

ベースライン第二世代クオンティフェロン®-TB 陽性者における発病の危険についての検討

伊 麗娜 吉山 崇 奥村 昌夫 尾形 英雄
工藤 翔二

要旨：〔目的〕雇い入れ時の健康診断に際して、とくに結核患者と常時接触する職場ではQFT（Quantiferon®-TB）が強く勧められる。雇い入れ時のQFT検査結果をベースラインとする。しかし、今までベースライン陽性者に関してその後の発病者数についてのデータの報告がない。当院ではベースラインQFT陽性者に対し、isonicotinic acid hydrazide (INH)を投与せずに追跡し、潜在性結核感染症の治療の必要性について検討した。〔方法〕当院にて2003年以降のQFT-2G検査でベースラインが陽性となった61名を追跡した。〔結果〕61名（男性13名、女性48名）を286人年追跡し、retrospective studyを行った。結果は発病者0名、発病率0%（95% C.I. 0～0.0587）であった。〔考察〕QFTは陰性であれば結核感染の可能性が低いと考えられるが、陽性であれば最近の感染と既感染、あるいは潜在性と活動性結核の区別はできない。医療関係者は結核接触のリスクは他職種より高く、QFT陽性率も高いと考えられる。当院での調査ではQFTベースライン陽性者にはINH投与なしで結核発症者はいなかったことより潜在性結核感染症の治療は必要性が低いと考えられる。

キーワード：ベースラインQFT陽性者、結核発病率、潜在性結核感染症の治療

はじめに

結核感染診断のために以前にはツベルクリン検査が行われていたが、2006年1月1日にクオンティフェロンTB-2G（Quantiferon®-TB-2G）が保険適応となり、クオンティフェロン（以下QFT）検査が普及した。この検査は、全血を結核菌抗原で刺激し、結核菌特異的T細胞の産生するインターフェロン γ を測定することで結核感染を診断する。QFT検査陰性者でも結核感染、結核既感染であることを完全に否定できないことや、小児や高齢者における精度が十分ではないことが課題であるが、ツ反検査より被検者への負担は軽く、BCGや非結核性抗酸菌感染の影響を受けず、感度89%、特異度98%ともに高いことから結核感染診断の方法として確立された¹⁾。医療施設とくに病院では結核感染の危険は他職種より高く^{2)～5)}、感染対策上職員雇い入れ時にQFT検査を行うことが推奨され、その後の経過でQFT検査が陽転した者に

は潜在性結核感染症としての治療を行うことが推奨されている。日本結核学会予防委員会においては、ベースライン陽性者のうち最近感染したと思われる以外の者については潜在性結核感染治療を推奨していないが、その根拠となる発病率についての記載はない⁶⁾。今回われわれは、当院におけるベースライン陽性者に対し潜在性結核感染症の治療を行わず、その後を追跡した結核発病状況について報告する。

対象と方法

2003年から2010年までに結核予防会複十字病院および結核研究所に在職した職員667人を対象にQFT-2G検査を行った。このうち接触者検診として行った者を除いて、QFT-2Gベースライン検査として判断しうる陽性者は62名であった。62名のうち1名に対しては、30歳代の職員で病院に就職して1年以内であったため潜在性結核感染の治療を行った。残り61名に対して潜在性結核

感染症の治療を行わずに、定期的に職員健診を行い（症状の問診、胸部X線写真）、その後結核発症の有無について後ろ向きの追跡を行った。対象者61名それぞれ追跡した年数を足し、人年法を用いた。統計解析は、F分布による母比率の推定および人年あたりの発病率の直接確率計算で行った。

結 果

性別、年齢分布などの基本情報をTable 1, Table 2に示す。対象群には入職時の胸部X線写真では活動性肺結核を示唆する所見を有する者はなく、石灰化所見を有する者は7例であったが、そのうち4例は結核治療歴を有していた。治療はいずれも当院に入職する以前に行われた。喘息を有する者は1名、ステロイド吸入のみにて治療を行っていた。他に糖尿病の治療歴（内服のみ）のある者は1名であった。それ以外の59名には明らかな糖尿病、膠原病（ステロイドや免疫抑制剤の投与）、悪性腫瘍など各種合併症は認められなかった。この61名の

Table 1 Basic characteristics of baseline QuantiFERON-TB-positive cases

		Number	Follow up Person years
Sex	Age		
Male	20-29	0	0
	30-39	1	6
	40-49	5	29
	50-59	3	18
	60-69	4	17
Female	20-29	1	1
	30-39	8	40
	40-49	9	51
	50-59	20	79
	60-69	10	45
Job			
	Doctor	4	25
	Nurse	26	138
	Other medication staff	6	22
	Administration	25	101

Table 2 Duration of follow up since QuantiFERON-TB positivity

Follow up years	Number
0-1	3
1-2	7
2-3	7
3-4	6
4-5	9
5-6	1
6-7	8
7-8	2
8-9	18

QFT-2G検査ベースライン陽性者に対して結核予防薬を投与せずに経過を観察したところ、平均観察期間4.7年間で、いずれも結核発病に至らなかった。発病率0%〔0/61人 95% C.I. 0~0.0587 (/人), 0/286人年 95% C.I. 0~0.0104 (/人年)〕であった。

考 察

今日、結核感染の有無を診断する目的では、従来の診断試薬QFT-2Gに代わり、第三世代の診断試薬クオンティフェロンTBゴールド（QFT-3G）が使用されている。QFT-3Gでは、QFT-2Gと同様に高い特異度を維持しながら、結核菌特異抗原として、従来のESAT-6とCFP-10に加え新たにTB7.7が追加されたことにより、感度の向上が図られている¹⁾。本検査では、QFT-2Gがベースラインとして使われていた時期であったが、QFT-3Gの感度は2Gより優れ、特異度はほぼ同じとされているため、QFT-2Gでなく、3Gを用いても、同じ研究結果となったと推定される。

2007年厚生労働省通知は「結核の無症状病原体保有者と診断し、かつ、結核医療を必要とすると認められる場合を潜在性結核感染症とする」と定義した。QFT検査が陽転し、経過より新たな結核感染が疑われる場合、潜在性結核感染と考え、イソニコチン酸ヒドラジド（INH）単剤での潜在性結核感染治療が推奨されている²⁾。しかしながら、QFT検査が陰性であれば結核感染の可能性が低いと考えられるが、陽性であれば最近の感染と既感染、あるいは潜在性と活動性結核の区別はできない³⁾。日本結核病学会予防委員会では雇い入れ時健康診断で行うQFT検査で陽性（ベースラインが陽性）であった者については、最近感染したと思われる場合に潜在性結核感染とし、治療対象として検討すると推奨しているが、最近感染したと思われる者については記載がなく、少なくとも潜在性結核感染治療を推奨している文言はない。潜在性結核感染治療の要否については、推定される感染後の期間の長さによって推定している。つまり、2年以上前に感染をきたした場合は結核の発病率が低く、結核発病者のうち65%は感染後2年以内に発病するため、感染後年月をたった者は発病しにくく、潜在性結核治療のメリットは少ないと考えられている⁴⁾。結核接触者検診時にQFT検査陽性であった者のその後の結核発病率の日本における報告は、潜在性結核感染治療を完了した後は3.7%、潜在性結核感染治療を行わなかった場合は5.3%、潜在性結核感染治療を中断した後は17%という報告がある¹⁰⁾。接触者検診群と比較すると、61名中発病0は少ないと思われる。よって、最近結核感染の危険が高くなったのではない通常の若年者、あるいは感染危険が高い医療現場に長年いた中高年齢者の場合は、以前に感染し

ている可能性が高く、潜在性結核感染治療のメリットは少ないと思われる。ただし本研究では発病者はゼロであったが、95%信頼区間が0～0.0587、人年あたりでは0～0.0104、と範囲が広いのは対象人数が少ないためと考えられ、今後、より集団を大きくした検討が必要と考える。

ま と め

2003～2010年当院に入職した者に対しQFT検査を行いベースラインとして陽性となった対象者62名を追跡観察した。当院にて結核に感染したと思われた1名にのみ潜在性結核感染症の治療を行ったが、それ以外の者には潜在性結核感染症の治療を行わずに追跡した。平均追跡年数は4.7年で、追跡期間中に結核の発病率がゼロであった。最近結核に感染したことを示唆する経過がないベースライン陽性者には、潜在性結核感染症の治療を行う必要性は低いと考えられる。

謝 辞

本発表にご指導いただいた（公財）結核予防会結核研究所 森亨先生に深謝いたします。

文 献

1) 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: 725-735.

- 2) 大森正子, 星野斉之, 山内祐子, 他: 職場の結核の疫学的動向—看護師の結核発病リスクの検討. 結核. 2007; 82: 85-93.
- 3) 星野斉之, 大森正子, 内村和宏, 他: 就業状況別結核罹患率の推定と背景の検討. 結核. 2007; 82: 685-695.
- 4) 田島 静, 大坪昌代, 中野静子, 他: 有床診療所における結核多発事例. 日本公衛誌. 1997; 47: 55-65.
- 5) 井上武夫, 子安春樹, 服部 悟: 愛知県における看護師の結核発病. 結核. 2008; 83: 1-6.
- 6) 日本結核病学会予防委員会: 医療施設内結核感染対策について. 結核. 2010; 85: 477-481.
- 7) 厚生労働省: 「結核医療の基準」. 結核予防会, 東京, 2009.
- 8) Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, et al.: Estimation of incidence of tuberculosis infection in health-care workers using repeated interferon-gamma assays. *Epidemiol Infect*. 2009; 137: 12.
- 9) 吉山 崇: 院内感染対策における接触者健診とQFT検査のあり方. 結核. 2010; 85: 601-607.
- 10) Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, et al.: Use of the QuantiFERON-TB Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14: 819-827.

Short Report

CAN AN INDIVIDUAL WITH A POSITIVE BASELINE QuantiFERON® TEST RESULT DEVELOP ACTIVE TUBERCULOSIS?

Lina YI, Takashi YOSHIYAMA, Masao OKUMURA, Hideo OGATA,
and Shoji KUDOH

Abstract [Objectives] QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) test has been recommended as a new tool for the diagnosis of latent tuberculosis (TB) infection. However, the risk of development of active TB in the future depends on the period after the infection. The aim of this study was to evaluate the risk of development of active TB in individuals who have been infected.

[Methods] Clinical development of TB in subjects with positive baseline QFT test results was retrospectively analyzed. The subjects included healthcare workers, since 2003, at the Fukujiji Hospital who were examined at employment.

[Results] In total, 667 subjects were examined using the QFT-2G test, and 62 subjects were QFT positive at the first examination. One was treated using isoniazid, and 61 subjects were followed up for an average of 4.7 years (286 person-years). None of the subjects developed active TB during the

observation period, and the probability of clinical breakdown (95% confidence interval) was 0-0.0104/person-year.

[Conclusion] The risk of development of active TB among subjects with positive QFT-G test results at baseline was low. Treatment of latent TB infection is not recommended, unless an individual has been recently infected.

Key words: Baseline QFT positive subjects, Incidence of TB, Treatment of latent tuberculosis infection

Fukujiji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Lina Yi, Fukujiji Hospital, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan.
(E-mail: yi-lina@hotmail.com)