

種々の接触者健診における QFT 結果と解釈について

原田 登之

要旨：クオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G) 検査は、ツベルクリン反応（ツ反）と異なり BCG 接種の影響を受けることなく結核感染を診断できるため、現在接触者健診等で広く使用されている検査法である。われわれは多くの結核集団感染事例について QFT-2G を適応した結果、ツ反により感染が疑われた接触者グループの大多数が QFT-2G では未感染と判断されることから、従来ツ反による接触者健診では BCG 接種によるツ反陽性者にも多数潜在性結核感染症治療を指示していた可能性が強く示唆された。QFT-2G 検査陽性の意味合いは、現在体内にある程度活動期にある結核菌が存在していることを示唆しているが、この結核菌の感染時期は特定できない。このため、特に推定既感染率が高い高年齢の接触者についての QFT-2G 検査結果の判断は慎重にすべきであろう。さらに、QFT-2G 陰性の接触者からのその後の発病も全くないという訳でもないため、特に結核曝露が明らかな集団における QFT-2G 陰性者については注意が必要であると考えられる。今回、われわれがこれまで種々の接触者健診に QFT-2G 検査を適応した事例から、現状の使用法について考察したい。

キーワード：クオンティフェロン®TB-2G, 接触者健診, 潜在性結核感染症, 結核発病, ツベルクリン反応

はじめに

クオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G) 検査は、ツベルクリン反応（ツ反）と異なり BCG 接種やほとんどの非結核性抗酸菌感染の影響を受けることなく高特異度、および高感度で結核感染を診断できる方法であり、2007 年に出版された新しい接触者健診のガイドラインにおいて積極的使用が推奨されている¹⁾。このように、QFT-2G は現在接触者健診等で広く使用されている検査法であるが、同一検体であっても検査施設により結果が異なったり、QFT-2G 陰性者から後に結核発病者が発生したりする事例も見られることから、QFT-2G 検査結果は慎重に判断する必要がある。本稿では、これまで得られた接触者健診事例に QFT-2G 検査を適応した結果より、QFT-2G 検査結果の解釈について述べる。

QFT-2G 検査の精度

QFT-2G 検査結果を判断する以前の問題として、高い

検査精度で実施することが前提条件である。QFT-2G 検査は通常の血液検査と異なり、結核菌抗原による血液培養の第 1 段階と、培養後に産生されたインターフェロングamma (IFN- γ) を ELISA 法により定量する第 2 段階から構成される方法であり、検査手順がより複雑なため結果に重大な影響を及ぼす因子がいくつか存在する。第 1 段階の血液培養における大きな変動因子としては、採血後から血液培養までの時間と検体の保存温度である。培養までの時間は、採血後早ければ早いほどよく、限度は 12 時間以内、またその間の保存温度は室温 ($22 \pm 5^\circ\text{C}$) とされている。採血 12 時間後の培養ではかなりの IFN- γ 産生の低下が見られるという報告もあるが²⁾、われわれの検討では時間よりもむしろ保存温度が大きな影響を及ぼすことが示されている³⁾。また、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たため、われわれは第 2 段階の ELISA 法について精度保証を行ったが、われわれの設定した基準に満たない施設が少なからずある

ことが明らかになった。従って、検査を依頼する際には、当該検査施設の検体管理体制を含む検査精度等を十分検討する必要があると考えられる。結核病学会より出された QFT-2G の使用指針において、「初めてこの検査技術を導入するときには経験のある検査施設との比較対照を行うべきである」との記載があるように⁴⁾、少なくともこの点を確認することが重要であろう。

種々の接触者健診における QFT-2G 検査

われわれは多くの結核集団感染事例について QFT-2G を適応した結果、ツ反赤発径 30 mm 以上の感染が疑われた接触者グループの大多数が QFT-2G では未感染と判断されることから、従来ツ反を用いた接触者健診では BCG 接種によるツ反偽陽性者にも多数予防内服を指示していた可能性が強く示唆されている^{5)~9)}。しかし、一方ではツ反陰性者の中にも QFT-2G 陽性となる接触者も存在するため、ツ反の結果にかかわらず接触者全員に QFT-2G を行うことが理想的であると考えられる。現実的には主に経費の点から、接触者が多数の場合、まずツ反赤発径により絞り込んだ対象者に QFT-2G 検査を実施し、陽性者が多数になった際にはさらに検査対象を広げるという手段が取られているが、経費対効果の点から考えてもツ反単独での接触者健診よりも QFT-2G 検査を導入するほうが優れているとする報告が多数ある^{10)~12)}。また、最近日本における接触者健診では、QFT-2G 検査単独使用が最も経費対効果が優れているという報告がされた¹³⁾。ただし、ツ反と QFT-2G 検査を併用する場合は、QFT-2G 検査に先立つツ反が後の QFT-2G 検査数値を高めることが報告されているため^{14)~16)}、PPD 投与 3 日以内に QFT-2G 検査を実施することが推奨されている。一方、われわれは小学校における接触者健診において、ツ反と 3 回に及ぶ QFT-2G 検査を行った結果、PPD 投与が後の QFT-2G 検査にほとんど影響を及ぼさないことを報告した¹⁷⁾。この集団では結核感染がごく少数の濃厚接触者以外ではほとんど認められず大多数が未感染者であったと考えられたことから、結核未感染者においては QFT-2G 検査が PPD 投与の影響を受けない可能性が示唆された。また、この事例の QFT-2G 陰性小学生から後に結核発症が見られなかったことは、QFT-2G 検査は小学生においても成人と同様の性能をもつ可能性を示唆していると考えられた。

QFT-2G 検査では「過去の感染」と「最近の感染」を区別できない点は、個々の接触者健診において結果判断を難しくしている要因の一つである。特に、既感染率が高いと思われる医療従事者¹⁸⁾、開発途上国からの就労者¹⁹⁾、あるいは高齢者²⁰⁾等における接触者健診では、QFT-2G 陽性者への対応の判断が難しい場合が多い。このような

事態を避けるためには、雇用時、あるいは高齢者施設への入所時に QFT-2G 検査を実施することも一案であろう。また、最近われわれは精神病院における結核集団感染事例を報告したが²¹⁾、このような特殊な施設への入所時にも QFT-2G 検査の実施をすることは、ある程度結核対策に結びつくと考えられる。例えば、QFT-2G 陽性者について潜在性結核感染症治療を行わないとしても、QFT-2G 陽性者の有症状時には迅速な対応が可能となるであろう。

接触者健診における QFT-2G 検査結果の判断

QFT-2G 検査陽性の意味合いは、現在体内にある程度活動期（少なくとも ESAT-6 と CFP-10 を産生している）にある結核菌が存在していることを示唆していると考えられており、IFN- γ の応答値と抗原量が相関しているという仮説が提唱されている²²⁾。この仮説が正しければ、QFT-2G 検査値が高ければ高いほど、抗原量が多い、すなわち菌量が多いことになり、結核発病が迫っていることを意味すると考えられ、実際にわれわれの研究においてこの仮説を支持する結果が得られている (Fig. 1)²³⁾。すなわち某接触者健診事例において、発病して間もない集団と未発病者の QFT-2G 検査値を比較した結果、発病

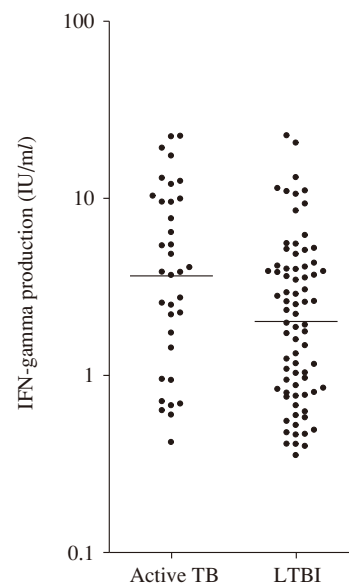


Fig. 1 Distributions of IFN- γ production levels between active TB and LTBI. The geometric mean (as shown by a bar) and the higher IFN- γ production level in response either to ESAT-6 or CFP-10 of each individual in two groups are shown. One group including those who were QFT-G positive without developing TB (LTBI), and the other group including those who were QFT-G positive with developing TB (active TB). Geometric mean $\pm$ SD for active TB was 3.65 ± 3.23 ($n=35$), and for LTBI was 2.02 ± 2.80 ($n=76$). P value of t-test for comparison of means = 0.013.

者集団の検査値の平均値が有意に高いことが観察されたため、QFT-2G検査値が高い感染者は発病リスクが高い可能性があり注意深く観察していく必要があると考えられた。しかし、未発病者と発病者の数値間には、かなりのオーバーラップも見られたことから、発病の指標となる数値の設定までは現状では困難であることも示された。また、化学治療あるいは潜在性結核感染症治療を行うことにより結核菌数が減少するため、これらの治療に伴いQFT-2G検査値が低下することが予想される。実際に、われわれの研究においてINH服用6カ月間の潜在性結核感染症治療前と治療終了直後のQFT-2G検査値を比較すると、有意に治療直後に低下することが観察されている (Fig. 2)^{24,25)}。しかし、治療によるQFT-2Gの陰性化率は20~30%程度であり、この低陰性化率は治療終了直後から経過観察しても有意な変動は見られなかった (Fig. 3)。結核患者の治療においても多くの論文で反応の低下が見られるとされているが、治療終了後の陰性化率は高くないことも報告されている²⁶⁾。これらの結果は、治療終了者においてもQFT-2G陽性者が多数見られることを示唆しているため、特に接触者健診においてQFT-2G陽性者への対応を判断する際に、結核既往歴や過去の結核患者との接触状況等を考慮することは重要である。

QFT-2G陽性の意味は前述のように、体内に活動期の

結核菌が存在することを示唆しているが、この結核菌の感染時期は本検査法では特定できない。このため、前項で述べた特に推定既感染率が高い医療従事者、開発途上国からの就労者、あるいは高年齢の接触者についてのQFT-2G検査結果の判断は慎重にすべきであろう。このような場合は、QFT-2G検査結果のみに依る判断ではなく、やはり前述と同様に接触状況や既往歴等を加味し総合的に判断する必要がある。結核の発病リスクは感染2年以上にはかなり低下することが知られていることから、感染から2年以上経過した「古い感染」に対する潜在性結核感染症治療は、治療後の低陰性化率を考慮すると利点は少ないように考えられるが、免疫抑制状況・糖尿病・腎透析等の発病リスクをもつ個人に対しては当然治療をすべきと考えられる。

QFT-2G検査陰性者からの結核発病

QFT-2Gは結核感染に対する免疫反応を応用した検査法であるため、感染後この反応を検出するための接触者健診を行うタイミングも重要な要素である。吉山らは接触者を追跡調査した結果、QFT-2G検査は最終接触3カ月後に検査をすることを推奨している²⁷⁾。また、QFT-2G検査の感度は100%ではないため、少なくともある程度の偽陰性者が出ることは避けられない。実際にQFT-2G陰性接触者からのその後の結核発病も報告されてい

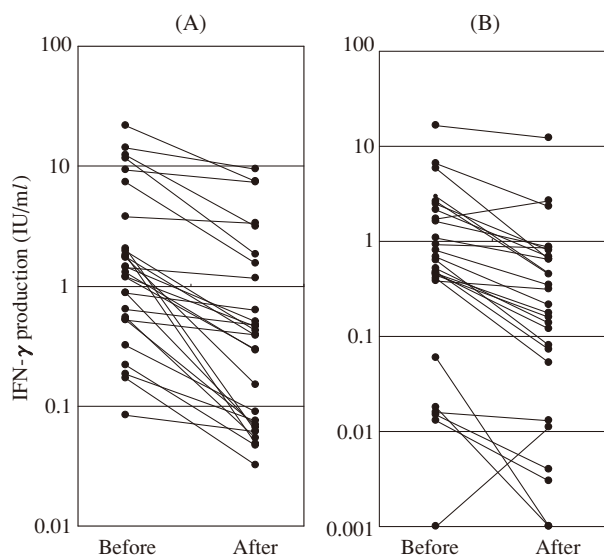


Fig. 2 IFN- γ responses before and immediately after prophylaxis. IFN- γ levels measured before and immediately after prophylaxis by QFT-G for ESAT-6 (A) and CFP-10 (B) are plotted for each individual. IFN- γ responses to ESAT-6 and CFP-10 were significantly decreased after prophylaxis (geometric mean of ESAT-6 changing from 1.398 to 0.362, with p of Wilcoxon's rank test being 0.000 [$Z = -4.623$], and that for CFP-10, from 0.312 to 0.120, with $p = 0.000$ [$Z = 4.623$])²⁴⁾.

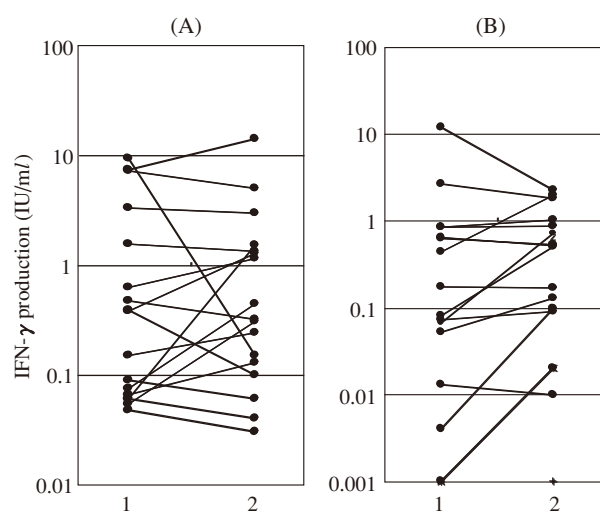


Fig. 3 IFN- γ responses immediately after prophylaxis and 18 months after prophylaxis. IFN- γ levels measured immediately after prophylaxis and 18 months after prophylaxis by QFT-G for ESAT-6 (A) and CFP-10 (B) are plotted for each individual. The IFN- γ responses to ESAT-6 and CFP-10 in this QFT-G test did not decline compared with those at the completion of INH prophylaxis (geometric mean of ESAT-6 changing from 0.381 to 0.442, with p of Wilcoxon's signed rank test being 0.332 [$Z = 0.970$], and that for CFP-10, from 0.087 to 0.192, with $p = 0.344$ [$Z = 0.947$])²⁴⁾.

るため²⁸⁾、特に結核曝露が明らかな集団における QFT-2G 陰性者については注意が必要であろう。この結核曝露が明らかな集団の基準として吉山は、QFT-2G 陽性率 15% 以上、あるいは QFT-2G 陽性者数 8 名以上の集団において、陰性者からの発病が見られたと報告しており²⁹⁾、これらの数値が一応の目安になると考えられる。

おわりに

現在の QFT-2G のプラットフォームとして臨床試験のデータを報告したのは、われわれが世界初であり実際に臨床試験が行われたのは 2002 年後半であった³⁰⁾。このように QFT-2G は開発後 7 年程度経過しているものの、ツ反と比較するとまだまだ歴史は浅く、今後多数の解決すべき課題をもつ診断法でもある³¹⁾。例えば、現在でも適切な QFT-2G 検査陽転基準値の設定に関する議論が行われている^{16) 32) 33)}。さらに結核発症自体の割合が低く、また長期の時間経過を必要とすることが多いため、QFT-2G の適切な使用法を確立するためには今後とも長期にわたる多数の知見の積み重ねが必要である。

文 献

- 1) 結核予防会：「改正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」。結核予防会，東京，2007。
- 2) 福井基成，島川宏一，糸谷 涼，他：結核菌感染診断用全血インターフェロン γ 測定検査の採血から培養開始までの時間と測定値の関係についての検討。感染症誌。2007；81：421-425。
- 3) 樋口一恵，原田登之：QFT-2Gの精度に関わる因子の解析。結核。2009；84：380。
- 4) 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。
- 5) 原田登之，森 亨，穴戸眞司，他：集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON®TB-2G の有効性の検討。結核。2004；79：637-643。
- 6) 宮下裕文，樋口一恵，東山典子，他：接触者健診における全血インターフェロン γ アッセイを用いた結核感染の診断—QuantiFERON®TB-2Gを用いた検討。結核。2005；80：557-564。
- 7) Higuchi K, Harada N, Mori T, et al.: Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. Respiriology. 2007；12：88-92。
- 8) 増田宗義，森 亨，原田登之，他：集団感染が懸念された大学での薬剤耐性結核事例におけるクオンティフェロン®TB-2Gの有用性。結核。2008；83：7-11。
- 9) Higuchi K, Kondo S, Wada M, et al.: Contact investigation in a primary school using a whole blood interferon-gamma assay. J Infect. 2009；58：352-357。
- 10) 森 亨，原田登之：接触者健診におけるQuantiFERON®-TB第二世代による感染診断の経費効果分析。結核。2005；80：675-686。
- 11) Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R: Cost-effectiveness of Interferon- γ Release Assay Screening for Latent Tuberculosis Infection Treatment in Germany. Chest. 2007；131：1424-1434。
- 12) Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D: Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: a cost-effectiveness analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2007；11：16-26。
- 13) Kowada A, Takahashi O, Shimbo T, et al.: Cost Effectiveness of Interferon- γ Release Assay for Tuberculosis Contact Screening in Japan. Mol Diag Ther. 2008；12：235-251。
- 14) Choi JC, Shin JW, Kim JY, et al.: The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection. Chest. 2008；133：1415-1420。
- 15) Baker CA, Thomas W, Stauffer WM, et al.: Serial testing of refugees for latent tuberculosis using the QuantiFERON-gold in-tube: effects of an antecedent tuberculin skin test. Am J Trop Med Hyg. 2009；80：628-633。
- 16) van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, et al.: Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. Am J Respir Crit Care Med. 2009；180：49-58。
- 17) Higuchi K, Kondo S, Wada M, et al.: Contact investigation in a primary school using a whole blood interferon-gamma assay. J Infect. 2009；58：352-357。
- 18) Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, et al.: Screening for Tuberculosis Infection Using Whole-Blood Interferon-gamma and Mantoux Testing Among Japanese Healthcare Workers. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006；27：442-448。
- 19) 樋口一恵，原田登之，長坂裕二，他：結核感染診断法クオンティフェロン®TB-2Gを用いた外国人集団における集団感染疑い事例の検討。結核。2007；82：515-521。
- 20) 鈴木公典，林 文：70歳以上の高齢者におけるQuantiFERON TB-2Gの陽性率の検討。結核。2009；84：382。
- 21) Harada N, Higuchi K, Mori T: Assessment of nosocomial transmission of tuberculosis in a psychiatric hospital using QuantiFERON®-TB Gold. Jpn J Infect Dis. 2008；61：415-418。
- 22) Andersen P, Doherty TM, Pai M, et al.: The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? Trends Mol Med. 2007；13：175-182。
- 23) Higuchi K, Harada N, Fukazawa K, et al.: Relationship between whole blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. Tuberculosis. 2008；88：244-248。
- 24) Higuchi K, Harada N, Mori T: Effect of Isoniazid Chemotherapy for Latent Tuberculosis on Whole Blood Interferon- γ Responses. Respiriology. 2008；13：468-472。
- 25) 樋口一恵，岡田賢司，原田登之，他：小児における潜在性結核感染症治療のクオンティフェロン®TB-2G応答に及ぼす影響。結核。2008；83：603-609。
- 26) Mori T: Usefulness of interferon-gamma release assays for

- diagnosing TB infection and problems with these assays. *J Infect Chemother.* 2009 ; 15 : 143–155.
- 27) 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.
- 28) 山口淳一, 大場有功, 金田美恵, 他: クオンティフェロン®TB-2G検査陰性者から複数の発病者が発生した集団感染事例について. *結核.* 2007 ; 82 : 629–634.
- 29) 吉山 崇: 接触者健診におけるQFTの適用の限界と今後の対策. *結核.* 2009 ; 84 : 334.
- 30) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection with an interferon-gamma based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 170 : 59–64.
- 31) 樋口一恵, 原田登之: Interferon-gamma release assays (IGRAs) の研究課題. *結核.* 2009 ; 84 : 173–186.
- 32) Pai M, Joshi R, Dogra S, et al.: Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 174 : 349–355.
- 33) Pai M, Joshi R, Dogra S, et al.: T-cell assay conversions and reversions among household contacts of tuberculosis patients in rural India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 ; 13 : 84–92.

Current Topics

INTERPRETATION OF QFT RESULTS IN SEVERAL CONTACT INVESTIGATIONS

Nobuyuki HARADA

Abstract QuantiFERON®TB-2G (QFT-2G) is now widely used for contact investigations, as QFT-2G is not affected by BCG vaccination, whereas the conventional tuberculin skin test (TST) is confounded by BCG vaccination. We applied the QFT-2G tests to numerous contact investigations and found that the majority of contacts who had been supposed to be infected with *M. tuberculosis* (Mtb) based on TST were negative in the QFT-2G tests, strongly suggesting the possibility that the unnecessary preventive chemotherapy was indicated for many TST positive contacts due to BCG vaccination in conventional contact investigations. Although QFT-2G positive results implicate that Mtb in certain active phases presents in the body, when Mtb had been infected cannot be decided by QFT-2G. Therefore, QFT-2G results should be carefully interpreted, especially in elder persons who had been exposed to Mtb in the past in Japan. Furthermore, since there were some active TB cases in QFT-2G negative contacts, attention must

be paid for QFT-2G negative contacts in highly exposed groups. In this paper, I will discuss about current usages of QFT-2G based on our experiences of contact investigations.

Key words: QuantiFERON®TB-2G, Contact investigation, Latent tuberculosis infection, Development of active tuberculosis, Tuberculin skin test

Department of Mycobacterium Reference and Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Nobuyuki Harada, Department of Mycobacterium Reference and Research, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3–1–24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204–8533 Japan. (E-mail: harada@jata.or.jp)