30例のべ54検体。接触者検診例は感染危険度により2群に分けて検討を行った。発症者と同居、多量排菌、咳嗽期間が長い等で感染危険度が高いと判断したグループ（濃厚接触者群）は21症例(42検体)、及び感染危険度が低いと判断した9症例(11検体)であった。当院で採決後2時間以内に全血と結核菌特異抗原であるESAT-6、CFP-10、さらに陰性及び陽性コントロールとの培養を実施し上清は20時間（±2時間）で回収してINF- $\gamma$ 測定を行った（結核研究所 原田登之先生）。判定は日本結核病学会QFT使用指針に従って行なった。

- (3) 胸腔穿刺または胸腔、腹腔鏡検査を施行し、確定診断が得られた体腔液貯留患者75名について検討した。結核菌が同定された活動性結核性例28名、非結核性体腔液貯留例47名。

方法 体腔液細胞を、陰性、陽性コントロール、抗原（ESAT-6またはCFP-10）とともに体腔液上清を用いて培養後、上清中のINF- $\gamma$ を測定した。

- (4) QuantiFERONの有用性 — 原発性免疫

不全症における経験—  
慢性肉芽腫症の23歳男性が腋窩、頸部リンパ節腫大をきたし入院した。慢性肉芽腫症は抗酸菌に易感染性があるため、結核性リンパ節炎を鑑別する必要がある。そこでリンパ節生検を施行し、生検検体の結核菌特異的PCR、抗酸菌培養を行った。このとき同時にQuantiFERON検査を施行し、前述の検査結果と一致するかどうか検討した。

- (5) (1)米国Corixa研究所Dr.S.Gillis Dr.S. Reed と共同研究を行い、極めて結核感染に特異性の高い、ツ反に代わる新しい診断法の進展が認められた。ツ反に用いられるPPDは多種の蛋白を含む。Dr.Gillisらはこれらの全ての蛋白のアミノ酸配列を解読し、結核感染患者のみにskin test陽性でBCG接種者には反応しない蛋白のアミノ酸配列とDNAをクローニングすることに成功した。さらに、結核患者末梢血Tリンパ球を使つてのin vitroのサイトカイン産生能や増殖反応を解析した。この研究は国立病院機構近畿中央胸部疾患センターで、共同研究を行なった。さらにブラジルの健常者を対象としてskin testを行った。さらに、particleにこのDPPDを結合させ、ジェット噴射で皮内に免疫する方法を検討した。

- (2) 一方、HVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAワクチンを開発し、これをマウス、モルモット、さらにはヒトの結核感染モデルに最も近いカニクイザルで結核予防ワクチン効果及び結核ワクチン治療効果を解析し、BCGワクチンと比較検討することで、費用対効果を考察した。
- (6) 平成17年度第1回調査では、調査自治体数489(内平成16年11月現在で集団接種自治体372、個別接種117)。調査自治体選択基準は出生数400人以上また

は各都道府県内で出生数の多い順番で約70%までのシェアに該当するもの。調査自治体出生人口875419人(平成4年度出生数)。調査期間平成17年4月～5月。平成17年度第2回調査では、調査自治体数301(平成17年4月現在で年間出生数400人以上または各都道府県内で出生数の多い順番で約70%までのシェアに該当するもの、但し、平成17年4月調査で17年度個別接種を実施している187自治体を除く)。今回調査の出生人口592377人(平成14年度総出生数1153812人)、調査期間平成17年9月～12月。

- (7) BCG接種全体効果の推定のためのモデル構築を行った。モデルの基本は内村・森(1)のモデルをもとにBCG接種効果のモデル反映の改良を行った。このモデルはBCG効果発現機序を考慮したもので、BCGによる獲得免疫は初感染巣の成立に干渉し不十分な病巣しか形成させずこのため初期結核への進展の防止および将来の内因性再燃のリスク減少をもたらすとの考えをモデル化したものである。このBCGモデルを組み込む形で、BCG接種による結核疫学への効果を推定するため感染伝播モデルと呼ばれる疫学数理モデルを構築した。このモデルは結核未感染群から結核菌の感染伝播を模擬する形で感染者群および発病者群、さらにそれぞれにBCG接種による発病予防効果を仮定した群を置き、各群間の遷移係数をパラメータとして連立微分方程式を解くことにより各群に属する人数を推定するものである。実際には数式的解法は困難であり専用ソフトウェア等を用いて数値的解法を行う。分析は出生コホートを基本とし30年間での患者発生数を推定し分析を行った。モデルに用いた主な仮定は以下のものである。

感染危険率は出生時0.06%とし以降年4%ずつの減少とした。また感染危険率は0から12歳まで一定、以後20歳まで上昇し20歳以後は2倍の値で一定とした。結核菌感染による発病率は感染から1年以内が最も高く年間20%とし以後2年目がその0.41、3年目が0.13、4年目が0.086、5年目以降は一定で0.013とした。BCGの発病予防効果は50%、持続期間は接種から15年とし接種率を80%とした。またBCG接種は出生時(3ヶ月から6ヶ月まで)とした。

- (8) 当院職員全員(約450名)に当計画を詳細に説明し、研究参加に同意した259名を対象とした。QFT2Gの測定はキットの説明書に従い実施した。ESAT-6、CFP-10のいずれかの抗原刺激でのIFN産生量が0.35以上を陽性、0.1未満を陰性、間を疑陽性とした。(図4、図5)

QFT2G採血後に通常通りにマントー法によるツベルクリン反応を実施した。判定も通常通り行い、発赤10mm以上を陽性、30mm以上を強反応、二重発赤・水泡・壊死がある場合を強陽性と判定した。結核感染を判定するゴールドスタンダードが存在しないため、QFT2Gとツベルクリンの妥当性は以下の二つの視点から判断した。

- 1) 結核罹患率の推移から計算した推定感染率との合致：20歳で1.4%、30歳で3.3%、40歳で6.7%、50歳で14.9%が推定値である。一般に医療従事者での結核罹患率は一般人の2-3倍である事を勘案すると、当院職員の結核感染率は10-20%程度と推測される。

- 2) 臨床的な要因との相関の有無：年齢が高いほど陽性率が高い、治療や化学予防の既往歴がある場合陽性率が高い、感染の危険性が高い(経験年数や職種など)ほど陽性率が高い、などの関係が認められるはずである。

- (9) ツベルクリン反応検査の判定後にBCG接種を行った平成16年度及びBCG直接接種を行った平成17年度について、4月~12月の9ヶ月間の費用と実績を調査、比較した。全てのデータは当支部に保管された個人を特定できないデータで、倫理、個人情報保護上全く問題がなかった。
- (10) 胸腔穿刺または胸腔鏡検査を施行し、確定診断が得られた胸水貯留患者37名について検討した。結核菌が同定された活動性結核性胸膜炎14名、非結核性胸水23名 方法、胸水細胞を、陰性、陽性コントロール、抗原(ESAT-6またはCFP-10)とともに胸水上清を用いて培養後、上清中のIFN- $\gamma$ を測定した。
- (11) ハイリスク集団・デインジャーグループ多数にQFT診断を行った。QFT事例一覧として表で示した(表1、表2)

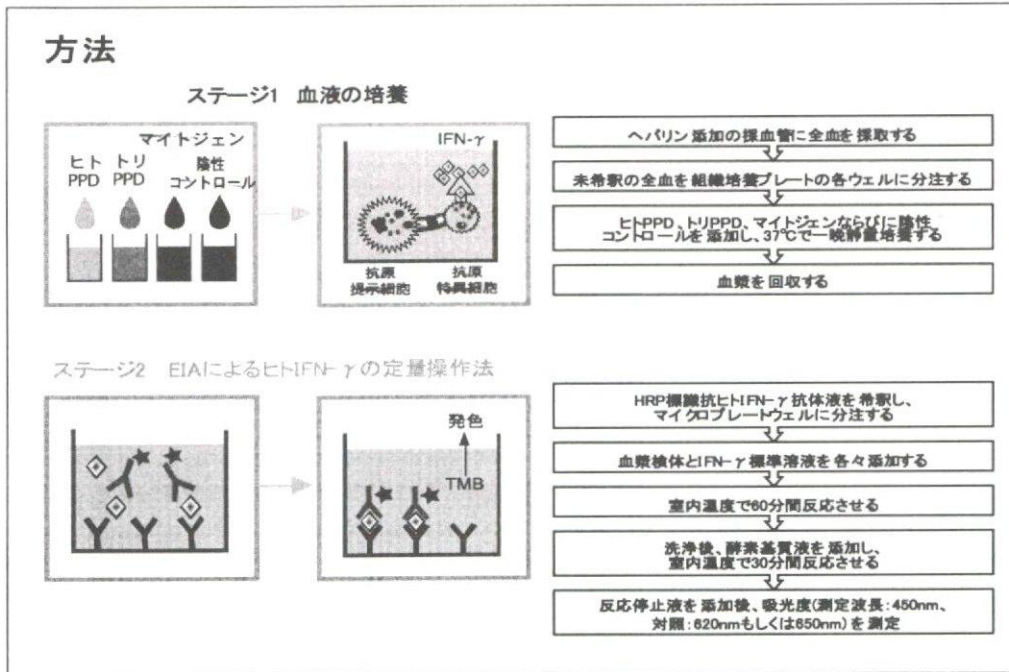


図 4

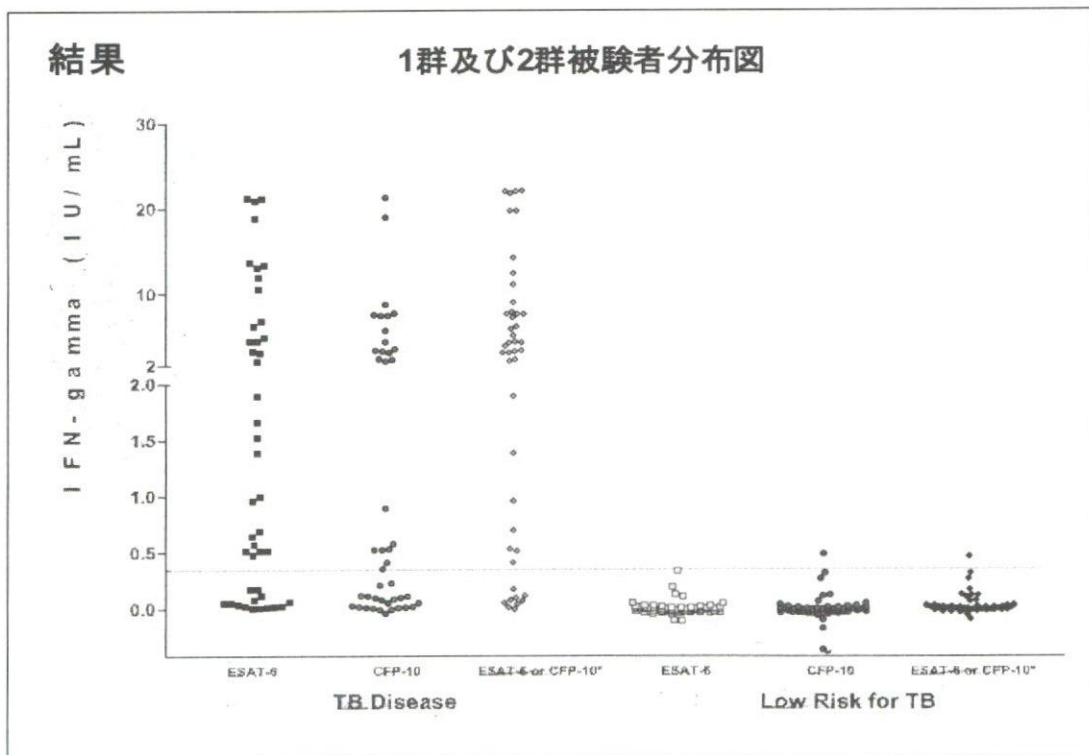


図 5

表1

## QFT事例一覽

事例	初発患者		検診対象者	人数	年齢分布	ツ反発赤長径		QFT 結果				
	年	病型				危険度	30mm未満	30mm以上	陰性	判定保留	陽性	判定不可
1	83	bⅢ2	G 2 x 2M	特養従業員	56	21-62	40	16	51	1	3	1
2	58	IⅡ2	G 1 x 1M	学習塾講師・生徒	75	9-46	61	14	70	5	0	0
3	63	rⅡ2	G 6 x 6M	警備員	27	33-73	21	6	15	3	9	0
4	91	bⅡ2	G 5 x 1M	特養従業員	22	20-30	17	5	18	3	1	0
5	81	rⅡ2	G 2 x 5M	特養従業員	22	19-64	14	8	20	1	1	0
6	21	bⅠ3	G 5 x 6M	コンピュータ関係会社	37	23-39	29	8	34	1	2	0
7	45	rⅢ2	G 2 x 5M	精肉関係会社	43	19-70	28	15	30	7	6	0
8	57	bⅡ2	G 5 x 3.5M	港湾関係会社	55	22-67	34	21	36	4	15	0
9	63	bⅡ3	G 9 x 1.5M	飲食店	6	23-34	3	3	5	0	1	0
10	29	bⅡ3	G 5 x 3M	飲食店	6	23-51	5	1	2	2	2	0
11	20	bⅡ3	G 6 x 3M	大学同級生	22	20-21	18	4	21	0	1	0
12	20	rⅢ2	G 5 x 1M	塾生徒・講師	18	12-56	8	10	17	0	1	0
13	56	IⅢ2	G 9 x 6M	倉庫会社	47	21-63	43	4	41	5	1	0
計					461		341	120	374	34	52	1

表2

## QFT事例(29歳以下)一覽

事例	初発患者		検診対象者	人数	ツ反発赤長径		QFT 結果			予防内服 勧奨人数	
	年	病型			危険度	30mm未満	30mm以上	陰性	陽性		判定不可
1	83	bⅢ2	G 2 x 2M	特養従業員	28	21	7	26	2	0	1
2	58	IⅡ2	G 1 x 1M	学習塾講師・生徒	73	59	14	73	0	0	1
3	63	rⅡ2	G 6 x 6M	警備員	0	0	0	0	0	0	0
4	91	bⅡ2	G 5 x 1M	特養従業員	22	17	5	21	1	0	7
5	81	rⅡ2	G 2 x 5M	特養従業員	12	8	4	12	0	0	0
6	21	bⅠ3	G 5 x 6M	コンピュータ関係会社	22	17	5	22	0	0	0
7	45	rⅢ2	G 2 x 5M	精肉関係会社	16	16	0	14	2	0	2
8	57	bⅡ2	G 5 x 3.5M	港湾関係会社	13	8	5	12	1	0	0
9	63	bⅡ3	G 9 x 1.5M	飲食店	5	2	3	4	1	0	1
10	29	bⅡ3	G 5 x 3M	飲食店	2	2	0	2	0	0	0
11	20	bⅡ3	G 6 x 3M	大学同級生	22	18	4	21	1	0	1
計					215	168	47	207	8	0	13

## C. 研究結果

### (1) ①新接種プログラム下での費用対効果

分析 BCG 接種が行われなかった場合の 30 年間累積患者発生数は 1,010 名と推定された。BCG 接種カバー率 80%、予防効果 50%、効果持続 15 年と仮定した場合の累積発生患者数は 884 名で 126 名の予防があると推定された。カバー率 80%の場合の BCG 費用総額は約 34 億円となり、これより患者 1 人あたり予防に要する費用は 27,042,570 円と推定された。0~4 歳児の結核性髄膜炎は BCG 接種が行われなかった場合の発生は 12 名、BCG 接種後の発生は 5 名と推定され 7 名の予防があると推定された。これより 0~4 歳児の結核性髄膜炎患者 1 人あたり予防に要する費用は 467,875,612 円と推定された。BCG 接種カバー率 80%、予防効果 50%とした場合の効果持続期間別結果を表 3 に示した。接種カバー率 80%、効果持続期間 15 年とした場合の予防効果期間別結果を表 4 に示した。予防効果 50%、効果持続期間 15 年とした場合の接種カバー率期間別結果を表 5 に示した。10 年後の感染危険率状況での推定も行った。10 年後では感染危険率は 0.025%になると推定され、この場合 BCG 接種が行われなかった場合の 30 年間累積患者発生数は 708 名と推定された。BCG 接種カバー率 80%、予防効果 50%、効果持続 15 年と仮定した場合の累積発生患者数は 619 名で 88 名の予防があると推定された。この場合患者 1 人あたり予防に要する費用は 38,434,868 円にのぼると推定された。

② 将来の選択的接種プログラムの費用対効果分析試算 現在、北欧の一部の国では集団 BCG 接種は中止し感染ハイリスク群への選択的接種プログラムへ移行している。そこで日本での BCG 選択的接種の試算として、20 年後の疫学状況と出生コホート中 10%の感染ハイリスク群が存在すると仮定しこのグループへの選択的接種を行った場合の費用対効果推定を行った。20 年後では感染危険率は 0.018%になると推定された。この場合 BCG 接種なしで 100 万人出生コホートの 30 年間累積発生患者は 474 名と推定された。ここで出生コホートの 10%に感染ハイリスク群が存在すると仮定する。ここで感染ハイリスク群とは (a)家族や接触者による感染リスクが高い (b)結核高蔓延国への長期滞在 (c)親が結核高蔓延国出生の移民、等を想定し、一般群と比べ感染危険率が (i)5 倍 (ii)10 倍の場合を設定した。BCG 接種なしでは 30 年間累積発生患者数は (i)で 661 人 (ii)で 892 人となった。これはほぼ 10 年後より患者発生の減少が起こっていない疫学状況に相当すると考えられる。この高感染リスク群に対し選択的 BCG 接種プログラムを実施し接種カバー率が 90%を達成した場合 30 年間累積発生患者数は (i)の場合 489 名で 172 名の予防、(ii)の場合 517 名で 375 名の予防と推定された。これより患者 1 人あたり予防に要する費用は (i)で 2,324,014 円、(ii)で 1,064,926 円となり、全員への集団接種プログラムに比べ (i)で約 10 倍弱、(ii)で約 20 倍強の費用対効果をあげることが可能である推定を得た。表 6、表 7 にそれぞれ (i)と (ii)の場合で



接種カバー率別推定結果を示した。

表3 BCG接種効果持続期間別費用対効果  
接種カバー率80%、予防効果50%

効果持続期間（年）	30年累積発生患者数	予防1人あたり費用
接種なし	1,010	
10	907	33,113,566
15	884	27,042,570
20	813	17,257,507
30	643	9,275,296

表4 BCG接種効果別費用対効果  
接種カバー率80%、効果持続期間15年

予防効果（%）	30年累積発生患者数	予防1人あたり費用
接種なし	1,010	
40	910	34,003,328
50	884	27,042,570
60	858	22,407,170

表5 BCG接種カバー率別費用対効果  
予防効果50%、効果持続期間15年

接種カバー率（%）	30年累積発生患者数	予防1人あたり費用
接種なし	1,010	
70	900	30,951,509
80	884	27,042,570
90	868	23,990,439

表6 BCG選択的接種カバー率別費用対効果  
 ハイリスク群感染危険率が一般に比べ5倍  
 ハイリスク群人口割合10%  
 予防効果50%、効果持続期間15年

接種カバー率(%)	30年累積発生患者数	予防1人あたり費用
接種なし	661	
80	508	2,616,609
90	489	2,324,014
95	479	2,200,253

表7 BCG選択的接種カバー率別費用対効果  
 ハイリスク群感染危険率が一般に比べ10倍  
 ハイリスク群人口割合10%  
 予防効果50%、効果持続期間15年

接種カバー率(%)	30年累積発生患者数	予防1人あたり費用
接種なし	892	
80	559	1,198,987
90	517	1,064,926
95	495	1,008,220

(2) 研究結果 臨床試験の一次効果として 2 年間の結核発病率と二次分析結果として結核及びその他のあらゆる副作用

と結核死を含めて評価した。その結果を将来の BCG ワクチン接種プログラムに反映させたいと考える。

	ワクチン接種数	TB	死亡	ケロイド形成	リンパ節炎	病理変化
経皮	5905	375	102	6	3	1
皮内	5975	361	85	10	2	0

#### 問題点

- ・ 臨床的背景の記載が不十分であった。
- ・ HIV感染者が30%以上にのぼった。

・ MAC感染者が多数にのぼった。

以上の問題点は今後の結核ワクチン臨床試験において十分な注意を払う必要がある。

(3) 新規発症例 2 例、治療中症例 2 例、治療終了後症例 2 例計 6 例について測定を行った。6 例中 5 例が陽性或いは判定保留であった。しかし、発症時ツ反が anergy であった塗沫陽性重症肺結核学童例では治療開始 8 ヶ月後より繰り返し QFT を測定したが、ツ反陽転を確認した後も一貫して QFT は陰性で経過した。接触者検診例においては塗沫陽性患者と濃厚な接触歴を有する感染危険度が高いと判断した 21 例のうち 8 例 (38%) で QFT 陽性または判定保留を認め、そのうち 1 例は画像検索にて肺結核発症が確認された。ツ反発赤径 20mm 未満の 1 例で QFT 陽性を認め、逆に 30mm 以上の 8 例中 4 例が QFT 陰性であった。QFT 陰性であった 3 例に対しても感染源への暴露状況や BCG 接種歴などを勘案して化学予防を実施した。この内 1 例は母親の多量排菌肺結核が判明した BCG 未接種乳児例は、母親の発症判明直後の

ツ反、QFT は共に陰性であったが、化学予防を実施しながら慎重な経過観察を開始、1 ヶ月後感染源 INH 耐性が判明した為 RFP へ変更した上で予防を継続した。これまでの経過では発症を示唆する画像所見は認めていない。しかし予防終了時まで繰り返し実施した QFT は陰性または判定不可であったが、予防終了時のツ反では陽転が確認された。感染危険度の低い接触者検診例 9 例はすべて QFT 陰性であった。

(4) 陰性コントロールに比べ ESAT-6、CFP-10 刺激した場合の IFN- $\gamma$  は、結核性体腔液貯留群において有意に上昇していた ( $p=0.0018$ ) が、非結核性体腔液貯留では有意な上昇は認めなかった ( $p=0.88$ )。陰性コントロールの IFN- $\gamma$  は、非結核性体腔液貯留群に比べ、結核性体腔液貯留群において有意に高値を示した ( $p<0.0001$ )。非結核性体腔液貯留の一部の症例において、陰性コントロールの IFN- $\gamma$  は

比較的高値を示した。このような症例では特異抗原で刺激した場合、IFN- $\gamma$ は上昇しなかった。

結論 活動性結核性体腔液貯留では陰性コントロールのIFN- $\gamma$ が高く、抗原刺激でさらIFN- $\gamma$ が上昇する。一方、非結核性体腔液貯留では陰性コントロールのIFN- $\gamma$ が低くても、比較的高値であっても、陰性コントロールに比べ抗原刺激でIFN- $\gamma$ は有意に上昇しない。このようなパターンを解析することより活動性結核性体腔液貯留に特異的な診断が可能であると考えられた。

- (5) ①結核の感受性・重症度と遺伝子多型
- 結核患者群は、minimal: 34名、moderately advanced: 38名、far advanced: 15名に分類された。結核患者を群分けしなかった場合、minimal群および対照群とadvanced群 (moderately+far) に分けた場合のL12RB1の641A/Gおよび1094T/C (1132C/G)多型のgenotype 頻度とallele 頻度をそれぞれ示した。advanced 群では、641A/G多型のGG genotype (P = 0.0028) およびG allele (P = 0.003), 094T/C または1132C/G多型のCC genotype (P = 0.00068) およびC allele (P = 0.00088) の対照群との頻度の差が、群分けしない場合に比較してより顕著にみられた。IL1Bのrs3917368多型で同様の解析を行なった結果を示したが、advanced 群ではGG genotype (P = 0.0017)の対照群との頻度の差が、群分けしない場合 (P = 0.006)に比較してより顕著にみられた。

②QuantiferONの有用性 — 原発性免疫不全症における経験 —

慢性肉芽腫症症例のQuantiferON (QFT)検査結果は陰性であった。一方、

リンパ節生検検体の結核菌特異的PCRの結果は陽性であった。リンパ節の抗酸菌培養で菌の増殖が認められたため、分離菌について解析を行った結果、結核菌ではなくBCG菌であると判明した。なお、本症例のリンパ節炎は、乳児期に施行されたBCGが原因であると推定された。小児におけるQFTの使用成績に関する報告を検索した結果を以下に示す。

- 1) 森ほか(感染症誌, 2005)
  - ・画像所見がある結核症例 (5m, 10m, 8y, 9y, 14y) のQFT陽性率 : 100% (5/5)
  - ・接触者検診またはツベルクリン自然陽転例の結核発症率  
画像所見/症状がないQFT陽性症例 (1~6歳、INH予防あり) :  
33% (1/3 )  
QFT陰性症例 (1~16歳、8例にBCG歴、INH予防なし) : 0% (0/10)
  - ・MAC感染症 (13歳) : QFT陰性
- 2) Connell TG et al. (Thorax, 2006) (オーストラリア)
  - ・結核症例 (median 3.9 [1.2y-17.1y]) のQFT  
陽性率 : 100% (9/9)
  - ・結核未感染者 (ツ反陰性, median 6.8 [0.4y-16.9y]) のQFT陽性率 :  
0% (0/38)
- 3) 新妻ほか (小児感染症学会, 2006)
  - ・接触者検診でのQFT陰性例 (3~7歳、6例にBCG歴、INH予防なし)  
結核発症率: 0% (0/7)
- 4) 小澤ほか (小児感染症学会, 2006) [1]の症例を含む
  - ・結核外来検診と生物学的製剤の導入前評価  
結核症例のQFT陽性率(感度) :  
100% : (12/12)