

# 2012年日本神奈川一所护理学校开展的一项使用干扰素- $\gamma$ 释放试验检测大量接触者的结核病接触调查

Masako Tasaka,<sup>a</sup> Tamae Shimamura,<sup>b</sup> Mami Iwata,<sup>c</sup> Takahiro Toyozawa<sup>d</sup> and Masaki Ota<sup>b</sup>

通讯作者: Masaki Ota (电子邮件: otam@jata.or.jp)

2012年5月,日本一所约300名师生的护理学校的一名教师被诊断为痰涂片阳性肺结核(TB),因此开展了一次涉及近300名接触者的调查。我们描述了接触者与指示结核病病例的密切程度以及结核感染和发病的可能性。

结核病病例被定义为细菌学检查阳性或由医生诊断为结核病患者。潜伏结核感染(latent TB infection, LTBI)被定义为干扰素- $\gamma$ 释放试验(interferon-gamma release assay, IGRA)阳性者。

对使用IGRA进行筛查的283人进行了分析。8人(2.8%, 95%可信区间[confidence interval, CI]: 1.2-5.4)经IGRA检测为阳性;一名与指示病例有过中度(小于10小时)接触的学生通过胸部X线检查发现患有肺结核。与指示病例有密切接触的教职员的IGRA阳性率(4/21, 19%, 95%CI: 5.4-42%)高于有中度接触者(1/88, 1.1%[95%CI: 0.028-6.2]),相对危险度为17(95%CI: 2.0-140),二者有统计学差异。师生感染结核病的危险与跟指示病例接触的密切程度呈现趋势关系,并有统计学意义( $P < 0.00022$ )。

在人口密集的场所如学校,对与指示病例有过短暂接触的人需要扩大接触调查的范围,以发现结核病。

日本的结核病报告率在过去60年中从1951年的698.4/10万下降到2011年的17.7/10万<sup>1</sup>。然而,每年仍报告8000例涂阳肺结核患者,其中65%的病例为65岁及以上<sup>2</sup>。此外,每年还有在医院、工作场所以及流浪者中发生的结核病暴发被报告<sup>3-5</sup>;不过,在过去十年中,只有少数结核病暴发发生在学校<sup>6,7</sup>。

2012年5月,一位50多岁的教师被诊断为痰涂片阳性肺结核(TB)。她在日本神奈川的一所护理学校任教,该校有300多名教职员和学生。学校新来的教师和学生均需接受结核菌素皮肤试验(tuberculin skin testing, TST),然后再进行干扰素- $\gamma$ 释放试验(IGRA),如果必要的话,随后每年还要进行胸部X射线(CXR)检查。虽然该教师咳嗽几个月,而且一年前CXR检查有异常,但由于她有哮喘和非结核分枝杆菌感染史,所以未被怀疑患有结核病。该教师与其他教师和学生都有密切接触,尤其是第一年和第二年的师生。附属医院要求对所有教职工和学生进行结核病筛查,导致了涉及300多人的非常大规模的接触者调查。

日本的结核病接触者调查依靠IGRA方法而不是TST来筛查潜伏期结核感染者(LTBI)<sup>1,6,8</sup>。IGRA特异性更好而且可以避免卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin, BCG)接种造成的干扰<sup>9</sup>,估计有90-95%的人口接种了卡介苗<sup>10</sup>。本研

究旨在描述和比较这些接触者与指示结核病病例的密切接触程度以及不同接触程度者的IGRA阳性率。

## 方法

结核病病例的定义为2011年1月到2013年12月之间被确认为痰涂片、培养或核酸扩增试验(nucleic acid amplification test, NAAT)阳性,或由医生诊断为TB的个人。LTBI的病例定义为IGRA检测阳性者。

根据指示病例的症状,推断她的感染期为2011年12月至2012年5月。

我们开展了一项回顾性队列研究,纳入了几乎所有被认为与指示结核病病例有过接触的教职员和学生。在分析中排除了下列三组人群:1)有结核病史的教职员和学生,2)在进入护理学校时或入学前有IGRA阳性或LTBI治疗史的学生,3)在该学校工作超过三年并且在2009年之前有IGRA阳性或LTBI治疗史的教职员。对于这三组人群来说,本次调查中不可能把他们的IGRA阳性归因于接触了指示病例,而且以前的感染也不太可能与本次有关。由于我们的研究重点是把接触者与指示结核病病例的密切程度与他们的IGRA结果进行比较,所以那些只接受CXR筛查的人(

<sup>a</sup> 日本,神奈川,神奈川县公共卫生研究所

<sup>b</sup> 日本,东京,结核病研究所

<sup>c</sup> 日本,横滨,那珂福利和健康办公室

<sup>d</sup> 日本,横滨,横滨市卫生厅

投稿:2018年1月5日;发表:2018年8月6日

doi: 10.5365/wpsar.2018.9.1.001

主要是行政人员，他们与指示病例没有太多的接触）也被排除在分析之外。

接触者被分成四组：非常密切接触者（与指示病例同一房间的职工）、密切接触者（在指示病例传染期内与指示病例同一课堂超过10小时的一年级和二年级的学生）、中度接触者（与指示病例同一课堂不超过10小时的三年级学生）、其他接触者（剩下的几乎没有与指示病例有接触的职工和学生）。非常密切接触者在2012年5月和7-8月共进行了两次IGRA检测；密切接触者、中度接触者和其他接触者在2012年7-8月进行了一次IGRA检测。其他接触者共19人，主要是行政人员，他们未与指示病例有接触，2012年5月仅进行了CXR检测。所有IGRA阳性的接触者均进行CXR筛查，有异常发现的人转诊胸科医师进行随访。IGRA阳性但CXR无异常发现的人，异烟肼进行6-9个月的LTBI治疗。对诊断为结核病的病例进行检测（痰液抗酸杆菌涂片和培养三次，以及NAAT），并按照标准方案进行治疗。

使用R软件（R基金会，维也纳，奥地利）进行IGRA阳性率、95%可信区间和其他统计检验的分析。使用Fisher精确检验来计算不同接触者组之间的相对危险度。计算相对危险度时，将中度接触者作为相对危险度的参考组，因为这组人群最多（大约90人），他们不太可能暴露于指示病例，但阳性率也不太可能为零。进行Cochran-Armitage检验以判断各组阳性率是否存在趋势。p值小于0.05认为有统计学意义。

## 伦理学

这次调查是根据日本1999年《传染病控制法》开展的。我们还从结核病研究所的伦理审查委员会获得了对本研究的伦理审查豁免，因为本研究为回顾性调查，是对当地卫生部门已收集数据的二次使用，而且不涉及保密信息。

## 结果

共登记307名筛查的接触者（表1），其中285名接触者（93%）接受IGRA检测，134名接触者（44%）接受CXR检查，115名接触者（37%）同时接受两种检查。有3名一年级学生在2012年4月初入校时已经过IGRA检测呈阳性，并进行CXR检查，他们在最初筛查中被排除。这3名学生被持续随访，每半年进行一次CXR检查。仅经过CXR筛查的19名教职工（6%）未被纳入分析。在进行IGRA检测的285人中，1名教师和1名学生也被排除，因为他们在这次调查前分别有结核病史（约14年前）和LTBI治疗史。在纳入分析的283人（100%）中，8人（2.8%，95%可信区间[CI]：1.2-5.4）经过IGRA检测呈阳性（表2）。在这8人中，4名教职员和3名二

年级学生在5月份经过IGRA检测呈阳性，1名三年级学生在2012年7月检测呈阳性。IGRA阳性的学生和教职工的年龄组分别为20~29岁和40~49岁。2012年8月，经过CXR检查发现1名三年级IGRA检测阳性的学生患有肺结核；该学生的涂片和培养均为阴性（图1的流行病曲线）。这名学生在2012年4月的常规体检中以及在2012年5月的接触者调查中都进行了CXR检查，而且两次都被认为正常。没有其他教职工或学生发展为活动性肺结核。

IGRA检测阳性率最高组是与指示病例共用办公室的非常密切接触者（19%[95%CI：5.4-42%]），与中度接触者（1.1%[95%CI：0.028-6.2%]）相比，相对危险度为17.0（95%CI：2.0-140），有统计学意义（表2）。Cochran-Armitage检验显示，在不同暴露程度的教职工和学生中，发展为结核病或LTBI的风险呈现明显趋势，并有统计学意义（ $P=0.00022$ ）。

## 讨论

在日本一所护理学校的一位教师被诊断为肺结核之后，我们进行了一项结核病接触者调查。在调查期间，几乎对全部教职工和学生使用IGRA进行结核感染筛查，在卡介苗高覆盖率地区如日本，使用这种方法调查的结果比使用TST更准确<sup>6-8,11,12</sup>。与指示病例共用办公室的教职工发生LTBI的可能性是中度接触者的17倍，中度接触者主要是三年级的学生。虽然教职工比学生年龄大，但日本中年男性和女性的IGRA阳性率通常达不到19%（例如，35-54岁年龄组为3.5%[95%CI：1.6-6.6%]）<sup>8</sup>。此外，不同密切接触时间的教职工和学生中结核感染的风险呈现出趋势，并有统计学意义，提示有剂量-反应关系，这种情况在以前研究中也存在<sup>13</sup>。这些调查结果表明，本起事件是从指示病例向教职工和学生传播的一起结核病暴发。

值得注意的是，1名中度接触者不仅感染了结核，而且发展为结核病病例，表明即使接触时间少于10小时也有可能导致结核感染。因此，结核病接触者调查的范围有必要扩大<sup>14</sup>，尤其是在学校环境中。

这项研究的一个不足之处是缺乏分子生物学数据来证实感染菌株是相关的。虽然有1名三年级学生发展为结核病，但其痰培养为阴性。考虑到日本所有结核病患者中有13%的病例是细菌学阴性<sup>15</sup>，所以这种情况也就不足为奇。日本年轻人肺结核发病率很低（15至24岁年龄组发病率约为3/10万），而且这名学生是在指示病例发病后约8个月发病，因此他在校外感染的可能性较小。

本研究另一个局限是我们不能从接触者中获取基线IGRA的信息，只有少数学生在常规入学筛查时出现大的结核菌素反应并用IGRA重新进行检测。然而，考虑到指示病

表1. 2011-2013年日本神奈川县一所护理学校的结核病接触者特征和开展筛查试验的种类

	学生					合计
	教职工	一年级	二年级	三年级	其他	
人数	56	81	76	88	6	307
年龄 (中位数, IQR)	46 (10.5)	18 (1)	19 (1)	21 (2)	32 (15)	-
女性 (%)	31 (55)	76 (94)	70 (92)	80 (91)	5 (83)	262 (85)
进行IGRA检测	37	78*	76	88	6	285
进行胸部X线检查	44	0	0	88	2	134

IGRA = 干扰素-γ 释放试验

IQR = 四分位数间距

\* 3名学生在入学时已经过IGRA检测呈阳性, 未被纳入分析。

表2. 2011-2013年日本神奈川县一所护理学校结核病接触者调查中职工和学生的结核病病例数和IGRA检测阳性人数

	结核病病例		IGRA检测阳性者包括结核病病例			人数 n
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	RR <sup>†</sup> (95% CI)	
非常密切接触者						
与指示病例同一房间的教职工	0	0 (0 - 16)	4	19 (5.4 - 42)	17 (2.0 - 140)	21
密切接触者						
二年级学生	0	0 (0 - 4.7)	3 <sup>‡</sup>	4.0 (0.83 - 11.2)	3.5 (0.37 - 33.1)	75 <sup>‡</sup>
一年级学生	0	0 (0 - 4.6)	0**	0 (0 - 4.6)	n/a	78**
中度接触者						
三年级学生	1	1.1 (0.028 - 6.2)	1	1.1 (0.0028 - 6.2)	1	88
其他接触者						
其他房间的教职工	0	0 (0 - 20)	0*	0 (0 - 20)	n/a	15*
其他学生	0	0 (0 - 46)	0	0 (0 - 46)	n/a	6
合计	1	0.35 (0.0089 - 2.0)	8	2.8 (1.2 - 5.4)	-	283

LTBI=潜伏期结核感染, CI=可信区间, n/a=未能获得, RR=相对危险度, TB=结核病

<sup>†</sup> 与三年级学生相比。

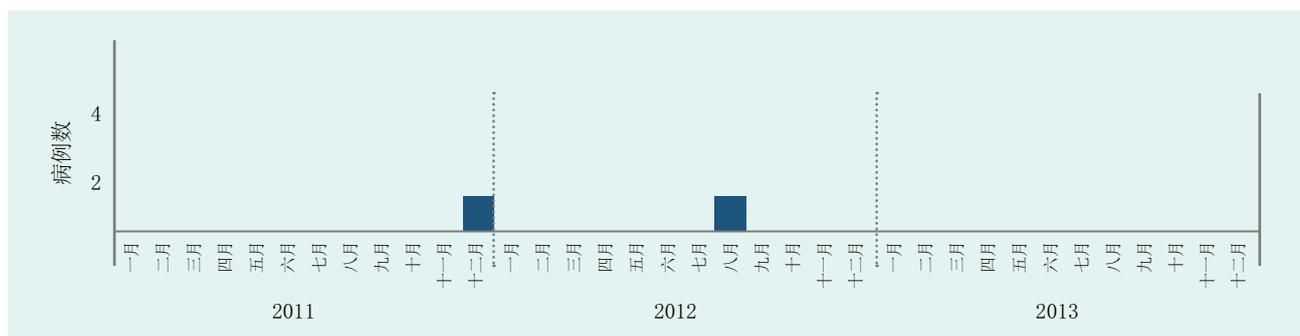
<sup>‡</sup> 另一名学生有阳性结果, 因该学生在入学前有LTBI治疗史, 所以未被纳入分析。

\* 另一名教职工有阳性结果, 因在本次事件前14年她有结核病治疗史, 所以未被纳入分析。

\*\* 另外三名学生在入学时已经检测出IGRA阳性, 也未被纳入分析。

Cochran-Armitage检验显示, 在不同暴露级别的教职工和学生组中, 发展为结核病或LTBI的风险在统计学上呈现明显趋势, 并有统计学意义 (P=0.00022)。

图1. 2011-2013年日本神奈川县一所护理学校结核病患者按症状出现时间或诊断时间 (如果无症状) 的流行病学曲线



2011年之前, 除了一名教师在1998年罹患肺结核外, 没有其他教职工或学生罹患肺结核。

例的症状持续时间较长,即使进行了基线检测,有些结果当时可能已经发生了改变。

最后一个局限是本研究是基于一个护理学校的观察结果,但我们认为这些结果可以推广到类似于日本的中等结核病负担的其它国家。

在人群聚集场所,如学校,管理者应该对结核病保持警惕,以防止疫情发生。由于很难区分结核病引起的咳嗽和哮喘或其它疾病引起的咳嗽,所以医生应该对持续咳嗽超过两周的人取痰标本进行抗酸杆菌检测,以尽量减少诊断延迟。在卡介苗覆盖率高的国家,结核病接触调查中应使用IGRA进行筛查,而不是TST。在人口聚集场所,需要扩大接触者调查的范围,以发现与指示病例有过短暂接触的人中的TB。

## 利益冲突

无。

## 经费资助

日本医学研究和发展署通过JP15fk0108017和JP17fk0108114基金为这项研究提供了部分经费支持。

## 致谢

感谢神奈川县和横滨市政府公共卫生人员在这次接触者调查中做出的重要贡献。

## 参考文献

- Katsuda N, Hirosawa T, Reyer JA, Hamajima N. Roles of public health centers (Hokenjo) in tuberculosis control in Japan. *Nagoya J Med Sci.* 2015 Feb;77(1-2):19–28. PMID:25797967
- Tuberculosis Surveillance Center; RIT; JATA. [Tuberculosis annual report 2013–4. Tuberculosis treatment and treatment outcomes]. *Kekkaku.* 2015 Jul;90(7):595–604. (in Japanese) PMID:26630730
- Ota M, Isshiki M. [An outbreak of tuberculosis in a long-term care unit of a mental hospital]. *Kekkaku.* 2004 Oct;79(10):579–86. (in Japanese) PMID:15631110
- Seki N. [A suspected case of mass outbreak of tuberculosis infection in a small company separated into two floors] (in Japanese). *Kekkaku.* 2003 May;78(5):395–9. PMID:12806982
- Kinoshita S, Ohmori M, Tsukamoto K, Ohtsuka G, Mashiko M, Fujiu M, et al. [Outbreaks of tuberculosis in facilities used by an unspecified number of people near a train station - problems regarding tuberculosis in urban areas]. *Kekkaku.* 2007 Oct;82(10):749–57. (in Japanese) PMID:18018599
- Masuda M, Harada N, Shishido S, Higuchi K, Mori T. [Usefulness of QuantiFERONTB-2G in a suspected case of drug resistant tuberculosis outbreak in a university]. *Kekkaku.* 2008 Jan;83(1):7–11. (in Japanese) PMID:18283909
- Matsumoto K, Tatsumi T, Arima K, Koda S, Yoshida H, Kamiya N, et al. [An outbreak of tuberculosis in which environmental factors influenced tuberculosis infection]. *Kekkaku.* 2011 May;86(5):487–91. (in Japanese) PMID:21735855
- Ota M, Kato S. Risk of tuberculosis among air passengers estimated by interferon gamma release assay: survey of contact investigations, Japan, 2012 to 2015. *Euro Surveill.* 2017 Mar 23;22(12):30492. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.12.30492 PMID:28367799
- Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. *J Infect Chemother.* 2009 Jun;15(3):143–55. DOI:10.1007/s10156-009-0686-8 PMID:19554399
- WHO and UNICEF estimates of immunization coverage: 2016 revision. New York: United Nations International Children's Emergency Fund; 2017 ([https://data.unicef.org/wp-content/uploads/country\\_profiles/Japan/immunization\\_country\\_profiles/immunization\\_jpn.pdf](https://data.unicef.org/wp-content/uploads/country_profiles/Japan/immunization_country_profiles/immunization_jpn.pdf), accessed on 8 February 2018).
- Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, Watanabe A, Harada N. Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Sep;16(9):1190–2. DOI:10.5588/ijtld.11.0829 PMID:22748102
- Ogiwara T, Kimura T, Tokue Y, Watanabe R, Nara M, Obuchi T, et al. Tuberculosis screening using a T-cell interferon- $\gamma$  release assay in Japanese medical students and non-Japanese international students. *Tohoku J Exp Med.* 2013 Oct;230(2):87–91. DOI:10.1620/tjem.230.87 PMID:23759899
- Ridzon R, Kent JH, Valway S, Weismuller P, Maxwell R, Elcock M, et al. Outbreak of drug-resistant tuberculosis with second-generation transmission in a high school in California. *J Pediatr.* 1997 Dec;131(6):863–8. DOI:10.1016/S0022-3476(97)70034-9 PMID:9427891
- Ho ZJM, Chee CBE, Ong RT, Sng LH, Peh WLJ, Cook AR, et al. Investigation of a cluster of multi-drug resistant tuberculosis in a high-rise apartment block in Singapore. *Int J Infect Dis.* 2018 Feb;67:46–51. DOI:10.1016/j.ijid.2017.12.010 PMID:29253709
- Patient classification 2015. In: Tuberculosis in Japan Annual Report - 2016. Tokyo: Tuberculosis Surveillance Centre, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association; 2016 ([http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/index.php/download\\_file/-/view/3804/](http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/index.php/download_file/-/view/3804/), accessed on 31 May 2017).