

新しい結核感染診断法 QFT-2G の有用性

—接触者健診における「接触度」を用いたツベルクリン反応検査との比較検討—

^{1,6}藤山 理世 ¹樋口 純子 ¹白井 千香 ¹河上 靖登
²岩本 朋忠 ³鈴木 克洋 ³岡田 全司 ^{3,4}坂谷 光則
⁵森 亨 ⁶若林 一郎

要旨：〔目的〕新しい結核感染診断法であるクオンティフェロン第二世代（Cellestis社、以下QFT）の有用性を検証するためにQFTと接触状況を数値化した接触度との関連性について検討し、ツベルクリン反応検査（以下、ツ反）と比較した。〔方法〕4～75歳の結核患者接触者男女662名を対象者として、QFT陽性群と陰性群、およびツ反発赤長径30 mm以上の群と30 mm未満の群との間の接触度を比較した。また接触度順に対象者を四分位法で分類し、各分位のQFT陽性の者の割合およびツ反発赤長径30 mm以上の者の割合を比較した。〔結果〕QFT陽性の者の割合は接触度が高いほど有意に高かった。ツ反発赤長径30 mm以上の者の割合は接触度の高低による有意な差はなかった。接触度第1四分位群に対するQFT陽性のオッズ比は、接触度第3四分位群、第4四分位群で有意に高く〔第3四分位群：オッズ比3.40（95%信頼区間1.07–10.76）， $p < 0.05$ ；第4四分位群：同7.62（2.60–22.37）， $p < 0.01$ 〕，この傾向は性、年齢、BCG接種の有無、医療従事歴の各項目を調整後も変わらなかった。また、接触度の第2および第3四分位群の境界は接触度約200に相当し、接触度200以上ではQFT陽性率が11.9%で、接触度200未満ではQFT陽性率が3.5%と、この間に大きな差を認めた。某事務所で塗抹2+が検出された肺結核患者の同僚54名（接触度200以上52名）に接触者健診を行った事例でもその傾向を認めた。〔結論〕QFTの結果と接触度とは有意な関連性を示し、接触度が高いほどQFT陽性の者の割合が高かったが、ツ反結果と接触度との間には有意な関連性はなく、接触度からみて、QFTはツ反より優れた結核感染診断法であることが示唆された。

キーワード：接触度、インターフェロン γ 遊離アッセイ、クオンティフェロン、結核感染診断、ツベルクリン反応、結核接触者健診

緒 言

結核新登録患者数は戦後有効な抗結核薬の登場により激減している。しかし、減少の一途であったわが国の新規発生結核患者数、および結核罹患率が平成9（1997）年に上昇したため、平成11年に当時の厚生省から結核緊急事態宣言が出された。そこで改めて結核対策が見直され、平成15年に21世紀型日本版DOTSが提唱されるなどして、新規発生結核患者数・結核罹患率はその後ともに漸減している。今後さらに結核患者を減らすために

は、結核感染経路のより確実な遮断が必要である。そのため、一人の結核患者が発見された場合、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）第12条に基づく医療機関からの届出を受け、結核患者の居所を管轄する保健所が感染症法第15条に基づき調査を行い、感染症法第17条に基づき接触者健診を行う。そして発病者を排菌する前に発見し治療を開始し、また発病前の感染の段階、すなわち潜在性結核感染症（LTBI: latent tuberculosis infection）の状態で見出し、発病を予防するよう対応している。

¹神戸市保健所、²神戸市環境保健研究所、³NHO近畿中央胸部疾患センター、⁴現：精華町国民健康保険病院、⁵結核予防会結核研究所、⁶兵庫医科大学環境予防医学

連絡先：藤山理世、神戸市保健所、〒650-8570 兵庫県神戸市中央区加納町6-5-1
 (E-mail: riyofujiyama@office.city.kobe.lg.jp)
 (Received 14 Apr. 2011/Accepted 23 Sep. 2011)

従来、結核感染の有無を調べるためにツベルクリン反応検査（ツ反）が実施されてきた。ツ反は有用な検査であるが、ほとんどの日本人にBCG接種歴があるため、BCGによる陽性反応と結核感染との区別が困難である場合が多い。そのため、BCGの影響を受けない検査が求められ、1990年代に分子生物学的手法を用いた研究により、BCGには完全に欠落した結核菌の遺伝子領域が同定され、その領域内に認められたインターフェロン（IFN）- γ 産生を強く誘導する蛋白ESAT-6¹⁾²⁾、CFP-10³⁾による結核感染診断⁴⁾に期待が集まった。一方Cellectis社により、PPDなどの抗原刺激で産生されるINF- γ を測定する*in vitro*結核菌感染診断キットが開発⁵⁾され、それに抗原として、結核菌感染に対して特異的な刺激抗原となるESAT-6、CFP-10を用いたクオンティフェロン（QFT）-2G検査が登場した。日本では2004年にMoriら⁶⁾および原田ら⁷⁾により、活動性結核患者を対象にした研究で、QFT-2G検査の感度が89%、特異度が98%と報告された後、接触者健診にも利用されてきた^{8)~12)}。

QFT-2G検査は平成17（2005）年には日本でも薬価収載され、平成18年1月に保険適応となり、5月に結核病学会から使用指針¹³⁾が出され、平成19年接触者健診¹⁴⁾の手引きにも記載され実施されてきている。

しかし結核感染にはその絶対基準（Gold standard）が存在しないため、真の感染かどうか、LTBIの治療を勧めるべきか否かの判断に迷うことがしばしばである⁸⁾。また、Gold standardが存在しないため、ツベルクリン反応検査、QFT-2G検査による診断の精度を単純に比較することは一層困難である。これまでの研究⁶⁾では、結核発病者を結核感染の〔代理指標〕として用いてきたが、発病者と潜在性感染者の応答がこれらの診断技術に対して同等という保証はない。そこで本研究では発病していない接触者を接触の程度によって群分けし、各群が代表する感染の確率と検査成績の整合性を比較検討することにより、検査法の妥当性を比較することとした。

神戸市では平成17年11月から厚生労働科学研究「有用な結核対策に関する研究」として近畿中央胸部疾患センター坂谷班からQFT-2G検査キットの供与を受け、接触者健診において、QFT-2G検査をツ反と同時に実施してきた。そこで本研究ではQFT-2G検査の有用性を検証する目的で結核への感染性の指標である初発患者との接触状況とQFT-2G検査結果との関係について検討した。種々の事例において初発患者の排菌量や接触状況が異なるため、接触状況を「接触度」としてスコア化し、接触度とQFT-2G陽性者の割合との関係、および接触度とツ反発赤長径30 mm以上の陽性者の割合との関係を比較検討した。

方 法

〔対象者〕

神戸市保健所および各区保健福祉部において平成17年11月から平成20年3月までの間に実施された接触者健康診断の対象者で、ツ反とQFT検査とを同時に受け、QFT検査の有用性の評価検討に協力することを書面で同意した者を対象とした。また個人情報保護に配慮し、同意書以外の書類や検体はすべて番号化して扱った。

上記のうち、初発患者の家庭・職場・学校などで、既感染者が多数であると考えられた集団は除外し、また問診で不備のあった例も除外し、最終的に662名の対象者の検査結果を分析に用いた。対象者の年齢制限は設けなかったが、4歳未満の被験者は存在せず、対象者年齢は4歳から75歳に分布していた。10歳から39歳が513名と全体の77.5%であった。

〔検査法〕

検査は原則として初発患者との最終曝露から2カ月経過後に実施した。対象者の利便性を考え、またツ反がQFT検査に与える影響の有無が明確でないことも考慮に入れ、ツベルクリン反応検査（ツ反）、QFT検査および胸部X線検査は原則として同日に実施した。またその時期は、原則としてツ反が陽転するとされる最終曝露から8週後とした。QFT検査は神戸市環境保健研究所でクオンティフェロン®TB-2G（体外診断用医薬品、日本BCGサプライ、現BCG製造株式会社発売）を用いてマニュアルに従って実施し、採血から6時間以内に抗原刺激を開始できるように採血時間を設定した。結果の判定は0.1 IU/ml未満を陰性、0.1以上0.35 IU/ml未満を判定保留、0.35 IU/ml以上を陽性と基準に従って判定し、陽性の者については感染ありと判断し、判定保留の者については、他の条件を十分検討して、総合的に感染の有無を判断し、潜在性結核感染症として治療が必要か否かを決定した。陰性の者はひとまず未感染と解釈するが、QFTの感度を考慮し、また研究として検査を実施したので、当時の手引きに従って2年間は胸部X線検査による経過観察を行った。統計学的検討においては0.35 IU/ml以上を陽性、0.35 IU/ml未満を陰性として扱った。問診では年齢・性別・職種（特に医療従事者かどうか）・結核高蔓延国（WHO指定のthe 22 high burden countries）での生活歴・結核治療歴・予防内服歴・BCG接種歴・免疫能の低下する疾患の有無・ステロイド剤または免疫抑制薬使用の有無を質問した。

またHomayoun Shamsらが提唱したcontact scoreに関する文献¹⁵⁾を参考に、接触度（Table 1）を設定して接触状況を数値化した。その際に日本の実情を考慮し、[index caseの感染性]に塗抹標本の菌量（集菌法による菌量、

またはガフキー号数、塗抹陰性でも有空洞、培養陽性などは1)を加味し、接触時間も反映させ、接触度=[Index caseとの関係]×[Index caseの感染性]×[曝露環境]×[曝露期間(月)]を設定した。[曝露環境]については、1人の対象者が、室内で1m以内にいたり、車に同乗したりという時間をそれぞれTable 1のRoom weightの指数に掛け、合算して計算した。また[曝露期間(月)]については、Index caseの咳の出始めた時期以後にそれぞれの対象者が接触していた期間を聞きとって計算した。そして、QFT検査の結果と接触度との関係を、ツ反の結果(発赤長径30 mm以上か30 mm未満か)と接触度との関係と比較し、QFT検査の有用性を検討した。

[本研究での対象者からの除外者]

①結核治療歴のある者

問診にて結核の治療歴が明らかな者は検討対象外とした。

②過去に排菌患者との濃厚な接触歴のある者

過去に同居者が排菌していたなど濃厚な排菌患者との接触があったことが明確な者(潜在性結核感染症の治療を受けた者も含む)は既感染の可能性が高いと考え対象外とした。

③検査時に抗がん剤・免疫抑制薬・ステロイドホルモン剤等の内服または注射で治療中であった者

免疫能の低下するような悪性腫瘍や関節リウマチなどの疾患を有す者のうち、検査時にも抗がん剤・免疫抑制薬・ステロイドホルモン剤等での治療中であった8名は

対象外とした。うち1名のみが乾癬性関節炎のためステロイド内服中で判定不能であった。7名については、判定可能で、QFT陽性は1名のみであった。これらの薬のQFT検査への影響が明確でないため、今回の検討では対象外とした。

[統計分析]

ツ反発赤長径30 mm以上の者と30 mm未満の者またはQFTの陽性者群と陰性者群との間の接触度の比較はMann-Whitney U testを用いて行った。ツ反発赤長径30 mm以上の者の割合またはQFT陽性者の割合の差の検定には χ^2 testを用いた。接触度順に対象者をおよそ同数の四分位に分類し、ロジスティック回帰分析を用いて接触度の第1四分位群に対する他の各群でのツ反発赤長径30 mm以上の者の割合またはQFT陽性者の割合のオッズ比を計算した。調整後オッズ比では、調整項目として、ツ反およびQFT結果に影響を及ぼす可能性のある年齢・性別・BCG接種の有無・医療従事歴・結核高蔓延国での居住歴(半年以上)を用いた。なお、四分位の分類においては接触度が同じ者は同じグループに分けた。そのため各群の構成員数の差が生じた。各初発患者の属する集団ごとにもツ反発赤長径とQFT検査結果の関係を検討し、接触度との比較も行った。そのうちの1つの集団の検討結果を例として示した。

結 果

Table 2に本研究の対象者のプロフィールを示した。

Table 1 Weights and variables used to calculate Contact score (after Shams H. et al.^{15), with slight modification)}

Contact score = [relationship to index case] × [infectivity of index case] × [type of exposure to index case] × [exposure period (month)]	
Relationship to the index case with TB	
Household sexual partner:	3
Other household member:	2
Nonhousehold contact:	1
Infectivity of the index case	
Sputum concentrated acid-fast smear 3+, Gaffky scale over 6:	4
Sputum concentrated acid-fast smear 2+, Gaffky scale 3-5:	3
Sputum concentrated acid-fast smear 1+, Gaffky scale 2:	2
Sputum concentrated acid-fast smear ±, Gaffky scale 1:	1
Sputum acid-fast smear negative pulmonary tuberculosis:	1
Room weight	
Within 1 meter in the room	4
Car, air plane, ship, etc.	3.5
Hospital room, restroom	3
Room in private residence	2.5
Bar, restaurant, school, office, etc.	2
Factory, theater, store, garage, church, etc.	1.5
Different room in same building	1
Outdoors	0.25

Note: For the contact in rooms, apply coefficient of 2 to room weight if the room has circulating ventilation system, and apply 0.5, if the room is well ventilated.

Table 2 Characteristics of subjects

Variable	Number, percentage or median with range
Number and sex	662 (322 men and 340 women)
Mean age (years, range)	26 (4–75)
Healthcare workers (%)	16.2
Persons with a history of residence in countries with high TB prevalence (%)	2.1
History of BCG vaccination (%)	91.5
TST: Erythema diameter ≥ 30 mm (%)	29.0
TST: Mean erythema diameter (mm): median (range)	22 (0–98)
Persons with positive QFT (%)	7.6
Contact score: median (range)	180 (4–12600)

Abbreviations. TST: tuberculin skin test, QFT: QuantiFERON

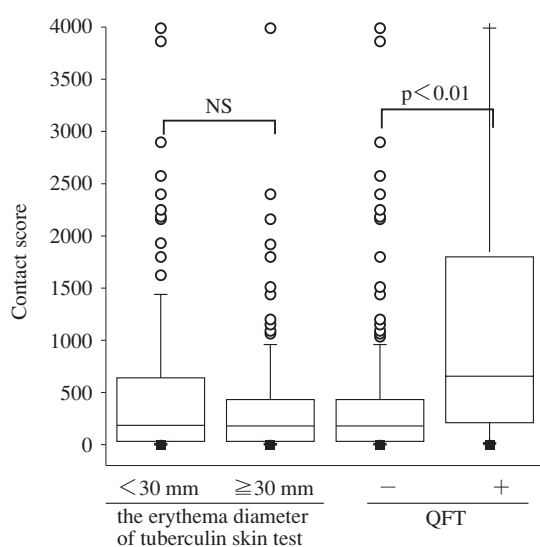


Fig. 1 Box-wisker plots of contact scores according to tuberculin reactions and QFT results. Circles denote outliers.

対象者の性比については大きな偏りはなかった。年齢では4歳から75歳まで幅広い年齢層の対象者を含んでいたが10代から30代が77%を占めた。対象者の約16%は医師・看護師・介護士などの医療・福祉従事者であった。大半(91.5%)の対象者(606人)にBCG接種の既往があり、同数の対象者(606人)でツ反が陽性であった。しかし、BCG接種歴のない者が全員ツ反陰性ということではなく、ツ反陰性でBCG接種歴のない者は6名であった。ツ反発赤長径30 mm以上の者が192人いたが、そのうちBCG接種歴のない者が15名みられた。QFTの陽性者は50人で、ツ反発赤長径30 mm以上の者の約4分の1であった。うちBCG接種歴のない者は4名で、ツ反発赤長径30 mm以上または未満、QFT陽性または陰性のいずれのグループでも90%前後にBCG接種歴があった。

Fig. 1にツ反発赤長径30 mm以上の者の群と30 mm未満の者の群、およびQFTの陽性者群と陰性者群との間の

接触度の比較を示した。ツ反発赤長径30 mm以上の者の群と30 mm未満の者の群との間で接触度の中央値には有意差を認めなかったが、QFT陽性者群では陰性者群に比べて接触度は有意に高かった。

接触度順に対象者を四分位によりおよそ同数の4群に分類し、各群でのツ反発赤長径30 mm以上の者の割合またはQFTの陽性の者の割合を比較した(Table 3)。ツ反発赤長径30 mm以上の者の割合は各四分位群での有意な差はなく、とくに接触度とともに割合が大きくなるような傾向を認めなかった(傾きの χ^2 検定の $p=0.378$)。一方、QFT陽性者の割合は接触度の第1四分位群から、第2, 第3, 第4四分位群へと徐々に陽性者の割合が高くなる傾向(傾きの χ^2 検定の $p=0.000$)を示し、第3, 第4四分位群では第1四分位群との間で有意な差を認めた。

接触度の第1四分位群に対する他の各四分位群でのツ反発赤長径30 mm以上の者の割合のオッズ比およびQFT陽性者の割合のオッズ比をそれぞれ計算した(Table 4, 5)。Table 4には無調整オッズ比の結果を示した。接触度の第2, 3, 4四分位の各群では、ツ反発赤長径30 mm以上の者の割合については有意なオッズ比を認めなかった。一方、QFT陽性者の割合のオッズ比は接触度の第2, 第3, 第4四分位群で徐々に高くなり、第3四分位群で第1四分位群に対し有意に高いQFT陽性者の割合のオッズ比(3.40, $p<0.05$)を示し、第4四分位群でさらに高い有意なオッズ比(7.62, $p<0.01$)を示した。さらに年齢、BCG接種の有無、医療従事歴、結核高蔓延国での居住歴および性別の各項目で調整したオッズ比を検討した(Table 5)。QFT陽性者の割合のオッズ比に関しては、無調整オッズ比と同様に接触度の四分位群の上昇とともに高くなり第3, 第4四分位群で有意に高いオッズ比を示した。一方、ツ反発赤長径30 mm以上の者の割合のオッズ比は、調整後もいずれの四分位群でも有意ではなかった。

接触度の各評価因子についてQFTの結果との間の順

Table 3 Frequencies of subjects with strong tuberculin reaction (erythema diameter ≥ 30 mm) and QFT-positive rates in the quartile groups of contact score

Quartile of contact score (Number)	Contact score value (median with range)	Erythema diameter ≥ 30 mm of TST (%)	QFT-positive (%)
1st (167)	12 (4 – 32)	48 (28.7)	4 (2.4)
2nd (174)	86 (36 – 180)	58 (33.3)	8 (4.6)
3rd (156)	240 (192 – 480)	43 (27.6)	12 (7.7)*
4th (165)	1200 (576 – 12600)	43 (26.1)	26 (15.8)**
P of chi-sq for trend		0.378	0.000

Asterisks denote significant differences from the 1st quartile; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table 4 Crude odds ratios of positive QFT and strong TST of quartile groups of contact score with the first quartile as the baseline

Quartile of contact score	Odds ratio for strong TST (erythema diameter ≥ 30 mm)	Odds ratio for positive QFT
1st	1	1
2nd	1.24 (0.78–1.96)	1.96 (0.58–6.65)
3rd	0.94 (0.58–1.53)	3.40* (1.07–10.76)
4th	0.87 (0.54–1.42)	7.62** (2.60–22.37)

Odds ratios with their 95% confidence intervals are shown. Asterisks denote significant odds ratios; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Table 5 Adjusted odds ratios of each quartile of contact score vs. its first quartile for erythema diameter ≥ 30 mm of tuberculin skin test or positive QFT

Quartile of contact score	Odds ratio for erythema diameter ≥ 30 mm of TST	Odds ratio for positive QFT
1st	1	1
2nd	1.04 (0.62–1.74)	1.76 (0.49–6.37)
3rd	0.87 (0.47–1.63)	2.74# (0.71–10.56)
4th	1.10 (0.62–1.94)	10.81** (2.98–39.29)

Shown are odds ratios with their 95% confidence intervals after adjustment for sex, age, history of BCG vaccination, history of healthcare job, and history of residence in countries with high TB prevalence. Asterisks denote p values for significance of odds ratios; ** $p < 0.01$, # $p = 0.143$.

位相関を検討した。Spearman係数は0.230 (Index caseとの関係, $p < 0.01$), 0.151 (Index caseの感染性, $p < 0.01$), 0.195 (曝露環境, $p < 0.01$), 0.111 (曝露期間, $p < 0.01$)であった。いずれの相関係数も弱いながら有意な相関を示し、相関係数から判断すると各評価因子の中では [Index caseとの関係] がQFTと最も相関すると考えられた。

接触度の第3および第4四分位群では第1四分位群に比べ有意にQFT陽性者の割合が上昇した。接触度の第2および第3四分位群の境界は接触度約200に相当する。実際、接触度200以上ではQFT陽性者の割合が11.9%であるのに対して、接触度200未満ではQFT陽性者の割合が3.5%と、この間に大きな差を認めた。

Fig. 2にツ反発赤長径で分類した各群におけるQFT陽性率を示した。ツ反発赤長径が40 mm以上の対象者でQFT陽性率が高くなる傾向を認めた。一方、ツ反による結核感染の診断基準である発赤長径30 mm以上に達していない対象者群においても、計19名 (38%) のQFT陽

性者が存在した。

今回の研究対象者662名のうち、8名が結核を発病したと診断され治療を受けた。このうち5名はQFT陽性であったが、3名はQFT陰性 (うち1名は判定保留)であった。一方、発病者8名のうちツ反発赤長径30 mm以上は7名、30 mm未満は1名であった。

Fig. 3に某事務所での接触者健診時のツ反発赤長径とQFT検査結果との関係を示した。初発患者は37歳男性で、咳があり喘息といわれ治療していたが、軽快せず、5カ月後に、喀痰抗酸菌検査で塗抹2+が検出され、気管支・肺結核と診断された。この患者が勤務していた職場で、同僚54名を対象に接触者健診を行ったところ、QFT陽性者は8名であった。本事例に対して、Table 1に基づく接触状況の数値化を行い、接触度とツ反発赤長径とQFT検査結果との関係を調べTable 6に示した。事務所内での座席の位置や接触状況により接触度を4段階に分類し、換気に関する指数は1とし、毎日ほぼ同じ座席で仕

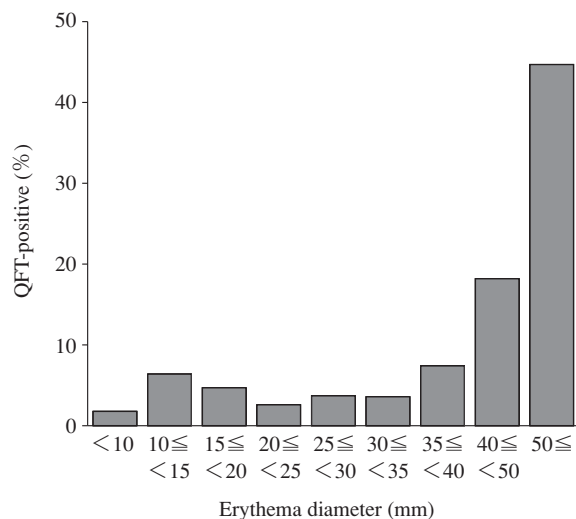


Fig. 2 Relationship between erythema diameter of tuberculin reaction and QFT-positive rates

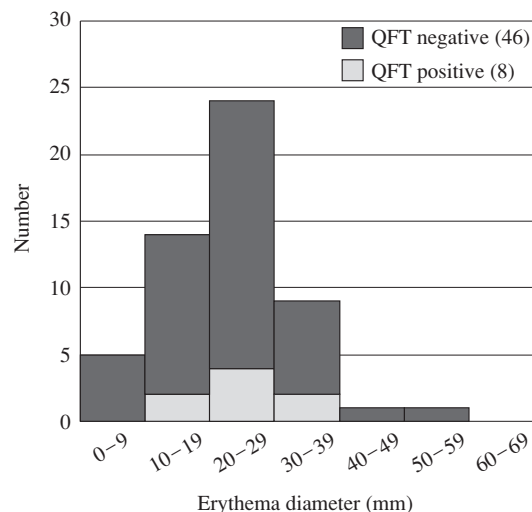


Fig. 3 Distribution of QFT-positive and negative subjects according to erythema diameter of tuberculin reaction

Table 6 Frequency of strong TST reactors (erythema diameter ≥ 30 mm) and QFT positives according to contact scores in an outbreak case of an office

Contact score	Strong TST (erythema diameter ≥ 30 mm) (%)	Positive QFT (%)
2400	14.3 (1/7)	42.9 (3/7)
1800	18.8 (3/16)	6.3 (1/16)
1200	21.4 (6/28)	10.7 (3/28)
120	50.0 (1/2)	0.0 (0/2)

事をしていたので、座席が前後左右でほぼ1 m以内の者を接触度 (S) = [caseとの関係 (1)] × [caseの感染性 (3)] × [曝露環境 (E = 4 × 40/h)] × [曝露期間 (5)] = 2400 と計算し、事務所内で同じブロック内の座席の者は [曝露環境] を E = 3 × 40/h とし S = 1800, パーティションの向こう側に座席のある者は [曝露環境] を E = 2 × 40/h とし S = 1200, 月1回会議等のみの2名については [曝露環境] が E = 2 × 4/h とし S = 120 とした。このように本事例では毎日 (週5日) 同じ事務所の中で勤務するため、接触度が高く、感染者も多いと推定され、実際にQFT陽性者が8名、ツ反発赤長径30 mm以上の者は11名であった。QFT陽性者8名のうち、1名は63歳でツ反発赤長径は25 mmで治療歴があり、症状はなく、画像上も活動性陰影はなく、過去の感染と判断した。この対象者については、結核治療歴のある者として本研究での統計学的検討の対象から除外し、またこの事例としてもこの1名 (S = 1800) を除いてQFTおよびツ反の結果を検討した。QFT陽性者の割合は接触度の高いグループから0.429, 0.063, 0.107, 0で、それに対しツ反発赤長径30 mm以上の者の割合は0.143, 0.188, 0.214, 0.5で、QFT陽性者の割合は接触度が高いほど高いのに対しツ反発赤長径ではその逆であった。接触度が120の2名のうち、1名はツ反発赤長

径が35 mmであったがQFTは陰性で、感染者はいないと判断した。QFT陽性者8名のうち、1名は63歳で7年前に治療歴あり除外して考え、また61歳および58歳の対象者は7年前にも同じ職場で勤務していたこと、60代の推定既感染率は35.5% (2005年)¹⁶⁾であることより今回の感染とはいえないと考えた。最も接触度の低いグループにはQFT陽性者はなく、この職場では他に接触者がいなかったこと、また初発患者の家族にも感染者はいなかったことから、それ以上の接触者健診範囲の拡大は不要とした。50歳未満のQFT陽性者5名にはLTBIの治療を勧め服薬を完了し、その後3年を経過し、この事例に関する発病者は認めていない。

考 察

一人の患者から周囲の人へ感染する危険性は接触状況が濃厚であるほど高く、逆に接触状況が希薄になると低くなることは、接触者健診を実施する際の基本的な考え方である。2004年の原田ら⁹⁾の報告以来、日本でも接触者健診の個々の事例を用いたツ反とQFT検査との比較検討は、これまでもなされている^{8) 10) ~ 12)}。しかし、多数のデータを用いて接触度を設定して定量的に接触状況とツ反およびQFT検査結果との関連性を検討した報告は

これまでにみられず、今回の報告が初めてである。接触状況の異なる複数の事例を比較する目的で、Homayoun Shamsら¹⁵⁾の報告を参考にして接触状況の程度を数値に換算して接触度を設定し、QFT-2G検査陽性者の割合とツベルクリン反応の発赤長径30 mm以上の者の割合を比較した。接触度が大きいほど感染者数も多くなると推測され、感染を診断するQFT陽性者の割合も、ツ反発赤長径30 mm以上の者の割合も増加すると考えられる。対象者を四分位に分類したところ (Table 3), 第1四分位群では接触度は4~32, 第2四分位群では36~180, 第3四分位群では192~480, 第4四分位群では576~12600となった。QFT検査陽性者の割合は各分位で2.4%, 4.6%, 7.7%, 15.8%, と徐々に高くなり、第3四分位群で第1四分位群に対し有意差を認め、第4四分位群ではさらに差が顕著になった。このように接触の程度が高いほど、QFT陽性者の割合が高く、推測に合致する所見であった。一方、ツ反発赤30 mm以上の者の割合は接触度に関係なくほぼ一定であった。Table 4, 5で示すオッズ比も同様のことを示しており、ツ反に比べQFT-2G検査のほうがより正しい結核感染の診断法であり、特に接触度の低いグループではツ反発赤長径30 mm以上を基準に潜在性結核感染症と診断すると過剰診断となる可能性が高いと考えられた。また、第2四分位群と第3四分位群との接触度の境界は約200で、これは接触者健診を優先的に実施する目安になるであろうと考えられた。

また、接触度の各評価因子についてQFTの結果ととの間の順位相関を検討したところ Spearman係数はいずれの相関係数も弱いながら有意な相関を示し、最も高い値を示したのは [Index caseとの関係] で0.230であった。相関係数から判断すると、同居かどうか、パートナーかどうかということがQFT結果と最も相関すると考えられた。

Fig. 2に示したとおりツ反発赤長径が40 mm以上になると、QFT陽性者の割合も高くなる。その一方で、QFT陽性者のうち19名 (38%) においては、ツ反発赤長径30 mm未満であった。ツ反による判定では、BCGの影響が問題となり、特異度は低い感度はQFTより高いとされている⁶⁾。しかし、今回の研究対象者662名のうち、ツ反発赤長径30 mm以上の基準では19名 (2.87%) の感染者を診断できない。発病者については、662名中にツ反発赤長径30 mm未満の者の発病は1名 (発病率1/662, 0.15%) であったのに対し、QFT陰性の発病者は3名 (同3/662, 0.45%) みられた。この3名のQFT検査は対象者の最終接触から10週後, 12週後, 15週後に実施しており、感染の機会から検査までの期間が短かったということではなく、いずれの検査もそのまま結核の真の感染者を示すものではないことを十分に認識して日々の接触者

健診にあたるべきであると考え。また、QFTの感染診断の感度が100%ではないこと、およびこのQFT陰性で発病した3名 (うち1名は判定保留) はいずれも感染者が1割以上みられた集団に属していることなどから、接触者健診の手引き¹⁴⁾にもあるように、集団として発病者・感染者が多数みられるような場合には、QFT判定保留者や陰性者に対しても慎重に経過をみる等の対応が必要である。

Fig. 3に示した事例のように長時間同じ事務所で仕事をするような場合で咳の期間が長いと接触度が高くなり、感染の可能性も高くなり、QFT陽性率はそれを反映したが、ツ反発赤長径は接触度と無関係であった。また54名中の11名がツ反発赤長径30 mm以上を示し、このうちQFT陽性者はわずか2名で、ツ反発赤長径30 mm未満でQFT陽性者が6名存在した。これらの者をツ反では感染と判断できない可能性が示唆され、この事例においてもQFT検査のほうが、ツ反より結核感染の診断に有用であると考えられた。また、Fig. 2にも示したとおりQFT検査の結果とツ反発赤長径30 mm以上との結果に乖離を認めることは念頭に置くべきである。

Homayoun Shamsら¹⁵⁾が提唱した接触度の設定について妥当性の評価はなされていないが、様々な接触状況を数値化して一元的な尺度としたことから、QFT-2G検査とツ反を比較するためのツールとしては有用なものであると考えられる。本研究での662例を四分位でみて、第1四分位群に対するQFT陽性の者の割合が、第3四分位群 (接触度約200) から有意に上昇していた。一方で、ツ反30 mm以上の者の割合にはほとんど変化がなく、感染診断において、QFT検査はツ反より有用な検査であると考えられた。今回の検討で、第2四分位群と第3四分位群との接触度の境が200であったことは、今後、接触者健診を優先的に実施する際に接触度200が目安になる可能性が示唆された。ただし、以上はQFT-2Gにもとづく議論で、現行の、より感度の高いとされる3Gでは目安の値が200よりも低くなる可能性もあり、今後注意して事例の観察を重ねていく必要がある。また、ここには対象者の条件は加味されていないため、対象者が小児である場合や免疫不全を惹起する疾患などの基礎疾患がある場合にはより慎重に対応しなければならない。さらに、単に接触度の数値だけで対象を選定するのではなく事例全体の状況、すなわち初発患者の画像所見や、対象者の年齢や基礎疾患、すでに周囲に別の患者が発見されているかどうかや市内あるいは市外でクラスターを形成している菌株かどうかなども検討して総合的に判断することが重要である。

平成19年度の感染症法の一部改正の施行とともに接触者健診の手引き¹⁴⁾が改訂され、QFT検査が採用された。

それにより接触者健診の検査項目として、QFT-2G検査が普及する一方、最近では小児以外にはツ反は実施されなくなってきた。多数の報告で指摘されているように、QFT-2G検査は有用であるが、陰性で発病する例もあるため、100%診断可能な検査ではないことを踏まえ、事例ごとの総合判断と対象者への十分な説明が必要であることに留意し、QFT検査を活用していくべきである。しかしながら、結核発病予防のため、現在ほとんどの日本人がBCG接種を受けている現状では、ツ反よりQFT検査のほうがはるかに有用であることは今回の研究結果から明確である。QFT検査は今後第3世代のクオンティフェロンTBゴールドに更新され、さらなる感度の上昇が期待されており、今後より有効に活用されるべき検査である。

結 論

結核患者の接触者健診における接触度を用いた検討からQFT検査の結果と接触度とは有意な関連性を示し、接触度が高いほどQFT陽性の者の割合が高かった。これに対して、ツ反結果と接触度との間には有意な関連性は認められなかった。したがって接触度からみて、QFTはツ反より優れた結核感染診断法であることが示唆された。

謝 辞

本研究においてご協力いただいた神戸市保健所および区保健福祉部の医師・保健師・結核担当者の皆様に深謝いたします。とりわけ研究の開始時に御尽力いただき、経過中も一緒に活動し、またご指導いただいでいて、残念ながら鬼籍に入られた神戸市保健所予防衛生課 渋谷雄平先生に心から深謝いたします。

本研究の途中経過およびまとめの内容を第81・82・83回結核病学会総会、第66・67回日本公衆衛生学会総会で発表した。

なお、本研究は厚生労働科学研究「有用な結核対策に関する研究」(近畿中央胸部疾患センター坂谷班、平成17~19年度)の補助を受けて行った。

文 献

1) 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.

2) 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.

3) 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.

4) Arend SM, Andersen P, van Meijgaarden KE, et al.: Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigen target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. *J Infect Dis.* 2000 ; 181 : 1850-1854.

5) Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. QuantiFERON®-TB-P010033 [Letter]. www.fda.gov/cdrh/pdf/P010033b.pdf. 2002, 5-13.

6) 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.

7) 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.

8) 増田宗義, 原田登之, 宍戸真司, 他: 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. *結核.* 2008 ; 83 : 7-11.

9) 原田登之, 森 亨, 宍戸真司, 他: 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.

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) 深澤啓治: クオンティフェロン第二世代の結核対策への応用と課題—(1)学習塾における結核集団感染への応用. *結核.* 2007 ; 82 : 53-59.

12) 樋口一恵, 原田登之, 長坂裕二, 他: 結核感染診断法クオンティフェロン®TB-2Gを用いた外国人集団における集団感染疑い事例の検討. *結核.* 2007 ; 82 : 515-521.

13) 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.* 2006 ; 81 : 393-397.

14) 阿彦忠之, 森 亨編: 「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」. 石川信克監修, 結核予防会, 東京, 2007.

15) Shams H, Weis SE, Klucar P, et al.: Enzyme-linked Immunospot and Tuberculin Skin Testing to Detect Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 ; 172 : 1161-68.

16) 日本結核病学会用語委員会編: 「新しい結核用語事典」, 南江堂, 東京, 2008, 31.

Original Article

COMPARISON OF CONVENTIONAL TUBERCULIN SKIN TEST AND QFT-2G®, A NEW METHOD FOR DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS INFECTION, WITH THE USE OF THE CONTACT SCORE

^{1,5}Riyo FUJIYAMA, ¹Junko HIGUCHI, ¹Chica SHIRAI, ¹Yasuto KAWAKAMI
²Tomotada IWAMOTO, ³Katsuhiro SUZUKI, ³Zenji OKADA, ³Mitsunori SAKATANI,
⁴Toru MORI, and ⁵Ichiro WAKABAYASHI

Abstract [Background] QuantiFERON®TB-Gold (QFT) has recently been developed as a new method for diagnosing tuberculosis (TB) infection. To evaluate the usefulness of QFT, we analyzed the relationship between QFT and the closeness of contact with a source of infection, in comparison with that of the tuberculin skin test (TST).

[Methods] Male (n=322) and female (n=340) subjects (4–75 years old) who had contact with an index case received QFT and TST. The diagnostic criterion for TB infection with TST was defined as a test with an erythema diameter of ≥ 30 mm. The closeness of contact with an index case was quantified in the “contact score,” based on the information obtained with a questionnaire.

[Results] There was a significant positive correlation between the contact score and QFT-positive rate, while there was no such relationship for TST positivity. The odds ratios for positive QFT rate for the subjects in the 3rd and 4th quartile groups of contact score (taking the QFT-positive rate in the lowest score quartile as unity) were 3.40 (95% confidence interval: 1.07–10.76, $p < 0.05$) and 7.62 (95% confidence interval: 2.60–22.37, $p < 0.01$), respectively. These odds ratios were also significantly greater than unity after adjustment for age, sex, history of BCG vaccination and history of health care-

related jobs. There was a wide difference in the QFT-positive rates between the 2nd and 3rd quartiles of contact score (3.5% vs. 11.9%). The borderline value of the contact score between these two quartiles corresponded to 200, which could be a cut-off value for defining a high-risk contact.

[Conclusion] The QFT-positive rates correlated well with closeness of contact, while TST showed a poor correlation. Thus, QFT is considered more useful than TST for diagnosing tuberculosis infection.

Key words : Contact score, Interferon-gamma release assay, QuantiFERON, Tuberculosis infection, Tuberculin skin test, Contact examination

¹Kobe City Public Health Center, ²Kobe Institute of Health, ³National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, ⁴Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, ⁵Department of Environmental and Preventive Medicine, Hyogo College of Medicine

Correspondence to: Riyo Fujiyama, Kobe City Public Health Center, 6–5–1, Kano-cho, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo 650–8570 Japan. (E-mail: riyo_fujiyama@office.city.kobe.lg.jp)