

- 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 1.0×10^5 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

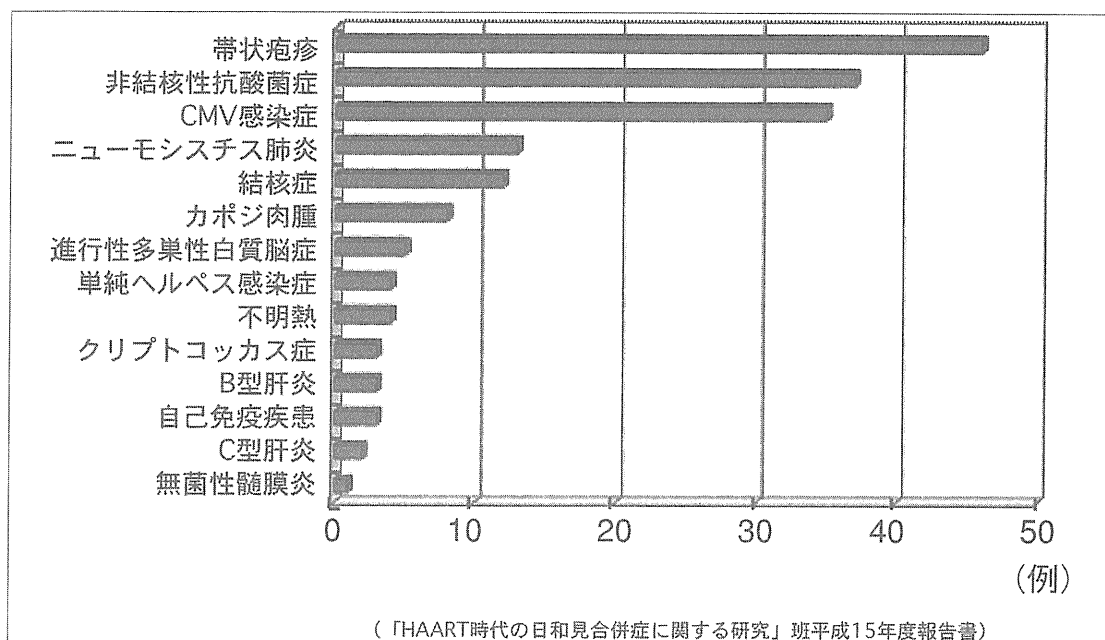


図1 わが国で免疫再構築症候群 (IRIS) としてみられた疾患

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 $50/\mu\text{L}$ 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 $50/\mu\text{L}$ 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 $50/\mu\text{L}$ 未満の症例では非結核性抗酸菌症, $200/\mu\text{L}$ 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で済む場合を除けば, 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

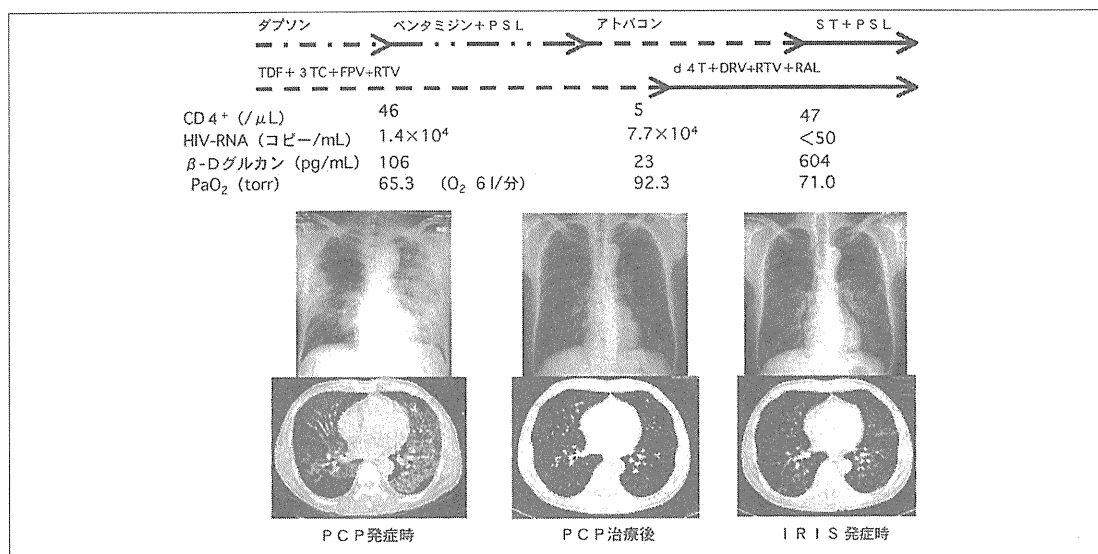


図2 免疫再構築症候群 (IRIS) でニューモシチス肺炎 (PCP) を発症した1例の経過

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。dapsonで予防を行っていたにもかかわらず、ニューモシ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 KONISHI*¹⁾, *Yoshimi KIKUCHI*²⁾, *Takashi ODAWARA*³⁾,
*Shinjiro TOMINARI*⁴⁾, *Hideaki NAGAI*⁵⁾, *Akifumi IMAMURA*⁶⁾,
*Junko TANUMA*²⁾ 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/ μ 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, ③ CD4 数が 350/ μ l 以上では HAART を行わずに 250/ μ l を切るまで待つ群 (治療待機群) と 350/ μ 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 奈良県橿原市四條町 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から、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)+NRTI2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NRTI2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る症例については、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が起り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こと、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 $100/\mu\text{l}$ 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 $100/\mu\text{l}$ 未満の群では CD4 数 $100/\mu\text{l}$ 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⁶⁾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 療法への導入における 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で纏めた。

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 型慢性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疾患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.

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

(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～0.35IU/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

IFNE: ESAT-6添加検体のIFN- γ 濃度, IFNC: CFP-10添加検体のIFN- γ 濃度, IFNN: 陰性コントロール添加検体のIFN- γ 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。IFNM: 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。ペースラインの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(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Arigara⁶⁾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。

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

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⁸⁾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 : 635~640.
- 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 γ 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 γ 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 γ 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[®]-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 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）。

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- γ 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- 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 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事が認められた。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。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, 転倒混合し, 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- 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。

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¹⁾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基準も存在しない。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。

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- γ 濃度，IFNC：CFP-10 添加検体の IFN- γ 濃度，IFNN：陰性コントロール添加検体の IFN- γ 濃度，IFNM：陽性コントロール添加検体の IFN- γ 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²⁾。

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

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- 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。

QFT-2G で IFN- γ 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- γ 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- γ 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