

**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17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 坂谷 光則

平成20（2008）年3月

目 次

I. 総合研究報告

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

〔I〕 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	—— 40
〔II〕 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	—— 52
〔III〕 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	—— 56
〔IV〕 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	—— 58
〔V〕 体腔液OFTを用いた結核性漿膜炎の診断に関する研究	倉島篤行	—— 60
〔VI〕 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	—— 62
〔VII〕 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	—— 66

III. 研究協力者研究報告	—— 69
----------------	-------

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	—— 88
--------------------	-------

V. 研究成果の刊行物・別刷	—— 99
----------------	-------

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
総合研究報告書

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〕 BCG 接種による結核発病予防に関する費用対効果分析

平成 17 年 4 月の結核予防法改正にともなう新 B C G 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。平成 17 年をベースにした新たな疫学状況を設定し、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 1,978 万円から 3,462 万円と推定された。結核性髄膜炎発病予防に関しては 1 人予防あたりの費用は 2 億から 3 億円と推定された。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。

結核感染特異的診断に関する費用対効果分析

接触者健診において全血インターフェロン γ 応答測定法 QuantiFERON TB-2G(QFT-2G)による結核感染診断および INH 予防内服による結核発病予防の費用対効果分析を行った。従来のツベルクリン反応検査、QFT-2G 検査による感染診断、および 1 次検査にツベルクリン反応検査を行い、陽性者に対し QFT-2G による感染診断を行う方法を比較検討した。結果はツベルクリン反応検査を 1 次スクリーニングとし陽性者に対し QFT-2G による感染診断を行う方法が最も費用対効果的であった。ただし増分分析の結果から QFT-2G のみによる感染診断も十分に有用であることが示された。

- 〔2〕 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）
- 〔3〕 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。
- 〔4〕 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）
- 〔5〕 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）。
- 〔6〕 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）
- 〔7〕 抗リウマチ治療薬（抗 TNF- α 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- γ 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。
- 【10】 BCGの重大な副作用の播種性BCG感染症は常染色体優性IFN- γ R1部位欠損症に伴うことを発見。
- 【11】 (1) IFN- γ /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- γ 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(-)のこともあり。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- γ 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- α 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

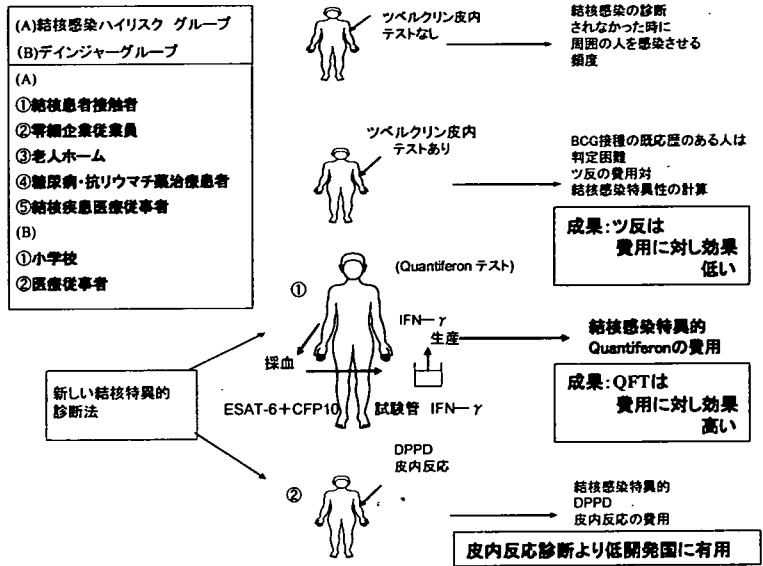


図 1

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DPD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 γ （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。Murray²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、Trunz³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Waalder⁴による疫学モデル模擬実験がある。また70年代にはStyblo⁵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Murray²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(Blower⁶, Vynnycky⁷)、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Trunz³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。

(a) 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。

(a)-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⁸⁻⁹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Trunz³の報告などから感染者の0.7%が発病すると仮定した。

(a)-2 BCG接種および発病予防効果

BCG発病予防効果はColdeitz¹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。

(a)-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。

(a)-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。

(a)-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。

(2) 結核感染特異的診断に関する費用対効果分析

(b)-1 方法論について

QFT-2G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った。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った。分析は接触者健診対象集団の感染率を5%の低い集団から50%の非常に高い集団までを行った。またいくつかのパラメータに関しては感度分析を行い、平均費用対効果比、増分分析を行った。

(b)-2 分析対象となる感染診断方法

分析対象として以下の3方法を比較分析した。

- (a) 従来のツベルクリン反応検査による感染診断。発赤径 20mm 以上を陽性とする。
- (b) QFT-2G による感染診断。
- (c) ツベルクリン反応と QFT-2G を併用する感染診断。1 次スクリーニングとしてツベルクリン反応検査を行い、陽性者に QFT-2G による感染診断を行い、最終的に結核感染の有無を診断する。

(b)-3 化学予防内服

感染診断による陽性者に対してはINH予防内服による結核発病予防を行なうとした。分析においては予防内服による副反応(肝機能障害)、服薬完了率を考慮した。

(b)-4 決定樹分析

感染診断から化学予防、そして結核発病の有無にいたる流れを決定樹によるモデルを構築し分析を行った。決定樹を図4に示す。

(b)-5 分析に用いたパラメータ

結核発病に関しては感染者の30年間累積発病率を25%と仮定した。

感染診断に関するパラメータは森¹⁶による文献からツベルクリン反応検査の感度90%、特異度70%、QFT-2G検査の感度89%、特異度98%とした。

予防内服による結核発病予防に関しては吉山¹⁷による研究により予防内服完了者は90%、中断者は15%とした。予防内服による副作用の発生率は1%とした。

感染診断に関するパラメータに関しては感度分析を行った。

(b)-6 費用

費用は森¹⁶、吉山¹⁷の文献によりツベルクリン反応検査1件あたり1,500円、QFT-2G検査1件あたり5,000円、予防内服1人52,000円、肝障害発生時の治療費1,000,000円、結核発病治療1,500,000円とした。

(3) 体腔穿刺または胸腔鏡を施行し、確定診断が得られた体腔液貯留患者75名を対象とした。結核菌が体腔液または漿膜組織から同定された活動性結核性漿膜炎、計28名、非結核性胸水計47名。体腔液中の細胞を、陰性、陽性コントロール、抗原とともに本人の体腔液上清を用いて18時間培養後、上清中のIFN- γ 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。

(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-12 DNA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) 平成16年度から、当支部が毎年行っている大阪府内の10市(和泉、泉佐野、海陽か、門真、岸和田、交野、四条畷、大東、寝屋川、枚方)におけるBCG集団接種事業の実績を調査し、市、年次ごとに比較、検証する。

(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。

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)① 結核患者87名と正常対照265名を対象として、21の結核感受性候補遺伝子についてマーカー塩基多型(SNPs)を用いた関連解析を行った。複数のマーカーSNPsで結核との関連がみられた候補遺伝子については、その近傍のcoding SNPs (cSNPs)を検索し、non-synonymous cSNPsと結核の関連解析を行った。

②C57BL/6マウス由来の樹状(DC)細胞を、結核菌由来のTB2ペプチド(MHCクラスI b拘束性)、またはMPT64ペプチド(MHCクラスI a拘束性)で刺激して結核菌抗原感作DCを作製した。これらをC57BL/6マウスに静脈内投

与し、肺、脾臓、PECにおけるIFN- γ 産生抗原特異的CD8陽性細胞数について細胞内染色を行いフローサイトメトリーで解析を行った。また、投与後6日目および60日目に結核菌(H37Rv株)を気道内感染(1.0×10^5 CFU)させ、感染7日後および28日後に臓器内菌数を測定した。

③ 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、①MSMDと診断された患者、②BCG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、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。

④ 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。

- (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。

【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、個人情報扱いは扱わず、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- γ 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。

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 G2 x 2M	特養従業員	56	21-62	40	16	51	1	3	1
2	58	I II2 G1 x 1M	学習塾講師・生徒	75	9-46	61	14	70	5	0	0
3	63	r II2 G6 x 6M	警備員	27	33-73	21	6	15	3	9	0
4	91	b II2 G5 x 1M	特養従業員	22	20-30	17	5	18	3	1	0
5	81	r II2 G2 x 5M	特養従業員	22	19-64	14	8	20	1	1	0
6	21	b I3 G5 x 6M	コンピュータ関係会社	37	23-39	29	8	34	1	2	0
7	45	r III2 G2 x 5M	精肉関係会社	43	19-70	28	15	30	7	6	0
8	57	b II2 G5 x 3.5M	港湾関係会社	55	22-67	34	21	36	4	15	0
9	63	b II3 G9 x 1.5M	飲食店	6	23-34	3	3	5	0	1	0
10	29	b II3 G5 x 3M	飲食店	6	23-51	5	1	2	2	2	0
11	20	b II3 G6 x 3M	大学同級生	22	20-21	18	4	21	0	1	0
12	20	r III2 G5 x 1M	塾生徒・講師	18	12-56	8	10	17	0	1	0
13	58	I III2 G9 x 6M	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		核診対象者	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 2×2M	特養従業員	28	21	7	26	2	0	1
2	58	ⅠⅡ2 G 1×1M	学習塾講師・生徒	73	59	14	73	0	0	1
3	63	rⅡ2 G 6×6M	警備員	0	0	0	0	0	0	0
4	91	bⅡ2 G 5×1M	特養従業員	22	17	5	21	1	0	7
5	81	rⅡ2 G 2×5M	特養従業員	12	8	4	12	0	0	0
6	21	bⅠ3 G 5×6M	コンピュータ関係会社	22	17	5	22	0	0	0
7	45	rⅢ2 G 2×5M	精肉関係会社	16	16	0	14	2	0	2
8	57	bⅡ2 G 5×3.5M	港湾関係会社	13	8	5	12	1	0	0
9	63	bⅡ3 G 9×1.5M	飲食店	5	2	3	4	1	0	1
10	29	bⅡ3 G 5×3M	飲食店	2	2	0	2	0	0	0
11	20	bⅡ3 G 6×3M	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. 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(BCG接種を中止した場合)の30年間累積患者発生数は1,175名と推定された。BCG接種カバー率90%、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993名で182名の予防があると推定された。カバー率90%の場合のBCG費用総額はBCG接種1件あたりの費用が4,000円、5,000円、6,000円および7,000円の場合それぞれ36億円、45億円、54億円そして63億円であるから、これにより患者1人あたり予防に要する費用(費用対効果)は順にそれぞれ19,780,220円、24,725,275円、29,670,330円および34,615,385円という結果を得た。(表1)

0~4歳児の結核性髄膜炎はBCG未接種者が感染

を受けた場合の発病率 ρ_{men} を0.7%と0.5%とした場合、BCG接種を行わなかった場合(BCG接種を中止した場合)の患者数は18.8人と13.5人と推定された。BCGによる結核性髄膜炎の発病予防効果を80%とするとBCG接種率90%であった場合の結核性髄膜炎発病患者数は ρ_{men} が0.7%と0.5%のそれぞれの場合6.3人と4.5人と推定された。これよりBCG接種による発病予防はそれぞれ12.5人と9.0人という推定結果を得た。結核発生動向調査結果によると2000年以降の0から4歳児の結核性髄膜炎患者数の推移は4人、5人、2人、2人、3人、1人そして2006年は0人となっており ρ_{men} の推定値は0.5%が妥当と考えられる。この場合の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BCG接種1件あたりの費用が4,000円の場合は約4億円、

費用7,000円の場合は約7億円と推定される。

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2、表3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。

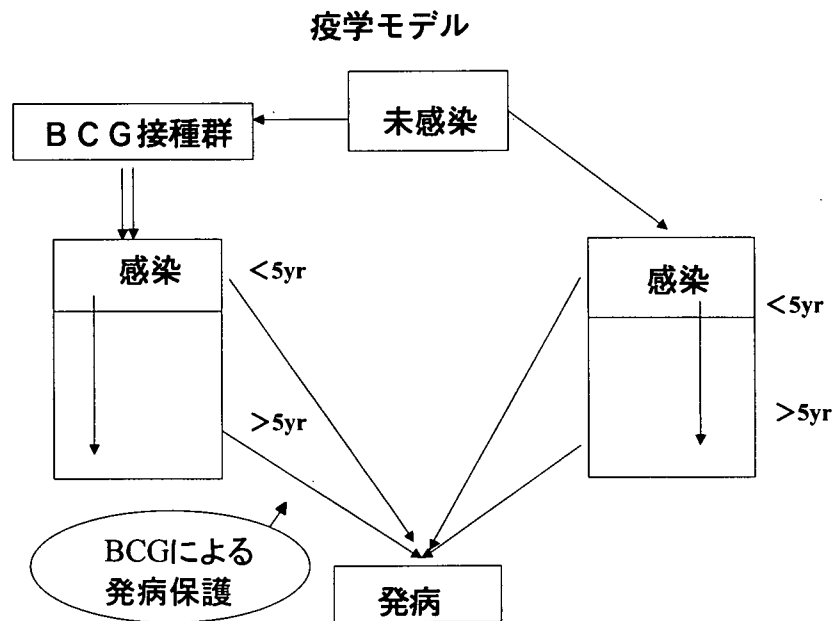


図2. 疫学モデル

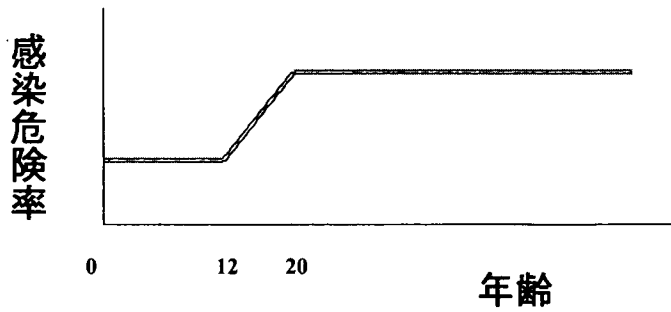
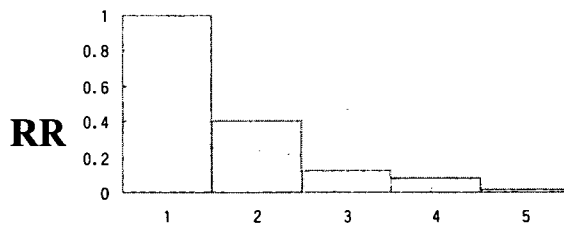


図3 年齢別感染危険率

発病率 感染から1年目 20%



感染からの期間 (年)

図4 感染からの期間と結核発病リスク

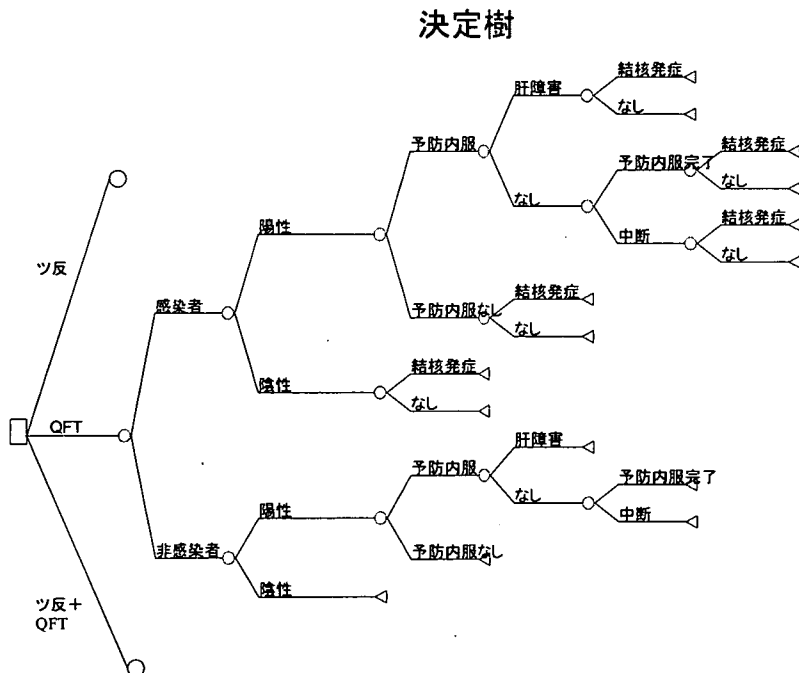


図5 感染診断別による費用対効果分析のための決定樹

費用対効果

接触者健診対象集団の感染率=20%

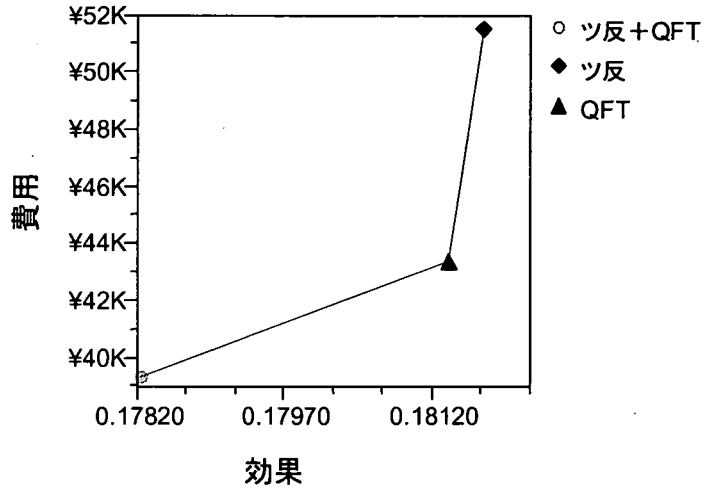


図6 感染診断3方法別の費用と効果の関係

Sensitivity Analysis 費用対効果

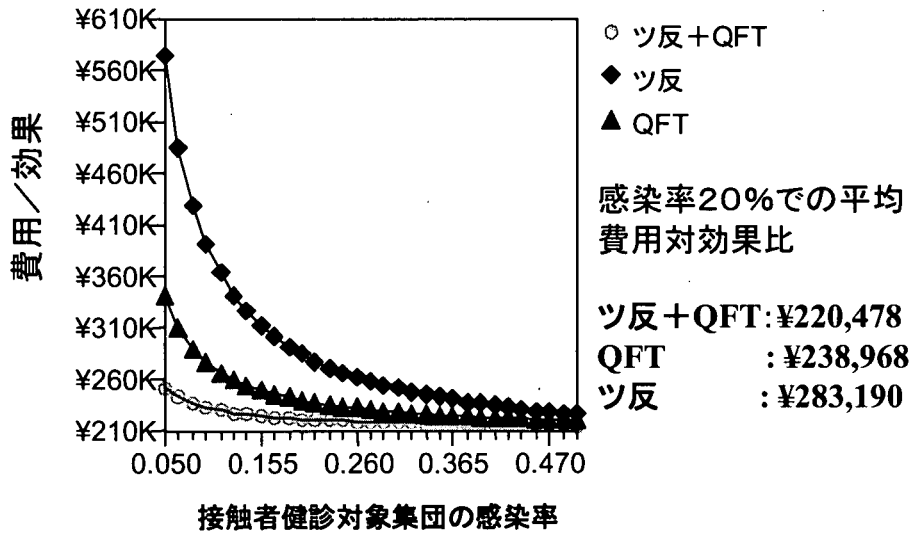


図7 接触者集団感染率別費用対効果比

Sensitivity Analysis 増分費用

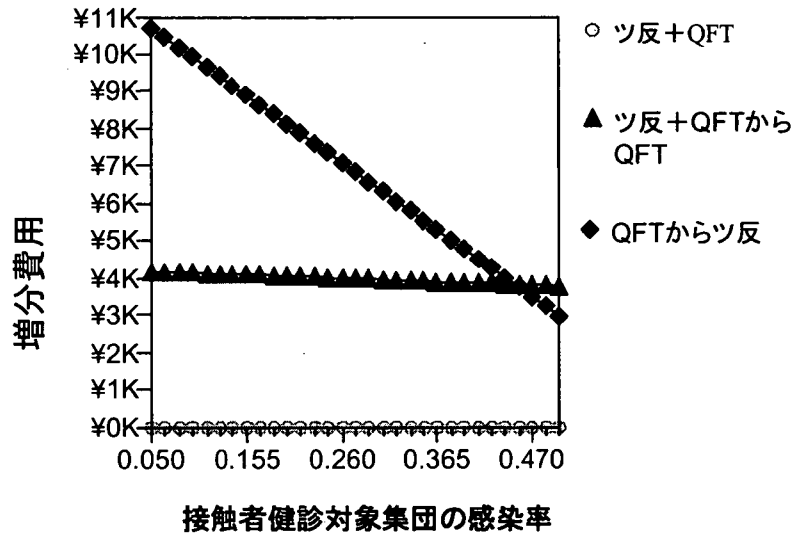


図8 接触者集団感染率別増分費用

Sensitivity Analysis 増分効果

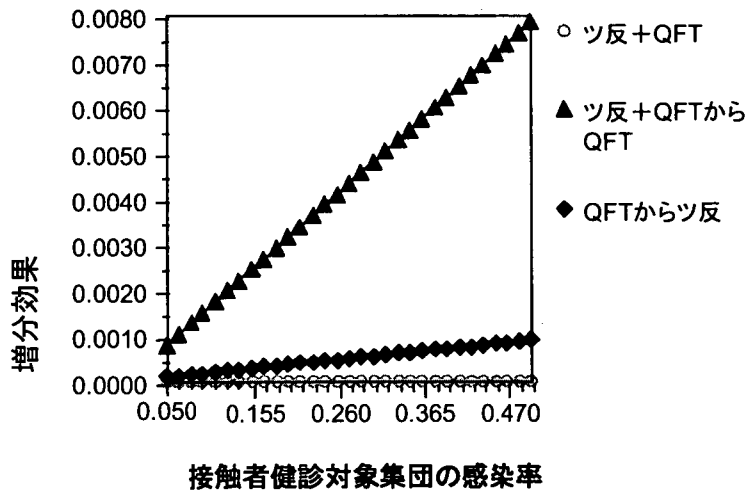


図9 接触者集団感染率別増分効果

Sensitivity Analysis 増分費用対効果

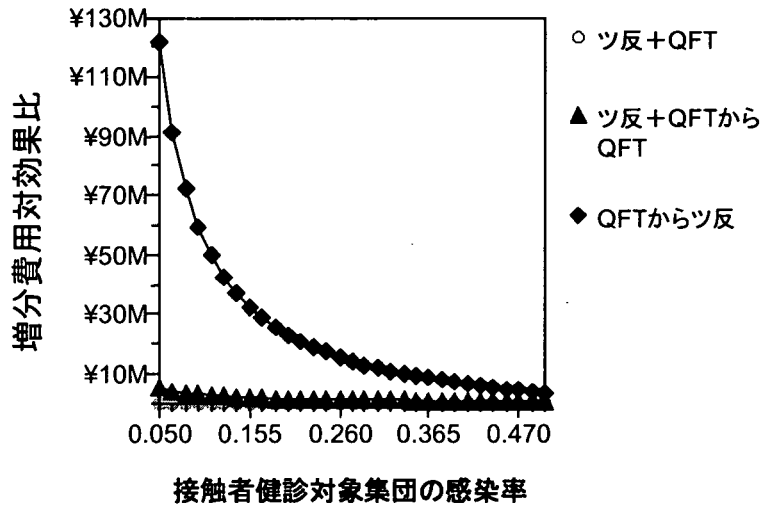


図10 接触者集団感染率別増分費用対効果比

Sensitivity Analysis

ツ反感度-対象集団感染率

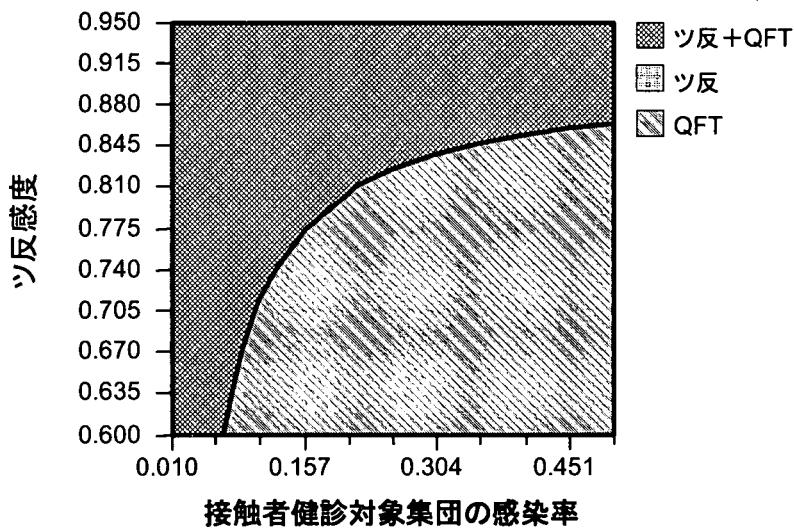


図11 ツベルクリン反応検査感度-集団の感染率 感度分析

Sensitivity Analysis

QFT感度－対象集団感染率

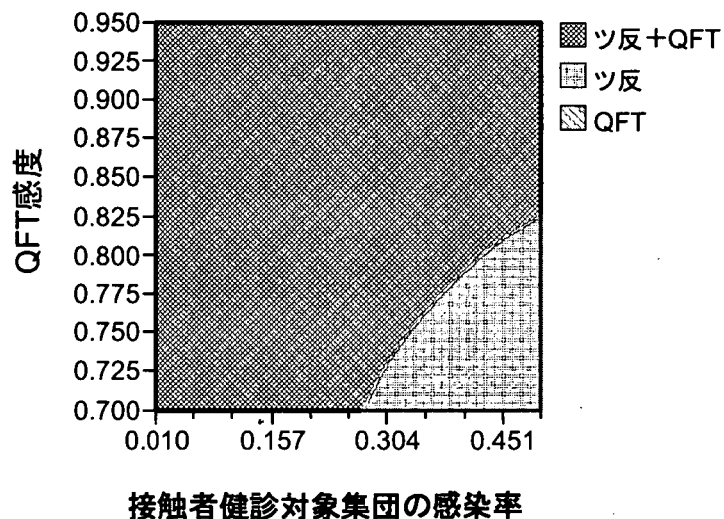


図 1 2 QFT-2G検査感度-集団の感染率 感度分析

Sensitivity Analysis

QFT感度－ツ反感度

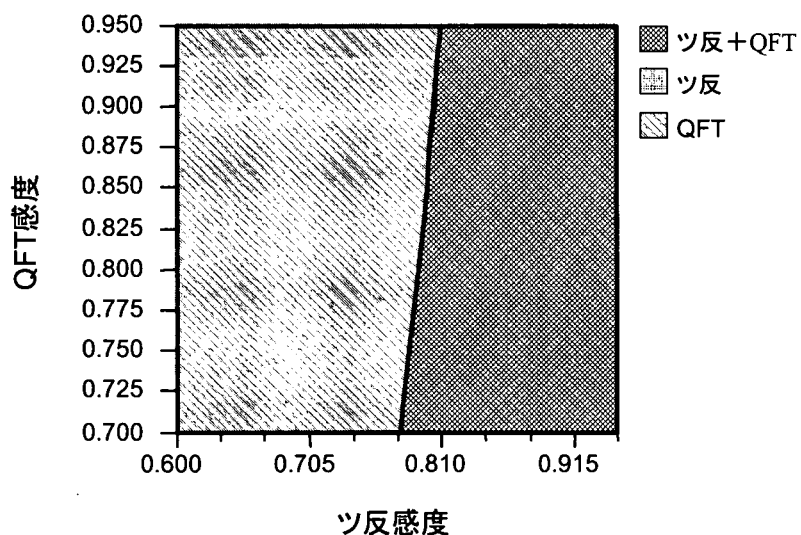


図 1 3 ツベルクリン反応検査感度- QFT-2G検査感度 感度分析

表1 BCG接種による結核発病予防の費用対効果
BCG接種率90%、予防効果50%、持続期間15年

BCG接種費用	費用対効果
1件単価(円)	1人あたりの発病予防に要する費用(円)
4,000	19,780,220
5,000	24,725,275
6,000	29,670,330
7,000	34,615,385

表2 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3 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) 図5に(a), (b)そして(c)の方法に対して費用と効果の関係を示した(対象集団の感染率20%)。また図6に健診対象の感染率別の費用対効果比の結果を示し、図7から図9にそれぞれ増分費用、増分効果、増分費用対効果比を示した。図5より健診対象集団の感染率いづれの場合においても(c)のツベルクリン反応検査とQFT-2G併用が最も費用対効果比が優れていることが示された。感染率20%の集団に対しての費用対効果比は(a)283,190円、(b)238,968円、(c)220,478円であった。しかし増分分析の結果をみると図から増分費用はほぼ4,000円で一定であるが、(c)の併用から(b)のQFT-2Gのみに変更した場合大きく効果(発病予防患者)が増大することが示された。特に感染率の大きい集団についてはこれが顕著であった。結果的に図9より(c)から(b)への変更では費用対効果比を大きく悪化させることなく効果を増加させることが示され、(b)のQFT-2Gのみによる感染診断も(c)の併用同等に優れていることが示された。感染診断法の感度に関して感度分析を行った。図10はツベルクリン反応検査感度と集団の感染率を動かした場合の費用対効果比が最も優

れている方法を示したものである。これによるとベルクリン反応検査感度が80%を下まわった場合、(b)のQFT-2Gのみによる感染診断が最も優れていることを示した。図11はQFT-2G検査感度と集団の感染率を動かした場合の費用対効果比が最も優れている方法を示したものである。これによるとQFT-2G検査感度が75%から80%を確保できなければ(a)のツベルクリン反応検査が最も費用対効果的であることが示された。しかし図12と図13にツベルクリン反応検査感度とQFT-2G検査感度を動かした場合の費用対効果比が最も優れている方法を示したが、これによるとベルクリン反応検査感度の方が費用対効果比に大きく影響しベルクリン反応検査感度80%を境界として(b)と(c)の優劣が決定されることが示された。

(3)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。