原著

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

¹⁾ 国立病院機構南京都病院小児科, ²⁾ 東京都立清瀬小児病院呼吸器科

³⁾ 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科

⁴⁾ 国立病院機構福岡病院小児科

⁵⁾ 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陽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 Tokunaga¹⁾, Yuki Murata¹⁾, Shizuka Hamatani¹⁾, Takeshi Miyanomae¹⁾, Mayumi Suenaga²⁾,
Tomoo Miyagawa²⁾, Tomoki Nisikido³⁾, Korenori Yoshida³⁾, Makoto Kameda³⁾,
Isamu Takamatsu³⁾, Satoru Doi³⁾, Kenji Okada⁴⁾, Kazue Higuchi⁵⁾, Nobuyuki Harada⁵⁾

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

はじめに

近年、結核診療に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”（以下、QFT）はBCG菌や多くの非結核性抗酸菌には存在しない、結核菌に特異的な2種の抗原蛋白ESAT-6（the early secretory antigen target 6 kDa protein）及びCFP-10（culture filtrate protein 10 kDa）を被験者の全血に添加・培養し、そのeffector T cellより遊離されるIFN- γ を定量測定することにより結核感染の有無を判定する方法であり¹⁾、成人活動性結核症例を対象とした種々の検討において高い感度と特異度が報告されている²⁻⁵⁾。米国CDCや日本結核病学会等により提唱されているQFT使用に関するガイドライン^{6,7)}では、ツベルクリン反応（以下、ツ反）に代わる結核感染診断方法として、接触者健診、医療関係者の結核管理、さらに細菌学的な確証に乏しいが結核性の疾患が疑われるケースの補助診断などでの使用が推奨されている。小児活動性結核症例では菌陰性例が多く、発症例診断における本検査の有用性が高く期待されている。一方で、これらの年齢では細胞性免疫能が未成熟である、成人型症例に比して体内の菌量も少なく結核菌免疫応答が弱い可能性がある、等の問題点があり、成人症例と同様に

良好なパフォーマンスを示すかは不明である。これまで小児例を対象としたQFT反応性に関する検討報告例も乏しく⁸⁻¹³⁾、種々のガイドライン^{6,7)}やIFN- γ release assays (IGRAs)に関する綜説^{14,15)}においても小児における本検査の妥当性や診断基準の設定は今後の検討課題とされている。

今回、我々は小児活動性結核症例におけるQFTの反応性を明らかにすることを目的に小児結核症例を多く診療する4施設で経験した小児症例38例を対象に本検査を実施し、その反応結果について検討した。また、一部の症例では繰り返し本検査を実施し、治療継続に伴う反応性の変化についても検討した。

方 法

検討対象期間及び症例

2005年4月より2007年10月までに大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科、東京都立清瀬小児病院呼吸器科、国立病院機構南京都病院小児科、国立病院機構福岡病院小児科で診療を行った小児活動性結核症例38例（生後1カ月～16歳；府立呼吸器・アレルギーセンター12例、清瀬小児病院12例、南京都病院10例、福岡病院4例）（図1）。

その診断根拠により以下の3群に分けて検討

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¹⁶⁾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、南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- γ 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

($IFN_E - IFN_N$) 或いは ($IFN_C - IFN_N$) 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 ($IFN_E - IFN_N$) 及び ($IFN_C - IFN_N$) が共に 0.35 IU/ml 未満であっても ($IFN_M - IFN_N$) の値が 0.5 IU/ml 未満の場合は“判定不可”とする。
(IFN_E , IFN_C , IFN_M , IFN_N 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 (治療中途に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布病巣を認め, 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カ月男児

$IFN_E - IFN_N$ 10.31 IU/ml

$IFN_C - IFN_N$ -0.02 IU/ml

$IFN_M - IFN_N$ 13.40 IU/ml

4カ月男児

$IFN_E - IFN_N$ 15.79 IU/ml

$IFN_C - IFN_N$ 0.02 IU/ml

$IFN_M - IFN_N$ 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。 $(IFN_E, IFN_C, IFN_M, IFN_N)$ 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¹⁷⁾、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¹⁸⁾、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⁸⁻¹³⁾、またその多くは潜在性感染例を交えた報告^{9,10)}や対象症例数が少ない報告^{8,11)}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_E - IFN_N 0.17 IU/ml
 IFN_C - IFN_N 0.19 IU/ml
 IFN_M - IFN_N 1.17 IU/ml
 (治療開始前)

7歳女児症例・喀痰塗抹 (2+)

IFN_E - IFN_N 0.03 IU/ml
 IFN_C - IFN_N 0.00 IU/ml
 IFN_M - IFN_N 2.73 IU/ml
 (治療開始 7 カ月後)

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- γ 産生応答も比較的弱く、重症結核に伴う続発性細胞性免疫能減弱を反映しているものと考えた。(IFN_E, IFN_C, IFN_M, IFN_N 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- γ 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化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、菌陽性例・臨床診断例を併せた初期変化群症例 13 例全例が QFT 陽性であった。生後 6 カ月未満の乳児発症例 3 例 (全例が初期変化群症例) 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- γ 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- γ 産生応答も 1 ~ 3 IU/l 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 カ月後の初回測定時 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 カ月後より 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- γ 産生応答の上昇 (QFT 陽性化) が確認され¹⁹⁾、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²⁰⁾。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- γ 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¹⁴⁾。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^{21, 22)}がその傾向が一定しないとするもの^{23, 24)}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^{9, 19)}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® 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ものではなく、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 γ 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「小児結核の予防方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 γ 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- γ -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 γ 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- γ 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®TB-2G の使用指針，結核，81: 393-397, 2006.
- 7) CDC.: Guidelines for using the QuantiFERON®-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 γ 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- γ release assay. *CID.* 42: e82-85, 2006.
- 12) Tsiouris, S. J., Austin, J., Toro, P., et al: Results of a tuberculosis-specific IFN- γ 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- γ 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 Part1. 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® 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®TB-2G の有用性に関する検討，日小呼誌，18: 127-136, 2007.
- 20) Dewan, P.K., Grinsdale, J., Kawamura, L.M.: Low

- sensitivity of a whole-blood interferon- γ 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.