

接触者健康診断における高齢者に対するインターフェロン- γ 遊離試験の有用性の検討

瀬戸 順次 阿彦 忠之

要旨：〔目的〕接触者健診における高齢者に対するQFT-3G検査の有用性を検討すること。〔方法〕2010年9月～2013年5月、山形県での結核患者の濃厚接触者等2,420人に対して実施したQFT-3G検査成績を分析し、QFT-3G陽性者のLTBI届出の有無および結核発病状況を調査した。〔結果〕QFT-3G陽性率は7.3% (95% CI 6.2-8.3%) であり、年齢階級の上昇とともに陽性率が高くなる傾向が確認された ($P < 0.001$)。〔考察〕QFT-3G陽性率は高齢者 (60歳以上) で高い傾向を認めたものの、結核推定既感染率に対して大きく下回っており、過去の古い結核感染歴があっても必ずしもQFT-3G陽性にはならないと考えられた。さらに、QFT-3G陽性者の分析から、60歳代の2分の1、70歳代の3分の1、80歳以上の4分の1程度は最近の結核感染と推定された。結論として、高齢者のQFT-3G検査結果の解釈は結核患者との接触状況等を踏まえ慎重に行う必要があるものの、結核患者との濃厚接触歴のある高齢者に対してQFT-3G検査を実施することは、潜在性結核感染症のスクリーニングとしては意義があると考えられた。

キーワード：QFT-3G, 高齢者, 接触者健康診断, 過去の結核感染, 最近の結核感染

はじめに

結核感染の有無を検査する方法として、わが国では以前はツベルクリン反応検査が標準法であったが、現在はインターフェロン- γ 遊離試験 (IGRA) が第一優先に実施されている¹⁾。IGRAはBCG接種の影響を受けず感度・特異度ともに高い検査手法であり²⁾、このうちクオンティフェロン®TBゴールド (QFT-3G) 検査は、結核患者の接触者の健康診断 (接触者健診)、医療従事者の雇入れ時健康診断、免疫抑制状態にある患者での健康管理および活動性結核の診断補助等幅広い領域で適用されている³⁾。一方で、QFT-3G検査を含むIGRAは過去の結核感染と最近の結核感染を区別できないという欠点をもつ¹⁾。このため以前は、接触者健診を実施するうえで、結核既感染率が高い高齢者集団⁴⁾に対してQFT-3G検査は推奨されていなかった¹⁾。しかし、QFT-3G検査の適用年齢の上限を設定するための根拠がないこと、および潜在性結核感染症 (LTBI) の治療において適用年齢の上限が撤廃さ

れたことを踏まえ、2010年以降、接触者健診を実施するにあたっては、特に濃厚接触者およびハイリスク接触者 (感染した場合に発病リスクが高いまたは重症型結核が発症しやすい因子を有する接触者。例えば透析や免疫抑制剤治療、免疫不全疾患等を合併する接触者) に対しては高齢者であっても積極的にQFT-3G検査を実施することとされた¹⁾。しかし、これまで国内において高齢者集団に対してQFT-3G検査を実施し、その有用性を検討した報告はない。

山形県では、2006年以降、旧結核予防法における定期外健康診断として、また2007年4月以降、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法) 第17条における健康診断として、結核患者の濃厚接触者等に対するクオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G) 検査を実施してきた。その後、2009年4月にQFT-3Gが薬事承認され2010年1月から全国的に使用可能となったことを受け、2010年9月よりQFT-3G検査に切り替えた。これとともに、それまで概ね50歳までとされていた

QFT-3G検査の年齢上限を廃止し、高齢者（60歳以上）に対しても積極的にQFT-3G検査を実施する体制となった。本研究では、高齢者集団を含む結核患者の接触者に対して実施したQFT-3G検査成績を分析し、接触者健診における高齢者に対するQFT-3G検査の有用性を検討することを目的とした。

対象と方法

〔QFT-3G検査〕

2010年9月から2013年5月までに、感染症法第17条に基づく接触者健診の目的で山形県内4保健所が選定した結核患者の接触者由来の2,648検体を対象にQFT-3G検査を実施した。接触者健診の対象者は「原則として、結核患者の濃厚接触者あるいはハイリスク接触者」とし、濃厚接触者およびハイリスク接触者の把握にあたっては、「結核の接触者健康診断の手引き（第4版）」¹⁾の定義を用い、保健所が感染症法第15条による積極的疫学調査の結果に基づき選定した。QFT-3G検査の第1段階（採血、血液培養）は、定法に準拠するとともに、採血後の採血管の温度管理を22℃、血液培養時間を18時間に統一したうえで各保健所管内において実施した。各保健所の血液培養後遠心分離検体は2～8℃で保冷し、山形県衛生研究所に搬入した。第2段階（ELISA法）は、IGRAに関する総合的な講習を行う機関（公益財団法人結核予防会結核研究所または一般社団法人免疫診断研究所）の講習受講者がClinical Laboratory Improvement Amendmentsの基準を遵守して実施した。吸光度はサンライズリモートR（TECAN社）を用いて測定し、吸光度測定データはクオンティフェロン®TBゴールド解析ソフトウェアVer 2.45（<http://www.bcg.gr.jp/qftgold/kaiseki.html>）により解析した。判定は、TB抗原測定値と陰性コントロール測定値との差（QFT抗原値）が0.10 IU/ml未満を陰性、0.10 IU/ml以上0.35 IU/ml未満を判定保留、0.35 IU/ml以上を陽性とした。また、QFT抗原値が0.35 IU/ml未満、かつ陽性コントロール測定値と陰性コントロール測定値との差（陽性コントロール値）が0.5 IU/ml未満の場合を判定不可とした。

〔研究対象者の選定〕

QFT-3G検査を実施した2,648検体のうち、同一対象者で複数回検査を実施した延べ222検体分のデータを除外した。除外したデータの内訳は、大量排菌した結核患者との濃厚接触者で検査を2回（事例探知直後と2カ月以上経過後）実施した200人の1回目データ（200検体）、検査を3回実施した1人の1、3回目データ（2検体）、および初回検査で測定値の異常（QFT抗原値の極端なマイナス値）を認め、再採血後に再検査を実施した20人の1回目データ（20検体）である。さらに、判定不可の6

検体（6人：20歳代2人、30歳代1人、50歳代1人、70歳代2人）を除外した。最終的に、結核患者との最終接触後2カ月以上経過した状態の接触者について1人当たり1検体として計2,420人（男性1,045人、女性1,375人）のデータを研究対象とした。

〔統計解析〕

QFT-3G検査成績のうち、全対象者および各年齢階級の陰性率、判定保留率、陽性率の95%信頼区間（95% CI）をそれぞれ算出した。また、各年齢階級の対象者数および陽性者数を基にコ克蘭・アーミテージ検定を行い、年齢階級の上昇によるQFT-3G陽性率の増加傾向の有無を解析した。さらに、隣接する年齢階級におけるQFT-3G陽性率の比較を、Holmの方法で多重性を調整したフィッシャーの直接確率法により検定した。すべての統計解析はR version 3.0.2を用い、P値0.05未満をもって有意差ありとした。

〔QFT-3G陽性者の追加調査〕

QFT-3G検査成績が陽性と判定された者を対象に、医療機関における胸部X線検査やCT検査等による画像所見および患者との接触状況等の疫学情報を基に保健所が判断した行政上のLTBI届出の有無、ならびにQFT-3G検査後の結核発病の有無に関する情報を追加調査した。

結 果

研究対象とした2,420人の年齢は平均48.1歳、標準偏差17.6歳、最小値4歳、最大値101歳であった。QFT-3G検査成績の内訳は、陰性2,081人（86.0%、95% CI: 84.6–87.4%）、判定保留163人（6.7%、95% CI: 5.7–7.7%）、陽性176人（7.3%、95% CI: 6.2–8.3%）であった。年齢別のQFT-3G検査成績（Table 1）では、年齢階級の上昇とともに陽性率が有意（ $P < 0.001$ ）に高くなる傾向を認めた。さらに、隣接する年齢階級におけるQFT-3G陽性率の検定により、50歳代と60歳代の間において有意差（ $P = 0.025$ ）を認めたことから、50歳代に比べ60歳代で有意にQFT-3G陽性率が高くなり、その後、有意でないながらも70歳代、80歳以上となるにつれQFT-3G陽性率が上昇していくことが示された。なお、陽性コントロール値は、対象者2,420人中2,347人（97.0%）、80歳以上においても102人中93人（91.2%）で測定上限である10 IU/mlを超えていた。

QFT-3G検査で陽性と判定された176人のLTBI届出の有無および結核発病状況を調査した結果、LTBIとして届出あり（最近の結核感染があると判断されLTBI治療が行われた者）114人、未届出49人のほか、QFT-3G陽性判明後の精査等で結核の発病が確認された者（活動性結核患者）が13人存在した（Table 2）。年齢別にみると、39歳以下のQFT-3G陽性者は全例、LTBIまたは活動性結

Table 1 Results of QFT-3G screening of 2,420 subjects by age-group in Yamagata Prefecture, Japan between 2010 and 2013

Age-group	n	QFT-3G, % (95% CI)		
		Negative	Intermediate	Positive [†]
≤ 19	66	90.9 (84.0–97.8)	3.0 (0– 7.2)	6.1 (0.3–11.8)
20–29	373	91.7 (88.9–94.5)	3.5 (1.6– 5.3)	4.8 (2.7– 7.0)
30–39	423	89.1 (86.2–92.1)	5.4 (3.3– 7.6)	5.4 (3.3– 7.6)
40–49	387	87.3 (84.0–90.7)	7.8 (5.1–10.4)	4.9 (2.7– 7.1)
50–59	507	89.2 (86.4–91.9)	6.1 (4.0– 8.2)	4.7 (2.9– 6.6) [‡]
60–69	359	82.2 (78.2–86.1)	7.2 (4.6– 9.9)	10.6 (7.4–13.8) [‡]
70–79	203	71.4 (65.2–77.6)	13.3 (8.6–18.0)	15.3 (10.3–20.2)
80 ≤	102	70.6 (61.7–79.4)	10.8 (4.8–16.8)	18.6 (11.1–26.2)

QFT-3G=QuantiFERON® TB-Gold in tube CI=Confidence interval

[†]An increase in the QFT-3G-positive rate with increased age-group was demonstrated by Cochran-Armitage test (P<0.001)[‡]A significant difference was demonstrated by Fisher's exact test which adjusted with Holm method (P=0.025)**Table 2** Notification of LTBI or active TB cases among 176 QFT-3G-positive subjects

Age-group	QFT-3G positive (P)	Notification of LTBI		Active TB (c) [‡]
		Yes (a)	No (b) [†]	
≤ 19	4	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
20–29	18	16 (88.9)	0 (0.0)	2 (11.1)
30–39	23	21 (91.3)	0 (0.0)	2 (8.7)
40–49	19	14 (73.7)	3 (15.8)	2 (10.5)
50–59	24	15 (62.5)	7 (29.2)	2 (8.3)
60–69	38	21 (55.3)	12 (31.6)	5 (13.2)
70–79	31	16 (51.6)	15 (48.4)	0 (0.0)
80 ≤	19	7 (36.8)	12 (63.2)	0 (0.0)
Total	176	114 (64.8)	49 (27.8)	13 (7.4)

QFT-3G: QuantiFERON® TB-Gold in tube LTBI: Latent TB infection

[†]Seventeen patients in this group had past history of TB infection. The other patients in this group were not notified of LTBI as the LTBI infection could not be treated due to complications, etc.[‡]Twelve cases of pulmonary TB and 1 case of tuberculous lymphadenitis

核患者として届出がなされていた。これに対して40歳以上のQFT-3G陽性者では、年齢階級が上がるほどLTBI未届出者の割合が高くなる、すなわちLTBIの治療がなされない者の割合が増える傾向を認めた。40歳以上のLTBI未届出者49人のうち17人(40歳代1人、50歳代4人、60歳代4人、70歳代6人、80歳以上2人)は胸部画像診断による陈旧性病変の残存の確認あるいは患者の結核治療歴等から過去の結核の既往があると判断されていた。それ以外の32人(40歳代2人、50歳代3人、60歳代8人、70歳代9人、80歳以上10人)は、合併症(肝障害、腎障害等)があるため、INH耐性結核患者の接触者であったため、あるいは高齢等を理由に本人が服薬を希望しなかったため、等を理由に抗結核薬(原則、INH単剤)による治療が実施されなかったことから、LTBIとしての届出が見送られたものであった。

考 察

本研究は、接触者健診の中で高齢者を含む集団に対して実施したQFT-3G検査成績を分析し、特に高齢者におけるQFT-3G検査の有用性を検討した報告である。これまで国内では、Moriらが2003年に40~60歳代の一般住民に対してQFT-2G検査を実施した報告⁵⁾(Fig.)があるものの、70歳以上の高齢者を含む集団に対してQFT-3G検査を広く実施し、その事後措置(LTBI治療の実施の有無等)を含めて評価した報告はない。本研究は、接触者健診の受診者という特殊性はあるものの、国内の高齢者集団に対するQFT-3G検査の実施成績や有用性等について検討した初の報告と言える。

年齢階級別のQFT-3G検査成績の分析により、年齢の上昇に伴いQFT-3G陽性率が有意に上昇傾向を示すことが確認できたことから(Table 1)、高齢者における結核既感染率の高さ⁴⁾⁶⁾と本研究における高齢者のQFT-3G陽

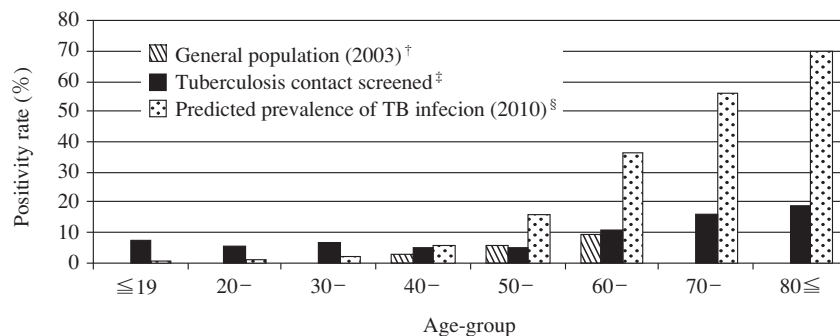


Fig. The QFT-positive rate by age-group in selected populations in comparison with the predicted prevalence of TB infection.

[†]Mori et al.⁵⁾, [‡]Present study, [§]Mori et al.⁴⁾. QFT: QuantiFERON[®] TB Gold or QuantiFERON[®] TB Gold in tube.

性率の高さとの間に関連性のあることが示唆された。しかし、Fig. に示すように本研究の高齢者集団のQFT-3G陽性率は、わが国の2010年における当該年齢集団の結核推定既感染率⁴⁾⁶⁾を大幅に下回っていたことから、過去の古い結核感染歴があってもQFT-3G検査では必ずしも陽性にはならないと推定された。

QFT-3G陽性者の分析では、176人のうち結核既感染率の低い若年層⁷⁾を中心に13人が、その後の精査等により活動性結核と診断されていた (Table 2)。健診対象者が結核患者の接触者であったことを踏まえると、これらの者は最近の結核感染により発病したことが強く示唆された。また、過去の古い感染歴と最近の結核感染を判別できる検査方法がない現状においては科学的な証明はできないものの、QFT-3G陽性者の中で保健所の疫学調査等により「最近の結核感染あり」と判断されLTBI治療がなされた者が80歳以上でも3割以上存在したことから (Table 2)、本研究の高齢者におけるQFT-3G陽性率の成績は、過去の結核感染の既往のみのQFT-3G陽性者に加えて、最近の結核感染による陽性者が上積みされた結果と推定された。

そこで、関連する考察として、接触者健診における高齢者のQFT-3G陽性者の中に最近の結核感染による陽性者がどの程度含まれているかについて検討した。本研究は、原則として結核患者の濃厚接触者あるいはハイリスク接触者を対象とし、50歳代と比較して60歳代で有意にQFT-3G陽性率が高くなり、その後、有意でないながらも70歳代、80歳以上となるにつれQFT-3G陽性率が上昇することを示した (Table 1)。同程度の感染曝露を受けた集団の中で、高齢者が若年者に比べて結核の感染が成立しやすいという知見はないこと、および若年層の結核推定既感染率が低いという知見⁴⁾⁶⁾ (Fig.) を踏まえると、本研究における60歳未満の集団は結核既感染の影響をほとんど受けていない集団と捉えることができる。したがって、本研究における「最近の感染」によるQFT-3G

陽性率は、60歳未満のQFT-3G陽性率である5.0% (受検者1,756人中QFT-3G陽性者88人) に近似すると考えられる。これに基づく粗い推計であるが、接触者健診における60歳代のQFT-3G陽性者 (QFT-3G受検者の10.6%) の2分の1は、最近の結核感染と考えられる。同じく、70歳代ではQFT-3G陽性者 (同15.3%) の3分の1、80歳以上のQFT-3G陽性者 (同18.6%) の4分の1程度は、最近の結核感染歴を反映した陽性と推定される。なお、先行研究として筆者らは、山形県における結核菌分子疫学解析の結果に基づき、最近の高齢結核患者の中には、いわゆる内因性再燃ではなく最近の外來性感染 (再感染を含む) による発病例も珍しくないことを報告した⁸⁾。これは、接触者健診における高齢者のQFT-3G陽性者の中にも、最近結核に感染した者と過去の既感染者が混在していたとする主張を支持するものと考えられる。

一方で、前述の推計を逆にとらえると、60歳代の2分の1、70歳代の3分の2、80歳代の4分の3は「過去の感染」を捉えている可能性がある。この点に関しては、過去の古い感染歴と最近の結核感染を判別できる検査方法がない現状において、高齢者の結核既感染率の高いわが国では解決の難しい課題である。感染時期はともあれQFT-3G陽性という事実は変わらないことから、QFT-3G陽性例は結核の「発病リスクあり」とみなし、抗結核薬 (INH) の服薬による発病予防よりも副作用等の害が上回ると判断される場合を除いて、LTBI治療を勧めるという方法も考えられる。しかし、本研究でそうであったように (Table 2)、実際には高齢者集団になるにつれ合併症等によりLTBI治療ができない者の割合が増えることが想定される。そのような対象者には、定期的な胸部画像診断等を実施し、結核発病の有無を追跡することが重要であると考えられる。

本研究の限界として、以下の2点が挙げられる。まず、本研究における個々の対象者がどの程度の排菌量の患者と接触したか、もしくは患者との濃厚接触の状況 (接触

時間や接触環境等)に関する詳細な情報が不明のため、年齢階級のQFT-3G陽性率の比較・評価に偏りが生じた可能性である。これに関しては、対象者を原則として全年齢階級一様に結核患者の濃厚接触者もしくはハイリスク接触者として設定していること、および2,420人もの集団を分析したことから、極端な偏りはないものと考えた。2点目として、Hangら⁹⁾が活動性結核の集団に対して実施したQFT-3G検査の多変量解析により、高齢と偽陰性の関連を指摘していることから、高齢者集団の中に偽陰性の対象者が含まれる可能性である。これに関して、本研究では、個々の対象者の疾病・服薬状況、すなわち免疫状態は加味していないが、免疫抑制状態を示唆する判定不可は研究から除外していること、および全対象者の97.0%、80歳以上でも91.2%が高い陽性コントロール値(10 IU/ml以上)を示したことから、集団としては免疫抑制状態の者は少ないと考えた。さらに、仮にそのような免疫抑制状態の者が含まれていたとしても、高齢者集団においてQFT-3G陽性率と結核推定既感染率が一致する可能性は限りなく低いものと考えられた。

本研究により、接触者健診における高齢者集団のQFT-3G陽性率は、わが国における当該年齢集団の結核推定既感染率を大きく下回っており、過去の結核の既往があっても必ずしもQFT-3G陽性とはならないことが示された。また、接触者健診における高齢者のQFT-3G陽性者の中には、最近の結核感染による陽性者が60歳代の2分の1、70歳代の3分の1、80歳以上でも4分の1程度は含まれると推定された。QFT-3Gを含めたIGRAを高齢者に適用した場合の検査結果の解釈については、結核患者との接触状況等の疫学調査情報を組み合わせて慎重に判断すべきと考えるが、高齢者の中でも特に濃厚接触者やハイリスク接触者に対してIGRAを実施することは、「最近の結核感染」のスクリーニングとして意義があるものと考えられた。

研究費補助

本研究は、平成23～25年度厚生労働科学研究費補助

金：新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者：石川信克)の分担研究(研究分担者：阿彦忠之)の一部として実施した。

謝 辞

本研究を実施するにあたり、山形県内4保健所感染症予防担当の皆様にご多大なるご協力を頂きました。心より感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 阿彦忠之, 森 亨: 「感染症法に基づく結核の接触者健診の手引きとその解説」, 平成22年改訂版, 石川信克監修, 結核予防会, 東京, 2010, 57-60.
- 2) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al.: Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. *J Infect.* 2008 ; 56 : 348-353.
- 3) 日本結核病学会予防委員会: クオンティフェロン®TBゴールドの使用指針. *結核.* 2011 ; 86 : 839-844.
- 4) 森 亨: 結核感染をめぐる諸問題(2). *結核.* 1988 ; 63 : 39-48.
- 5) Mori T, Harada N, Higuchi K, et al.: Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1021-1025.
- 6) 青木正和: 「医師・看護職のための結核病学1. 基礎知識」, 平成24年度改訂版, 森 亨追補, 結核予防会, 東京, 2012, 32-33.
- 7) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針. *結核.* 2013 ; 88 : 497-512.
- 8) 瀬戸順次, 阿彦忠之, 和田崇之, 他: 結核低蔓延地域における網羅的な結核菌反復配列多型(VNTR)分析の有用性. *結核.* 2013 ; 88 : 535-542.
- 9) Hang NT, Lien LT, Kobayashi N, et al.: Analysis of factors lowering sensitivity of interferon- γ release assay for tuberculosis. *PLoS One.* 2011 ; 6 : e23806.

Original Article

EFFECTIVENESS OF INTERFERON-GAMMA RELEASE ASSAYS
IN THE TUBERCULOSIS CONTACT INVESTIGATION
OF ELDERLY PEOPLE

Junji SETO and Tadayuki AHIKO

Abstract [Purpose] To confirm the effectiveness of interferon-gamma release assays (IGRAs) in the tuberculosis (TB) contact investigation of elderly people, we analyzed the results of the QuantiFERON® TB Gold in tube (QFT-3G) test, which is a commercially available IGRA.

[Methods] We analyzed the results of the QFT-3G test in 2,420 subjects who were in close contact with TB patients. We investigated subjects with latent TB infection and those showing the onset of TB among the QFT-3G-positive subjects.

[Results] The QFT-3G-positive rate was 7.3% (95% confidence interval, 6.2%–8.3%). In addition, we demonstrated that the QFT-3G-positive rate increased with age ($P < 0.001$).

[Discussion] The QFT-3G-positive rate was high, particularly in elderly people (≥ 60 years), but the rate was significantly lower than the predicted prevalence of TB infection. Therefore, it was assumed that the QFT-3G test does not always provide a positive result, even in cases of subjects with a previous TB infection. Furthermore, data from the QFT-3G-positive subjects indicated that approximately one half of

subjects aged 60–69 years, approximately one-third of those aged 70–79 years, and approximately one-quarter of those aged over 80 years have had recent TB infections. In conclusion, the results of the QFT-3G test in elderly people need to be carefully evaluated according to the contact situation with TB patients; nevertheless, the QFT-3G test is useful for the screening of latent TB infection in elderly people who were in close contact with TB patients.

Key words: QFT-3G, Elderly, Contact investigation, Previous TB infection, Recent TB infection

Yamagata Prefectural Institute of Public Health

Correspondence to: Junji Seto, Department of Microbiology, Yamagata Prefectural Institute of Public Health, 1-6-6, Tokamachi, Yamagata-shi, Yamagata 990-0031 Japan.
(E-mail: setoj@pref.yamagata.jp)