

(4)新規発症例 2 例、治療中症例 2 例、治療終了後症例 2 例計 6 例について測定を行った。6 例中 5 例が陽性或いは判定保留であった。しかし、発症時ツ反が anergy であった塗沫陽性重症肺結核学童例では治療開始 8 ヶ月後より繰り返し QFT を測定したが、ツ反陽転を確認した後も一貫して QFT は陰性で経過した。接触者検診例においては塗沫陽性患者と濃厚な接触歴を有する感染危険度が高いと判断した 21 例のうち 8 例 (38%) で QFT 陽性または判定保留を認め、そのうち 1 例は画像検索にて肺結核発症が確認された。ツ反発赤径 20mm 未満の 1 例で QFT 陽性を認め、逆に 30mm 以上の 8 例中 4 例が QFT 陰性であった。QFT 陰性であった 3 例に対しても感染源への暴露状況や BCG 接種歴などを勘案して化学予防を実施した。この内 1 例は母親の多量排菌肺結核が判明した BCG 未接種乳児例は、母親の発症判明直後のツ反、QFT は共に陰性であったが、化学予防を実施しながら慎重な経過観察を開始、1 ヶ月後感染源 INH 耐性が判明した為 RFP へ変更した上で予防を継続した。これまでの経過では発症を示唆する画像所見は認めていない。しかし予防終了時まで繰り返し実施した QFT は陰性または判定不可であったが、予防終了時のツ反では陽転が確認された。感染危険度の低い接触者検診例 9 例はすべて QFT 陰性であった。

(5)陰性コントロールに比べ ESAT-6、CFP-10 刺激した場合の IFN- γ は、結核性体腔液貯留群において有意に上昇していた ($p=0.0018$) が、非結核性体腔液貯留では有意な上昇は認めなかった ($p=0.88$)。陰性コントロールの IFN- γ は、非結核性体腔液貯留群に比べ、結核性体腔液貯留群において有意に高値を示した ($p<0.0001$)。非結核性体腔液貯留の一部の症例において、陰性コントロールの IFN- γ は比較的高値を示した。このような症例では特異抗原で刺激した場合、IFN- γ は上昇しなかった。結論 活動性結核性体腔液貯留では陰性コントロールの IFN- γ が高く、抗原刺激でさら IFN- γ が上昇する。一方、非結核性体腔液貯留では陰性コントロールの IFN- γ が低くても、

比較的高値であっても、陰性コントロールに比べ抗原刺激で IFN- γ は有意に上昇しない。このようなパターンを解析することより活動性結核性体腔液貯留に特異的な診断が可能であると考えられた。

(6) ①結核の感受性・重症度と遺伝子多型

結核患者群は、minimal : 34名、moderately advanced : 38名、far advanced : 15名に分類された。結核患者を群分けしなかった場合、minimal群および対照群と advanced群 (moderately+far) に分けた場合の *L12RB1* の 641A/G および 1094T/C (1132C/G) 多型の genotype 頻度と allele 頻度をそれぞれ示した。advanced 群では、641A/G 多型の GG genotype ($P = 0.0028$) および G allele ($P = 0.003$)、1094T/C または 1132C/G 多型の CC genotype ($P = 0.00068$) および C allele ($P = 0.00088$) の対照群との頻度の差が、群分けしない場合に比較してより顕著にみられた。*IL1B* の rs3917368 多型で同様の解析を行なった結果を示したが、advanced 群では GG genotype ($P = 0.0017$) の対照群との頻度の差が、群分けしない場合 ($P = 0.006$) に比較してより顕著にみられた。

②QuantiferONの有用性 — 原発性免疫不全症における経験 —

慢性肉芽腫症症例の QuantiferON (QFT) 検査結果は陰性であった。一方、リンパ節生検検体の結核菌特異的 PCR の結果は陽性であった。リンパ節の抗酸菌培養で菌の増殖が認められたため、分離菌について解析を行った結果、結核菌ではなく BCG 菌であると判明した。なお、本症例のリンパ節炎は、乳児期に施行された BCG が原因であると推定された。小児における QFT の使用成績に関する報告を検索した結果を以下に示す。

1) 森ほか (感染症誌, 2005)

・画像所見がある結核症例 (5m, 10m, 8y, 9y, 14y) の QFT 陽性率 : 100% (5/5)

・接触者検診またはツベルクリン自然陽転例の結核発症率

画像所見/症状がない QFT 陽性症例 (1~6 歳、INH 予防あり) : 33% (1/3)

QFT 陰性症例 (1~16 歳、8 例に BCG

歴、INH 予防なし) : 0% (0/10)

- ・MAC感染症（13歳）：QFT陰性
- 2) Connell TG et al. (Thorax, 2006) (オーストラリア)
 - ・結核症例 (median 3.9 [1.2y-17.1y]) のQFT陽性率：100% (9/9)
 - ・結核未感染者 (ツ反陰性, median 6.8 [0.4y-16.9y]) のQFT陽性率：0%(0/38)
- 3) 新妻ほか (小児感染症学会, 2006)
 - ・接触者検診でのQFT陰性例 (3~7歳、6例にBCG歴、INH予防なし)
 - 結核発症率：0% (0/7)
- 4) 小澤ほか (小児感染症学会, 2006) [1]の症例を含む
 - ・結核外来検診と生物学的製剤の導入前評価
 - 結核症例のQFT陽性率(感度)：100% (12/12)
 - 非結核症例のQFT陰性率(特異度)：81.0% (31/38)
- (7) 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) (図14、図15、図16)

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。

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。

新しい結核診断法

I . DPPD

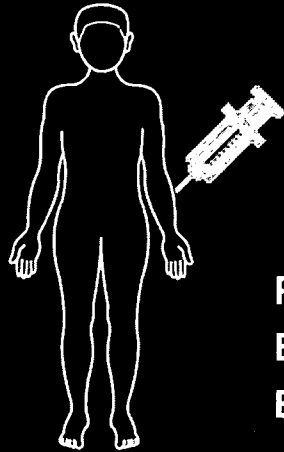
II . ESAT-6+CFP-10

(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14

[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15

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

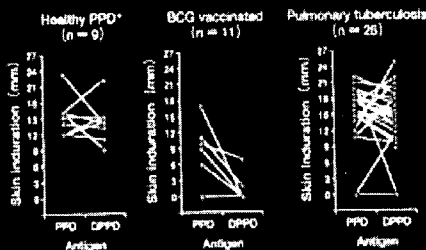


図16

(8) ハイリスクグループ 及びデインジャーグループを対象として多数の QFT 診断

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

41

517

368

149

3

39

64

1

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	
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

(9) 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。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。結核治療や化学予防の有無との関係を示す。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。

(10) ハイリスク集団・デインジャーグループである当院の職員 260 名について QFT を用いた結核診断とツ反による結核診断を比較した。医師・看護師・検査技師の QFT 陽性率は 12%、事務・薬剤師の陽性率 0%であり、ツ反によ

る診断では強反応、強陽性（水疱）を示した結核感染 57%であった。ツ反による診断と比較し QFT が結核の感染を正確に反映している結果を得た。すなわち結核感染特異性の面及び INH 予防投与による費用や副作用の費用等を考えると費用対効果において QFT の方がツ反より優れていることが示された。（坂谷・鈴木・露口）

(11) 当支部が大阪府内の上記 10 市で行った BCG 集団接種事業は、16 年度のみツベルクリン反応検査と BCG 接種を行い、17 年からは BCG 接種のみを行った。すべて、半日出張（基準は 100 人対象）35 万円または全日出張（基準は 200 人対象）60 万円により実施された。まず集団接種での 3~6 ヶ月児への接種率は、16 年から 86.7%、97.1%、98.3%と直接接種導入後しだいに上昇した。また、10 市では 7 ヶ月以上児への接種を含め、対象とする新生児に対する接種率は 99.8%に達した。接種一人当たりの経費の平均額は 16 年度は 3981 円であったが、17 年度から全て半日出張で直接接種となり、4606 円、4864 円、4932 円（19 年は 11 月まで）と年毎に漸増傾向を示した。（小倉・坂谷・矢野）（図 17、18、表 4）

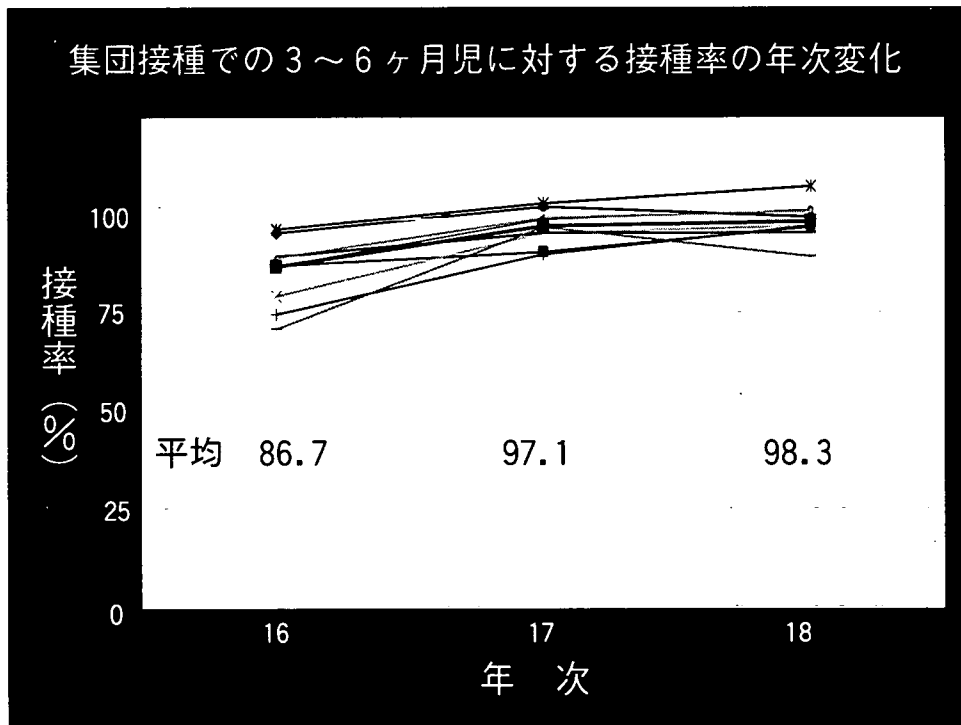


図 17

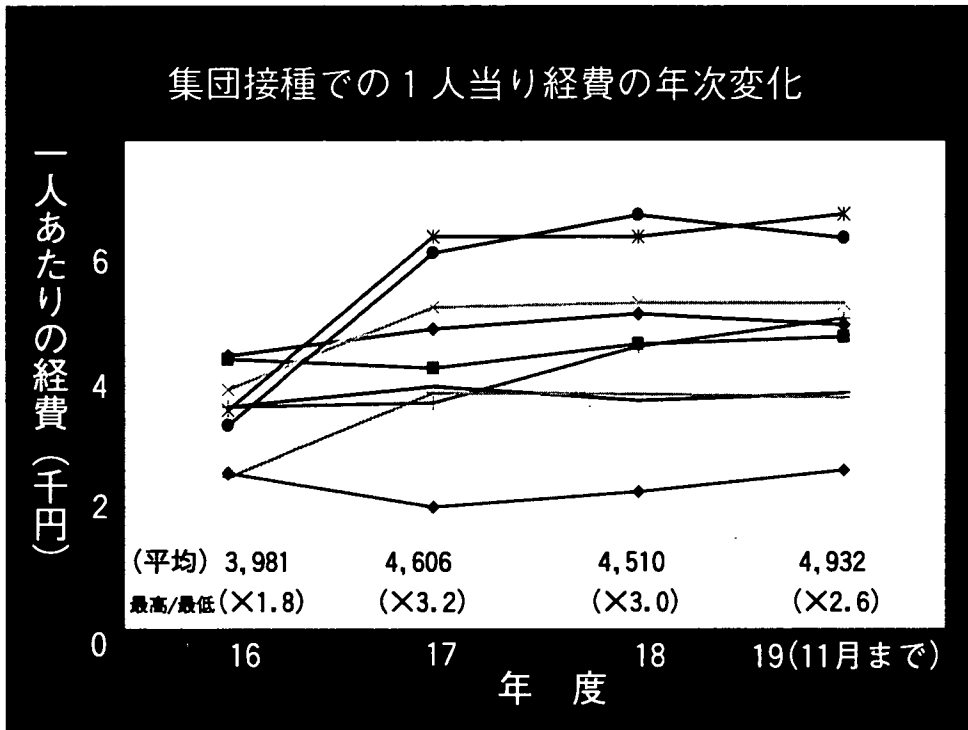


図18

まとめ

- ・当支部が行う大阪府内10市のBCG集団接種事業の実績(平成16~19年)を検証した。
- ・3~6ヶ月児への接種率が向上し、18年度平均接種率は98.3%に達した。
- ・一人当たり経費は各市間の差が大きく、漸増傾向にあり、個別接種と価格差が無くなった。
- ・各市間の経費の差は1日当たりの接種人数によるので、接種業務の見直しが必要である。
- ・府内27市での平均集団接種率は97.2% 個別接種(3市)では98.3%であった。
- ・3~6ヶ月児接種の99.9%が集団接種で、7ヶ月以上児を含め年間総接種数(14,878例)の99.8%が集団接種であった。
- ・10市内での18年度内の0~14歳児結核罹患率は1人であった。BCG接種で発病が50%抑えられたと仮定すると、1人当たりの予防費用は丁度10市の年間総接種経費である6,420万円に相当することになる。
- ・一人用キットを用いた集団接種の一人当たり経費を試算すると、7,731円となり、費用対効果の点からも集団接種業務の改善が必要である。

表4

(12)BCG において費用対効果の数学解析：

(a) 仮定として BCG の予防効果を 50%、効果持続期間を①15 年と②10 年、感染危険率を 0.06% から年 4% 減少として 0 歳接種での予防効果を推定し、乳幼児に BCG 接種を全くしないと仮定すると、発生患者数は①で 189 名、②で 156 名と計算された。BCG 接種費用 3 千円/人、BCG 接種カバー率を 80% とした場合総費用約 27 億円となる。患者発生予防費用は①で 1400 万円②で 1700 万円/人と推定。

(b) すなわち疫学数理モデル分析により BCG 接種効果および小児結核患者発生数の推定を行い、BCG 接種による 1 人あたりの患者発生予防費用の推定を行った。結果は BCG 接種による結核発病予防効果は効果持続期間が 15 年の仮定の場合に 35% と推定され、さらに BCG を接種行わなかったとした場合の発生患者数の推定結果から BCG 接種による発病予防患者数を推定した結果、1 人あたりの患者発生予防費用は 1400 万円と推定された。(内村)

(13)抗リウマチ治療薬(抗 TNF- α 抗体)はヒトの結核発症を増加させる。一方、抗 IL-6 レセプター抗体を用いた抗リウマチ治療薬は結核感染をほとんど悪化させないことを明らかにした。(坂谷)

(14)小児の結核診断における QFT の有用性(費用対効果)

1. まず、過去に当院で経験した小児活動性結核症例についてそれぞれが発症に至った要因を検討し、以下の様な小児結核対策における課題を明らかにした。

①BCG接種率の向上(早期接種の徹底)及びコッホ現象の把握と適切な事後処置、②精度の高い接触者健診及び慎重な経過観察の実施、③小児結核感染診断へのQFTの導入、④学校結核健診の効率的運用(結核中～高蔓延地域からの転入小児など特に精密な健診実施が望まれるハイリスク小児の絞り込み)、などである。

2. 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。(高松・原・宮野前)

(15)この事例では結核感染危険度指数は小さく、接触者におけるツベルクリン反応発赤径の分布は二峰性を示さなかったためツベルクリン反応による感染者の推定は困難であったが、QFT-2Gを用いた検討では適切に予防内服適応者を決定することができたと考えられ、QFT-2Gの有用性が示唆された。

(16)①結核性胸膜炎6例、その他の胸膜炎8例でQFT検査を行った。結核性胸膜炎例では全血法で4例が陽性、胸水法ではすべて陽性であった。全血法では-、+-の2例は胸水法ではともに+を示したが、ADAも陽性であった。他の胸膜炎では全血法が1例で+、胸水法が1例で+であった。

②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。

- (17)(1) 結核感受性候補遺伝子の一塩基多型 (SNP) を用いた結核患者と健常者との比較および軽症者と重症者との比較で、*IL12RB1* と *IL1B* が結核の発症および重症度と関連していることが判明した。(2) 結核菌由来のペプチドを感作させた樹状 (DC) 細胞を投与したマウスでは、その後の結核菌感染が有意に減少しており、DC ワクチン療法の有効性が示唆された。(3) わが国の播種性 BCG および非結

核性抗酸菌感染症患者 (32 名) は、欧米と比較して、男性に多く、BCG 接種 1 年以上経過した後の発症が多く、BCG 感染症は致死的ではないことなどが判明した。また、4 家系 5 名が常染色体優性 IFN- γ receptor 1 部分欠損症であった。(4) 6 歳以上の小児において、QFT の結果を基にした治療適応決定が可能と考えられた。6 歳未満の小児でも QFT 陽性となり、結核診断に有用であることが示唆された。さらに、播種性 BCG 感染症患者において、QFT が陰性であった点から、非結核性抗酸菌感染症との鑑別に QFT が有用であることが証明された。(表 5、表 6)

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 5

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IL1B0
マーカーSNP rs3917368は結核の重症度とも関連していた。

表6

D. 考察

- (1) BCG接種による結核発病予防プログラムはその費用対効果と感染危険率の減少が逆関係にあるジレンマを有している。Rahman¹⁰らは旧接種プログラムであるが1996年での日本におけるBCG接種による結核発病予防の費用対効果分析を行い、BCG発病予防効果60%で結核発病予防1人あたり予防に要する費用を9,388,280円と算出している(1996年は感染危険率0.05%の水準に相当する。またBCG費用が接種前のツベルクリン反応検査とあわせ1,700円での計算)。その後、感染危険率の減少により本研究で示したように同費用は2千万円を超えるとみられ、さらに感染危険率減少とともに費用対効果の悪化が予想される。乳幼児期の結核発症は重篤なケースにいたることが多く、費用面でのみBCG接種プログラムを議論することは適当でないことはもちろんである。
- 一方、ノルウェーやスウェーデンな移民の子どもなどへの感染ハイリスク群を対象としたBCG接種プログラムへと移行している。本研究においても将来において仮に結核感染ハイリスク群が生じるようであれば、この群に対し選択的接種プログラムを行うこ

とで費用対効果面でも高い効果が示した。将来においては総合的な面からBCG接種プログラムの検討が必要となると考えられる。成人への選択的BCG接種については、Nettleman¹¹が米国の状況下であるがシェルターのホームレス者に対してBCG接種を行う場合の費用対効果を推定し、BCG接種による発病予防効果が40%以上でないと費用対効果の面で有効でないことを示しているが、成人へのBCG接種による発病予防効果の積極的な証明は示されておらず、この面への研究は今後の課題となる。また、結核発病予防新ワクチンの費用対効果分析も始まっており(Bishaiら¹²、Zivら¹³)、新ワクチンでの費用対効果分析も課題である。

- (2) QFTは成人の結核感染の特異度・感度とも高く接触者検診に於ける感染者の特定や予防内服適応判断の基準になりつつある。(図19、20)小児に於いて特に5歳未満でのQFTの有用性(特異度・感度)については検討が十分なされていない。日本では小児の結核発症症例数は年間120名から150名を推移しておりQFTを用いた症例の蓄積がほとんど無いのが実情で、接触者検診に於けるQFTの検討症例も少ない。また

成人に用いられているカットオフ値がそのまま当てはまるか否かもゴールドスタンダードが無く症例の蓄積が今後の検討課題である。今回我々の行った検討症例数は少ないが、成人と同様結核発症症例に於けるQFT陽性率は高い結果であった。小児に於いては肺結核症例の塗沫陽性例は少なく画像診断が根拠となる事が多い事を考慮すればQFTの有用性は成人と同様に高いと考えられる。一方結核の潜伏感染

(Latent Infection) の診断に於いて今回の検討では濃厚接触で感染リスクの高いグループに於けるQFT陽性率は約4割であり化学予防実施の根拠となると考える。しかしBCG未接種乳児例においてQFT陰性のままツ反が陽転した症例があった。つまり生体反応であるツ反が試験管内でリンパ球の特異反応を見るQFTより感染診断に於ける感度が高い可能性が示唆された。一方ツ反強度とQFT陽性率は小児に於いても相関がありQFT陰性でツ反強陽性を示す症例に於いては発症者の排菌状態や接触状況等を総合的に判断し化学予防適応を決める必要があり、定期的な経過観察が必要と考えられた。

- (3) 結核菌特異的蛋白抗原刺激による体腔液中細胞のIFN- γ 産生応答を測定することにより、活動性結核性体腔液貯留例を特異的かつ比較的簡便に診断する方法を報告した。結核性胸膜炎が臨床的に強く疑われるが、細菌学的確証が得られない症例における非侵襲的補助的診断法として臨床的に有用であると考えられる。

- (4) QuantiFERONの有用性 — 原発性免疫不全症における経験 —

原発性免疫不全症においては抗酸菌に易感染性がある。今回、乳児期に施行されたBCGが成人期のリンパ節炎の起炎菌となりうる事が判明した。従来からの迅速検査であるPCRではBCG菌と結核菌の区別は不可能であるが、今回施行したQFTでは両者を正確に区別できることがわかった。このように結核か否かの診断QFTは有用であることが証明された。

- (5) 原発性免疫不全症においては抗酸菌に易感染性がある。今回、乳児期に施行されたBCGが成人期のリンパ節炎の起炎菌となりうる事が判明した。従来からの迅速検査であるPCRではBCG菌と結核菌の区別は不可能であるが、今回施行したQFTでは両者を正確に区別できることがわかった。このように結核か否かの診断QFTは有

用であることが証明された。

- (6) 結核罹患率が低下しているため、今後結核対策の重点を感染・未発病者への積極的な化学予防へとシフトしていく必要がある。特に結核感染の危険性が高い結核病棟を持つ病院職員は、早期に感染を見つけて化学予防を実施し、発病を極力阻止することが重要である。結核が発病し、入院患者へ感染を広げる危険性をなくすためである事は言うまでもない。しかしBCG接種を広範に実施してきた我が国で結核感染を正確に判定する方法がない点が問題であった。ツベルクリン反応を用いるとどのような基準でも、結核感染を過剰に判定することは専門家の常識である。これは少量の結核菌に常時曝露されている医療従事者では、感染に至らない場合でも、ブースター効果によりツベルクリン反応が増強されているためである。近年結核菌には存在するがBCGには存在しない抗原が開発され、それを用いてリンパ球を試験管内で刺激し産生されるIFN γ 量から、BCG免疫と関わりなく結核感染を判定する、QFT2Gキットが発売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多数もつ病院での職員の結核感染の判定にQFT2Gが有用かどうか、ツベルクリン反応と比較するものである。計画は2年間で今回は中間報告となる。来年度再度QFT2Gとツベルクリン反応を実施して新たな感染者の発見への有用性を検討する。

今回の検討では、QFT2G陽性率は12%、一方ツベルクリン強陽性者は34%であり、一般人の結核感染推定率から予想した10-20%の範囲内であったのはQFT2Gであった。年齢が高いほどQFT2G陽性率は上昇したが、ツベルクリン反応の強さは30-40代にピークを持ち以後低下した。結核治療や化学予防歴があるとQFT2G陽性率は明らかに高かったが、ツベルクリン反応の強さには差がなかった。結核病棟をもつ病院での勤務年数、また職種での検討でもQFT2Gがより正確に結核感染を判定していることは明らかであった。結核病棟を多数抱える当院職員の結核感染の判定は最も難しいものと考えられる。当院職員においてQFT2Gの有用性が明らかになれば、今後同法の結果を我が国でのゴールドスタンダードとして用いることが可能となるであろう。

- (7) 17年からBCG直接接種が導入され、3~6歳児の接種率は向上したが、接種一人

当たりの経費は漸増し、各市の間で比較すると最高経費と最低経費の差が3倍程度に達しており、当支部が個別接種に対し設定している費用、5250円を超える市が増加している。その原因の一つは、1回の出張に動員される被接種者人員が少ないため、今後動員方法の改善が重要である。また人口が少ない市では一人当たり経費が高くなる傾向も見られた。過去3年間、これら10市における0～14歳児の結核発症数は計4人で、毎年1人程度であり、BCG接種により結核発症が50%に抑えられたと仮定すると、その予防には丁度10市の年間必要経費合計額に相当する6430万円を要したことになる。今後、一人用接種キットが導入されると、一人当たり経費は現在の約1.6倍、7731円になると試算されているので、費用対効果を上げるには接種体制の見直しはきわめて重要と思われる。

- (8) 西欧諸国と同様に、日本においても今後結核罹患率の減少が進むと全出生者を対象とする一律的BCG接種の対費用効果はさらに非対費用効果的となっていく。もちろん小児結核の重篤な場合の予後不良を考えると一律的BCG接種中断の判断には慎重を期すことは言うまでもないが、それ以前に国家的結核対策の枠組みの中で結核罹患のハイリスク集団の効果的な特定および把握が可能となりその結果選択的BCG接種が可能となれば、対費用効果の側面からみても十分な結果を期待することができると考えられる。
- (9) ツ反に用いられるPPDは多種の蛋白を含む。これらのアミノ酸配列を解釈し、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。
- (10)(1) 今回解析したcSNPと同じクラスターのSNPについては、赤星らは日本人において結核との関連を認め、ハプロタイプの違いがIL12レセプター

の機能と関連することを報告している。多数の候補遺伝子のスクリーニングから得られた今回の結果は、この報告と併せ、IL12RB1が日本人における結核感受性遺伝子の一つであることを強く示唆している。一方、モロッコと韓国での検討ではこのクラスターと結核との関連は認められず、また、モロッコでの検討で関連が認められたプロモーター領域のSNPは今回の解析では関連がみられなかった。IL12RB1の結核感受性への関与は民族間で異なる可能性が考えられる。(2) 結核菌ペプチドを用いたワクチン療法の効果について、本年度に数編の報告がなされているが、その効果は十分なものではないというものであった。使用する樹状細胞の作成方法や、ペプチドの種類により抗原特異的T細胞の誘導に差があることは既知であり、これらの結核菌ペプチドを用いたワクチン療法の報告は我々のモデルと比較しても不十分な点があり、そのために効果がでなかったと思われる。樹状細胞による免疫療法は、短時間で多量の抗原特異的T細胞を誘導できる方法であり、その抗原に対するmemory T細胞を誘導できることからワクチンとして効果があるのみならず、難治症例に対する新規治療方法としてもその効果が期待できると思われる。(3) 我が国のMSMD患者は播種性あるいは反復性BCG感染症が主体であった。海外からの報告では、MSMDの男女比は同じで、BCG接種1年以上経過した後の発症は6%と少ないこと、播種性BCG感染症の約半数が死亡することなどが特徴であったが、今回の解析で、我が国では男性に多いこと、BCG接種1年以上経過した後の発症は30%であること、BCG感染症は致死的ではないことなどが明らかになった。(4) 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陰性に基づ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。また、非結核性抗酸菌感染症との鑑別にQFTが有用であることも示唆された。

- (11) 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小児結核発症例に関する後方視的検討、さらに小児結核診療におけるQFTの反応性について検討を行った。その結果より今後検討すべき課題として、①より効率的に感染者を見つけ出すことを目的

とした健診対象小児の選定、②より精度の高い感染診断法の提唱、が挙げられた。小児を対象とした健診対象としては、これまでと同様に患者発生時の接触者健診例や学校健診要精検例に加え、近年の外国人結核患者数の増加を考慮し結核中～高蔓延地域からの転入時健診実施も考慮すべきであると考え。また、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していくと共に、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

〔1〕 BCG接種による結核発病予防に関する費用対効果分析

平成17年4月の結核予防法改正にともなう新BCG接種計画施行下のBCG接種による結核発病予防に対する費用対効果分析を、平成17年出生コホートを対象に行った。平成17年をベースにした新たな疫学状況を設定し、BCG費用対効果分析を全結核および0～4歳での乳幼児の結核性髄膜炎予防に関する分析を行った。また10年後を設定し結核感染ハイリスクグループが出現した場合の選択的BCG接種の費用対効果分析を行った。結果として結核発病予防に関しては発病予防1人あたり1,978万円から3,462万円と推定された。結核性髄膜炎発病予防に関しては1人予防あたりの費用は2億から3億円と推定された。一方で選択的接種に関しては費用対効果費の面で優れた推定結果を得た。

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 γ 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。

〔2〕 ハイリスク集団・デインジャーグループである当院の職員260名についてQFTを用いた結核診断とツ反による結核診断を比較した。医師・看護師・検査技師のQFT陽性率は12%、事務・薬剤師の陽性率0%であり、ツ反による診断では強反応、強陽性（水疱）を示した結核感染57%であった。ツ反による診断と比較しQFTが結核の感染を正確に反映し、INH予防投与による費用や副作用の費用等を考えると、費用対効果においてQFTの方がツ反より優れていることが示された。（坂谷・鈴木・露口）

〔3〕 老人ホーム・学習塾、結核患者接触者、零細企業従業員、港湾関係者等、ハイリスク集団687名。QFT検診。QFT有用。QFT陽性度と結核接触度相関。（Shamesらの方法を参考に接触度設定）（接触度の高い程QFTの陽性率高い）接触度を計算し、より効率の良い健診が可能。

〔4〕 大阪府下10市において(1)保健所を介した定期健診で乳幼児は、BCG接種1日200人当たり63万円の費用。(2)ツ反をせず、ワクチン接種のみを行うと半日で100人あたり35万円となる費用対効果。(1)群と(2)群の差すなわち1日、半日出動体制における費用差は認められなかった。平成16～18年BCG接種者は40,972人で、費用は1人あたり年々増加。各市間の経費2.96倍の差。（小倉・坂谷・矢野）

〔5〕 QFTの感染診断感度を再検討。接触者健診において、感染からQFT陽性に転じる期間の推定のための疫学モデルを分析中。さらにQFT陽性度と結核接触度が相関した（ハイリスク集団）。

〔6〕 従来のツ反による感染診断と予防内服に比べQFTによる感染診断と予防内服がより費用対効果大。ツ反陽性者に対象を限定した後QFTを実施する方法が費用対効果大。健診対象の感染割合が高い場合はQFTのみがより費用対効果大。（内村）

〔7〕 抗リウマチ治療薬（抗TNF- α 抗体）はヒトの結核発症を増加させる。一方、抗IL-6レセプター抗体を用いた抗リウマチ治療薬は結核感染をほとんど悪化させないことを明らかにした。（坂谷）

〔8〕 正確な判断が困難であった結核性肋膜炎において結核胸水と他疾患との鑑別診断にQFT有用。胸水中のIFN- γ が非刺激・抗原刺激でも

他疾患より高い。結核性心膜炎、腹膜炎にも応用可。費用に対する効果増加となることを示した。(倉島)

[9] 小児の結核診断におけるQFTの有用性(費用対効果)の解析を行った。家族健診・学校健診で症例を増やし、小児のQFTのカットオフ値の検討。(高松・原・宮野前)小児結核では高度アレルギー症例でツ反陽性例でもQFT陰性。QFTの限界を示した。さらに接触者健診で感染リスクの高い症例でQFT陽性例では、INH予防投与を基準化した。

[10] BCGの重大な副作用の播種性BCG感染症は常染色体優性IFN- γ R1部位欠損症に伴うことを発見。

[11] (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。

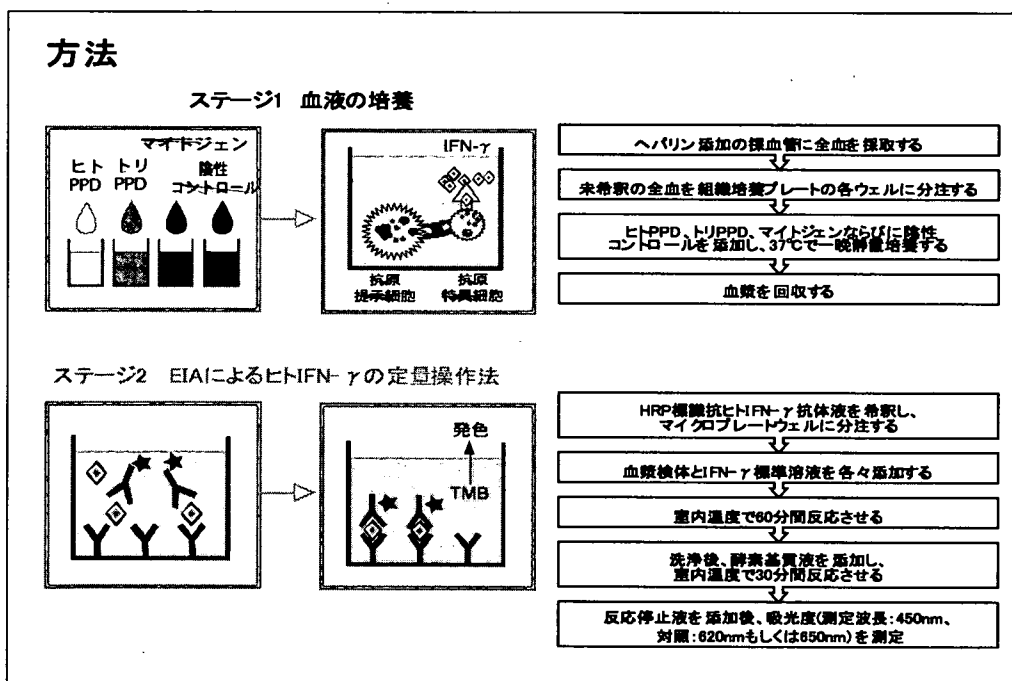


図19

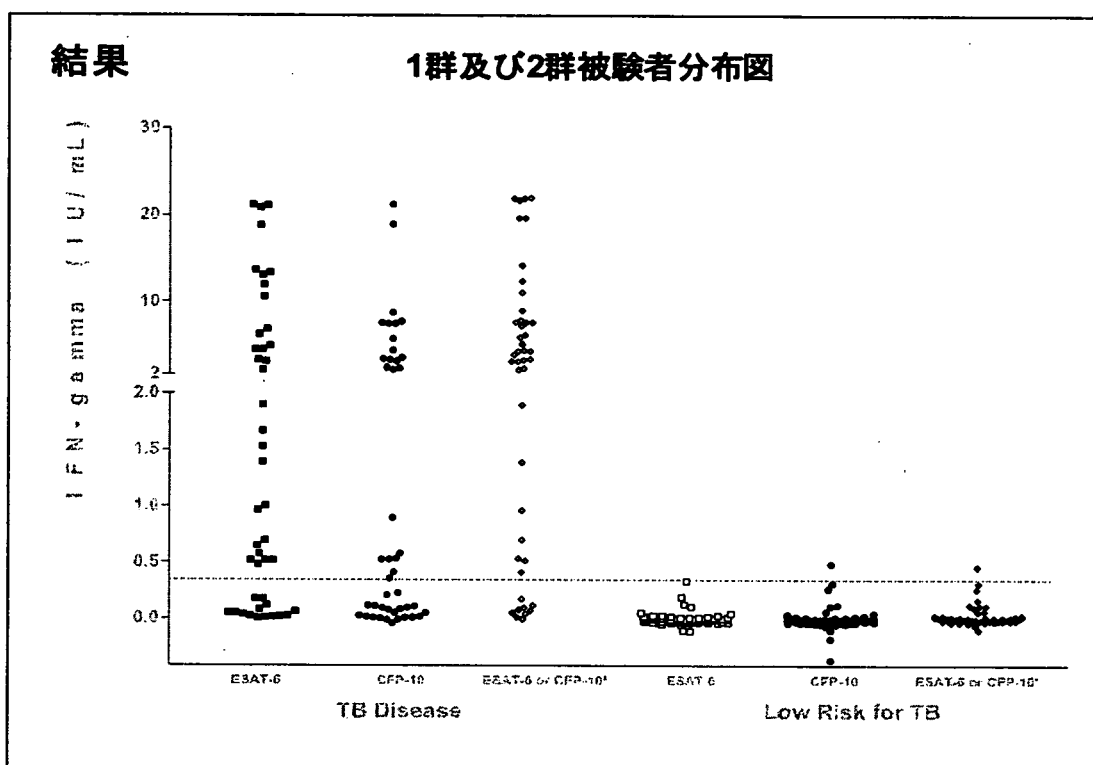


図20

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
 - 7 Yoshida S, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Kanamaru N, Muraki Y, Hashimoto S, Inoue Y, Sakatani M, Kobayashi E, Kaneda Y, Okada M. : DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against *Mycobacterium tuberculosis* by T cell activation. *Vaccine*. 2005 Sep 19; 2006 24:1191-1204
 - 8 Okada M, Takemoto Y, Okuno Y, Hashimoto S, Fukunaga Y, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Takai H, Okada C, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Izumiya M, Yoshida S, Matsumoto M, Kase T, Peiris M, DeMello D, Chen P.J, Yamamoto Y, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M. : Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using mouse and SCID-PBL/hu mouse models. *Adv Exp Med Biol* 2006; 581-596
 - 9 Suzuki K, Yoshida S, Tsuyuguchi K, Minamoto S, Inoue Y, Hayashi S, Okada M, Iuchi K, Sakatani M: Chemotherapy for pulmonary *M.kansasii* disease. *Kekkaku*. 81:80-81, 2006
 - 10 Tsuyuguchi K, Yoshida S, Suzuki K, Okada M, Sakatani M: Exogenous re-infection by multidrug-resistant tuberculosis. *Kekkaku*. 81:41-43, 2006
 - 11 鈴木克洋、吉田志緒美、露口一成、岡田全司、坂谷光則: 多剤耐性結核菌の院内感染の現状と対策. *化学療法の領域*. 22 1691-1695, 2006.
 - 12 吉田志緒美, 鈴木克洋, 岡田全司, 富田元久, 坂谷光則: 培養陰性, 非結核性抗酸菌混在時における結核菌薬剤耐性遺伝子検査キットの有用性. *臨床検査*50巻8号Page934-939, 2006.
 - 13 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岩本朋忠, 富田元久, 岡田全司, 坂谷光則: リファンピシン耐性 *Mycobacterium kansasii* における *rpoB* 変異の解明. *結核*81巻7号 Page475-479, 2006.
 - 14 Arai T, Inoue Y, Yamamoto S, Akira M, Uesugi H, Hayashi S, Sakatani M: Incipient stage of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis complicated with pulmonary tuberculosis was examined by high-resolution computed tomography. *Respir Med*. 2005 ;99(9):1188-90.
 - 15 Sakatani M: The non-tuberculous mycobacteriosis. *Kekkaku*. 2005. 80:25-30.
 - 16 Kita Y, Tanaka T, Yoshida S, Ohara N, Kaneda Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Inoue Y, Takemoto Y, Naito M, Yamada T, Matsumoto M, McMurray DN, Cruz EC, Tan E.V, Abalos R.M, Burgos J.A, Gelber R, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M, Okada M. : Novel recombinant BCG- and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. *Vaccine* 2005;23:2132-5.
 - 17 Okada M, Takemoto Y, Okuno Y, Hashimoto S, Yoshida S, Fukunaga Y, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Takai H, Okada C, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Matsumoto M,

- Kase T, Demello D.E, Peiris JSM, Chen P.J, Yamamoto N, Yoshinaka Y, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M.: The Development of vaccines against SARS Corona Virus in Mice and SCID-PBL/hu Mice. Vaccine 2005;23:2269-72.
- 18 Okada M, Tanaka T, Yoshida S, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Kaneda Y, Nakajima T, Ohara N, Takai H, Fukunaga Y, Inoue Y, Matsumoto M, Gelber R, Tan E.V, Dela Cruz E.C, Abalos R.M, Young L. J, Burgos J.A, McMurray D, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M. : Novel vaccination (HVJ-liposome/Hsp65.DNA+ IL-12 DNA and recombinant 72f BCG) against Tuberculosis using cynomolgus monkey. 40th Tuberculosis and Leprosy Research Conference 2005; 46-50.
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、榎林成之、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, 冨田元久, 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, 橘和延, 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, 橘和延, 高藤淳, 深水玲子, 田村太朗, 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, TanE.V., DelaCruzD.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, 冨田元久, 坂谷光則, 末竹寿紀 プ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
- 27 Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Tanaka T, Takai H, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Yoshida S, Nakajimau T, Kaneda Y, Matsumoto M, Tan E.V, Gelber R, Dela Cruz E.C, Reed S, Ohara N, McMurray D, Sakatani M. : Novel vaccines (HSP65 DNA+ IL-12 DNA Vaccine) Against Tuberculosis using cynomolgus monkey. Keystone Symposia (Pathogen-Host

Stand off : Persistent and Latent Infection) Jan 5-10, 2006.

- 28 Kita Kanamaru N, Hashimoto S, Tanaka T, Takai H, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Yoshida S, Nakajima T, Tan E.V, McMurray D, Sakatani M, Okada M. : Novel vaccination (Hsp65 DNA+ IL-12 DNA vaccine) against Tuberculosis using cynomolgus monkey. The 5th Awaji International Forum on Infection and Immunity. 5-8 September, 2005. Awaji Island, Japan.
- 29 Okada M, Tanaka T, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Muraki Y, Kuwayama S, Izumiya M, Matsumoto M, Sakatani M. : In Vivo Efficacy of Novel Antituberculous Candidate OPC-67683 against Multidrug-Resistant *M.tuberculosis* (MDR-TB) using SCID Mice and SCID-PBL/hu Mice. F-1463, 45th ICAAC Dec. 2005, Washington D.C.
- 30 Okada M, Yoshida S, Tanaka T, Kuwayama S, Kita Y, Kanamaru N, Muraki Y, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Izumiya M, Inoue Y, Kaneda Y, Sakatani M. : The Development of Strong HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA vaccination against tuberculosis. FASEB Meeting AAI 2005, San Diego.
- 31 Okada M, Tanaka T, Kuwayama S, Yoshida S, Kita Y, Kanamaru N, Muraki Y, Hashimoto S, Kaneda Y, Ohara N, Yamada T, Inoue Y, Matsumoto M, Gelber R, Tan E.V, Dela Cruz E.C, Abalos R.M, Young L.J, Burgos J.A, McMurray D, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M. : Novel vaccination (HVJ-liposome/ HSP65 DNA+ IL-12 DNA and recombinant 72f BCG) against Tuberculosis using cynomolgus monkey and plan for clinical trial. 2005 Keystone Symposia.
- 32 岡田全司、田中高生、吉田栄人、井上義一、武本優次、大原直也、内藤真理子、山田毅、金田安史、坂谷光則：ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しいワクチン開発と結核免疫誘導（Ⅱ）. 第35回日本免疫学会総会（2005. 12. 横浜）
- 33 鈴木克洋, 吉田志緒美, 北原直人, 露口一成, 源誠二郎, 井上義一, 林清二, 岡田全司, 井内敬二, 坂谷光則：肘関節炎を合併した肺 *M.kansasii* 症の1例. 結核80巻8号 Page587(2005)
- 34 岡田全司, 田中高生, 喜多洋子, 井上義一, 坂谷光則：結核に対する新しいワクチン (HVJ-liposome Hsp65 + IL-12 DNA) の開発とT細胞免疫増強効果. 結核80:270, 2005
- 35 喜多洋子, 田中高生, 井上義一, 岡田全司, 坂谷光則：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(3). 結核80:269, 2005
- 36 田中高生, 喜多洋子, 井上義一, 坂谷光則, 岡田全司：モルモット吸入感染モデルを用いた新しい抗結核DNAワクチン(HVJ-liposome/HSP65 DNA+ IL-12 DNA)の開発. 結核80:265, 2005
- 37 坂谷光則、中島由槻：非結核性抗酸菌症の治療—座長のことば. 結核80:203, 2005
- 38 田中高生, 喜多洋子, 桑山さち子, 村木裕美子, 金丸典子, 橋元里実, 高井寛子, 岡田知佳, 福永有可里, 坂口弥生, 古川いづみ, 山田恭子, 和泉谷美和, 武本優次, 井上義一, 坂谷光則, 永田年, 小出幸夫, 岡田全司：新しい抗結核弱毒化リステリアワクチンの開発. 日本呼吸器学会雑誌43巻増刊 Page280(2005)
- 39 岡田全司, 田中高生, 喜多洋子, 桑山さち子, 金丸典子, 橋元里実, 村木裕美子, 高井寛子, 岡田知佳, 福永有可里, 坂口弥生, 古川いづみ, 山田恭子, 和泉谷美和, 橋本幸子, 武本優次, 井上義一, 金田安史, 吉田栄人, 坂谷光則：BCGワクチンより100倍以上強力な新しい結核ワクチン(HSP 65 DNA+ IL-12DNAワクチン)開発. 日本呼吸器学会雑誌43巻増刊 Page280(2005)
- 40 露口一成, 鈴木克洋, 木村謙太郎, 井上康, 新井徹, 林清二, 坂谷光則, 田中壽一, 松村晃秀, 井内敬二：肺結核の既往を有さない結

核類似型肺M.avium complex症の検討. 日本呼吸器学会雑誌43巻増刊 Page199(2005)

- 41 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, 安藤覚, 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)
- 42 桑山さち子, 喜多洋子, 金丸典子, 田中高生, 村木裕美子, 橋元里実, 高井寛子, 岡田知佳, 福永有可里, 坂口弥生, 古川いづみ, 山田恭子, 和泉谷美和, 橋本幸子, 井上義一, 武本優次, 坂谷光則, 金田安史, 吉田栄人, 岡田全司: 免疫不全と肺感染症 ヒト結核感染に最も近いモデル動物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:HSP 65 DNA+IL-12DNAワクチン. 日本呼吸器学会雑誌43巻増刊 Page47(2005)
- 43 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, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, R.M.Abalos, J.A.Burgos, R Gelber, Sakatani M.: Novel vaccination (HVJ-liposome/ HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against Tuberculosis using cynomolgus monkey. Keystone 2007. Vancouver, Canada.
- 44 Kanamaru N, Kita Y, Hashimoto S, Tanaka T, Takai H, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Yoshida S, Nakajima T, Kaneda Y, Matsumoto M, Tan E.V, Gelber R, Dela Cruz E.C, Ohara N, McMurray D, Sakatani M, Okada M. : Novel vaccination (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) against Tuberculosis using cynomolgus monkey. The Second International Conference on TB Vaccination for the World (TBV 2006) 19-21 April 2006, Vienna, Austria.
- 45 藤山理世, 河上靖登, 青山博, 白井千香, 樋口純子, 片上祐子, 平岡恭典, 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, 結核定期外健診時に施行したQFT-2G検査について. 結核 81巻3号 Page279, 2006.
- 46 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. 結核 81巻3号 Page276, 2006.
- 47 Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Tanaka T, Takai H, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Yoshida S, Nakajima T, Kaneda Y, Matsumoto M, Tan E.V, Gelber R, Dela Cruz E.C, Reed S, Ohara N, McMurray D, Sakatani M. : Novel vaccines (HSP65 DNA+ IL-12 DNA Vaccine) Against Tuberculosis using cynomolgus monkey. Keystone Symposia (Pathogen-Host Stand off : Persistent and Latent Infection) Jan 5-10, 2006.
- 48 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 (Hsp65+ IL-12 DNA) の開発とキラーT細胞分化誘導効果. 呼吸器病学会 2007.5. 東京
- 49 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, E. V. Tan, D.L.C. Dela Cruz, 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新しい結核ワクチン開発: HSP65 DNA + IL-12 DNAワクチン. 呼吸器病学会 2007.5. 東京
- 50 喜多洋子, 井上義一, 深水玲子, 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: Hsp65DNA+IL-12DNAワクチン(5). 第82回結核病学会総会. 2007.6. 大阪
- 51 岡田全司, 喜多洋子, 深水玲子, 井上義一, 坂谷光則: 結核に対する新しいワクチン

- (HVJ-Envelope/Hsp65DNA+ IL-12DNA) によるT細胞活性化機構. 第82回結核病学会総会. 2007.6.大阪
- 52 浅木亮子、喜多洋子、深水玲子、坂谷光則、岡田全司：気道内免疫ワクチン及びエアゾル結核感染モデルマウスを用いた新しい結核ワクチン評価法の確立. 第82回結核病学会総会. 2007.6. 大阪
- 53 井上義一、喜多洋子、深水玲子、坂谷光則、岡田全司：結核に対する新しいワクチン (HVJ-Envelope/Hsp65DNA+ IL-12DNA) の開発とモルモット肺結核病理像改善作用. 第82回結核病学会総会. 2007.6. 大阪
- 54 深水玲子、喜多洋子、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. 第82回結核病学会総会. 2007.6. 大阪
- 55 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、橋元里実、深水玲子、中島俊洋、松本真、吉田栄人、井上義一、金田安史、坂谷光則：BCGワクチンよりも強力な新しい結核ワクチン (HVJ-エンベロープ/Hsp65DNA+ IL-12DNA) 開発とキラーT細胞分化誘導作用. 日本免疫学会 2006.
- 56 藤山理世、田中賀子、中谷幸子、樋口順子、渋谷雄平、青山博、白井千香、伴貞彦、片上裕子、千原三枝子、栗木茂一、吉岡伸子、河上靖登、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施行したQFT-2G検査と接触度について. 公衆衛生学会 2006.10. 富山
- 57 藤山理世、田中賀子、中谷幸子、河上靖登、大西理絵、大福春子、青山博、白井千香、片山裕子、岩本朋忠、園部俊明、田中忍、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則：神戸市内での小中学生にQFT-2G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. 奈良
- 58 露口一成、鈴木克洋、坂谷光則：肺結核患者の新退院基準 実際の運用と問題点について 国立病院機構退院基準の実際と運用上における問題点. 結核 81巻3号 Page199(2006)
- 59 岡田全司、喜多洋子、田中高生、井上義一、坂谷光則：結核に対する新しいワクチン (HVJ-liposome/Hsp65+ IL-12 DNA) によるキラーT細胞分化誘導作用. 第81回日本結核病学会総会 (2006. 4. 仙台)
- 60 井上義一、田中高生、喜多洋子、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) の開発と肺結核病理像改善作用. 第81回日本結核病学会総会 (2006. 4. 仙台)
- 61 喜多洋子、田中高生、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 (4) : HSP65 DNA + IL-12 DNAワクチン. 第81回日本結核病学会総会 (2006. 4. 仙台)
- 62 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)
- 63 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、橋元里実、高井寛子、福永有可里、坂口弥生、古川いづみ、山田恭子、和泉谷美和、高谷直子、田中高生、井上義一、橋本幸子、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 (HVJ-liposome/Hsp65+ IL-12 DNA) の開発とT細胞免疫増強効果. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 (2006. 6. 東京)
- 64 喜多洋子、金丸典子、橋元里実、高井寛子、福永由可里、坂口弥生、古川いづみ、山田恭子、和泉谷美和、高谷直子、田中高生、井上義一、橋本幸子、吉田栄人、中島俊洋、坂谷光則、金田安史、大原直也、Tan E.V, DelaCruz E.C, Gelber R, 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. 第46回日本呼吸器学会学術講演会 (2006. 6. 東京)
- 65 庄嶋淳子、田中剛、慶長直人、松下育美、桜田紳策、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：肺非結核性抗酸菌症