

結核集団接触者健診におけるツベルクリン反応とQFTを用いた感染のリスクの検討

松本 健二 辰巳 朋美 神谷 教子 有馬 和代
甲田 伸一 廣田 理

要旨:〔目的〕QFTとツベルクリン反応を感染の指標とし、濃厚接触者の二次感染に関するリスクを検討した。〔方法〕平成20年3月から21年2月まで大阪市保健所集団健診検討会（以下、検討会）で接触者健診の必要性を検討した457集団中、健診が必要と判断し、ツベルクリン反応（以下、ツ反）あるいは QuantiFERON®-TB 2nd Generation（以下QFT）で感染診断を行った92集団（接触者620名）を対象とした。「感染あり」としたのはQFT陽性、QFT判定保留の場合は、同一集団のQFT結果などを参考に検討会で感染の有無を判断した。ツ反の副反応で水疱ありは「感染あり」とした。〔結果〕①感染の有無の内訳:「感染あり」はQFT陽性が56例、判定保留17例、ツ反の水疱あり11例の計84例で、「感染なし」はQFT判定保留18例、QFT陰性323例、ツ反（発赤径）30mm未満でQFTなしの174例の計515例であった。②感染の有無と初発患者の関連要因:「感染あり」が有意に多かったのは、病型では“両側”が“片側”より、“空洞あり”が“空洞なし”より、“拡がり”は2,3が1よりで、“喀痰塗抹陽性の程度”は多いほうが、“咳の期間”は2カ月以上であった。③感染の有無と接触状況:「感染あり」が有意に多かったのは、接触時間では100時間以上で、空間の床面積では100m²未満であった。〔考察〕接触者健診の必要性を検討するためには、初発患者の状況では病型、喀痰塗抹陽性の程度、咳の期間が重要な要因と考えられ、接触状況では、接触時間や空間の床面積で有意に関連があり、これらを総合的に検討することが必要であると考えられた。

キーワード:接触者健診, 感染のリスク, QFT, ツベルクリン反応, 初発患者, 接触状況

I. 緒言

大阪市では2002年より、市内24区にある保健福祉センターあるいは市外の保健所からの結核集団接触者健診の依頼があったものに対して、大阪市保健所の検討会にて健診の必要性を判断してきた。その判断材料として、感染源の排菌量や、咳の有無、接触時間、接触状況などを用いてきたが、科学的な評価に基づくとは必ずしも言えなかった。

これまで、接触者健診における結核感染の診断はツ反が中心であった。日本ではBCG接種の影響で、ツ反による診断では感染の過剰診断を避けることができなかった。下内ら¹⁾は大阪市の結核集団接触者健診の評価を

行ったが、結核感染の診断はツ反のみで行ったため診断の精度に問題があったと報告している。だが、QFTの導入により結核感染の診断の精度は飛躍的に上昇した。Moriら²⁾は感染のgold standardがないため、活動性結核が対象であるが、感度が89%、特異度が98%と報告している。しかし、接触者健診における感染リスクの要因はさまざまであり、また、これまでにツ反とQFTを併用した接触者健診における感染のリスクに関して詳細に検討した報告は見当たらない。そこで、われわれは大阪市保健所において行った検討会で、ツ反にQFTを加えた結核集団接触者健診結果を分析・評価し、感染のリスクを検討し、若干の知見を得たのでここに報告する。

Ⅱ. 方法

平成20年3月から21年2月までに大阪市内24区にある保健福祉センターあるいは市外の保健所からの接触者健診の検討依頼のあった457集団中、大阪市保健所の検討会で接触者健診が必要と判断し、ツ反あるいはQFTで感染診断を行った92集団（接触者620名）を対象とした。感染診断は原則として50歳未満のものにツ反を行い、厚生省（現・厚生労働省）³⁾が予防内服の目安とした発赤径30 mm以上のものにQFTを行った。QFT陽性を認めた場合には30 mm未満のものに順次QFT実施を拡大した。「感染あり」としたのはQFT陽性で、QFT判定保留の場合は同様の接触状況のものQFT結果などを参考に検討会で感染の有無を判断した。ツ反の副反応で水疱ありは「感染あり」とした。「感染なし」としたのは「感染あり」以外とし、既感染（過去に結核治療を受けたか、潜在性結核感染症の治療を受けたもの）が判明したものと、QFT判定不可は除外した。接触者の感染を規定する初発患者の要因として、初発患者の性、年

Table 1 Numbers of cases interpreted as “infected/non-infected” according to the criteria

Criteria	No. (%)
Infected (any of the following)	
Positive QFT*	56 (66.7)
Doubtful QFT*	17 (20.2)
Vesicles in TST*	11 (13.1)
Total	84 (100)
Non-infected (any of the following)	
Doubtful QFT*	18 (3.5)
Negative QFT*	323 (62.7)
No QFT & erythema < 30 mm	174 (33.8)
Total	515 (100)

*QFT: QuantiFERON-Gold. This test is done in those with erythema of 30 mm or greater in tuberculin skin test. A “doubtful QFT” case is interpreted as either infected or non-infected according to the situation, e.g., as infected when there are many positives in the group.

*TST: tuberculin skin test. Vesicle formation is supposed to be a very strong reaction.

Table 2 Frequency of positive QFT according to the erythema diameter of tuberculin test

TST (erythema diameter, mm)	QFT Result (%)				Total
	-	±	+	Indeterminate	
0-9	2 (100.0)	0	0	0	2
10-19	8 (88.9)	0	1 (11.1)	0	9
20-29	48 (84.2)	4 (7.0)	3 (5.3)	2 (3.5)	57
30-39	112 (84.2)	11 (8.3)	10 (7.5)	0	133
40-49	58 (72.5)	6 (7.5)	16 (20.0)	0	80
50-	44 (55.0)	8 (10.0)	27 (33.8)	1 (1.3)	80
Total	272 (75.3)	29 (8.0)	57 (15.8)	3 (0.8)	361

TST: tuberculin skin test

齢、病型、排菌量、咳の期間等、接触状況として接触時間、接触場所の環境要因として空間の床面積等を調査した。他にツ反値とQFTの結果の比較を行った。

感染の有無における要因の比較は連続量についてはt検定、離散量については χ^2 検定を用いた。感染の有無の関連要因を明らかにするため、多重ロジスティック回帰分析を実施した。解析にはSPSS13.0J for Windowsを用い、危険率5%未満を有意差ありとした。

Ⅲ. 結果

(1) 感染の有無の内訳

「感染あり」はQFT陽性が56例（66.7%）、判定保留17例（20.2%）、ツ反の水疱あり11例（13.1%）の計84例であった。「感染なし」はQFT判定保留18例（3.5%）、QFT陰性323例（62.7%）、ツ反（発赤径）30 mm未満でQFTなしの174例（33.8%）の515例であった（Table 1）。既感染が判明した16例とQFT判定不可の5例は対象から除外した。

(2) ツ反値とQFTの結果の比較

ツ反（発赤径）10 mm未満にQFTを行ったのは2例で、いずれも陰性であった。10 mm台は9例中1例（11.1%）が陽性であった。20 mm台の陽性率は5.3%、30 mm台は7.5%、40 mm台は20%、50 mm以上では33.8%とツ反が大きくなるにつれQFT陽性率が高くなる傾向が認められた。ツ反（発赤径）30 mm以上は30 mm未満に比べて、40 mm以上は40 mm未満に比べてQFT陽性率は有意に高かった（Table 2）。ツ反で水疱を認めた11例はいずれも発赤径50 mm以上であった。接触者の都合などでツ反をせず、QFTを施行したのは67例で、陽性は7例（10.4%）であり、ツ反を併用したものに比べ陽性率は低かった。

(3) 集団区分

今回検討した集団数は事業所が65集団（70.7%）であり、総人数も406名（65.5%）と大半を占めた。次いで病院が17集団（18.5%）で総人数は110名（17.7%）で、診療所が6集団（6.5%）、高齢者施設と予備校・専門学

校は各2集団で合計92集団であった。「感染あり」の割合は事業所が18.5%であり、病院は2.0%と有意に低かった (Table 3)。

(4) 接触者の感染の有無と初発患者の関連要因

感染の有無との関連を χ^2 検定でみた。感染の有無には感染源の性別による有意差はなかった。年齢は49歳以下と50～64歳では有意差はなかったが、65歳以上では65歳未満に比べて「感染あり」が有意に少なかった。病型では“両側”が“片側”より、“空洞あり”が“空洞なし”より、“拡がり”は2, 3が1より有意に「感染あり」が多かった。“喀痰塗抹陽性の程度”は多いほうが、“咳の期間”は2カ月以上で、「感染あり」が有意に多かった (Table 4)。

(5) 感染の有無と接触状況

接触時間の増加と「感染あり」の増加は線形傾向が有

意であった。すなわち、接触時間が増加すると「感染あり」が増加することが確認された (Table 5)。空間の床面積の減少と「感染あり」の増加は線形傾向が有意であった。すなわち、床面積が減少すると「感染あり」が増加することが有意であることが確認された (Table 6)。

(6) 感染の有無と関連要因の分析

接触者の感染に関連すると考えられた要因で多重ロジスティック回帰分析を実施した。集団区分では、医療機関は医療機関以外に対して「感染あり」のオッズ比が有意に低下した。喀痰塗抹陽性の程度の多いものや胸部エックス線写真の病型分類の悪いもの、咳の期間2カ月以上はそれぞれ「感染あり」が多かったが有意差はなかった。接触時間では100時間以上で、空間の床面積では100 m²未満でオッズ比が有意に高かった (Table 7)。

Table 3 Incidence of infection according to the place of contact with the index case

	Cases	Known contacts	Incidence of infection	
	No. (%)	No. (%)	No. tested	Infected (%)
Workplace	65 (70.7)	406 (65.5)	394	73 (18.5)
Hospital	17 (18.5)	110 (17.7)	102	2 (2.0)
Clinic	6 (6.5)	41 (6.6)	41	3 (7.3)
Nursing home	2 (2.2)	39 (6.3)	38	5 (13.2)
Preparatory school	2 (2.2)	24 (3.9)	24	0 (0)
Total	92 (100)	620 (100)	599	83 (13.9)

Table 4 Incidence of infection according to the related factors

Factor/Category	Incidence of infection		Test	
	No. tested	Infected (%)		
Sex of index case				
Male	473	64 (13.5)	NS	
Female	126	20 (15.9)		
Age of index case				
<49	326	45 (13.8)	p<0.05	
50-64	158	32 (20.3)		
65-	115	7 (6.1)		
Chest X-ray				
Lung area	Unilateral	201	19 (9.5)	p<0.05
	Bilateral	391	65 (16.6)	
Cavity	Absent	241	22 (9.1)	p<0.01
	Present	351	62 (17.7)	
Extent	1	55	2 (3.6)	NS
	2	340	53 (15.6)	
	3	197	29 (14.7)	
Grade of smear positivity				
1+	30	1 (3.3)	p<0.01	
2+	275	28 (10.2)		
3+	294	55 (18.7)		
Duration of cough				
Less than 2 months	346	29 (8.4)	p<0.01	
2 months or over	245	55 (22.4)		
Total	599	84 (14.0)		

Table 5 Incidence of infection according to duration of contact

Duration of contacts (hours)	Incidence of infection	
	No. tested	Infected (%)
-9	141	17 (12.1)
10-19	26	1 (3.8)
20-29	63	1 (1.6)
30-39	34	3 (8.8)
40-49	24	2 (8.3)
50-99	52	8 (15.4)
100-199	65	15 (23.1)
200-499	46	10 (21.7)
500-	103	20 (19.4)
Total	554	77 (13.9)

P of test of linear trend of proportions=0.001

Table 6 Incidence of infection according to area of space where contacts occurred

Space of contacts (sq. meters)	Incidence of infection	
	No. tested	Infected (%)
-24	67	14 (20.9)
25-49	110	17 (15.5)
50-99	125	32 (25.6)
100-199	89	7 (7.9)
200-399	72	5 (6.9)
400-	85	4 (4.7)
Total	548	79 (14.4)

P of test of linear trend of proportions=0.000

IV. 考 察

大阪市保健所では、これまで、結核集団接触者健診の必要性の有無を、複数の医師、保健師、事務などが参加する検討会で決定してきた。主な検討項目は初発患者の喀痰塗抹陽性の程度や、咳の期間、病型、ならびに接触者との接触時間や、主として接触した場所の換気回数、空間容積などであった。

したがって、菌量の少ないものや、咳のないもの、接触場所が換気のよい場合や屋外での接触などは接触者健診の対象とならない場合が多い。当検討会における健診必要性の判断と健診結果をまとめた下内らりの報告にあるように、検討会において接触者健診不要とした集団からの二次患者の発生は必要とした集団と比較して有意に低く、検討会での判断を支持する結果となっている。

「感染あり」としたのはQFT陽性やQFT判定保留のうち接触状況などから感染の可能性の高いもの、ツ反で副反応の水疱を認めたものとした。QFT判定保留の「感染あり」「感染なし」の診断は検討会の総意で決定した。同一集団のQFT陽性率を最も重視し、感染のリスクなども考慮したが明確な基準は設けなかった。QFT判定保留の取り扱いに関しては今後の知見に期待したい。今回、明らかな既感染者は対象から除いたが、近藤ら⁴⁾は老健施設における外来性再感染と考えられた結核の集団

Table 7 Odds ratios of incidence of infection according to various factors (Multiple logistic regression analysis)

Factor/Category		Odds ratio	95%CI	Test
Type of group				
Others		3.6	1.1-11.8	p<0.05
Medical facility		1	-	
Age of index case				
-64 years		3.0	0.9-9.8	NS
65 years-		1	-	
Chest X-ray				
Lung area	Bilateral	1.7	0.8-3.4	NS
	Unilateral	1	-	
Cavity	Present	1.2	0.6-2.3	NS
	Absent	1	-	
Extent	2 or 3	3.6	0.7-17.7	NS
	1	1	-	
Grade of smear positivity				
3+		1.7	1.0-3.1	NS
2+ or 1+		1	-	
Duration of cough				
2 months or over		1.4	0.7-2.6	NS
Less than 2 months		1	-	
Duration of contact				
100 hours-		2.1	1.2-3.8	p<0.05
-99 hours		1	-	
Space of contact				
-99 sq.meters		3.1	1.7-5.9	p<0.01
100 sq.meters		1	-	

発生を報告している。したがって対象から除いた既感染者が今回再感染した可能性は否定できない。50歳未満が対象のため既感染率は比較的低いと考えられるが、森⁵⁾が報告したように年齢に応じて一定の既感染者が含まれていると考えられる。

今回 QFT を行ったもののうち、厚生省³⁾が予防内服の目安としたツ反（発赤径）30 mm 以上の QFT 陽性率は 18.0% であり、30 mm 未満では 6.1% であった。原則としてツ反（発赤径）30 mm 以上のものに QFT を行い、QFT 陽性があった場合には 30 mm 未満のものに順次 QFT 実施を拡大した。今回、ツ反（発赤径）30 mm 未満で QFT を実施したものは、いずれも同一集団に QFT 陽性者が存在した集団に限っていたが、30 mm 以上のものに比べて QFT 陽性率は有意に低かった。つまり最初からツ反（発赤径）20 mm 以上で QFT を行っていれば、陽性率はさらに低くなるのが予想される。また、ツ反の大きいもので QFT の陽性率は高くなる傾向がみられた。

二次感染や発病に関与する初発患者の要因に関する報告は多数ある。下内¹⁾は病型で空洞あり、G5 号以上、咳の持続期間 2 カ月以上、感染危険度指数〔最大ガフキー号数×咳の持続期間（月単位）〕の高いもので有意に二次患者の発生が多かったと報告している。青木⁶⁾は集団感染を起こした事例はすべて G3 号以上で、咳の期間は 3 カ月以上が大部分（83.3%）であったと報告している。井上⁷⁾は集団感染 109 事例の初発患者に有意に多かったのは塗抹陽性、空洞型、10～39 歳、男性と報告している。また Grzybowski ら⁸⁾は初発患者が塗抹陽性のほうが培養陽性のみより発病率が高かったと報告した。同様に Sepkowitz⁹⁾は感染のリスクは塗抹陽性が高く、培養陽性は低く、培養陰性はさらに低いと報告した。Driver ら¹⁰⁾はツ反の結果や二次患者の発生で感染の有無の診断を行ったが、感染ありと診断したものは、初発患者の空洞ありが有意に多かったと報告している。これらは、今回の成績である感染の有無と初発患者の関連において「感染あり」が有意に多かったのは、病型では“両側”が“片側”より、“空洞あり”が“空洞なし”より、“拡がり”は 2、3 が 1 よりで、“喀痰塗抹陽性の程度”は多いほうが、“咳の期間”は 2 カ月以上という結果と矛盾しない。ただし、われわれの成績では接触者健診の必要性の有無は検討会で決定されているため、初発患者の菌量の少ないものや、咳のないもの、接触状況において、換気がよい、接触時間が短いものなど、感染のリスクが低いと考えられるものがあらかじめ除かれている。したがって感染のリスクの差が過小評価されている可能性が考えられた。

一方、藤岡¹¹⁾は定期外検診の集団感染の結果を検

討したが、感染危険度指数の低いものにも感染があったと報告していることから、初発患者の要因だけで感染のリスクをすべて判断することはできないと考えられる。

接触状況と感染のリスクに関する詳細な報告は検索した範囲では見当たらなかったが事例報告を数件認めた。初発患者と接触者の接触状況では前述の Grzybowski ら⁸⁾は家族などの濃厚接触者において発病率が高かったと報告している。Driver ら¹⁰⁾は接触期間が長いもので有意に感染ありが多かったと報告した。また Rogers¹²⁾も接触時間が長いほどツ反陽転率が高かったと報告している。渡辺¹³⁾も個人学習塾児童における集団感染事例において感染源との接触時間とツベルクリン反応の発赤長径・硬結長径は正の相関関係を認めたと報告した。また、豊田¹⁴⁾は中学校における大規模な集団感染を報告したが、要因のひとつとして換気が不十分で過密な教室の環境をあげている。一方、高松¹⁵⁾や豊田¹⁶⁾は軽微な接触のものにも予想を超えて感染が拡がった集団感染事例を報告している。こういったケースでは、今回われわれがあげている指標以外に感染拡大に寄与する要因があると考えられる。

われわれの成績でも接触時間が 50 時間を超えると「感染あり」の割合が急激に増え、100 時間を超えると「感染あり」が有意に多かった。また、主たる接触場所の空間の床面積では 100 m²を超えると急激に「感染あり」の割合が減り、その差は有意であった。換気回数も検討項目に加えたかったが、不明の施設が多いため今回は検討できなかった。

V. まとめ

接触者健診の必要性の有無を検討するうえで、初発患者の状況では病型、喀痰塗抹陽性の程度、咳の期間などが重要な要因と考えられ、接触状況では、接触時間や空間の床面積で有意に関連があり、これらを総合的に検討することが必要であると考えられた。また QFT により結核感染検出の感度、特異度の改善をはかることも重要であることが示唆された。

文 献

- 1) 下内 昭, 甲田伸一, 廣田 理, 他: 大阪市の結核集団接触者健診の評価. 結核. 2009; 84: 491-497.
- 2) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific Detection of Tuberculosis Infection with an Interferon-gamma Based Assay Using New Antigens. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 59-64.
- 3) 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.
- 4) 近藤有好, 桶谷典弘, 桑原克弘, 他: 老健施設における

- 結核の外來性再感染と思われる集団発生について. 結核. 2002 ; 77 : 401-408.
- 5) 森 亨 : 結核感染をめぐる諸問題. 結核. 1988 ; 63 : 339-48.
 - 6) 青木正和 : 第62回総会特別講演「結核感染をめぐる諸問題(1)」。結核. 1988 ; 63 : 33-38.
 - 7) 井上武夫 : 結核集団感染109事例における初発患者の特徴. 結核. 2008 ; 83 : 465-469.
 - 8) Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K : Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bull Int Union Tuberc. 1975 ; 50 : 90-106.
 - 9) Sepkowitz KA: How contagious is tuberculosis? Clin Infect Dis. 1996 ; 23 : 954-962.
 - 10) Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, et al.: Contact investigation in congregate settings, New York City. Int J Tuberc Lung Dis. 2003 ; 7 : S432-438.
 - 11) 藤岡正信, 舟橋香緒里, 犬塚君雄, 他 : 定期外検診成績からみた結核の集団感染. 結核. 2000 ; 75 : 71-77.
 - 12) Rogers EFH : Epidemiology of an outbreak of tuberculosis among school children. Public Health Report. 1962 ; 77 : 401-406.
 - 13) 渡辺重朗, 高橋秀明, 相原雄幸 : 個人学習塾における小学生の結核集団感染. 小児感染免疫. 2007 ; 19 : 41-45.
 - 14) 豊田 誠 : 中学校結核集団感染の環境要因に関する検討. 結核. 2003 ; 78 : 733-738.
 - 15) 高松 勇, 亀田 誠, 井上寿茂, 他 : 病院患者間の結核集団感染. 結核. 1999 ; 74 : 397-404.
 - 16) 豊田 誠, 森岡茂治 : 高知市中学校における結核集団感染—感染要因と化学予防の効果に関する検討—. 結核. 2001 ; 76 : 625-634.

————— Original Article —————

TUBERCULOSIS INFECTION BY TUBERCULIN SKIN TEST OR QuantiFERON AND RELATED FACTORS IN CONTACT INVESTIGATIONS

Kenji MATSUMOTO, Tomomi TATSUMI, Noriko KAMIYA, Kazuyo ARIMA,
Shinichi KODA, and Satoshi HIROTA

Abstract [Objective] We investigated the factors related to secondary infections in contact group investigations.

[Method] From March, 2008 to February, 2009, a total of 457 tuberculosis (TB) notifications were reviewed by the Health Examination Committee of the Health Centers of Osaka City over indications of a contact investigation. A contact investigation was considered necessary for 92 cases with 620 contacts. For the contacts of these cases, the tuberculin skin test (TST) or / and QuantiFERON-TB 2nd Generation (QFT) was used. The contacts testing positive for QFT were classified as "infected". The contacts with "doubtful" QFT were classified as either "infected" or "non-infected" according to the QFT-positive rate of the group as a whole. Those with blisters in TST were classified as "infected".

[Results] Among the total of 84 "infected" cases thus defined, 56 were QFT-positive, 17 were doubtful, and 11 had blisters with TST. On the other hand, among the total of 515 "uninfected" cases, 18 were doubtful on the QFT test, 323 were QFT-negative and 174 were cases with TST of erythema less than 30 mm without QFT test. The relationship between characteristics of index cases and whether a contact was infected or not was as follows: Severe chest X-ray findings, sputum smear positivity, and a cough persisting for more than

two months were significantly associated with infection of the contacts. The closeness of contact was also significantly related with a higher risk of infection, so that contact with an index case for more than 100 hours, and contact in a space less than 100 square meters were more likely to cause transmission of infection.

[Conclusion] Severity of chest X-ray findings, degree of smear positivity and period of cough were confirmed to be important in judging whether investigations are necessary. The time and space of contact were also considered to be important factors. We should consider these factors comprehensively in order to decide on indications for a contact investigation.

Key words: Contact examination, Infection risk, QFT, TST, Index case, Contact status

Osaka City Public Health Office

Correspondence to: Kenji Matsumoto, Health and Welfare Center of Nishinari Ward, Osaka City, 1-5-20, Kishinosato, Nishinari-ku, Osaka-shi, Osaka 557-8501 Japan.

(E-mail: ke-matsumoto@city.osaka.lg.jp)