

刺激抗原が含まれており、採血後直ちに抗原刺激が始まる)は70%(95%信頼区間 63-78%), T-SPOTは90%(95%信頼区間 86-93%)であった。2つのQFTの感度には差がなかったが、T-SPOTの感度は両QFTよりも高かった。ツ反の感度は20論文(1,193例)で示され、全体で77%(95%信頼区間 71-82%)であった。ツ反の感度は2つのQFTと同程度であったが、T-SPOTより低かった。

特異度はQFT全体でBCG未接種者では99%(95%信頼区間 98-100%), BCG接種者では96%(95%信頼区間 94-98%)であった。T-SPOTの特異度は93%(95%信頼区間 86-100%)であり、6論文5論文でBCG接種者を含んでいた。QFTの特異度は多数の報告に基づいており、非常に高い特異度であることがわかる。しかし、T-SPOTの特異度については報告が限られており、さらにデータの集積が必要であるとされた。ツ反の特異度は、BCG未接種者では97%(95%信頼区間 95-99%)と高いが、BCG接種者では59%(95%信頼区間 46-73%)と低く、ばらつきも大きかった。

Paiら<sup>8)</sup>は、多くの報告はサンプルが少なく、いくつかの制限があると述べている。潜在性結核感染症の診断基準がないこと、ツ反の方法にばらつきがあることなどである。

#### まとめ

QFT-2GはBCG接種の影響を受けないので、わが国における結核感染の診断にはきわめて有用である。今後ツ反に代わる検査として普及すると思われる。しかし、QFT-2Gの結果からは活動性結核であるかどうかは判断できず、現時点では治療効果判定や発病予測には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た上で用いるべき検査である。

#### 文 献

- 1) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. : Specific detection of tuberculosis infection : an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 59~64.
- 2) 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* 2006 ; 81 : 393~397.
- 3) 財団法人結核予防会 : 改正感染症法に基づく結核の接触者健診の手引きとその解説. 2007.
- 4) 有賀晴之, 川辺芳子, 永井英明, ほか : 結核既往者におけるQuantiFERON-TB2G testの検討. *日本呼吸器学会雑誌* 2005 ; 43(増刊) : 154.
- 5) 永井英明, 川辺芳子, 有賀晴之, ほか : HIV感染症における結核感染診断に対するQuantiFERON-TB第2世代の有用性についての検討. *結核* 2007 ; 82 : 635~640.
- 6) Ariga H, Kawabe Y, Nagai H, et al. : Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen-specific interferon-gamma response of cavity fluid cells. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 1559~1567.
- 7) 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 : 340~354.
- 8) Pai M, Zwerling A, Menzies D : Systematic review : T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection : an update. *Ann Intern Med* 2008 ; 149 : 177~184.

## 新しい結核診断技術 —インターフェロン $\gamma$ 応答測定法—

永井英明\*

### 要 旨

結核感染の新しい診断法であるインターフェロン $\gamma$  応答測定法は BCG 接種の影響を受けないので、ツベルクリン反応に代わる検査法として普及しつつある。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。

Key words：結核，インターフェロン $\gamma$  応答測定法，クオンティフェロン，エリスポット/tuberculosis, interferon-gamma release assays, QuantiFERON<sup>®</sup>-TB, ELISpot

### 1 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。

### 2 結核感染の新しい診断法

ツ反の問題点の中では，BCG 接種に積極的に取り組んできたわが国では，その影響が非常に大きい。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 $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）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 $\gamma$  応答測定法，interferon-gamma release assays：IGRAs）。

New Assays for the Diagnosis of Tuberculosis Infection—Interferon-gamma Release Assays—  
Hideaki NAGAI\*

\* *Department of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Tokyo Hospital, Tokyo*

\* 国立病院機構東京病院呼吸器科（〒204-8585 東京都清瀬市竹丘 3-1-1）

現在、わが国で承認されている IGRA は QuantiFERON®-TB 第 2 世代 (QFT-2G) である。そのほかに、わが国では認可されていないが新しい IGRA として、QuantiFERON®-TB 第 3 世代と T-SPOT®.TB がある。本稿では現在使用可能な QFT-2G について詳しく述べる。

### 3 QFT-2G

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- $\gamma$  産生能を測定する検査法で、2006 年 1 月に健康保険適用となった。

#### 1) 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- $\gamma$  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- $\gamma$  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 ESAT-6 と 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ということが認められた。この 2 つの蛋白を対象者の全血に加え、IFN- $\gamma$  の産生応答を検査する方法が QFT-2G である。したがって、BCG の接種に影響を受けない結核感染診断法である。

#### 2) QFT-2G の検査法

ヘパリン入りの採血管で、血液を 5 ml 採血する。採血した血液は穏やかに数回、転倒混和し、17~27°C 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、速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°C、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- $\gamma$  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。

#### 3) 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<sup>1)</sup>は治療開始 1 週間以内の患者 119 人 (年齢 13~86 歳、平均 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も存在しない。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<sup>1)</sup>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。

表 1 測定結果の判定

(IFNE-IFNN) あるいは (IFNC-IFNN)	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～0.35 IU/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

IFNE：ESAT-6 添加検体の IFN- $\gamma$  濃度，IFNC：CFP-10 添加検体の IFN- $\gamma$  濃度，IFNN：陰性コントロール添加検体の IFN- $\gamma$  濃度，IFNM：陽性コントロール添加検体の IFN- $\gamma$  濃度

注：(IFNE-IFNN) および (IFNC-IFNN) がともに 0.35 IU/ml 未満であっても，(IFNM-IFNN) の値が 0.5 IU/ml 未満の場合は「判定不可」とする。

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まったくないと仮定すれば，QFT の特異度は 98% となる。

#### 4) 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<sup>2)</sup>。

##### a. 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<sup>3)</sup>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<sup>3)</sup>。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。

小児では全般に低めに結果が出るので，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。

##### b. 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

表 2 抗酸菌における ESAT-6/CFP-10 の有無

+	-
Tuberculosis complex	BCG substrains
<i>M. tuberculosis</i>	Gothenburg
<i>M. africanum</i>	Moreau
<i>M. bovis</i>	Tice
Environmental strains	Tokyo
<i>M. kansasii</i>	Danish
<i>M. marinum</i>	Glaxo
<i>M. szulgai</i>	Montreal
<i>M. gastrii</i>	Pasteur
	Environmental strains
<i>M. leprae</i>	<i>M. avium</i>
	<i>M. intracellulare</i>

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 を押さえておき、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。

#### c. 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中で最も多い *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 (表 2)。

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 陽性を結核発病と考え、当院に結核の治療を依頼してくる医師がしばしばいるが、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ていただきたい。あくまでも補助診断として、傍証として利用されるべきである。

また、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 INH の予防投与を行うことが可能である。

#### 5) QFT-2G の問題点および使用上の注意

QFT-2G に対しては結核感染の感度・特異度から大きな期待が寄せられているが、分からないことも多く、これからのデータの集積に注意を払うべきである。

##### a. 結核の治療効果判定の指標として使えるか

結核の治療を行うことにより、IFN- $\gamma$  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<sup>4)</sup>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。

QFT-2G で IFN- $\gamma$  を産生するのは effector T 細胞であり、この effector T 細胞数は抗原の減少に伴い、減少すると考えられている。すなわち、結核の治療により IFN- $\gamma$  産生応答が低下するのは、治療により結核菌数が減少し IFN- $\gamma$  産生 effector T 細胞が減少するためと理解されている。したがって、結核の治

療を終了しても QFT-2G が陰性化しない場合、生きた結核菌が体内に存在していることを示しているといわれている。結核の治療終了後も陽性の者の中から、再発例が多く出現するのか注意深い経過観察を行うべきである。

#### b. 結核発病の予測は可能か

effector T 細胞数が結核菌量に反応するのであれば、IFN- $\gamma$  産生応答が強いほど結核菌数が多いと考えられ、そのような症例では結核の発病に移行する可能性が高いと想像される。しかし、実際には、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。今後の研究結果を待ちたい。

#### c. 免疫機能低下患者における反応性（項目⑦を参照）

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。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。ほかの臨床結果と合わせて総合的に診断する必要がある。

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<sup>5)</sup>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。

#### d. QFT-2G の応用

当院の Ariga ら<sup>6)</sup>は QFT-2G を結核性胸膜炎の診断に応用し、感度、特異度と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。

## 4 QuantIFERON<sup>®</sup>-TB 第 3 世代 (QFT-3G)

QFT-2G はツ反に代わる検査法として、汎用されるようになってきた。しかし、QFT-2G は採血後、12 時間以内に抗原刺激を行わなければならないという制限がある。したがって、検査会社までの距離によっては検査を行うことのできない施設も存在する。

このような QFT-2G の制約を克服しうる検査法として QFT-3G が開発された。QFT-3G では採血管の中にすでに刺激抗原が含まれており、採血後直ちに抗原刺激が始まるので、培養器があればその施設で処理が可能になる。専用の 1 ml 用採血管は陰性コントロール、陽性コントロール、抗原の 3 本である。抗原は ESAT-6, CFP-10 に、新たに TB7.7 が加わり、3 種類である。

37°C で 16~24 時間培養後に、遠沈し上清を採取する。この状態で冷蔵庫に 2 カ月保存できるといわれている。

QFT-3G は抗原を 3 種類含んでいるため、QFT-2G よりも感度が高く、かつ高特異度は維持されていると報告されている<sup>7)</sup>。

採血した施設で処理ができれば長期保存が可能となるので、検査会社へ依頼する時間的余裕ができることは大きな利点である。わが国でも近く認可されるといわれているが、大いに期待される。

## 5 エリスポット

T-SPOT<sup>®</sup>.TB (T-SPOT) という日本では診断試薬として認可されていない IGRA があ

る。精製リンパ球と QFT-2G と同様の抗原を用いる。T-SPOT は、エリスポット (Enzyme-Linked ImmunoSpot : ELISpot) を用いた診断法である。エリスポットは、一般的には特定のサイトカインを産生する細胞をスポット (点) として可視化し、サイトカイン産生細胞数を測定する方法である。ヨーロッパを中心に使用されているが、T-SPOT は QFT-2G よりも感度が良好であり、免疫機能低下患者でも健常人と同様の感度を示すといわれている<sup>5)</sup>。したがって、今後わが国でも T-SPOT が承認され汎用されるようになるであろう。

### 【エリスポットの検査法】

ヘパリン採血した血液より末梢単核球 (peripheral blood mononuclear cells : PBMCs) を分離し、抗ヒト IFN- $\gamma$  抗体をコーティングした polyvinylidene fluoride (PVDF) 膜等で底を覆った 96 穴培養プレートに一定数を分注する。結核菌特異抗原 ESAT-6 および CFP-10 を添加して、20 時間前後培養する。結核感染者の PBMCs からは IFN- $\gamma$  が分泌され、その場所で直ちに PVDF 膜上の抗ヒト IFN- $\gamma$  抗体と結合する。分泌された IFN- $\gamma$  を染色することで、IFN- $\gamma$  産生細胞の存在した場所をスポットとして可視化する。スポット 1 個が、IFN- $\gamma$  産生細胞 1 個に相当すると考えられる。IFN- $\gamma$  を産生する細胞の個数を計測し、IFN- $\gamma$  産生細胞の数により結核感染を診断する。

## 6 メタアナリシスによる IGRAs の有用性

Menzies ら<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>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<sup>8)</sup>にはない新しいものである。

感度は QFT については 22 論文 (1,369 例)、T-SPOT 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 は 70% (95%信頼区間 63~78%)、T-SPOT は 90% (95%信頼区間 86~93%) であった。2 つの QFT の感度には差がなかったが、T-SPOT の感度は両 QFT よりも高かった。

ツ反の感度は 20 論文 (1,193 例) で示され、全体で 77% (95%信頼区間 71~82%) であった。ツ反の感度は 2 つの QFT と同程度であったが、T-SPOT より低かった。

特異度は QFT 全体で BCG 未接種者では 99% (95%信頼区間 98~100%)、BCG 接種者では 96% (95%信頼区間 94~98%) であった。T-SPOT の特異度は 93% (95%信頼区間 86~100%) であり、6 論文中 5 論文で BCG 接種者を含んでいた。QFT の特異度は多数の報告に基づいており、非常に高い特異度であることがわかる。しかし、T-SPOT の特異度については報告が限られており、さらにデータの集積が必要であるとされた。ツ反の特異度は、BCG 未接種者では 97% (95%信頼区間 95~99%) と高いが、BCG 接種者では 59%

(95%信頼区間 46~73%) と低く、ばらつきも大きかった。

Pai ら<sup>9)</sup>は、多くの報告はサンプルが少なく、いくつかの制限があると述べている。潜在性結核感染症の診断基準がないこと、ツ反の方法にばらつきがあることなどである。

IGRAs は潜在性結核感染症から活動性結核に進展することを予測できるかという点についても明確な回答はなく、今後の研究が待たれる。

## 7 免疫機能障害患者における IGRAs の有用性—HIV 感染症を中心に—

細胞性免疫機能が著しく低下する HIV 感染症では、ツ反応の診断能力は低下する。Johnson ら<sup>10)</sup>によれば活動性結核を合併した HIV 感染者の 30%、AIDS 発病例の 60%以上はツ反応硬結径が 10 mm 以下であったという。したがって、HIV 感染症では結核感染の診断法としてツ反応の有用性は低下する。そこで、結核感染の診断において高い感度を示す IGRAs が期待される。

IGRAs を用いて HIV 感染症における結核診断を行う際に注意が必要な点は、細胞性免疫機能が低下しているので、PHA による陽性コントロールが確実に得られるかという点である。これが得られない場合は判定不可となる。当院の症例<sup>5)</sup>では結核合併例における判定不可例が 1 例 (7.7%) あり、この症例は 13 例中 CD4 数が最も低値 (16/ $\mu$ l) であった。やはり免疫機能が著しく低下した症例は判定不可となる可能性があるため、この点については認識しておくべきである。しかし、外来通院中の HAART 施行例 25 例における

QFT-2G 検査では、判定不可例はなかった。25 例の CD4 数値は 100~1,157/ $\mu$ l (中央値 396/ $\mu$ l) であり、CD4 数が著しく低下していなければ QFT-2G は判定不可にならないと考えられた。

Brock ら<sup>11)</sup>によれば 590 名の HIV 感染者に QFT-3G を行ったところ、陽性者には潜在性結核感染症のリスクを持った症例や結核の既往のある症例が多かった。しかし、CD4 数が少ないほど判定不可例が多かった。

T-SPOT については HIV 感染症においても十分に PHA に反応し、CD4 数に影響を受けないという報告<sup>12)</sup>がある。QFT-2G と T-SPOT を比較した報告<sup>13)</sup>では、判定不可例は QFT-2G 11%、T-SPOT 3%と QFT-2G のほうが多かった。特に 5 歳以下では QFT-2G では判定不可が多かった。南アフリカの HIV 感染症も結核も非常に多い地域での活動性結核を発病していない 160 名 (HIV 陽性者 74 名、陰性者 86 名) に対して、T-SPOT、QFT-2G、ツ反応を施行した報告<sup>14)</sup>がある。HIV 陽性者は陰性者に比べ、ツ反応の陽性率は有意に低かった。しかし、T-SPOT (陽性率: HIV 陽性者 52%、HIV 陰性者 59%) も QFT-2G (陽性率: HIV 陽性者 43%、HIV 陰性者 46%) も陽性率に HIV 陽性・陰性に差がなかった。両者とも中等度に進んだ HIV 感染症では感度が落ちないとしている。ただし、判定不可例は T-SPOT で 1%、QFT-2G で 7%認められている。上記の報告<sup>13)14)</sup>をみると T-SPOT に比べ、QFT-2G は免疫機能が低下した状態では判定不可例が生じやすいと考えられる。

HIV 感染症合併結核における IGRAs の有用性についての報告は少なく、エリスポットについての報告が散見されるのみである。



Chapman ら<sup>15)</sup>は 39 例の HIV 感染症合併結核におけるエリスポットの感度は 90% と非常に高く、有用であったと報告している。

Liebeschuetz ら<sup>16)</sup>によるアフリカの小児の前向き研究では、エリスポットの結核診断の感度は 83% であり、ツ反応の感度の 63% に比較し有意に高かった。免疫機能が低下していると考えられる 3 歳以下の小児、HIV 感染症、低栄養状態における結核感染に対するツ反応の感度は 51%、36%、44% であった。これに対してエリスポットは、それぞれ 85%、73%、78% と高値であり、エリスポットは免疫機能の低下にも影響を受けにくいという結果であった。

#### 文 献

- 1) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection : an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 59-64.
- 2) 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* 2006 ; 81 : 393-7.
- 3) 財団法人結核予防会. 改正感染症法に基づく結核の接触者健診の手引きとその解説. 2007.
- 4) 有賀晴之, 川辺芳子, 永井英明, ほか. 結核既往者における QuantiFERON-TB 2G test の検討. *日呼吸会誌* 2005 ; 43 : 154.
- 5) 永井英明, 川辺芳子, 有賀晴之, ほか. HIV 感染症における結核感染診断に対しての QuantiFERON-TB 第 2 世代の有用性についての検討. *結核* 2007 ; 82 : 635-40.
- 6) Ariga H, Kawabe Y, Nagai H, et al. Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen-specific interferon-gamma response of cavity fluid cells. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 1559-67.
- 7) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al. Comparison of two whole blood interferon- $\gamma$  assays in tuberculosis patients and healthy controls. *J Infection* 2008 ; 56 : 348-53.
- 8) 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.
- 9) Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review : T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection : an update. *Ann Intern Med* 2008 ; 149 : 177-84.
- 10) Johnson MP, Coberly JS, Clermont HC, et al. Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992 ; 166 : 194-8.
- 11) Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, et al. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006 ; 7 : 56.
- 12) Dheda K, Lalvani A, Miller RF, et al. Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* 2005 ; 19 : 2038-41.
- 13) Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis* : a prospective study. *Lancet* 2006 ; 367 : 1328-34.
- 14) Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, et al. Effect of HIV-1 infection on T-cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care* 2007 ; 175 : 514-20.
- 15) Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS* 2002 ; 16 : 2285-93.
- 16) Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay : a prospective cohort study. *Lancet* 2004 ; 364 : 2196-203.

## 2. HIV感染症合併結核の臨床像

国立病院機構東京病院呼吸器科 永井 英明

### はじめに

HIVはおもにCD4陽性Tリンパ球（CD4）に感染し、CD4数を著しく減少させるため重篤な細胞性免疫障害を生じる。細胞性免疫が結核の感染・発病を防いでいるため、HIV感染症では結核の感染・発病のリスクはきわめて高い。

日本では結核対策により、結核の罹患率は人口10万対20.6（2006年）まで低下したが、欧米に比較すると依然として高率であり、日本は結核については中蔓延国で

ある。また、HIV感染者数は年々増加しており、2007年の報告例は1500名となった。このような状況下では、今後HIV感染症合併結核の症例が増加する可能性が高い。当院では両者合併例は1992年以来徐々に増加し、2007年末までに62例を経験している。そのうち、結核を契機にHIV感染症の合併が判明した症例が74.2%に及んでおり、HIV感染症と知らずにいて結核を発病する例が多い点は問題である。

結核患者におけるHIV感染症の合併頻度については、全国レベルの調査はないが当院の症例について調べたと

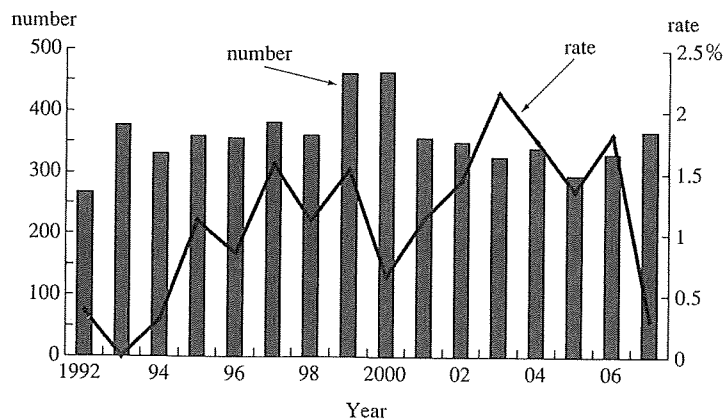


Fig. 1 Number of patients with TB and coinfection rate of HIV

ころ<sup>2)</sup>、抗 HIV 抗体陽性率は結核患者全体では1%前後である (Fig. 1)。

強力な抗 HIV 療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART) により、HIV 感染症の予後は著明に改善している。HAART は HIV 感染症における日和見感染症の合併リスクを減少させており、HIV 感染者を早期に発見し適切な時期に HAART を開始することが、結核発病を防ぐうえできわめて重要である。

#### HIV 感染症合併結核の臨床的特徴

症状は、発熱、倦怠感、体重減少、盗汗、咳嗽、喀痰などで、非 HIV 感染者の結核と同様である。

細胞性免疫機能が低下した状態で結核を発病すると、血行性の全身播種が起りやすく、頻回に再燃することがある。肉芽腫の形成不全、局所リンパ節への波及、肺外結核 (リンパ節、血行播種型、消化管、泌尿生殖器、中枢神経系など) を認めることが多い。胸部 X 線写真では、免疫機能が比較的保たれている時期では、肺尖部に空洞形成を伴う典型的な像を呈する。しかし、免疫機能が低下した時期では、乾酪性壊死は起こりにくくなり、非空洞形成、下葉の病変、肺門・縦隔のリンパ節腫脹、粟粒影など非典型像を認めるようになる。特に、肺門・縦隔のリンパ節腫脹は目立つ所見であり、特徴的である。

進行が速い場合があるので早期発見が重要である。

#### 診 断

結核の罹患率の高いわが国では、HIV 感染者に胸部異常影を認めた場合は常に結核の合併を念頭に置き、結核菌の検索を行うべきである。血液培養での結核菌の検出は、非 HIV 感染者の結核ではまれであるが、HIV 感染者の結核ではしばしば認められる。

ツベルクリン反応 (ツ反) は細胞性免疫機能の低下のため陰性であることが多い。最近、結核感染診断法としてリンパ球のインターフェロン  $\gamma$  産生能を測定する方法 (QuantiFERON®-TB 第 2 世代) が開発され、HIV 感染症合併結核例での有用性が示唆されている<sup>3)</sup>。免疫機能が著しく低下した症例では陽性コントロールにも反応しなくなり判定不可例が出る可能性があるが、当院のエイズ合併結核 13 例では、陽性率 76.9% とツ反の陽性率 15.4% に比較し感度は有意に高かった<sup>3)</sup>。

#### HIV 感染症合併結核の治療

感受性菌であれば、非 HIV 感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。治療法としては、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、ピラジナミド (PZA)、エタンプトール (EB) (あるいはストレプトマ

イシン) の 4 剤で開始する 6 カ月間のいわゆる短期療法でよいとされている<sup>4)</sup>。しかし、最近 6 カ月治療では再発率が高く、治療期間を延長したほうがよいという報告があり<sup>5)</sup>、適切な治療期間について検討が必要であると指摘している。臨床的に効果の遅い症例や 3 カ月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では治療期間を延長すべきである。

多剤耐性菌の場合は予後不良であるが、感受性の残った薬剤とニューキノロン製剤などを用い、長期の治療が必要となる。

当院での結核の治療成績を見ると (Fig. 2)、71% の症例は治癒しているが、結核による死亡例は 11% と高率であり、いずれも重症結核例であった。

#### HIV 感染症合併結核の治療上の問題点

HIV 感染症合併結核の治療を行ううえで注意すべき点はいくつかある。

##### ① 薬剤の副反応が起りやすい

HIV 感染症では薬剤の副反応が起りやすい。抗結核薬と抗 HIV 薬を内服中に副反応が生じた場合、原因薬剤の同定が困難となり、すべての治療を中断せざるをえない状況に追い込まれることがある。

##### ② リファマイシン系薬剤と抗 HIV 薬との間に薬剤相互作用がある

リファマイシン系薬剤 (リファンピシン、リファペンチン、リファブチン) は肝臓と腸管においてチトクローム P450 (特に CYP3A4) の誘導作用が強い。CYP3A4 により代謝されるプロテアーゼ阻害薬 (PI) や非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) の血中濃度は、リファマイシン系薬剤と併用することにより著しく低下し、抗 HIV 作用は低下する。酵素誘導能の最も弱いリファブチンは多くの PI および NNRTI との併用が可能であるが、酵素誘導の強い RFP は主にエファビレンツとの併用が可能である。

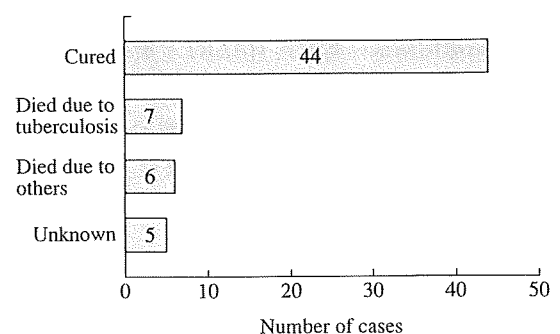


Fig. 2 Treatment outcome of TB in patients with HIV and TB

結核の治療と HAART を同時に行う場合は、RFP による結核の治療中であればエファビレンツを用い、リファブチンによる結核治療中であれば PI を用いる方法が主流である (Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. [http://www.cdc.gov/tb/TB\\_HIV\\_Drugs/default.htm](http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm))。リファブチンは今までエイズ治療薬研究班より譲り受けていたが、わが国でも承認され、近々発売となる。

### ③免疫再構築症候群が起こることがある

結核治療中に早期に HAART を開始した場合、結核の一時的悪化を見ることがある<sup>6)</sup>。症状・所見としては高熱、リンパ節腫脹、胸部 X 線所見の悪化 (肺野病変および胸水の増悪) などが見られる。この反応は細胞性免疫能が回復し、生体側の反応が強くなったために引き起こされると考えられており、免疫再構築症候群といわれている。

免疫再構築症候群と診断された場合は抗結核薬の変更は必要ないが、症状が強い場合は抗炎症剤や短期の副腎皮質ステロイドの投与、重症例では抗 HIV 薬の中止が必要になることがある。

### ④多数の薬剤の投与

抗結核薬と抗 HIV 薬を同時に投与すると、10 数個の薬剤を内服することになる。また、日和見感染症の治療薬、予防薬を加えるとさらに多数の薬剤を内服することになり、患者の負担は大きい。

## HAART の開始時期

結核の診断がついたときにすでに HAART を行っている患者では、HAART が有効であれば抗 HIV 薬はそのまま継続し、結核の治療を開始する。

結核の診断がついた時点で抗 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新たに 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。上記の治療上の問題点についての配慮が必要であり、いつから HAART を開始すべきか悩む症例が多い。

HAART の開始時期は CD4 数により以下の 3 つに分けられる。

① CD4 数がきわめて少ないためにできるだけ早急に始める。

② CD4 数に余裕があり、2 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 PZA が終了し薬剤数が減り、さらに免疫再構築症候群が起こりに

くくなるからである。

③ CD4 数が多いので結核の治療が終了してから HAART を開始する。

この 3 パターンを分ける CD4 数の基準が、種々のガイドラインで異なり<sup>7) a)~c)</sup>、HAART の開始時期に苦慮する。<sup>a)</sup> Pozniak AL, Miller RF, Lipman MCI, et al.: BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection. February 2005, 16. Available at <http://www.bhiva.org>. <sup>b)</sup> Bartlett, JG. Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment. Johns Hopkins HIV Care Program. 2006, 69. Available at <http://www.hopkins-aids.edu/>. <sup>c)</sup> Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2008, 52-54. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

2008 年の DHHS ガイドライン<sup>11)</sup>では、「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 では 2 週後、100~200 では 8 週後、200~350 では 8 週後で医師が判断、>350 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。しかし、抗結核薬の副作用やその他の合併症のために予定どおり HAART を開始できない例が多いのが実情であり、筆者は症例ごとの配慮が必要であると考えている。

## ま と め

HIV 感染症合併結核では、結核発病を契機に HIV 感染症の合併が判明する例が多く、結核患者には HIV スクリーニング検査を行うべきである。結核としては非典型的な病像を呈する例が多く、診断に苦慮する例がある。重症例、肺外結核が多い。薬剤の副反応、薬剤相互作用、IRS、他の合併症などで、結核と HIV 感染症ともに治療が難しい。HAART をいつから開始すべきか、エビデンスのある指針はない。HIV 感染症と結核を合併した場合は、診断、治療ともに困難な症例が多いので、HIV 感染症を早期に発見し、医療機関で経過観察することにより結核合併を防ぐ努力が必要である。

## 文 献

- 1) 永井英明, 蛇沢 晶, 赤川志のぶ, 他: Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症における結核. 日胸疾会誌. 1997; 35: 267-272.
- 2) 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘, 他: 結核患者における抗 HIV 抗体陽性率の検討. 結核. 2001; 76: 679-684.
- 3) 永井英明, 川辺芳子, 有賀晴之, 他: HIV 感染症における結核感染診断に対するの QuantiFERON®-TB 第 2 世代の有用性についての検討. 結核. 2007; 82: 635-640.
- 4) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al.: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Preven-

- tion/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ; 167 : 603–662.
- 5 ) Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al. : Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 175 : 1199–1206.
- 6 ) Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. : Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 ; 158 : 157–161.
- 7 ) World Health Organization: Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings : treatment guidelines for a public health approach. 2003 revision, World Health Organization, Geneva, 2004, 40.

## 結核

# QuantiFERON<sup>®</sup>-TB 第2世代(QFT-2G)の 現状と注意点

永井 英明

## ポイント

- QFT-2Gは、感度・特異度ともに高い結核感染診断法である。
- BCG接種の影響を受けないので、ツベルクリン反応に代わる検査法である。
- 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。
- 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。

## 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（以下，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が，BCG接種者においては，現われる反応が過去のBCG接種によるものか，最近受けた結核感染によるものかが区別できないという大きな問題がある。BCG接種に積極的に取り組んできたわが国では，結核感染の有無をツ反で判定するのはしばしば困難をきわめる。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 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )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り，IGRAs(interferon-gamma release assays)と呼ばれている。

現在，わが国で承認されているIGRAは

QuantiFERON<sup>®</sup>-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- $\gamma$ 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<sup>1)</sup>によれば，QFT-2Gの結核感染の診断における感度は89%，特異度は98.1%である。

## 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<sup>2)</sup>。

### ■ 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<sup>3)</sup>ではQFT-2G

ながい ひであき：国立病院機構東京病院呼吸器科 ☎ 204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1

0025-7699/09/¥500/論文/JCLS

medicina vol.46 no.4 2009-4 583

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検査を実施していたが、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<sup>3)</sup>。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ため、QFT-2Gの使用は限定的にすべきである。

小児では全般に低めに結果が出るので、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。

### ■ 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。

### ■ 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。細菌学的な確証はないが、胸部X線所見や臓器の所見から結核性の疾患が考えられるとき、QFT-2G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、その反応をみることは許される。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陽性を結核発病と考え、当院に結核の治療を依頼してくる医師がしばしばいるが、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ていただきたい。あくまでも補助診断として、傍証として利用されるべきである。

また、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INHの予防投与を行うことが可能である。

### QFT-2Gの問題点および使用上の注意

QFT-2Gに対しては結核感染の感度・特異度から大きな期待が寄せられているが、わからないことも多く、これからのデータの集積に注意を払うべきである。

## ■ 結核の治療効果判定の指標として使えるか

結核の治療を行うことにより、IFN- $\gamma$ 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<sup>4)</sup>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。

QFT-2GでIFN- $\gamma$ を産生するのはeffector T細胞であり、このeffector T細胞数は抗原の減少に伴い、減少すると考えられている。すなわち、結核の治療によりIFN- $\gamma$ 産生応答が低下するのは、治療により結核菌数が減少し、IFN- $\gamma$ 産生effector T細胞が減少するためと理解されている。したがって、結核の治療を終了してもQFT-2Gが陰性化しない場合、生きた結核菌が体内に存在していることを示しているといわれている。結核の治療終了後も陽性の者のなかから、再発例が多く出現するのか、注意深い経過観察を行うべきである。

## ■ 結核発病の予測は可能か

effector T細胞数が結核菌量に反応するのであれば、IFN- $\gamma$ 産生応答が強いほど結核菌数が多いと考えられ、そのような症例では結核の発病に移行する可能性が高いと想像される。し

かし、実際には、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。今後の研究結果を待ちたい。

## ■ 免疫機能低下患者における反応性

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。

当院でのHIV感染症合併結核におけるQFT-2Gの感度<sup>5)</sup>は76.9%であり、ツ反応の15.4%よりも有意に高かった。HIV感染症合併結核において、QFT-2Gは結核感染診断にツ反よりも有用であると考えられる。しかし、非HIV感染者における感度よりは低い。

T-SPOT®.TB(以下、T-SPOT)という、わが国では診断試薬として認可されていないIGRAがある。精製リンパ球とQFT-2Gと同様の抗原を用いる。T-SPOTは、エリススポット(ELISPOT)法を用いた診断法である。ヨーロッパを中心に使用されているが、T-SPOTはQFT-2Gよりも感度が良好であり、免疫機能低下患者でも健常人と同様の感度を示すといわれている<sup>6)</sup>。したがって、今後わが国でもT-SPOTが承認され汎用されるようになるであろう。

## ■ QFT-2Gの応用

当院のArigaら<sup>6)</sup>はQFT-2Gを結核性胸膜炎の診断に応用し、感度、特異度と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、大いに有用と思われる。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 石川信克(監修) : 改正感染症法に基づく結核の接触者健診の手引きとその解説. 財団法人結核予防会, 2007
- 4) 有賀晴之, 他 : 結核既往者における QuantiFERON-TB 2G test の検討. 日呼吸会誌 43 : 154, 2005
- 5) 永井英明, 他 : HIV 感染症における結核感染診断に対する QuantiFERON-TB 第2世代の有用性についての検討. 結核 82 : 635-640, 2007
- 6) Ariga H, et al : Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen-specific interferon-gamma response of cavity fluid cells. Clin Infect Dis 45 : 1559-1567, 2007



## 結核

## 一般医家の診療上の pitfall

永井 英明

## ポイント

- わが国は結核の中蔓延国であることを認識すべきである。
- 肺結核を強く示唆する胸部 X 線所見は、散布性粒状影 (tree-in-bud) である。
- 胸部異常陰影のある症例については、喀痰の抗酸菌検査を必ず行うべきである。
- 結核はあらゆる臓器に病変をきたすので、肺外結核も忘れてはいけない。
- 結核の治療は標準治療を行う。それからはずれた単剤治療などを行ってはいけない。

わが国は、結核の中蔓延国であり、日常臨床のなかで結核患者に遭遇するチャンスは大きい。常に結核を念頭に置いて対応すべきであるが、結核の診断は、結核を疑わなければ難しい。排菌患者が出た場合、その後の接触者健診のために院内に大きな問題が起こることがあり、

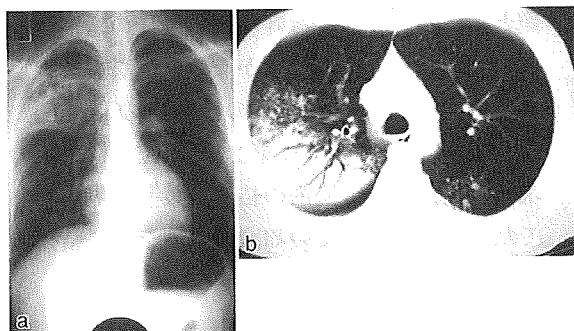


図1 乾酪性肺炎

- a: 右上葉に浸潤影を認め、肺炎と診断され、当初、一般抗  
菌薬の投与を受けた症例である。
- b: 胸部 CT では、右上葉の浸潤影の周辺に散布性粒状影  
(tree-in-bud) を認める。左肺にも散布性粒状影を認め、  
結核らしさを示している。

doctor's delay は避けなければならない。

どのような患者に、結核の検査を進めるかという点、「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症例」などが挙げられる<sup>1)</sup>。しかし、初診時に胸部異常陰影がある症例については、原則として全例喀痰の抗酸菌検査を行うべきである。

## 結核の胸部 X 線診断における pitfall

肺結核で見られる典型的な胸部 X 線所見は、上葉 (S<sup>1</sup>, S<sup>2</sup>, S<sup>6</sup>) を中心とする空洞陰影とその周辺の散布影を伴う陰影である。最も有名な所見である空洞陰影があれば肺結核を疑うであろうが、空洞がなければ結核を疑わないのでは診断の遅れが増える。空洞陰影以上に肺結核に特有な陰影は気道散布性陰影である。肺結核の進

ながい ひであき: 国立病院機構東京病院呼吸器科 ☎ 204-8585 東京都清瀬市竹丘 3-1-1

0025-7699/09/¥500/論文/JCLS

展は基本的には気道散布であり、散布性粒状影を呈する。これは気管支周辺にみられる多発小粒状影で、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。この陰影は胸部 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 1a) といい、特徴的である。この所見の有無が結核らしさを鑑別する際に大いに役立つ。

血行性播種性結核症である粟粒結核の典型的な胸部 X 線写真所見は、全肺野に認められる均一な直径 1~3 mm の粒状影であり、粒状影が密になると血管影が不明瞭になる。CT では胸膜に接した粒状影も特徴的である。このような典型例では診断は容易であるが、免疫不全症例、ステロイド薬・抗癌剤の投与を受けているような症例では、粒状影の大小不同、結節影、浸潤影などの非典型的所見を呈することがあり、生前診断が困難な場合もある。

## 診断における pitfall

胸部 X 線写真上、空洞を伴う典型的な所見があれば、抗酸菌検査を行うだろうが(行わなければ困る)、当院に紹介される結核患者のなかで、明らかに診断が遅れている症例があり、それらのタイプについて述べる。

### ■ 乾酪性肺炎型(図 1a, b)

咳嗽、喀痰、発熱という呼吸器症状があり、胸部 X 線写真では浸潤影を認め、細菌性肺炎との鑑別が困難な例である。浸潤影のなかに空洞があれば、肺結核も疑われるが、空洞のない症例では、しばしば細菌性肺炎として治療されることがある。ただし、胸部 CT では、前述の tree-in-bud 像をしばしば認めるので、画像の入念な観察により、結核を疑うことは可能である。

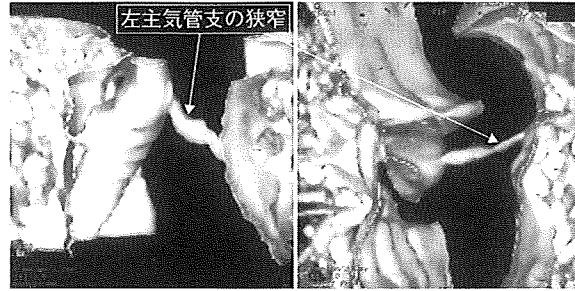


図 2 気管支結核症例の 3D-CT

軽い咳と喘鳴があり、近医にて喘息と診断された症例である。胸部単純 X 線写真は異常なく、喘息薬を投与され、症状は一時改善した。薬を止めると喘鳴が出るのと同時に、喘息としての加療を続けた。しかし、3カ月後に咳が増悪、微熱が出現。喀痰の抗酸菌検査で G5 号と判明。胸部 CT では左主気管支の狭窄を認め、末梢に散布性粒状影を認めた。結核の治療開始後、2週間後に行った気管支内視鏡検査で気管支結核を確認された。

### ■ 喉頭結核

咳嗽、のどの違和感などが主訴で、胸部 X 線写真に所見がないため、しばしば耳鼻科を受診する。耳鼻科では喉頭腫瘍と診断され、そのまま経過をみられたり、生検の結果待ちで時間が経ってしまう例がある。咳嗽により、結核菌を環境に飛散させやすい状況のため、接触者健診などでしばしば大きな問題となる。肺結核を伴う例もあり、その場合は胸部 X 線写真を精査すると所見がある。

### ■ 気管支結核(図 2)

咳嗽、喀痰、喘鳴があり、一見すると胸部 X 線写真に異常陰影がない。喘鳴があるため、症状から喘息として治療されることが多い。気管支病変が主であり、胸部 X 線写真や胸部 CT を精査すると、病変部の気管支の狭窄を認め、この狭窄があるために喘鳴が出現する。胸部 X 線・CT に散布性粒状影(tree-in-bud)を認めることが多い。治りにくい喘息として、しばしばステロイド治療が行われる。この症例も結核菌を長期間散布してしまう可能性が高い。

## ■ 高齢者の肺結核

高齢者施設などに入所中の基礎疾患のある患者は、しばしば誤嚥性肺炎を繰り返す。わが国では高齢者結核が多いので、高齢者の肺炎という診断のなかに、肺結核が紛れることがあり、診断は遅れやすい。画像の入念なチェックと抗酸菌を検出する努力が必要である。

## ■ 肺外結核

結核菌は全身のあらゆる臓器に結核症を起こしうるので、その臓器特有の他疾患と誤診される可能性がある。例えば、脊椎カリエスは骨粗鬆症、脊椎炎、腸結核は腸炎、Crohn病、腸腫瘍、関節結核は関節炎、脳結核は脳腫瘍、女性生殖器結核は卵巣・子宮体腫瘍、頸部リンパ節結核は転移性腫瘍などと誤診されることがある。

## ■ 結核菌の検出

結核の診断は、臨床検体の塗抹・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。日にちを変えた3回連続の喀痰検査が基本である。喀痰検査で結核菌を検出できない症例、あるいは喀痰そのものを採取できない症例では、胃液検査あるいは気管支内視鏡検査による病変部の気管支洗浄、肺生検を行う。

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。結核患者における遺伝子学的検査の陽性率は50～60%で、培養検査とほぼ同等である。早期の確定診断には有用である。

## ■ 結核治療における pitfall

結核の初回治療にはほぼ万国共通の標準療法<sup>2)</sup>がある。そのうちの1つは、初期の2カ月は、イソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)、エタンブトール(あるいはストレプトマイシン)、ピラジナミドの4剤治療、その後の4カ月はINH、RFPの2剤治療である。ときどき、単剤治療のまま当院に紹介される症例がある。RFPの単剤治療を2カ月ほど行い、治りませんと紹介された症例もある。当然、RFP耐性結核になってしまう。単剤治療は禁忌である。また、わが国のかつての標準療法に入っていたINH、RFPの2剤治療も行ってはいけない。初回INH耐性菌もあるため、この組合せではRFP単剤治療となってしまう可能性があるからである。

多剤耐性菌に対して、感受性薬を1剤ずつ追加あるいは変更する方法をとってはいけない。新たに加えた薬剤の耐性化を招くからである。感受性薬の3～4種類に一気に変えなければいけない。しかし、治療困難な耐性菌については専門家に相談すべきである。

## 文 献

- 1) 青木正和：日常診療・業務に役立つ結核病学 結核症の診断 発病の診断。日胸 59：944-959, 2000
- 2) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2008年。結核 83：529-535, 2008

## 2. リファブチンの臨床的意義

永井 英明\*

リファブチンは HIV (human immunodeficiency virus) 感染者における非結核性抗酸菌症または結核症の治療薬として世界で広く使われるようになった。リファマイシン系薬剤は肝臓のチトクローム P450 の誘導作用が強く、抗 HIV 薬と併用した場合、その血中濃度を著しく低下させる。リファブチンはリファンピシンに比べこの酵素誘導が弱いので、抗 HIV 薬との併用が可能である。非 HIV 感染者における抗酸菌症に対して、リファブチンはリファンピシンと同等の臨床効果と忍容性を示しているが、非 HIV 感染者においてはリファンピシンが優先されている。リファブチンの副作用としては血球減少症や肝機能障害などがあるが、特有の副作用としてブドウ膜炎が上げられ、注意が必要である。

**Key Words :** リファブチン/結核/非結核性抗酸菌症/HIV 感染症

### I はじめに

抗酸菌症の治療では、リファマイシン系薬剤はもっとも重要な薬剤である。現在、抗酸菌症治療薬として世界で用いられているリファマイシン系薬剤は、リファンピシン (RFP)、リファブチン (RBT)、リファペンチンの3薬剤である。日本では RFP のみ使用可能であったが、RBT が 2008 年 7 月 16 日に製造承認を取得し、10 月 7 日に発売となった (商品名: ミコブティン® カプセル 150mg)。リファペンチンは半減期が長期のため、結核の治療の維持期に週 1 回投与が可能と言われているが、日本では製造承認を得ていない。

RBT は RFP を改良し、優れた抗菌活性を示すだけでなく、理想的な薬物動態を有す薬剤として 1992 年にイタリアで承認されて以降、HIV (human immunodeficiency virus) 感染者における非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria: NTM) 症または結核症の治療薬として、2008 年 3 月現在、世界 35 カ国・地域において承認され

ている。日本では、今までは HIV 感染者に合併した *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に対しての治療薬および予防薬として、エイズ治療薬研究班から担当医の責任で譲り受け、処方するという方法で使用してきた。今回、日本でも発売されたことは大いに歓迎すべきことである。しかし、副作用を含め、その使い方には注意が必要である。

### II RBT の適応および投与方法 (添付文書より)

**適応菌種:** 本剤に感性のマイコバクテリウム属  
**適応症:** 結核症, MAC 症を含む非結核性抗酸菌症, HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制  
**用法・用量:**

#### (1) 結核症

通常、成人には RBT として 150mg ~ 300mg を 1 日 1 回経口投与する。多剤耐性結核症には RBT として 300mg ~ 450mg を 1 日 1 回経口投与する。

Clinical significance of rifabutin

\*国立病院機構東京病院呼吸器科 外来診療部長 Hideaki Nagai