

クオンティフェロン®TBゴールド検査の判定保留者に対して実施したT-スポット®.TB検査結果からの一考察

石井明日菜 濱本 紀子 福島 浩一 岸本 剛
中島 守

要旨：〔目的〕 QFT-Plusでは判定基準から判定保留がなくなるため、検査結果の判断やその後の対応について保健所での混乱が予想される。そこで、埼玉県内の保健所で実施した、法令に基づく接触者健診におけるQFT-3GおよびT-SPOT検査結果を比較検討し、従来の判定保留の対応について考察した。〔対象および方法〕 2014年4月から2018年3月に依頼があった接触者健診の受検者について、初回のQFT-3G検査で判定保留だった者のうち、再検査としてT-SPOT検査を実施した465人を対象として、両検査結果を比較した。〔結果〕 QFT-3G検査結果が判定保留だった465人のうち、342人がT-SPOT検査で陰性となったが、59人は陽性となった。〔考察〕 QFT-Plusでは判定基準から判定保留がなくなるため、T-SPOT検査で陽転した59人はQFT-Plus導入後、初回のQFT-Plus検査で陰性と判定され、感染・発病のリスクがある受検者を見落とす危険性がある。従来の判定保留にある場合は、より慎重な総合的判断が重要である。〔結論〕 判定基準の変更に伴い、従来の判定保留の対応に関する方針が示されることが望まれる。

キーワード：結核, QFT-3G, T-SPOT, 判定保留

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: 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 (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(QFT-3G)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-スポット.TB(T-SPOT)検査である。

2018年6月から販売が開始されているQuantiFERON®TBゴールドプラス(QFT-Plus)は、QFT-3Gと比較していくつかの変更点があり、その一つが世界と同じ判定基準となり「判定保留」がなくなることである。判定基準の変更に伴い、QFT-Plus検査結果の判断やその後の対応

について、保健所での混乱が予想される。

そこで今回、埼玉県内の保健所で実施した、法令に基づく結核接触者健康診断(以下、接触者健診)におけるQFT-3G検査結果とT-SPOT検査結果を比較し、従来の判定保留の対応について一考察を得たので報告する。

I. 対象および方法

2014年4月から2018年3月に、県内の保健所から依頼があった接触者健診の受検者について、初回にQFT-3G検査を受検して判定保留だった者のうち、その再検査を目的としてT-SPOT検査を実施した465人を対象として、両者の検査結果の比較を行った。

検査には、QFT-3G(株式会社キアゲン)およびT-SPOT(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、日本結核学会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⁾の判定基準に基づき、測定値が

0.10 IU/mL未満を陰性、0.10以上0.35 IU/mL未満を判定保留、0.35 IU/mL以上を陽性とした。

II. 結果

QFT-3G検査結果が判定保留であった者(465人)におけるT-SPOT検査の結果は、陰性342人(73.6%)、陰性・判定保留23人(4.9%)、陽性・判定保留32人(6.9%)、陽性59人(12.7%)、判定不可(陰性コントロール高値)7人(1.5%)、検査不能(血液凝固)2人(0.4%)であった(表1)。

T-SPOT検査結果が陽性となった59人の内訳については、最終曝露日からQFT-3G検査日までが30日未満の人が7人、30日を超え60日未満の人が6人で、30日未満の7人のうち1人は、最終曝露日からT-SPOT検査日まで含めて30日未満であった。また、最終曝露日からQFT-3G検査日までが60日以上の人が46人で、そのうち1人は、最終曝露日からT-SPOT検査日まで含めて270日以上であった(表2)。

III. 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-3G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2世代のクオンティフェロンTB-2G(QFT-2G)が健康保険適用され、2009年7月には、より感度の高い第3世代のQFT-3Gへと代わった。さらに、2012年11月には、QFT-3G検査とは測定原理の異なるT-SPOT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-3G検査と合わせ2つのIGRA検査の選択が可能となった。

これに伴い、「結核の接触者健康診断の手引き」も2014年3月に第5版²⁾(以下、手引き)に改訂され、結核感染の有無の検査法として、IGRA(QFT-3G検査またはT-SPOT検査)を第一優先の検査と位置づけた。両者の診断特性には大きな差はないことが報告³⁾⁴⁾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(latent tuberculosis infection: LTBI)についてのgold standardは存在しない。

なお、QFT-3G検査の測定キットは2018年12月末で販売が終了し、その後継試薬として第4世代のQFT-Plusがすでに2018年6月より販売開始されている。

QFT-3G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り、海外には判定保留という結果は存在しない。手引き²⁾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。例えば集団を対象にQFT-3G検査を行った場合に、集団の陽性率が15%以上の場合などには陽性者と同等な扱いをするが、基本的な考え方は陰性と同等に扱うというものである。さらに、集団の陽性率が低い場合には、QFT-3G検査の再検査で判定保留とされた者は基本的に陰性とみなしてよいとしている。

QFT-3G検査で判定保留であった者のうち、59人(12.7%)が再検査後のT-SPOT検査では陽性となりLTBIの可能性が疑われた。「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」⁵⁾では、感染曝露からQFT-3G陽転までの期間は、推定60~90日程度としている。今回、T-SPOT検査で陽性となった59人のうち1人は最終曝露日からT-SPOT検査日まで約30日で陽転していたこと、および同居家族であったことから濃厚な接触があったものと考えられた。また感染曝露後60日未満にQFT-3G検査を実施した12人がT-SPOT検査で陽転したが、これはQFT-3G検査日がいわゆる「ウィンドウ期」であった可能性が考えられた。残る46人については、最終曝露から60日以降という適切な時期にQFT-3G検査を実施していたことから陽転の原因は不明であった。なお、判定保留者1人は約270日後に実施したT-SPOT検査で陽性となった。この受検者がいつから陽転していたかの詳細な時期は不明であるが、山口ら⁶⁾は、QFT-2G陰性者から、180日後と270日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-2G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⁷⁾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、180日後と270日後に複数の陽転者を確認している。これらのことから、適切な時期に実施したQFT-3G検査であっても、検査結果のみで個々の判断を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。

2018年6月から販売が開始されているQFT-Plusは、QFT-3Gと比較していくつかの変更点があるが、その一

表1 QFT-3G検査判定保留者におけるT-SPOT検査結果

Table 1 The test results for T-SPOT among patients whose test results for the QFT-3G test were indeterminate.

Tスポット検査結果	人数(人)	割合(%)
陰性	342	73.6
陰性・判定保留	23	4.9
陽性・判定保留	32	6.9
陽性	59	12.7
判定不可	7	1.5
検査不能	2	0.4
合計	465	100.0

表2 「QFT-3G検査判定保留, T-SPOT検査陽性」者の内訳

Table 2 Breakdown of examinees whose “test results for QFT-3G were indeterminate while test results for T-SPOT were positive”

No.	QFT-3G検査		T-SPOT検査		
	最終曝露日からの 日数(日)	結果(IU/mL)	QFT-3G検査日からの 日数(日)	最終曝露日からの 日数(日)	結果 (スポット数※)
1	101	判定保留(0.31)	39	140	陽性(10)
2	70	判定保留(0.16)	15	85	陽性(9)
3	104	判定保留(0.16)	170	274	陽性(8)
4	101	判定保留(0.15)	21	122	陽性(11)
5	87	判定保留(0.10)	22	109	陽性(9)
6	100	判定保留(0.20)	22	122	陽性(9)
7	27	判定保留(0.24)	12	39	陽性(16)
8	88	判定保留(0.19)	15	103	陽性(11)
9	35	判定保留(0.22)	22	57	陽性(9)
10	98	判定保留(0.30)	36	134	陽性(18)
11	18	判定保留(0.17)	63	81	陽性(13)
12	81	判定保留(0.21)	42	123	陽性(20)
13	58	判定保留(0.29)	14	72	陽性(8)
14	99	判定保留(0.18)	14	113	陽性(8)
15	97	判定保留(0.32)	13	110	陽性(19)
16	111	判定保留(0.31)	28	139	陽性(14)
17	26	判定保留(0.17)	42	68	陽性(9)
18	89	判定保留(0.18)	70	159	陽性(16)
19	166	判定保留(0.24)	33	199	陽性(12)
20	171	判定保留(0.29)	28	199	陽性(9)
21	198	判定保留(0.20)	19	217	陽性(9)
22	137	判定保留(0.25)	42	179	陽性(137)
23	109	判定保留(0.28)	35	144	陽性(16)
24	32	判定保留(0.27)	70	102	陽性(12)
25	91	判定保留(0.17)	20	111	陽性(8)
26	75	判定保留(0.32)	15	90	陽性(30)
27	39	判定保留(0.16)	42	81	陽性(11)
28	68	判定保留(0.25)	35	103	陽性(8)
29	88	判定保留(0.24)	15	103	陽性(8)
30	89	判定保留(0.10)	20	109	陽性(9)
31	89	判定保留(0.30)	20	109	陽性(14)
32	84	判定保留(0.30)	56	140	陽性(22)
33	7	判定保留(0.24)	21	28	陽性(12)
34	68	判定保留(0.21)	28	96	陽性(10)
35	55	判定保留(0.13)	41	96	陽性(9)
36	159	判定保留(0.11)	70	229	陽性(17)
37	97	判定保留(0.18)	14	111	陽性(10)
38	98	判定保留(0.32)	14	112	陽性(25)
39	88	判定保留(0.12)	63	151	陽性(10)
40	72	判定保留(0.16)	22	94	陽性(9)
41	116	判定保留(0.32)	28	144	陽性(26)
42	81	判定保留(0.31)	28	109	陽性(19)
43	23	判定保留(0.19)	70	93	陽性(36)
44	93	判定保留(0.30)	14	107	陽性(19)
45	84	判定保留(0.12)	49	133	陽性(18)
46	106	判定保留(0.25)	42	148	陽性(11)
47	97	判定保留(0.25)	26	123	陽性(11)
48	118	判定保留(0.22)	21	139	陽性(16)
49	31	判定保留(0.17)	62	93	陽性(10)
50	11	判定保留(0.14)	44	55	陽性(9)
51	12	判定保留(0.11)	45	57	陽性(8)
52	83	判定保留(0.34)	42	125	陽性(15)
53	130	判定保留(0.30)	71	201	陽性(12)
54	94	判定保留(0.22)	35	129	陽性(8)
55	83	判定保留(0.21)	21	104	陽性(9)
56	207	判定保留(0.21)	14	221	陽性(8)
57	96	判定保留(0.31)	21	117	陽性(18)
58	92	判定保留(0.19)	13	105	陽性(10)
59	127	判定保留(0.28)	18	145	陽性(36)

※パネルA (ESAT-6) またはパネルB (CFP-10) ウェルのスポット数(多いほう)

つが世界と同じ判定基準となり「判定保留」がなくなることである。すなわち、今までの判定基準では0.10以上0.35 IU/mL未満は判定保留としていたものが、QFT-Plusでは0.35 IU/mL未満はすべて陰性と判定されることとなる。そのため今回の検討におけるQFT-3G検査で判定保留、その後のT-SPOT検査で陽性になった59人は、QFT-3GとQFT-Plusの相関性試験から、QFT-Plus導入後、初回に実施したQFT-Plus検査で陰性と判定される可能性が高い⁸⁾。手引き²⁾によると、適切な時期に実施されたIGRAの結果が陰性であれば、その後の保健所の接触者健診による追跡は原則として不要であるとされているが、この対応ではT-SPOT検査が実施されず陽転が見逃されていた可能性があり危惧される。

前述のように判定保留の解釈は、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いうものであるため、リスクが高くない場合には陰性の扱いとなる。そのためQFT-Plusを使用した検査結果が陰性であった場合に、陰性の判定結果のみが重視されると感染・発病リスクがある受検者を見落としてしまう危険性がある。今後は感染・発病リスクとともに検査結果の測定値を考慮して、判定結果が陰性であっても測定値が従来の判定保留である0.10以上0.35 IU/mL未満の範囲にある場合についてはより慎重な総合的判断が重要と考える。

IV. 結 語

接触者健診の受検者を対象に、QFT-3G検査判定保留者におけるT-SPOT検査結果を比較検討した。従来から接触者健診対象者への対応はIGRA検査結果だけではなく、あくまで総合的な判断とされているが、このたびのQFT-Plus導入後の判定基準の変更は、保健所における対応判断に影響を与えることが予想される。今回のQFT-3G検査試薬の変更に際し、早急に手引きやガイドライ

ンの場で従来の判定保留の対応に関する技術助言が掲載されることが望まれる。また、QFT-Plus導入後の受検者解析を積み重ね、臨床的意義等の知見を集積していくことが重要である。

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 γ 遊離試験使用指針. 結核. 2014; 89: 717-725.
- 2) 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の接触者健康診断の手引き (改訂第5版), 2014.
- 3) 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.
- 4) 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, 2013年3月.
- 5) 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. 結核予防会, 東京, 2011.
- 6) 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. 2007; 82: 629-634.
- 7) 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—第1報 集団感染の経過と臨床的検討. 結核. 2012; 87: 635-640.
- 8) QIAGEN: QFT-Plus添付文書, 相関性試験 https://www.quantiferon.com/jp/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/20180221_QFT-Plus_ELISA_PI_0622127-01_JA.pdf (2019年2月19日アクセス)

Short Report

**T-SPOT®.TB CONDUCTED AMONG PATIENTS WHOSE TEST RESULTS
FOR QuantiFERON® TB GOLD WERE INDETERMINATE**

— A Discussion Based on the TB Test Results —

Asuna ISHII, Noriko HAMAMOTO, Hirokazu FUKUSHIMA, Tsuyoshi KISHIMOTO,
and Mamoru NAKAJIMA

Abstract [Objective] Because there are no indeterminate decision criteria with the QFT-Plus test, there is projected to be confusion at health centers in regard to determining test results and the action to be taken following the test. Therefore, we compared the QFT-3G and T-SPOT test results from tuberculosis screening based on laws and ordinances conducted at health centers in Saitama Prefecture and discussed the actions to be taken for conventional indeterminate test results.

[Subjects and Method] Among all examinees who were requested to take the tuberculosis screening from April 2014 to March 2018 and received indeterminate QFT-3G test results, the subjects were 465 examinees who took the T-SPOT test as a retest after the first QFT-3G test. We compared both test results.

[Outcome] Of the 465 examinees who received indeterminate QFT-3G test results, the test results of 342 examinees were negative with the T-SPOT test, while the test results of 59 examinees proved positive.

[Discussion] Because there is no indeterminate decision criteria for QFT-Plus, the 59 examinees whose test results

changed to positive with the T-SPOT test would have been determined negative with the first QFT-Plus test after the test was introduced, meaning there is a risk of overlooking examinees who have a risk of infection and pathogenesis of tuberculosis. If the test results are within the conventional indeterminate decision criteria, it is important to make comprehensive decisions more carefully.

[Conclusion] With decision criteria having been changed since the introduction of QFT-Plus, it is necessary to present a policy regarding the actions to be taken for conventional indeterminate test results.

Key words : Tuberculosis, QFT-3G, T-SPOT, Indeterminate

Saitama Prefectural Institute of Public Health

Correspondence to: Asuna Ishii, Saitama Prefectural Institute of Public Health, 410-1, Ewai, Yoshimi-machi, Hiki-gun, Saitama 〒355-0133 Japan.

(E-mail: ishii.asuna@pref.saitama.lg.jp)