

# 埼玉県における IGRA 検査の実施状況 (2019 年)

石井明日菜 小林匠 富岡恭子 福島浩一

Study of Interferon-Gamma Release Assays(IGRA) test in Saitama Prefecture (2019)

Ishii Asuna, Kobayashi Takumi, Tomioka Kyoko and Fukushima Hirokazu

## はじめに

結核感染診断法であるインターフェロン $\gamma$ 遊離試験 (Interferon-Gamma Release Assays : 以下, 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 $\gamma$  (以下, IFN- $\gamma$ ) を測定し, 結核感染の有無を診断する方法である. 現在国内で使用されている IGRA は2種類あり, 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- $\gamma$  量を, Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) 法で測定するクオンティフェロン (以下, QFT) 検査であり, もう一つが, 結核菌特異抗原の刺激により IFN- $\gamma$  を産生したリンパ球の数 (スポット数) を, Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISPOT) 法で測定する T-SPOT.TB (以下, T-スポット) 検査である.

QFT 検査用の試薬は, 当所では2011年3月からクオンティフェロン TB ゴールド (以下, QFT-3G) を使用してきたが, 2018年6月より, QFT-3G に代わる新たな試薬としてクオンティフェロン TB ゴールドプラス (以下, QFT-Plus) の販売が開始されたことから, 当所でも2019年4月より導入した.

今回は, 各保健所で実施した結核接触者健康診断 (以下, 接触者健診) における, QFT 検査および T-スポット検査の実施状況について報告する.

## 対象

対象は, 2019年4月から12月に各保健所から依頼があった QFT-Plus 検査および2019年1月から12月に各保健所から依頼があった T-スポット検査の受検者とした.

## 方法

### 1 検査方法

検査には, QFT-Plus (株式会社キアゲン) および T-スポット (オックスフォード・イムノテック株式会社) の測定キットを使用し, 添付文書に従い測定した. 結果の判定は, 日本結核病学会予防委員会による「インターフェロン $\gamma$ 遊離試験使用指針」<sup>1)</sup> (表1および2) の判定基準に基づいて行った.

### 2 検討方法

- (1) IGRA 検査結果については, 性別, 年齢階級別および接触者区別に, 陽性率を検討した. また, 初発患者のガフキー号数を, 日本結核病学会による「結核菌検査指針 2007」<sup>2)</sup> (表3) に基づいて記載法と対応させ区分し, これを初発患者の検出菌数として, 陽性率を検討した.
- (2) QFT 検査結果については, 現在使用している QFT-Plus の測定キットによる検査結果と, 2018年に実施した QFT-3G の測定キットによる検査結果<sup>3)</sup>を比較検討した. QFT-3G 検査結果の判定は, 日本結核病学会予防委員会による「インターフェロン $\gamma$ 遊離試験使用指針」<sup>1)</sup> (表4) の判定基準に基づいて行った.
- (3) T-スポット検査受検者のうち, 以前に QFT-3G 又は QFT-Plus 検査を実施し, 一定期間を経た後の再検査として T-スポット検査を実施した者を対象として, 両者の検査結果について比較検討した.

表1 QFT-Plus検査の判定基準

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		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

※Nil値: QFT Nilチューブ血漿のIFN- $\gamma$ 濃度

※TB1値: (QFT TB1チューブ血漿のIFN- $\gamma$ 濃度) - (QFT Nilチューブ血漿のIFN- $\gamma$ 濃度)

※TB2値: (QFT TB2チューブ血漿のIFN- $\gamma$ 濃度) - (QFT Nilチューブ血漿のIFN- $\gamma$ 濃度)

※Mitogen値: (QFT Mitogenチューブ血漿のIFN- $\gamma$ 濃度) - (QFT Nilチューブ血漿のIFN- $\gamma$ 濃度)

表2 T-スポット検査の判定基準

判定	陰性コントロール値	特異抗原の反応値(高い方)	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	20 spot以上
判定不可	10 spot超	不問	不問
	10 spot以下	4 spot以下	20 spot未満

※特異抗原の反応値:(特異抗原のspot数)-(陰性コントロールのspot数)

※特異抗原の反応値が5~7になった場合は、結果の信頼性がやや低下する可能性があるため、再検査が推奨される。

表3 鏡検における検出菌数記載法

記載法	蛍光法(200倍)	Z-N法(1,000倍)	備考(ガフキー号数)
-	0/30視野	0/300視野	G0
±	1~2/30視野	1~2/300視野	G1
1+	1~19/30視野	1~9/100視野	G2
2+	≥20/10視野	≥10/100視野	G5
3+	≥100/1視野	≥10/1視野	G9

表4 QFT-3G検査の判定基準

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	判定保留	感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判定する
0.5以上	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

※測定値A:(TB Ag血漿のIFN-γ濃度)-(NI血漿のIFN-γ濃度)

※測定値M:(Mitogen血漿のIFN-γ濃度)-(NI血漿のIFN-γ濃度)

結果

1 QFT 検査の実施状況

(1) 2019年4月から12月に県内の各保健所から依頼があった QFT-Plus 検査の受検者は3,169人で、男性1,551人(48.9%)、女性1,618人(51.1%)であった。

年齢分布は、2歳から100歳までで、10歳未満32人、10歳代92人、20歳代502人、30歳代397人、40歳代659人、50歳代614人、60歳代346人、70歳代280人、80歳代194人、90歳代49人、100歳代4人であった。平均年齢は48.8歳で、前年の平均年齢46.5歳と同程度であった。

(2) QFT-Plus 検査全体の判定結果は、陽性244人(7.7%)、陰性2,917人(92.0%)、判定不可(陽性コントロールの異常低値)6人(0.2%)、検査不能2人(血液凝固1人、採血量不適1人)(0.1%)であった(図1)。

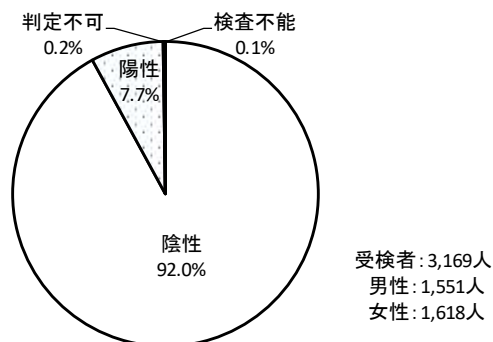


図1 QFT-Plus検査判定結果(全体)

(3) 性別の陽性率は、男性8.9%、女性6.6%であった。

(4) 年齢階級別の陽性率をみると、10歳未満3.1%、10歳代4.3%、20歳代5.6%、30歳代4.0%、40歳代5.6%、50歳代7.0%、60歳代8.7%、70歳代14.6%、80歳代17.0%、90歳代20.4%、100歳代が25.0%と、年代が上がるにつれて陽性率も上昇し、前年と同様の傾向が見られた(図2)。

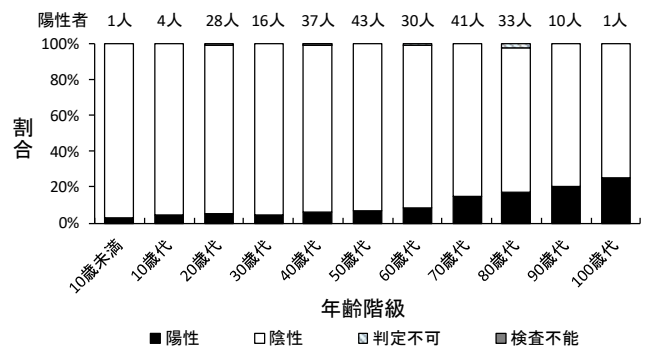


図2 年齢階級別判定結果(QFT-Plus検査)

(5) 接触した場所から、同居家族、別居家族、病院利用者(職員、同室患者)、施設利用者(職員、入所者)、職場同僚、学校関係者、友人、その他の接触者区分に分類し、QFT-Plus 検査結果を比較検討した(表5)。

1) 接触者区分別の対象者数をみると、職場同僚が864人と最も多く、次いで病院利用者706人、施設利用者649人だった。

2) 接触者区分別の陽性率は、同居家族11.2%、別居家族5.1%、病院利用者6.8%、施設利用者9.1%、職場同僚5.8%、学校関係者9.0%、友人12.0%、その他7.6%であった。友人の陽性率が最も高かったが、前年は職場同僚の陽性率が最も高かった。

表5 接触者区分別のQFT-Plus検査結果

接触者区分	受検者(人)	陽性者(人)	陽性率(%)	
同居家族	446	50	11.2	
非同居者	別居家族	196	10	5.1
	病院利用者	706	48	6.8
	施設利用者	649	59	9.1
	職場同僚	864	50	5.8
	学校関係者	100	9	9.0
	友人	50	6	12.0
	その他	158	12	7.6
計	3,169	244	7.7	

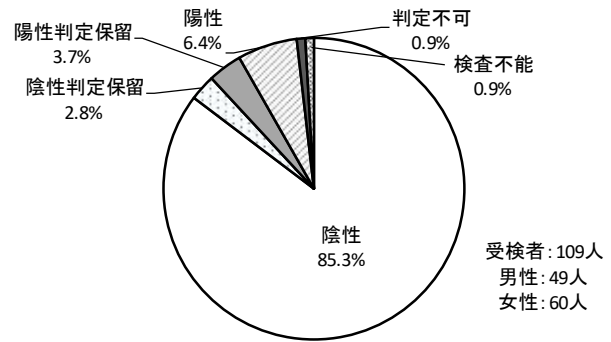


図4 T-スポット検査判定結果(全体)

(6) 初発患者の検出菌数から、QFT-Plus 検査結果を比較検討した。なお、未記入の21人は集計から除外した(図3)。

初発患者の検出菌数別の陽性率は、-が6.2%、±が7.7%、1+が8.1%、2+が9.4%、3+が6.9%であった。2+の陽性率が最も高く、前年と同様の傾向であった。

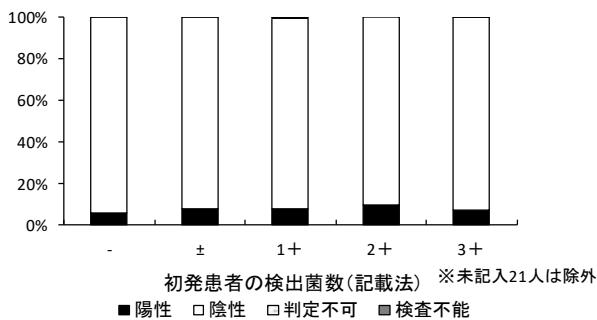


図3 初発患者の検出菌数別判定結果(QFT-Plus検査)

2 T-スポット検査の実施状況

- 2019年1月から12月に県内の各保健所から依頼があったT-スポット検査の受検者は109人で、前年の受検者数(237人)の46%程度に留まった。受験者の性別の内訳は、男性49人(45.0%)、女性60人(55.0%)であった。
- 全体の判定結果は、陽性7人(6.4%)、陽性・判定保留4人(3.7%)、陰性・判定保留3人(2.8%)、陰性93人(85.3%)、判定不可(陰性コントロール高値)1人(0.9%)、検査不能(細胞数不足)1人(0.9%)であった(図4)。

3 QFT-3G 又は QFT-Plus 検査結果と T-スポット検査結果との比較検討(表6)

- T-スポット検査受検者109人のうち、初回にQFT-3G検査を実施していた者は48人、QFT-Plus検査を実施していた者は3人だった。
- 初回にQFT-3G検査を実施した48人の検査結果は、陽性1人、判定保留42人、陰性2人、判定不可3人であった。初回にQFT-Plus検査を実施した3人の検査結果は、すべて判定不可であった。
- QFT-3G検査結果が陽性であった1人のT-スポット検査の結果は、同様に陽性であった。
- QFT-3G検査結果が判定保留であった42人のT-スポット検査の結果は、陽性5人、陽性・判定保留1人、陰性・判定保留1人、陰性34人、判定不可1人で、81.0%が陰性であった。
- QFT-3G検査結果が陰性であった2人のT-スポット検査の結果は、陰性1人、検査不能1人であった。
- QFT-3G検査結果が判定不可であった3人のT-スポット検査の結果は、陽性1人、陰性2人であった。また、QFT-Plus検査が判定不可であった3人のT-スポット検査の結果は、陰性・判定保留1人、陰性2人であった。

表6 QFT検査結果とT-スポット検査結果との比較(人)

QFT検査結果	T-スポット検査結果	T-スポット検査結果						合計
		陽性	陽性・判定保留	陰性・判定保留	陰性	判定不可	検査不能	
QFT-3G 検査結果	陽性	1	0	0	0	0	0	1
	判定保留	5	1	1	34	1	0	42
	陰性	0	0	0	1	0	1	2
	判定不可	1	0	0	2	0	0	3
QFT-Plus 検査結果	判定不可	0	0	1	2	0	0	3
合計		7	1	2	39	1	1	51

表7 QFT-3G検査結果とT-スポット検査結果の経時的変化

No	最終暴露年月日	QFT-3G検査年月日	QFT-3G検査結果(IU/mL)	T-スポット検査年月日	T-スポット結果(スポット数 <sup>※</sup> )
1	2018年9月	2018年11月26日	判定保留(0.20)	2019年1月9日	陽性(11)
2	2018年9月27日	2019年1月9日	判定保留(0.14)	2019年2月25日	陽性(9)
3	2018年11月	2019年2月6日	判定保留(0.16)	2019年2月25日	陽性(8)
4	2018年12月7日	2019年3月11日	判定保留(0.33)	2019年3月26日	陽性(12)
5	2018年12月29日	2019年3月14日	判定保留(0.26)	2019年4月17日	陽性(9)

※特異抗原の反応値の高い方

## 考察

### 1 QFT-3G 検査と QFT-Plus 検査の比較

QFT-Plus 検査は QFT-3G 検査に比べ、高齢者や免疫疾患のある受検者に対し、より高感度に検査できる試薬として期待されている。その一方で、判定基準から判定保留がなくなり、従来の判定保留域 (0.1~0.35 IU/mL 未満) である測定値はすべて陰性と判定されることとなった<sup>4)</sup>。このことから、今後 QFT-Plus 検査結果の解釈やその後の対応について現場での混乱が想定される。

2019年に実施した QFT-Plus 検査全体の判定結果は、陽性7.7%、陰性92.0%であった。一方、2018年に実施した QFT-3G 検査は、陽性8.0%、判定保留6.9%、陰性84.8%であった<sup>3)</sup>。それぞれの陽性率はほぼ同程度であったが、陰性率については、2018年に比べて2019年の陰性率が上昇した。昆らは、QFT-3G から QFT-Plus への検査方法の変更による影響についての検討の中で、QFT-3G と QFT-Plus の IFN- $\gamma$  値の高い相関性を示している<sup>5)</sup>。当所で2018年に実施した QFT-3G 検査の陰性と判定保留を合計した割合 (91.7%) と、2019年の陰性率 (92.0%) がほぼ同程度であることから、従来の判定保留の測定値が、QFT-3G と同様に QFT-Plus でも得られ、陰性と判定されたため、陰性率が上昇したと考えられた。

### 2 QFT-3G 又は Plus 検査と T-スポット検査の比較

QFT-3G 検査で判定保留と判定された42人のうち、その後実施した T-スポット検査で5人が陽転していた。これら5人の最終暴露日、QFT-3G および T-スポットの検査日、検査結果を表7に示した。5人の QFT-3G 検査日は最終暴露日から2~3か月以上経過していたことから、QFT-3G 検査陽転までの期間は十分あったと考えられるため、検査の時期による違いであるのかは判断できなかった。

QFT-3G 検査で判定保留とされていた測定値が、QFT-Plus 検査ではほとんど陰性と判定されることから、2018年に比べ高い陰性率が得られた。QFT-3G 検査で判定保留であった受検者のうち、その後の T-スポット検査で陽転した受検者がおり、これは2018年の報告<sup>3)</sup>でも同様である。このことから、QFT-Plus 検査で陰性と判定された受検者の中に、今後陽転する受検者がいる可能性がある。著者らは、QFT-3G 検査で判定保留と判定された後、T-スポット検査で陽転した受検者について検討し、QFT-Plus 検査では従来の判定保留域はすべて陰性と判定されるため、再検査等の検討の機会が失われ、感染・発病のリスクがある受検者を見落としてしまう危険性があると報告している<sup>6)</sup>。

今後は、判定結果が陰性であっても測定値が従来の判定保留の範囲にある場合は、集団の陽性率や初発患者への曝露状況など、個々の感染・発病リスクを考慮したより慎重な総合的判断が重要であると考えられる。

## おわりに

IGRA 検査の実施状況について報告した。2019年4月から導入した QFT-Plus 検査は実施した検査数が少なく、未だ知見に乏しいことから、今後も継続してデータの蓄積、解析を行い、保健所の接触者検診における IGRA 検査法の選択や、結果の判断の一助としたい。

## 文献

- 1) 日本結核病学会予防委員会：インターフェロ $\gamma$ 遊離試験使用指針。結核，89，717-725，2014
- 2) 日本結核病学会：結核菌検査指針2007。29-30，財団法人結核予防会，東京，2007
- 3) 石井明日菜，石澤文菜，濱本紀子，他：埼玉県における IGRA 検査の実施状況 (2018年)。埼玉県衛生研究所報，53，72-74，2019
- 4) Jung-Yien Chien, Hsiu-Tzy Chiang, Min-Chi Lu et al: QuantiFERON-TB Gold Plus Is a More Sensitive Screening Tool Than QuantiFERON-TB Gold In-Tube for Latent Tuberculosis Infection Among Older Adults in Long-Term Care Facilities. Journal of Clinical Microbiology, 56, e00427-18, 2018
- 5) 昆美也子，猪又明日香，青木順子，他：結核接触者検診における QuantiFERON<sup>®</sup>TB ゴールドプラス導入にむけた検討。結核，95，9-12，2020
- 6) 石井明日菜，濱本紀子，福島浩一，他：クオンティフェロン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>.TB 検査結果からの一考察。結核，94，367-371，2019