

表 21

新しい結核化学療法剤の臨床応用研究

情報調査研究

1. Goron Research Conference on Tuberculosis Drug Development.
Oxford, UK, Aug. 16-21, 2009.
2. 2nd International Workshop on Clinical Pharmacology of Tuberculosis Drug.
San Francisco, USA, Sep. 11, 2009.
3. 49th ICAAC Meeting.
San Francisco, UA, Sep. 12-15, 2009.
4. WGND (Working Group on New TB Drug) in WHO STOP TB Partnership
Cancun, Mexico, Dec. 3-7, 2009

表 22

新しい結核化学療法剤の臨床応用研究

情報調査研究

7. WGND (Working Group on New TB Drug) in WHO STOP TB Partnership.
Berlin, Germany, Nov. 12, 2010
8. Gordon Research Conferences.
Lucca, Italy, Jul. 3-8 2011,
9. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of Tuberculosis Drug.
Chicago, USA, Sep. 16, 2011
10. 51th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy).
Chicago, USA, Sep. 17-20, 2011,

D. 考察

1. 「結核新化学療法を含めた治療方式の開発・評価：調査票（新しい結核治療剤使用）」全国結核診療施設（269 施設）にすでに送付し、多くの施設 40.8%にあたる 126 施設により回答を得た。リファブチンの有効性は全症例 53.3%に有効で、また RFP 耐性結核の 29.4%に有効で副作用は白血球減少症。リネゾリドは 66.7%に有効で副作用は末梢神経障害と骨髄抑制であった。

リファブチン 30 症例のうち、有効例は 16 例（53.3%）で、無効例 5 例（16.7%）であった。有効例、無効例の定義を当方が規定せず調査票を送ったためか不明 9 例（30.0%）であった（表 5）。

MDR-TB 17 症例に対するリファブチンの効果は有効 5 例（29.4%）、無効 5 例（29.4%）であった（表 6）。今後のアンケートは有効例の規定を添付して送る予定である。

一方、リネゾリド（6 症例）の効果は有効 4 例で 66.7%で効果が認められた（表 7）。

リネゾリドに代わり、より結核感染治療に特異的なしかも副作用（末梢神経障害等）の少ない薬剤（PNU-100480）が同じ製薬会社より phase I trial され、2012 年度には phase II trial に入ったとの情報を得た。

2. リファブチン（RBT）がリファンピシン（RFP）耐性菌の何%に感受性があるか解析した。さらにその迅速診断法を開発した。102 例の MDR-TB 菌中 19 例（18.6%）の結核菌に RBT 感受性。rpoB genotype の解析よりコドン 516 が（Asp→Val）変異で RBT 感受性発見。これを Line probe assay：ジェノスカラー・Rif TB キット（保険点数あり）で迅速診断できることを発見。上記 RFP 耐性 RBT 感受性菌 19 例中 17 例（89%）で Asp516Val であり迅速診断できた。したがって、リネゾリド、リファブチンに外科療法を加えて、多剤耐性結核に対する

強力な治療法が確立できる。

3. さらに、新薬（デラマニド等）が認可されれば、上記の方法と組み合わせて極めて強力な多剤耐性結核に対する新しい治療法が確立できる。
4. 多剤耐性結核の外科療法が 90%以上に有効（排菌停止）であることが明らかとなった。したがって、この外科療法の手技を全国に普及できる

システムを作ることが重要となってくる。というのは、結核患者の外科療法を上手に、多くの症例数を行える国立病院機構の施設は当近畿中央胸部疾患センター、東京病院、福岡東等限られてきている。一方、結核予防会複十字病院も結核患者外科療法で有名である。したがって、これらの病院で他の結核診療施設の外科の先生にその手技等を伝授してもらえれば全国での結核外科療法の普及となるかもしれない。

5. MFLX 新治療法。症例 1)、症例 2) は、MFLX を含む 5 剤以上の感受性薬剤にて治療し、1) は菌陰性化、2) も改善しているところである。症例 3) は副作用にて当初すべて感受性菌であったが、次々と耐性となったケースで難治性であった。3) では INH は高濃度耐性であるが、最近報告された INH high dose adjuvant を適応し、菌陰性化したが外科療法は適応できなかった。

症例 1) 2) については LVFX に感受性があり、フルオロキノロンに感受性があるものでは予後が良いといわれている。MFLX は新薬である。

症例 3) は副作用の出現による難治性例である。文献に基づいて INH900mg/日を投与して菌陰性化がえられた。

6. 多剤耐性結核の治療は、各症例ごとに術式を考慮される。原則は有効な薬剤を 3 種類以上

併用、初期にはできるだけ多種のほうが菌陰性化が速く、予後も良好と思われる。INH 耐性でも、16-18mg/kg の大量アジュバント療法が有効であった。

7. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 結核の短期治療、MDR-TB の新しい治療法開発で医療費においても厚生行政に大きく寄与。
- (2) MDR-TB の 2 割に有効なリファブチンの感受性迅速診断法を開発したことは、厚生行政に大きく寄与。
- (3) 結核に対する外科治療が激減し、外科治療の経験も少なくなり、情報の共有化が必要。したがって、外科治療の有効性確認(マニュアル改訂版作製予定)は厚生行政に大きく寄与。

8. 今後の課題

- (1) 新規開発中の Delamanid。大塚製薬松本真博士の承認・協力。INH の代わりに用いる。
- (2) 2012～2014 年臨床応用。国立病院機構結核・呼吸器ネットワーク研究グループ (65 施設) を活用して、Delamanid の多数の結核患者への臨床応用を行う。
- (3) 慢性持続排菌結核・多剤耐性結核患者に対する Delamanid の治療完了率の向上。
- (4) Delamanid を加えた治療期間の短縮。XDR-TB 及び S・S 多剤耐性結核に対する有効性の改善。潜在性結核感染も標的とする。
- (5) 新化学療法剤 [特にカプラザマイシン、PNU-100480(リネゾリドの骨格の新しい化学療法剤)、リファブチン、モキシフロキサシン、リネゾリド、リファペンチン、TMC207 等] を含めた新治療方法の開発と臨床応用。
- (6) 調査票 (新しい結核治療剤使用) 2011 年再調査による 2009 年との比較、とそれに基づく新規結核剤による対策構築。

(7) 細胞性免疫予後診断法 (granulysin、KSP37) の開発・臨床応用。

E. 結論

1. 「調査票 (新しい結核治療剤使用)」を全国結核診療施設 (269 施設) に送付し、調査。リファブチン (RBT) はリファンピシン (RFP) 耐性結核の 29.4% に有効。リネゾリドは 66.7% に有効。
1 回目調査票による解析をしたが、その後の追加症例の報告によると、①多剤耐性結核患者にリファブチン投与は有効例が少なく、切れ味が悪いとの報告有り。②リネゾリド投与はさらに 10 例。リネゾリドは切れ味が良く、1-2 ヶ月で排菌陰性 (60%)。③メロペン+クラブラン酸治療は 3 例。うち 1 例は排菌量の減少。
2. リファブチンがリファンピシン耐性菌 (MDR-TB 菌) の 18.6% に感受性。rpoB 遺伝子解析よりコドン 516 が (Asp→Val) 変異で RBT 感受性発見。これをライン・プローブアッセイ: ジェノスカラー・Rif TB キットで迅速診断を発見。RFP 耐性 RBT 感受性菌の 89% で Asp516Val であり迅速診断できた。(J. Inf. Chem. 2010)
3. モキシフロキサシンの MDR-TB に対し、著効例。
4. 開発中新薬
 - ①デラマニド: MDR-TB 治療効果。AIDS モデルマウスで結核治療効果。
 - ②カプラザマイシン: XDR-TB 治療効果 (マウス)。INH+RFP 治療法と相乗的結核治療効果。
 - ③INH+新規結核治療ワクチン (HSP65 + IL-12 DNA) と治療相乗効果。
5. MDR-TB の外科的治療法 (2010) の調査。手術後 51 例中 46 例 (90.1%) で排菌陰性。外科治療法有効。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Tomita M, Okada M, Sakatani M. Evaluation of the Innno- Lipa Mycobacteria v2 for Mycobacterial identification
Kekkaku 2009 ; 84 : 15-21
- 2) Yoshida S, Suzuki K, Iwamoto T, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M. Comparison of rifabutin susceptibility and rpoB mutations in multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains by DNA sequencing and the line probe assay. J Infect Chemother. 2010;16(5):360-3.
- 3) Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray DN, E.C.Dela Cruz, E.V. Tan, R.M.Abalos, J.A.Burgos, Saunderson P, Sakatani M: Novel therapeutic vaccine: Granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. Human Vaccine. 2011;7:60-67
- 4) Kita Y, Okada M, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Takamori Y, McMurray DN, E.C.Dela Cruz, Tan EV, R.M.Abalos, J.A.Burgos, Saunderson P, Sakatani M.: Development of therapeutic and prophylactic vaccine against tuberculosis using monkey and granulysin transgenic mice models. Human Vaccine. 2011;7:108-114

- 5) 岡田全司. 結核“分子予防環境医学：生命科学研究の予防・環境医学への統合”（分子予防環境医学研究会編）.本の泉社 2010;141-156
- 6) Okada M, Kita Y. Anti-tuberculosis immunity by cytotoxic T cells granulysin and the development of novel vaccines (HSP-65 DNA+IL-12 DNA). Kekkaku. 2010;85(6):531-8
- 7) Okada M. Immunity against Mycobacterium tuberculosis (introduction). Kekkaku. 2010;85(6):501-8

2. 学会発表

- 1) Kita Y, Okada M.: Novel prophylactic and therapeutic vaccine against Tuberculosis using monkey and transgenic mice models. 7th WCVII(WORLD CONGRESS ON VACCINE, IMMUNISATION AND IMMUNOTHERAPY), 26-28 May, 2010, Berlin, Germany.
- 2) 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、岩本朋忠、富田元久、和田崇久、坂谷光則：リファンピシンとリファブチンの抗抗酸菌活性ならびに rpoB 遺伝子の変異の関係。結核; 2009: 84, 429
- 3) 金丸典子、喜多洋子、林清二（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター）、豊田恵美子、加藤誠也、岡田全司：新結核化学療法剤を含めた治療方式の開発・評価：調査票（新しい結核治療剤使用）の解析について。結核 86:(3)387,2011 平成 23 年結核病学会総会（東京） 2011.6 月 2,3 日
- 4) 金丸典子、喜多洋子、橋元里実、高見泰子、仲谷均、岸上知恵、西松志保、名倉、林清二、豊田恵美子、加藤誠也、岡田全司：新結核化学療法剤及び外科療法を含めた治療方式の開発・評価：調査票（新しい結核治療剤使用）の解析について 第 65 回国立病院総合医学会講演抄録集 p.406,2011 10 月 7 - 8 2011（岡山）
- 5) 金丸典子、喜多洋子、林清二、岡田全司、豊田恵美子：本邦における多剤耐性結核の調査（2010年）研究 平成24年結核病学会総会（広島） 2012年5月

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得（出願中）
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その

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
総合研究分担報告書
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 国立国際医療研究センター研究所 感染症制御研究部

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する。代替となる迅速診断法の開発と臨床応用が急務となっている。開発研究では、ラインプローブ法 (LiPA) を用いたイソニアジド耐性結核迅速診断法 (INH-LiPA)、改良型ピラジナミド耐性結核迅速診断法 (PZA-LiPA)、フルオロキノロン耐性結核迅速診断法 (FQs-LiPA)、抗酸菌種同定及び多剤耐性菌検出法 (NTM/MDR-TB-LiPA) を開発した。また、アミノグリコシド耐性結核迅速診断法 (AGs-LiPA) の開発に着手した。臨床応用研究では、上述の LiPA の評価試験を実施した。LiPA は高い感度・精度を示した。臨床現場への導入に大きく前進した。

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、薬剤耐性菌及び抗酸菌種同定用 LiPA を開発し、評価試験を実施することである。

B. 研究方法

【INH-LiPA の開発】

furA-katG オペロンと *fabG1-inhA* オペロンにおける変異を蓄積した。変異の特徴付けを実施した。耐性に関わる変異部位をカバーできるプローブを作製した。

【PZA-LiPA の開発】

本法は 2007 年に私達が開発した。精度向上のために PZA 耐性遺伝子 *pncA* における変異を蓄積し、それらをカバーできるプローブを作製し、改良型とした。

【FQs-LiPA の開発】

耐性遺伝子 *gyrA* における変異を蓄積し、それらをカバーできるプローブを作製した。

【NTM/MDR-TB-LiPA の開発】

rpoB 遺伝子内の多型を利用することで抗酸菌種 (*Mycobacterium tuberculosis*、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. kansasii*) を同定することができる。該当部位をカバーできるプローブを作製した。本法では、RFP 耐性と INH 耐性を検出するためのプローブも同時に設計した。RFP 耐性に対しては、既に開発されている LiPA を用いた。INH 耐性に関しては上述の INH-LiPA を用いた。ただし、本法には INH-LiPA のプローブの内、特に有用なものを選択した。

【AGs-LiPA の開発】

AGs 耐性を示す 5 株の結核菌を対象として、耐性遺伝子の探索を行った。

【臨床評価試験】

2005 年から 2009 年までに全国の 6 施設から収集した臨床検体 163 例、臨床分離株 554 株を対象にして、臨床評価試験を実施した。

【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及び臨床検体である。

C. 研究結果

【LiPAs】

INH-LiPA、PZA-LiPA、FQs-LiPA、NTM/MDR-TB-LiPAを開発した。

【AGs-LiPA】

5株のうち3株はストレプトマイシンに耐性を示し、耐性遺伝子 *rpsL* に K43R の変異を有していた。しかし、カナマイシン耐性遺伝子 *rrs* 及び *eis* プロモーター領域において、変異は見出されなかった。

【臨床評価試験】

LiPA による試験結果は従来法による抗酸菌同定及び薬剤感受性試験結果と比較する事で精度・感度を評価した。臨床分離株に対する抗酸菌種同定では、*Mycobacterium tuberculosis*、*M. avium*、*M. intracellulare* を 100% 同定することができた。従来法によって *M. kansasii* と判断された 54 株において、53 株を同定することができた。臨床検体に対する抗酸菌種同定では 85.6% の菌種を同定することができた。臨床分離株に対する薬剤耐性同定は以下の通りである。RFP、INH、PZA、FQs の各耐性検出における感度、精度はそれぞれ、98.9%・97.3%、90.6%・100%、89.7%・96.0%、93.0%・100%、であった。臨床検体に対してはそれぞれ、100%・100%、75%・92.9%、100%・100%、100%・100%、であった。

D. 考察

評価試験において、LiPAs は抗酸菌種及び薬剤耐性を高感度・高精度に同定することができた。臨床応用できるレベルだと考えられる。一方で、幾つかの課題も見えてきた。本法はシーケンスによる変異同定から薬剤耐性を判断する方法と比べると迅速で簡便であるが、

検査室での利用を考えると更なる迅速化、簡便化が求められる。検出法の改良や全自動化も含め検討する必要がある。精度を上げるためには変異の蓄積及び変異の意味付けが必要不可欠である。また、未知の耐性遺伝子の同定と機能解析も必要である。

AGs-LiPA の開発においては、耐性株が非常に少なく、変異情報を蓄積することができなかった。他施設の協力を得て、より多くの検体を収集する必要がある。

E. 結論

開発した LiPA は、臨床応用できるものである。更なる精度向上、迅速化、簡便化を目指して改良を進めていく。

F. 研究発表

【論文発表】

Mitarai S, Kato S, Ogata H, Aono A, Chikamatsu K, Mizuno K, Toyota E, Sejimo A, Suzuki K, Yoshida S, Saito T, Moriya A, Fujita A, Sato S, Matsumoto T, Ano H, Suetake T, Kondo Y, Kirikae T, Mori T.

Comprehensive multicenter evaluation of a new line probe assay kit for identification of *Mycobacterium* species and detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*.

J Clin Microbiol, 884-890, 2012.

Ando H, Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Kato S, Mori T, Kirikae T.

Downregulation of *katG* expression is associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.

Mol Microbiol, 79(6):1615-1628, 2011.

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

Evaluation of a line probe assay for rapid detection of *gyrA* mutations associated with

fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*.

J Med Microbiol, 60(Pt 2):184-188, 2011.

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, 16(8):1164-1168, 2010.

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, 54(5):1793-1799, 2010.

【学会発表】

Ando H, Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Kato S, Mori T, Kirikae T.

Downregulation of *katG* expression is associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. IUMS 2011 Congress, Poster No. P-BA28-23, Japan, September 2011.

Ando H, Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Kato S, Mori T, Kirikae T.

Mutations in the *furA-katG* intergenic region decrease *katG* expression and confer isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. 4th Congress of European Microbiologists: FEMS 2011, Poster No. 67, Switzerland, June 2011.

安藤弘樹, 加藤誠也, 森亨, 切替照雄.

結核菌の *fabG1* 遺伝子内サイレント変異によるイソニアジド耐性機序の解明.

第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会, ポスター番号 1P-1072, 兵庫県神戸市, 2010 年 12 月.

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

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

110th General Meeting of the American Society for Microbiology, Poster No. U-3153, USA, May 2010

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, ポスター番号 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.

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, 演題番号 124, 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与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, 一般演題 3, 北海道札幌市, 2009 年 7 月.

G. 知的所有権の出願・登録状況

【特許出願】

結核菌の薬剤耐性度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.

公開番号 : 2011-87465

公開日 : 2011年5月6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 (*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.

公開番号 : WO2010/001923.

公開日 : 2010年1月7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.

公開番号 : WO2010/001924.

公開日 : 2010年1月7日.

【その他】

複数の薬効きにくい結核 迅速判別キット

日本経済新聞, 2010年2月22日.

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
総合研究分担報告書
「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

研究課題「小児結核対策・医療の評価」に関連して、以下の課題を対象に研究を行った。

1. 小児を対象とした精度の高い結核感染診断法導入に向けた研究

1-1. 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。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。

1-2. 小児を対象とした結核感染診断における IP-10 release assay の有用性に関する検討

小児を対象として、さらに感度の優れた結核感染診断法を導入することを目的に結核菌特異抗原刺激によって遊離する IP-10 の多寡による感染診断法 (TB specific antigen stimulated IP-10 release assay) の有用性を検討した。即ち、当院で結核感染診断を目的に 2 種の IGRA (QFT-3G、T-SPOT) を適用した小児

(①Active TB cases 5 症例、②Close contact cases 24 症例、③Casual contact cases 20 症例、④S/O Koch phenomenon cases 4 症例、⑤R/O TB cases 8 症例) で、QFT 刺激上清中の IP-10 も同時に定量測定し、その反応態度に関して検討を行った。その結果、各症例グループ、特に発症例、コッホ現象例、結核否定例の IP-10 測定値分布より、適切な Cut-off 値 (例えば 1000pg/ml) を設定することにより IP-10 release assay が良好な感度と特異度を有した鋭敏な結核感染診断法となりうることを期待された。

2. 近年発症に至った小児結核症例の実態に関する研究－小児結核症例実態調査－

2008～2010年に結核登録者情報システムに登録された小児結核症例全例を対象に登録保健所宛に調査票を配布し、発症に至った症例の背景、感染・発病診断、発病予防可能性、治療などに関する情報を収集した（2008年～10年に発症した小児結核症例221例に関するデータが収集可能）。その結果、①発病例が首都圏や大阪府などの大都市部に地域的な偏在する傾向、②外国籍或いは結核高蔓延国での居住歴を有した小児が全症例の約15%を占めた、③2003年の同様な調査に比してBCGワクチン未接種で発症に至った例が著明に減少していた、④初期変化群型症例が多数を占めたが結核性髄膜炎、粟粒結核などの重症例や多量排菌を伴う肺結核症例の発生も認めた、⑤約7割が接触者健診を契機に診断に至っていたが、約1/4の症例は有症状受診を契機として診断に至った。有症状受診例には頸部リンパ節結核などの肺外結核症例も多く含まれ、また高蔓延国での居住歴を有した例が約3割を占めた、⑥発病に至った要因は感染源症例発見・治療開始の遅れの他、BCG未接種、感染源発見後の接触者健診における不備、周産期の感染機会などであった、などが明らかとなった。これらの結果をふまえ、さらに小児結核症例を減らす為、①高いBCGワクチン接種率の維持、②症例が集積している地域を対象とした選択的対策の検討・実施、③結核感染・発病のハイリスクグループに対する選択的対策の検討・実施、④小児結核感染・発病例の診断精度維持、標準的治療適用に向けて i. 「小児結核診療の手引き」の作成及び ii. 小児結核診療支援システムの構築、⑤小児結核症例データベースの構築、などの対策を講じることが必要と考える。

3. BCG ワクチン接種に関する諸課題の検討

3-1. BCG 骨炎の発症例全例把握に向けた研究

BCG骨炎の発生頻度を明らかにすることを目的に以下の3つの方法、即ち1)学会・学会誌での症例報告例調査（平成20年度実施）、2)日本小児整形外科学会評議員に対する症例アンケート調査（平成21年度実施）、3)結核登録者情報システムを利用した小児結核症例実態調査（平成22年度実施）、により症例の把握を試みた。その結果、1996年から2009年までに発症したBCG骨炎症例38例を把握することができた。さらに別にBCG骨炎症例把握を試みた小山らの調査結果と合わせ、1996年以降にBCGワクチン接種を行った小児からの発症例43例を確認した。BCGワクチン接種時期が生後3～6ヵ月と短い期間に変更された2005年以降、2005年6例、06年5例、07年8例（それぞれワクチン接種年）と多くの症例が確認された。一方で2004年以前も毎年1～4例の発症例が確認され、これまで想定されていたよりも高い頻度で発症していたことが明らかとなった。

3-2. 最近のBCG接種計画とその効果に関する分析

2003年以降のBCG接種制度の変更（小中学校での接種の廃止、接種対象年齢の制限と直接接種の導入）後、BCG接種が現場でどのように取り組まれている

るか、また接種対象年齢の変化によって副反応がどのような発生状況にあるか、等を検討し、かつ今後の BCG 接種制度のあり方に関連して、現行接種制度の直接の効果を推定し、経費や副反応とのバランスにもとづく意思決定の参考とすることを主な目的とし分析を行った。

4. 大都市部の小児結核の現状及び必要な対策に関する研究；小児結核サーベイランス委員会の継続的開催

首都圏、近畿地方、愛知県等大都市部など、特に小児結核症例が集積する自治体における小児結核発病例、潜在性結核感染症例の発生動向や小児を巻き込んだ集団感染事例（周産期結核事例も含む）、各地域における小児結核に対する医療提供体制の実情・問題点、BCG ワクチン接種率や直接接種後コッホ現象疑い例など小児結核に関連する諸問題について情報を共有し、小児結核対策の向上に繋げることを目的に小児結核サーベイランス委員会を継続的に開催した。

5. 特に小児結核が集積する地域において小児結核症例への注意喚起、診断・治療に関する正確な知識の啓蒙を目的とした研究；近畿小児結核症例検討会及び首都圏小児結核症例検討会の継続的開催

特に小児結核症例が集積する地域（首都圏及び近畿地区）において小児科臨床に携わる医療従事者と保健所等の行政関係者が一同に会し、最近各地区で発症に至った小児結核症例の経験を共有し、さらに、各症例についてその発病予防可能性、診断・治療の課題について議論を深め、その結果を今後の診療・行政対応に活かすため、首都圏小児結核症例検討会（2010年より開催、2011年に2回目を開催）、近畿小児結核症例検討会（平成15年より継続的に開催し、2011年度までに9回開催）を継続して開催した。

研究協力者

森 亨（結核予防会結核研究所）
原田 登之（結核予防会結核研究所抗酸菌
レファランス部）
樋口 一恵（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）
宮川 知士（東京都立小児総合医療センター
呼吸器科）
森 雅亮（横浜市立大学 小児科）
宮野前 健（国立病院機構南京都病院
小児科）
土居 悟（大阪府立呼吸・アレルギー医療
センター小児科）
西屋 克己（奈良県立医科大学 小児科）

岡田 賢司（国立病院機構福岡病院小児科）
吉河 道人（国立病院機構旭川医療センター
小児科）
石立 誠人（東京都立小児総合医療センター
呼吸器科）
黒澤 照喜（東京都立小児総合医療センター
総合診療科）
今川 智之（横浜市立大学 小児科）
原 拓磨（横浜市立大学 小児科）
岩村 千代（大阪市立十三市民病院 小児科）
鈴木 美智子（大阪市立十三市民病院
小児科）
鶴 珠緒（大阪府立呼吸器・アレルギー
医療センター小児科）
松岡 太郎（市立豊中病院小児科）

川崎	悠(神戸市西神戸医療センター小児科)
渡部	ゆう(東京都福祉保健局健康安全部 感染症対策課)
宮本	謙一(東京都福祉保健局健康安全部 感染症対策課)
吉田	道彦(東京都福祉保健局健康安全部 感染症対策課)
犬塚	君雄(愛知県岡崎保健所)
永井	仁美(大阪府健康医療部地域保健 感染症課)
柴田	敏之(大阪府泉佐野保健所)
松本	健二(大阪市保健所)
吉田	英樹(大阪市保健所)
小向	潤(大阪市保健所)
藤井	史敏(堺市保健所)
藤山	理世(神戸市保健所)
三沢	あき子(京都府山城北保健所)
谷口	隆司(京都市西京保健センター)
伊藤	正寛(京都市保健所)
池田	雄史(京都市北保健センター)
根津	智子(奈良市保健所)

以下に各研究課題について概括する。

1—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(徳永、宮野前、樋口、原田)

目的；これまでの研究より未だ発病に至っていない乳幼児の結核感染診断におけるQFTの感度不良が明らかとなっており、さらに感度の優れた感染診断法を導入するためにもう一つのIGRA検査法であるT-SPOT TBとの性能評価を行った。

方法；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。

結果；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。

考察；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）も必要である。

1—2. 小児を対象とした結核感染診断における IP-10 release assay の有用性に関する検討（徳永、宮野前、樋口、原田）

目的；IGRA よりもさらに感度・特異度に優れた結核感染診断法を小児結核診療に導入することを目的に、結核感染免疫に関連するケモカインである IP-10 に着目し、結核菌特異抗原刺激に伴って被験者単核球より遊離した IP-10 の多寡による感染診断（IP-10 release assay）の有用性について評価する。

方法；2010年3月から2011年10月の間に結核感染診断を目的に、当院小児科において QFT-3G 検査を適用した例で、本人或いは保護者の同意が得られた例において T-SPOT TB（英国 Oxford Immunotec 社）も同時に実施した。さらに QFT-3G 結核菌特異抗原（ESAT-6 + CFP-10 + TB7.7）刺激上清中の IP-10 も測定し、それぞれの反応性について比較検討した。結果；結核菌特異抗原刺激による IP-10 遊離量（IP-10_{TB antigen} - IP-10_{nil}）は Active TB 群では QFT-3G、T-SPOT が共に陰性であった 1 例を除いて全例が 7500pg/ml 以上の高値を示した。また、Close contact 群は 5000pg/ml を越える高値を示す例と 1000pg/ml 未満の低値を示す 2 群に大別することが可能であった。これら高値例は全例が QFT、T-SPOT が陽性または判定保留を呈した。Koch phenomenon 群は 1 例を除いて 1000pg/ml 以上に分布しており、一方、臨床的に結核感染の可能性は低く、その除外を感染診断検査が適用された R/O

TB 群は全例が 1000pg/ml 未満の低値に分布していた。各症例カテゴリーにおけるデータ分布を基に、例えば 1000pg/ml を cut off 値に設定すると S/O Koch 群の「感染」を鋭敏に拾うことが、また臨床的に結核が否定的とされた R/O TB 群の「感染」を否定することが可能であった。

考察；今回の検討では感染リスクがない、或いは極めて低いと想定される対照群を置いておらず、また結核発症例も 5 例のみと少ないため、ROC curve 作成などによって IP-10 release assay の cut off 値を設定することは不可能であるが、各症例カテゴリーにおけるデータ分布を基に、例えば 1000pg/ml を cut off 値に設定すると S/O Koch 群の「感染」を鋭敏に拾うことが、また臨床的に結核が否定的とされた R/O TB 群の「感染」を否定することが可能となる。Casual contact 群での「感染例」も QFT や T-SPOT を基にした判断よりも大きく増えることとなり、より鋭敏に感染例を検出できる可能性も期待させる。今後、さらに検討対象例を増やすと共に特異度評価を目的とした検討も実施し、IP-10 release assay を用いた小児結核感染判断の有用性の検証をさらに進めたい。

2. 近年発症に至った小児結核症例の実態に関する研究—小児結核症例実態調査—（徳永）

目的；今後、さらなる小児結核症例を目指し、近年発症に至った小児結核症例を対象にその症例背景や感染・発病診断の経過を振り返り、発病予防可能性や診断・治療に関する問題点や課題を明確にして今後の小児結核対策施策に反映させる。

方法；厚生労働省健康局結核感染症課の協力のもと、2008～2010年に結核登録者情報システムに登録された 0～14 歳の結核症例全例について、その整理番号、登録のあった都道府県・政令市及び保健所名、性別・年齢、病型分類コードなどの情報の開示を受けた。これ

ら全症例について、症例を登録した保健所所長宛に調査票を送付し、回答を依頼した。調査票内容を集計し、発病例の症例背景や診断・治療経過に関する情報を整理した。

結果;2008年～10年の3カ年に発症した小児結核症例221例(登録257例)の調査票を収集した。

その結果、近年の小児結核発症例に関して以下の動向や特徴が明らかとなった。

- ・発病例の地域的な偏在傾向が顕著であり、その多くが東京都、大阪府、神奈川県などの大都市圏に集中していた。

- ・外国籍或いは結核高蔓延国での居住歴を有した小児が全症例の約15%を占めており、この傾向はそれぞれの調査年度で大きな変動は見られなかった。これらの症例の地域的な偏在傾向は明らかではなかった。

- ・2003年に実施された同様な調査に比してBCGワクチン未接種で発症に至った例は著明に減少していた。この傾向は特に0～2歳の低年齢小児で顕著であった。

- ・有症状受診例では胸腔内に病巣を有する例の他、頸部リンパ節結核、骨結核などの肺外結核症例も多く含まれた。また、高蔓延国での居住歴を有した例が約3割を占めていた。

- ・発病に至った要因として感染源症例発見/治療開始の遅れの他、BCG未接種、感染源発見後の接触者健診における不備(健診時期や感染の有無に関する判断、LTBI治療中断)、周産期の感染機会などが挙げられた。

考察;調査によって得られた最近の小児結核症例の動向・特徴を基に、さらに順調に小児結核症例を減少させるために今後執るべき対策として以下の内容を挙げた。

①高いBCGワクチン接種率の維持

②症例が集積している地域を対象とした選択的対策の検討・実施

③結核感染・発病のハイリスクグループに対する選択的対策の検討・実施

④小児結核感染・発病例の診断精度維持、標

準的治療適用に向けて

i. 「小児結核診療の手引き」の作成

ii. 小児結核診療支援システムの構築

⑤小児結核症例データベースの構築

3—1. BCG骨炎の発症例全例把握に向けた研究(徳永)

目的;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。

方法;以下の3つの調査、即ち①学会・学会誌での症例報告例調査、②日本小児整形外科学会評議員に対するアンケート調査、③小児結核症例実態調査により、近年発症したBCGワクチン接種後骨炎症例の収集を試み、各症例の症例背景、臨床像、転帰等に関する検討を行った。尚、小山らが調査・把握されたBCG骨炎症例(小山明ら:BCG接種後の骨炎-発生頻度と診断・治療-. 2010;29:90-100)とも照合し、①～③の調査と合わせ発生件数の集計を行った。

結果;それぞれの調査により1996年～2009年に発症したBCG骨炎症例全38例が把握できた。またこれらの調査で把握されていなかったが、小山らの調査で把握された例が他に8例あった。BCG接種様式が生後3～6ヵ月での直接接種に変更された2005年以降、05年6例、06年5例、07年8例と多くの症例が発生していた。ほかに発症例のワクチン接種時月齢、性別、症状出現時期、発症・診断時の症状、罹患部位、転帰等についてもそれぞれ情報を収集し、その傾向を検討した。

考察;接種時期の変更を境に骨炎発生例数が増加していることも考慮される一方で、2004年以前にもこれまで想定されていたよりも高

い頻度で骨炎症例が発症していたことが明らかとなった。今後は①一般小児の診療に当たる小児科医及び整形外科医に対して、BCG 骨炎に関する適切な情報提供・注意喚起を行い、早期の診断及び適切な治療につなげる、②BCG 骨炎症例の全例把握に努め、その発生頻度や動向、発症例の背景因子等について正確な評価を行う、さらに増加する傾向が確認されれば、増加に至った要因について科学的な検討を行う、③BCG 骨炎症例の全例把握に努め、その発生頻度や動向、発症例の背景因子等について正確な評価を行う。増加する傾向が確認されれば、増加に至った要因について科学的な検討を行う、等の取り組みが必要と考える。

3—2. 最近の BCG 接種計画とその効果に関する分析（森亨）

目的；今後の BCG 接種制度のあり方に関連して、現行接種制度の直接の効果を推定し、経費や副反応とのバランスにもとづく意思決定の参考とする。

方法；2003 年以降の BCG 接種制度の変更（小中学校での接種の廃止、接種対象年齢の制限と直接接種の導入）後、BCG 接種が現場でどのように取り組まれているか、また接種対象年齢の変化によって副反応がどのような発生状況にあるか、等を検討し、また種々の疫学データを基に BCG 接種の有効性について考察すると共に、我が国における BCG ワクチン全例接種中止の可否に関して検討を行った。結果及び考察；結核感染危険率、感染後発症に至る年齢別の確率等のデータをもとに、現在 BCG ワクチン接種を廃止した場合の小児結核症例の推移について予測検討を行った。BCG 接種を 2010 年に廃止すれば、2015 年には 0～4 歳、5～9 歳でそれぞれ 230 人、50 人（概算）、2020 年ではそれぞれ 192 人、108 人が発病すると予想された。さらにその予測データをもとにワクチン接種中止に伴う便益

とリスクについても検討を行い、ワクチン接種中止に関する議論は時期尚早と判断した。

4. 大都市部の小児結核の現状及び必要な対策に関する研究；小児結核サーベランス委員会の継続的開催（森亨、永井、藤山、藤井、小向、宮本、渡部、犬塚、谷口ら）

目的；首都圏、近畿地方、愛知県等大都市部の自治体における小児結核発病例、潜在性結核感染症例の発生動向に関する報告を行うと共に、小児を巻き込んだ集団感染事例（周産期結核事例も含む）、各地域における小児結核に対する医療提供体制の実情・問題点、BCG ワクチン接種率や直接接種後コッホ現象疑い例など小児結核に関連する諸問題について意見交換を行なうことにより、特に小児結核が集積する地域における問題点を共有し、自治体における小児結核対策の向上に繋げる。

方法；首都圏、近畿地区、愛知県の行政結核対策担当者が参加し、各自治体における小児結核事例（発病例、LTBI 例）発生動向、小児を巻き込んだ集団感染事例、小児結核発病（多発）につながった問題点、小児結核に対する医療提供体制の課題、BCG ワクチン接種に関連する話題等についてプレゼンテーションを行い、大都市部における小児結核の現状及び課題について情報を共有する。さらに、今後執るべき小児結核対策についても意見交換を行う。

考察；今後取り組むべき小児結核対策として、①小児にとって感染源となりうるグループに対する結核対策の徹底、②感染・発病に至るハイリスク小児グループへの適切な対応、③小児を対象とした感染診断精度や LTBI 治療効果に関する検証、④小児結核医療提供体制の維持・整備、などを挙げた。

5. 特に小児結核が集積する地域において小児結核症例への注意喚起、診断・治療に関する

正確な知識の啓蒙を目的とした研究；近畿小児結核症例検討会及び首都圏小児結核症例検討会の継続的開催（徳永、永井、宮川、森雅亮、宮本、渡部ら）

目的；小児科臨床に携わる医療従事者と保健所等の行政関係者が一同に会し、最近各地区で発症に至った小児結核症例の経験を共有し、さらに、各症例についてその発病予防可能性、診断・治療の課題について議論を深め、その結果を今後の診療・行政対応に活かす。

方法及び結果；両症例検討会ともに土曜日午後開催し、小児結核に関わる医療機関および保健行政関係者が参加した。（首都圏は毎年11月に、近畿は毎年2月に開催し、それぞれ100名前後が参加）。各地域において過去1年に発症に至った小児結核関連症例のうち、発病予防可能性、診断・治療（内容・支援）等について特に課題を有する数例についてプレゼンテーション（医療機関及び保健所から問題提示）を行い、それぞれの課題についてディスカッションを行う。また、後半部分では参加者に対して小児結核診療に関するトピックスについて情報提供した。

考察；医療機関と保健行政関係者が一同に会して、過去1年間に当該地域で発症に至った小児結核症例について検討を行うことで、小児を対象とした接触者健診、小児結核症例の診断・治療（内容及び支援）等に関する課題が明らかにすることができた。保健行政・医療機関の関係者が相互の視点で事例を共有し、連携して対策に取り組むために、本小児結核症例検討会の開催は非常に有用であると考えられる。

結論

平成21年～23年度の3年間に「小児結核対策・医療の評価」を目的に「1. 小児を対象とした精度の高い結核感染診断法導入に向けた研究」、「2. 近年発症に至った小児結核症例の実態に関する研究－小児結核症例実態調査

－」、「3. BCG ワクチン接種に関する諸課題の検討」、「4. 大都市部の小児結核の現状及び必要な対策に関する研究；小児結核サーベランス委員会の継続的開催」、「5. 特に小児結核が集積する地域において小児結核症例への注意喚起、診断・治療に関する正確な知識の啓蒙を目的とした研究；近畿小児結核症例検討会及び首都圏小児結核症例検討会の継続的開催」に取り組んだ。

このうち、「1. 小児を対象とした精度の高い結核感染診断法導入に向けた研究」により、未だ一般小児科臨床には導入されていない T-SPOT *TB* や IP-10 release assay の有用性が示唆された。今後はこれらの感染診断法の特異度に関する研究に取り組み、さらにその有用性を明らかにすることが望まれる。

また、「2. 近年発症に至った小児結核症例の実態に関する研究－小児結核症例実態調査－」により、近年発症に至った小児結核症例の背景や診断・治療の問題点を明らかにすることができ、この調査内容は「結核に関する特定感染症指針改定」に際しての有益な参考資料となった。さらに、今後は小児結核症例独自の症例登録システムを作成し、非常に少数例となった小児結核症例の症例背景や診断経過、治療内容などに関する詳細な検討に繋がりたい。

「3. BCG ワクチン接種に関する諸課題の検討」では2005年に生後3～6ヶ月での直接接種へと変更されて以降、増加傾向が指摘されていた BCG 骨炎症例の把握及び現在の結核蔓延状況における BCG ワクチンの有効性及び費用対効果バランスの検討に取り組んだ。これらの内容は BCG ワクチンを含むわが国の予防接種プログラム計画見直しの上で参考となる内容となった。今後もワクチン関連副反応の発生動向やその時点での罹患率や感染危険度を考慮したワクチンの有効性を評価し、BCG ワクチン接種方法を検討することが重要と考える。

さらに、「4. 大都市部の小児結核の現状及び必要な対策に関する研究；小児結核サーベランス委員会の継続的開催」は小児結核症例が特に集積している大都市圏における小児結核の動向を評価し、必要な対策を考案するために有益な機会となった。

同様に「5. 特に小児結核が集積する地域において小児結核症例への注意喚起、診断・治療に関する正確な知識の啓蒙を目的とした研究；近畿小児結核症例検討会及び首都圏小児結核症例検討会の継続的開催」は小児結核症例が特に集積している首都圏、近畿地方で小児医療機関及び保健行政関係者が相互の視点に立って、発症に至った小児結核事例を共有し、今後、連携して対策に取り組むために非常に有用な機会であったと考える。特に大阪府・大阪市ではこの取り組み開始と時期を同じくして小児結核症の順調な減少傾向を認めている。今後もこれらの地域で同様の取り組みを継続すると共に、もう一つの症例集積地域である愛知県においても同様な取り組み開始を検討していきたい。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

- (1) 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) 徳永 修、宮野前 健：小児への QFT 等の適用とその課題. 結核. 85 ; 21—23, 2010
- (3) 徳永 修：小児における潜在性結核感染症の診断と治療. 小児科. Vol.51. No.10, p1221-1226, 2010.
- (4) 徳永 修, 森 亨：小児結核診療の最前線-最近の傾向と症例からみた対策の課

題-. 小児科. Vol.51 No.13, p1807-1814, 2010.

- (5) 加藤誠也, 徳永 修, 吉山 崇：日本のコッホ現象報告の分析. 結核. Vol.85. No.11, p777-782, 2010.
- (6) 徳永 修、宮野前 健：結核感染が疑われる小児に対する適切な感染診断とは？. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌. 22; 23—29, 2011
- (7) 永井仁美：コッホ現象の対応について. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌. 22; 30—39, 2011
- (8) 徳永 修、宮野前 健、樋口一恵、原田登之：小児を対象とした精度の高い結核感染診断に向けて—2 種の IGRA 及び IP-10 測定と比較検討—. 結核. 86 ; 991—994, 2011
- (9) 徳永 修, 宮野前 健：小児結核の診断と治療のポイント. 日本臨床. 69 ; 1408—1412, 2011
- (10) 徳永 修：BCG ワクチン—BCG ワクチンは継続すべきか. 小児科診療. 75 ; 644—648, 2012

2. 学会発表

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 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

- 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
- (5) 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
- (6) 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
- (7) 徳永 修、宮野前健：当院で診療した小
児結核症例に関する後方視的検討—その
予防・診断の課題—. 第 85 回日本結核病
学会 2010.05. 京都
- (8) 徳永 修、宮野前健：シンポジウム 小
児結核；感染・発病の適切な診断に向け
て 結核感染が疑われる小児に対する適
切な感染診断とは？. 第 43 回日本小児呼
吸器疾患学会 2010.10 福岡
- (9) 徳永 修、宮野前健：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. 第 42 回日本小児感染
症学会 2010.11 仙台
- (10) 徳永 修、児玉 暖、安藤 武、宮野前
健：父母の肺結核発症判明後に接触者健
診を行った BCG 未接種乳児 5 例の検討.
第 24 回近畿小児科学会 2011.03 神戸
- (11) 高松 勇：シンポジウム 小児結核；感
染・発病の適切な診断に向けて 医療機
関と保健所による合同症例検討会に関す
る検討. 第 43 回日本小児呼吸器疾患学会
2010.10 福岡
- (12) 宮川 知士：シンポジウム 小児結核；
感染・発病の適切な診断に向けて 小児
結核診療の現況. 第 43 回日本小児呼吸器
疾患学会 2010.10 福岡
- (13) 永井仁美、藤井史敏、徳永 修、高松
勇：シンポジウム 小児結核；感染・発
病の適切な診断に向けて コッホ現象へ
の対応について. 第 43 回日本小児呼吸器
疾患学会 2010.10 福岡
- (14) 徳永 修、永井仁美、加藤誠也：小児結
核症例実態調査に関する報告—1 その
症例背景に関する検討. 第 70 回日本公衆
衛生学会総会 2011 年 10 月 秋田
- (15) 永井仁美、徳永 修、加藤誠也：小児結
核症例実態調査に関する報告—2 その
診断・治療に関する検討. 第 70 回日本公
衆衛生学会総会 2011 年 10 月 秋田
- (16) 徳永 修、宮野前 健、樋口一恵ほか：
小児を対象とした結核感染診断；2 種の
IGRA 及び QFT 抗原刺激上清中 IP-10 定
量の比較結果. 第 1 回結核感染診断研究
会 2011 年 6 月 東京
- (17) 徳永 修、児玉 暖、安藤 武ほか：小
児を対象とした結核感染診断における
IP-10 release assay の有用性に関する検討.
第 25 回近畿小児科学会 2012 年 3 月 京
都

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
総合研究分担報告書

「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。