

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

〔I〕 有用な結核対策（BCG及び結核感染症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

研究要旨

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。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。

BCG接種による結核発病予防に関する費用対効果分析

A. 研究目的

BCG接種に関してはColdeitz¹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。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(Blowerら⁶, Vynnyckyら⁷)、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。

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)。

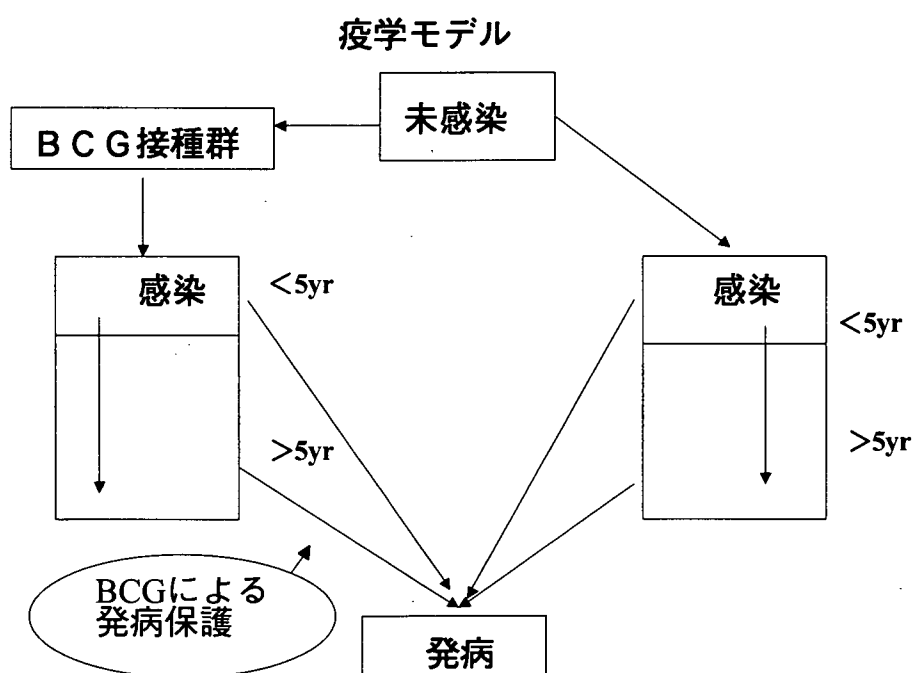


図1. 疫学モデル

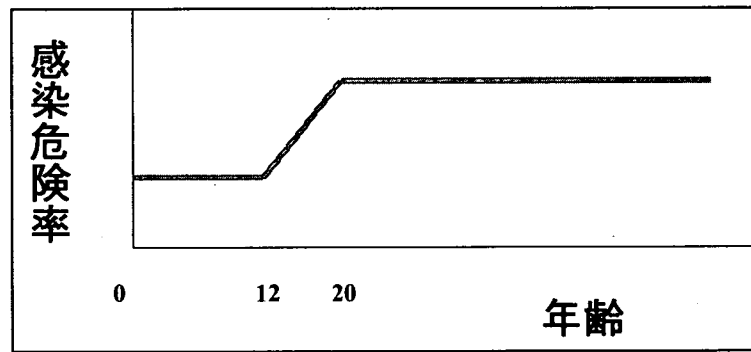


図2 年齢別感染危険率

発病率 感染から1年目 20%

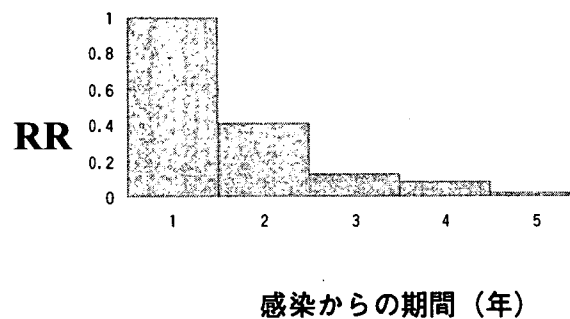


図3 感染からの期間と結核発病リスク

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。また接種率については本研究班報告から90%とした。BCG接種による乳幼児の結核性髄膜炎発病予防についてはColdeitz¹らの結果から80%の予防効果があるとされる。また最近のDye¹⁴らの世界的データの分析により0から4歳児のBCG未接種者が結核感染を受けた場合の結核性髄膜炎発病率の推定がなされた。これによると発病率は感染者の0.7%から1.0%と推定されている。ただし2000年以降の日本における0から4歳児の結核性髄膜炎の患者数から分析を行うと発病率は0.5%程度であると推定された。そこで発病率0.7%と0.5%での分析を行った。

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円から7000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 は扱わず、また倫理的な問題はないと考える。

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(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・ 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・ 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・ 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年後より患者発生数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。

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

D. 考察

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率の減少が逆関係にあるジレンマを有している。Rahman¹⁰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、感染危険率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、Nettleman¹¹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¹²、Zivら¹³)、新ワクチンでの費用対効果分析も課題である。

E. 結論

新接種プログラムのもとでのBCG接種による結核発病予防に対する費用対効果分析の結果は結核発病予防1人あたり19,780,220円から34,615,385円と推定された。0～4歳児の結核性髄膜炎に関しては現行プログラムによって100万人出生集団に対し9人から12人の発病予防がされていると推定された。これは結核性髄膜炎発病予防1人あたり約4億円から7億円と推定された。一方、将来の選択的接種プログラムの費用対効果分析試算を行うと、その予防効果と費用は十分に費用対効果にみあうことが示された。

結核感染特異的診断に関する費用対効果分析

A. 研究目的

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の有用性を示す接触者健診の現場からの報告も増え、結核病学会予防委員会よりQuantiferON TB-2Gの使用指針も示されたことにより、今後さらにQFT-2Gの現場での使用が増えると考えられる。そこで接触者健診において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うことで医療経済面での有効性を示すことを目的とした。また、BCG接種における費用対効果分析については前年度の研究に加え理論的精緻化を行なうことにより、より根拠のあるデータを提示することを目的とした。

B. 研究方法

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

団までを行なった。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。

2.1 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。

2.2 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。

2.3 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。

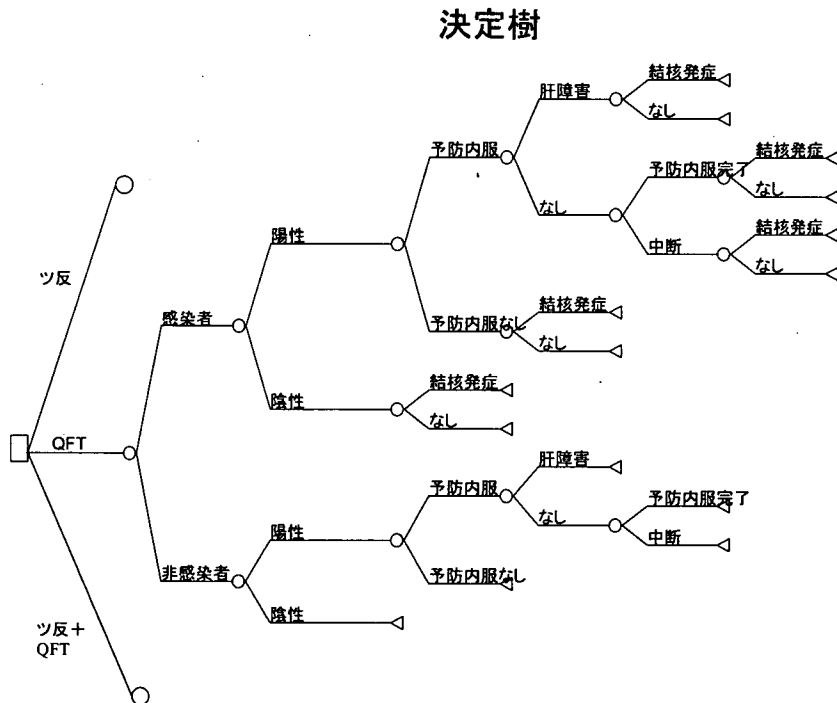


図4 感染診断別による費用対効果分析のための決樹

2.4 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。

2.5 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。

【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、個人情報扱は扱わず、また倫理的な問題はないと考える。

C. 研究結果

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に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。

D. 考察

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による感染診断はより費用対効果的であることが示された。方法では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ことがしめされたが、QFT-2G検査のみの感染診断にした場合でもわずかな費用の増加分で大きく発病予防者を増加させることができるためQFT-2G検査のみの感染診断も優れていることが示された。ツベルクリン反応検査、QFT-2G検査ともに感度が費用対効果比に影響を及ぼすがツベルクリン反応検査の感度がより影響が強いことが示された。さらに感染率が高い集団の検査においてはQFT-2G検査の感度が保証されなくてはならないことも示された。これらの結果はDiel¹⁵によるスイスでのT-SPOT.TBによる分析とも同様の結果であり、インターフェロン γ 応答測定法について妥当な結果と考えられる。

費用対効果

接触者健診対象集団の感染率=20%

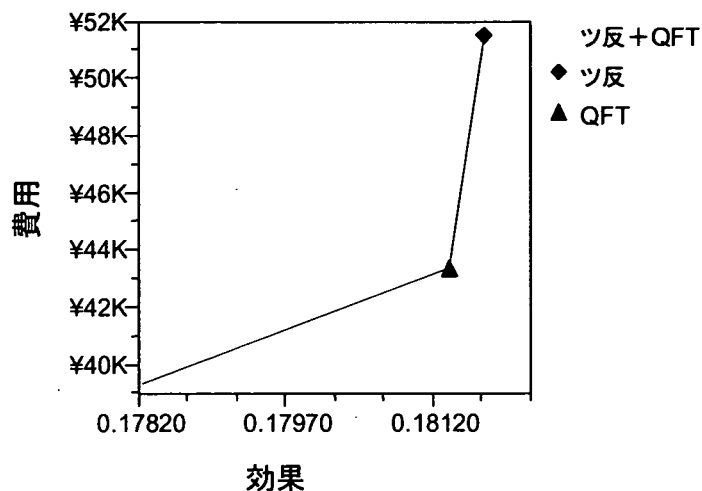


図5 感染診断3方法別の費用と効果の関係

Sensitivity Analysis 費用対効果

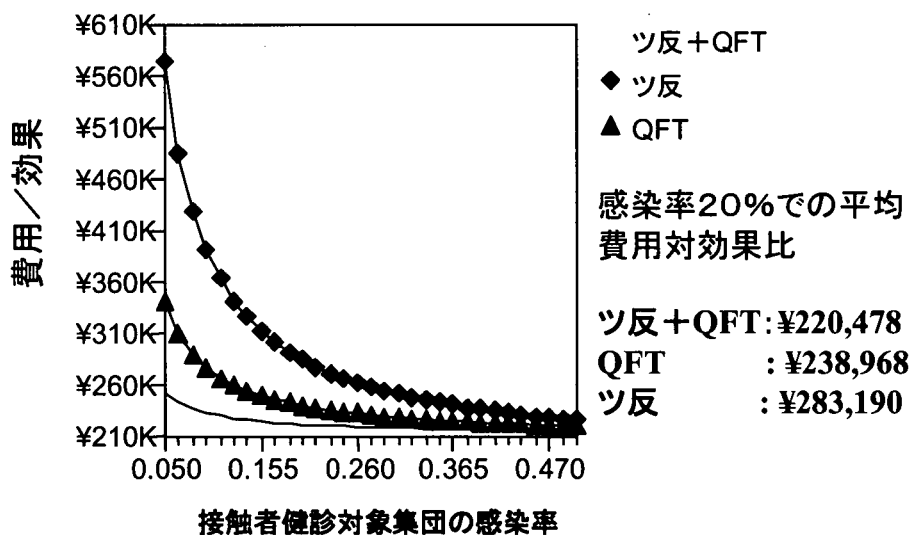


図6 接触者集団感染率別費用対効果比

Sensitivity Analysis 増分費用

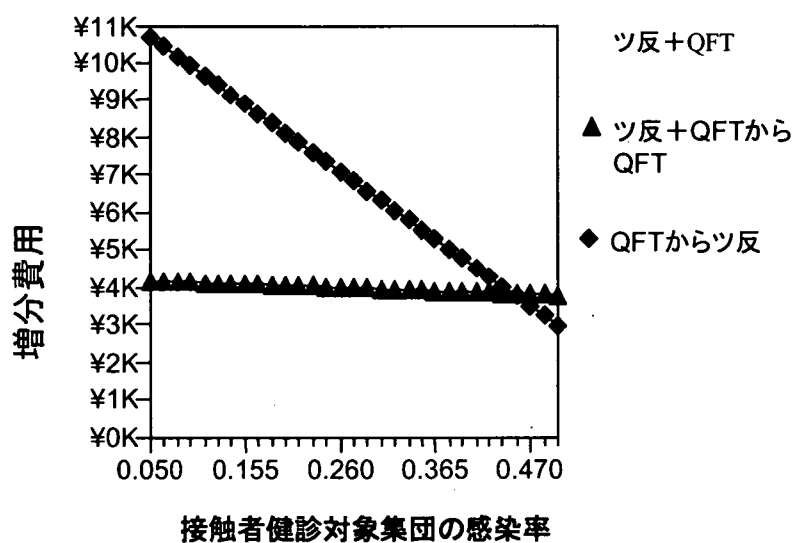


図7 接触者集団感染率別増分費用

Sensitivity Analysis 増分効果

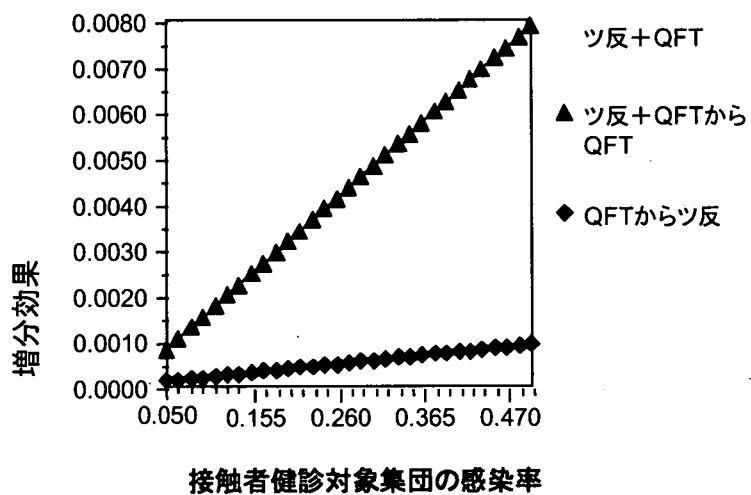


図8 接触者集団感染率別増分効果

Sensitivity Analysis 増分費用対効果

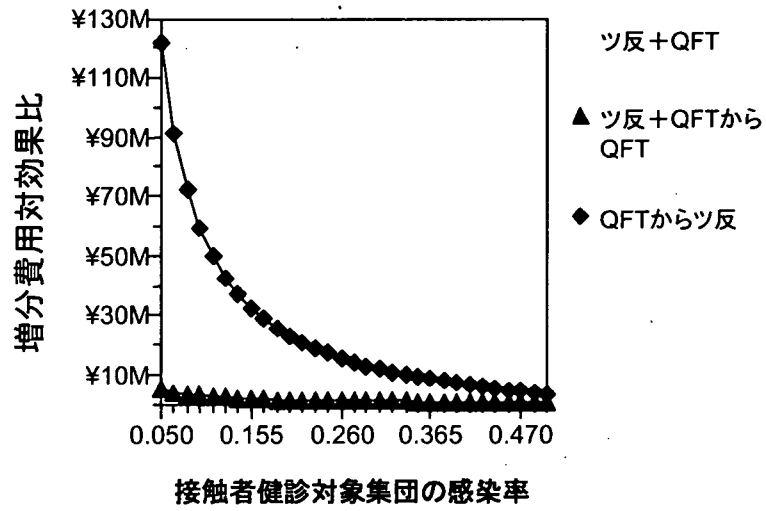


図9 接触者集団感染率別増分費用対効果比

Sensitivity Analysis

ツ反感度-対象集団感染率

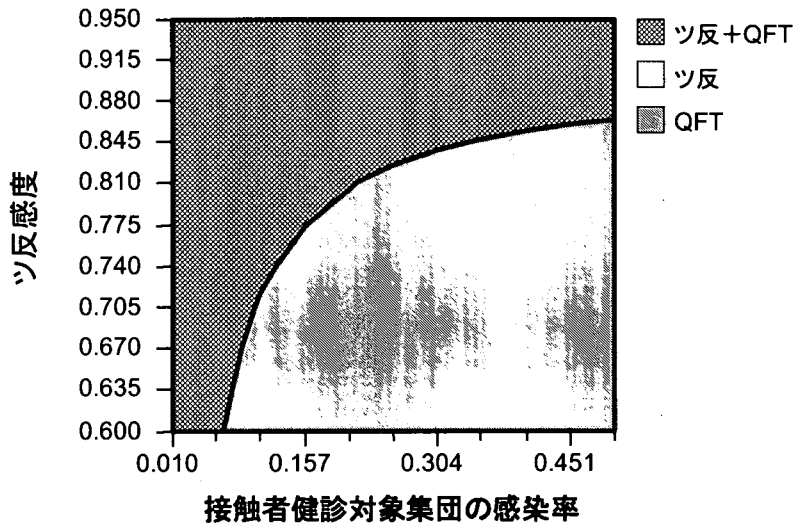


図10 ツベルクリン反応検査感度-集団の感染率 感度分析

Sensitivity Analysis

QFT感度—対象集団感染率

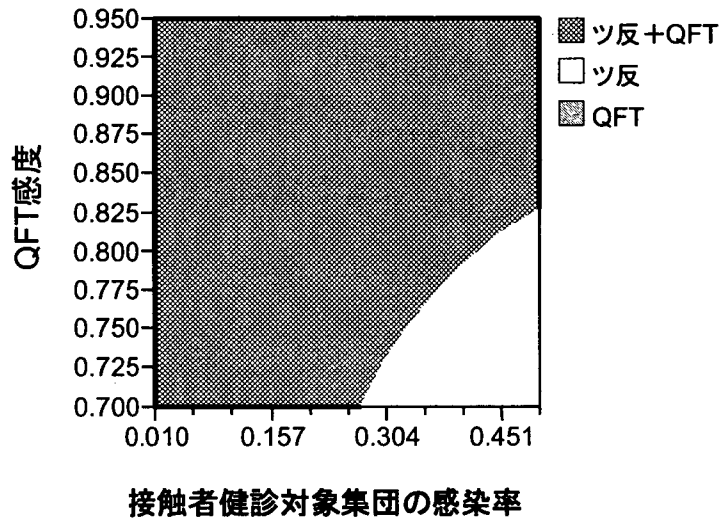


図11 QFT-2G検査感度—集団の感染率 感度分析

Sensitivity Analysis

QFT感度—対象集団感染率

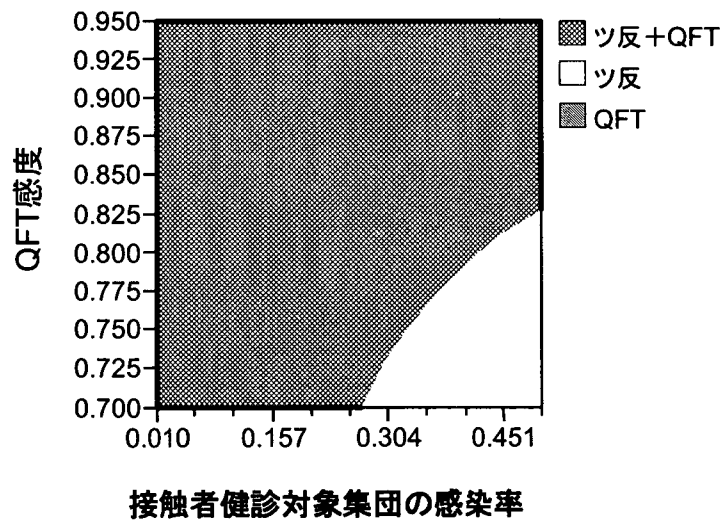


図12 ツベルクリン反応検査感度— QFT-2G検査感度 感度分析

E. 結論

従来のツベルクリン反応検査による感染診断に比較し、QFT-2G検査による感染診断は費用対効果に優れていることが示された。特にツベルクリン反応検査陽性者にQFT-2G検査を行なう方法が最も費用対効果に優れていた。ただし、わずかな追加費用によって大きく発病予防者を増加させることができるためQFT-2G検査のみの感染診断も優れていることが示された。

F. 研究発表

2. 学会発表

1. 内村和広: BCG接種の費用対効果分析—新制度下での分析と選択的接種の試算— 日本公衆衛生学会 (2006年10月、富山)
2. 内村和広: 接触者検診におけるQuantiFERON TB-2Gを用いた感染診断と予防内服の費用対効果分析 日本公衆衛生学会 (2007年10月、愛媛)

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

参考文献

- 1 Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702
- 2 Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull Int Union Against Tuberc Lung Dis* 1990; 65: 6-24
- 3 Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367: 1173-1180
- 4 Waaler HT, Piot MA. The use of an epidemiological model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures. *Bull World Health Organ* 1969; 41: 75-93
- 5 Styblo K, Meijer J. Impact of BCG vaccination programmes in children and adults on the tuberculosis problem. *Tubercle* 1976; 57: 17-43
- 6 Blower SM, Small PM, Hopewell PC. Control strategies for tuberculosis epidemics: New models for old problems. *Science* 1996; 273: 497-500
- 7 Vynnycky E, Fine PEM. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 183-201
- 8 森亨. 沖縄における結核の疫学分析. (1)Styblo のモデルよりみた感染の様相. *結核* 1971; 46: 357-364
- 9 森亨. 結核感染をめぐる諸問題. *結核* 1988; 63: 39-48
- 10 Rahman M, Sekimoto M, Takamatsu I, et al. Economic evaluation of universal BCG vaccination of Japanese infants. *Int J Epidemiology* 2001; 30: 380-385
- 11 Nettleman MD. Use of BCG vaccination in shelters for the homeless. *Chest* 1993; 103: 1087-1090
- 12 Bishai DM, Mercer D. Modeling the economic benefits of better TB vaccines. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 984-993
- 13 Ziv E, Daley CL, Blower SM. Potential public health impact of new tuberculosis vaccines. *Emerging Infectious Disease* 2004; 10: 1529-1535
- 14 Dye C *et al.* Effect of BCG vaccination on childhood tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 367,8:1173-1180, 2006
- 15 Diel R *et al.* Cost-effectiveness of interferon- γ release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J* 30:321-332, 2007
- 16 森 亨、原田登之 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 *結核* 2005:80
- 17 吉山崇 結核の接触者検診によって発見された感染疑いの者に対するヒドラジド予防内服の費用対効果分析 *結核* 2000;75

〔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〕

分担研究者 矢野郁也 日本BCG研究所 研究開発顧問

研究要旨

「有用な結核対策（BCG及び結核感染症特異的診断に関する費用対効果分析等）に関する研究」を目的として次の2項目について比較研究、開発研究を実施した。

- a. 南アフリカ共和国における無作為抽出法により、新生児にBCG Tokyo172株ワクチンを皮内又は経皮接種し、これによる結核発病阻止効果を2年間にわたり追跡調査し比較した。
- b. BCG接種効果に影響する環境中非結核性抗酸菌、特にMycobacterium avium感染の診断法に開発研究を行った。

A. 研究目的

a. BCGワクチンは、80年以上にわたって唯一の抗結核ワクチンとして世界的に広く用いられてきたが、ワクチン接種による抗結核効果と副作用の出現率については臨床試験によって差があり、全ての結核発症については有効率は0から80%にわたる。新たな次世代抗結核ワクチンが期待される中で現行ワクチンの経費対効果分析が進められ、これを解明する目的で生後24時間以内の新生児にBCG Tokyo172株ワクチンを皮内又は経皮接種し、11,000名以上の幼児について2年間の結核発病率、副作用及び死亡率を比較した（2001年～2004年）。

b. 一方、BCGワクチンの接種効果が一定しない原因の一つとして指摘されている環境中非結核性抗酸菌感染暴露による細胞性免疫低下によるバイアスを避けるため、特にM.avium症の診断に有用な抗体測定法の開発研究を行ない簡便精確な診断法を開発した（2003年～2006年）。

B. 研究方法

a. Phase 4臨床試験として南アフリカ連邦共和国ケープタウン大学小児科の協力によりケープタウン市近郊在住の計11677名の新生児に対して2001年3月から2004年7月迄の間に生後24時間以内に無作為抽出した新生児にBCG Tokyo172ワクチンを経皮又は皮内接種し、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、入院時の経過、コホート調査により結核暴露例について検索し、疑わしい例については、「ツ」反応、胸部X線像、臨床症状、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定型抗酸菌又はBCG菌による発症者を鑑別して診断した（2001年～2004年）。

b. 非定型抗酸菌M.avium症の診断は、国内専門病院受診患者（結核と合併又は非合併）を対象にM.avium

菌のglycopeptide lipid (GPL) を抗原とするELISA法（酵素抗体法）でIgG抗体価を測定して行なった（2003年～2006年）。

C. 研究結果

a. 今回の臨床試験においては、一次効果として、BCG接種の2年間の新規結核発病率を比較した。また二次的効果として結核死並びに二次的要因を含めた全ての要因に基づく死亡率を比較し両接種法の評価を行なった。

b. MAC感染者の抗GPL IgG抗体価を測定し、発病者、潜伏感染者の抗体価からMAC感染の有無を高い感度（陽性率90%以上）で検出できることを明らかにした。これによりBCG接種前にMAC感染の有無を診断することが可能となった。

D. 考察

2001年から2004年にわたって実施された南アフリカ連邦共和国における無作為抽出BCG Tokyo172ワクチン皮内及び経皮接種臨床試験の早期成績を主にまとめて考察した。本試験についてはケープタウン大学小児科のGD Hussey教授以下多数の臨床専門医の協力とともに実施されたが、問題点としてなお、1) 臨床的に背景の記載が不十分であったこと。2) HIV感染者が30%以上に上ったこと。3) MAC菌感染症が多数に上ったことがあげられる。

以上の問題点は今後の結核ワクチン臨床試験の実施に際して十分な注意を伴う必要がある。

E: 結論

BCGワクチンの抗結核効果は、今回の接種法（経皮、皮内）の比較で差は認められなかった。又安全性についても重篤な副作用及び死亡率に差はなかったことから、幼少児に対する適用に問題はないと考えられる。国際的に、いずれの投与方法でも効果と安全性に差は認

められないと考えられるが、ワクチンの経費と用具の選定、それらの使い易さ、接種技術の研修と信頼性、

特に品質管理、ワクチン接種の要員の得やすさ等の面から接種制度を確立することが重要と考えられる。

	Total vaccinated	TB	Death	Keloid	Lymphadenitis	Pathology
p.c.	5905	375	102	6	3	1
i. d.	5975	361	85	10	2	0

points : clinical background poor
HIV >30%
MAC infection abundant

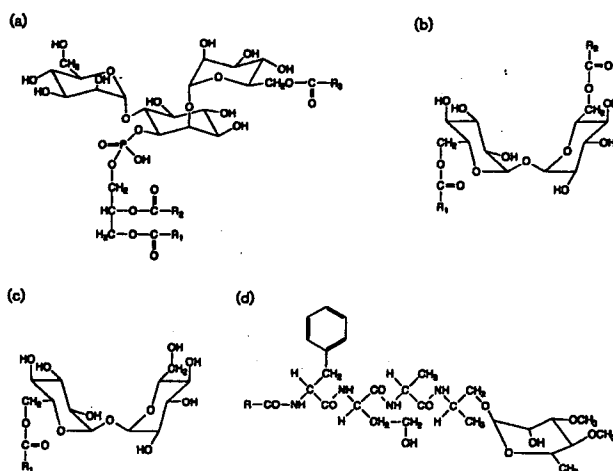


Fig. 1. Structure of mycobacterial lipid antigens for multiple-antigen ELISA (a) Ac-PIM₂ containing tuberculostearic acid (R₁) and palmitic acid (R₂ and R₃), (b) TDM-T containing two molecules (R₁ and R₂) of mycolic acids from alpha-, methoxy- or keto-mycolic acid, (c) TMM-T containing one molecule (R₁) of mycolic acid from alpha-, methoxy- or keto-mycolic acid or TMM-M containing one molecule (R₁) of mycolic acid from alpha-, keto- or wax ester-mycolic acid and (d) GPL-core containing 3-hydroxy or 3-methoxy fatty acid with a carbon chain longer than 30 (R).

Table 1. Comparison of positive rate and cumulative sensitivity of multiple-antigen ELISA in the *M. tuberculosis* and MAC-infected patient groups

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Antigen	Positivity and sensitivity	TB*	MAC†	Healthy control vs TB+MAC			Healthy control+TB vs MAC		
				Specificity	PPV	NPV	Specificity	PPV	NPV
Ac-PIM ₂	Positive/total	62/105	50/69	-	-	-	-	-	-
	Sensitivity (%)	59.0	72.5	91.7	96.6	41.5	56.9	43.1	82.1
	ΔAbsorbance (mean ± SD)	0.961 ± 0.983	1.216 ± 0.943	-	-	-	-	-	-
TDM-T	Positive/total	53/105	39/69	-	-	-	-	-	-
	Sensitivity (%)	50.5	56.5	95.8	97.9	35.9	64.1	41.5	76.6
	ΔAbsorbance (mean ± SD)	0.630 ± 0.831	0.775 ± 0.955	-	-	-	-	-	-
TMM-T	Positive/total	48/105	42/69	-	-	-	-	-	-
	Sensitivity (%)	45.7	60.9	97.9	98.9	35.9	68.0	46.2	79.4
	ΔAbsorbance (mean ± SD)	0.373 ± 0.522	0.576 ± 0.969	-	-	-	-	-	-
TMM-M	Positive/total	67/105	62/69	-	-	-	-	-	-
	Sensitivity (%)	63.8	89.9	93.8	97.7	50.0	54.2	47.0	92.2
	ΔAbsorbance (mean ± SD)	0.404 ± 0.413	1.003 ± 0.651	-	-	-	-	-	-
GPL-core	Positive/total	26/105	61/69	-	-	-	-	-	-
	Sensitivity (%)	24.8	88.4	95.8	97.8	34.6	81.7	68.5	94.0
	ΔAbsorbance (mean ± SD)	0.344 ± 0.446	1.380 ± 0.915	-	-	-	-	-	-
Total‡	Positive/total	89/105	67/69	-	-	-	-	-	-
	Sensitivity (%)	84.8	97.1	81.3	94.5	68.4	35.9	40.6	96.5

*Smear-positive or smear-negative, and culture-positive (PCR or DNA-DNA hybridization) TB.

†Smear-positive or smear-negative, and culture-positive (PCR or DNA-DNA hybridization) MAC disease.

‡Serologically positive when IgG antibody titre against at least one or more antigen(s) was positive.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kai M, Fujita Y, Maeda Y, Nakata N, Izumi S, Yano I, Makino M.; Identification of trehalose dimycolate (cord factor) in *Mycobacterium leprae*.; *FEBS Lett.* 581, 3345-3350, 2007.
2. Miyamoto Y, Mukai T, Maeda Y, Nakata N, Kai M, Naka T, Yano I, Makino M.; Characterization of the fucosylation pathway in the biosynthesis of glycopeptidolipids from *Mycobacterium avium* complex.; *J. Bacteriol.* 188, 5515-6622, 2007.
3. Maeda Y, Mukai T, Kai M, Fukutomi Y, Nomaguchi H, Abe C, Kobayashi K, Kitada S, Maekura R, Yano I, Ishii N, Mori T, Makino M.; Evaluation of membrane protein-II as a tool for serodiagnosis of leprosy.; *FEMS Microbiol Lett.* 272, 202-205, 2007.
4. Homhuan A, Kogure K, Akaza H, Futaki S, Naka T, Fujita Y, Yano I, Harashima H.; New packaging method of mycobacterial cell wall using octaarginine-modified liposomes: enhanced uptake by and immunostimulatory activity of dendritic cells.; *J Controlled Res.* 120, 60-69, 2007.
5. Fujita Y, Okamoto Y, Uenishi Y, Sunagawa M, Uchiyama T, Yano I.; Molecular and supra-molecular structure related differences in toxicity and granulomatogenic activity of mycobacterial cord factor in mice.; *Microb Pathog.* 43(1); 10-21, 2007.
6. Kitada S, Nishiuchi Y, Hiraga T, Naka N, Hashimoto H, Yoshimura K, Miki K, Miki M, Motone M, Fujikawa T, Kobayashi K, Yano I, Maekura R.; Serological test and chest computed tomography findings in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease.; *Eur Respir J.* 29; 1217-1223, 2007.
7. Fujiwara N, Nakata N, Maeda S, Naka T, Doe M, Yano I, Kobayashi K.; Structural characterization of a specific glycopeptidolipid containing a novel N-acyl-deoxy sugar from mycobacterium intracellulare serotype 7 and genetic analysis of its glycosylation pathway.; *J Bacteriol.* 189(3); 1099-1108, 2007.
8. Watanabe Y, Watari E, Matsunaga I, Hiromatsu K, Dascher CC, Kawashima T, Norose Y, Shimizu K, Takahashi H, Yano I, Sugita M.; BCG vaccine elicits both T-cell mediated and humoral immune responses directed against mycobacterial lipid components.; *vaccine.* 24(29-30); 5700-5707, 2006.
9. Okamoto Y, Fujita Y, Naka T, Hirai M, Tomiyasu I, Yano I.; Mycobacterial sulfolipid shows a virulence by inhibiting cord factor induced granuloma formation and TNF-alpha release.; *Microb Pathog.* 40(6); 245-253, 2006.
10. Shimada K, Takimoto H, Yano I, Kumazawa Y.; Involvement of mannose receptor in glycopeptidolipid-mediated inhibition of phagosome-lysosome fusion.; *Microbiol Immunol.* 50(3); 243-251, 2006.
11. Takimoto H, Maruyama H, Shimada K, Yakabe R, Yano I, Kumazawa Y.; Interferon-gamma independent formation of pulmonary granuloma in mice by injections with trehalose dimycolate (cord factor), lipoarabinomannan and phosphatidylinositol mannosides isolated from *Mycobacterium tuberculosis*.; *Clin Exp Immunol.* 144(1); 134-141, 2006.
12. Ozeki Y, Tsutsui H, Kawada N, Suzuki H, Kataoka M, Kodama T, Yano I, Kaneda K, Kobayashi K.; Macrophage scavenger receptor down-regulates mycobacterial cord factor-induced proinflammatory cytokine production by alveolar and hepatic macrophages.; *Microb Pathog.* 40(4); 171-176, 2006.
13. Miyamoto Y, Mukai T, Nakata N, Maeda Y, Kai M, Naka T, Yano I, Makino M.; Identification and characterization of the genes involved in glycosylation pathways of mycobacterial glycopeptidolipid biosynthesis.; *J Bacteriol.* 188(1); 86-95, 2006.
14. Fujita Y, Doi T, Maekura R, Ito M, Yano I.; Differences in serological responses to specific glycopeptidolipid-core and common lipid antigens in patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex.; *J Med Microbiol.* 55; 189-199, 2006.
15. Enomoto Y, Sugita M, Matsunaga I, Naka T, Sato A, Kawashima T, Shimizu K, Takahashi H, Norose Y, Yano I.; Temperature-dependent biosynthesis of glucose monomycolate and its recognition by CD1-restricted T cells.; *Biochem Biophys Res Commun.* 337(2); 452-456, 2005.
16. Fujita Y, Ogata H, Yano I.; Clinical evaluation of serodiagnosis of active tuberculosis by multiple-antigen ELISA using lipids from *Mycobacterium bovis* BCG Tokyo 172.; *Clin Chem Lab Med.* 43; 1253-1262, 2005.
17. Fujita Y, Naka T, McNeil MR, Yano I.; Intact molecular characterization of cord factor (trehalose 6,6'-dimycolate) from nine species of mycobacteria by MALDI-TOF mass spectrometry.; *Microbiology.* 151; 3403-3416, 2005.
18. Maekura R, Okuda Y, Hirotani A, Kitada S, Hiraga T, Yoshimura K, Yano I, Kobayashi K,

- Ito M.; Clinical and prognostic importance of serotyping Mycobacterium avium–Mycobacterium intracellulare complex isolates in human immunodeficiency virus–negative patients.; J Clin Microbiol, 43(7); 3150–3158, 2005.
19. Fujita Y, Doi T, Sato K, Yano I.; Diverse humoral immune responses and changes in IgG antibody levels against mycobacterial lipid antigens in active tuberculosis.; Microbiology, 151; 2065–2074, 2005.
 20. Fujita Y, Naka T, Doi T, Yano I.; Direct molecular mass determination of trehalose monomycolate from 11 species of mycobacteria by MALDI–TOF mass spectrometry.; Microbiology, 151; 1443–1452, 2005.
 21. Kano H, Doi T, Fujita Y, Takimoto H, Yano I., Kumazawa Y.; Serotype–specific modulation of human monocyte functions by glycopeptidolipid (GPL) isolated from Mycobacterium avium complex.; Biol Pharm Bull, 28; 335–339, 2005.
 22. Kitada S, Maekura R, Toyoshima N, Naka T, Fujiwara N, Kobayashi M, Yano I., Ito M, Kobayashi K.; Use of glycopeptidolipid core antigen for serodiagnosis of mycobacterium avium complex pulmonary disease in immunocompetent patients.; Clin Diagn Lab Immunol, 12(1); 44–51, 2005.
 23. Yano I. :Modified multiplex PCR for identification of Bacillus Calmette–Guerin substrain Tokyo among clinical isolates. Vaccine 2;23(24): 3099–102, 2005.
 24. Yano I. :Bacillus calmette–guerin Tokyo172 substrain for superficial bladder cancer characterization and ant tumor effect. J Urol. 173(5): 1507–12,2005.

〔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）

分担研究者 小倉 剛（財）結核予防会大阪府支部 支部長

研究要旨

大阪府内10市でのBCG集団接種の1件あたり接種費用は、各市間で大差があり、費用は年々上昇し、10市の年間総費用は6,430万円、接種率は99.8%に達し、年間の小児結核発病は1～2名程度で、1名当たりの予防費に相当した

A. 研究目的

- 1) BCG集団接種事業に要する費用を調査して費用対効果を検証するための基礎となる具体的な資料を作成し、効果の向上を図るための提言を行う。
- 2) 結核性胸膜炎の確定診断には診断胸膜生検など高価で侵襲的な検査を要することが多いので、胸水を検体とするQFT検査を考案し、その診断的意義を検証する。

B. 研究方法

- 1) 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、海潟か、門真、岸和田、交野、四條畷、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。
- 2) 当支部大阪病院に入院した胸膜炎患者の胸水50mlを遠心分離し5mlの培養液に細胞を懸濁し、全血法に準じてQFT検査を行い、他の臨床検査成績と対比する。

C. 研究成果

- 1) 当支部が大阪府内の上記10市で行ったBCG集団接種事業は、16年度のみツベルクリン反応検査とBCG接種を行い、17年からはBCG接種のみを行った。すべて、半日出張(基準は100人対象)35万円または全日出張(基準は200人対象)60万円により実施された。まず集団接種での3～6ヶ月児への接種率は、16年から86.7%、97.1%、98.3%と直接接種導入後すぐに上昇した。また、10市では7ヶ月以上児への接種を含め、対象とする新生児に対する接種率は99.8%に達した。接種一人当たりの経費の平均額は16年度は3981円であったが、17年度から全て半日出張で直接接種となり、4606円、4864円、4932円(19年は11月まで)と年毎に漸増傾向を示した。
- 2) 結核性胸膜炎6例、その他の胸膜炎8例でQFT検査を行った。結核性胸膜炎例では全血法で4

例が陽性、胸水法ではすべて陽性であった。全血法では－、＋の2例は胸水法ではともに＋を示したが、ADAも陽性であった。他の胸膜炎では全血法が1例で＋、胸水法が1例で＋であった。

D. 考察

- 1) 17年からBCG直接接種が導入され、3～6歳児の接種率は向上したが、接種一人当たりの経費は漸増し、各市間で比較すると最高経費と最低経費の差が3倍程度に達しており、当支部が個別接種に対し設定している費用、5250円を超える市が増加している。その原因の一つは、1回の出張に動員される被接種者人員が少ないため、今後動員方法の改善が重要である。また人口が少ない市では一人当たり経費が高くなる傾向も見られた。過去3年間、これら10市における0～14歳児の結核発症数は計4人で、毎年1人程度であり、BCG接種により結核発症が50%に抑えられたと仮定すると、その予防には丁度10市の年間必要経費合計額に相当する6430万円を要したことになる。今後、一人用接種キットが導入されると、一人当たり経費は現在の約1.6倍、7731円になると試算されているので、費用対効果を上げるには接種体制の見直しはきわめて重要と思われる。
- 2) 今回は検査の簡便性を重視し、一律に50mlの胸水から細胞懸濁液を調製しQFT検査に供したが、ADAと比較して臨床検査的な有用性を明らかにではなかった。

E. 結論

- 1) 我々が行っている集団接種での接種率は高いが、現在他地域で行われている個別接種での接種率は95%を越えている。今後集団接種でも一人当たり経費が上昇するので、各自治体はそれぞれの結核罹患状況を勘案しつつ効率的な接種を

図る必要があろう

2) 省略

F. 研究発表

論文、学会発表ともなし

〔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

分担研究者 宮野前 健 国立病院機構南京都病院小児科 副院長
研究協力者 徳永 修 国立病院機構南京都病院小児科 医長

研究要旨

小児における結核感染ハイリスク集団に対する効率的な健診実施方法が導き出されることを目的に①当院で経験した小児活動性結核例の症例背景に関する後方視的検討、②結核感染診断に新たに導入されたQFTの小児症例におけるパフォーマンスに関する検討を行った。

小児における感染ハイリスクグループとして、患者発生時の接触者健診例や学校健診要精検例に加え、近年の外国人結核患者数の増加を考慮し結核中～高蔓延地域からの転入例についても健診実施を考慮すべきと考えた。また、乳児を対象とした結核感染診断におけるQFTの感度不良が示唆され、低年齢小児を対象とした感染判断においてはQFT結果のみならず旧来の感染診断方法（＝BCG歴や感染源との接触状況、ツ反結果に関する詳細な検討）も併用した総合的な判断が必要と考えられた。

A. 研究目的

感染源となり得る活動性結核患者と接触歴を有する小児や発病に至るハイリスク因子を有する小児に対する的確な感染診断と潜在感染例への予防的治療実施は感染後活動性結核へと進展する頻度が高い小児結核症例の制圧のために非常に重要であり、また、将来にわたって期待される発病予防効果は成人例を含む結核感染対策としても意義が大きい。本研究により小児における結核感染ハイリスク集団に対する効率的な健診実施方法が導き出されることを目的とする。

B. 研究方法

当院で経験した小児活動性結核症例の背景を後方視的に分析し、発病に至るハイリスク群や感染診断及びその事後対応に関する問題点を明らかにする。また、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。

C. 研究結果

1. まず、過去に当院で経験した小児活動性結核症例についてそれぞれが発病に至った要因を検討し、以下の様な小児結核対策における課題を明らかにした。
①BCG接種率の向上（早期接種の徹底）及びコッホ現象の把握と適切な事後処置、②精度の高い接触者健診及び慎重な経過観察の実施、③小児結核感染診断へのQFTの導入、④学校結核健診の効率的運用（結核中～高蔓延地域からの転入小児など特に精密な健診実施が望まれるハイリスク小児の絞り込み）、などである。

2. 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ヵ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在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当科で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- γ 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