

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	武田 菜穂
論文題目	Interferon- γ release assay for diagnosing <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infections in patients with systemic lupus erythematosus (SLE 患者の結核症診断におけるインターフェロン γ 放出アッセイ)		
(論文内容の要旨)			
全身性エリテマトーデス（SLE）患者は免疫異常が疾患の基盤にあり、治療として免疫抑制療法を行うため、感染症の危険が高い。SLE 患者において、結核の発症率が高く、また肺外結核や重症例が多いことが報告されてきた。しかし、SLE と結核の臨床兆候が疑似し、肺外結核の結核菌証明に時間を要するため、早期診断は困難であることが多い。ツベルクリン反応は BCG 接種や非結核性抗酸菌感染に影響を受けるため特異度が低く、免疫抑制状態における感度も低いため問題とされてきた。 インターフェロンγ 放出アッセイ（IGRA）は末梢血リンパ球を結核菌特異抗原で刺激し、インターフェロン（IFN）-γ 産生量により診断する新たな結核感染検査法である。BCG 接種の影響を受けないため、ツベルクリン反応より特異度が高いことが報告されているが、SLE 患者における IGRA の報告は極めて乏しい。そこで SLE 患者の結核症診断において、IGRA の一つである QuantiFERON-TB Gold（QFT-2G）の性能を解析した。 71 例の SLE 患者に QFT-2G とツベルクリン反応を行い、結核感染の有無や、SLE の活動性などの臨床所見との比較検討を行った。対照として他の膠原病患者 279 例（関節リウマチ 148、筋炎 45、血管炎 39、強皮症 19、シェーグレン症候群 11、ベーチェット病 9、成人発症ステイル病 8）、健常人 35 例の結果（後述）も解析した。SLE71 例中、QFT-2G 陽性 2 例、陰性 46 例であったが、判定不可が 23 例に認められた。陽性 2 例中の 1 例は活動性結核感染があったが、ツベルクリン反応は陰性だった。他の陽性 1 例は潜在性結核感染と診断された。陰性・判定不可例に活動性結核感染はなかった。 71 例中、潜在性結核感染のリスクをもつ SLE 患者は 26 例であったが、そのうち QFT-2G 陽性は 2 例、陰性 16 例、判定不可 8 例であった。SLE 患者、他の膠原病患者、健常人いずれにおいても、潜在性結核感染のリスクをもたない例のなかで QFT-2G 陽性者はいなかったことから、既報どおり QFT-2G は特異度が高いことが示された。一方、ツベルクリン反応は健常人の潜在性結核感染のリスクをもたない例でも陽性率が高く、BCG 接種が広く行われている日本では、偽陽性が多いと考えられた。 陽性コントロール（マイトジェン刺激による IFN-γ 産生）が低値、または陰性コントロール（無刺激の IFN-γ 産生）が高値により規定される QFT-2G 判定不可は、SLE 患者において 32.4%(23/71) と、他の膠原病患者(5.7%)や健常人(0%)と比較して、有意に高頻度であった($p < 0.0001$, $p < 0.0001$)。SLE の中で QFT 判定不可例は QFT 判定可能例と比較して、末梢血リンパ球数が平均 837 /μl ($p = 0.01$) と有意に低く、SLE 活動性指標（SLEDAI）が平均 13.8($p = 0.04$) と有意に高かった。多変量解析により、末梢血リンパ球数と SLEDAI は QFT-2G 判定不可となる独立した危険因子であった($p = 0.02$, $p = 0.04$)。膠原病患者全体での多変量解析では、SLE という疾患と末梢血リンパ球数が、QFT-2G 判定不可となる独立した危険因子であった($p = 0.00000625$, $p = 0.000107$)。 以上より、QFT-2G は SLE 患者の結核症診断においてツベルクリン反応よりも有用と考えられるが、活動期の SLE 患者では判定不可例が多く、結果の解釈は慎重にすべきである。			

（論文審査の結果の要旨） 全身性エリテマトーデス（SLE）は免疫異常が疾患の基盤にあり、免疫抑制療法を行うため結核の発症率が高いが、SLE と肺外結核の症状は類似し、時に鑑別診断が困難なことがある。本研究では、新たな結核感染検査法であるインターフェロン-γ 放出アッセイ（IGRA）の SLE における意義を検討した。 SLE71 例に IGRA である QuantiFERON-TB Gold（QFT-2G）とツベルクリン反応（ツ反）を行い、他の膠原病 279 例、健常人 35 例の結果と比較した。SLE71 例中、QFT-2G 陽性 2 例、陰性 46 例、判定不可 23 例であり、陽性 1 例のみに活動性結核感染があったが、ツ反は陰性だった。潜在性結核感染のリスクがない例に QFT-2G 陽性はなく、ツ反より特異度が高かった。しかし、SLE の QFT-2G 判定不可は、他の膠原病や健常人と比較して有意に高頻度であった。多変量解析により、SLE では末梢血リンパ球数低値と SLE 活動性指標高値は判定不可となる独立した危険因子であり、膠原病全体では、SLE と末梢血リンパ球数低値が独立した危険因子であった。 以上より、QFT-2G は SLE の結核症診断においてツ反よりも有用と考えられるが、活動期 SLE では判定不可が多く、結果の解釈は注意を要することが示唆された。 以上の研究は SLE における IGRA の有用性と問題点を明らかにし、SLE の結核症診断および治療指針に重要な貢献をなすと考えられる。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 3 月 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			