

## No.12 重点感染症シリーズ

# 潜在性結核感染症

結核菌に感染していながら発病はしていない——。結核菌が体内で潜伏感染している状態（疾患）が“潜在性結核感染症（Latent Tuberculosis Infection; LTBI）”である。

病原体に感染してから症状が現れるまでの期間を“潜伏期間（latent period）”といい、その期間は数日の場合もあれば、年単位の場合もある。結核に感染した人のうち約9割は無症状である。すなわち細胞内に潜伏した結核菌は、臨床的にも細菌学的にも、またX線にも気配が見えない。しかし、そのうちの5～10%が最終的に結核疾患を発症するといわれる。

世界結核終息戦略『End TB Strategy<sup>1</sup>』は「2035年までの結核流行の終息」を目標としている。これを達成するためには、発症者にとどまらず、いきおい無症状の結核感染者にまで介入しなくてはならない[1]。

<sup>1</sup>WHOが対結核戦略として策定し、2014年の世界保健総会で承認された。結核罹患率（対2015年比）を2025年までに50%減、2035年までに90%減とする目標が掲げられた。

### 2000年から広まったLTBIという概念

LTBIが概念として広まったのは、2000年に米国での声明『選択的ツベルクリン検査と潜在性結核感染症の治療』（Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection American Thoracic Society）が契機と言われる[2]（Fig. 1）。これは米国胸部疾患学会（American Thoracic Society; ATS）と米国疾病予防管理センター（CDC）による共同声明で、結核を根絶するためには「リスクの高い対象者に選択的にツベルクリン反応（ツ反→「ツ反検査」）を実施し、陽性者に対して治療を行うことが重要である」とし、「結核菌に感染していること自体が潜在的な疾患」と捉えている（IGRA「IFN-γ遊離アッセイ」が診療に導入されたのは2006年以降であり、この声明が発表された当時の結核感染診断はツ反のみであった）。

WHOは2015年に「LTBIに関するガイドライン」（Guideline on the management of latent tuberculosis infection）でLTBI治療の推奨レジメンを示し、さらに、2018年にその改訂版（Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guideline for programmatic management）でLTBI治療レジメンを改定し推奨した。

### 国内LTBI登録者 2019年から減少傾向

日本では2007年から無症状結核感染者のうち抗結核薬による治療が必要と認められる場合、LTBIとしての届出が義務になった[3]。Fig. 2に示すように、国内の新規年間LTBI登録者は2007～2010年は3,000人～5,000人で推移していたが、2011年には前年の2倍強（4,930人→10,046人）となった。2013年からは7,000人前

後で推移していたが、2019年以降減少している。（2019年7,684人→2020年5,575人→2021年5,140人→2022年5,025人）[3]。

### 潜伏して再活動する結核菌

HIVに感染したり、免疫抑制剤によって炎症性サイトカインの産生が低下したりしたときなど宿主側の免疫不全によって、潜伏感染していた結核菌が再活性化して発症する場合がある。結核菌はなぜ長期にわたって体内に潜在できるのか、またどのようなメカニズムに基づいて再び活動するのか。潜伏して再活動する結核菌の正体を科学的に解き明かすため、現在も着実に研究が進められている[4]。

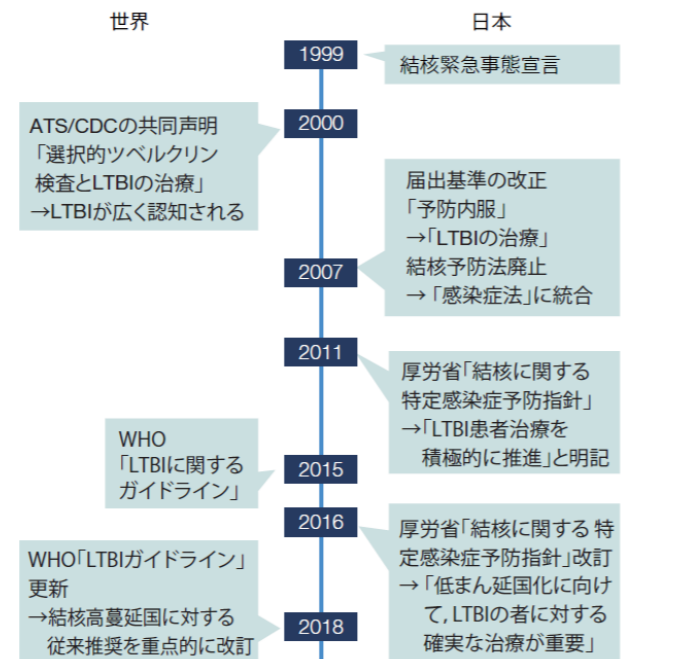


Fig. 1 LTBIに関する取り組み

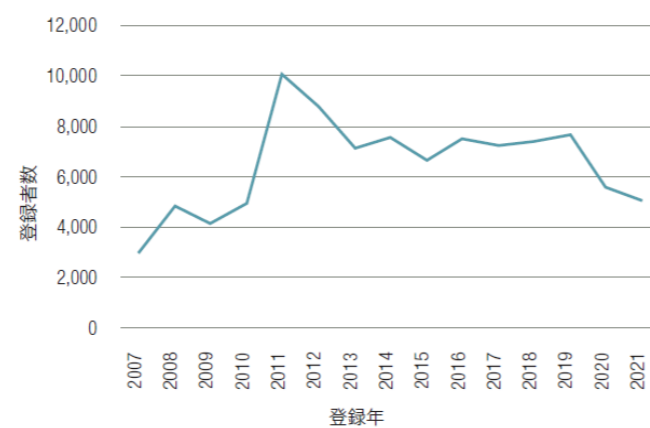


Fig. 2 LTBI登録者（日本）  
結核研究所疫学情報センターが2023年9月に公開したデータを基に作成

### マクロファージに潜伏する結核菌

白血球の一種であるマクロファージ（Macrophage; MΦ）は、体内に侵入してきた微生物や細菌を貪食して殺菌分解する。気管支から肺胞に到達した結核菌もまた肺胞マクロファージに貪食されるが、中には殺菌分解機構から逃れ、長期にわたりマクロファージ内で潜伏することがある[5-7]。結核菌がマクロファージ内で生存・増殖できるのは、自身を分解するファゴリソームとの融合を阻害し、細胞死を制御するためである[8]。

### 休眠結核菌に発現する分子や再増殖を促進する因子

LTBIでは結核菌は休眠状態にあると考えられることから、休眠結核菌に発現する分子や再増殖を促進する因子なども鋭意研究されている。前者として、米・国立アレルギー感染症研究所のクリフトン・バリ（Clifton Barry）らは低酸素状態でのタンパク質発現を解析し、α-クラスタリン様タンパク質（Acr）が顕著に発現誘導されることを見出した[9]。また、新潟大・松本壮吉らはヒストン様タンパク質 MDP1（Mycobacterial DNA-binding protein 1）が休眠結核菌に大量発現することをそれぞれ報告した[10-12]。一方、レスター大のガリーナ・ムカモロバ（Galina Mukamolova）らは Resuscitation-promoting Factor D は最も寄与が大きい休眠結核菌の再増殖促進因子であると報告した[13]。

## 1. 論文から見たLTBI研究

“Latent tuberculosis Infection”をタイトルに含む論文（LTBI論文）の年次・累積出版数はFig. 3の通りである。2000年のATS/CDC共同声明に呼応して論文が報告され始めた様子がうかがえる。著者所属国は米国が最も多い（Fig. 4）。著者所属機関は、米・CDCが群を抜いているが、カナダ・マギル大も際立っている（Table 1）。カナダ・マギル大のディック・メンジーズ（Dick Menzies）らは、活動性結核の予防効果において、リファンピシン4ヶ月投与がイソニアジド9ヶ月投与に劣っていないこと、リファンピシンは治療完遂率が高く、また安全性にも優れることを示した[14]。

Table 2に被引用数上位20報と責任著者が日本人の論文上位14報を示す。薄い灰色帯はLTBIの診断手法「IFN-γ遊離アッセイ（IGRA）」に関するものであり、このテーマが比較的多い。日本人著者では「クオンティフェロン（QFT）検査」に関する論文が目立つ。次項ではIGRAやQFTなどによる「LTBI診断」にフォーカスする。

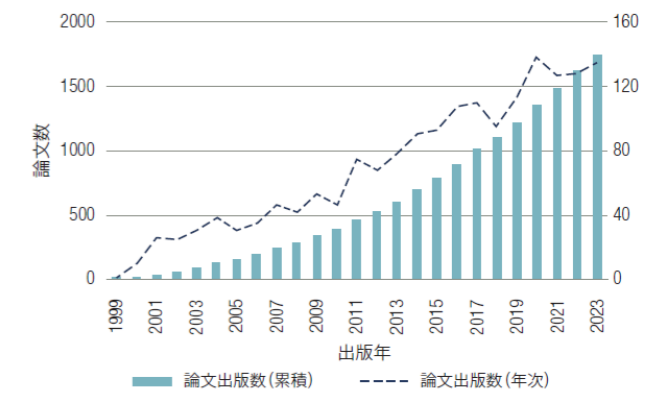


Fig. 3 LTBI論文数（年次・累積）

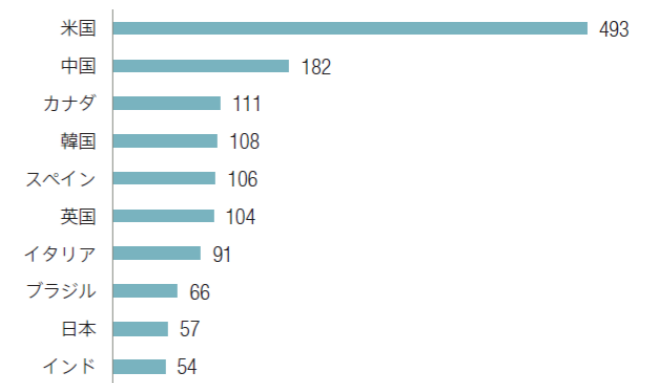


Fig. 4 LTBI論文数（国別）

Table 1 LTBI論文の著者所属機関別

論文数	著者所属機関（整数カウント）
91	米・疾病対策予防センター（CDC）
40	カナダ・マギル大
37	UCサンフランシスコ校
31	北京連合医科大学
28	カナダ・マギル大モントリオール胸部研究所
27	ジョンズ・ホプキンス大
27	ユニバシティ・カレッジ・ロンドン
26	全米HIV・ウイルス性肝炎・性感染症・結核予防センター
25	ロンドン大衛生熱帯医学大学院
23	中華人民共和国教育部
23	ジョンズ・ホプキンス・ブルームバーグ公衆衛生大学院
23	インベリアル・カレッジ・ロンドン
⋮	
16	公益財団法人結核予防会

# No.12 重点感染症シリーズ

## 潜在性結核感染症

### 2. LTBI を診断する

活動性結核発症リスクの高いLTBIを見分けたい——。発症する可能性が高いLTBI患者をあらかじめ特定し治療する。そうすれば、結核発症が抑制され、すなわち結核の終焉につながる。世界人口の4分

の1に相当する約17億人がLTBIで、そのうち約10%活動性結核を発症する可能性があるといわれるが、現在、どの患者が結核を発症するかを特定するには至っていない[15]（→コラム「『3分の1』から『4分の1』に書き換わった」）。

Table 2 LTBI 論文（被引用数上位） Scopus 2024.4.22

（灰色帯：LTBIの診断手法に関する論文、薄緑帯：→コラム「『3分の1』から『4分の1』に書き換わった」）

被引用数	内容	掲載誌	著者(責任)
1,612	標的ツベルクリン検査とLTBIの治療(総説)	<i>Am. J. Respir. Crit. Care Med.</i> 2000	著者記載なし
1,198	LTBIの世界的負担: 数学的モデリングを使用した再推定	<i>PLoS Medicine</i> 2016	R.M.G.J. Houben ロンドン大衛生熱帯医学大学院
1,194	系統的レビュー: LTBI診断のためのT細胞ベースのアッセイ: 最新情報	<i>Ann Intern Med</i> 2008	M. Pai カナダ・マギル大
1,153	標的ツベルクリン検査とLTBI治療	<i>Morb. Mortal. Wkly. Rep.</i> 2000	著者記載なし
916	メタ分析: LTBI診断の新検査: 不確実領域と研究への推奨事項	<i>Ann Intern Med</i> 2007	D. Menzies モントリオール胸部研究所
760	LTBIに対するリファベンチンとイソニアジドの3か月投与	<i>N Engl J Med</i> 2011	T.R. Sterling 米・ヴァンダービルト大医療センター
585	腫瘍壊死因子拮抗薬で治療された患者におけるLTBI再活性化を防ぐための推奨事項の有効性	<i>Arthritis Rheum.</i> 2005	J.J. Gómez-Reino スペイン・サンティアゴ・デ・コンポステーラ大学病院
546	米国におけるLTBI治療の優先事項	<i>N Engl J Med</i> 2004	C.R. Horsburgh Jr ボストン大
481	LTBI: 潜在的な結核感染症か、それとも結核菌に対する持続的な免疫反応か?	<i>Eur Respir J</i> 2009	C. Lange 独・ボルステル医療研究センター
408	中程度結核罹患率国のLTBI診断におけるツベルクリン皮膚検査と全血IFN-γ検査間の不一致	<i>JAMA</i> 2005	J.-J. Yim ソウル国大
407	HIV感染者のLTBI治療(総説)	<i>Cochrane DB of Syst. Rev</i> 2004	Woldehanna S.; Volmink J. 米・グローバル・ヘルス・カウンシル
401	LTBI	<i>N Engl J Med</i> 2002	R.M. Jasme UCサンフランシスコ校
389	低~中所得国における肺結核患者の濃厚接触者の結核およびLTBI: 体系的レビューとメタ分析	<i>Lancet Infect Dis</i> 2008	Dr Hopewell サンフランシスコ総合病院
315	LTBIの診断と治療におけるケアのカスケード: 系統的レビューとメタ分析	<i>Lancet Infect Dis</i> 2016	D. Menzies モントリオール胸部研究所
298	結核菌特異的T細胞の計数によるHIV陽性者の活動性およびLTBIの迅速検出	<i>AIDS</i> 2002	A. Lalvani オックスフォード大
286	有害事象データとLTBI治療におけるリファンピシンとピラジナミドの使用に対する米胸部学会/CDCの改訂勧告	<i>Morb. Mortal. Wkly. Rep.</i> 2003	著者記載なし
278	HIV感染者のLTBI治療(総説)	<i>Cochrane DB of Syst. Rev</i> 2010	Akolo C. オックスフォード大
256	HIV感染者におけるLTBI診断のためのIFN-γ遊離試験: 系統的レビューとメタ分析	<i>J. Acquir. Immune Defic. Syndr.</i> 2011	M. Pai カナダ・マギル大
250	米国におけるLTBI	<i>N Engl J Med</i> 2011	E. J. Rubin ハーバード公衆衛生大学院
247	LTBI治療ガイドライン: 米結核管理者協会およびCDCからの推奨事項(2020)	<i>Morb. Mortal. Wkly. Rep.</i> 2020	C.A. Winston 米・CDC
66	小児のLTBI診断のためのIFN-γ遊離試験	<i>Epidemiol. Infect.</i> 2008	岡田 耕輔 公益財団法人結核予防会 結核研究所
50	インフリキシマブ投与中の関節リウマチ患者におけるLTBI検出のためのIFN-γアッセイ	<i>Rheumatol Int</i> 2007	高橋 弘毅 札幌医科大
31	結核菌特異抗原ESAT-6およびCFP-10を用いた新規LTBI診断法(QuantiferON-TB-G2)	<i>結核</i> 2004	原田 登之 公益財団法人結核予防会 結核研究所
22	医療従事者の接触調査におけるLTBI診断法クオンティフェロン-TB-2Gの有用性	<i>Intern. Med.</i> 2007	小橋 吉博 川崎医科大
21	関節リウマチにおけるLTBIに対するQuantiferON-TB Gold PlusおよびT-Spot.TBでのリンパ球サブセット分析	<i>J. infect. Chemother.</i> 2018	猪狩 英俊 千葉大
20	LTBI予防療法中のイソニアジド誘発性急性肝不全	<i>Intern. Med.</i> 2015	松岡 俊一 日大
18	日本におけるLTBI患者の傾向と治療状況	<i>PLoS ONE</i> 2017	河津 里沙 公益財団法人結核予防会 結核研究所
14	日本人関節リウマチ患者におけるQuantiferON-TB Goldの有用性と限界	<i>Mod Rheumatol</i> 2010	坂野 章吾 名古屋市大病院
12	日本における活動性結核感染とLTBIを区別するため新規バイオマーカー同定	<i>Tuberculosis</i> 2020	小林 信明 横浜市大
12	日本の腎移植レシピエントにおけるLTBIの有病率を推定するためのIFN-γ遊離試験の陽性率	<i>J. Infect. Chemother.</i> 2019	猪狩 英俊 千葉大
11	フィリピンにおけるLTBIの医療従事者から頻りに検出される抗結核糖脂質-IgGおよび-IgA抗体	<i>Clin Dev Immunol</i> 2012	服部 俊夫 東北大
11	新型コロナウイルス感染症による死亡率低下におけるLTBIの役割: 操作変数法分析による証拠	<i>Med Hypotheses</i> 2020	高橋 青天 明治学院大
9	C型慢性肝炎に対する抗ウイルス3剤併用療法中のLTBIによる結核発症	<i>Intern. Med.</i> 2016	松岡 俊一 日大
9	刑事施設被収容者におけるLTBIの有病率と発生率に関する系統的レビュー	<i>結核</i> 2016	河津 里沙 公益財団法人結核予防会 結核研究所

### 「3分の1」から「4分の1」に書き換わった



「世界人口の3分の1が結核菌を保有している」と言われてきた。一方、『世界結核レポート2023』の緒言では「世界人口のおおよそ4分の1が結核に感染していると推定される」と述べている。ロンドン大衛生熱帯医学大学院のレイン・ホウベン (Rein Houben; 写真) らは2016年に“About a quarter of the global population is estimated to have been infected with TB.”という論文をPLOS Medicine誌に報じた[16].

*Clearly, it's time to reevaluate the "one-third" figure, which has become an oral tradition.*

潜在的な結核感染者数が世界人口の3分の1と推定されてから20年が経過しており、その間、世界人口は20%以上増加、高齢化が進んだ。一方でサハラ以南では人口の半分近くを子どもが占めている国々も多い——。

ホウベンらは「3分の1」はもはや口伝だ、この数字を再評価するのは今だと看破した。

### 数理疫学モデルで見積もった

2014年には世界人口の4分の1弱に相当する約17億人の潜在結核感染者がいた。ホウベンらは数理疫学モデルを用いてこう推定した（1950年から2011年までの131件のLTBI調査の直接推定値とWHOのデータから導出した間接推定値を対比して、1934年から2014年までの年間感染リスク傾向を構築した）。

### WHOの『世界結核レポート』でも引用された

WHOの『世界結核レポート』2015年版、2016年版では「約20～30億人が結核に感染」と記述されていたが、2017年版ではホウベンの論文を拠り所に「約17億人」、さらに2018年以降では「世界人口の4分の1」という文言も加筆された（Table 3）。

Table 3 直近10年の『世界結核レポート』におけるLTBIの感染者数についての言及

年	頁	該当する記述
2023	1	<b>About a quarter of the global population</b> is estimated to have been infected with TB (3). Following infection, the risk of developing TB disease is highest in the first 2 years (approximately 5%), after which it is much lower (4). Some people will clear the infection (5, 6). Of the total number of people who develop TB disease each year, about 90% are adults, with more cases among men than women. The disease typically affects the lungs (pulmonary TB) but can affect other sites as well.
2023	43-44	A global modelling study published in 2016 estimated that <b>about a quarter of the world's population</b> had been infected with M. tuberculosis (8). Recent analyses and commentary suggest that the number of those currently infected is lower, given that some people will clear the infection (9, 10).
2022	1	<b>About a quarter of the global population</b> is estimated to have been infected with TB (1), but most people will not go on to develop TB disease and some will clear the infection (2, 3).
2021	1	<b>About a quarter of the world's population</b> has been infected with M. tuberculosis.
2020	116	Achieving this accelerated rate (which averages 17% per year between 2025 and 2035) will require substantial reductions in the probability of progression from TB infection to TB disease among the <b>approximately 2 billion people</b> already infected worldwide (1).
2020	24	To reach the 2030 and 2035 targets, the rate at which TB incidence falls globally needs to accelerate to an average of 17% per year between 2025 and 2035. This is only possible if there are technological breakthroughs that can substantially reduce the risk of developing TB disease among the <b>approximately 1.7 billion people (2) (about one quarter of the world's population)</b> already infected with Mycobacterium tuberculosis.
2019	13-14	After 2025, reaching the 2030 and 2035 targets requires an unprecedented acceleration in the rate at which TB incidence falls globally, to an average of 17% per year. Such an acceleration will depend on technological breakthroughs that can substantially reduce the risk of developing TB disease among the <b>approximately 1.7 billion people (11) (equivalent to about one quarter of the world's population)</b> who are already infected with Mycobacterium tuberculosis.
2018	14	Such an acceleration will depend on a technological breakthrough that can substantially reduce the risk of developing TB disease among the <b>approximately 1.7 billion people (approximately one quarter of the world's population)</b> who are already infected with Mycobacterium tuberculosis.
2017	10	After 2025, an unprecedented acceleration in the rate at which TB incidence falls globally is required if the 2030 and 2035 targets are to be reached. Such an acceleration will depend on a technological breakthrough that can substantially reduce the risk of developing TB disease among the <b>approximately 1.7 billion people</b> who are already infected with Mycobacterium tuberculosis.
2016	10	After 2025, an unprecedented acceleration in the rate at which TB incidence falls globally is required if the 2030 and 2035 targets are to be reached. Such an acceleration will depend on a technological breakthrough – for example, a post-exposure vaccine or a short, efficacious, and safe treatment for latent TB infection (LTBI) – so that the risk of developing TB disease among the <b>approximately 2–3 billion people</b> who are already infected with Mycobacterium tuberculosis is substantially reduced.
2015	4	Overall, a relatively small proportion (5–15%) of the <b>estimated 2–3 billion people</b> infected with M. tuberculosis will develop TB disease during their lifetime.

## No.12 重点感染症シリーズ

## 潜在性結核感染症

## IGRA で結核菌に対する宿主免疫応答を検出する

体内に封じ込められている結核菌を直接検出することは技術的に難しい。近年は、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験（IGRA）によって間接的にLTBIを診断している。IGRAは結核に特異的な抗原に刺激されてリンパ球から遊離されるIFN- $\gamma$ を測定することで、結核菌に対する宿主免疫応答を検出するという原理に基づいている[17]。

Table 4にIGRAと従来のツベルクリン反応（ツ反）の比較を示す。IGRAは次の4点においてより優れているとされる。①BCG株や大部分の非結核性抗酸菌にはない抗原を用いるため、これらの影響を受けにくく特異度がツ反より高い<sup>2</sup>、②IFN- $\gamma$ を機器により定量測定するため、目視によるツ反よりも客観的な結果が得られる、③ツ反では被検者は医療機関に2度出向く必要があるが、IGRA検査は1回で結果が得られる、④ツ反には精製タンパク質誘導体（Purified Protein Derivative; PPD）投与によって反応が増幅される“ブースター効果”があるため短期間に反復検査できない。一方、IGRA検査はPPDを投与しないためブースター効果の影響を受けない。

Table 4 IGRAとツ反

	IGRA	ツ反
抗原	ESAT-6, CFP-10	PPD
BCG株の影響	なし	あり
測定	機器	目視（硬結、発赤）
検査受診回数	1回	2回
PPD投与によるブースター効果	なし	あり

## ツ反検査

かつてはツベルクリン反応検査（ツ反）が結核の標準検査だった。1890年にロベルト・コッホは、結核菌からグリセリン抽出した精製タンパク質誘導体（Purified Protein Derivative; PPD）を抗原にして結核治療に活かそうとしたが不調に終わった。獣医ピアソンはPPDがウシの結核感染診断に使える可能性を示唆、さらにクレメンス・フォン・ピルケは人の結核感染診断への応用を提唱した。「アレルギー」という概念を提唱し立証したことで知られるピルケは、このPPDが抗原となってアレルギー反応が起こることを見出した。

1908年にシャルル・マントウーが皮内注射法を開発、現在のツ反がほぼ完成した。抗原として皮内に注射されたPPDは、局所マクロファージに取り込まれて消化される。過去に結核感染している場合、感染によって生じた記憶T細胞がこれに反応してサイトカインを産生する。サイトカインによって誘導された炎症性細胞により、PPD投与部位すなわち注射箇所に体液が蓄積し、それが硬結・発赤する。この硬結や発赤を抛り所にする皮内注射法はマントウー試験（あるいはマントー試験）とも呼ばれ、結核診断試験として確立し広く普及した[18, 19]。

## 感度と特異度

	感染	非感染
検査の精度には「感染者を検出する能力」を示す感度と「非感染者を検出する能力」を示す特異度がある。これらは、	陽性 真陽性	陰性 偽陰性
	偽陽性	真陰性

感度 = (真陽性) / {(真陽性)+(偽陽性)}

特異度 = (真陰性) / {(真陰性)+(偽陰性)}

で表される。すなわち、感度が低いと偽陰性が多くなり、治療の遅れや感染拡大につながり得る。一方、特異度が低いと不要な治療や隔離につながる恐れがある。

<sup>2</sup> ツ反で抗原として使用するPPDはBCG株も保有しているため、BCG既接種者あるいは感染経験者はツ反と同じ反応を示してしまうことがある。

## BCGには存在せず結核菌に存在する特異抗原

## ESAT-6の発見

1995年、デンマーク国立血清研究所のピーター・アングーセン（Peter Andersen; 写真）らは、結核菌においてBCGにはないタンパク質ESAT-6（Early secreted antigenic target-6kDa protein）と、そのアミノ酸配列をコードする遺伝子を発見した[20]。



## RD領域（Region of Difference）の発見

1996年に、米・パソジェネシス社（PathoGenesis Corp., 所在地：シアトル）のグレゴリー・マハラス（Gregory Mahairas）らがゲノム差し引きハイブリダイゼーション法（Subtractive genomic hybridization）を用いてウシ型結核菌（*M.bovis*）とBCGの遺伝子レベルでの相違を解析した。結果、*M.bovis*に存在する一方、BCGで欠落している遺伝子座を見出し、これをRD領域とした。ESAT-6はRD領域内のRD1上に位置することが明らかになった[21]。

1999年、マギル大のグループが結核菌とBCGの遺伝子構造を詳細に比較、RDが16か所存在することを明らかにした[22]。このうちRD1からRD3については、*M.bovis*とBCGでのサブトラクション法で報告された3か所の欠落部位と一致した。

## 次いで発見された特異抗原 CFP-10, TB7.7

1998年にアングーセンらは特異抗原CFP-10（10kDa culture filtrate protein）を発見した。ESAT-6同様、CFP-10もIFN- $\gamma$ 産生を強く誘導する結核菌抗原であり、RD1領域内に位置する[23]。

さらに、2004年には、デンマーク・スタテンス血清研究所のクラウス・アーガード（Claus Aagaard）らが特異抗原TB7.7を見出した[24]。

## IGRA ベースの実用診断キット

## QFTとT-SPOT

現在IGRAベースの実用診断キットとしては「クオンティフェロン®TB（QFT）」と「T-スポット®.TB（T-SPOT）」の2種がある。両者の開発動向をTable 5に、仕様比較をTable 6に示す。いずれも上述の結核菌特有の抗原に曝露されて産生されたIFN- $\gamma$ に着目した手法である。

Table 5 QFTとT-SPOTの開発動向

年	動向
1995	デンマーク国立血清研・アングーセンらがESAT-6を報告
1996	米・パソジェネシス社のマハラスらがウシ型結核菌に存在しBCGで欠落している部位(RD)が3か所あることを報告
1998	アングーセンらがCFP-10を報告
1999	マギル大のグループがRDが16か所存在することを明らかに
2001	米国、結核感染診断薬としてQFT-1Gを承認
2001	英オックスフォード大のグループがELISPOT法でESAT-6が結核菌感染マーカーであることを確認
2004	デンマーク・スタテンス血清研・アーガードらがTB7.7を報告
2005	QFT-2G（クオンティフェロン®TBゴールド）が日本で承認
2009	QFT-3G（クオンティフェロン®TBゴールドイン-チューブ）が日本で承認
2012	T-スポット®.TB, 日本で承認
2018	QFT-4G（クオンティフェロン®TBゴールドプラス）が日本で承認

Table 6 QFTとT-SPOTの仕様比較

	QFT				T-SPOT
	1G	2G	3G	4G	
添加特異抗原	PPD	ESAT-6 CFP-10	ESAT-6 CFP-10 TB-7.7	ESAT-6 CFP-10	ESAT-6 CFP-10
定量	ELISA法				ELISPOT法
臨床試験（日本）	1996 臨床試験開始 有用性認められず	2002 臨床試験開始 2005 承認	2005 臨床試験開始 2009 承認	2018 承認	2012 承認

## Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

1971年、ストックホルム大のピーター・パールマン（Peter Perlmann）とエヴァ・エングヴァール（Eva Engvall）が発明した酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）は、抗体が認識する特定物質のみを効率よく測定できることが強みである[5]。日本語では、エライザ、エライサ、イライザ、イライサなど様々な呼ばれている。

QFTが酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により全血を用いて特異抗原刺激を行った後の遊離IFN- $\gamma$ 量を測定するのに対し、T-SPOTは酵素結合免疫スポット（ELISPOT）法によりIFN- $\gamma$ 産生細胞の個数を測定する。

## 新原理による牛結核の診断 BOVIGAM

ウシ型結核菌のPPDでウシの血液を刺激し産生されるIFN- $\gamma$ を測定するという新たな結核診断法が1990年代初頭に開発された。当初、豪・セレスティス社<sup>3</sup>より「BOVIGAM」として発売され、2024年現在は米・サーモフィッシュャーサイエンティフィック社が「Thermo Scientific™ BOVIGAM™ 2G TB Kit」（Fig. 5）として販売し、世界に広く普及している（日本では未承認）[25]。

<sup>3</sup> セレスティス社出身の検査キット開発者が2000年に設立したバイオベンチャー企業、2011年蘭・キアゲン社（QIAGEN）が同社を買収



Fig. 5 BOVIGAM™ 2G TB Kit  
（サーモフィッシュャーサイエンティフィック（株）提供）

# No.12 重点感染症シリーズ

## 潜在性結核感染症

### QFT クオンティフェロン TB

#### (1) プロトタイプ クオンティフェロン TB

ウシに適用した原理をヒトの結核菌に応用したものが、現在のクオンティフェロン TB である。セレスティス社は、試験管内で感染者の血液に PPD と類似した抗原を作用させ、24 時間後に放出されるサイトカイン(この場合は IFN- $\gamma$ ) を簡便なキットで測定する方法を開発した。

#### (2) 第 2 世代 QFT クオンティフェロン TB-2G

第 2 世代 QFT (クオンティフェロン TB-2G, 以下 QFT-2G) では、結核菌に特異的な ESAT-6, CFP-10 を抗原とすることで、ヒトの結核感染を診断することが可能になった。これらを全血に添加し、血液中のエフェクター T リンパ球 (感作白血球) を刺激することによって放出される IFN- $\gamma$  を ELISA 法で定量する [25]。

#### (3) 第 3 世代 QFT クオンティフェロン TB ゴールド イン - チューブ

第 3 世代 QFT 検査 (クオンティフェロン TB ゴールド イン - チューブ, 以下 QFT-3G) の検査キット「クオンティフェロン<sup>®</sup> TB ゴールド」が 2009 年夏に市販された。従来の結核菌特異抗原 (ESAT-6 と CFP-10) に加え、新たな特異抗原 TB7.7 を用いることで診断精度が向上した。また、QFT-2G では採血してから血液刺激までの制限時間内に検査施設に戻らなくてはならず、採血場所がおのずと制約されていたが、QFT-3G では専用の採血管にあらかじめ抗原を含有することでこの問題を改善した [26]。

#### (4) 第 4 世代 QFT クオンティフェロン<sup>®</sup> TB ゴールド プラス

日本において 2018 年 2 月に第 4 世代 QFT であるクオンティフェロン<sup>®</sup> TB ゴールド プラス (Fig. 6, 以下 QFT-4G) が承認された。QFT-3G では主に CD4T 細胞の応答を利用していたが、QFT-4G では CD4T 細胞と CD8T 細胞のシグナルを併用する。さらに「採血から培養までの検体保存期間を延長できるオプション追加」「判定保留がなくなった」などの改善もあった [27]。

### T- スポット<sup>®</sup>.TB

オックスフォード大のグループは IFN- $\gamma$  の酵素結合免疫スポット (Enzyme-Linked Immuno Spot; ELISPOT) アッセイを用いて、ESAT-6 が結核菌感染の正確なマーカーであることを確認した [23]。ELISPOT は一般的に特定のサイトカインを産生する細胞をスポット (点) として可視化し、サイトカイン産生細胞数を測定する方法である。1983 年にヨーテボリ大のセルシ・チェルキンスキーらによって提案された [28]。

この技術を基盤に、オックスフォード・イムノテック社 (2002 年設立) は、T- スポット<sup>®</sup>.TB (Fig. 7) を製品化した。T- SPOT では血液から分離したリンパ球の数を調整した後、特異抗原 ESAT-6 と CFP-10 により刺激する。この刺激に反応したリンパ球に対応する SPOT 数と抗原刺激を伴わない SPOT 数をそれぞれ計測し、これらの差を判定値とする (Fig. 8) [29]。

2004 年に欧州で T- SPOT の試験が開始され、2008 年に米国、2012 年に日本でそれぞれ販売が開始された。T- SPOT では、血漿を取り去った後の一定数の末梢血単核球を検査に用いるため、血漿成分による影響を受け難い。よって、糖尿病や血液透析中の患者のような免疫抑制状態の被験者においても検査結果の再現性が高くなる。さらに、磁気ビーズ法を用いた前処理試薬により血液からリンパ球を効率的に分離することで、採血後の検体保管時間を最長 54 時間まで可能にした。日本では「T-Cell Select 試薬」として 2023 年より販売されている [2]。



Fig. 7 T- スポット<sup>®</sup>.TB ((株)レビティジャパン提供)

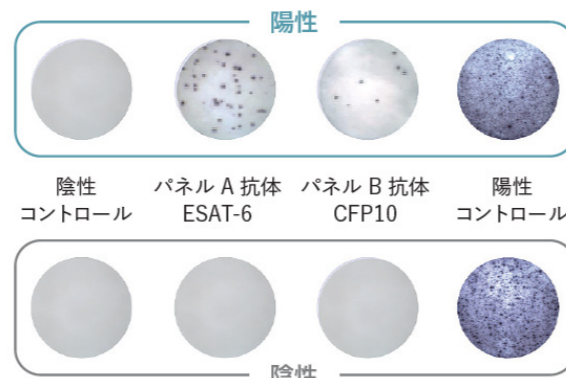


Fig. 8 T- スポットの測定例 [29] ((株)レビティジャパン提供)



Fig. 6 QuantiFERON<sup>®</sup> TB ゴールド プラス ((株)キアゲン提供)

### 3. 結核バイオマーカー

#### LTBI からの発症を予測したい

活動性結核発症リスクの高い LTBI を見分けたい——。LTBI の約 10% が活動性結核を発症する可能性があるといわれるが、発症を特定する方法は未確立だ [17]。

宿主の免疫反応を評価する IGRA でも結核感染の時期を特定できない。したがって、活動性結核の発症予測能にすぐれた血液バイオマーカーを開発することが診断法研究の本筋であると思われる。

“結核 (Tuberculosis)” と “血液 (blood)” をタイトルに含む論文のうち、被引用数上位 20 報、および日本人責任著者 6 報を Table 7 に示す。2008 年頃から急激に性能が向上してきた次世代シークエンサーや機械学習などのデータ解析技術の進歩を背景に、新規血液バイオマーカーを目指した研究が散見されるようになった [15]。

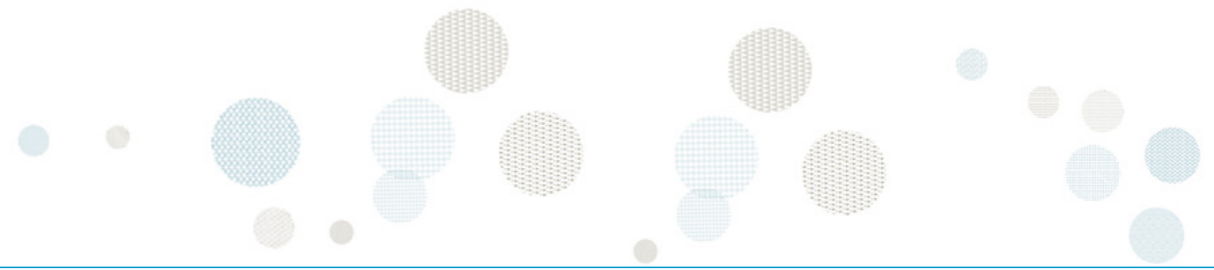
以下、被引用数上位 2 報とスタンフォード大グループの論文を概観する。

Table 7 タイトルに “結核” と “血液” を含む論文 Scopus 2024.5


被引用数	内容	掲載誌	年	著者 (責任)	著者 (責任)
1,436	ヒト結核におけるインターフェロン誘導性好中球駆動の血液転写サイン	<i>Nature</i>	2010	A. O'Garra	英・医学研究会議 (MRC)
570	結核発症リスク予測のための血中 RNA シグネチャー: 前向きコホート研究	<i>Lancet</i>	2016	Willem A Hanekom	ビル&メリнда・ゲイツ財団
290	抗結核薬の道筋: 血液から病変・抗酸菌細胞まで	<i>Nat. Rev. Microbiol.</i>	2014	V. Dartois	ニュージャージー医科大
275	活動性結核の発症に対する全血 IGRA の陰性および陽性的中率: 最新情報	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	2011	R. Diel	独・ハノーファー医科大
264	全血 RNA 発現シグネチャーを使用した HIV 感染および非感染アフリカ成人における結核検出	<i>PLoS Medicine</i>	2013	M. Levin	インペリアルカレッジ・ロンドン
236	転写血液シグネチャーにより肺結核/肺サルコイドーシス/肺炎/肺がんを区別する	<i>PLoS ONE</i>	2013	C. I. Bloom	英・医学研究会議 (MRC)
186	結核治療による血液遺伝子発現パターンは体液性免疫応答の調節を反映する	<i>J. Infect. Dis.</i>	2013	J.M. Cliff	ロンドン大衛生熱帯医学校
170	アフリカで得られた 4 つの転写シグネチャーで結核発症を予測する	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	2018	G. Walzl	南ア・ステレンボッシュ大
128	サルコイドーシスの血液トランスクリプトームは肺の炎症を反映し結核と重複する	<i>Am J Respir Crit Care Med</i>	2011	L.L. Koth	UCサンフランシスコ校
126	肺結核患者の喀痰 (EBA) および血液 (WBA) におけるステノリド (PNU-100480) の殺菌活性	<i>PLoS ONE</i>	2014	R.S. Wallis	南ア・オウラム研究所
121	血液からみた結核に対するヒトの免疫反応と治療	<i>Immunol Rev</i>	2015	A. O'Garra	英・医学研究会議 (MRC)
113	宿主の血液 RNA シグネチャーから結核治療の結果を予測する	<i>Tuberculosis</i>	2017	D.E. Zak	米感染症研究センター
109	血液中の代謝物の変化から結核の発症を予測する	<i>Nat. Commun.</i>	2018	S.H.E. Kaufmann	マックスプランク感染生物研
107	結核初期の全血転写シグネチャー: 系統的レビューと患者レベルでプールされたメタ分析	<i>Lancet Respir Med</i>	2020	M. Noursadeghi	ユニバシティ・カレッジ・ロンドン
106	健康ボランティアにおける PNU-100480 の単回用量の対結核菌薬物動態および全血殺菌活性	<i>J. Infect. Dis.</i>	2010	R. S. Wallis	ファイザー
98	抗原特異的 CD4T 細胞サイトカインプロファイルの全血フローサイトメトリー分析	<i>PLoS ONE</i>	2011	M. Sester	独・ザールラント大
92	末梢血中の単球とリンパ球の比により抗レトロウイルス治療中の HIV 感染成人のうち結核発症リスクがある成人を特定	<i>J. Infect. Dis.</i>	2014	V. Naranbhai	オックスフォード大
91	PD-1 は活動性結核患者の血液中の好中球によって過剰発現	<i>Eur. J. Immunol</i>	2011	A. O'Garra	英・医学研究会議 (MRC)
87	結核の進行・診断・重症度・治療反応に対する血液ベース 3 遺伝子シグネチャー スコアの妥当性	<i>JAMA network open</i>	2018	Purvesh Khatri Jason R. Andrews	スタンフォード大
79	高負担環境における活動性肺結核の血液転写バイオマーカー	<i>Lancet Respir Med</i>	2020	M. Noursadeghi	ユニバシティ・カレッジ・ロンドン
24	全血上清中の結核関連タンパク質の同定	<i>BMC Infect. Dis.</i>	2011	慶長 直人	国立国際医療研究センター
10	年齢・脱水症状・呼吸不全・見当識障害・血圧スコアにより日本における HIV 陰性の非多剤耐性塗抹陽性肺結核の院内死亡率の予測	<i>Sci. Rep.</i>	2016	堀田 信之	横浜市大
3	結核専用病棟のない日本の病院の医療従事者を対象とした全血 IGRA 結核検査	<i>SpringerPlus</i>	2013	安達 英輔	東大医科附属病院
3	難治性末梢性 T 細胞リンパ腫に対する無関係臍帯血移植後の播種性結核: 血清プロカルシトニン濃度の臨床的役割	<i>J. Infect.</i>	2011	黒川 峰夫	東大
1	血液培養で結核菌陽性を示した汎血球減少症を伴う粟粒結核の 1 例	<i>IRYO - Japanese Journal of National Medical Services</i>	2011	町田 久典	国立病院機構高知病院
1	結核の危険因子としての ABO 血液型: ネットワークメタ分析	<i>Int. J. Infect. Dis.</i>	2021	堀田 信之	横浜市大

## No.12 重点感染症シリーズ


# 潜在性結核感染症



### 活動性結核患者の血液から転写シグネチャーを特定


 2010年に英・医学研究会議（MRC）のアン・オガ  
ラ（Anne O' Garra; 写真）、マシュー・ベリー（Matthew  
Berry）らは、活動性結核患者の血液を分析し、393  
個の転写シグネチャーを特定した。さらに、活動性結核とその他の炎症  
性/感染性の疾患とを区別する86個の転写シグネチャーも特定した。  
また、「I型IFN- $\alpha\beta$ 」のシグナル伝達が、結核発症に関係していること  
を示した。加えて、LTBI患者の10～20%において活動性結核の予  
兆が観察されたことから、発症リスク予測の可能性が示唆された[30]。

### 大規模コホート研究からバイオマーカーを提唱

 2016年、米・感染症疾患研究センターのダニエル・  
ザック（Daniel Zak; 写真）らは、南アフリカを中心に  
10,829人を2年間（2005.7.6～2007.4.23）大型コホ  
ート研究として追跡調査し、119人が活動性結核を発症したとランセット  
誌に報告した[31]。

半年ごとに参加者から血液サンプルを収集、活動性結核を発症した  
グループと健康なグループに分類して、次世代シーケンサーによるRNA配  
列データを提示・比較した。さらに機械学習を用いて予測精度を確認  
し16遺伝子のバイオマーカーを提唱した（結核診断前の12か月間に、  
感度66.1%（95%CI 63.2-68.9）および特異度80.6%（79.2-82.0）  
で結核の進行を予測）。

### 活動性結核を他の疾患と区別する3遺伝子を発見

 スタンフォード大のピューベシュ・カトリ（Purvesh  
Khatri; 写真）らは活動性結核を他の疾患と区別する3  
遺伝子を発見、さらに血中でこれらを検出する方法を開  
発した[32]。この検査法によりHIVに同時感染した患者、小児患者  
の86%についても正しく結核を検出した。

### ●●● References

- [1] 濱田洋平, 複十字, 405, 18, 2022
- [2] 日本結核病学会予防委員会・治療委員会, 結核, 88, 5, 497, 2013
- [3] 大角晃弘, 複十字, 406, 9, 4, 2022
- [4] 森重雄太ら, 複十字, 387, 7, 12, 2019
- [5] 瀬戸真太郎, 複十字, 368, 16, 5, 2016,
- [6] 瀬戸真太郎, 複十字, 406, 22, 9, 2022
- [7] 松本智成, 日本内化学雑誌, 102, 11, 2888, 2013
- [8] 河村伊久雄, 結核, 88, 3, 315, 2013
- [9] Yuan, Y., et al., J. Bacteriol., 178, 15, 4484, 1996
- [10] 松本社吉, Jpn. J. Lepr., 82, 119, 2013
- [11] Inventor(s). (2000). Title of the patent. Japan. JP2000-219699A.
- [12] 松本社吉, 複十字, 390, 1, 16, 2020
- [13] Loraine, J., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 60, 10, 6227, 2016
- [14] Menzies, D., et al., N. Engl. J. Med., 379, 5, 440, 2018
- [15] 土方美奈子, 複十字, 399, 12, 2021
- [16] Houben, R.M. and Dodd, P.J., PLoS Med., 13, 10, e1002152, 2016
- [17] <https://www.riid.or.jp/contents/category/faq/>
- [18] 山本三郎, 結核, 186, 6, 599, 2011
- [19] 青野昭男, モダンメディア 561, 2, 329, 2010
- [20] Andersen, P., et al., The Journal of Immunology, 154, 7, 3359, 1995
- [21] Mahairas, G.G., et al., J. Bacteriol., 178, 5, 1274, 1996
- [22] Behr, M.A., et al., Science, 284, 5419, 1520, 1999
- [23] Berthet, F.X., Microbiology, 144, 3195, 1998
- [24] Aagaard, C., et al., J. Infect. Dis., 189, 5, 812, 2004
- [25] 原田登之, 結核, 81, 11, 2006
- [26] 日本結核病学会予防委員会, 結核, 86, 10, 839, 2011
- [27] 福島喜代康, 複十字, 379, 3, 18, 2018
- [28] Czerkinsky, C.C., et al., J. Immunol. Methods, 65, 1, 109, 1983
- [29] <https://www.tspot.com/resource/results-interpretation/>
- [30] Berry, M.P., et al., Nature, 466, 7309, 973, 2010
- [31] Zak, D.E., et al., Lancet, 387, 10035, 2312, 2016
- [32] Sweeney, T.E., et al., Lancet Respir Med, 4, 3, 213, 2016