小児結核における結核菌感染診断用インターフェロン-γ測定試薬の有用性についての検討

[1)]横浜市立大学医学部小児科，[2)]同　臨床検査部
森　　雅亮[1)]　黒澤るみ子[1)]　今川　智之[1)]　片倉　茂樹[1)]
満田　年宏[2)]　相原　雄幸[1)]　横田　俊平[1)]

（平成 17 年 7 月 5 日受付）
（平成 17 年 10 月 5 日受理）

Key words：　BCG, child, interferon-gamma, RD-1, tuberculosis

要　旨

当科結核外来を受診した小児例に対し，小児結核の診断法および治療効果判定の指標として結核菌感染診断用インターフェロン-γ測定試薬 QuantiFERON®-TB2G（QFT-2G）が有用であるか否かを検討した．空洞病変，肺門リンパ節腫脹，結節影などの肺結核に特徴的な画像所見を有し，結核菌感染と診断された 5 症例は全例 QFT-2G 陽性を示し，臨床症状がなく画像所見で異常がなくても QFT-2G が陽性であった 3 症例中 1 例は後に結核を発症した．QFT-2G が陰性であった 12 例では，初診時，その後の経過観察中に結核を発症した例はみられず，BCG 接種の既往がありツベルクリン反応が陽性であった例でも QFT-2G は陰性を示し，QFT-2G は BCG の影響を受けていないことが確認された．さらに，*Mycobacterium avium* が検出された非結核性抗酸菌症例では陰性を示した．また，経時的に治療経過とともに QFT-2G 値の推移を観察し得た症例では，症状改善に従って QFT-2G 値は低下した．

以上，QFT-2G は BCG 接種の影響をうけず，小児結核における診断的にも治療効果判定法としてもその有用性が認められた．QFT-2G は，排菌率が低く診断が困難な小児結核症において有力な検査診断法と考えられる．

〔感染症誌　79：937～944，2005〕

序　　文

成人結核と同様に，小児結核発症時の主症状は一般的な「かぜ」と全く相違ない症状であり，その可能性を鑑別診断の中に入れていないと見落とす可能性がある．また，肺結核患者と濃厚に接触した場合など的確な診断および治療を含めた早期の対応が不可欠であり，そのためにはまず小児結核の特徴を把握し患児の早期発見に努める必要がある[1)2)]．排菌率の低い小児結核（とくに乳幼児型結核）[2)3)]の診断は，これまで問診（とくに BCG 接種歴，家族歴の聴取），ツベルクリン反応（ツ反）径，血液検査，抗酸菌検査，画像検査（とくに胸部 CT 検査）を組み合わせた総合的評価でなされてきた[4)～6)]．なかでも，結核菌感染を診断する有力な方法としてツ反が一般的に用いられているが，BCG 接種を受けると結核感染がなくとも陽転化してしまい偽陽性と考えられる例が少なくなく，絶対的な診断法にはなり得ないことが知られていた[7)8)]．これは，ツ反で用いる PPD が結核菌の加熱滅菌した培養液から蛋白を沈殿させて調整したもので，数百種類もの結核菌抗原が混在し，そのほ

別刷請求先：（〒236－0004）横浜市金沢区福浦 3—9
横浜市立大学医学部小児科　森　　雅亮

平成17年12月20日

とんどのものがBCGあるいは非結核性抗酸菌の抗原と高い類似性をもつため，BCG接種あるいは非結核性抗酸菌感染によってもツ反が陽性になる場合があるからである．とくに本邦ではBCG接種が広範に行われているため，かえって結核感染の診断を難しくしている．

最近，遺伝子クローニングの結果，BCGでは存在しないPD-1（*Mycobacterium tuberculosis*-specific region of difference 1）領域に結核菌群である*Mycobactrium tuberculosis*（*M. tuberculosis*），*M. bovis*および*M. africanum*とごく一部の非結核性抗酸菌のみに存在するESAT-6（early secretary antigenic target 6）およびCFP-10（culture filtrate protein 10）という特異抗原が同定された[9)10)]．これらの発見を契機に，BCGでは認められないこれらの抗原を使用した，即ちBCG接種の影響を受けることがない全く新しい結核感染診断法が開発された[9)11)]．これが結核菌感染診断用インターフェロン-γ（IFN-γ）測定試薬QuantiFERON®-TB 2G（QFT-2G）〔Cellestis Ltd.,オーストラリア〕であり，ESAT-6およびCFP-10を刺激抗原として患者全血を採取後12時間以内に刺激し，37度で16～24時間培養して，培養後誘導産生されたIFN-γ量をELISA法により測定する方法である．QFT-2Gはより迅速にかつ客観的に結果が得られるという利点があり，ツ反のようにブースター効果を考慮する必要もなく反応結果を測定するため再度病院を受診する必要がない．

我々は，当科結核外来を受診した小児例に対しツ反とともにQFT-2G検査を施行し，小児結核における診断的有用性および治療効果判定法としての意義について検討した．

対象と方法

対象は，2004年6月から11月までに当科結核外来を初診した20例（男児8例，女児12例）．年齢は5カ月～16歳で，受診理由は有症状が2例，家族検診が8例，接触者検診が4例，胸部X線異常陰影1例，ツ反自然陽転が5例であった．ツ反自然陽転例以外の15例全例がBCG接種の既往を有していた（Table 1）．

全症例において初診時全血を用いてQFT-2G検査を行った．QFT-2Gの測定法は以下の手順で行った．まず，抗凝固剤にヘパリンを使用して患児から最低1.5mL採血し，採血後速やかに24ウエル組織培養プレートに分注し，刺激抗原，陽性コントロール，陽性コントロールを滴下し1分間混和した．その後37℃で18時間静置培養し，上清を採取し17～27℃に戻した後HRP標識抗ヒトIFN-γ抗体液を注入した抗ヒトIFN-γ抗体固相化プレートに分注し，攪拌後2時間静置した．最後に，洗浄用緩衝液でプレートを洗浄後，調整した基質反応液を攪拌後30分遮光下に反応させ，その吸光度を測定し産生されたIFN-γ量を算出した．ESAT-6およびCFP-10のカットオフ値を0.35IU/mLに設定し，いずれかがそれ以上の値を示した場合に陽性と診断したが，0.1～0.35IU/mLを呈した症例は判定保留とした[12)]．この際同時に，ツ反，胸部X線，胸部CT，血液検査（赤沈値，血清アデノシンデアミナーゼ〔ADA〕）を施行した．活動性結核症の診断は，喀痰あるいは胃液検査で結核菌が証明された場合，あるいは結核菌の同定ができなくとも肺結核患者との接触が濃厚であり胸部CT検査で空洞病変や結節影，肺門リンパ節腫脹，胸膜肥厚などの結核に特徴的な異常陰影が認められた場合と定義した．これに基づき，全症例を，第Ⅰ群：QFT-2G陽性で結核症と診断された群，第Ⅱ群：QFT-2G陽性であっても結核症の診断に至らなかった群，第Ⅲ群：QFT-2Gが陰性であった群，の3群に分別してそれぞれについてその臨床的特徴および経過について検討した．また，とりわけ結核菌が証明され，胸部CT所見上異常陰影が強かった症例1に関しては，治療とともに継時的に胸部CT検査およびQFT-2G値を追跡し，QFT-2Gの治療効果の判定法としての有用性について検討した．

また，QFT-2G値の測定については，院内の倫理規程に従うとともに患児あるいは患児保護者から同意を得たうえで行い，患児のデータは厳重に保管した．

成　績

対象患児20例は，以下のように3群に大別された（Table 1）．

Table 1. Patients profilos

Group	Patient No.	Age (years)	Reason for clinic visir	Chest Xp	chest CT	BCG	Tuberculin reaction(mm)	Smear of *Mycobacterium* spp.		Culture of *Mycobacterium* spp.		QFT-2G (ESAT-6/CFP-10)*	Treatment
								sputum	gastric lavage	sputum	gastric lavage		
I	1	14	fever, cough	cavity formation and infiltration in upper left lobe	cavity formation and infiltration in upper left lobe	+	0×0/12×12	*M. tuberculosis* 1+	NP	*M. tuberculosis* 2+	NP	15.04/16.15	INH+RFP+PZA +SM
	2	9	contact with Tbc patient	normal	tuberculoma in upper and lower right lobes	+	7×7/25×20	—	NP	—	NP	0.45/0.18	INH+RFP+PZA
	3	8	fever, cough, contact with Tbc patient	right pleural effusion	right pleural effusin, thickness of pleural membarane	+	9×7/20×20	—	NP	—	NP	0.46/0.08	INH+RFP+PZA
	4	0.83	positive reaction to tuberculin test	infirtration in upper left lobe	infirtration in upper left lobe, swelling of left hilar lymph nodes	−	10×10/20×20	NP	—	NP	—	1.74/9.93	INH+RFP+PZA
	5	0.42	fever, cough, positive reaction to tuberculin test	infiltration in lower right lobe	infiltration in right lower lobe, swelling of right hilar lymph nodes	−	10×10/27×27	NP	—	NP	—	2.02/0.16	INH+RFP+PZA
II	6	6	family examination	normal	normal	+	17×14/33×20	NP	—	NP	—	1.07/1.90	INH
	7	2	family examination	normal	mild swelling of hilar lymph nodes	+	15×15/30×30	NP	—	NP	—	3.28/16.68	INH+RFP
	8	1	positive reaction to tuberculin test	normal	normal	−	0×0/17×17	NP	—	NP	—	7.81/1.89	INH
III	9	13	cough	cavity formation in upper left lobe	cavity formation in upper left lobe	+	0×0/15×10	*M. avium* 2+	—	*M. avium* 2+	—	0.04/0.05	CAM+SM
	10	2	family examination	normal	normal	+	7×7/12×10	NP	—	NP	—	0/0.01	INH
	11	4	family examination	normal	normal	+	10×8/40×21	NP	—	NP	—	0.002/0.002	—
	12	11	family examination	normal	normal	+	16×15/26×20	—	NP	—	NP	0.01/0.01	—
	13	4	family examination	normal	normal	+	0×0/12×12	NP	—	NP	—	0/0.01	INH
	14	9	family examination	abnormal shadow in lower left lobe	normal	+	15×14/21×18	—	NP	—	NP	0.01/0.002	INH
	15	6	family examination	normal	normal	+	18×16/18×16	NP	—	NP	—	0.03/0.02	INH
	16	15	contact with Tbc patient	inflammatory scar in upper right lobe	ND	+	0×0/10×10	—	NP	—	NP	0/0.002	—
	17	16	contact with Tbc patient	normal	ND	+	0×0/5×5	—	NP	—	NP	0.001/0.003	—
	18	11	abnormal Xp finding	infiltration in upper left lobe	infiltration in upper and lower left lobes	+	0×0/9×8	—	NP	—	NP	0.03/0.01	—
	19	6	positive reaction to tuberculin test	normal	normal	−	0×0/17×17	—	NP	—	NP	0/0.003	—
	20	1	positive reaction to tuberculin test	normal	normal	−	0×0/10×10	NP	—	NP	—	0.002/0.01	—

Xp：X ray, CT：computed tomography, QFT-2G：QuantiFERON ®-2nd generation, ESAT-6：early secretary antigenic target 6, CFP-10：culture filtrate protein 10, INH：isoniazid, RFP：rifampicin, PZA：pyrazinamide、SM：streptmycin, CAM：clarithromycin, NP：not performed

＊ QFT-2G：cut-off value. 0.35 IU/mL

第Ⅰ群は，QFT-2G が陽性でその他の諸検査で結核菌感染と診断された 5 例である．小児結核では排菌する頻度が低く，5 例のうち結核菌が証明されたのは 1 例であった．他の 4 例では胸部 CT で空洞病変や結節影，肺門リンパ節腫脹，胸膜肥厚などの結核に特徴的な所見を示し，総合的に結核感染と診断された．この 5 例は初診時測定した QFT-2G 値は陽性を示し，うち治療経過とともに経時的に QFT-2G 測定を追跡し得た症例 1 では有意に低下した．

第Ⅱ群は，QFT-2G は陽性であったが他の検査からは結核症の診断に至らなかった 3 例である．3 例とも胸部 X 線あるいは胸部 CT 所見上は結核症と診断できず，イソニアジドの予防内服を開始した．症例 7 の患者は，母親が結核を発症したため当初イソニアジド予防内服を開始したが，経過観察中に撮影した胸部 CT 検査にて左肺野に浸潤影が出現し結核の発症が確認された．しかし，他の 2 例は現在までに約半年間結核の発症を認めず定期受診により経過を追っている．

第Ⅲ群は，QFT-2G 陰性例の 12 例である．胸部 X 線・CT 検査では肺門リンパ節の腫脹や結節影の出現などなく，初診時結核と診断された例は皆無であり，経過観察中に結核を発症した例も認められなかった． 患児(症例 1)は 14 歳女児で発熱，咳嗽を認め，当科を来院した．右肺に空洞病変，喀痰検査で結核菌を検出し，肺結核と診断した．発症時は右肺上葉に空洞病変と浸潤影を認めており，QFT-2G では ESAT-6 は 15.0IU/mL，CFP-10 は 16.2IU/mL と高値陽性を示した(Fig. 1-A)．症例 9 の患者は咳嗽を主訴に来院し，胸部 X 線および CT 検査にて空洞病変を認め喀痰から *M. avium* が検出された症例だが，この患者の QFT-2G は陰性であった（Fig. 1-B)．

次に，治療効果の判定における QFT-2G の有用性を検討した．症例 1 の肺結核患児は，抗結核薬 4 剤(イソニアジド，リファンピシン，ピラジナミド，ストレプトマイシン）で治療を開始したところ，浸潤影は消失し，結節影は徐々に縮小傾向を認め，同時に QFT-2G の値も徐々に低下傾向を示し，治療開始から 1 年後に低下した．本症例では臨床症状，画像所見の改善とともに著明に QFT-2G が低下しており，QFT-2G が治療効果の判定にも有用である可能性が示唆された（Fig. 2)．

考　察

今回，小児結核の診断法および治療効果判定の指標として QFT-2G が有用であるか否かを検討した．空洞病変，肺門リンパ節腫脹，結節影などの肺結核に特徴的な所見を有し，結核菌感染と診断された症例は全例 QFT-2G は陽性を示し，症状がなく画像所見で異常がなくても QFT-2G が陽性であった 1 例は後に結核を発症した．QFT-2G が陰性であった例では，初診時，その後の経過観察中に結核を発症した例はみられず，BCG 接種の既往がありツ反が陽性であった例でも QFT-2G は陰性を示し，QFT-2G は BCG の影響を受けていないことが確認された．さらに，*M. avium* が検出された非結核性抗酸菌症例ではこれまでの報告[8)13)]と同様 QFT-2G は陰性を示した．また，経時的に治療経過とともに QFT-2G 値の推移を観察し得た症例では，症状改善に従って QFT-2G は有意に低下した．

当科に 1975 年から 2001 年の 26 年間に入院した小児結核症例 105 例の臨床的検討を行ったところ，以下のように成人結核と異なる小児結核の特徴が明確になった[3)~6)]．①小児期発症の結核は年齢により臨床的な発病様式が異なり，乳幼児では結核菌の感染が即発病のパターンを取るのに対し，学童以降では成人例と同様に年少期に感染した結核菌が再活性化し，リンパ行性に肺内散布し，空洞を形成しやすい，②小児結核では，乳幼児型結核が多い(0〜6 歳が 75% を占める)，③乳幼児では家族内感染が多い(＞95%)，④7 歳未満の乳幼児 79 例中 17 例は血行性に播種し髄膜炎や粟粒結核をきたしており，これら重症結核の予後は極めて悪く 3 例が死亡し 9 例が重度後遺症を遺したが，このように乳幼児は髄膜炎・粟粒結核などの重症結核に進行しやすい，⑤乳幼児では結核菌の排菌率がきわめて低い，などが挙げられる．また，検査上の特徴は，①小児結核に特異的な血液検査所見はなく，赤沈値，白血球数などの変動が少なく活動性指標とするのは難しい，②乳幼児では活

Fig. 1　Usefulness of QFT-2G in diagnosing childhood tuberculosis

A. Patient No.1

A. Patient No. 1, QFT-2G：ESAT-6：15.04, CFP-10：16.15, tuberculin reaction：0×0/12×12, Stained smear from sputum：*M. tuberculosis* 2＋

B. Patient No.9

B. Patient No. 9, QFT-2G：ESAT-6：0.04, CFP-10：0.05, tuberculin reaction：0×0/15×15, Stained smear from sputum：*M. avium* 2＋

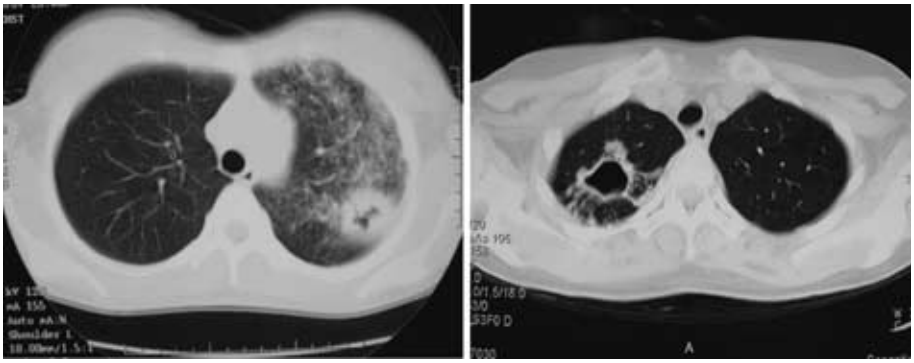

Fig. 2　Usefulness of QFT-2G in detrmining effectireness of treatment in patient No. 1

A. Onset（June 10, 2004）.
QFT-2 G ； ESAT-6 ： 15.04， CFP-10：16.15

B. Three months after treatment initiation（Sept. 7. 2004）.
QFT-2G；ESAT-6：2.04, CFP-10：4.61

C. six months after treatment initiation（Dec. 14. 2004）.
QFT-2G；ESAT-6：1.62, CFP-10：2.79

動性があると血清 IgM が年齢相当値の 2 倍以上になる，③胸部単純写真で異常を発見できることが少ないため，胸部 CT 検査を行う方が安全でかつ情報が多く得られる，④肺門リンパ節および傍気管支リンパ節腫脹には留意する，⑤小児肺結核では空洞形成が少なく，胃液や喀痰の検鏡検査で結核菌を検出する頻度が少ない，等であった．以上のような小児結核の特徴を考慮して，小児結核（とくに乳幼児型結核）の診断は，これまで問診（とくに BCG 接種歴，家族歴の聴取），ツ反径，血液検査，抗酸菌検査，画像検査（とくに胸部 CT 検査）を組み合わせた全体的評価の中でなされてきた．しかし，特に注目に値する所見は，乳幼児型結核は排菌例が少なく，また排菌量も少ないのが特徴であり，実際鏡検による菌検出率は約 8% に過ぎない（培養でも約 35%）[3)〜5)]ため，菌検出を基準に考えると乳幼児型結核の確定診断は困難を極めるという点にある．

平成17年12月20日

これまで，結核菌の感染の有無を検出する方法はツ反が有力な方法の一つであったが，BCG ワクチン接種の影響を受け，結核菌に感染していないにもかかわらず陽性（偽陽性）となることから，臨床の現場で問題となっていた[7)8)]．新たに開発された QFT-2G は，この BCG 接種の影響を受けず，結核菌感染の有無を判別できる画期的な検査法として注目を集めている．本法は，被験者から全血 5mL を採取し，その検体に刺激抗原（ヒト型結核菌特異ペプチドである ESAT-6 および CFP-10）を添加して一晩培養し，全血中に存在する T リンパ球が産生する INF-γを定量分析することにより，刺激抗原に対する生体の細胞性免疫反応の有無あるいは強度を試験管内試験として判定する方法である[9)11)14)]．最近の分子生物学的手法を用いた検討により，BCG とヒト型結核菌のアミノ酸配列の非相同部分が同定されており，本法はこの非相同部分を刺激抗原として用いているため，小児期に BCG を接種している本邦では診断的意義は高いと考えられる．実際に，塗抹陽性結核患者 118 名と BCG 既接種健常者 220 名における QFT-2G の治験結果から，産生 INF-γ値のカットオフ値を 0.35IU/mL と設定した際の感度および特異度はそれぞれ 89.0% と 98.1% と高値であり，結核感染に対して診断能力の高い検査法であることが示唆されている[11)12)]．また最近では，活動性および潜在性結核に対する成人例での QFT-2G の有用性をツ反結果と比較して検討している論文も多くみられ，1）活動性結核の診断，2）結核感染と非結核性抗酸菌との相違，3）結核感染と以前に接種した BCG ワクチンとの相違，4）感染防御免疫との関係やワクチン効果，5）潜在性結核の再活性化の予見，6）治療効果判定，等の臨床研究に幅広く応用されており[14)~20)]，本検査法がより特異度が高く，BCG ワクチンや非結核性抗酸菌との交叉反応性も低いことが実証されている[14)~16)]．

また，小児例では QFT-2G の採血量の問題が指摘されているが，本検査に必要な全血中のリンパ球は幼少児においては成人と比較して絶対的に多いこともあり，私たちの経験上 1.5mL 以上の採血量があれば十分信頼性の高い検査結果が得られている．しかし，今後適切な採血量についての検討は症例の蓄積によりさらに検討するべき点だと思われる．

以上，QFT-2G は BCG 接種の影響をうけず，小児結核における診断的にも治療効果判定法としても有用性が認められた．今回の検討により，排菌率が低く診断が困難な小児結核症においても，QFT-2G が広く臨床の場で診断および治療効果判定の補助検査として威力を発揮する可能性は十分あると思われた．今後，小児結核症例でのデータの蓄積を重ねて，さらにその意義を検討していきたい．

文　献

1）森　雅亮，横田俊平：小児における結核への新しい予防対策と治療―小児における結核診断のポイント．小児科　2005；46：348―54.
2）高松　勇：「小児結核の実態と臨床像に関する研究」医療機関を対象とした小児結核患者全国実態調査報告．厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業．2005；p. 1―27.
3）伊部正明，中島章子，宮前多佳子，伊藤秀一，友野順章，片倉茂樹，他：乳幼児肺結核では，なぜ排菌例が少ないのか．感染症誌　2000；74：245―9.
4）森　雅亮，栗山智之，高橋由利子，四家広子，伊部正明，満田年宏，他：最近 10 年間の当科における小児結核例の検討．感染症誌　1994；68：887―93.
5）伊部正明，森　雅亮，満田年宏，相原雄幸，横田俊平：当科における過去 20 年間の小児結核症入院例の臨床的検討．感染症誌　1997；71：513―21.
6）宮前多佳子，今川智之，伊藤秀一，森　雅亮，伊部正明，満田年宏，他：乳幼児結核における重症播種型結核の臨床的解析．小児感染免疫　2002；14：317―23.
7）Centers for Disease Control and Prevention：Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Ekly Rep 2000；49：1―51.
8）Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR, *et al*．：Comparison of a whole-blood interferon γ assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. JAMA 2001；286：1740―7.
9）Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM：Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000；356：1099―104.

10）Berthet FX, Rasmussen PB, Rosenkrands I, Andersen P, Gicquel B：A *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein（CFP-10）. Microbiol 1998；144：3195―203.
11）原田登之：小児における結核への新しい予防対策と治療―結核感染の新しい診断法（クォンティフェロン® TB-2G）. 小児科　2005；46：341―7.
12）Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, *et al*.：Specific detection of tuberculosis infection：an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004；170：59―64.
13）Lein AD, von Reyn CF, Ravn P, Horsburgh CR Jr, Alexander LN, Andersen P：Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex and those with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Diagn Lab Immunol 1999；6：606―9.
14）Pai M, Riley LW, Colford JM Jr：Interferon-γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis：a systemic review. Lancet Infect Dis 2004；4：761―6.
15）van Pinxteren LA, Ravn P, Agger EM, Pollock J, Andersen P：Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10. Clin Diagn Lab Immunol 2000；7：155―60.
16）Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, Pathan AA, Ewer K, Ayles H, *et al*.：Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*―specific T cells. AIDS 2002；16：2285―93.
17）Fietta A, Meloni F, Cascina A, Morosini M, Marena C, Troupioti P, *et al*.：Comparison of a whole-blood interferon-gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection. Am J Infect Control 2003；31：347―53.
18）Brock I, Weldingh K, Leyten EM, Arend SM, Ravn P, Andersen P：Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. J Clin Microbiol 2004；42：2379―87.
19）Vekemans J, Ota MO, Sillah J, Fielding K, Alderson MR, Skeiky YA, *et al*.：Immune responses to mycobacterial antigens in the Gambian population：implications for vaccines and immunodiagnostic test design. Infect Immun 2004；72：381―8.
20）Richeldi L, Ewer K, Losi M, Bergamini BM, Roversi P, Deeks J, *et al*.：T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. Am J Respir Crit Care Med 2004；170：288―95.

平成17年12月20日

Usefulness of Interferon-gamma-based Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Childhood Tuberculosis

Masaaki MORI[1)], Rumiko KUROSAWA[1)], Tomoyuki IMAGAWA[1)], Shigeki KATAKURA[1)], Toshihiro MITSUDA[2)], Yukoh AIHARA[1)] & Shumpei YOKOTA[1)]
[1)]Department of Pediatrics & [2)]Division of Clinical Laboratory Medicine, Yokohama City University School of Medicine

We studied the usefulness of interferon-γ measurement reagent QuantiFERON®-TB 2G (QFT-2G), used to diagnose tubercle bacilli infections, as an indicator both for diagnosing primary tuberculosis (PTB) and for assessing therapeutic amorg pediatric Tuberculosis Outpatent cases effectiveness. Five cases showing typical PTB findings, such as cavitation, swollen lymph nodes, and nodular shadows at the pulmonary hilum, and diagnosed as tubercle bacillus infections, all showed positive reactions to QFT-2G, and in 3 asymptomatic cases without abnormalities detected in diagnostic imaging but QFT-2G-positive, one developed tuberculosis (TB) later. Among 12 patients who gave negative reactions to QFT-2G at their first visit and during observation from 6 months to 1 year, no TB occurrences was seen. Patients who were vaccinated for BCG and were tuberculin-positive showed negative reactions to QFT-2G, confirming that QFT-2G is not affected by BCG. One case of nontuberculous acid-fast bacilli in which *Mycobacterium avium* was detected was QFT-2G-negative. In 1 case, QFT-2G decreased as the patient 's conditiorl improved.

Without being influenced by BCG vaccination, QFT-2G demonstrated its usefulness in primary TB cases both for diagnosis and for assessing treatment effectiveness. Our results strougly suggested that QFT-2G is a potentially powerful tool with wide applications in diagnosis and assessment of treatment effectiveness in primary TB, even when bacterial elimination is low and diagnosis is difficult.