

世界各国の医療系大学生のインターフェロン γ 放出アッセイによる結核感染率 — 英文論文のレビューから —

日山 亨¹⁾, 横崎 恭之¹⁾, 吉原 正治¹⁾

Prevalence of tuberculosis infection by interferon-gamma release assay in medical university students around the world -review of English literatures-

Toru HIYAMA¹⁾, Yasuyuki YOKOSAKI¹⁾, Masaharu YOSHIHARA¹⁾

I. はじめに

結核は結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* により引き起こされる感染症である¹⁾。空気感染が多く、肺における発症が多く（肺結核）、病院や大学を含む学校等での集団感染が問題となっている。結核は感染しても、大部分は症状が出ることはない。感染者の約10分の1が、最終的に肺結核等を発症し、治療を行わない場合、発症者の半分が死亡するといわれている。

国によって、結核患者の発生率はずいぶんと異なる。一般に発展途上国は高頻度であり、先進国では低い。WHOの2012年の人口10万人あたりの推定結核患者発生数は、多い方から、スワジランドの1,349人、南アフリカ1,003人、シエラレオネ674人とアフリカ諸国が続く²⁾。一方、ドイツ5.6人、スイス6.0人、オランダ6.3人といたようにヨーロッパ諸国は少ない。わが国は19人と報告されている。

病院のみならず、大学においても結核の集団感染が発生することは、以前から大きな問題となっ

ている。そのため、大学の保健管理において、結核対策は大きな位置を占める。私たちは、これまで、広島大学における検討の結果、結核高蔓延国に居住歴のある学生は、日本人学生と比し、約40倍結核の有病率が高いことを報告した²⁾。日本の大学の多くは、多数の留学生を迎える方針を取っており、今後さらなる留学生数の増加が見込まれる。それに伴い、結核高蔓延国居住歴のある学生では、日本に留学時、すでに結核を発症している場合や、留学期間中に結核を発症する者の増加が予想される。学校における結核検診でも、結核の高蔓延国の居住歴については留意が必要とされている。大学では問診と胸部X線撮影がなされているが、他の検査法の採用について検討している大学もある。

従来、結核の診断についてはツベルクリン反応が用いられてきたが、BCG接種により陽性化し結果の解釈が難しかった。ところが近年、感度・特異度とも高い血液検査による結核感染診断法（インターフェロン γ 放出アッセイ：Interferon-Gamma Release Assay (IGRA))が普及し、各

1) 広島大学保健管理センター

1) Health Service Center, Hiroshima University

著者連絡先：〒739-8514 東広島市鏡山1-7-1 広島大学保健管理センター

国の大学生の結核感染の頻度が報告されてくるようになった。

本稿では、大学における結核感染者からの結核発症予防に資することができればと考え、世界の国々の大学生における結核感染の率に関する報告を収集、データ抽出を行い、レビューした。

II. 方法

各国の大学生の結核のスクリーニングを血液検査のインターフェロング放出アッセイにより検討した英文論文を、PubMed を用いて検索した。検索用語には“university student”, “college student”, “tuberculosis”, “interferon”, “QuantIFERON”, “T-SPOT” を用い、1977年～2014年3月末までに検索可能なものとした。該当する論文から、対象学生の国・学部（医療系もしくは非医療系）、報告年、検査方法、検査人数、

陽性者数・率、筆頭著者名を抽出した。また、参考のために、WHO の2012年の人口10万人あたりの推定結核患者発生数も表に記載した。

III. 結果

該当するものが16論文³⁻¹⁸⁾認められた(表1)。日本を含むアジアからの報告が7論文、ヨーロッパから4論文、北アメリカから3論文、アフリカから2論文であった。

インターフェロング放出の分析方法は、QuantIFERON (セレスティス社製, オーストラリア) を用いたものが13報告, うち11報告は QuantIFERON-TB Gold In-Tube (セレスティス社製, オーストラリア) であった。T-SPOT.TB (オックスフォード・イムノテック社製, イギリス) を用いたものが3報告であった。

学生の陽性率が2%未満という報告は、日本か

表1 世界各国の大学生のインターフェロング放出アッセイによる潜在性結核感染率に関する報告

国	報告年	検査対象	検査方法	検査人数(人)	陽性者(人)	陽性者(%)	著者	推定患者発生数(/100,000), WHO, 2012	文献番号
アジア									
日本	2013	医療系学生	QuantIFERON-TB Gold In-Tube	585	5	0.9	Ogiwara T	19	3
日本	2007	医療系学生	QuantIFERON-TB-2G	207	3	1.4	Hotta K	19	4
韓国	2012	医療系学生	QuantIFERON-TB Gold In-Tube	153	8	5.2	Jung DH	108	5
韓国	2008	医療系学生	QuantIFERON-TB Gold In-Tube	48	5	10.4	Eum SY	108	6
中国	2011	非医療系学生	T-SPOT.TB	766	106	13.8	Zhao J	73	7
シンガポール	2009	医療系学生	T-SPOT.TB	207	9	4.3	Chee CBE	50	8
インド	2013	医療系学生	QuantIFERON-TB Gold In-Tube	226	64	28.3	Zwerling A	176	9
ヨーロッパ									
ドイツ	2011	医療系学生	QuantIFERON-TB Gold In-Tube	194	4	2.1	Schablon A	5.6	10
イタリア	2013	医療系学生	QuantIFERON-TB Gold In-Tube	733	4	0.5	Durando P	6.7	11
イタリア	2012	医療系学生	QuantIFERON-TB Gold In-Tube	80	0	0	Molicoti P	6.7	12
ロシア	2007	医療系学生+非医療系学生	QuantIFERON-TB Gold In-Tube	368	32	8.7	Drobniowski F	91	13
北アメリカ									
アメリカ	2014	医療系学生+非医療系学生(アジア系)	QuantIFERON-TB Gold In-Tube	1223	163	13.3	McMullen SE	3.6	14
アメリカ	2012	医療系学生	T-SPOT.TB	143	5	3.5	Talbot EA	3.6	15
アメリカ	2007	医療系学生	QuantIFERON-TB Gold	54	8	14.8	Veesser PI	3.6	16
アフリカ									
エチオピア	2012	医療系学生	QuantIFERON-TB Gold In-Tube	107	47	43.9	Dragnew AF	247	17
南アフリカ	2013	医療系学生	QuantIFERON-TB Gold In-Tube	79	12	15.2	van Rie A	1003	18

ら2報告^{3,4)}とイタリアから2報告^{11,12)}であった。2%以上5%未満は、シンガポール1報告⁸⁾、ドイツ1報告¹⁰⁾、アメリカ3報告中1報告¹⁵⁾、5%以上15%未満は韓国2報告^{5,6)}、中国1報告⁷⁾、ロシア1報告¹³⁾、アメリカ3報告中2報告^{14,16)}、15%以上はインド1報告⁹⁾、エチオピア1報告¹⁷⁾、南アフリカ1報告¹⁸⁾であった。

IV. 考 察

近年の医学の進歩により、BCG ワクチン接種やほとんどの非結核性抗酸菌感染の影響を受けない結核感染診断法が開発された。これらは、結核菌特異抗原 ESAT-6と CFP-10の一部に相応する合成ペプチドによりリンパ球を刺激後、T細胞より産生されるインターフェロン γ 量を測定し結核感染を診断する方法で、インターフェロン γ 放出アッセイと呼ばれている。これら ESAT-6と CFP-10は、BCG やほとんどの非結核性抗酸菌に存在しないため、従来のツベルクリン反応と比較し、特異度が格段によくなっている。現在2種類が診断試薬として市販されている。1つは全血を試験検体として用いる QuantiFERON, QuantiFERON-2G のさらなる改良版である QuantiFERON-TB Gold In-Tube である。もう1つは、精製リンパ球を用いインターフェロン γ 産生細胞数を ELISPOT 法により定量する T-SPOT.TB である。活動性結核患者を対象とした検討では、QuantiFERON の感度は90%、特異度は98%¹⁹⁾、QuantiFERON-TB Gold In-Tube の感度は92.6%、特異度は98.8%と報告されている²⁰⁾。各分析方法の診断特性については、T-SPOT.TB の方が QuantiFERON よりも感度は高いものの特異度は低いとの報告²¹⁾があるが、特異度は QuantiFERON と変わらないとの報告²²⁾もある。このように、QuantiFERON と T-SPOT.TB の感度、特異度は大きくは異なることから、結核感染症の率を一緒にして検討することは問題ないと思われる。

一方、ツベルクリン反応の感度は70~90%、特異度は35%と報告されている²³⁾。ツベルクリン反応は、BCG 接種の影響を受けることや特異度が

低いことから、現在、結核スクリーニングは、ツベルクリン反応からインターフェロン γ 放出アッセイに変更されてきている。

さて、今回の検討結果を見てみると、アフリカ諸国やインド等の発展途上国では学生の結核感染が多く、ドイツ、イタリア等の先進国では少ないということが改めて認められた。日本の結核有病率は従来、先進国と発展途上国の中間といわれていたが、大学生における感染率は、日本からの2報告は1.4%、0.9%といずれも低い値であった。American College Health Association (ACHA) のガイドライン²⁴⁾によると、人口10万人あたりの推定結核患者発生数が20人を下回ると低リスクとみなされる。WHO の2012年の人口10万人あたりの推定結核患者発生数によると、日本の人口10万人あたりの推定結核患者発生数は19人であった。ただし、日本の大学生のうち、在日留学生の感染率は7.8%と報告されている³⁾。これは、結核高蔓延国に居住歴のある留学生が多いことによると思われ、今後も十分な対応が必要であろう。

興味深い点は、本来、結核の低リスク国とされるアメリカからの報告では、3報告中2報告で10%を超える結核感染率があったことである。1報告では、アジア系の学生が約6割を占めると示されており、それが、結核感染の率が高かった要因であることが示唆されている。というのも、これまで、アジア系アメリカ人には結核感染率が高いことが報告されている²⁵⁾。例えば、南アジア系アメリカ人では若年発症の肺結核が多く、肺外結核も他の地域出身者に比べ、1.7倍発症しやすいことが報告されている²⁶⁾。ヒスパニック系でも感染率が高いことが報告されている。アメリカは多民族国家であり、結核感染に関しても地域や民族で大きな差があることがうかがわれる。

逆に、WHO の2012年の人口10万人あたりの推定結核患者発生数が2番目に多いとされた南アフリカの検討では、大学生の結核感染率は15.2%と高いものの、エチオピア(43.9%)やインド(28.3%)より低いものであった。

ACHA のガイドライン²¹⁾によると、インターフェロン γ 放出アッセイ陽性者は、活動性結核

の有無のチェックのため、胸部 X 線を撮影し、医師の診察を受けるべきとされている。潜在性結核感染症と診断された場合は、発症のリスクを減らすため、抗結核薬の内服が推奨されている。

今回の検討では、医療系学生の成績がほとんどであり、非医療系学生の成績はわずかであった。現在、日本への留学生の大半は非医療系学生である。一方、非医療系学生のインターフェロン γ 放出アッセイによる結核感染率は医療系学生と差はないとの報告がなされている^{13,14}。最終的に治療必要と診断された広島大学における留学生に関する検討では、医療系学生と非医療系学生とに発生率に差を認めなかった²。他国においてもそのような状況が多いことが予想される。そのため、結核高蔓延国に居住歴のある学生の結核検診は、医療系学生・非医療系学生を問わず、丁寧に行う必要があると考えられた。

今回、学生のインターフェロン γ 放出アッセイを用いた結核感染率に関して報告があったのは、わずか11カ国であった。今後、多数の国々での同様の検討が待たれる。また、感染率と発症率との関係は国によって異なるとの報告もされており、この点についての詳細な検討も必要であろう。これらの研究が進めば、大学における結核対策もよりきめ細やかなものが可能となると思われる。

文 献

- 1) 奥村昌夫, 倉島篤行: 結核菌感染症 (多剤耐性結核・超多剤耐性結核を含む). 別冊日本臨床 感染症症候群 (第2版) (上) 病原体別感染症編, 日本臨床社, 大阪, pp.229-235, 2013.
- 2) 日山 亨, 山手紫緒, 國廣加奈美, 他: 広島大学における過去20年間に治療必要な結核と診断された留学生に関する検討. CAMPUS HEALTH 49(1): 170-171, 2012.
- 3) Ogiwara T, Kimura T, Tokue Y, et al: Tuberculosis screening using a T-cell interferon- γ release assay in Japanese medical students and non-Japanese international students. Tohoku J Exp Med 230: 87-91, 2013.
- 4) Hotta K, Ogura T, Nishii K, et al: Whole blood interferon-gamma assay for baseline tuberculosis screening among Japanese healthcare students. PLoS ONE 8: e803, 2007.
- 5) Jung da H, Jo KW, Shim TS: Prevalence of latent tuberculosis infection among medical students in South Korea. Tuberc Respir Dis 73: 219-223, 2012.
- 6) Eum SY, Lee YJ, Kwak HK, et al: Evaluation of the diagnostic utility of a whole-blood interferon- γ assay for determining the risk of exposure to *Mycobacterium tuberculosis* in Bacille Calmette-Guerin (BCG)-vaccinated individuals. Microbiol Infect Dis 61: 181-186, 2008.
- 7) Zhao J, Wang Y, Wang H, et al: Low agreement between the T-SPOT.TB assay and the tuberculin skin test among college students in China. Int J Tuberc Lung Dis 15: 134-136, 2011.
- 8) Chee CBE, Lim LKY, Barkham TM, et al: Use of a T cell interferon- γ release assay to evaluate tuberculosis risk in newly qualified physicians in Singapore healthcare institutions. Infect Control Hosp Epidemiol 30: 870-875, 2009.
- 9) Zwerling A, Joshi R, Kalantri SP, et al: Trajectories of tuberculosis-specific interferon-gamma release assay responses among medical and nursing students in rural India. J Epidemiol Global Health 3: 105-117, 2013.
- 10) Schablon A, Diel R, Diner G, et al: Specificity of a whole blood IGRA in German nursing students. BMC Infect Dis 11: 245, 2011.
- 11) Durando P, Sotgiu G, Spigno F, et al: Latent tuberculosis infection and associated risk factors among undergraduate healthcare students in Italy: a cross-sectional study. BMC Infect Dis 13: 443, 2013.
- 12) Molicotti P, Bua A, Zanetti S: Performance of QuantiFERON TB in a student population

- at low risk of tuberculosis. *J Infect Dev Ctries* 6: 100-101, 2012.
- 13) Drobniowski F, Balabanova Y, Zakamova E, et al: Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia. *PLoS Med* 4: e55, 2007.
 - 14) McMullen SE, Pegues DA, Shofer FS, et al: Performance of QuantiFERON-TB Gold and tuberculin skin test relative to subjects' risk of exposure to tuberculosis. *Clin Infect Dis*, in printing.
 - 15) Talbot EA, Harland D, Wieland-Alter W, et al: Specificity of the tuberculin skin test and the T-SPOT. TB assay among students in a low-tuberculosis incidence setting. *J Am Coll Health* 60: 94-96, 2012.
 - 16) Veesser PI, Smith PK, Handy B, et al: Tuberculosis screening on a health science campus: use of QuantiFERON-TB Gold test for students and employees. *J Am Coll Health* 56: 175-180, 2007.
 - 17) Dragnew AF, Hussein J, Abebe M, et al: Diagnosis of latent tuberculosis infection in health young adults in a country with high tuberculosis burden and BCG vaccination at birth. *BMC Res Notes* 5: 415, 2012.
 - 18) van Rie A, McCarthy K, Scott L, et al: Prevalence, risk factors and risk perception of tuberculosis infection among medical students and healthcare workers in Johannesburg, South Africa. *S Afr Med J* 103: 853-857, 2013.
 - 19) Streeton JA, DEsem N, Jones SL: Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculin infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2: 443-450, 1998.
 - 20) 日本結核病学会予防委員会：クオンティフェロン TB ゴールドの使用指針. *Kekkaku* 86: 839-44, 2011.
 - 21) Pai M, Joshi R, Dorga S, et al: Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon γ assay. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 349-355, 2006.
 - 22) Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, et al: Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan, *Int J Tuberc Lung Dis* 16: 1190-1192, 2012.
 - 23) 大西 司：結核の診断でツベルクリン反応とクオンティフェロンが行われていますが、臨床現場でのそれぞれの有用性と判定上の問題点について教えてください。 *モダンメディア* 56: 194-196, 2010.
 - 24) ACHA Guidelines: Tuberculosis screening and targeted testing of college and university students. *J Am Coll Health* 59: 670-7, 2011.
 - 25) Manangan L, Elmore K, Lewis B, et al: Disparities in tuberculosis between Asian/Pacific islanders and non-Hispanic whites, United States, 1993-2006. *Int J Tuberc Lung Dis* 13: 1077-1085, 2009.
 - 26) Asghar RJ, Pratt RH, Kammerer JS, et al: Tuberculosis in South Asians living in the United States, 1993-2004. *Arch Intern Med* 168: 936-942, 2008.

参照 URL

- a) WHO Estimates of tuberculosis incidence by rate, 2012. http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317140584841