

HIV感染者における結核の実態調査と早期診断

研究分担者 青木孝弘 独立行政法人国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター 医師

研究要旨

HIV感染者における結核症の早期診断を目指し、インターフェロン 遊離試験の有用性を検討した。HIV感染が判明した時点で、インターフェロン 遊離試験を施行することは、結核症の早期診断に有用である。CD4値 50/μL以下の症例では、判定できない症例も認めるため、抗HIV療法による免疫能の改善で測定可能となるまで検査を繰り返し施行することが望まれる。免疫不全の進行したHIV合併抗酸菌症の患者では、病型が播種性となり、結核と非結核性抗酸菌症の鑑別に苦慮することがある。Mycobacterium avium complex (MAC)症の補助診断として、キャピリア MAC抗体 ELISAが登場したが、HIV合併播種性 MAC症例では、確定診断例での陽性率が極めて低く、補助診断法として有用ではない。

A. 研究目的

(1) HIV感染者が結核菌に暴露した場合、その発症の確率は1年間に5から10%と推定されており、HIV非感染者が生涯で5から10%の発症率であることと比べると非常に高い。また、HIV感染者の結核による死亡率は、HIV非感染症例の約2倍と高値であり、HIV患者において結核は重要な合併感染症である。結核発症率が有意に高いHIV感染者における結核の実態を把握することで、結核の蔓延の予防につながると考えられる。

本研究の目的は、HIV合併結核患者の患者背景、HIV感染の状態、HIVおよび結核の治療経過を後視的に検討することで、HIV合併結核患者の実態を把握することにある。国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センターでは、平成8年以後に約130症例の結核合併HIV感染の症例を経験しており、当センターでの症例を調査することで、本邦のHIV合併結核に重要な知見となると考える。

(2) 結核の診断に関しては、本邦でもBCGの影響を受けない客観性を有する検査であるインターフェロン 遊離試験 (Interferon Releasing Assay, 以下 IGR) がツベルクリン反応に代わり施行されるようになった。IGRA法にはクオンティフェロン (QFT) と T-spot TBの2種類がある。第3世代 QFT

であるクオンティフェロン TBゴールド (以下 QFT-3G) が、本邦でも平成22年4月1日より保険診療で行なえるようになった。本邦は結核中蔓延国であり、結核診断において IGRに関する報告は多数あるが、HIV感染合併結核における QFT-3Gの報告は限られている。

QFT-3Gは、非HIV感染者におけるQFT-3Gの感度が90%以上であるのに対し、HIV感染者では、QFT-3Gの感度が80%前後とする報告もある。以上より、HIV感染者においてQFTが陽性、判定保留、判定不可となった患者の背景を検討することで、HIV感染者におけるQFT-3Gの検査特性を検討できると考えられる。

次世代 IGRであるQFT-3GのHIV感染者における検査特性の解明と本邦独自の新たなHIV感染者での診断法としての検討を行なうことを目標とした。

(3) 平成24年11月より同じ IGRの1つである T-スポット TBが本邦でも保険収載され利用可能となった。QFT-3Gと比較し T-スポット Tbは感度・特異度ともに高いとされているが、本邦でHIV感染者における両検査の比較検討は施行されていない。

そこで、平成25年度は、当センターの初診HIV感染者及び抗酸菌症と確定した当セン

ターの通院中の H M 感染者を対象とし、QFT - 3G と T - スポット TB を施行することで、両検査の感度・特異度などの比較検討を行う。

H M 感染者における 2 種類の IGRA の診断法としての有用性を明らかとすることを目標とする。H M 合併結核に関する診療ガイドライン策定の際の基礎データとなると考える。

(4) Mycobacterium avium complex (MAC) は、非 H M 患者では経気道感染により肺に病変を生じるが、一般的に全身に播種性病変を生じることはない。一方、H M 患者では、腸管から血流感染により全身に播種性病変を生じる播種性 MAC 症を起こす。

播種性病変を生じた患者では、結核症と MAC 症の鑑別に苦慮することがある。結核症に関しては、IGRA を補助診断法として利用可能であるが、MAC 症に関してはこれまで血清学的診断法は確立されていなかった。

近年、MAC の GPL core 抗原に対する IgA 抗体を測定することにより、肺 MAC 症を血清学的に診断する診断法 (キャピリア MAC 抗体 ELISA) が確立された。本診断法の肺 MAC 症における診断的有用性は、感度 84.3%、特異度 100% と報告されている。しかし、本診断法を H M 合併播種性 MAC 症に適応した報告は現時点では存在しない。

本研究では、本血清診断法の H M 合併播種性 MAC 症の診断に関する有用性を、H M 合併播種性 MAC 症と診断された症例の保存血清にて測定することで検討する。

B. 研究方法

(1) 当センターにおける H M 合併結核患者について、その臨床像 (喀痰塗抹検査、抗結核療法の有害事象、免疫再構築症候群など) を診療録や画像などより後視的に検討した。対象は、平成 8 年 1 月から平成 22 年 8 月末までの抗結核療法を導入された 129 例の H M 合併結核患者とした。

免疫再構築症候群を以下の通り定義する。

抗 H M 療法を導入前に結核と診断し、抗結核療法を開始し有効であった症例の中で、ART 開始後 3 ヶ月以内に、結核の他覚的所見の悪化 (浸潤影悪化など) または結核の臨床

症状の悪化 (発熱、咳嗽など) を認めた症例とする。なお、結核治療失敗例は除外する。

(倫理面への配慮)

H M 合併結核患者の実態把握に関する研究は、独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会にて承認を受けている。本研究は後視的研究であり、本研究の施行で患者に有害事象が生じる可能性はない。また、当センター外来のモニターにて、本研究を施行することについて掲示を行うことで、患者への周知を行った。

(2) 平成 23 年 4 月から平成 24 年 3 月までに当センターを受診した新規 H M 患者のうち抗 H M 療法を導入前で、書面による研究参加の同意が得られた患者について、QFT - 3G を施行した。

QFT - 3G が陽性となった患者では、通常の保険診療の範囲内で精査を施行し、結核症の有無の診断を進める。結核症の存在が示唆された場合は、潜在性、活動性を問わず、通常の保険診療の範囲内で適切な治療を行う。

QFT - 3G の結果が判定保留または判定不可であった患者は、患者の受診に併せて QFT - 3G を施行し検査結果を経過観察することで、QFT - 3G の結果に影響を与える因子について検討する。

QFT - 3G の結果が陰性であった患者では、QFT - 3G 検査時より 1 年間結核発症の有無について経過観察を施行し、結核発症が疑われた場合は、結核症の精査と QFT - 3G を施行する。

(倫理面への配慮)

本研究は、独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会にて、研究開始前に承認を受け実施している。また、被験者に対して口頭および書面にて研究内容を説明し、同意書を取得の上で研究に参加いただいた。

(3) 平成 25 年 10 月から平成 26 年 2 月までに当センターを受診した新規 H M 患者のうち抗 H M 療法を導入前で、書面による研究参加の同意が得られた患者について、QFT - 3G、T - スポット TB を施行した。

いずれかの IGRA が陽性の被験者では、結核症の有無について精査を施行する。抗酸菌

が確認された場合は、菌種の同定と耐性検査を施行する。

IGRA が判定保留または判定不可となった患者では、受診毎に IGRA を施行し経過観察を行う。

IGRA が陰性であった患者では、初回検査時より 1年間結核発症の有無について経過観察を施行し、結核発症が疑われた場合は、両 IGRA を施行し、結核症の精査を施行する。

(倫理面への配慮)

本研究は、独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会にて、研究開始前に承認を受け実施している。また、被験者に対して口頭および書面にて研究内容を説明し、同意書を取得の上で研究に参加いただいている。

(4)平成 8年から平成 25年 3月までに当センターにおいて HIV 患者で、播種性非結核性抗酸菌症と細菌学的に確定診断された患者を対象とし、キャピリア MAC 抗体 ELISA を施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は、独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会にて、研究開始前に承認を受け実施している。本研究は保存血清を使用する研究のため、本研究の施行で患者に有害事象が生じる可能性はない。また、当センター外来のモニターにて、本研究を施行することについて掲示を行うことで、患者への周知を行った。

C . 研究結果

(1) HIV 合併結核症例 129例は、男性 117例 (90.6%)、平均発症年齢 39.3 ± 11.3 歳で、31例 (24.0%) は外国籍であった。当院通院中に発見された例が 35例 (26.5%) で、89例 (67.4%) は結核発症を機に HIV 感染が判明していた。発症時平均 CD4 数は $165.3 \pm 158.3 / \mu l$ 、平均 HIV-RNA は $5.53 \pm 5.98 \log \text{copies/ml} (\pm \text{SD})$ であった。当センターの平成 21年度の初診患者 225例を対照として比較すると、性別、年齢、及び HIV-RNA 量は有意差を認めないが、CD4 数は結核群で有意に低値であった。

薬剤耐性試験が施行された 102 例のうち

12例 (11.8%) に、薬剤耐性 (INH 5例、RFP 3例、その他 6例) を認めた。多剤耐性 (INH と RFP) は 2例 (2.0%) のみであった。

抗結核薬で有害事象を生じた症例は、128例中 70例 (54.6%) であった。その内訳は、INH 13.4%、RFP 26.1%、RBT 17.6%、EB 14.3%、PZA 18.1%、キノロン 21.2% (重複有) と、RFP が最も多かった。年齢、性別、国籍、体重、CD4 値、HIV-RNA 量と抗結核薬の有害事象について検討したところ有害事象発生群では、有意に体重が軽く、CD4 値 <100 の症例が多いことが判明した。

結核症自体の経過はおおむね良好であり、結核を直接の原因とする死亡の症例はなかった。経過中に死亡した 7例はいずれも、結核以外のエイズ関連疾患での死亡であった。

129例の症例の中、結核発症時に抗 HIV 療法を施行していなかった症例が 105例中で、抗結核治療導入後に抗 HIV 療法の導入を確認できた症例が 74例であった。74例のうち、免疫再構築症候群を生じた症例は 5例であった。5例中 2例では抗 HIV 療法の中断を余儀なくされた。4例でステロイドの使用を認めた。5例とも HIV・結核の経過は良好であった。

(2)登録患者数は 149例で、男性が 140例 (94%)、年齢の中央値は 38歳 (18-63)、国籍は日本 131例 (87.9%)、男性同性愛者 126例 (84.6%)、CD4 の中央値は $240 (4-819)$ であった。同期間の当院の新規 HIV 患者は 220例で、その患者背景と有意差はなかった。149例中に活動性結核 4例 (2.7%)、潜在性結核 4例 (2.7%) を認めた。

QFT-3G の判定結果は、陽性例 7例 (4.7%)、判定保留 11例 (7.4%) で、日本国籍 131例に限ると、陽性例は 5例 (3.8%)、判定保留 8例 (6.1%) であった。判定不可は、8例 (5.4%) で、全例 QFT-3G 施行時の CD4 値が $50 / \mu l$ 以下であった。QFT-3G の判定別の患者背景を見ると、判定不可群で有意に CD4 値が低い以外には、年齢、性別、国籍、および感染経路に群間差はなかった。

QFT-3G 陽性例 7例中、活動性結核が 3例、潜在性結核が 4例であった。活動性結核例は、全例標準的結核治療に反応し奏功したが、QFT 値は必ずしも低下を認めなかった。潜在

性結核例は、全例イスコチン 300mg 日にて 9 ヶ月治療を行ったが、QFT 値は必ずしも低下を認めなかった。

判定保留例 11 例では、1 例は活動性結核 (QFT 値 0.30)、1 例は判定保留持続、7 例は以後 2 回連続陰性、1 例は 2・5 回目が陽性で 3・4 回目は陰性となった。2 例は追跡不能であった。

判定不可例 8 例では、抗 HIV 療法を開始後、全例で QFT 判定可能となった。CD4 1 桁 (CD4 値 $4/\mu\text{L}$) でも判定可能な症例を認めた。また、1 例は判定可能となった後に QFT 陽性となった。

陰性例は 123 例で、初診時の胸部単純写真上で、明らかな結核患者は認めなかった。QFT 施行後 1 年間経過観察を施行し、明らかな結核発症例は認めなかった。陰性例の 1 例で QFT 陽転化を生じた。この症例では、吃逆の精査時に QFT 陽性と判明した (初診時 QFT 値 -0.13 8 か月後 5.1)。気管支肺胞洗浄液などにて精査するが、確定診断は得られなかった。抗酸菌症については、各種検体で塗抹・培養・PCR とともに全て陰性であった。抗酸菌症の治療は導入しなかったが、症状、画像、QFT 値とも改善傾向となった。

(3) QFT-3G の判定結果は、陽性例 0 例 (0%)、判定保留例 2 例 (7.7%)、判定不可例 1 例 (3.8%) であった。T-スポット TB は 26 例全例で陰性であった。HIV 合併活動性結核症例は当該期間に 1 例で、両 IGRA 共に陽性であった。

(4) 当院にて MAC を検出した患者は 50 例で、そのうち 1 例は保存検体なし、3 例は定着例で、残る 46 例で解析を行った。46 例中、播種性 MAC 症が 24 例、MAC-IRIS が 21 例、肺 MAC 症が 1 例であった。性別は男性が 40 例 (86%)、年齢の中央値は 38 歳 (21-76)、国籍は日本 42 例 (87.9%)、男性同性愛者 30 例 (65.2%) であった。CD4 の中央値は $48/\mu\text{L}$ (1-323)、CD4 が $200/\mu\text{L}$ 未満の症例は 87.0% (40/46) であった。

46 例中でキャピリア MAC が陽性となった症例は 2 例で、陽性例 2 例ともに、気道検体のみから MAC を認めた症例であった。そのうちの 1 例は、肺 MAC 症の診断日時より

後から HIV 感染を生じた症例と推定される症例であった。その他、M. Tuberculosis 10 例、M. kansasii 7 例、M. lentiflavum、M. genovense、M. kyorinense、M. chelonae 各 1 例についても同様にキャピリア MAC を行ったが、全例で陰性であった。

D. 考察

(1) 海外での HIV 合併結核患者の死亡率は 20-30% 程度と高率であるのに対し、当センターでの HIV 合併結核患者の予後は良好で、結核による死亡例は存在しなかった。これは、本邦における医療機関へのアクセシビリティの良さやテイラーメイドな医療によると考えられる。喀痰好酸菌塗抹陽性例は、12 週間の治療後も 20% の症例で塗抹陽性で、HIV 合併症例では排菌陰転化に時間を要することが判明した。抗結核薬による有害事象は半数以上の症例で認められ、CD4 が $100/\mu\text{L}$ 未満の症例で優位に多かった。免疫再構築症候群を生じた症例と生じなかった症例を比較検討すると、生じた症例群で、有意に CD4 数が低く、HIV-RNA 量が高いことが判明したが、症例数が少なく更なる症例の集積を要すると考える。

(2) 当院における新規 HIV 感染者 149 例中の QFT 陽性率は 4.7% で、陽性例は全例活動性結核または潜在性結核の診断となり、QFT-3G の特異度は高い。

新規患者で QFT-3G を施行することにより、149 例中で 4 例の潜在性結核の患者を発見することができた。HIV 患者に初診時にルーチンで QFT を施行することで、結核発症率が高い HIV 患者で結核を早期に発見できる可能性がある。

判定不可症例では、抗 HIV 療法開始後に CD4 値 $50/\mu\text{L}$ となり QFT が判定可能となるまで、QFT を施行すべきである。

HIV 患者における QFT 判定保留の扱いについては、結核を無治療にて経過観察中に、QFT-3G の結果が変動する症例が多い。米国では判定として判定保留を用いておらず、今回の判定保留症例 11 例は、米国の基準では全例陰性となることも考慮すると、判定保留例については慎重な臨床診断と経過観察を要すると考える。

(3)本年度は2種類のIGRAの比較検討試験を施行したが、T-スポット TBの方が陰性になりやすい傾向が示唆された。

(4) HIV感染者で、本法が陽性となりづらい理由として、以下の2つの可能性を考える
MAC症のHIV患者は高度免疫不全状態であるため、MAC特異的抗体の産生が低い。非HIV患者における肺MAC症は、経気道感染であるが、HIV感染者における播種性MAC症は、経腸管感染であり、特異的IgA抗体の産生がHIV患者では低い。更なる検討が必要であると考えられる。

E. 結論

(1)治療に難渋する症例を認めるが、当センターでは結核での死亡例は認めなかった。世界と本邦では、HIV合併結核症例の結核による死亡率は大きな隔たりを認めた。

(2)HIV患者では、結核菌への暴露後の結核発症率が、非HIV患者に比べきわめて高い。米国では、HIV患者全例でHIV診断時にIGRA(QFTまたはT spot TB)の施行を推奨している。本邦は結核中蔓延国(2011年：人口10万人対で17.7人)であり、結核菌への暴露のリスクは米国より高いと考えられる。本邦でも、HIV感染が判明した時点でのIGRA施行は有意義であると考えられる。また、CD4値50/μL以下の症例では、抗HIV療法による免疫能の回復によりQFT-3Gが判定可能となるまで検査の施行を繰り返すことが望ましい。

(3)本年度は2種類のIGRAの比較検討試験を施行したが、症例数が現時点では少なく、両検査法の有用性について確定的な事は言えない。更なる症例の集積を要する。

(4)MAC症と細菌学的に確定診断されたHIV症例での本検査の陽性率は、2/46例(4.3%)のため、HIV患者でのMAC症の早期診断には、有用ではない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 青木孝弘：合併症を有する結核治療 1. HIV合併結核. 結核.2013;88:827-841

2. 学会発表

1. 青木孝弘：HIV感染者における第3世代QFTの有用性の検討(第88回日本結核病学会総会、平成25年3月)
2. 青木孝弘：ミニシンポジウム3合併症を有する結核治療、HIV合併結核(第88回日本結核病学会総会、平成25年3月)
3. 青木孝弘：潜在性結核への治療を適用したHIV感染者の検討(第87回日本感染症学会学術講演会、平成25年6月)
4. 青木孝弘：HIV合併MAC症症例における血清学的診断の後視的検討(第27回日本エイズ学会学術集会・総会、平成25年11月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし