

結核 (extensively drug resistant tuberculosis: XDR-TB) の出現が指摘されるようになった。

世界保健機関 (WHO) と米国疾病対策センター (CDC) は XDR-TB の定義「多剤耐性結核で、かつ、主要二次抗結核剤 (アミノグリコシド系 [カナマイシン: KM, バイオマイシン: VM など], ポリペプチド系 [カプレオマイシン: CPM], フルオロキノロン系 [レボフロキサシン: LVFX, オフロキサシン: OFLX], チオアミド系 [エチオナミド: TH, プロチオナミド: 1321TH], サイクロセリン: CS, パラアミノサリチル酸: PAS の6剤) 中3剤以上に耐性を示す結核」を定め、世界に25カ所ある国際的に認定された結核研究機関に対して耐性結核に関するアンケート調査を実施した。この結果¹⁾、2000年から2004年の間に世界で調べられた17,690株 (このうちの11,939株は韓国) の結核菌のうち、3,520株 (20%) がMDR-TBであり、347株 (MDR-TBの10%) がXDR-TBであることが判明した。このうち、国別に観察された米国、韓国、ラトビアではそれぞれMDR-TBの4%、15%、19%がXDR-TBであることも明らかにされた。

その後、WHOは2006年10月の専門家会議で、薬剤感受性検査の現状を考慮し、現時点では「MDRで、OFLXまたはLVFXの何れかに耐性、かつ、KM、CPM、あるいは、アミカシン (AMK) の何れかに耐性の菌を

XDRとする」とした。これは、フルオロキノロンと注射二次薬を用いるという国際的な多剤耐性結核の治療方針に鑑みた定義である。

XDR-TBは健康者に感染した場合、治療に難渋するのは当然であるが、臨床的に特に問題となるのはHIV感染症に合併した場合である。南アフリカからの報告²⁾によると、培養陽性の結核患者542人のうち、211人はMDR-TBであり、このうち53人はXDR-TBであった。このXDR-TBの53人中52人が死亡し、診断から死亡までの中央値が16日だったという。44例にHIV (human immunodeficiency virus) 検査が行われ、全例陽性であり、15例はエイズの治療も行われていたが短期間で死亡した。XDR-TBがHIV感染症に合併した場合、極めて予後不良といえる。さらに結核菌の遺伝子検査により、これらXDR-TB患者の多くはエイズの治療中に院内感染で結核に感染した可能性が高いと考えられた。

今後MDR-TB、XDR-TBの増加の可能性があり、院内に多数のcompromised hostが入院している現状では、結核の院内感染対策は徹底して行われるべきである。また、結核の初回治療を完全に行い、耐性結核の出現を阻止しなければならない。

III 症状

症状としては、咳、痰、血痰、盗汗、発熱、胸痛、食欲不振、体重減少、消化器症状、嘔

INH (イソニアジド)

MDR-TB (multiple drug resistant tuberculosis: 多剤耐性菌)

XDR-TB (extensively drug resistant tuberculosis: 超多剤耐性結核)

WHO (世界保健機関)

KM (カナマイシン)

CPM (カプレオマイシン)

OFLX (オフロキサシン)

1321TH (プロチオナミド)

PAS (パラアミノサリチル酸)

HIV (human immunodeficiency virus)

RFP (リファンピシン)

CDC (米国疾病対策センター)

VM (バイオマイシン)

LVFX (レボフロキサシン)

TH (エチオナミド)

CS (サイクロセリン)

AMK (アミカシン)

I 感染症別に考えること

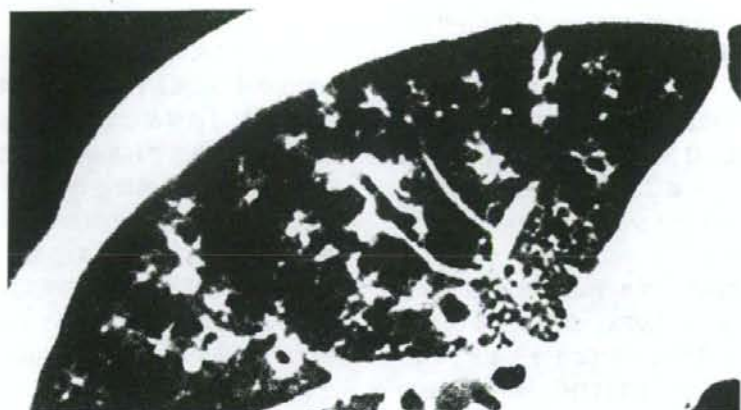


図1 Tree-in-bud

結核特有の散布性粒状影は、CTでは小葉中心性の粒状影として認められる。粒状影とそれを連結する細気管支の樹枝状陰影を、tree-in-budといい、終末細気管支程度の太さの気道からその末梢気道を埋めるように充満する炎症性物質を反映する像を示す。

声などがある。特に、咳、痰が長期間（2週間以上）続くような場合は、医療機関を受診し胸部X線写真、喀痰検査を受けるべきであり、医療従事者も結核の可能性を意識して検査をすすめるべきである。

IV 診断

肺結核の胸部X線写真では、上葉を中心とする空洞影とその周辺の散布影を伴う陰影が典型的であるが、胸水貯留、縦隔リンパ節腫大を認めることもある。肺結核の進展は基本的には気道散布であり、それを端的に示す胸部X線所見は多発小粒状影である。それは終末細気管支から肺胞道周辺に形成される結核性病変を反映している。散布性粒状影はほとんどの肺結核症で見られ、他の疾患との鑑別が問題となった場合、他の疾患を否定する重要な所見となる。CT (computed tomography) では小葉中心性の粒状影として認められ、ときに分岐状影を呈する。粒状影とそれを連結する細気管支の樹枝状陰影を、tree-

in-bud (図1) といい、終末細気管支程度の太さの気道からその末梢気道を埋めるように充満する炎症性物質を反映する像を表している。

診断は喀痰の塗抹・培養検査において結核菌を検出することにより確定する。喀痰検査で結核菌を検出できない場合は、胃液検査を行ったり、気管支鏡検査を行い病変部の気管支洗浄、肺生検を行う。喀痰塗抹検査は、現在では集菌法を用いており、ガフキー号数ではなく(1+)、(2+)、(3+)という記載法が行われている。菌の同定には、喀痰などの臨床検体を用いて、結核菌のRNAやDNAを増幅する方法が汎用されている。培養菌についても同様に核酸同定法が一般的になっており、従来の生化学法は特殊例に用いられている。

V 結核感染の新しい診断法

従来、結核感染の診断はツベルクリン反応(ツ反)によって行われてきた。この方法は

CT (computed tomography)

BCG (Bacille de Calmette et Guérin) 未接種者においては感度、特異度ともに高く基本的には優れた方法であるが、BCG 接種者においては、現われる反応が過去の BCG 接種によるものか、最近受けた結核感染によるものかが区別できないという大きな問題がある。BCG 接種に積極的に取り組んできたわが国では、結核感染の有無をツ反で判定するのはしばしば困難を極める。そこに BCG 接種の影響を受けない新しい結核診断法が開発された。特異的抗原刺激に対するリンパ球のインターフェロン γ (IFN- γ) 産生能を測定することによって結核感染の診断を行う方法 (QuantiFERON[®]-TB 第 2 世代, 以下 QFT-2G) である。

QFT-2G は、結核菌由来の特異抗原 early secreted antigenic target 6 (ESAT-6) と culture filtrate protein 10 (CFP-10) の刺激による末梢血リンパ球の IFN- γ 産生能を測定する検査法で、結核感染の診断有用性は高い。Mori ら³⁾によれば QFT-2G の結核感染の診断における特異度は 98.1%, 感度は 89% である。

QFT-2G は BCG 接種の影響を受けないため、接触者検診、医療関係者の結核管理、結核の補助診断などにツ反に代わって用いられることになるだろう⁴⁾。

VI 治療

日本結核病学会治療委員会は 2002 年 4 月に「初回治療患者の標準療法に関する『基準』の見直し」⁵⁾、2003 年 4 月に「1. 抗結核薬の標準的投与量, 2. RFP・INH 投与不可の場合の標準的治療法, 3. 多剤耐性結核

の標準的治療法の見直し」⁶⁾を発表し、これらの新たな結核医療の基準に沿った治療方式・治療期間が適正に選択されることが求められている。

1. 初回治療患者の標準療法⁵⁾

結核患者の体内に生存する結核菌を撲滅するためには、患者の結核菌に有効な、作用機序の異なる抗結核薬を 3 剤以上組み合わせた多剤併用療法を決められた期間継続して投与する必要がある。多剤耐性結核患者の発生を抑制するためには治療を確実に完遂することが重要である。

1) 抗結核薬の区分について

わが国で現在使用可能な抗結核薬を、その抗菌力と安全性に基づいて、以下の 3 群に区分する。

- ① First-line drugs (a) : 最も強力な抗菌作用を示し、菌の撲滅に必須の薬剤 ; RFP, INH, ピラジナド (PZA)
- ② First-line drugs (b) : 主に静菌的に作用し、① との併用で効果が期待される薬剤 ; ストレプトマイシン (SM), エタンブトール (EB)
- ③ Second-line drugs : ①, ② に比し抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤 ; KM, TH, エンビオマイシン (EVM), PAS, CS

First-line drugs の投与はその有効血中濃度の確保と今後の対面服薬療法 (Directly Observed Therapy : DOT) の普及・促進の観点から、原則として、1 日 1 回の投与とする。

2) 初回治療患者の標準療法について

感受性菌の場合、First-line drugs (a) 3

BCG (Bacille de Calmette et Guérin)
QFT-2G (QuantiFERON[®]-TB 第 2 世代)
CFP-10 (culture filtrate protein 10)
SM (ストレプトマイシン)
EVM (エンビオマイシン)

IFN- γ (インターフェロン γ)
ESAT-6 (early secreted antigenic target 6)
PZA (ピラジナド)
EB (エタンブトール)
DOT (Directly Observed Therapy : 対面服薬療法)

I 感染症別に考えること

剤と First-line drugs (b) のいずれか 1 剤を加えた 4 剤併用療法が「菌の撲滅」という治療目標を達成し得る最強の治療法であり、かつ 6 カ月 (180 日) 間で治療を完了し得る最短の治療法として、既に世界中に広く普及している。

これ以外の組み合わせは最強の治療法に比し治療効果の減弱は否めず、治療期間の延長が必要となる。以上の観点より、初回治療患者の標準療法として、その病型や排菌の如何に関わらず、以下の (A) 法を用いて治療することとし、副作用等のため PZA が投与不可の場合に限り、以下の (B) 法を用いる。

(A) 法: RFP + INH + PZA に SM (or EB) の 4 剤併用で 2 カ月間治療後、RFP + INH (+ EB) で 4 カ月間治療する。

(B) 法: RFP + INH + SM (or EB) で 6 カ月間治療後、RFP + INH (+ EB) で 3 カ月間治療する。

なお、かつて認められていた治療当初から RFP・INH 2 剤のみの治療法は活動性結核の治療法としては不十分であり、標準療法から削除された。

3) 治療期間について

(A) 法は 6 カ月 (180 日) 間、(B) 法は 9 カ月 (270 日) 間を標準的治療期間とする。

ただし、粟粒結核や病型分類 I 型などの重症例、3 カ月を越える培養陽性例、糖尿病や塵肺合併例、全身的な副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制剤併用例などでは各々 3 カ月 (90 日) 間延長することができる。なお、4 カ月を越える排菌持続例では菌の耐性化を考慮して、直近の菌を用いた感受性検査を再検することが望ましい。

また、RFP または INH のアレルギー様副作用 (発疹・発熱など) が疑われる場合にはその投与を中止すると共に、副作用の回復後、速やかに「極少量より投与し、漸増する」減感作療法を試みることも必要である。RFP と

INH の安易な投与中止は治療の長期化を招き、治療目標の達成が不完全となることが懸念されるからである。

2. 抗結核薬の標準投与量⁶⁾

従来、抗結核薬の投与量は体重を考慮していなかったが、薬剤固有の副作用の発現を防止し、かつ菌に有効な投与量を予め設定する必要がある。成人の抗結核薬の標準投与量について、1 日当たり・体重 1 kg 当たりの標準投与量 (mg/kg/day) と 1 日当たりの最大投与量 (mg/body/day) が設定され、新たに提案された (表 1)。ただし、高齢者では一般に老化に伴う肝機能・腎機能の低下が指摘されており、これらの機能障害に十分留意すると共に、1 日当たりの最大投与量 (mg/body/day) の減量も考慮する必要がある。なお、既に肝機能障害や腎機能障害を合併している場合は日本結核病学会治療委員会の見解「肝、腎障害時の抗結核薬の使用についての見解」⁷⁾ を参照し、投与量を別途設定する必要がある。

3. RFP または INH が投与できない場合の治療法および RFP および INH が投与不可の場合の治療法 (多剤耐性結核症の治療)⁸⁾

RFP と INH は最強の抗結核薬であり、この両者を同時に使用できない場合は体内の生菌を可及的に撲滅するという所期の治療目標の達成はより難しくなる。このため、体内の生菌数が最も多いと考えられる治療当初は結核菌に有効とされるフルオロキノロンを含めた感受性のある他の抗結核薬を 4 剤以上併用して治療することが望ましい。詳しい治療法については文献⁸⁾ を参照されたい。

VII 結核の院内感染防止対策

最も重要な結核院内感染対策は、結核患者の速やかな診断と効果的な治療で結核の感染伝播の鎖を断ち切ることである。

基本的な結核院内感染対策としては以下の 1～5 の 5 項目がある。

表1 成人の標準投与量と最大投与量

薬剤名	略号	標準量 (mg/kg/day)	最大量 (mg/body/day)
リファンピシン	RFP	10	600
イソニアジド	INH	5	300
ピラジナマイド	PZA	25	1,500
ストレプトマイシン	SM*	15	750 (1,000)
エタンブトール	EB**	15 (25)	750 (1,000)
カナマイシン	KM*	15	750 (1,000)
エチオナミド	TH***	10	600
エンピオマイシン	EVM†	20	1,000
パラアミノサリチル酸	PAS	200	12g/day
サイクロセリン	CS	10	500
レボフロキサシン	LVFX††	8	600

* SM, KM の投与量は毎日投与の場合の投与量である。最初の2カ月以内は毎日投与しても可。SM 週2回, KM 週3回投与の場合は1日最大投与量を1g/bodyとする。

** EB は最初の2カ月間は25mg/kg (1,000mg/day) を投与してもよい(視力障害に注意)。ただし、3カ月目以後も継続投与する場合には15mg/kg (750mg/day) とする。

*** TH は200mg/dayより漸増する。

† EVM は最初の2カ月間は毎日、以後は週2~3回投与する。

†† LVFX は抗結核薬としては未承認である。RFP または INH が投与不可の場合に限り、感受性であれば感受性のある他の抗結核薬との併用も考慮する(ただし、小児や妊婦は禁忌)。

表は上から下に優先選択すべき薬剤の順に記載されている。

なお、SM, KM, EVM の同時併用はできない。抗菌力や交差耐性等から、SM→KM→EVM の順に選択する。

1. 環境からの結核菌の除去

入院または外来受診中の患者の中から、結核患者を早期に発見するためには、咳や痰が2週間以上続くような場合には、検痰(3日間連続検痰)を行い、結核菌検査を確実に行うことである。外来患者の主訴が長引く咳嗽・喀痰の場合、外来看護師は速やかに患者に外科用マスクを与え、可能であれば外来に室内を陰圧に保てる待合室と個室外来を設け、患者をその待合室に案内する。外来医師はこの患者を優先して診察し(優先診察制度; Triage)、喀痰検査や胸部X線写真などの指示を速やかに行なう。その際にはN95

マスク(0.3 μ mの粒子を95%以上除くマスク)を装着する。

外来および入院患者の喀痰抗酸菌塗抹検査が陽性の場合、院内感染対策委員会に報告し、対応方針を速やかに決定する。対応方針決定に時間がかかる場合、患者はとりあえず換気設備の整った個室(下記に2に示す)に入る。

2. 結核菌の密度の低下⁹⁾

結核患者のための病室は、飛沫核が漏れ出すことを防ぐために、廊下に対して陰圧であることが望ましい。病室の扉は出入り時以外は閉めておき、陰圧を保つようにする。最も

I 感染症別に考えること

望ましい換気システムは一方方向の換気で非循環式、外界に排気する方法である。1時間に6～12回換気する。他に、再循環式で一般換気に入る前に空気をHEPA filterに通すシステムもある(HEPA [High-efficiency particulate air] filter: 直径0.3 μ m以上の粒子を99.97%以上除くことができるfilter)。病室以外に換気システムを整備しなければならない部屋としては外来の採痰室、内視鏡室などがある。咳を誘発する検査手技は十分換気された場所で実施する。臨床検体としての喀痰や培養菌などを取り扱う細菌検査室では、外部に対して陰圧とし、安全キャビネットを設置する必要がある。

汚染した空気を殺菌するために空気の流れを考慮し、有効な場所に紫外線殺菌灯を設置してもよい。結核菌塗抹陽性患者が咳やくしゃみをするときはティッシュで口と鼻を覆うように指示する。入院中に検査等のために病室から出るときには、外科用マスクを着用する。

3. 吸入結核菌数の減少

職員は結核の隔離病室への入室、咳を誘発する検査手技、気管支内視鏡操作、病理解剖やその他、飛沫・飛沫核が発生する操作に関わるときには、N95マスクを着用する。マスクが顔面に密着するかどうかのフィットネスの確認が必要である。

4. 発病の予防⁴⁾

職業上、結核感染の曝露の機会が予想される職場に就職・配属される職員について現在は二段階ツ反検査と、患者接触時のツ反検査が勧奨されてきたが、今後はツ反検査を廃止してQFT-2Gを行うべきである。この検査で陰性の者が、不用意に結核感染に曝露された場合にはQFT-2G検査を行い、陽性者に潜在性結核感染症の治療を行う。

二段階ツ反は不正確であり、またブース

ター現象を免れない。QFT-2Gにはそれらの問題はない。

5. 職員の発病の早期発見^{4, 9, 10)}

雇入れ時に結核の既往歴、ならびに過去における結核の定期及び定期外健康診断の結果およびツ反の成績・BCG接種の有無を把握し健康診断個人票などに記録する。ベースとなるQFT-2Gを行う。雇入れ時ならびに定期健康診断(年1回)に際しては、法令の定めにより全員に胸部X線検査を実施する。

結核を疑わせる症状のある者は、早期に診察・検査を受けることが重要である。医療従事者は患者等に感染を拡大させる危険性の高いといった意味での高危険群であるからである。

定期外健康診断は保健所が「結核定期外健康診断ガイドライン」に基づいて行う一連の措置への積極的な協力の一環として行うものである。病院の独断で行うとやりすぎたり、また逆に不十分であったりするので、保健所と緊密な連絡を取り合うことが重要である。

VIII 接触者健診と潜在性結核感染症の治療¹¹⁾

結核患者が発生し、その接触者に感染が疑われる場合にはツ反検査に代わってQFT-2Gを行うことが望ましい。ただし、集団感染が疑われるような場合で、対象者が多数にわたるときには、経費や検査の省力を考慮して、まずツ反検査をし、対象を限定してQFT-2Gを行うことも考えられる。この場合にはツ反検査で発赤10mm以上(あるいは硬結5mm以上)に行うことを原則とする。場合によっては、まず発赤20mm以上(あるいは硬結10mm以上)の者にQFT-2Gを行い、QFT-2G陽性率が明らかに高い(年齢に対して予測される推定既感染率よりも有意に高い)場合には発赤10mm以上(あるいは硬結

HEPA (High-efficiency particulate air)

5 mm 以上)などに枠を拡大するような方式も考えられる。

感染曝露後 QFT-2G が陽転するまでの期間はツ反のツベルクリンアレルギー発現の時期で代用すると、8～10 週間とする考え方が合理的であろう。そこで原則として QFT-2G 検査は最終接触後 8 週間後に検査するものとし、曝露期間が長いとか、既に二次患者が発生しているような場合、あるいは対象者が免疫抑制状態にあるような場合には、初発患者発生直後でも QFT-2G 検査を行い、陰性であればその後 8 週間後に再度 QFT-2G 検査を行う。この検査の結果が陽性であれば結核発病について精査を行い、発病が否定されれば潜在性結核感染症の治療を行う。

潜在性結核感染症の治療は、従来「化学予防」と呼ばれ、医療費公費負担の対象年齢の関係で、主として 29 歳以下の者に行われてきた。しかし、対象者の年齢が 30 歳以上の場合であっても、潜在性結核感染症と診断された者には、十分な説明(治療効果のほか、肝障害等の副作用の可能性を含む)と同意のもとで、治療を行うようになった。潜在性結核症の治療は、INH (300mg/日)の 6 カ月間投与である。

文 献

- 1) Wright A, et al : Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs worldwide, 2000-2004. *MMWR* 55 : 301-305, 2006
- 2) Gandhi NR, et al : Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 368 : 1575-1580, 2006
- 3) Mori T, et al : Specific detection of tuberculosis infection : an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 170 : 59-64, 2004
- 4) 日本結核病学会予防委員会 : クオンティフェロン® TB-2G の使用指針. 結核 81 : 393-397, 2006
- 5) 日本結核病学会治療委員会 : 「結核医療の基準」の見直し. 結核 77 : 537-538, 2002
- 6) 日本結核病学会治療委員会 : 「結核医療の基準」の見直し-第 2 報. 結核 78 : 497-499, 2003
- 7) 日本結核病学会治療委員会 : 肝、腎障害時の抗結核薬の使用についての見解. 結核 61 : 53-54, 1986
- 8) TB Infection-Control Guidelines Work Group : Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities, 1994. *MMWR* 43 (RR-13) : 1-132, 1994
- 9) 日本結核病学会予防委員会 : 医療関係者の結核予防対策について. 結核 68 : 731-733, 1993
- 10) 日本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 73 : 95-100, 1998
- 11) 石川信克ほか : 改正感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説. 財団法人結核予防会, 東京, 2007, p35-38

1) Wright A, et al : Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to se-



研究成果の刊行に関する一覧表

平成 20 年度 国立病院機構 東埼玉病院 堀場昌英

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nobuyuki Harada, Kazue Higuchi, Takashi Yoshiyama, Yoshiko Kawabe, Akira Fujita, Yuka Sasaki, Masahide Horiba, Satoshi Mitarai, Makoto Yonemaru, Hideo Ogata, Haruhiko Ariga, Atsuyuki Kurashima, Akihiko Wada, Mikio Takamori, Fumio Yamagishi, Kiminori Suzuki, Toru Mori, Nobukatsu Ishikawa	Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for <i>M. tuberculosis</i> infection	Journal of Infection		1-6	2008
大角晃弘, 高橋智恵子, 堀場昌英, 村瀬良朗, 御手洗 聡	日本の地方衛生研究所, 保健所, 結核病床保有病院における結核菌の保管と輸送等の設備と技術	結核	83	591-598	2008
堀場昌英	HIV-1 感染症と AIDS	Medical Practice	25	815-819	2008



ELSEVIER



www.elsevierhealth.com/journals/jinf

Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection

Nobuyuki Harada^{a,*}, Kazue Higuchi^a, Takashi Yoshiyama^b,
Yoshiko Kawabe^{c,1}, Akira Fujita^d, Yuka Sasaki^e, Masahide Horiba^f,
Satoshi Mitarai^a, Makoto Yonemaru^{f,j}, Hideo Ogata^b, Haruhiko Ariga^c,
Atsuyuki Kurashima^c, Akihiko Wada^d, Mikio Takamori^d, Fumio Yamagishi^e,
Kiminori Suzuki^g, Toru Mori^h, Nobukatsu Ishikawa^a

^a The Research Institute of Tuberculosis, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose City, Tokyo 204-8533, Japan

^b Fukujuji Hospital, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose City, Tokyo 204-8522, Japan

^c National Hospital Organization Tokyo Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose City, Tokyo 204-8585, Japan

^d Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital, 2-9-2, Musashidai, Fuchu City, Tokyo 183-8524, Japan

^e National Hospital Organization Chiba-East Hospital, 673, Nitonacho, Chuo Ward, Chiba City, Chiba 260-8712, Japan

^f National Hospital Organization Higashi-Saitama Hospital, 4147, Kurohama, Hasuda City, Saitama 349-0196, Japan

^g Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention, 32-14, Shinminato, Mihama Ward, Chiba City, Chiba 261-0002, Japan

^h Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, 4-2-1, Aobacho, Higashimurayama City, Tokyo 189-0002, Japan

Accepted 22 February 2008

KEYWORDS

Tuberculosis;
Interferon-gamma;
Whole blood test;
Diagnosis

Summary Objectives: To compare the sensitivity and the specificity of the QuantiFERON[®]-TB Gold (QFT-G) and QuantiFERON[®]-TB Gold In Tube (QFT-GIT) diagnostic tests for *Mycobacterium tuberculosis* infection.

Methods: One-hundred patients with culture and/or PCR confirmed *M. tuberculosis* infection and 168 volunteers with no risk factors for *M. tuberculosis* infection were tested to estimate sensitivity and specificity, respectively.

Results: Analysis of data from the tuberculosis (TB) patients with valid results found the sensitivity of QFT-GIT (92.6%, 87/94) to be significantly higher than that for the QFT-G test (81.4%,

* Corresponding author. Immunology Division, The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose, Tokyo 204-8533, Japan. Tel.: +81 42 493 5711; fax: +81 42 492 4600.

E-mail address: harada@jata.or.jp (N. Harada).

¹ Present address: Isehara Kyodo Hospital, 2-17-1, Sakuradaai, Isehara City, Kanagawa 259-1132, Japan.

² Present address: Kawabe Internal Medicine Clinic, 2-1-3, Takeoka, Kiyose City, Tokyo 204-0023, Japan.

79/97; $p = 0.023$). The specificity of both QFT-GIT and QFT-G was 98.8% (CI: 95.1%–99.8%) with 2 of the 160 low risk subjects with valid results for both tests being positive. Data analysis confirmed the manufacturer's recommended test cut-off as being optimal, but identified higher sensitivity could be obtained by using a lower cut-off, with only a moderate decrease in specificity.

Conclusions: The QFT-GIT test had enhanced sensitivity for detection of *M. tuberculosis* infection over the QFT-G test, whilst maintaining equivalent high specificity. The logistic benefits of the QFT-GIT test format, as well as its higher sensitivity, should enable enhanced TB control. © 2008 The British Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Tuberculosis (TB) remains a major health problem in the world and it has been estimated that one third of the world's population is latently infected with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), the causative agent of TB.¹ As one of the effective control measures for TB, many industrialized countries including Japan offer prophylaxis to individuals with latent tuberculosis infection (LTBI).^{2,3} The tuberculin skin test (TST) has been the mainstay of LTBI diagnosis for nearly a century. However, the TST has a number of logistic and performance problems, perhaps the most critical being its poor specificity in many populations. Since most antigens in the purified protein derivative used for the TST are highly homologous to antigens of BCG and non-tuberculous mycobacteria (NTM), it is known that TST responses are confounded by prior BCG vaccination or NTM infection.⁴

Discovery of antigens encoded by the Regions of Difference (RDs) in the Mtb genome, but absent from the genome of BCG vaccine strains and most NTM, has enabled the development of more specific diagnostics for LTBI.⁵ We and others have demonstrated that one of these tests, QuantiFERON[®]-TB Gold (QFT-G), detects both LTBI and active TB with high specificity.^{6–11} QFT-G has now been approved as a diagnostic test for Mtb infection in several countries, including Japan. However it still has some limitations. A major logistic limitation is that blood has to be stimulated with the Mtb-specific antigens within 12 h of collection. Due to this limitation, use of QFT-G is restricted in places where laboratories or institutions are far away from the blood collection facility.

A new version of QFT-G, QFT-G In-Tube (QFT-GIT), has been developed in response to this limitation.¹² In QFT-GIT, blood is collected directly into a blood collection tube which contains the Mtb-specific antigens, ESAT-6 and CFP-10, as well as a peptide from the Mtb-specific antigen, TB7.7 (Rv2654). As the QFT-GIT method allows antigen stimulation of blood cells to occur without pipetting or blood handling, it allows testing at locations remote from a laboratory as long as a 37 °C incubator is available, as after incubation tubes can be transported to a laboratory (for the IFN- γ ELISA) within 3 days.

The sensitivity of QFT-GIT has been evaluated in a number of studies^{13–19} and although theory suggests it may be higher than that for QFT-G (because of immediate stimulation of lymphocytes with antigen after collection and the addition of three antigens in the one tube), a comparative study of sensitivity and specificity for Mtb infection has yet to be reported. In the present study, we compared the sensitivities and specificities of

both QFT-GIT and QFT-G in patients with culture-proven Mtb infection and in subjects with no risk factors for Mtb exposure, respectively.

Subjects and methods

Participants

TB patients and healthy control subjects consenting to the study were enrolled after the protocol was approved by each institution's ethics committee. Subjects were enrolled into one of two groups; Group 1 consisted of student nurses (older than 17 years of age); and Group 2 consisted of patients clinically suspected to have active TB who had received less than 1 week of anti-TB treatment. For low-risk subjects enrolled into Group 1, subjects were asked to complete a questionnaire about possible risk factors for exposure to Mtb, and other TB risk factors such as having an immunosuppressive condition (i.e., human immunodeficiency virus, leukaemia, lymphoma, diabetes mellitus, or renal failure) or having taken immune suppressive drugs in the 3 months before enrolment. Healthy subjects who had risk factors for exposure to Mtb or history of TB diagnosis or treatment were excluded from the study. For patients enrolled into Group 2, information on their clinical symptoms of active TB and chest X-ray findings were collected at the time of enrolment. Sputum or other appropriate non-respiratory samples were collected from Group 2 patients and cultured for mycobacteria and examined with a nucleic acid amplification test. The demographic characteristics of the total study populations are shown in Table 1.

QuantIFERON-TB Gold and QuantiFERON-TB Gold In Tube assays

The QFT-G and QFT-GIT tests were performed as per the manufacturer's instructions (Cellestis Limited, Carnegie, Australia). Blood samples were collected at each hospital by normal phlebotomy techniques into both an evacuated 7 ml sterile sodium heparin tube, for QFT-G, and the three QFT-GIT 1 ml blood collection tubes (Nil, TB-antigen and Mitogen, which contain lithium heparin). Blood samples were transported to a laboratory and incubation with the Mtb-specific antigens initiated within 12 h of blood collection. After 16–24 h at 37 °C the QFT-GIT blood collection tubes were centrifuged at 1500–2200 rpm for 5–10 min to facilitate plasma collection, and for the QFT-G samples, plasma was carefully harvested from the culture plates by

Table 1 Description of the study populations

	Low TB risk	TB patients
Number of subjects	168	100
<i>Gender</i>		
Male	28	73
Female	140	27
<i>Age (years)</i>		
18 to <30	139	17
30 to <40	24	17
40 to <50	4	9
50 to <60	1	17
60 to <70	—	16
70 to <80	—	10
80 to <90	—	12
≥90	—	2
<i>BCG vaccinated</i>		
Yes	140	37
No	12	1
Unknown	16	62
<i>Prior positive TST</i>		
Yes	78	ND
No	83	ND
Unknown	7	ND
<i>Immunosuppressive drugs</i>		
Cancer	0	3
Diabetes	0	21
HIV	0	1

ND— data not collected.

aspiration using a micropipette. Plasma samples were then either stored at -70°C prior to performing the IFN- γ ELISA or the ELISA run immediately.

QFT ELISA assay

The concentration of IFN- γ in the plasma samples from each subject was determined using the QFT-G ELISA according to the procedure outlined in the product insert. The ELISA assays were carried out independently by trained staff at the Research Institute of Tuberculosis, Tokyo Hospital, and the laboratory at the Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention. QFT-GIT and QFT-G test responses were calculated electronically using the QFT-G ELISA Analysis software (Version No. 2.43, Cellestis Limited) from ELISA plate optical density values. Test interpretations for the QFT-G and QFT-GIT were performed according to the manufacturer's instruction manuals. Mitogen stimulation served as an intrinsic control for the quality of blood samples and laboratory technique. For samples where the IFN- γ response to Mitogen was less than 0.5 IU/ml above that for the Nil control, or the IFN- γ response to Mitogen was greater than 8 IU/ml above that for the Nil control, the result was deemed Indeterminate and no result was recorded.

Analyses of data

Sensitivity and specificity for *Mtb* infection were computed as proportions of positive or negative cases out of patients

or control subjects, respectively, together with 95% confidence interval (CI). Comparison of these parameter values was tested with the z-test. The agreement between two test modalities was tested with McNemar test, and its degree was expressed as kappa coefficient and overall agreement (proportion of cases with positive and negative results in both tests). When comparing the means of IFN- γ measurements by both methods, and calculating the Pearson's correlation coefficient of them, logarithm-transformation of the original values was made. Also, non-parametric statistics (Wilcoxon's ranked sign test and Spearman's ranked correlation coefficient) were employed. For testing difference, $p = 0.05$ was used as a criterion for statistical significance. These analyses were done with EpiInfo ver 3.3.2 (CDC, USA).

Results

Study populations

A total of 101 subjects strongly suspected of active TB disease were recruited into the study and 100 of these had *Mtb* infection confirmed by bacteriological culture and/or positive nucleic acid amplification testing. Since one patient was diagnosed with *M. avium* infection, the result of this patient was omitted from total results. Results from the remaining 100 individuals, who had all received less than one week of anti-tuberculosis therapy at the time of testing, were used to estimate sensitivity of the two tests. For the specificity arm of the study, 168 students entering nursing school, who did not have any known risk of *Mtb* exposure, volunteered. All blood samples for QFT tests were incubated with antigens within 11 h of collection, with a mean time of 6.0 h to incubation for QFT-GIT, compared with 6.2 h for QFT-G. All blood samples were incubated for between 18 and 22.5 h at 37°C .

Details of the two study populations are shown in Table 1. The mean age of the specificity group (22.3 years) was much lower than for the TB patients (53.3 years). The low risk group were predominantly female (83%) in contrast with the TB patient group, where 73% were male. For those subjects that reported knowing their BCG vaccination status, 92% of the nursing students and 97% of the TB patients were vaccinated.

Sensitivity for active TB

For QFT-GIT, 6 patients (6%) had Indeterminate results, 4 due to low responses to the Mitogen control (one of these was HIV positive and another taking immunosuppressive medication) and 2 due to high background levels of IFN- γ . For QFT-G, 3 patients (including the two with immunosuppression mentioned above) had indeterminate results due to low responses to the Mitogen control. They were also judged as indeterminate in QFT-GIT due to low responses to the Mitogen control.

Of the 94 patients who had valid QFT-GIT results and *Mtb* infection confirmed by culture of the organism, 87 were positive by QFT-GIT, equating to a sensitivity for detecting untreated active TB of 92.6% (95% Confidence Interval, CI: 86.4%–96.3%). For the QFT-G test, 79 of the 97 patients

Table 2 Comparison of QFT-GIT and QFT-G in TB patients where results for both tests were available ($n = 94$)

QFT-G	QFT-GIT*		Total
	Positive	Negative	
Positive	77 (81.9%)	1 (1.1%)	78 (83.0%)
Negative	10 (10.6%)	6 (6.4%)	16 (17.0%)
Total	87 (92.6%)	7 (7.4%)	94 (100%)

Overall agreement 88.3%, kappa = 0.466 (95% CI: 0.286–0.648). *Significantly more sensitive; McNemar's test for correlated proportions, $p = 0.006$.

with valid results were test positive, equating to a sensitivity of 81.4% (95% CI: 72.6%–87.9%), significantly lower than that for QFT-GIT ($z = 2.28$; $p = 0.023$).

Paired comparison between the test results in individual patients showed moderate to good agreement (83/94, 88.3%), with $\kappa = 0.466$ (95% CI: 0.286–0.648), and the discordance was known to be predominantly due to significantly higher sensitivity for the QFT-GIT test (McNemar's test for correlated proportions, $p = 0.006$; Table 2). There was no association of results for either test with the presence of diabetes, with all 21 diabetic patients being QFT-GIT positive and 20 of them QFT-G positive. Similarly, there was no significant association of age with test positivity.

Fig. 1 shows the concentration of IFN- γ found for each individual for QFT-G (the higher response to ESAT-6 or CFP-10 is shown) and, QFT-GIT (concentrations greater than 10 IU/ml have been presented as 10 IU/ml, as this is upper limit of accuracy of the QFT ELISA). Overall, the

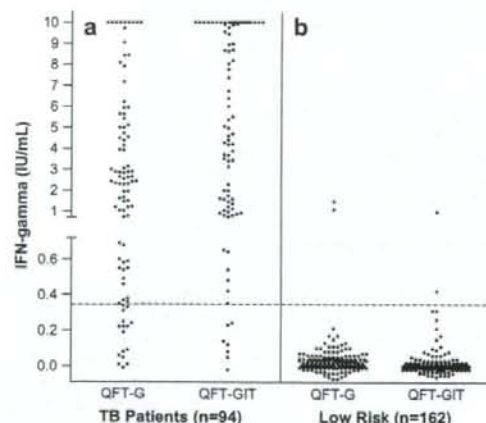


Figure 1 Dot plot of individual responses to QFT-GIT and QFT-G for 94 *M. tuberculosis* culture-positive patients (a) and 160 subjects with a low risk for TB exposure (b). For QFT-G the data for the antigen (ESAT-6 or CFP-10) giving the highest response is shown. The dashed line represents the cutoff of 0.35 IU/ml for IFN- γ . Responses are shown as 10 IU/ml for individuals with responses ≥ 10 IU/ml.

TB-antigen IFN- γ response for the QFT-GIT test was higher than that for the QFT-G test; the geometric mean (and standard deviation) of the highest QFT-GIT was 3.76 (6.18) which is significantly greater than that of QFT-G, 1.50 (5.90) (p for paired Student's t -test = 0.000), and the result of Wilcoxon's signed rank test also gave the same ($p = 0.000$).

Specificity

For the 168 subjects at low risk of *Mtb* infection, 6 (3.6%, 95% CI: 1.6%–7.6%) and 3 (1.8%, 95% CI: 0.6%–5.1%) had indeterminate results for the QFT-GIT and QFT-G tests respectively (all due to low responses to the Mitogen control) (z of difference = 0.68, $p = 0.50$). Positive or negative results were available for both tests for 160 individuals; one person (35 year old female) was positive for both tests, one (42 year old female) by QFT-GIT only, and the other (18 year old female) by QFT-G only. Estimated specificity for both tests was therefore equal at 98.8% (158/160; 95% CI: 95.1–99.8%). The overall agreement was also 98.8% (158/160) and kappa coefficient was 0.494 (95% CI: 0.339–0.649).

Analysis of test cut off

The principal QFT-G test cut-off (TB antigen response ≥ 0.35 IU/ml above the negative control) was established by us in a previous study using ROC curve analysis and considering loss due to two-way misclassifications, and the test manufacturer has applied this same cut-off to QFT-GIT. Using the current data set, we evaluated if this cut-off was also applicable to the QFT-GIT test. Table 3 lists the respective sensitivity and specificity estimates corresponding to differing cut-offs. As expected for any diagnostic test, there is a trade-off between sensitivity and specificity, so that if one of them is increased under a different cut-off, then another is decreased at the same time. The cut-off value of 0.35 IU/ml results in the high sensitivity and specificity estimates presented above, but lowering the cut-off to 0.15 IU/ml, for example, would provide

Table 3 Test sensitivity, specificity, negative likelihood ratio and positive likelihood ratio for QFT-GIT at various cut-offs

Cut-off (IFN- γ IU/ml)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	NLR ^a	PLR ^b
0.05	98.94	88.13	0.012	8.34
0.075	97.87	91.88	0.023	12.05
0.10	96.81	93.75	0.034	15.49
0.15	94.68	95.00	0.056	18.94
0.20	94.68	96.25	0.055	25.25
0.25	92.55	96.88	0.077	29.66
0.35	92.55	98.75	0.075	74.04
0.40	91.49	98.75	0.086	73.19
0.45	90.43	99.38	0.096	145.85

^a Negative likelihood ratio.

^b Positive likelihood ratio.

Please cite this article in press as: Harada N et al., Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection, *J Infect* (2008), doi:10.1016/j.jinf.2008.02.011

a slight increase in sensitivity with only a small loss of specificity.

Discussion

This study found the performance of the In Tube version of the QuantiFERON-TB Gold test to have the same specificity (98.8%) for *Mtb* infection as the QFT-G test and to be similarly unaffected by BCG vaccination. Using the manufacturer's recommended cut-off value of 0.35 IU/ml, observed sensitivity of the QFT-GIT test (92.6%) was significantly higher than that for the QFT-G test (81.4%). Agreement between the two tests was very high (99.4%) for the low TB risk group, but lower for the TB patients group (88.3%), with most discordant results in the TB patients attributable to the higher sensitivity of the QFT-GIT test.

Good test performance is critical for accurate diagnosis and the guidelines of QFT-G usage strongly recommend the training of laboratory persons.^{20,21} For QFT-G, blood has to be transported to a trained laboratory and stimulated with TB antigens within 12 h of collection. For these reasons, usage of the QFT-G test has been relatively limited in Japan to date. The present study has demonstrated the QFT-GIT test will provide the same specificity as QFT-G, but enhanced sensitivity, and with simpler logistics for the blood culture phase of the test. For QFT-GIT, the blood tubes can be incubated at a remote location and then transferred to a laboratory for the ELISA phase of the test; thereby facilitating more widespread use.

Our results showing that the QFT-GIT test has superior sensitivity for *Mtb* infection are in concordance with the only other published study comparing the two QuantiFERON-TB Gold test formats. Mahomed et al. found that QFT-GIT and QFT-G positive rates were 56% and 38%, respectively, in South African healthy adults, but could not explain the difference.¹⁵ With no standard for TB infection to refer to, they proposed that either QFT-GIT was more sensitive than QFT-G or less specific. Our findings, generated from subjects whose TB infection status was known, support the former possibility.

The reasons for the observed higher sensitivity of QFT-GIT may relate to a number of factors. As the TB-specific antigens are contained in the blood collection tubes, lymphocyte exposure to antigens begins immediately after bleeding. However, in our study there was little difference in the time to 37 °C incubation for the QFT-GIT tubes (mean 6.0 h) and for the QFT-G blood samples (6.2 h), suggesting that this may have had little impact on our results. QFT-GIT contains an additional antigen, a peptide from an internal section of TB7.7 (Rv2654), which has been shown to induce IFN- γ production in lymphocytes from TB patients^{22,23} and may have resulted in increased IFN- γ production. Lastly, increased sensitivity may also be attributable to all three TB-specific antigens (ESAT-6, CFP-10, and TB7.7) being in one tube. This should result in an additive or perhaps synergistic increase in IFN- γ levels, compared to separate antigen incubation. This is consistent with our observation that on average QFT-GIT produced higher levels of IFN- γ than QFT-G.

Analysis of the study presented herein has demonstrated that both the QFT-GIT and QFT-G tests are highly specific

for the identification of *Mtb* infection (98.8%). By design, the study assumed that none of the low risk subjects were infected with *Mtb*, however, this cannot be proven in the absence of a gold standard. According to the estimated prevalence of TB infection in Japanese population, 1% of healthy subjects at 20 years of age are likely to be infected with TB.²⁴ It is therefore possible that those two low risk subjects positive by QFT-GIT may be truly infected with *Mtb*, but this cannot be proven. It appears that the inclusion of the peptide from TB7.7 into the QFT-GIT test system has no significant effect on the specificity of the test.

We also evaluated if the cut-off recommended by the test's manufacturer is appropriate, and our analysis confirmed that the cut-off value of 0.35 IU/ml is reasonable. Moreover, application of the same cut-off for QFT-GIT as that used for QFT-G seems to be relevant, as the sensitivity of QFT-GIT is higher than that of QFT-G, but with the same specificity. The positive and negative likelihood ratios at 0.35 IU/ml also seem to be appropriate for good discrimination of those truly infected (Table 3). However, since a test's positive predictive value depends on infection prevalence, our analysis also demonstrated that other cut-offs could be utilised for differing situations. For example, in situations where the prevalence of true *Mtb* infection in the target population is low, specificity is probably of greater importance. However, in many high-risk TB screening situations, failure to identify those who will develop clinical TB disease will likely be more important than the potential side-effects of treatment of latent TB infections,²⁵ and thus sensitivity should be more important than specificity.

In Japan, the interpretation criteria for QFT-G differ from elsewhere in that a second cut-off level is employed.²¹ People with a TB antigen minus nil IFN- γ response between 0.1 and 0.35 IU/ml are deemed as "suspect positive" and are, at a minimum, flagged for follow up. However, in Japan, if a person in a high TB risk group, or a TB suspect, has a response in this range, the test result can be interpreted as positive. Similar strategy is applied to the interpretation of tuberculin skin test in USA so that different criteria are used for subjects with different levels of risk of infection.²⁶

Others have questioned the appropriateness of the manufacturer's recommended QFT-G test cut-off, especially in comparison to that of an IFN- γ ELISpot assay for *Mtb* infection (T Spot.TB, Oxford Immunotec, UK),^{16,27} and have demonstrated that the results of these two tests are similar if the QFT-G cut-off is lowered and that of the ELISpot raised. Our data suggest that by lowering the QFT-GIT cut-off to 0.1 IU/ml in situations where sensitivity is paramount (i.e. in those at high risk of progression to active TB), the sensitivity of the test could be as high as 97% (Table 3). Sensitivity is clearly gained at some cost of specificity, which in the case of dropping the QFT-GIT cut-off to 0.1 IU/ml, would lower specificity to 94% (Table 3), similar to the 92.6% found for the ELISpot in a recent meta-analysis.²⁸ Therefore, a lower cut-off should be considered useful as a second criterion when the prevalence of *Mtb* infection is assumed to be high, as judged from circumstantial conditions. Our data support the current practices in place in Japan on the use of the 0.35 IU/ml cut off for the QFT-G assays in most situations, but where the risk

of progression to active TB is high, the use of a secondary cut-off of 0.1 IU/ml may be advantageous.

In conclusion, our present study suggests that QFT-GIT has higher sensitivity than QFT-G, with the two tests having commensurate high specificity for Mtb infection. For people in high risk groups for progression to active TB, it is feasible, and arguably advantageous, to further increase test sensitivity by applying a lower test cut-off, but this comes at a cost of moderately reduced specificity. The logistic benefits of the QFT-GIT test format should lead to more widespread use and enhanced TB control.

Acknowledgements

We thank staff in nursing schools and hospitals for helping with blood and data collection. We also thank Ms. Ayako Watanabe, Yasuko Inoue, and Aya Sakai for technical support in ELISA assay. This study received support from The Research Project of Emerging and Re-emerging Infectious Diseases, Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan, and from Cellestis Ltd., Melbourne, Australia.

References

- World Health Organization. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing. In: *WHO Report Geneva*. World Health Organization; 2005. p. 1–247.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. *MMWR* 2005;54(RR15):1–37.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). TUBERCULOSIS. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2006. Available at: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG033>. Accessed 21 November 2007.
- Huebner RE, Schein MF, Bass Jr JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968–75.
- Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099–104.
- Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59–64.
- Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65–9.
- Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756–61.
- Goletti D, Vincenti D, Carrara S, Butera O, Bizzoni F, Bernardini G, et al. Selected RD1 peptides for active tuberculosis diagnosis: comparison of a gamma interferon whole-blood enzyme-linked immunosorbent assay and an enzyme-linked immunospot assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:1311–6.
- Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:442–8.
- Kobashi Y, Obase Y, Fukuda M, Yoshida K, Miyashita N, Oka M. Clinical reevaluation of the QuantiFERON TB-2G test as a diagnostic method for differentiating active tuberculosis from non-tuberculous mycobacteriosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1540–6.
- Cellestis Limited website: Available at: <http://www.cellestis.com>.
- Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1383–8.
- Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:349–55.
- Mahomed H, Hughes EJ, Hawkrige T, Minnie D, Simon E, Little F, et al. Comparison of mantoux skin test with three generations of a whole blood IFN-gamma assay for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:310–6.
- Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:618–27.
- Pai M, Joshi R, Bandyopadhyay M, Narang P, Dogra S, Taksande B, et al. Sensitivity of a whole-blood interferon-gamma assay among patients with pulmonary tuberculosis and variations in T-cell responses during anti-tuberculosis treatment. *Infection* 2007;35:98–103.
- Tsiouris SJ, Coetzee D, Toro PL, Austin J, Stein Z, El-Sadr W. Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2006;44:2844–50.
- Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:322–8.
- CDC. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold Test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-15):49–55.
- Prevention Committee, Japanese Society of Tuberculosis: Guidelines for the use of QuantiFERON®-TB-2G. *Kekkaku* 2006;81:393–7 (in Japanese).
- Brock I, Weldingh K, Leyten EM, Arend SM, Ravn P, Andersen P. Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol* 2004;42:2379–87.
- Aagaard C, Brock I, Olsen A, Ottenhoff TH, Weldingh K, Andersen P. Mapping immune reactivity toward Rv2653 and Rv2654: two novel low-molecular-mass antigens found specifically in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Infect Dis* 2004;189:812–9.
- Mori T. Recent trends in tuberculosis, Japan. *Emerg Infect Dis* 2000;6:566–8.
- Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006;11:699–707.
- ATS/CDC Statement Committee on Latent Tuberculosis Infection: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *MMWR* 2000;49(RR06):1–54.
- Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, et al. Comparison of two commercial interferon gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006;28:24–30.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340–54.

Please cite this article in press as: Harada N et al., Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection, *J Infect* (2008), doi:10.1016/j.jinf.2008.02.011

日本の地方衛生研究所、保健所、結核病床保有病院における結核菌の保管と輸送等の設備と技術

¹大角 晃弘 ³高橋智恵子 ⁴堀場 昌英 ²村瀬 良朗
²御手洗 聡

要旨:〔目的〕感染症法における結核菌の保管および輸送等に関して具体的に対応するための基礎的情報を提供すること。〔方法〕全国76カ所の地方衛生研究所、2005年新肺結核菌陽性登録患者数が35人以上であった145カ所の保健所、2006年10月末時点の結核病床数が21床以上の150カ所の病院を調査対象として、厚生労働省が作成した「病原体等の施設の基準について(案)」と「病原体等の保管等の基準について(案)」の内容に基づく調査票を2007年1月に郵送し、回収した。〔結果〕調査票の回収率は、地方衛生研究所96.1%(73/76)、保健所または保健福祉センター93.8%(136/145)、結核病床保有病院73.3%(110/150)であった。施設の状況、結核菌の保管と輸送法等に関して、ほとんどの地方衛生研究所は提案された基準に適合していたが、保健所や結核病床保有病院では基準に適合している施設の割合に基準によってばらつきが認められた。〔まとめ〕感染症法施行前の結核菌を取り扱う保健所および結核病床保有病院における感染防御から見た施設整備状況や結核菌の保管や輸送法には、かなりのばらつきがあることが明らかとなった。

キーワード: 結核菌, 感染症法, 保管, 輸送, 設備, 調査票

背景・目的

2007年の結核の統計では、日本の2006年結核死亡者数は未だ2,267人(人口10万対1.8)、同年新登録全結核患者数は26,384人(人口10万対20.6)で、このうち15,315人(人口10万対12.0)が菌陽性肺結核患者であった¹⁾。このように、結核は日本における感染症の中で、その死亡者数および罹患率において未だ最大の疾患であり続けている。このような中、2007年4月から「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(以下、感染症法)」が改正されて施行されており、結核菌は「四種病原体等」に分類され、イソニアジド(INH)とリファンピシリン(RFP)の双方に耐性を有する多剤耐性結核菌は「三種病原体等」に分類されて、その取り扱いには一定の手続きが必要となっている。本研究は、感染症法施行前において、結核菌を取り扱う全国の地方衛生研究所、主な保健所等および結核病床保有病院における結核

菌の保管および輸送等に関する現状について情報収集を行い、感染症法における結核菌の保管および輸送等に関して各機関における具体的な対応と、日本における今後の結核菌の保管および輸送等に関する方針策定のための基礎的情報を提供することを目的とする。

方 法

全国76カ所の都道府県および政令市等に所属する地方衛生研究所、2005年新肺結核菌陽性登録患者数が35人以上であった145カ所の保健所または保健福祉センター、2006年10月末時点での結核病床数が21床以上であった150カ所の病院を調査対象とした。調査票の質問内容は、厚生労働省が2006年に作成した「病原体等の施設の基準について(案)[法案第56条の24関係]」と「病原体等の保管等の基準について(案)[法案第56条の25関係]」とを用いた。2007年1月下旬に各施設に調査票を郵送し、2月中旬の時点で未回答の施設に対して

¹結核予防会結核研究所研究部、²同抗酸菌レファレンスセンター、³神奈川県衛生研究所微生物部、⁴独立行政法人国立病院機構東埼玉病院呼吸器内科

連絡先: 大角晃弘, 結核予防会結核研究所研究部, 〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: ohkadoa@jata.or.jp)
(Received 9 Apr. 2008/Accepted 12 May 2008)

ファックスにより調査票記入の再依頼を実施した。調査票の回収は、郵送、ファックスまたは電子メールによった。本調査は、個人情報および生体から得られた検体を用いることはなく、個人情報も取り扱わないことより、個人情報保護に関する倫理的側面には特別に配慮する必要はないと判断した。ただし、調査対象となった機関の具体的な名前は公表しないこととした。

結 果

調査票の回収数と回収率は、地方衛生研究所が73カ所で96.1%、保健所または保健福祉センターが136カ所で93.8%、結核病床保有病院が110カ所で73.3%であった (Table 1)。保健所と結核病床保有病院については、実験室を検査室に読み替え、Table 2の*2の項目に関しては適用除外とした。本調査結果概略の一覧表をTable 2およびTable 3に示す。

(1) 地方衛生研究所を対象とする調査結果概略

結核菌を保管している44施設中の43施設 (97.7%) において「一般区域とは区別された管理区域」を設定しており、32施設 (72.7%) の実験室で二重扉またはインターロック付の前室を設置し、使用している安全キャビ

ネットのクラスはすべてクラスⅡ以上であった²³⁾。給排気設備、排水設備、実験室内の滅菌設備等ほとんどの施設で基準案に適合する状況であった。結核菌の保管庫として冷凍庫または冷蔵庫を設置しているのは40施設 (90.9%)、保管庫または保管室に感染性物質危険物表示 (バイオハザードマーク)²⁴⁾を表示しているのは39施設 (88.6%) であった。結核菌の輸送を実施している22施設中、三重包装²⁵⁾しているのは19施設 (86.4%) であった (Table 3)。三重包装している19施設のうち17施設 (89.5%) が三次容器の外側に、1枚または2枚のバイオハザードマークを貼付していた。自由記載による意見では、「地震対策、延焼防止の内容が不明瞭であるため、具体的内容を明示する必要がある」「結核菌等を取り扱う検査室に関する構造・材質に関する統一的な規格規準やそれらに適合していることについて検査する機関が必要である」「運搬用容器に関して、より具体的な内容を記述する必要がある」「施設外の部外者」の具体的な内容が不明である」「特定病原体を運搬する際の公共輸送機関の利用について規定が必要である」等があった。

(2) 保健所を対象とする調査結果概略

結核菌を保管している24施設中の22施設 (91.7%)

Table 1 Type of health institutions participated in the survey of storage and transport of isolated *M. tuberculosis*

	Public health institution 地方衛生研究所	Public health centres 保健所	Public or private hospitals 結核病床保有病院
Number of institutions received the survey form	76	145	150
Number of institutions responded to the survey form (%)	73 (96.1)	136 (93.8)	110 (73.3)
1. Number of institutions based on their current practice on storage and transport of <i>M. tuberculosis</i>			
Storage or transport	45	83	78
Storage and transport	21	15	39
Storage only	23	9	39
Transport only	1	59	0
Neither storage nor transport	28	53	32
2. Number of institutions based on annual number of <i>M. tuberculosis</i> isolates stored (%)			
49 or less isolates	34 (77.3)	23 (95.8)	17 (21.8)
50 to 99 isolates	5 (11.4)	0	9 (11.5)
100 to 199 isolates	3 (6.8)	1 (4.2)	13 (16.7)
200 to 299 isolates	2 (4.5)	0	9 (11.5)
300 or more isolates	0	0	30 (38.5)
Total	44 (100)	24 (100)	78 (100)
3. Number of institutions based on annual number of <i>M. tuberculosis</i> isolates transported (%)			
49 or less isolates	20 (90.9)	68 (91.9)	28 (71.8)
50 to 99 isolates	1 (4.6)	0	4 (10.3)
100 to 199 isolates	0	4 (5.4)	7 (18.0)
200 to 299 isolates	1 (4.6)	0	0
300 or more isolates	0	0	0
Unknown	0	2 (2.7)	0
Total (%)	22 (100)	74 (100)	39 (100)

において「一般区域とは区別された管理区域」を設定しており、使用している安全キャビネットのクラスはすべてクラスⅡ以上であった。排水設備や実験室内の滅菌設備についてはほとんどの施設で基準案に適合していた。施設と設備の維持管理についての点検を年に1回以上定期的に実施しているのは13施設(54.2%)のみで、結核菌の保管庫として冷凍庫または冷蔵庫を設置しているの

は13施設(54.2%)、保管庫または保管室にバイオハザードマークを表示しているのは17施設(70.8%)であった。結核菌の輸送を実施している74施設中、三重包装しているのは37施設(50.0%)であった(Table 3)。三重包装している37施設のうち26施設(70.3%)が三次容器の外側に、1枚または2枚の感染バイオハザードマークを貼付していた。自由記載による意見では、「年に2~3回

Table 2 Health institutions conformed to the guidelines proposed by the Ministry of Health, Labour, and Welfare on the storage of *M. tuberculosis* isolates (%,*1)

Standards	Public health institution	Public health centres	Public or private hospitals
	地方衛生研究所	保健所	結核病床保有病院
Total (%)	44 (100)	24 (100)	78 (100)
1. Facility 施設等の基準			
1.1 Building safety: low probability of land slide or submergence 施設的位置: 地崩れ, 浸水等の起こり難い場所	29 (65.9)	18 (75.0)	43 (55.1)
1.2 Fire safety and hazard prevention 延焼防止	29 (65.9)	14 (58.3)	38 (48.7)
1.3 Restricted area 管理区域の設定	43 (97.7)	22 (91.7)	68 (87.2)
1.4 Storage area 保管施設の施設等	41 (93.2)	22 (91.7)	62 (79.5)
1.5 Laboratory standards: anteroom, double-door entry or interlocking system 実験室: 前室, 二重扉またはインターロック*2	32 (72.7)	2 (8.3)	16 (20.5)
1.6 Inner laboratory 実験室内			
1.6.1 Disinfectant proof walls and floors 壁・床等消毒可	41 (93.2)	17 (70.8)	49 (62.8)
1.6.2 Communication method and emergency alarm 通話, 警報装置等	39 (88.6)	20 (83.3)	59 (75.6)
1.6.3 Window or camera for personnel safety monitoring 窓等措置*2	39 (88.6)	15 (62.5)	38 (48.7)
1.6.4 Safety cabinet: class II or higher level クラスⅡ以上安全キャビネット	44 (100)	24 (100)	78 (100)
1.7 Exhaust system 排気設備			
1.7.1 Airflow monitoring device, barometer, or visible alarms 風量計, 気圧計, 機器稼働灯等稼働状況確認設備*2	36 (81.8)	7 (29.2)	30 (38.5)
1.7.2 HEPA-filtered air exhaust 排気設備に HEPA フィルター装置*2	37 (84.1)	8 (33.3)	39 (50.0)
1.8 Effluent treatment facility 排水設備	42 (95.5)	22 (91.7)	67 (85.9)
1.9 Autoclave inside laboratory 滅菌設備: 実験室内設置	39 (88.6)	20 (83.3)	43 (55.1)
1.10 Annual monitoring on facility maintenance 設備維持管理: 年1回以上	35 (79.5)	13 (54.2)	24 (30.8)
2. Standards on storage of isolates 保管等の基準			
2.1 Storage facility: freezer or refrigerator 保管庫: 冷凍庫・冷蔵庫等	40 (90.9)	13 (54.2)	47 (60.3)
2.2 Lockable storage facility 保管庫等の施設	41 (93.2)	17 (70.8)	44 (56.4)
2.3 Display of biohazard warning symbol バイオハザード表示			
2.3.1 Storage facility 保管庫または保管室	39 (88.6)	17 (70.8)	23 (29.5)
2.3.2 Entrance of the laboratory 実験室出入り口	40 (90.9)	15 (62.5)	29 (37.2)
2.4 Personal protection 防具の着用			
2.4.1 N95 mask N95 マスク	41 (93.2)	18 (75.0)	66 (84.6)
2.4.2 Gowns 前掛けまたは白衣等	43 (97.7)	19 (79.2)	52 (66.7)
2.4.3 Disposable gloves 使い捨て手袋	41 (93.2)	18 (75.0)	54 (69.2)
2.5 Restriction rules to enter the restricted area 管理区域に入りがみだりに立ち入らない措置	42 (95.5)	19 (79.2)	40 (51.3)
2.6 Prohibition of eating, smoking, and applying cosmetics 飲食・喫煙・化粧の禁止	43 (97.7)	23 (95.8)	76 (97.4)

*1: Modified from "Table of the standards for site, building and equipment of the facility related to the Infectious Diseases Control Law, section 24 of article 56", the Ministry of Health, Labour, and Welfare 厚生労働省, 施設的位置, 構造及び設備の技術上の基準一覽(感染症法第56条の24関係)(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou17/pdf/03-05.pdf>) and "Table of standards for the storage of pathogenic substances related to the Infectious Diseases Control Law, section 25 of the article 56" 病原体等の保管等の技術上の基準一覽(感染症法第56条の25関係)(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou17/pdf/03-06.pdf>).

*2: Applied only for the laboratories conducting experiments using pathogenic substances.

Table 3 Health institutions conformed to the guidelines proposed by the Ministry of Health, Labour, and Welfare on the transport of *M. tuberculosis* isolates (%^a, ^b)

Standards	Public health institution 地方衛生研究所	Public health centres 保健所	Public or private hospitals 結核病床保有病院
Total (%)	22 (100)	74 (100)	39 (100)
3. Standards on transport 運搬の基準			
3.1 Containers conformed to the standards proposed 厚生労働大臣が定める材質及び形状に適合する容器の使用	15 (68.2)	35 (47.3)	16 (41.0)
3.2 Triple packaging system 三重包装	19 (86.4)	37 (50.0)	26 (66.7)
3.3 Absorbent material between the primary and secondary containers 一次容器と二次容器の間に吸収材を充填	19 (86.4)	55 (74.3)	29 (74.4)
3.4 Display of biohazard warning symbol on the tertiary container 三次容器の外側にバイオハザードマーク貼付 ^{a*}	17 (89.5)	26 (70.3)	16 (61.5)

^a: Modified from "Table of standards for the storage of pathogenic substances related to the Infectious Diseases Control Law, section 25 of the article 56" 病原体等の保管等の技術上の基準一覧 (感染症法第56条の25関係) (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou17/pdf/03-06.pdf>)

^b: The proportion calculated with the number of institutions applying triple packaging system.

しか抗菌菌検査を実施していないため専用の検査室設置は困難である。安全キャビネットを使用することで基準を緩和してほしい」「安全キャビネット内で検査することを求めているのであれば、室全体まで(消毒が可能な材料・材質とすることが)必要なか疑問である」「事故発生時の連絡態勢や災害時の対応(消防隊員の実験室侵入方法等)についての基準も必要」「外装容器は堅固な材質・容易に開閉できない構造」等に関する具体的な内容を示す必要がある」「四種病原体については一次容器、二次容器の二重包装とすることで十分と考えられる」等があった。

(3) 結核病床保有病院を対象とする調査結果概要

結核菌を保管している78施設中68施設(87.2%)において「一般区域とは区別された管理区域」を設定しており、使用している安全キャビネットのクラスはすべてクラスⅡ以上であったが、滅菌設備を検査室内に設置しているのは43施設(55.1%)のみで、年に1回以上施設と設備の維持管理について定期的に点検しているのは24施設(30.8%)のみであった。結核菌の保管等の基準に対する適合状況は、施設間でばらつきが認められた。結核菌の輸送を実施している39施設中三重包装しているのは26施設(66.7%)であった(Table 3)。三重包装している26施設のうち16施設(61.5%)が三次容器の外側に、1枚または2枚のバイオハザードマークを貼付していた。自由記載による意見では、「基準案に沿った施設整備は、予算面で実行可能性が低い」「施設長等を委員長とした病原体管理委員会等の設置を義務づけ、複数の職種が関与して、管理・運営するべきではないか」「安全キャビネットの定期点検、HEPAフィルター交換に関する具体的な事項を設定したほうがよい」「流量計の設置を義務づけ、安全キャビネットが正常に稼働しているこ

とを常時確認するようにすることが必要」等があった。

考 察

結核菌の保管または輸送を実施している地方衛生研究所の施設整備状況に関しては、今回の調査では概して大きな問題点は明らかにならなかった。一方、結核菌を取り扱う保健所および結核菌保有病院における感染防御の観点から見た施設整備状況には、かなりのばらつきがあることが明らかとなった。例えば結核菌を保管している24保健所および78病院のうち、結核菌の保管庫を検査室内に設置しているのは13保健所(54.2%)と47病院(60.3%)、施設と設備の点検を年に1回以上実施しているのは、13保健所(54.2%)と24病院(30.8%)のみであった。保健所や病院での検査室内における保管庫の整備と、年1回以上の施設と設備の点検の実施について周知徹底する必要があると考えられる。また結核菌の輸送法に関しては、「厚生労働大臣が定める材質および形状に適合する容器(案)」を使用していると回答した施設は、結核菌の輸送を実施している各施設のうち、15地方衛生研究所(68.2%)、35保健所(47.3%)および16病院(41.0%)、三重包装を実施しているのは19地方衛生研究所(86.4%)、37保健所(50.0%)と26病院(66.7%)であり、結核菌の輸送法に関して、特にその梱包法に関して具体的に周知徹底することが必要である。

回答のあった73地方衛生研究所のうち28施設(38.4%)、136保健所のうち53施設(39.0%)、110結核病床保有病院のうち32施設(29.1%)が、結核菌の保管も輸送も実施していなかった。これは近年結核菌検査に関して、外部検査機関等へ委託する保健医療施設が多くなっている影響と思われる。また結核菌の保存や輸送を実施している地方衛生研究所または保健所においては、年間

取り扱い検体数は50検体未満である場合が多く、検査精度の維持と検査業務維持費用の面からも大きな課題と考えられる。近い将来、全国の結核患者登録数がさらに減少し、それに伴って結核菌の検査数は全体としてさらに減少することが予想される。このことから、地方衛生研究所等の公的検査機関と主な病院等に結核菌の検査と保管とを集約して実施する体制作りを推進することが現実的と考えられる。

英国のイングランドおよびウェールズでは、結核菌に関する検査のうち、塗抹検査と培養検査はNational Health Service (NHS) 病院内の細菌検査室 (Health Protection Agency (HPA) 検査センター) で実施されており、地域内数カ所のNHS病院や一般開業医で採取された喀痰等の検体が収集されている⁷⁾。結核菌に関する検査に関しては、すべて公的医療機関であるNHS病院内等にあるHPA検査センターで集約して実施されている。また、抗酸菌同定検査、抗結核薬剤感受性検査、結核菌DNA指紋分析は、イングランドとウェールズ内4カ所のHPA Mycobacterium Reference Centre (Unit) で集約して実施されている。そのため、イングランドとウェールズ内で分離培養されるすべての菌株がこの4カ所の検査機関に集められており、地域内の結核菌に関する情報集積と分析および管理が比較的容易に実施できる体制になっている^{8,9)}。さらに結核菌に関する検査の外部精度評価もHPA本部が中心となって定期的に行う体制となっている。一方日本では、結核菌に関する検査はほとんどすべて一般(公的および私的)の病院または臨床検査センターによって実施されており、ある保健医療機関が地域内で分離培養された抗酸菌を収集分析する体制にはなっていない¹⁰⁾。また結核菌に関する検査の外部精度評価は日常業務として実施されていないため¹¹⁾、各検査室における結核菌検査に関する精度の実態についてはほとんど不明である。日本における結核菌検査に関する外部精度保証およびレファレンス体制構築のためには、病院等における検査室および臨床検査センター等で実施する検査項目を規模あるいは地域レベル制限し、例えば塗抹検査、同定および培養検査のみとし、各地域で(例えば全国10カ所程度)指定された結核菌情報サーベイランスセンター等に菌株を送付し、そこで抗結核薬剤感受性検査および結核菌DNA指紋分析等を実施する体制が必要であると考えられる。また、抗結核薬剤感受性検査の精度は検査室ごとにばらつきが大きいため、実施する検査室を制限したうえで定期的な精度評価を実施することが望ましいと考えられる。結核菌の輸送に関してイングランドおよびウェールズでは、1つの運送会社が複数業者による入札を経てHPAと毎年契約を行い、結核菌を含む感染性物質の輸送をすべて請け負っている。ま

た多剤耐性結核菌の輸送を別扱いにはしていない。日本においては、結核菌等感染性物質の輸送を積極的に請け負う運送業者は現在のところ1社のみで、ほとんどの場合郵便に頼っているのが現状である。ただし、三種病原体等(多剤耐性結核菌を含む)は郵便による輸送が不可能であり、万国郵便条約では病原体の輸送もできないことになっている^{12,13)}。今後民営化された郵便会社が万国郵便条約に準じた対応を行うと、現在国内で輸送できている四種病原体についても、輸送不可となる可能性がある。全国から結核菌を収集して地域ごとに結核菌情報サーベイランスセンター等を構築するためには、病院や臨床検査業者から結核菌を確実に、安全、迅速に輸送する体制作りが必須である。郵便または他の運送会社および保健医療関係者、行政関係者等とその体制作りについて具体的に議論し、国内における結核菌輸送体制を結核菌情報サーベイランスに関する写真と共に早急に作成する必要がある。

小川培地ガラス試験管等による結核菌検体の梱包・送付法についての試案を参考として下記に添付した。

1. 一次容器の取り扱い

- 各一次容器(例:小川培地等のガラス試験管, MGIT等液体培地等のプラスチックチューブ等)は、キャップをシール固定(ビニールテープ, パラフィルム等で被覆)するか、スクリューキャップを使用して、キャップが容易に外れて液漏れが発生しないようにする。
- キャップ中央部に切り込みがある小川培地等のガラス試験管を一次容器として使用して送付する場合には、穴の開いていないキャップに交換するか、小川培地内の凝固水を廃棄した後に、パラフィルム等にてキャップ部分を十分被覆して液漏れを防止する。
- 各一次容器を、密閉できるビニール袋等に入れてうえで二次容器に入れる (Fig. 1)。

2. 二次容器の取り扱い

- 二次容器には、紙または脱脂綿等の吸収材を入れる。
- 二次容器内で一次容器が移動しないように、ビニールまたは紙等の緩衝材で一次容器間の隙間を埋めるようにするか、スポンジ等を使用する (Fig. 1)。
- 二次容器と三次容器との間に隙間がある場合には、紙等の緩衝材を入れて二次容器が三次容器内で移動しないようにする。

3. 三次容器の取り扱い

- 検体情報は、二次容器と三次容器の間に入れる (Fig. 2)。
- 緊急時連絡先、一次容器が入っている方向が分かるような表示、また感染性物質危険物表示等を貼付する (Fig. 3)。



例：小川裕地等試験管用ジッパー袋
 (株)スギヤマゲン、品番SPP-ZP
 試験管スポンジホルダーセット3L用
 (株)スギヤマゲン、品番SBB003-SPS

Fig. 1 Sample packaging of the primary containers enclosed in zippered plastic bags, fixed by sponge
 ジッパー付ビニール袋に入れた一次容器をスポンジで固定

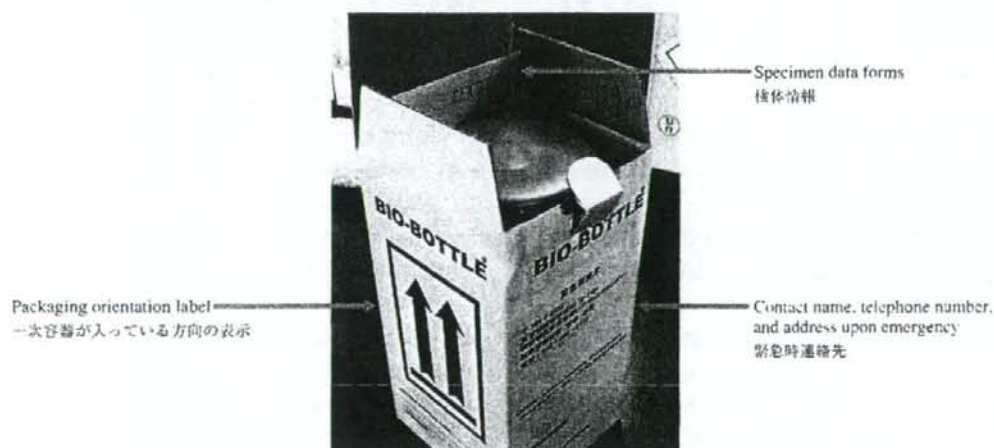


Fig. 2 Sample secondary and tertiary containers 二次容器を三次容器に入れた状況



Fig. 3 Sample tertiary container with a sending slip by post-mail
 郵便にて送付する場合の三次容器と伝票送付例