

医療従事者に対するインターフェロン γ 遊離試験と低線量CT検査を用いた結核スクリーニングの実施

西 耕一 岡崎 彰仁

要旨:〔目的・対象・方法〕医療従事者の結核感染や発症を評価する目的で、新規採用職員（新規職員）120名と結核感染危険度の高い職員（ハイリスク職員）212名の計332名に対してインターフェロン γ 遊離試験（IGRA）を実施した。IGRAとしてT-スポット[®].TBを用いた。〔結果〕新規職員では陽性が2名、陰性が118名であった。陽性者2名に低線量CT（LDCT）を行うと2名とも異常を認めず、結核既感染者と判定した。陰性の118名は結核未感染者と判定した。ハイリスク職員では陽性が8名、陰性が202名、判定保留が1名、判定不可が1名であった。陽性者8名にLDCTを行うと2名に異常を認め、1名は肺結核（TB）と診断された。他の1名は癒痕性陰影を認めた。この1名とLDCTで異常を認めなかった6名を合わせた7名を結核既感染者と判定した。IGRA陰性者202名と結核曝露歴のない判定保留者1名を合わせた203名を結核未感染者と判定した。〔結論〕IGRAおよびIGRA陽性者に対するLDCTの実施はTBの早期診断、結核既感染者や結核未感染者の正確な判定につながり、結核感染管理に有用と考えられた。

キーワード: 結核感染管理, インターフェロン γ 遊離試験, 低線量CT

緒 言

日本結核病学会¹⁾や平成26年3月に発表された結核院内（施設内）感染対策の手引き26年度版²⁾によれば、医療従事者の結核感染管理において、新規採用職員に対して、採用時点（ベースライン）の結核感染歴の有無を把握するためにインターフェロン γ 遊離試験（interferon-gamma release assay: IGRA）の実施が推奨されている。また、結核感染の危険性の高い職場においては健康診断の際に定期的なIGRAの実施が検討される。

石川県立中央病院は結核患者収容モデル病床を2床有しており、過去10年のデータによると肺結核（pulmonary tuberculosis: TB）患者数は平均12.4例/年、そのうち感染性の高い喀痰抗酸菌塗抹陽性TB患者数は平均3.3例/年認めており、CDC（Centers for Disease Control and Prevention）の結核感染危険度分類³⁾に基づくintermediate riskの医療機関といえる。

そこで、平成26年度に新規採用職員（新規職員）に対

しては雇用時のベースライン検査として、結核感染危険度の高い職員（ハイリスク職員）に対しては結核感染の有無を評価するためにIGRAを実施した。さらにIGRA陽性者に対しては、低線量CT（low-dose computed tomography: LDCT）を用いて結核スクリーニングを実施したので報告する。

対象と方法

対象は、結核治療歴がなく定期検診の胸部X線写真で異常を指摘されなかった平成26年度新規職員120名とハイリスク職員212名とした。ハイリスク職員とは、救急科・呼吸器内科・呼吸器外科・病理科で勤務する医師、内科外来・救急病棟・呼吸器科病棟・結核患者収容モデル病床を有する病棟で勤務する看護師および看護補助者、病理検査室および細菌検査室で勤務する臨床検査技師とした。

IGRAとしてT-スポット[®].TBを用いた。この検査はもう一つのIGRAであるクオンティフェロン[®]TBゴールド

(QFT-3G) と比べて診断特性に違いがないとされており⁴⁾, 1人1本の採血管で検体が得られることから採用した。外注検査で行っており採血後8時間以内に検査ができないため, 検査機関で全例にT-cell X₁tend[®]が検体処理直前に添加された。T-スポット[®].TBの判定は「インターフェロン γ 遊離試験使用指針」⁴⁾に基づいて行った。1回目を平成26年12月に, 未実施者や判定保留あるいは判定不可の者については1回目の検査からおよそ4~5週後に2回目の検査を行った。

IGRA陰性者および2回の検査がともに判定保留で明らかな結核曝露歴のない者は結核未感染者と判定した。

IGRA陽性者に対しては, 平成27年1月下旬から2月の間にLDCTを行い, 放射線科専門医が読影を行った。LDCTは管電圧100kV(通常CTの場合120kV), 管電流約50mA(同約200mA), DLP約80mGy \cdot cm(同約500mGy \cdot cm)の条件で, 5mmスライス幅で撮影した。

LDCTで異常陰影を認め, TBに矛盾しない所見を認めた者に対しては呼吸器内科専門医が精査を行った。その

他のIGRA陽性者に対しては, 呼吸器内科専門医が個別面談し, 最近2年以内に結核曝露の可能性があり発病リスクの高い場合は潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection: LTBI)治療を勧めた。

本検討は院内職員健康管理委員会で承認され, 院内倫理委員会の許可の下, 担当した医療安全管理室の職員, 放射線科専門医および呼吸器内科専門医が個人情報保護に配慮し, 対象者に十分なインフォームドコンセントを行って実施した。

結 果

(1) 新規職員に対するIGRAおよびLDCTの結果と対応

120名中2名が陽性, 118名が陰性であった(Fig. 1)。陽性者2名とも転入者で, 1名は医師(Case 1), 他の1名は臨床検査技師(Case 2)であった(Table)。2名にLDCTを行うといずれも異常を認めなかったが, Case 2は最近2年以内に結核曝露の可能性があり, LTBI治療

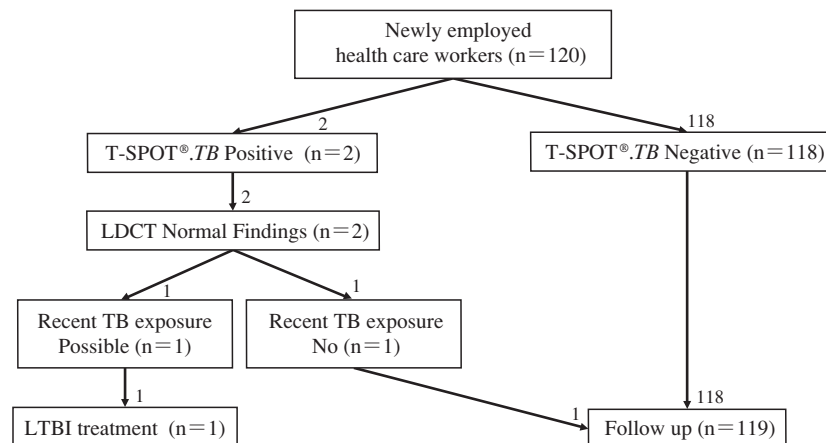


Fig. 1 Flow chart of the TB screening of the newly employed health care workers

T-SPOT[®].TB: one of interferon-gamma release assay, LDCT: low-dose computed tomography
TB: pulmonary tuberculosis, LTBI: latent tuberculosis infection

Table LDCT findings, final diagnosis and treatment of IGRA-positive subjects

Case No.	Risk levels of HCWs	Occupation	Duration of service (yrs)	Age (yrs)	Sex	No. of spots (T-SPOT [®] .TB)	LDCT findings	Dx	Recent TB exposure	Treatment
1	Newly employed	Medical doctor	<1	43	M	≥50	Normal	LTBI	No	Follow up
2	Newly employed	Medical technologist	<1	25	F	8	Normal	LTBI	Possible	LTBI treatment
3	High risk	Nurse	24	46	F	10	Abnormal	Active TB	No	TB treatment
4	High risk	Medical technologist	15	58	F	30	Abnormal	LTBI	Possible	LTBI treatment
5	High risk	Medical doctor	4	37	M	11	Normal	LTBI	Possible	LTBI treatment
6	High risk	Nurse	22	43	F	15	Normal	LTBI	No	LTBI treatment
7	High risk	Nursing assistant	5	54	F	8	Normal	LTBI	No	LTBI treatment
8	High risk	Nurse	36	56	F	8	Normal	LTBI	No	Follow up
9	High risk	Nurse	16	45	F	48	Normal	LTBI	No	Follow up
10	High risk	Nurse	6	46	F	16	Normal	LTBI	No	Follow up

LDCT: low-dose computed tomography, IGRA: interferon-gamma release assay, HCWs: health care workers, M: man, F: female, T-SPOT[®].TB: one of IGRA, Dx: diagnosis, TB: pulmonary tuberculosis, LTBI: latent tuberculosis infection

の適応と判断した⁵⁾ (Fig. 1)。118名の陰性者は結核未感染者と判断した。

(2) ハイリスク職員に対するIGRAおよびLDCTの結果と対応

212名中8名が陽性、202名が陰性、1名が判定保留、1名が判定不可であった (Fig. 2)。陽性者8名にLDCTを行うと2名に異常陰影を認めた。看護師 (Case 3) と臨床検査技師 (Case 4) の2名である (Table)。Case 3のLDCT所見をFig. 3に示す。両側S⁶に細葉結節性陰影を認め、TBの初期病変に矛盾しない所見であった。喀痰抗酸菌塗抹陰性で気管支鏡検査を行うと、左B⁶気管支の気管支洗浄液から結核菌が培養同定され、活動性TB初期病変あるいは活動性初期TBと診断された。Case 4では癆痕性陰影を中葉・舌区に認めた。最近の結核曝露の可能性があり、LTBI治療の適応と判断された (Fig.

2)。LDCTで異常を認めなかった6名中1名は医師 (Case 5) で最近2年以内の結核曝露の可能性があり、LTBI治療の適応と判断された。その他の5名は、最近の結核曝露の可能性がなく、結核既感染者と判断した。呼吸器内科専門医はLTBI治療の適応はないと説明したが、看護師 (Case 6) と看護補助者 (Case 7) の2名は治療を希望した (Table)。202名の陰性者と明らかな結核曝露歴のない判定保留の1名を合わせた203名を結核未感染者と判断した。

考 察

結核治療歴がなく定期検診の胸部X線写真で異常を指摘されなかった新規職員とハイリスク職員に対してIGRAの一つであるT-スポット®.TBを実施した。その結果、新規職員120名中2名、ハイリスク職員212名中8名

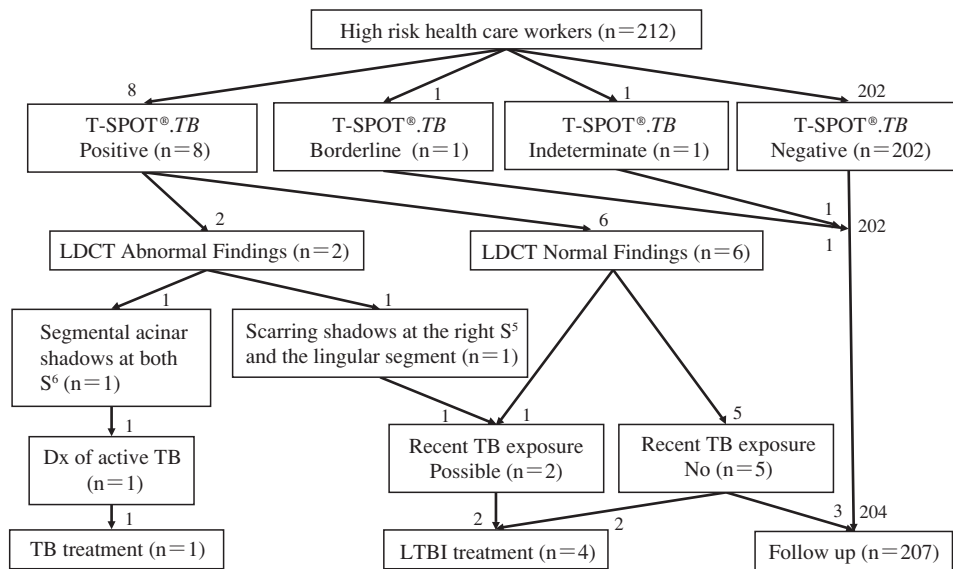


Fig. 2 Flow chart of the TB screening of the high risk health care workers

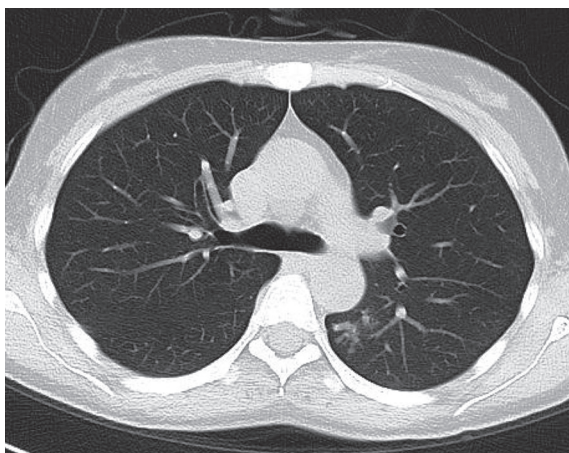


Fig. 3a LDCT findings of Case 3. Segmental acinar shadows at the left S⁶.

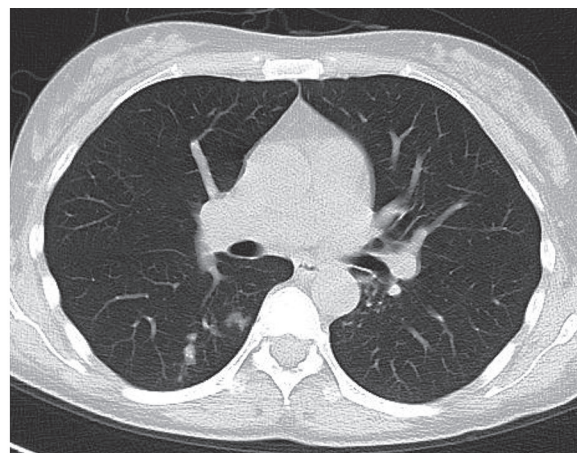


Fig. 3b LDCT findings of Case 3. Segmental acinar shadows at the right S⁶.

の計10名に陽性者を認めた。

IGRA陽性者の中には活動性TBが含まれている可能性がある。医療従事者が活動性TBを発症した場合、周囲の職員のみならず患者に結核が伝搬する可能性がある。そこで、IGRA陽性者に対して活動性TBをより早期に診断するために胸部X線写真より検出力が高いcomputed tomography (CT)が必要と判断した。胸部X線写真で指摘できないような微細な病変をCTで検出できることが報告されているからである^{6)~9)}。しかし、CTは胸部X線写真に比べ被曝量が多く、費用も高いことが問題となる。そこで、被曝量を減らすためにLDCTでスクリーニングを行うことにした。当院ではLDCTを管電圧100 kV (通常CTの場合120 kV)、管電流約50 mA (同約200 mA)、DLP約80 mGy・cm (同約500 mGy・cm)の条件で撮影した結果、被曝線量は約1 mSV (同約8 mSV)と通常CTの約8分の1に減少した。LDCTによるスクリーニングの場合、通常CTに比べ検出力が低下する可能性が懸念されるが、LDCTは肺癌のスクリーニングにおいても肺癌の死亡率を下げる効果が示されており、十分な異常陰影の検出力があることが示されている¹⁰⁾。また、コストについては病院負担とした。

IGRA陽性の10名にLDCTを行ったところ2名 (いずれもハイリスク職員)に異常を認め、1名 (Case 3)は活動性初期TBと診断された。定期検診の胸部X写真で異常を指摘できず、排菌を呈さない段階で早期診断できたことは、職員や患者への感染伝搬防御の点でも非常に有益であり、胸部X線写真よりLDCTが検出力に優れていることが改めて示された。

LDCTで異常陰影を認めなかったIGRA陽性者に対するLTBI治療の適応については議論のあるところである。日本結核病学会の「インターフェロン γ 遊離試験使用指針⁴⁾」によれば、「医療従事者の健康管理において、雇用時のIGRA陽性者に対しては、最近 (概ね2年以内) 感染したと思われる場合にLTBI治療を検討する」と記載されている。また、「潜在性結核感染症治療指針⁵⁾」によれば、「接触者検診で発見された最近の結核感染者 (2年以内) の発病リスクは15でLTBI治療を積極的に検討する (勧告レベルA) が、医療従事者の結核感染者の発病リスクは3~4であり、LTBI治療を直ちに考慮する必要はない (勧告レベルC)」と記載されている。

当院の場合、TB発症者を除いたIGRA陽性者9名中最最近の結核曝露の可能性のある職員は新規職員1名 (Case 2)、ハイリスク職員2名 (Case 4, 5) の計3名であり、LTBI治療の適応と判定した。最近の結核曝露歴のない他の6名のIGRA陽性者は既感染者であるが発症リスクは低い。呼吸器内科専門医は陽性者との面談の場で結核発症リスクは低いと説明したが、ハイリスク職員の2名

(Case 6, 7) は治療を希望した。

今回の検討で新規職員120名中118名、ハイリスク職員212名中203名 (陰性者202名、判定保留で結核曝露歴のない1名) の計321名が結核未感染者と判定された。結核未感染の職員が将来院内で結核に曝露された場合、その後にIGRA陽転が確認されると、新たな結核感染と判断することができ、速やかなLTBI治療につながる。この点で今回のIGRAにより321名の結核未感染者を判定できたことは有用であった。

なお、今回用いたT-スポット[®]・TBはQFT-3Gと比べ診断特性に差がないと報告されている一方⁴⁾、QFT-3Gのほうが感度に優れているとの報告もある¹¹⁾。T-スポット[®]・TBで判定保留の場合の再検査にQFT-3Gを用いるなどの選択肢も考えられる。どのIGRAをどのように用いて職員の結核スクリーニングを行うかについては今後の検討課題としたい。

結 語

新規職員およびハイリスク職員に対するIGRAおよびIGRA陽性者に対するLDCTの実施は、明らかに胸部X線写真より有効であり、TBの早期診断、結核既感染者や結核未感染者の正確な判定につながり、結核感染管理に有用と考えられた。

謝 辞

本稿作成にあたっては、石川県立中央病院放射線診断科の小林健先生および医療安全管理室の近藤裕子氏 (感染管理認定看護師) の協力を得たことを感謝し記載する。

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: 医療施設内結核感染対策について. 結核. 2010; 85: 477-481.
- 2) 加藤誠也: 結核院内感染 (施設内) 感染対策の手引き 平成26年版. 厚生労働省インフルエンザ等新興再興感染症研究事業「結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究」総括報告書. 平成26年3月.
- 3) American Thoracic Society/CDC: Control of tuberculosis in the United States. Am Rev Respir Dis. 1992; 146: 1623-1633.
- 4) 日本結核病学会予防委員会: インターフェロン γ 遊離試験使用指針. 結核. 2014; 89: 717-725.
- 5) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013; 88: 497-512.
- 6) Hirama T, Hagiwara K, Kanazawa M: Tuberculosis screening programme using QuantiFERON[®]-TB Gold test and chest computed tomography for health workers accidentally

- exposed to patients with tuberculosis. *J Hosp Infect.* 2011 ; 77 : 257-262.
- 7) Lew WJ, Jung YJ, Song JW, et al.: Combined use of QuantiFERON®-TB Gold assay and chest computed tomography in a tuberculosis outbreak. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 ; 13 : 633-639.
- 8) 吉山 崇, 尾形英雄: 潜在結核感染治療前のCTスクリーニングの意義について. *結核.* 2008 ; 83 : 411-416.
- 9) 西井研治, 小谷剛士, 玉置明彦, 他: 集団感染事例での潜在性結核感染治療 (予防内服) 前の低線量CTスクリーニングの有用性. *CT検診.* 2015 ; 22 : 30.
- 10) Humphrey LL, Deffenbach M, Pappas M, et al.: Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med.* 2013 ; 159 : 411-20.
- 11) 福島喜代康, 金子祐子, 江原尚美, 他: QFTとTスポットどちらを使用すべきか? ~QFTとTスポットの比較検討. *結核.* 2015 ; 90 : 156. (第90回総会抄録)

————— Original Article —————

COMBINED USE OF INTERFERON-GAMMA RELEASE ASSAY AND
LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY FOR TUBERCULOSIS SCREENING
PROGRAM OF HEALTH CARE WORKERS

Koichi NISHI and Akihito OKAZAKI

Abstract [Objective] To evaluate the value of the interferon-gamma release assays and low-dose computed tomography for the pulmonary tuberculosis screenings program of health care workers.

[Design] For the pulmonary tuberculosis (TB) screenings program, T-SPOT®.TB (one of interferon-gamma release assays: IGRA) were performed on 332 health care workers (HCWs) with normal chest roentgenogram and without the history of TB treatment. Low-dose computed tomography (LDCT) was also performed on IGRA positive HCWs.

[Results] Ten of 332 subjects were positive IGRA. LDCT was performed on IGRA positive 10 subjects. Abnormal findings were noted in 2 of 10 subjects by LDCT.

One had CT findings compatible with active TB and finally diagnosed as active TB. Another had scarring shadow at right S⁵ and lingular segment. Nine of 10 IGRA positive subjects were judged as latent tuberculosis infection (LTBI). Three

hundred twenty-one subjects with negative and borderline IGRA of 332 HCWs were judged as not infected with TB.

[Conclusion] Combined use of IGRA and LDCT for tuberculosis screening program of HCWs was found to be effective for early diagnosis of TB, accurate diagnosis of LTBI and judgment of non-infective subjects.

Key words: TB screening program, Interferon-gamma release assay, Low-dose computed tomography

Department of Respiratory Medicine, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Kanazawa

Correspondence to: Koichi Nishi, Department of Respiratory Medicine, Ishikawa Prefectural Central Hospital, 2-1, Kuratsuki-higashi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920-8530 Japan. (E-mail: koichi.n@ipch.jp)