

QFT 導入が接触者健診に与えた影響に関する検討

¹笠井 幸 ¹松本 健二 ¹小向 潤 ¹蕨野由佳里
¹岸田 正子 ¹津田 侑子 ¹廣田 理 ¹甲田 伸一
²寺川 和彦

要旨：〔目的〕大阪市ではこれまで感染診断はツベルクリン反応検査（ツ反）を行ってきたが、2008年5月より個別接触者健診にQFTを導入した。そこでQFT導入後の接触者健診の変化を分析する。〔方法〕対象は2006～2010年大阪市の新登録結核患者と、新登録結核患者の接触者健診における個別接触者とした。2006～2008年4月をQFT導入前（「導入前」）、2008年5月～2010年をQFT導入後（「導入後」）とし、接触者1人当たりにおける6カ月以降の胸部XPが必要とされた合計数、LTBI適用率（LTBI数／感染診断実施者数）、初発患者との接触6カ月後から2年後の二次患者数を比較検討した。〔結果〕①6カ月以降の胸部XPが必要とされた合計数は「導入前」が2675.5件/年、「導入後」が1800.7件/年と減少し、接触者1人当たりでは「導入前」が平均1.4件、「導入後」が1.0件と、有意に低下していた（ $P < 0.01$ ）。②LTBI適用率は「導入前」が25.3%、「導入後」が14.0%と有意に低下していた（ $P < 0.01$ ）。③健診実施時期別の二次患者発見数では、6カ月後から2年後の二次患者数は「導入前」が12.0例/年、「導入後」が6.7例/年と減少していた。うち、感染診断対象年齢では、「導入前」は6.0例/年、「導入後」は2.1例/年と減少していた。〔結論〕「導入後」、接触者1人当たりにおける6カ月以降の胸部XPが必要とされた合計数を減らすことができた。LTBI適用率が低下したにもかかわらず、6カ月後から2年後に発見される二次患者数が減少した。これらはツ反によるLTBIの過剰診断や見落としが減少し、感染診断の精度が向上したためと考えられた。今後も適切なLTBI診断、確実な治療支援を実施し、二次患者の発生を防ぐことが必要と考えられた。

キーワード：結核、接触者健診、QFT、ツベルクリン反応、潜在性結核感染症、二次患者

緒 言

大阪市では、結核患者の家族・友人等の個人を対象に実施する個別接触健診（接触者健診）は、大阪市保健所作成の結核対策マニュアルに基づいて、市内24区にある保健福祉センターの医師や保健師らによって行われている。従来ツベルクリン反応検査（ツ反）が唯一の結核感染診断法であったが、ツ反は過去のBCG接種や非結核性抗酸菌感染等の影響を受けるという欠点があった。特にBCG接種が広く普及しているわが国においては、ツ反での感染診断は解釈が難しかった。そのため、本当は結核感染を受けていない人を結核感染とする誤り（過剰

診断）や、感染を受けた人を未感染とする誤り（見落とし）があるのではないかと指摘されていた。しかし、BCG接種の影響を受けないQuantiferon®-TB 2nd Generation（QFT）が開発され、2006年1月に健康保険への適用、また日本結核病学会予防委員会から「QFTの使用指針」¹⁾が公表され、わが国においてもQFTが結核感染診断に広く用いられるようになった。大阪市の接触者健診においては、2008年5月より、QFTが本格導入となった。QFTはツ反と比較し感染診断精度が高いため、潜在性結核感染症（Latent tuberculosis infection, LTBI）をより正確に診断することが可能となり、適切なLTBI治療を行うことにより二次患者が減少すると考えられる。また、発病の有

¹大阪市保健所、²大阪市健康局

連絡先：笠井 幸、大阪市保健所、〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000 (E-mail: sa-kasai@city.osaka.lg.jp)
 (Received 3 Dec. 2013/Accepted 18 Mar. 2014)

無を確認するための胸部エックス線検査（胸部XP）による経過観察が不要となる例が増えると考えられる。そこで、QFT導入後の接触者健診の変化について分析し、若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

対象は2006～2010年の大阪市における新登録結核患者と、新登録結核患者の接触者健診における個別接触者とした。調査項目は、①接触者健診が必要と判断された新登録結核患者数と接触者数、②接触者の胸部XPが必要とされた合計数、③感染診断実施者数（接触者健診において、結核の感染の有無を診断する目的でツ反あるいはQFTで感染診断を実施した人数）、LTBI数、LTBI適用率（LTBI数／感染診断実施者数）、④健診実施時期別二次患者発見数とその年齢層、⑤LTBIと診断された接触者からの発病とし、接触者については、原則として初発患者の登録後2年間の調査結果を評価した。

接触者健診の要否については、大阪市保健所作成の結核対策マニュアルに基づいて、感染源と考えられる初発患者の感染性の高さや、接触者側の発病リスクや接触状況の濃厚度などから判断した。感染診断は、ツ反あるいはQFTで、原則として最終接触2カ月後に実施した。QFTは、2008年5月より本格導入となった。LTBI治療適用の対象年齢は2008年4月までは原則として39歳以下で、2008年5月より49歳以下と拡大した。発病の有無は胸部XPで行い、必要に応じて喀痰検査や胸部CT検査が追加され、原則として最終接触直後、6カ月後、1年後、2年後に実施した。胸部XPの対象者については、原則として、LTBI治療適用の対象年齢の接触者に感染診断を行い、その結果より決定した。すなわち、感染している可能性が高い接触者に対し、胸部XPによるフォローを行った。ただし、LTBIと診断し、治療を実施する者は除

いた。LTBIの診断はツ反では原則として最大発赤長径30 mm以上とし、QFTでは陽性あるいは判定保留（感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判断し、感染している可能性が高いと判断した場合）とした。

2006～2008年4月をQFT導入前（「導入前」）、2008年5月～2010年をQFT導入後（「導入後」）として検討した。QFT導入前後における項目の変化の比較は χ^2 検定を行い、5%未満を有意差ありとした。

結果

（1）接触者健診が必要と判断された新登録結核患者数と接触者数

QFT導入前後で比較すると、接触者健診が必要とされた新登録の結核患者数は、「導入前」が1575例、「導入後」が1779例で、喀痰塗抹陽性率はそれぞれ58.0%、60.7%であった。また、培養陰性での健診実施例はなかった。

接触者健診が必要と判断された結核患者数は、「導入前」が726.9例/年、「導入後」が627.9例/年であり、接触者健診が必要と判断された接触者数は「導入前」が1963.4例/年、「導入後」が1759.8例/年であった（表1）。

（2）胸部XPの対象者数

QFT導入前後で比較すると、6カ月以降（6カ月後＋1年後＋2年後）の胸部XPが必要とされた合計数は「導入前」が2675.5件/年、「導入後」が1800.7件/年と減少していた。また、6カ月以降（6カ月後＋1年後＋2年後）の胸部XPが必要とされた合計数を接触者数で割った数値を「胸部XPの実施割合」として、QFT導入前後で比較すると、「導入前」が1.4、「導入後」が1.0と有意に低下していた（表1）。

（3）感染診断実施者数とLTBI

QFT導入前後で比較すると、感染診断実施者数は「導入前」が674.3例/年、「導入後」が849.5例/年と増加した

表1 QFT導入前後の変化

	QFT		計
	導入前	導入後	
結核患者数*（喀痰塗抹陽性割合%）	1575 (58.0)	1779 (60.7)	3354 (59.4)
結核患者数*/年	726.9	627.9	670.8
接触者数**/年	1963.4	1759.8	1848.0
6カ月以降胸部XP***/年	2675.5	1800.7	2179.8
6カ月以降胸部XP***/接触者数	1.4	1.0****	1.2
感染診断実施者数/年	674.3	849.5	773.6
潜在性結核感染症（LTBI）数/年	170.8	119.3	141.6
LTBI適用率（%）	25.3	14.0****	18.3
直後健診で発見された二次患者数/年	14.3	16.2	15.4
6カ月以降に発見された二次患者数/年	12.0	6.7	9.0

*健診が必要とされた結核患者数 **健診が必要とされた接触者数

***6カ月後、1年後、2年後胸部XPが必要とされた合計数

****P<0.01, χ^2 検定

が、LTBI適用率（LTBI診断者数／感染診断実施者数）は「導入前」が25.3%、「導入後」が14.0%と有意に低下していた（表1）。

（4）二次患者発見数とその年齢層

健診実施時期別の二次患者発見数は、QFT導入前後で比較すると、直後に発見された二次患者数は「導入前」が14.3例/年、「導入後」が16.2例/年と増加したが、6カ月以降に発見された二次患者数は「導入前」が12.0例/年、「導入後」が6.7例/年で減少していた（表1）。

初発患者との接触6カ月以降に発見された二次患者のうち、感染診断対象年齢であった接触者は、「導入前」が6.0例/年であったが、「導入後」は2.1例/年と減少していた。

QFT導入前までは感染診断対象年齢でなかった40歳代は、9例の二次患者が発見されたが、40歳代が感染診断対象年齢となったQFT導入後は、40歳代の二次患者は1例のみであった（表2）。

（5）LTBIと診断された接触者からの発病

LTBIと診断された個別接触者からの発病は11例であった。LTBIの治療状況は、治療拒否からの発病が6例と最も多かった。治療中断は2例で、治療期間は5日と2カ月であった。また、治療完了からの発病は3例であ

った。発病した11例のうち6例が（うち治療完了からの発病3例すべて）塗抹陽性で発見されていた（表3）。

考 察

大阪市において2008年5月に導入されたQFTは接触者健診に大きな影響を与えた。今回の調査では、QFT導入前後の、接触者1人当たりにおける、6カ月以降の胸部XPが必要とされた合計数を比較した。すると、QFT導入後、胸部XPが必要とされた合計数が減少したことがわかった。これはQFT導入により、感染診断の精度が上がったためQFT陰性の接触者あるいは判定保留であっても感染リスクが低いと考えられる接触者などの経過観察を省略できるようになったためと考えられた。ツ反は、厚生省が接触者において予防内服の目安としたのは発赤径30mm以上であった²⁾。しかし、ツ反発赤30mmをカットオフ値にすると、一般成人結核患者の感度は55.5%と低いという報告³⁾があり、潜在性結核感染症を見逃す可能性がある。したがって、胸部XPによる経過観察の必要性が高かった。これに対して、Moriらは感染のゴールドスタンダードがないため、活動性結核が対象であるが、QFTの感度は89%、特異度は98%と報告⁴⁾している。同様な治験を行ったCDCの成績では、感度は

表2 6カ月以降の年齢層別二次患者発見数

年齢層	2006	2007	2008	2009	2010	計
5-9	2	0	0	0	0	2
10-19	0	1	1	0	0	2
20-29	4	2	0	1	1	8
30-39	3	1	0	2	0	6
40-49	3	6	1	0	0	10
50-59	0	1	0	0	2	3
60-69	0	1	1	2	3	7
70-	1	1	0	3	2	7
*感染診断対象年齢患者数合計	9	4	2	3	1	19
感染診断対象外年齢患者数合計	4	9	1	5	7	26
計	13	13	3	8	8	45

表3 潜在性結核感染症と診断された接触者からの発病

番号	LTBI治療状況	年齢	初発患者との関係	接触状況	感染診断	発見時期	病型	塗抹	培養
1	拒否	17	娘	同居	ツ反60mm	10カ月	0	2+	+
2	拒否	34	元妻	同居	ツ反66mm	1年4カ月	r III 1	-	+
3	拒否	41	兄	同居	ツ反60mm	1年3カ月	b II 2	1+	+
4	拒否	44	息子	同居	ツ反36mm	11カ月	r III 1	-	+
5	拒否	45	友人	別居	QFT陽性	7カ月	b II 1	1+	+
6	拒否	51	姉	別居	QFT陽性	6カ月	b III 1	-	+
7	中断（2カ月）	23	娘	同居	ツ反28mm	1年	0	-	-
8	中断（5日）	25	娘	同居	QFT陽性	1年9カ月	r III 1	-	+
9	完了（INH 6カ月）	15	娘	同居	ツ反48mm	2年3カ月	r II 2	3+	+
10	完了（INH 6カ月）	31	彼女	別居	ツ反60mm	1年4カ月	r III 1	1+	+
11	完了（INH 6カ月）	23	娘	同居	QFT陽性	2年7カ月	r III 1	1+	+

91%, 特異度は99.8%と報告⁵⁾している。BCGの影響を受けないQFTは特異度において特に有用と考えられるが、山口らのQFT陰性からの発病の報告⁶⁾に見られるように、感度は十分とはいえない。しかし、感染のゴールドスタンダードがないため、ツ反、QFTとも感度、特異度の正確な評価は困難である。したがって、QFT導入により感染診断の精度が上がったため、胸部XPの経過観察の不要な例が増えたが、QFT陰性であっても経過観察の要否については、同程度の接触状況である他の接触者の健診結果や接触者の発病リスクに応じて、総合的に判断するべきであると考えられた。

次にQFT導入後、LTBI適用率が有意に低下したことが分かった。これはツ反によるLTBIの過剰診断が減少したためと考えられた。厚生省が接触者において予防内服の目安としたのは、ツ反発赤径30 mm以上であった²⁾。しかし、われわれは、集団接触者健診の検討でツ反発赤径30 mm以上は30 mm未満に比べて、QFT陽性率は有意に高かったが、30 mm以上であってもQFT陽性率は20%に満たなかったと報告⁷⁾した。また、増田らは、大学で集団接触者健診を実施した際、ツ反発赤径30 mm以上は70名いたが、同時に実施したQFT検査では陽性者は5名のみで、QFTによりLTBI診断者数を減じることができたと報告⁸⁾している。したがってQFTの感度の不十分さを考慮に入れても、ツ反発赤径30 mm以上の接触者の大半が結核に感染していないと考えられ、今回のLTBI適用率の低下は、QFTの特異度の高さが影響していると考えられた。

次にQFT導入後、6カ月以降の健診で発見された二次患者数の減少が明らかとなった。さらに、感染診断対象年齢の二次患者数の減少も明らかとなった。6カ月以降に発見された二次患者は、感染診断を行い、LTBIと診断した場合、治療を行うことにより発病を予防できる可能性のあった者である。前述のように、一般成人結核患者が対象であるが、ツ反発赤30 mmをカットオフ値にすると感度は55.5%と、QFTの感度に比べると低い。接触者健診でQFTとTSTを同時に行ったわれわれの検討では、ツ反発赤30 mm未満であってもQFT陽性率6.1%であり、感染例が含まれていることが考えられた⁷⁾。したがって、ツ反では感染している人を見落とし、LTBI治療すべき人を治療しなかったため二次患者が多かったと考えられた。まだ十分とはいえないが、QFT導入後、感染診断対象年齢の二次患者数が減少したことも、QFT導入により感染診断の精度が向上したことを示唆するものであると考えられた。

ただし、QFT導入前後で、感染診断対象年齢を39歳以下から49歳以下に広げたため、今回の研究に与えた影響は否めない。QFT導入前には感染診断対象年齢でなか

った40歳代において、「導入前」は9例の二次患者が発見されたが、「導入後」、40歳代が感染診断対象年齢となってからは、40歳代の二次患者は1例のみであった。すなわち、感染診断対象年齢を40歳代に引き上げたことによって、40歳代の二次患者が減ったと考えられた。2010年6月に阿彦は結核の接触者健診の手引き（改訂第4版）において「ハイリスク接触者や濃厚接触者などに対しては、50歳以上の場合でもQFT検査による結核感染のスクリーニングを従来よりも積極的に実施することを推奨する」と報告⁹⁾している。ただし、高齢になるほど既感染率が高くなる¹⁰⁾ため、今回の接触による感染を反映しているかどうかの判断は慎重に行う必要がある。また、イソニアジド（INH）による肝障害は高齢になるほど発症しやすいという報告¹¹⁾があるが、われわれはこれまで高齢の者に対するLTBI治療の利益や不利益は十分に検討してこなかった。そのため、感染リスクや発病リスクなどに応じた感染診断対象年齢の設定が今後の課題と考えられた。

阿彦は結核の接触者健診の手引き（改訂第4版）において、接触者健診の大きな目的のひとつは「潜在性結核感染者」を発見し、結核患者への進展を防止することである⁹⁾としている。今回、LTBIと診断された接触者からの発病は11例であった。LTBIの治療状況は治療拒否からの発病が6例、治療中断は2例であった。われわれは以前、180例のLTBI治療状況の検討を行ったが、治療拒否が11%、治療中断が14%と治療を完了しなかった例が25%を占めた¹²⁾。これまでの研究で、LTBI治療により発病の割合は減少するということが明らかになっている^{12)~16)}にもかかわらず、治療を拒否する者や、中断する者は決して少なくない。したがって、LTBI診断者の発病を防ぐために、LTBI治療に関する必要な情報を正確にかつわかりやすく示し、治療の拒否・中断をできるだけ減らすとともに、治療中はDOTSを導入し、治療終了まで確実に服薬できるよう支援を行うことが重要であると考えられた。

今回の研究では、QFT導入前後で、初発患者の喀痰塗抹陽性率に差はなかったが、その他の感染性や接触者の接触の濃厚度、環境因子、発見の遅れといった感染リスクの差を比較検討していない。われわれも報告したが、感染リスクの高い集団に接触者健診を行えば、LTBI適用率が上がる⁷⁾。また、感染リスクの高い集団が少なければ、二次患者が少なくなると考えられる。したがって、感染リスクをすべての事例で、正確に評価する必要があると考えられた。

また、今回の研究では既感染の評価ができていない。接触者健診における感染診断では、接触者に対し、初発患者との接触後8~12週後の1回のみで、ベースライン

はほとんどの接触者で不明であった。したがって、LTBIと診断した者の中には既感染例が一定数含まれており、QFT導入後は感染診断対象年齢を上げているため、その割合は増している可能性が高いと考えられた。さらに、われわれが二次患者とした患者において、培養陽性例ではVNTRなどの遺伝型別解析を行い不一致例は除いたが、それでも培養陰性例も含め、初発患者から確実に感染したとはいえない。

接触者健診の目的で最も重要なことのひとつが二次患者を防ぐことである。そのため、QFTの導入が接触者健診にどのような影響を与えたかの検討は重要であると考えられる。なぜならば、感染診断の精度が高ければ、LTBIをより確実に発見でき、治療を行うことで二次患者を防ぐことができるからである。したがって、LTBI適用率や二次患者を詳細に分析することにより、接触者健診の感染診断の対象や、胸部XPの対象を適切に特定し、二次患者の発生を少しでも少なくする必要があると考えられた。

ま と め

今回、QFT導入による成果として、

- ① 6カ月後から2年後に発見される二次患者数の減少
- ② LTBI適用率の低下
- ③ 6カ月以降の胸部XP健診が必要とされた合計数の減少

が判明した。これは、ツ反によるLTBIの過剰診断や見落としが減少し、感染診断の精度が向上したためと考えられた。今後も適切なLTBIの診断、確実な治療支援を行い、二次患者の発生を防ぐことが必要と考えられた。

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結核対策担当の職員の方々に深謝いたします。本報告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。

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) 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) 厚生省保健医療局疾病対策課結核・感染症対策室長通知：初感染結核に対するINHの投与について. 平成元年2月28日, 健医感発第20号.
- 3) 日本結核病学会予防委員会：今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準. 結核. 2006 ; 81 : 387-391.
- 4) 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.
- 5) Mazurek GH: インターフェロン γ アッセイを用いた結核感染の検出. 平成16年度国際結核セミナー. 2005年3月(東京).
- 6) 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.
- 7) 松本健二, 辰巳朋美, 神谷教子, 他：結核集団接触者健診におけるツベルクリン反応とQFTを用いた感染のリスクの検討. 結核. 2010 ; 85 : 547-552.
- 8) 増田宗義, 原田登之, 宍戸真司, 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) 石川信克監修, 阿彦忠之, 森 亨編：「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」. 平成22年度改訂版, 結核予防会, 東京, 2010, 10-26.
- 10) 大森正子：結核既感染者の推計. 結核研究所疫学情報センター, 2009. <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/info/other>
- 11) Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al.: An Official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006 ; 174 : 935-952.
- 12) 松本健二, 三宅由起, 有馬和代, 他：潜在性結核感染症治療状況の検討. 結核. 2010 ; 85 : 791-797.
- 13) Ferebee S, Mount FW, Anastasiades A: Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children; a preliminary report. Am Rev Tuberc. 1957 ; 76 : 942-63.
- 14) Kats J, Kunofsky S, Damijonitis V, et al.: Effect of isoniazid upon the reactivation of inactive tuberculosis. Preliminary report. Am Rev Respir Dis. 1962 ; 86 : 8-15.
- 15) 岩崎龍郎：総説 結核の化学予防. 資料と展望. 1993 ; 6 : 32-62.
- 16) 青木正和：LTBI治療. 「医師・看護職のための結核病学5. 予防」平成20年改訂版. 結核予防会, 東京, 2008, 43-63.