

(書式12)

氏名	ザオ ジンゲ 趙 景格
学位の種類	博士 ( 医学 )
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 ( 博士課程 ) 医科学専攻
学位論文題目	Evaluation anti-TBGL antibodies in the diagnosis of pulmonary TB and extra-pulmonary TB patients from China(中国における肺結核および肺外結核に対する抗 TBGL 抗体測定の意味についての研究)
論文審査委員	主査 教授 賀来 満夫 教授 川上 和義 教授 江川 新一

## 論文内容要旨

「目的」日本では、肺結核の診断として、結核菌の細胞表層成分由来の糖脂質である TBGL に対する抗体を用いている。中国ではこの抗体の、臨床的意義について検討されていなかった。中国の結核患者において、TBGL に対する抗体の意義を、結核患者と健康者のサンプルを用い、検討した。「方法」45名の肺結核患者、26名の肺外結核患者及び16名のエイズ結核患者の総計87名の患者と39名の医療関係者及び19名の新入学生の総計58名の健康者由来血清を用いて、TBGL に対する抗体を測定した。またそのデータと臨床症状及び検査結果を比較検討し、TBGL 抗体の臨床的意義について検討した。肺外結核は、結核性胸膜炎 (7名)、結核性髄膜炎 (4名) 粟粒結核 (3名)、腸結核 (3名)、リンパ節結核 (3名)、腎臓結核 (2名)、骨結核 (2名)、子宮内膜結核 (1名) 及び腎結核 (1名) である。さらに、16名の医療関係者は三年間の追跡調査を行い、TBGL 抗体の変遷を観察した。TBGL 抗原は結核菌株である H37Rv から精製されたものであり、デタミナー TBGL 抗体キット (協和メデックス株式会社) を用いて抗 TBGL IgG 及び抗 TBGL IgA 抗体を測定した。臨床テストにして全血 IgG、IgA、IgM や C-反応性タンパク質を含め、通用なバイオマーカーように用いた。抗酸菌に特異的な細胞膜の構成糖脂質成分である LAM に対する抗体を別な指標として同定した。プレートを 100  $\mu$ L の 0.5  $\mu$ g/mL の LAM (ナカライテスク株式会社) でコーティングしたのち、ウシ胎児血清で百倍に希釈されたヒト血漿を加え、その結合をヒツジ抗ヒト IgG 抗体を用い、検出した。抗 TBGL 抗体と抗 LAM IgG 抗体は TMB HRP Substrate によって可視化され、OD450nm の条件で測定した。年齢、再発・初発、合併症、症状 (咳嗽、発熱、咯血、痰咳)、レントゲン所見 (空洞、胸膜浸

(書式12)

潤、リンパ節腫脹、気管支拡張)、痰塗抹、ツベルクリン反応などの臨床データを解析した。「結論」抗 anti-TBGL IgG による、肺結核と肺外結核の検出感度はそれぞれ 68.9%や 46.2%であって、特異度は 81.0% であった。抗 TBGL IgA 抗体の感度は低く、肺外結核と肺結核ではそれぞれ 15.4% や 46.7% であるが、特異度は 89.7% と高かった。抗 TBGL-IgA 抗体価によって肺結核と肺外結核間に有意な差がみられないが、抗 TBGL-IgG 抗体価では有意な差がある。エイズ結核患者の抗 TBGL IgA 及び IgG の陽生率は、それぞれ 6.3%と 12.5% で低値であった。臨床データとの相関では、塗抹陽性の患者に高い陽性率を示した抗 LAM IgG 抗体価と異なり、抗 TBGL IgG と IgA 抗体は空洞や気管支拡張がある患者において高い陽性率を示した。肺外結核においては、抗 TBGL IgG 抗体価は腸結核(陽性率 100%)では胸膜性結核(陽性率 28.6%)より高かった ( $p<0.05$ )。さらに、医療関係者は新入学生の抗 TBGL IgA 抗体は高く、医療関係者の 3 年間の追跡調査の結果では、抗 TBGL IgG 抗体は増加する傾向があった(87.5%)。抗 TBGL 抗体は、特異な臨床症状を示す肺結核、肺外結核および、結核感染の可能性のある健康者にも高値を示した。「考察」この結果から、抗 TBGL 抗体は中国での結核診療に有用である。

## 審査結果の要旨

博士論文題目 ...Evaluation anti-TBGL antibodies in the diagnosis of pulmonary TB and extra-pulmonary TB patients...  
...from China... (中国における肺結核および肺外結核に対する抗 TBGL 抗体測定の意義についての研究).....

所属専攻・分野名 .....医科学専攻.....総合感染症学分野.....

学籍番号.....B1MD5122.....氏名.....趙 景格.....

### 審査結果

我が国で、肺結核の診断として、結核菌の細胞表層成分由来の糖脂質である TBGL に対する抗体を用いている。中国ではこの抗体の、臨床的意義について検討されていなかった。ここでは中国の 45 名の肺結核患者、26 名の肺外結核患者及び 16 名のエイズ結核患者の総計 87 名の患者と 39 名の医療関係者及び 19 名の新入学生の総計 58 名の健康者由来血清を用いて、TBGL に対する抗体を測定した。またそのデータと臨床症状及び検査結果を比較検討し、TBGL 抗体の臨床的意義について検討した。肺外結核は、結核性胸膜炎（7 名）、結核性髄膜脳膜炎（4 名）粟粒結核（3 名）、腸結核（3 名）、リンパ節結核（3 名）、腎臓結核（2 名）、骨結核（2 名）、子宮内膜結核（1 名）及び腎結核（1 名）である。TBGL 抗体の変遷を観察した。TBGL 抗原は結核菌株である H37Rv から精製されたものであり、デタミナー TBGL 抗体キット（協和メデックス株式会社）を用いて抗 TBGL IgG 及び抗 TBGL IgA 抗体を測定した。抗酸菌に特異的な細胞膜の構成糖脂質成分である LAM に対する抗体をコントロール抗体別な指標として同定した。その結果抗 anti-TBGL IgG による、肺結核と肺外結核の検出感度はそれぞれ 68.9% や 46.2% であって、特異度は 81.0% であった。抗 TBGL IgA 抗体の感度は低く、肺外結核と肺結核ではそれぞれ 15.4% や 46.7% であるが、特異度は 89.7% と高かった。エイズ結核患者の抗 TBGL IgA 及び IgG の陽生率は、それぞれ 6.3% と 12.5% で低値であった。臨床データとの相関では、塗抹陽性の患者に高い陽性率を示した抗 LAM IgG 抗体価と異なり、抗 TBGL IgG と IgA 抗体は空洞や気管支拡張がある患者において高い陽性率を示した。肺外結核においては、抗 TBGL IgG 抗体価は腸結核（陽性率 100%）では胸膜性結核（陽性率 28.6%）より高かった（ $p < 0.05$ ）。さらに、医療関係者は新入学生の抗 TBGL IgA 抗体は高く、医療関係者の 3 年間の追跡調査の結果では、抗 TBGL IgG 抗体は増加する傾向があった（87.5%）。抗 TBGL 抗体は、特異な臨床症状を示す肺結核、肺外結核および、結核感染の可能性のある健康者にも高値を示した。この結果から、抗 TBGL 抗体は中国での結核診療に有用である。

以上の論文内容は博士にふさわしいものとして、合格に値する。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。