

インターフェロン- γ 遊離試験 (IGRA)

結核予防会結核研究所名誉所長

森 亨

(聞き手 山内俊一)

結核菌感染診断に用いられるインターフェロン- γ 遊離試験 (IGRA) についてご教示ください。

1. IGRAの原理
2. クォンティフェロン (QFT) とT-スポットの違い
3. ツベルクリン反応との使い分け
4. 判定保留の取り扱い

<群馬県開業医>

山内 森先生、結核感染の診断といいますと、ツベルクリン反応が長らく用いられたのですが、この問題点、あるいはいろいろ不十分なところが出てきていると思われそうですが、このあたりを簡単にご解説願えますか。

森 まず結核感染の診断の意義について申し上げます。結核の患者さんが発生しますと、その家族や会社で患者さんの近くにいた人が感染を受けていないかという感染の診断検査を行います。もしその結果、陽性であれば、発病していないか精密検査をする。また、発病していなければ、将来の発病予防のために予防内服を行います。

臨床の場面では、X線上、結核か肺がんかという診断の迷いのある方の場合に、感染診断でもし陰性に出れば、これは結核ではなくて、肺がんの可能性が強くなるというように、診断の補助に使われます。

山内 そうしますと、基本的には、例えば発熱があったときなどにこういったものを使って行って、陽性だったら順次精密検査のほうに持っていくのですね。

森 はい。

山内 ツベルクリンが使われなくなりつつある理由は为什么呢。

森 結核感染の診断の手段といえば、

伝統的にもっぱら、コッホ以来、ツベルクリンだったのです。しかし、これは優れた検査ではあるのですけれども、最大の問題はBCG接種を過去に受けた人では、感染を受けていなくても陽性に出る、偽の陽性になる問題があったのです。つまり、結核感染による免疫とBCG接種による免疫が区別できないということです。

山内 多少それに対する工夫もあったのでしょうかね。

森 私どもは何とかそれでも、接触者や若者などで結核の感染を受けたと思われる人を選別して化学予防を行いたいという熱意のもとに、BCG既接種でもツベルクリン反応が特に強ければ感染の可能性が大きいという確率論的な考え方で感染を診断しようとしてきたわけです。

しかし、いずれにしましても、この方法では読み過ぎとか読み落としが多くなってしまふことは免れませんでした。

山内 そこで登場したのが質問のIGRAなのですが、IGRAといわれてもちょっとピンと来ませんが、これはどういったものなのでしょう。

森 BCGがどうしてうまくいかないかというその原因は、ツベルクリン反応検査に用いる抗原、これはPPDといいますが、その成分に対してBCG接種による免疫がクロスして反応してしまう。つまり、PPD蛋白がBCGにも共通

して存在していることから来ています。結核菌とBCG菌のDNAはその塩基配列の99%以上が共通だといわれることからすれば、まあしょうがないのかということになります。

そこで、そのちょっとしたわずかなところ、1%以下のわずかな違いのところを見つける。つまり、結核菌だけにあつてBCG菌にはない、結核菌特異的な蛋白を見つけられないかが課題になっていました。やっと1990年代に入ってから、デンマークの研究者たちが結核菌と比較してBCGのゲノムに欠落しているわずかな領域の中にある塩基配列、それが蛋白をコードしていることを見つけたのです。ESAT6、CFP10、さらにTB7.7などと呼ばれる蛋白質が結核菌特異蛋白質になります。

こういう蛋白質を抗原として使うことによって、結核菌特異的な診断ができるのではないかということになります。

山内 伝えられるところでは、医学以外の領域からもこういった研究がなされてきたという話ですが。

森 もう一方の開発が実は人間の医学よりは、酪農業界からもたらされたのです。酪農業界では牛の結核予防が問題になります。そのために牛のツベルクリン検査をやってきたのですけれども、想像がつくように、大ざっぱな検査しかできない。これをもっと正確にできないかと、牛の皮膚を使うので

はなくて、血液検査でツベルクリン検査をやることになったのです。牛から血液を取って、それにPPDを作用させ、それによって免疫反応としてインターフェロン- γ が放出されます。これを定量する。しかも、簡易に測定するELISAという方法を応用したのです。

牛のツベルクリン反応が正確にできることになったのですが、もちろんこの場合は抗原としてPPDを使っていますから、BCG接種による免疫と自然感染の区別はまだできなかったのです。

山内 ここで出てくるのが、最近よく出てくるクオンティフェロン (QFT) とかT-スポットとか、そういったもののご先祖様と考えてよいのでしょうかね。

森 そうですね。オーストラリアの人たちがPPDの代わりにデンマークで発見された結核菌特異蛋白を抗原として使ったらどうかということをやってみたら、非常にうまくいくことがわかりまして、これがクオンティフェロン第2世代だったわけです。ESAT6とCFP10という蛋白を抗原として使ってやってみた。最初に私どもが日本でやったのですけれども、けっこううまくいくことがわかりました。結核の患者さん118人、感染を受けていないと思われる新入学の看護学生200人に行いました。そうしますと、結核の患者さんでは89%が陽性に出ました。看護学生では98%が陰性に出ました。これでいけるのではないかということになっ

たのです。

山内 従来のツベルクリン反応などに比べてもかなりいい成績と考えてよろしいですね。

森 そうですね。BCG接種した人では、50~60%がツベルクリンだと陽性に出ています。クオンティフェロンの場合は陽性に出るのは1~2%しかいないので、BCGの影響はほとんど受けていないことになります。

山内 ツベルクリン反応との使い分けはあるのでしょうか。

森 特異抗原の発見と試験管内免疫反応の定量化という新しい技術の組み合わせを使ったクオンティフェロン第2世代は、まずアメリカで承認され、2005年から日本で承認されました。今では結核感染の診断ではこの検査がファーストチョイスになっていますが、乳幼児の場合はちょっとパフォーマンスがはっきりしないので、要注意となっています。

山内 T-スポットとクオンティフェロン、この2つ、比較するとどういった違いがあるのでしょうか。

森 クオンティフェロンに続いてT-スポットという方法が開発されたのですが、これはインターフェロン- γ そのものを測定するのではなくて、インターフェロン- γ を産生する細胞に着色して、その細胞が何個あるかを数える方法です。だいたい性能はクオンティフェロンもT-スポットも同じと考え

ています。

山内 どちらも保険で測定可能ということですね。

森 T-スポットは新しいのですが、同じように保険点数が適用されます。

山内 それ以外にツベルクリン反応検査と違う点というのはあるのでしょうか。

森 先ほど申し上げましたように、子どもでは感染を受けているはずなのだけれども陽性に出ないことがあるのが一つ。

それから、高齢になると少し出にくくなることがあります。これはツベルクリンでも同じですけれども、ツベルクリンのほうはもっと年齢の影響を受けてしまいます。それに比べIGRAの場合にはその影響が少ないことになります。

山内 乳幼児に関しては慎重に判断したほうがいいということですね。

森 はい。

山内 検査のタイミングはなかなか難しいところだと思うのですが、いかがでしょう。

森 これもだいたいツベルクリンと同じなのですが、感染を受け、菌を吸い込んでからどのくらいたつと陽性になるかという、だいたい8週間と考えています。

山内 あまり早くてもだめということですね。

森 そうですね。2カ月間見てから

ということです。

山内 その後の経過などはいかがでしょう。

森 これもまたツベルクリンと違うところなのですが、この検査は結核の患者さんで治療した場合に、治療がうまくいくと、この反応も陰性になってしまうことがしばしばあります。

山内 そうすると、治療効果も見れるといえ見れるのですね。

森 そのように期待したいのですけれども、それほど敏感ではないということで、一応「参考所見」になります。

山内 長期にわたってはどうかのでしょうか。

森 治療しなくても、長い間、発病しないでいると、じわじわと陰性になっていくことが知られています。

山内 最後の質問ですが、判定保留の取り扱いはいかがでしょう。

森 クオンティフェロンの場合もT-スポットの場合も、「判定不可」という領域を決めていて、それぞれ該当の人は再検査をすとか、それに基づいて薬をのませるとかの判断を慎重にしましょうとしています。

山内 あくまでこれは再検査ということですね。

森 そうです。

山内 どのぐらいの間隔で再検査したらよいのでしょうか。

森 再検査をするときはなるべく早くやっていただいたほうがいいと思い

ます。繰り返しの確認の検査ですから、IGRAは時間がたつとかなり変化しますので、本当のことがわからなくなっ

てしまう問題があります。

山内 どうもありがとうございます。
た。