

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

森 亨 原田 登之

要旨：〔目的〕BCG接種歴の影響を受けずに結核感染を診断しうる技術として最近開発された QuantiFERON®-TB 2nd Generation (以下 QFT) を集団の接触者健診に用いるうえでの有用性について経費効果分析を行った。〔方法〕モデルでは、BCG既接種の青年集団が感染に様々な程度に曝露されたことを想定し、その際感染曝露前の集団 (未感染者) のツベルクリン反応 (以下、ツ反) 分布の強さを種々仮定し、さらに感染曝露によって感染を受けた者のツ反分布が曝露前と比較してどう変わるかも仮定する。QFTの結核感染診断の感度、特異度はそれぞれ89%、98%とした。方策としてはツ反検査の結果、種々の強さの者にQFTを施行することを模擬した。効果は各方策による化学予防の結果として患者発生の回避 (それによる医療費の節減)、化学予防の対象人数および経費バランス (患者・化学予防の医療費と検査 [ツ反検査およびQFT] の経費の差) を検討した。〔結果・結論〕QFTの使用は不要な化学予防の回避に有効、経済的にも比較的高価な検査単価に見合うことが知られた。またツ反検査との併用方法については集団の感染前後のツ反分布などの条件によって決定することが有用である。
キーワード：結核感染、ツベルクリン反応、クオンティフェロン、接触者健診、経費効果分析

感染性患者の発生に際して行われる接触者健診¹⁾において29歳以下の年齢に対してはツベルクリン反応 (以下、ツ反) 検査を用いた結核感染の診断を行い、それによって結核感染がとくに疑われる者に対しては化学予防が指示される。ただし、この際大きな問題になるのは、日本ではBCG接種が広範に行われているため、ツ反検査による感染の診断に信頼性が低いことであった。近年、新たに発見された結核菌特異抗原による全血刺激に対するインターフェロン γ 応答の簡易定量システム (QuantiFERON®-TB第二世代、以下 QFT) が開発され、これのわが国における臨床試験²⁾でかなり有望な診断パフォーマンスが得られた。その後われわれはこれを様々な接触者健診に試用し、その有用性を確認している³⁾⁴⁾。海外でも同様の所見が報告⁵⁾されている。ただこの検査技術の問題はツ反検査に比して1人あたりの経費がかなり高価なことである。2005年4月時点でその40人分のキットの国内価格は16万円となっている⁶⁾。そこでこの技術を、様々なBCG接種後ツ反をもち、異なる程度の

感染リスクに曝露された集団の接触者健診において適用する場合、従来のツ反検査との比較において、あるいはツ反検査をどのように組み合わせることがより対経費効果的であるかを分析することとした。

方 法

この分析では、BCG既接種若年者の集団感染曝露において、その成員に対してツ反検査を行い、それにもとづいてQFTを併用する状況を想定する。その際成員における過去のBCG接種の状況や、今回の感染曝露による感染の程度等を様々に仮定し、その中で診断される「感染疑い者」に対するINHによる化学予防の効果を、結核治療費軽減と救命件数とでみる。具体的な仮定等は以下のとおりである。

①年齢20歳、過去のBCG接種によるツ反の強さが様々な集団において、感染曝露があったとして接触者健診を行う。

②方策として健診ではまずツ反を行い、続いてS₁：

ツ反発赤30 mm以上に化学予防を指示(厚生労働省基準⁷⁾による), S₂: ツ反発赤30 mm以上にQFTを実施, QFT陽性者に化学予防を指示する, S₃: ツ反発赤20 mm以上にQFT実施, QFT陽性者に化学予防を指示する, S₄: ツ反発赤10 mm以上にQFT実施, QFT陽性者に化学予防を指示する。なお参考のため, ツ反を行わず, 全員にQFTを実施し陽性者に化学予防を指示する(S₅)もあわせて模擬した。

③今回の曝露(对患者接触)で感染を受けた者の割合はI₁: 10%, I₂: 20%, I₃: 30%を仮定する。以前に受けた感染は無視する(集団曝露がなければ20歳ならば1%程度⁸⁾であろう)。

④過去に受けたBCG接種やツ反検査の結果として, 感染曝露前のツ反はB₁(強い), B₂(中等度), B₃(弱い)

の3通りを, 経験に基づきそれぞれFig. 1のような分布として想定する。

⑤曝露して感染を受けた者のツ反の分布はT₁: 結核患者と同じ(平均30 mm, 標準偏差10 mm), T₂: 平均50 mm, 標準偏差15 mmの2通りとする(Fig. 2)。曝露しても感染を免れた者のツ反は④で述べたとおりのままとする。

⑥感染後の発病率は感染後30年間について考慮し, この間の発病の確率は累計25%とする。

⑦化学予防の効果は60%とする。

⑧経費指標としては発生患者数とそれを治療するための経費, 検査のための経費(ツ反, QFT), 化学予防のための医療費(薬剤, 副作用検査経費: 化学予防は6カ月の外来通院, 治療は2カ月入院その後4カ月外来での

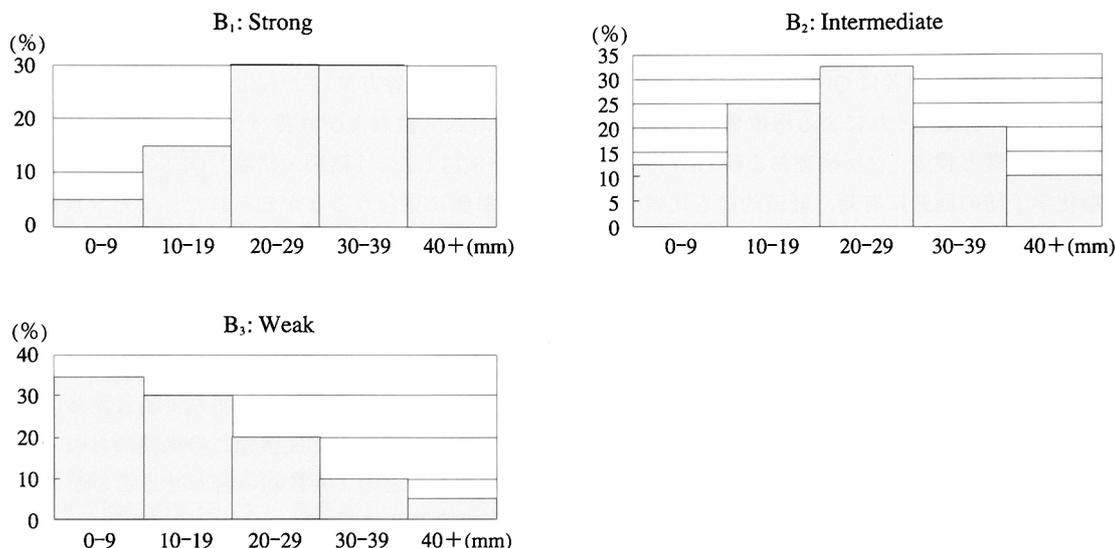


Fig. 1 Hypothetical distributions of tuberculin reaction (erythema size) of subjects without infection

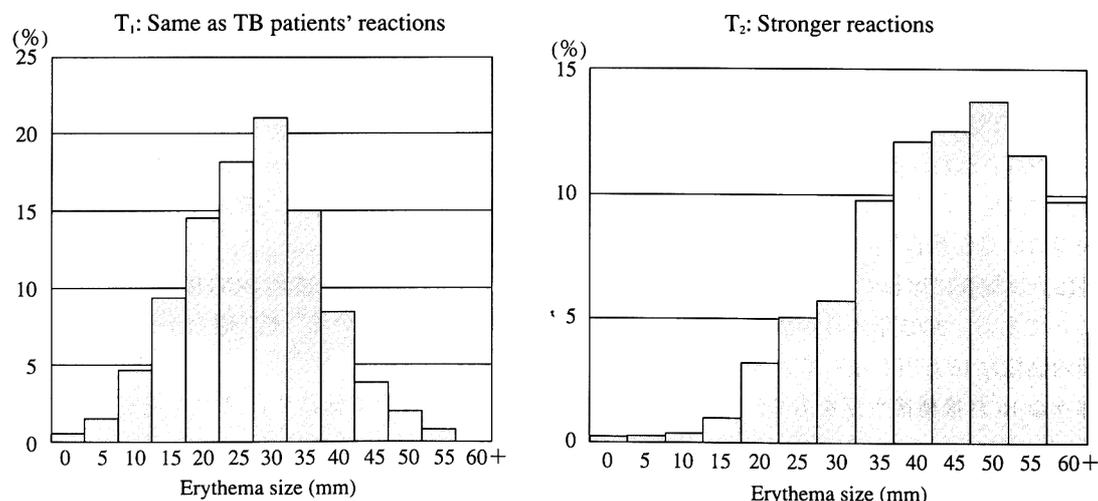


Fig. 2 Hypothetical distributions of tuberculin reaction (erythema size) of subjects with infection

標準治療)とする。これらは現在の医療費体系に基づいて推定した以下のような平均的な値(1人, 1件あたり単価)を用いる。間接的な経費(交通費や労働損失など)は省略する。ツ反検査1,500円, QFT検査5,000円および10,000円, 化学予防52,000円, 結核医療費1,500,000円とする。

⑨各方針に対する結果指標としては, 診断すなわち化学予防指示の精度(陽性・陰性的中率), 発病予防件数, および対経費効果をみるために1人の患者発生を予防するための経費, 何もしない場合に比した総経費節減額, を用いる。

⑩結核患者の医療費については, 患者発生の時間分布に関する時間割引(年利率3%)を適用する。すなわち, 感染後の結核患者発生の時間分布は感染直後から30年後にわたるものとするが, 直後に発生する患者の医療費をAとした場合, n年後に発生する患者の医療費の現在

における評価額は $A/(1+0.03)^n$ とする。患者は最初の2年に各年25%ずつ発生し, のこり28年間は均等に発生すると仮定する。これにより1人あたり結核医療費は現価1,500,000円に対して, 全期間(30年間)平均すると1,226,000円に低減する。医療費に関する以下の計算ではこの金額を用いる。

計算は以下の方式に基づいて, Excelスプレッドシート上で行う。例として, 対象者の曝露前のツ反が強く(B_1), 曝露による感染が20%(I_2)に起こり, 感染後ツ反は増強する(T_2)とした場合について計算の手順を示す。

Table 1は接触者健診における被験者のツ反の分布を, 彼らの感染曝露前(未感染者)の分布と感染後の分布の和(合成分布)として模擬したものである。これから, Table 2のようにQFT適用者, 化学予防被指示者, 患者

Table 1 Calculation procedure (1) Simulation of distribution of tuberculin reactions at prevalence of infection of 20% ($I=I_2$), for a population with strong reaction both before ($B=B_1$) and after infection ($T=T_2$)

TST Erythema	Not infected ^a	Infected ^b	TST after exposure to infection		
			Non-inf. ^c	Infected ^d	Total ^e
0-9 mm	0.05	0.004	0.04	0.0008	0.0408
10-19	0.15	0.013	0.12	0.0026	0.1226
20-29	0.3	0.082	0.24	0.0164	0.2564
30-39	0.3	0.1545	0.24	0.0309	0.2709
40+	0.2	0.7465	0.16	0.1493	0.3093
Total	1	1	0.8	0.2	1

Note: TST: tuberculin skin test.

^a Based on Fig. 1-B₁.

^b Based on Fig. 2-T₂.

^c Assuming 20% were infected due to the last exposure ($I_2 = 0.2$), column a \times (1 - 0.2).

^d Similar as above, column b \times 0.2.

^e Composite distribution of "column c + column d"

Table 2 Calculation procedure (2) Estimation of number of QFT tested, number of indications for chemoprophylaxis, and active tuberculosis patients developing, according to strategy. [Scenario: prevalence of infection of 20% ($I=I_2$), for a population with strong reaction both before ($B=B_1$) and after infection ($T=T_2$).] The entries over columns f through i refer to the quantities per 1 tested subject.

Strategy	Number QFT done ^f	Number INH given ^g	Number infected INH given ^h	Number infected INH not given ⁱ	Patients occurring (per 1,000) ^j
S ₁ : Only TST	0.0000	0.5802	0.1802	0.0198	23.0
S ₂ : QFT to TST 30 mm +	0.5802	0.1684	0.1604	0.0396	25.9
S ₃ : QFT to TST 20 mm +	0.8366	0.1878	0.1750	0.0250	23.8
S ₄ : QFT to TST 10 mm +	0.9592	0.1925	0.1773	0.0227	23.4
S ₅ : QFT to all	1.0000	0.1940	0.1780	0.0220	23.3

Note: TST: tuberculin skin test, QFT: QuantiFERON-TB[®] 2nd Generation, INH: isoniazid.

^f Sum of cells of column e over corresponding TST size.

^g For "S₁: Only TST" sum of cells of column e of Table 1 corresponding to TST 30 mm +; For others (S₂-S₅), sum of cells of column c of Table 1 corresponding to TST size \times (1 - specificity of QFT, i.e., 0.98) plus column h.

^h For "S₁: Only TST" sum of cells of column d of Table 1 corresponding to TST 30 mm +; For others (S₂-S₅), sum of cells of column d of Table 1 corresponding to TST size \times sensitivity of QFT, i.e., 0.89.

ⁱ Infected (0.2) - column h.

^j {column i + column h \times (1 - INH-efficacy, i.e., 0.60)} \times risk of development

発生件数などを計算する。これから以下のように結果指標を計算する。

(1) 診断パフォーマンス

各方策 ($S_1 \sim S_4$) を感染曝露前ツ反分布 ($B_1 \sim B_3$) および感染後ツ反分布 (T_1, T_2)、曝露によって感染を受けた者の割合 (既感染率 $I_1 \sim I_3$) に適用した場合に、「感染を受けたとして化学予防を指示する」診断の精度について、感度、特異度、陽性的中率 (PV+), 陰性的中率 (PV-) を以下のように計算した。

感度: 感染を受けた者全員中の化学予防被指示者の割合。 h 欄 / I (上の例では 0.2)

特異度: 未感染者全員中の化学予防未被指示者の割合。
 $(1 - g$ 欄 $- i$ 欄) / $(1 - I)$

陽性的中率 (PV+): 化学予防被指示者中の真の感染を受けた者の割合。 h 欄 / g 欄

陰性的中率 (PV-): 化学予防未被指示者中の真の未感染者の割合。 $(1 - g$ 欄 $- i$ 欄) / $(1 - g$ 欄)

(2) 関連経費の推定

健診の対象者を 1,000 人として、これら全員へのツ反検査, QFT 検査 (f 欄 \times 1,000 円), 化学予防 (g 欄 \times 1,000 円), そして治療 (j 欄) を計算する。「予防された患者数」は j 欄と健診をしなかった場合の発生患者数 (上の例では $1,000 \times$ 既感染率 $\times 0.25$) との差を用いる。

結 果

(1) 化学予防指示のための診断精度

ツ反検査と様々な基準で QFT を適用して決定される化学予防指示のための診断精度を感度と特異度について検討した。当然のことながら曝露で受ける感染の頻度 $I_1 \sim I_3$ には無関係である。さらに感度は未感染者の者のツ反分布 (B)、特異度は感染後のツ反分布 (T) とも無関係である。

感度、つまりこの集団中の真に結核感染を受けた者の

なかで、各方策による健診で化学予防を指示される者の割合は、Table 3 左にみるように感染を受けた者のツ反分布 (T_1, T_2) に依存し、感染後のツ反が通常観察される結核患者の反応と同じ程度 (T_1) とした場合と、BCG 既接種集団ではそれよりも増強される (T_2) と仮定した場合とでかなりちがう。前者では「ツ反のみ」の感度はきわめて低く、ツ反発赤 10 mm 以上、20 mm 以上に QFT を追加すると多少有利になる。これに対して後者では、前者に比してどの方策においても感度は一様に高く、またツ反に QFT を追加しても決して利益にならない。

これに対して特異度は、Table 3 右にみるように未感染者のツ反分布 ($B_1 \sim B_3$) に依存する。つまり BCG 接種歴等による以前からのツ反が強い集団 (B_1) では一般に特異度は低く、これはツ反検査のみの方策で顕著である。QFT の追加は明らかに、一様に特異度を向上させる。

これに曝露によって起こった感染の影響を加味して、診断 (化学予防指示) 的中率をみたのが Table 4 である。陽性的中率 (PV+), つまり健診で化学予防を指示された者の中で真に感染を受けている者の割合は、「ツ反検査のみ」では一般に低く、感染を受けた者の割合が 10% 程度 (I_1) の場合では、未感染者のツ反が弱い集団 (B_3) でもせいぜい 40% どまりで、残り 60% は未感染なのに化学予防を指示されることになる。既感染率が 30% にもなれば、72% にまで改善する。

QFT の追加は一様に、しかも格段に陽性的中率を上昇させる。これは曝露により感染を受ける者の割合が大きいくほど、曝露前ツ反が強いほど、そして感染後ツ反が強いほど高いが、いずれも方策の間で大きな差異はない。また感染を受ける割合が小さいほど QFT 追加の有用性の増加幅は大きい。

一方陰性的中率 (PV-) は、化学予防を指示されなかった者の中における真の未感染者の割合であるが、ツ反検査のみの場合には、感染によってツ反が強くなると仮

Table 3 Accuracy of indication for chemoprophylaxis according to strategy

Strategy	Sensitivity		Specificity		
	TST after infection		TST before infection		
	T ₁ : As patients	T ₂ : Stronger	B ₁ : Stronger	B ₂ : Intermed.	B ₃ : Weak
S ₁ : Only TST	0.511	0.901	0.500	0.700	0.850
S ₂ : QFT to TST 30 mm +	0.455	0.802	0.990	0.994	0.997
S ₃ : QFT to TST 20 mm +	0.746	0.875	0.984	0.988	0.993
S ₄ : QFT to TST 10 mm +	0.871	0.886	0.981	0.983	0.987
S ₅ : QFT to all	0.890	0.890	0.980	0.980	0.980

Note: TST: tuberculin skin test, QFT: QuantiFERON®-TB 2nd Generation.

Strategy "S₂: QFT to TST 30 mm + " means indication for chemoprophylaxis to those with tuberculin erythema size of 30 mm or more and positive QFT.

T₁: As patients T: Tuberculin reactions after infection are similar to those of TB patients.

B₂: Intermed: Tuberculin reactions before infection are of intermediate level.

Table 4 Predictive values of indication for chemoprophylaxis according to strategy

TST before infection	TST after infection	Strategy	Prevalence of infection due to recent exposure					
			I ₁ : 10%		I ₂ : 20%		I ₃ : 30%	
			PV+	PV-	PV+	PV-	PV+	PV-
B ₁ Strong	T ₁ As patients	S ₁	0.1020	0.9020	0.2035	0.8035	0.3046	0.7047
		S ₂	0.8348	0.9423	0.9192	0.8790	0.9512	0.8090
		S ₃	0.8382	0.9721	0.9210	0.9393	0.9523	0.9003
		S ₄	0.8359	0.9856	0.9198	0.9682	0.9516	0.9468
		S ₅	0.8318	0.9877	0.9175	0.9727	0.9502	0.9541
	T ₂ Stronger	S ₁	0.1668	0.9785	0.3106	0.9528	0.4358	0.9218
		S ₂	0.8991	0.9782	0.9525	0.9524	0.9717	0.9210
		S ₃	0.8587	0.9861	0.9318	0.9692	0.9591	0.9483
		S ₄	0.8383	0.9873	0.9210	0.9719	0.9524	0.9527
		S ₅	0.8318	0.9877	0.9175	0.9727	0.9502	0.9541
B ₂ Intermediate	T ₁ As patients	S ₁	0.1591	0.9280	0.2987	0.8513	0.4220	0.7696
		S ₂	0.8939	0.9426	0.9499	0.8794	0.9701	0.8097
		S ₃	0.8689	0.9722	0.9372	0.9395	0.9624	0.9006
		S ₄	0.8469	0.9857	0.9256	0.9683	0.9552	0.9468
		S ₅	0.8318	0.9877	0.9175	0.9727	0.9502	0.9541
	T ₂ Stronger	S ₁	0.2502	0.9845	0.4288	0.9659	0.5628	0.9429
		S ₂	0.9369	0.9783	0.9709	0.9525	0.9828	0.9213
		S ₃	0.8861	0.9861	0.9459	0.9693	0.9677	0.9485
		S ₄	0.8491	0.9873	0.9268	0.9719	0.9560	0.9528
		S ₅	0.8318	0.9877	0.9175	0.9727	0.9502	0.9541
B ₃ Weak	T ₁ As patients	S ₁	0.2746	0.9399	0.4599	0.8743	0.5935	0.8022
		S ₂	0.9440	0.9427	0.9743	0.8797	0.9848	0.8101
		S ₃	0.9221	0.9723	0.9638	0.9399	0.9786	0.9011
		S ₄	0.8816	0.9857	0.9437	0.9684	0.9664	0.9471
		S ₅	0.8318	0.9877	0.9175	0.9727	0.9502	0.9541
	T ₂ Stronger	S ₁	0.4003	0.9872	0.6003	0.9717	0.7202	0.9525
		S ₂	0.9674	0.9784	0.9853	0.9527	0.9913	0.9215
		S ₃	0.9328	0.9862	0.9690	0.9695	0.9817	0.9488
		S ₄	0.8834	0.9874	0.9446	0.9720	0.9669	0.9530
		S ₅	0.8318	0.9877	0.9175	0.9727	0.9502	0.9541

Note: TST: tuberculin skin test. QFT: QuantiFERON®-TB 2nd Generation.

PV+: Predictive value positive, i.e., truly infected subjects among those indicated for chemoprophylaxis.

PV-: Predictive value negative, i.e., truly non-infected subjects among those not indicated for chemoprophylaxis.

For S₁, S₂,...S₅ see notes to Table 1.

定した場合には80%以上を期待でき、とくに感染を受ける割合が小さい場合には90%以上になる。QFTを追加すると、感染後のツ反が患者並みの場合 (T₁) にはわずかに改善するが、とくに感染後ツ反が増強する場合 (T₂) には、発赤30 mm以上にQFTを用いると (S₂) わずかながら陰性的中率は低下する。このような状況では感染を受けた者のうちQFTの感度の制約で陰性と判定されるケースがことさらに多くなるためである。陽性的中率と陰性的中率の間には、感度・特異度と同様にトレードオフの関係がみられる。

このような診断精度の最も直接的な結果として、各方策によって指示される化学予防の指示件数を種々の条件下で比較したのがTable 5である。ツ反検査にQFTを追加する効果は明白である。特に未感染者のツ反が強い集団で感染がまばらにしか起こらず、かつ感染後のツ反が強い場合には (B₁-T₂-I₁)、ツ反だけでは1,000人の被験者

中501人が化学予防とされるが、QFTを用いればこれを約5分の1に抑制できる。しかし未感染者のツ反が弱い集団に大量に感染が起こるような場合 (B₃-T₂-I₃) にはQFTのメリットは比較的小さく、化学予防の指示件数はツ反のみで375人、30 mm以上にQFTを行って243人である。

(2) 患者予防効果

各方策による化学予防指示による発病予防効果を検討すべく、各方策からのその後の結核発病者数を推定したのがTable 6である。発病者数は未感染者のツ反分布の仮定 (B) には影響されず、また曝露による感染の頻度 (I) に対しては比例関係となっている。またこれは感染後のツ反分布 (T) に左右されるが、これはツ反による感染を受けた者の捕捉の感度 (したがって化学予防実施状況) がこの分布によって変わるためである。なお、仮定により何らの方策も行われなければ発生患者数は既感染

Table 5 Number of those indication for chemoprophylaxis according to strategy out of 1000 contacts examined.

TST before infection	TST after infection	Strategy	Prevalence of infection		
			I ₁ : 10%	I ₂ : 20%	I ₃ : 30%
B ₁ Strong	T ₁ As patients	S ₁	501	502	503
		S ₂	54	99	143
		S ₃	89	162	235
		S ₄	104	189	275
		S ₅	107	194	281
	T ₂ Stronger	S ₁	540	580	620
		S ₂	89	168	248
		S ₃	102	188	274
		S ₄	106	192	279
		S ₅	107	194	281
B ₂ Intermediate	T ₁ As patients	S ₁	321	342	363
		S ₂	51	96	141
		S ₃	86	159	232
		S ₄	103	188	274
		S ₅	107	194	281
	T ₂ Stronger	S ₁	360	420	480
		S ₂	86	165	245
		S ₃	99	185	271
		S ₄	104	191	278
		S ₅	107	194	281
B ₃ Weak	T ₁ As patients	S ₁	186	222	258
		S ₂	48	93	139
		S ₃	81	155	229
		S ₄	99	185	270
		S ₅	107	194	281
	T ₂ Stronger	S ₁	225	300	375
		S ₂	83	163	243
		S ₃	94	181	267
		S ₄	100	188	275
		S ₅	107	194	281

Note: TST: tuberculin skin test, QFT: QuantiFERON®-TB 2nd Generation.
For S₁, S₂...S₅ see notes to Table 3.

Table 6 Number of patients occurring due to exposure according to strategy and level of TST after infection, out of 1000 contacts examined.

Strategy	T ₁ : TST after infection same as TB patients' level			T ₂ : TST after infection stronger than TB patients' level		
	Prevalence of infection			Prevalence of infection		
	I ₁ : 10%	I ₂ : 20%	I ₃ : 30%	I ₁ : 10%	I ₂ : 20%	I ₃ : 30%
S ₁	17.34	34.67	52.01	11.49	22.97	34.46
S ₂	18.18	36.36	54.53	12.97	25.94	38.91
S ₃	13.81	27.63	41.44	11.88	23.75	35.63
S ₄	11.93	23.86	35.79	11.70	23.41	35.11
S ₅	11.65	23.30	34.95	11.65	23.30	34.95

Note: TST: tuberculin skin test, QFT: QuantiFERON®-TB 2nd Generation.
For S₁, S₂...S₅ see notes to Table 1.

A case of T₂ and I₃ shown in the right end column agrees to the column j of Table 2.

率が10%の時25人(1,000人中), 既感染率が20%, 30%ならばそれぞれ50人, 75人となり, これらの値から表中の該当欄の人数を差し引いたものがそれぞれの方策のもとでの化学予防で回避された患者数となる。

患者発生数は, 感染後のツ反分布が患者並み(T₁)の

時には, 「S₂: 発赤30 mm以上にQFT」以外の方策はツ反検査のみの方策に比して患者発生数を少なくすることができる。一方, 感染後のツ反分布が「感染によって増強される」場合(T₂)には, QFTを追加する方策では患者発生数はわずかながら増加する。とくに発赤30 mm

以上に QFT を行う場合 (S_2) に増加幅が大きい。これは QFT の追加によって、数多い既感染者のなかから QFT による偽陰性者が化学予防対象から除外されるためである。

(3) 諸経費を考慮に入れた効果

健診の結果に基づいて化学予防の指示がなされるが、そのために費やされる金額とそれによって発病を免れる患者数との関連をみる (Table 7)。すなわち患者 1 人の予防にかかる経費は、ツ反検査のみの場合には最高 350 万円から最低 70 万円で、これだけ費やして 1 人の患者 (治療費は 122.6 万円) を予防することになる。

QFT の料金が低い場合 (5,000 円) には、QFT を追加する方策は概ね有利であり、とくに発赤 30 mm 以上の者に適用する (S_2) のが有利である。QFT が高価な場合 (10,000 円) には QFT 追加の方策の有利さは低減し、 B_3 - T_2 - I_3 の $S_3 \sim S_5$ (表中網掛け) では単位予防あたりの経費は高くなることもある。

つぎに予防による患者の医療費の節減を考慮に入れた

分析を行う。Table 8 は予防によって節減された患者医療費総額から予防の経費 (ツ反検査, QFT, 化学予防) を差し引いた金額をいろいろなケースについて計算したものである。感染前のツ反が弱く (B_3)、かつ感染後ツ反が増強する (T_2) とき以外の状況で、感染を受ける割合が小さいとき (I_1 : 10%, 方策によっては I_2 : 20% でも) には、ツ反検査だけによる予防措置は経済的にはマイナス効果、つまり健診・化学予防をしても経済的には有利ではない、ということになる。これに QFT を追加した場合には、 B_1 - T_1 - I_1 で 30 mm 以上に 10,000 円の QFT を実施したとき以外は、すべてバランスは正となる。その程度を方策別にみると、曝露前のツ反が弱く、感染でツ反が増強する場合 (B_3 - T_2) には、QFT の単価が 5,000 円ならば概ねツ反検査のみの場合に比して QFT を追加すると利益はわずかに大きくなるが、10,000 円では逆にわずかに小さくなるケースが出てくる (表中網掛け)。それ以外のケースでは QFT の追加は概ね医療費節減のうえでも有用である。もっとも現実的と考えられる B_2 - T_2 で

Table 7 Comparison of costs of chemoprophylaxis and examinations to avert development of one patient

TST before exposure	TST after exposure	Strategy	QFT = @¥5,000			QFT = @¥10,000		
			I_1 : 0.1	I_2 : 0.2	I_3 : 0.3	I_1 : 0.1	I_2 : 0.2	I_3 : 0.3
B_1 : Strong	T_1 : As patients	S_1	3,529,967	1,768,715	1,181,631	3,529,967	1,768,715	1,181,631
		S_2	929,133	634,492	536,278	1,296,409	818,533	659,241
		S_3	862,233	601,581	514,696	1,221,480	782,053	635,578
		S_4	855,762	597,989	512,065	1,220,309	780,818	634,320
		S_5	791,311	565,094	489,688	1,165,843	752,360	614,532
	T_2 : Stronger	S_1	2,152,068	1,153,178	820,215	2,152,068	1,153,178	820,215
		S_2	693,223	526,118	470,416	917,734	646,708	556,366
		S_3	791,708	569,504	495,435	1,103,488	728,880	604,010
		S_4	847,712	594,339	509,881	1,206,676	774,686	630,689
		S_5	791,311	565,094	489,688	1,165,843	752,360	614,532
B_2 : Intermediate	T_1 : As patients	S_1	2,308,832	1,225,988	865,040	2,308,832	1,225,988	865,040
		S_2	769,763	563,661	494,960	1,005,110	689,066	583,719
		S_3	777,200	563,788	492,651	1,066,054	712,975	595,282
		S_4	824,568	584,125	503,978	1,163,291	755,476	619,538
		S_5	791,311	565,094	489,688	1,165,843	752,360	614,532
	T_2 : Stronger	S_1	1,459,504	845,372	640,661	1,459,504	845,372	640,661
		S_2	602,836	485,946	446,982	752,524	573,281	513,534
		S_3	719,217	537,285	476,642	970,988	669,991	569,659
		S_4	817,050	580,711	501,932	1,150,632	749,777	616,159
		S_5	791,311	565,094	489,688	1,165,843	752,360	614,532
B_3 : Weak	T_1 : As patients	S_1	1,392,981	818,943	627,597	1,392,981	818,943	627,597
		S_2	650,235	510,537	463,971	786,635	591,967	527,077
		S_3	643,575	504,399	458,007	821,813	604,423	531,960
		S_4	730,985	542,533	479,715	992,239	679,453	575,191
		S_5	791,311	565,094	489,688	1,165,843	752,360	614,532
	T_2 : Stronger	S_1	940,081	614,517	505,996	940,081	614,517	505,996
		S_2	535,047	455,817	429,407	628,617	518,211	481,409
		S_3	605,303	486,657	447,108	762,774	577,451	515,677
		S_4	725,064	539,829	478,084	982,498	675,051	572,569
		S_5	791,311	565,094	489,688	1,165,843	752,360	614,532

Note: TST: tuberculin skin test, QFT: QuantiFERON-TB[®] 2nd Generation.
For S_1, S_2, \dots, S_5 see notes to Table 3.

Table 8 Comparison of balance of medical costs according to strategy (Balance: Saving of medical costs due to disease prevention vs Cost incurred for examinations and chemoprophylaxis, yen per one person on the average)

TST before infection	TST after infection	Strategy	QFT=@¥5,000			QFT=@¥10,000		
			I ₁ : 0.1	I ₂ : 0.2	I ₃ : 0.3	I ₁ : 0.1	I ₂ : 0.2	I ₃ : 0.3
B ₁ : Strong	T ₁ : As patients	S ₁	-17,663	-8,326	1,011	-17,663	-8,326	1,011
		S ₂	2,022	8,065	14,107	-483	5,554	11,591
		S ₃	4,065	13,962	23,859	46	9,924	19,802
		S ₄	4,834	16,405	27,977	69	11,626	23,183
		S ₅	5,798	17,636	29,473	798	12,636	24,473
	T ₂ : Stronger	S ₁	-12,521	1,958	16,436	-12,521	1,958	16,436
		S ₂	6,404	16,827	27,251	3,703	13,926	24,149
		S ₃	5,694	17,220	28,746	1,602	13,037	24,471
		S ₄	5,025	16,787	28,550	252	11,991	23,731
		S ₅	5,798	17,636	29,473	798	12,636	24,473
B ₂ : Intermediate	T ₁ : As patients	S ₁	-8,303	-6	8,291	-8,303	-6	8,291
		S ₂	3,110	9,031	14,953	1,504	7,320	13,136
		S ₃	5,016	14,808	24,599	1,785	11,470	21,155
		S ₄	5,241	16,768	28,294	814	12,289	23,763
		S ₅	5,798	17,636	29,473	798	12,636	24,473
	T ₂ : Stronger	S ₁	-3,161	10,278	23,716	-3,161	10,278	23,716
		S ₂	7,491	17,794	28,096	5,690	15,693	25,695
		S ₃	6,645	18,066	29,486	3,341	14,583	25,824
		S ₄	5,432	17,150	28,867	997	12,654	24,311
		S ₅	5,798	17,636	29,473	798	12,636	24,473
B ₃ : Weak	T ₁ : As patients	S ₁	-1,283	6,234	13,751	-1,283	6,234	13,751
		S ₂	3,925	9,756	15,587	2,995	8,645	14,296
		S ₃	6,511	16,137	25,762	4,517	13,899	23,280
		S ₄	6,464	17,855	29,245	3,050	14,276	25,502
		S ₅	5,798	17,636	29,473	798	12,636	24,473
	T ₂ : Stronger	S ₁	3,859	16,518	29,176	3,859	16,518	29,176
		S ₂	8,306	18,518	28,731	7,181	17,017	26,854
		S ₃	8,140	19,394	30,649	6,074	17,011	27,949
		S ₄	6,655	18,237	29,818	3,232	14,641	26,049
		S ₅	5,798	17,636	29,473	798	12,636	24,473

Note: TST: tuberculin skin test, QFT: QuantiFERON®-TB 2nd Generation.
For S₁, S₂,...S₅ see notes to Table 3.

はツ反検査のみとの比較では、QFTが5,000円であればQFTの追加はつねに有利であり、QFTが10,000円になってもなお有利である。

考 察

化学予防に関する経費効果分析は、最近しきりに問題にされる HIV 感染者の場合は別にしても、これまでにいくつか行われている。それらは用いる薬剤方式の比較⁹⁾、治療期間の比較¹⁰⁾、対象年齢の限界の決定^{11)~13)}あるいは結核対策のなかでの相対的な利益の評価といった目的のものが多く、本研究のように対象者決定方針に関するものは、ツ反検査の信頼性に対する考慮を中心に分析をした森¹⁴⁾、吉山¹⁵⁾の研究などがあるのみである。本研究は BCG 既接種によるツ反の攪乱の存在下で新たな結核感染診断方式を評価するという新たな視点での経費-効果の分析である。

ここでは日本の BCG 既接種集団における接触者健診

における結核感染の診断に際して、従来のツ反検査に加えて QFT を追加することの利益をいくつかの指標によって評価しようとした。そのために BCG 既接種集団に様々な程度の結核感染が起こったことを想定し、そのツ反分布を模擬し、それに QFT を適用する。

(1) ツ反の分布に関する仮定の妥当性

曝露前の集団におけるツ反の分布 (B₁ ~ B₃) は日常観察される分布にもとづき、典型例として仮想的に設定したものである。感染後のツ反の分布 (T₁, T₂) については確立されたものがないので、両極端のケースを仮定した。分布 T₁ は著者らによる結核患者におけるツ反¹⁶⁾であって (平均 30 mm, 標準偏差 10 mm), 結核既感染者の反応はこれより小さいことはないと考えられる。T₂ は大規模な集団感染事例¹⁷⁾¹⁸⁾において観察されたツ反の分布はしばしば二峰性となり、大きい峰が既感染者の分布を代表すると考えられ、これが多くの場合 50 mm 近辺に位置していることから仮定されたものである。さらに

最近 QFT の応用によって明らかにされる被感染者 (QFT 陽性者) のツ反分布⁴⁾ もやはり平均 51 mm, 標準偏差 20 mm であった。これらにより, BCG 既接種者が結核感染を受けたツ反の分布 T_2 として平均 50 mm, 標準偏差 15 mm の正規分布を仮定した。このような強い反応の原因としては, ①感染-免疫成立直後の反応性の強い状態を反映している, ②既存の BCG 接種後ツベルクリン・アレルギーに感染によるブースター刺激が加わって反応が強化される, ③既存の BCG 接種後ツ反に新たな感染によって作られるツ反が重なって反応が大きくなる, などが考えられる。しかしこれらのどれが, どの程度作用しているのかはよく分からない。今後 BCG 既接種集団におけるツ反と QFT の同時観察例を積み重ねていけば明らかにすることができるであろう。

いずれにせよ, 実際の集団における感染前後のツ反分布の組み合わせは上にあげた $B_1 \sim B_3$ と $T_1 \sim T_2$ による 6 通りのいずれかに近いものとなると考えてよいと思われる。

(2) その他のパラメーター値について

QFT の診断精度 感度 89%, 特異度 98% はそれぞれ治療開始前の結核患者, 看護学生に対して行った QFT 検査成績²⁾ によっている。感度に関しては, これが結核患者であって真の対象である「潜在感染者」ではないので, この値は絶対的に保証されるというものではない。患者のなかにはさまざまな理由で免疫抑制状態にある者があり, 健康な潜在感染者ではこのような患者から得られた QFT 陽性率 (感度) よりも高い可能性がある。しかし一方で感染後特異抗原に対するインターフェロン γ 応答が成立するまでに必要・十分な時間は未だ十分に確立されておらず, 検査の時期によっては感度はもっと低くなることも考えられる。この点も今後の知見の集積を待ちたい。一方, もし看護学生の中に最近の 20 歳に対して推定¹⁹⁾ されているように 1% 程度の既感染者がいたとして, これが QFT 陽性となるとすると, 特異度は 99% 程度に上昇する可能性もある。

また次に述べる陽性的中率を上げるために既感染率の高い集団に対しては陽性カットオフを引き下げることが行われるが, QFT に関してわれわれは 0.10~0.35 IU/mL を疑陽性としており²⁰⁾, これを陽性に含めれば感度は 92%, 特異度は 96% となる。「結果」でみたように, 既感染率が高いところでは, QFT の追加はツ反単独に比して必ずしも有用でないが, この考えを援用すれば QFT は幾分有利なものとなる。

患者発生・化学予防の臨床経過について 既感染者からの患者発生率は 25% と仮定した。これは陽転者を追跡観察した千葉・所沢²¹⁾ による 30 年間の発病率 25%, 予防内服の臨床試験における対照群からの発病率をみた

27% (Ferebee²²⁾) などによる。ここで扱っているのは BCG 既接種の青年集団であるが, BCG 接種の効果はもはや全く残存していないと仮定した。高めの発病率および全症例に対して入院を含む治療の医療費を想定したこととあわせて, これは悲観的な方向の仮定である。一方, 楽観的な仮定としては, 発病した病気の予後 (死亡, 副作用, 治療脱落・失敗, 再発) および二次感染については考慮しなかったことがある。また医療費に関しては患者発生の時間分布に関する時間割引を考慮した 1 件あたりの平均医療費を用いた。化学予防の効果は 60% とした。これは, 米国公衆衛生局が行ったいくつかの臨床試験の総括 (Ferebee²²⁾) などによる成績にもとづく。ただし治療脱落や副作用等については考慮しなかった。このように本研究においては診断プロセス以外の面については様々な単純化と理想化のもとにモデル操作を行ったが, このような条件と比較研究の目的である各方策との間に明らかな交互作用があるとは考えられないので, 結果の妥当性には深刻な影響はないと考えた。

(3) QFT の有用性について

診断・指示の精度 患者接触者の感染を診断し, 化学予防を指示するのにツ反検査だけを用いる方法に比して様々な方法で QFT を用いる時の診断精度を分析した結果は, 感染曝露前の集団のツ反分布が強く, 新たな感染によってツ反は増強されず, しかも伝播が弱い (曝露による感染頻度が低い) 場合に, QFT は大きな有用性を発揮する。とくに不要な化学予防の回避という点で有用であることが示された。逆に感染前のツ反が弱く, 感染によりツ反が増強される場合には有用性は比較的小さく, とくに大量の感染が起こるような場合にそうなる。現実には, モデルで想定した状況のうち感染前のツ反は強く, 感染によってツ反は増強する, という場合がより多いと思われ, 有用性は上記の中間的な程度に期待されることになる。そして有用性は今回の曝露により起こった感染の程度によって左右され, 感染がまばらなほど QFT 追加は有用である。

経費の考慮 上記のように診断精度のうえではツ反検査に QFT を追加することがどんな場合でも常に有用になるとは限らないことがあるが, このようなことがみられるのは, ツ反単独の場合には偽陽性者を多く巻き込みながらも既感染者の捕捉漏れがより少ないことがあるからである。そこで偽陽性者, つまり不要な化学予防の不利益と既感染者発見の利益のバランスを評価することに意義があり, これを経済的な観点から検討した。

まず接触者健診とそれに続く化学予防措置のおかげで成功裏に発病を免れる患者 1 件あたりの経費をみると, QFT の単価が 5,000 円であれば, 概ね QFT の追加はツ反検査単独に比して有利である。しかし QFT 単価が

10,000円になると、上記でみた QFT の有用性が小さくなるケース（感染前ツ反が弱い、感染後ツ反が増強、大量感染が起こった）では QFT 追加が金銭的には不利になることもある。

さらに、発生した患者の治療費も考慮に入れて、関連する全経費のバランスをみた。まず曝露前ツ反が弱くない場合には、高率の感染がなければツ反検査単独では化学予防が経費節減をもたらすことはない。過剰な化学予防による経費のためである。QFT を追加した場合は、大規模な感染の場合（既感染率30%）に発赤30 mm 以上に QFT を追加する方策は例外的にツ反検査単独よりも不利になるが、これは感染を受けた者の捕捉漏れにより発病者を多く出すためである。現実には起きやすいと考えられる中等度以下（既感染率20%以下）の規模の感染ならば QFT の追加はほぼ有利になる（ただし単価が10,000円の場合、感染前ツ反が弱い場合には不利）。

上の2様の観点からみてツ反検査によるスクリーニングの後に QFT を行う方策、とくにツ反発赤20 mm～10 mm 以上に対して QFT を追加する方策は概ね総合的にみて有利なものであるということが出来る。ここで有用性の総合的な指標としては経費バランスしかみておらず、発病や化学予防に伴う苦痛、心理的な負担といったことが考慮されていない。これも考慮する場合には、これらの苦痛を数量化しなければならないが、ツ反単独と QFT 追加（とくに発赤20 mm～30 mm 以上への追加）の比較では発生患者数の差はごくわずか（感染を受ける者の割合が20%以下なら1,000人の集団から1人以下）なので、化学予防からくる苦痛の軽減のほうが明らかに重要と思われる。

なお、濃厚な感染があった場合には、QFT の追加が必ずしも有用でないことがあるが、この場合には、QFT 疑陽性者も感染を受けた者として扱う、場合によって QFT 陰性であっても特にツ反の強い者は既感染扱いにする、といった方式も現実には考えられる。そうすれば QFT 追加の有用性を確保することができよう。

この分析ではツ反検査単独の場合、発赤30 mm 以上の者全員に化学予防という単純な方策を想定したが、実際にはそれよりも丁寧な方策（例、前回のツ反成績を加味するとか、曝露の程度を勘案するとか）で、対象を絞り込むことも行われる。それによつては過剰な化学予防は減らすことができるであろうが、同時に感度を下げるとおそれもある。また化学予防には規則的な服薬の継続が大きな課題であるが、QFT の使用により診断により確信がもてれば、対象者に対してより強力な指導がしうという効果も期待できる。

(4) 要約：経済的損失および心理的損失のバランス

最後に最近の青年の集団に即して最もありそうなシナリオ、つまり曝露前のツ反が中等度で、曝露後のツ反は増強し、感染が10%に起こるようなケースについて、1,000人の集団に検診を行った場合（QFT 単価は5,000円）の経済的得失（経費）および心理的得失（苦痛）のバランスをまとめて表示した（Table 9）。経費節減の欄では千円単位で、人数1,000人の集団に検診をした結果として生じる治療・検査の経費のバランスをみた。例えば S₁（ツ反検査のみ）ではバランスは負で約316万円の出超となる。これに対して苦痛（の増減）に関しては同じ S₁ の方策は13.51人の患者発生を回避する。しかし同時に360人に対して化学予防を行うことが求められる。これに対

Table 9 Balance of economic and psychological loss/gain for 1,000 persons in a population. Cost is in ¥1,000.

[Scenario: Intermediate tuberculin reaction before infection ($B=B_2$), Stronger tuberculin reaction after infection ($T=T_2$), and prevalence of infection of 10% ($I=I_1$), QFT=@¥5,000]

Lower part shows the difference from S₁ (TST only).

Strategy	Cost saved	Pain	
		Patient averted	Chemoprophylaxis
S ₁ : TST only	-3,161	13.51	360
S ₂ : QFT to TST 30 mm +	7,491	12.03	86
S ₃ : QFT to TST 20 mm +	6,645	13.12	99
S ₄ : QFT to TST 10 mm +	5,432	13.30	104
S ₅ : QFT only	5,798	13.35	107
S ₁ : TST only	0	0.00	0
S ₂ : QFT to TST 30 mm +	10,652	-1.48	-274
S ₃ : QFT to TST 20 mm +	9,806	-0.39	-261
S ₄ : QFT to TST 10 mm +	8,593	-0.21	-256
S ₅ : QFT only	8,959	-0.16	-253

Note: TST: tuberculin skin test, QFT: QuantiFERON®-TB 2nd Generation.

してQFTを用いる方策 ($S_2 \sim S_5$) では経費はいずれも入超 (正の節減) で患者発生の回避は S_1 とほぼ同様 (厳密に言えばやや小さい), しかし化学予防の件数は S_1 の4分の1~3分の1である。 S_1 との比較をより明確にするために S_1 と各方策の差をみたのが Table 9 下半分で, S_2 (ツ反30 mm以上の者にQFT) が $S_3 \sim S_5$ に比して最も経済効果は大きく, 化学予防の節減も大きい, 患者発生の回避は少ない。この状況では S_3 あたりが総合的にみて最も有用な方策といえるかもしれない。

結 論

接触者健診においてツ反検査でスクリーニングされた者に対してQFTを追加することは, とくに感染が非常に大量に起こっていない場合には苦痛の軽減および医療経済的に有用であり, 後者の観点からQFT単価が5,000円~10,000円であればほぼ常に有利な方策である。経費や苦痛の統一した尺度がないので, 最善の方策を客観的に決定することはできないが, QFTをツ反検査と併用する場合には, 曝露前のツ反分布などを何らかの方法で把握し, それに基づいてQFT適応のツ反基準を決定すべきである。

本研究は平成16年度厚生労働科学研究補助金新興再興感染症研究事業「小児結核及び多剤耐性結核の予防, 診断, 治療における技術開発」(主任研究者 森 亨) によって行った。本研究の成績の一部は第79回日本結核病学会総会 (特別講演: 新たな結核対策の技術と展望, 2005年4月, 名古屋) で森が発表した。

文 献

- 1) 森 亨 (監修): 保健所における結核対策強化の手引き. 結核予防会, 2003.
- 2) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific Detection of Tuberculosis Infection with an interferon-gamma Based Assay Using New Antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 59-64.
- 3) 原田登之, 森 亨, 宍戸眞司, 他: 集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON[®]TB-2Gの有効性の検討. *結核.* 2004; 79: 637-643.
- 4) 船山和志, 辻本愛子, 森 正明, 他: 大学での結核集団感染における QuantiFERON[®]TB-2Gの有効性の検討. *結核.* 2005; 80: 527-534.
- 5) Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, et al.: Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 107: 65-69.
- 6) 株式会社ニチレイバイオサイエンス (2005年4月価格表)
- 7) 厚生省保健医療局疾病対策課結核・感染症対策室長通知: 初感染結核に対するINHの投与について. 平成元年2月28日, 健医感発第20号.
- 8) 森 亨: 新たな結核対策の技術と展望. *結核.* 2004; 79: 587-604.
- 9) Jasmer RM, Snyder DC, Saukkonen JJ, et al.: Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: A cost-effectiveness analysis based on a multicenter clinical trial. *CID.* 2004; 38: 363-369.
- 10) Snider DE, Caras GJ, Koplan JP: Preventive therapy with isoniazid: Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA.* 1986; 255: 1579-1583.
- 11) Rose DN, Schechter CB, Silver AL: The age threshold for isoniazid chemoprophylaxis. *JAMA.* 1986; 256: 2709-2713.
- 12) Rose DN, Schechter CB, Fahs MC, et al.: Tuberculosis prevention: Cost-effectiveness analysis of isoniazid chemoprophylaxis. *Am J Prev Med.* 1988; 4: 102-109.
- 13) 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.
- 14) 森 亨: 結核対策における意志決定. *結核.* 1993; 68: 33-42.
- 15) 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効果分析. *結核.* 2000; 75: 629-641.
- 16) 森 亨: ツベルクリン反応検査. *結核予防会,* 1999, 35.
- 17) 森 亨: 学校での患者発生時のツベルクリン反応検査の成績. 「結核の統計1984」, 結核予防会, 1984, 11.
- 18) 豊田 誠, 森岡茂治: 高知市中学校における結核集団感染—感染要因と化学予防の効果に関する検討—. *結核.* 2001; 76: 625-634.
- 19) 森 亨: 結核. *呼吸器科.* 2004; 6: 16-21.
- 20) 原田登之, 樋口一恵, 関谷幸江, 他: 結核菌抗原 ESAT-6およびCFP-10を用いた結核感染診断法の基礎的検討. *結核 (印刷中).*
- 21) 千葉保之, 所沢政夫: 結核初感染の臨床的研究. 保健同人社. 1948.
- 22) Ferebee SH: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res.* 1970; 17: 28-106.

Original Article

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF QuantiFERON®-TB 2nd GENERATION
USED FOR DETECTION OF TUBERCULOSIS INFECTION
IN CONTACT INVESTIGATIONS

Toru MORI and Nobuyuki HARADA

Abstract [Purpose] QuantiFERON®-TB-2nd Generation (QFT) has recently been developed as an accurate tool for detecting tuberculosis infection regardless of past history of BCG vaccination. A cost-effectiveness analysis was made on the usefulness of QFT that was used in the contacts investigation of a group of subject exposed to tuberculosis infection.

[Methods] A model was built assuming that a group of youngsters was exposed to an infection source with different degrees of intensity. The distribution of the tuberculin reaction of this group was assumed to be variable according to the history of BCG vaccination and tuberculin testing. Also, the distribution of tuberculin reaction size after the recent exposure is assumed to be different, as has been observed previously. The strategies for investigating this group included giving QFT to subjects having erythema size exceeding 30 mm, 20 mm, and 10 mm as compared with the strategy with the tuberculin test only, or the QFT only. The outcome variables calculated for each strategy were sensitivity and specificity, and predictive values in detecting tuberculosis infection; the number of indications for chemoprophylaxis, the number of tuberculosis patients averted, and the costs incurred in treating tuberculosis patients and chemoprophylaxis cases and testing with tuberculin and QFT were also

considered. The sensitivity (specificity) of the QFT employed in the analysis was 89% (98%) based on our observations.

[Results & Conclusion] It was confirmed that the additional use of QFT would greatly reduce the number of indications for chemoprophylaxis cases that have never been infected and that the use of QFT is cost effective in spite of its relatively high unit cost. It will be useful to decide on the eligibility of QFT testing, i.e., the minimal tuberculin reaction size of subjects to whom QFT is given, based on the assumption of pre-exposure distribution of tuberculin reaction size of the group.

Key words: Tuberculosis infection, Tuberculin reaction, QuantiFERON, Contact investigation, Cost-effectiveness analysis

Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Toru Mori, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: tmori@jata.or.jp)