

特集●結核と非結核性抗酸菌症診療の新展開

(2) MAC 症を含む非結核性抗酸菌症

通常、成人には RBT として 300mg を 1 日 1 回経口投与する。

(3) HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制

通常、成人には RBT として 300mg を 1 日 1 回経口投与する。効能または効果に関連する使用上の注意として、本剤は、RFP の使用が困難な場合に使用する。

III HIV 感染患者における抗酸菌感染症

リファマイシン系薬剤は肝臓のチトクローム 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。この酵素誘導作用は、RFP, リファペンチン, RBT の順に弱まるので、RBT は多くの PI および NNRTI との併用が可能である。RBT はこの点で RFP よりも有利であり、HIV 感染患者では RFP よりも用いられる機会が多い。酵素誘導の強い RFP は抗 HIV 薬の中ではおもにエファビレンツとの併用が可能である。

RBT と代表的な薬剤との相互作用を表 1 に示したが、すべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すべきである。

1. HIV 感染患者に合併した播種性 MAC 症の発症抑制および治療における RBT

HIV 感染症に合併する NTM 症の中でもっとも多いものが MAC 症である。HIV 感染症合併例で

は 97% が *M. avium* であり、CD4 (cluster of differentiation 4) 数 $\leq 50/\mu\text{L}$ 以下では高頻度に合併する。肺に限局した病像を呈することは少なく、ほとんどが全身播種型であり、したがって、診断は喀痰培養ではなく、血液培養である。

1990 年代初期に RBT はおもに AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) 患者における播種性 MAC 症の発症抑制¹⁾ および治療²⁾ に有効であるという報告があり、用いられるようになった。その後、新マクロライドが HIV 関連 MAC 症の予防および治療において劇的な効果をもたらすことが判明し、現在では新マクロライドが主流となっている。しかし、RBT は HIV 関連 MAC 症においては依然として重要な薬剤である^{3) 4)}。

治療法についての ATS (米国胸部学会) / IDSA (米国感染症学会) の指針⁵⁾ を示す。

(1) 推奨: クラリスロマイシン (CAM) 800 ~ 1,000mg/日 + エタンブトール (EB) 15mg/kg/日 ± RBT 300mg/日

(2) 代替: アジスロマイシン (AZM) 600mg/日 + EB 15mg/kg/日 ± RBT 300 ~ 450mg/日 (アミノグリコシド, フルオロキノロンの追加併用可)

治療期間は免疫機能が回復しなければ生涯行う。MAC 症の治療が 12 カ月以上行われ、症状が消失し、12 カ月間以上、CD4 数 $> 100/\mu\text{L}$ であれば治療を終了し、ふたたび CD4 数 $< 100/\mu\text{L}$ になれば発症抑制 (予防投薬) を再開する。

発症抑制についての指針は以下の如くである。

(1) 推奨: AZM 1,200mg/週

(2) 代替: CAM 400mg × 2/日あるいは RBT 300mg/日

CD4 $< 50\text{cells}/\mu\text{L}$ で開始する。抗 HIV 療法

RFP (リファンピシン)

HIV (human immunodeficiency virus)

MAC (*Mycobacterium avium* complex)

NNRTI (非核酸系逆転写酵素阻害薬)

AIDS (acquired immunodeficiency syndrome)

IDSA (米国感染症学会)

EB (エタンブトール)

RBT (リファブチン)

NTM (nontuberculous mycobacteria; 非結核性抗酸菌)

PI (プロテアーゼ阻害薬)

CD4 (cluster of differentiation 4)

ATS (米国胸部学会)

CAM (クラリスロマイシン)

AZM (アジスロマイシン)

表1 RBTの薬剤相互作用

	一般名	商品名	対象薬剤の作用	RBTの作用
併用禁忌	ポリコナゾール	ブイフェンド	↓	↑
併用注意	リトナビル	ノービア		↑
	ロピナビル・リトナビル	カレトラ		↑
	ホスアンブレナビル	レクシヴァ	↓	↑
	ダルナビル	ブリジスタ		(データなし)
	インジナビル	クリキシバン	↓	↑
	ネルフィナビル	ピラセプト	↓	↑
	イトラコナゾール	イトリゾール他	↓	↑
	アタザナビル	レイアタツ	↑	↑
	デラビルジン	レスクリプター	↓	↑
	マクロライド (クラリスロマイシン等)		↓	↑
	ジアフェニルスルフォン	レクチゾール プロトゲン	↓	
	サキナビル	インビラーゼ	↓	↑
	ネビラピン	ピラミューン	↓	↑
	エファビレンツ	ストックリン	→	↓
	ノルエチステロン・ エチニルエストラジオール	オーソ シンフェーズ他	↓	
	タクロリムス	プログラフ	↓	

により CD4 > 100/ μ L が3カ月以上維持されれば予防を中止し、ふたたび CD4 < 100/ μ L になれば予防投薬を再開する。CAM 毎日投与は AZM 週1回投与よりも耐性化しやすい。予防投与開始前、MAC 症をすでに合併していないかを確認する必要がある。RBT を投与する場合は活動性結核を否定する必要がある。それはリファマイシン系薬剤の耐性結核を作る可能性があるからである。

2. HIV 感染患者に合併した結核の治療における RBT

HIV 感染症に合併した結核症例では、結核の治療を最優先とする。その後、抗 HIV 療法を開始する場合、上記の薬剤相互作用のためリファマイシン系薬剤と抗 HIV 薬との併用には注意が必要で

ある。

結核の治療と抗 HIV 療法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、RBT 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⁵⁾。しかしながら、抗 HIV 療法に併用する抗結核療法では、RFP と RBT の無作為比較試験はないので、どちらを選択すべきかについては今後の検討課題である。RBT と PI を併用する際の薬剤投与量については、最新のガイドライン⁵⁾を参照していただきたい。

IV 非 HIV 感染患者における抗酸菌症

1. 肺 NTM 症の治療における RBT

NTM に対する MIC₉₀ (90% 最小発育阻止濃度)

特集◎ 結核と非結核性抗酸菌症診療の新展開

は、MAC 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *M. kansasii* 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *M. marinum* 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *M. scrofulaceum* 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり⁶⁾, いずれも RFP よりも低値である。

肺 NTM 症の約 70% を占めるのは MAC 症であり、約 20% は *M. kansasii* 症である。RBT は MAC 症の治療薬としても期待されている。HIV 感染者における播種性 MAC 症では、薬剤の相互作用が RFP よりも少ないため使いやすく、また、若年者が多いため副作用に対しての忍容性が高いので、しばしば用いられる。しかし、肺 MAC 症では高齢患者が多く、RBT では副作用のため薬剤の継続が困難になる場合が多い。また、RFP は CAM の血中濃度を RBT よりも低下させるが、肺 MAC 症治療における臨床的な影響があまり見られない。これらの点から、肺 MAC 症の治療では RFP が主流となっている。

2007 年、ATS/IDSA は、NTM 症の診断、治療、予防に関するガイドラインを 10 年ぶりに改訂した⁷⁾。それを受け、日本結核病学会および日本呼吸器学会も 10 年ぶりにわが国の治療基準を改定した⁸⁾。

わが国のガイドラインを示す⁸⁾。肺 MAC 症化学療法の基本原則は RFP, EB, CAM の 3 薬剤による多剤併用が基本であり、必要に応じさらにストレプトマイシン (SM) またはカナマイシン (KM) の併用を行う。わが国成人の標準的用量、用法は以下のとおりである。RFP 300mg ~ 600mg/日、分 1。EB 500mg ~ 750mg/日、分 1。CAM 600mg ~ 800mg/日、分 1 または分 2 処方。SM または KM の各々 15mg/日以下を週 2 回また週 3 回の筋注。

RBT は RFP が投与できない時または RFP の効果が不十分な時に投与を行う。概ね RBT 300mg は RFP 600mg 相当と考えられている。

尚、ここで示した薬剤のうち、2008 年 12 月時点において、本邦で NTM 症に対する効能を取得している薬剤は RBT と CAM のみであり、RFP,

EB, SM および KM はいずれも NTM 症に対する効能を取得していない。これらの薬剤の効能拡大が切望されるところである。

2. 結核の治療における RBT

RBT の結核菌に対する MIC (最小発育阻止濃度) は、RFP 感性株 (RFP の MIC: 0.025 ~ 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀: 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に対して 0.025 ~ 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (MIC₉₀: 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であり、RFP 耐性株 (RFP の MIC: 50 ~ 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に対して 6.25 ~ 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と、いずれも RFP よりも低値である⁹⁾。RBT は RFP と交叉耐性を示すが完全ではなく、RFP 耐性菌の DNA 合成を阻害することが示されており、一部の RFP 耐性結核菌株に対して抗菌感性を示す可能性がある。しかし、実際の臨床では満足のいく効果は得られていない⁹⁾。RFP 耐性菌に感受性検査を行い、RBT 感受性であれば RBT の使用が勧められるという意見がある¹⁰⁾。

結核菌の証明された肺結核に対していくつかの無作為比較試験がある。アルゼンチン、ブラジル、タイで RBT と RFP での無作為比較試験が行われた¹¹⁾。HIV 陰性の 520 人の患者において、無作為に RFP (175 人), RBT 150mg (174 人), RBT 300mg (171 人) が投与された。治療期間は 6 カ月で、併用薬はイソニアジド (INH), ピラジナミド (PZA), EB を初期の 2 カ月、残りの 4 カ月は INH のみの併用であった。菌陰性化率は、89%, 94%, 92% で差はなかった。培養陰性化までの期間 (中央値) は RFP 群では 34 日、RBT 群では 37 日で差はなかった。副作用による治療中断例は 1 例、0 例、5 例であった。2 年間の経過観察で、RFP 群では再発は 1 例で RBT 群ではそれぞれ 2 例あった。以上より、3 群とも結核に対して同等の効果と忍容性が認められたが、RBT の 150mg 群がやや優れた結果を示した。

南アフリカで RFP と RBT を対象として 4 剤治療での無作為比較試験が行われた¹²⁾。298 人の患

MIC₉₀ (90% 最小発育阻止濃度)

KM (カナマイシン)

INH (イソニアジド)

34 (574)

SM (ストレプトマイシン)

MIC (最小発育阻止濃度)

PZA (ピラジナミド)

表2 重大な副作用

1. 白血球減少症 (6.06%), 貧血 (1.74%), 血小板減少症 (1.59%), 汎血球減少症 (0.16%)
2. 肝機能異常 (1.93%), 黄疸 (0.72%), 肝炎 (頻度不明)
3. ショック (0.09%)
4. 心停止 (0.06%), 心室細動 (0.03%), 不整脈 (0.03%)
5. 脳出血 (0.03%)
6. 溶血性貧血 (0.03%)
7. 消化管出血 (吐血, メレナ, 胃腸出血) (0.12%)
8. 偽膜性大腸炎 (頻度不明)
9. 深部静脈血栓症 (0.09%), 血栓性血小板減少性紫斑病 (0.03%)
10. 腎機能障害 (0.53%)
11. 筋痙縮 (0.09%)
12. 痙攣 (0.37%)
13. 精神病性障害 (0.09%)
14. 歩行障害 (0.09%)
15. ブドウ膜炎 (頻度不明)

者をRFPあるいはRBTの群に無作為に分け、初期の8週間はINH, EB, PZAを併用し、その後の維持期16週間はINH週2回, EB週2回の併用を行った。治療を終了できた患者数はRFP群118例, RBT群107例であった。菌陰性化率は、24週目でそれぞれ93.5%, 93.8%で差がなかった。培養陰性化までの期間(中央値)はRFP群が14.1週間で、RBT群が14.3週間であり有意差はなかった。副作用はRFP群が4例, RBT群が6例であり有意差はなかった。2年間での再発率では、RFP群が3.8%, RBT群が5.1%と有意差はなかった。以上より、RBTは合併症のない結核ではRFPと同等の効果と忍容性が認められ、間欠投与でも効果があった。

以上からは、臨床ではRBTはRFPを越える効果はなく、RFPと同等の臨床効果と忍容性を示した。このことから、初回治療でRFPをRBTに置き変えるべきであるという結論には至らないとされている¹³⁾。

RBTの結核菌に対するMICはRFPのMICよりも低値であるが、臨床的にはほぼ同等の効果であるのは、RBT 300mg投与時の最高血中濃度が $0.5 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$ であり、RFP 600mg投与時の $8 \sim 24 \mu\text{g/mL}$ に比較して低いことなどがその

理由と考えられている¹⁴⁾。

V 副作用(表2)

副作用としてはリファマイシン系薬剤に共通する、血球減少症や肝機能症などがある。

RBT特有の副作用としてブドウ膜炎が上げられる。ブドウ膜炎の症状は、充血、目の痛み、飛蚊症、霧視、視力の低下、物がゆがんで見える、視野の中心部が見づらいなどであり、RBT投与開始後2カ月ないし5カ月で発症が見られている。

RBTによるブドウ膜炎の発症機序はアレルギー性ではなく中毒性とされ、発症頻度は体重あたりの投与量に依存する¹⁵⁾。発症した場合は、薬剤の中止、ステロイド点眼薬などの投与にて軽快する。

RBTはCAMと併用した場合、血中濃度が1.5倍以上に上昇することが知られており¹⁶⁾、これによるブドウ膜炎発症頻度も高くなる^{17) 18)}。したがって、CAM併用時のRBT初期投与量は150mg/日とし、6カ月以上の経過で副作用がない場合は300mg/日まで増量を可とする⁸⁾。

この2薬剤にさらにEBを併用する場合は視力障害に関していっそうの注意が必要である。好中球減少など他の副作用もCAM併用時は頻度が高

いので注意を要する。

VI まとめ

RBTは抗酸菌感染症の治療薬であるが、従来、HIV感染症におけるMAC症の発症予防と治療のために広く使われるようになった。HIV感染症に合併した結核の治療においても、併用する抗HIV薬との相互作用を考慮するとRBTがRFPよりも有用であった。RBTは非HIV感染者では、肺MAC症の治療、結核症の治療に用いられることがあるが、これらの場合はRFPが優先されている。非HIV感染者の抗酸菌治療におけるRBTの位置付けについては、今後経験を積むことにより明らかになるであろう。

文献

- 1) Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, et al : Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *N Engl J Med* 329 : 828-833, 1993
- 2) Sullam PM, Gordin FM, Wynne BA and the Rifabutin Treatment Group : Efficacy of rifabutin in the treatment of disseminated infection due to *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 19 : 84-86, 1994
- 3) Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al : A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS : rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. N Engl J Med* 335 : 377-383, 1996
- 4) Havlir DV, Dubé MP, Sattler FR, et al : Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *California Collaborative Treatment Group. N Engl J Med* 335 : 392-398, 1996
- 5) 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
- 6) Saito H, Sato K, Tomioka H : Comparative in vitro and in vivo activity of rifabutin and rifampicin against *Mycobacterium avium* complex. *Tubercle* 69 : 187-192, 1988
- 7) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al : ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 175 : 367-416, 2007
- 8) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 - 2008 暫定. *結核* 83 : 731-733, 2008
- 9) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. *Tuber Lung Dis* 73 : 59-67, 1992
- 10) Rom WN, Garay SM : *Tuberculosis* 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 732, 2004
- 11) Gonzalez-Montaner, Natal S, Yonchaiyud P, et al : Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis : a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. *Tuber Lung Dis* 75 : 341-347, 1994
- 12) McGregor MM, Olliaro P, Womaras L, et al : Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 1462-1467, 1996
- 13) *Cochrane Database Syst Rev* 17 (4) : CD005159, 2007
- 14) Peloquin CA : Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. In Iseman MD, Huitt GA, ed. *Clinics in chest medicine*. Philadelphia : WB Saunders 18 (1) : 79-87, 1997

- 15) Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al : Determinants of rifabutin-associated uveitis in patients treated with rifabutin, clarithromycin, and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex bacteremia: a multivariate analysis. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *J Infect Dis* 177 : 252-255, 1998
- 16) Hafner R, Bethel J, Power M, et al : Tolerance and Pharmacokinetic Interactions of Rifabutin and Clarithromycin in Human Immunodeficiency Virus-Infected Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother* 42 : 631-639, 1998
- 17) Kelleher P, Helbert M, Sweeney J, et al : Uveitis associated with rifabutin and macrolide therapy for *Mycobacterium avium* intracellulare infection in AIDS patients. *Genitourin Med* 72 : 419-421, 1996
- 18) Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al : Clarithromycin or rifabutin alone or combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis* 181 : 1289-1297, 2000

講座

呼吸器疾患の新治療

ミコブティン® カプセル

永井 英明

要 旨 抗酸菌症の治療薬として新たにリファブチン(RBT)が製造承認された。RBTは当初 HIV 感染者における非結核性抗酸菌 (NTM) 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。RBT はリファンピシン (RFP) 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。また、結核症に対して、RFP と同等の臨床効果と忍容性を示している。*Mycobacterium avium* complex 症の治療において RBT の効果が期待されているが、本邦で NTM 症に対する効能を取得している薬剤は RBT とクラリスロマイシンのみであり、他の抗酸菌に対する薬剤においても効能拡大が切望される。RBT 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挙げられ、注意が必要である。

永井 英明：ミコブティン® カプセル，呼吸 28(2)：151—155，2009

キーワード：リファブチン ミコブチン® 結核 非結核性抗酸菌症 HIV 感染症

I. はじめに

結核を中心とする抗酸菌症の治療において、リファマイシン系薬剤は最も重要なものである。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 150 mg)。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 回投与が可能といわれているが、日本では製造承認を得ていない。

RBT は 1992 年にイタリアで承認されて以降、HIV 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、いままでは HIV 感染者に合併した *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症に対する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。そのため、日常臨床においては医師、患者双方が負担を強いられてきた。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)

適応菌種は本剤に感性的マイコバクテリウム属である。

適応症および用法・用量：

1) 結核症

通常、成人には RBT として 150 mg～300 mg を 1 日 1

Mycobutin® Capsules
独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科
Hideaki Nagai
Department of Pulmonary Diseases, National Hospital Organization
Tokyo National Hospital, Tokyo 204-8585, Japan

回経口投与する。

多剤耐性結核症には RBT として 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。

2) MAC 症を含む非結核性抗酸菌症

通常、成人には RBT として 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。

3) HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制

通常、成人には RBT として 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。

効能又は効果に関連する使用上の注意として、本剤は、RFP の使用が困難な場合に使用する。

Ⅲ. 結核の治療における RBT

RBT の結核菌に対する MIC は、RFP 感性株 (RFP の MIC 0.025~0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, MIC₉₀ 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に対して 0.025~0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (MIC₉₀ 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$) であり、RFP 耐性株 (RFP の MIC 50~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に対して 6.25~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と、いずれも RFP よりも低値である¹⁾。RBT は RFP と交叉耐性を示すが完全ではなく、RFP 耐性菌の DNA 合成を阻害することが示されており、一部の RFP 耐性結核菌株に対して抗菌感性を示す可能性がある。

結核菌の証明された肺結核に対して、幾つかの無作為比較試験がある。

アルゼンチン、ブラジル、タイで RBT と RFP での無作為比較試験が行われた²⁾。HIV 陰性の 520 人の患者において、無作為に RFP (175 人)、RBT 150 mg (174 人)、RBT 300 mg (171 人) が投与された。治療期間は 6 カ月で、併用薬はイソニアジド (INH)、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB) を初期の 2 カ月、残りの 4 カ月は INH のみ併用であった。菌陰性化率は 89%、94%、92% で差はなかった。培養陰性化までの期間 (中央値) は RFP 群では 34 日、RBT 群では 37 日で差はなかった。副作用による治療中断例は 1 人、0 人、5 人であった。2 年間の経過観察で、RFP 群では再発は 1 人で RBT 群ではそれぞれ 2 人あった。以上より、3 群とも結核に対して同等の効果と忍容性が認められたが、RBT の 150 mg 群がやや優れた結果を示した。

南アフリカで RFP と RBT を対象とした 4 剤治療での無作為比較試験が行われた³⁾。298 人の患者を RFP あるいは RBT の群に無作為に分け、初期の 8 週間は INH、EB、PZA を併用し、その後の維持期 16 週間は INH 週 2 回、EB 週 2 回の併用を行った。治療を終了できた患者数は RFP 群 118 人、RBT 群 107 人であった。菌陰性化率は、24 週目でそれぞれ 93.5%、93.8% で差がなかった。培養

陰性化までの期間 (中央値) は RFP 群が 14.1 週間、RBT 群が 14.3 週間であり有意差はなかった。副作用は RFP 群が 4 人、RBT 群が 6 人であり有意差はなかった。2 年間での再発率では RFP 群が 3.8%、RBT 群が 5.1% と有意差はなかった。以上より、RBT は合併症のない結核では RFP と同等の効果と忍容性が認められ、間欠投与でも効果があった。

HIV 感染者に合併した肺結核の治療試験として、ウガンダで 50 人の HIV 感染者に対して無作為比較試験が行われた⁴⁾。RFP と RBT を、INH、EB、PZA の併用治療で比較した。治療期間は 6 カ月で、両者の治療効果に差はなかった。2 カ月目の菌陰性化率は RBT のほうが高かったが、RFP の菌陰性化率が低すぎ、両群の症例数も少なく、この点についてははっきりしたことはいえない。

以上の 3 論文からは、臨床では RBT は RFP を超える効果はなく、同等の臨床効果と忍容性を示した。このことから、初回治療で RFP を RBT に置き変えるべきであるという結論にはいたらないとされている⁵⁾。

また、MIC から RFP 耐性結核に対しても効果が期待されたが、実際の臨床では満足のいく効果は得られていない⁶⁾。

RBT の結核菌に対する MIC は RFP の MIC よりも低値であるが、臨床的にはほぼ同等の効果であるのは、RBT 300 mg 投与時の最高血中濃度が 0.5±0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、RFP 600 mg 投与時の 8~24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に比較して低いことなどがその理由と考えられている⁷⁾。

Ⅳ. HIV 感染症合併結核における RBT の使用

HIV 感染症では細胞性免疫機能の低下のため、結核を合併するリスクが高い。両者合併例では結核の治療を優先するが、抗 HIV 療法を開始する場合、リファマイシン系薬剤と抗 HIV 薬との併用には注意が必要である。リファマイシン系薬剤は肝臓のチトクローム 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。この酵素誘導作用は RFP、リファペンチン、RBT の順に弱まるので、RBT 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。

結核の治療と抗 HIV 療法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、RBT 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⁸⁾。しかしながら、抗 HIV 療法に併用する抗結核療法では、RFP と RBT の無作為比較試験はないので、どちらを選択すべきかについては今後の検討課題である。RBT と PI を併用する際の薬剤投与量については、最新のガイドライン⁸⁾を参照していただきたい。

V. 肺 NTM 症の治療における RBT

NTM に対する MIC₉₀は MAC 1.56 µg/ml, *M. kansasii* 0.1 µg/ml, *M. marinum* 0.1 µg/ml, *M. scrofulaceum* 1.56 µg/ml, であり¹⁾、いずれも RFP よりも低値である。

肺 NTM 症の約 70 % を占めるのは MAC 症であり、約 20 % は *M. kansasii* 症である。RBT は MAC 症の治療薬としても期待されている。HIV 感染者における播種性 MAC 症では、薬剤の相互作用が RFP よりも少ないため使いやすく、また、若年者が多いため副作用に対するの忍容性が高いので、しばしば用いられる(次項)。しかし、肺 MAC 症では高齢患者が多く、RBT では副作用のため薬剤の継続が困難になる場合が多い。また、RFP はクラリスロマイシン(CAM)の血中濃度を RBT よりも低下させるが、肺 MAC 症治療における臨床的な影響があまりみられない。これらの点から、肺 MAC 症の治療では RFP が主流となっている。

2007 年、米国胸部学会(ATS)/米国感染症学会(IDSA)は NTM 症の診断、治療、予防に関するガイドラインを 10 年ぶりに改訂した⁹⁾。それを受け、日本結核病学会および日本呼吸器学会も 10 年ぶりにわが国の治療基準を改定した¹⁰⁾。

以下に、わが国のガイドラインを示す¹⁰⁾。

肺 MAC 症化学療法の原則は RFP, EB, CAM の 3 薬剤による多剤併用が基本であり、必要に応じてさらにストレプトマイシン(SM)またはカナマイシン(KM)の併用を行う。

わが国における成人の標準的用量、用法は以下の通りである。

RFP 300 mg～600 mg/日、分 1

EB 500 mg～750 mg/日、分 1

CAM 600 mg～800 mg/日、分 1 または分 2 処方

SM または KM の各々 15 mg/日以下を週 2 回また週 3 回の筋注

RBT は、RFP が投与できないとき、または RFP の効果が不十分なときに投与を行う。概ね RBT 300 mg は RFP 600 mg 相当と考えられている³⁾。

なお、ここで示した薬剤のうち、2008 年 12 月現在、本

邦で NTM 症に対する効能を取得している薬剤は RBT と CAM のみであり、RFP, EB, SM および KM はいずれも NTM 症に対する効能を取得していない。これらの薬剤の効能拡大が切望されるところである。

VI. HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制および治療における RBT

HIV 感染症に合併する NTM 症のなかで最も多いものが MAC 症である。HIV 感染症合併例では 97 % が *M. avium* であり、CD4 数 ≤ 50/µl 以下では高頻度に合併する。肺に限局した病像を呈することは少なく、殆どが全身播種型であり、したがって、診断は喀痰培養ではなく血液培養である。

以下に、治療法についての ATS/IDSA の指針⁹⁾を示す。

① 推奨 CAM 800～1,000 mg/日 + EB 15 mg/kg/日 ± RBT 300 mg/日

② 代替 アジスロマイシン(AZM)600 mg/日 + EB 15 mg/kg/日 ± RBT 300～450 mg/日

(アミノグリコシド、フルオロキノロンの追加併用可)

治療期間は免疫機能が回復しなければ生涯行う。MAC 症の治療が 12 カ月以上行われ、症状が消失し、12 カ月間以上 CD4 数 > 100/µl であれば治療を終了し、再び CD4 数 < 100/µl になれば発症抑制(予防投薬)を再開する。

発症抑制についての指針は以下のごとくである。

① 推奨 AZM 1,200 mg/週

② 代替 CAM 400 mg × 2/日あるいは RBT 300 mg/日

CD4 < 50 cells/µl で開始する。抗 HIV 療法により CD4 > 100/µl が 3 カ月以上維持されれば予防を中止し、再び CD4 < 100/µl になれば予防投薬を再開する。CAM 連日投与は AZM 週 1 回投与よりも耐性化しやすい。予防投与開始前、MAC 症を既に合併していないかを確認する必要がある。RBT を投与する場合は活動性結核を否定する必要がある。それはリファマイシン系薬剤の耐性結核を作る可能性があるからである。

VII. 薬剤相互作用(表 1)

本剤は肝臓のチトクローム P450 により代謝され、また、CYP3A4 をはじめとする肝薬物代謝酵素を誘導する作用がある。代表的な薬剤との相互作用を表 1 に示したが、すべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すべきである。

表 1 RBT の薬剤相互作用

	一般名	商品名	対象薬剤の 血中濃度変化	RBT の血中 濃度変化
併用禁忌	ポリコナゾール	ブイフェンド	↓	↑
併用注意	リトナビル	ノービア	ND	↑
	ロピナビル・リトナビル	カレトラ	ND	↑
	ホスアンプレナビル	レクシヴァ	↓	↑
	ダルナビル	プリジスタ	ND	ND
	インジナビル	クリキシバン	↓	↑
	ネルフィナビル	ピラセプト	↓	↑
	イトラコナゾール	イトリゾール他	↓	↑
	アタザナビル	レイアタツ	↑	↑
	デラビルジン	レスクリプター	↓	↑
	マクロライド (クラリスロマイシン等)		↓	↑
	ジアフェニルスルフォン	レクチゾール, プロトゲン	↓	ND
	サキナビル	インピラーゼ	↓	↑
	ネビラピン	ピラミューン	↓	↑
	エファビレンツ	ストックリン	→	↓
	ノルエチステロン・ エチニルエストラジオール	オーソ, シンフェーズ他	↓	ND
	タクロリムス	プログラフ	↓	ND

ND : no data

表 2 重大な副作用

1. 白血球減少症(6.06%), 貧血(1.74%), 血小板減少症(1.59%), 汎血球減少症(0.16%)
2. 肝機能異常(1.93%), 黄疸(0.72%), 肝炎(頻度不明)
3. ショック(0.09%)
4. 心停止(0.06%), 心室細動(0.03%), 不整脈(0.03%)
5. 脳出血(0.03%)
6. 溶血性貧血(0.03%)
7. 消化管出血(吐血, メレナ, 胃腸出血)(0.12%)
8. 偽膜性大腸炎(頻度不明)
9. 深部静脈血栓症(0.09%), 血栓性血小板減少性紫斑病(0.03%)
10. 腎機能障害(0.53%)
11. 筋痙縮(0.09%)
12. 痙攣(0.37%)
13. 精神病性障害(0.09%)
14. 歩行障害(0.09%)
15. ブドウ膜炎(頻度不明)

VIII. 副作用(表 2)

副作用としてはリファマイシン系薬剤に共通する血球減少症や肝機能症などがある。

また RBT 特有の副作用としてブドウ膜炎が挙げられる。ブドウ膜炎の症状は充血, 目の痛み, 飛蚊症, 霧視, 視力の低下, 物がゆがんでみえる, 視野の中心部がみづらいな

どであり, RBT 投与開始後 2 ないし 5 カ月で発症がみられている。

RBT によるブドウ膜炎の発症機序はアレルギー性ではなく中毒性とされ, 発症頻度は体重当たりの投与量に依存する¹¹⁾。発症した場合は薬剤の中止, ステロイド点眼薬などの投与にて軽快する。

RBT は CAM と併用した場合, 血中濃度が 1.5 倍以上に上昇することが知られており¹²⁾, これによるブドウ膜炎

発症頻度も高くなる¹³⁾¹⁴⁾。したがって、CAM 併用時の RBT 初期投与量は 150 mg/日とし、6 カ月以上の経過で副作用がない場合は 300 mg/日まで増量を可とする¹⁰⁾。

この 2 薬剤にさらに EB を併用する場合は視力障害に関して一層の注意が必要である。好中球減少など他の副作用も CAM 併用時は頻度が高いので注意を要する。

当院で経験した RBT によるブドウ膜炎を合併した症例：

20 歳代、女性。HIV 感染症、肺結核、ニューモシスチス肺炎のため当院に紹介入院となった。HIV 感染症は未治療であった。入院時のデータでは、CD4 数 $9/\mu\text{l}$ 、HIV ウイルス量 $2.7 \times 10^6 \text{ copies/ml}$ と免疫機能は極めて低下し、全身状態も不良であった。入院時の血液培養と喀痰培養で MAC を認め、播種性 MAC 症を合併していた。結核の治療として、INH、RFP、EB、PZA の 4 剤投与を開始し、MAC 症の治療のために CAM 800 mg/日を加えた。抗 HIV 治療を開始するために RFP を RBT に変更し、d4T、3TC、NFV を開始した。RBT 150 mg/日を投与して 3 カ月後に突然、左視力低下を認めた。眼科にて左眼ブドウ膜炎と診断され、ステロイド点眼等を行い軽快した。その後、右視力低下も出現し、右眼ブドウ膜炎を合併し、ステロイド点眼等にて左眼と同様に軽快した。重症の結核であり、結核の治療半ばであったため RBT を中止できず、ブドウ膜炎の増悪、軽快を繰り返した。6 カ月後に結核の治療が終了となり RBT を中止したところ、その後はブドウ膜炎の発症はなく、視力障害も残らなかった。当時は RFP とエファピレンツを中心とする抗 HIV 療法の併用は推奨されておらず、PI を中心とする抗 HIV 療法を続けながら結核の治療をする場合は RBT の投与を継続せざるを得なかった。RBT は 150 mg/日と少量であったが、体重が約 30 kg と少なく、CAM を併用していたため、RBT の副作用としてのブドウ膜炎を合併したものと思われた。CAM と RBT の併用ではブドウ膜炎の合併に注意が必要である。

文 献

- 1) Satio H, Sato K, Tomioka H. Comparative *in vitro* and *in vivo* activity of rifabutin and rifampicin against *Mycobacterium avium* complex. *Tubercle* 69 : 187—192, 1988
- 2) Gonzalez-Montaner, Natal S, Yonchaiyud P, *et al.* Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis : a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. *Tüber Lung Dis* 75 : 341—347, 1994
- 3) McGregor MM, Olliaro P, Womaras L, *et al.* Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 1462—1467, 1996
- 4) Schwander S, Rusch-Gerdes S, Mateega A, *et al.* A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 76 : 210—218, 1995
- 5) Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17 ; (4) : CD005159
- 6) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. *Tuber Lung Dis* 73 : 59—67, 1992
- 7) Peloquin CA. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. In : Iseman MD, Huitt GA, eds. *Clinics in Chest Medicine*, WB Saunders, Philadelphia : pp79—87, 1997
- 8) 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)
- 9) Griffith DE, *et al.* Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 75 : 367—416, 2007
- 10) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2008 暫定 結核 83 : 731—733, 2008
- 11) Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, *et al.* Determinants of rifabutin-associated uveitis in patients treated with rifabutin, clarithromycin, and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex bacteremia : a multivariate analysis. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *J Infect Dis* 177 : 252—255, 1998
- 12) Hafner R, Bethel J, Power M, *et al.* Tolerance and Pharmacokinetic Interactions of Rifabutin and Clarithromycin in Human Immunodeficiency Virus-Infected Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 631—639, 1998
- 13) P Kelleher, M Helbert, J Sweeney, *et al.* Uveitis associated with rifabutin and macrolide therapy for *Mycobacterium avium* intracellulare infection in AIDS patients. *Genitourin Med* 72 : 419—421, 1996
- 14) Benson CA, Williams PL, Cohn DL, *et al.* Clarithromycin or rifabutin alone or combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis* 181 : 1289—1297, 2000

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

内堀 歩¹* 宮崎 泰¹⁾ 有賀 晴之²⁾ 千葉 厚郎¹⁾

要旨：結核菌特異的抗原をもちいた末梢血による interferon-gamma release assay (IGRA) は感度・特異度にすぐれた結核感染の迅速診断法である。結核性髄膜炎が強くうたがわれた一症例において末梢血および髄液の IGRA をおこなった。末梢血 IGRA は抗結核治療開始約 40 日後において陽性であったが、治療を継続した約 100 日後には低下し、治療終了約 1 年後にはさらに低下した。治療開始 40 日後においても髄液細胞数は増加しており、髄液単核球をもちいて IGRA を検討した。無刺激の髄液においても interferon-gamma (IFN- γ) 濃度は高値を示し、なおかつ結核菌特異的抗原刺激により IFN- γ 値はさらに上昇した。末梢血 IGRA と併せて髄液の IGRA を測定することにより、中枢神経系での活動性の結核感染の診断に有用である可能性が考えられた。

(臨床神経, 49 : 428—431, 2009)

Key words : 結核性髄膜炎, インターフェロン γ リリースアッセイ

はじめに

QuantiFERON[®]-TB 2G (QFT-2G) や T-SPOT[®], TB などの interferon-gamma (IFN- γ) release assays (IGRA) は、結核菌特異的蛋白抗原の刺激による末梢血液における IFN- γ 産生を指標とした結核感染の迅速診断法であり、BCG 接種や非結核性抗酸菌感染の影響を受けない結核感染に特異度・感度の高い検査法として注目されている。今回、われわれは、結核性髄膜炎が臨床的に強くうたがわれた一症例の髄液細胞をもちいて結核菌特異的蛋白抗原による刺激をおこない、抗原特異的な IFN- γ の産生応答を検討した。髄液をもちいた IGRA は中枢神経系における活動性の結核感染の有無の判定に有用である可能性が示唆されたため、本症例の末梢血および髄液をもちいた IGRA の検討結果を報告する。

症 例

症例：53 歳，女性。

主訴：発熱，頭痛。

既往歴：15 歳，肺結核（18 歳まで内服加療）。

現病歴：某年 6 月中旬から発熱をくりかえし，頭痛が持続していた。7 月中旬から食思不振，活動性の低下が出現したため，他院を受診。髄膜炎の診断を受け，アシクロビル，カルバペネム系抗生剤の投与を受けた。加療が開始され約 1 週間が

経過した時点でも，臨床症状の改善をみとめず，さらに意識障害が加わったため，当院へ転院した。

入院時現症：体温 36.4℃，血圧 152/82mmHg，脈拍 96/min，胸腹部所見正常，表在リンパ節腫脹なし。神経学的には，意識レベルは自発開眼しており見当識は保たれているものの自発語は減少し応答は全体的に緩慢であり JCS I-1 の状態であった。頭痛と項部硬直がみられた以外，特記すべき異常をみとめなかった。

検査所見：血液検査では，血清 Na 128mmol/l，Cl 92mmol/l と低値を示したがその他の生化学一般に異常はなかった。血沈は 36mm 1h と亢進。CRP は 0.3mg/dl，白血球 5,700/ μ l であった。髄液検査では，細胞数 167/ μ l (単核球 93%)，蛋白 165.2mg dl，糖 41mg dl (同時血糖値 148mg dl)，Cl 101 mmol/l，ADA 20.2U/l (基準値 8.0U/l 未満) であった。髄液の一般細菌培養，真菌抗原，各種ウイルス抗体はすべて陰性であった。抗酸菌検査では胃液，髄液，尿ともにガフキー 0 号，培養・PCR は陰性。ツベルクリン反応 31×20mm であった。

経過：入院後アシクロビルの投与を継続しながら精査をすすめたが，発熱・項部硬直はさらに増悪した。本症例では，亜急性の経過をたどり抗ウイルス薬・抗菌薬に抵抗性で，ウイルス性や細菌性髄膜炎の可能性は低いと考えられた。肺結核の既往があり，ツ反が陽性で，髄液 Cl の低値，髄液 ADA の高値をみとめたことから，臨床経過と併せて結核性髄膜炎をうたがい，第 2 入院病日からリファンピシン (RFP : 450 mg/日内服)，イソニアジド (INH : 300mg 日筋注)，ストレ

*Corresponding author: 杏林大学医学部附属病院第一内科 (神経内科) (〒181-8611 東京都三鷹市新川 6—20—2)

¹⁾ 杏林大学神経内科

²⁾ 国立病院機構東京病院呼吸器内科

(受付日：2008 年 7 月 30 日)

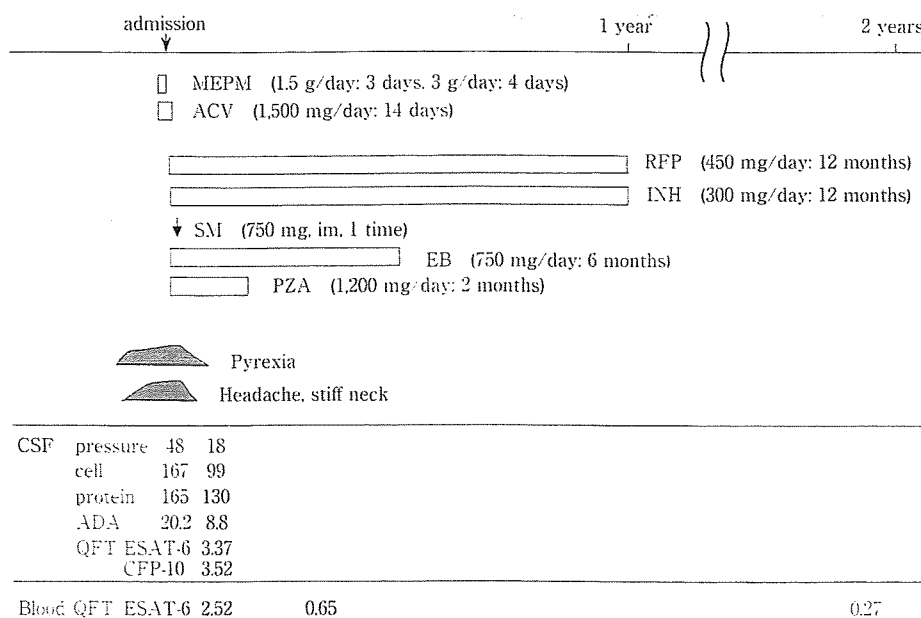


Fig. 1 Clinical course of the patient.

プトマイシン (SM: 750mg 回, 週2回筋注)の3剤を開始した。全身状態から内服困難であったため投薬開始時は必要最小量の内服としていたが、投薬開始後症状の改善がみられ、第5入院病日には内服が可能になったためRFP、INH (300mg 日)、塩酸エタンブロール (EB: 750mg/日)、ピラジナミド (PZA: 1,200mg/日)の4剤の内服へ変更した。

抗結核薬開始約40日後の時点の末梢血QFT-2Gは2.52 IU/ml (ESAT-6-Nil: 基準値0.35IU/ml以上陽性)と高値を示したが、治療開始から約100日後には0.46IU/mlと著明に低下した。

抗結核薬開始約40日後の時点で髄液細胞数は99 μ l (単核球89%)と依然上昇していたため、髄液細胞をもちいて末梢血と同様にIGRAを検討した。髄液を遠心により髄液上清と単核球に分離し、上清を一部除いて単核球の濃度を 2×10^6 mlに調整した。調整した単核球を0.2mlずつ96 well plateに分注し、QFT-2G添付のESAT-6、CFP-10抗原ペプチドまたは陰性コントロール (Nil)として生理食塩水を最終濃度1 μ g/mlとなるように各wellに添加した。CO₂インキュベーターにて16時間培養し、各wellの上清中のIFN- γ を測定した。NilにおいてIFN- γ 2.22IU/mlと高値を示し、さらに抗原刺激によってIFN- γ はESAT-6刺激で3.37IU/ml、CFP-10刺激で3.52IU/mlまで上昇した。

抗結核薬開始後臨床症状は徐々に改善し、第20入院病日には完全に消失した。薬剤に関してPZAは2ヵ月、EBは6ヵ月、RFPおよびINHは12ヵ月で終了した。全薬剤治療が終了して約1年が経過した時点での末梢血QFT-2G (ESAT-6-Nil)は0.27IU/mlとさらに低下し結果は判定保留域であった (Fig. 1)。

考 察

近年、結核菌に特異的な蛋白抗原をもちいて末梢血中のTリンパ球を刺激し、結核菌抗原に特異的に反応して産生されるIFN- γ をELISAやELISpotで測定するIGRAsが結核感染の簡便な迅速診断法として臨床利用されるようになった¹⁻³⁾。

本症例では、初回の末梢血QFT-2Gが高値を示し、2年の経過で低下した。一般的にIGRAの反応性は治療により減弱または陰性化する傾向にあるとされている⁴⁾。本例では約35年前に肺結核の治療歴があり、再燃により末梢血QFT-2Gが上昇し抗結核治療により経時的に低下した可能性が考えられる。

しかし、髄液培養で結核感染が証明されている結核性髄膜炎症例の末梢血IGRAの陽性率は50%であったという報告もあり⁵⁾、中枢神経系の炎症所見が活動性の結核感染に起因するものかどうかを末梢血リンパ球の特異的抗原に対する免疫応答の情報のみから正確に判断するのは困難である可能性がある。閉鎖腔における局所的な結核感染を証明する手段として、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎および結核性心膜炎では、胸腹水や心嚢液中のリンパ球が結核菌特異的抗原刺激によりIFN- γ を産生することが報告されている⁶⁾。われわれは本症例において髄液細胞をもちいて結核特異的抗原刺激に対するIFN- γ の産生を検討した。

IGRAで生理食塩水を添加したNilは無抗原刺激としてバックグラウンドのIFN- γ 濃度を測定できる。本症例では髄液IGRAにおいてNilのIFN- γ がすでに高値を示し、髄液リンパ球からIFN- γ が現在進行形で産生されるような活動性の高い炎症が髄腔内に存在していることが示唆された。結核感

薬以外の他の炎症性疾患においても Nil の IFN- γ は高値となる可能性があるが、結核性髄膜炎以外の疾患では、in vitro での結核菌特異的蛋白抗原刺激により IFN- γ がさらに上昇し、IFN- γ 産生応答がみられる可能性は低いと考えられる。本症例のように Nil が高く、結核菌特異的抗原刺激でさがる IFN- γ の上昇がみられたらば、髄腔という閉鎖され限局した空間に結核菌抗原に特異的に反応して IFN- γ を産生・放出する T 細胞が存在すると推測され、活動性結核性髄膜炎を強く示唆する所見であると考えられた。

本症例では、臨床経過・治療への反応性・末梢血および髄液の IGRA の結果から結核性髄膜炎が強うたがわれたが、髄液培養による結核菌の直接的な証明はされず診断に苦慮した。近年になり、結核性髄膜炎症例での髄液 IGRA を検討した症例報告¹⁾、多数例の検討²⁾が報告され、髄液から結核が同定された診断確定例で髄液単核球が結核菌特異的抗原に反応して IFN- γ を産生することが証明された。中枢神経系結核感染における髄液培養の感度は十分ではなく、また検査結果がえられるまでに時間を要する。一方、IGRA は 20 時間程度で測定が可能である。本症例では治療前の IGRA を検討することはできなかったが、治療開始後の髄液において結核感染が強うたがわれる所見をえた。末梢血 QFT-2G と併せて髄液の IGRA を検討することにより、中枢神経系での活動性の結核感染の迅速な診断に有用である可能性が考えられた。

本症例の要旨は第 179 回日本神経学会関東地方会 (2006 年 11 月、東京) において発表した。

文 献

- 1) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al: Specific Detection of Tuberculosis Infection: An Interferon- γ -based Assay Using New Antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59—64
- 2) Pai M, Zwerling A, Menzies D: Systemic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: Epub ahead of print
- 3) Lalvani A: Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century. *Chest* 2007; 131: 1898—1906
- 4) Katiyar SK, Sampath A, Bihari S, et al: Use of the QuantiFERON-TB Gold in-tube test to monitor treatment efficacy in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1146—1152
- 5) Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NTH, et al: Pretreatment intracerebral and peripheral blood immune responses in Vietnamese adults with tuberculous meningitis: diagnostic value and relationship to disease severity and outcome. *J Immunol* 2006; 176: 2007—2014
- 6) Wilkinson KA, Wilkinson RJ, Pathan A, et al: Ex vivo characterization of early secretory antigenic target 6-specific T cells at site of active disease in pleural tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 184—187
- 7) Ariga H, Kawabe Y, Nagai H, et al: Diagnosis of active tuberculous serositis by antigen specific interferon- γ response of cavity fluid cells. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1559—1567
- 8) Kösters K, Nau R, Bossink A, et al: Rapid diagnosis of CNS tuberculosis by a T-cell interferon- γ release assay on cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Infection* 2008; Epub ahead of print
- 9) Murakami S, Takeno M, Oka H, et al: Diagnosis of tuberculous meningitis due to detection of ESAT-6-specific gamma interferon production in cerebrospinal fluid enzyme-linked immunospot assay. *Clin Vaccin Immunol* 2008; 15: 897—899
- 10) Thomas MM, Hinks TSC, Raghuraman S, et al: Rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis meningitis by enumeration of cerebrospinal fluid antigen-specific T-cells. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 651—657

Abstract**Interferon-gamma release assay in cerebrospinal fluid of a patient with tuberculous meningitis:
A case report**Ayumi Uchibori, M.D.¹, Tai Miyazaki, M.D.¹, Haruyuki Ariga, M.D.² and Atsuro Chiba, M.D.¹¹Department of Internal Medicine and Neurology, School of Medicine, Kyorin University²Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Tokyo National Hospital

Interferon-gamma release assay (IGRA) using specific tuberculous antigens is a rapid, specific and sensitive method for the detection of tuberculous infection, and usually done in peripheral blood sample. We examined IGRA in cerebrospinal fluid (CSF) in a patient strongly suspected of having tuberculous meningitis. A 53-year old woman had a month history of headache and fever with meningeal sign. Routine systemic bacterial, tuberculous and viral analyses all resulted in negative study except for increase of adenosine deaminase in CSF. Neither of antibacterial or antiviral treatments were effective, but she was successfully treated with antituberculous agents. In IGRA, the interferon-gamma concentration in her CSF was high in the background level and increased further after the antigen stimulation, suggesting theoretically that tuberculous antigen-specific T cells were presented in her CSF. IGRA of CSF in combination with peripheral blood-IGRA could be a useful and rapid method for diagnosing active tuberculosis in the central nervous system.

(Clin Neurol, 49: 428—431, 2009)

Key words: tuberculous meningitis, interferon-gamma release assay

3. 免疫抑制者における QFT の適用と課題

独立行政法人国立病院機構東京病院 有賀 晴之

結核発病の最大のリスクは、排菌者との最近の濃厚接触である。一方、HIV感染者、ステロイド、抗TNF阻害剤などの免疫抑制剤投与患者、糖尿病、担癌状態、低栄養、高齢者などの患者においては、潜在性結核感染の内因性再燃による結核発病が問題となる。このような結核発病のハイリスクグループにターゲットを絞った潜在性結核感染の正確な検出および化学予防が、結核発病、結核蔓延の制御に重要である¹⁾。欧州、米国あるいは日本において、特異性の高いIFN- γ release assay (IGRA) がツベルクリン反応 (ツ反) に代わって導入され、結核感染診断に適用する意義が明らかになってきている。BCG接種が普及している日本において QuantiFERON-TB 2G (QFT-2G) が保険適応となり、特異度の低いツ反を用いた場合に比べ、接触者の予防内服対象者を減少させることが可能となった。接触者の prospective study において、QFT陽性がツ反陽性に比べ、接触後の結核発病をより正確に予測することが示唆されている²⁾。血液悪性腫瘍や末期肝不全など、免疫脆弱集団において IGRA が従来のツ反と比較し、感度が高い可能性が報告されている³⁾。2005年の米国のCDCのガイドラインでは、従来、ツ反を施行していたすべてのケースで、QFT単独検査を推奨している⁴⁾。日本の結核予防委員会のガイドラインにおいても、免疫抑制者においてはQFT-2Gを用いることを推奨している⁵⁾。

しかし、ツ反と同様にIGRAは宿主の細胞性免疫応答を原理として用いた検査法であり、細胞性免疫が低下した免疫脆弱状態では結核感染を適確に検出できない可能性が想定される。免疫抑制が示唆される被検者にQFTを行う場合、QFTの検査の限界を知る必要がある。被験者の免疫力と、*in vitro*におけるIGRAの抗原特異的IFN- γ 応答との関連に関して明確な回答は得られていない。CD4細胞数が減少したHIV感染症においてIGRAに及ぼす影響に関して検討がなされている^{6)~11)}。全血を用いたQFT-2GにおけるIFN- γ の主要な産生源はCD4を主体としたT細胞である。細胞内サイトカイン染色法を用いたフローサイトメトリーによるわれわれの解析では一部の被検者で、CD8陽性細胞も抗原特異的にIFN- γ を産生していることを確認した。細胞性免疫に重要な役割を演じる末梢血リンパ球数低下やリンパ球機能異常がQFT-2Gの感度に影響する可能性が推測される。そこで、当院で、多様な免疫背景を有する、排菌陽性の結核患者727名におけるQFT-2Gと末梢血リンパ球数の関連につ

いて解析を行った。全体のQFT-2Gの結果は、陽性、陰性 (判定保留を含む)、判定不可はそれぞれ68%、25.8%、6.2%であった。対象患者をリンパ球数により亜集団に層別化し、それぞれの集団におけるQFT-2Gの結果を解析した。リンパ球数正常 (>1800/ μ L n=104) では陽性率89.3%、判定不可0%であったが、リンパ球数の減少とともに陽性率は低下した。リンパ球数300~500/ μ L (n=57) では陽性率49.1%、判定不可14%、リンパ球数300/ μ L以下 (n=45) では陽性率26.7%、判定不可37.8%であった。よって、QFT-2Gによる結核感染の診断において、リンパ球数の減少をきたす免疫背景を有する被験者においては、QFT-2Gの結果の解釈に留意が必要と考えられる。低栄養、HIV感染症、進行癌、透析中の慢性腎不全、重症の活動性結核、全身免疫抑制剤投与などの患者で細胞性免疫の障害やリンパ球数減少が示唆される。第3世代QFT-3G (Gold In-Tube) は、近々、本邦において利用可能になる予定である。新規の抗原 (TB 7.7) が追加され、感度上昇に期待したいところである¹²⁾。

QFT-2Gは全血を直接結核菌抗原で刺激培養し、上清中のIFN- γ を測定する。もう一つのIGRAであるT-SPOT.TBは、末梢血から peripheral blood mononuclear cell (PBMC) を精製、濃縮し1ウエル当たりの細胞数を調整し、特異抗原で刺激、培養する。ELISPOT法によりIFN- γ 産生細胞を可視化、細胞数をカウントする。現時点で、日本において保険適応はないが、欧米では認可されている。末梢血からリンパ球分画が濃縮されリンパ球数が培養段階で均一化される点で、患者の末梢血リンパ球数減少の影響を回避でき、細胞性免疫抑制者においても、ELISPOT法を用いたIGRAがより高感度に結核感染を検出できる可能性がある。そこで、当院を受診した菌陽性肺結核患者73例 (男69.9%、年齢15~97歳、平均60.2歳) に対し、治療開始14日以内にQFT-2GとELISPOTを同時に行い、感度について比較検討した。全血法とPBMC法、ELISA法とELISPOT法の違いを明確にすることを目的とし、ELISPOT法においてQFT-2Gと同じ抗原ペプチドを用いた。末梢血から分離した単核球を250,000個/ウエルに調整、AIM-Vにて培養し、市販のIFN- γ .ELISPOT kit (Pharming) を用いて assayを行った。スポット解析はKS ELISpot (Carl Zeiss) にて行った。ELISPOTの判定はT-SPOT.TBの製造元の基準に準拠した (抗原刺激スポット数6個以上陽性)。免疫抑制因子を有する例は、結核発症前に一定期間ステロイドや免疫抑制剤を投与されて

いた者、HIV感染症、低栄養状態、糖尿病、臥床状態など全身状態不良を認める者とした。活動性肺結核確定73例(QFT-2G陽性率70.6%, ELISPOT陽性率89.0%)のうち、上記の免疫抑制因子を有する28例ではQFT-2G陽性率は57.1%, ELISPOT陽性率は85.7%, 免疫抑制因子を有しない45例ではQFT-2G陽性率は84.1%, ELISPOT陽性率は93.3%であった。よって、結核患者において、免疫抑制者のみならず、免疫正常者でもELISPOT法がより感度が高い可能性が示唆された。また、われわれのpreliminary dataではリンパ球数で層別化した場合、ELISPOT法が、ELISA法より、末梢血リンパ球数の影響を受けない傾向を認めた。全血法QFT-2GはELISPOT法より検査手技において技術的に、より簡便であるが、免疫抑制状態の患者では、ELISPOT法によるIGRAが結核感染診断上、高感度の点で優位であるかもしれない。QFT-2GとT-SPOT.TB(ELISPOT法)、ツ反を比較したSystematic reviewではQFT vs T-SPOT.TB vs ツ反で解析すると、感度、特異度はそれぞれ78% vs 90% vs 77%, 99% vs 93% vs 97% (BCG接種なし), 59% (BCG接種あり)と報告されており、特異度はQFTが優れているが、感度はQFT-2GよりT-SPOT.TBのほうが高いと報告されている¹³⁾。しかし、現時点で、本邦ではQFT-2Gのみが普及しており、免疫健全者にまですべてT-SPOT.TBを適用する必要性はないと考えられるが、結核感染が強く疑われ発病のリスクの高い免疫抑制者においてはQFT-2GよりもT-SPOT.TBなどのELISPOT法が有用であるかもしれない。日本ではT-SPOT.TBは現時点で保険の適応はない。また、PBMCを分離するという工程が加わり、技術的に煩雑である。スポットをカウントするシステムを要するため、機器整備などハード面の問題もある。特に高蔓延の途上国での使用は現実的ではないかもしれない。さらには、T-SPOT.TBの特異度や費用対効果については十分なデータがなく、今後の研究課題である。

文 献

- 1) Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr; 161 (4 Pt 2): S221-247.
- 2) Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al.: Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 1164-1170.
- 3) Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al.: Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest.* 2009; 136: 198-204.
- 4) Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al.: Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep.* 2005; 54 (RR-15): 49-55.
- 5) 日本結核病学会予防委員会: クオンティフェロン®TB-2Gの使用方針. *結核.* 2006; 81: 393-397.
- 6) Aabye MG, Ravn P, PrayGod G, et al.: The impact of HIV infection and CD4 cell count on the performance of an interferon gamma release assay in patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE.* 2009; 4: e4220.
- 7) Raby E, Moyo M, Devendra A, et al.: The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis. *PLoS ONE.* 2008; 3: e2489.
- 8) Vincenti D, Carrara S, Butera O, et al.: Response to region of difference 1 (RD1) epitopes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals enrolled with suspected active tuberculosis: a pilot study. *Clin Exp Immunol.* 2007; 150: 91-98.
- 9) 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 Med.* 2007; 175: 514-520.
- 10) Rangaka MX, Diwakar L, Seldon R, et al.: Clinical, immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T cell responses in HIV-infected Africans. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 1639-1646.
- 11) Goletti D, Carrara S, Vincenti D, et al.: T cell responses to commercial *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2007; 15: 45: 1652-1654.
- 12) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al.: Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. *J Infect.* 2008; 56: 348-353.
- 13) 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.

平成21年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

「日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とする

HIV感染者の早期発見に関する研究」班

総括・分担研究報告書

発行日 2010年3月31日

発行者 研究代表者 安岡 彰
長崎大学病院 感染制御教育センター
〒852-8501 長崎市坂本1丁目7-1

