

た⁶⁾。ISMav6はMACのヒトIFN- γ 強誘導蛋白の発現を抑制してマクロファージの攻撃をかわしている可能性を示した。

診断では、Kitadaの開発したMAC特異的血清診断法(キャピリア[®]MAC抗体ELISA)が2011年8月に保険適応となったことが画期的と

言える。これはMAC菌細胞壁を構成する主要糖脂質抗原であるglycopeptidolipid(GPL)に対する抗GPL-core IgA抗体を測定するものである。肺MAC症の診断的有用性は感度84.3%、特異度100%であった⁷⁾。

新しいMAC血清診断法

NTM症の診断には、かつて国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準⁸⁾が用いられていたが、確実に本症と診断するために厳密すぎるくらいがあった。米国胸部疾患学会(American Thoracic Society; ATS)は1997年に新しい診断基準を発表し⁹⁾、2007年にATSと米国感染症学会(IDSA)は10年ぶりにNTM症の診断・治療基準を改訂した¹⁰⁾。2008年、日本結核病学会と日本呼吸器病学会は、ATS/IDSAの診断基準を基に合同で「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針」を発表した(表1)。改訂毎に診断基準は緩くなり、日本の診断基準もATSの診断基準に沿って緩くなった。肺野病変があり、喀痰であれば2回、気管支洗浄液であれば1回の培養陽性が確認

されれば診断が確定となる。

肺MAC症は線維空洞型、結節気管支拡張型、孤立結節型、全身播種型、過敏性肺臓炎型の5型に分類される。特に、前2者が最も多く、結核との鑑別は難しい例が多い。

中高年女性における中葉・舌区の結節気管支拡張型が最近増加しているが、健康診断で発見される自覚症状のない症例もある。本来であれば、気管支鏡検査を行い菌の検出を目指すわけだが、自覚症状がない場合、侵襲的な気管支鏡検査まで受けたくないという場合もある。したがって、負担の少ない検査法が求められていたが、新しい血清診断法が確立した。

Kitadaの開発したMAC特異的血清診断法(キャピリア[®]MAC抗体ELISA)が2011年8月に保険適応となったことは画期的であった。これはMAC菌細胞壁を構成する主要糖脂質抗原であるGPLに対する抗GPL-core IgA抗体を測定するものである。

GPLはMACの主要細胞表面抗原であり、*M. scrofulaceum*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*などにも存在するが、*M. kansasii*, 結核菌群, BCG菌などの主要な抗酸菌ではみられない^{11, 12)}。現在、GPLの抗原性により31種類の血清型が知られている。

GPLに対する抗体測定をMAC症の診断に用いる試みは以前よりあり、Leeらは11種類の血清型のMACからGPLを抽出して混和した抗原を用いて、健常者、HIV陰性同性愛者、HIV陽性同性愛者、HIV陰性MAC症患者の血清中の抗GPL抗体をELISA法で測定した¹³⁾。抗GPL抗体価は健常者の95% confidence limitである0.42をcut offとした。その結果、抗GPL陽性者

表1 肺非結核性抗酸菌症の診断基準(日本結核病学会・日本呼吸器学会合同基準)

- | | |
|-----------------------------------|--|
| A. 臨床的基準(以下の2項目を満たす) | |
| 1. | 胸部画像所見(HRCTを含む)で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか(複数可)を示す。ただし、先行肺疾患による陰影が既にある場合は、この限りではない |
| 2. | 他の疾患を除外できる |
| B. 細菌学的基準(菌種の区別なく、以下のいずれか1項目を満たす) | |
| 1. | 少なくとも2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性 |
| 2. | 少なくとも1回以上の気管支洗浄液での培養陽性 |
| 3. | 経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性 |
| 4. | 稀な菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする |

以上のA、Bを満たす

は健常者 2.4%, HIV 陰性同性愛者 33%, HIV 陽性同性愛者 44%, HIV 陰性 MAC 症患者 100% であり, 同性愛者に陽性者が多くみられた。HIV 陽性者では helper T cell の数と抗 GPL 抗体の陽性率に相関はなかった。以上から, 同性愛者における AIDS 合併播種性 MAC 症は免疫が低下してから MAC に感染するというよりも, 既に MAC に感染していた個体において免疫低下により発症してくると考えられた。しかし, なぜ同性愛者に MAC の既感染が多いかは不明とした。

Kitada らは 11 種類の血清型の MAC から GPL を抽出して混和した抗原を用いて, 肺 MAC 症患者, MAC colonization 患者, *M. kansasii* 患者, 結核患者, 健常人の血清中の抗 GPL IgG 抗体を EIA 法で測定した¹⁴⁾。抗 GPL IgG 抗体は肺 MAC 症の診断において, 感度 92.3%, 特異度 96.7% であった。抗 GPL IgA 抗体と抗 GPL IgM 抗体に比べ, 感度および特異度もより良好であった。抗 GPL IgG 抗体は治療により低下し, 病勢を反映すると考えられた。

2002 年の Kitada らの論文¹⁴⁾では抗原として whole GPL を用いたが, 交叉反応を示さないので多数の血清型の MAC から抗原を抽出しなければならなかった。そこで, すべての MAC に共通する抗原である fatty acyl-D-Phe-D-allo-Thr-D-Ala-Lalaninol-O-(3,4-di-O-methyl-Rha) すなわち GPL core を抗原として用いる方法を考案した¹⁵⁾。抗 GPL core 抗体 (IgG, IgA, IgM) を MAC 症患者で測定したところ, 感度と特異度は IgG 72.6%, 92.2%, IgA 92.5%, 95.1%, IgM 78.3%, 91.0% であり, IgA 抗体が最も良好であった。また, 治療や手術により経過の良好な症例では抗 GPL core IgA 抗体は減少し, MAC 症の活動性を反映することが判明した。今まではいつまで治療を続けるべきか基準はなかったが, 抗 GPL core IgA 抗体を利用すれば治療を終了する時期を決めることができる可能性を示した。

さらに Kitada らは 47 例の胸部異常影を呈する MAC 喀痰培養陽性例について抗 GPL core IgA 抗体と胸部 CT 所見との関連について検討した¹⁶⁾。小結節は全例に認められ, 気管支拡張所見は 39 例 (83%) に認められた。病巣の広がり抗

GPL core IgA 抗体の値は正の相関を示した。また, 結節の大きさと抗 GPL core IgA 抗体の値との関連では, 10 mm 未満の結節例よりも 10 mm 以上の結節影の症例のほうが抗体価は高値であった。抗 GPL core IgA 抗体の値は病巣の広がりを反映する可能性が示された。

Kitada らは抗 GPL core IgA 抗体の有用性を多施設共同研究で検討した⁷⁾。対象は肺 MAC 症患者 70 例, MAC contamination 18 例, 肺結核患者 37 例, 他の呼吸器疾患患者 45 例, 健常人 76 例である。抗 GPL core IgA 抗体価が有意に高値を示したのは肺 MAC 症患者群であった。Cut off を 0.7 U/ml とすると, 感度 84.3%, 特異度 100% であった。抗 GPL core IgA 抗体価は結節気管支拡張型の症例のほうが, 線維空洞型の症例よりも高値を示した。ここでも胸部 CT の広がり抗 GPL core IgA 抗体価は正の相関を示した。

症状と胸部 CT における小粒状影と気管支拡張所見から肺 MAC 症が疑われたが, 喀痰培養が陰性だった症例について気管支鏡検査を行い, 気管支鏡検査結果と抗体価の関連について検討が行われた¹⁷⁾。56 例 (HIV 陰性) について気管支鏡が行われ, 気管支洗浄液の培養で MAC 陽性は 28 例 (50%) であった。MAC 陽性例の抗 GPL core IgA 抗体価は 5.0 ± 4.7 U/ml であり, MAC 陰性例の 0.1 ± 0.3 U/ml に比べ有意に高値を示した。肺 MAC 症の診断の感度 78.6%, 特異度 96.4%, 陽性的中率 95.7%, 陰性適中率 81.8% であった。MAC の喀痰培養陰性例では, 気管支鏡検査を行わなくても抗 GPL core IgA 抗体測定で診断できる可能性を示した。気管支鏡は肺 MAC 症の診断に有用であるが, 患者が合併症の多い場合や, 症状が軽くて侵襲性の強い検査を望まない場合は抗 GPL core IgA 抗体測定は有用な検査であると考えられた。

Kobashi らも抗 GPL core IgA 抗体測定の有用性を検討した¹⁸⁾。肺 MAC 症確定患者 57 例, 臨床的肺 MAC 症疑い患者 18 例, MAC contamination 10 例, 肺結核患者 18 例, 他の非結核性抗酸菌感染症患者 9 例, 他の肺疾患患者 18 例, 健常人 20 例を対象とした。陽性率は肺 MAC 症確定患者 77%, 臨床的肺 MAC 症疑い患者 39%,

MAC contamination 10%であり、他の群では0%であった。感度、特異度は77%, 99%であった。偽陰性であった13例のうち5例には免疫機能が低下した基礎疾患があった。免疫機能低下例での抗 GPL core IgA 抗体測定の有用性をさらに症例を集めて検討する必要がある。

Kitada らは米国における抗 GPL core IgA 抗体測定の有用性を検討した¹⁹⁾。肺 MAC 症疑い例および確定例 100 例、健康人 52 例を対象とした。感度と特異度は 70.1%, 93.9% であった。2 回以上喀痰培養で MAC を確認した 44 例では感度 81.8% であった。米国においても日本のデータと同様の良好な感度と特異度を示した。

RA 患者では肺 MAC 症の合併が問題となりつつある。Watanabe らは RA 患者における抗 GPL core IgA 抗体測定の有用性を検討した²⁰⁾。対象は RA 患者 63 例で、肺 MAC 症例 14 例、MAC 以外の非結核性抗酸菌の培養陽性例 3 例、培養陰性だが画像上は非結核性抗酸菌症を疑う症例 16 例、対照 30 例であった。肺 MAC 症の感度と特異度は 43%, 100% であり、感度は低値であったが特異度は良好であった。免疫機能低下例では感度が低下する可能性を示した。

以上のように、抗 GPL core IgA 抗体検査は MAC 症の診断に有用であることは明らかである。現時点で判明している事項については、1) 肺 MAC 症の診断について、感度 84.3%, 特異度 100% ときわめて良好な検査結果を示す、2) 肺 MAC 症の病変の広がり抗体価は正の相関を示す、3) 治療経過が良好な場合、抗体価は減少し病勢を反映する、4) 免疫機能低下例では感度が下がる、とまとめることができる。今後は免疫機能低下例についての症例の集積が待たれる。

本試験は 2011 年 8 月に保険適応となったものの、保険点数が 120 点ときわめて低く設定されたために、検査会社は受け入れに二の足を踏んでいる状態である。保険点数を上げることでより広く検査できるようになってほしいものである。

文 献

(★印は重要文献)

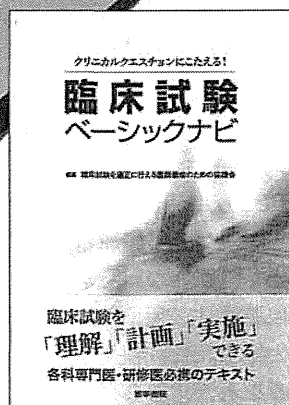
- 1) 坂谷光則：非定型抗酸菌症。結核 80：25-30, 2005
- 2) 森本耕三，岩井和郎，大森正子，他：日本の非結核

性抗酸菌症死亡に関する統計的分析。結核 86：547-552, 2011

- 3) Shojima J, Tanaka G, Keicho N, et al: Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. J Infect Dis 199:1707-1715, 2009
- 4) Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al: Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med 367:725-734, 2012
- 5) Ichikawa K, Yagi T, Moriyama M, et al: Characterization of *Mycobacterium avium* clinical isolates in Japan using subspecies-specific insertion sequences, and identification of a new insertion sequence, ISMav6. J Med Microbiol 58:945-950, 2009
- 6) 中川拓，高橋弘泰，市川和哉，他：日本における肺 *M. avium* 症の臨床像と菌遺伝子に関する多施設共同研究。結核 87：687-695, 2012
- ★ 7) Kitada S, Kobayashi K, Ichiyama S, et al: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. Am J Respir Crit Care Med 177:793-797, 2008
〔抗 GPL core IgA 抗体の有用性を多施設共同研究で検討したところ、cut off を 0.7 U/ml とすると、感度 84.3%，特異度 100% であった。胸部 CT の広がり抗体価は正の相関を示した。〕
- 8) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：非定型抗酸菌症(肺感染症)の診断基準。結核 60：51, 1985
- 9) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 156:S1-S25, 1997
- 10) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 175:367-416, 2007
- 11) von Reyn CF, Barber TW, Arbeit RD, et al: Evidence of previous infection with *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* complex among healthy subjects: an international study of dominant mycobacterial skin test reactions. J Infect Dis 168:1553-1558, 1993
- 12) Brennan PJ, Nikaido H: The envelope of mycobacteria. Annu Rev Biochem 64:29-63, 1995
- 13) Lee BY, Chatterjee D, Bozic CM, et al: Prevalence of serum antibody to the type-specific glycopeptidolipid antigens of *Mycobacterium avium* in human immunodeficiency virus-positive and-negative individuals. J Clin Microbiol 29:1026-1029, 1991
- 14) Kitada S, Maekura R, Toyoshima N, et al: Serodiagnosis of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex with an enzyme immunoassay that uses a mixture of glycopeptidolipid antigens. Clin Infect Dis 35:1328-1335, 2002
- ★ 15) Kitada S, Maekura R, Toyoshima N, et al: Use of

- glycopeptidolipid core antigen for serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in immunocompetent patients. Clin Diagn Lab Immunol 12:44-51, 2005
〔抗 GPL core 抗体 (IgG, IgA, IgM) を MAC 症患者で測定したところ、感度と特異度は IgA 抗体が最も良好であった。治療や手術により経過の良好な症例では抗 GPL core IgA 抗体は減少し、MAC 症の活動性を反映することが判明した。〕
- ★16) Kitada S, Nishiuchi Y, Hiraga T, et al: Serological test and chest computed tomography findings in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. Eur Respir J 29:1217-1223, 2007
〔胸部 CT 所見の病巣の広がりや抗 GPL core IgA 抗体の値は正の相関を示した。〕
- ★17) Kitada S, Kobayashi K, Nishiuchi Y, et al: Serodiagnosis of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex proven by bronchial wash culture. Chest 138:236-237, 2010.
〔MAC の喀痰培養陰性例では、気管支鏡検査を行わなくても抗 GPL core IgA 抗体測定で診断できる可能性を示した。〕
- 18) Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, et al: Serological assay by use of glycopeptidolipid core antigen for *Mycobacterium avium* complex. Scand J Infect Dis, 2013 [Epub ahead of print]
- ★19) Kitada S, Levin A, Hiserote M, et al: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in the United States. Eur Respir J, erj00982-2012; published ahead of print 2012
〔肺 MAC 症の診断について米国における抗 GPL core IgA 抗体測定の有用性を検討したところ、感度と特異度は 70.1%, 93.9% であった。〕
- ★20) Watanabe M, Banno S, Sasaki K, et al: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease with an enzyme immunoassay kit that detects anti-glycopeptidolipid core antigen IgA antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2011:144-149, 2011
〔RA 患者における抗 GPL core IgA 抗体測定の有用性を検討したところ、肺 MAC 症の感度と特異度は 43%, 100% であり、感度は低値であったが特異度は良好であった。〕

専門医・研修医に必要な臨床試験の基礎知識の修得と適正な実施をナビゲート!



クリニカルクエスチョンにこたえる!

臨床試験ベーシックナビ

編集 臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会

各科専門医や研修医が、臨床試験に関する基本的な知識を網羅的に修得できるよう、本書では臨床現場で感じるクリニカルクエスチョンに基づき、プロトコル(臨床試験実施計画書)の作成手順や記載内容に沿って、必須事項を分かりやすく、かつ簡潔にまとめた。臨床試験に関する基礎知識の修得と、適正な計画立案・実施をするために不可欠な1冊。巻末にはUMIN登録の方法も収載。

●A5 頁176 2012年 定価2,100円(本体2,000円+税5%) [ISBN978-4-260-01430-4]

消費税率変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

【販売部】TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



● 新しい診断法

HIV 合併結核と IGRA

永井 英明*

要 旨

結核感染の診断に用いられるインターフェロン γ 遊離測定法は、細胞性免疫機能の低下が著しい HIV 感染症においても感度が良いと言われているが、T-スポットのほうが QFT-3G よりも感度が良く、免疫機能低下の影響を受けにくいという報告が多い。特異度に関しては両者ともに的確なデータが報告されているとは言い難い。判定不可に関しては両者とも報告間のばらつきが多く、両者の比較については一定の結論は得られていない。

はじめに

種々の免疫不全状態で結核の発病率は高くなるが、細胞性免疫が著しく低下する HIV 感染症は最も結核発病のリスクが高いと言われている。

日本の結核の罹患率は人口 10 万対 17.7 (2011 年) まで低下したが、欧米先進国の中には 5 前後の国もあり、日本は結核については中まん延国である。HIV 感染者数は 2008 年まで増加し 1,500 人/年を超え、2009 年以降は横ばいとなったが、減少していない。このような状況下では、今後 HIV 感染症合併結核の症例が増加する可能性が高い。

結核患者における HIV 感染症の合併頻度については、全国レベルの調査はないが、平

成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 (岡田班)「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」にて、全国の国立病院機構病院に対して調査を行った¹⁾。結核患者における HIV 陽性率は 2007 年から 2011 年の間では毎年 0.34～0.46% (平均 0.42%) であり、大きな変動はなかった。

強力な抗 HIV 療法 (anti-retroviral therapy: ART) が導入されてから HIV 感染症の予後は著明に改善し、エイズ関連疾患の減少と HIV 感染者の死亡率の減少が認められている。ART は HIV 感染症における活動性結核の合併リスクを減少させており、HIV 感染者を早期に発見し適切な時期に ART を開始することが、結核発病を防ぐうえで極めて重要と言える。

HIV 感染者における結核発病リスク

現在は ART により結核発病のリスクは低下しているが、ART を開始していない患者

* 国立病院機構東京病院 呼吸器疾患センター
外来診療部長

キーワード：結核、HIV 感染症、
インターフェロン γ 遊離測定法、
クオンティフェロン[®] TB ゴールド、
T-スポット[®]、TB

では結核発病のリスクは高いままであり、日本では結核発病により HIV 感染症が発見される例が多い。

結核菌の曝露により潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI) が成立した場合、非 HIV 感染者では結核を発病するリスクは一生に 5~10% と言われているが、HIV 感染者では毎年 5~15% 発病すると言われている。また、HIV 感染者が LTBI から結核を発病するリスクは非 HIV 感染者に比べて 113~170 倍という報告もある。

結核と HIV の両者に感染している人が結核を発病する危険性は、1,000 人/年当たり 35~162 と言われている。HIV 感染者における米国の前向き研究では、ツベルクリン反応 (ツ反) 陰性者が結核を発病するリスクが 100 人/年当たり 0.4 であったのに対して、ツ反陽性者が結核を発病するリスクは 4.5 であり、ツ反が陽転した人は 5.4 と高かった。静注薬物使用者の前向き調査では、ツ反陽性の場合、HIV 陰性者では結核発病はゼロであったが、HIV 陽性者では 100 人/年当たり 7.9 と高率であった。

このように HIV 感染者では、ツ反陽性の場合、高率に結核を発病してくることが指摘されている。また、ひとたび HIV 感染症に結核を発病した場合、治療に難渋することが多く、結核の発病を抑えることができれば HIV 感染者のメリットは大きい。

したがって、HIV 感染者における LTBI の診断と治療は極めて重要である。

HIV 感染者における結核感染の診断

1. ツベルクリン反応検査 (ツ反)

ツ反の反応性は細胞性免疫機能に左右される。活動性結核であっても細胞性免疫機能が低下した状態ではツ反の陽性率は低下し、偽陰性例が増加する。特に、細胞性免疫機能が

著しく低下する HIV 感染症ではツ反の診断能力は低下する。活動性結核を合併した HIV 感染者の 30%、エイズ発病例の 60% 以上はツ反硬結径が 10mm 以下であったという報告がある。BCG 接種を行っていない米国ではツ反による結核感染の判定も有用であり、HIV 感染者ではツ反に対する反応が弱いので硬結径 5 mm 以上を陽性としている。

2. インターフェロン γ 遊離測定法 (Interferon Gamma Release Assay: IGRA)

ツ反における諸問題点を解決するために考案されたのが、結核菌に特異的な抗原でリンパ球を刺激して産生されるインターフェロン γ (IFN γ) 量を測定する検査法で、これらは IFN γ 遊離測定法 (IGRA) と呼ばれる。

現在では、クオンティフェロン[®] TB ゴールド (第 3 世代なので以下 QFT-3G) と T-スポット[®] TB (以下 T-スポット) が使用されており、ツ反に代わって結核感染の診断に用いられるようになった。IGRA の意義および検査法の詳しい内容については他稿を参照されたい。

1) HIV 感染症における IGRA の感度と特異度

結核感染の「感度」とは、感染者を正確に「陽性」と判断する尺度であり、IGRA の感度を求めるには、結核菌の培養検査陽性者を対象に検査を行う必要がある。また、同じ被検者に対して同時に検査を行うことによって、検査間の有効性を比較できる。

結核菌の培養陽性者を対象とした IGRA とツ反との比較を行った論文を見ると、ほとんどの論文で IGRA のほうが感度が良い (表 1)²⁾。QFT-3G と T-スポットではどちらの感度が良いかについては、両者を同時に施行した論文をまとめると表 2 のようになる²⁾。T-スポットのほうが感度が良いという報告が多い。QFT-3G は全血採血であり、リン

表1 HIV 感染者における IGRA とツ反の感度の比較 (対象：結核菌培養陽性者)

文献	IGRA	IGRA の感度 n/N (%)	ツ反の感度 n/N (%)
Tsiouris ²⁰	QFT-3G	17/26 (65)	22/26 (85)
Aichelburg ⁴¹	QFT-3G	10/11 (91)	8/10 (80)
Kabeer ⁴²	QFT-3G	29/44 (66)	11/44 (25)
Garcia-Gasalla ⁴³	QFT-3G	9/13 (69)	5/12 (42)
Rangaka ⁷	QFT-3G	32/50 (64)	34/50 (68)
Vincenti ⁴⁴	T-スポット	11/13 (85)	6/13 (46)

HIV 感染者における IGRA とツ反の感度の比較を行った論文を見ると、ほとんどの論文で IGRA のほうが感度が良い。

表2 HIV 感染者における QFT-3G と T-スポットの感度の比較 (対象：結核菌培養陽性者)

文献	QFT-3G の感度 n/N (%)	T-スポットの感度 n/N (%)
Chee ⁴⁵	4/7 (57)	7/7 (100)
Markova ⁴⁶	12/13 (92)	8/13 (62)
Leidl ⁴⁷	13/19 (68)	17/19 (89)
Ling ⁴⁸	29/43 (67)	35/43 (81)
Dheda ⁴⁹	1/5 (20)	5/5 (100)

HIV 感染者において同時に QFT-3G と T-スポットを行い、感度の比較を行った論文では、T-スポットのほうが感度が良いという報告が多い。

バ球数が少ない症例では感度が低下すると考えられる。T-スポットはリンパ球数を一定数確保して行う検査であり、リンパ球数の影響は受けにくい。

Liebeschuetz ら¹⁰ によるアフリカの小児の前向き研究では、T-スポットで用いられている ELISPOT 法の結核診断の感度は 83% であり、ツ反の感度の 63% に比較し有意に高かった。免疫機能が低下していると考えられる 3 歳以下の小児、HIV 感染症、低栄養状態における結核感染に対するツ反応の感度は 51%, 36%, 44% であった。これに対して ELISPOT 法はそれぞれ 85%, 73%, 78% と高値であり、ELISPOT 法は免疫機能の低下に影響を受けにくいという結果であった。

Davies ら¹⁵⁰ も同様の結果を報告しており、HIV 陽性小児における ELISPOT 法の結核感染診断の感度はツ反の 29% に対して 64% と高値であった。ELISPOT 法は小児、重症免疫機能低下に影響を受けにくいと指摘している。

Clark ら¹⁵¹ は、結核発病のリスクを有する HIV 陽性患者 201 人に対し T-スポット検査を行った。感度は 90.3% であり、CD4 陽性 T 細胞数が 100/ μ l 未満であっても感度は 87.5% と高い値を維持していた。

Dheda ら¹⁷ は、T-スポットは HIV に関連した免疫不全からは独立して感度は高いと述べている。Leidl ら¹⁵² も、HIV 感染においてツ反と QFT-3G の免疫反応は免疫不全の状態と強く影響を受けるが、T-スポットの免疫反応は CD4 陽性 T 細胞の数の減少からは独立しており、免疫不全の影響を受けにくいと述べている。

特異度とは感染リスクの低い者に対して正確に「陰性」と判断する尺度である。LTBI を確実に診断する方法が存在しないため、正確な特異度を求めることは難しい。過去のメタ解析の中には、真に感染リスクの低い者に対して研究が行われていないものも含まれており、正確な特異度を示していない可能性がある。特に HIV 感染者において、結核に感

表3 HIV感染者におけるIGRAの判定不可例の比較

文献	国	対象者	QFT-3Gの判定不可 n/N (%)	T-スポットの判定不可 n/N (%)
Chee ⁹⁾	シンガポール	活動性結核	0/7	0/7
Markova ¹⁰⁾	ブルガリア	有症状者	5/90 (5.6)	11/90 (12.2)
Leidl ¹¹⁾	ウガンダ	LTBI検査	4/128 (3.1)	6/128 (4.7)
Ling ¹²⁾	南アフリカ	有症状者	27/108 (25.0)	2/108 (2.0)
Dheda ¹³⁾	南アフリカ	有症状者	8/20 (40.0)	1/20 (5.0)
Latorre ¹⁸⁾	スペイン	LTBI検査	1/75 (1.3)	1/75 (1.3)
Dominguez ¹⁹⁾	スペイン	LTBI検査	0/19	0/19
Talati ²⁰⁾	米国	LTBI検査	6/336 (1.8)	47/336 (13.9)

HIV感染者におけるIGRAの判定不可例の比較では、判定不可がないというものから40%までと、論文によって大きな差がある。QFT-3GとT-スポットを比較することは難しい。LTBI：潜在性結核感染症。

染していないと予測することは、健常人における場合よりも困難であろう。したがって、HIV感染者におけるIGRAの特異度に関しては、参考値にとどめて理解しておくべきである。Vincentiら⁸⁾によればT-スポットの特異度は64%であり、Clarkら¹⁵⁾は100%と報告している。

2) HIV感染症におけるIGRAの判定不可

IGRAの判定不可は2つの場合がある。陽性コントロールのIFN γ 産生能が低値である場合と、陰性コントロールのIFN γ 産生能が高値の場合である。HIV感染症ではCD4陽性T細胞数の減少、細胞性免疫機能の低下が影響するであろう。

表3に見るように、QFT-3GとT-スポットにおける判定不可の比率は論文によって大きな差がある。判定不可がないというものから40%までの開きがある²⁾。この違いはCD4陽性T細胞数の差、対象者が活動性結核かLTBIか、結核のまん延国か非まん延国か、途上国か先進国かなどにも関係すると言われている²⁾。

陽性コントロールのIFN γ 産生能低値はQFT-3Gの判定不可理由の90%以上に見られるが、陰性コントロールのIFN γ 産生能高値はT-スポットの判定不可に多く見られ

る²⁾。

おわりに

HIV感染症における結核感染診断にIGRAを用いた場合、QFT-3GよりもT-スポットのほうが感度が良いという報告が多い。特異度に関しては、結核に感染していないことの証明が困難であり、両者ともに的確なデータが報告されているとは言い難い。判定不可に関しては両者とも報告間のばらつきが多く、両者の比較については一定の結論は得られていない。

文 献

- 1) 永井英明: 多剤耐性結核とHIV合併の実態把握と対策. 平成24年度厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 (岡田班)「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」(分担) 研究報告書, 2013.
- 2) Santin M, et al: Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 7 (3): e32482, 2012.
- 3) Tsiouris SJ, et al: Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis. J Clin Microbiol 44: 2844-2850, 2006.

- 4) Aichelburg MC, et al: Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon- γ release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* 48: 954-962, 2009.
- 5) Kabeer BSA, et al: Role of interferon gamma release assay in active TB diagnosis among HIV infected individuals. *PLoS One* 4: e5718, 2009.
- 6) Garcia-Gasalla M, et al: Quantiferon-TB Gold In-Tube test in the diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 28: 685-689, 2010.
- 7) Rangaka MX, et al: No discriminatory value of interferon release added to smear negative HIV-tuberculosis algorithms. *Eur Respir J* 39: 163-171, 2012.
- 8) Vincenti D, et al: Response to region of difference 1 (RD1) epitopes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals enrolled with suspected active tuberculosis: a pilot study. *Clin Exp Immunol* 150: 91-98, 2007.
- 9) Chee CB, et al: Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 46: 1935-1940, 2008.
- 10) Markova R, et al: Usefulness of interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculosis infection in HIV-infected patients in Bulgaria. *Biotechnol Biotechnol Equip* 23: 1103-1108, 2009.
- 11) Leidl L, et al: Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV infection. *Eur Respir J* 35: 619-626, 2010.
- 12) Ling DI, et al: Are interferon- γ release assays useful for diagnosing active tuberculosis in a high-burden setting? *Eur Respir J* 38 (3): 649-656, 2011.
- 13) Dheda K, et al: Quantitative lung T cell responses aid the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 64: 847-853, 2009.
- 14) Liebeschuetz S, et al: Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 364: 2196-2203, 2004.
- 15) Davies MA, et al: Detection of tuberculosis in HIV-infected children using an enzyme-linked immunospot assay. *AIDS* 23 (8): 961-969, 2009.
- 16) Clark SA, et al: Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease. *Clin Exp Immunol* 150: 238-244, 2007.
- 17) Dheda K, et al: Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* 19 (17): 2038-2041, 2005.
- 18) Latorre I, et al: IFN- γ response on T-cell based assays in HIV-infected patients for detection of tuberculosis infection. *BMC Infect Dis* 10: 348, 2010.
- 19) Dominguez J, et al: Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol* 15: 168-171, 2008.
- 20) Talati NJ, et al: Poor concordance between interferon- γ release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis* 9: 15, 2009.

New Assay to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection:
HIV-Tuberculosis Coinfection and Interferon-gamma Release Assays

Hideaki Nagai

Center for Respiratory Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

《高齢者肺炎診療のビットフォール》

3 高齢者では結核を見逃すな！

永井英明*

はら い ひで なる



- 結核罹患率の高いわが国では、常に結核に遭遇しようという意識が必要であり、高齢者が60%を占めていることを知っておく。
- 2週間以上長引く咳は肺結核を疑うべきであるが、高齢者では呼吸器症状がない例もある。
- 胸部X線写真に所見があった場合は、必ず喀痰塗抹培養検査を加える。
- 喀痰塗抹培養検査は日を変えて3回連続で行う。
- 結核菌は全身のあらゆる臓器に結核症を起こしうる。



キーワード 結核中まん延国、高齢者結核、診断の遅れ、予後不良

国立病院機構東京病院呼吸器疾患センター

日本の結核罹患率は年間10～11%の割合で順調に減少してきたが、1977年頃より減少率が縮小し、1997年の結核罹患率は人口10万対33.9と43年ぶりに増加に転じた。その後の結核対策により2011年の結核罹患率は10万対17.7となったが、欧米先進国の結核罹患率が5前後の現状と比較すると依然として高率であり、わが国は結核の中まん延国である。中でも高齢者ほど結核罹患率が高い（図1）¹⁾。2011年の結核患者のうち65歳以上が占める割合は60.6%である²⁾。高齢者の世代はかつての結核がまん延していた時代を経験しているので、年齢が高齢になるにつれ結核の推定既感染率は上昇し、70歳では60%を超えている。この人たちの中から高齢ゆえに免疫能が低下し内因性の再燃を起こしてくるものと思われる。

したがって、高齢者で長引く咳、痰などの呼吸器症状を示す人、あるいは症状がなくても胸部X線写真で異常影を示す人については必ず結核を鑑別診断に入れなければならない。

●日本における高齢者結核の特徴

日本における高齢者結核の現状については結核研究所疫学情報センターによる報告³⁾が詳しい。それによると1987年以降は80～84歳の結核罹患率ももっとも高かったが、1999年以降は85歳以上の罹患率ももっとも高くなっている。2000年以降、65～79歳の罹患率は大きく減少し、この年代の結核患者数の減少も顕著であった。ところが85歳以上の結核罹患率の減少は鈍く、この年代の患者数は2000年以降に横ばいとなったが、2008年以降は再び増加に転じている。80～84歳の結核患者数は横ばいであり減っていない。

1987年から2011年にかけて高齢結核患者の割合は36.8%から60.6%に増加している^{2,3)}。年々他の年齢層の割合が減少し、75歳以上の高齢者の占める割合が増加していることから、結核患者はより高齢の層に移行していることは明白である。2011年の75～79歳、80～84歳、85歳以上の各年齢層が全結核に占める割合はそれぞれ12.6%、14.6%、17.7%であった²⁾。

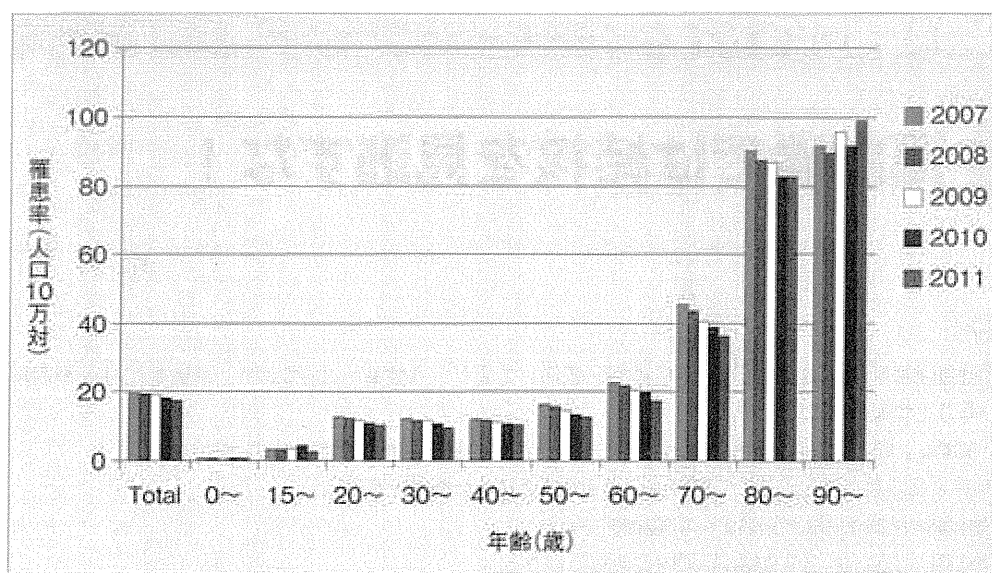


図1 過去5年の年齢階級別罹患率

(結核研究所疫学情報センター：平成23年結核年報のポイント(図表編)¹⁾より改変して引用)

肺結核の診断時に結核菌が確認された割合は、65～74歳で84.2%、75～84歳で89.2%、85歳以上では93.7%と高齢者ほど高い傾向が見られ、喀痰塗抹陽性率も高齢者ほど高値であった³⁾。このことは高齢者結核は周囲への感染リスクが高いことを示している。

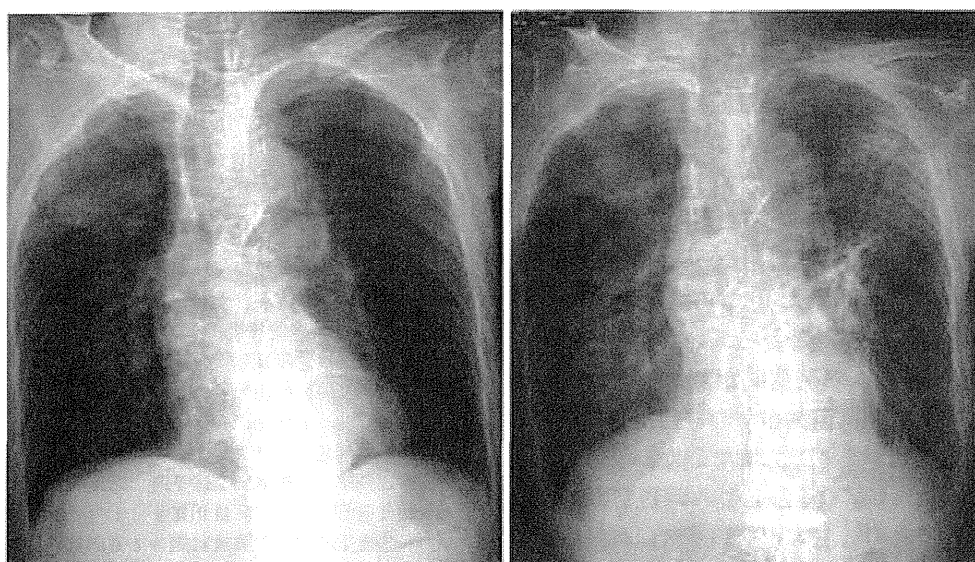
有症状肺結核患者で、受診の遅れ(2ヵ月以上)と診断の遅れ(1ヵ月以上)の各割合を青壮年層と65歳以上の高齢者層で比較すると、受診の遅れ25.9%、13.8%、診断の遅れ20.0%、24.2%と高齢者では受診の遅れよりも診断の遅れが目立つ。また、高齢者では他疾患通院中に発見される割合や他疾患入院中に発見される割合が青壮年に比べ高く、特に入院中に発見される割合は加齢と共に高くなる³⁾。肺結核診断時の有症状の割合は加齢と共に上昇するが、呼吸器症状以外の症状が増える傾向があり、また、胸部X線写真にて空洞影を認める率は高齢者ほど低く、これらのことが診断の遅れの一因となっていることが考えられる。

高齢者結核は予後不良である。2009年に65歳以上の高齢者結核で治療開始後1年以内に死亡した者は27.6%(結核死8.8%、非結核死18.8%)、

3ヵ月以内に死亡した者は15.9%(結核死7.0%、非結核死8.9%)であり、早期に死亡する例が多い。3ヵ月以内の結核死亡割合は、加齢と共に急速に増大し、65～69歳で2.6%、70～74歳で3.2%であったが、85～89歳で10.9%、90歳以上では16.0%であった³⁾。

結核感染の診断は最近ではツベルクリン反応ではなく、interferon gamma release assay (IGRA) が用いられるが、高齢者ではIGRAの1つであるクオンティフェロン検査の感度が低下する可能性がある。国立病院機構東京病院(以下当院)で結核菌が確認された結核患者331名(64歳以下166例、65～74歳57例、75歳以上108例)に対して入院2週間以内にクオンティフェロン®TB-2G(以下QFT)を実施した⁴⁾。その結果、陽性率はそれぞれ78.3%、75.4%、64.8%、陰性率はそれぞれ7.2%、3.5%、15.7%で、75歳以上の高齢者は他の2群に比し有意に陽性率が低かった。高齢者におけるQFTの検査結果については注意が必要である。

高齢者結核の治療はしばしば難渋する。高齢者では抗結核薬による副作用の頻度が高く、肝障害の出現頻度がPZAの有無にかかわらず高い⁵⁾。



A 病院入院時 (当院入院 40 日前)

当院入院時

図 2 胸部 X 線単純写真の経過

高齢者の抗結核薬による肝障害出現の危険因子としては、HCV 抗体陽性、投与前の肝機能異常、INH の投与量が指摘されている⁶⁾。高齢者の服薬中断リスクについての調査では「合併症あり」がもっとも多く、次いで「副作用あり」多かったという⁷⁾。

●高齢者結核の対策

高齢者結核では、空洞形成率が低く、呼吸器症状が少なく、診断はしばしば困難である。結核の既往者も多く、胸部 X 線写真に異常影があっても陳旧性と判断されてしまうことがある。脳血管障害や認知症などで症状を訴えることができなかったり、喀痰検査を行うことができないことも多い。このように診断が遅れやすいので、発見されたときは結核が進行し重症となっていて予後不良である。しかも排菌者が多いので他者への感染リスクが高い。

したがって、早期に高齢者結核を診断し、治療を開始する必要がある。そのためには、結核中まん延国であるわが国では、結核に遭遇する機会が多いこと、特に、高齢者結核が多いことを認識し、

臨床現場で結核の早期発見を心がけるべきである。

高齢者で胸部 X 線写真に異常影を認める場合、あるいは長引く咳や痰がある場合、あるいは種々の検査にもかかわらず診断がつかない疾患に遭遇した場合などでは、結核を念頭に置いた検査を加えるべきである。具体的には喀痰塗抹培養検査を目を変えて 3 回行う、喀痰が取れない場合は胃液検査を行う、胸部異常影に対しては気管支鏡検査を行うなどにより、結核菌の検出を試みることである。

結核菌は全身のあらゆる臓器に結核症を引き起こすことを知っておかなければならない。

●症例 (80 歳代、男性)

【主訴】発熱、呼吸困難

【既往歴】40～50 年前に胃潰瘍、胃切除

【現病歴】ADL は自立していたが、最近、認知症が進んでいた。入院 1.5 ヶ月前にトイレで転倒、歩行困難となったため A 病院に入院し、脳梗塞と診断。入院時より 39℃ 台の発熱があり、胸部 X 線写真 (図 2) で肺炎像を認めたためセフェム系抗菌薬を投与、しかし、解熱しないため B 病

院に転院（A 病院には 10 日間入院）。B 病院では重症肺炎のため手に負えないということで同日、C 病院へ転院。WBC 12,200, CRP 14.6。カルバペネム系抗菌薬を投与したところ、37℃ 台へ解熱。WBC, CRP も減少したため、B 病院へ戻った（C 病院には 29 日間入院）。転院当日の喀痰検査で G2 号であったため当院紹介、入院となる。

【考察】この症例の問題は、2 つの病院とも画像から肺炎と診断し、結核を疑っていない点である。A 病院ではセフェム系抗菌薬が無効で、C 病院ではカルバペネム系抗菌薬がやや有効ということであるが画像上は改善が見られていないどころか、むしろ悪化している（図 2）。この時点でおかしいと思うべきであり、日本の結核患者は高齢発症が多く、高齢者の胸部異常影は結核要注意であることを知っていれば、もう少し早く診断がついたかもしれない。

胸部 X 線写真に所見のある症例については、全例 3 日間連続検痰を行うべきである。

文 献

- 1) 結核研究所疫学情報センター：平成 23 年結核年報のポイント（図表編）（<http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/nenpou/>）
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課監修：結核の統計 2011。結核予防会、東京、2012
- 3) 結核研究所疫学情報センター：結核年報 2010（4）高齢者結核。結核 87：585-589, 2012
- 4) 豊田恵美子、町田和子、長山直弘、他：高齢者結核の臨床的検討。結核 85：655-660, 2010
- 5) 佐々木結花、山岸文雄、八木毅典、他：高齢者肺結核症例の問題。結核 82：733-739, 2007
- 6) 山本吉章、林 誠、宮川慶子、他：高齢者を対象とした抗結核薬の副作用発生に関与する危険因子の検討。結核 83：457-463, 2008
- 7) 橋本容子：高齢者結核の問題点。3. 高齢結核患者への服薬支援。結核 85：886-888, 2010

知識の整理に役立つエキスパートによる分かりやすい解説

非結核性抗酸菌症の臨床

佐々木結花（独立行政法人国立病院機構千葉東病院呼吸器科第三診療部長）

小川 賢二（独立行政法人国立病院機構東名古屋病院臨床研究部／臨床研究部長）：編著

本邦において非結核性抗酸菌症（Nontuberculous mycobacteriosis：NTM）の患者数は年々増加しているが、現在も研究途上の難治性感染症である。

本書では、非結核性抗酸菌症の診療において、研究の歴史を振り返りつつ、薬剤の知識、診断・治療のポイントなどを整理し分かりやすく解説するとともに、最新の話題についても言及した。本疾患の知識の整理に役立つ、呼吸器科医必読の一冊。

主要目次

- A 非結核性抗酸菌症研究の歴史と触れられなかった諸問題
- B 肺非結核性抗酸菌症の診断 1. 肺非結核性抗酸菌症の画像診断 /2. 非結核性抗酸菌症の細菌学的診断
- C 非結核性抗酸菌症治療に用いる薬剤の薬理作用
- D 肺非結核性抗酸菌症各論 1-1 肺 Mycobacterium avium complex (MAC) 症の治療 /1-2 肺 MAC 症患者へのオリエンテーション /1-3 急速進展した肺 M. avium 症例について /2-1 肺 Mycobacterium kansasii 症 /2-2 迅速発育菌 /3 その他の非結核性抗酸菌および M. bovis, M. bovis BCG 株による感染症の病態と治療 /4 非結核性抗酸菌症と薬剤感受性試験
- E 肺非結核性抗酸菌症の最新の話題 1 リファブチン /2 非結核性抗酸菌症と HIV 感染症 /3 Mycobacterium avium complex の遺伝子研究とその進展



B5判 112頁
定価3,150円
(本体3,500円+税5%)
ISBN978-4-88002-709-8



株式会社 新興医学出版社
〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8

TEL 03-3816-2853 FAX 03-3816-2895
<http://www.shinkoh-igaku.jp>
e-mail: info@shinkoh-igaku.jp

連載

関節リウマチ治療中に問題となる感染症(8)

7. 結核と非結核性抗酸菌症

1) 結核

Tuberculosis

永井 英明*

関節リウマチ (RA) では治療薬として多種類の免疫抑制剤が使われており、その結果、感染症の合併が大きな問題となっている。なかでも結核の中蔓延国であるわが国では結核との合併に注意が必要である。特に抗 TNF- α (腫瘍壊死因子 α) 製剤を中心とする生物学的製剤を用いると、肉芽腫形成が不十分となり、結核発病のリスクが高まる。生物学的製剤の投与中に結核を発病した場合、生物学的製剤を中止することになるが、その結果、細胞性免疫機能が回復して結核がかえって悪化することがある。これを免疫再構築症候群と言い、結核を合併した場合の治療を難しいものになっている。生物学的製剤を開始する前の結核感染のスクリーニングはきわめて重要である。

Key Words

関節リウマチ/結核/生物学的製剤/抗 TNF- α 製剤

I はじめに

関節リウマチ (RA) では治療薬として多種類の免疫抑制剤が使われており、その結果、感染症の合併が大きな問題となっている。なかでも結核の中蔓延国であるわが国では結核との合併に注意が必要である。わが国の結核患者数は年々順調に減少しているが、2012 年の結核罹患率は人口 10 万対 16.7 と、欧米先進国が 10 万対 5 前後の状況と比べればきわめて高いと言わざるを得ない。新登録結核患者の 55.6% は 70 歳以上の高齢者が占めており、この割合は増加傾向にある。80 歳以上の患者が結核患者全体の 3 人にひとりを含め、年齢階層別罹患率は人口 10 万対 81.0 と非常に高い。RA 患者も高齢者に多いため、わが国における RA と結核両者の合併リスクは高い。

II 関節リウマチの合併症としての結核

海外の報告では RA 患者の結核発病の相対リスクは、疾患自体と DMARDs (抗リウマチ薬) による影響によって 2~16 倍とされている。わが国における RA に合併する結核の頻度についてはいくつかの報告がある。

高柳ら¹⁾によると、RA 患者 149 例に 175 エピソードの肺感染症を合併し、非結核性抗酸菌症 59 例 (39.6%)、肺炎 46 例 (30.9%)、肺結核 28 例 (18.8%) 等を認めた (表 1)。同院 (埼玉県立循環器呼吸器病センター) における肺結核患者における RA の頻度は 2% であり、日本人における RA の有病率 0.33% よりも高いと言う。肺結核例ではステロイド剤が 78.6% に用いられており、生物学的製剤使用例は 1 例のみであった。肺結核

*国立病院機構東京病院呼吸器センター 外来診療部長 Hideaki Nagai

表1 関節リウマチに合併した肺感染症：149例（175エピソード）（1997年4月～2006年3月）

	症例数	PSL (%)	MTX (%)	TNF- α 阻害薬	他のDMARDs
非結核性抗酸菌症	59	28 (47.5)	12 (20.3)	1	17 (28.8)
肺炎	46	30 (65.2)	6 (13.0)	1	22 (47.8)
肺結核	28	22 (78.6)	8 (28.6)	1	9 (32.1)
肺アスペルギルス症	12	7 (58.3)	1 (8.3)	0	6 (50)
肺クリプトコッカス症	5	2 (40)	2 (40)	0	5 (100)
ニューモシスチス肺炎	5	2 (40)	4 (80)	1	2 (40)

RAに合併した肺感染症としては抗酸菌感染症が多い。肺結核は第3位だが、プレドニゾロンの投与例は78.6%を占めている。本報告では生物学的製剤の使用例は少なかった。

PSL：プレドニゾロン，MTX：メトトレキサート，TNF- α ：腫瘍壊死因子 α ，DMARDs：抗リウマチ薬
(文献1より)

表2 わが国におけるRA患者の結核発症リスク

	患者・年	肺結核 (肺外結核)	SIR	95%CI
NinJa (2003～2010年)	43,584	40 (7)	4.34	3.00～5.69
生物学的製剤A～E	2,301～6,395	2～14 (1～7)	3.62～34.4	0.22～7.03 3.25～12.8 4.76～11.7 7.59～19.7 22.2～46.7

A～E：5種類の生物学的製剤
RA患者の結核発症リスクは一般人口に比べて約4倍高く、生物学的製剤の投与例ではそのリスクはさらに高まる。
RA：関節リウマチ，SIR：標準化罹患比，CI：信頼区間
NinJa：National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan
(文献2より)

発症にステロイドの影響が大きいと指摘している。
當間²⁾は全国規模のリウマチ性疾患に関するデータベースNinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)を用いて結核合併例の調査を行った。2003～2010年度の8年間(43,584患者・年)に40症例の結核発症(肺結核37例，肺外結核7例)を認めた(表2)。RA患者の結核発症リスクは一般人口に比較して

4倍ほど高いことがわかった。生物学的製剤が投与されている場合の結核発症リスクは製剤によって差はあるものの、3.62～34.4倍とさらに高くなる。したがってわが国では、「結核罹患リスクが高く」<「RA患者においては、さらにリスクが高く」<「生物学的製剤投与群においては、さらにリスクが高い」という現状を認識すべきであると指摘している。

Ⅲ 生物学的製剤と結核

生物学的製剤の出現により RA の治療は劇的に改善した。生物学的製剤の効果としては抗炎症作用だけでなく、関節破壊の進行の抑制があり、一部に修復も期待されている。しかし、その作用機序から感染症が合併しやすくなり、特に抗 TNF- α (腫瘍壊死因子 α) 製剤は結核の発病リスクを高める。

TNF- α は結核感染に対する生体側の防御を担っている重要なサイトカインである。

結核菌に感染すると肺胞マクロファージは結核菌を貪食し TNF- α を遊離する。遊離した TNF- α は自己および周囲のマクロファージを活性化し、活性化したマクロファージはサイトカインやケモカインを遊離し、CD4⁺細胞、CD8⁺細胞、 γ / δ リンパ球を動員して、それらを活性化する。T細胞は接着能が亢進し、マクロファージがT細胞

に抗原を提示する。T細胞、B細胞は活発に増殖し、活性化T細胞は IFN- γ (インターフェロン γ) を遊離し、さらにマクロファージを活性化する。活性化マクロファージは貪食能を亢進させ、細胞内寄生結核菌を殺菌あるいは肉芽腫を形成することになる。このように、肉芽腫形成に TNF- α 産生は必須であり、肉芽腫は結核菌を周囲から隔絶し、その播種を阻止する機能がある。

したがって、抗 TNF- α 製剤を中心とする生物学的製剤を用いると肉芽腫形成が不十分となり、結核発病のリスクが高まる。

抗 TNF- α 製剤の投与による結核の再燃が最初に報告されたのは 2001 年である³⁾。インフリキシマブ (IFX) の投与例で 70 例の結核患者が報告されており、57%は肺外結核であった。約 25%は播種性結核であり、多臓器に結核病変を生じた。したがって、非特異的な結核像を呈する例が多く、診断が遅れて死亡する例もあった。

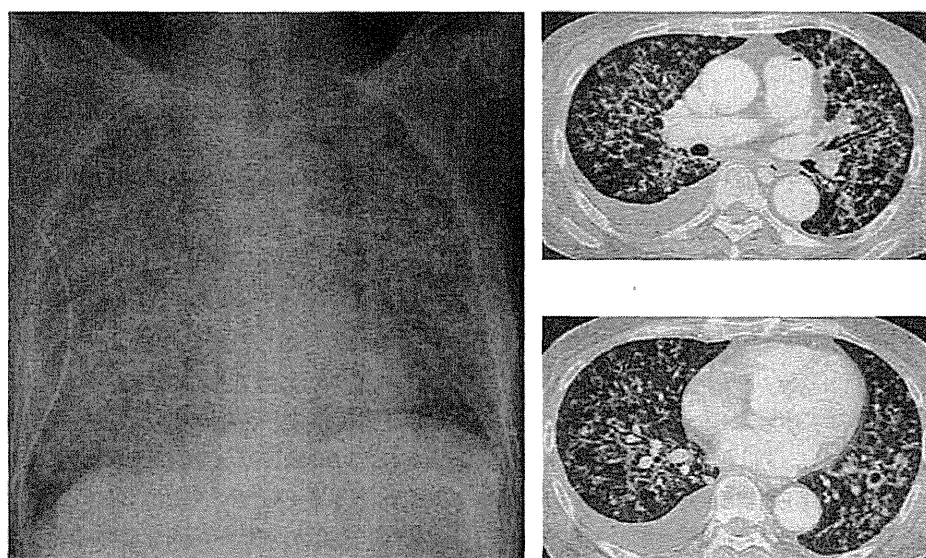


写真 インフリキシマブの投与中に発症した粟粒結核

胸部X線写真では両肺にびまん性多発小結節影を認める。胸部CT写真では、右胸水、両肺にびまん性多発小結節影がみられ、一部に空洞影を認める。

(筆者提供)

TNF- α (腫瘍壊死因子 α)

IFN- γ (インターフェロン γ)

IFX (インフリキシマブ)

154 (154)

抗 TNF- α 製剤の中でも製品により結核合併のリスクに差があるという報告もあり、抗 TNF- α 抗体である IFX とアダリムマブ (ADA) は可溶性 TNF- α 受容体拮抗薬であるエタネルセプト (ETN) よりも結核発症のリスクが高いと言われている^{4) 5)}。Winthrop⁶⁾によれば 2000～2008 年のあいだに米国で 8,418 例に抗 TNF- α 製剤が使用され、結核罹患率は 10 万対 49 であり、一般人口の 10 万対 2.8 に比較し著しく高かった。なかでも、ADA は 10 万対 91、IFX は 10 万対 83 と非常に高値であったが、ETN は 10 万対 17 と低値であったと言う。

症例：60 歳代の女性。15 年前に RA と診断された。プレドニゾン 2 mg/日、メトトレキサート (MTX) 6 mg/週にてコントロール不良のため入院 8 カ月前より IFX の投与を開始した。入院 9 日前より呼吸困難と食欲低下が出現し、入院当日、他院にて両肺びまん性粒状影が認められ、国立病院機構東京病院 (以下、当院と略す) に入院となった。意識清明だが、るいそう著明。体温 35.8℃。SpO₂ (動脈血酸素飽和度) 93% (O₂ nasal 3 L/min)、血圧 116/58 mmHg、脈拍 70/分、両側肺で湿性ラ音を聴取。腹部・神経系異常なし。四肢の関節変形あり。

当院入院時の胸部 XP と CT では両肺びまん性の粒状影を認め、右胸水と左空洞影も認めた (写真)。喀痰から結核菌を認め、粟粒結核と診断された。抗結核薬の投与をただちに開始したが、呼吸状態が不良のためステロイドのパルス療法を併用した。その後は順調に経過し治癒に至った。

IV 抗酸菌感染症に影響を与える 生物学的製剤の新たな考え方

現時点では、生物学的製剤を使用中に結核を発症した場合は生物学的製剤を中止して抗結核薬を

投与するのが原則である。

ところが最近、新たな知見が示された。生物学的製剤を中止すると細胞性免疫機能が回復して結核がかえって悪化することがあるという指摘である。これを paradoxical worsening (response や reaction とも言う) あるいは immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS：免疫再構築症候群) と言う。

IRIS は HIV 感染症では以前より指摘されている病態である⁷⁾。HIV 感染症では抗 HIV 薬と抗結核薬を同時に投与した場合に起こりやすく、症状・所見としては、高熱、リンパ節腫脹、胸部 X 線所見の悪化 (肺野病変および胸水の増悪) などがみられる。これらは、細胞性免疫能が回復し、生体側の反応が強くなったために引き起こされると考えられている。

しかし、IRIS と診断するには、結核治療の失敗、耐性結核、結核治療のアドヒアランス不良、薬剤による発熱、結核あるいは HIV とは関係のない病態などを否定しなければならない。

抗 TNF- α 製剤の中止により IRIS が認められたという報告がある。

Rivoisy ら⁸⁾によれば、文献上、IFX 8 例、ADA 2 例の報告があり、抗 TNF- α 製剤中止後の IRIS の発症時期は、IFX では平均 12 週後 (5～16 週)、ADA では 21 日であったと言う。IFX と ADA で IRIS の発症時期が異なるのはそれぞれの薬剤効果の持続期間の差によると考えられている。予後は良好で、いずれも回復している。重症例に対してはステロイドの投与あるいは抗 TNF- α 製剤の再投与も考慮すべきであると指摘されている。

TNF- α は肉芽腫形成に重要な役割を担っているが、肉芽腫は薬剤の病変部への浸透を阻害する要因でもある。抗 TNF- α 製剤の投与により肉芽

ADA (アダリムマブ)

ETN (エタネルセプト)

MTX (メトトレキサート)

SpO₂ (動脈血酸素飽和度)

IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome；免疫再構築症候群)

IGRA (interferon- γ release assay；IFN- γ 遊離試験) INH (イソニアジド)

LTBI (latent tuberculosis infection；潜在性結核感染症) QFT (クオンティフェロン)

腫形成が破綻し、薬剤の浸透が進み、治療効果が上がるといふ指摘もある。この点も抗 TNF- α 製剤の再投与を指示する考え方である。

V RA 患者に生物学的製剤を用いる際の結核スクリーニング

RA 患者に生物学的製剤を用いる際には使用前に結核感染をしているかどうかのスクリーニングが必要である。

RA に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン(2012 年改訂版)⁹⁾によれば、「活動性結核に同薬を投与するのは禁忌であり、胸部 X 線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影(胸膜肥厚、索状影、5mm 以上の石灰化影)を有する者や結核の既感染者では、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には必要性およびリスクを十分に評価し、慎重な検討を行った上で本剤の開始を考慮する」とある。

注意事項としては、胸部 X 線写真撮影が即日可能であり、呼吸器内科専門医、放射線科専門医による読影所見が得られることが望ましい。また、日和見感染症を治療できる体制があり、スクリーニング時には問診・ツベルクリン反応(ツ反)・胸部 X 線撮影を必須とし、必要に応じて胸部 CT 撮影などを行い、肺結核を始めとする感染症の有無について総合的に判定する。ただし、ツ反にかえて IFN- γ 遊離試験(interferon- γ release assay: IGRA)を結核スクリーニングの補助的診断として勧めている。

結核感染リスクが高い患者(胸部 X 線検査で陳旧性肺結核が疑われ治療歴がない場合、もしくは確実な治療が行われていない場合、胸部 X 線検査で異常がないが IGRA 陽性の場合¹⁰⁾)では TNF 阻害薬開始3週間前よりイソニアジド(INH)内服(原則として 300mg/日、低体重者には 5mg/kg/日に調節)を 6~9 カ月行う。これを潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection: LTBI)の治療と言う。

當間²⁾は生物学的製剤使用前のスクリーニングおよび LTBI の治療について調査した。各薬剤とも画像的スクリーニングは 100% 近く施行され

ており、結核感染検査は発売時期が現在に近づくほど、ツ反からクオンティフェロン(QFT)へ移行していた。しかし、QFT のもっとも高い施行率を示したアバタセプトでも 40% に過ぎず、60% ではツ反が行われていた。INH による LTBI の治療が行われた症例は各薬剤とも差がなく、20% 前後であった。RA 患者における結核発症のリスクは生物学的製剤がほとんど使用されていない 2003~2004 年の 3.98 倍から 2007~2008 年の 4.76 倍まで上昇したが、2009~2010 年には 3.86 倍に低下しており、結核感染のスクリーニングと LTBI の治療の普及により結核発症者は減少傾向にあるとも考えられる。

文 献

- 1) 高柳昇, 土屋裕, 徳永大道ほか: 関節リウマチに合併した肺感染症の検討. 日本呼吸器学会誌 45: 465-473, 2007.
- 2) 當間重人: 1. 生物学的製剤投与時の結核発症リスク・結核スクリーニングの実践 - 関節リウマチの場合 -. 結核 88: 338-340, 2013.
- 3) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. N Engl J Med 345: 1098-1104, 2001.
- 4) Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al: Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Ann Rheum Dis 69: 522-528, 2010.
- 5) Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al: Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum 60: 1884-1894, 2009.
- 6) Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al: Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. Ann Rheum Dis 72: 37-42, 2013.

- 7) 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 158 : 157-161, 1998.
- 8) Rivoisy C, Amrouche L, Carcelain G, et al : Paradoxical exacerbation of tuberculosis after TNF- α antagonist discontinuation : beware of immune reconstitution inflammatory syndrome. Joint Bone Spine 78 : 312-315, 2011.
- 9) 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン (2012年改訂版) <http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TNF_120704.html> .
- 10) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針. 結核 88 : 497-512, 2013.



正しい生物学的製剤の使い方 関節リウマチ 改訂版

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学教授/
東京医科歯科大学医学部附属病院院長

宮坂 信之 編

A4判 148頁 定価 (本体 3,800円+税) 送料実費

ISBN978-4-7532-2545-3 C0047

おもな内容

<総論>

1. 生物学的製剤とは？
～定義とその種類～
2. 生物学的製剤はどうして効くのか？
～作用機序～
3. 生物学的製剤はどのようなときに使うのか？～適応～
4. 生物学的製剤を使ってはいけないのはどんな場合？～禁忌～
5. 生物学的製剤の効果を最大限に引き出すためには？～単独，併用？～
6. 生物学的製剤の効果判定はどのように行うか？～薬効評価～
7. 生物学的製剤が効いたなら？
～併用薬剤の中止・減量～
8. 生物学的製剤が効かなくなってきたら？
～切り替え～
9. 生物学的製剤の副作用は予防できるのか？～副作用の予防策～
10. 生物学的製剤で副作用が起こったら？
～副作用の対処方法～

11. B型肝炎ウイルス再活性化への対処方法は？
12. 妊娠希望者，妊婦に生物学的製剤は使用可能か？
13. 小児に生物学的製剤を使うときの注意点は？
14. 高齢者の方が生物学的製剤を使うときの注意点は？
15. 生物学的製剤使用中における手術の注意点は？
16. 関節リウマチ治療に生物学的製剤が与えたインパクトとは？

<各論>

1. レミケード® (インフリキシマブ)
2. エンブレル® (エタネルセプト)
3. アクテムラ® (トシリズマブ)
4. ヒュミラ® (アダリムマブ)
5. オレンシア® (アバタセプト)
6. シンボニー® (ゴリムマブ)

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号)
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (03910-1-33353)
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌/バックナンバー検索，ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

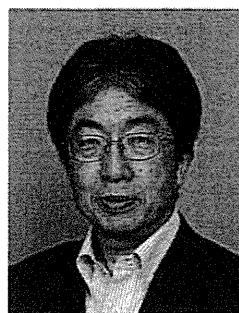
THE SEMINAR

新しい結核感染診断検査法 T-SPOT®.TBの有用性

従来、結核感染の診断にはツベルクリン反応（ツ反）が用いられていましたが、BCG接種歴に影響を受けることやブースター現象が認められること、非結核性抗酸菌との交差反応があること、判定のための再受診が必要であることなど多くの問題点がありました。

これらの問題点を解決する方法として、インターフェロンγ遊離試験（IGRA）が開発され、現在、わが国にはクオンティフェロン®TBゴールドおよびT-スポット®.TBの2種類があります。

各検査方法の特徴や留意点について、当院におけるIGRAのデータを示しながら解説します。



ながい ひであき
永井 英明

独立行政法人 国立病院機構
東京病院
外来診療部長
臨床研究部 細菌免疫研究室長

■ わが国の結核感染

日本の新登録結核患者数は、1951年に人口10万対で約700と現在の高蔓延国並みでしたが、2012年には人口10万対16.7にまで減少しています。2012年の結核罹患患者数は21,283例で、その内死亡者数は約10%にあたる2,110例です。

日本の結核罹患率は、他の先進国に比べるといまだに極めて高い状態で、欧米の人口10万対5未満に比べると3倍以上になり、結核の中蔓延国です。従って、日本は欧米に比べ、日常臨床で結核患者に遭遇する機会が多いといえます。

結核の集団感染は毎年報告されており、医療機関でも発生しています。集団感染が起こると保健所により接触者健診が行われます。検査には従来行われているツベルクリン反応（以下、ツ反）や、インターフェロンγ遊離試験（Interferon-Gamma Release Assay: IGRA）という新しい方法などを用い、感染の有無が診断されます。

■ ツ反とIGRA、それぞれの特徴

ツ反はBCG接種により陽性となることやブースター現象、非結核性抗酸菌との交差反応、精製ツベルクリン（PPD）を接種した48時間後に再受診する必要があるため、再受診が無い場合は診断できないなどの問題点

が指摘されています。また、PPDの接種技術やツ反の判断技術には個人差が生じるという手技的な問題もあります。

一方、IGRAによる検査では、全血あるいは全血から分離した末梢血単核球（PBMC）に結核菌特異抗原（ESAT-6およびCFP-10）を添加することにより産生されるインターフェロンγ（IFN-γ）を検出するため、ツ反のような問題はありません。現在、IGRAにはクオンティフェロン®TBゴールド（以下、QFT-3G）とT-スポット®.TB（以下、T-スポット）の2種類があります。

表1 結核菌特異抗原 ESAT-6/CFP-10 の有無による抗酸菌の分類

+	-
Tuberculosis complex <i>M. tuberculosis</i> <i>M. africanum</i> <i>M. bovis</i> Environmental strains <i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. flavescens</i> <i>M. gastri</i>	BCG substrains Gothenburg Moreau Tice Tokyo Danish Glaxo Montreal Pasteur Environmental strains <i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>
<i>M. leprae</i>	etc