

小児における潜在性結核感染症治療のクオンティフェロン®TB-2G 応答に及ぼす影響

¹樋口 一恵 ²岡田 賢司 ¹原田 登之 ³森 亨

要旨：〔目的〕潜在性結核感染症治療がクオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G) 検査に及ぼす影響を検討した。〔方法〕中学校における接触者検診に QFT-2G 検査を行い、陽性未発病者と判定保留者に潜在性結核感染症治療を指示し、治療終了後 2 度の QFT-2G 検査を実施し各時点の反応値を比較した。〔結果〕治療終了者 41 人が、終了約 1 カ月後に QFT-2G を受けた結果、治療前陽性の 28 人は治療終了 1 カ月以内で 19 人が陽性、6 人が判定保留、3 人が陰性となり、治療前判定保留の 13 人は、同様に 1 人が陽性、5 人が判定保留、7 人が陰性となった。QFT-2G 検査の反応値は、治療前後で統計的に有意の低下が見られた（対応のある比較の t 検定；ESAT-6：p=0.020, CFP-10：p=0.005）。一方、治療終了約 8～11 カ月後に行った QFT-2G 検査では、全体的な反応値の低下傾向は見られなかった。〔考察〕潜在性結核感染症治療に伴い QFT-2G 反応値は開始時と終了の間では低下が認められたが、この集団のように定期的に服薬を完了したにもかかわらず QFT-2G が陰性化する者の割合は小さい。したがって QFT-2G 検査の陰性化を潜在性結核感染症治療成功のモニターとして用いるのは適切でないと考えられる。

キーワード：結核集団感染、クオンティフェロン®TB-2G、潜在性結核感染症治療、接触者検診

緒 言

結核に感染した場合、生涯に亘る発病率は約 10% であり、残り 90% は潜在性結核感染にとどまると考えられている¹⁾。現在、全世界人口の約 3 分の 1 が潜在的に結核感染していると見積もられており²⁾、日本を含む多くの先進国では将来の発病による他への感染を防ぐため、潜在性感染者には化学療法（潜在性感染症治療）が指示されている³⁾⁴⁾。このため結核患者と接触のあった者は、患者との最終接触後通常 2 カ月頃を目安として発病および感染の有無を調べる接触者検診を行う。接触者検診には胸部 X 線検査およびツベルクリン反応（ツ反）検査が実施されてきたが、潜在性結核感染者を検出できるのは唯一ツ反検査であった。しかし、ツ反検査に用いる PPD は、BCG や非結核性抗酸菌のもつ抗原と高い交差性をもつため、BCG 接種や非結核性抗酸菌感染によっても陽性反応を示す場合があり、特異度が低いという欠

点を有している⁵⁾。

近年、BCG やほとんどの非結核性抗酸菌には存在しない結核菌の遺伝子領域 RD が発見されたことにより、ツ反検査より特異度の高い診断法の開発が可能になった⁶⁾。特に、RD1 と呼ばれる領域に存在する ESAT-6 と CFP-10 は、動物実験モデルや結核患者において細胞性免疫の主要な標的抗原であることが示された。この ESAT-6 および CFP-10 と全血インターフェロン- γ (IFN- γ) 検査を組み合わせることにより、より特異度の高い結核感染診断法クオンティフェロン®TB-2G (QFT-2G) 検査が開発され、われわれの活動性結核患者と健常者を対象とした臨床試験の結果、QFT-2G は感度 89%、特異度 98.1% という高い特異度と感度をもつ診断法であることが示された⁷⁾。さらに、われわれを含む多くの研究により QFT-2G 検査は、BCG 既接種集団における潜在性結核感染を診断できる可能性が報告され^{8)~13)}、また英国では QFT-2G と同じ ESAT-6 と CFP-10 を刺激抗原とし

¹財団法人結核予防会結核研究所、²国立病院機構福岡病院、³国立感染症研究所ハンセン病研究センター

連絡先：樋口一恵、結核研究所抗酸菌レファレンスセンター免疫検査科、〒204-8533 東京都清瀬市松山 3-1-24

(E-mail: higuchi@jata.or.jp)

(Received 12 Feb. 2008 / Accepted 9 Jun. 2008)

ELISPOT法を基礎にした結核感染診断法 T-SPOT®.TB が開発され、これも有用な結核感染診断法であると報告されている¹⁴⁾。これらの診断法は、インターフェロン γ 放出定量検査 IGRAs (Interferon-Gamma Release Assays) と呼ばれ、潜在性結核感染症診断のために IGRAs を接触者検診に用いた際の費用対効果の検討もされており、ツ反単独に比較し IGRAs 単独使用、あるいは IGRAs とツ反の併用使用が有利であると報告されている^{15)~18)}。このように今後 IGRAs は、接触者検診において広く使われると考えられ、事実昨年発刊された新たな接触者検診のガイドラインにおいて QFT-2G を優先的に使用することが推奨された⁴⁾。

現行の IGRAs はエフェクター T 細胞の応答能に依存しており、したがって目下抗原を放出している生菌の量を反映すると考えられる¹⁹⁾。事実、結核の化学治療に伴い IGRAs における IFN- γ 産生量は低下あるいは消失することが報告され、これら反応の低下をモニターすることによる治療効果判定の可能性が示唆されている^{20)~23)}。一方、潜在性結核感染症治療の IGRAs に対する影響に関しては報告が幾つかあるものの、その効果については異論がある^{24)~28)}。今回われわれは、中学校における結核集団感染事例において QFT-2G を実施し、QFT-2G 陽性者および判定保留者の潜在性結核感染症治療前後の QFT-2G 応答性を検討した。

対象および方法

対象

福岡県の中学校で実施された接触者検診における QFT-2G 検査を受け、陽性および判定保留となった者 46 人。初発患者の結核菌は、イソニアジド (INH) 感受性であった。また、INH 投与量は 1 日 10 mg/kg であり、対象者は毎月 1 回受診し副作用と内服コンプライアンスを確認した。

QFT-2G 検査

QFT-2G 検査は以前報告した方法に従い⁷⁾、結果判定は日本結核病学会の QFT-2G ガイドラインに準じた²⁹⁾。

結果解析

QFT-2G 検査の IFN- γ 応答測定値の平均は幾何平均を用い、個人内における値の変動は対数変換値の差として観察し、差の有意性検定は対になった比較の t 検定を、また比率の信頼区間は小標本に対応して F 分布を用いて計算した。統計処理は Excel 2003 を用いて行った。

結 果

接触者検診の経過

中学 1 年生の母親が肺結核 (bII2, ガフキー 8 号、咳の期間 10 カ月、感染危険指数 = 80 : 最重要) で 2006

年 1 月 30 日に登録された。この母親の家族検診にて、中学 1 年生がツ反強陽性 (ツ反発赤径 35 mm) のため F 病院紹介受診。中学生当人は 2005 年 9 月頃から咳が出現しており、検診時胸部 X 線検査により結核と診断され 2006 年 2 月 13 日に登録された (bII2, 培養・PCR 陽性、ガフキー 7 号、感染危険指数 = 35 : 最重要)。この中学生の接触者検診として、同学年全員、同クラブ活動に所属していた生徒、担任教員およびクラブ担当教員、計 267 人を対象として、患者登録直後に胸部 X 線とツ反検査が実施された。その結果、ツ反発赤径 10 mm 以上の者および 30 歳以上の職員に胸部 X 線撮影で 2 名の発病者が確認された。また、ツ反発赤径 30 mm 以上 58 名に QFT-2G を行った結果、陽性 20 人、判定保留 8 人となり感染の拡がりが見された。患者登録 2 カ月後に 1 回目ツ反陰性生徒 52 人とツ反未実施の職員 1 人に再ツ反を実施し、ツ反陽転者 (ツ反発赤径 10 mm 以上) 37 人に胸部 X 線検査が行われた。さらに初回 QFT-2G 検査の結果より感染の拡がりが見えたため、直後のツ反発赤径 30 mm 未満の者にも QFT-2G による検診枠を拡大した。その結果、患者登録 2 カ月後の QFT-2G 検査対象者は、直後ツ反発赤径 30 mm 以上の QFT-2G 陰性者 30 名、直後ツ反発赤径 10 mm 以上 30 mm 未満 154 名、および 2 カ月後ツ反陽転者 34 名となった。実際には 221 人が QFT-2G 検査を受け、そのうち陽性 13 人、判定保留 9 人であった。最終的にこれら 2 回にわたる QFT-2G 検査の結果、陽性 33 人、判定保留 17 人となったが、33 人の QFT-2G 陽性者のうち、4 人は CT 所見から肺結核発病と診断され治療の適応となり、残りは潜在性結核感染症治療の適応となった。また、潜在性結核感染症治療の適応となった 46 人のうち陽性 1 人、判定保留 2 人の計 3 人は保護者が経過観察を希望したため治療は受けなかった。治療開始後、判定保留の 1 名は肝機能障害のため 3 カ月で治療を中止した。さらに判定保留の 1 名はその他の原因で脱落となり、最終的に QFT-2G 陽性者 28 人と判定保留者 13 人の計 41 人が 6 カ月の潜在性結核感染症治療を受けた。

潜在性結核感染症治療前後における QFT-2G 応答値の変動

患者登録直後の QFT-2G 検査で潜在性結核感染症治療が指示されたグループは、3 月から 9 月まで治療、患者登録 2 カ月後の QFT-2G 検査で治療が指示されたグループは、5 月から 11 月まで内服となった。治療終了後の 9 月と 12 月にそれぞれのグループについて再度 QFT-2G 検査を行い、治療前の QFT-2G 応答値と比較した。41 人が 6 カ月間の治療を終了し、全員が治療終了約 1 カ月後に 2 度目の QFT-2G 検査を受けた。その結果、治療前に陽性であった 28 人中、治療終了直後には陽性 19 人、判定保留 6 人、陰性 3 人となった [非陽性への推移率 =

32% (9/28), 95%信頼区間16%~52%]。また、治療前判定保留の13人中、治療終了直後には陽性1人、判定保留5人、陰性7人となった〔陰性への推移率=54% (7/13), 同25%~81%]。反応値は潜在性結核感染症治療前後において有意の低下傾向が見られた(幾何平均: 治療前 ESAT-6: 0.30 IU/ml, CFP-10: 0.09 IU/ml, 治療終了直後 ESAT-6: 0.18 IU/ml, CFP-10: 0.05 IU/ml, 対応のある比較の *t* 検定; ESAT-6: $p=0.020$, CFP-10: $p=0.005$) (Fig. 1)。同様に、陽性・判定保留から陰性への推移率は、24% (10/41, 同12%~40%) にとどまっていた。一方、経過観察となった3人における反応値は、このような低下傾向は認められなかった (Table)。

さらに、約8~11ヵ月後に無作為に行った30人の3度目の QFT-2G 検査では、終了直後に陽性であった19人中、陽性14人、判定保留4人、陰性1人となり〔非

陽性への推移率=26% (5/19), 同9%~51%]、終了直後に判定保留であった8人中、陽性4人、判定保留3人、陰性1人となった〔陰性への推移率=13% (1/8), 同0.3%~53%]。陽性・判定保留から陰性に推移した率は7.4% (=2/27, 同1%~24%) であった。終了直後に「陰性」だった3人はその後も一貫して陰性であった。抗原別に応答水準の変化を見ると、治療終了直後の平均値は ESAT-6: 0.28 IU/ml, CFP-10: 0.08 IU/ml に対して、3度目 QFT-2G 検査では ESAT-6: 0.29 IU/ml, CFP-10: 0.10 IU/ml であり、CFP-10ではむしろ3度目のほうが平均値は有意に高くなっていた(対応のある比較の *t* 検定; ESAT-6: $p=0.86$, CFP-10: $p=0.033$) (Fig. 2)。

考 察

本研究において、潜在性結核感染症治療前後の QFT-

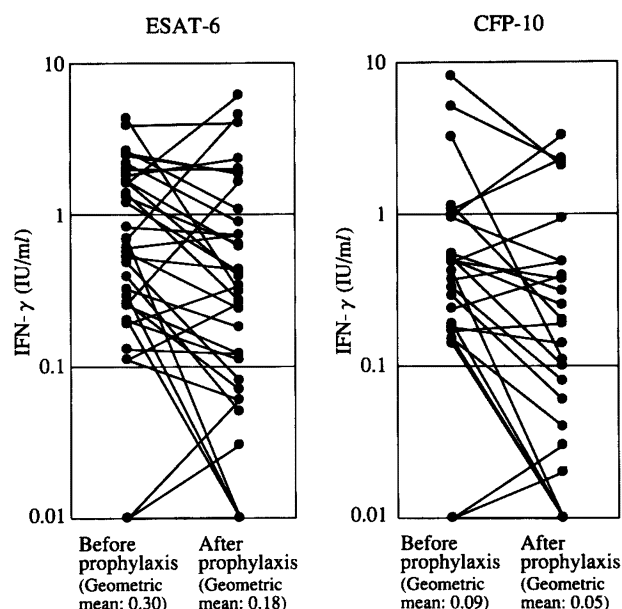


Fig. 1 IFN- γ responses before and after treatment of LTBI. IFN- γ responses before and at one month after treatment of LTBI induced by ESAT-6 (left panel) and CFP-10 (right panel) are shown. Geometric means of ESAT-6 and CFP-10 before treatment of LTBI were 0.30 IU/ml and 0.09 IU/ml, respectively. Geometric means of ESAT-6 and CFP-10 after treatment of LTBI were 0.18 IU/ml and 0.05 IU/ml, respectively (dependent *t*-test; ESAT-6: $p=0.020$, CFP-10: $p=0.005$).

Table IFN- γ production without preventive treatment

Subjects	1st QFT-2G		2nd QFT-2G	
	ESAT-6 (IU/ml)	CFP-10 (IU/ml)	ESAT-6 (IU/ml)	CFP-10 (IU/ml)
1	0.11	<0.1	0.61	<0.1
2	0.20	<0.1	0.28	<0.1
3	0.30	0.38	0.26	0.38

IFN- γ production levels of three subjects who were not treated for LTBI are shown. The 1st QFT-2G test and 2nd QFT-2G test represent the test by which they were diagnosed and the test at 8 to 11 months after the 1st test, respectively.

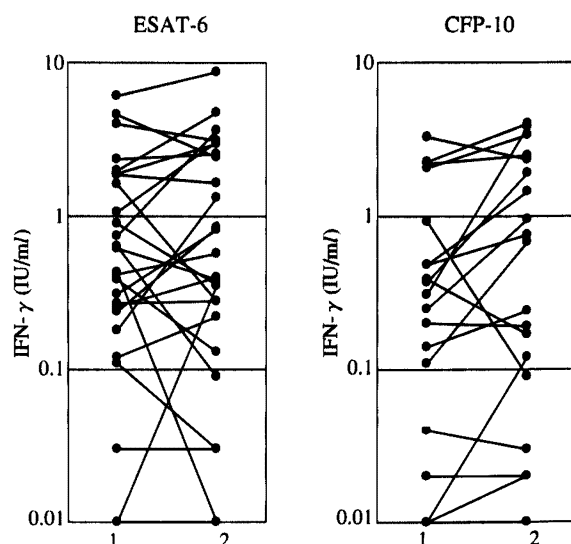


Fig. 2 IFN- γ responses after treatment of LTBI. IFN- γ responses at 1 month (1) and at 8 to 11 months (2) after treatment of LTBI induced by ESAT-6 (left panel) and CFP-10 (right panel) are shown. Geometric means of ESAT-6 and CFP-10 at 1 month after completion of treatment of LTBI were 0.28 IU/ml and 0.08 IU/ml, respectively. Geometric means of ESAT-6 and CFP-10 at the third test were 0.29 IU/ml and 0.10 IU/ml, respectively. Geometric means of CFP-10 at the third test was significantly higher than that at 1 month after completion of treatment of LTBI (dependent *t*-test; ESAT-6: $p=0.86$, CFP-10: $p=0.033$).

2G応答性を解析した結果、産生されるIFN- γ 量の平均値は治療により統計学的有意に低下することが認められた。しかし、QFT-2G陽性および判定保留者41人中31人が依然として陽性あるいは判定保留のままであった。一方、少数ながら潜在性結核感染症治療をせずに経過観察のみを行った3人の治療前後の産生IFN- γ 量には有意な低下は見られていないことから、潜在性結核感染症治療後の産生IFN- γ 量低下は化学療法による影響である可能性が高いと考えられる。同様の観察が幾つかのグループより報告されており、感染後比較的短期間においては薬剤治療なしで産生IFN- γ 量が低下する可能性は低いことが示唆されている^{25) 26) 28)}。なお、本研究で見たような「陰転率」は非陰性からの陰性への推移という一方向だけの推移を見ているので偶然変動で「陰転」するものを含むことに注意が必要である（母集団平均への回帰）。そのためには当初の反応が強かった者のその後を追跡するだけでなく、当初弱かった者が強くなる面も見必要がある。

活動性結核患者においては、化学治療によりIGRAsにおけるIFN- γ 応答値が低下することが多くの研究により報告されており、IFN- γ 応答低下をモニターすることにより治療効果を確認できる可能性が示唆されている^{20) ~ 23)}。しかし、潜在性結核感染症治療のIGRAsに対する影響に関しては異論もある^{24) ~ 28)}。Paiらの観察では、感染危険度の高い状況において潜在性結核感染症治療の

影響は認められていない²⁵⁾。また、ELISPOT法を用いた研究では、潜在性結核感染症治療をすることによりIFN- γ 応答が低下することが示されたが、統計学的有意差は見られていない²⁴⁾。しかし一方では、潜在性結核感染症治療によるIGRAsにおけるIFN- γ 応答の定量は、治療のモニターとして有用である可能性も示唆されている^{26) ~ 28)}。われわれも最近本研究の結果と同様の観察を行い潜在性結核感染症治療のQFT-2G検査に対する影響を報告したが³⁰⁾、治療前後においてIFN- γ 応答値の有意な低下は認められるものの陰性化率は低いため、QFT-2G検査での陰性化が潜在性結核感染症治療成功の指標とはならないと考えられた。

潜在性結核感染症治療終了8～11カ月後における各接触者のIFN- γ 産生量は、治療終了直後と比較しほとんど変化を示していない。同様の現象をわれわれは他の集団においても観察している³⁰⁾。また、特異刺激におけるESAT-6とCFP-10の違いについても議論の余地が残されており、今回見られた潜在性結核感染症治療終了後の両者に対するIGRAs応答の推移の差もそれを示唆するものかもしれない。一方、IGRAsにおけるIFN- γ 産生量は、宿主内の結核菌数あるいは抗原量と相関していると示唆されている¹⁹⁾。これを考慮すると、潜在性結核感染症治療終了後にあっても多くのQFT-2G陽性および判定保留者においては、結核菌が生存している可能性が考えられる。従って、活動性結核の化学療法や潜在性結

核感染症治療の後も IGRAs 応答が高水準にとどまる者と低下した者の間にはその後長期にわたる発病・再発等のリスクに差があるのか否か、今後の重要な研究課題である。さらに Mori らは、感染後治療をせずに長年経過した場合にも IGRAs 応答は低下することを報告しているが³¹⁾、ここでも陽性にとどまる者、陰性化する者の間の違いについて同様な観点からの長期的な研究が必要である。

接触者検診の時点で発病と診断された4人の IFN- γ 産生量は、それぞれ ESAT-6: 3.52, 1.65, 0.71, 0.35 (幾何平均: 1.10)、および CFP-10: 1.73, 0.15, 0.14, 0.83 (幾何平均: 0.42) であり、潜在性結核感染者群と比較し高い傾向が見られた。これは、IFN- γ 産生量が高いほど結核発病の危険性が高いというわれわれが既に報告した内容と一致している³²⁾。今後このような観察を積み重ねることにより、IFN- γ 産生量と結核発病の関連がより明らかになると考えられる。

今回の事例は初発患者の診断から2年経過したが、潜在性結核感染症治療を指示されなかったツ反陽性（発赤 10 mm 以上）かつ QFT-2G 陰性であった229人からの結核発病は見られないことから、12歳以上17歳以下の年齢においても QFT-2G には相当程度の感度があることが示唆された。今後、このような若年層を含む集団に QFT-2G 検査を適用し、その知見を積み重ねることにより、QFT-2G 検査のより適切な使用法が確立できよう。

結論として、潜在性結核感染症治療に伴い IFN- γ 産生量は低下する傾向が見られた。しかし、治療終了後の陰転率は低いことから、QFT-2G 検査結果の陰性化は個々の患者における潜在性結核感染症治療の成功の合理的な指標とはなりえないと考えられる。しかし、QFT-2G 検査結果は陰性化しないながらも、患者集団全体では反応 IFN- γ 値自体の低下傾向は認められることから、QFT-2G 検査は潜在性結核感染症治療に用いる薬剤の適正を判断するために使用できる可能性が考えられる。感染源が INH 耐性であることが知られた場合には INH の代わりに RFP を用いることとされているが、感染源の菌の薬剤感受性が知られない場合には、潜在性結核感染症治療の前後の IGRAs 応答の変化を治療の有効性の判断の参考にすることは可能かもしれない。今後さらに多くの知見の蓄積による本可能性と、実際に感染菌の薬剤感受性について IGRAs を用いた際の費用対効果の検討が望まれる。

謝 辞

接触者検診の機会を利用させて頂き、諸般にわたり研究にご協力頂いた各関係保健所職員の皆様、ならびに技

術的サポートを頂いた結核研究所の堀川ひとみ、逸見綾子氏に深謝する。

本研究は平成18年厚生科学研究補助金による新興再興感染症研究事業研究課題「結核菌に関する研究」(主任研究者: 結核研究所副所長 加藤誠也) の分担研究「小児結核の予防方策及び診療システムの確立」(主任研究者: 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科 高松 勇)、および平成19年度厚生労働科学研究補助金による新興再興感染症研究事業研究課題(同上)のそれぞれ一部として行われた。

文 献

- 1) Ottenhoff TH, Verreck FA, Hoeve MA, et al.: Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis*. 2005; 85: 53-64.
- 2) World Health Organization: Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing. In: WHO Report, Geneva, 2005, 1-247.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. *MMWR*. 2005; 54 (No. RR-15): 1-47.
- 4) 石川信克監修: 改正感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説. 結核予防会, 2007.
- 5) Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr.: The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis*. 1993; 17: 968-975.
- 6) Andersen P, Munk ME, Pollock JM, et al.: Specific immune based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000; 356: 1099-1104.
- 7) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection with an interferon-gamma based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 59-64.
- 8) Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, et al.: Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 65-69.
- 9) 原田登之, 森 亨, 穴戸真司, 他: 集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON®TB-2G の有効性の検討. *結核*. 2004; 79: 637-643.
- 10) 原田登之, 樋口一恵, 関谷幸江, 他: 結核菌抗原 ESAT-6 および CFP-10 を用いた結核感染診断法 QuantiFERON®TB-2G の基礎的検討. *結核*. 2004; 79: 725-735.
- 11) 船山和志, 辻本愛子, 森 正明, 他: 大学での結核集団感染における QuantiFERON®TB-2G の有用性の検討. *結核*. 2005; 80: 527-534.
- 12) Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, et al.: Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27: 442-448.
- 13) Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al.: Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon

- gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA*. 2005 ; 293 : 2756-2761.
- 14) Lalvani A: Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century; New tools to tackle an old enemy. *Chest*. 2007 ; 131 : 1898-1906.
- 15) 森 亨, 原田登之: 接触者健診における QuantiFERON® TB第二世代による感染診断の経費効果分析. *結核*. 2005 ; 80 : 675-686.
- 16) Diel R, Nienhaus A, Lange C, et al.: Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J*. 2006 ; 28 : 35-44.
- 17) Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP: Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J*. 2007 ; 30 : 321-332.
- 18) Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R: Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. *Chest*. 2007 ; 131 : 1424-1434.
- 19) Andersen P, Doherty TM, Pai M, et al.: The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol Med*. 2007 ; 13 : 175-182.
- 20) Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P, et al.: Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol*. 2001 ; 167 : 5217-5225.
- 21) Carrara S, Vincenti D, Petrosillo N, et al.: Use of a T cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis*. 2004 ; 38 : 754-756.
- 22) Nicol MP, Pienaar D, Wood K, et al.: Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy. *Clin Infect Dis*. 2005 ; 40 : 1301-1308.
- 23) Aiken AM, Hill PC, Fox A, et al.: Reversion of the ELISPOT test after treatment in Gambian tuberculosis cases. *BMC Infect Dis*. 2006 ; 6 : 66.
- 24) Wilkinson KA, Kon OM, Newton SM, et al.: Effect of treatment of latent tuberculosis infection on the T cell response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens. *J Infect Dis*. 2006 ; 193 : 354-359.
- 25) Pai M, Joshi R, Dogra S, et al.: Persistently elevated T cell interferon-gamma responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. *J Occup Med Toxicol*. 2006 ; 1 : 7.
- 26) Ewer K, Millington KA, Deeks JJ, et al.: Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 ; 174 : 831-839.
- 27) Chee CB, Khinmar KW, Gan SH, et al.: Latent tuberculosis infection treatment and T-cell responses to *M. tuberculosis*-specific antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 ; 175 : 282-287.
- 28) Goletti D, Parracino MP, Butera O, et al.: Isoniazid prophylaxis differently modulates T-cell responses to RD1-epitopes in contacts recently exposed to *Mycobacterium tuberculosis*: a pilot study. *Respir Res*. 2007 ; 8 : 5.
- 29) 日本結核病学会予防委員会: クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針. *結核*. 2006 ; 81 : 393-397.
- 30) Higuchi K, Harada N, Mori T: Effect of Isoniazid Chemotherapy for Latent Tuberculosis on Whole Blood Interferon- γ Responses. *Respirology*. 2008 ; 13 : 468-472.
- 31) Mori T, Harada N, Higuchi K, et al.: Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 ; 11 : 1021-1025.
- 32) Higuchi K, Harada N, Fukazawa K, et al.: Relationship between whole blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. *Tuberculosis*. 2008 ; 88 : 244-248.

Original Article

EFFECTS OF PROPHYLAXIS ON QuantiFERON®TB-2G RESPONSES
AMONG CHILDREN¹Kazue HIGUCHI, ²Kenji OKADA, ¹Nobuyuki HARADA, and ³Toru MORI

Abstract [Objective] To study the effect of treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) on QuantiFERON®TB-2G (QFT-2G) test results.

[Subjects and methods] QFT-2G was used for a contact investigation in a junior high school and those positive or doubtful positive (TB Antigen-Nil response ≥ 0.1 and < 0.35 IU/ml) were indicated for treatment of LTBI with INH. All subjects who completed treatment of LTBI were re-tested with QFT-2G approximately 1 month after completion of treatment and a subset were again re-tested 8 to 11 months after the completion of treatment. The levels of IFN- γ response in each QFT-2G test were compared.

[Results] Initially, 43 subjects (28 QFT-2G positive and 15 doubtful positive) were indicated treatment of LTBI, and 41 (95%) completed 6-months treatment. These 41 subjects were re-tested with QFT-2G approximately 1 month after the completion of treatment. Among 28 pre-treatment positives, 19 remained positive, 6 became doubtful positive, and 3 reverted to negative. Among 13 pre-treatment doubtful positives, 1 converted to positive, 5 remained doubtful positive, and 7 reverted to negative. The QFT-2G responses after the completion of treatment significantly declined compared with the pre-treatment level (geometric means; before treatment ESAT-6: 0.30 IU/ml, CFP-10: 0.09 IU/ml, after treatment ESAT-6: 0.18 IU/ml, CFP-10: 0.05 IU/ml, dependent *t*-test; ESAT-6: $p=0.020$, CFP-10: $p=0.005$). At 8 to 11 months after the completion of treatment, 30 randomly selected subjects received the third QFT-2G test. Among 19 positives at the completion of treatment, 14 remained positive, 4 become doubtful positive, and 1 reverted to negative. Among 8 doubtful positives at completion of treatment, 4 converted to

positive, 3 remained doubtful positive, and 1 reverted to negative. A further decline of QFT-2G responses was not observed. Three subjects negative at the completion of treatment were re-tested and remained negative at the third test.

[Conclusion] QFT-2G responses significantly declined after the treatment of LTBI, despite the rate of reversion in QFT-2G being low. This low reversion rate suggests QFT-2G would not be useful as a marker to evaluate the success of treatment for LTBI. However, the finding that QFT-2G responses significantly decline after the treatment of LTBI suggests the possibility that this decline could be used as a marker of the susceptibility of the infective *M. tuberculosis* strain to the prophylactic drug used. The outbreak investigation has been carried out for over two years, and none of 229 students who were TST positive, but QFT-2G negative and because of this result not indicated treatment of LTBI, have developed TB, suggesting that QFT-2G reflects TB infection more accurately than the TST, even in school children.

Key words: Tuberculosis outbreak, QuantiFERON®TB-2G, Treatment of LTBI, Contact investigation

¹Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²National Hospital Organization Fukuoka National Hospital, ³Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases

Correspondence to: Kazue Higuchi, Immunology Division, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: higuchi@jata.or.jp)