

## 短報

### 結核接触者健診における新しい 感染診断法クオンティフェロン<sup>®</sup> TB-2G の利用について

大屋日登美, 岡崎則男, 高橋智恵子, 渡辺祐子,  
尾上洋一, 新川隆康, 今井光信

#### Usefulness of QuantiFERON<sup>®</sup> TB-2G in diagnosis of tuberculosis infection among tuberculosis contacts

Hitomi OHYA, Norio OKAZAKI  
Chieko TAKAHASHI, Yuko WATANABE  
Yoichi ONOUE, Takayasu NIKKAWA  
and Mitsunobu IMAI

#### はじめに

最近, 結核感染診断のための新たな技術としてクオンティフェロン<sup>®</sup>TB-2G (Cellestis社, オーストラリア, 以下QFT) が開発され, 日本では2005年4月に体外診断薬として使用が認可され, 2006年1月には健康保険も適用された。また, 米国CDCから2005年5月にガイドラインが発表され<sup>1)</sup>, 日本でも2006年に日本結核病学会予防委員会から使用指針が提示された<sup>2)</sup>。

従来, 結核感染診断には主にツベルクリン反応検査(ツ反)が利用されてきた。ツ反は結核菌培養濾液から精製した蛋白(purified protein derivative; PPD)を被験者の皮内に接種し, PPDに対する遅延型アレルギー反応として出現する発赤等を測定する検査法である。このPPDは数百種類もの結核菌抗原を含み, 結核ワクチンに用いるBCGあるいは環境中の非結核性抗酸菌抗原と高い類似性を有する<sup>3)</sup>。このため, 結核感染を受けていない場合でも発赤が出現することがあり, BCG接種率が高い日本ではツ反で結核感染を診断することは難しいとされている<sup>2)</sup>。

QFT検査では, 結核菌の特異的蛋白であるESAT-6<sup>4)</sup>およびCFP-10<sup>5)</sup>を抗原とし, これらを被験者の血液に

添加し, Tリンパ球(感作白血球)から産生されるインターフェロン- $\gamma$ を定量する。このため, BCG接種の影響を受けず, より確実な結核感染診断が可能である<sup>2)</sup>。

神奈川県では, 2005年11月より結核接触者健診においてQFT検査を導入し, 2006年3月までに神奈川県衛生研究所において331例の検査が実施された。本報では, これらのQFT検査成績から, 信頼性があるとされる6歳以上<sup>2)</sup>の270例の成績について, ツ反との比較, 被験者の年齢および接触場所等との関連性について報告する。

#### 材料と方法

2005年11月~2007年3月までに, 県域保健福祉事務所の結核接触者健診においてツ反等により結核感染が疑われた6歳以上の270例から採取された血液を用いた。血液は抗凝固剤としてヘパリンを用い, 採血後7時間以内に当所に搬入された。また, 採血に際しては, QFT検査に対する被験者本人または保護者の同意を得た。

QFT検査は, 市販キットであるQFT-2G(日本BCGサプライ)を用い, 概ねキット添付の説明書に準拠して実施したが, 抗原添加後の血液培養は18時間, インターフェロン- $\gamma$ 測定における免疫反応および発色反応温度は22°Cとした。また, 本法は新しい検査法であるため, キットの説明書では不十分な点について結核研究所の指示および日本BCGサプライからの通知に従った。抗原添加後の血液の攪拌にはプレートミキサーMTS2/4(IKA JAPAN)を用い, ELISAプレートの洗浄にマイクロプレートウォッシャーモデル1575(日本バイオラッド), ELISA発色後の吸光度測定にはマイクロプレートリーダーモデル680(日本バイオラッド)を使用した。

吸光度測定後の解析は, 日本BCGサプライから供給された解析ソフトを使用し, 測定結果をIU/mlで示した。結果の判定は, キット添付の使用説明書および前述の使用指針<sup>2)</sup>に従い, 陽性(0.35IU/ml以上), 判定保留(0.1IU/ml以上~0.35IU/ml未満)および陰性(0.1IU/ml未満)とした。

#### 結果および考察

表1に, 6歳以上の270例におけるQFT検査結果を示した。陽性は31例(11.5%), 判定保留が26例(9.6%), 陰性が213例(78.9%)であった。これらの被験者は接触者健診において主にツ反により結核感染が疑われた例であり, その内のほぼ80%がQFT検査では陰性であった。原田ら<sup>6)</sup>は, 接触者健診対象者数千人のQFT検査において, 陰性と判定された例から発病したのは4例のみであるとし, QFT使用指針<sup>2)</sup>でも, 陽性例が多く検出され, 潜在結核感染の可能性が大きいと判断される場合を

1 神奈川県衛生研究所 微生物部  
〒253-0087 茅ヶ崎市下町屋1-3-1  
ohya.dwhv@pref.kanagawa.jp

除き、陰性例の追跡は原則として不要としている。このように、接触者健診におけるQFT陰性例が陽性に転ずる確率は低いことが示されており、陰性例は結核非感染と判断するのが妥当と考えられる。国内においては本報と同様な成績が報告されており<sup>7,9)</sup>、BCG接種が広く普及している日本では、ツ反で結核感染の有無を判定することは難しく、QFT検査の有用性が改めて確認された。QFT検査の精度についてはMoriら<sup>10)</sup>が感度89.0%、特異度98.0%と報告しており、特異度が高く、被験対象者によってツ反とQFTを併せて用いることにより効果的な接触者健診が可能となると考えられる。

表1 結核接触者健診におけるQFT検査結果

検査例数	陽性	判定保留	陰性
	例数 ( % )	例数 ( % )	例数 ( % )
270	31 ( 11.5 )	26 ( 9.6 )	213 ( 78.9 )

ツ反結果が判明している200例について、ツ反最大発赤径(mm)とQFT結果の比較を表2に示した。例数は少なかったが、発赤径9mm以下で陽性例はなかった。また、BCG接種例におけるツ反判定基準<sup>11)</sup>とされる30mmを境界として今回の結果を見ると、29mm以下の106例中11例(10.4%)、30mm以上の94例中12例(12.8%)がQFT陽性であった。判定保留例を陽性例に含めても、

表2 結核接触者健診におけるツ反最大発赤径とQFT検査結果

発赤径 (mm)	検査例数	陽性	判定保留	陰性
		例数 ( % )	例数 ( % )	例数 ( % )
≤9	4	0 ( 0 )	0 ( 0 )	4 ( 100 )
10-19	57	5 ( 8.8 )	4 ( 7.0 )	48 ( 84.2 )
20-29	45	6 ( 13.3 )	7 ( 15.6 )	32 ( 71.1 )
30-39	35	7 ( 20.0 )	1 ( 2.9 )	27 ( 77.1 )
40-49	25	1 ( 4.0 )	4 ( 16.0 )	20 ( 80.0 )
50-59	22	2 ( 9.1 )	5 ( 22.7 )	15 ( 68.2 )
≥60	12	2 ( 16.7 )	1 ( 8.3 )	9 ( 75.0 )
計	200	23 ( 11.5 )	22 ( 11.0 )	155 ( 77.5 )

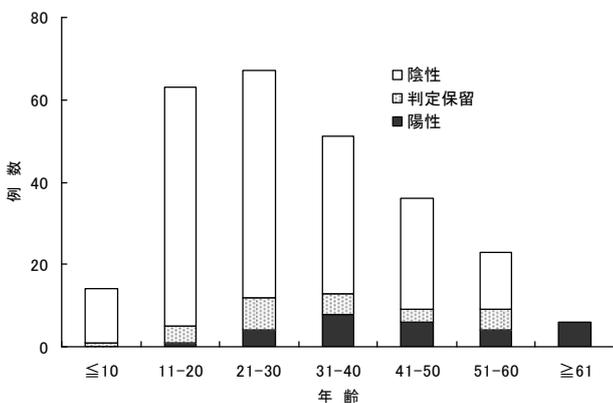


図1 結核接触者健診における年齢とQFT結果 (n=260)

29mm以下で22例(20.8%)、30mm以上では23例(24.5%)と、29mm以下でもQFT陽性例が相当数見られた。上記のツ反判定基準は、2006年の結核予防法改正に伴い日本結核病学会が暫定的に提示したもので、結核接触者健診においてBCG接種歴がある場合、発赤径30mm以上を結核感染疑い例としている。今回の被験者の多くがBCG接種歴を有すると考えられることから、ツ反発赤径による診断では多くの結核感染例が見落とされる可能性があると考えられた。

年齢が判明している260例の年齢とQFT結果について図1に示した。20歳以下の77例中QFT陽性は1例(1.3%)、判定保留を含めても6例(7.8%)であり、これらのほとんどが家庭内感染例であった。一方、21歳以上では陽性例が比較的多くなり、21~40歳の118例中12例(10.2%)および41~60歳までの59例中10例(16.9%)が陽性であり、61歳以上では被験者6例の全てが陽性であった。また、21歳以上の陽性および判定保留例計49例中の31例は医療従事者であり、殊に、61歳以上の陽性例6例中5例が同様に医療従事者であった。

結核接触者における患者との接触場所とQFT結果の関係を表3に示した。医療機関内では81例中19例(23.5%)がQFT陽性で、陽性率が最も高く、次いで家庭内17例中3例(17.6%)、職場内86例中9例(10.5%)で、学校内では75例中1例(1.3%)であった。事例によっては判定保留を陽性とすることもあり、判定保留例も含めて陽性とする、家庭内で8例(47.1%)、医療機関内が31例(38.3%)となり、これらの場所における陽性率が著しく高い値となった。

表3 患者との接触場所別によるQFT検査結果

場所	件数	検査例数	陽性	判定保留	陰性
			例数 ( % )	例数 ( % )	例数 ( % )
家庭	5	17	3 ( 17.6 )	5 ( 29.4 )	9 ( 53.0 )
学校	4	75	1 ( 1.3 )	2 ( 2.7 )	72 ( 96.0 )
職場	4	86	9 ( 10.5 )	6 ( 7.0 )	71 ( 82.5 )
医療機関	5	81	19 ( 23.5 )	12 ( 14.8 )	50 ( 61.7 )

このように、被験者の年齢別および接触場所別におけるQFT検査結果から、QFT陽性率は医療機関内および家庭内において高いことが明らかになった。これは、それぞれにおいて患者との接触が濃厚で、結核曝露の機会が多いためと思われる。殊に、医療機関内の医療従事者は結核患者との接触が高頻度にあると考えられることから、結核管理対策は重要であり、QFTは有用な管理手段の一つとなると思われた。また、61歳以上の6例全てがQFT陽性となったが、この年齢層では結核既感染率が高いとされ、最近の感染によるものかどうかの判断は難しいようである<sup>7)</sup>。結核感染後のQFT陽性値が何年間維持

されるのかは現在不明であり、結核既感染率の高い高齢者におけるQFT結果の解釈については課題の一つと思われる。一方で、5歳以下の低年齢層におけるQFTの有用性については、森ら<sup>12)</sup>の報告があるものの、臨床において小児結核を疑われる患者を対象にした成績であり、結核接触者における報告は現在のところ見当たらない。従って、この年齢層におけるQFT検査適用の可否が確認されていないことから、本報においても5歳以下の検査結果は省略した。今後、多くの検査成績の蓄積により、これらの課題の解決が急務である。

新しい結核診断技術であるQFT検査は上記の課題以外に、採血量(5ml)、採血から抗原刺激までの時間制限(12時間以内)、試薬の安定性および高価な検査経費等の解決すべき課題が残されているのも事実である。しかし、これらの課題があるにしても、本報および既報<sup>7-10)</sup>の成績から結核感染診断におけるQFTの有用性は明らかである。更に、本検査の導入により、不必要な化学予防を回避できることで患者の負担や医療経費の軽減も可能になることが報告されている<sup>13)</sup>。従って、今後、課題解決に向けて検討を続けると同時に、本県におけるQFT検査を利用した結核対策をより充実させていくことが重要と思われる。

稿を終わるに当たり、QFT検査の実施にご尽力いただきました神奈川県保健福祉部健康増進課、各保健福祉事務所の皆様および当所企画情報部水野桂子技幹(現、足柄上保健福祉事務所保健予防課)に深謝いたします。また、QFT検査手技に関してご指導いただいた結核予防会結核研究所原田登之および樋口一恵両先生に深謝いたします。

(平成19年7月20日受理)

## 文 献

- 1) Mazurek G.H., Jereb J., Lobue P., Iademarco M.F., Metchock B., Vernon A., Guidelines for using the QuantiFERON®TB Gold Test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States, MMWR.Dec. 16 : **54**(RR15) ; 49-55(2005)
- 2) 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, **81**, 393-397(2006)
- 3) von Reyn C.F., Horsburgh C.R., Olivier K.N., Barnes P.F., Waddell R., Warren C., et al. : Skin test reactions to *Mycobacterium tuberculosis* purified protein derivative and *Mycobacterium avium* sensitin among health care workers and medical students in the United States, Int. J. Tuberc. Lung Dis., **5**,1122-1128 (2001)
- 4) Anderson P., Andersen A.B., Sorensen A.L., Nagai S. : Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice, J. Immunol., **154**, 3359-3372 (1995)
- 5) Berthet F.X., Rasmussen P.B., Rosenkrands I., Andersen P. and Gicquel B. : A *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10), Microbiology, **144**, 3195-3203 (1998)
- 6) 原田登之, 樋口一恵, 森亨 ; QuantiFERON®TB 第二世代の基礎的特性, 結核, **80**, 774-777(2005)
- 7) 宮下裕文, 樋口一恵, 東山典子, 沖智子, 原田登之, 関谷幸恵他:接触者検診における全血インターフェロンγ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, **80**, 557-564(2005)
- 8) 船山和志, 辻本愛子, 森正明, 山本洋美, 藤原啓子, 西村知泰他: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, **80**, 527-534(2005)
- 9) 原田登之, 森亨, 宍戸真司, 樋口一恵, 関谷幸恵: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, **79**, 637-643(2004)
- 10) Mori T., Sasatani M., Yamagishi F., Takashima T., Kawabe Y., et al. : Specific Detection of Tuberculosis Infection with an Interferon-gamma Based Assay Using New Antigens. Am. J. Respir. Crit. Care Med. **170**, 59-64(2004)
- 11) 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, **81**, 387-391 (2006)
- 12) 森雅亮, 黒澤るみ子, 今川智之, 片倉茂樹, 満田年宏, 相原雄幸他, 小児結核における結核感染診断用インターフェロンγ測定試薬の有用性についての検討, 感染症誌, **79**, 937-44(2005)
- 13) 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, **80**, 675-686(2005)