

潜在性結核感染症登録者数の増加と減少の要因に関する全国保健所調査

¹大角 晃弘 ¹吉松 昌司 ¹内村 和広 ²加藤 誠也

要旨：〔目的〕わが国における2011年の潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）登録者数は10,046人で、前年4,930人の約2倍になり、2012年には減少して8,771人であった。LTBI登録者数増加および減少の要因について推定することを目的とした。〔対象・方法〕2012年と2013年に、計2回の全国495カ所自治体保健所を対象とする、半構造的調査票を用いた横断的・記述的調査を実施し、2009年以降の接触者健診対象者数・interferon-gamma release assay (IGRA) 検査実施状況・IGRA検査で偽陽性と考えられる事例等について情報収集した。〔結果〕IGRA検査実施者数・割合は、2009年から2012年まで増加傾向を認めたが、IGRA検査陽性者数・割合と同判定保留者数は、2011年に増加傾向を認め、2012年には減少していた。IGRA検査結果の信頼性に問題がある事例の発生を回答したのは、2012年調査で34保健所（8%）であった。〔考察〕2011年における接触者健診に関わるIGRA検査実施者数・同検査陽性者数は、より高齢者における増加傾向が大きく、LTBI検査対象者の年齢制限撤廃が影響したと考えられた。2011年のIGRA検査陽性者割合・判定保留者割合増加の理由として、医療従事者や高齢者等のより結核既感染率が高いと推定される集団に対して同検査を実施するようになったことや、IGRA検査法の変更により感度が上昇したこと等の可能性が考えられた。2012年におけるLTBI登録者数減少要因として、集団感染事例の減少等が推定された。〔結論〕2011年におけるLTBI登録者数増加要因として、IGRA検査実施者数増加・QFT検査法変更による陽性結果者や判定保留結果者増加等が推定された。2012年におけるLTBI登録者数減少要因として、集団感染事例の減少・感染性結核患者数の減少等が推定された。

キーワード：結核、潜在性結核感染症、サーベイランス、保健所、インターフェロン- γ 遊離試験、実態調査

緒 言

結核患者発生動向調査情報システム（以下、結核サーベイランス）は、「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」（以下、感染症法）第12条第1項の規定に基づいて、結核医療を必要とする潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）患者に関する情報を収集している。国内の年間LTBI登録者数は、2007年から2010年まで毎年3,000人から5,000人ほどで推移していたが、2011年には10,046人と、前年の約2倍になった¹⁾。結核サーベイランス月報から得られる情報から

LTBI登録者数の推移を検討したところ、2010年半ば頃から増加し始め、2011年2月以降その増加が顕著であった²⁾。特に、20歳以上の年齢層の女性において、より顕著な増加傾向を認めた。LTBI登録者の約8割を接触者健診による発見が占め、医療職の占める割合が増加していた。その後LTBI登録者数は、2012年（8,771人）には減少傾向（前年比-12.7%）を示していた³⁾。

2011年にLTBI登録者が増加し、2012年には減少した要因として、①結核感染者数の真の増加または減少、②医療機関から保健所へのLTBI届出数・届出率の増加または減少、③保健所・医療機関における接触者健診受診

¹公益財団法人結核予防会結核研究所臨床・疫学部、²公益財団法人結核予防会結核研究所

連絡先：大角晃弘，公益財団法人結核予防会結核研究所臨床・疫学部，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24
(E-mail: ohkadoa@jata.or.jp)

(Received 20 May 2015/Accepted 6 Jul. 2015)

率の増加または減少, ④保健所・医療機関におけるインターフェロン- γ 遊離試験 (interferon-gamma release assay: IGRA) 実施数の増加 [クオンティフェロン®TB検査 (以下QFT検査) の適用年齢制限撤廃による検査実施数・同検査対象範囲の拡大・同検査への予算措置や検査実施機関の整備等による] または減少, ⑤QFT検査の第2世代から第3世代への移行に伴い, 陽性者・判定保留者の増加, またはIGRA検査陽性・判定保留者内のLTBI治療対象者数 (率) の減少, ⑥QFT検査偽陽性の多発または減少, 等が可能性として考えられた。結核サーベイランス情報から, 結核感染者数が2011年と2012年に急激に増加・減少している可能性は低いと考えられた。一方, 医療機関からのLTBI届出の改善や保健所による接触者健診実施強化等によりその受診率が増加した可能性はあるが, LTBI登録者数変動の主な要因となっていることは考えにくいと判断し, 今回実施した2012年と2013年における2回の調査では, 特に, 上記④から⑥の可能性を考慮した。また, 追加して①の可能性について検討するために, 2013年の調査では, 過去3年間における結核集団感染事例数および同小規模感染事例数についての情報を収集した。2011年におけるLTBI登録者数の増加の要因と, 2012年におけるLTBI登録者数減少要因とを検討するために, それぞれ2012年 (以下, 2012年調査) および2013年 (以下, 2013年調査) に, 全国保健所 (495カ所) を対象に調査票を用いて情報を収集し, 解析した。

対象・方法

全国495カ所の自治体保健所を対象とし, 各結核対策担当者に記入を依頼して情報収集する半構造化調査票を用いた横断的・記述的調査を実施した。2012年調査と2013年調査では, ともに, 年齢区分別・年別の接触者健診対象者数, IGRA検査実施者数・同陽性者数・その中のLTBI登録者数, 判定保留者数・その中のLTBI登録者数, IGRA検査実施者数増加または減少の理由, IGRA検査で偽陽性と考えられる事例について情報収集した。また2013年調査では, 2012年調査で使用した項目に追加して, 過去3年間における集団感染および小規模感染事例等の発生状況について情報収集した⁵⁾。

上記調査票を調査対象全保健所に郵送し, 回答の回収は郵送または電子メールにて行った。2012年調査は2012年8月下旬に, 2013年調査は2013年12月中旬に各保健所宛に郵送し, 未返送保健所宛に複数回, ファックスまたは電子メールで追加して調査依頼した。回収した情報は, 各保健所における年間LTBI登録者数の年次別・年齢区分別・IGRA検査結果別にまとめた。本研究においては, 保健所における接触者健診対象者数・IGRA検査実施状況を分析対象とした。なお, 医療機関における接

触者健診対象者数・IGRA検査実施状況について, 保健所が把握している情報についても報告を依頼したが, 未把握・不明・未記入が多かったことから, 今回の分析には含めなかった。

独立した集団間における割合の有意差検定にはカイ2乗検定を行い, P値0.05未満を統計学的有意差ありと判断し, 統計処理にはEpi Info Version 6 (CDC, Atlanta, GA, USA) を用いた。

本研究の研究計画内容については, 2012年調査および2013年調査の各研究実施前に, 公益財団法人結核予防会結核研究所倫理審査委員会による承認を得た。

結 果

調査対象となった全国495保健所のうち, 2012年調査では435カ所から (回収率87.9%), 2013年調査では431カ所から (回収率87.1%) 調査票が返送された。そのうち, 記載内容不明のため, 2012年調査の接触者健診対象者数集計で34保健所が除外されて401保健所の情報を用い, IGRA検査陽性者数集計でさらに2保健所が除外されて399保健所の情報を用いた。2013年調査の接触者健診対象者数集計では, 17保健所が除外されて414保健所の情報を用い, IGRA検査実施者数集計では4保健所が除外されて427保健所の情報を用いた。そのため, 2009年~2011年と2012年の各情報収集した保健所には若干の相違がある。

2011年の接触者健診対象者数 (111,729人) は, 2009年 (105,920人) と比べて5.5%の増加であった。年齢階層別では, 15歳未満で34.7%増 (2009年6,700人, 2011年9,027人), 15~49歳で1.7%減 (2009年40,769人, 2011年40,056人), 50歳以上で9.0%増 (2009年39,437人, 2011年42,983人) であった。参考までに, 2012年の接触者健診対象者数は合計109,493人であった。IGRA検査実施者数は, 2011年は合計58,813人で, 2009年 (42,044人) と比べて40%の増加であった。年齢階層別では, 15~49歳で20%増 (2009年32,350人, 2011年38,715人), 50歳以上で265%増 (2009年3,840人, 2011年14,034人) であった。また, 2012年のIGRA検査実施者数は合計61,794人であった。さらに, 接触者健診対象者内のIGRA検査実施者割合は, 2009年39.7%, 2010年46.0%, 2011年52.6%, 2012年56.4%と増加傾向を認めた (Fig. 1)。

2011年のIGRA検査陽性者数 (6,198人) は, 2009年 (2,388人) と比べて, 160%増加していた。年齢階層別では, 15~49歳で98%増 (2009年1,688人, 2011年3,338人), 50歳以上で443%増 (2009年439人, 2011年2,385人) であった。IGRA検査実施者中陽性者割合も, 2009年5.7%, 2010年6.7%, 2011年10.5%と増加傾向を認めた (Fig. 2, $P < 0.01$)。なお, 2012年のIGRA検査陽性者数は5,183人

で、IGRA 検査陽性者割合も、年齢不明を除く全ての年齢層において2011年と比較して減少していた (Fig. 2, 15歳未満 $P = 0.013$, 15~50歳と50歳以上で各 $P < 0.01$)。2011年のIGRA検査陽性者中LTBI登録者数は3,430人で、2009年(1,182人)と比較して190%増加し、年齢階層別では15~49歳で125%増(2009年931人, 2011年2,096人), 50歳以上で572%増(2009年155人, 2011年1,042人)であった。IGRA検査陽性者中LTBI登録者割合の2009年から2012年における年次推移は、全年齢層合計 ($P < 0.01$)と50歳未満の年齢層で増加傾向を認めた (Fig. 3, 15歳未満および15~49歳 $P < 0.01$)。2012年のIGRA検査陽性者内LTBI登録者数は3,080人で、2009年から2012年におけるその割合は、各年齢層で増加傾向を認めた (Fig. 3)。

2011年のIGRA検査判定保留者数は5,105人で、2009年

(1,805人)と比較して183%増加していた。年齢階層別では、15~49歳で142%増(2009年1,321人, 2011年3,191人), 50歳以上で447%増(2009年279人, 2011年1,525人)であった。IGRA判定保留者割合の2009年から2011年までの年次推移は、全年齢層で増加傾向を認めた (Fig. 4)。2012年のIGRA検査判定保留者数は3,831人で、その割合は、2011年の割合と比較して、全ての年齢層において減少していた (Fig. 4, $P < 0.01$)。2011年のIGRA検査判定保留者中LTBI登録者数は605人で、2009年(252人)と比較して140%増加し、年齢階層別では15~49歳で93%増(2009年205人, 2011年395人), 50歳以上で478%増(2009年27人人, 2011年156人)であった。LTBI登録者割合には増加傾向を認めなかった。一方、2011年と比較した2012年のIGRA検査判定保留者中LTBI登録者割

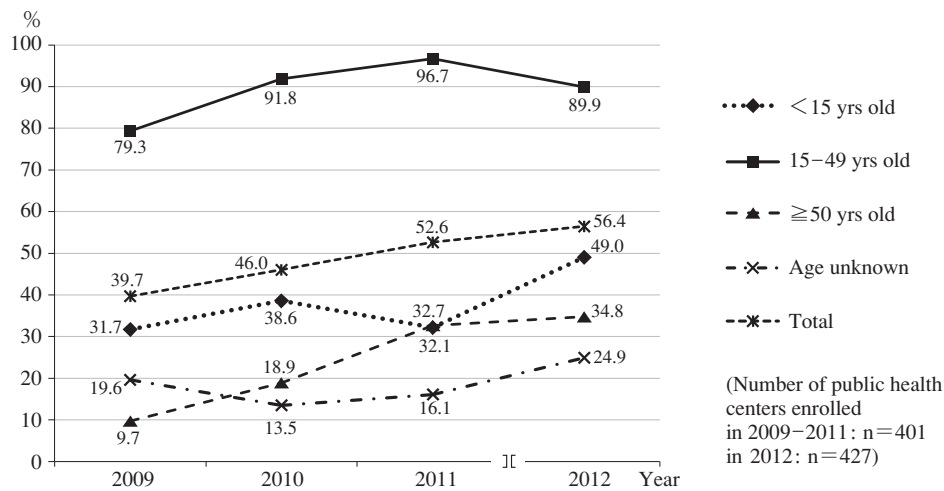


Fig. 1 Proportion of those who received IGRA among contacts of tuberculosis patients in Japan, by year and age group category, from 2009 to 2012
IGRA = Interferon-gamma release assay

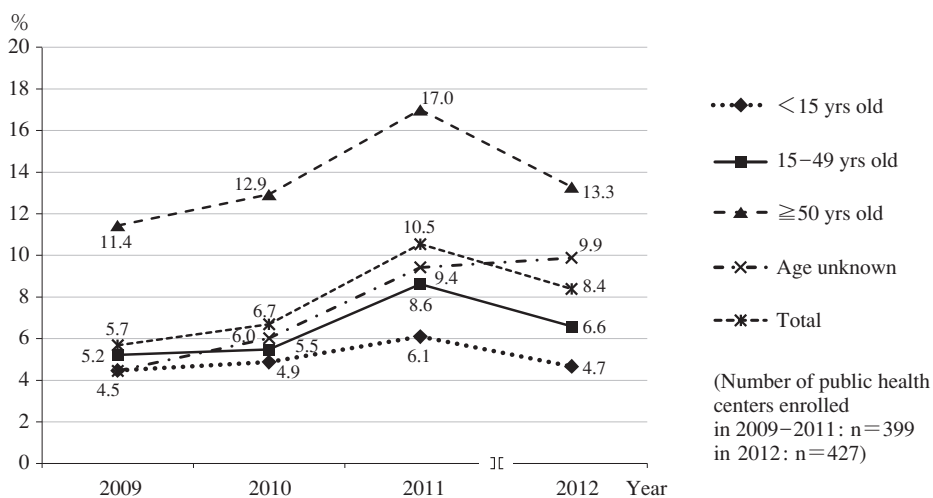


Fig. 2 Proportion of positive results among those who received IGRA through tuberculosis contact investigation in Japan, by year and age group category, from 2009 to 2012

合は、各年齢層で減少傾向を認めた。

「2010年と比較して2011年の接触者健診におけるIGRA検査対象者が増加している」と回答したのは、435保健所のうち346保健所(80%)で、その理由として、「『結核接触者健診の手引き』改訂に伴い、50歳以上の対象者が増加した」と「集団感染対策として接触者健診を実施した事例があった」と回答した保健所が、2010年・2011年に顕著に増加していた。一方、「2011年と比較して2012年での接触者健診におけるIGRA検査対象者数が減少した」と回答したのは119保健所で、その理由として「集団感染対策として接触者健診を実施した事例が減少した」が85保健所(71.4%)、「感染性結核患者数が減少した」が59保健所(49.6%)であった。

2012年調査において「IGRA検査結果の信頼性に問題

があると考えられる事例が発生したことがある」と回答したのは34保健所(8%)で、46事例について回答があり、このうち38事例が2011年の事例であった。2013年調査において、「2010年から2012年の間、保健所管内において集団感染・小規模感染事例等が発生したことがある」と回答したのは、431保健所のうち174保健所(40.4%)で、集団感染事例は2011年64件から2012年の42件に減少していた。一方、小規模感染事例については、2011年104件から2012年106件と横ばいであった(Fig. 5)。

考 察

前年と比較した2011年の接触者健診対象者数は、15歳未満の年齢層における増加が他の年齢層の増加と比較してより顕著であった。複数の保健所が、「管内で感染性

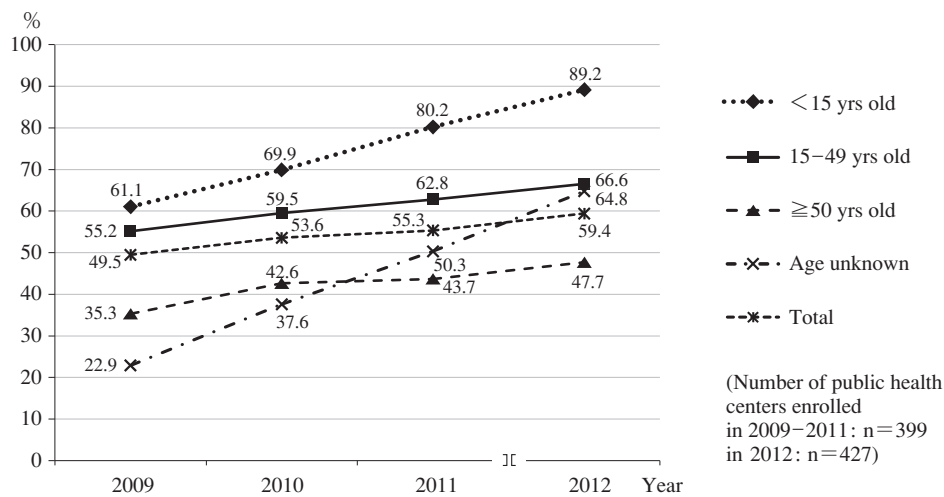


Fig. 3 Proportion of LTBI patients registered among IGRA positive contacts through tuberculosis contact investigation in Japan, by year and age group category, from 2009 to 2012

LTBI=latent tuberculosis infection

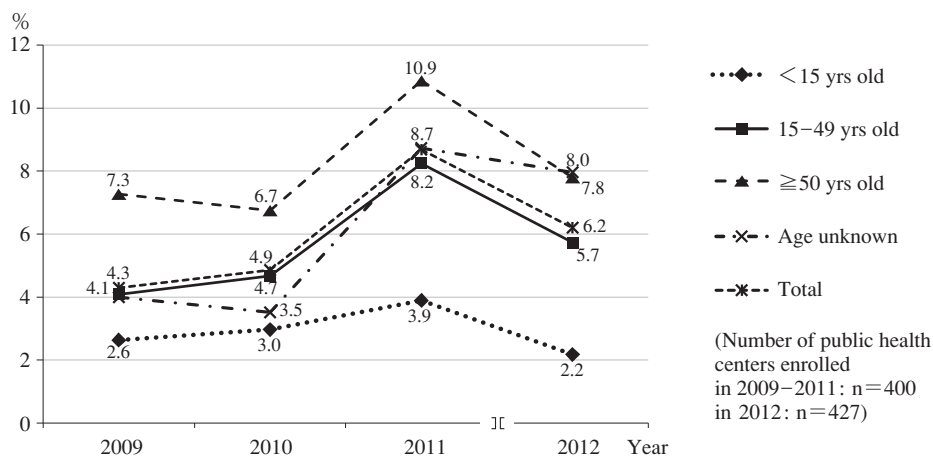


Fig. 4 Proportion of contacts with borderline result among those who received IGRA through contact investigation in Japan, by year and age group category, from 2009 to 2012

の肺結核患者登録数が増加しているために接触者健診対象者も増加している」と回答しており、小児が感染を受ける事例が増加した可能性も考えられた。しかし、日本全体では塗抹陽性肺結核患者の増加は認められておらず、保健所による接触者健診実施基準や対象者選択基準が変わった可能性も否定できない。接触者健診に関わる IGRA 検査実施者数は、2009 年から 2011 年までの年次推移において増加傾向があり、高齢の年齢層での増加傾向が大きく、2010 年改訂の接触者健診の手引きによる LTBI 検査対象の年齢制限撤廃の影響が考えられた。

2011 年における IGRA 検査陽性者割合と同判定保留者割合とで、ともに増加傾向を認めた。その理由として、医療従事者や高齢者等のより結核既感染者率が高いと推定される集団に対して同検査を実施するようになったため⁶⁾、IGRA 検査法の変更に伴う感度が上昇したため⁷⁾、検査実施機関への搬入前における採血後の採血管の管理法や検査実施機関における検査方法による結果への影響、IGRA 検査自体の偽陽性が増加した等の可能性が考えられる。

IGRA 検査の偽陽性がどの程度発生しているのかについては、現在 LTBI 診断法のゴールドスタンダードがないことから、正確に把握することは不可能であり⁸⁾⁹⁾、本調査では、保健所が IGRA 検査の信頼性について疑義を生じる経験の有無について自由記載してもらうことで、その発生状況の推定を試みた。2012 年調査で「IGRA 検査結果の信頼性に問題があると考えられる事例が発生したことがある」と回答した保健所は、全体の 8% (34 保健所) のみであり、そのような事例が保健所で多く把握されているとは言えなかった。記載された事例は 3 年間に 46 事例で、そのうち 2011 年での事例が 38 例と著明に

多かったことや、吉川らも QFT-3G 検査の再現性についての問題を指摘しており¹⁰⁾、IGRA 検査結果の信頼性と LTBI 登録者の増減との関連がある可能性は否定できないが、今回の調査からは、そのことについて明確に結論づけることはできなかった。

2011 年から 2012 年にかけて LTBI 登録者数が減少した要因で考えられるものの一つとして、「結核感染者数の真の減少の可能性」がある。2013 年調査で報告された集団感染事例数は 2010 年 39 件・2011 年 64 件・2012 年 42 件と、厚生労働省に報告された集団感染事例数とほぼ同数であった³⁾。一方、2013 年調査で報告された小規模感染事例数は、2012 年は 2011 年の数と著変はなかった。このことから、LTBI 登録者数変動に影響を与える要因としては集団感染事例の影響が大きく、小規模感染事例の影響はそれほど大きくない可能性がある。今回全国保健所を対象とする調査で「小規模感染事例数」が把握されたのは、著者らの知るかぎり初めてであり、今後より小規模な感染事例の発生状況についてもモニタリングを行い、よりきめ細かな対応を行う必要があると考えられる。

2012 年調査で、2011 年に IGRA 検査結果の信頼性に問題があると考えられる事例数が 38 件報告されており、2012 年に採血後の検体の取り扱い方法の改善や検査キット自体の精度の改善等により、IGRA 検査結果の偽陽性発生件数がかなり減少し、LTBI 登録者数減少に寄与した可能性はある¹¹⁾。2013 年調査で IGRA 検査結果の信頼性に問題があると考えられる事例が発生したことがあると回答した保健所は非常に少なく、2012 年での発生件数は 3 件のみであった。

2012 年調査および 2013 年調査では、保健所が把握している医療機関での接触者健診対象者数・IGRA 検査実施状況等についての情報収集も試みた。しかし、調査票の記載における情報未把握・不明・未記入のために、2012 年調査では 94 保健所・2013 年調査では 165 保健所がそれぞれ分析対象から除外された。今回の報告結果には、医療機関が実施している接触者健診等による LTBI 登録者の状況を含んでいないため、結果の解釈は慎重にする必要がある。また調査票の記載内容から、多くの保健所が医療機関における接触者健診実施状況について、正確に把握していないことが示唆された。保健所は接触者健診実施責任機関として、医療法に基づく院内感染対策の一環として医療機関に費用負担を求めた場合においても、医療機関における接触者健診実施状況を把握し、健診範囲や健診の質を確認・評価するために、さらに積極的に情報収集をする必要があると考えられる。

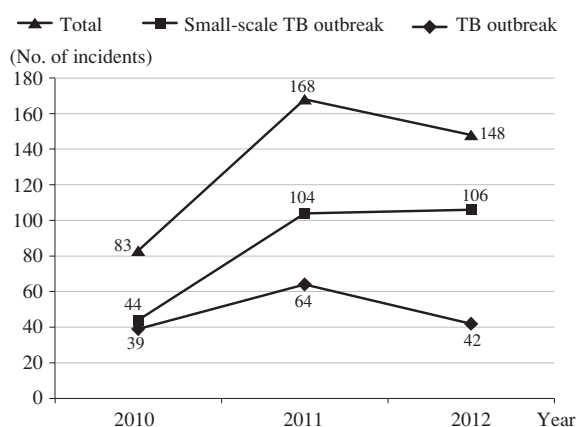


Fig. 5 Reported number of incident cases of TB outbreak (*1) and small-scale TB outbreak (*2) by public health centers in Japan, by year, from 2010 to 2012
TB=tuberculosis

*1: An incident that an index TB patient has caused TB infection to 20 or more people extending 2 families.

*2: An incident that an index TB patient has caused TB infection to 5 or more people, or 2 or more contacts get TB.

結 論

2012年調査により、2011年におけるLTBI登録者数増加の要因として、2010年のIGRA検査年齢制限撤廃等によるIGRA検査実施者数の増加、QFT検査法変更による陽性結果者や判定保留結果者およびその割合の増加等が関与していることが推定された。IGRA検査自体の偽陽性がLTBI登録者数増加に寄与している可能性については、積極的に支持する結果は得られなかったが、IGRA検査の信頼性を疑う46事例のうち38事例が2011年に起こっており、さらなる検討が必要と考えられた。

2013年調査では、2012年におけるLTBI登録者数減少要因として、集団感染事例の減少・感染性結核患者数の減少・IGRA検査陽性結果のみでLTBI患者と診断されなくなったこと等により、LTBI登録者数の減少が起こっていると推定された。採血後の検体の取り扱い方法の改善や検査キット自体の精度の改善等により、QFT検査結果の偽陽性発生件数がかなり減少し、LTBI登録者数減少に寄与した可能性はあるが、その寄与程度については不明であった。

謝 辞

ご多忙中、本研究の調査票記入にご協力頂きました全国各保健所の結核担当の皆様へ深謝します。本研究は、厚生労働科学研究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」(主任研究者：石川信克)の一部として実施しました。

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) 結核予防会：「結核の統計2012」, 結核予防会, 東京,

- 2012, 43.
- 2) 結核予防会結核研究所疫学情報センター：潜在性結核感染症新登録患者数増加の要因に関する全国保健所調査報告書. <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/resist/survey/> (2014年10月17日アクセス)
 - 3) 結核予防会：「結核の統計2013」, 結核予防会, 東京, 2013, 37.
 - 4) 感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き (改訂第4版), 厚生労働科学研究 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」. 2010年6月.
 - 5) 結核定期外健康診断ガイドライン, 厚生省保健医療局結核・感染症対策室, 平成4年12月8日健医感発第68号の別紙2. <http://icnet.umin.ac.jp/other/tubdoc2.htm#12> (2014年10月14日アクセス)
 - 6) Sahni R, Miranda C, Yen-Lieberman B, et al.: Does the Implementation of an Interferon- γ Release Assay in Lieu of a Tuberculin Skin Test Increase Acceptance of Preventive Therapy for Latent Tuberculosis Among Health Care Workers? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 197-199.
 - 7) 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 of Infect.* 2008; 56: 348-353.
 - 8) Al-Orainey IO: Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better? *Ann Thorac Med.* 2009; 4: 5-9.
 - 9) Pai M, O'Brien R: New Diagnostics for Latent and Active Tuberculosis: State of the Art and Future Prospects. *Semin Respi Crit Care Med.* 2008; 29: 560-568.
 - 10) 吉川秀夫, 馬場幸一郎: 接触時間と無相関に高いQFT-3G陽性率を示した接触者健診でのQFT-3G検査の再現性の検討. *結核.* 2012; 87: 329-335.
 - 11) 日本結核病学会：クオンティフェロン®TBゴールド用採血管の不具合への対応について. (平成25年4月30日). <http://www.kekkaku.gr.jp/pdf/aninfo-qft20130430.pdf> (2014年10月14日アクセス)

Original Article

FACTORS ASSOCIATED WITH CHANGES IN THE NUMBER OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION NOTIFICATIONS IN JAPAN: NATIONWIDE SURVEY FINDINGS

¹Akihiro OHKADO, ¹Shoji YOSHIMATSU, ¹Kazuhiro UCHIMURA, and ²Seiya KATO

Abstract [Purpose] To investigate factors contributing to the drastic increase and subsequent decrease in latent tuberculosis infection (LTBI) notifications in 2011 (n=10,046) and 2012 (n=8,771), respectively, in Japan.

[Methods] We conducted cross-sectional surveys in all 495 health centers in Japan in 2012 and 2013 using a semi-structured questionnaire that contained questions regarding the number of contacts listed for contact investigation, interferon-gamma release assay (IGRA) results, and incident of possible false positive IGRA results.

[Results] Both the numbers and proportion of patients investigated using IGRA tended to increase from 2009 to 2012. However, the numbers and proportion of IGRA-positive patients, as well as that of those with borderline IGRA results, increased in 2011 and have decreased since 2012. In the 2012 survey, only 34 health centers (8%) reported questionable IGRA results.

[Discussion] The removal of the age limit for LTBI treatment in 2010 may have contributed to the increase in the number of LTBI notifications in 2011, as the increase was particularly remarkable in the elderly age group. The increase in the proportion of positive and borderline IGRA results was likely partly due to expanded IGRA coverage that included more medical staff and the older population, which have a relatively high prevalence of tuberculosis infection, as well as a change from second-generation to third-generation

QuantiFERON (QFT®) IGRA that offered increased sensitivity. The decrease in the number of outbreak incident cases and infectious patients may have contributed to the decrease in the number of LTBI notifications in 2012.

[Conclusion] Factors such as the increase in the number of patients undergoing IGRA, increase in the number of positive or borderline results due to QFT changes, and decrease in the number of tuberculosis outbreak incidents and infectious patients likely contributed to the increase and decrease in the number of LTBI notifications in 2011 and 2012, respectively.

Key words : Tuberculosis, Latent tuberculosis infection, Surveillance, Public health center, Interferon-gamma release assay, Survey

¹Department of Epidemiology and Clinical Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, ²Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Akihiro Ohkado, Department of Epidemiology and Clinical Research (DECR), Research Institute of Tuberculosis (RIT), Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: ohkadoa@jata.or.jp)