

第84回総会シンポジウム

VI. 新しい結核感染診断法の課題と展望

座長 ¹阿彦 忠之 ²鈴木 公典キーワード：インターフェロン γ 応答測定法, QFT, T-SPOT.TB, 潜在性結核感染症, 接触者健診

シンポジスト：

1. QFTの精度管理と感度向上に関する研究成果

原田登之（結核研究所抗酸菌レファレンス部免疫検査科）

2. 小児へのQFT等の適用とその課題

徳永 修, 宮野前健（国立病院機構東京都病院小児科）

3. 免疫抑制者におけるQFTの適用と課題

有賀晴之（国立病院機構東京病院）

4. 接触者健診におけるQFTの適用の限界と今後の対策

吉山 崇（結核予防会複十字病院）

5. 院内感染対策（職員の健康管理）へのQFTの実際と課題

猪狩英俊（千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部）

わが国の結核罹患率は、2000年以降に漸減を続け、2008年は人口10万対19.4となった。わが国が結核の中蔓延国から低蔓延国へと早期に移行し、結核の制圧（elimination）を達成するためには、新たな結核感染・発病者を確実に減らす必要がある。そのためには、結核感染の連鎖を断ち切る施策（患者の確実な治療戦略）を進めるとともに、感染者からの発病を積極的に防ぐ施策を強化しなければならない。後者の施策としては、感染者を早期発見するための接触者健診の強化、および健診等により潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection；LTBI）と診断された者への積極的治療がある。

結核感染の有無の診断方法として従来は、ツベルクリン反応検査（ツ反）が汎用された。ツ反は、感度が高い反面、BCG接種歴や多くの非結核性抗酸菌の影響を強く

受けるため、特異度の低いことが最大の難点であった。

これに対して最近、特異度がきわめて高い検査法として、Interferon-gamma release assays (IGRAs) が注目されている。その代表である QuantiFERON-TB 第2世代 (QFT-2G：日本以外では“QFT-Gold”の名称で利用) は、本学会予防委員会による使用指針においても、結核の接触者健診における中核的検査と位置付けられたほか、院内感染対策や医療従事者の健康管理面での活用も急速に進んでいる。

しかし、QFT-2Gの利用拡大とともに、この検査の適用方法や検査結果の評価などに関する様々な課題も指摘されるようになった。たとえば、①集団感染事例では接触者健診でQFT陰性と判定された者からの発病例が珍しくなく、QFT-2Gの感度はツ反に比べて低いのではないかと？ ②乳幼児の結核感染診断にも有用なのか？ ③免疫不全疾患や免疫抑制剤治療などの影響は？ ④QFT陽性者の中でもIFN- γ 産生応答値が高い者ほど結核を発病しやすいという傾向はないのか？ ⑤感染曝露からQFT陽転までの期間（window period）は2カ月と考えてよいのか？ などである。

QFT-2G検査の第1段階（血液に特異抗原を加えて培養を開始するまで）の時間制限が短いという欠点は、国内各地での検査実施機関の増加、および第3世代のQFT検査（QFT-3G）の導入により克服されつつあるが、その一方で検査機関間のデータのばらつきが指摘されるなど、精度管理に関する問題点も指摘されるようになった。なお、QFT-3Gは、QuantiFERON TB Gold In-Tube (QFT-GIT) と呼ばれており、わが国では「クオンティフェロン® TB ゴールド」という名称で検査キットが市販された。

¹山形県衛生研究所、²ちば県民保健予防財団連絡先：阿彦忠之，山形県衛生研究所，〒990-0031 山形県山形市十日町1-6-6 (E-mail: ahikot@pref.yamagata.jp)
(Received 7 Oct. 2009)

乳幼児や免疫抑制者に対して IGRAs を適用した場合の有用性や限界などについては、国内外で精力的に研究が進められている。QFT 検査では感度不足が指摘されており、ELISPOT 法を用いた T-SPOT.TB が最近注目されている。これらの対象者に対して T-SPOT.TB を適用した場合の感度や有用性が、QFT 検査と比べて実際に優れているのか、最新の研究成果を注視しながら今後の適用方法を検討すべきである。

QFT 検査は、結核の院内感染対策にも変革をもたらした。QFT 検査の導入に伴い、新採用時等の「二段階ツ反」が不要になったほか、院内感染が疑われる状況下での医

療従事者の感染スクリーニングに威力を発揮している。しかし、新採用時等の職員健診における QFT 検査の適用（費用対効果）や陽性者への対応（人権尊重）などには課題も残されている。

本シンポジウムでは、以上のような IGRAs を取り巻く諸課題を幅広く取り上げた。各演者からは、それぞれ専門の立場から QFT 検査等の課題や限界に関する最近の研究成果が報告され、課題解決策の提案を含めた今後の展望について討論することができた。なお、本シンポジウムは、第87回 ICD 講習会を兼ねて開催した。

1. QFT の精度管理と感度向上に関する研究成果

結核研究所抗酸菌レファレンス部免疫検査科 原田 登之

はじめに

クオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G) は現在、多くの検査センターや病院の検査室で使用されているが、当然のことながら検査の技術的レベルが結果に影響する。実際、接触者健診において、同一被験者の検体を異なる検査施設で検査した結果に乖離があるケースがいくつか見られることがある。こうした QFT-2G 検査のばらつきを解消するためには、定期的に中立的な上位検査機関が精度管理を行い技術レベルの評価と指導を行うことが望まれる。われわれは、QFT-2G を使用している多くの検査機関に対し精度管理を行っており、この結果について報告する。

一方、われわれの臨床試験の結果得られた QFT-2G の診断感度89%は、これまで報告された中では最高のものであり、多くの臨床試験から得られた感度の平均は80%を下回っている¹⁾。このため、さらなる感度向上を目指し研究が進められており、これらについても言及したい。

QFT の精度管理

われわれは、2007年と2008年に QFT-2G を使用している施設に対し、QFT-2G 検査の第二段階である ELISA 法の精度保証を行った。結果の詳細は、第84回総会シンポジウム V 「結核感染診断の新技術と精度管理 1. QuantiFERON®TB-2/3G の精度保証」に記載されているが、検査を実施することに問題があると考えられる技術者が全体の約半分弱にも達することが明らかになった。しかし半面、精度保証を行った結果、連続して参加した技術者の精度が上昇したということも見られ、精度保証

を行った意義があったと考えられた。検査を実施することに問題があると考えられる技術者に対しては、QFT-2G 検査講習会の受講あるいは再受講、もしくは中立的な上位検査機関による現地での技術指導が必要と思われるが、現実的にはこうした検査機関への指導は非常に難しい。今後優良検査機関をいかに公表するか、あるいは精度の低い検査機関を公表すべきか否かを慎重に議論すべきである。この問題に関しては結核病学会のような学術的なところが中心となって標準を作り、精度の高い検査を推進すべきだと思われる。

一方、使用する QFT-2G 検査キットのロットによる測定数値の変動が、精度管理を実施する際に問題となることが判明した。すなわち、QFT-2G 検査キットのロット間の測定数値変動のため、同一検体について異なるロットの QFT-2G 検査キットを使用した際、異なった結果になる可能性がある。このため、標準検体の絶対数値が決められないことになり、過去2回行った外部精度管理試験結果は参考に留めるべきであるとも考えられる。また、このようなロット間の測定数値変動による検査結果の乖離を防ぐためには、IFN- γ の絶対数値が明らかな何らかの標準検体を用い、各ロット間の違いを補正する必要があるだろう。

感度向上に関する研究成果

QFT-2G を含む、結核菌抗原により血液、あるいは末梢血リンパ球を刺激し産生される IFN- γ を定量することにより結核感染を診断する方法は、Interferon-gamma release assay (IGRAs) と呼ばれており、現在もさらに診断性能を向上させる研究が進められている。その一つとして、QFT-2G の次世代型 QuantiFERON®-TB Gold In-

Tube (以下 QFT-3G) があり、これは既に日本以外の諸外国で使用されている。この QFT-3G の特徴は、QFT-2G 検査における第 1 ステップである血液培養の方法が大幅に改善されている (Fig. 1)。QFT-3G では専用の 1 ml/用採血管が 3 本 1 組 (それぞれ陰性コントロール、結核菌抗原、陽性コントロール) から構成されており、各刺激物質があらかじめ採血管に塗布されている。また結核菌抗原は、QFT-2G で用いている ESAT-6 と CFP-10 に加え、やはり結核菌特異的抗原である TB7.7 が新たに添加されている。被験者より専用採血管に採血後、採血管を十分攪拌し培養器に設置すると血液培養が開始される。携帯用培養器を用いることにより採血する場所で直ちに培養開始が可能のため、現行の QFT-2G のもつ採血後 12 時間以内の血液培養という制限が解消される。従って QFT-2G では、この制限のため血液採取場所から血液培養可能な施設までの搬送に時間がかかるような場所での検査は実施できなかったが、QFT-3G の導入により検

査が可能になる。QFT-3G は新たな抗原の追加と採血から培養までの時間短縮という要素を考慮すると、QFT-2G より高感度であることが予想される。事実、われわれの臨床試験の結果は、QFT-3G は QFT-2G より高感度であり、かつ同程度の高特異度をもつことを示している (Fig. 2, Table)²⁾。しかし、一方では QFT-3G は QFT-2G より感度が低いとする報告もあり¹⁾、今後さらなるデータの蓄積が望まれる。

QFT は ELISA により産生された IFN- γ を定量する方法であるが、他のシステムとして IFN- γ 産生細胞数を ELISPOT 法を用い測定することにより、結核感染を診断する T-SPOT.TB が存在する。T-SPOT.TB は英国で開発され、主にヨーロッパで使用されており、刺激抗原としては QFT-2G と同様に ESAT-6 と CFP-10 を用いる。T-SPOT.TB の感度は、QFT-2G あるいは QFT-3G より高いとする報告が一般的である¹⁾。われわれも、T-SPOT.TB と QFT-2G の診断性能を比較し、T-SPOT.TB の感度は

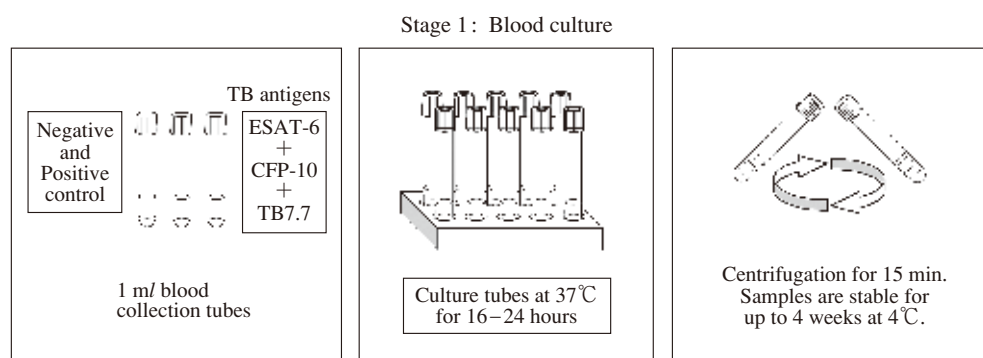


Fig. 1 Principle of QuantiFERON®-TB Gold (QFT-3 Gold)

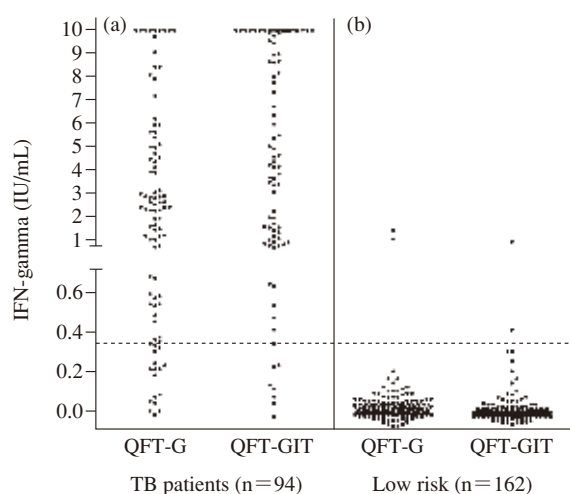


Fig. 2 IFN- γ responses of QFT-2G and 3G in TB patients and healthy subjects

QFT-G: QFT-2G QFT-GIT: QFT-3G

Table Comparison between QFT-2G and QFT-3G in TB patients (n=94)

QFT-2G	QFT-G*		
	Positive	Negative	Total
Positive	77 (81.9%)	1** (1.1%)	78 (83.0%)
Negative	10 (10.6)	6 (6.4)	16 (17.0)
Total	87 (92.6)	7 (7.4)	94 (100)

Overall agreement 88.3%, kappa=0.466 (95%CI: 0.286–0.648)

*Significantly more sensitive; McNemar's test for correlated proportions, $p=0.006$

**High Nil sample in QFT-2G

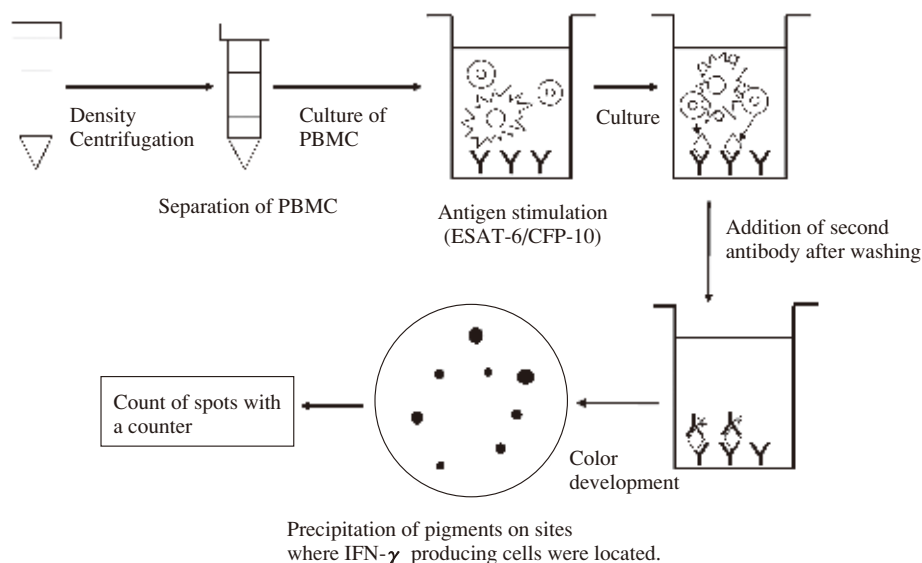


Fig. 3 Principle of T-SPOT.TB (ELISPOT)

QFT-2Gより高いことを報告している³⁾。T-SPOT.TBの検査法は、QFTと比較しより高度な技術と設備を要する。検査法の概略はFig. 3に示すように、ヘパリン採血した血液より末梢単核球（Peripheral blood mononuclear cells ; PBMCs）を精製し、一定数のPBMCsを抗原で刺激培養する。ELISPOT用の96ウェル培養プレートは、底面がPVDF系のメンブレンで構成され、ヒト抗IFN- γ 抗体があらかじめ吸着されている。このため、培養中にIFN- γ 産生細胞から放出されるIFN- γ は、周辺部で直ちに抗体に結合する。培養後、分泌されたIFN- γ を染色することで、IFN- γ 産生細胞の存在した場所をスポットとして可視化する。このスポット1個が、IFN- γ 産生細胞1個に相当すると考えられる。染色後、スポット数をスポットリーダーにより計測し、規定の判定基準により結核感染の診断を行う。

また、IFN- γ 以外のサイトカインを測定することにより感度の向上を目指す研究も行われている。最近Ruhwaldらは、QFT-3G検体中に産生されるモノカインであるIP-10等を測定し、IFN- γ の結果と合わせ総合的に判定することにより、特異度を損なうことなく診断感度が上昇すると報告しており、今後の進展が注目される⁴⁾。このように、検査精度を保ちつつ診断感度を上昇させる方法を取り入れることにより、これまで以上の正確な診断が可能になればさらなる効果的な結核対策につながるで

あろう。

おわりに

QFT-2Gを含むIGRAsは、診断試薬として使用され始めて間もないため、検査精度保証、あるいは感度の向上を含めた今後解決されなければならない多くの課題をもつ⁵⁾。これらの課題は現在精力的に研究されており、近い将来、より高性能な診断法が開発されることが期待される。

文 献

- 1) Pai M, Zwerling A, Menzies D: Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008 ; 149 : 177-184.
- 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) Higuchi K, Kawabe Y, Mitarai S, et al.: Comparison of performance in two diagnostic methods for tuberculosis infection. *Med Microbiol Immunol.* 2009 ; 198 : 33-37.
- 4) Ruhwald M, Bodmer T, Maier C, et al.: Evaluating the potential of IP-10 and MCP-2 as biomarkers for the diagnosis of tuberculosis. *Eur Respir J.* 2008 ; 32 : 1607-1615.
- 5) 樋口一恵, 原田登之: Interferon-gamma release assays (IGRAs) の研究課題. *結核.* 2009 ; 84 : 173-186.

2. 小児への QFT 等の適用とその課題

国立病院機構南京都病院小児科 徳永 修, 宮野前 健

1. 小児結核診療において期待される QFT 等の有用性と疑問点

小児を対象とした結核診療においても, ①細菌学的に診断可能な例が少ない小児活動性結核症例の補助的診断法として, ②周囲に感染源となる結核患者が発生したケースで実施される接触者健診における BCG ワクチン接種の影響を受けない精度の高い感染診断法として, QFT 等の IGRA の有用性に大きな期待が寄せられている。

一方で, 成人結核症例を対象とした検討結果と同様の有用性が小児においても期待できるのか, という疑問も存在する。すなわち, 年齢による IFN- γ 産生能の差異, 病型 (一次型結核症例と成人型結核症例) による反応性の違い, さらに活動性結核症例と潜在性結核感染例との間の反応性の差異等に関する疑問である。2006 年に発表された本学会「クォンティフェロン TB-2G の使用指針」においても「小児における QFT 検査の妥当性や診断基準の設定」は今後の検討課題の一つとして挙げられている¹⁾。

2006 年夏より小児結核を診療する小児科医や IGRA 研究者によって小児 QFT 研究会が組織され, これらの課題に関する検討を重ねてきた。今回のシンポジウムでは本研究会に集積された成績を基に小児例への QFT 等適用の有用性と問題点について考察を行った。

2. 年齢による IFN- γ 産生応答の差異

乳児早期には, T リンパ球の Th1/Th2 サイトカインバランスが Th2 優位にシフトしていることが知られている。QFT は, 抗原刺激により T リンパ球から遊離される IFN- γ の多寡により結核感染の有無を判定する検査法であり, Th1 反応性が減弱している低年齢小児における本検査の信頼性は大きな検討課題である。

われわれは 2005 年～07 年にかけて当院で QFT を実施

した小児例 89 例 163 検体を対象に陽性コントロール刺激に対する IFN- γ 産生量を年齢群ごとに比較した²⁾。一部 IFN- γ 産生量の高い例も含まれるが, 0 歳群での IFN- γ 産生量は 6 歳以上の各群に比して有意に低く, 年齢が増すにつれて IFN- γ 産生量が増える傾向がうかがえた。また, 2007 年～08 年にかけて 2 種の IGRA (QFT および T-SPOT) の性能比較を目的に QFT を実施した小児接触者健診例 68 例では 0 歳例の 40% 以上が, また 1 歳例でも 20% 以上の例が陽性コントロール刺激に対する反応が乏しいために「判定不可」を呈した。

これらの結果より, 乳幼児を対象に QFT を適用する際には陽性コントロール刺激による IFN- γ 産生能が乏しいために「判定不可」を呈する可能性のほか, 菌特異抗原刺激に対しても IFN- γ 産生能が乏しいために偽陰性を呈する可能性も想定する必要がある, と思われる。

3. 小児活動性結核症例における QFT 反応性

2005 年～07 年にかけて大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター, 東京都立清瀬小児病院, 国立病院機構福岡病院, 当院の 4 医療機関で診療を行った小児活動性結核症例 38 例を対象に QFT を実施し, 小児活動性結核症例における本検査のパフォーマンスについて検討した³⁾。対象例はその診断根拠により「菌陽性例」「臨床診断例」「疑い例」の 3 群に分類して検討を行った。「菌陽性例」にはⅡ・Ⅲ型の肺結核症例が多く含まれ, 一方で「臨床診断例」はその多くが初期変化群症例であった。治療開始前に QFT を実施した全 35 例のうち 29 例 (82.9%) が, 「菌陽性例」に限ると 15 例中 14 例 (93.3%) が QFT 陽性を呈し, Mori らによる成人活動性結核症例を対象とした検討結果⁴⁾と同等の感度を有していることが明らかとなった (Table)。さらに「菌陽性例」+「臨床診断例」33 例を対象とした年齢群ごとの QFT 結果検討では IFN- γ 反応性減弱が懸念された 0 歳, 1～2 歳の低年齢乳幼

Table QFT results of active tuberculosis cases in children diagnosed at 4 pediatric TB clinics
(All cases were tested before beginning anti-TB chemotherapy)

	Positive	Equivocal	Negative	Indeterminate	
Total (①+②+③)	29/35 (82.9%)	1/35 (2.9%)	5/35 (14.3%)	0/35 (0.0%)	35
①Bacteriologically confirmed cases	14/15 (93.3%)	1/15 (6.7%)	0/15 (0.0%)	0/15 (0.0%)	15
②Clinically diagnosed cases	14/15	0/15	1/15	0/15	15
③Suspicious cases	1/5	0/5	4/5	0/5	5

児においても良好な感度を有していることが明らかとなった (Fig. 1)。診断根拠により分類された3群での比較では、「疑い例」には非結核症例も含まれていた可能性もあり IFN- γ 反応性が有意に低かったが、「菌陽性例」と「臨床診断例」との間に差異は認められなかった。同様に病型による反応性比較においても初期変化群例とⅡ・Ⅲ型例との間に有意な差は認めなかった。

これらの結果より、生後早期乳児例を含む小児活動性結核症例では成人発症例を対象とした検討結果と同様に良好な検査感度を有することが明らかとなり、QFTが菌陰性例の多い小児活動性結核症例の補助的診断法として非常に有用であることが示された。

4. 小児潜在性結核感染診断における QFT の有用性

2005年～08年にかけて大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターおよび当院において QFT を含む接触者健診を行った小児例187例321検体を対象に感染源および接触者の感染・発病リスクと QFT 結果の関連性について検討を行った。喀痰塗抹陽性感染源と同居していた小児では82例中22例 (26.8%) が QFT 陽性を示し、感染源の菌所見や接触状況等の感染リスクが低くなるに従って QFT 陽性率も低下していることが明らかとなった。さらに喀痰塗抹陽性感染源と同居歴を有し、感染リスクがきわめて高いと評価された小児接触者健診例82例を対象とした QFT 結果より小児潜在性結核感染診断における QFT の感度検討を試みた。潜在性結核感染 (LTBI) 症例診断の gold standard が存在しないため、個々の健診例での QFT 結果に基づく感染判断の妥当性を評価することは不可能であり、年齢群ごとの QFT 陽性率と過去の疫学データに基づく推定感染率*との比較、ツ反結果に基づく感染判断との比較、BCG 未接種例におけるツ

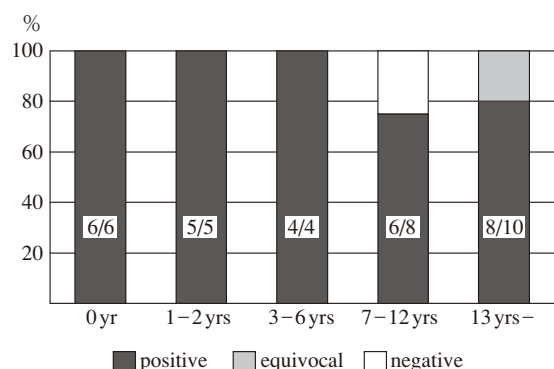


Fig. 1 Comparison of QFT results distributions in different age groups among active TB cases in children diagnosed at 4 pediatric TB clinics (Tested on 33 pediatric TB patients who were diagnosed bacteriologically or clinically)

反および QFT 結果の推移比較などにより検査感度の検討を試みた。(*1930～60年代に調査された、家庭内に塗抹陽性患者が存在した BCG 未接種乳児のツ反陽転率⁵⁾をもとに、家族内に塗抹陽性患者が発生した場合の推定感染率を30～50%と推定した。)

Fig. 2 に示すとおり、3～6歳、7～12歳、13歳以上の各群では推定感染率に近似する QFT 陽性率を認めたが、0歳および1～2歳群では発症例を除いて QFT 陽性例は見られず、これらの年齢群での QFT 陽性頻度 (=QFT 結果より LTBI と診断される頻度) がきわめて低いことが明らかとなった。なお、グラフ下段には各年齢群での QFT 陽性健診例に占める活動性結核発症例の割合を示したが、乳幼児 QFT 陽性例では高い頻度で活動性結核病巣が発見されることも判明した。また、3歳以上の BCG 既接種例ではツ反に基づいて感染例と判断される例 (=発赤径が30 mmを超える例) と QFT 陽性例がほぼ合致していたが、2歳以下の群では発赤径が30～40 mm であった例にも QFT 陽性例は認めなかった。BCG 未接種健診例10例のうち活動性結核発症が明らかとなった5例は初回健診時よりツ反・QFT が共に陽性を呈したが、病巣が明らかでなかった乳児健診例5例で初回健診時にツ反あるいは QFT が陽性を示した例はなかった。しかし、このうち2例では初回健診から3カ月以内にツ反陽転が確認されたが、QFT は陰性または判定不可で推移した。

これらの検討結果より小児、特に乳幼児を対象とした潜在性結核感染診断における QFT の感度不良が示唆され、乳幼児を対象とした結核感染診断で「QFT 陰性」のみを根拠に感染を否定することにより多くの感染例が見逃される可能性が懸念される。一方で中学生以上では成

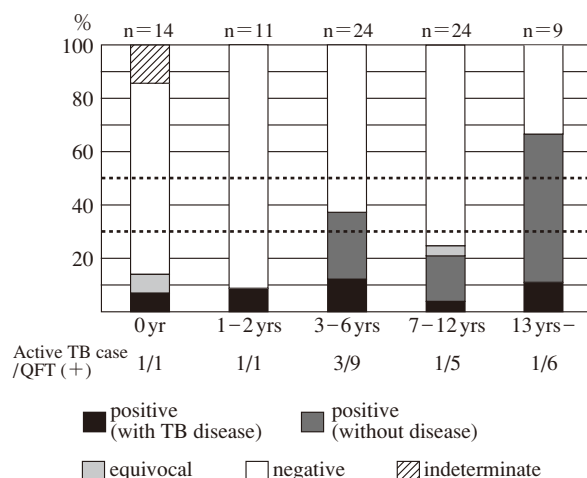


Fig. 2 Comparison of QFT result distributions in different age groups among 82 children who had households contacts with smear-positive tuberculosis patients

人例と同様に QFT に基づく感染判断が妥当であると考えられた。

5. 「小児結核感染診断における QFT 使用指針 (案)」

以上の検討結果を基に小児 QFT 研究会において「小児結核感染診断における QFT 使用指針 (案)」を作成した。以下にその骨子を示す。

- QFT 検査は小児においても結核感染が疑われるケースで実施する意義のある有用な検査法である。
- 特に発病を前提とした結核感染診断において感度の高い有用な検査法であり、結核患者との接触歴や画像所見より発病の可能性が高いと評価されるにもかかわらず菌の証明が困難な症例で“QFT 陽性”と判明した場合の診断的意義は非常に大きい。
- また、感染・発病リスクの高い接触者健診例で QFT 陽性が明らかになった場合には発病の可能性も念頭に慎重な画像評価を行うことが必要である。
- 一方で、小児（特に乳幼児）を対象とした潜在性結核感染例診断（≡旧来の化学予防適応判断）においては QFT の感度はツ反に比して必ずしも高いものではなく、“QFT 陰性”のみを根拠として感染を否定することは不適切である。
- 小児を対象とした潜在性結核感染診断に際しては、その年齢や基礎疾患、BCG 接種歴、感染源の病型と排菌の程度、接触状況、周囲の発病・感染者の出現状況などを総合的に勘案してリスク評価を行い、①幼児・学童に対してはツ反を優先して、②中学生以上に対しては QFT を優先（必要に応じてツ反を併用）して感染判断を行う姿勢が適当である。
- なお、この方針は乳幼児・学童を対象とした健診での QFT 実施の意義を否定するものではなく、陽性と判明した場合には最近の結核感染を強く示唆する所見として発症の可能性も念頭に慎重に症状や胸部画像所見を検討することが必要である。

6. 小児を対象とした結核感染診断における QFT と T-SPOT® TB の性能比較

欧州を中心に汎用され、検体の単核球数を調整し、ELISPOT 法により結果判定を行うもう一つの IGRA である T-SPOT® TB (Oxford Immunotec 社；以下 T-SPOT) に

ついては、HIV 感染等の免疫不全状態や乳幼児においても良好な感度を示したとする報告例も見られる⁶⁾。われわれは小児接触者健診例 68 例を対象に 2 種の IGRA を同時に実施し、その反応性の比較検討を行った。

年齢が増すにつれて 2 種の検査結果が一致する割合は増したが、0～2 歳の健診例では QFT と T-SPOT の結果が一致しなかった例を多く経験した（0 歳群で約 60%，1～2 歳群でも約 30%）。さらに対象を同居家族に肺結核発症が判明した健診例 25 例に限ると、T-SPOT で QFT よりも高い頻度で、かつ各年齢群でほぼ同様の頻度で陽性例を認めた（各検査陽性例：T-SPOT 11 例 44%，QFT 6 例 24%）。また、BCG 未接種 0 歳児健診例 18 例で QFT あるいはツ反が陽性を示した例はなかったが、T-SPOT では 4 例が陽性を示した。なお、対象例のうち結核発症が確認された 2 例では QFT および T-SPOT は共に陽性を示した。

これらの検討結果より T-SPOT が乳幼児を対象とした結核感染診断において QFT やツ反に優る良好な感度を有している可能性が期待され、さらに検討対象例を増やすと共に T-SPOT 陽性例からの発症の有無に関する慎重な追跡、接触歴を有しない対照乳幼児群における T-SPOT 反応性の検討が必要と考える。

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) 徳永 修，濱谷 舟，宮野前健，他：小児結核感染診断における QuantiFERON® TB-2G の有用性に関する検討。日小児誌。2007；18：127-136。
- 3) 徳永 修，村田祐樹，濱谷 舟，他：小児活動性結核症例におけるクオンティフェロン® TB-2G 反応性の検討。日小児誌。2008；19：112-121。
- 4) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection an interferon- γ -based assay using new antigens. Am J Respir Crit Med. 2004；170：59-64。
- 5) Sepkowitz KA: How contagious is tuberculosis?. Clinical Infectious Disease. 1996；23：954-962。
- 6) Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al.: Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. Lancet. 2006；367：1328-1334。

3. 免疫抑制者における QFT の適用と課題

独立行政法人国立病院機構東京病院 有賀 晴之

結核発病の最大のリスクは、排菌者との最近の濃厚接触である。一方、HIV感染者、ステロイド、抗TNF阻害剤などの免疫抑制剤投与患者、糖尿病、担癌状態、低栄養、高齢者などの患者においては、潜在性結核感染の内因性再燃による結核発病が問題となる。このような結核発病のハイリスクグループにターゲットを絞った潜在性結核感染の正確な検出および化学予防が、結核発病、結核蔓延の制御に重要である¹⁾。欧州、米国あるいは日本において、特異性の高いIFN- γ release assay (IGRA) がツベルクリン反応 (ツ反) に代わって導入され、結核感染診断に適用する意義が明らかになってきている。BCG接種が普及している日本において QuantiFERON-TB 2G (QFT-2G) が保険適応となり、特異度の低いツ反を用いた場合に比べ、接触者の予防内服対象者を減少させることが可能となった。接触者の prospective study において、QFT陽性がツ反陽性に比べ、接触後の結核発病をより正確に予測することが示唆されている²⁾。血液悪性腫瘍や末期肝不全など、免疫脆弱集団において IGRA が従来のツ反と比較し、感度が高い可能性が報告されている³⁾。2005年の米国のCDCのガイドラインでは、従来、ツ反を施行していたすべてのケースで、QFT単独検査を推奨している⁴⁾。日本の結核予防委員会のガイドラインにおいても、免疫抑制者においてはQFT-2Gを用いることを推奨している⁵⁾。

しかし、ツ反と同様にIGRAは宿主の細胞性免疫応答を原理として用いた検査法であり、細胞性免疫が低下した免疫脆弱状態では結核感染を適確に検出できない可能性が想定される。免疫抑制が示唆される被検者にQFTを行う場合、QFTの検査の限界を知る必要がある。被験者の免疫力と、*in vitro*におけるIGRAの抗原特異的IFN- γ 応答との関連に関して明確な回答は得られていない。CD4細胞数が減少したHIV感染症においてIGRAに及ぼす影響に関して検討がなされている^{6)~11)}。全血を用いたQFT-2GにおけるIFN- γ の主要な産生源はCD4を主体としたT細胞である。細胞内サイトカイン染色法を用いたフローサイトメトリーによるわれわれの解析では一部の被検者で、CD8陽性細胞も抗原特異的にIFN- γ を産生していることを確認した。細胞性免疫に重要な役割を演じる末梢血リンパ球数低下やリンパ球機能異常がQFT-2Gの感度に影響する可能性が推測される。そこで、当院で、多様な免疫背景を有する、排菌陽性の結核患者727名におけるQFT-2Gと末梢血リンパ球数の関連につ

いて解析を行った。全体のQFT-2Gの結果は、陽性、陰性 (判定保留を含む)、判定不可はそれぞれ68%、25.8%、6.2%であった。対象患者をリンパ球数により亜集団に層別化し、それぞれの集団におけるQFT-2Gの結果を解析した。リンパ球数正常 ($>1800/\mu\text{L}$ $n=104$) では陽性率89.3%、判定不可0%であったが、リンパ球数の減少とともに陽性率は低下した。リンパ球数300~500/ μL ($n=57$) では陽性率49.1%、判定不可14%、リンパ球数300/ μL 以下 ($n=45$) では陽性率26.7%、判定不可37.8%であった。よって、QFT-2Gによる結核感染の診断において、リンパ球数の減少をきたす免疫背景を有する被験者においては、QFT-2Gの結果の解釈に留意が必要と考えられる。低栄養、HIV感染症、進行癌、透析中の慢性腎不全、重症の活動性結核、全身免疫抑制剤投与などの患者で細胞性免疫の障害やリンパ球数減少が示唆される。第3世代QFT-3G (Gold In-Tube) は、近々、本邦において利用可能になる予定である。新規の抗原 (TB 7.7) が追加され、感度上昇に期待したいところである¹²⁾。

QFT-2Gは全血を直接結核菌抗原で刺激培養し、上清中のIFN- γ を測定する。もう一つのIGRAであるT-SPOT.TBは、末梢血から peripheral blood mononuclear cell (PBMC) を精製、濃縮し1ウエル当たりの細胞数を調整し、特異抗原で刺激、培養する。ELISPOT法によりIFN- γ 産生細胞を可視化、細胞数をカウントする。現時点で、日本において保険適応はないが、欧米では認可されている。末梢血からリンパ球分画が濃縮されリンパ球数が培養段階で均一化される点で、患者の末梢血リンパ球数減少の影響を回避でき、細胞性免疫抑制者においても、ELISPOT法を用いたIGRAがより高感度に結核感染を検出できる可能性がある。そこで、当院を受診した菌陽性肺結核患者73例 (男69.9%、年齢15~97歳、平均60.2歳) に対し、治療開始14日以内にQFT-2GとELISPOTを同時に行い、感度について比較検討した。全血法とPBMC法、ELISA法とELISPOT法の違いを明確にすることを目的とし、ELISPOT法においてQFT-2Gと同じ抗原ペプチドを用いた。末梢血から分離した単核球を250,000個/ウエルに調整、AIM-Vにて培養し、市販のIFN- γ . ELISPOT kit (Pharmingen) を用いて assayを行った。スポット解析はKS ELISpot (Carl Zeiss) にて行った。ELISPOTの判定はT-SPOT.TBの製造元の基準に準拠した (抗原刺激スポット数6個以上陽性)。免疫抑制因子を有する例は、結核発症前に一定期間ステロイドや免疫抑制剤を投与されて

いた者、HIV感染症、低栄養状態、糖尿病、臥床状態など全身状態不良を認める者とした。活動性肺結核確定73例（QFT-2G陽性率70.6%，ELISPOT陽性率89.0%）のうち、上記の免疫抑制因子を有する28例ではQFT-2G陽性率は57.1%，ELISPOT陽性率は85.7%，免疫抑制因子を有しない45例ではQFT-2G陽性率は84.1%，ELISPOT陽性率は93.3%であった。よって、結核患者において、免疫抑制者のみならず、免疫正常者でもELISPOT法がより感度が高い可能性が示唆された。また、われわれのpreliminary dataではリンパ球数で層別化した場合、ELISPOT法が、ELISA法より、末梢血リンパ球数の影響を受けない傾向を認めた。全血法QFT-2GはELISPOT法より検査手技において技術的に、より簡便であるが、免疫抑制状態の患者では、ELISPOT法によるIGRAが結核感染診断上、高感度の点で優位であるかもしれない。QFT-2GとT-SPOT.TB（ELISPOT法）、ツ反を比較したSystematic reviewではQFT vs T-SPOT.TB vs ツ反で解析すると、感度、特異度はそれぞれ78% vs 90% vs 77%，99% vs 93% vs 97%（BCG接種なし），59%（BCG接種あり）と報告されており、特異度はQFTが優れているが、感度はQFT-2GよりT-SPOT.TBのほうが高いと報告されている¹³⁾。しかし、現時点で、本邦ではQFT-2Gのみが普及しており、免疫健全者にまですべてT-SPOT.TBを適用する必要性はないと考えられるが、結核感染が強く疑われ発病のリスクの高い免疫抑制者においてはQFT-2GよりもT-SPOT.TBなどのELISPOT法が有用であるかもしれない。日本ではT-SPOT.TBは現時点で保険の適応はない。また、PBMCを分離するという工程が加わり、技術的に煩雑である。スポットをカウントするシステムを要するため、機器整備などハード面の問題もある。特に高蔓延の途上国での使用は現実的ではないかもしれない。さらには、T-SPOT.TBの特異度や費用対効果については十分なデータがなく、今後の研究課題である。

文 献

- 1) Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), 1999,
- 2) Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al.: Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Apr; 161 (4 Pt 2): S221-247.
- 3) Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al.: Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. Chest. 2009; 136: 198-204.
- 4) Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al.: Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR Recomm Rep. 2005; 54 (RR-15): 49-55.
- 5) 日本結核学会予防委員会：クオンティフェロン®TB-2Gの使用方針。結核。2006; 81: 393-397.
- 6) Aabye MG, Ravn P, PrayGod G, et al.: The impact of HIV infection and CD4 cell count on the performance of an interferon gamma release assay in patients with pulmonary tuberculosis. PLoS ONE. 2009; 4: e4220.
- 7) Raby E, Moyo M, Devendra A, et al.: The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis. PLoS ONE. 2008; 3: e2489.
- 8) Vincenti D, Carrara S, Butera O, et al.: Response to region of difference 1 (RD1) epitopes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals enrolled with suspected active tuberculosis: a pilot study. Clin Exp Immunol. 2007; 150: 91-98.
- 9) Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, et al.: Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 514-520.
- 10) Rangaka MX, Diwakar L, Seldon R, et al.: Clinical, immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T cell responses in HIV-infected Africans. Clin Infect Dis. 2007; 44: 1639-1646.
- 11) Goletti D, Carrara S, Vincenti D, et al.: T cell responses to commercial *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens in HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2007; 15: 45: 1652-1654.
- 12) 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.
- 13) Pai M, Zwerling A, Menzies D: Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med. 2008; 149: 177-184.

4. 接触者健診における QFT の適用の限界と今後の対策

結核予防会複十字病院 吉山 崇

背景

接触者健診において IGRA (インターフェロン γ 放出試験)を行うのは、後に発病しやすい者を見つけるためである。後に発病しやすい者には、感染後間もない者、および感染後時間がたつてはいるが発病しやすい因子をもつ者が含まれる。本題では、感染後間もないため発病しやすい者を検討する。

IGRA の課題は、①感度 (感染しているが陽性にならない)、②検査のタイミング (検査を行った時期が遅すぎるためにすでに発病している、あるいは、時期が早すぎるため陽性にならない)、③感染後間もないかどうかを知ることはできるか? である。

今回のシンポジウムでは第二世代クオンティフェロン (QFT) についてそれぞれの現状について検討する。

QFT の感度

QFT の感度については、70~90%とする報告が多いが、その gold standard は結核発病者である。感染し後に発病した者についての報告はない。もともと、QFT で陽性であったら基本的には潜在結核感染の治療を行うし、陰性であったら治療しないので、感度を計算することは不可能である。しかし、QFT のインターフェロン量が発病している菌量と関係があるとする仮説があるが、その仮説が正しければ、感染未発病者での感度はより低いはずである。2002 年から 2005 年までに結核研究所で行った接触者健診目的の QFT 検査のうち、接触者健診の対象者が少数である集団を除いて、多数の検討を行ったものについて、保健所宛てにその後の発病状況を問い合わせ、QFT 成績ごとに集計した。調査対象 5676 名であったが、保健所からの返答なし 1688 名、追跡なし 690 名、QFT 実施時すでに発病していた 63 名、感染源情報なく分析困難 133 名を除外し、3102 名について分析を行った。男 1490 名、女 1612 名、20 歳未満 1022 名、20 歳代 1251 名、30 歳代 446 名、40 歳代 195 名、50 歳代 139 名、60 歳代 45 名、不明 4 名、感染源は空洞あり 2102 名、空洞なし 518 名、空洞不明 482 名、感染源の喀痰塗抹 3+ が 1869 名、2+ 685 名、1+ 以下 272 名、不明 276 名、感染源発見後 2 カ月以内に二次発病者が見つかる感染源の接触者 958 名、同一感染源からの QFT 陽性接触者 20 名以上が 721 名、10~19 名が 242 名、5~9 名が 714 名、同一感染源の QFT 陽性率 20% 以上 819 名、15~19%

613 名、であった。419 名の QFT 陽性者を追跡し 20 名の発病者、2683 名の陰性もしくは判定保留であった追跡者のなかから 19 名 (陰性 13 名、判定保留 6 名) の発病者を確認している。QFT 陽性者のうち潜在結核感染治療を行い完了していた者 300 名中 11 名 3.7% の発病、QFT 陽性者のうち潜在結核感染治療を行い中断した者 23 名中 4 名 17.4% の発病、潜在結核感染治療を行わなかった 96 名中 5 名 5.2% の発病であった。判定保留 227 名中、潜在結核感染治療を行い中断のなかった 98 名中 3 名 3.1%、潜在結核感染治療を行い中断のあった 15 名中 2 名 13.3%、潜在結核感染治療を行わなかった 114 名中 1 名 0.9% が発病していた。陰性 2456 名中、潜在結核感染治療を行い中断のなかった 62 名中 0 名 0%、潜在結核感染治療を行わなかった 2372 名中 13 名 0.5% が発病していた。陰性または判定保留者からの発病者 19 例はいずれも、接触者集団での QFT 陽性率 15% 以上、QFT 陽性者数 8 名以上であった集団感染事例での検査であった。感染力の高い感染源の接触者では、QFT 陰性であっても発病の危険を考慮する必要があると思われる。多変量解析では、QFT 検査結果陽性 [adjusted OR 2.94 (95% CI 1.45-5.88)]、感染源の接触者 QFT 陽性者数が多い [adjusted OR 1.02 (95% CI 1.01-1.04)]、感染源の塗抹グレードが高い [adjusted OR 1.42 (95% CI 1.02-1.98)] が独立して発病の因子となっていた。QFT 陽性者のみの分析では、感染源の接触者 QFT 陽性者数が多い [adjusted OR 1.02 (95% CI 1.01-1.04)] が発病のリスク要因であるとともに潜在結核感染治療を行い完了した者はしなかった者に比して発病が有意に少なかった [adjusted OR 0.25 (95% CI 0.07-0.84)] が、潜在結核感染治療を中断した者は潜在結核感染治療を行わなかった者と発病率に有意な差はなかった [adjusted OR 0.61 (95% CI 0.06-5.74)]。

検査のタイミング

家族接触者で、最終的に QFT が陽性となった者で、陽性となったタイミングについて、最終接触後 0 カ月では陽性者は少なく、3 カ月後に陽性となった者が最終で 4~6 カ月後には陽性となった者がいないことを報告している。散発的な報告では、複十字病院の塗抹 3+ で感染性の強い症例の妻で、症例治療開始後 2 カ月後に QFT 陰性、5 カ月後に判定保留、6 カ月後に陽性となった妊婦例の経験があり、妊娠など免疫状態が通常と異な

る場合についての知見はまだまだ十分ではない。

最近の感染

結核患者ではQFTが減衰し、また、過去の結核感染ではQFT陰性化している例があることが報告されている²⁾。逆にいうと、QFT陽性者では、比較的新しい感染である可能性が高く、感染者の中で発病しやすい者を拾っている可能性はある。既感染者のうち古い感染の者では陰性になっているため、既感染率に比べてQFT陽性率が低く (Fig.)、QFT陽性率は40歳代で3%、50歳代で7%、60歳代で10%である²⁾。同居接触者でのQFT陽性率は25%程度となるので、60歳未満の同居接触者でQFTが陽性の場合、古い感染というよりも新たな感染の確率が高い (50歳代では $25/(25+7) = 78\%$) ため、ベースラインのデータがない場合でも、ベースライン陰性と仮定してよさそうである。しかし、年配の医療従事者など既感染率の高い集団、あるいは、接触者健診でも感染の危険が低いところまで同心円を広げている場合は、ベースライン陰性の仮定はあてはまらないであろう。

まとめと考察

接触者健診でのQFT陽性率は必ずしも高くなく、陰性 (判定保留でない) からの発病者も見られているが、それらは感染性が高く周囲に多数のQFT陽性者を出している感染源の接触者であり、それらの接触者については、陰性でも発病の危険を考慮すべきである。

接触後のQFTの陽転までの期間は2カ月から3カ月かかるが、妊娠例など、より遅くなって陽転化する例も

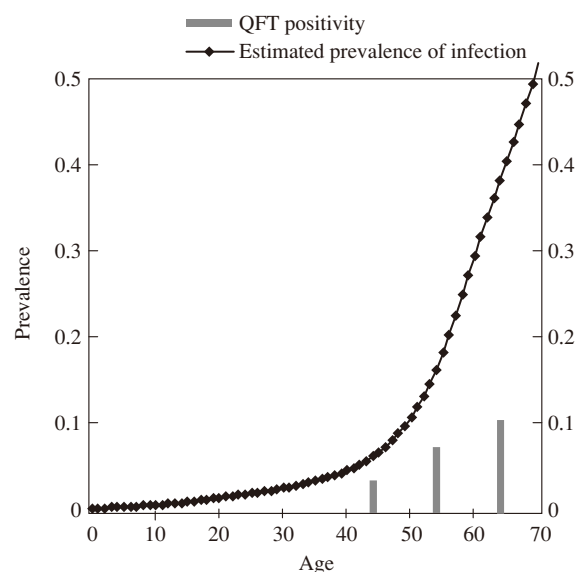


Fig. Comparison of prevalence of TB infection and QFT positivity

見られる。

文 献

- 1) 吉山 崇, 原田登之, 樋口一恵, 他: 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. 結核. 2007; 82: 655-658.
- 2) 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.

5. 院内感染対策 (職員の健康管理) への QFT の実際と課題

千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 猪狩 英俊

はじめに

医療機関では、若い世代の医療従事者に結核未感染者が多く、高齢者・疾患や治療による免疫能が低下した患者の診療に従事している。このような患者から結核患者が発生することを想定し、医療機関の感染管理体制を整備し、医療従事者の健康を守ることが求められている。

QuantiFERON-TB (第2世代) (QFT) は、2005年4月に体外診断方法として承認され、結核院内感染対策へも利用できるようになった。過去のBCG接種に影響されないため、ツベルクリン反応 (ツ反) に代わる診断方法として注目を集めている。潜在性結核感染という言葉も普及し、医療機関で結核患者と濃厚に接触し、QFT陽性

になった場合、「isoniadid (INH) で発病予防」という従来の考え方から、「潜在性結核感染を治療」という考え方に転換した。

本シンポジウム (ICD講習会) では、千葉大学医学部附属病院での結核院内感染対策を示すとともに、今後の課題を提起していく。

千葉大学医学部附属病院の結核感染管理体制

千葉大学医学部附属病院は835床の特定機能病院で、最近の10年間の入院患者からの結核菌の分離状況は、毎年3~5例である。第二種感染症指定医療機関、地域がん診療連携拠点病院、エイズ中核拠点病院の役割を担い、移植医療や免疫抑制剤を使用した医療等も積極的に

実施している。このため、結核に限らず感染管理体制は重要な課題であり、感染症管理治療部・ICT（インфекション・コントロールチーム）が中心的役割を果たしている。患者検体から抗酸菌が分離された時は、排菌状況や臨床経過から院内感染の可能性を迅速に評価を行っている。院内感染の可能性が否定できない場合は、千葉市保健所の指導のもと、ICT、リンクドクター、リンクナースを動員して、接触者健診を実施している。

実際の接触者健診

〔症例〕 緊急搬送された70歳代の患者が、入院後喀痰塗抹陽性（2+）の肺結核と診断された。千葉市保健所へ報告後、協議の結果、接触者健診を実施することを決定した。

〔対象者のリストアップ〕 接触者健診対象者は3部署から67名がリストアップされ、QFTと胸部X線写真（定期健診時のものを代用）を行うこととした。日本結核病学会・予防委員会のクオンティフェロン® TB-2Gの使用指針¹⁾に従い Fig. 1 の手順で進めた。

〔第1回 QFT〕 リストアップ後、直ちに第1回 QFT を実施した。これは、ベースラインの値を把握することが目的であり、感染対策の予算に余裕があれば、雇い入れ時に実施して、記録を残しておくことが理想である。

67名中陽性2名（3%）、判定保留2名（3%）、陰性62名（93%）、判定不可1名（1%）であった。陽性2名の胸部X線写真は正常であり、潜在性結核感染と診断した。今回の結核患者との接触による感染の可能性は低い、結核菌に感染している可能性が高いことを十分に説明したうえで、INHによる治療を開始した。

〔第2回 QFT〕 結核菌感染から QFT 陽性になるまでの期間を考慮し、第2回 QFT を2カ月後に実施した。対象は55名で、第1回陽性者2名、接触時間や診療行為などから感染の可能性が低いと考えられた10名を除外した。結果は、陽性1名、判定保留5名、陰性45名、

判定不可1名、集計時未検3名であった。第1回 QFT 判定保留の2名は陰性となった。しかし、第1回陰性者から1名が陽性、5名が判定保留となった。陽性者の胸部X線写真は正常であったが、今回の接触によって潜在性結核感染の状態にある可能性が高いことを説明し、INHによる治療を開始した。判定保留の5名については、更に1カ月後に QFT を再検することとした。

〔第3回 QFT〕 これは予定外であるが、QFT の特性を理解するうえでの参考として記載する。対象は第2回 QFT の判定保留5名で、判定保留1名、陰性4名であった。判定保留者の胸部X線写真は正常であったので、潜在性結核感染としてINHの治療を開始した。

QFT で接触者健診を行う際には、ベースラインの把握が必要である。結核研究所・疫学情報センターの年齢別結核既感染率をもとに2005年の結果をグラフにした (Fig. 2)。新採用職員が該当する20代から30代前半の既感染率は2.8%～3.9%であり、この程度の確率で QFT 陽性者がいて、年齢があがれば更に QFT 陽性率は高くなる。既感染者であるのか、診療行為によって結核菌に感染したのかということは、医療従事者の健康を考えるうえでも、病院の感染管理体制を検討するうえでも重要である。

したがって、雇い入れ時に QFT を実施し、記録に残すことが望ましい。しかし、全員に QFT を実施するのに要する費用を考えると、一律に推奨することは困難であり、今回の事例のように暴露直後に QFT を実施し、ベースラインとして代用することが現実的である。

陽性者・判定保留者に対しては、十分な説明を行うことが必要である。潜在性結核感染に対するINHによる治療を継続するにあたって、病院側の理解と支援も大切である。

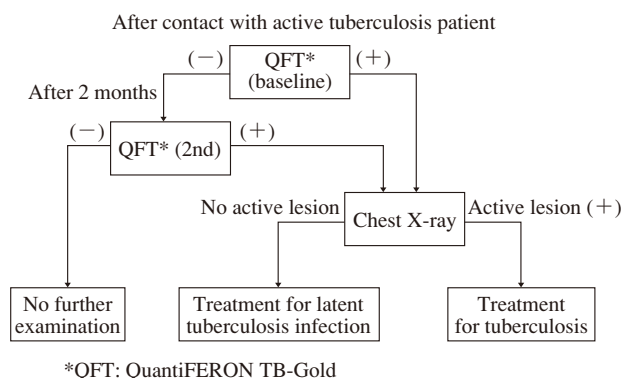


Fig. 1 Flow chart of contact screening

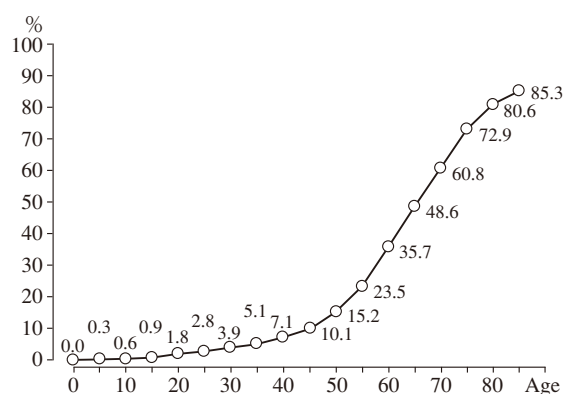


Fig. 2 Estimated prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* infection in Japan in 2005

(This graph is made on the data in The Tuberculosis Surveillance Center, The Research Institute of Tuberculosis/Japan Anti-Tuberculosis Association.)

なぜ、接触者健診に至ったか、診療体制や感染管理体制について反省がなければならない。この接触者健診の結果を受けて、担当診療科、看護部、感染管理部門である私どもは、反省会とミニレクチャーを開催し、忌憚のない議論を行い、再発防止に努めた。

〔個人情報と感染管理〕 QFT結果は個人情報であるが、感染管理を行う側からも重要な情報である。B型肝炎抗体、麻疹・風疹・水痘・ムンプスのワクチン接種状況と抗体の有無なども該当する。千葉大学医学部附属病院の院内向けホームページには、「感染症抗体価健診データ管理」という項目を設けた。各個人用と、管理者用のサイトを用意し、上記の情報が閲覧できるようにした。

QFTの実際と課題

WHOの結核院内感染のガイドライン²⁾³⁾は、管理・環境整備・個人防御の3項目から構成されている。管理とは、患者隔離や医療従事者の指導、患者教育等が該当する。環境整備とは、換気や、空気の流れ、陰圧室等が該当する。そして、個人防御とは、N95マスク等が該当する。この3者は同格ではなく、管理ができなければ環境整備をしても不十分、環境整備ができなければ個人防御をしても不十分ということになる。これらの対策を進めても結核患者が発生し、結核院内感染が想定される時に接触者健診が実施される。

従来は、ツ反を実施してきたが、今後日本ではQFTが利用されていくと予想される。しかし、QFTにも課題があり、Paiの総説⁴⁾とこれをもとに樋口らがまとめた総説⁵⁾を引用する。「ツ反の最も有利な点の一つは、多くのコホート研究により活動性結核への進展リスクが確立され、また臨床的状态と関連付けられている。多くの無作為化試験において、ツ反陽性者の治療は活動性結核のリスクを減少させている。現在、IGRAではこれに匹敵するデータはない」、そして、「重要な未解決の問題点は、IGRAが、潜在性感染者を見つける能力をもっているか否かである。倫理的な問題はあるものの、大規模で

長期的なコホート研究が緊急に必要である」と続く。IGRAとは Interferon-gamma release assay の略で、QFTもこの一つである。

QFTは、潜在性結核感染の診断ツールとして、エビデンスを重ねていく必要があるということになる。院内感染対策の立場からQFTに期待される役割は、潜在性結核感染を診断することである。現在、QFTの陽性カットオフは0.35に設定されているが、これらは肺結核発症者を対象とした研究によるものである。潜在性結核感染を診断する Gold Standardはなく、森らが示した感度89%、特異度98%というデータ⁶⁾は、潜在性結核感染の診断でも妥当かということになる。ツ反が豊富な研究成果に支持されて、管理型のツールとしての地位を確立したのと同様に、QFTも同様にエビデンスによって支持された検査方法としての地位を確立することが期待されている。管理型のツールとしてのエビデンスがそろえば、医療従事者への感染防止教育、潜在性結核感染者の発見と治療、結核感染・発病リスクの高い患者への指導、職員の適正配置等への応用が可能となる。

文 献

- 1) 日本結核学会予防委員会. クォンティフェロン®TB-2Gの使用指針. 結核. 2006; 81: 393-397.
- 2) Guidelines for The Prevention of Tuberculosis in Health Care Facilities in Resource-limited Settings. (WHO 1999)
- 3) Tuberculosis Infection-Control in The Era of Expanding HIV Care and Treatment. (WHO 2006).
- 4) Pai M, Dheda K, Cunningham J, et al.: T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. Lancet Infect Dis. 2007; 7: 428-438.
- 5) 樋口一恵, 原田登之: Interferon-gamma release assays (IGRAs) の研究課題. 結核. 2009; 84: 173-186.
- 6) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 59-64.

———— The 84th Annual Meeting Symposium ————

NOVEL DIAGNOSTIC TESTS FOR TUBERCULOSIS INFECTION: THEIR PROBLEMS AND PERSPECTIVES

Chairpersons: ¹Tadayuki AHIKO and ²Kiminori SUZUKI

Abstract Since 2000, the incidence of tuberculosis (TB) has decreased gradually in Japan. However, more than 24 thousand TB patients were newly notified in 2008, and Japan is still classified as an “intermediate burden country”. Early identification and treatment of those with latent tuberculosis infection (LTBI), having a high risk to progress to active TB, will decline TB incidence effectively and result in elimination of TB.

The only method for identifying LTBI has been the tuberculin skin test (TST), but TST may give false positive results in BCG-vaccinated people and in those exposed to nontuberculous mycobacteria. New diagnostic tests, called Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs), have been recently introduced, in order to improve the specificity of TST. These include the QuantiFERON-TB (QFT) and the T-SPOT.TB tests. The former is available in two formats: QuantiFERON TB-Gold (QFT-G) and a newer version of QFT assay, so-called QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT). The T-SPOT.TB test has not been approved yet in Japan.

The Japanese Society for Tuberculosis recommends that QFT tests should be used in all circumstances in which TST is used, including contact investigations and TB screening of healthcare workers. Although the QFT tests are widely utilized, the QFT tests have shown some limitations and problems: limited sensitivity of QFT-G, difficulty in interpretation of data in immuno-suppressed subjects and in children, lack of predictive value for future development of active TB, the inter-laboratory variability and quality assurance. In this symposium, we'll discuss the above mentioned issues and their search for solutions.

1. Quality assurance of QFT and research on improvement of its sensitivity: Nobuyuki HARADA (Immunology Division, Department Mycobacterium Research and Reference, The Research Institute of Tuberculosis)

Since there were some discrepancies of QFT-G results of the same subjects among different laboratories, the quality assurance of QFT-G is thought to be important. We have carried out the quality assurances of QFT-G in 2007 and 2008. Although, approximately half of participants were categorized to be non-acceptable in the first quality assurance, many of those categorized to be non-acceptable became acceptable in the second one. From their results it is conceivable that the introduction of the quality assurance would be effective to improve the test skills. IGRAs including QFT-G are relatively new methods to diagnose TB infection, and the efforts to improve the performance of IGRAs are still under way. A new version of QFT-G (QFT-GIT) is more convenient in the first

step of QFT (i.e. blood culture), and we have shown that QFT-GIT has the higher sensitivity than QFT-G. Another method, T-SPOT.TB based on ELISPOT method, has been shown to be more sensitive than QFT assays. A recent study has demonstrated that measurement of monokines, such as IP-10, along with interferon-gamma (IFN- γ), could improve the sensitivity of QFT to diagnose TB infection. More promising diagnostic methods could be developed in the near future.

2. Application of IGRAs to pediatric TB practice; its usefulness and limitation: Osamu TOKUNAGA, Takeshi MIYANOMAE (Department of Pediatrics, National Hospital Organization Minami-Kyoto National Hospital)

Our study group, named “The Research Group on the Performance of QuantiFERON-TB in Children”, has collected data on the performance of QFT in pediatric patients with active TB diseases and TB contact examination cases, and also investigated the usefulness and limitation of QFT in the diagnosis of tuberculosis infection in children.

Although the sensitivity of QFT for pediatric patients with active TB diseases was about 90%, as high as for adult active TB cases, the sensitivity for the diagnosis of latent TB infection in children, especially both in infants and toddlers, was quite low.

Positive QFT results may be useful to confirm TB infection and diagnose active TB disease in children whose radiological findings are compatible with TB disease, but have no bacteriological evidence. On the other hand, negative QFT results should not be used to rule out TB infection in children who had a contact history with contagious TB patients.

3. Performance of QFT for diagnosis of latent TB infection in immunocompromised patients: Haruyuki ARIGA (National Hospital Organization Tokyo National Hospital)

The detection of LTBI in compromised hosts is essential for TB control, but T cell assay might be influenced by the degree of cell-mediated immunosuppression. However, the relationship between immunocompetence and specific IFN- γ response in QFT-G is uncertain. Our data indicated that the proportion of positive QFT assay results was found to be positively associated with lymphocyte count. Conversely, indeterminate assay results showed a negative relationship with lymphocyte count. Indeterminate result rates significantly increased in the categories with less than 700 lymphocyte cells/mm³. Most markedly, in severe lymphocytopenia with less than 300 cells/mm³, the fraction of test with indeterminate result was 37.8%. In patients with impaired cell-mediated immunity or

lymphocytopenia, QFT-G results should be interpreted carefully since false-negative proportion could be increased.

4. QFT-G as a tool for the detection of TB infection among contacts of TB cases: Takashi YOSHIYAMA (Fukujuji Hospital, JATA)

QFT-G has become available for the detection of TB infection among contacts of TB cases in Japan. We would like to discuss the limitations and problems of QFT-G and their solutions.

1) Sensitivity of QFT-G

The meta-analysis has shown the sensitivity of QFT-G to be approximately 80%. However, the reports on the sensitivity of QFT-G for the contacts of TB cases are limited in number, and we reviewed TB cases detected during a follow-up period after contact investigations by the classification of QFT-G results at the time of contact examinations. Among 39 cases detected during a follow-up period, 19 cases were negative with QFT-G at the time of contact examinations. All these cases with negative QFT-G at the time of contact examination were contacts of highly infectious (with high QFT-G positivity among contacts) TB cases.

2) Timing of application of QFT-G

I previously reported that among 8 contacts who became QFT-G positive during a follow-up period, all contacts became positive within 3 months of last contacts before diagnosis, except one pregnant woman, who became QFT-G positive 6 months after the last contacts with TB cases (QFT-G results at

2 months and 5 months were negative). A certain immunological status must be taken into consideration in the timing of its application.

5. Introduction of QFT-G for the nosocomial infection control for health care workers: Hidetoshi IGARI (Division of Control and Treatment of Infectious Diseases, Chiba University Hospital)

At Chiba University Hospital we have met some patients with active TB every year, partly due to their immunocompromised status. I presented a case of contact screening. QFT-G is a useful tool to detect a condition of LTBI in the health care workers. However there is scant evidence to support that the QFT current cut-off value is appropriate for the diagnosis of LTBI. Further study is needed to estimate its efficacy of QFT as an administrative tool for the infection control in health care facilities.

Key words: Interferon-gamma release assays, QFT, T-SPOT. TB, Latent tuberculosis infection, Contact investigation

¹Yamagata Prefectural Institute of Public Health, ²Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention

Correspondence to: Tadayuki Ahiko, Yamagata Prefectural Institute of Public Health, 1-6-6, Tokamachi, Yamagata-shi, Yamagata 990-0031 Japan.
(E-mail: ahikot@pref.yamagata.jp)