

活動性肺結核における新規 QuantiFERON® TB ゴールド プラスと既存 IGRAs の比較検討

¹福島喜代康 ¹久保 亨 ¹金子 祐子 ¹江原 尚美
¹中野令伊司 ¹松竹 豊司 ²坂本 憲穂 ²迎 寛
²河野 茂

要旨:〔目的〕活動性肺結核における新規 QFT-Plus の有用性を QFT-3G, T-SPOT と直接比較検討した。〔対象・方法〕対象は活動性肺結核患者 77 例 (平均年齢 79.9 歳) (A 群)。80 歳未満 (B 群), 80 歳以上 (C 群), 末梢血 CD4 値 200/ μ L 未満 (D 群), CD4 値 200/ μ L 以上 (E 群) の計 5 群での感度を比較した。〔結果〕A 群: QFT-Plus (93.5%), QFT-3G (90.9%) は T-SPOT (74.0%) に比し有意 (各々 $p=0.001$, $p=0.006$) に高かった。C 群: QFT-Plus (93.0%) と QFT-3G (89.5%) は T-SPOT (71.9%) より有意 (各々 $p=0.003$, $p=0.018$) に高かった。E 群: QFT-Plus と QFT-3G は同じ感度 98.1% で T-SPOT (77.8%) より有意 (各 $p=0.001$) に高かった。〔TB2 値-TB1 値〕は正方向にシフトしていた。〔考察・結語〕IGRA の感度は CD4 値が大きく影響し加齢とともに CD4 値も有意に減少し各 IGRAs の感度も低下した。QFT-Plus は高リスク群を含む全ての活動性肺結核の診断補助に有用である。

キーワード: 活動性肺結核, QuantiFERON® TB ゴールド プラス, クオンティフェロン TB-3G, T-スポット®.TB, CD4, CD8

緒 言

本邦の 2016 年の新登録結核患者数は 17,625 人で新規結核罹患率は 13.9 (人口 10 万人あたり) と中蔓延国であり, 特に高齢者結核が多く, 60 歳以上の患者割合は 71.6%, 80 歳以上は 39.7% に達した¹⁾。潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI)²⁾ の新登録患者数は 7,477 人で 2015 年より 802 人増加した。2020 年までに新規結核罹患率が 10 未満の低蔓延国になることを目標にしているが, かなり厳しい課題である。結核罹患率の減少には活動性結核のみならず LTBI の早期発見・早期治療も重要である。本邦におけるインターフェロン- γ (IFN- γ) 遊離試験法 (Interferon Gamma Release Assay: IGRA) にはクオンティフェロン TB ゴールド (QFT-3G)³⁾ と T-スポット®.TB (T-SPOT)⁴⁾ があり, 結核感染の補助診断に使用されてきた⁵⁾⁶⁾。次世代の IGRA として QuantiFERON® TB ゴールド プラス (QFT-Plus)⁷⁾ が日本において 2018 年 2 月に承認された。

QFT-Plus の使用目的は, 活動性結核および LTBI の診断補助であり, 従来の QFT-3G と同様に BCG 接種の影響を受けずに結核感染の検出感度が高く, 特異性も高い⁷⁾。従来の QFT-3G と異なる新規 IGRA の QFT-Plus の特徴の一つは末梢血 CD4⁺T 細胞 (以下 CD4) のみならず CD8⁺T 細胞 (以下 CD8) の免疫応答シグナルも利用していることである。すなわち, 新規 QFT-Plus では CD4 値が低下する疾患において CD8 免疫応答シグナルも利用して結核感染の検出感度を高めることが可能である。このような潜在的な臨床的有用性が説明されているが, 日本における QFT-Plus の検討報告はきわめて少ない。

今回, 活動性肺結核の同一被験者の血液を用いて既存の IGRA である QFT-3G と T-SPOT および新規 QFT-Plus の感度について直接比較検討したので報告する。

対象と方法

本研究プロトコールは日本赤十字社長崎原爆諫早病院

¹日本赤十字社長崎原爆諫早病院呼吸器科, ²長崎大学第二内科

連絡先: 福島喜代康, 日本赤十字社長崎原爆諫早病院呼吸器科,
〒859-0497 長崎県諫早市多良見町化屋 986-2
(E-mail: kiyofuku@isahaya.jrc.or.jp)
(Received 12 Jul. 2018/Accepted 23 Jul. 2018)

の倫理委員会で承認されヘルシンキ宣言に準拠して2014年6月から2016年9月に実施した。インフォームドコンセントが得られた患者で抗酸菌塗抹培養法または結核菌核酸増幅法 (LAMP法/PCR法) により確認された活動性肺結核患者77例 (男41例, 女36例, 平均年齢79.9±16.4歳) が本研究に登録された。活動性肺結核患者で結核治療開始から2週間以内に同一被験者からQFT-3GとQFT-Plusの専用採血管 (各々1 mL専用採血管3本と4本) を用いて採血しゆっくり混和した。QFT-3GとQFT-Plusの添付文書記載の方法に従って, 本院内の検査室で約20時間培養後に遠心し上清中のIFN- γ 量をELISA法で測定した。新規QFT-PlusにはQFT-3Gと同様の陰性コントロール (Nil) と陽性コントロール (Mitogen) があり, その他にTB1チューブとTB2チューブがある。TB1チューブはQFT-3Gと同様にCD4を刺激する抗原 (ESAT-6とCFP-10) が, TB2チューブにはCD4およびCD8を刺激する刺激抗原 (ESAT-6とCFP-10および短鎖CFP-10) がそれぞれの採血管内壁に被覆されている。各チューブの上清のIFN- γ の測定後にTB1およびTB2チューブのIFN- γ 値からNilのIFN- γ 値を引いたTB1値とTB2値でQFT-Plusの判定を行い⁷⁾, 比較解析に用いた。一方, T-SPOTは同時にヘパリンナトリウム採血管で5 mL採血後, 臨床検査センター (SRL社, 東京) へ測定を委託した。臨床検査センターではT-Cell Xtend[®]試薬 (Oxford Immunotec, UK)⁸⁾を添加して32時間後に末梢血単核球 (PBMC) の精製後にELISPOT法で検査が行われた。さら

に, 被験者の末梢血リンパ球数および末梢血CD4値とCD8値は院内のフローサイトメトリー (Abbott社 CELL-DYN Sapphire, Illinois, U.S.A.) で測定した。IGRAの判定基準についてはQFT-Plusは欧州のQFT-Plusの添付文書⁷⁾, QFT-3Gは日本の添付文書³⁾, T-SPOTはCDCの基準⁴⁾に準じた (Table 1)。

統計解析にはStatView ver.5.0を使用しFisherの正確検定を行った。p値が0.05未満を統計学的に有意差ありとした。

結 果

活動性結核患者の全77例について年齢別および末梢血CD4値別に感度比較結果をFig. 1に示す。全体の感度: 結核患者77症例 (A群) における感度の比較では, QFT-Plus (93.5%, 72/77) とQFT-3G (90.9%, 70/77) はT-SPOT (74.0%, 57/77) に比べて有意 (それぞれp=0.001, p=0.006) に高かった。80歳で分別した群における感度: 全77例を80歳未満群 (B群) および80歳以上群 (C群) に分けて感度を比較した。B群 (n=20, 59.0±19.6歳) での各IGRAの感度はQFT-PlusとQFT-3Gが95.0% (19/20) と同じであり, T-SPOT (80%, 16/20) に比し高かったが有意差は認めなかった。C群 (n=57, 87.2±4.9歳) での感度はQFT-Plus 93.0% (53/57), QFT-3G 89.5% (51/57) およびT-SPOT 71.9% (41/57) であり, T-SPOTに比べてQFT-PlusとQFT-3Gは有意 (それぞれp=0.003, p=0.018) に高かった。80歳以上と80歳未満の群間にお

Table 1 Criteria of interpretation of each IGRA

a) QFT-Plus Criteria

Interpretation	Nil (IU/mL)	TB1-Nil (IU/mL)	TB2-Nil (IU/mL)	Mitogen-Nil (IU/mL)
Positive	≤8.0	≥0.35 and ≥25% of Nil value Any	Any ≥0.35 and ≥25% of Nil value	Any
Negative	≤8.0	<0.35 or ≥0.35 and <25% of Nil	<0.35 or ≥0.35 and <25% of Nil	≥0.50
Indeterminate	≤8.0 >8.0	<0.35 or ≥0.35 and <25% of Nil Any	<0.35 or ≥0.35 and <25% of Nil	<0.50

b) QFT-3G Criteria (Japanese version)

Interpretation	Nil (IU/mL)	TB-Nil (IU/mL)	Mitogen-Nil (IU/mL)
Positive	Any	≥0.35	Any
Gray zone	Any	<0.35, ≥0.1	≥0.50
Negative	Any	<0.1	≥0.50
Indeterminate	Any	<0.35	<0.50

c) T-SPOT Criteria

Interpretation	Nil (spot)	TB-Nil (spot)	Mitogen-Nil (spot)
Positive	≤10 spots	≥8 spots	Any
Borderline	≤10 spots	5, 6, or 7 spots	Any
Negative	≤10 spots	≤4 spots	
Indeterminate/Invalid	>10 spots	Any	Any
Indeterminate/Invalid	≤10 spots	<5 spots	<20 spots

る各 IGRAs の感度に有意差は認めなかった。免疫機能低下の基準である CD4 値 $200/\mu\text{L}$ で分別した群における感度：全 77 例の末梢血液中 CD4 値を $200/\mu\text{L}$ 未満群 (D 群) と $200/\mu\text{L}$ 以上群 (E 群) に分けて感度を比較した。D 群 ($n=23$) における各 IGRAs の感度は QFT-Plus (82.6%, 19/23), QFT-3G (73.9%, 17/23) および T-SPOT (65.2%, 15/23) と有意な差は認めなかった。E 群 ($n=54$) における各 IGRAs の感度は QFT-Plus と QFT-3G は同率 98.1% (53/54) であり, T-SPOT (77.8%, 42/54) と比べて有意 ($p=0.001$) に高かった。E 群の QFT-Plus と QFT-3G の感度は CD4 値 $200/\mu\text{L}$ 未満の D 群に比べて有意 (それぞれ $p=0.025$, $p=0.002$) に高かった。

次に, 判定不可と陰性例について検討した (Table 2)。全 77 例の判定不可率では QFT-Plus 1.3% (1/77), QFT-3G 3.9% (3/77), T-SPOT 7.8% (6/77) であり, QFT-Plus は T-SPOT に対して低い傾向 ($p=0.116$) であった。QFT-Plus が判定不可となった 1 症例は CD4 値と CD8 値がそれぞれ $37/\mu\text{L}$ と $27/\mu\text{L}$ の免疫機能が低下した症例であった。CD4 値が $200/\mu\text{L}$ 以上の群において QFT-Plus と QFT-3G の判定不可は 0% (0/54) で T-SPOT (9.3%, 5/54) に対して低率の傾向 ($p=0.056$) であった。QFT-3G で判定

不可であった 3 例のうち 2 例は QFT-Plus では TB2 値が 0.35 IU/mL 以上となり陽性結果となった。T-SPOT 判定不可の 6 例のうち 5 例は陰性コントロール高値によるもので, もう 1 例は陽性コントロールと結核抗原が共に低反応性の症例であった。これら 6 例は QFT-Plus および QFT-3G では全て陽性であった。さらに, T-SPOT 陰性 14 例のうち 4 例は QFT-Plus および QFT-3G では陽性であった。活動性結核患者の 5.2% (4/77) は検討した 3 種の IGRAs では全て陰性であった。

また, 末梢血 CD4 値と CD8 値について検討した (Fig. 2)。全 77 例の末梢血 CD4 値の平均 \pm SD は $358 \pm 243/\mu\text{L}$, CD8 値は $246 \pm 186/\mu\text{L}$ であった。CD4 値 (y) と年齢 (x) 間の相関は $y = -6.97x + 915$; $r = 0.469$ ($n = 77$) と有意 ($p < 0.0001$) な負の相関を認め, 加齢と共に CD4 値は低下した。CD8 値 (z) と年齢 (x) 間の相関は $z = -4.66x + 618$; $r = 0.414$ ($n = 77$) と年齢と CD 値の間に有意 ($p < 0.0001$) な負の相関を認め CD8 値もまた加齢と共に低下したが, CD4 値に比べてその低下率は緩慢であった。80 歳以上の CD4 値は $299 \pm 221/\mu\text{L}$ で, 80 歳未満の群の CD4 値は $528 \pm 229/\mu\text{L}$ と有意差 ($p < 0.0001$) を認めた。80 歳未満で CD4 値が 200 未満の患者の比率は 0% (0/20) で

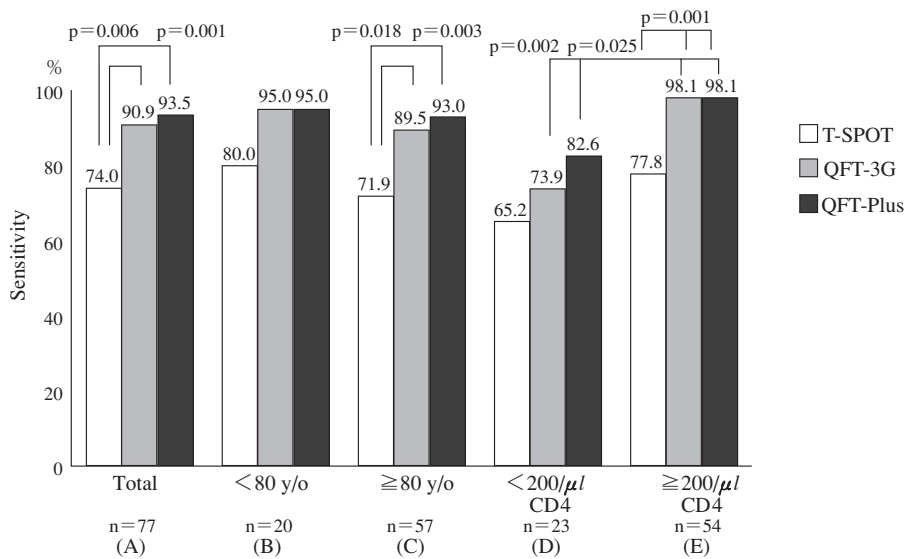


Fig. 1 Head-to-head comparison of sensitivity of QFT-Plus, QFT-3G and T-SPOT in active tuberculosis patients

Table 2 Head-to-head comparison of indeterminate/invalid of IGRAs

Group	T-SPOT	QFT-3G	QFT-Plus
A. All (n=77)	7.8% (6/77)	3.9% (3/77)	1.3% (1/77)
B. Age (y/o) < 80 (n=20)	5.0 (1/20)	0.0 (0/20)	0.0 (0/20)
C. Age (y/o) ≥ 80 (n=57)	8.8 (5/57)	5.3 (3/57)	1.8 (1/57)
D. CD4 < 200 μl (n=23)	4.3 (1/23)	13.0 (3/23)	4.3 (1/23)
E. CD4 ≥ 200 μl (n=54)	9.3 (5/54)	0.0 (0/54)	0.0 (0/54)

p=0.116 (comparing T-SPOT and QFT-Plus in group A)
p=0.056 (comparing T-SPOT and QFT-Plus in group E)

あるのに対し、80歳以上でCD4値が200未満の免疫機能低下症例は40.4% (23/57) と多かった。末梢血リンパ球数 (L) とCD4値 (y) との相関は、 $y=0.383L-39$; $r=0.85$ ($n=77$) と有意 ($p<0.0001$) な正の相関を認め、この相関式から算出するとCD4値200/ μL に対応するリンパ球は624/ μL に相当した。

QFT-PlusのTB1値、TB2値について検討した (Fig. 3)。TB1値とTB2値が共に10 IU/mLを超えた15症例を除いた結核患者62症例において、TB2値はTB1値に比べ有意に高値であった ($p=0.02$, paired t-test)。またBland-Altmanプロットで解析したところ、62症例のTB2値とTB1値の差 (TB2値-TB1値) の平均値 \pm SDは0.40 \pm 1.34 IU/mLであり、95%信頼区間の下限値-2.29を下回

るものはなかったが、上限値3.08 IU/mLを超えるものは5例あった。[TB2値-TB1値]の値が正の方向にシフトしていた。

考 察

本邦は結核の中蔓延国であり、高齢者結核が多いのが特徴である。今回の検討は、多くの高齢者を含む活動性肺結核の同一患者からの血液を用いてQFT-Plusと既存のQFT-3GとT-SPOTの感度について比較検討した初めての報告である。各IGRAの感度は評価対象群が変わると変化した。特にIGRAの免疫応答に主に関与する末梢血CD4値が大きく影響しており加齢とともに末梢血CD4値も減少し、これによって各IGRAの感度も低下し

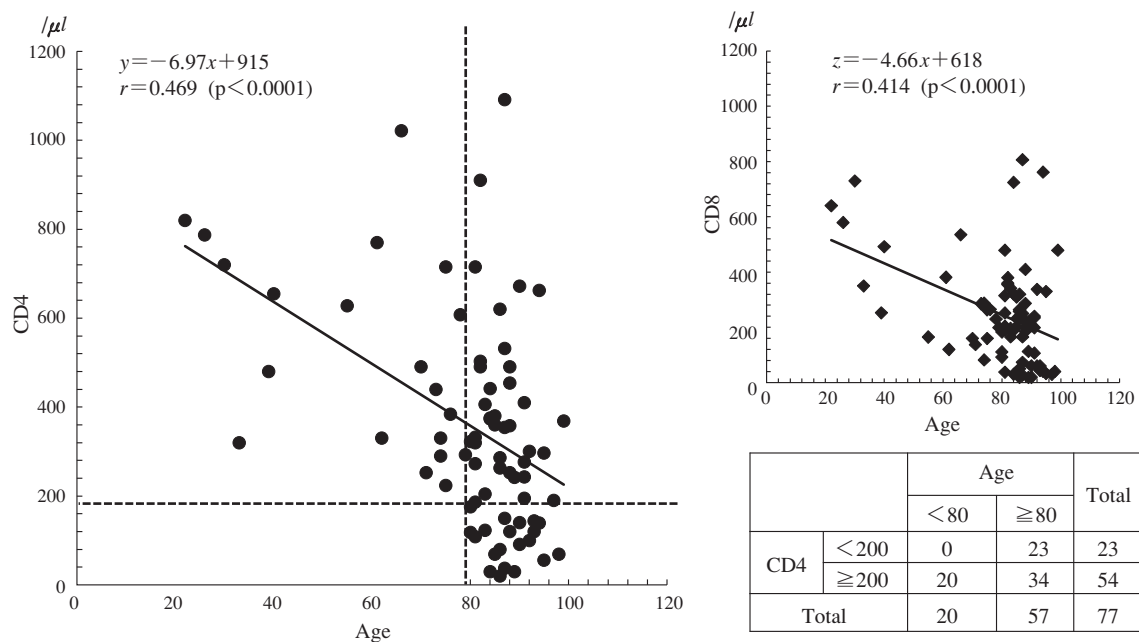


Fig. 2 Correlation between age and CD4 value or CD8 value of blood in active tuberculosis patients (n=77)

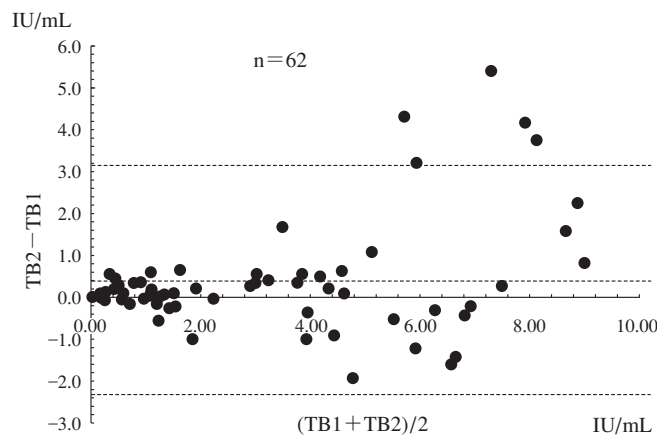


Fig. 3 Bland-Altman plot graphing the bias and the limits of agreement on the vertical against the average of TB2 and TB1 values (IU/mL) on the horizontal.

た。既報におけるQFT-Plusの感度は、Barcellini et al. (n=119, 感度87.9%)¹⁰⁾, Hoffmann et al. (n=23, 95.8%)¹¹⁾, Yi et al. (n=162, 91.1%)¹²⁾, Petruccioli et al. (n=69, 90%)¹³⁾, Takasaki et al. (n=99, 98.9%)¹⁴⁾, Horne et al. (n=157, 93.0%)¹⁵⁾と88~99%と幅があるが高い感度であった。しかし、従来のQFT-3Gと感度は同等またはそれよりは低いとの報告であった。これらの検討では、①対象症例の平均年齢が40~50歳代と80歳未満であった、②末梢血CD4値は記載されていないがCD4値も感度に影響しない程度の十分な数が存在していることが推定されることなどにより、新規QFT-PlusとQFT-3Gの感度に差がなかったものと思われる。また、QFT-Plusの特異度はQFT-3Gと同等か、高いことが報告されている¹²⁾¹⁴⁾。

今回の検討において、80歳未満 (B群) あるいはCD4値が200/ μ L以上 (E群) の活動性肺結核におけるQFT-Plusの感度が同時採血したQFT-3Gとほぼ同等の感度であったことは前述の既報と合致する結果であった。しかし検討症例数が増えれば80歳以上 (C群) あるいはCD4値が200/ μ L未満 (D群) の高リスク群の活動性肺結核においてQFT-Plusの感度がQFT-3Gより高くなる可能性があると考えられる。

また、T-SPOTは末梢血からPBMCを精製して測定に供しており、これで高い感度が維持されるとされているが、本検討ではすべての群で最も低感度であった。これはPBMC数がCD4値を直接反映しているとは限らないという可能性もある。われわれはT-SPOTの外注検査の感度はT-SPOT添付文書での感度97.5%と比較し大きく乖離して約70~73%と低値であることを指摘してきた¹⁶⁾¹⁷⁾。根本ら¹⁸⁾の実地臨床における活動性結核56例の検討でも外注検査のT-SPOTの陽性率は71.4%と報告しており、今回の結果の感度74%と同様に低くT-SPOTの偽陰性が多かった。外注検査のT-SPOT検査ではT-Cell Xtend[®]試薬を加えて検査されていることが、この偽陰性増加に関与している可能性がある。今後T-SPOTの偽陰性については詳細に検討すべきである。

IGRAの判定不可については、日常臨床上、結核の診断で苦慮するところではあるが、①被験者の免疫機能低下と、②高い陰性コントロール値 (いわゆる High Nil) の2つの主要因で生じる。被験者の免疫機能低下については、新規QFT-PlusとQFT-3Gは、免疫機能低下により陽性コントロールが低応答でも刺激抗原に対する免疫応答が陽性であれば判定不可とはならず陽性となる。QFT-3Gが判定不可であった3例中2例がQFT-PlusではTB2値 (TB2-*Nil*) が0.35 IU/mL以上で陽性となったことは、QFT-PlusにおけるCD8免疫応答の寄与が示唆された。一方、High Nilによる判定不可は新規QFT-PlusとQFT-3Gでは認めず、T-SPOTの判定不可の83.3% (5/6)

に認められ、QFTには生じない非特異反応がT-SPOTの測定系には生じやすい可能性を示唆した。

QFT-PlusのTB1値とTB2値の比較において、全体としてTB2はTB1より有意に高いことが示されてきており、本検討でも同様である。TB2値がTB1値より低い症例、すなわち [TB2値-TB1値] が負の症例は62例中22例 (35.5%) あり95%信頼区間の下限值-2.29を下回らないもののバラツキも大きい。そのバラツキを考慮しているためか [TB2値-TB1値] が0.6 IU/mL以上ならばCD8の免疫応答とみなすことが最近の論文では示されている¹⁹⁾²⁰⁾。今回の検討では [TB2値-TB1値] が0.6 IU/mL以上の症例は21.0% (13/62) であった。この [TB2値-TB1値] の0.6 IU/mL以上が各被験者において本当にCD8の免疫応答の亢進なのか他に何を意味するかについては今後の検討課題である。

日本の結核対策において効率的に罹患率を低下させるためには、高リスク群への絞った対策が考えられている。本邦では高齢者結核が多いのが特徴である。さらに高リスク群としては免疫抑制剤、抗がん剤、副腎皮質ホルモン剤、生物学的製剤の投与で免疫機能が低下した患者やHIV感染/AIDS、糖尿病や血液透析などで治療中の患者への結核対策が考えられる。今回の検討症例にはHIV患者は含まれていないが、Telisingheら²¹⁾によるとZambiaでの活動性成人結核101例でのQFT-Plusの感度はHIV陽性者 (n=64, 感度90.2%)、HIV陰性者 (n=37, 86.5%) であり、HIV感染の有無とは無関係であった。しかし、CD4値が100/ μ L以上92.9% (n=42)、100/ μ L未満66.7% (n=6) であり、CD4値が100/ μ L未満の重度免疫抑制状態ではQFT-Plusの感度が落ちるがQFT-3Gよりも高いと報告している。

今回、高齢者肺結核患者では57例中23例 (40.4%) と高頻度にCD4値が200/ μ L未満であった。新規QFT-PlusはCD4値が200/ μ L未満の免疫機能低下状態でも82.6%とある程度高い感度が得られたことより、通常の免疫機能が維持された被験者のみならず免疫機能低下状態でも新規QFT-Plusを用いることは臨床的に有用であることが期待される。

本検討は活動性肺結核患者77例とやや少数例であり今後症例数を増やした追加検討が望まれる。

結 語

新規QFT-Plusは既存のIGRAのT-SPOTに比べ感度が高く、80歳以上では感度が最も高く、さらに免疫機能が低下した末梢血CD4値200/ μ L未満の高リスク群でも最も感度が高く臨床的に有用であることが示唆された。それ以外も含めた全ての被験者を対象とした活動性肺結核の診断に有用であることも示唆された。

謝辞：本稿を終えるにあたり，本研究にご協力いただきました検査科の相良俊則氏と小田淑恵氏および結核病棟の看護師の皆様に深謝します。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 結核研究所疫学情報センター：結核年報2016 結核発生動向概況・外国生まれ結核. 結核予防会，東京，2017.
- 2) ATS/CDC Statement Committee on Latent Tuberculosis Infection : Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR. 2000 ; 49 (RR06) : 1-54.
- 3) Qiagen. Package Inserts QuantiFERON-TB Gold. <http://www.quantiferon.com/jp/provider-resources/mr-qft/>
- 4) Oxford Immunotec. T-スポット®.TB添付文書. 2017年1月改訂 (第8版).
- 5) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection with an interferon-gamma based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med. 2004 ; 170 : 59-64.
- 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) Qiagen. QuantiFERON®-TB Gold plus (QFT®-Plus) ELISA Package Insert. 2015. <http://www.quantiferon.com/products/quantiferon-tb-gold-plus/package-inserts/>
- 8) Wang SH, Stew SS, Bridget JC, et al.: Validation of Increased Blood Storage Times with the T-SPOT. TB Assay with T-Cell *Xtend* Reagent in Individuals with Different Tuberculosis Risk Factors. J Clin Microbiol. 2012 ; 50 : 2469-2471.
- 9) Bland JM, Altman DG: Statistical method for assessing agreement between two methods of conical measurement. The Lancet. 1986 ; 1 (8476) : 307-310.
- 10) Barcellini L, Borroni E, Brown J, et al.: First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. Eur Respir J. 2016 ; 47 : 1587-1590.
- 11) Hoffmann H, Avsar K, Gore R, et al.: Equal sensitivity of the new generation QuantiFERON-TB Gold *plus* in direct comparison with the previous test version QuantiFERON-TB Gold IT. Clinical Microbiology and Infection. 2016 ; 22 : 701-703.
- 12) Yi L, Sasaki Y, Nagai H, et al.: Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in Japan. Nature Sci Rep. 2016 ; 6 : 30617. doi : 10.1038/srep30617.
- 13) Petruccioli E, Vanini V, Chiacchio T, et al.: Analytical evaluation of QuantiFERON- Plus and QuantiFERON- Gold In-tube assays in subjects with or without tuberculosis. Tuberculosis. 2017 ; 106 : 38-43.
- 14) Takasaki J, Manabe T, Morino E, et al.: Sensitivity and specificity of QuantiFERON-TB Gold Plus compared with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB on active tuberculosis in Japan. J Infect Chemother. 2018 ; 24 : 188-192.
- 15) 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.
- 16) Fukushima K, Ehara N, Nakano R, et al.: Higher Sensitivity and Performance of QFT Compared to T-SPOT with T-Cell *Xtend* for the Detection of LTBI, Early Pulmonary Active-TB, and Pulmonary Active TB. Am J Respir Crit Care Med. 2015 ; 191 : A5428.
- 17) Fukushima K, Kaneko Y, Ehara N, et al.: Clinical Comparison Study of QFT and T-SPOT in the Detection of LTBI, Early Active Pulmonary TB, and Advanced Pulmonary TB. Am J Respir Crit Care Med. 2016 ; 193 : A5498.
- 18) 根本健司, 大石修司, 田口真人, 他：活動性結核に対するT-Cell *Xtend*®使用下Tスポット®.TBの当院実地臨床における有用性. 結核. 2016 ; 91 : 445-449.
- 19) 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.
- 20) Pieterman ED, Lung FGL, Verbon A, et al.: A multicentre verification study of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay. Tuberculosis. 2018 ; 108 : 136-142.
- 21) Telisinghe L, Amofa-Sekyi M, Maluzi K, et al.: The sensitivity of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2017 ; 21 : 690-696.

Original Article

COMPARISON STUDY OF SENSITIVITY OF
QuantIFERON® TB GOLD PLUS WITH EXISTING IGRAS
IN THE PATIENTS WITH ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

¹Kiyoyasu FUKUSHIMA, ¹Toru KUBO, ¹Yuko KANEKO, ¹Naomi EHARA,
¹Reiji NAKANO, ¹Toyoshi MATSUTAKE, ²Noriho SAKAMOTO, ²Hiroshi MUKAE,
and ²Shigeru KOHNO

Abstract [Object] Sensitivity of QFT-Plus, QFT-3G and T-SPOT were compared using blood specimens from the same subjects with active pulmonary tuberculosis (TB).

[Method] Active 77 TB patients (79.9 years old (y/o); group A) were tested with QFT-Plus, QFT-3G and T-SPOT. Group B, <80 y/o; Group C, ≥80 y/o; Group D, CD4 count <200/μL; Group E, CD4 count ≥200/μL.

[Results] Group A: QFT-Plus (94%) and QFT-3G (91%) were significantly ($p=0.001$, $p=0.006$, respectively) higher than T-SPOT (74%). Group C: QFT-Plus (93%) and QFT-3G (90%) were significantly higher ($p=0.003$, $p=0.018$, respectively) than T-SPOT (72%). Group E: QFT-Plus (98%) and QFT-3G (98%) were significantly higher ($p=0.001$) than T-SPOT (78%). Indeterminate/invalid rates of QFT-3G and QFT-Plus were lower tendency ($p=0.056$) than T-SPOT in Group E.

[Conclusion] This is the first 3-way assay comparison

of IGRAs in active TB. QFT-Plus was significantly more sensitive, regardless of advanced age ≥80 y/o and lower CD4 count. QFT-Plus can be useful for the diagnosis of TB infection in all subjects.

Key words: Active pulmonary tuberculosis, QFT-Plus, QFT-3G, T-SPOT®.TB, CD4, CD8

¹Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital, ²Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Correspondence to: Kiyoyasu Fukushima, Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital, 986-2, Keya, Tarami-cho, Isahaya-shi, Nagasaki 859-0497 Japan.

(E-mail: kiyofuku@isahaya.jrc.or.jp)