



ONE POINT MEMO No.204

臨床検査ひとくちメモ

Q

結核の診断でツベルクリン反応とクオンティフェロンが行われていますが、臨床現場でのそれぞれの有用性と判定上の問題点について教えてください。

A

昭和大学 呼吸器アレルギー内科
大西 司

はじめに

結核はヒトを唯一の宿主として飛沫核感染（空気感染）でヒトからヒトに感染する伝染性疾患です。感染した者が生涯において発症するのは一割程度ですが、近年、高齢者の結核と結核に対する免疫を持たない若年者への感染が問題となっています。結核感染診断として広く用いられてきたツベルクリン反応（ツ反）と高い特異度を持ち普及してきたクオンティフェロン（QFT）の有用性、問題点を臨床の立場から述べてみたいと思います。また潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection：LTBI）の診断についても、発症者への接触感染例や既感染者で生物学的製剤使用での結核発症の可能性が高い例では、化学予防の効果が確認されており説明を加え、その実際に触れていきます。

I. 日本の結核

2008年度の日本結核統計では24,760人の新規登

録があり、9,809名が塗抹陽性、2,216名が亡くなっています¹⁾。1999年に微増傾向があり、非常事態宣言が出され、注意喚起されたこともあり、現在は減少傾向にあります。しかし、欧米諸国の低蔓延国に比し結核の発生率は5倍ほどになり、日本は結核の中蔓延国に位置します。高齢者の免疫力低下による結核発症、結核に対する免疫のない若年者への感染が問題となっています。

II. 結核診療の現状

結核患者の80%は咳や痰などの症状を訴え一般病院を受診します。われわれの昭和大学病院も結核病床のない教育病院ですが、毎年30人、ここ2年間は50人近くの患者さんが診断を受けています。一般病院での診療で大切な点は、周囲に感染を広げることなく外来で迅速に診断をつけることです。結核を疑う（2週間以上咳や痰、微熱、寝汗、倦怠感などを訴える）患者さんには、まず胸部レ線を撮影し、結核が疑われれば、喀痰検査を至急で行います。病変が小さい場合は胸部CTも追加し、詳細を検討

します。検査結果がでるまで、患者さんにはマスクをしてもらい、少し離れて待っていてもらいます。塗抹検査で抗酸菌を認め（ガフキー陽性）画像上も活動性結核が疑われる場合、PCRの結果を確認して隔離治療のため結核病院に紹介します。喀痰が出ないか、あるいは塗抹検査が陰性の場合ツ反とQFTを行います。成人では、ツ反のみで感染を判断することはありませんが、QFTは特異度、感度の高さから臨床判断に重要性を持つこともあります。結核菌は倍加時間が長く、また細胞内寄生菌であり、一般菌感染症に比し病巣の菌数は少なく、病変が軽微な場合は特に塗抹検査が陰性の割合が高くなります。活動性結核でも塗抹陽性は3分の1程度です。喀痰が採取できない場合は胃液培養、気管支鏡を積極的に行いますが、それでも診断がつかない場合は画像所見、血沈、ツ反、QFT、血清診断の結果を総合して判断し、治療を開始する場合があります。結核の診療ガイドラインでも治療の反応性で活動性結核と判明する場合もあるので、漫然と経過観察すべきではないと書かれてあります²⁾。

他疾患で入院中結核症が判明する例や院内で結核が発症する場合があります。明らかに発症している例は入院時の胸部レ線や喀痰検査で見落としを防げます。しかし入院時の病巣がわずかな場合、免疫力の低下した状態で病巣が明らかになったり、新たに現れるケースを目にします。診断は外来での対応と同様ですが担癌者、ステロイドや免疫抑制剤の使用等、細胞性免疫不全状態がある場合、ツ反が陰性、QFTも判定不可となることがあります。

Ⅲ. 潜在性結核感染症

潜在性結核感染症で問題になるのは排菌患者への濃厚接触による感染と、既感染者への生物学的製剤など、結核免疫を低下させるような医療処置を行う場合です。職業感染として病院はハイリスクな場所であり、当施設でも12年前に3名の看護師が結核を発症しました。

QFTが登場する前までは結核の感染診断にはツ反を利用していました。ブースター効果を考慮し、入職時にツ反を二段階で施行し基礎値をとり、排菌患者への濃厚接触があったとき2カ月後に再度ツ反の変化をみました。発赤径で20mm以上変化の

あったものを感染ありとし、INHの予防内服を薦めました³⁾。活動性結核患者を対象としたツ反の感度は70～90%、特異度35%、QFTの感度は81～90%、特異度98～99%と報告されていますが^{4,5,8)}、潜在性結核感染症に対する感度、特異度は不明です。ツ反で変化があり感染ありと判断された者もQFTでは陰性を示すものが多く、特異度の高さを考え平成20年度より濃厚接触者検診に取り入れる目的で当施設にQFTを導入しました。その後、数名の予防内服者はありますが、発症者はありません。既感染と潜在性結核感染の区別はできないので、基礎値を測定することが結核患者を扱う病院では推奨されています⁶⁾。われわれは、新規職員のみ基礎値を測定し、濃厚接触があった場合2カ月後のQFTを測定しています。

潜在性結核感染症に対する発症予防効果はINH 6カ月間投与で50～70%、INH12カ月投与で90%以上のリスクの低減が得られ、投与終了後10年間にわたり効果が持続するとされます。

生物学的製剤（リウマチ性疾患に対するTNF α 阻害剤など）の使用で細胞性免疫が減弱し、休止状態にあった結核菌が活動性を持ち発症する例が報告されます。現在は結核感染の既往の確認は、画像所見（陈旧性結核病変）、ツ反（発赤径20mm以上または硬結）が用いられていますが、QFTを用いる方向性が検討されています。

Ⅳ. ツベルクリン反応検査

次に2つの検査についてもう一度整理してみます。

ツベルクリン反応（ツ反）検査はツベルクリン精製液を皮内に注射し、注射後48時間後の発赤、もしくは硬結（72時間後）を計測するもので、結核の感染診断と結核に対する特異免疫の判定法として世界各国で用いられてきました。活動性結核患者では70～90%の感度がありますが、BCG接種の影響を受けることや特異度が低いことから、QFTへの移行が進んでいます。しかしツ反の役割が無くなった訳ではなく、長年蓄積された疫学的知見の積み重ねがあり感度も高いことから、小児や濃厚接触者の感染診断で有用性が見直されています。実際QFT陰性でツ反の変化を認めるものもあります。2005年度よりBCGは生後3～6カ月での直接単回接種へ

表 QFT 測定結果の判定

(IFN _E -IFN _N) あるいは (IFN _C -IFN _N)	判定	解釈
0.35IU/mL 以上	陽性	結核感染を疑う
0.1IU/mL 以上～0.35IU/mL 未満	判定保留	感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判定する
0.1IU/mL 未満	陰性	結核感染していない*

注：(IFN_E-IFN_N) および (IFN_C-IFN_N) がともに 0.35IU/mL 未満であっても、(IFN_E-IFN_N) の値が 0.5IU/mL 未満の場合は「判定不可」とする。

*：ただし、免疫抑制状態の人においては、QFT の結果が陰性だけでは結核菌感染を否定するには十分ではない。他の臨床結果と併せて総合的に診断すること。また、陰性の結果であっても潜在性結核感染の可能性が高い人、あるいは結核を発病すると重症化したり、予後が不良となるおそれのある人においては、治療ないし病気に関する綿密な経過観察が必要である。(例：5歳未満の小児、HIV 感染のある者、TNF α 阻害薬治療を受けようとする者、など)
(IFN_E, IFN_C, IFN_N, IFN_M はそれぞれ ESAT-6, CFP-10, 陰性コントロール, 陽性コントロールにおけるインターフェロン γ 応答の値を示す。)⁴⁾

と変更されました。生後1年以内の接種では10才以下にツ反が陰性化する率が高く、ツ反に基づく感染判断の信頼性は増すとされます。発病へ進展するリスクが高い検診例(小児や免疫学的弱者、多数の発症者が確認されている集団感染事例など)にはツ反と QFT を相補的に用いて感染判断をする必要があります。すなわちどちらか一方が陽性なら感染とする考えもあります。また5才以下にはツ反を主に用い、中学生までは両者を併用することが推奨されています。

V. クオンティフェロン検査

クオンティフェロン (QFT)-2G 検査は結核感染診断として結核に特異的な蛋白 (ESAT-6, CFP-10) を抗原として患者末梢血のリンパ球を刺激しインターフェロン γ 放出の程度を測定する検査で、BCG 接種や殆ど非結核性抗酸菌感染(最も多い原因菌種の *M. avium*, *M. intracellulare* 症には抗原は存在しない)の影響を受けない高特異度、感度の検査です(前述)。しかし小児での感度が不十分で、胸膜炎や免疫能の低下した、高齢者、糖尿病、ステロイドや免疫抑制薬投与者、HIV 感染者や一部の悪性腫瘍患者では感度は低下します。リンパ球数の減少を来す免疫背景を有する被験者には、QFT-2G の結果の解釈に留意が必要と考えられています(表)。報告ではリンパ球数正常 (>1800/ μ L n=104) で陽性 89.3%、判定不能 0%、リンパ球数 (300～500/ μ L n=57) で陽性 49.1%、判定不能 14%、リンパ球数 (300/ μ L 以下 n=45) で陽性 26.7%、判定不能 37.8%とされています⁷⁾。また潜在性結核感染症に対する感度は特異度は不明で、濃厚接触者の結核診断法として汎用され

て来ていますが問題点は残ります。現在 QFT-2G が用いられていますが、操作性をより簡便にして新たな抗原 TB.7.7 を加えた次世代の QFT-3G が導入され、さらに感度が高まるものと期待されています⁸⁾。

おわりに

百年千年の単位でヒトと共生してきた結核菌を撲滅するのは極めて困難な試みですが、臨床情報と現在ある検査を組み合わせて、早期に診断治療することは患者数を減らし、耐性菌の出現を抑えるものと思います。歩みは遅くても世界的な視野を持ち取り組んでいく課題であると思われます。

文 献

- 1) 結核年報 2008 Series 1. 結核発生動向速報：結核研究所疫学情報センター；結核 **84** (10) : 693-696, 2009.
- 2) 大西司・堀地直也・保坂隆道・石田博雄・安藤浩一・白井崇生・奥田健太郎・廣瀬敬・足立満 結核病棟のない教育病院における院内感染対策の試み；日本呼吸器学会雑誌；**436** (6) : 340-346, 2005.
- 3) 結核診療ガイドライン：日本結核学会編 南江堂 2009年
- 4) 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** (5) : 387-391, 2006.
- 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 **81** (5) : 393-397, 2006.
- 6) 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 **85** (5) : 477-481, 2010.
- 7) 第 85 回 日本結核病学会総会 講演集；結核 **85** (4) : 334, 2010.
- 8) Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB : a metaanalysis. Chest **137** 953-956, 2010.