

総説

新たなツベルクリン反応陽性判定基準の提唱*

近藤 信哉¹⁾

はじめに

日本では1968年から精製ツベルクリン(purified protein derivative: PPD)が使用され、結核菌感染の補助診断に用いられてきた。しかしながら、長らく用いられてきた発赤を主たる基盤とするツベルクリン反応(ツ反)陽性判定基準は、ツ反は理論的に硬結で判定されるべきであることなどから2005年の結核予防法改正の機会に削除された。日本結核病学会が2006年に暫定的判定基準を提唱したものの¹⁾、今は正式な判定基準はない。また、やはり結核菌感染の補助診断に開発されたIFN- γ release assay (IGRA)の一つであるクウォンティフェロン(QuantiFERON: QFT)検査も乳幼児において感度が低く²⁾、高価である。本稿では依然として必要とされるツ反検査の、硬結を基盤とした新たな陽性判定基準の提唱を試みた。

I. 結核菌感染、発病の概要

結核は日本において多剤耐性菌、HIV感染との併発などの問題を除き、予防法、治療法の確立した疾患である。結核は結核菌を含む飛沫核の吸入による空気感染によって生じる。肺胞に達した結核菌は非特異的肺胞マクロファージに貪食され、殺菌される。しかしながら、菌の毒力が強かった

り、何らかの理由で宿主殺菌能が低下していると結核菌は細胞内で寄生、増殖し、細胞を破壊して細胞性免疫(cell-mediated immunity: CMI)が確立するまで寄生、増殖を繰り返して病巣(初感原発巣)を形成する。初感原発巣は肉芽腫形成などにより自然治癒することもあるが、菌は周囲に増殖するだけでなく、病巣を所属リンパ節に拡大して初期変化群を形成して発病に至る。さらには菌の全身播種によって粟粒結核、結核性髄膜炎などを生じる。遅延型過敏性(delayed-type hypersensitivity: DTH)成立後、結核菌増殖も関与するが、主たる結核病変は菌体成分に対する宿主のDTHによる組織破壊によって形成されていく³⁾。結核菌は自然治癒、あるいは抗結核薬治療によって必ずしもすべてが殺菌されるわけではなく、機序は不明であるが休眠状態(休止菌)となって宿主殺菌機序から逃れ、長ければ数十年にわたって生体内に存続することが知られている。

II. ツ反の理論的基盤

結核菌の発見者、Kochが1890年に結核菌液体培地の汙液から結核治療に寄与するかもしれない物質を抽出し、翌年ツベルクリンと命名した。ツベルクリンは結核治療には役立たなかったが、ツベルクリンから精製、抽出された蛋白質(PPD)

* New criteria for tuberculin positivity in Japanese children at risk

Key words: 結核, ツベルクリン反応, 硬結, 遅延型過敏性, BCG

1) 東京都保健医療公社多摩北部医療センター小児科 Shinya Kondo
〔〒189-8511 東村山市青葉町1-7-1〕

は結核補助診断に用いられることになった。結核菌の分裂は遅く（18～22時間）、人体は結核菌感染2～12週間後に結核菌に対して防御機能を有するCMIと、組織破壊に寄与するDTHを獲得する³⁾。両者は部分的に重なる部分を有するが、その機能は必ずしも相関するわけでない。結核菌感染の有無を調べる補助診断法として、主としてCMIによる全血のIFN- γ 産生量を利用しているのがQFT検査で、主として皮膚のDTHを利用しているのがツ反検査である。

結核菌成分に対してDTHが成立している生体にツベルクリン液を皮内注射すると、局所の細静脈、毛細血管からリンパ球と単球/マクロファージが浸潤して血管周囲に集積、膠着して周囲の結合組織を圧排する。そして持続性に細静脈内皮細胞の間隙が開いて血漿蛋白が滲出する。局所抗原は単球/マクロファージを活性化し、凝固促進因子を遊離し、滲出液中の血漿フィブリノゲンをフィブリンに変換する。フィブリンはフィブリン網を形成して滲出液を保持し、滲出液は血管周囲の結合組織を膨化させて硬結の主たる構成因子となる。最大の反応は皮内注射後48～72時間に生じる。組織壊死は細胞から遊離、放出されたTNF- α 、蛋白分解酵素などが局所血管の血栓形成を促進して生じるが反応の主体ではない。また、発赤はDTH反応において生じる局所充血によってもたらされる非特異的炎症反応と考えられている⁴⁾。

III. ツ反の感度と特異度

ツ反陽性判定基準は感度、特異度、地域における結核蔓延の程度、個々の背景因子などに応じて設定することが求められる。また、ツ反硬結の大きさは問題ではなく、感染の有無の2つに一つを判定するカット・オフ値が重要である。カット・オフ値は本来であれば非特異反応と特異反応の交叉点を地域住民健診において求めるべきであるが、現実的ではない。それに代わるものとして、1993～2005年に都立清瀬小児病院を受診した接触者検診小児、発病小児926名のツ反硬結分布（図1）から陽性カット・オフ値を求めた。非特異反応群と特異反応群との間の硬結1, 2mmに分断帯が存在した。しかし、指数関数型分布をとる硬結0mm

の182名と、正規分布類似分布をとる硬結平均値(SD)が14.9(5.9)mmの特異反応群744名の両分布が交差するおおよそ5mmがカット・オフ値であることが推定された。699名(75%)がBCG接種を受けていたが、106名において硬結は0mmであった。正規分布類似分布をとる特異反応群のBCG接種児593名は満遍なく分布し、BCG接種の影響は小さいことが示唆された。

ついで、ツ反の感度を清瀬小児病院、NHO宇都宮病院における発病小児275名において求めた（図2）。非特異反応群は硬結0mmが14名の指数関数型分布をとる、特異反応群261名は硬結平均値(SD)が16.7(5.7)mmの正規分布類似分布をとる、1～4mmに分断帯が存在した。陽性カット・オフ値を5mmとしたときの感度は95%であった。133名(48%)がBCG接種を受けていたが、5名において硬結は0mmであった。正規分布類似分布をとる特異反応群において、BCG接種児128名のうち平均値16.7mm未満が49名、以上が79名であり、BCG接種と免疫応答未熟性の影響が考えられた。

さらに、陽性カット・オフ値を5mmとしたときのツ反の特異度を、感染の可能性が低く、BCG目的でツ反検査を月齢6カ月～1歳未満に受け、結果が数字で記載されていた86名の母子手帳から後方視的に求めた。数字で記載されたツ反の大きさは発赤か硬結かは不明であったが7mmと記載された1名を除き、86名中85名において5mm未満であった。特異度は99%以上と考えられた。

これらの結果は、ツ反においてBCGの影響はあるにしても一律ではなく、硬結5mm以上が結核菌感染の疑われる小児においてツ反陽性であることを示唆する。

IV. 小児ツ反検査における影響因子

ツ反は生物学的検査であるため、しばしば種々の因子の影響を受けて偽陰性、偽陽性を生じることが知られている⁵⁾。

1. 結核菌、非結核性抗酸菌への曝露

ツ反は種々の程度の、反復する結核菌への曝露があり得る結核蔓延地域においてより大きくなる可能性が高い。非結核性抗酸菌への反復する曝露

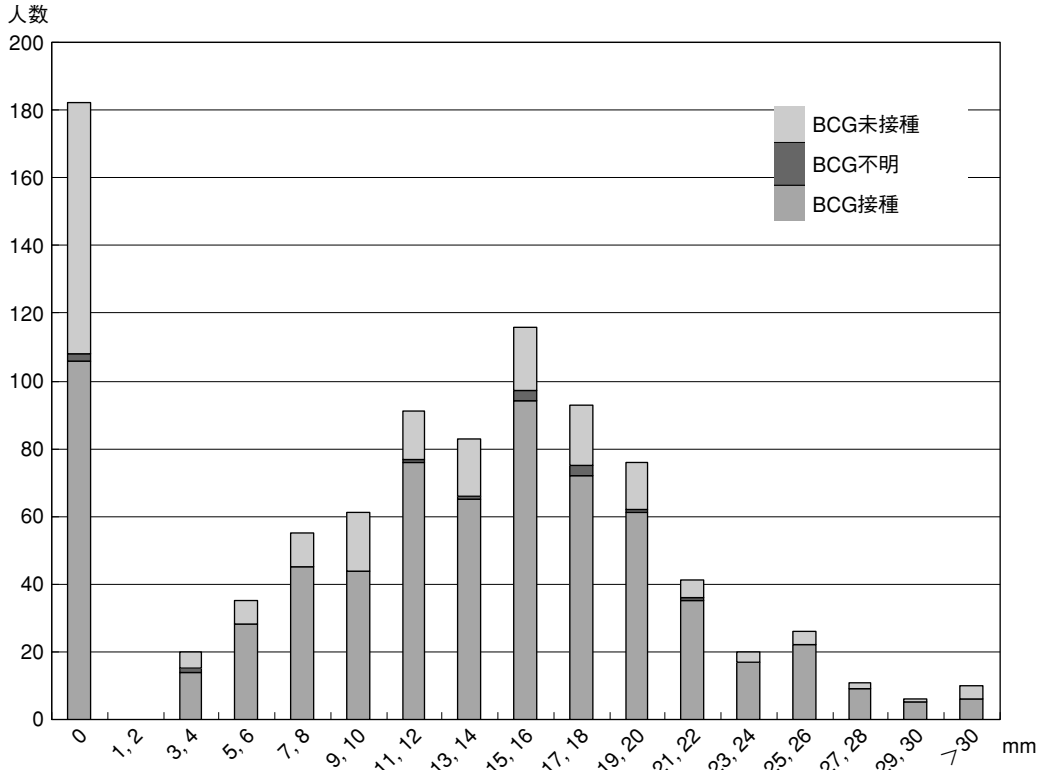


図 1 活動性結核患者との濃厚接触小児，発病小児 926 名におけるツベルクリン反応硬結の分布

も弱いながらも同様の効果をもたらす。BCG 接種後のツ反陽転の割合は必ずしも高くなく^{6,7)}、0～19 mm の硬結をもたらす⁸⁾。獲得された DTH の持続期間は不明であるが、接種後 2 年半に最大となり年々減弱していく⁷⁾。BCG 死菌では CMI は獲得できず、DTH のみが獲得される⁹⁾。ツベルクリン検査自体は人体に感作を生じることはないが、すでに過敏性が確立している生体への皮内注射はブースター効果をもたらす⁵⁾。

2. 免疫能と年齢

種々の慢性疾患児，低栄養状態児，免疫抑制剤（例えば，成人量でプレドニゾロン 1 日 15 mg，1 カ月以上¹⁰⁾）を投与されている児においてツ反はより小さくなる可能性が高い。0 歳児は免疫細胞の数は揃っていても，機能の未熟性などのためツ反はより小さくなる可能性が高い^{11,12)}。また，結核性髄膜炎，粟粒結核を発病している児におけるツ反はしばしば偽陰性を呈することが知られている。

3. ツベルクリン検査液濃度

1 国際ツベルクリン単位 (tuberculin unit : TU) は国際標準精製ツベルクリン (PPD-S) の 0.02 mcg を含む。0.1 ml 当たり日本の PPD は 0.05 mcg を有し (2.5 TU)，米国の PPD は 0.1 mcg (5 TU) を有する。しかしながら，0.05 mcg と 0.01 mcg と 5 倍の濃度差の検査液を用いても，硬結平均値に 1 mm 強の違いが生じるだけであると報告されている¹³⁾。標準ツベルクリン液以外の 1 TU，250 TU を用いることは臨床的に意味をなさない。

V. 低蔓延集団におけるツ反

低蔓延国の基準は結核罹患率（1 年間に発病した患者数を人口 10 万対率で表したもの）が人口 10 万対 10 以下を指し，日本全体では 2020 年に到達すると推計されている¹⁴⁾。しかしながら，小児に限ってみると 2006 年の 0～14 歳人口約 1,740 万人に対し，結核新登録患者数は 85 名であった¹⁵⁾。このような集団でツ反検査を安易に行うことは偽

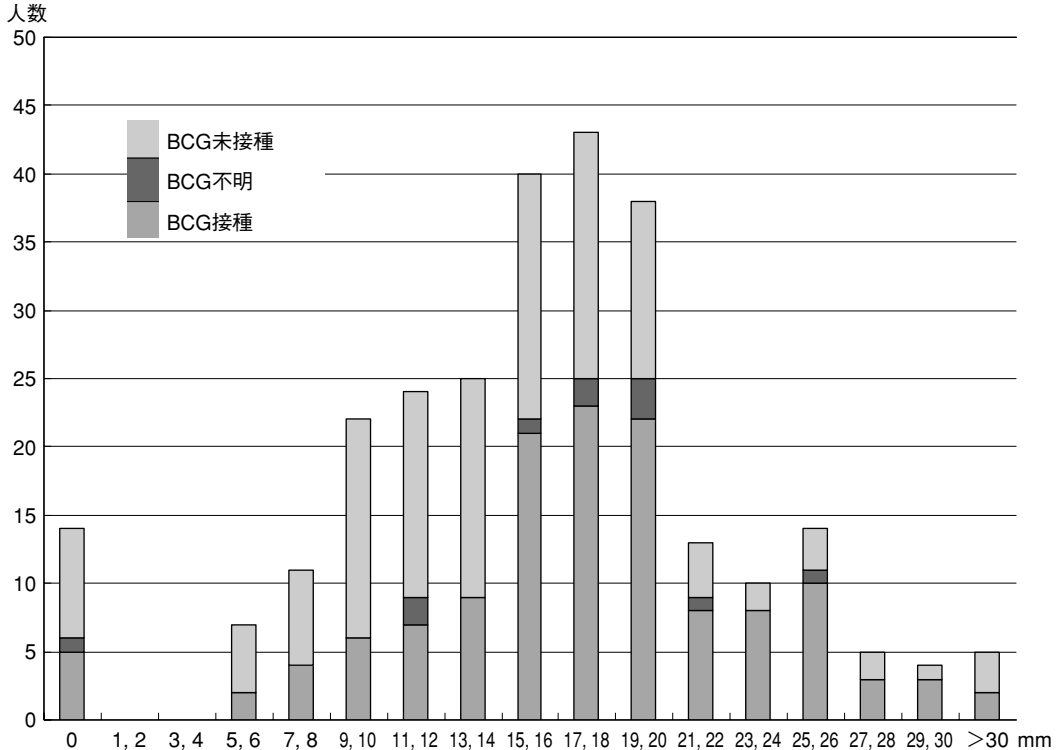


図 2 結核小児 275 名におけるツベルクリン反応硬結の分布
陽性カット・オフ値を 5 mm とすると、感度は 95% となる。

陽性を生じることが懸念され、ツ反は明らかな結核曝露、あるいは疑われた小児に限って検査すべきである。

他方、1960年代のオランダの検討では、同居小児の感染率は感染源の喀痰が塗抹陽性で 50%、塗抹陰性培養陽性で 4.7%、塗抹陰性培養陰性で 7.8% と報告されている¹⁶⁾。日本では感染を生じやすい塗抹陽性成人肺結核患者の割合はいまだ上昇をしている¹⁴⁾。塗抹陽性結核患者の多くは大都市の社会的経済的弱者、超高齢者、高蔓延地域からの不法入国者に認められる。これらハイ・リスク集団における発病者を速やかに診断し、接触歴を明らかにして潜在結核感染症を診断し、治療することが小児を含め低蔓延集団にとって重要である。結核小児の減少とともに小児結核を診断できる医師数も減少しており、ツ反検査時期を逸することは集団感染の危険性をもたらす。そのため、結核の再興に見舞われた欧米先進国で行われたと同様、

結核を専門とする地域の保健組織、医療組織の再構築、集約化が求められよう。

文 献

- 1) 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 81：387-391, 2006
- 2) 高松 勇：小児における QFT 検査使用指針作成の試み（会議録）。結核 83：283, 2008
- 3) Inselman LS：Tuberculosis in children. Paediatr Pulmonol 21：101-120, 1996
- 4) 吉永 秀：遅延型反応の機序。免疫科学 8：アレルギーと炎症（石坂公成、林 秀雄編）。岩波書店、東京、1985、133-227
- 5) American Thoracic Society：Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 161：1376-1395, 2000
- 6) Lockman S, et al：Tuberculin reactivity in a pediat-

- ric population with high BCG vaccination coverage. *Int J Tuberc Lung Dis* 3 : 23-30, 1999
- 7) Almeida LMD, et al : Use of PPD to assess the risk of infection in children in close contact with adults with tuberculosis in a population with high BCG coverage. *Pediatr Infect Dis J* 20 : 1061-1065, 2001
 - 8) Center for Disease Control and Prevention : The role of BCG vaccination in the prevention and control of tuberculosis in the United States, a joint statement by the advisory council for the elimination of tuberculosis and the advisory committee on immunization practice. *MMWR* 45 (RR-4) : 1-18, 1996
 - 9) Kawamura I, et al : IFN γ -producing ability as a possible marker for the protective T cells against *Mycobacterium bovis* BCG in mice. *J Immunol* 148 : 2887-2893, 1992
 - 10) Center for Disease Control and Prevention : Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 49 (RR-6) : 1-51,
 - 11) Smith S, et al : Immunology of childhood tuberculosis : A window on the ontogeny of cellular immunity. *J Pediatr* 131 : 16-26, 1997
 - 12) 近藤信哉, 他 : 結核のハイリスク・グループとしての0歳児. *結核* 76 : 407-411, 2001
 - 13) 森 亨 : ツベルクリン反応. *JATA ブックス No. 7 ツベルクリン反応検査*, 1999, 21-48
 - 14) 大森正子, 他 : 日本の結核蔓延に関する将来予測. *結核* 83 : 365-377, 2008
 - 15) 結核予防会 : 性・年齢階級別罹患数(率) (<http://www.jata.or.jp/rit/rj/data.htm>)
 - 16) Rouillon A, 青木正和 : 今後の命令入所と結核入院治療. 改訂版命令入所及び初感染結核の取り扱いとその解説. 結核予防会, 東京, 2000, 3-34

* * *