

IGRA陰性結核発症事例調査 からみた感染感度推計の試み

—近畿63保健所—

(2016年)

奈良県中和保健所 山田全啓

近畿保健所IGRA陰性結核発症事例調査

【目的】 平成26年近畿保健所IGRA調査で、両IGRAの測定原理の差異により判定結果に少なからず影響を及ぼすことが明らかになった。そこで、今回、精度管理向上を目的に、同様に近畿保健所で実施されている接触者健診及び医療機関初診事例におけるIGRA陰性発症事例調査を行った。

【対象】 近畿保健所63カ所(滋賀県, 京都府, 大阪府, 兵庫県, 奈良県, 和歌山県)

【方法】 調査期間は平成28年3月14日～5月9日で、電子メールで調査票を保健所に送付し、同様に回収した。調査内容は、平成27年保健所別IGRAの検査結果, IGRA検査結果, IGRA陰性者からの発症者数, IGRA検査の課題(自由記載)とした。なお、発症時期は27年で、IGRA検査期間は26年～27年の間とした。

【回収率】 98.4%(62/63保健所)

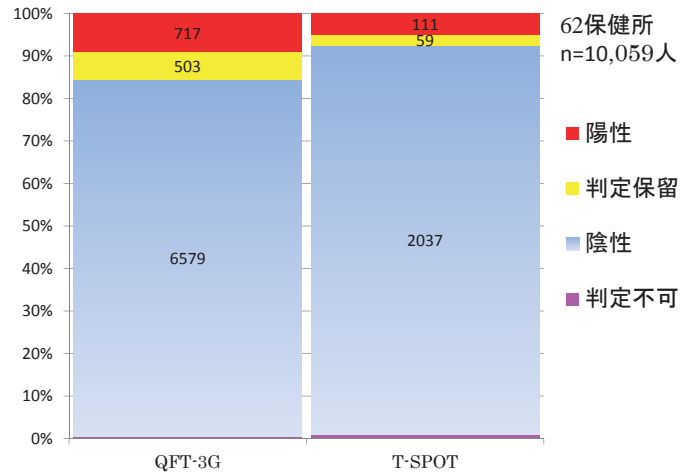
平成27年保健所結核接触者健診におけるIGRA検査比較

62保健所 n=10,059人

	QFT-3G		T-SPOT	
陽性*	717	(9.2%)	111	(5.0%)
判定保留*	503	(6.4%)	59	(2.6%)
陰性*	6,579	(84.0%)	2,037	(91.5%)
判定不可	33	(0.4%)	20	(0.9%)
合計	7,832	(100%)	2,227	(100%)

* : p<0.01

平成27年保健所結核接触者健診におけるIGRA検査比較



保健所結核接触者健診における IGRA陰性結核発症率

【定義】

結核発症時期: 平成27年1月～12月の1年間

IGRA検査時期: 平成26年1月～平成27年12月の2年間

【計算式】

$$\frac{27\text{年発症数}}{26\text{年IGRA別陰性数} + 27\text{年IGRA別陰性数}} \times 100$$

QFT-3G陰性結核発症率 = 0.008% (1/12,607)]*

T-SPOT陰性結核発症率 = 0.101% (4/3,942)]*

* : p<0.01

保健所接触者健診IGRA陰性結核発症事例

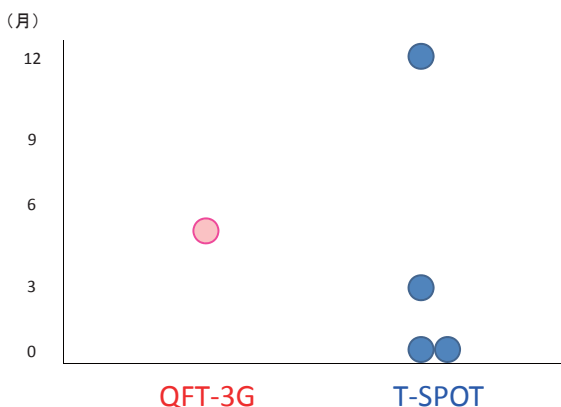
【QFT-3G陰性事例】

患者	採血時期	検査-発症 期間	年齢	性別	診断名	病型	菌検査	基礎疾患
1	2ヵ月後	5ヵ月後	50代	男性	肺結核	b II 2	陰性	なし

【T-SPOT陰性事例】

患者	採血時期	検査-発症 期間	年齢	性別	診断名	病型	菌検査	基礎疾患
1	2.5ヵ月後	12か月	20代	男性	肺結核	ϕ III 2	陰性	なし
2	登録直後	検査前発症	50代	男性	肺結核	ϕ II 1	塗抹陽性	なし
3	2ヵ月後	3ヶ月	50代	男性	結核性胸膜炎	pl	陰性	なし
4	その他	直後	70代	女性	肺結核	b II 2	塗抹陽性	大腸がん

IGRA偽陰性事例における検査-結核発症期間



その他医療機関初診における 結核発症IGRA陰性事例

平成27年近畿62保健所結核新登録患者数:
3,951例

QFT-3G陰性結核事例: 6例

T-SPOT陰性結核事例: 22例

その他医療機関初診IGRA陰性結核発症事例

【QFT-3G陰性事例】

患者	年齢	性別	診断名	病型	菌検査	基礎疾患
1	30代	男性	肺結核	rⅢ2	培養陽性	なし
2	40代	女性	肺結核	bⅢ2	陰性	肺がん、脳転移、抗癌剤使用
3	70代	男性	肺結核、結核性胸膜炎	bⅢ2,rpl	塗抹陽性	大腸がん
4	70代	女性	肺結核	rⅢ2	塗抹陽性	悪性リンパ腫、抗癌剤使用
5	80代	男性	肺結核、結核性胸膜炎	bⅢ2,rpl	陰性、胸水ADA高値	糖尿病、気管支喘息、COPD、脳梗塞
6	90代	女性	結核性心膜炎	epI	陰性、心嚢液ADA高値	

その他医療機関初診IGRA陰性結核発症事例 【T-SPOT陰性事例(1)】

患者	年齢	性別	診断名	病型	菌検査	基礎疾患
1	30代	男性	結核性髄膜炎	O型	陰性、髄液ADA高値	なし
2	40代	男性	肺結核	rⅢ1	塗抹陽性G2	なし
3	40代	男性	肺結核	rⅢ1	培養陽性	ステロイド使用、胃がん術後
4	40代	女性	結核性腹膜炎	—	陰性	なし
5	50代	男性	肺結核	—	陰性	なし
6	50代	男性	肺結核	ⅡⅢ1	陰性	なし
7	50代	男性	結核性胸膜炎	epI	陰性	糖尿病、C型肝炎
8	60代	男性	結核性胸膜炎	epI	陰性	糖尿病、COPD
9	60代	男性	結核性髄膜炎	O型	陰性	ステロイド使用、糖尿病
10	60代	女性	肺結核	ⅡⅢ1	肺生検ツングハス巨細胞を伴う肉芽腫	なし
11	70代	男性	肺結核	ⅡⅢ1	肺生検乾酪性類上皮肉芽腫	糖尿病、濾胞性リンパ腫、抗癌剤使用
12	70代	男性	肺結核	bⅡ2	塗抹陽性	糖尿病
13	70代	男性	結核性腹膜炎	—	陰性	前立腺疾患

その他医療機関初診IGRA陰性結核発症事例

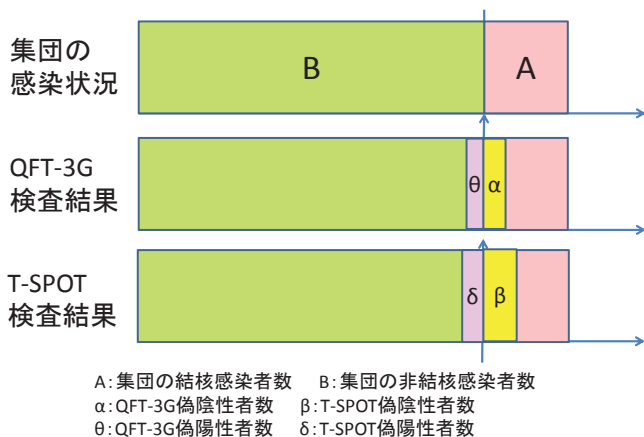
【T-SPOT陰性事例(2)】

患者	年齢	性別	診断名	病型	菌検査	基礎疾患
14	70代	男性	肺結核	不明	肺生検組織診断	直腸がん術後、脳出血
15	70代	女性	肺結核	bⅢ3	培養陽性	ステロイド使用、糖尿病
16	70代	女性	肺結核	rⅢ2	培養陽性	なし
17	80代	男性	結核性胸膜炎	bpl	陰性	心不全、腎不全
18	80代	男性	肺結核	ⅡⅡ2	塗抹陽性	腎透析
19	80代	男性	肺結核	bⅢ2	培養陽性	腎透析、大腸がん
20	80代	男性	肺結核、肺外結核	bⅡ3	陰性	その他
21	80代	女性	結核性胸膜炎	epI	陰性	その他
22	90代	女性	肺結核、腸腰筋腫瘍	bⅢ2	腫瘍G10	その他

結核接触者健診IGRA陰性発症者数

からみた感染感度推計の試み

IGRA偽陰性率からの感染感度推計



偽陰性率の関係

$$\alpha / (B + \alpha - \theta) = x \quad \beta / (B + \beta - \delta) = y$$

とすると、
 $\beta = y/x * (1-x) / (1-y) * \alpha + y/(1-y) * (\theta - \delta)$
 となる。
 $x=0.00008 \quad y=0.00101$
 であるから
 $\beta = 12.63 * \alpha + 0.00101 * (\theta - \delta)$

某集団感染事例のIGRA判定結果

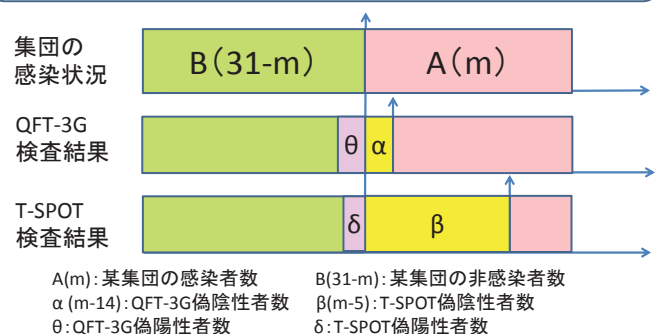
感染源病型: b I 3、排菌: G3号、咳症状: 8か月、
 接触者健診対象従業員数: 31名

	陽性	陽性・判定保留	陰性・判定保留	陰性
T-SPOT	5	2	4	20
QFT-3G	14	4		13

QFT-3G: Positive reaction $\geq 0.35IU/mL$, $0.35IU/mL > Indeterminate \geq 0.1IU/mL$
 Negative reaction $< 0.1IU/mL$
 T-SPOT: Positive reaction ≥ 8 spots, Positive indeterminate = 6 or 7 spots
 Negative indeterminate = 5 spots, Negative reaction ≤ 4 spots

某集団感染事例におけるIGRAの感染感度推計値

【仮定】前述の某事業所高感染率集団 (n=31名) の真の結核菌感染者数をm名と仮定し、QFT-3G陽性者数を14名、偽陰性者数を α 、偽陽性者数を θ 、T-SPOT陽性者数を5名、偽陰性者数を β 、偽陽性者数を δ として感染感度を算出する。



IGRA感染感度推計計算式

前述の某事業所集団感染事例から、

$$m + \theta - \alpha = 14 \quad m + \delta - \beta = 5$$

近畿調査から得られた

$$\beta = 12.63\alpha + 0.00101 * (\theta - \delta)$$

の関係をを用いて、

$$\alpha = 0.77 - 0.09(\theta - \delta)$$

$$\beta = 9.77 - 1.09(\theta - \delta)$$

$$m = 14.77 - 1.09\theta + 0.09\delta$$

添付文書の特異度から

$$(31 - m - \theta) / (31 - m) * 100 = 93.8$$

$$(31 - m - \delta) / (31 - m) * 100 = 99.1$$

以上から

$$\alpha = 0.69 \quad \beta = 8.78 \quad \theta = 1.07 \quad \delta = 0.16 \quad m = 13.67$$

両IGRAの感染検出感度は、

$$\text{QFT-3G} : (14 - \theta) / m * 100 = 94.6\%$$

$$\text{T-SPOT} : (5 - \delta) / m * 100 = 35.4\%$$

IGRA感染感度推計値

T-SPOT陽性+陽性・判定保留で比較

前述の某事業所集団感染事例から、

$$m + \theta - \alpha = 14 \quad m + \delta - \beta = 7$$

近畿調査から得られた

$$\beta = 12.63\alpha + 0.00101 * (\theta - \delta)$$

の関係をを用いて、

$$\alpha = 0.60 - 0.09(\theta - \delta)$$

$$\beta = 7.60 - 0.91(\theta - \delta)$$

$$m = 14.60 - 0.91\theta + 0.09\delta$$

添付文書の特異度から

$$(31 - m - \theta) / (31 - m) * 100 = 93.8$$

$$(31 - m - \delta) / (31 - m) * 100 = 99.1$$

以上から

$$\alpha = 0.52 \quad \beta = 6.57 \quad \theta = 1.09 \quad \delta = 0.16 \quad m = 13.45$$

両IGRAの感染検出感度は、

$$\text{QFT-3G} : (14 - \theta) / m * 100 = 96.0\%$$

$$\text{T-SPOT} : (7 - \delta) / m * 100 = 50.6\%$$

IGRA感染感度推計値

T-SPOT陽性+陽性・判定保留+陰性判定保留で比較

前述の某事業所集団感染事例から、

$$m + \theta - \alpha = 14 \quad m + \delta - \beta = 11$$

近畿調査から得られた

$$\beta = 12.63\alpha + 0.00101 * (\theta - \delta)$$

の関係をを用いて、

$$\alpha = 0.26 - 0.09(\theta - \delta)$$

$$\beta = 3.26 - 1.09(\theta - \delta)$$

$$m = 14.77 - 1.09\theta + 0.09\delta$$

添付文書の特異度から

$$(31 - m - \theta) / (31 - m) * 100 = 93.8$$

$$(31 - m - \delta) / (31 - m) * 100 = 99.1$$

以上から

$$\alpha = 0.17 \quad \beta = 2.22 \quad \theta = 1.11 \quad \delta = 0.16 \quad m = 13.07$$

両IGRAの感染検出感度は、

$$\text{QFT-3G} : (14 - \theta) / m * 100 = 98.8\%$$

$$\text{T-SPOT} : (11 - \delta) / m * 100 = 82.9\%$$

某集団感染事例におけるIGRAの感染感度推計値

	T-SPOTの感染者判定基準		
	陽性	陽性 +陽性・判定保留	陽性 +陽性・判定保留 +陰性・判定保留
α (人)	0.69	0.52	0.17
β (人)	8.78	6.75	2.22
θ (人)	1.07	1.09	1.11
δ (人)	0.16	0.16	0.16
m(人)	13.67	13.45	13.07
QFT-3G感度(%)	94.6	96.0	98.6
T-SPOT感度(%)	35.4	50.9	82.9

※QFT-3Gは陽性のみで感度を比較した。

活動性結核患者におけるIGRAの感度特異度

(添付文書から引用)

	感度	特異度	抗原
QFT-3G	93.7%	93.8%	EAST-6 CFP-10 TB7.7
T-SPOT	97.5%	99.1%	EAST-6 CFP-10

まとめ

- 近畿保健所63カ所を対象に、IGRA陰性結核発症事例の調査を行った。回収率は62/63保健所(98.4%)。
- QFT-3G陽性率9.2%は、T-SPOT 5.0%より有意に高く、QFT-3G判定保留率6.4%は、T-SPOT2.6%より有意に高く、QFT-3G陰性率84.0%は、T-SPOT91.5%より有意に低かった(p<0.01)。
- QFT-3G陽性率の幅は、T-SPOTのおよそ「陽性率+判定保留率+陰性率の(1.6%)」の幅に相当していた。また、QFT-3G判定保留の幅は、T-SPOTでは陰性の幅に相当していた。
- 保健所結核接触者健診におけるIGRA陰性結核発症率(偽陰性)は、QFT-3G 0.008%が、T-SPOT 0.101%より有意に低かった(p<0.01)。
- その他医療機関で結核診断されたIGRA陰性事例(偽陰性)は、QFT-3Gは6例、T-SPOTは22例であり、T-SPOTの方が高い傾向があった。
- 偽陰性事例の合併症として、抗がん剤使用、ステロイド使用、透析、糖尿病等免疫が低下する疾患が多くみられた。
- 某結核菌高感染率集団におけるIGRA結核菌感染者検出感度は、添付文書の特異度を用いて算出すると、IGRA陽性のみで、QFT-3G・T-SPOTは、それぞれ94.6%・35.4%、T-SPOT陽性に陽性・判定保留を加えると96.0%・50.9%、T-SPOT陽性に判定保留全体を加えると98.6%・82.9%と推計された。
- 以上より、保健所接触者健診におけるLTBIの判定においては、他の検査や疫学調査を踏まえて総合的な判断するものの、感染者検出感度からみるとQFT-3Gの方が現時点では適当と考えられた。