

接触者健診におけるクオンティフェロン®TBゴールド判定保留の取扱い

¹小向 潤 ¹松本 健二 ¹廣田 理 ¹吉田 英樹
¹甲田 伸一 ²寺川 和彦 ³下内 昭

要旨：〔目的〕 集団接触者健診においてクオンティフェロン®TBゴールド（3G）判定保留であった場合の対応方法を提案する。〔方法〕 2011年4月から2012年3月までに実施された集団接触者健診において、結核患者との最終接触から2～4カ月後に実施された3Gが判定保留であり、再検査を実施した者を対象とした。〔結果〕 対象は79名、接触者の平均年齢は35.9歳、最終接触から最初に3Gを実施した時期は平均85.4日（62～118日）であった。2回目の検査で陰性は42名（53%）、判定保留は28名（35%）、陽性は9名（11%）であった。陽性群9名はすべて陽性率15%以上の集団に属しており、陽性群で15%以上の者が有意に多かった（ $p=0.011$ ）。〔結論〕 3Gが判定保留の場合、再検査することによって65%の接触者は陰性・陽性いずれかに分かれた。再検査の結果が陽性であれば結核に感染していることが強く疑われ、適切な潜在性結核感染症治療につながると考えられた。判定保留の扱いに明確な基準がないため、3Gの再検査や胸部X線検査によるFollow-upを含めた、適切な運用方法に関するさらなる検討が必要と考えた。

キーワード：クオンティフェロン®TBゴールド、判定保留、再検査、接触者健診、潜在性結核感染症、検査時期

緒 言

結核の接触者健診にクオンティフェロン（QFT）®TBゴールド（3G）が導入されて約1年が経過した。われわれは、クオンティフェロン®TB-2G（2G）を実施した接触者361例中陽性が57例（16%）、判定保留が29例（8%）であったのに対し、3Gでは651例中陽性80例（12%）、判定保留89例（14%）であり、3Gが導入されて判定保留が増加したと報告した¹⁾。3Gの使用指針²⁾によると、「判定保留」は、“塗抹陽性結核患者と濃厚接触し、結核感染の可能性が高い場合に陽性相当として潜在性結核感染症治療対象とする”など、総合的診断のための余裕域として設定されたものである、とある。接触者健診において3Gを実施し判定保留となった場合、陽性と判断し潜在性結核感染症（LTBI）治療をすべきか、陰性として扱うべきかの判断に迷うことも多い。集団接触者健診で初

回に実施した3Gにおいて判定保留であった者に対し、約1カ月後に再検査を行った結果をもとに、3G判定保留の取扱い方法について検討した。

方 法

大阪市において2011年4月から2012年3月に実施された、事業所・医療機関などの集団における接触者健診の対象者のうち、結核患者との最終接触から2～4カ月後に実施された3Gが判定保留であった者で、3G再検査実施の同意が得られた者を対象とした。接触者の背景について、3G再検査の結果より陰性群・判定保留群・陽性群に分け、接触者の年齢、最終接触から検査までの期間、接触した初発患者の胸部X線検査および喀痰塗抹検査、接触した集団の3G陽性率について検討した。対象はすべて、接触者健康診断の手引き³⁾にある「濃厚接触者」に該当したが、個々の接触者の接触状況の差異につ

¹大阪市保健所、²大阪市健康局、³結核予防会結核研究所

連絡先：小向 潤，大阪市保健所感染症対策課，〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000 あべのメディックス11階（E-mail: j-komukai@city.osaka.lg.jp）
 (Received 17 Apr. 2012/Accepted 6 Nov. 2012)

いては検討を加えなかった。

統計学的分析については、連続量は一元配置分散分析、離散量は χ^2 検定を使用した。統計解析にはSPSS II for Windows (ver. 11.0.1J)を使用し、有意水準を5%に設定した。

結 果

接触者の背景をTableに示す。3G判定保留であり再検査を実施した者は79名であった。接触者の平均年齢は35.9歳、中央値は35歳、年齢の範囲は20~56歳であった。1回目の3G実施時期は、最終接触から平均85.4日、62~118日後に実施されていた。2回目の検査は最終接触から平均119.3日後に実施されており、1回目と2回目の検査間隔は、平均33.9日であった。陰性群は42名(53%)、判定保留群は28名(35%)、陽性群は9名(11%)であった。

各群の平均年齢は、陰性群34.3歳、判定保留群37.7歳、陽性群38.2歳で有意差は認めなかった($p=0.306$)。1回目、2回目の検査時期および検査間隔は、いずれも有意

差を認めなかった(それぞれ $p=0.737$, 0.865 , 0.666)。咽頭喉頭結核の5名を除き、初発患者の胸部X線検査上空洞を有する者の割合を検討したが、有意差は認めなかった($p=0.769$)。初発患者の喀痰塗抹検査が3+であった者の割合も有意差を認めなかった($p=0.439$)。初回検査のQFT値平均は、陰性群0.17 IU/ml、判定保留群0.17 IU/ml、陽性群0.21 IU/mlであり、有意差は認めなかった($p=0.728$)。陽性群のうち2回目のQFT値が不明の1名を除く8名の初回検査時のQFT値は0.11~0.33 IU/ml、2回目の検査時のQFT値は0.43~3.7の範囲にあり、初回検査と2回目検査のQFT値の差は0.15~3.47の範囲にあった。陽性群9名はすべて陽性率15%以上の集団に属しており、陽性率15%をカットオフとすると、陽性群で15%以上の者が有意に多かった($p=0.011$)。

考 察

本研究では、1回目の3Gで判定保留となった者すべてに対して再検査を実施できたわけではないが、所属集団の3G陽性率にかかわらず再検査を行った。

Table Demographic characteristics of participants and index cases

Second QFT-GIT results	Total n=79	Negative n=42	Equivocal n=28	Positive n=9	P value
Age, years					
Mean \pm SD	35.9 \pm 10.3	34.3 \pm 10.4	37.7 \pm 10.2	38.2 \pm 9.8	0.306
Median (range)	35 (20-56)	33 (20-56)	36.5 (23-55)	41 (22-50)	
Interval from last contact to first QFT-GIT (day)					
Mean \pm SD	85.4 \pm 14.7	84.2 \pm 14.4	86.5 \pm 14.3	87.7 \pm 18.2	0.737
Median (range)	85 (62-118)	81.5 (62-113)	86 (64-114)	84 (66-118)	
Interval from last contact to second QFT-GIT (day)					
Mean \pm SD	119.3 \pm 15.2	118.7 \pm 14.7	120.5 \pm 15.3	118.1 \pm 18.4	0.865
Median (range)	120 (90-153)	117.5 (90-148)	122 (90-149)	119 (95-153)	
Interval between first and second QFT-GIT (day)					
Mean \pm SD	33.9 \pm 12.1	34.5 \pm 13.9	34.0 \pm 10.4	30.4 \pm 7.2	0.666
Median (range)	33 (12-68)	33.5 (12-68)	33 (12-63)	29 (22-47)	
Chest X-ray findings among index cases*					
Cavitary	39 (100%)	20 (51%)	16 (41%)	3 (8%)	0.769
Non cavitary	35 (100%)	19 (54%)	12 (34%)	4 (11%)	
Smear positivity among index cases					
Less than 2+	50 (100%)	27 (54%)	19 (38%)	4 (8%)	0.439
3+	29 (100%)	15 (52%)	9 (31%)	5 (17%)	
TB response (IU/ml)**†					
Mean \pm SD	0.18 \pm 0.07	0.17 \pm 0.06	0.17 \pm 0.08	0.21 \pm 0.08	0.728
Median (range)	0.17 (0.10-0.33)	0.16 (0.10-0.32)	0.15 (0.10-0.33)	0.21 (0.11-0.33)	
Proportion of QFT-GIT positivity among contacts [‡]					
< 0.15	36 (100%)	23 (64%)	13 (36%)	0 (0%)	0.011
0.15 \leq	43 (100%)	19 (44%)	15 (35%)	9 (21%)	
No. of contacts each groups (range)	1-26	1-25	3-26	6-18	

SD: Standard Deviation, QFT-GIT: QuantiFERON[®]TB-Gold in-Tube

*Excluding pharyngeal and laryngeal tuberculosis

**The IFN- γ concentration in plasma from blood stimulated with a single cocktail of peptides representing early secretory antigenic target-6 (ESAT-6), culture filtrate protein-10 (CFP-10), and part of TB 7.7 minus Nil.

†Excluding four contacts unknown TB response

‡Excluding equivocal contacts of first QFT-GIT

本研究の結果より、初発患者の感染性の高さ、再検査の結果との間に有意な関連は認められなかった。有空洞例や塗抹3+の感染源と接触しても再検査で陽性とはならないことがあり、初発患者の感染性の高さのみで判定保留を陰性あるいは陽性として扱うことは困難であると思われた。中嶋ら⁴⁾は、2Gではあるが、結核病床を有しない医療機関における接触者健診について報告した。それによると、結核菌曝露より8~12週間後に2Gを実施し判定保留であった15名に対し4~8週間後に再検査を実施した結果、陰性10名(66.7%)、判定保留3名(20%)、陽性2名(13.3%)であった。われわれの研究でも再検査の結果が陽性であった者が認められており、陽性例を見落とさないためにも判定保留の接触者に再検査を実施することは有用であると考えられた。

3G判定保留の取扱い方法(提案)

接触者健康診断の手引き³⁾には、集団的に検査を実施してQFT陽性率が高い場合(注:例えば、対象とした接触者集団のQFT陽性率が15%以上の場合)などには、「判定保留」者も「感染あり」として扱うことが望まれると記載されている。Yoshiyamaら⁵⁾は、判定保留からの発病者6名はいずれも集団の2G陽性者が6名以上かつ陽性率15%を超える集団感染事例での検査であったと報告した。本研究では、3G陽性者が6名以上で陽性率15%を超える集団に属していた接触者は、陰性群、判定保留群でそれぞれ2名ずつ認められており、感染の可能性が否定できない接触者と考えられる。これらの結果より、2回目の検査で陰性あるいは判定保留であっても感染リスクの高い接触者については、胸部X線検査によ

るFollow-upを行うことが発病者の早期発見のために重要であると考えた。以上より考案した、集団接触者健診において3Gを実施し判定保留となった場合の取扱いに関するフローチャートをFig.に示す。初発患者の感染性期間が短い場合、最終接触から8~12週間後に3Gを実施し、初発患者の排菌状況、胸部X線所見、接触状況等や集団の3G陽性率から総合的に判断可能な場合には判定保留者を陽性者、あるいは陰性者と同様に扱う。判断が困難な場合、1カ月後に再検査を実施する。その結果陽性でありかつ発症が否定されればLTBIと判断する。陰性であれば健診を終了するか、あるいは他の接触者の状況により感染の可能性が否定できない場合には胸部X線検査により経過観察を行う。再度判定保留となった場合には、胸部X線検査による経過観察を実施するか、あるいは他の接触者の状況により陽性、あるいは陰性として扱う方法を提案したい。判定保留の扱いに明確な基準がないため、3Gの再検査や胸部X線検査によるFollow-upを含めた、適切な運用方法に関するさらなる検討が必要と考えた。

まとめ

有空洞例や塗抹3+の感染源の接触者が3G判定保留であった場合、再検査を実施しても陽性とはならないことがあり、初発患者の感染性の高さのみで判定保留を陰性あるいは陽性として扱うことは困難であると思われた。再検査の結果が陽性であった者が認められており、3G判定保留の者に再検査をすることによって陽性例を見落とさないということは重要であると考えられた。判

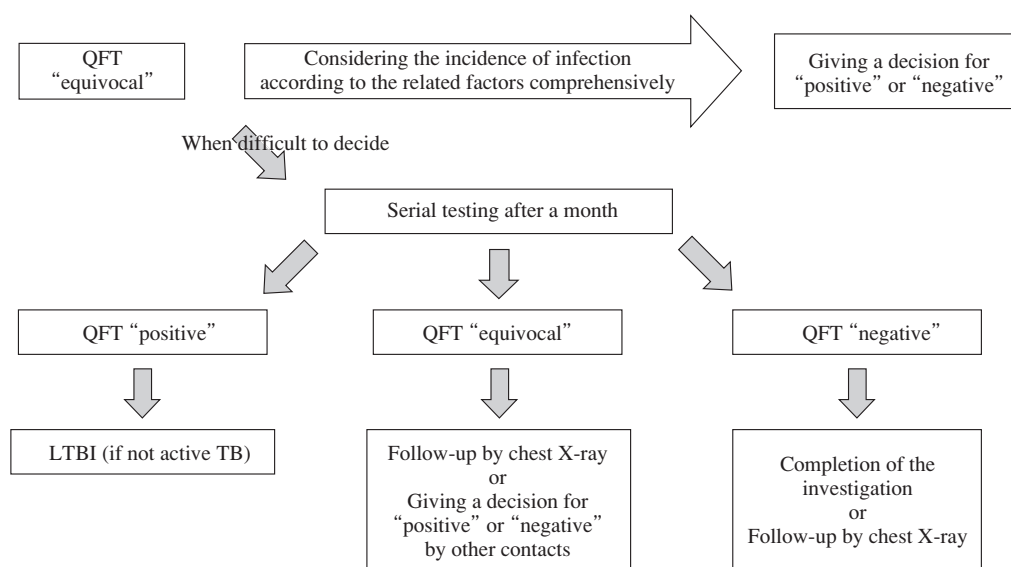


Fig. How to deal with QuantiFERON®TB-Gold in-Tube "equivocal"

QFT: QuantiFERON®TB-Gold in-Tube, TB: tuberculosis, LTBI: latent tuberculosis infection

QFT "equivocal": Interferon-gamma production of between 0.1 and 0.35 IU/ml with QFT-GIT are classified as "equivocal".

定保留の扱いに明確な基準がないため、3Gの再検査や胸部X線検査によるFollow-upを含めた、適切な運用方法に関するさらなる検討が必要と考えた。

謝 辞

本稿を作成するにあたり、貴重なご意見を頂戴した大阪市保健所の蕨野由佳里保健師、三宅由起保健師、河内正美保健師ならびに結核対策に関わる職員の皆様に深謝いたします。

本研究は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」主任研究者 石川信克、結核予防会結核研究所「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」の一環として行われました。石川信克先生のご指導に深謝いたします。

文 献

1) 三宅由起, 有馬和代, 小向 潤, 他: 結核集団接触者

健診におけるQFT3Gと感染リスクの検討. 結核. 2012; 87: 252.

- 2) 日本結核病学会予防委員会: クォンティフェロン®TBゴールドの使用方針. 結核. 2011; 86: 839-844.
- 3) 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」研究代表者: 結核予防会結核研究所長 石川信克「感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説」(改訂第4版). 2010.
- 4) 中嶋一彦, 竹末芳生, 一木 薫, 他: 結核病床を有さない病院でのインターフェロン- γ リリースアッセイを用いた結核感染対策. 環境感染誌. 2011; 26: 215-221.
- 5) 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

INTERPRETING "EQUIVOCAL" RESULTS OBTAINED FROM THE QUANTIFERON®-TB GOLD IN-TUBE TEST IN CONTACT INVESTIGATIONS

¹Jun KOMUKAI, ¹Kenji MATSUMOTO, ¹Satoshi HIROTA, ¹Hideki YOSHIDA, ¹Shinichi KODA, ²Kazuhiko TERAOKA, and ³Akira SHIMOUCHI

Abstract [Objective] In this study, we demonstrate the interpretation of "equivocal" results by the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) test in contact investigations.

[Methods] The participants of the contact examinations were assessed by the QFT-GIT test after 2 to 4 months from the last contact with smear-positive tuberculosis patients. The study was conducted between April 2011 and March 2012. We enrolled 79 contact participants whose QFT-GIT tests produced equivocal results.

[Results] The average age of the enrolled contacts was 35.9 years and the average interval from the last contact to the first QFT-GIT test was 85.4 days (range 62-118 days). The second QFT-GIT test produced negative results in 42 (53%) participants, equivocal results in 28 (35%), and positive results in 9 (11%). These 9 positive contacts belonged to the group of contacts with an index case whose QFT-GIT positive rate was more than 15%. The contacts belonging to groups with a QFT positive rate higher than 15% in the initial test had significantly higher QFT positive rates in the follow-up test than those belonging to groups with lower initial QFT positive rates ($p=0.011$).

[Conclusions] After retesting contacts with initially equivocal QFT results, 65% demonstrated either negative or positive results. If a contact's second QFT-GIT test is positive, it is highly probable that he/she is infected with tuberculosis and adequate treatment for latent TB infection is indicated. Thus far, no guidelines have been established for the management of contacts with equivocal results by the QFT-GIT test; therefore, further investigations and discussions are mandatory.

Key words: QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, Equivocal of QFT, Serial testing, Contact investigation, Latent tuberculosis infection, Timing of examination

¹Osaka City Public Health Office, ²Osaka City Health Bureau, ³Research Institute of Tuberculosis, JATA

Correspondence to: Jun Komukai, Osaka City Public Health Office, 1-2-7-1000, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka 545-0051 Japan.

(E-mail: j-komukai@city.osaka.lg.jp)