

6～17歳の個別接触者健診におけるクオンティフェロン® TB-2Gとツベルクリン反応の有用性に関する研究

¹小向 潤 ¹松本 健二 ¹富原亜希子 ¹三宅 由起
¹辰巳 朋美 ¹有馬 和代 ¹團野 桂 ¹廣田 理
¹吉田 英樹 ¹甲田 伸一 ¹寺川 和彦 ²下内 昭

要旨：〔目的〕 6～17歳の接触者健診におけるクオンティフェロン®TB-2G (QFT) とツベルクリン反応 (ツ反) の有用性を検討した。〔方法〕 2008年5月から2010年12月まで大阪市において個別接触者健診を実施した6～17歳の接触者のうち、QFTおよびツ反 (QFT/ツ反) を併用して感染診断を行った232名を対象とした。①QFT/ツ反と感染リスクとの関連、②QFTとツ反の一致率、③QFT/ツ反と潜在性結核感染症 (LTBI) 治療適応の有無との関連を検討した。〔結果〕 ①QFT/ツ反と感染リスクとの関連：QFTは接触状況、胸部エックス線検査 (X-P) 上空洞の有無と、ツ反発赤径カットオフ値20 mmおよび30 mmは接触状況、喀痰塗抹検査と有意に関連していた。②QFTとツ反の一致率：6～11歳の群ではQFTとツ反発赤径カットオフ値30 mmの κ 係数は0.49と中等度の一致率であった。③QFT/ツ反とLTBI治療の適応との関連：6～11歳のQFT陰性者では、ツ反発赤径30 mm以上であっても14例中7例 (50%) はLTBI治療の適応とならなかった。〔結論〕 6～11歳に対する接触者健診では、QFT陰性かつツ反30 mm以上の場合、感染リスクや同程度の接触状況の者の健診結果を合わせて総合的にLTBI治療の適応を判断すべきであると考えられた。12～17歳の接触者については、BCG接種の影響がより多く認められる可能性があり、ツ反の結果は慎重に評価する必要があると考えられた。
キーワード：小児結核、接触者健診、クオンティフェロン®TB-2G、ツベルクリン反応、潜在性結核感染症、BCG接種

緒 言

ツベルクリンが1890年にKochにより発見され、結核感染診断法として臨床応用されて以来、ツベルクリン反応 (ツ反) は潜在性結核感染症 (Latent tuberculosis infection, LTBI) を診断する唯一の方法であった。ツ反で用いられるPurified Protein Derivative (PPD) は数百種類もの結核菌抗原を含んでおり、その多くがBacillus Calmette-Guérin (BCG) や多くの非結核性抗酸菌の抗原と高い類似性をもつ。BCG接種が広く行われているわが国では、ツ反は特異度が低いことが問題となっていた¹⁾。

しかし結核菌に特異的な抗原蛋白を用いたInterferon-gamma release assays (IGRAs)²⁾としてクオンティフェロ

ン®TB-2G (QFT) が近年感染診断に導入され、成人を対象とした検討において高い有用性が報告されている³⁾。しかしConnellら⁴⁾は小児でのQFTに関する検討を行い、低年齢小児では感染診断の感度がツ反に比して劣り、QFTのみによる感染診断により多くの感染例が見逃される可能性を指摘している。各種ガイドラインにおいてもQFT結果のみに基づく感染判断に慎重な姿勢を求めており、特に12歳未満の小児については、Interferon-gamma (IFN- γ) 産生能は成人より低いことを念頭において結果を慎重に解釈する必要がある、と指摘されている⁵⁾⁶⁾。徳永ら⁷⁾は、中学生以上では成人例と同様にQFTに基づく感染判断が妥当であると報告しているが、12歳未満のQFT陰性例におけるLTBI治療の適応について明確な解

¹大阪市保健所、²結核予防会結核研究所

連絡先：小向 潤，大阪市保健所，〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000 あべのメディックス11F
 (E-mail: j-komukai@city.osaka.lg.jp)
 (Received 30 Mar. 2011/Accepted 15 Aug. 2011)

答は得られていない。IGRAsに関する総説においても、小児のLTBIの診断においてT細胞を基礎とした検査の精度と信頼性に関する検討報告が十分でないことが指摘されており、今後明らかにされるべき課題の一つとして挙げられている⁸⁾⁹⁾。そのため大阪市では、個別接触者健診の対象者が6~17歳の場合、原則としてQFTとツ反を併用して感染診断を行い、濃厚接触者の二次感染に与するリスク（接触状況、感染源患者の咳の期間、胸部エックス線検査（X-P）、喀痰塗抹検査等）を総合的に判断してLTBI治療の適応の有無を判断している¹⁰⁾。今回、QFTおよびツ反の結果を分析することでLTBI治療の現状について検討したので報告する。

方 法

2008年5月から2010年12月までに大阪市において個別接触者健診を受けた6~17歳の接触者のうち、QFTおよびツ反を用いて感染診断を行った者を対象とした。感染源患者が喀痰培養陰性であった者は除外した。ツ反とQFTは原則として感染源との最終接触から8~10週後に実施した。感染源の感染性期間が長いと判断した場合、直後にツ反とQFTを実施し、陰性の場合8~10週後に再度感染診断を行った。

接触者を6~11歳と12~17歳とに分け、接触者の感染リスク（別居と同居、感染源患者の咳発症から結核診断までの期間が1カ月未満と1カ月以上、X-P上空洞なしと空洞あり、喀痰塗抹検査で陰性と陽性）とQFT、ツ反発赤径（カットオフ値10, 20, 30, 40 mm）との関連を検討した。

6~11歳、12~17歳のQFTとツ反発赤径（カットオフ値10, 20, 30, 40, 50 mm）について、一致率を κ 係数で検討した。

またQFTおよびツ反発赤径（カットオフ値10, 20, 30, 40 mm）とLTBI治療適応の有無との関連を6~11歳、12~17歳の各群について検討した。LTBI治療適応の基準は、①QFT陽性、②QFT判定保留または陰性者のうちツ反により水疱・壊死を認めた場合、③QFT判定保留または陰性者のうち同程度の接触者がQFT陽性あるいは発病者の場合、④①~③のいずれにも該当しないが、感染リスクが高く、感染が否定できない場合、LTBI治療の適応と判断した。

統計学的分析については、連続量の検定にはt検定、離散量については χ^2 検定およびFisherの直接法を使用した。また、QFTおよびツ反発赤径（カットオフ値20 mm, 30 mm）と感染リスクとの関連を明らかにするために、

Table 1 Differences of background information of contacts

	No. (%) of all contacts (n=232)	No. (%) of aged 6-11 years (n=129)	No. (%) of aged 12-17 years (n=103)	P-value
Age, mean years (\pm standard deviation)	10.9 (\pm 3.2)	8.5 (\pm 1.7)	14.0 (\pm 1.6)	
Exposed degree to source cases				
Casual contacts	111	73 (57%)	38 (37%)	<0.01
Household contacts	121	56 (43)	65 (63)	
Duration of coughing *				
< 1 month	74	35 (27)	39 (38)	NS
\geq 1 month	157	94 (73)	63 (62)	
Chest x-ray of source cases				
Non cavitory	131	70 (54)	61 (59)	NS
Cavitory	101	59 (46)	42 (41)	
Sputum smear result of source cases				
Negative	23	9 (7)	14 (14)	NS
Positive	209	120 (93)	89 (86)	
History of BCG vaccination **				
No	1	1 (1)	0	NS
Yes	200	111 (99)	89 (100)	
QFT result				
Negative and equivocal	211	117 (91)	94 (91)	NS
Positive	21	12 (9)	9 (9)	
TST's diameter				
Median (mm) (range)	20 (0-105)	17 (0-105)	24 (0-70)	NS
TST's cut-points				
\geq 10 mm	197	107 (83%)	90 (87%)	NS
\geq 20 mm	122	55 (43)	67 (65)	<0.001
\geq 30 mm	60	24 (19)	36 (35)	<0.01
\geq 40 mm	25	13 (10)	12 (12)	NS

No.: number, QFT: QuantiFERON[®] TB-Gold, NS: Not significant, TST: tuberculin skin test, measured the diameter of erythema

* Excluded 1 unknown case and ** 31 unknown cases, respectively

QFTおよびツ反発赤径を従属変数とし、各感染リスクを独立変数として、ロジスティック回帰分析を行った。QFTとツ反の一致率は κ 係数で検討した。統計解析にはSPSS II for Windows (ver. 11.0.1J)を使用し、有意水準を5%に設定した。

結 果

感染源患者は134名で、平均年齢(±標準偏差)は52.2(±18.2)歳、中央値(範囲)は47.5(15~90)歳であった。咳が結核診断まで1カ月以上続いていた者は87名(65%)、X-P上空洞を認めた者は54名(40%)、喀痰塗抹検査が陽性の者は120名(90%)であった。

接触者は232名(6~11歳129名, 12~17歳103名)で、

6~11歳と12~17歳の群について各因子を比較した。6~11歳の群では、別居の者、ツ反発赤径20mm未満および30mm未満の者の割合が有意に多かった(Table 1)。QFTの陽性率はそれぞれ9.3%, 8.7%で有意差を認めなかった。また判定不可はいずれの群でも認めなかった。ツ反発赤径10mmごとのQFT結果(陰性・判定保留・陽性)の分布を別居,同居に分けてFig. 1およびFig. 2に示した。別居の群では、QFT陽性者1名(0.9%),判定保留1名がいずれもツ反発赤径30mm台にみられた。同居でのQFT陽性者は20名(16.5%),判定保留が6名(5.0%)であった。ツ反発赤径20mm未満では、別居・同居合わせてQFT陽性者は1名(0.4%)であった。

接触者のうち2名は感染診断時に結核を発病していた。

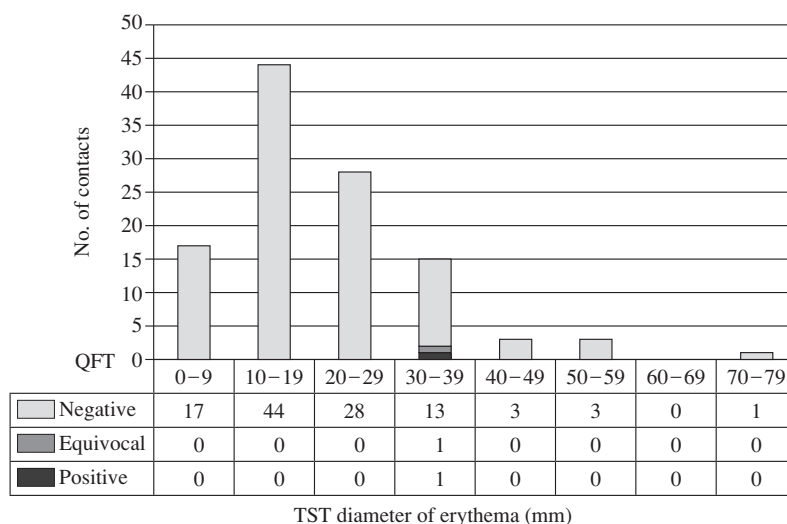


Fig. 1 Casual contacts' histogram of QFT result by TST erythema diameter (n=111).

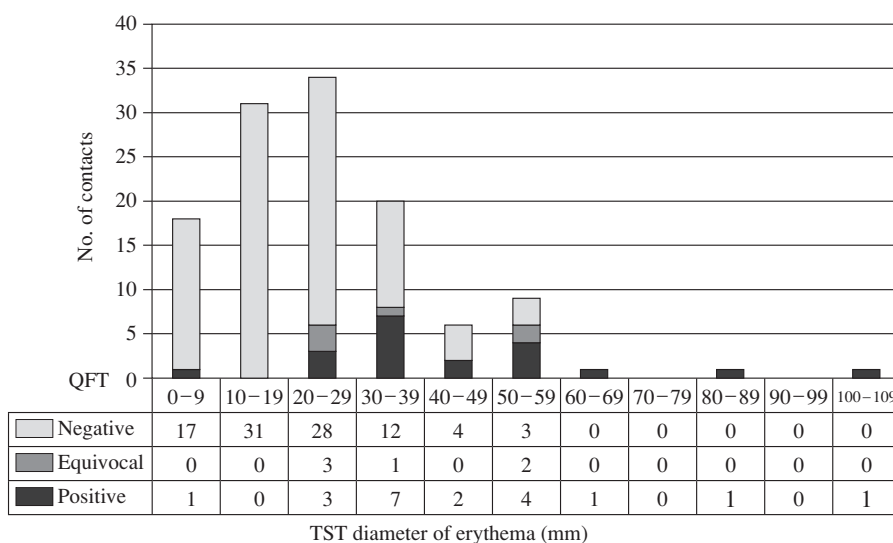


Fig. 2 Household contacts' histogram of QFT result by TST erythema diameter (n=121).

Table 2 Correlation between QFT and the incidence of infection according to the related factors

Factors/Categories	No.(%) of negative and equivocal	No.(%) of positive	Total	P-value
Exposed degree to source cases				
Casual contacts	110 (99.1%)	1 (0.9%)	111 (100%)	<0.001
Household contacts	101 (83.5)	20 (16.5)	121 (100)	
Duration of coughing*				
< 1 month	70 (95)	4 (5)	74 (100)	NS
≥ 1 month	140 (89)	17 (11)	157 (100)	
Chest x-ray of source cases				
Non cavitory	123 (94)	8 (6)	131 (100)	NS
Cavitory	88 (87)	13 (13)	101 (100)	
Sputum smear result of source cases				
Negative	23	0	23 (100)	NS
Positive	188 (90)	21 (10)	209 (100)	

*Excluded 1 unknown case

Variable	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Exposed degree to source cases		
Household contacts	27.5 (3.6–212)	<0.01
Casual contacts	1.0	
Duration of coughing		
≥ 1 month	2.3 (0.71–7.5)	NS
< 1 month	1.0	
Chest x-ray of source cases		
Cavitory	3.0 (1.1–7.9)	<0.05
Non cavitory	1.0	

OR: Odds ratio, CI: confidence interval

(Logistic regression for the incidence of infection according to the related factors)

Table 3 Correlation between TST (cut-point: 20 mm) and the incidence of infection according to the related factors

Factors/Categories	No.(%) of negative	No.(%) of positive	Total	P-value
Exposed degree to source cases				
Casual contacts	61 (55%)	50 (45%)	111 (100%)	<0.05
Household contacts	49 (40)	72 (60)	121 (100)	
Duration of coughing*				
< 1 month	36 (49)	38 (51)	74 (100)	NS
≥ 1 month	74 (47)	83 (53)	157 (100)	
Chest x-ray of source cases				
Non cavitory	70 (53)	61 (47)	131 (100)	<0.05
Cavitory	40 (40)	61 (60)	101 (100)	
Sputum smear result of source cases				
Negative	17 (74)	6 (26)	23 (100)	<0.01
Positive	93 (44)	116 (56)	209 (100)	

*Excluded 1 unknown case

Variable	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Exposed degree to source cases		
Household contacts	2.3 (1.3–4.1)	<0.01
Casual contacts	1.0	
Duration of coughing		
≥ 1 month	0.92 (0.51–1.7)	NS
< 1 month	1.0	
Chest x-ray of source cases		
Cavitory	1.6 (0.91–2.8)	NS
Non cavitory	1.0	
Sputum smear result of source cases		
Positive	4.0 (1.4–11.3)	<0.01
Negative	1.0	

(Logistic regression for the incidence of infection according to the related factors)

1 例目は11歳，ツ反発赤径57 mm，QFTはearly secreted antigenic target 6 kD (ESAT-6)が0.5 IU/ml，culture filtrate protein-10 (CFP-10)が0.96 IU/mlであった。2 例目は14歳，ツ反発赤径36 mm，ESAT-6は2.44 IU/ml，CFP-10は1.4 IU/mlであった。

Table 2は，QFTと感染リスクとの関連を分析したものである。QFT陽性率は同居の者で有意に高かった。塗抹陰性の感染源との接触者においてQFT陽性者は一人もいなかった。QFT陽性率を従属変数とし，感染リスクを独立変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ，接触状況とX-P上空洞の有無はQFTと有意に関連しており，オッズ比はそれぞれ27.5，3.0であった。

Table 3およびTable 4は，ツ反発赤径（カットオフ値20 mm，30 mm）と感染リスクとの関連を検討したものである。カットオフ値20 mmでは，接触状況，X-P上空洞の有無および喀痰塗抹検査が有意に関連しており（Table 3），カットオフ値30 mmでは，接触状況と喀痰塗抹検査が有意に関連していた（Table 4）。ツ反陽性率を従属変数とし，感染リスクを独立変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ，カットオフ値20 mmでは，接触状況と喀痰塗抹検査が有意に関連しており，オッズ

比はそれぞれ2.3，4.0であった（Table 3）。カットオフ値30 mmにおいても接触状況と喀痰塗抹検査が有意に関連しており，オッズ比はそれぞれ2.3，4.8であった（Table 4）。

QFTとツ反の一致率についてはTable 5に示した。6～11歳では，ツ反発赤径カットオフ値20，30，40，50 mmではいずれも有意に関連があり， κ 係数はツ反30～50 mmにおいて0.49～0.60であった。ツ反発赤径が大きくなるほど κ 係数が大きく，中等度以上の一致率であった。一方12～17歳では， κ 係数は最大で0.20であり，一致率は6～11歳の群と比べ低かった。

6～11歳の群についてLTBI治療適応の有無とQFT，ツ反との関連を検討すると，QFT，ツ反発赤径カットオフ値20，30，40 mmについて有意に関連していた（Table 6）。QFT陽性者では全例にLTBI治療が適応されていた（Fig. 3）。QFT陰性および判定保留者については，ツ反発赤径30 mm以上であっても14名中7名（50%）はLTBI治療の適応とならなかった（Fig. 4）。この7名の内訳は，全例塗抹陽性の感染源患者との接触者で，2名は同居，2名はX-P上空洞あり，1名は同居かつX-P上空洞のある感染源患者との接触があった。

Table 4 Correlation between TST (cut-point: 30 mm) and the incidence of infection according to the related factors

Factors/Categories	No.(%) of negative	No.(%) of positive	Total	P-value
Exposed degree to source cases				
Casual contacts	89 (80%)	22 (20%)	111 (100%)	<0.05
Household contacts	83 (69)	38 (31)	121 (100)	
Duration of coughing*				
<1 month	53 (72)	21 (28)	74 (100)	NS
\geq 1 month	119 (76)	38 (24)	157 (100)	
Chest x-ray of source cases				
Non cavitory	102 (78)	29 (22)	131 (100)	NS
Cavitory	70 (69)	31 (31)	101 (100)	
Sputum smear result of source cases				
Negative	21 (91)	2 (9)	23 (100)	<0.05
Positive	151 (72)	58 (28)	209 (100)	

*Excluded 1 unknown case

Variable	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Exposed degree to source cases		
Household contacts	2.3 (1.2–4.3)	<0.05
Casual contacts	1.0	
Duration of coughing		
\geq 1 month	0.71 (0.37–1.4)	NS
<1 month	1.0	
Chest x-ray of source cases		
Cavitory	1.5 (0.77–2.7)	NS
Non cavitory	1.0	
Sputum smear result of source cases		
Positive	4.8 (1.1–22.3)	<0.05
Negative	1.0	

(Logistic regression for the incidence of infection according to the related factors)

Table 5 Concordance with QFT and TST

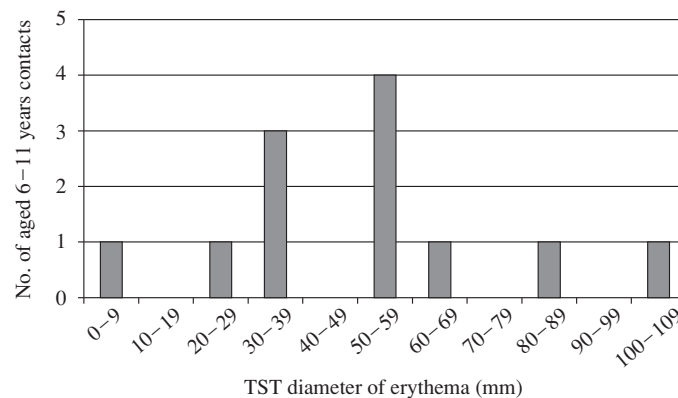
(Aged 6–11 years)				
TST's cut-point	QFT		P-value	κ statistic
	No.(%) of negative and equivocal (n=117)	No.(%) of positive (n=12)		
≥ 10 mm	96 (90%)	11 (10%)	NS	0.021
≥ 20 mm	44 (80)	11 (20)	<0.001	0.21
≥ 30 mm	14 (58)	10 (42)	<0.001	0.49
≥ 40 mm	6 (46)	7 (54)	<0.001	0.51
≥ 50 mm	3 (30)	7 (70)	<0.001	0.60

(Aged 12–17 years)				
TST's cut-point	QFT		P-value	κ statistic
	No.(%) of negative and equivocal (n=94)	No.(%) of positive (n=9)		
≥ 10 mm	81 (90%)	9 (10%)	NS	0.027
≥ 20 mm	58 (87)	9 (13)	<0.05	0.098
≥ 30 mm	29 (81)	7 (19)	<0.01	0.20
≥ 40 mm	10 (83)	2 (17)	NS	0.10
≥ 50 mm	6	0	NS	-0.075

Table 6 Correlation between the application of treatment for LTBI and QFT/TST (Aged 6–11 years)

Results	Treatment for LTBI		P-value
	No.(%) of non-application (n=104)	No.(%) of application (n=25)	
QFT Positive	0 (0%)	12*(100%)	<0.001
TST diameter ≥ 10 mm	83 (78%)	24 (22%)	NS
≥ 20 mm	33 (60)	22 (40)	<0.001
≥ 30 mm	7 (29)	17 (71)	<0.001
≥ 40 mm	2 (15)	11 (85)	<0.001

*Positive QFT contacts diagnosed as LTBI included 1 active TB patient.

**Fig. 3** Among positive QFT contacts, the applied of LTBI stratified by TST diameter (6–11 year-old, n=12). All contacts applied in LTBI treatment.

考 察

これまで小児のLTBIの診断は、感染源の排菌状況や接触の程度、年齢、BCG接種歴など感染・発症リスクを評価する問診結果とツ反結果に基づいてなされてきた。IGRAsが感染診断に導入された後も小児に関する知見が

乏しく、QFTの有用性に関する検討報告が不十分であることが指摘されていた¹¹⁾。現在QFTに、結核特異抗原であるTB7.7が追加されたクオンティフェロンTBゴールド(QFT-3G)が保険適用となっている。QFT-3Gは携帯用培養器を用いることにより採血した場所で直ちに培養開始が可能のため、QFTのもつ採血後12時間以内の血液培

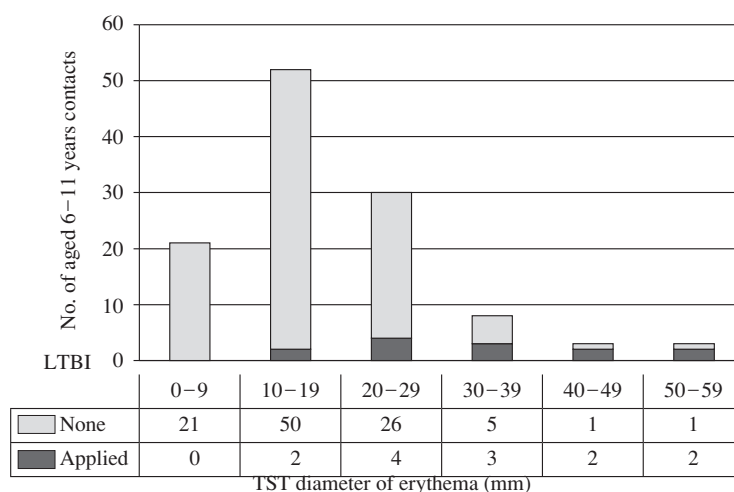


Fig. 4 Among negative and equivocal QFT contacts, the applied of LTBI stratified by TST diameter (6-11 year-old, n=117). Of 14 contacts with ≥ 30 mm diameter of TST, 7 contacts with smear positive source case were not applied LTBI. They consisted of 2 household contacts, 2 contacts with cavitory source case and 1 household contact with cavitory source case.

養開始という制限が解消され¹²⁾, QFTより高感度であることが期待されている¹³⁾。他のシステムとしてIFN- γ 産生細胞数をEnzyme-linked immunospot assay (ELISPOT法)により測定し, 感染診断を行うT-SPOT.TB (T-SPOT)がある¹²⁾。T-SPOTの感度はQFTより高いことが報告されている¹⁴⁾が, Dielら¹⁵⁾は年齢が低いほどQFT-3G, T-SPOTの陽性率が低下することを報告していた。本邦では小児QFT研究会において小児に対する潜在性結核感染症治療のあり方が議論されている。それによると, 小児におけるQFTの感度はツ反に比して必ずしも高いものではなく, QFT陰性を感染否定の根拠として用いることは不適切であり, QFT・ツ反両検査を相補的に診断に利用することが妥当である, と報告されていた⁷⁾¹⁶⁾。

大阪市では2006年から2008年に接触者健診を行った者のうち, ツ反により水疱を認めたが, QFT陰性のためLTBI治療の適応とならなかった3名が発病した事例を経験した。これらの事例から, 大阪市ではQFT陰性であってもツ反により水疱を認めた場合, LTBI治療の適応としている。今回の検討ではツ反により水疱を認めた者は3名 (QFT陽性2名, QFT陰性1名) おり, いずれもLTBI治療の適応となっていた。今後ツ反により副反応を認めた場合のLTBI治療適応の有無を判断する科学的根拠となる研究が必要と考えられた。また発病者におけるツ反およびQFTの感度に関する検討によると, ツ反が行われた76名のうち50名 (65.8%) がツ反硬結径5 mm以上であった。QFTを実施された118名のうちQFT陽性者は89.0%であった³⁾。一方, 山口らは, ツ反陽性・QFT陰性者から7名の発病者が発生した集団感染事例を報告している¹⁷⁾。HIV感染症合併結核に関する検討では,

2名のツ反陰性かつQFT判定保留者の存在を認めた¹⁸⁾。以上の報告は, ツ反・QFTの両者とも, すべての結核感染者を同定するには不十分であることを示唆している。

今回われわれが行った接触者健診では, 6-11歳のQFT陽性率は9.3%, 12-17歳は8.7%と有意差は見られなかった。また感染源患者が喀痰塗抹陽性の同居者に限ると, 6-11歳の群では50例中12例 (24%) が, 12-17歳の群では52例中8例 (15%) が陽性であった。これはSepkowitzら¹⁹⁾が調査した, 家庭内に塗抹陽性患者が存在したBCG未接種乳幼児のツ反陽転率に基づく推定感染率30-50%より低かった。これらの結果より6-17歳の接触者健診においてQFTの感度は十分ではなく, 感染リスクと合わせて総合的に検討し感染判断を行う必要性が示唆された。

接触者健診において感染診断を行う時期については, 日本結核病学会予防委員会は「感染曝露後QFTが陽転するまでの期間についての詳細な観察は未だ行われていない。しかし同じ結核感染に関して見る, ツ反のツベルクリンアレルギー発現の時期で代用すると, 8-10週間とする考え方が合理的であろう⁵⁾と述べている。一方, 吉山らは, 感染源からの感染の危険がなくなってから3カ月後のQFT陽転化を報告していた²⁰⁾。また兵役に服する男性におけるQFT-3G陽転化時期の検討では, 感染曝露14-22週後に陽転化した例が報告されていた²¹⁾。今回の検討ではWindow periodに感染診断を行った可能性は否定できないが, 感染診断後半年から3年が経過した現在において発病者は認めなかった。

ツ反とQFTを併用する場合は, QFTに先立つツ反が後のQFT検査数値を高めることが報告されており, PPD投

与3日以内にQFTを実施することが推奨されていた²²⁾。今回の研究ではツ反実施3日以降にQFTが実施されていた者は13名おり、QFT陰性11名、判定保留1名 (ESAT-6は0.34 IU/ml, CFP-10は0.1 IU/ml)、陽性1名 (ESAT-6は5.72 IU/ml, CFP-10は-0.01 IU/ml)であった。QFT判定保留および陽性の対象者については、ツ反がQFT結果に影響を与えた可能性は否定できないが、大部分の対象者に影響はなかったと考えられた。

感染リスクとQFT、ツ反との関連を検討したところ、QFTおよびツ反発赤径カットオフ値20 mmと30 mmにおいて感染リスクとの関連がみられた。QFTとツ反の一致率の検討では、6~11歳の群は12~17歳の群と比べ一致率は高く、 κ 係数はツ反発赤径カットオフ値30 mmで0.49であった。これはデンマークの集団感染事例²³⁾における、BCG未接種かつ濃厚接触のあった高校生45人について検討したQFTとツ反の一致率0.87には劣るものの、中等度以上の一致がみられた。本邦では2003年4月より小中学校1年生に対するツ反およびBCGの接種が廃止され、2005年4月からは乳児期のBCG直接接種のみとなった。今回対象となった6~11歳の接触者は小学校1年時のBCG追加接種を受けていない年代であった。これらの結果は今後BCG接種が乳児期1回となる6~11歳の小児では、ツ反が感染診断に有用となりうることを期待させる。一方12~17歳の群では、ツ反発赤径30 mm以上の者のうちQFT陰性および判定保留の者は81%であった。この結果より12~17歳の群では小中学校でのBCG追加接種の影響でツ反の陽性的中率が低い可能性が示唆された。12歳以上の接触者健診におけるQFTおよびツ反の有用性についてはさらなる検討が必要と思われた。

旧厚生省は、「既往にBCG歴があり、塗抹陽性患者と接触がある場合には、ツベルクリン反応発赤径の長径が30 mm以上で結核感染が強く疑われる者」を中学生以下の予防内服対象者の一つとして挙げている²⁴⁾。また日本結核病学会予防委員会は、原則として喀痰塗抹陽性患者との接触がありBCG接種歴のある者では、ツ反発赤径が30 mm以上の場合「結核感染が考えられる」「結核感染の可能性が有意に大きい」と判断することを提案している¹⁾。大阪市保健所では個別接触者健診の対象となった6~17歳の接触者について、QFTが陰性かつツ反発赤径が30 mm以上の場合、同程度の接触状況である対象者の健診結果や接触者の発病リスクに応じてLTBI治療の適応あるいはX-Pによる経過観察としている。今回の検討では、塗抹陽性の感染源患者と接触した6~11歳において、14例中7例がツ反発赤径30 mm以上であるがQFT陰性のためLTBI治療の適応とならなかった。またツ反発赤径20, 30 mmをカットオフ値とした場合、感染リスクとの関連がみられた。ツ反発赤径30 mmをカット

オフ値とした場合、過剰なLTBI治療を避けることができると思われるが、感染リスクと関連のある発赤径20 mm台のLTBI患者が治療を受ける機会を失う可能性がある。QFTの感度不良、ツ反の陽性的中率の向上の可能性を鑑み、6~11歳に対する接触者健診についてはQFT陰性かつツ反発赤径30 mm以上の場合、感染リスクや同程度の接触状況の者の健診結果を合わせて総合的にLTBI治療の適応を判断し、濃厚接触者については発赤径20 mm台の者についてもLTBI治療を考慮することを提案したい。

ま と め

接触者健診の対象者が6~11歳の場合、QFTとツ反を併用して感染診断を行い、QFT陰性かつツ反発赤径30 mm以上の場合、感染リスク (接触状況や初発患者のX-P上空洞の有無、喀痰塗抹検査、咳の持続期間) や同程度の接触状況の者の健診結果を合わせて総合的にLTBI治療の適応を判断し、濃厚接触者については20 mm台の者についてもLTBI治療を考慮することが必要であると考えられた。12~17歳の接触者については、BCG接種の影響がより多く認められる可能性があり、ツ反の結果は慎重に評価する必要があると考えられた。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」主任研究者石川信克、結核予防会結核研究所「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」の一環として行われました。石川信克先生のご指導に深謝いたします。

文 献

- 1) 日本結核病学会予防委員会：今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準. 結核. 2006; 81: 387-391.
- 2) 原田登之：全血インターフェロン γ アッセイによる結核感染診断技術の特性. 結核. 2006; 81: 681-686.
- 3) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection an interferon- γ -based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 59-64.
- 4) Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, et al.: Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. Thorax. 2006; 61: 616-620.
- 5) 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.
- 6) 阿彦忠之：罹患構造の変化に対応した結核の患者発見・予防対策の提案に関する研究, 厚生労働科学研究 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」(研究代表者: 石川信克) 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, 2010, 13.
- 7) 徳永 修, 宮野前健: 小児へのQFT等の適用とその課題. 第84回総会シンポジウム「新しい結核感染診断法の課題と展望」. 結核. 2010; 85: 21-23.
 - 8) Pai M, Dheda K, Cunningham J, et al.: T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 428-438.
 - 9) 樋口一恵, 原田登之: Interferon-gamma release assays (IGRAs) の研究課題. 結核. 2009; 84: 173-186.
 - 10) 松本健二, 辰巳朋美, 神谷教子, 他: 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. 結核. 2010; 85: 547-552.
 - 11) Menzies D, Pai M, Comstock G, et al.: Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 340-354.
 - 12) 原田登之: QFTの精度管理と感度向上に関する研究成果. 第84回総会シンポジウム「新しい結核感染診断法の課題と展望」. 結核. 2010; 85: 18-20.
 - 13) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al.: Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. *J Infect*. 2008; 56: 348-353.
 - 14) Higuchi K, Kawabe Y, Mitarai S, et al.: Comparison of performance in two diagnostic methods for tuberculosis infection. *Med Microbiol Immunol*. 2009; 198: 33-37.
 - 15) Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al.: Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold in tube assay, and T-Spot. TB test in contact investigation for tuberculosis. 2009; 135: 1010-1018.
 - 16) 徳永 修, 宮野前健: 小児潜在性結核感染の診断と治療: 現状と課題. 第83回総会シンポジウム「潜在性結核感染症治療のあり方」. 結核. 2008; 83: 756-759.
 - 17) 山口淳一, 大場有功, 金田美恵, 他: クオンティフェロン®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.
 - 18) 永井英明, 川辺芳子, 有賀晴之, 他: HIV感染症における結核感染診断に対してのQuantiFERON®-TB第2世代の有用性についての検討. 結核. 2007; 82: 635-640.
 - 19) Sepkowitz KA: How contagious is tuberculosis? *Clinical Infectious Disease*. 1996; 23: 954-962.
 - 20) 吉山 崇, 原田登之, 樋口一恵, 他: 接触者健診のためのクオンティフェロン®TB-2G検査のタイミングについて. 結核. 2007; 82: 655-658.
 - 21) Lee SW, Oh DK, Lee SH, et al.: Time interval to conversion of interferon- γ release assay after exposure to tuberculosis. *Eur Respir J*. 2011; 37: 1447-1452.
 - 22) Van Zyl-Smit RN, Pai M, Pehrah K, et al.: Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 49-58.
 - 23) Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, et al.: Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 65-69.
 - 24) 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.

Original Article

COMPARATIVE PERFORMANCE OF TUBERCULIN SKIN TEST AND QuantiFERON®TB-GOLD IN CONTACT INVESTIGATIONS FOR TUBERCULOSIS

¹Jun KOMUKAI, ¹Kenji MATSUMOTO, ¹Akiko TOMIHARA, ¹Yuki MIYAKE,
¹Tomomi TATSUMI, ¹Kazuyo ARIMA, ¹Katsura DANNO, ¹Satoshi HIROTA,
¹Hideki YOSHIDA, ¹Shinichi KODA, ¹Kazuhiko TERAOKA, and ²Akira SHIMOUCHI

Abstract [Objectives] To evaluate the performances of the QuantiFERON®TB-Gold assay (QFT) and tuberculin skin test (TST) and to examine how a latent tuberculosis infection (LTBI) should be diagnosed in contact investigations of children aged 6 to 17 years.

[Methods] A total of 232 boys and girls aged 6 to 17 years who were in contact with 134 culture-confirmed pulmonary tuberculosis patients (index cases) were examined both with QFT and TST. Factors influencing the results of the tests and their interactions were evaluated with multivariate analyses.

[Results] Two variables (whether household contact and with/without contact with a cavitary disease patient) were found to significantly predict a positive QFT result. Positive TST defined with erythema being either greater than 20 mm or 30 mm correlated significantly with two variables (whether household contact and with/without contact with a smear positive patient). There was moderate agreement between QFT and TST (positivity defined as with erythema greater than 30 mm), with kappa=0.49, for contacts aged 6 to 11 years. Among contacts aged 6 to 11 years, 14 had a negative QFT result and TST with erythema greater than 30 mm. Of these 14,

7 contacts (50%) of smear positive index case were not indicated for LTBI treatment.

[Conclusions] When diagnosing LTBI among contacts aged 6 to 11 years who show negative QFT and strong TST reactions, we should take into consideration the factors related with a higher probability to the risk of infection. Because a history of past BCG vaccination is more likely to affect TST results in those aged 12 to 17 years than in younger subjects, greater care must be taken when evaluating the TST of these contacts.

Key words : Pediatric tuberculosis, Contact investigation, QuantiFERON®TB-Gold, Tuberculin skin test, Latent tuberculosis infection, Bacillus Calmette-Guérin vaccination

¹Osaka City Public Health Office, ²Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Jun Komukai, Osaka City Public Health Office, 1-2-7-1000, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka 545-0051 Japan.
(E-mail: j-komukai@city.osaka.lg.jp)