

# 留学のための診断書における結核検査

## Tuberculosis check in medical certificate for studying abroad

森 正明\* 西村 知泰\*

慶應保健研究, 38(1), 061-066, 2020

**要旨:** 留学のための診断書における結核検査では、胸部X線検査のほかに結核菌の感染の有無を免疫学的検査によって確認することが求められる場合が少なくない。ツベルクリン反応検査はインターフェロン $\gamma$ 遊離検査と比べて安い費用で受検できるが、BCG接種の既往がある場合、判定の信頼性は著しく低下する。かつて本学において実施されていたツベルクリン検査の二段階法のデータを参考に、留学を希望する大学生にツベルクリン反応検査で診断書を記載した場合の問題点について検討した。BCGを接種されている学生では結核に未感染であっても検査結果は90%以上が偽陽性になること、基準を調整して意図的に陰性と判定しても、留学先で接触者健康診断の対象になって検査を受けると、感染していなくても95%以上が陽転するなどの問題点があると推測された。留学を希望する学生から相談があった場合、大学保健管理担当者が適切な方法で受検するように指導することが重要であると判断された。

**keywords:** 診断書, ツベルクリン反応検査, インターフェロン $\gamma$ 遊離試験, BCG接種  
Medical certificate, Tuberculin skin test (TST),  
Interferon-gamma release assay (IGRA), Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine

### はじめに

健康診断書における結核に関する検査は一般的には胸部X線検査のみであるが、医療関係の就職や実習に関する診断書や留学に必要な診断書では結核菌感染の有無について免疫学的検査結果の記載を求められる場合が多い。現在、日本において、一般的に実施可能なこの検査はツベルクリン反応検査（以下、ツ反）とQuantiferon<sup>®</sup>TB検査あるいはTスポット<sup>®</sup>.TB検査などのインターフェロン $\gamma$ 遊離検査（以下、IGRA）である。BCG接種歴がある場合、ツ反による感染診断が困難であることは国内で結核を扱う医師にはよく知られており、今日、国内

施設向けの診断書でツ反を実施する機会はほとんどなくなったが、海外留学のための診断書においては方法の選択を迫られることが多い。本稿は過去のデータをもとに、ツ反を選択した場合の問題点を検討し、学生から相談を受けた際に方法を選択する上での参考となる情報を提供することを目的としている。

### ツ反とIGRAの違い

表1にツ反とIGRAの特徴をまとめた<sup>1)</sup>。最も大きな違いは、ツ反はBCG接種により反応が増強することで、日本におけるツ反陽転の最大の原因になっていることである。また、BCG

\*慶應義塾大学保健管理センター  
(著者連絡先) 森 正明 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

接種者にツ反を繰り返すと反応が増強する傾向がみられること、さらに、水系、土壌、動物の体内などの環境中に豊富に存在する非結核性抗酸菌の曝露によってもツ反は増強するため、日本を含めBCG接種を広く実施している国では、ツ反によって結核菌感染を診断することは極めて

困難ということである。一方でツ反はIGRAに比べて試薬が安価で、高価な測定機器も必要としないため、BCG接種を広く実施していない欧米の結核低蔓延国ではツ反を含め精製ツベルクリンを利用した皮内テストによる結核菌感染診断は広く利用されている。

表1 ツ反とIGRAの特徴

	ツベルクリン反応検査	インターフェロン $\gamma$ 遊離検査
手法	皮内テスト	血液検査
抗原	精製ツベルクリン (PPD)	結核菌特異的抗原 (ESAT-6等)
BCGの影響	反応増強 陽転の主な原因	影響なし
結核菌感染	反応増強	反応増強
非結核性抗酸菌曝露	抗酸曝露菌で反応増強	一部の抗酸菌曝露でのみ反応増強
検査の繰り返しの影響	次第に反応が増強する	影響なし
検査費用	インターフェロン $\gamma$ 遊離検査より安価	ツベルクリン反応検査より高価

### BCG接種歴のある集団におけるツ反による診断結果

ツ反を選択した場合に発生すると思われる状況を検討するため、図1に本学において、かつて医療系学部新入生の実習前検査として二段階のツ反を実施していた2003年と2004年に受検した207名の初回発赤長径のヒストグラムを示した。2005年から同検査をIGRAに変更して、2年間で陽性を示した新入生はなく、結核の感染率が昨今の短期間で大きく変化することはないと仮定すると、この集団において結核菌感染によってツ反が増強している者は1名いるかいないか程度で、分布には大きく影響していないと推測される。また、この世代は小中学校1年時にツ反陰性者へのBCG再接種が実施されているので、それによって陽転している可能性はあるが、それも数名程度と想定され、BCG再接種が中止された今日でも、結核に未感染の大学生にツ反を実施した場合、乳児期のBCG接種だけで、これと大差はない分布になると推測される。

このツ反結果をどのように判定するかということになるが、表2に一般診断用精製ツベルク

リンの添付文書<sup>2)</sup>に記載されている判読の基準を示した。一般的な医療機関ではこの基準に従って判定することになると予想され、その場合207名中、留学用の診断書に陰性とおそらく正しい判定が記載されるのは10名で、90%以上の確率で結核に感染している可能性が極めて低いにもかかわらず陽性と記載されることになる。加えて、注射部位の水疱や壊死はもとより、痒みをとまなう硬結など好ましくない症状が長期間持続することは珍しくなく、それだけ苦勞して結果も偽陽性ということで、まさに気の毒な状態としか言いようがない。また、この判定によって想定される影響として、受け入れ側の立場からすると、自国の学生にはツ反陽性者は稀なので、いつ発症するかわからない結核蔓延国から来た学生達に関しては、寮や教育プログラムにおける配置を考慮すべきか否かという話になり、場合によっては不必要な感染リスクに曝される可能性がある。さらに、万一、留学先で結核排菌患者と接触しても、既感染者は再感染発症の可能性が低く、潜在性結核感染症の治療対象にもならないので、接触者健康診断の対象

から除外されてしまう可能性もある。

BCG接種の既往がある場合、ツ反で結核菌の感染を診断することが困難であるため、IGRAが普及する前はさまざまな工夫が行われていた。代表的なものとして平成18年に当時の日本結核病学会予防委員会から公表されたツ反の結果に基づく措置のための基準<sup>3)</sup>を表3に示した。BCG接種歴があり、接触歴がない場合の陽性基準で発赤40mmを用いれば、207名中、発赤長径39mm以下の167名を陰性と判定することができ、偽陽性率は20%以下にすることはできる。その他にも海外では硬結長径で判定することが一般的であることから、郷に従えということから硬結長径20mm（それにこだわるのであれば

CDCが示している表4右列の基準<sup>4)</sup>のように硬結長径15mmとすべきかもしれないが)を陽性基準とすると、先の207名の初回硬結長径の図2のヒストグラムで示したように分布しており、硬結長径19mm以下の169名が陰性になり、偽陽性率は発赤長径40mm以上とほぼ同様に20%以下にすることもできる。このように何らかの根拠をもとに未感染者を意図的に陰性と判定をすることは可能ではあるが、判断する医師によって結果は大きく変わるという状態は、BCG接種歴のある対象者に関して、ツ反で判定された診断書は信頼に値しないということを示している。

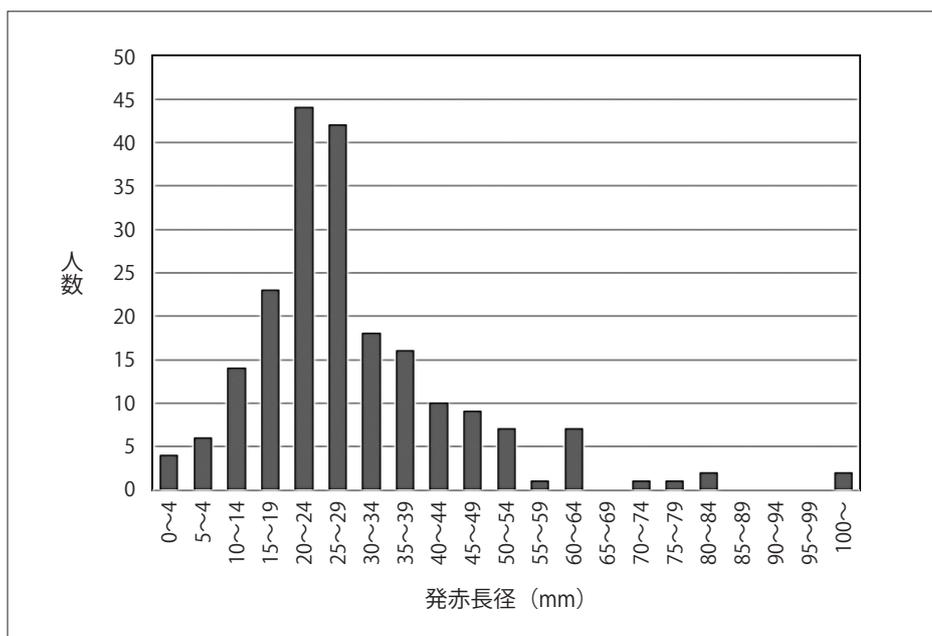


図1 医療系学部新生のツ反初回発赤長径のヒストグラム

表2 一般診断用精製ツベルクリンの判読の基準

反 応	判 定	符 号
発赤の長径9mm以下	陰 性	(-)
発赤の長径10mm以上	陽 性	弱 陽 性 (+)
発赤の長径10mm以上で硬結を伴うもの		中 等 度 陽 性 (++)
発赤の長径10mm以上で硬結に二重発赤、水ほう、壊死等を伴うもの		強 陽 性 (+++)

表3 ツ反の結果に基づく措置のための基準

		接触歴*	
		なし	あり
BCG 接種歴	なし	硬結15mm以上 または 発赤30mm以上	硬結5mm以上 または 発赤10mm以上
	あり	硬結20mm以上 または 発赤40mm以上	硬結15mm以上 または 発赤30mm以上

\*原則として喀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。

表4 米国におけるツベルクリン反応の診断基準

硬結 5 mm 以上で陽性	硬結 10mm 以上で陽性	硬結 15mm 以上で陽性
<ul style="list-style-type: none"> <li>● HIV 感染者</li> <li>● 最近、結核患者と接触した者</li> <li>● 胸部X線検査で結核の既往による線維性変化を有する者</li> <li>● 臓器移植患者</li> <li>● その他の理由で免疫が抑制されている者（ステロイド薬やTNF-<math>\alpha</math>阻害薬使用患者など）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 結核蔓延国からの（5年未満の）移民</li> <li>● 注射麻薬中毒者</li> <li>● リスクの高い集合生活施設の住民と従業員</li> <li>● マイコバクテリアの研究施設の職員</li> <li>● 臨床的にリスクの高い状態にある者</li> <li>● 4歳未満の小児</li> <li>● ハイリスク患者と接触のある乳幼児・小児・若年者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● リスクが明らかでない者</li> </ul>

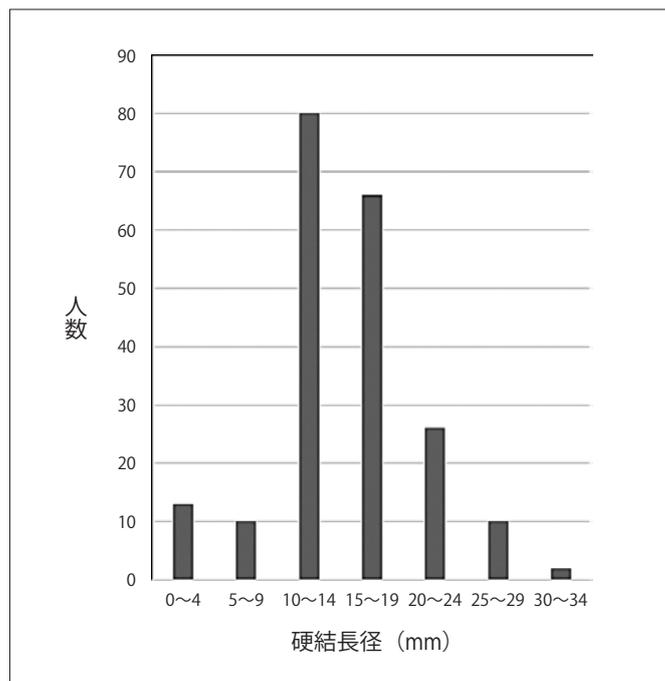


図2 医療系学部新入生のツ反硬結長径のヒストグラム

### 未感染者を意図的に陰性と判定することの利点と欠点

表3や表4のような基準を用いて未感染者を意図的に陰性と判定すれば、前述の偽陽性という結果によって起こる可能性がある不利益を回避することはできる。しかし、結果が正しくても方法が不相当であるため新たな不利益を招く可能性がある。

留学期間中に接触者健康診断の対象になることは稀で、その際にどのような展開になるかという報告は目にしないが、先の207名のうち強陽性者を除いた161名に初回の2週間後に実施された2回目のツ反結果から、もし接触者健康診断でツ反が実施された場合の展開をある程度予測することは可能である。海外でもBCG接種により偽陽性になることは注意喚起されている<sup>4)</sup>が、こちらで作成した診断書でツ反が陰性となっていた場合、ツ反での診断が有効と誤認させる可能性がある。

図3は横軸に161名の留学前の検査に相当する初回ツ反発赤長径、縦軸に留学先で接触者健康診断が実施された場合に相当する2回目ツ反硬結長径を示した分布図である。結核の感染によって初回と2週間後のツ反が大きく変化する可能性は極めて低いので、すべて初回のツ反によって引き起こされた変化といえる。CDCの接

触者健康診断におけるツ反の陽性基準<sup>4)</sup>は表4の左列にあるように5mm以上ということになる。初回ツ反発赤長径が9mm以下で陰性と判定される10名中、2回目のツ反硬結長径が5mm以上になったのは6名で、偽の陽転率は60%である。さらに初回発赤長径39mm以下で陰性と判定された場合、161名中2回目の硬結長径が5mm以上になっているのは155名で、偽の陽転率は96%にも及ぶ。図4に初回と2回目の硬結長径の変化を示したが、初回の硬結長径14mm以下で陰性と判定される97名中、2回目の硬結長径が5mm以上になっているのは91名で偽の陽転率は94%、初回の硬結長径19mm以下で陰性とした場合は153名中147名が陽転したと判定されることになる(偽の陽転率96%)。このように未感染者を意図的に陰性と判定した場合、接触者健康診断が実施されればほぼ全員が陽転してしまうことになると予想される。結核菌の排菌患者との接触によりツ反が陽転したということになれば潜在性結核感染症と診断されることになり、不必要な治療を勧められることになるだけでなく、留学先の感染対策担当者に誤った情報を提供して混乱させるか、初回の診断書をツ反で作成した日本の医療レベルが低いあるいは不誠実と呆れられることになると予想される。

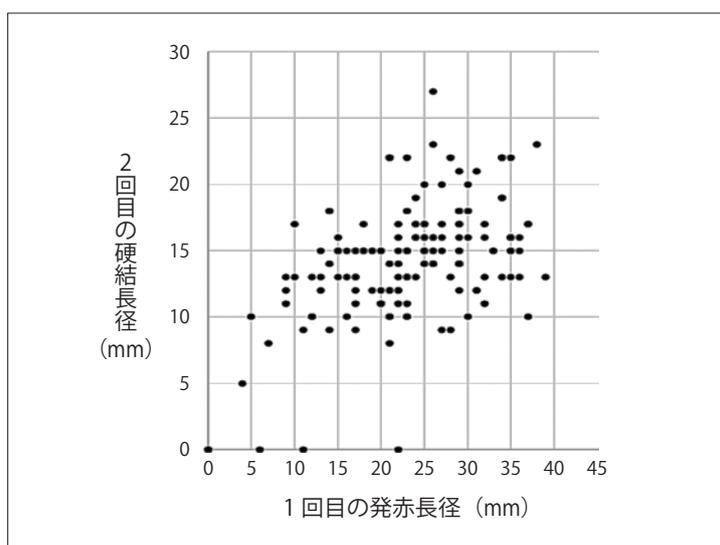


図3 医療系学部新入生の二段階ツ反による変化。初回発赤長径と2回目硬結長径の関係

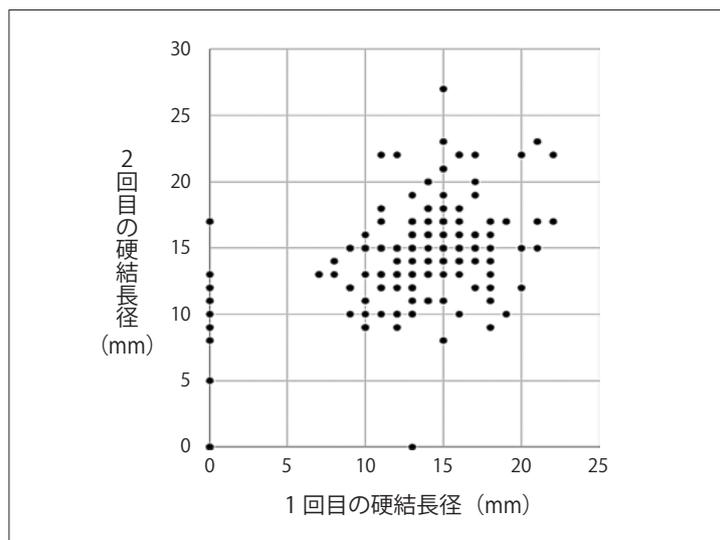


図4 医療系学部新入生の二段階ツ反による硬結長径の変化

### 留学を希望する学生から相談を受けた場合の対応について

留学の受け入れ側が結核菌感染の免疫学的検査を求める目的は結核の集団感染リスクの低減と万一の場合の事後措置を円滑にするためであるから、前述のような偽の陽性や陽転などは、受け入れ側の意に則していない情報でしかなく、送り出す側の信頼を損ねかねないものである。したがって、留学を希望する学生の健康診断書で結核菌感染の有無についてツ反またはIGRAの実施が求められていた場合、両者の特徴を説明し、検査費用はツ反の方が安い場合が多い（一般にツ反は5000円程度、IGRAは10000円程度が予想される）が、BCG接種歴（母子健康手帳あるいは上腕の癍痕から確認）がある場合は、高い確率で陽性になり、胸部X線検査（料金は一般に数千円程度）の追加が必要になること、強陽性になった場合、長期間、癍痕が残り、場合によっては皮膚科的治療の適用になること、さらには、本当に感染していないか、結局、IGRAで確認することになりかねないこと、陰性であっても役に立たない情報提供にしかならないことなどツ反の問題点と、IGRAであれば陰性は当然として、陽性であっても事後措置について検討する価値があることを説明し、最初

からIGRAで受検するように指導することが適切と思われる。

### 結語

留学のための診断書における結核検査について、BCG接種の既往がある対象者にツ反を用いた場合の問題点について解説した。

本論文の要旨は、第57回全国大学保健管理研究集会（2019年10月10日、札幌市）において発表した。

### 文献

- 1) 日本結核病学会予防委員会. インターフェロングamma遊離試験使用指針. 結核 2014 ; 89 : 717-725.
- 2) 日本 BCG 製造株式会社. 一般診断用精製ツベルクリン添付文書 (2019年7月改訂). 2019.
- 3) 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.
- 4) CDC. TB Elimination. Tuberculin Skin Testing. <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.pdf> (cited 2020-01-31).