

感染曝露後1年間QFTで経過観察しえた61名の医療施設内の結核曝露事例

—第1報 集団感染の経過と臨床的検討—

¹濁川 博子 ²風間 晴子 ³御代川滋子 ²柏 真知子
⁴田中 理子 ⁴市岡 正彦 ⁵森 亨

要旨：ある地域拠点病院に間質性肺炎で入院し、ステロイドパルス療法、人工呼吸を受けていた患者が結核を発病し死亡した。濃厚接触者61人に対して直後に行ったQFT（第二世代）検査では陽性者は1名のみであったが、8週後の検査では18.6%が陽性になった。まもなく患者の治療等に当たった職員（医師、看護師、放射線技師、医療作業従事者）から合計5人が活動性結核を発病し、菌が得られた5名の二次発症例からの菌株はRFLPパターンが初発患者のものと一致した。発病者の中には接触時間がごく短かった（5分程度）職員、8週後のQFTが判定保留だった者、QFT陽性ながら潜在性結核感染症（LTBI）治療を辞退した者が含まれる。他の患者からの発病はなかった。職員についてはさらに初発患者発症後6カ月、9カ月、12カ月とQFTを再検査し、そのなかから陽性者4人、判定保留者4人が確認され、LTBIとして治療された。病院の結核接触者健診時のQFT検査の応用について検討した。

キーワード：結核曝露，QFT検査，接触者健診

1. はじめに

医学が進んだ今日だからこそ、病院の中では様々な治療が行われ、それに伴い様々な免疫力の人が混在することになる。ステロイド、抗癌剤などの治療を必要とする患者では免疫力が低下することが予想される。結核の発病には免疫が重要な役割を果たす。院内で、どのようなリスクの患者が結核を発症するのか、現在の医療のもとで宿主の免疫状態は様々に変化することがあり、それゆえ結核発病にも注意が必要である。

結核感染の新たな診断法として、近年クオンティフェロン®（以下QFT）-TB第二世代、同TBゴールド（第三世代）が注目を集めている。そのデータが徐々に蓄積されてきてはいるが、感染曝露時点からその後長期間経過を追った報告はまれである。たとえば感染後、QFT陰性の者が陽転するまでの期間についても、十分な知見が得られているとはいえない。

今回私たちは、ステロイドパルス療法後結核を発病して排菌した患者に業務上接触した60名以上に及ぶ医療職員を、その後1年間、QFTを含めて経過を観察することができたので報告する。本第1報は院内の集団感染の経過と臨床疫学的観察とそれへの対応について検討する。

2. 事例の発生経過

（1）病院の背景

当院は病床数265、職員総数432の地域の拠点病院（第二次救急指定）であり、結核病床はないが、呼吸器内科、感染症科をもち、最近では結核患者も年間20人程度は発見されている。

（2）初発患者

症例：77歳女性。

現病歴：2008年1月より咳が出現し、近医を受診し、間質性肺炎の増悪の診断で当院を紹介された。既往歴にリウマチがある。入院後、気管支鏡検査が施行され、気

¹東京都保健医療公社豊島病院感染症内科（現：東京足立病院内科）、²東京都保健医療公社豊島病院検査科、³同・元看護科、⁴同呼吸器内科、⁵結核予防会結核研究所

連絡先：濁川博子，東京足立病院内科，〒121-0064 東京都足立区保木間5-23-20（E-mail: nigorikawakuwaku@gmail.com）
（Received 5 Mar. 2012/Accepted 1 May 2012）

管支洗浄液で抗酸菌検査が施行された。抗酸菌塗抹、PCRとも陰性であった。その後、呼吸状態の悪化により、1月12日、19日と、ステロイドパルス療法（1000 mg/日×3日）が計2回施行された。2回のパルス療法で効果がなかったため、シクロスポリン（200 mg）が追加投与された。1月末、呼吸状態がさらに悪化し、一般病棟からICUに転棟し、1月31日、挿管・人工呼吸管理が行われた。挿管時に採取した気道分泌物で施行された抗酸菌塗抹検査にて、ガフキー9号（+++）であることが判明した。この時の胸部X線写真は、両肺野に広がる浸潤影および線状影が主体で、明らかな空洞は認められなかった（Fig. 1）。ただちにICUの陰圧の個室に移動した。分泌物のPCRにて抗酸菌が結核菌であることが判明し、抗結核療法が開始されたが、3月1日永眠した。

（3）当初の接触者健診の方針

接触者健診は「接触者健診の手引き第2版¹⁾」に基づいて計画・実施された（現在は改訂第4版²⁾）。ただし医療現場における濃密な曝露を想定して、「手引き」で明確には規定されていなかった初発患者発見直後（2月初旬）に初回のQFT（クオンティフェロン[®]-TB第二世代、以下QFTはすべて第二世代）を測定することにより、職員の前値（ベースライン）の参考とすることにした³⁾。それ以外は、基本的に手引きにのっとり、QFT検査およびX線検査を行って潜在性結核感染（Latent tuberculosis infection, LTBI）、発症者を識別していく方針とした。

初発患者と明らかな接触があった者として便宜的に「接触時間8時間以上」と設定した。QFTに基づく経過



Fig. 1 Chest X-ray picture of the index case when she was diagnosed with heavily smear-positive TB

観察の対象者は61名であった。

（4）接触者健診の経過

初回のQFT検査で陽性の職員（看護師）が1人存在したが、彼女は過去に他の結核患者との接触歴があったことが判明した。その後、接触後8週の時点のQFT検査で11名の職員が新たに陽転し、これら陽性者を対象に胸部X線写真を撮影した。うち1名が活動性結核として治療を開始した（症例1）。残りの10名に対してはLTBIとして治療を指示したところ、1名が妊娠を理由に希望せず、LTBIとして9名が潜在性結核感染症の治療の対象となった。

その後当初の接触者健診の対象者リストにのっていない職員（放射線技師）が呼吸器症状で受診し、活動性結核であることが判明した（症例2）。初発患者が結核と判明する直前の気管内挿管前後にポータブル撮影に従事し、初発患者との接触時間は5分程度であった。

さらにその後、8週目QFTで判定保留であった職員1人が接触4カ月後（6月）に発病した（症例3）。これ以後、QFT陽性者はもとより判定保留者も陽性と判断しLTBIとして治療することにした。接触者健診開始8カ月後に、8週後のQFT検査で陽性だったが妊娠を理由に治療を希望しなかった職員が、新たに結核を発病した（症例4）。

本事例の初発患者の排菌量が著しく多いことと、菌株の病原性が高い可能性を考慮し、接触後6カ月、9カ月、12カ月の計3回のQFT検査を追加した。その結果、6カ月後に7名、9カ月後に1名のQFT陽転者が新たに出現し、LTBIとして治療を行った。1年後には新たな陽転者は認められなかった（Table）。

（5）発症者の検討

初発患者の死亡から今日（2011年）までの間に確認された接触者からの二次発生患者は職員5人で、その内訳は気管支鏡検査に携わった者1人、残りはICUで看護等に当たった者である。何らかの接触のあった入院患者からは発病者は確認されていない。

以下、これらの二次発生患者の臨床経過について報告する。

症例1：59歳女性。医療作業（患者に対する近接の介護等はないが、病室の清掃や器具の運搬等医療の補助的な業務に当たる）を行うために初発患者がICUにいた時期にICUに勤務していた。8週後のQFTが陽性であったため、精密検査を行った。胸部X線写真で右上肺野に淡い結節影を指摘され、胸部CTで右上葉に散布巣を伴う不整形の陰影を認めた（Fig. 2）。気管支鏡を行い、気管支洗浄液で結核菌PCR陽性であった。のちにこの菌株と初発患者からの菌株とについてRFLP解析を施行したところ、両者の型は一致していた。

症例 2：23歳男性，放射線技師。初発患者と接触後 8 週後に，背部痛，咳が出現し，胸部CTを撮影したところ浸潤影が認められ，気管支鏡検査施行されたところ気管支洗浄液で抗酸菌塗抹陽性であり，PCRで結核と診断された (Fig. 3)。初発患者には気管内挿管前後のポータブル撮影をする際などに接触があったが，その接触時間を合計しても 5 分程度であったため，接触者健診の対象には含まれなかった。菌株は初発患者からの結核菌とRFLPパターンが一致していた。

症例 3：26歳女性，研修医。1月31日，ICUの初発の患者の気管支鏡検査の介助を行った。マスクは着用しなかった。直後のQFTは未実施，8週後のQFTは判定保留 (値CFP-10で0.15 IU/mL)であった。5月連休明けより咳が出現したが，風邪と考えていた。6月，胸部X線上，結核が疑われた。本症例の胸部CT像を示す (Fig. 4)。喀痰抗酸菌塗抹検査は 3 回陰性であったが，結核菌PCR

は陽性で，肺結核と診断された。菌株は初発患者からの結核菌とRFLPパターンが一致した。

症例 4：38歳女性，看護師。初発患者がICUに入院していた時，ICUに勤務していた。直後のQFTは陰性であったが，8週後のQFTで陽転した (値CFP-10で11.78 IU/mL)。胸部X線写真では，異常影は認められなかった。LTBI治療を勧めたが，当時妊娠30週であり，本人が希望しなかった。7月に出産後，9月の胸部X線写真撮影で，明らかな異常影は認められなかった。10月に咳が出現し，精査したところ気管支洗浄液でガフキー 2 号 (1+)，結核菌PCR陽性であった。本症例の発症時の胸部CTを示す (Fig. 5)。

症例 5：24歳女性，看護師。初発患者がICUに入院していた頃，ICUに勤務していた。8週後のQFTは陰性であった。その後，個人的な理由で職場を離れた。6カ月後，9カ月後の健診時に受診を勧めたが，受診せず。そ

Table The progress of the nosocomial outbreak of tuberculosis

Year	Month	Day	Event
2008	Jan.	10	The index patient was admitted.
		11	Bronchofiberscopy was performed.
		12	Pulsed corticosteroid therapy was introduced.
		31	She was put on respirator in ICU.
	Feb.	4	Her sputum was proven as smear positive.
		5	TB was identified and was put under TB chemotherapy.
	6-8		1st QFT was performed to the contacts.
		Mar.	1
	25-27		2nd QFT was performed.
	27		Case #1 was identified as TB among the staff.
	May	16	Case #2 (radiology technician) developed TB.
Jun.	5	Case #3 (doctor) was detected.	
Jul.	28-30	3rd QFT was performed.	
Oct.	17	Case #4 (nurse) was detected.	
2009	Feb.	16	Case #5 (nurse) was detected.

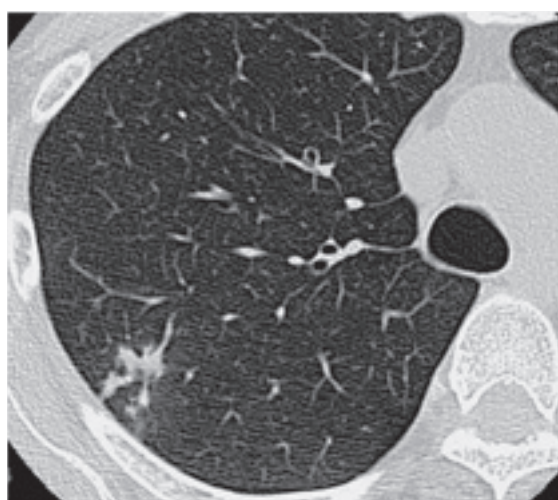


Fig. 2 Chest computed tomography picture of Case 1

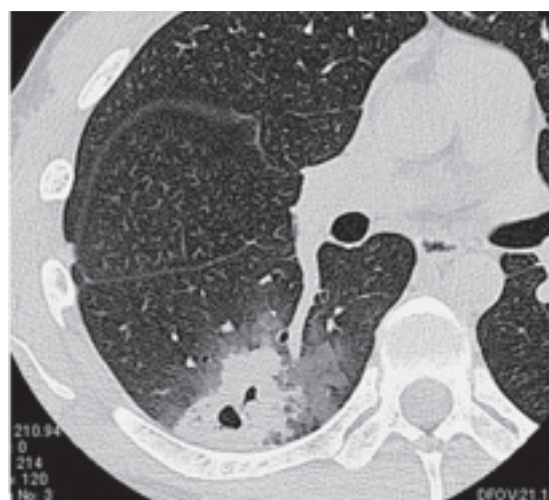


Fig. 3 Chest computed tomography picture of Case 2



Fig. 4 Chest computed tomography picture of Case 3

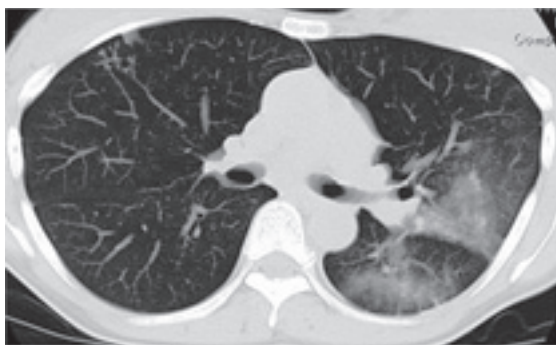


Fig. 5 Chest computed tomography picture of Case 4

の後、他の病院に勤務し、そこで翌年1月に肺結核と診断された。菌株は初発患者の結核菌と同じRFLPパターンであった。

(6) LTBIの診断と治療

詳細は第2報で検討するが、通算5次にわたるQFT検査の結果、陽性者は接触直後1人（結核感染の既往あり）、8週後12人（うち1人は結核治療の既往あり）、6カ月後3人、9カ月後1人、12カ月後0人で、合計17人であった。判定保留は、8週後3人、6カ月後4人、9カ月後0人、12カ月後1人、合計8人であった。陽性もしくは判定保留の総数は25人で、これらのうち結核（感染、治療）の既往がある者2人、QFT判定直後結核を発症した者2人、接触12カ月後の「判定保留」1人、合計5人を除く20人にLTBIとしての治療が推奨された。うち1人が妊娠を理由に治療を希望しなかったため、合計19人がLTBIとしてイソニアジド（INH）6カ月の治療を受けた。化学予防を行わなかった妊婦はその後結核を発病した（症例4）が、その他のLTBI治療例の中から新たな活動性患者の発生は2011年10月現在まで確認され

ていない。

3. 考察

ひとたび医療施設内で結核が発生し、患者が診断のつかない状態に置かれるならば、その間の感染の危険性は一般社会に比して明らかに大きくなる。院内感染の場合の感染伝播について青木⁴⁾は、入院期間1日の感染リスクは一般社会でのおおよそ1月分くらいに相当すると考えるべきではないか、と述べている。この点、本事例における接触者健診において当初対象者を初発患者に8時間以上の接触者に限定したことは、一定の基準での「濃厚接触者」の規定としては一応妥当性はあるものの、この対象者の中から感染者が多く出た（QFT陽性率18.6%）にもかかわらず、より短時間での接触者に対象を拡大（同心円方式）するのが遅れたこと、これによって接触時間の短かった放射線技師（症例2）の発病を許してしまったことは反省されるべきところである。

次に免疫抑制状態の患者における結核発病の問題がある。ステロイド剤など免疫抑制剤治療が結核発病を促すことはよく知られており⁵⁾、結核感染が疑われる患者ではこのような治療に先立って化学予防（LTBI治療）を行うことが推奨されている⁶⁾。

気管支鏡検査のような気道操作をとともなう医療行為が感染のリスクを大きくすることも院内感染に特異な要因である。ネブライザーによる気道刺激で咳が誘発され、感染リスクとなることについても同様な注意が喚起されている⁷⁾。気管支鏡検査が院内感染につながった事例としては米国のCatanzaroの報告例が有名である⁸⁾。接近した、また感染性エアゾル発生を誘発するようなケアを行う医療従事者にとっては接触時間の長短はあまり意味をもたないことは、初発患者との接触時間が5分に満たない放射線技師が感染・発病したことからもうなずける（症例2）。このような医療施設特有の感染リスクへの対応としては、操作が行われる部屋の空調への配慮、N95マスクの着用、場合によっては殺菌灯の使用なども唱えられている⁷⁾。

本事例では感染・発病した例の年齢分布は発病例で23～59歳（平均34歳）、感染者（未発病例）で22～58歳（平均41.7歳）であった。森の推定によれば2010年時点で20～29歳の結核既感染率は1.2%、30～39歳で2.3%、40～49歳で5.4%という⁹⁾。未感染で年齢的にも結核に感受性の強い、つまり感染後発病のリスクが大きい職員が感染を受け、そのまま発病したということを改めて知らされる。初発患者の発見直後に行ったQFT検査では、61人中既感染であることが既往歴から推定される42歳の職員1人を除いて全員陰性だったことから納得される。なお、事例では初発患者と職員の接触から診断まで

の期間が短かったため、診断直後のQFT検査は接触者のQFTのベースライン（感染曝露以前のQFT所見）として有用であったが、職員の結核感染状況は、本来は入職時の健診で把握しておくべきものとされている¹⁰⁾。このためにかつてはツベルクリン反応検査の二段階検査を行うことが奨励されていたが、BCG接種の影響を受けやすいこの方法に代わってQFT検査が導入されて、精度の高い成績が得られるようになったことは喜ばしい。

さらに反省すべきは、8週目の検査結果が「判定保留」とされた者から、結核発病者が出たことである。QFTの結果の解釈で、「接触者集団で多くの陽性者が出た場合は、その集団の中の判定保留者も感染者に準じた扱いをする」旨の記載³⁾があり、今回の事例でも接触後8週の時点でのQFT陽性率は18.6%と高く、そのときの判定保留者3人についてもLTBIの治療が行われるべきであったと考える。今後、多くの陽性者が出た事例では、経過観察の範囲、期間とも、十分考慮する必要があると考えられた。

さらに注目すべきこととして半年後にも新たなQFT陽転者が7名いたことである。QFT検査は優れた検査であるが、ツ反などに比べると歴史が浅く、特に、経時的な変化に関するデータは限られている。感染後、QFTが陽性になる期間について、一定の見解は確立していない^{11)~14)}。

また、免疫抑制剤使用が、結核発症のリスクであることは古くから知られているが⁵⁾¹⁵⁾、どの程度の期間を要するかは、明確な見解は確立していない。本事例では、初発の患者で、免疫抑制剤使用後数日で急激に病状が悪化している。

発病者およびLTBI患者、また感染曝露者一般のQFT値の推移については、第2報で詳述する予定である。

謝 辞

QFT検査実施の労をとられた（公財）結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター 原田登之先生、接触者健診や院内感染対策の指導にあたられた板橋区保健所の皆様に感謝します。

文 献

- 1) 阿彦忠之, 森 亨編:「結核の接触者健診の手引き」, 改訂第2版. 結核予防会, 東京, 2007.
- 2) 阿彦忠之, 森 亨編:「感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き」, 改訂第4版. 結核予防会. 東京, 2010.
- 3) 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.
- 4) 青木正和:「結核の院内感染」, 改訂第2版. 結核予防会. 1999. 87.
- 5) 山岸文雄: 免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策. 第81回総会特別講演. 結核. 2006; 81: 631-638.
- 6) 日本結核病学会予防委員会. 有限責任中間法人日本リウマチ学会: さらに積極的な化学予防の実施について. 結核. 2004; 79: 747-748.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005. MMWR. 2005; 54 (No. RR-17).
- 8) Catanzaro A: Nosocomial tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1982; 125: 559-562.
- 9) 森 亨, 原田登之, 鈴木公典:「現場で役に立つQFTゴールド使用の手引き」. 結核予防会, 東京, 2011, 37. 表11.
- 10) 日本結核病学会予防委員会: 医療施設内結核感染対策について. 結核. 2010; 85: 477-481.
- 11) 中島由槻, 尾形英雄, 吉山 崇, 他: 結核病棟を有する医療施設における職員のQFT-2Gの経時的変化とツ反検査結果との対比. 結核. 2008; 83: 445-450.
- 12) 吉山 崇, 原田登之, 樋口一恵, 他: 接触者検診におけるクォンティフェロン-2G陽性者, 陰性者からの結核発病率の検討. 結核. 2006; 81: 280.
- 13) 中嶋一彦, 竹末芳生, 一木 薫, 他: 結核病床を有さない病院でのインターフェロン- γ リリースアッセイを用いた結核感染対策. 環境感染誌. 2011; 26: 215-221.
- 14) 吉山 崇, 原田登之, 樋口一恵, 他: 接触者検診のためのクォンティフェロン[®]TB-2G検査のタイミングについて. 結核. 2007; 82: 655-658.
- 15) Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, et al.: Epidemiology of Tuberculosis in the United States. Epidemiologic Reviews. 1989; 11; 79-98.

Original Article

CONTACT INVESTIGATION USING QuantiFERON®-TB Gold TEST TO EVALUATE TB EXPOSURE IN 61 SUBJECTS IN A HOSPITAL SETTING

— (1) Outline of the Outbreak and its Clinical Picture —

¹Hiroko NIGORIKAWA, ²Haruko KAZAMA, ³Shigeko MIYOKAWA, ²Machiko KASHIWA,
⁴Michiko TANAKA, ⁴Masahiko ICHIOKA, and ⁵Toru MORI

Abstract The index case was a patient who was admitted to a general hospital and treated with pulsed corticosteroid therapy; her breathing was assisted by a respirator. Soon she developed tuberculosis (TB) and died. Immediately after her death, QuantiFERON®-TB Gold (QFT) test was conducted in healthcare workers who were in close contact with the index case. From the results of the test, all the healthworkers except 1 were TB negative. However, the QFT test repeated in the healthworkers after 8 weeks was positive in 18.6%. Subsequently, 5 healthworkers, including a doctor, nurses, and radiology technicians, developed TB. Bacterial isolates from 3 of them showed restriction fragment length polymorphism (RFLP) patterns similar to that of the index case. These 3 secondary TB cases included one healthworker who was in contact with the index case for less than 5 min, another whose QFT was negative (or “doubtful” according to the Japanese criterion of the QFT), and a third who was TB positive for QFT test but declined treatment for latent TB infection (LTBI). No other healthworkers or hospitalized patients developed TB.

These healthcare workers with TB were further assessed using the QFT test at 6, 9, and 12 months after initial exposure, which showed an additional 4 positive reactors and 4

“doubtful” reactors who were indicated for LTBI treatment. Among these subjects, 7 were those who showed TB positive results 6 months after initial contact.

Discussions were made on TB prevention in hospital settings including contact investigations the staff with special reference to application of the QFT test.

Key words: TB exposure, QuantiFERON®-TB Gold (QFT) test, Contact investigations

¹Division of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation Toshima Hospital (Present: Division of Internal Medicine, Tokyo Adachi Hospital), ²Division of Laboratory, ³Division of Nursing, ⁴Division of Respiratory Diseases, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation Toshima Hospital, ⁵Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Hiroko Nigorikawa, Division of Internal Medicine, Tokyo Adachi Hospital, 5-23-20, Hokima, Adachi-ku, Tokyo 121-0064 Japan.
(E-mail: nigorikawakuwaku@gmail.com)