

接触時間と無相関に高いQFT-3G陽性率を示した 接触者健診でのQFT-3G検査の再現性の検討

¹吉川 秀夫 ²馬場幸一郎

要旨：〔目的〕ある接触者健診で、接触時間と無相関に高いQFT-3G陽性率が認められた。平均接触時間1.1時間の非濃厚接触者群のQFT-3G陽性率が13.9%と高値であったため、真の値か、誤差に伴うものかを確認するため、QFT-3Gの再検査を行った。〔対象と方法〕対象者数233名の接触者健診でQFT-3G陽性であった33名を対象に、検査機関に出向いてもらいQFT-3G検査による再検査を行った。また、再検査ではQFT-2G検査とT-SPOT検査を併用した。〔結果〕33名に再検査を実施し、再度陽性になったのは7名(21.2%)のみであった。接触者健診の際に0.35 IU/ml～0.50 IU/mlのカットオフ値付近の値を示した11名(33.3%)は、再検査の際に10名(90.9%)が0.35 IU/ml未満となっていた。他のIGRAs検査との一致率は中等度～高度であり、再検査の結果は初回の接触者健診の結果よりも信頼性が高いと思われた。〔結論〕接触時間と無相関に高いQFT-3G陽性率を認めた場合、真の値か、誤差に伴うものかを考慮する必要がある。また、QFT-3G検査は本来IFN- γ 値で表現される数値データであり、陽性か否かといった判定結果の定性的な側面のみに着目すると重要な情報を多く見逃すことにつながると思われる。

キーワード：結核，接触者健診，QFT-3G，再現性，接触時間，IGRAs

1. はじめに

(1) QFT検査について

2005年4月に認可された結核感染の有無を調べる血液検査であるQuantiFERON®-TB Gold (以下、QFT-2G)検査は、ツベルクリン反応(ツ反)と異なりBCG接種やほとんどの非結核性抗酸菌感染の影響を受けることなく高特異度、および高感度で結核感染を診断できる方法であり、2007年に出された接触者健診のガイドラインにおいて積極的使用が推奨されている¹⁾。刺激抗原として、*M.tuberculosis*にはあって*M.bovis* BCG亜株にはない2種の特異抗原ESAT-6とCFP-10を用いており、方法としては、被検者全血を採取後12時間以内に特異抗原で刺激し、37℃で12～20時間培養後、血漿中に放出されたIFN- γ をELISA法で定量するという方法である²⁾。特異抗原で刺激することにより得られるIFN- γ 値から、陰性コントロールを添加することにより得られたIFN- γ 値を引いた

値で判断する。感染のgold standardがないため、治療前の活動性結核患者を陽性、結核曝露歴のないと思われる看護学生を陰性とした場合、0.35 IU/mlをカットオフ値とすると、QFT-2G検査の感度は89%、特異度は98%であるとの報告が森ら³⁾によってなされている。しかし、同一検体であっても検査施設により結果が異なったり、QFT-2G陰性者から後に結核発病者が発生したりする事例も見られることから、QFT-2G検査結果は慎重に判断する必要があるという報告が原田⁴⁾によってされている。

2010年7月よりQFT-2Gに置き代わり、新たに3番目の特異抗原TB7.7を加え、試験管内に刺激抗原が塗布されたQuantiFERON®-TB Gold In-Tube (以下、QFT-3G)検査が全国的に導入された。QFT-2G検査では、血液培養とELISA法は一連の流れとして検査施設で行われていたが、試験管内に刺激抗原が塗布されたことにより、遠心分離を行い37℃の保温器に入れることにより採血場

¹足立保健所江北保健総合センター、²世田谷保健所感染症対策課

連絡先：吉川秀夫，足立保健所江北保健総合センター，〒123-0845 東京都足立区西新井本町2-30-40
(E-mail: kouhoku-hoken@city.adachi.tokyo.jp)
(Received 5 Aug. 2011/Accepted 28 Oct. 2011)

所での血液培養が可能になった。血液培養後の試験管は2℃～27℃の保管条件で3日間保存が可能である⁵⁾ため、QFT-2G検査では搬送時間の関係で検査施行が難しかった遠隔地でも検査が可能となった。また、QFT-2GとQFT-3Gの性能比較試験の結果、QFT-3Gの特異度はQFT-2Gと同等に高く、さらにQFT-3Gの感度はQFT-2Gより高いことが示されている⁶⁾。しかし、QFT-3G検査の精度管理に関しては、いくつかの報告があり、様々な環境因子によって左右されるということがわかってきている⁷⁾。具体的な例としては、姫路市保健所では、QFT-2G検査からQFT-3G検査に変更したところ、陽性率が4倍以上に上昇し、QFT-3G検査は安定性を欠くとして、QFT-3G検査による接触者検診を中止し、従来の胸部X線とツベルクリン反応検査による接触者検診に戻している⁸⁾。

(2) 結核感染と接触状況

結核感染は接触状況に強く影響されることが従来から広く知られており⁹⁾¹⁰⁾、下内ら¹¹⁾は症例との接触時間が長いこと、接触空間が狭いことが、結核感染性を高める要因として重要であると述べている。

QFT検査においても、接触状況と陽性率の関係は関連することが知られている。QFT-2G検査での報告例ではあるが、ある集団感染発生事例で接触者集団に対してQFT-2G検査を行ったところ、陽性率は濃厚接触群で45.5%、非濃厚接触群で7.1%という感染源との接触の濃さの違いに応じた明確な陽性率の差が得られている¹²⁾。また、別の事例においても、濃厚接触者の陽性率は33%、非濃厚接触者では0.7%であったと報告されている¹³⁾。

(3) 接触時間と無相関に高いQFT-3G陽性率を示した接触者健診

われわれは、接触時間と無相関に高いQFT-3G陽性率を示す接触者健診を経験した。

初発患者は40歳代男性で、病型b II 3、塗抹(2+)、培養陽性、全感受性であった。症状出現から診断までは約1カ月間であり、診断3カ月前の会社での健康診断では胸部X線上、明らかな結核発症は認められていなかった。

管轄保健所は、症状出現から間もないことを理由に最終接触2カ月後以降のQFT-3G検査を勧奨したが、初発患者の所属する事業所は事業所側の危機管理を理由に診断直後からのQFT-3G検査を事業所負担で行うことを決定した。

所属事業所が結核研究所にQFT-3G検査を依頼し、接触度合いの濃厚な者から順に接触者健診が始まったが、高いQFT陽性率が続いたため、対象は非濃厚接触者に順次拡大され、接触者健診対象者総数は233名、検査実施日は9日間に及んだ。(そのなかで数値の欠落などがあり使用できない17名のデータを除いた216名のデータをTableに掲載した。濃厚接触者としての設定は、「感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き(改訂第4版)」¹⁴⁾にもとづき、接触時間が長い者、あるいは接触時間は比較的短くとも、自動車内などの限られたスペースでの接触があった者や、会議室などでディスカッションを行った者に関して、濃厚接触者と設定した。)

一般的に、QFT陽性率は対象集団の年齢構成から推定される結核既感染率よりもかなり低いことが報告されているが¹⁵⁾、この接触者健診においては同年代の一般人口集団の推定結核既感染率7.3%¹⁶⁾と比較して、濃厚接触者群のQFT陽性率が20.1%と高いQFT陽性率を示した。さらに、接触者健診の範囲を拡大し、非濃厚接触者群での平均接触時間が1.1±1.3時間となり、ほとんど接触がない状況になってもQFT陽性率が13.9%と高値を示し続けていた。

接触者全体の接触時間とQFT-3G検査のIFN- γ 値(特異抗原のIFN- γ 値から、陰性コントロールのIFN- γ 値を引いた値。以下同様)の散布図をFig. 1に示す。相関検定では、 $P=0.136$ であった。仮に有意水準を甘くして15%に設定して帰無仮説を棄却したとしても、相関係数は0.102であり、検定が採用されても棄却されても無相関という結果になった。

診断3カ月前の会社健診時の胸部X線検査で明らかな結核発症は認められておらず、また接触者の接触時間は

Table Comparison of the contact groups in the first examination

	Number of contacts	Age	Contact time (hour)	IFN- γ production	Positive rate
	man: woman	mean \pm SD (min, max)	mean \pm SD (min, max)	mean \pm SD (min, max)	of QFT-G-IT assay
Group A close contact	144 125: 19	45.3 \pm 6.8 (29, 58)	31.5 \pm 60.2 (0, 240)	0.36 \pm 1.08 (-0.3, 10)	20.1%
Group B casual contacts	72 61: 11	46.0 \pm 6.7 (30, 60)	1.1 \pm 1.3 (0, 5)	0.21 \pm 0.23 (-0.35, 3.41)	13.9%
Significant difference	N.S P=0.681*	N.S P=0.548**	P<0.001**	N.S P=0.311**	N.S P=0.348*

*Fisher's exact test **Wilcoxon rank sum test N.S: not significant

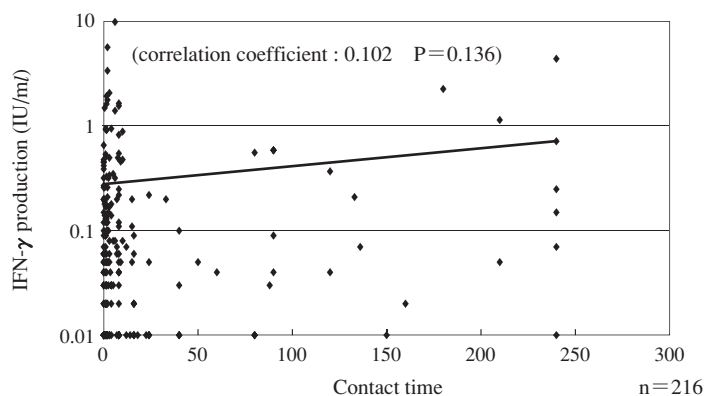


Fig. 1 Correlation between contact time and IFN- γ production value of QFT-G-IT assay in the first examination

事業所より綿密な調査がなされていたため、情報の欠落や偏りによる情報バイアスの可能性は低いと考えられた。可能性としては、①真の値であり、初発患者の感染力が非常に強い、②再現性の高い系統誤差の混入がある、の二つの可能性が考えられた。

保健所と事業所の話し合いが行われ、これ以上の接触者健診の範囲拡大の前に、得られた結果が真の値か系統誤差の混入に伴うものかを判断することが妥当であると、保健所側より指摘がなされた。このため、保健所と事業所、結核研究所の協力により、QFT-3Gによる再検査が行われた。

2. 対象と方法

(1) 再検査の対象

接触者健診受診総数233名のうち、QFT-3G陽性者となった39名（濃厚接触者群29名、非濃厚接触者群10名）を対象とした。なお、対象外ではあるが、陽性以外の結果であった者6名が再検査を受けたため、 κ 値の算出に用いた。

(2) 再検査の方法

対象者に結核研究所に向いてもらい、QFT-3G検査により再検査を行った。また、結果が一致しなかった場合に、再検査の結果のほうが誤りである可能性を排除するために、他のIFN- γ Release Assays (IGRAs)の検査であるQFT-2G検査とT-SPOT検査を併用することが結核研究所側より提案された。

(3) 初回の接触者健診と再検査の方法の違い

初回の接触者健診は、事業所でQFT検査従事経験のない健診事業者によって、採血前準備、採血、採血後の転倒混和が行われ、バイク便で1時間半かけて結核研究所まで搬送されていた。

再検査は、環境因子による影響を極力避けるため、被検者には直接結核研究所に向いてもらい、QFT検査に

習熟した医療従事者により採血を行った。これにより、採血前準備、採血時の転倒混和、採血後の温度管理・時間管理、搬送時の振動などのバイアスを極力低減するよう努めた。

血液培養・ELISA法に関しては、初回検査・再検査ともに、結核研究所において同一の方法で行われており、違いはなかった。

解析にはPASW Statistics 18.0を用いた。

3. 結果

39名の対象者のうち、結核研究所で再検査を行ったのは33名（濃厚接触者群23名、非濃厚接触者群10名）であり、残り6名は出張などの理由で他所での再検査を行った。33名のうち、再検査でも陽性になったのは7名のみ（濃厚接触者4名、非濃厚接触者3名）であった。IFN- γ 値の変化は、再検査の受検者33名中、上昇3名、不変1名、下降29名という結果であり、初回の接触者健診と再検査の間でIFN- γ 値に関して有意差が認められた（Wilcoxon signed rank test $P < 0.001$ ）（Fig. 2）。初回の接触者健診で0.35～0.50 IU/mlのベースライン付近の値をとった者は11名（33.3%）いたが、そのうち10名（90.9%）は再検査では0.35 IU/ml未満となった。再検査のIFN- γ 値の75%以上は、初回健診の最低値よりも低い値に分布していた（Fig. 3）。

再検査のQFT-3G検査と、QFT-2G検査、T-SPOT検査との一致度は、QFT-3G検査とQFT-2G検査の一致度が中等度（ $\kappa = 0.406$ ）、QFT-3G検査とT-SPOT検査の一致度が高度（ $\kappa = 0.604$ ）であった。

4. 考察

初回の接触者健診と再検査の比較では、QFT陽性者33名のうち再検査でも陽性になったのは7名（21.2%）のみであり、IFN- γ 値でも統計学的有意差が認められた（ P

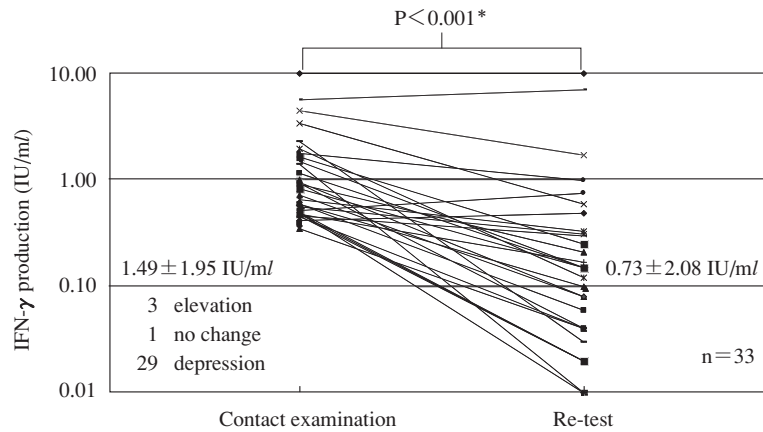


Fig. 2 Change of IFN- γ production value of QFT-G-IT assay from the first examination to the Re-test
*Wilcoxon signed rank test

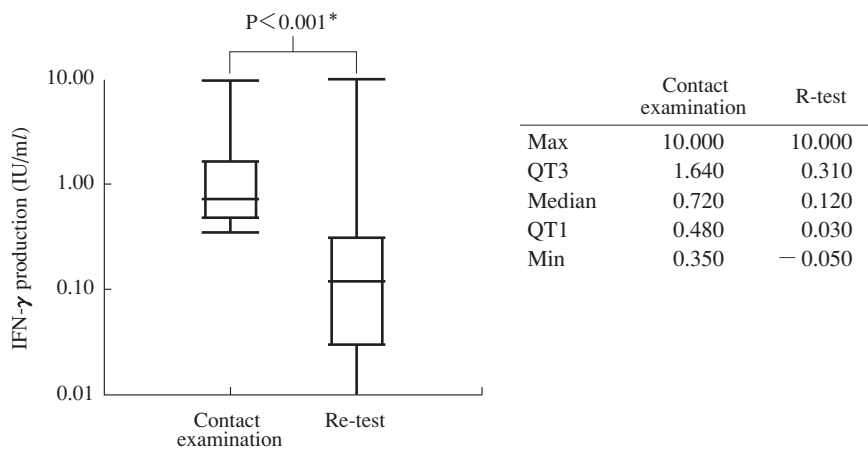


Fig. 3 Distribution of IFN- γ production value of QFT-G-IT assay between the first examination and the Re-test
*Wilcoxon rank sum test

<0.001)。再検査を行った者全員を対象に IGRAs 検査の一致率を算出すると、再検査の QFT-3G 検査と QFT-2G 検査が中等度 ($\kappa = 0.406$)、再検査の QFT-3G 検査と T-SPOT 検査が高度 ($\kappa = 0.604$) の一致であったが、初回の接触者健診と再検査は $\kappa = 0.111$ と非常に低い値であった。他の IGRAs 検査との一致率が中等度～高度であったため、再検査の結果のほうが初回の接触者健診の結果よりも信頼できると考えられた。

初回の接触者健診では対象者数が 233 名と大人数であったため検査日は 9 日間設定された。10 名以上が受診した日で 10% 以上の QFT 陽性率を示した受診者群では、QFT 陽性者の再検査での陰転化率は 66～100% と毎日に目立った偏りは認められなかった。このため、偶然誤差ではなく、再現性の高い系統誤差の混入があると推測された。

初回の接触者健診と再検査での過程の違いは、採血前

の準備段階（試験管の温度管理）、採血時（採血量、転倒混和の方法）、搬送時（温度管理、時間管理、搬送時の振動）までであり、検査施設（血液培養、ELISA 法）での検査開始後は全く同様の手順を踏んでいた。このため、採血準備から測定開始までのいずれかの段階での 1 つもしくは複数の系統誤差の混入に伴う測定バイアスと考えられた。

聞き取り調査の範囲内では、採血準備は使用 1 時間前に 23℃ の室温で保管し常温に戻しており、採血した医療従事者は添付文書に従い検査を行い、採血量・転倒混和の方法に特段の問題は見られなかった。また、結核研究所の検査担当者が確認した範囲では、採血量は 0.8cc～1.2cc の採血量ライン内に保たれ、激しい転倒混和によって起こる分離剤の血液への混入なども認められなかった。搬送はバイク便によって 1 時間～1 時間半かけて行われたが、結核研究所が通常 QFT-3G 検査検体の搬送に

用いている会社のものであった。また、検査を行った施設である結核研究所は、QFT検査のELISA法の外部精度管理を行っている施設であり、また初回の接触者健診と再検査で一貫して同様の手順で検査を行っているため、血液培養とELISA法における系統誤差の混入の可能性は低いと考えられた。また、検査実施時期は冬期であり、少なくとも気温の上昇による影響は排除できると考えられた。姫路市保健所では、採血者の手の温度がQFT-3G検査の結果に影響を与えるのではないかと考え、採血者の手を氷冷した後に採血を行う方法と通常の方法と比較実験を行った⁸⁾が、違いは見られなかったとしている。

今回の検査結果の不一致については、検査施設に到着してからの血液培養法・ELISA法に差異はないと思われるため、施設到着前の段階での系統誤差の混入が疑われる。冬期であること、搬送時間がかかっていることはむしろ陰性方向への系統誤差が発生する要因と考えられ、採血した血液量に問題がなく、分離剤の血液への混入がなかったという事実から、搬送時の振動が系統誤差の原因の有力な候補の一つとして考えられた。

下内らは今回の件につきバイク便の搬送時の振動を疑い、10名のボランティアを用いて、搬送なし・採血管を縦にして搬送・採血管を横にして搬送、と3群に分けて、QFT-3G検査を行う検証実験を行っている。結果は、搬送なし群と比較し、バイクで2時間搬送した群は4検体で高いIFN- γ 値が認められ、特に採血管を横にした群でその傾向が高かった、と結論づけている。

先行論文の調査では、一般的にQFT-3G検査の再現性と信頼性は高いとされている¹⁷⁾¹⁸⁾が、別の日に採血をした同一個人のIFN- γ 値の変動が大きいと論文が複数見られた。Detjen AKら¹⁹⁾は、南アフリカで27名の医療従事者に対し、1日目と3日目にQFT-3G検査を行い、オペレーター間での違い、オペレーター自身での違い、日内変動、初回試験と再試験の変動などを調査したところ、一番変動が大きかったのは、違う日に測定した同一個人の値で、級内相関係数は0.809であったと報告している。

また、QFT-3G検査の陰転化や陽転化を報告した論文は複数あり、インドでの結核患者家族計205名を1年間追跡した調査では、QFT-3G検査の陽転化率は11.8~21.2%、陰転化率は6.4%と報告しており²⁰⁾、米国の北カリフォルニアの世帯計63名を対象とした調査では、6.3%が陽転化し、33%が陰転化したと報告している²¹⁾。共にカットオフ値付近の低い値での陰転化や陽転化が多かったとしている。

本調査では、再検査を受けた33名のうち、初回接触者健診時のIFN- γ 値が0.35 IU/ml以上1.0 IU/ml以下であった者は21名(63.6%)、0.35 IU/ml以上0.5 IU/ml以下の者は11名(33.3%)であり、そのうち再検査で0.35 IU/ml

未満となったのはそれぞれ19/21名(90.5%)、10/11名(90.9%)であった。

QFT-3G検査結果の取り扱いに関しては、陽性か否かの定性データ(順序変量)的な側面に目を奪われがちだが、そもそもIFN- γ 値は定量データ(数値データ)であり、得られたQFT-3G検査のIFN- γ 値を考慮せずに判定結果のみを語るのは得られた情報量の多くを捨てていることになる。

5. 本調査の限界

本調査は対象者数233名というひとつの大規模な接触者健診での実際の接触者を対象としており、同様の調査で追試を行うにしてもなかなか対象となる接触者健診がないことが挙げられる。同様の調査での必要なサンプルサイズは、かなり甘く見積もって有意水準10%、検出力60%、濃厚接触群のQFT陽性率15%、非濃厚接触群のQFT陽性率5%で計算しても、最低でも150名程度のサンプルが必要になる。欠損値のあるデータの使用はできないため、実際にはこれ以上のサンプル数が必要になると考えられる。

また、仮に同様の調査をし、QFT-3G検査の再検査の結果、判定結果の不一致が認められたとしても、再検査のほうの精度管理に問題がある可能性、初回検査・再検査ともに再現性の低い検査を行っている可能性を排除できず、他のIGRAs検査を併用できる状況でなければ、言及できるのは再現性の確認のみであり、系統誤差の混入までは言及できないと考えられる。

また、あくまで一つの調査の結果にすぎないため、直ちにすべての接触者健診の系統誤差や偶然誤差の混入を疑うものではなく、さらなる言及のためには、様々な系統誤差の可能性に配慮してデザインされた、より大規模な研究が必要になると考えられる。

6. 結論

- 接触時間と無相関に高いQFT陽性率(一般人口集団と比較して)を認めた場合は、それが真の値(初発患者の強い感染力に伴う)か、系統誤差の混入があるかを考慮する必要がある。
- QFT検査の判定結果の不一致は、カットオフ値付近に多く認められた。陽性か否かといった定性データ(順序変量)的な側面のみ捉われず、得られたIFN- γ 値(数値データ)に着目することが必要である。

7. 謝辞

快く相談に応じて下さり、検査の協力・実施をして下さいました結核研究所の下内先生・原田先生・樋口先生、公私ともに尽力してくれた保健所の担当保健師、接触者

調査に協力して精度の高い情報を集めて下さいました事業所の人事課長様、本調査は皆様のご協力なくして成し遂げられることはありませんでした。心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) 結核予防会：「改正感染症法に基づく結核の接触者健診の手引きとその解説」。結核予防会，東京，2007。
- 2) クォンティフェロン®TB-2Gの使用指針。日本結核病学会，2006。 <http://www.kekkaku.gr.jp/ga/ga-35.html> (2011.7.28.アクセス)
- 3) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific Detection of Tuberculosis Infection with an Interferon-gamma Based Assay Using New Antigen. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 170 : 59-64.
- 4) 原田登之：種々の接触者健診におけるQFT結果と解釈について。結核。2010 ; 85 : 595-599.
- 5) 新結核用語辞典 http://www.jata.or.jp/terminology/k_48.html (2011.7.28.アクセス)
- 6) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al.: Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. *J Infect.* 2008 ; 56 : 348-353.
- 7) 結核感染診断研究会ホームページ <http://tb-diagnosis-research.net> (2011.7.28.アクセス)
- 8) 姫路市保健所ホームページ http://www.city.himeji.lg.jp/s50/hokensho/_10230/_10231/_25152.html (2011.7.29.アクセス)
- 9) Raffalli J, Sepkowitz KA, Armstrong D : Community-based outbreaks of tuberculosis. *Arch Intern Med.* 1996 ; 156 : 1053-1060.
- 10) Riley RL: Airborne infection. *Am J Med.* 1974 ; 57 : 466-475.
- 11) 下内 昭, 松本健二, 辰巳朋美：結核接触者健診の実施方針に関する科学的根拠の検討—大阪市の経験から。結核。2010 ; 85 : 585-589.
- 12) 原田登之, 森 亨, 宍戸真司, 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.
- 13) 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.
- 14) 感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き（改訂第4版）P.9。 <http://www.jata.or.jp/rit/rj/2010sessyokusya4.pdf> (2012.3.16.アクセス)
- 15) 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.
- 16) 「結核既感染者数の推定」 http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/index.php/download_file/-/view/961 (2011.7.28.アクセス)
- 17) Veerapathran A, Joshi R, Goswami K, et al.: T-Cell Assays for Tuberculosis Infection: Deriving Cut-Offs for Conversions Using Reproducibility Data: PLoS ONE 3 (3) : e1850. doi : 10.1371/journal.pone.0001850.
- 18) Ringshausen FC, Nienhaus A, Torres Costa J, et al.: Within-Subject Variability of Mycobacterium tuberculosis-Specific Gamma Interferon Responses in German Health Care Workers. *Clin Vaccine Immunol.* 2011 ; 18 : 1176-1182.
- 19) Detjen AK, Loebenberg L, Grewal HM, et al.: Short-term reproducibility of a commercial interferon gamma release assay. *Clin Vaccine Immunol.* 2009 ; 16 : 1170-1175.
- 20) Pai M, Joshi R, Dogra S, et al.: T-cell assay conversions and reversions among household contacts of tuberculosis patients in rural India: *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 ; 13 : 84-92.
- 21) Sharon P, Luz S, Shufang Y, et al.: Reproducibility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay. *Clin Vaccine Immunol.* 2008 ; 15 : 425-432.

Original Article

REPRODUCIBILITY OF THE QFT-G-IT ASSAY
IN THE CONTACT EXAMINATION IN WHICH A HIGH POSITIVE RATE
WAS SHOWN INDEPENDENT OF CONTACT TIME¹Hideo YOSHIKAWA and ²Kouichiro BABA

Abstract [Objective] A contact examination conducted using the QuantiFERON®-TB GOLD In-Tube (QFT-G-IT) assay shows a high positive rate independent of the closeness of contact. Among individuals with a short contact time of only 1.1 ± 1.3 h with the index tuberculosis (TB) case, the QFT-G-IT assay positive rate was 13.9%, which was considered extraordinarily high (for reference, the proportion of previously infected individuals in the Japanese general population with the same age has been estimated to be approximately 7.3%). We retested the QFT-G-IT-positive contacts to examine the reproducibility of the QFT-G-IT assay and to confirm the reliability of the test results.

[Method] Of the 216 participants who underwent the first examination, 33 who tested positive (23 close contacts and 10 casual contacts) were retested by an experienced technician at the same laboratory; care was taken to minimize possible causes of variations (method of shaking tubes, temperature, vibration during transportation of the specimens, etc.). In addition, the participants were tested using other interferon (IFN)- γ release assays (IGRAs), namely, QuantiFERON®-TB GOLD (QFT-G) and T-SPOT, in order to confirm the reliability of the QFT-G-IT assay.

[Result] Among the 33 retested participants, only 7 (4 close contacts and 3 casual contacts) tested positive, and the remaining 26 participants (19 close contacts and 7 casual contacts) had discordant results. Out of the 11 participants (33.3%) in whom IFN- γ levels varied between 0.35 and 0.50 IU/ml (just above the diagnostic cut-off) in the initial test, 10 (90.9%) tested negative, with IFN- γ levels being less than 0.35 IU/ml in the retest. The results of the different IGRAs showed moderate to high agreement, with κ values of 0.406 between QFT-G-IT

and QFT-G and 0.604 between QFT-G-IT and T-SPOT.

[Conclusion] The findings of this study showed that the QFT-G-IT assay was not reproducible and robust. Judging from the agreement between the different IGRAs, it seems that the results of the retest conducted using the QFT-G-IT assay had a higher reliability than those of the initial test. In the QFT-G-IT retest, reversion from positive to negative occurred mostly in the case of participants with initial measurements just above the diagnostic cut-off. Therefore, attention must be given not only to the dichotomous results (positive or negative) but also to the exact level of IFN- γ production. The results of the QFT-G-IT assay may also be affected by various environmental factors. If the QFT-G-IT assay yields a high positive rate disproportionate to the closeness of contact, the result should be carefully interpreted, taking into account the unreliability of the QFT-G-IT assay as a possible cause of discordance. Further studies under various settings are needed to establish the reliability of IGRAs.

Key words : Tuberculosis, Contact examination, QuantiFERON®-TB GOLD In-Tube assay, Reproducibility, Contact time, Interferon-gamma release assay (IGRA)

¹Kouhoku General Health Office of Adachi Public Health Center, Adachi City of Tokyo, ²Infection Control Section of Setagaya Public Health Center, Setagaya City of Tokyo

Correspondence to: Hideo Yoshikawa, Kouhoku General Health Office of Adachi Public Health Center, Adachi City of Tokyo, 2-30-40, Nishiarai Honcho, Adachi-ku, Tokyo 123-0845 Japan. (E-mail: kouhoku-hoken@city.adachi.tokyo.jp)