

埼玉県における Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) 検査の実施状況 と結果の検討 (2014 年)

福島浩一 飯田陽子* 嶋田直美 青木敦子 岸本剛 本多麻夫

Study of Interferon-Gamma Release Assays(IGRA) test in Saitama Prefecture (2014)

Hirokazu Fukushima, Yoko Iida, Naomi Shimada, Atsuko Aoki, Tsuyoshi Kishimoto and Asao Honda

はじめに

結核感染診断法であるインターフェロン γ 遊離試験 (Interferon-Gamma Release Assays : 以下, IGRA) は, 結核菌特異抗原により血液を刺激後, 産生されるインターフェロン γ (以下, IFN- γ) を測定し, 結核感染の有無を診断する方法である. その一つが, 結核菌特異抗原の刺激によりリンパ球から産生される IFN- γ 量を, ELISA 法で測定するクオンティフェロン (以下, QFT) 検査であり, もう一つが, 結核菌特異抗原の刺激により IFN- γ を産生したリンパ球の数(スポット数)を, ELISPOT 法で測定する T-SPOT. TB (以下, T-スポット) 検査である.

今回は, 県内の保健所で実施した, 2014 年の結核接触者健康診断 (以下, 接触者健診) における IGRA 検査の実施状況及び結果の検討を行ったので報告する.

対象

対象は, 2014 年 1 月から 12 月に県内の各保健所から依頼があった接触者健診の受検者である. なお, T-スポット検査は, 4 月から新たに検査を開始したため, 4 月から 12 月の受検者を対象とした. また, T-スポット検査の対象者は, 「埼玉県 IGRA 検査実施要領」により, ①QFT 検査で判定不可の結果が出た被験者 ②QFT 検査で判定保留の結果が出た被験者で, 接触歴や被験者の状況により T-スポット検査が必要と思われる場合 ③小児 (特に乳幼児) はツベルクリン検査を第一優先とするが, 被験者の状況等により T-スポット検査が必要と思われる場合のいずれかに限定した.

方法

1 検査方法

検査にはクオンティフェロン TB ゴールド(株式会社キアゲン) 及び T-スポット. TB (オックスフォードイムノテック社) の測定キットを使用し, 添付文書に準じて測定した.

結果の判定は, 日本結核病学会予防委員会による「インターフェロン γ 遊離試験使用指針」¹⁾ の判定基準 (表 1, 表 2) に基づいて行った.

2 検討方法

検査結果については, 性別, 年齢階級別及び接触者区分別に, 陽性率及び判定保留率を検討した. また, T-スポット検査を受検した者のうち, 以前に QFT 検査を実施し, 一定期間を経た後の再検査として T-スポット検査を実施した者を対象として, 両者の検査結果についての比較を行った.

結果

1 QFT 検査の実施状況

(1) 2014 年に保健所から依頼があった QFT 検査の受検者は 3,166 人であった.

性別は, 男性 1,366 人 (43.1%), 女性 1,800 人 (56.9%) であった.

年齢分布は, 6 歳から 97 歳までで, 10 歳未満 47 人, 10 歳代 175 人, 20 歳代 485 人, 30 歳代 611 人, 40 歳代 633 人, 50 歳代 617 人, 60 歳代 440 人, 70 歳以上 158 人で, 平均年齢は 43.5 歳であった.

表1 QFT検査の判定基準

測定値M(IU/mL)	測定値A(IU/mL)	判定	解釈
不問	0.35以上	陽性	結核感染を疑う
0.5以上	0.1以上0.35未満	判定保留	感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判定する
0.5以上	0.1未満	陰性	結核感染していない
0.5未満	0.35未満	判定不可	免疫不全等が考えられるので、判定を行わない

※測定値A: (TB Ag血漿のIFN- γ 濃度) - (Nil血漿のIFN- γ 濃度)

※測定値M: (Mitogen血漿のIFN- γ 濃度) - (Nil血漿のIFN- γ 濃度)

*現 生活衛生課

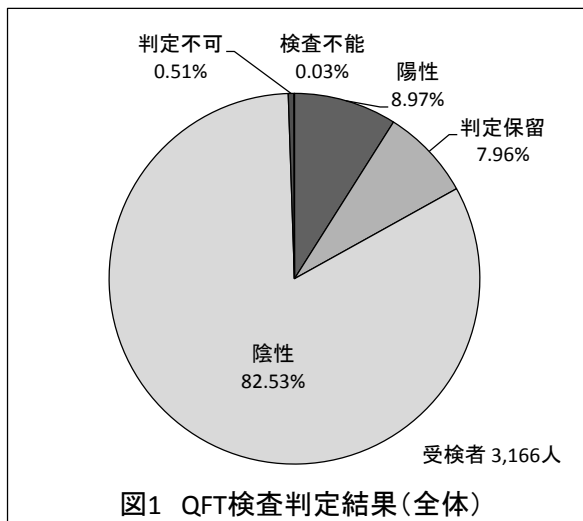
表2 T-スポット検査の判定基準

判定	陰性コントロール値	特異抗原の反応値(高いほう)	陽性コントロール値
陽性	10 spot以下	8 spot以上	不問
陽性・判定保留	10 spot以下	6, 7 spot	不問
陰性・判定保留	10 spot以下	5 spot	不問
陰性	10 spot以下	4 spot以下	
判定不可	10 spot超	不問	不問
判定不可	10 spot以下	5 spot未満	20 spot未満

※特異抗原の反応値:(特異抗原のspot数)-(陰性コントロールのspot数)

※特異抗原の反応値が5~7になった場合は、結果の信頼性がやや低下する可能性があるため、再検査が推奨される。

(2) 全体の判定結果は、陽性 284 人 (8.97%)，判定保留 252 人 (7.96%)，陰性 2,613 人 (82.53%)，判定不可 (陽性コントロールの異常低値) 16 人 (0.51%)，検査不能 (採血量過多) 1 人 (0.03%) であった (図 1)。



(3) 性別の陽性率は、男性 10.2%、女性 8.1%、判定保留率は、男性 9.1%、女性 7.1% であった。

(4) 年齢階級別の陽性率及び判定保留率をみると、陽性率は、10 歳未満 4.3%、10 歳代 4.6%、20 歳代 5.6%、30 歳代 6.2%、40 歳代 8.1%、50 歳代 9.4%、60 歳代 14.8%、

70 歳以上 22.2% であった。また、判定保留率は、10 歳未満 0%、10 歳代 6.9%、20 歳代 5.6%、30 歳代 8.8%、40 歳代 6.8%、50 歳代 9.4%、60 歳代 8.4%、70 歳以上 13.3% であった (図 2)。

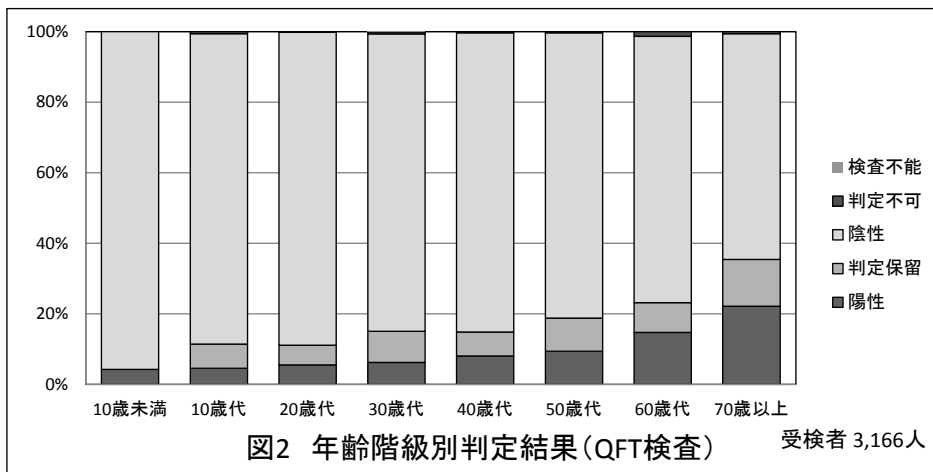
(5) 接触した場所から、同居家族、別居家族、病院利用者 (職員、同室患者)、施設利用者 (職員、入所者)、職場同僚、学校関係者、友人、その他の接触者区分に分類し、QFT 検査結果と比較検討した。なお、未記入の 21 人は集計から除外した。

1) 接触者区分別の対象者数をみると、職場同僚が 708 人と最も多く、次いで病院利用者が 704 人、同居家族が 640 人であった (表 3)。

2) 陽性率の内訳は、同居家族 14.1%、別居家族 7.0%、病院利用者 7.4%、施設利用者 7.3%、職場同僚 8.3%、学校関係者 10.7%、友人 16.1%、その他 5.2% であった (表 3)。

表3 接触者区分別のQFT検査結果

接触者区分	受検者(人)	陽性者(人)	陽性率(%)
同居家族	640	90	14.1
別居家族	441	31	7.0
病院利用者	704	52	7.4
施設利用者	465	34	7.3
職場同僚	708	59	8.3
学校関係者	28	3	10.7
友人	62	10	16.1
その他	97	5	5.2
計	3,145	284	9.0

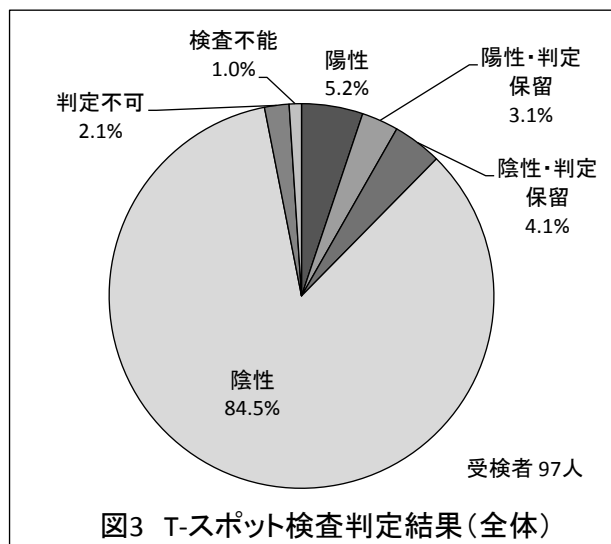


2 T-スポット検査の実施状況

(1) 2014年4月から12月までに保健所から依頼があったT-スポット検査の受検者は97人であった。

性別は、男性57人(58.8%)、女性40人(41.2%)であった。

(2) 全体の判定結果は、陽性5人(5.2%)、陽性・判定保留3人(3.1%)、陰性・判定保留4人(4.1%)、陰性82人(84.5%)、判定不可(陰性コントロール高値)2人(2.1%)、検査不能(細胞数不足)1人(1.0%)であった(図3)。



3 QFT検査結果とT-スポット検査結果との比較

(1) T-スポット検査受検者97人のうち、初回到QFT検査を実施していた者は83人であった。

(2) 初回のQFT検査結果の内訳は、判定不可6人、判定保留76人、陽性1人であった。

(3) QFT検査結果別のT-スポット検査結果(表4)

1) QFT検査結果が判定不可であった者(6人)のT-スポット検査の結果は、陰性4人、陽性1人、検査不能(細胞数不足)1人であった。

2) QFT検査結果が判定保留であった者(76人)のT-スポット検査の結果は、陰性64人、陰性・判定保留3人、陽性・判定保留3人、陽性4人、判定不可(陰性コントロール高値)2人であった(表5)。また、T-スポット検査結果が陽性となった4人のQFT検査とT-スポット検査結果を表6に示した。

3) QFT検査結果が陽性であった者(1人)のT-スポット検査の結果は、陰性1人であった。

表5 QFT検査判定保留者におけるT-スポット検査結果

T-スポット検査結果	人数(人)	割合(%)
陰性	64	84.2
陰性・判定保留	3	3.9
陽性・判定保留	3	3.9
陽性	4	5.3
判定不可	2	2.6
合計	76	100.0

表4 QFT検査結果とT-スポット検査結果との比較(人)

QFT検査結果		T-スポット検査結果						合計
		陰性	陰性・判定保留	陽性・判定保留	陽性	判定不可	検査不能	
陰性								0
判定保留		64	3	3	4	2		76
陽性		1						1
判定不可		4			1		1	6
合計		69	3	3	5	2	1	83

表6 「QFT検査判定保留、T-スポット検査陽性」者の内訳

属性		曝露日	QFT検査		T-スポット検査					
年齢	性別		検査日	結果(IU/mL)	検査日	結果	N	A-N	B-N	M
30	女	1月3日	4月14日	判定保留(0.31)	5月19日	陽性	0	10	1	565
67	女	5月27日	8月5日	判定保留(0.16)	8月20日	陽性	5	5	9	521
38	女	2月17日	5月26日	判定保留(0.16)	11月12日	陽性	0	1	8	380
57	男	8月1日	11月10日	判定保留(0.15)	12月1日	陽性	3	11	11	236

N: 陰性コントロールウェルのスポット数
 A: パネルA(ESAT-6)ウェルのスポット数
 B: パネルB(CFP-10)ウェルのスポット数
 M: 陽性コントロールウェルのスポット数

考察

従来のツベルクリン反応検査に代わる結核感染診断法として広く普及している QFT 検査は、BCG 接種や非結核性抗酸菌感染の影響を受けず、結核感染に特異性が高い検査法である。わが国では、2006年1月に第二世代のクオンティフェロン TB-2G が健康保険適用され、2009年7月には、より感度の高い第三世代のクオンティフェロン TB ゴールドへと代わった。

さらに、2012年11月には、QFT 検査とは測定原理の異なる T-スポット検査が健康保険適用となったことにより、接触者健診においては、QFT 検査と併せ2つの IGRA 検査の選択が可能となった。

両者の診断特性には、大きな差はないことが報告^{2) 3)} されているが、あくまでも活動性結核における感度・特異度であり、潜在性結核感染症 (LTBI) についての gold standard は存在しない。

これら2法の検査手技に関しての違いとして、採血については、QFT 検査は専用採血管3本に採血し、その時点で結核特異抗原と反応を行う必要があり、この作業が測定値に影響を与える可能性があるのに対し、T-スポット検査は通常のヘパリン採血管1本に採血するのみで、採血時の手技は簡便である。一方で、測定については、QFT 検査と比較し T-スポット検査は手技が煩雑で時間もかかり、一度に多数の検体を処理するには適さないなど、両者は検査方法や判定方法が大きく異なる。

2014年の IGRA 検査の実施状況については、QFT 検査の受検者数は、2013年(前年)は3,024人と、2012年の4,092人と比較し約26%減少したが、2014年は3,166人と前年並みであった。これは埼玉県の新登録結核患者数が2013年1,050人、2014年1,015人(暫定値)と、ほぼ前年並みであったことや、大規模な集団健診がなかったためと思われる。

QFT 検査の全体の陽性率は8.97%と、2011年に検査試薬が TB ゴールドに移行してからの陽性率とほぼ同じ傾向であった。

年齢階級別の陽性率は、例年と同様に年齢が上がるほど陽性率が高くなる傾向にあったが、森⁴⁾による2010年の結核既感染率の推計値と比較して低いことから、既感染によるものと思われた。

各接触者区分別の QFT 検査結果との比較では、陽性率が高かったのは友人、同居家族であった。特に同居家族の陽性率14.1%は、それ以外の接触者区分を非同居者とした場合の陽性率の平均7.7%と比較して約1.83倍であった。また、20歳未満の陽性者10人の接触者区分をみると、1人(別居家族)を除き、他は同居家族であった。これらのことから、同居家族の中でも特にハイリスクグループである小児に対する健診の重要性が示唆された。

埼玉県では2007年12月から QFT 検査を実施しているが、2014年4月から、従来の「埼玉県 QFT 検査実施要領」を「埼玉県 IGRA 検査実施要領」に改めるとともに、T-スポット検

査も併用して開始した。要領の中で、T-スポット検査の対象者を限定することで、QFT 検査との差別化を図り対象者を絞り込んだ。そのため、2014年に依頼があったのは、QFT 検査3,166人に対し、T-スポット検査は97人であった。

QFT 検査の再検査として実施した被検者における T-スポット検査の結果をみると、QFT 検査で判定不可であった6人は、検査不能の1人を除き、T-スポット検査ではすべていずれかの結果に判定された。QFT 検査における判定不可とは、QFT 測定値 A が 0.35IU/mL 未満で、かつ陽性コントロール測定値 M が 0.5IU/mL 未満である場合である。この場合は細胞性免疫応答自体の低下が疑われ、結核菌特異抗原に対する反応にも信頼性が保てないため判定は行わないとされている。M 値の異常低値は、種々の免疫不全で高頻度に出現するといわれているが、クオンティフェロン TB-2G を使用した結核予防会結核研究所の調査では、免疫異常のない被検者の0.83%にみられている。また、当所における調査でも、過去5年間に QFT 検査の受検者16,413人のうち41人(0.25%)にみられた。

T-スポット検査は、QFT 検査と比較して高感度であるとされ、検査には全血ではなく末梢単核細胞(リンパ球:以下、PBMC)を抽出して用いる。検査の過程で PBMC を分離し洗浄するため、免疫機能を阻害する物質を除去でき、また PBMC 数を調整するため、結果は PBMC 数の影響を受けず、免疫が低下した状態にある被検者においても判定が可能であるといわれている。今回の結果は、QFT 検査と同時に検査を実施したものではないが、T-スポット検査の利点の一つと思われる。

一方、QFT 検査で判定保留であった受検者では、76人中64人(84.2%)が、T-スポット検査では陰性となった。QFT 検査における判定保留とは、わが国で独自に定められた判定基準である。結核接触者健康診断の手引き(改訂第5版)⁵⁾では、判定保留は結核感染者の割合が高い場合の偽陰性者を減らすために設けているため、被検者の感染・発病リスクの度合いを考慮し、総合的に判定するとしているが、基本的な考え方は陰性と同等に扱うというものである。今回の結果からは、QFT 検査で判定保留であった者の多くは T-スポット検査で陰性であったことから、QFT 検査の判定保留は陰性と考えて対応してもよいのではないかと推測される結果となった。

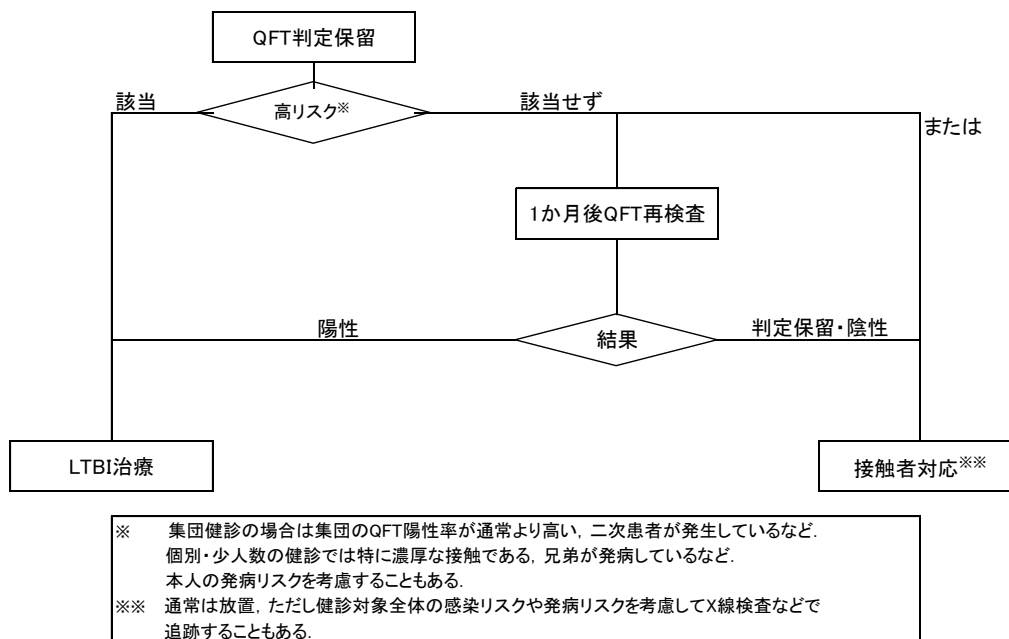
ただし、QFT 検査の判定保留者に対して実施した再検査において、T-スポット検査陰性であったという結果は、同時期に採血をした検体についての検査結果ではない。我々が以前行った QFT 検査における判定保留者77人に対する再検査後の結果変動の検討によると、再検査時の測定値の平均は、初回検査時と比較して有意に低下傾向にあり、また判定結果については、77人のうち36人(46.8%)は陰性となっていた⁶⁾。「現場で役に立つクオンティフェロン TB ゴールド使用の手引き」⁷⁾では、判定保留者の対応例(図4)として、一定期間を隔てた時期に再検査を実施する方法も記されており、QFT 検査もしくは T-スポット検査の再検

査結果を踏まえて、接触者への対応を判断することも一つの方法と考えられる。

一方、QFT 検査で判定保留であった者のうち、4人が再検査後のT-スポット検査では陽性となり、LTBIの可能性が疑われた。手引き⁸⁾では、感染曝露からQFT陽転までの期間は、推定2~3か月程度としている。今回、T-スポット検査で陽性となった4人のQFT検査の実施日は、感染曝露後2~3か月経過していた。また、再検査として実施したT-スポット検査の実施日は、3人はQFT検査の約1か月後、1人は約6か月後であった。山口ら⁸⁾は、クオンティフェロンTB-2G陰性者から、6か月後と9か月後に発病者が確認されたことから、結核感染率が高いと考えられる集団の場合のQFT検査陰性者への対応には慎重を要するとしている。また、濁川ら⁹⁾は、医療施設内の集団感染事例における接触者の追跡から、6か月後と9か月後に複数の陽転者を確認している。今回のT-スポット検査陽転が検査の実施時期による変化であるのかは不明であるが、適切な時期に実施したQFT検査であっても、個々の検査結果のみで判断するには限界があることを念頭に入れ、集団の場合には集団の陽性率が通常より高い、個人の場合には特に濃厚な接触であるなど、感染リスクを考慮した総合的な判断が必要であるとする。

また、QFT検査で陽性であった1人がT-スポット検査で陰性となった。この受検者は、QFT検査で陰性コントロール値が7.20IU/mLと高く、わが国の判定基準では陽性であるが、米国CDCのガイドライン¹⁰⁾の判定基準(表7)では陰性と判定される結果であった。我々が以前行った、Quant iFERON[®]TB-2G検査における陰性コントロール高値を示す検体の検討¹¹⁾によれば、陰性コントロール高値を示す検体では、測定値の変動に伴い偽陰性や偽陽性となる可能性があることが示唆されていることからT-スポット検査による再検査となったもので、胸部X線撮影で異常はなくT-スポット検査結果が陰性であったことから追跡は終了となっている。

さらには、検査結果が、判定保留の割合が少なく、陰性または陽性のいずれかに判定される検査であるからとか、新しく開発承認された検査であるからといった理由で、検査方法の優劣をつけることなく、接触者健診の対象者や規模に応じて検査法を選択すべきであると思われる。IGRA検査の二つの検査法であるQFT検査及びT-スポット検査は、結核の感染診断という目的や、IFN- γ の産生をみるという基本的な原理は同じでも、QFT検査はリンパ球から産生されるIFN- γ 量を測定し、T-スポット検査はIFN- γ を産生したリンパ球数を測定するというように、両者は別の検査で



※「現場で役に立つクオンティフェロンTBゴールド使用の手引き」より引用

図4 QFT判定保留への対応例

表7 QFT-GITの判定基準(米国CDC)

判定	陰性コントロール(IU/mL)	測定値A(IU/mL)	測定値M(IU/mL)
陽性	8以下	0.35以上、かつ陰性コントロール値の25%以上	全て
陰性	8以下	0.35未満、あるいは陰性コントロール値の25%未満	0.5以上
判定不可	8以下	0.35未満、あるいは陰性コントロール値の25%未満	0.5未満
	8を超える	全て	全て

あると認識して結果の解釈を行うことが必要である。

最近、QFT 検査結果と T-スポット検査結果との比較検討において、LTBI や医療従事者健診における、QFT 検査陽性、T-スポット検査陰性例の報告^{12) 13) 14)}がされている。特に福島¹⁴⁾は、LTBI における QFT 検査と T-スポット検査の陽性率の比較では、QFT 検査の陽性率が有意に高かったことから、接触者健診においては、QFT 検査の有用性が示唆されると考察しており、検査法の選択及び結果の判断には十分な注意が必要である。

後発の検査法である T-スポット検査は、承認されてからの年数が少なく、QFT 検査と比べて知見に乏しいことから、今後のデータの蓄積が必要である。今後も引き続き、QFT 検査と T-スポット検査の比較検討を進めていくとともに、これらのデータを提供することで、保健所の接触者健診における検査法の選択や結果の判断の一助としていきたい。

文献

- 1) 日本結核病学会予防委員会:インターフェロンγ遊離試験使用指針. 結核, 89:717-725, 2014
- 2) Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, *et al.*: Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 16:1190-1192, 2012
- 3) 徳永修:小児を対象とした結核感染診断における QFT-GIT 及び T-SPOT TB 反応性の比較. H24 年度厚生労働科学研究 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究」報告書, 平成 25 年 3 月
- 4) 森亨:結核感染をめぐる諸問題. 結核, 63, 339-348, 1988
- 5) 厚生労働科学研究「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」:感染症法に基づく結核接触者健康診断の手引き (改訂第 5 版), 2014
- 6) 福島浩一, 嶋田直美, 青木敦子, 他:埼玉県における QFT 検査の実施状況 (2012 年) 及びクオンティフェロン TB ゴールドにおける判定保留者に対する再検査後の結果変動について. 埼玉県衛生研究所報, 47, 29-31, 2013
- 7) 森亨:現場で役に立つクオンティフェロン TB ゴールド使用の手引き. 公益財団法人結核予防会, 東京, 2011
- 8) 山口淳一, 大場有功, 金田美恵, 他:クオンティフェロン TB-2G 検査陰性者から複数の発病者が発生した集団感染事例について. 結核, 82:629-634, 2007
- 9) 濁川博子, 風間晴子, 御代川滋子, 他:感染曝露後 1 年間 QFT で経過観察しえた 61 名の医療施設内の結核曝露事例. 結核, 87:635-640, 2012
- 10) Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, *et al.*: Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection—United States, 2010. *MMWR*, 59(RR05):1-25, 2010
- 11) 福島浩一, 嶋田直美, 青木敦子, 他:QuantiFERON®TB-2G

検査における「判定不可」例の検討—陰性コントロール高値を示す検体について—. 埼臨技会誌, 57:78-85, 2010
12) 露崎みづ枝, 岡馨, 柳堀朗子, 他:同一対象者における T-スポット TB 検査とクオンティフェロン TB ゴールド検査の結果の比較. 結核, 89:367, 2014

13) 藤原宏, 長谷川直樹, 西村知泰, 他:活動性結核患者接触者健診・ハイリスク医療従事者健診における QuantiFERON-TB Gold と T-SPOT.TB との比較. 結核, 89:368, 2014

14) 福島喜代康, 金子祐子, 江原尚美, 他:QFT と T-スポットどちらを使用すべきか?—QFT と T-スポットの比較検討—. 結核, 90:156, 2015