

日本におけるインターフェロン γ 遊離試験の年代別陽性率に関する検討

¹加藤 誠也 ²太田 正樹 ²末永麻由美 ^{2,3}平山 隆則
⁴吉山 崇

要旨：〔目的〕接触者健診におけるインターフェロン γ 遊離試験（IGRA）の適用は高齢まで拡大されたが、クオンティフェロン[®]TBゴールド（QFT-3G）およびT-スポット[®].TB（T-SPOT）の年代別陽性率は明らかになっていない。高齢者を含む一般人口および医療従事者における年代別IGRA陽性率の参考値の推定を目的にした。〔方法〕接触者健診の対象者から感染リスクが低い集団を選出し、IGRAの検査結果を年代別に集計した。〔結果〕一般人口のIGRA陽性率は20歳代から50歳代まで大きな違いはなく、60歳代、70歳代で上昇していた。60歳代、70歳代の一般人口のIGRA陽性率は推定既感染率の3分の1から5分の1程度であった。QFT-2Gを用いた地域における結果およびQFT-3Gによる接触者健診の検討結果との比較検討から、IGRA陽性率は60歳代では5%、70歳代では15%程度と推定した。QFT-3GとT-SPOTの陽性率に違いはなかった。また、医療従事者と一般人口のIGRA陽性率に違いはなかった。〔考察〕算出された年代別IGRA陽性率は高齢者を含む接触者健診における感染の拡がりの推定の参考値として活用可能と考えられる。

キーワード：インターフェロン γ 遊離試験，陽性率，既感染率，一般人口，医療従事者

緒 言

インターフェロン γ 遊離試験（interferon-gamma release assay: IGRA）は結核の感染診断に欠くことができない検査となっており、接触者健診、医療従事者の健康管理、発病リスクが高い者に対する潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）の診断や活動性結核の補助診断に適用されている¹⁾。

接触者健診におけるIGRAの適用は当初、「50歳以上は限定的な適用」とされていたが、2013年に改訂された「接触者健診の手引き（改訂第3版）」において年齢制限が撤廃され現在に至っている²⁾。以後、高齢者に対するIGRAの適用例は増加したと考えられる。

クオンティフェロン[®]TB-2G（QFT-2G）を用いた報告によると、一般人口における陽性率は推定既感染率と比較して著しく低く、QFT-2Gの反応が感染後時間の経過によって減弱することが明らかになっている³⁾。同調査

から約10年経過して各年代の既感染率は低下している⁴⁾。また、現在日本で用いられているクオンティフェロン[®]TBゴールド（QFT-3G）およびT-スポット[®].TB（T-SPOT）の年代別陽性率は明らかになっていない。このため、高齢者を含む接触者健診において、新たな感染の有無や感染の拡がりの推定に苦慮する場合がある。

本研究の目的は高齢者を含む一般人口および医療従事者における年代別IGRA陽性率の参考値を推定することである。

方 法

全国の保健所（490カ所）に対して質問票を送付し、接触者健診の際に実施されたIGRA結果を集計した。2013年5月以降2015年10月までにIGRAを実施された者の中で、感染リスクが低いと考えられた20歳以上の集団を対象とした。ただし、HIV/AIDS、副腎皮質ステロイド剤（プレドニゾロン換算で10 mg/日以上）の使用、生

¹公益財団法人結核予防会結核研究所，²同対策支援部，³現：国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際医療協力局，⁴公益財団法人結核予防会複十字病院

連絡先：加藤誠也，公益財団法人結核予防会結核研究所，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: kato@jata.or.jp)
(Received 28 Sep. 2016/Accepted 1 Dec. 2016)

物製剤の使用などIGRAの感度に影響する免疫抑制状態にある者は分析対象から除外した。

提供を求めた情報は、初発患者の排菌状況（喀痰塗抹・培養・核酸増幅法の結果）、咳の期間、肺結核X線分類（学会分類）、接触者健診対象集団との接触状況、その他の感染発病リスク、接触者健診対象者の年代ごとのIGRAの結果（陽性、判定保留、陰性、判定不能の数）であった。

感染リスクが低い健診対象集団は以下のような方法で選定した。

（1）初発患者が低感染性（すなわち、喀痰塗抹陰性で胸部画像所見で空洞を認めない）で、かつ：

①当該接触者健診の対象集団から発病者が発見されず、かつ50歳未満のIGRA陽性率が15%未満の場合は全対象集団。

②第一同心円の対象者（最濃厚接触者）から発病者が発見された場合、またはその中の50歳未満のIGRA陽性率が15%以上であった場合は、その同心円より外側の同心円の対象者で同様の検討を行い、発病者が発見されず、50歳未満のIGRA陽性率が15%未満であった同心円とその外側にある対象集団。

（2）初発患者が高感染性（喀痰塗抹陽性、または胸部画像所見で空洞を認める）の場合は健診対象の第一同心円（最濃厚接触者）より外側にあって：

①当該同心円から発病者が発見されず、かつ50歳未満のIGRA陽性率が15%未満の場合の対象集団。

②①の同心円から発病者が発見された場合または50歳未満のIGRA陽性率が15%以上であった場合は、その同心円よりさらに外側の範囲で同様の検討を行い、発病者が発見されず、50歳未満のIGRA陽性率が15%未満にある範囲の対象集団。

また、個々の事例を検証し、上記の選定基準から逸脱しており感染リスクが低いと判断できない事例は分析対象から除外した。

本研究では感染リスクが低い集団を選んでいるのでQFT-3Gの「判定保留」は「陰性」同様と解釈し、「陽性」の者のみを陽性率の算出対象とした。T-SPOTについては、スポット数が6～7個の「陽性・判定保留」と5個の「陰性・判定保留」を区別せずに「判定保留」と報告する検査機関があることを考慮し、スポット数8個以上の数のみを陽性率の算出対象とした。一般人口および医療従事者またQFT-3GとT-SPOTの結果を各々集計、分析し、年代別にIGRA陽性率を算出した。

IGRA陽性率の95%信頼区間は統計ソフトRを使用し、binomial distributionに基づく推定を行った。年齢と陽性率の関係はCochran-Armitageの傾向検定を行った。

なお、社会経済的弱者（日雇い労働者、ホームレス等）、

外国出生者等の結果も収集したが、収集できたデータ数が少なかったため、分析しなかった。

研究開始にあたって、結核予防会結核研究所研究倫理委員会の承認を得た（承認番号26-6）。

結 果

（1）データ回収数（Fig. 1）

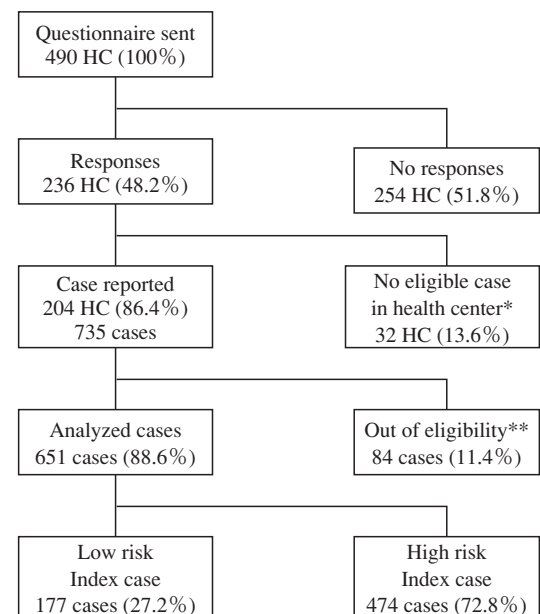
依頼状を送付した490保健所中、回答があったのは236施設（48.2%）であった。回答があった保健所の中で、「該当事例なし」は32施設（13.6%）で、204施設（86.4%）から735事例のデータを収集した。さらに、不適格と判断された84事例を除いた分析対象は651事例であった。初発患者が低感染性であった事例は177例（27.2%）、高感染性であった事例は474例（72.8%）であった。

（2）IGRA陽性率

一般人口と医療従事者のQFT-3GおよびT-SPOTの年代ごとの陽性率をTable 1およびTable 2に示す。

一般人口のQFT-3G陽性率は60歳代から80歳代までの各年代において、20歳代から40歳代までの各年代よりも有意に高かった。T-SPOTについては70歳代、80歳代の陽性率は50歳代よりも高かった。Cochran-Armitage検定により、QFT-3G、T-SPOT共に年齢とともに陽性率が高くなる傾向が認められた（いずれも $p < 0.00001$ ）。

一般人口と医療従事者の陽性率の比較ではQFT-3G、



HC: Health Center

Fig. 1 Numbers of health centers and index cases reported and analyzed in this study

*Health centers reported that they have no case, which is eligible for this specific study.

**Authors scrutinized and judged the cases that did not meet the criteria of this study described in the method.

T-SPOTとも各年代において有意な違いはなかった。QFT-3GとT-SPOTの陽性率の比較では各年代における一般人口と医療従事者とも有意な違いはなかった。

なお、接触者健診が実施された都道府県の罹患率とIGRA陽性率の相関を検討したが、有意な関係は認められなかった。

考 察

一般人口のIGRA陽性率を求めるには、Moriらの報告のように、適正な対象集団を設定し、検査をすることが望ましいが³⁾、調査に要する費用や参加者の確保などから容易に実施できない。

そこで、本研究では全国の保健所の協力によって、過去に実施した接触者健診において感染リスクが低かったと判定された対象集団のIGRA結果を集計・分析することによって、参考値の推定を試みた。対象集団のIGRA陽性率から一般人口の参考値を推定できる理由を以下のように考察した。

接触者健診事例での新たな感染者は、初発患者の感染性が高い場合の濃厚接触者およびハイリスク者（最優先接触者）に多いことから、これらの接触者を除外し、さらにIGRAの陽性率が高い集団を除外することによって、一般人口の陽性率の近似値が得られる可能性が高い。ただし、濃厚接触がなくても新たな感染が混入する可能性

は否定できない。本調査では、初発患者の菌情報、対象集団との接触時間や接触状況に関する情報を収集したが、個々の対象者の接触状況に関する十分な情報の収集が困難なケースがあった。これは調査票による本研究の限界と考えられた。

2010年の年代ごとの推定既感染率⁵⁾と、本研究におけるQFT-3Gの陽性率、瀬戸らによって2010～13年に実施された接触者健診全対象者のQFT-3G陽性率⁶⁾、Moriらによって2000年代に住民健診時の際に実施されたQFT-2G陽性率³⁾の比較をFig. 2に示す。

Moriらの報告は10年ほど前の研究であるためベースラインとなる既感染率は本研究よりも高かったと考えられる⁴⁾、一方でQFT-3GはQFT-2Gよりも感度が高いとされるため⁷⁾、これらの要素が相殺されて、差がなかったと考えられる。

本調査の結果、60歳代、70歳代のIGRAの陽性率は推定既感染率の3分の1から5分の1程度であり、Moriらの結果³⁾と同様にIGRA反応が時間経過とともに減弱することが確認された。

瀬戸らの報告と比較すると、本研究における30歳代の陽性率は有意に低かった。これは瀬戸らの報告は全接触者を対象としているのに対して、本研究では感染リスクが高い接触者を除外しているためと考えられる。

瀬戸らの検討では、60歳代未満の年代層の年代別IGRA

Table 1 IGRA positive rate by age group in general population

age group	QFT-3G				T-SPOT			
	N	positive rate (%)	95% C.I.		N	positive rate (%)	95% C.I.	
20-29	361	3.3	1.7	5.7	69	2.9	0.4	10.1
30-39	461	1.1	0.4	2.5	108	4.7	1.5	10.7
40-49	480	4.9	3.2	7.1	153	3.2	1.1	7.4
50-59	512	6.1	4.2	8.5	140	3.6	1.2	8.1
60-69	614	9.4	7.2	12.0	183	7.1	3.8	11.8
70-79	261	15.7	11.5	20.7	48	18.8	8.9	32.6
80-89	205	13.2	8.9	18.6	38	26.3	13.4	43.1
90-99	70	15.7	8.1	26.4	14	7.1	0.2	31.2
100-	8	0.0	0.0	31.2	3	0.0	0.0	63.2
Total	2972	7.0	6.1	7.9	756	6.6	5.0	8.6

QFT-3G=QuantiFERON® in Tube, T-SPOT=T-SPOT®, TB, C.I.=confidence interval

Table 2 IGRA positive rate by age group among health care workers

age group	QFT-3G				T-SPOT			
	N	positive rate (%)	95% C.I.		N	positive rate (%)	95% C.I.	
20-29	444	1.6	0.6	3.2	216	1.4	0.3	4.0
30-39	607	3.8	2.4	5.6	214	3.3	1.3	6.6
40-49	512	4.9	3.2	7.1	193	2.6	0.8	5.9
50-59	469	5.5	3.7	8.0	143	5.6	2.4	10.7
60-69	224	12.9	8.8	18.1	56	12.5	5.2	24.1
70-79	20	20.0	5.7	43.7	5	0.0	0.0	45.1
Total	2276	5.0	4.1	6.0	827	3.6	2.5	5.1

QFT-3G=QuantiFERON® in Tube, T-SPOT=T-SPOT®, TB, C.I.=confidence interval

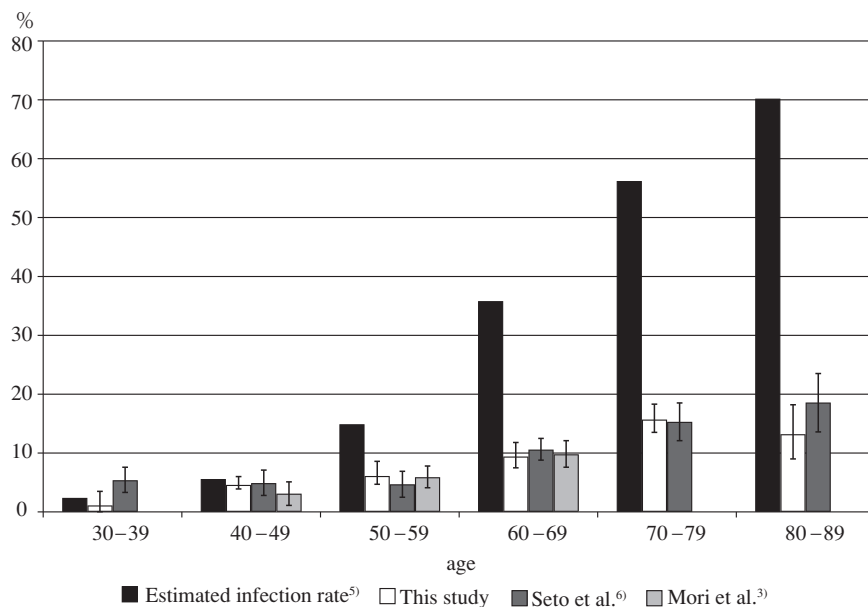


Fig. 2 Comparison of QFT positive rates from the past studies and this study in contrast with predicted prevalence of infection in 2012

陽性率は概ね5%で大きな違いはないことから、これを「最近の感染」による近似値としている⁶⁾。本調査では感染リスクが高い対象者を除外しており、既感染者が非常に少ない20～30歳代での陽性率が1～4%の間であることを考慮すると、感染者の混入を3%程度と推定した。

以上から、一般人口のIGRA陽性率は、今回の調査結果から算出された数値より3%程度低いとすると、60歳代ではQFT-3Gで6%、T-SPOTで4%、70歳代ではQFT-3Gで13%、T-SPOTで16%程度と計算される。

これらを総合すると、一般人口の陽性率の参考値を60歳代で5%程度、70歳代で15%程度と推定した。接触者健診において、高齢対象集団の陽性率がこれらの参考値を大きく超える場合には規模が大きい感染あるいは再感染が起こっている可能性を考慮しながら事後措置の検討が必要と考えられる。

QFT-3Gの80歳代の陽性率は70歳代よりもやや低く、T-SPOTの80歳代の陽性率よりも低く算出されたが、いずれも統計学的な有意差はなかった。結核患者を対象にして年代とIGRAの感度に関する検討では、年代が高いほど感度は低下するがT-SPOTの低下の程度は小さいとする検討結果であったが、他の要因と年齢との関連など様々な報告がある⁸⁾。本研究では、70歳代・80歳代の分析対象数は少なく、分析対象数が多ければ有意な差となる可能性がある一方で、結核患者の中には全身状態が悪化しているために感度が低下することも考えられ、一般人口と異なる要因が関与する可能性がある。さらに、一般人口における高年齢のIGRA陽性は過去の感染を反映すると考えられ、結核患者と同様の傾向を示すとは限ら

ない可能性もある。以上のことから、高年齢におけるQFT-3GとT-SPOTの特性については、さらに検討が必要と考えられる。

医療従事者と一般人口のIGRA陽性率は大きな違いがなかった。これは診断の遅れに起因する院内感染・発病が後を絶たないため、活動性結核を発病するリスクは高いものの⁹⁾、感染性が高い結核患者の実数は減少しており、院内感染対策に取り組む医療機関等が増加していることから、医療従事者全体でみると一般人口と比較して感染率はそれほど高くないと推定した。また、医療従事者に対する接触者健診においては、個々の対象者の感染リスクの評価が困難である場合が多いことから、範囲を広めに設定されがちであるため、新たな感染者が少なめになった可能性も考えられる。

結 論

一般人口のIGRA陽性率は60歳代で5%程度、70歳代で15%程度と推定され、高齢者を含む接触者健康診断における感染の拡がりを推定するための参考値として活用可能と考えられた。60歳代、70歳代のIGRAの陽性率は推定既感染率の3分の1から5分の1程度であり、IGRAの反応は感染後の時間経過とともに減弱することが確認された。

謝 辞

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・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）「結核の革新的な診断・治療及び対策の強

化に関する研究」および日本医療研究開発機構（AMED）新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「結核の診断及び治療の強化等に関する革新的な手法の開発に関する研究」（課題管理番号：15fk018004h0001）によって実施された。

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：インターフェロン γ 遊離試験使用指針. 結核. 2014 ; 89 : 717-725.
- 2) 阿彦忠之：感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き（改訂第5版）. 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）「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」報告書. 平成26年3月.
- 3) Mori T, Harada N, Higuchi K, et al.: Warning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1021-1025.
- 4) 森 亨：結核感染症をめぐる諸問題（2）. 結核. 1988 ; 63 : 39-48.
- 5) 森 亨：職場の健康管理と接触者健診. 健康管理. 2011 ; 58 (11) : 28-35.
- 6) 瀬戸順次, 阿彦忠之：接触者健康診断における高齢者に対するインターフェロン- γ 遊離試験の有用性の検討. 結核. 2014 ; 89 : 503-508.
- 7) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al.: Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon gamma assays for *M.tuberculosis*. *J Infect.* 2008 ; 56 : 348-353.
- 8) Bae W, Park KU, Song EY, et al.: Comparison of the Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT. *TB According to Patient Age.* *PLoS ONE.* 2016 ; 11 (6) : e0156917. doi : 10.1371/journal.pone.0156917
- 9) 大森正子, 星野齊之, 山内祐子, 他：職場の結核の疫学的動向—看護師の結核発病リスクの検討. 結核. 2007 ; 82 : 85-93.

Original Article

ESTIMATION OF POSITIVE RATES OF INTERFERON-GAMMA
RELEASE ASSAY BY AGE GROUP IN JAPAN

¹Seiya KATO, ²Masaki OTA, ²Mayumi SUENAGA, ³Takanori HIRAYAMA,
and ⁴Takashi YOSHIYAMA

Abstract [Background] Interferon-gamma release assay (IGRA) is necessary for evaluating *Mycobacterium tuberculosis* infection in Japan. Application of IGRA for contact surveys has been extended for the aged population; however, there is little information on positive rates with QuantiFERON® in Tube (QFT-3G) and T-SPOT.®TB (T-SPOT), which sometimes makes it difficult to interpret the results of IGRA performed in contact investigation including the aged population.

[Objective] To estimate the positive rate of IGRAs by age group in the general population as well as among healthcare workers.

[Methods] We requested all public health centers in Japan to provide contact investigation data for which the risk of infection is limited. Collected data included results of IGRAs in the target group, sputum bacteriological examinations and chest-image findings, and symptoms of the index cases as well as closeness and duration of contact between the index case and the target group. We scrutinized all the cases and exclude data that were not eligible for this study.

Positive rates by age group were calculated by summing the number of contacts who were “positive” and dividing by the number of examinees.

[Results] In spite of our effort to exclude newly infected persons from the index case, a small portion (probably 3%) may be due to those newly infected by a source case, as it is difficult to exclude those who get infected by casual contact. It is sometimes difficult to collect information on the closeness and overall duration of contact with the index case, which is a limitation in the questionnaire.

Positive rates of IGRA by age group in the general popula-

tion were one third to one fifth of the predicted prevalence of infection, which is consistent with findings in the study using QFT Gold (QFT-2G) that IGRA wanes after infection.

There were no differences of IGRA positive rate between the general population and health care workers. It may be because the risk of infection for health care workers is similar, as the number of infectious TB patients has been decreasing and infection control in hospitals has generally improved. It may be also because targets for IGRA in contact examination among health care workers tend to be broad including a certain number of low risk staff.

[Conclusion] With reference to past studies, we estimated that IGRA positive rates were 5% in the 60's and 15% in the 70's. It will be useful in assessing the possibility or spread of infection for aged groups in contact investigation.

Key words: Interferon-gamma release assay, Positive rate, Predicted prevalence of infection, General population, Health-care worker

¹Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Department of Program Support, Research Institute of Tuberculosis, JATA, ³Bureau of International Health Cooperation, Japan National Center for Global Health and Medicine, ⁴Fukujiji Hospital, JATA

Correspondence to : Seiya Kato, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: kato@jata.or.jp)