

接触者健康診断におけるインターフェロン γ 遊離試験結果 (2018年)

およびQFT-PlusとQFT 3Gの比較

安中 めぐみ^a, 長谷川 乃映瑠^a, 柴崎 澄枝^a, 三宅 啓文^a, 石原 恵子^c, カエベタ 亜矢^c, 高橋 郁美^c,
横山 敬子^a, 貞升 健志^b

東京都健康安全研究センターにおける結核の接触者健診を対象としたインターフェロン γ 遊離試験 (Interferon-gamma Release Assay : IGRA) の実施状況について報告する。2018年1月から12月に保健所から当センターに依頼があった2,999件についてQFT検査を実施した。年齢階級別にみた陽性率では、60歳以上で高い傾向にあった。20歳代では周辺の年代と比較してややピークが見られた。20歳代のQFT陽性者の属性は学校関係が最多であった。

また、2018年2月にわが国で体外診断用医薬品として新たに承認された第四世代のQuantiFERON TB ゴールドプラス (QFT-Plus) の導入を目的として、第三世代QFTクオンティフェロンTBゴールド (QFT 3G) とQFT-Plusの比較検討を行った結果、陽性判定の結果は一致した。一方、QFT 3G検査で判定保留となった2件は、QFT-Plusにおいて陰性判定となった。

キーワード: インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA), 第三世代QFTクオンティフェロンTBゴールド (QFT 3G), 第四世代QuantiFERON TB ゴールドプラス (QFT-Plus), 接触者健康診断

はじめに

潜在性結核感染 (LTBI) となったもののうち約20~30%が生涯のいずれかの時点で結核を発病し、そのうちの10人中1~2人程度が活動性結核を発症し未来の感染源となるといわれている¹⁾。そのため、潜在性結核感染者を早期に見出し、発病を防ぐための薬剤治療を行う必要がある。また、結核患者が発生した場合には、その家族や職場関係者等の中から、できるだけ早期に二次感染と考えられる結核感染者を発見し、蔓延防止策を講じるため、接触者健康診断 (以下接触者健診と略す) を実施することが重要である。都では、保健所において接触者健診 (感染症法第17条に基づく健康診断) を行い^{2,3)}、インターフェロン γ 遊離試験 (Interferon-gamma Release Assay : IGRA) 法としてQFT (QFT 3G) を使用し潜在性結核感染者を含む結核患者の早期発見を図っている。

2018年2月、新たに第四世代のQuantiFERON TB ゴールドプラス (QFT-Plus) が体外診断用医薬品として承認された。QFT 3GとQFT-Plusの大きな変更点には、用いられる結核菌特異的抗原の種類が挙げられる。QFT 3Gの三種類 (ESAT-6, CFP10, TB7.7) の抗原を含む採血管は1本であったのに対し、QFT-Plusの抗原を含む採血管は2本 (TB1, TB2) となる。TB1の結核菌特異的抗原は二種類 (ESAT-6, CFP10)、TB2のそれは三種類 (ESAT-6, CFP10 : 長鎖ペプチド, CFP10 : 短鎖ペプチド) である⁴⁾。この抗原の違いにより、TB1はT細胞のうちCD4⁺ T細胞 (CD4) を特異的に刺激するが、TB2はCD4と同時にCD8⁺

T細胞 (CD8) も刺激するため、それぞれに対するインターフェロン γ (IFN- γ) 産生を見ることができるようになっている⁵⁾。

今回、2018年1月から12月に保健所から当センターに依頼があった接触者健診におけるIGRAの実施状況について報告する。また、QFT-Plusの導入を目的とした検討についても実施したので報告する。

実験方法

1. 検査対象

1) QFT 3G検査

2018年1月から12月に東京都、保健所設置市および特別区の保健所から当センターに搬入された接触者健診におけるQFT検査検体2,999件を対象とした。

2) QFT 3GとQFT-Plusの比較

接触者健診の被験者のうち、同意が得られた76名からQFT 3GとQFT-Plusの専用採血管に採血した全血を同時に培養し、各々測定した検査結果の比較を行った。

2. 方法

1) QFT 3G

検査には、クオンティフェロンTBゴールド試薬 (QIAGEN社) を使用し、検査方法は添付文書に従って実施し、判定基準 (表1) に従って判定を行った。

2) QFT-Plus

検査には、QuantiFERON TB ゴールドプラス試薬

^a 東京都健康安全研究センター微生物部病原細菌研究科
169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

^b 東京都健康安全研究センター微生物部

^c 東京都新宿区保健所
160-0022 東京都新宿区百人町5-18-21

(QIAGEN社)を使用し、検査方法は添付文書に従って実施し、判定基準(表2)に従って判定を行った。QFT 3Gにあった判定基準のうち、「判定保留」が廃止され、QFT-Plusの結果判定は「陽性」「陰性」「判定不可」のみに変更となった

結果および考察

1. QFT 3G検査

QFT検査検体2,999件の判定結果は、陽性200件(6.7%)、判定保留129件(4.3%)、陰性2,668件(89.0%)、判定不可2件(0.07%)であった。年齢別の陽性者数は20歳代が最も多かった。

年齢階級別に陽性率をみると(図1)、19歳以下は5.2%、20~29歳は7.4%、30~39歳は5.1%、40~49歳は4.1%、50~59歳は3.6%、60~69歳は9.8%、70~79歳は11.3%、80~89歳は10.4%、90歳以上は14.9%であり、60歳以上で陽性率が高い傾向にあり、20歳代でも周辺の年代と比較してややピークが見られた。

QFT検査の判定結果が陽性であった200件のうち、被検者属性が判明したのは193件であった。年齢階級別にそれぞれの占める割合をみると、20~29歳は学校関係が43件(70.5%)と多く、50~59歳は職場関係が6件(50.0%)、80歳以上は福祉施設利用者が17件(70.8%)であった(図2)。

表1. QFT 3G による結果の解釈

測定値M (IU/mL)	測定値A (IU/mL)	結果	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	判定保留	感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判断する
	0.1未満	陰性	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

$$\begin{aligned} \text{測定値A (IU/mL)} &= \text{IFN-}\gamma\text{A}^* - \text{IFN-}\gamma\text{N}^\ddagger \\ \text{測定値M (IU/mL)} &= \text{IFN-}\gamma\text{M}^\dagger - \text{IFN-}\gamma\text{N}^\ddagger \end{aligned}$$

*IFN- γ A: TB抗原血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)
 \dagger IFN- γ M: 陽性コントロール血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)
 \ddagger IFN- γ N: 陰性コントロール血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)

表2. QFT-Plus による結果の解釈

Nil値 (IU/mL)	TB1値 (IU/mL)	TB2値 (IU/mL)	Mitogen 値 (IU/mL)	結果	解釈
8.0以下	0.35以上かつNil値の25%以上	不問	不問	陽性	結核感染を疑う
	不問	0.35以上かつNil値の25%以上			
	0.35未満、 あるいは0.35以上かつNil値の25%未満		0.5以上	陰性	結核感染していない
8.0を超える	不問	不問	0.5未満	判定不可	結核感染の有無について判定できない
			不問		

$$\begin{aligned} \text{TB1値 (IU/mL)} &= \text{IFN-}\gamma\text{TB1}^* - \text{IFN-}\gamma\text{N}^\ddagger \\ \text{TB2値 (IU/mL)} &= \text{IFN-}\gamma\text{TB2}^{**} - \text{IFN-}\gamma\text{N}^\ddagger \\ \text{Mitogen 値 (IU/mL)} &= \text{IFN-}\gamma\text{M}^\dagger - \text{IFN-}\gamma\text{N}^\ddagger \end{aligned}$$

*IFN- γ TB1: TB1抗原血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)
 $**$ IFN- γ TB2: TB2抗原血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)
 \dagger IFN- γ M: 陽性コントロール血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)
 \ddagger IFN- γ N: 陰性コントロール血漿のIFN- γ 濃度 (IU/mL)

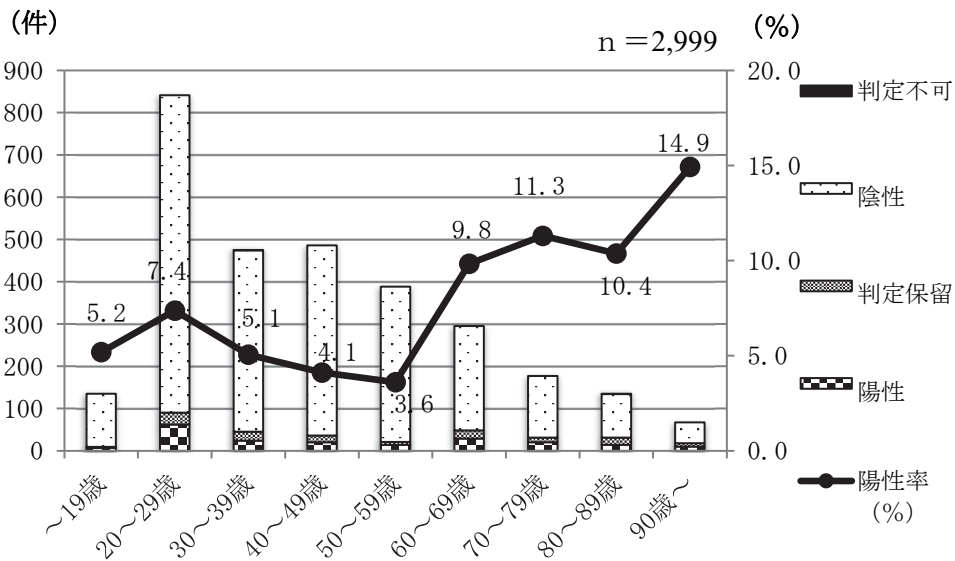


図1. 年齢階級別QFT 3G検査結果と陽性率 (2018年)

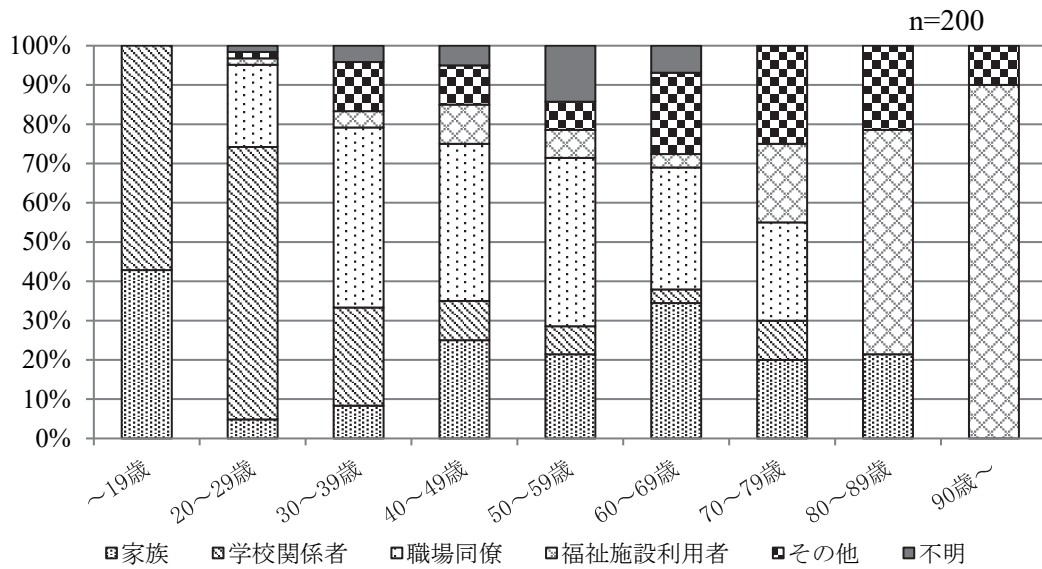


図2. 年齢階級別QFT 3G陽性者の属性 (2018年)

2016年の東京都の年齢階級別結核り患率は、10~14歳を除くすべての年齢階級で全国平均を上回っており、20~50歳代では20歳代のり患率が最も高くなっている²⁾。また、2016年の東京都における外国出生結核患者の新登録結核患者に占める割合は、13.2%と過去最高で、全国の7.6%を大きく上回っており、その多くはアジアの高ま延国からの入国者である²⁾。今回実施したQFT検査陽性者に20歳代が多く、さらにその属性をみると語学学校を含む学校の関係者の割合が高い状況には、この様な背景があると考えられる。一方、高齢者は他の世代に比べ、結核り患率は高いが、呼吸器症状が見られない場合も多く、結核感染の早

期発見が難しいとされている。近年、福祉施設での集団感染の発生が高まっており、東京都の結核対策の支援の取り組み²⁾の効果が期待される。

2. QFT 3GとQFT-Plusの比較

接触者健診の被験者のうち、同意が得られた76名からQFT 3GとQFT-Plusの専用採血管に採血した全血を同時に培養し、各々測定した。その結果、QFT 3Gでは陽性4件、判定保留2件、陰性70件となった(表3)。一方で、QFT-Plusは陽性4件、陰性72件で、QFT 3G検査で判定保留の2件は、QFT-Plusでは陰性となった。

QFT 3G検査で陽性または判定保留であった6件について、QFT-Plusとの免疫応答値を比較した(図3)ところ、QFT 3G検査で陽性判定となった検体②のTB2値(0.34 IU/mL)および検体④のTB1値(0.25 IU/mL)はカットオフ値の0.35 IU/mLを下回っていたが、TB1値TB2値のどちらかが0.35 IU/mL以上かつNil値の25%以上であれば陽性と判定するQFT-Plusの判定基準(表2)に照らし合わせると、いずれも陽性判定となった。

表3. QFT 3GとQFT-Plusの判定結果

	陽性	判定保留	陰性	計
QFT 3G	4	2	70	76
QFT-Plus	4	-	72	

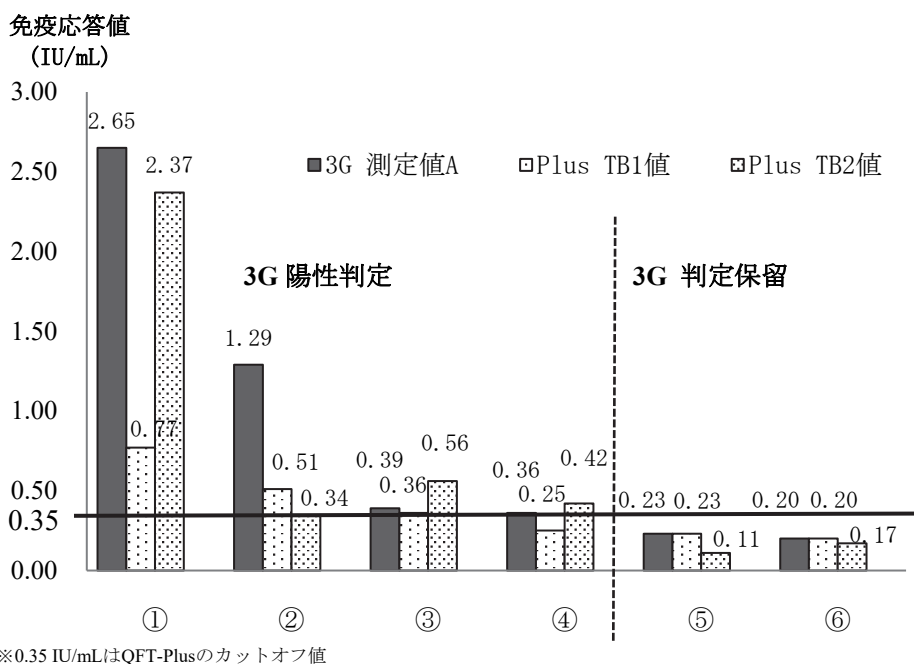


図3. QFT 3GとQFT-Plusの免疫応答値比較

QFT 3GがCD4の免疫応答を主に利用しているのに対し、QFT-PlusはCD4のみならずCD8の免疫応答も利用しているため、CD4が低下する疾患においてもCD8免疫応答シグナルを利用し、結核感染の検出感度を高めることが可能とされている⁵⁾。特に、TB1値はCD4、TB2値はCD4とCD8の免疫シグナルを反映する⁶⁾。今回の検体②のTB2値、検体④のTB1値の低値の意味は不明であるが、CD8免疫応答シグナルはHIVと重感染した活動性結核の事例^{7,8)}および小児結核の事例に認められたとの報告もある⁹⁾。

一方、QFT 3G検査で判定保留となった2件は、QFT-Plusにおいて陰性判定となったが、QFT 3Gの「判定保留」は、基本的に「陰性」の領域であり、集団感染事例などの感染リスクが高い場合の偽陰性(感染の見落とし)を減らすうえで有用と考えられ設定された^{10,11)}。従って、今回の比較において「判定保留」がQFT-Plusでは、「陰性」と判定されたことは妥当な結果であり、QFT 3Gの「判定保留」の多くがQFT-Plusでは陰性になることが想定される。また、QFT-Plusでは、カットオフ値0.35 IU/mLを用いて陽性と陰性を明確に区別するため、QFT 3Gに比べ結果の解釈が簡単となった。しかし、発売されてから間もないため、従来

通り被検者集団の背景を考慮しつつ、総合的に判断していくことが必要と思われる。

QFT-PlusはTB1値とTB2値の差を確認でき、TB2値は活動性結核の指標となりうることを期待されていることから、今後の検査結果の蓄積と解析が期待される。

倫理的配慮

本検討は、QFT 3G と QFT-Plus の比較検討研究として倫理承認(30健研健試第820号)を受け、新宿区保健所との共同研究として実施したものである。

文 献

- 1) 豊田 誠：結核，88, 667-670, 2013.
- 2) 東京都結核予防推進プラン 2018：東京都福祉保健局，2018年8月.
- 3) 東京都結核接触者健診マニュアル 第三版：東京都福祉保健局，平成27年2月.
- 4) 森 亨：現場で役立つIGRA使用の手引き2，2018年11月，公益財団法人結核予防会，東京.
- 5) 福島喜代康，久保 亨，金子祐子，他：結核，93，

- 517-523, 2018.
- 6) 安中めぐみ：東京都微生物検査情報, **40**(4), 4-1, 2019.
 - 7) Chiacchio, T., Petruccioli, E., Vanini, V., *et al.*: *J. Infect.*, **69**, 533-545, 2014.
 - 8) Ongaya, A., Huante, M.B., Mwangi, P., *et al.*: *Tuberculosis*, **93**, S60-S65, 2013.
 - 9) Lancioni, C., Nyendak, M., Kiguli, S., *et al.*: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **185**, 206-212, 2012.
 - 10) 大石貴幸：臨床と微生物, **45**, 445-450, 2018.
 - 11) 長尾啓一, 加藤誠也, 高梨信吾, 他：結核, **86**, 839-844, 2011.

Results of Interferon-gamma Release Assay for Tuberculosis in the Examination of *Mycobacterium tuberculosis*-exposed Persons in Tokyo 2018, and Comparison with a New Generation Assay.

Megumi ANNAKA^a, Noeru HASEGAWA^a, Sumie SHIBASAKI^a, Hirofumi MIYAKE^a, Keiko ISHIHARA^b, Aya KAEBETA^b, Ikumi TAKAHASHI^b, Keiko YOKOYAMA^a, and Kenji SADAMASU^a

For the examination of *Mycobacterium tuberculosis*-exposed persons, QuantiFERON TB Gold (QFT 3G), a kind of interferon-gamma release assay (IGRA) has been used widely. A total of 2,999 IGRA tests were examined by QFT 3G at the Tokyo Metropolitan Institute of Public Health from January to December in 2018. The results showed that the positive rate by age group tended to be higher in the older age group, with a low peak in the 20s group compared with adjacent generations. In terms of the demography of subjects with a positive QFT in the 20s age group, educated persons were the most susceptible.

The fourth generation QFT, QuantiFERON TB Gold Plus (QFT-Plus) is new extracorporeal diagnostic agents approved in February 2018 in Japan. We compared the results of the QFT-Plus with the QFT 3G to evaluate for the need to introduce the new method. The results showed a concordance in all the positive cases. However, two cases determined as negative by QFT-Plus were intermediate with QFT 3G.

Keywords: Interferon-gamma release assay (IGRA), Third Generation QuantiFERON TB Gold (QFT 3G), Fourth Generation QuantiFERON TB Gold Plus (QFT-Plus), The examination of *Mycobacterium tuberculosis* -exposed persons

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan

^b Shinjuku Public Health Center
5-18-21, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0022, Japan