

a slight increase in sensitivity with only a small loss of specificity.

Discussion

This study found the performance of the In Tube version of the QuantiFERON-TB Gold test to have the same specificity (98.8%) for Mtb infection as the QFT-G test and to be similarly unaffected by BCG vaccination. Using the manufacturer's recommended cut-off value of 0.35 IU/ml, observed sensitivity of the QFT-GIT test (92.6%) was significantly higher than that for the QFT-G test (81.4%). Agreement between the two tests was very high (99.4%) for the low TB risk group, but lower for the TB patients group (88.3%), with most discordant results in the TB patients attributable to the higher sensitivity of the QFT-GIT test.

Good test performance is critical for accurate diagnosis and the guidelines of QFT-G usage strongly recommend the training of laboratory persons.^{20,21} For QFT-G, blood has to be transported to a trained laboratory and stimulated with TB antigens within 12 h of collection. For these reasons, usage of the QFT-G test has been relatively limited in Japan to date. The present study has demonstrated the QFT-GIT test will provide the same specificity as QFT-G, but enhanced sensitivity, and with simpler logistics for the blood culture phase of the test. For QFT-GIT, the blood tubes can be incubated at a remote location and then transferred to a laboratory for the ELISA phase of the test; thereby facilitating more widespread use.

Our results showing that the QFT-GIT test has superior sensitivity for Mtb infection are in concordance with the only other published study comparing the two QuantiFERON-TB Gold test formats. Mahomed et al. found that QFT-GIT and QFT-G positive rates were 56% and 38%, respectively, in South African healthy adults, but could not explain the difference.¹³ With no standard for TB infection to refer to, they proposed that either QFT-GIT was more sensitive than QFT-G or less specific. Our findings, generated from subjects whose TB infection status was known, support the former possibility.

The reasons for the observed higher sensitivity of QFT-GIT may relate to a number of factors. As the TB-specific antigens are contained in the blood collection tubes, lymphocyte exposure to antigens begins immediately after bleeding. However, in our study there was little difference in the time to 37°C incubation for the QFT-GIT tubes (mean 6.0 h) and for the QFT-G blood samples (6.2 h), suggesting that this may have had little impact on our results. QFT-GIT contains an additional antigen, a peptide from an internal section of TB7.7 (Rv2654), which has been shown to induce IFN- γ production in lymphocytes from TB patients^{22,23} and may have resulted in increased IFN- γ production. Lastly, increased sensitivity may also be attributable to all three TB-specific antigens (ESAT-6, CFP-10, and TB7.7) being in one tube. This should result in an additive or perhaps synergistic increase in IFN- γ levels, compared to separate antigen incubation. This is consistent with our observation that on average QFT-GIT produced higher levels of IFN- γ than QFT-G.

Analysis of the study presented herein has demonstrated that both the QFT-GIT and QFT-G tests are highly specific

for the identification of Mtb infection (98.8%). By design, the study assumed that none of the low risk subjects were infected with Mtb, however, this cannot be proven in the absence of a gold standard. According to the estimated prevalence of TB infection in Japanese population, 1% of healthy subjects at 20 years of age are likely to be infected with TB.²⁴ It is therefore possible that those two low risk subjects positive by QFT-GIT may be truly infected with Mtb, but this cannot be proven. It appears that the inclusion of the peptide from TB7.7 into the QFT-GIT test system has no significant effect on the specificity of the test.

We also evaluated if the cut-off recommended by the test's manufacturer is appropriate, and our analysis confirmed that the cut-off value of 0.35 IU/ml is reasonable. Moreover, application of the same cut-off for QFT-GIT as that used for QFT-G seems to be relevant, as the sensitivity of QFT-GIT is higher than that of QFT-G, but with the same specificity. The positive and negative likelihood ratios at 0.35 IU/ml also seem to be appropriate for good discrimination of those truly infected (Table 3). However, since a test's positive predictive value depends on infection prevalence, our analysis also demonstrated that other cut-offs could be utilised for differing situations. For example, in situations where the prevalence of true Mtb infection in the target population is low, specificity is probably of greater importance. However, in many high-risk TB screening situations, failure to identify those who will develop clinical TB disease will likely be more important than the potential side-effects of treatment of latent TB infections,²⁵ and thus sensitivity should be more important than specificity.

In Japan, the interpretation criteria for QFT-G differ from elsewhere in that a second cut-off level is employed.²¹ People with a TB antigen minus nil IFN- γ response between 0.1 and 0.35 IU/ml are deemed as "suspect positive" and are, at a minimum, flagged for follow up. However, in Japan, if a person in a high TB risk group, or a TB suspect, has a response in this range, the test result can be interpreted as positive. Similar strategy is applied to the interpretation of tuberculin skin test in USA so that different criteria are used for subjects with different levels of risk of infection.²⁶

Others have questioned the appropriateness of the manufacturer's recommended QFT-G test cut-off, especially in comparison to that of an IFN- γ ELISpot assay for Mtb infection (T Spot.TB, Oxford Immunotec, UK),^{16,27} and have demonstrated that the results of these two tests are similar if the QFT-G cut-off is lowered and that of the ELISpot raised. Our data suggest that by lowering the QFT-GIT cut-off to 0.1 IU/ml in situations where sensitivity is paramount (i.e. in those at high risk of progression to active TB), the sensitivity of the test could be as high as 97% (Table 3). Sensitivity is clearly gained at some cost of specificity, which in the case of dropping the QFT-GIT cut-off to 0.1 IU/ml, would lower specificity to 94% (Table 3), similar to the 92.6% found for the ELISpot in a recent meta-analysis.²⁸ Therefore, a lower cut-off should be considered useful as a second criterion when the prevalence of Mtb infection is assumed to be high, as judged from circumstantial conditions. Our data support the current practices in place in Japan on the use of the 0.35 IU/ml cut off for the QFT-G assays in most situations, but where the risk

of progression to active TB is high, the use of a secondary cut-off of 0.1 IU/ml may be advantageous.

In conclusion, our present study suggests that QFT-GIT has higher sensitivity than QFT-G, with the two tests having commensurate high specificity for Mtb infection. For people in high risk groups for progression to active TB, it is feasible, and arguably advantageous, to further increase test sensitivity by applying a lower test cut-off, but this comes at a cost of moderately reduced specificity. The logistic benefits of the QFT-GIT test format should lead to more widespread use and enhanced TB control.

Acknowledgements

We thank staff in nursing schools and hospitals for helping with blood and data collection. We also thank Ms. Ayako Watanabe, Yasuko Inoue, and Aya Sakai for technical support in ELISA assay. This study received support from The Research Project of Emerging and Re-emerging Infectious Diseases, Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan, and from Cellestis Ltd., Melbourne, Australia.

References

- World Health Organization. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing. In: *WHO Report Geneva*. World Health Organization; 2005. p. 1–247.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. *MMWR* 2005;54(RR15):1–37.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). TUBERCULOSIS. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2006. Available at: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG033>. Accessed 21 November 2007.
- Huebner RE, Schein MF, Bass Jr JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968–75.
- Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099–104.
- Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, 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.
- Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65–9.
- Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756–61.
- Galetti D, Vincenti D, Carrara S, Butera O, Bizzoni F, Bernardini G, et al. Selected RD1 peptides for active tuberculosis diagnosis: comparison of a gamma interferon whole-blood enzyme-linked immunosorbent assay and an enzyme-linked immunospot assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:1311–6.
- Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:442–8.
- Kobashi Y, Obase Y, Fukuda M, Yoshida K, Miyashita N, Oka M. Clinical reevaluation of the QuantiFERON TB-2G test as a diagnostic method for differentiating active tuberculosis from non-tuberculous mycobacteriosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1540–6.
- Cellestis Limited website: Available at: <http://www.cellestis.com>.
- Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1383–8.
- Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using Interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:349–55.
- Mahomed H, Hughes EJ, Hawkrige T, Minnie D, Simon E, Little F, et al. Comparison of mantoux skin test with three generations of a whole blood IFN-gamma assay for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:310–6.
- Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:618–27.
- Pai M, Joshi R, Bandyopadhyay M, Narang P, Dogra S, Taksande B, et al. Sensitivity of a whole-blood interferon-gamma assay among patients with pulmonary tuberculosis and variations in T-cell responses during anti-tuberculosis treatment. *Infection* 2007;35:98–103.
- Tsoluris SJ, Coetzee D, Toro PL, Austin J, Stein Z, El-Sadr W. Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2006;44:2844–50.
- Detjen AK, Kell T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:322–8.
- CDC. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold Test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-15):49–55.
- Prevention Committee, Japanese Society of Tuberculosis: Guidelines for the use of QuantiFERON® TB-2G. *Kekkaku* 2006;81:393–7 (in Japanese).
- Brock I, Weldingh K, Leyten EM, Arend SM, Ravn P, Andersen P. Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol* 2004;42:2379–87.
- Aagaard C, Brock I, Olsen A, Ottenhoff TH, Weldingh K, Andersen P. Mapping immune reactivity toward Rv2653 and Rv2654: two novel low-molecular-mass antigens found specifically in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Infect Dis* 2004;189:812–9.
- Mori T. Recent trends in tuberculosis, Japan. *Emerg Infect Dis* 2000;6:566–8.
- Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006;11:699–707.
- ATS/CDC Statement Committee on Latent Tuberculosis Infection: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *MMWR* 2000;49(RR06):1–54.
- Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, et al. Comparison of two commercial interferon gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006;28:24–30.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340–54.

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

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

¹大角 晃弘 ¹高橋智恵子 ⁴堀場 昌英 ²村瀬 良朗
²御手洗 聡

要旨:〔目的〕感染症法における結核菌の保管および輸送等に関して具体的に対応するための基礎的情報を提供すること。〔方法〕全国76カ所の地方衛生研究所、2005年新肺結核菌陽性登録患者数が35人以上であった145カ所の保健所、2006年10月末時点の結核病床数が21床以上の150カ所の病院を調査対象として、厚生労働省が作成した「病原体等の施設の基準について(案)」と「病原体等の保管等の基準について(案)」の内容に基づく調査票を2007年1月に郵送し、回収した。〔結果〕調査票の回収率は、地方衛生研究所96.1%(73/76)、保健所または保健福祉センター93.8%(136/145)、結核病床保有病院73.3%(110/150)であった。施設の状況、結核菌の保管と輸送法等に関して、ほとんどの地方衛生研究所は提案された基準に適合していたが、保健所や結核病床保有病院では基準に適合している施設の割合に基準によってばらつきが認められた。〔まとめ〕感染症法施行前の結核菌を取り扱う保健所および結核病床保有病院における感染防御から見た施設整備状況や結核菌の保管や輸送法には、かなりのばらつきがあることが明らかとなった。

キーワード: 結核菌, 感染症法, 保管, 輸送, 設備, 調査票

背景・目的

2007年の結核の統計では、日本の2006年結核死亡者数は未だ2,267人(人口10万対1.8)、同年新登録全結核患者数は26,384人(人口10万対20.6)で、このうち15,315人(人口10万対12.0)が菌陽性肺結核患者であった¹⁾。このように、結核は日本における感染症の中で、その死亡者数および罹患率において未だ最大の疾患であり続けている。このような中、2007年4月から「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)」が改正されて施行されており、結核菌は「四種病原体等」に分類され、イソニアジド(INH)とリファンピシン(RFP)の双方に耐性を有する多剤耐性結核菌は「三種病原体等」に分類されて、その取り扱いには一定の手続きが必要となっている。本研究は、感染症法施行前において、結核菌を取り扱う全国の地方衛生研究所、主な保健所等および結核病床保有病院における結核

菌の保管および輸送等に関する現状について情報収集を行い、感染症法における結核菌の保管および輸送等に関して各機関における具体的な対応と、日本における今後の結核菌の保管および輸送等に関する方針策定のための基礎的情報を提供することを目的とする。

方 法

全国76カ所の都道府県および政令市等に所属する地方衛生研究所、2005年新肺結核菌陽性登録患者数が35人以上であった145カ所の保健所または保健福祉センター、2006年10月末時点での結核病床数が21床以上であった150カ所の病院を調査対象とした。調査票の質問内容は、厚生労働省が2006年に作成した「病原体等の施設の基準について(案)[法案第56条の24関係]」と「病原体等の保管等の基準について(案)[法案第56条の25関係]」を用いた。2007年1月下旬に各施設に調査票を郵送し、2月中旬の時点で未回答の施設に対して

¹結核予防会結核研究所研究部、²同抗酸菌レファレンスセンター、³神奈川県衛生研究所微生物部、⁴独立行政法人国立病院機構東埼玉病院呼吸器内科

連絡先: 大角晃弘, 結核予防会結核研究所研究部, 〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: ohkadoa@jata.or.jp)
(Received 9 Apr. 2008/Accepted 12 May 2008)

ファックスにより調査票記入の再依頼を実施した。調査票の回収は、郵送、ファックスまたは電子メールによる。本調査は、個人情報および生体から得られた検体を用いることはなく、個人情報も取り扱わないことより、個人情報保護に関する倫理的側面には特別に配慮する必要はないと判断した。ただし、調査対象となった機関の具体的な名前は公表しないこととした。

結 果

調査票の回収数と回収率は、地方衛生研究所が73カ所で96.1%、保健所または保健福祉センターが136カ所で93.8%、結核病床保有病院が110カ所で73.3%であった (Table 1)。保健所と結核病床保有病院については、実験室を検査室に読み替え、Table 2の*2の項目に関しては適用除外とした。本調査結果概略の一覧表をTable 2およびTable 3に示す。

(1) 地方衛生研究所を対象とする調査結果概略

結核菌を保管している44施設中の43施設 (97.7%) において「一般区域とは区別された管理区域」を設定しており、32施設 (72.7%) の実験室で二重扉またはインターロック付の前室を設置し、使用している安全キャビ

ネットのクラスはすべてクラスⅡ以上であった²³⁾。給排気設備、排水設備、実験室内の滅菌設備等ほとんどの施設で基準案に適合する状況であった。結核菌の保管庫として冷凍庫または冷蔵庫を設置しているのは40施設 (90.9%)、保管庫または保管室に感染性物質危険物表示 (バイオハザードマーク)⁴⁾を表示しているのは39施設 (88.6%) であった。結核菌の輸送を実施している22施設中、三重包装²⁴⁾しているのは19施設 (86.4%) であった (Table 3)。三重包装している19施設のうち17施設 (89.5%) が三次容器の外側に、1枚または2枚のバイオハザードマークを貼付していた。自由記載による意見では、「地震対策、延焼防止の内容が不明瞭であるため、具体的内容を明示する必要がある」「結核菌等を取り扱う検査室に関する構造・材質に関する統一的な規格規準やそれらに適合していることについて検査する機関が必要である」「運搬用容器に関して、より具体的な内容を記述する必要がある」「施設外の部外者」の具体的な内容が不明である」「特定病原体を運搬する際の公共輸送機関の利用について規定が必要である」等があった。

(2) 保健所を対象とする調査結果概略

結核菌を保管している24施設中の22施設 (91.7%)

Table 1 Type of health institutions participated in the survey of storage and transport of isolated *M. tuberculosis*

	Public health institution 地方衛生研究所	Public health centres 保健所	Public or private hospitals 結核病床保有病院
Number of institutions received the survey form	76	145	150
Number of institutions responded to the survey form (%)	73 (96.1)	136 (93.8)	110 (73.3)
1. Number of institutions based on their current practice on storage and transport of <i>M. tuberculosis</i>			
Storage or transport	45	83	78
Storage and transport	21	15	39
Storage only	23	9	39
Transport only	1	59	0
Neither storage nor transport	28	53	32
2. Number of institutions based on annual number of <i>M. tuberculosis</i> isolates stored (%)			
49 or less isolates	34 (77.3)	23 (95.8)	17 (21.8)
50 to 99 isolates	5 (11.4)	0	9 (11.5)
100 to 199 isolates	3 (6.8)	1 (4.2)	13 (16.7)
200 to 299 isolates	2 (4.5)	0	9 (11.5)
300 or more isolates	0	0	30 (38.5)
Total	44 (100)	24 (100)	78 (100)
3. Number of institutions based on annual number of <i>M. tuberculosis</i> isolates transported (%)			
49 or less isolates	20 (90.9)	68 (91.9)	28 (71.8)
50 to 99 isolates	1 (4.6)	0	4 (10.3)
100 to 199 isolates	0	4 (5.4)	7 (18.0)
200 to 299 isolates	1 (4.6)	0	0
300 or more isolates	0	0	0
Unknown	0	2 (2.7)	0
Total (%)	22 (100)	74 (100)	39 (100)

において「一般区域とは区別された管理区域」を設定しており、使用している安全キャビネットのクラスはすべてクラスⅡ以上であった。排水設備や実験室内の滅菌設備についてはほとんどの施設で基準案に適合していた。施設と設備の維持管理についての点検を年に1回以上定期的に実施しているのは13施設(54.2%)のみで、結核菌の保管庫として冷凍庫または冷蔵庫を設置しているの

は13施設(54.2%)、保管庫または保管室にバイオハザードマークを表示しているのは17施設(70.8%)であった。結核菌の輸送を実施している74施設中、三重包装しているのは37施設(50.0%)であった(Table 3)。三重包装している37施設のうち26施設(70.3%)が三次容器の外側に、1枚または2枚の感染バイオハザードマークを貼付していた。自由記載による意見では、「年に2~3回

Table 2 Health institutions conformed to the guidelines proposed by the Ministry of Health, Labour, and Welfare on the storage of *M. tuberculosis* isolates (%,*1)

Standards	Public health institution 地方衛生研究所	Public health centres 保健所	Public or private hospitals 結核病床保有病院
Total (%)	44 (100)	24 (100)	78 (100)
1. Facility 施設等の基準			
1.1 Building safety: low probability of land slide or submergence 施設的位置: 地崩れ, 浸水等の起こり難い場所	29 (65.9)	18 (75.0)	43 (55.1)
1.2 Fire safety and hazard prevention 延焼防止	29 (65.9)	14 (58.3)	38 (48.7)
1.3 Restricted area 管理区域の設定	43 (97.7)	22 (91.7)	68 (87.2)
1.4 Storage area 保管施設の施設等	41 (93.2)	22 (91.7)	62 (79.5)
1.5 Laboratory standards: anteroom, double-door entry or interlocking system 実験室: 前室, 二重扉またはインターロック*2	32 (72.7)	2 (8.3)	16 (20.5)
1.6 Inner laboratory 実験室内			
1.6.1 Disinfectant proof walls and floors 壁・床等消毒可	41 (93.2)	17 (70.8)	49 (62.8)
1.6.2 Communication method and emergency alarm 通話, 警報装置等	39 (88.6)	20 (83.3)	59 (75.6)
1.6.3 Window or camera for personnel safety monitoring 窓等措置*2	39 (88.6)	15 (62.5)	38 (48.7)
1.6.4 Safety cabinet; class II or higher level クラスⅡ以上安全キャビネット	44 (100)	24 (100)	78 (100)
1.7 Exhaust system 排気設備			
1.7.1 Airflow monitoring device, barometer, or visible alarms 風量計, 気圧計, 視認稼働灯等稼働状況確認設備*2	36 (81.8)	7 (29.2)	30 (38.5)
1.7.2 HEPA-filtered air exhaust 排気設備にHEPAフィルター装備*2	37 (84.1)	8 (33.3)	39 (50.0)
1.8 Effluent treatment facility 排水設備	42 (95.5)	22 (91.7)	67 (85.9)
1.9 Autoclave inside laboratory 滅菌設備: 実験室内設置	39 (88.6)	20 (83.3)	43 (55.1)
1.10 Annual monitoring on facility maintenance 設備維持管理: 年1回以上	35 (79.5)	13 (54.2)	24 (30.8)
2. Standards on storage of isolates 保管等の基準			
2.1 Storage facility: freezer or refrigerator 保管庫: 冷凍庫・冷蔵庫等	40 (90.9)	13 (54.2)	47 (60.3)
2.2 Lockable storage facility 保管庫等の施設	41 (93.2)	17 (70.8)	44 (56.4)
2.3 Display of biohazard warning symbol バイオハザード表示			
2.3.1 Storage facility 保管庫または保管室	39 (88.6)	17 (70.8)	23 (29.5)
2.3.2 Entrance of the laboratory 実験室出入り口	40 (90.9)	15 (62.5)	29 (37.2)
2.4 Personal protection 防御具の着用			
2.4.1 N95 mask N95マスク	41 (93.2)	18 (75.0)	66 (84.6)
2.4.2 Gowns 前掛けまたは白衣等	43 (97.7)	19 (79.2)	52 (66.7)
2.4.3 Disposable gloves 使い捨て手袋	41 (93.2)	18 (75.0)	54 (69.2)
2.5 Restriction rules to enter the restricted area 管理区域に人がみだりに立ち入らない措置	42 (95.5)	19 (79.2)	40 (51.3)
2.6 Prohibition of eating, smoking, and applying cosmetics 飲食・喫煙・化粧の禁止	43 (97.7)	23 (95.8)	76 (97.4)

*1: Modified from "Table of the standards for site, building and equipment of the facility related to the Infectious Diseases Control Law, section 24 of article 56", the Ministry of Health, Labour, and Welfare 厚生労働省. 施設的位置, 構造及び設備の技術上の基準一覽 (感染症法第56条の24関係) (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou17/pdf/03-05.pdf>) and "Table of standards for the storage of pathogenic substances related to the Infectious Diseases Control Law, section 25 of the article 56" 病原体等の保管等の技術上の基準一覽 (感染症法第56条の25関係) (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou17/pdf/03-06.pdf>).

*2: Applied only for the laboratories conducting experiments using pathogenic substances.

Table 3 Health institutions conformed to the guidelines proposed by the Ministry of Health, Labour, and Welfare on the transport of *M. tuberculosis* isolates (%、*)

Standards	Public health institution 地方衛生研究所	Public health centres 保健所	Public or private hospitals 結核病床保有病院
Total (%)	22 (100)	74 (100)	39 (100)
3. Standards on transport 運搬の基準			
3.1 Containers conformed to the standards proposed 厚生労働大臣が定める材質及び形状に適合する容器の使用	15 (68.2)	35 (47.3)	16 (41.0)
3.2 Triple packaging system 三重包装	19 (86.4)	37 (50.0)	26 (66.7)
3.3 Absorbent material between the primary and secondary containers 一次容器と二次容器の間に吸収材を充填	19 (86.4)	55 (74.3)	29 (74.4)
3.4 Display of biohazard warning symbol on the tertiary container 三次容器の外側にバイオハザードマーク貼付**	17 (89.5)	26 (70.3)	16 (61.5)

*: Modified from "Table of standards for the storage of pathogenic substances related to the Infectious Diseases Control Law, section 25 of the article 56" 病原体等の保管等の技術上の基準一覧 (感染症法第56条の25関係) (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou17/pdf/03-06.pdf>)

** : The proportion calculated with the number of institutions applying triple packaging system.

しか抗菌検査を実施していないため専用の検査室設置は困難である。安全キャビネットを使用することで基準を緩和してほしい」「安全キャビネット内で検査することを求めているのであれば、室全体まで(消毒が可能な材料・材質とすることが)必要なか疑問である」「事故発生時の連絡態勢や災害時の対応(消防隊員の実験室侵入方法等)についての基準も必要」「外装容器は堅固な材質・容易に開閉できない構造」等に関する具体的な内容を示す必要がある」「四種病原体については一次容器、二次容器の二重包装とすることで十分と考えられる」等があった。

(3) 結核病床保有病院を対象とする調査結果概要

結核菌を保管している78施設中68施設(87.2%)において「一般区域とは区別された管理区域」を設定しており、使用している安全キャビネットのクラスはすべてクラスII以上であったが、滅菌設備を検査室内に設置しているのは43施設(55.1%)のみで、年に1回以上施設と設備の維持管理について定期的に点検しているのは24施設(30.8%)のみであった。結核菌の保管等の基準に対する適合状況は、施設間でばらつきが認められた。結核菌の輸送を実施している39施設中三重包装しているのは26施設(66.7%)であった(Table 3)。三重包装している26施設のうち16施設(61.5%)が三次容器の外側に、1枚または2枚のバイオハザードマークを貼付していた。自由記載による意見では、「基準案に沿った施設整備は、予算面で実行可能性が低い」「施設長等を委員長とした病原体管理委員会等の設置を義務づけ、複数の職種が関与して、管理・運営するべきではないか」「安全キャビネットの定期点検、HEPAフィルター交換に関する具体的な事項を設定したほうがよい」「流量計の設置を義務付け、安全キャビネットが正常に稼働しているこ

とを常時確認するようにすることが必要」等があった。

考 察

結核菌の保管または輸送を実施している地方衛生研究所の施設整備状況に関しては、今回の調査では概して大きな問題点は明らかにならなかった。一方、結核菌を取り扱う保健所および結核菌保有病院における感染防御の観点から見た施設整備状況には、かなりのばらつきがあることが明らかとなった。例えば結核菌を保管している24保健所および78病院のうち、結核菌の保管庫を検査室内に設置しているのは13保健所(54.2%)と47病院(60.3%)、施設と設備の点検を年に1回以上実施しているのは、13保健所(54.2%)と24病院(30.8%)のみであった。保健所や病院での検査室内における保管庫の整備と、年1回以上の施設と設備の点検の実施について周知徹底する必要があると考えられる。また結核菌の輸送法に関しては、「厚生労働大臣が定める材質および形状に適合する容器(案)」を使用していると回答した施設は、結核菌の輸送を実施している各施設のうち、15地方衛生研究所(68.2%)、35保健所(47.3%)および16病院(41.0%)、三重包装を実施しているのは19地方衛生研究所(86.4%)、37保健所(50.0%)と26病院(66.7%)であり、結核菌の輸送法に関して、特にその梱包法に関して具体的に周知徹底することが必要である。

回答のあった73地方衛生研究所のうち28施設(38.4%)、136保健所のうち53施設(39.0%)、110結核病床保有病院のうち32施設(29.1%)が、結核菌の保管も輸送も実施していなかった。これは近年結核菌検査に関して、外部検査機関等へ委託する保健医療施設が多くなっている影響と思われる。また結核菌の保存や輸送を実施している地方衛生研究所または保健所においては、年間

取り扱い検体数は50検体未満である場合が多く、検査精度の維持と検査業務維持費用の面からも大きな課題と考えられる。近い将来、全国の結核患者登録数がさらに減少し、それに伴って結核菌の検査数は全体としてさらに減少することが予想される。このことから、地方衛生研究所等の公的検査機関と主な病院等に結核菌の検査と保管とを集約して実施する体制作りを推進することが現実的と考えられる。

英国のイングランドおよびウェールズでは、結核菌に関する検査のうち、塗抹検査と培養検査はNational Health Service (NHS) 病院内の細菌検査室〔Health Protection Agency (HPA) 検査センター〕で実施されており、地域内数カ所のNHS病院や一般開業医で採取された喀痰等の検体が収集されている⁷⁾。結核菌に関する検査に関しては、すべて公的医療機関であるNHS病院内等にあるHPA検査センターで集約して実施されている。また、抗酸菌同定検査、抗結核薬剤感受性検査、結核菌DNA指紋分析は、イングランドとウェールズ内4カ所のHPA Mycobacterium Reference Centre (Unit) で集約して実施されている。そのため、イングランドとウェールズ内で分離培養されるすべての菌株がこの4カ所の検査機関に集められており、地域内の結核菌に関する情報集積と分析および管理が比較的容易に実施できる体制になっている⁸⁾。さらに結核菌に関する検査の外部精度評価もHPA本部が中心となって定期的な実施する体制となっている。一方日本では、結核菌に関する検査はほとんどすべて一般（公的および私的）の病院または臨床検査センターによって実施されており、ある保健医療機関が地域内で分離培養された抗酸菌を収集分析する体制にはなっていない⁹⁾。また結核菌に関する検査の外部精度評価は日常業務として実施されていないため¹⁰⁾、各検査室における結核菌検査に関する精度の実態についてはほとんど不明である。日本における結核菌検査に関する外部精度保証およびレファレンス体制構築のためには、病院等における検査室および臨床検査センター等で実施する検査項目を規模あるいは地域レベル制限し、例えば塗抹検査、同定および培養検査のみとし、各地域で（例えば全国10カ所程度）指定された結核菌情報サーベイランスセンター等に菌株を送付し、そこで抗結核薬剤感受性検査および結核菌DNA指紋分析等を実施する体制が必要であると考えられる。また、抗結核薬剤感受性検査の精度は検査室ごとにばらつきが大きいため、実施する検査室を制限したうえで定期的な精度評価を実施することが望ましいと考えられる。結核菌の輸送に関してイングランドおよびウェールズでは、1つの運送会社が複数業者による入札を経てHPAと毎年契約を行い、結核菌を含む感染性物質の輸送をすべて請け負っている。ま

た多剤耐性結核菌の輸送を別扱いにはしていない。日本においては、結核菌等感染性物質の輸送を積極的に請け負う運送業者は現在のところ1社のみで、ほとんどの場合郵便に頼っているのが現状である。ただし、三種病原体等（多剤耐性結核菌を含む）は郵便による輸送が不可能であり、万国郵便条約では病原体の輸送もできないことになっている¹¹⁾。今後民営化された郵便会社が万国郵便条約に準じた対応を行うと、現在国内で輸送できている四種病原体についても、輸送不可となる可能性がある。全国から結核菌を収集して地域ごとに結核菌情報サーベイランスセンター等を構築するためには、病院や臨床検査業者から結核菌を確実、安全、迅速に輸送する体制作りが必須である。郵便または他の運送会社および保健医療関係者、行政関係者等とその体制作りについて具体的に議論し、国内における結核菌輸送体制を結核菌情報サーベイランスに関する写真と共に早急に作成する必要がある。

小川培地ガラス試験管等による結核菌検体の梱包・送付法についての試案を参考として下記に添付した。

1. 一次容器の取り扱い

- 各一次容器（例：小川培地等のガラス試験管、MGIT等液体培地等のプラスチックチューブ等）は、キャップをシール固定（ビニールテープ、パラフィルム等で被覆）するか、スクリューキャップを使用して、キャップが容易に外れて液漏れが発生しないようにする。
- キャップ中央部に切り込みがある小川培地等のガラス試験管を一次容器として使用して送付する場合には、穴の開いていないキャップに交換するか、小川培地内の凝固水を廃棄した後に、パラフィルム等にてキャップ部分を十分被覆して液漏れを防止する。
- 各一次容器を、密閉できるビニール袋等に入れたうえで二次容器に入れる（Fig. 1）。

2. 二次容器の取り扱い

- 二次容器には、紙または脱脂綿等の吸収材を入れる。
- 二次容器内で一次容器が移動しないように、ビニールまたは紙等の緩衝材で一次容器間の隙間を埋めるようにするか、スポンジ等を使用する（Fig. 1）。
- 二次容器と三次容器との間に隙間がある場合には、紙等の緩衝材を入れて二次容器が三次容器内で移動しないようにする。

3. 三次容器の取り扱い

- 検体情報は、二次容器と三次容器の間に入れる（Fig. 2）。
- 緊急時連絡先、一次容器が入っている方向が分かるような表示、また感染性物質危険物表示等を貼付する（Fig. 3）。



例：小川培地等試験管用ジッパー袋
 (株)スギヤマゲン、品番 SPP-ZP
 試験管スポンジホルダーセット3L用
 (株)スギヤマゲン、品番 SBB003-SPS

Fig. 1 Sample packaging of the primary containers enclosed in zippered plastic bags, fixed by sponge
 ジッパー付ビニール袋に入れた一次容器をスポンジで固定

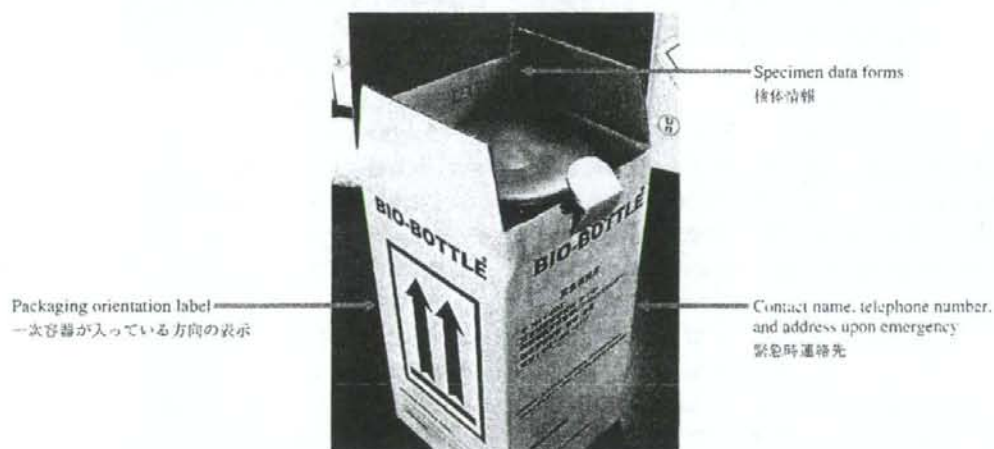


Fig. 2 Sample secondary and tertiary containers 二次容器を三次容器に入れた状況



Fig. 3 Sample tertiary container with a sending slip by post-mail
 郵便にて送付する場合の三次容器と伝票添付例

謝 辞

本調査は、厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）「病原体等の保管及び病原体等情報の一元集約化のあり方に関する研究（H18-特別-指定-015）」の一環として、長嶺路子先生（元新宿区新宿保健所）、前田秀雄先生（東京都健康安全研究センター）との協力により実施しました。本調査に協力して頂いた地方衛生研究所、保健所、結核病床保有病院の結核菌検査担当の皆様方に深謝します。

文 献

- 財団法人結核予防会：「結核の統計2007」, 結核予防会, 東京, 2007, 27-28.
- WHO: Laboratory biosafety manual. 3rd ed., WHO, Geneva, 2004, 51-60.
- 日本結核病学会, 日本臨床微生物学会, 日本臨床衛生検査技師会: 結核菌検査に関するバイオセーフティマニュアル—2005年, 第1版. 結核, 2005; 80: 499-520.
- WHO: Laboratory biosafety manual. 3rd ed., WHO, Geneva, 2004, 10.
- WHO: Laboratory biosafety manual. 3rd ed., WHO, Geneva, 2004, 94-97.
- IATA: Dangerous Goods Regulations. 48th ed. IATA, Toronto, 2006.
- 御手洗聡: 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業 病原体等の保管及び病原体等情報の一元集約化のあり方に関する研究. 平成18年度 総括・分担研究報告書, 2007, 49-62.
- Ohkado A, Williams G, Shimouchi A, et al.: The management for tuberculosis control in Greater London in comparison with that in Osaka City: lessons for improvement of TB control management in Osaka City urban setting. Health Policy, 2005; 73: 104-123.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Tuberculosis—Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians, London, 2006, 187-189.
- 御手洗聡, 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会: 検査センターを対象とした結核菌薬剤感受性試験外部精度アセスメント. 結核, 2005; 80: 349-358.
- 結核療法研究協議会: 結核療法研究協議会2002年度入院時結核菌薬剤感受性に関する研究: 検査精度の検討. 結核, 2007; 82: 155-164.
- 杉山和良: 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業 病原体等の保管及び病原体等情報の一元集約化のあり方に関する研究. 平成18年度 総括・分担研究報告書, 2007, 125-158.
- 日本細菌病学会: 病原細菌に関するバイオセーフティマニュアル改訂第3版 (パブリックコメント用 Ver.1, 02007.8.28 日版), 2007, 76-77.

Report and Information

STORAGE AND TRANSPORT OF ISOLATED *M. TUBERCULOSIS*
AT PUBLIC AND PRIVATE HEALTH INSTITUTIONS
IN JAPAN¹Akihiro OHKADO, ²Chieko TAKAHASHI, ⁴Masahide HORIBA, ²Yoshiro MURASE,
and ²Satoshi MITARAI

Abstract [Purpose] To obtain basic data about the present practices on storage and transport of isolated *M. tuberculosis* at public and private health institutions in Japan.

[Method] Survey forms regarding the practices on storage and transport of isolated *M. tuberculosis* were distributed and collected by post-mail in January 2007 to 76 local public health institutions, 145 public health centres, and 150 public or private hospitals. The questionnaire was adopted from the guidelines proposed by the Ministry of Health, Labour, and Welfare in 2006 on storage and transport of isolated *M. tuberculosis*.

[Results] The respondents of the survey were as follows: 96.1% (73/76) from local public health institutions, 93.8% (136/145) from public health centres, and 73.3% (110/150) from hospitals. In general, local public health institutions conformed well to the proposed standards, however public health centres and hospitals were not compliant to some standards.

[Summary] Based on the survey conducted on the practice

of storage and transport of isolated *M. tuberculosis*, certain discrepancy was found among public health centres and hospitals.

Key words: *M. tuberculosis*, Infectious Diseases Control Law, Storage, Transport, Equipment, Questionnaire survey

¹Department of Research, and ²Mycobacterium Reference Center, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ³Department of Microbiology, Kanagawa Prefectural Institute of Public Health, ⁴Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashi-Saitama National Hospital

Correspondence to: Akihiro Ohkado, Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: ohkadoa@jata.or.jp)

HIV-1 感染症と AIDS

堀場昌英

独立行政法人国立病院機構東埼玉病院呼吸器内科/ほりば・まさひで

はじめに●

human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) 感染症は年々増加し続けており、日常診療において遭遇する可能性が高まっている。抗レトロウイルス薬を3剤組み合わせる投与する多剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy: HAART) が登場して以来、HIV-1 感染症の予後は著しく改善した。acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) を発症するほど進行しても日和見感染症を乗り越えて HAART を開始すれば、社会生活を行いながら慢性疾患と同様な外来治療が可能となる。本稿では HIV-1 感染症の診断と治療の基本的事項について述べる。

HIV 感染症を疑う徴候●

現在の日本における感染原因は国内での男性同性間性的接触が最も多い。一方、異性間性的接触による感染も徐々に増加してきており、中高年者や女性の HIV 感染症例が増加傾向にある。性感染症としての感染が最も多いことから、梅毒、B 型肝炎、赤痢アメーバ症、クラミジア感染症、淋病などを有する場合には HIV 感染症を合併している可能性がある。また、帯状疱疹、口腔カンジダ症なども免疫低下をきたす原因がなければ基礎疾患として HIV 感染症の検索を行うことが勧められる。

HIV-1 に感染すると 2~4 週間後に発熱、咽頭炎、リンパ節腫脹、発疹、筋肉痛、関節痛などの症状が生じることがある。これらは急性 HIV-1 感染症の症状である。伝染性単核球症に類似した症状であることが多く、無菌性髄膜炎を発症する場合もある。

HIV-1,2 感染症の診断●

HIV 感染症の診断には最初に血清中の HIV-1,2

抗体検査 (PA 法, EIA 法など) によるスクリーニングテストを行う。この方法は高感度であるが 0.3% 程度の偽陽性がある。感染しても約 6~8 週間は抗体が陽性化していない期間があり、この期間を window period (ウインドウピリオド) という。感染危険のあった直後に検査を施行した場合には抗体陰性であっても偽陰性の可能性があるために、感染から約 3ヵ月程度の間隔をあけて再検査を施行する必要がある。また、本検査には偽陽性があることから、陽性であっても確認検査の結果を確認するまでは、断定的な説明は避け対応には十分注意を払うべきである。

確認検査には Western blot (ウエスタンブロット) 法による HIV-1 抗体検査と HIV-1 RNA 定量検査 (real time RT-PCR 法) がある。ウエスタンブロット法は特異性が高いが、感染早期には陰性や判定保留となることがある。HIV-1 RNA 定量 (血中ウイルス量) は血漿 1 ml 中の HIV-1 RNA コピー数を測定する。感染早期にウエスタンブロット法が陰性であっても感染が成立していれば早期より陽性となる。ウイルス量は急性感染期には多く、変動はあるものの無症候期にはほぼ横ばいとなり AIDS 発症期にむけて徐々に増加する (図 1)¹⁾。本検査には測定誤差が 1/3~3 倍程度ある。

現時点では日本国内で感染した場合は HIV-1 感染症と考えられ、スクリーニング検査が陽性で HIV-1 確認検査陰性であれば偽陽性の判断で良いと思われる。これまで国内で報告された HIV-2 感染症例は西アフリカなどの流行地域で感染した後に日本国内で診断された症例のみである。しかし、スクリーニング検査では HIV-1,2 抗体ともに測定していることから確認検査にて HIV-1 陰性であっても、さらに HIV-2 感染症の可能性が残る場合には HIV-2 の確認検査 (ウエスタンブ

- 急性 HIV 感染症として無菌性髄膜炎を発症することがある。
- スクリーニング検査には偽陽性がある。
- HIV 感染早期には HIV 抗体陰性となるウィンドウピリオドがある。

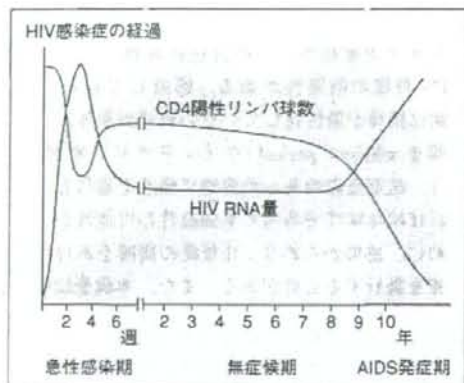


図1 HIV 感染症の臨床経過
(文献1)より引用)

ロット法)が必要となる。

CD4 陽性 T リンパ球数(CD4 数)●

健康成人の CD4 数は $500 \sim 1,000/\text{mm}^3$ 程度である。CD4 数を算出するためには血液検査にて白血球数とその分類およびフローサイトメーターによる CD4 検査を行い、白血球数($/\text{mm}^3$) × リンパ球割合(%) × CD4 割合(%) の計算にて CD4 数($/\text{mm}^3$) を算出する。HIV-1 感染症は治療が導入されなければ CD4 数が減少していく(図1)¹⁾。減少速度は症例により異なり一定していないため、診断当初は1ヵ月1回程度は検査を行う必要がある。CD4 数が $200/\text{mm}^3$ 未満となると免疫の低下により HIV 特有の日和見感染症合併すなわち AIDS 発症の危険性が高まる。

エイズ指標疾患●

表1にエイズ指標疾患を示す¹⁾。HIV-1 感染症にエイズ指標疾患を合併すると AIDS と診断される。日本の HIV 診療拠点病院 260 ヵ所からの報

表1 AIDS 指標疾患

A. 真菌症	1. カンジダ症(食道、気管、気管支、肺) 2. クリプトコッカス症(肺以外) 3. コクシジオイデス症 ^{*1)} 4. ヒストプラズマ症 ^{*1)} 5. ニューモシスチス・カリニ肺炎
B. 原虫感染症	6. トキソプラズマ脳症(生後1ヵ月以後) 7. クリプトスポリジウム症 (1ヵ月以上続く下痢を伴ったもの) 8. イソスポラ症 (1ヵ月以上続く下痢を伴ったもの)
C. 細菌感染症	9. 化膿性細菌感染症 ^{*2)} 10. サルモネラ菌血症(再発を繰り返すもので、チブス菌によるものを除く) 11. 活動性結核 (肺結核または肺外結核) ^{*1), *3)} 12. 非定型抗酸菌症 ^{*1)}
D. ウイルス感染症	13. サイトメガロウイルス感染症 (生後1ヵ月以後で、肝、脾、リンパ節以外) 14. 単純ヘルペスウイルス感染症 ^{*4)} 15. 進行性多巣性白質脳症
E. 腫瘍	16. カポジ肉腫 17. 原発性脳リンパ腫 18. 非ホジキンリンパ腫(a. 大細胞型・免疫芽球型, b. Burkitt 型) 19. 浸潤性子宮頸癌 ^{*3)}
F. その他	20. 反復性肺炎 21. リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成: LIP/PLH complex (13歳未満) 22. HIV 脳症(痴呆または亜急性脳炎) 23. HIV 消耗性症候群 (全身衰弱またはスリム病)

*1) a: 全身に播種したもの, b: 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの

*2) 13歳未満で、ヘモフィリス、連鎖球菌などの化膿性細菌により以下のいずれかが2年以内に、二つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの

a: 敗血症, b: 肺炎, c: 髄膜炎, d: 骨関節炎, e: 中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の膿瘍

*3) C1) 活動性結核のうち肺結核, および E19 浸潤性子宮頸癌については、HIV による免疫不全を示唆する症状または所見がみられる場合に限る

*4) a: 1ヵ月以上持続する結核、皮膚の潰瘍を呈するもの
b: 生後1ヵ月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの
(文献1)より引用)

- HIV 感染症にエイズ指標疾患を合併すると AIDS 発症となる。
- 日本では AIDS を発症した場合の死亡率は約 10% である。
- HIV 感染症は免疫機能障害として身体障害者手帳が取得可能である。

告によると、2005 年において最も多いエイズ指標疾患はニューモシスチス肺炎(PCP)で約 40% であった²⁾。2 位以下はサイトメガロウイルス(CMV)感染症(13%)、カンジダ感染症(10%)、活動性結核(7%)、非結核性抗酸菌症(3%)、カポジ肉腫、クリプトコッカス症、トキソプラズマ脳症、非ホジキンリンパ腫、単純ヘルペスウイルス感染症、進行性多巣性白質脳症 progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)の順序となっている。日本における 1995 年のエイズ指標疾患による死亡率は 35% であったが、その後 HAART が登場し、2005 年においては死亡率が約 10% まで低下してきている。今後、より一層死亡率を減少させるためには、AIDS 発症前に HIV 感染症の診断をつけ HAART を導入することが必要である。

エイズ指標疾患で最も多い PCP は *Pneumocystis jirovecii* (イロベチイ)による真菌感染症である。AIDS では徐々に進行する労作時呼吸困難、咳嗽、発熱を主症状として発症する。胸部 X 線、CT において肺野にスリガラス陰影を呈し、間質性肺炎や過敏性肺臓炎からの鑑別診断が重要である。気管支鏡検査で *Pneumocystis* を検出することで確定診断となるが、血液検査にて LDH、KL-6 とともに β -D-グルカンが高値となることが診断の手がかりになる³⁾。

日和見感染症の治療薬には日本国内にて承認されていない薬剤の使用が必要になることがある。トキソプラズマ脳症に使用する daraprim や sulfadiazin、抗酸菌感染症に使用する場合のある rifabutin などが必要な場合にはエイズ治療研究班よりこれらの薬剤を取り寄せることが可能である⁴⁾。

HIV 感染症の治療●

治療の開始時期は治療薬の進歩により変化してきている。現在は、AIDS 指標疾患などの臨床症状を有する場合には CD4 数にかかわらず、また臨床症状がなくとも CD4 < 200/mm³ であれば HAART を開始すべきとされている。CD4 数が 200~350/mm³ の場合は CD4 数の減少速度が速い場合または血中ウイルス量が 10 万コピー/ml 以上の場合には積極的に治療開始することが推奨されている⁵⁾。2007 年 12 月の米国 DHHS ガイドラインによると CD4 数が 350/mm³ 未満の場合には治療開始が推奨されており、HAART 導入時期が早くなっている⁶⁾。

HIV 感染症は免疫機能障害による身体障害者手帳が取得できる。抗 HIV 治療薬は薬価が高く長期間継続する必要があることから、治療開始前にはできる限り身体障害者手帳を取得して自立支援医療が受けられるようにすべきである。身体障害者手帳の申請書は都道府県より指定された医師が記入しなければならない。4 週間以上の間隔をあけて 2 回分の CBC、CD4 数、HIV RNA 量のデータなどが必要である。

国内で承認されている抗レトロウイルス療法薬にはヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)、プロテアーゼ阻害薬 protease inhibitor (PI) がある。治療薬の組み合わせはバックボーンと呼ばれる NRTI から 2 剤とキードラッグである NNRTI または PI より 1 剤を選択する。PI のうちノービア (ritonavir : RTV) はキードラッグである PI の血中濃度を上昇させる効果のため使用され、ノービアを併用した PI を RTV-boostered PI (リトナビルブースト PI) と表現する。現在、ピラセプト

- プロテアーゼ阻害薬は基本的にリトナビルにてブーストして使用する。
- 治療薬は合剤を選択し QD 処方が好ましい。
- 治療中にもかかわらずウイルス量が増加してきた場合は内服状況を確認する。

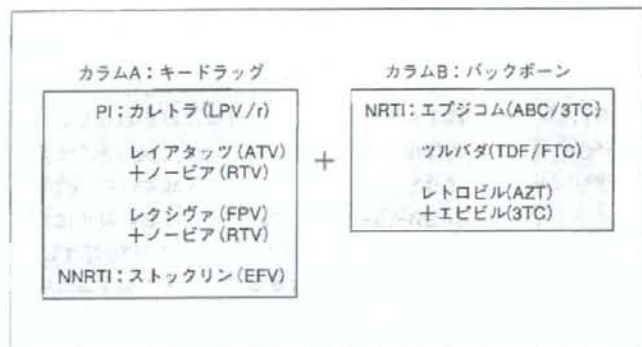


図2 初回治療で推奨される HAART
カラム A およびカラム B より一つ
ずつ選択する。(文献 5) を改変引用)

(nelfinavir: NFV) 以外の PI は、RTV に対する副作用や他剤との相互作用のため使用困難な例外を除いて基本的に RTV にてブーストして使用される。

初回治療での抗レトロウイルス薬の組み合わせはアドヒアランスを良くするために 1 日 1 回の内服処方 (QD 処方) が多くなっている。バックボーン薬は 2 剤の 1 日量が 1 錠となった合剤も出現し、これらバックボーンの合剤であるツルバダ (tenofovir: TDF/ emtricitabine: FTC) やエブジコム (abacavir: ABC/ lamivudine: 3TC) にキードラッグである PI からレイアタツツ (atazanavir: ATV) やレクシヴァ (fosamprenavir: FPV)、NNRTI のストックリン (efavirenz: EFV) を組み合わせれば 1 日 1 回 4~5 個の薬剤での治療が可能となる (図 2)⁵⁾。FTC は 3TC の同効薬であるが血中濃度がより長く持続する特徴がある。また、lopinavir と RTV の合剤であるカレトラ (LPV/r) は 1 日 2 回投与が必要な PI であるが安定した効果のため頻用されている。

治療の選択上留意すべき点●

初回治療例で他に合併症がない場合には推奨される治療薬の組み合わせはどれも強力であり臨床で明らかな治療効果の差は感じられない。95% 以上の内服率を維持しなければ耐性が生じる可能性があることから、生活サイクルを聴取し服薬可能な時間帯、場所を確認して良好なアドヒアランスを維持できる治療薬を選択すべきである。また、過去に抗 HIV 薬を使用し薬剤耐性の可能性がある場合、B 型肝炎、C 型肝炎の合併、冠動脈疾患、糖尿病、精神疾患、妊娠の可能性、相互作用のある薬剤がある場合には慎重に治療薬を選択しなければならない⁵⁾。

治療経過●

HAART の検査成績による効果判定は治療開始後 24 週後に血中ウイルス量が < 400 コピー/ml および 48 週後に血中ウイルス量が < 50 コピー/ml となることが目標で、CD4 数については治療開始後 1 年間で CD4 数が 25~50/mm³ の上昇を示さないか、治療を行っても CD4 数が治療前より低下した場合に効果が不十分とされ

- HIV の耐性が疑われた場合には HIV genotype 検査を行う。
- HAART 開始時には免疫再構築症候群に注意が必要である。
- 針刺し事故の場合には TDF/FTC および LPV/r などを使用する。

る⁵⁾。効果が不十分と診断した場合にはまず内服忘れや内服時間などを聞き取り、内服方法に改善が必要な場合には正しい内服法を再指導する。アドヒアランスが良好になっても血中ウイルス量が測定限界以下に入らない場合は薬剤耐性が生じた可能性があり、HIV-1 genotype 検査(遺伝子型解析検査)を施行し抗 HIV 薬に対する耐性ウイルスが生じたかどうかを診断する。genotype 検査は抗レトロウイルス薬の治療標的である HIV-1 の逆転写酵素、プロテアーゼ遺伝子の遺伝子配列を調べ、それら酵素のアミノ酸配列の変異から薬剤耐性が推定できる。通常、HAART を継続した状態で血中ウイルス量が $1,000$ コピー/ml 以上あれば解析可能である。

免疫再構築症候群 immune reconstitution syndrome (IRS) ●

HAART 開始後に免疫の回復によって治療中の日和見感染症の増悪や、免疫不全のために潜伏していた病原微生物への過剰な免疫応答が惹起される現象である。IRS は結核、非結核性抗酸菌症、CMV 感染症、PCP、PML などにて頻度が高い。IRS を予防するためには、治療可能な日和見感染症を有する場合には十分に治療された後に HAART を開始することが望ましい。また、HAART 導入時に CD4 数が非常に低値である場合には日和見感染症の潜伏感染の有無を胸部 X 線や CT、頭部 MRI、眼底検査などで評価した後、治療を開始する必要がある。

医療事故後の HIV 感染予防のための

予防内服(針刺し事故対策) ●

自施設にて HIV 診療を行う場合には針刺し事故対策のための予防内服薬の準備が必要である。

HIV 感染症者の病状と曝露の強さにより、基本治療と拡大治療に分けられる。基本治療は予防内服者に B 型肝炎、腎障害がなければ TDF+FTC または FTC+3TC (ツルバダまたはビリアード+エビビル)。拡大治療では基本治療に LPV/r (カレトラ) を追加する。曝露後、可能な限り早く(2 時間以内)内服し 4 週間継続する⁷⁾。

おわりに ●

HIV-1 感染症の治療薬にはわが国未承認であるエントリー阻害薬の T20 (enfuvirtide) の他、今後、インテグラーゼ阻害薬、CCR5 拮抗薬など新しい作用機序の薬剤が登場する。これら治療の選択肢が追加されることで現行の治療ガイドラインも急速に変化していく可能性がある。

文献

- 1) 抗 HIV 治療ガイドライン(2007 年 3 月)。平成 18 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究班」(<http://www.haart-support.jp/guideline.htm>)
- 2) 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。厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成 18 年度総括・分担研究報告書、平成 19 年 3 月
- 3) HIV 感染症とその合併症。診断と治療ハンドブック。国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター (<http://www.acc.go.jp/accmenu.htm>)
- 4) 厚生労働省・エイズ治療薬研究班 (<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmh>)
- 5) HIV 感染症“治療の手引き”、第 11 版(2007 年 12 月)、HIV 感染症治療研究会 (<http://www.hivjp.org/>)
- 6) Guideline for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents. December 1, 2007 (<http://aidsinfo.nih.gov>)
- 7) 針刺し事故後の予防服用マニュアル。国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター (<http://www.acc.go.jp/accmenu.htm>)

平成18-20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」班
総合研究報告書

発行日 2009年3月31日

発行者 研究代表者 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
〒852-8501 長崎市坂本1丁目7-1
