

図1 ツ反陽性者、陰性者におけるBCG接種後の局所反応の推移 (Hong YP, 1987)

ほど変わらない。このようなことから、日本の現在の0歳児に対する直接接種法の不利益は、現行制度下と比してそれほどものではないといえる。

さらに、今後接種に再指定の予診で結核患者接触歴などを注意して点検し、該当者は接種対象から除外するとか、接種後コッホ現象を示した児に対する綿密な対応が行われれば、そのような損失もかなりカバーできるであろう。

## 2. コッホ現象とその対応

コッホ現象とは、既往の結核感染による免疫がある者に結核菌を接種をした場合、局所にみられるより早期に強く起こり、その経過の早い(したがって治癒も早い)反応であるが、同じことはBCG接種によるチャレンジによってもみられ、さらに最初の免疫がBCG接種やほかの(環境中の)抗酸菌の感染によるものであっても(程度の差こそあれ)観察される。図1は韓国で行われた研究<sup>1)</sup>で、実験的に結核既感染の子ども(ツ反10mm以上)、未感染の子ども(同5mm未満)にBCG接種(皮内接種法)を行い、その後の局所の経過を硬結の大きさで追跡したものである。既感染者では接種後3日頃に反応の最初のピークがみられ、その後2週間頃までに急速に反応は小さくなり、そのまま数カ月の経過で治癒する。一方、未感染者

では接種後3日頃に一次的に弱い反応の高まりがみられるが、その後2週間頃から徐々に反応が大きくなり、4週頃にピークに達し、そのままゆっくりと治癒に向かう。

実際には既感染者では接種後3~10日頃に接種局所の発赤、腫脹、そして針痕部位の化膿がみられ、その後、その急性炎症像は比較的急速に消退し、徐々に癒痕化していく。未感染者では接種直後には針と筒の圧迫による発赤が数時間で消えた後は一見何の反応もないが、10日~2週間頃、針痕に一致して消発赤が生じ、その後は各点が腫脹し、ときに化膿する。この反応は接種後1~2カ月が極期であり、その後3~4カ月頃までに消退・癒痕化する。ただし一部に接種後数日でコッホ現象に似た(ただし弱い)反応がみられるが、この場合にはこの早期の急性炎症反応が消退した後、上記のような正常(未接種)の反応の経過をたどる。これはコッホ現象との鑑別の助けになるであろう。しかし、実際には非結核性(環境中)抗酸菌感染などの混在が考えられ、結核感染によるコッホ現象と他とを鑑別するのは簡単ではない。それらしい早期の反応がみられたらすぐに(接種後2週間以内)ツ反検査を行って陽性の反応がみられれば結核性の可能性が高い。

いずれにせよ、コッホ現象と思われる反応がみ

表1 予防接種後副反応報告書集計報告書によるBCG副反応報告の状況

		全年齢	(再掲) 0歳
総数	602	35.8*	297
1 腋窩リンパ節腫脹(1cm以上)	344	20.5*	224
2 接種局所の膿瘍	79	4.7*	22
3 骨炎, 骨髄炎	5	0.3*	
4 皮膚結核様病変	13	0.7*	8
5 全身性播種性BCG感染症	3	0.2*	1
6 そのほかの異常反応	121	7.2*	28
6A 腋窩以外のリンパ節腫脹	36	2.1*	16
6B 急性の局所反応	19	1.1*	5
6C そのほか	66	3.9*	7
7 基準外報告	37	2.2*	14
7A 局所反応(基準以外の反応)	13	0.8*	1
7B 全身反応(発熱など)	20	1.2*	9
7C そのほか	4	0.2*	4

(平成6年10月1日～平成14年3月31日, \*は被接種者100万人対率の推定)

2: 遷延性の潰瘍を含む。6A: 腋窩リンパ節腫脹とともに時に化膿性リンパ節炎となることがある。

6B: 多くが再接種における「コッホ現象」である。6C: ケロイド形成が大半である。

られた場合には、局所については無治療で観察する一方、結核感染を疑っての対応が必要であり、その具体的な方法については全国的に広く配布された文献<sup>2)</sup>を参照されたい。

## ■副反応への対応と適正接種

### 1. 副反応

BCGは最も安全なワクチンであるが、それでもいくつかの副反応が問題になる。そして一般に早期の接種によってリンパ節腫大、皮膚結核などはやや増加する可能性がある。表1は予防接種副反応報告<sup>3)</sup>のまとめである。ただ、これはあくまでも現場の当事者からの任意の報告に基づくもので、漏れや過剰、不統一があるが、種類と頻度の一応の目安としてみることはできる。

#### 1) リンパ節腫大

BCGによる所属リンパ節(腋窩)の反応で、接種後1カ月頃から発生する。前向き観察<sup>4)</sup>では、明らかにみえるものは0.7%程度、径1cm以上のものは0.4%くらい発生する。多くは腫大後3~6カ月後で無治療で消退するが、これらのうち2%くらいは化膿性の変化を起こしてやがて皮膚面に

穿孔し、排膿する。これも自然治癒するので、手術はもとより化学療法なども不要である。ときに腋窩以外の部位(鎖骨近傍、側頸部など)に生じる。

#### 2) 遷延する局所の潰瘍

局所の変化は正常には接種後1カ月頃が極期であり、3カ月頃には落屑し癒痕化するが、ときにはなお湿潤したままのことがあり、またいったん乾いた後、再度湿潤するようなこともある。混合感染がかかっていると思われる、一般抗生剤の内服や塗布が奏功する。

#### 3) ケロイド

圧倒的に再接種に多く、以前の接種癒痕が強く残っているような者に再接種されたケースに多い。また接種部位が肩峰近くの高位の場合に多い。接種後年余を経てから皮膚の膨隆がひどくなり、はじめて顕在化することも多い。難治である。

#### 4) 皮膚結核様反応

軽いものは接種局所周辺のループス様病変から、全身に散布する多様な発疹(水疱、湿疹様変化など)まで多様である。多くの場合、抗結核剤による化学療法が行われるが、予後は良好である。

## 5) そのほかの副反応

骨炎(骨膜炎, 骨髄炎)や全身性BCG炎(播種)はきわめてまれであり, 後者ではことに先天性免疫不全症候群が関与していることが多い。

## 2. 安全な接種

制度が改まってBCG接種やツ反検査に従事する機会が少なくなり, 一方, 個別接種の普及などのために, 不慣れな職員が相互支援・監視のないままに接種に従事することが多くなる。そしてさまざまな過誤が増えることが危惧される。従事者の技術研修はもちろん, いわゆる「ヒヤリ・ハット対策」<sup>5)</sup>として市町村・医師会・保健所などによる体系的な予防, 対策体制の確立が望まれる。

### 1) 管針の1度押し

管針を2回押圧すべきところを1回しかしなかった。

### 2) 接種部位の誤り

法定の「上腕外側ほぼ中央部」以外の部位, 肩峰に近い部位や臀部, 足裏などへの接種である。単に法令違反ということだけではなく, ケロイド

を始め混合感染などが起こる。

### 3) 管針の複数回使用

被接種者1人1人で代えるべき管針を誤って再度用いられてしまう事故である。

### 4) ツベルクリンとBCGワクチンの混同

懸濁したBCGワクチンをツ反用注射器に詰め, 皮内注射してしまう。正常のBCG接種の何十倍にもあたる量を皮内注射するので, あれから激的な反応が起こる。強力な化学療法が必要になる。

## 文 献

- 1) 洪 永杓: BCG接種による結核感染診断に関する研究. 大韓結核研究院, 1987.
- 2) 森 亨(監修): BCG直接接種の手引き. 結核予防会, 2005.
- 3) 予防接種後副反応・健康状況調査検討会: 予防接種後副反応報告書. 集計報告書(平成13年4月1日~平成14年3月31日), 厚生省保健医療局結核感染症課.
- 4) Mori T, Yamauchi Y, Shiozawa K: Lymph node swelling due to Calmette-Guerin vaccination with multipuncture method. *Tubercle Lung Dis* 77: 269-273, 1996.
- 5) 予防接種ガイドライン等検討委員会: 予防接種間違い防止の手引き. 予防接種リサーチセンター, 2003.

\* \* \*

## 結核感染の新しい診断法： クオティフェロンTB第二世代

\*財団法人結核予防会結核研究所

森 亨

BCG接種の影響を受けずに結核感染の診断を正確に行うことは、結核の対策・診療に携わる者の長年の夢であった。それがQuantiFERON-TB®第二世代(以下QFTと呼ぶ)の出現によってどうやら実現しつつある。

結核感染の診断は通常ツベルクリン皮膚反応検査によって行うが、これはBCG既接種者に対しては特異性の点で大きな問題があった。その検査に用いるPPDが結核菌にもBCGにも交叉して存在する特異性のない抗原だからである。結核の感染を疑ってツベルクリン反応検査をして陽性の反応がでて、これが結核感染によるものなのか、BCG接種によるものなのか、判然としない。

最近開発されたQFTは2つの技術革新から成る。1つは結核菌特異抗原の発見である。デンマークのAndersenらのグループはBCG以外の結核菌群(結核菌、牛型菌を含む)に特異的に見られるタンパク質ESAT-6、CFP-10等を発見し、これらを発現する遺伝子の塩基配列を決定した。

もう1つの技術革新は、感作宿主の末梢血中のリンパ球に抗原を作用させてインターフェロン $\gamma$ を放出させ、これをELISAで簡易に定量するシステムQuantiFERON

の開発である。これはもともとオーストラリアで牛結核の診断のために、従来のツベルクリン反応検査に代わる方法として開発されたもので、当初は当然PPDを抗原として用いていた(第一世代)。これは結核感染の診断のためにはツベルクリン反応検査に匹敵する感度を見せ、米国FDAも承認するところとなったが、特異度、特にBCG接種のもとでは当然といえば当然ながらツベルクリン反応検査以上のものではなかった。これに代わって登場したのが、抗原としてPPDの代わりに上記の特異タンパク(厳密には2種のタンパクを構成するいくつかの選ばれたペプチド)を用いた第二世代である。

我々はこれを治療開始前の結核患者と看護学生(新入生)に適用した<sup>1)</sup>。その結果、陽性率はそれぞれ89%、2%であった。結核患者の応答を結核既感染の健常者の応答と同じと見なし、また看護学生が全員未感染と考えると、QFTは結核感染の診断に関して、感度89%、特異度98%となる。特に看護学生は全員がBCG既接種者であり、ツベルクリン反応は91%が発赤10mm以上、35%が30mm以上という強い反応を持っている集団であることを考えれば、この診

断がBCG接種後のツベルクリン反応を極めて厳密に排除する(特異度が高い)ことは明白である。

結核感染という状態には客観的な絶対基準(Gold Standard)はないが<sup>1)</sup>、その後この診断技術を結核患者発生における接触者への健診に試験的応用した経験では<sup>2~4)</sup>、いずれも極めて納得のいく結果を得ており、先の結核患者での感度は結核感染についても適用し得るとの証拠が固まりつつある。このたびようやく日本でも薬事の承認が下りて、診断薬として販売されるようになり、現在健康保険適用のための申請中である。

この診断技術の使用目的はまず、上記のように結核患者接触者における被感染者の診断であろう。集団であれば、まずツベルクリン反応検査で10mmあるいは20mmなどで足りきりをしてこの方法を使うことも考えられる。次に結核感染のおそれのある医療従事者の結核予防上の使用がある。現在採用時等に二段階ツベルクリン反応検査を行っているが、これはQFTで置き換えるべきであろう。最後に臨床的な鑑別診断としても除外診断上の有用性が期待される。なお、上の特異タンパクは日本で多い非結核性抗酸菌である*Mycobacterium avium* complexに

\*〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24  
E-mail tmori@jata.or.jp

は存在しないが、次に多い *M. kansasii*, や他に *M. marinum* などにはあるので少し注意が要る。

少々高価なことは別として、採血をし、その後12時間以内に処理(抗原刺激)しなければならないことなどの手続き上の不便もあるが、これを解決するための新機軸(第三世代)もテスト中である。さらにその診断上のパフォーマンスについても、化学療法や免疫抑制の影響とか、感染後陽転の時期や長期の応答の消長などについて知見が集積されつつあり、ますますその利用上の信頼性も上がるものと期待される。

さらに新しい抗原やエピトープの発見と利用によっては、感染から発病、治癒、再発へのプロセスのマーカーなども得られる可能性もある。110年前にコッホが発見したツベルクリンを越えるものをやっと今、手に入れた感が深い。

## 参 考 文 献

- 1) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, *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.
- 2) Mori T. Peripheral T Cell Interferon-gamma Responses and Latent Tuberculosis. (from the Authors). *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 98.
- 3) 原田登之, 森 亨, 宍戸真司, 樋口一恵, 関谷幸恵. 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: 637-43.
- 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第二世代 (r) の有用性の検討. *結核* 2005; 80 (掲載予定).
- 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; 170: 65-9.

# 大学での結核集団感染における QuantiFERON®TB-2G の有用性の検討

<sup>1,2</sup>船山 和志    <sup>1</sup>辻本 愛子    <sup>3</sup>森 正明    <sup>1</sup>山本 洋美  
<sup>4</sup>藤原 啓子    <sup>5</sup>西村 知泰    <sup>5</sup>長谷川直樹    <sup>2</sup>堀口 逸子  
<sup>6</sup>森 亨    <sup>2</sup>丸井 英二

**要旨：**〔目的〕大学での結核集団感染事例において、接触者検診に QuantiFERON®TB-2G（以下 QFT）を用い、有用性を検討した。〔対象と方法〕結核患者の発生に際して、有症状期間に大学で接触のあった濃厚接触群と、直接の接触がなかった非濃厚接触群にツベルクリン反応検査と QFT を実施し、比較検討した。〔結果〕濃厚接触群と非濃厚接触群の陽性率は、ツベルクリン反応検査よりも、QFT でより違いがはっきりしていた。また、濃厚接触群では発赤長径 30 mm 未満の者においても QFT 陽性者を認めた。〔考察〕BCG 既接種者の集団では、ツベルクリン反応検査のみで行う感染範囲の特定や、化学予防対象者の絞り込みに問題があることが考えられた。QFT の利用は保健所における接触者検診強化に有用と考えられた。

**キーワード：**集団感染、結核感染、ツベルクリン反応、QuantiFERON®TB-2G、化学予防

## 1. はじめに

平成 16 年の結核予防改正においては、保健所等行政による接触者検診（以下、検診）の強化<sup>1)</sup>がある（同法第 15 条定期外健康診断）。検診受診は、行政に強制力を持たせる内容になっており、これは行政の責任が大きくなることを意味している<sup>2)</sup>。そのため、これまで以上に結核感染の正確な診断ができることが求められる。

現在検診では、結核感染の診断に、主にツベルクリン反応検査（以下、「ツ反」）が用いられている。しかし、ツ反は BCG 接種の影響を受けるため、BCG 既接種者では、正確な診断が困難である<sup>3)4)</sup>。わが国では結核予防法に基づき BCG 接種が実施されており、既接種率は 95% 以上<sup>5)</sup>と言われ、多くの者が BCG 既接種者である。そのため、ツ反のみでの対応では正確性が保証できにくいと考えられる。

今回、われわれは管轄する地域内大学での集団感染事例において、検診にツ反とともに QuantiFERON®TB-2G（以下 QFT）を用いた。この結果から、検診において

QFT を用いる有用性を検討したので報告する。

## 2. 方法

### （1）初発患者

初発患者は横浜市内大学に在籍しかつ同市内に居住する 20 歳代前半の大学生 A である。A は、2003 年 12 月下旬より咳嗽、喀痰出現。症状が持続するため、2004 年 2 月中旬、実家のある a 県内の病院を受診し、胸部 X 線学会分類 I II 1、喀痰塗抹 G7 号、培養陽性（SM 耐性）のため肺結核と診断された。その後 a 県内の保健所から、患者の在籍する大学を所轄する横浜市内保健所（福祉保健センター）に接触者検診が依頼された。

### （2）症例定義

本稿における結核発病者の症例定義は、「2003 年 11 月から 2004 年 3 月の間に初発患者と同じ大学キャンパス内に所属していた学生および職員で、2003 年 11 月から 2004 年 8 月までの間に (a) 喀痰等の検体から結核菌が培養されるか、PCR 検査にて検出された者、(b) 医師により画像診断上結核症と診断された者」とした。

<sup>1</sup>横浜市港北福祉保健センター、<sup>2</sup>順天堂大学医学部公衆衛生学教室、<sup>3</sup>慶應義塾大学保健管理センター、<sup>4</sup>横浜市衛生局感染症難病対策課、<sup>5</sup>慶應義塾大学医学部内科学教室、<sup>6</sup>結核予防会結核研究所

連絡先：船山和志、横浜市港北福祉保健センター、〒222-0032 神奈川県横浜市港北区大豆戸町 26-1  
 (E-mail: ka00-funayama@city.yokohama.jp)  
 (Received 6 Apr. 2005 / Accepted 5 Jul. 2005)

Table 1 The line listing of the TB cases

Index case	ID	Age	Type of TB	Chest X-ray	The time of diagnosis	Smear Gaffky	Sputum culture	Other examination	RFLP test
	A	20s	Pulmonary	I/II	mid-Feb. 2004	7	(+), [Resistance to SM]		—
	B	20s	Pulmonary	r/III1	mid-April 2004	0	(-)	Gastric juice culture (+), [Resistance to SM]	same pattern A
	C	20s	Pulmonary	r/III2	mid-April 2004	0	(+), [Resistance to SM]		same pattern A
Close contacts	D	20s	Mediastinal lymph node	0	mid-May 2004	0	(-)		not done
	E	20s	Pulmonary/Meningeal	r/III1	late-May 2004	0	(-)	Spinal fluid culture (+), [Resistance to SM]	same pattern A
	F	20s	Pulmonary/Pleural	r/III1P/	late-May 2004	2	(+), [Resistance to SM]		not done
	G	20s	Pulmonary	r/III1	early-June 2004	0	(-)	Gastric juice culture (+), [Resistance to SM]	same pattern A
	H	20s	Pulmonary	r/III1	late-July 2004	0	(-)		not done
Non-close contacts	I	20s	Pulmonary	r/III2	mid-May 2004	0	(-)	Gastric juice culture (+), [Resistance to SM]	same pattern A
	J	20s	Pleural/Peritoneal	r/P/	late-May 2004	0	(-)	Gastric juice culture (+), [Resistance to SM]	same pattern A

SM = Streptomycin

接触者の程度は、有症状期間に初発患者と一度でも室内での接触があった大学の学生と教職員を「濃厚接触群」、初発患者と有症状期間に室内での接触のないもの、学科や講義に関連性のある学生と教職員を「非濃厚接触群」とに区別した。

(3) 二次発生結核発病者

結核患者発症経過を Fig. 1に、結核の二次発生の時系列分布を Fig. 2に、結核発病者の概況の一覧表を Table 1に示す。

(4) 検診の実施

結核感染の把握のため、横浜市の結核対策マニュアル<sup>6)</sup>に従い、同心円法の考えに基づいてまず濃厚接触群に胸部X線撮影、ツ反およびQFT検査を実施した。ここで被感染者が多く認められたため非濃厚接触群に対しても同様の検査を実施した。ツ反には一般診断用PPDを使用し、48時間後に判定を行った。判定は横浜市福祉保健センターの医師が担当した。QFT検査は結核研究所において既定の方法<sup>7)8)</sup>に則り行われた。

(5) 統計学的方法

ツ反発赤径の平均値の比較にはt検定を、陽性率の比

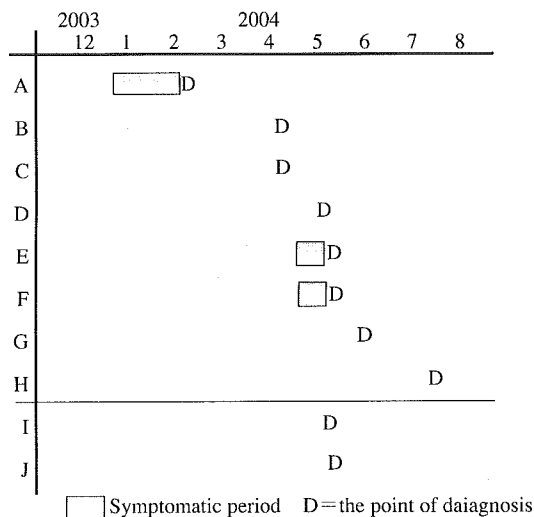


Fig. 1 Schematic chart of TB patient's periods

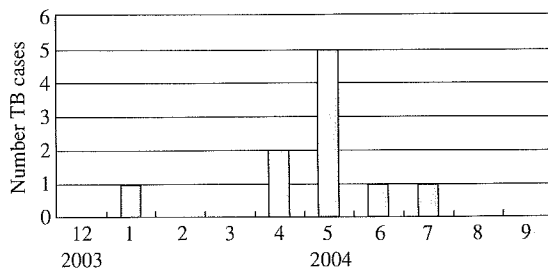


Fig. 2 Epidemic curve of TB cases

較にはカイ自乗検定を、また群間の陽性率の傾向の検定には傾向のカイ自乗検定を用いた。これらの計算には Epi Info 3.3 を使用した。

### 3. 結果

#### (1) 二次患者の発見

有症状期間に接触のあった大学の学生と教職員（濃厚接触群）の286名全員に対し胸部X線検査を実施した。その結果、3名に発病者が発見された。〔B：20代，肺結核，喀痰塗抹（-），培養（-），胃液塗抹（+），培養（+），C：20代，肺結核，喀痰塗抹（-），培養（+），G：20代，肺結核，喀痰塗抹（-），培養（-），胃液塗抹（+）〕。濃厚接触群（280名）の中から有症状受診で医療機関にて4月中旬から5月に3名の発病者〔D：20代，肺門リンパ節結核，喀痰塗抹（-），培養（-），E：20代，結核性髄膜炎，喀痰塗抹（-），髄液塗抹（-），培養（+），F：20代，肺結核，結核性胸膜炎，喀痰塗抹G2号，培養（+）〕が発見された。7月には実習機関提出用の健康診断での胸部X線検査で1名の発病者〔H：20代，肺結核，喀痰塗抹（-），培養（-）〕が発見された。また，4月に実施された大学の定期健診の胸部X線検査で，初発患者と有症状期間に接触のないものの，学科や講義に関連性のある学生（非濃厚接触群）から2名の発病者〔I：20代，肺結核，喀痰塗抹（-），培養（-），胃液塗抹（+），培養（+），J：20代，肺結核，結核性胸・腹膜炎，喀痰塗抹（-），培養（-），胃液塗抹（+），培養（+）〕が発見された。

感染源調査のため，結核菌DNAのRestriction Fragment Length Polymorphism（以下RFLP）分析を結核研究所に依頼し実施した。初発患者Aと，発見された発病者9名（B～J）の中で菌株の得られた7名（B，C，E，F，G，I，J）のうち，6名（F以外）で実施したところ，すべて結核菌RFLPパターンが一致した。Fでは，諸般の事情でRFLP分析は実施できなかったが，薬剤耐性検査で初発患者と同様の耐性（SM耐性）を認めた。

#### (2) 大学における結核発病者の遡り調査

2001年以降，同じ大学キャンパス内で発見された結核発病者は1名〔2002年1月登録，20代，肺結核，喀痰塗抹G5号，培養（+）〕であった。しかし，接触者検診と，2年間の経過観察からの発病者は認められなかった。疫学調査でも本件の初発患者との関係はなく，薬剤耐性検査でもSM耐性は認めなかった。

#### (3) 結核感染調査

##### ① ツベルクリン反応検査

濃厚接触群（286名）で，39歳以下の者266名のうち，同意の得られた224名（受診率84.2%）（平均年齢22.7歳）にツ反を実施した。その結果，ツ反発赤長径平均37.2mm，標準偏差22.1mm，中央値33.5mm，10mm未満16名（7.1%），10～19mm35名（15.6%），20～29mm45名（20.1%），30mm以上128名（57.1%）であった。

非濃厚接触群369名のうち，ツ反を実施した242名（受診率65.6%）（平均年齢22.2歳）では，ツ反発赤長径平均17.7mm，標準偏差13.3mm，中央値15mm，10mm未満67名（27.7%），10～19mm80名（33.1%），20～29mm51名（21.1%），30mm以上44名（18.2%）であった。両群を比較してみると，発赤長径平均値は，濃厚接触群が非濃厚接触群より有意に大きかった（ $P < 0.01$ ）。また，発赤長径10mm未満，10～19mmにおける人数の占める割合は，ともに濃厚接触群より非濃厚接触群で有意に多く（ $P < 0.01$ ），30mm以上の者の割合は濃厚接触群が有意に多かった（ $P < 0.01$ ）（Table 2）。

##### ② QuantiFERON<sup>®</sup>TB-2Gによる検査

濃厚接触群におけるQFTはIFN- $\gamma$  0.35 IU/ml以上を陽性，0.1 IU/ml以上0.35 IU/ml未満を疑陽性，0.1 IU/ml未満を陰性<sup>9)</sup>とした。対象はツ反の如何を問わず，39歳以下の者266名とし，書面による説明を行い同意が得られた245名（受診率92.1%）に行った。その結果は，陽性者76名（31.0%），疑陽性者41名（16.7%），陰性者128名（52.2%）であった。そのうち，ツ反を実施した220名（受診率82.7%）では，ツ反発赤長径平均37.5mm，標準偏差22.1mm，中央値34mm，30mm以上127名（57.7%）であり，ツ反を受けた者全員（224名）とほとんど違い

Table 2 Comparison of tuberculin test results and QFT results between close contacts and non-close contacts

Tested	Tuberculin reaction (Erythema size)						QFT			
	Mean (mm)	SD (mm)	< 10 mm	10-19 mm	20-29 mm	≥ 30 mm	Positive	Intermediate	Negative	
Close contacts	220	37.5	22.07	15 (6.8%)	33 (15%)	45 (20.5%)	127 (57.7%)	72 (32.7%)	37 (16.8%)	111 (50.5%)
Non-close contacts	242	17.7	13.28	67 (27.7%)	80 (33.1%)	51 (21.1%)	44 (18.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	238 (98.3%)
p value	p<0.01		p<0.01	p<0.01	n.s.	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

QFT: QuantiFERON<sup>®</sup>-TB 2nd Generation

n.s. = not significant



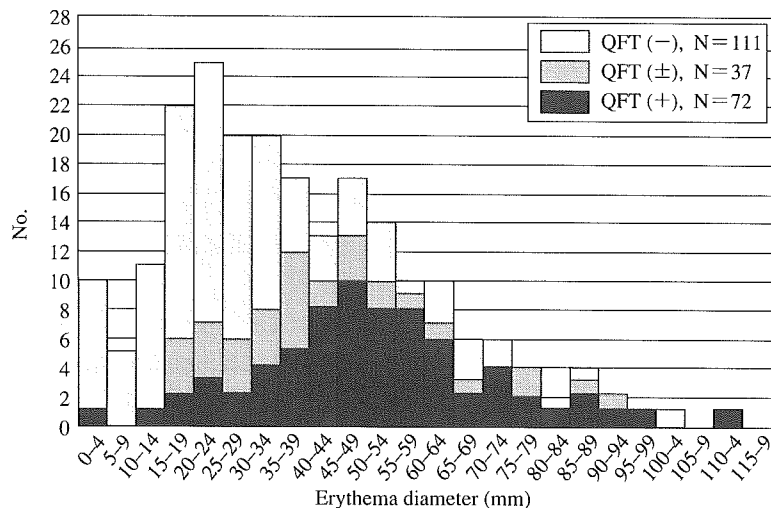


Fig. 3 Distribution of close contacts according to tuberculin erythema size (Number tested = 220)

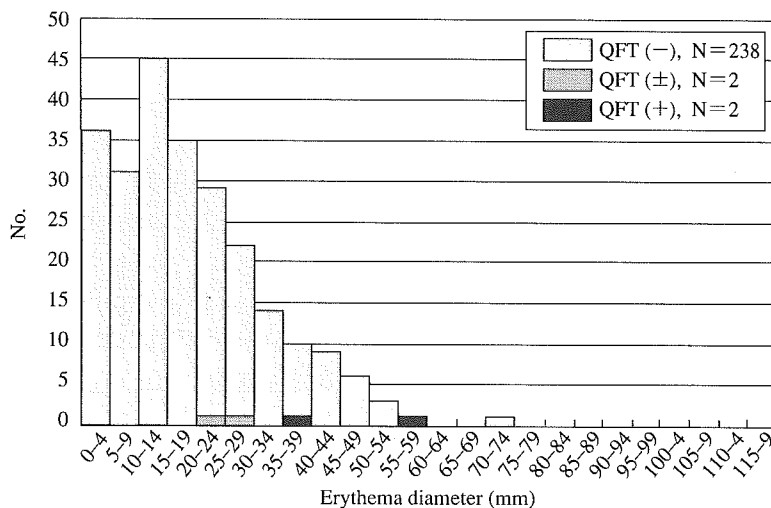


Fig. 4 Distribution of non-close contacts according to tuberculin erythema size (Number tested = 242)

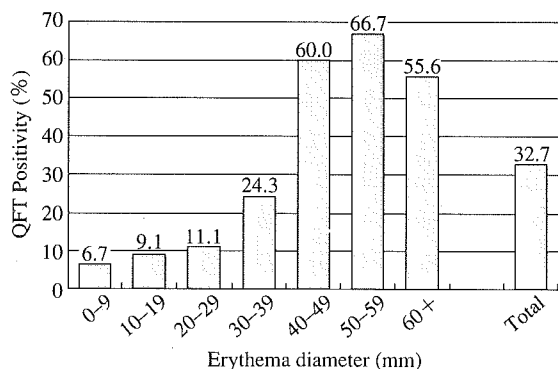


Fig. 5 QFT-positivity according to erythema size

は見られなかった。QFTでは、陽性者72名(32.7%)、疑陽性者37名(16.8%)、陰性者111名(50.5%)で、これもやはりQFT受検者全員とほとんど同じであった(Fig. 3, Table 2)。

非濃厚接触群においてQFTを実施した266名(受診率72.1%)では、陽性者3名(1.1%)、疑陽性者3名(1.1%)、陰性者260名(97.7%)であった。ツ反を実施した242名は、すべてQFTを実施しており、陽性者2名(0.8%)、疑陽性者2名(0.8%)、陰性者238名(98.3%)であった。またツ反発赤長径30mm以上の者44名のうち、QFT陽性者は2名(4.5%)であった(Fig. 4, Table 2)。

濃厚接触群におけるQFT陽性率をツ反発赤径別に見るとFig. 5のように、0~9mm, 10~19mm, 20~29

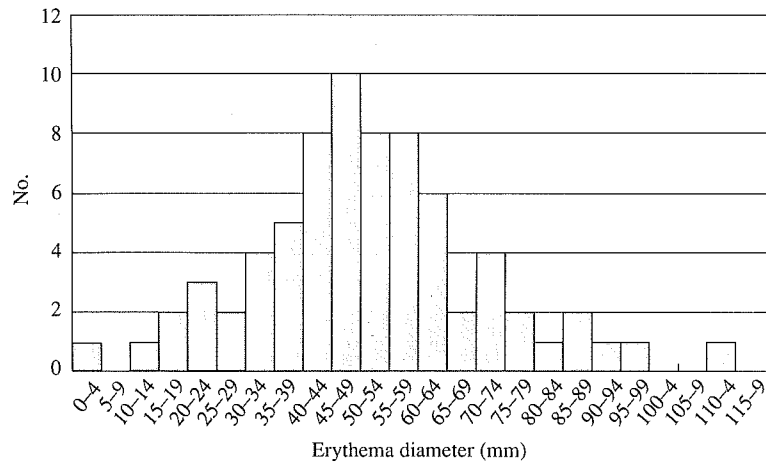


Fig. 6 Distribution of close contacts with positive QFT according to tuberculin erythema size (Number tested = 72)

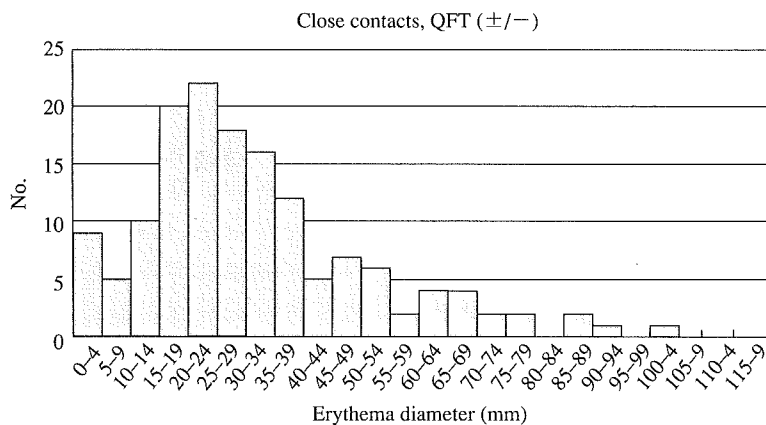


Fig. 7 Distribution of close contacts with negative and doubtful QFT according to tuberculin erythema size (Number tested = 148)

mm, 30~39 mm, 40~49 mmと順次陽性率は高くなっていった(直線傾向のカイ自乗値=44.5, 自由度=1,  $p < 0.01$ )。ただし発赤径が40 mm以上になると発赤径とQFT陽性率の相関はもはやなくなっていた。ツ反発赤径30 mm以上の者のQFT陽性者は63名(49.6%), 疑陽性者は25名(19.7%)であった。また発赤径が29 mm以下の者ではそれぞれ9名(9.7%), 12名(12.9%)であった。

濃厚接触群におけるQFT陽性者のツ反発赤径の分布は定型的な正規分布(平均50.8 mm, 標準偏差20.3 mm)(Fig. 6)であり, これを除いた濃厚接触群の分布(平均31.0 mm, 標準偏差19.9 mm)(Fig. 7)とは明らかに区別された。なお, 非濃厚接触群の発赤径分布は平均17.7 mm, 標準偏差13.3 mmで, 上記よりもさらに左方に偏位していた(Fig. 4)。

#### 4. 考察

ツ反の分布を見ると, 濃厚接触群においては, 非濃厚接触群と比較して発赤長径30 mm以上の者が明らかに多く, 分布は右方偏位しており, 集団感染において見られるとされる典型的な「二峰性分布」<sup>10)</sup>ではないものの, 大規模な感染の存在が疑われた。しかし, このことは両群のQFT陽性率の比較によって決定的に証明された。つまり, 濃厚接触群では, 陽性者72名(32.7%)と疑陽性者37名(16.8%)をあわせて109名(49.5%)で, 全体の約半数を占めた。しかし, 非濃厚接触群では, 陽性者2名(0.8%), 疑陽性者2名(0.8%)の4名(1.6%)であった。後者は, 森らの推計した日本人の20代における結核既感染率の1~2%<sup>11)</sup>とほぼ同じ結果であり, QFTによる結核感染診断の感度89.0%, 特異度98.1%との報告<sup>9)</sup>から, 非濃厚接触群における集団感染は否定的である一

方、濃厚接触群では40%を超える者が感染を受けたものと判断された。

濃厚接触者において予防内服者選定の基準を従来どおり、「ツ反での発赤30 mm以上」とすると、57.7%がこれに該当する。これをQFTによって判定するとその該当者中69.3%が陽性・疑陽性者であり、ツ反のみによる化学予防適応例の30.7%は過剰ということになる。一方、ツ反発赤径が30 mm未満で化学予防に該当しない者の22.6%がQFT陽性・疑陽性である。つまりツ反だけによる場合にはこれだけの「見落とし」をすることになる。このようにQFTはツ反による化学予防適応の両様の過誤を訂正する点で重要な有効性がある。なお、ここでQFT疑陽性も「本来の化学予防適応」(既感染)に含めたのは、この事例のようにQFT陽性率が高く、既感染率が高いと考えられる集団に対しては診断基準(カットオフ)を低い値に設定して(つまり疑陽性も陽性と同様に扱って)、診断の感受性を高め、偽の陰性(見落とし)を減らすためである<sup>9)</sup>。

結核患者におけるツ反は平均値を発赤長径30 mm近傍にもつ正規分布<sup>12)</sup>であり、BCG既接種者の既感染者(潜在感染者)ではさらにツ反が強くなるのがこれまでも示唆されて<sup>13)</sup>おり、またこのことはQFTによる断片的な観察からも支持されてきた<sup>3)</sup>。本事例はこれをきわめて明確に証明している。つまり、濃厚接触群で、QFT陽性者のツ反発赤長径は平均値50.8 mm、標準偏差20.3 mmの正規分布であった(Fig. 6)。既往のBCG接種における結核感染後ツ反が右方移動する程度は、感染に先行するBCG接種後ツ反の強さに依存すると考えられるが、具体的には今後の研究課題である。これまで報告された集団感染例の感染曝露集団で見られたツ反発赤径分布のモードは多く50 mm前後のことが多かった<sup>14)</sup>。仮にBCG既接種の潜在感染者集団のツ反の発赤平均が50 mm、標準偏差が20 mmとすると、正規分布の理論から発赤が30 mm以下になる者は16%ほどあり、発赤30 mm以上を既感染とする判定ではそれだけの見落としを免れ得ないことになる。

なお、潜在感染者におけるツ反が結核患者よりも強い可能性については、BCG接種歴とは別に、潜在感染から発病に到る過程でツ反の抑制・減弱が起こるとする議論がある<sup>15)</sup>。このような点についても今後QFTによって結核感染の診断が正しく行われるようになれば明らかにすることができるであろう。

Fig. 5のように、ツ反発赤径が大きくなるにつれ、順次QFT陽性率が高くなる傾向を示すことは、BCG接種後ツ反と感染によるツ反の合成分布の中で後者が右方に偏倚していることを反映している。同時に、40 mm以上ではQFT陽性率が上昇しないことは、BCG既接種者の

中には未感染でも40 mm以上の者がかなりいて、その分布が既感染者の分布をすっぱり覆っていることを示している。

しかし、QFTにもさまざまな問題点がある。特異度、とくにBCG接種や多くの非結核性抗酸菌感染の影響のもとでの特異度についてはほぼ問題がないといえるが、感度は発赤を用いたツ反には劣り、完全に偽陰性者を除くことはできない。そのため、疫学的調査や他の検査結果などから多角的に感染の有無を判断し、その後の経過観察を考えなくてはならない点はツ反の場合と変わらない。また、QFTでは、感染してからどのくらいの期間で陽性となるのか、経時的に見た時の結果の変動、最低採血量や採血後12時間以内の処理の必要性<sup>3)16)</sup>等の問題があり、今後の改善が待たれる。

本事例では、大学での集団感染の検診に際し、QFTを実施した。その結果、より正確な結核感染の診断を可能にし、感染範囲の特定に有用であった。このことは、結核予防法改正における、保健所での接触者検診の強化につながると考えられた。また、感染の範囲を特定することで、不必要に検診範囲を拡大しなくてすみ、保健所の限られた人的、物的資源を有効に活用することが可能となった。さらに、化学予防対象者を絞り込むことにより、化学予防実施に伴う保健所での管理の負担を軽減することにもつながった。また、検診対象者においても、被曝や不必要な化学予防に伴う副作用等のデメリットを軽減できると考えられた。同時にツ反では把握しきれなかった潜在感染者を補足し得たことで化学予防の効果を大きくすることができた。

なお、きわめて特異的なことであるが、非濃厚接触群に分類された者から2名の結核発症者(H, I)が発見され、濃厚接触群から発見された結核発症者や初発患者と結核菌RFLPパターンが一致した。「非濃厚接触群」の中にも実際には濃厚な接触者が混入している可能性や、今回われわれが解明し得なかった感染ルートの存在する可能性などがあり、今後十分な経過観察が重要である。しかし、濃厚接触群からの発病者にしても、かなり短い時間の近接での接触とも言い難い接触関係の者も含んでおり、そのような者の中から多数のQFT陽性者が出ていることは、この菌株の感染伝播能力に特異なものを感じさせた。決して軽々に断定することは避けなければならないが、この事例もいくつかの集団感染事例<sup>17)~19)</sup>に見られるような、きわめて疎な接触で大量の感染・二次発生が起こった特異な事例として今後の検討課題として残されるべきである。ただし本例においてはQFTの援用により、非濃厚接触者における感染を把握し得たので、不必要に検診範囲の拡大を検討したり、化学予防の適応条件を緩めたりすることを避けることができた。

最後に、①Fig. 6 (濃厚接触の潜在感染者)、②Fig. 7 (濃厚接触の未感染者)、③Fig. 4 (非濃厚接触者)のツ反の分布が、この順で左に移行する、つまり弱くなることが観察された。本来であれば②、③は同等になるはずであるが、そうならなかったことは奇異である。濃厚接触者の中に感染を受けてもQFT応答が疑陽性に達しないようなさらに弱い潜在感染者がおり、それが②に含まれているのかもしれない。ちなみにINF- $\gamma$  応答のカットオフを0.05にまで下げて、それに達しない濃厚接触者のツ反を見たところ、発赤径分布は平均27.3 mm、標準偏差18.9 mmで、濃厚接触者の未感染者と比較し、有意な差を認めなかった。いずれにせよ、これについてはQFT陽転の時期などとの関連も含めて今後の研究課題とした。

### 謝 辞

今回の集団感染対策は、当該大学保健管理センターや結核予防会結核研究所と協力して行いました。各機関の皆様にご感謝致します。また、QFT検査等、諸般にわたり多大なご協力をいただいた抗酸菌レファレンスセンター免疫検査科長原田登之先生に深謝致します。

### 文 献

- 1) 結核予防法の一部を改正する法律. 2004年6月.
- 2) 森 亨：新たな結核予防制度に向けて. 複十字. 2004 ; 297 : 2-5.
- 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診断法 QuantiFERON<sup>®</sup>TB-2Gの有効性の検討. 結核. 2004 ; 79 : 637-643.
- 4) 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 ; 170 : 65-69.
- 5) 徳地清六：「新 BCG 接種の理論と実際」, 森 亨監修, 結核予防会, 東京, 2002, 106-109.
- 6) 横浜市保健所における結核の積極的疫学調査. 平成13年7月, 横浜市衛生局.
- 7) Andersen P, Munk ME, Pollock JM, et al.: Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet. 2000 ; 356 : 1099-1104.
- 8) 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.
- 9) 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 QuantiFERON<sup>®</sup> TB-2G の基礎的検討. 結核. 2004 ; 79 : 725-735.
- 10) 青木正和：「結核集団感染」. 結核予防会, 東京, 1998, 62-63.
- 11) 森 亨：結核の現状と対策. 日本内科学会雑誌. 2001 ; 90 : 111-115.
- 12) 森 亨：「ツベルクリン反応検査」. 結核予防会, 東京, 1995, 27-29.
- 13) 厚生省保健医療局結核感染症対策室監修：「結核定期外健康診断ガイドラインとその解説」. 結核予防会, 東京, 1993, 81-91.
- 14) 森 亨：「結核の統計 1984」. 厚生省保健医療局結核難病課編. 結核予防会, 東京, 1984, 11.
- 15) ATS: The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis. 1981 ; 124 : 356-363.
- 16) 森 亨：新たな結核対策の技術と展望. 結核. 2004 ; 79 : 587-604.
- 17) Valway SE, Sanchez MP, Shimmick TF, et al.: An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. N Engl J Med. 1998 ; 338 : 833-839.
- 18) 高松 勇, 亀田 誠, 豊島協一郎, 他：15名の患者発生を見た結核集団感染事例. 結核. 1997 ; 72 : 332.
- 19) 高知市結核集団感染報告書. 第2報. 平成13年2月. 高知市.

## Original Article

USEFULNESS OF QuantiFERON<sup>®</sup>TB-2G IN CONTACT INVESTIGATION OF A TUBERCULOSIS OUTBREAK IN A UNIVERSITY

<sup>1,2</sup>Kazushi FUNAYAMA, <sup>1</sup>Aiko TSUJIMOTO, <sup>3</sup>Masaaki MORI, <sup>1</sup>Hiromi YAMAMOTO,  
<sup>4</sup>Keiko FUJIWARA, <sup>5</sup>Tomoyasu NISHIMURA, <sup>5</sup>Naoki HASEGAWA, <sup>2</sup>Itsuko HORIGUCHI,  
<sup>6</sup>Toru MORI, and <sup>2</sup>Eiji MARUI

**Abstract** [Purpose] This study examined the usefulness of QuantiFERON<sup>®</sup>TB-2G (QFT) i.e., a novel technique for detecting tuberculosis infection based on the whole blood interferon-gamma response to specific antigens, in the investigation of a tuberculosis outbreak among university students.

[Subjects and Method] One university student was diagnosed as smear-positive pulmonary tuberculosis. In order to determine the extent of tuberculosis infection among contact students, tuberculin skin tests and QFT were performed on the close-contact group (220 people), as well as on the non-close-contact group (242 people).

[Results] Nine students were found to be TB either clinically or on the X-ray screening in the contact investigation. In the close-contact group, the QFT-positive rate was 32.7%. The proportion of those exhibiting tuberculin reactions with erythema diameters of 30 mm or larger was 57.7%. In the non-close-contact group, the QFT-positive rate was only 0.8%, as expected from the current healthy Japanese youths of this age. In contrast, strong tuberculin reactions with erythema of 30 mm or larger were seen in 18.2% in the latter group, most likely due to the previous history of BCG vaccination.

[Conclusion] QFT was clearly demonstrated to be a useful method for diagnosing tuberculosis infection, especially

among subjects who show tuberculin reactivity due to past BCG vaccination. At the same time, the current criteria for the indication of chemoprophylaxis based on the strong tuberculin reaction were considered to be unreliable, causing many subjects with strong reactions to be given unnecessary preventive medications.

**Key words:** Tuberculosis outbreak, Latent tuberculosis infection, Tuberculin skin test, QuantiFERON<sup>®</sup>TB-2G, Chemoprophylaxis

<sup>1</sup>Yokohama City Kohoku Public Health and Welfare Center, <sup>2</sup>Public Health Department of Faculty of Medicine, Juntendo University, <sup>3</sup>Health Center Keio University, <sup>4</sup>Yokohama City Bureau of Public Health, Infectious and Intractable Diseases Department, <sup>5</sup>Department of Medicine, School of Medicine, Faculty of Medicine, Keio University, <sup>6</sup>Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Kazushi Funayama, Yokohama City Kohoku Public Health and Welfare Center, 26-1, Daizutocho, Kohoku-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 222-0032 Japan. (E-mail: ka00-funayama@city.yokohama.jp)

# 接触者検診における全血インターフェロングamma アッセイを用いた結核感染の診断

— QuantiFERON<sup>®</sup> TB-2G を用いた検討 —

<sup>1</sup>宮下 裕文    <sup>2</sup>樋口 一恵    <sup>1</sup>東山 典子    <sup>1</sup>沖 智子  
<sup>2</sup>原田 登之    <sup>2</sup>関谷 幸江    <sup>2</sup>穴戸 眞司    <sup>2</sup>森 亨

**要旨:**〔目的〕大規模な接触者検診の場において、QuantiFERON<sup>®</sup> TB-2G (QFT) の有用性を検討した。〔対象および方法〕医療機関職員が初発患者 (G7) である集団感染事例において、最濃厚接触群 11 人、濃厚接触群 33 人および非濃厚接触群 3,791 人に分け、最濃厚接触群と濃厚接触群にはツ反、胸部 X 線検査および QFT 検査を実施した。非濃厚接触群の QFT 検査については、ツ反陽性者と胸部 X 線結果から感染の可能性がある者について行った。〔結果〕最濃厚接触群、濃厚接触群および非濃厚接触群においてツ反の発赤長径 30 mm 以上 (BCG 未接種者は 10 mm 以上) の者は、各群 7 名、7 名、277 名であった。一方 QFT 検査の陽性者は、最濃厚接触群で 3 名、濃厚接触群で 2 名、非濃厚接触群においては検査可能だった 225 名中 5 名が陽性であった。〔結論〕今回の事例を、ツ反の結果のみで評価した場合、非常に大規模な集団感染と見なすことになったが、QFT 検査の結果では、初発患者からの感染者は、最濃厚接触群にとどまることが示唆された。QFT 検査を導入し、特異度高く結核感染を診断することは、今後の接触者検診に多大なる恩恵をもたらすと考えられる。

**キーワード:** 結核集団感染, 接触者検診, QFT, 潜在性結核感染, ツベルクリン反応, 予防内服

## はじめに

接触者に対する予防内服の適応決定に関しては、正確に結核感染を診断することが重要であるが、その診断法はこれまでツベルクリン反応 (以下、ツ反) が広汎に使用されてきた。しかし、ツ反で用いる PPD は結核菌の加熱滅菌培養液から結核菌産生する蛋白質を粗精製したもので複雑な抗原の混合物であり、BCG や非結核性抗酸菌の持つ抗原と高い類似性を持つ。このため、ツ反は結核感染のみならず BCG 接種、あるいは非結核性抗酸菌感染でも陽性反応を示すことが知られている<sup>1)</sup>。しかも BCG 接種後のツ反は接種回数、接種からの時間経過、その後のツ反検査によるブースター現象などによって様々に変わり得る<sup>2)</sup>。大部分の日本人は BCG を接種されているため、結核感染のみをツ反で正確に診断することはきわめて困難である。接触者検診の目的は感染源、発

症者の早期発見はもとより、未発症の潜在性結核感染の治療対象者を早期発見、早期治療することであり、同一集団での二次患者の発生を最小限に止めることにある。しかし現在のところこの目的に資する手段は、やはりツ反のみである。

近年、結核菌遺伝子の解析が進み、結核菌群と限られたごく少数の非結核性抗酸菌 (*Mycobacterium bovis* var. BCG を除く) にのみ存在する蛋白 ESAT-6 と CFP-10 が見出され、さらにこれらの蛋白は抗原として T 細胞より強いインターフェロング gamma (IFN- $\gamma$ ) の産生を誘導する活性を持つことが報告された<sup>3)~6)</sup>。すなわち、これらの蛋白を刺激抗原として用いることにより、BCG 接種あるいは非結核性抗酸菌感染から、結核感染を正確に区別できる診断法の開発が可能になってきた。これと並行し、最近全血を PPD で刺激し、産生される IFN- $\gamma$  量を測定することにより結核菌感染を簡易に診断するキット

<sup>1</sup>福井健康福祉センター, <sup>2</sup>結核予防会結核研究所

連絡先: 宮下裕文, 福井健康福祉センター, 〒918-8540 福井県福井市西木田 2-8-8

(E-mail: h-miyashita-sd@pref.fukui.lg.jp)

(Received 7 Apr. 2005 / Accepted 6 Jul. 2005)

(QuantiFERON<sup>®</sup>-TB, Cellestis社)が開発され、ツ反に代わる結核感染診断法として用いられるようになった<sup>7)</sup>。この両者を組み合わせ、特異蛋白 ESAT-6と CFP-10を抗原として全血を刺激し、産生される IFN- $\gamma$ 量を測定することにより結核菌感染を診断するキットが QuantiFERON<sup>®</sup>-TB-2G (QuantiFERON<sup>®</sup>-TB-第2世代, Cellestis社, オーストラリア; 以下単に QFTと呼ぶ)として開発された。BCG接種が広範に行われている日本における QFTの治験では、QFTは未治療の結核患者においてきわめて優れた感度を持ち、同時に特異度も非常に高いことが示された<sup>8)</sup>。さらに最近、QFTは潜在性結核感染をも検出できることが報告されている<sup>9)10)</sup>。今回、福井県内の医療機関職員からの結核患者発生に伴う接触者検診において、通常の検査に加え QFT検査を行い総合的に解析したので報告する。

## 対象および方法

### 1. 初発患者

平成15年5月17日に、外来に勤務する職員(女性, 40歳代)が肺結核と診断された。胸部X線で右上中肺野に浸潤影と直径約5cmの空洞を伴う結核病変を認め(Ⅱ2), 喀痰塗抹検査で抗酸菌陽性(ガフキー7号), PCRにて *M. tuberculosis* complex 陽性と診断された。

発症は平成14年11月頃から軽い咳, 平成15年1月~2月にかけてたまに出る咳, 易疲労感を自覚する。平成15年4月中旬頃より発熱, 食欲低下出現, 咳症状も増悪したため, 内科医院を受診し上記TBと診断される。平成15年5月17日より結核指定病院へ入院となり, 治療開始となった。

初発患者の勤務時間は月曜日から木曜日の午前9時から午後6時, また金, 土曜日は午前9時から12時, 有症状期間の平成14年11月1日から平成15年5月17日の期間は無欠勤であった。以上の経過より接触者検診の重要度ランクは「最重要」として接触者検診を行った<sup>2)11)</sup>。

### 2. 接触者検診

#### (1) 家族

初発患者は夫, 子供3人, 夫の両親の6人と同居生活していた。この6人に対し, ツ反と胸部X線検査(以下, 胸部XP)を行った。初発患者との接触状況は食事の際の接触が共通にあり, 子供は夜間の激しい咳き込みを平成15年4月頃より頻回に見ていた。ツ反および胸部XPの評価に際し考慮すべき既往症として, 夫の父親が20歳に肋膜炎の治療歴, 子供のうち1人が, アレルギー性皮膚炎にてステロイド外用薬, 抗アレルギー薬と増悪時にはステロイド剤の内服を行っていた。

#### (2) 医療機関職員

当該医療機関職員は, 外来部門と病棟部門に分かれて

おり, 外来で同室勤務していた者5名の接触頻度は, 週6日で, 昼食時間を含め1日約8時間を共にしていた。一方, 病棟勤務者33名の初発患者との接触頻度は, 外来の応援, 昼食時, 更衣室での接触を含め, 概ね週に1回8時間程度であった。これら共通の接触時間を積算すると, 外来で同室勤務者は(8時間/日×24回/月×6.5カ月)÷1248時間の接触となり, 一方, 病棟勤務者は最大で(8時間/日×4回/月×6.5カ月)÷208時間の接触となり, 最小では100時間に満たない職種の職員もあったが, 医療機関職員全体としては接触時間で大きく2群に分けられた。外来で同室勤務していた者は家族と同等の接触時間となり, 5名を最濃厚接触群, 主に病棟部門に関わる同一建物で勤務する者33名を濃厚接触群とした。接触者検診として全員にツ反と胸部XPを行った。

#### (3) 外来受診者

本事例の接触者検診を行うに当たり, 外来での接触が結核感染の危険性を高めるかという点が, 論点となり, 保健所で「定期外集団検診対策委員会」を開催し以下の点が指摘された。

①産婦人科という特性からBCG未接種の0歳児が外来受診していること。

②全国の過去の事例では, 小児の結核感染は必ずしも接触時間だけに比例していないこと。

③外来で子供の計測の際, 至近距離での接触があること。

④妊娠初期から産褥期までの成人女性が含まれていること。

これらの免疫状態<sup>12)</sup>および, 結核を発症した際の重篤度, 治療において健常成人と異なることが憂慮される対象がいるため, 外来受診者にも接触者検診を行うこととした。

対象は, 平成14年11月1日から平成15年5月17日の期間に外来を1回以上受診した者3,791人で, 方法は「結核定期外健康診断ガイドライン」に基づき<sup>2)</sup>, 0歳から29歳以下の対象者にはツ反, さらにツ反陽性の者には胸部XP, 30歳以上の対象者には胸部XPのみを用いた。外来受診者に対する接触者検診は, 発病危険性を考慮して行うこととしたため, BCG未接種の0歳児328名, BCG既接種の小児(0歳~19歳)502名, 妊婦561名, 成人女性2,400名に区分して検診を行った。

以上のように, 最濃厚接触群(家族, 外来勤務の医療機関職員), 濃厚接触群(病棟勤務の医療機関職員), および非濃厚接触群(外来受診者)の3群に区分し, さらに非濃厚接触群を4つに区分して検診の対象とした。

### 3. QFT検査

最濃厚接触群, 濃厚接触群はツ反発赤長径の程度によらず, 全員をQFT検査の対象とした。非濃厚接触群に

については、BCG既接種者はツ反発赤長径30 mm以上の者、BCG未接種者は最終受診月から2カ月後以降のツ反発赤長径10 mm以上の者とした。

QFTの実施に先立ち、接触者検診を担当する職員から本人または保護者に対して説明を行い、承諾をとった。検査時期は患者登録3カ月後、患者発症から9カ月後の時期に行った。QFT検査は、以前報告された方法に従い行われた<sup>9)</sup>。すなわち、対象者から採血後、12時間以内に全血1 mlに結核菌抗原 ESAT-6およびCFP-10を添加し、37℃のインキュベーター内で約18時間培養した。培養の陰性および陽性対照として、それぞれ生理食塩水およびPHAを添加し同様に培養した。培養後、血漿を採取し、産生されたIFN- $\gamma$ をQuantiFERON<sup>®</sup>-CMI (ニチレイ)により測定した。

感染の判定には、それぞれの結核菌抗原刺激により産生されたIFN- $\gamma$ 量から、陰性対照において産生されたIFN- $\gamma$ 量を差し引いた値が0.35 IU/ml以上を陽性と判定した<sup>13)</sup>。

## 結 果

### 最濃厚接触群検診結果

家族(夫・子供3人・夫の両親)の胸部XPの結果からは、活動性結核の所見は認められなかった。ツ反の結果は、29歳以下の家族3名中2名が発赤長径30 mm以上であった。他の3名は30歳を超えているが参考としてツ反を行い、3名とも発赤長径30 mm以上であった。一方、対象者6名中QFT陽性は1名のみであった。

外来部門5名の胸部XPの結果からは、活動性結核の所見は認められなかった。ツ反の結果は、29歳以下の2名中2名が発赤長径は30 mm以上であった。残り3名は30歳を超えていたが参考としてツ反を行った。結果3名が発赤長径は10 mm～29 mmの範囲であった。これら対象者5名中QFT陽性は2名であった。2名の内訳は29歳以下(ツ反発赤長径47 mm)と30歳以上(ツ反発赤長径10 mm)であった。

これら最濃厚接触群の1日の接触時間は同等であるが、QFT陽性の3名はいずれも頻回に2 m以内で激しい咳き込みを見ており、狭い空間での接触もあった。またいずれの者も過去の結核患者との接触歴はなかった。まとめると、最濃厚接触群の感染者をツ反で評価すれば(発赤長径30 mm以上)7名、QFTでは3名となった。

### 濃厚接触群検診結果

病棟部門33名の胸部XPの結果からは、活動性結核の所見は認められなかった。ツ反の結果は、29歳以下の16名中3名が発赤長径30 mm以上であった。17名は30歳を超えていたが参考としてツ反を行った結果、13名は発赤長径10 mm～29 mmの範囲であり、4名が発赤長

径30 mm以上であった。これら対象者33名中QFT陽性は2名であった。Fig. 1に、これら濃厚接触群のツ反分布とQFT陽性数を示した。この2名のQFT陽性者とともに濃厚接触群の中で、接触時間および2 m以内の至近距離での接触機会が少ない者であった。一方、過去に明確かつ感染成立可能な結核患者との接触歴が、検査前の疫学調査で認められた者であった。

まとめると、濃厚接触群の感染者をツ反で評価すれば(発赤長径30 mm以上)7名、QFTでは2名となるがこの2名には過去の接触歴があった。

### 非濃厚接触群検診結果

外来受診での初発患者との間歇的な接触曝露が、感染の危険性を高めたかを評価するため、検診対象期間内の受診回数を曝露時間とみなし、受診回数とツ反発赤長径の関係を検討した。ここでの受診回数は、本人申告ではなく、カルテの受診記録をもとに算出している。そのため、子供の健診等で付き添いで外来診察室に入室した者は0回としている。発赤長径30 mm以上の者の分布が受診回数の多い区分に偏る傾向はなかった(Table)。さらに、総曝露時間以外に、外来での1回あたりの感染確率が、患者の咳症状が強くなった時期(登録前2カ月)は高いと仮定して、最終受診月別のツ反陽性者率の変化を評価したが、受診月による陽性者率の変化は見られなかった。

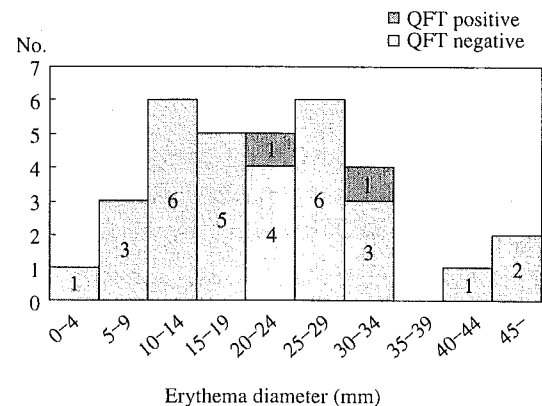


Fig. 1 Distribution of erythema size and QFT-positives in the "close" contact group (n=33)

Table Distribution of number of visiting and erythema size in the "non-close" contact group (Women from 20 to 29 years old).

Number of visiting (times)	The mean and SD of erythema size (mm)	The rates of strong tuberculin (30 mm-)
0-4 (n=538)	22.4 ± 13.8	23.6%
5-9 (n=284)	24.6 ± 15.8	30.3
10- (n=77)	23.7 ± 13.8	26.0



これらの結果から、感染の危険性が高まる受診回数や、感染の危険性が高い特定の受診月は存在せず、曝露環境も診察室と同一なため、外来受診者の感染評価に際し、個々の身体状況以外に考慮すべき要件はないとした。従って対象群を年齢、BCG接種歴、妊娠の有無で区分し、ツ反発赤長径分布を評価した。

BCG未接種の0歳児308名、BCG既接種の小児(0歳～19歳)357名、妊婦302名、成人女性630名のツ反発赤長径のヒストグラムを作成した(Fig. 2)。BCG未接種の0歳児308名中発赤長径9 mm以下は301名(97.7%)、10 mm以上が7名(2.3%)であった(Fig. 2A)。BCG既接種の小児(0歳～19歳)357名中発赤長径29 mm以下は322名(90.2%)、30 mm以上が35名(9.8%)であった(Fig. 2B)。妊婦302名で、発赤長径29 mm以下は263名(87.1%)、30 mm以上は39名(12.9%)であった(Fig. 2C)。女性の20歳以上29歳以下でBCG既接種妊婦以外の者630名については、発赤長径29 mm以下は434名(68.9%)、30 mm以上196名(31.1%)であった(Fig. 2D)。これらいずれの群も、単峰性のパターンであったことから、非濃厚接触群においては、大規模な集団感染はないことが示唆された。また最濃厚接触群、濃厚接触群の感染評価で、「濃厚接触群には今回の感染者はいない」とする推

論に矛盾しない結果であった。この時点で今回の初発患者はいわゆる「highly infectious case」<sup>14)</sup>ではないことは確認できた。BCG未接種の0歳児は、厚生労働省基準に依拠して10 mm以上の7名はすべて予防内服対象とした。しかしBCG既接種者についてはツ反陽性者すべてが、既感染とは考えられない。そこでこれらツ反陽性者の中から「真に化学予防が必要な者」を選別する目的で、以下の条件のいずれかを満たす者を対象とし、QFTを行った。

① BCG既接種者は、発赤長径30 mm以上の者。

② ツ反対象年齢外の者または、発赤長径30 mm未満だが胸部XP、臨床症状にて結核を否定できない者。

③ BCG未接種者は、最終接触後2カ月以降のツ反にて発赤長径10 mm以上の者。

上記のいずれかの条件を満たした者で、採血後12時間以内の血液培養が可能な範囲に居住し、かつQFT検査に同意した者225名が対象となった。それぞれの条件別のQFT被験者は、条件1は162名、条件2は57名、条件3は6名、であった。ただし条件3の者はisoniazid(INH)内服中であり目的に外れる対象である。対象とした理由として、QFTを評価しておけばQFTの治験が確立した際に、内服終了後のBCGの必要性、発症の危険

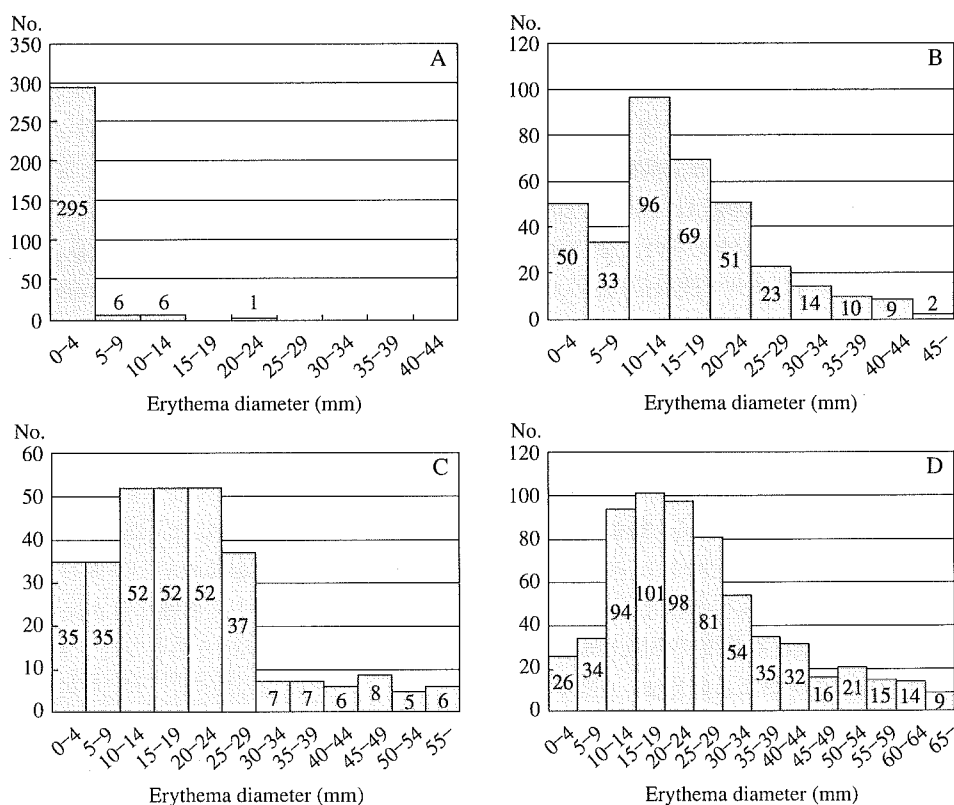


Fig. 2 Distribution of erythema size in the “non-close” contact group.

A: BCG unvaccinated 0 year old babies (n=308). B: BCG vaccinated infants (n=357).

C: Pregnant women (n=302). D: Women older than 20 years (n=630).

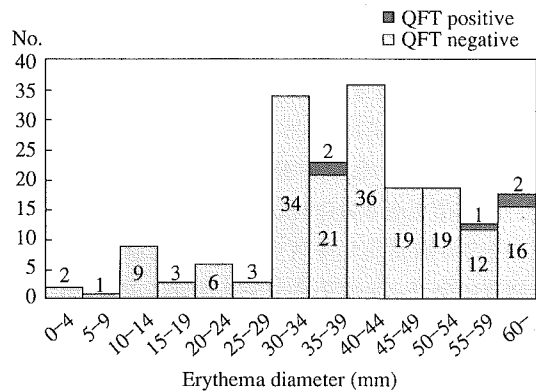


Fig. 3 Distribution of erythema size and QFT-positives in the "non-close" contact group (n=186).

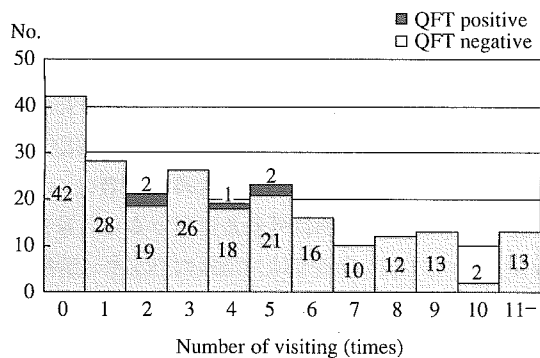


Fig. 4 Distribution of number of visiting and QFT-positives in the "non-close" contact group (n=225).

性を説明するにあたり、後に被験者に有益な情報となると判断し、保護者の同意を得られた者に行うこととした。QFTの陽性者は条件1で5名(3.1%)、条件2, 3は0名であった。ツ反実施者186名(条件1該当者162名+条件2該当者24名)のツ反分布とQFT陽性数をFig. 3に示す。また、受診回数とQFT検査の結果をFig. 4に示すが、ツ反陽性者同様、QFT陽性者が受診回数の相対的に多い区分に偏る傾向はなかった。

まとめると、非濃厚接触群の感染者をツ反で評価すれば(発赤長径30 mm以上)277名、QFTでは5名となった。

## 考 察

集団感染を憂慮すべき医療従事者等の結核発症に伴う、病院を舞台とした接触者検診においては、本事例のように多数の検診対象者が存在する場合が多い<sup>15)~18)</sup>。一方、ツ反の特性からBCG既接種者を対象に含む接触者検診では、常に相当の割合で強い反応を示す者があり、誤って潜在性結核感染と見なされる事態が生じる。

本事例の検診を進めるうえで最大の論点は、感染範囲の推定および化学予防対象者選定の2点に集約された。

この2点は前述したようにBCG既接種者におけるツ反自体の感度、特異度に起因する問題点であるが、これらの点について並行して行ったQFTの結果と対比しながら以下のように考察を進めた。

### 1. 感染範囲の推定

感染範囲はツ反の結果で判断すると、発赤長径30 mm以上の者が、最濃厚接触者11名のうち7名(64%)、濃厚接触者33名のうち7名(21%)おり、この7名の接触状況は濃厚接触者の中でも業務上接触頻度の低い者が4名含まれており、外来受診者に接触者検診の対象を拡大し感染の可能性を調査しなければならなかった。一方、QFT検査では最濃厚接触者で3名陽性、濃厚接触者では2名陽性であったが、この2名は過去に結核患者との接触歴があり、既感染を検出した可能性が高い。よって、QFTの結果と疫学調査から推論すると、初発患者から感染したのは最濃厚接触群にとどまり、濃厚接触群には初発患者からの感染者はいないと推定された。さらに初発患者の発症時から約2年半を経過した現時点で、濃厚接触群に発症者が出ていないことも、一定の確率的な制限<sup>19)</sup>を持って、推論の妥当性が支持されると考える。この感染範囲の推定を行う際にQFTを用いる場合は、詳細な疫学調査を行い、初発患者との接触状況を把握し、接触度合いで同心円を設定し内側の最濃厚接触群から順に、「全員」に対して行う必要がある。BCG既接種対象群において、ツ反発赤および硬結径とINF- $\gamma$ 応答に、相関がないことはすでに報告されており<sup>13)</sup>、事前にツ反を行い、発赤長径30 mm以上の者だけにQFTを行い、感染者を探すと発赤長径との相関がないことから、30 mm未満の中の感染者を落とすこととなる。結果で示したとおり、今回の事例では最濃厚、濃厚接触群の陽性者の5名中3名はツ反発赤長径30 mm未満であった。

ツ反を用いた場合より、RD1抗原(ESAT-6, CFP-10)を用いたINF- $\gamma$ アッセイのほうが、曝露時間と陽性率の相関が高いという報告もあり<sup>20)21)</sup>、感染の評価は、曝露時間との関係でなされるべきと考える。どの程度の曝露時間で接触感染が成立したかを評価できるのは、QFTの持つその高い「特異度」と「再現性」<sup>7)</sup>に依拠している。特にBCG既接種者がほとんどの本邦では、「集団の安定性、個人の不安定性」に依拠するツ反<sup>22)</sup>での感染推定は、常に一定規模の母集団を必要とし、粗い同心円しか設定できない。その点QFTは、ツ反を用いる際より、細かな段階に区分することが可能と考えられる。つまり、ツ反では対象群の発赤長径分布により、二峰性や陽性者の割合を観察して感染の有無を考える必要があるが、対象群が少数では分布図を描いても、その群の感染の有無を判断することはできない。その点QFTは同じ濃厚接触群の中でも、有症期間内の「自動車の同乗」や、職場旅

行や宴席での「同室、隣席」など感染成立可能な特別な機会があった者は、その回数に応じ、重みを付けて区分して少人数でも感染の有無を評価できる。同じ濃厚接触群で接触時間がほぼ同等でも、上記のような機会がない者には、感染者が見られないと分かれば、今回の事例のように、さらに同心円の外側に検診対象を広げる必要はなくなる。このことは、特に医療機関従事者など、いわゆる「デインジャーグループ」の発症に伴う接触者検診に与える恩恵は大きいと考えられる。

QFT検査は古い既感染、あるいは結核治療終了者においても陽性を検出することがあるため、結核感染のリスクの高い医療従事者においては、定期的に胸部XP、QFT検査を評価しておくことが、既感染と新規感染を区別するために有用であると考えられる。

ここまでの考察は、細胞性免疫能が成熟した者を前提としたものであるが、BCG未接種の0歳児については肺胞マクロファージ、リンパ球の機能とその相互作用の未熟性が小児の中でも高い結核罹患率を示すと考えられており<sup>23)</sup>、接触時間だけで、感染の有無を推定できないことは過去の事案で報告されているところである<sup>15)17)18)</sup>。現段階では、QFTの13歳未満の治験例が十分ではないが、0歳児においても結核に感染すればQFTが陽性を示す事例があることが分かっている(樋口、他。未発表データ)。またLiebeschuetzらも<sup>24)</sup>36カ月以下の乳幼児でも、本研究と同じ抗原を用いたenzyme-linked immunospot assay (ELISPOT)で陽性を示すと報告している。また今回の結果でも、0歳児の陽性対照で成人と同等のINF- $\gamma$ 応答がみられた。QFTで陰性を示した6名の0歳児から最終接触後2年の経過観察で発症者はいない。また妊婦については、今回QFT陽性が1名検出された。ツ反は妊娠による影響はないとされているが<sup>19)</sup>、同様のことがQFTにも言えるかは、さらに治験を重ねる必要があるが、0歳児、妊婦にもQFTの適応可能性が示唆された。

現在の治験段階では、検診対象となった事案での感染者が見つかる同心円に属する者は、QFT陰性も含め「結核定期外健康診断ガイドライン」に準じた期間と頻度で、経過観察を行うのが妥当と考える。感染範囲を推定することは、その範囲の者は感染成立しうる曝露があったことを推定することであり、QFTの検出限界を含め、感染範囲内の者は発症を憂慮した経過観察を要すると考える。

## 2. 化学予防対象者の選定

現行の検診は、はじめに接触時間による接触者の区分を行い「池に石を落とした」ごとく<sup>25)</sup>に、接触度合いの多いものから順に、ツ反で陽性者を検出し、疫学調査を加味して予防内服者を決定する。ここでQFTを追加して、

内服が真に有益となる者を絞り込む。つまり潜在感染検出の「感度」はQFTよりもツ反のほうが高いと前提して、ツ反の「特異度」の低さをQFTでカバーする使用方法がある。今回われわれは、最濃厚接触群、濃厚接触群に対しては、ツ反の大きさによらずQFT陽性者を化学予防対象者としてINH内服を指示した。初発患者の発症から2年が経過した時点で最濃厚接触群、濃厚接触群に発症者はない。また非濃厚接触群は、ツ反発赤長径30mm以上でかつQFT陽性の5名を潜在性結核感染と見なし、化学予防対象者としてINH内服を勧めたが、授乳中、不妊治療中、新たな妊娠の可能性を理由に内服を実行した者はなく、胸部XPにて経過観察のみを受けた。うち1名が検査後6カ月、最終接触後8カ月に胸水貯留を認め胸膜炎で加療した。この発症者は受診回数5回で、初発患者の咳き込みは目撃していない。ただし、この患者から結核菌の分離はされず、初発患者とのRFLPレベルでの感染可能性は確認できなかった。残りの4名のQFT陽性者は、最終接触後2年の経過で発症者はない。

これらのQFT陽性者を観察したかぎりでは、QFT陽性が差し迫った発症を予測するとは言えないまでも、本例の非濃厚接触群においては、ツ反だけでもとづいた場合277人となるはずであった化学予防対象者をQFTによって5人(約56分の1)に絞り込みうるという利点は明確である。特に本事例では、イソニアジド肝炎による死亡が高率となるとされる妊婦、出産直後の女性が多く含まれており<sup>19)</sup>、予防内服の利益がある者に対象を絞る必要性が大きかった。さらに、「最近の感染」と「古い感染」に対して本診断法のパフォーマンスが異なるか否かも、前者で発病のリスクが高いことからすれば、これによる化学予防の利益を検討するうえでは問題になる。森ら<sup>26)</sup>は一般住民での多数の観察において、予測される既感染率よりもQFT陽性率が低かったことからみて、感染後の時間経過によってINF- $\gamma$ 応答は低下するのではないかとしている。これらの点については、さらに観察を積み重ねる必要がある。

## ま と め

QFTは詳細な疫学調査を前提に、感染範囲の推定に有力な情報をもたらすこと、および関連事案からの感染可能性が不明でも、QFT陽性者は化学予防で利益を得る対象を選定できることが示唆された。

化学予防対象者選定にあたっては、原則本邦では「若年者における化学予防の適応(平成元年エイズ結核感染症室長通知)」<sup>27)</sup>に沿って考える。しかし、この事例では授乳中の者、妊娠中、妊娠可能性、新生児等の予防内服の一層慎重な適用が望まれる個人が多数含まれ、上記基準のそのままの適用はためらわれた。このことはまた

初発患者がデザイングループに属する場合、いたずらに化学予防適用者を作り出すことによる社会的影響も考慮しなければならない。このような問題の解消にQFTの果たす役割は大きいと考えられる。

今後QFTについては、感染後陽転までの時期、化学予防や化学療法の影響、感染後長期の時間経過における動態などについて今後さらに治験を重ね、より適切な利用ができるようになることが望まれるが、現時点においても接触者検診の際に感染範囲の推定、化学予防対象者選定に果たす有用性が示唆された。

なお、本稿の一部は2004年4月開催の第79回日本結核病学会および2004年10月開催の第63回日本公衆衛生学会総会において発表した。

## 謝 辞

接触者検診に多大なご尽力を賜った福井市医師会の医師の皆様、福井健康福祉センターの職員の皆様ならびに接触者検診の実施にご協力頂いた全国保健所職員の皆様に、心より深謝申し上げます。

## 文 献

- Shinnick TM, Jonas V: Molecular approaches to the diagnosis of tuberculosis. In: Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control, Bloom BR, ed., ASM Press, Washington, 1994, 517-530.
- 森 亨:「保健所における結核対策強化の手引きとその解説」. 結核予防会, 東京, 2000.
- Andersen P, Andersen AB, Sorensen AL, et al.: Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J Immunol.* 1995; 154: 3359-3372.
- Sorensen AL, Nagai S, Houen G, et al.: Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.* 1995; 63: 1710-1717.
- Berthet FX, Rasmussen PB, Rosenkrands I, et al.: A *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). *Microbiology.* 1998; 144: 3195-3203.
- Arend SM, Andersen P, van Meijgaarden KE, et al.: Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. *J Infect Dis.* 2000; 181: 1850-1854.
- Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. QuantiFERON®-TB-P010033 [Letter]. [www.fda.gov/cdrh/pdf/P010033b.pdf](http://www.fda.gov/cdrh/pdf/P010033b.pdf). 5-13, 2002.
- Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Detection of tuberculosis infection with an interferon-gamma based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 59-64.
- Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al.: Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet.* 2003; 361: 1168-1173.
- 原田登之, 森 亨, 宍戸眞司: 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.
- 厚生省保健医療局疾病対策課結核・感染症対策室長通知. 結核定期外健康診断ガイドライン. 平成4年12月8日, 健医感発第20号, 1992.
- Saito S, Sakai M, Sasaki Y, et al.: Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1: Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol.* 1999; 117 (3): 550-555.
- 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 QuantiFERON®TB-2Gの基礎的検討. *結核.* 2004; 79: 725-735.
- 青木正和: 結核の感染(Ⅱ). *結核.* 2004; 79: 693-703.
- 一居 誠, 園田恵美子, 高松 勇: 産院での結核集団感染事例について. *日本公衛誌特別号.* 1992; 39: 918.
- 山口靖明, 鈴木茂毅: 病院における結核の集団発生. *結核.* 1995; 70: 579-584.
- 高松 勇, 亀田 誠, 村山史秀: 15名の患者発生をみた結核集団発生事例. *結核.* 1997; 72: 332.
- 青木正和:「結核の院内感染」. 結核予防会, 東京, 1997, 11-18.
- ATS/CDC Statement Committee on Latent Tuberculosis Infection: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *MMWR* 2000/49 (RR06); 2000, 7-8.
- Ravn P, Munk ME, Andersen AB, et al.: Reactivation of tuberculosis during immunosuppressive treatment in a patient with a positive QuantiFERON-RD1 test. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36: 499-501.
- Richeldi L, Ewer K, Losi M, et al.: Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 709-713.
- 森 亨: ツベルクリン反応検査. 結核予防会, 東京, 1995.
- 近藤信哉, 伊藤真樹, 影山さち子: 結核のハイリスク・グループとしての0歳児—1, 2歳児との臨床検査所見の比較—. *結核.* 2001; 76: 407-411.
- Liebeschuetz S, Bamber, S Ewer, K et al.: Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet.* 2004; 364: 2196-2203.
- Veen J: Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tuber Lung Dis.* 1992; 73 (2): 73-76.
- 森 亨, 原田登之, 樋口一恵: 日本の一般住民集団における結核感染の実態—QuantiFERON-Goldによる感染診断の試み—. *結核.* 2004; 79: 197.
- 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, 1989.