

クオンティフェロン TB-2Gを用いた 医療従事者の結核健診



QFT

クオンティフェロン® TB-2G

Changing the way the world looks at TB

医療従事者(HCW)の結核リスク

医療従事者は職業上、結核患者に接触する機会が多いことから結核感染リスクが高い。日本における結核病床を有する病院において結核の罹患率は、100,000人あたり約70であった(一般人口の発生率の約3倍)^[2]。

医療以外の職業に従事している人の結核罹患率を1として比較した時、女性看護師の相対危険度は1987年の2.1から2004年には4.3まで増加し、男性看護師では1987年の2.4から2004年には3.8まで増加した。この報告によると、看護師の結核は約80%が職場において感染を受けたと推定している^[3]。

BCG接種が医療従事者の結核感染検査に与える影響

最近まで日本人は幼児期にBCG (bacillus-Calmette-Guérin) 接種を受けてきた。小中学生の時には、ツベルクリン反応検査(TST)が陰性であった場合1回以上のBCG接種を受けた。日本人の医療従事者を対象とした臨床試験では、医療従事者の90%以上がBCG接種を受けていることが認められた^[2,4]。医学生、看護学生、および医療系学生が臨床試験に参加する時、あるいは医療従事者が雇用される時などにおいて、TSTが陰性であった場合、BCG接種を受けることもある。したがって、医療従事者の多くは2回以上のBCG接種を受けている可能性が高い^[4]。

BCG既接種者およびまたは非結核性抗酸菌に曝露したことがある人では、TST結果が陽性になることはよく認められている。報告によれば、BCGによって20~60%の症例でTSTが偽陽性反応である可能性を認めた^[5,7]。BCG既接種者に対して結核感染を検出するためにTSTは限界があるため、医療従事者の健診で実施されるTSTの有用性は低い。

日本人医療従事者の結核検査

日本において標準的なTSTあるいは二段階法TSTは、医療従事者採用時の健診の検査のひとつとしてまだ用いられている。過去に何度かTSTを受けている医療従事者は、TSTに対するブースター現象が起きている可能性がある。ところが院内感染対策として、依然としてTSTが健診に用いられている。TST陽性率は、BCG接種を受けた医療従事者で特に高いことから、結核の院内感染対策としてTSTを用いる事の有用性は低い。

ほとんどの日本の病院の健診において活動性結核の発見には専ら胸部X線検査が行われている。一部の施設は、年2回の胸部X線検査を実施している^[1]。胸部X線検査は確かに利点を有するもののコストがかかり、潜在性結核感染は検出できない。さらに、報告によれば、X線検査により発癌リスクが増加し、日本では75歳までの累積発癌リスクの約3.2%は健診時のX線検査が原因と考えられ、これは年間の追加発癌症例として約7587例に相当するという^[15]。

クオンティフェロン® TB-2Gについて

QFTとは？

- クオンティフェロン® TB-2G (QFT)は、結核菌の感染に対する免疫応答を検出する血液検査である。TSTの代替となる新たな検査法であるこのQFTはTSTに比し高い正確性、信頼性、効率性を有する。それは、QFTは、主として*M. tuberculosis* だけが産生する特定のタンパクを測定に使用しているためである。これらのタンパクはすべてのBCGワクチン製剤や主たる非結核性抗酸菌(NTM)にはない(ただし、*M. kansasii*, *M. marinum*, 及び*M. szulgai*には存在する)^[6]。これが、QFTの高い特異度と感度(下表)を有し、QFTの結果が陽性であれば*M. tuberculosis* 感染が高い確度で予測可能となる

	QFT	TST
特異度 ^[4]	>99% (カットオフ: 0.35 IU/mL)	40.5% (カットオフ: 硬結10mm)
感度 ^[7]	89%	65.8% (カットオフ: 硬結5mm)

「QFT-G [QuantIFERON TB-2G]は活動性およびLTBI[潜在性結核感染]の両方を高い感度と特異度で検出し、医療従事者の健診用の検査として有用であろう。*M. tuberculosis* の真の感染を検出できるため、感染対策に関与する臨床医が検査の正確性について心配することなく措置を講じることができ、また重要なことは、潜在性結核感染者が特定され、無用な予防内服を削減できる。」^[2]

QFTの特徴

QFTの特徴	TSTの限界
BCG接種に影響されない ^[7]	過去のBCG接種に影響される
ほとんどの非結核性抗酸菌に影響されない ^[8]	非結核性抗酸菌感染による偽陽性反応
1回だけの来訪で済む—時間を節約でき、検査の実施率を改善できる。	検査手順がTSTの実施率に影響を与える ^[9] <ul style="list-style-type: none">TST測定のための被検者の2度目の来訪は非効率で、被検者への大きい負担手順を守れない被検者に対して再検査が必要
客観的 <ul style="list-style-type: none">結果解釈時の測定者間の変動がない	測定(発赤、硬結)は主観的 <ul style="list-style-type: none">測定者間の結果の不一致率が高い。測定対象群のリスクに応じてカットオフが異なる。硬結の測定が難しい^[10]
ブースター現象がない <ul style="list-style-type: none">二段階検査の必要性がない。	健診には二段階法が必要である(4回の来訪が必要)

医療従事者への結核感染対策にはQFTはTSTより適している

- QFTは化学治療すべき真の潜在性結核感染者を選別できる
QFTは、集団感染時の接触者が結核を発症することを予測するうえでTSTより6倍正確性が高いことが報告された。これは、現在、結核の発病を予防する上で、TSTは治療すべき人を見落とす可能性があることを意味している^[12]。QFTによって医療関係者の時間と労力を節約でき、化学療法副作用リスクが軽減される。
- 1回の来訪に必要な時間を節約
- ブースター現象がなく二段階法は必要ない
- TSTに比べて高い感度と特異度
- TSTの偽陽性に伴う費用、リスク、及び追加検査(例えば、胸部X線検査や不必要なイソニアジドを予防内服する場合の肝臓障害など)の軽減^[13]

QFTはどのように機能するか？

QFTは標準的な実験器具を所有している検査室でできる検査である。被検者の細胞性免疫反応を*in vitro*で測定する。被検者が結核感染していればT細胞は結核菌に感作されているので、結核菌が産生するペプチドによる刺激に対してこの感作T細胞が応答してインターフェロン- γ (IFN- γ) を分泌する。QFTで使用されるペプチドは、*M. tuberculosis*が産生するものと同等であり、これはBCGやほとんどの一般的な非結核性抗酸菌は産生しない。T細胞が産生するIFN- γ の量は、酵素免疫測定法(ELISA)で測定される。IFN- γ 濃度が検査のカットオフを超えていれば、陽性結果となり、被検者が*M.tuberculosis*に感染している可能性が非常に高い。

QFTはどんな場面で使用できるか？

日本結核病学会(JST)と米国疾病予防管理センター(CDC)のガイドラインには、QFTは医療従事者の健診及び結核の集団感染時の接触者健診など今までTSTが使用されてきた場面において使用できることが述べられている^[1,14]。

検査はどんな手順で、必要なものは？

被検者から採取した血液検体を検査室に送付し、検査に供する。QFT検査の実施に必要な器具と機器は通常ほとんどの検査室で既に使用されているものである。

検査を受ける際のリスクはどのようなものか？

他の通常の血液検査のリスクと同様であり、採血する際の被検者の多少の不快感もまた他の通常の血液検査と同様である。

QFT検査結果はどのように解釈されるか？

結核感染が疑われる被検者は、疫学的、病歴、及び臨床所見を総合的に考慮して診断されるが、QFT結果は重要な所見である。

- QFT結果が陽性であれば、結核感染の可能性が高いことを示唆する。しかし、結果は最近の感染と昔の感染、あるいは潜在性と活動性結核の区別はできない。
- QFT結果が陰性であれば、結核感染の可能性が低いことを示唆する。
- 判定不可 – 稀に結果が解釈できないことがあるが、この場合には詳しい検討や再検査が必要になる。これは、検体の取扱不備の可能性や患者が免疫不全状態にある可能性を示している。このような時には結核感染を除外することも確定することもできない。免疫不全状態にある人は通常TSTでは陰性である。
- 日本では、判定保留(グレイゾーン、0.1–0.35IU/mL未満)がある。この判定保留の被検者は、結核感染の割合が高い集団に属していた、あるいは感染力の強い結核患者に長期間接触しているなどの状況等を考慮して陽性と推定する^[1]。

潜在性結核感染(LTBI)とは？

潜在性結核感染とは、ある人が体内に結核菌を有しているものの、結核の症状を引き起こしていない状態をいう。潜在性結核感染と診断されれば、将来、結核を発症する可能性がある。したがって、潜在性結核感染ための治療が必要とされる。

日本人医療従事者におけるQFTを用いた検討の概要

文献	主な知見
<p>Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2006; 27:442-8.</p>	<p>医療従事者の結核感染に関する既知のリスクファクターとの相関性をQFTとTSTで評価した。東京の370床の総合病院の医療従事者332人(95%がBCG既接種)において、TSTとQFTで検査を行った。医療従事者の9.9%(332人中33人)のみがQFT陽性で、93.1%(304人中283人)がTST陽性(硬結径10mm以上)であった。QFT陽性結果は潜在性結核感染に関するリスクファクター(年齢、結核病棟での勤務、及び結核外来での勤務)と有意な相関を認めたが、TSTでは相関を認めなかった。</p>
<p>Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mazurek GH, Tsuyuguchi I. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma based assay using new antigens. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2004; 170:59-64.</p>	<p>結核感染リスクが低い日本人看護学生213人に対しQFTとTSTを実施した。結果では、学生の98%がQFT陰性で、35%のみがTST陰性(硬結径10mm以下)であった。QFTの感度は89%、特異度は98%、TSTの感度は65.8%(カットオフ 硬結径5mm)、特異度は35.4%(カットオフ硬結径10mm)であった。</p>
<p>Hotta K, Ogura T, Nishii K, Kodani T, Onishi M, Shimizu Y, Kanehiro A, Kiura K, Tanimoto M, Tobe K. Whole blood interferon-gamma assay for baseline tuberculosis screening among Japanese healthcare students. <i>PLoS ONE</i> 2007; 2:803.</p>	<p>医学課程に入る直前の結核既感染リスクが低いと考えられる医学生、看護学生および歯学生合計207人について検討した。潜在性結核感染に関するQFTの特異度は、99.5%であるのに対し、TSTの特異度は、カットオフが硬結5mm以上、硬結10mm以上および硬結15mm以上を用いるとそれぞれ17.6%、40.5%および73.2%であった。この学生207人中、193人(93%)が過去にTSTを受け、190人(92%)が過去にBCG接種を受けていた。</p> <p>この検討結果より、BCG接種を受けた既感染リスクが低い人に対してTSTの特異度が非常に不良であることが示された。QFTは医療従事者の潜在性結核感染の検出に有効であること、またTSTはBCG既接種の医療従事者には不適であることが示された。</p>
<p>Kobashi Y, Obase Y, Fukuda M, Yoshida K, Miyashita N, Fujii M, Oka M. Usefulness of QuantiFERON TB-2G, a diagnostic method for latent tuberculosis infection, in a contact investigation of health care workers. <i>Intern Med</i> 2008; 46:1543-9.</p>	<p>109人の医療従事者における接触者健診でQFTとTSTが使用された。QFT結果とコンタクトスコア(喀痰塗抹標本中の結核菌数から算出した感染力×接触期間)間で相関を認め、TST結果とコンタクトスコア間は相関を認めなかった。QFT陽性者5人(3%)にのみイソニアジドの投与を施行し、他のTST陽性でQFT陰性の医療従事者45人には施行しなかった。</p>

参考文献

1. クオンティフェロン TB-2Gの使用指針, 結核. 2006; 81:393-7.
2. Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:442-8.
3. 大森正子, 星野齊之, 山内祐子, 内村和広. 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.
4. Hotta K, Ogura T, Nishii K, Kodani T, Onishi M, Shimizu Y, Kanehiro A, Kiura K, Tanimoto M, Tobe K. Whole blood interferon-gamma assay for baseline tuberculosis screening among Japanese healthcare students. *PLoS ONE* 2007; 2:803.
5. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1192-204.
6. Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, Rosenkrands I, Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun* 1996; 64:16-22.
7. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mazurek GH, Tsuyuguchi I. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:59-64.
8. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356:1099-1104.
9. Joseph HA, Shrestha-Kuwahara R, Lowry D, Lambert LA, Panlilio AL, Raucher BG, Holcombe JM, Poujade J, Rasmussen DM, Wilce M. Factors influencing health care workers' adherence to work site tuberculosis screening and treatment policies. *Am J Infect Control*. 2004; 32:456-61.
10. Kendig EL Jr, Kirkpatrick BV, Carter WH, Hill FA, Caldwell K, Entwistle M. Underreading of the tuberculin skin test reaction. *Chest* 1998; 113:1175-7.
11. QuantiFERON®-TB Gold Package Insert, reviewed and approved by the FDA.
12. Diel R, Lodenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive Value of a Whole-blood IFN- γ Assay for the Development of Active TB Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1164-70.
13. Nienhaus A, Schablon A, Le Bâcle C, Siano B, Diel R. Evaluation of the interferon-gamma release assay in healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2008; 81:295-300.
14. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54 (RR-15):49-55.
15. Berrington de González A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*. 2004; 363:345-51.

問い合わせ先

株式会社日本ビーシージーサプライ
〒112-0006
東京都文京区小日向4-2-6
Tel: 03 5800 5311
Fax: 03 5800 5308

Cellestis Asia 株式会社
〒107-6012
東京都港区赤坂1-12-32
アーク森ビル12階
Tel: 03 4360 9245
Fax: 03 4360 8469
Email: quantiferon@cellestis.com