

HIV 感染症における結核感染診断に対する 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〕① HIV 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〕① HIV 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に注意深い観察が必要である。
 キーワーズ: 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¹⁾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、

独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科

連絡先: 永井英明, 独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科, 〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1 (E-mail: hnagai-in@tokyo-hosp.jp) (Received 22 Feb. 2007 / Accepted 9 Apr. 2007)

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10mm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5mm以上を陽性とした。QFT-2Gの判定基準は次に記載した。

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¹⁾の方法に準じた。すなわち、被験者から静脈血をヘパリン加採血し、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	Sensitivity
	53	63	erythema 38.5% (induration 15.4%)	76.9%

TB: tuberculosis

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

	Number	QFT-2G			CD4 counts (μ l) Median (range)
		Positive	Intermediate	Negative	
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10mm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⁴⁾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数に影響を受けないという報告⁹⁾がある。QFT-2GとT-SPOT.TBを比較した報告⁶⁾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⁷⁾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⁹⁾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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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].
- 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.
- 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.
- 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で変更はない。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 [カブレオマイシン (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³⁾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、治療ないし病気になるまでの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：マイコジエ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なる。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最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, クォンティフェロン®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

永井英朗

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）、カブレオマイシン（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)					透折時	薬剤の透折外液への移行
	主な排泄経路	正常時	腎不全末期	正常時	腎不全時 (Ccr ml/min)			透折時		
					> 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ため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の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²⁾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。

妊娠と授乳

未治療の結核は、結核の治療をすること以上に妊婦と胎児に危険を与える。未治療結核の妊婦から生まれた新生児は健康な妊婦から生まれた新生児に比べ低体重になることがあるし、まれに先天性結核を合併する可能性がある。

治療は INH, RFP, EB で開始すべきである。SM を EB の代用として用いてはいけない。WHO (世界保健機関) と IUATLD (国際結核肺疾患予防連合) は PZA のルーチンの使用を勧めているが、米国では安全性を示すデータが十分ではないということで、PZA のルーチンの使用を勧めていない。PZA を初期治療に含まない場合は最短の治療期間は9か月となる。INH の投与を受けている妊婦にはピリドキシシン 25 mg/日の併用が必要である。

INH, RFP, EB は胎盤を通過するが、いずれも催奇形性はない。SM は胎児に障害を与えることが証明されている唯一の抗結核薬であるが、耳の発達障害を生じ、先天性聴覚障害を引き起こす可能性がある。KM, AMK, CPM も同様の副作用を起こすと思われるが、重度の障害についての特別な報告はほとんどない。PAS はかつて INH とともに使われたが、この2薬剤の投薬を受けた妊婦から生まれた胎児への催奇形性はなかった。CS と TH の危険性を決定するほど十分なデータはない。TH による非特異的な催奇形性についての報告が一つある。フルオロキノロンでは若い動物に関節病変を生じやすいというデータがあるので、できれば妊婦の投与は控えるべきである。

一般に抗結核薬の投与は、中絶の適応とはならない。しかし、二次薬の危険性については知られていないものがあるので、耐性結核菌の治療の場合は、十分なカウンセリングが必要である。

一次薬の投与を受けている女性の授乳は問題ない。母乳内に分泌される薬剤はわずかであり、新生児に影響を与えることはないからである。逆に、母乳内に抗結核薬が分泌されるからといって、新生児の活動性結核や潜在性結核に対して治療効果を期待してはいけない。ピリドキシシンは授乳中の母親だけでなく、新生児にも与えられるべきである。フルオロキノロンは授乳中の母親に投与すべきでない。

免疫機能低下

免疫機能が低下したコンプロマイズド・ホストに合併した結核といえども、治療の遅れがなく耐性菌でなければ一般に治療には良好に反応する。多剤耐性結核菌では治療に難渋し、コンプロマイズド・ホストでは予後不良である。RFP は肝臓においてチトクローム P450 を誘導し、各種薬剤 (ステロイド、免疫抑制剤、抗 HIV 薬など) の代謝を促進する。その結果、併用薬剤の血中濃度の低下をもたらし、基礎疾患の悪化をきたすことがある。したがって、薬剤の組み合わせには十分注意し、可能であれば併用薬剤の血中濃度のモニタリングも考慮すべきである。その結果によっては併用薬剤の増量が必要な場合がある。

ここでは、免疫機能が低下する病態のうち最も結核発病のリスクの高い HIV 感染症について詳しく述べる。

1. 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、おもに以下の3点がある。

a) 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、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得ない状況に追い込まれることがある。

b) リファマイシン系薬剤と抗 HIV 薬との間に薬剤相互作用がある。

リファマイシン系薬剤 (RFP, リファブチン, リファベンチン) は肝臓と腸管においてチトクローム 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、リファマイシン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。

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 の誘導が弱いリファブチン [わが国では承認されておらず、エイズ治療薬研究班 (東京医科大学臨床病理科) 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)⁴⁾ は RFP とリトナビル、リトナビル+サキナビル、エファビレンツとの併用を可能としたため選択肢が増えた。当院では RFP とエファビレンツの併用を行っているが、エファビレンツの血中濃度の測定を行い、有効性を確認している。

c) 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抗 HIV 療法を開始した場合、結核の一時的悪化をみることがある⁵⁾。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。

2. 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、INH, RFP, PZA, EB (あるいは SM) 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⁶⁾。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。

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が、HIV 感染者に多剤耐性結核菌感染が生じた場合は極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。

3. 強力な抗 HIV 療法 (highly active anti-retroviral 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 HAART 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、【1. 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。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⁷⁾ では、CD4 数 < 200/mm³ では結核の治療が順調であれば早期に HAART を開始する (2 週~8 週後)。CD4 数 200~

350/mm³ではHAART開始を考慮し、開始するのであれば、結核の初期治療を2か月間を終了後、HAARTを開始する。CD4 > 350/mm³では結核の治療終了後、HAARTを開始する。

British HIV Associationの推奨⁹⁾では、CD4 < 100/mm³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か月まで待つという医師もいる。CD4 100～200/mm³では2か月後にHAARTを開始する。CD4 > 200/mm³では6か月の結核治療終了後にHAARTを開始する。

CD4の数値により種々の基準があるが、筆者らはおもにWHOの基準を用いている。しかし、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。基本的には症例毎に判断しなければならない。

小児

小児で一般にみられる一次結核症（肺門縦隔リンパ節炎，中・下葉病変，空洞がない）は，成人にみられる肺結核に比べ結核菌量が少なく，治療失敗・再発・耐性化の生じる可能性は低い。

INH, RFP, PZAの3剤治療が中心となる。この3剤の治療成功率は95%，副作用は2%以下である。この3剤治療が勧められる理由は，小児では菌量が少ない，小児は多量の薬剤を飲むのが困難である，EBを内服した場合の視力検査を行うのが困難であるなどである。しかし，耐性菌が疑われるときはEBを投与してもよく，その場合の投与量は15～20 mg/kg/日である。SM, KM, AMKの投与も可能である。週3回の間欠投与は勧められない。INHを内服中で，栄養状態不良例，症状のあるHIV感染者，授乳中の小児にはピリドキシンの併用が勧められる。

小児の場合，結核菌の検出が難しいので，

治療効果を菌の検出で判定するのが難しい。臨床的所見や胸部X線写真所見で効果判定する場合もでてくる。しかし，肺門リンパ節腫脹や無気肺の改善に2～3年かかることもあり，胸部X線写真の異常所見が治療継続の判定材料にならない場合がある。治療失敗や再発の判断はしばしば困難である。薬剤の変更などを臨床所見だけで行わなければならないことがある。

一般に小児の肺外結核は，肺結核と同様の治療が行われる。例外は播種性結核と髄膜炎であり，両者は6か月間の治療では不十分であり，INH, RFP, SM, PZAの4剤治療を2か月，その後INH, RFP10か月，合計12か月行うことが勧められる。

HIV陽性小児の肺結核の適切な治療法は明確になっていない。米国小児科学会は初期治療として少なくともINH, RFP, PZAの3種類を2か月投与し，治療期間は少なくとも9か月間とすべきであるとしている。

高齢者

高齢者では糖尿病，悪性腫瘍など種々の合併症を有している場合が多く，そのため治療に難渋し，死亡率も高い。全身状態が不良のため抗結核薬の内服が困難で，注射剤しか投与できない症例もしばしば経験する。低栄養のため中心静脈栄養を入院時より行わなければならない症例もある。高齢者は肝，腎の機能低下を有している場合があり，それに応じた薬剤投与方法を検討する必要がある。1日あたりの最大投与量の減量も考慮すべきであり¹⁰⁾，治療開始後は副作用の出現を注意深く追う必要がある。一般に，80歳以上では薬剤性肝障害を生じやすいのでPZAを控え，65歳以上ではアミノグリコシドを避けるべきとされている。しかし，標準治療から著しく逸脱した治療を行ってはいけない。

高齢者は合併症の治療のために，種々の治

療薬を内服している場合がある。RFPは前述のようにCYP3A4を誘導し、他の薬剤の血中濃度を低下させてしまう。Ca拮抗薬、 β ブロッカー、ワーファリン、アゾール系抗真菌薬、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制剤、スルホニルウレア剤、テオフィリン、メキシチールなどの血中濃度が低下し、合併症が悪化する可能性があるので注意が必要である。逆に、フェニトイン、カルバマゼピンなどの抗けいれん薬はINHにより代謝が阻害され、血中濃度が上昇し中毒症状が生じる可能性がある。可能であれば、併用薬の血中濃度測定を行いながら、治療をすすめるべきである。

関節リウマチ薬投与時の治療

最近の関節リウマチ薬であるTNF α 阻害薬には、インフリキシマブ（抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤）とエタネルセプト（完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤）がある。前者には関節リウマチだけでなく、Crohn病、Beçhet病による難治性網膜ぶどう膜炎にも適応がある。

TNFは肺胞マクロファージの活性化や肉芽腫形成といった結核菌に対する免疫防御に不可欠なサイトカインであり、これを抑えるTNF α 阻害薬は結核発病のリスクをもっている。報告では播種性結核（粟粒結核）および肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者ではこれらの薬剤を用いると、症状の顕在化および悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部X線検査およびツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認することが重要である。そして活動性結核や結核感染が疑われる患者には、結核治療経験のある医師に相談して、結核治療・予防内服を考慮するよう求められている。しかし、BCG接種が行わ

れている日本では、ツベルクリン反応がどの程度であれば潜在性結核感染とするかは、決められない。近年、リンパ球のインターフェロング 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）が普及しつつあり、これを用いて結核感染の有無を判断することは有意義である。

RFPはTNF α 阻害薬の代謝に影響を及ぼさないで、両者の併用は特に問題ない。

糖尿病

糖尿病に結核を合併するリスクは高く、当院の入院結核患者の10～15%は糖尿病合併例である。糖尿病については未治療でコントロール不良例が多い。したがって、しばしば結核の治療と同時にインスリンを用いた糖尿病の治療を開始することになる。

抗結核薬が糖尿病に及ぼす影響として、INH多量投与での炭水化物代謝阻害による血糖値上昇、PASによる耐糖能障害などが知られている。また、前述したようにRFPは肝臓のチトクロームP450を誘導し、薬剤の代謝を亢進するが、スルホニルウレア剤の代謝にも影響があり、血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性があるため、注意が必要である。

結核の標準治療期間を延長する場合として糖尿病があげられており、3か月（90日）間延長することができる⁹⁾。これは糖尿病合併例では、排菌量の多い症例が多く、菌陰性化が遅れる症例が少なからず存在するためである。

文 献

- 1) 日本結核学会治療委員会：肝、腎障害時の抗結核薬の使用についての見解。結核 61:53-54,1986
- 2) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis Am J Respir Crit Care Med 167:603-662,2003

- 3) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し,第2報.結核 78:497-499,2003
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) World Health Organization:Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings:treatment guidelines for a public health approach. 2003 revision., World Health Organization, Geneva, p40, 2004
- 8) Pozniak AL, et al.:BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection February 2005;p.16 Available at <http://www.bhiva.org>.
- 9) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し.結核 77:537-538,2002

著者連絡先

(〒204-8585)
東京都清瀬市竹丘3-1-1
国立病院機構東京病院呼吸器内科
永井英明