

原著

## 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

徳永 修<sup>1)</sup>, 濱谷 舟<sup>1)</sup>, 宮野前 健<sup>1)</sup>, 樋口 一恵<sup>2)</sup>, 原田 登之<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 国立病院機構南京都病院小児科

<sup>2)</sup> 結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンスセンター免疫検査科

要旨: 当院で診療を行った小児結核発症例, 接触者検診例, コッホ現象疑い例など 89 例 (163 検体) を対象にツベルクリン反応検査, 画像検査などと共にクオンティフェロン® TB-2G (QFT) を施行した。発症例に関する検討から, QFT は初期変化群肺結核症例を含む小児結核発症診断においても感度の高い有用な検査方法であることが明らかとなった。また, 感染危険度の高い検診例における QFT 反応性や全例における Mitogen 刺激に対する IFN $\gamma$  産生応答に関する検討などより, 乳幼児では年長児や成人に比して QFT 反応性が低く, 感染例においても陰性を呈する可能性が示唆された。小児例, 特に乳幼児における結核感染診断においては QFT 結果のみならず感染源への暴露状況に関する詳細な情報収集, BCG 接種歴, ツ反結果, さらに一次肺結核症例の進展様式を全頭においた詳細な胸部画像読影により慎重に判断する姿勢が重要であると考えられる。

## Performance of QuantiFERON® TB-2G in childhood active tuberculosis and latent tuberculosis

Osamu Tokunaga<sup>1)</sup>, Shizuka Hamatani<sup>1)</sup>, Takeshi Miyamae<sup>1)</sup>  
Kazue Higuchi<sup>2)</sup>, Nobuyuki Harada<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pediatrics, National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital

<sup>2)</sup> Immunology division, Research Institute of Tuberculosis, JATA

Summary: The whole blood interferon- $\gamma$  assay, QuantiFERON® TB-2G (QFT) was undertaken in 89 children with a risk of latent tuberculosis (TB) infection (LTBI) or active TB disease to estimate the efficacy of this assay for the diagnosis of LTBI and active TB disease in children. QFT tested before starting anti-TB chemotherapy was positive in all five cases with active TB disease (2-16 years), suggesting that QFT might be a sensitive and useful diagnostic tool also in childhood active TB disease cases. About 40% cases with very close contacts with smear-positive contagious TB patients were QFT positive, but no cases were positive in 3 children under 1 year. Mitogen (PHA) control IFN- $\gamma$  responses in infantile cases were significantly lower than cases older than 6 years ( $p = 0.001$ ), and IFN- $\gamma$  responses to EAST-6 or CFP-10 stimulus were significantly correlated with age in LTBI or active TB disease cases with positive QFT response (Spearman's coefficient = 0.691,  $p < 0.05$ ). QFT may have lower sensitivity in diagnosing LTBI in young children, especially infants, than adult cases.

Key Words: 小児結核, QuantiFERON® TB-2G, 結核感染, IFN $\gamma$

## はじめに

近年新たに結核感染診断に導入されたクオンティフェロン®TB-2G (以下QFTと略)は結核菌に特異的なESAT-6 (the early secretory antigen target 6 kDa protein), CFP-10 (10 kDa culture filtrate protein) という2種の抗原蛋白を、被験者より採取した全血に添加し血液中のeffector Tリンパ球から放出されるIFN $\gamma$ を定量することにより結核感染の有無を判定する体外検査方法である<sup>1)</sup>。これら2種の抗原蛋白はBCGワクチン亜株や主要な非結核性抗酸菌 (*M. avium* や *M. intracellulare* 等) には存在しないため、本検査法はツベルクリン反応 (ツ反) とは異なりBCG接種の既往や多くの非結核性抗酸菌感染によって影響を受けないとされている。これまでの成人例を対象とした種々の検討<sup>2-5)</sup>で高い有用性が報告されており、日本結核病学会や米国CDCから提唱されているQFT使用指針<sup>6,7)</sup>においても、これまでツ反が実施されてきた接触者検診や医療関係者の結核管理などの場面でツ反に代わって利用することが推奨されている。一方、小児結核症例では成人に比して免疫応答が未熟であることも予想され、また小児を対象としたQFT検討例も乏しく<sup>8-11)</sup>、それぞれの指針ではともに小児例におけるQFT検査の妥当性や診断基準の設定は今後の検討課題として挙げられている。

今回我々は2005年8月以降2007年4月までに当科で診療した小児結核発症例、及び接触者検診例等を対象にツ反と共にQFT検査を施行した。小児結核発症例や潜在性感染例における本検査のパフォーマンスを検討し、小児結核感染診断における有用性や問題点について考察したので報告する。

## 対象と方法

検討対象は2005年8月から2007年4月の間

に当院小児科で診療しQFT検査を実施した小児結核関連症例89例 (女児43例, 男児46例; 全163検体)。年齢は生後2カ月~16歳。内訳は以下のとおり, ①小児結核発症例9例, ②接触者検診例69例, ③コホ現象疑いや結核除外を目的に測定した症例11例。結核発症は喀痰または胃液, 他の体液からの結核菌証明 (塗抹, PCR法, 培養) による他, 菌陰性例では胸部画像所見, 感染源の存在及び濃厚な暴露歴, 治療への反応などより総合的に診断した。一部の症例では繰り返し検査を実施し, QFT応答の時間的消長を観察検討した。検査方法及び判定方法は日本結核病学会予防委員会による「クオンティフェロンTB-2Gの使用指針」<sup>6)</sup>に準拠して行った。なお, 一部の乳幼児例では1ウエルあたりの血液量を1mlから0.5mlに減らして抗原添加, 培養を行った (原田は同一検体を用いて検体量1ml及び0.5mlのアッセイ系でEAST-6及びCFP-10を添加しそれぞれのIFN $\gamma$ 産生量について検討したが, 互いに直線的な相関関係を認め $r=0.9887$ 及び $0.9894$ とそれぞれの値はほぼ一致していた<sup>12)</sup>)。ステージ1, 即ち特異抗原及びコントロールの添加培養, その上清回収は当院にて実施, ステージ2, 即ちELISA法によるIFN $\gamma$ の定量は結核研究所抗酸菌レファレンスセンター免疫検査科に依頼して実施した。各症例についてはツ反も併せて実施, また接触者検診例で感染の可能性が強く疑われたケースでは胸部CTを含む画像検査を実施し病変の検索を行った。

## 結 果

### 結核発症例 (表1)

結核発症例9例 (2~16歳) についてQFT検査を施行した。病型は初期変化群肺結核4例, 肺結核4例, 坐骨結核1例。全9例のうち, 5例 (うち菌陰性3例) が治療開始前または直後に, 2例で治療開始後治療継続中に, さらに2

例で治療終了後にそれぞれ QFT 検査を実施した。治療開始前または直後に測定した 5 例全例を含む 7 例が陽性であった。一方で多量排菌を認め治療開始前のツ反がアネルギーを呈していた重症肺結核の 7 歳女児例<sup>13)</sup>で治療開始 8 カ月時より繰り返し QFT を測定, 初回検査時よ

リツ反再陽転 (治療終了時) 後も陰性で経過した。治療開始 2 年以上経過した後より徐々に ESAT-6 に対する IFN  $\gamma$  産生応答の上昇を認めている (表 2)。

また, 治療開始当初より経過を追った肺結核 3 症例では, 治療継続に伴う画像所見の改善と

表 1 検討の対象となった結核発症例

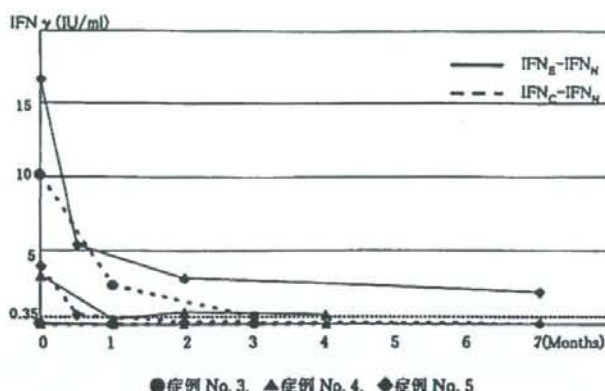
IFN<sub>E</sub>, IFN<sub>C</sub>, IFN<sub>M</sub>, IFN<sub>N</sub> はそれぞれ ESAT-6, CFP-10, マイトジェン (PHA), 生理食塩水刺激により得られた IFN  $\gamma$  値 (IU/ml)

No.	年齢	病型	病型分類	塗抹	IFN <sub>E</sub> -IFN <sub>N</sub>	IFN <sub>C</sub> -IFN <sub>N</sub>	IFN <sub>M</sub> -IFN <sub>N</sub>	判定
治療開始前・直後 5 例								
1	2y	初期変異型肺結核	rH	(-)	0.63	0.33	4.91	陽性
2	5y	初期変異型肺結核	lH	(-)	2.93	0.17	13.85	陽性
3	7y	肺結核	lIII1	(±): 胃液	0.05	10.08	20.00	陽性
4	13y	肺結核	bIII3	(+)	3.41	0.01	12.56	陽性
5	16y	肺結核	bIII1	(+): 胃液	16.69	4.05	20.63	陽性
治療中症例 2 例								
6	7y	肺・喉頭結核	bIII3	(2+)	0.03	0.00	2.74	陰性
7	12y	生骨結核		(+): 穿刺液	1.70	13.50	16.73	陽性
治療終了後症例 2 例								
8	2y	肺結核	rH	(-)	0.40	0.00	1.92	陽性
9	6y	肺結核	lH	(-)	0.24	0.07	19.01	判定保留

表 2 診断時ツ反がアネルギーを呈した塗抹陽性重症肺結核症例 (7 歳女児) における QFT 結果の推移

治療終了時のツ反にてツ反再陽転を認めたが QFT は陰性で経過, 治療開始 2 年以上を経過して ESAT-6 に対する IFN  $\gamma$  産生応答の上昇を認めている。IFN<sub>E</sub>, IFN<sub>C</sub>, IFN<sub>M</sub>, IFN<sub>N</sub> はそれぞれ ESAT-6, CFP-10, マイトジェン (PHA), 生理食塩水刺激により得られた IFN  $\gamma$  値 (IU/ml)

測定時期	IFN <sub>E</sub> -IFN <sub>N</sub>	IFN <sub>C</sub> -IFN <sub>N</sub>	IFN <sub>M</sub> -IFN <sub>N</sub>
治療開始 7ヶ月後	0.03	0.00	2.73
9ヶ月後	0.06	0.00	8.20
12ヶ月後 (治療終了時)	0.07	0.02	12.67
16ヶ月後	0.07	0.05	7.45
27ヶ月後	0.18	0.00	13.30
30ヶ月後	0.21	0.01	13.41



●症例 No. 3, ▲症例 No. 4, ◆症例 No. 5  
図1 治療に伴う QFT の推移 (結核発症例)

表3 塗抹陽性患者と濃厚接触歴を有した接触者検診；父母が塗抹陽性患者であったケース

年齢	BCG	感染源	感染源塗抹	接触頻度	ツ反発赤 (mm)	IFN <sub>E</sub> -IFN <sub>N</sub>	IFN <sub>C</sub> -IFN <sub>N</sub>	IFN <sub>M</sub> -IFN <sub>N</sub>	判定	治療・予防
0y2m	-	父	2+	毎日	0	0.03	0.05	11.21	陰性	予防
0y2m	-	母	1+	毎日	5	0.00	-0.01	0.29	判定不可	予防
2y	+	父	3+	毎日	26	0.02	0.03	11.73	陰性	
2y	+	父	2+	毎日	16	0.10	-0.08	14.34	陰性	
2y	-	父	3+	毎日	20	<u>0.63</u>	0.33	4.91	陽性	治療
4y	+	父	2+	毎日	30	0.03	0.04	12.40	陰性	
4y	+	父	3+	毎日	40	<u>1.58</u>	<u>3.39</u>	18.17	陽性	予防
5y	-	父	3+	毎日	20	<u>2.93</u>	0.17	13.85	陽性	治療
9y	+	母	2+	毎日	30	0.01	-0.01	11.40	陰性	予防
13y	+	母	2+	毎日	20	0.00	0.12	22.40	判定保留	予防
14y	+	母	3+	毎日	37	1.63	0.26	17.25	陽性	予防
16y	+	母	3+	毎日	47	16.69	<u>4.05</u>	20.63	陽性	治療

ともに徐々に IFN $\gamma$  産生応答の低下を認めた(図1)。

#### 接触者検診例

QFT を実施した接触者検診例 69 例のうち、感染源の状況 (排菌状況や有症状期間) や接触頻度、ツ反結果が明らかであった症例を以下のグループに分けて検討した。①感染危険度の高い検診例 (塗抹陽性患者と濃厚接触歴を有する検診例) 29 例、このうち a) 父母が塗抹陽性感染源であった症例 12 例、b) 父母以外 (祖父母や兄弟等) が塗抹陽性感染源であった症例 17

例、②感染危険度の低い検診例 (感染源塗抹陰性例や感染源との接触が非常に希薄であった例) 16 例。

感染危険度の高い検診例では父母が感染源であった検診例 12 例中 5 例 (41.7%)、父母以外が感染源であった検診例 17 例中 6 例 (35.3%)、両グループを合わせ 29 例中 11 例 (37.9%) が QFT 陽性であった (表 3, 表 4)。なお、父母が感染源であった検診例の 3 例で菌検査、画像検査より結核発症例と診断された (全例 QFT 陽性)。旧来の BCG 歴及びツ反発赤径に基づく化

表4 塗抹陽性患者と濃厚接触歴を有した接触者検診; 父母以外が塗抹陽性患者であったケース

年齢	BCG	感染源	感染源塗抹	接触頻度	ツ反発赤 (mm)	IFN <sub>E</sub> -IFN <sub>N</sub>	IFN <sub>C</sub> -IFN <sub>N</sub>	IFN <sub>M</sub> -IFN <sub>N</sub>	判定	治療・予防
0y4m	+	祖父	3+	毎日	18	0.00	0.00	2.43	陰性	予防
1y	+	兄	± (胃液)	毎日	16	0.00	0.00	4.23	陰性	
1y	+	祖父	2+	月に2回	25	1.26	0.03	12.78	陽性	予防
1y	+	祖母	3+		18	0.36	1.30	7.19	陽性	予防
2y	+	祖父	2+		16	0.00	0.00	10.08	陰性	
6y	+	曾祖母	2+	毎日	28	0.00	0.00	11.00	陰性	
6y	+	祖父	1+	毎日	36	0.97	4.55	21.39	陽性	予防
6y	+	祖父	3+	毎日	22	0.00	0.00	17.88	陰性	
6y	+	祖母	3+		22	0.05	1.12	5.54	陽性	予防
7y	+	叔父	2+	1.5カ月同居	37	0.01	0.00	12.57	陰性	
7y	+	祖父	3+	毎日	12	0.00	0.00	20.33	陰性	
8y	+	曾祖母	2+	毎日	15	0.01	0.01	17.44	陰性	
9y	+	叔父	2+	1.5カ月同居		0.01	0.00	16.39	陰性	
10y	+	祖父	3+	毎日	37	0.00	0.00	9.51	陰性	
13y	?	祖父	3+	毎日	22	3.37	8.06	12.63	陽性	予防
13y	+	祖母	3+	毎日	17	0.00	-0.01	19.32	陰性	
14y	+	祖母	3+	毎日	55	17.66	0.30	17.25	陽性	予防

表5 感染危険度の高い接触者検診例におけるQFT結果と旧厚生省化学予防適応基準に基づく適応判断との関連 (最右列及び最下行は化学予防または治療を開始した例数を示す)

	マル初適応あり	マル初適応なし	計	予防開始/治療
QFT 陽性	5	6	11	8/3
QFT 判定保留	0	1	1	1/0
QFT 陰性	4	11	15	3/0
QFT 判定不可	0	1	1	1/0
計	9	19	28	
予防開始/治療	5/1	8/2		13/3

学予防適応判断 (旧厚生省“初感染結核に対する化学予防適応基準”<sup>14)</sup>) とQFT結果の関連は表5のとおりであり, ツ反発赤径30mm以上であった検診例の40%以上がQFT陰性であり, 逆にQFT陽性例の50%以上がツ反結果からは化学予防適応なしと判断されるケースであった。

また, 母親の多量排菌肺結核発症が判明したBCG未接種乳児例 (初診時生後2カ月) で, 当初ツ反・QFTともに陰性であったが感染の可能性を強く疑い化学予防を開始し, 画像検索を含む慎重な経過観察を続けた。繰り返し実施し

たQFTは陰性または判定不可で終始したが, 予防終了時にツ反陽転 (発赤17mm, 硬結12mm) が確認された (図2)。

感染危険度の低い検診例16例は全例がQFT陰性であった。これまで化学予防を実施せずに経過観察を行っているが, 発症が確認された検診例はない。

#### 年齢によるQFT反応性の差異に関する検討

QFT反応性に対する年齢の影響を明らかにするため, 以下の3項目について検討を行った。

#### ① 感染危険度の高い検診例におけるQFT

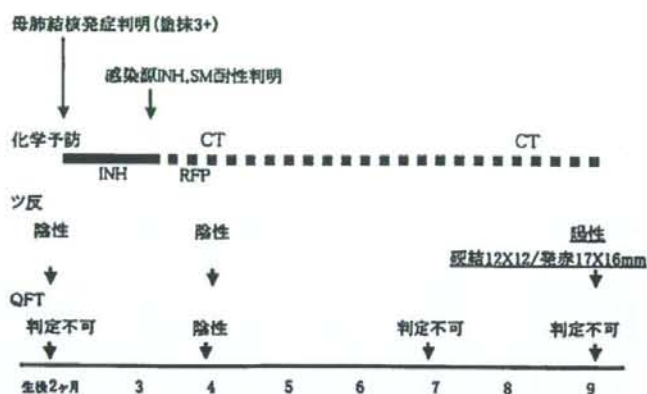


図2 ツ反陽転を認めたが QFT は陰性/判定不可で経過した母患陰性肺結核発症後の接触者検診 BCG 未接種乳児例

表6 感染危険度の高い接触者検診例における QFT 陽性率と年齢との関連: QFT 陽性例/全症例数

	父母が感染源	父母以外が感染源	
0歳	0/2	0/1	0/3
1~2歳	1/3	2/4	3/7
3~6歳	2/3	2/4	4/7
7歳以上	2/4	2/8	4/12
	5/12	6/17	11/29

陽性率と年齢との関連 (表6): 1歳以上の各年齢群では30~40%程度の陽性例を認めたが, 0歳群 (BCG未接種2例を含む3例) では陽性例が1例も見られなかった。

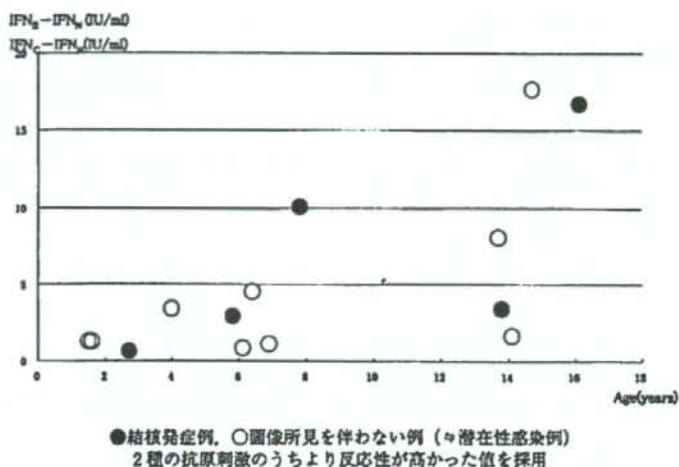
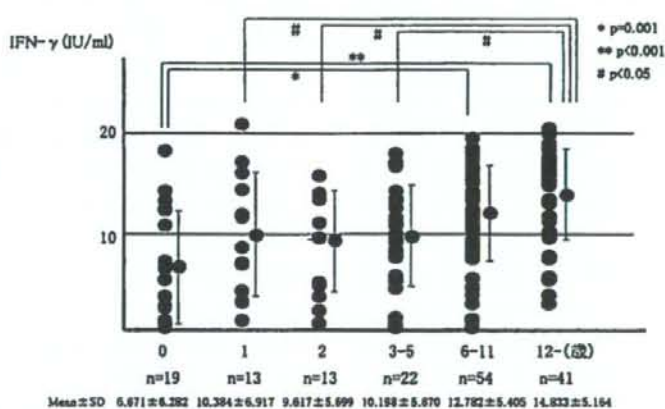
② QFT陽性例における結核菌特異抗原に対するIFN $\gamma$ 産生応答と年齢との関連 (図3): 画像所見や感染源との接触歴より結核発症例または潜在性結核例と判断されたQFT陽性例を対象にESAT-6/CFP-10刺激によるIFN $\gamma$ 産生応答 (反応性がより高かった値を採用) と年齢との相関を検討した。検討対象例数が14例と少なかったが年齢とIFN $\gamma$ 産生応答との間に有意な相関関係を認めた (Spearman's coefficient = 0.691,  $p < 0.05$ )。

③ Mitogen刺激に対するIFN $\gamma$ 産生応答の

年齢群間の差異 (図4): QFTを測定した全小児例89例163検体を対象にMitogen刺激に対するIFN $\gamma$ 産生応答の年齢群間 (0歳群:19例, 1歳群:13例, 2歳群:13例, 3~5歳群:22例, 6~11歳群:54例, 12歳以上群:41例) での差異について検討した。その結果, 1歳未満の乳児では6~11歳 ( $p = 0.001$ ), 12歳以上 ( $p < 0.001$ ) の群に比して産生されるIFN $\gamma$ 量が有意に低かった。

#### 考 察

小児結核症例は近年減少する傾向にあるが, 未だ年間100例以上の新規発症例が報告されており, さらなる小児結核対策の充実が望まれる。小児結核は身近な親族から強い感染を受けて発

図3 QFT陽性例における結核菌特異抗原に対するIFN $\gamma$ 産生応答と年齢との関連

検対象期間にQFT測定を行った小児結核関連症例 89症例 (163検体)

図4 Mitogen刺激に対するIFN $\gamma$ 産生応答の年齢群間での差異に関する検討

症するケースが多く、周囲に感染源が判明した場合には精度の高い接触者検診により感染・発症を診断し慎重な事後処置を行うことが大切である。また、その発見機会として家族検診 (約50%) に次いで医療機関受診 (約25%) が多く<sup>15)</sup>、有症状受診例に対する適切な診断も重要である。小児結核診療においても新たな結核感染診

断法であるQFTが導入されることにより、BCG接種の既往の影響を受けない感染診断方法として接触者検診の精度が向上し、また菌陰性例が多い小児結核症例の補助的な診断手段として活用されることが大いに期待される。一方で、乳幼児では種々の抗原刺激に対するIFN $\gamma$ 産生応答が低い<sup>16)</sup>、小児では体内の菌量が少な

い一次結核症が多く成人型結核症例に比して結核免疫応答も弱いことが予想される, などの点から小児における QFT 反応性が成人例に比して低い可能性も懸念されている。

QFT 検査を実施した小児結核発症例のうち治療開始時より測定した 5 症例 (初期変化群結核症例 2 例を含む) は全例 QFT 陽性を呈し, 小児においても発症診断の上で非常に感度の良い検査であることが明らかとなった。また肺結核症例のみならず坐骨結核例でも QFT 陽性を認め, 肺外結核診断においても有用な検査方法であることが示唆された。治療中及び終了後の症例を含む 9 例のうち, 診断時ツ反がアレルギーを呈していた多量排菌を伴う重症肺結核例 (7 歳女児) のみが QFT 陰性を呈した。重症結核罹患に伴って細胞性免疫が Th1 型から Th2 型へとシフトし IFN  $\gamma$  産生能が減弱することはこれまでも報告されており<sup>17,18</sup>, 全肺野に播種性病巣を呈するような重症結核例では同様に陰性を呈することが予想される。

今回の検討症例に乳児結核症例は含まれておらず, 乳児発症例における QFT のパフォーマンスを明らかにすることはできなかった。一施設で経験する結核症例は年間数例に限られており, 今後は多施設で診療した結核症例に関するデータ (QFT 結果を含む) を集積し, 本検査法の有用性と限界を明らかにすることが強く望まれる。

塗抹陽性患者と頻回かつ濃厚な接触を有した小児接触者検診例を対象にした検討では約 40% (29 例中 11 例) が QFT 陽性であり, そのうち 3 例で結核発症が確認された。逆に感染源塗抹陰性例や感染源との接触が非常に希薄であり感染危険度が低いと判断された検診例は全例 QFT 陰性であった。潜在性結核診断の Gold standard が存在しないため, 本検査の潜在性結核感染診断における感度・特異度を正確に判断することは不可能であるが, 感染危険度が高いと判断さ

れた検診例にのみ QFT 陽性例を認めたことより本検査の特異度が良好であることが推測される。これまで接触者検診では感染源との接触状況, BCG 接種歴, ツ反結果等をもとに化学予防適応判断と潜在性感染の診断がされてきた。今回の検討で感染危険度が高いと判断された検診例のうち QFT 陽性を呈した例の 50% 以上 (11 例中 6 例) が旧来の基準では予防適応なしと判断され, さらにそのうち 2 例で発症が確認されたことは本検査の併用により感染診断の精度がさらに向上しうる可能性を示している。

一方で QFT は陰性または判定不能で経過したが, ツ反が硬結を伴って陽転した母親の塗抹陽性肺結核判明後の BCG 未接種乳児接触者検診例を経験した。本症例の存在は, 乳児では感染例においても QFT 反応性が弱く, その診断感度においてツ反に劣っている可能性を示唆している。感染危険度の高い検診例で 0 歳児例 (BCG 未接種 2 例を含む 3 例) のみが全例 QFT 陰性であった, 結核発症例及び潜在性結核症例で年齢と結核菌特異抗原による IFN  $\gamma$  産生応答との間に有意な相関関係を認めた, さらに 0 歳児例では Mitogen 刺激による IFN  $\gamma$  産生応答が 6 歳以上の小児例に比して有意に低かった, などの検討結果も含め, 乳児例の結核感染診断における QFT の感度が年長児に比して劣っている可能性が強く疑われる。Connell らによる結核感染が疑われる小児での QFT 反応性に関する検討<sup>9)</sup> においても低年齢小児では感染診断の感度がツ反に比して劣り, QFT のみによる感染診断により多くの感染例が見逃される可能性が指摘されている。また, Ferrara らの同様の検討<sup>10)</sup> でも 5 歳以下の幼児例ではそれ以上の年齢群に比して QFT 判定不能例が有意に多い (32 vs 10%,  $p = 0.00034$ ) ことが明らかにされている。これらの検討結果をふまえ, 乳幼児における結核感染診断においては QFT 結果のみならず感染源への暴露状況に関する詳細な情報収



集, BCG接種歴, ツ反結果, さらに一次肺結核症例の進展様式を念頭においた詳細な胸部画像読影により慎重に判断する姿勢が重要と考える。

## 結 語

2005年8月から2007年4月の間に当院で診療を行った小児結核発症例, 接触者検診例, コッホ現象疑い例など89例(163検体)を対象にツベルクリン反応検査, 画像検査などとともにQFTを施行した。治療開始時に検査を実施した5例は全例でQFT陽性を示し, 初期変化群肺結核症例を含む小児結核発症診断においても感度の高い有用な検査方法であることが明らかとなった。また, 感染危険度の高い接触者検診例におけるQFT反応性や全小児例におけるMitogen刺激に対するIFN $\gamma$ 産生応答に関する検討などより, 低年齢小児(特に乳児)では年長児や成人に比してQFT反応性が低く, 感染例においても陰性を呈する可能性が示唆された。小児例, 特に乳幼児における結核感染診断においてはQFT結果のみならず感染源への暴露状況に関する詳細な情報収集, BCG接種歴, ツ反結果, さらに一次肺結核症例の進展様式を念頭においた詳細な胸部画像読影により慎重に判断する姿勢が重要であると考え。また, 小児結核感染診断における本検査法の有用性と限界をさらに明らかにするため, 小児結核を診療する多施設における症例を集積し詳細に検討することが強く望まれる。

本論文の要旨は第38回日本小児呼吸器疾患学会(2006年11月, 東京), 第20回近畿小児科学会(2007年3月, 和歌山), 第82回日本結核病学会総会(2007年6月, 大阪)で口演発表した。

## 引用文献

- 1) 原田登之: 全血インターフェロン $\gamma$ アッセイによる結核感染診断技術の特性, 結核, 81: 681-686, 2006.
- 2) Mori, T., Sakatani, M., Yamagishi, F., et al: Specific detection of tuberculosis infection an interferon- $\gamma$ -based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med. 170: 59-64, 2004.
- 3) Kang, Y.A., Lee, H.W., Yoon, H.I., et al: Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon  $\gamma$  assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. JAMA. 293: 2756-2761, 2005.
- 4) Ferrara, G., Losi, M., Meacci, M., et al: Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon- $\gamma$  assay for the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 172: 631-635, 2005.
- 5) 原田登之, 森 亨, 穴戸真司, 他: 集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON TB-2G の有効性の検討, 結核, 79: 637-643, 2004.
- 6) 日本結核病学会予防委員会: クオンティフェロン $\gamma$  TB-2G の使用指針, 結核, 81: 393-397, 2006.
- 7) CDC.: Guidelines for using the QuantiFERON $\gamma$  TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United states. MMWR. 54: 49-55, 2005.
- 8) 森 雅亮, 黒澤るみ子, 今川智之, 他: 小児結核における結核菌感染診断用インターフェロン- $\gamma$ 測定試薬の有用性についての検討, 感染症誌, 79: 937-944, 2005.
- 9) Connell, T.G., Curtis, N., Ranganathan, S.C., et al: Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. Thorax. 61: 616-620, 2006.
- 10) Ferrara, G., Losi, M., D'Amico, R., et al: Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. Lancet. 367: 1328-1334, 2006.
- 11) Connell, T., Bar-Zeev, N., Curtis, N.: Early detection of perinatal tuberculosis using a whole blood interferon- $\gamma$  release assay. CID. 42: e82-85, 2006.
- 12) 原田登之: 小児におけるクオンティフェロン

- ④TB-2G 検査の有用性の検討. 厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業 “結核菌に関する研究” 平成 18 年度総括・分担研究報告書, p238-242, 2007.
- 13) 徳永 修, 濱谷 舟, 宮野前健: 小学校低学年児童に発症した喉頭結核を合併した塗沫陽性重症肺結核の一例. 小児感染免疫, 19: 219-227, 2007.
- 14) 厚生省保健医療局疾病対策課結核感染症対策室長通知: 初感染結核に対する INH の投与について, 平成元年 2 月 28 日.
- 15) 高松 勇: 医療機関を対象とした小児結核患者全国実態調査. 厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業 “小児結核の実態と臨床像に関する研究” 平成 15 ~ 17 年度総合分担研究報告書, p7-33, 2006.
- 16) Smart, J.M., Kemp, A.S.: Ontogeny of T-helper 1 and T-helper 2 cytokine production in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 12: 181-187, 2001.
- 17) Dlugovitzky, D., Torres-Morales, A., Rateni, L., et al: Circulating profile of Th1 and Th2 cytokines in tuberculosis patients with different degrees of pulmonary involvement. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 18: 203-207, 1997.
- 18) Dlugovitzky, D., Bay, M.L., Rateni, L., et al: Influence of disease severity on nitrite and cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Exp Immunol.* 122: 343-349, 2000.

## 小児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

徳永 修<sup>1)</sup>, 村田 祐樹<sup>1)</sup>, 濱谷 舟<sup>1)</sup>, 宮野前 健<sup>1)</sup>, 末永麻由美<sup>2)</sup>, 宮川 知士<sup>2)</sup>,  
錦戸 知喜<sup>3)</sup>, 吉田 之範<sup>3)</sup>, 亀田 誠<sup>3)</sup>, 高松 勇<sup>3)</sup>, 土居 悟<sup>3)</sup>,  
岡田 賢司<sup>4)</sup>, 樋口 一恵<sup>5)</sup>, 原田 登之<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 国立病院機構南京都病院小児科, <sup>2)</sup> 東京都立清瀬小児病院呼吸器科

<sup>3)</sup> 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科

<sup>4)</sup> 国立病院機構福岡病院小児科

<sup>5)</sup> 結核予防会結核研究所抗酸菌レファランスセンター免疫検査科

要旨：新たに導入された結核感染体外診断法「クオンティフェロン®TB-2G」(QFT)の小児例における有用性を検討した報告例は少ない。今回、我々は4医療施設で経験した小児活動性結核症例38例(うち菌陽性例17例)を対象に本検査を実施し、小児結核症例におけるQFTの反応性について検討した。治療開始前にQFTを実施した35例中29例(82.9%)、菌陽性例に限ると15例中14例(93.3%)が陽性を示した。乳児早期発症例を含む初期変化群症例においても陽性率は高く、菌陰性例の多い小児活動性結核症例の補助的診断方法として非常に有用であることが示唆された。一方でQFT陽性を呈さなかった菌陰性例も見られたことから、QFTのみではなく、良質な検体による細菌学的検査、慎重な画像的検索、さらに問診やツ反結果を併せた総合的な評価に基づく診断が重要であると考えられる。

### Clinical analysis on the response of QuantiFERON TB-2G among children with active tuberculosis disease

Osamu Tokunaga<sup>1)</sup>, Yuki Murata<sup>1)</sup>, Shizuka Hamatani<sup>1)</sup>, Takeshi Miyanomae<sup>1)</sup>, Mayumi Suenaga<sup>2)</sup>,  
Tomoo Miyagawa<sup>2)</sup>, Tomoki Nisikido<sup>3)</sup>, Korenori Yoshida<sup>3)</sup>, Makoto Kameda<sup>3)</sup>,  
Isamu Takamatsu<sup>3)</sup>, Satoru Doi<sup>3)</sup>, Kenji Okada<sup>4)</sup>, Kazue Higuchi<sup>5)</sup>, Nobuyuki Harada<sup>5)</sup>

Department of Pediatrics, National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital

Summary: There are still few studies that evaluated QuantiFERON TB-2G (QFT) response in children with tuberculosis (TB). We evaluated the performance of this assay in 38 children with active TB disease (including 17 children with bacteriologically confirmed TB disease) treated in 4 hospitals. Before starting anti-TB chemotherapy, 29 (82.9%) of 35 children with active TB disease were positive in the QFT test, suggesting that this assay might be very useful for diagnosing active TB disease also in children. However, negative results were found in 2 cases with smear-positive pulmonary TB. In these two cases, as negative QFT results and lower responses to non-specific mitogen, PHA, were observed, cellular immunity was suggested to be lowered. Thus, in the cases with lowered cellular immunity, negative QFT results should not be used to exclude active TB disease.

Key Words: クオンティフェロン®TB-2G (QFT), 小児, 活動性結核

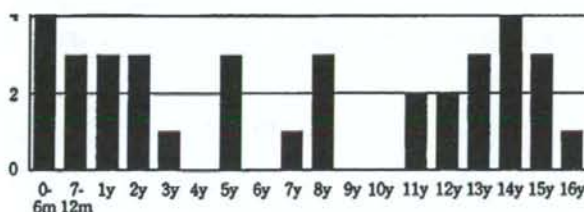


図1 対象症例年齢分布

表1 検討対象症例の内訳とその病型

	初期変化群	肺結核	結核性胸膜炎	肺外結核	先天性結核	
菌陽性例	3	12 (1')	1	1 (1')		17
臨床診断例	10	6 (1')				16
疑い例	3	1			1	5
	16	19	1	1	1	38

(1') は治療中途に初めて QFT を測定した症例: 3 例

した。即ち①菌陽性例 (17 例): 結核発症が示唆される画像所見に加え、喀痰・胃液・その他の検体の塗抹検鏡・培養あるいは PCR 検査陽性により診断された例, ②臨床診断例 (16 例): 各種菌検査陰性も結核発症が強く示唆される画像所見の他、感染源との接触歴やツ反結果、抗結核剤治療への反応などより総合的に診断された例, ③疑い例 (5 例): 結核患者との接触歴やコッホ現象を認め、かつ結核発症の可能性も否定できない画像所見を認めるため、結核発症が否定できず治療を開始した例 (各種菌検査陰性)。尚、結核発症が示唆される胸部画像所見とは、初期変化群病変を示唆する肺野の結節影・浸潤影や肺門部・縦隔リンパ節の腫大、粟粒結核症を示唆する両側肺野にびまん性に分布する粟粒影や小粒状影、二次型結核症を示唆する結節影や空洞・浸潤影などである。

各症例群の病型内訳を表 1 に示す。肺結核症例の中には胸部単純写真では有意な所見は認めないが、CT にて経気道性散布病巣や小結節影などを認めた 4 症例を含む。

#### 検査方法

対象症例 38 例中 35 例で治療開始時に QFT を実施、残り 3 例では治療継続途中、あるいは治療終了時に初めて QFT を実施した。また、12 例では治療開始時から繰り返し検査を実施し、治療継続に伴う QFT 反応性の時間的消長を検討した。

検査方法及び判定方法は日本結核病学会予防

委員会による“クオンティフェロン®TB-2G の使用指針”に準拠して行った。尚、一部の乳幼児例では原田の検体量に関する検討結果<sup>16)</sup>に基づいて 1 ウェルあたりの血液量を 1 ml から 0.5 ml に減らして抗原添加、培養を行った。ステージ 1、即ち全血への特異抗原及びコントロールの添加培養、その上清回収を府立呼吸器・アレルギー医療センター、東京都病院症例は自施設にて、清瀬小児病院、福岡病院症例は結核研究所抗酸菌レファレンスセンターにて実施した。ステージ 2、即ち ELISA 法による IFN- $\gamma$  定量は結核研究所抗酸菌レファレンスセンターにて実施した。

#### 結果

(1) 対象症例における QFT 陽性例の頻度 (表 2) 治療開始前に初回の QFT を実施した 35 例のうち、QFT 陽性が 29 例 (82.9%)、陰性が 5 例 (14.3%)、判定保留が 1 例 (2.9%) であった。このうち、菌陽性例 15 例に限ると 14 例 (93.3%) が QFT 陽性であった。尚、QFT 陽性 29 例のうち、ツ反陰性 (発赤径 10 mm 未満) は 1 例のみであった。

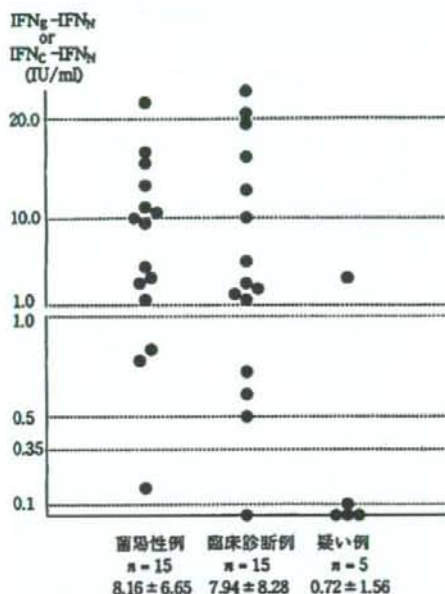
(2) 各症例群における QFT 反応性 (図 2)

菌陽性例、臨床診断例、疑い例の 3 症例群について、その QFT 反応性 (ESAT-6, CFP-10 の 2 種の抗原刺激のうち、より優位な反応を示した値を採用) を比較検討した。菌陽性例及び臨床診断例は、ほぼ同等の QFT 反応性を示して

表2 対象症例におけるQFT陽性例の頻度

	陽性	判定保留	陰性	判定不可	
全症例	29/35 (82.9%)	1/35 (2.9%)	5/35 (14.3%)	0/35 (0.0%)	35例
①菌陽性例	14/15 (93.3%)	1/15 (6.7%)	0/15 (0.0%)	0/15 (0.0%)	15例
②臨床診断例	14/15	0/15	1/15	0/15	15例
③疑い例	1/5	0/5	4/5	0/5	5例

(IFN<sub>E</sub>-IFN<sub>N</sub>) 或いは (IFN<sub>C</sub>-IFN<sub>N</sub>) が 0.35 IU/ml 以上の場合を“陽性”, 0.1 IU/ml 以上 0.35 IU/ml 未満の場合を“判定保留”, 0.1 IU/ml 未満の場合を“陰性”と判定。但し (IFN<sub>E</sub>-IFN<sub>N</sub>) 及び (IFN<sub>C</sub>-IFN<sub>N</sub>) が共に 0.35 IU/ml 未満であっても (IFN<sub>M</sub>-IFN<sub>N</sub>) の値が 0.5 IU/ml 未満の場合は“判定不可”とする。  
(IFN<sub>E</sub>, IFN<sub>C</sub>, IFN<sub>M</sub>, IFN<sub>N</sub> はそれぞれ ESAT-6, CFP-10, Mitogen, 生理食塩水刺激により得られた IFN- $\gamma$  値 IU/ml)



“菌陽性例”, “臨床診断例”, “疑い例” 3症例群について, そのQFT反応性 (2種の結核菌特異抗原刺激のうちより優位な反応) を比較検討した。“菌陽性例”と“臨床診断例”はほぼ同等のQFT反応性を示した。

図2 各群におけるQFT反応性の比較

おり, 両群間に有意な差異は認めなかった。

### (3) 乳児例におけるQFT反応性 (図3)

検討対象例には生後1カ月, 3カ月, 4カ月の乳児例 (全て初期変化群症例) も含まれた。これらの症例においても年長児の症例と同様に

Mitogen (PHA) 及び結核菌特異抗原刺激に対して良好な IFN- $\gamma$  産生応答を示しており, 乳児早期発症例においても本検査の感度が良好であることが示された。

### (4) QFT陽性を呈さなかった菌陽性症例 (図4)

菌陽性肺結核例全 17 例 (治療途中で初めて検査を実施した 2 例を含む) のうち QFT 陽性を呈さなかった症例は 2 例であった (陰性 1 例, 判定保留 1 例)。共に広汎な経気道性散佈病巣を認め, 診断時にはツ反はアネルギーを呈していた。Mitogen 刺激に対する IFN- $\gamma$  産生応答も低く, 重症結核罹患に伴う細胞性免疫能減弱を反映しているものと考えた。

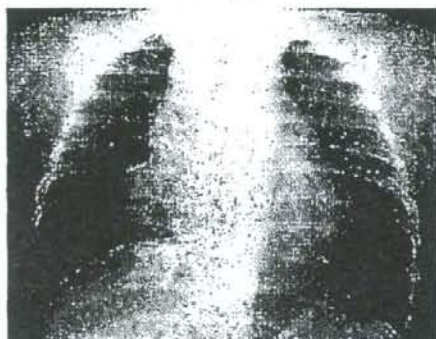
### (5) 病型と QFT 反応性 (図5)

乳幼児に多い初期変化群症例 (13 例; うち菌陽性 3 例) 及び主に小・中学生に発症した肺結核 II 型, III 型症例 (13 例; うち菌陽性 10 例) の QFT 反応性 (ESAT-6, CFP-10 の 2 種の抗原刺激のうち, より優位な反応を示した値を採用) を比較検討した。両群の QFT 反応性に有意差は認めず, 病変の拡がりも大きく菌陽性例の多い肺結核 II 型, III 型症例群の方でむしろ低い傾向が見られた。

### (6) 治療継続に伴う QFT 反応性の推移 (図6)

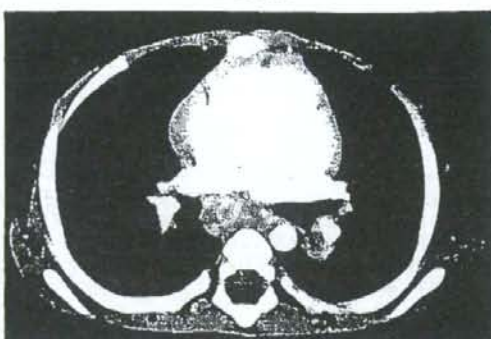
治療開始時より経時的に QFT を繰り返し実施した 12 例のうち, 治療開始時 QFT 陽性であった 10 例の治療継続に伴う QFT 反応性の推移を図 6 に示す。全ての症例で治療継続, 菌検査や

3か月男児



IFN<sub>E</sub>-IFN<sub>N</sub> 10.31 IU/ml  
IFN<sub>C</sub>-IFN<sub>N</sub> -0.02 IU/ml  
IFN<sub>M</sub>-IFN<sub>N</sub> 13.40 IU/ml

4か月男児



IFN<sub>E</sub>-IFN<sub>N</sub> 15.79 IU/ml  
IFN<sub>C</sub>-IFN<sub>N</sub> 0.02 IU/ml  
IFN<sub>M</sub>-IFN<sub>N</sub> 12.62 IU/ml

活動性結核病巣を認めた乳児早期例においても、結核菌特異抗原やMitogen刺激により年長児発症例と同様に良好なIFN- $\gamma$ 産生応答を示した。(IFN<sub>E</sub>, IFN<sub>C</sub>, IFN<sub>M</sub>, IFN<sub>N</sub>はそれぞれESAT-6, CFP-10, Mitogen, 生理食塩水刺激により得られたIFN- $\gamma$ 値IU/ml)

図3 乳児早期結核症例におけるQFT反応性

画像所見の改善に伴ってQFT反応性の減弱を認めている。しかし、治療終了時まで反応性の推移を追跡した6例のうち、治療終了時にQFT陰性であったのは1例のみであり、3例が陽性、2例が判定保留であった。

#### 考 察

小児結核症例では成人結核症例と異なり塗抹検鏡、培養、PCR検査などにより菌が証明される例は約30%と少なく<sup>17)</sup>、その診断は感染源との接触歴やBCG接種歴などに関する問診、ツ反結果、胸部画像所見を組み合わせた総合的評価によりなされてきた。

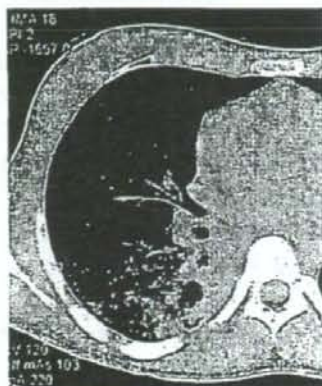
しかし、乳児期のBCG接種を勧奨している我が国ではツ反による結核感染陽性的中率は低く、また胸部画像所見にも診断特異性に乏しい所見(例えば、乳幼児の背側下肺野に認める浸潤影)も多く、その診断に苦慮するケースも多い。感染源との接触歴を重視し過剰な治療適応

判断(over-diagnosis & over-treatment)がなされるケースもある。このため、既往のBCG接種の影響を受けないとされるQFTを小児結核診療に導入することにより感染診断精度が向上することが期待されている。

しかし一方で、乳幼児では種々の抗原刺激に対するIFN- $\gamma$ 産生応答が低い<sup>18)</sup>、小児では体内の菌量が少ない一次結核症が多く、成人型結核症例に比して結核免疫応答が弱いことが予想される、などの点から小児におけるQFT反応性が成人例に比して低い可能性も懸念されていた。

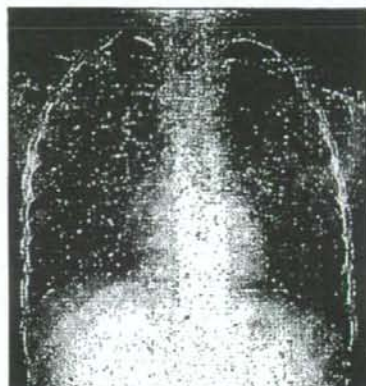
これまで小児結核症例における本検査の有用性を検討した報告例は乏しく<sup>8-12)</sup>、またその多くは潜在性感染例を交えた報告<sup>9,10)</sup>や対象症例数が少ない報告<sup>8,11)</sup>であった。今回、我々は小児結核症例を多く診療する4施設で経験した小児活動性結核症例38例を集積し、これまでの報告例を凌ぐ多数の小児症例を対象としてQFT

14歳女児症例・喀痰塗抹 (1+)



IFN<sub>E</sub>-IFN<sub>N</sub> 0.17 IU/ml  
 IFN<sub>C</sub>-IFN<sub>N</sub> 0.19 IU/ml  
 IFN<sub>M</sub>-IFN<sub>N</sub> 1.17 IU/ml  
 (治療開始前)

7歳女児症例・喀痰塗抹 (2+)



IFN<sub>E</sub>-IFN<sub>N</sub> 0.03 IU/ml  
 IFN<sub>C</sub>-IFN<sub>N</sub> 0.00 IU/ml  
 IFN<sub>M</sub>-IFN<sub>N</sub> 2.73 IU/ml  
 (治療開始7ヵ月後)

喀痰塗抹陽性症例2例がQFT陰性または判定保留であった。共に診断時にはツ反アレルギーを呈し、画像上広汎な経気道性散布病巣を認めた。Mitogen刺激に対するIFN- $\gamma$ 産生応答も比較的弱く、重症結核に伴う細胞性免疫能減弱を反映しているものと考えた。(IFN<sub>E</sub>, IFN<sub>C</sub>, IFN<sub>M</sub>, IFN<sub>N</sub>はそれぞれESAT-6, CFP-10, Mitogen, 生理食塩水刺激により得られたIFN- $\gamma$ 値IU/ml)

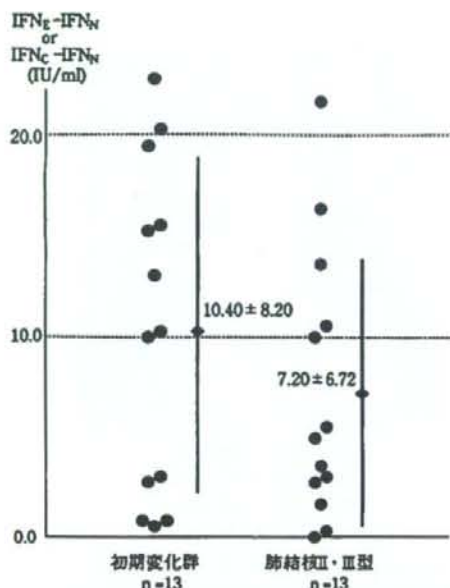
図4 QFTが陰性または判定保留であった菌陽性小児結核症例

の反応性を検討した。

その結果、治療開始前にQFTを実施した35例のうち29例(82.9%)が、さらに菌陽性例15例に限ると14例(93.3%)がQFT陽性であり、これまでの成人発症例に関する報告例と同様に小児においても高い感度を有することが明らかとなった。特に乳幼児に多く、菌陰性例も多い初期変異群症例における本検査の感度不良が懸念されたが、今回の検討では年長児の肺結核II型、III型症例と同等以上のQFT反応性を示しており、菌陰性例・臨床診断例を併せた初期変異群症例13例全例がQFT陽性であった。生後6ヵ月未満の乳児発症例3例(全例が初期変異群症例)も年長児例と同様に結核菌特異抗原及びMitogen刺激に対して良好なIFN- $\gamma$ 産生応答を示した。これらより菌陰性例の多い小児活動性結核症例においても高い検査感度が確認さ

れ、小児例においても発症例の補助的診断方法として非常に有用であることが示唆された。

一方で、喀痰塗抹陽性でありながらQFTが陽性を示さなかった例も2例見られた。この2例は共に胸部画像上広汎な経気道性散布性病巣を呈し、診断時にツ反はアレルギーを呈していた。Mitogen刺激に対するIFN- $\gamma$ 産生応答も1~3 IU/mlと低く、重症結核罹患に伴う細胞性免疫能の減弱を反映している可能性が考慮された。尚、治療開始7ヵ月後の初回測定時QFTが陰性であった多量排菌を伴う重症肺結核例ではその後も繰り返しQFTを測定し抗原刺激に対する反応の推移を追った。治療開始9ヵ月後よりMitogen刺激に対して、さらに2年以上を経過した後よりESAT-6刺激に対するIFN- $\gamma$ 産生応答の上昇(QFT陽性化)が確認され<sup>19)</sup>、病状軽快に伴う細胞性免疫能の回復を反映した



初期変化群及び肺結核Ⅱ・Ⅲ型症例(共に菌陽性例・臨床診断例)のQFT反応性(2種の結核菌特異抗原刺激のうちより優位な反応)について比較検討した。両群のQFT反応性に有意差は認めなかったが、肺結核Ⅱ・Ⅲ型の方が反応性が乏しい傾向が見られた。

図5 病型とQFT反応性との相関に関する検討

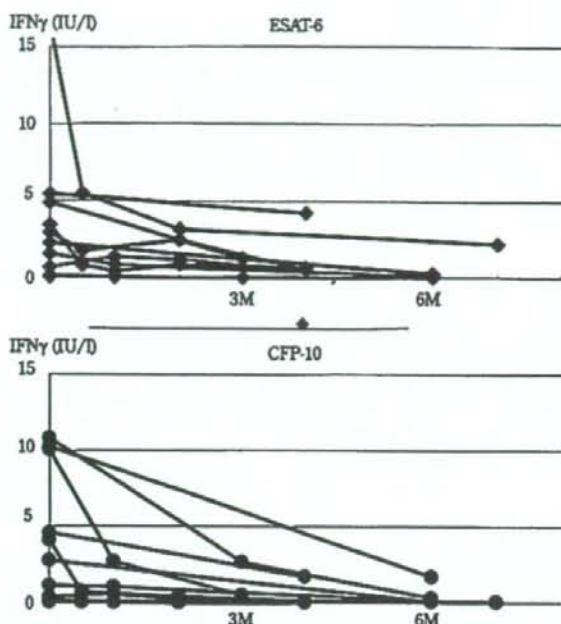
ものと推察した。Dewanらはサンフランシスコ公衆衛生局に登録された菌陽性肺結核症例37例のうち13例(35%)がQFT陰性であったことを報告しており、QFT陰性が活動性結核否定の根拠とはならないことを含め、本検査の限界を強調している<sup>20)</sup>。また、これまでの接触者健診例に対する種々の報告例にもある通り、QFT陽性例をその反応性(IFN $\gamma$ 産生量の多寡)によって活動性症例と潜在性症例とに区別することは不可能とされている<sup>14)</sup>。即ち、結核既感染率の低い小児においてもQFT結果のみによって結核発症の有無を診断することはできず、良質な検体による細菌学的検査、小児結核の進展様式を理解した必要十分な画像的検索、さらに

問診やツ反結果を総合的に吟味した上で診断することが重要である。

今回の検討では、治療継続に伴うQFT反応性の推移についても併せて検討した。治療開始時より経時的にQFTを検討した10例では全例で治療継続、菌検査及び画像所見の改善と共にその反応性が低下する傾向を認めた。しかし、治療終了時まで反応性の推移を追跡した6例のうち、治療終了時にQFTが陰性化した症例は1例のみであった。治療継続に伴うQFTを含むIGRAsの反応性変化、或いは治療効果判定指標としての本検査利用の有用性についてもこれまでいくつかの検討例が報告されている。治療継続に伴って順調に反応性が低下するとした報告例も見られる<sup>21,22)</sup>がその傾向が一定しないとするもの<sup>23,24)</sup>も多い。今後、さらに治療終了後の経過追跡例を含む検討対象症例を蓄積し、治療有効例や耐性菌感染に伴う治療無効例、或いは再発例におけるQFTの推移について検討することも重要であろう。

尚、今回の報告では小児活動性結核症例のみを対象として本検査の有用性を検討したが、小児潜在性結核症例(=結核菌に感染したものの発症を示唆する画像所見を有しない症例)診断におけるQFTの感度については特に乳幼児例を中心に感度不良である、とする報告<sup>9,10)</sup>が散見される。今後は小児を対象とする接触者健診例についても多施設で症例を集積し、前方視的な検討の継続により潜在性結核症例診断におけるQFTの感度や限界を明らかにすることが必要であろう。さらに小児結核感染診断における高感度の必要性を考慮すると、QFTより感度が高いと報告されているもう一つのIGRAsであるT-SPOT<sup>®</sup>TB(分離単核球を検体とするEnzyme-linked immunospot assay)の有用性に関する検討も望まれる。





治療開始時より繰り返しQFTを実施したQFT陽性症例10例では治療継続に伴ってQFT反応性の減弱を認めた。

図6 治療継続に伴うQFT反応性の推移

## 結 語

4医療施設で経験した小児活動性結核症例38例(うち菌陽性例17例)を対象にQFTを実施し、小児結核症例における本検査の反応性について検討した。治療開始前にQFTを実施した35例中29例(82.9%)、菌陽性例に限ると15例中14例(93.3%)がQFT陽性であった。乳児早期発症例を含む初期変化群症例においても陽性率は高く、菌陰性例の多い小児活動性結核症例の補助的診断方法として非常に有用であることが示唆された。一方でQFT陽性を呈さなかった菌陽性例も2例見られた。QFT陽性は結核の診断をより確実にするが、QFT陰性は必ずしも結核感染を否定するのではなく、患者の細胞性免疫能低下を反映して陰性を呈するケースも

考慮される。ツベルクリン反応が陰性、mitogenであるPHA刺激によるIFN $\gamma$ 産生量も低値である場合には、細胞性免疫能の低下を反映してQFTが陰性を示している可能性が強く、QFT陰性結果のみから早計に結核感染を否定することなく、良質な検体による細菌学的検査、慎重な画像的検索、さらに問診やツ反結果を併せた総合的な評価に基づく診断が重要である。

本研究は平成19年度厚生労働科学新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」(主任研究者:財団法人結核予防会結核研究所副所長加藤誠也)の分担研究「小児結核の予防策及び診療システムの確立」(分担研究者:地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科部長高松勇)の研究助成を受けて実施したものです。

### 謝辞

本研究に対し、多くの貴重なご意見を賜りました国立感染症研究所ハンセン病研究センターセンター長・結核予防会結核研究所名誉所長森亨先生に深謝申し上げます。

### 文 献

- 1) 原田登之: 全血インターフェロン $\gamma$ アッセイによる結核感染診断技術の特性, 結核, 81: 681-686, 2006.
- 2) Mori, T., Sakatani, M., Yamagishi F., et al: Specific detection of tuberculosis infection an interferon- $\gamma$ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 170: 59-64, 2004.
- 3) Kang, Y.A., Lee, H.W., Yoon, H.I., et al: Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon $\gamma$  assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA.* 293: 2756-2761, 2005.
- 4) Ferrara, G., Losi, M., Meacci, M., et al: Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon- $\gamma$  assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 172: 631-635, 2005
- 5) 原田登之, 森 亨, 穴戸真司, 他: 集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON TB-2G の有効性の検討, 結核, 79: 637-643, 2004.
- 6) 日本結核病学会予防委員会: クオンティフェロン $\gamma$  TB-2G の使用指針, 結核, 81: 393-397, 2006.
- 7) CDC.: Guidelines for using the QuantiFERON N $\gamma$ -TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR.* 54: 49-55, 2005.
- 8) 森 雅亮, 黒澤るみ子, 今川智之, 他: 小児結核における結核菌感染診断用インターフェロン $\gamma$ 測定試薬の有用性についての検討, 感染症誌, 79: 937-944, 2005.
- 9) Connell, T.G., Curtis, N., Ranganathan, S.C., et al: Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. *Thorax.* 61: 616-620, 2006.
- 10) Ferrara, G., Losi, M., D'Amico, R., et al: Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet.* 367: 1328-1334, 2006.
- 11) Connell, T., Bar-Zeev, N., Curtis, N.: Early detection of perinatal tuberculosis using a whole blood interferon- $\gamma$  release assay. *CID.* 42: e82-85, 2006.
- 12) Tsiouris, S. J., Austin, J., Toro, P., et al: Results of a tuberculosis-specific IFN- $\gamma$  assay in children at high risk for tuberculosis infection. *Int Tuberc Lung Dis.* 10: 939-941, 2006.
- 13) Detjen, A.K., Keil, T., Roll, S., et al: Interferon- $\gamma$  release assay improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *CID.* 45: 322-328, 2007.
- 14) Pai, M., Kalantri, S., Dheda, K.: New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis Part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 6: 413-422, 2006.
- 15) Menzies, D., Pai, M., Comstock, G., et al: Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 146: 340-354, 2007.
- 16) 原田登之: 小児におけるクオンティフェロン $\gamma$  TB-2G 検査の有用性の検討. 厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業 "結核菌に関する研究" 平成 18 年度総括・分担研究報告書, p 238-242, 2007.
- 17) 高松 勇: 医療機関を対象とした小児結核患者全国実態調査. 厚生労働科学研究研究費補助金新興・再興感染症研究事業 "小児結核の実態と臨床像に関する研究" 平成 15 ~ 17 年度総合分担研究報告書, p 7-33, 2006.
- 18) Smart, J.M., Kemp, A.S.: Ontogeny of T-helper 1 and T-helper 2 cytokine production in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 12: 181-187, 2001.
- 19) 徳永 修, 濱谷 舟, 宮野前健, 他: 小児結核感染診断における QuantiFERON $\gamma$  TB-2G の有用性に関する検討, 日小児誌, 18: 127-136, 2007.
- 20) Dewan, P.K., Grinsdale, J., Kawamura, L.M.: Low

- sensitivity of a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay for detection of active tuberculosis. *CID*. 44: 69-73, 2007.
- 21) Carrara, S., Vincenti, D., Petrosillo, N., et al: Use of a T cell based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy. *CID*. 38: 754-756, 2004.
- 22) Ewer, K., Millington, K.A., Deeks, J.J., et al: Dynamic antigen-specific T-cell response after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 174: 831-839, 2006.
- 23) Nicol, M.P., Pienaar, K., Wood, K., et al: Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigen target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy. *CID*. 40: 1301-1308, 2005.
- 24) Pai, M., Joshi, R., Bandyopadhyay, M., et al: Sensitivity of a whole-blood interferon-gamma assay among patients with pulmonary tuberculosis and variations in T-cell responses during anti-tuberculosis treatment. *Infection*. 35: 98-103, 2007.

原著

## 大阪における小児結核症例検討会 4年間の試み

永井 仁美<sup>1)</sup>, 下内 昭<sup>2)</sup>, 高松 勇<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 大阪府茨木保健所

<sup>2)</sup> 大阪市保健所

<sup>3)</sup> 大阪府立病院機構呼吸器・アレルギー医療センター

要旨：小児結核患者数が減少しており，小児結核対策は集団的・一律的対策よりも個別的・重点的対策に比重を移していくべきである。そこで，大阪地区では「医療機関・保健所の合同症例検討会」を2003年度より連続4年間実施している。その年度に登録された小児結核患者症例を，医療機関と保健所が一堂に会して検討することにより，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，また共同していく基盤を確立し，実際に小児結核患者の治療支援や発生于防に活かしてきた。4年間で参加者の人数は増加傾向にあり，医師・保健師・看護師のみならず多職種の見られしてきた。全国的に見ると，小児結核患者の発生は，都市部に多く見られており，この検討会方式の対策は，今後全国の都市部における結核対策への拡大が可能であり今後の行政施策に大きく貢献できる可能性がある。

### Clinical conference on pediatric tuberculosis in Osaka

Hitomi Nagai<sup>1)</sup>, Akira Shimouchi<sup>2)</sup>, Isamu Takamatsu<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Osaka Prefectural Ibaraki Public Health Center

<sup>2)</sup> Osaka City Public Health Center

<sup>3)</sup> Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases

Summary: Pediatric tuberculosis (TB) measures should change their emphasis from group and uniform measures to individual and specific measures because the number of patients with pediatric TB is decreasing. Following the change in TB measures, the "Clinical conference on pediatric TB in medical institutions and public health centers" has been held each year since 2003 in Osaka. During the conference, doctors, nurses and public officials from medical institutions and public health centers discuss individual patients with pediatric TB to achieve common understanding about TB prevention, treatment support and patient background. Discussion during the conference has been utilized to establish treatment support and preventative measures. The number of delegates at the conference has been increasing, and participants other than doctors, nurses and public officials have recently attended. TB measures such as this conference may be preferable to develop TB measures in Japan because many cases of pediatric TB are seen in Japanese cities.

Key Words : 小児結核, 結核対策, 合同症例検討会, 治療支援