

小児を対象とした接触者健診例における検討

感染危険度の高い健診例；年齢群別のQFT陽性頻度比較

	父母が感染源	父母以外が感染源	計
0歳	0/3	0/2	0/5(0.0%)
1~2歳	1/3	2/3	3/6(50.0%)
3~6歳	4/6	2/4	6/10(60.0%)
7~12歳	1/5	0/6	1/11(9.0%)
13歳~	2/4	2/3	4/7(57.1%)
計	8/21	6/18	14/39(35.9%)

表 2

IFN- γ /IL-12経路障害による免疫不全症の 全国アンケート調査結果：BCG副反応を中心に

国内の小児科を有する病院(667施設)へのアンケート調査を行った。一次アンケートで、以下に該当する過去5年間の患者を集計し、二次アンケートでその詳細について検討した。

32例のMendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)を同定した。

遺伝子異常としては優性遺伝形式をとるIFN- γ R1部分欠損が同定されているが、32例中5例にとどまっており、他のIFN- γ /IL-12経路関連遺伝子の解析が必要である。

→ 将来的に日本人のBCG副反応の遺伝的要因が明らかになれば、BCG副反応が予防できる。

結核の感受性・重症度と遺伝子多型

<結果2>

・IL12RB1 641A/G, 1094T/C, 1132 G/C SNPsおよびIL1Bの
マーカーSNP rs3917368は結核の重症度とも関連していた。

表 3

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Fukamizu R, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, Matsumoto M, David N. McMurray, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, R.M.Abalos, J.A.Burgos, R Gelber, Sakatani M.: Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. *Vaccine*. 2007;25(16):2990-3
- 2 Mai HN, Hijikata M, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M., Okada M, Kimura K, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Nagai H, Kurashima A, Kajiki A, Oketani N, Hayakawa H, Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, Sakurada S, Tokunaga K, Keicho N.: Pulmonary Mycobacterium avium complex infection associated with the IVS8-T5 allele of the CFTR gene. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(7):808-13.
- 3 Okada M, Okuno Y, Hashimoto S, Kita Y, Kanamaru N, Nishida Y, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Fukamizu R, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, Kase T, Takemoto Y, Yoshida S, JSM Peiris, Pei-Jer Chen, Yamamoto N, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M.: Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models. *Vaccine*. 2007;25(16):3038-40.
- 4 Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Okada M, Sakatani M.: Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis-Comparison between Multidrug-Resistant Strains and Pan-Sensitive Strains. *Kekkaku*. 2007;82(6):531-8.
- 5 Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Okada M, Sakatani M.: Molecular epidemiological analysis of

Mycobacterium kansasii isolates. *Kekkaku*. 2007;82(2):103-10.

- 6 M. Okada, Y. Kita, N. Kanamaru, S. Hashimoto, T Nagasawa, Y. Kaneda, Y. Nishida, H. Nakatani, K. Takao, R. Asai, R. Suhara, E.C. Dela Cruz, E.V. Tan, R.M. Abalos, R. Gellber, P. Saunderson, S. Yoshida, M. Matsumoto, D. McMurray, M. Sakatani: Novel Vaccination (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) Against Tuberculosis Using Cynomolgus Monkey. "13th International Congress of Immunology" Edit Jorge Kalil, Edecio Cunha-Neto, Luiz Viente Rizzo, MEDIMOUUD Intern p.119-122,2007

2. 学会発表

- 1 喜多洋子、金丸典子、深水玲子、浅木亮子、井上義一、坂谷光則、岡田全司 ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しいDNAワクチン開発：HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン (4) 結核 82：409, 2007
- 2 金丸典子、喜多洋子、深水玲子、浅木亮子、井上義一、坂谷光則、岡田全司 結核に対する新しいワクチン (HVJ-liposome / HSP65 + IL-12 DNA) の開発とT細胞分化誘導作用 結核 82：408, 2007
- 3 井上義一、喜多洋子、深水玲子、浅木亮子、坂谷光則、岡田全司 プライム・ブースター法を用いた新しいワクチン (HVJ-liposome / HSP65 + IL-12 DNA) による肺結核病理像作用 結核 82：408, 2007
- 4 深水玲子、喜多洋子、金丸典子、浅木亮子、坂谷光則、岡田全司 HSP65遺伝子導入マウス及びIL-12遺伝子導入マウスを用いた結核感染防御機構の解析モデルの開発 結核 82：405, 2007
- 5 浅木亮子、喜多洋子、金丸典子、深水玲子、井上義一、坂谷光則、岡田全司 気道内投与・鼻腔内投与による新規結核ワクチン効果解析 (エアゾル吸入感染系を用いた) 結核 82：409, 2007
- 6 町田和子、四元秀毅、岡田全司、坂谷光則 国立病院機構 (NHO) 呼吸器ネットにおける2004年結核死亡調査と死亡推移の検討 結核 82：390, 2007

- 7 藤山理世、田中賀子、樋口紀子、河上靖登、白井千香、片上祐子、平岡恭典、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 神戸市で結核定期外健康診断時に実施したQFT-2G検査の有用性と接触度について 結核 82巻4号：p.358, 2007
- 8 藤山理世、田中賀子、中谷幸子、楢林成之、樋口純子、渋谷雄平、青山博、白井千香、片上祐子、千原三枝子、吉岡伸子、伴貞彦、河上靖登、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則 神戸市で結核接触者健康診断時に実施したQFT-2G検査と接触度について 第66回日本公衆衛生学会総会抄録集 p.588, 2007
- 9 久保昭仁、伊佐俊一、楠洋子、高田實、青野奈々、田村太郎、辻野和之、村上真理、湯峯克也、上平和孝、沖塩協一、川口知哉、安宅信二、田中壽一、松村晃秀、北市正則、河原正明、岡田全司、坂谷光則 胸部悪性腫瘍症例を対象とした包括的多種類検体保存システムの構築 肺癌 47巻5号：p.607, 2007
- 10 露口一成、吉田志緒美、源誠二郎、鈴木克洋、岡田全司、洪泰浩、林清二、坂谷光則 INHの予防内服によりINH耐性が誘導されたと考えられた結核の1症例 結核 82 10：p.801, 2007
- 11 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、富田元久、坂谷光則 Line Probe Assayを用いた抗酸菌同定キットの有用性の検討 結核 82 10：p.801, 2007
- 12 白井千香、藤山理世、田中賀子、河上靖登、岩本朋忠、園部俊明、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則 神戸市でのVNTR法による結核菌の遺伝子型別データベースが有用であり、QFTも併用した接触者健康診断事例について 結核 82 10：p.801, 2007
- 13 武本優次、深水玲子、井上義一、岡田全司、坂谷光則、影山圭吾、前田光一、神野正敏、藤本眞一、中村忍 高齢者薬剤性肺炎の1例 日本老年医学会雑誌 44巻4号：p.528, 2007
- 14 露口一成、吉田志緒美、鈴木克洋、源誠二郎、井上義一、岡田全司、北市正則、新井徹、林清二、坂谷光則 肺結核治療中に閉塞性細気管支炎を生じその後肺M.avium complex症を生じた1例 結核 82巻6号：p.553, 2007
- 15 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、富田元久、坂谷光則 薬剤感受性試験でRFP感受性、耐性遺伝子検査でRFP耐性となる結核菌の検討 結核 82巻6号：p.551, 2007
- 16 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、坂谷光則 結核菌の分子疫学的解析 多剤耐性結核菌と全剤感受性結核菌との比較 結核 82巻6号：p.531-538, 2007
- 17 大家晃子、井上義一、審良正則、田中勲、深水玲子、新井徹、橋和延、岡田全司、林清二、坂谷光則 リンパ脈管筋腫症におけるvolumetric CTと重症度との関係 日本呼吸器学会雑誌 45巻増：p. 276, 2007
- 18 橋元里実、武本優次、喜多洋子、金丸典子、西田泰子、綱井良恵、井上ルリ子、深水玲子、仲谷均、山田順子、高尾京子、浅井律子、浅木亮子、浪江由美、奥野良信、加瀬哲男、吉田栄人、坂谷光則、岡田全司 SCID-PBL/huモデルマウスを用いたSARSウイルスM蛋白に対するヒト中和抗体誘導DNAワクチンの開発 日本呼吸器学会雑誌 45巻増：p. 264, 2007
- 19 新井徹、井上義一、橋和延、高藤淳、深水玲子、田村太郎、大塚淳司、源誠二郎、露口一成、鈴木克洋、林清二、岡田全司、坂谷光則 間質性肺炎加療に伴うサイトメガロウイルス抗原血症 日本呼吸器学会雑誌 45巻増：p. 234, 2007
- 20 深水玲子、喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、綱井良恵、井上ルリ子、浅木亮子、仲谷均、山田順子、高尾京子、浅井律子、浪江由美、坂谷光則、岡田全司 HSP 65遺伝子導入マウス及びIL-12遺伝子導入マウスを用いた結核感染防御機構の解明 日本呼吸器学会雑誌 45巻増：p. 200, 2007
- 21 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、綱井良恵、井上ルリ子、深水玲子、浅木亮子、仲谷均、山田順子、高尾京子、浅井律子、浪江由美、井上義一、吉田栄人、中島俊洋、坂谷光則 結核に対する新しいワクチン(Hsp 65+ IL-12 DNA)の開発とキラーT細胞分化誘導効果 日本呼吸器学会雑誌 45巻増：p. 200, 2007
- 22 喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、綱井良恵、井上ルリ子、深水玲子、浅木亮子、仲谷均、山田順子、高尾京子、浅井律子、吉田栄人、中島俊洋、坂谷光則、金田安史、

Tan E.V., DelaCruz D.L.C., 岡田全司 肺感染症の病態と診療の研究における進歩 ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた新しい結核ワクチン開発 HSP 65 DNA+ IL-12 DNAワクチン 日本呼吸器学会雑誌 45巻増：p. 122, 2007

- 23 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岡田全司, 坂谷光則, 岩本朋忠 M.kansasii症における多クローン性感染の検討 結核 82巻4号：p.447, 2007
- 24 露口一成, 吉田志緒美, 鈴木克洋, 岡田全司, 坂谷光則 血液透析を必要とする腎不全に合併した結核患者の臨床的検討 結核 82巻4号：p.442, 2007
- 25 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岡田全司, 富田元久, 坂谷光則, 末竹寿紀 ピラジナミド耐性遺伝子検出キットの有用性の検討 結核 82巻4号：p.416, 2007
- 26 Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Tetsuji Nagasawa, Yasufumi Kaneda, Yasuko Nishida, Reiko Fukamizu, Yoshie Tsunai, Ruriko Inoue, Hitoshi Nakatani, Yumi Namie, Junko Yamada, Kyoko Takao, Ritsuko Asai, Ryoko Asaki, E.V. Tan, Mitsunori Sakatani Novel vaccination (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA against Tuberculosis) The American Association of Immunology Meeting, 2007

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 (出願中)
2. 実用新案登録
3. その他

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

有用な結核対策（BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等）に関する研究

分担研究者 内村 和広 財団法人結核予防会結核研究所

研究要旨

結核感染特異的診断に関する費用対効果分析

接触者健診において全血インターフェロングamma応答測定法QuantiFERON TB-2G(QFT-2G)による結核感染診断およびINH予防内服による結核発病予防の費用対効果分析を行った。従来のツベルクリン反応検査、QFT-2G検査による感染診断、および1次検査にツベルクリン反応検査を行い、陽性者に対しQFT-2Gによる感染診断を行う方法を比較検討した。結果はツベルクリン反応検査を1次スクリーニングとし陽性者に対しQFT-2Gによる感染診断を行う方法が最も費用対効果的であった。ただし増分分析の結果からQFT-2Gのみによる感染診断も十分に有用であることが示された。

A. 研究目的

全血インターフェロングamma応答測定法QuantiFERON TB-2G(QFT-2G)による結核感染診断の有用性を示す接触者健診の現場からの報告も増え、結核病学会予防委員会よりQuantiFERON TB-2Gの使用指針も示されたことにより、今後さらにQFT-2Gの現場での使用が増えると考えられる。そこで接触者健診においてQFT-2Gによる結核感染診断およびINH予防内服による結核発病予防の費用対効果分析を行うことで医療経済面での有効性を示すことを目的とした。また、BCG接種における費用対効果分析については前年度の研究に加え理論的精緻化を行なうことにより、より根拠のあるデータを提示することを目的とした。

B. 研究方法

QFTによる結核感染診断の費用対効果分析については、対象を接触者健診集団とし、INH予防内服を含めた発病予防効果について分析を行う。分析は内外の論文より基礎資料をとり、接触者健診での感染診断から予防内服による発病予防までの流れを決定樹モデルを構築し分析を行った。

C. 研究結果

様々な感染割合をもつ接触者健診対象集団を想定し、結核感染診断として(a)ツベルクリン反応検査のみ(b)QFT-2G検査のみ(c)病学会使用指針にあるツベルクリン反応検査で陽性者(発赤20mm以上)に対しQFT-2Gを実施、の3方法を比較分析対象とした。さらに感染診断で陽性者にINH予防内服を実施することで結核発病予防1人あたりの費用対効果分析を行った。分析には決定樹を用い、主なパラメータとしてツベルクリン反応検査およびQFT-2G検査の感度と特異度(それぞれ感度90%と89%、特異度70%と98%)、予防内服

による発病予防効果と副作用として肝障害発生率を設定した。結核発病は期間を30年間とし累積確率25%とした。費用はツベルクリン反応検査とQFT-2Gをそれぞれ1,500円と5,000円とし、予防内服(52,000円)、肝障害治療(100万円)および結核発病治療(150万円)を設定した。またこれらのパラメータに対し感度分析を行った。上記設定では(c)のツベルクリン反応検査陽性者に対象を限定した後QFT-2Gを実施する方法が最も費用対効果的であった。次いで(b)、(a)の順であった。感染者割合が20%の場合発病予防1人あたりの費用は(c)、(b)、(a)の順に22万円、24万円、28万円であった。費用対効果の面で影響が大きいパラメータはツベルクリン反応検査の感度でこれが80%未満になると(b)のQFT-2G検査のみが最も費用対効果的となった。また、ツベルクリン反応検査の感度が85%未満では対象集団の感染割合が影響し、感染割合が高いと(b)のQFT-2G検査のみが費用効果的となり感染割合が低いと(c)が費用対効果的となった(感度70%だと感染割合約10%が分岐点)。従来のツベルクリン反応検査による感染診断と予防内服に比べQFT-2Gによる感染診断と予防内服がより費用対効果的であることが示された。またツベルクリン反応検査陽性者に対象を限定した後QFT-2Gを実施する方法が多くの場合に費用対効果的であるが健診対象の感染割合が高いと想定される場合はQFT-2Gのみがより費用対効果的であった。

D. 考察

従来のツベルクリン反応検査による感染診断と予防内服に比べQFT-2Gによる感染診断はより費用対効果的であることが示された。方法ではツベルクリン反応検査陽性者に対象を限定した後QFT-2Gを実施する方法が多くの場合に費用対効果的であることがしめされたが、QFT-2G検査のみの感染診断にした場合でもわ

ずかな費用の増加分で大きく発病予防者を増加させることができるためQFT-2G検査のみの感染診断も優れていることが示された。ツベルクリン反応検査、QFT-2G検査ともに感度が費用対効果比に影響を及ぼすがツベルクリン反応検査の感度がより影響が強いことが示された。さらに感染率が高い集団の検査においてはQFT-2G検査の感度が保証されなくてはならないことも示された。

E. 結論

従来のツベルクリン反応検査による感染診断に比較し、QFT-2G検査による感染診断は費用対効果に優れていることが示された。特にツベルクリン反応検査陽性者にQFT-2G検査を行なう方法が最も費用対効果に優れていた。ただし、わずかな追加費用によって大きく発病予防者を増加させることができるためQFT-2G検査のみの感染診断も優れていることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1. 国内学会：第66回日本公衆衛生学会総会、2007年愛媛「接触者健診におけるQuantiFERON TB-2Gを用いた感染診断と予防内服の費用対効果分析」

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

BCGワクチン接種の費用対効果と改善に関する研究

分担研究者 矢野郁也 日本BCG中央研究所

研究要旨

南アフリカ共和国における無作為抽出法による、新生児BCG Tokyo172ワクチンの皮内及び経皮接種による結核発病阻止効果試験で提起された環境中抗酸菌暴露の診断法の新たな開発研究を行うためM.avium菌抗原を用いる新しい抗体検査による診断法を検討した。当年度は抗原解析を主体に研究を行った。

A. 研究目的：

BCGワクチンは、現存する唯一の抗結核ワクチンで結核が偏在傾向を示しつつある現在でも世界的に広く用いられている。BCGワクチンの費用対効果を改善するために現在世界で最も罹患率の高い南アフリカ共和国でわが国のBCG-Tokyo172株を用いた経皮(PC)及び皮内(ID)投与による臨床試験が行われ、その効果が明らかになったことと、本試験の実施に当たって問題となった環境中の非結核性抗酸菌、特にM.avium-intracellulare感染症がBCG接種による予防効果に影響を与えているとする報告から、M.avium症感染診断法が必要となって来たことをふまえて高感度のMAC感染診断薬の開発研究を行って来た結果について報告する。

B. 研究方法：

- 1) WHOは現在最も好ましいBCGワクチン接種法として生後24時間以内乳児に定量的に皮内(ID)接種し、「ツ」反応陽転を目安に抗結核効果を測定する方法を推奨しているが、BCGワクチンは菌株によってID法によると副作用が強く、投与技術の面からも好ましくない場合が多い。これ迄無作為抽出法によるBCG ID及びPC接種法の比較研究がなかったため、WHOの方針に沿った臨床試験をTokyo175ワクチン株を用いて行った。参加地域は、Cape Town近郊の人口310860の地域で年間成人結核発病515/10万人、HIV陽性(受診)5.7%~6.2%、幼児(5歳以下)の年間結核発病2.5%の地域で行った。
- 2) 接種法はBCG-Tokyo172 substrain vaccine (ID 0.05ml、 1.5×10^8 cfu/ml)、(PC 80mg/ml BCG、 3×10^9 cfu/mlを9本の管針で経皮)接種し、第一の目的は接種効果、第二の目的は副作用比較のためとした。

C. 研究結果：

11680名の新生児のn=5775名にPC、n=5905名にID法により各々BCG Tokyo172vaccineを接種し、2年

間にわたって結核発病の有無、副作用の発現状況を観察した結果、結核発病率は2年間でID 6.13%、PC 6.29%で、この間の死亡を含む結核罹患率は両者で差はみとめられなかった。このことからWHOは、BCG接種法をIDからPCに転換することが好ましいことが明らかとなった。肺外結核(髄膜炎、粟粒結核、腸結核、カリエス等)の発病予防効果も全体では差がなく、液下リンパ節腫脹(0.4%)がわずかにみられたが播種性BCG感染は1例のみ(0.01%)であった。

D. 考察：

本研究に関わる各種biasとしてprimary outcome, laboratory contamination, chest radiographic reviewer, TB and non-TB mycobacterial exposure, clinical diagnosis, vaccine strain等が考えられ、特にnon-TB mycobacteriosisによる免疫低下がBCG vaccine効果に及ぼす影響が議論され、今後の疫学的検討が必要とされた(A randomized trial comparing the efficacy PC vs ID BCG in the prevention of tuberculosis diseases in infants and young children, T. Hawkridye et. al.)。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Kai M, Fujita Y, Maeda Y, Nakata N, Izumi S, Yano I, Makino M.; Identification of trehalose dimycolate (cord factor) in Mycobacterium leprae.; FEBS Lett.581, 3345-3350, 2007.
2. Miyamoto Y, Mukai T, Maeda Y, Nakata N, Kai M, Naka T, Yano I, Makino M.; Characterization of the fucosylation pathway in the biosynthesis of glycopeptidolipids from Mycobacterium avium complex.; J. Bacteriol, 188, 5515-6622, 2007.
3. Maeda Y, Mukai T, Kai M, Fukutomi Y, Nomaguchi H, Abe C, Kobayashi K, Kitada S,

- Maekura R, Yano I, Ishii N, Mori T, Makino M.; Evaluation of major membrane protein-II as a tool for serodiagnosis of leprosy.; FEMS Microbiol Lett, 272, 202-205, 2007.
4. Homhuan A, Kogure K, Akaza H, Futaki S, Naka T, Fujita Y, Yano I, Harashima H.; New packaging method of mycobacterial cell wall using octaarginine-modified liposomes: enhanced uptake by and immunostimulatory activity of dendritic cells.; J Controlled Res, 120, 60-69, 2007.
 5. Fujita Y, Okamoto Y, Uenishi Y, Sunagawa M, Uchiyama T, Yano I.; Molecular and supra-molecular structure related differences in toxicity and granulomatogenic activity of mycobacterial cord factor in mice.; Microb Pathog, 43(1): 10-21, 2007.
 6. Kitada S, Nishiuchi Y, Hiraga T, Naka N, Hashimoto H, Yoshimura K, Miki K, Miki M, Motone M, Fujikawa T, Kobayashi K, Yano I, Maekura R.; Serological test and chest computed tomography findings in patients with Mycobacterium avium complex lung disease.; Eur Respir J, 29; 1217-1223, 2007.
 7. Fujiwara N, Nakata N, Maeda S, Naka T, Doe M, Yano I, Kobayashi K.; Structural characterization of a specific glycopeptidolipid containing a novel N-acyl-deoxy sugar from mycobacterium intracellulare serotype 7 and genetic analysis of its glycosylation pathway.; J Bacteriol, 189(3); 1099-1108, 2007.

有用な結核対策（BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等）に関する研究

分担研究者 小倉 剛（財）結核予防会大阪府支部 支部長

研究要旨(今年度)

大阪府内10市でのBCG集団接種の1件あたり接種費用は、各市間で大差があり、費用は年々上昇し、10市の年間総費用は6,430万円、接種率は99.8%に達し、年間の小児結核発病は1~2名程度で、1名当たりの予防費に相当した。

A. 研究目的

3年間の調査を纏め費用対効果を検証するため、過去3年間の3~6ヶ月児のBCG接種状況、接種費用、小児結核発病を調べた。

B. 研究方法

これまで同様、年間の接種数、費用と共に、費用対効果の点から、個別接種の状況と小児結核の発病を調べた。

C. 研究結果

府内10市での集団接種の1件当たり費用は、前年を上回る市が見られ、当支部が個別接種で設定している5250円を超え、今後1人用キットが導入された場合に掛かると予測される7000円近い費用を要した市もみられた。接種された新生児はほとんどが3~6ヶ月以内であったが、6ヶ月児以上の新生児への接種を行っている市もあり、10市それぞれの年間新生児数を母数にした接種率は99.8%に達した。一方、府下での個別接種を行なっている3市の接種率も98%程度であった。小児結核の発病については、これら10市の地域で3年間毎年1~2名、計4名の発病者があった。

D. 考察

BCG直接接種の導入以来、集団接種で1件当たりの接種費用は毎年徐々に増加している市が多く、個別接種費用に匹敵する市も見られる。今後集団接種にも一人用接種キットが導入されるとさらに経費が上がるので、費用対効果を挙げるには、広報活動などにより集団接種法のあり方を効果的にする工夫が必要である。接種実績に関しては、ほぼ3~6ヶ月児を対象に接種されており、接種率も全体でも99.8%ときわめて高い。しかし、個別接種でも同様な結果であり、摂取率の点では集団と個別では差がみられなかった。新生児結核の発症は、この地区では年間1~2名であり、仮に1名年BCG接種による発病予防が50%とすると、単純に、1名当たり発病予防にはこの地区での年間経費で

ある6400万円を要したことになる。いずれにせよ、今後感染源である高齢者結核が減少して小児の結核発病も減少する中で費用対効果を挙げるには、結核罹患率のみならず接種の具体的な方法にいたるまで地域ごとのきめ細かい対策が必要であると思われた。

E. 結論

当然のことながら、BCG接種事業は費用対効果が今後低下するので、その存続を図るには、接種の現状を認識した具体的な改善策が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

小児における結核感染ハイリスク集団の定期健診やBCGに関する費用対効果分析

分担研究者 宮野前 健 国立病院機構南京都病院小児科 副院長

研究協力者 徳永 修 国立病院機構南京都病院小児科 医長

研究要旨

引き続き、結核感染診断に新たに導入されたQFTの小児症例におけるパフォーマンスに関する検討を行った。小児結核発症例における検討より、小児においても発病を前提とする感染診断では非常に有用であることが明らかとなった。また、接触者健診例におけるQFT反応性に関する検討より乳児を対象とした結核感染診断におけるQFTの感度不良が示唆された。低年齢小児を対象とした感染判断においてはQFT結果のみならず旧来の感染診断方法（=BCG歴や感染源との接触状況、ツ反結果に関する詳細な検討）も併用した総合的な判断が必要と考えられた。

A. 研究目的

感染源となり得る活動性結核患者と接触歴を有する小児や発病に至るハイリスク因子を有する小児に対する確な感染診断と潜在感染例への予防的治療実施は感染後活動性結核へと進展する頻度が高い小児結核症例の制圧のために非常に重要であり、また、将来にわたって期待される発病予防効果は成人例を含む結核感染対策としても意義が大きい。本研究により小児における結核感染ハイリスク集団に対する効率的な健診実施方法が導き出されることを目的とする。

B. 研究方法

結核感染診断に新たに導入されたQuantIFERON TB2G（以下、QFT）の小児症例（小児結核発症例及び接触者健診対象例）におけるパフォーマンスを検討し、本検査法の小児結核感染診断における有用性と限界を明らかにする。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

昨年度に引き続き、当院で診療した小児活動性結核症例及び潜在性結核感染が疑われる健診例などでこれまで実施されてきた感染評価方法に加えてQFTも併せて実施、小児例におけるQFTのパフォーマンスを検討した。

①小児活動性結核症例12例についてQFTを実施し、その反応性を検討した。検討対象期間に新規に発症し治療開始前にQFTを実施した8例では生後2ヵ月乳児例を含む全例がQFT陽性であり、小児においても発病を前提とする感染診断では非常に有用であることが明らかとなった。しかし、治療中途より経時的にQFTを実施した、両側全肺野に広汎な散布性病巣を伴った重症肺結核症例（発症時ツ反アネルギー）では一貫してQFTは陰性で経過し、続発性に細胞性免疫能が減弱するような重症結核症例における本検査の感度不良も示唆された。

②当科で結核接触者健診を実施した小児例57例について、問診、ツ反、胸部画像精査（感染が疑われる例）と共にQFTを実施し、潜在性結核感染が疑われる例における本検査のパフォーマンスを検討した。父母など同居家族が塗抹陽性肺結核を発症し感染の可能性が強く疑われた健診例では39例中14例（35.9%）がQFT陽性であり、逆に感染源が塗抹陰性であった健診例或いは感染源との接触が非常に希薄であった健診例など感染危険度が低いと評価された例（18例）は全例がQFT陰性であった。塗抹陽性感染源と頻回濃厚な接触を有しBCG歴やツ反結果も併せ、潜在性感染が強く疑われた乳児例5例が全例QFT陰性または判定不能であった、乳児例におけるMitogen刺激に対するIFN- γ 産生応答が6歳以上の症例に比して有意に低かった、等の検討結果より潜在性結核診断におけるQFTの感度が乳児例では低い可能性が示唆された。特に低年齢小児における結核感染判断においてはQFT結果のみならず感染源の状況や接触頻度、BCG歴、ツ反結果等を考慮に入れた総合的な判断が必要と考える。

D. 考察

今回の小児結核発症例及び健診例におけるQFT反応性の検討結果より小児例における本検査法の有用性と限界が明らかとなった。今後はより精度の高い感染診断を目的に小児を対象とした検討例をさらに蓄積、慎重な経過観察を継続していくと共に、その結果に基づく対象例の年齢を考慮に入れた感染判断基準の作成、低年齢小児における感染診断感度の向上を目的としたELISpot（末梢血単核球を用いたenzyme-linked immunospot assayによる感染診断）の試験的導入とその評価などの取り組みが必要と考える。

E. 結論

小児における結核感染ハイリスク集団に対する効率的な健診実施方法が導き出されることを目的に結核感

染診断に新たに導入されたQFTの小児症例におけるパフォーマンスに付いて検討した。結核発症例におけるQFT結果の検討より小児においても発病を前提とする感染診断では本検査が非常に有用であることが明らかとなった。一方で小児を対象とした接触者健診例におけるQFT結果より潜在性結核診断におけるQFTの感度が乳児例では低い可能性が示唆された。特に低年齢小児における感染判断においてはQFT結果のみならず旧来の感染診断方法（＝BCG歴や感染源との接触状況、ツ反結果に関する詳細な検討）も併用した総合的な判断が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 徳永修、濱谷舟、宮野前健、樋口一恵、原田登之：
小児結核感染診断におけるQuantiFERON TB-2Gの有用性に関する検討。日本小児呼吸器疾患学会雑誌。18：127-136, 2007
2. 徳永修、宮野前健：症例に学ぶ－診断に苦慮する長引く発熱疾患 結核。小児内科。39：2022-2026, 2007

2. 学会発表

1. 徳永修、濱谷舟、宮野前健、樋口一恵、原田登之：
小児結核感染診断におけるQuantiFERON TB-2Gの有用性に関する検討。第82回日本結核病学会 2007.6大阪
2. 徳永修、濱谷舟、宮野前健、樋口一恵、原田登之：
中学校での結核接触者検診におけるQuantiFERON TB-2Gの使用経験。第39回日本小児感染症学会 2007.11 横浜
3. 徳永修、濱谷舟、宮野前健、末永麻由美、宮川知士、錦戸知喜、吉田之範、亀田誠、高松勇、土居悟、樋口一恵、原田登之：小児期活動性結核症例におけるクオンティフェロン TB-2G反応性の検討。第40回日本小児呼吸器疾患学会 2007.11 大阪
4. 徳永修、濱谷舟、村田祐樹、宮野前健、樋口一恵、原田登之：小児に対する結核接触者健診におけるクオンティフェロン TB-2Gの有用性に関する検討。第40回日本小児呼吸器疾患学会 2007.11 大阪

体腔液QFTを用いた結核性漿膜炎の診断に関する研究

分担研究者 倉島篤行 独立行政法人国立病院機構東京病院 臨床研究部長 医師
有賀晴之 独立行政法人国立病院機構東京病院 臨床研究部長 医師

研究要旨

活動性結核性漿膜炎の細菌学的確定診断は、しばしば困難である。今回、我々は体腔液中の細胞を結核菌特異的抗原で刺激し、IFN- γ 産生応答を測定し、結核性漿膜炎を特異的に診断するこれまでにない方法を確立した。

A. 研究目的

胸膜炎や心膜炎、腹膜炎などの活動性結核性漿膜炎の確定診断は、体腔液または漿膜生検組織からの結核菌の同定によるが、その感度は低い。日本では体腔液上清中のadenosine deaminase (ADA) の測定が日常臨床上用いられているが、非結核の胸膜疾患でも上昇することがあり、不必要な抗結核治療が開始されてしまう可能性もある。よって、非侵襲的で簡便かつ迅速な診断法の開発が望まれる。活動性結核性胸膜炎は、胸腔内炎症局所において特異的細胞性獲得免疫応答が成立し、抗原特異的T細胞が集積している。この抗原特異的T細胞の炎症局所での証明が胸膜炎の特異的診断となる可能性がある。そこで、結核性漿膜炎患者の体腔液から得られた細胞を特異抗原により、in vitroで刺激した場合、末梢血と同等かそれ以上にIFN- γ 産生応答が増強すると予想され、新たな診断法を確立するのが本研究の目的である。

B. 研究方法

体腔穿刺または胸腔鏡を施行し、確定診断が得られた体腔液貯留患者75名を対象とした。結核菌が体腔液または漿膜組織から同定された活動性結核性漿膜炎、計28名、非結核性胸水計47名。体腔液中の細胞を、陰性、陽性コントロール、抗原とともに本人の体腔液上清を用いて18時間培養後、上清中のIFN- γ を測定した。
(倫理面への配慮)

対象患者に研究内容、目的、利害などについて説明し、文書にて同意を得た。個人情報厳重に守秘した。

C. 研究結果

結果、陰性バックグラウンドに比べ、抗原刺激した場合のIFN- γ は、結核性胸膜炎群において統計学的に有意に上昇していたが、非結核性胸膜炎では有意な上昇は認めなかった。対象患者に対し全血QFT、ADAを同時に測定し、体腔液抗原応答(抗原刺激値-陰性バックグラウンド)とROC曲線のAUCを比較したところ、体腔液抗原応答が最も大きく、また診断能において最も優れていた。陰性バックグラウンドと体腔液抗原応

答の多変量解析による比較では、体腔液抗原応答が診断上有意であった ($p < 0.005$ 、OR=1.21、95%CI=1.03-1.42)。

D. 考察

本法は、炎症局所の検体を用い、結核菌抗原特異的かつ非侵襲的、迅速に診断することが可能である。結核性漿膜炎が臨床的に疑われるが、細菌学的確証が得られない症例における補助的診断法として、日常臨床に有用であると考えられる。

E. 結論

活動性結核性漿膜炎の診断は臨床的に困難な場合が多く、本診断法により無駄な抗結核治療が減少すると考えられ、臨床的に有用な新しい診断法に成り得ると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Haruyuki Ariga, Yoshiko Kawabe, Hideaki Nagai, Atsuyuki Kurashima, Kimihiko Masuda, Hirotohi Matsui, Atsuhisa Tamura, Naohiro Nagayama, Shinobu Akagawa, Kazuko Machida, Akira Hebisawa, Yutsuki Nakajima, Hideki Yotsumoto, and Toru Mori:
Diagnosis of Active Tuberculous Serositis by Antigen-Specific Interferon-gamma Response of Cavity Fluid Cells. 2007 45 1559-1567
Clinical Infectious Diseases.

2. 学会発表

1. Haruyuki Ariga: Diagnosis of Active Tuberculous pleuritis by Antigen-Specific Interferon-gamma Response of Cavity Fluid Cells The 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology 19-20 November 2006
2. 有賀晴之 他: 結核性胸膜炎の新しい診断法

Kekkaku 2006 vol 81 No.3

3. 有賀晴之 他: 体腔液QFTを用いた結核性漿膜炎
の診断 Kekkaku 2007 vol 82 No.4

有用な結核対策(BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等)に関する研究

分担研究者 原 寿郎 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野教授

研究要旨

(1) IFN- γ /IL-12経路障害による免疫不全症の全国アンケート調査

BCGや非結核性抗酸菌による播種性重症感染を呈しやすいことが知られているmendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)患者のわが国での臨床像と遺伝的背景を検討するために、全国アンケート調査を行った。MSMD患者の半数が複数回の抗酸菌感染症に罹患しており、起炎菌はBCGが59%、BCG菌以外の非結核性抗酸菌感染症は34%だった。BCG感染症では、骨髄炎・関節炎が最も多く、以下、リンパ節炎、皮下膿瘍・皮膚炎であり、死亡例はなかった。また、4家系5名が常染色体優性interferon- γ R1部分欠損症であることが判明した。わが国のMSMD患者は、海外の報告と比較して、男性に多く、BCG接種1年以上経過した後の発症も多い反面、死亡例がなかったことが特徴的であった。

(2) 小児患者におけるQuanti FERON TB-2Gの使用経験

小児におけるQuanti FERON TB-2G(QFT)の有用性を検討するために、結核の接触者健診としてまたは臨床的に結核を疑われてツベルクリン反応(ツ反)およびQFTを施行された6歳から12歳の小児患者でのツ反およびQFT結果と最終診断を比較したところ、ツ反よりもQFTの方が鋭敏であった。また、6歳未満の初感染結核患者において、ツ反陰性者の中にQFT陽性となる例もあり、乳幼児に対してもQFTを行うべきと考えられた。

A. 研究目的

(1) BCGや非結核性抗酸菌は、明らかな免疫不全症がなくても、播種性重症感染を起こすことが知られている。これらの患者ではマイコバクテリアやサルモネラ、リステリアなどの細胞内寄生性細菌に特異的に易感染性を呈し、明らかな遺伝性をとる例もあることからmendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)と呼ばれている。近年これらの一部がIFN- γ /IL-12経路の異常によって起こることが明らかになり、これまでにIFN- γ receptor 1 (IFNGR1)、IFNGR2、interleukin-12 β (IL12 β)、IL12RB1、およびSTAT1遺伝子異常が明らかになっている。しかし国内患者の臨床像や遺伝的背景はこれまで明らかではなかった。今回、小児科を有する国内の667の総合病院へアンケート調査を行い、MSMDの臨床像と遺伝的背景を検討する。

(2) Quanti FERON TB-2G(QFT)は、結核診断において有用な検査法であるが、推奨年齢は6歳以上であり、乳幼児での有用性については不明である。今回、結核の接触者健診としてまたは臨床的に結核を疑われた小児に対して施行したQFTの結果と最終診断を比較することでQFTの有用性を検討する。

B. 研究方法

(1) 国内の667の小児科を持つ総合病院に一次調査票を送り、過去5年間(1999年から2003年)に以下の6項目のいずれかに該当する患者を診療したかどうかを調べ、二次調査票で臨床像や遺伝的背景を検討した。

1. MSMDと診断された患者。

2. BCG骨髄炎やBCG関節炎患者。
 3. 播種性BCG感染症や播種性非結核性抗酸菌感染症患者。
 4. 再発性あるいは重症の抗酸菌・サルモネラ・リステリア感染症患者。
 5. 再発性あるいは重症結核患者。
 6. 家族性の再発性抗酸菌感染症患者。
- (2) 結核の接触者健診としてまたは臨床的に結核を疑われて国立病院機構福岡病院小児科または国立病院機構福岡東医療センター小児科を受診し、ツベルクリン反応(ツ反)およびQFTを施行された0歳から12歳の小児患者を対象とし、ツ反およびQFT結果と最終診断を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は遺伝子解析研究「BCG副反応例および抗酸菌感染症発症に関連する宿主遺伝子要因の解明」として九州大学大学院医学研究院 遺伝子解析倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 一次調査票(回収率68%)の中で、MSMD患者は32名であった。男女比は2.2対1、年齢は平均8歳(生後6か月~41歳)であった。32例中31例がBCGワクチンを接種しており、起炎菌はBCGが59%を占めていた。BCG感染症では、骨髄炎・関節炎が最も多く(63%)、以下、リンパ節炎、皮下膿瘍・皮膚炎であり、死亡例はなかった。BCG接種から発症までの

期間は平均6.5か月(2か月～1年8か月)だった。BCG菌以外の非結核性抗酸菌感染症は34%に見られた。MSMD患者の半数が複数回の抗酸菌感染症に罹患していた。27例でIFNGR1遺伝子解析が行われ、4家系5名が常染色体優性IFN- γ R1部分欠損症であり、いずれもIFN- γ R1の細胞膜貫通部あるいは細胞内ドメインに相当する部位の遺伝子変異だった。

(2) 12歳以下の小児17例(6歳以上10例、6歳未満7例)を対象に検討を行った。6歳以上の症例では5例が初感染結核と診断され、4例がQFT陽性(残り1例は判定保留)であった。一方、ツ反の初感染結核適応基準を満たしたのは3例だった。残りの5例中1例が肺結核と診断されたがQFT判定保留、ツ反陰性だった。さらに、結核が否定された4症例のうち2例でツ反が陽性であったのに対し、QFTは3例が陰性(残り1例は判定保留)であった。6歳未満の7症例のうち3例が初感染結核であり、2例がQFT陽性だった。ツ反も2例が陽性(1例はQFT陽性)、1例が陰性(QFT陽性)であった。一方、疑い例、コッホ現象例では、QFTはいずれも陰性だった(ツ反陽性は2例陽性)。

D. 考察

(1) MSMDに関しては、フランスを中心とした欧米からの報告しかなく、結核の多いアジア地域や弱毒BCGであるBCG Tokyoを採用している日本において、どのような臨床像をとっているのかが解明されていない。今回、MSMD患者が32名国内で確認され、その臨床像が欧米からの報告とは異なることが判明し、その内5例ではIFN- γ R1欠損症が確認された。これらの患者の予後や、まだ解明されていない多くの患者での遺伝的背景や治療法の開発などに関して研究を進めていく必要がある。

(2) 6歳以上の症例では、結核の診断にQFTは有用であるだけでなく、ツ反陽性であってもQFT陰性に基いて予防内服なしでの経過観察が可能であると考えられた。また、6歳未満の症例でも、QFT陽性を示し結核の診断に有用な情報が得られることがわかった。しかし、ツ反陽性の乳幼児は、予防内服を行っており、最終的な判定は困難であった。

E. 結論

(1) わが国の重症非結核性抗酸菌感染症患者の状況が明らかとなり、早期診断、感染予防、適切な治療・管理を検討することが可能となった。

(2) QFTにより小児の結核接触者への治療開始決定がより可能となることが示唆された。また、乳幼児の結核診断の一助となり、結核集団感染発生阻止につながると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kusuvara K, Yamamoto K, Okada K, Mizuno Y, Hara T. Association of IL12RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes. *Int J Immunogenet*. 2007 Feb; 34(1): 35-44.
2. Ku CL, von Bernuth H, Picard C, Zhang SY, Chang HH, Yang K, Chrabieh M, Issekutz AC, Cunningham CK, Gallin J, Holland SM, Roifman C, Ehl S, Smart J, Tang M, Barrat FJ, Levy O, McDonald D, Day-Good NK, Miller R, Takada H, Hara T, Al-Hajjar S, Al-Ghoniaim A, Speert D, Sanlaville D, Li X, Geissmann F, Vivier E, Marodi L, Garty BZ, Chapel H, Rodriguez-Gallego C, Bossuyt X, Abel L, Puel A, Casanova JL. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med*. 2007 Oct 1; 204(10): 2407-22.
3. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, Kawamura N, Ariga T, Pasic S, Stojkovic O, Metin A, Karasuyama H.: Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2007 Aug 30; 448(7157): 1058-62.
4. Doi T, Yamada H, Yajima T, Wajjwalku W, Hara T, Yoshikai Y. H2-M3-restricted CD8+ T cells induced by peptide-pulsed dendritic cells confer protection against Mycobacterium tuberculosis. *J Immunol*. 2007 Mar 15; 178(6): 3806-13.
5. 石崎義人、吉良龍太郎、鳥巢浩幸、實藤雅文、岩山真理子、由茅直子、原寿郎：原発性免疫不全症の遺伝子とコモンディージーズ：UNC93B1と熱性痲痺厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業原発性免疫不全症候群に関する調査研究平成18年度総括・分担研究報告書 87-90, 2007
6. 楠原浩一、原寿郎：結核菌/非結核性抗酸菌に対する易感染性とIFN- γ /IL-12経路日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌 27: 9-19, 2007

2. 学会発表

1. 楠原浩一、保科隆之、齋藤光正、大賀正一、原 寿郎：BCG 接種後 20 年以上を経て BCG リンパ節炎を発症した慢性肉芽腫症の 1 例 第 39 回日本小児感染症学会 2007.11.10-11 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

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

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。

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。

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。

B. 研究方法

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リンパ球を使っての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を行った。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)

(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。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った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

D. 考察

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にコートしskin testを行う方法を開発しつつある。

E. 結論

- (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

- (2) 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。
- (3) 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。

新しい結核診断法

I . DPPD

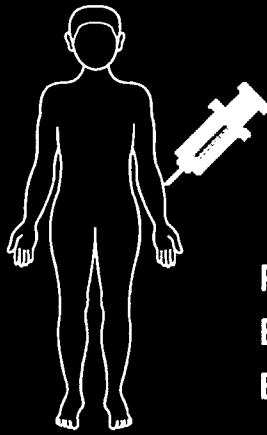
II . ESAT-6+CFP-10

（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

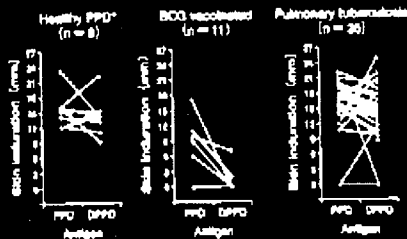


図 3

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(ツ反)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、接触者健診での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。患者発生時に行う接触者健診と同時に、同意を得てQFT-2G検査用の採血(5ml)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。

(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果(平成19年度)

ツ反発赤長径の項の()内はそのうちのQFT陽性者数を示す。今年度のQFT陽性者14名のうち半数の7名までがツ反30mm未満であった。

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65名となるどころ、QFT検査での判定では14名であった。(表1)