

# インターフェロン $\gamma$ 遊離試験を用いた 結核感染対策

## —IGRAを用いた結核感染対策—

### Tuberculosis infection control by using interferon- $\gamma$ release assay —TB infection control by using IGRA—

西村 知泰\*      森 正明\*

慶應保健研究, 32(1), 113-117, 2014

**要旨：**未だ、日本は結核（症）の中蔓延国であり、多数の人が同じ空間を共有する学校、医療施設での空気感染による結核集団感染が少なくない。そのため、学校、医療施設における感染症対策の中でも、特に結核感染対策は重要視されている。結核菌感染者の多くは、体内に持続生残菌を持ちながら発病しない状態である潜在性結核感染症（LTBI）になるが、近年、結核の根絶戦略の一環として、活動性結核だけでなく、LTBIの治療も積極的に行われるようになってきた。学校、医療施設の結核感染予防において、LTBIの早期発見・早期治療が重要であり、LTBIの診断に用いられる免疫学的検査法としては、ツベルクリン皮内反応より診断精度、利便性が高いインターフェロン $\gamma$ 遊離試験（IGRA）が、近年広く使用されるようになった。しかし、IGRAは判定結果の再現性の問題等が指摘されており、結核感染対策を行うべき対象集団の特徴、結核感染率等を考慮しながら、IGRAの判定結果を慎重に解釈し、LTBI診断を行うことで、より適切な結核感染対策を取ることが可能になる。

**keywords：**インターフェロン $\gamma$ 遊離試験、潜在性結核感染症

Interferon- $\gamma$  release assay (IGRA), latent tuberculosis infection (LTBI)

## はじめに

日本の2012年の新規結核患者数は21283人、結核罹患率は人口10万人対16.7と欧米諸国の3～5倍と依然高めで<sup>1)</sup>、未だ、日本は結核（症）の中蔓延国である。結核は空気感染（飛沫核感染）することから、多数の人が同じ空間を共有する家庭、学校、医療施設等での感染の危険性が高い。日本国内の集団感染の報告は年間40件近く報告されており、2012年には学校

で3件、医療施設で9件の結核集団感染が報告されている<sup>2)</sup>。結核の集団感染を防ぐという観点から、学校、医療施設における感染症対策の中でも、特に結核感染対策は重要である。インターフェロン $\gamma$ 遊離試験（interferon- $\gamma$  release assay: IGRA）は結核感染者の早期発見に欠かせず、学校、医療施設における結核感染対策において重要な検査である。本稿では、IGRAの原理、有用性、問題点に関して述べる。

\*慶應義塾大学保健管理センター

（著者連絡先）西村 知泰 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

## 潜在性結核感染症

結核菌は空気感染（飛沫核感染）により、肺に侵入し感染が成立するが、感染者の多くは、感染巣で結核菌の増殖が封じ込められ、結核菌が持続生残菌（persister）となりすぐには結核を発病しない状態に陥る。これを潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）と呼ぶ。近年、結核の根絶戦略の一環として、活動性結核だけでなくLTBIの治療も積極的に行われるようになってきている。LTBI治療は原則として、イソニアジドの6カ月または9カ月の内服である。LTBIは、症状もなく、胸部X線検査上も異常がなく、感染症診断の基本である臨床検体からの起病菌の検出も困難である。そこで、結核菌が感染することにより成立した結核菌に対する細胞性免疫の有無で結核感染を判断する免疫学的検査法がLTBI診断に有用となる。100年以上、結核感染の免疫学的検査法としてツベルクリン皮内反応（ツ反）が広く行われてきた。しかし、ツ反は、環境菌である非結核性抗酸菌やBacillus Calmette-Guérin (BCG)との交差反応に伴う偽陽性率が高く、特に日本では小児期にBCG接種が実施されているため診断精度が低い、検査受診が最低2回必要、結果判定の皮疹測定に熟練を要する等の問題点があった。

1995年、BCGには存在せず結核菌に存在する特異的な抗原early secreted antigenic target-6 kDa protein (ESAT-6)が、1998年に10kDa culture filtrate protein (CFP-10)が発見された。体内に侵入した結核菌はマクロファージに貪食され、Tリンパ球に対して貪食された結核菌の抗原が提示され、Tリンパ球が感作される（結核菌に対する細胞性免疫の成立）。結核感染者の血液中の結核菌に感作されたTリンパ球（エフェクターTリンパ球）は、結核菌特異抗原ESAT-6、CFP-10による刺激でインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )を産生する。この現象を利用した結核診断検査がIGRAである。IGRAは、BCG接種歴や非結核性抗酸菌感

染の影響を受けることがないため、診断精度が高いことが確認され<sup>3)</sup>、検査受診も1回で済むことから、現在、LTBIの診断に広く利用されている。

## クオンティフェロン<sup>®</sup> TBゴールドとT-スポット<sup>®</sup>. TB

IGRAにはクオンティフェロン<sup>®</sup> TBゴールド (QFT) とT-スポット<sup>®</sup>. TB (T-SPOT) の2種類の検査法がある。日本では、平成18年にQFTが保険適用となり、平成24年にはT-SPOTも保険適用となったため、現在は両者が普及している。QFTとT-SPOTの特徴を表1に、判定基準を表2にまとめた。QFTは結核菌特異抗原で刺激したTリンパ球から産生されるIFN- $\gamma$ 量をELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法で測定する検査であり、T-SPOTは、結核菌特異抗原で刺激した際に反応しIFN- $\gamma$ を産生するTリンパ球の数をELISPOT (enzyme-linked immunosorbent spot assay) 法で測定する検査である。米国疾病予防管理センターによれば、結核感染診断の感度は、QFTが83%、T-SPOTが90%、ツ反が89%、特異度は、QFTが99%、T-SPOTが88%、ツ反が85%であった<sup>6)</sup>。QFTとT-SPOTは同じIGRAではあるが、検査方法、結果の判定方法が大きく異なるため、結核感染の診断精度が異なる可能性がある。K大学の医療系学部1年生にQFTを施行し判定保留または判定不可者に対して、再検査としてQFTとT-SPOTを施行したところ、QFTとT-SPOTの検査結果は完全には一致しなかった（表3）。しかし、QFTとT-SPOTの結核感染診断精度の比較検討も現時点では限られた報告しかないため、今後も更なる検討が必要である。

## 学校、医療施設内結核感染対策におけるインターフェロン $\gamma$ 遊離試験の使用

医療関係者は、結核菌に曝露する機会が多い

表1 クオンティフェロン®TB ゴールドと T-スポット®. TB の比較

	クオンティフェロン®TB ゴールド (QFT)	T-スポット®. TB (T-SPOT)
検体	全血	末梢血単核球
抗原	ESAT-6, CFP-10, TB7.7	ESAT-6, CFP-10
培養までの時間	16時間以内	32時間以内
培養時間	16-24時間	16-20時間
測定方法	ELISA 法 (血漿中 IFN- $\gamma$ 濃度)	ELISPOT 法 (IFN- $\gamma$ 産生細胞数)
保険点数	630点	630点
長所	採血後の手間がかからない	免疫能の影響が少ない
短所	採血の手間がかかる	採血後の手間がかかる

(文献4), 5), 6) より作成)

表2 インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験の結果判定

クオンティフェロン®TB ゴールド (QFT) の結果判定

1. 結果の計算

測定値 A (IU/ml) = IFN- $\gamma$  A - IFN- $\gamma$  N

測定値 M (IU/ml) = IFN- $\gamma$  A - IFN- $\gamma$  N

IFN- $\gamma$  A : 結核菌抗原血漿の IFN- $\gamma$  濃度 (IU/ml)

IFN- $\gamma$  M : 陽性コントロール血漿の IFN- $\gamma$  濃度 (IU/ml)

IFN- $\gamma$  N : 陰性コントロール血漿の IFN- $\gamma$  濃度 (IU/ml)

2. 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。

T-スポット®. TB (T-SPOT) の結果判定

1. 結果の計算

(1) = 陰性コントロールのスポット数

(2) = 陽性コントロールのスポット数

(3) = ESAT-6 刺激 (パネル A) のスポット数 - 陰性コントロールのスポット数

(4) = CFP-10 刺激 (パネル B) のスポット数 - 陰性コントロールのスポット数

2. 結果の解釈

(1)	(2)	(3) または (4)	結果	解釈
10 以下	不問	6 以上	陽性	結核感染を疑う。
10 以下	不問	5 以下	陰性	結核感染していない。
11 以上	不問	不問	判定不可	免疫不全等が考えられるので，判定を行わない。
10 以下	20 未満	5 未満		

\* (3) または (4) の最大値が 5, 6, 7 の場合，「判定保留」と考え，再検査が推奨される。

(文献4), 5) より作成)

ため、結核発症の危険性が高いことはよく知られている。医療関係者の結核感染予防においては、結核菌感染者の早期発見が大切であり、健康診断を中心とした医療関係者の健康管理が重要になる。定期健康診断の胸部X線検査は、活動性肺結核の早期発見に有用な検査であり、確実に実施されなければならない。更に、LTBIを見出すために、IGRAを用いた結核感染診断を行う。IGRAを追加すべき健康診断としては、雇入時健康診断、結核患者と接触あるいは結核菌曝露の可能性が高い部署の職員の定期健康診断、医療系学部実習前の学生健康診断が挙げられる。健康診断のIGRAで陽性であった者に対して、内科診察・胸部画像検査を行い、活動性結核は否定的で、最近（2年以内）結核菌に感染したと思われる場合はLTBI治療対象者と判断される<sup>7)</sup>。

学校あるいは医療施設内で結核の発病が見られた場合は、発病者の感染性を判断し、迅速に感染拡大防止を図らなければならない。感染症法12条に基づき、直ちに最寄りの保健所に発生届を提出し、保健所の指導の下、接触者の健康診断（接触者健診）を行う。接触者に対して、接触直後（その感染源からの感染でIGRAが陽転する前の時期）にベースラインとなるIGRAを行い、接触8～12週後に再度IGRAを施行し、陰性から陽性に変化した（陽転化した）接触者は、今回の接触で結核菌に感染したと考え、活動性結核かLTBIかを鑑別し、それらに

準じた治療を行う<sup>7)</sup>。

## インターフェロン $\gamma$ 遊離試験の問題点

ツ反より診断精度の高いIGRAであるが、被験者の免疫応答を利用した検査であるため、いくつかの問題点も指摘されている。K大学の医療系学部1年生にQFT（1回目）を施行し判定保留または判定不可者に対して、QFT（2回目）を再検査したところ、1回目と2回目のQFT検査結果は完全には一致しなかった（表3）。IGRAは検査結果の再現性に問題があり、これは、採血してから検査のために検体を処理する時間や被験者のリンパ球を結核菌特異抗原で刺激する時間が検査毎に変動してしまうと、被験者の免疫応答も変動し、測定値も変動し、最終的に結核感染の判定結果も変わってしまうことが原因の一つとして考えられる<sup>8)</sup>。被験者の免疫能によってIGRAの診断精度は左右され、例えば、HIV感染者の場合、非HIV感染者よりも判定不可になることが多く、感度・特異度が低下することが報告されている<sup>9)</sup>。また、IGRAの被験者集団の感染率が低いと検査結果の陽性的中率が下がる<sup>10)</sup>、小児（特に乳幼児）は免疫応答が十分でないため、IGRAの感度が低いといった問題が報告されている<sup>11)</sup>。

## おわりに

小児期にBCG接種を行っている日本において、IGRAの登場により、結核感染診断の精度、

表3 クォンティフェロン<sup>®</sup>TBゴールド判定保留または判定不可者の  
インターフェロン- $\gamma$ 試験再検査

年齢	性別	初回検査	再検査	
		QFT	QFT	T-SPOT
26歳	男性	判定保留	陰性	陰性
20歳	女性	判定保留	判定不可	陰性
19歳	女性	判定保留	判定保留	判定保留
19歳	女性	判定保留	陽性	陰性
19歳	男性	判定不可	判定不可	陰性

QFT：クォンティフェロン<sup>®</sup>TBゴールド  
T-SPOT：T-スポット<sup>®</sup>. TB

利便性は大きく向上した。しかし、IGRA に関しては様々な問題点があるため、結核感染対策を行うべき対象集団の特徴、結核感染率等を考慮しながら、IGRA の判定結果を慎重に解釈し、LTBI 診断をすることが結核感染対策を行う上で重要である。

11) 徳永修, 宮野前健. 小児へのQFT等の適用とその課題. 結核 2010; 85: 21-23.

## 文献

- 1) 平成24年結核登録者情報調査年報集計結果. 厚生労働省. 2013.
- 2) 結核集団感染事例一覧. 厚生労働省健康局報告. 2013.
- 3) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 59-64.
- 4) インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験キット クォンティフェロン<sup>®</sup> TBゴールド添付文書（第6版）. 日本ビーシージー製造株式会社：2013年9月.
- 5) インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験キット T-スポット<sup>®</sup>. TB添付文書（第3版）. オックスフォード・イムノテック株式会社：2013年8月.
- 6) Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection-united states, 2010. MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports/Centers for Disease Control 2010; 59: 1-25.
- 7) 森正明, 高山昌子, 齋藤圭美, 他・慶應義塾の医療関係者に対する結核対策マニュアルの改訂—QuantiFERON-TB検査事後措置の変更—. 慶應保健研究. 2010; 28: 75-80.
- 8) Gaur RL, Pai M, Banaei N. Impact of blood volume, tube shaking, and incubation time on reproducibility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay. J. Clin. Microbiol 2013; 51: 3521-6.
- 9) Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low-and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. J. Infect. Dis 2011; 204 suppl 4: s1120-1129.
- 10) Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12: 1352-1364.