

## 近畿府県保健所における IGRA 偽陰性例調査

山田 全啓 村井 孝行

**要旨:**〔目的〕 QFT-3G および T-SPOT は、保健所における結核接触者健康診断に広く用いられている。最近、QFT-3G の陽性率は T-SPOT より高い傾向にあるとの報告がある。そこで IGRA 検査の精度管理向上を目的として、偽陰性例調査を行った。〔方法〕 近畿府県の保健所 64 カ所を対象に、平成 26~28 年の 3 年間、電子メールで調査を実施した。調査内容は、接触者健診における IGRA 判定結果と IGRA 偽陰性者および新登録結核患者における IGRA 偽陰性者とした。〔結果〕 接触者健診の IGRA 検査数は、3 年間で計 31,128 例、うち QFT-3G は 24,421 例、T-SPOT は 6,707 例であった。接触者健診での IGRA 偽陰性例は 9 例 (0.03%) で、うち QFT-3G は 3 例 (0.02%)、T-SPOT は 6 例 (0.10%) であり、偽陰性率は QFT-3G より T-SPOT のほうが有意 ( $p < 0.01$ ) に高かった。また新登録結核患者 7,648 例中 IGRA 偽陰性事例は 87 例 (1.1%) で、うち QFT-3G は 19 例、T-SPOT は 68 例であった。これら IGRA 偽陰性事例 96 例の病類は、肺結核 57 例 (59.4%)、肺外結核 60 例 (62.5%) (重複あり) で、全国の結核統計と比較すると、肺外結核の割合が有意 ( $p < 0.001$ ) に高かった。基礎疾患は、糖尿病 17 例 (17.7%)、がん 15 例 (15.6%)、腎不全 (透析含む) 8 例 (8.3%)、ステロイド使用 8 例 (8.3%) 等が多かった。〔考察〕 肺外結核や免疫抑制状態の結核症例では、たとえ IGRA 検査が陰性であっても、慎重に診断する必要があると考える。

**キーワード:** インターフェロン  $\gamma$  遊離試験, クオンティフェロン®TB ゴールド, T-スポット®.TB, 偽陰性, 結核接触者健康診断, 新登録結核患者

### 緒 言

近年、結核の接触者健康診断 (接触者健診) や活動性結核の補助診断として、インターフェロン  $\gamma$  遊離試験 (Interferon-gamma release assay: IGRA) であるクオンティフェロン®TB ゴールド (QFT-3G) と T-スポット®.TB (T-SPOT) が用いられている。QFT-3G と T-SPOT の両検査は、結核感染 (LTBI 診断) における使用が推奨されているが、両者は測定原理を全く異にしている。両者は、結核菌特異抗原の刺激によって Interferon- $\gamma$  を産生させるという点では共通しているが、QFT-3G は感作リンパ球から産生された Interferon- $\gamma$  量を ELISA 法で測定し、T-SPOT は Interferon- $\gamma$  を産生する感作リンパ球数を ELISPOT 法により測定する検査である。一方、QFT-3G は全血を検体とするのに対し、T-SPOT では末梢血単核

細胞 (PBMC) を全血から分離し洗浄したうえで、PBMC を調整した検体を用いている<sup>1)</sup>。これら測定原理の差異により、従来から、判定結果が明らかに異なるとの報告<sup>2)3)</sup>や、大きな差異はないとの報告<sup>4)5)</sup>もみられる。

そこで、今回、近畿府県の保健所で結核接触者健診として実施されている両 IGRA 検査について、判定結果および偽陰性例を比較することで、検査精度の向上を目指すとともに、若干の知見を得たのでここに報告する。

### 対象および方法

#### (1) 対象

近畿府県 (滋賀県, 京都府, 大阪府, 兵庫県, 奈良県, 和歌山県) の全ての保健所を対象とし、平成 26 年は 64 カ所に、平成 27 年, 28 年は 63 カ所に調査を依頼した。

#### (2) 調査方法および調査内容

調査方法は、電子メールで調査票を保健所に送付し、同様に電子メールで回収した。それぞれ締め切り日以降に、未回答保健所に1回督促を行った。

#### ①IGRA 検査結果調査（平成26年調査）

平成26年調査の実施期間は平成27年3月25日～4月24日とし、IGRA検査の時期は平成26年1月1日～12月31日の1年間とした。調査内容は、IGRAごとの年齢別判定結果（陽性、判定保留、陰性、判定不可の数）とした。

#### ②IGRA 偽陰性例調査（平成27年および28年調査）

平成27年調査の実施期間は平成28年2月29日～3月28日とし、IGRA検査の時期は平成27年1月1日～12月31日の1年間とした。平成28年調査の実施期間は平成29年2月10日～3月10日とし、IGRA検査の時期は平成28年1月1日～12月31日の1年間とした。

両年の調査内容は、IGRAごとの判定結果（陽性、判定保留、陰性、判定不可の数）に加えて、接触者健診のIGRAごとの偽陰性例（検査時期、結核発症までの期間、年齢、性別、病類、病型、菌検査、合併症等）、新登録結核患者のIGRAごとの偽陰性例（年齢、性別、病類、病型、菌検査、合併症等）とした。合併症等は、HIV、がん、糖尿病、腎不全（透析含む）、慢性関節リウマチ、ステロイド剤使用、免疫抑制剤使用、その他（疾患記載）等の選択肢から重複可で回答を求めた。

#### （3）結核接触者健診におけるIGRA偽陰性例の定義

平成27年調査では、接触者健診におけるIGRA検査時期は平成26年1月1日～27年12月31日の2年間とし、結核発症時期は平成27年1月1日～12月31日の1年間に発症した事例とした。

平成28年調査では、接触者健診におけるIGRA検査時期は平成27年1月1日～28年12月31日の2年間とし、結核発症時期は平成28年1月1日～12月31日の1年間に発症した事例とした。

#### （4）新登録結核患者におけるIGRA偽陰性例の定義

平成27年調査では、新登録結核患者における登録時IGRA陰性例は平成27年1月1日～12月31日の期間の登録例とした。

平成28年調査では、新登録結核患者における登録時

IGRA陰性例は平成28年1月1日～12月31日の期間の登録例とした。なお、新登録結核患者のIGRA偽陰性例は、結核接触者健診のIGRA偽陰性例との重複を避けるため、別用紙で区別して回答を求めた。

#### （5）統計解析等

年代別のIGRA検査陽性率が、20歳代～59歳と比べて、60歳以上では大きく上昇したと報告<sup>6)7)</sup>していることから、今回の調査対象者を59歳以下と60歳以上の2群に分けて分析した。また、IGRA偽陰性例の肺結核および肺外結核の病類別割合は、2015年新登録結核患者全国統計と比較検討した。

両IGRAの偽陰性率および偽陰性例の病類別割合の比較は、 $\chi^2$ 検定を用いて統計処理し、いずれも有意確率5%未満を有意差ありとした。使用した統計ソフトは、IBM SPSS Statistics version 21を用いてノンパラメトリック検定を行った。

なお、本調査は、各保健所の結核資料から個人情報情報を削除して集計・分析することで、近畿保健所長会の許可を得て行った。

## 結 果

調査票の回収率は、平成26年調査は96.9%（62/64保健所）、平成27年調査は98.4%（62/63保健所）、平成28年調査は100%（63/63保健所）であった。

（1）平成26年調査における年齢別IGRA検査結果比較（Table 1）

平成26年調査の接触者健診におけるIGRA検査総数は9,597例で、QFT-3Gは7,508例で、59歳以下が6,633例（88.3%）、60歳以上が875例（11.7%）であった。一方、T-SPOTは2,089例で、59歳以下が1,768例（84.6%）、60歳以上が321例（15.4%）であった。

59歳以下でみると、QFT-3Gでは、陽性7.9%、判定保留6.3%、陰性85.3%、判定不可0.5%で、T-SPOTでは、陽性4.9%、判定保留2.6%、陰性91.9%、判定不可0.6%であった。

60歳以上でみると、QFT-3Gでは、陽性16.5%、判定保留10.4%、陰性72.5%、判定不可0.7%で、T-SPOTでは、陽性7.5%、判定保留3.4%、陰性87.5%、判定不可1.6%で

**Table 1** The number of IGRA test results by age category in contact investigation in Kinki area in 2014

|               | Cases under 59 years old |      |        |      | Cases over 60 years old |      |        |      | Total number of cases |      |        |      |
|---------------|--------------------------|------|--------|------|-------------------------|------|--------|------|-----------------------|------|--------|------|
|               | QFT-3G                   |      | T-SPOT |      | QFT-3G                  |      | T-SPOT |      | QFT-3G                |      | T-SPOT |      |
|               | Number                   | %    | Number | %    | Number                  | %    | Number | %    | Number                | %    | Number | %    |
| Positive      | 526                      | 7.9  | 87     | 4.9  | 144                     | 16.5 | 24     | 7.5  | 670                   | 8.9  | 111    | 5.3  |
| Gray zone     | 416                      | 6.3  | 46     | 2.6  | 91                      | 10.4 | 11     | 3.4  | 507                   | 6.8  | 57     | 2.7  |
| Negative      | 5,660                    | 85.3 | 1,624  | 91.9 | 634                     | 72.5 | 281    | 87.5 | 6,294                 | 83.8 | 1,905  | 91.2 |
| Indeterminate | 31                       | 0.5  | 11     | 0.6  | 6                       | 0.7  | 5      | 1.6  | 37                    | 0.5  | 16     | 0.8  |
| Total         | 6,633                    | 100  | 1,768  | 100  | 875                     | 100  | 321    | 100  | 7,508                 | 100  | 2,089  | 100  |

あった。母集団は異なるものの、陽性率は、両年齢層とも QFT-3G が T-SPOT より高い傾向を示した。

(2) 3年間の IGRA 検査結果比較 (Table 2)

平成26年調査の IGRA 検査の総数は9,597例であった。判定結果は、QFT-3G の検査総数は7,508例で、うち陽性8.9%、判定保留6.8%、陰性83.8%、判定不可0.5%であった。一方、T-SPOT の検査総数は2,089例で、うち陽性5.3%、判定保留2.7%、陰性91.2%、判定不可0.8%であった。

平成27年調査の IGRA 検査の総数は10,059例であった。判定結果は、QFT-3G の検査総数は7,832例で、うち陽性9.2%、判定保留6.4%、陰性84.0%、判定不可0.4%であった。一方、T-SPOT の検査総数は2,227例で、うち陽性5.0%、判定保留2.6%、陰性91.5%、判定不可0.9%であった。

平成28年調査の IGRA 検査の総数は11,472例であった。判定結果は、QFT-3G の検査総数は9,081例で、うち陽性8.9%、判定保留6.9%、陰性83.9%、判定不可0.3%であった。一方、T-SPOT の検査総数は2,391例で、うち陽性6.3%、判定保留2.2%、陰性90.4%、判定不可1.0%であった。

3年間の IGRA 検査を合計すると、総数は31,128例となった。判定結果は、QFT-3G の検査総数は24,421例で、うち陽性9.0%、判定保留6.7%、陰性83.9%、判定不可0.4%であった。一方、T-SPOT の検査総数は6,707例で、うち陽性5.6%、判定保留2.5%、陰性91.0%、判定不可0.9%であった。3年間の調査でも、陽性率はQFT-3G が T-SPOT より高い傾向を示した。

(3) 結核接触者健康診断における IGRA 偽陰性例 (Table 3)

平成27年調査の IGRA 陰性例からの結核発症例は、平成26~27年の陰性16,815例のうち計5例(0.03%)で、

うち QFT-3G は、陰性12,873例のうち1例(0.01%)、T-SPOT は、陰性3,942例のうち4例(0.10%)みとめた。平成28年調査では、平成27~28年の陰性18,393例のうち計4例(0.02%)で、うち QFT-3G は、陰性14,194例のうち2例(0.01%)、T-SPOT は、陰性4,199例のうち2例(0.05%)みとめた。

平成27年および28年両調査で、平成26~28年の陰性26,592例のうち計9例(0.03%)発見され、うち QFT-3G は、陰性20,488例のうち3例(0.02%)、T-SPOT は、陰性6,104例のうち6例(0.10%)で、IGRA 偽陰性率は、T-SPOT のほうが QFT-3G より有意 ( $p < 0.01$ ) に高かった。

平成27~28年の IGRA 偽陰性例について、IGRA 検査から結核発症までの期間を Fig. に示す。QFT-3G は登録直後が1例で、検査から6カ月以内に分布しており、T-SPOT は、登録直後は2例で、12カ月まで分布していた。

(4) 新登録結核患者における IGRA 偽陰性例 (Table 4)

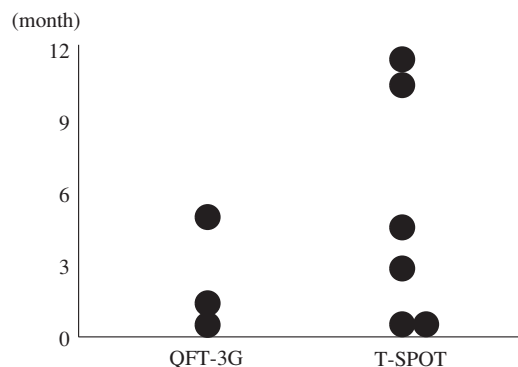


Fig. The period from IGRA test to the development of tuberculosis in IGRA false negative cases

Table 2 The number of IGRA test results in contact investigation in Kinki area for 3 years (2014–2016)

|               | Cases in 2014 |      |        |      | Cases in 2015 |      |        |      | Cases in 2016 |      |        |      | Total number of cases for 3 years |      |        |      |
|---------------|---------------|------|--------|------|---------------|------|--------|------|---------------|------|--------|------|-----------------------------------|------|--------|------|
|               | QFT-3G        |      | T-SPOT |      | QFT-3G        |      | T-SPOT |      | QFT-3G        |      | T-SPOT |      | QFT-3G                            |      | T-SPOT |      |
|               | Number        | %    | Number | %    | Number        | %    | Number | %    | Number        | %    | Number | %    | Number                            | %    | Number | %    |
| Positive      | 670           | 8.9  | 111    | 5.3  | 717           | 9.2  | 111    | 5.0  | 809           | 8.9  | 151    | 6.3  | 2,196                             | 9.0  | 373    | 5.6  |
| Gray zone     | 507           | 6.8  | 57     | 2.7  | 503           | 6.4  | 59     | 2.6  | 626           | 6.9  | 53     | 2.2  | 1,636                             | 6.7  | 169    | 2.5  |
| Negative      | 6,294         | 83.8 | 1,905  | 91.2 | 6,579         | 84.0 | 2,037  | 91.5 | 7,615         | 83.9 | 2,162  | 90.4 | 20,488                            | 83.9 | 6,104  | 91.0 |
| Indeterminate | 37            | 0.5  | 16     | 0.8  | 33            | 0.4  | 20     | 0.9  | 31            | 0.3  | 25     | 1.0  | 101                               | 0.4  | 61     | 0.9  |
| Total         | 7,508         | 100  | 2,089  | 100  | 7,832         | 100  | 2,227  | 100  | 9,081         | 100  | 2,391  | 100  | 24,421                            | 100  | 6,707  | 100  |

Table 3 IGRA false negative cases in contact investigation in Kinki area for 2 years (2015–2016)

|        | Cases in 2015                     |                      |      | Cases in 2016                     |                      |      | Total number of cases for 2 years |                      |      | P value      |
|--------|-----------------------------------|----------------------|------|-----------------------------------|----------------------|------|-----------------------------------|----------------------|------|--------------|
|        | Total negative cases in 2014–2015 | False negative cases | %    | Total negative cases in 2015–2016 | False negative cases | %    | Total negative cases in 2014–2016 | False negative cases | %    |              |
| QFT-3G | 12,873                            | 1                    | 0.01 | 14,194                            | 2                    | 0.01 | 20,488                            | 3                    | 0.02 | ] $p < 0.01$ |
| T-SPOT | 3,942                             | 4                    | 0.10 | 4,199                             | 2                    | 0.05 | 6,104                             | 6                    | 0.10 |              |
| Total  | 16,815                            | 5                    | 0.03 | 18,393                            | 4                    | 0.02 | 26,592                            | 9                    | 0.03 |              |

平成27年の新登録結核患者数は3,951例で、IGRA偽陰性例は28例(0.7%)みとめ、うちQFT-3Gは6例、T-SPOTは22例であった。平成28年の新登録結核患者数は3,697例で、IGRA偽陰性例は59例(1.6%)みとめ、うちQFT-3Gは13例、T-SPOTは46例であった。また、2年間の合計では、新登録結核患者数は7,648例で、IGRA偽陰性例は計87例(1.1%)であった。

(5) IGRA偽陰性例の年齢別IGRA別内訳 (Table 5)

平成27~28年の2年間で、結核接触者健診と新登録結核患者を合計したIGRA偽陰性例96例について分析した。QFT-3Gは、59歳以下では11例(50.0%)、60歳以上では11例(50.0%)であった。T-SPOTは、59歳以下では26例(35.1%)、60歳以上では48例(64.9%)であった。

59歳以下の37例についてみると、QFT-3Gは、男性72.7%、女性27.3%で、肺結核72.7%、肺外結核45.5%で、細菌学的検査は陽性9.1%、陰性90.9%であった。合併症等は、がん9.1%、腎不全9.1%みとめた。一方、T-SPOTは、男性69.2%、女性30.8%で、肺結核65.4%、肺外結核61.5%で、細菌学的検査は陽性50.0%、陰性50.0%であった。合併症等は(重複含む)、糖尿病11.5%、がん15.4%、ステロイド剤使用11.5%みとめた。

60歳以上の59例についてみると、QFT-3Gは、男性63.6%、女性36.4%で、肺結核54.5%、肺外結核90.9%で、細菌学的検査は陽性54.5%、陰性45.5%であった。合併症等は(重複含む)、糖尿病18.2%、がん18.2%、腎不全9.1%、免疫抑制剤使用9.1%みとめた。一方、T-SPOTは、男性72.9%、女性27.1%で、肺結核54.2%、肺外結核60.4%で、細菌学的検査は陽性41.7%、陰性58.3%であった。合併症等は(重複含む)、糖尿病25.0%、がん16.7%、腎不全12.5%、ステロイド剤使用10.4%みとめた。

(6) IGRA偽陰性例の病類における新登録結核患者全国統計との比較 (Table 6)

今回のIGRA偽陰性例の病類割合をみると、肺結核(気管支結核1例を含む)57例(59.4%)、肺外結核60例(62.5%)であった(重複含む)。肺結核56例のうち両側性が46.4%であった。肺外結核では、結核性胸膜炎33.3%、結核性腹膜炎8.3%、結核性髄膜炎7.3%の順に多く、次いで、粟粒結核、他のリンパ節結核、腸、他の骨・関節結核がそれぞれ2.1%であった。

さらに、今回のIGRA偽陰性例の病類別割合を、平成27年の全国新登録結核患者と比較すると、IGRA偽陰性例で肺外結核の割合が有意( $p < 0.001$ )に高く、なかで

**Table 4** IGRA false negative cases of newly notified tuberculosis patients in Kinki area for 2 years (2015–2016)

|       | Total number of newly notified tuberculosis | QFT-3G | T-SPOT | Total | False negative ratio (%) |
|-------|---|--------|--------|-------|--------------------------|
| 2015  | 3,951                                       | 6      | 22     | 28    | 0.7                      |
| 2016  | 3,697                                       | 13     | 46     | 59    | 1.6                      |
| Total | 7,648                                       | 19     | 68     | 87    | 1.1                      |

**Table 5** IGRA false negative cases by age category

|                                | Cases under 59 years old |      |               |      | Cases over 60 years old |      |               |      | Total cases   |      |               |      |
|--------------------------------|--------------------------|------|---------------|------|-------------------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
|                                | QFT-3G (n=11)            |      | T-SPOT (n=26) |      | QFT-3G (n=11)           |      | T-SPOT (n=48) |      | QFT-3G (n=22) |      | T-SPOT (n=74) |      |
|                                | Number                   | %    | Number        | %    | Number                  | %    | Number        | %    | Number        | %    | Number        | %    |
| Sex                            |                          |      |               |      |                         |      |               |      |               |      |               |      |
| Male                           | 8                        | 72.7 | 18            | 69.2 | 7                       | 63.6 | 35            | 72.9 | 15            | 68.2 | 53            | 71.6 |
| Femal                          | 3                        | 27.3 | 8             | 30.8 | 4                       | 36.4 | 13            | 27.1 | 7             | 31.8 | 21            | 28.4 |
| Organ*                         |                          |      |               |      |                         |      |               |      |               |      |               |      |
| Lungs, Bronchi                 | 8                        | 72.7 | 17            | 65.4 | 6                       | 54.5 | 26            | 54.2 | 14            | 63.6 | 43            | 58.1 |
| Others                         | 5                        | 45.5 | 16            | 61.5 | 10                      | 90.9 | 29            | 60.4 | 15            | 68.2 | 45            | 60.8 |
| Bacteriological test results   |                          |      |               |      |                         |      |               |      |               |      |               |      |
| (+)                            | 1                        | 9.1  | 13            | 50.0 | 6                       | 54.5 | 20            | 41.7 | 7             | 31.8 | 33            | 44.6 |
| (-)                            | 10                       | 90.9 | 13            | 50.0 | 5                       | 45.5 | 28            | 58.3 | 15            | 68.2 | 41            | 55.4 |
| Complications*                 |                          |      |               |      |                         |      |               |      |               |      |               |      |
| Diabetes                       | 0                        | 0    | 3             | 11.5 | 2                       | 18.2 | 12            | 25.0 | 2             | 9.1  | 15            | 20.3 |
| Cancer                         | 1                        | 9.1  | 4             | 15.4 | 2                       | 18.2 | 8             | 16.7 | 3             | 13.6 | 12            | 16.2 |
| Renal failure (Dialysis)       | 1                        | 9.1  | 0             | 0    | 1                       | 9.1  | 6             | 12.5 | 2             | 9.1  | 6             | 8.1  |
| Steroid in use                 | 0                        | 0    | 3             | 11.5 | 0                       | 0    | 5             | 10.4 | 0             | 0    | 8             | 10.8 |
| Immunosuppressive agent in use | 0                        | 0    | 0             | 0    | 1                       | 9.1  | 0             | 0    | 1             | 4.5  | 0             | 0    |

\*IGRA false negative cases are counted independently.

も結核性胸膜炎33.3% ( $p < 0.001$ ), 結核性髄膜炎7.3% ( $p < 0.001$ ), 結核性腹膜炎8.3% ( $p < 0.001$ ), 他の骨・関節結核2.1% ( $p < 0.05$ )と, それぞれIGRA偽陰性例で有意に高かった。

(7) IGRA偽陰性例の合併症等 (Table 7)

IGRA偽陰性例の合併症等は, 全体で41例 (42.7%)にみられ, QFT-3Gは7例 (31.8%), T-SPOTは34例 (45.9%)と, T-SPOTのほうがQFT-3Gより多くの合併症等を見とめた。

疾患別では (重複含む), 糖尿病17.7%, がん15.6%, 腎不全 (透析含む) 8.3%, ステロイド剤使用8.3%の順

に多く, ついで免疫抑制剤使用, 慢性関節リウマチ, 肝硬変がそれぞれ1.0%であった。

## 考 察

本研究は, 近畿府県保健所を対象とした3年間の調査で, 接触者健診におけるIGRA検査結果およびIGRA偽陰性例等について, QFT-3GとT-SPOTに分けて解析した報告である。

(1) IGRA判定結果の比較

IGRA陽性率について, 沖本ら<sup>2)</sup>は, 肺結核を疑ってIGRA検査をした場合, QFT-3GはT-SPOTより陽性率が

**Table 6** Comparison of clinical diagnosis between IGRA false negative cases in Kinki area in 2015–2016 and total notified tuberculosis Japan in 2015

| Organs                | IGRA false negative cases in Kinki area in 2015–2016 |      |               |      |              |      | Total notified tuberculosis in Japan in 2015<br>n=18,280 |      | P value     |
|-----------------------|--|------|---------------|------|--------------|------|--|------|-------------|
|                       | QFT-3G (n=22)  |      | T-SPOT (n=74) |      | Total (n=96) |      | Number   | %    |             |
|                       | Number   | %    | Number        | %    | Number       | %    |  |      |             |
| Lungs                 | 14   | 63.6 | 42            | 56.8 | 56           | 58.3 | 14,581   | 79.8 | $p < 0.001$ |
| Bronchi               | 0  | 0    | 1             | 1.4  | 1            | 1.0  | 119  | 0.7  | n.s.        |
| Pharynx/Larynx        | 0  | 0    | 0             | 0    | 0            | 0    | 43   | 0.2  | —           |
| Miliary               | 1  | 4.5  | 1             | 1.4  | 2            | 2.1  | 631  | 3.5  | n.s.        |
| Pleural               | 9  | 40.9 | 23            | 31.1 | 32           | 33.3 | 3,277  | 17.9 | $p < 0.001$ |
| Empyema               | 1  | 4.5  | 0             | 0    | 1            | 1.0  | 46   | 0.3  | n.s.        |
| Hilar lymph nodes     | 0  | 0    | 0             | 0    | 0            | 0    | 128  | 0.7  | —           |
| Other lymph nodes     | 1  | 4.5  | 1             | 1.4  | 2            | 2.1  | 813  | 4.4  | n.s.        |
| Meninges              | 0  | 0    | 7             | 9.5  | 7            | 7.3  | 166  | 0.9  | $p < 0.001$ |
| Intestines            | 1  | 4.5  | 1             | 1.4  | 2            | 2.1  | 248  | 1.4  | n.s.        |
| Vertebrae             | 0  | 0    | 1             | 1.4  | 1            | 1.0  | 192  | 1.1  | n.s.        |
| Other joints/bones    | 0  | 0    | 2             | 2.7  | 2            | 2.1  | 98   | 0.5  | $p < 0.05$  |
| Kidney/Urinary tracts | 0  | 0    | 1             | 1.4  | 1            | 1.0  | 73   | 0.4  | n.s.        |
| Genitals              | 0  | 0    | 0             | 0    | 0            | 0    | 21   | 0.1  | —           |
| Skins                 | 0  | 0    | 0             | 0    | 0            | 0    | 87   | 0.5  | —           |
| Eyes                  | 0  | 0    | 0             | 0    | 0            | 0    | 20   | 0.1  | —           |
| Ears                  | 0  | 0    | 0             | 0    | 0            | 0    | 19   | 0.1  | —           |
| Peritoneum            | 2  | 9.1  | 6             | 8.1  | 8            | 8.3  | 176  | 1.0  | $p < 0.001$ |
| Pericardium           | 0  | 0    | 1             | 1.4  | 1            | 1.0  | 69   | 0.4  | n.s.        |
| Other organs          | 0  | 0    | 1             | 1.4  | 1            | 1.0  | 134  | 0.7  | n.s.        |

Cases with multiple organs are counted independently.

**Table 7** The complications associated with tuberculosis in IGRA false negative cases in Kinki area in 2015–2016

|                                  | QFT-3G (n=22) |      | T-SPOT (n=74) |      | Total (n=96) |      |
|----------------------------------|---------------|------|---------------|------|--------------|------|
|                                  | Number        | %    | Number        | %    | Number       | %    |
| Diabetes                         | 2             | 9.1  | 15            | 20.3 | 17           | 17.7 |
| Cancer                           | 3             | 13.6 | 12            | 16.2 | 15           | 15.6 |
| Renal failure (Dialysis)         | 2             | 9.1  | 6             | 8.1  | 8            | 8.3  |
| Steroid in use                   | 0             | 0    | 8             | 10.8 | 8            | 8.3  |
| Immunosuppressive agent in use   | 1             | 4.5  | 0             | 0    | 1            | 1.0  |
| Rheumatoid arthritis             | 0             | 0    | 1             | 1.4  | 1            | 1.0  |
| Liver cirrhosis                  | 0             | 0    | 1             | 1.4  | 1            | 1.0  |
| Persistent infection of EB virus | 0             | 0    | 1             | 1.4  | 1            | 1.0  |
| Others                           | 5             | 22.7 | 18            | 24.3 | 23           | 24.0 |
| None                             | 9             | 40.9 | 22            | 29.7 | 31           | 32.3 |
| Unknown                          | 1             | 4.5  | 0             | 0    | 1            | 1.0  |

Cases with multiple complications are counted independently.

高いことを報告している。また、著者ら<sup>3)</sup>も、結核高感染率集団において、同一患者に両IGRAを用いて接触者健診を行い、QFT-3GはT-SPOTより陽性率が高いことを報告している。今回の調査でも、母集団が異なるものの、両年齢層とも、QFT-3Gの陽性率がT-SPOTを上回っており、60歳以上ではさらに差が拡大した。

瀬戸ら<sup>6)</sup>は、山形県の3年間の結核接触者健診にQFT-3Gを用いて、年齢別陽性率を報告している。59歳以下の陽性率は、本研究のほうが若干高くでているが、60歳以上については、ほぼ同様の結果であった。59歳以下の陽性率の相違は、対象集団の感染リスクの違いや、山形県と近畿府県との結核既感染率の違いも影響していると思われた。

加藤ら<sup>7)</sup>も、全国の保健所における結核接触者健診の低感染リスク集団の解析から、一般人口の既感染率として、QFT-3GとT-SPOTの年齢別陽性率を報告している。59歳以下の陽性率は、QFT-3G、T-SPOTとも本研究のほうが若干高くでており、全体でみるとQFT-3Gは本研究のほうが高く、T-SPOTは加藤らの報告のほうが高かった。

次に、IGRA判定保留率については、母集団が異なるものの、両年齢層ともQFT-3GがT-SPOTを大きく上回っていた。露崎ら<sup>8)</sup>は、同一対象者に両IGRAを実施したところ、QFT判定保留者19名全員が、T-SPOTでは陰性になったと報告している。福島ら<sup>9)</sup>も、接触者健診においてQFT-3Gの結果が判定保留であった117例に対して、一定間隔を経た後にT-SPOTで再検査を行ったところ、陰性が97例(82.9%)、陰性判定保留が5例(4.3%)となり、全体の102例(87.2%)が陰性もしくは陰性判定保留となったと述べている。

IGRA判定不可率については、今回の調査では、T-SPOTがQFT-3Gより常に高い傾向をみとめた。Cheeら<sup>10)</sup>は、T-SPOTの特性について、effector T-cellが一定量確保されるため、細胞性免疫が低下した状態においても検出が可能と述べている。また、太田ら<sup>11)</sup>は、T-SPOTはQFT-3Gと比較し、判定不可が少ないと報告している。一方、露崎ら<sup>8)</sup>の報告では、両IGRAで判定不可がともに10例あったこと、T-SPOT判定不可で、QFT-3G陰性となった6症例のうち、リウマチ疾患3例とシェーグレン症候群1例が含まれていたことなどから、判定不可に関しT-SPOTは効果的でなかったとしている。今回の調査の判定不可率をみても、母集団は異なるものの、両年齢層とも、T-SPOTはQFT-3Gより高く、60歳以上でさらに差が拡大していたことから、太田ら<sup>11)</sup>の報告と異なる結果となった。

以上から、両IGRAの測定原理が異なるものの、陽性、判定保留、判定不可の基準値について、T-SPOTがQFT-

3Gより若干高く設定されている可能性が考えられた。

## (2) IGRA偽陰性例について

結核接触者健診におけるIGRA陰性結核発症例についてみると、症例数は9例と少なかったが、T-SPOTがQFT-3Gより有意に高かった。その理由として、両IGRAの母集団が異なるものの、前述の陽性率の違いが影響している可能性が示唆された。一方、新登録結核患者におけるIGRA偽陰性例については、T-SPOTの症例数がQFT-3Gを大きく上回っているものの、検査ごとの母数が把握できないため比較できなかった。

IGRA偽陰性例全体についての分析では、全国集計と比較すると肺外結核が有意に多く、とくに結核性胸膜炎、結核性髄膜炎、他の骨・関節結核、結核性腹膜炎、結核性心膜炎などが多かった。Panら<sup>12)</sup>は、肺結核患者と肺外結核患者にT-SPOT検査を行い、肺外結核で有意ではないが、偽陰性例が多い傾向があると報告している。今回は、IGRA偽陰性例について有意に肺外結核が多いことを明らかにした。

IGRA偽陰性例に肺外結核が多い理由として、例えば結核性胸膜炎では、胸水中にリンパ球が増加することが知られており、IGRA偽陰性の結核性胸膜炎患者では感作リンパ球が末梢血中から胸水中に漏出している可能性や、肺外臓器の病理組織学的特性の影響で、結核菌による末梢血中リンパ球の感作が十分でない可能性等も示唆される。結核性髄膜炎、結核性腹膜炎、結核性心膜炎においても同様の機序が推測される。

免疫が低下しているとIGRAの感度が低下すること<sup>13)14)</sup>が知られている。病態として、HIV感染者、AIDS患者、臓器移植等により免疫抑制されている者、糖尿病、珪肺症、慢性腎不全、血液病、その他特定の悪性腫瘍等により免疫系低下の可能性のある症例、免疫抑制剤等により免疫抑制されている者等が報告<sup>1)</sup>されている。今回の調査でもHIV感染は認めなかったものの、IGRA偽陰性例全体で41例(42.7%)に、QFT-3Gで7例(31.8%)、T-SPOTで34例(45.9%)に、糖尿病、がん、腎不全(透析含む)、ステロイド剤使用、免疫抑制剤使用などの合併症等がみられ、何らかの免疫抑制要因が影響している可能性が示唆された。

QFT-3G偽陰性例の肺結核では、胸部X線の肺野所見で、両側性が多いとの報告<sup>15)</sup>がある。本調査でも、IGRA偽陰性例の肺結核のうち47.3%が両側性であり、がん、糖尿病、透析、ステロイド剤使用等の合併症が多い傾向がみられたことから、何らかの免疫抑制状態が病態の進展に影響している可能性が示唆された。

## (3) 本研究の限界

最後に、本研究の限界として、両IGRA検査の母集団が異なること、IGRA偽陰性例の保健所ごとの把握率が

不明であること、また、結核接触者健診の偽陰性率は、登録から2年以内の結核発症といった限られた症例で算出したことを申し添える。

## 結 論

IGRA検査の精度管理の向上を目的に、近畿府県保健所を対象に、結核接触者健診および新登録結核患者におけるIGRA偽陰性事例調査を行った。結核発症例からみたIGRA偽陰性率は低値であったが両検査間に明らかな有意差を認め、新登録結核患者におけるIGRA偽陰性事例は少なからず認め、それらの事例では肺外結核や免疫低下疾患が多くみられた。このことから、肺外結核や何らかの免疫抑制状態を有する結核患者の診断においては、たとえIGRA検査が陰性であっても、慎重に判断する必要があると考えられた。

## 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近畿保健所長会会長、近畿府県保健所長会会員の皆さまに深謝します。

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) 日本結核病学会予防委員会：インターフェロン $\gamma$ 遊離試験使用指針. 結核. 2014; 89: 717-725.
- 2) 沖本二郎, 栗原武幸, 宮下修行：肺結核を疑われた症例における QuantiFERON®-TB Gold in Tube と T-SPOT®. TB の検討. 結核. 2016; 91: 465-468.
- 3) 山田全啓, 村井孝行：結核集団感染事例における QFT-3G 検査と T-SPOT 検査の比較検討. 結核. 2016; 91: 531-536.
- 4) Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, et al.: Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan. Int J Tuberc Lung Dis. 2012; 16: 1190-1192.
- 5) 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 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. 2013.
- 6) 瀬戸順次, 阿彦忠之：接触者健康診断における高齢者に対するインターフェロン- $\gamma$ 遊離試験の有用性の検討. 結核. 2014; 89: 503-508.
- 7) 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 $\gamma$ 遊離試験の年代別陽性率に関する検討. 結核. 2017; 92: 365-370.
- 8) 露崎みづ枝, 岡 肇, 石野 彰, 他：同一対象者におけるクオンティフェロンTBゴールド検査とT-スポット. TB検査結果の検討. 調査研究ジャーナル. 2014; 3: 32-35.
- 9) 福島浩一, 嶋田直美, 青木敦子, 他：結核接触者健康診断におけるインターフェロン $\gamma$ 遊離試験 (IGRA) の検討. 埼臨技会誌. 2015; 62: 207-212.
- 10) Chee CB, Barkham TM, KhinMar KW, et al.: Quantitative T-cell interferon-gamma responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens in active and latent tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009; 28: 667-670.
- 11) 太田三穂, 廣瀬麻江, 藤川栄史：当院の抗酸菌の検出状況およびクオンティフェロン (QFT) と T-SPOT 検査の実施状況. 香川労災病院雑誌. 2015; 21: 49-52.
- 12) Pan L, Jia H, Liu F, et al.: Risk factors for false-negative T-SPOT.TB assay results in patients with pulmonary and extra-pulmonary TB. J Infection. 2015; 70: 367-380.
- 13) Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, et al.: Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. Eur Respr J. 2007; 30: 945-950.
- 14) Komia K, Ariga H, Nagai H, et al.: Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN- $\gamma$  release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. Inter Med. 2010; 49: 1849-1855.
- 15) Kwon S, Kim H, Jeon K, et al.: Factors that Predict Negative Results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in Patients with Culture-Confirmed Tuberculosis: A Multi-center Retrospective Cohort Study. PLoS One. 2015; 10: e012972.

## Original Article

THE STUDY OF IGRA FALSE NEGATIVE CASES  
IN THE PUBLIC HEALTH CENTERS IN KINKI AREA

Masahiro YAMADA and Takayuki MURAI

**Abstract** [Purpose] QFT-3G and T-SPOT tests are commonly used for contact investigations of tuberculosis at public health centers. It has been reported that positive rate of QFT-3G test tends to be higher than that of T-SPOT recently. So, IGRA false negative case study was performed with the purpose of accuracy control improvement of IGRA.

[Method] We researched for 3 years from 2014 to 2016 targeted for 64 public health centers in Kinki area by e-mail. This study included IGRA test results, IGRA false negative cases in contact investigations and newly notified tuberculosis cases.

[Results] The IGRA tests in contact investigations were in total 31,128 cases for 3 years, of which QFT-3G was 24,421 cases and T-SPOT was 6,707 cases. The IGRA false negative cases in contact investigations were 9 cases (0.03%) in total, of which QFT-3G was 3 cases (0.02%) and T-SPOT was 6 cases (0.10%), and the false negative rate of T-SPOT was significantly higher than that of QFT-3G ( $p < 0.01$ ). IGRA false negative cases in 7,648 cases of newly notified tuberculosis were 87 cases (1.1%) in total, of which QFT-3G was 19 cases and T-SPOT was 68 cases. In 96 cases with IGRA false negative results, of which 57 cases were pulmonary tubercu-

losis (59.4%) and 60 cases were extrapulmonary tuberculosis (62.5%) (Duplicate). The percentage of extrapulmonary tuberculosis in IGRA false negative cases was significantly higher than that of tuberculosis statistics in Japan in 2015 ( $p < 0.001$ ). There were 17 cases of diabetes (17.7%), 15 cases of cancer (15.6%), 8 cases of renal failure (8.3%) and 8 cases of steroid use (8.3%) in IGRA false negative cases.

[Discussion] We considered that it is important to diagnose tuberculosis carefully in cases with extrapulmonary tuberculosis and immunosuppressed conditions, even if IGRA result was negative.

**Key words:** Interferon-gamma release assay, QuantiFERON® TB Gold, T-SPOT®.TB, False negative, Contact investigation, Newly notified tuberculosis patient

Chuwa Public Health Office in Nara Prefecture

Correspondence to: Masahiro Yamada, Chuwa Public Health Office in Nara Prefecture, 605-5, Tokiwa-cho, Kashihara-shi, Nara 634-8507 Japan.

(E-mail: yamada-masahiro@office.pref.nara.lg.jp)