



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1471号
学位記番号	第1057号
氏名	前田 智代
授与年月日	平成 27年 3月 25日
学位論文の題名	<p>Usefulness and limitations of QuantiFERON-TB Gold in Japanese rheumatoid arthritis patients: proposal to decrease the lower cutoff level for assessing latent tuberculosis infection (日本での関節リウマチ患者における QuantiFERON-TB Gold の有効性と限界: 潜在性結核感染症評価のため、カットオフ値を下げることの提案)</p> <p>Modern Rheumatology 2010 Feb;20(1):18-23 doi: 10.1007/s10165-009-0226-5</p>
論文審査担当者	主査: 岡本 尚 副査: 大塚 隆信, 新実 彰男

論文内容の要旨

【目的】

関節リウマチ (RA) は進行性に経過する多発性関節炎であり、関節機能の低下、日常生活労作の低下が起こる。そのため早期に寛解に導くことが重要であり、早期からメソトレキサート (MTX) と TNF 阻害剤などの生物学的製剤を併用することで寛解が導入されることが明らかとなっている。しかし、生物学的製剤使用に際し潜在性結核感染症の再燃による結核発病の危険があり、生物学的製剤投与前に潜在性結核感染症の評価をすることが重要である。

これまで潜在性結核感染症診断にはツベルクリン反応が使われてきたが、BCG 接種による偽陽性などの問題があった。近年 QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) の有効性が報告されたが、RA の免疫病態による影響や、抗リウマチ薬投与下での有用性は明らかでなかった。今回我々は RA 患者の結核既感染 (潜在性結核ハイリスク) での血液診断における QFT-G 検査の有用性の検討、ツベルクリン反応や抗 TBGL 抗体との比較検討を行った。

【対象】

2005 年から 2008 年に当施設通院中の RA 患者 370 人で、RA で治療中かつ TNF 阻害剤治療未施行の患者を対象とした。既往歴・家族歴の問診により、結核発症の既往、肺結核患者との接触歴を調べた。これらにより結核症既往ありと判断された患者の胸部画像所見 (胸部 CT) を調べ、陳旧性肺結核の所見 (肺尖胸膜肥厚、上葉または S⁶ 結節影、肺門・縦隔リンパ節石灰化) の残存しているものを結核既感染 RA 群とした (22 例)。結核暴露の疑いが認められず、かつ胸部 CT でも全く異常のない患者を選出し非結核暴露 RA 群とした (27 例)。

【方法】

QFT-G については、被験者から静脈血をヘパリン加採血し 4 つに分け、それぞれに結核特異抗原 2 種 (ESAT-6 抗原、CFP-10 抗原)、陰性コントロールとして生理食塩水、陽性コントロールとしてマイトジェンを添加し培養した。16~20 時間後培養上清を採取し、サンドイッチ酵素免疫測定法 (ELISA 法) で IFN- γ の濃度を測定した。ESAT-6、CFP-10 により産生誘導された IFN- γ 値から陰性コントロールの IFN- γ 産生値を差し引いた値のうち高値を選択した。通常 0.35 IU/ml 以上を陽性、0.1 IU/ml 未満を陰性、その間の 0.1 以上 0.35 IU/ml 未満を判定保留とするが、今回の検討では免疫抑制の影響を考慮し、これに加えカットオフ値として 0.1 IU/ml でも検討した。

ツベルクリン反応は発赤径 10 mm 以上を陽性、抗 TBGL 抗体は 2.0 IU/ml 以上を陽性とした。

【結果】

結核既感染 RA 群の平均年齢は 63.0 \pm 11.6 歳、非結核暴露 RA 群は 36.9 \pm 11.2 歳で、結核既感染 RA 群の年齢は有意に高かった。RA 罹病年数は有意差を認めなかった。検査値は、CRP 値、RF 値、MMP-3 値、白血球数で有意差を認めず、治療薬でも、DMARD、ステロイド、NSAID 使用率で有意差を認めなかった。

QFT-G 0.35 IU/ml 以上は予想通り 3 例と少なく、また 0.1IU/ml 以上での陽性数は、結核既感染 RA 群 22 例中 6 例、非結核暴露 RA 群で 27 例中 0 例であった。結核既感染 RA 群の中央値は 0.0415 IU/ml、非結核暴露 RA 群は 0.003 IU/ml で、結核既感染 RA 群で有意に高かった。

ツベルクリン反応陽性数は、結核既感染 RA 群で 19 例中 10 例、非結核暴露 RA 群 25 例中 13 例だった。ツベルクリン反応の発赤径の中央値は、結核既感染 RA 群 10mm、非結核暴露 RA 群 9mm で、有意差を認めなかった。

抗 TBGL 抗体陽性数は、結核既感染 RA 群 21 例中 10 例、非結核暴露 RA 群 26 例中 4 例だった。抗 TBGL 抗体の中央値は、結核既感染 RA 群 1 IU/ml、非結核暴露 RA 群 0.7 IU/ml で、有意差を認めなかった。

QFT-G のカットオフ値を 0.1 IU/ml としたときの感度は 0.27、特異度は 1.00 だった。ツベルクリン反応（感度 0.53、特異度 0.48）、抗 TBGL 抗体（感度 0.48、特異度 0.85）であり、リウマチ患者においても QFT-G はツベルクリン反応と比較し感度は低い、特異度が極めて高いことが示された。

ROC 解析を行うと、AUC (area under curve) は QFT-G 0.77、ツベルクリン反応 0.48、抗 TBGL 抗体 0.64 で、QFT-G が最も優れた検査法となることが示された。さらに本研究で示された結核既感染 RA 群と非結核暴露 RA 群を区別するための QFT-G の最適なカットオフ値は 0.043 IU/ml となり、これを用いると QFT-G の感度 0.55、特異度 1.00 となり、特異度を下げることなく他の検査と同等に感度を上げることができた。

【考察】

我々の研究では、結核既感染 RA 群、非結核暴露 RA 群で厳格な基準を設けたため、症例数が少ないという限界がある。より正確なカットオフ値の設定のためには今後も症例を積み重ねていく必要があると考えられた。

【結語】

QFT-G のカットオフ値を低く設定し、さらに画像診断などを組み合わせることで、RA 患者でも、QFT-G が潜在性結核症診断に極めて有用となると考えられた。

論文審査の結果の要旨

【目的】

関節リウマチ (RA) における潜在性結核感染症は、生物学的製剤使用時に再燃のリスクがあるためその評価は重要であるが、従来のツベルクリン反応には BCG 接種の影響などの問題があった。近年報告されている QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) の有用性は RA 患者では不明であり、今回我々は RA 患者における QFT-G 検査の有用性をツベルクリン反応、抗 TBGL 抗体との比較により検証した。

【対象】

RA 患者 370 例から、結核症既往があり胸部 CT で陳旧性肺結核所見のある結核既感染 RA 群 22 例と、結核暴露がなく胸部 CT で異常のない非結核暴露 RA 群 27 例を抽出し、対象とした。

【方法】

QFT-G は静脈血に結核特異抗原 2 種、陰性コントロール、陽性コントロールを添加して培養し、ELISA 法で IFN- γ の濃度を測定した。QFT-G 0.35 IU/ml 以上を陽性、0.1 IU/ml 未満を陰性、0.1 以上 0.35 IU/ml 未満を判定保留とするが、カットオフ値 0.1 IU/ml でも検討した。

【結果】

QFT-G、ツベルクリン反応、抗 TBGL 抗体の中央値は、QFT-G : 結核既感染 RA 群 0.0415 IU/ml vs 0.003 IU/ml ; 有意差あり、ツベルクリン反応 : 10mm vs 9mm ; 有意差なし、抗 TBGL 抗体 : 1 IU/ml vs 0.7 IU/ml ; 有意差なしだった。感度・特異度は、QFT-G (カットオフ値 0.1 IU/ml) : 0.27・1.00、ツベルクリン反応 : 0.53・0.48、抗 TBGL 抗体 : 0.48・0.85 で、QFT-G はツベルクリン反応と比較し感度は低いの特異度が極めて高かった。ROC 解析では、AUC (area under curve) は QFT-G 0.77、ツベルクリン反応 0.48、抗 TBGL 抗体 0.64 で、QFT-G が最も優れた検査法であることが示された。QFT-G の最適なカットオフ値は 0.043 IU/ml であった。この値を用いると QFT-G の感度は 0.55、特異度は 1.00 となり、特異度を下げることなく感度を上げることができた。なお QFT-G 0.35 IU/ml をカットオフ値とすると陽性例は 3 例のみとなるため、有用とはなり得なかった。

【考察・結語】

本研究では、結核既感染 RA 群、非結核暴露 RA 群の両者に厳格な基準を設けたため、症例数が少なくなった限界がある。より正確なカットオフ値の設定のためには今後も症例を積み重ねていく必要があると考えられる。QFT-G のカットオフ値を低く設定し、さらに画像診断などを組み合わせることで、RA 患者の潜在性結核症診断に QFT-G が極めて有用な方法となる可能性が考えられた。

【審査の内容】

主査の岡本教授から、結核既感染 RA 群の画像所見を肺尖胸膜肥厚、上葉・S⁶結節影、肺門・縦隔リンパ節石灰化所見の 3 点に限定した理由、これらを認めずかつ QFT-G 陽性を呈した症例の画像所見などについて質問があった。副査の大塚教授から、関節リウマチの care から cure、windows of opportunity, treat to target などについて質問があった。副査の新実教授から、結核患者と濃厚接触したヒトの自然史 (結核感染および発病の確率など)、各種膠原病の肺病変の特徴などの質問があった。いずれの質問に対しても十分な回答が得られ、本研究領域について深く理解するとともに、専攻分野に関する知識を習得しているものと判断された。よって本論文の著者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 岡本 尚

副査 大塚 隆信、新実 彰男