



解説

HIV合併結核の現状と展望*

永井英明**

Key Words: HIV, AIDS, tuberculosis, HAART

はじめに

日本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、欧米先進国の結核罹患率が10以下であることを思えば、日本は結核については中進国である。また、HIV感染者数は2006年には3年連続で1,000名を越え、増加傾向にある。このような状況の日本では、今後HIV感染症合併結核の症例が増加する可能性がある。日本では森ら¹⁾によると2001年12月末までに222例の結核を合併したHIV感染者が確認されており、年々増加している。当院でも両者合併例は1992年以来徐々に増加し²⁾、2006年末までに61例を経験している。

結核患者におけるHIV感染症の合併頻度については、全国レベルの調査はないが当院の症例について調べたところ³⁾、抗HIV抗体陽性率は結核患者全体では3.2%、HIV感染症が疑われなかった症例では1.0%、粟粒結核では28.6%と高率であった。しかし、このデータは結核患者もHIV感染者も多い東京地区のデータであることを認識しておかなければならない。

今後もHIV感染症に合併した結核の増加が予想されるので、臨床の現場では注意が必要である。

HIV感染症における結核発病のリスク

HIVは主にCD4陽性Tリンパ球(CD4)に感染し、その細胞数が極端に減少することにより重篤な細胞性免疫障害が生じる。CD4の障害はさ

らにマクロファージ機能(抗原提示能、遊走能、活性化)の障害をもたらす。結核の感染防御にもっとも重要な働きを示すのは、CD4とマクロファージである。したがって、これらの細胞の機能障害が生じるHIV感染症では結核に感染し発病しやすい。細胞性免疫が低下した状態で結核を発病すると、肉芽腫の形成不全、結核菌の抑制不全、大量の結核菌による頻回の再燃、局所リンパ節への波及(肺門、縦隔リンパ節)、血行性の全身播種が起こりうる。この場合、乾酪性壊死と空洞形成は起こりにくくなる。

非HIV感染者が結核に感染した場合、結核が発病する確率は一生涯に5~10%といわれているが、HIV感染者が結核に感染した場合は、その発病する率は年間5~10%といわれ高率であり、その50%は2年以内に発病するといわれている⁴⁾。

臨床像

結核菌は、HIV感染症に合併する日和見感染症をひき起こす病原体の中では比較的強毒性のため、結核症は早期(CD4数300~400/mm³)から合併しやすい。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、他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)は細胞性免疫の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

* Present state and outlook of HIV associated tuberculosis.

** Hideaki NAGAI, M.D.: 独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科(〒204-8585 清瀬市竹丘3-1-1); Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, Kiyose 204-8585, JAPAN

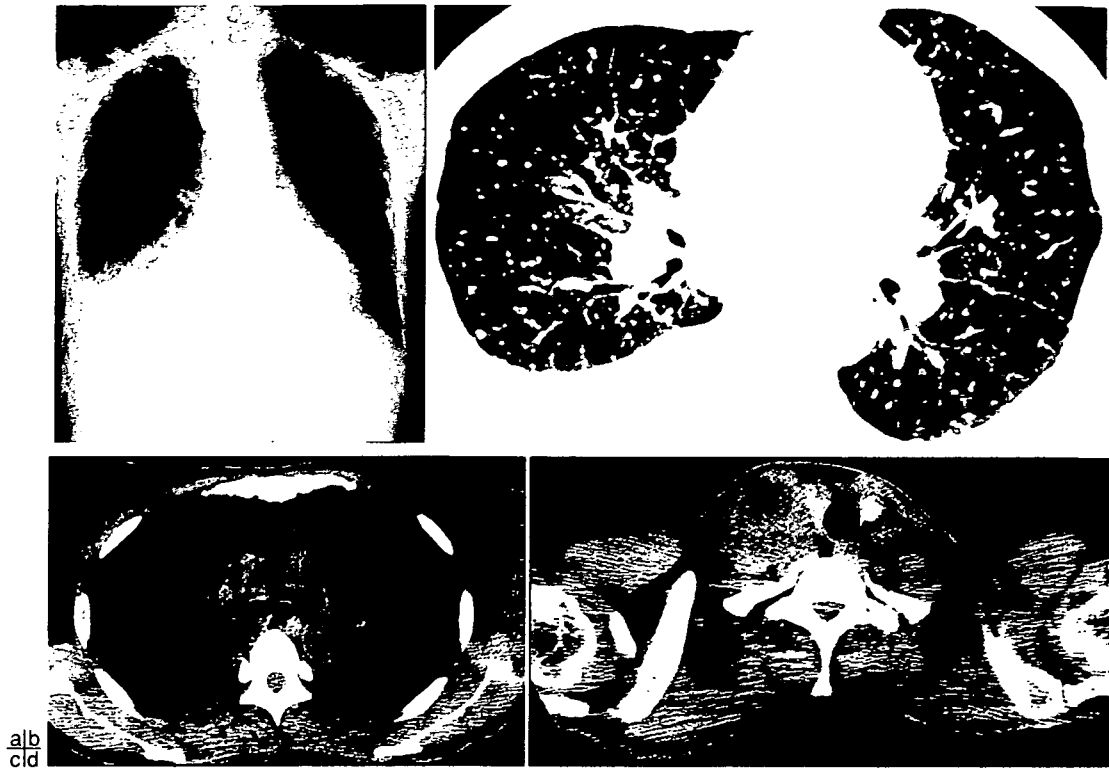


図1 40歳代のAIDS合併粟粒結核患者のX線写真

胸部単純X線写真(a)では右胸水、両肺びまん性の粒状影、傍気管リンパ節の腫大を認めた。胸部単純CT(b), (c)では右胸水、粟粒影、多発小結節影、縦隔リンパ節の腫大を認めた。頸部単純CT(d)では頸部リンパ節の腫大を認め、内部は壊死様であり、腫大した縦隔リンパ節への連続性が認められた。

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)。

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もっとも多い。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。HIV感染者では非HIV感染者に比較し、2倍の頻度で肺外結核を合併するといわれている。また、HIV感染者の中でも、肺外結核を合併した症例は、合併しない症例よりCD4数が低値である。

診 断

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、結核菌の検索を行うべきである。血

液培養での結核菌の検出は、非HIV感染者の結核では稀であるが、HIV感染者の結核ではしばしば認められる。

強力な抗HIV療法 (highly active anti-retroviral 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^{5)~7)}。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⁸⁾⁹⁾。

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⁸⁾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を行っていた患者に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上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え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(とくに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[本邦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、CDC¹⁰⁾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¹¹⁾。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。

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。

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¹²⁾。しかし、最近rifamycin系薬剤による6か月治療では再発率が高く、治療期間を延長した方がよいという報告があり¹³⁾、適切な治療期間について検討が必要であると指摘している。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。

多剤耐性菌の場合は予後不良であるが、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。

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。HAARTが有効でなければ中止し、結核の治療が2か月終了した時点で新たなHAART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ひき起こし、多剤耐性結核菌の出現をもたらす

表1 エイズ結核合併例にHAARTをいつから開始するべきか？

WHO 2004 ¹⁴⁾	BHIVA 2005 ¹⁵⁾	Johns Hopkins University 2006 ¹⁶⁾	DHHS 2005 ¹⁷⁾ ATS, CDC, IDSA 2003 ¹⁸⁾
CD4数<200/mm ³	<100/mm ³	<50/mm ³	
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			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)。
200~350	100~200	50~200	
結核の導入療法終了(2か月後)以降に開始を考慮			
>350	>200	200~350	
結核の治療を開始し、結核の治療終了後に開始			

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」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の開始時期はCD4数により以下の3つに分けられる。

(1)CD4数がきわ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数の基準が、表1のように種々のガイドラインで異なり^{14)~18)}、HAARTの開始時期に苦慮する。

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(待てるのであれば8週後)、200~350/mm³は2か月以後で症例ごとに考慮、350/mm³以上であれば結核の治療終了後、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、予定通り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INHの予防投与(300mg/日、9か月間)を行うとしている¹⁸⁾。本邦では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いる¹⁹⁾。免疫機能が著しく低下した症例では陽性コントロールにも反応しなくなり判定不可例が出る可能性があるが、当院のエイズ合併結核13例では、判定不可例は1例、陽性率76.9%とツ反応の15.4%に比較し、感度は有意に高かった。

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) 森 亨, 中田 光, 永井英明, ほか. HIV陽性抗酸菌症の動向と診療のあり方に関する研究. In: 厚生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. 2003. p. 24.
- 2) 永井英明, 蛇沢 晶, 赤川志のぶ, ほか. Human Immunodeficiency Virus(HIV)感染症における結核. 日胸疾会誌 1997; 35: 267.

- 3) 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘, ほか. 結核患者における抗HIV抗体陽性率の検討. 結核 2001 ; 76 : 679.
- 4) Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 231.
- 5) Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 853.
- 6) Mouton Y, Alfaridari S, Valette M, 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* 1997 ; 11 : F101.
- 7) Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy. *JAMA* 1999 ; 282 : 2220.
- 8) Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, et al. Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 26 : 326.
- 9) Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 865.
- 10) 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* 2000 ; 49 : 185.
- 11) 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* 1998 ; 158 : 157.
- 12) 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* 1998 ; 47(RR-20) : 1.
- 13) Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Feb 8 [published ahead of print].
- 14) World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings : treatment guidelines for a public health approach. 2003 revision. Geneva : World Health Organization ; 2004. p. 40.
- 15) Pozniak AL, Miller RF, Lipman MCI, et al. BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection. 2005 February p. 16. Available from : URL : <http://www.bhiva.org>.
- 16) Bartlett JG. Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment. Johns Hopkins HIV Care Program 2006 p. 69. Available from : URL : <http://www.hopkins-aids.edu/>.
- 17) Department of Health and Human Services(DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents 2005. p. 37.
- 18) American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 603.
- 19) 永井英明, 有賀晴之, 川辺芳子, ほか. 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 2005 ; 80 : 334.

* * *

HIV感染症における結核感染診断に対しての QuantiFERON[®]-TB 第2世代の有用性についての検討

永井 英明 川辺 芳子 有賀 晴之 嶋山 文子
 島田 昌裕 久能木真喜子 松井 芳憲 川島 正裕
 鈴木 純子 大島 信治 益田 公彦 松井 弘稔
 田村 厚久 長山 直弘 赤川志のぶ 町田 和子
 倉島 篤行 四元 秀毅

要旨：〔目的〕リンパ球のIFN- γ 産生能を測定することによって結核感染の診断を行う方法（QFT-2G）が開発された。細胞性免疫機能が著しく低下するHIV感染症では、判定不可例の増加、感度の低下等が予想されるので、HIV感染症例におけるQFT-2Gの有用性について検討した。〔対象と方法〕①HIV感染症合併結核例、②抗HIV療法を受けているHIV感染症例、の2群につき、QFT-2G、CD4数、ツ反応等を検討した。〔結果〕①HIV感染症合併結核例13例では、QFT-2Gの感度は76.9%でツ反応の感度：発赤38.5%（硬結15.4%）に比べ有意に高かった。判定不可例が1例ありCD4数は16/ μ lと最も低い症例であった。②抗HIV療法施行中のHIV感染者25例にQFT-2Gを行い、判定不可例はなかった。CD4数は100～1157/ μ lであり、非結核既往群ではQFT-2G陽性はなく、結核既往群では陽性は3例（27.3%）であった。〔結論〕HIV感染症においてQFT-2GはCD4数の著減例では判定不可となる可能性があった。HIV感染症合併結核におけるQFT-2Gの感度は高く、十分有用であると考えられた。結核既往者の中にQFT-2G陽性者がおり、結核の再燃が起こるのか注意深い観察が必要である。
キーワード：結核、HIV感染症、QuantiFERON-TB 第2世代、ESAT-6、CFP-10

はじめに

従来、結核感染の診断はツベルクリン反応（ツ反応）によって行われてきた。この方法はBCG未接種者においては感度、特異度ともに高く基本的には優れた方法であるが、BCG接種者においては、現れる反応が過去のBCG接種によるものか、最近受けた結核感染によるものが区別できないという大きな問題がある。BCG接種に積極的に取り組んできたわが国では、結核感染の有無をツ反応で判定するのはしばしば困難を極める。そこにBCG接種の影響を受けない新しい結核診断法が開発された。特異的抗原刺激に対するリンパ球のインターフェロン γ （IFN- γ ）産生能を測定することによって結核感染の診断を行う方法（QuantiFERON[®]-TB 第2世代、

以下QFT-2G）である。

QFT-2Gは、結核菌由来の特異抗原 early secreted antigenic target 6（ESAT-6）と culture filtrate protein 10（CFP-10）の刺激による末梢血リンパ球のIFN- γ 産生能を測定する検査法で、結核感染の診断有用性は高い。MoriらによればQFT-2Gの結核感染の診断における特異度は98.1%、感度は89%である。

しかしながら、免疫抑制状態ではQFT-2Gの感度は低下する可能性があり、その有用性についての検討は乏しい。特に細胞性免疫機能が著しく低下するHIV感染症では、QFT-2Gの判定不可例の増加、結核を合併した場合のQFT-2Gの感度の低下が予想される。そこで、①結核発病時のHIV感染症例、②外来通院中のHIV感染症例（結核の既往例を含む）についてQFT-2Gを行い、

QFT-2Gの判定不可例の頻度、結核発病時の感度等について検討した。

方 法

①対象は結核菌を確認できた HIV 感染症合併結核のうち、結核の治療開始直前か、治療開始後1週間以内に QFT-2Gを行えた症例である。結核の既往歴がある症例およびすでに抗 HIV薬の投与を受けている症例は除いた。対象症例は13例あり、男性12例、女性1例であった。年齢は20～67歳（中央値53歳）であった。

②対象は当院外来通院中で強力な抗 HIV療法（highly active antiretroviral therapy: HAART）を行っていた HIV 感染症例である。結核既往群と非結核既往群に分けて検討した。結核既往群は、結核診断時に HIV陽性と判明した症例で、当院で結核の治療を開始し、その後 HAARTを開始した症例である。結核は治癒し、結核の治療を終了し外来にて HAART 施行中に対象とした。非結核既往群は病歴上、結核の既往および結核患者との接触が明らかでない症例である。

外来通院中の HIV 感染者のうち QFT-2Gを測定できた症例は25例あり、結核既往群11例（男女比9：2，29～58歳：中央値49歳）、非結核既往群14例（男女比14：0，年齢31～65歳：中央値55歳）であった。

①、②の症例につき QFT-2G、CD4陽性 Tリンパ球（CD4）数、ツ反応等について検討し、QFT-2Gの判定不可例の有無、QFT-2Gとツ反応との感度の比較等を行った。

ツ反応は発赤では発赤径10 mm以上を陽性とし、硬結では ATS/CDCの基準²⁾により HIV感染者の場合、硬

結径5 mm以上を陽性とした。QFT-2Gの判定基準は次項に記載した。

QFT-2Gの感度とツ反応の感度の比較には、Fisher's exact probability testを用いた。

なお、QFT-2Gは2006年4月に保険収載となったが、それ以前の検査については当院倫理委員会の承認を得て、説明と同意のうえ行われた。

QFT-2G

Moriら³⁾の方法に準じた。すなわち、被験者から静脈血をへパリン加採血し、12時間以内にその一定量に ESAT-6抗原、CFP-10抗原、陰性コントロールとしての生理的食塩水、陽性コントロールとしてのマイトジェン（phytohemagglutinin: PHA）を添加し、16～24時間37℃で培養した。培養後に上清を採取し、サンドイッチ酵素免疫測定法（ELISA法）で IFN- γ の濃度を測定した。

刺激抗原 ESAT-6、CFP-10により産生誘導された IFN- γ 値から陰性コントロールの IFN- γ 産生値を差し引いた値のうち高値を選択した。0.35 IU/ml以上を陽性、0.1 IU/ml未満を陰性とした。その間の0.1以上0.35 IU/ml未満は判定保留とした。また、結核特異抗原による IFN- γ 産生値が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値が0.5 IU/ml未満の場合は細胞性免疫応答が低下しているものとし、特異的免疫応答による測定値には信頼性がないとして、判定不可とした。

結 果

① QFT-2Gを行えた HIV 感染症合併結核例13例の結核病変は、粟粒結核6例、肺結核6例、リンパ節結核1

Table 1 Results of QFT-2G in tuberculosis patients with HIV infection

Case	Gender/Age	CD4 counts (μ l)	Tuberculin skin test (mm) induration/erythema (double erythema)	QFT-2G
1. Miliary TB	M/45	16	0×0/3×3	Indeterminate
2. Miliary TB	M/60	23	0×0/0×0	Positive
3. Pulmonary TB	M/59	27	0×0/0×0	Intermediate
4. Pulmonary TB	M/57	36	0×0/0×0	Positive
5. Pulmonary TB	M/47	48	11×10/61×41	Positive
6. Miliary TB	M/53	60	0×0/0×0	Intermediate
7. Miliary TB	F/38	63	0×0/15×13	Positive
8. Pulmonary TB	M/66	68	0×0/0×0	Positive
9. Miliary TB	M/63	81	0×0/5×5	Positive
10. Pulmonary TB	M/36	101	0×0/0×0	Positive
11. Miliary TB	M/67	199	0×0/15×15	Positive
12. Lymph node TB	M/41	245	15×17/20×20 (40×57)	Positive
13. Pulmonary TB	M/20	320	0×0/16×21	Positive
	Median	Median	Sensitivity erythema 38.5% (induration 15.4%)	Sensitivity 76.9%
	53	63		

TB: tuberculosis

Table 2 Results of QFT-2G in HIV-infected patients under HAART

	Number	QFT-2G			CD4 counts (μ l)
		Positive	Intermediate	Negative	Median (range)
Past history of TB (Completion of TB therapy)	11	3	2	6	348 (124-561)
No history of TB	14	0	2	12	496 (100-1157)

TB: tuberculosis

Table 3 Results of QFT-2G in HIV infected persons after completing of TB therapy

QFT-2G	Gender/Age	Duration between QFT-2G and TB diagnosis (months)	CD4 counts (μ l) (at TB diagnosis)	Tuberculin skin test (induration: mm) (at TB diagnosis)
1. Positive	F/40	19	218 (63)	20 (0)
2. Positive	M/42	48	234 (11)	13 (0)
3. Positive	F/29	67	396 (72)	25 (6)
4. Intermediate	M/57	12	124 (27)	12 (0)
5. Intermediate	M/58	93	367 (423)	8 (0)
6. Negative	M/46	30	178 (2)	9 (0)
7. Negative	M/55	42	320 (106)	16 (0)
8. Negative	M/43	50	549 (188)	13 (31)
9. Negative	M/53	55	348 (31)	8 (0)
10. Negative	M/50	77	561 (111)	13 (0)
11. Negative	M/49	85	518 (35)	0 (0)
Positivity rate 27.3%	Median 49	Median 50	Median 348 (63)	Positivity rate 90.9 (18.2) %

TB: tuberculosis

例であった (Table 1)。CD4 数は 16~320/ μ l (中央値 63/ μ l) であった。QFT-2G の結果は、陽性: 13 例中 10 例 (76.9%)、判定保留: 13 例中 2 例 (15.4%)、判定不可: 13 例中 1 例 (7.7%) であった。ツ反応の陽性率は発赤で判定した場合 38.5%、硬結で判定した場合 15.4% であった。QFT-2G の感度はツ反応硬結の感度よりも有意に高かった ($p < 0.01$)。

判定不可例の CD4 数は 16/ μ l と最も低値であった。この症例は HAART を開始後、CD4 数が増加し、陽性コントロールが認められるようになった。しかし、その時点の QFT-2G は陰性であった。

② 外来通院中の HIV 感染者のうち QFT-2G を測定できた症例 25 例は、全例に HAART が施行され、CD4 数は結核既往群 124~561/ μ l (中央値 348/ μ l)、非結核既往群 100~1157/ μ l (中央値 496/ μ l) であり、CD4 数が著しく低下している例はなかった (Table 2)。いずれも陽性コントロールに対する IFN- γ 産生は良好で、判定不可例はなかった。非結核既往群 14 例では QFT-2G 陽性はなく、判定保留 2 例、陰性 12 例であった。結核既往群 11 例 (Table 3) では、HAART により CD4 数が増加 (中央値 63 \rightarrow 348/ μ l) し、ツ反応は硬結陽性率が 18.2% から 90.9% へ上昇した。しかし、QFT-2G 陽性者は 3 例 (27.3%) であり、ツ反応の陽性率に比べ低かった。判定保留 2 例、陰性 6 例であった。

考 察

われわれの対象症例数は少なかったが、HIV 感染者においても CD4 数が著しく低下していなければ QFT-2G は判定不可とならず判定可能であると判明した。また、HIV 感染者における活動性結核の発病時においては、QFT-2G はツ反応に比べ陽性率がより高く、結核感染診断の有用性がきわめて高いと考えられた。

結核感染の診断はツ反応で行われてきたが、ツ反応の反応性は細胞性免疫機能に左右される。活動性結核であっても細胞性免疫機能が低下した状態ではツ反応の陽性率は低下し、偽陰性例が増加する。特に細胞性免疫機能が著しく低下する HIV 感染症では、ツ反応の診断能力は低下する。Johnson ら³⁾によれば活動性結核を合併した HIV 感染者の 30%、AIDS 発病例の 60% 以上はツ反応硬結径が 10 mm 以下であったという。したがって、HIV 感染症では結核感染の診断法としてツ反応の有用性は低下する。そこで、近年開発され結核感染の診断において高い感度を示す IFN- γ 産生能を測定する方法が期待される。

IFN- γ 測定法を用いて HIV 感染症における結核診断を行う際に注意が必要な点は、細胞性免疫機能が低下しているため、PHA による陽性コントロールが確実に得られるかという点である。これが得られない場合は判定

不可となる。当院の症例では結核合併例における判定不可例が1例(7.7%)あり、この症例は13例中CD4数が最も低値(16/ μ l)であった。やはり免疫機能が著しく低下した症例は判定不可となる可能性があるため、この点については認識しておくべきである。しかし、外来通院中のHAART施行例25例におけるQFT-2G検査では、判定不可例はなかった。25例のCD4数値は100~1157/ μ l(中央値396/ μ l)であり、CD4数が著しく低下していなければQFT-2Gは判定不可にならないと考えられた。

Brockら⁹⁾によれば590名のHIV感染者にQuantiferon-TB In-Tube test(In-Tube version)を行ったところ、陽性者には潜在性結核感染症のリスクをもった症例や結核の既往のある症例が多かった。しかし、CD4数が少ないほど判定不可例が多かった。

QFT-2Gと同様にESAT-6およびCFP-10の両特異抗原を利用してリンパ球を刺激し、反応性のIFN- γ の産生を測定するT-SPOT.TBという方法がある。これはIFN- γ 産生測定法としてenzyme-linked immunospot(ELISPOT) assayを用いる方法である。T-SPOT.TBについてはHIV感染症においても十分にPHAに反応し、CD4数に影響を受けにくいという報告⁹⁾がある。QFT-2GとT-SPOT.TBを比較した報告⁹⁾では、判定不可例はQFT-2G:11%、T-SPOT.TB:3%とQFT-2Gのほうが多かった。特に5歳以下ではQFT-2Gでは判定不可が多かった。南アフリカのHIV感染症も結核も非常に多い地域での活動性結核を発病していない160名(HIV陽性者74名、陰性者86名)に対して、T-SPOT.TB、QFT-2G、ツ反応を施行した報告⁷⁾がある。HIV陽性者は陰性者に比べ、ツ反応の陽性率は有意に低かった。しかし、T-SPOT.TB(陽性率:HIV陽性者52%、HIV陰性者59%)もQFT-2G(陽性率:HIV陽性者43%、HIV陰性者46%)も陽性率にHIV陽性・陰性に差がなかった。両者とも中等度に進んだHIV感染症では感度が落ちないとしている。ただし、判定不可例はELISPOTで1%、QFT-2Gで7%認められている。上記の報告⁹⁾をみるとT-SPOT.TBに比べ、QFT-2Gは免疫能が低下した状態では判定不可例が生じやすい可能性があるため注意が必要である。

当院のAIDS合併結核におけるQFT-2Gの結核感染診断の感度は76.9%であり、ツ反応に比べ有意に高率であり、HIV感染症においても結核感染の診断には有用な検査法と考えられた。また、判定保留症例が2例あったが、いずれもCD4数が27/ μ l、60/ μ lと低値であることを考慮すると、この2例においても結核感染を示している可能性が高い。免疫低下状態における判定保留症例の扱いについてはさらに症例を集め検討すべきである。

HIV感染症合併結核におけるIFN- γ 産生能測定法の有用性についての報告は少なく、ELISPOTについての

報告が散見されるのみである。Chapmanら⁸⁾は39例のHIV感染症合併結核におけるELISPOTの感度は90%と非常に高く、有用であったと報告している。Liebeschuetzら¹⁰⁾によるAfricaの小児の前向き研究では、ELISPOTの結核診断の感度は83%であり、ツ反応の感度の63%に比較し有意に高かった。免疫機能が低下していると考えられる3歳以下の小児、HIV感染症、低栄養状態における結核感染に対するツ反応の感度は51%、36%、44%であった。これに対してELISPOTはそれぞれ、85%、73%、78%と高値であり、ELISPOTは免疫機能の低下にも影響を受けにくいという結果であった。この2報告はELISPOTについてであるが、当院のHIV感染症合併結核におけるQFT-2Gの感度76.9%はほぼ同等の結果であった。今後さらに症例を増やし検討したい。

ELISPOTはHIV感染者においても判定不可例が少なく期待される検査法であるが、QFT-2Gに比べ検査法が煩雑であり、現時点では容易にわが国で利用できる状況にはない。QFT-2GはHIV感染者においてもツ反応に比べより有用な結核感染診断法であることは明らかであり、その特徴を十分理解して適切に用いるべきである。

今回の検討で、HAART施行中の結核既往群では、HAARTによりCD4数が増加し細胞性免疫が回復し、ツ反応が90.9%と高率に陽転化していたが、QFT-2G陽性者は27.3%と少なかった。結核の治療歴がある非HIV感染者におけるQFT-2G陽性率については、当院で行った検討¹⁰⁾では、結核の治療終了後1年以上経過している患者43例中、QFT-2G陽性20例(46.5%)、判定保留9例(20.9%)、陰性14例(32.6%)であった。非HIV感染者に比べ、HIV感染者では結核の治療終了後のQFT-2G陽性率はやや低い傾向があった。結核の治療終了後もQFT-2Gが陽性であることの意味付けは難しく、依然として結核菌が存在することを示すのか、免疫の記憶だけが残っているのか議論の多いところである。QFT-2G陽性者についてはQFT-2Gの変動、結核再燃の有無などについて経過を注意深く追う必要がある。

また、HIV感染者における接触者検診や潜在結核感染症の診断にQFT-2Gは有用と考えられる⁹⁾ので、今後のデータの蓄積が必要である。

結 論

(1) HIV感染症合併結核例の13例中1例にQFT-2G判定不可例を認めた。CD4数が著しく低下した症例では判定不可となる可能性がある。

(2) HIV感染症合併結核におけるQFT-2Gの感度は76.9%であり、ツ反応の15.4%よりも有意に高かった。HIV感染症合併結核においてもQFT-2Gは結核感染診断に十分有用であると考えられた。

(3) 結核治療終了例のうち QFT-2G 陽性者が 27.3% あり、この中から結核の再燃が起こるのか注意深い観察が必要と思われた。

〔付記〕

この研究の一部は平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究/主任研究者：安岡 彰（長崎大学医学部歯学部附属病院感染制御教育センター）」の分担研究として行われた。

文 献

- 1) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 170 : 59-64.
- 2) The American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR.* 2000 ; 49 (RR-6) : 1-51.
- 3) Johnson MP, Coberly JS, Clermont HC, et al.: Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 1992 ; 166 : 194-198.
- 4) Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, et al.: Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon-gamma test. *Respir Res.* 2006 ; 7 : 56.
- 5) Dheda K, Lalvani A, Miller RF, et al.: Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS.* 2005 ; 19 : 2038-2041.
- 6) Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al.: Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet.* 2006 ; 367 : 1328-1334.
- 7) Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, et al.: The Effect of HIV-1 Infection on T cell Based and Skin Test Detection of Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Dec 7; [Epub ahead of print].
- 8) Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al.: Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS.* 2002 ; 16 : 2285-2293.
- 9) Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al.: Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet.* 2004 ; 364 : 2196-2203.
- 10) 有賀晴之, 川辺芳子, 永井英明, 他: 結核既往者における QuantiFERON-TB 2G test の検討. *日本呼吸器学会雑誌.* 2005 ; 43 (増刊) : 154.

Original Article

USEFULNESS OF A WHOLE BLOOD INTERFERON GAMMA ASSAY (QuantiFERON®-TB-2G) FOR DETECTING TUBERCULOSIS INFECTION IN HIV-INFECTED PERSONS

Hideaki NAGAI, Yoshiko KAWABE, Haruyuki ARIGA, Fumiko SHIGIYAMA,
Masahiro SHIMADA, Makiko KUNOGI, Yoshinori MATSUI, Masahiro KAWASHIMA,
Junko SUZUKI, Nobuharu OOSHIMA, Kimihiko MASUDA, Hirotohi MATSUI,
Atsuhisa TAMURA, Naohiro NAGAYAMA, Shinobu AKAGAWA, Kazuko MACHIDA,
Atsuyuki KURASHIMA, and Hideki YOTSUMOTO

Abstract [Background] New blood test (QuantiFERON®-TB-2G: QFT-2G), based on detection of IFN-gamma released by T cells in response to *M. tuberculosis* specific antigens, has the high sensitivity and specificity for diagnosis of tuberculosis. However, it is essential to evaluate this T cell-based approach in individuals with HIV-associated impairment in T cell immunity.

[Methods] We assessed the usefulness of QFT-2G on diagnosis of tuberculosis in 13 HIV-infected patients with tuberculosis and the performance of 25 HIV infected persons under highly active antiretroviral treatment (HAART). QFT-2G, CD4 counts, and tuberculosis skin test and so on were examined.

[Results] The sensitivity of QFT-2G in HIV-infected patients with tuberculosis was 76.9%, which was significantly higher compared with tuberculin skin test, 15.4%. There was one indeterminate case of which CD4 count was 16/ μ l, the lowest count among the all patients. CD4 counts of 25 HIV infected persons under HAART were between 100 and 1157/ μ l. There were 3 QFT-2G positive cases among them,

who had past history of tuberculosis.

[Conclusion] Although the very low CD4 counts in HIV-infected patients might adversely affect QFT-2G performance, the sensitivity of QFT-2G in the most of HIV-infected patients with tuberculosis was high, and it was thought that it was useful enough to diagnose tuberculosis infection. Careful observation is required in whether the recurrence of tuberculosis takes place among QFT-2G positive persons who have past history of tuberculosis.

Key words: Tuberculosis, HIV infection, QuantiFERON-TB-2G, ESAT-6, CFP-10

Department of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Hideaki Nagai, Department of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: hnagai-in@tokyo-hosp.jp)

おさえておきたい 結核

永井英明 独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器科 医長

▶ Summary and Keywords

- ①結核予防法廃止，結核は感染症法の中で扱う。
- ②結核診断時はただちに保健所へ届け出る。
- ③超多剤耐性結核の出現がみられる。病院感染を引き起こさないよう細心の注意を払う。
- ④新しい結核感染診断法としての「QuantiFERON®-TB第2世代」は，ツベルクリン反応検査に代わる検査法である。

■結核 ■感染症法 ■超多剤耐性結核 ■QuantiFERON®-TB第2世代

▶ はじめに

日本の結核の罹患率は結核対策により低下し，2005年の結核罹患率は10万対22.2となったが，欧米先進国の結核罹患率が10以下である状況と比較すれば依然として高く，日本の結核対策は遅れているといわざるを得ない。したがって，臨床現場ではつねに結核患者に遭遇する機会があり，結核についての正確な知識と病院感染対策は必要である。

本誌13巻8号（2004年7月）「一般病院におけるエビデンスに基づいた結核の病院感染対策：結核患者の病院感染対策」¹⁾において，基本的な結核病院感染対策について述べた。最も重要な対策は，結核患者の速やかな診断により結核の感染伝播の鎖を断ち切ることであり，基本的な結核病院感染対策としては以下の5項目がある。

①結核菌の除去：早期発見，一般患者との分離，

化学療法

②結核菌の密度の低下：換気，紫外線照射，患者のマスク着用

③吸入結核菌数の減少：職員のマスク着用（N95マスク）

④発病の予防：BCG接種，潜在性結核感染症の治療

⑤発病の早期発見：定期健診，有症状時の受診

これらの詳しい内容については上記の雑誌を参照していただきたい。

近年，結核を取り巻く状況は変貌し，わが国の結核予防法は廃止され，感染症法で結核を扱うことになった。また，結核菌では超多剤耐性結核菌の出現が世界的に問題となり，結核感染診断法では「QuantiFERON®-TB第2世代」という新しい検査法が普及し始めた。本稿ではこれらの新しい流れについて述べる。

▶ 感染症法における結核

昭和26年3月31日施行の結核予防法は、長年にわたり日本の結核対策の根幹となり、結核患者数の減少に大きな役割を果たしてきた。しかし、病名を冠した法律の存在の人権上の問題、積極的疫学調査ができない、国の権限・責任に関する具体的な規定がない、結核に対する入院勧告・即時強制措置ができない、法令の範囲を超えた通知により法令に適合しない入所命令などの運用が行われてきたことなどから、平成19年4月1日より「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(以下「感染症法」)が改正され、この法律の中で結核を扱うこととなり、結核予防法は廃止となった。結核は重症急性呼吸器症候群(SARS)とともに二類感染症となった。

感染症法における主な改正点を以下に挙げる。

①医師の届出(感染症法第12条)

届出基準と届出様式が変更になった(平成19年6月15日変更)。届出期限は結核予防法では2日以内であったが「直ちに」となった。届出先は最寄の保健所に変更はない。病院管理者は結核患者が入退院した時は7日以内に最寄の保健所に届けることになっているが、これについては変更はない。

②就業制限(感染症法第18条)

結核のまん延防止のため必要があると認められた場合、届出を受けた都道府県知事等が行う。結核予防法における就業禁止(不利益処分)と異なり通知による就業制限義務がかかる。

③応急入院・入院勧告の延長 (感染症法第19条・20条)

結核のまん延を防止するために必要があると認められるときは、対象者の居住地を管轄する保健所において勧告を実施し、72時間以内に感染症診査協議会(結核部会)を開催し、入院の適否、入院の延長について協議する。公費負担の始期は入院時から発生する。入院延長の必要があるときは、30日ごとに感染症診査協議会(結核部会)を開催し、意見聴取を行い延長を決定する。入院について、患者に意見を述べる機会を設ける。

④医療費公費負担 (感染症法第37条・第37条の2)

■第37条(勧告入院)

かつての結核予防法35条(入所命令)に相当し、公費負担の始期は、入院勧告時からである。

■第37条の2(一般患者に対する医療)

かつての結核予防法第34条(結核患者の医療)に相当し、公費負担の始期は、保健所受付日からである。

以上①～④に大まかな相違点を示したが、一般病院が結核を診断した場合、以前は2日以内に保健所へ届け出ればよかったので、結核患者受け入れ病院へ患者を送った後に報告したり、結核患者受け入れ病院が発生報告をして最初に診断した一般病院は発生届を出さない例もあった。今回の改正では発生届は「直ちに」行わなければならない。

結核予防法では「入所命令」という言葉があったが、有名無実で強制力はまったくなかった。感染症法における勧告には強制力があるといわれて

いる。しかし、実際に患者が入院を強力に拒んだ場合の対応については明確にされておらず、この点については危惧している。今までも入院を拒否したり、自己退院して行方も分からない患者を経験しており、そのような場合どのように対応すべきなのか、現場の混乱を招く可能性は残されている。



超多剤耐性結核菌

少なくともイソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) の両者に耐性を持つ結核菌を、多剤耐性菌 (MDR-TB) という。INHとRFPは抗結核薬の中では最強の薬剤であり、両者の耐性菌結核症は治療に難渋し、臨床的には予後不良である。近年、多剤耐性結核のなかで複数の二次抗結核薬【アミノグリコシド系 [カナマイシン (KM), バイオマイシン (VM) など]、ポリペプチド系 [カプレオマイシン (CPM)]、フルオロキノロン系 [レボフロキサシン (LVFX), オフロキサシン (OFLX)]、チオアミド系 [エチオナミド (TH), プロチオナミド (1321TH), サイクロセリン (CS), パス (PAS)] の6種類】にも耐性を示す超多剤耐性結核 (Extensively Drug Resistant Tuberculosis : XDR-TB) の出現が指摘されるようになった。

世界保健機関 (WHO) と米国疾病予防管理センター (CDC) は、XDR-TBの定義 (多剤耐性結核で、かつ、主要2次抗結核剤6剤中3剤以上に耐性を示す結核) を定め、世界に25ヵ所ある国際的に認定された結核研究機関 (Supra-national Reference Laboratories : SRL) に対して耐性結核に関するアンケート調査を実施した。この結果²⁾、

2000年から2004年の間に世界で調べられた17,690株 (このうちの11,939株は韓国) の結核菌のうち、3,520株 (20%) がMDR-TBであり、347株 (MDR-TBの10%) がXDR-TBであることが判明した。このうち、国別に観察された米国、韓国、ラトビアではそれぞれMDR-TBの4%、15%、19%がXDR-TBであることも明らかにされた。

その後、WHOは2006年10月の専門家会議で、薬剤感受性検査の現状を考慮し、現時点では「MDR-TBで、OFLXまたはLVFXのいずれかに耐性、かつ、KM、CPM、あるいは、アミカシン (AMK) のいずれかに耐性の菌をXDR-TBとする」とした。これは、フルオロキノロンと注射二次薬を用いるという国際的な多剤耐性結核の治療方針に鑑みた定義である。

XDR-TBは健常者に感染した場合、治療に難渋するのは当然であるが、臨床的に特に問題となるのは、HIV感染症に合併した場合である。南アフリカからの報告³⁾によると、培養陽性の結核患者542人のうち、211人はMDR-TBであり、このうち53人はXDR-TBであった。このXDR-TBの53人中52人が死亡し、診断から死亡までの中央値が16日だったという。44例にHIV検査が行われ、全例陽性であり、15例はエイズの治療も行われていたが短期間で死亡した。XDR-TBがHIV感染症に合併した場合、きわめて予後不良といえる。さらに結核菌の遺伝子検査により、これらXDR-TB患者の多くはエイズの治療中に病院感染で結核に感染した可能性が高いと考えられた。

今後、MDR-TB、XDR-TBの増加の可能性があり、院内に多数の易感染性患者 (compromised host) が入院している現状では、結核の病院感染

対策は徹底して行われるべきである。



QuantiFERON®-TB第2世代

従来、結核感染の診断はツベルクリン反応（ツ反応）によって行われてきた。この方法はBCG未接種者においては感度、特異度ともに高く、基本的には優れた方法であるが、BCG接種者においては、現われる反応が過去のBCG接種によるものか最近受けた結核感染によるものかが、区別できないという大きな問題がある。BCG接種に積極的に取り組んできたわが国では、結核感染の有無をツ反応で判定するのはしばしば困難を極める。そこにBCG接種の影響を受けない新しい結核診断法が開発された。特異的抗原刺激に対するリンパ球のインターフェロン γ （IFN- γ ）産生能を測定することによって、結核感染の診断を行う方法（QuantiFERON®-TB 第2世代、以下QFT-2G）である。

QFT-2Gは、結核菌由来の特異抗原early secreted antigenic target 6（ESAT-6）とculture filtrate protein 10（CFP-10）の刺激による末梢血リンパ球のIFN- γ 産生能を測定する検査法で、結核感染の診断有用性は高い。Moriら⁴⁾によればQFT-2Gの結核感染の診断における特異度は98.1%、感度は89%である。判定基準を表1に示した。

当面この検査は以下のような場合において、記載するような方法で利用されることが望ましいと考えられる⁵⁾。なお、5歳以下の幼児については、現在のところ妥当な判定基準が確立されていないため、この検査は推奨しない。

表1 QFT-2Gの測定結果の判定⁴⁾

(IFN _E -IFN _N) あるいは (IFN _C -IFN _N)	判定	解釈
0.35IU/mL以上	陽性	結核感染を疑う
0.1IU/mL以上～ 0.35IU/mL未満	判定保留	感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判定する
0.1IU/mL未満	陰性	結核感染していない*

*注：（IFN_E-IFN_N）および（IFN_C-IFN_N）がともに0.35IU/mL未満であっても、（IFN_M-IFN_N）の値が0.5IU/mL未満の場合は「判定不可」とする。ただし、免疫抑制状態の人においては、QFTの結果が陰性であるだけでは結核菌感染を否定するには十分ではないので、他の臨床結果と合わせて総合的に診断すること。また、陰性の結果であっても潜在結核感染の可能性が高い人、あるいは結核を発病すると重症化したり、予後が不良となるおそれのある人においては、治療ないし病気に関する綿密な経過観察が必要である（例：5歳未満の小児、HIV感染のある者、TNF α 拮抗剤治療を受けようとする者、など）。

- ・IFN_E：ESAT-6刺激により得られたIFN- γ 値
- ・IFN_C：CFP-10刺激により得られたIFN- γ 値
- ・IFN_M：マイトジェン刺激により得られたIFN- γ 値
- ・IFN_N：バックグラウンドのIFN- γ 値

接触者検診

これまでツ反応を行うとされてきた状況で、ツ反応に代わって行うことが望ましい。集団感染が疑われる場合で対象者が多数にわたるときは、経費や検査の省力を考慮して、まずツ反応を行い、対象を限定してQFT-2Gを行うことも考えられる。ツ反応発赤10mm以上（あるいは硬結5mm以上）の者に行うことを原則とする。場合によってはまず20mm以上（あるいは硬結10mm以上）の者にQFT-2Gを行い、陽性率が明らかに高い場合はさら

に拡大するような方式も考えられる。

感染曝露後QFT-2Gが陽転するまでの期間については8~10週と考えるのが合理的であろう。すでに二次患者が発生しているような場合、対象者が免疫抑制状態にある場合は初発患者発生直後でもQFT-2G検査を行い、陰性であればその8週間後に再検査する。

陽性の場合、結核発病の精査を行い、発病が否定されれば潜在結核感染の治療を行う。集団の陽性率が高い場合は、「判定保留」者も既感染として扱うことが望ましい。陰性であれば、その後の追跡は原則として不要である。ただし、陰性であっても潜在結核感染の可能性が大きい場合（所属集団の陽性率が高いとか、すでに多くの二次発病患者がある場合）は経過観察をしてもよい。成人では陽性でも最近の感染とはいえない可能性があり、解釈は慎重に行う。

医療関係者の結核管理

職業上、結核感染の曝露の機会が予想される職場に就職・配属される職員について、現在は二段階ツ反応検査と、患者接触時のツ反応検査が勧奨されているが、今後はツ反応検査を廃止してQFT-2Gを行うべきである。この検査で陰性の者が、不用意に結核感染に曝露された場合にはQFT検査を行い、陽性者に化学予防を行う。二段階ツ反応は不正確であり、またブースター現象を免れない。QFT-2Gにはそれらの問題はない。

臨床

結核発病リスク者に対する化学予防の適用の決定に用いる。たとえば糖尿病患者、副腎皮質ホル

モン剤やTNF α 阻害剤使用患者などについてである。なお、成人、特に50歳以上の場合には、感染を受けてから長期間経過していることが多く、そのような場合にはQFT-2G検査はしばしば陰性にでる。このようなときに結核発病のリスクがQFT陽性の場合と比してどうなのかはまだよく知られていない。したがってQFT陰性を理由に感染を否定することには慎重でなければならない。

QFT-2Gは結核の補助診断としても有用である。細菌学的な確証はないが、胸部X線所見や臓器の所見から結核性の疾患が考えられるとき、QFT-2G陽性であれば結核感染が支持される。また結核以外の病気であるとの鑑別にも参考となる。QFT-2G陰性であれば、結核を否定できる可能性は大きい。なお、日本における非結核性抗酸菌の最重要の原因菌である *Mycobacterium avium* complex感染では、QFT-2G検査は陽性にならないこともその有用性を大きくする。なお、本検査を根拠として活動性結核を診断することはできない。あくまでも補助診断として、傍証として利用されるべきである。

▶ まとめ

結核症は世界的に見ても多い感染症であり、HIV感染症合併結核の増加、超多剤耐性菌の出現など厳しい状況がある。しかし、新しい結核感染診断法が使えるようになり、また今回は触れなかったが期待できる新薬の出現も予想され、明るい材料もある。そのようななかで日本の結核対策は遅れており、結核中まん延国であり、日常臨床の

場で結核患者に遭遇する機会が多い。しばしば診断の遅れのために、事後の病院感染対策に追われることがある。つねに、日本の現状を把握し、適切な病院感染対策を施しておくべきである。

文 献

- 1) 永井英明. 結核患者の病院感染対策. INFECTION CONTROL. 13 (8), 2004, 22-7.
- 2) Wright, A. et al. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000-2004. MMWR. 55, 2006, 301-5.
- 3) Gandhi, NR. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. Lancet. 368, 2006, 1575-80.
- 4) Mori, T. et al. Specific detection of tuberculosis infection : an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 170, 2004, 59-64.
- 5) 日本結核病学会予防委員会. クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針. 結核. 81, 2006, 393-7.

今日の結核症—的確な診断から治療へ—

Key Words

結核症の治療

合併症等を有する特殊な症例の治療

結核
腎機能障害
肝機能障害
HIV
妊娠

・ 国立病院機構東京病院呼吸器科

栗井 英 朗

はじめに

結核の治療は、標準治療法（別項を参照）が決まっており、耐性結核菌でなくしかも副反応が起こらなければ、結核治療はほとんどの症例で順調に進む。しかし、多剤耐性菌では治療薬の選択に苦慮し、感受性菌でも副反応が生じれば治療が中断し、いずれの場合も治療期間が延長する。特に副反応は基礎疾患のある症例では起こりやすい。最近では、免疫力の低下した基礎疾患のある結核症例に遭遇することが多く、治療に難渋する場合がある。基礎疾患のある症例や小児、妊婦では結核治療の工夫・注意点があり、それらを知ることが結核治療を順調に維持するために必要である。ここでは、合併症等を有する特殊な結核症例での結核治療について述べる。

腎疾患（および透析中）

慢性腎不全の患者では、結核治療薬の投与方法の調整が必要である。結核薬の安全で十分な血中濃度を得るためには、一般に投与期間を空ける方法がとられる。投与量の減量は最大血中濃度を低下させるため好ましくない。

日本結核病学会は1986年に腎不全時ならびに人工透析時の抗結核薬の投与量と投与間隔についての見解を示したり（表1）。一般に、抗結核薬は透析外液に移行するので透析後に投与すべきである。

イソニアジド（INH）とリファンピシン（RFP）は肝臓で代謝されるので、腎不全の場合でも通常の投与方法でよい。エタンブトール（EB）は80%が腎臓で排泄され、腎不全患者では蓄積する。したがって、血液透析患者ではEBの投与は週3回投与が推奨される。

ピラジナマイド（PZA）は肝臓で代謝されるが、腎不全患者では代謝産物が蓄積する。米国のガイドライン²⁾では、PZAの透析時の投与法は25～35 mg/kg 週3回が推奨されている。

ストレプトマイシン（SM）、カナマイシン（KM）、アミカシン（AMK）、カプレオマイシン（CPM）は腎排泄なので腎不全患者では投与量の調節が必要である。これらの薬剤を透析直前に投与すると投与量の40%は排除される。ただし、薬剤がいったん全身に分布した後では透析で排除されにくくなり、ある程度の蓄積が予想される。

表 腎不全時ならびに人工透析時の抗結核薬の投与量と投与間隔¹⁾

薬剤	血中半減期 (時間)			投与間隔 (時) と 1 日投与量 (g)					透析時	薬剤の透析外液への移行
	主な排泄経路	正常時	腎不全末期	正常時	腎不全時 (Ccr ml/min)			透析時		
					> 50	10 ~ 50	< 10			
INH	腎 (肝) 肝で代謝	slow* 2~4 rapid 0.5 ~ 1.5	17	投与間隔	24	24	24	24	正常時と同じ**	あり
				1 日投与量	0.3	0.3	0.3	0.3	正常時と同じ**	
RFP	肝	2 ~ 5	2 ~ 5	投与間隔	24	24	24	24	正常時と同じ	あり***
				1 日投与量	0.45	0.45	0.45	0.45	正常時と同じ	
EB	腎	4	8	投与間隔	24	24	23 ~ 36	48	隔日	あり***
				1 日投与量	0.75	0.75	0.5	0.5	10 mg/kg	
PAS	腎 (肝) 肝で代謝	0.75	23	投与間隔	8	8	24	投与しない	隔日	あり
				1 日投与量	10	10	10		100 mg/kg	
SM	腎	2.5	100 ~ 110	投与間隔	24or 週 2 日	24	24 ~ 72	72 ~ 96	週 2 日	あり
				1 日投与量	1	0.75	0.5	0.5	0.5 g	
KM	腎	3 ~ 4	27 ~ 36	投与間隔	週 2 日	24	24 ~ 72	72 ~ 96	週 2 日	あり
				1 日投与量	2	1.5	1	0.5	0.5 g	

*: slow activator では 4 mg/kg pyridoxine 併用

** : 1 日 0.3 g を 2 ~ 3 日に 1 回との説もある

*** : 異なる見解がある

エチオナマイド (TH) は腎臓で排泄されず、血液透析でも排除されないの投与方法の変更の必要はない。

パラアミノサリチル酸 (PAS) は血液透析でわずかに (6.3%) 排除されるが、代謝産物の acetyl-PAS は血液透析で大部分が排除される。

サイクロセリン (CS) はおもに腎臓で排泄され、血液透析で 56% が排除されるので、投与間隔を空ける。血液透析患者では 250 mg 1 日 1 回、あるいは 500 mg 週 3 回が推奨されている²⁾。

フルオロキノロンはある程度腎排泄されるが、薬剤により差がある。レボフロキサシンはモキシフロキサシンよりも腎排泄されやす

く、750 ~ 1,000 mg で週 3 回投与が推奨されている²⁾。

腹膜透析患者での薬剤投与のデータはない。現時点では表の基準で治療をし、可能であれば血中濃度を測定しながら治療をすべきである。

肝疾患

多くの抗結核薬は肝臓で代謝されるので、基礎疾患として不安定な肝疾患や進行した肝疾患をもつ患者では、抗結核薬による肝機能障害が生じやすい。肝機能に余裕のない肝疾患に薬剤性の肝機能障害を合併した場合、重篤な肝機能障害をきたす可能性がある。また、肝機能を示す血液データが変動する場合、基

礎疾患としての肝疾患によるものか、薬剤に起因するものか判断が難しいことがある。粟粒結核などでは、結核病変による肝機能障害も生じるため、さらに問題を複雑にする。しかし、結核による肝機能障害は結核の治療により改善する。

肝疾患がある場合でも多くは、抗結核薬の投与量を減量する必要はないが、注意深く臨床経過を追い、肝機能検査を2週間に1回の割合で行って、肝障害の早期発見に努める必要がある。ただし、すでに重篤な肝障害がある時は投与量を減らす必要がある。なお、PZAとTHは高率に重篤な肝障害を生じやすいので、肝障害時には可能であれば投与を避けるべきである。

治療中の肝障害出現についての日本結核病学会治療委員会の見解は、INH、RFPを併用すると約10%に血清AST、ALTの上昇をみるが、その多くは肝細胞からの酵素逸脱による一過性の異常であり、継続投与しても正常値に復することが多い。その値が100U/L以下の場合には頻回（毎週または隔週）に肝機能検査を行いながら治療継続してよいとしている。100U/Lを超えて上昇するようであれば薬剤の中止を考慮する。INHとRFPの併用はINHの毒性を増すので、両者のうちどちらかを中止する場合は、INHを除く。重症肝障害時は、全薬を中止とする。

INHあるいはRFPを投与できない場合の治療法について、以下に日本結核病学会の提唱する治療法³⁾を示す。

1. INHが投与できない場合の治療法（RFP感受性でRFP投与可の場合）

a) PZAが投与可能な場合

RFP・PZA・SM・EB（・レボフロキサシンまたは感受性のある二次薬の1剤）の4～5剤で菌陰性化6か月まで継続治療し、その後RFP・EBの2剤で治療する。治療期間は9か月間、または、菌陰性化後6か月間の

いずれか長い期間とする。ただし、SMの投与は最大6か月間とする。

b) PZAが投与できない場合

RFP・SM・EB・レボフロキサシンまたは感受性のある二次薬の1剤の4剤で菌陰性化6か月まで継続治療し、その後RFP・EBの2剤で治療する。治療期間は12か月、または、菌陰性化後9か月のいずれか長い期間とする。ただし、SMの投与は最大6か月間とする。

2. RFPが投与できない場合の治療法（INH感受性でINH投与可の場合）

a) PZAが投与可能な場合

INH・PZA・SM・EB（・レボフロキサシンまたは感受性のある二次薬の1剤）の4～5剤で菌陰性化6か月まで治療し、その後INH・EB（・レボフロキサシンまたは感受性のある二次薬の1剤）の2～3剤で治療する。治療期間は菌陰性化後18か月間とする。ただし、SMの投与は最大6か月間とする。

b) PZAが投与できない場合

INH・SM・EBにレボフロキサシンまたは感受性のある二次薬の1剤を加えた4剤で菌陰性化6か月まで継続治療し、その後INH・EB・二次薬の3剤で治療する。治療期間は菌陰性化後18～24か月間とする。ただし、SMの投与は最大6か月間とする。

なお、1、2の治療期間は標準治療法に準じて、粟粒結核や病型分類Iなどの重症例、治療開始3か月後も持続する培養陽性例、糖尿病や塵肺合併例、全身的な副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制剤の併用例、などはさらに3～6か月間延長してもよい。

急性肝不全の場合は、肝毒性のない抗結核薬の組合せとなる。すなわち、アミノグリコシド、EB、CS、フルオロキノロンの組合せを肝機能が改善するまで続ける。重症の慢性肝疾患でも同様の治療法を行う。