

第 68 回総会特別講演

結核対策における意志決定

森 亨

結核予防会結核研究所

受付 平成 5 年 8 月 11 日

The 68th Annual Meeting Special Lecture

THE DECISION MAKING PROCESS IN TUBERCULOSIS
CONTROL PROGRAMME

Toru MORI *

(Received for publication August 11, 1993)

The main purpose of this paper is to demonstrate relevance of the medical technology assessment (MTA) approach in the decision making process in the tuberculosis control programme. Recently MTA has progressed remarkably under the pressure of limited medical resources and necessity for rational utilization of those resources. This approach has also been assisted by the development in related technologies, such as statistics and the managerial sciences. The author demonstrates the feasibility of the MTA approach in tuberculosis control programmes, with special emphasis on the applicability of the mathematical model in risk-effectiveness analysis, citing several examples from his recent works.

A critical analysis of the screening chest radiophotography (Mass Miniature Radiophotography, MMR) is a good sample of risk-effectiveness analysis, where benefit from early detection of tuberculosis is quantified and compared with the possible risk due to radiation exposure. A mathematical model is used to simulate the fate of tuberculosis patients with or without treatment. The benefit is computed in terms of lives saved, life-years extended, and treatment costs saved with or without the MMR programme. In Japan, it is concluded that MMR cannot be rationalized as a life-saving intervention in young age-groups, nor being economically cost-effective for wider age ranges.

Based on the estimated trend of risk of infection of Japan now and in the near future, the infection status of a cohort born around 1990 can be calculated. Applying risk of clinical breakdown of tuberculosis to the above infection status and the assumed level of protective efficacy of BCG vaccination, assessment of the BCG vaccination programme can be made, under various hypothetical modes of vaccination, whether vaccinated to the newborn or to school entrants, whether revaccinated or not, and when, etc. The analysis revealed that the revaccination has very limited effectiveness, which in turn emphasizes the importance of the primary vaccination with optimum technical level.

* From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24 Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

Under the very low prevalence conditions of tuberculous infection as in Japan of present (annual risk of infection estimated at ca. 0.05%), the determination of a cut-off point for selecting those eligible for chemoprophylaxis with isoniazid is a good example of a clinical decision problem which has a narrow spectrum of positive risk benefit ratio. Using the ROC analysis of the tuberculin testing, risk of excessive tuberculosis deaths and that of fatal hepatitis cases are compared under varying cut-offs, which leads to a conclusion that for the presumably very low-risk population chemoprophylaxis should be given to those with 20mm diameter or more of erythema.

In technologically innovative development in diagnostic methods, clinical practice reliant on the time-consuming culture examination may undergo various changes. The impact of rapid bacteriological tests was assessed in terms of reduced treatment of "tentatively tuberculous" patients and reduced hospital-days for treatment of bacillary cases or supposedly culture-positive cases. A decision tree model was used incorporating decisions whether to treat or wait (for culture results), and whether to admit or discharge according to the culture results. The parameters for the expected change in the practice were obtained through a Delphi opinion survey. It was estimated that the rapid bacteriological test would reduce the treatment of negative cases by 22%, and hospital-days by 20%.

The decision making process guided by the system science, as shown above, is a comprehensive methodology which is based on the results of experiments or randomized clinical trials, also observational evidence, with logical thinking as its core, whilst taking practical factors into consideration. Its scope of application will be further widened, so that it may cover even the social, ethical and legal aspects of health services and medical technologies. Also, apart from the use in policy making, it may give useful insights to basic research.

Key words : Tuberculosis control, Decision making, Medical technology assessment, Mass miniature radiophotography, BCG vaccination, Chemoprophylaxis, Clinical decision analysis

キーワード : 結核対策, 意志決定, 医療技術評価, 集団検診, BCG 接種, 化学予防, 臨床判断学

英国の国営医療サービスの合理的な運営を求めて著した評論¹⁾の中で A. L. Cochrane は、治療や診断の方法といった何らかの医療の有効性の証明として、かつては直感や権威、経験が専ら用いられ、近代になってから実験が用いられるようになったが、最も妥当な証明方法としての「無作為対照試験」が用いられるようになったのは第二次大戦後、ストレプトマイシン以降のことだった、といっている。

これに象徴されるように、結核の分野では無作為対照試験が早くから定着し、よき学問的伝統を作ってきたし、日本でも同様に本学会の先達のおかげでこの分野は他よりも優れた業績を上げてきた。第 57 回本学会総会でパネルディスカッション「医療と健康管理における意志決定の根拠」が企画されたのも、そうした結核分野の先進性の表れに他ならない。

無作為対照試験はいわばある介入手段により理想的な条件下で得られるべき効果を評価する方法であるが、これとその手段がより現実的な環境で用いた場合にどのようなインパクトがあるかは別の問題となる。この種の問題への取り組みはオペレーションリサーチ、戦略研究とか操作研究といわれるものに代表され、第二次大戦後に英米で発達した情報工学、経営工学的な手法により行われるようになった。さらにその後保健・医療サービスへの需要の高まりと医療資源の限度の認識が深まるにつれてそれらのサービスの評価が強く求められるようになり、医療経済学の進歩と並行して、医療技術アセスメント、MTA というものが広く行われるようになった。

表 1²⁾ にあるように MTA に用いられる手法は種々雑多であるが、その中心課題はある技術や政策から得られる健康問題へのインパクトの予測に基づいて政策の採

表1 MTAの手法²⁾

— 実験
— 無作為対照試験
— 一連の疫学的手法
— 症例(事例)検討
— 登録・データベース
— 標本調査
— サurveyランス
— メタアナリシス
— 経費・効果分析
— 経費・便益分析
— 数学モデル
— 集団判断法
— 文献調査

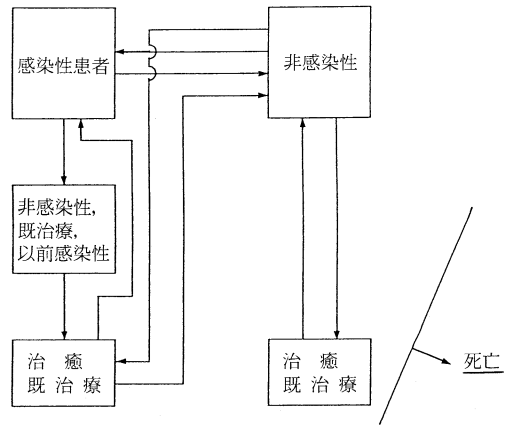


図1 結核患者の経過のモデル

表2 検診の評価指標

便宜的な評価指標
— 受検率
— 患者発見率(発見効率)
— 早期の患者発見
— 検診発見割合
「より深い」評価指標
— 救命件数
— 余命延長幅
— 患者発生防止件数(病状別)
— 治療軽減件数(治療日・入院日)
— 医療費節減額

結核集団検診

結核の集団検診の評価は、健康問題への介入のシステム的な評価のひとつの典型的な見本である。著者個人もこの評価の研究の中から評価の手法だけでも経費・効果分析や経費・便益分析のような種々の方法を経験し、そのなかで結核の疫学・管理、さらに肺癌なども含めた疾病スクリーニングや患者発見一般に係わる洞察を多く得ることができた。

便宜的に集団検診は、表2上段にあるような指標によって「評価」されることが多い。しかしこれらはあくまでもこのサービスの究極的な目的に沿う、より深い焦点をみるものではない。検診の目的は「早期発見により患者の治療予後を改善し、同時に他への感染を減らすこと」などと了解できようが、その達成の程度の評価は表2下段のようなものが指標となるべきであろう。

同時に検診は、経費と放射線被ばくといったマイナス面を伴う。健康の改善だけを考えると、検診がない場合と検診を行った場合の対象集団の健康状態の差を求めることが必要である。これを実験的に求めるのが無作為対照試験である(例:肺癌検診に関する米国の一連の試験)。これを理論的に行うのが疾病の数学モデルによるシミュレーション、模擬実験である。そのためのモデルが図1で、マルコフ連鎖を用いた決定論型のモデルである。これを用いることによって、時間の経過とともに結核に関する各状態に分布する人々の数が時間とともにどのように変わるかをみることができる。このようなモデル構築の努力の中から、病気の自然史に関する疫学研究が刺激されることも、モデル分析の利益の一つである(以下は森³⁾とその改訂による)。

この発生患者集団が検診を受け、発見され治療に入ると、どのような経過をたどるかを模擬する。検診で発見される患者にはその後全員が治療されるが、検診がない

否・改廃を行ったり、いくつかの政策への最も有利な資源の配分などを合理的に行うこと、つまり意志決定を目指すところにある。

これらの概念や手法はMTAがひとつの学問領域として固まる前から結核対策の分野では、途上国の結核対策の立案・評価を中心として、やはり他に先駆けて適用されてきた。さらに少し遅れて、より個別的条件下での臨床サービスの適否の決定の手法として臨床判断学(CDA)が興り、徐々に普及しつつあり、これもMTAの基本的な手法の一つとなった。その基本概念や手法に対するかつての結核を材料とした研究の寄与は小さくない。

本講演では、著者がこの分野の先駆けであるWaaleryやCochraneに触発され、結核研究所内外の先輩の支持の下に行ってきた日本の結核対策のいくつかの方策の評価や立案の基礎となるMTAのいくつかの事例を要約し、今後の結核対策の意志決定におけるシステム科学の可能性、さらにこのような研究から結核の基礎研究へのフィードバックの可能性について検討したい。

場合は、ある部分の人々は日常の診療で発見され治療されるが、残りは放置される。日常診療の効果は、発病した患者が1年以内に診断され治療される確率という指標で表現する。ここではそれが高い場合と低い場合の2とおりを想定して日常診療下での経過を模擬した。日常診療の効果に関する指標値を必ずしも正確に推定できないが、代わりに考えられる妥当な幅を仮定し、その指標の変化が最終結果にどのような影響を与えるかを検討する。これは「感度試験」と呼ばれ、関連指標の意義の検討や模擬分析全体の信頼性の検討のための基本的な手順である。

さて、発見患者群に対する検診の効果は、日常診療体制下と完全発見下との病気の結末（死亡件数なり有病日数、病愆期間など）の差とみることができる。さらに検診効果を検診受検集団全体に対する効果としてみるためには、さらに受検者のなかからどの病状の患者がどのくらい発見されるかを考慮すればよい。つまり上の発病患者あたりの効果に患者発見率をかけあわせれば求められるが、これは対象集団中の有病率と検診の発見能力によって左右される。これらは日常の観察から求めることが可能である。

ここでは、まず、検診受診者群で患者の死亡がどの程度予防し得るかをみた（図2a）。図中棒の上端は日常診療での患者発見が低い場合、下端は逆に高い場合をそれぞれ示す。(b)についても同様である。このように検診は、効果に関して日常の診療と競合関係にあることが示される。このことは、他の分野でもっと注目されてよい重要な知見であろう。図のように検診受診者10万人当たりの救命件数は、中学生男子では10万人を検診すると0.05~0.1人、これは小学生ではもっと小さく、高校生では大きくなる。検診の効果を余命の延長としてみたのが図2bで、中学生男子では受検者10万人に対して検診を行うと全体で3年~7年の延命効果があることになる。この効果は年齢とともに大きくなり、50歳

代で最高となる。また小学生、高校生以外では、女よりも男で効果は大きい。

一方、検診で早期に患者を発見し治療することによって、その後の重症化・再発患者の発生をどの程度防ぐかを指標として検討をする。これは、検診で軽症例を多く治療して結局は重症患者の発生を防ぐと期待されるが、それにより医療費がどの程度軽減し得るか、を見ようとするものである。

検診発見患者の病型を感染性・非感染性に区別し、それぞれからその後発生し治療される患者の数を見る。後から発生する患者も当初の患者とともに発見→治療に付されることになるが、集検体制下では当初100人の非感染性患者があると15年間に非感染性患者108人、感染性患者4人が治療される。検診がなく高水準の臨床発見下では、非感染性患者については9人の感染性患者と68の非感染性患者が治療される。臨床発見が低い場合には、非感染性患者の治療件数は少ないが、代わりに治療で治癒する患者が少なく進展・再発が多いため、非感染性患者に続発する感染性患者の治療件数は多くなる。

治療される患者数の集検発見の場合と臨床発見の場合との差を求めれば、検診発見患者あたりの治療患者節約件数が得られる。言い換えれば、集検（に続く治療）がどれだけ要治療患者を予防しているかが求められる。これにさきに見た検診発見率を掛け合わせると、検診受検者10万人当たりの予防・過剰治療件数が得られる。たとえば5歳の男10万人が検診を受けると、その中から感染性の結核治療を0.2人分防ぎ、非感染性患者は1.2人分過剰に治療することになる。65歳になるといずれの病型でも検診は過剰治療を招いていることが知られる。ここでは日常診療での発見が高・低の場合を比較すると、10歳以上では低い場合の方が検診によって過剰治療を招くことが知られ、救命の場合と様子を異にすることが分かる。

これに各病型毎の治療費を掛け合わせれば、検診によっ

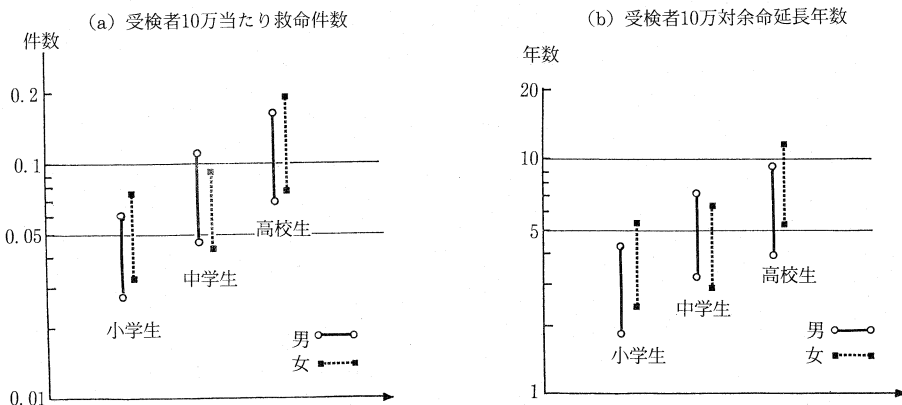


図2 現行検診の効果のモデル分析

て医療費がどのように節減し得るか、余計にかかるか、計算できる。医療費は5歳児を対象にして行う場合には日常診療のレベルにかかわらず多少の節約になるが、10歳では日常の発見が低い場合には医療費は赤字となり、それ以上では常に出超となる。計算するまでもなく、検診はいずれの年齢でもその経費を回収する事はできない。

以上、検診の効果を「救命」と「医療費節減」の2つの次元でみた。一方、検診に伴う対応する重要な不利益として、放射線被ばくによる生命の短縮と検診の経費が考えられる。放射線被ばくについては検診利益と同様受検者あたりの生命短縮なり過剰死亡なりを計算することができるが、種々の方式で計算しても小中学生の年齢では検診の効果の方が害を間違いなく凌ぐという結果にはなりそうにない。経費については上にみたようにどの年齢でも検診は掛かりの方が多くなる。

上のことだけから検診の存廃を考えるのであれば、この図3⁴⁾のような状況になる。つまり検診による死亡や罹患の回避・予防と被ばくなどによる害の比較からみた「苦痛のバランス」と「経費のバランス」の2つの次元において、現行の検診は「経費」は常にマイナス、「苦痛」は中高年齢ではプラス、若年ではプラスとはいえない、ということになり、存廃の決定は自明ではなくなる。最終的には命や苦痛を金額でどう見積もるか、ということになる。経費・便益分析 Cost-Benefit Analysis ではそこまで専門家が踏み込むが、経費・効果分析 Cost-Effectiveness Analysis では基本的にはこれの決定は「意志決定者」の判断にゆだねられ、MTAの役割はそのためのバランスシートを作成・提示するところにあるということになる。

この分析では検診による早期～非感染性での発見・治療による感染防止効果を考慮していないし、また量的には多くないが現行検診で発見されている感染性患者が検診がなくて発見がさらに遅れた場合の感染性の増加分を考える必要もある（実際にはこれはそれほど感染全体に対して大きな増加原因とはならないが）。また、上の分析では結核による死亡だけを効果の指標としているが、結核による心理的苦痛や労働損失についても考える必要がある場合もあろう。逆に検診に伴う苦痛としてスクリーニング後の検査に関する不利益、不安といったもの

も問題になり得る。さらに死亡に至らないまでも入院生活・肺機能障害のような治療・治療後の生活の質の変化についても苦痛バランスの考慮に入れることも必要な場合が出てこよう。

このように、この類の分析に際して公平・正確な定量化が必ずしも容易ではない側面が存在することを評価担当者が深く自覚することは非常に重要である。そこにただの計算機や数学者ではない、医療従事者がこのような分析に主体的にかかわることの意義がある。

BCG 接種計画

検診と並んでBCG接種のあり方も、今後の対策の変更過程の中で重要な問題である。全面的な廃止の議論はともかく、初接種の年齢はいつが最も効果的か、どの時期の再接種がどの程度有効か、等の問題は条件の制御の点から無作為対照試験ではとうてい解決できず、モデル的方法のよい適用例となる（以下は主として森⁵⁾、森⁶⁾による）。

まず日本の結核感染の状況、つまり感染危険率の水準の推移を仮定する⁶⁾⁷⁾。これによりある年生まれのコホートの結核感染の状況、つまり何歳までにどのように感染を経験するか、が計算される。最近の感染危険率の減少傾向は最近の罹患率低下傾向の鈍化を考慮して年率4%を想定する。

1985年生まれのコホートについて、この子供たちが感染を受け、発病していく時に、感染に先立ってBCGを接種して発病を防ぐという状況を考える。まずこの子供たちが生まれてから30歳になるまでどのように感染を受けていくかを計算する。感染危険率が全年齢に同一水準で適用される場合には、このコホートは30歳までに1.4%が感染を受けるが、一方、15歳以後は感染危険率がそれ以下の年齢の2倍になると仮定すると30歳の既感染率は1.9%となる。

このコホートが感染にひきつづき発病するようすを模擬するために、結核既感染者からの発病のリスクはComstockの観察⁸⁾（既感染者の発病のリスクは乳幼児期、ついで思春期で大きい）を用いる。このような発病リスクに曝されるコホートに対してある年齢でBCG接種を行っておくと、発病は多くの無作為対照試験で測定された予防効果率に応じて減少する。この減少幅がBCG接種の効果となる。この効果はBCG接種の予防効果率の水準、その持続期間によって変わる。

ここでは、ひとまず効果率の水準を50%と仮定し、その持続期間は10年および15年の2通り考える。つまり「BCGを受けてからそれだけの期間内に感染を受けた人の50%は発病を免れる」と考える。効果の指標としては、便宜的に30歳になるまでの100万人当たりの発病件数の増減を見る（それ以降を考慮しても実際に結

		苦痛(W)の収支	
		+	-
経費(C)の収支	+	存続	中止(?)
	-	?	中止

図3 苦痛と経費の入出力のバランスによる意志決定⁴⁾

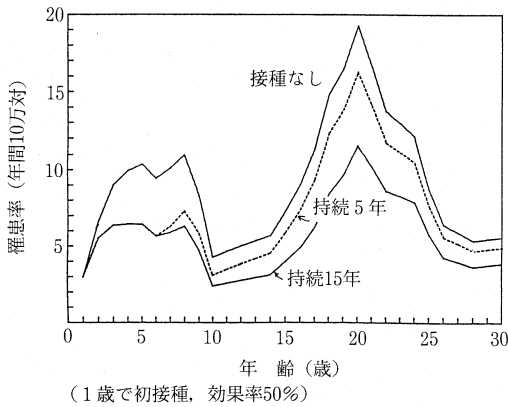


図4 種々のBCG発病予防効果持続期間の仮定による年齢別結核罹患率の推定

果を左右しない。

図4は、このモデルにより全くBCG接種を行わなかった場合と、2通りのBCG効果持続年数のもとで予想されるこのコホートの結核罹患率の推移の計算結果である。接種による発病の減少幅は5-9歳でもっとも大きく、減少は5年あるいは15年を過ぎててもかなり残ることが見られる。0-29歳を通して見ると、この1回接種の場合の発病患者数は、BCG効果の持続期間が15年の場合には接種をしなかった場合の38%減に、持続期間が10年なら31%減、持続が5年でも21%減になる。

初接種年齢が6歳、12歳、15歳の場合を比較すると、30歳になるまでの効果は、全年齢に様な感染危険率を仮定した場合それぞれ21%、10%、6%、さらに感染危険率が15歳以上で倍増してもやはり早期の接種ほど有利なことが示される。接種が遅いと、接種時期以前に受けた感染に対する防御はできないこと、発病のリスクの大きい乳幼児期を過ぎてしまうこと、感染危険率が時代とともに下がってしまってから行われるので接種後感染を受ける機会が小さくなることなどが、BCGの効果に限られたものになることの説明となる。

1歳の時に初接種、その後6歳で再接種をする場合を模擬する。再接種は1歳児の接種が無効であった者全員(彼らをつ反検査で選択することが可能であったとして)に対して行われるものとする。結果は、患者発生は全年齢を通して接種がない場合の40%減、初接種だけの場合の13%減程度である。これは100万人当たり30年間で20-30人の患者の増減に該当する。再接種の年齢を6歳から15歳まで変えても余り大きな効果の差は見られない。感染危険率が思春期で高まるという仮定のもとでも必ずしも遅い再接種が有利とはならない。接種効果の持続が10年と短く仮定すると再接種時期が6歳の場合に比べて12歳の方がわずかに有利となる。

上の分析では再接種の実施年齢の2つの代替策の比較

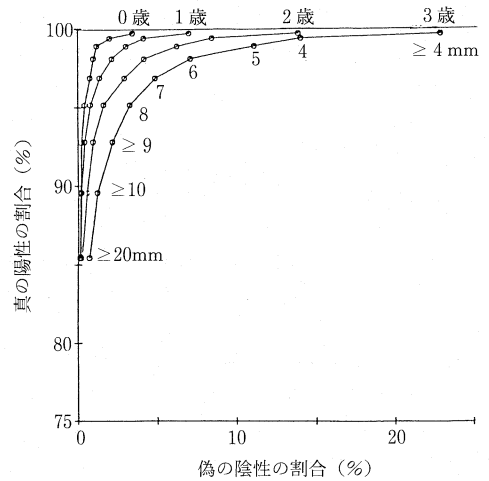


図5 ツベルクリン反応検査の価値 (ROC分析)

を行ったが、効果が小さければ接種の経費や副反応を考慮することが必要になることもある。またBCGの効果発現の機序は必ずしも明確でなく、ここでモデル化したのもいくつかの可能性のなかの一つに過ぎない。今後は他の効果発現の機序をモデル化してそれらによる結論の比較をすることも意義があることと考える。

そのような留保をしたうえで、この分析の結論としては「再接種はその対象年齢を問わずごく限られた効果しかなさそうであり、それだけに早期の初回接種を最善の技術で実施することが肝要である」となろう。

予防投薬の適用基準

ツベルクリン反応検査の目的として、集団のなかの既感染率を調べることに、特定の個人について感染の診断をすることがある。後者つまり臨床の利用では診断に基づき何らかの措置がこの被検者に対してとられ、「判定基準」の得失が最重要な関心事となる。ここでは、とくにこの後者の場合のツ反検査の利用における諸問題を検討したい(森⁹⁾による)。

菌陽性結核患者のツ反発赤径は正規分布に従う。この分布は年齢に依存し、おおむね60歳を境にして明らかに弱くなる。60歳以後でもさらに高齢になれば反応は弱くなる。かくして一般に行われている「10mm以上=陽性」の基準によると、若年者では既感染者の98%までが陽性、つまり感度は98%となり、60歳以上では88%、80歳以上では65%となる¹⁰⁾¹¹⁾。

一方、乳幼児のツ反成績から未感染者のツ反分布が得られ、これから未感染者の何割が陰性の反応を示すか、つまり特異度が知られる(これは10mm以上を陽性とする基準では98%程度となる)。既感染、未感染という2つの集団にツ反応を行って陽性基準点(カットオフ値)を漸次変化させるときに未感染者中陽性と真の陽性(既

感染者中陽性)の割合がどのような軌跡を描くかを、年齢階級別に見たのが図5で、ROC曲線として最近臨床診断の精度の研究に盛んに用いられるようになった方法である。ここでは対象の年齢階級別に曲線を出してあるが、いずれにしても偽の陽性を減らそうとすると真の陽性が減るという相反関係(いわゆるトレードオフ)が見られる。

ただグラフに示した子供のような場合には、この曲線はグラフ中の変域を示す矩形の左上隅に接近したものになり、最適の基準点では偽の陽性、偽の陰性とも同時にかなり小さくし得る点が得られ、望ましい診断特性であることがわかる。これに対して高齢者では曲線は左上頂点から離れ、全般的に偽の反応が多く、真の陽性を少しでも高めようとするれば偽の陽性がかなり多くなるといった不都合が多くなる。

ツ反検査の結果で陽性者に予防投薬を実施する場合、その措置から得られる健康上の損益は陽性基準によってどのように変わるかを検討する(BCG未接種の集団に限る)。

この検査の判定基準を実際の集団に適用する場合、このときに生じる誤分類(偽の陽性・偽の陰性)の大きさは、この集団の中の真の既感染、真の未感染の構成比率、つまり既感染率によって変わる。誤分類のうち偽の陽性の少なさを指標、つまり「ある基準によって陽性と判定された者のなかで真の感染を受けた者の割合」を陽性的中率というが、対象の中に未感染者が多ければ、陽性者中の偽の陽性の占める割合が高くなり、その結果的中率は下がり、逆に未感染者が少なれば陽性者中の偽の陽性は少なくなり、的中率は高くなる。

発赤10mm以上を陽性とする基準を近ごろの日本の乳幼児のように既感染率が1%に達しない位に低い集団に適用すると、その的中率は10%にも満たない。陽性と判定された者に対してとられる措置が負担になるものであれば、そのような負担を本来不必要な人に与えないようにするために高い陽性的中率が望まれる。逆に偽の陰性による損失も考慮する必要もある。このように集団にあるカットオフを適用する場合、考慮すべき2方向の誤分類の多さは対象集団の既感染率(または有病率など)によって変わる。ROC曲線でみたように2つの誤分類はトレードオフの関係にあるので、このような場合には2方向の誤分類からくる総合的な損失を最も小さくするような基準が望ましい基準となる。この2つの損失のバランスは単にその割合だけでなく、それらの内容や程度を考える必要があり、得失の数量化を行う必要が出てくる。

いまBCG未接種の人々に行ったツ反検査で、ある基準で陽性と判定された者に対して予防投薬を行うことを考える。予防投薬の影響としては、結核発病の予防、

INHの副作用を介する健康影響を考える。もちろん陽性・予防投薬とされたための不安や経費、検査の副作用などもあり得るが、一応考慮外とする。INHの予防投薬の発病予防効果は60%と仮定する¹²⁾。INHの重大な副作用としては肝障害を取り上げるが、米国における成績¹³⁾に基づいて年齢階級別に異なるリスクを仮定する。偽の陰性(見落とし)例からの発病、発病後の転帰についてはそれぞれ前章、前々章で記述したモデルを用いて計算する。

このようにして誤分類を含む判定に基づく措置の健康への得失を計算し、ツ反検査対象100万人あたりの死亡の回避件数として計算した。詳細は省略するが、35歳以上ではこのバランスはどんな既感染率でも、またどんな判定基準でもマイナス、つまり予防投薬はかえって死亡のリスクを高める。これには中年以上の年齢で高くなる肝障害の高いリスクが大きく影響している。小児の集団では、既感染率が最近のようにごく低い0.1%位の場合には、陽性の基準を20mm以上とする時に死亡回避件数は最も高くなる。現行の基準では30mm以上を予防投薬の基準としているが、これは実際の検査特性がここで用いた場合よりも低いことを考えると結果的には適切な基準ではないと思われる。患者接触者の場合のように感染を受けている確率が10%以上にもなれば10mm以上が最も有利な基準となるし、40%も感染を受けている場合にはこの基準は5mmとなる。25歳では最適基準は15歳のものよりどの既感染率下でも大きい方になる。

以上、なんらかの措置のためのツ反検査の基準は、その措置による得失に関連して、かつ予め想定される対象の既感染率に応じて変わるべきことを示した。

結核菌迅速検査法のインパクト

結核菌培養検査は、現在、最終判定までに8週間を要する。BACTECによる培養では、はるかに短期に結果が判明するし、培養に匹敵する精度の遺伝子診断ではさらに短時日のうちに判明する可能性がある。このような方法が普及すると、結核診療の態度は相当変わる可能性がある。つまり、菌陰転の早期の判定のため入院期間が短縮する、菌培養検査成績判明前の結核の「見込み」診断が控えられ、結果的に治療患者数が減少する、同様に菌培養陽性の見込みでの入院患者数が減少する等々である。そこで、このような診療の変化が治療件数や入院患者数などにどのように影響するかをモデル的に検討した。ここでは最近盛んになりつつある臨床判断学CDAの中心的な技法である「決定樹」を用いた分析を応用した(森¹⁴⁾による)。

第1段階として結核疑い患者の塗抹検査から始まり、診療の流れを、治療する/しない、外来治療/入院治療、

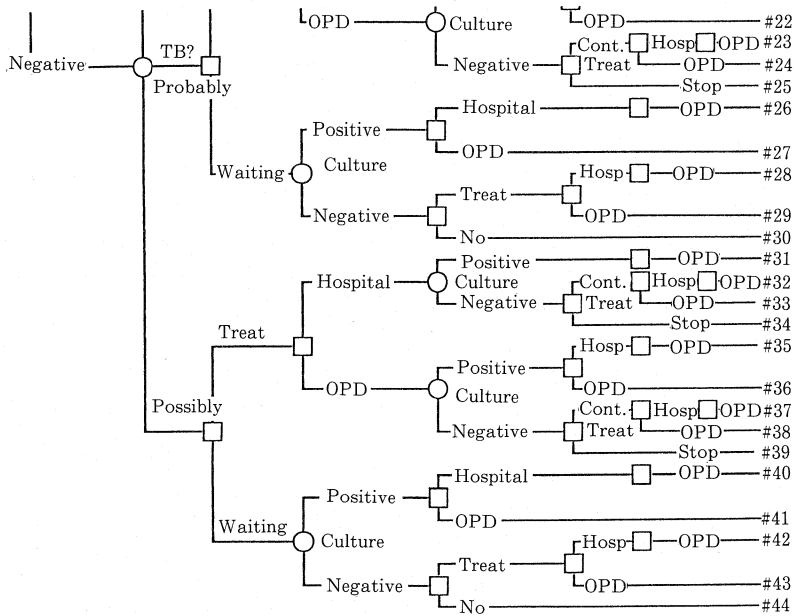


図6 結核の診断と治療の決定樹(部分)

入院継続/退院の決定を菌検査結果判明の時期毎に行っていく一連の決断として描く「決定樹」を構成する(図6)。例えば、塗抹で陰性とされた患者のうち一定の割合でいる「結核かもしれないような患者」が培養に回されるが、そのある者は結果を待たずに治療開始、入院、またある者は治療をせずに結果待機という措置を受ける;待機中の患者のうち、培養陽性と判明した者は入院あるいは外来で治療が始まる、等々。このようにさまざまな枝分かれ点を経由するケースを44通り想定する。

それぞれの枝分かれ点の分かれ方のうち、決断点については、デルファイ法により専門家の判断を尋ね、これによりそれぞれの決断の確率を仮定した。デルファイ法では、日本の指導的な結核の専門医約9人を回答者に依頼して、結核らしさの程度の異なる患者を文章で提示し、培養検査判明までのさまざまな期間を仮定して、この患者に対して結核の治療を開始するか否か、入院させるか否か、等を尋ねる。1回目のアンケートの回答を集約してその結果を回答者に開示し、その後でもう一度同じ質問を行った。このようにして意見の集束を試み、代表的な臨床医の迅速検査法の下での結核診療の推定とした。

たとえば結果判明までの期間が短縮されると、「おそらく結核」程度の患者に対する見込み治療の頻度が最も著明に下がることが知られる。見込み入院については、結核の疑いが濃厚な例に対しては結果が早く出る場合ほど入院をより控える傾向があるが、疑いがより軽い例に関しては、入院の適応が結核以外の病気の疑いの方からくるためか、検査の迅速性とは余り関連しないことが知

られた。このようにして44通りのケースの実現する確率を求め、それぞれのケースについて予め想定した治療期間や入院期間から、この「結核疑い症例集団」に対する治療患者数、延べ入院期間、延べ治療期間などを求めた。

まず結核として治療される患者数は最も速い検査の場合には全体で5%減、また培養陰性例は9%減となる。延べ治療日数は最も速い検査条件下で全体で7%減、とくに菌陰性の患者では22%も減る。入院患者数は、先にみた入院適応の性質から検査の速さと直接は関連せず、培養陽性例では検査が速いほど入院適応が多いというような結果も出る。延べ入院日数では全体では最も速い検査条件下で約2割減となり、これは塗抹陰性患者でもかなりの短縮となることが知られる。

以上のような研究を延長すれば、経済効率、つまり新技術の経費と医療費の節減の関連を試算することも比較的容易に行える。またこの分析の精緻化の方向としては、このような新技術の波及効果、例えばこれの使用によって気管支内視鏡検査などの省略、一般的な結核診療の向上・非定型抗酸菌症の診断の増加等についても分析に含めることなどが考えられる。またそのインパクトの大きさと内容に応じた精度管理の必要性やその焦点などが明らかにされよう。

HIV 流行の影響と対策効果

HIV 感染は、AIDS に進展すればもちろん、血清陽性の状態でも結核発病を促進する。その結果、サハラ以

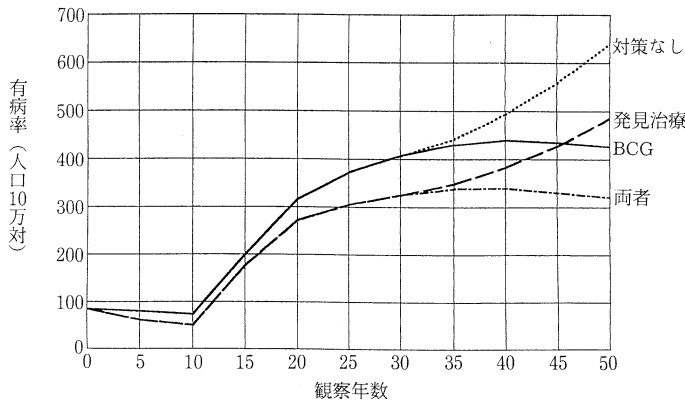


図7 HIV蔓延下の結核流行の模擬

南のアフリカでは HIV/結核の二重感染からくる結核爆発が深刻な問題となっており、アジアの国々にも及んできている。その問題の今後の見通しと結核対策との関連につき、疫学モデルを用いて予備的な検討を行った(森¹⁵⁾による)。用いたモデルはよく知られた Waaler の結核モデルに HIV 感染の要素を挿入したものである。

図7は最近のアフリカの状況を想定した模擬結果であるが、HIV 流行の無い自然状態での患者人・年(人口10万当り)は向後50年で延べ2,744、有病率は漸減するが、これに毎年1%の成人が HIV 感染を受けると約7倍の18,361となる。これに対策を、それぞれ考えられる最高の条件で実施したとすると、BCG 接種だけを行った場合には患者人・年は11%減、発見・治療では20%減、そして両者では29%減となる。このようになり控えめなパラメーター値設定の下においても HIV 流行によって結核は甚大な影響を被り、またなげなしの資源を投じての対策手段もこの状況の回避には十分なものになりそうもない。HIV 側の対策の強化とあいまった強力な結核対策が重要であるということになる。

このように、モデル分析は結核の疫学像の将来予測に大きな力を発揮する。それは単なる傾向線の延長とちがって、ここでみたような対策による介入下での予測、それに基づいた対策の立案に大きな有用性をもっている。

Murray ら¹⁶⁾は高価な短期治療と安価な標準方式(RFPを用いない)との経費/効果分析を行い、短期化学療法の方がより対経費効果的であると結論した。さらに、これを用いた途上国への結核対策の投資が、他の保健分野への投資と比して非常に有利であることをシステムの検討した。これらの検討結果が、世界銀行が途上国の結核対策への大規模なローン援助を決定する重要な根拠とされたことは私どもの記憶に新しいところである。

システム科学の手法による意志決定は、なによりも論

技 術	関心分野			
	安全性	効 果 率	経費-効果 経費-便益	倫理・法律 社会的
薬 剤	■	■	■	■
資機材・設備	■	■	■	■
内科的・外科的技法	■	■	■	■
支援体制	■	■	■	■
組織・管理	■	■	■	■

Institute of Medicine, 1985

図8 米国におけるテクノロジーアセスメント (実施の程度を濃淡で表す)

理的な思考過程を軸に、実験や対照試験の結果あるいは観察的証拠に基づきながら、そして実際のな要因を考慮にいれた総合的な方法論であり、今後さらにその適用範囲が広がられるであろう(もっとも米国では倫理・法律・社会的な面での適用が遅れていることが指摘されているが、逆にこれはその適用範囲の広さを示しているともいえる)。同時にこのアプローチは政策立案・決定のみでなく、疫学のような基礎研究へも有益な洞察を与えてくれるはずである。

日本では残念ながらこのアプローチは公衆衛生・臨床いずれの分野でも利用が立ち後れている。その中では一歩先を歩んできた結核病学において、われわれはますますその実績を重ね、他の分野への刺激と応用の可能性を追求していくべきである。

謝 辞

本講演の機会を賜った学会長青木正和先生(結核研究所所長)、司会の労をお取り頂いた島尾忠男先生、そしてこれまでご鞭撻を賜った結核研究所名誉所長岩崎龍郎先生はじめ多くの先輩諸先生、同僚諸兄に深謝する。

文 献

(主要なものに限定した)

- 1) Cochrane AL : Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services. Nuffield Provincial Hospitals Trust. 1971.
- 2) Committee for Evaluating Medical Technologies in Clinical Use : Assessing Medical Technologies. National Academy Press. 1985.
- 3) 森 亨 : 数学モデルによる結核検診の評価, 結核. 1982 ; 57 : 47-57.
- 4) Waaler HT & Rouillon A : BCG Vaccination Policies according to the Epidemiological Situation. Bull Int Union against Tuberc. 1974 ; 49 : 166-189.
- 5) Mori T : How much is BCG Revaccination Effective—A Model Analysis—. Proceedings of Tuberculosis Surveillance Research Unit. 1987 ; 3.
- 6) 森 亨 : 結核感染をめぐる諸問題(2), 結核. 1988 ; 63 : 339-348.
- 7) 森 亨 : 沖縄における結核の疫学的状況の分析 (1) Styblo のモデルからみた感染の様相, 結核. 1971 ; 46 : 357-364.
- 8) Comstock GW, et al. : The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol. 1974 ; 99 : 131-138.
- 9) 森 亨 : Clinical Decision Analysis によるツベルクリン反応判定基準の設定—とくに年齢要因を考慮にいれて—, 昭和63年度厚生省シルバサイエンス研究「老人の生理的基準値に関する研究」研究班(班長村瀬敏郎)報告. 1989.
- 10) 高井鏡二・森 亨 : ツベルクリン反応検査の問題点. 結核と呼吸器疾患文献の抄録速報. 1975 ; 26 : 323.
- 11) 仲宗根幸子, 砂川恵徹, 森 亨, 他 : 老人のツベルクリン反応に関する観察—時間経過・ブースター現象・超高齢者の反応など—, 結核. 1988 ; 63 : 392.
- 12) 青木正和 : 化学予防の成績. 「結核病学Ⅱ」, 島尾忠男編, 結核予防会, 1987 ; 122.
- 13) Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ : Isoniazid-related hepatitis : A U. S. Public Health Service Cooperative Surveillance Study. Am Rev Respir Dis. 1978 ; 117 : 991-1001.
- 14) 森 亨 : 結核対策における患者発見技術の評価に関する研究 (2) 結核菌検査, 平成3年度厚生科学研究費健康政策研究「予防技術の評価に関する研究」研究班(班長森 亨)報告. 1992.
- 15) Mori T : Impacts of HIV Epidemics on Tuberculosis in the Developing Countries. Poster Presentation. Asia-Pacific Regional Meeting of the Int Ass Epidemiol (Nagoya). 1991.
- 16) Murray CL : Social, economic and operational Research on Tuberculosis : Recent studies and some priority questions. Bull Int Union against Tuberc and Lung Disease. 1991 ; 4 : 149-156.