

濱田泰伸、阿部聖裕、山本昭彦、片山均、平山猛、相原泰、久保克仁、中西徳彦、上田暢男、西村一孝
新薬と臨床、J. New Rem. & Clin. Vol.58 No. 11, p55-62, 2009

2.国内学会総会

1、第49回日本呼吸器学会総会
(東京:平成21年6月12—14日)

①診断基準を満たさなかった非結核性抗酸菌検出例の検討

国立病院機構愛媛病院臨床研究部・呼吸器科:市木拓、渡邊彰、植田聖也、阿部聖裕、西村一孝

②当院で在宅酸素療法を行った患者の予後の検討

国立病院機構愛媛病院臨床研究部・呼吸器科:渡邊彰、植田聖也、市木拓、阿部聖裕、西村一孝

③COPD診療の現状と問題点—アンケート調査結果からの解析—
愛媛大学情報内科学1、愛媛COPDを考える会2、濱田泰伸12、相原泰2、阿部聖裕2、入船和典2、片山均2、塩出昌弘2、州脇俊充2、中西徳彦2、平山猛2、山本昭彦2、上田暢男2、西村一孝2

2、第84回日本結核病学会総会
(札幌:平成21年7月2・3日)

①抗酸菌検出症例における非結核性抗酸菌の絞める割合に関する検討

国立病院機構愛媛病院臨床研究部・呼吸器科:市木拓、渡邊彰、植田聖也、阿部聖裕、西村一孝

3、日本アレルギー学会総会(秋田:平成21年10月29日—31日)

①気管支喘息に対するICSと

LABAの併用からSFCへの切り替え効果について

市立宇和島病院1、愛媛喘息研究会2

渡森一光12、片山均12、濱田泰伸2、入船和典2、州脇俊充2、中西徳彦2、阿部聖裕2、城内謙治2、山本昭彦2

NHO愛媛病院 藤原愛、佐藤千賀、渡邊彰、植田聖也、市木拓、阿部聖裕、西村一孝

国内学会地方会

1、第44回日本呼吸器学会地方会
(島根:平成21年7月17・18日)

外科的治療を行った肺MAC症の1例

NHO愛媛病院 呼吸器科・臨床研究部 阿部聖裕、藤原愛、渡邊彰、植田聖也、佐藤千賀、市木拓、西村一孝

回生病院外科 中村憲二

2、第3回日本結核病学会中国四国支部研究会(岡山:平成21年9月19日)

シンポジウム「感染症法に変わって結核は遠くなっていないか」

座長:有田健一
(広島赤十字・原爆病院呼吸器科)

演者:原田智也(松江赤十字病院呼吸器科)、石丸敏之(下関市立中央病院呼吸器科)、杉村悟(岡山共立病院内科)

コメンテーター:村上功(東広島医療センター呼吸器科)、阿部聖裕(国立病院機構愛媛病院内科)、畠山暢生(国立病院機構高知病院内科)

3、第60回日本結核病学会中国四国

地方会（山口：平成 22 年 2 月 6 日）
死亡退院した肺結核症例の臨床
的検討

NHO 愛媛病院 藤原愛、佐藤
千賀、渡邊彰、植田聖也、市木拓、
阿部聖裕、西村一孝

書籍

① 外来診療ハンディガイド(泉孝英
編集)：呼吸器疾患「肺結核」阿部
聖裕、西村一孝、日経メディカル
開発出版、2009 年 9 月

② ガイドライン 2009 外来診療
(泉孝英 編集) 「肺結核」阿
部聖裕、西村一孝

日経メディカル社

③ まんがで読み解く呼吸器症例
100 (河野修興 監修)：「運動負荷
試験」、「6 分間歩行試験」

阿部聖裕、2009 年 11 月、メデ
ィカルレビュー社

当院における薬剤耐性肺結核患者の臨床的検討

研究協力者 村上 一生（独立行政法人国立病院機構山口宇部医療センター）

研究要旨

【目的】当院における薬剤耐性頻度を調査し、薬剤耐性を有する肺結核患者の治療経過を調べることを目的とした。【方法】2007年7月1日から2009年6月30日に、当院において肺結核と診断された314名に対して薬剤耐性の頻度を調査し、薬剤耐性肺結核患者の臨床経過を調査した。【結果】MGIT ASTと小川標準法での結果は全例一致していた。薬剤耐性頻度についてはINH耐性11名（3.5%）、RFP耐性0名（0%）、EB耐性0名（0%）、SM耐性13名（4.1%）、INH・SM両方に耐性6名（1.9%）、多剤耐性1名（0.3%）であった。薬剤耐性患者は、多剤耐性患者以外は全例治療完了されていた。

【考察】全国規模の統計と比較して当院での薬剤耐性の頻度は少なかった。多剤耐性患者以外は良好な経過を辿っており、DOTSを推進し新たな多剤耐性患者を出さないことが重要と思われた。

A. 研究目的

薬剤耐性が認められる場合、何らかの理由で多剤耐性化すれば、治療に困難をきたすことになる。そこで、当院における薬剤耐性頻度を調査比較し、薬剤耐性肺結核患者の臨床経過を調べることを目的とした。

B. 研究方法

2007年7月1日から2009年6月30日に、当院において肺結核と診断された患者に対して薬剤感受性検査（バクテック MGIT960 結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ（MGIT AST）および1%小川培地を用いた比率法）を実施し、薬剤耐性の頻度を調査し、薬剤耐性を有する肺結核患者の臨床的経過についてカルテを元に後ろ向きに調査した。

（倫理面への配慮）

個人が特定できる結果は報告していない。通常の治療を行った患者に対して、後ろ向きに検討しているため、その他に倫理面で問題となることは

無いと判断した。

C. 研究結果

患者総数は314名、平均年齢は73.9歳、男性192名、女性122名であった。何らかの薬剤耐性を持つ患者総数は17名（平均年齢は65.3歳、男性11名、女性6名）であり、INH耐性は11名（3.5%）、RFP耐性は0名（0%）、EB耐性は0名（0%）、SM耐性は13名（4.1%）、INH・SM両方に耐性は6名（1.9%）、多剤耐性は1名（0.3%）であった。合併症は、糖尿病が5名と多く、循環器疾患3名、悪性新生物2名、脳梗塞後遺症1名、COPD1名であった。胸部レントゲン写真において、空洞を有する患者は5名、空洞を認めない患者は12名であった。陰影の広がりについては、学会分類で、1が6名、2が5名、3が6名であった。初診時塗抹検査は、1+が10名、2+が4名、3+が3名であった。塗抹陰性までの日数は平均51.8日であった。入院日数

の平均は 95.1 日であった。副作用出現は肝機能障害 2 名、薬疹 1 名であった。薬剤変更については、SM のみ耐性では、初期治療において SM を用いていた患者がおらず変更は無かった。INH のみ耐性を認めた患者は 4 名で、内 3 名が TH に変更、1 名が LVFX に変更されており、投与期間は 6-9 ヶ月で治療完了となっていた。INH、SM の両方に耐性を認めていた患者は 6 名であった。内、INH を TH に変更した患者は 4 名で、残り 2 名が INH の代わりに LVFX に変更されており RFP、EB、(PZA) と共に投与され 6-9 ヶ月間治療完了されていた。いずれの症例も、平成 22 年 2 月末時点で再発は認めていない。

D. 考察

MGIT AST と小川標準法については、当院での結果はすべて一致していた。MGIT AST は小川標準法と比較し、早く結果が判明するという利点があり有用な検査法と思われる。しかし、MGIT AST による INH 耐性頻度は小川標準法と比べ有意に高くなるとの報告もあり注意を要する。今回の臨床的検討では、MGIT AST を用いたため不利益をもたらされた症例は認めなかった。今後症例数を積み重ねていく予定である。

結核療法研究会による結核薬剤感受性調査(2002 年)で耐性菌の頻度は、初回治療(2705 例)では、INH (0.2) 2.8%、INH (1.0) 2.0%、RFP 1.0%、SM 7.0%、EB 1.2%、何らかの耐性 8.2%、多剤耐性 0.7%で、一方、既治療(371 例)では、INH (0.2) 18.9%、INH (1.0) 12.7%、RFP 11.0%、SM 14.4%、EB 10.1%、何らかの耐性 2.8%、多剤耐性 9.8%であるとされ

る。当院に入院加療した肺結核患者における薬剤感受性検査の結果は、INH 耐性は 3.5%、RFP 耐性は 0%、EB 耐性は 0%、SM 耐性は 4.1%、多剤耐性は 0.3%であった。未治療例と既治療例を分けていないが、それでも、全国調査と比べ薬剤耐性頻度は多くは無い結果であった。当院での症例数は少ないので、はっきりしたことは言えない。山口県では結核患者の高齢化が進んでおり、結核患者自体も減少しているが、今後、山口県における薬剤耐性率は減少していくのか注意深く追跡していく必要がある。

多剤耐性患者 1 名のみが死亡の転帰であったが、当該患者は、末期の舌癌を発症しており、内服も困難な状態での入院で、舌癌が死因と思われる。それ以外の患者については薬剤感受性検査を参考に治療がなされており、全例治療失敗が無く完了しており、現在までのところ再発していない。多剤耐性結核でなければ、良好な経過が期待できると思われる。当院においても 2007 年より医師、看護師、保健所、行政が協力して DOTS を実施している。多剤耐性結核患者の治療は困難であり新たな多剤耐性患者を生まないためにも DOTS は重要であると考えられる。

E. 結論

当院における薬剤耐性頻度を調査した。薬剤耐性頻度は全国規模の統計と比較して多くは無かった。多剤耐性患者以外は全員治療完了しており、新たな多剤耐性患者を生まないためにも DOTS は重要であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表
無し。
2. 学会発表
無し。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
無し。
2. 実用新案登録
無し。
3. その他
無し。

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事)
研究分担報告書

結核菌検出・薬剤感受性検査の技術開発と評価

研究分担者

切替 照雄 独立行政法人国立国際医療研究センター 感染症制御研究部長

研究要旨

結核菌の薬剤感受性試験は数週間から数ヶ月間を要し、これに代わる迅速診断法の開発と臨床応用が急務となっている。開発研究においては、ラインプローブ法を用いたフルオロキノロン耐性結核の迅速診断法ならびにイソニアジド耐性結核の迅速診断法を開発した。また、臨床応用のために、これらラインプローブと昨年度までに開発したピラジナミド耐性検出用ラインプローブ、抗酸菌種同定および多剤耐性菌検出用ラインプローブの臨床評価試験を開始した。

A. 研究目的

結核症の治療において、薬剤感受性を同定することは重要である。しかし、薬剤感受性試験には数週間から数ヶ月間を要し、これに代わる迅速診断法の開発と臨床応用が急務になっている。

本研究の目的は、薬剤耐性結核菌迅速検出ラインプローブ法の開発と評価試験の実施である。昨年度までにピラジナミド耐性検出用ラインプローブと抗酸菌種同定および多剤耐性菌検出用ラインプローブを開発しており、今年度はフルオロキノロン耐性検出用ラインプローブとイソニアジド耐性検出用ラインプローブを開発する。昨年度開発したラインプローブと合わせて臨床評価試験を開始する。

B. 研究方法

【B-1. フルオロキノロン耐性菌検出用ラインプローブの開発】

フルオロキノロン耐性は *gyrA* 遺伝子内のキノロン耐性決定領域 (Quinolone Resistance Determining Region: QRDR) への変異によって与えられる。最初に、変異があるとラインが消えたままになる S プローブを設計した。QRDR を二分割し、88-92 残基をカバーする S1 プローブと 92-97 残基をカバ

ーする S2 プローブを設計した。次に、変異の入りやすい 5 つの残基を標的にして、変異があるとラインが出現する R プローブを設計した。A90V 変異を検出する R1 プローブ、D94G 変異を検出する R2 プローブ、D94A 変異を検出する R3 プローブ、D94G-S95T 変異を検出する R4 プローブ、D94A-S95T 変異を検出する R5 プローブを設計した。各プローブをラインプローブとしてストリップ上に固定した。

【B-2. イソニアジド耐性菌検出用ラインプローブの開発】

イソニアジド耐性機構には不明な点が多く、従来の解析対象 (*katG* と *fabG1-inhA* オペロンのプロモーター領域) だけでは耐性検出率が低い。昨年度までに検出率を上げるための研究として、独自の解析領域を設定し、変異情報を蓄積してきた。最初に、蓄積した変異 (特に *katG* 変異) の解析を実施し、イソニアジド耐性を与えると考えられる変異を選別した。次に既知耐性変異、新規変異を検出できるプローブを設計し、ラインプローブとしてストリップ上に固定した。

【B-3. 臨床評価試験】

臨床検体 150 例、臨床分離株 600 株を対象にして、

臨床評価試験を開始した。

【B-4. 倫理面への配慮】

研究対象は、患者情報と完全に切り離された臨床分離株である。

C. 研究結果

【C-1. フルオロキノロン耐性菌検出用ラインプロブの開発】

キットを作製した (図 1)。1 枚のストリップ上でフルオロキノロン耐性遺伝子 *gyrA* の QRDR における変異を検出することができる。

【C-2. イソニアジド耐性菌検出用ラインプロブの開発】

キットを作製した (図 2)。2 枚のストリップ上でイソニアジド耐性に関わる主要変異を検出することができる。また、変異 KatG の酵素活性を測定したところ、イソニアジド酸化活性とイソニアジド耐性度 (中等度耐性もしくは高度耐性) を判別することができることを見出した (図 3)。

【C-3. 臨床評価試験】

平成 22 年 4 月 14 日現在、評価試験実施中である。

D. 考察

菌株の分離・培養を経た薬剤感受性試験は一般的で確立された方法である。しかし、結果が判明するまでに数週間から数ヶ月間を要し、治療の律速因子でもある。一方で、検体もしくは臨床分離株からゲノム DNA を抽出し、薬剤耐性遺伝子内もしくはその発現調節領域内の変異の有無によって薬剤耐性を判断することは、迅速で精度の高い方法である。しかし、この方法を実施するには、高価なシーケンサーと試薬、分子生物学的知識・技術が必要であり、検査室への導入が難しい。本研究では、これらの問題点を克服するために PCR による増幅とラインプロブ法を組み合わせ、より安価でより迅速な遺伝子診断法を開発した。昨年度までの開発研究で、ピラジナミド耐性検出用ラインプロブと抗酸菌種同定および多剤耐性菌検出用ラインプロブをキット化した。本年度はフルオロキノロン耐性菌検出用ラインプロブ及びイソニアジド耐性菌検出用ラインプロブを開発した。

イソニアジド耐性においては、昨年度までに蓄

積した変異情報を精査した。特に *katG* 変異の特徴付けを行った。イソニアジド耐性菌において見出された変異体を全てクローニングし、イソニアジドを活性化する酵素活性 (イソニアジド酸化活性) を測定した。酵素活性とイソニアジド耐性度に相関がみられた。この結果は、変異情報から耐性度を直接判別できる可能性を示唆するものであり、イソニアジド耐性結核、特に多剤耐性結核の治療において重要な情報を提供することができる。

開発した 4 種類のラインプロブの臨床評価試験を開始した。臨床検体 150 例、臨床分離株 600 株を対象にした臨床試験を実施中である。

E. 結論

フルオロキノロン耐性菌検出用ラインプロブ及びイソニアジド耐性菌検出用ラインプロブを開発した。ラインプロブ法は簡便・安価・迅速である。引き続き、変異情報の蓄積と解析を続け、精度向上を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ando H, Kondo Y, Suetake T, Toyota E, Kato S, Mori T, Kirikae T.

Identification of *katG* mutations associated with high-level isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.

Antimicrob Agents Chemother, 2010, in press

Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Sekiguchi JI, Kato S, Mori T, Kirikae T.

Pyrazinamide resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Japan.

Clin Microbiol Infect, 2009, in press

2. 学会発表

Ando H, Kato S, Mori T, Kirikae T.

Down-regulation of *katG* expression is associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.

第 83 回日本細菌学会総会, P2-054, 神奈川県横浜市, 2010 年 3 月.

安藤弘樹, 切替照雄.
耐性遺伝子診断の進歩.
第15回国際結核セミナー, シンポジウム, 東京都港区, 2010年3月4日.

安藤弘樹, 加藤誠也, 森亨, 切替照雄.
新規イソニアジド耐性遺伝子の同定と機能解析
ならびにラインプローブ法を用いた迅速遺伝子
診断法の開発.
第84回日本結核病学会総会, 北海道札幌市, 2009
年7月.

安藤弘樹, 近藤裕司, 加藤誠也, 森亨, 切替照雄.
イソニアジド耐性に関する新規遺伝子変異の
同定と機能解析.
第79回実験結核研究会, 北海道札幌市, 2009年7
月.

安藤弘樹, 末竹寿紀, 切替照雄.
結核菌における新規イソニアジド耐性遺伝子の
同定と機能解析ならびに迅速遺伝子診断法の開
発.
第82回日本細菌学会総会, 2009年3月.

G. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許出願

結核菌におけるイソニアジド感受性を検出する
ための方法および試験片 (*furA* 主体).

特許出願人: 国立国際医療センター総長, ニプ
ロ株式会社 佐野實.

発明者 : 切替照雄, 安藤弘樹, 末竹寿紀, 中
村友彦.

出願番号 : PCT/JP2009/062033.

出願日 : 2009年7月1日.

結核菌におけるイソニアジド感受性を検出する
ための方法および試験片 (*fabG1* 主体).

特許出願人: 国立国際医療センター総長,
ニプロ株式会社 佐野實.

発明者 : 切替照雄, 安藤弘樹, 末竹寿紀,
中村友彦.

出願番号 : PCT/JP2009/062033.

出願日 : 2009年7月1日.

結核菌の薬剤耐性を判定するための方法およ
び試験片.

特許出願人: 国立国際医療センター総長,
ニプロ株式会社 佐野實.

発明者 : 切替照雄, 安藤弘樹, 末竹寿紀,
近藤裕司.

出願番号 : 特願2009-241023.

出願日 : 2009年10月19日.

2. その他

【記事】

複数の薬剤ににくい結核 迅速判別キット
日本経済新聞, 2010年2月22日.

図 1: フルオロキノロン耐性菌検出用ラインプローブ。模式図と実際のストリップ。「▷」は、Sプローブの消失箇所もしくはRプローブの出現箇所を示す。

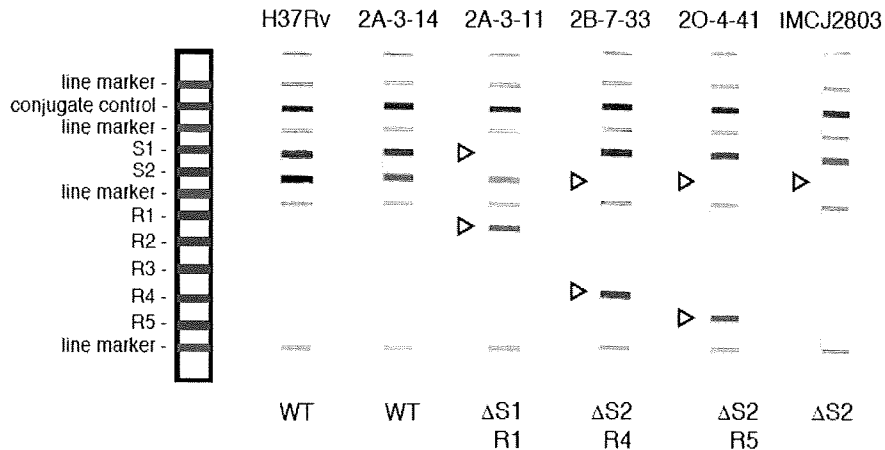


図 2: イソニアジド耐性菌検出用ラインプローブ。実際のストリップ。「▷」は、ライン消失箇所を示す。詳細は発表論文を参照のこと。

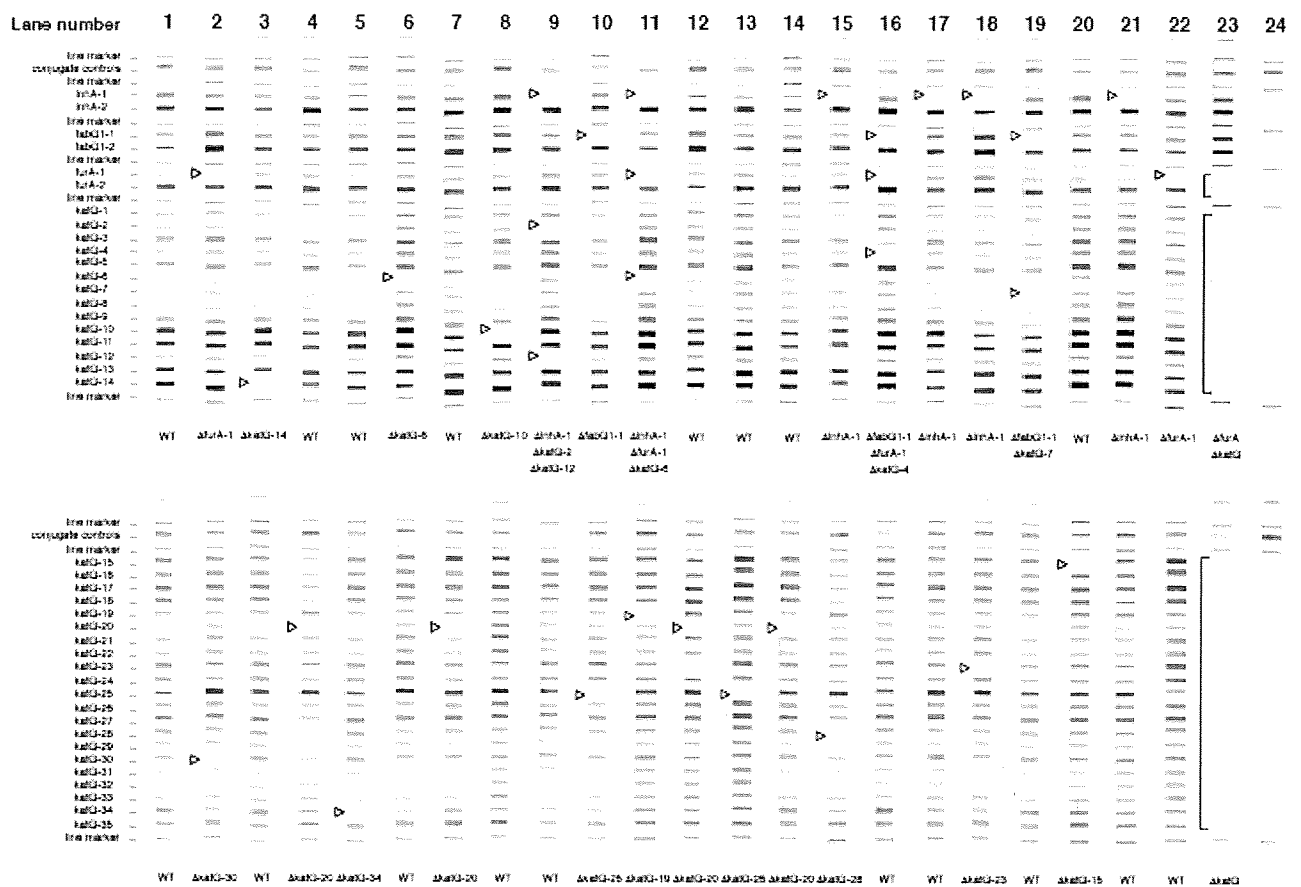


図 3 : 変異 KatG の酵素活性とイソニアジド耐性度の相関。詳細は発表論文を参照のこと。

Plasmid	An amino acid mutation(s)		INH oxidase activity		Peroxidase activity		Catalase activity		An additional mutation associated INH resistance	INH resistance ¹
	Not previously reported	Previously reported	$10^3 A_{500} \pm SD^*$	$10^3 A_{435} \pm SD^*$	$10^3 A_{435} \pm SD^*$	$10^3 A_{330} \pm SD^*$				
pTrcHis2-TOPO	-	-	4.84 \pm 0.17	6.89 \pm 0.70	0.00 \pm 0.24	-	-	-	-	
pkatG-wt	-	-	177.16 \pm 18.50	286.08 \pm 0.43	142.26 \pm 0.16	-	-	-	S	
pkatG-1	-	R463L	162.00 \pm 11.31	289.62 \pm 1.40	141.85 \pm 0.13	-	-	-	S	
pkatG-2	Q127E	R463L	60.18 \pm 0.95	256.07 \pm 7.80	143.21 \pm 0.35	$P_{\Delta katG}$	c-15t	-	0.2	
pkatG-3	P232S	R463L	54.47 \pm 0.36	62.25 \pm 0.05	76.63 \pm 0.52	-	-	-	0.2	
pkatG-4	N133T	-	40.67 \pm 6.31	36.00 \pm 0.26	100.61 \pm 5.55	-	-	-	0.2	
pkatG-5	S383P	R463L	38.49 \pm 0.04	42.24 \pm 3.64	107.65 \pm 4.13	$P_{\Delta katG}$	c-15t	-	0.2	
pkatG-6	KQT433-435QAD ¹	R463L	20.02 \pm 0.48	106.47 \pm 1.17	142.81 \pm 0.11	$P_{\Delta katG}$	c-15t	-	0.2	
pkatG-7	-	H97R, R463L	17.42 \pm 0.35	26.80 \pm 0.44	27.86 \pm 2.01	-	-	-	0.2	
pkatG-8	R489S	R463L	10.40 \pm 0.16	27.34 \pm 0.27	14.83 \pm 0.93	$P_{\Delta katG}$	c-15t	-	0.2	
pkatG-9	-	S315T	8.83 \pm 0.04	102.00 \pm 2.54	71.26 \pm 1.71	-	-	-	1.0	
pkatG-10	M420T	R463L	8.42 \pm 0.14	21.02 \pm 0.37	46.45 \pm 0.20	-	-	-	1.0	
pkatG-11	D387H	S315T	7.93 \pm 0.08	34.75 \pm 0.61	35.71 \pm 0.41	-	-	-	1.0	
pkatG-12	G123E	G299S, R463L	6.87 \pm 0.66	6.02 \pm 0.17	-0.70 \pm 1.42	$P_{\Delta katG}$	t-8c	-	1.0	
pkatG-13	-	D419H, R463L	6.30 \pm 0.52	7.67 \pm 0.01	4.49 \pm 0.39	-	-	-	1.0	
pkatG-14	M176T ¹	R463L	5.14 \pm 0.01	4.67 \pm 0.07	1.06 \pm 0.30	$P_{\Delta katG}$	c-15t	-	1.0	
pkatG-15	frameshift ¹	-	5.02 \pm 0.24	4.01 \pm 0.57	-1.75 \pm 1.16	-	-	-	1.0	
pkatG-16	-	S315T, R463L	3.83 \pm 0.18	84.41 \pm 0.17	117.07 \pm 7.56	-	-	-	1.0	
pkatG-17	frameshift ¹	-	3.30 \pm 0.69	4.59 \pm 0.09	2.07 \pm 1.51	-	-	-	1.0	
pkatG-18	R632C	R463L	3.26 \pm 0.13	1.56 \pm 0.08	-7.41 \pm 0.76	-	-	-	1.0	
pkatG-19	-	S315R	3.19 \pm 0.76	3.24 \pm 0.02	-2.36 \pm 0.71	-	-	-	1.0	
pkatG-20	$\Delta(191W-192E)^1$	R463L	2.78 \pm 0.09	2.09 \pm 0.04	2.61 \pm 1.86	-	-	-	1.0	
pkatG-21	D542H	R463L	1.63 \pm 0.49	0.52 \pm 0.17	-7.00 \pm 0.69	-	-	-	1.0	

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」

「小児結核対策・医療の評価」

研究分担者

徳永 修 国立病院機構南京都病院 小児科医長

研究要旨

① 小児を対象とした結核感染診断における 2 種の IFN γ release assay の比較検討：

小児を対象としてより鋭敏な結核感染診断法を導入することを目的に、結核感染が疑われる小児を対象に 2 種の Interferon-gamma release assay (QFT-2G 及び T-SPOT TB) を同時に実施しそれぞれの反応態度を比較検討した (家族健診例 57 例、非濃厚接触例 34 例、活動性結核症例 9 例、コッホ現象疑い例 4 例；全 104 症例 200 検体)。0 歳児症例群で 2 種の IGRA 検査結果が一致した例は 50% 未満であり、3 歳以上の症例群 (3~6 歳群、7~12 歳群、13 歳以上群) での一致率 (85~90%) に比して有意に低かった。低年齢小児において IGRA 検査結果が不一致であった症例はその多くが QFT 判定不可/T-SPOT TB 陰性例、或いは QFT 陰性/T-SPOT TB 陽性例であった。また、同居家族内に喀痰塗抹陽性感染源が発生し感染成立の可能性が強く疑われた検診例 (32 例) では QFT-2G が 0~2 歳群に陽性例を認めなかったのに対し、T-SPOT TB は 0~2 歳群においても約 40% の症例が陽性を呈し、それ以上の年齢群 (3~6 歳、7 歳以上の 2 群) とほぼ同等の陽性率 (過去の疫学調査に基づいて推計された家族内に塗抹陽性患者が発生した場合の推定感染率とほぼ同等) を示した。これらより、T-SPOT TB がこれまでの検討により QFT-2G の診断感度不良が示唆された乳幼児潜在性結核感染例をより鋭敏に診断できる可能性が示唆された。

② BCG 骨炎の発症例全例把握に向けた研究：

日本小児整形外科学会評議員 109 名を対象として 2005 年以降の BCG 骨炎症例診療経験の有無/近隣施設での BCG 骨炎症例の有無に関するアンケート調査を実施した。その結果、回収することができた 76 通の回答により 18 件の BCG 骨炎症例が報告され、昨年度の論文・口演発表例を対象としたアンケート調査により収集した症例と合わせて把握できた BCG 骨炎症例 (昨年度及び今年度の報告例に重複するものがないことを確認して集計) は 2006 年 6 件、07 年 6 件、08 年 8 件 (それぞれ発症が確認された時期) とこれまで推測されていた発症頻度 (接種 10 万例対 0.1~0.2 例?) に比してかなり高い頻度 (接種 10 万例対 0.6~0.8 例) であることが明らかとなった。

③ 小児結核の現状と課題、必要な対策に関する検討：

大都市部（近畿圏；大阪府・大阪市・堺市・神戸市・京都府・京都市、愛知県、首都圏；東京都品川区、横浜市）の自治体行政・保健所結核対策担当医師及び小児結核を診療する小児科医師が一同に会し、「第6回小児結核サーベイランス委員会」を開催し、各自治体における小児結核症例（発症例及びLTBI症例）の発生状況や小児結核対策に関連した諸問題（小児を対象とした接触者健診、BCGワクチン接種、コッホ現象、学校結核検診、小児が巻き込まれる集団感染事例等）に関する報告及び討議を行い、今後取り組むべき小児結核対策に関する検討を行った。今後さらに順調に小児結核罹患率を減少させるために取り組むべき対策として、小児を対象とした結核感染・発症診断の質的保証、高いBCGワクチン接種率の維持（接種漏れ例への接種働きかけ）、発症に至るハイリスクグループに対する選択的検診導入の検討、新生児・乳幼児・免疫能が低下した小児が集団生活を送る施設における感染対策の徹底などが挙げられた。

④ 第7回 近畿小児結核症例検討会の開催：

医療機関と保健所が一堂に会して症例検討会のスタイルで平成15年度より開催してきた検討会も今年度で第7回となった。当初は大阪府下の範囲で始めたもので、「大阪小児結核症例検討会」であったが、参加者の範囲は次第に広がりを見せており、今回より「近畿小児結核症例検討会」と改名した。参加者全員で小児結核症例5症例の問題点や課題を考え、それぞれの職域において今後の事例発生時に生かされるようディスカッションをおこなった。

研究協力者

土居 悟（大阪府立呼吸・アレルギー医療センター小児科）

宮野前 健（国立病院機構南京都病院 小児科）

宮川 知士（東京都立清瀬小児病院 呼吸器科）

岡田 賢司（国立病院機構福岡病院 小児科）

吉河 道人（国立病院機構道北病院 小児科）

鈴木美智子（大阪市立北市民病院 小児科）

藤井 史敏（堺市保健所）

加納 栄三（大阪府泉佐野保健所）

永井 仁美（大阪府豊中保健所）

吉田 英樹（大阪市保健所）

藤山 理世（神戸市保健所）

谷口 隆司（京都市伏見保健所）

池田 雄史（京都市伏見保健所深草支所）

犬塚 君雄（愛知県岡崎保健所）

吉田 道彦（東京都品川区保健所）

豊澤 隆弘（横浜市健康福祉局健康安全部）

原田 登之（結核予防会結核研究所抗酸菌レファランス部）

高松 勇（たかまつこどもクリニック）

森 亨（国立感染症研究所ハンセン病研究センター）

A. 研究目的

小児を対象とした結核感染診断における2種のIFN γ release assayの比較検討：

昨年度までの厚生労働科学研究 新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」分担研究「小児結核の予防方策及び診療システムの確立」において小児を対象としたIFN γ release assay(IGRA)の有用性と限界に関する研究に取り組んできた。今年度の研究では2種のIGRAs(QFT-2G及びT-SPOT TB)を同時に適用した結核感染疑い症例をさらに蓄積し、特に感染危険度の高い家族検診例における2種のIGRAのパフォーマンスの差異を検討する。

BCG骨炎の発症例全例把握に向けた研究：

近年増加する傾向が指摘されているBCG骨炎症例の全例把握を試み、正確な発症頻度とその動向を評価する。また、増加傾向にあるようであれば、発症例の背景(ワクチン接種時期や発症時期、家族歴や合併疾患、特に免疫不全の有無など)に関する検討により増加に至った要因、或いは発症に至るハイリスク・グループを解明する。

小児結核の現状と課題、必要な対策に関する検討：

各地域における小児結核の現状を分析し、その予防・症例発見・治療などに関連する課題を明らかにし、今後さらに順調に小児結核症例を減少させるために必要な小児結核対策を検討する。

第7回 近畿小児結核症例検討会の開催：

全国的には小児結核患者数は減少してきているが、平成20年の1年間に近畿2府4県

で登録された14歳以下の小児結核は18例に上った。それぞれの症例を再検討することによりその発症予防の可能性、診断・治療開始に至る過程での問題点、院内感染対策の課題、治療支援の必要性等を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

小児を対象とした結核感染診断における2種のIFN γ release assayの比較検討：

2007年10月～2010年3月の間に結核感染が疑われた為、感染診断を目的に国立病院機構南京都病院においてQFT-2G及びT-SPOT TBを同時に実施した小児例104例200検体(内訳家族健診例57例110検体、非濃厚接触例34例57検体、活動性結核症例9例28検体、コッホ現象疑い例4例5検体)を対象にそれぞれの判定の結果をその症例背景と共に比較検討した。

BCG骨炎の発症例全例把握に向けた研究：

日本小児整形外科学会評議員109名を対象に2005年以降の小児骨結核(結核性骨髄炎)症例及びBCG骨炎症例の診療経験、近隣他施設でのBCG骨炎症例の存在について問う一次アンケート調査を送付・回収。一次調査にて「症例診療経験あり」或いは「他施設で症例あり」と返答のあった例についてはその症例プロフィールに関する2次アンケート調査を実施。

小児結核の現状と課題、必要な対策に関する検討：

大都市部(近畿圏；大阪府・大阪市・堺市・神戸市・京都府・京都市、愛知県、首都圏；東京都品川区、横浜市)の自治体行政・保

健所結核対策担当医が一同に会し、「第6回小児結核サーベイランス委員会」を開催し、各自治体における小児結核症例（発症例及びLTBI症例）の発生状況を報告すると共に小児結核対策に関連した諸問題（小児を対象とした接触者健診、BCG ワクチン接種、コッホ現象、学校結核健診、小児が巻き込まれる集団感染事例等）を討議し、今後取り組むべき小児結核対策を明らかとする。

第7回 近畿小児結核症例検討会の開催：

土曜日の午後半日で開催した。検討対象は大阪府ならびに近畿府県で平成20年に登録された14歳以下の小児活動性結核症例5例。参加機関は各保健所と小児結核症例を診療する医療機関などであり、参加者は約120名であった。一症例ずつを対象に医療機関（患児の診断や治療上の問題点等）と保健所（健診や予防上の問題点、医療機関との連携上の課題等）からそれぞれ10分～15分でプレゼンテーションを行なった上で、フロアの参加者と共に討議を行った。

C. 研究結果

小児を対象とした結核感染診断における2種のIFN γ release assayの比較検討：

家族内に喀痰塗抹陽性感染源を認めた32例のうち、QFT-2Gでは9例が、T-SPOT TBでは15例が陽性を示した。T-SPOT TBでは0～2歳の年齢群を含む各年齢群の陽性率は約40～55%の間に分布しており、この頻度は1930～1960年代の疫学調査に基づいて推計された家族内に塗抹陽性患者が発生した場合の推定感染率とほぼ同様の値であった。一方、QFT-2Gでは0～2歳群では一例も陽性例を認めず、3～6歳群、7歳以上群

の陽性率もT-SPOT TBに比してやや低い傾向が見られた。また、QFT陽性例9例は全例がT-SPOT TBも陽性を示し、さらにT-SPOT TBのみが陽性を示した例が6例存在した。

家族健診例57例のうち23例において経時的に複数回の感染診断検査を実施し、これらのうち7例においてT-SPOT TB結果の陽転化（conversion）または陰転化（reversion）を認めた。これらの症例では陽性を呈した検体の結核菌特異抗原刺激スポット数は6～11個と陽性と判定するcut off値（6個）を僅かに上回る値であり、QFT-2Gも共に陽性を示し、T-SPOT TBが繰り返し陽性を呈した症例に比して少ない値であった。

BCG骨炎の発症例全例把握に向けた研究：

76通のアンケートが回収可能であり、12診療施設より15症例の診療経験が報告された。また、近隣他施設での症例3例も報告された。昨年度実施した論文・口演発表例アンケートにより収集した症例と合わせると、把握することが可能であったBCG骨炎症例数は2005年以降全25例（2005年1例、2006年6例、2007年6例、2008年8例、2009年4例；それぞれ発症が確認された時期）であった。

小児結核の現状と課題、必要な対策に関する検討：

参加した全ての自治体で0～14歳小児結核発症例は比較的少数例（年間0～5例）で推移しており、明らかな増加傾向は認めなかった。発症例の背景としては、保護者のワクチン接種への関心が低いために、或いは乳児期からの基礎疾患のためにBCGワク

チン未接種、診断に至るまで長期間を要した周囲の成人感染源症例の存在や免疫学的に弱い小児が多く集まる場所における集団感染事例発生、結核高蔓延国からの転入例などが挙げられた。

自治体や健診実施医療機関によって感染・発症リスクの評価、感染診断基準(特に QFT 検査の適用やその結果解釈)、画像検査の選択(特に感染例と判断されたが胸部単純写真で明らかな異常影を認めない例に対する胸部 CT 検査の適用)、さらに発症例診断の根拠などに差異が見られ、これらの差異は健診機関における感染・発症診断の精度保証に大きく影響すると懸念された。

コホ現象が強く疑われる局所所見やその経過を呈しながらその後実施されたツ反が陰性であった例が報告され、コホ現象が疑われる局所所見及びその経過が認められるケースではツ反結果のみを根拠に感染を否定することなく、予防的治療の適用を考慮する、或いはその後の発症の有無について慎重にフォロー・アップを行う等の対応が必要と思われた。

高蔓延国からの転入児童・生徒については慎重な評価を行っている現状が報告された。しかし、症状や胸部画像所見を有しない例に対する感染の有無に関するチェック(= LTBI 例の診断)或いはその結果に基づく LTBI 治療までは実施されておらず、今後の発症リスクや発症に伴う周囲への感染波及の可能性などを考慮に入れると、QFT 等による感染診断及び発症リスクの評価、その結果に基づく予防的治療適用判断も必要ではないか、との意見も出された。

産院や NICU、保育園、障害児施設などにおける成人結核発症例(母や看護師・保育士)

とその後の対応(健診実施)が各自治体から報告され、これら乳幼児や免疫能が低下した小児が集団生活を送る施設における施設内感染対策を徹底することの重要性が再認識された。

第 7 回 近畿小児結核症例検討会の開催：

以下の 5 症例について検討をおこなった。

症例 1 成人発症例発見の遅れにより発症に至った生後 5 ヶ月肺門部リンパ節結核症例

症例 2 三世代家族における小児結核事例

症例 3 障害児療育通所施設で発生した集団結核感染事例

症例 4 学校健診により発見された小学生事例

症例 5 肺腫瘍が疑われ、肺葉切除後、病理検査により診断に至った乳児の肺結核事例

D. 考察

小児を対象とした結核感染診断における 2 種の IFN γ release assay の比較検討：

検討結果より T-SPOT TB が QFT-2G では判定不可例が多かった乳児例を対象としても的確に陰性・陽性を判断できる可能性や QFT の感度不良が示唆された乳幼児潜在性結核感染例を鋭敏に診断できる可能性を期待させた。また、複数回の経時的測定により T-SPOT TB 結果の陽転化或いは陰転化を認めた家族健診例 7 例が全例 QFT-2G 陰性で終始し、また陽性例の T-SPOT TB スポット数が cut-off 値(6 個)を僅かに上回る値(6~11 個)であったことは T-SPOT TB が非常に少ない菌量が侵入し定着・感染したような“弱い”感染を鋭敏に検出している可

能性も否定できない。一方で潜在性結核感染例診断の gold standard が存在しないため、今回の検討で T-SPOT TB のみが陽性を示した症例（検体）が果たして本当の「感染例」であるのか、或いは偽陽性例であるのか、を正確に判断することは非常に困難である。この点に関する疑問を少しでも明らかにするためには、T-SPOT TB の特異度に関する検討（＝結核感染リスクを有しないコントロール乳幼児群における T-SPOT TB の反応性の検討）も必要と考えており、次年度以降での検討を予定している。

BCG 骨炎の発症例全例把握に向けた研究：

昨年実施した調査結果と合わせ 2005 年以降に発症が確認された BCG 骨炎症例 25 例を把握し、2006 年 6 例、07 年 6 例、08 年 8 例と近年多くの症例が発生していることが明らかとなった。これまで推定されていた発症頻度（接種 10 万例対 0.1～0.2 例？）に比してかなり高い頻度（接種 10 万例対 0.6～0.8 例）であり、「BCG 骨炎症例が増加傾向にある」と評価することが妥当であると思われる。

これまで集計した症例はそのほとんどが後遺症を残すことなく治癒に至っているが（一部の例で長幹骨の短縮を認めている）、長期の抗結核剤服用と外科的治療を要する“重篤な”ワクチン接種後副反応と評価される。また、一方で現在のわが国の成人結核罹患率を考慮すると決して安心して乳児期の BCG ワクチン接種を中止できる状況ではない。今後も子どもたちに安全に BCG ワクチン接種が継続できるよう、①発症頻度を正確に評価するために BCG 骨炎症例の全例把握を目指す、②把握された例につい

て詳細な背景因子の解析を行い増加傾向に至った要因や発症に至るハイリスク・グループを明らかにする、③増加に至った要因を排除する、或いは発症に至るハイリスク・グループを接種前に予知することにより安全な BCG ワクチン接種を目指す、等の取り組みが必要である。

また、不幸にも発症に至った例が早期に的確に診断され、適切な治療に結びつくように④BCG 骨炎の典型的な臨床像や診断・治療の要点をまとめ、診療にあたる小児科医・整形外科医に向けて情報発信することも重要と考える。

小児結核の現状と課題、必要な対策に関する検討：

小児結核に関する現状分析結果に基づき、再度認識すべき、或いは今後新たに取り組むべき小児結核対策として以下の項目が挙げられた。

- ・新生児、乳幼児、或いは免疫能が低下した小児が集団生活を送る施設（新生児室や NICU・小児科病棟、保育園・幼稚園、障害児施設等）における施設内感染対策の徹底
- ・高い BCG ワクチン接種率の維持；特に罹患率の高い地域における重点的な接種勧告の必要性、種々の事情（特に合併する基礎疾患等）により接種が遅れた例に対する弾力的対応

- ・小児を対象とした結核感染・発症診断の質的保証；小児結核に関する Up to date な知識（特に小児結核感染・発症診断の検査特性とその使い方、コッホ現象への対応等）を普及啓蒙するための研修会や小児結核症例検討会の開催、小児結核症例に関するコンサルテーション機関の確保、感染・発症

診断の妥当性に関する検証

・発症に至るハイリスク・グループに対する選択的検診導入の検討；現行の学校検診の見直しと感染例・患者発見効率の高い選択的検診導入の検討

第7回 近畿小児結核症例検討会の開催：

今回で第7回目となった小児結核症例検討会であるが、感染源となる成人の受診の遅れが多く見られる。また、家族内での複数発病事例もある。これまでも、経済的な理由から受診ができないといった家庭環境にある子ども達の感染・発病や、疾病全体に対する理解が十分でない家庭での小児の発病が見られることが多い。小さな子どもたちに感染・発病させてしまった後に、後悔する家族は多い。しかし、そういった声を一般住民に広く啓発しないと今後も成人からの小児感染例はなくなるであろう。

また、医療機関における診断能力の向上についても毎回、多くの意見が交わされる。画像診断はもとより、QFT 検査などの補助的検査を有効に利用し、小児において受診から診断までの遅れをできるだけなくすように、医療者向けの啓発も重要と考える。

E. 結論

小児を対象とした結核感染診断における2種の IFN γ release assay の比較検討：

T-SPOT *TB* がこれまでの検討により QFT-2G の診断感度不良が示唆された乳幼児潜在性結核感染例をより鋭敏に診断できる可能性が示唆された。一方で本検査ではその特異度が劣っている可能性も否定できず、感染リスクを有しない小児を対象とし

た反応性の検討も行い、その特異度を明らかにすることも必要と考える。

BCG 骨炎の発症例全例把握に向けた研究：

日本小児整形外科学会評議員 109 名を対象に 2005 年以降の BCG 骨炎症例診療経験の有無や近隣施設での BCG 骨炎症例の有無に関するアンケート調査を実施し、12 診療施設より 15 症例の診療経験が報告され、他に近隣施設での症例 3 例も報告された。昨年度実施した論文・口演発表例を対象にアンケート収集した症例と合わせると、把握することが可能であった BCG 骨炎症例数は 2005 年以降全 25 例（2005 年 1 例、2006 年 6 例、2007 年 6 例、2008 年 8 例、2009 年 4 例）であった。この発症頻度はこれまで推測されていた頻度（接種 10 万例対 0.1 例？）に比してかなり高い値（接種 10 万例対 0.6~0.8 例）であった。

小児結核の現状と課題、必要な対策に関する検討：

大都市部（近畿圏；大阪府・大阪市・堺市・神戸市・京都府・京都市、愛知県、首都圏；東京都品川区、横浜市）の自治体行政・保健所結核対策担当医が一同に会し、「第6回小児結核サーベイランス委員会」を開催し、各自治体における小児結核症例（発症例及び LTBI 症例）の発生状況や小児結核対策に関連した諸問題（小児を対象とした接触者健診、BCG ワクチン接種、コッホ現象、学校結核健診、小児が巻き込まれる集団感染事例等）に関する報告及び討議を行い、今後取り組むべき小児結核対策（小児を対象とした結核感染・発症診断の質的保証、高い BCG ワクチン接種率の維持；接種漏れ例

への接種働きかけ、発症に至るハイリスク・グループに対する選択的検診導入検討、新生児・乳幼児・免疫能が低下した小児が集団生活を送る施設における感染対策の徹底)について検討を行った。

第7回 近畿小児結核症例検討会の開催：

第7回目となる近畿小児結核症例検討会を開催した。今回も今まで同様、医療機関と保健所が一堂に会しての症例検討会のスタイルで実施した。参加者は約120名にのぼり、その数は年々増加しており、小児結核への関心の高さが伺えた。

今後、さらに他の大都市部（首都圏・関東地区）でも、同様の検討会が実施される方向である。小児結核の発生が0になることを目標に、行政・医療機関が一体となってさらに連携が強くすることが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

永井仁美：小児結核の現状と対策～小児結核症例検討会からみえてくるもの～「保健師・看護師の結核展望」,Vol.47 No.93, p73-80, 2009年前期号

2. 学会発表

徳永 修、宮野前健、樋口一恵、原田登之：小児接触者健診例における QFT-2G 及び T-SPOT[®].TB の比較検討. 第 84 回日本結核病学会 2009.07 札幌

徳永 修、宮野前健：小児接触者健診例に

おける QFT-2G 及び T-SPOT[®].TB の比較検討. 第 41 回日本小児感染症学会 2009.11 福井

徳永 修、宮野前 健：小児への QFT 等の適用とその課題. 第 84 回日本結核病学会総会 シンポジウムVI. 新しい結核感染診断法の課題と展望 2009.07 札幌

徳永 修、宮野前 健、岡田賢司、高松 勇、(会員外共同研究者 森 亨、宮川知士)：BCG 骨炎報告例に関するアンケート調査結果. 第 41 回日本小児感染症学会学術集会 2009.11 福井

徳永 修、徳舛麻友、濱谷 舟、宮野前健：診断まで長期間にわたって熱源不詳の発熱を反復し治療開始後も初期悪化による多彩な症状・所見が遷延した小児播種性結核症の一例. 第 42 回日本小児呼吸器疾患学会 2009.10 高崎

吉河道人（会員外共同研究者；宮川知士、原田登之）：QuantiFERON TB-2G が早期の発病診断に有用であった接触者健診の 1 幼児例.第 41 回日本小児感染症学会学術集会 2009.11 福井

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」
「小児結核対策・医療の評価」

研究分担者

徳永 修 国立病院機構南京都病院 小児科医長

小児を対象とした結核感染診断における 2 種の IFN γ release assay の比較検討

研究要旨

小児を対象としてより鋭敏な結核感染診断法を導入することを目的に、結核感染が疑われる小児を対象に 2 種の Interferon-gamma release assay (QFT-2G 及び T-SPOT TB) を同時に実施しそれぞれの反応態度を比較検討した (家族健診例 57 例、非濃厚接触例 34 例、活動性結核症例 9 例、コッホ現象疑い例 4 例; 全 104 症例 200 検体)。

その結果、

- ① 0 歳児症例群で 2 種の IGRA 検査結果が一致した例は 50% 未満であり、3 歳以上の症例群 (3~6 歳群、7~12 歳群、13 歳以上群) での一致率 (85~90%) に比して有意に低かった。低年齢小児において IGRA 検査結果が不一致であった症例はその多くが QFT 判定不可/T-SPOT TB 陰性例、或いは QFT 陰性/T-SPOT TB 陽性例であった。
- ② 同居家族内に喀痰塗抹陽性感染源が発生し感染成立の可能性が強く疑われた検診例 (32 例) では QFT-2G が 0~2 歳群に陽性例を認めなかったのに対し、T-SPOT TB は 0~2 歳群においても約 40% の症例が陽性を呈し、それ以上の年齢群 (3~6 歳、7 歳以上の 2 群) とほぼ同等の陽性率を示した。尚、この陽性頻度は過去の疫学調査に基づいて推計された家族内に塗抹陽性患者が発生した場合の推定感染率とほぼ同様の値であった。
- ③ 細菌学的に、或いは結核患者との接触歴+肺結核発症として矛盾しない胸部画像所見より結核発症例と診断された症例 9 例では 2 種の IGRA は全く同じ反応結果を示した。
- ④ 複数回の経時的測定により T-SPOT TB 結果の陽転化或いは陰転化を認めた家族健診例が 7 例存在した。これらの例は全例が QFT-2G 陰性で終始し、また陽性例の T-SPOT TB スポット数は cut-off 値 (6 個) を僅かに上回る値 (6~11 個) であった。

等の結果が判明した。

これらより、T-SPOT TB がこれまでの検討により QFT-2G の診断感度不良が示唆された乳幼児潜在性結核感染例をより鋭敏に診断できる可能性が示唆された。一方で T-SPOT TB がその特異度において劣っている可能性も否定できず、感染リスクを有しない小児を対象とした反応性の検討も行い、その特異度を明らかにすることも必要と考える。

分担研究者

徳永 修(国立病院機構南京都病院小児科)

研究協力者

宮野前 健(国立病院機構南京都病院小児科)

原田 登之(結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部)

樋口 一恵(結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部)

A. 研究目的

昨年度までの厚生労働科学研究 新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」の分担研究「小児結核の予防方策及び診療システムの確立」において小児を対象とした IFN γ release assay(IGRA)の有用性と限界に関する研究を行ってきた。その結果、①小児においても結核発症例を対象とした QFT-2G の検査感度は良好であり、菌陽性例の少ない小児結核症例の補助的診断法として非常に有用である、②家族内に喀痰塗抹陽性結核患者が発生した小児を対象とした接触者健診における QFT-2G 検討結果より、小児、特に乳幼児を対象とした潜在性結核感染診断における感度不良が示唆される、③2種の IGRA (QFT-2G 及び T-SPOT TB) を同時に実施した小児接触者健診例の検討より、QFT の感度不良が懸念される乳幼児を対象とした結核感染診断において T-SPOT TB が優れた感度を有している可能性が示唆される、等が明らかとなった。

本分担研究においても、小児を対象として感度・特異度が共に優れた結核感染診断法を日常診療に導入することを目的に、2種の IGRA (QFT-2G 及び T-SPOT TB) を同時に適用した結核感染疑い症例をさらに蓄積しそれぞれの反応結果に関する比較検討を行った。

B. 研究方法

2007年10月～2010年3月の間に結核感染が疑われた為、当院において QFT-2G 及び T-SPOT TB を同時に実施した小児例 104例 (生後1ヵ月～16歳; 全200検体) を対象にその判定の結果を比較検討した。尚、検討対象となった 104例 (200検体) を以下の4グループに分類した。

1. “Household contact case” (家族健診例) 57例 (110検体); 家族内結核患者の発生を認められた為に接触者健診が実施された例 (尚、このうち家族内に喀痰塗抹陽性肺結核患者が発生した小児健診例は32例)
2. “Casual contact case” (非濃厚接触例) 34例 (57検体); 結核患者と比較的短時間かつ希薄な接触を有した為に接触者健診が実施された例
3. “Active TB case” (活動性結核症例) 9例 (28検体); 結核発病と診断され治療開始前または治療終了後に感染診断検査を受けた例
4. “Suspected Koch’s phenomenon case” (コッホ現象疑い例) 4例 (5検体); BCG ワクチン接種後早期の接種局所反応推移よりコッホ現象の可能性が疑われ、感染診断検査を受けた例。

一部の症例では感染源となりうる結核患者との接触判明直後より繰り返し検査を行ったが、最終接触より2ヵ月以降の検査結果を検討対象とした。尚、発症が示唆される菌所見や画像所見を伴わないケースでは、IGRA 結果のみならず同時に実施したツベルクリン反応や感染リスク等を基に感染の有無 (≒潜在性結核感染治療の適応) を判断した。

QFT-2G 検査のうち、全血への結核菌特異抗原や陽性・陰性コントロール添加・培養、さらに上清の回収は当院で、また ELISA 法