結核接触者健康診断における QFT 検査実施状況

角田由紀子，細谷美佳子，新井礼子，紫竹美和子，伊藤浩

An analysis of QFT results in tuberculosis contact examination

Yukiko Tsunoda, Mikako Hosoya, Reiko Arai, Miwako Shichiku and Hiroshi Ito

要　旨

QFT 検査は近年開発された結核感染診断法だが，接触者健康診断に用いる際には総合的判断が求められる．新潟県において実施した 154 事例 1,385 件について解析した結果，対象者年齢が 60 代以上，初発患者の排菌量が３＋のときに陽性が有意に多かった．また，初発患者と直接的な接触が多いほど陽性率が高くなる傾向がみられた．

Keywords：結核，接触者健康診断，QFT-3G

１　はじめに

インターフェロンγ（IFN-γ）応答測定法（IGRAs）は，結核菌特異抗原で全血またはリンパ球を刺激し放出される IFN-γを測定する検査法であり，その一つとしてクォンティフェロン®TB-2G（Cellestis）（以下，QFT-2G）が開発された．QFT 検査は「感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き[1)]」（以下，健診の手引き）では第一優先の検査と位置づけられており，国内で広く行われている．

新潟県では 2007 年 11 月から接触者健康診断に QFT-2G を導入し，2010 年６月には第３世代のクォンティフェロン®TB ゴールド（以下，QFT-3G）に切り替えて検査を実施している．今回，QFT 検査依頼状況と判定結果について解析し，若干の知見を得たので報告する．

２　方　　法

2.1　対象

2010 年６月から 2012 年３月までに新潟市を除く県内の保健所（以下，県域保健所）から結核接触者健康診断により依頼された 154 事例 1,385 件を用いた．

2.2　測定

QFT-3G を用いて測定し，QFT-3G 解析ソフトを使用して IFN-γ値及び判定結果（陽性，判定保留，陰性，または判定不可）を得た．

2.3　解析

依頼時に添付された資料等によって得られた情報を基に，対象者の年代，対象者の初発患者との関係（以下，対象者属性），接触状況及び初発患者の排菌量と判定結果の関連について独立性の検定（以下，検定）を行った．

また，複数回検査を行った対象者のうち，いずれかの判定結果が判定保留または陽性であった例について判定結果の推移について検討した．

３　結　　果

3.1　検査実施状況

依頼件数は 154 事例 1,385 件（事例あたり平均 9.0 件，標準偏差 19.8，中央値３，最小値１，最大値 191）であった．対象者の年齢は６才から 89 才（平均 38.9 才）で，年代別には 30 代が 304 件（21.9%）と最も多かった（図１）．対象者属性では，医療及び介護施設等の職員（施設職員）が 540 件（39.0%）と最も多く，次いで家族，職場関係者，学校関係者，医療及び介護施設等の利用者（施設利用者）の順であった（図２）．

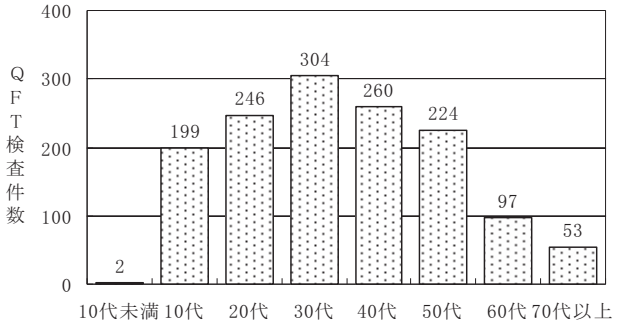

図1　年代別検査件数

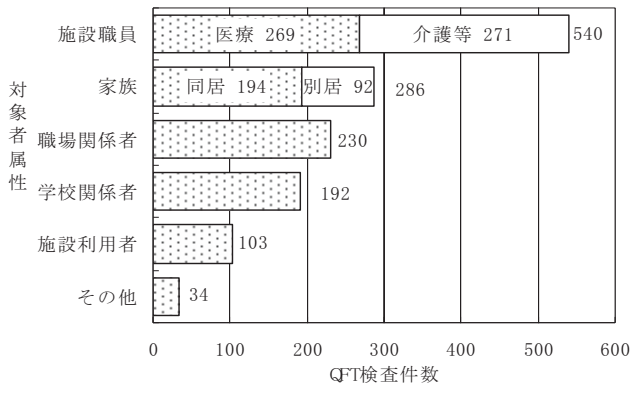

図2　属性別検査件数

3.2　解析

判定結果は，陽性 92 件(6.6%)，判定保留 135 件(9.7%)，陰性 1,156 件（83.5%），判定不可２件（0.1%）であった．判定不可の２件は同一の対象者であり，判定不可の原因となる免疫不全に関連する特記事項はなかった．

3.2.1　年代別判定結果

年代別判定結果を表１に示す．陽性率は年代とともに上昇する傾向が見られ，最も高いのは 70 代以上（17.0%）であった（図３）．

検定の結果，年代と判定結果には強い関連（$p = 3.5\times10^{-9} < 0.01$）が認められ，10 代では他の階級に比べて陽性が有意に少なく，60 代及び 70 代以上では他の階級に比べて陽性が有意に多かった．

表1　年代別判定結果

年代	検査件数	QFT検査判定結果							
		陽性	(%)	判定保留	(%)	陰性	(%)	判定不可	(%)
10代未満	2					2	(100.0)		
10代	199	2	(1.0)	4	(2.0)	193	(97.0)		
20代	246	11	(4.5)	34	(13.8)	201	(81.7)		
30代	304	15	(4.9)	26	(8.6)	263	(86.5)		
40代	260	20	(7.7)	24	(9.2)	216	(83.1)		
50代	224	21	(9.4)	25	(11.2)	176	(78.6)	2	(0.9)
60代	97	14	(14.4)	12	(12.4)	71	(73.2)		
70代以上	53	9	(17.0)	10	(18.9)	34	(64.2)		
合計	1,385	92	(6.6)	135	(9.7)	1,156	(83.5)	2	(0.1)

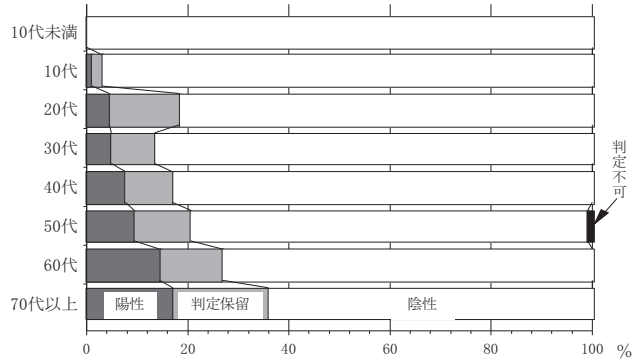

図3　年代別の判定結果割合

3.2.2　対象者属性別判定結果

対象者属性別の判定結果を表２に示す．陽性率は施設利用者で15.5%と他の属性に比べ非常に高く，次いで同居家族（8.8%），医療施設職員（7.4%），介護等施設職員（7.4%）の順であった．

検定の結果，対象者属性と判定結果には強い関連（$p = 3.1\times10^{-6} < 0.01$）が認められ，施設利用者の陽性が有意に多いほか，学校関係者では陽性及び判定保留が有意に少なかった．また，医療施設職員では他の属性に比べて陰性が有意に少なく，判定保留が有意に多かった．

3.2.3　接触状況別判定結果

初発患者との接触度合い及び接触時間から，接触状況を「直接・長時間」「直接・短時間」「間接・長時間」「間接・短時間」の４つに区分し，判定結果を解析した．なお，接触度合いは家族及び施設職員を「直接」とし，それ以外を「間接」とした．接触時間は初発患者の感染性期間中の実際の接触時間ではなく，一日のうちで空間を共有する時間の長さを想定し，同居家族，職場関係者，学校関係者及び施設利用者等を「長時間」，それ以外を「短時間」とした．

表2　対象者属性別判定結果

対象者属性	検査件数	QFT検査判定結果							
		陽性	(%)	判定保留	(%)	陰性	(%)	判定不可	(%)
同居家族	194	17	(8.8)	15	(7.7)	162	(83.5)		
別居家族	92	5	(5.4)	11	(12.0)	76	(82.6)		
医療施設職員	269	20	(7.4)	35	(13.0)	212	(78.8)	2	(0.7)
介護等施設職員	271	20	(7.4)	31	(11.4)	220	(81.2)		
学校関係者	192	4	(2.1)	4	(2.1)	184	(95.8)		
職場関係者	230	10	(4.3)	19	(8.3)	201	(87.4)		
施設利用者	103	16	(15.5)	15	(14.6)	72	(69.9)		
その他	34			5	(14.7)	29	(85.3)		
合計	1,385	92	(6.6)	135	(9.7)	1,156	(83.5)	2	(0.1)

陽性率は「直接・長時間」で 8.8%と最も高く，判定保留率は「間接・短時間」で 14.6%と最も高かった（表３）．

検定の結果，接触状況と判定結果には関連（$p = 0.013 < 0.05$）が認められ，「直接・短時間」では判定保留が有意に多く陰性が少なく，「間接・長時間」では判定保留が有意に少なく陰性が多かったが，陽性については有意差を認めなかった．

表3　接触状況別判定結果

接触状況	検査件数	QFT検査判定結果							
		陽性	(%)	判定保留	(%)	陰性	(%)	判定不可	(%)
直接･長時間	194	17	(8.8)	15	(7.7)	162	(83.5)		
直接･短時間	629	45	(7.2)	77	(12.2)	505	(80.3)	2	(0.3)
間接･長時間	521	30	(5.8)	37	(7.1)	454	(87.1)		
間接･短時間	41			6	(14.6)	35	(85.4)		
合計	1,385	92	(6.6)	135	(9.7)	1,156	(83.5)	2	(0.1)

3.2.4　排菌量別判定結果

初発患者の塗抹検査の結果を参考に排菌量を－，±，＋，２＋，３＋に区分し，判定結果を解析した（表４）．

陽性率は３＋（9.5%）が最も高かったが，判定保留率は－（24.4%）が最も高かった．検定においても初発患者の排菌量と判定結果には強い関連（$p = 1.2\times10^{-5} < 0.01$）が認められ，３＋は陽性が有意に多く，－では判定保留が有意に多かった．

排菌量別の IFN-γ値分布では，初発患者に排菌が認められた１＋から３＋で多数の陽性が認められたが，±でも高い IFN-γ値を呈する例も見られた（図４）．

陽性例の IFN-γ値を比較した結果，IFN-γ値 2.0IU/mL 以上では，初発患者排菌量が３＋の占める割合が高かった（図５）．

3.2.5　再検査例の判定結果

複数回検査を実施した対象者のうち，いずれかの判定結果が判定保留または陽性の事例は 49 例であった．

初回検査で判定保留となった 44 例中４例（9.1%）が再検査で陽性化し，27 例（61.4%）が陰性化した．また，初回検査で陽性となった２例中１例が再検査で陰性化した（表５）．

初回検査からの経過月数による IFN-γ値の推移について図６に示す．

表4　初発患者排菌量別判定結果

初発患者排菌量	検査件数	QFT検査判定結果					
		陽性	(%)	判定保留	(%)	陰性	(%)	判定不可	(%)
−	90	5	(5.6)	22	(24.4)	63	(70.0)		
±	58	4	(6.9)	6	(10.3)	48	(82.8)		
1＋	513	22	(4.3)	37	(7.2)	454	(88.5)		
2＋	184	10	(5.4)	12	(6.5)	162	(88.0)		
3＋	535	51	(9.5)	57	(10.7)	425	(79.4)	2	(0.4)
不明	5			1	(20.0)	4	(80.0)		
合計	1,385	92	(6.6)	135	(9.7)	1,156	(83.5)	2	(0.1)

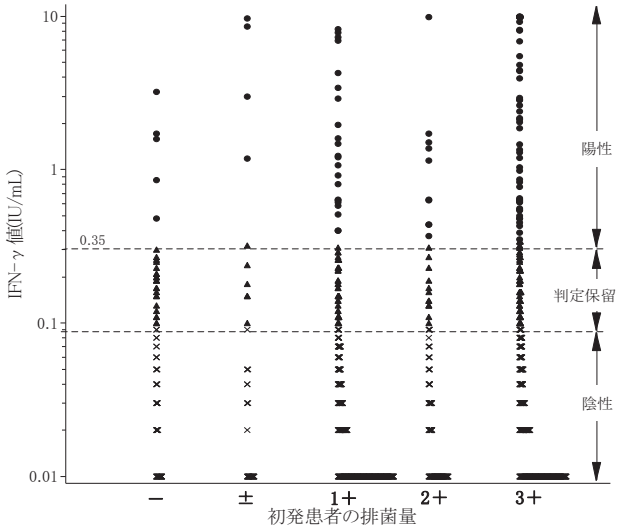

図4　初発患者排菌量別IFN−γ値の分布

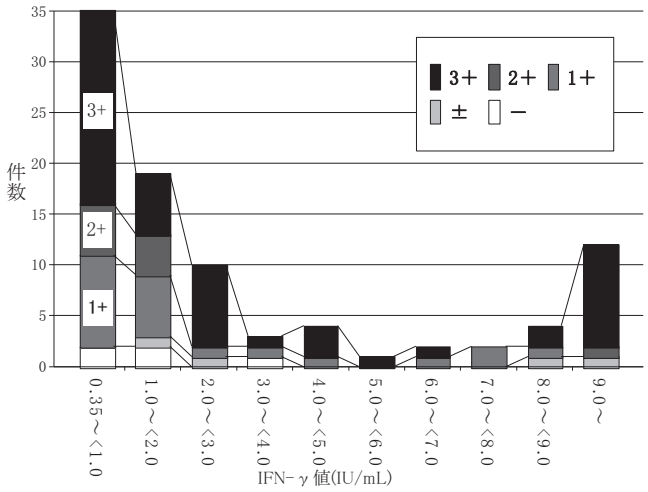

図５　QFT 陽性例の初発患者排菌量別 IFN−γ値

表5　再検査例の判定結果

		再検査			
		陽性	判定保留	陰性	合計
初回検査	陽性	1		1	2
	判定保留	4	13	27	44
	陰性	1	2	−	3
	合計	6	15	28	49

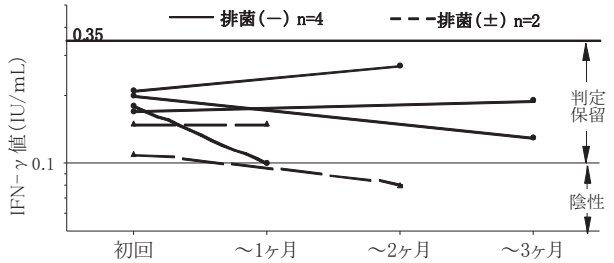

図6−1　再検査例におけるIFN−γ値の推移(排菌−/±)

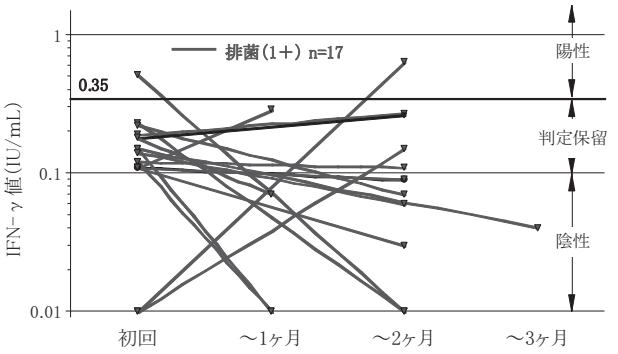

図6−2　再検査例におけるIFN−γ値の推移(排菌1＋)

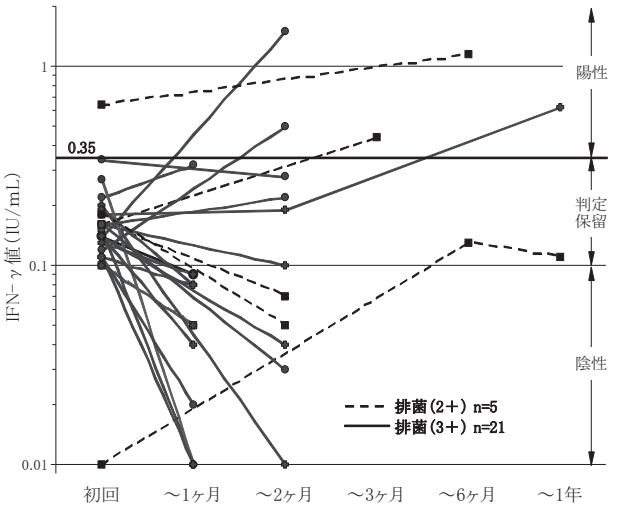

図6−3　再検査例におけるIFN−γ値の推移(排菌2＋/3＋)

４　考　　察

従来，健診の手引きでは，QFT 検査は中高齢者（例えば 50 才以上）に対しては限定的な適用が望ましいとしていたが，2010 年６月の改訂により適用年齢上限は撤廃され，中高齢者の QFT 検査機会が増加している．今回の結果では 60 代及び 70 代以上での陽性が有意に多かったが，一般住民の陽性率は 40 代，50 代，60 代がそれぞれ 3.1%，5.9%，9.8%[2]であることから，高齢者の陽性には既感染による陽性が含まれる可能性があることに留意し，慎重に事後対応することが求められる．

対象者属性により判定結果を解析した結果，陽性率は施設利用者（15.5%）で最も高かったが，陽性 16 件中 13 件を占めた１事例（対象者 50 代～80 代，初発患者排菌量３＋）の影響が大きい．これ以外では，同居家族（8.8%），医療施設職員（7.4%），介護等施設職員（7.4%）の順となり，初発患者と直接的な接触機会が多いほど陽性率が高くなる傾向があると考えられる．

結核の感染リスクは，結核菌への曝露の濃厚度，頻度及び期間による影響を受ける[1]ことから，対象者と初発患者の関係を接触度合いと接触時間の長さで区分し解析を行なったが，陽性との関連は認めなかった．今回は検査依頼時に得た対象者の疫学情報のみで接触状況を大別したため，実際の暴露状況等を正確に反映していなかったことが一因と考えられる．接触者健康診断を行なう範囲は事例ごとの個別要因に大きく左右される．しかし，対象者属性を統一した項目で区分し，多変量解析（判別分析）等で判定結果の要因の度合いを数値化すれば，より実際の暴露状況を反映した解析が可能になると思われる．

初発患者の診断時の排菌量により判定結果を解析した結果，排菌量が３＋のとき陽性が有意に多かった．また，IFN-γ値が 2.0IU/mL 以上では３＋の占める割合が高い傾向が見られた．排菌量が±でも高い IFN-γ値を示す例もあり，一概に初発患者の排菌量が多いほど IFN-γ値が高いとはいえないが，宿主の免疫応答の強さは初発患者の排菌量と関連していると考えられる．

再検査例の判定結果では，判定保留または陽性からの陰性化例が 28 例見られた．このうち１例は初回検査で陽性であったが約２か月後の再検査で陰性化した．陰性または判定保留からの陽性化（陽転）は，初回検査時がウインドウ期にあたっていた可能性も考えられるが，１～２か月の比較的短期で陰性化する現象は全国的にもデータは少ない．QFT 検査の原理は結核菌に対する細胞性免疫応答であることから，宿主内での菌の動態による免疫応答の消長や，感染の早期解消の影響について検討されており[3]，感染即ち生涯陽性であるとは限らない．今回の陰性化は感染の早期解消を現している可能性がある．

また，IFN-γ値の主要な変動要因として測定変動，検査手技による変動，及び採血日の違いによる個体内変動[4]がある．再検査例では判定結果の変化だけに着目するのではなく，これらの IFN-γ値の変動幅も考慮する必要がある．

再検査例は事例数が少ないため，対象者属性や排菌量が再検査結果に与える影響について解析することはできなかったが，事例数を増やして検討する必要がある．

今後も接触者健康診断における QFT 検査について，対象者の選定及び結果の総合的な判断の一助となるようデータの蓄積と解析を進めていきたい．

５　ま　と　め

2010 年６月から 2012 年３月までに実施した QFT-3G 検査 1,385 件について解析した．

対象者年代別では 60 代以上で陽性が有意に多かったが，高齢者では既感染による陽性が含まれる．

対象者属性別では，初発患者と直接的な接触機会が多いほど陽性率が高くなる傾向がみられた．また，初発患者の排菌量が３＋のとき対象者の陽性が有意に多く，IFN-γ値は 2.0IU/mL 以上において割合が高くなる傾向がみられた．

初回検査が陽性で約２か月後の再検査で陰性化した１例は，感染後の宿主の免疫力が関係する可能性がある．

今後も県域保健所から情報を得てデータの蓄積と解析を進めていく．

文　　献

１）石川信克，他，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４版），（2010）

２）Mori T,et al.:Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection, Int J Tuberc Lung Dis 11,1021-1025(2007)

３）森亨，原田登之，鈴木公典：現場で役に立つクォンティフェロン TB ゴールドの手引き，公益財団法人結核予防会（2011）

４）クォンティフェロン TB ゴールド(QFT-3G)による測定値の再現性に関して,Cellestis ホームページ（http://198.66.241.52/pdf/TechnoteVariationJPRE.pdf）