



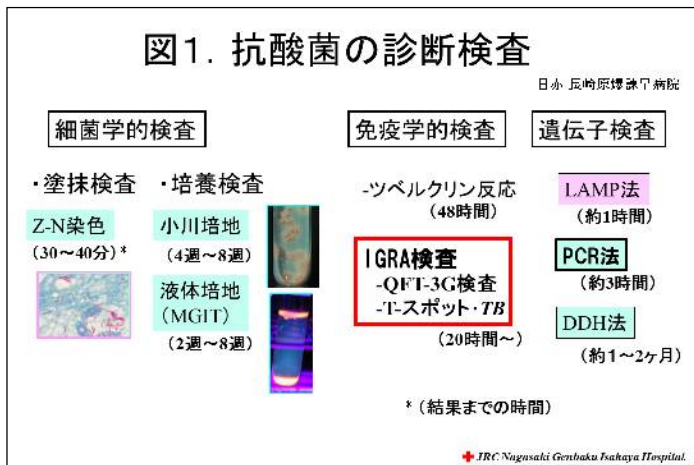
2017年8月9日放送

「結核診療における QFT-3G と T-スポット」

日本赤十字社長崎原爆諫早病院 副院長
福島 喜代康

はじめに

2015年の本邦の新登録結核患者は18,820人で、前年より1,335人減少しました。新登録結核患者数も人口10万対14.4と減少傾向にありますが、本邦の結核では高齢者結核が多いのが特徴です。結核診療における主な検査法を示します(図1)。従来の細菌学的な抗酸菌の塗抹・培養法や核酸増幅による遺伝子検査法だけでなく、新しい免疫学的検査法であるインターフェロン- γ (IFN- γ) 遊離検査、IFN- γ releasing assay;すなわちIGRAがあります。このIGRA検査には、本邦では現在、QFT TB-ゴールド検査(QFT-3Gと略します)およびT-スポット・TB検査



(T-SPOT と略します) の2つが市販されています。共に活動性肺結核や潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection; LTBI と略します。) の診断に用いられ保険適応であり、臨床応用されています。

結核の罹患率において、本邦は中蔓延国であり、さらなる結核罹患率の減少のためにLTBIの早期発見、早期治療も重要となります。このLTBIとは、明らかな臨床的所見も細菌学的所見もなく、さらにX線画像上でも結核を疑う所見はないのですが、結核菌が感染していること自体が潜在的な疾患であるという新しい疾患概念です。このLTBIの診断に必須の検査としてIGRAがあります。

QFT-3Gは結核菌感染によって分化したメモリーT細胞とマクロファージを含む全血を検体として、結核特異抗原で刺激することによりメモリーT細胞から産生放出されたIFN- γ 量をELISA法により定量する方法です。一方、T-SPOTは採血後に分画したリンパ球を用いて、結核特異抗原で刺激することによりIFN- γ 産生細胞数をELISPOT法により定量する検査法です。基本的な測定原理は、よく似ていますが、まったく別の検査法です。また、いずれのIGRA検査も、診察または画像診断等により結核感染が強く疑われる患者を対象として検査した場合のみ保険診療が算定（結核菌特異的IFN- γ 産生能630点）できますが、同時の検査は保険では認められていません。

QFT-3Gについて

QFT-3Gの判定は、IFN- γ の産生量が0.1IU/mL未満を陰性、0.35IU/mL以上を陽性として結核感染を疑い、その中間は判定保留となります（表1）。この判定保留は本邦だけの判定基準であり、米国などでは設定されていません。

まず、QFT-3Gの特異度は98.8%で、感度は92.6%と高くなっ

ています。QFT-3Gの3種類の結核菌特異抗原（ESAT-6、CFP-10、TB7.7）は、非結核性抗酸菌の中では *kansasii* 菌、*szulgai* 菌、および *marinum* 菌を除くほとんどの非結核性抗酸菌およびすべてのBCG株には存在しないため、BCG接種の影響を受けずに結核感染の診断や非結核性抗酸菌感染との鑑別に用いることができます。従来のツベルクリン反応検査よりも、活動性結核の補助診断として臨床的に有用です。

T-SPOTについて

T-SPOT検査の結果のスポット数の判定は、米国と欧州は若干異なっています（表2）。本邦では、欧州に準じて添付文書では6スポット以上が陽性としていますが、実際の臨床検査では、米国と同様に、最大値が8スポット以上を「陽性」、4スポット以下の場合を「陰性」、5～7

表1. QFT[®] TB-ゴールド[®] (QFT-3G)の判定

陽性コントロール測定値M	QFT測定値A	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	感染のリスクの度合いを考慮し、総合的に判断する
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、判定は行わない

(単位はいずれもIU/ml)
 各検体の測定値は、結核抗原血漿(A)と陽性コントロール血漿(M)のIFN-濃度(IU/mL)から、それぞれ陰性コントロール血漿(N)のIFN-濃度(IU/mL)を減じて求め、これらの測定値により判定基準が定められている。
 測定値A(IU/mL) = IFN- (A) - IFN- (N)
 測定値M(IU/mL) = IFN- (M) - IFN- (N)

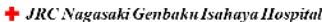

(日本結核病学会予防委員会:クオンファイノン[®]TR-ゴールドの使用指針Kikkaku 2011.8p.339-341より引用)


表2. T-SPOTの判定基準

	パネルA: ESAT-6またはパネルB: CFP-10のスポット数が多い方の値				
	4以下	5	6	7	8以上
日本	陰性	判定保留 (陰性)	判定保留 (陽性)	判定保留 (陽性)	陽性
米国	陰性	判定保留	判定保留	判定保留	陽性
欧州	陰性	陰性 (判定保留)	陽性 (判定保留)	陽性 (判定保留)	陽性

* 判定不可: 陰性コントロールのスポット数が11以上もしくは陽性コントロールのスポット数が20未満となる場合



の場合を「判定保留」として用いていることが多いようです。判定保留にも陽性に近い陽性判定保留（スポット 6、7）と陰性に近い陰性判定保留（スポット 5）があります。また、QFT 検査と同様に、T-SPOT が陽性の場合に、過去の感染によるものか、最近の感染なのかの区別はできません。

判定保留の考え方について（表 3）

両 IGRA 検査の判定保留の考え方が異なっておりますのでご注意ください。

まず、QFT-3G での判定保留は基本的に“陰性”です。

例えば、1. 陽性と判定する場合：結核感染率が高いと推定される対象群

（例：接触者検診で QFT 陽性率 15%以上あるいは陽性者数が 8 名以上であった集団）

2. 経過観察が必要な場合（被検者が高リスクでない場合：1ヶ月後再測定、接触者健診の場合：3ヶ月および/あるいは6ヶ月後の再測定）

3. 陰性と判定する場合：結核感染率が低いと推定される対象群
（例：医療従事者の定期健診等）

次に、T-SPOT での判定保留は基本的に“再検査”です。

T-SPOT の判定結果が「判定保留」となった場合、「陽性」または「陰性」の判定結果自体は有効ですが、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、「判定保留」の場合には再検査が推奨されています。

QFT-3G と T-SPOT の比較試験について（図 2）

私たちは、活動性結核患者での QFT-3G と T-SPOT の直接比較試験を行ってみました。その結果を示します（図 2）。活動性肺結核 85 例での T-SPOT、QFT-3G の直接比較では、外注検査での T-SPOT の陽性は 60 例 70.6%で、QFT-3G の陽性は 75 例 88.2%で

表 3. IGRA検査の「判定保留」の考え方

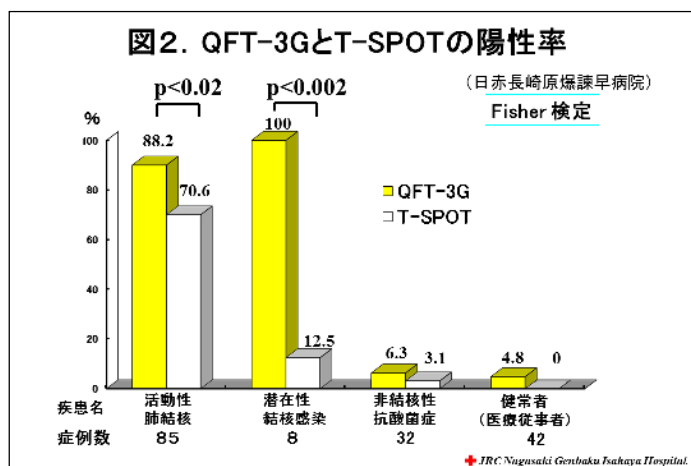
● **QFT-3Gでの判定保留は基本的に“陰性”である**
感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きより(改訂第5版2014年3月)

1. 陽性と判定する場合：結核感染率が高いと推定される対象群
（例：接触者検診でQFT陽性率15%以上あるいは陽性者数が8名以上であった集団）
2. 経過観察が必要な場合（被検者が高リスクでない場合：1ヶ月後再測定、接触者健診の場合：3ヶ月および/あるいは6ヶ月後の再測定）
3. 陰性と判定する場合：結核感染率が低いと推定される対象群
（例：医療従事者の定期健診等）

● **T-SPOTでの判定保留は基本的に“再検査”である**
インターフェロンγ遊離試験使用指針2014年5月日本結核学会予防委員会より

結果が「判定保留」となった場合、「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、「判定保留」の場合には再検査を推奨。

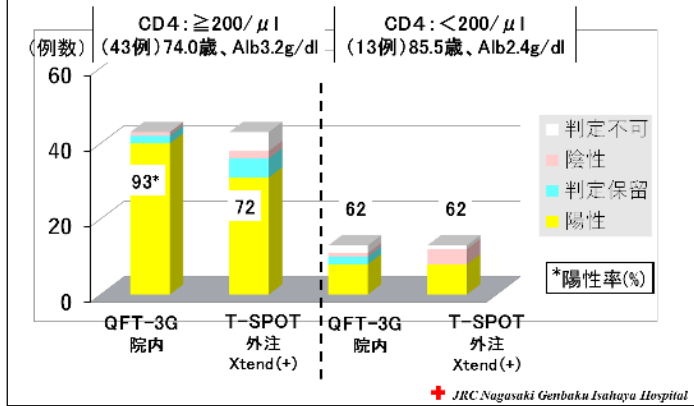
+ JRC Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital



した。陽性率は QFT-3G が T-SPOT より有意に高かったのです。P 値は 0.02 未満で統計学的有意差がありました。

また、活動性肺結核 56 例について末梢血の CD4 値を測定して検討しました。その結果、(図 3) 末梢血 CD4 の値が 200 以上の正常免疫状態 43 例では、やはり、QFT-3G が T-SPOT より高い陽性率でした。一方、CD4 値が 200 未満の免疫不全の状態 13 例での陽性率は、QFT-3G と T-SPOT の陽性率はともに 8 例 (61.5%) と同じでした。

図3. 活動性肺結核56例でのCD4値別のIGRAの比較



以上より、活動性肺結核の診断における IGRA の第一選択としては QFT-3G となります。なお、外注検査 T-SPOT の陽性率が低い原因としては、血液の検査までの時間の長さ、血液検体の温度管理、T-cell Xtend の使用などが考えられます。

一方、LTBI においては、診断の Gold Standard がないためどちらが優れているかの判断は難しいのですが、当院では、結核菌の濃厚感染曝露があり、IGRA (QFT-3G) が陽性で、かつ低線量薄層胸部 CT 検査で結核の所見がない症例として診断しています。

接触者検診で発見された LTBI の 8 例では、QFT-3G 陽性 8 例でしたが、T-SPOT 陽性は 1 例だけでした。LTBI の診断において、T-SPOT の有用性は、今後詳細に検討する必要があります。しかし、今回の我々のデータでは QFT-3G の陽性率が有意に高いので、LTBI の診断では、QFT-3G 検査をまず、第一に施行することが勧められます。

結核感染から発症、進展の臨床的免疫学的所見

最後に、結核感染から発症、進展の臨床的免疫学的所見に関する私案を示します (表 4)。結核菌に曝露された後、まず IGRA 検査 (QFT-3G や T-SPOT) だけが陽性となり、LTBI と診断されます。その後、胸部 CT で胸膜直下に小粒状影、結節影の集簇が出現し、胸部 X 線ではまだ陰影は認めません。この状態を初期結核と考えます。その後、進行すると、胸部 X 線でも陰影が出てきます。発熱や咳、痰な

表4. 結核感染から発症、進展の臨床的免疫学的所見(私案)

感染状態 検査所見など	結核菌感染後 非発病	活動性結核	
	I.TBI 潜在性結核感染	初期	進展期
IGRA (QFT-3G, T-スポット)	+	+	+
症状(咳、痰、発熱など) 喀痰塗抹培養検査	-	-	-/+
胸部レントゲン所見 薄層胸部 CT 所見	-	-	+
感染性	-	-	-/+
治療 薬剤:治療期間	外来 INH: 6ヶ月	外来 HRZS(E): 6ヶ月 HRZ(E): 9ヶ月	外来/入院 HRZS(E): 6ヶ月 HRZ(E): 9ヶ月

*陽性率(%)

+ JRC Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital

ど臨床症状も出てきて、進展型結核となります。

結核診療では、IGRA 検査（QFT や T-SPOT）だけでなく、臨床的に患者の基礎疾患や結核菌曝露状況などの背景や喀痰検査および低線量薄層胸部 CT 検査も含めて総合的な診断が必要であり、結核診療では、結核の病態・進展の理解が重要であることを強調しておきたいと思います。