

結核接触者健診における QuantiFERON® TB 検査導入の意義

コワ ダアキコ
小和田 暁子*

ハマダ ユキエ
浜田 有希江^{2*}

アオキ マリコ
青木 真里子^{2*}

コオリヤマヨウイチロウ
郡山 洋一郎^{2*}

サカノ ショウジ
坂野 晶司^{3*}

テラニシ アラタ
寺西 新^{4*}

クロイワ キョウコ
黒岩 京子^{5*}

モリ トオル
森 亨^{6*}

目的 QuantiFERON® TB 検査（以下、QFT 検査）は、ツベルクリン反応検査とは違って、過去の BCG 接種の影響を受けずに結核感染を診断できる新しい検査方法である。この QFT 検査を、2005年6月より足立保健所衛生試験所に直営導入し、保健所結核接触者健診における行政検査として実施している。本報告は、その後2006年3月までの実施状況を分析し、検討するものである。

方法 QFT 検査対象者は、2005年6月から2006年3月にかけて、肺結核症患者と接触して接触者健診の対象者となった足立保健所管内に住む区民のうち、QFT 検査を受けることについて同意した者67人である。QFT 検査実施時期は、接触者が感染源である肺結核患者との最終接触後2か月以降である。すべての QFT 検査は足立保健所衛生試験所細菌検査部門で実施した。また、ツベルクリン反応検査もできる限り同時に実施した。

結果 QFT 検査を実施できた接触者総数は67人であった。QFT 検査結果は、陽性が9人、判定保留が5人、陰性が53人であった。このうち、QFT 検査と同時にツベルクリン反応検査を実施できた接触者は48人、そのうち発赤長径が30 mm 以上の者は22人であった。ツベルクリン反応で発赤長径が30 mm 以上の者で QFT 検査が陽性となった者は4人、発赤長径が30 mm 未満であった26人の中で QFT 検査が陽性となった者は5人であった。QFT 検査が陽性となった9人については化学予防を指示した。このように QFT 検査の導入によって、従来のツベルクリン反応検査に比してより精度の高い潜在結核感染の診断が可能になった。

結論 足立保健所では、既存の設備・検査技術を生かして衛生試験所細菌検査部門に QFT 検査を直営導入した。このことにより、QFT 検査の持つ「採血後12時間以内でできるだけすみやかに培養を開始する」という検査制限事項を容易に克服できた。さらに接触者健診の成果としてより精度の高い化学予防対象者の選別が可能になり、保健所の対人保健サービス部門と検査部門の密な連携による保健所機能強化につながった。

Key words : QuantiFERON® TB 検査, 接触者健診, 保健所機能強化, 化学予防

1 緒 言

QuantiFERON® TB 検査（以下 QFT 検査）は、オーストラリアの Cellestis 社で開発され、2005年4月に日本で体外診断薬としてその使用が承認さ

れて、2006年1月には健康保険が適応された新しい結核感染診断のための検査である。QFT 検査の原理は、採血した血液を結核菌特異的なタンパク ESAT-6 と CFP-10 で刺激して、感作リンパ球から放出された遊離インターフェロン γ を ELISA 法で定量的に測定するものである。この QFT 検査がツベルクリン反応検査よりも特に優れている点は、過去の BCG 接種の影響を受けず、検査実施者の測定手技的誤差がないことである。日本は、結核の罹患率からみて、いまだに結核中まん延国であり、BCG 接種を全国民に実施している日本にとって、QFT 検査は結核対策上待望の検

* 葛飾区保健所金町保健センター

^{2*} 足立区足立保健所衛生試験所

^{3*} 台東保健所保健サービス課

^{4*} 東京都教育庁学務部学校健康推進課

^{5*} 足立区足立保健所

^{6*} 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

連絡先：〒125-0042 葛飾区金町 4-18-19

葛飾区保健所金町保健センター 小和田 暁子

査であった。アメリカのCDCは、2005年12月16日に結核感染発見のためのQFT検査使用ガイドラインの中で、QFT検査をツベルクリン反応検査が使われているあらゆる機会ですベルクリン検査の代わりに行うことを勧めた¹⁾。また、日本でも、日本結核病学会予防委員会が2006年5月にQFT検査の使用指針を示し、結核対策へのQFT検査の積極的使用を勧めている²⁾。近年、大規模な結核集団感染発生時の接触者健診においてQFT検査を導入することにより、過剰な予防内服を節減できたことが多々報告されている³⁻⁵⁾。

足立区は東京都下の特別区23区の1区として東京の北東部に位置し、その人口は約62万人である。保健所は区内に1つ、足立保健所があり、その保健所の組織の中に衛生試験所がある。足立区の結核罹患率は10万人あたり34.1(2005年)であり、ここ数年ゆるやかな減少が続いている。足立区の結核罹患率は、同年の全国の結核罹患率22.2、東京都の結核罹患率29.9に比べて明らかに高い。足立区の結核の傾向として、20歳代・30歳代の割合が高く、東京都全体と同じである。

足立保健所で実施されている接触者健診は、5つの保健総合センターで管轄地域を分けて行われ、それぞれの担当医師が、「保健所における結核対策強化の手引き」⁶⁾に基づいて接触者健診の方針を決定している。2005年は905人の接触者健診を実施した。そのうち、138人に対してツベルクリン反応検査を実施し、その中から23人に対して化学予防を指示した。

足立保健所は、2005年6月より、全国の保健所に先駆けて、既存の設備・検査技術を生かすと同時に、接触者健診の精度を上げることにより接触者健診における区民の負担を減少し、区全体としての医療費を削減するために、QFT検査を足立保健所衛生試験所細菌検査部門に直営導入した。その後2006年3月までの実施状況を分析し、結核接触者健診におけるQFT検査導入の意義について、考察を加えて検討した。

II 対象と方法

1. QFT検査対象者と実施時期

QFT検査対象者は、2005年6月から2006年3月にかけて、肺結核症で新たに登録された患者の接触者である足立保健所管内の区民のうち、

QFT検査に同意した者67人である。年齢は「保健所における結核対策強化の手引き(第3部:積極的疫学調査)」⁶⁾のツベルクリン反応検査対象者に関する基準に基づき原則として29歳までとしたが、30歳以上の者も一部含めた。対象者にはできる限りQFT検査とツベルクリン反応検査の両方を実施するようにした。

検査実施時期は、検査対象者と感染源である肺結核患者との最終接触後2か月以降とした。

2. 検査実施方法

QFT検査の採血及びツベルクリン反応検査については、保健総合センターで実施した。ツベルクリン反応検査は、一般診断用精製ツベルクリンを用い、規定量のPPDを皮内に注射し、48時間後にその反応の強さを発赤長径と硬結長径で測定し、副反応も合わせて観察した。なお、ツベルクリン反応陽性者全員について、胸部X線検査を実施して異常がないことを確認した。QFT検査は、保健総合センターで採血後、その検体を衛生試験所に運搬して速やかに培養した後、衛生試験所で測定した。

3. 衛生試験所におけるQFT検査の実施体制

今回、当保健所衛生試験所細菌検査部門にQFT検査を直営導入した。QFT検査の精度管理として、衛生試験所では以下4点を実施している。1)検査導入時に、QFT検査の日本での開発を指導してきた結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター免疫検査科にQFT担当検査技師1名を派遣し、技術訓練を受けさせた。2)導入後、同研究所の外部精度管理を1回受け、QFT検査測定結果の精度について確認した。3)内部精度管理として、測定時毎回標準曲線の検証を行い、その相関係数が妥当であることを確認した。4)判定保留のケースについては必ず再検査して、その検査結果の妥当性について再確認した。

III 結 果

1. QFT検査対象者の特性

保健所にQFT検査が導入された時点から2006年3月までの間に区外で登録された44人も含めて新たに足立区で接触者健診の対象となった結核患者は223人であった。今回、QFT検査を行った感染源となった初発肺結核患者31人について1人以上の接触者健診が実施され、この中には、区外の

初発患者にかかる接触者健診の依頼分も含まれる。

QFT 検査被験者総数67人の所見では、性別は男性が25人 (37.3%)、女性が42人 (62.7%)、年齢は8歳から56歳までにわたり (平均22.4歳)、分布は8~9歳8人 (11.9%)、10~19歳20人 (29.9%)、20~29歳26人 (38.8%)、30歳以上13人 (18.5%)、40歳以上1人 (1.5%) であった。BCG 接種歴は、「有」が55人 (82.1%)、「無」が3人 (4.5%)、「不明」が9人 (13.4%) であった。

2. QFT 検査結果

QFT 検査結果は、陽性が9人 (13.4%)、判定保留が5人 (7.7%)、陰性が53人 (79.2%) であった。表1に QFT 陽性者9人の主な所見を示した。陽性者の性別は、男性が7人 (77.8%)、女性が2人 (22.2%)、年齢分布は、9歳が1人 (11.1%)、10~19歳が2人 (22.2%)、20~29歳が5人 (55.5%)、31歳が1人 (11.1%) で、平均年齢は21.4歳であった。すべてが BCG 接種歴「有」であった。

3. ツベルクリン反応検査結果

QFT 検査対象者67人中ツベルクリン反応検査が実施できた者は48人 (71.4%) であった。男性17人 (35.4%)、女性31人 (64.6%)、年齢分布は8~9歳6人 (12.5%)、10~19歳18人 (37.5%)、20~29歳19人 (39.6%)、30歳以上5人 (10.4%) で、平均年齢は19.8歳であった。

4. ツベルクリン反応検査結果と QFT 検査結果との比較

ツベルクリン反応検査被験者48人のうちツベル

クリン反応検査の発赤長径が30 mm 以上の者は22人であった (表2)。これらツベルクリン反応強陽性者中 QFT 検査が陽性となったものは4人 (22人中18.2%) であった。一方、ツベルクリン反応検査被験者中発赤長径が30 mm 未満であった者は26人で、この中に QFT 検査陽性者が5人 (26人中19.2%) であった。これら QFT 検査陽性者には化学予防を指示した。また、ツベルクリン反応検査の発赤長径が30 mm 以上でも QFT 検査が陽性でない者には化学予防は指示しなかった。

5. 感染源となった初発肺結核患者の特性

QFT 検査が陽性となった接触者9人の感染源となった初発肺結核患者の実数は8人であり、その中の1人の肺結核患者 (40歳、男性、治療開始時の病型 b II 3、喀痰塗抹ガフキー3号、感染危険度指数 (喀痰塗抹号数×咳の持続期間(月)) 24、接触者は職場の同僚) が2人の接触者の QFT 検査結果を陽性にした (表1)。QFT 検査が陽性となった接触者9人の感染源となった肺結核患者8人はすべて有空洞例であった。またこれら初発肺結

表2 ツベルクリン反応検査発赤長径別 QFT 検査結果

発赤長径	陽性 (人)	判定保留 (人)	陰性 (人)
0~9 mm	0	0	2
10~19 mm	4	0	10
20~29 mm	1	1	8
30 mm~	4	2	16

表1 QFT 検査陽性者一覧表

番号	年齢 (歳)	性別	BCG 接種歴	ツ反発赤長径 (mm)	接触関係	感染源治療開始時病型	感染源治療開始時喀痰塗抹号数	感染危険度指数
1	21	女	有	15	クラスメイト	b II 3	8	24
2	31	女	有	16	同居家族	r II 1	2	2
3	28	男	有	76	職場同僚	b II 3	3	24
4	15	男	有	19	同居家族	b II 3	9	36
5	18	男	有	50	職場同僚	b II 3	7	7
6	27	男	有	27	通所	b II 2	10	70
7	9	男	有	50	同居家族	r II 1	2	0
8	24	男	有	10	同居家族	r II 1	1	0
9	20	男	有	40	職場同僚	b II 3	3	24

核患者8人のうちの2人が問診上咳をしていなかったと答えており、感染危険度指数が0であった。

IV 考 察

1. QFT 検査の保健所直営導入が接触者健診にもたらす効果について

QFT 検査の保健所直営導入が接触者健診にもたらす効果として、3つ挙げられる。第1に、衛生試験所でQFT 検査を直営実施することにより、QFT 検査の持つ「採血後12時間以内でできるだけすみやかに培養を開始する」という検査制限事項を容易に克服することができた。このことにより、保健所で接触者健診の対象者となった区民に対して、結核菌診断精度の高い接触者健診体制を提供できた。

第2に、保健所で実施している接触者健診を円滑に実施するととどまらず、保健サービス部門と検査部門の連携を通して、保健所機能強化につながった。区内接触者健診におけるQFT 検査の実施にあたっては区の結核対策業務の一部として予算計上するのみならず、東京都・近隣地域の行政機関や区内医療機関からのQFT 検査依頼についても、2006年の4月から保険点数410点の8割、すなわち1検体3,280円で応じている。QFT 検査の直営導入により、地域の保健医療へ直接貢献が期待できる。第3に、従来のツベルクリン反応検査のみの方法でツベルクリン反応検査の発赤長径が30 mm 以上であったために化学予防対象となるはずの接触者数は22人であったが、今回QFT 検査を追加実施することにより、その22人の中でQFT 検査が陽性となった4人についてのみが化学予防対象者となった。このことは、ツベルクリン反応検査と比較してQFT 検査は化学予防を18.2%に縮減できたことを意味する。また、ツベルクリン反応検査の発赤長径が30 mm 未満だったがQFT 検査が陽性となった接触者5人についても化学予防対象者としたが、今回QFT 検査を実施することにより、新たに潜在結核感染者を発見できた。このことはQFT 検査の診断パフォーマンスから当然期待されることであるが、私たちの限られた経験からもそれを確認することができた。一方このことは、従来行われてきたツベルクリン反応検査で「発赤長径30 mm 以上」という化学予防の指示基準が必ずしも最適ではないこ

とを改めて示しており、いまやツベルクリン反応検査に代わってQFT 検査を実施すべきであると考ええる。

2. QFT 検査の限界と制約について

まずQFT 検査の限界として感度・特異度の問題がある。未治療結核患者及び健常者のQFT 検査(カットオフ値 0.35 IU/mL 以上)について、その感度が89%で、特異度が98%であったこと、ツベルクリン反応検査で発赤長径10 mm 以上を基準にした場合のツベルクリン反応検査の感度は91%で、特異度は35%であったことが報告されている^{7,8)}。従来の成績ではツベルクリン反応検査の感度は95%前後と言われている。ただし、ツベルクリン反応の判定に硬結を採用している諸外国の結核患者での観察では、QFT 検査のほうがツベルクリン反応検査よりも感度が高いという報告もある⁸⁾。これらは結核患者におけるツベルクリン反応/QFT 陽性率に基づく議論であり、潜在結核感染において同様のことが成立する保証はない。潜在結核感染のgold standardがない現実では、歴史的にツベルクリン反応検査がそうであったように、QFT 検査においても間接的証拠を積み重ねていく他はなく、したがって当面はQFT 検査の感度については十分慎重に考えておくべきである。とくに免疫状態、潜伏期間との関連を考慮すればなおさら慎重な解釈が必要である²⁾。なお、Higuchi らは91人のツベルクリン反応検査が陽性でQFT 検査が陰性となった高校生について、3.5年間以上追跡調査しても活動性結核症を発病しなかったことを報告している⁹⁾。また、日本結核学会化学予防委員会はQFT 検査使用指針の中で陽性基準とは別にインターフェロン- γ 放出量が0.10 IU/mL 以上0.35 IU/mL 未満の場合に日本独自で「判定保留」を設定することを推奨した。これは、あらかじめ状況証拠などから感染を受けている可能性が大きい被験者において、既感染として対応することが望ましいことに即して設定するものであった²⁾。衛生試験所では、この判定保留の場合に精度管理上の点からも必ず再検査を実施している。次にQFT 検査の制約として経費の問題がある。森らは保健所の接触者健診にツベルクリン反応検査の代わりにQFT 検査を導入する際の経費効果分析を行い、化学予防と発病した結核の治療の経費まで考慮すると、QFT 検査の値

段が5,000円程度以下であれば、QFT検査をどのような方式で用いるにせよツベルクリン反応検査単独での健診に比して対経費効果的であると報告している¹⁰⁾。予防行政と医療部門が縦割りに分離されている日本ではこのような包括的な判断は困難な面があるが、この分析で考慮外になっている経費と平行する過剰な発病や予防投薬に伴う住民の苦痛も合わせて考え、本検査の積極的な適用に対して本来的な意思決定がなされるべきである。

V 結 語

足立保健所では、既存の設備・検査技術を生かして衛生試験所にQFT検査を直営で導入することにより、QFT検査の持つ「採血後12時間以内でできるだけすみやかに培養を開始する」という検査制限事項を克服した。このことにより、QFT検査を保健所結核接触者健診に積極的に導入することが可能となり、保健所機能強化につながった。EBMに基づいた今後の日本の結核対策において、QFT検査はツベルクリン反応検査に代わって大きく貢献すると考える。

この稿を終えるにあたり、QFT検査を足立保健所衛生試験所に直営導入する際に、技術的ご指導及び精度管理をいただいた結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター免疫検査科原田登之氏、樋口一恵氏に、また、貴重な資料をご提供いただいた株式会社日本ピーシーサプライ菅野学氏、関口栄氏に心から感謝いたします。

(受付 2006.10.10)
(採用 2007. 6.18)

文 献

- 1) Mazurek GH, LoBue P, Iademarco MF, et al. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR 2005; 54: 49-55.
- 2) 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.
- 3) 原田登之, 森 亨, 戸野真司, 他. 集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON® TB-2Gの有効性の検討. 結核 2004; 79: 637-643.
- 4) 船山和志, 辻本愛子, 森 正明, 他. 大学での結核集団感染における QuantiFERON® TB-2Gの有効性の検討. 結核 2005; 80: 527-534.
- 5) 宮下裕文, 樋口一恵, 東山典子, 他. 接触者健診における全血 IFN- γ アッセイを用いた結核感染の診断—QFT-2Gを用いた検討—. 結核 2005; 80: 557-564.
- 6) 森 亨. 保健所における結核対策強化の手引き. 森 亨, 編. 東京: 結核予防会, 2000.
- 7) 原田登之, 樋口一恵, 関谷幸江, 他. 結核菌抗原 ESAT-6 および CEP-10 を用いた結核感染診断法 QuantiFERON® TB-2G の基礎的検討. 結核 2004; 79: 725-735.
- 8) Pai M, L Riley LW, Colford Jr JM. Interferon- γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2004; 4: 761-776.
- 9) Higuchi K, Harada N, Mori T, et al. Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. Respiriology 2007; 12: 88-92.
- 10) 森 亨, 原田登之. 接触者健診における QuantiFERON® TB-2G による感染診断の経費効果分析. 結核 2005; 80: 675-686.

Utility of QuantiFERON[®] TB-2G for tuberculosis contact investigations in public health services

Akiko KOWADA^{*}, Yukie HAMADA^{2*}, Mariko AOKI^{2*}, Yoichiro KORIYAMA^{2*},
Shoji SAKANO^{3*}, Arata TERANISHI^{4*}, Kyoko KUROIWA^{5*} and Toru MORI^{6*}

Key words : QuantiFERON[®] TB-2G, tuberculosis contact investigation, public health service, chemoprophylaxis

Objective The objective of the present study was to examine the utility of QuantiFERON[®] TB-2G (QFT) in tuberculosis contact investigations performed by a public health center.

Methods Adachi City Public Health Center, Tokyo, started using QFT in its laboratory service in June, 2005. The results of QFT, as well as tuberculin skin tests (TSTs) performed in tuberculosis contact investigations in the 10 month period since then were here analyzed. QFT was carried out for 67 contacts two months after their last contact with the index case. TST was given simultaneously.

Results Of the total of 67 contacts investigated during the period, 9 were positive for QFT, 5 were doubtful positive, and the remaining 53 were negative. Among 48 subjects tested with TST, 22 had strong reactions with erythema ≥ 30 mm, out of which 4 were positive for QFT. In addition, there were 5 QFT-positives among the remaining 26 with weak tuberculin reactions. These 9 subjects with positive QFT were indicated for chemoprophylaxis.

Conclusions Adachi City Public Health Center is pioneering the application of new technology for detection of latent tuberculosis infection in contact investigations of the inhabitants. As expected from trial findings, QFT was shown to be a useful tool in a practical setting for the purpose of detecting TB infection, with greater accuracy than with TST, independent of the history of BCG vaccination. This approach can help avoid both over-diagnosis and under-diagnosis.

* Katsushika City Kanamachi Community Health Center

^{2*} Adachi Public Health Laboratory

^{3*} Taito Public Health Center, Health Service Section

^{4*} Tokyo Metropolitan Office of Education, School Affairs Division, School Health Care Promotion Section

^{5*} Adachi City Public Health Center

^{6*} Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases