

非結核症例のQFT陰性率(特異度):  
81.0% (31/38)

(6) 新しい結核特異的診断法 (DPPD)

① BCG接種者では、PPD (通常のツベルクリン反応) に対する反応は陽性であったのに対し、DPPDに対するskin testは陰性であった。結核患者ではPPD及びDPPDとも両者皮内反応陽性を示した。一方、従来PPD陰性で結核感染が完全に否定されていた医療従事者が最近結核感染が強く疑われ、1年以内にPPD陽性となった人においてはDPPD陽性であった。(S.Gillis、S.Reed、岡田、坂谷、螺良) (図6、図7、図8)

② 数百名の成人健常者に行ったskin test研究においては、DPPD皮内反応は陰性群と陽性群にきれいに分かれた。一方、PPD skin testでは大多数が陽性であった。すなわちDPPD陰性群はBCGを接種した人でも結核非感染者を選別する画期的な方法となることが示された。(図6、図7、図8)

③ さらに、皮内にこのPPD蛋白を効率的に免疫する方法として、particleと結合したDPPD蛋白を高速のジェット噴射で導入する試みを行いつつある。

**新しい結核診断法**

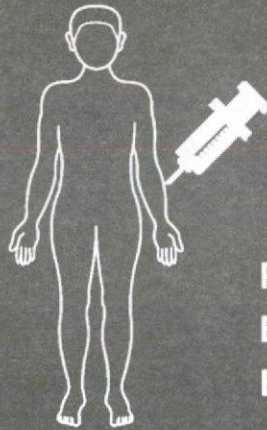
**I . DPPD**

**II . ESAT-6 + CFP-10**  
(結核菌に存在し、BCG菌に存在しない蛋白刺激による $\gamma$ -IFN産生)

図6

# [New Diagnosis]

Diagnosis using skin test with DPPD specific for TB (tuberculosis) infection



Skin Test  
(DPPD)

Patients with Tuberculosis  
BCG vaccinated volunteer  
BCG non-vaccinated volunteer

図 7

## ツベルクリン反応に代わる 結核感染特異的診断法 (DPPD)

	diagnosis	healthy BCG-vaccinated	Tb-infected
in vitro activation of human PBL T cells	DPPD	-	++
	PPD	+~++	++
In vivo skin test	DPPD	-	++
	PPD	++	++

### [New Diagnosis]

Diagnosis using skin test with DPPD specific for TB (tuberculosis) infection



Skin Test (DPPD) → Induration Erythema

Patients with Tuberculosis  
BCG vaccinated volunteer  
BCG non-vaccinated volunteer

### Skin test reaction sizes in persons sensitized with tuberculous bacilli

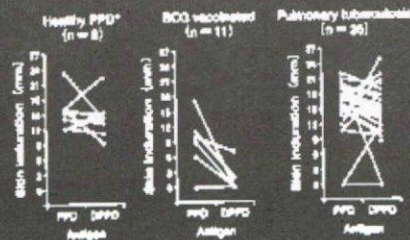


図 8

表8 ハイリスクグループ 及びデインジャーグループを対象として多数のQFT 診断

事例	初発患者	検診対象者	人数	年齢		ツ反発赤長径		QFT 結果			
				分布	平均	30mm 未満	30mm 以上	陰 性	判定 保留	陽 性	判定 不可
1	G 2 x 2M	特養従業員	56	21-62	35.8	40	16	51	1	3	1
2	G 1 x 1M	学習塾講師・ 生徒	75	9-46	13.6	61	14	70	5	0	0
3	G 6 x 6M	警備員	27	33-73	58.2	21	6	15	3	9	0
4	G 5 x 1M	特養従業員	22	20-30	25.3	17	5	18	3	1	0
5	G 2 x 5M	特養従業員	22	19-64	35.3	14	8	20	1	1	0
6	G 5 x 6M	IT関係会社	37	23-39	29.1	29	8	34	1	2	0
7	G 2 x 5M	精肉関係会社	43	19-70	39.5	28	15	30	7	6	0
8	G 5 x 3.5M	港湾関係会社	55	22-67	42.1	34	21	36	4	15	0
9	G 9 x 1.5M	飲食店	6	23-34	26.3	3	3	5	0	1	0
10	G 5 x 3M	飲食店	6	23-51	34.3	5	1	2	2	2	0
11	G 6 x 3M	大学同級生	22	20-21	20.5	18	4	21	0	1	0
12	G 5 x 1M	塾生徒・講師	18	12-56	28.6	8	10	17	0	1	0
13	G 9 x 6M	倉庫会社	47	21-63	37.3	43	4	41	5	1	0
14	喀血死	簡易宿泊所 利用者	25	35-71	54.2	20	5	14	2	9	0
15	G 9 x 2M	事業所 従業員等	56	19-73	29.2	27	29	39	5	12	0
			517			368	149	413	39	64	1

表9 費用対効果

		ツ反	QFT
検査人数	215人	30mm以上47人	陽性者8人
検査回数	10回	10回×2回	10回
材料費		ツ反液1000円/10人	キット140,000円/40件
		1ccシリンジ1500円/100本	前処理39,750円/75件
			採血管3200円/100本
材料費計		26,500円	968,850円
人件費		医師 20,700円/回×10回	看護師5,300円/回×10回
		保健師5,300円/回×20回	
人件費計		313,000円	
予防内服費用		10,000円×6M×47人	10,000円×6M×8人
対象者日当交通費		(2,400円+ 600円)×2×215	(2,400円+ 600円)×215
計		4,449,500円	2,146,850円
患者管理		保健師面接6回×47人	保健師面接6回×8人
2年間管理		胸部X-P2回×215人	胸部X-P2回×8人

(8) QFT2G は 12%が陽性（疑陽性も含めると 21%）、一方ツベルクリン反応は、陽性 96%、強反応（強陽性も含む）57%、強陽性 34%であった。推定値に近いのは QFT2G 陽性もしくは陽性+疑陽性であり、ツベルクリン反応は現在用いられているどの基準でも過剰に判断していると考えられた（図9）。年代ごとの推移を検討すると、QFT2G 陽性率と疑陽性+陽性率ともに高齢になるほど上昇しているのに対して、ツベルクリン強陽性は 30 代で、強陽性+強反応は 40 代でそれぞれピークとなりその後低下している（図9）。結核治療や化学予防の有無との関係を図 10 に示す。QFT2G の陽性率は有る群で

無い群の 3 倍以上であったのに対してツベルクリン強陽性率は高々 1.3 倍であった。結核病棟をもつ病院での勤務年数 5 年未満と以上での比較を図 11 に呈示した。QFT2G 陽性率が以上群で約 2.5 倍であったのに対して、ツベルクリン強陽性率にはほとんど差がなかった。職種ごとの検討では、QFT2G 陽性者は医師・看護師・看護助手・検査技師に多く、事務職と薬剤師には皆無であった。一方ツベルクリン反応では QFT2G ほど顕著な差を認めなかった（図 12）。

(9) 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ている結果を得た。

すなわち結核感染特異性の面及び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）（図 9、図 10、図 11、図 12）

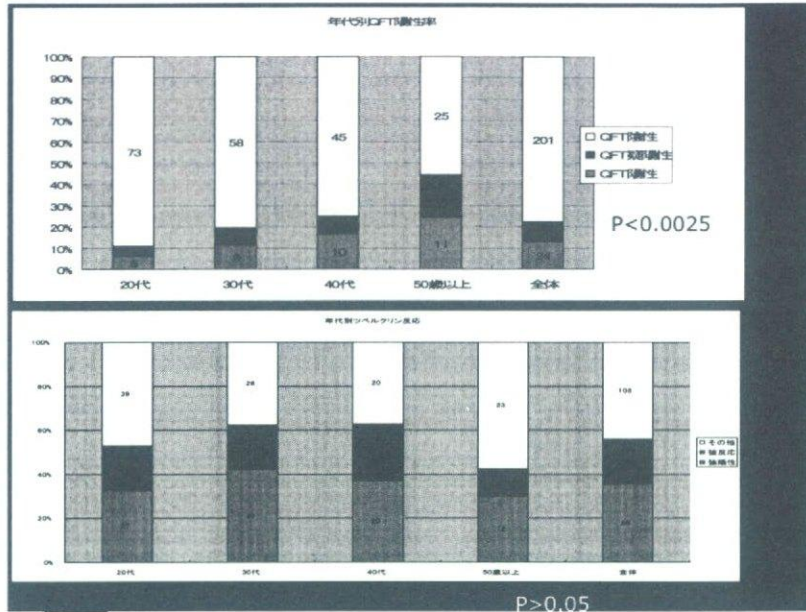


図 9

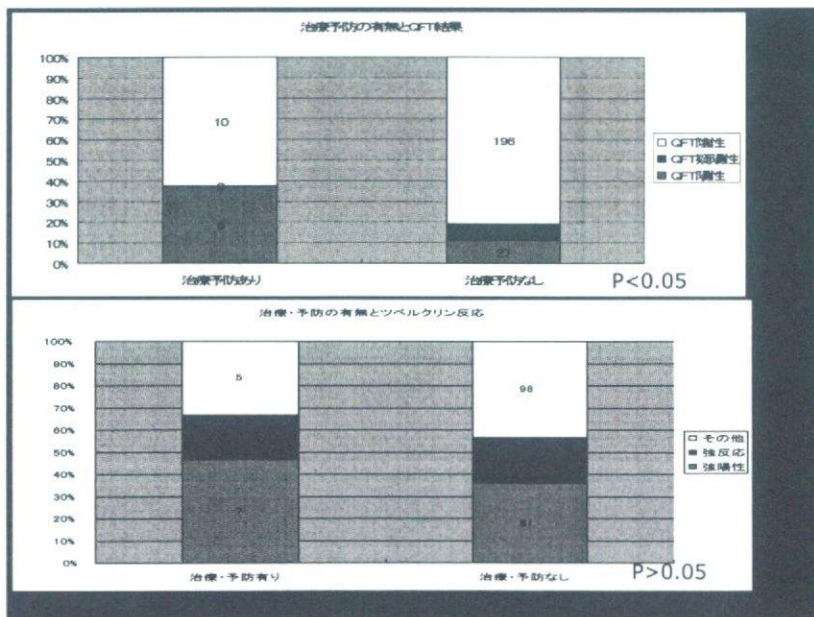


図 10

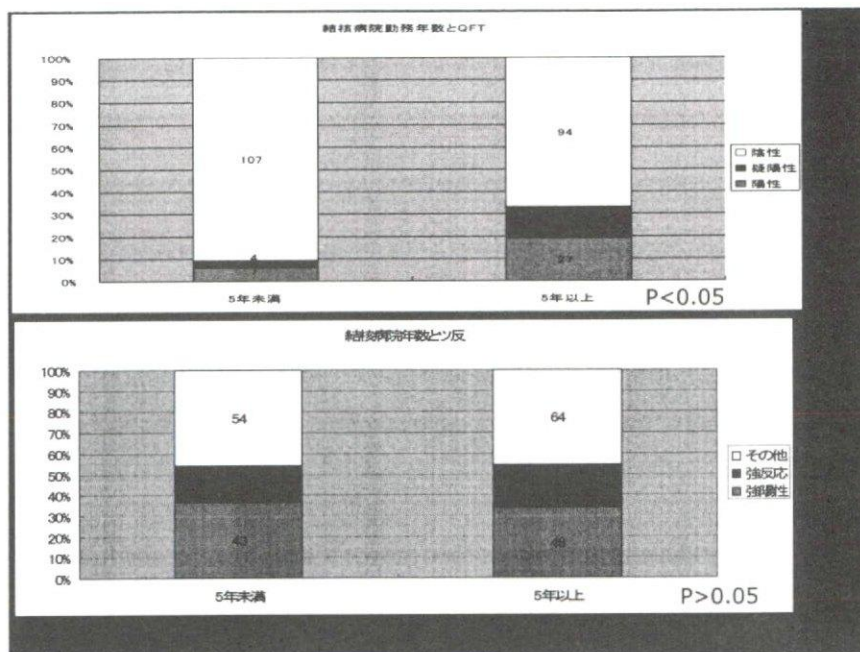


図 11

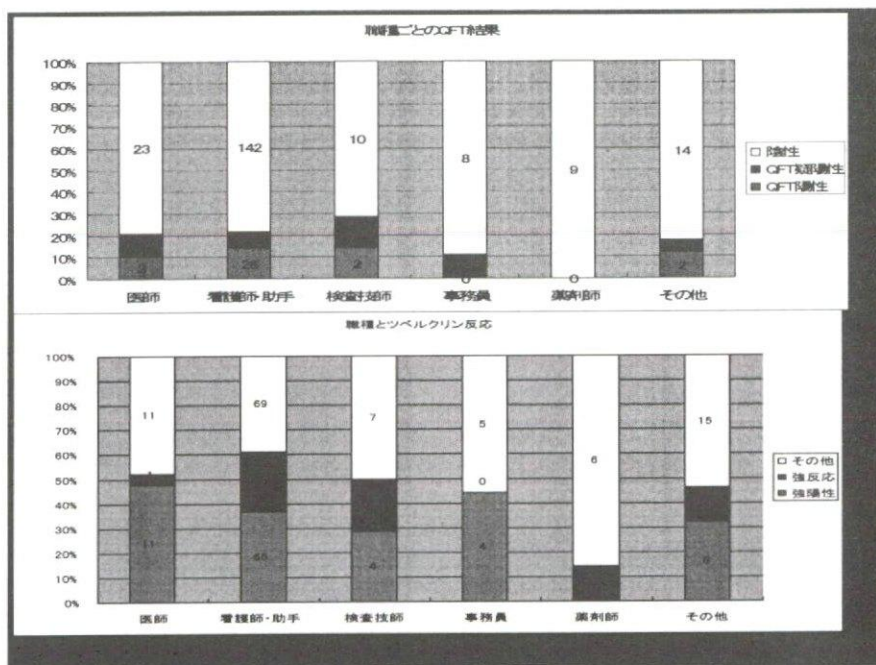


図 12

- (10)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)個人で健康診断や BCG 接種を行うと BCG ワクチン接種 1 人当たり 5 千円の費用。(3)ツ反をせず、BCG ワクチン接種のみを行うと(保健所を介した場合)半日で 100 人あたり 35 万円となる費用対効果を計算した。(1)群と(3)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。(小倉・坂谷・矢野)
- (11)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、感染危険度を 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仮定すると、発生患者数は①で 189 名、②で 156 名と計算された。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 億円となる。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、BCG 接種による 1 人あたりの患者発生予防費用の推定を行った。結果は BCG 接種による結核発病予防効果は効果持続期間が 15 年の仮定の場合に 35%と推定され、さらに BCG を接種行わなかったとした場合の発生患者数の推定結果から BCG 接種による発病予防患者数を推定した結果、1 人あたりの患者発生予防

費用は 1400 万円と推定された。(内山)

- (12)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)
- (13)小児の結核診断における QFT の有用性(費用対効果)の解析を少数ながら行いつつある。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)
- (14)この事例では結核感染危険度指数は小さく、接触者におけるツベルクリン反応発赤径の分布は二峰性を示さなかったためツベルクリン反応による感染者の推定は困難であったが、QFT-2G を用いた検討では適切に予防内服適応者を決定することができたと考えられ、QFT-2G の有用性が示唆された。

#### D. 考察

- (1) BCG 接種による結核発病予防プログラムはその費用対効果と感染危険度の減少が逆関係にあるジレンマを有している。Rahman<sup>10</sup>らは旧接種プログラムであるが 1996 年での日本における BCG 接種による結核発病予防の費用対効果分析を行い、BCG 発病予防効果 60%で結核発病予防 1 人あたり予防に要する費用を 9,388,280 円と算出している(1996 年は感染危険率 0.05% の水準に相当する。また BCG 費用が接種前のツベルクリン反応検査とあわせ 1,700 円での計算)。その後、感染危険度の減

少により本研究で示したように同費用は2千万円を超えるとみられ、さらに感染危険率減少とともに費用対効果の悪化が予想される。乳幼児期の結核発症は重篤なケースにいたることが多く、費用面でのみBCG接種プログラムを議論することは適当でないことはもちろんである。

一方、ノルウェーやスウェーデンな移民の子どもなどへの感染ハイリスク群を対象としたBCG接種プログラムへと移行している。本研究においても将来において仮に結核感染ハイリスク群が生じるようであれば、この群に対し選択的接種プログラムを行うことで費用対効果面でも高い効果が示した。将来においては総合的な面からBCG接種プログラムの検討が必要となると考えられる。

成人への選択的BCG接種については、Nettleman<sup>11</sup>が米国の状況下であるがシェルターのホームレス者に対してBCG接種を行う場合の費用対効果を推定し、BCG接種による発病予防効果が40%以上でないと費用対効果の面で有効でないことを示しているが、成人へのBCG接種による発病予防効果の積極的な証明は示されておらず、この面への研究は今後の課題となる。また、結核発病予防新ワクチンの費用対効果分析も始まっており(Bishaiら<sup>12</sup>、Zivら<sup>13</sup>)、新ワクチンでの費用対効果分析も課題である。

- (2) QFTは成人の結核感染の特異度・感度とも高く接触者検診に於ける感染者の特定や予防内服適応判断の基準にな

りつつある。小児に於いて特に5歳未満でのQFTの有用性(特異度・感度)については検討が十分なされていない。日本では小児の結核発症症例数は年間120名から150名を推移しており

QFTを用いた症例の蓄積がほとんど無いのが実情で、接触者検診に於けるQFTの検討症例も少ない。また成人に用いられているカットオフ値がそのまま当てはまるか否かもゴールドスタンダードが無く症例の蓄積が今後の検討課題である。今回我々の行った検討症例数は少ないが、成人と同様結核発症症例に於けるQFT陽性率は高い結果であった。小児に於いては肺結核症例の塗沫陽性率は少なく画像診断が根拠となる事が多い事を考慮すればQFTの有用性は成人と同様に高いと考えられる。一方結核の潜伏感染

(Latent Infection)の診断に於いて今回の検討では濃厚接触で感染リスクの高いグループに於けるQFT陽性率は約4割であり化学予防実施の根拠となると考える。しかしBCG未接種乳児例においてQFT陰性のままツ反が陽転した症例があった。つまり生体反応であるツ反が試験管内でリンパ球の特異反応を見るQFTより感染診断に於ける感度が高い可能性が示唆された。一方ツ反強度とQFT陽性率は小児に於いても相関がありQFT陰性でツ反強陽性を示す症例に於いては発症者の排菌状態や接触状況等を総合的に判断し化学予防適応を決める必要があり、定期的な経過観察が必要と考えられた。

- (3) 結核菌特異的蛋白抗原刺激による体腔



液中細胞のIFN- $\gamma$ 産生応答を測定することにより、活動性結核性体腔液貯留例を特異的かつ比較的簡便に診断する方法を報告した。結核性胸膜炎が臨床的に強く疑われるが、細菌学的確証が得られない症例における非侵襲的補助的診断法として臨床的に有用であると考えられる。

- (4) QuantiFERONの有用性 —原発性免疫不全症における経験—  
原発性免疫不全症においては抗酸菌に易感染性がある。今回、乳児期に施行されたBCGが成人期のリンパ節炎の起炎菌となりうる事が判明した。従来からの迅速検査であるPCRではBCG菌と結核菌の区別は不可能であるが、今回施行したQFTでは両者を正確に区別できることがわかった。このように結核か否かの診断QFTは有用であることが証明された。
- (5) 原発性免疫不全症においては抗酸菌に易感染性がある。今回、乳児期に施行されたBCGが成人期のリンパ節炎の起炎菌となりうる事が判明した。従来からの迅速検査であるPCRではBCG菌と結核菌の区別は不可能であるが、今回施行したQFTでは両者を正確に区別できることがわかった。このように結核か否かの診断QFTは有用であることが証明された。
- (6) 結核罹患率が低下しているため、今後結核対策の重点を感染・未発病者への積極的な化学予防へとシフトしていく必要がある。特に結核感染の危険性が高い結核病棟を持つ病院職員は、早期に感染を見つけて化学予防を実施し、

発病を極力阻止することが重要である。結核が発病し、入院患者へ感染を広げる危険性をなくすためである事は言うまでもない。しかしBCG接種を広範に実施してきた我が国で結核感染を正確に判定する方法がない点が問題であった。ツベルクリン反応を用いるとどのような基準でも、結核感染を過剰に判定することは専門家の常識である。これは少量の結核菌に常時曝露されている医療従事者では、感染に至らない場合でも、ブースター効果によりツベルクリン反応が増強されているためである。近年結核菌には存在するがBCGには存在しない抗原が開発され、それを用いてリンパ球を試験管内で刺激し産生されるIFN $\gamma$ 量から、BCG免疫と関わりなく結核感染を判定する、QFT2Gキットが発売されその有用性が内外で報告されている。本研究は結核病棟を多数もつ病院での職員の結核感染の判定にQFT2Gが有用かどうか、ツベルクリン反応と比較するものである。計画は2年間で今回は中間報告となる。来年度再度QFT2Gとツベルクリン反応を実施して新たな感染者の発見への有用性を検討する。

今回の検討では、QFT2G陽性率は12%、一方ツベルクリン強陽性者は34%であり、一般人の結核感染推定率から予想した10-20%の範囲内であったのはQFT2Gであった。年齢が高いほどQFT2G陽性率は上昇したが、ツベルクリン反応の強さは30-40代にピークを持ち以後低下した。結核治療や化学予防歴があるとQFT2G陽性率は明らかに高

かったが、ツベルクリン反応の強さには差がなかった。結核病棟をもつ病院での勤務年数、また職種での検討でもQFT2Gがより正確に結核感染を判定していることは明らかであった。結核病棟を多数抱える当院職員の結核感染の判定は最も難しいものと考えられる。当院職員においてQFT2Gの有用性が明らかになれば、今後同法の結果を我が国でのゴールドスタンダードとして用いることが可能となるであろう。

- (7) 大阪府下10市におけるBCG直接接種事業に要した費用に関する研究において、これらの成績を総合すると、17年度4月～12月実績でみられた接種費用の顕微な増加は、各市における接種実施計画やその情報提供の違いによる可能性がある。来年度は、17年度実績を参考に綿密な実施計画を立案し宣伝活動を進めればより低額で効率的なBCG接種を行いうると思われる。
- (8) 西欧諸国と同様に、日本においても今後結核罹患率の減少が進むと全出生者を対象とする一律的BCG接種の対費用効果はさらに非対費用効果的となっていく。もちろん小児結核の重篤な場合の予後不良を考えると一律的BCG接種中断の判断には慎重を期すことは言うまでもないが、それ以前に国家的結核対策の枠組みの中で結核罹患のハイリスク集団の効果的な特定および把握が可能となりその結果選択的BCG接種が可能となれば、対費用効果の側面からみても十分な結果を期待することができると考えられる。
- (9) ツ反に用いられるPPDは多種の蛋白を

含む。これら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をクローニングした。さらに、DPPDのヒト成人のskin testにおいて、結核感染特異性を証明した。すなわち、BCG接種者では、PPD（通常のツベルクリン反応）に対する反応は陽性であったのに対し、DPPDに対するskin testは陰性であった。結核患者ではPPD及びDPPDとも両者皮内反応陽性を示した。これの皮内反応を容易に解析する方法を解析中である。

## E. 結論

- [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ネ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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Okada M, Sakatani M.: Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis-Comparision between Multidrug-Resistant Strains and Pan-Sensitive Strains. Kekkaku (in press)
2. Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Fukamizu R, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, Matsumoto M, D N. McMurray, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, R.M.Abalos, J.A.Burgos, R Gelber, Sakatani M.: Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. Vaccine (in press)
3. Okada M, Okuno Y, Hashimoto S, Kita Y, Kanamaru N, Nishida Y, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Fukamizu R, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, Kase T, Takemoto Y, Yoshida S, JSM Peiris, Pei-Jer Chen, Yamamoto N, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M.: Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models. Vaccine (in press)
4. Yoshida S, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Kanamaru N, Muraki Y, Hashimoto S, Inoue Y, Sakatani M., Kobayashi E, Kaneda Y, Okada M. : DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against Mycobacterium tuberculosis by T cell activation. Vaccine. 2006 : 24 1191-1204.
5. Okada M, Takemoto Y, Okuno Y, Hashimoto S, Fukunaga Y, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Takai H, Okada C, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Izumiya M, Yoshida S, Matsumoto M, Kase T, Peiris M, DeMello D, Chen P.J, Yamamoto Y, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M. : Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using mouse and SCID-PBL/hu mouse models. Adv Exp Med Biol 2006; 581-596
6. Suzuki K, Yoshida S, Tuyuguchi K, Minamoto S, Inoue Y, Hayashi S, Okada M, Iuchi K, Sakatani M.:Chemotherapy for pulmonary M.kansasii disease. Kekkaku. 81:80-81, 2006
7. Tsuyuguchi K, Yoshida S, Suzuki K, Okada M, Sakatani M.: Exogenous re-infection by multidrug-resistant tuberculosis. Kekkaku. 81:41-43, 2006

8. 鈴木克洋、吉田志緒美、露口一成、岡田全司、坂谷光則: 多剤耐性結核菌の院内感染の現状と対策. 化学療法の領域. 22 1691-1695, 2006.
9. 吉田志緒美、鈴木克洋、岡田全司、富田元久、坂谷光則: 培養陰性、非結核性抗酸菌混在時における結核菌薬剤耐性遺伝子検査キットの有用性. 臨床検査 50 巻 8 号 Page934-939, 2006.
10. 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岩本朋忠、富田元久、岡田全司、坂谷光則: リファンピシン耐性 *Mycobacterium kansasii* における *rpoB* 変異の解明. 結核 81 巻 7 号 Page475-479, 2006.
2. 学会発表
1. Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Fukamizu R, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, R.M.Abalos, J.A.Burgos, R Gelber, Sakatani M.: Novel vaccination (HVJ-liposome/HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against Tuberculosis using cynomolgus monkey. Keystone 2007. Vancouver, Canada.
2. Kanamaru N, Kita Y, Hashimoto S, Tanaka T, Takai H, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Yoshida S, Nakajima T, Kaneda Y, Matsumoto M, Tan E.V, Gelber R, Dela Cruz E.C, Ohara N, McMurray D, Sakatani M., Okada M. : Novel vaccination (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) against Tuberculosis using cynomolgus monkey. The Second International Conference on TB Vaccination for the World (TBV 2006) 19-21 April 2006, Vienna, Austria.
3. 藤山理世, 河上靖登, 青山博, 白井千香, 樋口純子, 片上祐子, 平岡恭典, 千原三枝子, 岩本朋忠, 園部俊明, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則: 神戸市において、結核定期外健診時に施行したQFT-2G検査について. 結核 81巻3号 Page279, 2006.
4. 鈴木克洋, 露口一成, 吉田志緒美, 林清二, 岡田全司, 坂谷光則: QuantiFERON-TB 第二世代による結核院内感染対策の試み. 結核 81巻3号 Page276, 2006.
5. Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Tanaka T, Takai H, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Yoshida S, Nakajima T, Kaneda Y, Matsumoto M, Tan E.V, Gelber R, Dela Cruz E.C, Reed S, Ohara N, McMurray D, Sakatani M. : Novel vaccines (HSP65 DNA+ IL-12 DNA Vaccine) Against Tuberculosis using cynomolgus monkey. Keystone Symposia (Pathogen-Host Stand off : Persistent and Latent Infection) Jan 5-10, 2006.
6. 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、綱井良恵、井上ルリ子、深水玲子、浅木亮子、仲谷均、山田順子、高尾京子、浅井律子、浪江由美、井上義一、吉田栄人、中島俊洋、坂谷光則: 結

- 核に対する新しいワクチン  
(Hsp65+ IL-12 DNA) の開発とキラー  
T 細胞分化誘導効果. 呼吸器病学会  
2007.5. 東京
7. 喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、網井良恵、井上ルリ子、深水玲子、浅木亮子、仲谷均、山田順子、高尾京子、浅井律子、吉田栄人、中島俊洋、坂谷光則、金田安史、E. V. Tan, D.L.C. Dela Cruz, 岡田全司: ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた新しい結核ワクチン開発: HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン. 呼吸器病学会 2007.5. 東京
8. 喜多洋子、井上義一、深水玲子、坂谷光則、岡田全司: ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しい DNA ワクチン開発: Hsp65DNA+ IL-12DNA ワクチン(5). 第 82 回結核病学会総会. 2007.6. 大阪
9. 岡田全司、喜多洋子、深水玲子、井上義一、坂谷光則: 結核に対する新しいワクチン (HVJ-Envelope/Hsp65DNA+ IL-12 DNA) による T 細胞活性化機構. 第 82 回結核病学会総会. 2007.6. 大阪
10. 浅木亮子、喜多洋子、深水玲子、坂谷光則、岡田全司: 気道内免疫ワクチン及びエアゾル結核感染モデルマウスを用いた新しい結核ワクチン評価法の確立. 第 82 回結核病学会総会. 2007.6. 大阪
11. 井上義一、喜多洋子、深水玲子、坂谷光則、岡田全司: 結核に対する新しいワクチン (HVJ-Envelope/Hsp65DNA+ IL-12DNA) の開発とモルモット肺結核病像改善作用. 第 82 回結核病学会総会. 2007.6. 大阪
12. 深水玲子、喜多洋子、坂谷光則、岡田全司: HSP65 遺伝子導入マウス及び IL-12 遺伝子導入マウスを用いた結核感染防御機構の解析. 第 82 回結核病学会総会. 2007.6. 大阪
13. 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、橋元里実、深水玲子、中島俊洋、松本真、吉田栄人、井上義一、金田安史、坂谷光則: BCG ワクチンよりも強力な新しい結核ワクチン (HVJ-エンベロープ/Hsp65DNA+ IL-12DNA) 開発とキラー T 細胞分化誘導作用. 日本免疫学会 2006.
14. 藤山理世、田中賀子、中谷幸子、樋口順子、渋谷雄平、青山博、白井千香、伴貞彦、片上裕子、千原三枝子、栗木茂一、吉岡伸子、河上靖登、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則: 神戸市で結核定期外健康診断時に施行した QFT-2G 検査と接触度について. 公衆衛生学会 2006.10. 富山
15. 藤山理世、田中賀子、中谷幸子、河上靖登、大西理絵、大福春子、青山博、白井千香、片山裕子、岩本朋忠、園部俊明、田中忍、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則: 神戸市内での小中学生に QFT-2G を併用した定期外健康診断事例について. 第 97 回日本結核病学会近畿地方会. 2006.6. 奈良
16. 露口一成、鈴木克洋、坂谷光則: 肺結核患者の新退院基準 実際の運用と問題点について 国立病院機構退院基準の実際

- と運用上における問題点. 結核 81 巻  
3号 Page199(2006.03)
17. 岡田全司、喜多洋子、田中高生、井上義一、坂谷光則：結核に対する新しいワクチン (HVJ-liposome/Hsp65+ IL-12 DNA) によるキラーT細胞分化誘導作用. 第81回日本結核病学会総会 (2006. 4. 仙台)
  18. 井上義一、田中高生、喜多洋子、坂谷光則、岡田全司：結核に対する新しいワクチン (HVJ-liposome/Hsp65+ IL-12 DNA) の開発と肺結核病理像改善作用. 第81回日本結核病学会総会 (2006. 4. 仙台)
  19. 喜多洋子、田中高生、井上義一、坂谷光則、岡田全司：ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しいDNAワクチン開発 (4) :HSP65 DNA + IL-12 DNAワクチン. 第81回日本結核病学会総会 (2006. 4. 仙台)
  20. 沖塩協一、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則、鎌田有珠、藤岡智、大場泰良、中野泰克、駿田直俊、阿部聖裕、森健一:政策医療呼吸器ネットワークシステムの分析による抗酸菌症入院症例菌種の検討. 第81回日本結核病学会総会(2006. 4. 仙台)
  21. 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、橋元里実、高井寛子、福永有可里、坂口弥生、古川いづみ、山田恭子、和泉谷美和、高谷直子、田中高生、井上義一、橋本幸子、吉田栄人、中島俊洋、坂谷光則：結核に対する新しいワクチン (HVJ-liposome/Hsp65+ IL-12 DNA) の開発と T細胞免疫増強効果. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 (2006. 6. 東京)
  22. 喜多洋子、金丸典子、橋本里実、高井寛子、福永由可里、坂口弥生、古川いづみ、山田恭子、和泉谷美和、高谷直子、田中高生、井上義一、橋本幸子、吉田栄人、中島俊洋、坂谷光則、金田安史、大原直也、Tan E.V, DelaCruz E.C, Gelber R, 岡田全司：ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しいDNA ワクチン開発：HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 (2006. 6. 東京)
  23. 庄嶋淳子、田中剛、慶長直人、松下育美、桜田紳策、土方美奈子、井上義一、鈴木克洋、坂谷光則、岡田全司、木村謙太郎、小林信之、豊田恵美子、工藤宏一郎、永井英明、倉島篤行、加治木章、桶谷典弘、早川哲史、白川太郎、玉利真由美、中田光、岡晃、安藤覚、田宮元、笹月健彦、猪子英俊:肺非結核性抗酸菌症感受性領域の全ゲノム高解像度マッピング. 日本呼吸器学会雑誌44巻増刊 Page225(2006.06)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得 (出願中)
  2. 実用新案登録
  3. その他

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

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

分担研究者 内村和広 財団法人結核予防会結核研究所研究部

### 研究要旨

平成17年4月の結核予防法改正にともなう新BCG接種計画施行下のBCG接種による結核発病予防に対する費用対効果分析を、平成17年出生コホートを対象に行った。今年度はBCG接種の費用対効果分析の方法論に関するまとめと、平成17年をベースにした新たな疫学状況の設定によるBCG費用対効果分析を全結核および0～4歳での乳幼児の結核性髄膜炎予防に関する分析を行った。また10年後を設定し結核感染ハイリスクグループが出現した場合の選択的BCG接種の費用対効果分析を行った。結果として結核発病予防に関しては発病予防1人あたり約2700万円、結核性髄膜炎発病予防に関しては1人予防あたり4億円以上の費用と推定された。一方で選択的接種に関しては費用対効果費の面で優れた推定結果を得た。

#### A. 研究目的

BCG接種に関してはColdeitz<sup>1</sup>らのメタアナリシスにより結核発症リスクを50%に減少させ、乳幼児の結核性髄膜炎は64%、全身播種性結核は83%の予防効果があると推定された。しかし、結核低蔓延状況となった先進国では集団BCG接種を行っていない国、結核感染ハイリスク者への選択的接種に変更した国も多い。このような状況下、日本では平成17年より結核予防法改正にともなう新BCG接種計画の施行が始まった。そこで新制度下でのBCG接種、および試算として将来の選択的接種による費用対効果分析を行い、今後のわが国でのBCG接種計画への基礎資料とすることを目的とした。

#### 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発展し(Blowerら<sup>6</sup>, Vynnyckyら<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。

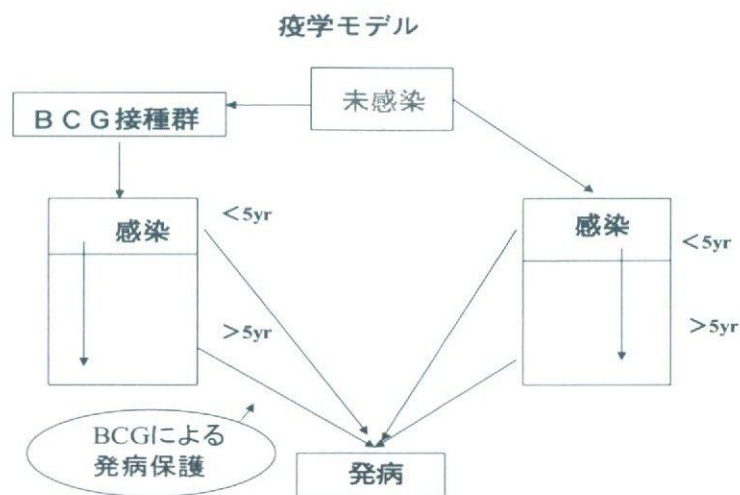


図1 疫学モデル

## 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。

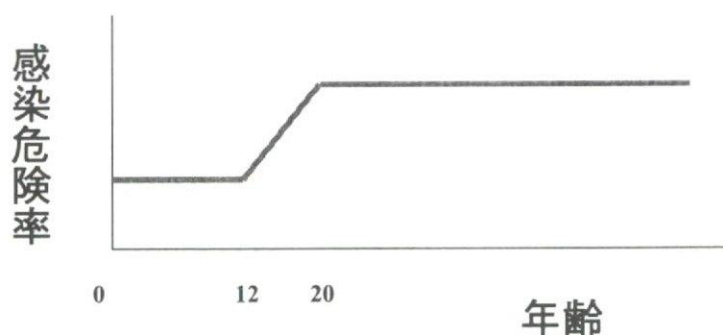


図2 年齢別感染危険率

発病率 感染から1年目 20%

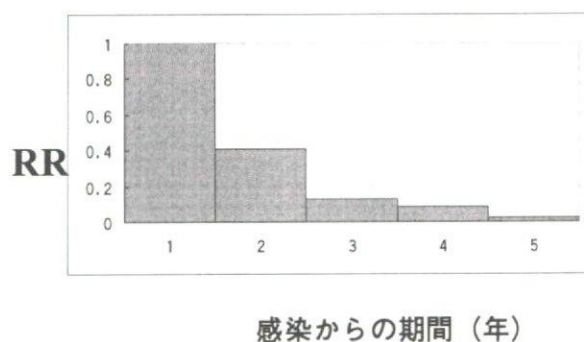


図3 感染からの期間と結核発病リスク

## 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無いと考える。

## C. 研究結果

### 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1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2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3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

表1 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2 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3 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