

遷延する呼吸器症状を主訴とする小児については結核を含む種々の疾患を念頭に早期に画像的評価を実施することが必要である。

潜伏感染あるいは発症後早期の小児例を検出するため、BCG 直接接種導入後もコッホ現象に関する確実なモニター及び真のコッホ現象に対する適切な対応が必要である。

少数例ではあるが小中学生における塗沫陽性肺結核例も報告されており、有症状受診例に対する慎重な対応と共に学校結核健診要検討例に対する適切な精査の実施も重要である。

#### G. 研究発表

- (1) 徳永 修、宮野前 健：小児に対する結核接触者検診の現状と問題点. 口演発表 第 37 回日本小児呼吸器疾患学会 (2004.11 東京)
- (2) 徳永 修、宮野前 健他：当院で経験した感染源が明らかでなかった小児結核症例の検討. 口演発表 第 18 回近畿小児科学会 (2005.3 京都)
- (3) 徳永 修、宮野前 健他：両肺野に拡がる広汎な病変を認めた学童期発症重症肺結核症の一例. 口演発表 第 37 回日本小児感染症学会 (2005.11 三重)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表. 検討対象症例一覧 (1999年～2005年 当院小児科で診療した結核症例 15例、下線は塗沫陽性例)

No.	年齢	発見方法	BCG歴	病型	感染源	症状	症例の問題点
1	0y7m	接触者	-	初期変化型肺結核	父	なし	・BCG未接種 ・ハイリスク例であったが化学予防実施せずに経過観察、1ヶ月後に発症が確認
2	0y11m	接触者	-	初期変化型肺結核	祖母	なし	・BCG未接種
3	1y	接触者	+	肺門部リンパ節結核	父	なし	
4	2y	接触者	-	初期変化型肺結核	祖父	なし	・BCG未接種 ・感染源INH耐性が判明し、化学予防開始3ヶ月目に予防薬剤変更 ・化学予防終了時のCT検査にて発症確認(単純写真では指摘困難)
5	3y	接触者	-	初期変化型肺結核	祖父	なし	・BCG未接種 ・ハイリスク幼児例であったにも関わらず感染源判明後2ヶ月を経過して初回接触者検診を実施
6	5y	接触者	-	初期変化型肺結核	父	なし	・BCG未接種 ・感染源判明直後に初回接触者検診を実施、以後2年間全く経過観察を受けず
7	12y	接触者	+	滲出性肺結核	祖父	なし	・初回治療後の再発例(約1年後)
8	16y	接触者	+	滲出性肺結核	母	なし	
9	0y7m	有症状	-	早期播種型粟粒結核	不詳	発熱・耳漏 咳嗽±頸部リンパ節腫脹	・BCG未接種 ・生後3ヶ月時より不明熱を繰り返していた。感染源不詳
10	7y	有症状	+	気管支性播種性肺結核	祖父?	咳嗽・嘔声・発熱	・2年前祖父発症時の接触者検診にてツ反強陽性であったが化学予防対象とならず ・半年前から嘔声、3ヶ月前から咳嗽が持続し繰り返し医療機関を受診していた。
11	11y	有症状	+	結核性胸膜炎	父	発熱・胸痛	・約2ヶ月前に父が発症。接触者検診は未受診
12	12y	有症状	-	坐骨結核	不詳	大腿部腫脹	・BCG未接種 ・小学校1年生時ツ反強陽性が判明していた
13	14y	有症状	+	空洞性肺結核	不詳	咳嗽・発熱	・約2ヶ月前から湿性咳嗽が遷延
14	7y	学校健診	+	初期変化型肺結核	不詳	なし	・結核高蔓延国からの入国例の為、結核問診票でチェックされ診断に至った
15	1y	ツ反自然陽転	-	初期変化型肺結核	不詳	なし	・BCG接種前のツ反で自然陽転確認。感染源不詳

(接触者：接触者健診、有症状：有症状受診)

厚生労働科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)  
分担研究報告書

小児における結核感染の診断技術の確立に関する研究

分担研究者 原田 登之 (財)結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター  
免疫検査科長

研究要旨

(1) 幼児・新生児に対する QFT-2G 適応の検討

結核研究所で検査が実施された小児の結果を元に QFT-2G 検査を適応することの妥当性を検討した。その結果、QFT-2G 検査は小児においても適応可能であることが示唆された。一方、小児においては成人と免疫応答が異なる点のあることも示唆されており、小児に対する適用はより慎重に行うべきであると考えられる。今後さらに例数を増やし、この観察をより確実なものにする必要がある。

(2) QFT-2G 応答と結核発病リスクとの相関性の検討

大規模な小児の結核集団感染事例において、QFT-2G 応答と結核発病リスクとの相関性を検討した。結核発症者と未発症者における QFT-2G 応答を比較した結果、応答が高い群からの発症率が高いことが観察されたことから、QFT-2G 応答が高いと発症のリスクが高いことが示唆された。今後さらに例数を増やし、この観察をより確実なものにしたい。

(3) ELISPOT と QFT-2G の感度・特異度の比較

昨年度は結核患者を対象にして ELISPOT と QFT-2G の感度を比較し、ELISPOT がより高い感度を持つことを示した。今年度は、健常者を対象に ELISPOT と QFT-2G の特異度を比較した結果、ELISPOT は QFT-2G より多くの陽性者を検出する一方で、QFT-2G 陽性者が ELISPOT で陰性となる例も見られた。これは、一つには ELISPOT のカットオフ値に問題があると考えられるが、QFT-2G 陽性で ELISPOT 陰性例の原因については現在のところ不明であり、今後の検討課題とした。

A. 研究目的

BCG 既接種の小児において結核感染を従来のツベルクリン反応検査により診断することは非常に困難であるため、BCG 接種の影響を受けない結核感染の診断技術を確立することは極めて重要な意義を持つ。近年日本でも BCG 接種の影響を受けない特異度の高い結核感染診断法 QuantiFERON<sup>®</sup>TB 第二世代 (QFT-2G) が診断試薬として認可された。ただし、この検査技術は小児集団についてはそのパフォーマンスがじゅうぶん観察されていないことから米国では 17

歳以下の者には推奨されていない。従って、小児における QFT-2G の最適な使用方法を確立することは、これまで以上に結核感染を正確に診断することを可能にし、小児における結核の化学予防の推進、感染状況の正確な評価のため、質の高い結核対策に資することになると期待される。

B. 研究方法

(1) 小児における QFT-2G 検査の有効性を検討するため、平成 16 年に結核研究所免疫検査科に依頼のあった検体のうち、年齢 15 歳以下の者の結果を解析した。

- (2) QFT-2G 応答と結核発病リスクとの相関性の検討には、某集団感染事例に対し平成 17 年 6 月に行った接触者検診における QFT-2G 検査対象者のうち、検査時点で発症していた者の IFN- $\gamma$  産生量の解析を行った。
- (3) ELISPOT と QFT-2G の感度・特異度の比較のため、健常者 69 名を対象として試験を行った。

### C. 研究結果

#### (1) 小児における QFT のパフォーマンス

小児の QFT 検査対象者 218 名の感染性結核患者となんらかの接触があり、接触者健診の対象となった者で、年齢範囲は 1 歳～15 歳、平均値は 10.46 歳であり、全員 BCG 接種されていた。この中 QFT 検査による陽性者（成人と同じ判定基準を用いた）は 14 名（6.4%）、陰性 204 名（93.6%）であり、厚生労働省基準で予防内服対象となるツ反発赤径 30mm 以上の者 134 人中 QFT 陽性者は 7 名（5.2%）、陰性者は 127 名（94.8%）であった。なお、これら QFT 陰性者からの結核発病は、現在までのところ報告されていない。

QFT 陽性者中ツ反発赤径 30mm 未満の者が 46.2%であり、一方 QFT 陰性者中ツ反発赤径 30mm 以上が 61.7%であったことは、ツ反では真の既感染者の発見という目的からは過不足のある診断を行う可能性が窺われた。この点で小児においても QFT はツ反検査よりも有用であることが示唆された。

一方、生後数年で陽性コントロールの値は、成人に匹敵する程度まで上昇する。しかし年齢階級別に見た Mitogen に対するインターフェロン $\gamma$  応答の平均値は小児においては成人に比してやや低い傾向があり、特異抗原に対する応答にも成人と違った者がある可能性を示唆している。今後小児、乳幼児における QFT 判定基準の設定の要否・内容を含め、感度について特に解析する必要があると考えられる。

#### (2) QFT 応答の強さと結核発病リスクの関連

多くの学童生徒を巻き込んだある集団感染事例にかかる接触者健診において、接触者全員に行った QFT-2G 検査対象者 135 人の平均年齢は 16.2 歳（標準偏差 3.9 歳）、このうち陽性者（ESAT-6 または CFP-10 への応答が 0.35IU/mL 以上）90 人（66.7%）、疑陽性者（同 0.1IU/mL 以上で 0.35IU/mL 未満）10 人（7.4%）であった。疑陽性者も既感染として扱えば、全体の 74.1%が感染していたことになる。

QFT-2G 検査時点において、胸部 X 線上活動性結核ありと判定された者が 19 人いた。この 19 人は全員 QFT-2G 陽性であり、その ESAT-6 あるいは CFP-10 刺激に対する IFN- $\gamma$  産生量の平均値は、 $6.53 \pm 7.26$  IU/ml であった。一方、QFT-2G 陽性で未発症者のそれは  $4.21 \pm 4.81$  IU/ml であり、後者の方が低値であるが、両者間の差は統計学的有意に達しなかった。

ただし、陽性者を便宜的に IFN- $\gamma$  産生量 5IU/ml 以上の高応答性群とそれ未満の低応答性群に分け、各群における発症率を見た結果、高応答性群では 33.3%が発症していたのに対し、低応答性群では 15.9%であった（差の  $p=0.063$ ）。以上の結果より、QFT-2G 陽性者は、ESAT-6 あるいは CFP-10 刺激に対する IFN- $\gamma$  産生量が高いほど発病する可能性が高いことが示唆された。今後さらに同様のデータを集積し、今回得られた知見の正当性を確認したい。

#### (3) QFT と ELISPOT の比較検討

健常者 69 名中、QFT-2G 陽性者は 3 名、疑陽性者は 2 名検出されたが、ELISPOT では 11 名が陽性となった。その反面 QFT-2G 陽性者が ELISPOT で陰性となる例も見られた。カッパ係数は 0.08 に過ぎなかった。

ELISPOT で高い陽性率が得られた原因としては、一つに ELISPOT のカットオフ値に問題があると考えられ、今後この点を詳細に検討する必要があると考えられる。しか

し、両者のこの大きな不一致、特に QFT-2G 陽性で ELISPOT 陰性例の原因については現在のところ不明であり、今後の検討課題とした。

#### D. 考察

##### (1) 小児における QFT のパフォーマンス

画像診断による小児結核の診断の困難さから免疫学的診断への期待は大きい。BCG 既接種者においてツ反検査が診断価値が制限されることから QFT への期待はなおさらである。これまでのところ、QFT のパフォーマンスに関する観察は成人において行われてきており、乳幼児、小児については十分な観察がなかった。本研究は、接触者健診を中心に分担研究者が行ってきた観察のまとめである。

##### (2) QFT 応答の強さと結核発病リスクの関連

結核既感染者の QFT 応答値 (Interferon  $\gamma$  値) は対数正規分布に従っており、同じ陽性者においてもその値には大きなばらつきがある。そのばらつきの要因としては単なる実験誤差を越えた生物学的、病理学的要因の介在も想定され、そのなかで近い将来の発病リスクにも関連しているかも知れない。これはツベルクリン反応では確立されている (ただし、応答が低値になるほど未感染者が多く混入している可能性があり、そのために発病率が低くなるバイアスに注意する必要がある)。本研究での小規模な観察でも同様のことがうかがわれるが、今後はそのいっそう確実な確認、また ESAT-6、CFP-10 など特異抗原別の分析なども行うこととしたい。

##### (3) QFT と ELISPOT の比較検討

測定の原理から見て両者の診断技術のうちでは ELISPOT でより高い感度が期待される。本研究でもそのような傾向は見られ

たが、よりあからさまなことは低いカップ係数に見られた一般的な一致度の低さである。これが被験者として用いたのが既感染率の低い患者接触者であったためなのか、ELISPOT の特異度に問題があるのか、等々今後さらに検討する必要がある。

#### E. 結論

小児、とくに乳幼児における結核感染の診断に QFT は成人と同様に適用が可能ながうかがわれるが、そのパフォーマンスは成人と微妙に異なる可能性があり、今後さらに観察例数を重ねて、その使用方法を確立していく必要がある。潜在結核感染において QFT 応答が高い者は将来の発病リスクが大きい可能性が示唆される。同じ特異抗原を用いた interferon  $\gamma$  アッセイ技術である ELISPOT は QFT と比較してパフォーマンスに違いがあることがうかがわれた。

#### F. 健康危惧情報

とくになし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) 森 亨：インターフェロン $\gamma$ の未来. 結核 80: 773-774, 2005
- (2) 原田登之、樋口一恵、森 亨：QuantiFERON®TB 第二世代の基礎的特性. 結核 80: 774-777, 2005
- (3) 鈴木公典、森 亨：QuantiFERON®TB 第二世代の臨床・疫学的応用. 結核 80: 777-780, 2005
- (4) 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 : 527-34.
- (5) 宮下裕文、樋口一恵、東山典子、他. 接触者健診における全血インターフェロン $\gamma$ アッセイを用いた結核感染の診断-QuantiFERON®TB-2G を用いた検討-

結核 2005 ; 80 : 557-64.

- (6) 森 亨、原田登之. 接触者健診における QuantiFERON<sup>®</sup>-TB 第二世代による感染診断の経費効果分析. 結核 2005 ; 80 : 675-86.
- (7) 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 (In press).

## 2. 学会発表

- (1) 原田登之、樋口一恵、森 亨 : QuantiFERON<sup>®</sup>TB 第二世代の基礎的特性. 第 80 回日本結核病学会総会、さいたま、2005 年 5 月
- (2) 鈴木公典、原田登之、森 亨 : QuantiFERON-TB 第二世代の臨床・疫学的応用. 第 80 回日本結核病学会総会、さいたま、2005 年 5 月
- (3) 原田登之、樋口一恵、関谷幸江、森亨 : 特殊公衆浴場における結核集団感染事例の QuantiFERON<sup>®</sup>TB-2G を用いた検討. 第 80 回日本結核病学会総会、さいたま、2005 年 5 月
- (4) 樋口一恵、原田登之、佐々木結花、山岸文雄、森 亨 : 結核化学療法および予防内服終了者における QuantiFERON<sup>®</sup>TB-2G のパフォーマンス. 第 80 回日本結核病学会総会、さいたま、2005 年 5 月
- (5) 樋口一恵、原田登之、森 亨 : 精神病院における結核集団感染の QuantiFERON-TB 第二世代による解析. 第 147 回日本結核病学会関東支部会・第 164 回日本呼吸器学会関東地方会合同学会、東京、2005 年 5 月
- (6) Nobuyuki Harada, Kazue Higuchi, Yukie Sekiya, Toru Mori: Tuberculosis outbreak in a special public bath. 15th European Respiratory Society Annual Congress. Copenhagen, Denmark. 2005. 09
- (7) Kazue Higuchi, Nobuyuki Harada, and Toru Mori: Effect of prophylaxis on responses for ESAT-6/CFP-10 in whole blood IFN- $\gamma$  test. 15th European Respiratory Society Annual Congress. Copenhagen, Denmark. 2005. 09
- (8) 樋口一恵、原田登之、森 亨 : 接触者健診における小児に対する QuantiFERON<sup>®</sup>TB-2G を用いた検討. 第 38 回日本小児呼吸器疾患学会、新潟、2005 年 11 月
- (9) 原田登之・樋口一恵・御手洗 聡・青木美砂子・森 亨 : 結核化学治療の QFT-2G に及ぼす影響. 第 149 回日本結核病学会関東支部会第 168 回日本呼吸器学会関東地方会合同学会、東京、2006 年 2 月
- (10) 樋口一恵・原田登之・森 亨 : 小児における QFT-2G の有効性の検討. 第 149 回日本結核病学会関東支部会第 168 回日本呼吸器学会関東地方会合同学会、東京、2006 年 2 月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## 分担研究課題 小児における結核感染の診断技術の確立に関する研究 資料

小児における QuantiFERON®-TB 第二世代のパフォーマンスに関する検討

樋口一恵・原田登之・森 亨  
財団法人結核予防会結核研究所

### 要旨

〔目的〕 QuantiFERON-TB 第 2 世代 (QFT-2G) は、最近の結核感染の診断において高い感度と特異度を持つ。しかし、これらの知見は成人を対象に行った結果であるため、小児に対する QFT-2G 適用の妥当性を検討した。〔対象および方法〕平成 16 年に当検査科で行われた接触者健診における QFT 被験者で年齢が 0～15 歳の者を対象とした。このなかには一部ツベルクリン反応 (ツ反) 検査成績の知られた者も含まれる。

〔結果〕対象者 262 名の年齢平均値は 10.3 歳であり、大多数が BCG 既接種であった。この中 QFT-2G 陽性者は 29 名 (11.1%)、疑陽性者 12 名 (4.6%)、陰性 193 名であった。ツベルクリン反応精製の知られた 218 人のうち、厚生労働省基準で予防内服対象となるツ反発赤径 30mm 以上の者 134 人中 QFT-2G 陽性者が 8 名 (6.0%)、疑陽性者も 8 名 (6.0%) であった。ツ反 0-29mm の者の QFT は陽性 6 人 (7.1%)、疑陽性 3 人 (3.6%) であった。QFT 陽性率 (疑陽性以上の率も)、ツ反の強さとは関連しなかった。なお現在までに、これら 193 名の QFT-2G 陰性者からの結核発病は報告されていない。なお 15 歳以下の者では 20 歳以上の者に比して Mitogen に対する応答が有意に低かった。

〔考察〕小児においてもツ反検査は BCG 接種の影響をうけて信頼性に問題のある手技である。本研究により QFT-2G は小児にも有用であることが示唆されたが、今後観察例数を大きくして、小児、乳幼児における QFT-2G 判定基準の設定、感度等の診断特性について特に解析する必要がある。とくに Mitogen に対する応答が成人よりも低いことに関して、特異抗原に対する応答についても十分慎重に検討しつつ観察を集積していく必要がある。

### はじめに

結核罹患率水準が低～中等度の国における結核に対する有効な対策の一つとして、発症前の潜在結核感染者に対する予防的な化学療法 (予防内服) は必須の方法であると考えられている<sup>1)</sup>。しかし、これまで潜在結核感染を診断する唯一の方法であったツベルクリン反応検査 (ツ反) は、BCG 接種あるいは非結核性抗酸菌感染によっても陽性となる場合があり、特異性が低いという大きな難点を持っていた<sup>2)</sup>。

我々は以前 QFT-2G の診断特性を評価し、QFT-2G は極めて高い感度および特異度を持つことを明らかにした<sup>6)</sup>。さらに、多くの結核患者接触者において QFT-2G を適用した結果、

QFT-2G が発症以前の潜在性結核感染の検出に有効であることも確認してきた<sup>7-10)</sup>。しかし、これらの知見は成人を対象として得られたものであり、小児に対する QFT-2G の適用可能性については未だ不明である。とくに、小児においては免疫系が未熟であり、IFN- $\gamma$  産生応答のような免疫反応は低いことが知られており、QFT-2G のパフォーマンスが成人におけるものと同様という保証はない。

そこで、平成 16 年に当免疫検査科において接触者健診の一環とし QFT-2G 検査を行った 15 歳以下の小児のツ反結果と QFT-2G 結果を年齢別に比較することにより、小児に対する QFT-2G 検査の有用性を検討した。

## 研究対象および方法

### 1. 対象

2005 年に結核研究所抗酸菌レファレンスセンター免疫検査科に依頼のあった結核患者接触者の健診における QFT-2G 検査の被験者合計 262 人を対象とする。また小児の非特異的免疫応答を成人のそれと比較するために、過去に行われた成人健常者集団(平均年齢 20 歳)における QFT-2G の陽性対照での結果を援用した。

### 2. 方法

QFT-2G 検査は既報の方法を用いて行った<sup>6, 7)</sup>。結果判定も暫定的に成人に適応されている判定基準に従った。すなわち、刺激抗原 ESAT-6 または CFP-10 により産生誘導された IFN- $\gamma$  値より陰性コントロール(Nil)の IFN- $\gamma$  産生値を差し引いた値を特異的 INF- $\gamma$  応答値とし、これが ESAT-6、CFP-10 の少なくともいずれかに対して 0.35 IU/ml 以上を陽性、0.35 IU/ml 未満 0.10 IU/ml 以上を疑陽性、0.10 IU/ml 未満を陰性とした。

INF-gamma 応答値の分布は対数正規分布する<sup>7)</sup>ことから、平均値の解析等にあたっては、測定値を対数変換して扱った。

### 3. ツベルクリン反応

ツ反検査は各保健所等で行われたものの成績をそのまま分析に用いた。これは 218 人について成績が得られたので、ツベルクリン反応と QFT-2G の関連の分析は、この人数を対象とする。

## 結 果

### 1. 年齢階級別に見た QFT 応答

15 歳以下の接触者健診対象者 262 名の年齢階級別分布、QFT-2G の判定区分の概要は Tab. 1 のとおりである。平均年齢は 10.5 歳であった。年齢の分布は全体の約半分が小学生で約 3 分の一が中学生であった。

QFT-2G 陽性率は 11.1%であり、0~4 歳、5~9 歳、10-15 歳でそれぞれ 13.8%、11.1%、



10.6%で、年齢別に有意の差は見られなかった。ESAT-6、CFP-10 に対する応答を別個に見ると、0.35IU/mL より大きい値に落ちるのはESAT-6で27人(10.3%)、CFP-10で17人(6.5%)、いずれかで29人(11.1%)であった。また年齢別にそれぞれの抗原への応答を比較しても有意の差は見られない。

## 2. QFT-2G とツ反の比較

次に被験者中保健所で行なわれたツベルクリン反応成績の入手できた者218人について、QFT-2Gの結果とツ反発赤径の関連を検討した。全対象者218名のツベルクリン反応発赤の分布はFig.1のとおりで、平均34mm、右にやや裾を引く単峰性の分布で、予防内服対象基準ツ反発赤径30mm以上は134人(61.5%)であった。

QFT-2Gの判定区分別にツベルクリン反応発赤径の平均、標準偏差を見たのがTab.2である。3群の平均値の間に有意の差はない。

同様にツベルクリン反応発赤径0-29mm、30mm以上の者のQFT-2G陽性率はそれぞれ7.1%、6.0%で有意差はなく、疑陽性率も3.6%、6.0%で有意差に達しない(Tab.3)。

QFT-2G陽性者は14人であったが、これに対して発赤30mmの者は134人に達し、またQFT-2G陽性者の43%は発赤30mm未満であった。

疑陽性者11人中1人が胸部X線検査により要観察となっているが、陰性者からの発病者は現在までのところ報告されていない。

## 3. 小児における陽性対照の反応

QFT-2Gでは陽性対照としてマイトジェン(PHA)に対するインターフェロン $\gamma$ 応答をによって免疫能を評価し、診断の妥当性を確認する。年齢階級別にこの陽性対照に対する応答を15歳以上(大半が20歳)と比較した(Fig.2)。

マイトジェンに対する応答の幾何平均(標準偏差)0-1歳で8.680(2.625)、2-4歳で8.486(2.388)、5-9歳で7.723(2.262)、10-14歳で9.550(2.248)、そして15歳以上で16.731(1.586)であった。分散分析によれば前4群の間では有意の差は見られなかった( $F=0.911$ ,  $p=0.437$ , 自由度=3, 193)。前3群の合計(平均8.788, 標準偏差2.276)と15歳以上の間では平均値は有意の差が見られた( $t=10.4$ ,  $p<0.001$ , 自由度440)。

一方マイトジェンに対する応答値の分布を年齢階級別に比較したのがFig.3である。15歳以上は明らかに右方に偏った分布であり、これに対して10-14歳、0-4歳、5-9歳の順に左方に偏っていた。

## 考 察

QFT-2Gは成人においてはBCG接種の影響を受けることなく結核感染を高感度・高特異度で診断できることが既に報告されており<sup>6)</sup>、さらに潜在性結核感染をも検出可能であることが示されているため<sup>7-10)</sup>、今後日本においても広く使用されるであろう。しかし、QFT-2G

の感度・特異度は成人を対象にして得られた値であるため、QFT-2G が小児にも適応可能か否かについては明らかにはされていない。従って今回、これまで我々が実施した 15 歳以下の QFT-2G 検査対象者の結果をまとめ、小児に対する QFT-2G 適応の妥当性を検討した。

対象者 262 名 QFT-2G 陽性者は 29 人（陽性率 11.1%）となり、これは一般人における推定既感染率（1%以下）と比較すると明らかに高い。これは対象者が結核患者との接触があったハイリスクグループであり、たしかにかなりの感染があったことを示唆している。

ツベルクリン反応成績のしられている 218 名中、予防内服対象基準ツ反発赤径 30mm 以上は 134 人（61.5%）であったが、この中で QFT-2G 陽性あるいは疑陽性者は 16 人のみであった。すなわち、ツ反により結核感染を診断していれば、QFT-2G 陽性者の 7 倍にもおよぶ人々にも予防内服が指示されていた可能性がある。一方 QFT-2G 陽性者の 43% がツベルクリン反応で 29mm 以下であり、化学予防の適応から漏れることになる。しかし、この議論は QFT-2G が小児においても成人と同様感度、特異が高いことを高いことを前提とするものであり、とくに感度に関して今後さらに知見を積み重ねる必要がある。

QFT-2G 陰性者が未感染であるという確証は得られないが、本論文作成中には QFT-2G 陰性者からの結核発病は報告されていない。これは対象者 218 名の QFT-2G 検査から最長で約 1 年 9 ヶ月、最短で 9 ヶ月間において QFT-2G 陰性者の発病が無いことを示しており、このことから小児における QFT-2G 陰性者は未感染である可能性が示唆される。

小児における免疫能（Mitogen による IFN- $\gamma$  産生能）について、1~4 歳では 5~9 歳に劣らない応答をみせており、1 歳以降で QFT-2G 検査の適用可能性も示唆される。しかし、14 歳まででは成人よりも明らかに応答は低く、これが特異抗原に対する応答とどのように関係するかについてはさらに検討を深める必要がある。

本研究により小児においても QFT は有用であることが示唆されたが、今後さらに小児、乳幼児における QFT 判定基準の設定の要否・内容を含め、感度について特に解析する必要がある。

#### 参考文献

- (1) American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Recomm Rep. 2000 Jun 9; 49(RR-6): 1-51.
- (2) Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr.: The tuberculin skin test. Clin Infect Dis. 1993; 17: 968-975.
- (3) Andersen P, Andersen AB, Sorensen AL, Nagai S. Recall of long-lived immunity to Mycobacterium tuberculosis infection in mice. J Immunol 1995; 154: 3359-3372.
- (4) Sorensen AL, Nagai S, Houen G, Andersen P, Andersen AB. Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by Mycobacterium tuberculosis. Infect Immun 1995 May; 63(5): 1710-1717.

- (5) Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *The Lancet* 2000 Sep; 23 356: 1099-1104.
- (6) 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.
- (7) 原田登之、森 亨、穴戸 眞司、他. 集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON(r)TB-2G の有効性の検討. *結核* 2004 ; 79 : 637-43.
- (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) 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.
- (10) 宮下裕文、樋口一恵、東山典子、他. 接触者検診における全血インターフェロングammaアッセイを用いた結核感染の. *結核* 2005 ; 80 : 557-564.

Table 1. QFT-positivity according to Age-groups

	0-4	5-9	10-15	Total
Negative	24	62	135	221
Doubtful	1	2	9	12
Positive	4	8	17	29
(Positive%)	13.8%	11.1%	10.6%	11.1%
Total	29	72	161	262

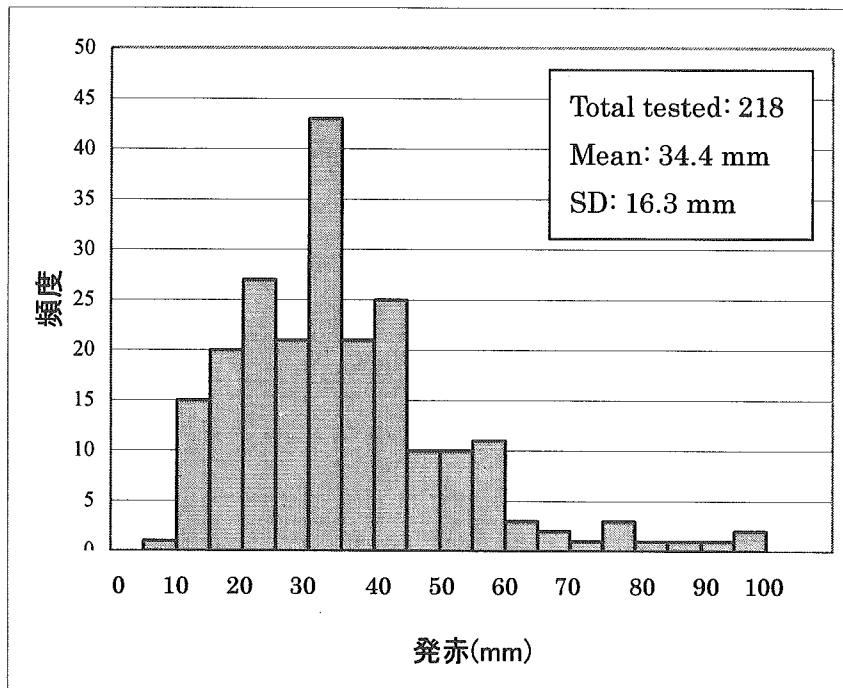


Figure 1. Distribution of the tested according to Erythema size

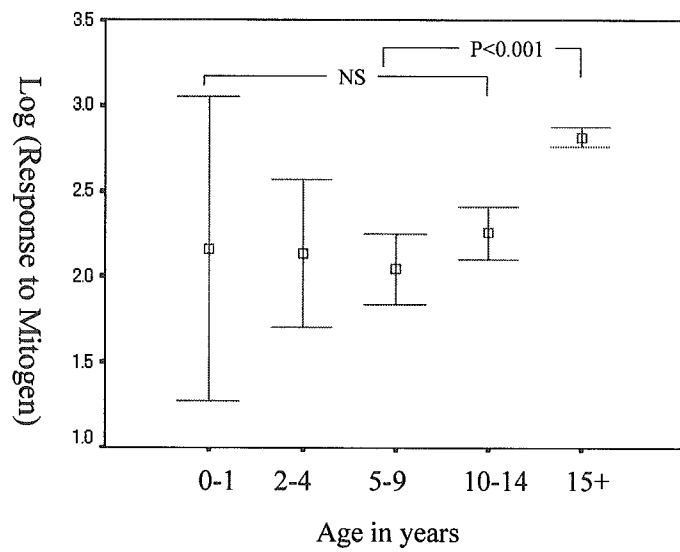
Table 2. Statistics of Erythema diameter by QFT Categories  
(only for those with known tuberculin test results)

	Negative	Doubtful	Positive	Total
Mean(mm)	34.1	34.9	39.4	34.4
SD(mm)	16.0	12.9	22.2	16.3
Number	193	11	14	218

Table 3. QFT-positivity according to Tuberculin Reaction Size

	0-29mm	30mm+	Total
Negative	75	118	193
Doubtful	3	8	11
Positive	6	8	14
(Positive%)	7.1%	6.0%	6.4%
Total	84	134	212

Fig. 2 Mean and 95 CI of INF- $\gamma$  response by Age-group



Abbreviations CI: Confidence interval, INF: Interferon  
NS: Not significant

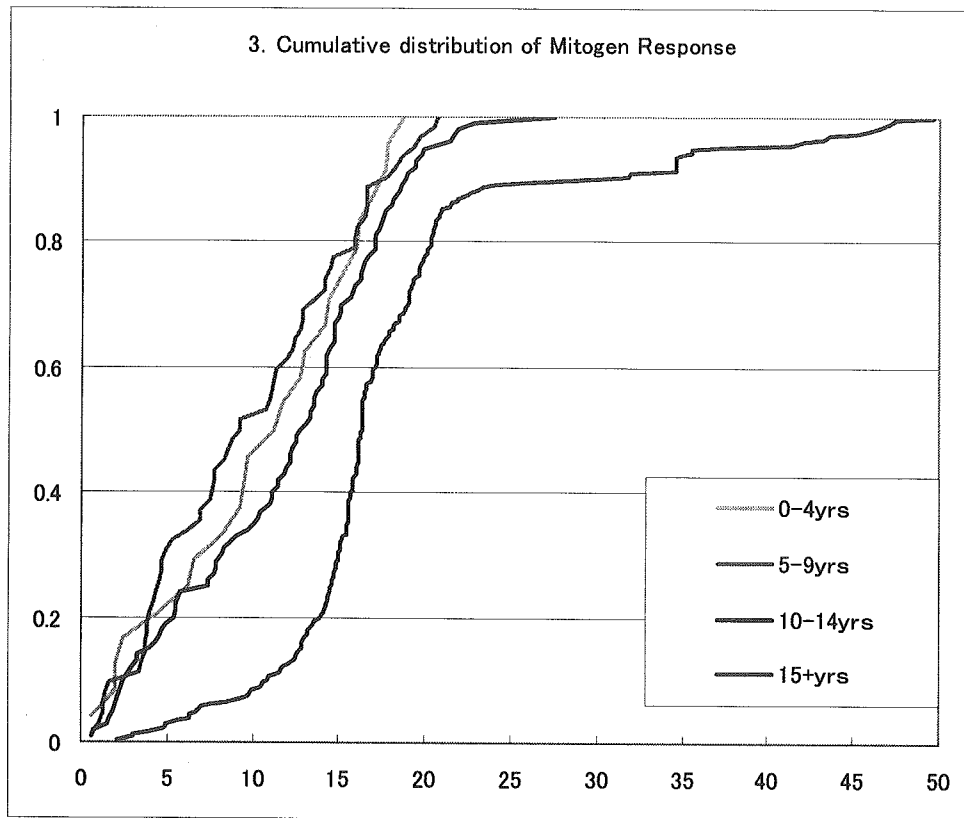


Figure 3. Cumulative (%) distribution of Interferon-gamma response to mitogen by Age-groups

厚生労働科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)  
分担研究報告書

多剤耐性結核に対する新しい治療方式の開発に関する研究  
政策医療呼吸器ネットワークを利用した患者宿主要因の SNPs 解析、T細胞免疫機能解析、  
マクロファージ機能解析とこれを利用した治療戦略の開発

分担研究者 坂谷 光則 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター院長

研究要旨

- (1) 結核菌遺伝子タイピングに VNTR を用いる場合、QUB 付加によって解像度が上昇しても実際の感染経路を反映しない場合があること、および PCR 産物の解読の難しさからくる再現性の低さなどにより、結核菌データベース構築には現時点では ETR および MIRU からなる 16VNTR が有用である。
- (2) 政策医療呼吸器ネットワークを利用した研究体制下で、多剤耐性結核 (MDR-TB) の予防・治療法の開発をめざした。これまでに ELISA 法を用いて、結核菌殺傷タンパク granulysin のアッセイの系を確立し、また 15K granulysin-transgenic マウス及び 9K granulysin-transgenic マウスも作製した。これを用い結核菌に対するキラー活性の異常が示唆された。
- (3) MDR 結核菌によるマクロファージ機能調節機構 (TLR 等の発現調節) の解明において、MDR 結核菌では TLR4 の認識からエスケープする可能性を初めて明らかにした。
- (4) MDR-TB 患者リンパ球を用いた新しい SNPs 解析、キラーT 細胞分化解析法による MDR-TB の診断・治療法開発のプロジェクト研究を行った。これまでに MDR-TB 患者 56 例の血清・末梢血リンパ球 (PBL) 標本を集めた。本年度は昨年度の実験データによる遺伝子解析のまとめと、MDR 結核患者の PBL のキラーT 細胞分化因子、granulysin 産生能を解析した。その結果、MDR-TB 患者 PBL ではキラーT リンパ球の分化が抑制されていることが示唆された。また、MDR-TB 患者では健康人に比較してキラーT 分化因子産生の低下とキラーT 細胞の granulysin 産生が低下していることが示唆された。SNPs 解析の所見をまとめると、①MDR-TB 患者では NRAMP1 の SNPs パターン (Asn 543 Asp) に違いが認められ、MDR-TB 患者では菌の細胞内処理の違いが関係する可能性が示唆された。②全ゲノムにおける薬剤感受性については 2000 個の薬剤遺伝子中チトクローム P450 系遺伝子 700 個を解析し、CPY1A1 遺伝子で変異の可能性が得られた。今後さらに多くのサンプルを用いた検討が必要である。
- (5) 短期化学療法の中核となる RFP への耐性について、通常薬剤感受性検査では感受性と判定されたが臨床経過から RFP 耐性が疑われ、RFP の耐性遺伝子変異を認めた 5 症例、薬剤感受性検査に変動があった同様の例 3 症例について検討した。全 9 例中 8 例は INH も耐性であった。RFP の薬剤感受性検査の信頼性と薬剤耐性変異の検討の意義について検討した。

A. 研究目的

本研究は MDR 結核 (MDR-TB) の新治療

方式の開発をその大目的とし、主として国立病院機構政策医療呼吸器ネットワークを

利用して行うプロジェクト研究である。その研究の焦点を以下の①～⑤に定める。分担研究者の病院は呼吸器疾患の国際ネットワークの全国中核病院であり、全国のMDR-TB患者にアクセスできる立場にある。これによりこれまで明確な成果の上がない免疫療法や姑息的化学療法に一大進歩を印する可能性がある。

①多種のMDR結核菌のRFLP解析等によるMDR結核菌院内感染・集団感染の予防・診断法の開発の解明。

②糖尿病合併にMDR結核患者の血糖調節ホルモン・サイトカインの測定とT細胞免疫機能解析（結核菌殺傷蛋白等）による新しいMDR-TB予防・治療法の開発。

③種々のMDR結核菌によるマクロファージ機能調節機構（SRやTLR等の発現調節）の解明とこの作用機序解明による新しい診断法、治療法の開発。

④MDR-TB治療のための新治療方法（IFN- $\gamma$ 吸入療法や新規化学療法剤）の開発・試行。

⑤MDR-TB患者リンパ球を用いたSNPs解析法によるMDR-TBの診断法・治療法の開発。

## B. 研究方法

1) IS6110によるRFLP分析においクラスタ形成しているMDR結核菌株ならびに感受性菌株についてVNTR解析を行った。VNTRはETRプライマーならびにMIRUプライマーの計16プライマーを用いてPCRを行い、PCR生成物は2%アガロースゲルにて電気泳動を行い、検出したバンド長から反復配列を決定した。大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターでは2001年からMDR結核菌株約140株を含む培養陽性1300株以上の結核菌株のRFLPタイピングを行った。

IS6110-RFLP分析の発表以来、結核菌の分子疫学解析は感染経路解明や接触者検診に多大な貢献をしてきた。現在、このような結核菌遺伝子タイピングの技術としては

IS6110-RFLPからPCRを利用した解析法であるMIRU-VNTRが中心となりつつある。VNTRは結核菌遺伝子に存在する多型反復配列を利用した解析法である。現在、ETR領域とMIRU領域を利用した解析法が行われている。これに最近発表されたQUB領域を付加することによりETR領域とMIRU領域をあわせた16VNTRの解像度が上がるか否か、実際の接触者同士の関係を反映するか否かを検討し、結核菌データベース構築に有用か否か検討した。ETR、MIRU領域の16VNTRは西森等が発表した条件で行った〔西森ほか：動物衛生研究所報告書109:25-32, 2003〕。QUB領域のVNTRはRoring等の方法に従った〔Roring et al: JCM, 40:2126-2133, 2002〕。全菌株の保管並びに解析の同意は文章にて得ており、提供者の個人情報には院外に出してはいない。

2) granulysinの測定は抗granulysin抗体、モノクローナル抗体を用いてELISAアッセイで行った。

3) TLR2(-/-)マウス、TLR4(-/-)マウス等についてMDR結核菌を用いて解析した。

4) MDR-TB患者の多施設にわたる遺伝学的検討では以下のように検体を収集した。呼吸器ネットワーク関連施設等で試料提供施設を追加していくことにより、最終的に100例～200例の集積を目標とした。説明文書、同意文書を用いて、インフォームド・コンセントを取得し、EDTA採血にて7ml採取した。

6) 本年度は昨年度の知見の検討を行うと共に、送付されたMDR結核患者の末梢血リンパ球(PBL)のキラーT細胞分化活性、キラーT細胞分化因子産生能及びgranulysin産生能を解析した。コントロールとして健康人(ボランティア)末梢血PBLを用いた。

①キラーT細胞分化活性はMDR結核患者PBLをresponder cellとして $1 \times 10^6$ /well (24マルチwell plate)に撒き、stimulation cellとしてヒト・アロ抗原CESS B腫瘍細胞株をマイトマイシンC処理した後 $1 \times 10^5$ /well



～ $0.2 \times 10^5$ /well をがん刺激した。またポリクローナル刺激として 0.2% PHA-P 及び  $5 \mu\text{g/ml}$  ConA で刺激し、4 日間  $37^\circ\text{C}$   $5\% \text{CO}_2$  インキュベーターで、培養した。4 日後に各 well よりエフェクター細胞を集め、E/T 比 (Effector/Target 比) を同じ条件として、 $^{51}\text{Cr}$  遊離法 ( $^{51}\text{Cr}$  CESS) を用いてヒト・キラー T 活性を測定した。②キラー T 細胞分化因子活性 (IL-6 活性、IFN- $\gamma$  活性、IL-2 活性) に ELISA アッセイで測定した。さらに、ヒト末梢血 T 細胞を responder cell とし紫外線 (U·V) 照射した CESS 細胞を stimulator cell とした MLTC の系に MDR-TB 患者 PBL の種々の刺激培養上清を加えて、キラー T 細胞誘導能を測定した (Proc Natl. Acad. Sci USA Okada et al 1981 の方法に順じ)。③ MDR-TB 患者 PBL ( $1 \times 10^6$ ) を  $20 \mu\text{g/ml}$  PPD、 $20 \mu\text{g/ml}$ ～ $100 \mu\text{g/ml}$  結核菌死菌、K562  $1 \times 10^6$ 、CESS<sub>MMC</sub>  $1 \times 10^6$ 、PWM、PHA-P、ConA、Cowan1 で 4、24、及び 48、96 時間刺激してそれぞれの培養上清を集めた。これらの培養上清を用いて、キラー T 細胞分化因子活性、及び granulyisin (結核菌殺傷タンパク) 活性を測定した。

7) ウェルパックと MGIT960 による薬剤感受性検査は、説明書に従い通常の方法で実施し判定した。rpoB 変異は、市販の line probe assay キット (フィノス Lipa Rif TB) を用いて判定した。

8) MDR-TB に対する活性化自己 T 細胞を  $1 \times 10^{10}$  個、6 回投与して治療を試みた。

9) 再感染を含む MDR-TB 院内集団感染事例の MDR 結核菌の RFLP 解析を行った。

本プロジェクトに参加した政策医療呼吸器ネットワーク傘下施設・代表者は以下のとおり。国立病院機構東京病院 四元秀毅院長、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 露口泉夫院長、国立病院機構福岡東病院 岩永知秋副院長 (田尾義昭医長)、国立病院機構愛媛病院 西村一孝院長、国立病院機構山陽病院 上岡博院長 (福永肇

博士)、国立病院機構東埼玉病院 川城丈夫院長

### C. 研究結果

1) MDR 結核菌の遺伝子タイピングに関しては、QUB 領域を付加することにより 16VNTR よりも VNTR の解像度は上昇した。しかしながら感染経路が明らかな株同士や、家族内感染の場合でも QUB 領域により一致なくなる組があった。さらに QUB 領域は Roring 等の条件では、PCR で単一のバンドが得られない場合があり PCR 産物長の解読が困難な場合があった。

一方、MDR-TB 菌の RFLP 解析により、MDR 結核菌を多くの人に感染させるスーパープレッダーMDR-TB 患者の存在を発見した。このスーパープレッダー由来 MDR-結核菌を用いて種々の TLR ノックアウトマウスに感染させた。TLR とスーパープレッダーMDR 結核菌の免疫機構を解よりエスケープする可能性が示唆された。

さらに、MDR-TB の新しい迅速診断法として、結核菌内の 16 多型配列部位を用いた VNTR を用いた迅速 genotyping を開発し、大阪における結核菌解析に必要な十分なクラスター抽出能を持つことを明らかにした。既存の ETR-VNTR および MIRU-VNTR は、結核低蔓延地域では識別能は IS6110 RFLP と比較して充分かもしれないが結核中等度蔓延地域である大阪での解像度は IS6110 RFLP と比較してかなり低かった。16 個の多型反復部位を用いると解像度にて IS6110 RFLP にやや劣るもののほぼ同等であることが明らかになった。

上記結核菌タイピング法にて明らかになった事は、現在蔓延中の MDR 結核菌株群の存在である。今回の 16VNTR 解析にて、3 種類の系統的に近い菌株のおおの 10 人以上のクラスター形成が確認出来た。これは、感染力の強い MDR 菌の存在ならびにその蔓延を示している。

2) MDR 結核と T 細胞免疫機能解析 (結核

菌殺傷蛋白等)による新しい MDR 結核予防法及び治療法の開発に関しては、これまでに結核菌殺傷タンパク granulysin の定量的アッセイの系を確立してきた(資料 1 表 2)。その結果、MDR-TB 患者では granulysin 蛋白発現の低下が示唆された。さらにこれらの transgenic マウスを作製した。その結果生体内結核菌数の低下が認められた。

3) MDR 結核菌による TLR 等の発現調節の解明と、この作用機序解明による新しい診断法、治療法の開発については、これまでに MDR 結核菌では TLR の認識からエスケープする可能性を初めて明らかにした。

4) リンパ球を用いた新しい技術 SNPs 解析法による MDR 結核の診断法を開発するとともに、新しい治療法を開発するプロジェクトを理化学研究所と共同研究で行った。すでに国立病院機構東京病院 四元秀毅院長、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 露口泉夫院長、国立病院機構福岡東病院 岩永知秋副院長(田尾義昭医長)、国立病院機構愛媛病院 西村一孝院長、国立病院機構山陽病院 福永肇博士、国立病院機構東埼玉病院 川城丈夫院長研究協力者としたチームを形成した(資料 1 表 1)。さらに、これらの拠点施設を中心に全国 54 政策医療呼吸器ネットワーク、特に国立病院機構兵庫中央病院(黒須功医師)国立病院機構奈良病院(田村猛夏副院長)国立病院機構和歌山病院(駿田直俊医師)国立病院機構南京都病院(佐藤敦夫医師)につなげた(資料 1 図 1)。共同研究で当院が作製した倫理委員会に提出した審査申請書を雛型として各々の病院で倫理委員会の許可を受けた。

かくして目標症例数の MDR 結核患者 100 例~200 例に対して、リンパ球検体(MDR 結核患者末梢血 7ml)約 56 例(血清又は末梢血リンパ球)を集めた(資料 1 表 1)。

5) この MDR-TB 患者健太の検索から以下の所見が得られた。①MDR-TB 患者 PBL をヒト・アロ腫病細胞 CESS で刺激する MLTC

において、CESS に対するヒト・キラー T 細胞分化は正常人 PBL に比較して顕著に抑制されていた(1/15—1/20)。すなわち MDR-TB 患者では、エフェクター・キラー T 細胞への分化が抑制されていることが示された。6 例の MDR-TB 患者で同様の傾向を得た。② MDR-TB 患者 PBL では IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-2、のキラー T 細胞分化因子の産生が低下していることを認めた(資料 1 図 1)。

③MDR-TB 患者 PBL を CESS<sub>MMC</sub> や PWM、ConA、PHA で 4 日間刺激してその培養上清中の granulysin を測定すると、健常人に比較して granulysin 産生の著明な低下が認められた。6) 遺伝学的検討の主な所見は以下のとおり。①候補遺伝子解析：結核感受性遺伝子群では、IL-10(1)、IL-1RA(2)、NRAMP1(4)、IL-8(1)、IL-12(1)、IL-12RB1(2)、MBL(2)、SP(1)、VDR(2)、IFNG(1)、P2X7(1)という 11 遺伝子、18SNPs について解析を行なった(資料 1 表 2、カッコ内は調査した SNPs 数)。NRAMP1 の Asn543Asp の変異パターンに違いが見られた(odds ratio 1.32, CI 1.02-4.32, p=0.03)。その他の遺伝子における SNP 頻度の差異を認めていない(資料 1 表 3)。②薬剤遺伝子解析：2000 個に及ぶ登録された薬剤遺伝子データベースから、チトクローム P450 系の遺伝子 700 個について解析を行っており、そのうち 286 個について解析を終了した。その結果、CPY1A1 遺伝子で可能性のあるものが見出されている(最小 p 値 p=0.01)が、サンプル数が少ないため、multiple な p 値補正に耐えうる evidence を得るにいたっていない。

7) 自己活性化 T 細胞輸注療法：4 例の MDR-TB 患者をプロトコール 1 に従った活性化自己 T 細胞輸注療法にて治療した。4 例とも輸注中、輸注後に特記すべき有害事象は見られなかった。排菌量の変化：症例 1—治療前に喀痰培養持続陽性であったが、治療後 3 ヶ月間喀痰培養陰性、その後再度培養陽性となった。症例 2—喀痰塗抹培養陽性であったが、治療後喀痰塗抹・培養とも

に陰性が治療後5ヵ月間持続し、その後培養陽性化。本例についてはプロトコール2による再治療を施行、治療後2ヶ月間培養陰性となったが、再度陽性化した。症例3—全く排菌量に変化がなかった。症例4—喀痰塗抹・培養陽性であったが治療後一時塗抹・培養陰性化、その後培養陽性化、さらにその後塗抹・培養陽性となった。

8)「結核緊急事態宣言」の中でMDR-TB対策の充実が重点的課題の一つに取り上げられている事により、九州地区において結核病棟を有する旧国立療養所11施設で平成10年より16年末までに治療を開始したMDR-TB59症例の症例検討を行ってきた。平成17年は、登録症例は5例であった。

対象症例は男性3例、女性2例、40歳代から90歳代までみられた。合併症も糖尿病、塵肺、慢性関節リウマチ、心腎障害など抵抗減弱因子を有する例がみられた。耐性症例の病態の5例全例が肺結核であり、結核病学会分類のⅡ型の空洞例が3例で、喀痰塗抹陽性は4例であった。INH・RFPのみに耐性がみられたのは1例のみで、多数の耐性を獲得していた。短期的に排菌の停止が得られたのは手術症例および空洞のない4剤治療例であった。

#### D. 考察

1) MDR 結核菌の遺伝子タイピング：既存のETR-VNTRおよびMIRU-VNTRは、結核低蔓延地域では識別能はIS6110 RFLPと比較して充分かもしれないが結核中等度蔓延地域である大阪での解像度はIS6110 RFLPと比較してかなり低かった。16個の多型反復部位を用いると解像度にてIS6110 RFLPにやや劣るもののほぼ同等であることが明らかになった。今回の16VNTR解析にて、3種類の系統的に近い菌株のおおの10人以上のクラスター形成が確認され、感染力の強い多剤耐性菌株群の存在ならびにその蔓延を示している。

迅速タイピング可能な全国規模の多剤耐

性結核菌VNTRデータベースを構築し感染様式を系統的に解析把握し、感染源の検出、感染源となっている客観的な根拠を明らかにする事により、その隔離が容易になり多剤耐性結核のさらなる感染拡大を防ぐ事ができよう。

2) MDR-TB患者における結核菌殺傷タンパクgranulysin発現低下の可能性については、今後解明が進められるべきMDR-TB発症の宿主側の促進要因としてその意義は大きい。

3) MDR-TB発生の宿主要因の遺伝子レベルでの解析としてSNPs解析はとくに重視されるが、ただサンプル数が種々の統計解析できうるには、さらに多くのサンプルが必要であり、本研究ネットワークの活動が継続されれば世界的にも重要な貢献をなし得るであろう。

4) 決定的な治療法の無いMDR-TBに対する活性化自己T細胞輸注療法は一定の可能性が認められた。

#### E. 結論

IS6110-RFLPに代わる迅速遺伝子タイピング法としてはETRおよびMIRUからなる16VNTRが有用である。

MDR-TB患者では結核菌殺傷タンパクgranulysinの発現が低下している可能性があること、同患者ではMDR結核菌がTLR4の認識からエスケープする可能性があること、そしてその結果、MDR-TB患者PBLではキラーTリンパ球の分化が抑制されていることが示唆された。

MDR-TB患者ではNRAMP1のSNPsパターン(Asn 543 Asp)に違いが認められ、菌の細胞内処理の違いがMDR-TB発生に関係する可能性がある。全ゲノムにおける薬剤感受性に関してチトクロームP450系の遺伝子700個について解析し、CPY1A1遺伝子で変異の可能性が得られた。

RFPの薬剤感受性検査に関し、培養に載る方法の不確実さを遺伝子的方法でカバーする必要性のあるケースについて検討した。

## F. 健康危険情報

従来、人・人感染を生じないと想定されていた非結核性抗酸菌において異なる症例で同一 VNTR パターンを示す少数例ながら認められるという本研究の成績から、感染力の強い *M. avium* 菌群が存在する可能性を否定できない。

結核薬感受性結核菌感染患者に対しては、入院期間短縮の動きが見られるが、こと多剤耐性結核菌に関しては感染力の強い多剤耐性菌の存在ならびにその感染、蔓延が確認されたことより、多剤耐性結核患者の早期発見ならびに結核菌分子疫学解析による感染経路の究明、ならびに感染源患者の強制力を含む入所策を検討しなければならない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- (1) 沖塩協一、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則、鎌田有珠、藤岡智、大場泰良、中野泰克、駿田直俊、阿部聖裕、森健一：政策医療呼吸器ネットワークシステムの分析による抗酸菌症入院症例菌種の検討. 第 81 回日本結核病学会総会(2006.4. 仙台)
- (2) 鈴木克洋、露口一成、吉田志緒美、林清二、岡田全司、坂谷光則：QuantiFERON-TB 第二世代による結核院内感染対策の試み. 第 81 回日本結核病学会総会(2006.4. 仙台)
- (3) 藤山理世、河上靖登、白井千香、青山 博、千原三枝子、岩本朋忠、園部俊明、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則：神戸市において、結核定期外検診時に施行した QFT-2G 検査について. 第 81 回日本結核病学会総会(2006.4.仙台)
- (4) 庄嶋淳子、田中剛、慶長直人、松下育美、土方美奈子、井上義一、鈴木克洋、坂谷

光則、岡田全司、木村謙太郎、小林信之、豊田恵美子、工藤宏一郎、永井英明、倉島篤行、加治木章、桶谷典弘、早川哲史、白川太郎、玉利真由美、中田光、岡晃、安藤寛、田宮元、笹月健彦、猪子英俊：呼吸器疾患と遺伝子多型 肺非結核性抗酸菌症感受性領域の全ゲノム高解像度マッピング. 日本呼吸器学会雑誌 43 巻増刊 Page54(2005)

## H. 知的財産権の登録・出願状況

とくになし。