

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16186

研究課題名（和文）インターフェロン 遊離試験を用いた結核感染診断における性周期の影響

研究課題名（英文）Relationship between sex cycles and Interferon-gamma releasing assay test results

研究代表者

上養 義典（UWAMINO, Yoshifumi）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：60748789

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：結核の診断に有用なT-SPOT、Quantiferonという2種のインターフェロン 遊離試験（IGRA）について、性周期のある女性で、性周期に応じた結果の変動が生じるのでは無いかという仮説をもとに臨床研究を実施した。今回の研究対象集団の間ではあきらかに性周期による結果のばらつきは認められなかった。特にIGRAの検査を実施することに関して性周期のある女性であっても、とくに性周期とは関係なくIGRAの判定を行うことができる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インターフェロン 遊離試験（IGRA）は、医療従事者の結核曝露時健診などで用いられることが多いが、医療従事者には閉経前女性の比率が多く含まれるため、検査結果が性周期の影響を受けると適切に結核曝露時のリスク評価ができない可能性が懸念されたが、本研究の成果によりその懸念を払拭することができた。これは、結核曝露に対する感染管理を行なっていく上で有用な知識となりうる。

研究成果の概要（英文）：We performed clinical studies to investigate the hypothesis that sex cycles affects the test results of Interferon gamma releasing assay (IGRA) among premenopausal females. According to our study results, there were no apparent relationship between sex cycles and IGRA test results, suggesting IGRA tests can be performed regardless of sex cycles among premenopausal females.

研究分野：感染症診断学

キーワード：結核 検査 性周期

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

インターフェロン 遊離試験(IGRA)は、結核菌特異抗原刺激によって、CD4 陽性エフェクター-T 細胞から遊離されるインターフェロン (IFN- γ) を指標として、結核感染を診断する検査法である。現在、クオンティフェロン®TB ゴールド(QFT)と T スポット®TB(T-SPOT)の2種類が体外用診断薬承認を受け、接触者健診、医療従事者の健康管理、発病リスクが高い患者および免疫抑制状態にある患者の健康管理、活動性結核の補助診断などに幅広く使用されている[結核 89:717-725,2014]。

IGRA は Th1 細胞を用いる検査であり、検査結果は Th1 細胞の活性に依存し、ステロイド使用患者等の細胞性免疫抑制患者においては、検査感度が低下するとされる[Int J Tuberc Lung Dis. 13:1427-1432,2009]。

性腺ステロイドホルモンであるエストラジオール(E2)は、Th1 細胞に作用し、IFN- γ の分泌に影響することがわかっている[J Immunol 158:446-451, 1997]。閉経前の女性では、E2 値が性周期に伴い大きく変動することより、IFN- γ の遊離を測定する IGRA は性周期の影響を受けることが予測された。

慶應義塾大学医学部臨床検査医学教室では、2007 年、2008 年の新入学・新入職者健康診断時に実施された IGRA において、合計 7 例の Mitogen (陽性コントロール-陰性コントロール) 低値による判定不可例を経験した。判定不可例がいずれも若年女性であったことより調査を行なった結果、Mitogen 値の平均は男性 10.89IU/mL に対し、女性 10.55IU/mL と有意な差を認めなかったが、女性は 2 倍程度分散が大きく Mitogen 値のばらつきが大きいことがわかった。この Mitogen 値のばらつきは、性周期の影響ではないかとの仮説をもとに、性周期のある健康女性協力者 6 例の 1 性周期内の Mitogen 値の変動を確認したところ、E2 値、黄体化ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)から推測される排卵期に Mitogen 値の低下を示した症例が 4 例認められた。この現象は対照となる男性協力者 2 例、閉経後女性協力者 2 例では認められず、性周期が、Th1 細胞による IFN- γ 遊離能に影響し、Mitogen 低値による判定不可の一因となった可能性が示唆された[臨床病理 56:286, 2008]。

しかしながら、上記研究では対象者数が少なく、性周期と IGRA 検査の判定不可発生の関係について十分に検討されているとはいえなかった。また、E2 により Mitogen 低値による判定不可例が生じるのであれば、結核抗原曝露時の IFN- γ 遊離能である Antigen(特異抗原曝露 IFN- γ 値-陰性コントロール)低値も同様に生じると推測される。仮に性周期により Mitogen 低値が生じていても、Mitogen 値 0.5IU/mL 以上であれば IGRA 判定対象となるため、一部症例では性周期による Antigen 低値のための IGRA 偽陰性を生じる可能性も考えられるが検証されていなかった。さらに QFT と同様に、T-SPOT も性周期による影響を受けるかどうかは不明であった。

我々は本研究を通じて、「性周期が IGRA に影響し、その判定不可や偽陰性が生じることがあるのか」という問いに対して答えを出していくことを目指し研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、結核に関する接触者健診、医療従事者の健康管理、発病危険が大きい患者および免疫抑制状態にある患者の健康管理において中心的役割を果たす IGRA の実施および解釈に性周期が及ぼす影響を検証することである。本研究の結果により、性周期により IGRA の判定不能、偽陰性が性周期の特定の時期に多く生じることが判明すれば、その時期を避けて IGRA を実施することにより、IGRA の判定不能、偽陰性が減少すると期待される。結果として IGRA 判定不能による再実施に伴う患者の身体的負担・心理的負担の軽減、および偽陰性による潜在結核症の見落としの減少につながると考えられ、公衆衛生上、経済上のメリットは大きいと考えた。

3. 研究の方法

(1)入職時健診データを用いた Mitogen 値の性差によるばらつきの再検証

慶應義塾大学信濃町キャンパスの教職員健診のデータを倫理委員会の承認のもと取得し、入職時健診において実施した QFT の Mitogen 値の分散に精査が認められるかを評価した。

2011 年より 2018 年の間に実施された、慶應義塾大学信濃町地区教職員健診受診者のうち、健診時に QFT を実施された教職員の健診データを取得した。

まず健診実施時に併せて実施される尿検査時の情報から QFT 採血実施時の月経の状況が判定できる 4 月の健診以外の健診受診者について、妊娠していないと回答した閉経前女性の Mitogen 値を採血時に月経期間中に当たるか否かで比較した。

さらに、4 月の健診実施者も含め、期間中に QFT を実施した全健診受診者について、妊婦を除外した上で、年齢、閉経の有無の情報により、男性群、閉経前女性群、閉経後女性群の 3 群に分類し、各群の QFT 検査における Mitogen 値の分散の大きさを比較した。

(2) IGRA 陽性歴のある協力者を対象とした性周期内による結果のばらつきの検証

倫理委員会の承認のもと、過去に QFT または T-SPOT のいずれかの IGRA 検査で陽性または判定保留の判定を受けた慶應義塾大学病院に通院する患者・医療従事者を対象に、前向き研究へのリクルートを実施した。研究への協力に同意した患者・教職員について、年齢、性別、性周期に関するアンケート調査を実施し、男性、閉経後女性、閉経前女性の3群に分類した上で、おおよそ7日おきに計4回、QFT および T-SPOT、性ホルモンの測定を実施した。また閉経前女性においては、性周期の状況を確認するため基礎体温の測定も実施した。

3群間で QFT、T-SPOT の判定のばらつきの違いが認められるか、またそのばらつきが性周期と関連しているかを調査した。

4. 研究成果

(1) 入職時検診データを用いた Mitogen 値の性差によるばらつきの再検証

4月の健診以外の健診受診者のうち、妊婦を除く閉経前女性は263例であった。うち、QFT 採血時に月経中のため尿検査後日実施の者は21例、月経中でなく同日に尿検査実施できた者は241例であった。月経中、月経中以外の両群間の Mitogen 値に有意な差は認められなかった。

さらに、期間中に QFT を実施した全健診受診者は妊婦を除くと、男性 1437 例、閉経前女性 1772 例、閉経後女性 47 例の合計 3256 例であった。閉経後女性は人数が少なく Mitogen 値の分散の比較が困難であったため、男性と閉経前女性の2群間で Mitogen 値の分散の大きさについて比較を行なったが、明らかな分散の差異は認めることはできなかった。なお、男性と閉経前女性の両群の年齢中央値はそれぞれ 29 歳、24 歳と異なるため、両群間の分散の正確な比較は困難と考えられるが、少なくとも QFT の Mitogen 値のばらつきについてあきらかな性差は認められないと考えられた。

(2) IGRA 陽性歴のある協力者を対象とした性周期内による結果のばらつきの検証

新型コロナウイルス感染症の蔓延のため、研究への組み入れに難航したが、最終的に IGRA 陽性または判定保留の病歴を有する閉経前女性 9 例、閉経後女性 6 例、男性 3 例の合計 18 例に対して、おおよそ1性周期にあたる7日ごと計4回の QFT、T-SPOT 検査を行なった。

過去の治療や以前の IGRA 検査からの時間経過の影響により、18 例中 6 例は 4 回の QFT 検査でいずれも陰性の結果であり、また、同様に 6 例は 4 回の T-SPOT 検査でいずれも陰性の結果となっていた。

QFT 検査について 4 回の検査の結果の判定にばらつきが認められたのは、閉経後女性 1 例、男性 1 例であった。また T-SPOT 検査について 4 回の検査の結果の判定にばらつきが認められたのは閉経前女性 3 例、閉経後女性 2 例、男性 1 例であった。閉経前女性について、QFT 検査の2つの抗原刺激に対するインターフェロン 測定値、および T-SPOT の2つの抗原刺激に対するスポット数はいずれも性周期や女性ホルモンの変動と明らかな連関を認めなかった。

以上2つの研究結果より、サンプルサイズに制限はあるものの女性における性周期と IGRA の測定値については明らかな相関がなく、閉経前の女性において IGRA の実施時期により、IGRA の結果判定に大きな影響を受ける可能性は少なく、判定上とくに性周期は偽陽性、偽陰性の原因となる因子にはならない可能性が高いと示唆された。

なお、本研究では、過去に IGRA 陽性または判定保留の歴のある患者・医療従事者を対象にして、研究への組み入れを行なったものの、その3分の1が研究組み入れ時には IGRA が陰性化していた。しかしながら、非常に高い抗原刺激時のインターフェロン 測定値を示し続けた協力者も存在し、経時的に IGRA が陰性化していく症例と、高いインターフェロン 測定値を示し続ける協力者の背景の差異や、結核の発症可能性に及ぼす影響等についても将来的に研究を進めていくことにより興味深い知見が得られる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Uwamino Y, Nishimura T, Sato Y, Tamizu E, Asakura T, Uno S, Mori M, Fujiwara H, Ishii M, Kawabe H, Murata M, Hasegawa N	4. 巻 19
2. 論文標題 Low serum estradiol levels are related to Mycobacterium avium complex lung disease: a cross-sectional study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12879-019-4668-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------