

接触者健診におけるクオンティフェロン®TBゴールドと潜在性結核感染症治療の有無別の発病に関する検討

¹松本 健二 ¹小向 潤 ¹津田 侑子 ¹古川香奈江
¹齊藤 和美 ¹廣田 理 ²甲田 伸一 ³笠井 幸
³下内 昭

要旨：〔目的〕接触者健診におけるクオンティフェロン®TBゴールド（3G）結果とその後の発病を分析・評価することにより今後の対策に役立てる。〔方法〕2011, 2012年の大阪市の接触者健診の初発患者と3Gを実施した接触者を対象とした。調査項目は初発患者の喀痰塗抹検査と病名, 接触者の年齢と3G結果, 潜在性結核感染症（LTBI）治療の有無, 発病の有無（経過観察期間は初発患者との最終接触から2年間）とした。〔結果〕①初発患者は830例で, 肺結核が774例（93.3%）, 喉頭結核が3例（0.4%）で, 喀痰塗抹検査では陽性が726例（87.5%）, 陰性が83例（10.0%）であった。②3Gを実施した接触者は2644例で3G陰性は2072例（78.4%）, 判定保留は196例（7.4%）, 陽性は375例（14.2%）であり, 年代とともに3G陽性率は有意に高くなった（ $P < 0.001$ ）。③3G陰性2072例のうち, LTBI治療をしなかった2063例では2例（0.1%）に発病を認めた。3G陽性375例のうち, LTBI治療をしなかった100例では36例（36.0%）に発病を認め, 一方, LTBI治療を実施した275例では3例（1.1%）に発病を認め, 発病率に有意差を認めた（ $P < 0.001$ ）。〔考察〕3G陰性であっても発病の可能性を念頭においた対応が必要と考えられた。3G陽性でLTBI治療をしなかった接触者で高率に発病を認めたことより, 陽性例では発病に対する十分な対応が必要と考えられた。

キーワード：肺結核, 接触者健診, クオンティフェロン®TBゴールド, 潜在性結核感染症, 発病

はじめに

クオンティフェロン®TB-2G（2G）やクオンティフェロン®TBゴールド（3G）の結核感染の感度は結核発病例に対し, また, 特異度は結核未感染の可能性の高い例に実施され, 評価されてきた¹⁾²⁾。しかし, 結核感染のゴールドスタンダードはないため, 感度, 特異度の正確な評価は困難である。したがって, 3G実施例の発病の調査は, 3Gの評価のために重要である。

今回, われわれは接触者健診において3Gを実施した接触者の潜在性結核感染症（Latent tuberculosis infection, LTBI）治療の有無別の発病に関して分析・評価を行ったので報告する。

方 法

2011, 2012年の大阪市内における接触者健診の初発患者（接触者に3Gを実施することになった感染源と考えられる患者）と3Gを実施した接触者を対象とした。原則として, 3Gは初発患者との最終接触から2~3カ月後に実施した。調査項目は初発患者の喀痰塗抹検査と病名, 接触者の年齢と3G結果, LTBI治療の有無, 発病の有無（経過観察期間は初発患者との最終接触から2年間）とした。

分析方法：連続量については一元配置分散分析, 離散量については χ^2 検定を行った。解析にはSPSS 13.0J for Windowsを用い, 危険率5%未満を有意差ありとした。

¹大阪市保健所, ²大阪市健康局, ³大阪市西成区保健福祉センター

連絡先：松本健二, 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: ke-matsumoto@city.osaka.lg.jp)

(Received 2 Aug. 2015/Accepted 19 Oct. 2015)

結 果

(1) 初発患者の状況：初発患者は830例で、肺結核が774例 (93.3%)、喉頭結核が3例 (0.4%)、その他と不明が53例 (6.4%)であった。喀痰塗抹陽性が726例 (87.5%)、陰性が83例 (10.0%)、不明が21例 (2.5%)であり、塗抹陰性83例中培養陰性は7例 (8.4%)であった。

(2) 接触者の年齢等と3G結果：3Gを実施した接触者は2644例で平均年齢は34.7歳、3G判定不可は1例 (0.04%)、陰性は2072例 (78.4%)、判定保留は196例 (7.4%)、陽性は375例 (14.2%)であり、陰性、判定保留、陽性それぞれの平均年齢は33.7歳、38.0歳、38.8歳と有意差を認めた ($P < 0.001$)。年代別の3G陽性率は、3~19歳の396例では7.1%、20代の570例では11.4%、30代の655例では14.7%、40代の631例では15.5%、50代の353例では20.7%、60~70歳の38例では39.5%であり、年代が上がるにつれ3G陽性率は有意に高くなった ($P < 0.001$) (Table)。

(3) LTBI治療の有無別の発病：3G陰性2072例のうち、

LTBI治療をしなかった2063例では2例 (0.1%)に発病を認めた。3G判定保留は196例で、LTBI治療を実施しなかった169例、実施した27例ともその後の発病を認めなかった。3G陽性375例のうち、LTBI治療をしなかった100例では36例 (36.0%)に発病を認め、一方、LTBI治療を実施した275例では3例 (1.1%)に発病を認め、発病率に有意差を認めた ($P < 0.001$) (Fig.)。また、3G陽性例と陰性および判定保留例の発病率に有意差を認めた ($P < 0.001$)。

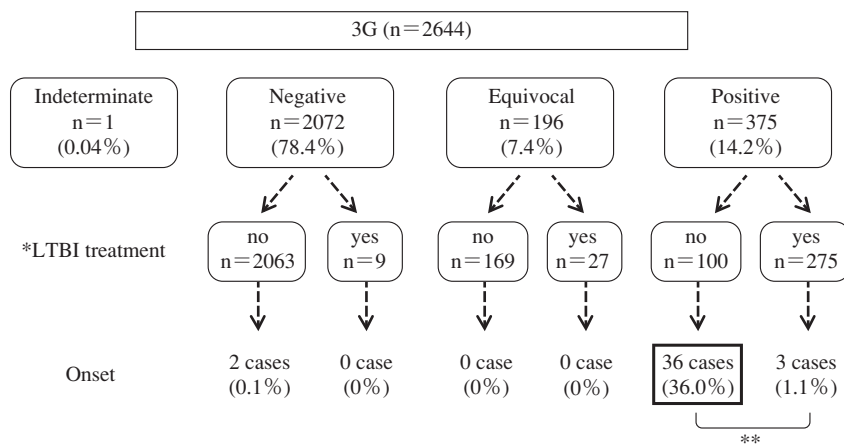
考 察

結核感染のゴールドスタンダードはないため、3G実施例の発病の調査は3Gの評価のために重要である。今回、接触者健診において、3Gを実施した接触者のLTBI治療の有無別の発病状況を検討したが、3G陰性2072例のうち、LTBI治療をしなかった2063例では2例 (0.1%)に発病を認め、判定保留の接触者ではLTBI治療の有無にかかわらず発病を認めなかった。われわれは2Gにおける同様の検討で、2G陰性の816例中1例 (0.1%)が発

Table QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (3G) results and age in contact investigation (Excluded; Indeterminate 1 case)

Age (years)	n	3G		
		Negative (%)	Equivocal (%)	Positive (%)
3-19	396	353 (89.1)	15 (3.8)	28 (7.1)
20-29	570	466 (81.8)	39 (6.8)	65 (11.4)
30-39	655	520 (79.4)	39 (6.0)	96 (14.7)
40-49	631	469 (74.3)	64 (10.1)	98 (15.5)
50-59	353	244 (69.1)	36 (10.2)	73 (20.7)
60-70	38	20 (52.6)	3 (7.9)	15 (39.5)
Total	2643	2072 (78.4)	196 (7.4)	375 (14.2)
Mean ± SD**	34.7 ± 13.0	33.7 ± 12.9	38.0 ± 12.4	38.8 ± 12.8

* $P < 0.001$; χ^2 test, ** $P < 0.001$; One-way analysis of variance



*LTBI (Latent tuberculosis infection), ** $P < 0.001$; χ^2 test

Fig. QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (3G) results and tuberculosis onset (follow-up period: 2 years from the final contact with index cases)

病, 2G判定保留の70例のうちLTBI治療を実施しなかった44例中1例(2.3%)が発病したと報告した³⁾。また, 結核集団感染事例において2G陰性の接触者から発病者を認めたという報告⁴⁾や, 8週後の2G陰性であった接触者が6カ月後, 9カ月後に2Gが陽転したという報告⁵⁾があったように, 陰性であっても感染のリスクに応じた対策が必要とされる事例が存在する。したがって, 集団感染事例のように感染リスクが高い場合は繰り返してのInterferon-Gamma Release Assaysや, 早期発見のための胸部X線, 有症状受診の勧奨などは必要である。Haradaら²⁾は治療開始前の結核患者に対し2Gと3Gを同時に実施し, 3Gの感度が有意に高かったと報告したが, 発病のないLTBIにおいても今回の検討では3G陰性から発病が認められた。したがって, 3G陰性であっても発病の可能性を念頭においた対応が必要と考えられた。

今回の接触者の年代別3G結果では, 年代が高くなるにつれて3G陽性率が有意に高く, 50歳代では20.7%, 60歳以上では39.5%であったことより結核既感染の影響が考えられた。したがって, 結核既感染率を考慮に入れたうえで, 感染診断を実施する接触者を選択し, また, 感染診断の結果を慎重に検討し, そして, QFT陽性例には適切にLTBI治療を実施するべきであると考えられた。

一方, 3G陽性でLTBI治療をしなかった接触者で高率に発病を認めたことより, 陽性例では発病に対する十分な対応が必要である。今回は3G陽性でLTBI治療を実施した接触者から発病を1.1%認めたが, 同様に, われわれは2G陽性でLTBI治療を実施した75例中1例(1.3%)に発病を認めたと報告した⁴⁾。また, LTBI治療例では発病が遅れるという報告⁶⁾があるように, 3G陽性例では発病の早期発見のため入念な経過観察が必要と考えられた。

謝 辞

本研究は, 厚生労働科学研究委託費「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「地域における結核対策に関する研究」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。また, 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足立礼子保健師, 芦達麻衣子保健師ならびに結核対策の職員の方々に深謝いたします。

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) 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.
- 2) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al.: Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M.tuberculosis* infection. *J Infect.* 2008; 56: 348-353.
- 3) 松本健二: QFT判定保留の取り扱い. 第88回総会シンポジウム「第三世代QFTの評価」. *結核.* 2014; 89: 751-754.
- 4) 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.
- 5) 濁川博子, 風間晴子, 御代川滋子, 他: 感染曝露後1年間QFTで経過観察しえた61名の医療施設内の結核曝露事例. *結核.* 2012; 87: 635-640.
- 6) 豊田 誠: 潜在性結核感染症治療による発病予防効果と発病時期の遅延について. *結核.* 2013; 88: 667-670.

Short Report

USE OF QuantiFERON® TB-GOLD IN-TUBE IN A CONTACT INVESTIGATION TO DETERMINE THE ONSET OF TUBERCULOSIS WITH OR WITHOUT LATENT TUBERCULOSIS INFECTION TREATMENT

¹Kenji MATSUMOTO, ¹Jun KOMUKAI, ¹Yuko TSUDA, ¹Kanae FURUKAWA,
¹Kazumi SAITO, ¹Satoshi HIROTA, ²Shinichi KODA, ³Sachi KASAI,
and ³Akira SHIMOUCI

Abstract [Purpose] QuantiFERON® TB-Gold In-Tube (3G) testing was performed on tuberculosis-positive index cases and their contacts. The purpose of this study was to evaluate the relationship between 3G test results and the subsequent development of tuberculosis, and to identify effective strategies to prevent the onset of tuberculosis.

[Methods] Index cases and their contacts were subjected to 3G testing in a contact investigation in Osaka City in 2011–2012. For index cases, sputum smears were tested, and the infecting organism was identified. For the contacts, the following information was collected: age, results of 3G testing, presence or absence of latent tuberculosis infection (LTBI) treatment, and onset of tuberculosis disease within 2 years of follow-up from the last contact with the index cases.

[Results] (1) There were 830 index cases, including 774 subjects with pulmonary tuberculosis (93.3%) and 3 with laryngeal tuberculosis (0.4%). From sputum smear tests, 726 patients (87.5%) were determined to be 3G positive, and 83 (10.0%) were determined to be 3G negative. (2) In total, 2,644 contacts were subjected to 3G testing. Of these, 2,072 patients (78.4%) tested negative, 196 (7.4%) showed an equivocal result, and 375 (14.2%) tested positive. Their mean ages were 33.7, 38.0, and 38.8 years, respectively, showing significant

differences in tuberculosis status according to age ($P < 0.001$). (3) Among the 2,072 3G-negative contacts, tuberculosis developed in 2 (0.1%) of 2063. None of these contacts was treated for LTBI. Among the 375 3G-positive contacts, tuberculosis developed in 36 (36.0%) of 100 subjects that were not LTBI treated, while tuberculosis developed in 3 (1.1%) of 275 subjects that were LTBI treated. A significant difference in the incidence of tuberculosis between treated and untreated 3G-positive contacts was observed ($P < 0.001$).

[Discussion] Tuberculosis developed in a high proportion of 3G-positive contacts that were not LTBI treated, suggesting the need for preventive management of 3G-positive contacts.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Contact investigation, QFT-GIT, LTBI, Onset

¹Osaka City Public Health Office, ²Health Bureau, Osaka City, ³Nishinari Ward Office, Osaka City

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

(E-mail: ke-matsumoto@city.osaka.lg.jp)