

を必要とする患者が増加するものと予想される。生涯にわたる HIV 感染者の生活の質の向上を考えれば、終末期の悪性腫瘍患者が HIV 陽性であった場合の緩和ケア病棟の受け入れも、重要な問題と考えられる。

以上のような点から、緩和ケア病棟における AIDS 患者の受け入れについて、当院倫理委員会の承認を得た上で全国の緩和ケア施設へのアンケート調査を行った。

方 法

2005年1月、全国のすべての緩和ケア病棟施設、139施設（当時）に AIDS 患者の受け入れについてのアンケート調査を行った。主な内容は以下の2点である。

1. 緩和ケア対象の AIDS 患者（悪性腫瘍合併のない患者）の受け入れ状況・受け入れ基準について
2. 緩和ケア対象の終末期悪性腫瘍患者が HIV 陽性であった場合の受け入れについて

結 果

アンケートの回収率は98/139（70.5%）であった。

1. AIDS 患者の受け入れ依頼について

AIDS 患者の受け入れ依頼を受けたことのある施設は17.3%（17/98）であった。依頼症例数は1例-23例であり、1例：7施設、2例：7施設、1-2例：1施設、5例：1施設、23例：1施設（当院）であった。1-2例の依頼が最も多く、88.2%（15/17）を占めた。実際に受け入れた施設は29.4%（5/17）であり、受け入れ症例数は1例：2施設、2例：2施設、23例：1施設であった。

受け入れ依頼患者の中に長期療養が必要な AIDS 患者がいたと答えた施設は6施設あり、その総数は32例であった。

2. AIDS 患者の入院依頼があったが、受け入れなかった理由

AIDS 患者を受け入れなかった施設が70.6%（12/17）あったが、受け入れなかった理由としては、「AIDS 患者の受け入れ経験がないから」41.7%、「抗 HIV 療法を受けている人は緩和ケアの適応にならないから」33.3%、「受け入れ体制がとれてい

ないから」25%であった。

3. 受け入れた AIDS 患者の疾患名

進行性多巣性白質脳症（PML）12例、AIDS 脳症7例、ほかに悪性リンパ腫、肺がん、トキソプラズマ脳症、クリプトコッカス髄膜炎、脳動脈奇形、結核性髄膜炎後遺症、肺気腫+間質性肺炎が1例ずつであった。

4. AIDS 患者を受け入れて困ったことがあったかという問いに対して

5施設中1施設から抗 HIV 療法を受けている患者は長期入院になる傾向があるという指摘があった。

5. AIDS 患者の緩和ケア病棟入院の適応について（図1）

AIDS 患者の緩和ケア病棟への入院基準を決めている施設は17.3%（17/98）、AIDS 患者を受け入れられないとしている施設は36.7%（36/98）、これから検討する予定の施設は40.8%（40/98）、無回答の施設は5.1%（5/98）であった。

1) AIDS 患者の入院適応の基準を決めている施設における基準（自由記載）

「AIDS についての積極的な治療が行えない状態で、予後が限られている場合」、「AIDS であればとくに問題なく受け入れる」、「悪性腫瘍合併例のみ受け入れる」、「抗 HIV 療法を行っていない」、「抗 HIV 療法を他施設の協力で行えるとき」など受け入れ基準は一定していなかった。

2) AIDS 患者を受け入れられないとした施設のコメント（施設側からの自主的記載）

「がん専門のため AIDS 患者の受け入れの予定はない」、「近くに AIDS 拠点病院があるのでそちらに紹介する」、「AIDS については医師、看護師などの

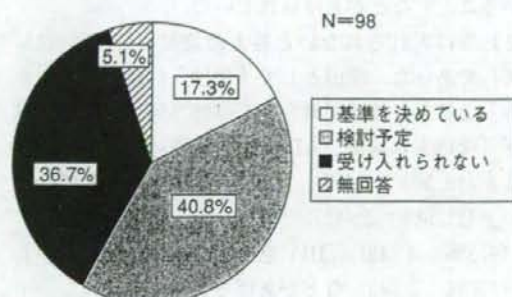


図1 AIDS 患者の緩和ケア病棟入院基準について

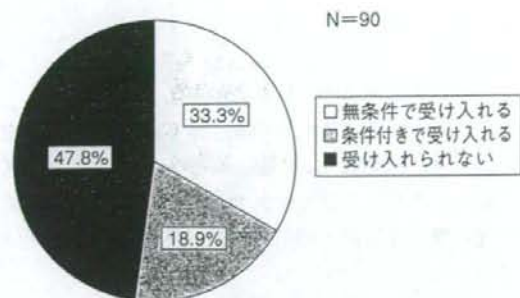


図2 終末期の悪性腫瘍患者が HIV 感染者であった場合の受け入れについて

教育が不十分であり、受けない方針。それだけでなく「がん末期で手一杯である」など。

3) AIDS 患者の受け入れ基準をこれから検討する施設のコメント (施設側からの自主的記載)

「これから検討する予定だが積極的には考えていない」、「HIV の治療をしない場合は、患者のウイルス量が増大し、医療者への医療リスクが増大する。HIV 治療をしながら療養すると、緩和ケア病棟では経営的に無理」、「治療の経験がない点が不安である。アドバイスを受ける専門家が近くにいない」、「入院相談のあった時点で検討する」など。

6. 終末期の悪性腫瘍患者 (予後 6 カ月以内) が HIV 感染者であった場合の受け入れについて (図 2)

139 施設中 90 施設 (64.7%) から解答が得られた。

1) 受け入れ可能と答えた施設は 52.2% (47/90) であった。無条件で受け入れると答えた施設は 33.3% (30/90)、条件付きでと答えた施設は 18.9% (17/90) であった。その条件とは、「抗 HIV 療法を行わないこと・積極的な HIV 感染症の治療を行わないこと」が最も多く (41.2% : 7/17)、その他「本人および家族が緩和ケアを理解していること」、「HIV 感染症の治療経験が乏しいことを承知していること」などがあげられていた。

2) 受け入れられないと答えた施設は 47.8% (43/90) であった。理由として「受け入れ経験がないから」と答えた施設が最も多く (55.8% : 24/43)、以下「受け入れ施設 (AIDS 拠点病院) が決まっている」 (16.3% : 7/43)、「受け入れ体制ができていない」 (11.6% : 5/43)、「未検討・基準がない」 (9.3% : 4/43)、「HIV 感染症の治療経験がない」 (7.0% : 3/43) などがあげられていた。

考 察

緩和ケアと HIV 感染症の関係を考える上で、2 つの重要なポイントがある。一つは「AIDS 患者の緩和ケア病棟受け入れ基準」であり、もう一つは「HIV 陽性の悪性腫瘍終末期患者の受け入れ」である。

1. AIDS 患者の緩和ケア病棟受け入れ基準について

近年、多数の抗 HIV 薬が開発され、HIV 感染症の予後は劇的に改善された²³⁾。

しかしながら、AIDS は依然として根治不可能な疾患であり、薬剤耐性 HIV の増加、長期投薬による副作用、治療拒否患者の存在など種々の問題が存在し、解決済みの疾患ではない。

今回のアンケート調査では AIDS 患者の受け入れ依頼を受けたことのある施設は 17 施設 (17.3%) であり、ほとんどが 1-2 例と少数であった。実際に症例を受け入れた施設は 5 施設であり、依頼を受けた施設の約 30% に過ぎなかった。長期療養が必要な AIDS 患者の依頼が 6 施設にあり、行き場のない AIDS 患者の存在が示唆された。入院依頼を受け入れなかった理由として、「AIDS 患者の受け入れ経験がないから」、「抗 HIV 療法を受けている人は緩和ケアの適応にならないから」、「受け入れ体制がとれていないから」などがあげられ、AIDS 患者受け入れの準備ができていないことがうかがわれ、早急に体制を整える必要があると考えられた。

緩和ケア病棟への受け入れ条件に「抗 HIV 療法を行っていないこと」を入れるべきとする施設とそうでない施設があり、AIDS 患者の緩和ケア病棟受け入れ基準が、悪性腫瘍末期の患者ほど議論されていない現状を示している。また、緩和ケア病棟の医療費は包括で給付されるため、高額な抗 HIV 薬を長期投与することは、経営上大きな負担になっている。2008 年 4 月の診療報酬改訂により、血友病をとまう HIV 感染者に対する血液製剤および HIV 治療薬の薬剤費は包括外となったが、すべての HIV 感染者に同様の対応をすべきではないだろうか。

PML や AIDS 脳症の患者の入院依頼が多かったが、免疫状態が安定している患者では終末期の患者を担っている緩和ケア病棟ではなく、療養型施設が受け入れるべきであろう。しかし、現実には HIV 陽性という理由だけで入院を断る療養型施設があり、

それを改める努力が必要ではないだろうか。

AIDS患者の受け入れ基準を決めている施設は17.3%と少なかった。しかも、施設ごとに温度差があり、受け入れ基準は一定していない。末期のAIDS患者の定義が困難であり、どのようなAIDS患者を受け入れるべきか各施設が苦慮している様子がうかがえた。悪性腫瘍合併のないAIDS患者の受け入れ基準についての議論を深める必要があると考えられた。

2. HIV陽性の悪性腫瘍終末期患者の受け入れについて

終末期の悪性腫瘍患者が偶然HIV感染者であった場合でも、約半数の施設が受け入れることができないとしている。その理由としては「受け入れ経験がないから」、「AIDS拠点病院が受け入れることになっている」、「院内に受け入れ体制ができていない」、「未検討・基準がない」、「HIV感染症の治療経験がない」などであった。

悪性腫瘍の終末期では抗HIV薬の投与を控える場合が多く、HIV感染症の専門医がいなくても緩和ケア病棟の本来の目的である症状のコントロールはそれほど難しいものではない。院内感染対策についてはB型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスのような血液媒介疾患の対応と同じでよいので問題はないはずである。HIV感染症についての十分な理解がなされれば受け入れは進むものと思われた。

「AIDS患者は拠点病院がみることになっている」という意見があり、拠点病院でない緩和ケア病棟ではAIDS患者を受け入れなくてもよいという考

えも示された。AIDS拠点病院の整備がかえって他の医療施設のAIDS患者受け入れを消極的にさせていることが危惧された。

ま と め

AIDSは緩和ケア病棟の受け入れ可能疾患になっているにもかかわらず、今まで十分な議論がなされてこなかった。今回のアンケート結果からは、悪性腫瘍合併のないAIDS患者の受け入れ基準についての検討、抗HIV療法を行うための診療報酬の支援、職員のHIV感染症についての研修、HIV陽性の悪性腫瘍終末期患者を受け入れる体制の整備などが必要と思われた。

なお、本研究は「独立行政法人国立病院機構運営費交付金（臨床研究事業研究費）：平成16、17年度国立病院機構共同臨床研究；長期療養が必要なHIV感染者の実態調査と療養支援対策の検討（班長：永井英明）」により行われた。

【文献】

- 1) Sims R, Moss VA. Palliative care for people with AIDS. 2nd Ed, London: Edward Arnold; 1995.
- 2) Walensky RP, Paltiel AD, Losina E et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis* 2006; 194: 11-9.
- 3) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 87-95.



肺結核

わが国の結核の罹患率は年間10~11%の率で順調に減少してきたが、1977年ごろより減少率が縮小し、1997年の結核罹患率は人口10万対33.9と43年ぶりに増加に転じた。その後の結核対策により2006年の結核罹患率は10万対20.6となったが、欧米先進国の結核罹患率が10万対5前後の現状と比較すると依然として高値である。わが国では高齢者ほど結核罹患率が高い。高齢者の大部分は結核の既感染者であり、高齢となり免疫能が低下し内因性の再燃を起こしてくるものと思われる。

1. 結核の発病の危険因子

結核の感染経路は一般的には気道であり、感染者の咳、くしゃみなどによる飛沫核を吸入することにより感染する(空気感染)。しかし、感染が起こっても、全員が発病するわけではない。免疫能が正常であれば、感染者の10~20%が一生涯の間に発病する程度である。発病の危険因子としては、糖尿病、珪肺、胃切除の既往、多量喫煙、ステロイド薬・抗癌薬・免疫抑制薬の使用者、悪性腫瘍、人工透析、高齢、HIV感染症などがある。

2. 耐性結核

結核菌の薬剤耐性は突然変異により起こり、この突然変異は一定の確率で生じる。主要薬剤の耐性結核菌の出現する確率は $1/10^8$ ~ $1/10^6$ と低値である。多剤を併用することにより、ある薬剤に対する耐性菌を他の薬剤が抑えることとなり、耐性菌の出現を阻むことができる。

最強の抗結核薬であるイソニアジド

(INH)とリファンピシン(RFP)の両剤に耐性の多剤耐性結核(multidrug-resistant tuberculosis; MDR-TB)の増加が世界的に問題となっている。またMDR-TBの中で、少なくとも1つの注射薬(カナマイシン硫酸塩(KM)、カプレオマイシン(CPM)、アミカシン硫酸塩(AMK))と1種類のフルオロキノロン剤に耐性を獲得した超多剤耐性結核(extensively drug-resistant tuberculosis; XDR-TB)が増加傾向にある。2002年度の結核療法研究協議会による全国調査では、MDR-TBの割合は1.9%(未治療では0.7%)であり、XDR-TB(MDR-TBの中でもレボフロキサシン水和物(LVFX)とKMの両者に耐性)のMDR-TBに占める割合は30.9%(未治療では31.3%)であった。

3. 症状

症状としては、咳、痰、血痰、盗汗、発熱、胸痛、食欲不振、体重減少、消化器症状、嘔声などがある。特に、咳、痰が長期間(2週間以上)続くような場合は、医療機関を受診し胸部単純X線検査、喀痰検査を受けるべきであり、医療従事者も結核の可能性を意識して検査を進めるべきである。

4. 診断

胸部単純X線写真では、上葉を中心とする空洞影とその周辺の散布影を伴う陰影が典型的であるが、胸水貯留、縦隔リンパ節腫大を認めることもある。肺結核の進展は基本的には気道散布であり、それを端的に示す胸部単純X線所見は多発小粒状影である。それは終末細気管支から肺動脈周囲に形成される結核性病変を反映しており、散



図1 空洞の周辺に認められた tree-in-bud 像
終末細気管支程度の太さの気道からその末梢気道を埋めるように充滿する炎症性物質を反映する像を表している。

布性粒状影ともいわれる。CTでは小葉中心性の粒状影として認められ、時に分岐状影を呈する。粒状影とそれを連結する細気管支の樹枝状陰影を、tree-in-bud (図1)といい、結核病変としては特徴的であり、他の疾患を否定する重要な所見となる。

肺結核の診断は喀痰の塗抹・培養検査において結核菌を検出することにより確定する。喀痰検査で結核菌を検出できない場合は、胃液検査あるいは気管支鏡検査を行い病変部の気管支洗浄、肺生検を行う。喀痰塗抹検査は、現在では集菌法が用いられており、ガフキー号数ではなく(1+)、(2+)、(3+)という記載法が行われている。菌の同定には、喀痰などの臨床検体を用いて、結核菌のRNAやDNAを増幅する方法が汎用されている。培養菌についても同様に核酸同定法が一般的になっており、従来の生化学法は特殊例に用いられている。

5. 結核感染の新しい診断法

新しい結核感染診断法、クオンティフェロン®TB第2世代(QFT-2G)が開発された。QFT-2Gは結核菌由来の特異タンパク抗原ESAT-6とCFP-10の刺激による末梢血リンパ球のインターフェロン γ 産生を測定する検査法である。BCG接種の影響を受けないため、わが国における結核感染の診断には有用であり、感度は89.0%、特異度は98.1%といずれも高い。特に接触者

健診ではツベルクリン反応に代わってQFT-2Gが用いられるようになった。

6. 治療

日本結核病学会治療委員会は、2002年4月に初回治療患者の標準療法に関する「基準」の見直し、2003年4月に①抗結核薬の標準的投与量、②RFP・INH投与不可の場合の標準的治療法、③多剤耐性結核の標準的治療法の見直しを発表した。これらの新たな結核医療の基準に沿った治療方式・治療期間が適正に選択されることが求められている。

●初回治療患者の標準療法

初回治療では感受性菌を念頭に置いた治療を開始するが、感受性検査の結果、耐性菌であることが判明すれば、当然薬剤の変更を行う。

結核治療を成功させるためには、患者の結核菌に有効な、作用機序の異なる抗結核薬を3剤以上組み合わせた多剤併用療法を決められた期間継続する必要がある。多剤耐性結核患者の発生を防ぐためには治療を確実に終了することが重要である。

①抗結核薬の区分について

わが国で現在使用可能な抗結核薬は以下の3群に区分されている。投与量を表1に示した。

- ①第1選択薬(a)：最も強力な抗菌作用を示し、治療の中心となる薬剤；RFP, INH, ピラジナミド(PZA)
- ②第1選択薬(b)：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)
- ③第2選択薬：第1選択薬に比べ抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤；KM, 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カルシウム水和物(PAS), サイクロセリン(CS)

第1選択薬の投与は薬物動態と長期投与

表1 成人における抗結核薬の標準投与量と最大投与量

| 薬剤名 | 略号 | 標準量 (mg/kg/日) | 最大量 (mg/body/日) |
|------------------------|-----------|------------------|--------------------|
| リファンピシン | RFP | 10 | 600 |
| イソニアジド | INH | 5 | 300 |
| ピラジナミド | PZA | 25 | 1,500 |
| ストレプトマイシン硫酸塩 | SM* | 15 | 750 (1,000) |
| エタンブール塩酸塩 | EB** | 15 (25) | 750 (1,000) |
| カナマイシン硫酸塩 | KM* | 15 | 750 (1,000) |
| エチオナミド | TH*** | 10 | 600 |
| エンビオマイシン硫酸塩 | EVM**** | 20 | 1,000 |
| パラアミノサリチル酸 カルシウム水和物 | PAS | 200 | 12 g/日 |
| サイクロセリン | CS | 10 | 500 |
| レボフロキサシン水和物 | LVFX***** | 8 | 600 |

* SM, KMの投与量は毎日投与の場合の投与量である。最初の2カ月以内は毎日投与しても可。SM週2回, KM週3回投与の場合は1日最大投与量を1g/bodyとする。

** EBは最初の2カ月間は25mg/kg (1,000mg/日)を投与してもよい(視力障害に注意)。ただし、3カ月目以後も継続投与する場合には15mg/kg (750mg/日)とする。

*** THは200mg/日より漸増する。

**** EVMは最初の2カ月間は毎日、以後は週2~3回投与する。

***** LVFXは抗結核薬としては未承認である。RFPまたはINHが投与不可の場合に限り、感受性であれば感受性のある他の抗結核薬との併用も考慮する(ただし、小児や妊婦は禁忌)。

表は上から下に優先選択すべき薬剤の順に記載されている。なお、SM, KM, EVMの同時併用はできない。抗菌力や文差耐性などから、SM→KM→EVMの順に選択する。

(日本結核病学会治療委員会:「結核医療の基準」の見直し一第2版一、結核 2003;78:498より)

の確実性を考慮し、原則として1日1回の投与とする。

②初回治療患者の標準治療法

(A) 法: RFP + INH + PZA + SM (or EB) 2カ月間

RFP+INH (+EB) 4カ月間
全治療期間: 6カ月間 (180日間)

(B) 法: RFP+INH+SM (or EB) 6カ月間

RFP+INH (+EB) 3カ月間
全治療期間: 9カ月間 (270日間)

感受性菌の場合、(A)法が最強・最短の治療法であり、世界的に標準療法となっている。初回治療患者の標準療法では(A)法を用いて治療することとし、副作用などのためPZAが投与不可の場合に限り、(B)

法を用いる。

なお、かつて認められていたRFP・INH 2剤のみを投与する治療法は、どちらか1剤が耐性の場合、1剤治療となってしまう、初回治療としての活動性結核の治療法としては危険であり、標準療法として行っ

③治療期間について

治療期間については上に示したが、粟粒結核や病型分類I型などの重症例、3カ月を超える培養陽性例、糖尿病やじん肺症合併例、全身的な副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬併用例などではおのおの3カ月(90日)間延長することができる。なお、排菌が持続する例では菌の耐性化を考慮して、直近の菌を用いた感受性検査を再施行すべきである。

④薬剤の副作用

感受性菌であれば、結核の治療は比較的容易である。しかし、薬剤の副作用のために時に治療を中断しなければならないこともあり、すべての薬剤の副作用について熟知していなければならない。代表的な副作用としては、肝障害(RFP, PZA, TH, INH)、視神経炎(EB)、聴力・平衡障害(アミノグリコシド系薬)、皮膚症状(RFP, PZA, INH, EB, PASなど)、腎障害(アミノグリコシド系薬, RFP)などがある。

RFPまたはINHのアレルギー様副作用(発疹・発熱など)が疑われる場合にはその投与を中止せざるを得ないことがある。しかし、副作用の回復後には、直ちに減感作療法を試みるべきである。最も強力な抗結核薬であるRFPやINHを外した治療は、治療の長期化を招き不十分な治療となる可能性があるからである。

●耐性結核の治療

耐性結核の治療は、感受性の残った薬剤を組み合わせることによって行われるが、

MDR-TB や XDR-TB では治療に難渋する。現時点では適応となっていないフルオロキノロン剤も用いる。病変部の外科的切除も考慮すべきである。耐性結核の詳しい治療については、紙面の都合もあり、文献・成書を参考にさせていただきたい。

結核性胸膜炎

結核性胸膜炎症例は2006年の結核新登録患者総数2万6,384人のうち4,192人、15.9%を占めていた。年齢とともに増加し、70歳以上の症例が多い。

結核性胸膜炎は初感染に引き続いて起こるもの(primary)と、内因性再燃によって起こるもの(post-primary)とがある。前者は初感染後3~7カ月経過して発症することが多く、肺野陰影を認めない。後者は内因性再燃による肺結核に随伴して起こることが多く、肺野病変を認める。

1. 症状

発症は急性または亜急性であり、発熱、胸痛、咳嗽、盗汗などを認める。胸水が大量に貯留している場合は呼吸困難で気づくことがある。

2. 診断

胸部単純X線写真で胸水貯留を認めたとときに、結核性胸膜炎を疑うことから検査が始まる。一般的には片側性であり、両側胸水貯留の場合は粟粒結核に伴う可能性、心不全の合併なども念頭に置く。診断は胸水中あるいは胸膜生検材料から結核菌を同定した時点で確定する。しかし、結核菌の検出率は前者で23~67%、後方で40~71%程度であり、結核菌を検出できる症例は少ないと考えた方がよい。胸水中から結核菌を検出できない場合は、胸膜生検による肉芽腫の存在、胸水の性状が結核性胸膜炎に矛盾しない、喀痰の結核菌が陽性で結核以外の原因が考えられない、胸水または生検

材料で結核菌PCR(polymerase chain reaction;ポリメラーゼ連鎖反応)が陽性、などにより総合的に診断する。胸膜生検は従来、コーブ針による経皮的生検が主流であったが、診断率は高くなかった。近年、胸腔鏡下胸膜生検が行われるようになり、病変部の直接観察と確実な生検が可能となった。胸腔鏡所見としては壁側胸膜や横隔膜に多数の灰白色の小結節を認めるのが、特徴的である。

胸水中のアデノシンデアミナーゼ(adenosine deaminase; ADA)は結核性胸膜炎の有用な生化学的マーカーである。ADAはT細胞から産生されるが、50 IU/l以上であれば結核の可能性が高い。

筆者らはQFT-2Gを胸水に応用し、結核性胸膜炎の診断に極めて有用であることを発表した(Aruga H, Kawabe Y, Nagai H, et al: Diagnosis of Active Tuberculous Serositis by Antigen-Specific Interferon- γ Response of Cavity Fluid Cells. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1559-1567)。この方法では、活動性結核性胸膜炎、結核既往者に合併した胸膜炎、他疾患による胸膜炎の鑑別が可能となった。

3. 治療と予後

結核性胸膜炎の治療は、結核に行われる通常の投薬でよい。胸水のドレナージが胸膜肥厚の残存を防ぐという有意なデータはないが、胸水が大量に貯留して呼吸困難を訴える場合は、胸水の穿刺排液が必要である。その場合は、細菌性胸膜炎の合併を防ぐために、ドレナージカテーテルを長期に留置するのではなく排液が済めば早急に抜去すべきである。ステロイド薬は発熱、胸痛、呼吸困難などに効果があるものの、胸膜肥厚の残存には影響がないといわれており、積極的にステロイド薬を用いる理由はない。

抗菌薬選択のポイント

I 感染症別に考えること

7. 結核の治療法と院内感染対策

永井 英明*

日本の結核罹患率は人口10万対20.6と先進国の中では非常に高く、世界的には多剤耐性菌や超多剤耐性菌の増加が見られ、結核は日常臨床において常に念頭に置かなければならない重要な感染症である。結核感染の有無を調べる検査法として、QFT-2G (QuantIFERON[®]-TB-2G) が開発された。QFT-2GはBCG (Bacille de Calmette et Guérin) 接種の影響を受けないため、接触者検診、医療関係者の結核管理、結核の補助診断などにツベルクリン反応(ツ反)に代わって用いられる。結核の治療法は確立しているが、中断することなく適正治療を終了させ、耐性菌を作らないようにしなければならない。最も重要な結核院内感染対策は、結核患者の速やかな診断と効果的な治療で結核の感染伝播の鎖を断ち切ることである。

Key Words: 結核, 超多剤耐性結核, QuantIFERON[®]-TB 第2世代, 院内感染対策, 接触者健診

I はじめに

日本の結核の罹患率は年間10～11%の率で順調に低下してきたが、1977年頃より低下率が縮小し、1997年の結核罹患率は人口10万対33.9と43年ぶりに増加に転じた。その後の結核対策により罹患率は低下し、2006年は10万対20.6となったが、北欧などの先進国の結核罹患率が5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。わが国の結核患者では高齢者の占める割合が高い。高齢者の大部分は結核の既感染者であり、高齢となり免疫能が低下し内因性の再燃を起こしてくるものと思われる。ま

た近年、若年者層を中心に結核の集団発生が報告されている。結核に対する免疫のない若年者層が増加しており、このグループは結核発病の危険性が高いといえる。

II 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) の両者に耐性をもつ結核菌を多剤耐性菌 (multiple drug resistant tuberculosis: 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、多剤耐性結核の中で複数の二次抗結核薬にも耐性を示す超多剤耐性

Treatment and Infection Control of Tuberculosis.

*独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科 医長 Hideaki Nagai

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) と米国疾病対策センター (CDC) は XDR-TB の定義「多剤耐性結核で、かつ、主要二次抗結核剤 (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, パラアミノサリチル酸: PAS の6剤) 中3剤以上に耐性を示す結核」を定め、世界に25カ所ある国際的に認定された結核研究機関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¹⁾、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で、OFLXまたはLVFXの何れかに耐性、かつ、KM、CPM、あるいは、アミカシン (AMK) の何れかに耐性の菌を

XDR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 は健康者に感染した場合、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²⁾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 (human immunodeficiency virus) 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、極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院内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 compromised host が入院している現状では、結核の院内感染対策は徹底して行われるべきである。また、結核の初回治療を完全に行い、耐性結核の出現を阻止しなければならない。

III 症状

症状としては、咳、痰、血痰、盗汗、発熱、胸痛、食欲不振、体重減少、消化器症状、嘔

INH (イソニアジド)

MDR-TB (multiple drug resistant tuberculosis: 多剤耐性菌)

XDR-TB (extensively drug resistant tuberculosis: 超多剤耐性結核)

WHO (世界保健機関)

KM (カナマイシン)

CPM (カプレオマイシン)

OFLX (オフロキサシン)

1321TH (プロチオナミド)

PAS (パラアミノサリチル酸)

HIV (human immunodeficiency virus)

RFP (リファンピシン)

CDC (米国疾病対策センター)

VM (バイオマイシン)

LVFX (レボフロキサシン)

TH (エチオナミド)

CS (サイクロセリン)

AMK (アミカシン)

I 感染症別に考えること



図1 Tree-in-bud

結核特有の散布性粒状影は、CTでは小葉中心性の粒状影として認められる。粒状影とそれを連結する細気管支の樹枝状陰影を、tree-in-budといい、終末細気管支程度の太さの気道からその末梢気道を埋めるように充満する炎症性物質を反映する像を示す。

声などがある。特に、咳、痰が長期間（2週間以上）続くような場合は、医療機関を受診し胸部X線写真、喀痰検査を受けるべきであり、医療従事者も結核の可能性を意識して検査をすすめるべきである。

IV 診断

肺結核の胸部X線写真では、上葉を中心とする空洞影とその周辺の散布影を伴う陰影が典型的であるが⁵、胸水貯留、縦隔リンパ節腫大を認めることもある。肺結核の進展は本能的には気道散布であり、それを端的に示す胸部X線所見は多発小粒状影である。それは終末細気管支から肺胞道周辺に形成される結核性病変を反映している。散布性粒状影はほとんどの肺結核症で見られ、他の疾患との鑑別が問題となった場合、他の疾患を否定する重要な所見となる。CT (computed tomography) では小葉中心性の粒状影として認められ、ときに分岐状影を呈する。粒状影とそれを連結する細気管支の樹枝状陰影を、tree-

in-bud (図1)といい、終末細気管支程度の太さの気道からその末梢気道を埋めるように充満する炎症性物質を反映する像を表している。

診断は喀痰の塗抹・培養検査において結核菌を検出することにより確定する。喀痰検査で結核菌を検出できない場合は、胃液検査を行ったり、気管支鏡検査を行い病変部の気管支洗浄、肺生検を行う。喀痰塗抹検査は、現在では集菌法を用いており、ガフキー号数ではなく(1+)、(2+)、(3+)という記載法が行われている。菌の同定には、喀痰などの臨床検体を用いて、結核菌のRNAやDNAを増幅する方法が汎用されている。培養菌についても同様に核酸同定法が一般的になっており、従来の生化学法は特殊例に用いられている。

V 結核感染の新しい診断法

従来、結核感染の診断はツベルクリン反応(ツ反)によって行われてきた。この方法は

CT (computed tomography)

BCG (Bacille de Calmette et Guérin) 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³⁾ 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。

QFT-2G は BCG 接種の影響を受けないため、接触者検診、医療関係者の結核管理、結核の補助診断などにツ反に代わって用いられることになるだろう⁴⁾。

VI 治療

日本結核学会治療委員会は 2002 年 4 月に「初回治療患者の標準療法に関する『基準』の見直し」⁵⁾、2003 年 4 月に「1. 抗結核薬の標準的投与量, 2. RFP・INH 投与不可の場合の標準的治療法, 3. 多剤耐性結核

の標準的治療法の見直し」⁶⁾を発表し、これらの新たな結核医療の基準に沿った治療方式・治療期間が適正に選択されることが求められている。

1. 初回治療患者の標準療法⁵⁾

結核患者の体内に生存する結核菌を撲滅するためには、患者の結核菌に有効な、作用機序の異なる抗結核薬を 3 剤以上組み合わせた多剤併用療法を決められた期間継続して投与する必要がある。多剤耐性結核患者の発生を抑制するためには治療を確実に完遂することが重要である。

1) 抗結核薬の区分について

わが国で現在使用可能な抗結核薬を、その抗菌力と安全性に基づいて、以下の 3 群に区分する。

- 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 ; RFP, INH, ピラジナド (PZA)
- ② First-line drugs (b) : 主に静菌的に作用し、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)
- ③ Second-line drugs : ①, 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 ; KM, TH, エンビオマイシン (EVM), PAS, CS

First-line drugs の投与はその有効血中濃度の確保と今後の対面服薬療法 (Directly Observed Therapy : DOT) の普及・促進の観点から、原則として、1 日 1 回の投与とする。

2) 初回治療患者の標準療法について

感受性菌の場合、First-line drugs (a) 3

BCG (Bacille de Calmette et Guérin)
QFT-2G (QuantiFERON[®]-TB 第 2 世代)
CFP-10 (culture filtrate protein 10)
SM (ストレプトマイシン)
EVM (エンビオマイシン)

IFN- γ (インターフェロン γ)
ESAT-6 (early secreted antigenic target 6)
PZA (ピラジナド)
EB (エタンブトール)
DOT (Directly Observed Therapy : 対面服薬療法)

I 感染症別に考えること

剤と First-line drugs (b) のいずれか 1 剤を加えた 4 剤併用療法が「菌の撲滅」という治療目標を達成し得る最強の治療法であり、かつ 6 カ月 (180 日) 間で治療を完了し得る最短の治療法として、既に世界中に広く普及している。

これ以外の組み合わせは最強の治療法に比し治療効果の減弱は否めず、治療期間の延長が必要となる。以上の観点より、初回治療患者の標準療法として、その病型や排菌の如何に関わらず、以下の (A) 法を用いて治療することとし、副作用等のため PZA が投与不可の場合に限り、以下の (B) 法を用いる。

(A) 法: RFP + INH + PZA に SM (or EB) の 4 剤併用で 2 カ月間治療後、RFP + INH (+ EB) で 4 カ月間治療する。

(B) 法: RFP + INH + SM (or EB) で 6 カ月間治療後、RFP + INH (+ EB) で 3 カ月間治療する。

なお、かつて認められていた治療当初から RFP・INH 2 剤のみの治療法は活動性結核の治療法としては不十分であり、標準療法から削除された。

3) 治療期間について

(A) 法は 6 カ月 (180 日) 間、(B) 法は 9 カ月 (270 日) 間を標準的治療期間とする。

ただし、粟粒結核や病型分類 I 型などの重症例、3 カ月を越える培養陽性例、糖尿病や塵肺合併例、全身的な副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制剤併用例などでは各々 3 カ月 (90 日) 間延長することができる。なお、4 カ月を越える排菌持続例では菌の耐性化を考慮して、直近の菌を用いた感受性検査を再検することが望ましい。

また、RFP または INH のアレルギー様副作用 (発疹・発熱など) が疑われる場合にはその投与を中止すると共に、副作用の回復後、速やかに「極少量より投与し、漸増する」減感作療法を試みることも必要である。RFP と

INH の安易な投与中止は治療の長期化を招き、治療目標の達成が不完全となることが懸念されるからである。

2. 抗結核薬の標準投与量⁶⁾

従来、抗結核薬の投与量は体重を考慮していなかったが、薬剤固有の副作用の発現を防止し、かつ菌に有効な投与量を予め設定する必要がある。成人の抗結核薬の標準投与量について、1 日当たり・体重 1 kg 当たりの標準投与量 (mg/kg/day) と 1 日当たりの最大投与量 (mg/body/day) が設定され、新たに提案された (表 1)。ただし、高齢者では一般に老化に伴う肝機能・腎機能の低下が指摘されており、これらの機能障害に十分留意すると共に、1 日当たりの最大投与量 (mg/body/day) の減量も考慮する必要がある。なお、既に肝機能障害や腎機能障害を合併している場合は日本結核病学会治療委員会の見解「肝、腎障害時の抗結核薬の使用についての見解」⁷⁾ を参照し、投与量を別途設定する必要がある。

3. RFP または INH が投与できない場合の治療法および RFP および INH が投与不可の場合の治療法 (多剤耐性結核症の治療)⁸⁾

RFP と INH は最強の抗結核薬であり、この両者を同時に使用できない場合は体内の生菌を可及的に撲滅するという所期の治療目標の達成はより難しくなる。このため、体内の生菌数が最も多いと考えられる治療当初は結核菌に有効とされるフルオロキノロンを含めた感受性のある他の抗結核薬を 4 剤以上併用して治療することが望ましい。詳しい治療法については文献⁹⁾ を参照されたい。

VII 結核の院内感染防止対策

最も重要な結核院内感染対策は、結核患者の速やかな診断と効果的な治療で結核の感染伝播の鎖を断ち切ることである。

基本的な結核院内感染対策としては以下の 1～5 の 5 項目がある。

表1 成人の標準投与量と最大投与量

| 薬剤名 | 略号 | 標準量 (mg/kg/day) | 最大量 (mg/body/day) |
|------------|--------|--------------------|----------------------|
| リファンピシン | RFP | 10 | 600 |
| イソニアジド | INH | 5 | 300 |
| ピラジナマイド | PZA | 25 | 1,500 |
| ストレプトマイシン | SM* | 15 | 750 (1,000) |
| エタンブトール | EB** | 15 (25) | 750 (1,000) |
| カナマイシン | KM* | 15 | 750 (1,000) |
| エチオナミド | TH*** | 10 | 600 |
| エンピオマイシン | EVM† | 20 | 1,000 |
| パラアミノサリチル酸 | PAS | 200 | 12g/day |
| サイクロセリン | CS | 10 | 500 |
| レボフロキサシン | LVFX†† | 8 | 600 |

* SM, KM の投与量は毎日投与の場合の投与量である。最初の2カ月以内は毎日投与しても可。SM 週2回, KM 週3回投与の場合は1日最大投与量を1g/bodyとする。

** EB は最初の2カ月間は25mg/kg (1,000mg/day) を投与してもよい(視力障害に注意)。ただし, 3カ月目以後も継続投与する場合には15mg/kg (750mg/day) とする。

*** TH は200mg/dayより漸増する。

† EVM は最初の2カ月間は毎日, 以後は週2~3回投与する。

†† LVFX は抗結核薬としては未承認である。RFP または INH が投与不可の場合に限り, 感受性であれば感受性のある他の抗結核薬との併用も考慮する(ただし, 小児や妊婦は禁忌)。

表は上から下に優先選択すべき薬剤の順に記載されている。

なお, SM, KM, EVM の同時併用はできない。抗菌力や交差耐性等から, SM → KM → EVM の順に選択する。

1. 環境からの結核菌の除去

入院または外来受診中の患者の中から, 結核患者を早期に発見するためには, 咳や痰が2週間以上続くような場合には, 検痰(3日間連続検痰)を行い, 結核菌検査を確実に行うことである。外来患者の主訴が長引く咳嗽・喀痰の場合, 外来看護師は速やかに患者に外科用マスクを与え, 可能であれば外来に室内を陰圧に保てる待合室と個室外来を設け, 患者をその待合室に案内する。外来医師はこの患者を優先して診察し(優先診察制度; Triage), 喀痰検査や胸部X線写真などの指示を速やかに行なう。その際にはN95

マスク(0.3 μ mの粒子を95%以上除くマスク)を装着する。

外来および入院患者の喀痰抗酸菌塗抹検査が陽性の場合, 院内感染対策委員会に報告し, 対応方針を速やかに決定する。対応方針決定に時間がかかる場合, 患者はとりあえず換気設備の整った個室(下記に2に示す)に入る。

2. 結核菌の密度の低下²⁾

結核患者のための病室は, 飛沫核が漏れ出すことを防ぐために, 廊下に対して陰圧であることが望ましい。病室の扉は出入り時以外は閉めておき, 陰圧を保つようにする。最も

I 感染症別に考えること

望ましい換気システムは一方方向の換気で非循環式、外界に排気する方法である。1時間に6～12回換気する。他に、再循環式で一般換気に入る前に空気をHEPA filterに通すシステムもある(HEPA [High-efficiency particulate air] filter: 直径0.3 μ m以上の粒子を99.97%以上除くことができるfilter)。病室以外に換気システムを整備しなければならない部屋としては外来の採痰室、内視鏡室などがある。咳を誘発する検査手技は十分換気された場所で行う。臨床検査としての喀痰や培養菌などを取り扱う細菌検査室では、外部に対して陰圧とし、安全キャビネットを設置する必要がある。

汚染した空気を殺菌するために空気の流れを考慮し、有効な場所に紫外線殺菌灯を設置してもよい。結核菌塗抹陽性患者が咳やくしゃみをするときはティッシュで口と鼻を覆うように指示する。入院中に検査等のために病室から出るときには、外科用マスクを着用する。

3. 吸入結核菌数の減少

職員は結核の隔離病室への入室、咳を誘発する検査手技、気管支内視鏡操作、病理解剖やその他、飛沫・飛沫核が発生する操作に関わるときには、N95マスクを着用する。マスクが顔面に密着するかどうかのフィットネスの確認が必要である。

4. 発病の予防⁴⁾

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検査と、患者接触時のツ反検査が勧奨されてきたが、今後はツ反検査を廃止して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-2G検査を行い、陽性者に潜在性結核感染症の治療を行う。

二段階ツ反は不正確であり、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。

5. 職員の発病の早期発見^{4,9,10)}

雇入れ時に結核の既往歴、ならびに過去における結核の定期及び定期外健康診断の結果およびツ反の成績・BCG接種の有無を把握し健康診断個人票などに記録する。ベースとなるQFT-2Gを行う。雇入れ時ならびに定期健康診断(年1回)に際しては、法令の定めにより全員に胸部X線検査を実施する。

結核を疑わせる症状のある者は、早期に診察・検査を受けることが重要である。医療従事者は患者等に感染を拡大させる危険性の高いといった意味での高危険群であるからである。

定期外健康診断は保健所が「結核定期外健康診断ガイドライン」に基づいて行う一連の措置への積極的な協力の一環として行うものである。病院の独断で行うとやりすぎたり、また逆に不十分であったりするので、保健所と緊密な連絡を取り合うことが重要である。

VIII 接触者健診と潜在性結核感染症の治療¹¹⁾

結核患者が発生し、その接触者に感染が疑われる場合にはツ反検査に代わってQFT-2Gを行うことが望ましい。ただし、集団感染が疑われるような場合で、対象者が多数にわたるときには、経費や検査の省力を考慮して、まずツ反検査をし、対象者を限定してQFT-2Gを行うことも考えられる。この場合にはツ反検査で発赤10mm以上(あるいは硬結5mm以上)に行うことを原則とする。場合によっては、まず発赤20mm以上(あるいは硬結10mm以上)の者にQFT-2Gを行い、QFT-2G陽性率が明らかに高い(年齢に対して予測される推定既感染率よりも有意に高い)場合には発赤10mm以上(あるいは硬結

HEPA (High-efficiency particulate air)

5 mm 以上)などに枠を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はツ反のツベルクリンアレルギー発現の時期で代用すると、8~10 週間とする考え方が合理的であろう。そこで原則として QFT-2G 検査は最終接触後 8 週間後に検査するものとし、曝露期間が長いとか、既に二次患者が発生しているような場合、あるいは対象者が免疫抑制状態にあるような場合には、初発患者発生直後でも QFT-2G 検査を行い、陰性であればその後 8 週間後に再度 QFT-2G 検査を行う。この検査の結果が陽性であれば結核発病について精査を行い、発病が否定されれば潜在性結核感染症の治療を行う。

潜在性結核感染症の治療は、従来「化学予防」と呼ばれ、医療費公費負担の対象年齢の関係で、主として 29 歳以下の者に行われてきた。しかし、対象者の年齢が 30 歳以上の場合であっても、潜在性結核感染症と診断された者には、十分な説明(治療効果のほか、肝障害等の副作用の可能性を含む)と同意のもとで、治療を行うようになった。潜在性結核症の治療は、INH (300mg/日) の 6 カ月間投与である。

文 献

- 1) Wright A, et al : Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs worldwide, 2000-2004. *MMWR* 55 : 301-305, 2006
- 2) 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 : 1575-1580, 2006
- 3) Mori T, et al : Specific detection of tuberculosis infection : an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 170 : 59-64, 2004
- 4) 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 : 393-397, 2006
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 日本結核病学会治療委員会 : 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
- 8) TB Infection-Control Guidelines Work Group : Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities, 1994. *MMWR* 43 (RR-13) : 1-132, 1994
- 9) 日本結核病学会予防委員会 : 医療関係者の結核予防対策について. *結核* 68 : 731-733, 1993
- 10) 日本結核病学会予防委員会 : 結核の院内感染対策について. *結核* 73 : 95-100, 1998
- 11) 石川信克ほか : 改正感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説. 財団法人結核予防会, 東京, 2007, p35-38



研究成果の刊行に関する一覧表

平成 20 年度 国立病院機構 東埼玉病院 堀場昌英

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|----------------------|----|---------|------|
| Nobuyuki Harada, Kazue Higuchi, Takashi Yoshiyama, Yoshiko Kawabe, Akira Fujita, Yuka Sasaki, Masahide Horiba, Satoshi Mitarai, Makoto Yonemaru, Hideo Ogata, Haruhiko Ariga, Atsuyuki Kurashima, Akihiko Wada, Mikio Takamori, Fumio Yamagishi, Kiminori Suzuki, Toru Mori, Nobukatsu Ishikawa | Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for <i>M. tuberculosis</i> infection | Journal of Infection | | 1-6 | 2008 |
| 大角晃弘, 高橋智恵子, 堀場昌英, 村瀬良朗, 御手洗 聡 | 日本の地方衛生研究所, 保健所, 結核病床保有病院における結核菌の保管と輸送等の設備と技術 | 結核 | 83 | 591-598 | 2008 |
| 堀場昌英 | HIV-1 感染症とAIDS | Medical Practice | 25 | 815-819 | 2008 |



ELSEVIER

BRITISH
INFECTION
SOCIETY

www.elsevierhealth.com/journals/jinf

Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection

Nobuyuki Harada^{a,*}, Kazue Higuchi^a, Takashi Yoshiyama^b,
Yoshiko Kawabe^{c,i}, Akira Fujita^d, Yuka Sasaki^e, Masahide Horiba^f,
Satoshi Mitarai^a, Makoto Yonemaru^{f,j}, Hideo Ogata^b, Haruhiko Ariga^c,
Atsuyuki Kurashima^c, Akihiko Wada^d, Mikio Takamori^d, Fumio Yamagishi^e,
Kiminori Suzuki^g, Toru Mori^h, Nobukatsu Ishikawa^a

^a The Research Institute of Tuberculosis, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose City, Tokyo 204-8533, Japan

^b Fukujji Hospital, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose City, Tokyo 204-8522, Japan

^c National Hospital Organization Tokyo Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose City, Tokyo 204-8585, Japan

^d Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital, 2-9-2, Musashidai, Fuchu City, Tokyo 183-8524, Japan

^e National Hospital Organization Chiba-East Hospital, 673, Nitonacho, Chuo Ward, Chiba City, Chiba 260-8712, Japan

^f National Hospital Organization Higashi-Saitama Hospital, 4147, Kurohama, Hasuda City, Saitama 349-0196, Japan

^g Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention, 32-14, Shinminato, Mihama Ward,

Chiba City, Chiba 261-0002, Japan

^h Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, 4-2-1, Aobacho, Higashimurayama City, Tokyo 189-0002, Japan

Accepted 22 February 2008

KEYWORDS

Tuberculosis;
Interferon-gamma;
Whole blood test;
Diagnosis

Summary Objectives: To compare the sensitivity and the specificity of the QuantiFERON[®]-TB Gold (QFT-G) and QuantiFERON[®]-TB Gold In Tube (QFT-GIT) diagnostic tests for *Mycobacterium tuberculosis* infection.

Methods: One-hundred patients with culture and/or PCR confirmed *M. tuberculosis* infection and 168 volunteers with no risk factors for *M. tuberculosis* infection were tested to estimate sensitivity and specificity, respectively.

Results: Analysis of data from the tuberculosis (TB) patients with valid results found the sensitivity of QFT-GIT (92.6%, 87/94) to be significantly higher than that for the QFT-G test (81.4%,

* Corresponding author. Immunology Division, The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose, Tokyo 204-8533, Japan. Tel.: +81 42 493 5711; fax: +81 42 492 4600.

E-mail address: harada@jata.or.jp (N. Harada).

[†] Present address: Isehara Kyodo Hospital, 2-17-1, Sakuradal, Isehara City, Kanagawa 259-1132, Japan.

[‡] Present address: Kawabe Internal Medicine Clinic, 2-1-3, Takeoka, Kiyose City, Tokyo 204-0023, Japan.

79/97; $p = 0.023$). The specificity of both QFT-GIT and QFT-G was 98.8% (CI: 95.1%–99.8%) with 2 of the 160 low risk subjects with valid results for both tests being positive. Data analysis confirmed the manufacturer's recommended test cut-off as being optimal, but identified higher sensitivity could be obtained by using a lower cut-off, with only a moderate decrease in specificity.

Conclusions: The QFT-GIT test had enhanced sensitivity for detection of *M. tuberculosis* infection over the QFT-G test, whilst maintaining equivalent high specificity. The logistic benefits of the QFT-GIT test format, as well as its higher sensitivity, should enable enhanced TB control. © 2008 The British Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Tuberculosis (TB) remains a major health problem in the world and it has been estimated that one third of the world's population is latently infected with *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), the causative agent of TB.¹ As one of the effective control measures for TB, many industrialized countries including Japan offer prophylaxis to individuals with latent tuberculosis infection (LTBI).^{2,3} The tuberculin skin test (TST) has been the mainstay of LTBI diagnosis for nearly a century. However, the TST has a number of logistic and performance problems, perhaps the most critical being its poor specificity in many populations. Since most antigens in the purified protein derivative used for the TST are highly homologous to antigens of BCG and non-tuberculous mycobacteria (NTM), it is known that TST responses are confounded by prior BCG vaccination or NTM infection.⁴

Discovery of antigens encoded by the Regions of Difference (RDs) in the *Mtb* genome, but absent from the genome of BCG vaccine strains and most NTM, has enabled the development of more specific diagnostics for LTBI.⁵ We and others have demonstrated that one of these tests, QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G), detects both LTBI and active TB with high specificity.^{6–11} QFT-G has now been approved as a diagnostic test for *Mtb* infection in several countries, including Japan. However it still has some limitations. A major logistic limitation is that blood has to be stimulated with the *Mtb*-specific antigens within 12 h of collection. Due to this limitation, use of QFT-G is restricted in places where laboratories or institutions are far away from the blood collection facility.

A new version of QFT-G, QFT-G In-Tube (QFT-GIT), has been developed in response to this limitation.¹² In QFT-GIT, blood is collected directly into a blood collection tube which contains the *Mtb*-specific antigens, ESAT-6 and CFP-10, as well as a peptide from the *Mtb*-specific antigen, TB7.7 (Rv2654). As the QFT-GIT method allows antigen stimulation of blood cells to occur without pipetting or blood handling, it allows testing at locations remote from a laboratory as long as a 37 °C incubator is available, as after incubation tubes can be transported to a laboratory (for the IFN- γ ELISA) within 3 days.

The sensitivity of QFT-GIT has been evaluated in a number of studies^{13–19} and although theory suggests it may be higher than that for QFT-G (because of immediate stimulation of lymphocytes with antigen after collection and the addition of three antigens in the one tube), a comparative study of sensitivity and specificity for *Mtb* infection has yet to be reported. In the present study, we compared the sensitivities and specificities of

both QFT-GIT and QFT-G in patients with culture-proven *Mtb* infection and in subjects with no risk factors for *Mtb* exposure, respectively.

Subjects and methods

Participants

TB patients and healthy control subjects consenting to the study were enrolled after the protocol was approved by each institution's ethics committee. Subjects were enrolled into one of two groups; Group 1 consisted of student nurses (older than 17 years of age); and Group 2 consisted of patients clinically suspected to have active TB who had received less than 1 week of anti-TB treatment. For low-risk subjects enrolled into Group 1, subjects were asked to complete a questionnaire about possible risk factors for exposure to *Mtb*, and other TB risk factors such as having an immunosuppressive condition (i.e., human immunodeficiency virus, leukaemia, lymphoma, diabetes mellitus, or renal failure) or having taken immune suppressive drugs in the 3 months before enrolment. Healthy subjects who had risk factors for exposure to *Mtb* or history of TB diagnosis or treatment were excluded from the study. For patients enrolled into Group 2, information on their clinical symptoms of active TB and chest X-ray findings were collected at the time of enrolment. Sputum or other appropriate non-respiratory samples were collected from Group 2 patients and cultured for mycobacteria and examined with a nucleic acid amplification test. The demographic characteristics of the total study populations are shown in Table 1.

QuantiFERON-TB Gold and QuantiFERON-TB Gold In Tube assays

The QFT-G and QFT-GIT tests were performed as per the manufacturer's instructions (Cellestis Limited, Carnegie, Australia). Blood samples were collected at each hospital by normal phlebotomy techniques into both an evacuated 7 ml sterile sodium heparin tube, for QFT-G, and the three QFT-GIT 1 ml blood collection tubes (Nil, TB-antigen and Mitogen, which contain lithium heparin). Blood samples were transported to a laboratory and incubation with the *Mtb*-specific antigens initiated within 12 h of blood collection. After 16–24 h at 37 °C the QFT-GIT blood collection tubes were centrifuged at 1500–2200 rpm for 5–10 min to facilitate plasma collection, and for the QFT-G samples, plasma was carefully harvested from the culture plates by

Table 1 Description of the study populations

| | Low TB risk | TB patients |
|--------------------------------|-------------|-------------|
| Number of subjects | 168 | 100 |
| <i>Gender</i> | | |
| Male | 28 | 73 |
| Female | 140 | 27 |
| <i>Age (years)</i> | | |
| 18 to <30 | 139 | 17 |
| 30 to <40 | 24 | 17 |
| 40 to <50 | 4 | 9 |
| 50 to <60 | 1 | 17 |
| 60 to <70 | — | 16 |
| 70 to <80 | — | 10 |
| 80 to <90 | — | 12 |
| ≥90 | — | 2 |
| <i>BCG vaccinated</i> | | |
| Yes | 140 | 37 |
| No | 12 | 1 |
| Unknown | 16 | 62 |
| <i>Prior positive TST</i> | | |
| Yes | 78 | ND |
| No | 83 | ND |
| Unknown | 7 | ND |
| <i>Immunosuppressive drugs</i> | | |
| Cancer | 0 | 2 |
| Diabetes | 0 | 3 |
| HIV | 0 | 21 |
| | 0 | 1 |

ND— data not collected.

aspiration using a micropipette. Plasma samples were then either stored at -70°C prior to performing the IFN- γ ELISA or the ELISA run immediately.

QFT ELISA assay

The concentration of IFN- γ in the plasma samples from each subject was determined using the QFT-G ELISA according to the procedure outlined in the product insert. The ELISA assays were carried out independently by trained staff at the Research Institute of Tuberculosis, Tokyo Hospital, and the laboratory at the Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention. QFT-GIT and QFT-G test responses were calculated electronically using the QFT-G ELISA Analysis software (Version No. 2.43, Cellestis Limited) from ELISA plate optical density values. Test interpretations for the QFT-G and QFT-GIT were performed according to the manufacturer's instruction manuals. Mitogen stimulation served as an intrinsic control for the quality of blood samples and laboratory technique. For samples where the IFN- γ response to Mitogen was less than 0.5 IU/ml above that for the Nil control, or the IFN- γ response to Mitogen was greater than 8 IU/ml above that for the Nil control, the result was deemed Indeterminate and no result was recorded.

Analyses of data

Sensitivity and specificity for Mtb infection were computed as proportions of positive or negative cases out of patients

or control subjects, respectively, together with 95% confidence interval (CI). Comparison of these parameter values was tested with the z-test. The agreement between two test modalities was tested with McNemar test, and its degree was expressed as kappa coefficient and overall agreement (proportion of cases with positive and negative results in both tests). When comparing the means of IFN- γ measurements by both methods, and calculating the Pearson's correlation coefficient of them, logarithm-transformation of the original values was made. Also, non-parametric statistics (Wilcoxon's ranked sign test and Spearman's ranked correlation coefficient) were employed. For testing difference, $p = 0.05$ was used as a criterion for statistical significance. These analyses were done with EpiInfo ver 3.3.2 (CDC, USA).

Results

Study populations

A total of 101 subjects strongly suspected of active TB disease were recruited into the study and 100 of these had Mtb infection confirmed by bacteriological culture and/or positive nucleic acid amplification testing. Since one patient was diagnosed with *M. avium* infection, the result of this patient was omitted from total results. Results from the remaining 100 individuals, who had all received less than one week of anti-tuberculosis therapy at the time of testing, were used to estimate sensitivity of the two tests. For the specificity arm of the study, 168 students entering nursing school, who did not have any known risk of Mtb exposure, volunteered. All blood samples for QFT tests were incubated with antigens within 11 h of collection, with a mean time of 6.0 h to incubation for QFT-GIT, compared with 6.2 h for QFT-G. All blood samples were incubated for between 18 and 22.5 h at 37°C .

Details of the two study populations are shown in Table 1. The mean age of the specificity group (22.3 years) was much lower than for the TB patients (53.3 years). The low risk group were predominantly female (83%) in contrast with the TB patient group, where 73% were male. For those subjects that reported knowing their BCG vaccination status, 92% of the nursing students and 97% of the TB patients were vaccinated.

Sensitivity for active TB

For QFT-GIT, 6 patients (6%) had indeterminate results, 4 due to low responses to the Mitogen control (one of these was HIV positive and another taking immunosuppressive medication) and 2 due to high background levels of IFN- γ . For QFT-G, 3 patients (including the two with immunosuppression mentioned above) had indeterminate results due to low responses to the Mitogen control. They were also judged as indeterminate in QFT-GIT due to low responses to the Mitogen control.

Of the 94 patients who had valid QFT-GIT results and Mtb infection confirmed by culture of the organism, 87 were positive by QFT-GIT, equating to a sensitivity for detecting untreated active TB of 92.6% (95% Confidence Interval, CI: 86.4%–96.3%). For the QFT-G test, 79 of the 97 patients

Table 2 Comparison of QFT-GIT and QFT-G in TB patients where results for both tests were available ($n = 94$)

| QFT-G | QFT-GIT* | | Total |
|----------|------------|----------|------------|
| | Positive | Negative | |
| Positive | 77 (81.9%) | 1 (1.1%) | 78 (83.0%) |
| Negative | 10 (10.6%) | 6 (6.4%) | 16 (17.0%) |
| Total | 87 (92.6%) | 7 (7.4%) | 94 (100%) |

Overall agreement 88.3%, kappa = 0.466 (95% CI: 0.286–0.648). *Significantly more sensitive; McNemar's test for correlated proportions, $p = 0.006$.

with valid results were test positive, equating to a sensitivity of 81.4% (95% CI: 72.6%–87.9%), significantly lower than that for QFT-GIT ($z = 2.28$; $p = 0.023$).

Paired comparison between the test results in individual patients showed moderate to good agreement (83/94, 88.3%), with $\kappa = 0.466$ (95% CI: 0.286–0.648), and the discordance was known to be predominantly due to significantly higher sensitivity for the QFT-GIT test (McNemar's test for correlated proportions, $p = 0.006$; Table 2). There was no association of results for either test with the presence of diabetes, with all 21 diabetic patients being QFT-GIT positive and 20 of them QFT-G positive. Similarly, there was no significant association of age with test positivity.

Fig. 1 shows the concentration of IFN- γ found for each individual for QFT-G (the higher response to ESAT-6 or CFP-10 is shown) and, QFT-GIT (concentrations greater than 10 IU/ml have been presented as 10 IU/ml, as this is upper limit of accuracy of the QFT ELISA). Overall, the

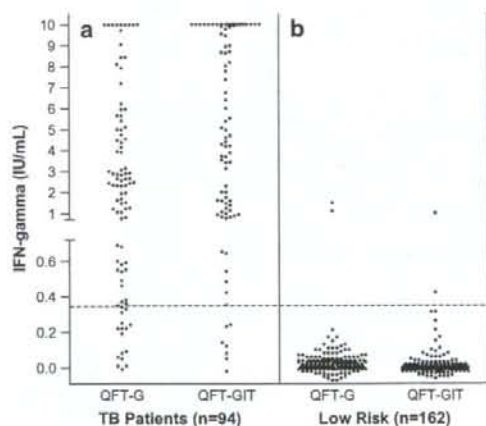


Figure 1 Dot plot of individual responses to QFT-GIT and QFT-G for 94 *M. tuberculosis* culture-positive patients (a) and 160 subjects with a low risk for TB exposure (b). For QFT-G the data for the antigen (ESAT-6 or CFP-10) giving the highest response is shown. The dashed line represents the cutoff of 0.35 IU/ml for IFN- γ . Responses are shown as 10 IU/ml for individuals with responses ≥ 10 IU/ml.

TB-antigen IFN- γ response for the QFT-GIT test was higher than that for the QFT-G test; the geometric mean (and standard deviation) of the highest QFT-GIT was 3.76 (6.18) which is significantly greater than that of QFT-G, 1.50 (5.90) (p for paired Student's t -test = 0.000), and the result of Wilcoxon's signed rank test also gave the same ($p = 0.000$).

Specificity

For the 168 subjects at low risk of *Mtb* infection, 6 (3.6%, 95% CI: 1.6%–7.6%) and 3 (1.8%, 95% CI: 0.6%–5.1%) had indeterminate results for the QFT-GIT and QFT-G tests respectively (all due to low responses to the Mitogen control) (z of difference = 0.68, $p = 0.50$). Positive or negative results were available for both tests for 160 individuals; one person (35 year old female) was positive for both tests, one (42 year old female) by QFT-GIT only, and the other (18 year old female) by QFT-G only. Estimated specificity for both tests was therefore equal at 98.8% (158/160; 95% CI: 95.1–99.8%). The overall agreement was also 98.8% (158/160) and kappa coefficient was 0.494 (95% CI: 0.339–0.649).

Analysis of test cut off

The principal QFT-G test cut-off (TB antigen response ≥ 0.35 IU/ml above the negative control) was established by us in a previous study using ROC curve analysis and considering loss due to two-way misclassifications,⁶ and the test manufacturer has applied this same cut-off to QFT-GIT. Using the current data set, we evaluated if this cut-off was also applicable to the QFT-GIT test. Table 3 lists the respective sensitivity and specificity estimates corresponding to differing cut-offs. As expected for any diagnostic test, there is a trade-off between sensitivity and specificity, so that if one of them is increased under a different cut-off, then another is decreased at the same time. The cut-off value of 0.35 IU/ml results in the high sensitivity and specificity estimates presented above, but lowering the cut-off to 0.15 IU/ml, for example, would provide

Table 3 Test sensitivity, specificity, negative likelihood ratio and positive likelihood ratio for QFT-GIT at various cut-offs

| Cut-off (IFN- γ IU/ml) | Sensitivity (%) | Specificity (%) | NLR ^a | PLR ^b |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| 0.05 | 98.94 | 88.13 | 0.012 | 8.34 |
| 0.075 | 97.87 | 91.88 | 0.023 | 12.05 |
| 0.10 | 96.81 | 93.75 | 0.034 | 15.49 |
| 0.15 | 94.68 | 95.00 | 0.056 | 18.94 |
| 0.20 | 94.68 | 96.25 | 0.055 | 25.25 |
| 0.25 | 92.55 | 96.88 | 0.077 | 29.66 |
| 0.35 | 92.55 | 98.75 | 0.075 | 74.04 |
| 0.40 | 91.49 | 98.75 | 0.086 | 73.19 |
| 0.45 | 90.43 | 99.38 | 0.096 | 145.85 |

^a Negative likelihood ratio.

^b Positive likelihood ratio.

Please cite this article in press as: Harada N et al., Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood Interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection, *J Infect* (2008), doi:10.1016/j.jinf.2008.02.011