

# 集団感染が懸念された大学での薬剤耐性結核事例における クオンティフェロン®TB-2Gの有用性

<sup>1</sup>増田 宗義    <sup>2</sup>原田 登之    <sup>2</sup>穴戸 眞司\*    <sup>2</sup>樋口 一恵  
<sup>3</sup>森 亨

**要旨:**〔目的〕結核接触者健診における感染診断および化学予防対象者選定を目的とし、QFT検査を行いその有用性を検討した。〔対象と方法〕某大学の2年生進級時の定期健診を契機とし喀痰塗抹ガフキー6号、咳の期間8カ月、感染危険度指数48の最重要にランクされる薬剤耐性結核患者が発見された。本事例において、従来のツ反検査で集団感染が懸念されたためQFT検査を実施し、化学予防対象者決定と接触者健診の範囲選定に応用した。〔結果〕1回目のツ反検査では発赤径が30mm以上の者は57名おり、従来のツ反結果からはこの57名が化学予防対象となり、集団感染の定義に該当し、非濃厚接触者にも接触者健診の輪を拡大する必要があった。しかし、2回にわたるQFT検査における陽性者は5名（ツ反30mm以上3名、30mm未満2名）であり、この5名を化学予防対象とした。この結果、集団感染を否定でき、接触者健診の拡大を中止した。なお結核発病者はいなかった。〔結語〕QFT検査は接触者健診における化学予防対象者決定と健診対象範囲選定に有用であることが示された。

**キーワード:** ツベルクリン反応, QFT, 接触者健診, 結核潜在感染, 化学予防

## はじめに

医療機関より結核患者発生の報を受けた保健所は接触者健診を実施し、周囲への二次感染の有無を調査し結核発病者は結核治療へ、結核潜在感染者は発病予防のために化学予防内服を指示し、結核の蔓延防止を図る。この際、臨床的に結核発病の所見がない結核潜在感染の有無を判断するには従来のツベルクリン反応（以下、ツ反）検査が用いられてきたが、この検査はBCG接種や非結核性抗酸菌感染、その後のツ反検査歴（ブースター現象）などの影響を受けるため、化学予防対象者選定に苦慮しているのが現状である。

今回、われわれは担当保健所管内の大学の定期健診において発見された結核事例で、同時に検査されたツ反の結果から集団感染が懸念された。そこで、BCG接種や多くの種類の非結核性抗酸菌の影響を受けることなく結核潜在感染の診断ができる全血インターフェロン $\gamma$ （以

下IFN- $\gamma$ ）応答検査クオンティフェロン®TB-2G（以下QFT）<sup>1)</sup>を用い、接触者健診における化学予防対象者決定と接触者健診の範囲選定における有用性について検討した。

## 対象および方法

### （1）初発患者状況

初発患者は喫煙歴のない28歳中国人女性、大学2年生。平成16年の8月下旬より1時間に数回の咳が持続するも放置していた。平成17年4月5日の進級時の定期健診で胸部異常陰影を指摘され、4月15日に近医受診し、4月20日に喀痰塗抹ガフキー6号、MTD(+)にて結核と診断され、4月22日入院となる。本人および家族共に結核治療歴はなかったが、後に培養陽性で薬剤感受性はイソニアジド(INH)およびエタンブトール(EB)耐性と判明した。また学会病型分類はbII2型(Fig. 1)、感染危険度指数は48と最重要例であった。

<sup>1</sup>兵庫県宝塚健康福祉事務所, <sup>2</sup>結核予防会結核研究所, <sup>3</sup>国立感染症研究所ハンセン病センター, \*2006年12月逝去

連絡先: 増田宗義, 宝塚健康福祉事務所, 〒665-0034 兵庫県宝塚市小林3-5-22 (E-mail: Muneyoshi\_Masuda@pref.hyogo.jp) (Received 31 Aug. 2007/Accepted 15 Oct. 2007)

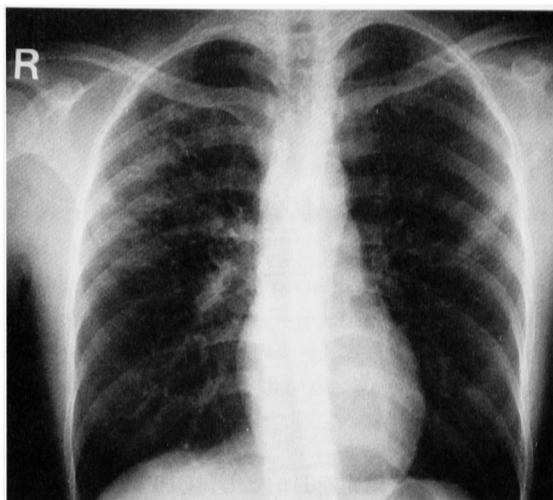


Fig. 1 Chest X-ray of the index case

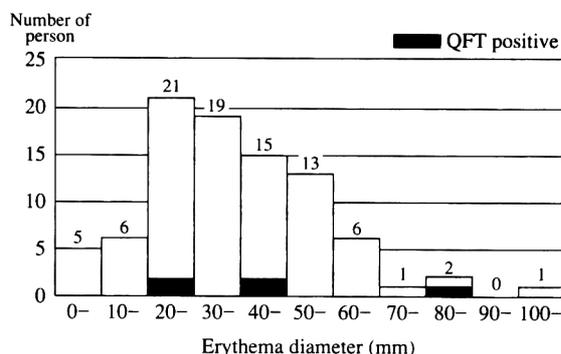


Fig. 2 Distribution of tuberculin skin reactions and QFT positives at the first time among a close contact group

## (2) 接触状況および接触者健診対象者の選定

平成16年10月より翌年2月まで担当保健所管外のキャンパスで1年次の授業を受ける。春休みの後、管内キャンパスに移り平成17年4月5日から4月20日まで2年前期の授業を受けていた。この期間に接触した同居者学生1人と、ほぼ毎日同じ授業を受けていた同級生104名と、その授業に関与した教職員11名の計116名を濃厚接触者群とした。非濃厚接触者群としては、約2,080名程度が対象となった。

## (3) 接触者健診の実施

濃厚接触者群116名のうち、89名は4月5日の大学の定期健診での胸部X線撮影検査およびツ反検査を受けており、その結果を1年生次接触に対する接触者健診の代用とした。この結果ツ反発赤径30mm以上の者が57名となり集団感染が懸念されたため、ツ反結果にかかわらず5月9日に濃厚接触者群116名全員に1回目のQFT検査を実施した。

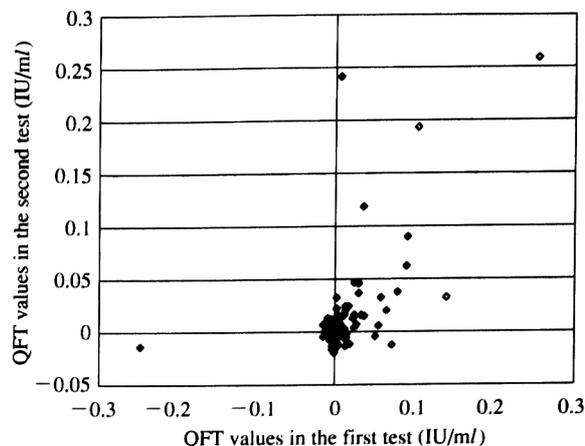


Fig. 3 Comparison of the first QFT values with the second QFT values. Higher IFN- $\gamma$  values in response to either ESAT-6 or CFP-10 in each test were plotted. Open marks indicate QFT doubtful positives in the first QFT test.

この1回目のQFT検査の日程では4月5日から最終接触の4月20日までに再接触した期間の感染の有無に対して完全に対応できず、1回目QFT検査陽性者5名を除く111名に、最終再接触から2カ月半後の7月6日に2度目のQFT検査を行った。QFT検査の方法は既定の方法<sup>2)3)</sup>で実施し、IFN- $\gamma$ 応答0.35 IU/ml以上を陽性、0.1以上0.35 IU/ml未滿を疑陽性、0.1 IU/ml未滿を陰性とした。また同様の趣旨で7月12日に同じく1回目のQFT陽性者5名を除く111名のうち検査可能な107名に2度目のツ反検査を実施した。

## 結 果

### 接触者健診

#### (1) 胸部X線撮影結果

濃厚接触者群116名に胸部X線撮影検査を実施(初発患者と同級の89名は進級時の定期健診時の胸部X線撮影検査結果を代用)し、全員異常所見を認めなかった。

#### (2) QFT検査結果

1回目のQFT検査を受けた116名のうち、陽性は5名(4.3%, 95%信頼区間1.9~9.7%), 疑陽性は3名(2.6%), 陰性は108名(93.1%)であった。QFT陽性者5名のうち、ツ反30mm以上の者が3名のほかに、30mm未滿の者にも陽性者が2名存在した(Fig. 2)。また全員結核既往歴、治療歴はなかった。なお同居者1名と、特に親しくしていた同級生数名にはQFT陽性者はいなかった。

1回目のQFT検査で疑陽性、あるいは陰性となった111名に2度目のQFT検査を実施したが、新たな陽性者はいなかった。疑陽性が4名(3.6%), 陰性は107名(96.4%)であった。1回目と2回目のQFT検査値をFig. 3に

示したが、1回目の疑陽性者3名のうち、2名が2回目のQFT検査でも疑陽性であった。以上の結果を考慮し、QFT陽性者5人にリファンピシン(RFP)による化学予防が指示された。

### (3) ツ反検査結果

濃厚接触者群116名のうち定期健診(4月5日)を受けた89名のツ反検査の結果は発赤径30mm以上が57名(64%)で、10mm~29mmが27名(30.3%)、10mm未満が5名(5.6%)であった。ツ反分布はやや左方に偏った正規型の単峰性分布で、発赤長径平均値38.0mm、標準偏差18.7mmであった(Fig. 2)。

1回目のQFT陽性者を除く111名のうち、7月12日に2回目のツ反を受けた107名の結果は発赤径30mm以上が67名(62.6%)、10mm~29mmは32名(29.9%)、10mm未満8名(7.5%)で、その平均値は36.2mm、標準偏差値は18.7mmであり、1回目と2回目のツ反の比較検定では相関係数が0.63であった。ツ反30mm以上者67名の内訳は、今回が初回のツ反実施となる者が13名、前回は30mm以上であった者が43名、前回は29mm以下であったが今回30mm以上と増大した者が11名いた。

## 考 案

大学2年生進級時4月の定期健診胸部X線写真で発見された初発患者の感染危険度指数は48で、接触者への感染の危険性が大きいと推定された。この初発患者と1年生の後期(10月から2月)に約5カ月間一緒に授業を受けたクラスメートの学生のツ反検査が2年生進級時に健康管理として行われており、これを1年生の時に接触した接触者健診として代用できた。その分布図が明らかな二峰性ではないが右方に裾を引いており、この授業に関与した教職員も含め濃厚接触者のツ反発赤径30mm以上の者が57名と多数におよぶことから、大量の二次感染を否定できず、集団感染事例に該当すると考えられた。この結果、57名への化学予防該当者とともに、大学1年生の初発者と週1~2回一緒に授業を受けていた接触関係が第2に濃厚と考えられた集団362名への接触者健診拡大の必要性が生じた。そのため、結核感染をより特異的に診断できるQFT検査を導入した結果、化学予防該当者57名のうちQFT陽性者は5名となった。森は20歳代の最近の既感染率を1.6%と推定しており<sup>4)</sup>、今回観察された既感染率の95%信頼区間1.4%~9.8%はこれを含むので、観察された5人の既感染者数は有意に過大ではない。初発患者はクラブ活動に所属しておらず、また同居者や比較的親しくしていたクラスメートにQFT陽性者はいなかったため明らかな二次感染はないと判断し、より濃厚度の低い接触者群に対するツ反検査

を伴う接触者健診の拡大を中止することができた。

1回目のツ反検査とQFT検査は、1年生次の感染の有無を調査している結果となったが、2年生進級時の定期健診で初発者が発見され隔離される以前の4月5日から20日まで再び一緒に授業を受けて接触していた。この間の感染の有無を知るために2回目のツ反検査とQFT検査の必要性が生じた。1回目のQFT陽性者は5名であったが、2年生次の最終接触から約2カ月半後のQFT陽性者はなく、この間の感染はなかったと推定された。

1回目にツ反発赤径30mm未満で2回目が30mm以上となった者が11名いた。医療施設従事者の健康管理対策として行われているツ反二段階検査でブースター現象による2度目のツ反増大が生じることは広く知られている<sup>5)~7)</sup>が、今回の事例は接触者健診でQFT検査を2回行い、2回目のQFT陽性者がいなかったことより、ブースター現象によるツ反発赤径増大を確認できた。

この事例でツ反判定のみにて化学予防決定を行っていたなら、1回目ツ反30mm以上57名と2回目ツ反30mm以上13名の合計70名がその対象となっていた可能性があった。また、その予防投薬は、初発患者の菌がINH耐性であったことよりRFPで行うことになったであろう。実際5人のQFT陽性者は今回の二次感染とは考えにくかったものの、念のためRFPによる化学予防を行った。

このようにQFT検査を行ったことにより、化学予防対象者はRFP投与を70名から5名に減じることができ、ツ反検査を伴う接触者健診拡大を回避し、集団感染事例の扱いを免れえたことは、受診対象者はもとより実施サイドの精神的、身体的、経済的負担の軽減となった意義は大きかった。同様に接触者健診にQFT検査を採用し、健診対象者は同心円状に行う必要性を強調した報告事例<sup>8)</sup>や、化学予防対象者の絞りこみができ得た報告<sup>9)~10)</sup>がみられる。

一方、今回の事例で、化学予防対象外となるツ反30mm未満にもQFT陽性者が2名存在することが判明したことは、従来のツ反検査による化学予防対象者選定においては結核感染の見逃しがありうることになり、このような問題を提起している報告がなされている<sup>2)8)~10)</sup>。またQFT利用による既感染者見逃しの回避によるメリットも小さくない。

本事例においては、集団感染は否定的であったため、QFT偽陰性者の見落としは少なかったと考えられる。事実、現在まで(初発患者の診断から17カ月経過)これら接触者の中からの二次患者の発生は皆無であり、判定の正しかったことが支持されている。しかし最近、山口らにより結核感染者が多数認められる集団において、QFT陰性者からの結核発病が報告されており、予防内服

対象者の選定についてはQFT検査結果のみならず、ツ反検査や接触状況も考慮に入れた慎重な判断が必要であることが示された<sup>11)</sup>。このように、濃厚感染があった集団においては、QFT陰性者についても一定の経過観察は有益であるだろう。

QFT検査採用の実施上の大きな障害の一つとして予算確保の問題があるが、森ら<sup>12)</sup>は接触者健診においてQFT検査採用は、それによる精度向上から来る化学予防の節約と患者発生予防という双方のメリットから、医療経済的に見合うと分析している。もう一つは、採血後12時間以内に結核菌特異抗原刺激を行いリンパ球培養手順に入る必要があり、保険適応とはなったもののその検査機関がまだ限られていることにある。われわれも今回、採血を一括して行いその後の輸送に際して多大の労力を要した。各自治体で検査を行える努力がなされているところもあり<sup>13)</sup>、そのような機関が増えることも望まれる。

わが国では、QFT検査の基礎的研究がなされ、その感度89%、特異度98%という結果が報告されている<sup>2)</sup>。また、結核学会予防委員会は接触者健診へのQFT検査の積極的採用を勧めており<sup>14)</sup>、接触者健診においてより正確に結核潜在感染を診断できるQFT検査を早期に導入することが必要と考える。

## 結 語

大学の定期健診にて学生が結核と判明し、その感染危険度指数48と他への感染が危惧された。濃厚接触者の接触者健診でツ反発赤径30mm以上のためツ反のみによる化学予防対象者は70名となった。QFT検査を行いその陽性者は5名であり、化学予防対象を70名から5名に減じることができ、接触者健診の拡大を中止することもできた。QFT検査が接触者健診における化学予防対象者決定と健診対象範囲選定に有用であることを示すことができた。

## 謝 辞

今回の接触者健診実施に当たり、採血、検体搬送等に尽力いただいた担当健康福祉事務所の関係各位に深謝いたします。

本研究は平成17年度厚生労働科学研究補助金による新興・再興感染症研究事業研究課題（主任研究者 森 亨）

の一部として行われた。

本論文の趣旨は第81回日本結核病学会総会（2006年4月28日、仙台）で発表した。

## 文 献

- 1) Andersen P, Munk ME, Pollok JM, et al.: Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000; 356: 1099-1104.
- 2) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection with an interferon-gamma based assay using new antigen. *Am J Resp Crit Care Med*. 2004; 170: 59-64.
- 3) 原田登之, 樋口一恵, 森 亨: QuantiFERON®TB 第二世代の基礎的特性. 第80回総会ミニシンポジウム「インターフェロン $\gamma$ の未来」. *結核*. 2005; 80: 774-777.
- 4) 森 亨: 結核の現状と対策. *日内科誌*. 2001; 90: 111-115.
- 5) 岩田全充, 川端 厚, 松尾正樹, 他: 二段階ツベルクリン反応の意義. *日本胸部臨床*. 1999; 58: 881-887.
- 6) 矢野修一, 宍戸眞司, 三上眞顕, 他: 当院職員における二段階ツベルクリン反応検査成績の検討. *結核*. 2000; 75: 493-498.
- 7) 舟田 久, 阿部吉孝: 医科系大学職員に対する二段階ツベルクリン反応検査とBCG接種. *結核*. 2001; 76: 563-569.
- 8) 宮下裕文, 樋口一恵, 東山典子, 他: 接触者健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®TB-2Gを用いた検討—. *結核*. 2005; 80: 557-564.
- 9) 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®TB-2Gの有効性の検討. *結核*. 2004; 79: 637-643.
- 10) 船山和志, 辻本愛子, 森 正明, 他: 大学での結核集団感染におけるQuantiFERON®TB-2Gの有用性の検討. *結核*. 2005; 80: 527-534.
- 11) 山口淳一, 大場有功, 金田美恵, 他: クォンティフェロン®TB-2G検査陰性者から複数の発病者が発生した集団感染事例について. *結核*. 2007; 82: 629-634.
- 12) 森 亨, 原田登之: 接触者健診におけるQuantiFERON®TB 第二世代による感染診断の経費効果分析. *結核*. 2005; 80: 675-686.
- 13) 小和田暁子, 浜田有希江, 青木眞里子, 他: 結核接触者健診における QuantiFERON®TB 検査導入の意義. *日本公衆衛生学雑誌*. 2007; 54: 434-439.
- 14) 日本結核病学会予防委員会: クォンティフェロン®TB-2Gの使用指針. *結核*. 2006; 81: 393-397.

## Original Article

## USEFULNESS OF QuantiFERON®TB-2G IN A SUSPECTED CASE OF DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS OUTBREAK IN A UNIVERSITY

<sup>1</sup>Muneyoshi MASUDA, <sup>2</sup>Nobuyuki HARADA, <sup>2</sup>Shinji SHISHIDO\*, <sup>2</sup>Kazue HIGUCHI, and <sup>3</sup>Toru MORI

**Abstract** [Objective] To diagnose *M. tuberculosis* infection and select subjects for chemoprophylaxis in a contact investigation, we used the whole blood interferon- $\gamma$  response test, QuantiFERON®TB-2G (QFT), and examined the usefulness of QFT.

[Subjects and Methods] The index case (heavily positive for sputum smear, at grade 6 by Gaffky system, the duration of coughing being 8 months; hence the infectious risk index is 48) was found at a periodic mass health examination before proceeding to the second grade in a university. Since TB outbreak was suspected based on the results of tuberculin skin test (TST) in the contact investigation, QFT test was carried out to determine the subjects for chemoprophylaxis and to define the target of further contact investigations.

[Results] In the first TST, 57 contacts showed erythema of more than 30 mm in diameter, and these contacts would have been indicated for chemoprophylaxis based on TST results. Thus, this case would have been designated as a TB outbreak, and further investigation should be necessary for less close contacts. However, twice QFT tests revealed that only five contacts were positive for QFT (three showed erythema diameter of more than 30 mm, and two less than 29 mm).

These five contacts were indicated chemoprophylaxis. Thus, the number of the secondary infections did not fulfill the criterion defined as a TB outbreak, and therefore an extended contact investigation was stopped. No contact has developed TB so far.

[Conclusion] QFT test was shown to be useful for determining subjects for chemoprophylaxis and selecting the range of the contact investigation.

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

<sup>1</sup>Takarazuka Health & Welfare Office, <sup>2</sup>Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, <sup>3</sup>Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, \*passed away in December 2006.

Correspondence to: Muneyoshi Masuda, Takarazuka Health & Welfare Office, 3-5-22, Obayashi, Takarazuka-shi, Hyogo 665-0034 Japan.

(E-mail: Muneyoshi\_Masuda@pref.hyogo.jp)