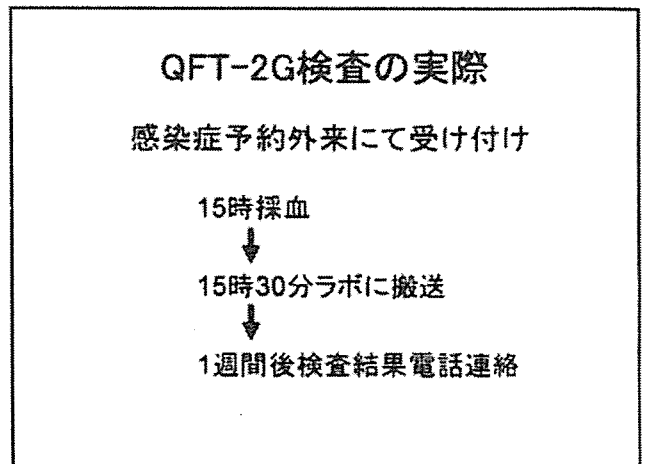


資料 3.7 :

当院臨床例におけるQFT-2G使用経験

大阪市立北市民病院
小児科 鈴木美智子
2007.2.3



QFT-2G検査18症例
(2006.3~12大阪市立北市民病院小児科)

有症状 2例
(咳嗽・X-Pなど結核疑い例)

接触者検診 16例
(9家族 0~5歳 10例)
(6歳以上 6例)

QFT-2G検査症例(2006.3~12北市民病院小児科)

性別	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
性別	男	男	女	女	女	女	男	男	女	男	男	男	女	女	男	女	女	女
年齢	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳	2歳
結核	HC	HC	HC	HC	HC	HC	HC	HC	CL	CL	CL	HC	HC	HC	HC	CL	CL	
PCR	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	
ツ反	-	3+	3+	3+	2+	2+	2+	2+	3+	3+	3+	3+	1+	2+	1+	1+	3+	
接触者	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	
家族	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	
0~5歳	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	
6歳以上	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	
治療	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	
予防内服	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	
BCG	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	
follow	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	未	

定期外検診でのツ反による化学予防基準とQFT検査例

結核性患者との接触	BCG未接種	BCG接種
-	30mm以上 (両ツ反 20mm以上)	40mm以上
+	10mm以上	30mm以下 30mm以上

6歳以上例

- : QFT + 治療
- : QFT + 初
- : QFT - 初
- : QFT - follow

5歳以下例

- : QFT + 初
- : QFT - 初
- : QFT - follow

- まとめ**
- 結果
 - 有症状患児 QFT-2G(+) 2例 { 35条 1
(咳嗽・X-Pなど結核疑い例) 34条 1
 - 接触者検診 16例 QFT-2G(+) 4例 { 治療 1
予防内服 3
 - QFT-2G(-) 12例 { 予防内服 2
BCG 1
follow 9
 2. 接触者観察を含め有症状例の鑑別診断に有用であった。
 3. 接触者検診での感染診断は精度管理の点から、院内検査において症例を重ねて今後の検討を要する。

資料 3.8

小児におけるクオンティフェロン[®] TB-2G 検査の有効性の検討

研究協力者：

原田登之（結核予防会結核研究所抗酸菌リファレンスセンター免疫検査科）

【目的】新規結核感染診断法(Quantiferon[®]TB-2G、QFT-2G)は、結核菌特異抗原 ESAT-6/CFP-10 で全血を刺激し、産生されるインターフェロン-ガンマ (IFN- γ) を定量することにより、BCG 接種の影響を受けずに高特異度、かつ高感度で結核感染を診断する方法である。しかし、現在得られている QFT-2G の感度・特異度は成人を対象としたものであり、小児・乳幼児についてはさらなる検討が必要とされる。このように本研究の目的は、小児・乳幼児における QFT-2G 検査の有効性を検討することである。

【対象と方法】小児・乳幼児においては、QFT-2G 検査に必要な最低採血量 (4 ml) の多さが一つのマイナス要因となっているため、これまでに通常の血液 1 ml の検査法と半量の 0.5 ml の検査法を比較し、両者の結果が非常に高い相関性を持つことを示した (図 1)。従って、当初半量法により結果を蓄積していった。しかし、一方では半量法にすることにより、アッセイ系におけるリンパ球数の減少が反応性の低下をきたす恐れも考えられたため、両検査法における陽性コントロールに対する反応を比較した。また、小児・乳幼児においては免疫系が成熟しておらず、免疫応答が低下している可能性があるため、平成 16 年から 18 年に結核研究所で行った QFT-2G 検査対象者での年齢別の陽性コントロールに対する IFN- γ 産生応答を検討した。

【結果】通常の血液 1 ml の検査法と半量の 0.5 ml の検査法における陽性コントロールに対する反応を比較した結果、図 2 に示すように通常の血液 1 ml を用いる培養方法で結果が安定していた。次に結核研究所で行った QFT-2G 検査対象者 12,865 名を年齢別に分け、各年齢における陽性コントロールの値を比較した。表 1 は各年齢における陽性コントロールの平均値と標準偏差、および判定不可数を表している。検定の結果、0 歳児の陽性コントロール値は他の年齢と比較し有意に低下していることが示された。(t 検定、 $p < 0.001$)。また、判定不可率も高い傾向が認められた (表 2)。

【考察】血液を半量にする培養方法は、通常の血液 1 ml を用いる培養方法と比較し、IFN- γ 産生が不安定な傾向が見られたことから、通常の培養方法が望ましいと考えられた。今後 QFT-2G は、高特異度を保ちつつ QFT-2G より感度の良い QFT-3G に移行されるものと思われ、さらに QFT-3G では採血量が 3 ml となるため、来年度はこの QFT-3G を用いた小児・乳幼児における診断能力の検討を進めることが最善と考えられる。

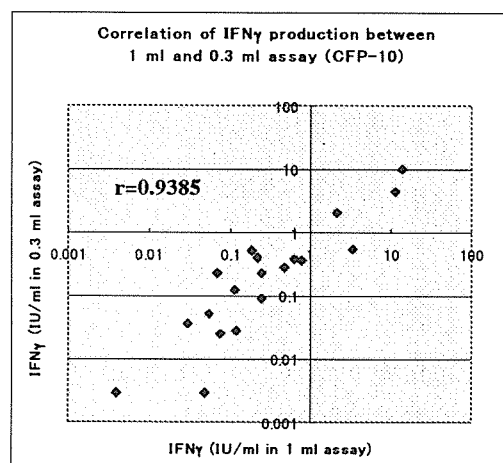
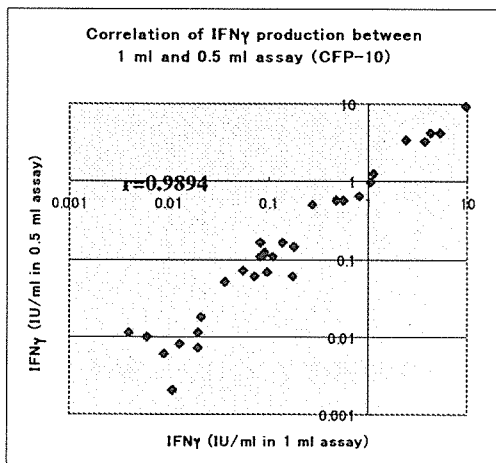
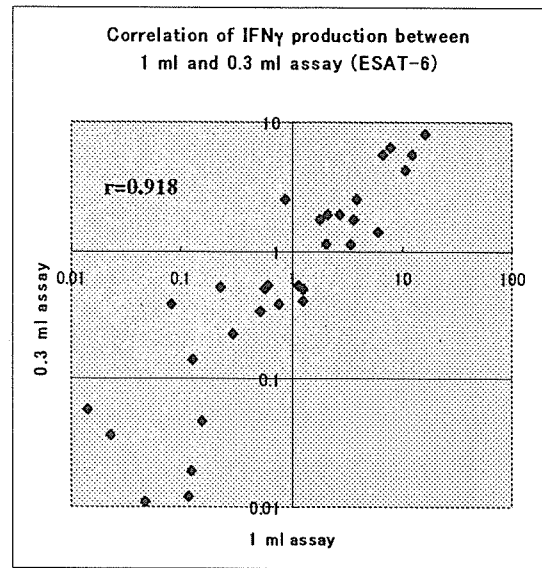
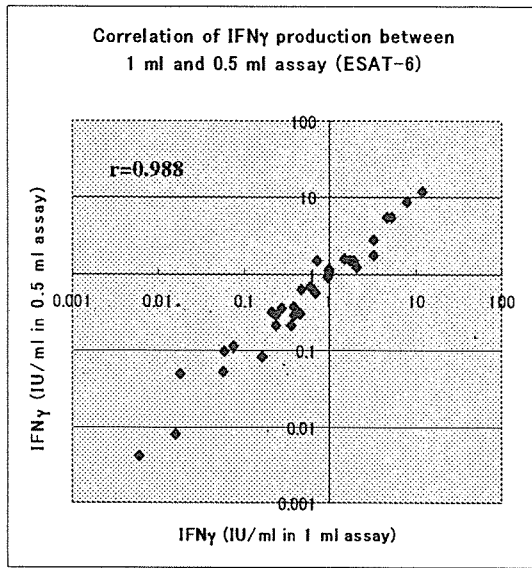


図1. 血液1 ml、0.5 ml、および0.3 mlを用いた培養結果の相関性。ESAT-6 (上) および CFP-10 (下)、それぞれに対する相関性を示す。

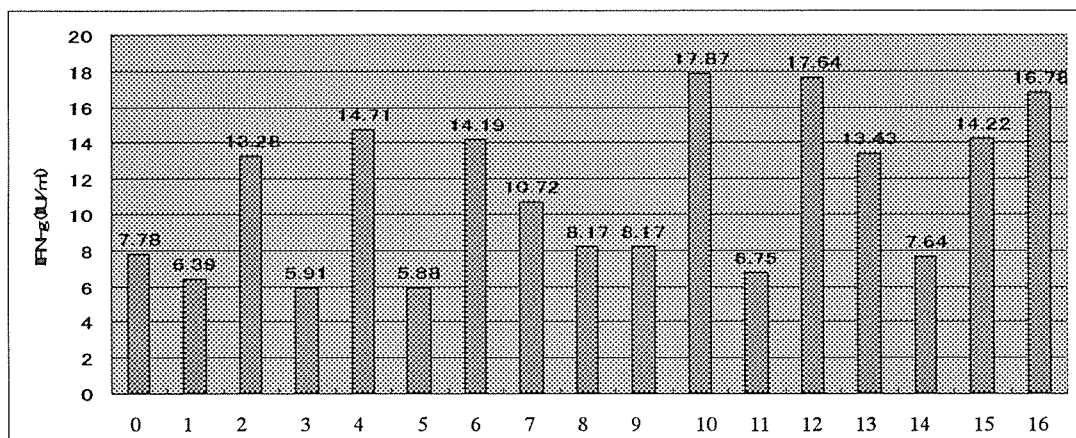
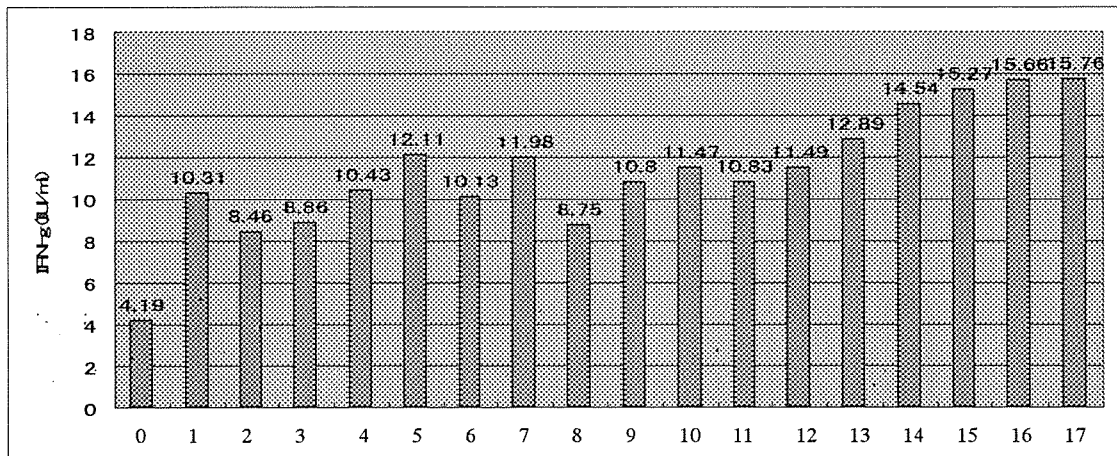


図 2. 血液 1 ml (上) と 0.5 ml (下) 培養における、年齢別陽性コントロール値の比較。横軸の数値は年齢を示す。

表1. 陽性コントロールに対する年齢別の応答性

年齢	Mean+SD	n	判定不可数
0	4.67+4.93	25	3
1	9.62+6.39	39	0
2	9.55+5.58	40	3
3	9.08+5.64	54	3
4	10.13+4.62	29	0
5	12.31+6.29	29	0
6	10.58+5.86	41	0
7	10.71+6.44	37	1
8	9.39+5.24	44	2
9	11.12+6.59	90	1
10	11.57+6.19	127	1
11	11.53+6.67	120	1
12	12.23+6.09	124	1
13	13.48+6.38	89	3
14	14.73+5.22	178	1
15	15.09+6.82	174	2
16	15.54+5.85	250	0
17	15.59+5.73	313	3
18	15.48+5.17	277	0
19	14.79+5.68	185	1
20	14.40+5.96	237	3
21-29	15.59+5.71	4,597	24
30-39	15.78+7.51	2,307	17
40-49	16.03+5.82	1,250	8
50-59	15.40+5.81	958	8
60-69	14.41+6.74	537	6
70-79	13.12+6.50	407	9
80-89	12.50+5.95	232	7
90-102	12.55+6.27	66	3

表 2. 年齡別判定不可率

年齡 (歲)	判定不可率 (%)
0	12
1-4	3.7
5-9	1.7
10-14	1.4
15-19	0.5
20-29	0.6
30-39	0.7
40-49	0.6
50-59	0.8
60-69	1.1
70-79	2.2
80-89	3
90-102	4.5

資料 3.9

小児における QuantiFERON-TB 第二世代の診断特性に関する研究総説

研究協力者：

森 亨 国立感染症研究所ハンセン病研究センター・センター長

目的：

小児における活動性結核及び潜在結核感染に対して QuantiFERON-TB 第二世代 (以下 QFT) がどのような診断特性を持っているかについて、既存の知見を総括し、その利用の可能性について検討を行う。

方法：

PubMed による文献検索、得られた文献からの二次検索を行う。一部学会等で発表された知見、投稿中の知見も入手した。

結果：

文献は大きく臨床的に診断された小児結核患者における検査結果と、結核患者の接触者における検査結果に別れた。後者は接触程度別に検査結果 (陽性率の傾斜) をみている。以下これらの 2 群の所見について概観・検討する。

1. 結核患者における観察

1) Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. Thorax. 2006 Jul;61(7):616-20. Epub 2006 Apr 6.

オーストラリアの結核リスクの高い (患者接触者、臨床的に結核疑い、高蔓延国からの移民など) 101 人の小児において QFT とツ反を比較した。

- 臨床的に結核と診断された児 9 人は全員 QFT 陽性であった。
- ツ反と QFT の一致性は低く $\kappa=0.3$ であった (ツ反陽性 37 人中 QFT 陰性が 26 人 (70%) など)。QFT 陽性者は全員がツ反陽性。
- 17 人 (17%) は判定不可 (陽性、陰性対照の不調) であった。
- マイトジェン応答は年齢に比例していた。

2) Russo B: IGRA experience in an Italian Children Hospital (Bambino Gesù, Lecture at the 1st Global Symposium on Interferon-gamma Assay, 22-23 February, Vancouver)

0～14歳の結核疑い患者104人中、臨床的に結核と確定した者が41人であった。全体のQFT陽性率は78%(95%信頼区間65～91%)、肺結核(35例)は89%(同78～99%)；年齢を5歳未満に限定すると患者は23人、陽性率は全体で88%(同73～100%)、肺結核(21例)では96%(86～100%)となる。

- 3) 森 雅亮・黒沢るみ子・今川智之・片倉茂樹・満田年宏・相原雄幸・横田俊平：小児結核における結核菌感染診断用インターフェロンγ測定試薬の有用性についての検討。感染症学雑誌 79:937-943, 2005

対象は大学病院に受診した生後5月～16歳の患者20人。第一群：他の検査所見からTB確認5人、菌陽性は1人のみ。第二群：感染の疑いは濃厚だが結核は確認し得ない者3人、予防内服中に1人が発病。第三群：結核感染は否定的12例。これらのうち第一群、第二群は全員QFT陽性、第三群は全員QFT陰性であった。

小児結核外来での経験

群	QFT	受診理由	年齢	所見	ツ反	ESAT-6/CFP-10	治療
I	+	症状	14歳	空洞	12	15.04/16.15	RHSZ
	+	接触者	9歳	異常なし	25	0.45/0.18	HRZ
	+	症状・接触	8歳	胸水	20	0.46/0.08	HRZ
	+	ツ反陽性	10月	浸潤影	20	1.74/9.93	HRZ
	+	症状・ツ反	5月	浸潤影	27	2.02/0.16	HRZ
II	+	接触者	6歳	正常	33	10.7/1.90	H
	+	接触者	2歳	肺門腫大	30	3.28/16.88	HR
	+	ツ反陽性	1歳	正常	17	7.81/1.89	H
III	-	咳	13歳	空洞	15	0.04/0.05	CAM+S
	-	接触者	2歳	正常	12	0/0.001	H
	-	接触者	4歳	正常	12	0/0.01	H
	-	接触者	9歳	正常	21	0.01/0.002	H
	-	接触者	6歳	正常	18	0.03/0.02	H

(森ほか、感染症学雑誌、2005)

- 4) Menzies D, Pai Madhkar, Comstock G: Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. Annals of Internal Medicine 2007; 146: 340-54

個々の研究成績の出典は明らかでないが、4つの小児結核患者における観察を総合して、QFTの感度は66%(95%信頼区間50～83%)としている。ただし研究間の異質性は大きい。成人では76%(同70～83%)であった。

2. 患者接触者における観察

- 5) Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, Chaturvedi P, Reingold AL, Colfordb JM, Riley LW, Pai M: Comparison of a whole blood interferon-g assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized

children in rural India. J Infection 2006 (DOI:10.1016/J.inf. 2006.04.007, electronic access)

途上国での知見。結核疑いまたは患者と接触のあった児（平均年齢6歳、82%はBCG痕あり）105人についてツ反およびQFT(第三世代)を実施した。

- 両法による陽性率は相似。ツ反10mm判定では10/105 (9.5%; 95% CI 3.8, 15.2)、IFN-g \geq 0.35 IU/mlでは11/105 (10.5%; 95% CI 4.5, 16.4)がそれぞれ陽性、両者の一致度は高い（一致度95.2%、 $\kappa=0.73$; 95% CI 0.53, 0.92）。
- BCG未接種では一致度は100%、 $\kappa=1.0$ 。
- BCG既接種ではそれぞれ94%、0.63。
- BCG接種歴とTST, QFTは無関係であった。
- 細菌学的に証明された結核患者は数が少なすぎてものが言えなかった。

Indian TB Suspects Study (1-12 yrs, N=106, in-Tube QFT-G, Dogra, 2006)

		QFT+	qFT-	Total	Agreement	κ -coeff.
Cut-off: \geq 5mm	TST+	8	8	16	0.895	0.53 (0.34-0.71)
	TST-	3	86	89		
	Total	11	94	105		
Cut-off: \geq 10mm	TST+	8	2	4	0.952	0.73 (0.53-0.92)
	TST-	3	92	95		
	Total	11	94	99		
Cut-off: \geq 10mm	TST+	4	0	4	0.933	0.50 (0.33-0.66)
	TST-	7	94	101		
	Total	11	94	105		

Indian TB Suspects Study (1-12 yrs, N=106, in-Tube QFT-G, Dogra, 2006)

	TST (\geq 10mm)		GFT (0.35IU/mL)	
	No.Pos /Tested (%)	OR, adjusted	No.Pos /Tested (%)	OR, adjusted
Age				
1-4 yrs	2/42(5)	1	2/42(5)	1
5-9 yrs	2/33(6)	1.16(0.14,9.49)	3/33(9)	2.02(0.30,13.5)
9-12 yrs	6/30(20)	5.69(0.95,33.8)	6/30(20)	5.92(1.02,34.5)
Contact				
No	7/89(8)	1	8/89(9)	1
Yes	3/16(19)	2.48(0.51,11.9)	3/16(19)	2.00(0.42,9.35)

- 6) Tsiouris SJ, Austin J, Toro P, Coetzee D, Weyer K, Stein Z, El-Sadr WM: Results of a tuberculosis-specific IFN- γ assay in children at high risk for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 939-941

184人のハイリスク学童についてツ反とQFTを比較した。陽性率はそれぞれ43.5%と33.2%であった($p < 0.001$)。

- 7) Okada K et al: Performance of QuantiFERON-TBR Gold for diagnosing latent tuberculosis infection in child contacts. (2007, submitted)

JICA による結核対策国際協力プロジェクトが行われているカンボジアにおける結核患者の小児接触者 (0~5 歳) 195 人についてツ反および QFT を実施した。これらの 80%以上が新生児期に BCG 接種を受けていた。うちツ反は陽性率 24%で QFT 陽性率 17%より有意に高かった。両者の一致率は $\kappa = 0.63$ でかなり高かった(表 1)。初発患者の排菌程度が低い接触者と高い患者の接触者を比較すると、QFT 陽性率は 7%対 32%、ツ反陽性率も 14%対 43%と、多量排菌患者の接触者の陽性率が高かった(表 2)。BCG 癍痕の有無はこれら陽性率に影響していない。生後 36 ヶ月以上の児では TST 陽性率が高かったが、QFT ではそのような効果は見られなかった。

Table 1: Concordance rates and κ coefficients by age of children

Test results	Age (months) of child		Total (n=195)
	< 36 (n=113)	\geq 36 (n=82)	
QFT+/TST+	14	14	28
QFT+/TST-	4	1	5
QFT-/TST+	7	12	19
QFT-/TST-	88	55	143
QFT+ rate	0.16*	0.18*	0.17
TST+ rate	0.19**	0.32**	0.24
p value ***	0.549	0.003	0.007
Concordance rate	0.903	0.841	0.877
κ coefficient	0.660	0.587	0.626

* : $p=0.664$ with chi-square test for difference between the age groups

** : $p=0.034$ with chi-square test for difference between the age groups

*** : p values with McNemar test for difference between QFT and TST positive rate

この検査で 31 人の接触者が肺結核、リンパ節結核を発病していると判定されたが (NTP 手引きによる)、彼らの陽性率はツ反で 48%、QFT で 32%であった。結核

Table 2 : Odds ratios of positive-test results by factor

Factors	Odds ratios (95% confidence interval)					
	TST-positive			QFT-positive		
	Univariate	Multivariate	Univariate	Univariate	Multivariate	Multivariate
Sex of children (female/male)	0.75 (0.38-1.47)	0.64 (0.31-1.34)	0.81 (0.38-1.74)	0.80 (0.35-1.84)		
Age (\geq 36 mos/ <36 mos)	2.03 (1.05-3.95) *	2.33 (1.12-4.85) *	1.18 (0.56-2.51)	1.24 (0.54-2.84)		
BCG scar (yes/no)	1.09 (0.38-3.13)	1.42 (0.44-4.56)	1.33 (0.37-4.78)	1.94 (0.47-8.05)		
Child of index case (yes/no)	2.72 (1.36-5.45)**	2.53 (0.96-6.68)	1.98 (0.91-4.30)	2.48 (0.80-7.72)		
Bed sharing with index case (yes/no)	1.78 (0.87-3.66)	1.09 (0.40-2.95)	1.24 (0.56-2.73)	0.89 (0.29-2.75)		
Period from final contact (12 weeks or more/9-11weeks)	0.68 (0.30-1.56)	0.70 (0.28-1.74)	2.27 (0.65-7.94)	2.69 (0.73-9.94)		
Sex of index case (female/male)	0.55 (0.28-1.10)	0.83 (0.38-1.83)	0.99 (0.47-2.12)	1.51 (0.62-3.68)		
House with bricks (yes/no)	0.37 (0.08-1.66)	0.35 (0.07-1.76)	0.27 (0.03-2.08)	0.17 (0.02-1.45)		
Duration of cough (3 months or more/ 1-2 months)	0.73 (0.38-1.41)	0.65 (0.32-1.35)	0.42 (0.20-0.91) *	0.41 (0.18-0.94) *		
Smear positivity by group	2.10 (1.27-3.47)**	2.00 (1.18-3.40)**	2.43 (1.36-4.32)**	2.41 (1.31-4.45)**		

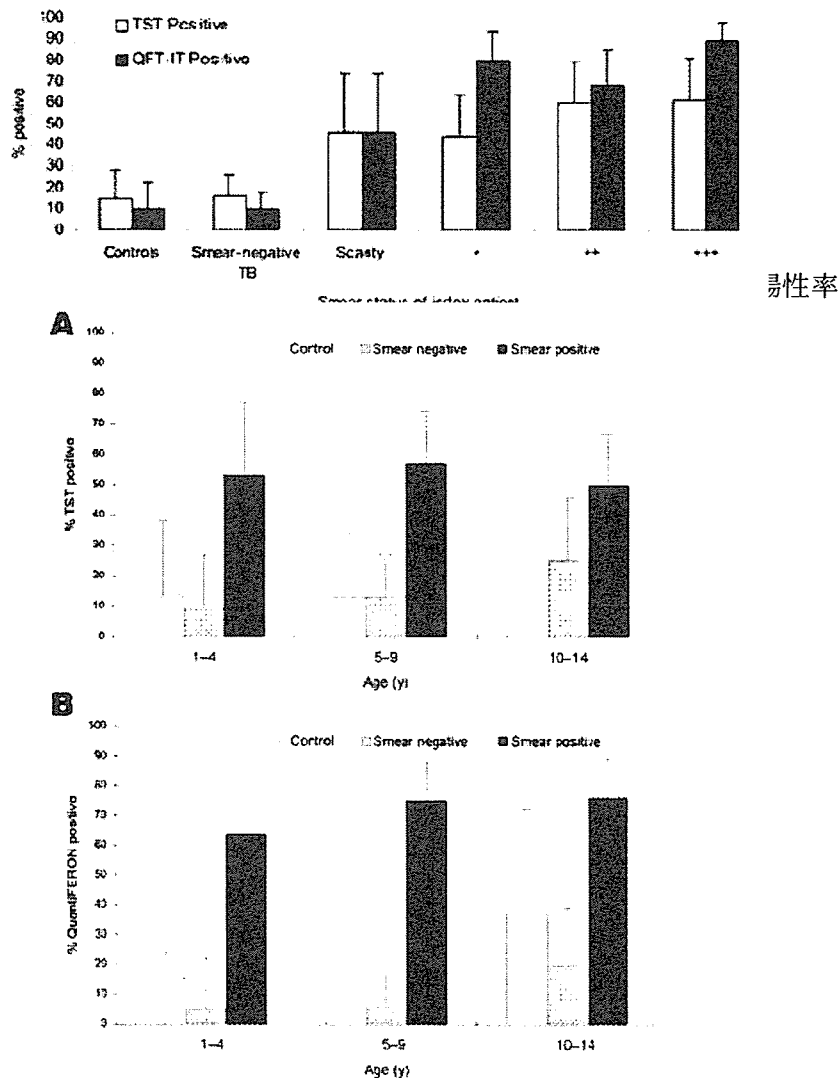
*: p < 0.05, **: p < 0.01

診断の信頼性については調査目的外としているが、ツ反とともにかなり低い感度であり、注意を要する。小児の HIV 陽性率も検討されていない。

8) Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, Hart CA, Cuevas LE: Risk for Tuberculosis among Children Emerg Inf Dis 2006; 12: 1383-8

ナイジェリアの小児207人(15歳未満)について結核感染のリスクをツ反とQFT第三世代で調べた。対象者は塗抹陽性患者の接触者、塗抹陰性結核患者の接触者、および非接触者(対照)である。平均年齢はそれぞれ7.9歳、7.5歳、6.2歳、またBCG接種歴は87%、93%、91%であった。

図1. 感染源の排菌程度別にみた接触者のツ反・QFT陽性率



最も顕著な不一致は、塗抹陽性患者接触者におけるQFT陽性・ツ反陰性のケース、および陰性結核患者及び対照群におけるQFT陰性・ツ反陽性のケースであった。

ツ反はおそらく感染を過小評価すると思われる。

	ツ反(10mm以上)	QFT-IT
塗抹陽性患者接触者	38/78 (49%)	53/72 (74%)
塗抹陰性患者接触者	13/83 (16%)	8/81 (10%)
非接触者(対照)	6/46 (13%)	4/39 (10.3%)

3. その他の研究

9) Tom Connell T, Bar-Zeev N, Curtis N: Early Detection of Perinatal Tuberculosis Using a Whole Blood Interferon-g Release Assay. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:e82-5
周生期～乳児期の児において結核感染を QFT を用いて診断し得た 2 事例の報告。

①患児はパキスタン人の男児。母親は妊娠中期から無痛性部リンパ節腫大あり、生検で PCR 陽性となり、抗結核治療を開始、その 1 週間後に患児を分娩した。母の X 線は遡ってみると粟粒結核、縦隔リンパ節も腫大していた。生下時、児は正常だったが 5 週頃から症状が出現した。元気がなく、時々咳があり、体重増加不良であった。生後 13 週、4 日前からの発熱を訴えて受診。ツ反硬結 3mm、QFT 陽性、XP で粟粒結核、脾腫、後腹膜リンパ節腫大、脳内に結節影散布あり。結核の治療開始後症状改善。その後胃液から結核菌培養陽性。

②ケニア人の子、出生児は元気、生後 18 日で 24 時間前からの嘔吐と全身衰弱で入院。軽度横断、腹部膨満あり、胸部 XP で両肺に粒状影の散布、ツ反陰性、QFT 陽性のため結核治療開始。その後母の検査の結果粟粒結核を確認。

考察

1. 小児の潜在結核感染診断における QFT の感度

この問題については上記の文献 1)～3)が臨床的に診断された結核患者を「潜在結核感染」のみなし集団としてその陽性率を感度としているが、それぞれの観察例数が小さいので、断定的なことは言えない。Russo のもの (2)) である程度の見当がつく。これによれば、小児においても成人における同様の観察と遜色はない。しかし 4)のメタアナリシスではかなり控え目な水準に留まっており、成人に比しても低い。この方法の問題は、小児結核の臨床診断の不確実さ (細菌学的所見以外の根拠に基づく部分があること) であり、7)でみた「活動性結核」患者における低い QFT 陽性率 (ツ反も) はその例と言える。さらに潜在感染の代理指標としての活動性結核の妥当性にも議論の余地がある。結核発病に伴う細胞免疫の動態のなかで特異抗原の IFN 応答についてはまだ十分調べられていない。さらにこれに既往の BCG 接種がどのようなかく乱を示すか、も問題になるかも知れない。

次に、接触者における観察は、既感染者と未感染者が様々な割合で混合した集団であることを前提に、曝露程度の違う部分集団があればその間で陽性率の合理的な違いを確認することで「陽性が感染に相関すること」、そしてそれから「陽性が感染を反映すること」を証拠立てる。この場合の感染診断の感度は直接的には求められず、例えば BCG 未接種集団におけるツ反成績との比較などから間接的に議論されるに留まる。この場合にはツ反との比較の妥当性が問題になる。これまでの知見から、QFT とツ反とでは、その代表する細胞免疫応答が BCG 接種にかかる特異性以外の点でも微妙に異なるらしい。その最たるものが感染後の時間経過や治療の影響である。これからすると、ツ反を便宜的な Gold standard とみなしての QFT の価値の議論はいずれ克服されるであろう。

接触程度以外の要因 (例、年齢や性など) が QFT 陽性率やそれとツ反の関連にどのように影響するかを見ることで、それらの要因と感度の関連を推論することも可能であろう。上記の論文で見ると、小児の年齢以内での年齢の影響は重要ではないようである。

例外的に接触者の観察が直接潜在結核感染の感度の推定を可能にする状況がある。極端に感染率の高い集団感染事例において、一定の条件で同様に曝露された集団の成員全員が 100%感染したとの前提のもとにその集団での陽性率を感度 (の最小推定値) とすることも可能である。スイスの軍隊で発生した事例 (Mutulis, Vancouver Symposium, 2007) では 93%であり、また東京の学習塾の最濃厚接触集団では 78%であった (図、深沢、2006)。

最後に 9)の報告は新生児においても QFT がツ反に勝って有効なことがありうることを示している。これは証明のとりわけ困難な乳児における QFT の有用性に関する貴重な知見として今後このような知見を陽性、陰性にかかわらず集積していくことが重要である。

2. QFT 感度を決定する要因に関する検討

以下、QFT の感度や診断特性に関する最近の研究について検討する。これらは直接小児を扱っているものではないが、成人における知見からの小児への推論を行う際にも有意義であろう。

1) 集団感染における QFT 陰性者からの二次発生について (山口ほか、日公衛誌、2006 ; 投稿中)

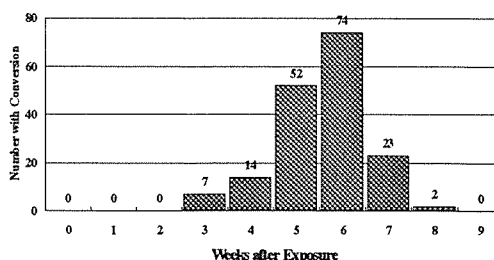
初発例は 35 歳男、研究所員である。2005 年 3 月中旬ごろから咳症状があり、近医受診したが、症状が改善せず、体重減少。同年 5 月 6

日に発見。b II 2 (ガフキー9号) で発病、入院するまで毎日出勤しており、同僚との最終接触日は 4 月 28 日である。2 ヶ月後に最初の接触者健診、二次例なく QFT 陽性 (10 人、23%) および疑陽性 (2 人、5%) に化学予防を指示した。6 ヶ月後に第二回健診、X 線検査で QFT(-) から患者 2 名 (#1, #2) 発見、さらに 9 ヶ月後の検診で QFT 実施、新たに QFT 陽転した者から発病 1 人 (#3)。これにともない他の者に CT 検査して QFT(-) だった者から 4 人 (#4, #5, #6, #7) が活動性結核と診断された。この事例は①QFT 陽転の時期、②QFT 陰性からの発病 (潜在感染に対する QFT の感度の低さ)、の問題を提起している。①については、これまでは CDC のガイドライン等においても、Wallgren-Poulsen らの歴史的なツ反の知見 (Menzies et al, AJRCCM, 2006) から類推し、感染曝露後 8~10 週で大半が陽性になるとされている。この観察では 8 週後に陰性で 9 か月後に初めて陽性になった者が 1 人おり、そこから発病者が出ている。このような遅い陽転は、その原因として、繰り返し検査による偶然変動、QFT では陽転がツ反よりも緩徐である、ゆっくりとした感染の過程をしめす菌の存在、などを想定させる。これらのいずれの可能性に関しても今後検討する必要がある。ツ反からの類推では、濃厚感染を受けた場合はツ反の陽転は早く、早期陽転者からの発病率は高いとされる。この点においては QFT とツ反とが相容れないことになる。

②については以下のような議論が可能である。QFT 陰性からの発病率が $6/27=22\%$ もあったことは QFT の感度に深い疑念を抱かせる。仮に既感染者からの発病率を 30% とすると、初回の QFT 陰性者、判定不可者 32 人中 23 人 (7/0.3) が既感染者だったことになり、よってこれに QFT 陽性・疑陽性者 11 人を加えた全体の既感染者は 34 人、そのうち QFT で陽性とされた者は 9 人なので、感度は $9/34=26\%$ となる。

この推定感度の低さが示す最大の問題は、もちろん QFT 陰性者からの発病の多さである。その場合当然診断の確度が問題になる。菌陽性の 2 例は別として陰性例は、X 線 (CT) 所見のみによる診断であり、基本的に疑いの余地は残る。(仮にこの 4 人が真の結核でなかったとして先の計算を行うと、推定感度は 43% となる。) ここでもやはり陽転時期と発病リスクという表現型が乖離した菌株があるといったことを想定しないと説明がつきにくい。

感染曝露—ツ反陽転の時間分布 (N=172, by Menzies after Wallgren & Poulsen)



(Menzies, AJRCCM, 1999)

QFT成績の変化と発病

		QFT at 9 mos		
		Neg.	Doubt.	Pos.
QFT at 2mos	Neg.=27 (3 TB)	22 (3 TB)	4 (2 TB)	1 (1 TB)
	Doubt.=2	1	1	0
	Pos.=9	2	4	3
	Indet.=5 (1 TB)	5 (1 TB)	0	0

続発例一覧

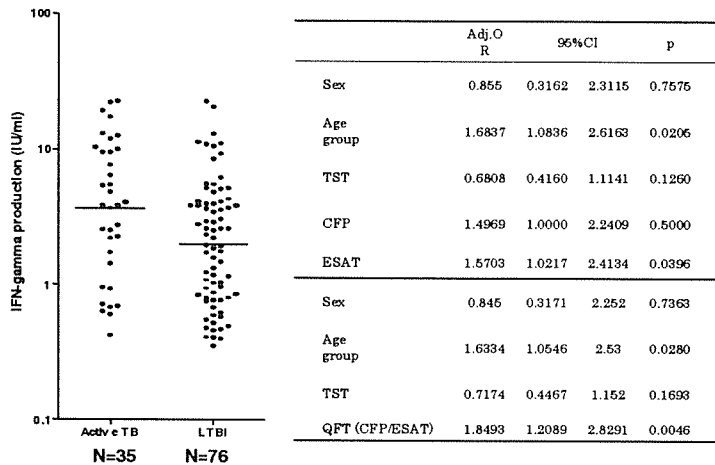
Case	Age Sex	TBB	Mx at 2 mos	QFT at 2 mos		QFT at 9 mos	
				Test	Value	Test	Value
#1	25M	3+	89	Neg	0.071	Doubt	0.103
#2	37F	-	74	Neg	0	Doubt	0.163
#3	28M	2+	31	Neg	0.057	Pos	0.820
#4	37M	-	59	Neg	-0.014	Neg	-0.104
#5	24F	-	46	Neg	-0.002	Neg	-0.064
#6	39M	-	58	Neg	-0.014	Neg	-0.048
#7	34F	-	24	Indet.	0.007	Neg	-0.044

2) 陽転時の IFN 応答の強さとその後の発病のリスクの関連

東京のいくつかの区にある学習塾で教えていた青年が結核を発病し、診断がつかないまま3か月就業（マンツーマン方式の授業）を続けた。彼の発病が保健所に届け出られ、受験シーズンが終わった頃から発病者が出始め、その後の接触者検診での発見例まで含めて合計62人の二次発生患者が出た。QFTを用いた検診では濃厚接触者の78%が陽性であることが知られた。それ以外の接触者（たまたま同じ教室一背丈の壁で仕切られたブースから成っている一で他の1教師に指導を受けていたもの、同僚、付き添いの保護者など）も含めて、そのときのQFT 応答水準と発病の有無の関係を見たのが下の図、表である。

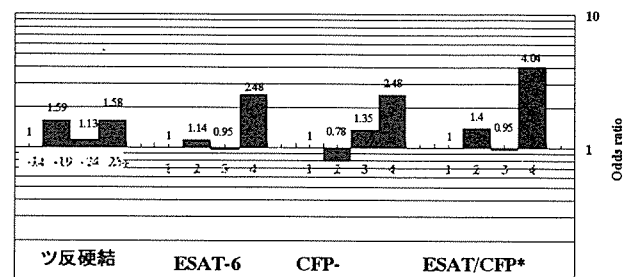
患者発見時QFT: 健常陽性者との比較

(Harada et al, 2007, submitted)



パラメータ値段階別に見た発病率

(ツ反は硬結値、QFTは4分位階級別)



*傾向のChi² p=0.028, 他は非有意.

(Harada et al, submitted)

図では特異抗原への IFN 応答の分布を発病例と非発病例とに分けて見たものである（いずれも INH は投与していない）。明らかに発病群で高い方に偏っている。表の上では関連要因ごとの単変量分析で、発病群、非発病群を比較している。ここでは年齢と ESAT-6 応答が有意で、ツ反は有意ではない。

表の下段は多重ロジスティック回帰分析によるものであるが、やはり年齢階級（10 歳刻み）と特異抗原応答（ESAT-6、CFP-10 応答の高い値をとり、その4分位値を変量値とした）が有意に発病に作用している。年齢は思春期にかかる高い年齢層で発病率が高くなることを反映している。下の図はツ反、QFT（応答値の4分位値）ごとに発病率のオッズ比をみたものである。統計的に有意な傾斜がみられたのは特異抗原の総合値（いずれかの抗原への応答の高い方の値）であった。

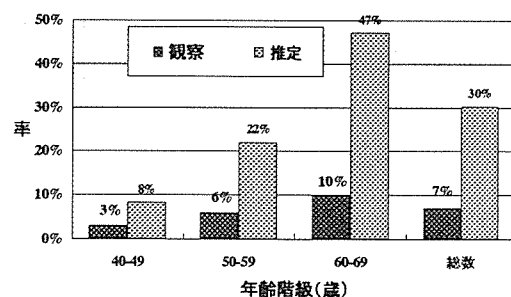
この観察では通常の接触者からの発病の事例と違って、化学予防の指示をしないうちの発病を観察している点で希少な機会をとらえたものである。

潜在感染時（あるいは陽転時）の応答水準とその後の発病リスクの関連を議論することの問題点は、発病と QFT 測定の時間的関係にある。つまり潜在結核感染の状態から発病の直前に INF 応答が

昂進するという可能性も唱えられているときに、この観察は応答の測定と発病確認に時間が短すぎる点にある。従って、この問題についてはさらに今後の課題として残る。なお、この観察については以下の諸点についてさらに検討が必要である。

年齢別にみたQTF 陽性率(>0.35)

(2000年一般人口推定既感染率との比較)



多くが CT でやっと発見した「微少病変」例であり、2)でみたような過剰診断のおそれがないとはいえない。またたとえそれが結核性の病変としても、通常の臨床的な「発病」と同一視できるかどうか、疑問が残る。つまり CT 検査をしなければ発見されず、「通常の感染の経過」の一コマに過ぎなかったのではないか。

また当然ながらこのような「微少病変」は BCG 既接種ゆえにみられる防御機構の作用した上で発生した病変という可能性がある。BCG 未接種であればより明確な初期浸潤ができたのに、BCG のためにそれが抑えられ、かろうじてこのような病変がでた、ということも考えられる。QFT の世界では BCG 接種の影響はないと考えがちだが、発病に関してはこのようなことも忘れてはならない。

最後に ESAT-6 と CFP-10、あるいはより広く（未知のものも含めて）特異抗原の種類の間での応答の違いの意味についても今後解明が必要である。現在でこそ ESAT-6 と CFP-10 は同価で相補的に扱っているが、両者への応答はかなり並行しない。最近この方面の研究も進められており（例えば Golleti D, Butera O, Bizzoni F, Casetti R, Girardi E, Poccia F: Region of Difference 1 Antigen-specific CD4+ Memory T Cells Correlate with a Favorable Outcome of Tuberculosis. JID 2006; 194: 984-992）、今後のその成果に注目したい。日本のように感染曝露者には化学予防をするのがルチンになっている社会環境で、感染を確認された人に化学予防をしない群を設けて発病の起こっていく状況を観察することは倫理的に許されないので、計画研究は困難であろう。接触者検診における QFT 陽性者（＝化学予防被指示者）に関する回顧的研究で化学予防の規則的実施の程度別の発病率の比較などから、それが可能になるかもしれないが、かなりの時間を要するであろう。途上国のように化学予防が行われていない高蔓延国である程度の規模の前向き研究を行う必要がある。

3) 感染からの時間経過による QFT 応答の変化、およびその後の発病リスク

森ら (Mori T, Harada N, Higuchi K, Sekiya Y, Uchimura K, Shimao T: Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. 投稿中) は表記に関して大数での観察を行った。群馬県のある村の住民の基本検診で、研究への協力を了承した 40～69 歳の受診者 1,565 人を対象とし本検査を施行した。検査の結果は、同時に行われた住民検診での胸部 X 線間接撮影所見による結核所見と比較検討を行った。結核感染に対する通常の判定基準による QFT 陽性率は全体で 7.1%、これは対象者の年齢構成から推定される日本人の既感染率*36.1%に比して明らかに低い。

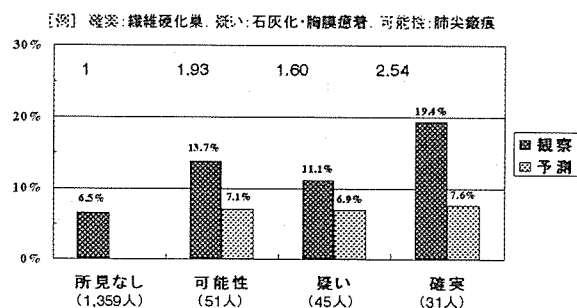
年齢階級別には 40～49 歳 3.1%（一般人の推定 11.1%）、50～59 歳 6.0%（同 29.6%）、60～69 歳 9.8%（同 53.1%）であり、いずれの年齢においても推定よりもかなり低い（図上）。胸部 X 線上、結核治癒所見のある者はない者よりも QFT-2G 陽性率は高いものの、陽性率は 100%よりはほど遠かった。陳旧性結核所見を結核の確実度別に 3 段階に分け、QFT 陽性率をみるとより「確実例」で陽性率が高いが、いずれの年齢階級においても陽性率は 30%どまりであった。QFT 陽性の判定基準を 0.05 まで引き下げて陽性率はたかだか 14%止まりであった（図中）。

この観察された QFT-2G 陽性率と予測既感染率の乖離は、感染後のインターフェロンγ 応答の減弱によるものと考え、各年齢の者が最後に感染を受けたと考えられる時期の分布から、感染後に毎年平均なん%づつ陰性化が起こるかを推定した。感染後 100%陽転しその後陰転が起こるとした場合には、平均陰転率は年 3.5%、感染後 90%が陽転する場合には同様に 3.3%程度と計算された。さらに 3つの年齢階級人口において、生後結核感染を獲得し（陽転し）、その後陽性率がどのように推移するかをモデル的に見てみた（図右）。

このように QFT は感染後長年経過した潜

* 1968 年、73 年の沖縄で行われた一般住民のツベルコレを外そうして近年の日本の年齢階級別既感染率 (1988.)。

結核性X線所見確度別にみた陽性率 (>0.35)
(「一般」は「所見なし」による年齢調整陽性率)



か、
348,

在結核感染者、また陳旧性結核有所見者においては結核患者と比して陽性率はかなり低い。この点でも QFT とツ反の間には、潜在感染診断に関して単なる感度の優劣ではない特性の違いのあることに注意して、両者を使い分ける必要がある。

ツベルクリン反応と比較した場合の QFT 陽性持続の短さは何によって決まるか。一般的に感染による細胞免疫の記憶は概念的にいて

- ①初感染の強さ(当初増殖菌量、菌の生菌力等)、
- ②その後の再感染、
- ③ツベルクリン反応検査によるブースター効果、
- ④感染前の BCG 接種や非

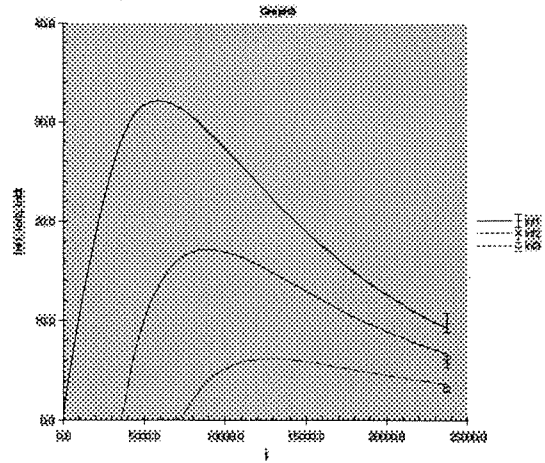
結核性抗酸菌感染の影響、⑤宿主要因、⑥化学療法の効果、などによってその持続が変わると考えられる。問題はそれらがツ反で見た場合と、QFT で見た場合でどのように違うか、である(基本的には用いる抗原、その組み合わせの違いであろう)。このあたりでも先に引用した Goletti らの行っているような研究の成果が待たれるところである。

4) 年齢別に見た IFN 非特異応答能の違い

原田らが結核研究所で行ってきた様々な年齢階級の被検者での QFT 検査のマイトジェン(陽性対照)応答の年齢との関係を見たのが図上である。ばらつきは大きい年齢とともに緩やかに上昇していく傾向がみられる。年齢階級別に平均値(幾何平均)を見たのが図下である。これで見ると、10 歳代の広範でもなお 20 歳以上に比して応答は低いことが知られる。逆に 5 歳未満でもそれほど大幅に低くなるわけでもない。0 歳児は 2 人のみだが、Mitogen 応答は 2.0 と 9.5 であった。

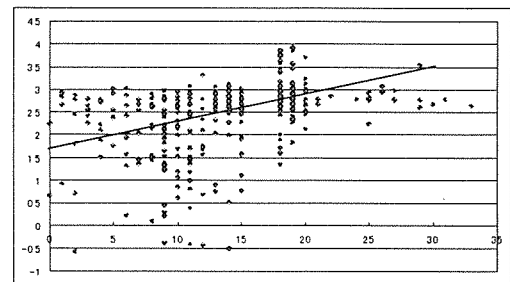
これまで乳幼児での QFT について慎重論が強く、その一つの根拠として一般的な免疫応答の未熟があげられてきたが、少なくとも IFN 応答の点からはかなり希望のもてる所見といえないだろうか。いずれにせよ、今後さらなる臨床治験の集積が必要である。

Marquardt Optimization



年齢とMitogen-IFN γ 応答の相関

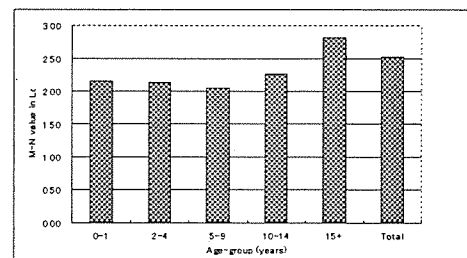
(Y軸: Log(M-n), X軸: 年齢(歳), N=442)



(樋口, 原田, 未発表)

年齢とMitogen-IFN γ 応答の相関

(Y軸: Log(M-n), X軸: 年齢(歳), N=442)



(樋口, 原田, 未発表)

大阪地区における小児結核患者症例検討会に関する研究
—小児結核患者症例検討会 4 年目—

研究協力者：

永井 仁美	大阪府茨木保健所地域保健課
佐々木 千鶴子	大阪府八尾保健所
加納 栄三	大阪府八尾保健所
奥田 哲司	大阪府健康福祉部地域保健福祉室感染症・難病対策課
森山 和郎	大阪府健康福祉部地域保健福祉室感染症・難病対策課
門林 順子	大阪市保健所感染症対策課
池宮 美佐子	大阪市保健所感染症対策課
下内 昭	大阪市保健所感染症対策課
撫井 賀代	大阪市西成区保健福祉センター
藤井 史敏	堺市保健所医療対策課
鈴木 美智子	大阪市立北市民病院小児科
舟井 優介	住友病院小児科
井上 壽茂	住友病院小児科
川村 尚久	大阪労災病院小児科
徳永 修	国立病院機構南京都病院小児科
藤本 舟	//
宮野前 健	//
加藤 雅子	神戸市須磨区北須磨支所
藤山 理世	神戸市保健所
石原 美千代	東京都文京区保健所保健予防課
高松 勇	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科

<要旨>

小児結核対策の個別的・重点的対策への重点化を目指した大阪地区での「医療機関・保健所の合同症例検討会」の 4 年目として実施した。その年に発生した小児結核患者症例を、医療機関と保健所が一同に会して、その予防、治療支援、患者背景などに関して共通の理解を得、症例の治療支援や発生予防を考察した。平成 18 年は大阪府下で 5 保健所と 5 医療機関、さらに京都府と神戸市からの参加を合わせて 69 名の参加があった。

引き続き大阪地区では小児結核患者発生数は現象をみており、今回の検討会を含めた大阪地区における積極的な小児結核対策キャンペーンは、大阪地区の小児結核患者の減少を促していると考えられた。大阪地区において取り組んだ「小児結核に対する効果的対策—医療機関・保健所の合同症例検討会」方式の対策は、今後全国の大都市部の小児結核対策に拡大され、今後の行政施策に大きく貢献できる可能性がある。

A. 研究目的

小児結核対策の個別的・重点的対策への重点化を目指し、大阪地区における大阪府、大阪市の 2 保健所と当該小児結核患者を診療する 2 医療機関が症例提示し、現場担当の医師・保健婦が一堂に会して治療上の課題と予防上の問題点を合同で議論する「症例検討会」4 年目を開催した。同時にこの会議の開催は、大阪地区の各保健所と小児結核症例を診療する医療機関に呼びかけられ多くの参加者を募った。

同時に、この検討会の意義を大都市地域での小児結核対策のモデル策として拡大するため京都府、神戸市、東京都からの参加者も募った。

B. 研究方法

第3回までと同様に、土曜日の午後に症例検討会形式で開催した。検討対象は、2006年に登録された14歳以下の小児結核事例とし、今回は大阪府下の事例検討に加え、神戸市での20歳代母親の発病にともなう乳幼児とその保護者における定期外健診の報告もあった。検討会では前半に大阪府下の小児結核の統計や特徴などの提示の後、3事例をそれぞれ医療機関側と保健所側から提示し、参加者とともに、課題や問題点について検討をおこなった。後半は、結核感染診断検査 QFT-2G を小児において使用経験の多い3つの医療機関から、その結果の集積等について報告があった。

C. 研究結果

2006年(11月末現在)における小児結核患者の登録は大阪府全体では9名であった。年齢群別にみると、0~4歳児が2名、5~9歳児が2名、10~14歳児が5名であり、乳幼児や低年齢群に比し、小学校高学年や中学生の事例が多く、この傾向は2004年以降続いている。(図1)

【小児症例の概要】

〈症例1〉 QFTが診断に有用であった胸膜炎の6歳男児

現病歴: 39°Cの発熱と嘔気が出現し、救急病院受診。その後全身状態は良好となるも発熱は持続。12日間38°C台の発熱が持続するため、別の病院を受診し、胸部レントゲン写真(図2)にて右大量胸水を指摘され入院となった。

既往歴: 2歳時にBCG接種歴あり。4歳時に結核排菌患者との接触があり、その時の接触者健診にてツベルクリン発赤長径13mmにて予防内服対象とはならず、2年間のレントゲンフォローをされていた。最終時の健診(今回の発病2ヶ月前)にても異常なし。

入院時現症・主な所見: SpO₂ 94% (room air) ツベルクリン反応 15×17mm/15×17mm (+) マイコプラズマ抗体 40倍 寒冷凝集反応 128倍

胸水所見: 比重 1.038 タンパク 5.4g/dl WBC 2200/μl ADA48.9IU/l 塗抹 (-) 培養 (-) TB-PCR (-)

経過: 入院後、MINO投与開始されるも発熱、炎症反応の軽快がみられず FMOXに変更。入院4日目に QFT-2G (+) が判明。(ESAT-6 5.27IU/ml CFP-10 0.21IU/ml)

結核性胸膜炎と診断され、2HRZ/4HRにて治療開始となる。炎症所見の軽快、胸水の減少を認め(図3)、結核治療開始後22日目に軽快退院となる。退院後も副作用等見られず、内服治療継続中。

感染源: 発病2年前に排菌患者A(G2号)との同居による接触歴があるが、別の同居者Bが8ヶ月前から咳・体重減少・倦怠感の有症状を呈していることが、本児の発病をきっかけに判明。保健所による健診にてこの同居者も肺結核G3号と診断された。

接触者健診: 患者Bに対する接触者健診を行ったところ、集団生活をしている同居者17名のうち本児の母親を含む3名の発病が判明。別居であるが接触のあった者14名のうち、1名の発病が判明。

課題や議論:

- ① 菌の証明が困難な事例における QFT 検査の有用性
- ② 集団生活の中での感染源となりうる成人の受診遅れ
- ③ 経済的理由による受診困難
- ④ 有症状でありながら、受診勧奨をおこなえなかった同居者の認識不足

〈症例2〉 家族の結核治療への協力が困難であった肺結核の11歳男児

現病歴: 咳・痰・発熱等の症状があるため近医を受診し感冒の診断にて内服。3Wほど経過するも症状

続くため再受診し、再度感冒の診断にて内服。直後、父親の結核発病が判明し、家族健診にてツベルクリン反応発赤長径 56mm(二重発赤 +++)、胸部レントゲン異常なしにて予防内服開始となる。

感染源：父親が咳症状あり、また職場定期健診にてレントゲン異常陰影を指摘され要精査を指示されるも放置。4 ヶ月後、症状の悪化があり近医を受診するも、感冒との診断にて内服加療する。その 2 ヶ月後、さらに症状の悪化があり別の X 医療機関を受診し、喀痰塗抹 G7 号が判明したため結核専門病院を紹介されるも放置。X 医療機関からの結核発生届けにて保健所が事例を把握。電話や訪問をするも不在で連絡とれず。再度の訪問にて受診勧奨をおこない、受診。入院を強く拒否し、通院加療となった。

また、この父親に対する接触者健診の中から、本児の叔父も結核発病が判明した。(bIII2、塗抹陰性、培養陽性) なお、この叔父はアルコール依存症の治療中であった。

経過：予防内服開始後 1 ヶ月時点で、胸部レントゲンを再検、また胸部 CT にて右上葉に小結節影および周囲に索状陰影を認めたため (図 4)、2HRZ/4HR にて治療開始となった。父子と叔父の 3 人家族で、3 人全員の発病となり、父親の強い入院拒否のため 3 人とも外来治療にて加療となった。保健所が本児について DOTS を行うことや、学校による服薬確認は父親が強く反対し行えず。保健所への来所型 DOTS 及び、受診日の同伴等にて支援をおこなった。

3 人の治療開始後約 5 ヶ月時点で、父親が事故死。この時期から、本児の服薬も不規則となり、また叔父も飲酒再開・服薬中断・情緒不安定となった。本児は児童養護施設に入所し施設での服薬支援による治療再開が可能となり、治療は終了した。

課題や議論：

- ① 複雑な家庭背景の中での信頼関係構築の難しさ
- ② 同居家族全員の発病における養育面での不安定
- ③ 感染源である父親の有症状・有所見の長期間放置
- ④ 父親死亡後の本児への服薬支援・精神的支援の必要性

D. 考察

<症例 1>

- ① 本症例では発熱以外の自覚症状も乏しく、接触歴や画像診断、ツベルクリン反応結果等から結核性胸膜炎をもっとも疑われたが、胸水・胃液のいずれからも結核菌の証明ができず、診断に苦慮した。そのような症例において QFT 陽性であることは結核感染を証明する唯一の方法であり、診断的意義は大きかった。
- ② 感染源となりうる成人の遅れは小児にとっても影響が大きいですが、経済的理由で受診をしなかったり、受診から診断につながることを集団生活であるがために恐れて、受診が大幅に遅れたりした。このような経過が、同居 (集団生活) をする小児へ感染させてしまったと考えられる。
- ③ 定期外健診の対象集団であったにも関わらず、有症状時の受診の必要性が認識不足であった。本人はもちろん、周囲の成人も気づきながらも勧奨できなかったことより、今後は定期外健診の対象者に対してさらなる健康教育の充実が望まれる。

<症例 2>

- ① 両親の離婚後、父親とアルコール依存症の叔父と本児の 3 人での生活という複雑な家庭環境の中、一家全員の発病事例であり、保健師と父親との信頼関係がなかなか築けなかった。父親が保健所や学校に対しても拒否的な感情を持っており、本児への直接の支援も拒否されるほどであった。このような症例に対して保健所がどう寄り添うか、どこから信頼関係を築くかといった課題に直面した。
- ② 本児とアルコール依存症で失業中の叔父の生活面を一人で支えてきた父親の発病であり、父親は排菌があるも入院を強く拒否した。3 人の治療中の生活も父親一人で頑張っていたが、突然の事故死があり、その後、本児は治療中断もあり児童養護施設に入所した。叔父は飲酒を再開してしまう結果となった。本児については、入所した施設の職員による服薬支援で、服薬再開が可能となり治療