

● 小川培地には生えない 抗酸菌 *M. genavense*

Hirschel らが 1990 年に同定不能な播種性抗酸菌症で死亡した AIDS 症例を初めて報告し、後年この抗酸菌は遺伝子学的解析から新たな抗酸菌として *Mycobacterium genavense* と命名されている。本菌は遅発育性 (6~12 週) であるうえに、培養には Mycobactin J が必要なため小川培地には発育せず、診断に苦慮することがある。最近では HIV 感染者だけでなく臓器移植などの免疫不全患者に発症した *M. genavense* 感染症も報告されている¹⁾。本菌は土壌や水系からは見出されておらず、犬やペット用鳥類から分離されている。

2003 年に筆者らが経験した肺 *M. genavense* 症を合併した AIDS 症例 (43 歳男性) をここで紹介する。

8 月から微熱、盗汗があり、9 月に近医を受診した。胸部 X 線写真で右肺野に空洞影を認めため結核専門病院に紹介された。喀痰塗抹・PCR

法で結核菌を認めず、HIV 抗体検査が陽性であったため、当科へ転院となった。ペットとして鳥と犬を飼っていた。

血液検査では貧血と軽度白血球減少、 γ -GTP を主とした肝機能障害、低アルブミン血症を認めた。CRP は 0.7 mg/dL、CD4 陽性リンパ球数 7/ μ L、HIV-RNA 量 30 万 copies/mL であった。胸部 X 線写真では右上肺野に薄壁空洞を認め、胸部 CT 上では右上葉に径 5cm 大の空洞と周囲の散在性小結節影がみられた (図 1)。

確定診断目的で気管支鏡検査を実施した。空洞内の生検組織所見では肉芽腫の形成があり、抗酸菌染色で染まる短桿菌を認めた。また空洞内の擦過物塗抹鏡検で Gaffky 8 号相当の抗酸菌を認めた。しかし培養 (小川培地) および PCR 法は陰性であった。そこで、結核予防会結核研究所 (御手洗 聡先生) に菌同定を依頼し、Middlebrook 7H9 培地で 2ヵ月後にわずかな集落形成を認め、16S rRNA シークエンス解析で *M. genavense* と同定された。

当初は *M. kansasii* を想定し、イソニアジド+リファンピシン+エタンブトールで治療を開始し

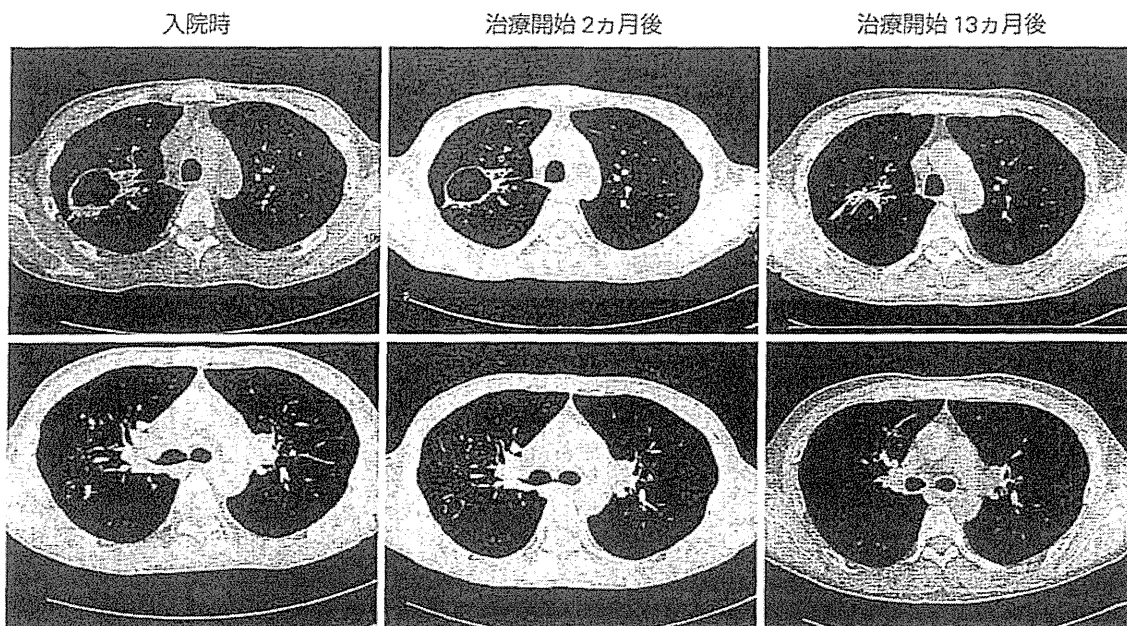


図 1. 胸部 CT 所見の経過

Tea Break

た。1ヵ月半ほど経過しても発熱は持続し、培養結果も陰性であったため、他の抗酸菌の可能性も考慮しクラリスロマイシンも追加した。解熱傾向がみられ、3週後から抗 HIV 治療も開始したところ、2週間程の経過で発熱は認めなくなった。胸部画像所見は徐々に改善し、約1年後には空洞と散布影は消失して索状影を残すのみとなった(図1)。CD4 陽性リンパ球数も増加したので、抗酸菌治療も終了したが、現在まで再発もなく経過している。

本例は経過中播種性感染症の所見はみられず、肺 *M. genavense* 症と診断した。そのため免疫不全が進行した HIV 感染者であったが、良好な治療経過を辿ったのかもしれない。

参考文献

- 1) Charles P et al : *Mycobacterium genavense* infection ; a retrospective multicenter study in France, 1996-2007. *Medicine* **90** : 223-230, 2011

原 著

HIV 感染者の推算糸球体濾過量 (eGFR) に関連する臨床的因子

——ペントラキシン3の有用性——

古西 満^{1,2)}, 宇野 健司²⁾, 善本英一郎^{2,3)}, 治田 匡平⁴⁾, 松島 紫乃⁴⁾,
小川 拓²⁾, 米川 真輔²⁾, 笠原 敬²⁾, 前田 光一²⁾, 三笠 桂一²⁾

¹⁾ 奈良県立医科大学健康管理センター, ²⁾ 同 感染症センター,

³⁾ 奈良厚生会病院感染制御室, ⁴⁾ 奈良県立医科大学附属病院薬剤部

目的: HIV 感染者に合併する慢性腎臓病が臨床的課題のひとつとなっている。そこで腎機能を評価する推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) の悪化を予測する臨床的因子について HIV 感染者で検討する。

対象・方法: 2008 年に当科外来を受診し、病状が安定していた HIV 感染者 64 名を対象とした。2008 年の eGFR と関連する臨床的因子を評価した。2011 年の eGFR による変化率と関連する臨床的因子も評価した。

結果: 2008 年 eGFR は抗 HIV 治療中の症例および飲酒習慣のある症例で低値の傾向があり、高血圧または糖尿病合併症例、中性脂肪・総コレステロール値が高値な症例で有意に低値であった。また、eGFR は修正比 (酸化ストレス) とは正の相関の傾向があり、脈波伝播速度とは有意な負の相関を認めた。eGFR 変化率はペントラキシン3と有意な負の相関を認め、多変量解析でも有意な関連を認めた。

結論: 高血圧、糖尿病または高脂血症を合併する HIV 感染者で eGFR が低値であった。また HIV 感染者で「腎血管連関」が認められた。ペントラキシン3が HIV 感染者で eGFR の悪化を予測する指標となることが示唆された。

キーワード: HIV 感染症, 推算糸球体濾過量, 脈波伝播速度, ペントラキシン3, 腎血管連関

日本エイズ学会誌 15: 164-168, 2013

緒 言

HIV 感染者の予後改善に伴い、長期経過中に認める合併症が新たな臨床的課題となってきた。慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) も合併症のひとつとして注目され¹⁾、その評価には推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) が用いられている²⁾。臨床医が HIV 感染者を長期管理するなかで、eGFR の悪化を予測できることは意義がある。そこで、今回われわれは当科通院中の HIV 感染者で eGFR および 3 年後の eGFR 変化率と臨床的因子との関連性を評価したので報告する。

対象と方法

2008 年 8 月から 10 月に当科外来を受診し、病状が安定していた日本人 HIV 感染者 64 名を対象とした。対象の平均年齢は 43.0 歳 (26~71 歳)、性別は男性 54 名・女性 10 名であった。Body mass index (BMI) の平均は 22.4 (16.5~30.1) であった。HIV 感染リスクは血液製剤 9 名、異性間

性的接触 26 名、同性間性的接触 29 名で、HIV 感染症の病態は 24 名 (37.5%) が AIDS であった。抗 HIV 治療中が 49 名 (76.6%) で、2008 年受診時 CD4 陽性細胞数は 455/μL (90~1,435/μL)、ウイルス量 40 コピー/mL 未満が 23 名 (35.9%)、1,000 コピー/mL 以上が 14 名 (21.9%) であった。

eGFR は血清クレアチニン値を測定し、日本腎臓病学会推算式³⁾で算出した。脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV) はフォルム PWV/ABI (オムロンコーリン(株)) で測定し、数値が高いほど動脈の硬化が強いと判定した。血管炎症マーカーであるペントラキシン3 (pentraxin3: PTX3) を ELISA キット ((株)ペルセウス プロテオミクス) で血漿を検体として測定した。酸化ストレスは、活性酸素・フリーラジカル自動分析装置 FRAS4 (Free Radical Analytical System 4, ウィスマー社) を用いた。血漿を採取し、酸化ストレス度は d-ROMs (reactive oxygen metabolites) test, 抗酸化力は BAP (biological antioxidant potential) test を用いて測定後、修正比 (d-ROMs 値 ÷ BAP 値 ÷ 7.541)⁴⁾ を算出し、修正比が小さいほど酸化ストレスが大きいと判定した。

2008 年の eGFR と性別、HIV 感染症の病態、抗 HIV 治

著者連絡先: 古西 満 (〒634-8522 橿原市四条町 840 奈良県立医科大学健康管理センター)

2013 年 3 月 27 日受付; 2013 年 6 月 2 日受理

療の有無, 喫煙および飲酒習慣の有無, BMI, 高血圧または糖尿病合併の有無, B型肝炎ウイルス (HBV) またはC型肝炎ウイルス (HCV) 感染の有無, 2008年のCD4陽性細胞数・ウイルス量・中性脂肪値・総コレステロール値・PTX3値・修正比・PWVとの関連性について評価した。また, 3年後(2011年)のeGFRで変化率を求め, 前述の各因子との関連性について評価した。

本研究を実施するにあたり, 被験者には事前に研究内容について十分説明したうえで同意を得た。

結 果

2008年のeGFRの平均は 84.9 ± 21.3 (平均 \pm SD)mL/min/1.73m²で, 60mL/min/1.73m²未満の症例は8名(12.5%)であった。eGFRは性別, HIV感染症の病態, 喫煙習慣の有無, BMI, HBVまたはHCV感染の有無では有意差はなく, 抗HIV治療中の症例および飲酒習慣のある症例の方が低値の傾向($p=0.07$)があり, 高血圧または糖尿病を合併する症例で有意に低値であった($p<0.05$)。eGFRはCD4陽性細胞数, ウイルス量で有意差はなかったが, 中性脂肪値が200mg/dL以上および総コレステロール値が220mg/dL以上の症例のほうが有意に低値であった($p<0.05$) (図1)。高血圧または糖尿病, 高脂血症の合併の有無でBMIに有意差はなかった。eGFRはPTX3値とは有意な相関を認めなかったが, 修正比とは正の相関の傾向があり($p=0.09$)。PWVとは有意な負の相関を認めた($p<0.05$) (図2)。

2011年のeGFRの平均は 80.5 ± 20.1 (平均 \pm SD)mL/min/1.73m²で, 2008年に比べて有意に低下していた($p<0.01$)。2011年のeGFRを2008年と比較した変化率は96.4

± 17.9 (平均 \pm SD)%で, 変化率が90%以下の症例は19名(30.0%)であった。変化率は性別, HIV感染症の病態, HBVまたはHCV感染の有無, 抗HIV治療の有無, BMI, 高血圧または糖尿病合併の有無で有意差はなかった。BMIも3年間で有意な変化はなく, BMIの増減で変化率に有意差を認めなかった。また, 変化率は2008年のCD4陽性細胞数, ウイルス量, 中性脂肪値, 総コレステロール値でも有意差は認めなかった(図3)。変化率は2008年の修正比, PWVとは有意な相関を認めなかったが, 2008年のPTX3値とは有意な負の相関を認めた($p<0.05$) (図4)。

eGFRの変化率を目的変数, 2008年のCD4陽性細胞数, ウイルス量, 総コレステロール値, PTX3, 修正比, PWV, 抗HIV治療期間を説明変数として, 重回帰分析を行った。PTX3のみに有意な関連を認めた($p<0.05$)。

考 察

今回の検討では, CKD病期のステージG3a以上に相当するeGFR 60mL/min/1.73m²未満の症例が8名(12.5%)であった。これまでの報告ではステージG3a以上の頻度は3.5~9.7%であり³⁾, 若干高い頻度であった。村松ら⁶⁾はCKDの有病率を2施設間で比較し, 患者年齢分布やリスク因子の保有状況などで異なることを報告しており, 施設ごとにCKDの発症状況を把握しておく必要性が改めて示された。

本検討では血清クレアチニン値でeGFRを算出したが, クレアチニン値は筋肉量や運動の影響を受けるためシスタチンCを用いた評価も行われるようになっている。柳澤ら⁷⁾はHIV感染者の腎機能をシスタチンC値による推算式で評価すると, CKD有病率は減少すると報告している。

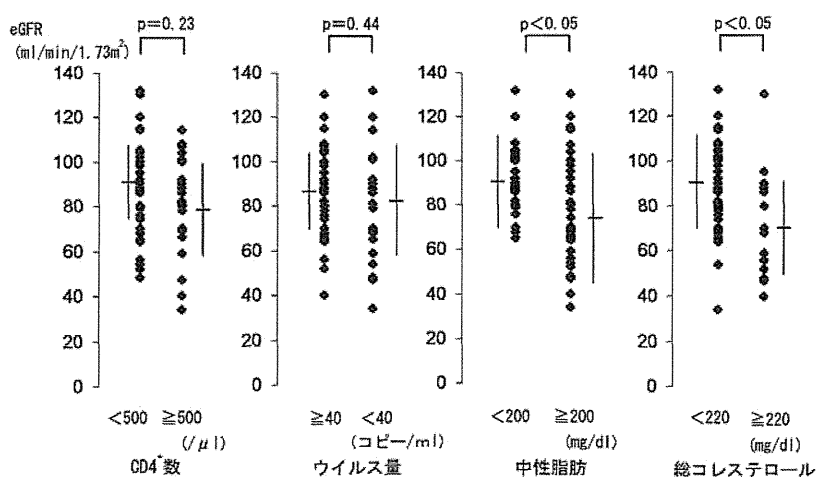


図1 2008年の推算糸球体濾過量 (eGFR) と CD4 陽性細胞数・ウイルス量・中性脂肪・総コレステロールとの関係

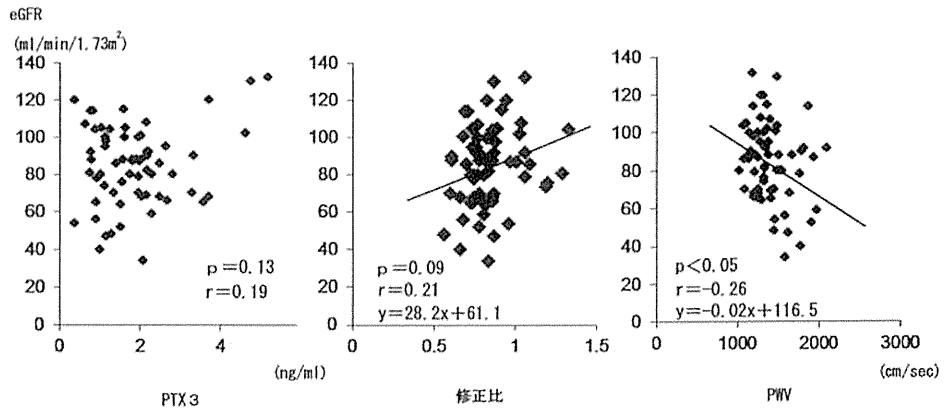


図 2 2008 年の推算糸球体濾過量 (eGFR) とペントラキシン 3・酸化ストレス (修正比)・脈波伝播速度との相関

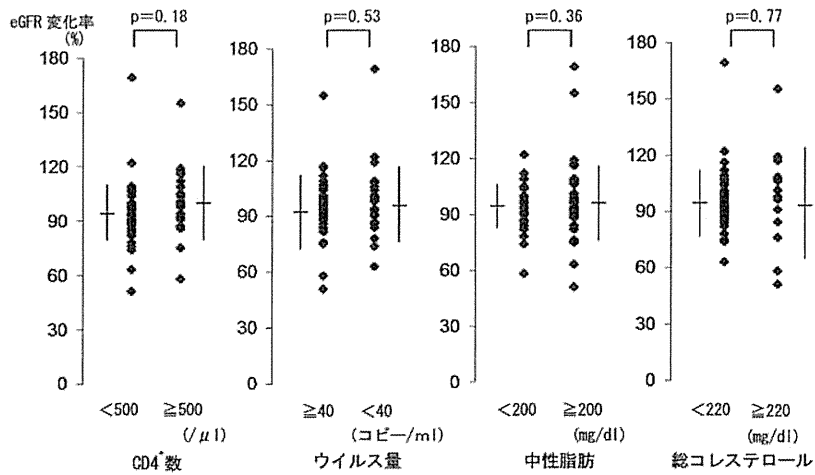


図 3 推算糸球体濾過量 (eGFR) 変化率と 2008 年の CD4 陽性細胞数・ウイルス量・中性脂肪・総コレステロールとの関係

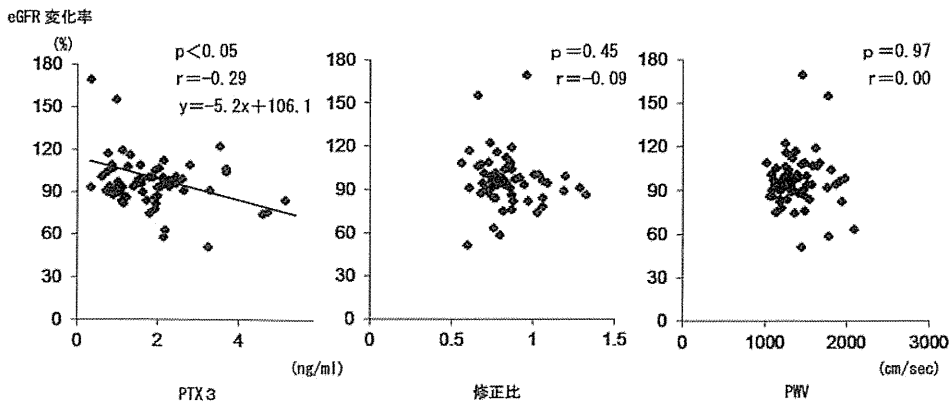


図 4 推算糸球体濾過量 (eGFR) 変化率と 2008 年のペントラキシン 3・酸化ストレス (修正比)・脈波伝播速度との相関

そのため、今後はeGFRの標準的な評価方法を確立することも重要な課題のひとつである。

HIV感染症に伴う腎障害には複数の危険因子が指摘されている。高齢、人種、CD4陽性細胞数の減少、高ウイルス量、高血圧・糖尿病・HCV感染・高脂血症の合併、薬剤（テノホビル・リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害薬など）、蛋白尿等が報告されている^{5,8,9)}。われわれの検討では、抗HIV治療、飲酒習慣、高血圧または糖尿病の合併、高脂血症、酸化ストレス、PWV（動脈の硬化）がCKDの危険因子である可能性が示唆された。抗HIV治療薬ごとに検討しても症例数が少ないために、CKDと関連する薬剤は見出せなかったが、一般的に報告されているようにテノホビルなど腎機能に影響する薬剤^{5,8)}には注意が必要である。高脂血症が腎臓に与える影響は脂質腎毒性仮説が提唱され、注目されている¹⁰⁾。さらに、eGFRとPWVの相関からHIV感染者においてもCKDと動脈の硬化に関連がある「腎血管連関」が存在し、酸化ストレスが病態へ関与している可能性に注目している¹¹⁾。HIV感染者では、高脂血症、CKD、動脈硬化は密接な関連があることが示唆され、抗HIV薬による脂質代謝異常への対応はより重要になるものと考ええる。

PTX3は急性炎症性蛋白であり、血管内皮細胞・マクロファージ・線維芽細胞・平滑筋細胞などで発現し、炎症刺激依存的に発現が増強することから、心筋梗塞、動脈硬化などのマーカーとして注目されている¹²⁾。炎症性マーカーとして知られているC反応性蛋白（CRP）がおもに肝臓で産生されるのとは異なり、PTX3は全身のさまざまな細胞で産生されるので、局所的炎症をより敏感に反映すると考えられている。実際にCKD患者においてもPTX3とeGFRとの関連性があるという報告が散見されるようになってきている¹³⁾。今回の検討でも3年後のeGFR変化率と有意な関連を示したのはPTX3のみであり、HIV感染者のCKD進行を予測するマーカーとなるのではないかと期待される。しかし、今回は高感度CRPなどとは比較していないので、PTX3の有用性を判断するには今後の研究成果に負うところが残っている。

HIV感染者においてもCKDは心血管疾患の危険因子となることから、慎重に管理しなければならない。HIV感染者の腎機能に影響する因子は多岐にわたるなかで、PTX3はeGFRの悪化を予測するマーカーである可能性が示唆されたので、さらにエビデンスを集積していく必要があると考える。

文 献

1) Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dubé MP : Prevalence of proteinuria and the develop-

ment of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 61 : 1-6, 2004.

- 2) CKD 診療ガイド2012改訂委員会：CKD 診療ガイド2012。（日本腎臓病学会編），東京，東京医学社，2012.
- 3) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53 : 982-992, 2009.
- 4) 永田勝太郎，長谷川拓也，広門靖正，喜山克彦，大槻千佳：生活習慣病と酸化ストレス防御系. *心身医* 48 : 177-183, 2008.
- 5) Ando M, Tsuchiya K, Nitta K : How to manage HIV-infected patients with chronic kidney disease in the HAART era. *Clin Exp Nephrol* 16 : 363-372, 2012.
- 6) 村松崇，柳澤如樹，近澤悠志，清田育男，四本美保子，大瀧学，尾形享一，萩原剛，鈴木隆史，菅沼明彦，今村顕史，天野景裕，山元泰之，新田孝作，味澤篤，福武勝幸，安藤稔：本邦のHIV感染者における慢性腎臓病の有病率—2施設での調査結果—. *感染症誌* 87 : 14-21, 2013.
- 7) 柳澤如樹，安藤稔，菅沼明彦，今村顕史，味澤篤：HIV感染者における血清シスタチンCに基づく推算糸球体濾過量値の有用性. *感染症誌* 87（臨時増刊号）：327, 2013.
- 8) Kalayjian RC, Lau B, Mechekeano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, Krishnasami Z, Willig JH, Martin JN, Moore RD, Eron JJ, Kitahata MM : Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS* 26 : 1907-1915, 2012.
- 9) Estrella MM, Parekh RS, Astor BC, Bolan R, Evans RW, Palella FJ Jr, Jacobson LP : Chronic kidney disease and estimates of kidney function in HIV infection : a cross-sectional study in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 57 : 380-386, 2011.
- 10) Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF : An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 5 : 713-721, 2009.
- 11) Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN : Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart* 99 : 365-372, 2013.
- 12) 奥谷大介：新しいメディエーター，Pentraxin3の炎症反応における役割. *Jpn J Clin Immunol* 29 : 107-113, 2006.
- 13) Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger

O, Bárány P, Axelsson J, Alvestrand A, Stenvinkel P, Lindholm B, Suliman ME : Plasma pentraxin3 in patients with chronic kidney disease : Associations with renal

function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. Clin J Am Nephrol 2 : 889–897, 2007.

Clinical Factors Associated with Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in HIV-Infected Individuals

—Usefulness of Pentraxin 3—

Mitsuru KONISHI^{1,2)}, Kenji UNO²⁾, Eiichiro YOSHIMOTO^{2,3)}, Kyohei HARUTA⁴⁾, Shino MATSUSHIMA⁴⁾, Taku OGAWA²⁾, Shinsuke YONEKAWA²⁾, Kei KASAHARA²⁾, Koichi MAEDA²⁾ and Keiichi MIKASA²⁾

¹⁾ Center for Health Control, and ²⁾ Center for Infectious Diseases, Nara Medical University,

³⁾ Division of Infection Control, Nara Kohseikai Hospital,

⁴⁾ Department of Pharmacy, Nara Medical University Hospital

Background : Chronic kidney disease has recently become an important cause on morbidity and mortality in HIV-infected individuals. Therefore, we aim to assess risk factors for deterioration of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in HIV-positive patients.

Methods : Sixty-four HIV-infected outpatients, whose physical condition was stable, were enrolled in this study between August and October in 2008. We evaluated the association between eGFR in 2008 and various clinical factors. In addition, we estimated the relationship between change rate of eGFR after 3 years and above-mentioned factors.

Results : The eGFR in 2008 tended to be low in patients receiving antiretroviral therapy or drinking customarily, and was significantly low in patients with hypertension, diabetes mellitus, hypertriglyceridemia or hypercholesterolemia. The eGFR in 2008 significantly correlated with pulse wave velocity in 2008. The change rate of eGFR significantly correlated with pentraxin 3 which was only factor showed significant by multivariate analysis.

Conclusions : Our results indicate that HIV-infected patients may have reno-vascular syndrome, and that pentraxin 3 may be useful marker predicting decline of eGFR in HIV-positive individuals.

Key words : HIV infection, estimated glomerular filtration rate, pulse wave velocity, pentraxin 3, reno-vascular syndrome

症
例Case
report肝細胞癌の筋肉内転移を認めた HIV・HCV
重複感染症の 1 剖検例*米川真輔 古西 満 善本英一郎
宇野健司 三笠桂一**

はじめに HIV との重複感染で HCV の病態は悪化しやすいことが指摘されている¹⁾。今回われわれは、非加熱血液製剤によって HIV と HCV を重複感染した血友病 A の患者に肝細胞癌を発症し、治療経過中に筋肉内転移を認めた症例を経験した。肝細胞癌の筋肉内転移はまれであり、若干の文献的考察を加え、報告する。

症 例

症 例：44 歳，男性。

主 訴：全身倦怠感。

家族歴：父が糖尿病，次兄は胃癌。

既往歴：32 歳，肺クリプトコッカス症。

現病歴：血友病 A のため使用した非加熱血液製剤で HIV，HCV に感染した。1993 年 6 月から HIV 感染症の治療目的で当科に紹介された。種々の薬剤を用いて抗 HIV 治療を行い，HIV-RNA 量は検出限界未満になったが，CD4 陽性細胞数は 100/ μ l 前後で推移した。

2000 年 3 月，実施した腹部超音波検査で肝臓 S4 に結節性病変を認めた。精査の結果，肝細胞癌と診断し，肝動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization:TAE)を施行した。その後局所再発のため 4 回の TAE を行ったが，病状は安定して

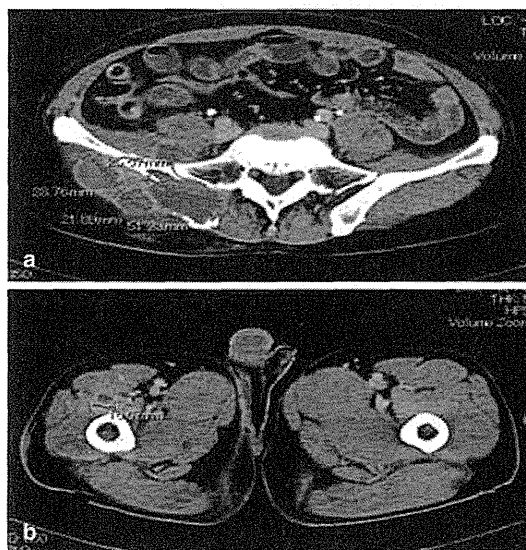


図 1 骨盤・大腿 CT 所見

右腸骨転移を認め，右腸腰筋および右大臀筋にも低吸収性腫瘍病変があり(a)，また右大腿四頭筋内にも同様の腫瘍性病変がみられる(b)。

いた。

2006 年 5 月に右腰痛を自覚し，CT で右腸骨転移を認めた。7 月には右臀部に腫瘍が出現し，CT で右腸腰筋・大臀筋・大腿四頭筋への転移が疑われた(図 1)。放射線療法，ラジオ波焼灼療法，抗癌化学療法など集学的治療を実施した。転移病巣は増大傾向であったが，症状コントロールができたので，10 月に退院した。12 月下旬から全身倦怠感，黒色便，貧血を認めたため 12 月 26 日に緊急入院となった。

* Intramuscular metastasis of hepatocellular carcinoma in a patient with HIV and HCV co-infection: an autopsy case. 要旨は第 184 回日本内科学会近畿地方会にて発表した。

** S. Yonekawa (感染症センター)，M. Konishi (健康管理センター)，E. Yoshimoto，K. Uno，K. Mikasa (感染症センター)：奈良県立医科大学。



図2 頸部 MRI 所見

第3～5頸椎に転移を認め、頸髄が圧迫されている。

入院時身体所見:身長 169 cm, 体重 54.1 kg, 血圧 120/70 mmHg, 脈拍 96/min・整, 体温 37.3℃。眼瞼結膜の貧血を認めた。腹部では肝臓を5横指、脾臓を1横指触知した。両肘・膝関節の変形を認め、右臀部に腫瘤を触知した。

入院時検査所見:赤血球数 $130 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 4.2 g/dl, Ht 13.3%, AST 536 IU/l, ALT 80 IU/l, LDH 983 IU/l, ALP 713 IU/l, γ -GTP 446 IU/l, CK 170 IU/l, α -FP 171,076.5 mAU/mlであった。CD4 陽性細胞数 $32 / \mu\text{l}$, HIV-RNA 量 50 コピー/ml 未満, HCV 抗体陽性であった。

臨床経過:入院後に上部消化管内視鏡, 大腸内視鏡を行い, 明らかな出血源は見出せなかったが, 輸血と第Ⅷ因子補充で病状は安定した。ところが入院3日目に右上肢筋力低下が出現し, 頸部 MRI で C3-5 レベルの頸椎転移病巣による頸髄圧迫所見を認めた(図2)。副腎皮質ステロイド薬投与と頸椎への放射線照射を行ったが, 入院11日目から呼吸筋麻痺も出現し, その5日後に永眠された。

剖検所見:死亡12時間後に剖検を実施した。肝臓全体に腫瘍結節があり, 両肺, 頸椎, 右腸骨, 右腸腰筋・大臀筋・大腿四頭筋に転移病巣を認めた。小腸粘膜に広範囲なびらんがあり, 生前の消

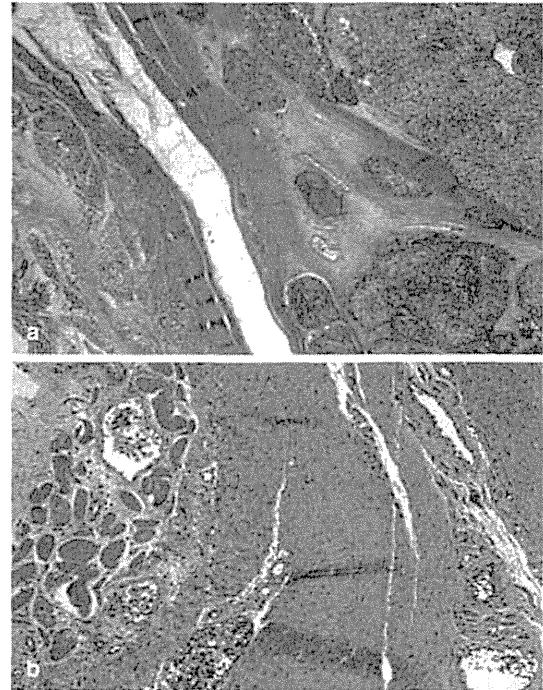


図3 右大腿四頭筋の病理組織像

中分化型肝細胞癌細胞を認め(a, 40倍), 一部は脈管内にも存在する(b, 200倍)。

化管出血源と考えられた。

右大腿四頭筋部の病理組織所見では, 筋肉内に中分化型肝細胞癌細胞を認め, 一部は脈管内にもみられた(図3)。

考 察

HIVとHCVの重複感染が, おのおのの感染症にどのような影響を与えるのかは, しばらくのあいだ議論になっていたが, 現在ではお互いに悪影響を及ぼすと考えられている¹⁾。しかし, 抗HIV治療が良好な効果を認める昨今では, HIV感染症よりもC型肝炎への影響が大きくなっている。Giordanoら²⁾によると, HIV/HCV重複感染例はHIV単独感染例に比べ, 強力な抗HIV治療が可能な時代で肝硬変が20倍, 肝細胞癌が5倍の発症リスクを有すると報告している。

本症例も非加熱血液製剤の使用から比較的早期に肝細胞癌を発症しており, HIV/HCV重複感染が臨床経過に影響を及ぼした可能性が考えられ

る。したがって、抗 HIV 治療によって HIV 感染症をコントロールできれば、適応に準じて HCV 感染症も治療することが治療戦略的に望ましい。

本症例は、画像的に右腸腰筋・大臀筋・大腿四頭筋への転移を疑われたが、右腸骨転移があったので、右腸腰筋・大臀筋は同部からの直接進展の可能性も考えられる。そのため剖検で右大腿四頭筋の病巣を採取したところ、肝細胞癌の病理所見を示し、一部脈管内にも癌細胞を認め、血行性転移を証明できたと考えている。肝細胞癌に限らず固形癌の骨格筋への血行性転移は非常にまれで、血行性転移病巣の1%以下とされている³⁾。骨格筋は血流が豊富な組織であるにもかかわらず、骨格筋への血行性転移が少ない理由はいまだに確定していない。しかし、筋肉の収縮や血流、筋肉内に存在する乳酸等の物質が腫瘍細胞の定着や増殖を阻害することなどが推察されている^{4,5)}。

われわれの検索しえた範囲では、本邦での肝細胞癌の血行性筋肉内転移症例は7例が報告されている。腹直筋への転移が3例と多く、肝細胞癌は腹壁には肝円索に沿って増殖進展することがあるので、血行性転移との鑑別を要する。Natsuizaka

ら⁶⁾は肝細胞癌の肝外転移65例中1例のみが筋肉内転移を認めたと報告しており、海外での発症率に類似している。しかし本邦での報告例はいずれも2000年以降であり、今後は肝細胞癌の筋肉内転移症例が増えてくる可能性もあるので、その動向に注意する必要があると考える。

文 献

- 1) Operskalski EA, Kovacs A: HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 8: 12-22, 2011
- 2) Giordano TA et al: Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med* 164: 2349-2354, 2004
- 3) Kozyreva ON et al: Asymptomatic muscle metastases from esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 25: 3780-3783, 2007
- 4) Seely S: Possible reasons for the high resistance of muscle to cancer. *Med Hypotheses* 6: 133-137, 1980
- 5) Bar-Yehuda S et al: Resistance of muscle to tumor metastasis: a role for A3 adenosine receptor agonists. *Neoplasia* 3: 125-131, 2001
- 6) Natsuizaka M et al: Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 20: 1781-1787, 2005

南江堂



「誰も教えてくれなかった」論文の書き方、文章のこつ、学会発表の仕方を具体的に解説

論文のレトリック 医学研究発表の Tips & Pitfalls (改訂第2版)

著 廣谷 速人

A5判・386頁 2001.7. ISBN978-4-524-22357-2
定価 **3,150円** (本体3,000円+税5%)

2013
internal medicine

非結核性抗酸菌症*

永井 英明¹ 押谷 洋平

非結核性抗酸菌症に関する最近1年間の全般的な話題：研究，診断，治療の動向

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria; NTM) は，結核菌群以外の培養可能な抗酸菌を一括した呼称であり，*Mycobacterium leprae* は人工培地上発育不能菌と言われており含まれない。現在，100種類以上の NTM が知られており，わが国でもそのなかの20種類以上の感染症例が報告されている。2001年の調査では NTM のなかでは *M. avium* complex (MAC) が 82.8%，*M. kansasii* 症が 8.1% と，この2菌種がほとんどを占めている¹⁾。NTM 症の症例数は年々増加しており，特に MAC 症は増加しており，現在の MAC 症の罹患率は人口 10 万対 6~8 と推定されている。MAC に対する殺菌的な薬剤が存在しないため，治療に難渋する例が多く，NTM 症のなかでは MAC 症が最も重要な菌である。したがって MAC 症に対する研究が最も多く，しかもわが国から多数の研究が発表されている。

NTM 症の増加に関しては森本らが死亡に関する統計的分析を行い，1990年代半ばから死亡数は増加しており，大部分は MAC 症と考えられ，医師の関心，検査法の改善，高齢化などが影響していると予測している²⁾。この増加傾向が続くと

10年以内に結核の死亡数を抜く可能性を指摘している。

肺 MAC 症の発症メカニズムについては，宿主側の要因，菌側の要因についての研究がなされている。宿主側の要因として，慶長らは疾患感受性遺伝子の研究を行い，*MICA* 遺伝子の A6 アリルが肺 MAC 症と強く関連していると報告している³⁾。最近，免疫系に既知の異常がない播種性 NTM 症が東南アジアで複数報告されており，Browne らは抗インターフェロン (IFN)- γ 自己抗体が関与していると報告した⁴⁾。IFN- γ は抗酸菌防御に深く関わっているサイトカインであり，抗 IFN- γ 自己抗体の重要性は増すであろう。

菌側の要因としては，Ichikawa らは MAC のゲノム上に存在する挿入配列の解析を行い，新規挿入配列 *ISMav6* を見出し，日本の臨床分離株の 50~70% にみられるが欧米の分離株にはみられないことを報告した⁵⁾。このことが欧米に比べ日本で MAC 症が増加していることに関わっていると推測している。さらに中川らは *ISMav6* が IFN- γ 強誘導蛋白をコードする *cfp29* の直上流にある場合，未治療悪化の頻度が高いと報告し

* Nontuberculous Mycobacterial Infection

¹ 国立病院機構東京病院呼吸器センター (〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1) Hideaki Nagai, Yohei Oshitani: Center for Pulmonary Diseases, National Organization Tokyo National Hospital

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⁾が用いられてきたが、確実に本症と診断するために厳密すぎるきらいがあった。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, 感度および特異度と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. 病巣の広がりとは

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 の広がりとは抗 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に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, IS_{Mav6}. 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 と抗 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]

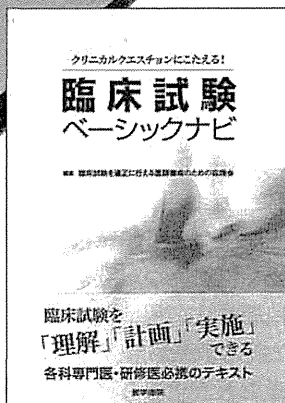
- ★19) Kitada S, Levin A, Hiserote M, et al.: Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in the United States. Eur Respir J, erj00982-2012; published ahead of print 2012

〔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!



クリニカルエクステションにこたえる!

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エクステションに基づき、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³⁾。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 ³¹ | QFT-3G | 17/26 (65) | 22/26 (85) |
| Aichelburg ⁴¹ | QFT-3G | 10/11 (91) | 8/10 (80) |
| Kabeer ⁵¹ | QFT-3G | 29/44 (66) | 11/44 (25) |
| Garcia-Gasalla ⁶¹ | QFT-3G | 9/13 (69) | 5/12 (42) |
| Rangaka ⁷¹ | QFT-3G | 32/50 (64) | 34/50 (68) |
| Vincenti ⁸¹ | 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 ⁹¹ | 4/7 (57) | 7/7 (100) |
| Markova ¹⁰¹ | 12/13 (92) | 8/13 (62) |
| Leidl ¹¹¹ | 13/19 (68) | 17/19 (89) |
| Ling ¹²¹ | 29/43 (67) | 35/43 (81) |
| Dheda ¹³¹ | 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。

パ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¹⁴¹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¹⁵¹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¹⁶¹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¹⁷¹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¹¹¹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 ⁶⁾ | 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 ¹⁶⁾ | 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 M C, 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 B S A, 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 M X, 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 C B, 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 D I, 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 M A, et al: Detection of tuberculosis in HIV-infected children using an enzyme-linked immunospot assay. *AIDS* 23 (8): 961-969, 2009.
- 16) Clark S A, 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 N J, 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
