

2. 学会発表

1. Kusuhara K, Yamamoto K, Hara T:
Genetic susceptibility to
tuberculosis in Japanese: a gene-
based analysis. 11th International
Congress of Human Genetics.
Brisbane, Australia, August 6-10,
2006.

 2. Hara T, Yamamoto K, Kusuhara K:
Genetic susceptibility to
tuberculosis in Japanese: a gene-
based analysis. XIIth Meeting of
the European Society for
Immunodeficiencies. Budapest,
Hungary. October 4-7, 2006.

 3. 楠原浩一、佐々木由佳、保科隆之、齋
藤光正、原 寿郎、岡田賢司、山本
健、中尾 太、水野勇司：IL12RB1遺
伝子多型と結核感受性：マーカー
SNPsを用いた候補遺伝子の関連解析。
第80回日本感染症学会総会 東京
2006.4.20-21.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）
該当なし

表1 結核患者群と正常対照群における *IL12RB1* 641A/G、1094T/Cおよび1132C/G多型の genotype 頻度およびallele 頻度

<i>IL12RB1</i> cSNPs	Control	TB	OR [95%CI]	<i>P</i> -value
641A/G				
Genotype頻度				
AA	98 (38%)	23 (27%)		
AG	120 (47%)	41 (48%)	1.46 [0.82-2.59]	0.20
GG	37 (15%)	22 (26%)	2.53 [1.43-5.08]	0.0078
Total	255	86		(2 × 3: <i>P</i> = 0.030)
Allele頻度				
A	316 (62%)	87 (51%)		
G	194 (38%)	95 (49%)	1.59 [1.12-2.25]	0.0087
1094T/C (1132C/G)				
Genotype頻度				
TT (GG)	96 (37%)	20 (23%)		
TC (GC)	125 (48%)	44 (51%)	1.69 [0.93-3.05]	0.080
CC	39 (15%)	23 (28%)	2.83 [1.43-5.73]	0.0032
Total	263	87		(2 × 3: <i>P</i> = 0.013)
Allele頻度				
T (G)	317 (61%)	84 (48%)		
C	203 (39%)	90 (52%)	1.67 [1.18-2.36]	0.0034

表2 結核患者をX線所見の重症度*で2群に分けた場合の *IL12RB1* 641A/G、1094T/Cおよび1132C/G多型の genotype 頻度およびallele 頻度

<i>IL12RB1</i> SNPs	Controls	TB 軽症	OR [95%CI]	<i>P</i> 値	TB 中等症 + 重症	OR [95%CI]	<i>P</i> 値
641A/G							
Genotype頻度							
AA	98 (38%)	13 (38%)			10 (19%)		
AG	120 (47%)	14 (41%)	0.88 [0.39-1.96]	0.75	27 (52%)	2.21 [1.02-4.78]	0.083
GG	37 (15%)	7 (21%)	1.43 [0.53-3.85]	0.48	15 (29%)	3.97 [1.84-9.63]	0.0028
Total	255	34			52		
Allele頻度							
A	316 (62%)	40 (59%)			47 (45%)		
G	194 (38%)	28 (41%)	1.14 [0.88-1.91]	0.62	57 (55%)	1.97 [1.29-3.02]	0.0030
1094T/C (1132C/G)							
Genotype頻度							
TT (GG)	96 (37%)	12 (35%)			8 (15%)		
TC (GC)	125 (48%)	15 (44%)	0.96 [0.43-2.15]	0.92	29 (55%)	2.78 [1.22-6.36]	0.025
CC (CC)	39 (15%)	7 (21%)	1.44 [0.53-3.92]	0.48	16 (30%)	4.92 [1.95-12.4]	0.00088
Total	260	34			53		
Allele頻度							
T (G)	317 (61%)	39 (57%)			45 (42%)		
C	203 (39%)	29 (43%)	1.16 [0.70-1.94]	0.57	61 (58%)	2.12 [1.39-3.23]	0.00088

*International Classification of Tuberculosis (Falk A et al., 1989)

表3 結核患者をX線所見の重症度*で2群に分けた場合の *IL1B* rs3917368 多型 (3' downstream)の genotype 頻度およびallele 頻度

<i>IL1B</i> SNPs	Controls	TB 軽症	OR [95%CI]	<i>P</i> 値	TB 中等症 + 重症	OR [95%CI]	<i>P</i> 値
rs3917368							
Genotype頻度							
AA	58 (22%)	3 (9%)			8 (11%)		
AG	138 (52%)	19 (56%)	2.66 [0.76-9.34]	0.11	23 (43%)	1.61 [0.62-4.16]	0.84
GG	87 (25%)	12 (35%)	3.46 [0.93-12.9]	0.051	24 (45%)	3.97 [1.32-9.05]	0.017
Total	263	34			53		
Allele頻度							
A	254 (48%)	25 (37%)			35 (33%)		
G	272 (52%)	43 (63%)	1.80 [0.95-2.71]	0.073	71 (67%)	1.89 [1.22-2.94]	0.008

*International Classification of Tuberculosis (Falk A et al., 1989)

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

- (1)ツベルクリン反応に代わる結核菌感染特異的診断の開発に関する研究
(2)新しい結核ワクチンの費用対効果

分担研究者 螺良英郎 (財)大阪結核研究会 理事長
研究協力者 岡田全司 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター長

研究要旨

ツベルクリン反応に代わる結核菌感染特異的診断の開発に成功した。

- (1) ツ反に用いられるPPDは多種の蛋白を含む。Dr. Gillisはこれらのアミノ酸配列を解読し、結核感染患者のみにskin test陽性でBCG接種者には反応しない蛋白のアミノ酸配列とDNAをクローニングした。さらに、DPPDのヒト成人のskin testにおいて、結核感染特異性を証明した。すなわち、BCG接種者では、PPD（通常のツベルクリン反応）に対する反応は陽性であったのに対し、DPPDに対するskin testは陰性であった。結核患者ではPPD及びDPPDとも両者皮内反応陽性を示した。この皮内反応を容易に解析する方法を解析中である。この方法は皮内反応（in vivo反応）であることより、アジア・アフリカ・南アメリカ等の発展途上国における結核感染特異的診断法として強力な武器を提供する。

- (1) 新しい結核ワクチンHVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAワクチンの費用対効果

- (a) マウスの系ではHVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAは、プライミングブースター法を用いることにより、BCGワクチン単独群に比較して1万倍強力な結核予防ワクチン効果を得た。

すなわち、BCGワクチンとこのDNAワクチンをBCGワクチンプライミング-DNAワクチンブースターとして用いるとBCGワクチン単独群よりもH37RV結核菌i.v投与後5週間目の肺の結核菌数が1万分の1となった。逆にDNAワクチンプライム-BCGワクチンブースターでも同様に1万倍強力な結核予防ワクチン効果を得た。

- (b) ヒトの結核感染に最も近いカニクイザルにおいては、BCGプライム-DNAワクチン（HVJ-リポソーム/HSP65DNA+IL-12DNAワクチン）で100%の生存が結核成果カニクイザルで認められた。一方、BCG単独群では33%の生存しか認められなかった

このことより、BCGプライム-DNAワクチンブースター法が極めて良い組み合わせであることが示された

- (c) 本邦では乳幼児にBCGワクチンを大多数(95%以上)実施する。したがって、BCGワクチンは成人では無効のとのことで中止となったが、これに代わる成人ワクチン(ブースターワクチン)としてHVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAワクチンが極めて有用であることが示された。

A. 研究目的

ツベルクリン反応(ツ反)はBCG接種者で陽性に出る欠点があり、結核感染特異的診断は困難である。したがって結核感染特異的診断法が切望されている。

一方、BCGワクチンよりもはるかに費用対効果が優れている新しい結核ワクチンの開発を目的とした。

B. 研究方法

(1) 米国Corixa研究所Dr.S.Gillis

Dr.S.Reed と共同研究を行い、極めて結核感染に特異性の高い、ツ反に代わる新しい診断法の進展が認められた。ツ反に用いられるPPDは多種の蛋白を含む。Dr.Gillisらはこれらの全ての蛋白のアミノ酸配列を解読し、結核感染患者のみにskin test陽性でBCG接種者には反応しない蛋白のアミノ酸配列とDNAをクローニングすることに成功した。さらに、結核患者末梢血Tリンパ球を使つてのin vitroのサイトカイン産生能や増殖反応を解析した。この研究は国立病院機構近畿中央胸部疾患センターで、共同研究を行なった。さらにブラジルの健常者を対象としてskin testを行つた。さらに、particleにこのDPPDを結合させ、ジェット噴射で皮内に免疫する方法を検討した。(図1、図2)

(2) 一方、HVJ-エンベロープ

/HSP65DNA+IL-12DNAワクチン

を開発し、これをマウス、モルモット、さらにはヒトの結核感染モデルに最も近いカニクイザルで結核予防ワクチン効果及び結核ワクチン治療効果を解析し、BCGワクチンと比較検討することで、費用対効果を考察した。

(倫理面での配慮)

DPPDのin vitroでのヒトTリンパ球の反応性を見ることにあたり末梢血リンパ球の臨床研究等、研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行う文書を作製している。もちろん研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と理解(インフォームドコンセント)に対する文面も記載されている。

C. 研究結果

(1) 新しい結核特異的診断法(DPPD)

- ① BCG接種者では、PPD(通常ツベルクリン反応)に対する反応は陽性であったのに対し、DPPDに対するskin testは陰性であった。結核患者ではPPD及びDPPDとも両者皮内反応陽性を示した。一方、従来PPD陰性で結核感染が完全に否定されていた医療従事者が最近結核感染が強く疑われ、1年以内にPPD陽性となった人においてはDPPD陽性であった。(S.Gillis、S.Reed、岡田、坂谷、螺良)

- ② 数百名の成人健常者に行つたskin

test研究においては、DPPD皮内反応は陰性群と陽性群にきれいに分かれた。一方、PPD skin testでは大多数が陽性であった。すなわちDPPD陰性群はBCGを接種した人でも結核非感染者を選別する画期的な方法となることが示された。

(図2、図3)

- ③ さらに、皮内にこのPPD蛋白を効率的に免疫する方法として、particleと結合したDPPD蛋白を高速のジェット噴射で導入する試みを行いつつある
- (2) 新しい結核ワクチンHVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAワクチンの費用対効果
- (a) マウスの系ではHVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAは、プライミングブスター法を用いることにより、BCGワクチン単独群に比較して1万倍強力な結核予防ワクチン効果を得た。すなわち、BCGワクチンとこのDNAワクチンをBCGワクチンプライミング-DNAワクチンブスターとして用いるとBCGワクチン単独群よりもH37RV結核菌i.v投与後5週間目の肺の結核菌数が1万分の1となった。逆にDNAワクチンプライム-BCGワクチンブスターでも同様に1万倍強力な結核予防ワクチン効果を得た。
- (b) モルモットの系でも、このDNAワクチンは肺結核病理像の改善がBCGワクチンに比較して認められた。BCGワクチンとDNAワクチンとのプライム-ブスター法ではBCG単独群より肺・肝結

核菌数に対し、結核予防ワクチンの効果的な結果を得た。

- (c) ヒトの結核感染に最も近いカンクイザルにおいては、BCGプライム-DNAワクチン(HVJ-リボゾーム/HSP65DNA+IL-12DNAワクチン)で100%の生存が結核成果カンクイザルで認められた。一方、BCG単独群では33%の生存しか認められなかった。このことより、BCGプライム-DNAワクチンブスター法が極めて良い組み合わせであることが示された。
- (d) 本邦では乳幼児にBCGワクチンを大多数(95%以上)実施する。したがって、BCGワクチンは成人では無効のとのことで中止となったが、これに代わる成人ワクチン(ブスターワクチン)としてHVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAワクチンが極めて有用であることが示された。
- (e) BCGワクチンより一万倍有効。DNAワクチンは安全で大量生産が容易である。したがって、現行のBCGワクチンに比較してHVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAは費用対効果が大きいと示唆された。

D. 考察

- (1) ツ反に代わる画期的な新しい診断法(結核感染特異的)DPPD skin testの本邦での普及を目指したい。DPPDは、大腸菌にDPPD DNAを発現させた場合、大腸菌での発現が低い。したがっ

てこの蛋白の大腸菌での大量発現、大量産生法を検討中である。さらに、DPPDのskin testの際により少量の蛋白を小微粒子にコートしskin testを行う方法を開発しつつある。

E. 結論・考察

- ① ツ反に用いられるPPDは多種の蛋白を含む。Dr. Gillisはこれらのアミノ酸配列を解読し、結核感染患者のみにskin test陽性でBCG接種者には反応しない蛋白のアミノ酸配列とDNAをクローニングした。さらに、我々の研究により、ヒトのin vitroにおけるDPPDに対する末梢血Tリンパ球のIL-2産生能や増殖反応において特異性が示唆された（DPPDはヒトのskin testでPPD以外の蛋白では唯一反応をおこす蛋白であり、他に報告はない）。上記のDPPD大量産生法の開発及びskin testの極めて鋭敏なアッセイ法の開発によりDPPD skin testの臨床試験を目指している。
- (2) ツベルクリン反応に代わる結核菌感染特異的診断の開発に成功した。ツ反に用いられるPPDは多種の蛋白を含む。Dr. Gillisはこれらのアミノ酸配列を解読し、結核感染患者のみにskin test陽性でBCG接種者には反応しない蛋白のアミノ酸配列とDNAをクローニングした。さらに、DPPDのヒト成人のskin testにおいて、結核感染特異性を証明した。すなわち、BCG接種者では、PPD（通常のツベルクリン反応）に対する反応は陽性であったのに対し、DPPDに対するskin testは陰性であった。結核患者ではPPD及びDPPDとも両者皮内反応陽性を示した。これの皮内反応を容易に解析する方法を解析中である。この方法は皮内反応（in vivo反応）であることより、アジア・アフリカ・南アメリカ等の発展途上国における結核感染特異的診断法として強力な武器を提供する。
- (3) 新しい結核ワクチンHVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAワクチンの費用対効果
 - (a) マウスの系ではHVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAは、プライミングブースター法を用いることにより、BCGワクチン単独群に比較して1万倍強力な結核予防ワクチン効果を得た。すなわち、BCGワクチンとこのDNAワクチンをBCGワクチンプライミング-DNAワクチンブースターとして用いるとBCGワクチン単独群よりもH37RV結核菌i.v投与後5週間目の肺の結核菌数が1万分の1となった。逆にDNAワクチンプライム-BCGワクチンブースターでも同様に1万倍強力な結核予防ワクチン効果を得た。
 - (b) ヒトの結核感染に最も近いカニクイザルにおいては、BCGプライム-DNAワクチン（HVJ-リポゾーム/HSP65DNA+IL-12DNAワクチン）で100%の生存が結核成果カニクイザルで認められた。一方、BCG単独群では33%の生存しか認められなかった

このことより、BCGプライム
-DNAワクチンブースター法が極
めて良い組み合わせであることが
示された

本邦では乳幼児にBCGワクチンを大
多数（95%以上）実施する。した
がって、BCGワクチンは成人では

無効のとのことで中止となったが、
これに代わる成人ワクチン（ブ
ースターワクチン）としてHVJ-エン
ペロープ

/HSP65DNA+ IL-12DNAワクチ
ンが極めて有用であることが示さ
れた。

新しい結核診断法

I . DPPD

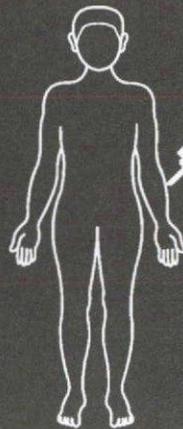
II . ESAT-6 + CFP-10

（結核菌に存在し、BCG菌に存在しない
蛋白刺激による γ -IFN産生）

図 1

[New Diagnosis]

Diagnosis using skin test with DPPD specific for TB (tuberculosis) infection



Skin Test (DPPD)

Patients with Tuberculosis
BCG vaccinated volunteer
BCG non-vaccinated volunteer

図 2

ツベルクリン反応に代わる 結核感染特異的診断法 (DPPD)

	diagnosis	healthy BCG-vaccinated	Tb-infected
in vitro activation of human PBL T cells	DPPD	-	++
	PPD	+~++	++
In vivo skin test	DPPD	-	++
	PPD	++	++

[New Diagnosis]

Diagnosis using skin test with DPPD specific for TB (tuberculosis) infection



Skin Test (DPPD) → Induration Erythema

Patients with Tuberculosis
BCG vaccinated volunteer
BCG non-vaccinated volunteer

Skin test reaction sizes in persons sensitized with tuberculous bacilli

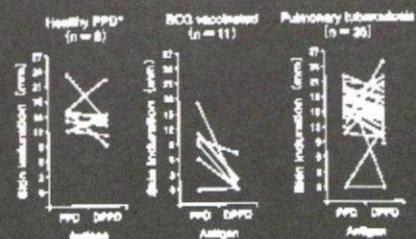


図 3

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

結核ハイリスクグループ及びデインジャーグループに対する
新しい結核診断法QFTの研究

研究協力者 藤山理世 神戸市保健所 予防衛生課 主幹

研究要旨

結核菌特異蛋白を用いたQFT-2G検査は、結核の感染の有無を、ツベルクリン反応単独で行うより正確に判定し、予防内服の必要な人を適切に選び、無用な予防内服や、レントゲン撮影を減らし、コストの削減ができ、効率のよい接触者健診を行うことができ、有用である。

A. 研究目的

BCG接種を行っている本邦では、ツベルクリン反応検査で結核感染の正確な診断はできず、結核菌特異蛋白を用いたQFT-2G検査で正確な診断ができることが期待される。日本における今後の有用な結核対策の基礎データとして、神戸市での、ハイリスクグループ・デインジャーグループでのQFT-2G陽性率がどの程度であるか、また、定期外健診でのQFT-2G検査の有用性をツベルクリン反応と比較し検討する。

結核の感染の有無を、ツベルクリン反応単独で行うより正確に判定し、予防内服の必要な人を適切に選び、無用な予防内服や、レントゲン撮影を減らし、コストの削減と有用で効率のよい接触者健診を進めるためのデータを蓄積する。

B. 研究方法

QFT-2G検査には、クオンティフェロン

TB-2G (体外診断用医薬品、日本BCGサプライ)を用いた。患者発生時に行う定期外健診と同時に、同意を得てQFT-2G検査用の採血(5cc)を行った。採血後6時間以内に血液への抗原刺激を開始し、37℃・加湿条件下で約18時間培養後、血漿を回収。血漿は2～8℃で保存し、1週間以内に上記キットを用いたELISAによるINF- γ 値測定を行った。結果判定は、クオンティフェロンTB-2Gの判定基準に従った。一方、接触状況、既往歴、職業歴、BCG歴等をききとり、採血後、同日または3週間以内にツ反検査を行い、胸部X-Pを撮影した

(倫理面の配慮)

研究の趣旨及びどのような検査を実施するのかを必ず説明し、同意書の記載をお願いした。

同意書以外の書類や検体は番号で扱うことを原則とした。

[方法]

定期外健康診断時に、同意を得た方から5ccの血液をヘパリン入りの採血管に採取し、ツベルクリン反応(ツ反)検査を行った。採血後速やかに神戸市環境保健研究所まで常温で検体を搬送し、4時間以内に抗原刺激を開始し、クオンティフェロンTB-2G (体外診断用医薬品、日本BCGサプライ)を用いてその手順どおりに検査を行い、判定基準に従って結果を判定した。

(0.1 IU/mL未満陰性 0.1以上0.35 未満 判定保留
0.35IU/ml以上 陽性)

一方、接触状況、既往歴、BCG歴等を問診し、また小中学生については教育委員会との連携のもと、生徒達の過去の学校でのツ反結果・BCG歴を確認した。

個人情報保護に配慮し、書類や検体は番号で扱った。必要な対象者には胸部レントゲン写真も撮影した。

QFT事例一覧

事例	初発患者		検診対象者	人数	年齢分布	ツ反発赤長径		QFT 結果				
	年	病型				危険度	30mm未満	30mm以上	陰性	判定保留	陽性	判定不可
1	83	bⅢ2	G 2 x 2M	特業従業員	56	21-62	40	16	51	1	3	1
2	58	Ⅱ2	G 1 x 1M	学習塾講師・生徒	75	9-46	61	14	70	5	0	0
3	63	rⅡ2	G 6 x 6M	警備員	27	33-73	21	6	15	3	9	0
4	91	bⅡ2	G 5 x 1M	特業従業員	22	20-30	17	5	18	3	1	0
5	81	rⅡ2	G 2 x 5M	特業従業員	22	19-64	14	8	20	1	1	0
6	21	bⅠ3	G 5 x 6M	コンピュータ関係会社	37	23-39	29	8	34	1	2	0
7	45	rⅢ2	G 2 x 5M	精肉関係会社	43	19-70	28	15	30	7	6	0
8	57	bⅡ2	G 5 x 3.5M	港湾関係会社	55	22-67	34	21	36	4	15	0
9	63	bⅡ3	G 9 x 1.5M	飲食店	6	23-34	3	3	5	0	1	0
10	29	bⅡ3	G 5 x 3M	飲食店	6	23-51	5	1	2	2	2	0
11	20	bⅡ3	G 6 x 3M	大学同級生	22	20-21	18	4	21	0	1	0
12	20	rⅢ2	G 5 x 1M	塾生徒・講師	18	12-56	8	10	17	0	1	0
13	56	Ⅲ2	G 9 x 6M	倉庫会社	47	21-63	43	4	41	5	1	0
計					461		341	120	374	34	52	1

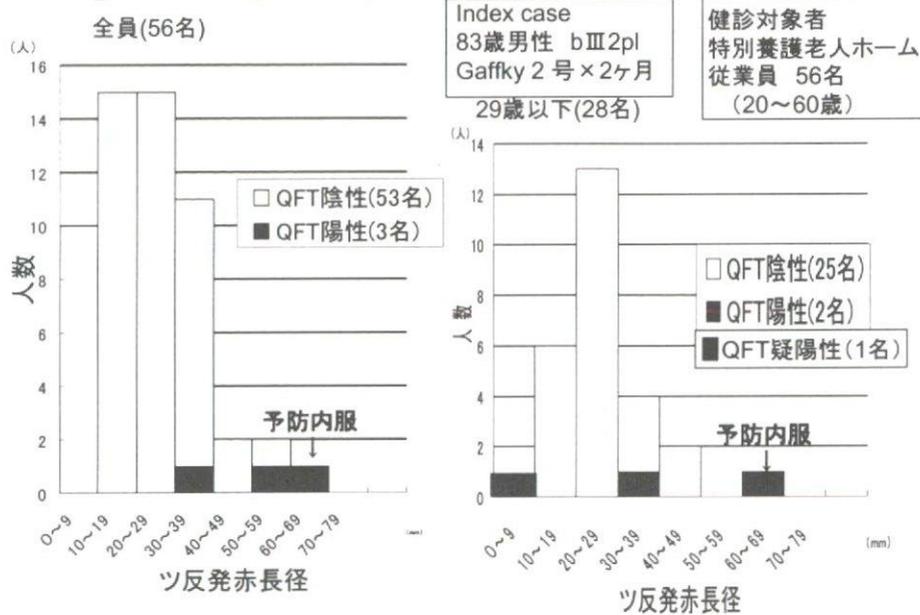
QFT事例(29歳以下)一覧

事例	初発患者		検診対象者	人数	ツ反発赤長径		QFT結果			予防内服 勧奨人数
	年	病型 危険度			30mm未満	30mm以上	陰性	陽性	判定不可	
1	83	bⅢ2 G2 x 2M	特養従業員	28	21	7	26	2	0	1
2	58	ⅠⅡ2 G1 x 1M	学習塾講師・生徒	73	59	14	73	0	0	1
3	63	rⅡ2 G6 x 6M	警備員	0	0	0	0	0	0	0
4	91	bⅡ2 G5 x 1M	特養従業員	22	17	5	21	1	0	7
5	81	rⅡ2 G2 x 5M	特養従業員	12	8	4	12	0	0	0
6	21	bⅠ3 G5 x 6M	コンピュータ関係会社	22	17	5	22	0	0	0
7	45	rⅢ2 G2 x 5M	精肉関係会社	16	16	0	14	2	0	2
8	57	bⅡ2 G5 x 3.5M	港湾関係会社	13	8	5	12	1	0	0
9	63	bⅡ3 G9 x 1.5M	飲食店	5	2	3	4	1	0	1
10	29	bⅡ3 G5 x 3M	飲食店	2	2	0	2	0	0	0
11	20	bⅡ3 G6 x 3M	大学同級生	22	18	4	21	1	0	1
計				215	168	47	207	8	0	13

費用対効果

		ツ反	QFT
検査人数	215人	30mm以上47人	陽性者8人
検査回数	10回	10回×2回	10回
材料費		ツ反液1000円/10人	キット140,000円/40件
		1ccシリンジ1500円/100本	前処理39,750円/75件
			採血管3200円/100本
材料費計		26,500円	968,850円
人件費		医師 20,700円/回×10回	看護師5,300円/回×10回
		保健師5,300円/回×20回	
人件費計		313,000円	53,000円
予防内服費用		10,000円×6M×47人	10,000円×6M×8人
対象者日当交通費		(2,400円+600円)×2×215	(2,400円+600円)×215
計		4,449,500円	2,146,850円
患者管理		保健師面接6回×47人	保健師面接6回×8人
2年間管理		胸部X-P2回×215人	胸部X-P2回×8人

[事例1]ツ反発赤長径とQFT結果



接触度

接触度

=caseとの関係 × caseの感染性 × 暴露環境 × 暴露期間(月)

暴露環境

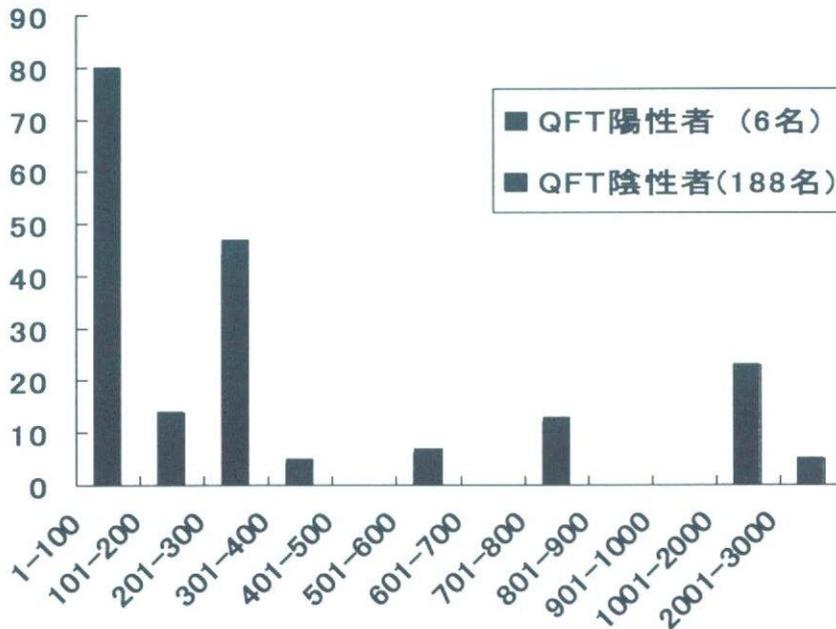
= (4 × 室内でcaseの1m以内にいた時間 / 週)
 + (部屋の接触性 × caseといた時間 / 週)
 + (部屋は異なるが同じ建物にcaseといた時間 / 週)
 + (0.25 × 戸外でcaseといた時間)

Index caseとの関係	
同居のパートナー	3
同居者	2
同居ではない接触者	1

Index caseの感染性	
喀痰塗抹集菌法 3+, Gaffky 6号以上	4
喀痰塗抹集菌法 2+, Gaffky 3~5号	3
喀痰塗抹集菌法 1+, Gaffky 2号	2
喀痰塗抹集菌法 土、Gaffky 1号	1
喀痰塗抹陰性だが、肺結核	1

部屋の接触性	
(閉鎖循環式空調なら×2、1時間に7回以上の換気設備があれば×0.5)	
室内で1m以内の接触	4
車内・飛行機・船舶 等	3.5
病室・休憩室	3
一般住居の部屋	2.5
バー・レストラン・カフェテリア・学校・事務所 等	2
工場・会議室・映画館・店・ガレージ・教会 等	1.5
部屋は異なるが同じ建物の中	1
戸外	0.25

接触度別QFT陽性者数(神戸市・29歳以下)



接触度とQFT結果の関係

29歳以下	接触度500以上	接触度500未満	
QFT陽性	2(4.2%)	4(2.7%)	6
QFT陰性	46	142	188
	48	146	194
39歳以下	接触度500以上	接触度500未満	
QFT陽性	6(7.7%)	5(3.0%)	11
QFT陰性	72	160	232
	78	165	243
全員	接触度500以上	接触度500未満	
QFT陽性	24(18.3%)	16(7.3%)	40
QFT陰性	107	202	309
	131	218	349

P=0.0018

C. 研究結果

事例	初発患者	検診対象者	人数	年齢		ツ反発赤長径		QFT 結果			
				分布	平均	30mm 未満	30mm 以上	陰性	判定保留	陽性	判定不可
1	G 2 x 2M	特養従業員	56	21-62	35.8	40	16	51	1	3	1
2	G 1 x 1M	学習塾講師・生徒	75	9-46	13.6	61	14	70	5	0	0
3	G 6 x 6M	警備員	27	33-73	58.2	21	6	15	3	9	0
4	G 5 x 1M	特養従業員	22	20-30	25.3	17	5	18	3	1	0
5	G 2 x 5M	特養従業員	22	19-64	35.3	14	8	20	1	1	0
6	G 5 x 6M	IT 関係会社	37	23-39	29.1	29	8	34	1	2	0
7	G 2 x 5M	精肉関係会社	43	19-70	39.5	28	15	30	7	6	0
8	G 5 x 3.5M	港湾関係会社	55	22-67	42.1	34	21	36	4	15	0
9	G 9 x 1.5M	飲食店	6	23-34	26.3	3	3	5	0	1	0
10	G 5 x 3M	飲食店	6	23-51	34.3	5	1	2	2	2	0
11	G 6 x 3M	大学同級生	22	20-21	20.5	18	4	21	0	1	0
12	G 5 x 1M	塾生徒・講師	18	12-56	28.6	8	10	17	0	1	0
13	G 9 x 6M	倉庫会社	47	21-63	37.3	43	4	41	5	1	0
14	喀血死	簡易宿泊所利用者	25	35-71	54.2	20	5	14	2	9	0
15	G 9 x 2M	事業所従業員等	56	19-73	29.2	27	29	39	5	12	0
			517			368	149	413	39	64	1

ツベルクリン反応発赤径30mm以上の判定であれば、結核感染者は149名となる
ところ、QFTの陽性者は64名であった。

D. 考察

QFT陽性者は結核に感染していると考えられた。ただし、治療歴のある者や、以前から陰影をいわれているものも存在し、過去の感染であると考えられた者もみられた。また、少数ながらツベルクリン反応検査の結果と明らかな矛盾がみられた例もあり、年齢や地域の罹患率、接触状況を考慮にいたした総合判断が必要であると考えられた。もう少し対象者数を蓄積して少なくとも2年間はQFT陰性者から発病がないことを確認する必要があると考えられた。

E. 結論

QFT-2G検査は結核感染の有無を診断するのに有用な検査である。

特に陽性であった場合に結核感染があることは確実であると考ええる。但し、いつ感染したかはQFT-2G検査では判定できないため、臨床情報を組み合わせた総合判断が必要である。

F. 健康危険情報

検査に伴う健康の危険はなかった。

予防内服の適応者を適切に判断でき、薬による健康被害の発生の可能性を抑制できたと考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 岩本朋忠; 結核定期外健診時に実施したQFT-2G検査について—神戸市の事例. 雑誌名:病原微生物検出情報 (IASR)Vol.27 No.10(No.320) p7(261)~p8(262)

2. 学会発表

1. 藤山理世; 神戸市において、結核定期

外健診時に施行したQFT-2G検査について. 第81回日本結核病学会総会 2006.4.28. 仙台

2. 藤山理世; 神戸市での小中学生にQFT-2G検査を併用した定期外健康診断事例について. 第97回日本結核病学会近畿地方会 2006.6.24. 奈良
3. 大西理絵; 神戸市長田区におけるQFT-2Gを活用した定期外健診事例について. 第98回日本結核病学会近畿地方会 2006.12.9. 神戸
4. 藤山理世; 神戸市で結核定期外健康診断時に施行したQFT-2G検査と接触度について. 第65回日本公衆衛生学会総会 2006.10.25. 富山
5. 中谷幸子; 結核定期外健診時のQFTの有用性について. 平成18年度兵庫県公衆衛生協会中央研究会2006.11.18. 神戸
6. 大西理絵; QFT検査を導入した定期外健診を実施して. 第3回神戸市公衆衛生研究会2006.7.1.
7. 中谷幸子; 結核定期外健診時のQFTの有用性について. 第3回神戸市公衆衛生研究会 2006.7.1. 神戸
8. 藤山理世; 神戸市で結核定期外健康診断時に施行したQFT-2G検査と接触度について. 第3回神戸市公衆衛生研究会 2006.7.1. 神戸

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

職員結核感染防止対策におけるQFT2G測定とツベルクリン反応の比較検討

研究協力者 鈴木克洋 近畿中央胸部疾患センター 感染症研究部長

研究要旨

BCG接種が広範に普及している我が国で、ツベルクリン反応を用いて結核感染を正確に判定することは難しい。特に結核病棟をもつ病院職員では、ほとんど不可能と考えられる。近年結核菌特異的な抗原を用いてリンパ球を刺激し、インターフェロン γ 産生量からBCGの影響を受けずに結核感染を正確に判定できるQuantiferon TB第二世代(QFT2G)が開発され、その有用性が内外で報告されている。本研究は結核病棟をもち常時結核菌にさらされている当院職員の結核感染対策におけるQFT2Gとツベルクリン反応の有用性を比較するために計画された。現在までの途中経過では、QFT2Gを用いるとツベルクリン反応と比べてより正確に結核感染を判定できる可能性が示唆されている。

A. 研究目的

結核病棟をもつ病院での感染対策の柱の一つは結核を発病した職員を早期に発見することである。そのために半年に一度胸部レントゲンを撮影するとともに、結核の初期症状を十分に教育する必要がある。さらに発病前の感染の段階で発見し、発病を防止するために化学予防を実施することが求められている。しかし全国民にBCGを最大3回接種してきた我が国では、ツベルクリン反応で結核感染を正確に判定することが難しいことは周知の事実である。20歳のツベルクリン反応陽性率は80%に近いが、そのほとんどがBCGによる陽性であると考えられている。特に結核病棟を持つ旧国立療養所である当院職員は常時結核菌に曝露されており、ブースター効果のためツベルクリン反応が増強されていると思われるため、感染の有無を判定することは不可能に近い。近年BCGには存在せず

結核菌に特異的な抗原であるESAT-6とCFP-10が遺伝子工学的手法で開発された。試験管内でリンパ球をこの2抗原で刺激し産生されるインターフェロン γ (IFN) 量から、結核菌特異的な細胞性免疫の有無を判定する検査キットであるQuantiferon TB第二世代(QFT2G)が開発され、その有用性が内外で報告されている。結核菌特異的な細胞性免疫の存在は間接的に結核感染を示しているので、同キットを用いて結核の診断や集団感染事例での感染者の選定が可能になる。そこで結核病棟を多数もつ旧療養所である当院職員の結核感染がQFT2Gを用いて正確に判定できるのかツベルクリン反応と比較検討することを計画した。

B. 研究方法

当院職員全員（約450名）に当計画を詳細に説明し、研究参加に同意した259名を対象とした。QFT2Gの測定はキットの説明書に従い実施した。ESAT-6、CFP-10のいずれかの抗原刺激でのIFN産生量が0.35以上を陽性、0.1未満を陰性、間を疑陽性とした。QFT2G採血後に通常通りにマントー法によるツベルクリン反応を実施した。判定も通常通り行い、発赤10mm以上を陽性、30mm以上を強反応、二重発赤・水泡・壊死がある場合を強陽性と判定した。結核感染を判定するゴールドスタンダードが存在しないため、QFT2Gとツベルクリンの妥当性は以下の二つの視点から判断した。

- 1) 結核罹患率の推移から計算した推定感染率との合致：20歳で1.4%、30歳で3.3%、40歳で6.7%、50歳で14.9%が推定値である。一般に医療従事者での結核罹患率は一般人の2-3倍である事を勘案すると、当院職員の結核感染率は10-20%程度と推測される。
- 2) 臨床的な要因との相関の有無：年齢が高いほど陽性率が高い、治療や化学予防の既往歴がある場合陽性率が高い、感染の危険性が高い（経験年数や職種など）ほど陽性率が高い、などの関係が認められるはずである。

C. 研究結果

QFT2Gは12%が陽性（疑陽性も含めると21%）、一方ツベルクリン反応は、陽性96%、強反応（強陽性も含む）57%、強陽性34%であった。推定値に近いのはQFT2G陽性もしくは陽性+疑陽性であり、ツベルクリン反応は現在用いられているどの基準でも過剰に判断していると考えられた（図1）。年代ごとの推移を検討すると、QFT2G陽性率と疑陽性+陽性率ともに高齢になるほど上昇しているのに対して、ツベルクリン強陽性は30代で、強陽性+強反応は40代でそれぞれピークとなりその後低下している（図1）。結核治療や化学予防の有無との関係を図2に示す。QFT2Gの陽性率は有る群で無い群の3倍以上であったのに対してツベルクリン強陽性率は高々1.3倍であった。結核病棟をもつ病院での勤務年数5年未満と以上での比較を図3に呈示した。QFT2G陽性率が以上群で約2.5倍であったのに対して、ツベルクリン強陽性率にはほとんど差がなかった。職種ごとの検討では、QFT2G陽性者は医師・看護師・看護助手・検査技師に多く、事務職と薬剤師には皆無であった。一方ツベルクリン反応ではQFT2Gほど顕著な差を認めなかった（図4）。

