

**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19年度 総括・分担研究報告書**

**主任研究者 坂谷 光則**

**平成20（2008）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	23
2. BCGワクチン接種の費用対効果と改善に関する研究	矢野郁也	25
3. 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	小倉 剛	27
4. 小児における結核感染ハイリスク集団の定期健診やBCGに関する費用対効果分析	宮野前健	28
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	30
6. 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	原 寿郎	32
7. 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	螺良英郎	35
8. 研究協力者研究報告書		38
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		50
IV. 研究成果の刊行物・別刷		54

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（図1）

- [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] 老人ホーム・学習塾、結核患者接触者、零細企業従業員、港湾関係者等、ハイリスク集団 687 名。QFT 検診。QFT 有用。QFT 陽性度と結核接触度相関。（Shames らの方法を参考に接触度設定（接触度の高い程 QFT の陽性率高い）接触度を計算し、より効率の良い健診が可能。
- [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] 従来のツ反による感染診断と予防内服に比べ QFT による感染診断と予防内服がより費用対効果大。ツ反陽性者に対象を限定した後 QFT を実施する方法が費用対効果大。健診対象の感染割合が高い場合は QFT のみがより費用対効果大。（内村）
- [6] 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）
- [7] 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）
- [8] 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。
- [9] BCG の重大な副作用の播種性 BCG 感染症は常染色体優性 IFN- $\gamma$  R1 部位欠損症に伴うことを発見。
- [10] (1) IFN- $\gamma$ /IL-12 経路障害による免疫不全症の全国アンケート調査  
BCG や非結核性抗酸菌による播種性重症感染を呈しやすいことが知られている mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)患者のわが国での臨床像と遺伝的背景を検討するために、全国アンケート調査を行った。MSMD 患者の半数が複数回の抗酸菌感染症に罹患して

おり、起炎菌は BCG が 59%、BCG 菌以外の非結核性抗酸菌感染症は 34% だった。BCG 感染症では、骨髄炎・関節炎が最も多く、以下、リンパ節炎、皮下膿瘍・皮膚炎であり、死亡例はなかった。また、4 家系 5 名が常染色体優性 interferon- $\gamma$  R1 部分欠損症であることが判明した。わが国の MSMD 患者は、海外の報告と比較して、男性に多く、BCG 接種 1 年以上経過した後の発症も多い反面、死亡例がなかったことが特徴的であった。

#### (2) 小児患者における Quanti FERON TB-2G の使用経験

小児における Quanti FERON TB-2G(QFT)の有用性を検討するために、結核の接触者健診としてまたは臨床的に結核を疑われてツベルクリン反応(ツ反)および QFT を施行された 6 歳から 12 歳の小児患者でのツ反および QFT 結果と最終診断を比較したところ、ツ反よりも QFT の方が鋭敏であった。また、6 歳未満の初感染結核患者において、ツ反陰性者の中に QFT 陽性となる例もあり、乳幼児に対しても QFT を行うべきと考えられた。

#### 分担研究者

内村和広  
(財)結核予防会  
結核研究所  
研究部

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]

Ⅶ. Ⅲ (3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、零細企業従業員、港湾関係者等、ハイリスク集団 687 名。QFT 検診。QFT 有用。QFT 陽性度と結核接触度相関。(Shames らの方法を参考に接触度設定)(接触度の高い程 QFT の陽性率高い)接触度を計算し、より効率の良い健診が可能。

- (3)従来のツ反による感染診断と予防内服に比べ QFT による感染診断と予防内服がより費用対効果大。ツ反陽性者に対象を限定した後 QFT を実施する方法が費用対効果大。健診対象の感染割合が高い場合は QFT のみがより費用対効果大。

- (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。

- (7)BCG の重大な副作用の播種性 BCG 感染症は常染色体優性 IFN- $\gamma$  R1 部位欠損症に伴うことを発見。

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勤か 1 日出勤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)  
②BCG は医療従事者で接種群と非接種群で現時点(5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 2700 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病態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

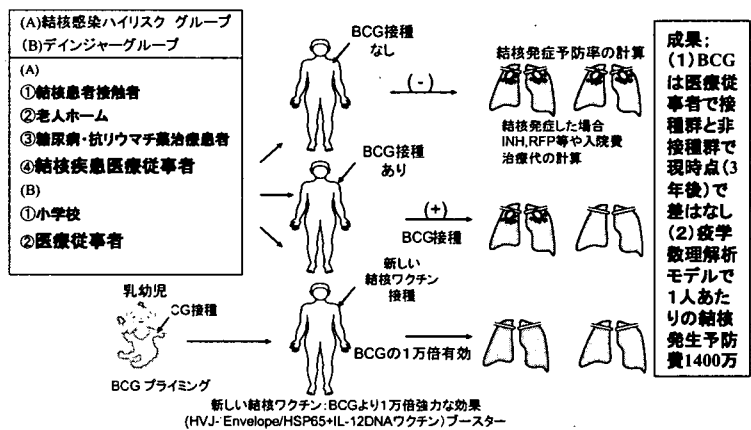
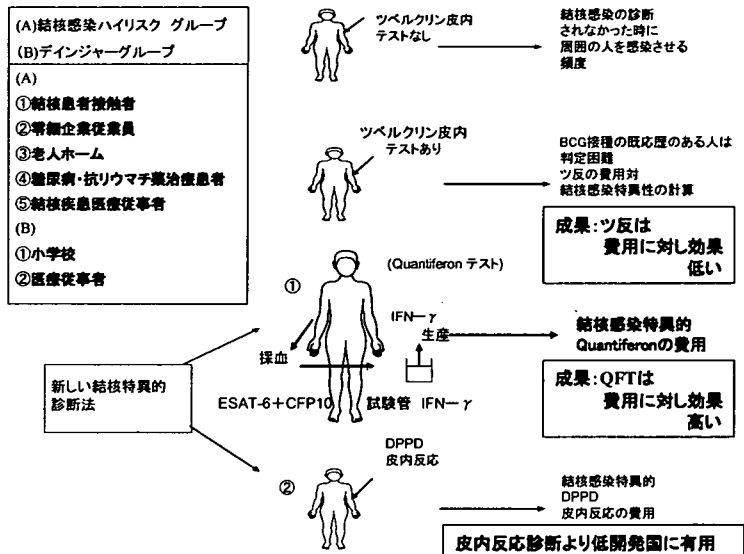


図 1

## 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) QFTによる結核感染診断の費用対効果分析については、対象を接触者健診集団とし、INH予防内服を含めた発病予防効果について分析を行う。分析は内外の論文より基礎資料をとり、接触者健診での感染診断から予防内服による発病予防までの流れを決定樹モデルを構築し分析を行う。BCG接種の費用対効果分析については小児結核性髄膜炎の発病率等を含めた分析を行う。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 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った。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。

(6) (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リンパ球を使っての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ン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。

(7) これまで同様、年間の接種数、費用と共に、費用対効果の点から、個別接種の状況と小児結核の発病を調べた。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。

- (8) 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。
- (9) 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。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。
- (10) 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。
- (11) 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。
- (12) 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。
- (13) ①国内の667の小児科を持つ総合病院に一次調査票を送り、過去5年間(1999年から2003年)に以下の6項目のいずれかに該当する患者を診療したかどうかを調べ、二次調査票で臨床像や遺伝的背景を検討した。
1. MSMDと診断された患者。
  2. BCG骨髄炎やBCG関節炎患者。
  3. 播種性BCG感染症や播種性非結核性抗酸菌感染症患者。
  4. 再発性あるいは重症の抗酸菌・サルモネラ・リステリア感染症患者。
  5. 再発性あるいは重症結核患者。
  6. 家族性の再発性抗酸菌感染症患者。
- ② 結核の接触者健診としてまたは臨床的に結核を疑われて国立病院機構福岡病院小児科または国立病院機構福岡東医療センター小児科を受診し、ツベルクリン反応(ツ反)およびQFTを施行された0歳から12歳の小児患者を対象とし、



ツ反およびQFT結果と最終診断を比較した。  
 (14)結核感染診断に新たに導入されたQuantiferON TB2G (以下、QFT) の小児症例 (小児結核

発症例及び接触者健診対象例) におけるパフォーマンスを検討し、本検査法の小児結核感染診断における有用性と限界を明らかにする。

## QFT事例一覧

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	G2x2M	特養従業員	56	21-62	40	16	51	1	3	1
2	58	IⅡ2	G1x1M	学習塾講師・生徒	75	9-46	61	14	70	5	0	0
3	63	rⅡ2	G6x6M	警備員	27	33-73	21	6	15	3	9	0
4	91	bⅡ2	G5x1M	特養従業員	22	20-30	17	5	18	3	1	0
5	81	rⅡ2	G2x5M	特養従業員	22	19-64	14	8	20	1	1	0
6	21	bI3	G5x6M	コンピュータ関係会社	37	23-39	29	8	34	1	2	0
7	45	rⅢ2	G2x5M	精肉関係会社	43	19-70	28	15	30	7	6	0
8	57	bⅡ2	G5x3.5M	港湾関係会社	55	22-67	34	21	36	4	15	0
9	63	bⅡ3	G9x1.5M	飲食店	6	23-34	3	3	5	0	1	0
10	29	bⅡ3	G5x3M	飲食店	6	23-51	5	1	2	2	2	0
11	20	bⅡ3	G6x3M	大学同級生	22	20-21	18	4	21	0	1	0
12	20	rⅢ2	G5x1M	塾生徒・講師	18	12-56	8	10	17	0	1	0
13	56	IⅢ2	G9x6M	倉庫会社	47	21-63	43	4	41	5	1	0
計					461		341	120	374	34	52	1

## QFT事例(29歳以下)一覧

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	G2x2M	特養従業員	28	21	7	26	2	0	1
2	58	IⅡ2	G1x1M	学習塾講師・生徒	73	59	14	73	0	0	1
3	63	rⅡ2	G6x6M	警備員	0	0	0	0	0	0	0
4	91	bⅡ2	G5x1M	特養従業員	22	17	5	21	1	0	7
5	81	rⅡ2	G2x5M	特養従業員	12	8	4	12	0	0	0
6	21	bI3	G5x6M	コンピュータ関係会社	22	17	5	22	0	0	0
7	45	rⅢ2	G2x5M	精肉関係会社	16	16	0	14	2	0	2
8	57	bⅡ2	G5x3.5M	港湾関係会社	13	8	5	12	1	0	0
9	63	bⅡ3	G9x1.5M	飲食店	5	2	3	4	1	0	1
10	29	bⅡ3	G5x3M	飲食店	2	2	0	2	0	0	0
11	20	bⅡ3	G6x3M	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) 様々な感染割合をもつ接触者健診対象集団を想定し、結核感染診断として(a)ツベルクリン反応検査のみ(b) QFT-2G検査のみ(c)病学会使用指針にあるツベルクリン反応検査で陽性者(発赤20mm以上)に対しQFT-2Gを実施、の3方法を比較分析対象とした。さらに感染診断で陽性者にINH予防内服を実施することで結核発病予防1人あたりの費用対効果分析を行った。分析には決定樹を用い、主なパラメータとしてツベルクリン反応検査およびQFT-2G検査の感度と特異度(それぞれ感度90%と89%、特異度70%と98%)、予防内服による発病予防効果と副作用として肝障害発生率を設定した。結核発病は期間を30年間とし累積確率25%とした。(図2)費用はツベルクリン反応検査とQFT-2Gをそれぞれ1,500円と5,000円とし、予防内服(52,000円)、肝障害治療(100万円)および結核発病治療(150万円)を設定した。またこれらのパラメータに対し感度分析を行った。上記設定では(c)のツベルクリン反応検査陽性者に対象を限定した後QFT-2Gを実施する方法

が最も費用対効果的であった。次いで(b)、(a)の順であった。感染者割合が20%の場合発病予防1人あたりの費用は(c)、(b)、(a)の順に22万円、24万円、28万円であった。費用対効果の面で影響が大きいパラメータはツベルクリン反応検査の感度でこれが80%未満になると(b)のQFT-2G検査のみが最も費用対効果的となった。また、ツベルクリン反応検査の感度が85%未満では対象集団の感染割合が影響し、感染割合が高いと(b)のQFT-2G検査のみが費用効果的となり感染割合が低いと(c)が費用対効果的となった(感度70%だと感染割合約10%が分岐点)。従来のツベルクリン反応検査による感染診断と予防内服に比べQFT-2Gによる感染診断と予防内服がより費用対効果的であることが示された。(図3)またツベルクリン反応検査陽性者に対象を限定した後QFT-2Gを実施する方法が多くの場合に費用対効果的であるが健診対象の感染割合が高いと想定される場合はQFT-2Gのみがより費用対効果的であった。

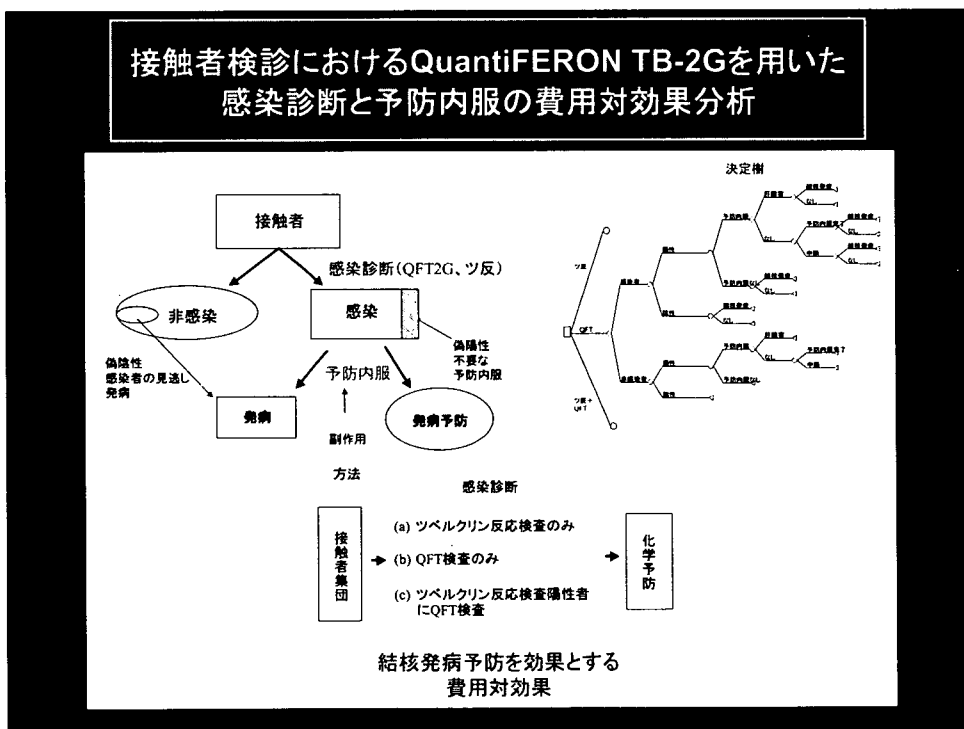


図2

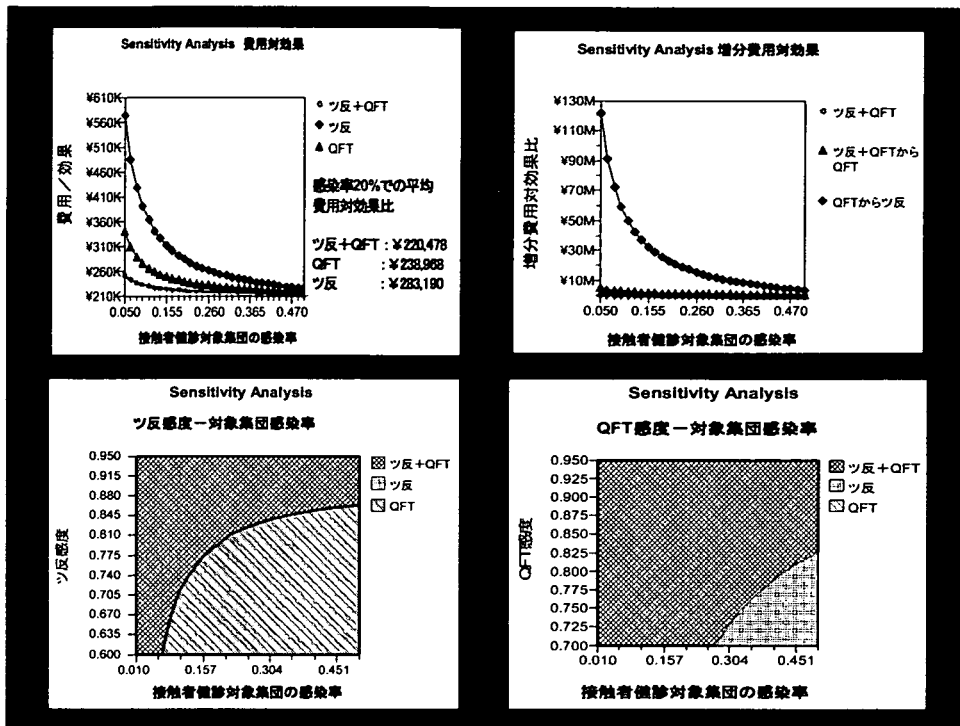


図3

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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 ( $P = 0.0008$ ) 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。表3に*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)  
非結核症例のQFT陰性率(特異度) : 81.0% (31/38)

(5) 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)

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。

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

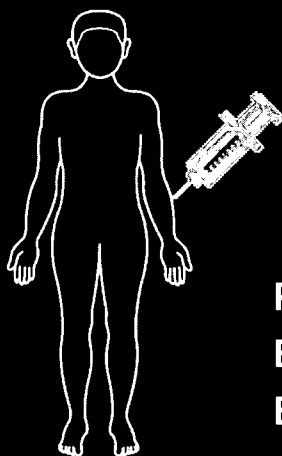
## II . ESAT-6+CFP-10

(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 4

## [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 5

# 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	++	++

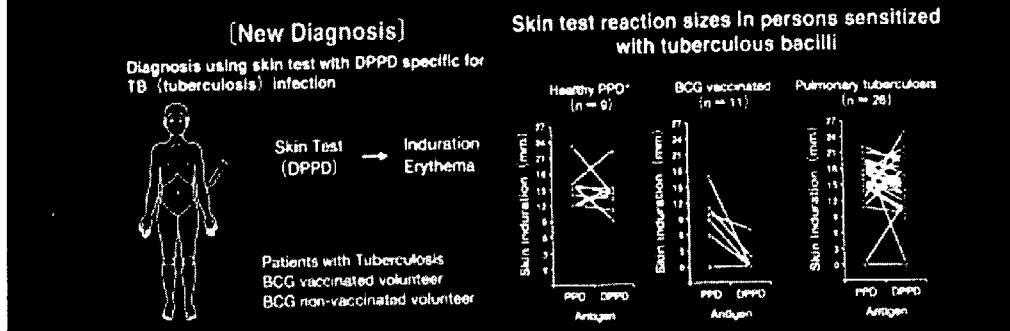


図 6

(6) 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	咯血死	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

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

(7) 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。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。結核治療や化学予防の有無との関係を示す。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。

(8) 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）

(9) 府内10市での集団接種の1件当り費用は、前年を上回る市が見られ、当支部が個別接種で設定している5250円を超え、今後1人用キットが導入された場合に掛かると予測される7000円近い費用を要した市もみられた。接種された新生児はほとんどが3～6ヶ月以内であったが、6ヶ月以上の新生児への接種を行っている市もあり、10市それぞれの年間新生児数を母数にした接種率は99.8%に達した。一方、府下での個別接種を行なっている3市の接種率も98%程度であった。小児結核の発病については、これら10市の地域で3年間毎年1～2名、計4名の発病者があった。（小倉・坂谷・矢野）（図7、図8、表1）

集団接種での3～6ヶ月児に対する接種率の年次変化

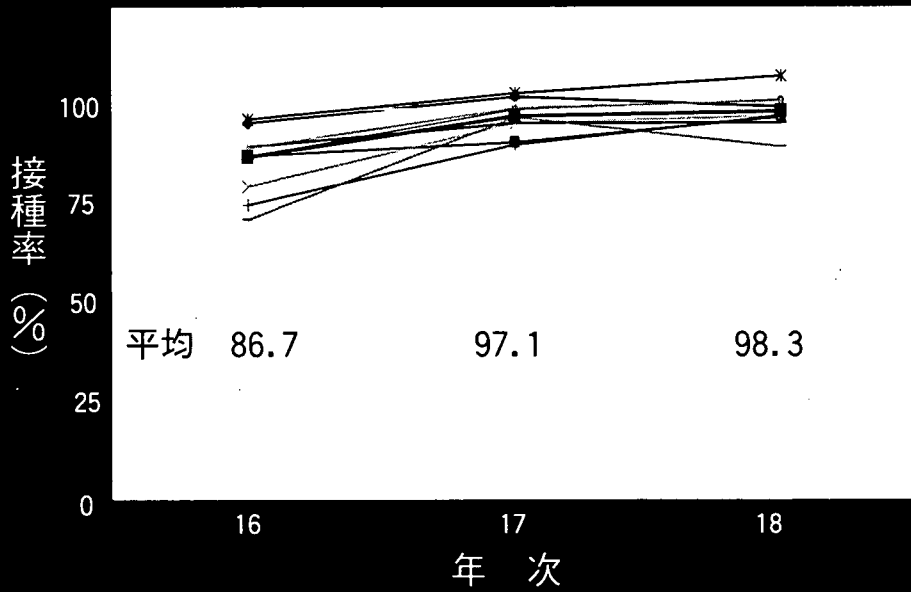


図7

集団接種での1人当り経費の年次変化

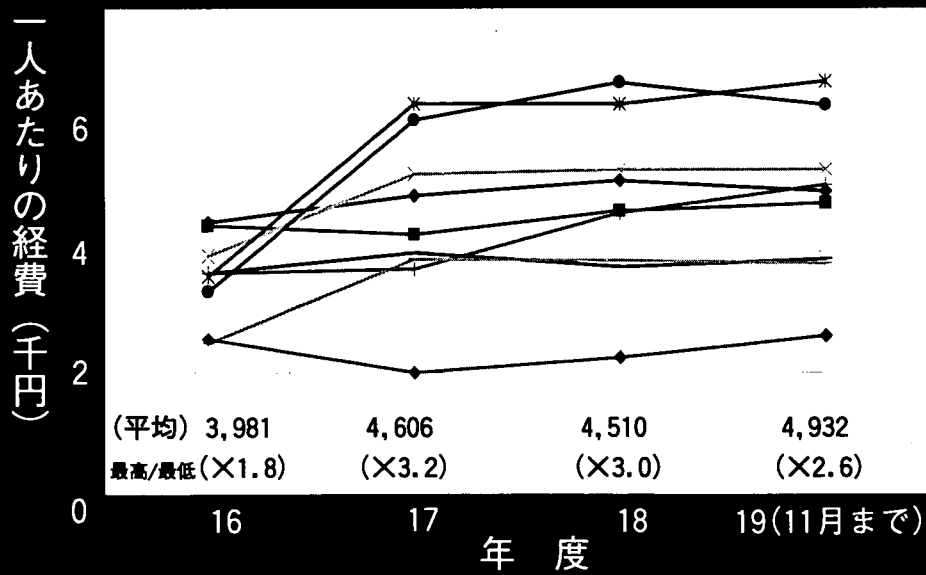


図8



## まとめ

- ・当支部が行う大阪府内10市のBCG集団接種事業の実績(平成16~19年)を検証した。
- ・3~6ヶ月児への接種率が向上し、18年度平均接種率は98.3%に達した。
- ・一人当たり経費は各市間の差が大きく、漸増傾向にあり、個別接種と価格差が無くなった。
- ・各市間の経費の差は1日当たりの接種人数によるので、接種業務の見直しが必要である。
- ・府内27市での平均集団接種率は97.2% 個別接種(3市)では98.3%であった。
- ・3~6ヶ月児接種の99.9%が集団接種で、7ヶ月以上児を含め年間総接種数(14,878例)の99.8%が集団接種であった。
- ・10市内での18年度内の0~14歳児結核罹患率は1人であった。BCG接種で発病が50%抑えられたと仮定すると、1人当たりの予防費用は丁度10市の年間総接種経費である6,420万円に相当することになる。
- ・一人用キットを用いた集団接種の一人当たり経費を試算すると、7,731円となり、費用対効果の点からも集団接種業務の改善が必要である。

表1

- (10)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。(内村)
- (11)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)
- (12)小児の結核診断における QFT の有用性。  
昨年度に引き続き、当院で診療した小児活動

性結核症例及び潜在性結核感染が疑われる健診例などでこれまで実施されてきた感染評価方法に加えて QFT も併せて実施、小児例における QFT のパフォーマンスを検討した。

①小児活動性結核症例 12 例について QFT を実施し、その反応性を検討した。検討対象期間に新規に発症し治療開始前に QFT を実施した 8 例では生後 2 ヶ月乳児例を含む全例が QFT 陽性であり、小児においても発病を前提とする感染診断では非常に有用であることが明らかとなった。しかし、治療中途より経時的に QFT を実施した、両側全肺野に広汎な散布性病巣を伴った重症肺結核症例(発症時ツ反アレルギー)では一貫して QFT は陰性で経過し、続発性に細胞性免疫能が減弱するような重症結核症例における本検査の感度不良も示唆された。

②結核接触者健診を実施した小児例 57 例について、問診、ツ反、胸部画像精査(感染が疑われる例)と共に QFT を実施し、潜在性結核感染が疑われる例における本検査のパフォーマンスを検討した。父母など同居家族が塗抹陽性肺結核を発症し感染の可能性が強く疑われた健診例では 39 例中 14 例(35.9%)が QFT 陽性であり、逆に感染源が塗抹陰性であった健診例或いは感染源との接触が非常に希薄であった健診例など感染危険度が低いと評価された例(18 例)は全例が QFT 陰性であ

った。塗抹陽性感染源と頻回濃厚な接触を有し BCG 歴やツ反結果も併せ、潜在性感染が強く疑われた乳児例 5 例が全例 QFT 陰性または判定不能であった、乳児例における Mitogen 刺激に対する IFN- $\gamma$  産生応答が 6 歳以上の症例に比して有意に低かった、等の検討結果より潜在性結核診断における QFT の感度が乳児例では低い可能性が示唆された。特に低年齢小児における結核感染判断においては QFT 結果のみならず感染源の状況や接触頻度、BCG 歴、ツ反結果等を考慮に入れた総合的な判断が必要と考える。(高松・原・宮野前)

#### (表 2)

- (13) 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。
- (14) ① 一次調査票(回収率 68%)の中で、MSMD 患者は 32 名であった。男女比は 2.2 対 1、年齢は平均 8 歳(生後 6 か月~41 歳)であった。32 例中 31 例が BCG ワクチンを接種しており、起炎菌は BCG が 59%を占めていた。BCG 感染症では、骨髄炎・関節炎が最も多く(63%)、以下、リンパ節炎、皮下膿瘍・皮膚炎であり、死亡例はなかった。BCG 接種から発症までの期間は平均 6.5 か月(2 か月~1 年 8 か月)だった。BCG 菌以外の非結核性抗酸菌感染症は 34%に見られた。MSMD 患者の半数が複数回の抗酸菌感染症に罹患していた。27 例で *IFNGR1* 遺伝子解析が行われ、4 家系 5 名が常染色体優性 IFN- $\gamma$  R1 部分欠損症であり、いずれも IFN- $\gamma$  R1 の細胞膜貫通部あるいは細胞内ドメインに相当する部位の遺伝子変異だった。(表 3)
- ② 12 歳以下の小児 17 例(6 歳以上 10 例、6 歳未満 7 例)を対象に検討を行った。6 歳以上の症例では 5 例が初感染結核と診断され、4 例が QFT 陽性(残り 1 例は判定保留)であった。一方、ツ反の初感染結核適応基準を満たしたのは 3 例だった。残りの 5 例中 1 例が肺結核と診断されたが QFT 判定保留、ツ反陰性だった。さらに、結核が否定された 4 症例のうち 2 例でツ反が陽性であったのに対し、QFT は 3 例が陰性(残り 1 例は判定保留)であった。6 歳未満の 7 症例のうち 3 例が初感染結核であり、2 例が QFT 陽性だった。ツ反も 2 例が陽性(1 例は QFT 陽性)、1 例が陰性(QFT 陽性)であった。一方、疑い例、コッホ現象例では、QFT はいずれも陰性だった(ツ反陽性は 2 例陽性)。

## D. 考察

- (1) MSMDに関しては、フランスを中心とした欧米からの報告しかなく、結核の多いアジア地域や弱毒 BCG である BCG Tokyo を採用している日本において、どのような臨床像をとっているのかが解明されていなかった。今回、MSMD 患者が 32 名国内で確認され、その臨床像が欧米からの報告とは異なることが判明し、その内 5 例では IFN- $\gamma$  R1 欠損症が確認された。これらの患者の予後や、まだ解明されていない多くの患者での遺伝的背景や治療法の開発などに関して研究を進めていく必要がある。
- 6 歳以上の症例では、結核の診断に QFT は有用であるだけでなく、ツ反陽性であっても QFT 陰性に基いて予防内服なしでの経過観察が可能であると考えられた。また、6 歳未満の症例でも、QFT 陽性を示し結核の診断に有用な情報が得られることがわかった。しかし、ツ反陽性の乳幼児は、予防内服を行っており、最終的な判定は困難であった。
- (2) 今回の小児結核発症例及び健診例における QFT 反応性の検討結果より小児例における本検査法の有用性と限界が明らかとなった。今後はより精度の高い感染診断を目的に小児を対象とした検討例をさらに蓄積、慎重な経過観察を継続していくと共に、その結果に基づく対象例の年齢を考慮に入れた感染診断基準の作成、低年齢小児における感染診断感度の向上を目的とした ELISpot (末梢血単核球を用いた enzyme-linked immunospot assay による感染診断) の試験的導入とその評価などの取り組みが必要と考える。
- (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) 結核感染診断に新たに導入された QuantiFERON TB2G (以下、QFT) の小児症例(小児結核発症例及び接触者健診対象例)におけるパフォーマンスを検討し、本検査法の小児結核感染診断における有用性と限界を明らかにする。
- (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ことが判明した。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) BCG直接接種の導入以来、集団接種で1件当りの接種費用は毎年徐々に増加している

市が多く、個別接種費用に匹敵する市も見られる。今後集団接種にも一人用接種キットが導入されるとさらに経費が上がるので、費用対効果を挙げるには、広報活動などにより集団接種法のあり方を効果的にする工夫が必要である。接種実績に関しては、ほぼ3~6ヶ月児を対象に接種されており、接種率も全体でも99.8%ときわめて高い。しかし、個別接種でも同様な結果であり、摂取率の点では集団と個別では差がみられなかった。新生児結核の発症は、この地区では年間1~2名であり、仮に1名年BCG接種による発病予防が50%とすると、単純に、1名当たり発病予防にはこの地区での年間経費である6400万円を要したことになる。いずれにせよ、今後感染源である高齢者結核が減少して小児の結核発病も減少する中で費用対効果を挙げるには、結核罹患率のみならず接種の具体的な方法にいたるまで地域ごとのきめ細かい対策が必要であると思われた。

- (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] 老人ホーム・学習塾、結核患者接触者、零細企業従業員、港湾関係者等、ハイリスク集団 687 名。QFT 検診。QFT 有用。QFT 陽性度と結核接触度相関。（Shames らの方法を参考に接触度設定）（接触度の高い程 QFT の陽性率高い）接触度を計算し、より効率の良い健診が可能。
- [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] 従来のツ反による感染診断と予防内服に比べ QFT による感染診断と予防内服がより費用対効果大。ツ反陽性者に対象を限定した後 QFT を実施する方法が費用対効果大。健診対象の感染割合が高い場合は QFT のみがより費用対効果大。（内村）
- [6] 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）
- [7] 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）

- [8] 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。
- [9] BCG の重大な副作用の播種性 BCG 感染症は常染色体優性 IFN- $\gamma$  R1 部位欠損症に伴うことを発見。
- [10] (1) IFN- $\gamma$ /IL-12 経路障害による免疫不全症の全国アンケート調査  
BCG や非結核性抗酸菌による播種性重症感染を呈しやすいことが知られている mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)患者のわが国での臨床像と遺伝的背景を検討するために、全国アンケート調査を行った。MSMD 患者の半数が複数回の抗酸菌感染症に罹患しており、起炎菌は BCG が 59%、BCG 菌以外の非結核性抗酸菌感染症は 34%だった。BCG 感染症では、骨髄炎・関節炎が最も多く、以下、リンパ節炎、皮下膿瘍・皮膚炎であり、死亡例はなかった。また、4 家系 5 名が常染色体優性 interferon- $\gamma$  R1 部分欠損症であることが判明した。わが国の MSMD 患者は、海外の報告と比較して、男性に多く、BCG 接種 1 年以上経過した後の発症も多い反面、死亡例がなかったことが特徴的であった。  
(2) 小児患者における Quanti FERON TB-2G の使用経験  
小児における Quanti FERON TB-2G(QFT) の有用性を検討するために、結核の接触者健診としてまたは臨床的に結核を疑われてツベルクリン反応(ツ反)および QFT を施行された 6 歳から 12 歳の小児患者でのツ反および QFT 結果と最終診断を比較したところ、ツ反よりも QFT の方が鋭敏であった。また、6 歳未満の初感染結核患者において、ツ反陰性者の中に QFT 陽性となる例もあり、乳幼児に対しても QFT を行うべきと考えられた。