

人で若干減少したが、2009年（105920人）及び2010年（105840人）よりは多い数になっている。

- ・ 保健所におけるIGRA検査実施者数は2011年の58803人に対して2012年には58,586人とほぼ同数であった。2012年の情報分析対象保健所数416は2009年から2011年までの情報分析対象保健所399よりも多くなっているため、直接的な比較はできないが、2009年（42044人）及び2010年（48691人）と比較すると高い傾向を維持視している。
- ・ 保健所におけるIGRA検査陽性者数は2012年4,943人で、2011年の陽性者数(6,198人)よりも減少しているが2009年(2,388人)及び2010年(3,257人)の数よりも多かった。
- ・ 保健所におけるIGRA検査判定保留者数は2012年に3,610人で、2011年(5,105人)より少なく、2009年(1805人)及び2010年(2366人)より多かった。
- ・ 接触者健診におけるIGRA検査対象者数が減少した理由として該当するものについて回答のあった117保健所のうち、「集団感染対策として接触者健診を実施した事例が減少した」は84保健所(71.8%)、「感染性結核患者数が減少した」が58保健所(49.6%)、「結核接触者健診の手引き」改訂に伴い、2011年は50歳以上の対象者が増加したが、2012年は減少した」が6保健所(5.1%)、その他6保健所(5.1%)であった
- ・ 「IGRA検査結果の信頼性に問題があると考えられる事例が発生したことがある」と回答したのは、423保健所のうち17保健所(4%)であった。
- ・ 「2010年から2012年の間、保健所管内において集団感染・小規模感染事例等が発生したことがある」と回答したのは、428保健所のうち170保健所(40.4%)で、集団感染事例は2011年64件から2012年の42件に減少

していた。一方、小規模感染事例については、2011年104件から2012年106件と横ばいであった。

#### 4. インターフェロンの遊離試験の適用に関する検討

##### (1) スクリーニングにおけるIGRAの有用性に関する検討

QFTの診断特性(感度・特異度)を

I：期待できる最高の特定値)

II：一般的に期待できる特性値

III：幼児・小学生程度で感度がやや低い

IV：幼児・小学生程度でかつ、検査精度に問題がある場合に分類し、それぞれの感度・特異度を表2-1に示すように仮定する。

表2-1 各シナリオにおける感度・特異度(%)

特性	I	II	III	IV
感度	90%	80%	80%	60%
特異度	98%	97%	97%	80%

感染率とそれぞれの場合の感度・特異度における陽性的中率を表2-2のように計算される。

表2-2 陽性的中率

感染率	I	II	III	IV
0.5%	0.18	0.12	0.09	0.015
1.0%	0.31	0.21	0.17	0.029
3.0%	0.58	0.45	0.38	0.085
4.0%	0.65	0.53	0.45	0.11
8.0%	0.80	0.70	0.63	0.21

##### (2) IGRAに関するレビュー

文献レビューの要点は以下のようなことであった。

- ・ QFT-3GとT-SPOTの診断特性は、従来、感度はT-SPOTの方が高いが、特異度はQFT-3Gが高いとの報告が多かった。しかし、近年の報告では大きな違いはないと考えられた。
- ・ 免疫が低下した病態や免疫抑制作用を持つ薬剤を投与された状態では、T-SPOTはリンパ球

を分離して数を調整する過程があるため、特にリンパ球が減少するような状況では、感度低下の程度は少ないとの報告がある。

- ・ IGRA のウィンドウ期間は通常 2～3 カ月と考えられるが、3 カ月以降 6 カ月までに陽転化したと考えられる事例も報告されている。
- ・ 小児では特に低年齢小児では感度が低い、或いは判定不能が多くなる可能性が示されている。
- ・ 我が国での小児での検討では、QFT-3G は QFT-2G に比較して「判定不可」例の頻度は著明に減少し、年齢群による差異も見られなかった。さらに同時に実施した QFT-3G 及び T-SPOT 判定結果の一致率は非常に高かった。

#### D. 考察

##### 1. 潜在性結核感染症治療の罹患率減少効果に対する検討

モデル計算による日本の感染・発病の状況から、次のようなことは推定可能と考える。

- ① 患者の中で 1 年以上前に感染を受けた既感染者プールからの発病が相当数を占めている。
  - ② 既感染者は計算上 2355 万人と人口の約 18.5% に相当し、その中で高齢者が占める割合は、60 歳以上; 83%、70 歳以上; 56%、80 歳以上; 25% とかなり高い。
  - ③ 既感染者プールは高齢化していることから減少するものと考えられ、今後は新規感染及び再感染発病はより重要な意義を持つようになる。
  - ④ 既感染者からの発病率と新たに感染を受けたものからの発病率はかなり大きな違いがある。
- 以上のことから、潜在性結核感染症治療について、罹患率を減少させる効果という観点からは、次のようなことが示唆される。
- ① 既感染者の発病率は低いために、LTBI 治療の効率が低いため、罹患率を減少させるには、大多数の LTBI 治療が必要である。また、既感染者集団に高齢者が多いことから副反応も考慮に入れる必要があり、現実的には極めて難しい。

- ② 新規感染者からの発病リスクは高いので、介入の効率は高い。疫学調査の充実や分子疫学的手法の導入等によって、接触者の効率的な発見に努め、IGRA 検査により感染診断を行い、陽性者は確実に服薬することが重要である。

##### 2. 潜在性結核感染症治療に関する検討

LTBI 治療対象の決定に際しては、①感染・発病のリスク、②感染の診断、③胸部画像診断、④発病した場合の影響、⑤副作用出現の可能性、⑥治療完了の見込みについて検討が必要である。

画像診断は①活動性結核がないことの確認、②陳旧性病変の残存の確認を目的に実施する。CT は X 線検査よりも微小病変を検出できるが、費用及び X 線被ばくの点から、既に発病しているリスクが高い場合に実施するのが妥当と考えられる。

治療には副作用の可能性と発病リスクのバランスを考える必要がある。発病した場合多くの人に感染させる可能性のある場合、及び発病によって本人の病状や予後に影響が大きい場合にはより積極的に LTBI 治療を検討する。

##### 3. 潜在性結核感染症登録者の推移に関する検討

- ・ 本調査の調査票回収率は約 86.5%であった。しかし、前回の LTBI 登録患者増加要因に関する全国保健所調査時以上に、未把握・不明・未記入が多かった。特に、医療機関における接触者健診状況については、全国で相当数の保健所が十分に把握していないことを示唆された。
- ・ 保健所における 2012 年の接触者健診対象者数及び IGRA 検査実施者数は、2011 年の数と比較して概ね同様であった。IGRA 検査陽性者数は減少しており、IGRA 実施者中の陽性割合は統計学的有意差をもって減少していた。
- ・ IGRA 検査陽性者内 LTBI 登録患者数は、2011 年と比較すると減少傾向にはあったが、2009～2010 年の LTBI 登録患者数と同様の数には達していなかった。
- ・ 2012 年における感染性結核登録者数が減少傾

向にあることと、厚生労働省に報告された集団感染事例数と LTBI 登録患者数が中等度の相関関係を認めることから、わが国において、結核感染者数が減少している可能性がある。

- ・ 2012年に IGRA 検査判定保留者中の TBI 治療対象者が減少したことにより、LTBI 登録患者数が減少した可能性については、質問票の回答から支持された。

#### 4. インターフェロン-γ遊離試験の適用に関する検討

##### (1) スクリーニングにおける IGRA の有用性に関する検討

医療職養成機関を卒業した若年の新規採用者で一般人と同様の 1%程度の感染率と考えると、IGRA の感度が 90%、特異度が 98%としても、陽性的中率は 30%程度となり、全てを LTBI 治療対象とすると、未感染者に治療をすることになる場合も多いことになる。従って、治療の要否の決定にあたっては、対象者の業務歴、感染リスクの有無等を慎重に聴取し、対象者の十分な説明をして理解を得るなどの配慮が必要である。

学校における高まん延国出身者については、中国の小学生程度の感染率を 1%程度とした場合には陽性的中率は前述の日本の 20 歳代と同様に十分とは言い難い。中国と比べて罹患率が高いフィリピンからの中学生程度の年齢になると感染率が高くなることから、陽性的中率がそれなりのレベルであるが、教育現場で出身国によって異なった対応をするのは、現実的には難しい場合もあると考えられる。

##### (2) IGRA に関するレビュー

- ・ 日本における T-SPOT に関するデータは十分には集積されていないので、今後の検討が望まれる。
- ・ QFT-3G と T-SPOT の診断特性は報告及び病態によって若干の差はあるが、大きな違いはないことから、適用は基本的には同様と考えられ、

①接触者健康診断、②医療従事者の健康管理、③発病危険が大きい患者及び免疫抑制状態にある患者の健康管理、④活動性結核の補助診断、が考えられる。

- ・ QFT-3G の診断特性は改善し、T-SPOT もほぼ同様と考えられることから、乳幼児を含む小児を対象とした接触者健診において、従来よりも積極的な IGRA 適用が考えられる。
- ・ 免疫低下状態における IGRA の診断について、陽性・陰性の基準の調整等さらに検討が必要と考えられた。

#### E. 結論

##### 1. 潜在性結核感染症治療の罹患率減少効果に対する検討

新規感染者からの発病リスクは高いので、介入の効率は高い。罹患率減少のためには、感染性患者との接触者から新たに感染を受けた者の発見に努め、LTBI 治療を確実にを行うことが重要である。

2. 潜在性結核感染症治療指針策定のための検討  
文献のレビューによって、潜在性結核感染症治療の適用決定の考え方、感染危険に基づく適用病態をまとめるための資料を作成し、「潜在性結核感染症治療指針」に反映することができた。

##### 3. 潜在性結核感染症登録者の推移に関する検討

潜在性結核患者の推移には集団感染事例、感染性結核患者数、接触者健診対象者数、IGRA 検査実施者数、陽性者中の登録者割合等によって影響を受け、さらに、IGRA 検査結果の偽陽性発生件数が関与した可能性がある。

##### 4. インターフェロン-γ遊離試験の適用に関する検討

対象集団の感染率が 1%程度とすると、IGRA の感度が 90%、特異度が 98%としても、陽性的中率は 30%程度となる。LTBI 治療の決定にあたっては、対象者の生活歴・業務歴、感染リスク等を慎重に聴取し、対象者に十分な説明をして理解を得るなどの配慮が必要である。

IGRA に関して T-SPOT を含めた新知見を収集

して、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験使用指針に反映させることができた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 加藤誠也. 潜在性結核感染症治療指針と活用について. 保健師・看護師の結核展望 2013; 101: 2-7
  - 2) 加藤誠也. 生物学的製剤と抗酸菌症 今後の潜在性結核感染症ガイドラインのあり方. 結核 2013; 88: 344-347
  - 3) 大角晃弘、吉松昌司、内村和広、伊藤邦彦、加藤誠也. 潜在性結核感染症誌登録患者数増加の要因に関する全国保健所調査ー 2011 年. 保健師・看護師の結核展望, 2013;51(2)43-50.
  - 4) 結核研究所疫学情報センター. 結核年報 2011 (1) 結核発生動向速報・外国人結核. 結核 2013;88(6): 571-576
- ##### 2. 学会等発表
- 1) 加藤誠也. インターフェロン  $\gamma$  遊離試験 (IGRA) の使用について. 平成 25 年度全国結核対策推進会議, 2014 年 3 月 7 日(東京),
  - 2) 加藤誠也. 潜在性結核感染症治療と IGRAs. 第 64 回日本結核病学会中国四国支部ランチョンセミナー. 2014 年 2 月 (岡山)
  - 3) 加藤誠也. 潜在性結核感染症の考え方とその診断・治療. シンポジウム 8 『結核にかからない、うつさない』第 29 回日本環境感染学会総会 2014 年 2 月 (東京)
  - 4) 加藤誠也. 結核低蔓延国に向けて - LTBI 治療の考え方 -. 第 53 回日本呼吸器学会ランチョンセミナー 2013 年 4 月 (東京)
  - 5) 大角晃弘、吉松昌司、内村和宏、伊藤邦彦、加藤誠也. 潜在性結核感染症 (LTBI) 登録患者の増加要因に関する全国保健所調査結果. 平成 24 年度全国結核対策推進会議, 2013 年 3

月 8 日 (東京)

- 6) 加藤誠也. 今後の潜在性結核感染症ガイドラインのあり方. シンポジウム「生物学的製剤使用と抗酸菌症」. 第 87 回日本結核病学会総会 2012 年 5 月 (広島)

##### 3. その他

以下の指針の策定の基礎資料となった。

- 1) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会 (加藤誠也, 西村伸雄, 高梨信吾, 猪狩英俊, 稲垣智一, 泉三郎, 五十里明, 徳永修, 沖本二郎, 渡辺憲太郎, 重藤えり子, 藤兼俊明, 新妻一直, 吉山崇, 斉藤武文, 桑原克弘, 早川啓史, 露口一成, 小橋吉博, 藤田次郎). 潜在性結核感染症治療指針. 結核 2013; 88: 497- 512
- 2) 日本結核病学会予防委員会 (加藤誠也, 西村伸雄, 高梨信吾, 猪狩英俊, 稲垣智一, 泉三郎, 五十里明, 徳永修, 沖本二郎, 渡辺憲太郎) インターフェロン  $\gamma$  遊離試験使用指針. 結核 (投稿中)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
石川信克	矯正施設における結核のリスクと対策の考え方	矯正医学	61	33-56	2013
Kawatsu L., Sato N., Ngamvithayapong-Yanai J., Ishikawa N	Leaving the street and reconstructing lives: impact of DOTS in empowering homeless people in Tokyo	IJTLD	17(7)	940-947	2013
河津里沙、石川信克	結核死の社会経済的因子に関するシステマティック・レビュー	結核	掲載予定	89	
Ueyama M, Chikamatsu K, Aono A, Murase Y, Kuse N, Morimoto K, Okumura M, Yoshiyama T, Ogata H, Yoshimori K, Kudoh S, Azuma A, Gemma A, Mitarai S.	Sub-speciation of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex from tuberculosis patients in Japan.	Tuberculosis (Edinb)	94	15-19	2014
青野昭男, 近松絹代, 山田博之, 村田正太, 結城 篤, 三澤成毅, 小栗豊子, 御手洗聡.	抗酸菌塗抹検査外部精度評価の試み	臨床微生物学会雑誌	22	279-283	2012
瀬戸順次, 阿彦忠之, 和田崇之, 他	結核低蔓延地域における網羅的な結核菌VNTR分析の有用性	結核	88(6)	535-542	2013
瀬戸順次, 阿彦忠之	接触者健康診断における高齢者に対するインターフェロン- $\gamma$ 遊離試験の有用性の検討	結核	89(4)	503-508	2014
阿彦忠之	接触者健診の手引き (改訂第5版) の主な変更点	保健師・看護師の結核展望	102	20-25	2014
Uchimura K., Ngamvithayapong-Yanai J., Kawatsu L., Ohkado A., Yoshiyama T., Shimouchi A., Ito K., Ishikawa N.	Characteristics and treatment outcomes of tuberculosis cases by risk groups, Japan, 2007-2010	WPSAR	4(1)	1-8	2013
Uchimura K, Yanai J, Kawatsu L, et al.	Having permanent job or receiving public assistance may increase the survival from tuberculosis among the working-age patients in Japan.	投稿中			
J C Montoya, Murase Y, C Ang, J Solon, and Ohkado A.	A Molecular Epidemiologic Analysis of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Among Filipino Patients in a Suburban Community in the Philippines.	Kekkaku	88巻6号	543-552	2013年

大角晃弘.	日本における結核発病ハイリスクグループ	保健師・看護師の結核展望.	99巻	9~15	2012
伊藤邦彦	潜在性結核感染症治療終了後の経過観察は必要か？	結核	88	653-658	2013
松本健二、小向潤、笠井幸、他	ホームレス結核患者の服薬支援と治療成績	結核	88	659-665	2013
小向潤、松本健二、廣田理、他	接触者健診におけるクオンティフェロンTBゴールド判定保留の取扱い	結核	88	301-304	2013
松本健二、有馬和代、小向潤、團野桂、吉田英樹、廣田理、甲田伸一、寺川和彦	大阪市における結核患者と喫煙	結核	87	541-547	2012
松本健二、小向潤、吉田英樹、他	大阪市における喀痰塗抹陽性肺結核患者のDOTS実施状況と治療成績	結核	87	737-741	2012
松本健二、三宅由起、有馬和代、他	接触者健診における発病例の検討	結核	87	35-40	2012
松本健二、辰巳朋美、有馬和代、他	環境要因が影響した結核集団感染の1例	結核	86	487-491	2011
小向潤、松本健二、富原亜希子、他	6~17歳の個別接触者健診におけるクオンティフェロンTB-2Gとツバルクリン反応の有用性に関する研究	結核	86	847-856	2011
松本健二、邊千佳、田中さおり、他	ホームレス結核患者の自己退院に関する検討	結核	86	815-820.	2011
向川純、山本宣和、三宅啓文、福田貢、貞升健志、甲斐明美	薬剤耐性結核菌の遺伝子型と薬剤感受性検査成績（平成22年度）	東京都健康安全研究センター年報	62	79-84	2011
Shimouchi A, Ohkado A, Matsumoto K, Komukai J, Yoshida H, Ishikawa N	Strengthened tuberculosis control programme and trend of multidrug resistant tuberculosis rate in Osaka City, Japan	WPSAR	4(1)	4-10	2013
加藤誠也	潜在性結核感染症治療指針と活用について	保健師・看護師の結核展望	101	2-7	2013
加藤誠也	生物学的製剤と抗酸菌症 今後の潜在性結核感染症ガイドラインのあり方	結核	88	344-347	2013
大角晃弘、伊藤邦彦、吉松昌司、内村和広、加藤誠也	潜在性結核感染症新規登録患者数増加の要因に関する全国保健所調査－2011年	保健師・看護師の結核展望	101	43-50	2013



