

2. Kato-Maeda M, Metcalfe JZ, Flores L: Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis*: application in epidemiologic studies. *Future Microbiol* 2011, **6**:203–216.
3. Sougakoff W: Molecular epidemiology of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect* 2011, **17**:800–805.
4. World Health Organization: *Global tuberculosis report 2012*; 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf, WHO/HTM/TB/2012.6.
5. World Health Organization: *Anti-tuberculosis drug resistance in the world, fourth global report*. WHO report; 2008. http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_HTM_TB_2008.394_eng.pdf, WHO/HTM/TB/2008.394.
6. Le TK, Bach KH, Ho ML, Lê NV, Nguyen TN, Chevrier D, Guesdon JL: Molecular fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Vietnam using IS6110 as probe. *Tuber Lung Dis* 2000, **80**:75–83.
7. Quy HT, Buu TN, Cobelens FG, Lan NT, Lambregts CS, Borgdorff MW: Drug resistance among smear-positive tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006, **10**:160–166.
8. Huong NT, Lan NT, Cobelens FG, Duong BD, Co NV, Bosman MC, Kim SJ, van Soolingen D, Borgdorff MW: Antituberculosis drug resistance in the south of Vietnam: prevalence and trends. *J Infect Dis* 2006, **194**:1226–1232.
9. Khuê PM, Phuc TQ, Hung NV, Jarlier V, Robert J: Drug resistance and HIV co-infection among pulmonary tuberculosis patients in Haiphong City, Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008, **12**:763–768.
10. *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*. 2nd edition. WHO report; 2003. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241546336.pdf>, WHO/CDS/TB/2003.320.
11. Wayne LG: Simple pyrazinamidase and urease tests for routine identification of mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1974, **109**:147–151.
12. Sekiguchi J, Nakamura T, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae F, Kobayashi I, Augustynowicz-Kopec E, Zwolska Z, Morita K, Suetake T, Yoshida H, Kato S, Mori T, Kirikae T: Development and evaluation of a line probe assay for rapid identification of *pncA* mutations in pyrazinamide-resistant mycobacterium tuberculosis strains. *J Clin Microbiol* 2007, **45**:2802–2807.
13. van Soolingen D, Hermans PW, de Haas PE, Soll DR, van Embden JD: Occurrence and stability of insertion sequences in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: evaluation of an insertion sequence-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1991, **29**:2578–2586.
14. Otsuka Y, Parniewski P, Zwolska Z, Kai M, Fujino T, Kirikae F, Toyota E, Kudo K, Kuratsuji T, Kirikae T: Characterization of a trinucleotide repeat sequence (CGG)₅ and potential use in restriction fragment length polymorphism typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2004, **42**:3538–3548.
15. Rossau R, Traore H, De Beenhouwer H, Mijs W, Jannes G, De Rijk P, Portaels F: Evaluation of the INNO-LiPA Rif: TB assay, a reverse hybridization assay for the simultaneous detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and its resistance to rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, **41**:2093–2098.
16. Ando H, Kondo Y, Suetake T, Toyota E, Kato S, Mori T, Kirikae T: Identification of *katG* mutations associated with high-level isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, **54**:1793–1799.
17. Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Kato S, Mori T, Kirikae T: Evaluation of a line probe assay for the rapid detection of *gyrA* mutations associated with fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Microbiol* 2011, **60**:184–188.
18. van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, Hermans P, Martin C, McAdam R, Shinnick TM, Small PM: Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993, **31**:406–409.
19. Warren RM, Richardson M, Sampson SL, van der Spuy GD, Bourn W, Hauman JH, Heersma H, Hide W, Beyers N, van Helden PD: Molecular evolution of *Mycobacterium tuberculosis*: phylogenetic reconstruction of clonal expansion. *Tuberculosis (Edinb)* 2001, **81**:291–302.
20. Huong NT, Duong BD, Co NV, Quy HT, Tung LB, Bosman M, Gebhardt A, Velema JP, Broekmans JF, Borgdorff MW: Establishment and development of the National Tuberculosis Control Programme in Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005, **9**:151–156.
21. *Treatment of tuberculosis: Guidelines*. 4th edition. WHO report; 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf, WHO/HTM/TB/2009.420.
22. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M, Vernon A, Lienhardt C, Burman W: Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2009, **6**:e1000146.
23. Quy HT, Cobelens FG, Lan NT, Buu TN, Lambregts CS, Borgdorff MW: Treatment outcomes by drug resistance and HIV status among tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006, **10**:45–51.
24. Kiet VS, Lan NT, An DD, Dung NH, Hoa DV, van Vinh Chau N, Chinh NT, Farrar J, Caws M: Evaluation of the MTBDRsl test for detection of second-line-drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2010, **48**:2934–2939.
25. Minh NN, Van Bac N, Son NT, Lien VT, Ha CH, Cuong NH, Mai CT, Le TH: Molecular characteristics of rifampin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Vietnam. *J Clin Microbiol* 2012, **50**:598–601.
26. Mathuria JP, Nath G, Samaria JK, Anupurba S: Molecular characterization of INH-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates by PCR-RFLP and multiplex-PCR in North India. *Infect Genet Evol* 2009, **9**:1352–1355.
27. Zhang M, Yue J, Yang YP, Zhang HM, Lei JQ, Jin RL, Zhang XL, Wang HH: Detection of mutations associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China. *J Clin Microbiol* 2005, **43**:5477–5482.
28. Piatek AS, Telenti A, Murray MR, El-Hajj H, Jacobs WR Jr, Kramer FR, Alland D: Genotypic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* in two distinct populations using molecular beacons: implications for rapid susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, **44**:103–110.
29. Moore DA, Shah NS: Alternative methods of diagnosing drug resistance—what can they do for me? *J Infect Dis* 2011, **204**(Suppl 4):S1110–S1119.
30. Buu TN, van Soolingen D, Huyen MN, Lan NT, Quy HT, Tiemersma EW, Kremer K, Borgdorff MW, Cobelens FG: Increased transmission of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains associated with resistance to streptomycin: a population-based study. *PLoS One* 2012, **7**:e42323.
31. van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, Douglas JT, Traore H, Portaels F, Qing HZ, Enkhsaikan D, Nymadawa P, van Embden JD: Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia. *J Clin Microbiol* 1995, **33**:3234–3238.

doi:10.1186/1756-0500-6-444

Cite this article as: Hung et al.: Clonal expansion of *Mycobacterium tuberculosis* isolates and coexisting drug resistance in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis in Hanoi, Vietnam. *BMC Research Notes* 2013 **6**:444.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



第88回総会ミニシンポジウム

Ⅲ. 合併症を有する結核治療

座長 ¹阿部 聖裕 ²藤田 明

キーワードズ：結核, HIV, 関節リウマチ, 肝障害, 慢性腎障害

シンポジスト：

1. HIV合併結核

青木孝弘（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）

2. 生物学的製剤使用者関節リウマチ（RA）患者の結核治療

吉永泰彦（倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター）

3. 肝疾患・肝障害患者の結核

佐々木結花（結核予防会複十字病院呼吸器内科）

4. 腎疾患・透析患者の結核

高森幹雄（東京都立多摩総合医療センター呼吸器内科）

わが国の2011年の結核罹患率は、人口10万人対17.7人で、他の先進国の多くが5前後であるのに比べると未だ高く中蔓延国の状況である。

結核対策の基本は早期発見、適切な治療であるということは疑いのないことである。現在の結核医療の問題点として、都市部に集中する患者発症、外国人の結核、社会的弱者における結核、院内・施設内の集団感染等の社会的な側面と、高齢者結核、HIV合併結核、多剤耐性菌・超多剤耐性菌による結核、生物学的製剤を用いる患者の結核感染対策などの医学的な側面が挙げられる。またHIV合併結核、生物学的製剤を使用するリウマチ患者に加え、肝疾患や透析など腎障害を有する患者への適切な治療や抗結核薬使用時における副作用対策は医療者を悩ます重要な問題である。

今回のミニシンポジウムでは、臨床上重要と思われるいくつかの「合併症を有する結核治療」について4人の

先生方から専門的な立場で現状や問題点を検討し提言をいただいた。

最初に国立国際医療研究センターの青木孝弘先生から「HIV合併結核」について、わが国におけるHIV/AIDS患者の現状、HIV感染者に発症した結核治療の問題点である薬剤の副作用、抗HIV薬と抗結核薬の相互作用、抗HIV薬の開始時期と免疫再構築症候群などに関して自験例も交えてご講演をいただいた。

次に倉敷成人病センターの吉永泰彦先生から「生物学的製剤使用者関節リウマチ（RA）患者の結核治療」に関して、RAの薬物療法の進歩とRAに合併する結核の特徴、生物学的製剤使用RA患者と未使用RA患者の結核標準化罹患率の違い、各種生物学的製剤の結核発症のリスクの違い、生物学的製剤投与中に発症した結核の特徴、RA患者の結核治療の問題点とその対応についてご講演をいただいた。

さらに結核予防会複十字病院の佐々木結花先生に「肝疾患・肝障害患者の結核」について、肝疾患の現状と免疫低下のメカニズム、結核治療における肝障害発症の頻度、また肝硬変や肝炎ウイルス感染例における結核発症のリスクや予後および合併症による抗結核薬での副作用出現の頻度など自験例も含めてご講演いただいた。

最後に東京都立多摩総合医療センター呼吸器内科の高森幹雄先生に「腎疾患・透析患者の結核」について、血液透析患者における結核罹患率など疫学的な現状、発症のリスク要因、糖尿病の腎疾患への関わり、血液透析を要した結核患者自験例の臨床的検討、透析患者での抗結核薬使用法や管理のポイントなどをご講演いただいた。

結核患者は何らかの基礎疾患を有していることが多く、また抗結核薬による肝障害や腎障害などの副作用も

¹独立行政法人国立病院機構愛媛病院呼吸器科、²東京都保健医療公社多摩北部医療センター呼吸器科

連絡先：阿部聖裕，独立行政法人国立病院機構愛媛医療センター，〒791-0281 愛媛県東温市横河原366
(E-mail: mabe@chime-nh.go.jp)
(Received 17 Sep. 2013)

懸念される。このミニシンポジウムは結核治療にたずさわっている医師をはじめ多くの医療関係者に必ずや有用

なものになると確信できるものであった。

1. HIV合併結核

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 青木 孝弘

1. はじめに

本邦における結核罹患率は、人口10万人対で17.7人(2011年)と漸減傾向ではあるが、他の先進国の多くが5前後であるのに比べると未だ高値である¹⁾。また、HIV/AIDS患者数は、1529例(2011年)で、過去最高を記録した2008年の1557例と比較し横ばいである²⁾。一方、AIDS発症者は473例(2011年)と過去最多となっており、免疫不全が進行した状態でHIV感染が判明する症例が増加している。このような本邦の状況を鑑みると、HIV合併結核患者数は、今後増加することも考えられる。

結核菌に曝露した場合、HIV感染者ではその発症率は年に5~10%と推定されており、HIV非感染者が生涯で5~10%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5倍と高値である。HIV感染者では結核の発症率と重症化率が有意に高いため、HIV感染者において結核を早期に発見することが結核の蔓延の予防につながると考えられる。

本稿では、海外のHIVガイドラインに言及しながら、HIV感染者における結核症の治療を中心に概観する。

2. HIV合併結核の診断

結核診断の原則は、非HIV感染者の場合同様に結核菌の証明である。HIV感染者は、結核の発症率が高いことに加え臨床像が非典型的であることが多いため、常に結核の感染を疑う必要がある。HIV感染者では、喀痰の塗抹陽性率は50%程度と高くなく、非HIV感染者では比較的まれである血液や糞便などから結核菌が検出されることがある。また、HIV感染者では肺外結核が多いことも特徴の一つである。

HIV感染症の有無が不明の結核患者で、HIV感染症のスクリーニング検査を施行するかどうかについては、米国では2006年に米国疾病予防管理センター(CDC)が、結核を治療する全患者でHIVスクリーニング検査を行うことを推奨している³⁾。米国では結核患者の7.7%がHIV陽性であったのに対し、本邦では0.7%と報告されており、米国と本邦では、結核患者におけるHIV陽性率が大きく異なっている。そのため、本邦で結核患者に対し

HIV感染症のスクリーニング検査を行う可否については、患者の居住地、年齢、社会背景などを考慮のうえ施行の可否を判断すべきと考える。

3. HIV合併結核の治療

結核菌が耐性菌でなければ、HIV患者でも抗結核薬治療への反応は良好で、治療は非HIV患者と差はない。治療方法は、イソニアジド(INH)+リファンピシン(RFP)またはリファブチン(RFB)+エタンブトール(EB)+ピラジナミド(PZA)を2カ月施行し、その後INH+RFP(RFB)を4カ月投与する標準治療でよいと考えられている⁴⁾。一方で、標準治療では、結核の再燃率が有意に高いとの報告もあり⁵⁾、治療に反応の悪い患者や排菌が3カ月以上持続する患者では、治療期間の延長を考慮する。間欠治療も再燃率が高いため、一般的には行わない⁶⁾。

4. 抗HIV療法の開始時期

抗HIV療法が施行されている患者が、結核を発症した場合には、現在施行されている抗HIV療法が有効であることを確認したうえで抗HIV療法を継続しながら、抗結核療法を開始する。なお、抗結核療法の導入が抗HIV薬との薬物相互作用で困難な症例では、抗HIV療法の変更を考慮する。

抗HIV療法が未導入の患者で、抗結核薬開始後どの程度期間をあけて抗HIV療法を開始するかについては、2010年から11年にかけて3つの臨床試験(SAPiT, CAMELIA, STRIDE)の結果が公表され、早期に抗HIV療法を開始すると、免疫再構築症候群(IRIS)の頻度が上昇するが、死亡や他のAIDS指標疾患の発症を抑制できることが示された^{7~9)}。

こうした臨床試験の結果を受けて、結核を発症した患者では、抗HIV療法を早期導入する流れとなった。2012年版の米国保健福祉省(DHHS)のガイドラインでは、結核診断時に抗HIV療法を導入していないHIV合併結核患者では、CD4数が50/ μ L未満であれば、抗結核療法開始から2週間以内の抗HIV療法開始が推奨されるようになった¹⁰⁾。CD4数が50/ μ L以上の場合は、全身状態が重症であれば結核治療開始から2~4週以内に、重症でなければ8~12週以内の開始が推奨されている(Table

1)。ヨーロッパHIV臨床協会 (EACS) と英国HIV協会 (BHIVA) のガイドラインでは、CD4数 $100/\mu\text{L}$ 未満では2週間以内、 $100\sim 350/\mu\text{L}$ では可能なかぎり早期導入が望ましいが、開始後2カ月までは待ってもよいとされている。CD4値 $350/\mu\text{L}$ 以上では主治医判断とされている^{11) 12)} (Table 2)。

海外のガイドラインでは、早期の抗HIV療法開始が推奨されているが、実際には、抗結核療法のみを施行の段階ですら、有害事象で投薬を中止せざるをえないことがしばしば生じる。CD4数にかかわらず抗結核薬と抗HIV薬の併用が有害事象等で困難な場合は、慎重に経過観察を施行しながら結核の治療を優先し、4剤治療が終了後に抗HIV療法を考慮してもよい。

5. 抗結核治療と抗HIV療法の薬物相互作用

抗HIV薬と抗結核薬の相互作用に関しては、リファマイシン系の薬剤 (RFP, RBT) と抗HIV薬の併用が問題となる。リファマイシン系の薬剤はチトクロームP450 (CYP) を誘導する薬剤で、中でもCYP3A4の誘導作用が強い。非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) とプロテアーゼ阻害剤 (PI) はCYP3A4で代謝されるため、リファマイシン系の薬剤との併用で血中濃度が低下する。リファマイシン系の薬剤の中でもRBTはCYP3A4の誘導作用が弱いため、PIとの併用の際にはRBTを用いる。RBTの用量は、抗HIV薬と併用する際には、DHHSのガイドラインでは、 150 mg/日 ⁹⁾、BHIVAとEACSのガイドラインでは、 150 mg/日 週3回が推奨されている^{9) 10)}。NNRTIについては、エファビレンツ (EFV) はRFPとの

併用が可能であるが、EFVの血中濃度を測定するなどの注意が必要である。インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) であるラルテグラビル (RAL) は、UGT1A1によるグルクロン酸抱合により代謝を受ける。RALはRFPのUGT1A1誘導により血中濃度が低下するため、通常用量の2倍である 800 mg 1日2回 投与が推奨されている。RBTと併用する場合はRALの用量調節は不要である。抗HIV薬とリファマイシン系の薬物との併用についてDHHSガイドラインでの推奨をTable 3に示した。

6. 抗結核薬の有害事象

抗結核薬の有害事象の頻度に関しては、当センターで結核治療を導入したHIV合併結核患者129例で、抗結核薬で有害事象を生じた症例は70例 (54.3%) であった。その内訳は、INH 13.4%、RFP 26.1%、RBT 17.6%、EB 14.3%、PZA 18.1%、およびキノロン21.2% (重複あり) と、RFPが最も多かった。抗HIV療法と抗結核療法の併用の際には、6剤以上の併用となるため、有害事象が生じた際に原因薬物の同定が困難となり全薬剤をいったん中止せざるをえなくなる症例をしばしば経験する。

7. 免疫再構築症候群 (IRIS)

抗HIV療法を導入すると免疫力が上がり、逆に日和見感染症が増悪するIRISと呼ばれる病態が知られている。早期に抗HIV療法を開始した場合には、結核がIRISで一時的に増悪することがある¹³⁾。IRISを生じた場合には、抗結核薬は継続しながら、抗炎症薬や副腎皮質ステロイド剤の投与や抗HIV療法の一時中止を行う。

Table 1 Timing of initiation of ART during tuberculosis therapy in DHHS guideline

CD4 cell count (cells/ μL)	When to start antiretroviral therapy
CD4 < 50	ART should be initiated within 2 weeks
CD4 \geq 50, severe condition	ART should be initiated within 2 to 4 weeks
CD4 \geq 50	ART can be delayed beyond 2 to 4 weeks of starting TB therapy but should be started within 8 to 12 weeks of TB therapy initiation
Pregnant women	ART should be started as early as feasible
Patients with documented MDR and XDR	ART should be initiated within 2 to 4 weeks of confirmation of TB drug resistance and initiation of second-line TB therapy

Severity was determined by clinical evaluation (including low Karnofsky score, low body mass index [BMI], low hemoglobin, low albumin, organ system dysfunction, or extent of disease)
 ART: antiretroviral therapy, MDR: multidrug-resistant, XDR: extensively drug-resistant

Table 2 Timing of initiation of ART during tuberculosis therapy in the BHIVA and EACS guidelines

CD4 cell count (cells/ μL)	When to start antiretroviral therapy
CD4 < 100	As soon as practical within 2 weeks after starting TB therapy
100-350	As soon as practical, but can wait until after completing 2 months' TB treatment, especially when there are difficulties with drug interactions, adherence and toxicities
CD4 > 350	At physician's discretion

Table 3 Drug interactions between antiretroviral drugs and rifamycins in DHHS guideline (March 2013)

CD4 cell count (cells/ μ L)	Rifabutin	Rifampicin
Protease Inhibitors		
ATVr, ATV, DRVr, FPVr, FPV	150 mg/day, 300 mg three times a week.	Do not co-administer.
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors		
EFV	Rifabutin 450–600 mg once daily or 600 mg three times a week if EFV is not co-administered with a PI.	Maintain EFV dose at 600 mg once daily and monitor for virologic response. Consider therapeutic drug monitoring. Some clinicians suggest EFV 800 mg dose in patients who weigh more than 60 kg.
ETR	Rifabutin 300 mg once daily if ETR is not coadministered with an RTV-boosted PI. If ETR is used with an RTV-boosted PI, rifabutin should not be co-administered.	Do not co-administer.
NVP	No dosage adjustment necessary.	Do not co-administer.
RPV	Do not co-administer.	Do not co-administer.
Integrase Inhibitor		
RAL	No dosage adjustment necessary.	RAL 800 mg BID.
EVG/COBI/TDF/FTC	Do not co-administer.	Do not co-administer.

当院のHIV合併結核患者で、結核発症時に抗HIV療法を施行しておらず、抗結核治療導入後に抗HIV療法の導入を確認できた症例74例のうち、IRISを生じた症例は5例(6.8%)であった。5例中2例では抗HIV療法を中断する必要があり、4例でステロイドの使用を認めた。5例ともHIVと結核の経過は良好であった。IRIS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、さらなる症例の集積を要すると思われる。

8. HIV合併結核の治療の実際

耐性菌でないかぎり結核治療への反応は非HIV患者と変わらないので、標準的な抗結核治療〔HREZ (INH + RFP + EB + PZA) など〕を導入する。治療期間は、2HREZ + 4HR (E) でよいが、排菌陰性化まで時間を要した症例などは、治療期間の延長を考慮する。

4剤での初期強化結核治療中にARTを開始すると、高率に薬剤アレルギーや肝腎機能障害などで治療中断となるため、可能であれば4剤治療終了後に抗HIV療法の導入が望ましい。

抗HIV療法の中断・再開の可能性が高い症例では、EFVとRALの投与は抗HIV薬の中断による耐性獲得のリスクが高いため、プロテアーゼ阻害剤の使用が望ましい。

以上をまとめると、下記の治療から患者の種々の状態に合わせて治療薬を選択することが望ましいと考える。

2HREZ終了後に抗HIV療法を開始

⇒4HR (RFB150 mg/日または150 mg/日週3回) + NRTI + PI

⇒4HR (RFP通常用量) + NRTI + RAL (800 mg 1日2回, 通常用量の倍量)

⇒4HR (RBT 150 mg/日または150 mg/日週3回) + NRTI + RAL (400 mg 1日2回, 通常用量)

⇒4HR (RFP通常用量) + NRTI + EFV (600または800 mg 1日1回)

9. 治療の経過と予後

当センターのHIV合併結核患者129例の結核の経過はおおむね良好で、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。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。

文 献

- 1) 平成23年結核登録者情報調査年報集計結果(概況). <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou03/11.html>
- 2) 平成23年エイズ発生動向年報 http://api-net.jfap.or.jp/status/2011/1nenpo/nenpo_menu.htm
- 3) Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al.: Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings. MMWR Recomm Rep. 2006; 55 (RR-14): 1-17; quiz CE1-4.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Trends in tuberculosis—United States, 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013; 62 (11): 201-5.

- 5) Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adult_oi.pdf
- 6) 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.
- 7) Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al.: Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med.* Oct 20 2011; 365: 1482-1491.
- 8) Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al.: Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1471-1481.
- 9) Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A: Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1492-501.
- 10) The Department of Health and Human Services (DHHS): Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. March 27, 2012. <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- 11) British HIV Association (BHIVA): British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/hiv1029_2.pdf
- 12) European AIDS Clinical Society (EACS): EACS Guidelines version 6.1. November 2012. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EACSGuidelines-v6.1-English-Nov2012.pdf>
- 13) 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: 157-61.

2. 生物学的製剤使用者関節リウマチ (RA) 患者の結核治療

倉敷成人病センターリウマチ膠原病センター 吉永 泰彦

はじめに

関節リウマチ (RA) の薬物療法は近年、急速に進歩している。欧米から10年以上遅れたが、わが国でも1999年よりメトトレキサート (MTX) が、2003年より抗TNF抗体であるインフリキシマブ (IFX) が承認され、これらの薬剤を早期から積極的に使用することによって骨関節破壊の進行が阻止され、真の寛解が得られることも稀ではなくなった。一方、生物学的製剤治療、とくにTNF阻害療法により結核が増加することを、われわれは第84回本学会総会で報告した¹⁾。その後もRA治療に新た

な生物学的製剤が登場しており、2013年現在わが国でRA患者に市販されている生物学的製剤は、抗TNF抗体であるインフリキシマブ (IFX)、アダリムマブ (ADA)、ゴリムマブ (GLM)、セルトリズマブ・ペゴル (CZP)、可溶性TNF受容体Ig融合蛋白であるエタネルセプト (ETN)、抗インターロイキン6 (IL-6) 受容体抗体であるトシリズマブ (TCZ) と、T細胞選択的共刺激調節剤であるアバタセプト (ABT) の7剤である (表1)。RA患者における結核罹病率の前向き調査を継続し、その推移を検討し、生物学的製剤4剤 (IFX, ETN, ADA, TCZ) の全例市販後調査から、各薬剤の結核発症のリスクの比

表1 日本で市販される関節リウマチに対する生物学的製剤

一般名	商品名	標的	半減期 (日)	日本での承認年	投与方法	投与量	投与間隔	MTX併用	
抗TNF α 抗体									
キメラ型	インフリキシマブ (IFX)	レミケード [®]	8~10	2003	点滴	3~10 mg/kg	8週毎	必須	
ヒト型	アダリムマブ (ADA)	ヒュミラ [®]	10~14	2008	皮下注	40/80 mg	2週毎	推奨	
ヒト型	ゴリムマブ (GLM)	シンボニー [®]	12~13	2011	皮下注	50/100 mg	4週毎	推奨	
PEG化	セルトリズマブ・ペゴル (CZP)	シムジア [®]	10~13	2012	皮下注	200/400 mg	2/4週毎	推奨	
可溶性TNF受容体	エタネルセプト (ETN)	エンブレル [®]	TNF α/β	3~5.5	2005	皮下注	25 mg	週1/2回	推奨
抗IL-6受容体抗体									
ヒト化	トシリズマブ (TCZ)	アクテムラ [®]	IL-6	5.5~10	2008	点滴	8 mg/kg	4週毎	} 不要
					2013	皮下注	162 mg	2週毎	
抗T細胞	アバタセプト (ABT)	オレンシア [®]	T細胞	12~13	2010	点滴	10 mg/kg	4週毎	} 推奨
					2013	皮下注	125 mg	毎週	

較を行い、生物学的製剤投与中に発症した結核の特徴と、結核治療の問題点を明らかにした。

RA患者に合併した結核

われわれは、RA患者に合併した結核の特徴を検討した²⁾。結核を合併したRA患者を一般RA患者と比較すると、結核は高齢で、罹病期間の長いRA患者に合併しやすく、ステロイド剤使用例に多く、抗リウマチ薬使用例に少ないことが判明した。結核を合併したRA患者を一般結核患者と比較すると、RA患者の結核は女性に多く、喀痰培養陽性率が低いこと、肺結核は少なく、粟粒結核を含む肺外結核が多いことが明らかになった。

RA患者における結核の頻度とその推移 —NinJaのデータより

われわれは、一施設における新規結核入院患者に占めるRA患者の割合と一般人口に占めるRA患者の頻度から、RA患者では一般人に比べ、結核の合併率が約3倍高いと推定した²⁾。これを確認するために、国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)を中心とした本邦初の全国規模リウマチ性疾患データベース(NinJa)³⁾を利用して全国34施設から患者情報を収集し、RA患者の結核標準化罹病率(Standardized Incidence Ratio: SIR)を前向きに解析した。

2003~2004年度の2年間のNinJa登録の生物学的製剤未使用RA患者7,832例(男性1,309例,女性6,523例,平均61.0±12.0歳)中、7例に結核(肺結核5例,肺外結核2例)が発症し、結核のSIRは3.98(95%CI: 1.22~6.74)と、われわれの見積もりよりやや高く、男女別にみると、男性1.46(0~4.32),女性5.12(1.02~9.21)と、女性で有意に高率であった。

その後もNinJaを利用した結核発症の前向き調査を継続しており、2003~2011年度9年間分でRA患者55,003人年分のデータが収集され、生物学的製剤投与例が12.9%含まれたが、結核発症は肺結核37例,肺外結核9例の46症例であり、結核のSIRは3.99(2.84~5.15)、男

女別にみると、男性3.09(1.48~4.72),女性4.57(2.99~6.15)であった(表2)。ETN投与中に3例,IFX,ADA投与中に各1例ずつの結核発症を認めたが、全例抗結核薬投与にて治癒した。2003~2011年度9年間のNinJa登録RA患者の結核のSIR 3.99(2.84~5.15)は、2003~2004年度の2年間のNinJa登録の生物学的製剤未使用RA患者の結核のSIR 3.98(1.22~6.74)に比べ増加はなかった。リウマチ医の間では、生物学的製剤による結核発症のリスクが熟知され、その導入時には日本リウマチ学会が作成したガイドライン⁴⁾に沿って、結核のスクリーニングや予防投与が実施されていることが奏効しているものと思われる。

生物学的製剤と結核—市販後調査成績より

抗TNF抗体であるIFXとADA,可溶性TNF受容体Ig融合蛋白であるETN,抗IL-6受容体抗体であるTCZの各市販後全例調査成績より結核のSIRを求め、2003~2004年度のNinJa登録TNF阻害療法未施行RAの結核のSIRと比較検討した。

各市販後調査によれば、IFX投与患者5,000例(男性1,050例,女性3,950例)中14例の結核(肺結核7例,肺外結核7例)が発症し、IFXの結核のSIRは34.4(22.2~46.6),ETN投与患者13,894例(男性2,580例,女性11,314例)中10例の結核(肺結核6例,肺外結核4例)が発症し、ETNの結核のSIRは8.21(4.76~11.7),ADA投与患者7,740例(男性1,352例,女性6,388例)中9例の結核(肺結核4例,肺外結核5例)が発症し、ADAの結核のSIRは13.6(7.59~19.7),TCZ投与患者7,901例(男性1,456例,女性6,445例)中5例の結核(肺結核4例,肺外結核1例)が発症し、TCZの結核のSIRは8.01(3.25~12.8)であった(表3)。

生物学的製剤4剤の各市販後全例調査により求めた結核のSIRはIFX 34.4 > ADA 13.6 > ETN 8.21 > TCZ 8.01となり、生物学的製剤未使用RA患者のSIR 3.98と比較すると、各々8.6倍,3.4倍,2.1倍,2.0倍と、とくに抗TNF抗体製剤で高率であった。また、肺外結核の割合は、ADA

表2 9年間のNinJa登録RA患者の結核の標準化罹病率(SIR)の推移

	患者数			生物学的製剤	薬剤使用率(%)	結核発症数			結核SIR(95%CI)		
	RA男	RA女	RA男女			RA男	RA女	RA男女	RA男	RA女	RA男女
2003~05年度	2,221	10,615	12,836	2.37	39.5	1	11	12	0.84 (0-2.48)	5.67 (2.32-9.03)	3.83 (1.66-6.00)
2006~08年度	3,122	14,146	17,268	10.7	49.0	10	7	17	7.18 (2.73-11.64)	3.22 (0.83-5.61)	4.77 (2.50-7.03)
2009~11年度	4,638	20,261	24,899	19.8	58.3	3	14	17	1.62 (0-3.46)	4.69 (2.23-7.15)	3.52 (1.85-5.19)
2003~11年度	9,981	45,022	55,003	12.9	51.0	14	32	46	3.09 (1.48-4.72)	4.57 (2.99-6.15)	3.99 (2.84-5.15)

55.6 > IFX 50 > ETN 40 > TCZ 20%で、2003～2011年度9年間のNinJa登録RA患者の19.6%、生物学的製剤未使用RA患者の28.6%に比し、TNF阻害剤で高率であった。

生物学的製剤使用RA患者の結核治療とその問題点

NinJa登録RA患者のうちで新規に結核を発症した46例および上記生物学的製剤4剤の市販後全例調査で新規に結核を発症した38例とも、全例、抗結核剤投与により回復した。

図は67歳男性の胸部X線とCT画像である。5カ月前より多関節痛が持続するためA病院を受診し、RAと診断され、4カ月前にMTX 4 mg/週とADA 40 mg/2週が導入された。1カ月前より発熱、腹部膨満感が出現し、B医院を受診。超音波検査で腹水を指摘されC外科病院に

紹介入院となった。腹部CTで、左胸水、憩室、下行結腸の炎症、腹水貯留を認め、憩室炎+腹膜炎を疑われて抗生物質投与を受けたが解熱せず。汎発性腹膜炎を疑われ、当院内科転入院となった(図A, A1-3)。抗生剤投与が継続されたが解熱せず、入院1カ月後に当科コンサルトされた。再検した胸部X線・CT(図B, B1-3)にて両少量胸水+両肺微小結節影を認め、クオンティフェロンTB-G 1.28 IU/mlと陽性で、喀痰より抗酸菌塗抹ガフキー8号、TB-PCR陽性であり、播種性結核(肺+胸腹膜炎)と診断し、結核専門病院に転院した。

RAの診断1カ月後に生物学的製剤が導入され、その3カ月で結核性腹膜炎を発症した症例である。発症後前医で1カ月、当院でさらに1カ月、計2カ月診断が遅れた。近年、RA診断早期よりRAの寛解を目指して、MTX

表3 RAに対する各種生物学的製剤の市販後調査からみた結核発症

全例市販後調査	結核患者数 /患者総数	結核患者数 /10万人・年	結核SIR	(95%CI)	肺外結核 (%)
インフリキシマブ (IFX)	14/5,000	560	34.4	(22.2-46.6)	50
エタネルセプト (ETN)	10/13,894	144	8.21	(4.76-11.7)	40
アダリムマブ (ADA)	9/7,740	241	13.6	(7.59-19.7)	55.6
トシリズマブ (TCZ)	5/7,901	127	8.01	(3.25-12.8)	20
2003～04年度NinJa登録 生物学的製剤非使用RA患者	7/7,832	89.4	3.98	(1.22-6.74)	28.6

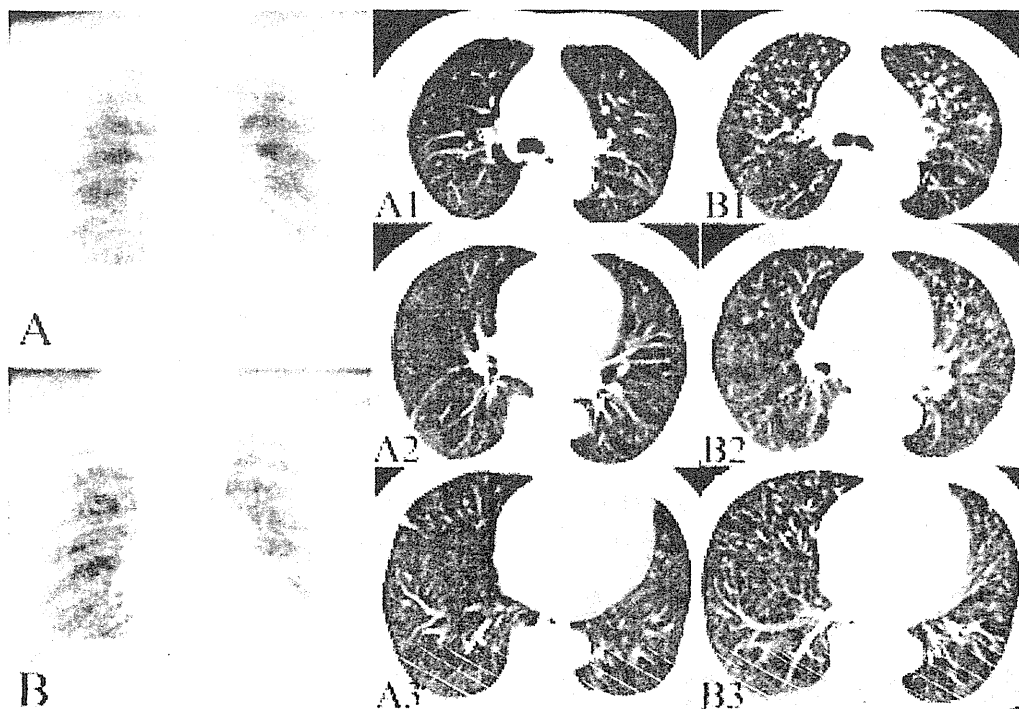


図 腹膜炎で内科に入院した67歳男性RA患者の胸部X線・CT所見

A：当院内科入院時の胸部X線。A1-3：同日のCT画像。左胸水を認める。

B：当院内科入院1カ月後の胸部X線。B1-3：同日のCT画像。両少量胸水+両肺微小結節影を認める。

や生物学的製剤が開始される傾向にある。リウマチ医や呼吸器内科医の間では、生物学的製剤投与中のRA患者では結核の合併が多く、とくに肺外結核の比率が多いことが知られているが、未だ一般臨床医まで衆知されていない。

生物学的製剤投与中の結核発症は、生物学的製剤導入早期に多い。Keane Jらの報告⁹⁾によると、147,000例のRAまたはCrohn病患者にIFXが投与され、70例に結核が発症し、結核発症までの中央値は12週(48例では3回以内)と報告され、Gomez-Reino JJら⁶⁾によると、IFXまたはETNが投与された1,540例のRA患者の2年間の追跡調査で、17例に結核が発症し、その59%は、IFX投与3カ月以内の発症であったという。また、わが国におけるIFXの市販後調査29,000例中、結核を発症した67例の結核発症時期の検討では、6カ月以内が44例(65.7%)、12カ月以内が58例(86.6%)であり、ADAの市販後調査でも、導入から結核発症までの期間は24週以内が54.5%、52週以内が90.9%であったと報告されている。

生物学的製剤投与中のRA患者では結核の治療には以下の問題点がある。①肺外結核が高率であり、しばしば診断が遅れる。一般病院での診断の遅れは、院内感染の原因となりうる。②一般的には結核の診断時に、生物学的製剤もMTXなどの免疫抑制剤も中止されるので、RAの活動性が増すことが多く、その場合のRA治療が制約される。ステロイド剤はリファンピシン投与により効果が半減する。

抗TNF抗体製剤をはじめとする生物学的製剤導入1年以内には結核の発症が多いことを念頭に置いて、慎重に経過を観察し、発熱や咳嗽などの呼吸器症状出現時はもちろん、肺外結核の諸症状にも注意が必要である。

まとめ

本邦初の前向き調査を施行し、RA患者の結核のSIR

が一般人に比べ3.98倍高率であり、生物学的製剤、とくに抗TNF α 抗体治療によりIFXで8.6倍、ADAで3.4倍に増加したことが判明した。現在、わが国では生物学的製剤を導入されるRA患者数が急速に増加しているが、その導入に当たっては、結核のスクリーニングの徹底と抗結核薬の予防投与が重要である。導入後も結核発症に注意が必要である。生物学的製剤、とくにTNF阻害剤投与中の結核の過半数は肺外結核であり、しばしば診断が遅れてしまう。このことは、リウマチ医、呼吸器内科医のみならず、一般臨床医も衆知する必要がある。ますます、呼吸器科や結核を含む感染症専門医の協力が求められる。

文 献

- 1) 吉永泰彦：関節リウマチにおける結核とTNF阻害療法の影響。第84回総会ミニシンポジウム「免疫抑制療法と結核」。結核。2010；85：37-39。
- 2) Yoshinaga Y, Kanamori T, Ota Y, et al.: The clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among rheumatoid arthritis patients. Mod Rheumatol. 2004；14：143-148。
- 3) Yamanaka H, Tohma S: Potential impact of observational cohort studies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice. Mod Rheumatol. 2006；16：75-76。
- 4) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K: Official Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2005；15：4-8。
- 5) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001；345：1098-1104。
- 6) Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al.: BIO-BADASER Group: Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthritis Rheum. 2003；48：2122-2127。

3. 肝疾患・肝障害患者の結核

公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器内科 佐々木結花

はじめに

結核治療における副作用の中で肝障害については難渋するケースが多く、数多い検討がなされてきた。肝障害を有する症例への治療、治療中肝障害を生じた患者への対処は、日本結核病学会治療委員会で報告されている¹⁾。今回、治療の現状および予後について、文献的な考察を加え報告する。

1. 肝疾患の現状と免疫低下

本邦の平成23年の患者調査²⁾による肝疾患患者数は、医療機関に受診している人数ではあるがB型肝炎患者43,000人、C型肝炎患者163,000人、アルコールを除外した肝硬変56,000人と、合計して約26万人とされている。しかし、2000年時点の15～69歳の人口約9,332万人中、本人が自覚していない状態で社会に潜在している推定キ

キャリア数の推計値は、HBV (B型肝炎ウイルス) キャリア数96.8万人, HCV (C型肝炎ウイルス) キャリア数88.5万人³⁾と非常に多く、早期診断を目的としたウイルス性肝炎に対する特別事業等が国家として行われている。また、ウイルス関連肝障害以外のアルコール多飲等による肝障害も増加傾向である。

肝疾患における免疫能の低下については、網内系細胞 (特に貪食能) の機能低下, Tリンパ球の増殖・活性化の障害, 門脈圧亢進による消化管粘膜の細菌透過性の亢進, 低アルブミン血症等の低栄養状態, 糖尿病の合併, およびアルコール多飲等の影響が肝硬変患者に免疫低下状態を生じると報告がなされている⁴⁾。

肝硬変は、肝炎ウイルス, アルコール多飲などを原因とし、肝全体に及ぶ線維化と結節形成を生じる不可逆な疾患であり、B型, C型等のウイルス性肝炎ではウイルスの排除目的の治療をしなければ肝硬変に至ることが多い。また、アルコール性肝硬変はアルコール多飲15年以上で肝硬変に至る頻度が高くなる。そのため、肝硬変患者は中高年者に高率で、肝硬変が進行し、非代償期に陥ると肝臓の合成能や解毒作用が低下し、免疫低下状態に至ることになる。

2. 肝障害と肺結核

デンマーク⁵⁾, インド⁶⁾から、肝硬変患者における結核有病率は一般人口に比し高率であると報告されている。本邦では肝硬変患者についての結核罹患率は調査されておらず、平成12年の結核緊急実態調査でも高率な合併症としては挙げられなかった。肝硬変症例は結核既感染率の高い中高齢者に多く、末期ほど免疫が低下していることから、肝硬変時に感染兆候が認められた際には結核を鑑別する必要があると考えられる。

3. 肝障害と結核治療

American Thoracic Society (ATS) による抗結核薬投与時の肝障害に関連する因子は、年齢, 性別, 妊娠の関連, 合併症としての肝障害, アルコール多飲, 低栄養, HIV感染, ウイルス性肝炎, 薬物代謝, HLAなどが報告されている⁷⁾。

主たる抗結核薬の代謝および肝臓における副作用として、肝臓で代謝されるINH, RFP, PZAに機能障害, 肝炎, 黄疸等の副作用が認められ、肝障害のタイプは肝細胞障害型が多く、特にPZAでは強い肝毒性があると報告されている⁸⁾。

4. 結核治療における肝障害発症の頻度—自験例

肝障害を、治療開始後AST, ALTが150 IU/dl以上ないしは総ビリルビン (T-Bil) が2.0 mg/dl以上となった症例

と定義し、2010年, 2011年に当院にて入院加療した結核患者633例を調査した。年齢層別治療内容を示す (Fig. 1)。患者は80歳代が最も多く、また、どの年齢層も高率にINH, RFP, PZAを基本とした標準治療Aが施行されており、435例が標準治療Aにて加療されていた。

肝障害は、66例 (10.4%) に認め、治療開始薬剤は、INH + RFP + PZA + EB 56例, INH + RFP + PZA + SM 5例, INH + RFP + 抗結核薬 1例, 他の組み合わせによる処方 4例であった。標準治療Aにて加療した435症例のうち肝障害を生じた症例数は61例 (14.0%) であった。年齢層別副作用の発症率では (Fig. 2), 50歳代を超えると副作用が高率となり特に80歳以上では20%前後であった。

標準治療Aで加療し肝障害を生じた61例の肝障害パターンを3群に分類した。I群: 血清トランスアミラー

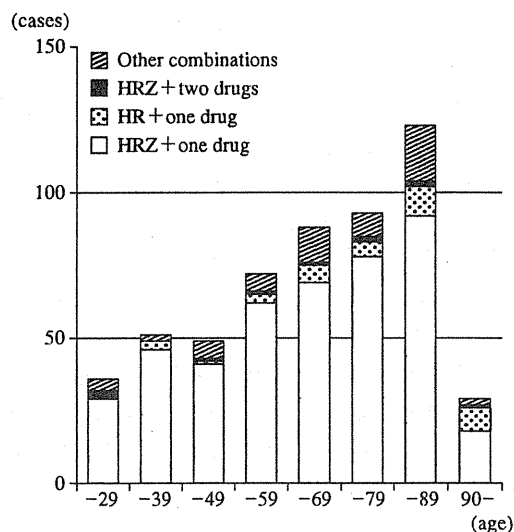


Fig. 1 Combination of anti-tuberculous drugs of each age groups

H: isoniazid (INH) R: rifampicin (RFP) Z: pyrazinamide (PZA)

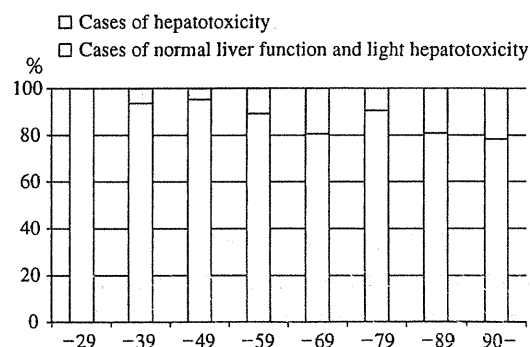


Fig. 2 Rate of hepatotoxicity of each age groups treated with INH, RFP, PZA, and other one anti-tuberculous drug.

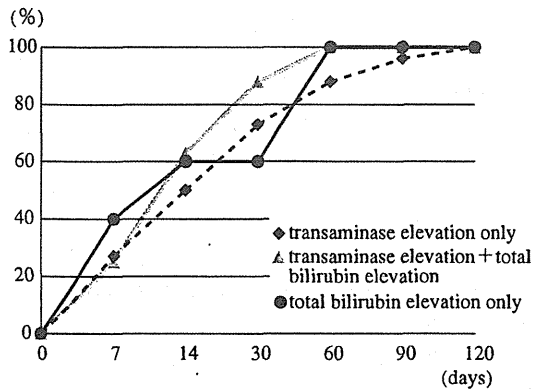


Fig. 3 The period which hepatotoxicity was found in the cases with INH, RFP, PZA, and one anti-tuberculosis drugs

ゼのみ上昇29例(47.5%), II群:血清トランスアミラーゼ上昇および総ビリルビン値上昇26例(42.6%), III群:総ビリルビン値のみ上昇6例(9.8%)で,80歳以上の高齢者はI群17.2%,II群53.8%,III群29%と,高齢者の肝障害では総ビリルビン値上昇にも注意する必要があると考えられた。HBV抗原,HCV抗体陽性率については症例が少なく,肝障害のパターンに特異的なものは認められなかった。各群の肝障害発症までの期間を示す(Fig.3)。どの群も初期2週間以内に肝障害の60%が生じており,II群,III群は全例が初期2カ月以内に肝障害が発症しており,PZAの関与が疑われた。I群は2カ月以降もわずかながら肝障害を生じており,治療期間を通じて肝機能をチェックする必要があると考えられた。

次に,標準治療Aにて加療し肝障害が発症した61例全体の治療変更および予後について検討した。治療変更47例,治療変更せず改善4例,治療変更せず継続し改善中他病発症し死亡(他病死)5例,中止改善中他病発症し再投与できず死亡(他病死)4例,中止後肝不全進行し死亡1例であった。治療変更した47例中,INH,RFP両者投与可能であったのは25例(53.2%)にすぎず,INH投与不可RFP投与可能14例,INH投与可能RFP投与不可7例,INH・RFP両者投与不可1例であった。

5. 肝炎ウイルス感染例における肝障害

抗結核薬投与と肝炎ウイルス保有との関連について肝障害発症率を文献から示す。INH+RFP+PZA+EBないしはINH+RFP+EB投与例で,HBVキャリアでは8%,コントロール4%と有意ではないが高率であった⁹⁾。また,中等度以上の肝障害をきたした症例は,HBVキャリアに有意に高率であった。HCV抗体陽性者では13%,コントロール4%と,やはりHCV抗体陽性者で高率であった¹⁰⁾。

自験例の,HBV抗原陽性者8例,HCV抗体陽性者14

例,両者重感染1例の肝障害の比率を検討した。なお,重感染者には肝障害は生じなかったため除外した。肝障害の発現率は,HBV抗原陽性者で1例(12.5%),HCV抗体陽性者7例(50%)であり,HCV抗体陽性者に高率であった。肝障害を生じた症例の背景として,HBウイルス抗原陽性者1例はキャリアであり肝障害の既往はなく,アルコール多飲などの誘因もなかった。一方,HBV抗原陽性者でかつ治療中正常肝機能ないしは軽度肝障害をきたしたのみの症例ではHIV重感染,HBV治療中を認めた。肝障害を生じたHCV抗体陽性者では,肝硬変1例,治療前軽度肝障害2例,他疾患発症1例を認めた。しかしHCV抗体陽性者かつ治療中正常肝機能ないしは軽度肝障害をきたしたのみの症例では,肝硬変1例,治療前軽度肝障害6例,HIV重感染,IFN治療後1例を認めており,患者背景から肝炎ウイルス保有者の肝障害発症しやすさを推測できなかった。

6. 肝疾患合併結核症例の予後

Thulstrupの報告では,肝硬変合併結核の治療開始30日以内の死亡率は27.3%,1年以内の死亡率47.7%と予後は不良で,特にChild-Turcotte-Pugh分類B,Cの,非代償期の肝硬変症例では予後不良であると報告されている⁵⁾。

当院で2000年~2011年に入院治療した結核患者のうち,肝硬変を合併した25例の予後を検討した。平均年齢は63.8歳で,前医あるいは当院で判明した肝硬変の原因はC型肝炎16例,アルコール性5例,原発性胆汁うっ滞性肝硬変1例,不明3例であった。

肝硬変合併結核症例の死亡例では,肝硬変の原因はC型肝炎ウイルスが高率で,平均在院日数は38.8日と短期に死亡していた。肝硬変の重症例は認めず,入院時の合併症として,肝臓2例,DIC2例,汎血球減少1例,消化管出血1例,急性呼吸不全(入院直後人工呼吸管理)1例等と非常に重症例が多かった。死因は結核死4例,肝硬変関連死4例で,死亡率は32%と不良であった。

ま と め

肝疾患,肝障害を有する症例について文献による成績および自験例を示した。肝障害は最も遭遇しやすい副作用であるが,一方,本邦においてPZAを含む標準治療を高齢者に用いない理由の一つとなっている。今回の検討でも標準治療Aを施行した症例では総ビリルビン値上昇を伴う肝障害が治療開始2カ月以内に生じておりPZAとの関連が疑われるが,肝障害を生じた率は80歳以上で20%前後であり,高齢者全例に一律に標準治療Aを行わない理由にはならない。治療開始前に十分全身状態の検討を注意深く行えば,高齢者にも投与可能であると考えられた。

ウイルス性肝炎患者における検討では、HCV抗体陽性者において副作用が高率であり、治療中注意する必要がある。また患者背景因子の有無で肝障害発症を予測できなかったことから、定期的な検査および有症状時の適切な検査が必須となると考えられた。

肝硬変患者における結核症例は非常に少なく、大規模な検討はなされていないが、免疫能が低下し、特に非代償性肝硬変患者では免疫の低下に伴い、内因性再燃が生じる可能性もあり、欧米の報告では予後不良で早期死亡例が高率であるにもかかわらず、有病率が高い⁹⁾。本邦も様々な要因で肝硬変患者が増加しており、肝硬変患者の感染兆候の鑑別診断に、結核を落とさないようにするよう、啓発が必要であろう。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬使用中の肝障害への対応について。結核。2007；82：115-118。
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成23年患者調査（傷病分類編）。25。
- 3) 田中純子：ウイルス肝炎の疫学。Medical Practice。2008；25：1726-1733。
- 4) Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR: Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2011；9：727-738。
- 5) Thulstrup AM, Molle I, Svendsen N, et al.: Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. Epidemiol Infect. 2000；124：221-225。
- 6) Baijal R, Praveenkumar HR, Amarapurkar DN, et al.: Prevalence of tuberculosis in patients with cirrhosis of liver in western India. Trop Doct. 2010；40：163-164。
- 7) American Thoracic Society: An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006；174：935-952。
- 8) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害（肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患）。2008。41-43。
- 9) Lee BH, Koh WJ, Choi MS, et al.: Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during anti-tuberculosis chemotherapy. Chest. 2005；127：1304-1311。
- 10) Kwon YS, Koh WJ, Suh GY, et al.: Hepatitis C virus infection and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. Chest. 2007；131：803-808。

4. 腎疾患・透析患者の結核

東京都立多摩総合医療センター呼吸器内科 高森 幹雄

はじめに

慢性腎不全による血液透析は、抗凝固薬の開発等により1970年代以降に普及し始め現在でも患者数は増加傾向である。肺結核は1999年の結核非常事態宣言後は年々減少しているが、透析患者数は年々増加している。2011年透析患者総数は初めて30万人を突破し約30.4万人、100万人あたり2383人と見込まれ世界最多かつさらに増加傾向である。透析導入腎臓原疾患は糖尿病性腎症44.2%、慢性糸球体腎炎20.4%、腎硬化症11.7%の順であり

2000年代以降は原疾患として常時糖尿病性腎症が最多である。また2011年統計では患者の死因として導入初期では感染症が第1位、慢性期では心不全に続いて第2位である¹⁾。慢性腎不全・糖尿病は共に肺結核発症のリスク因子とされ糖尿病性腎症の増加が危惧されている。

発症リスク要因

結核感染については、1974年Pradhanらによる5例のケース²⁾が初めて報告され、以後多数の報告がされている。国内、海外問わず時代背景・地域など罹患率や統計

Table 1 The incidence rate and risk ratio in hemodialysis patients

Year	Author	Investigation periods	Incidence rate (/100,000)	Risk ratio (compared to general population)
1979	Sasaki S	10 years	330	6-16
1976	Inamoto	1 year	1320 (M), 1475 (F)	8.5 (M), 18.4 (F)
1982	Inamoto	1 year	703 (M), 788 (F)	6.4 (M), 16.0 (F)
1997-99	Hasegawa H	3 years	236	
2003-05	Hasegawa H	3 years	246	4.3-8.3
2002	Sasaki Y	1 year	110.6	1.55 (M), 2.79 (F) [Extrapulmonary: 13.5 (M), 13.1 (F)]
2007-09	Fukushima C	3 years	146.0	8.34

M: male F: female

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。③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 (Wolsters 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 QFT-2G	22 46	61.2 75.5	11.0 8.0
Chung	167	LTBI	T-SPOT.TB QFT-2G	65.7 62.5	41.9 63.5	4.8 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・日和見の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現況」(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, Guibertau 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, Roujoleh 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, Fukuji 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 Fukuji 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)

Elevated anti-tuberculous glycolipid antibody titres in healthy adults and tuberculosis patients in Thailand

U. R. Siddiqi,^{**} W. Punpunich,[‡] C. Chuchottaworn,[§] S. Jindakul,[‡] Y. Ashino,^{*} H. Saitoh,^{*} M. Okada,[¶] T. Chotpittayasunondh,[‡] T. Hattori^{*}

^{*}Division of Emerging Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Miyagi, Japan; [†]Department of Physiology, Khulna Medical College, Khulna, Bangladesh; [‡]Queen Sirikit National Institute of Child Health, Department of Paediatrics, College of Medicine, Rangsit University, Bangkok, [§]Chest Disease Institute, Bangkok, Thailand; [¶]Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Osaka, Japan

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin A (IgA) responses to tuberculous-glycolipid antigen (TBGL-IgG and -IgA) in pulmonary tuberculosis (TB) patients and healthy controls in Thailand.

DESIGN: Anti-TBGL antibody titres and other TB related markers were measured in the serum samples of 24 adults with pulmonary TB (PTB), 28 healthy adults (HA), 23 children with TB and 24 healthy children.

RESULT: Both TBGL-IgG and -IgA titres were significantly higher only in adult PTB cases compared to controls ($P < 0.001$ for all). TBGL-IgG was highly sensitive (92%) in PTB patients, but frequent positive proportions of TBGL-IgG (46%) and -IgA (36%) in HAs were the cause of low specificities of TBGL-IgG (54%) and

-IgA (64%); that of TBGL-IgG+IgA (75%) was the highest. Antibody titres were positively correlated in TBGL-IgG+IgA double-positive HAs (HA+, 7/28, $P < 0.01$), but not in HA- ($P > 0.05$). Serum IgG and IgA levels were not correlated with TBGL-IgG or -IgA levels ($P > 0.05$). KL-6 and leptin levels were normal and were not different between HA+ and HA-, indicating absence of active TB in HAs.

CONCLUSION: Enhanced TBGL-IgG+IgA responses in HAs could indicate latent TB infection. Careful follow-up studies in HAs could clarify the significance of elevated TBGL antibodies as early disease markers.

KEY WORDS: anti-tuberculosis glycolipid IgG; TBGL; IgA; TB-endemic country; latent TB infection

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS is a leading global health problem that caused an estimated 9.27 million new cases of tuberculosis (TB) infection and more than 2 million deaths worldwide in 2007.¹ The alarming increase in the incidence of multidrug-resistant TB, particularly among human immunodeficiency virus (HIV) infected patients,¹ and the development of the immune reconstitution syndrome after the initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART),² have rendered the situation more critical. Conventional microscopy, which has a variable range of sensitivity of 20–60% in detecting tubercle bacilli, is widely used by resource-limited countries,³ which harbour more than 90% of the world's TB infection.¹ However, approximately 20% of TB cases are not microbiologically proven, even with the more expensive fluorescence microscopy.^{3,4} Moreover, a bacteriologically confirmed diagnosis of TB in paediatric groups is much more difficult, as children seldom produce sputum. There is therefore an urgent need to develop an early diagnostic approach to identify both paediatric and adult TB patients.

Cord factor (trehalose-6-6-dimycolate; TDM), which composes a major part of the mycobacterial cell wall, has been identified as the most immunogenic glycolipid; it is produced mainly by virulent *M. tuberculosis* as well as by atypical mycobacteria.^{5,6} Tuberculous-glycolipid antigen (TBGL) consists of purified TDM from H37Rv.⁷ The immunoglobulin G (IgG) response to TBGL antigen (TBGL-IgG) has been proposed as a useful tool for TB serodiagnosis (sensitivity and specificity >80%) in Japan, a non-TB-endemic country (incidence rate 20 per 100 000 population).^{7,8} Although IgG and immunoglobulin A (IgA) responses to purified TB antigens and a commercial serological assay were demonstrated to have limited significance for the serodiagnosis of pulmonary tuberculosis (PTB) in a meta-analysis and systemic review by Steingart et al., of the lipid antigens, cord factor showed particularly high reactivity.^{9,10} IgA responses against the mycobacterial fusion protein MT10.3: MPT64 was recently demonstrated to have higher sensitivity for the diagnosis of extra-pulmonary TB in a TB-endemic country.¹¹ Although the diagnostic efficacy

Correspondence to: Toshio Hattori, Division of Emerging Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, Tohoku University, 1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan, 980-8574. Tel: (+81) 22 717 8220. Fax: (+81) 22 717 8221. e-mail: hattori286@yahoo.co.jp

Article submitted 16 December 2010. Final version accepted 10 October 2011.

of TBGL-IgA was not evaluated in prior studies, a significant association between TBGL-IgG and -IgA was reported in active TB patients.¹² However, IgG or IgA responses against TBGL antigen have not been evaluated for their diagnostic ability in TB-endemic countries.

As TBGL-IgG titres were found to be associated with C-reactive protein and cavity formation,¹² other markers related to TB pathology, including KL-6 and leptin, could have some role in promoting inflammation in PTB. A high-molecular-weight mucinous glycoprotein expressed on type-II pneumocytes, KL-6 was reported to be elevated in the serum of patients with interstitial pneumonia¹³ and PTB with extensive radiographic changes.¹⁴ Leptin, a cytokine-like hormone produced by the bronchial epithelial cells and type-II pneumocytes in addition to adipose tissue,¹⁵ was reported to be low in the serum of PTB patients.¹⁶

The purpose of the present study was to evaluate IgG and IgA antibody (Ab) responses to the TBGL antigen in adult and children TB patients and healthy controls in Thailand. The relationship of TBGL antibodies to KL-6 and leptin was also assessed.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

A case-control study was conducted between April 2007 and October 2008. Adult cases (age >16 years) were 24 newly diagnosed active PTB patients receiving care at the Chest Disease Institute (CDI), Nonthaburi, who were enrolled before or within 2 weeks of receiving anti-tuberculosis treatment. All of the PTB patients were positive for sputum acid-fast bacilli (AFB) stain and culture for *M. tuberculosis*.

Twenty-three children (age ≤12 years) diagnosed with TB and receiving care at the Queen Sirikit National Institute of Child Health (QSNICH), Bangkok, were enrolled as child TB cases (CTB) before receiving anti-tuberculosis treatment. They were diagnosed with active TB based on the presence of two or more features suggestive of probable TB, including history of close TB contact, positive tuberculin skin test (TST) response (>10 mm diameter), chest X-ray (CXR) findings suggestive of TB, and histopathological features related to TB according to the diagnostic criteria of the World Health Organization (WHO) provisional guidelines for the diagnosis of paediatric TB.¹⁷ Diagnosis was confirmed by positive culture of tubercle bacilli.

Subjects with underlying malignancy, metabolic disorders, HIV/AIDS (acquired immune-deficiency syndrome) or other active pulmonary diseases were excluded from the study.

Healthy adult individuals with no concomitant pulmonary symptoms, normal CXR and negative HIV serology were recruited from among blood donor subjects as healthy adult controls (HA). Volunteer healthy child controls (HC) were selected from among paediatric

patients without respiratory symptoms and with normal CXR from the surgical department of the QSNICH.

Blood samples were collected from all enrolled participants. Serum samples were separated and stored in -20°C for further study.

This study was approved by the ethics committees of all the participating institutes in Thailand and Japan. Written informed consent was obtained from all enrolled participants. The study was conducted according to the recommendations of the Helsinki Declaration.

TBGL antibodies

TBGL-IgG and -IgA titres were measured using the Determiner TBGL-antibody ELISA kit (Kyowa Medex, Tokyo, Japan), an in vitro enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit for the quantitative measurement of TBGL-IgG and -IgA in serum or plasma. Antibody titres for both antibodies were expressed as U/ml. Samples were classified as TBGL-IgG-positive if TBGL-IgG serum levels were ≥2 U/ml.⁷ An arbitrary cut-off value of ≥2 U/ml for TBGL-IgA was used as per the unpublished data of our previous study.¹²

ELISA assay

Serum leptin and sIL-2Rα levels were determined by sandwich ELISA using the Quantikine Human Leptin Immunoassay kit and the Quantikine Human IL-2 sRα Immunoassay kit (both from R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) for the quantitative determination of the human leptin and sIL-2Rα concentrations respectively in serum or plasma according to the manufacturer's guidelines. Serum KL-6 levels were measured using an ELISA kit (Sanko-junyaku, Tokyo, Japan).

Measured laboratory markers

We assessed the whole blood profile as well as the serum levels of IgG and IgA and hepatic enzymes (aspartate amino-transferase [AST] and alanine amino-transferase [ALT]).

Statistical analysis

Data were analysed using Statcel 2 (OMS Publishing Inc, Saitama, Japan). We compared sensitivity and specificity using the χ^2 test for proportions. Values are presented as median and range. Differences in titres of different variables between two groups were analysed using the Mann-Whitney *U*-test. Correlations between each variable were evaluated using Spearman's rank correlation coefficient. A two-tailed $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Subjects

The demographic and clinical characteristics of the enrolled case participants are shown in Table 1.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of study participants

Variable	Adult PTB cases (n = 24) n (%)	Healthy adults (n = 28) n (%)	Child TB patients (n = 23) n (%)	Healthy child controls (n = 24) n (%)
Male:female*	23:1	19:9	12:11	19:9
Age, years, median [range]	36.5 [20–50]	35.5 [21–52]	2 [0.5–12]	3.5 [0.6–12]
TST responses (>10 mm/<10 mm/0–5 mm)	ND	ND	19/1/3	ND
Sputum AFB stain and culture positive	24 (100)	ND	1 (4)	ND
Chest X-ray				
Normal	—	28 (100)	—	24 (100)
Pulmonary infiltration	8 (33.3)	—	11 (47)	—
Infiltration + fibrosis	1 (4.1)	—	—	—
Miliary infiltration	—	—	2 (8.6)	—
Hilar lymphadenopathy	—	—	9 (39)	—
Consolidation/cavity/calcification	1/1/1 (4 in each)	—	0/0/3 (13)	—
Diagnosis				
PTB	24 (100)	—	21 (91)	—
EPTB	—	—	2 (9)	—

*Frequency.

PTB = pulmonary tuberculosis; TST = tuberculin skin test; ND = not done; AFB = acid-fast bacilli; EPTB = extra-pulmonary TB.

Among the 58 adult participants screened, 24 microbiologically confirmed PTB cases with male predominance (96%) and 28 age-matched HA subjects (male 68%) were included in the analysis; six PTB cases were eventually excluded due to HIV co-infection. In contrast, *M. tuberculosis* infection was not confirmed in 23 CTB cases except one; 19 (83%) children had positive TST responses (>10 mm diameter), including 12 who had a history of TB contact through family members. Although the TST response was <10 mm (range 0–10 mm) in the other four cases, they also had a history of TB contact. On CXR, 21 had pulmonary infiltration and/or hilar lymphadenopathy and other abnormalities relevant to PTB. Two others

had massive pleural effusion and features of non-necrotising granulomatous pruritis suggestive of extra-pulmonary TB. Twenty-four age-matched children with no TB-related symptoms and normal CXR findings were enlisted for analysis as controls (HC).

Anti-TBGL antibodies and their correlations

In the adult participants, the TBGL-IgG and -IgA titres were elevated in respectively 22/24 (92%) and 17/24 (63%) PTB cases and 13/28 (46%) and 10/28 (36%) HAs. TBGL-IgG and -IgA titres were significantly higher in the PTB group than in the controls ($P < 0.001$ for both; Figure 1A, Table 2). The sensitivities of the TBGL-IgG and -IgA assay were 92% and 63%

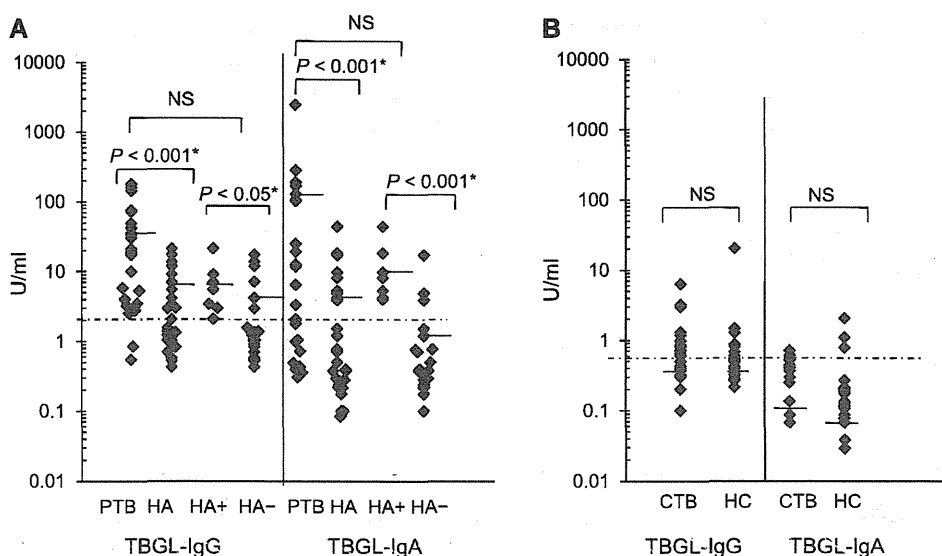


Figure 1 TBGL-IgG and TBGL-IgA titres in **A**) adult and **B**) child participants. Dashed lines indicate the cut-off value of ≥ 2 U/ml for both antibodies. Solid bars indicate mean values. * Indicates significant difference. NS = not significant; PTB = adult pulmonary TB patients; HA = healthy adult controls; HA+ = HAs with high TBGL-IgG and -IgA titres; HA- = HAs with low TBGL-IgG or -IgA titres or both; TBGL = tuberculous glycolipid; Ig = immunoglobulin; CTB = child TB patients; HC = healthy child controls.

Table 2 Measured parameters and comparison between adult PTB patients and healthy adult controls

Parameter	Adult PTB cases median [range]	Healthy adults median [range]*	P value
TBGL-IgG, U/ml	18.7 [0.5–179]	1.5 [0.4–21.4]	<0.001
TBGL-IgA, U/ml	4.9 [0.3–2448]	0.7 [0.08–43.7]	<0.001
Serum IgG, mg/dl	1961 [1433–2835]	1441 [1032–2051]	<0.01
Serum IgA, mg/dl	519 [411–695]	223 [143–861]	<0.01†
KL-6, U/ml	530 [231–1897]	225 [129–592]	<0.001†
Leptin, ng/ml	0.63 [0.13–5.3]	7.7 [0.3–21.6]	<0.001†
sIL-2R α , ng/ml	2.8 [0.81–15.5]	0.54 [0.1–0.9]	<0.001†
Haemoglobin, gm/dl	12.5 [9.2–14.9]	13.1 [11.1–17.1]	<0.01†
WBC, 10 ³ / μ l	10 [6.8–16.4]	7 [4.6–10.2]	<0.001†
Neutrophil, 10 ³ / μ l	7.08 [5.04–13.78]	3.7 [2.07–6.9]	<0.001†
Lymphocyte, 10 ³ / μ l	1.74 [0.88–3.2]	2.46 [1.85–3.6]	<0.01†
Monocyte, / μ l	580 [248–1096]	393 [222–684]	<0.01†
AST, U/ml	25 [15–158]	21 [15–55]	NS
ALT, U/ml	18.5 [7–67]	15.5 [7–75]	NS

*Healthy adults with high titres of both TBGL-IgG and -IgA.

†Significant difference between the two groups ($P < 0.05$).

PTB = pulmonary tuberculosis; TBGL = tubercular-glycolipid; Ig = immunoglobulin; WBC = white blood cells; AST = aspartate aminotransferase; NS = not significant; ALT = alanine aminotransferase.

Table 3 Comparison between TBGL-IgG, TBGL-IgA and combined TBGL-IgG+IgA for their utility in the diagnosis of active pulmonary TB in adults

	TBGL-IgG %	TBGL-IgA %	TBGL-IgG+IgA %	P value*
Sensitivity	92	63	63	0.019†
Specificity	54	64	75	0.057

*Statistical difference between TBGL-IgG and TBGL-IgG+IgA groups.

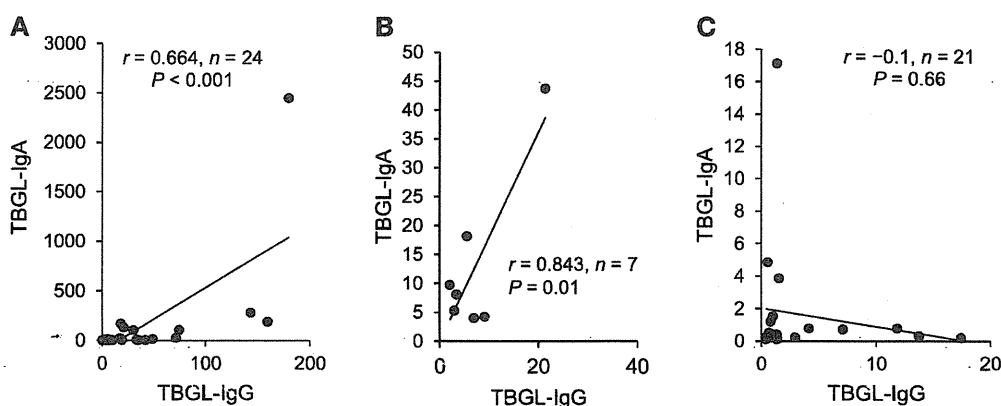
†Significant difference.

TBGL = tuberculous glycolipid; Ig = immunoglobulin.

for the diagnosis of active TB, and the specificities were 54% and 64% (Table 2). Simultaneous detection of both TBGL-IgG and -IgA improved specificity (75%, $P = 0.057$), although sensitivity was significantly lower ($P = 0.019$) than for TBGL-IgG alone (Table 3). To elucidate the cause of high TBGL antibodies in HAs, we therefore further categorised them into two groups: HAs positive for both TBGL-IgG and -IgA (HA+ 7/28, 25%) and others (HA- 21/28, 75%).

TBGL-IgG and -IgA titres in the HA+ group were significantly higher than in the HA- group ($P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively) and were not different from those in the PTB groups ($P > 0.05$ for all, Figure 1A). The levels of two antibodies were positively correlated in the HA+ subjects ($r = 0.843$, $P = 0.01$) and among the PTB patients ($r = 0.664$, $P < 0.00005$), but not in the HA- group (Figure 2). TBGL-IgG and -IgA titres were not correlated with those of serum IgG and IgA in the PTB, HA or HA+ groups ($P > 0.05$ for all). No correlation was observed between TBGL-IgG/IgA levels and KL-6 or leptin levels in patients or controls.

In contrast, among the paediatric subjects, only 3/23 (13%) CTB cases and 1/28 (3%) HC had high TBGL-IgG titres, demonstrating the very limited sensitivity (10%) of the assay for the diagnosis of paediatric TB patients. Neither TBGL-IgG nor -IgA titres were significantly different between paediatric cases and controls (Figure 1B).

**Figure 2** Correlation between TBGL-IgG and -IgA titres. An association was found in **A**) adult PTB patients and **B**) HA+ subjects (healthy adults with high TBGL-IgG and -IgA titres), but not in **C**) HA- subjects (healthy adults with low TBGL-IgG or -IgA titres or both). TBGL = tuberculous glycolipid; Ig = immunoglobulin.