トピックス

Ⅲ. 新興・再興感染症

2. “QFT”時代の結核診療と対策—新しい結核感染診断検査を臨床にどう生かすか—

伊藤 邦彦

要 旨

現在日本ではQFT検査はほぼツベルクリン検査以外では唯一の結核感染診断検査で、その感度は80～85%、特異度は98～99%前後である。QFT登場により、接触者の臨床はかなり負担が軽減された。しかし感染診断に過ぎず感度も不十分であるため、活動性結核の診断において決めてになるような検査ではなくあくまで判断材料の一つと考えるべきである。院内感染対策での職員管理におけるQFT検査においては未解決の問題も多い。

〔日内会誌 101：3149～3153, 2012〕

Key words 結核, QFT, 感染診断

1. QFT検査登場の意義

これまで、活動性結核に罹患してはいない者において、結核菌に既に感染しているかどうかを調べる感染診断検査としてはツベルクリン検査しか存在しなかった。一方で、ツベルクリン検査が結核感染診断として有用であることは多くの疫学的検討から支持されてきた。

しかしツベルクリン検査にはいくつかの短所が指摘され続けてきたのも事実である。たとえば、薬液の皮内接種の手技に差が出やすく、発赤および/または硬結の測定にばらつきが出やすいこと、48～72時間後の判定であるため患者は

1つの検査のために2度来院する必要があるツベルクリン抗原の皮内接種は受けても判定を受けないままになってしまう場合が往々にしてあることなどである。しかし最大の難点是非結核性抗酸菌やBCG (*basille de Calmette et Guérin*) 菌とのcross-reactionの問題である。特にBCG既接種者(中でも新生児期以降の接種や再接種者)ではBCG菌抗原が殆ど結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)と同一で強いcross-reactionは不可避であり、これらBCG既接種では信頼性のある結核感染診断は不可能といってよいくらい困難である。特に日本ではこの問題は結核感染診断においてはツベルクリン検査の致命的欠点といってもよかった。

公益財団法人結核予防会結核研究所臨床疫学部

Infectious Diseases: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: III. Emerging and Re-emerging Infectious Diseases; 2. Control and medical care of tuberculosis in “QFT” era.

Kunihiko Ito: Japan Anti-Tuberculosis Association, Research Institute of Tuberculosis Department of Epidemiology and Clinical Research, Japan.

トピックス

BCG既接種者においても、結核菌に感染したかどうかを信頼に足る確度をもって検査する手段は、長い間待ち望まれていたものである。こうした検査に必要とされるのは、結核菌に存在しBCG菌や非結核性抗酸菌には存在しない、強い抗原性を有する抗原の発見である。この待ち望まれた抗原が、現在市販されているinterferon- γ releasing assay (IGRA) で使用されているRD-1 抗原である。市販されているIGRA検査キットにはELISPOT法によるT-SPOT TB[®] (Oxford Immunotec) とクオンティフェロン[®] TBゴールド (セレスティス/以下QFT) があるが、我が国で市販され保険適応が認められているのは後者のみである。

QFT検査が登場して診療面で一番大きく変わったのは、感染性結核患者に暴露された接触者の臨床（日本では多くの場合接触者の臨床は保健所医師が対応している）であろう。これまでツベルクリン検査を用いていた接触者検診では多くの不確定さを残しながらなんとかやっていかざるを得ない状況であったが、QFT検査登場以降は接触者検診での判断の不確定さがかなり軽減されたのは事実であろう。

また、QFT検査登場と前後して、「結核菌の感染とは何か？」といった基本的問題も見直されるようになっていく（無論かならずしもQFTのみが原因というわけではないが）。これまで感染診断検査としてはほぼツベルクリン検査しか存在しなかったため、結核菌感染の本態に関する概念形成も強くツベルクリン検査の振る舞いに影響されざるを得なかったためであろう。以前は「結核菌に感染すれば殆どの場合一生の間既感染状態に留まる」と想像されてきたが、実際には結核菌による一過性感染といった現象がかなりの頻度で起こり得るのではないかという説もなされている。またQFT検査陽性で診断されるような「潜在性結核感染症」の本態とは何なのかといった問題も提起されている。たとえ

ば、結核菌暴露未感染状態・潜在性結核感染症・活動性結核の3者は連続した現象であり、これら3者の違いは質的な相違ではなく単に量的な相違に過ぎないのではないかという説などが挙げられる¹⁾。QFT検査の登場と前後して、接触者の臨床以外に結核病学の基本的な考え方にも大きな影響を見ることができるようになると思われる。

2. 感度と特異度

現に活動性結核に罹患している者以外では、結核既感染と判断するgold standardは存在しないため、結核感染診断におけるQFT検査の感度は活動性結核患者での陽性率をもって代替指標としているのが現状である。「潜在性結核感染症」と「活動性結核」でQFT検査の感度が大きく違うという保障はどこにもないが、上記したようにこれら2者の境界が曖昧であることも事実である。QFT検査の活動性結核患者での陽性率については多くの報告や複数のmeta-analysisがあるが概ね80～85%の間にあるようである²⁾。

感度ではなく、実際接触者の臨床でどの程度有用性があるかについては、たとえば結核菌に暴露された多くの接触者にQFT検査を行いその後の発病率の違いを見るのが一番であるが、現在世界中で数千人規模のprospective studyが複数進行中であり、その結果の発表が待たれる。既存データのmeta-analysisでは、接触者等高リスク群のうちQFT陰性者とQFT陽性者の間の発病率には思ったほど大きな違いはないようである。meta-analysisでのincidence rate ratiosは2.11～3.54程度と報告されている³⁾。むしろこれは多くの検討が高蔓延国で行われていることにもよるのかもしれない。QFT検査の登場によって接触者の臨床はかなり負担が軽減されたとは言え、万全完全な検査法でないことも事実であり、本邦でも接触者でQFT陰性でありながらその後結核を発症した例も複数経験されている。

特異度に関しても、gold standardが存在しないため、疫学的に「結核菌既感染の可能性が非常に低いだろう」と推定される集団での陰性率をもって代えている。多くのmeta-analysisでは特異度は良好で概ね98～99%前後とあってよいようである。なお、RD-1抗原をもつ*Mycobacterium kansasii*感染症などではQFT検査で「偽陽性」になる可能性があるが、最近の報告では肺*Mycobacterium kansasii*症でのQFT陽性率は低く50%以下程度ではないかと報告されている。

3. 潜在性結核感染症におけるQFT

潜在性結核感染症治療におけるQFT検査の意義は、QFT検査が感染診断検査であることから明らかである。

QFT検査登場以降特に日本で顕著になった（と推測される）傾向として、成人でも結核菌に暴露されQFT検査が陽性であった場合にたとえ胸部X線写真が正常であっても、胸部CT (computed tomography) を行う医師が増加したであろうことではないかと思われる。活動性結核にたいして潜在性結核感染症治療のような単剤治療を行えば、獲得耐性の危険を冒すことになるため、考え方としては慎重でよく理解できる実践ではある。確かにQFT陽性で胸部X線写真が正常であっても、胸部CTで結核性の陰影ではないかと思われる散布影を見る場合はあり、実際に従来のようにCTなしで潜在性結核感染症治療を開始しイソニアジドに獲得耐性した例は複数知られている。

しかし、上記したように潜在性結核感染症と活動性結核の相違が量的なものに過ぎない可能性があり、またその境界は曖昧であることを考えると果たしてこうした実践が是認され得るものであるかどうかは不明である。

潜在性結核感染症と活動性結核の相違は曖昧であるが、実際面からは、単剤治療で獲得耐性

のリスクが高まる閾値がその境界とするのが妥当であろう。そしてその境界が「CT上で陰影を認めるかどうか」という閾値と同一であるという保障はどこにもない。以前の潜在性結核感染症治療の大規模臨床試験はすべてCTなしで施行されており、特に獲得耐性の顕著な発生を認めていないことからすれば、「単剤治療で獲得耐性のリスクが高まる閾値」は「CT上で陰影を認めるかどうか」の閾値よりもさらに活動性結核側にあることも予想される。また、イソニアジドへの獲得耐性リスクを回避するため、放射線暴露のリスクや、CTでしか指摘し得ない軽微な散布影のみの存在のみでイソニアジド単剤よりも毒性の強い4剤治療のリスクを取ることが妥当な選択なのかについても不明である。少なくとも、上記のような場合に「CTを撮影しなければならない」とまでは言えないと思われる。海外の雑誌でQFT陽性の接触者に胸部CTを推奨する報告（日本かSouth Koreaからのものが殆どである）は、すくなくとも欧米の論者には受け入れ難い考えのようで一蹴に付されているのが現状である。

4. 活動性結核の診断におけるQFT

QFT検査は結核感染診断の検査に過ぎず、感染者のうち「発病（発病の定義自体が曖昧になってはいるが今は問わない）」者は、乳幼児などを除くとおおよそ10%に過ぎない。すなわち、新生児など著しく発病率の高い集団を除けばたとえ若年者であっても結核菌既感染未発病のものは活動性結核患者よりもはるかに多く存在していることになる。また結核菌感染後も少なくとも、少なくない一部の既感染者はQFT陽性のまま推移するだろうとされている。たとえば結核を発病していない60歳代の日本人でのQFT陽性率は10～35%程度と報告されている^{4,5)}。

以上のごく簡単な考察からしても、活動性結

トピックス

核の診断におけるQFT検査の限界は明らかである．すくなくともQFT検査をもって最終的診断根拠とできるような検査ではなく，ましてQFT検査陽性だけをもって眼前の臨床所見を「活動性結核による可能性が極めて高い」と判断するような検査でもない．

逆に活動性結核を除外（rule-out）する検査としても，QFT検査は信頼性に若干欠ける．上記したように活動性結核での感度80～85%程度であり，同様にQFT検査陰性だけをもって眼前の臨床所見を「活動性結核による可能性は極めて低い」と判断する根拠にもならない．米CDCのガイドラインでは「感度が不十分であることからQFT検査陰性のみをもって活動性結核を除外してはならない」と明言している⁶⁾．

多くの邦語論文では成人においても「QFT検査は活動性結核の診断に有用である」としているが，こうした言明ではあくまで「判断の一材料として—たとえば問診や病歴などと同様の臨床判断材料として—有用である」と解釈されるべきものであろう．

5. 院内感染対策におけるQFT

QFT登場以前，結核病学会は結核院内感染対策における職員感染管理として，まず基礎値として2段階ツベルクリン反応を施行し，その後感染リスクの高い職場では毎年ツベルクリン反応を繰り返して可能な限り新規感染を診断し治療することを推奨していた．しかしこれらの手法は，理屈の上では健全な考え方であるが，その院内感染対策における有用性が実証されたことはなかった．

QFT登場以降，結核病学会は従来の意見を翻然と変え「2段階ツベルクリン反応は不正確である」と明言し，「今後はQFT検査を推奨する」と改めた．日本結核病学会予防委員会の文書『医療施設内結核感染対策について』⁷⁾では「雇入れ

時の健康診断に際しては法令に定められた検査項目のほか，QFT検査の実施を推奨する．特に結核患者と常時接触する職場（結核病棟など）で強く勧められる．その他，結核感染の危険度の高い部署においても同様とする．ただし，結核治療歴がある等結核感染の明らかな者は対象としない．雇入れ時のツベルクリン反応（ツ反）検査は推奨しない．QFT検査の適用年齢に関しては，対象年齢の制限は行わない．この雇入れ時のQFT検査結果をベースラインとする．すでに雇われていて雇入れ時のベースラインがない者については新たにQFT検査を行うことが望ましい．行わない場合，明らかに結核患者との接触歴がない者はベースライン陰性として扱う」，「結核患者と常時接触する職場（結核病棟など）では，雇入れ後も定期的なQFT検査の実施が勧められる」としている．文言を見る限り「必ずベースラインのQFT検査を行わなければならない」としているわけではなさそうである．またその後「雇入れ時健康診断時：雇入れ時健康診断または結核診療職場に配置された時点で行うQFT検査で陽性であった者については，最近（概ね2年以内）感染したと思われる場合に潜在性結核感染治療対象とすることを検討する」とし「定期健康診断時：実施したQFT検査が陽性で，かつ以前結核ないし潜在性結核感染の治療歴がなく最近感染したと考えられる者は，事後措置として潜在性結核感染治療の対象とする」としている．

しかし上記の手法によって職員の結核発症がどの程度防止できるのかについては明らかではない．こうした原理的な問題以外にも様々な実際問題も指摘し得る．

まず，QFT検査は一回あたり4,000円程度の高価な検査であり，職員全員にQFT検査を行うことは経営的に体力のある病院でないと困難と推測される点である．

また，ベースラインのQFT値を得たとしても

図. Conversion rate after 1 year in Malaysian Health Care Workers

(文献8のデータより筆者作成)

雇入れ時健康診断時にQFT検査陽性であった場合に、上記にあるように『最近(概ね2年以内)感染した』とし潜在性結核感染治療対象と判断する方法や基準が明確ではない。ちなみに、複十字病院でベースラインQFT陽性(接触者検診事例を除く)職員のうち予防内服をしなかった63名を約250 person・year追跡したが発病なしであった(吉山ら私信)。

さらにベースライン値が陰性であってもかなり「結核菌未感染」とも判断できない。海外の複数の報告でも最初QFT陽性であった医療従事者のうち40%程度がその後陰性化するとされている⁸⁾。これら最初のQFT陽性であった者の殆どがその時点で結核菌既感染であったとすれば、医療職の中にはベースライン値が陰性だが結核菌既感染のものが多く含まれていてもおかしくはない。無論「感染」の概念自体が揺らいでいるのではあるが、従来の古典的な立場を取るとすればこうした医療者に毎年QFT検査を繰り返す意義も、またその後QFTが陽性化した場合の意義も不明と言わざるを得ない。

また、毎年の健康診断でQFT検査を行った場合には、有意な変動幅がわからないため、単にカットオフラインを超え出た場合を単純に陽性化した(感染した)と判断してよいのかどうか不明である。実際に医療職でQFT検査を繰り返

し行った報告を見ると、明らかにカットオフライン付近の『陰性』者ではその後の『陽性』化率は高いようである(図)。米国のある病院での報告では、病院職員の結核感染管理を毎年のツベルクリン反応から毎年のQFT検査に切り替えたところ『新規感染者』が20倍以上になったと報告されている⁹⁾。

さまざまな課題は残るが考え方自体は健全ではあり¹⁰⁾、今後発表されるであろう関連した多くのデータが待たれるところである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Young DB, et al: Eliminating latent tuberculosis. Trends Microbiol 17 (5): 183-188, 2009.
- 2) Diel R, et al: Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. Chest 137 (4): 952-968, 2010.
- 3) Rangaka MX, et al: Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 12 (1): 45-55, 2012.
- 4) Mori T, et al: Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis 11 (9): 1021-1025, 2007.
- 5) 鈴木公典, 他: 高齢者における QuantiFERON-TB 第二世代の検討. 結核 79: 200, 2004.
- 6) CDC: Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR Recomm Rep 54 (RR-15): 49-55, 2005.
- 7) 日本結核病学会予防委員会: 医療施設内結核感染対策について. 結核 85: 477-481, 2010. (<http://www.kekkaku.gr.jp/hp/commit/commit7/Vol85No5P477-481.pdf>, Access: 10/May/2012)
- 8) Yasin SM, et al: Timing and risk factors associated with relapse among smokers attempting to quit in Malaysia. Int J Tuberc Lung Dis 2012 Apr 9. [Epub ahead of print].
- 9) Joshi M, et al: QuantiFERON-TB test for annual screening of healthcare workers: not yet ready for prime time in low-prevalence countries. Infect Control Hosp Epidemiol 32 (5): 518; author reply 518-519, 2011.
- 10) 鈴木公典: 結核第84巻第11号(2009年11月)の短報「病院看護師に対する定期的QFT-2G検査の発病予防効率」について. 結核 85: 211, 2010.