

学的手法に差があるものの、結核感染に対する相対危険度としては2~25倍リスクが高いとされている³⁾⁻⁸⁾ (Table 1)。血液透析患者の結核発症リスク要因としては、①低栄養・腎性貧血、透析時IFN γ 喪失、Th1/Th2バランス低下しTh2へシフト、等による細胞性免疫低下⁹⁾、②糖尿病合併例の増加、さらに糖尿病患者ではインスリン代謝異常による感染防御因子減弱、糖尿病コントロール不良時のリンパ球減少、好中球殺菌能低下、肺胞マクロファージ走化能低下、などの要因によりさらにハイリスクになっている可能性¹⁰⁾、③血液透析センターは閉鎖空間と考えることができ、その閉鎖空間である透析センター内に長時間滞在がくりかえされることがあげられる。④では院内感染の報告もされている¹¹⁾。そのほかにも透析導入年齢自体が高齢化していることも国内では十分考えられる (Table 2)。

IGRAs

透析合併結核の診断については、QFT-2G, 3GやT-SPOT TBなど各種IGRAsの有用性が報告されている。国内では、Nakamuraらの報告では透析合併結核患者においてQFT-2Gではpositive 5例, Intermediate 3例, Negative 2例としている¹²⁾。さらにInoueらは、透析患者162名にQFT施行し感度100%, 特異度89.7%との成績を報告している¹³⁾。海外からの報告もまとめると (Table 3), LTBIを含めても十分有用である可能性が示唆される。

都立多摩総合医療センターにおける成績

2004年7月から2012年12月までに当院結核病棟に入院し血液透析を要した47名につきレトロスペクティブに臨床的に検討を行った。平均年齢: 74.4歳 (± 11.7 歳)

Table 2 Risk factors on hemodialysis patients

1. Diabetes
2. Aging
3. Undernutrition
4. Chronic anemia
5. Attenuated cellular immunity

(42~91歳), 男29名vs女18名, 腎臓原疾患は糖尿病性腎症18名, 慢性糸球体腎炎4名, 腎硬化症8名, その他5名, 不明12名であり, 糖尿病の有無では24人に糖尿病合併があり, 約半数は糖尿病の関与が認められた。透析導入から結核発症までの平均透析期間は中央値2.0年 (同時~26年), 1年未満は12人 (25.5%) であった。これは過去の透析導入1年以内が多いとする報告³⁾⁵⁾⁷⁾¹⁴⁾¹⁵⁾と同様の傾向であった。糖尿病合併の有無で分類すると中央値で, 糖尿病あり15.5カ月, 糖尿病なし30.0カ月であり統計学的有意差はないものの糖尿病合併でより早期に罹患しやすい傾向であり既報¹⁶⁾と同様の傾向であった。発見動機から診断までの期間は呼吸器症状発見14人・5.4 (± 2.9) 週, 発熱発見14人・8.5 (± 7.5) 週, 画像発見17人・7.5 (± 14.0) 週を要しており, 典型的症状に欠くことなどの要因もあり, 遅延傾向であった。初期治療はINH+RFP+EB or ストレプトマイシン (SM) の3剤が30人, INH+RFP+EB, SM or レボフロキサシン (LVFX)+PZAの4剤が17人であり, 80歳未満では3剤と4剤はほぼ同数, 80歳以上では90%近くが3剤を選択していた。有害事象はINH・RFP・PZAによる肝障害が各1人, RFPによる血球減少が1人と軽微であり十分4剤でも投薬可能であった。軽快退院38人, 死亡退院は9人でありそのうち結核死は1人のみであった。透析合併結核であっても十分安全に加療が行えることが示唆された。

血液透析中の抗結核薬

結核病学会1986年提言, ATS 2003ガイドライン, ERS 1999ガイドライン, CKD診療ガイド (日本腎臓学会), Sanford Guide熱病 (Antimicrobial Therapy, Inc.), UpToDate (Wolters Kluwer), BTS 2010ガイドラインなど各種参考にされることが多い。概ねINH・RFPは常用量連日投与で一致している。EBは週3回透析後の記載が多いが投与量は10 mg/kgから15~25 mg/kgまで様々である。当院では結核病学会提言に則って10 mg/kgを基本としている。PZAは記載有無があり, 結核病学会提言にもPASに準ずるとのみ記載があり具体的には記載がない。代謝物の蓄積活性から透析後に25~30 mg/kgとしてい

Table 3 Summary of studies on the value of IGRAs for the diagnosis of TB in hemodialysis patients

Author	n	Objective	IGRAs	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Indeterminate results (%)
Inoue	162	Active TB	QFT-2G	100	89.7	24.1
Zoccali	29	Active TB	T-SPOT.TB	91.7	64.7	NA
Passalent	203	LTBI	T-SPOT.TB	73.1-78.6	NA	5.1
Triverrio	62	LTBI	T-SPOT.TB	22	61.2	11.0
			QFT-2G	46	75.5	8.0
Chung	167	LTBI	T-SPOT.TB	65.7	41.9	4.8
			QFT-2G	62.5	63.5	12.6
Hoffmann	39	LTBI	QFT-GIT	71.4	100	2.6

Table 4 Summary of guidelines about recommended doses of first-line drugs in chronic kidney disease

The source	INH	RFP	EB	PZA
The Japanese Society for Tuberculosis 1986	300 mg (conventional)	450 mg (conventional)	10 mg/kg Every other day	
ATS 2003	300 mg daily (conventional) or 900 mg thrice/W	600 mg daily (conventional) or 600 mg thrice/W	15–25 mg/kg thrice/W	25–35 mg/kg thrice/W
ERS 1999 (ERJ 1999)	Conventional	Conventional	15 mg/kg Every other day	Conventional
The Sanford Guide	100% after hemodialysis	600 mg daily (conventional)	15–25 mg/kg after hemodialysis	40 mg/kg thrice/W 24h before hemodialysis
UpToDate	No change	No change	15–25 mg/kg (IBW) thrice/W	25–35 mg/kg (IBW) thrice/W
CKD guidebook (Japanese Society of Nephrology)	200–300 mg daily	Conventional	250–500 mg Every other day (after hemodialysis)	25–30 mg/kg after hemodialysis
BTS 2010	300 mg daily	< 50 kg: 450 mg daily > 50 kg: 600 mg daily	15–25 mg/kg after hemodialysis	25–30 mg/kg after hemodialysis

Table 5 Recommended doses of first-line drugs in chronic kidney disease

Anti-tuberculosis drugs	Doses	Schedules
INH	300 mg (conventional)	Daily
RFP	450 mg (conventional)	Daily
EB	500 mg (10 mg/kg)	Thrice/W after hemodialysis
SM	0.5 g	Twice/W after hemodialysis
PZA	1.2 g (25 mg/kg)	Thrice/W after hemodialysis

る報告¹⁷⁾から、週3回透析後に25～30 mg/kg 辺りの記載が多い。1999年ACPガイドラインではPZA自体の透析性が高いこと¹⁸⁾から25～30 mg/kg 透析前または40 mg/kg を透析24時間前に¹⁹⁾、としている。各種ガイドライン、国内での既報から (Table 4) は透析中の抗結核薬はINH/RFP通常量、EB・PZA調整して透析後、SM 0.5g 週2回透析後を通常選択すれば問題ないと考えられ推奨投与量をTable 5に示した。

施設の問題点

2003年の富岡らによる全国自治体アンケート調査¹⁴⁾によると、アンケート郵送した88自治体から回答が得られた66自治体では25%、16自治体が結核治療と血液透析ができる施設がない、と回答している。それらの地域の具体的対応方法としては、近隣地域に依頼・ICU陰圧室対応・透析病院で個室対応・患者にN95マスクを着用してもらって透析継続、など対応に難渋していることがうかがえる。これはおそらく現在でも改善されていないと思われ、東京都・当院でも対応に難渋してきた。血液透析センターは閉鎖空間であり、常時数時間以上にわたり他患者などと接することになる。インフルエンザや水痘・麻疹など含めて絶対的・優先的・日和見的空気感染症は多数あり、感染症が血液透析患者の死因の上位であることから、血液透析センターには空気圧管理可能な

隔離室を準備すべきである。

まとめ

血液透析を要する肺結核患者は決して少なくない。特に糖尿病を有する透析患者が増加しており、透析患者の合併症の中で結核症が重要な位置を今後も占めると考えられる。発見動機として呼吸器症状を呈さない非典型例が多く、定期的な画像確認、発熱を認めた場合は結核合併の可能性を考慮すべきと考えられた。加療は透析を考慮し投薬を行えば比較的安全であり、積極的にHREZの4剤が使用可能な可能性が示唆される。今後の透析患者数増加に備えて結核合併透析患者に対応可能な施設の充実が望まれる。

文 献

- 1) (社)日本透析医学会統計調査委員会：「図説 わが国の慢性透析療法の実況」(2011年12月31日現在)。
- 2) Pradhan RP, Katz LA, Nidus BD, et al.: Tuberculosis in Dialyzed Patients. JAMA. 1974; 229: 798–800.
- 3) 稲本 元：透析患者の結核症. 透析会誌. 1987; 20: 165–176.
- 4) Sasaki S, Akiba T, Suenaga M, et al.: Ten years' survey of dialysis-associated tuberculosis. Nephron. 1979; 24: 141–5.
- 5) 佐々木結花, 山岸文雄, 森 亨：血液透析患者における結核発病の現状. 結核. 2002; 77: 51–59.

- 6) 福島千尋, 渡邊洋子, 赤穂 保: 東京都多摩地域における血液透析患者の結核発症の現状: 結核. 2011; 86; 857-862.
- 7) 今田聰雄, 高光義博, 長谷川廣文: 透析患者の感染予防. 透析会誌. 2001; 34; 1063-69.
- 8) 長谷川廣文: 透析患者の感染症の現状と対策. 「最新透析医学」. 西沢良記編. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2008, 451-455.
- 9) Cohen G, Haag-Weber M, Hörl WH: Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl.* 1997; 62; S79-82.
- 10) Libetta C, Rampino T, Dal Canton A: Polarization of T-helper lymphocytes toward the Th2 phenotype in uremic patients. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38; 286-95.
- 11) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tuberculosis transmission in a renal dialysis center—Nevada, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004; 24; 53: 873-5.
- 12) Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, et al.: Active Tuberculosis in Patients Undergoing Hemodialysis for End-stage Renal Disease: A 9-year Retrospective Analysis in a Single Center. 2009: *Inter Med.* 2009; 48; 2061-2067.
- 13) Inoue T, Nakamura T, Katsuma A, et al.: The value of QuantiFERON TB-Gold in the diagnosis of tuberculosis among dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 2252-2257.
- 14) 富岡洋海, 多田公英, 大山敦嗣, 他: 血液透析を必要とする肺結核における診療上の問題点. 結核. 2003; 78; 353-358.
- 15) Ahmed AT, Karter AJ: Tuberculosis in California dialysis patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8: 341-5.
- 16) 山岸文雄: 免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策. 結核. 2006; 81: 631-638.
- 17) Lacroix C, Hermelin A, Guiberteau R, et al.: Haemodialysis of pyrazinamide in uraemic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989; 37: 309-11.
- 18) Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, et al.: The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1580-1584.
- 19) Hussein MM, Mooij JM, Roujoulch H: Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial.* 2003; 16: 38-44.

————— The 88th Annual Meeting Mini-Symposium —————

TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH COMORBIDITIES

Chairpersons: ¹Masahiro ABE and ²Akira FUJITA

Abstract Early detection and appropriate treatment are the keys to tuberculosis control. In particular, providing appropriate treatment for tuberculosis in patients with HIV infection, rheumatoid arthritis (RA), chronic hepatic disease, or renal failure necessitating hemodialysis, and taking appropriate measures against adverse reactions to antituberculosis drugs are issues of critical importance.

This mini-symposium, four experts explained the current status of “treatment of tuberculosis in patients with comorbidities” and proposed measures to address these problems.

Dr. Aoki talked about “HIV infection complicated by tuberculosis.” To the next, Dr. Yoshinaga gave a talk on “treatment of tuberculosis in RA patients receiving biological agents.” Further, Dr. Sasaki lectured on “tuberculosis in patients with hepatic disease/impairment”. Lastly, Dr. Takamori gave a lecture on “tuberculosis in patients with renal disease and those on hemodialysis.”

Tuberculosis patients often have some underlying diseases, and adverse reactions caused by antituberculosis drugs, such as hepatic and renal impairments, are matters of concern. I believe that this mini-symposium has provided useful information for physicians engaged in tuberculosis treatment and for many other healthcare professionals as well.

1. HIV infection and Tuberculosis: Takahiro AOKI (AIDS

Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine)

HIV infection significantly increases the risk of active tuberculosis (TB) disease. Active TB disease requires prompt initiation of anti-TB treatment. Therapy for active TB disease in HIV-infected patients should follow the general principles guiding treatment for individuals without HIV. Treatment of drug-susceptible TB disease should include a standard regimen. All patients with HIV/TB disease should be given antiretroviral therapy (ART). Important issues related to the use of ART in patients with active TB disease include: (1) when to start ART, (2) drug-drug interactions between rifamycins and some of the currently-used antiretroviral (ARV) agents, (3) the additive toxicities associated with concomitant ARV and TB drug use, and (4) the development of TB-associated IRIS after ART initiation.

2. The influence of biological agents on the incidence of tuberculosis (TB) in Japanese patients with rheumatoid arthritis (RA): Yasuhiko YOSHINAGA (Rheumatic Disease Center, Kurashiki Medical Center)

To evaluate the influences of biological agents on the incidence of TB in Japanese patients with RA, we calculated the standardized incidence ratio (SIR) of TB from the clinical data in the National Database of Rheumatic Disease maintained

by iR-net in Japan (*NinJa*) prospectively and then conducted a comparison with the SIR of TB from the post-marketing survey data on infliximab, etanercept, adalimumab, and tocilizumab in Japan. Among 7,832 RA patients not receiving biological agents, 7 developed TB. The SIR of TB in RA patients not receiving biological agents was 3.98 (95% CI: 1.22–6.74). According to the post-marketing survey on infliximab in 5,000 RA patients, etanercept in 13,894 RA patients, adalimumab in 7,740 RA patients, and tocilizumab in 7,901 RA patients, 14, 10, 9 and 5 cases of TB have been reported, respectively, and the corresponding SIR of TB were 34.4, 8.21, 13.6 and 8.01. The incidence of TB in patients with RA was higher than that of the general population, and the increase was greater with the biological agents, especially anti-TNF antibodies, which also increase the risk of extrapulmonary TB. We must recognize the risk of TB for at least one year after starting biological agent treatment of patients with RA.

3. Anti-tuberculosis treatment in patients with hepatic disease and those with poor liver function: Yuka SASAKI (Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Hepatotoxicity is known to occur at a high frequency as a side effect of tuberculosis treatment. (1) In this study, 61 patients (14.0%) had hepatotoxicity among 435 patients treated with HRZ+one anti-tuberculosis drug in Fukujuji Hospital, and hepatotoxicity was higher in those over age 80 years. The elderly should be treated with appropriate

regimens after adequate examination. (2) Fifty percent of active tuberculosis patients who are positive for HCV antibody develop hepatotoxicity. (3) The outcomes of active tuberculosis patients with liver cirrhosis are not good. The fatality rate was 32%.

4. Tuberculosis and end-stage renal disease necessitating hemodialysis: Mikio TAKAMORI (Department of Pulmonary Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center)

End stage renal failure patients on hemodialysis, especially those with diabetes, are at high risk for tuberculosis infection. The incidence rate of tuberculosis was 2–25 fold higher than the population average among hemodialysis patients. The diagnosis of tuberculosis in these patients is difficult due to lack of respiratory symptoms. IGRAs are useful for diagnosis in these patients. For the management of active tuberculosis patients receiving hemodialysis, treatment with three or four first-line drugs is recommended.

Key words: Tuberculosis, HIV, Rheumatoid arthritis, Hepatic impairment, Chronic renal impairment

¹National Hospital Organization Ehime National Hospital,

²Tokyo Metropolitan Health and Treatment Corporation Tama-Hokubu Medical Center

Correspondence to: Masahiro Abe, National Hospital Organization Ehime Medical Center, 366 Yokogawara, Toon-shi, Ehime 701-0281 Japan. (E-mail: mabe@ehime-nh.go.jp)

