

[X] H M感染者での結核早期診断方法としてのクオンティフェロン TBゴールドと T-スポット TBの比較検討及び播種性 MAC症の早期診断方法としての キャピリア MAC抗体 ELISAの有用性の検討に関する研究

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

H M感染者における結核症の早期診断を目指し、2種類のインターフェロン 遊離試験の有用性を検討した。結核症と MAC症の鑑別を目的として、キャピリア MAC抗体 ELISAを H M合併播種性 MAC症の患者で施行したが、陽性率は 4.3%と極めて低かった。H M合併播種性 MAC症の補助診断としては有用ではなかった。

A. 研究目的

(1) 結核の診断では、近年、BCGの影響を受けず、客観性のある検査である Interferon Releasing Assay (以下 IGR) がツベルクリン反応に代わり行なわれるようになりつつある。

本邦では、平成 22年 4月 1日より IGRの 1つである第 3世代クオンティフェロン TB ゴールド (以下 QFT-3G) が保険診療で行なえるようになった。本研究では、平成 24年度に H M感染者における QFT-3Gの有用性について、当院の新規 H M感染者を対象に QFT-3Gを施行し、同群における陽性率などを明らかにした。

更に、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 H M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 H M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。

以上の研究を行うことで、H M感染者における 2種類の IGR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。

(2) 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、IGR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補助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症に適用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) 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 IGR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。

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

IGR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 IGR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。

(2) 平成 8年から平成 25年 3月までに当センターにおいて H M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) 新規 H M患者数は 26例で、全例男性で、年齢の中央値は 36歳 (23-64)、国籍は日本 23例 (88.5%)、男性同性愛者 22例 (84.6%)、CD4の中央値は

306(14-682)/ μ Lであった。全症例で、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-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IGR共に陽性であった。

(2)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-IRがS21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/ μ L(1-323)、CD4が200/ μ 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検査を施行したが、全例で陰性であった。

D. 考察

(1)平成24年度施行したQFT-3Gの結果では、新規HIV感染者149例中のQFT3-G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であった。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。

(2)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る。

E. 結論

(1)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。

(2)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 88:827-841, 2013.

2. 学会発表

1. 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