

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

^{1,2}吉山 崇 ²原田 登之 ²樋口 一恵 ¹尾形 英雄

要旨：〔目的〕接触者検診としてのクオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G) 検査を、患者発見隔離開始何カ月後に行うべきか検討する。〔方法〕複十字病院で診断された50歳未満の塗抹陽性結核患者同居者25名について、患者発見直後、2, 3, 4および6カ月後にQFT-2Gを行い陽性率を検討した。〔結果〕25名中8名が陽性となったが、感染源と推定される患者の症状が出現してから診断までの期間が長いほど陽性率が高かった。また、これら8名がQFT-2G検査で陽性と診断された時期は、患者発見直後2名、2カ月後5名、3カ月後に1名であった。〔結論〕QFT-2Gは患者隔離開始2～3カ月後に行えば、最終的に接触者の感染の判断に有効と思われる。

キーワード：結核、クオンティフェロン®TB-2G、接触者検診時期

背景と目的

2006年1月より結核感染の診断としてクオンティフェロン®TB-2G (以下QFT-2G) が保険適応となったが、接触者検診としてQFT-2Gを行う時期については、日本の結核学会予防委員会では「感染曝露後QFTが陽転するまでの期間についての詳細な観察は未だ行われていない。しかし同じ結核感染に関して、ツ反のツベルクリンアレルギー発現の時期で代用すると、8～10週間とする考え方が合理的であろう」¹⁾とし、米国CDCのQuantiferon Gold (QFT-G) でも同様である²⁾。今回、われわれは、感染曝露の最終時期として感染源患者診断治療開始時の後QFT-2Gが陽転するまでの期間について観察を行ったので報告する。

対象と方法

2005年9月より2006年12月までに複十字病院に入院した結核患者の50歳未満の同居接触者25名を対象とし、患者発見直後、2, 3, 4および6カ月後にQFT-2G検査を行いその陽性率、陽性転化率を計算した。年齢を若年者に限ったのは、高齢者では発見された患者との接触以前から既感染の者が少なくないため、患者発見時陽性で

あっても、今回の接触に伴う感染か以前の感染か判断が困難と思われたためである。QFT-2G検査結果の判定は、CFP-10またはESAT-6による刺激下で、インターフェロン γ 値が、陰性対照よりいずれかが0.35 IU/ml以上増えていたものを陽性、いずれも0.1 IU/ml以上の増加が見られなかったものを陰性、中間を判定保留（疑陽性）とした³⁾。接触者および感染源の背景情報として、両者の性と年齢、接触者と感染源の関係、感染源の学会分類、喀痰塗抹所見、有症状期間の情報をQFT-2G開始時に収集した。有症状期間は症状出現から入院診断までの期間で、以前の胸部X線検査上明らかに有空洞で活動性結核であっても本人が症状を訴えていない期間は除外した。接触者に対して研究目的と方法について説明を行い文書で同意を得た。統計学的な検討は、2群間の陽性率の比較は χ^2 検定で計算し、陽性者と陽性者以外との、年齢、学会分類の重症度、喀痰塗抹検査結果、有症状期間の比較はMann-WhitneyのU検定を、数表をもとに行い5%確率を有意差と判定する基準とした。QFT陽性率を従属変数とする多変量解析はSPSS9.0Jを用いたロジスティック回帰分析を行った。多変量解析の独立変数については、感染源と被感染者の関係については同世代か否かで2分類、年齢は数値、学会分類による空洞の有無、

¹結核予防会複十字病院、²結核予防会結核研究所

連絡先：吉山 崇、結核予防会複十字病院、〒204-8522 清瀬市松山3-1-24 (E-mail: yoshiyama1962@yahoo.co.jp)
(Received 22 Mar. 2007 / Accepted 7 May. 2007)

Table 1 Differences of background information of QFT positive and non positive (intermediate or negative) contacts

	QFT positive	QFT non positive
All cases	8	17
Sex of Contacts		
Male	3	5
Female	5	12
Age of contacts		
10s-20s	3	12
30s	5	2
40s	0	3
Relationship between index cases and contacts		
Husband-Wife	3	2
Expected Husband-Wife	1	3
Sibling	1	1
Child or grandchild	3	11
Sex of index cases		
Male	3	12
Female	5	5
Age of index cases		
20s	3	3
30s	2	3
40s	1	2
50s	0	4
60s	2	1
80s	0	4
X-ray findings of index cases—cavity		
Extensive cavitory	1	0
Cavitory	4	9
Non cavitory	3	8
X-ray findings of index cases—extensiveness		
Extensive	1	5
Intermediate	5	7
Minimal	2	5
Sputum smear result of index cases		
3+	5	8
2+	3	6
1+	0	1
±	0	2
Duration of disease (total delay) of index cases		
Less than 1 month	1	8
1 to 2 months	3	9
More than 2 months	4	0

Table 2 Logistic regression for the risk factor of QFT-2G positivity

Variable	Adjusted OR (95% C.I.)	p value
Difference of generation	20.9793 (1.20-367)	0.0801
Delay	1.6334 (1.19-2.23)	0.0114

OR: Odds ratio
C.I.: confidence interval

拡がり、有症状期間、喀痰塗抹検査結果については順位尺度の値を用い、すべてを独立変数として計算を開始し、p値の大きい独立変数を除いて最終的に残った変数で計算を行った。

結 果

25例の対象者のうち、8例が陽性となった。陽性となった者とそれ以外の者の属性はTable 1のとおりで、有症状期間が長いほど陽性率が有意に高かった。接触者の性と年齢、感染源の性、感染源の学会病型の別ではいずれも陽性率に差はなかった。有意差はなかったが、①感染源の年齢が若いと陽性率が高い傾向にあり例えば49歳以下での陽性率43% (95%信頼区間18~71%, 以下カッコ内は95%信頼区間) に対し50歳以上では18% (2~52%)と低く、②夫婦、フィアンセ、兄弟等患者と同世代の接触者での陽性率45% (17~77%) に対し、子や孫等別世代では21% (3~54%)と低く、③感染源の塗抹の程度は、3+での陽性率38% (14~68%)に比し、2+以下では25% (5~57%)と低かった。多変量解析を行ったが、①と②は相互に関係し同世代では感染源が若いことが多く②のほうが影響力が強かったため、年齢はp値が高く独立した差なしとして早い段階で除外された。また、喀痰塗抹検査は空洞の有無と関連し、空洞の有無についての学会病型の3分類のほうが喀痰塗抹検査結果より影響力が強かったため、喀痰塗抹検査は早い段階で除外された。世代の違い、空洞の有無、有症状期間の3者を独立変数とする分析では、有症状期間は $p < 0.05$ であったが、世代の違いと空洞の有無はいずれも、 $p > 0.1$ で、世代の違いのほうがより有意差に近かったため、空洞の有無を除外した最終的な結果はTable 2のとおりとなった。有症状期間のみ $p < 0.05$ で有意差ありとなったが、世代の違いは $p = 0.1$ 以下ではあり、同世代が感染源の場合に陽性率が高い傾向となった。

陽性となったタイミングはTable 3のとおり、2例は患者発見時すでに陽性、5例が2カ月後、1例が3カ月後にはじめて陽性となった。また、判定保留も感染扱いとすると、11名が感染と判定され、そのうち3例は患者発見時すでに、5例が2カ月後、3例が3カ月後に感染と判定された。よって、陽性となった者のうち、患者発見時にすでに陽性であった者の割合は25% (3~65%)、2カ月以内に陽性となった割合は88% (47~99.7%)、3カ月以内に陽性となった割合は100% (63~100%)となった。また、陽性または判定保留となった者のうち、2カ月以内に陽性または判定保留となった割合は73% (39~94%)、3カ月以内に陽性または判定保留となった割合は100% (72~100%)となった。2カ月後に陽性となった者は患者発見直後には陰性であり、3カ月後に

Table 3 Cumulative positivity by timing among QFT-2G positive contacts

Duration from diagnosis of index cases (months)	No. of positive contacts	Cumulative No. of positive contacts	Cumulative proportion of positive contacts (95% C.I.)
0	2	2	25% (3–65%)
2	5	7	88 (44–99.7)
3	1	8	100 (63–100)
4	0	8	100 (63–100)
6	0	8	100 (63–100)

No.: number

C.I.: confidence interval

陽性となった者は2カ月後では判定保留であった。

1人の感染源に複数の接触者がいた組み合わせは、5名の感染源からそれぞれ2名ずつ計10名の接触者がいたが、うち3名の感染源の接触者6名はいずれも陰性（2名の感染源の子2組ずつ計4名および1名の感染源の孫2名）、1名の感染源の接触者2名（感染源の姉と感染源の夫）はいずれも陽性、1名の感染源の接触者2名（いずれも感染源の子）はいずれも判定保留となっており、同一感染源のそれぞれの接触者2名は、5組とも同じQFT-2G結果を示した。5組とも偶然同じ組み合わせとなる確率は、判定保留を陰性に含むと7.5%、判定保留を陽性に含むと3.5%であり、感染源ごとの感染性の違いが示唆された。

考 察

これまで接触者検診時QFT-2G陰性であった例からの結核発病例の報告があり、そのうち一部は発病時には陽性となっており検診時の陰性は検査時期が早すぎたためと推定されている⁹⁾。そのため、感染性があると思われる時期の接触終了後、どの時点でQFT-2G検査を行うべきかについての情報が必要であった。本研究の弱点は、症例数が少ないことである。しかし、QFT-2G検査は保険収載となっており、接触者検診の時期についての情報は必要と考え今回の報告を行った。

本検討では、患者発見時にすでに陽性であった者は25%と少なく、患者発見直後のQFT-2G検査では最終的な感染の有無についての判断はできないことが明らかとなった。また、最終的に陽性となった者は全例3カ月以内に陽性となったが、3カ月以内に陽性となる確率の95%信頼区間は63%以上、陽性または判定保留となった者は全例3カ月以内に陽性または判定保留となった。よって3カ月以内に陽性または判定保留となる確率の95%信頼区間は72%以上となり、3カ月の時点で陰性であったらその後の再検査の必要はそれほど高くないと思われる。感染の有無の最終判断として、患者発見3カ月後に検査を行えば十分と思われるが、症例数が少ないため、今後のさらなる検討が望ましいと思われる。患者発

見直後の陽性率が低いと、今回の接触者は接触者全体を代表するのではなく、QFT-2Gを行う時期についての情報として妥当ではない、という議論もありうる。感染源の有症状期間の中央値は今回の検討では1カ月であり、全国平均よりも短く、家族の者への感染性が出現してから診断に至るまでの期間が短い発病者の接触者が多いため患者発見直後の陽性率が低いという結果と関係する。同居者がいる場合と同居者がいない場合とで、有症状期間あるいは感染性である期間が違う可能性があると思われる。接触者検診検査時点で発病者が見つかる事例などの場合、患者発見直後のQFT-2G検査は意味をもつ。しかし、その場合、QFT-2Gは患者発見後より短い期間で陽性となるので、患者発見後3カ月で十分という結論は変わらない。

年齢が高かったため今回の研究対象ではなかったが、患者の母親65歳が患者診断直後にはQFT-2G陰性で、2.5カ月後に陽性化した例が見られた。同じ患者の妻は今回の研究対象でQFT-2G陽性であり、この例でも同一感染源の接触者で同じQFT-2G結果であり、また、60歳代でもQFT検査を行うことにより新たな感染者を発見することができる例が示された。患者発見直後のQFT-2G陽性の場合、接触者検診対象となった接触以前のベースラインの感染率が高いと思われる高齢者ではその感染源からの感染かどうか判断は困難であるが、家族内での感染例では直後陰性2～3カ月後陽性である例が多いことから、高齢者でも直後の検査と2～3カ月後の検査の比較により新たな感染という発病しやすい者を見つけることができる可能性がある。

今回の検討では、同一感染源の接触者の組ではそれぞれ同じQFT-2G結果が得られており、感染源ごとの感染のリスクが違うことが示唆された。感染源ごとの違いについては、今回の検討では、有症状期間のみ有意差があり、喀痰塗抹所見の違いと感染源の年齢は有意差はないが陽性率と関係がある傾向にあり、画像所見では陽性率に差がなかった。高齢者など症状発現時期については、本人の訴えが少ない場合情報収集に難渋するが、情報として重要であることが再認識された。また、今回の検討

のうち1例は、3カ月前から画像上明らかに有空洞で活動性結核であった例で症状を訴えていなかった者の家族内接触者で、6カ月目まで陰性であった。過去の画像所見より画像上活動性結核であることは判定できるとしても、感染性については、症状がより重要なものかもしれないが、さらなる検討が必要である。

ま と め

接触者検診でのQFT-2G検査は感染源からの感染の危険がなくなってから3カ月後の検査により、新たな感染の有無が最終的に判断できると思われるが、症例数が少なくさらなる検討を要する。

感染源ごとに感染はかなり異なり、有症状期間が長いもので陽性率が高かった。

文 献

- 1) 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。
- 2) Maruzek GH, Jereb J, LoBue P, et al.: Guidelines for Using QuantiFERON-TB Gold test for Detecting *Mycobacterium tuberculosis* Infection, United States. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a4.htm> MMWR 2005；54：RR15 49-55。
- 3) 原田登之, 樋口一恵, 関谷幸江, 他：結核菌抗原ESAT-6およびCFP-10を用いた結核感染診断法 QuantiFERON®TB-2Gの基礎的検討。結核。2004；79：725-35。
- 4) 吉山 崇, 原田登之, 樋口一恵, 他：接触者検診におけるクオンティフェロン-2G陽性者、陰性者からの結核発病率の検討。結核。2006；81：280。

Short Report

TIMING OF QuantiFERON TB-G TEST FOR THE CONTACT EXAMINATION OF TUBERCULOSIS

^{1,2}Takashi YOSHIYAMA, ²Nobuyuki HARADA, ²Kazue HIGUCHI, and ¹Hideo OGATA

Abstract [Purpose] To investigate the timing when QuantiFERON®TB-Gold test (QFT-G) for the contact examination of tuberculosis should be done.

[Method] We examined QFT-G test for the 25 family contacts of sputum smear positive tuberculosis cases diagnosed at Fukuji Hospital 5 times (soon after the diagnosis of the index case, 2 months later, 3 months later, 4 months later and 6 months later). And we calculated the positivity at these examinations.

[Results] Among 25 contacts, 8 persons became QFT-G positive. The positivity was higher among the contacts of cases with longer delay in diagnosis. 2 contacts were positive soon after the diagnosis of index cases, 5 cases became positive 2 months after the diagnosis and 1 case became positive after 3 months.

[Conclusion] 3 months interval from the diagnosis of the index case will be enough for the final decision of the infection of contacts.

Key words : Tuberculosis, QuantiFERON®TB-G, Contact examination

¹Fukuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Research Institute of Tuberculosis, JATA

Correspondence to: Takashi Yoshiyama, Fukuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan.
(E-mail: yoshiyama1962@yahoo.co.jp)