

## 結核菌感染診断のための QuantiFERON®-TB Gold 使用のガイドライン（抄訳）

Mazurek GH, LoBue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A: Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold Test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR 54 (RR15): 49-55, 2005

以下は米国 CDC が 2005 年 12 月に発表した表記文書の抄訳である。QuantiFERON®-TB Gold は日本では QuantiFERON®-TB 第二世代として本年 1 月から健保承認された技術である。結核の蔓延が日本の 4 分の 1 以下、BCG 接種がほとんど行われていないといった、本検査利用の米国における状況の違いには十分留意する必要があるが、日本でも十分参考になると思われる。原文は [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a4.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a4.htm) からダウンロードできる。なお、このガイドライン策定にあたっては、治験実施や試用の経験が豊富な結核研究所抗酸菌レファレンスセンター原田科長（免疫検査科）、樋口科長代理（同）らが CDC に招聘されて知見や見解を提供し、重要な貢献を果たした。（結核研究所 森 亨）

### 背景

米国食品医薬局は 2005 年 5 月 2 日に QuantiFERON®-TB Gold（以下 QFT-G）を承認した。これはインターフェロン 放出試験（Interferon release assay, IGRA）によるものとしては米国では QuantiFERON®-TB（いわゆる QFT 第一世代、QFT）に続くものである。QFT は潜在結核感染（以下 LTBI）診断の補助として承認されたが、QFT-G は LTBI と結核の診断補助として承認された。これにより QFT は商業的にはもはや入手不可である。

2001 年に QFT が承認されるまではツベルクリン皮膚反応検査（以下 TST）が LTBI 診断の唯一の試験であった。今回の QFT-G は QFT に代わるものである。その結果は検査実施後 24 時間以内に判明し、再受診の必要はないが、TST では注射後 48～72 時間後に判定のために再度受診の必要がある。検査室での検査として、QFT-G は TST の

注射や判定に伴う主観的なバイアスや誤差はない。しかし、QFT-G では血液の採取・搬送、アッセイ、成績の解釈などのエラーによっては精度が低下することがあり得る。結果の解釈における不確実さについていえば、TST 同様、測定値が規定のカットオフに近づくと測定値の再現性は低くなる。陰性対照におけるインターフェロンの放出量がある程度以上になると、陰性の判定ができなくなる。

TST と QFT、QFT-G はお互いに異なる免疫学的な応答に基づいており、感度、特異度のレベルも異なる。TST は生体の遅延型過敏性（Ⅳ型）を評価するものであるが、QFT、QFT-G は試験管内でインターフェロン 放出を定量する。QFT および TST は PPD という多価抗原混合物への応答をみるが、QFT-G は PPD の中に含まれる 2 つの特異抗原蛋白に類似する合成ペプチドの混合体への応答を見る。LTBI のリスクの高

い人々における TST と QFT の一致性は QFT の承認を促進したが、QFT-G を発病リスクの高い人に用いた成績はまだ発表されていない。しかし TST と QFT-G の間の相関は TST と QFT の間よりも低いであろうことは、QFT-G では使う抗原の種類が PPD よりも少なく、特異性が高いものであるということから見当はつく。QFT-G は以前の BCG 接種の影響は受けず、また非結核性抗酸菌感染の影響も受けにくいと考えられる。TST は常にこれらの要因に左右される。QFT-G は被験者を抗原に曝露しないから、既往性反応つまりブースター現象を起こさない。TST のための PPD の注射は、第一義的には BCG 接種を受けた人、非結核性抗酸菌感染を受けた人においてはその後の TST 応答を刺激する。TST と比較して QFT-G は以前の TST によるブースターにはより影響されにくい。

QFT-G はじめ結核菌感染のための他の検査も、LTBI や培養陰性の結核の絶対基準がないことによってその精度の評価は困難である。これについては部分的には 健常者の反応（特異度を反映）や 結核患者の反応（感度を反映）で、さらに TST とのパフォーマンスの違いに関連する要因の検討などによって対処できよう。の欠点は未確認の既感染者が混在している可能性があることである（特異度は過小評価される）。より大きな欠点は TST と他の方法とでは LTBI の診断に関してパフォーマンスが違ふことで、例えば結核患者は発病に際して INF 放出が低下することがある。両者の比較に際しては、抗原の違いや結果解釈におけるリスク程度に応じたカットオフの使い分け、といったことに注意する必要がある。

る。

～ をもちいた研究が以下のように発表されている。

Mori ら：感度 89.0%、特異度 98.1%；ただし用いた方法は FDA 承認のものと多少違う。

Kang ら：韓国医学生で特異度 96%（TST では 49%）、患者における感度は 81%（同 78%）。

Ferrara ら：病院患者で感度 67%（TST では 33%）、QFT-G 判定保留例が TST 陰性患者の 21%に見られ、これらは免疫抑制状態にあると考えられた。

他の研究では抗原や検査方法が様々で、QFT-G のパフォーマンスはよく分からない。デンマークにおける接触者調査では ESAT-6、CFP-10 の組み替え蛋白が用いられた。ここでは IGRA は BCG 未接種者では TST とよく一致し、既接種者では IGRA 所見は未接種者と一致していた。

#### QFT-G の適用条件

ESAT-6、CDF-10 蛋白類似ペプチド混合物を用いた方法を承認する。医療及び公衆衛生的観点から結核症および潜在結核における結核菌感染を診断するのに適用となる。結核症および感染が何らかの方法で診断されとしても、最善の方法は地域の結核対策と協調することである。

#### QFT-G の実施方法および判定

ヘパリン血を 12 時間以内に刺激、16-24 時間インキュベートする。陰性対照として生理食塩水、また陽性対照としてマイトジェン（*Phytohemagglutinin*、PHA）に対する応答も同時に測定する。インキュベシ

オン後、インターフェロン は ELISA 法によって測定する。放出されたインターフェロン量は、抗原、PHA 刺激下での測定値から陰性対照での測定値を引き算して求める。QFT-G 測定値の計算は通常メーカーが

提供する電算ソフトで行う。本報告では試験結果の解釈についてガイドラインを記述する(表)。検査室からの報告には QFT-G の判定と同時にのおおのの標本におけるインターフェロンの測定値を含む。

表. 標本内 INF- 濃度による QFT-G 成績の判定

ESAT-6 - Nil and/or CFP-10 Nil	Nil	Mitogen - Nil	判定
0.35 かつ > Nil 値の 50%	Any	Any	陽性
<0.35	<=0.7	>=0.5	陰性
<0.35	Any	<0.5	保留
Nil 値の 50%	>0.7	Any	保留

結核感染の見込み大

結核感染の見込み小、ただし除外不可(とくに結核症に一致する所見がある、または結核発病の可能性が大きいとき)

マイトジェン応答が低いため QFT-G は解釈困難

バックグラウンド値が高すぎて解釈困難 [ 訳注：日本には適用されない.]

### 注意および制約

QFT-G のいくつかの制約は TST の場合と同様であるが、QFT-G については広範には調べられていない。結核菌感染を未治療の培養陽性の患者において検出した場合には感度は約 80% と報告されているが、特定の患者群(例えば年少の小児や免疫抑制患者)については調べられていない。

確認の方法がないので評価は難しいが、潜在結核感染に対する QFT-G の感度は TST の感度よりも低いかもしれない。結核症患者を検査することによって潜在感染診断の感度を間接的に調べる方法は、潜在感染と発病という状態の差違から見て不正確であろう。QFT-G によって潜在結核感染が発病に進展するリスクを予測できる可能性は確定していない。

QFT-G は TST 同様、LTBI と結核症を鑑別することはできない。LTBI を診断するためには結核症を医学的な評価によって除外しなければならず、そのためには結核を疑わせる症状のチェックや X 線撮影さらに必要ならば結核菌の存在に関する喀痰や他の臨床検体の検査を行う。

他のどのような診断方法とも同様、QFT-G 成績の診断的中率は対象集団の結核感染の蔓延程度に依存する。QFT-G 検査に際して、成績はつねに病歴やその他の疫学的、理学的および診断学上の所見との関連で考える必要がある。

ツ反陰性の場合と同様、QFT-G が陰性だからといって結核を疑わせる症状や徴候のある患者における結核の可能性を除外する根拠としてはならない。そのような患者においては、結核感染の確率は高くなり、そ

のような状況では QFT-G やツ反の陰性的中率は下がる。そのような患者に対する医学的評価としては病歴や理学所見、胸部 X 線撮影、細菌学的検査、HIV 感染に関する血清学的検査があり、さらに必要に応じて他の検査が行われる。

QFT-G のパフォーマンス、とくにその感度および判定保留の成績の頻度について、免疫抑制のために結核感染から発病に到るリスクの高い患者においてどうなるかは調べられていない。免疫機能の障害は HIV 感染や AIDS、また大量の副腎皮質ホルモン剤や TNF 拮抗剤、臓器移植の管理に用いる薬剤など、免疫抑制剤による治療中、また特定の血液疾患( 骨髄増殖障害、白血病、リンパ腫 ) 特定の悪性腫瘍( 頭部や頸部のがん、肺癌 ) 糖尿病、珪肺、慢性腎不全などにおいて見られる。これらの病気や治療においては TST 応答が抑えられることが知られあるいは疑われているが、同様に QFT-G アッセイにおける INF- $\gamma$  産生を低下させるかもしれない。その結果、TST 陰性の場合と同様、QFT-G が陰性なだけではそのような人における結核菌感染を否定するには十分とはいえないのである。

最近感染に曝露された人( 接触者 ) やその他の LTBI リスクの高い集団における QFT-G の使用に関する成績はあまり公表されていない。17 歳以下の小児における QFT-G のパフォーマンスについては発表された成績はない。

検査技術の通例として、陰性の成績の人でも LTBI を持っていることはありうる。成績は陰性だが LTBI の可能性が大きい人、あるいはもし結核を発病すると重症化したり、予後が不良の人においては、治療ない

し病気に関する綿密な経過観察が必要である。このような例としては 5 歳未満の小児、HIV 感染のある者、TNF 拮抗剤治療を受けようとする者( LTBI から結核発病をするリスクが増大 ) などが考えられる。

QFT-G の実用上の制約としては、採血をして一定時間以内に検査所に持ち込まなければならないことがある。血液は採取後 12 時間以内、リンパ球が生存しているうちに試験抗原とともにインキュベートしなければならない。血液を抗原とともに 16 ~ 24 時間インキュベートしたら、血漿を採取し、適正に保存するなり、そのまま ELISA で検査するなりする。幼児から 5ml の血液標本を採ることも不可能ないし受け入れがたい。

#### 検査計画における QFT-G 使用のその他の考慮及び勧告

QFT-G は、接触者健診、BCG 接種歴のある最近の入国者の健診、医療従事者の結核検診、その他の結核菌感染に関する定期健診など、TST が用いられるすべての状況で利用することができる。QFT-G は通常 TST の代わりに( TST に追加してではなく ) 用いることができる。

QFT-G の成績が陽性であれば TST 陽性のときと同じ公衆衛生的および医療的な対応が必要である。QFT-G 陽性のあとに TST で確認する理由はなにもない。QFT-G 陽性の人には症状・徴候の如何によらず LTBI の診断を下す前に結核発病の有無の確認を受ける。最低限胸部 X 線撮影を行い、結核に適合する異常の有無を調べる。その他の臨床検査は病歴( 結核への曝露歴を含む )、理学所見、胸部 X 線撮影などの結果に基づく臨床的判断による。HIV 感染が結核の疑い

やLTBI治療の緊急性を強くすることから、HIVに関するカウンセリング、検査、紹介も勧められる。結核発病が否定された後にLTBI治療を考慮する。

QFT-G 陰性の成人では大部分が結核感染の可能性はなく、それ以上の検査は不要である。ただし、感染性結核患者と最近接触した人では、TST 陰性の場合と同様に接触後 8-10 週後に再検査をする必要がある。QFT-G 陰性者に対していつ再検査をするのが最善かに関する研究は行われていない。今後情報が入手できるようになるまでは、TST で用いられるのと同じタイミングによる他ない。

「潜伏期」(アレルギー前期)の予防措置 (LTBI を想定しての治療、無差別化学予防) が、5 歳未満の幼児や感染性の特に高い患者に曝露された免疫抑制宿主に対して指示される場合には、LTBI の再検査は最終接触から 8~10 週間後に行うことが勧められる。TST にせよ、QFT-G にせよ、この潜伏期間が過ぎた後の検査で陰性の結果は、病歴、疫学的、臨床的、理学的、診断学的なあらゆる入手可能な情報 (同じ集団の接触者健診における他の人の成績も含め) を考慮に入れて解釈すべきである。潜伏期間後のいずれかの検査で陰性の場合でも、他の接触者において感染率が高い場合、あるいは医学上の問題から偽の陰性が疑われる場合には正規の治療が考慮されるべきである。

培養で確認された結核患者の場合を除いて、結核感染のリスクの有無にかかわらず QFT-G よりも TST の方で陽性率が高いことが報告されている。この傾向は QFT-G で特異度がより高いこと、TST で感度がより

高いことのいずれかあるいは両方によって説明されよう。このため、LTBI から発病に進展しやすい人、発病すると結核が重症化しやすい人あるいは予後不良の人に対する治療要否の決断においてはすべての情報を考慮しなければならない。

QFT-G で「判定保留」の結果が出た場合には、結核菌感染の可能性についての有益な情報を与えない。判定保留の人の最善の追跡方法は確立していない。考えられる方法としては、新たに得た血液標本で再検査をする、TST を行う、あるいはその両者がある、結核感染の可能性が大きい人で QFT-G が成績保留の場合、TST や QFT-G の再検査が賢明かも知れない。TST ではブースターを起こす可能性があること、定期的に TST を行っている状況では二段階検査の必要があることも考慮すべきである。結核菌感染の可能性が大きい人では QFT-G 結果保留となった後の追跡は不要である。検査室は QFT-G が結果保留となった理由 (例、陰性対照におけるバックグラウンド IFN のレベルが高い、マイトジェンに対する応答が不十分など) を報告すべきである。ある報告では判定保留は HIV 感染に関係していた。

TST の場合と同様、結核発病が疑われる場合には、QFT-G に先立ち、あるいはこれと同時に他の検査を行うべきであり、QFT-G の判定結果を待っている必要はない。これらの検査としては、胸部 X 線撮影、細菌検査、HIV 血清検査を行い、病状によってはさらに別の検査を行う。現在のところ TST と同様、結核菌に関する間接的な検査 (例、QFT-G) の成績でそのような患者に対して行うべき他の検査の選択が影響さ

れることはない。

結核対策において、QFT-G は感染性の可能性のある結核患者にかかる接触者健診に利用できる。QFT-G は2度の受診を必要としないから、TST の場合に比してより多くの割合の人からの結果を得ることが可能であろう。QFT-G は特異度がより高いため、TST で予想されるよりもより小さい割合の人に指示を出すことになるかと期待される。以前は検査をできるだけ完璧に行うことにあてられていた公衆衛生資源は、QFT-G を用いた場合、代わりに QFT-G 陽性者の精密検査や治療の確保に対して集中することができるようになるだろう。TST とは対照的に、接触者の初回の QFT-G 検査はその後の検査をブースターすることではなく、再検査結果の解釈にあいまいさを引き起こさない。QFT-G は TST よりも感度は低いと思われるので、将来の結核発病を予測する力は未知である。

QFT-G は医療現場、矯正施設、ホームレスのシェルターのような施設における感染制御プログラムのなかで TST に代わる対経費効果的な手段として用いられる。このような状況では TST での偽の陽性が問題となることがある。この問題は結核が蔓延している国で生まれ BCG 接種を受けた人のいるときに一層複雑になる。TST 判定のための再受診も実際にはかなりの問題になる、判定のための再受診は余分な努力を必要とし、効率を下げる。QFT-G の特異度の高さで再受診不要ということは利点として切実なものがある。医療現場における感染制御計画の一部としての QFT-G 利用に関する勧告は、結核感染制御ガイドラインの最新の改定版に取りこまれている。結核感染に

関する定期健診においては、TST では当初の二段階試験が必要になるが、QFT-G では不要であり、推奨されない。

QFT-G を採用する結核対策、あるいは施設においては、検体の入手、搬送から操作まで、検査所への到着前後の処理が確実に行われるように、検査所と相談し協力し合わなければならない。

### 今後の研究課題

QFT-G のパフォーマンス評価のために、実地使用条件下でさらなる研究が行われるべきである。様々な臨床的な状況で QFT-G の使用に関して一層の研究が必要である。そのパフォーマンス研究では検査の感度、特異度、再現性、感染リスクや発病との関連などを評価する。種々の IGRA および TST の比較を行う。以下のような研究テーマがある。

- 年少幼児、とくに5歳未満児における QFT-G パフォーマンス
- HIV/AIDS 患者、TNF 拮抗剤などの治療予定患者など、免疫障害のある人における QFT-G パフォーマンス
- 定期的な結核検診対象となる集団における QFT-G 利用のパフォーマンス及び実用性
- QFT-G により LTBI の有無が判定された人の結核発病率の確定
- 感染曝露から感染確定、QFT-G 陽転までの期間
- QFT-G と TST の比較における経済性評価および意思決定分析
- LTBI および活動性結核の治療中における QFT-G 成績の変化
- QFT-G が LTBI や活動性結核の治療後

の再感染を検出する能力

- 標的健診プログラム（例．高蔓延国からの最近の移民の追跡）および接触者健診における QFT-G のパフォーマンス

FDA およびメーカーとの協力で CDC は発売後サーベイランスの機構を確立するであろう。医療機関は FDA の MedWatch を利用して以下のすべての基準に合う接触者がいたら届け出るべきである。

- ・ 最終接触から 6 カ月以上経過した QFT-G ないし TST 陰性の者
- ・ 最終接触後 2 年以内の培養陽性結核
- ・ 想定した感染源と同じ遺伝子型の結核菌株

これらの基準を満たす症例のうちいくつ

かについては状況に関してさらに調査が必要なこともある。しかし、発売後サーベイランスは上記のような問題に対する本式の研究を代行するものではない。この分野やその他の研究としては前向き研究として行われることが望ましい。

QFT-G 検査実施の質の確保について、その最善の方法が確立されるべきである。QFT-G 利用のための教育媒体を制作して広範に医師向けに配布すべきである。CDC は協力者やメーカーとともにこのような教材の制作を実現すべく努力する。

他の IGRA 検査および検査方式も米国では今後数年のうちに用いられるようになるかも知れない。これらの製品の利用者は、これらの技術の有用性を向上させるための実施上の改変が定期的に必要なことを予め考えておくべきである。