

連載

わが国の結核対策の現状と課題(6)

「潜在性結核感染症の感染診断と発病予防の現状と課題」

ちば県民保健予防財団 総合健診センター副センター長 鈴木公典

1. はじめに

潜在性結核感染症 (Latent tuberculosis infection, LTBI) とは、結核感染を受けていると思われ、発病の危険性が大きくなっている状態を意味する。結核根絶には、新たな結核感染・発病者を確実に減らす対策が重要で、結核感染の疑われる者に対する LTBI の治療は結核の発病を積極的に防止する。それは既感染者に治療を行い発病防止すること、および新規感染者を早期に発見して治療し発病を防止することであり、そのことが新たな感染を予防することにもつながる。

2. 潜在性結核感染症の感染診断

LTBI の治療に導くため結核感染を疑うには次の4つの場合がある。

1) 接触者健診

結核の感染源に曝露された者に対する接触者検査の一部として行われ、感染の有無の確率を評価する。対象者の大多数が BCG 既接種者であるため、ツベルクリン反応検査 (ツ反) は既往の BCG 接種の影響を受ける。曝露の時期とツ反の実施時期が接近している場合には一定期間の後、再度検査をする必要があるが、このとき BCG 既接種者ではブースター現象によりさらに強い反応が出る可能性がある。

2) 医療関係者の結核管理

結核感染曝露の機会のある医療職員等には雇入れ時、および曝露時に感染の有無を点検する必要がある。雇入れ時のツ反では原則として二段階検査が推奨されてきた。BCG 接種の既往の影響については共通の問題があり、二段階検査はそのための一つの対応策である。すなわち、二段階検査によって各個人の「ベースライン・ツ反」を記録しておき、感染曝露時のツ反との比較により感染の確率を評価するものである。

3) 結核発病リスクの評価

結核に対する何らかの医学的リスク要因をもった者に対して LTBI 治療の適応を決定するために、感染の確率の評価を行う。BCG 接種の既往の影響は

同じであるが、その他とくに免疫抑制要因 (加齢、基礎疾患、特定の治療など) の影響を考慮しなければならない。

4) 結核の補助診断

臨床的に結核発病の可能性のあるものの、菌所見などで診断が確定しない患者において結核感染の確率との関連で結核の診断を肯定、または否定するために行う。とくに陽性の菌所見の得られにくい小児結核、肺外結核などにおいては重要である。また結核と臨床所見が類似する疾患との鑑別にも有効なことがある。BCG 接種の影響は他と同様である。

3. ツベルクリン反応検査

ツ反に影響する要因としては、日本での最大の問題は BCG 接種の既往である。ツ反が結核感染によるものか、BCG 接種によるものかの鑑別は非常に困難である。さらにそれに付随して、BCG 接種の後ツ反を受けるとそれによるツ反増強 (ブースター現象) が起こり、いっそう解釈は困難になる。

一般の医学的検査と同様、ツ反の精度は基本的に感度、特異度で評価される。さらに、実際のさまざまな感染蔓延の状況下での診断の有用性は陽性的中率、陰性的中率で評価される。そして、ツ反の成績は、あくまでも結核感染の確率を評価する一つの根拠と考えるべきであり、ツ反だけを何らかの基準に機械的に適用して結核感染を否定したり、主張したりすることはできない。つまり、感染曝露状況、年齢、発病リスクに関わる因子、周囲の接触者からの発病者・感染者の有無、BCG 接種歴、接種技術等を確認し、その上でツ反結果を加味して、総合的に考え判定しなければならない。

日本では発赤をツ反の指標として優先的に扱ってきたが、これは国際的な標準から逸脱しており、学問的、実践的な知識や経験の国際的な共有という観点から検討が必要とされてきた。そこでこの課題に対する当面の解決策として、2006年に暫定判定基準案が示され、今後の反応評価の方法として発赤、硬結を測定する方式のいずれか一方によることとし、

表1 結果の記載

ツベルクリン反応検査成績			
(月 日注射,		月 日測定)	
発赤	mm	硬結	mm
副反応 二重発赤, リンパ管炎, 水疱, 出血, 壊死 (該当するものを○で囲む)			

表2 有意の反応の判定基準

		接 触 歴*	
		な し	あ り
BCG 接種歴	なし	硬結15 mm 以上 または 発赤30 mm 以上	硬結 5 mm 以上 または 発赤10 mm 以上
	あり	硬結20 mm 以上 または 発赤40 mm 以上	硬結15 mm 以上 または 発赤30 mm 以上

* 原則として略痰塗抹陽性患者との接触とする。ただしそれ以外でも感染性と考えられる患者との接触を含む。

両者を併記している (表1)。

また、ツ反の結果に基づく措置のために基準 (表2) が示され、基準に該当する場合には、「有意の反応」と判定し、これは便宜的に「結核感染を想定した措置を考慮する必要がある」程度の意味である。この措置とは、化学予防の適応決定、臨床における結核診断の支持・精密検査の適応決定などであるとしている。なお、小児とくに乳幼児においてはこれよりも小さい値を基準として用いることが有用である。

今後の課題として、ツ反に代わる結核感染診断の検査技術に後述のようにクオンティフェロン® TB-2G が注目されており、今後ツ反は適用の多くでこの種の検査に置き換えられていくと考えられることがある。一方、結核予防法改定により BCG 接種の機会が少なくなり、かえって BCG 接種アレルギーの影響が小さくなることも考えられ、それについてツ反の価値も向上する。ツ反を適正に用いた場合には重要性は十分にある。

4. クオンティフェロン®TB-2G

結核感染診断として結核菌に特異的な蛋白を抗原として刺激し、インターフェロン γ (IFN- γ) 放出の程度を測定するのが IFN- γ release assay IGRA) で、IFN- γ を測定するものと IFN- γ を生産する T リンパ球数を数えるもの (ELISPOT) とふたつある。後者は感度が高いといわれているが日本ではあまり使用されていない。なお、前者は現在新たな抗

原を追加した第3世代を申請中であり、感度はさらに高率になるといわれている。ここでは前者クオンティフェロン®TB-2G (QFT) について記す。

QFT はツ反と異なり、既往の BCG 接種の影響を受けないというメリットがある。QFT における結核菌特異蛋白は結核菌群に含まれるすべての株から分泌される。一方、全ての *M. bovis* BCG ワクチン亜株をはじめ、日本における非結核性抗酸菌症中もっとも多い原因菌種である *M. avium*, *M. intracellulare* には存在しない。

日本においては感度89%、特異度98%が得られたが、世界の観察をまとめると感度80%、特異度96%とされる。

適応年齢は、5歳以下の小児については、十分な知見が今のところないので、QFT の判定基準は適用されなく、また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結果を慎重に解釈する必要があるとされてきた。ただ最近、小児の活動性結核の診断の補助としては有用との報告がある。年齢の上限についても現時点ではこれに関する十分な知見はないが、最近では既感染率のことから49歳までとしている。ただし、最近50歳代、60歳代でも結核既感染率が低下してきており、50歳以上でも結核発病の高リスク因子を有している場合は、QFT 検査を実施することも勧められる。

接触者健診としては、これまで接触者健診の中でツ反を行うとされてきた状況には、この検査をツ反に代って行うことが望ましい。ただし対象者が多数にわたるときには、まずツ反応をし、発赤 10 mm 以上 (硬結 5 mm 以上) に行うことを原則とする。場合によりまず発赤 20 mm 以上 (硬結 10 mm 以上) の者に QFT を行い、QFT 陽性率が明らかに高い場合には発赤 10 mm 以上 (硬結 5 mm 以上) などに枠を拡大するような方式も考えられる。感染曝露後 QFT が陽転するまでの期間については、8~10 週間と考えられている。

医療関係者の結核管理として、職業上、結核感染の曝露の機会が予想される職場に就職・配属される職員について現在は二段階ツ反と、患者接触時のツ反が勧奨されてきたが、今後はツ反を廃止して QFT を行うべきである。この検査で陰性の者が、不用意に結核感染に曝露された場合には QFT 検査を行い、陽性者に LTBI 治療を行う。

結核発病リスク者に対する LTBI 治療の適応の決定として、例えば糖尿病患者、副腎皮質ステロイド薬や TNF α 阻害剤使用患者などについて QFT によりこれら発病リスク者のうちから既感染者を診断し、LTBI 治療に積極的に導く。

結核の補助診断として、臨床的に結核性の疾患が考えられるとき、QFT陽性であれば結核感染が支持される。結核以外の病気との鑑別にも参考となり、QFT陰性であれば、結核を否定できる可能性は大である。

QFTが広く普及し、有用性を発揮するためには以下のような課題が残されている。①感染曝露後QFTが陽転するまでの期間は、8～10週間と考えられているが、はたしてどうか。陽転後のQFT応答は時間的にどのように経過していくのか。成人において陽性と判定された場合、それが過去の感染によるのか、それとも最近の感染によるのかの区別ができないか。治療によるQFT応答の推移はモニターとして使えるか。②QFT応答が高いものほど発病しやすいか。③小児、特に乳幼児におけるQFT検査は接触者健診時の感染診断に有用か。④免疫抑制要因をもつもの、たとえばHIV感染、副腎皮質ステロイド薬やTNF α 阻害剤使用患者等におけるQFT応答の低下はどの程度か。⑤採血後処理までの時間は現在12時間以内とされているが、改善されるか。⑥検査機関における精度管理は適正になされているか。

5. 潜在性結核感染症の発病予防

結核感染後の発病予防すなわちリスク低下を目的とした予防的化学療法は、効果も確認されており、従来は化学予防といわれていたが、最近は潜在性結核感染症治療といわれるようになった。2007年4月の改正感染症法の施行後、結核の届出基準が一部改正され同年6月15日より適用された。それは年齢に関わらず、LTBIとして治療を行う者は、届け出の対象とし、公費負担の年齢制限も撤廃することである。このLTBIは従来の初感染結核のみならず、広く発病リスクの大きい既感染者を治療の対象とし、今までは初感染結核に対しては発病を予防するために化学予防を行ってきたが、今後はLTBIという疾患の治療との認識である。すなわち「化学予防」から「LTBI治療」へということである。

この治療を必要とするLTBIを届け出の対象とする理由は、①LTBIの治療は脱落が多いので、可能であれば服薬支援DOPTの対象とするべきである。②QFTの普及によりLTBIの診断精度が高くなったため、治療対象者からの発病は従来よりも増加するものと推定され、LTBIに対する治療を行っても発病する可能性があり、対象者に対して有症状時の早期受診をすすめるなど、適切な健康教育等が必要であることなどがあげられる。

この治療の効果は新たな感染者に対しても既感染

者に対しても有効とされ、発病防止効果は27～93%にわたっているが、INH6か月間投与で約50～70%、INH12か月間投与で90%以上のリスクの低減が得られる。終了後少なくとも10年間以上にわたり効果が持続する。米国はINHの9か月投与を推奨しているが、英国^{6,7)}では6か月間投与と9か月間投与では効果は変わらず9か月間投与では副作用が高率になるとして6か月間投与を勧めている。わが国では従前より6か月間投与が行われてきた。

適応について米国ではATS/CDCが2000年に「選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療」を発表し、新たに感染を受けた人および既感染で発病リスクが特に高い人からの発病の予防を、結核の治療とならんで結核予防の優先施策とした。その対象発見のためにツ反を検査し、結核発病リスクの高いと判断された者には年齢によらずLTBI治療を行い、「潜在的な病気である結核感染状態を治療する」という、より積極的な姿勢で活動性結核の予防に臨んでいる。

一方、日本では1957年から乳幼児に対する本治療の公費負担が適用になり、1975年から小中学生、1989年からは29歳以下の成人まで拡大された。2004年に日本結核病学会予防委員会・有限責任中間法人日本リウマチ学会は「さらに積極的な化学予防の実施について」の共同声明を行い、結核の発病者が中・高齢者に偏在していること、過去に感染を受けた中・高齢者に対する化学予防効果は広く認められていること、近年中・高齢者の結核発病は糖尿病をはじめいくつかの免疫抑制要因を持った者に集中する傾向があることを受け、従来の29歳以下の者のみならず、結核感染発病のリスクに応じて対象の拡大を勧告した。

最近QFT検査が導入されて診断精度が高くなり、LTBIの発病予防をより効率的に実施できるようになった。またQFT適用による費用効果の分析では、不必要な化学予防を大幅に減らし、経費はQFT単価が5,000～10,000円であれば有利で、新規感染率が低くなくてもQFTを用いた方が医療費の節約になるとされている。

なお、2007年は感染症法のもとで結核発生の届け出がなされた最初の年で、無症状病原体保有者として届けられた者は、登録者情報システムにて改めて潜在性結核感染症として登録されたが、この数は2,959人で、30歳以上は760人であった。

今後の課題には、①LTBI治療の適応が示されているが、かなりの症例が診断されていないままではないか。②診断されたとしても、届け出もなく治療されている症例があるのではないか。③QFTの診

断精度は高いので陽性時には発病の有無の確認には単純 X 線撮影だけではなく CT 検査は必要ではないか。④多剤耐性時の治療はどのように行うのかなどがあげられる。

文 献

- 1) 日本結核病学会予防委員会・有限責任中間法人日本リウマチ学会共同声明：さらに積極的な化学予防の実施について。結核 2004; 79: 747-748.
 - 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 森 亨 (監修)：現場で役に立つ QFT の Q & A と使用指針の解説 (平成20年改訂)。東京：結核予防会, 2008.
 - 5) 阿彦忠之, 森 亨, 石川信克。改正感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説。東京：結核予防会, 2009.
 - 6) 結核予防会：結核の統計2008。東京：結核予防会, 2008.
-