

本学看護学生におけるツベルクリン反応、クオンティフェロン TB-2G 検査成績による結核感染・免疫の実態 －結核感染予防策に向けて－

美田誠二¹⁾ 高橋亮²⁾ 武内和子¹⁾ 小野敏子¹⁾ 吉村恵美子¹⁾ 大塚吾郎³⁾ 飯塚郁夫⁴⁾

要 旨

本学看護学生の結核感染・免疫状況を把握しその制御・予防に生かす目的で、ツベルクリンテスト（ツ反）、結核菌感染診断用キットのクオンティフェロン TB-2G 検査（QFT）を平成 18～20 年度 1 年次生（実習前）を対象に実施した。QFT 陽性・疑陽性者は次年度に再検査した。QFT 陽性／疑陽性者（％）は、平成 18 年度が 2 / 5 名（2.4 / 6.1％）、19 年度が 2 / 1 名（2.5 / 1.3％）、20 年度が 5 / 9 名（6.0 / 10.8％）で年度差がみられた。3 年間全体 245 名では 9 / 15 名（3.7 / 6.1％）と従来報告よりやや多かった。QFT 陽性とツ反判定とに関連性はなかった。QFT 陽性者中に、結核罹患・治療歴 1 名、濃厚接触・化学予防歴 1 名、免疫抑制薬内服中 1 名を認めた。経年的観察で QFT 陽性 4 名中 3 名、疑陽性 6 名中 1 名で数値上昇を認めたが発病兆候はなく経過観察中である。QFT により結核感染・免疫状態を精度高く把握でき、検査値の活用等は制御・予防策に資すると思われた。

キーワード：看護学生、結核（診断）、診断用試薬キット、interferon-gamma (IFN- γ)、ツベルクリンテスト

I. 諸言

本学は、川崎市立の公立看護系短期大学であり、その立地・地域連携などから市立病院はじめ市内医療施設、老健施設等において看護実習を実施している。一方で、以前より川崎市は政令都市の中でも大阪市、神戸市などに次ぐ結核患者の多い上位グループに位置している¹⁾。特に実習先の所在地の市南部地域の川崎区などでは罹患率が高く患者数も多いことが知られ、結核菌との接触機会が一段と高い状況にある^{2),3)}。かかる背景から、本学学生の結核感染予防対策は重要度が高く、より正確で適切なものを速やかに作り上げていく必要があると考えられる。

従来から本邦では、結核菌感染の有無・免疫状態を把握するために、ツベルクリン反応（以下、ツ反）が幅広く実施されてきた。しかしツ反は BCG (Bacille de Calmette et Guérin) 接種の影響を受け、結核感染がなくても陽性反応を示すなど、正確な感染の診断ができない問題点が指摘されてきていた^{4),5)}。こ

れに対して近年、BCG 接種の影響を受けない新しい結核菌感染診断用検査法が開発された。その 1 つに平成 17 年 4 月に体外診断用医薬品として承認されたクオンティフェロン (Quantiferon) TB-2G 検査（以下、QFT）があり、結核菌の特異的抗原 (ESAT-6: the early secreted antigenic target 6kDa protein, CFP-10: 10kDa culture filtrate protein) で刺激された T 細胞が産生・分泌するインターフェロン- γ (interferon-gamma :IFN- γ) を測定するものである^{6)~8)}。これまでに看護学生・医療系大学学生を対象とした QFT の成績も散見される^{7),9)} が、複数校からのボランティアによる結果や単年度でのもので、複数年にわたり継続的に同一校が学生を対象に QFT を用い検討した報告はみられず、看護学生における実態は必ずしも明確ではない。

今回われわれは、本学看護学生の結核に関する感染・免疫の実態を、より正確に把握することを試み、3 年間にわたり継続的にツ反、QFT の両者を併せて実施し、分析することとした。さらに、それらデータを今後の学生保健、結核感染予防策へ生かしていく視点からも検討を行い、若干の知見が得られたのでここに報告する。

1) 川崎市立看護短期大学

2) 日本赤十字北海道看護大学

3) 川崎市健康福祉局保健医療部・校医

4) 川崎市衛生研究所

II. 研究目的

本学看護学生のツ反、および結核菌感染診断キット QFT の検査成績、問診・BCG 接種歴などにより、学生の結核に対する感染・免疫状態につき現状を把握するとともに、本学学生における結核感染予防策の構築に向けた基礎データとして資することを目的とした。

III. 方法

1. 対象

過去3年間の川崎市立看護短期大学学生のうち、平成18年度は1年次学生82名、平成19年度は1年次学生80名及び2年次学生5名、平成20年度は1年次学生83名および2年次学生4名、3年次学生4名である。このうち、平成19年度の2年次学生及び平成20年度の2・3年次学生は、いずれも前年度に実施したQFT判定結果が陽性ないし疑陽性（判定保留）の学生で、経過観察のための再検査目的で対象に加えた。各年度における1年次学生の年齢分布は、平成18年度が18歳71名、19歳4名、20歳2名、21歳～40歳が5名であり、平成19年度が18歳55名、19歳13名、20歳2名、21歳～31歳が10名、平成20年度が18歳68名、19歳4名、20歳2名、21歳～33歳が9名である。1年次生245名の中央値は18.8歳であった。

2. 問診・検査項目

1) 結核罹患歴・BCG接種歴

正確を期すために、母子健康手帳・健康管理カード等を参考にする旨の指示を記載した簡易調査質問紙を作成し、文書により回答を得た。

2) ツ反

本学においては、ツ反は平成8年度以来、4月上旬の入学時・新学期定期健康診断時に併せて実施しており、今回の研究では、その判定（財団法人・労働医学研究会が実施）成績を用いた。ツ反判定は、旧結核予防法の判定基準（施行規則第2条）に従い、発赤長径が0～9mmを陰性、10mm以上を陽性とし、さらに陽性の中で発赤のみのものを弱陽性（+）、硬結を伴うものを中等度陽性（++）、硬結に二重発赤や水疱、潰瘍、壊死などを伴うものを強陽性（+++）とした。

3) QFT

本学では学生保健の一環として川崎市健康福祉局

疾病対策課とともに平成11年以来麻疹・風疹・ムンプス・水痘ウイルス抗体価測定を年度早期に実施していることから、その採血時に、本研究用の追加採血を同時に行った。QFT測定のため全血7mlをヘパリン採血し室温（17～27℃以内）保存後、直ちに川崎市衛生研究所に搬送した。採血後3時間以内に検査を開始し結核菌特異蛋白による抗原刺激を行い、サンドイッチ酵素免疫測定（ELISA）法によりIFN- γ 量を測定した¹⁰⁾。QFT成績の判定は、検査値（IU/ml）が、0.1未満を「陰性」、0.1以上～0.35未満を「疑陽性（判定保留）」、0.35以上を「陽性」とした。QFT成績の判定結果が、「陽性」ないし「疑陽性（判定保留）」の場合は、4月の定期健康診断における胸部X線所見を確認・調査するとともに、個別に検査成績の説明・調査票に準じた健康状況の確認を行い、状況に応じて胸部X線所見等について経過観察することとした。なお、本検査に関わる試薬キット代等の費用は川崎市立看護短期大学教育特別研究費交付金（平成18～20年度）によった（対象学生には一切負担なし）。

3. 倫理的配慮

対象学生に、QFTの実施およびツ反を含む調査の意義とともに、検査結果が結核菌感染実態の把握・予防対策等の目的で使用されること、学会・研究等で発表されることがあること、協力は任意であり成績には影響しないこと、プライバシーは保護されること等につき口頭及び文書にて説明を行い、署名付き同意書により承諾を得た。

4. 統計学的処理

Stat-View5.0（SAS Institute）により行い、相関分析のt検定、 χ^2 検定では、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

IV. 結果

1. 結核罹患歴、BCG接種歴

結核罹患歴は、平成18年度1年次学生に肺結核1名を認めた。BCG接種歴は、平成18年度学生では、回答者77名中74名（接種率96.1%）、平成19年度学生では、回答者81名中80名（接種率98.8%）、平成20年度学生では、回答者71名中71名（接種率100%）であった。回答者229名全体でのBCG接種歴は、225名（98.3%）であった。

2. ツ反：(表1, 図1)

ツ反の判定成績(242名で実施)を表1に示した。強陽性(+++)の割合は年度別に6.3%~8.8%とほぼ同程度で、3年間全体では19名、7.9%であった。中等度陽性(++)の割合は3.8%~30.1%と年度別に開きがややみられ平成20年度が高値であり、3年間全体では40名、16.5%であった。平成20年度では中等度陽性以上の人数が他の年度に比べて有意に多かった(対平成18年度:p<0.001、対平成19年度:p<0.025)。また、弱陽性(+)の割合は59.0%~87.5%の範囲で平成20年度がやや低値を示し、3年間全体では181名、74.8%であった。陰性(-)は全体で2名(0.8%)認めたが、いずれも平成20年度で、BCG接種歴は1名が生後9ヶ月に、他の1名は時期不詳であった。

表1 ツベルクリン反応判定成績(年度別)

| 年度判定 | 平成18 (N=80) | 平成19 (N=79) | 平成20 (N=83) | 総数 (N=242) |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 強陽性(+++) | 7 (8.8%) | 5 (6.3%) | 7 (8.4%) | 19 (7.9%) |
| 中等度陽性(++) | 3 (3.8%) | 12 (15.2%) | 25 (30.1%) | 40 (16.5%) |
| 弱陽性(+) | 70 (87.5%) | 62 (78.5%) | 49 (59.0%) | 181 (74.8%) |
| 陰性 | 0 | 0 | 2(2.4%) | 2(0.8%) |

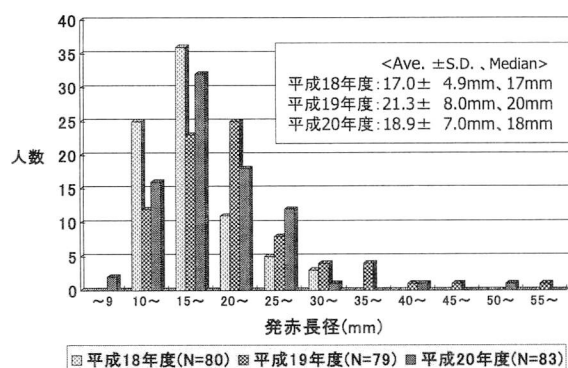


図1 ツベルクリン反応の発赤長径の分布

次に、ツ反における発赤長径の年度別分布状況を図1に示す。発赤長径を11段階に区分して分布状況をみた。年度別に発赤長径の中央値、平均値±標準偏差をみると、平成18年度が17mm、17.0±4.9mm、平成19年度が20mm、21.3±8.0mm、平成20年度が18mm、18.9±7.0mmであった。最多人数の分布域は、平成18年度と平成20年度は15mm~19mm

で、それぞれ36名(45.0%)、32名(38.6%)であった。一方、平成19年度では20mm~24mmがピークで、25名(31.6%)であった。

また、発赤長径30mm以上の人数を年度別に集計すると、平成18年度が3名(3.8%)、平成19年度が11名(13.9%)、平成20年度が3名(3.6%)であった。同様に発赤20mm以上の人数をみると、平成18年度の19(23.8%)名に対して、平成19年度では44名(55.7%)、平成20年度では33名(39.8%)であり、それぞれ有意(平成19年度>平成18年度:p<0.001、平成20年度>平成18年度:p<0.05)に多かった。

3. QFT:(表2,表3,表4-a,表4-b,表5-a,表5-b)

1) QFT(245名で実施)成績(年度別・3年間全体)(表2)

QFT陽性は3年間全体245名中では9名・陽性率3.7%であった。年度別に見ると、平成18年度が2名・陽性率2.4%、平成19年度が2名・陽性率2.5%で、平成20年度が5名・陽性率6.0%であった。陽性を示した9名中、結核菌特異蛋白抗原のESAT-6抗原とCFP-10抗原の両抗原に対して陽性が1名、ESAT-6抗原のみに陽性が2名、CFP-10抗原のみに陽性が6名であった。

次いで、QFT疑陽性は3年間全体では15名(6.1%)であった。年度別には平成18年度が5名(6.1%)、平成19年度が1名(1.3%)で、平成20年度は9名(10.8%)と他の年度に比べて多かった。この15名中、ESAT-6抗原とCFP-10抗原の両抗原に対して疑陽性が2名、ESAT-6抗原のみに疑陽性が6名、CFP-10抗原のみに疑陽性が7名であった。

QFTの陽性と疑陽性を合計すると、3年間全体245名中では24名、9.8%であり、年度別には平成20

表2 QFT成績(年度別)

| 年度判定 | 平成18 (N=82) | 平成19 (N=80) | 平成20 (N=83) | 総数 (N=245) |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| 陽性 | 2(2.4%) | 2(2.5%) | 5(6.0%) | 9(3.7%) |
| ESAT-6抗原/CFP-10抗原 | | | 1 | 1 |
| ESAT-6抗原 | 1 | | 1 | 2 |
| CFP-10抗原 | 1 | 2 | 3 | 6 |
| 疑陽性(判定保留) | 5(6.1%) | 1(1.3%) | 9(10.8%) | 15(6.1%) |
| ESAT-6抗原/CFP-10抗原 | 1 | 1 | | 2 |
| ESAT-6抗原 | 1 | | 5 | 6 |
| CFP-10抗原 | 3 | | 4 | 7 |
| 陰性 | 75(91.5%) | 77(96.3%) | 69(83.1%) | 221(90.2%) |

年度の14名は平成19年度3名に比べて、有意(p<0.01)

に多かった

2) QFT とツ反判定結果の比較

QFT 陽性 9 名におけるツ反判定結果は、強陽性 1 名 (11.1%)、中等度陽性 3 名 (33.3%)、弱陽性 5 名 (55.6%) であった。また QFT 疑陽性 15 名のツ反判定結果は、強陽性 1 名 (6.7%)、中等度陽性 4 名 (26.7%)、弱陽性 10 名 (66.7%) であり、QFT 陰性 218 名のツ反判定結果は、強陽性 17 名 (7.8%)、中等度陽性 33 名 (15.1%)、弱陽性 166 名 (76.1%)、陰性 2 名 (0.9%) であった。一方、ツ反判定結果から QFT の結果をみると、ツ反陽性 240 名のうち 216 名 (90%) が QFT では陰性であった。またツ反陽性の内訳である、強陽性、中等度陽性、弱陽性の判定と QFT における陽性、疑陽性、陰性の判定との間には特に関連性は認められなかった。ツ反陰性の 2 名は QFT も陰性であった (表 3)。

なお、ツ反が発赤長径 30mm 以上の 17 名について QFT 判定結果をみたところ、平成 18 年度の 3 名は陽性 1 名、陰性 2 名で、平成 19 年度の 11 名は全員陰性、平成 20 年度の 3 名は疑陽性 2 名、陰性 1 名であった。

表 3 QFT とツベルクリン反応判定結果の比較

| (人数) | | ツベルクリン反応 | | | |
|------|----------|----------|------------|-----------|--------|
| | | 陽性 (240) | | | 陰性 (2) |
| | | 強陽性 (19) | 中等度陽性 (40) | 弱陽性 (181) | |
| QFT | 陽性 (9) | 1 | 3 | 5 | 0 |
| | 疑陽性 (15) | 1 | 4 | 10 | 0 |
| | 陰性 (218) | 17 | 33 | 166 | 2 |

表 4-a QFT 陽性の 9 例(1)

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 例1(平成18年度): ESAT-6抗原でのみ陽性(0.35 IU/ml)、ツ反(+):発赤長径30mm <既往歴>17年4月胸部X線で結核(排菌なし)の診断、1年間抗結核療法を受け治癒 <経過>19年度・20年度は、同抗原で0.75→0.78 IU/mlと軽度上昇。胸部X線で活動病変や自覚症状なく、経過観察中 例2(平成18年度): CFP-10抗原で陽性(0.70 IU/ml)、ツ反(+++):発赤長径29mm <既往歴>約6年前、結核患者と濃厚接触、1年間予防内服歴あり <経過>19年度・20年度は、同抗原で0.63→2.93 IU/mlと上昇著明。また20年度はESAT-6抗原で0.23 IU/mlの疑陽性。胸部X線で再検査を含め異常所見なし、血液検査で炎症反応は基準値内、自覚症状も特になく、慎重に経過観察中 例3(平成19年度): CFP-10抗原で陽性(0.57 IU/ml)、ツ反(+):発赤長径20mm 胸部X線異常や自覚症状はなく、結核関連の特記事項なし <経過>20年度は、CFP-10抗原で0.28 IU/ml、ESAT-6抗原で0.16 IU/mlの疑陽性。胸部X線異常や自覚症状はない |
|--|

表 4-b QFT 陽性の 9 例(2)

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 例4(平成19年度): CFP-10抗原で陽性(0.40 IU/ml)、ツ反(+):発赤長径22mm、胸部X線異常や自覚症状はなく、結核関連の特記事項なし <経過>20年度は、CFP-10抗原で0.74 IU/ml、ESAT-6抗原では0.11 IU/ml(疑陽性)。胸部X線異常や自覚症状はない 例5(平成20年度): ESAT-6抗原で0.69 IU/ml、CFP-10抗原で0.43 IU/mlの陽性で、ツ反(++):発赤長径28mm、胸部X線異常や自覚症状はなく、結核関連の特記事項なし 例6(平成20年度): ESAT-6抗原で陽性(0.68 IU/ml)、ツ反(++):発赤長径23mm、胸部X線異常や自覚症状はなく、結核関連の特記事項なし 例7(平成20年度): CFP-10抗原で陽性(0.77 IU/ml)、ツ反(++):発赤長径25mm、胸部X線異常や自覚症状はない。学童期に、叔父が結核に罹患し抗結核薬にて治療、接触機会はまれ 例8(平成20年度): CFP-10抗原で陽性(0.77 IU/ml)、ツ反(+):発赤長径20mm、胸部X線異常や自覚症状はなく、結核関連の特記事項なしなお、14歳から慢性糸球体腎炎で2年間糖質コルチコイド薬を内服し、現在は免疫抑制薬を内服中 例9(平成20年度): CFP-10抗原で陽性(0.40 IU/ml)、ツ反(+):発赤長径13mm、胸部X線異常や自覚症状はなく、結核関連の特記事項なし |
|--|

3) QFT 陽性 9 名の分析

QFT 陽性 9 名 (例 1 ~ 例 9) における検査項目の結果概要並びに経過等をまとめて示す (表 4-a、表 4-b)。

例 1 は、既往歴で平成 17 年 4 月に胸部 X 線検査で肺結核 (介護施設における感染源との濃厚接触: close contact による) の診断を受け、1 年間の抗結核療法をうけ治癒判定となった結核罹患歴を有していた。ESAT-6 抗原に対して平成 18 年度 (0.35 IU/ml) 陽性以降、平成 19 年度・20 年度も 0.75 → 0.78 IU/ml と軽度上昇しているが、その後現在まで胸部 X 線の活動病変や自覚症状はなく、無治療にて経過観察 (同一医療機関に通院) 中である。

例 2 は、約 7 年前に横浜市内学習塾において学習塾講師 (20 代女性) が結核を発症し濃厚接触があった。特に自他覚所見はなかったが 6 ヶ月間、抗結核薬 (isoniazid:INH) の化学予防歴がある。CFP-10 抗原に対して平成 18 年度 (0.70 IU/ml) 陽性以降、平成 19 年度は 0.63 IU/ml であったが平成 20 年度には → 2.93 IU/ml と著明な上昇を認め、また平成 20 年度は ESAT-6 抗原に対しても疑陽性 (0.23 IU/ml) となった。しかしその後も特に自覚症状はなく、4 ヶ月後の胸部 X 線所見や血液検査 (CRP などを含む) などにも明らかな異常を認めず、慎重に経過観察 (通院) 中である。

例 3 は、平成 19 年度に CFP-10 抗原に対して 0.57 IU/ml と陽性で、平成 20 年度は同抗原に対し 0.28 IU/ml、ESAT-6 抗原に対して 0.16 IU/ml の疑陽性であった。しかし現在に至るまで胸部 X 線所見に異常なく、特に自覚症状や結核関連の特記事項もない。

例 4 は、平成 19 年度に CFP-10 抗原に対して 0.40 IU/ml と陽性で、平成 20 年度は同抗原に対し 0.74 IU/ml の陽性、ESAT-6 抗原に対しては 0.11 IU/ml

と疑陽性を示した。上気道炎を繰り返しやすくアレルギー体質を有するものの、現在に至るまで胸部X線所見の異常や結核との関連が疑われる特記事項はない。

例5～例9は平成20年度1年次生であり、今回初めて陽性判定された。

例5は、今回の研究対象者では唯一、ESAT-6抗原とCFP-10抗原の両者に対して陽性を示し、ツ反も中等度陽性であった。特に自他覚所見は認められていない。

例8は、CFP-10抗原に対して0.77 IU/mlと陽性であった。既往歴で14歳時に慢性糸球体腎炎があり、当初の約2年間、糖質コルチコイド薬による内服治療を受けた。現在は免疫抑制薬を内服し定期的に通院中である。

4) QFT 疑陽性 15名の分析

QFT 疑陽性 15名(例1～例15)について、検査項目の結果概要並びに経過等をまとめた(表5-a、表5-b)。いずれも胸部X線所見の異常や結核と関連する特別な自覚症状などは現在に至るまで認めていない。

表5-a QFT疑陽性の15例(1)

- ・ 例1～例15のいずれも胸部X線異常や結核と関連する特別な自覚症状はない
- ・ 例1(平成18年度): ESAT-6抗原で0.13 IU/ml、ツ反(+)
・ 発赤長径20mm
＜経過＞19年度は同抗原で0.14 IU/ml、20年度は未検
- ・ 例2(平成18年度): CFP-10抗原で0.18 IU/ml、ツ反(+)
・ 発赤長径18mm
＜経過＞19年度・20年度は同抗原で0.33→0.50 IU/ml(陽性化)
- ・ 例3(平成18年度): CFP-10抗原で0.12 IU/ml、ツ反(++)
・ 発赤長径19mm
＜接触歴＞約半年前にアルバイト先に長期咳嗽者(結核は否定的だが不詳)
＜経過＞19年度・20年度は同抗原で0.15→0.12 IU/ml
- ・ 例4(平成18年度): CFP-10抗原で0.11 IU/ml、ツ反(+)
・ 発赤長径28mm
＜経過＞19年度以降は未検
- ・ 例5(平成18年度): CFP-10抗原で0.11 IU/ml、ツ反(+)
・ 発赤長径14mm
＜経過＞19年度は同抗原で0.01 IU/ml(陰性化)、20年度は未検

表5-b QFT疑陽性の15例(2)

- ・ 例6(平成19年度): ESAT-6抗原で0.11 IU/ml、CFP-10抗原で0.17 IU/ml、ツ反(+)
・ 発赤長径16mm
＜接触歴＞父親(父親自身11・12歳時)に結核内服治療歴
＜経過＞20年度はいずれの抗原でも0.01 IU/ml(陰性化)
- ・ 例7(平成20年度): ESAT-6抗原で0.31 IU/ml、ツ反(++)
・ 発赤長径54mm
- ・ 例8(平成20年度): ESAT-6抗原で0.30 IU/ml、ツ反(++)
・ 発赤長径21mm
- ・ 例9(平成20年度): ESAT-6抗原で0.28 IU/ml、ツ反(+)
・ 発赤長径20mm
- ・ 例10(平成20年度): ESAT-6抗原で0.19 IU/ml、ツ反(+++)
・ 発赤長径32mm
数年前に海外の結核蔓延地域に約2週間滞在あり
- ・ 例11(平成20年度): ESAT-6抗原で0.13 IU/ml、ツ反(+++)
・ 発赤長径25mm
- ・ 例12(平成20年度): CFP-10抗原で0.23 IU/ml、ツ反(+++)
・ 発赤長径32mm
- ・ 例13(平成20年度): CFP-10抗原で0.23 IU/ml、ツ反(+)
・ 発赤長径11mm
- ・ 例14(平成20年度): CFP-10抗原で0.19 IU/ml、ツ反(+)
・ 発赤長径16mm
- ・ 例15(平成20年度): CFP-10抗原で0.11 IU/ml、ツ反(+)
・ 発赤長径17mm

例1は、ESAT-6抗原に対して平成18年度は0.13 IU/ml、平成19年度は0.14 IU/mlであった。平成20年度は未検である。

例2は、CFP-10抗原に対して平成18年度の0.18 IU/ml疑陽性から、平成19年度・20年度はそれぞれ→0.33 IU/ml・→0.50 IU/mlと上昇し陽性化している。

例3は、約半年前にアルバイト先で約1ヶ月間、長期間咳嗽者(結核との情報はないが、完全否定も不可)と同じ職場で仕事をした。その間、学生本人には特に変化はなかった。CFP-10抗原に対して平成18年度は0.12 IU/mlの疑陽性であったが、平成19年度・20年度は同抗原に対し→0.15 IU/ml・→0.12 IU/mlとほぼ不変の疑陽性であった。

例4は、CFP-10抗原に対して平成18年度0.11 IU/mlと疑陽性であったが、平成19年度以降は未検。

例5は、CFP-10抗原に対して平成18年度は0.11 IU/mlの疑陽性であったが、平成19年度は0.01 IU/mlと陰性化、平成20年度は未検。

例6は、父親が結核に罹患(父親自身が11・12歳時)して抗結核薬の治療歴を有するが、学生の出生時にはすでに治癒しており現在に至るまで健康状態に問題は無い。平成19年度にESAT-6抗原に対して0.11 IU/ml、CFP-10抗原に対して0.17 IU/mlと疑陽性であったが、平成20年度はいずれも0.01 IU/mlと陰性化している。

例7～例15は、平成20年度1年次生で今回初めて疑陽性と判定された。例10は、数年前に海外の結核蔓延地域に約2週間の滞在歴があるが、現在に至るまで特に結核に関連する自他覚所見は確認されていない。

V. 考察

看護学生は実習施設などにおいて多数の高齢者、小児、易感染性患者などと接触する機会がある。したがって感染症に罹患してしまうことや、逆に学生自身が感染源となるリスクを抱えているため、実習等に出る前にはあらかじめ各種感染症の罹患有無やそれら感染症に対する免疫状態を把握しておく必要があると考えられる。そこで本学においては、平成11年度から実習前に麻疹、風疹、水痘、ムンプスなどウイルス感染症に対してはウイルス抗体価を測定し、抗体価陰性者などにワクチン接種を推奨してきた。加えて結核菌感染に関しては、ツ反を実施して結核感染予防の資料として学生保健に利用してきた。近年、ツ反と異なりBCG接種の影響を受けずに、結

核菌感染を特異的に判定できる QFT が登場し、平成 18 年 1 月からは健康保険適応となった。優れた特徴を有する QFT は、結核診断のため結核患者以外にも、その接触者、医療従事者を中心に実施されてきている^{10)~17)}が、採血から検査開始まで短時間であることが要求される必要性や検査費用が高価（集団定期外健診等で税込 4,305 円、外来等での自費で 8,400 円程度）である^{20)~22)}ことなどから、必ずしも広く用いられていない現状である。

本学の位置する川崎市は以前より結核罹患率が高く、「結核の統計 2008」によると、川崎市の全結核罹患率は人口 10 万対で全国平均 19.8 人に対して 23.0 人で、政令都市 18 都市中ワースト 7 である。また川崎市の中でも本学の主たる実習病院の存在する川崎区内の川崎保健所の登録患者数は全国平均の 2 倍以上の高値を推移している（63.1 人：2004 年度）。したがって本学学生が結核患者と接触する機会も少なくない。こうしたことから、今回我々は QFT を実施し今後の本学学生における結核感染予防策の指針作成への有用な基礎的資料とするべく実態の把握・分析を行った。

今回の検討で、BCG 接種歴は全体で 98.3%であり、堀田ら⁹⁾の医療系大学生を対象とした BCG 接種歴 92%よりは若干高かった。

ツ反の判定結果では、陰性が平成 20 年度にのみ 2 名みられ、いずれも BCG 接種歴があった。BCG 接種後、年月の経過とともにその免疫効果が低下し、ツ反の反応性も減少するとされており、こうした学生に対しては原則として追加免疫を考慮して BCG の個別接種を推奨することが望ましいと考えられる。

平成 20 年度では中等度陽性以上の人数が他の年度に比べて有意に多く、また、発赤長径 20mm 以上の人数が、平成 19 年度と平成 20 年度が平成 18 年度に比較して多かった。この点に関して、本学学生は 18 歳～40 歳という範囲であり、結核感染者の割合は推計値^{23) 24)}で 15～19 歳では 0.74%、20～24 歳では 1.05%、25～29 歳では 1.42%、30～34 歳では 1.90%、35～39 歳では 2.72%となるが、年齢分布をみてもその理由は不明である。ただし、我が国の「管針法」による BCG 接種では、その技術に地域格差・接種医師の技術差が大きく、平成 14 年度まで実施されていた小・中学校 1 年の定期健診において、BCG の接種技術の高い地域の既接種者では、結核患者との接触歴がない場合でも、ツ反発赤径 30mm 以上の者が 10%以上認められた²³⁾としており、技術力の影響が

多少なりとも関与している可能性は否定できない。

QFT 陽性率が全体で 3.7%であったが、Mori ら⁷⁾は複数校の看護学生 216 名中 4 名 1.9%、堀田ら⁹⁾は医療系大学生 207 名中 3 名で 1.4%と報告している。また結核感染者の割合は推計値で 0.74～2.72%^{21) 22)}であることから、我々の成績は若干高値であったといえる。年度別にみると平成 20 年度は、陽性率 6.0%、疑陽性率 10.8%と他年度と比較して高かったことに加えて、ツ反の判定成績でも中等度陽性以上の人数が比較的多かった。したがって、平成 20 年度学生中には、結核既感染者が平均より多い、あるいは潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection:LTBI）^{11) 12) 16) 21)}に準じた認識・対応をすべき者も存在している可能性などが推測され、これらに対しては今後、慎重な経過観察が不可欠と考えられる。

QFT とツ反判定結果を比較・検討したところ、ツ反陰性 2 名は QFT でも陰性であったが、ツ反陽性の 90%は QFT では陰性であった。すなわち、このツ反陽性の大部分は、対象学生の 98.3%に及ぶ BCG 接種歴の影響であると考えられた。次に QFT の判定とツ反の判定間の関連性を検討したが、特に関連はなかった。原田ら⁸⁾はツ反の発赤長径 30mm 以上のものに限定しての QFT 応答で両者間では ESAT-6、CFT-10 のいずれも弱い相関があったとしているが、我々の検討では両者間に明らかな相関はみられなかった。

QFT 陽性の 9 例の中に 1 名、肺結核（排菌なし）罹患歴と 1 年間の治療歴を有する者がおり、平成 18 年～平成 20 年までの 3 年間、QFT は ESAT-6 抗原のみに対して常に陽性であった。この 2 年間やや QFT 値は上昇しているが、再燃兆候はない。現在も外来で経過観察中であり、今後とも継続が望まれる。ESAT-6 と CFT-10 の 2 種の結核菌特異抗原に対する IFN- γ 応答の相関は弱い⁸⁾ため、結核感染の判定には両者を独立に用いる必要があるとされているが、本例では今後の経過観察で ESAT-6 抗原に対する応答をより注目して追跡していくことが大切であろう。

また、他の 1 名は学習塾という同一空間において結核患者との濃厚接触があり、6 ヶ月間の化学予防²³⁾を余儀なくされていたが、深澤も学習塾での集団感染例²⁴⁾を報告している。一般に「濃厚接触者」の定義は、初発の結核患者が感染性であったと思われる時期（感染性期間）に濃密な、高頻度の、または長期間の接触があった者をいい、結核菌（飛沫核）の暴露の濃厚度、頻度および期間によっている²¹⁾。現在、結核は 2 類感染症とされ、結核感染を受けたと思わ

れる者に対して化学予防（潜在性結核感染症治療）を行うことになるが、活動性結核の一部（潜在結核感染症とも呼ぶ）に対する治療として届け出、公費負担の対象となっている²³⁾。

さらに別の QFT 陽性者の 1 名は免疫抑制薬を服用中であった。免疫抑制薬使用により結核菌感染症を生じやすくなるとともに、QFT は免疫抑制状態の人では陰性となりやすい。そのため QFT が陰性であっても結核菌感染を否定するには十分でない²⁵⁾。実際に、免疫抑制剤使用中に肺結核に感染した例などでは QFT で偽陰性になっていた例が報告されている²⁶⁾。したがってより充分な健康管理と確実な通院などが必要である。

今回、経年的に経過を追えた QFT 陽性者 4 名のうち 3 名、QFT 疑陽性者 6 名のうち 1 名において数値が上昇していたが、現在まで結核の発症はなかった。定期的な通院をしている者を除き、適宜受診などを奨めるなどの対応・指導が必要と思われ、学内体制の整備が求められるところである。

平成 19 年度後期に本学の実習病院において、実習で非濃厚（通常）接触の可能性から当時の 1 年生（現 2 年生）の一部にも QFT が実施された。平成 18 年

度の測定結果（いずれも陰性）を基礎値に用いることで、学生の保健管理上有用となることが確認できた。継続的・経年的に QFT による基礎値を蓄積しておくことの意義があると考えられた。

VI. 結語

看護学生の実習開始前に、結核菌感染診断に特異的な QFT を実施することは、従来のツ反よりも精度を高めて入学時における結核菌感染の実態を把握可能であった。実習施設等における結核感染リスクや逆に学生自身が感染源となりうる点を考慮すると、QFT は看護学生の健康管理上、貴重な基礎データを提供するものである。今回の検討から QFT はその限界を踏まえることで結核感染予防策の構築に向けて、有用性が十分あることが示された。今後さらなる有効活用・費用対効果等の工夫・検討を加え、本学における結核感染予防策の早期実現に繋げていきたい。

VII. 謝辞

本研究調査にご協力くださいました学生の皆様に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 結核の統計 2008. 財団法人結核予防会. 2008, 130p.
- 2) 多田有希, 大森正子, 伊藤邦彦, 藤生道子. 川崎市の結核対策 - DOT 事業推進を起点として -. 結核. Vol.79, no.1, 2004, p.17-24.
- 3) 川崎市結核対策基本指針（平成 16 年 8 月 1 日策定、平成 17 年 8 月 1 日一部改定）.
- 4) 森亨. ツベルクリン反応検査. 結核予防会, 東京, 1995, p.27-29.
- 5) 田代隆良, 浦田秀子, 岩永喜久子, 柳原克紀, 宮崎義嗣, 平潟洋一, 朝野和典, 河野茂, 大学病院職員におけるツベルクリン反応検査の解析. 感染症学雑誌. Vol. 77, no.4, 2003, p.203-210.
- 6) Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. Am J Respir Crit Care Med. Vol. 170, no.1, 2004, p.65-69.
- 7) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. : Specific detection of tuberculosis infection with an interferon-gamma based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med. Vol. 170, no.1, 2004, p.59-64.
- 8) 原田登之, 樋口一恵, 関谷幸江, Jim Rothel, 木藤孝, 森亨. 結核菌抗原 ESAT-6 および CFT-10 を用いた結核感染診断法 QuantiFERON®TB-2G の基礎的検討. 結核. Vol. 79, no.12, 2004, p.725-735.
- 9) 堀田勝幸, 小倉俊郎, 絹見佳子, 内藤恵子, 黒木清美, 坂根弘子, 森田知子, 今井あゆみ, 小林むつみ, 今田裕子, 西井研治, 大西勝, 清水幸登, 戸部和夫. 医療系大学生に対するクオンティフェロン検査 (QFT) を用いた結核対策の精度向上に関する研究. CAMPUS HEALTH. Vol. 45, no.2, 2008, p.69-73.
- 10) N. Harada et al. : Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. Infect Control Epidemiol. Vol. 27, no.5, 2006, p.442-448.
- 11) Kobayashi Y, Obase Y, Fukuda M, Yoshida K, Miyashita N, Fujii M, Oka M. Usefulness of the QuantiFERON TB-2G, a diagnostic method for latent tuberculosis infection. Internal Medicine. Vol.46,

no.18, 2007, p.1543-1549.

- 12) 伊藤邦彦. 結核の施設内感染対策における QFT-2G 検査. 最新医学. Vol.62, no.2, 2007, p.249-253.
- 13) 坂谷光則. 結核院内感染対策と QFT. 結核. Vol.83, no.1, 2008, p.33-37.
- 14) 金田俊彦, 藤井宏, 小林祐子, 俣木陽子. 結核病床を持たない一般病院における職員検診としての QFT- 2G 検査の有用性. 環境感染. Vol.23, suppl, 2008, p.330.
- 15) 中島由槻, 尾杉英雄, 吉山崇, 御手洗聡, 原田登之, 樋口一恵, 森亮. 結核病棟を有する医療施設における職員の QFT-2G の経時的変化とツ反検査結果との対比. 結核. Vol.83, no.6, 2008, p.445-450.
- 16) 吉山崇, 原田登之, 樋口一恵, 尾杉英雄. 接触者検診のためのクオンティフェロン TB-2G 検査のタイミングについて. 結核. Vol.82, no.8, 2007, p.655-658.
- 17) 小和田暁子, 浜田有希江, 青木真理子, 郡山洋一郎, 坂野昌司, 寺西新, 黒岩京子, 森亨. 結核接触者健診における QuantiFERON TB 検査導入の意義. 日本公衆衛生雑誌. Vol.54, no.7, 2007, p.434-439.
- 18) 原田登之, 樋口一恵, 森亨. QuantiFERON®-TB 第二世代の基礎的特性. 結核. Vol.80, no.12, 2005, p.774-777.
- 19) 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. Vol. 81, no.5, 2006, p.393-397.
- 20) 福井基成, 島川宏一, 糸谷涼, 石床学, 鈴木進子, 相原顕作, 松本正孝, 小熊毅, 竹村昌也, 健岡均, 速永淳. 結核菌感染診断用全血インターフェロン γ 測定検査の採血から培養開始までの時間と測定値の関係についての検討. 感染症学雑誌. Vol.81, no.4, 2007, p.421-425.
- 21) 阿部忠之, 森亮著. 石川信克監修. 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. 財団法人結核予防会, 2008, p.83.
- 22) 森亨. 結核感染をめぐる諸問題. 結核. Vol. 63, no.1, 1988, p.39-48.
- 23) 財団法人結核予防会編. 平成 20 年改訂版 感染症法における結核対策 保健所の手引き. p.211.
- 24) 深澤啓治. 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 学習塾における結核集団感染への応用結核. Vol.82, no.1, 2007, p.53-59.
- 25) 矢野郁夫. 日本・諸外国の最新ガイドライン総まとめ -米国- 医療環境における結核菌の伝播予防のための CDC ガイドライン. INFECTION CONTROL. Vol.16, no.12, 2007, p.1117-1125.
- 26) Kobayashi Y, Mouri K, Yagi S, Obase Y, Fukuda M, Miyashita N, Oka M. Usefulness of the QuantiFERON TB-2G test for the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis. Internal Medicine. Vol.47, no.4, 2008, p.237-243.

Evaluation of the Actual Infectious Condition and Immunity for Tubercular Infection in the Nursing Students Belonging to Our College – For contribution to establish the guideline of tubercular infection preventive steps in our college –

Seiji MITA, Ryo TAKAHASHI, Kazuko TAKEUCHI, Toshiko ONO
Emiko YOSHIMURA, Gorou OTSUKA, Ikuo IIZUKA

Abstract

To evaluate the actual infectious condition and immunity for tubercular infection in this college of first-grade nursing students from April 2006 to April 2008, we examined blood samples collected from 245 students with interferon-gamma measurement diagnostic reagent QuantiFERON TB-2G(QFT), and tuberculin skin test(TST) in 242 students.

The number of QFT positive / borderline positive (positive ratio/borderline positive ratio) in 2006 was 2/5 (2.4% /6.1%), in 2007 was 2/1 (2.5% /1.3%), in 2008 was 5/9 (6.0% /10.8%), and in all three years was 9/15 (3.7% /6.1%). QFT positive ratio, 3.7% in our study was slightly high level compared to former reports. No correlation between the QFT positive and the TST results was demonstrated in our data.

One tuberculosis treated case, one close contact received chemoprophylaxis case and one received immunosuppressant therapy case were observed in 9 QFT positive students.

Among 4 students who gave positive reactions to QFT at their first examination, 3 students showed elevated titer of the QFT, and during observation from 6 months to 2 years and a half, no tuberculosis occurrence was seen.

Based on these results, using QFT is supported to play an important role in establishing the tuberculosis preventive steps in our college.

Key words

Nursing students, Tuberculosis, Diagnostic reagent kit, Interferon-gamma (IFN- γ), Tuberculin skin test