

# 接触者検診における全血インターフェロン $\gamma$ 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 $\gamma$  (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(rII2), 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>6)</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名の発赤長径は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名の発赤長径は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名はいずれも頻りに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陽性者は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断的な接触曝露が、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。

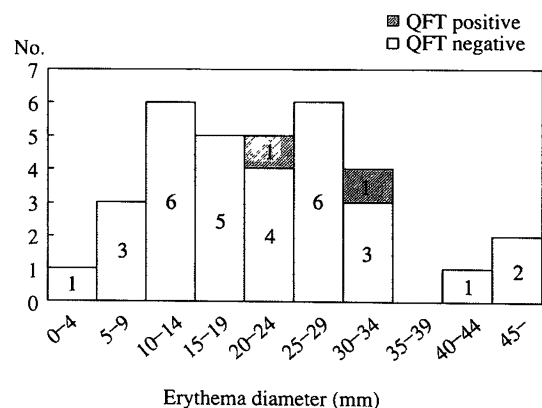


Fig. 1 Distribution of erythema size and QFT-positives in the "close" contact group (n=33)

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9mm以下は301名(97.7%)、10mm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29mm以下は322名(90.2%)、30mm以上が35名(9.8%)であった(Fig. 2B)。妊婦302名で、発赤長径29mm以下は263名(87.1%)、30mm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29mm以下は434名(68.9%)、30mm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10mm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30mm以上の者。

② ツ反対象年齢外の者または、発赤長径30mm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10mm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

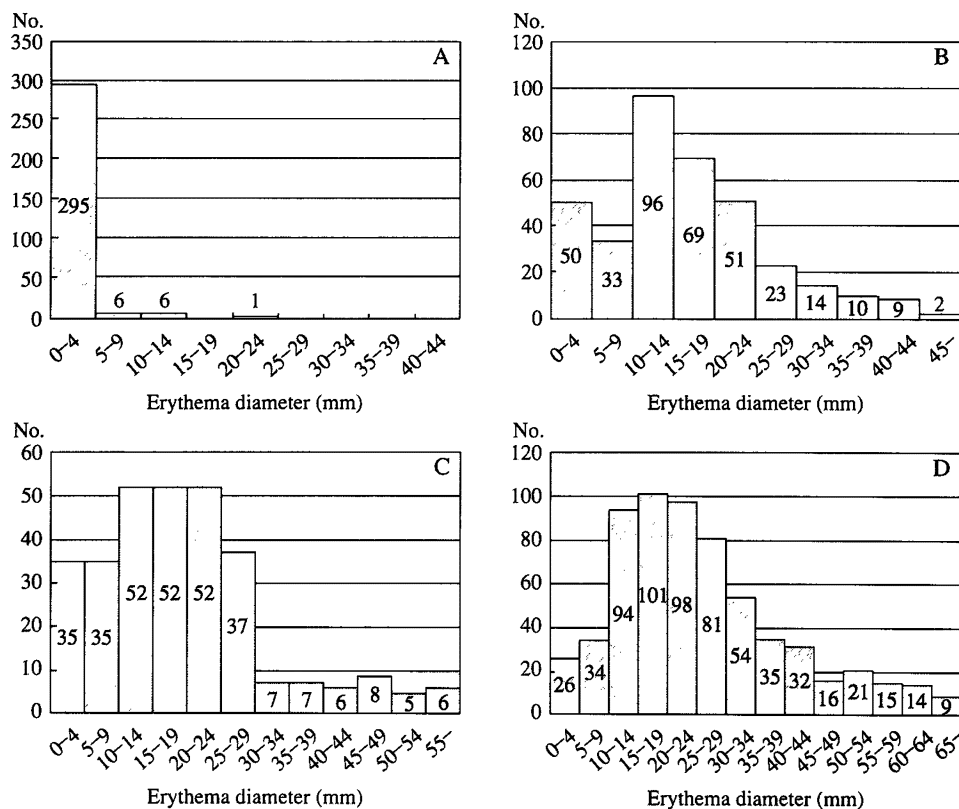


Fig. 2 Distribution of erythema size in the "non-close" contact group.  
 A: BCG unvaccinated 0 year old babies (n=308). B: BCG vaccinated infants (n=357).  
 C: Pregnant women (n=302). D: Women older than 20 years (n=630).

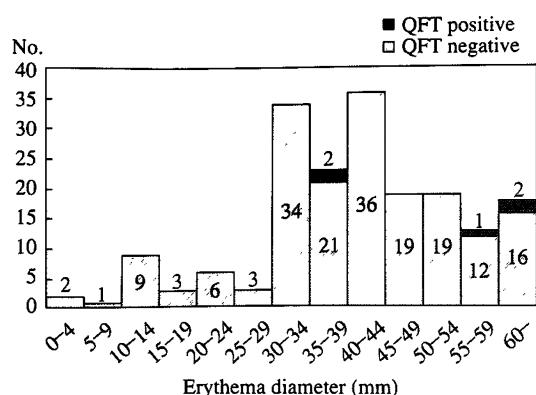


Fig. 3 Distribution of erythema size and QFT-positives in the "non-close" contact group (n=186).

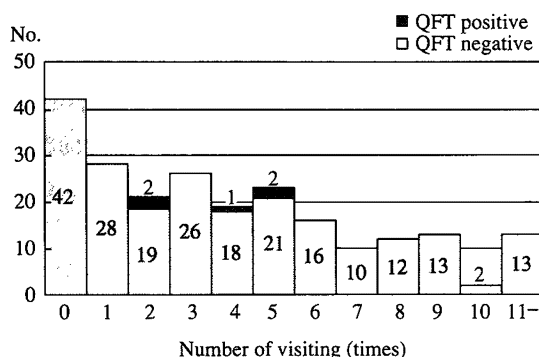


Fig. 4 Distribution of number of visiting and QFT-positives in the "non-close" contact group (n=225).

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ケースが多い<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-γ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、RDI抗原(ESAT-6, CFP-10)を用いたINF-γ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。この発病者は受診回数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、ツ反だけにとづいた場合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れた。このことはまた

初発患者がデインジャー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, 宍戸真司: 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.

## Original Article

DETECTION OF TUBERCULOSIS INFECTION USING A WHOLE BLOOD  
INTERFERON GAMMA ASSAY IN A CONTACT INVESTIGATION  
— Evaluation Using QuantiFERON<sup>®</sup>TB-2G —

<sup>1</sup>Hirofumi MIYASHITA, <sup>2</sup>Kazue HIGUCHI, <sup>1</sup>Noriko HIGASHIYAMA, <sup>1</sup>Satoko OKI,  
<sup>2</sup>Nobuyuki HARADA, <sup>2</sup>Yukie SEKIYA, <sup>2</sup>Shinji SHISHIDO, and <sup>2</sup>Toru MORI

**Abstract** [Objective] The purpose of this study was to evaluate the usefulness of a novel method of detecting tuberculosis infection, QuantiFERON<sup>®</sup>TB-2G (QFT), in a large scale contact investigation when an outbreak of mass tuberculosis infection was suspected.

[Subjects and Methods] The index case was a health-care worker who worked in a maternity hospital. The investigated contacts were categorized as follow according to the grade of closeness of contact; the “very close” contact group (11 subjects), the “close” contact group (33 subjects), and the “non-close” contact group (3,791 subjects). For the former two groups, tuberculin skin test (TST), chest X-ray examination and QFT were conducted. For the last contact group, TST and chest X-ray examination were conducted only to subjects who aged less than 29 years old, while only chest X-ray examination was conducted to those aged 30 years or older. The QFT test, i.e., a whole blood interferon-gamma assay using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens, was performed to the “very close” and “close” contacts, and for strong tuberculin reactors among the “non-close” contacts.

[Results] The number of infected subjects in the “very close” contact group, the “close” contact group, and the “non-close” contact group were 7, 7, and 277, respectively,

based on TST results. On the other hand, the number of infected subjects in each group were 3, 2, and 5, respectively, based on the QFT test.

[Conclusion] If the indication of chemoprophylaxis was determined based on TST test, this case would have been regarded a large tuberculosis outbreak. However, the use of the QFT test greatly reduced the number of the infected persons, so that the possibility of such massive TB outbreak was denied. Thus, the use of QFT, with which TB infection could be detected more accurately, seems to be very beneficial in contact investigations.

**Key words:** Tuberculosis outbreak, Contact investigation, QFT, Latent tuberculosis, Tuberculin skin test, Chemoprophylaxis

<sup>1</sup>Fukui Public Health Center, <sup>2</sup>Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Hirofumi Miyashita, Fukui Public Health Center, 2-8-8, Nishikida, Fukui-shi, Fukui 918-8540 Japan.  
(E-mail: h-miyashita-sd@pref.fukui.lg.jp)