



医学検査のあゆみ-16

結核の感染診断 ～ツベルクリン反応検査からIGRAテストへ～

おあ の あき お
青 野 昭 男
Akio AONO

要 旨

ツベルクリン反応（ツ反）検査が結核感染の診断法として確立され、以後今日までおよそ100年の間、世界中で数限りない人々にツ反検査が行われている。しかしBCG接種歴のある人の多くはツ反検査が陽性になる。また非結核性抗酸菌感染によっても陽性反応を引き起こすなど、いくつかの問題が指摘されている。近年、BCG接種歴や主要な非結核性抗酸菌症の影響を受けることなく、結核感染を診断することが可能なIGRA (Interferon-gamma release assay) テストが開発され、わが国ではその一つ QuantiFERON® TB (QFT) が使われている。

QFTは活性化されたTリンパ球からのIFN- γ 産生量を測定するため、被験者の免疫能に依存する。最近のQFTに関する研究により、その特性が明らかとなってきているが、未だ不明な部分もありさらなる研究の進歩と技術の改善を必要とする。ここではQFTの特性と、結核の感染症診断における使用方法について解説する。

I. 結核感染診断の始まり¹⁾

世界で初めて結核感染診断法として確立されたのがツベルクリン反応（ツ反）検査である。ツベルクリンは当初、結核菌の発見者であるRobert Koch (1834～1910)により、1890年に結核の治療薬として発表された。しかしツベルクリンの結核に対する治療効果ははっきりせず、時としてかえって悪化させ

ることが明らかとなった。その後、獣医L. Pearson (1868～1909)により結核感染牛の診断に使える可能性が示唆され、外観上は健康であった牛において、発病前に結核の感染を診断できることが示された。またC. V. Pirquet (1874～1929)によりツ反をヒトの結核感染の診断に応用することが提唱された。さらにC. Mantoux (1877～1947)は1908年に皮内注射法を開発し、現在のツ反がほぼ完成した。以後今日までおよそ100年の間、世界中で数限りない人々にツ反検査が行われている。

II. ツ反検査の限界、問題点

1948年にBCGによる結核予防接種が法制化され、予防接種法に基づき30歳未満のすべての日本人は毎年ツ反検査を受け、陰性の場合には繰り返しBCG接種を受けることが、法律によって義務付けられた。さらに1951年に成立した結核予防法の下、強力な結核対策により、ほとんどの日本人がBCG接種を受けている。

ツ反検査は溶解した精製ツベルクリン・Tuberculin Purified Protein Derivative (PPD) 液0.1mlを正確に皮内に入るよう注射する。正確に皮内に注射できれば直径6～8mmの丘疹ができる。判定はPPD注射後48時間に発赤（二重発赤があるときは外径）の大きさを測定し、9mm以下を陰性、10mm以上を陽性とする。PPDは結核菌を合成液体培地で培養、殺菌、濾過、濃縮後に硫酸アンモニウムで沈殿、さらに脱塩、濾過、凍結乾燥して作製したものである。このPPDは数百種類もの異なる蛋白質を含み、BCG

公益財団法人結核予防会 結核研究所
抗酸菌レファレンス部 細菌検査科
〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24

Bacteriology division, Department of Mycobacterium Reference and Research,
Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association
(3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo)

の抗原性と高い類似性を持つ。このため、BCG 接種歴のある人の多くはツ反検査が陽性に出る。ほとんどの人が BCG 接種を受けている日本では、ツ反検査による結核の感染診断は不可能な状況である。また PPD 液は結核以外の抗酸菌の抗原性とも類似性を持つため、ツ反検査は非結核性抗酸菌感染によっても陽性反応を引き起こす。また PPD の注射や反応測定などの技術的な誤差や、経年的に減弱した BCG 接種によるツ反陽性が、一度ツ反検査を行う（抗原を接種する）ことで回復し、その後 1～3 週間後に再度ツ反検査を行うと多くの場合で反応が強くなるブースター現象が認められる。さらには判定のため、被験者は 2 日後に再び医師を訪れる必要がある。このようにツ反による結核感染診断にはいくつもの問題が指摘されてきている。

Ⅲ. IGRA (Interferon-gamma release assay) テスト

1995 年、BCG には存在せず結核菌に存在する特異抗原 Early secreted antigenic target-6kDa protein (ESAT-6) が、次いで 1998 年に 10kDa culture filtrate protein (CFP-10) が発見された。

体内に侵入した結核菌はマクロファージに貪食され、マクロファージは貪食した結核菌の抗原情報を T リンパ球に提示する。これにより T リンパ球は結核菌抗原で感作される。この結核感染者の血液を結核菌特異抗原により刺激することで、感作された T リンパ球は IFN- γ を産生する。このことを利用し ESAT-6、CFP-10 による抗原刺激により T リンパ球から放出される IFN- γ を測定し、結核感染の有無を診断する IGRA (Interferon-gamma release assay) テストが開発された。IGRA テストには二つの方法があり、その一つは Cellestis 社 (オーストリア) が開発した QuantiFERON[®] TB (QFT) で、もう一つは Oxford Immunotec 社 (イギリス) が開発した T-SPOT[®]. TB である。わが国では QFT 検査の第二世代である QFT-2G が 2006 年 1 月から健康保険適用となった。

QFT は BCG 接種歴や一部を除く非結核性抗酸菌の影響を受けることなく、結核感染を診断することが可能である。また QFT の第三世代である QFT ゴールド (QFT-3G) が近年発売され、今年 2010 年

抗原を持つもの	抗原を持たないもの
Tuberculosis complex <i>M. tuberculosis</i> <i>M. africanum</i> <i>M. bovis</i>	BCG sub-species Gothenburg Moreau Tice Tokyo Danish Glaxo Montreal Pasteur
Environmental strains <i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. flavescens</i> <i>M. gastri</i>	Environmental species <i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>

図 1 結核菌特異抗原 (ESAT-6/CFP-10/TB7.7) の有無

8 月から QFT-2G から QFT-3G に完全に入れ替わり QFT-3G のみの発売となっている。QFT-3G は抗原刺激において従来の ESAT-6、CFP-10 に TB7.7 を加えた 3 種類の結核菌特異抗原を用い、また採血管に予め刺激抗原が添加されているなどの改良が加えられ、感度と操作性が向上している²⁾。抗酸菌における結核菌特異抗原の有無について図 1 に示した。

今現在の QFT に関する報告や使用指針などの大多数は、QFT-2G により得られた成績をもとにしている。よって以下の QFT の解説は QFT-2G の成績をもとに解説していく。

Ⅳ. 感染事前確率によつて的中率が違つた QFT の検査結果

BCG の影響を受けずに結核感染診断が可能な QFT には限界もあり、検査結果の解釈には注意が必要である。T リンパ球からの IFN- γ 産生量を測定する QFT は被験者の免疫能に依存する。QFT の結核患者での陽性率を年代別にみると、20 歳代 84%、30 歳代 89%、40 歳代 88%、50 歳代 80%、60 歳代 69%、70 歳代 83%、80 歳代 73%、90 歳代 63% で、若い世代では高い一方、高齢になると低くなっている。また、何らかの合併症がある場合、糖尿病では 70%、悪性腫瘍は 68%、HIV は 58% で、免疫抑制治療やステロイド使用中には 64% と陽性率が低くなると報告されている³⁾。

また QFT は対象となる集団において、ある程度の真の感染が期待できないと検査結果が的中しない場合があり、結果を完全に信じ切ってしまうと誤って判別してしまうケースがありうる。図 2 に示したように、QFT は集団のなかで実際に患者がどの程

度いるかによって信頼度が異なる。QFTの検査感度は89%、特異度は98%とされるが、結核患者が10%存在する集団での陽性的中率は83%であるのに対し、結核患者が1%と少ない集団では31%まで低下する。つまり、対象となる集団にあらかじめ10%程度の感染率が期待できない場合には、検査結果の陽性的中率が低いことになる。したがって、感染事前確率によって検査結果の解釈も異なる(図3)。結核感染の事前確率が高い集団であれば、陽性は感染、判定保留は感染疑い、陰性は非感染疑いだが経過観察が必要と解釈できる。事前確率が1%程度なら、陽性は感染疑い、判定保留は非感染疑いだが経過観察を必要とし、陰性は非感染疑いであるが断定はできない。さらに事前確率が極めて低い集団においてQFT陰性は非感染である確率が非常に高くなるが、陽性であった場合の非感染の可能性も高くなることに留意すべきである。

R=0.1の場合(感度0.89、特異度0.98)			
	感染あり	感染なし	計
試験結果陽性	8.9	1.8	10.7
試験結果陰性	1.1	88.2	89.3
計	10	90	100
陽性的中率=0.832 陰性的中率=0.988			
R=0.01の場合(感度0.89、特異度0.98)			
	感染あり	感染なし	計
試験結果陽性	0.89	1.98	2.87
試験結果陰性	0.11	97.02	97.13
計	1	99	100
陽性的中率=0.310 陰性的中率=0.999			

QFT-2Gの検査感度は0.89、特異度は0.98とされており、対象となる集団について、あらかじめある程度感染率(10%程度?)が期待できないと検査結果が的中しない。

図2 真の陽性率(R)と検査の適中率

- ・ 結核感染の事前確率が高い集団なら、
 - － 陽性＝感染
 - － 判定保留＝感染疑い
 - － 陰性＝非感染疑いだが経過観察必要
- ・ 結核感染の事前確率が低い(1%程度)なら、
 - － 陽性＝感染疑い
 - － 判定保留＝非感染疑いだが経過観察必要
 - － 陰性＝非感染疑い
- ・ 事前確率が極めて低い集団＝検査すべきではない

図3 感染事前確率による検査結果の解釈

V. 対象年齢についての配慮

QFTが陽性となった場合、それが過去の古い感染を意味するものなのか、それとも最近の感染によるものなのか区別することはできない。わが国の近年の推定結核既感染率をみると60歳代でおよそ22%以上、70歳代で48%以上、80歳代では66%程度と考えられている⁴⁾。その一方で実際にQFTを実施してみると陽性率は50歳代で5.9%、60歳代で9.8%と推定既感染率より明らかに低くなっている⁵⁾。つまり、高齢者では既感染者であってもQFT陰性を示す場合が比較的多いと推測され、高齢者におけるQFTの結果はこれらのことを念頭に置いて、胸部X線所見や他の結核感染リスクとあわせ慎重に判断する必要がある。

米国CDCのQFTに関するガイドラインでは⁶⁾、18歳以上に対するQFTは有用とし、17歳以下の場合にはQFTに関する十分なエビデンスがないとしている。また、日本結核病学会予防委員会のQFTの使用指針⁷⁾では、十分な知見が今のところないので、5歳以下の小児には成人の判定基準は適応できず、12歳未満の小児については、全般に応答は成人よりも低めに出ることを念頭に置いて、結果を慎重に解釈する必要がある、と見解している。また、その後の知見の集積では小児においても成人同様の結果であり、QFTは小児結核発病例の補助的診断法として非常に有用であることが示唆されているが^{8,9)}、一方では、0歳児では免疫応答が十分ではないことから、QFTの結果を決定的なものとして受け取らず慎重に判断すべきとする考えもある¹⁰⁾。

VI. 結核の接触者健診におけるQFT

結核接触者健診の目的は結核の感染連鎖を断つことにある。すなわち、結核患者との接触者の中から潜在性結核感染者(Latent Tuberculosis Infection: LTBI)を発見し、適切な治療によって結核の発病を防止することを主目的とする。また接触者の中からすでに結核を発病している者を早期に発見することで、さらなる感染拡大を防止することや、感染源および感染経路の究明も重要である。これらの目的を達成するためには結核感染を正確に効率よく診断す

る必要がある。こうしたことから「感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き」(2010年6月改訂第4版)では、結核感染の有無の検査法としてQFTを第一選択の検査法と位置づけている。ただしQFTの検査性能の解明が不十分であることから5歳以下の乳幼児にはツ反検査を最優先とし、6歳以上12歳未満はツ反検査を優先しつつ、QFT検査(ツ反との併用を含む)も有用な検査法と位置づけ、結果の解釈を慎重に行うよう求めている。また12歳以上18歳未満の小児にはQFTを優先するが、必要に応じてツ反を併用する方法を提案している。

既感染率の高い中高齢者(例えば50歳以上)において、同手引きの「第3版」では「限定的な使用が望ましい」とされていた。しかし「第4版」では既感染例でもQFT陰性を示す例が比較的多いこと、QFT検査の適用年齢の上限を設定する根拠がないこと、潜在性結核感染症の治療の適応年齢の上限が撤廃されたことなどから、最近の感染曝露とは関係ないQFT陽性の存在に注意し慎重な判断が必要としながらも、QFT検査の適応年齢についての上限の設定は解除された。

なお、感染曝露後QFT陽転までの期間(ウィンドウ期)について、手引きでは未だ明確ではないが推定2~3カ月程度としている。

実際のQFTを用いた結核接触者健診の有用性について、高等学校における事例を示す。感染源となった生徒と同学年の生徒349名にツ反と胸部X線検査が行われ、胸部X線検査では全員異常なし、ツ反発赤30mm以上が95名であった。この発赤30mm以上の95名にQFT検査を実施した結果、QFT陽性者は4名のみであった。潜在性結核感染症治療はこのQFT陽性4名に施され、ツ反陽性・QFT陰性の91名は経過観察となったが、未治療の91名からの発病は3年半の期間内に見られなかった¹¹⁾。このことから接触者健診にQFTを用いることで、過剰診断により発生する多くの無駄を省くことが可能であると考えられる。

おわりに

BCG接種を熱心に長い間実施してきたわが国では、結核の感染診断をツ反に頼ることが困難となっている。そのため、BCG接種に影響しないQFTは、わが国の結核対策に大きく貢献している。しかし、抗結核療法に伴うQFTの変化の詳細や結核感染後の陽転期間、乳幼児での診断性能、あるいは結核発病の推定の可能性など、まだ明らかになっていない課題がある。これらは診断性能が向上したQFTの第三世代であるQFT-3Gへ受け継がれ、近い将来明らかになってゆくことであろう。

文 献

- 1) 青木正和. 医師・看護職のための結核病学 2. 感染・発病の診断. 東京: 結核予防会, 2008, 10.
- 2) 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.* **56**: 348-353, 2008.
- 3) 川辺芳子: 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. *結核.* **82**: 61-66, 2007.
- 4) 森 亨: 結核感染をめぐる諸問題. *結核.* **63**: 339-348, 1988.
- 5) Mori T, Harada N, Higuchi K, et al.: Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* **11**: 1021-1025, 2007.
- 6) Mazurek GH, LoBue P, Iademarco MF, et al.: Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold Test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* Infection, United States. *MMWR.* **54** (RR15): 49-55, 2005.
- 7) 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.
- 8) 森 雅亮, 黒沢るみ子, 今川智之, ほか: 小児結核における結核菌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**: 937-943, 2005.
- 9) 徳永 修, 村田祐樹, 濱谷 舟, ほか: 小児活動性結核症例におけるクオンティフェロン®TB-2G応答性の検討. *日本小児呼吸器疾患学会雑誌.* **19**: 112-121, 2008.
- 10) 高松 勇: 小児結核の予防方策及び診療システムの確立に関する研究. 平成18年度新興再興感染症研究「結核に関する研究」[(主任研究者加藤誠也)分担研究課題]報告, 2007.
- 11) Higuchi K, Harada N, Mori T, et al. Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology.* **12**: 88-92, 2007.