

- highly active antiretroviral therapy (HAART) : a balancing act. *J Antimicrob Chemother* 61 : 469-473, 2008.
- 7) Reuben JM, Lee BN, Paul M, et al : Magnitude of IFN-gamma production in HIV-1-infected children is associated with virus suppression. *J Allergy Clin Immunol* 110 : 255-261, 2002.
 - 8) Israël-Biet D, Labrousse F, Tourani JM, et al : Elevation of IgE in HIV-infected subjects : A marker for poor prognosis. *J Allergy Clin Immunol* 89 : 68-75, 1995.
 - 9) 善本英一郎, 古西 満, 高橋 賢ほか : 高 IgE 血症を伴った HIV 感染者におけるサイトカイン mRNA の検討. *総合臨牀* 50 : 175-178, 2001.
 - 10) Sandeep KA, Gailen Jr DM : In Vivo alteration in Type-1 and Type-2 cytokine balance : A possible mechanism for elevated total IgE in HIV-infected patients. *Human Immunol* 59 : 99-105, 1998.
 - 11) Becker Y : HIV-1 induced AIDS is an allergy and allergen is the Shed gp-120 —a review, hypothesis, and implications. *Virus Genes* 28 : 319-331, 2004.

7 抗HIV療法後にみられる 免疫再構築症候群

こにし みつる うのけんじ
■古西 満・宇野健司
奈良県立医科大学感染症センター



古西 満
1984年奈良県立医科大学卒業。90年からHIV感染症診療を開始。2006年から現職。日本感染症学会・日本化学療法学会評議員。研究テーマは呼吸器感染症の診断と治療、抗HIV治療と代謝異常。

Key words : 免疫再構築症候群, 抗HIV療法, 疫学, 危険因子

Abstract

免疫不全のあるHIV感染者、特にCD4陽性細胞数が $50/\mu\text{L}$ 以下、HIV-RNA量が 1.0×10^6 コピー/mL以上の症例に対して有効な抗HIV療法を開始後、数ヵ月以内に日和見感染症などの疾患が発症、再発、再増悪した場合には免疫再構築症候群 (IRIS) と考えて対応する。IRISへの対処方法には、抗微生物薬の開始・追加・変更、NSAIDsや副腎皮質ステロイド薬の投与がある。しかし、IRISに関するエビデンスは不十分であり、今後の研究成果を待つ必要がある。

はじめに

免疫不全が進行した状態で抗HIV療法を開始した後に、日和見感染症などが発症、再発、再増悪することはzidovudine (ZDV) 単独療法の時代から認められていた。ところが強力な抗HIV療法 (highly active antiretroviral therapy : HAART) が導入されるとしばしば認められ、その病態に注目が集まるようになった。これは、抗HIV療法による免疫能の回復が体内に存在する病原体などの抗原に対する免疫応答を誘導するために起こると考えられ、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) と呼ばれるようになった。

IRISに関するエビデンスの蓄積は未だに乏しく、今後の研究成果に負うところが大きい。本稿では、現時点で考えられているIRISの臨床的概念や発症リスク等について解説する。

1. 抗HIV療法による免疫能の回復

HIV感染症は、HIVが主としてCD4陽性細胞に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく疾患である。抗HIV療法を開始すると1~2週間でウイルス量が約90%減少し、その後8~12週間はウイルス量の減少が持続して安定する。このウイルス量の減少に反比例するように単球やマクロファージ、NK細胞の機能が回復し、CD4陽性細胞数が増加して免疫能が改善する。

この時、典型的なCD4陽性細胞の回復過程には二つの段階がある。まず治療開始後3~6ヵ月で、リンパ球のアポトーシスの減少やリンパ組織から末梢血への再配分によってメモリーT細胞 (CD45RO+) が増加してくる。その後、胸腺でのT細胞の再生によってナイーブT細胞 (CD45RA+, CD62L+) が徐々に増加し、血中のCD4陽性細胞数が増えていく。

Immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy : Mitsuru Konishi, Kenji Uno.
Center for Infectious Diseases, Nara Medical University.

A SPECIAL EDITION

表1 Knyszらによる免疫再構築症候群 (IRIS) 診断のポイント

- 1) IRIS発症とHAART開始に時期的関連がある
- 2) 局所症状、過度の炎症反応や既往症候の増悪のような非典型的な臨床所見 (日和見感染症、腫瘍、自己免疫疾患など) がある
- 3) 著明な細胞性免疫反応を示す組織学的、細胞学的所見がある
- 4) HAART開始3ヵ月でHIV-RNA量が $1 \log_{10}$ 以上低下している
- 5) 免疫再構築の証明: CD4陽性細胞の $25/\mu\text{L}$ 以上増加する
ただし、免疫能が回復しても血中CD4陽性細胞数がすぐに増加しないこともあり、IRISの局所炎症は全身の免疫反応と関連しない
- 6) 抗原に対する皮膚過敏反応が回復している
*in vitro*では抗原に対するT細胞の増殖性反応が高まっている
- 7) 薬剤耐性、薬剤の副作用 (抗HIV薬や日和見感染症薬)、薬剤相互作用、アドヒアランスの不良、新たな疾患 (日和見感染症など) の発症を除外できる

(Postepy Hig Med Dosw (online), 2007; 61: 220–225)

表2 免疫再構築症候群 (IRIS) の対象抗原による分類

分類	対象となる抗原	具体例
感染性 (unmasking)	増殖している微生物	クリプトコッカス髄膜炎の顕在化
感染性 (worsening)	死滅している微生物	治療中の結核の悪化
自己免疫	宿主の抗原	グレーブス病
悪性腫瘍	腫瘍/発癌病原体	カポジ肉腫
その他の炎症	さまざま	刺青の過敏症、サルコイドーシス

(Drugs, 2008; 68: 191–208)

2. IRISの臨床的概念・診断

IRISには確立した診断基準がなく、これがエビデンスを高めることを妨げる最大の要因である。IRISを診断するには、表1に示すような点に考慮する必要がある。しかし実際には、IRISと新たな疾患の発症とを鑑別することは困難なことが多く、IRISに特異的なマーカーが見出されることが望まれる。したがって、現時点では、免疫不全のあるHIV感染者に対して新規に抗HIV療法を開始、もしくは効果不十分な治療を有効な抗HIV療法に変更後、数ヵ月以内に日和見感染症などの疾患

が発症、再発、再増悪した場合にはIRISと考えて対応するのが妥当であると考えられる。この際も、抗HIV療法が有効であることを確認すること (血中HIV-RNA量の低下) や抗HIV薬などの副作用を除外することが必要である。

IRISは病原体の抗原だけでなく、さまざまな抗原をターゲットとして過剰な免疫応答を生じる。過剰な免疫応答の対象抗原によってIRISの分類がされている (表2)。このように抗原は病原体のみではなく、宿主の抗原 (自己免疫) や腫瘍/発癌病原体の抗原 (悪性腫瘍) などがあり、IRISの病態は多彩である。また、感染性の中にはunmaskingとparadoxicalとが存

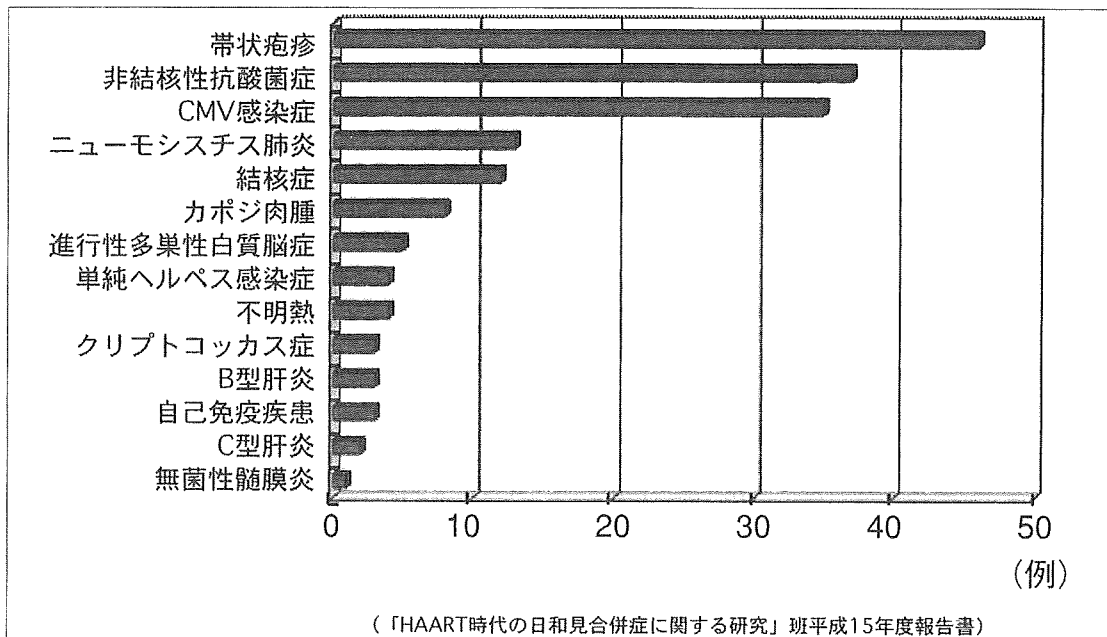


図1 わが国で免疫再構築症候群 (IRIS) としてみられた疾患

在する。unmaskingとは診断がつかず無治療であった感染症が抗HIV療法後に顕在化してきた場合、paradoxicalとは治療によって改善・治癒していた感染症が抗HIV療法後に再発・再増悪してきた場合が該当する。

3. IRISの発症頻度

IRISの発症頻度は、抗HIV療法を受けた症例全体で15~25%とされている。また、南アフリカでの前向き調査では、100人・年あたり25例がIRISを発症し、これは調査対象の約10%に相当すると報告されている。我々の調査では、抗HIV療法を受けた2,018例中176例(8.7%)にIRISを発症していたが、施設によってその発症率には差があり、診療している症例背景の違いなどが影響する可能性があるかと推察している。例えば、日和見感染症を起こした症例に限ってみると、その日和見感染症

の種類によってIRISの発症率は7~63%と大きく異なっている。

IRISの感染症では、帯状疱疹(22%)、結核症(20%)、*Mycobacterium avium complex*(MAC)感染症(17%)、サイトメガロウイルス感染症(12%)、クリプトコッカス感染症(6%)などが多く、他にニューモシスチス肺炎、JCウイルス感染症(進行性多巣性白質脳症)、B・C型肝炎などがある。我々の調査でもIRISの疾患頻度は類似した結果となっている(図1)。

4. IRISの発症リスク

我々は、IRIS発症例66名と未発症例162名の臨床データを比較して、IRIS発症に関連した臨床指標について検討した。

単変量解析でみると、IRIS発症例は、①年齢が高く、②AIDS例が多く、③HAART開始

A SPECIAL EDITION

前のCD4陽性細胞数、CD8陽性細胞数が低く、HIV-RNA量が高く、④HAART開始前のヘモグロビン値が低く、⑤HAART1ヵ月後のCD4陽性細胞数増加率が有意に高いという結果が得られた。さらに、多変量解析を行なうと、①HAART開始前のCD4陽性細胞数が50/ μ L未満、②HAART開始前のHIV-RNA量が 1.0×10^5 コピー/mL以上であることがIRIS発症と関連する有意な臨床的因子であった。

Manabeらは、ritonavir (RTV) を併用するプロテアーゼ阻害薬 (boosted PI) 治療がIRIS発症に関連すると報告している。プロテアーゼ阻害薬は、*in vitro*でT細胞の増殖やアポトーシスに影響することやマクロファージからの炎症性サイトカイン産生を誘導することが認められる。そのため、プロテアーゼ阻害薬はHIV増殖抑制とは別にIRIS発症リスクに関与すると推測されている。

5. IRISへの対処法

IRISを回避するための方法やIRIS発症時の対処法は未だ確立していない。したがって、以下にはこれまでの経験から考えられる対応法について述べる。

1) 抗HIV療法開始前の対応

抗HIV療法開始前には、日和見合併症の有無を評価しておく。IRISに関連する疾患は事前に把握しにくいこともある。たとえば、胸部画像での結節影が肺非結核性抗酸菌症や肺クリプトコッカス症だと後日判明することを時に経験する。そのため、免疫不全が進行した症例、特にCD4陽性細胞数が50/ μ L未満の症例に抗HIV療法を開始する前には、眼底検査、胸部レントゲン写真、血液検査 (β -Dグルカン、クリプトコッカス抗原、サイトメ

ガロウイルス抗原)などをスクリーニングしておく。

また、CD4陽性細胞数50/ μ L未満の症例では非結核性抗酸菌症、200/ μ L未満の症例ではニューモシスチス肺炎に対する予防薬を投与することで病原体抗原量を減少させ、IRIS発症リスクを減らす可能性がある。

日和見合併症治療後の抗HIV療法開始時期についても結論は出ていない。IRISを回避するためには、体内の病原体抗原量を十分に減らしてから抗HIV療法を開始することが望ましい。一方、免疫不全の進行した症例で抗HIV療法開始を遅らせることは、日和見合併症の発症リスクが高まり、悩ましい問題である。したがって、実際にはケースバイケースで判断することとなる。しかし、わが国では抗HIV療法開始を待てそうな症例では、ニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルス感染症の場合は3週間の治療終了後、非結核性抗酸菌症や結核症の場合は1~2ヵ月間の治療後に抗HIV療法を始める傾向にある。一方、進行性多巣性白質脳症やカポジ肉腫などでは、早期に抗HIV療法を導入する。

2) IRISへの対応

IRISを発症した場合も、有効な抗HIV療法をできる限り継続するように対応することが基本である。

IRISへの対応には、疾患自身に対する治療と過剰な炎症のコントロールとがある。疾患が感染症である場合には、病原体の増殖がなければ、抗微生物薬の投与は不要とする考え方もある。しかし、臨床的に病原体の増殖がないことを証明することは難しく、IRISが軽症で経過をみることができれば、抗微生物薬の開始・追加・変更が必要である。炎症のコントロールの方法には、NSAIDs

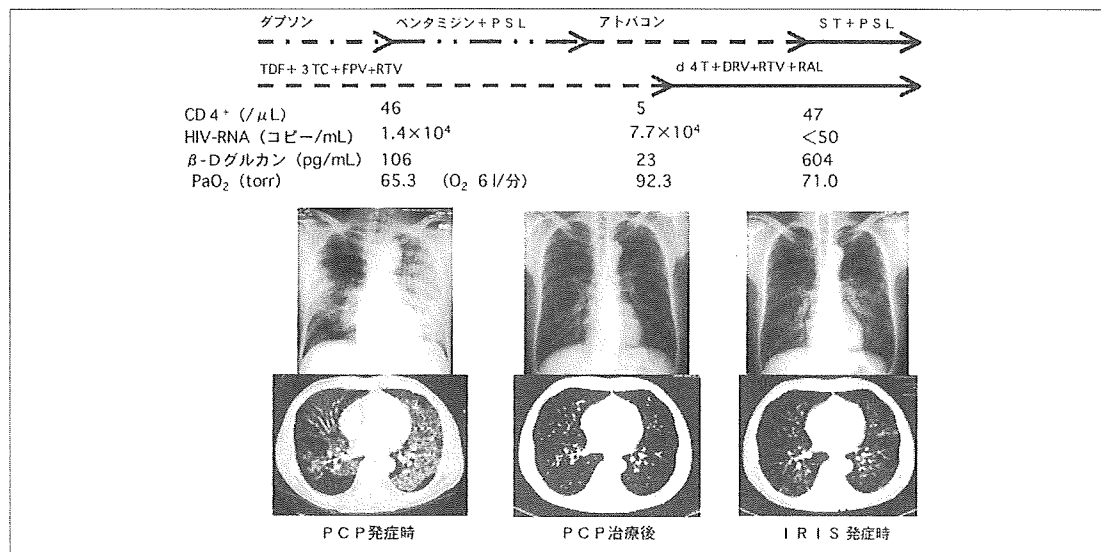


図2 免疫再構築症候群 (IRIS) でニューモシスチス肺炎 (PCP) を発症した1例の経過

や副腎皮質ステロイド薬の投与がある。副腎皮質ステロイド薬は、臓器障害が重篤な場合、生命危機がある場合、他の方法が無効な場合などに考慮する。プレドニゾロン1mg/kg/日 (最大投与量60mg~80mg) で開始後週から月単位で減量することが多い。

IRISのために抗HIV療法を中止することもあるが、その基準も決まっていない。現時点では、抗HIV療法を継続することでIRISが生命を脅かす場合や副腎皮質ステロイド薬が無効な場合などに、抗HIV療法の中止を考慮する。

6. 症例呈示

40歳代・男性。抗HIV薬の服用が不規則で多くの薬剤に耐性が出現し、CD4陽性細胞数が著減した。dapsoneで予防を行っていたにもかかわらず、ニューモシスチス肺炎を発症した。肺炎治療の終了後に抗HIV療法をstavudine (d4T) + darnavir (DRV) + ritonavir

(RTV) + raltegravir (RAL) に変更した。2カ月後にCD4陽性細胞数が $5/\mu$ Lから $47/\mu$ L、HIV-RNA量が 7.7×10^4 コピー/mLから50コピー/mL未満と改善したが、発熱と労作時呼吸困難が出現した。胸部画像所見でびまん性スリガラス影を認め、血清 β -Dグルカン値が再上昇し、ニューモシスチス肺炎によるIRISと診断した。抗HIV療法は継続したまま sulfamethoxazole/trimethoprim とプレドニゾロンを投与して病状は改善した (図2)。

おわりに

IRISは患者の治療計画を妨げることから、避けるべき問題と認識されている。しかし、Parkらは日和見感染症を発症し、かつIRISを発症した症例の長期予後が良好であることを報告している。したがって、IRISを単純に抗HIV療法の副作用と位置付けてしまうとIRISの真の病態を見誤る可能性もあり、今後の研究成果に注目していく必要がある。

第 22 回日本エイズ学会シンポジウム記録

シンポジウム「抗 HIV 療法をいつ、どの薬剤で始めるか
—症例経験から考える—」

Antiretroviral Therapy : When to Start and Which Drugs to Use

古西 満¹⁾, 菊池 嘉²⁾, 小田原 隆³⁾, 富成伸次郎⁴⁾, 永井 英明⁵⁾,
今村 顕史⁶⁾, 田沼 順子²⁾, 善本英一郎^{1),7)}

Mitsuru KONISHI¹⁾, Yoshimi KIKUCHI²⁾, Takashi ODAWARA³⁾,
Shinjiro TOMINARI⁴⁾, Hideaki NAGAI⁵⁾, Akifumi IMAMURA⁶⁾,
Junko TANUMA²⁾ and Eiichiro YOSHIMOTO^{1),7)}

¹⁾ 奈良県立医科大学感染症センター, ²⁾ 国立国際医療センター戸山病院エイズ治療研究開発センター, ³⁾ 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野, ⁴⁾ 国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科, ⁵⁾ 国立病院機構東京病院呼吸器科, ⁶⁾ 東京都立駒込病院感染症科, ⁷⁾ 奈良厚生会病院感染制御室

はじめに

2009年5月現在, わが国で市販されている抗 HIV 薬には核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI), 非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI), プロテアーゼ阻害薬 (PI), インテグラーゼ阻害薬, CCR5 拮抗薬の5クラス20種以上の薬剤が存在する。一方, 抗 HIV 療法のガイドラインには治療開始時期や推奨薬剤などが示されているので, 抗 HIV 治療を開始するための一定の指針はある。ところが個々の症例では, いつから, どの薬剤で抗 HIV 療法を始めるのが良いかと悩むこともよくある。特に合併症のある症例では, 抗 HIV 薬と合併症の治療薬との薬物相互作用や免疫再構築症候群 (IRIS) の問題などから苦勞することも度々である。

そこで本シンポジウムは, 最新のガイドラインをふまえた上で, B 型肝炎, 結核症, 非結核性抗酸菌症, 悪性リンパ腫を合併した症例ではどのように抗 HIV 療法を始めるかについて考えた。また, 抗 HIV 療法を始める時には IRIS にも留意する必要がある, 本シンポジウムで取り上げた。しかしいづれにも未解決な課題も含んでおり, 各自の経験を交えながらまとめていただいた。

1. ガイドライン改訂をふまえた抗 HIV 療法の導入
(小田原 隆)

無症候患者の治療開始時期の考え方は, 「AIDS を発症させない」だけでなく, 「非 AIDS 合併症のリスクもできるかぎり減らす」ことを目標とする方向へ動いている。2007年12

月発行の米国保健福祉省 (DHHS) ガイドラインが「CD4 数が $350/\mu\text{l}$ 以下の患者には治療を行う」ことを積極的な推奨としたのを皮切りに, 国際エイズ学会米国部会 (IAS-USA) や英国エイズ学会 (BHIVA), 欧州エイズ学会 (EACS) のガイドラインも相次いで同じ開始基準を採用した改訂を2008年中に行った。この背景には, ①現在の抗ウイルス治療が以前にも増して安定した効果を得られるようになり, 副作用も減少し, 服薬もしやすくなっていること, ②治療開始が遅れると CD4 数の回復が悪く, CD4 数の回復が悪いと悪性腫瘍をはじめとする非 AIDS 疾患の合併リスクが上昇するという観察研究がいくつか報告されていること, ③CD4 数が $350/\mu\text{l}$ 以上では HAART を行わずに $250/\mu\text{l}$ を切るまで待つ群 (治療待機群) と $350/\mu\text{l}$ 以上でも治療を継続する群との比較試験を行った SMART (Strategies for the Management of Anti-Retroviral Therapy) 試験で, 治療待機群のほうが非 AIDS 疾患 (心血管疾患・肝疾患・腎疾患) の発現リスクも高くなるという結果が示されたこと, などの根拠がある。

①に関しては, RTV でブーストした PI もしくは NNRTI の EFV をキードラッグとして使用することによって安定した薬物動態が実現され, 1日に飲む回数・錠剤数が減少したこともあって服薬が以前よりも容易となったことが大きく寄与している。その結果, 以前よりも治療失敗 (ウイルス学的失敗) の頻度が少なくなっており, 東大医科研での治療継続例の解析でも, 3回以上の連続した HIV-RNA 量検査で 400 コピー/ml 未満を続けられる頻度は, 1998~1999年に67%だったのが, 2007年には93%となっている。

②に関しては, ウイルス感染とは直接関係しないはずの

著者連絡先: 古西 満 (〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
奈良県立医科大学感染症センター)

2009年5月18日受付

いくつかの悪性腫瘍の発生リスクが、CD4数が低いと高くなるとの報告が以前から見られていたが、さらに、心血管疾患・肝疾患・腎疾患の合併やそれに起因する死亡の頻度も、CD4数200~350/ μ lの患者ではCD4数350/ μ l以上の患者より有意に高くなること、複数の大規模コホートで示されている。なかでも、③のSMART試験は、無作為割付の前向き臨床比較試験(RCT)だったことから、有意差が証明されたことが、科学的に高いエビデンスレベルを持つと評価されている。治療を待つことで心血管疾患等のリスクが上昇する理由として、HIVの増殖が炎症性サイトカインの誘導や凝固線溶系の活性化を起こすことが関与しているのではないかと仮説が出されており、今後は、さらに高いCD4数の患者でもHIV増殖を抑えることが長期予後の改善につながるのかどうかの検討が進みそうである。

非AIDS疾患合併のリスクを減らすという目標は、HIV感染症の治療がますます慢性疾患(高血圧や糖尿病のような)の治療に近づいた印象を抱かせる。しかし、他の慢性疾患と異なり、治療へのアドヒアランスが悪ければ薬剤耐性ウイルスの出現を招くリスクは常に存在する。幸い、CD4数が比較的高い時期から治療を開始する場合は、治療を急ぐ必要はないので、患者さんに治療薬の進歩と現在の治療目標とをよく説明して理解を得たうえで治療を開始するようにしたい。

2. B型肝炎合併患者の場合(富成伸次郎)

HIV感染者の5~10%が慢性B型肝炎ウイルス感染症を合併していると言われているが、核酸アナログである抗ウイルス薬には、HIVとHBVの両方に効果のあるものが多く存在するため、一方のウイルスのみを考えて治療すると他方のウイルスの薬剤耐性変異を誘導する可能性がある。そこでHIVとHBV双方のウイルス感染症の治療適応と治療薬とを理解することが必要となる。

1) HIVの治療適応がある場合

DHHSによる現行のガイドラインではCD4数<350/ μ lとなれば抗HIV療法を開始するように薦めている。初回治療にはキードラッグ(PIまたはNNRTI)+NRTI 2剤を推奨しており、いくつかのNRTIの組み合わせを示している¹⁾。しかしB型肝炎合併患者に抗HIV療法を開始する際には、HBVにも効果のあるNRTI 2剤、すなわちキードラッグのほかにFTC(または3TC)+TDFの2剤を加えた組み合わせを選択することが薦められる。なぜならば、抗HBV効果のある薬剤が1剤のみであると、薬剤耐性HBVが出現する可能性が高まるからである。例として3TCを単独で用いると、2年後に約50%、4年後には97%以上という高率でYMDD変異(M204V/I)が生じてしまい、3TC耐

性HBVとなる²⁾。これはHIV陰性者よりも高い変異出現率である。またYMDD変異株は交叉耐性も示すため、他の抗ウイルス薬の効果にも影響する。

2) B型肝炎の治療適応がある場合

一方、日本のB型肝炎慢性肝炎の治療ガイドライン³⁾では、ALT \geq 31IU/lかつHBV-DNA量が多い例(HBe抗原陽性例ではHBV DNA \geq 10⁵コピー/ml、HBe抗原陰性例では \geq 10⁴コピー/ml)、または肝生検で線維化がみられる例にB型肝炎治療の適応があるとしている。治療法はインターフェロンまたはETV(Entecavir)単剤による治療が推奨されているが、ETVは抗HIV効果も有するため、HIV感染者に単剤で用いるとM184V耐性変異株を誘導しうる⁴⁾。そのためDHHSガイドラインでは、B型肝炎の治療適応があるHIV感染者に対しては、インターフェロンの選択肢は残されているものの、CD4数に関わらずHIVに対しても十分な効果をもつ抗ウイルス療法を開始するよう推奨している。すなわちここでもキードラッグのほかにFTC(または3TC)+TDFの2剤を加えた組み合わせで治療することが薦められる。

以上のように現時点では、B型肝炎合併患者には、HIVあるいはB型肝炎いずれかの治療適応があった段階でキードラッグ+FTC(または3TC)+TDFの抗HIV療法開始が薦められている。B型肝炎治療の適応は、HBVマーカー、HBV-DNA量、ALT、肝の線維化度合いなどを参考にするため、消化器科とも連携をはかって定期的にフォローする必要がある。

3. 結核合併症例の場合(永井英明)

HIV感染症合併結核の治療上の問題点としては、①薬剤の副反応が起こりやすい、②リファマイシン系薬と抗HIV薬との相互作用、③IRISの出現、④薬剤数の多さによる負担などがあげられる。

結核の治療とHAARTを同時に行う場合、②を考慮するとキードラッグとして、rifampicinによる結核治療中であればEFVを用い、rifabutin(RBT)による結核治療中であればプロテアーゼ阻害薬を用いる方法が主流である。RBTはわが国でも承認され、使用可能となった。

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

結核の治療開始後にHAARTを開始する時期については、エビデンスの明らかな推奨時期はない。HAARTを開始するにあたり、上記の4点についての配慮が必要である。

HAARTの開始時期はCD4数により次の3つに分けられる。①CD4数が極めて少ないため日和見感染症合併のリスクが高いので、できるだけ早急にHAARTを開始する。②CD4数に余裕があり、2カ月間結核の治療を行い、その後HAARTを開始する。2カ月後ではpyrazinamideが終了し薬剤数が減り、さらにIRISが起これにくくなるからである。③CD4数が多いので結核の治療が終了してからHAARTを開始する。

この3パターンを分けるCD4数の基準が、種々のガイドラインで異なり、HAARTの開始時期に苦慮する。2008年1月、DHHSは、「専門家の意見」としてできるだけ早くHAARTを開始する方向を示した。すなわち、CD4数が0~100/ μ lでは2週後、100~200/ μ lでは8週後、200~350/ μ lでは8週後で医師が判断、>350/ μ lでは8~24週後または抗結核治療終了後という基準である。

当院の経験では、HIV感染症合併結核64例中51例(80%)は結核診断時に、カンジダ症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症を合併しており、その治療薬も併用せざるを得ない状態であった。結核治療による副反応は61例中21例(34.4%)に認められ、薬疹、肝機能障害、血球減少症、発熱などが多かった。副反応を起こした症例に減感作療法を行い、11例中10例(91%)で成功したが、結核治療が軌道に乗るまで2~4カ月を要し、HAARTが遅れる原因となった。結核薬に対する副反応の80%は結核治療開始後、2カ月以内に起こっていた。最終的にはCD4数に関わりなくHAART開始まで平均12週を要した。

以上のように、抗結核薬の副作用や同時に合併している日和見感染症の治療のためにガイドライン通りHAARTを開始できず、HAART開始を遅らさざるを得ない症例が多いのが実情であり、症例毎の配慮が必要であると考えている。

4. 非結核性抗酸菌症合併例の場合(今村顕史)

非結核性抗酸菌症は*Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, そして*Mycobacterium kansasii*などの非結核菌による感染症の総称である。HIV感染症においては、免疫不全が進行した例におけるAIDS発症指標疾患のひとつとして、*Mycobacterium avium-intracellulare* (*Mycobacterium avium* complex: 以下MAC)による菌血症を主体とした播種性の病態が多く経験され、特に播種性MAC感染症と呼ばれている。AIDSに伴う播種性の非結核性抗酸菌症における原因菌の多くは*M. avium*によるものであることから、播種性MAC感染症を中心にまとめていくこととする。

1) 播種性MAC感染症の診断について

播種性MAC感染症は、免疫不全が進行しCD4数<50/ μ l

となり発症することが多い。症状としては、発熱、寝汗、体重減少、倦怠感、下痢など非特異的なものも多く、診断にも苦慮する例も多い。原因菌は、自然環境にも存在するため、痰や便での証明は信頼性が低く、確定診断は血液培養が基本となり、骨髓生検や肝生検を行う場合もある。また、血液培養の結果がでるまでの期間が長いので、培養結果がでる前に診断的治療を開始せざるを得なくなることもある。この際には、血液検査における、貧血、ALPの単独上昇、そして肝機能障害、また、画像検査で肝脾腫や腹部大動脈周囲を中心としたリンパ節腫大を伴っていることなども参考所見となるであろう。

2) 播種性MAC感染症の初回治療薬選択について

治療の際には、耐性出現を防ぐために2剤以上を投与するのが基本である。この場合には、clarithromycin (CAM)かazithromycin (AZM)のどちらか一方を1剤目とし、2剤目にはethambutol (EB)を選択することが多い。

どのような症例に3剤目の薬剤を加える必要があるかを明確に示したガイドラインは現時点ではないが、高度の免疫不全、MAC菌量が多い、耐性のリスクが高い例などでは3剤目を投与したほうがよいという意見もある。しかし、実際には播種性MAC症を発症するほとんどの例がCD4数<50/ μ lとなっており、MAC菌量や耐性のリスクなどは開始時に不明であるため、現状では多くの例において3剤目の併用を検討することになるであろう。

3剤目の選択肢としてはrifabutin (RBT)が推奨されており、上記2剤に加えることで予後の改善と薬剤耐性の出現を防ぐ効果が期待される。RBT以外では、ciprofloxacin (CPFX)やlevofloxacin (LVFX)などのキノロン系薬、あるいはamikacin (AMK)が選択されることが多い。

HAARTその他の併用薬がある場合には、薬剤相互作用にも注意が必要である。特にRBTは薬剤相互作用の問題が多く、抗HIV薬の種類によって、適宜服薬間隔の調整や減量を行わなければならない場合があるため、開始前には必ず投与量と間隔を確認すべきである。

3) 治療難渋例への対応について

CAMとAZM以外の治療薬についての薬剤感受性検査については評価が定まっていないこともあり、難治例における薬剤変更時には薬剤感受性検査の結果を信頼して変更薬を決定することは困難である。したがって、少なくとも過去に用いていない薬剤を2剤以上選択して変更することが望ましい。通常はCAMあるいはAZMのいずれか一方、そしてEBは残しておき、RBT、CPFXやLVFXのキノロン薬、AMKの中から1~3剤を加えていくことが多い。治療が奏功すれば、通常は2~4週以内に菌量が減少し、症状も改善してくる。しかし、病態によっては、治療までにさらに長期間を要することもあり、治療効果の判定

には臨床経過や検査結果を参考に慎重に判断していかなければならない。

4) 免疫再構築症候群と HAART 開始の時期について

非結核性抗酸菌症は、HAART 開始後に IRIS を起こしやすい代表的な疾患のひとつである。したがって、播種性 MAC 症と診断されて治療が開始された例においては、いつ HAART を開始すべきかということが問題となってくる。

これについては、現時点ではまだ明確なガイドラインが示されていないが、MAC 治療開始後 2 週間以上を経過してから HAART を開始したほうがよいという意見が多い。しかし、2 週から 4 週以上経過してから HAART を開始しても、1~3 カ月以内にリンパ節炎や発熱などの IRIS を起こすことがあり、さらに慎重な対応を必要とする場合も多い。

IRIS を起こしてしまった場合には、通常は MAC の治療を継続（追加・変更も考慮）し、NSAIDs の投与などによる症状緩和を試みながら経過観察を行う。しかし、重症例ではステロイドの併用や HAART の一時的な中断を考慮せざるを得ないこともある。

5. エイズ関連悪性リンパ腫における HAART

（田沼順子）

エイズ関連悪性リンパ腫は HIV 陽性患者における発生頻度が高く、診断時点で進行例が多い予後不良の合併症である。エイズ関連悪性リンパ腫の治療における HAART の位置づけとその内容につき、国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター（ACC）でのエイズ関連悪性リンパ腫の治療経験を紹介し、最近発表された英国のガイドラインの内容を概説する。

1) 診断時の CD4 数と HAART の有無が予後に影響

1998 年~2008 年 8 月に ACC で治療されたエイズ関連悪性リンパ腫は、全 47 例であった。男性が 45 例、平均年齢は 41 歳であった。組織分類ではびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）が大半を占め、バーキットリンパ腫が続く。診断時の病期（Ann Arbor 分類）をみると、Stage IV と進行した状態にある例が約 70% を占め、CD4 数は半数の患者で 100/μl 以下であった。多くは、悪性リンパ腫の診断と同時に HIV 感染が判明した、いわゆる「いきなりエイズ」の症例であった。

エイズ関連悪性リンパ腫全体の 5 年全生存率（OS）は約 45% であるが、診断時の CD4 数別に予後を検討したところ、CD4 数が 100/μl 未満の群では CD4 数 100/μl 以上の群に比べて 5 年 OS が有意に低く、CD4 数が予後予測因子の 1 つであることが示唆された。また、患者背景に偏りがあるとはいえ、HAART 施行群の 5 年 OS は、HAART を

実施しなかった患者より、有意に改善されていた。さらに、HAART を積極的に併用するようになった過去 5 年間に診断された症例と、2002 年以前に診断された症例の OS を比較すると、最近過去 5 年間の治療成績は有意に優れており、このことから HAART 併用がエイズ関連悪性リンパ腫の予後改善に寄与していることが推察された。

2) HAART 併用 R-CHOP の臨床試験を開始

エイズ関連悪性リンパ腫に対してどのような HAART を行うべきかに関して、BHIVA が最近発表したガイドライン⁵⁾では、TDF/FTC+EFV あるいは ABC/3TC+EFV が推奨されている。また、PI を使用する場合でも、化学療法の副作用リスクを避けるために RTV の併用は避けるべきとなっている。

ACC では、NRTI として近年は ABC/3TC を使用する例が多く、TDF/FTC は避けることが多い。日和見疾患の合併があると、腎毒性のある薬剤を複数使用しなければならないこともしばしばである。TDF による腎機能障害は、これら日和見疾患の治療や化学療法に影響を及ぼしかねない。一方、PI または NNRTI については、2007 年以降 FPV を最も多く使用している。LPV、NFV がこれに続く。英国のガイドラインでは NNRTI の EFV が推奨されているが、ACC は同薬の副作用である精神症状と相互作用を考慮して、EFV はなるべく避けている。

ACC では、未治療の HIV 関連非ホジキンリンパ腫に対する R-CHOP 療法と HAART 併用の有用性を検討する臨床試験を、昨年度より開始している（UMIN-CTR1452）。HAART（FPV+ABC/3TC）を早期に導入し、日和見感染症に対する支持療法を強化しながら、R-CHOP を行うという治療計画である。HAART 併用により、予後の改善が期待できることが明らかになったとはいえ、まだ予後不良の疾患であり、更なる情報の蓄積が期待される。

6. 免疫再構築症候群への対応（善本英一郎）

IRIS は臨床医には悩ましい問題の一つである。

我々の調査⁶⁾では、HAART 症例 2018 例中 8.7% に IRIS が発症したが、施設間で発症率に差が認められた。疾患では帯状疱疹、非結核性抗酸菌症（NTM）、サイトメガロウイルス（CMV）感染症、ニューモシスチス肺炎（PCP）、結核症（TB）などが多かったが、その発生頻度も施設間でばらつきが認められ、その原因は患者背景や治療法の選択などが異なるためと考えられた。

次に、HAART 開始後 6 カ月以内に NTM、CMV 感染症、PCP、TB の発症で IRIS と診断した 66 例と同期間に IRIS を発症しなかった 162 例の臨床データを比較した⁷⁾。HAART 開始前に AIDS を発症していた症例のみの比較では、IRIS 発症群と非発症群との間で、ヘモグロビン値、

CD4 数, CD8 数, HIV-RNA 量, 総蛋白値に有意差が認められた。また, CD4 数 $\leq 50/\mu\text{l}$ の症例のみの比較では, IRIS 発症群ではヘモグロビン値と CD4 数が非発症群より有意に低く, HIV-RNA 量は有意に高かった。したがって IRIS 発症に関連する臨床的因子は AIDS 発症, 抗 HIV 治療開始時の CD4 数が低値, HIV-RNA 量が高値であることが考えられた。一方, HAART 開始 1 カ月後のデータは, IRIS 発症群では非発症群より CD4 数と CD8 数の増加率が有意に大きく, HIV-RNA 量が有意に減少していた。これは, HAART の治療効果が良いほど IRIS 発症リスクが高いことを示唆するものであった。

IRIS の対処法は, HAART を継続することが基本となる。さらに, IRIS の疾患に対する治療や過剰な炎症に対する NSAIDs や副腎皮質ステロイド薬の追加投与を判断することである。特に, NTM は難治性で, 副腎皮質ステロイド薬の投与や抗 HIV 治療の中止が必要となることが多く注意が必要である。

IRIS を予防するための HAART の薬剤選択やタイミングに関する統一見解はまだないが, HAART 開始前に体内の病原体抗原量を減らしておくことは IRIS 予防に寄与すると考えられる。HAART 開始前に MAC に対する抗菌薬を予防投与することで IRIS 発症率が抑制されたとの報告⁸⁾もあり, 特に CD4 数が低い症例では日和見合併症の有無を評価し, 十分な治療や予防後に HAART を開始することが, IRIS 予防にもつながると考えられる。

しかし, IRIS に関するエビデンスはまだ十分でなく, 今後の研究成果を待つ必要がある。

ま と め

小田原講師は, ガイドライン改訂をふまえた抗 HIV 療法の導入における HAART 全般にわたる注意事項を示した。特に, 無症候患者に対する治療開始に関しては, 単に AIDS を発症させないだけでなく, 非 AIDS 合併症のリスクもできるだけ減らすという, 昨今のガイドラインの精神を分かりやすく短時間に纏めた優れた講義であった。

富成講師は, 本邦でも 5~10% 程度いる HIV と B 型肝炎ウイルス合併例への対応について, 一方のウイルスのみを治療すると他方のウイルスの薬剤耐性変異を誘導する危険性があることを強調し, B 型肝炎のみの治療は, HIV 合併の際には禁忌に近いと述べた。この問題は本邦のどこの施設でもまだ手探り状態ではあり, 消化器科とも綿密に連携をとりながらの対応が必須であると纏めた。

永井講師は, 結核の専門医として, 非 HIV 合併例と比べて薬剤副反応が起きやすいこと, 薬剤相互作用に常に留意が必要なこと, IRIS への対応とアドヒアランスへの配慮が治療初期には大切であると指摘した。結核治療を優先

し, なるべく早い時期に HAART を開始して免疫を立ち上げたい根本姿勢を強調された。しかし実際には, HAART 開始までに, 平均 12 週間の結核治療へ専心している実情を提示され, 結核症合併の治療の難しさを示した。

今村講師は, MAC, 特に播種性の場合には特徴的な臓器症状を示すことはまれで, 発熱, 寝汗, 体重減少, 倦怠感, 下痢など非特異的なものが大部分であり, 常に疑う姿勢で菌同定の検査をねばり強く続ける大切さを述べた。ALP の単独上昇が抗酸菌症の存在を示唆することもあり, 注目すべきと提示した。これは結核でもヒントとなる。また, MAC 治療も困難を極め, 多剤を使わざるを得ないので, 永井講師が述べた結核合併例と同様に粘り強く抗 MAC 治療を進め, 落ち着いた時点で HAART を開始する状況であると纏めた。

田沼講師は, 自施設での経験を踏まえ, エイズ関連悪性リンパ腫を概説し, 診断時の CD4 数と HAART 併用の有無が, 予後に影響する知見を提示した。特に, いわゆる「いきなりエイズ」で発症するリンパ腫合併例の予後が悪い傾向を示した。治療は, 血液内科とも協力して R-CHOP 終了後から FPV+ABC/3TC を併用する臨床試験 (UMIN-CTR1452) を実施中で, 他施設とも共同でこの領域の知見を纏めていく方向性を示した。

善本講師は, IRIS のアンケート調査からの検討を提示した。発症率に施設間格差もみられたものの, 帯状疱疹, NTM, CMV, PCP, TB などが多く, 治療後の CD4 数の増加率の高い, すなわち HAART の治療効果が良い場合には常に念頭に置く必要を強調した。IRIS 発症時も, その治療を行いながら HAART も継続し, 時には炎症を制御するために副腎皮質ステロイド薬の使用も検討すると実践的な話して纏めた。

いずれのテーマも各施設からの経験を織り交ぜて, どのテーマも合併症のある HIV 感染症では経験され, 難儀する事であるという共通認識を深めたが, 今後も各施設からの具体的な症例経験を集積して, 学会等で纏めることの意義を感じたシンポジウムであった。

文 献

- 1) Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Service. November 3, 2008.
- 2) Matthews GV *et al* : Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. AIDS 20 : 863-870, 2006.
- 3) B 型肝炎治療ガイドライン 平成 19 年度厚生労

- 働科学研究補助金肝炎等克服緊急対策研究「肝硬変を含めたウイルス性肝炎の治療の標準化に関する研究班」(班長 熊田博光).
- 4) McMahon MA *et al* : The HBV drug entecavir—effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 356 : 2614-2621, 2007.
- 5) Bower M *et al* : British HIV association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Medicine* 9 : 336-388, 2008.
- 6) 古西 満ほか : 免疫再構築症候群 診療のポイント : 厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 “HAART 時代の日和見合併症に関する研究”, 2006.
- 7) 古西 満ほか : 免疫再構築症候群の発症に関連する臨床的因子 : 厚生労働省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” 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 51-58, 2008.
- 8) 照屋勝治ほか : HIV 感染者における免疫再構築症候群発症予防に関する研究 : 厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 “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” 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 34-38, 2008.

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 21 年度 国立病院機構 東京病院 永井英明

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
永井英明	増刊号:医療・福祉施設における感染制御と臨床検査 2. 微生物別の種類別にみた施設内感染制御 2) 結核菌	臨床検査	53	1367-1370	2009
永井英明	インターフェロン γ 応答測定法による結核感染の診断	感染症	39	103-106	2009
永井英明	【結核をめぐる課題と展望】 新しい結核診断技術 インターフェロン γ 応答測定法	日本胸部臨床	68	417-424	2009
永井英明	Ⅲ. TB/HIV(結核/HIVの二重感染)の現在と将来 2. HIV感染症合併結核の臨床像	結核	84	204-207	2009
永井英明	【苦手感染症の克服】結核 QuantiFERON-TB 第2世代(QFT-2G)の現状と注意点	Medicina	46	583-585	2009
永井英明	【苦手感染症の克服】結核 一般医家の診療上のpitfall	Medicina	46	580-582	2009
永井英明	【結核と非結核性抗酸菌症 診療の新展開】 2. リファブチンの臨床的意義	化学療法の領域	25	571-577	2009
永井英明	呼吸器疾患の新治療 ミコブティンカプセル	呼吸	28	151-155	2009
内堀 歩、宮崎 泰、 有賀晴之、千葉厚郎	髄液をもちいて interferon-gamma release assay を検討した結核性髄膜炎の1例	臨床神経学	49	428-431	2009
有賀晴之	Ⅵ. 新しい結核感染診断法の 課題と展望 3. 免疫抑制者におけるQFTの適用と課題	結核	85	24-25	2010

2. 微生物別の種類別にみた施設内感染制御

2) 結核菌

永井英明¹⁾

(KEYWORDS) 結核, N95 マスク, HEPA フィルター, QuantiFERON-TB 第2世代
〔臨床検査 53: 1367-1370, 2009〕

はじめに

日本の結核の罹患率は結核対策により低下し2008年の結核罹患率は10万対19.4となった。しかし、欧米先進国の結核罹患率が10以下であり、最も低い国では5以下である状況と比較すれば依然として結核罹患率は高く、日本は結核の中蔓延国である。したがって、臨床現場では常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院内感染対策は必要である。

近年、結核の病院内における集団発生がしばしば見られており、要因としては、高齢者を中心に塗抹陽性結核患者数の発生件数が増加したこと、免疫機能が低下した病態(悪性腫瘍、糖尿病、腎透析、免疫抑制剤使用、臓器移植など)の患者が増加したこと、結核未感染の若い職員が多いこと、結核患者の受診の遅れと医師の診断の遅れがあること、施設の構造や設備が感染防止に不適切でしかも密閉された空間が多くなったこと、気管支内視鏡検査、気管挿管や気管切開、ネブライザーなど咳を誘発する処置が増加したことなどが挙げられている。

しかしながら、結核は患者数の減少とともに過去の疾患とみなされるようになり、結核に対する関心は国民の間だけでなく医療従事者の間におい

ても薄れてきた。このような状況において、職員、患者への結核の院内感染を防ぐためには、厳格な結核感染対策とその周知徹底が必要である。

結核感染についての基礎知識

結核患者の咳やくしゃみにより、結核菌を含んだ飛沫が空气中に飛散し、これらの飛沫は乾燥して水蒸気を失うと内部にあった菌体が空中に浮遊することになる。これを飛沫核といい、飛沫核が吸入されることによって結核感染が成立する。いわゆる飛沫核感染(空気感染)である。

排菌者とどの程度の期間接すると感染が成立するかは、排菌量、咳の強さ、接する側の免疫機能などで修飾されるため正確なデータはないが、従来の院内感染の事例をみると、排菌者との接触が数日以内という短期間にもかかわらず感染が成立している例もある。したがって、短期間でも感染が成立する可能性は常にあることを認識していないといけない。患者が塗抹陽性痰を喀出している間は、培養のみ陽性的の場合と異なり菌量が多いので、結核の感染力は強い。塗抹陽性者に対しては、結核感染を広めないための公衆衛生的対応が必要である。

結核の院内感染対策の基本

基本的な結核院内感染対策¹⁻³⁾としては以下の5項目がある。

1) NAGAI Hideaki 独立行政法人国立病院機構東京病院外来診療部・部長

1. 院内環境からの結核菌の除去

最も重要な結核院内感染対策は、結核患者を早期に発見し院内環境から結核菌を除くことである。結核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が可能となる。肺結核を疑って検査を勧めるべき症例は、15日以上長びく咳を訴える患者、抗菌薬に反応の悪い不明熱、1年以内に結核菌塗抹陽性患者と接触した人、他疾患の治療中に咳、発熱が出現し治りがたい人などである⁴⁾。肺結核を疑った場合には、検痰(3日間連続検痰)を行い、抗酸菌検査を確実にを行う。日本は結核の中蔓延国であるので、筆者は胸部異常影のある症例は全例喀痰の抗酸菌検査を行うべきであると考えている。

外来は診断の確定していない様々な患者が集まる所なので、結核菌を排菌している患者が初診で訪れる可能性は常にある。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サージカルマスクを与える。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。外来の担当医師はこれら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う。

入院あるいは外来患者の喀痰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。結核専門医療機関への転送が可能であれば、直ちに手続きを取る。患者の病状により移動が困難な場合や受け入れ先が満床の場合には、院内で対応しなければならないこともある。その場合は室内を陰圧に保つことのできる個室に入院あるいは転室する。陰圧個室のない病院では、とりあえず個室に移動するが、その部屋の換気が他の部屋に流れることのないことを事前に確認しておく必要がある。結核専門医療機関へ移送・転院が困難な場合は、所管保健所に報告し協議する。このような入院治療も公費負担の対象となりうる。

隔離の解除基準としては、適切な治療を受け、異なる日に採取された喀痰抗酸菌塗抹検査が3回連続して陰性であることを確認することが必要である。感受性菌であれば、2週間の適切な治療により排菌量は激減し、感染性は著しく低下する。

2. 院内環境における結核菌の密度の低下

1) 換気システム

結核隔離病室は、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。結核患者の隔離のために使用している期間中、病室の陰圧は毎日点検する。最も望ましい換気システムは一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。ほかに、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 μm 以上の粒子を 99.97% 以上除くことができる filter〕。隔離病室に前室を設け、前室を陽圧に保てば、隔離病室を開けても廊下に飛沫核が漏れる可能性が一層低くなる。

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実施する。臨床検体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。

2) 紫外線照射

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。その場合、眼・皮膚の安全を確保するため、安全基準に適合したものにならない。

3) 患者のマスク着用

結核菌塗抹陽性患者が咳やくシャミをするときは、ティッシュで口と鼻を覆うように指示する。入院中に検査などのために病室から出るときには、サージカルマスクを着用する。

3. 吸入結核菌量の減少

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かかわるときにマスクを着用する。推奨されるマスクは 0.3 μm の粒子を 95% 以上除くタイプ N95 マスクである。

しかしながら、マスクが顔面に密着しなければ、N95 マスクの効果は得られない。そのため種々のテストがあるが、当院ではフィッティングテスターという測定器を用いている。これはマス

ク内側と外側の粉塵粒子(0.5 μm 以上)数を測定し、直ちに漏れ率を表示できる非常に簡便な機器である。適切なマスク装着は漏れ率が10%以下であることが要求される。当院の職員133名にこの検査をしたところ、1回目の漏れ率が10%以下となった者は87名(65%)であり、1/3は適切にマスクを装着できていなかった。漏れ率が10%を超えた46名のうち40名は指導により10%以下に改善した⁵⁾。当院では新規採用時、結核病棟配置換え時は装着テストを行う。時には抜き打ち検査も行っている。

4. 接触者の発病の予防^{6,7)}

結核の発病の予防としてはBCG接種と潜在性結核感染症の治療が挙げられる。BCGの再接種については議論が多く、WHOはBCGの再接種を勧めていない。また、BCG接種によってツベルクリン反応(ツ反)が結核感染の指標に用いることができなくなること、HIV感染者などの免疫不全患者では播種性のBCG感染症を引き起こす可能性があることなどから、積極的にBCG接種をすることはなくなった。しかし、結核菌の排菌患者、特に多剤耐性結核患者に接触する可能性が大きい職場では、BCG接種を行うことが望ましいという意見もある。

結核の感染が強く疑われる症例については予防的にイソニアジド(INH)などを投与してきた。かつては化学予防といわれていたが、現在では潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection: LTBI)の治療という言い方へ変わった。

従来、結核感染の診断はツ反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。しかし、①ツ反はBCG接種に影響される、②ブースター現象があり2回目に強い反応が出る、③非結核性抗酸菌との交差反応がある、④判定のための再受診が必要、⑤結果が接種技術・判定技術に左右されるなど種々の問題がある。特に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。これらのツ反の問題点を排除できる検査法としてQuantIFERON-TB第2世代(QFT-2G)が用いられるようになった。

QFT-2Gは、結核菌由来の特異抗原 early se-

表 潜在性結核感染症の治療

	成人用量 (mg/体重 kg/日)	12歳以下 用量(mg/ 体重kg/日)	1日最大 投与量 (mg/日)	投与期間
INH	5	8~15	300	6または9か月間
RFP	10	10~20	600	4または6か月間

creted 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⁸⁾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。これまでツ反を行うとされてきた状況でQFT-2Gをツ反に代わって用いることが望ましいといわれている⁹⁾。

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。ツ反発赤10mm以上(あるいは硬結5mm以上)にQFT-2Gを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週と考えられている。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LTBIの治療を行う(表)¹⁰⁾。

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。

5. 職員の発病の早期発見^{6,7)}

1) 定期健康診断

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、上記のような理由から今後はツ反を廃止して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、陽性となった場合にはLTBIの治療を行う。

雇い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、定期外健康診断の結果、BCG接種の有無、過去のツ反応の成績、QFT-2Gの結果を把握し健康診断個人票などに記録する。雇い入れ時ならびに定期健康診断に際しては、全員に胸部X線検査を実施する。定期健康診断は年に1回行う。

2) 有症状時の受診

結核を疑わせる症状のあるものは、早期に診察・検査を受けることが重要である。医療従事者は患者などに感染を拡大させる危険性が高いという意味での高危険群である。

3) 定期外健康診断

医療関係者が結核を発病した場合、または受診中の患者が結核と診断され職員への感染の危険度が大きい場合は、管理者は所轄保健所へ通報するとともに院内に設置した結核感染対策委員会で検討する。委員会は感染源の確認、未発見者の追求、被感染者の発見、関連した情報の収集、今後の対策などについて検討するが、感染源の人権とプライバシーに十分な配慮を要する。これは保健所が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。



おわりに

結核の院内感染対策は、結核菌の除去、結核菌の密度の低下、吸入結核菌数の減少、発病の予防、発病の早期発見の5対策が基本であるが、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る。

文 献

- 1) 青木正和：結核の院内感染。財団法人結核予防会、1998
- 2) 森亨(編)：結核院内(施設内)感染予防の手引き。財団法人結核予防会、2000
- 3) Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, et al : Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005 MMWR 54 : 1-141, 2005
- 4) 青木正和：結核症の診断。日胸 59 : 944-959, 2000
- 5) 川辺芳子, 田中茂, 永井英明, 他：マスクフィッティングテスターを用いたN95マスクの顔面密着性の定量的評価と装着指導。結核 79 : 443-448, 2004
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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 170 : 59-64, 2004
- 9) 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
- 10) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し2008。Kekkaku 83 : 529-535, 2008

解説 [II]

インターフェロン γ 応答測定法 による結核感染の診断

永井 英明*

結核感染の新しい診断法であるインターフェロン γ 応答測定法は、ツベルクリン反応に代わる検査法であり、BCG接種の影響を受けない。わが国では QuantiFERON[®]-TB 第2世代(QFT-2G)が健康保険適用となり、普及しつつある。結核患者の接触者検診、医療関係者の結核管理、結核の補助診断などに用いられる。結核に感染して8~10週間後に陽転化すると考えられているが、結核発病(活動性結核)の証拠にはならないことを十分認識しなければならない。現時点では治療効果判定や発病予測にQFT-2Gを用いることはできない。免疫機能低下例では、感度が低下することも知っておかなければならない。検査の限界を十分理解し、用いるべきである。

I. 結核感染診断におけるツベルクリン反応の問題点

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。しかし、ツ反には「BCG接種に影響される」、「ブースター効果が認められる」、「非結核性抗酸菌との交差反応がある」、「判定のための再受診が必要」、「ツ反の接種技術や判定技術の差が指摘されている」など多数の問題がある。

II. 結核感染の新しい診断法

BCG接種に積極的に取り組んできたわが国では、BCG接種のツ反に及ぼした影響は大きい。BCG接種者においては、ツ反の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。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

断を行う方法である(インターフェロン γ 応答測定法 Interferon-Gamma Release Assays : IGRAs)。

現在、わが国で承認されているIGRAは QuantiFERON[®]-TB 第2世代(以下QFT-2G)である。2006年1月に健康保険適用となった。

III. QFT-2Gの原理

結核菌に感染すると生体内のTリンパ球が記憶する。その後、結核菌あるいは結核菌抗原が再び体内に侵入すると、細胞性免疫としてTリンパ球が免疫応答を起こす。この細胞性免疫応答の結果IFN- γ が産生される。被験者の全血に刺激抗原を加えてリンパ球のIFN- γ の産生量を測定することによって結核感染の有無を判定できる。

ヒト型結核菌の遺伝子配列の中でBCGとは異なる領域が同定され、その異なる領域から産生される結核菌特異蛋白early secreted antigenic target 6(ESAT-6)とculture filtrate protein 10(CFP-10)が、ヒト型結核菌感染に対して特異的な刺激抗原となりうることが認められた。この2つの蛋白を対象者の全血に加え、IFN- γ の産生応答を検査する方法がQFT-2Gである。

* Hideaki NAGAI 国立病院機構東京病院呼吸器科/部長

IV. QFT-2Gの検査法

ヘパリン入りの採血管で、血液を5mL採血する。採血した血液は穏やかに数回、転倒混和し、17～27℃で保存する。血液の抗原刺激は採血から12時間以内までに行わなければならないが、細胞性免疫応答の割合は時間の経過により減少するため、採血後、すみやかに処理を始めたほうがよい。

ヘパリン採血した血液を24ウェル組織培養プレートに、1検体につき4ウェルずつ分注する。刺激抗原ESAT-6、刺激抗原CFP-10、陰性コントロール、陽性コントロールを滴下し、1分間混合する。この状態で37℃、16～20時間(18時間推奨)静置培養した後に、上清(血漿)を採取する。この上清中のIFN- γ 濃度をELISA法を用いて測定する。

測定結果の判定は表1に従って行う。

V. QFT-2Gの診断能

潜在性結核感染を診断する絶対基準は存在しないので、細菌学的に証明された活動性結核患者における陽性率を見た報告がある。Moriら¹⁾は治療開始1週間以内の患者119人(年齢13～86歳、平均は54歳、66%が男性)においてQFT-2Gを施行した。QFT-2G陽性率(すなわち感度は)は89.0%(95%信頼区間81.9～94.0%)であった。特異度をみるためには、明らかに結核に感染していない群が必要だが、結核に感染していないと判断できる絶対規準は存在しない。そこで、明らかな結核感染曝露の機会のない若者は予測既感染率が極めて低いので、事実上未感染と考えられ、Moriら¹⁾は、日本のいくつかの看護学生のボランティアにツ反とともにQFT-2Gを行った。被験者216人の平均年齢は20歳、大半が1回以上のBCG接種歴を持っていた。QFT-2G陽性率は1.9%(95%信頼区間0.5～4.7%)であった。つ

まりこの群に結核感染が全くないと仮定すれば、QFTの特異度は98%となる。

VI. QFT-2Gの使用指針

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ている²⁾。

1. 接触者検診

結核菌の排菌患者に接触した人々に対する接触者検診では、結核感染の有無を今まではツ反で判定していたが、新しい指針³⁾ではQFT-2Gをツ反に代わる検査として実施することができるとした。かつての接触者検診では29歳以下に限定してツ反を実施していたが、最近では30～49歳の日本人の約95%は結核未感染と推定されること、QFT-2Gを用いれば既往BCG接種の影響を受けずに結核感染を効率よく診断できること、および「潜在性結核感染症」に対しては従来以上に積極的な治療の適用が推奨されていることなどを考慮すると、今日では30歳以上の年齢にも感染の有無の確認検査を積極的に行うべきであるとされている³⁾。ただし50歳以上については、QFT-2Gの感度・特異度が明確でないので、QFT-2Gの使用は限定的にすべきである。

小児では全般に結果が低めに出るので、5歳以下の乳幼児に対してはツ反を優先し、5歳以上(12歳未満)に対してはツ反との併用を考慮しながらQFT-2Gを行い、その結果の解釈を慎重に行うよう求められている。

結核感染が明らかな者でも、感染初期はQFT-2Gおよびツ反で陽性とならない。感染してから両検査が陽性となる期間は8～10週間程度と推定されている。したがって、基本的には感染性結核患者との最終接触から8週間以上経過後にQFT-2Gを行う。

表1 QFT-2Gの測定結果の判定

(IFN _E -IFN _N)あるいは(IFN _C -IFN _N)	判定	解釈
0.35 IU/mL以上	陽性	結核感染を疑う
0.1 IU/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
0.1 IU/mL未満	陰性	結核感染していない

IFN_E: ESAT-6添加検体のIFN- γ 濃度, IFN_C: CFP-10添加検体のIFN- γ 濃度, IFN_N: 陰性コントロール添加検体のIFN- γ 濃度.

注: (IFN_E-IFN_N)および(IFN_C-IFN_N)がともに0.35 IU/mL未満であっても、(IFN_M-IFN_N)の値が0.5 IU/mL未満の場合は「判定不可」とする。IFN_M: 陽性コントロール添加検体のIFN- γ 濃度.

2. 医療関係者の結核管理

従来、結核感染のリスクが予想される職場に配属される職員については、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。しかし、二段階ツ反は不正確であり、またブースター現象が起こりうる。QFT-2Gにはこれらの問題がないので、今後はツ反を廃止してQFT-2Gを行うことが推奨されている。ベースラインのQFT-2Gをおさえておき、この検査で陰性の者が、感染性結核に接触後に陽転化した場合は化学予防を行う。

3. 結核の補助診断

QFT-2Gは結核の補助診断として有用である。胸部X線所見や臓器の所見から結核を強く疑うが、細菌学的な確定診断ができないとき、QFT-2Gが陽性であれば結核感染があることが判明し、結核の治療を開始して、その反応を見ることは許される。ツ反よりも特異度が高いのでQFT-2Gが陰性であれば、結核を否定できる可能性は高く、除外診断の有用性はツ反よりもはるかに大きい。非結核性抗酸菌症のなかで最も多い *Mycobacterium avium* complex 感染症では、QFT-2Gは陽性にならないこともその有用性を大きくする。

なお、QFT-2Gで「陽性」と判定された場合、それが結核の既往を意味するのか、それとも最近の感染を意味するのかを区別することはできない。この点についてはツ反と同様である。QFT-2Gは、結核発病(活動性結核)の証拠にはならないことを十分認識しなければならない。

また、結核発病リスクの高い者に対する化学予防の適応の決定に用いることができる。免疫抑制作用のある薬剤を使用する前に、QFT-2Gを行い、陽性者に対してisoniazid (INH)の予防投与を行うことが可能である。

Ⅶ. QFT-2Gの課題および応用

結核の治療を行うことにより、IFN- γ 産生応答が低下する例が多く、QFT-2Gは結核の治療効果判定の指標に使える可能性がある。しかし、当院で行った検討⁴⁾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。治療が終了しても約50%の症例は陽性のままである。結核発病の予測にも期待が寄せられたが、低反応の発病者もいれば高反応の潜在的結核感染者もいるので、結論は出ていない。

免疫機能低下患者ではQFT-2Gの反応が低下するこ

とが予想される。特に注意が必要なのは、免疫機能低下例ではPHAによる陽性コントロールでさえ陽性にならない場合がある点である。これが得られない場合は判定不可となる。当院のHIV感染症合併結核例⁵⁾では、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。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HIV感染者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100~1,157/ 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。

免疫機能低下患者では陽性コントロールが得られても、QFT-2Gそのものの反応が低下する可能性がある。しかしながら、当院でのHIV感染症合併結核におけるQFT-2Gの感度⁵⁾は76.9%であり、ツ反応(硬結で判定)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は結核感染診断においてツ反よりも有用であると考えられた。ただ、非HIV感染者における感度よりは低いことを認識しておかなければならない。したがって、QFT-2G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。他の臨床データと合わせて総合的に診断する必要がある。

当院のArigaら⁶⁾はQFT-2Gを結核性胸膜炎の診断に応用し、感度、特異度も高い方法を開発した。胸膜炎の鑑別診断がぜひ必要な場合には、非常に有用と思われる。

Ⅷ. メタアナリシスによるIGRAsの有用性

Menziesら⁷⁾のメタアナリシスによれば、IGRAsはBCG接種を受けた人においては高い特異度を示した。しかしながら、IGRAsとツ反の感度は完全ではなく、いずれの検査も潜在性結核感染症と活動性結核の鑑別はできなかった。

その後も、IGRAsに関する論文が多数発表され、それらを踏まえたメタアナリシスがPaiら⁸⁾により報告された。2008年3月31日までに発表された38論文について検討しており、このうち20論文はMenziesらの報告⁷⁾にはない新しいものである。

感度はQuantiFERON (QFT) については22論文(1,369例)、T-SPOT (ELISpot法を用いた方法)については13論文(726例)に見られた。全体の感度はQFT-2Gは78% (95%信頼区間 73-82%)、QFT-3G (QuantiFERON[®]-TB 第3世代: 採血管の中にすでに