

## 活動性肺結核における T-SPOT.TB 偽陰性に関わる患者背景因子の検討

<sup>1</sup>細田 千晶    <sup>2</sup>沼田 尊功    <sup>1</sup>渡邊 直昭    <sup>1</sup>宮川 英恵  
<sup>1</sup>劉 楷    <sup>1</sup>堀切つぐみ    <sup>1</sup>関 好孝    <sup>1</sup>金子 有吾  
<sup>1</sup>齋藤 桂介    <sup>2</sup>桑野 和善

**要旨：**〔目的〕 インターフェロン $\gamma$ 遊離試験は活動性肺結核の補助診断に用いられるが、T-SPOT.TB (T-SPOT) の感度は90%と報告されており、偽陰性に影響を及ぼす因子を明らかにする。〔方法〕 2013年1月から2016年8月の間に当院で細菌学的に証明され治療前にT-SPOTを測定した活動性肺結核237症例のうち判定保留、判定不可を除外した217例を対象とした。病型・空洞の有無、喀痰塗抹検査、基礎疾患や栄養・免疫状態の因子を後方視的に比較検討した。〔結果〕 男/女：135/82例、平均年齢68.1歳、喀痰塗抹陽性149例（68.7%）、病変は片側/両側：89/128例であった。陽性は177例（81.6%）、陰性は40例（18.4%）であった。単変量解析では年齢（80歳以上）、アルブミン値（2.5 g/dL未満）が偽陰性に関わる因子として有意差を認めたが、多変量解析では年齢（80歳以上）だけが有意な因子として抽出された（ $p=0.021$ ）。〔結論〕 活動性肺結核におけるT-SPOTの感度は81.6%であり、高齢者では偽陰性が多く判定に注意が必要であった。

**キーワード：**活動性肺結核、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験（IGRA）、T-SPOT、偽陰性

### はじめに

Tスポット®.TB (T-SPOT) (Oxford Immunotec, UK) は、2種類の結核菌特異抗原（ESAT-6, CFP-10）の刺激を受けてインターフェロン $\gamma$ を遊離した末梢血単核球をenzyme-linked immunospot (ELISPOT) 法により判定する検査であり、従来からのクオンティフェロン® (Quantiferon®, QFT) と並ぶインターフェロン $\gamma$ 遊離試験 (interferon-gamma release assay, IGRA) の一つである。実地臨床においてIGRAは活動性肺結核の補助診断、潜在性肺結核の補助診断、接触者健康診断をはじめとして広く利用されている<sup>1)</sup>。しかしPaiらのメタ解析ではT-SPOT、クオンティフェロン®ゴールド (Quantiferon®-Gold, QFT-G) で感度はそれぞれ90%、78%と報告されており<sup>2)</sup>、偽陰性例が少なからず存在する。QFTではこれまで偽陰性となる因子がいくつかの研究で報告されている<sup>3)~7)</sup>が、一方でT-SPOTに関しては4報の報告があ

るのみである<sup>8)~11)</sup>。今回、われわれは活動性肺結核においてT-SPOT偽陰性に関わる患者背景因子を後方視的に検討したので報告する。

### 対象と方法

#### (1) 対象

東京慈恵会医科大学附属第三病院において2013年1月から2016年8月までの間に細菌学的に証明され治療前にT-SPOTを測定した活動性肺結核は237例であった。判定保留または判定不可の場合は再検査が推奨されているが再検査された症例がなかったため除外し、217例を対象とした。本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会により承認された〔承認番号：29-120 (8736)〕。

#### (2) 方法

##### 1. 評価項目

活動性肺結核患者のうち、T-SPOT陽性を真陽性群、陰性を偽陰性群として2群に分類し、それぞれ年齢、性別、

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属第三病院呼吸器内科、<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器内科

連絡先：細田千晶，東京慈恵会医科大学附属第三病院呼吸器内科，〒201-8601 東京都狛江市和泉本町4-11-1

(E-mail: ms03hosoda@jikei.ac.jp)

(Received 18 Oct. 2017/Accepted 28 Nov. 2017)

全身状態、喀痰塗抹検査結果、胸部CT画像による空洞所見の有無、血液検査（白血球数、リンパ球数、血清アルブミン値）、ステロイド・免疫抑制剤もしくは生物学的製剤による免疫抑制療法の有無、基礎疾患の有無に関して解析を行い、偽陰性の結果に影響を及ぼす因子の検討を行った。全身状態はEastern Cooperative Oncology Groupが定めたPerformance Status (PS) で評価し、PS 3以上を全身状態不良例と定義した。基礎疾患については糖尿病、慢性腎不全、肝疾患、悪性腫瘍の合併について評価した。慢性腎不全は血清クレアチニン値をもとに推測した糸球体濾過量 (eGFR) が60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の症例とした。肝疾患はB型肝炎、C型肝炎、肝硬変の症例とした。悪性腫瘍は切除例など1年以上無治療で安定している症例は除外した。また年齢は80歳、リンパ球数は500/ $\mu$ L、血清アルブミン値は2.5 g/dLをカットオフ値として設定した。理由として、年齢はこれまでにQFTでは80歳以上で感度が低下する可能性が報告されていること<sup>12)13)</sup>、リンパ球数はQFTでは1000/ $\mu$ L未満で、T-SPOTでは500/ $\mu$ L未満で低下する可能性が報告されているが<sup>14)</sup>、T-SPOTはQFTと比べリンパ球数に左右されないとされており、本研究では500/ $\mu$ Lをカットオフ値とした。血清アルブミン値に関しては2.5 g/dL未満を栄養障害の指標とした。

## 2. T-SPOTの測定

ヘパリン採血管に6 mlの血液が採取され、検体は室温(18~25℃)を維持した状態で外部検査受託機関へ搬送された。搬送後T-cell Xtend (TCX) が添加され、32時間以内にT-SPOTの検査手順に従い測定された。測定にはT-SPOTの添付文書に基づいて下記の判定基準を使用した。①パネルA ウェル (ESAT-6) のスポット数-陰性コントロールのウェルのスポット数、②パネルB ウェル (CFP-10) のスポット数-陰性コントロールウェルのスポット数。「陽性」は①および②の双方、あるいはいずれか一方が6スポット以上の場合とし、「陰性」は①および②の双方が5スポット以下の場合とした。①および②の双方の最大値が5~7の場合は、「陽性」または「陰性」の判定結果自体は有効だが、信頼性がやや低下する可能性があるため、本研究では「判定保留」とした。陰性コントロールのスポット数が10を超える場合および陽性コントロールのスポット数が20未満となる場合は、「判定不可」とした。

## 3. 統計処理

数値データは平均値±標準偏差で表記した。カテゴリ変数の比較にはPearson's Chi-square testを用いた。T-SPOT偽陰性に影響を及ぼす因子の検討には多変量ロジスティック回帰分析を行った。ただし多変量解析を行うにあたり、年齢、性別の他、前述のように過去に報告

された因子を参考に<sup>8)~11)</sup>単変量解析で $p<0.2$ となる変数を選択した。また統計的有意差を $p<0.05$ とした。統計解析には、SPSS 23 for Windows (日本IBM, 東京)を用いた。

## 結 果

### (1) T-SPOTの結果

活動性肺結核237例中、判定保留12例、判定不可8例を除外した217例を解析対象とした結果、T-SPOT陽性177例(81.6%)、陰性40例(18.4%)であった。

### (2) 患者背景

Table 1に対象患者217例の患者背景を示す。内訳は男性135例、女性82例で、208例(95.9%)が日本人であり、平均年齢は68.1歳であった。45例(20.7%)が全身状態不良であり、66例(30.4%)で慢性腎不全、42例(19.4%)で糖尿病を合併していた。そのうち9例(4.1%)が維持透析療法を受けていた。免疫抑制療法を受けていたのは17例(7.8%)であり、その内訳はステロイド単剤11例、タクロリムス単剤1例、ステロイド+インフリキシマブもしくはアダリムマブ2例、ステロイド+メトトレキサート+インフリキシマブ1例、インフリキシマブ単剤1例、ステロイド+シクロスポリン1例であった。ステロイド投与量はプレドニゾン換算で $21.2\pm 14.2$  mg/日であった。悪性腫瘍を合併していたのは19例であ

Table 1 Patients characteristics

	N=217
Sex (male/female)	135/82
Age (years, mean $\pm$ SD)	68.1 $\pm$ 20.1
ECOG-PS (0-2/3-4)	172/45
Smoking history	80
Alcohol abuse	10
Healed tuberculosis	67
Comorbidities	
Diabetes mellitus	42
Renal dysfunction	66
Liver diseases	12
Malignancy	19
Human immunodeficiency virus infection	0
Systemic steroid or immunosuppressive drug	17
Sputum smear (positive/negative)	149/68
Radiological findings on Gakkai classification	
Location (unilateral/bilateral)	89/128
Type I/II/III	1/56/160
Range 1/2/3	53/123/41
Laboratory findings	
White blood cell ( $\mu$ L, mean $\pm$ SD)	7038 $\pm$ 2499
Lymphocyte ( $\mu$ L, mean $\pm$ SD)	1088 $\pm$ 619
Serum albumin (g/dL, mean $\pm$ SD)	3.24 $\pm$ 0.85

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

PS: Performance Status

Healed tuberculosis include patients who has a past history of tuberculosis or who has calcified lesions on chest computed tomography scans.

ったが、そのうち肺結核発症時に殺細胞性薬剤の使用があったのは1例のみであった。HIV感染者はいなかった。

血液検査所見では末梢血リンパ球数平均値は1088/ $\mu$ Lと低く、血清アルブミン平均値は3.24 g/dLであった。

画像所見では病変が片側のみが89例、両側が128例であった。日本結核病学会の病型分類ではI/II/III=1/56/160例であり、空洞病変を有する症例は57例（26.3%）であった。粟粒結核を呈していたのは10例であった。

### (3) T-SPOT偽陰性の患者背景因子の検討

T-SPOT真陽性群と偽陰性群を比較し、偽陰性の結果に影響を及ぼす患者背景因子について統計解析を行った (Table 2)。単変量解析では年齢80歳以上 ( $p=0.021$ )、血清アルブミン値2.5 g/dL未満 ( $p=0.048$ ) において有意差

を認めた。さらに $p<0.2$ であった変数は空洞病変 ( $p=0.17$ )、リンパ球数500/ $\mu$ L未満 ( $p=0.13$ ) であった。これらに性別を加えて多変量解析を行ったところ、年齢80歳以上 (Odds比: 0.44, 95%信頼区間: 0.22–0.88,  $p=0.021$ ) のみが統計学的に有意な因子として抽出された。

## 考 察

今回のわれわれの施設での実地臨床におけるT-SPOTの感度は81.6%であった。年齢が80歳以上であることがT-SPOT偽陰性に関わる独立した因子として抽出され、80歳未満の患者群では感度は86.7%であったが80歳以上では感度74.2%と有意に低かった。年齢以外に偽陰性に関連した患者背景因子は抽出されなかった。

**Table 2** Univariate and multivariate analysis of risk factors associated with false-negative T-SPOT. TB results

Parameter	N	T-SPOT positive		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		N	(%)	Odds ratio (95% CI)	p value	Adjusted odds ratio (95% CI)	p value
Age	<80 (years old)	128	111 (86.7)	Reference	—	Reference	—
	$\geq 80$ (years old)	89	66 (74.2)	0.44 (0.22, 0.89)	0.021	0.44 (0.22, 0.88)	0.021
Sex	Male	135	107 (79.3)	Reference	—	Reference	—
	Female	82	70 (85.4)	0.66 (0.31, 1.37)	0.28	0.61 (0.29, 1.31)	0.21
ECOG-PS	0–2	172	142 (82.6)	Reference	—		
	3–4	45	35 (77.8)	0.74 (0.33, 1.66)	0.52		
Smoking history	No	137	112 (81.8)	Reference	—		
	Yes	80	65 (81.3)	0.97 (0.48, 2.00)	1.0		
Alcohol abuse	No	207	169 (81.6)	Reference	—		
	Yes	10	8 (80.0)	0.88 (0.18, 4.29)	1.0		
Healed tuberculosis	No	150	122 (81.3)	Reference	—		
	Yes	67	55 (82.1)	1.05 (0.50, 2.22)	1.0		
Smear	Negative	68	54 (79.4)	Reference	—		
	Positive	149	123 (82.6)	1.23 (0.59, 2.53)	0.58		
Location	Unilateral	89	72 (80.9)	Reference	—		
	Bilateral	128	105 (82.0)	1.08 (0.54, 2.16)	0.86		
Cavity lesions	No	160	134 (83.8)	Reference	—	Reference	—
	Yes	57	43 (75.4)	0.60 (0.29, 1.24)	0.17	0.57 (0.27, 1.20)	0.14
Miliary tuberculosis	No	207	168 (81.2)	Reference	—		
	Yes	10	9 (90.0)	2.09 (0.26, 16.9)	0.69		
DM	No	175	140 (80.0)	Reference	—		
	Yes	42	36 (85.7)	1.46 (0.57, 3.74)	0.51		
Renal failure	No	151	123 (81.4)	Reference	—		
	Yes	66	54 (81.8)	1.02 (0.49, 2.17)	1.0		
Liver diseases	No	205	167 (81.5)	Reference	—		
	Yes	12	10 (83.3)	1.14 (0.24, 5.40)	1.0		
Malignancy	No	198	163 (82.3)	Reference	—		
	Yes	19	14 (73.7)	0.60 (0.20, 1.78)	0.36		
Immunosuppressive drug	No	200	164 (82.0)	Reference	—		
	Yes	17	13 (76.5)	0.71 (0.22, 2.32)	0.53		
Lymphocyte	$\geq 500$ ( $\mu$ L)	186	155 (83.3)	Reference	—	Reference	—
	$< 500$ ( $\mu$ L)	31	22 (71.0)	0.49 (0.21, 1.16)	0.13	0.70 (0.27, 1.81)	0.47
Serum albumin	$\geq 2.5$ (g/dL)	173	146 (84.4)	Reference	—	Reference	—
	$< 2.5$ (g/dL)	44	31 (70.5)	0.44 (0.21, 0.95)	0.048	0.62 (0.27, 1.42)	0.26

DM: diabetes mellitus

Healed tuberculosis include patients who has a past history of tuberculosis or who has calcified lesions on chest computed tomography scans. Immunosuppressive drugs are composed of systemic corticosteroid, cyclosporin, tacrolimus, methotrexate and anti-TNF drugs.

IGRAの偽陰性に影響を及ぼす因子に関して、これまでQFTでの検討が多く報告されている。HIV合併、免疫抑制療法、結核が進行した状態であること、高齢、BMI低値、リンパ球低値、CD4リンパ球数減少、HLA-genotypeなどがQFT偽陰性と独立して関連がある因子として報告されている<sup>3)~7)</sup>。一方、T-SPOT偽陰性に関わる因子の報告は少ないが、今までの報告では高齢とステロイド投与、罹病期間の長さが因子であると報告されている<sup>9)~11)</sup>。また、わが国からの報告では偽陰性に関わる因子はなかったとの報告もある<sup>8)</sup>。本研究では80歳以上の高齢のみがT-SPOT偽陰性に関わる因子として抽出された。KobashiらはQFTにおいて80歳以上の高齢患者ではQFTの陽性率が低いこと、ESAT-6、CFP-10に対するIFN- $\gamma$ レベルが低いことを報告しており<sup>12)</sup>、LiaoらもT-SPOTにおいて同様の結果を報告している<sup>10)</sup>。高齢ではESAT-6、CFP-10の産生能が低下するため偽陰性となる可能性が考えられた。

今回の研究では免疫抑制状態やリンパ球数の低下はT-SPOT偽陰性化に関わる因子として抽出されなかった。QFTではリンパ球数や免疫抑制療法が偽陰性の因子と報告されている。一方でリンパ球を分離して数を調整する過程があるT-SPOTでは、特にリンパ球が減少するような状況では感度低下の程度は少ないとの報告がある<sup>14)</sup>。これまでの研究ではステロイド剤、免疫抑制剤やTNF阻害剤はQFTにおいては偽陰性の因子と報告されているが、T-SPOTでは統計学的な有意差は見いだされなかった<sup>15)16)</sup>。本研究で免疫抑制療法を受けていた17例中4例が偽陰性を示し、いずれもステロイド単剤治療中であったが、その投与量との関連は認めなかった。今回少数例ではあるが、免疫抑制療法はT-SPOT偽陰性の因子として抽出されず、これまでと同様にステロイド治療およびその投与量、TNF阻害剤を含む免疫抑制療法の影響を受けないことが示唆された。

また慢性腎不全のために血液透析を受けている患者の活動性結核発病の相対危険度は10~25倍とされている<sup>17)~19)</sup>。慢性腎不全や血液透析時にツベルクリン反応検査の反応性低下が起こることはよく知られているが<sup>20)21)</sup>、T-SPOTについての評価は十分行われていない。本研究では維持透析患者は9例であったが、その中で偽陰性は1例のみであり維持透析患者におけるT-SPOTの感度低下は認めなかった。しかし少数例のみであり、今後の検討が必要である。

本研究ではT-SPOTの感度は81.6%であった。国内臨床試験、Paiらのメタ解析ではT-SPOTの感度は97.5%、90%と高いことが報告されている<sup>2)</sup>。しかし国内の実地臨床では根本らは感度71.4%と報告しており<sup>8)</sup>、本研究でも81.6%と既報告よりも低かった。Paiらのメタ解析

に含まれている研究では、年齢中央値は31.5~55歳と本研究の母集団と比較し若年を対象としていた。一方、根本らの研究では年齢中央値が72歳、本研究でも年齢平均値は68歳と高齢であり、高齢者が多く存在する母集団では感度が低く出た可能性がある。わが国では新規登録結核患者において高齢者の割合が年々増加しており、2015年の新規結核登録患者の38.3%が80歳以上の高齢者である<sup>22)</sup>。高齢において検査感度が低下することはわが国の結核の診療において大きな課題となる。

またT-SPOTの感度においては検査精度の問題も報告されている。検査結果の陽転化・陰転化も報告されている<sup>23)</sup>。本研究では全例でTCXを添加して検査していた。最近の研究ではTCX添加の有無で測定スポット数は変わらなかったという報告もあるが<sup>24)25)</sup>、実地臨床における検討は十分ではない。精度管理の問題についても今後検討が必要である。

本研究は後方視的検討であり、一施設での検討であることも本研究の限界と思われる。

当院の実地臨床におけるT-SPOTの感度は81.6%と既報告より低かった。活動性肺結核では免疫学的な患者背景因子に左右されず免疫抑制状態にある患者でも有効な可能性がある。しかし80歳以上の高齢者では感度が74.2%と低く、高齢者では結果の解釈に注意が必要である。IGRAは今後発展していく検査であり、それぞれの検査特性を理解するため、より大規模なデータセットでのリスク因子検索研究が望まれる。

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) Pai M, Zwerling A, Menzies D: Systemic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008；149：177-184。
- 3) Jeon YL, Nam YS, You E, et al.: Risk factors for false-negative results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in patients with active TB. *J Infect.* 2013；67：288-293。
- 4) Hang NT, Lien LT, Kobayashi N, et al.: Analysis of factors lowering sensitivity of interferon-gamma release assay for tuberculosis. *PLoS One.* 2011；6：e23806。
- 5) Kim EY, Park MS, Kim YS, et al.: Risk factors for false-negative results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay in non-HIV-infected patients with culture-confirmed tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011；70：324-9。
- 6) Kiwon C, Eunha C, Soohoon K, et al.: Factors associated with indeterminate and false-negative results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in active tuberculosis. *Tuberc*

- Respir Dis. 2012 ; 72 : 416–25.
- 7) Kobashi Y, Shimizu H, Ohue Y, et al.: False negative results of QuantiFERON TB-2G test in patients with active tuberculosis. *Jpn J Infect Dis.* 2009 ; 62 : 300–2.
  - 8) 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.
  - 9) Pan L, Jia H, Li F, et al.: Risk factors for false-negative T-SPOT.TB assay results in patients with pulmonary and extra-pulmonary TB. *J Infect.* 2015 ; 70 : 367–380.
  - 10) Liao CH, Lai CC, Tan CK, et al.: False-negative results by enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma among patients with culture-confirmed tuberculosis. *J Infect.* 2009 ; 59 : 421–423.
  - 11) Lee YM, Park KH, Kim SM, et al.: Risk factors for false-negative results of T-SPOT.TB and tuberculin skin test in extrapulmonary tuberculosis. *Infection.* 2013 ; 41 : 1089–1095.
  - 12) Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, et al.: Clinical utility of the QuantiFERON TB-2G test for elderly patients with active tuberculosis. *Chest.* 2008 ; 133 : 1196–1202.
  - 13) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific Detection of Tuberculosis Infection An Interferon- $\gamma$ -based Assay Using New Antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 170 : 59–64.
  - 14) Komiya K, Ariga H, Nagai H, et al.: Impact of peripheral Lymphocyte Count on the Sensitivity of 2 IFN- $\gamma$  Released Assays, QFT-G and ELISPOT, in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Inter Med.* 2010 ; 49 : 1849–1855.
  - 15) Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, et al.: Effect of immunosuppressive therapy on interferon  $\gamma$  release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2016 ; 71 : 64–72.
  - 16) Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA: IFN- $\gamma$  release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 ; 188 : 422–431.
  - 17) 佐々木結花, 山岸文雄, 森 亨: 血液透析患者における結核発病の現状. *結核.* 2002 ; 77 : 51–59.
  - 18) Chia S, Karim M, Elwood RK, et al.: Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998 ; 2 : 989–991.
  - 19) Landry J, Menzies D: Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go to next? *Int J Lung Dis.* 2008 ; 12 : 1352–1364.
  - 20) British Thoracic Society: Guidelines for prevention and management of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax.* 2010 ; 65 : 559–570.
  - 21) Lee SS, Chou KJ, Dou HY, et al.: High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon- $\gamma$  release assay and tuberculin skin test. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 ; 5 : 1451–1457.
  - 22) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報2015 小児結核・高齢者結核. 結核予防会, 東京, 2015.
  - 23) King TC, Upfal M, Gottlieb A, et al.: T-SPOT.TB Interferon- $\gamma$  Released Assay Performance in Healthcare Worker Screening at Nineteen U.S. Hospitals. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 ; 92 : 367–373.
  - 24) Lenders LM, Meldau R, van Zyl-Smit RN, et al.: Comparison of same day versus delayed enumeration of TB-specific T cell responses. *J Infect.* 2010 ; 60 : 344–350.
  - 25) Wang SH, Stew S, Cylktor J, et al.: Validation of increased blood storage times with the T-SPOT.TB assay with T-cell Extend reagent in individuals with different tuberculosis risk factors. *J Clin Microbiol.* 2012 ; 50 : 2469–2471.

## Original Article

CLINICAL FEATURES ASSOCIATED WITH FALSE-NEGATIVE T-SPOT.*TB* ASSAY RESULTS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

<sup>1</sup>Chiaki HOSODA, <sup>2</sup>Takanori NUMATA, <sup>1</sup>Naoaki WATANABE, <sup>1</sup>Hanae MIYAGAWA,  
<sup>1</sup>Kai RYU, <sup>1</sup>Tsugumi HORIKIRI, <sup>1</sup>Yoshitaka SEKI, <sup>1</sup>Yugo KANEKO,  
<sup>1</sup>Keisuke SAITO, and <sup>2</sup>Kazuyoshi KUWANO

**Abstract** [Background and Objective] Interferon-gamma release assays have demonstrated usefulness in the diagnosis of latent and active tuberculosis (TB). A meta-analysis has shown a sensitivity of 90% for T-SPOT.*TB*; this may be a potential problem in interpreting negative T-SPOT.*TB* results in patients suspected of having TB. We aimed to investigate the risk factors for false-negative T-SPOT.*TB* results in patients with pulmonary TB.

[Methods] A total of 237 patients with active pulmonary TB who underwent the T-SPOT.*TB* test prior to treatment were enrolled between January 2013 and August 2016. Patients with undetermined and intermediate results were excluded; therefore, 217 patients were included in the final analysis. Patients' characteristics, clinical laboratory findings and radiological findings were compared between the true-positive and false-negative T-SPOT.*TB* groups.

[Results] Of the 217 patients, 177 (81.6%) had true-positive and 40 (18.4%) had false-negative results. There were 135 men and 82 women, with a mean age of 68.1 years. On chest computed tomography scans, bilateral abnormal shadows were observed in 128 cases (59.0%) and cavity

lesions were observed in 57 cases (26.3%). Multivariate analysis revealed that older age ( $\geq 80$  years) [Odds ratio (OR) 0.44, 95% confidence interval (CI) 0.22–0.88,  $p=0.021$ ] was an independent risk factor for false-negative T-SPOT.*TB* results.

[Conclusion] Careful interpretation of negative T-SPOT.*TB* results is necessary in elderly patients suspected of having pulmonary TB.

**Key words:** Pulmonary tuberculosis, Interferon-gamma release assays (IGRAs), T-SPOT, False-negative

<sup>1</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, The Jikei University Daisan Hospital, <sup>2</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Correspondence to : Chiaki Hosoda, Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, The Jikei University Daisan Hospital, 4-11-1, Izumihoncho, Komae-shi, Tokyo 201-8601 Japan. (E-mail: ms03hosoda@jikei.ac.jp)