

原 著

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効果分析

吉山 崇

結核予防会結核研究所疫学研究部疫学科

COST EFFECTIVENESS ANALYSIS OF ISONIAZID PREVENTIVE THERAPY  
TO THE CONTACTS OF TUBERCULOSIS PATIENTS  
UNDER JAPANESE SETTINGS

\*Takashi YOSHIYAMA

*\*Epidemiology Division, Department of Applied Research, Research Institute of Tuberculosis*

The target for isoniazid preventive therapy against tuberculosis in Japan has been contact persons of tuberculosis patients with the age of less than 30. This paper discusses about the cost effectiveness analysis of preventive therapy with the mathematical model. The effectiveness was measured with averted tuberculosis cases, averted death, averted loss of DALY (disability adjusted life years), averted loss of healthy years of life. With all indicators, isoniazid preventive therapy was effective if preventive chemotherapy is given to persons younger than 70 years old and with the higher probability of new infection than 20%, and if it is given following the present criteria of tuberculin testing for preventive therapy in Japan. The total medical cost is cheaper among persons with the preventive therapy than those without the preventive therapy, if the probability of new infection among the contact persons is more than 29% at the age of 40. The isoniazid preventive therapy for health care workers, whose prevalence of infection is higher than the average population, was also effective in both cases with and without baseline tuberculin testing. However, the positive predictive value of criteria of preventive therapy highly depends on the probability of new infection.

**Key words** : Tuberculosis, Isoniazid preventive therapy, CEA (cost effectiveness analysis), Contact tracing

キーワード : 結核, ヒドラジド予防内服, CEA (費用効果分析), 接触者検診

\*〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24

\* 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533  
Japan.  
(Received 10 May 2000/Accepted 6 Jul. 2000)

## はじめに

結核減少のためには感染の予防としての結核患者の早期発見と治療が最も重要であるが、同時に既に感染している者への発病予防として、BCGとともに抗結核薬の予防内服<sup>1)</sup>は有力な方法としてあげられ、日本では年間6000人に対してヒドラジドを用いた結核発病予防が行われてきた<sup>2)</sup>。現在の予防内服の基準は、1989年の厚生省結核感染対策室長通知により、塗抹陽性結核患者の濃厚接触者で29歳以下のBCG既接種の者ではツベルクリン反応発赤径30mm以上でかつ最近の感染が強く疑われる者としている<sup>3)</sup>。今日、現在の基準が設定されて以来10年がたち、結核の既感染率の低下とともに、予防内服はより拡大して行われるべきであるという議論がなされている<sup>4)</sup>。米国では1974年ATSの勧告によりツベルクリン陽転者のうち35歳以下は制限なく35歳以上では発病のリスクの高い人に対して予防内服を勧めており<sup>5)</sup>、CDCでも同様の勧告を行っている<sup>6)</sup>。一方、50歳以上の接触者への予防内服の有効性を論じたり<sup>7)</sup>、35歳以上のツベルクリン陽性者でもcost effectiveであるとするもの<sup>8)</sup>、性、年齢、民族によっては有効ではないとする議論<sup>9)</sup>もある。日本においては学校のX線検診についてその費用効果比の検討を疫学モデルをもとに行っているが<sup>10)</sup>、予防内服にかかる費用と得られるメリット、肝障害によるデメリットに関する経済的な分析は、日本においても、BCG未接種集団での結核患者の非接触者へのツベルクリン検査の分析がある<sup>11)</sup>のみで、現在の接触者検診の基準についての検討の報告はない。本論文は、塗抹陽性患者の接触者に対する接触者検診時の予防内服の対象拡大の費用と効果の量的評価を行い、今後の予防内服のあり方について検討を行うものである。

## 方 法

## 1. 目的

結核患者の接触者に対する接触者検診時の現行のツベルクリン反応結果による予防内服の基準に従い6か月ヒドラジド予防内服を行った場合と、検診を行わなかった場合について、接触者検診の中から発生する結核患者数の差、結核死亡と副作用死亡件数の差、結核発病および副作用関連のDisability adjusted life years (障害補正生存年数=DALY) 損失および健康余命の差、検診、予防内服、接触者の中から発生する結核患者の治療など費用の差をモデルを用い検討した。比較の対象は、結核感染を疑われた場合に、予防内服を検討する場合(内服群)とツベルクリン反応検査を行わない場合(非内服群)とである。

## 2. モデルの基本構造

## 2-1) 感染者の定義

結核患者の接触者で接触者検診対象者の中には、未感染者、当該感染源患者より感染した者(以下、新規感染者とする)、接触前に既に感染していた者(以下、既感染者とする)が存在する。それぞれの割合は次のように計算する。①既感染者:既感染者の割合(以下、既感染率とする)は年間感染危険率の推移から推定し、年間感染危険率の推移は森<sup>12)</sup>により、1980年以降は年率3.5%ずつ減少しているとして計算する。②新規感染者:接触により感染した者の割合は接触前に感染していなかった者の中で0~100%の様々な確率(以下、感染の危険とする)で感染すると仮定する。新規感染者の割合は、各年齢人口のうち、既感染者を除いた者の割合にこの感染の危険を乗じたものとなる。③未感染者:全数から新規感染者と既感染者を除いた者が未感染者である。新既感染者と既感染者をあわせて「感染者」と名づける。

## 2-2) 予防内服の対象者

現行の塗抹陽性患者の接触者への接触者検診による予防内服の対象者は、現行基準では中学生まではツベルクリン反応によって発赤径30mm以上、高校生以上で集団感染の疑いのある場合は集団のツベルクリン反応分布から決めるとされているが、今回の検討では30mm以上の者について行うものとする。対象者が全員感染、非対象者が全員未感染というわけではなく、ツベルクリン反応で内服対象となった者でも未感染者もあり、内服対象とならなかった者でも感染者もある。

真に感染しているかどうかを真実(reality)、ツベルクリン反応検査による予防内服対象か否かを検査による判断とするとprevalence、感度、特異度は次のように規定される。

prevalence: 接触者検診の対象者のうち、感染者の割合(以下感染率とする)

感度: 感染者の中でツベルクリン反応検査上予防内服対象と判断された者(つまり発赤30mm以上であった者)の割合(感度)

特異度: 感染していない者のうちツベルクリン反応検査上予防内服の対象とならない者(つまり発赤30mm以下であった者)の割合

感度と特異度はツベルクリン反応検査自体の属性としてBCGの効果が一定なら年齢ごとにそれぞれ一定の値をとるが、予防内服の対象者は、①感染しておりかつツベルクリン反応から予防内服の対象となっている者(感度×感染率)と、②感染していないが予防内服の対象となっている者 $\{(1-\text{感染率}) \times (1-\text{特異度})\}$ との和である。

## 2-3) 予防内服のメリットを受ける対象者

予防対象者の中でそのメリットを受ける者は、真に感染している者(上記①)に限られる。予防内服対象者中真に感染している者の割合を陽性的中率と呼ぶ。

#### 2-4) 発病者の割合

感染者の中で、新規感染者と既感染者はそれぞれ違った確率で結核を発病するものと仮定する。

非内服群では新規感染者と既感染者はそれぞれ、異なる発病のリスクをもつ。内服群では、発病のリスクは予防効果に応じて低下するが、その低下の程度は compliance の影響を受け、新規感染者と既感染者では同じ割合で発病を予防するものとした。

#### 2-5) 予防内服の効果

予防内服中肝障害を起こさなかった群は予防内服を完了した群(完了群)と不完全完了群に分けるが、新規感染者、既感染者の完了群と不完全完了群はいずれも、非予防内服群よりも低い発病のリスクをそれぞれとするものとした。ヒドラジド耐性菌による感染者には予防内服は結核予防の効果はないものとする。

#### 2-6) 予防内服の副作用による健康障害

内服群はヒドラジドによる肝障害のリスクを有する。副作用による肝障害者(肝障害群)のうち一部は死亡するが、その他は予防内服を中止するものとする。肝障害群中非死亡者の発病リスクは非予防内服群と等しいものとする。

#### 2-7) 発病に伴う健康障害

結核死亡は各年齢層で結核を発病した場合に一定の割合で起こるものとする。また、結核による健康障害として、結核発病に伴う健康障害の他、抗結核治療中の薬の副作用と結核後遺症を検討し、DALY、健康余命に換算した。

#### 2-8) 結核発病者からの二次感染

感染者は結核発病のリスクを有するが、結核を発病した場合に、その周囲の未感染者に感染させ発病させるリスクが発生する。1人の結核患者から感染を受けて発病する人数の計算は、日本においてはなされていない。米国では1人の結核患者から感染を受け発病する二次感染患者、さらにその二次患者から感染を受け発病する三次感染患者、さらにそこから感染を受ける者と次々に加算していった人数については、1.2とするものがある<sup>8)</sup>。この人数は結核減少速度にその値が反映され、現在の日本のように減少速度が遅い場合、二次感染を起こす人数はやや大きいものと推定されるが、一方接触者検診の対象となった者は接触者検診を受けたり有症状時は早期に受診するよう健康教育を受けるのでより早期に発見され、他への感染の危険は非接触者例よりも低いものとの推定も成り立つ。今回は1.2という値で計算した。

#### 2-9) 既感染率および感染の危険の設定

既感染率を決める条件は、年齢および以下に述べる年齢以外の3通りのシナリオに従いかわり、感染の危険については0~100%の間でかわるものとする。

既感染率についての3通りのシナリオは、①以前のツベルクリン反応検査成績のわかっていない一般人、②以前のツベルクリン反応検査成績のわかっていない医療従事者、③二段階法でベースラインのツベルクリン反応検査成績のわかっている医療従事者、である。

一般人の既感染者の割合は年間感染危険率の推移から推定した。以前のツベルクリン反応検査成績のわかっていない医療従事者の既感染率は、看護婦の発病のリスクは同年齢層の女性の約3倍であることから<sup>13)</sup>、20歳以上の医療従事者の年間結核感染危険率は一般人の3倍となるとして計算した。二段階法でベースラインのツベルクリン反応成績のわかっている医療従事者については、まず、全接触者のうち、ベースラインのツベルクリン反応検査結果が30mm以下となった者の中でツベルクリン反応検査を行うものとするが、その中には未感染者と既感染者が存在し、未感染者でベースラインのツ反で30mm以下となる者は、 $(1 - \text{既感染者率}) \times \text{特異度}$ 、既感染者で30mm以下となる者は $\text{既感染率} \times (1 - \text{感度})$ である。これらが、接触者検診でのツベルクリン反応検査の対象となるが、そのうち新規感染者がツベルクリン反応検査上予防内服対象となっている割合 =  $(1 - \text{既感染率}) \times \text{特異度} \times \text{新既感染を受ける割合} \times \text{感度}$ となる。

未感染者で接触によっても新たな感染を受けていないがツベルクリン反応検査上予防内服対象となっている割合 =  $(1 - \text{既感染率}) \times \text{特異度} \times (1 - \text{新規感染を受ける割合}) \times (1 - \text{特異度})$ となる。

既感染者が接触後ツベルクリン反応検査上予防内服の対象となっている割合 =  $\text{既感染率} \times (1 - \text{感度}) \times \text{感度}$ となる。

実際の二段階法ツベルクリン反応をベースラインとした場合の接触者検診のツベルクリン反応検査での予防内服の対象は、30mm以上でかつ10mm以上大きくなっている場合とするのが一般的だが、10mm以上大きくなる条件についての感度、特異度については、情報が得られていないため、接触後のツベルクリン反応発赤径が30mm以上について、まず計算を行い、ついで、必要に応じ10mm以上大きくなる者は、新規感染の場合は99%または90%起こるが、新規感染以外の場合は1%または10%しか起こらないという仮定を加えて計算した。仮定の値としても99%というのはかなり高くみえるが、その前に30mmのカットオフ値で2回ふるいにかけてきたあとに付加する条件の値であり、非現実的ではないと考えた。

#### 2-10) 感度分析

不確実な値を保つ変数として、予防内服に伴う肝障害による死亡率が5倍となった場合、肝障害の発生率が2倍となった場合、既感染者では予防内服の効果が新たな感染よりも少なくなり0.6倍となる場合、既感染者では新たな感染に比べてツベルクリン反応が減弱し30mm以上となる者の割合が0.8倍に減少した場合、およびDALYにおける障害の重み付けのパラメーターを変えた場合の検討を行った。

#### 2-11) 計算ソフト

計算は、表計算ソフトMicrosoft EXCEL<sup>®</sup>を用いた。DALY、費用計算上の時間割引率は3%とした。

#### 3. 経費の指標

経費については以下の4種類を考慮し接触者1人当たりの経費を非内服群と内服群とで計算し比較した。

①接触者検診として行うツベルクリン反応検査の経費：接触者検診として行うツベルクリン反応検査は、保険点数から計算した。医療従事者においてベースラインおよび接触者検診のツベルクリン反応検査を行う費用はツベルクリン検査液の値段とした。ベースラインのツベルクリン反応検査は10年有効と仮定し、つまりそれにかかる費用は、ベースラインの検査を行った者が、結核の感染を受ける危険（一般人口の年間感染危険率0.04%の3倍で年間0.12%と推定）が10年間続いた場合に、接触者検診を受ける割合を考慮して計算した。接触者検診および予防内服中に行うX線検査および接触者をピックアップするための費用は、非内服群でも同じように検査するため除外した。

②予防内服のための医療期間受診診療費用とヒドラジドの薬代、予防内服期間中の肝機能検査代：内服群のみにかかる費用で、月1回の外来診療と合計2回の肝機能検査およびヒドラジド300mgの薬代を保険点数から計算した。

③予防内服に伴う重症肝障害の場合の治療費用：内服群のうち肝障害発生時の医療費は、1カ月の入院、その期間の強力ミノファゲンC等の点滴治療と週2回の採血肝機能、凝固系検査とし、保険点数から計算した。

④発病した場合の結核治療に要する費用：結核発病時の1人当たりの医療費は、入院費用、薬代、検査代の保険点数を積算すると、入院治療3カ月外来3カ月で合併症を起こさなかった場合105万円、外来6カ月の治療で10万円となるが、実際には合併症、副作用でより濃厚な治療が必要となる。結核医療費974億円(1997年)<sup>2)</sup>を年間に発生する患者数(4万人)で除すと240万円であるがこの結核治療費には慢性排菌の場合なども含むので、1997年に結核治療を受けていた人数(6万人)で除すと160万円となる。今回の検討ではこの間をとって発病者1人当たり160万円で計算した。

#### 4. 予防内服または結核発病に伴う健康障害についての指標

予防内服の効果の指標として、予防内服または結核発病に伴う健康障害として、結核発病者割合(発病率)、予防内服の副作用または結核に伴う死亡割合(死亡率)、DALY<sup>14)~16)</sup>の損失、健康余命の損失を、接触者1人当たり、非内服群と内服群とで計算し比較した。

##### 4-1) 発病率

モデルの基本構造2-1)から2-5)のとおり。

##### 4-2) 発病に伴う死亡と健康障害

今日の日本における結核発病者の死亡率は、コホート調査<sup>17)</sup>に基づき、発病時の年齢の致死率のうち結核死亡の割合によって計算した。コホート調査では致死率はわかっているが、年齢別の死亡原因がわからないため、どの年齢でも一律に死亡の4割を結核死亡とみなした。また、結核による健康障害として、発病自体に伴う健康障害の他、抗結核治療中の薬の副作用と結核後遺症を検討した。副作用を起こす者の割合は、年齢依存性で高齢者ほど高く3~12%として計算し、後遺障害を残す割合もデータがないが広範空洞型の割合<sup>2)</sup>で代用し、年齢依存性で高齢者ほど高く1~3%とした。現在の結核対策では、接触者検診の対象となった者は、暴露後2年間は接触者検診でX線検査などを行いまた有症状時に受診するよう健康教育を受けるのでより早期、つまり軽症のうちに発病を見つけれられると想定されるが、今回の検討ではその効果は考慮しなかった。

##### 4-3) 予防内服の副作用による健康障害

予防内服に伴う副作用については、米国の経験から、致死率、肝障害の比率を計算した。

##### 4-4) DALY

DALYは死亡の場合は、1×死亡時から想定される年齢までの期間の損失を、障害を発生させる場合は障害に対する係数×障害を持つ期間の損失を計算するものであるが、年齢による重み付けなど具体的な方法論については参考文献14, 15を参照いただきたい。障害による重み付けについては、予防内服の重み付けは0.01で持続期間6カ月、予防内服の副作用の重み付けは0.4で持続期間は3カ月、結核発病の重み付けは0.2で持続期間6カ月、結核後遺症の重み付け0.2で生涯つづくとした。ただし、健康余命、DALYの重み付けについては定説がないため、広範囲にsensitivity analysisを行った。

##### 4-5) 健康余命

健康余命の計算は、死亡と後遺症について生命表<sup>18)</sup>による平均余命より計算し、発病、予防内服、それぞれの副作用については、それぞれが起こった時点で健康余命の減少に寄与するものとした。健康余命の重み付けについては、死亡は1×平均余命に対して、予防内服は0.01、

表1 入力変数

予防内服に関する変数	値	結核感染に関する変数	
致死性肝炎の割合(35歳以下)	0.00001	発病者からの感染者数	1.2
致死性肝炎の割合(35歳以上)	0.00002	DALYの指標	持続期間 重み付け
要治療の肝障害を起こす割合	0.003~0.023	要治療予防内服肝炎	3カ月間 0.4
予防内服中完了者割合	0.8	致死性肝炎	死亡 1
予防内服完了者での効果	0.85	結核発病	6カ月間 0.2
予防内服非完了者での効果	0.15	結核死亡	死亡 1
対象であるが非開始者の割合	0.05	結核後遺症	生涯 0.4
結核に関する変数		健康余命の減少への換算	
既感染率 20(歳)	0.013	予防内服	3.65日
30	0.031	肝炎	3カ月
40	0.085	結核発病	2.4カ月
50	0.231	結核副作用	3カ月
60	0.482	結核後遺障害	0.4×平均余命
70	0.767	費用	
医療従事者既感染率 20(歳)	0.013	ツベルクリン反応検査	3,806円
30	0.065	予防内服	17,198円
40	0.149	診療費用	
50	0.350	肝障害時費用	1,100,000円
60	0.640	結核患者発生時治療費用	1,600,000円
70	0.875	時間割引率	0.03
非予防内服者発病割合			
新たな感染者(2年以内発病)	0.07		
既感染者(年間発病率)	0.0008		
ツベルクリン反応検査の感度	0.3~0.7		
ツベルクリン反応検査の特異度	0.85		
結核致死率 20(歳)	0.003		
30	0.004		
40	0.009		
50	0.018		
60	0.034		
70	0.074		
後遺障害を残す割合	0.01~0.03		
副作用を起こす割合	0.03~0.12		

予防内服に伴う副作用は0.2, 結核発病は0.4, 結核に伴う副作用は0.2, 結核後遺症は0.2×平均余命とした。

##### 5. モデルのパラメーター値

###### 5-1) 既感染者の割合

一般人では年間感染危険率の推移から表1のとおりとした。

###### 5-2) ツベルクリン反応検査の感度

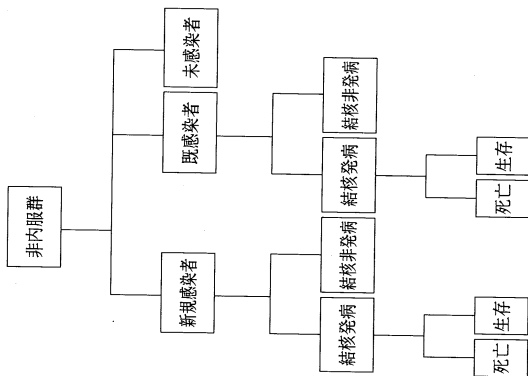
結核患者の接触者で後に発病した者の接触直後のツベルクリン発赤径は知られていないので, 結核患者の中で発赤径30mm以上の者の割合で感度を代用した。筆者が行った複十字病院148名の検討では, 20~30歳では

70%弱, 40~50歳代では約60%, 60歳代では約40%であったので, 高井ら<sup>19)</sup>の報告も考慮し, 感度として20~30歳で70%, 40歳で60%, 50歳で50%, 60歳で40%, 70歳で30%と仮定する。

###### 5-3) ツベルクリン反応検査の特異度

ツベルクリン反応検査の特異度は, 管針法となつてからの中学での発赤29mm以下の者の割合は千葉県で90%以上なのに対して札幌市では80%以下と異なるなど地域によりばらつく<sup>20)</sup>し, 中学生以上の年齢については明らかに非感染者である集団を設定してツベルクリン反応検査を行うことができないため, 成人の特異度は一

非内服群の接触者



内服群の接触者

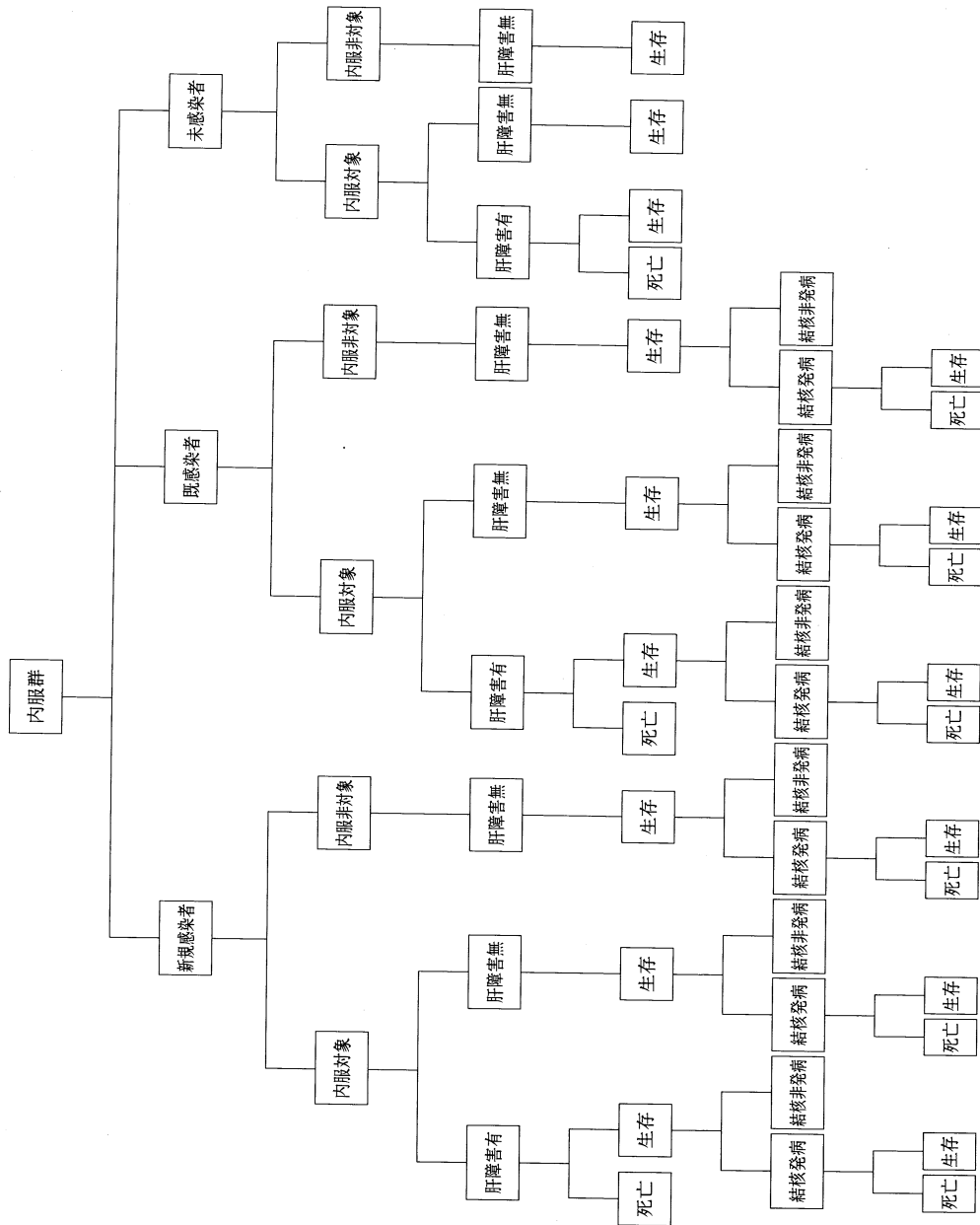


図1 モデルの基本構造—接触者の tree

義的には決定できないが、今回の検討では85%として計算した。

5-4) 結核発病リスク

感染後発病のリスクは、10%程度、ただし軽症の初感染結核で放置していても自然治癒する者も含めると30%程度とされているが、そのうち2年以内に発病する者は70%~80%程度とされており、新規感染者での結核発病のリスクは、感染後2年以内で10%×70%=7%程度と推定される<sup>21)</sup>。また、既感染群の発病率は感染からの年数によって異なるが、米国のデータでは年間0.08%程度の確率で発病する<sup>22)</sup>。

5-5) 予防内服の効果

接触者では予防内服の効果として41~93%<sup>23) 24)</sup>の値が報告されており予防内服を行った群での発病のリスクは完了群では非内服群の85%とした。また、予防内服は6カ月以上という長期にわたるため compliance が問題とされている<sup>25)</sup>。日本では内服群で肝障害を起こさなかった者のうち完了した者の割合は報告例では高い(80%以上)<sup>26) 27)</sup>が、報告されていない集団感染では50%程度しか内服していない場合もあり、今回の検討では80%とした。また、不完全内服者での効果については、X線検査上不活動性陰影に対して行った3カ月予防内服の効果は6カ月の半分という報告がある<sup>28)</sup>一方、10カ月以上の予防内服は68%の有効性だが9カ月以下では3~20%程度と低いとする報告もあり<sup>22)</sup>、不完全完了群での効果は非内服群の15%とした。また、ヒドラジド耐性結核に対してはリファンピシン予防内服の有効性は証明されている<sup>29)</sup>が、今回の検討では、ヒドラジド0.1 μg/dl 未治療耐性の割合である約4%ではヒドラジド予防内服を行っても発病には影響せず副作用

のみ起こりうる群として計算した。

5-6) 予防内服による副作用

30歳以上の予防内服は原則として日本では行われておらず、その副作用の頻度は不明である。米国においては肝障害の頻度を0.3~2.3%<sup>23)</sup>、致死的な肝障害の頻度を0.001~2%<sup>30)</sup>という報告がある。今回の肝障害の頻度は上記値をとった。

モデル基本構造を図1に示す。

変数の一覧表を表1に示す。

結 果

(1) 接触者検診による感染診断の精度

図2にツベルクリン反応検査で予防内服基準に適合する者が真に既感染もしくは新規感染である確率つまり陽性的中率を示す。20~50歳の者で陽性的中率が60%となるのは、非医療従事者の集団では新たな感染の危険が26%以上のとき、ベースラインのツベルクリン反応検査がある医療従事者の場合は、新たな感染の危険が8%以上のときであった。

(2) 接触者検診による予防内服の効果と経費

40歳の一般人口での、新たな感染の危険が、0~100%の場合での、内服群と非内服群での、結核発病率、死亡率、DALYの損失、健康余命の損失、医療費の差は表2のとおりで、新たな感染の割合がいかなる場合でも内服群のほうが結核発病率、死亡率は少なかった。DALYの損失と健康余命の損失は既感染者を除く者の中での新たな感染を起こしている者の割合がそれぞれ0%の場合つまり新たな感染が疑われない場合は、非内服群のほうが大きかった。つまり新たな感染が疑われない集団においてツベルクリン反応の結果によって予防内服を行うこ

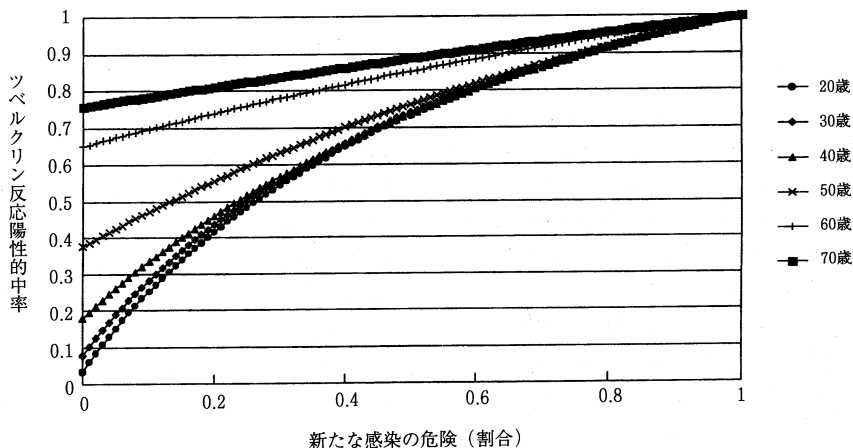


図2 年齢別ツベルクリン反応の陽性的中率

表2 40歳の一般人接触者で、予防内服を行ったときと行わなかったときの費用と効果の違い  
(予防内服を行った場合の接触者1人当たりの減少、二次感染考慮せず)

年齢	感染の危険	結核罹患率	結核死亡率	DALY	直接費用	健康年	1健康日を得るために必要な費用
40	0	0.00062	0.00001	-0.00113	-9930	-0.00191	
40	0.1	0.00374	0.00005	0.00011	-6499	0.00016	-109329
40	0.2	0.00685	0.00009	0.00135	-3069	0.00223	-3763
40	0.3	0.00997	0.00013	0.00259	361	0.00430	230
40	0.4	0.01309	0.00017	0.00383	3791	0.00637	1628
40	0.5	0.01620	0.00021	0.00507	7221	0.00844	2341
40	0.6	0.01932	0.00024	0.00631	10651	0.01052	2773
40	0.7	0.02244	0.00028	0.00755	14082	0.01259	3063
40	0.8	0.02555	0.00032	0.00879	17512	0.01466	3271
40	0.9	0.02867	0.00036	0.01003	20942	0.01673	3428
40	1	0.03179	0.00040	0.01127	24372	0.01880	3550

表3 新たな感染者の割合が30%の場合の一般人接触者で、予防内服を行ったときと行わなかったときの費用と効果の違い  
(予防内服を行った場合の接触者1人当たりの減少、二次感染考慮せず)

年齢	感染の危険	結核罹患率	結核死亡率	DALY	直接費用	健康年	1健康日を得るために必要な費用
20	0.3	0.01235	0.00007	0.00194	7030	0.00402	4791
30	0.3	0.01210	0.00009	0.00207	5356	0.00421	3483
40	0.3	0.00997	0.00013	0.00259	361	0.00430	230
50	0.3	0.00755	0.00017	0.00181	-5568	0.00292	-5213
60	0.3	0.00480	0.00019	0.00088	-11567	0.00100	-31704
70	0.3	0.00244	0.00017	0.00020	-13059	-0.00044	

とはむしろ健康状況に対し悪化させる方向に働くと判断された。感染者の割合が10%以上の集団では、DALY、健康余命いずれの損失も、予防内服を行ったほうが小さかった。費用については、新たな感染が10%以下の集団では、予防内服を行った場合のほうが医療費の節約にはならないが、新たな感染が30%以上の者に起こっている場合は、医療費の節約となった。40歳で健康余命1日をのばすのに必要なコストは、新たな感染の起こった危険が10%の場合は10万9329円であった。

### (3) 年齢階級別に見た効果と経費

今回の接触による感染の危険が30%である集団に対して、予防内服を行ったときの結核発病率、死亡率、

DALYの損失、健康余命の損失、医療費の各因子の各々の差を各年齢層について示したものが表3である。結核罹患患者数、死亡数、DALYの損失、健康余命の損失はいずれも予防内服を行ったほうが減少しているが、医療費については40歳までは予防内服を行ったほうが節約となるが、50歳以上では予防内服は医療費の節約とならなかった。

### (4) 年齢および感染の危険値についての予防内服の閾値分析

表2で示したとおり、結核罹患患者数、死亡数、DALYの損失、健康余命の損失、医療費の各因子の各々の差が、予防内服を行った場合に有利(罹患患者数減少、死亡数減



表4 各因子で予防内服を行ったほうが有利となる新たな感染の危険の割合（二次感染考慮せず）

年齢	結核発生率	結核死亡率	DALY	費用	健康余命	1健康日を得る費用が1000円以下
20	0	0	0.12	0.16	0.09	0.16
30	0	0	0.12	0.19	0.09	0.18
40	0	0	0.1	0.29	0.1	0.26
50	0	0	0.11	0.56	0.13	0.47
60	0	0	0.14	—*	0.21	—*
70	0	0	0.23	—*	0.37	—*

\* 新たな感染の危険がどの場合でも、予防内服を行ったほうが不利。

少、DALYの損失減少、健康余命の損失減少、医療費減少）か否かは、その接触者の集団での新たな感染の危険によって異なってくる。よって、年齢ごとに、上記各因子の各々の差が予防内服を行ったときに有利となる、接触時の感染の危険の大きさを計算したものが表4である。費用については、単に医療費が減らすことができるか否かとともに、健康余命を1日のばすのに1000円以上かかるか否かについても検討した。結核発病率については、いかなる場合でも予防内服を行ったほうが減少していた。死亡率については、20歳で新規感染の危険が0%のときのみ予防内服を行ったほうが減少していた。DALYの損失、健康余命の損失については、年齢による違いが少なく、新規感染の危険が10%前後より大きい場合、内服群の損失が下回っていた。また、医療費については、年齢が上がるにつれて、感染の危険が高くないと、内服群は非内服群に比べて節約にはならず、60歳以上では接触者で感染の可能性がいくら高くとも医療費の節約とはならなかった。また、医療費が1健康日を得るのに1000円以下ですむ状況となるためには、60歳の接触者では99%の人が新たに感染したという状況でのみ可能であった。これは、費用効果比という点から考えると、高齢者の予防内服は、感染が起こった可能性が極めて高い群でなければ、予防内服による医療費を回収できないことを示している。

#### (5) 医療従事者の場合の効果と経費—二段階ツベルクリン反応検査の意義

ツベルクリン反応検査をあらかじめ行っていない場合の医療従事者および、ベースラインのツベルクリン反応検査を行った場合にも同様の計算を行った。医療従事者では既感染率が高いが、非医療従事者と同じ基準で行った場合、予防内服を行ったほうが結核発病率、死亡率、

DALYの損失、健康余命の損失は少なくなる傾向にあること、医療費の節約については年齢によって異なることは同じであった。予防内服を行ったほうがDALYの損失、健康余命の損失が少なくなり、感染の危険は、非医療従事者よりも高くなった。一方、ベースラインのツベルクリン反応検査を行っている場合も、結核発病率、死亡率、DALYの損失の減少、健康余命の損失とも予防内服を行ったほうが少なくなるが、ベースラインのツベルクリン反応検査の医療費がかかるため、どの年齢層でも医療費の節約とはならなかった。医療費は、ツベルクリン反応発赤径が10mm以上大きくなる場合の条件を加えても節約とはならなかった。また、ベースラインのツベルクリン反応検査を行った場合と行わなかった場合の、予防内服によって得られる結核罹患率の減少、死亡率の減少、DALYと健康余命の損失の減少、医療費の差を比べると、ベースラインの検査を行った場合、それによってBCGによる陽性と古い感染による陽性を多数除外するが、新規感染による陽性の除外も増えてしまうため、予防内服のメリットである結核発病率、死亡率については、ベースラインのツベルクリン反応検査を行わなかったほうがより減少しているという結果になるが、DALYの損失、健康余命の損失については、感染の危険が50%以下の場合、ベースラインのツベルクリン反応検査を行ったほうがより有利であった。ベースラインのツベルクリン反応検査を行った場合の有利性は、ツベルクリン反応発赤径が新規感染者では99%起こる場合10mm以上大きくなるという条件を加えたときにはより大きくなった。新規感染者での90%で10mm以上大きくなるという条件を加えたときは、その条件を加えたときの有利性の拡大は感染の危険が10%までの場合のみであった。

今回は、医療従事者の平均した年間感染危険率は一般人口の3倍である0.12%として計算したので、ベースラインのツベルクリン反応検査を行った場合、予防内服を行うことは、医療費の節約とならなかったが、平均した感染危険率がより高い集団では、ベースラインのツベルクリン反応検査が活用される頻度が高まるので、医療費の節約となることがあり得ると考えて、どのような場合に医療費の節約となるかどうかを検討した。つまり、感染の危険の低い集団では、ベースラインのツベルクリン反応検査を行っても、接触がないため、接触後のツベルクリン反応検査を行う頻度は少なくなる（ベースラインのツベルクリン反応検査は空振りに終わる）可能性が高い。一方、感染の危険の高い職場ではベースラインのツベルクリン反応検査結果が生かされる可能性が高くなる。結果として、感染の危険が非医療従事者の10倍（年間感染危険率0.4%）であれば、医療費が回収されると計算された。よって感染の危険の高い場では、医療費の面でも、ベースラインのツベルクリン反応検査を行ったほうが有利となるものと推定された。

#### (6) 二次感染者を考慮した分析

二次感染発病者を考慮に入れた場合、いずれも、二次感染を含めなかった場合に比べて、予防内服を行ったほうがDALYの損失、健康余命の損失は減少し、医療費の節約となった。DALYの損失、健康余命の損失については、感染の危険が5%でも予防内服を行ったほうが、損失を減らせたが、医療費については、年齢とともに感染の危険の高い集団でないと医療費を減らすことはできず、非医療従事者の場合は、50歳でも感染の危険が18%以上なら医療費の節約となるが、60歳では40%、70歳では83%でないと医療費の節約とならず、ベースラインのツベルクリン反応検査を行った医療従事者では、40歳では感染の危険が23%でないと医療費の節約とはならなかった。また、ベースラインのツベルクリン反応検査を行った場合、二次感染を考慮しない場合に比べてさらに健康にとっては有利となり、医療費の節約ともなったが、二次感染を含めてベースラインのツベルクリン反応検査を行った場合と行わなかった場合を比較すると、予防内服によるDALYの損失の減少、健康余命の損失の減少とも、感染の危険が10%の場合はベースラインのツベルクリン反応検査を行ったほうが減少するが、20%以上の場合にはベースラインのツベルクリン反応検査を行わなかったほうがより減少するという結果となった。これは、ベースラインのツベルクリン反応検査で予防内服から除外される新規感染者、既感染者からの二次感染者の影響が、不必要な予防内服に伴うDALYの損失、健康余命の損失よりも大きいので、感染の危険によっては、ベースラインのツベルクリン反応検査をむしろし

ないほうが、健康に対しては有利に働くという結果となった。また、ツベルクリン反応発赤径が10mm以上大きくなった者という条件を加えた場合新規感染者の99%がその条件を満たすときは、二次感染を考慮しても考慮しなくても、この条件がない場合に比べて、DALY損失、健康余命損失ともに有利ではあった。ツベルクリン反応発赤径が10mm以上大きくなった者という条件を加えてベースラインのツベルクリン反応検査結果と比較した場合と、ベースラインの検査がない場合を比較すると、二次感染を考慮した場合も、ツベルクリン反応発赤径が10mm以上大きくなるという基準がない場合と同じで、感染の危険が10%以下ではベースラインのツベルクリン反応検査をしたほうが、20%以上の場合では、ベースラインのツベルクリン反応検査をしないほうが、健康に対しては有利であった。これは、10mm以上大きくなるという条件が新規感染者の99%に起こる場合も90%に起こる場合も同じであった。

#### (7) 予防内服の基準に関する分析

予防内服の基準を変更し例えば発赤20mm以上とより広げると、ツベルクリン反応検査の感度が上がるので確かに感染者の見落としは減少するが、特異度が下がるため非結核感染者をより多く拾ってしまい、医療費の節約の面からはメリットがない。また、DALYの損失や健康余命の面からメリットの大きさは、年齢と感染の危険によって異なってくるが、筆者による複十字病院のツベルクリン反応陽性率から判断した感度が20と30歳で80%、40と50歳で70%、60歳で60%、50歳で50%、特異度が一律に60%とすると年齢ごとのメリットがある感染の危険の大きさは、30mm以上を基準としたときよりも大きく、より感染の危険の高い集団を対象としないと、DALYの損失、健康余命の損失は増加した。

## 考 察

ヒドラジドの予防内服は、感染が明らかであった場合、41%から93%ほど発病者を減少させる効果があり、米国では積極的に行われてきた<sup>6)</sup>。日本において予防内服が米国ほど積極的に行われてこなかった理由としては、高齢者では既感染率が高く既に感染していた人と新たな感染者の区別が付きにくい既に感染していた人では新たな感染者ほどの効果が望めないこと、BCG接種が行われておりツベルクリン反応検査の感度特異度が米国などに比べて悪いことがあげられる。これに対しては、主に接触者に対してツベルクリン反応検査を行うことと、感染の危険の高い医療従事者などの集団に対してはツベルクリン反応検査のベースラインをあらかじめ調べておき反応が明らかに強くなった者を対象として予防内服を行うことにより、新たな感染者以外の者を除外する努力

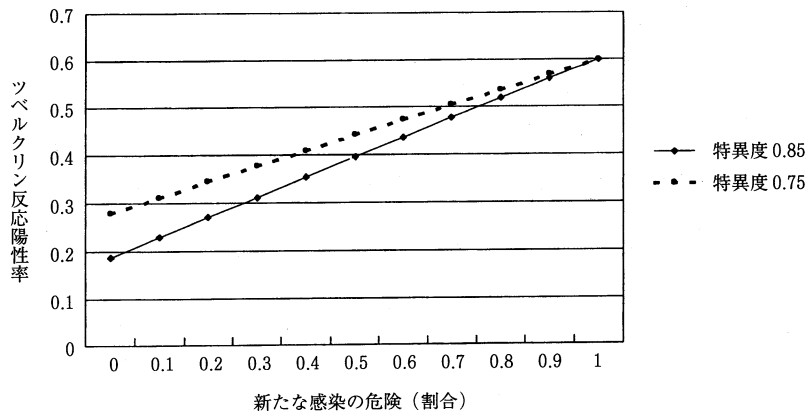


図3 ツベルクリン反応検査の特異度が異なるときの40歳の集団でのツベルクリン陽性率

がなされてきた。これにより陽性的中率は改善するが、見落とされる感染の割合はより高くなるというジレンマを有する。今回の検討では、接触者で新たな感染の危険が10%以上の場合は、現行の予防内服の対象年齢よりも上の年齢層にても、健康余命、DALYとも予防内服を行ったほうが行わなかった場合よりも有利であることが示された。費用については二次感染を考慮しなければ、高齢者では予防内服を行ったほうが医療費用が高くつくが、若年者では感染の危険によって医療費の節約となるかどうかは、変わってくる。二次感染を考慮した場合は、若年者では接触者に対しては予防内服を行ったほうが費用上も有利であるが、高齢者については感染の危険によって異なってくることを示した。本論文では、単純化するために予防内服対象者を選ぶツベルクリン反応基準を30mm以上としているが、実際には、接触者検診のガイドラインに従い、接触者集団でのツベルクリン反応径分布などの情報を基により適切な判断ができるなら、今回の検討よりさらに健康余命、DALYともに予防内服を行った場合の有利性が強まるものと思われる。

実際に新たな感染が起こった可能性がどのくらいあったかということは、事後的には、感染源の接触者でどのくらいの者が発病したかによって推定が可能であろうが、これはあくまで事後的に得られるものである。本稿の結果では、新たな感染の危険が様々な場合であったときの、費用効果比を検討したが、ツベルクリン反応陽性率から、新たな感染の危険を推定できるであろうか？ 図3に40歳の集団でツベルクリン反応の特異度が85%と75%である場合に、新たな感染を起こした割合が様々な場合のツベルクリン反応陽性率を示す。ツベルクリン反応陽性

率が、30%の場合、特異度が85%なら新たな感染を起こした者の割合は30%弱であるが、特異度が75%の場合は10%弱となる。特異度の値自体も一定であることは保証されておらず、ツベルクリン反応検査陽性率から、その集団の既感染率、新たな感染を起こした者の割合を求めることは困難であると判断せざるをえない。現実的に与えられるデータは、年齢とツベルクリン反応陽性率であり、接触者の新規感染の危険をツベルクリン反応結果から知ることは困難であり、現実的には、同質であるが接触がなかった集団との比較によるものが最も正しいと思われる。しかし、そのような集団が得られない場合、1名の新たな感染に伴う非予防内服者からの発病はその周囲に6~10名の感染者を意味し、1名の予防内服者からの発病はそれ以上の感染者の存在を意味するので、発病者の存在から、感染の危険を推定するという原則、発病者が存在しない場合、接触者検診のガイドラインに従って、初発患者の感染危険度から判断し、接触者検診のツベルクリン反応結果からその範囲を拡大するという原則に従い接触者検診を行っている。この現行の感染危険度指数と接触の程度を用いて推測するという方法の有効性が示されていること<sup>31)</sup>をもとに、現行の方法で予防内服を行うことについては、complianceを保てるのであれば、積極的に行うことが望ましいと考えられるが、個々の患者について予防内服を行ったほうが有利であるか否かを、今回の分析方法によって直接決めることはできない。

一方、接触が明らかでなく単にツベルクリン反応径が大きいみの場合は、予防内服のデメリットが上回っていると判断されたので、これも現行の予防内服が基本的

に接触者に限定されていることを支持する。

医療従事者へのベースラインのツベルクリン反応検査は、予防内服者での新たな感染者の割合をあげるため、つまり不必要な予防内服を防ぐためには有効である。今回の検討では、対象者での健康余命、DALYの損失の点からはベースラインのツベルクリン反応を行ったほうが有効であったが、医療費の節約とするためには、感染の危険が年間0.4%という高い集団でのみ有利となった。二次感染を含めた検討では、感染の危険が20%以上の群ではベースラインのツベルクリン反応検査を行ったほうが健康余命、DALYの損失の点から不利という結論となった。また、径の変化の大きさによって、対象をさらに絞るとした場合は、径の変化の大きさによって絞らない場合よりも、健康余命、DALYの損失の点で有利ではあるが、ベースラインのツベルクリン反応検査を行わない場合に比べると、感染の危険が20%以上の場合は有利とはいえなかった。しかし、本稿では、予防内服の対象者をベースラインのツベルクリン反応径が30mm以下で接触後30mm以上となった者とまず単純化し、その中でさらに、径の変化の大きさが10mm以上となる確率が結核感染が起こっている場合99%または90%、起こっていない場合1%または10%という仮定で計算し、このツベルクリン反応径の変化による予防内服の対象の制限は、結果に大きな影響は与えなかったが、実際の予防内服対象者の決定の際には、径の大きさの変化とともに接触集団と非接触集団の分布の比較などを含めて検討しており、本検討より、健康余命、DALYの損失の点で、より有利となると思われるが、さらに、精緻化した分析が必要であろう。

1980年代から鈍化してきた結核減少は、1990年代後半に入り、ほぼ横這い状態となっている。新たな感染を防ぐための患者の早期発見と適切な治療が結核対策の最重要課題であるが、既感染者の中でも発病の危険の高いグループの予防内服とならんで新たに感染した者の予防内服も結核を減らすうえで意味のあることであり、今回の結果からも積極的に行うことが望まれる。予防医療は基本的には患者の意思決定によるものであり、informed consentが必須である。同時に、informed consentのためにはinformすべき科学的知識が必須であり、本検討は、その基礎となる資料となると思われる。

#### 謝 辞

本稿作成にあたり、助言をいただきました結核研究所森亨所長に厚く感謝いたします。

#### 文 献

1) Lincoln EM: The effect of antimicrobial

therapy on the prognosis of primary tuberculosis in children. *Am Rev Tbc.* 1954; 69: 682-689.

- 2) 厚生省保健医療局結核感染症課監修: 結核の統計 1998. 結核予防会.
- 3) 厚生省保健医療局結核感染症対策室: 命令入所及び初感染結核の取り扱いとその解説. 結核予防会, 1989, 87-128.
- 4) 結核病学会予防委員会: 結核の院内感染対策について. 結核. 1998; 73: 95-100.
- 5) ATS: Preventive therapy of tuberculous infection. *Am Rev Respir Dis.* 1974; 110: 371-374.
- 6) CDC: Screening for Tuberculosis and Tuberculosis Infection in High Risk Populations and the Use of Preventive Therapy for Tuberculous Infection in the United States. *MMWR.* 1990; 39 RR-8.
- 7) Sorresso DJ, Mehta JB, Harvill LM, et al.: Utilization of Isoniazid Chemoprophylaxis in Tuberculosis Contacts 50 Years of Age and Older. *Chest.* 1995; 108: 706-711.
- 8) Salpeter SR, Sanders GD, Salpeter EE, et al.: Monitored Isoniazid Prophylaxis for Low-Risk Tuberculin Reactors Older Than 35 Years of Age: A Risk-Benefit and Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 1997; 127: 1051-1061.
- 9) Jordan TJ, Lewit EM, Reichman LB: Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144: 1357-1360.
- 10) 森 亨: 数学モデルによる結核検診の評価. 結核. 1982; 57: 47-57.
- 11) 森 亨: Clinical Decision Analysisによるツベルクリン反応判定基準の設定—特に年齢要因を考慮に入れて—昭和63年度厚生省シルバーサイエンス研究「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.
- 12) 森 亨: 結核感染を巡る諸問題(2). 結核. 1988; 63: 39-48.
- 13) 山内祐子: 看護婦の結核発病—結核の発生動向調査から—. 結核. 1999; 74: 819-821.
- 14) 福田吉治, 長谷川敏彦, 八谷 寛, 他: 日本の疾病負担と障害調整生存年(DALY). 厚生省の指標. 1999; 46: 34-39.
- 15) Murray CJL, Lopez AD: Global Compara-

- tive Assessments in the Health Sector. WHO. 1994.
- 16) 森 亨, 山田紀男, 吉山 崇, 他: 日本の結核によるDALY損失の推定. ファイザー研究報告書. 1995.
  - 17) 山下武子, 小林典子, 山内裕子, 他: 全国コホート観察調査による患者管理の評価. 資料と展望. 1998; 27: 31-43.
  - 18) 簡易生命表: 国民衛生の動向. 厚生統計協会. 1998.
  - 19) 高井鎌二, 森 享: 結核および呼吸器疾患の抄録速報. 1975; 26(7): 323.
  - 20) 結核の統計1993. 結核予防会.
  - 21) 青木正和: 結核病学の展望. 結核. 1983; 58: 371-378.
  - 22) Comstock GW: Frost revisited, the modern epidemiology of tuberculosis. Am J Epidemiol. 1975; 101: 363-382.
  - 23) Farebee SH: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Advanced in Tuberculosis Research. 1970; 17: 28-106.
  - 24) Stead WW, To T, Harrison RW, et al.: Benefit-risk considerations in preventive therapy for tuberculosis in elderly persons. Ann Intern Med. 1987; 107: 843-845.
  - 25) Bock NN, Metzger BS, Tapia JR: A Tuberculin Screening and Isoniazid Preventive Therapy Program in an inner-city Population. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 295-300.
  - 26) 井田孔明, 山中龍宏, 内田 章, 他: Isoniazid (INH) の予防投与を行った36例の検討. 小児科臨床. 1992; 45: 549-554.
  - 27) 藤井秀子, 中谷早苗, 中本千晶, 他: 結核排菌患者と接触のあった未感染者の発病予防について. 日本公衆衛生学会誌. 1994; 41-10: 1148.
  - 28) IUAT committee on prophylaxis: Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis five years of follow-up in the IUAT trial. Bull WHO. 1982; 60: 555-564.
  - 29) Villarino ME, Rizon R, Weismuller PC, et al.: Rifampin Preventive Therapy for Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 1735-1738.
  - 30) Salpeter SR: Fatal isoniazid-induced hepatitis. Its risk during chemoprophylaxis. West J Med. 1993; 159: 560-564.
  - 31) 豊田 誠: 感染危険度指数の有効性についての検討. 結核. 1994; 69: 31-33.