

インターフェロン γ 遊離試験使用指針

2014年5月

日本結核病学会予防委員会

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*M.kansasii*, *M.szulgai*, *M.marinum*を除く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、接触者健康診断 (以下、接触者健診) をはじめとして結核の感染診断に広く使われている。日本結核病学会予防委員会は、クオンティフェロン®TBゴールド (QFT-3G) に加えて、Tスポット®.TB (T-SPOT) が保険適用となったこと、および新知見を踏まえて、本指針を作成することとした。

検査時の手技に関して、QFT-3Gは3本の専用試験管に1 mLずつ血液を採取するのに対して、T-SPOTは1本の通常のヘパリン採血管に成人は6 mL採血するのみで簡便である。しかし、測定手技はT-SPOTのほうが複雑で時間がかかる。判定基準に両者とも「判定保留」が設定されているが、その考え方と対応は異なっているため、十分な注意が必要である。

これまでに公表されている報告ではQFT-3GとT-SPOTの診断特性に大きな違いはないことから、適用は基本的に同様であり、①接触者健診、②医療従事者の健康管理、③発病危険が大きい患者および免疫抑制状態にある患者の健康管理、④活動性結核の補助診断、が考えられる。

IGRAには小児への適用、検査の変動、陽転化・陰転化をはじめとして、様々な課題が残っている。乳幼児を含めた小児に対して接触者健診等でより積極的な適用が考えられる。

1. 緒言

結核感染の診断にはツベルクリン反応 (以下、ツ反) が使われてきたが、これに用いられる精製ツベルクリン (purified protein derivative: PPD) は多くの種類の結核菌抗原を含んでおり、それらがBCGや非結核性抗酸菌と交差反応を引き起こすために、結核の感染診断の特異度は低かった。また、ツ反の注射と判定のために受診が2回必要であること、ツ反にはBCG接種者に繰り返し実施することによって反応が増大するブースター現象があるために、時に結果の解釈が難しい場合が生ずること、皮内注射や測定の技術差などの要素により誤差が生ずることなどの問題があった。

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) を指標として、結核感染の診断に用いる検査法である。結核菌特異抗原として、ESAT-6およびCFP-10が用いられており、クオンティフェロン®TBゴールド (以下、QFT-3G) にはTB7.7も加えられている。これらの特異抗原は

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、IGRAはこれらの影響を受けない。また、体外診断薬であるため、BCG既接種者に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は上述のような診断上の優れた特長から感染診断における有用性が大きいことが報告されており^{2)~4)}、日本では2005年4月からクオンティフェロン®TB-2G (QuantIFERON第2世代: 以下QFT-2G) が保険適用になり、2010年頃よりQFT-3G (同第3世代) に代わった。

厚生労働省は2011年5月に「結核に関する特定感染症予防指針」(以下、「予防指針」) を改正し、この中で接触者健康診断 (以下、接触者健診) においてIGRAを積極的に用いること、また潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI) の治療を積極的に推進することが記載された⁵⁾。

日本結核病学会予防委員会は2011年8月に「クオンティフェロン®TBゴールドの使用指針」を策定したが⁶⁾、2012年11月にTスポット®.TB (以下、T-SPOT) が保険適用となった。

本委員会は、これらのIGRAをめぐる状況の変化を踏まえながら、新しい知見を加えて、本指針を策定することとした。

2. 測定原理および方法

両検査の添付文書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-3G

測定原理：末梢血を採取し、結核菌特異抗原ESAT-6、CFP-10およびTB7.7で刺激した後に、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。

採血時の手技：3本の専用採血管（陽性コントロール、陰性コントロール、特異抗原）に被験者の血液を直接静脈穿刺により各1 mLずつ採取する。採血後、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。

検査手順：

- ① 3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。
- 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・数の調整をして、結核菌特異抗原ESAT-6およびCFP-10を添加して20時間培養し、IFN- γ 産生細胞数をELISPOT法で測定する。

採血時の手技：1本の通常のヘパリン採血管に成人は6 mL、2～9歳の小児は4 mL、2歳未満の小児は2 mL採血する。

検査手順：

- ① 採血から8時間以上経過した場合にはT-Cell Xtend[®]を添加する。
- ② 密度勾配遠心分離する。
- ③ 単核球を分離し、数を調整する。
- ④ 調製した細胞と抗原A, B, 陽性コントロール, 陰性コントロールをマイクロプレートのウェルに添加する。
- ⑤ CO₂インキュベータ内で培養する（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。
- ⑨ 4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) 検査方法の比較

① 採血：QFT-3Gは採血時に3本の採血管に1 mLずつ注入し、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。T-SPOTは1本のヘパリン採血管に規定量を採血するのみである。

② 検査手順：T-SPOTのほうが複雑で、時間がかかる。

③ 検体の保存等：QFT-3Gでは採血後培養までは22±5℃で保存し、16時間以内に37℃のインキュベータに入れる。培養後の採血管は遠心分離まで2～27℃で3日間保存できる。血漿検体は2～27℃で28日間、-20℃以下では3カ月保存可能である。T-SPOTは採血後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時間まで検査を行うことができる。

3. 判定基準

QFT-3G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-3G (表1a参照)

各検体の測定値AおよびMを求め判定に用いる。

$$\text{測定値 A (IU/mL)} = \text{IFN-}\gamma\text{A}^{\text{注1)}} - \text{IFN-}\gamma\text{N}^{\text{注3)}}$$

$$\text{測定値 M (IU/mL)} = \text{IFN-}\gamma\text{M}^{\text{注2)}} - \text{IFN-}\gamma\text{N}^{\text{注3)}}$$

注1) IFN- γ A：結核抗原血漿中のIFN- γ 濃度 (IU/mL)

注2) IFN- γ M：陽性コントロール血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)

注3) IFN- γ N：陰性コントロール血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)

測定値Mの値にかかわらず、測定値Aが0.35 IU/mL以上の場合には「陽性」とし結核感染を疑う。測定値Mが0.5 IU/mL以上で、測定値Aが0.1 IU/mL未満の場合は「陰性」とし結核非感染とする。同じく、測定値Mが0.5 IU/mL以上で、測定値Aが0.1 IU/mL以上、0.35 IU/mL未満の場合は「判定保留」とし、感染危険の度合いを考慮し、総合的に判定する。測定値Aが0.35 IU/mLを超えず、かつ同時に測定される測定値Mが0.5 IU/mL未満である場合は「判定不可」となる。これは、細胞性免疫応答自体の低下が疑われ、結核菌特異抗原に対する反応結果に信頼性がないので、判定を行わない。

ちなみに、米国における判定基準 (表1b) は、以下の点が日本の基準と異なっている⁷⁾。①「判定保留」はなく、測定値Aが0.35 IU/mL未満またはIFN- γ Nの25%未満は「陰性」になる、②「陽性」は測定値Aが0.35 IU/

mL以上、かつ、IFN- γ Nの25%以上、③「判定不可」は測定値Aが0.35 IU/mL未満、または、IFN- γ Nの25%未満で測定値Mが0.5 IU/mL未満、④IFN- γ Nが8.0を超える場合も判定不可。

(2) T-SPOT (表2参照)

特異抗原AおよびBを用いたスポット数-陰性コントロールのスポット数(以下、「特異抗原の反応値」)のいずれか高いほうは8以上の場合を「陽性」、7または6の場合は「陽性であるが判定保留」、5の場合は「陰性であるが判定保留」、いずれも4以下の場合は「陰性」となる。「判定保留」の場合には結果の信頼性が低下することから再度採血して検査を行うことを推奨している。

(3) 判定保留の考え方(図1, 図2参照)

QFT-3G, T-SPOTともに判定基準に「判定保留」があるが、両者の「判定保留」の基本的な考え方は異なっ

ている。QFT-3Gの「判定保留」は感染の可能性が高い場合(例えば、接触者健診において多くのIGRA陽性者が見つかった場合)に「陽性」と同様に(すなわち感染者として)取り扱うことによって陽性的中率を向上させる(感染者を見逃す可能性を小さくする)ために設定されたものである。「接触者健康診断の手引き(改訂第5版)」*では陽性同様に扱う場合を、対象集団におけるQFT陽性率が例えば15%以上としている⁸⁾。従って、「判定保留」の場合には基本的に陰性と同様の扱いとするが、接触者健診における陽性率が15%を目安として、結核患者との接触歴等の背景、臨床症状、画像所見等を総合的に考慮して感染の可能性が相当高い場合のみ陽性として扱う。

これに対してT-SPOTの「判定保留」は「特異抗原の反応値」が8以上の陽性あるいは4以下の陰性の判定に対して、「特異抗原の反応値」がわずか1~2個の違い

表1a QFT-3Gの判定基準

測定値M (IU/mL)	測定値A (IU/mL)	判定	解釈
不問	0.35以上	陽性	結核感染を疑う
0.5以上	0.1以上0.35未満 0.1未満	判定保留 陰性	感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判断する 結核感染していない
0.5未満	0.35未満	判定不可	免疫不全等が考えられるので、判定を行わない

注：12歳以下の小児はQFT値が低めに出る可能性がある。特に、5歳未満の小児については診断の参考としてだけ適用する。

表1b QFT-GITの判定基準(米国)

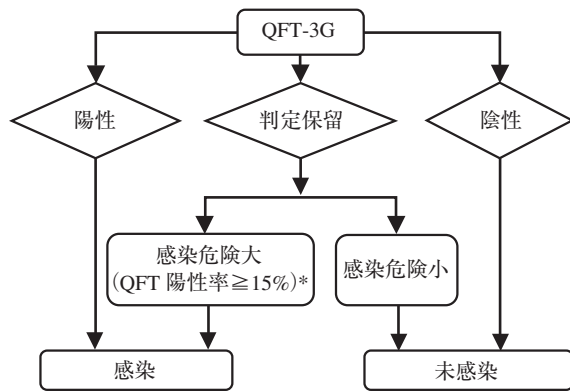
判定	IFN- γ N	測定値A	測定値M
陽性	≤ 8.0	≥ 0.35 IU/mL かつ \geq IFN- γ Nの25%	不問
陰性	≤ 8.0	< 0.35 IU/mL または $<$ IFN- γ Nの25%	≥ 0.5
判定不可	≤ 8.0 > 8.0	< 0.35 IU/mL または $<$ IFN- γ Nの25% 不問	< 0.5 不問

注：米国ではIFN- γ NをNil, 測定値AをTB response, 測定値Mをmitogen responseとしているが、ここでは比較のために日本と同じ用語にした。

表2 T-SPOTの判定基準

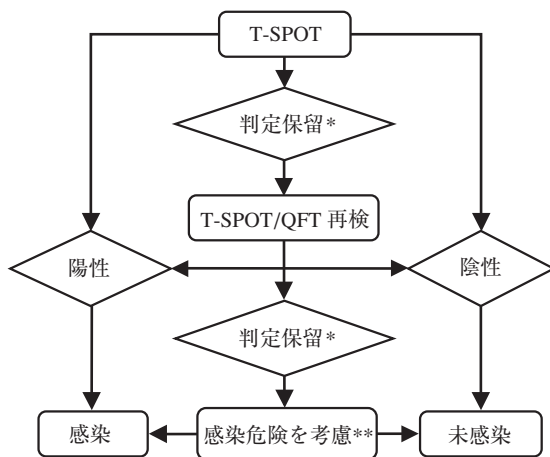
判定	陰性 コントロール値	特異抗原の反応 値：高いほう	陽性 コントロール値
陽性	10 spot 以下	8 spot 以上	不問
陽性・判定保留	10 spot 以下	6, 7 spot	不問
陰性・判定保留	10 spot 以下	5 spot	不問
陰性	10 spot 以下	4 spot 以下	
判定不可	10 spot 超 10 spot 以下	不問 5 spot 未満	不問 20 spot 未満

判定保留：「陽性」または「陰性」の判定結果自体は有効だが、数値が8以上または4以下となった場合と比較して、信頼性がやや低下する可能性があるため、再検査を推奨。「判定保留」による再検査の結果が再度「判定保留」となった場合は、他の診断方法を用いるか、臨床的・医学的症状や患者背景を考慮のうえ、医師による総合的な判断のもとで、結核菌感染の診断を行う。



*: QFT 陽性率 15% 以上またはそれに相当する感染危険がある場合 (本文参照)。

図1 QFT-3Gの判定フロー図



*: 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 (本文参照)。QFTを用いた場合には陽性率15%以上またはそれに相当するリスクの場合のみ感染として取り扱う。

図2 T-SPOTの判定フロー図

の範囲 (5, 6, 7) は検査の信頼性が低くなることから、再検査が必要な領域とされている。T-SPOTで再検査の結果が再び「判定保留」であった場合に、添付文書では「他の診断方法を用いるか、又は臨床的・医学症状や患者背景を考慮の上、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」となっている。QFTを用いて再検査を実施し、「判定保留」であった場合には上述のように、基本的に陰性と同様の扱いとして、接触者健診における陽性率が15%に相当するような感染危険がある場合のみ陽性として扱う。

*結核予防会結核研究所のホームページ (<http://www.jata.or.jp/>)でも公開されている。

4. 診断特性

(1) 感度・特異度

メタアナリシスを中心としたQFT-3GとT-SPOTの診断特性を表3に示す^{9)~12)}。メタアナリシスの結果は引用された原著報告のデータによって影響を受けるため、ばらつきが生じている。これらで感度はT-SPOTのほうが高いが、特異度はQFT-3Gが高いとの報告が多かった。しかし、両者の特異度に大きな違いはないとの報告も見られる¹³⁾。わが国で最近実施された小児における検討結果では両者の診断特性に大きな違いはなかった¹⁴⁾。ただし、日本におけるT-SPOTに関するデータは十分には集積されていないので、今後の検討が望まれる。また、これらは活動性肺結核における感度・特異度を示したものである。LTBIについてはgold standardが存在しないことから、以下のような方法で検討される。①ツ反とIGRAを同時に実施し、結果を比較する、②LTBIの臨床的危険因子 (結核確定診断例との接触、職業上の感染危険、結核高蔓延国出身など) を結核感染の代わりの指標としてIGRAの結果と比較する、③最初のIGRAの後に結核発病の有無を追跡する、④LTBIの代用として活動性結

表3 IGRAの感度・特異度

		pooled	95%CI	著者	年	文献	備考
感度	QFT-3G	0.70	(0.63-0.78)	Pai M et al.	2008	9)	先進国のみ
		0.84	(0.81-0.87)	Diel R et al.	2010	10)	
		0.80	(0.75-0.84)	Sester et al.	2011	11)	
	T-SPOT	0.90	(0.63-0.78)	Pai M et al.	2008	9)	
		0.875	(0.85-0.90)	Diel R et al.	2010	10)	
		0.81	(0.78-0.84)	Sester et al.	2011	11)	
特異度	QFT-3G	0.96	(0.94-0.98)	Pai M et al.	2008	9)	
		0.99	(0.98-1.00)	Diel R et al.	2010	10)	
		0.79	(0.75-0.82)	Sester et al.	2011	11)	
	T-SPOT	0.994	(0.979-0.999)	Diel R et al.	2011	12)	
		0.93	(0.86-1.00)	Pai M et al.	2008	9)	
		0.86	(0.81-0.90)	Diel R et al.	2010	10)	
		0.59	(0.56-0.62)	Sester et al.	2011	11)	

核患者のIGRAの結果を用いる¹⁵⁾。

免疫が低下した病態や免疫抑制作用をもつ薬剤を投与された状態ではQFT-3G, T-SPOTとも感度が低下するが、T-SPOTはリンパ球を分離して数を調整する過程があるため、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¹⁶⁾。

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は表4に示すように、pooled sensitivityはT-SPOTがやや高い傾向はあるが、有意なものではない^{17)~19)}。CD4⁺T細胞数が200/ μ L未満では、判定不能はQFT-3GとT-SPOT両者とも同様に増えるとする報告¹⁷⁾および、QFT-3Gでのみ増えるとする報告¹⁸⁾がある。QFT-3GはCD4⁺T細胞数が300~400/ μ Lで陽性結果が減少するが、T-SPOTはCD4⁺T細胞数減少の影響を受けにくいことよりHIV感染者ではT-SPOTを用いるほうが良いとされている¹⁵⁾。また、CD4⁺T細胞数が200/ μ L未満でIGRA陰性であった患者に対して抗レトロウイルス療法を行い、CD4⁺T細胞数が200/ μ L以上になった場合には、IGRAを再検する意義があると考えられる¹⁵⁾。

腎不全や血液透析時において、IGRAはツ反よりも高い感度で検出できるとされている^{20)~22)}。糖尿病ではIGRAの診断特性は影響を受けないとされている²³⁾²⁴⁾。

免疫抑制作用のある薬剤の使用は、以下のようにIGRAの結果に影響を与える場合があることが報告されている。経口プレドニゾロンの投与はツ反、QFT-3Gの反応を抑制し、用量が多いほど判定不能が増加する²⁵⁾²⁶⁾。副腎皮質ステロイド剤の使用はQFT-3Gの陽性率と統計学的に有意に逆相関していたが、T-SPOTは統計学的な有意差が見いだされなかった²⁷⁾。臨床的な危険因子をもつ者の陽性結果の割合はT-SPOTのほうがQFT-3Gよりも高かった²⁸⁾。自己免疫疾患や膠原病において、QFT-3Gは免疫抑制剤の使用、副腎皮質ステロイド剤の使用が陰性化あるいは判定不可と関係があるが、T-SPOTは関連していなかった¹⁵⁾。これらのことから、T-SPOTのほうが副腎皮質ステロイド薬投与の影響を受けにくいと考えられる。また、長時間作用型副腎皮質ステロイド剤、アザチオプリン、メトトレキサート、5-アミノサリチル酸はIGRAに影響がなかったとの報告がある²⁵⁾。

高齢の活動性結核患者については、QFT-2Gを用いた検討であるが、75歳以上で陽性率が低くなり、陰性を示す例が増加すると報告されている²⁹⁾。

(2) 結核菌曝露から陽転化までの期間

活動性結核患者と接触して結核に感染した場合、感染した者の大多数においてQFTが陽性になるまでの期間は2~3カ月と考えられる³⁰⁾³¹⁾。しかし、3カ月以降6カ月までに陽転化したと考えられる事例も報告されており³²⁾³³⁾、きわめて感染危険が高い場合には、例えば、最終接触から6カ月後に再検査を行うなど、注意が必要と考えられる。

(3) 結核治療による反応の減弱・陰転化

QFT-2G, QFT-3G, T-SPOTを用いた検討で、活動性結核またはLTBIの治療によって測定値が低下することが明らかになっているが、低下しない場合もあるので、個々の症例における治療効果の判定に用いることはできない^{34)~36)}。また、感染後、未治療の自然経過でもQFT-2Gは減弱し、陰転化することがあると考えられる(Moriらが健康診断を受診した住民を対象にQFT-2Gを実施した結果、50歳代・60歳代の陽性率は推定既感染率に比較して5分の1程度ときわめて低かった)³⁷⁾。

5. 適用

低蔓延状態に向かって、LTBIの治療は重要な戦略になると考えられる。2011年に策定された「予防指針」においても、LTBI治療を積極的に推進する方針が示されている⁶⁾。これを受けて本学会予防委員会と治療委員会は合同で「潜在性結核感染症治療指針」を策定した³⁸⁾。この指針においてもLTBI治療を積極的に推進する方針が確認されている。LTBI治療にあたって、感染診断は重要であり、IGRAを基本とする。ただし、感度が成人に比較して低い可能性がある小児では注意が必要である¹⁴⁾。

QFT-3GとT-SPOTの診断特性は上述のように報告および病態によって若干の差はあるが、大きな違いはないことから、適用は基本的には同様と考えられる。

(1) 接触者健診

感染性患者の接触によって新たに感染した者の発病危険はきわめて高い³⁸⁾。このため、接触者健診によって感

表4 HIV感染における感度および判定不可(メタアナリシス)

報告者	検査	感度 (95%CI)	特異度 (95%CI)	判定不可 (95%CI)	文献
Santin M et al.	QFT-3G	61% (54-67%)	72% (56-84%)	8% (6-11%)	17)
	T-SPOT	65% (56-74%)	70% (55-82%)	6% (4-10%)	
Cattamanchi A et al.	QFT-3G	61% (41-75%)	記載なし	5% (1-9%); 高収入国*	18)
	T-SPOT	72% (62-81%)		4% (3-6%); 高収入国	
Chen J et al.	QFT-3G	76.7% (71.6-80.5%)	76.1% (74.0-78.0%)	10% (8.8-11.3%)	19)
	T-SPOT	77.4% (71.4-82.6%)	63.1% (57.6-68.3%)	13.2% (10.6-16.0%)	

*低収入国のQFT-3Gデータ不足

染者を発見してLTBI治療を行うことは重要である⁸⁾。接触者健診では初発患者への濃厚接触者を第一同心円として対象者を選定して原則的にIGRAを実施する。IGRA陽性者には胸部X線検査を実施し、活動性結核を発病している場合には結核治療を行い、発病していないことが確認された場合には年齢や合併症の有無等による副作用出現の可能性を考慮しながら、LTBI治療の対象となる。感染を受けた可能性が最も高い第一同心円の中で感染者が多い場合には、接触者健診範囲の拡大の可否を検討する⁸⁾。

医療施設における接触者健診では、雇用時のベースラインでIGRAが陰性であった者が陽性となった場合には、LTBI治療の対象とする。過去のIGRAの結果が不明かつ結核やLTBIの治療歴のない者に対しても、IGRAが陽性であれば治療を勧める³⁹⁾。以上が接触者健診における対応の概要であるが、詳細については「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）」を参照されたい⁸⁾。

(2) 医療従事者の健康管理

本委員会の「医療施設内結核感染対策について」³⁹⁾において、次のような方針が示されている。医療従事者の雇用時のベースライン検査としてIGRA実施を推奨する。特に、結核患者と常時接触する職場（結核病棟など）、結核感染の危険度の高い部署では強く推奨する。ただし、結核の治療歴があるなど明らかな既感染者は対象としない。IGRA陽性で、最近（概ね2年以内）感染したと思われる場合にLTBI治療を検討する。治療対象者を最近感染したと思われる場合に限定する理由は、結核発病者の65%は感染後2年以内に発病することから、感染後年月を経た者の結核発病の可能性は低いので、潜在性結核治療のメリットが少ないことによる。

医療従事者におけるスクリーニング時のIGRA実施に関しては多くの検討が行われている。日本で医療従事者の健康診断時に行ったQFT-2G陽性者61名（男性13名、女性48名）を286人年追跡した結果、発病は認められなかった⁴⁰⁾。また、QFT-3G陽性者911人を経過観察した結果3～24カ月の間に発病したのは0.4%であった⁴¹⁾。このように医療従事者におけるスクリーニング時のIGRAの発病に対する陽性的中率は低いことが報告されており、これらは、前述の本委員会報告において、スクリーニング時IGRA陽性の治療対象を最近（概ね2年以内）感染したと思われる場合に限定する方針を支持するものと考えられる。

結核患者と常時接触する結核病棟、結核の発病の危険が大きい患者がしばしば受診する救急外来、結核菌を扱う臨床検査技師など感染危険が高い職場では健康診断の際の定期的なIGRAの実施を検討する³⁹⁾。

(3) 発病危険が大きい患者および免疫抑制状態にある患者の健康管理

本学会予防委員会・治療委員会が合同で策定した「潜在性結核感染症治療指針」³⁸⁾に治療対象の選定の考え方が以下のように示されている。LTBI治療適用に際しては、①感染・発病の危険度、②感染診断、③胸部画像診断、④発病した場合の影響、⑤副反応出現の可能性、⑥治療完了の見込みを総合的に検討する。感染・発病の危険度については、相対危険度4以上であって積極的にLTBI治療を検討すべきとされたのは、HIV/AIDS、臓器移植（免疫抑制剤使用）、珪肺、慢性腎不全による透析、最近の結核感染（2年以内）、胸部X線画像で線維結節影（未治療の陈旧性結核病変）、生物学的製剤の使用である。また、相対危険度4未満と上記ほどではないが、ある程度発病危険が高く、危険因子が重複した場合にLTBI治療を検討するのは、経口および吸入副腎皮質ステロイド剤の使用、その他の免疫抑制剤の使用、糖尿病、低体重、喫煙、胃切除後等である。これに加えて③から⑥の要因も検討したうえで、LTBI治療適用決定のためにIGRAを実施する。詳細は「潜在性結核感染症治療指針」³⁸⁾を参照されたい。

(4) 活動性結核の補助診断

診察または画像診断等により活動性結核が強く疑われるが、細菌学的検査または組織学的検査で確定診断が得られない患者の補助診断に用いられる。この際、以下のような注意が必要である。

①IGRAの特異度は高いことから、臨床的に結核感染が疑われる症例で、IGRA検査陽性の結果が得られた場合には、結核感染はほぼ間違いないと考えることができる。一方、感度は先進国からの報告で80～90%程度であり¹⁰⁾、HIVや高齢者等免疫が低下する状態ではさらに低下する可能性があるため、IGRA検査が陰性の結果であっても偽陰性（感染を受けている可能性）を否定できない。

②IGRA陽性であっても、最近起こった感染か否かは判定できない。例えば、胸部画像所見に異常があってもIGRAが陽性であっても、IGRA陽性の結果は単に過去の結核感染を反映したもので、胸部の異常影は陈旧性肺結核の可能性もあり、結核以外の原因によることもありうる。

以上のような臨床に適用する場合の限界を理解したうえで、適切に検査対象者を選定し、検査結果を評価する必要がある。

6. 今後の課題

IGRAが広く使われるようになって、夥しい数の研究結果が発表されているが、多くの検討課題が残ってい

る。T-SPOTに関しては日本では承認されてから期間が比較的短いため、報告が少ない。本指針は知見が集積され次第、随時改訂する必要がある。

(1) 小児への適用

小児を対象とした結核感染診断におけるIGRAの有用性を検討したsystematic reviewにおいて、特に低年齢小児では感度が低い、あるいは判定不能が多くなる可能性が示されているが、小規模な研究が多く研究方法も多様であるために結論づけることは困難で、さらなる検討が必要とされている⁴²⁾。

徳永らによるQFT-2Gを用いた検討では、LTBIの診断において、感度が低い可能性が指摘されていたが、QFT-3Gに関する検討では、0~2歳を含むすべての年齢群で「判定不可」例の頻度は著明に減少し、年齢群による差異も見られなかった。さらに同時に実施したQFT-3GおよびT-SPOT判定結果の一致率は非常に高かった¹⁴⁾。これらのことから、QFT-3GはQFT-2Gに比較して幼少の小児を含めて感度が向上し、T-SPOTとほぼ同等の感度と推測される。しかし、BCG接種後早期の局所所見推移やツ反結果より真の「コッホ現象」と診断された例では、発病例を除いてQFT-3G・T-SPOTいずれのIGRAでも陽性を呈した例はなかった¹⁴⁾。ただし、これらは限られた症例数での解析であるので、さらに症例を集積しての検討が望まれる。上述のsystematic reviewにおいても、IGRAが乳児早期の未発病感染例を正確に検出できない可能性があるとされている⁴²⁾。

また、ツ反の結果に関する暫定判定基準では、感染性が高い患者との接触の場合、発赤長径30mmを基準値としているが⁴³⁾、成人の集団感染事例でツ反30mm未満であってもIGRA陽性例があることが報告されており⁵⁾、接触者健診の事例検討会等で小児でも同様なことが経験されるようになってきている。

一方、乳児早期の発症例を含む小児の活動性結核症例に対して、QFT-2Gを用いた検討において陽性率は成人の肺結核を対象として検討した結果と同様に高く⁴⁴⁾⁴⁵⁾、QFT-3Gによる検討でもQFT-2Gと同様に良好な感度を有していた¹⁴⁾。また、低蔓延国における小児の活動性結核に対する検討でも、感度はQFT-3GまたはT-SPOTともに93%、特異度はそれぞれ100%、98%と高いと報告されている⁴⁶⁾。IGRA陽性の乳幼児には既に発病所見を認める場合が珍しくないこと、および乳幼児の活動性結核では菌陰性例が多く画像所見のみによる結核の診断が難しい症例も多いことから、IGRAを積極的に用いて発病例およびその危険が高い児を早期に特定する意義は大きいと考えられる。

以上のことから、乳幼児も含む小児を対象とした接触者健診において、従来よりも積極的なIGRA適用が考え

られる。具体的には「接触者健康診断の手引き（改訂第5版）」⁸⁾では乳幼児に対してもIGRAを感染診断の基本事項としている。この際、IGRAを優先とし陰性の場合にツ反を実施する方法もあるが、3回の受診が必要になることから、同時に実施することが望ましい。IGRA陽性例に対しては、発病の可能性を念頭においた慎重な画像的検索（胸部CT等を含む）を実施する。ただし、5歳以下あるいは就学前の乳幼児においてはIGRAによるLTBI診断の感度が低い可能性を考慮し、IGRA陰性であっても安易に未感染と判断せず、ツ反を併用し、さらに結核患者との接触状況等も勘案して慎重な感染判断を行うことが必要である。一方、乳幼児の採血は熟練を要するために接触者健診の実施体制に対する考慮も必要と考えられることから、ツ反を優先することも選択肢の一つとするが、その場合でも患者との接触状況等からみて感染危険がきわめて高いと判断された場合はIGRAを積極的に適用する。

(2) 結果の変動

IGRAは検査を繰り返すと、感染危険の有無にかかわらず検査結果に変動があることが報告されており、比較的短期間に起こる場合もある^{47)~50)}。これらの変動の理由として検査方法や検査結果の解釈の変動、感染と関係がない免疫系の変動、結核感染状況の違い、また、一部は集団の平均値への統計学的回帰によると考えられている⁵¹⁾。また、ツ反による影響（ブースター現象の有無）について多くの検討が行われているが、結論は得られていない⁵²⁾。

(3) 陽転化・陰転化

IGRAを用いて経過を追跡し、QFTでは0.35 IU/mL未満で陰性、0.35 IU/mL以上で陽性とする判定基準、T-SPOTでは6スポット以上を陽性、5スポット以下を陰性とする判定基準を用いた場合、陽転化は0.7%から14.4%、陰性化率は22.1%から57.9%であり、罹患率が低い国（人口10万対20以下）で陰性化率が高い傾向があった⁵¹⁾⁵³⁾。これらの陽性化・陰性化は初回の検査結果がカットオフ値（0.35 IU/mL）に近い場合に多かった。

このため陽転の基準に関して、陰性（0.35未満）から陽性（0.35以上）に加えてIFN- γ の反応が30%以上の上昇⁴⁸⁾、0.2未満から0.7 IU/mL以上の上昇⁵¹⁾、0.35未満から0.7 IU/mL以上の上昇⁵⁴⁾、0.2未満から0.5 IU/mL以上⁵⁵⁾などの試案について検討されているが、合意は得られていない。

〔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) 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).
- 6) 日本結核病学会予防委員会: クオンティフェロン®TBゴールドの使用指針. 結核. 2011; 86: 839-844.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention: Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection—United States, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010; 25; 59 (RR-5): 1-25.
- 8) 阿彦忠之: 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). 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) 「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」報告書. 平成26年3月.
- 9) Pai M, Zwerling A, Menzie D: Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. Ann Intern Med. 2008; 149: 177-184.
- 10) Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A: Evidence-based comparison of commercial interferon- γ release assays for detecting active TB. Chest. 2010; 137: 952-968.
- 11) Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al.: Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011; 37: 100-111.
- 12) Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al.: Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011; 37: 88-99.
- 13) 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.
- 14) 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. 平成25年3月.
- 15) Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA: IFN- γ release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188: 422-431.
- 16) Komiya K, Ariga H, Nagai H, et al.: Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN- γ release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. Intern Med. 2010; 49: 1849-1855.
- 17) 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: e32482. doi: 10.1371/journal.pone.0032482.
- 18) 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.
- 19) Chen J, Zhang R1, 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: e26827.
- 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) Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, et al.: Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 1952-1956.
- 22) Lee SS, Chou KJ, Dou HY, et al.: High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon- γ release assay and tuberculin skin test. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 1451-1457.
- 23) Walsh MC, Camerlin AJ, Miles R, et al.: Sensitivity of interferon- γ release assays is not compromised in tuberculosis patients with diabetes. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15: 179-184.
- 24) Kabeer BSA, Raman B, Thomas A, et al.: Role of QuantiFERON-TB Gold, interferon gamma inducible protein-10 and tuberculin skin test in active tuberculosis diagnosis. PLoS ONE. 2010; 5: e9051.
- 25) Be'ard E, Synne S, Ruhwald M, et al.: Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON Gold In-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. Inflamm Bowel Dis. 2011; 17: 2340-2349.
- 26) Shovman O, Anouk M, Vinnitsky V, et al.: QuantiFERON®-TB Gold in the identification of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis: a pilot study. Int J Tuberc Lung Dis. 2009; 13: 1427-1432.
- 27) Vassilopoulos D, Tsikrika S, Hatzara C, et al.: Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic disease starting anti-tumor necrosis factor therapy. Clin Vaccine Immunol. 2011; 18: 2102-2108.
- 28) Kleinert S, Tony H-P, Krueger K, et al.: Screening for latent tuberculosis infection: performance of tuberculin skin test and interferon- γ release assay under real-life conditions. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1791-1795.
- 29) 豊田恵美子, 町田和子, 長山直弘, 他: 高齢者結核の臨床的検討. 結核. 2010; 85: 655-660.
- 30) 吉山 崇, 原田登之, 樋口一恵, 他: 接触者検診のため

- のクオンティフェロン[®]TB-2G検査のタイミングについて. 結核. 2007; 82: 655-658.
- 31) Lee SW, Oh DK, Lee SH, et al.: Time interval to conversion of interferon- γ release assay after exposure to tuberculosis. *Eur Respir J*. 2011; 37: 1447-1452.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) Higuchi K, Harada N, Mori T: Effect of isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis on whole blood interferon- γ responses. *Respirology*. 2008; 13: 468-472.
- 35) Chee CBE, KhinMa KW, Gan SH, et al.: Tuberculosis treatment effect on T-cell interferon- γ responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens. *Eur Respir J*. 2010; 36: 355-361.
- 36) Adetifa IM, Ota MOC, Jeffries DJ, et al.: Interferon- γ ELISPOT as a biomarker of treatment efficacy in latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 439-445.
- 37) 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.
- 38) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013; 88: 497-512.
- 39) 日本結核病学会予防委員会: 医療施設内結核感染対策について. 結核. 2010; 85: 477-481.
- 40) 伊麗娜, 吉山 崇, 奥村昌夫, 他: ベースライン第二世代クオンティフェロン[®]-TB陽性者における発病の危険についての検討. 結核. 2012; 87: 697-699.
- 41) Costa JT, Silva R, Ringshausen FC, et al.: Screening for tuberculosis and prediction of disease in Portuguese health-care workers. *J Occup Med Toxicol*. 2011; 6: 19.
- 42) Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselting AC, et al.: Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15: 1018-1032.
- 43) 日本結核病学会予防委員会: 今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準. 結核. 2009; 81: 387-391.
- 44) 徳永 修, 村田祐樹, 濱谷 舟, 他: 小児活動性結核症例におけるクオンティフェロンTB-2G反応性の検討. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌. 2008; 19: 112-121.
- 45) 徳永 修, 宮野前健: 小児へのQFT等の適用とその課題. 第84回総会シンポジウム「新しい結核感染診断法の課題と展望」. 結核. 2010; 85: 21-23.
- 46) Detjen AK, Keil T, Roll S, et al.: Interferon- γ release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 322-328.
- 47) 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.
- 48) Detjen AK, Loebenberg L, Grewal HMS, et al.: Short-term reproducibility of a commercial interferon gamma release assay. *Clin Vaccine Immunol*. 2009; 16: 1170-1175.
- 49) Veerapathran A, Joshi R, Goswami K, et al.: T-cell assays for tuberculosis infection: deriving cut-offs for conversions using reproducibility data. *PLoS ONE*. 2008; e1850. doi: 10.1371/journal.pone.0001850.
- 50) Ringshausen FC, Nienhaus A, Costa JT, et al.: Within-subject variability of *Mycobacterium tuberculosis*-specific gamma interferon responses in German health care workers. *Clin Vaccine Immunol*. 2011; 18: 1176-1182.
- 51) Nienhaus A, Ringshausen 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.
- 52) Van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, et al.: Within-subject variability of interferon- γ assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: A systematic review. *PLoS ONE*. 2009; 4: e8517.
- 53) 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.
- 54) Pai M, Joshi R, Dogra S, et al.: Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon- γ assay. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 349-355.
- 55) Pai M, Joshi R, Dogra S, et al.: T-cell assay conversions and reversions among household contacts of tuberculosis patients in rural India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13: 84-92.

日本結核病学会予防委員会

委員長	加藤 誠也			
委員	西村 伸雄	高梨 信吾	猪狩 英俊	
	泉 三郎	奥野 元保	徳永 修	
	矢野 修一	田代 隆良		