

はじめに

QuantiFERON TB ゴールド プラス(QFT-Plus)は日本では2018年2月5日に体外診断用医薬品として承認され、6月1日に販売が開始されました。ここでは、QFT-Plusの臨床的意義に関する最近の知見をご紹介します。

1. 免疫機能低下症における QFT-Plus の感度

HIV/AIDSは重篤な細胞性免疫機能低下(特にCD4 T細胞数低下)を伴う疾患であり、結核が高い頻度で重感染している。Telisingheらはザンビアの活動性結核成人におけるHIV感染非感染のQFT-Plusの感度(陽性率)を検討し1)さらに同様のコホートにおけるQFT-3Gを用いた過去の研究2)と比較した。これに

よると、QFT-Plusの感度はQFT-3Gと比較して、HIV感染の影響を受けず、被検者のCD4 T細胞数低下の影響を受けにくいという結果が示された(表1)。

QFT-Plusでは刺激抗原に対するCD4 T細胞のシグナルの他、CD8 T細胞のシグナルが関与しているため、CD4 T細胞数が低下してもQFT-3Gに比べてある程度の感度を維持できているものと考えられる。

表1. 免疫機能低下症における QFT-3G と QFT-Plus の感度比較

	QFT-3G ¹⁾ n = 112	QFT-Plus ²⁾ n = 108
Sensitivity		
HIV-positive	63%(37/59)	85% (58/68)
HIV-negative	84%(31/37)	80% (32/40)
CD4 T cell counts / μl		
<100	23% (3/13)	50% (4/8)
100-199	70% (14/20)	91% (10/11)
200-349	74% (17/23)	85% (17/20)
\geq 350	88% (43/49)	92% (23/25)

HIV感染の有無が不明あるいはCD4 T細胞数が未測定などの被検者は本表に含まれていない。各1), 2)文献から改変。

2. リウマチ患者における QFT-Plus の測定結果

関節リウマチ (RA) は自己免疫疾患であり、免疫抑制薬で治療される。治療を受けている RA 患者は、結核を発病するリスクが高い免疫抑制状態の一種であるため、潜在性結核感染 (LTBI) の正確な診断が推奨される。Igari らは、RA 患者について QFT-Plus を用いた LTBI 検出の検討を行った³⁾。検討対象 RA 患者の 63% はステロイド、53% 生物製剤で、76% はメトトレキサートで治療中であった。

RA 患者 154 例 (年齢中央値 66.5 歳) において、QFT-Plus の陽性率は 9.7% (15/154) であった。同様なコホートにおいて、Matsumura らの QFT-3G を用いた検討⁴⁾では、RA 患者 230 例 (中央値 64 歳) において QFT-3G の陽性率は 8.3% (19/230) であり、QFT-Plus の方が陽性率は高かった。

また、Igari らは、RA 患者の CD4 T 細胞が $\geq 650 / \mu\text{L}$ および CD8 T 細胞が $\geq 400 / \mu\text{L}$ である患者は、他の群と比較して有意に高い陽性率 ($P < 0.01$) であるこ

とを示し、QFT-Plus の陽性率は、リンパ球サブセットの免疫応答と強く関連していることが示された。本検討では TB2 値と TB1 値に有意差がなかったという。なお判定不可率に関し独自に比較したところ、QFT-Plus は 0.65% (1/154) で QFT-3G の 5.2% (12/230)⁴⁾ に対して有意 ($p=0.015$) に低率であった。これにより、QFT-Plus が測定系として改善されていることが示されている。

これらの結果は、QFT-Plus は免疫機能が低下している患者に対する結核感染検出に関する性能が改善されており、また免疫抑制剤治療前の患者に対する結核検診の必要性を示している。

3. 高齢者における QFT-Plus の陽性率

被検者の加齢に伴い結核菌への曝露の回数は蓄積増加するため、高齢になるほど被検者の IGRA 陽性率は増加していくが、一方で高年齢になると IGRA を含め

表 2. 年齢別 QFT-3G と QFT-Plus の陽性率の Head-to-head 比較

	No.	QFT-3G	QFT-Plus		
		Positive	Positive		
			QFT-Plus	TB1	TB2
Age (y/o)		No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
60-64	9	5 (55.6)	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (33.3)
65-74	34	11 (32.4)	11 (32.4)	11 (32.4)	10 (29.4)
75-84	108	31 (28.7)	37 (34.3)	26 (24.1)	36 (33.3)
≥ 85	78	19 (24.4)	23 (29.5)	21 (26.9)	20 (25.6)

文献 7) から改変

た現在の測定方法の偽陰性率も増加すると一般的に考えられている 5), 6)。

Chien らは老人介護施設に長期入居している 229 例の高齢者（中央値 80 歳、60～102 歳）を対象に QFT-3G と QFT-Plus の陽性率を Head-to-head で比較した 7)。これによると、75 歳以上の高齢者における QFT-Plus の陽性率は QFT-3G より高く、TB2 値の



陽性例数は TB1 値よりも多かった（表 2）。また、QFT-3G と QFT-Plus の両方が陽性になった 66 例の被検者について、2 週間後に

2 つの QFT で再測定した結果、QFT-Plus 陽性者は全例陽性となり、QFT-3G は 7 例陰転化し、その率は有意であった ($p=0.029$)。QFT-Plus の 2 回目の測定結果の内訳は、TB1 値および TB2 値共に陽性が 53 例、TB1 値のみが陽性 4 例、TB2 値のみが陽性 9 例であった。これは、2 本の抗原チューブがあることによって QFT-Plus の再現性が向上されたものと考えられる。また、著者らは再測定により再現性のある陽性例を Definite-LTBI として QFT-3G と QFT-Plus の LTBI “感度” と定義し、QFT-Plus の感度が QFT-3G より有意に高かったとしている。

4. ハイリスク群における QFT-Plus の有用性

細胞性免疫機能の低下した被検者における CD8 T 細胞のシグナルが付加された QFT-Plus の有用性が期待されており、先に述べた論文により、HIV と結核の重感染、自己免疫疾患患者および高齢者において QFT-Plus の感度が QFT-3G より向上していることが

示された。

QFT-Plus と QFT-3G の感度比較検討の報告は数報あり、その対象群がより若い年齢の結核患者における QFT-Plus と QFT-3G の感度はほぼ同等とされている。例えば、Yi らの検討 8) では $n=162$ で中央値 59 歳（39～70 歳）、Takasaki らの検討 9) では $n=99$ 、中央値 42 歳（29～55 歳）と高齢者はほとんど含まれていない。これらの結果では、QFT-Plus の高い感度は示されたものの QFT-3G に対する優位性は示されていない。若年齢また重篤ではない結核患者は、細胞性免疫機能は低下しているが、高齢者結核患者に比較してその程度は大きくはないため、結果として QFT-3G と QFT-Plus の感度の差は認められないという可能性が考えられる。

QFT-Plus と QFT-3G の比較検討結果の論文が増えるにつれ、QFT-3G と比較すると QFT-Plus の感度は同等以上であるが、活動性あるいは LTBI の陽性率は HIV 感染、免疫抑制剤治療、および加齢による免疫機能低下の群では、QFT-Plus においてより性能の優位性が認められた 1), 3), 7)。

QFT-Plus の CD8 T 細胞および CD4 T 細胞抗原の相乗的な刺激による双方のシグナルによって、被験者の免疫機能低下による QFT-3G の感度（陽性率）低下を補っているものと考えられる。

Mr. QFT



引用文献

- 1) Telisingshe et al. (2017) The sensitivity of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 21(6), 690–696.
- 2) Raby E, Moyo M, Devendra A, et al. (2008) The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis. Plos One. 3(6), e2489.
- 3) Igari, H, et al. (2018) Lymphocyte subset analysis in QuantiFERON-TB Gold Plus and T-Spot.TB for latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis. J Infect Chemother. Feb. 24(2), 110-116.
- 4) R. Matsumura et al. (2016) Comparative utility of interferon-gamma release assay, QuantiFERON TB-GIT and T-SPOT in rheumatoid arthritis INT J Tuberc. Lung Dis. 20(11), 1546–1553.
- 5) TB Prevention Committee of the Japanese Society for Tuberculosis. (2014) Usage Guideline of Interferon-gamma release assay. Kekkaku Vol.89, No.8. 717-725 (in Japanese).
- 6) Kato S, et al. (2017) Estimation of Positive Rates of Interferon-gamma release Assay by Age Group in Japan., Kekkaku. 92(3), 365-370. (in Japanese).
- 7) Chien, J. et al. (2018) 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 Facility. J. Clin. Microbiol. Doi. 10.1128/JCM.00427-18
- 8) Yi, L. et al. (2016) Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of Mycobacterium tuberculosis infection in Japan. Sci Rep. 29, 6. 30617. Doi. 10.1038/srep30617.
- 9) Takasaki, J. et al. (2018) Sensitivity and specificity of QuantiFERON-TB Gold Plus compared with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB on active tuberculosis in Japan. J Infect Chemother. 24(3):188-192.

記載の情報は、弊社の体外診断用医薬品に関する情報を医療関係者（医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師等）の方へ情報提供することを目的として作成されています。一般の方への情報提供を目的としていないことをご了承下さい。

QuantiFERON TB ゴールド プラス（QFT-Plus）は体外診断の補助試薬で結核菌感染（結核症を含む）の間接的検査であり、リスク評価、X線撮影その他の医学的・診断的評価と併せて使用することを目的としています。QFT-Plusの検査結果のみで潜在性結核と活動性結核を区別することはできません。

QFT の添付文書および最新のライセンス情報、製品ごとの免責事項に関しては www.QuantiFERON.com をご覧ください。詳細につきましては、下記カスタマーサポートまたは弊社商業パートナーにお問い合わせください。

Trademarks: QIAGEN®, Sample to Insight®, QFT®, QuantiFERON® (QIAGEN Group) 本文に記載の会社名および商品名は、各社の商標または登録商標です。
2400899 07/2018 © 2018 QIAGEN, all rights reserved.

インターフェロナーγ遊離試験キット
QuantiFERON TB ゴールド プラス

保険適用 体外診断用医薬品
製造販売承認番号：23000EZX00004000

真空密封型採血管
QuantiFERON TB ゴールド プラス チューブ

管理医療機器
認証番号：229AFBZX00040000

【製造販売業者】
株式会社 キアゲン

【お問い合わせ先】
株式会社 キアゲン カスタマーサポート
〒104-0054 | 東京都中央区勝どき3-13-1 | Forefront Tower II
Tel:03-6890-7300 | Fax:03-5547-0818
www.QuantiFERON.com