

結核罹患率の高い地域の接触者は 潜在性結核感染の割合が高い

ワダ 和田 雅子*1 マサコ ハラダ 原田 登之*2 ノブユキ ヒグチ 樋口 一恵*3 カズエ ミサワ 三澤 典弘*4
ナカツボ 中坪 直樹*5 ナオキ ツカモト 塚本 和秀*6 カズヒデ ハシモト 橋本 栄*7 サカエ

目的 QFT-2G を用いた結核患者の接触者検診を行い、2 保健所の陽性率の結果を比較し、結核対策の問題点を考察して、今後の結核対策に資する。

方法 肺結核喀痰塗抹陽性患者に接触した者で多摩立川保健所と川崎市川崎保健所で接触者検診を受け、研究に同意した者に対し患者診断 2 カ月後に、BCG 接種歴、既往結核治療歴、胸部 X 線上の治癒痕の有無、既往の結核患者接触歴など必要な項目を調査票で調査し、同時に QFT-2G の採血を行い、結果を比較した。発病の有無を調べるため接触者は 6 カ月ごと胸部 X 線撮影を行った。また、結核感染が疑われた者に対して、発病予防のためにイソニアジドの予防投薬を勧めた。

結果 研究期間中に研究に同意した者は多摩立川保健所、川崎市川崎保健所でそれぞれ 308 名、183 名であった。以前に感染したと疑われた者は分析対象から除外した結果、それぞれの保健所で 272 名、138 名が分析対象となった。QFT-2G の陽性率はそれぞれ 8.1%、18.8% であり、川崎市保健所の接触者の方が有意に高かった ($P < 0.01$)。患者の背景を比較すると川崎保健所の患者は男性が多く、ホームレスまたは簡易宿泊所入所中の患者が 40.4% と高く、胸部 X 線学会病型の広がり 3 の割合、喀痰塗抹 3 + の割合が高かった。

結論 本研究で川崎市保健所管内の接触者の QFT-2G 陽性率が高かった理由は、喀痰塗抹 3 + の重症結核患者に狭い部屋で接触しているためと思われる。罹患率の高い地域ではハイリスク集団に対し効果的な検診を行い、感染性肺結核患者発見に努め、QFT-2G を用いた接触者検診を行って、積極的に潜在性結核治療を開始し、服薬の完了を支援することが重要である。

キーワード 接触者検診、QFT-2G、塗抹陽性肺結核、結核罹患率

緒 言

先進国では感染性結核患者の早期治療と感染者の発病予防を 2 本の柱として、結核対策を進めてきた。しかし WHO の推計によると世界的には結核罹患率が毎年 1% ずつ増加しており¹⁾、その主要因はアフリカなどの HIV 高まん延国における結核罹患率の増加と東ヨーロッ

パなどの多剤耐性結核の存在であるといわれている。世界的には現在の喀痰塗抹陽性患者の早期発見と早期治療では結核を制圧することは困難となってきている。一方、発病していない潜在性結核患者に対する予防投薬の効果は 1960 年代にアメリカ合衆国で広範囲に行われた一連の研究²⁾によって証明されており、アメリカ合衆国では全国民に一律 BCG 接種を行わないで、

* 1 結核予防会結核研究所研究主幹 現財団法人化学療法研究会化学療法研究所附属病院呼吸器センター感染症科部長)
* 2 結核予防会リファレンスセンター免疫検査科長 * 3 同科長代理 * 4 済生会鴻巣病院精神科医師
* 5 東京都多摩立川保健所企画調整課健康危機管理担当係長 * 6 川崎市健康福祉局疾病対策課長
* 7 川崎区役所健康福祉センター地域保健福祉課主幹

ツベルクリン皮内反応（以下、TST）によって予防投薬の対象者を特定してきた³⁾。しかし、TSTの結果はBCG接種の影響を受けるため⁴⁾、わが国のようにBCG接種が広く普及している国ではTSTにより結核感染者を特定することは困難であった。

最近、末梢血リンパ球をBCG菌には存在しない結核菌抗原で刺激し、感作リンパ球の分泌するインターフェロン-ガンマ（以下、IFN- γ ）を測定する方法 QuantiFERON[®]-TB Gold〔日本においてはQuantiFERON[®]-TB-2G（以下、QFT-2G）と呼ばれる〕とIFN- γ を分泌している細胞を検出する方法 T-SPOT[®]-TBを用いた診断キットが開発され、BCG接種の影響を受けることなく潜在性結核感染の診断に有用であると多く報告されてきた⁵⁾。これまで著者らは2005年10月から東京都郊外の多摩立川保健所（以下、立川保健所）と神奈川県内の川崎市川崎保健所（以下、川崎保健所）において、QFT-2Gを用いた接触者検診を試みにいき、その潜在性結核感染診断の有用性を報告してきた⁶⁾。今回、今後の結核対策に役立たせることを目的に、両保健所のQFT-2G陽性率を比較し、その背景因子を分析した。

方 法

立川保健所では2005年10月から2007年4月まで、川崎保健所では2006年7月から2008年1月まで、当該保健所で接触検診を受けた喀痰塗抹

陽性肺結核患者と接触のある接触者に対し、患者診断2カ月後の接触者検診時にQFT-2G検査の説明を行い、文書による同意を得て、末梢血を5ml採血し結核研究所リファレンスセンター免疫検査科で検査を行った。同時にBCG接種歴、過去の胸部X線治癒痕の有無、感染性結核患者と接触歴の有無、今回接触者検診の対象となった患者との関係、接触状況等、必要な項目に関する調査票を用いて行った。QFT-2Gの判定は、ESAT-6またはCFT-10のいずれかの刺激によりIFN- γ が陰性コントロール値（以下、Nil）よりも0.35IU/ml以上高い場合を陽性、0.35未満0.1IU/ml以上を判定保留、0.1IU/ml未満を陰性とした。また、陽性コントロール値よりNilを差し引いた値が0.5IU/ml未満で、かつ抗原刺激が0.35IU/ml未満の場合を判定不可とした。接触者については同時に6カ月ごと胸部X線撮影を行い発病の有無を調べ、胸部X線異常陰影がなく、今回感染が疑われたQFT-2G陽性例に対してINH（イソニアジド）による予防投薬の対象とした。また結核治療歴ある者、胸部X線結核治癒痕のある者、以前に結核患者に接触したことがある者、接触者検診時既に発病した者、2カ月目のQFT-2G採血後、再度感染性結核患者に接触した者は分析から除外した。

結 果

（1）分析対象例と分析除外例の比較

表1に分析から除外した例を示した。川崎保健所では183例中45例（24.6%）が分析から除外されており、立川保健所の308例中36例（11.7%）に比べて有意に分析除外例が多かった（OR（オッズ比）、2.46、95% CI（信頼区間）：1.48～4.11、 $P < 0.001$ ）。この原因は、川崎保健所では過去の結核患者との接触歴のある者の割合が高かったことによる。分析対象から除外した例で2カ月目のQFT-2G陽性例は立川保健所では5名で、そのうち4名は過去に治療歴のある者（このうち1名は治療所見あり）、1名は初回検診時発病していた者であっ

表1 分析除外例の背景

	(単位 例,()内%)	
	立川保健所	川崎保健所
全例	308(100.0)	183(100.0)
分析除外例	36(11.7)	45(24.6)
男女比(男:女)	1.3:1	1:1
平均年齢(歳)	43.1	45.6
QFT陽性率 ¹⁾	5(13.9)	4(8.9)
過去の結核治療歴あり	4(1.3)	6(3.3)
治癒痕あり例	10(3.2)	5(2.7)
過去の結核患者への接触あり例	27(8.8)	37(20.2)
初回検診時結核発病	2(0.6)	1(0.5)
再度感染性結核患者と接触あり	1(0.3)	-(-)

注 1) 除外例に対する割合

2) 分析から除外された理由には重複あり

表2 分析対象例の年齢階層別 QFT-2G 陽性率

(単位 例,()内%)

	立川保健所					川崎保健所				
	全例	陰性	陽性	判定保留	判定不可	全例	陰性	陽性	判定保留	判定不可
全例	272 (100.0)	232 (85.3)	22 (8.1)	16 (5.9)	2 (0.7)	138 (100.0)	109 (79.0)	26 (18.8)*	3 (2.2)	— (—)
24歳以下	50(100.0)	48	1(2.0)	1	—	18(100.0)	17	1(5.6)	—	—
25歳以上34歳以下	69(100.0)	59	4(5.8)	4	2	40(100.0)	34	5(12.5)	1	—
35歳以上44歳以下	57(100.0)	50	5(8.8)	2	—	18(100.0)	18	—(—)	—	—
45歳以上54歳以下	36(100.0)	30	2(5.6)	4	—	19(100.0)	10	8(42.1)	1	—
55歳以上64歳以下	46(100.0)	34	8(17.4)	4	—	22(100.0)	17	4(18.2)	1	—
65歳以上	14(100.0)	11	2(14.3)	1	—	21(100.0)	13	8(38.1)	—	—

注 1) 各年齢層の陽性率のみパーセントを示した。
2) * P < 0.01

表3 感染源の患者との関係

(単位 例,()内%)

	立川保健所		川崎保健所	
	症例数	QFT-2G 陽性率	症例数	QFT-2G 陽性率
総数	272(100.0)		138(100.0)	
同居の家族	32(11.8)	4(12.5)	23(16.7)	6(26.1)
非同居の家族	44(16.2)	5(11.4)	16(11.6)	2(12.5)
職場の同僚	125(46.0)*	11(8.8)	23(16.7)	4(17.4)
友人	5(1.8)	1(20.0)	11(8.0)	2(18.2)
知人	3(1.1)	—(—)	8(5.8)	5(62.5)
その他	63(23.2)	1(1.6)	57(41.3)	7(12.3)

注 * P < 0.0001

た。川崎保健所では4名がQFT-2G陽性であった。そのうち2名は過去に治療歴があり(そのうち1例は治癒所見あり)、他1名は初回検診時発病していた。

(2) 分析対象例の年齢階層別QFT-2Gの結果

分析対象者の男女比と平均年齢は川崎保健所、立川保健所の接触者でそれぞれ、1.4 : 1, 43.3歳, 1.4 : 1, 39.8歳であった。表2に年齢階層別QFT-2G結果を示した。QFT-2G陽性率は川崎保健所の接触者では18.8%であり、立川保健所の接触者の陽性率8.1%と比べると明らかに高かった(OR, 2.64 : 95% CI, 0.38 ~ 5.07 : P < 0.01)。特に川崎保健所では45歳から54歳までの接触者19名中8例(42.1%)が陽性であり、QFT-2G陽性率は立川保健所の同じ年代の5.6%(36例中2例)に比べて統計学的に有意に高かった(Fisher's exact probability test (フィッシャーの直接確率法)(P < 0.01)。QFT-2Gは海外においても広く使用されているが、日本以外の判定基準では判定保留は陰性とされている。従って、著者らの結果と海外の結

表4 感染源患者の病状

(単位 例,()内%)

	立川保健所	川崎保健所
総数	77(100.0)	47(100.0)
男女比(男:女)	1.3 : 1	7 : 1
平均年齢(歳)	55.2	57.7
無職	34(44.2)	29(61.7)
外国籍	1(1.3)	5(10.6)
ホームレスまたは簡易宿泊所入所者	—(—)	19(40.4)
X線学会病型		
空洞性肺結核	43(55.8)	34(72.3)
非空洞性肺結核	34(44.2)	13(27.7)
広がり ¹⁾		
3	16(21.1)	17(36.2)*
2	44(57.9)	27(57.4)
1	16(21.1)	3(6.4)
喀痰塗抹陽性		
3+	24(31.2)	20(42.6)*
2+	27(35.1)	15(31.9)
1+	26(33.8)	12(25.5)
呼吸器症状の持続期間		
呼吸器症状あり例	66(100.0)	40(100.0)
3カ月以上	25(37.9)	15(37.5)
1カ月以上3カ月未満	26(39.4)	16(40.0)
1カ月未満	15(22.7)	9(22.5)

注 1) 立川保健所の患者1名は学会病型“その他”であるため、合計76例について記載した。
2) * P < 0.05

果を比較するため、これ以降の解析においては判定保留を陰性として扱った。

(3) 元患者と接触者との関係

表3に感染源の患者と接触者の関係を示した。同居家族の占める割合は両保健所ともに同様であったが、職場の同僚の占める割合は立川保健所の方が統計学的に有意に高かった(OR : 4.25, 95% CI : 2.49 ~ 7.30, P < 0.0001)。しかし元患者との関係とQFT-2G陽性率には有意の相関関係はみられなかった。

(4) 感染源患者の背景因子と結核の病状

本研究期間中、立川保健所の接触者の感染源となった肺結核患者は77名で男女比は1.3:1, 平均年齢は55.2歳, 無職の占める割合は34例(44.2%), 外国籍は1名, ホームレスまたは簡易宿泊所入所中の患者はいなかった。これに対し, 川崎保健所の接触者検診の対象となった感染源の患者は47名, 男女比は7:1, 無職の割合は29名(61.7%), 外国籍5名, ホームレスまたは簡易宿泊所入所中の者が19名(40.4%)を占めていた。川崎保健所の患者は男性が多く, ホームレスが多かった。胸部X線上, 空洞例の占める割合は川崎保健所では34名(72.3%)と立川保健所の43名(55.8%)より高い傾向がみられたが, その差は統計学的に有意ではなかった。一方, X線学会病型の広がり別に比較すると, 広がり3の割合は川崎保健所の患者では17名(36.2%)と立川保健所の16名(21.1%)に比べると統計学的に有意に高かった(OR, 2.29:95%CI, 0.95~5.52: P<0.05)。また喀痰塗抹3+陽性例は川崎保健所では20名(42.6%)と立川保健所の24名(31.2%)と比べると統計学的に有意に高かった(OR, 2.45:95%CI, 1.03~5.91: P<0.05)。呼吸器症状の持続期間には両保健所の患者には差はみられなかった(表4)。

(5) 接触状況と QFT-2G 陽性率の比較

週8時間以上接触していた者の割合は, 立川保健所の接触者の方が有意に高かった。しかし週8時間以上接触した者の QFT-2G 陽性率は川崎保健所では21.1%と高く, 立川保健所の9.6%に比べると有意の差であった(OR, 2.59:95%CI, 1.63-4.14: P<0.0001)。また接触した場所では川崎保健所の方が家庭での接触が多く(OR, 2.18:95%CI, 1.39~3.43: P<0.001), 接触した部屋の大きさでは, 16.5㎡未満で接触した者の割合は川崎保健所の方が有

表5 接触期間, 接触の場所, 接触した部屋の大きさと QFT-2G の結果 (単位 例, () 内%)

	立川保健所		川崎保健所	
	症例数	QFT-2G 陽性	症例数	QFT-2G 陽性
総数	272(100.0)		138(100.0)	
接触時間				
8時間以上/週	135(49.6)*	13(9.6)	38(27.5)	8(21.1)
8時間未満/週	112(41.2)	8(7.1)	86(62.3)	16(18.6)
不明	25(9.2)	1(4.0)	14(10.1)	2(14.3)
接触した場所				
家庭	74(27.2)	9(12.2)	62(44.9)**	13(21.0)
職場	117(43.0)	11(9.4)	37(26.8)	6(16.2)
学校/その他	81(29.8)	2(2.5)	39(28.3)	7(17.9)
接触した部屋の大きさ				
16.5㎡未満	45(16.5)	9(20.0)	67(48.6)†	20(29.9)
16.5㎡以上	227(83.5)	13(5.7)	71(51.4)	6(8.5)

注 * P<0.0001 ** P<0.001 † P<0.00001

表6 CDC 優先順位と QFT-2G

(単位 例, () 内%)

CDC 優先順位	立川保健所		川崎保健所	
	症例数	QFT-2G 陽性例	症例数	QFT-2G 陽性例
総数	272(100.0)		138(100.0)	
高い	94(34.6)	14(14.9)	51(37.0)	16(31.4)
中間	124(45.6)	7(5.6)	87(63.0)	10(11.5)
低い	54(19.9)	1(1.9)	—(—)	—(—)

意に高かった(OR, 4.76:95%CI, 2.92~7.77: P<0.00001)(表5)。

(6) CDC 優先順位と QFT-2G

CDC(米国疾病予防管理センター)優先順位が高い者は, 中間と低い者に比べると有意に QFT-2G 陽性率は高かった(OR:3.58, 95%CI:1.84~7.01, P<0.0001)。両保健所の接触者には CDC 優先順位の分布には差はみられなかった(表6)。

考 案

本研究の結果から, 塗抹強陽性の肺結核患者に狭い部屋で接触したことが川崎市保健所の接触者が立川保健所の接触者よりも QFT-2G 陽性率が高かった理由であると推測された。

結核まん延状況を川崎保健所管内と立川保健所管内について平成18年度結核管理図からみると, 全結核罹患率はそれぞれ人口10万対57.9,

17.9, 喀痰塗抹陽性肺結核罹患率29.2, 6.4, 登録中30~59歳の割合は51.3%, 36.6%, 発病から登録までの期間が3カ月以上は32.4%, 28.3%, 年末活動性全結核中生活保護割合が34.6%, 9.1%であった。川崎保健所管内の全結核罹患率は立川保健所管内に比べて3.2倍高く, 塗抹陽性罹患率は4.6倍高い。塗抹強陽性の患者が多く, しかも狭い部屋で接触している者が多かったことが川崎保健所管内の結核罹患率を高くしている要因の1つであると推測された。

結 論

本研究で結核罹患率の高い川崎保健所管内では, 塗抹強陽性肺結核が多く, しかも狭い部屋での接触が多かった。接触者に対し2カ月目に行ったQFT-2G陽性率も高く, 最近の感染伝播が起こっていることが推測された。今後, 感染性結核患者の早期発見とQFT-2Gを用いた接触者検診を積極的に行い, 問診により過去の感染が明らかでない者に対しては潜在性結核感染に対する治療を開始し, 服薬の確認を行い, 二次結核患者の発生を防止することが重要であると考えられた。

謝辞

本研究では多摩立川保健所 佐藤麻里子, 成田友代, 赤穂保の各氏, 川崎市川崎保健所 益子まり, 竹内和子, 川崎市健康福祉局 大塚吾

郎, 結核予防会結核研究所研究部 大武岸次, 磯角和枝, 山本弥生の各氏に研究の企画, 接触者への説明, 検体の輸送, データの収集などで大変お世話になりました。心から深謝申し上げます。

文 献

- 1) Dye C, Watt CJ, Bleed DM, et al. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. JAMA 2005; 293: 2767-75.
- 2) Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. Bibl Tuberc 1970; 17: 28-106.
- 3) Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis, CDC. The use of preventive therapy for tuberculosis infection in the United States. MMWR 1990; 39 (RR-8): 9-12.
- 4) Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993; 17: 968-75.
- 5) Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 2007; 146: 340-54.
- 6) 和田雅子, 樋口一恵, 原田登之, 他. 結核患者接触者検診の評価 - 患者診断後2ヶ月目のQFTの結果解析から -. 結核 2006; 82: 358.