

当院職員の職場、職種別に分けて比較した QFT検査の検討

¹奥村 昌夫 ²佐藤 厚子 ¹吉山 崇 ³野内 英樹
¹伊 麗娜 ¹工藤 翔二 ^{1,2}尾形 英雄

要旨：〔目的・方法〕結核病棟を有する当院において、職員に対してクオンティフェロン（QFT）検査による検診を行った。〔結果〕延べ733名を対象に58名が陽性で、陽性率は7.9%であった。職場別では結核病棟勤務従事者の陽性率が高く、職種別では特に結核病棟に勤務する医師、看護師、また放射線技師において陽性率が高かった。1.6%が陰性から陽転化し、陽性のまま推移したのは5.2%にみられた。〔結論〕結核病棟従事者に陽性率が高く、今後も結核感染対策はひきつづき強化していく必要がある。

キーワード：医療従事者、QFT、職員健診、結核感染率

はじめに

医療従事者は結核感染のリスクが高く、ひとたび活動性結核を発症すると院内感染を起こす危険性がある。そのため、従来結核感染対策としてツベルクリン反応検査（ツ反）が行われていた。しかし、BCG既接種や非結核性抗酸菌症においてはツ反の特異度は低下する。また、体内に抗原を繰り返し投与することによるブースター効果、ツ反の注射や判定における技術的誤差、また判定のために再受診が必要である、などといった問題がある。

最近では、interferon-gamma release assays (IGRA) が結核感染診断として用いられるようになり、日本で承認されているIGRAは2006年1月から QuantiFERON®-TB 第2世代 (QFT-2G) である。さらに2010年1月から ESAT-6, CFP-10 にあらたな抗原として TB7.7 を加えた第3世代 (QFT ゴールド) が採用されている。

今回、結核病床を有する当院において、医療従事者に対して QFT 検査を用いて結核感染の診断補助を行った。

方 法

2003年から2010年にかけて当院職員にインフォームドコンセントを行い、職員健診の一つとして QFT 検査の

同意の得られたのは、延べ733名であった。なお、今回の対象には結核患者と直接接触したことによる接触者健診は検討に含まれていない。

今回733名を対象に、各対象者から無菌的にヘパリン採血を施行し、組織培養用の24ウエルプレートにて約18時間血液培養した後、ELISA法にてインターフェロン γ (IFN- γ) 量を測定した。なお、2003年から2009年までは QFT-2G を、2010年は QFT ゴールドにて測定を行った。なお検査結果の判定は、QFT-2G は CFP-10 または ESAT-6 による刺激下で IFN- γ 値が陰性対照よりいずれかが 0.35 IU/ml 以上増えていたものを陽性、いずれも 0.1 IU/ml 以上の増加がみられなかったものを陰性、中間を判定保留とした。一方、QFT ゴールドは、CFP-10, ESAT-6, TB7.7 による刺激下で IFN- γ 値が陰性対照よりいずれかが 0.35 IU/ml 以上増えていたものを陽性、いずれも 0.1 IU/ml 以上の増加がみられなかったものを陰性、中間を判定保留とした。次に、職場別、職種別に陽性率を調べ、比較検討した。また、2003年と2007年に、QFT 検査を施行した職員307名について、その経過を追った。

統計解析は、「独立多群間の検定一元配置分散分析法・多重比較法」を用いた。母分散が等しい場合には、 $p < 0.05$ をもって有意差とし、母分散が等しくない場合は、

公益財団法人結核予防会複十字病院¹呼吸器センター呼吸器内科、²安全管理室、³臨床検査科

連絡先：奥村昌夫、公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科、〒204-8522 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: okumuram@fukujuji.org)

(Received 15 Jun. 2012/Accepted 20 Nov. 2012)

「独立二群間の差の検定。正規分布性とt検定」により、 $p < 0.05$ をもって有意差とした。

結 果

今回対象となった733名の職種別の職員数をTable 1に示す。男性が152名で女性が581名であった。医師が70名で、看護師は263名、放射線技師は15名、臨床検査技師は35名であった。このなかで結核の治療歴があるのは3名であった。これらに対して施行したQFT検査の結果をTable 2に示す。陽性の結果が得られたのは男性8名で平均年齢は56.3歳、女性は50名で48.4歳、合計58名で全体の7.9%の陽性率であった。次に、判定保留は男性が13名で42.8歳、女性が33名で44.2歳、合計46名で全体の6.3%であった。以上より陽性、判定保留の結果が得られたのは男性が21名、女性が83名で計104名であり、全体の14.2%であった。なお、結核治療歴のある3名はいずれも女性看護師で、1989年に治療歴のある職員はQFT陽性、2002年に治療歴のある2名は、1名が判定保留、もう1名は陰性であった。以下、陽性者に対して検討を行った。

各職場別の陽性率をTable 3に示す。結核病棟を職場

としている職員は75名中12名が陽性で16.0%の陽性率(95%信頼区間7.7~24.3%)で、一方、一般病棟では222名中22名で9.9%(7.9~11.9%)、外来は1.1%(0~2.2%)、他職場は6.7%(5.4~8.0%)の陽性率であった。以上から他職場に比較して、結核病棟はQFT陽性率が高い結果が得られた。

次に各職種別の陽性率をTable 4に示す。医師のQFT陽性率は4.3%(1.9~6.7%)、看護師は10.3%(8.4~12.2%)、看護助手は9.5%(5.0~14.0%)にみられた。また、放射線技師においては症例数が少ないが、20.0%(9.7~30.3%)と今回の調査では最も高い陽性率であった。なお、結核菌を直接取り扱う細菌検査室を含む臨床検査技師は11.4%(6.0~16.8%)の陽性率であった。次にTable 5に、結核病棟に勤務する機会の多い医師、看護師において、結核病棟勤務、他職場での勤務に分けて比較したところ、どちらも結核病棟勤務において有意にQFT陽性率が高い結果が得られた。次に、Table 6に2003年から2007年にかけて、経年的にQFT検査にて経過を追えた症例307名について検討した。今回90%の職員が陰性のまま推移していたが、陰性から陽転化した症例が5名で1.6%にみられた。一方、2003年時に陽性であったのが

Table 1 Occupational category and number of workers who underwent QFT test (2003–2010)

Occupational category	
Doctors	70
Nurses	263
Nursing assistants	42
Radiology technicians	15
Laboratory technicians	35
Others	308
Total	733 (Male 152, Female 581)

Table 2 Results of QFT test

	Male	Female	All
Positive	8 (56.3 y/o)	50 (48.4 y/o)	58 (49.5 y/o) (7.9%)
Intermediate	13 (42.8 y/o)	33 (44.2 y/o)	46 (43.8 y/o) (6.3%)
Total	21 (47.9 y/o)	83 (46.7 y/o)	104 (47.0 y/o) (14.2%)

Table 3 Positive rate of QFT in each work place

Work place	Cases (%)	(95% C.I.)
TB wards	12/75 (16.0)	(7.7–24.3)
Non-TB wards	22/222 (9.9)	(7.9–11.9)
Outpatient departments	1/91 (1.1)	(0–2.2)
Other work place	23/345 (6.7)	(5.4–8.0)

C.I. : Confidence interval

Table 4 Positive rate of QFT in each occupation

Occupation	Cases (%)	(95% C.I.)
Doctors	3/70 (4.3)	(1.9–6.7)
Nurses	27/263 (10.3)	(8.4–12.2)
Nursing assistants	4/42 (9.5)	(5.0–14.0)
Radiology technicians	3/15 (20.0)	(9.7–30.3)
Laboratory technicians	4/35 (11.4)	(6.0–16.8)
Others	17/308 (5.5)	(4.2–6.8)
Total	58/733 (7.9)	(5.9–9.9)

Table 5 Differences in positive rate of QFT between TB and non-TB wards

	TB ward	Non-TB wards	p value
Doctors	3/30 (10.0%)	0/40 (0.0%)	$p < 0.05$
Nurses	9/37 (24.3)	18/226 (8.0)	$p < 0.05$

Table 6 Fluctuation of QFT results from 2003 to 2007

QFT (2003 → 2007)	Cases (%)
Positive	24 (7.8)
Positive → Positive	16 (5.2)
Positive → Negative	8 (2.6)
Negative	283 (92.2)
Negative → Positive	5 (1.6)
Negative → Negative	278 (90.6)
Total	307 (100)

陰性化したのは8名で2.6%であった。また陽性のまま推移したのが5.2%にみられた。

考 察

当院は結核病棟を併設しており、当然、結核患者に曝露する機会は多く、結核院内感染対策として、喀痰塗抹陽性結核患者の結核病棟での治療による患者隔離、結核病棟の陰圧設備管理、外来初診時画像上結核が疑われる患者に対しては一般患者と別室にて対応を行い、また結核疑いの患者に接するときにはN95マスクの着用を徹底するようにしている。一方で、医療従事者は入職時、また結核患者に接触した際に、結核感染既往の有無を徹底調査している。結核感染の評価については、Andersenら¹⁾によって開発された、BCG接種の影響を受けない新しい結核診断法であるQFT検査を用いた。QFTは、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る。Moriら³⁾の検討によると、QFT-2Gは感度89.0%、特異度98.0%の非常に優れた結核診断法であり、原田ら⁴⁾がまとめた日本の成績は、感度92.6%、特異度98.8%であった。また、Paiら⁵⁾が検討したQFTを含むIGRAの文献のメタアナリシスによると、QFT-2Gの感度は78% (95%信頼区間, 73~82%)で、一方QFTゴールドの感度は70% (95%信頼区間, 63~78%)であった。特異度に関してはQFT-2GとQFTゴールドを合わせて集計し、BCG未接種地域では特異度は99% (95%信頼区間, 98~100%)、BCG接種国では特異度96% (95%信頼区間, 94~98%)であった。わが国のQFT使用説明書に記載されている感度は、QFT-2Gで89%、QFTゴールドで93%であり、特異度に関しては両者とも約98%であり、前述のメタアナリシスの結果とほぼ同様である⁶⁾。いずれにしてもQFT陽性であれば、結核に感染していることはまず間違いがない⁶⁾といえる。

当院にて中島ら⁷⁾が行った調査⁷⁾によれば、病院職員のなかでツ反非強陽性者の経年的ツ反検査で発赤径または硬結径の増大した26例中、同時期にQFT-2Gを測定された15例のすべてでQFT-2Gは陰性であり、ツ反強陽性と判定された21例でもQFT-2G施行15例中陽性は2例のみで、ツ反測定結果とQFT-2G測定結果には乖離がみられた、としている。2007年に出された新しい接触者健診のガイドラインにおいても、QFT検査を積極的に使用することが推奨されている⁸⁾。

現在、当院ではQFT検査を以下の基準に従って行っている。①新規採用者の入職時検診、②以前、陽性あるいは判定保留の得られた者、③結核病棟勤務、④一般病棟で喀痰塗抹陽性患者発生時の接触者検診、⑤喀痰塗抹陰性培養陽性の結核患者であっても、喀痰の吸引、気管内

挿管による人工呼吸管理などの気道処置を行った、など結核菌に直接曝露した可能性のある者、⑥喀痰塗抹陰性培養陽性であっても、画像上結核の活動性が高いと思われる患者と接触した者、などである。

今回は④、⑤、⑥は対象とせず、職員健診の一環として同意の得られた職員を対象にQFT検査を施行した。すなわち、結核患者と接触したことによる接触者検診は今回の対象には含まれていない。その結果、陽性率は全体の7.9%であった。川辺⁹⁾が当院と同様結核病棟を有する病院職員250名に対して、結核感染の状況についてQFT検査を用いて行った検討によれば、QFT陽性者は8.0%であり、当院とほぼ同等の成績であった。2008年に当院で中島ら⁷⁾が行った同様の検討では10.4%で、今回陽性率に若干の減少がみられ、当院での結核感染対策は向上している可能性があると思われた。中島ら⁷⁾が調査を行う以前の1998年から当院ではN95マスクを導入し結核感染対策に努めていたが、2009年から全職員を対象にマスクフィッティングテストを用いた指導や、結核の院内感染対策講習会を定期的で開催するなど、職員の結核感染予防の意識が向上したからかもしれない。なお、今回のわれわれの検討は、対象職員の全年齢を調査できなかったため、各年代別の陽性率は検討できなかった。坂谷¹⁰⁾が病院職員260名に対してツ反とQFT-2G検査を施行したところ、ツ反の強陽性率は30歳代をピークに高年齢ではむしろ低下していたが、QFT-2G陽性率は年代とともに上昇していた。また治療・化学予防歴のある者、ない者との間では、ツ反強陽性率は有意差がないのに対して、QFT陽性率は治療・予防歴のある者において有意に高かったとしている。今回、われわれが対象とした症例は結核治療歴のある者は3例と少なかったが、結果は1989年に治療歴のある者は陽性であったのに対して、2002年に治療歴のあった2例は判定保留、陰性と結果はさまざまであった。有賀ら¹¹⁾は、結核の治療を終了して1年以上経過した症例43例を対象にQFT-2G検査を施行したところ、20例(46.5%)が陽性、9例(20.9%)が判定保留、14例(32.6%)が陰性であり、治療を終了しても約50%の症例は陽性のままであったとしている。QFT検査が結核治療の効果判定の指標となりうるかどうかは一致した意見はなく、今後の課題である。

当院の職場別に陽性率を検討すると、結核病棟勤務が他職場より高い結果が得られた。また、人数の多い医師、看護師を結核病棟勤務、他職場での勤務に分けて検討を行ったところ、どちらも結核病棟勤務において有意に高い陽性率が得られた。結核病棟は当然、結核患者に直接接触する機会が多いわけであるが、今後さらに結核感染防止対策を徹底する必要がある。小栗¹²⁾の検討によれば、QFT陽性率が結核病棟を有する施設では6.9%で

あり、結核病棟をもたない施設では4.4%と、結核病棟は結核感染の曝露の機会が高いと予想される。また今回症例数は少なかったが、放射線技師は20.0%と高率であった。結核確定患者、結核が疑われる患者の胸部X線を撮影する場合、患者にはサージカルマスクを着用するよう指導し、放射線技師はN-95マスク着用にて対応している。一方、他呼吸器疾患患者の撮影を行う時にはサージカルマスクにて対応している。その結果、後日結核と確定した患者に対しては当然、技師はサージカルマスクにて対応していることになり、それが今回の陽性率の高かった要因のひとつであるかもしれない。また、細菌検査技師も含めた臨床検査技師も11.4%と高い陽性率を認めため、今後の感染対策が必要である。

今回、経時的に経過を追えた症例のなかで、90%の職員は陰性のまま推移したが、一方で陽性のまま推移したのが5.2%にみられた。また、陽性から陰性に転化したのが2.6%にみられた。逆に陰性から陽性に転化したのが5例の1.6%にみられた。5例とも基礎疾患はみられなかった。5例中1例は結核病棟勤務から非結核病棟勤務に異動となった看護師で、イソニアジドによる予防内服を行った。ほかの4例は非結核病棟に勤務している職員であった。そのなかの1名は陰性コントロール値が7.862 IU/mlと高値であったことから陽性であると判断するのが困難であった。また3名については、カットオフ値をわずかに超えた程度であった。いずれも当院における勤務期間が20年以上と長期にわたり、明らかな結核患者との接触歴が確認できなかったことから、本人との相談にてあえて潜在性結核としての治療は行わず経過観察となっている。当院では前述の基準に基づいてQFT検査を実施しているが、今回の5例についても6カ月毎の胸部X線、1年毎のQFT検査を定期的に施行し、有症状時は早めに受診するよう指導しているが、現在まで発病をみていない。前述の川辺⁹⁾は、陰性から陽性に転化した結核病棟に勤務する看護助手と、接触者健診で判定保留から陽性になった非結核病棟看護師の2名に対して化学予防を行ったとしている。今回のわれわれの検討は定期検診のみを対象とし、結核患者と接触したことによる接触者健診は対象から除外した。しかし、QFT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¹³⁾。よって、結核患者

を減らすためには感染から発病に進展することを防ぐことでもあり、陽転化した職員に対してどの程度化学予防を行うかは今後の検討課題である。

文 献

- 1) Andersen P, Andersen AB, Sorensen AL, et al.: Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J Immunol.* 1995; 154: 3359-3372.
- 2) Bethet FX, Rasmussen PB, Rosenkrands I, et al.: A *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). *Microbiology.* 1989; 144 (Pt 11): 3195-3203.
- 3) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigen. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 59-64.
- 4) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al.: Comparison of two whole blood interferon- γ assays in tuberculosis patients and healthy controls. *J Infection.* 2008; 56: 348-353.
- 5) Pai M, Zwerling A, Menzies D, et al.: Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 177-184.
- 6) 鈴木克洋: クウォンティフェロン検査の評価. *臨床と微生物.* 2012; 39: 117-122.
- 7) 中島由槻, 尾形英雄, 吉山 崇, 他: 結核病棟を有する医療施設における職員のQFT-2Gの経時的変化とツ反検査結果との対比. *結核.* 2008; 83: 445-450.
- 8) 結核予防会: 「改正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.
- 9) 川辺芳子: 感染の頻繁に起こる場の状況, 結核病棟のある病院一職員健診におけるQFT-2G検査の適用について. 第83回総会シンポジウム「結核感染の実態に迫る」. *結核.* 2009; 84: 40-41.
- 10) 坂谷光則: 結核院内感染対策とQFT. *結核.* 2008; 83: 33-37.
- 11) 有賀晴之, 川辺芳子, 永井英明, 他: 結核既往者におけるQuantiferon-TB 2G testの検討. *日呼吸会誌.* 2005; 43: 154.
- 12) 小栗 晋: 病院職員に対するQFTの実施状況と肺結核症の発症に関する検討. 第85回総会ミニシンポジウム「QFTの臨床応用—その可能性と限界」. *結核.* 2011; 86: 110.
- 13) 原田登之: 種々の接触者健診におけるQFT結果と解釈について. ミニ特集「接触者健診に役立つ結核感染に関する科学的根拠の検討」. *結核.* 2010; 85: 595-599.

Original Article

ESTIMATING THE PREVALENCE OF TUBERCULOSIS INFECTION
AMONG HEALTHCARE WORKERS IN OUR HOSPITAL
BY REPEAT QFT-G TESTING

¹Masao OKUMURA, ²Atsuko SATOH, ¹Takashi YOSHIYAMA, ³Hideki YANAI,
¹Rina RHI, ¹Shoji KUDOH, and ^{1,2}Hideo OGATA

Abstract [Objective] The QuantiFERON®-TB (QFT) blood test is the major tool for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* (TB) infection among healthcare workers (HCWs). We used QFT tests to estimate the prevalence of TB infection among HCWs in our hospital.

[Material and Methods] Between 2003 and 2010, a total of 733 HCWs were enrolled in this study, and the prevalence of TB infection was analyzed according to the HCWs' jobs and work place.

[Results] Among the 152 men and 581 women who were evaluated, 3 female HCWs had a history of TB. Fifty-eight HCWs (8 men and 50 women with a mean age of 56.3 years and 48.4 years, respectively) demonstrated positive QFT tests. The positive rate was 7.9% for all staff members throughout the study period.

The QFT test was positive for 1 HCW who was treated for TB in 1998, and negative and inconclusive for 2 other HCWs treated for TB in 2002. The positive rate for QFT was 16.0% in the TB ward (12/75, 95% confidence interval [CI]: 7.7–24.3%), 9.9% in the other wards (22/222, 95% CI: 7.9–11.9), and 1.1% in the outpatient department (1/91, 95% CI: 0–2.2). According to the job category, the QFT positive rates were as follows: doctors, 4.3% (3/70, 95% CI: 1.9–6.7); nurses, 10.3% (27/263, 95% CI: 8.4–12.2); radiology technicians, 20.0% (3/15, 95% CI: 9.7–30.3); laboratory technicians, 11.4%

(4/35, 95% CI: 6.0–16.8). The positive rate among doctors working in the TB ward was 10.0%, and that for nurses was 24.3%. This indicates that the prevalence of infection among HCWs in the TB ward was significantly higher than that in other work places. A comparison of the results from 2003 through 2007 revealed that for a total of 307 workers, 90.6% and 5.2% remained negative and positive, respectively, while 1.6% converted from negative to positive, and 2.6% from positive to negative.

[Conclusion] The positive rate among HCWs in the TB ward was higher than that in other wards. This is especially remarkable for doctors and nurses working in the TB ward.

Key words: Healthcare workers, Health screening, QFT, Prevalence of tuberculosis infection, QFT use in healthcare workers

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Safety Management Section, ³Department of Clinical Laboratory, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Masao Okumura, Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: okumuram@fukujuji.org)