

第88回総会シンポジウム

IV. 第三世代QFTの評価

座長 ¹松本 智成 ²山崎 利雄

キーワード：QuantiFERON TB (QFT)-2G, QFT-3G

シンポジスト：

1. QFT-3G原理開発
原田登之（一般社団法人免疫診断研究所，（財）結核予防会結核研究所）
2. 血液透析，免疫低下患者に対するQFT検査
猪狩英俊（国立病院機構千葉東病院）
3. 海外，ベトナムにおけるQFT検査
慶長直人（国立国際医療研究センター研究所呼吸器疾患研究部）
4. 結核発症患者におけるQFT-2Gと3Gの比較検討
八木哲也（名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学）
5. 結核発症していない同一検体におけるQuantiFERON-3Gと2Gの比較検討
松本智成（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）
6. QFT判定保留の取り扱い
松本健二（大阪市保健所感染症対策課）

結核感染診断には，ツベルクリン反応（ツ反）が行われていたが，アジア諸国で接種されるBCGや非結核性抗酸菌症の影響を受けやすいという問題があった。したがってBCG接種や非結核性抗酸菌症の影響を受けない検査の開発普及が，アジアにおける結核制圧の第一歩になる。

2006年1月1日にクオンティフェロン®TB-2G (QuantiFERON®TB-2G) が日本国内にて保険収載された。この検査は，全血を結核菌特異的な蛋白 (ESAT-6およびCFP-10) で刺激し，結核菌特異的T細胞の産生するインターフェロン γ の産生量をみることで，結核感染を診断

する検査である。BCGや非結核性抗酸菌感染の影響を受けず，感度89%，特異度98%と報告される。検査時には検体の温度管理を行う必要がある（採血から搬入までの時間10時間以内，搬送温度は17～27℃）。また，数時間から一両日で検査結果を出すことができるとされている。

さらに，その改良版として2010年4月1日にクオンティフェロン®TB-3G (QuantiFERON®TB-3G) が保険収載された。このQFT-3Gは，QFT-2Gの後継診断試薬であり，正式名はQuantiFERON®TB-Gold In-Tubeである。QFT-3Gでは刺激抗原として，QFT-2Gと同じ結核菌抗原ESAT-6とCFP-10に加え，やはり結核菌特異抗原であるTB7.7が追加されている。また，あらかじめ刺激抗原が塗布された3組の専用採血管（陰性コントロール・結核菌抗原・陽性コントロール）により採血を行い，十分攪拌後37℃の保温器に入れることにより採血後直ちに培養を開始することが可能になる。あるいは，採血後室温保存条件であれば16時間以内の培養開始でも可能とされている。また，培養後も採血管は2～27℃の条件で3日間保存できる。このように，QFT-3Gでは現状のQFT-2G検査過程における血液培養の段階が大幅に改善されている。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。

そこで，発売から約3年が経過したQFT-3Gの原理開発を振り返り，さらに透析，免疫低下者，海外での使用，結核発病者評価を行う。またQFT-2Gのデータをそのまま3Gに当てはめることができるのか，さらに判定保留者をどのように扱うのかを検討するのがこのシンポジウムの目的である。

¹大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター，現：大阪府結核予防会大阪病院，²国立感染症研究所バイオセーフティ管理室

連絡先：松本智成，大阪府結核予防会大阪病院，〒572-0854
大阪府寝屋川市寝屋川公園2276-1
(E-mail: tom_matsumoto@sutv.zaq.ne.jp)
(Received 4 Jul. 2014)

1. QFT-3G 原理開発

一般社団法人免疫診断研究所所長, 公益財団法人結核予防会結核研究所技術顧問 原田 登之

これまで過去100年以上にもわたり使用されてきた結核感染診断法であるツベルクリン反応(ツ反)は, 結核菌が産生する抗原の混合物であるPPD (purified protein derivative)を皮内に投与し, 遅延型アレルギー反応の強さを測定するものであるが, PPDに含まれるほとんどの抗原がBCG菌や非結核性抗酸菌のもつ抗原と非常に類似しているため, ツ反はBCG接種や非結核性抗酸菌感染によっても陽性になる場合がある。すなわち, 結核感染以外の要因で陽性になるため, 特異度の点で大きな弱点をもっていた。これ以外にも, PPD投与や赤発計測における技術的なばらつき, 被検者の医療機関への再訪, PPD頻回投与によるブースター効果等の弱点が指摘されており, 長年ツ反に代わる結核感染診断法の開発が望まれていた。

このような背景において, 血液を用いる結核感染診断法であるinterferon-gamma release assays (IGRA)が, 今から約10数年前に開発されるに至った。IGRA検査は, 結核菌特異的タンパク質を刺激抗原として用いるため, BCG接種や大多数の非結核性抗酸菌感染の影響を受けないという高い特異度をもち, また感度も優れているため, 現在各種ガイドラインや手引きにおいてツ反に代わり使用するように推奨されている。IGRAには, 全血を用いるクオンティフェロンと, 精製リンパ球を用いるT-スポット.TBの2種類があり, 両者共に日本で診断試薬として承認されている。本稿では, 現在使用されているQFT-3G (クオンティフェロン®TB ゴールド)の原理開発について述べる。

このQFT-3Gの原点は, オーストラリアにおける牛の結核感染診断法に始まる。オーストラリアではオージービーフと呼ばれるように畜産が一つの大きな産業であるが, もし牛が結核を発病すると, そのコロニーは処分しなければならないため, 牛結核の早期診断は彼らにとって重要な課題である。牛の結核診断法は長い間ツ反で行っていたが, 牛の場合PPD投与部位は尾部の肛門近くであるため, PPD投与時の刺激により糞尿を出すこともあり, 大変な作業である。そうした作業を軽減するべく, 牛の血液をウシ型結核菌のPPDで刺激し産生されるインターフェロン- γ (IFN- γ)を測定することにより結核を診断する, 現在のクオンティフェロンTBのプロトタイプが開発が1990年初頭に行われた(当初, オーストラリアのCSL社よりBovigamとして発売)¹⁾。現在このBovigamは, 広く世界的に使用されている。

牛で血液を用いた結核感染診断ができるなら, 同様のシステムが人間にも応用できるのではないかという考えが浮かぶのは当然の流れである。そこでBovigam開発の関係者が人間に応用するため, ヒト型結核菌のPPDを刺激抗原としたクオンティフェロンTB (QFT 第一世代: QFT-1G)を開発した。1996年にわれわれは結核研究所においてこのQFT-1Gの臨床試験を行ったが, 刺激抗原がPPDであったため, BCG既接種の健常者と考えられる日本人集団において大多数が陽性と判定された。このように, QFT-1Gはツ反と同様にPPDとBCGとの抗原交差性のため特異度が低い結果となり, 結核感染診断試薬としての有用性は認められなかった。一方, BCG接種が行われていない米国においては, QFT-1Gの診断的価値が認められ, 2001年に結核感染診断薬として承認された²⁾。このような経緯の中, 1995年にデンマーク国立血清研究所所属のPeter Andersen博士のグループにより結核菌群特異的で, かつIFN- γ を強く誘導する抗原ESAT-6³⁾が, さらに1998年には同様の抗原CFP-10⁴⁾の発見が報告された。日本においてもQFT-1Gの臨床試験終了後, 間もなく刺激抗原としてESAT-6を用いた診断法の予備試験を行ったが, ELISAの感度が低いため良い結果は得られなかった。

しかしその後, 刺激抗原としてESAT-6およびCFP-10と, 感度をより高めたELISAを組み合わせたクオンティフェロンTB-2G (第二世代: QFT-2G, 海外ではQuantiferon TB-Goldの名称で販売)が開発され, 2002年われわれは結核研究所においてQFT-2Gの臨床試験を開始した。この臨床試験の成績は非常に優れた内容であり, QFT-2GはBCG接種の影響を受けず, ツ反より高感度・高特異度で結核感染診断ができることが明らかになった⁵⁾。この時の臨床試験は, QFT-2Gという市販の診断薬として世界初の臨床試験であり, この際に得られた判断基準(カットオフ値)が現在世界基準となっている。

一方, QFT-2Gは採血後12時間以内に血液をプレートに分注し, 抗原と共に培養を開始しなくてはならないという制約があったため, 採血現場と血液培養を行う場所が離れている地域では検査の実施が困難であった。このような点と, また血液培養を簡素化するべく, 次世代のクオンティフェロンTB ゴールド (QFT-3G, 海外ではQuantiferon TB-Gold In-Tubeの名称で販売)が開発された。QFT-3Gは, 専用採血管3本1組にそれぞれ血液を1mLずつ採血し, 採血管内の刺激抗原と血液を十分

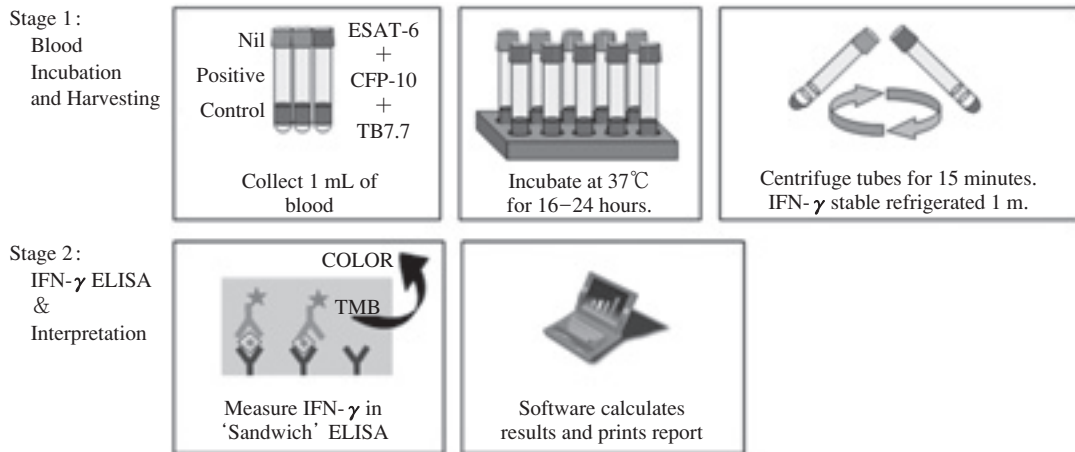


Fig. 1 Flowchart of QFT-GIT test

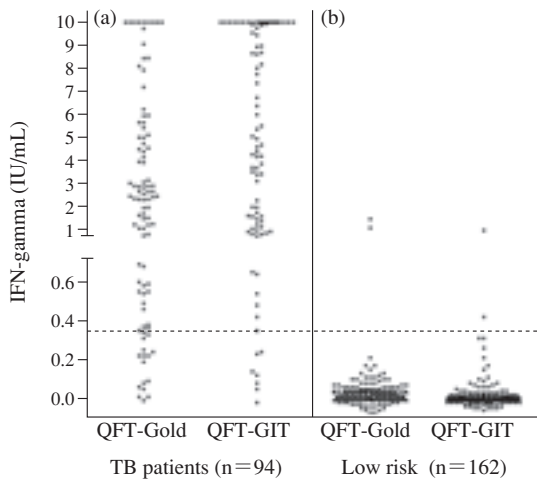


Fig. 2 Dot plot of individual responses to QFT-GIT (QFT-3G in Japan) and QFT-Gold (QFT-2G in Japan) for TB patients (a) and healthy subjects with a low risk for TB exposure (b). For QFT-Gold the data for the antigen (ESAT-6 or CFP-10) giving the highest response is shown. The dashed line represents the cutoff of 0.35 IU/ml for IFN- γ . Responses are shown as 10 IU/ml for individuals with responses ≥ 10 IU/ml⁶⁾.

混和することにより直ちに培養が可能である (Fig. 1)。したがって、QFT-2Gが実施できないような地域においても、培養器さえあればQFT-3G検査は可能となった。さらに、培養後採血管を遠心することで血漿と血球が分離剤により分離され、そのまま自動分析機にアプライすることもできるシステムである。われわれが行ったQFT-3Gの臨床試験において、QFT-3Gは高特異度を維持しつつ、さらにQFT-2Gよりも感度が上昇していることが示されている (Fig. 2)⁶⁾。

しかしながら、クオンティフェロン検査は改良されてきてはいるものの、採血量や採血管の振り方により結果が変動することが報告されている⁷⁾。これは、検体を取

り扱う者により結果が変動する可能性があることを示唆していることから、このような変動を起こす要因を取り除いた検査システムへの改良が望まれる。さらには、QFT-3G専用採血管へのエンドトキシンの混入事故を複数回起こしているため、今後製造システムを厳密に管理することが強く期待される。

文 献

- 1) Rothel JS, Jones SL, Corner LA, et al.: A sandwich enzyme immunoassay for bovine interferon-gamma and its use for the detection of tuberculosis in cattle. *Aust Vet J.* 1990 ; 67 : 134-137.
- 2) Mazurek GH, Villarino ME: Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2003 ; 52 (RR-2) : 15-18.
- 3) Andersen P, Andersen AB, Sørensen AL, et al.: Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J Immunol.* 1995 ; 154 : 3359-3372.
- 4) Berthet FX, Rasmussen PB, Rosenkrands I, et al.: A *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). *Microbiology.* 1998 ; 144 : 3195-3203.
- 5) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 170 : 59-64.
- 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) Gaur RL, Pai M, Banaei N: Impact of blood volume, tube shaking, and incubation time on the reproducibility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay. *J Clin Microbiol.* 2013 Aug 21. [Epub ahead of print].

2. 血液透析, 免疫低下患者に対する QFT 検査

国立病院機構千葉東病院 猪狩 英俊

血液透析や免疫低下患者に対する第三世代QFT (クオンティフェロンTBゴールド: QuantiFERON TB-Gold, 以下QFT) に期待される性能として, 潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI) の診断が可能であるかという視点から検討を行った。

LTBIという用語は, 2000年にATS (American Thoracic Society) より発表された「Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection」¹⁾以後, 徐々に定着してきている。その引用データの中に, 活動性肺結核に進展する相対リスクとして, 慢性腎不全・透析患者は10–25.3, 腎移植は37と記されている。また, リウマチなどの疾患に利用されるようになったTNF α 阻害薬などのいわゆる生物学的製剤に関連した結核も注目されている²⁾。

QFTの評価として, このシンポジウムでは次の2点について検討した。第1に, 血液透析や免疫低下患者は結核発病リスクが高いといわれているが, これらの疾患を有する患者にはLTBI (QFT陽性者) は多いのか。第2にこれらの疾患を有する患者を診断する性能として判定不可の割合は多いのか。

対象は, 慢性腎臓病患者 (CKD), 透析患者, 腎移植前の患者 (末期腎不全), 腎移植後の患者, リウマチ患者である。比較対象として医療従事者をおいた。

Tableに示すように, CKD患者のQFT陽性率は8%で, 透析患者のQFT陽性率は2%と低かった。多変量解析でも透析はQFT陽性率を低くする要因であった。リウマチ (RA) 患者のQFT陽性率は11%であった。生物学的製剤開始前の患者のQFT陽性率は15%と高く, 生物学的製剤を開始した患者のQFT陽性率8%に比べて高かっ

た。生物学的製剤やメソトレキセートなどの免疫抑制薬が影響している可能性が示された。

CKD患者の判定不能は5%で, 医療従事者に比べて高かった。特に, 腎移植後の患者では15%が判定不能であった。RA患者の判定不能は2%であった。

CKD患者のQFT陽性は医療従事者に比べて高くはなかった。しかし, 血液透析患者ではQFT陽性率が低く, CKD状態の長期化や透析導入は結核菌特異的免疫応答が低下していると考えられる。多変量解析の結果, 透析導入はQFT陽性率を低下する要因であった。

RA患者のQFT陽性率は医療従事者に比べて高い可能性がある。しかし, 生物学的製剤導入後の人ではQFT陽性率が低くなっており, LTBIの診断が不十分になる可能性がある。多変量解析の結果からも生物学的製剤の使用, ステロイドの使用, メソトレキセートの使用などがQFT陰性化の要因となった。

CKD患者やRA患者では, 治療介入がQFT結果に影響を及ぼし, 陽性率を低くしている可能性が示された。CKD患者やRA患者では判定不能の割合が医療従事者より高かったが, 以前のQFTに比べて少なくなっている。

文 献

- 1) American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: S221–247.
- 2) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1098–1104.

Table The results of QuantiFERON[®]TB-Gold In-Tube in chronic kidney disease and rheumatoid arthritis

	n	QuantiFERON [®] TB-Gold In-Tube result			
		Positive	Intermediate	Negative	Indeterminate
Chronic kidney disease	84	8%	8%	79%	5%
Hemodialysis	42	2	12	83	2
Before renal transplantation	24	4	13	83	0
After renal transplantation	20	10	0	75	15
Rheumatoid arthritis (RA)	131	11	8	79	2
RA, biological drug was administered	77	8	5	84	3
RA, biological drug was not administered	54	15	13	70	2
Health care workers	229	8	10	81	0

3. 海外、ベトナムにおけるQFT検査

国立国際医療研究センター研究所呼吸器疾患研究部 慶長 直人
(現：結核予防会結核研究所生体防御部)

はじめに

われわれがベトナムの医療機関との国際共同研究を実施するようになってから、かれこれ10年以上経過している。2005年にはハノイ市国立バックマイ病院内に医学共同研究センター（NCGM-BMH Medical Collaboration Center）が設立され、このセンターを基点に多くの臨床研究が推進されている。本シンポジウムでは、その中でこれまでにベトナムで行われたQFT検査に関わる3つの研究、①ハノイ市の医療施設におけるQFT検査習熟度評価、②ハノイ市医療従事者の潜在性結核感染率と危険因子の検討、③活動性結核患者におけるQFT感度と偽陰性を生じる原因、について報告した。

ハノイ市の医療施設におけるQFT検査習熟度評価

QFTは血液中の生きた白血球を培養して上清を回収し、抗体を用いてプレート上でインターフェロン γ 濃度を定量する微妙で手間のかかる検査であるため、手技の正確性、習熟度がきわめて重要である。このことはわが国でも再三指摘されているが、これを途上国で再現するためには十分な精度管理が必要であり、われわれは初めに複数の検査者が途上国で本検査を実施するうえでの誤差を評価する内部精度管理の方法について検討した¹⁾。

すなわち検査の第1段階である全血の培養と上清の回収と第2段階であるインターフェロン γ 定量について2人の検査者の習熟度を評価するために、少ない検体量でも検体数を増やすことによりすべての場合を検討できるように、釣り合い型不完備ブロック計画というやり方で測定条件を割り振った。そのうえで、第1段階の検査者の違い、第2段階の検査者の違い、検体固有の検査値の違いの3つの因子を含めた分散分析モデルを用いて、QFT検査で得られるインターフェロン γ 値のばらつきに関する解析を行った。その結果、第1回目の試行では検査者自体の違いによるばらつきが大きく、さらに第2段階のELISAによる誤差が有意に大きかったが、それらの結果を検査者が認識することにより、問題点を把握し、標準作業手順書を見直し、各手順を再確認することで、2回目以降、検査精度を大幅に改善することができた。

ハノイ市医療従事者の潜在性結核感染率と危険因子の検討

結核の高蔓延国では、院内感染防御の方法のうち陰圧室、HEPAフィルター、安全キャビネットなどの設備が乏しい。このような国々では同時に結核の多剤耐性率も高いことが多く、若い医療従事者を危険な結核感染から守るための対策が急務である。しかし、結核は高蔓延国では職場以外から伝播することも多く、院内感染に関する認識が不十分である。またBCG接種などによるツベルクリン反応の偽陽性が生じやすく、なおさら医療従事者の結核感染を正確に把握しにくい現状がある。

そこで第三世代QFTを導入できたハノイ市肺病院（＝結核病院）と隣接した総合病院（＝非結核病院）の医療従事者の結核感染率とその危険因子の解析を行い、ツベルクリン反応との比較を行った²⁾。

その結果、結核病院では非結核病院に比べて、各要因を補正したうえで結核感染率が有意に高く、約2倍のオッズ比を示し、30歳代でもQFT検査で50%近い陽性率を示した。ツベルクリン反応とQFTの一致率を比べると、予想されるようにBCGの既往のある集団にツベルクリン反応偽陽性でQFT陰性を示す不一致例が有意に多く認められた。ベトナムでは1986年以降、生後のBCG接種が一般化しているが、現在就労中の医療従事者の多くはそれ以前に出生しているため、BCGの接種時期も接種回数もまちまちであることがこのような不一致につながったものと推測された。

活動性結核患者におけるQFT感度と偽陰性を生じる原因

活動性結核の補助診断に第三世代QFTを用いることは、わが国では保険上、認められている。しかし、活動性結核の疑診例にQFTを実施した場合、結果が陽性であっても感染の既往による陽性と区別できない。一方、結果が陰性のとき結核が否定できるかどうかについても、国際的にはいろいろと議論がある³⁾。これは現在のQFTが、偽陰性が10%近く見られる、感度不十分な検査であることに起因する。この偽陰性が見られる要因について、ベトナムで543名の喀痰塗抹陽性結核の患者での検討を行ったところ、高年齢、るいそう、HIV感染の合併が有意に独立の危険因子として同定された⁴⁾。同時に

日本人には稀な白血球抗原型であるHLA-DRB1*07:01の保有者が偽陰性化する傾向が見られ、本検査におけるクラスII分子に依存した抗原提示の重要性が示唆された。わが国でも超高齢者では活動性結核であるにもかかわらず偽陰性を示すことはしばしば経験されるが、この結果から、やせた老人、特に体格指数(BMI)16未満の高度のやせて年齢80歳以上、さらに結核病変の分布が広い重症例の場合は偽陰性を示すリスクが重積し、QFT陰性であっても活動性結核が否定できないことに注意すべきと思われた(Table 1)。

QFTの途上国における意義

QFTは結核菌特異抗原を用いた特異性の高い画期的な免疫学的検査であるが、途上国で用いるにはいくつかの問題がある。QFTの低蔓延国における最も重要な使用法は、結核の最近の感染、発症の危険性の高い潜在性結核感染を検出し、発病しないうちに早期に確実に治療する

ことであるが、高蔓延国では治療できる状況は限られている。一方、活動性結核の補助診断に使用するにも、途上国では偽陰性を示すリスク要因が低蔓延国より多く、誤診する可能性が高いものと推測される。QFTの単価の高さ、検査の煩雑さ、インターフェロン値のばらつきやすさなども、QFTが途上国における結核感染診断の理想的ツールでないことを示している(Table 2)。実際、WHOの2011年のガイドラインでも、それまでに蓄積されたデータから、途上国におけるQFTを含む免疫学的診断は時期早尚として推奨されていない。しかしながら、現在、多くの途上国では、多剤耐性結核の増加を阻止するため、リファンピシン耐性を積極的に早期診断し、専門の医療機関に集めて集中的に治療する試みが始まっており、医療従事者の院内感染対策はこれまで以上に重要となっている。QFTよりさらに安価で感度の高い潜在性結核感染診断法の開発は急務であり、双方に裨益する国際共同研究を推進できれば幸いである。

Table 1 Multivariable analysis using polytomous logistic regression model for factors associated with IGRA negative results (27/543=5.0% [3.3–7.2])

		IGRA (QFT-GIT) negative results		
		Proportion (%)	OR*	95% CI
Age (years)	<65	22/506 (4.4)	1.00	
	65–80	3/29 (10.3)	2.95	0.75–11.53
	≥80	2/8 (25.0)	8.47	1.53–46.84
BMI	18.5–25	4/236 (1.7)	1.00	
	<18.5	23/304 (7.6)	3.46	1.14–10.49
	≥25	0/3 (0.0)	NA	NA
HIV status	Negative	22/492 (4.5)	1.00	
	Positive	5/48 (10.4)	3.60	0.97–13.36
Lymphocyte count (cells/mm ³)	≥1,000	22/480 (4.6)	1.00	
	<1,000	5/60 (8.3)	1.74	0.56–5.42
Infiltrate on CXR (/6 zones)	≤3	17/425 (4.0)	1.00	Reference
	>3	8/87 (9.2)	3.07	1.18–7.97

*OR: Multinomial odds ratio, also known as relative risk ratio, that is obtained by exponentiating the logit coefficient
 IGRA: interferon-gamma release assay; QFT-GIT: QuantiFERON TB-Gold In-Tube; BMI: body mass index;
 HIV: human immunodeficiency virus; CXR: chest X-ray; CI: confidence interval; NA: not available.

Table 2 Significance of IGRA in high and low TB prevailing countries

	Low TB	High TB	Note
○ Need to detect LTBI in the general population?	Yes	No	INH prophylactic therapy is not always done in high TB countries.
○ Need to detect LTBI in health care workers?	Yes	Yes?	Prevention of hospital infection is important, but TST is sufficient?
○ Possible prediction of developing TB from LTBI?	No?	No?	Extraction of high risk group for TB development is important.
○ Support to diagnose active TB (rule-in)?	No?	No	The current methods cannot distinguish active TB from LTBI.
○ Support to diagnose active TB (rule-out)?	Yes?	No?	Sputum smear is an insufficient tool to diagnose TB.
○ Assessment of treatment responsiveness?	No?	No?	Treatment failure and early relapse should be assessed by some biomarkers.

IGRA: Interferon-gamma release assay; LTBI: latent TB infection; INH: isoniazid; TST: tuberculin skin tests

ま と め

われわれの展開するベトナム共同研究の一端を紹介した。QFT検査のみならず、わが国の医師、研究者が結核高蔓延国の医師、研究者との間で共同研究を実施できる分野は広く、さまざまな局面での国際貢献が望まれる。

謝 辞

本研究は、ベトナムハノイ肺病院、バックマイ病院医学共同研究センター、公益財団法人結核予防会結核研究所、一般社団法人免疫診断研究所、独立行政法人国立国際医療研究センターとの共同研究であり、在籍する関係諸先生方に深く感謝の意を表す。また本研究は文部科学省感染症研究国際ネットワーク推進プログラム/J-GRIDによる支援を受けている。

文 献

- 1) Hang NT, Ishizuka N, Keicho N, et al.: Quality assessment of an interferon-gamma release assay for tuberculosis infection in a resource-limited setting. *BMC Infect Dis.* 2009 ; 9 : 66.
- 2) Lien LT, Hang NT, Kobayashi N, et al.: Prevalence and risk factors for tuberculosis infection among hospital workers in Hanoi, Viet Nam. *PLoS One.* 2009 ; 4 : e6798.
- 3) Abubakar I, Stagg HR, Whitworth H, et al.: How should I interpret an interferon gamma release assay result for tuberculosis infection? *Thorax.* 2013 ; 68 : 298-301.
- 4) Hang NT, Lien LT, Kobayashi N, et al.: Analysis of factors lowering sensitivity of interferon-gamma release assay for tuberculosis. *PLoS One.* 2011 ; 6 : e23806.

4. 結核発症患者におけるQFT-2Gと3Gとの比較検討

名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学 八木 哲也

ツベルクリン反応に代わる結核感染の診断法として2005年よりインターフェロン放出試験であるクオンティフェロン第二世代（以下QFT-2G）が使用できるようになり、2010年からはさらに第三世代のクオンティフェロンTBゴールド（以下QFT-3G）が導入されている。QFT-3Gでは、ESAT-6, CFP-10に新たにTB7.7が抗原として加えられ、採血後十分に攪拌し、37℃とすることで直ちに培養が開始されることになり、採血後の検体運搬の自由度が高まり、感度も高くなった、とされている。今回われわれは、名古屋大学病院で実施された結核症患者におけるQFT-2GとQFT-3G検査に比較検討を行う。

対象と方法

2009年4月から2011年3月までに当院で施行されたQFT-2Gが1395例、2011年4月から2012年6月までにQFT-3Gが1706例あった。そのうち結核症と診断されたのは前者の期間で55例（3.9%）、後者の期間で36例（2.1%）であった。それぞれの期間に診断された結核症の内訳は表1に示すごとくである。そこでQFT-2GとQFT-3Gの結核症診断におけるパフォーマンスを比較した。また同じ期間で大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターで診断された培養陽性例29例を加えて検討した。さらにそれぞれの検査でのIFN- γ 値の実測値（QFT-2GではESAT-6またはCFP-10のいずれか高値のほうをとる。QFT-3G共に実測値8 IU/mL以上は8 IU/mLとして）の分布を、結核の病状〔肺外結核か、塗抹陽性か陰性か、

空洞の有無、肺病変は両側性か〕および患者の状況〔糖尿病の有無、免疫抑制（ステロイド・免疫抑制剤の内服）の有無〕による比較を行う。実測値の平均値と標準偏差を求め、Student's t-testにより統計解析する。

結 果

結核症診断におけるQFT-2GとQFT-3Gのパフォーマンス

表1 診断された結核症の内訳（重複あり）

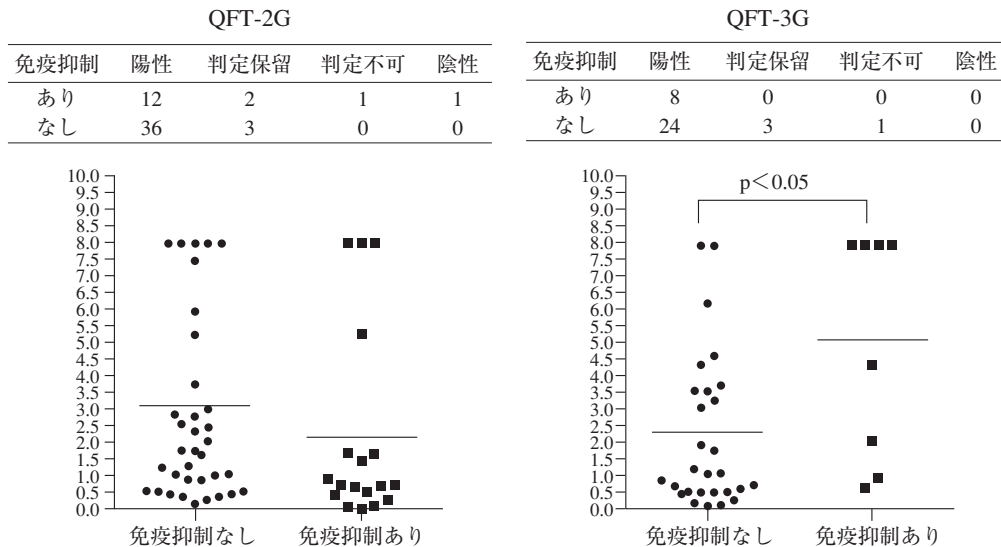
	QFT-2G 2009年4月 ～2011年3月	QFT-3G 2011年4月 ～2012年6月
肺結核	39	22
結核性胸膜炎	6	6
結核性リンパ節炎	8	5
皮膚結核	1	1
筋肉内結核	1	1
脊椎結核	1	1
播種性結核	1	1

表2 QFT-2GとQFT-3Gのパフォーマンスの比較

	QFT-2G			QFT-3G		
	非結核	結核	合計	非結核	結核	合計
陽性	149	48	197	189	32	221
陰性	1038	1	1039	1223	0	1223
判定保留	91	5	96	151	3	154
判定不能	62	1	63	101	1	102
検査中止	0	0	0	6	0	6
合計	1340	55	1395	1670	36	1706

表3 IFN- γ 実測値に基づいたQFT-2GとQFT-3Gのパフォーマンスの比較 (平均値±標準偏差)

	QFT-2G			QFT-3G		
	あり	なし	P値	あり	なし	P値
肺外結核	3.325±0.7904	2.387±0.4311	0.2636	3.438±0.7857	2.255±0.5756	0.2230
肺外結核 (胸膜炎除く)	3.501±0.9765	2.412±0.4406	0.2574	4.311±0.8878	2.213±0.6234	0.1693
塗抹陽性	1.529±0.6623	3.016±0.4398	0.1378	3.517±1.474	2.687±0.4874	0.5163
空洞病変	3.311±1.057	2.557±0.4162	0.4723	2.912±0.5627	2.734±0.5253	0.8185
両側性病変	1.718±0.5973	3.125±0.4805	0.0911	3.899±1.463	2.567±0.4648	0.2654
糖尿病	2.744±1.019	2.667±0.4166	0.9371	5.028±1.827	2.550±0.4638	0.0962
免疫抑制	2.321±0.7176	2.848±0.4620	0.5316	5.000±1.200	2.204±0.4395	0.0107

図1 IFN- γ 実測値に基づいたQFT-2GとQFT-3Gの患者免疫抑制の有無によるパフォーマンスの比較

ンスを表2に示す。QFT-2Gでは、結核症例のうち7例が非陽性で、感度は87.2%、非結核例を真に陰性と判定する率は77.5%、判定不能+判定保留率は11.2%であった。一方でQFT-3Gは結核症例のうち4例が非陽性で、感度が88.8%、非結核例を真に陰性と判定する率は73.2%、判定不能+判定保留率は15.0%、検査中止例が6例にみられた。大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターで同じ期間でQFT-3Gで診断された培養陽性例29例を加えて解析すると、QFT-3Gでは、計65例中61例(93.8%)が陽性、4例(6.2%)が判定不能または判定保留であった。

またIFN- γ 値の実測値に基づいたQFT-2GとQFT-3Gのパフォーマンスの比較では、QFT-3GはQFT-2Gに比べ肺外結核、塗抹陽性例、両側性病変例、免疫抑制例でより高値となる傾向があり、特に免疫抑制例では有意に

高値を示す傾向にあった。

考 察

結核発症患者におけるQFT-2GとQFT-3Gのパフォーマンスは概ね同等であったが、QFT-3Gでは判定不能+判定保留率がやや高く、検査中止例が6例に見られた。IFN- γ 測定実測値を用いた解析では、QFT-2GおよびQFT-3Gでそれぞれの病態で分けた場合の結核症患者数が少なく解析には限界があったが、QFT-2GよりもQFT-3Gのほうが、肺外結核、塗抹陽性例、両側性病変例、免疫抑制例でより高値となる傾向がみられ、より病勢や患者の病態を反映したIFN- γ 測定値を示す傾向がみられた。QFT-3Gでは採血量や、採血後の攪拌などの問題で外来での検査が中止されている例があり、現場では少なからず問題となると考えられた。

5. 結核発症していない同一検体における QuantiFERON-3G と 2G の比較検討

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
(現：大阪府結核予防会大阪病院) 松本 智成

はじめに

結核感染診断には、ツベルクリン反応（ツ反）が行われていたが、アジア諸国で接種される BCG 接種や非結核性抗酸菌症の影響を受けやすいという問題があった。したがってアジアにおいては、BCG 接種や非結核性抗酸菌症の影響を受けない検査の開発普及が求められていた。QuantiFERON-TB 3 Generation (QFT-3G) は、QFT-2G の後継診断試薬であり、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。しかしながら、QFT-3G では、QFT-2G と比較して判定保留が多いという報告がみられた。

目 的

今回、当センター職員 120 人の同一職員からの血液検体における QFT2G と 3G との比較試験を行う。さらに、当該職員における過去の QFT-2G 検査と今回の QFT-2G の結果の比較を行った。

方 法

2011 年 8 月 1 日から 9 月 30 日まで大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 120 名の職員に対して、QFT-2G

ならびに 3G を同時に採血し、その検査結果を比較した。過去に QFT-2G を測定した職員 55 名の前回と今回の QFT-2G の結果を Wilcoxon 符号付順位和検定にて比較した。

結果と考察

QFT-2G と 3G における同一被検者 120 名直接比較では、33 名 (27.5%) の結果が乖離し、統計学的に有為差が認められた。判定保留は 2G が 13 名に対して 3G が 21 名であった。このことにより統計学上 QFT-2G と 3G は全く別の検査であると判断でき、2G の結果を 3G のそれに当てはめることができないことがわかった。経時的 QFT-2G 測定被検者 55 名において 5 名が陽性から陰性化、4 名が判定保留から陰性化した (total 16%)。このことより過去の QFT 検査結果が陽性であっても、今回測定が陽性であるとは限らない。

結 論

統計学上 QFT-2G と 3G は異なる検査であり、過去の 2G の結果を 3G とは単純に比較できない。同じ 2G であっても、過去の QFT の結果は確実性に欠けるので、結核患者に曝露時は直後に QFT を測定し、陰性であれば、その数か月後に再び QFT を測定し結核曝露を判断すべきである。

6. QFT 判定保留の取り扱い

大阪市保健所感染症対策課 松本 健二

はじめに

われわれは平成 24 年 1 月に行った大都市結核研究会において大阪市を含む 6 つの都市に対し接触者健診におけるクオンティフェロン (QFT) のアンケートを行った。このアンケートでは、実施件数の合計はクオンティフェロン®TB-2G (2G) が 5138 件、クオンティフェロン®TB ゴールド (3G) が 3480 件であった。6 つの都市の 2G と 3G の比較では、陽性率は 3G のほうが 17.7% 高くなり、判定保留率は 63.6% 高くなった。逆に、陰性率は 7.9%、判定不可率は 12.5% 減少した。特に顕著であったのが判定保留率の増加で、結果として 3G では陽性率 9.3%、判

定保留率 10.8% と、陽性率より高い数値となった。

3G になって増加した判定保留の取り扱いに関しては明確な判断基準が示されていない。日本結核病学会のガイドライン¹⁾では、「感染リスクの度合いを考慮し総合的に判断する」ということになっているが、数値などの具体的な方法は示されていない。今回、接触者健診における 2G と 3G の比較、ならびに 2G の結果とその後の発病、そして、3G の判定保留例に対する検討を行ったので報告する。

方 法

(1) 感染のゴールドスタンダードはないため、3 つの

項目を検討した。

- ①感染が強く疑われる接触者における2Gと3Gの比較
- ②ツベルクリン反応（ツ反）発赤径30 mm以上の接触者における2Gと3Gの比較
- ③接触者健診事例における2G結果とその後の発病

（2）判定保留の再検査

対象は結核患者との最終接触2～4カ月後に実施された3Gが判定保留であり、再検査に同意した者。接触者はすべて、喀痰塗抹陽性結核患者と接触しており、かつ「接触者健診の手引き」²⁾にある、「濃厚接触者」に該当。調査項目は初発患者との最終接触から検査までの期間、初発患者の胸部X線検査と喀痰塗抹検査、接触した集団のQFT陽性率、判定保留となったQFT値（結核抗原血漿から陰性コントロール血漿のIFN- γ 濃度（IU/ml）を減じた値）の推移。

結 果

（1）2Gと3Gの比較

- ①感染が強く疑われる接触者の2Gと3Gの比較（対象：18歳以上）

感染濃厚者を感染源患者が喀痰塗抹（2+）以上かつ感染源患者と同居の環境にある者として検討した。感染濃厚者190例における2G結果は陽性が20.0%、判定保留が12.1%であった。3Gは109例で、陽性が36.7%、判定保留が10.1%であった。3Gのほうが有意に陽性率は高かったが、感染濃厚者であっても2G、3Gとも半数以上が陰性であった。

Haradaら³⁾は治療開始前の結核患者に対し2Gと3Gを同時に実施し、3Gの感度が有意に高かったと報告したが、発病のない潜在性結核感染症（LTBI）においても、3Gの感度が上回っていると考えられた。

- ②ツ反発赤径30 mm以上の接触者における2Gと3Gの比較（対象：6～17歳）

ツ反発赤径30 mm以上の接触者61例における2G結果は陽性が27.9%、判定保留が6.6%であった。3Gは22例で、陽性が45.5%、判定保留が4.5%であった。3Gのほうが陽性率は高かったが、ツ反発赤径30 mm以上であっても2G、3Gとも半数以上が陰性であった。

小向ら⁴⁾は個別接触者健診において、6～17歳の接触者に対し、2Gとツ反の検討を行った。ツ反発赤径30 mm以上の接触者の2G陽性率は、初発患者と同居の接触者では38例中16例（42.1%）、別居の接触者では22例中1例（4.5%）であり、接触状況により有意差を認めた。感染リスクの高い接触者で2Gの陽性率が高く、低いと考えられる接触者ではツ反発赤径30 mm以上であっても2Gの陽性率はきわめて低かった。

すなわち、QFT結果が実際の感染を反映していること

は明らかであり、QFT結果を優先すればBCGの影響によるツ反の過剰診断は避けられるが、QFTの感度不足によるLTBIの見落としが危惧される。2Gから3Gになって、ツ反発赤径30 mm以上の陽性率は高くなったが、半数以上は陰性、あるいは判定保留であった。

厚生省⁵⁾（当時）が予防内服の目安としたツ反発赤径30 mm以上の接触者でQFT陰性、あるいは判定保留の取り扱いが難しい。特に判定保留に関しては陽性扱いとされる可能性が高いと考えられた。

- ③接触者健診事例における2G結果とその後の発病（経過観察期間：2年間）

感染のゴールドスタンダードはないが、感染していれば一定の割合で発病すると考えられる。そこで、接触者健診事例で2Gを実施した1000例の発病率をLTBI治療の有無別にみた。

2G陰性は816例でLTBI治療なしが809例、発病は1例で発病率は0.1%であった。判定保留は70例で、LTBI治療なしが44例のうち発病は1例2.3%であり、治療ありの26例では発病はなかった。陽性は107例でLTBI治療なしが32例、発病は4例12.5%で、一方、治療ありの発病率は1.3%であった。例数は少ないが、LTBI治療なしの例だけで見ると、2G陽性で発病率が最も高く、次いで判定保留であり、陰性からの発病率は0.1%と低かった。

山口ら⁶⁾が2G陰性例から複数の発病者が発生した集団感染事例を報告したように、2G陰性であっても感染例があることは確実であるが、判定保留や陽性例よりは少ないと考えられた。

（2）判定保留の再検査

- ①対象の選別

接触者健診を438例に行い、1回目の3G検査で判定保留は84例（19%）で、再検査を実施できたのは79例であった。この79例を対象とした。

- ②判定保留となった79例の再検査結果

判定保留で再検査を行った79例のうち、陰性に転じたのが42例（53.2%）と半数を超え、判定保留のままであったのが28例（35.4%）であった。そして、陽性に転じたのが9例（11.4%）あった（Fig. 1）。

- ③再検査結果と関連要因

a) 検査時期：初回検査の時期は平均85.7日、2回目平均119.3日、1回目と2回目の間隔が平均33.9日であった。この検査時期と再検査結果はいずれも有意な関連はなかった。

b) 初発患者の感染性：初発患者の病型と再検査結果に有意な関連はなく、初発患者の喀痰検査では、塗抹陰性はなく、塗抹1+、2+、3+がほぼ同数いたが再検査結果と有意な関連はなかった。

c) 初回QFT値：初回検査時のQFT値は、再検査が陰

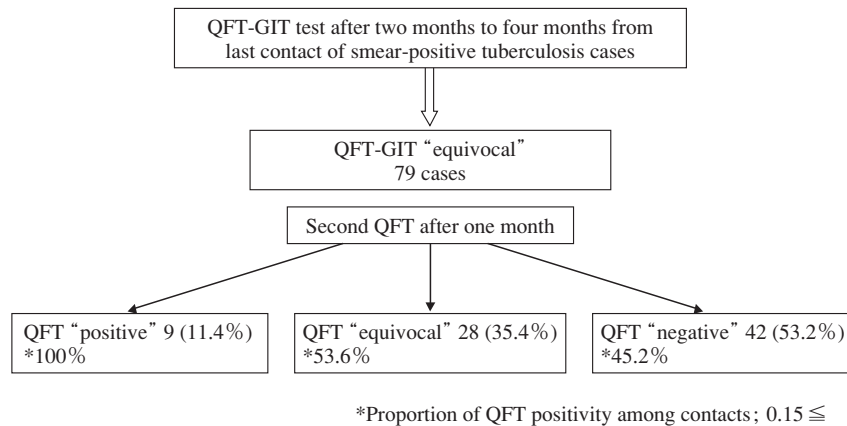


Fig. 1 Interpreting “equivocal” results obtained from the QuantiFERON TB-Gold In-Tube test in contact investigations

性例では平均0.17 (0.10–0.32), 再検査が判定保留では平均0.17 (0.10–0.33), 再検査が陽性では平均0.21 (0.11–0.33) であり有意差はなかった。

d) 所属集団の3G陽性率: 所属集団の3G陽性率では, 15%未満の集団の接触者は36例で, 再検査陽性は0であった。一方, 15%以上の集団の接触者43例では9例 (20.9%) が陽性となり, 有意差があった。すなわち, 所属集団のQFT陽性率が高い場合, 再検査が陽性に転じやすいという結果であった。

e) 再検査陽性例におけるQFT値の推移: 再検査陽性例における, 初回検査時のQFT値は平均0.22 (0.11–0.33) で, 検査時期は2.2~3.9カ月, 再検査時のQFT値は平均1.00 (0.43–3.70) で検査時期は3.2~5.1カ月であった (Fig. 2)。

(3) 判定保留の取り扱い

判定保留の取り扱いは日本結核学会のガイドライン¹⁾では, 「感染リスクの度合いを考慮し総合的に判断する」となっている。感染リスクとしては, a) 感染源の感染性の高さ, b) 接触の濃厚度, c) 同一集団の3G陽性率, などが考えられる。

大阪市保健所では, 集団接触者健診は原則として感染源の感染性が高くかつ濃厚接触者に対して実施する。つまり, 判定保留を接触者の感染リスクのみで判断するとほとんどが陽性扱いになってしまう。上記のa) b) はほとんど判断材料にはならず, 実際にはc) の同一集団の3G陽性率が重要な要因となっている。したがって, 所属する集団の3G陽性率とその集団の年齢別の既感染率より有意に高い場合, 判定保留を陽性扱いにすることが多い。しかし, 同一集団の3G陽性率が高い場合であっても人数が少ない場合や既感染率と同一集団の陽性率との差が少ない場合など, やはり判断に迷うことになる。また, 同じ判定保留であってもQFT値が陰性に近い場合と陽性に近い場合があり, これらの評価は明らかで

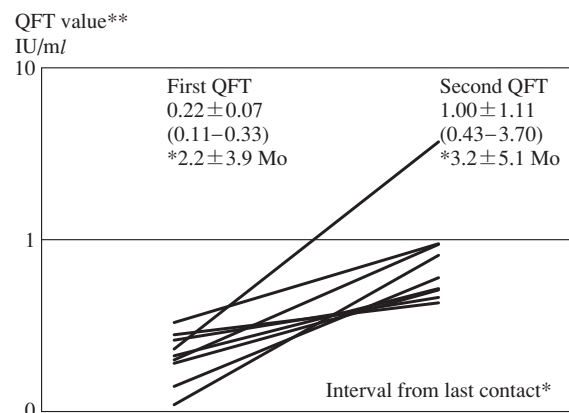


Fig. 2 The change of the QFT value** (Second QFT “positive” cases)

**The IFN- γ concentrations (IU/ml) released in response to TB antigens are calculated as the difference between plasma IFN- γ concentrations from antigen-stimulated blood and blood incubated with saline

ない。今回, 3G判定保留であった例に再検査すると, 一定の割合で陽性例が出現したため, 確実なLTBIの発見のため, 再検査が有用であることが明らかとなった。

以上より, 3Gが判定保留の時の対応として, 感染リスクより総合的に判断可能な場合は陽性あるいは陰性と判定する。判断が困難な場合は1カ月後にQFTを再検査し, 陽性ならLTBIとしての対応を, 判定保留なら胸部X線フォローあるいは他の感染者の状況により陽性あるいは陰性として扱う。陰性なら健診終了あるいは他の感染者の状況により胸部X線フォローとすることを提案した。

文 献

- 1) 日本結核学会予防委員会: クオンティフェロン®TBゴールドの使用指針. 結核. 2011; 86: 839-844.
- 2) 石川信克監修, 阿彦忠之, 森 亨編: 「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」. 平成

- 22年度改訂版, 結核予防会, 東京, 2010, 22-26.
- 3) 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.
- 4) 小向 潤, 松本健二, 富原亜希子, 他: 6~17歳の個別接触者健診におけるクオンティフェロン®TB-2Gとツベルクリン反応の有用性に関する研究. *結核.* 2011 ; 86 :

847-856.

- 5) 厚生省保健医療局疾病対策課結核・感染症対策室長通知: 初感染結核に対するINHの投与について. 平成元年2月28日, 健医感発第20号.
- 6) 山口淳一, 大場有功, 金田美恵, 他: クオンティフェロン®TB-2G検査陰性者から複数の発病者が発生した集団感染事例について. *結核.* 2007 ; 82 : 629-634.

————— The 88th Annual Meeting Symposium —————

THE EVALUATION OF THE UTILITY OF QuantiFERON®TB-GOLD IN-TUBE; QFT-GIT

Chairpersons: ¹Tomoshige MATSUMOTO and ²Toshio YAMAZAKI

Abstract Four years has passed since QuantiFERON®TB-Gold In-Tube (QFT-GIT), the third generation test, has replaced QuantiFERON-Gold in Japan. The QFT-GIT test detects interferon-gamma (IFN- γ), which is released from lymphocytes present in blood after exposure to the *M.tuberculosis* complex antigens ESAT-6, CFP-10 and TB7.7. These proteins are absent from all Bacille-Calmette-Guérin (BCG) strains and from most non-tuberculosis mycobacteria, resulting in fewer false positive reactions as seen with the tuberculin skin test (TST). We had various experiences with QFT-GIT during these four years. So, we discussed the usefulness and its limitation of QFT-GIT as follows:

1. Development of the principle of QuantiFERON-GIT: Nobuyuki HARADA (Research Institute of Immune Diagnosis (RIID))

QuantiFERON (QFT) was originated from diagnostic system for bovine in Australia. Although the first generation of QFT, in which PPD had been used as stimulating antigens, was approved in USA, its diagnostic value was not recognized in Japan where most of Japanese are vaccinated with BCG. By combining *M.tuberculosis*-specific antigens with QFT system, the second generation of QFT, QFT-Gold, was developed, and approved in Japan in 2005. QFT-Gold was soon incorporated in several guidelines such as contact investigations and nosocomial infection measures. Now, QFT-Gold was superseded by the improved QFT-Gold, the current QFT-GIT. However, since QFT-GIT may contain unstable factors including blood volume and shaking methods of blood collection tubes, development of the more improved version is strongly expected.

2. Evaluating the result of QFT-GIT in patients treated with dialysis and immunosuppressive agents: Hidetoshi IGARI (National Hospital Organization Chiba-East National Hospital)

The effectiveness of QuantiFERON TB-Gold In-Tube was analyzed in the patients with chronic kidney disease (CKD) and rheumatoid arthritis (RA). QFT positive was 7% and 11%

respectively, and indeterminate was 5% and 2% respectively. QFT positive was 2% in hemodialysis patients, significantly lower than that of CKD. QFT positive after biological drug was administered was 8% in RA patients, significantly lower than 15% of RA without biological drug. The rate of latent tuberculosis patients in CKD was as well as health care workers (HCWs) of 8% of QFT positive. On the other hand that of RA might be higher than HCWs. Hemodialysis and biological drug administration might attenuate QFT result with lower rate of positive. The rate of indeterminate was less than 5%. This results was improved in compared with former generation QFT.

3. QFT in Vietnam: Naoto KEICHO (Research Institute of Tuberculosis, JATA)

We have promoted collaborative research on tuberculosis with Vietnamese institutes since 2002. NCGM-BMH Medical Collaboration Center plays an important role in the clinical research projects. We report 1) quality assessment of QFT for tuberculosis infection, 2) prevalence and risk factors for tuberculosis infection among hospital workers, and 3) analysis of factors lowering sensitivity of QFT for active tuberculosis. We also discuss significance of QFT in developing countries.

4. Comparison of diagnostic performances using QFT Gold and Gold In-Tube in patients with active tuberculosis: Tetsuya YAGI (Department of Infectious Diseases, Center of National University Hospital for Infection Control, Nagoya University Hospital)

The goal of this study was to assess the diagnostic performances of QFT-GIT compared with QFT-Gold in patients with active tuberculosis in Nagoya University Hospital, in Japan. The sensitivity of QFT-Gold was 87.2%, the specificity of that was 77.5%. The sensitivity of QFT-GIT was 88.8%, specificity 73.2%. The performance of QFT-GIT was the same as that of QFT-Gold. The QFT-GIT tended to show higher concentration values of IFN- γ than that of QFT-Gold especially in patients with extra pulmonary tuberculosis, smear

positive pulmonary tuberculosis, both lung lesion and using immunosuppressive medications.

5. Simultaneous and longitudinal comparison between QFT Gold and Gold In-Tube among health care workers; Tomoshige MATSUMOTO (Department of Clinical Laboratory Medicine, Osaka Anti-Tuberculosis Association Osaka Hospital, ex-Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases)

The aim of this study was to compare the indeterminate rates between QFT-GIT and QFT-Gold tests. And to make longitudinal comparison by QFT-Gold assay to the same HCW. We collected blood samples by simultaneously QFT-Gold and QFT-GIT from 120 staff members in the institute who participated in this prospective comparison study. Moreover, the latest QFT-Gold test was longitudinally compared for the same 55 staff members who have received QFT-Gold before. The statistically significant difference was observed in the results of indeterminate rate between QFT-Gold and QFT-GIT using the same blood samples. It is concluded that QFT-Gold and QFT-GIT are different assays therefore it is difficult to compare QFT-Gold with QFT-GIT data on the same level. Concerning the follow-up test of the 55 people by QFT-Gold, 5 turned from positive to negative and 4 turned from indeterminate to negative. From this analysis, QFT-Gold positive subjects in the previous time have not been always positive.

6. Interpreting QFT "equivocal" results: Kenji MATSUMOTO (Osaka City Public Health Office)

The participants were examined QFT-GIT test after two months to four months from last contact of smear-positive tuberculosis cases in contact investigations. We enrolled 79 contacts whose tests of QFT-GIT were equivocal results. The second QFT-GIT results were 42 negative (53.2%), 28 equivocal (35.4%) and nine positive (11.4%). 64% of the second QFT-GIT tests result in negative or positive among the first QFT-GIT equivocal contacts. When the second QFT-GIT tests were positive, it is highly probable that the contacts were infected tuberculosis and we adequately could treat latent tuberculosis infected contacts.

Key words: QuantiFERON TB-Gold, QuantiFERON TB-Gold In-Tube

¹Department of Clinical Laboratory Medicine, Osaka Anti-Tuberculosis Association Osaka Hospital, ²Division of Biosafety Control and Research, National Institute of Infectious Diseases

Correspondence to: Tomoshige Matsumoto, Department of Clinical Laboratory Medicine, Osaka Anti-Tuberculosis Association Osaka Hospital, 2276-1, Neyagawa-Park, Neyagawashi, Osaka 572-0854 Japan.

(E-mail: tom_matsumoto@sutv.zaq.ne.jp)