インターフェロンγ遊離試験使用指針2021

2021年6月

日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会

要旨：インターフェロンγ遊離試験（Interferon Gamma Release Assay: IGRA）はツベルクリン反応と違って，BCGおよびほとんどの非結核性抗酸菌の影響を受けない優れた特長をもっており，結核の感染診断に広く使われている。日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会は，クォンティフェロン® TBゴールド（QFT-3G）がクォンティフェロン® TBゴールドプラス（QFT-4G）に置き換えられたのを機会に本指針に改訂することとした。

検査時の採血に関して，QFT-4Gは4本の専用試験管が使われるが，1本採血後に冷蔵保存して検査センターまで輸送後の分注が可能になったため，この方法を用いた場合には採血の負担は小さくなった。判定基準についてはQFT-4Gでは「判定保留」がなくなったほか，陰性コントロールが8 IU/mLを超えた場合も判定不可になった。なお，T-SPOTにはQFT-3Gとは異なった考え方に基づく「判定保留」が設定されている。

QFT-4Gは免疫低下がない集団を対象とした比較の報告の範囲ではQFT-3Gと診断特性に大きな違いはない。また，QFT-4GはCD-8を介するインターフェロンγ遊離系にも作用するので，高齢者や免疫低下状態においては，QFT-3Gに比較して感度の向上が期待されるが，十分なデータは集積されていない。小児においては5歳未満，さらには2歳未満でも特別な疾患をもたない場合の判定不可は大きな問題にはならず適用可能と考えられる。一方，2歳未満での反応性の低下を指摘する報告もあり，小児の感染が発病につながりやすいことも考慮に入れて，慎重な判断が望ましい。T-SPOTとQFT-4Gを直接比較したデータは限られているが，診断特性に大きな違いはないものと思われる。IGRAの適用は，①接触者健診，②LTBI治療の適用，③医療従事者の健康管理，④活動性結核の補助診断が考えられる。IGRAには免疫低下時の反応性，外国出生者の陽性率，発病リスクの予測などの課題が残っている。

1. はじめに

インターフェロンγ遊離試験（Interferon Gamma Release Assay: IGRA）は結核菌特異抗原の刺激によってエフェクターT細胞から遊離されるインターフェロンγ（IFN-γ）を指標とする結核の感染の診断法である。IGRAに用いられる特異抗原（ESAT-6，CFP-10）はBCGおよび*Mycobacterium kansasii*，*M. szulgai*，*M. marinum*を除くほとんどの非結核性抗酸菌に反応しないため，検査結果はこれらの影響を受けない[1]。また，体外診断薬であるため，BCG既接種者にツベルクリン反応（ツ反）を繰り返し実施した場合に起こるブースター現象も見られない。IGRAはこれらの優れた特長から，特にBCG接種が広く実施されているわが国における感染診断に有用性が大きい[2)〜4)]。

日本では2005年4月からクォンティフェロン® TB-2G（以下QFT-2G）が保険適用になり，2010年頃よりクォンティフェロン® TBゴールド（QFT-3G）に代わった。2012年11月にTスポット®. *TB*（以下T-SPOT）が保険適用となった。さらに2018年2月にはクォンティフェロン® TBゴールドプラス（QFT-4G）が承認され，QFT-3Gに置き換わった。

日本結核病学会予防委員会は2011年8月に策定した「クォンティフェロン® TBゴールドの使用指針」[5]を2014年5月にはT-SPOTの知見を加えて「インターフェロンγ遊離試験使用指針」[6]に改訂したが，今回QFT-3GがGTF-4Gに更新されたことから，本指針に改訂することとした。なお，本文書は日本医療機能評価機構によるEBM普及推進事業（Minds）が規定するガイドラインの要件を満たしていない。

わが国の結核対策におけるIGRAの位置づけに関しては，2011年5月に改正された「結核に関する特定感染症予防指針」（以下，「予防指針」）の中で接触者健康診断（以下，接触者健診）においてIGRAを積極的に活用することが重要とし[7]，また2016年11月の改正時には，潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection; LTBI）の者に対し確実に治療を行っていくことが重要と記載された[8]。

2. 測定原理および方法

両検査の添付文書（QuantiFERON® TBゴールドプラスは2019年3月改訂第2版，T-スポット®. *TB*は2020年3月改訂第9版）を参考に測定原理および検査手技の要点をまとめると，以下のようになる。

（1）QFT-4G

測定原理：末梢血を採取し，結核菌特異抗原ESAT-6，CFP-10で刺激することによって，Tリンパ球から遊離されるサイトカインであるIFN-γをELISA法で測定する。QFT-4Gでは結核菌特異抗原として従来からのCD4$^+$ T helperリンパ球に作用する長いペプチド（MHC class II peptides）を添加した採血管TB1および長いペプチドと短いペプチド（MHC class I peptides）を添加しCD8$^+$ cytotoxic Tリンパ球に作用する採血管TB2を用いる。

採血から培養開始までの手技：次のいずれかの方法を用いる。

①ヘパリンリチウム採血管による1本採血した血液を3時間までに2～8℃にして，以後48時間まで保存可能である。冷蔵保存後は，室温（22±5℃）に戻して4本の専用採血管（陽性コントロール，陰性コントロール，結核菌特異抗原を加えたTB1とTB2）に分注しインキュベーターに入れるまでを2時間以内に行う。

②4本の専用採血管に被験者の血液を静脈穿刺により各1 mLずつ採取する。内壁にコーティングされているヘパリンと抗原を混合させる必要があり，このプロセスが検査精度に影響を与える可能性があることから適切に行う必要がある。日本では駆血帯を巻いたままで採血するので，QFT-3Gでは世界で使われていた採血管よりも減圧が小さい日本専用の採血管が使われていた。しかし，QFT-4Gは世界共通の採血管を使用することになったため，採血ホルダーを使用すると採血量が過剰になるので推奨されない。代わって翼状針を使用して採血管の黒色のマークの中央まで目視で調整するか，シリンジを用いて採血した後に採血管に分注する。分注後，採血管を上下に5秒間または10回振って混合し，採血管の内表面が血液で覆われていることを確認する。この際に強く振りすぎると，分離剤の影響により正しい測定値にならないことがあるので，注意が必要である。採血後培養までは22±5℃で保存し，16時間以内にインキュベーターに入れる。

検査手順：

①4本の専用採血管を37℃で培養する（16～24時間）。

②培養終了後，それぞれ遠心分離し，血漿を回収する。血漿検体は2～8℃で28日間，−20℃以下では3カ月保存可能である。

③血漿と標識抗体をELISAプレートに添加して2時間反応させる。

④洗浄後，基質発色液を添加して30分間反応させる。

⑤反応停止。

⑥吸光度測定。

計測（ELISA法）：測定した吸光度を専用ソフトウェアで計算する。

（2）T-SPOT

測定原理：末梢血より単核球を分離したうえで細胞数が一定となるよう調整をして，マイクロプレート上のウェルに加え，結核菌特異抗原ESAT-6およびCFP-10を添加して反応させて，IFN-γ産生細胞数をELISPOT法で測定する。

採血時の手技：成人および10歳以上の小児は1本の通常のヘパリン採血管に6 mL以上，あるいはCPT管8 mL以上，2～9歳の小児はヘパリン採血管に4 mL，あるいはCPT管4 mL以上，2歳未満の小児はヘパリン採血管に2 mL採血する。また，T-Cell *Select*試薬を用いる場合は，ヘパリン管を使用する（CPT管は使用しない）。推奨される採血量は成人および2歳以上の小児で3.5 mL以上である。採血した検体は18～25℃で保管する。

検査手順：

①採血後，検査開始まで8時間を超える場合にはT-Cell *Xtend*®を添加することにより32時間までに検査を開始する。また，T-Cell *Select*試薬を用いる場合は54時間までに検査を開始する。

②全血から密度勾配法によって遠心分離し，末梢単核細胞（PBMC）を分離する。T-Cell *Select*試薬を用いる場合は，付属の取扱説明書に従って，PBMCを分離する。

③細胞数を調整する。

④調製した細胞を結核菌特異抗原A（ESAT-6），結核菌特異抗原B（CFP-10），陽性コントロール，陰性コントロールそれぞれのマイクロプレートのウェルに添加する。

⑤CO_2インキュベーター内で培養する（16～20時間）。

⑥細胞を洗浄除去，プレートに標識抗体を添加し，1時間反応させる。

⑦マイクロプレートを洗浄後，基質発色液と沈殿剤を添加し，7分間放置する。

⑧プレートを洗浄する。

⑨4時間乾燥させる。

計測（ELISPOT法）：マイクロプレート上のウェルに発現したスポットの計測は，血球計算盤を用いて目視で計測するか，またはスポットリーダーを用いて計測する。

3. 判定基準

QFT-4GおよびT-SPOTのそれぞれのメーカーが日本で提示している判定基準は次のとおりである。

（1）QFT-4G

TB1，TB2とも計測されたIFN-γ濃度値（IU/mL）から陰性コントロール血漿のIFN-γ濃度値（Nil値）を引いたものを測定値とする。QFT-4Gの判定基準および結果の解釈は表1のとおりであり，それに基づくフローチャートを図1に示す。

QFT-4Gでは，世界的に用いられている判定基準に準拠して，従来設定されていた「判定保留」がなくなった。これは判定基準の設定の考え方の変更によるものであり，診断性能の向上に基づくものでない。従って，QFT-4Gの測定値がQFT-3Gにおける「判定保留」に該当する場合，すなわち，TB1とTB2の測定値の両方が0.1 IU/mL以上，0.35 IU/mL未満，あるいは，いずれか片方が0.1 IU/mL以上，0.35 IU/mL未満で他方が0.1 IU/mL未満の場合は，判定基準上「陰性」になるが，被験者の結核感染リスクがきわめて高い場合には，総合的に判断する。

（2）T-SPOT

特異抗原のスポット数から陰性コントロールのスポット数を引いた値を特異抗原の反応値とする。判定基準（表2）では特異抗原の反応値のいずれかが高いほうが6以上を陽性，5以下を陰性としているが，5，6，7の場合は判定結果の信頼性がやや低下する可能性があるために，「判定保留」とし再度採血して検査を推奨している。判定フローを図2に示す。

4. 診断特性

QFT-4Gでは結核菌特異抗原として，TB2の採血管にCD4$^+$ T helperリンパ球に作用する長いペプチドに加え

表1　QFT-4Gの判定基準と結果解釈

Nil値（IU/mL）	TB1値（IU/mL）	TB2値（IU/mL）	Mitogen値（IU/mL）*1	結果	解釈
8.0以下	0.35以上かつNil値の25%以上	不問	不問	陽性	結核感染を疑う
	不問	0.35以上かつNil値の25%以上			
	0.35未満，あるいは0.35以上かつNil値の25%未満		0.5以上	陰性	結核感染していない
			0.5未満	判定不可	結核感染の有無について判定できない
8.0を超える*2	不問				

*1 QFT Mitogen（場合によってはQFT TB抗原）の応答は，通常マイクロプレートリーダーの測定範囲外であっても，これは試験結果に影響はない。10 IU/mLを超える値は，解析ソフトでは＞10 IU/mLと報告される。
*2 Nil値が8.0 IU/mLを超える場合は，測定範囲外である可能性があり，判定不可とする。

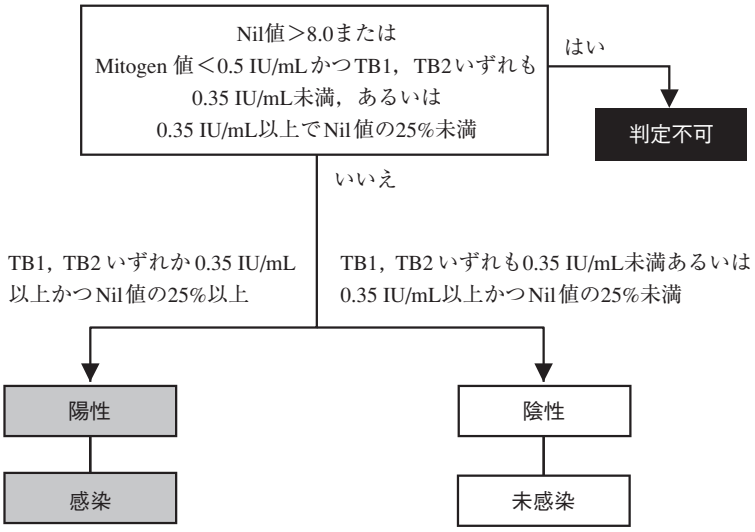


図1　QFT-4Gの判定フロー

てCD8^{+} cytotoxic Tリンパ球に作用する短いペプチドも加えられていることから，HIV感染者などCD4が低い免疫低下の病態にある者における感度の向上が期待されている。

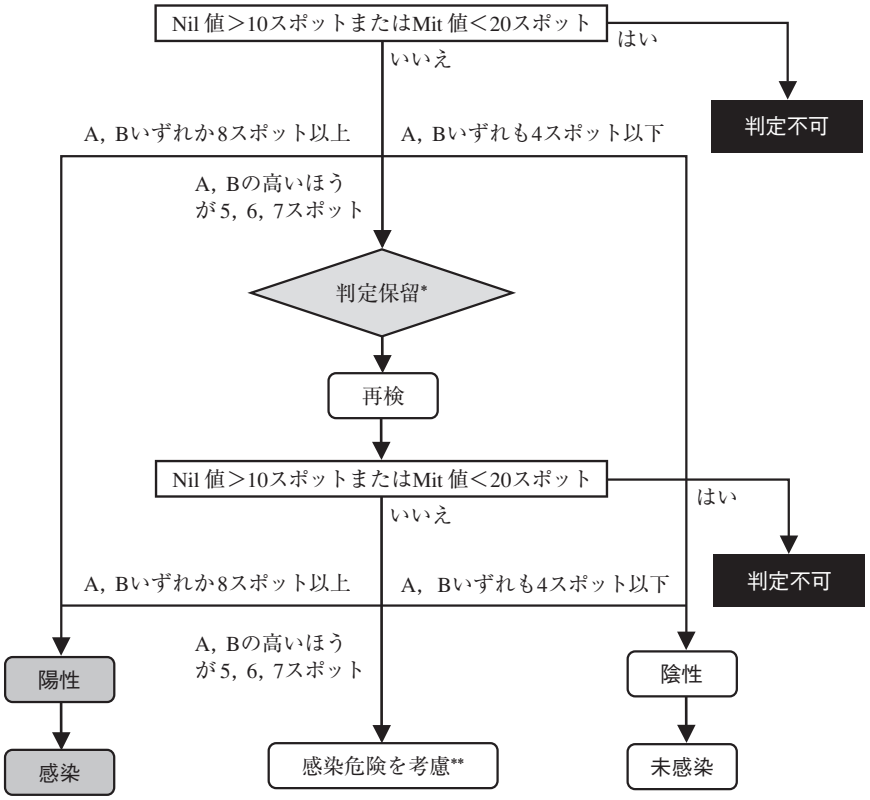
（1）一般成人を対象としたQFT-4Gの感度・特異度

QFT-3GとQFT-4Gの接触者健診における診断特性を比較した研究では，両者の一致率は高く，不一致例は全てQFT-4G陽性，QGT-3G陰性であり，TB2−TB1＞0.6 IU/mLの事例は初発患者との濃厚な接触（常に寝室を共有）および欧州生まれ（結核曝露リスクが小さい）と関連していたことから，新たに加えられた短いペプチドを含む抗原が感度向上と最近の感染の検出に有用である可能性が示唆された[9]。QFT-4GとQFT-3Gの診断特性に関する多施設研究では，対象者1031例中，検査適応の内訳は，免疫療法前のスクリーニングが33%，結核感染の鑑別診断が25%，医療従事者や結核菌を扱う人の定期検診18%と接触者健診12%であったが，QFT-3GとQFT-4Gの一致率は95%であった。QFT-4GにおけるTB2−TB1＞0.6 IU/mLの事例は最近の感染と考えられる接触者健診の対象者や医療従事者のスクリーニングにおける事例が有意に多かったが，最近の曝露による感染の除外には使えないと考えられた[10]。米国におけるLTBIと活動性結

表2　T-SPOTの判定基準

測定結果	結果	解釈
陰性コントロールが10スポット超	判定不可	結核感染の有無について判定できない
陽性コントロールが20スポット未満		
特異抗原の反応値のいずれかが高いほうが8以上	陽性	結核感染を疑う
特異抗原の反応値のいずれかが高いほうが7または6	陽性・判定保留	再検査を推奨
特異抗原の反応値のいずれかが高いほうが5	陰性・判定保留	
特異抗原の反応値のいずれも4以下	陰性	結核感染していない

注：再検査の結果が再び「判定保留」であった場合には他の診断方法を用いるか，臨床的・医学症状や患者背景を考慮のうえ，医師の判断のもとで結核感染の状況を総合的に診断する。



* 陽性・判定保留または陰性・判定保留。
** T-SPOTで再検査を行って，再度「判定保留」であった場合には，総合的に診断する。

図2　T-SPOTの判定フロー図

核へ進展のハイリスク群の多施設研究ではQFT-4GとQFT-3Gの一致率は94%，不一致にはQFT-4G陽性，QFT-3G陰性が多く，QFT-4GとQFT-3Gのツベルクリン反応との一致率は共に77%，T-SPOTとの一致率はそれぞれ92%と91%であった[11]。日本，米国等での多施設研究による成人の活動性結核患者の検討では判定不可を除いたQFT-3Gの感度は94.3%（95%CI 89.5−97.4），QFT-4Gの感度は93.02%（95%CI 87.8−96.5）と違いがなかった[12]。活動性結核患者を代理指標としたメタアナリシスの結果によるとQFT-4Gの感度は0.94（95%CI 0.90−0.98），特異度は0.96（95%CI 0.93−0.99）であり，TB1の感度は0.91（95%CI 0.79−0.98），TB2は0.95（95%CI 0.88−0.99）と有意差はないものの，CD8を刺激するペプチドを含むTB2が感度向上に寄与している可能性が推定された[13]。QFT-4GとQFT-3Gの性能を比較したメタアナリシスの結果によるとQFT-4Gの感度は94%（95%CI 85−99%）とQFT-3Gの93%（95%CI 87−98%）と同等であったが，高齢者では同等の特異度で，感度はQFT-4Gのほうが高かった[14]。Ohらのメタアナリシスでは，活動性結核患者においてQFT-4GはQFT-3Gと比較して，感度は1.3%高く，特異度は0.9%低かったが，いずれも有意差はなかった[15]。QFT-4GとQFT-3Gの感度・特異度を検討した2019年までのレビューでは，結核患者，ハイリスク集団，リスクが低い集団とも有意な違いは示されず，小児やハイリスク集団ではさらに検討が必要と考えられた[16]。

（2）高齢者における反応性

高齢者におけるQFT-3Gを用いた研究は次のようなものがあった。低蔓延国であるデンマークにおける後ろ向き研究によると，65歳以上の高齢結核患者では年齢とともに感度が低くなった。結核のない対象者での判定不可は15〜64歳の成人で4.5%であったのに対して，65歳以上の高齢者では8.1%と高かった[17]。英国での検討では，18〜64歳の判定不可が2.6%であったのに対して，65歳以上の高齢者では7.4%であった[18]。QFT-3GとT-SPOTの感度を比較した検討では，70歳以上の高齢者ではQFT-3Gの感度の低下が明らかであった[19]。結核患者の偽陰性に関するシステマティックレビューでは年齢が上がることと末梢リンパ球低値が偽陰性のリスク要因であった[20]。QFT-4Gに関して，高齢施設の居住者（229人，平均年齢80歳）を対象にした検討で，陽性率はQFT-3Gよりも高く，特異度は同等であった[21]。

以上より，IGRAの感度は高齢者では低下する。高齢者におけるQFT-4Gの感度はQFT-3Gよりも高い可能性があるが，十分なデータは集積されていない。

（3）小児における反応性

IGRAの小児における判定不可の多くは，非特異抗原に対する反応性の低下であり，以下のような報告があった。デンマークにおけるQFT-3Gによる後ろ向き研究によると，1歳から4歳の結核患者における感度は100%（9/9）であったが，結核でない1歳未満の幼児における判定不可は15.6%と高かった[17]。英国でのQFT-3Gによる検討では，18〜64歳の判定不可が2.6%であったのに対して，18歳未満では9.1%であった[18]。北米における小児結核患者のIGRA（QFT 318例，T-SPOT 4例）の結果，判定不可は多変量解析によって1歳未満と中枢神経系の疾患を有することと関連していた[22]。小児におけるQFT-3Gの判定不可26例の検討では，活動性結核や結核以外の感染症をもつものが多く，健常児は2例のみであった[23]。米国において，7カ月以上で2歳未満の小児に対して様々な理由で主にQFT-3Gを適用した116例の後ろ向き検討では，判定不可は2.6%，静脈採血の失敗および拒否は2.6%のみと大きな問題ではなく，ツ反の結果や対象者の背景と合わせることによってより適切な判断が可能であることから，一律に2歳未満のIGRA適用を避けるべきでない[24]。0〜14歳の小児517人のQFT-3Gの活動性結核とLTBIの反応性について後ろ向き研究の結果，14歳以下の小児全体でインターフェロンγ産生量に違いはなかったが，中央値は前者で高く，5歳未満では活動性結核におけるインターフェロンγ産生量はLTBIよりも多かった。全体の判定不可は3.9%と低く，活動性結核あるいはLTBIにおける判定不可はなかった[25]。メタアナリシスによって133例の小児のIGRA適用事例を検討した結果，QFT（世代の異なるものが含まれる）とT-SPOTの判定不可の割合はそれぞれ0.05と0.03で有意差はなかった。リンパ球減少状態における判定不可は理論的には反応させるリンパ球数を調整するプロセスがあるT-SPOTが有利と考えられるが，実際は差がなかった。T-SPOTの判定不可の割合がQFTよりも少なかったのは，アフリカにおいて実施された研究結果とHIV感染がない免疫低下者のグループであった[26]。イタリアにおける多施設研究の結果では，培養陽性の活動性結核患者におけるQFT-3Gの陽性率は成人では81.0%であったのに対して，小児では2歳以下，2歳から5歳，5歳から16歳において，それぞれ93.9%，100%，94.4%と高かった。判定不可も成人で5.2%に対して，小児では2.2%と有意に低かった。これらより，QFT-3Gは2歳以下において適用可能と結論された[27]。

IGRAとツ反の感度の比較については以下のような結果であった。菌陽性の小児結核患者でIGRAとツ反の両者とも実施された95例の感度は，5歳以上18歳未満でIGRA 96%に対してツ反83%とIGRAが高かったが，2〜4歳ではIGRAおよびツ反とも91%，2歳未満ではIGRA 80%，ツ反87%と両者の違いはなかったが共に低下していた[22]。英国のNICE Guidelines 2006年では，ツ反陽性

の小児に対してIGRAの使用を推奨し，IGRAも陽性であった者のみをLTBI治療の対象としたが，研究として2歳以上の小児の接触者に対してツ反およびIGRA（QFT-3GまたはT-SPOT）を同時に使用し，ツ反陽性，IGRA陰性の18人にLTBI治療を行わずに2年経過観察した結果，発病者はいなかったことから，NICE Guidelinesに記載されているようにIGRA陰性の場合にはLTBI治療は不要と結論づけた[28]。低蔓延国における5歳以下の小児に対するQFT-3Gとツ反の比較の結果はある程度一致していた。また，QFT陰性でツ反陽性の場合はBCG接種等のためと考えられるが，小児の感染は発病につながりやすいことから慎重に取り扱うべきとの意見もある[29]。

南アフリカでのワクチン開発研究の付随データとして2512人の小児にQFT-3Gを用いた結果から，LTBIからの発病リスクは，IFN-γの測定値が0.35以上4.00 IU/mL未満の群は陽性にならなかった群と有意の差がなく，陰性化も77%に見られたのに対して，IFN-γの測定値が4.00 IU/mL以上（陽性閾値の10倍以上）の群ではIGRA陰性群に比較して40倍以上高かった[30]。

Buonsenso Dらによる，活動性結核と診断された17歳までの小児におけるQFT-4Gの陽性率は83.3%，LTBIのスクリーニングとして検査された中での陽性率は11.6%，判定不可は2.5%であった。TB1とTB2の反応性から潜在性結核感染と活動性結核の区別はできなかった[31]。ベトナムにおけるQFT-4G陽性率についてのretrospective studyでは，肺結核では84.3%であったが，肺外結核および肺外結核と肺結核の合併では共に14.3%と低かった[32]。エスワティニ（旧スワジランド）でQFT-3GとQFT-4Gを比較した結果では，両者に違いはなかった[33]。小児におけるQFT-4GとQFT-3Gの感度に大きな違いはないようであるが，データは限られており，さらに検討が必要である。

小児へのIGRA適用は静脈採血が難しい場合があり，また，判定不可（多くは陽性コントロールに対する低反応）があり，感染診断において5歳未満の小児における感度の低下が懸念されてきた。これらに関する最近の検討結果からはIGRAは低い年齢まで適用可能と考えられる。ただし，小児が感染した場合には発病リスクが高いことから，個々の事例の発病リスク等を十分に考慮に入れて慎重に対応が求められる。また活動性結核の診断におけるIGRAは前版の使用指針のとおり[6]，幼少児において有用性が高いと考えられた。

（4）免疫低下

サーベイランスデータを用いた米国における調査では，培養陽性結核患者におけるIGRA（QFT-3GおよびT-SPOT）の偽陰性は12.3%であったが，この偽陰性の結果は高齢者，HIV合併，ヒスパニックでない白人，T-SPOTによる検査と関連していた[34]。HIV感染者に対するQFT-3GとT-SPOTを比較したメタアナリシスでは，pooled sensitivityはT-SPOTがやや高い傾向はあるが，有意なものではなかった[35)〜37]。QFT-4Gは活動性結核における感度およびCD8の反応性はHIV感染によって違いがなかったとの報告がある[38]。HIV感染者におけるQFT-4GとT-SPOTの比較では，QFT-4Gの陽性率が高い傾向があった[39]。血液悪性疾患，腎疾患および免疫疾患で免疫低下状態にある小児ではQFT-4Gはツ反よりも陽性率が高かった[40]。臓器移植前のスクリーニングおよび生物製剤使用前のスクリーニングにおいて，QFT-3GとQFT-4Gの一致率は高く，判定不可も同様であったが，固形臓器移植ではQFT-4GにおけるTB2のみの陽性例が高かった[41]。

以上からQFT-4Gは免疫低下状態においてはQFT-3Gよりも感度が高くなっている可能性があるが，さらなる検討が必要である[16]。免疫低下を引き起こす疾患について，個々の患者の病状によって，IGRAの計測値に与える影響も異なっており，免疫を低下させる薬剤についても薬剤の種類および投与量によって影響の大きさも異なると考えられるので，個々の症例の解釈は慎重を期する必要がある。

（5）感染後の時間経過・治療の影響

結核菌への曝露から陽転化までは2〜3カ月程度と考えられている。しかし，菌の大量曝露があった事例では最終接触から8週間後に実施した検査における陰性者中の数名がその後に陽転化したことが報告された[42]。接触者健診で初発患者との最終接触後2〜3カ月に実施した検査で感染率が高い場合，6カ月後にIGRAの再検査が推奨されている[43]。IGRAは治療後に数値が低下する傾向が認められているが[44]，菌の陰性化と矛盾する経過となることがある。抗結核薬による治療前後のIGRAの陽性率は違いがなく，治療経過のモニターには使えない[45]。

医療従事者に対する繰り返し検査の結果は，高蔓延国では中・低蔓延国よりも陽転する割合が高かった。罹患率が人口10万対20未満の低蔓延国では陰性化が40%程度で認められた。これらのことから，医療従事者のスクリーニングにおける陽性の閾値を検討することも考えらえる[46) 47]。

日本における年代別のIGRA陽性率は特に高年齢層においては，推定既感染率よりもかなり低いことから，IGRAの反応は長期の経過で減弱すると考えられる[48) 49]。従ってIGRAは既感染の指標として用いることはできない。

（6）変動

IGRAは短期間の繰り返し検査で数値が変動することが知られている[50]。変動する原因として，採血（採血管への順番，採血に要する時間），採血量，免疫の変調・増

強，製造上の欠陥，分析過誤，培養時間，培養・操作の遅れなどが挙げられている[51]。また，ツ反実施の影響も考えられている[52]。

5. 適用上の注意

IGRAはBCG既接種率が高いわが国における感染診断法として接触者健診やLTBI治療の適応決定の際の第一選択であることは確立している[42]。既述のように小児に対するIGRAの適用が広くなっていることを鑑みて，感染診断においてツ反が使われるのは，①2歳未満の小児，②多くの小児を対象とする接触者健診等で採血者の確保が困難な場合に限られる。

医療従事者の健康管理として，既に医療における職歴がある者や高蔓延国出生者の入職時や結核病棟や結核ハイリスク者が多く受診する救急外来等の勤務者の定期的なチェックに使用しうる[5]。一方，若年者の新採用にあたってのベースラインに関しては，対象者が日本出生で既感染リスクが低く，IGRAの有無に関する陽性的中率は低いと考えられる。米国CDCは，医療従事者の入職時スクリーニングにおいて，個々の感染リスク評価をすることとして，感染リスクの低いIGRA陽性者には再検査をすること，配属先の業務に高いリスクがない場合の定期的な検査を勧めないこととした[53]。

活動性結核が強く疑われるが確定診断が得られない患者の補助診断に用いることもあるが[5]，以下の理由からその意義は限定的である。①IGRAの特異度は高いが，感染時期は特定できないので，陽性であっても過去の感染を反映した可能性がある。②感度は必ずしも高くなく，特に高齢者や免疫抑制状態においては低下するので，陰性であっても感染を必ずしも否定できない。逆に，若年日本人など結核の既感染率が低い者における画像異常で結核を否定できないがIGRA陽性の場合，結核を念頭に置いた診断が必要となる。また，そのような患者で気管支鏡検査を行う場合に，空気感染対策を行ったうえでの検査が望ましい。

6. 今後の課題

IGRAに関しては夥しい数の研究論文が発表されているが，以下に関する研究成果が望まれる。

（1）免疫低下時の反応性

QFT-4Gは免疫低下状態おいてQFT-3Gよりも感度が高いと期待されるが，疾患の病態，免疫抑制作用の薬剤の種類や投与量による影響の大きさをより的確に推測するために必要なエビデンスが十分にあるとは言い難い。

（2）外国出生者の陽性率

外国出生者が関係する接触者健診の実施にあたって，それぞれの出身国別・年代別のIGRA陽性率データが望まれる。国内の留学生を対象とした検討が行われており，10%程度の数値が示されているが[54)55]，出身国別の陽性率が望まれる。

（3）発病リスクの予測

IGRAの検査結果によって感染者と発病者の区別はできないとされており，IGRA陽性者の中からその後発病する割合は低いと報告されていた[56]。QFT-4GおよびT-SPOTの検査データから発病の可能性を判定できるかについて議論されているが[57]，十分なエビデンスは得られていない。LTBIの中から発病リスクが高い者を検出することは，効率的なLTBI治療を行うために有用であり，望まれる検査性能がWHOの会議報告に示されている[58]。結核発病初期を認識するための様々な研究が進められており，mRNAを用いた発病予測検査の開発が始まっている[59]。

〔文献〕

1）Andersen P, Munk ME, Pollock JM, et al.: Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet. 2000 ; 356 : 1099−1104.

2）原田登之，森　亨，宍戸眞司，他：集団感染事例における新しい結核感染診断法QuantiFERON®TB-2Gの有効性の検討．結核．2004 ; 79 : 637−643.

3）船山和志，辻本愛子，森　正明，他：大学での結核集団感染におけるQuantiFERON®TB-2Gの有用性の検討．結核．2005 ; 80 : 527−534.

4）宮下裕文，樋口一恵，東山典子，他：接触者検診における全血インターフェロンγアッセイを用いた結核感染の診断―QuantiFERON®TB-2Gを用いた検討．結核．2005 ; 80 : 557−564.

5）日本結核病学会予防委員会：クォンティフェロン®TBゴールドの使用指針．結核．2011 ; 86 : 839−844.

6）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．2014 ; 89 : 717−725.

7）結核に関する特定感染症予防指針（平成19年厚生労働省告示第72号），平成23年5月16日改正（平成23年厚生労働省告示第161号）.

8）結核に関する特定感染症予防指針（平成19年厚生労働省告示第72号），平成28年11月25日改正.

9）Barcellini L, Borroni E, Brown J, et al.: First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. Eur Respir J. 2016 ; 48 : 1411−1419. DOI: 10.1183/13993003.00510-2016

10）Pieterman ED, Liqui Lunga FG, Verbona A, et al.: A multicentre verification study of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay. Tubercul. 2018 ; 108 : 136−142.

11）Venkatappa TK, Punnoose R, Katz DJ, et al. for the Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium: Comparing QuantiFERON-TB Gold Plus with other tests to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection. J Clin Microbiol. 2019 ; 57: e00985-19. https://doi.org/10.1128/JCM.00985-19.

12) Horne DJ, Jones BE, Kamada A, et al.: Multicenter study of QuantiFERON®-TB Gold Plus in patients with active tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2018 ; 22 : 617−621.

13) Sotgiu G, Saderi L, Petruccioli E, et al.: QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Infection. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.08.018

14) Pourakbari B, Mamishi S, Benvari S, et al.: Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube interferon-γ release assays: A systematic review and meta-analysis. Advances in Medical Sciences. 2019 ; 64 : 437−443.

15) Oh CE, Ortiz-Brizuela E, Bastos ML, et al.: Comparing the Diagnostic Performance of QFT-Plus to Other Tests of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2020 Dec 8:ciaa1822. doi: 10.1093/cid/ciaa1822.

16) Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, et al.: Fourth-generation QuantiFERON-TB Gold Plus: what is the evidence? J Clin Microbiol. 2020 ; 58 : e01950-19. https://doi.org/10.1128/JCM.01950-19.

17) Hermansen T, Lillebaek T, Hansenn AB, et al.: QuantiFERON TB Gold In-Tube test performance in Denmark. Tubercul. 2014 ; 94 : 616−621.

18) Tebruegge M, de Graaf H, Sukhtankar P, et al.: Extremes of age are associated with indeterminate QuantiFERON-TB gold assay results. J Clin Microbiol. 2014 Jul ; 52 (7) : 2694-7. doi: 10.1128/JCM.00814-14. Epub 2014 May 14

19) Bae W, Park KU, Song EY, et al.: Comparison of the Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT. TB According to Patient Age. PLoS ONE. 2016 ; 11 (6) : e0156917. doi:10.1371/journal.pone.0156917

20) Yamasue M, Komiya K, Usagawa Y, et al.: Factors associated with false negative interferon-γ release assay results in patients with tuberculosis: A systematic review with meta-analysis. Scientific Reports. 2020 ; 10 : 1607. https://doi.org/10.1038/s41598-020-58459-9

21) Chien JY, Chiang HT, Lu MC, et al.: QuantiFERON-TB Gold Plus Is a More Sensitive Screening Tool than Quanti FERON-TB Gold In-Tube for Latent Tuberculosis Infection among Older Adults in Long-Term Care Facilities. J Clin Microbiol. 2018 ; 56 : e00427-18. https://doi.org/10.1128/JCM.00427-18.

22) Kay AW, Islam SM, Wendorf K, et al.: Interferon-γ Release Assay Performance for Tuberculosis in Childhood. Pediatrics. 2018 ; 141 (6) : e20173918.

23) Sali M, Buonsenso D, Goletti D, et al.: Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Test for Tuberculosis Diagnosis in Children. PLoS ONE. 2015 ; 10 (10) : e0138952. doi: 10.1371/journal.pone. 0138952.

24) Gaensbauer J, Young J, Harasaki C, et al.: Interferon-Gamma Release Assay Testing in Children Younger Than 2 years in a US-Based Health System. Pediatr Infec Dis J. 2020 ; 9 : 803−807.

25) Lombardi G, Petrucci R, Corsini I, et al.: Quantitative Analysis of Gamma Interferon release assay response in children with latent and active tuberculosis. J Clin Microbiol. 2018 ; 56 : e0¦ 360-17.http://doi. Org/10.1128/JCM.01360-17

26) Meier NR, Volken T, Geiger M, et al.: Risk Factors for Indeterminate Interferon-Gamma Release Assay for the Diagnosis of Tuberculosis in Children—A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pediatr. 2019 ; 7 : 208. doi: 10.3389/fped.2019.00208

27) Lombardi G, Pellegrino MT, Denicolo A, et al.: Quanti FERON-TB performs better in children, including infant, than in adult with active tuberculosis: multicenter study. J Clin Microbiol. 2019 ; 1048-19. https: doi.org/10.1128/JCM.1048-19

28) Kampmann B, Seddon JA, Paton J, et al.: Evaluating UK National Guidance for Screening of Children for Tuberculosis, A Prospective Multicenter Study. Am J Respir Crit Care Med. 2018 ; 197 : 1058−1064, DOI: 10.1164/rccm.201707-1487OC on November 30, 2017

29) Debulpaep S, Corbière V, Levy J, et al.: Contribution of QuantiFERON-TB Gold-in-Tube to the Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Young Children in a Low TB Prevalence Country. Front Pediatr. 2019 ; 7 : 291. doi: 10.3389/fped.2019.00291

30) Andrews JR, Nemes E, Tameris M, et al.: Serial Quanti FERON testing and tuberculosis disease risk among young children: an observational cohort study. Lancet Respir Med. 2017 ; 5 (4) : 282−290. doi:10.1016/S2213-2600 (17) 30060-7

31) Buonsenso D, Delogu G, Perricone C, et al.: Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Plus test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children. J Clin Microbiol. 2020 ; 58: e00272-20. https://doi.org/10.1128/JCM.00272-20.

32) Nguyen DT, Phan H, Trinh T, et al.: Sensitivity and characteristics associated with positive QuantiFERON-TB Gold-Plus assay in children with confirmed tuberculosis. PLoS ONE. 2019 ; 14 (3) : e0213304. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0213304

33) Kay AW, DiNardo AR, Dlamini Q, et al.: Evaluation of the QuantiFERON-Tuberculosis Gold Plus Assay in Children with Tuberculosis Disease or Following Household Exposure to Tuberculosis. Am J Trop Med Hyg. 2019 ; 100 (3) : 540−543. doi : 10.4269/ajtmh.18-0674

34) Nguyen DT, Teeter LD, Graves J, et al.: Characteristics Associated with Negative Interferon-γ Release Assay Results in Culture-Confirmed Tuberculosis Patients, Texas, USA, 2013−2015. Emerg Infect Dis. 2018 : 534−540, DOI: https://doi.org/10.3201/eid2403.171633

35) Santin M, Munoz L, Rigau D, et al.: Interferon-γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2012 ; 7 (3) : e32482. doi: 10.1371/journal. pone. 0032482.

36）Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al.: Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals—A systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 ; 56 : 230−238.

37）Chen J, Zhang R, Wang J, et al.: Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2011 ; 6 (11) : e26827.

38）Petruccioli E, Chiacchio T, Navarra A, et al.: Effect of HIV-infection on QuantiFERON-plus accuracy in patients with active tuberculosis and latent infection. J Infect. 2020 ; 80 : 536−546. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.009.

39）Igari H, Takayanagi S, Yahaba M, et al.: Prevalence of positive IGRAs and innate immune system in HIV-infected individuals in Japan. J Infect Chemother. 2021 ; 27 : 592−597. doi: 10.1016/j.jiac.2020.11.012.

40）Primaturia C, Reniarti L, Nataprawira HMN: Comparison between the Interferon γ Release Assay—QuantiFERON Gold Plus (QFT-Plus) —and Tuberculin Skin Test (TST) in the Detection of Tuberculosis Infection in Immunocompromised Children. Pulmonary Medicine Volume 2020, Article ID 7159485, 7 pages https://doi.org/10.1155/2020/7159485

41）Ryu MR, Park M-S, Cho EH, et al.: Comparative evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus in diagnosis of latent tuberculosis infection in immunocompromised patients. J Clin Microbiol. 2018 ; 56 : e00438-18. https://doi.org/10.1128/JCM.00438-18.

42）濁川博子，風間晴子，御代川滋子：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—第1報 集団感染の経過と臨床的検討．結核．2012 ; 87 : 635−640.

43）「接触者健康診断の手引き」平成26年改訂版．公益財団法人結核予防会，2014.

44）Higuchi K, Harada N, Mori T: Interferon-gamma responses after isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis. Respirology. 2008 ; 13 : 468−472.

45）Pourakbari B, Mamishi S, Benvari S, et al.: Can Interferon-γ Release Assays Be Useful for Monitoring the Response to Anti-tuberculosis Treatment?: A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Immunol Ther Exp. 2020 ; 68 : 4. https://doi.org/10.1007/s00005-020-00568-4

46）Nienhaus A, Ringhausen FC, Costa JT, et al.: IFN-γ release assay versus tuberculin skin test for monitoring TB infection in healthcare workers. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 ; 11 : 37−48.

47）Zwerling A, Hof S, Scholten J, et al.: Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. Thorax. 2012 ; 67 ; 62−70.

48）Mori T, Harada N, Higuchi K, et al.: Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis. 2007 ; 11 : 1021−1025.

49）加藤誠也，太田正樹，末永麻由美，他：日本におけるインターフェロンγ遊離試験の年代別陽性率に関する検討．結核．2017 ; 92 : 365−370.

50）Ringshausen FC, Nienhaus A, Costa JT, et al.: Within-subject Variability of *Mycobacterium-tuberculosis*-specific Interferon-gamma Responses in German Health Care Workers. Clin Vaccine Immunol. 2011 ; 1176−1182. doi : 10.1128/CVI.05058-11

51）Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al.: Gamma Interferon Release Assays for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. Clin Microbiol Rev. 2014 ; 27 : 3−20, doi : 10.1128/CMR.00034-13

52）Van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, et al.: Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-γ responses after tuberculin skin testing. Am J Respir Crit Care Med. 2009 : 180 : 49−58.

53）Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN, et al.: Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. 2019 ; 68 : 439−443.

54）Nishimura T, Ota M, Mori M, et al.: Estimating Latent Tuberculosis Infection Using Interferon-γ Release Assay, Japan. Emerg Infect Dis. 2018 ; 11 : 2111−2113. doi: 10.3201/eid2411.171948.

55）Ogiwara T, Kimura T, Tokue Y, et al.: Tuberculosis screening using T-cell Interfereon-γ assay in Japanese medical students and Non-Japanese International students. Tohoku J Exp Med. 2013 ; 230 : 87−91.

56）Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A: Predictive Value of Interferon-γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State: A Meta-analysis. CHEST. 2012 ; 142 : 63−75.

57）Bosco MJ, Hou H, Mao H, et al.: The performance of TBAg/PHA ratio in the diagnosis of active TB disease in immunocompromised patients. Int J Infect Dis. 2017 ; 59 : 55−60.

58）Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

59）Hamada Y, Cirillo DM, Matteelli A, et al.: Tests for tuberculosis infection: landscape analysis. Eur Respir J. 2021 ; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.00167-2021).

日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会

委員長　加藤　誠也
委　員　西村　伸雄　髙梨　信吾　吉山　崇　赤井　雅也
稲葉　静代　德永　修　岡野　義夫　迎　寛
藤山　理世

表紙（目次）にもどる