

# クオンティフェロンによる 医療関係者の結核管理

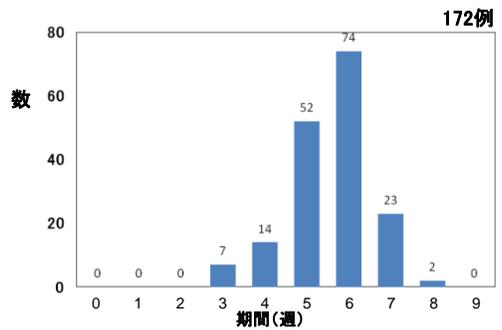
ちば県民保健予防財団  
鈴木公典

- ① はじめに
2. 医療関係者では
3. クオンティフェロン
4. 医療関係者におけるクオンティフェロンの使い方
5. 今までの成績から

## 感染から発病まで

感染から発病までの期間	症 例	%
ツベルクリン反応陽転	～3週	3 5.4%
	～7週	51 91.1%
	8週～	2 3.6%
		56
肺結核	～1年	85 60.7%
	～2年	25 17.9%
	～6年	27 19.3%
	7年～	3 2.1%
		140

## 感染からツ反陽転までの期間



MENZIES : Interpretation of Repeated Tuberculin Tests Boosting, Conversion, and Reversion. Am J Respir Crit Care Med Vol 159,pp15-21,1999

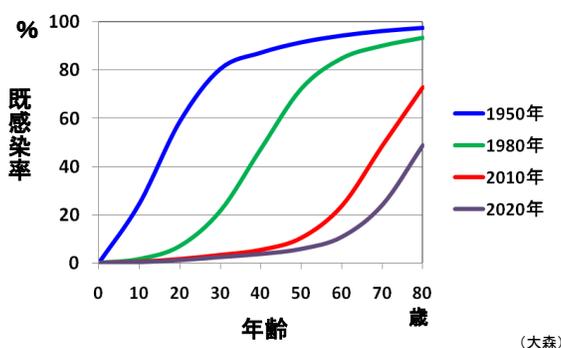
- 感染と発病は異なるもの
- 感染後約2ヶ月でツ反の陽転  
(早ければ2週過ぎれば陽転)
- 感染しても80～90%は潜在性感染のまま  
(発病は10～20%)
- 発病は感染後約半年～2年が多い

## 年齢階級別結核既感染率の推計(%)

西暦(年)	1950年	1980年	1990年	2000年	2010年	2020年
5歳	12.0	0.6	0.4	0.3	0.2	0.2
10歳	24.6	1.6	0.9	0.6	0.5	0.3
15歳	35.3	3.2	1.5	1.1	0.8	0.6
20歳	58.7	7.0	3.3	2.2	1.6	1.1
30歳	80.5	21.6	9.0	4.8	3.3	2.4
40歳	87.2	47.3	22.5	9.8	5.4	3.7
50歳	91.5	72.3	47.9	23.2	10.4	5.8
60歳	94.3	84.9	72.6	48.4	23.7	10.8
70歳	96.2	90.1	85.1	72.9	48.7	24.1
80歳	97.5	93.4	90.2	85.2	73.0	48.9
全年齢	56.3	37.0	31.0	25.7	20.4	14.7

(大森)

### 年齢階級別結核既感染率の推計値図



(大森)

### 発見方法別肺結核患者数 2010年(結核の統計2011)

	総数	喀痰塗抹陽性
総数	18,328	9,019
健康診断	3,671	819
個別	449	140
定期	2,423	529
接触者	623	89
その他	77	20
登録中	99	41
医療機関	14,369	8,103
受診	10,485	6,159
他疾患入院中	2,101	1,148
他疾患通院中	1,783	796
その他	113	37
不明	175	60

### 潜在結核感染症とは

- 感染後の発病リスク低下を目的とした化学予防は、効果も確認されており、潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection、LTBI)治療といわれるようになった。

### 発病防止効果は

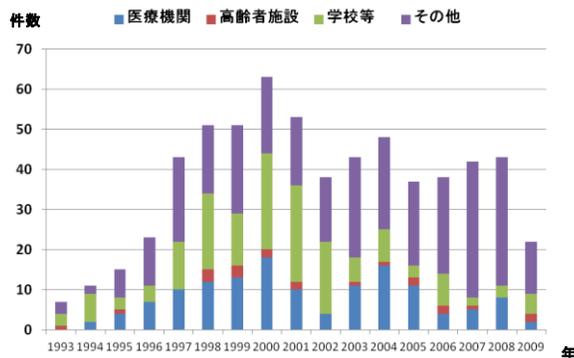
- 新たな感染者に対しても既感染者に対しても化学予防の効果は確立
- INH6か月間投与で約50~70%、12か月間投与で90%以上のリスクの低減
- 投与終了後少なくとも10年間以上にわたり効果が持続

### 「化学予防」から「LTBI治療」へ

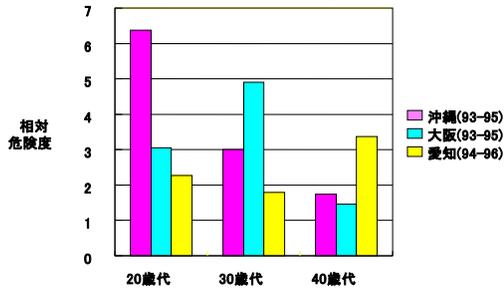
- 2007年4月改正感染症法の施行  
6月結核の届出基準が一部改正され適用  
LTBIとして治療を行う者は、届け出の対象  
公費負担の年齢制限も撤廃
- このLTBIの治療の対象 従来の初感染結核  
発病リスクの大きい既感染者
- 今までは初感染結核に対しては化学予防を実施  
今後はLTBIという疾患の治療との認識
- 治療を行っても発病する可能性があり、対象者に有症状時の早期受診など、適切な健康教育の必要(QFTの普及により、潜在結核感染の診断精度が高くなったため、治療対象者からの発病は従来より増加する)

1. はじめに
- ② 医療関係者では
3. クオンティフェロン
4. 医療関係者におけるクオンティフェロンの使い方
5. 今までの成績から

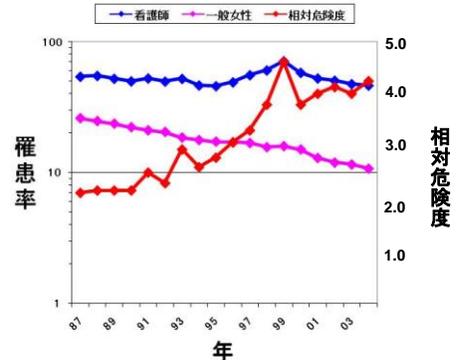
### 結核集団感染事例数一覧(数) (1993~2009年)



## 看護師の結核発病リスク

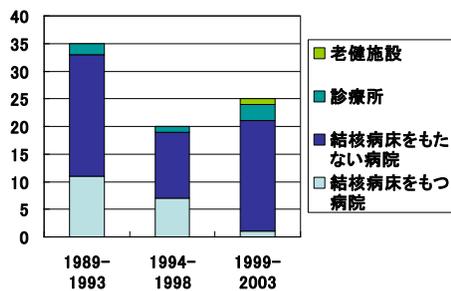


## 看護師と看護師を除く同年齢層の結核罹患率の比較 看護師の相対危険度の推移(1987年~2004年)・女性



(大森正子, 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)

## 愛知県における看護師の結核発病



(井上武夫, 他. 愛知県における看護師の結核発病. 結核. 2008;1:1-6より改編)

1. はじめに
2. 医療関係者では
- ③. クォンティフェロン
4. 医療関係者におけるクォンティフェロンの使い方
5. 今までの成績から

## 最近の感染と昔の感染

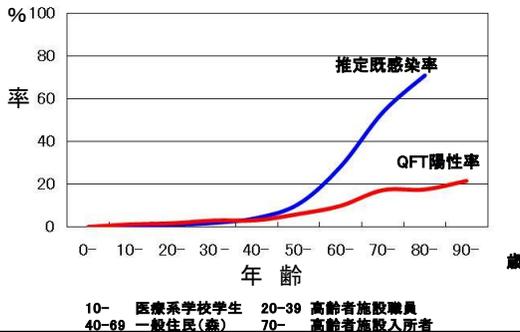
QFTは、陽性であっても最近感染したのか昔感染したのかの区別はできない。

## 結核治療歴のある134例



(川辺芳子. クォンティフェロン第二世代の結核対策への応用と課題—(2)臨床への応用. 結核. 2007;1:61-66.)  
一部改変

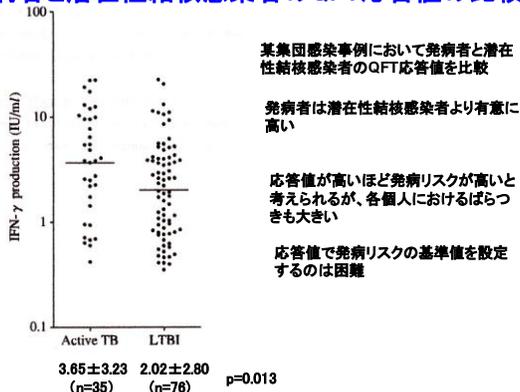
## 年齢別にみた結核既感染率(推定)とQFT陽性率



## 発病と潜在性結核感染

QFT陽性は、発病しているのか潜在性結核感染なのかの区別はできない。

## 発病者と潜在性結核感染者のQFT応答値の比較



(緑口一重、結核感染症疫学診断法が有するいくつかの問題点、結核、2008、9、648-650)

## クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針

平成18年5月

日本結核病学会予防委員会

- 結核感染の診断を既往のBCG接種の影響を受けずに行うことができる新たな技術クオンティフェロン®TB-2G (Cellestis社、オーストラリア、以下QFTと略)が開発
- 2005年4月に体外診断薬として使用が承認
- 2006年1月には健康保険にも採用
- BCG接種に熱心に取り組んできたためにツベルクリン反応検査の診断価値が下がっているような国には有用性が期待
- しかし、その検査特性はいまだ十分に確立されておらず、当面は慎重にこれを利用していかたわら、研究の推進を目指すことが重要
- 本委員会はこのような観点に立ってその使用指針を策定

## QFT-3G

- 第3世代(欧米ではQuantiFERON-TB Gold in Tube、QFT-GIT。日本ではクオンティフェロン®TBゴールド)では、抗原3種類[ESAT-6、CFP-10に加えてTB7.7]が真空採血管基部に混合して添加されており、真空採血とともに全血と抗原の反応が開始する。
- 93.7%と感度が上昇
- 3本の専用試験管に各1ml(全3ml)
- 採血後、すぐに検査センターへ送付:採血後16時間以内に培養開始が必要
- 採血、培養後、検査センターへ送付:培養後、遠心分離前に2~27°Cでの3日間の保管が可能
- 日本では2009年8月以降検査可能となる

## クオンティフェロン®TBゴールドの使用指針

平成23年8月

日本結核病学会予防委員会

- 抗原を含む専用採血管の採用により検査効率が増し、これまで検査施設へのアクセスが理由で検査不能であった地域が極めて少なくなった。
- しかし最近、専用採血管の取り扱い、採血量、採血後の混合と保管、その後の培養環境等が、検査精度に左右する可能性も指摘されており、本検査の精度管理は、採血の瞬間から始まっていることを改めて注意せねばならない。
- 現在日本で使用可能なIGRAはQFT-3Gであることを踏まえ、臨床使用から1年有余を経てある程度の経験が蓄積されたQFT-3Gの使用指針をここに策定することになった。

## 接触者の優先度等に応じた健診の実施時期、内容、および事後対応(感染者追求のための健診)

感染症に基づく  
結核の接触者健康診断の  
手引きとその解説  
平成22年版改訂版

「結核の接触者健康診断Q&A1冊目」

公益財団法人結核予防会

接触者の優先度	健診の実施時期	健診の内容	事後対応
1. 患者発見直後	患者発見直後	胸部X線検査、結核菌検査(痰、鼻汁、唾液、尿、血、汗、涙、皮膚分泌液、汗垢、皮膚屑、皮膚汗、皮膚垢、皮膚汗垢、皮膚垢汗、皮膚垢汗垢、皮膚垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗	患者発見直後
2. 患者発見直後	患者発見直後	胸部X線検査、結核菌検査(痰、鼻汁、唾液、尿、血、汗、涙、皮膚分泌液、汗垢、皮膚屑、皮膚汗、皮膚垢、皮膚汗垢、皮膚垢汗、皮膚垢汗垢、皮膚垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢	患者発見直後
3. 患者発見直後	患者発見直後	胸部X線検査、結核菌検査(痰、鼻汁、唾液、尿、血、汗、涙、皮膚分泌液、汗垢、皮膚屑、皮膚汗、皮膚垢、皮膚汗垢、皮膚垢汗、皮膚垢汗垢、皮膚垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢	患者発見直後
4. 患者発見直後	患者発見直後	胸部X線検査、結核菌検査(痰、鼻汁、唾液、尿、血、汗、涙、皮膚分泌液、汗垢、皮膚屑、皮膚汗、皮膚垢、皮膚汗垢、皮膚垢汗、皮膚垢汗垢、皮膚垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢	患者発見直後
5. 患者発見直後	患者発見直後	胸部X線検査、結核菌検査(痰、鼻汁、唾液、尿、血、汗、涙、皮膚分泌液、汗垢、皮膚屑、皮膚汗、皮膚垢、皮膚汗垢、皮膚垢汗、皮膚垢汗垢、皮膚垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢、皮膚垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢汗垢	患者発見直後

## 検査のタイミングについて

- 患者発見隔離開始後何ヶ月後に行うべきかを検討
- 50歳未満の同居接触者25名を患者発見直後、2、3、4および6ヶ月後に検査
- 8名が陽性。直後すでに陽性2名。2ヶ月後5名、3ヶ月後1名がはじめて陽性。4、6ヶ月後に陽性になったものはいない。
- 2~3ヶ月後に行えば最終的に接触者の判断に有効と思われる。

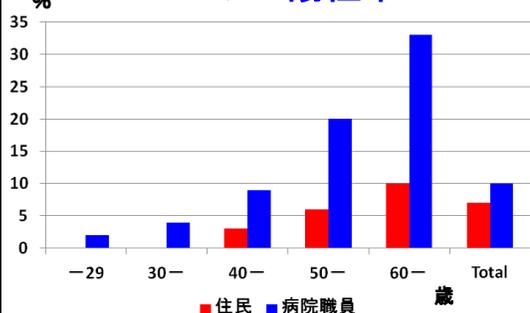
(吉山 崇、他. 接触者検診のためのクオンティフェロンTB-2G検査のタイミングについて. 結核 2007; 82: 655-658)

## ウィンドウ期を考慮してQFT 検査を実施する

- 感染曝露後QFTが陽転するまでの期間は2~3ヶ月後
- 原則としてQFTは最終接触から8週間以上経過後に実施
- 曝露期間が長い、既に二次患者が発生している、対象者が「最優先接触者」(特にハイリスク接触者)であるような場合
- 初発患者発生直後でもQFT検査を行い、陰性であれば
- 最終接触から2~3ヶ月(8~12週)経過後に再度QFT検査
- 「優先接触者」または「低優先接触者」でQFT検査が必要時
- 最終接触から8~12週間以上経過後1回検査

- はじめに
- 医療関係者では
- クオンティフェロン
- 医療関係者におけるクオンティフェロンの使い方
- 今までの成績から

## 一般住民、医療関係者におけるQFT 陽性率



Hospital staff; Harada et al. Infection control and hospital epidemiology 2005, Resident in Azuma village : Mori et al : IJTL in press

## 医療施設内結核感染対策について

平成22年3月  
日本結核病学会予防委員会

- はじめに
- 医療施設内結核感染予防の体制整備 (安全衛生管理体制)
  - 健康管理
  - 環境上の感染防止(作業環境管理)
  - 個人の感染防止(作業管理)
  - 診療体制上の配慮(職員の衛生教育)
  - 結核患者発生時の対応
- おわりに

## 2. 健康管理 (1)健康診断 1) QFT検査の追加

- 雇入れ時の健康診断に際しては、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。
- 雇入れ時のツ反検査は推奨しない。

## (1)健康診断 1) QFT検査の追加

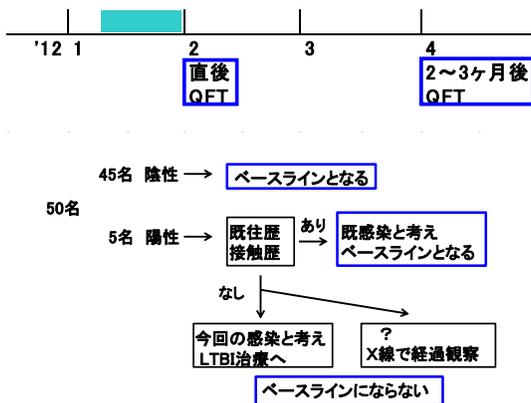
- QFT検査の適用年齢に関しては、対象年齢の制限は行わない。
- この雇入れ時のQFT検査結果をベースラインとする。
- すでに雇われていて雇入れ時のベースラインがない者については新たにQFT検査を行うことが望ましい。
- 行わない場合、明らかに結核患者との接触歴がない者はベースライン陰性として扱う。

### <見解:1>QFT検査によるベースラインの意義

- QFT検査は結核に感染しているか否かを判定する検査
- ベースラインのQFT検査が陰性であった者が結核患者と接触してから3週間以後に行ったQFTで陽性になった場合、結核感染を受けたと判定
- QFT検査はヒト型結核菌に特異的な検査であるので牛型結核菌由来のBCG接種の効果を反映するものではない。
- したがって、QFT陰性だからと言ってBCG免疫がないということには当たらない。

初発患者の有症状期間 および  
QFTのベースラインの有無別に  
医療機関における接触者健診を  
考えてみると

直後の健診としてQFTを実施した場合、この値がベースラインにならないこともあり、慎重な判断が求められる。



## (2)事後措置 1) 潜在性結核感染症治療

### a. 雇入れ時健康診断時等:

雇入れ時健康診断または結核診療職場に配置された時で行うQFT検査で陽性であった者については、最近(概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。

## 〈見解:5〉最近感染したと思われる場合に限定する理由

- 結核発病者のうち65%は感染後2年以内の発病である。感染後年月を経た者は発病しにくく、潜在性結核感染治療のメリットは少ない。最近感染したと思われる具体例としては、「2年以内に結核患者との接触があった」「医療関係者など患者と接触する職場に勤めはじめてから2年以内である」者があげられる。
- 一方、最近感染したと思われない者としては、長年患者と接触してきた医療関係職や結核既感染率が高くなる年配者があげられる。

## (2)事後措置 1) 潜在性結核感染症治療

- b. 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症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症治療の対象とする。

## (2)事後措置 1) 潜在性結核感染症治療

- c. 患者発生時:
- それまで結核未感染と考えられていた者において、院内で感染性結核患者が発生し接触者健診で実施したQFT検査で陽性となった場合には、感染の可能性が大きいので潜在性結核感染症治療の対象とする。  
過去のQFT検査成績が不明(あるいはツ反で既感染と判断できない場合)で、かつ結核や潜在性結核感染症の治療歴のない者に対しても、QFTが陽性であれば治療を勧める。

## CDC/リスク分類の例

- 200床以上の入院施設
  - 前年に結核患者が6人未満の場合は低リスク、6人以上の場合は中等度リスク
- 200床未満の入院施設
  - 前年に結核患者が3人未満の場合は低リスク、3人以上の場合は中等度リスク
- 外来、訪問、在宅医療
  - 前年に結核患者が3人未満の場合は低リスク、3人以上の場合は中等度リスク

## CDC/低リスク環境での健診手順

- すべての医療従事者はツ反二段階あるいは一回の血液検査(QFT)でベースライン検査を受ける。
- ベースラインの後には、結核菌暴露がない限りは、追加検査は不要。
- ベースラインで陽性、または新たに陽性になった医療従事者(すなわち、潜在結核感染またはQFT陽性)、または潜在結核感染治療か結核症の治療歴がある場合には、発病を除外するために胸部X線検査を行う。結核の症状があるか、臨床医から勧められない限りは繰り返しの検査は不要。

## CDC/中等度リスク環境での健診手順

- すべての医療従事者はツ反二段階あるいは一回の血液検査(QFT)でベースライン検査を受ける。
- ベースライン検査の後毎年検診を受ける。(症状のチェックとベースラインで陰性であった人には感染診断検査を実施)
- ベースラインで陽性/新たに陽性になった医療従事者、または潜在結核感染治療か結核症の治療歴がある場合には、発病を除外するために胸部X線検査を行う。それ以降はX線検査を繰り返す代わりに、症状のチェックをする。
- 結核の症状に関する教育を行い、症状出現時には健康管理部に迅速に申し出るよう指示する。

## 結核感染のリスク評価

年間の喀痰塗抹陽性数	全病院		専門病院		一般病院	
	病院数	職員よりの結核発生	病院数	職員よりの結核発生	病院数	職員よりの結核発生
0~5	112	20	9	3	103	17
6~	53	16	7	0	46	16
20~	24	10	4	0	20	10
70~	8	5	7	5	1	0
300~600	6	5	6	5	0	0
不詳	59	10	6	2	53	8

(鈴木公典、他：産業衛生の観点からみた院内感染予防対策 結核.1999.74:413-420.)

一般病院において年間6例以上の塗抹陽性患者を診断している施設は、6例未満の施設に比べ有意に職員よりの結核発生が多かった。

1. はじめに
2. 医療関係者では
3. クオんティフェロン
4. 医療関係者におけるクオんティフェロンの使い方
- ⑤. 今までの成績から

## まとめ(一部)

1. リスクのある施設では、職員のQFTのベースラインをとっておく。
2. 過去に結核患者との接触歴がある職員は、QFTを実施しておく。