

当院の結核ハイリスク医療従事者における QuantiFERON®TB-2Gの検討

矢野 修一 小林賀奈子 池田 敏和 徳田 佳之
唐下 泰一 石川 成範 竹山 博泰

要旨：〔目的〕結核ハイリスク群と考えられる当院職員に対し QuantiFERON®TB-2G (以下 QFT) を施行し、その結果から当院の結核感染対策を評価した。〔方法〕結核ハイリスク群と考えられる当院職員40名に対し QFT を施行した。結核病棟勤務の医師 (以下 D群)、結核病棟勤務看護師 (以下 N群)、およびその他のハイリスク群 (以下 O群) の3群に分類し、各群における QFT からみた結核感染率や二段階ツベルクリン反応等との関連について検討した。〔結果〕対象職員における QFT 陽性率は4/40 (10.0%) で、判定保留を含む感染率は6/40 (15.0%) と高率であった。N群での感染率は0%であったが、D群およびO群では感染率がそれぞれ27.3%、20.0%と高率であった。しかし当院の感染防止マニュアル施行後に採用されたすべての対象職員において QFT は陰性であった。〔考案〕当院の結核ハイリスク群における QFT から求めた結核感染率は高率であったが、感染防止マニュアルを施行後に採用されたハイリスク群では全員 QFT 陰性であり感染防止マニュアルが有用であった。〔結論〕感染防止マニュアル施行後に採用されたハイリスク群には QFT から判定した感染はなかったと考えられる。

キーワード：ハイリスク群、感染防止マニュアル、QuantiFERON®TB-2G

はじめに

末梢血免疫細胞の特異抗原刺激に対するインターフェロン γ (以下 IFN γ) 応答を定量化することが可能になり、その簡易キットが開発された〔QuantiFERON®-TB (以下 QFT)、Cellestis 社、オーストラリア〕¹⁾。本邦でも2005年4月に体外診断薬として使用が承認され、ついで2006年1月には健康保険にも採用された。

今回、われわれは結核ハイリスク群と考えられる当院職員に対し QFT を施行し、ハイリスク群での陽性率および結核感染率を求め、当院の結核感染対策を評価した。

対象および方法

当院における結核ハイリスク群と考えられる職員42名に対し、QFT を外部委託 (株式会社ファルコバイオシステムズ) にて施行した。対象職員を結核病棟勤務の医

師 (以下 D群) 11名、結核病棟勤務の看護師 (以下 N群) 15名、およびその他のハイリスク群 (以下 O群) 16名の3群に分類した。QFTの結果を、以前に施行した二段階ツベルクリン反応 (以下、二段階ツ反) 検査値等と比較検討した。O群には気管支鏡検査担当看護師4名および外来看護師8名、細菌検査担当検査技師3名および結核病棟看護助手1名が含まれる。当院では1999年より全職員に対し二段階ツ反を施行し、各個人のツ反基礎値を把握している²⁾。その後は毎年、ハイリスク群のうち前年のツ反が弱い反応であった者 (強陽性を示さず発赤径が30 mm以下の者。以下、弱反応群) および新規採用者に対しツ反検査を繰り返し施行している³⁾。弱反応群および新規採用者では2006年7月施行のツ反結果を使用した。QFT値が0.35 IU/ml以上を陽性、0.10 IU/ml以上~0.35 IU/ml未満を判定保留とし、「クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針」の解説⁴⁾に従い判定保留の者も

Table 1 Comparison of parameters in three groups

	D group	N group	O group	All
Age (yr)	44.6 ± 10.9	38.7 ± 12.7	42.5 ± 8.0	41.7 ± 10.7
Sex (Male/Female)	10/1	0/14	2/13	12/28
Size of erythema (mm)	39.6 ± 18.2	43.5 ± 17.0	34.4 ± 14.5	39.1 ± 16.5
Size of induration (mm)	18.6 ± 10.2	22.3 ± 9.0	15.0 ± 7.7	18.6 ± 9.2
ESAT-6 (IU/ml)	0.20 ± 0.50	0.04 ± 0.00	0.17 ± 0.45	0.13 ± 0.37
CFP-10 (IU/ml)	0.33 ± 0.73	0.04 ± 0.00	0.08 ± 0.16	0.14 ± 0.40

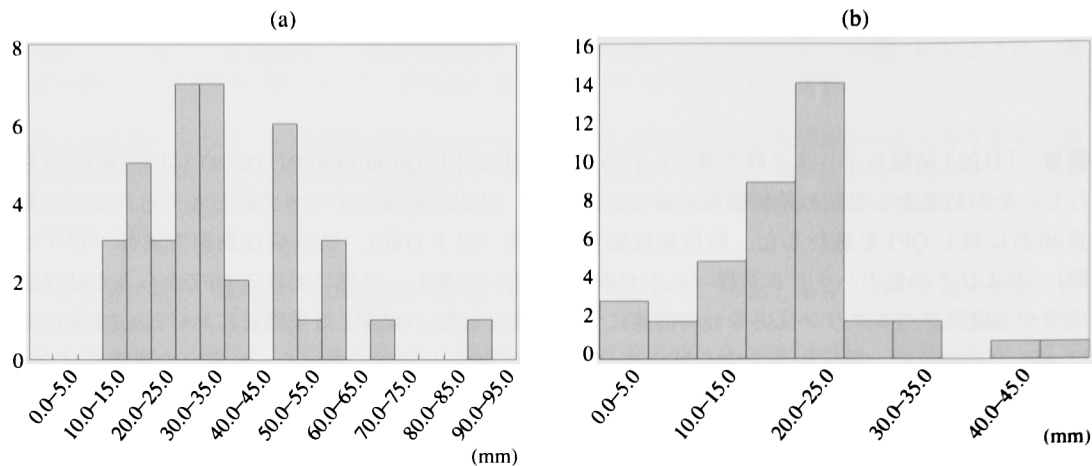


Fig. 1 Distribution of size of tuberculin skin test. (a) erythema diameter, (b) induration diameter

Table 2 QFT positivity in three groups

	Tested		Positive (%)	Probable (%)
D group	11	ESAT-6	2 (18.2)	0 (0)
		CFP-10	2 (18.2)	1 (9.1)
		Either	2 (18.2)	1 (9.1)
N group	14	ESAT-6	0 (0)	0 (0)
		CFP-10	0 (0)	0 (0)
		Either	0 (0)	0 (0)
O group	15	ESAT-6	2 (13.3)	1 (6.7)
		CFP-10	2 (13.3)	0 (0)
		Either	2 (13.3)	1 (6.7)
All	40	ESAT-6	4 (10.0)	1 (2.5)
		CFP-10	4 (10.0)	1 (2.5)
		Either	4 (10.0)	2 (5.0)

感染者に加えた。検査結果において QFT 値が 0.05 IU/ml 未満では正確な数値が表示されないため、便宜上 0.04 IU/ml とし統計処理した。結果は平均値 ± 標準偏差で表した。3 群間の比較は、Dunnnett 法で行い、2 変数間の相関は Pearson の相関係数を用いた。p < 0.05 を有意とした。

結 果

QFT を施行した 42 名のうち、結果が判定不能であった結核病棟看護師 1 名および検査技師 1 名の 2 名を対象から除外し、計 40 名の職員について今回の検討を行っ

た。判定不能の原因は急性気道感染による陰性コントロール高値のためと推測された。

Table 1 に 3 群間の年齢、性別、二段階ツ反での発赤径および硬結径、ESAT-6 および CFP-10 により産生された IFN- γ 産生量を示す。性別以外はいずれも差は認めなかった。年齢別にみると、D 群では 60 歳代、50 歳代、40 歳代、30 歳代がそれぞれ 1 名、3 名、2 名、5 名であり、N 群では 50 歳代、40 歳代、30 歳代、20 歳代がそれぞれ 3 名、5 名、1 名、5 名であり、O 群では 50 歳代、40 歳代、30 歳代がそれぞれ 4 名、4 名、7 名であった。Fig. 1 にはそれぞれ対象職員の二段階ツ反の発赤径および硬結径のヒストグラムを示す。発赤径では平均 39.1 mm、硬結径では平均 18.6 mm の右方に長い裾野を引く正規分布に近似した分布を示している。それぞれのグループにおける ESAT-6 および CFP-10 に対する IFN- γ 産生量による判定を Table 2 に示す。D 群で QFT 陽性者は 2 名、判定保留 1 名、N 群はすべての者が QFT 陰性、O 群では 2 名が QFT 陽性で、判定保留 1 名であった。QFT 陽性率は D 群で 18.2%、N 群で 0%、O 群で 13.3% であり、全体では 10.0% であった。また判定保留を含めた感染率は、D 群で 27.3%、N 群で 0%、O 群で 20.0% であった。年齢ごとの QFT 陽性率は 20 歳代 0/5 (0%)、30 歳代 1/13 (7.7%)、40 歳代 2/11 (18.2%)、50 歳代 0/10 (0%)、60 歳代 1/1

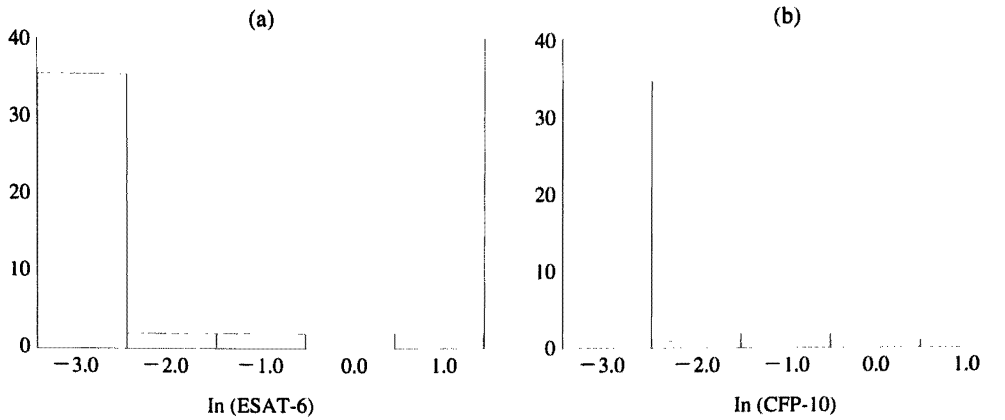


Fig. 2 Log-transformed values of IFN- γ in high-risk group. (a) ESAT-6, (b) CFP-10

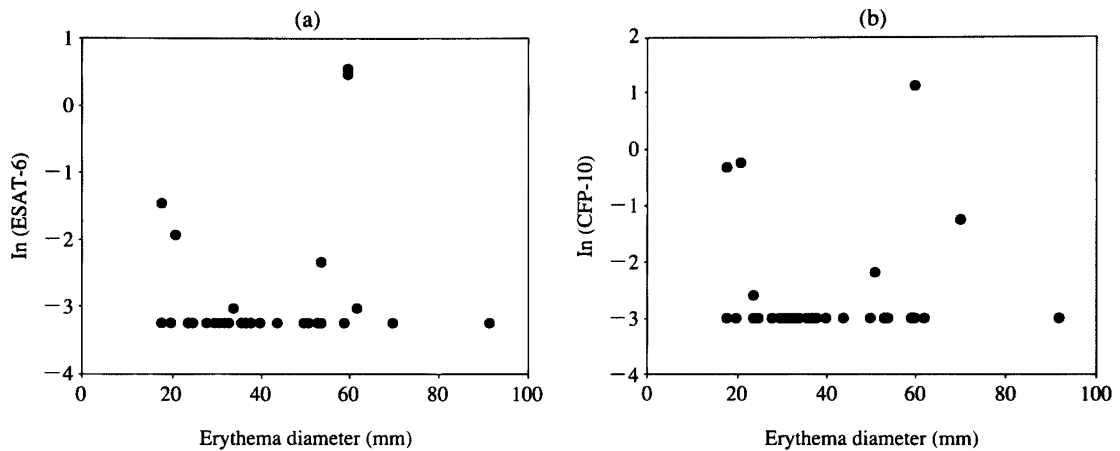


Fig. 3 Correlation between tuberculin reaction and IFN- γ . (a) ESAT-6, (b) CFP-10

(100%)であった。

当院の感染防止マニュアルが施行される以前から勤務する職員における感染率はD群では3/6 (50.0%), N群では0/2 (0%), O群では3/8 (37.5%)で高率であったが、感染防止マニュアル施行後に採用された職員 (D群5名, N群12名, O群7名)の全員がQFT陰性であった。当院において過去5年間に結核の院内感染と思われる事例の発生はなかったことより、今回の結果においてQFT陽性者および判定保留者に対しては特別な対応はしなかった。

ESAT-6およびCFP-10に対するIFN- γ 産生量 (対数変換値)の分布はそれぞれFig. 2に示す。二段階ツ反発赤径の結果とQFTの関係をFig. 3に示すが、相関関係は認めなかった。硬結径に関しても同様に相関は認めなかった。

IFN- γ 応答について、ESAT-6に対する反応とCFP-10に対する反応の関連を、IFN- γ 産生量 (対数変換値)でみたものがFig. 4である。

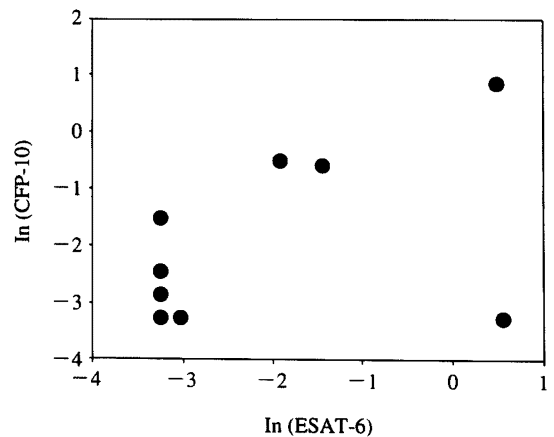


Fig. 4 Correlation between ESAT-6 and CFP-10 in high-risk group

考 案

QFTに関する報告が多数されるようになり本邦のようにBCG接種が広範に行われている状況でも結核感染の診断に非常に有用であることがわかってきた。一方、感染源への曝露の時期から反応が陽性になるまでの時間経過やさらに長期の応答の消長、化学予防や化学療法の影響など、未だその診断特性についても知見が十分ではない⁵⁾。

当院では院内結核感染対策の一つの柱として1998年に感染防止マニュアルを作成し施行した。それに伴い、1999年から採用職員の二段階ツ反検査および結核病棟の陰圧化とN95マスクの使用を開始した。またハイリスク群のうち弱反応群に対するツ反や新採用者に対する二段階ツ反を以後毎年施行してきている²⁾³⁾。さらに当院での小規模院内感染事例発生時には前年施行した二段階ツ反の結果から不必要な予防投薬を防ぐことができた経験がある⁶⁾。今回当院の結核ハイリスク群に対しQFTを施行することによりハイリスク群での感染率の実態を把握し、当院の結核感染対策の評価と今後の方針を検討した。

これまで結核ハイリスク群でのQFTの報告がいくつかある。中島らの報告⁷⁾では複十字病院の332人の職員のうちQFT陽性率は9.9%と報告し、小川らの報告⁸⁾ではハイリスク・グループ職員の4/50(8.0%)がQFT陽性であったと報告している。今回の当院でのQFT陽性率は4/40(10.0%)とほぼ同様であった。今回の対象職員の平均年齢は41.7歳で、QFT陽性率10.0%および感染率15.0%であった。これを日本人の年齢別にみた結核既感染率⁹⁾と比較すると30歳代で3.1%、40歳代で8.5%に比べ高率であった。また対象人数が少ないため直接比較は難しいが、当院のQFT陽性率の30歳代の7.7%、40歳代の18.2%はいずれも日本人の年齢別にみた結核感染率と比べ高率であった。「クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針」の解説⁴⁾によれば、「疑陽性の場合に明らかに集団感染を生じている(その人が属する対象集団のQFT検査陽性率が高い、例えば10%以上あるような場合)事例については、その疑陽性者も化学予防の対象としたほうがよい」との記載があるため、今回の検討でも判定保留も感染者とした。結核感染率はN群では0%であったがD群およびO群ではそれぞれ27.3%、20.0%と高値であった。N群では14名中12名が感染防止マニュアル施行後の採用職員であり、結核患者との接触の頻度は多いものの結核病棟でのN95マスク着用や結核病棟陰圧化により結核感染の予防が十分できていたと考えられた。当院では結核病棟は廊下を含めて陰圧化しており、多剤耐性患者や大量排菌患者は可能なかぎり個室管理としてい

る。また看護師詰め所や休憩室は、陰圧化しユニット化された結核病棟とは二重扉で分離されている。なお、感染防止マニュアル施行前の結核病棟勤務看護師に対しては今回の検査は施行していないため今後の検討が必要である。

一方、結核の診断がつく前に結核患者に接触することが多いD群やO群では結核感染にさらされる危険性が高い可能性も考えられたが、D群およびO群でも感染防止マニュアルが施行されて以降に採用された職員では全員QFTが陰性であった。従って、ハイリスク群間の感染率の差は感染防止マニュアル施行後採用された職員数が影響していると考えられ、感染防止マニュアルの有用性が証明された。しかし全体としては陽性率が10.0%、感染率が15.0%と高値であることは間違いない事実である。QFT陽性者がどの時点で陽性化したのかは今回の評価からは推定不可能だが、マニュアル施行後の採用者からは陽性者を含む感染者は1例も出ていないことからマニュアル施行以前に感染した可能性が強いと考える。

「クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針」の解説⁴⁾において「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(中略)今後はツ反検査を廃止してQFTを行うべきである」と記載されている。今回の検討において感染防止マニュアルの施行が感染対策に十分役立っていることが示され、今後とも感染防止マニュアルの遵守に努めると共に新採用時の二段階ツ反は廃止し、QFTに置き換え、院内感染事例発生時の接触者検診も全面的にQFTに変更する方針である。

問題点として、QFTは何年ごとに繰り返すのか、対象者はハイリスク群だけでよいのか、QFT陽性者に対する対応はどのようにすべきか、などがあり、コストベネフィットを考慮して今後検討すべきである。

文 献

- 1) Streeton JA, Desem N, Jones SL: Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2: 443-450.
- 2) 矢野修一, 宍戸真司, 三上真顕, 他: 当院職員における二段階ツベルクリン反応検査成績の検討. *結核.* 2000; 75: 493-498.
- 3) 矢野修一, 宍戸真司, 小林賀奈子: 当院における二段階ツベルクリン反応検査1年および2年後のツベルクリン反応. *結核.* 2002; 77: 605-608.
- 4) 鈴木公典: 「クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針」の解説. 「QFTのQ&Aと使用指針の解説」, 森亨監修, 結核予防会, 東京, 2006, 7, 29.
- 5) 原田登之, 森 亨, 宍戸真司, 他: 集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON®TB-2Gの有効性の検討. *結核.* 2004; 79: 637-643.
- 6) 矢野修一, 宍戸真司, 小林賀奈子, 他: 院内結核感染

- 事例における二段階ツベルクリン反応の有用性. 結核. 2001; 76: 615-618.
- 7) 中島由槻, 原田登之, 樋口一恵, 他: 結核診療施設職員における結核感染の状況— QuantiFERON-Goldによる感染診断の試み—. 結核. 2004; 79: 197.
- 8) 小川賢二, 多賀 収, 山田憲隆, 他: 当院職員におけるQFT-2G (ESAT6, CFP10) とツベルクリン反応の比較. 結核. 2004; 79: 198.
- 9) 森 亨: 結核の集団発生. 「結核」, 泉孝英監修, 医学書院, 東京, 2006, 421.

————— Original Article —————

USE OF QuantiFERON®TB-2G TEST ON HIGH-RISK GROUPS OF TUBERCULOSIS INFECTION AT OUR HOSPITAL

Shuichi YANO, Kanako KOBAYASHI, Toshikazu IKEDA, Yoshiyuki TOKUDA, Hirokazu TOUGE, Shigenori ISHIKAWA, and Hiroyasu TAKEYAMA

Abstract [Purpose] To investigate the infection rate of tuberculosis in high-risk employees at our hospital.

[Methods] We measured interferon gamma levels in 40 employees and evaluated the infection rate in doctors working in the Tuberculosis Ward (D group), nurses in the Tuberculosis Ward (N group), and other high-risk employees (O group).

[Results] The overall infection rate including probable infection was 6/40 (15.0%). The infection rate in the N group was 0%, while those in the D and O groups were 27.3% and 20.0% respectively. No new infection of tuberculosis was observed after the introduction of tuberculosis infection measure manual of our hospital.

[Conclusion] Our hospital's tuberculosis infection measure manual was effective in decreasing the new tuberculosis

infection despite a high infection rate in high-risk employees at our hospital.

Key words: High-risk group, Hospital infection measure, QuantiFERON®TB-2G

Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Matsue National Hospital

Correspondence to: Shuichi Yano, Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Matsue National Hospital, 5-8-31, Agenogi, Matsue-shi, Shimane 690-8556 Japan. (E-mail: yano@matsue.hosp.go.jp)