

受性の残った薬剤とニューキノロン製剤などを用い、長期の治療が必要となる。

□ H A A R T の開始時期

結核の診断がついた時に、すでに以前よりH A A R Tを行っていた患者においては、H A A R Tが有効であれば抗H I V薬はそのまま継続し、結核の治療を開始する。H A A R Tが有効でなければ中止し、2カ月間の結核の治療が終了した時点で新たなH A A R Tを開始する。

結核の診断がついた時点で抗H I V薬の投与を行っていない症例については、結核の治療を優先して行う。結核の治療を失敗した場合、死に至る可能性があるためだけでなく、周囲への二次感染を引き起こし、多剤耐性結核菌の出現をもたらす可能性があるからである。

結核の治療開始後に新たにH A A R Tを開始する場合は、「H I V感染症合併結核の治療上の問題点」の項で示した3点についての配慮が必要であり、いつからH A A R Tを開始すべきか悩む症例が

多い。H A A R Tの開始時期について、エビデンスの明確な推奨はない。

C D C / A T S (米国疾病予防センター/米国胸部疾患学会)は結核治療とH A A R Tを同時に始めてはいけなるとしており、H A A R Tを4〜8週遅らせるように推奨している。

W H Oの推奨¹³⁾では、C D 4数 ≥ 200 / μl においては結核の治療が順調であればH A A R Tを開始する(2〜8週後)。C D 4数 $200 \sim 350$ / μl においてはH A A R Tの開始を考慮する。開始するのであれば、結核の2カ月間の初期治療を終了後、H A A R Tを開始する。C D 4 ≥ 350 / μl においては結核の治療を優先し、H A A R Tを遅らせる。

British HIV Association¹⁴⁾の推奨では、C D 4 ≥ 100 / μl においてはできるだけ早くH A A R Tを開始する。しかし、医師により、2カ月後まで待つという医師もいる。C D 4数 $100 \sim 200$ / μl においては2カ月後にH A A R Tを開始する。C D 4 ≥ 200 / μl においては6カ月の結核治療後

にH A A R Tを開始する。

いろいろな基準があるが、抗結核薬の副作用やその他の合併症のために、予定通りH A A R Tを開始できない症例が多いのが実情である。基本的には症例ごとに判断しなければならない。

□ 結核の予防

米国ではH I V感染者に対してはツ反応を行い、硬結が5mm以上を陽性とし、結核の感染ありとした。これらの患者では活動性結核を合併しているかどうかの精査を行い、活動性結核がない場合はI N Hの予防投与(300mg/日、9カ月間)を行うとしている。本邦ではB C Gの施行例も多く、H I V感染者におけるツ反応の評価は難しい。しかし最近、結核感染診断法としてリンパ球のインターフェロン γ 産生能を測定する方法(Q F T 2 G)が開発され、H I V感染症合併結核例での有用性が示唆されている¹⁵⁾。

H I V感染者では、B C Gによる予防は禁忌である。播種性のM. bovis症を合併した症例があるからである。

□ 文 献 □

- 1) 森 亨, 他: 厚生労働科学研究費補助金「エイズ対策研究事業」「日和見感染症の治療に関する研究」平成14年度研究報告書, 東京, 2003, p.24. 2) 永井英明, 他: 日胸疾患誌 35: 267, 1997. 3) 永井英明, 他: 結核 76: 679, 2001. 4) Daley CL, et al: N Engl J Med 326: 231, 1992. 5) Palella FJ Jr, et al: N Engl J Med 338: 853, 1998. 6) Mouton Y, et al: AIDS 11: F101, 1997. 7) Ledergerber B, et al: JAMA 282: 2220, 1999. 8) Girardi E, et al: J Acquir Immune Defic Syndr 26: 326, 2001. 9) Kirk O, et al: Am J Respir Crit Care Med 162: 865, 2000. 10) Centers for Disease Control and Prevention: MMWR 49: 185, 2000. 11) Narita M, et al: Am J Respir Crit Care Med 158: 157, 1998. 12) Centers for Disease Control and Prevention: MMWR 47 (RR-20): 1, 1998. 13) World Health Organization: Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach 2003 revision. World Health Organization, Geneva, 2004, p.40. 14) Pozniak AL, et al, on behalf of the BHIVA guidelines writing committee: BHIVA treatment guidelines for TB / HIV Infection: 2005, p.16, Available at <http://www.bhiva.org/> 15) 永井英明, 他: 結核 80: 334, 2005.

増え続ける HIV 感染症

Key Words

結核合併例の 治療ストラテジー

HIV 感染症
結核
HAART
免疫再構築症候群
QFT-2G

.....
* 独立行政法人国立病院機構東京病院
呼吸器科

永井 英 朗*

強力な抗 HIV 療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART) 時代における AIDS と結核

HAART が導入されてから HIV 感染症の予後は著明に改善し、AIDS 関連疾患の減少と HIV 感染者の死亡率の減少が認められている^{1)~3)}。また、HAART は HIV 感染症における活動性結核の合併リスクを減少させたという報告もみられる⁴⁾⁵⁾。

HIV 感染症合併結核症例に対して、HAART を行うことにより予後の改善が得られたかという点についての報告は、今のところ多くない。Girardi ら⁴⁾によれば、HIV 感染症合併結核症例に対して、抗 HIV 療法を行わなかったかあるいは抗 HIV 薬を 1 剤しか投与しなかった群の死亡についての hazard ratio を 1 とした場合、抗 HIV 薬を 3 剤投与した群では 0.14 であり、有効な HAART を行った場合、HIV 感染症合併結核例の生存率は著明に改善したという。しかし、すでに HAART を行っていた患者が結核を合併した場合は、むしろ予後不良であったという。

HIV 感染症合併結核の 治療上の問題点

HIV 感染症合併結核の治療を行ううえで注意すべき点としては、おもに以下の 3 点がある。

1. 薬剤の副反応が起こりやすい
HIV 感染症では薬剤の副反応が起こりやすく、細心の注意を払う必要がある。特に、抗結核薬では皮疹と肝障害の副作用が多い。抗結核薬と抗 HIV 薬を同時に内服する場合は両者の副反応を生じる可能性が高く、原因薬剤の同定が困難となるだけでなく、すべての治療を中断せざるをえない状況に追い込まれることがある。したがって、両者を同時に開始することは好ましくない。致命的になりうる結核の治療を優先すべきである。

2. rifamycin 系薬剤と抗 HIV 薬との間に薬剤相互作用がある

rifamycin 系薬剤 [rifampicin (RFP), rifabutin, rifapentine] は、肝臓と腸管において cytochrome P450 (特に CYP3A4) の誘導作用が強い。CYP3A4 により代謝されるプロテアーゼ阻害薬や非核酸系逆転写酵素阻害薬の血中濃度は、rifamycin 系薬剤と併用するこ

とにより著しく低下し、抗 HIV 作用は低下する。また、逆にプロテアーゼ阻害薬は強力な CYP3A4 抑制作用をもつ。このような理由から、プロテアーゼ阻害薬および非核酸系逆転写酵素阻害薬と RFP との併用は注意が必要である。

結核の治療中に上記 2 系統の抗 HIV 薬を開始する場合は、RFP よりも CYP3A4 の誘導が弱い rifabutin [わが国では承認されておらず、エイズ治療薬研究班（東京医大臨床病理科）より譲り受ける] の併用が認められている。rifabutin と併用可能な薬剤は amprenavir, atazanavir, fos-amprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, efavirenz, nevirapine である。ただし、rifabutin と抗 HIV 薬の投与量はそれぞれの組み合わせで異なるので注意が必要である（以下の web site 参照 http://www.cdc.gov/nch-stp/tb/tb_hiv_drugs/toc.htm）。

CDC⁶⁾ は RFP と ritonavir, ritonavir + saquinavir, efavirenz との併用を可能としたため選択肢が増えた。当院では RFP と efavirenz の併用を行っているが、efavirenz は 800 mg/日に増量し、可能な限り血中濃度の測定を行い有効性を確認している。

3. 免疫再構築症候群が起こることがある

結核治療中に早期に HAART を開始した場合、結核の一時的悪化をみることがある⁷⁾。症状・所見としては高熱、リンパ節腫脹、胸部 X 線所見の悪化（肺野病変および胸水の増悪）などがみられる。この反応は細胞性免疫能が回復し、生体側の反応が強くなったために引き起こされると考えられており、免疫再構築症候群といわれている。

この反応は Narita らの前向き研究⁷⁾では、結核治療と抗 HIV 療法を並行して行った HIV 陽性結核グループでは 33%、結核治療のみを行った HIV 陽性結核グループでは 7%、結核治療を行った HIV 陰性結核グループでは 2%

に認められた。第一グループでは、この反応が起こったのは HAART を始めて 15 ± 11 日 (mean ± SD) 後、結核治療を始めてからは 109 ± 72 日後であり、HAART がより関連があった。免疫再構築症候群と診断する場合、結核治療の失敗、耐性結核、結核治療のアドヒアランス不良、薬剤による発熱、結核あるいは HIV とは関係のない病態などを否定しなければならない。

免疫再構築症候群と診断された場合は抗結核薬の変更は必要ないが、症状が強い場合は抗炎症薬や短期の副腎皮質ステロイドの投与 (prednisolone 1 mg/kg/day 1 ~ 2 週間投与、その後漸減) を行い、重症例では抗 HIV 薬の中止が必要になることがある。

HIV 感染症合併結核の治療

感受性菌であれば、非 HIV 感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。治療法としては、isoniazid (INH), RFP, pyrazinamide (PZA), ethambutol (EB) (あるいは streptomycin) の 4 剤を 2 か月間投与し、その後 INH, RFP の 2 剤 (あるいは EB を加えた 3 剤) を 4 か月継続して、全治療期間を 6 か月とする、いわゆる短期療法でよいとされている⁸⁾。しかし、臨床的に効果の遅い症例や 3 か月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では、治療期間を延長すべきである。

多剤耐性菌 (INH, RFP 両剤耐性を含む耐性菌) の場合は予後不良であり、死亡率は高い。感受性の残った薬剤とニューキノロン製剤などを用い、長期の治療が必要となる。

HIV 感染症の進行期には、肺外結核の合併が多い。肺外結核としては、髄膜炎、リンパ節炎、心膜炎、胸膜炎、粟粒結核などがある。肺外結核といっても、一般的には肺結核と同じ治療法、治療期間でよい。ただし、髄膜炎、骨・関節結核では rifamycin 系薬剤を中心に、少なくとも 9 か月間の治療を行うべき

である。

HAART の開始時期

結核の診断がついたときにすでに HAART を行っている患者では、HAART が有効であれば抗 HIV 薬はそのまま継続し、結核の治療を開始する。HAART が有効でなければ中止し、結核の治療を優先する。

結核の診断がついた時点で抗 HIV 薬の投与を行っていない症例については、結核の治療を優先する。結核の治療を失敗した場合、死に至る可能性があるためだけでなく、周囲への 2 次感染を引き起こし、多剤耐性結核菌の出現をもたらす可能性があるからである。

結核の治療開始後に新たに HAART を開始する場合は、「HIV 感染症合併結核の治療上の問題点」で示した 3 点についての配慮が必要であり、いつから HAART を開始すべきか悩む症例が多い。HAART の開始時期について、evidence の明確な推奨はない。

HAART 開始時期は、CD4 陽性 T リンパ球 (CD4) 数により以下の 3 つに分けられる。

- (1) CD4 数が極めて少ないためにできるだけ早急に始める。
- (2) CD4 数に余裕があり、2 か月間、結核の治療を行い、その後 HAART を開始する。

2 か月後では PZA が終了し薬剤数が減り、さらに免疫再構築症候群が起こりにくくなり、HAART を開始しやすくなる。

(3) CD4 数が多いので結核の治療が終了してから HAART を開始する。

この 3 パターンを分ける CD4 数の基準は、表 1 のように種々のガイドラインで異なる^{9)~13)}。

筆者はできるだけ HAART を遅らせるという方針をとっている。CD4 数が 200/mm³ 以下であれば 4 ~ 8 週後、350/mm³ 以上であれば結核の治療終了後、200 ~ 350/mm³ は症例ごとに考慮としている。ところが、抗結核薬の副作用やその他の合併症のために、予定どおり HAART を開始できない例が多いのが実情であり、症例ごとの配慮が必要である。

結核の予防

米国では HIV 感染者に対してはツベルクリン反応検査 (ツ反応) を行い、硬結が 5 mm 以上を陽性とし、結核の感染ありとした。これらの患者では活動性結核を合併しているかどうかの精査を行い、活動性結核がない場合は INH の予防投与 (300 mg/日 9 か月間) を行うとしている¹⁴⁾。わが国では BCG の施行例も多く、HIV 感染者におけるツ反応の評価は難しい。しかし、最近、結核感染診断法

表 1 HIV 感染症結核合併例に HAART をいつから開始すべきか？

WHO 2004 ^{a)}	BHIVA 2005 ^{b)}	Johns Hopkins University 2006 ^{c)}	DHHS 2005 ^{d)} ATS, CDC, IDSA 2003 ^{e)}
CD4 数 < 200/mm ³	< 100/mm ³	< 50/mm ³	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 結核の治療を開始し、結核の治療に耐えられることがわかれば、早期に (2 週間から 2 か月の間) 開始 </div>			<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> HAART と結核の治療を同時に始めてはいけない。4 ~ 8 週間遅らせて HAART を開始すること (CD4 数 < 50 のときは例外的に同時に始める場合がある) </div>
200 ~ 350	100 ~ 200	50 ~ 200	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 結核の導入療法終了 (2 か月後) 以降に開始を考慮 </div>			
> 350	> 200	200 ~ 350	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 結核の治療を開始し、結核の治療終了後に開始 </div>			

としてリンパ球のインターフェロン γ 産生能を測定する方法(QFT-2G)が開発され、HIV感染症合併結核例での有用性が示唆されており¹⁵⁾、今後の研究が期待される。

HIV感染者では、BCGによる予防は禁忌である。播種性の*M. bovis*症を合併した症例があるからである。

文 献

- 1) Palella FJ Jr et al.: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 338:853-860, 1998
- 2) Mouton Y et al.: Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. AIDS* 11:F101-105, 1997
- 3) Ledergerber B et al.: AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 282:2220-2226, 1999
- 4) Girardi E et al.: Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 26:326-331, 2001
- 5) Kirk O et al.: Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *EuroSIDA Study Group JD. Am J Respir Crit Care Med* 162:865-872, 2000
- 6) Centers for disease control and prevention: Notice to readers: updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 49:185-189, 2000
- 7) Narita M et al.: Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158:157-161, 1998
- 8) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 47 (RR-20): 1-51, 1998
- 9) World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach. 2003 revision, World Health Organization, 40-42, 2004
- 10) Pozniak AL et al.: On behalf of the BHIVA guidelines writing committee. BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection, 16, 2005 (Available at <http://www.bhiva.org/>.)
- 11) Bartlett JG: Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment. Johns Hopkins HIV Care Program. 69, 2006 (Available at <http://www.hopkins-aids.edu/>.)
- 12) Department of Health and Human Services (DHHS): Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 37, 2005
- 13) American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167:603-662, 2003
- 14) Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 49 (RR-6): 1-54, 2000
- 15) 永井英明・他: AIDS合併結核におけるQuantiferon-TB第2世代の有用性についての検討. *結核* 80:334, 2005

著者連絡先

(〒204-8585)
東京都清瀬市竹丘3-1-1
独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科
永井英明
[E-mail: hnagai-in@tokyo-hosp.jp]

結核の診断と治療

永井英明 国立病院機構東京病院呼吸器科 医長

SUMMARY

- ・わが国では結核罹患率は高くHIV感染者も増加傾向にあり、両者合併例が増加する可能性がある。
- ・免疫機能が低下した時期の胸部X線写真は非典型像を呈し、とくに肺門・縦隔のリンパ節腫脹は特徴的である。
- ・感受性結核菌の場合は治療によく反応するが、多剤耐性菌では予後不良である。
- ・結核とエイズの治療を同時に行う場合、副作用、薬剤相互作用、免疫再構築症候群などを考慮しなければならない。
- ・HAARTの開始時期を決めるのは難しい。

はじめに

結核の感染防御を担っているのは細胞性免疫である。HIV感染症ではCD4陽性Tリンパ球(CD4)の減少により細胞性免疫能が著しく低下するため、結核に容易に感染し発病しうる。

わが国の結核の罹患率は結核対策により減少し2005年の結核罹患率は10万対22.2となったが、欧米先進国のなかで最も低い結核罹患率が

5以下であることを思えば、わが国は結核については中進国である。また、HIV感染者数は増加傾向にあり、2005年には2年連続で1,000名を超えた。このような状況下では、今後HIV感染症合併結核の症例が増加する可能性がある。当院でも両者合併例は1992年以来徐々に増加し¹⁾2005年末までに55例を経験している。

I

臨床像

症状は、発熱、倦怠感、体重減少、盗汗、咳嗽、喀痰などで、非HIV感染者の結核と同様であるが、ほかの日和見感染症にもみられる症状である。進行が速い場合があるので早期発見が重要である。ツベルクリン反応(ツ反応)は免疫

能低下のため陰性であることが多い。

胸部X線写真では、免疫能が比較的保たれている時期では、肺尖部に空洞形成を伴う典型的な像を呈する。しかし、免疫能が低下した時期では、下葉の病変、非空洞形成、肺門・縦隔の

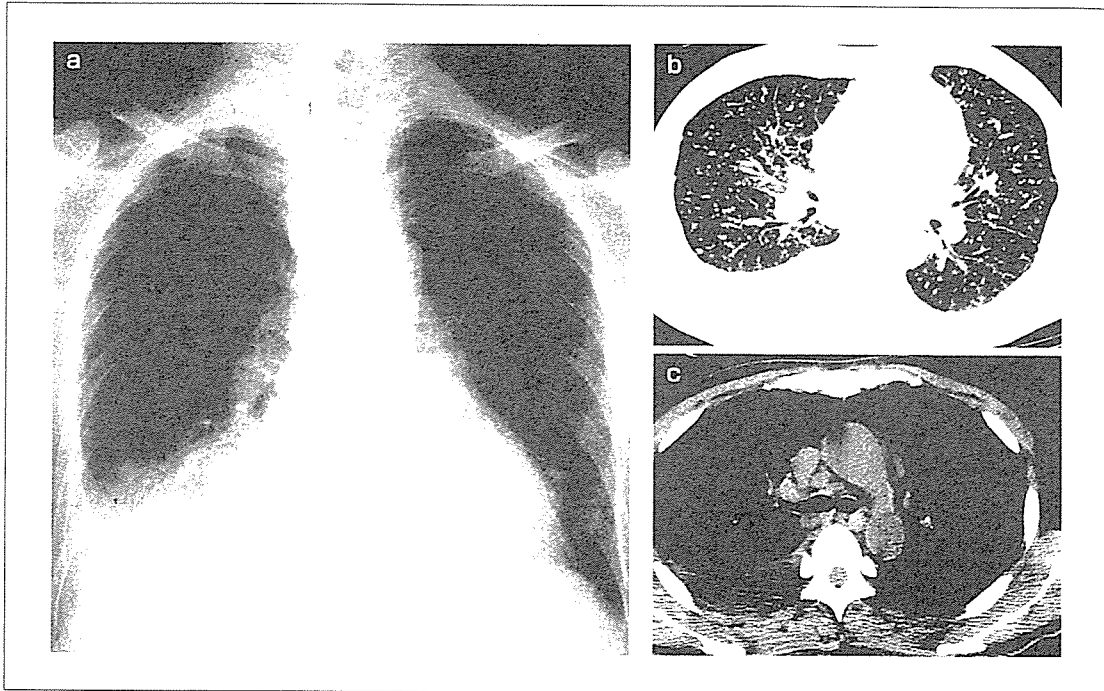


図1 40歳代のエイズ合併粟粒結核患者のX線写真
胸部単純X線写真 (a) では両肺びまん性の小粒状影と右胸水を認めた。胸部CT写真 (b) (c) では多発小結節影、右胸水、縦隔リンパ節の腫大を認めた。

リンパ節腫脹、粟粒影など非典型像を認めるようになる (図1)。とくに肺門・縦隔のリンパ節腫脹は特徴的である。

HIV感染症に合併した結核では、肺外結核の

頻度が高いのが特徴である。肺外結核としては、リンパ節結核および播種型が最も多い。ほかに消化管、泌尿生殖器、中枢神経系の結核もしばしばみられる。

II

診 断

診断の確定は臨床検体からの結核菌の確認である。薬剤感受性を検査するためにも、結核菌を検出する努力が必要である。結核の罹患率の高いわが国では、HIV感染者に胸部異常影を認めた場合は常に結核の合併を念頭に置き、必ず結核菌の検索行うべきである。喀痰のある症例では日にちを変えた連続3検痰が必要である。血液培養での結核菌の検出は、非HIV感染者の結

核ではまれであるが、HIV感染者の結核ではしばしば認められるので積極的に行うべきである。

わが国ではBCGの施行例が多く、HIV感染者におけるツ反応の評価は難しい。しかし、最近、結核感染診断法としてリンパ球のインターフェロン γ 産生能を測定する方法 (クオンティフェロンTB-2G) が開発され、HIV感染症合併結核例においても有用性が示唆されている²⁾。

III

HIV感染症合併結核の治療上の問題点

HIV感染症合併結核の治療を行ううえで注意すべき点としては、主に以下の3点がある。

1 薬剤の副反応が起こりやすい。

HIV感染症では薬剤の副反応が起こりやすく、細心の注意を払う必要がある。とくに、抗結核薬では皮疹と肝障害の副作用が多い。抗結核薬と抗HIV薬を同時に内服する場合は両者の副反応を生じる可能性が高く、原因薬剤の同定が困難となるだけでなく、すべての治療を中断せざるを得ない状況に追い込まれることがある。

2 Rifamycin系薬剤と抗HIV薬との間に薬剤相互作用がある

Rifamycin系薬剤 (rifampicin (RFP), rifabutin, rifapentine) は肝臓と腸管においてcytochrome P450 (CYP3A4) の誘導作用が強い。CYP3A4により代謝されるプロテアーゼ阻害薬や非核酸系逆転写酵素阻害薬の血中濃度は、rifamycin系薬剤と併用することにより著しく低下し、抗HIV作用は低下する。また、逆にプロテアーゼ阻害薬は強力なCYP3A4抑制作用を持つ。このような理由から、プロテアーゼ阻害薬および非核酸系逆転写酵素阻害薬とRFPとの併用は注意が必要である。

結核の治療中に上記2系統の抗HIV薬を開始する場合は、RFPよりもCYP3A4の誘導が弱いrifabutin [わが国では承認されておらず、エイズ治療薬研究班(東京医大臨床病理科)より譲り受ける]を用いることが多かったが、CDC(米国疾病管理センター)³⁾はRFPとritonavir, ritonavir + saquinavir, efavirenzとの併用を可能としたため選択肢が増えた。当院ではRFPとefavirenzの併用を行っているが、efavirenzの血中濃度の測定を行い、有効性を確認している。

3 免疫再構築症候群が起こることがある

結核治療中に早期にHAARTを開始した場合、結核の一時的悪化をみることがある⁴⁾。症状・所見としては高熱、リンパ節腫脹、胸部X線所見の悪化(肺野病変および胸水の増悪)などが見られる。この反応は細胞性免疫能が回復し、生体側の反応が強くなったために引き起こされると考えられており、免疫再構築症候群といわれている。

免疫再構築症候群と診断された場合は抗結核薬の変更は必要ないが、症状が強い場合は抗炎症剤や短期の副腎皮質ステロイドの投与、重症例では抗HIV薬の中止が必要になることがある。

IV

HIV感染症合併結核の治療

感受性菌であれば、非HIV感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。治療法としては、isoniazid (INH), RFP, pyrazinamide, ethambutol (EB) (あるいはstreptomycin) の4剤を2ヵ月間投与し、その後INH, RFPの2剤(あるいはEBを加えた3剤)を4ヵ月継続して、

全治療期間を6ヵ月とする、いわゆる短期療法でよいとされている⁵⁾。しかし、臨床的に効果の遅い症例や3ヵ月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では治療期間を延長すべきである。

INH・RFP両剤耐性を含む耐性結核菌を多剤耐性結核菌というのが、HIV感染者に多剤耐性結

核菌感染が生じた場合はきわめて予後不良である。感受性の残った薬剤とニューキノロン製剤

などを用い、長期の治療が必要となる。

V 強力な抗HIV療法 (highly active antiretroviral therapy : HAART) の開始時期

結核の診断がついたときにすでに以前よりHAARTを行っている患者では、HAARTが有効であれば抗HIV薬はそのまま継続し、結核の治療を開始する。

結核の診断がついた時点で抗HIV薬の投与を行っていない症例については、結核の治療を優先する。結核の治療開始後に新たにHAARTを開始する場合は、III 感染症合併結核の治療上の問題点で示した3点についての配慮が必要であり、いつからHAARTを開始すべきか悩む症例が多い。現時点では、HAARTの開始時期についてevidenceの明確な推奨はなく、以下のようにいくつかの指針が示されている。

CDC/ATS (米国胸部疾患学会) は結核治療とHAARTを同時に始めてはいけないとしており、HAARTを4~8週遅らせるように推奨している。

WHOの推奨⁶⁾では、CD4数 $< 200/\text{mm}^3$ では結

核の治療が順調であればHAARTを開始する(2週~8週後)。CD4数 $200\sim 350/\text{mm}^3$ ではHAART開始を考慮する。開始するのであれば、結核の2ヵ月間の初期治療を終了後、HAARTを開始する。CD4 $> 350/\text{mm}^3$ では結核の治療を優先しHAARTを遅らせる。

British HIV Associationの推奨⁷⁾では、CD4 $< 100/\text{mm}^3$ ではできるだけ早急にHAARTを開始する。しかし、医師により、2ヵ月まで待つという医師もいる。CD4 $100\sim 200/\text{mm}^3$ では2ヵ月後にHAARTを開始する。CD4 $> 200/\text{mm}^3$ では6ヵ月の結核治療後にHAARTを開始する。

種々の基準があるが、抗結核薬の副作用やそのほかの合併症のために、予定通りHAARTを開始できない症例が多いのが実情である。基本的には症例ごとに判断しなければならない。

(参考文献)

- 1) 永井英明, 蛇沢 晶, 赤川志のぶ, 他: Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症における結核. 日胸疾会誌, 35: 267-272, 1997.
- 2) 永井英明, 有賀晴之, 川辺芳子, 他: AIDS合併結核におけるQuantiferon-TB第2世代の有用性についての検討. 結核, 80: 334, 2005.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention: Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR, 49: 185-189, 2000.
- 4) Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al: Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med, 158: 157-161, 1998.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. MMWR, 47 (RR-20): 1-58, 1998.
- 6) World Health Organization: Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach. 2003 revision. World Health Organization, Geneva, 40, 2004.
- 7) Pozniak AL, Miller RF, Lipman MCI, et al: BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection February 2005 (<http://www.bhiva.org>.)

ニューモシスチス肺炎

永井英明(国立病院機構東京病院呼吸器科)

診断までのプロセス

ニューモシスチス肺炎は *Pneumocystis jiroveci* (*P. jiroveci*) による日和見感染症である。この病原体はかつては *Pneumocystis carinii* と呼ばれていた真菌だが、ヒトを宿主とするものは *P. jiroveci* と呼称変更になった。*Pneumocystis carinii* pneumonia を PCP と略していたが、現在は *Pneumocystis pneumonia* を PCP としている。

乾性咳嗽、進行性の息切れ、発熱が特徴的な症状で、白血病などに合併した PCP の進行は早く、数日で重症化するが、AIDS に合併した PCP は臨床症状が軽く、経過が遅い場合がある。症状に比べ理学所見に乏しい。動脈血ガスでは低酸素血症、A-aDO₂ 拡大を認める。白血球数はおよそ正常範囲にあることが多い。LDH 高値、β-D グルカン高値を認める。AIDS 合併例では約 20% の症例の胸部 X 線写真は正常である。典型的な胸部 X 線写真は両側肺門中心性のスリガラス陰影を呈する。病初期では胸膜直下には病変がみられない。薄壁空洞を伴う場合があり、ときに気胸を合併する。

診断は、喀痰、高張食塩水吸入による誘発痰、気管支肺胞洗浄液などから *P. jiroveci* を検出することにより確定する。Diff-Quik 染色、ギムザ染色は cyst と trophozoite を、メテナミン・シルバー染色は cyst を証明することができる。

専門家による治療例

<第一選択薬>

ST 合剤(trimethoprim-sulfamethoxazole)
(1錠あるいは1アンプル中に trimethoprim 80 mg、sulfamethoxazole 400 mg を含有)
trimethoprim 15 mg/kg、sulfamethoxazole 75 mg/kg
分3あるいは分4 経口投与あるいは静注
21日間投与。経過良好であれば14日間

<その他の治療薬>

pentamidine 3~4 mg/kg
1日1回、1時間以上かけて点滴静注
atovaquone 1,500 mg 分2 経口投与
(atovaquone はエイズ治療薬研究班 <http://www.ijinet.or.jp/aidsdrugmhw> から入手)

<低酸素血症に対して>

PaO₂<70 mmHg あるいは A-aDO₂>35 mmHg ではステロイド併用
prednisolone 40 mg×2 5日間、40 mg×1 5日間、20 mg×1 治療終了まで
病状の程度により prednisolone を減量、期間短縮可

<HIV 感染症における PCP 予防>

二次予防(治療後の再発予防)
PCP 治療終了後、CD4 陽性細胞数<200/μl のあいだは、下記のいずれかを投与
ST 合剤 1T/day
pentamidine 吸入 300 mg、1月1回
dapson 100 mg/day(わが国ではレクチゾール: 保険適用外)
強力な抗 HIV 療法(highly active antiretroviral therapy: HAART)を行い CD4≥200/μl(3カ月間以上継続)になったら予防投薬は中止
一次予防(発症予防)
PCP 未発症でも CD4 陽性細胞数<200/μl であれば、二次予防に準じて投薬

治療選択のポイント

PCPは未治療の場合は致命的であり、適切な診断と適切な治療が不可欠である。PCPに対して適切な治療を行っても15~20%の死亡率であるといわれている。PCPは治癒可能な疾患なので、重篤でも挿管して集中的な治療をするべきである。

第一選択薬はST合剤であり、9~12T/dayの投与が行われる。ST合剤は副作用が高頻度にみられるため、他の治療法に変更せざるをえない状況に追い込まれることがある。内服困難例ではST合剤の点滴静注を行うが、輸液量が多くなり患者負担が大きい。

第二選択薬はpentamidineであるが、数%に耐性があることと、肺への移行性がわるく治療成績もST合剤と比較して劣っている。

atovaquoneは市販薬ではないので、エイズ治療薬研究班から諸手続を経て、手に入れる。ホームページから必要書類をダウンロードできる。

内服も点滴静注も困難な症例では、pentamidineの吸入を治療に用いる場合がある。

ステロイドは*P. jiroveci*により生じた炎症反応を減弱させ、肺実質の障害を防ぐ効果があるといわれている。それゆえPaO₂ 70 mmHg未満の低酸素血症を伴う場合は、ステロイドの併用が有用であり、積極的に併用する。

進行したHIV感染症ではPCPを高頻度に合併するため、CD4<200/μlではST合剤による発症予防(一次予防)を行う。ST合剤はPCPの予防だけでなく、toxoplasma症や細菌感染症の予防効果もあり、しかも低価格であり、第一選択薬にふさわしい。また、PCPの治療後CD4<200/μlでは再発予防(二次予防)を行う。いずれの場合も、HAARTによりCD4≥200/μlを3ヵ月間確認できた場合は、予防投与を終了する。しかし、再びCD4<200/μlとなった場合は予防投与を再開する。

ことに注意!

ST合剤は高率に副作用を合併し、約50%に発疹、発熱、消化器症状、白血球減少、血小板減少、肝障害、高K血症などを認める。発熱や発疹の過敏症は投与開始後、2週目にもっとも多い。過敏反応を起こした場合、pentamidineに治療を変更して治療を完遂するが、予防投与にはST合剤が優れているため、脱感作を行ってST合剤の内服を継続する。脱感作の方法はST合剤1日目朝0.005g夕0.01g、2日目朝0.02g夕0.04g、3日目朝0.1g夕0.2g、4日目朝0.4g夕0.8g、5日目朝1g夕1gという方法で成功率は80%という。

pentamidineは約50%に腎障害、低血糖、顔面紅潮、嘔気、嘔吐、白血球減少、肝障害、血管炎、低血圧などの副作用がみられる。静注で用いる場合は他の腎障害を起こしやすい薬剤(aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, cidofovirなど)の併用は避けるべきである。didanosineとの併用では肺炎の合併に注意が必要である。吸入で用いた場合は気管支痙攣、咳嗽、味覚異常などがみられる。PCPの予防としてpentamidineの吸入を行っている症例では、薬液の到達しにくい上葉のみに限局したPCPを合併することがある。したがって、吸入中は体位変換が必要である。また気道刺激性が強いので事前に気管支拡張薬を使用したほうがよい。

atovaquoneには発疹、悪心、嘔吐、下痢、発熱、不眠、肝機能障害という副作用がみられることがある。rifamycin系薬剤とtetracyclineはatovaquoneの血中濃度を低下させるので併用を避けるべきである。

低酸素血症にステロイドを用いた場合、中枢神経障害、口腔カンジダ症、クリプトコッカス症、単純ヘルペス感染症、サイトメガロウイルス感染症、結核などの合併症が起こりうる。

特 集

抗酸菌感染症医療の進歩

クオンティフェロン® TB 第 2 世代による結核感染の診断

川辺 芳子

要 旨 最近まで結核感染の診断はツベルクリン反応(ツ反)が唯一の方法であったが、BCG による陽性反応との区別ができないこと、ブースター効果を考慮する必要があること、ツ反接種・判定技術の問題など、接触者検診での過不足のない感染者の診断で幾つかの困難があった。最近開発され実用化された全血インターフェロン γ 応答測定法 QuantiFERON® TB 第 2 世代は、BCG には存在しない特異抗原 ESAT-6 と CFP-10 で全血を刺激後、産生される INF γ を測定することにより、結核感染を BCG 接種の影響を受けることなく診断するキットであり、感度 89.0%、特異度 98.1% と特異性に優れている。臨床では、菌の証明がされにくい早期の肺結核、肺外結核での補助診断としても有用である。わが国では 2005 年 4 月に体外診断用医薬品として承認され、2006 年 1 月から保険適応が認められた。今後の普及に際してわが国独自のガイドラインが必要であるが、本稿では現在までの知見と課題について述べる。

川辺 芳子：クオンティフェロン® TB 第 2 世代による結核感染の診断，呼吸 25(5)：490—495，2006

キーワード：結核 潜在的結核感染 接触者検診 クオンティフェロン® TB 全血インターフェロン γ アッセイ

I. はじめに

結核対策は、発病した結核患者の確実な治療と潜在性結核感染(LTBI: latent tuberculosis infection)の診断・治療(発病予防治療，化学予防)が要である。最近まで結核感染の診断はツベルクリン反応(ツ反)が唯一の方法であった。感染源の感染性と感染源との接触程度で感染危険度を推定したうえで、29 歳以下ではツ反と BCG 接種歴

Detection of tuberculosis infection using QuantiFERON® TB-2 G
独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科
Yoshiko Kawabe
National Hospital Organization Tokyo National Hospital, Tokyo
204-8585, Japan

によって化学予防の対象を選択してきた。しかし、ツ反は BCG による陽性との区別がつかず感染者を過剰診断してきた可能性がある。インターフェロン γ アッセイによる血液診断法が開発導入され、BCG 接種に影響されない結核感染診断はわが国では特に有用性を期待されている。結核菌にあって BCG にない特異抗原 ESAT-6(the early secreted antigenic target 6 kDa protein)が Anderson により発見されてから 10 年後の 2005 年 4 月に、わが国では QuantiFERON® TB 第 2 世代(QFT-2 G)が体外診断用医薬品として承認され、2006 年 1 月から保険適応が認められた。適応は「診察または画像診断等により結核感染が強く疑われる」場合である。

II. 結核菌群特異抗原

結核菌と *Mycobacterium bovis* の培養ろ液には存在するが幾つかの BCG のろ液には存在しない 24 kDa の MPT-64 (*M. tuberculosis* protein) が、1993 年に Haroe らにより報告された。その後 1995 年に Anderson らにより結核菌を感染させたマウスでメモリー T 細胞を刺激して INF γ (インターフェロン γ) 産生を誘導する結核菌抗原 ESAT-6 が培養上清中から同定され、遺伝子がクローニングされた¹⁾²⁾。次いで、CFP-10 (10 kDa culture filtrate protein) が同定された³⁾。これらの蛋白は BCG には含まれず、刺激抗原として用いることにより特異度の高い結核感染診断が可能であることが示された⁴⁾。なお、最初に発見された MPT-64 は一部の BCG に含まれることもあり特異性の評価は定まっていない。

一方 1996 年、BCG の遺伝子配列において *M. bovis* を継代培養している間に欠落している領域が同定され、この相違部位 (RD: region of difference) を RD-1, RD-2, RD-3 とよんだ⁵⁾⁶⁾。その後 ESAT-6 と CFP-10 は RD-1 領域に位置していることが明らかとなった。

ESAT-6 と CFP-10 は結核菌群と一部の非結核性抗酸菌にも存在することが分かっているが、最も頻度の高い非結核性抗酸菌症である *M. avium*, *M. intracellulare* には存在しない (表 1)。

III. 全血インターフェロン γ アッセイを用いた結核感染診断

全血を PPD などの抗原で刺激し、産生される INF γ を測定する *in vitro* 結核感染診断キット (QuantiFERON® TB, Cellesits 社, オーストラリア) は当初、抗原は結核菌の PPD (human PPD) と *M. avium* で作った PPD (avian PPD) を使い、human PPD 刺激に対する INF γ 産生の mitogen に対する INF γ 産生の比率と、human PPD と avian PPD の INF γ 産生量の差の 2 つで判定した (QFT 第 1 世代)。BCG を行っていない集団ではツ反とよい相関がありツ反に代わるものとして評価されたが、BCG 既接種者では特異度が低かった。それに引き続き特異蛋白 (ESAT-6, CFP-10) を抗原として使用するキットが QFT-2 G として開発された。

Pai らは、インターフェロン γ アッセイによる結核感染診断に関する 75 の論文のレビューを行い、感度と特異度については 1998~2004 年の 30 の論文を紹介し分析を行っている⁷⁾。4 つの study は HIV 陽性を含むがそれ以外は HIV 陰性の活動性結核と感染リスクの低い健常者の

表 1 ESAT-6/CFP-10 をもつ抗酸菌

結核菌群	非結核性抗酸菌
<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. kansasii</i>
<i>M. africanum</i>	<i>M. marinum</i>
<i>M. bovis</i>	<i>M. szulgai</i> , <i>M. flavescens</i> <i>M. gastorii</i>

ESAT-6 (the early secreted antigenic target 6 kDa protein), CFP-10 (10 kDa culture filtrate protein)

比較である。BCG 接種は 0~100% である。刺激抗原には PPD, ESAT-6, PPD と ESAT-6, ESAT-6 と CFP-10, PPD と ESAT-6 と CFP-10 の組み合わせがあり、測定法は商品化されている QuantiFERON® TB (ELISA 法) や T SPOT-TB (ELISPOT 法) の他に市販キットを用いない独自の ELISA 法や ELISPOT 法によるものも含まれている。また、培養時間も様々なようである。以上の組み合わせの study を分析して抗原は RD-1 抗原の組み合わせ (つまり ESAT-6 と CFP-10) が最もすぐれていると述べている。ESAT-6 と CFP-10 を抗原とし QFT-2 G キットを使用したものは 2004 年以降の Mori⁸⁾, Ravn⁹⁾, Brock¹⁰⁾ の論文 3 つだけであったが、感度はそれぞれ 89%, 83%, 86% で、特異度は 98%, 100%, 100% であった。なお ESAT-6, CFP-10 単独の感度は比較的 low, 2 つを組み合わせるといずれか高いほうで評価するということが必要であることも示されている。さらに特異抗原の数を増やすことができれば、感度が上がることが予測される。

IV. QFT-2 G

1. QFT-2 G の測定原理と方法 (図 1)

2 つのステージで行われる。ステージ 1 は血液の培養で、ステージ 2 は上清中の INF γ の ELISA 法による測定である。ヘパリン加採血した検体 (全血) を穏やかに転倒混和後常温保存し 12 時間以内に培養プレートに 1 検体につき 1 ml ずつ 4 ウェルに分注する。刺激抗原 ESAT-6, CFP-10, 陰性コントロール (生理食塩水), 陽性コントロール (PHA) をそれぞれ 3 滴 (100~125 μ l) 添加し 18 時間 37°C で培養する。培養後上清を 50 μ l ずつ採取し、サンドイッチ酵素免疫測定 (ELISA) 法にて INF γ を測定する。

2. 判定方法と判定基準

刺激抗原 ESAT-6, CFP-10 により産生誘導された INF γ 値から、陰性コントロールの INF γ 産生値を差し引いた値のうちの高値を選択する。0.35 IU/ml 以上を陽

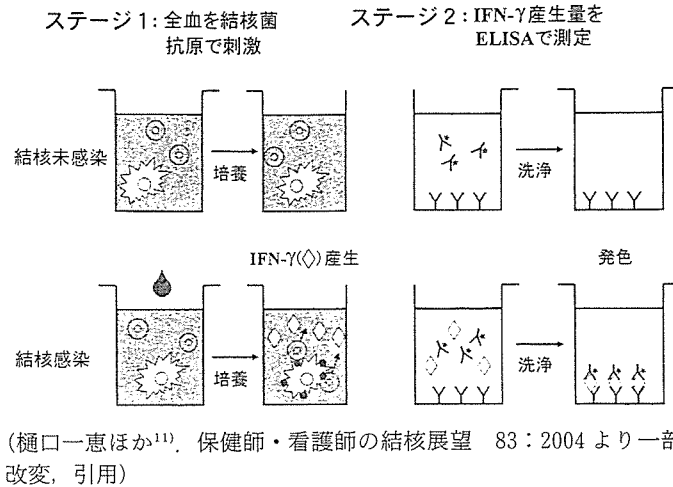


図 1 QuantiFERON® TB-2 G の測定原理

ステージ 1(血液の培養): ヘパリン加採血した検体(全血)1 ml ずつに刺激抗原 ESAT-6, CFP-10, 陰性コントロール(生理食塩水), 陽性コントロール(PHA)をそれぞれ 3 滴(100~125 μ l)添加し 18 時間 37°C で培養する。被検者が結核感染している場合は T リンパ球が活性化され IFN γ を産生する。

ステージ 2(ELISA 法によるヒト IFN γ の測定): 抗ヒト IFN γ 抗体固相化プレートに標識抗ヒト IFN γ 抗体液を分注し, 回収した培養上清(血漿検体)50 μ l を加える。プレート洗淨後発色液を加えて吸光度を測定することで IFN γ を測定する。

性, 0.1 IU/ml 未満を陰性とする。その間の 0.1 IU/ml 以上 0.35 IU/ml 未満は「判定保留」(疑陽性)とし, 感染のリスクの度合いを考慮して経過観察し, 再測定などで総合的に判断する。集団感染や接触者検診においては, 感染の疑い濃厚として対応することが多い。なお, 刺激抗原による IFN γ 産生から陰性コントロールを差し引いた値が 0.35 IU/ml 未満で陽性コントロールから陰性コントロールを差し引いたものが 0.5 IU/ml 未満の場合は判定を行わず, 「判定不可」とする。

3. 感度と特異度

わが国での結核患者 118 名(未治療あるいは治療開始後 7 日以内で, 結核菌培養陽性の証明された HIV 陰性結核患者)と結核感染リスクのない若年健康者 213 名の検診で, カットオフ値を 0.35 とした場合に感度 89.0%, 特異度 98.1% となったことより, 上記の判定基準が設定された⁸⁾。

V. 接触者の感染診断

全血インターフェロングammaアッセイを用いた接触者の感染診断の報告は海外では Mazurek ら¹²⁾, Lalvani ら¹³⁾, Brock ら¹⁴⁾の報告があるが QFT-2 G キットを用いたものではない。わが国では QFT-2 G キットを用いた集団

感染, 接触者検診の有用性について最近多くの報告がある。原田らは専門学校での集団感染において濃厚接触群と非濃厚接触群で結核発病していないツ反発赤 30 mm 以上の者に QFT-2 G を行った結果, 濃厚接触群では全体の 20.5%, 非濃厚接触群では 1.5% が陽性であり接触の程度と感染の関連が明らかになったこと, 化学予防対象者は従来のツ反での基準の 4 分の 1 に減らすことができたことを報告している¹⁵⁾。また, 宮下らは外来勤務の看護師の結核発病の接触者検診で, 非濃厚接触者でツ反に基づいた従来の基準では化学予防対象者となる 277 名を QFT-2 G 検査により 5 名に絞ることができたと報告している¹⁶⁾。船山らは大学での集団感染事例における濃厚接触群の QFT-2 G の判定は, 陽性・疑陽性はツ反での発赤 30 mm 以上で 69.3% である一方, ツ反で 30 mm 未満の 22.6% が陽性・疑陽性であり, ツ反の過剰評価と過小評価を指摘している¹⁷⁾。

VI. ガイドライン

わが国ではガイドラインを作成中である。米国では QuantiFERON®-TB Gold(QFT-G)として 2005 年 5 月に FDA により認可され, 12 月には結核感染診断のた

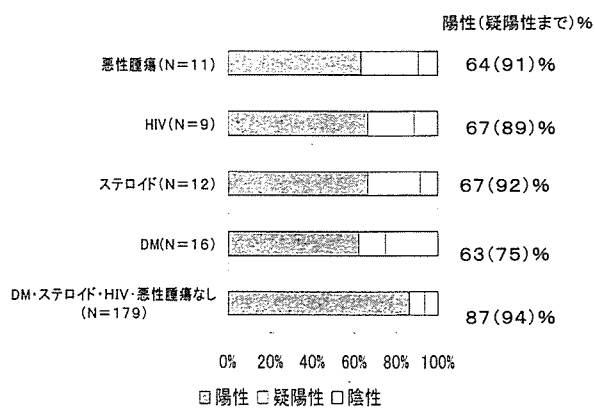


図2 結核菌培養陽性結核 221 例の QFT-2 G (東京病院)

めの QuantiFERON®-TB Gold 使用のガイドライン¹⁸⁾が出された。また 2005 年 12 月の、接触者検診と感染者に対する治療のガイドライン¹⁹⁾と院内感染対策のガイドライン²⁰⁾でもその有用性と適応について書かれている。適応は結核発病と潜在性結核感染を含む感染診断である。接触者検診、最近の移民、医療従事者の感染のサーベイランスなど、従来ツ反が使用されていたすべての状況において使用可能であり、ツ反とともに用いるのではなくツ反の代わりに使用できるとしている。接触者検診での検査の時期も当面従来のツ反と同じように、感染性結核患者との最終接触直後に QFT-G が陰性の場合には最終接触後 8~10 週後に再検査を行うとしている。注意すべきこととして、感染の感度はツ反よりやや低いこと、QFT-G が陰性だからといって結核感染を否定することはできないことを強調している。なお、ツ反は発病リスクに応じてカットオフ値を 3 段階に分けていたが、QFT-G では陽性基準は INF γ 産生 0.35 IU/ml 以上としている。

VII. 結核発病者での当院の検討

1. 年齢や免疫能低下基礎疾患のある結核患者での検討

結核菌培養の証明された結核症の治療前あるいは治療開始 1 週間以内の QFT-2 G は、免疫低下のない例では陽性率が 87% であった。悪性腫瘍、HIV、ステロイド使用、糖尿病などの基礎疾患のある例では 60% 台と低かったが、疑陽性と陽性を合わせると概ね 90% であった (図 2)。年齢別にみると免疫能低下基礎疾患のない例では 90 歳代と 60 歳代で陽性率が低かった。60 歳代は重症結核が多く含まれているためだと考えている (図 3)。

2. 結核治療による QFT-2 G の経過

治療とともに INF γ の産生は低下する。治療開始 6 カ月目の時点で 43% が陽性であったが、6 カ月までの fol-

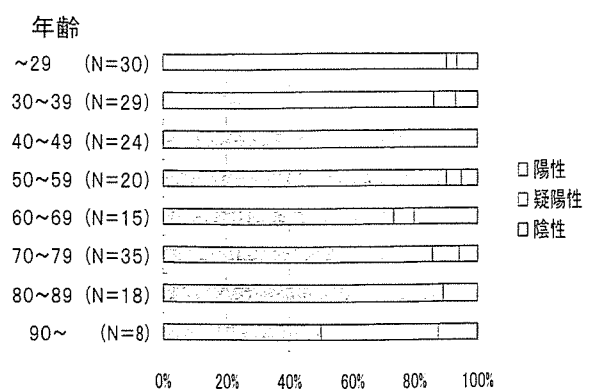


図3 免疫能低下基礎疾患、糖尿病合併のない結核菌培養陽性結核 179 例の QFT-2 G 年齢別判定 (東京病院)

low up の数が少なく、今後の検討を要す。(図 4)。

3. 結核治療歴のある者での検討

結核治療歴があって現在活動性結核でない人では 45% が陽性であった。疑陽性が 19% で陰性は 36% であった。治療終了からの年数とは関係がなかった (図 5)。

4. 診断困難な結核

菌の証明されにくい初期の肺結核や肺外結核では QFT-2 G の結果が補助診断として大変役に立っている。菌の証明のための諸検査は必須であり、結核既往、年齢、陳旧性陰影を考慮して総合的に判断しなければならないことはいうまでもない。

VIII. その他の集団における QFT-2 G の報告

鈴木²¹⁾では高齢者施設での陽性率は 60 歳代 35.7%、70 歳代 38.9%、80 歳代 20.8%、90 歳代 8.3%、一般住民では森²²⁾によると 40 歳代 3.1%、50 歳代 6.0%、60 歳代 9.8% で推定既感染率よりかなり低い結果であった。結核病棟を有する病院の職員では中島の報告²³⁾によると陽性率は 29 歳以下 2.0%、30 歳代 3.7%、40 歳代 8.5%、50 歳代 20.2% であった。

IX. 今後の課題

現在本検査を困難にしている要因は、採血後 12 時間以内に刺激抗原を添加して培養を開始しなければならないことと、コストの問題である。抗原刺激は採血後 12 時間以内となっているが、免疫応答は時間の経過により減少することが知られている。前者については現在治験が行われている第 3 世代の QFT がその問題を解決する可能性がある。コストについては森は対費用効果を分析し、不必要な化

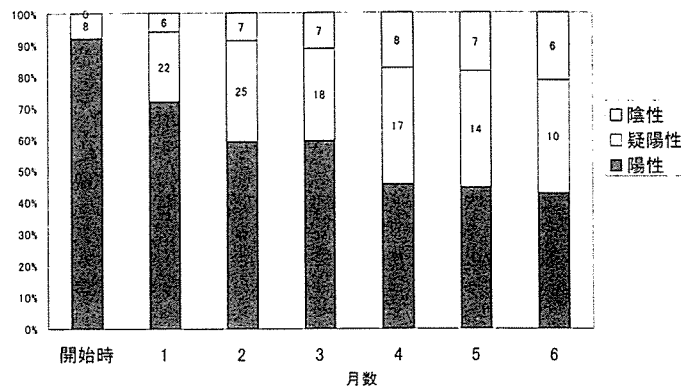
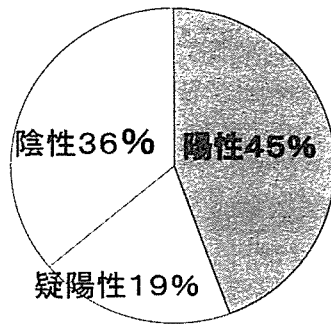


図 4 活動性結核治療中 100 例の QFT-2 G の経過(東京病院)

1) 結核既往者の QFT-2G 判定



2) 結核発症から現在までの年数と QFT-2G 判定

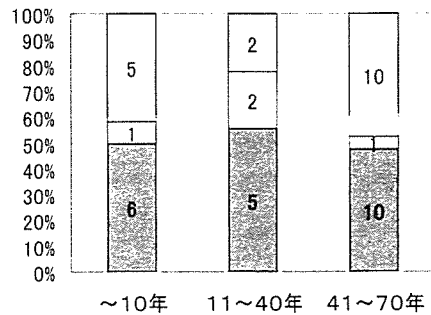


図 5 結核既往と QFT-2 G (東京病院)

- 1) 結核治療終了後 1 年以上経過している 72 例 (36~89 歳)。
- 2) 結核発症からの年数と QFT-2 G (42 例)。

学予防の回避により経済的にも見合うと述べている²⁴⁾。

医療従事者の院内感染対策として、ベースラインの QFT を確認しておくことにより、結核感染を正しく診断できるので有用かつ必要であると考え。結核感染のリスクの高い職場では、ベースラインが陰性の場合、定期的な follow up を要する考える。

発病リスクの高いステロイド・免疫抑制剤治療、TNF α 阻害剤治療、透析、移植などにおいては事前に QFT にて感染のチェックを行って陽性者には化学予防を検討することも必要と考える。

免疫能低下者 (HIV, ステロイド, TNF α 阻害剤など)での反応, QFT が陽性となる時期, 治療による経過, 結核症治療後の再発・再感染, QFT で LTBI と診断あるいは除外された者の発病, 小児, 特に乳幼児への使用など今後の検討を要す。

文 献

1) Anderson P, Anderson ÅB, Sørensen AL, et al. Recall of

Long-Lived Immunity to *Mycobacterium Tuberculosis* Infection in Mice. *J Immunol* 154 : 3359—3372, 1995

- 2) Sørensen AL, Nagai S, Houen G, et al. Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by *Mycobacterium Tuberculosis*. *Infect Immun* 63 : 1710—1717, 1995
- 3) Berthet FX, Rasmussen PB, Rosenkrands I, et al. *Mycobacterium Tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). *Microbiol* 144 : 3195—3203, 1998
- 4) Arend SM, Anderson P, van Meijaarden KE, et al. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to the early secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. *J Infect Dis* 181 : 1850—1854, 2000
- 5) 樋口一恵 (訳). 特異免疫に基づいた結核診断. 資料と展望 44 : 33—44, 2003
- 6) Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and Virulent *M. bovis*. *J Bacteriol* 178 : 1274—1282, 1996
- 7) Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon- γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic

- review. *Lancet Infect Dis* 4: 761—776, 2004
- 8) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, *et al.* Detection of tuberculosis infection with an interferon-gamma based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 59—64, 2004
 - 9) Ravn P, Munk ME, Anderson AB, *et al.* The diagnostic potential of the QuantiFERON-RD 1 test in patients with active tuberculosis. Abstract O 411. *Clin Microbiol Infect* 10(Suppl 3): 80, 2004
 - 10) Brock I, Weldingh K, Leyten FM, *et al.* Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol* 42: 2379—2387, 2004
 - 11) 樋口一恵 原田登之. 結核感染の新しい診断技術 QFT-2 G について. 保健師・看護師の結核展望 83(2004 前期): 78—82, 2004
 - 12) Mazurek GH, Lobue PA, Daley CL, *et al.* Comparison of a Whole-Blood Interferon γ Assay with Tuberculin Skin Testing for Detecting Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *JAMA* 286: 1740—1747, 2001
 - 13) Lalvani A, Pathan AA, Durkan H. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 357: 2017—2012, 2001
 - 14) Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, *et al.* Comparison of Tuberculin Skin Test and New Specific Blood Test in Tuberculosis Contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 65—69, 2004
 - 15) 原田登之 森亨 宍戸真司ほか. 集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON® TB-2 G の有効性の検討. 結核 79: 637—643, 2004
 - 16) 宮下裕文 樋口一恵 東山典子ほか. 接触者健診における全血インターフェロン γ アッセイを用いた結核感染の診断—QuantiFERON® TB-2 G を用いた検討—. 結核 80: 557—564, 2005
 - 17) 船山和志 辻本愛子 森正明ほか. 大学での結核集団感染における QuantiFERON® TB-2 G の有用性の検討. 結核 80: 527—534, 2005
 - 18) Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR* 54(RR-15): 1—47, 2005
 - 19) Mazurek GH, Jereb J, LoBue P, *et al.* Guidelines for Using The QuantiFERON®-TB Gold Test for Detecting *Mycobacterium Tuberculosis* Infection, United States. *MMWR* 54(RR 15): 49—55, 2005
 - 20) Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, *et al.* Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB prevention. Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005. *MMWR* 54(RR-17): 1—106, 2005
 - 21) 鈴木公典 小野崎郁史 志村昭光ほか. 高齢者施設における QuantiFERON® TB 第二世代の検討. 結核 79: 200, 2004
 - 22) 森亨 原田登之 樋口一恵ほか. 日本の一般住民における結核感染の実態—QuantiFERON-Gold による感染診断の試み—. 結核 79: 197, 2004
 - 23) 中島由槻 原田登之 樋口一恵ほか. 結核診療施設職員における結核感染の状況—QuantiFERON-Gold による感染診断の試み—. 結核 79: 197, 2004
 - 24) 森亨 原田登之. 接触者健診における QuantiFERON®-TB 第二世代による感染診断の経費効果分析. 結核 80: 675—686, 2005

病気を識る



19

監修

永井英明 (なかい ひであき)

独立行政法人国立病院機構 東京病院呼吸器科・医長

1980年東京医科歯科大学医学部卒業。同医学部第一内科、佐久市立浅間総合病院内科、国立療養所(現・独立行政法人国立病院機構)東京病院呼吸器科を経て、93~94年米国威斯コンシン医科大学に厚生省(現・厚生労働省) HIV感染症リサーチフェローとして留学。帰国後、同東京病院緩和ケア病棟医長、96年7月より現職を兼任。97年9月より臨床研究部細菌免疫室長併任。厚生労働省薬事・食品衛生審議会薬事分科会専門委員、新型インフルエンザ専門家会議委員などを歴任。専門は内科学(特に感染症)

日本では、年間3万人近くの結核患者が新たに発生しています。その人口10万対罹患率は先進諸外国に比して高く、結核は依然として日本における主要な感染症です。特に高齢の新登録患者の増加および重症化は、日本の結核を特徴づける問題です。なかでも、不適切な治療や治療の中断などにより増加している耐性結核菌に起因する多剤耐性結核の出現は、それ自体が難治性であることに加え、今後、治療などにより免疫能が低下した患者が多い病院内での集団感染の増加が懸念されるなど、深刻な問題突きつけています。今回は、この多剤耐性結核の予防と治療の最前線を、2004年に一部改正された、結核治療のガイドラインである「結核医療の基準」を中心に紹介します。

結核 防ぐ多剤耐性結核を 新治療基準

Point 1

「結核は過去の病気ではない」との認識を

●国際的には結核中蔓延国

世界人口の約1/3にあたる20億人余が感染し、毎年700~900万人もの患者が新たに発生している結核(tuberculosis: TB)については、「発展途上国の問題であって日本においては過去の病気である」と認識されがちです。

しかし、厚生労働省が毎年実施している結核発生動向調査¹⁾によれば、2004年の日本における新登録結核患者(新たに結核と診断され、登録された患者)は2万9736人で、人口10万対の罹患率では23.3です。いずれも5年連続で減少してはいるものの、世界的に見ると、日本の罹患率はスウェーデンの5.4倍、オーストラリアの4.9倍、米国の4.6倍と、先進国のなかでは高率で、日本は国際的には、未だ結核中蔓延国です(図1)。

●患者の高齢化と重症化が進む

日本における最近の結核にみられる問題としてまず指摘されるのは、図2に示すように、新登録患者の高齢化が年々進んでいることです。04年の調査では、新登録結核患者における70歳以上の患者の占める割合が、00年の38.8%からは5.1%増、前年比では0.9%増の、43.9%となっています。この増加傾向は、この先人口の高齢化が進むのに合わせて新登録結核患者が増加する可能性を示すものとして、問題視されています。

また、重症化が目立つようになったことも、最近の日本における結核の深刻な問題です。特に、糖尿病や腎不全、悪性腫瘍などの基礎疾患があって医療の管理下にありながら結核を新たに発病、あるいは再発し、重症化しているケースが多くなっています。

Point 2

初回治療の適正化により多剤耐性結核の出現防止

●結核治療に必須の

RFPとINH両薬剤に耐性

日本における結核の治療は、結核予防法施行規則第22条の規定に基づく「結核医療の基準」を指針に行われています。この基準に使用可能として記載されている抗結核薬は、現在10種類ありますが(表1)、そのいずれかの薬剤に耐性を示す結核菌を、耐性結核菌(あるいは薬剤耐性結核菌)といいます。

耐性結核菌のなかには、最も強力な抗菌作用をもつ抗結核薬であるリファンピシン(以下、RFP)とイソニアジド(INH)のいずれにも耐性を示すものがあります。この両薬剤耐性を含む耐性結核菌は、多剤耐性結核菌と呼ばれています。

結核の治療にRFPとINHの両薬剤が欠けると、患者の体内で生存している結核菌を撲滅することが難しく、結核菌の陰性化が遅れたり、再発率が高くなったりします。そのため多剤耐性結核は難治性結核の1つとして、対策の強化が求められています。

結核菌の耐性頻度については、結核療法研究協議会が5年ごとに調査を実施しています。その報告によれば、多剤耐性結核菌の出現頻度は、1992年の、結核治療歴を持たない、いわゆる初回治療患者から分離された結核菌では0.4%でしたが、97年には0.9%に上昇しています。また、既治療患者を対象にした調査では、10.1%(92年)から19.7%(97年)へと、5年間で約2倍も高い頻度になっています²⁾。

●院内集団感染多発の懸念

多剤耐性結核には、難治性であることに加え、今後、日本において集団感染し、患者が増加する可能性が高いという問題があります。すなわ

図1 先進諸外国と日本の結核罹患率

文献1)より(一部加筆)

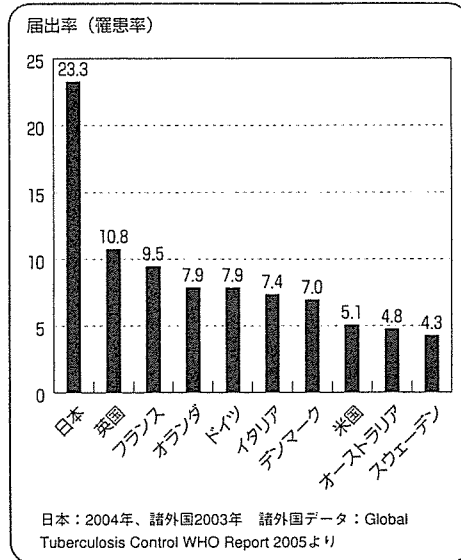


図2 新登録結核患者に占める70歳以上の割合

文献1)より(一部加筆)

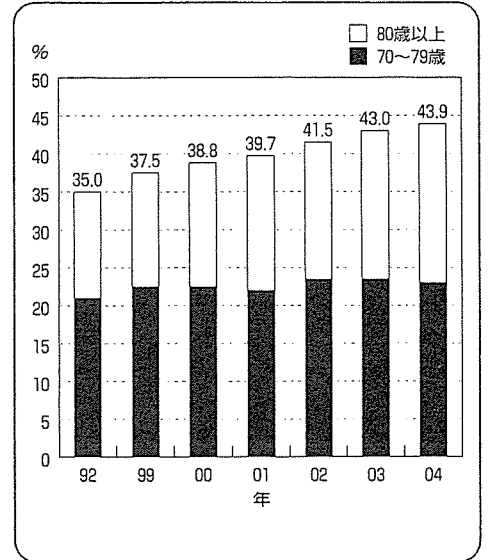


表1 「結核医療の基準」記載の抗結核薬

文献4)を基に作表

1. First-line drugs (a) 最も強力な抗菌作用を示し、菌の撲滅に必須の薬剤	リファンピシン (RFP)
	イソニアジド (INH)
	ピラジナミド (PZA)
2. First-line drugs (b) 主に静物的に作用し、1との併用で効果が期待される薬剤	ストレプトマイシン (SM)
	エタンブトール (EB)
	カナマイシン (KM)
3. Second-line drugs 1と2に比し抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤	エチオナミド (TH)
	エンビオマイシン (EVM)
	パラアミノサリチル酸 (PAS)
	サイクロセリン (CS)

ち多剤耐性結核では、RFPとINHの両薬剤を使えないために十分な治療ができず、そのためにさらなる薬剤耐性を獲得しやすく、その耐性菌のばらまきが起こりやすい状態になっているのです。

例えば米国では、免疫能が著しく低下しているために感染を受けやすいHIV感染者^(参照 p.85)を中心に多剤耐性結核の集団感染が多発し、多

表2 初回結核治療における標準的薬学療法

文献4)を基に作表

A法	<ul style="list-style-type: none"> ・RFP+INH+PZA+SMまたはEBの4剤併用療法で2カ月間治療、その後、RFP+INHの2剤併用療法、またはRFP+INH+EBの3剤併用療法で4カ月間治療する ・標準的治療期間は6カ月(180日)間
B法	<ul style="list-style-type: none"> ・RFP+INH+SMまたはEBの3剤併用療法で6カ月間治療、その後、RFP+INHの2剤併用療法、またはRFP+INH+EBの3剤併用療法で3カ月間治療する ・標準的治療期間は9カ月(270日)間
<p>注1) 病型や排菌のいかんにかかわらずA法を用いて治療することを原則とし、副作用等のためにPZAが投与不可の場合に限りB法を用いる</p> <p>注2) 従来のRFP+INH 2剤併用療法は、活動性結核の治療法としては不十分であり、耐性化防止の観点からすべて3剤以上の併用療法を原則とする</p> <p>注3) 粟粒結核や病型分類I型(広汎空洞型)等の重症例、3カ月を超える培養陽性例、糖尿病や肺腫合併例、全身的な副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制剤併用例などでは、標準治療期間を、各々3カ月(90日)間延長することができる</p> <p>注4) 妊娠中の女性に対しては、胎児への第8脳神経障害が危惧されるSM、および胎児に対する安全性が未確認のPZAの両薬剤は用いないこととし、B法のうち、「RFP+INH+EBによる6カ月間の治療の後、RFP+INH(+EB)による3カ月間治療」を原則とする</p>	

数の死亡者を出しています。日本でも、95年に初めて、多剤耐性結核の院内集団感染が発生して1名が死亡しています。その後も、毎年数件の院内集団感染が報告されています。

現在日本では、毎年約80人の多剤耐性結核患者が新たに発生しており、累積患者数は、03年の時点で、1,500~2,000人になると推定されています³⁾。

こうした多剤耐性結核の出現を防ぐためには、初回治療を適切に行い、中断することなく、確実に治療を終了することが必要です。その対策強化のため、日本結核病学会治療委員会により「結核医療の基準」の見直しが行われ、これを受けて厚生労働省は、04年に、その一部改正を全国に通知しています。

表3 RFPまたはINHが投与できない場合の結核治療法

文献4)を基に作表

RFPが投与不可能な場合 (INH感受性でINH投与可能な場合)	
①PZAが投与可能な場合	<ul style="list-style-type: none"> ・INH+PZA+SM+EB (+LVFXまたは感受性のある表1のSecond-line drugsの1剤)の、4ないしは5剤併用療法で菌陰性化後6カ月まで継続治療、その後、INH+EB (+LVFXまたは感受性のあるSecond-line drugsの1剤)の、2ないし3剤併用療法で治療する ・治療期間は菌陰性化後18カ月間とするが、SMの投与は最長6カ月間とする
②PZAが投与不可能な場合	<ul style="list-style-type: none"> ・INH+SM+EB+LVFXまたは感受性のあるSecond-line drugsの1剤を加えた4剤併用療法で菌陰性化後6カ月まで継続治療、その後INH+EB+感受性のあるSecond-line drugsの1剤の、3剤併用療法で治療する ・治療期間は菌陰性化後18~24カ月間とするが、SMの投与は最長6カ月間とする
INHが投与不可能な場合 (RFP感受性でRFP投与可能な場合)	
①PZAが投与可能な場合	<ul style="list-style-type: none"> ・RFP+PZA+SM+EB (+LVFXまたは感受性のあるSecond-line drugsの1剤)の、4ないし5剤併用療法で菌陰性化後6カ月まで継続治療、その後、RFP+EBの2剤併用療法で治療する ・治療期間は9カ月間、または菌陰性化後6カ月間のいずれか長い期間とするが、SMの投与は最長6カ月間とする
②PZAが投与不可能な場合	<ul style="list-style-type: none"> ・RFP+SM+EB+LVFXまたは感受性のあるSecond-line drugsの1剤の4剤併用療法で菌陰性化後6カ月まで継続治療、その後、RFP+EBの2剤併用療法で治療する ・治療期間は12カ月間、または菌陰性化後9カ月間のいずれか長い期間とするが、SMの投与は最長6カ月間とする

Point 3 「体内に生存する結核菌を可及的に撲滅する」を治療目標に

●抗結核薬による化学療法

結核の治療は、患者の体内に生存する結核菌を可及的に撲滅することを目標に進められます。そのための治療としては、一部改正後の「結核医療の基準」に沿った抗結核薬による化学療法が推奨されています。

結核の治療歴を持たない、初回治療患者の場合は、その病型や排菌の有無にかかわらず、INH+RFP+ピラジナミド(PZA)+ストレプトマイシン(SM)またはエタンブトール(EB)の、4剤併用による標準療法を開始します。ただし、副作用のためにPZAを使用できない場合は、INH+RFP+SMまたはEBの3剤併用により治療をスタートします(表2)。

●最強の抗結核薬が投与不可ならフルオロキノロン薬も

RFPとINHは現時点で最強の抗結