

クオンティフェロン®TB-2G検査陰性者から複数の発病者が発生した集団感染事例について

¹山口 淳一 ¹大場 有功 ¹金田 美恵 ¹内田紀代美
¹石川 洋 ²鈴木 公典 ³八木 毅典 ³佐々木結花
³山岸 文雄

要旨：〔目的〕定期外健康診断にクオンティフェロン®TB-2G検査（以下 QFT 検査）を応用する際の留意点を明らかにすることを目的とする。〔対象と方法〕30代男性の肺結核患者（bⅡ2, ガフキー 9 号, 咳症状 1.5 カ月）を端緒として実施した会社の定期外健康診断の経過と結果を分析する。〔結果〕40 歳未満の 43 名に対して、2 カ月後の定期外健康診断において、ツベルクリン反応検査, QFT 検査, 胸部エックス線検査を行い、6 カ月後の定期外健康診断において、胸部エックス線検査を実施した。また、9 カ月後に 2 回目の QFT 検査および胸部 CT 検査を実施した。2 カ月後のツベルクリン反応検査は二峰性の分布を示し、QFT 検査では 10 名が陽性、2 名が疑陽性であった。QFT 検査陽性・疑陽性の 12 名を化学予防としていたところ、6 カ月後の胸部エックス線検査で、QFT 陰性者から 2 名の肺結核患者が確認され、さらに 9 カ月後の胸部 CT 検査により 5 名の発病者が確認された。2 回目の QFT 検査では、発病者 7 名のうち 3 名が陽性または疑陽性であった。〔考察と結論〕QFT 検査の結核患者における感度は 80～90%とされており、偽陰性の可能性は無視できない。今回の経験を踏まえ、集団定期外健康診断において、QFT 陽性・疑陽性者の割合が高かったり、ツベルクリン反応が明らかな二峰性の分布を示すなど、感染者が多数含まれている可能性が濃厚な集団では、以下に留意することが必要と考えられる。①化学予防の対象者は、QFT 検査結果のみでなく、ツベルクリン反応検査、接触状況などを総合的に判断して決定すべきである。②QFT 検査陰性だった者についても、胸部 X 線検査の経過観察を行うべきである。

キーワード：クオンティフェロン®TB-2G 検査, 定期外健康診断, 偽陰性, 化学予防

1. はじめに

結核感染の診断を既往の BCG 接種の影響を受けずに行うことのできる体外診断薬として、クオンティフェロン®TB-2G 検査（以下 QFT 検査）が開発され、わが国でも 2006 年 1 月から保険収載され、全国的な普及が図られている。

ツベルクリン反応検査（以下、ツ反応検査）は、結核菌由来の蛋白混合物に対する生体の遅延型アレルギー反応を利用して、発赤・硬結の大きさなどを定量化し、結核菌による感染の有無を判断する唯一の方法であった

が、BCG 接種や非結核性抗酸菌感染によっても陽性反応が起き、ツ反応検査の結果だけで、その感染を明確に判断することができないという大きな問題があった。

そのため、保健所等で接触者健診の結果から化学予防の対象者、すなわち感染者を判断するに当たっては、BCG 接種歴、ツ反応検査の結果、感染源の排菌状況、感染源との接触状況など、多くの因子を用いて、総合的に判断してきている¹⁾。しかしながら、このような手法の場合は、「本当は結核感染を受けていない人を結核既感染とする場合（過剰診断）」と「感染を受けた人を未感染とする誤り（見落とし）」があり、特に後者による

¹千葉市保健所, ²財)ちば県民保健予防財団, ³国立病院機構千葉東病院

連絡先：山口淳一, 千葉市保健所保健指導課, 〒261-8755 千葉県千葉市美浜区幸町 1-3-9
(E-mail: junichi-yamaguchi@city.chiba.jp)
(Received 29 Jan. 2007 / Accepted 6 Apr. 2007)

結核の発病を恐れるあまりに、本来は不必要な化学予防を行っているのではないかと指摘されてきた。

QFT検査は、既往のBCG接種の影響を受けずに判断できる画期的な検査方法として、特に日本のように、ほとんどの国民がBCGを接種していて、ツ反応検査の診断的な価値が低くなっているような場合に、有用性が非常に高いと考えられる。当所においても、2004年度から、接触者健診の際に、必要に応じてQFT検査を併用し、化学予防の対象者を判断するために活用してきた。

今回、2005年度に実施した管内の会社の定期外集団健診において、QFT検査で陰性と判定された者の中か

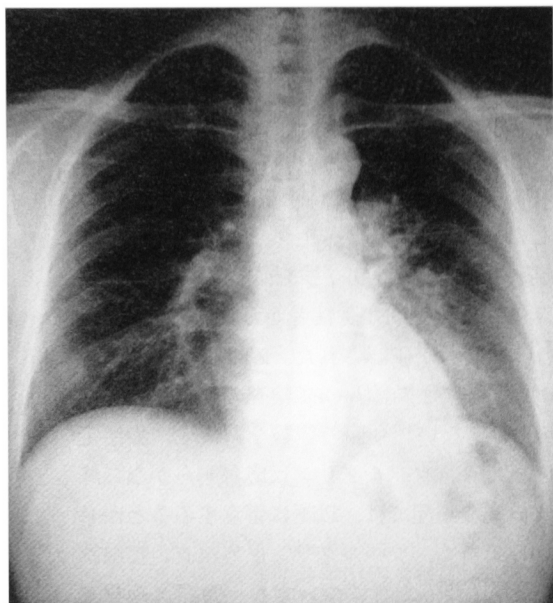


Fig. 1 Chest X-ray of the primary patient

ら、半年後の定期外健診で発病者を確認したので、報告するとともに、定期外集団健診にQFT検査を利用する際の留意点について考察する。

2. 患者の概要

(1) 初発患者

35歳、男性研究員、肺結核。bⅡ2、ガフキー9号、咳症状1.5カ月。2005年3月中旬ごろから咳症状があり、近医受診したが、症状が改善せず、体重減少があった。胸部エックス線検査および喀痰検査を実施し、肺結核と診断され、同年5月6日に入院した。入院するまでの間は、土日・休日を除き、毎日職場に出勤しており、最終接触日は4月28日である。入院時の胸部エックス線写真をFig. 1に示す。

(2) 職場環境

勤務者は57名。39歳以下の勤務者は44名。職場は、鉄筋コンクリート3階建ての自社ビルで、各フロアが約100 m²の広さで、中央に吹き抜けがある。各階に実験室があるが、事務スペースには、壁等の仕切りはない。各階の実験室では、グループごとに研究を行っており、事務室内と実験室内での業務時間は、半々程度の割合であった。

3. 定期外集団健康診断とその結果

以下に、39歳以下の接触者についての定期外健診の結果について、QFT検査を中心として示す。なお、40歳以上の接触者については、全経過を通じて、胸部エックス線検査では、全員異常を認めなかった。

(1) 2カ月後健診

6月下旬に勤務者全員（妊娠中の者を除く56名）に胸

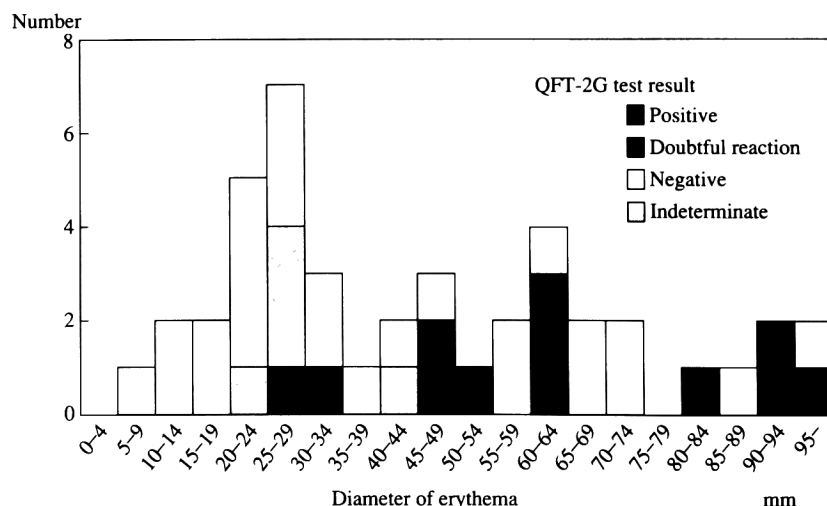


Fig. 2 Histogram of erythema in tuberculin skin test and QFT-2G test results of 43 workplace colleagues who had contact with the primary patient

部エックス線検査を行った。39歳以下の43名（1名はアトピー性皮膚炎のために実施せず）に対しては、ツ反応検査を行い、7月15日から7月28日にかけて（最終接触から10～14週後）、1回目のQFT検査を実施した。検査は、(財)結核予防会結核研究所に依頼して行った。

Fig. 2に、ツ反応検査のヒストグラムを示す。陰性者は1名で、25～29 mmと60～64 mmにピークをもつ明らかな二峰性のパターンを示している。QFT検査陽性者は10名（ツ反応検査30 mm以上が9名、30 mm未満が1名）で、疑陽性者は2名（ツ反応検査は30 mm以上）であった。以上より、QFT検査が陽性・疑陽性の12名を化学予防の対象とした。1年後の時点において、この12名の化学予防対象者からの発病は認められていない。

(2) 6カ月後健診

2005年12月上旬から2006年1月上旬にかけて、勤務者全員（57名）に胸部エックス線検査を行った結果、2名の肺結核の発病者が発見された。Table 1に示す症例1は、11月初旬ごろから咳症状があり、近医にて投薬を受けていたが、12月上旬の胸部エックス線検査で胸部陰影を指摘され、喀痰検査でガフキー3号が検出された。症例2は、特に咳症状はなく、2006年1月上旬の

胸部エックス線検査で肺結核と診断された。症例1、症例2共に、当初のQFT検査は陰性であった。

(3) 2回目のQFT検査

6カ月後の胸部エックス線検査により、2名の発病者が発見されたため、1月31日から2月9日にかけて（最終接触から約9カ月後）、39歳以下の43名（1名は検査拒否）について、2回目のQFT検査を実施した。なお、2回目の検査は、(財)ちば県民保健予防財団において実施した。

その結果、新たに疑陽性者が2名（症例1および症例2）、陽性者が1名（症例3）見出された。症例3は、病変が胸縦隔に重なり、6カ月後の胸部エックス線検査では異常陰影は認められなかったが、CT検査で肺結核と診断され、ガフキー2号であった。なお、症例1および2については、同時に採血した検体を用いて、(財)結核予防会結核研究所で行ったQFT検査では陰性（ESAT-6: 0.069, CFP-10: 0.028 および ESAT-6: 0.06, CFP-10: -0.019）であった。

1回目のQFT検査結果と2回目のQFT検査の結果のまとめをTable 2に示す。当初、陰性だった27名のうち、19%にあたる5名が9カ月後には陽性または疑陽性

Table 1 Pulmonary tuberculosis cases whose QFT-2G test results were negative after 2 months of the last contact with the primary patient

Case	Age	Sex	X-ray	Gaffky	Tuberculin reaction (after 2 months)	QFT-2G (after 2 months)			QFT-2G (after 9 months)		
						Result	ESAT-6 (IU/ml)	CFP-10 (IU/ml)	Result	ESAT-6 (IU/ml)	CFP-10 (IU/ml)
1	25	M	I II 2	3	15×14/89×34	Negative	0.071	0.008	Doubtful reaction	0.065	0.103
2	37	F	I III 2	0	21×19/74×57	Negative	0	-0.01	Doubtful reaction	0.163	0.035
3	28	M	I III 1	2	11×10/31×22	Negative	0.005	0.057	Positive	0.274	0.82
4	37	M	I II 1	0	15×14/59×35	Negative	-0.005	-0.014	Negative	-0.145	-0.104
5	24	F	b III 1	0	19×16/46×32	Negative	-0.004	-0.002	Negative	-0.064	-0.073
6	39	M	r III 1	0	18×16/58×53	Negative	-0.014	-0.033	Negative	-0.093	-0.048
7	34	F	r III 1	0	9×8/24×22	Indeterminate	-0.007	-0.014	Negative	-0.068	-0.044

Table 2 Change of QFT-2G test results

QFT-2G test result		(Note)
After 2 months	After 9 months	
Negative = 27	Negative = 22	(3 developed pulmonary tuberculosis.)
	Doubtful reaction = 4	(2 developed pulmonary tuberculosis.)
	Positive = 1	(1 developed pulmonary tuberculosis.)
Doubtful reaction = 2	Negative = 1	
	Doubtful reaction = 1	
Positive = 10	Negative = 2	
	Doubtful reaction = 4	
	Positive = 3	
	Not examined = 1	
Indeterminate = 5	Negative	(1 developed pulmonary tuberculosis.)

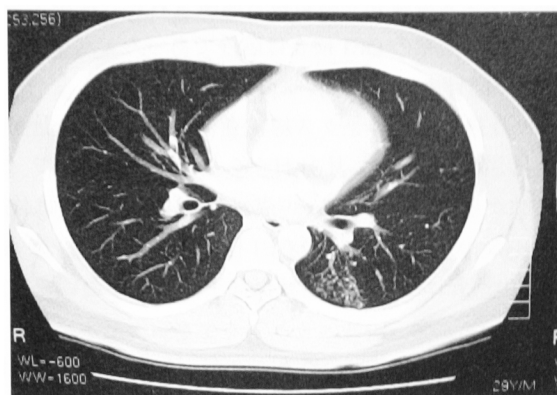


Fig. 3 Chest CT scan of Case 3

であった。一方、当初陽性・疑陽性だった12名のうち、3名(25%)が陰性化していた。1回目に判定不可であった5名は、2回目は全員が陰性であった。

(4) 胸部 CT 検査

2カ月後のQFT検査陰性者からの発病が2名確認されたため、QFT検査の結果にかかわらず、2カ月後に実施したツ反検査で発赤径が30mm以上の者13名全員に、新たに化学予防を勧奨した。また、6カ月後健診の後に、化学予防の対象となった者に行った胸部CT検査により、発病者(症例3)が発見されたため、3月中旬から下旬にかけて、他の化学予防対象者12名全員に対して、希望により胸部CT検査を実施した。その結果、さらに、4名の発病者が確認された(Table 1)。発病した7名のうち、症例1, 2, 4については、初発患者と同じ研究グループであったが、他の4例については、別のグループであり、年齢傾向などを含め、発病した7名に共通の因子は認められなかった。Fig. 3に症例3の胸部CT写真を示す。なお、現在までのところ、化学予防をしていない2カ月後のツ反検査が30mm未満の者(症例7を除く)からの発病者は確認されていない。

4. 考 察

QFT検査は、各保健所において、定期外健診の際に、化学予防対象者の決定のための判断材料の一つとして、その利用が多くなってきている。しかしながら、その利用に当たっては、QFT検査の性質を十分に熟知したうえで判断する必要があると思われる。

QFT検査は、結核菌に特異的な抗原蛋白であるESAT-6とCFP-10を全血に添加して血液中のT細胞を刺激し、産生されるインターフェロン γ を定量し、陰性コントロールの測定値との差で判定する。判定に当たっての基準値は、0.35 IU/ml以上を「陽性」、0.1 IU/ml未満を「陰性」、中間を「判定保留(疑陽性)」としている。また、

同時にマイトジェンによる非特異的な刺激によるインターフェロン γ 量も計測し、これが0.5 IU/ml未満の場合には、細胞性免疫応答が脆弱化しており、測定値に信頼性がないものとして、「判定不可」と判定される²⁾³⁾。

QFT検査の特性として、特異度については、Moriら⁴⁾の看護学生のボランティアに対する研究では98%と報告され、また、アメリカの観察⁵⁾では99.8%との報告もある。いずれにしても、QFT検査の特異度は、ほぼ100%に近く、きわめて高いものであり、偽陽性はほとんどないという特色がある。

一方、感度に関しては、Moriら⁴⁾は、治療開始1週間以内の患者118人のQFT検査陽性率は89.0%(95%信頼区間81.9~94.0%)であったとしている。また、CDCの成績⁶⁾では、同様に未治療の結核患者で陽性率が91%であった。その他、デンマークでの成績⁶⁾や韓国での成績⁷⁾等も総合すると、未治療の結核患者でのQFT検査陽性率、すなわち、本検査の感度は80~90%程度と考えるべきであり、偽陰性の存在を常に考慮しなければならないと言える。

ここで注意しなければならないのは、QFT検査の感度は、いずれも発病した患者で検討されたものであり、発病患者の10~20%はQFT検査が陰性であるということである。発病していない感染者のQFT検査の感度は不明であるが、仮に発病者と同じであると考えれば、感染者の10~20%は偽陰性を示すことになる。すなわち、真の感染者が10名含まれるような集団に対しQFT検査を行った場合、1~2名の偽陰性者が現れる可能性があるということになる。

今回の定期外健診では、2カ月後のQFT検査において、陽性・疑陽性率が27%(44人中12人)ときわめて高く、ツ反検査のヒストグラムで明らかな二峰性を示したことと合わせ、感染者が非常に多く含まれた集団であったと考えられ、このことが、QFT検査陰性者からの発病が多くなった要因であると思われる。すなわち、このような結核の感染率が高いと考えられる集団の場合には、QFT検査陰性者への対応には慎重を要するものと考えられる。

平成18年5月に日本結核病学会予防委員会により策定された「クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針」³⁾によると、「この検査で陰性であれば、その後の追跡は原則として不要である。ただし、陰性であっても潜在結核感染の可能性の大きい場合(所属集団の陽性率が高いとか、既に多くの二次発病患者があるとかの場合)は経過観察をしてもよい」としている。今回の経験を踏まえると、まず、ツ反検査のヒストグラムやQFT検査の陽性率などの結果から、その集団が感染者を多く含む集団であるのか、ほとんど感染者がいない集団と考えてよい

かの見究めが重要であると思われる。そのうえで、感染者が多数いる可能性が濃厚な集団においては、QFT検査が陰性であることを理由に対応を終了するのではなく、従前のとおり、ツ反応検査の結果や接触状況などから総合的に判断して化学予防の対象者を決定するべきであると考えられる。また、化学予防の対象とならない場合であっても、定期外健診としての胸部エックス線検査等による継続的な経過観察が必要であると考えられる。

5. まとめ

QFT検査を集団の定期外健診で利用する際には、ツ反応検査で明らかな二峰性のヒストグラムを示す集団や、QFT検査陽性・疑陽性者率が非常に高い集団など、結核の感染者が多数いる可能性が濃厚な集団では、以下の点について考慮する必要があると考えられる。

- ①化学予防の対象者を決定する際には、QFT検査のみを判断基準とすることなく、ツ反応検査、接触状況なども合わせた総合的な判断をするべきであること
- ②化学予防の対象としなかったQFT検査陰性者についても、胸部エックス線検査による経過観察を行うべきであること

(本研究の一部は、ちば県民保健予防基金事業助成によるものである。)

文 献

- 1) 森 亨編：「保健所における結核対策の強化の手引きとその解説」。結核予防会，東京，2000.
- 2) 森 亨監修：「QFTのQ&Aと使用指針の解説」。結核予防会，東京，2006.
- 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) 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. 2004；170：59-64.
- 5) Mazurek GH: インターフェロンγアッセイを用いた結核感染の検出。平成16年度国際結核セミナー。2005年3月（東京）.
- 6) Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, et al.: Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. Int J Tuberc Lung Dis. 2001；5：462-467.
- 7) Ravn P, Munk ME, Andersen AB, et al.: Prospective evaluation of a whole-blood test using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. Clin Diagn Lab Immunol. 2005；12：491-496.
- 8) Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al.: Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. JAMA. 2005；293：2756-2761.
- 1) 森 亨編：「保健所における結核対策の強化の手引きと

Original Article

OUTBREAK OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN WHICH TUBERCULOSIS DEVELOPED FROM QuantiFERON®-TB SECOND GENERATION (QFT-2G) TEST NEGATIVE PERSONS

¹Junichi YAMAGUCHI, ¹Yuko OOBA, ¹Mie KANEDA, ¹Kiyomi UCHIDA,
¹Yo ISHIKAWA, ²Kiminori SUZUKI, ³Takenori YAGI, ³Yuka SASAKI,
and ³Fumio YAMAGISHI

Abstract [Purpose] To clarify the points to be considered when QFT-2G tests are used in the contacts examination by public health center.

[Object & Method] We analyzed the results of contacts examination on 43 workplace colleagues (39 y/o and younger) of a pulmonary tuberculosis patient (*b*II2, Gaffky 9, cough for 1.5 months).

[Results] After two months of the last contact with the index case, tuberculin skin tests, QFT-2G tests and chest X-rays were undertaken. After 6 months, chest X-rays were taken, and after 9 months, QFT-2G tests and chest CT scans were also undertaken.

The tuberculin skin tests after two months showed a bimodal distribution, and 10 were QFT-2G positive and 2 showed doubtful reaction. The latter 12 persons underwent chemoprophylaxis. After 6 months, however, out of 31 QFT-2G negative persons, 2 developed pulmonary tuberculosis. Moreover, after 9 months, chest CT scans revealed 5 pulmonary tuberculosis patients. Three out of 7 new patients showed positive or doubtful reactions in QFT-2G tests undertaken after 9 months.

[Discussion and Conclusion] The sensitivity of QFT-2G tests is reported to be 80 to 90%, and the possibility of false negative is not negligible. We propose measures for public

health center to conduct the contacts examination as follows; In case of high QFT-2G positive (including doubtful reaction) rate and/or a bimodal distribution of tuberculin skin test result, many infected persons are likely to be included in the group; and the following measures are recommended;

1) Necessity of chemoprophylaxis should be judged considering both tuberculin skin test results and the situation of contact with the index case, and not only by QFT-2G test results.

2) QFT-2G negative persons also need to be followed with chest X-rays.

Key words: QuantiFERON®-TB second generation (QFT-2G), Contacts examination, False negative, Chemoprophylaxis

¹Public Health Office of Chiba City, ²Chiba Foundation for Health Promotion & Disease Prevention, ³National Hospital Organization Chiba-East National Hospital

Correspondence to: Junichi Yamaguchi, Department of Health Promotion, Public Health Office of Chiba City, 1-3-9, Saiwai-cho, Mihama-ku, Chiba-shi, Chiba 261-8755 Japan.

(E-mail: junichi-yamaguchi@city.chiba.jp)