

《高齢者肺炎診療のピットフォール》

3 高齢者では結核を見逃すな！

永井英明*



ポイント

- 結核罹患率の高いわが国では、常に結核に遭遇する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⁾。

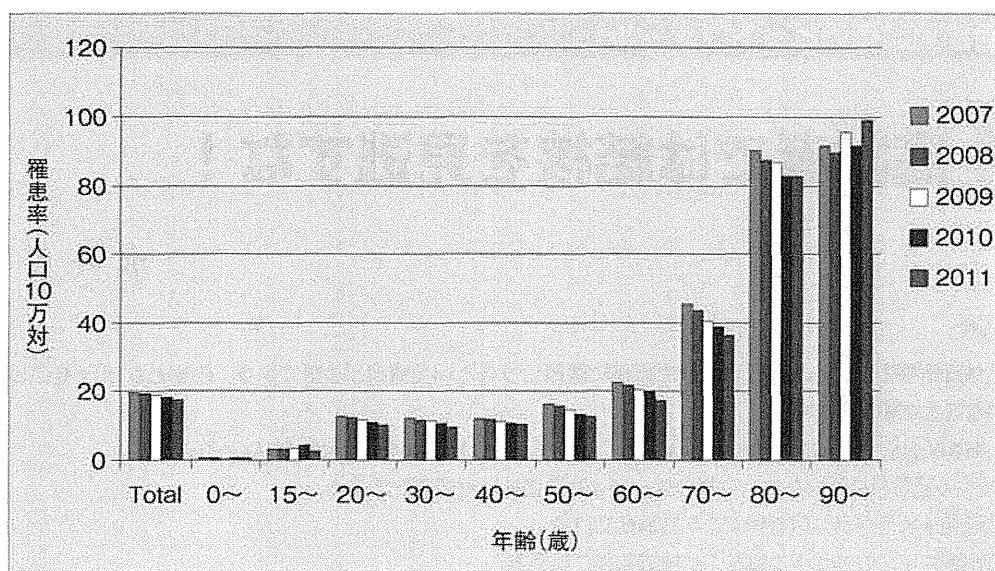


図1 過去5年の年齢階級別罹患率

(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⁾。

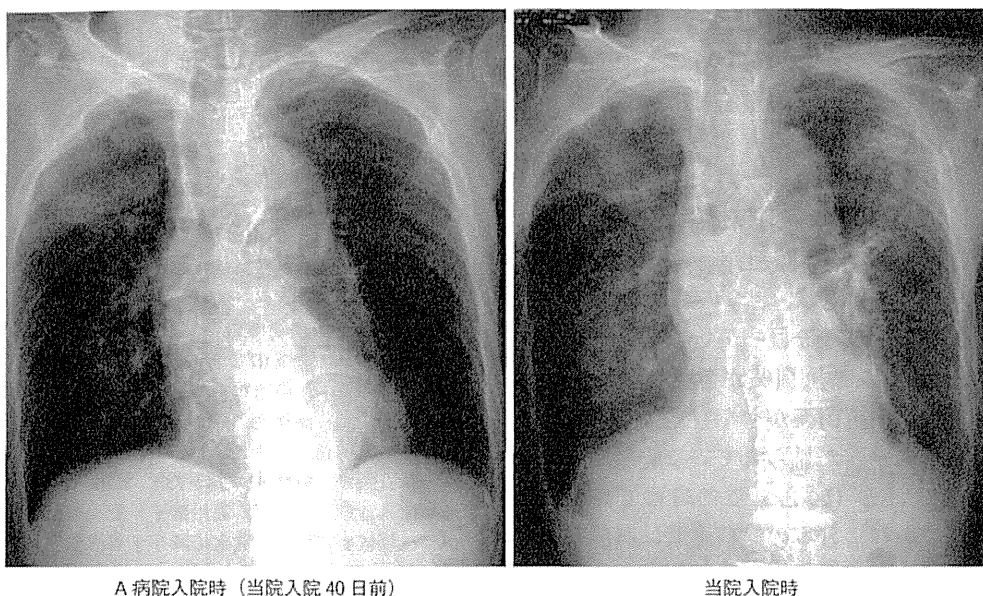


図 2 胸部 X 線単純写真の経過

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つたり、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、結核が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日を変えて 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關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。

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
<i>NinJa</i> (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。

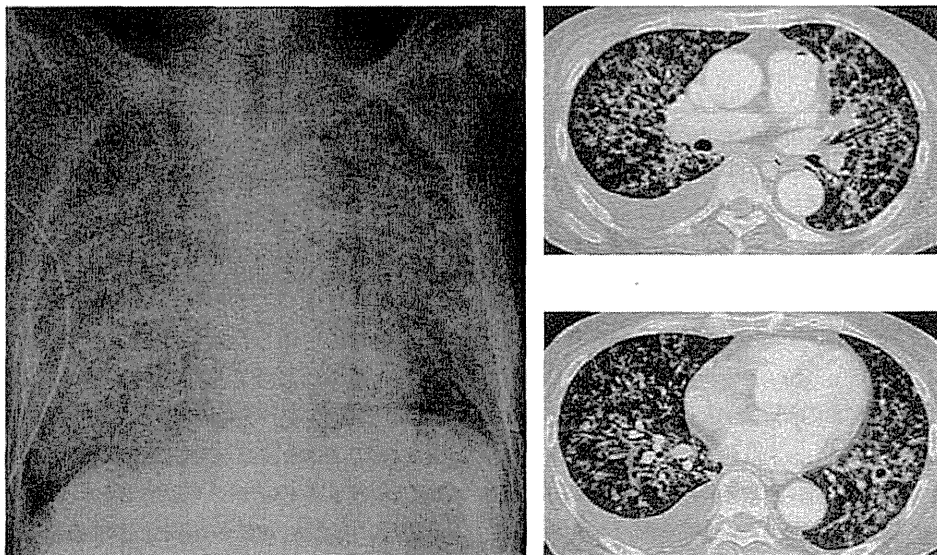


写真 インフリキシマブの投与中に発症した粟粒結核

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 2mg/日、メトトレキサート (MTX) 6mg/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 3L/min)、血圧 116/58mmHg、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)

MTX (メトトレキサート)

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)

ETN (エタネルセプト)

SpO₂ (動脈血酸素飽和度)

腫形成が破綻し、薬剤の浸透が進み、治療効果があがるという指摘もある。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際 - 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, Ravaut 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・TKIビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 / 00910-1-33363
<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。

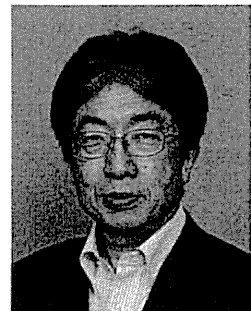
THE SEMINAR

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



結核菌特異抗原のESAT-6とCFP-10は、結核菌群 (Tuberculosis complex) の *Mycobacterium tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* は有していますが、BCGや非結核性抗酸菌の中で最も多い *M. avium* および *M. intracellulare* は有していません (表1)。従って、IGRAではBCGや非結核性抗酸菌の影響を受けることはありません。なお、非結核性抗酸菌で3番目に多くみられる *M. kansasii* は結核菌特異抗原を有していますが、QFT-3Gより一世代前のQFT-2Gで検査した当院の結果では、*M. kansasii* 陽性率は20%未満だったので、臨床的な影響は少ないと考えられます。

感度と特異度

各検査方法の感度、特異度についてですが、ツ反は感度が77%、特異度がBCG接種有で59%、BCG接種無で97%と大きく異なります。それに対してQFT-3Gは感度が93.7%で特異度は98.8%、T-スポットは感度が97.5%で特異度は99.1%と、いずれのIGRAもツ反に比べ感度、特異度ともに良好であり、BCGの影響を受けません。

検体処理方法

QFT-3GおよびT-スポットの検体の取り扱い方を表2に示します。

QFT-3Gは採血量が0.8~1.2mLと決まっており、採血管内には抗原としてESAT-6、CFP-10の他に新たな特異抗原としてTB7.7を含有しています。汚染防止の目的で採血管の採血順序が決まっており、採血後は採血管を上

下に10回または5秒間振って混合する必要があります。その後、16時間以内に37℃のインキュベーターで培養を開始し、16~24時間培養します。培養後は遠心分離し、2~8℃で28日間保存が可能です。

一方、T-スポットはヘパリン採血管1本に6mL以上を採血することと規定されています。採血順序は特に決められておらず、採血管を振る必要もありません。採血後8時間以内に検査できない場合は、血液を希釈する前にT-Cell Xtend®を添加すれば32時間まで検査が可能です。

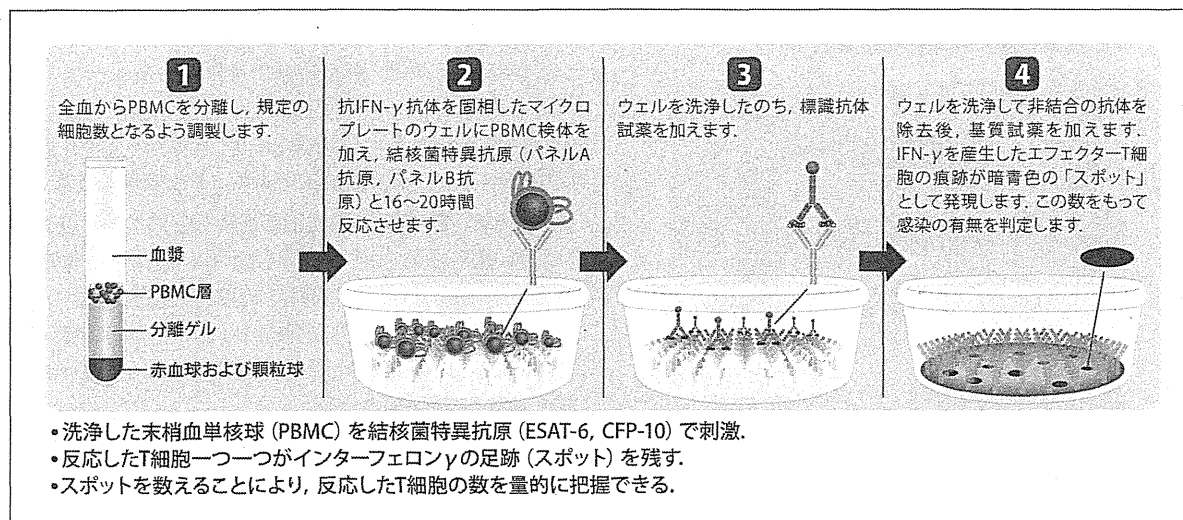
検査方法

QFT-3GはT細胞の刺激により分泌されたIFN- γ の量をELISA法で測定していますが、T-スポットはIFN- γ を産生するT細胞の個数をELISPOT法で測定しています (図1)。全血からPBMCを分離し、抗IFN- γ 抗体が固相化されたマイクロプレート上のウェルにPBMCを加え

表2 IGRAの検体の取り扱いについて

結果に影響の及ぶ要因	T-SPOT®.TB	QFT-3G
各採血管の採血順序	必要なし	各採血管につき所定の順番で採血を行うことが推奨される。
採血量	6mL以上	0.8~1.2mL。採血量の多寡は検査結果に影響を及ぼす。
採血管を振る	必要なし	3本の専用採血管を10回、あるいは5秒間振る。強く振りすぎると誤った結果をもたらす。
検体搬送	採血後32時間までは検査実施可能。	採血後16時間以内に、速やかにインキュベーターに入れる。

図1 T-スポットの原理



THE SEMINAR

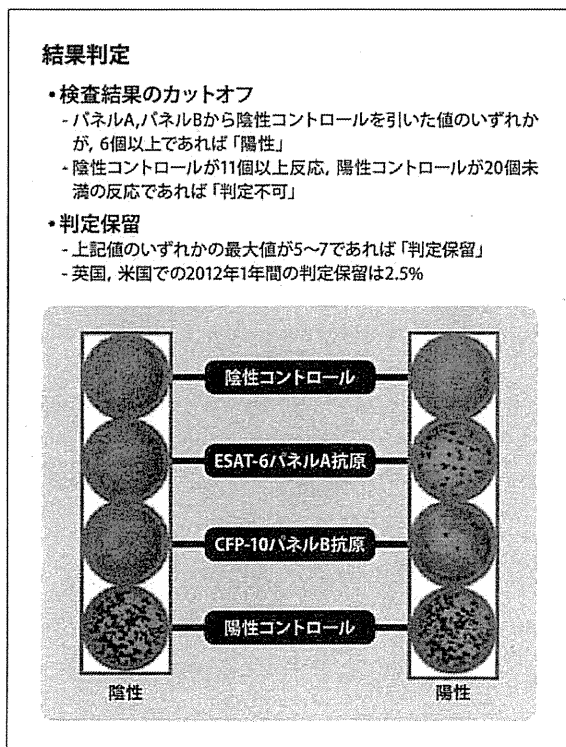
新しい結核感染診断検査法 T-SPOT®.TB の有用性

結核菌特異抗原 (ESAT-6およびCFP-10) に反応させます。IFN- γ が産生されればウェル上の抗体に補足されるので、それを染色しスポットとして数えます。1スポットは細胞1個に相当するため、IFN- γ 産生T細胞の個数が分かります。

T-スポットのパネルには、陰性コントロール、パネルA抗原 (ESAT-6が添加)、パネルB抗原 (CFP-10が添加)、陽性コントロールの4種類があります (図2)。陰性コントロールのスポット数は理論上では0ですが、スポットが発現することもあります。陽性コントロールはスポット数が非常に多くなります。パネルA、パネルBでスポットが発現した場合、それらのスポット数から陰性コントロールのスポット数を引き、いずれかの数が6個以上であれば陽性と判定されます。なお、陰性コントロールでスポット数が11個以上ある場合および陽性コントロールでスポット数が20個未満の場合は「判定不可」となります。

T-スポットは40カ国以上で承認されており、多くの国でこの判定基準が適用されています。しかし、6個以上を陽性、5個以下を陰性と明確に断定できるのかという問題があります。アメリカは5~7をボーダーラインとして慎重に判断することとし、8個以上を陽性、4個以下を陰性としてい

図2 T-スポットの判定



ます。現在の日本の判定基準でも5~7個を「判定保留」と考える方法もあると付記されていますので、6個以上であつても陽性と明確にいえるものではないことを念頭に置きながら検査結果を見ることが望ましいと考えます。

IGRAの用途

IGRAの用途としては現在、以下の4つが考えられます。①感染性結核患者に対する接触者健診、②医療従事者の入職時や結核感染リスクの高い職場での定期健康診断、③免疫抑制状態にある患者の補助診断、④活動性結核の補助診断です。

結核感染診断検査には信頼性が十分に担保されていることが必要です。IGRAがこれらの用途に適した検査であるか検証するとともに、さらに信頼性を向上させるために留意すべき点を以下にまとめました。

1. 偽陽性、偽陰性が最小となる検査であること

偽陰性は感度不足が原因です。T-スポットとQFT-3Gの感度を比較した、同一被験者を対象とした比較検査では、T-スポットは84.1~94.1%、QFT-3は75.4~92.8%で、同等あるいはT-スポットの方が感度が高いという結果になっています^{1,4)}。

偽陽性は特異度の不足が原因です。特異度は感染していない人に対して正確に陰性と判断する確率です。感染リスクが非常に低い人を対象とした2012年の研究報告によると、特異度はT-スポットが99.1%、QFT-3Gが99.0%で、どちらも特異度は良好と言えます⁵⁾。

2. 有効な結果が確実かつ容易に得られる検査であること

有効な結果が得られない状況を排除することで、確実に結果を得ることが可能となります。IGRAの検査で有効な結果が得られない原因として、まず、乳幼児などでは採血が難しく検査が困難であることが挙げられます。また、検体が検査室に到着した時点で有効でない場合、つまり、採血量および採血管を間違えた場合や採血管の扱いが不適切であった場合、制限時間を超過している場合、免疫状態が不安定で陽性コントロールが異常な場合、IFN- γ のバックグラウンドが高く陰性コントロールが異常な場合などがあります。

他にも検査結果が「判定不可」の場合も挙げられます。これは検査対象者の免疫機能が低下している場合や免疫機能が十分でない小児の場合に多くみられます。



従って、小児ではツ反を優先させることがあります。なお、免疫機能が低下している患者を対象に、T-スポットとQFT-3Gを比較検討した論文によると、判定不可はT-スポットで3.5%、QFT-3Gで7.3%でした⁶⁾。中には、QFT-3Gで判定不可であったけれどもT-スポットとツ反では陽性だったという症例もありました。このことから、QFT-3Gは細胞性免疫の影響を受けやすいため、判定不可となっても実際には感染している可能性があるということが分かります。

また、免疫機能が不十分である0~19歳(平均11歳)の若年者を対象とした論文では、判定不可はT-スポットで1.5%、QFT-3Gで16.4%でした⁷⁾。さらに結果を年齢別でみると4歳未満ではT-スポットが2.8%、QFT-3Gが27.7%と、年齢が低下するほど判定不可の増加がみられました。

有効な検査結果を得るためには、これらの原因をできるだけ排除する必要があります。

3. 検査実施者によって結果が変わらないこと

検査実施者による個人差が大きい検査は信頼性が低いといえます。T-スポットとQFT-3Gは検体の取り扱いに差があります(表2)。QFT-3Gは採血方法や採血管の取り扱いが、結果に影響を及ぼす可能性があります。欧米のように採血の専任者がいれば、採血方法や採血管の扱いは常に一定になるため問題はありますが、採血者が常に同じでない場合は、個人差から採血方法や採血管の扱いに問題が生じます。その点がクリアできればT-スポットとQFT-3Gはほぼ差が無いといえます。

4. 宿主の免疫状態に影響されない検査であること

免疫機能が低下している場合、特にT細胞の減少およ

び機能低下が起こっている場合は、IGRAでは検査結果が出にくくなります。

免疫抑制状態の患者に対する T-スポットとQFT-3Gの比較

免疫機能が低下あるいは抑制されている患者を対象にしたT-スポットおよびQFT-3Gの検討結果を紹介し

1. HIV感染者におけるIGRAの比較

当院で、HIV感染者35例にQFT-3GとELISPOT法で同時検査を延べ50回実施したところ、陰性についてはQFT-3GとELISPOT法で差がありませんでした。しかし、ELISPOT法は陽性が多くみられましたが、判定不可、判定保留は無く、QFT-3Gでは判定不可、判定保留がみられ(図3)、QFT-3Gによる判定不可は、CD4陽性T細胞(CD4)値が ≤ 200 の症例で認められました(図4)。

図3 HIV感染者におけるQFT-3GおよびELISPOT法の同時測定の比較検討

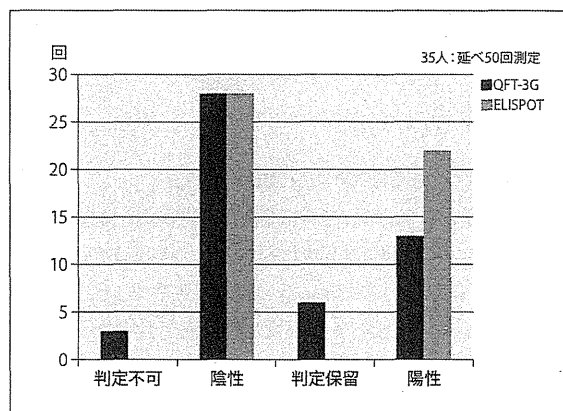
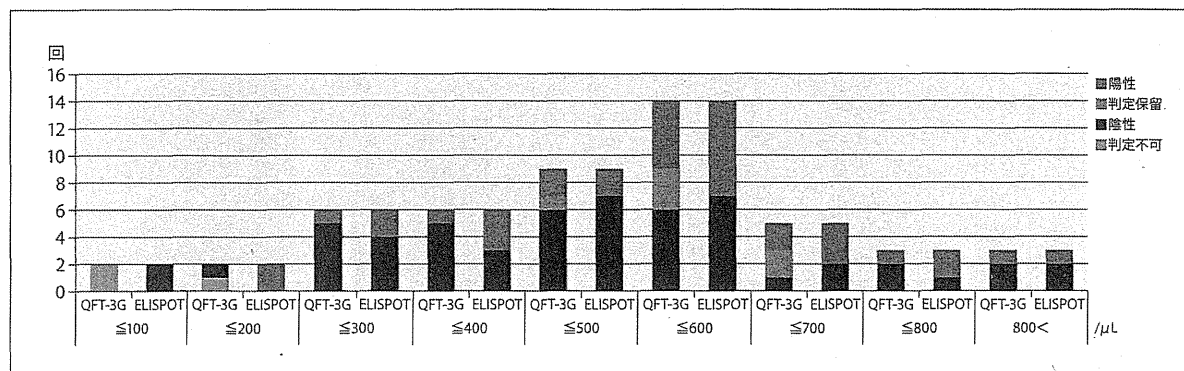


図4 HIV感染者におけるQFT-3GおよびELISPOT法の同時測定の比較検討—CD4値別—



THE SEMINAR

新しい結核感染診断検査法 T-SPOT®.TB の有用性

表3はAIDS患者の結核発病時にQFT (2G, 3G) とELISPOT法を実施した結果です。QFT-2GとELISPOT法では陰性、陽性に明確な差はみられませんでした。QFT-3GとELISPOT法を比較すると、ELISPOT法では陽性を示す症例がQFTでは判定不可や判定保留になっていることが分かります。

他にも、HIV感染者211例にT-スポットを実施し、結核感染の有無を検討した論文では、CD4陽性T細胞数と抗原反応に相関関係はみられず、CD4数が100未満でも感度は87.5%を維持していました⁸⁾。T-スポットはHIVに関連した免疫不全からは独立していることが複数の論文で報告されています^{9,10)}。しかし、1回の検査には最低でも100万個の細胞が必要になるため、HIV感染によりリンパ球数が減少した場合には、検査で必要となる血液量は多くなると予想されます。

2. 末梢血リンパ球数の影響

当院にて肺結核確定症例68例を対象にQFT-3GとELISPOT法で陽性率を比較したところ、QFT-3Gが55.9%、ELISPOT法が79.4%でした。リンパ球数が500未満になるとQFT-3Gの陽性率は約40%、ELISPOT法は66.7%で、QFT-3Gはリンパ球数の影響を受けることが分かりました。

3. 免疫抑制状態における陽性率の比較

QFT-2GあるいはELISPOT法が実施され、活動性肺結核と診断された患者131例を対象に、診断後2週間以内の免疫抑制状態を調査しました。陽性率はQFT-2Gで75.6%、ELISPOT法で94.7%と有意差が認められまし

表3 AIDS患者における結核発病時のQFTおよびELISPOT法の判定結果

QFTのVersion	QFT判定	ELISPOT判定	CD4 (/ μ L)
2G	陰性	陰性	11
2G	陽性	陽性	35
2G	陰性	陽性	50
2G	陽性	陽性	125
2G	陽性	陽性	152
2G	陽性	陽性	302
2G	陽性	陽性	318
2G	陽性	陽性	326
3G	判定不可	陽性	126
3G	陽性	陽性	244
3G	判定保留	陽性	531

た ($p < 0.0001$, Fisher's exact test)。次に、対象を免疫抑制状態にあると考えられる患者 (70歳以上、糖尿病、PS4、リンパ球数 $< 700 / \mu$ L、免疫抑制剤投与、悪性腫瘍、AIDS) 82例と免疫正常者の49例に分け検討しました。その結果、免疫抑制状態にある患者では、陽性率はQFT-2Gで70.7%、ELISPOT法で94.7%と有意にELISPOT法の方が高いことが分かりました ($p < 0.001$, Fisher's exact test) (図5)。

また、免疫状態に影響すると考えられる各因子について陽性率を比較したところ、70歳以上の高齢者とPS4の患者ではQFT-2Gの方が有意に低下していました (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$, Fisher's exact test)。

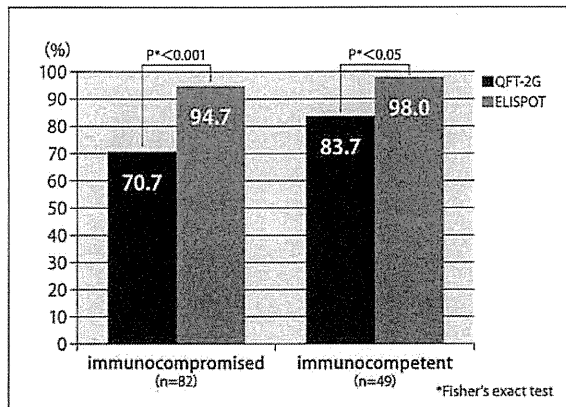
以上をまとめると、QFTは全血を用いることからリンパ球数やCD4陽性T細胞数の影響をより強く受けるため、免疫機能が低下した患者ではELISPOT法の方が検査結果の信頼性が高いことが考えられました。

また、検査結果の再現性について最近発表された論文では、同一対象者に継続的に検査を実施していると、陽性が陰性化することもあると報告されています¹¹⁾。ドイツで35名の医療従事者に対して、1週間ごとに4週間QFT-3GとT-スポットを実施したところ、結果が変化したのは、QFT-3Gでは10名、T-スポットでは3名で、T-スポットの方が安定した結果が得られており、継続的な検査を必要とする医療従事者などの検査に適しているといえそうです。

米国、イギリス、日本のガイドライン

米国のCDCガイドラインでは、ツ反の実施が推奨される全ての対象者において、IGRAにより代替可能として

図5 免疫抑制状態におけるQFT-2GおよびELISPOT法の陽性率



います¹²⁾。イギリスのガイドラインでもIGRAはツ反よりも特異度が高いことから、BCG接種歴のある者やツ反陽性の者に対してはIGRAによる検査および再検が必要であるとしています¹³⁾。ただし、小児での実施については結論が出ていません。

わが国ではガイドラインとして、2013年5月に潜在性結核感染症治療指針が出されており¹⁴⁾、潜在性結核感染症の治療に際してIGRAで検査をすることを推奨しています。免疫機能が抑制されている患者に対しては、T-スポットの方が感度が高いという報告が数多くあります。



今後の展望

IGRAは結核感染診断検査において信頼性の高い検査であることが、さまざまな研究や報告により明らかとなりました。また、ガイドラインにもその有用性が記載されています。今後、ツ反は小児以外で使用されることは無くなり、接触者健診はIGRAが適用され、特に、免疫機能が低下している患者に対してはQFT-3GよりもT-スポットの方が適していると考えられます。

参考文献

- 1) Detjen AK, et al. Clin Infect Dis. 2007; 45 (3): 322-8.
- 2) Domínguez J, et al. Clin Vaccine Immunol. 2008; 15 (1): 168-71.
- 3) Goletti D, et al. PLoS One. 2008; 3 (10): e3417.
- 4) Chee CB, et al. J Clin Microbiol. 2008; 46 (6): 1935-40.
- 5) Higuchi K, et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2012; 16 (9): 1190-2.
- 6) Richeldi L, et al. Chest. 2009; 136 (1): 198-204.
- 7) Bergamini BM, et al. Pediatrics. 2009; 123 (3): e419-24.
- 8) Clark SA, et al. Clin Exp Immunol. 2007; 150 (2): 238-44.
- 9) Dhedra K, et al. AIDS. 2005; 19 (17): 2038-41.
- 10) Leidl L, et al. Eur Respir J. 2010; 35 (3): 619-26.
- 11) Ringshausen FC, et al. Clin Vaccine Immunol. 2011; 18 (7): 1176-82.
- 12) CDC. MMWR 2010; 59 (RR-5): 1-25.
- 13) NSH. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2011
- 14) 日本結核学会予防委員会・治療委員会. 結核. 2013; 88: 497-512.

※当講座は「第54回日本人間ドック学会学術大会」において発表された内容をもとに作成しました。

座長



略歴 原田 登之 (はらだ のぶゆき)

1981年 大阪大学大学院 卒業
大阪大学蛋白質研究所 研究生
1983年 熊本大学医学部 助手
1987年 米国カリフォルニア州 DNAX研究所留学
1995年 財団法人(現公益財団法人)結核予防会結核研究所
第一研究部生化学科(現免疫検査科) 科長
2008年 財団法人 結核予防会結核研究所 抗酸菌レファレンス部 部長
2011年 公益財団法人 結核予防会結核研究所 研究主幹
2012年 一般社団法人 免疫診断研究所 所長
現在に至る

略歴 永井 英明 (ながい ひであき)

1980年 東京医科歯科大学医学部卒業, 第1内科入局
1982年 佐久市立浅間総合病院内科
1984年 国立療養所(現:独立行政法人国立病院機構)東京病院
呼吸器内科
1993年 米国ウィスコンシン医科大学留学
1996年 呼吸器科医長兼任
1997年 臨床研究部 細菌免疫研究室長兼任
2008年 外来診療部長
現在に至る

HIV における非結核性抗酸菌症

Nontuberculous mycobacterial diseases in patients with HIV infection

国立病院機構東京病院外来診療部長 永井 英明 *Hideaki Nagai*

Key words

HIV 感染症, AIDS, 非結核性抗酸菌症, *M.avium* complex, *M.kansasii*

Summary

きわめて有効な抗 HIV 療法が行われるようになってから、HIV 感染症の予後は著明に改善し、免疫機能の回復は HIV 感染症における非結核性抗酸菌 (NTM) 症の合併リスクを低下させた。HIV 感染症に合併した NTM 症としては *M.avium* complex 症が圧倒的に多い。免疫機能低下例では全身性播種型となり、診断は血液培養である。抗 HIV 治療により免疫機能が回復している場合は局所型

が多い。治療はクラリスロマイシン (CAM)、エタンブトール (EB) を中心とした治療である。次いで多いのは *M.kansasii* 症であり、稀な病原体による NTM 症の報告もある。HIV 感染者に合併した NTM 症が非 HIV 感染者におけるもの異なる点は、全身播種型が多い、複数菌の同時感染を呈することがあるなどで、予後は不良である。

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者から分離された非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteriosis; NTM) は多数報告されているが、*Mycobacterium (M.) avium* complex (MAC) が圧倒的に多い。MAC に次いで多い分離菌は *M.kansasii* である。HIV 感染者に合併した NTM 症は全身性播種型が多く、複数菌の同時感染をみることがある。抗 HIV 療法 (antiretroviral therapy; ART) の普及により、NTM 症の

合併例は減少しており、臨床像は ART 導入以前と比べ大きく変貌している。

I *M.avium* complex (MAC)

MAC は HIV 感染症に合併する NTM 症のなかで、最も多い起炎菌である。MAC は HIV 感染症の病初期から合併する結核と異なり、病期が進行し免疫機能が低下すると高頻度に合併する。効果的な抗 HIV 療法や予防的な治療

を受けていない後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者の 20~40% に合併するとされている。MAC のうち HIV 感染症に合併する菌は 98% 以上が *M.avium* である。

MAC では結核のような潜在性感染症はないといわれており、内因性の再燃というよりも最近の感染に引き続く発病と考えられている。MAC の進入門戸は呼吸器系と消化器系である。MAC 感染者との同居や接触での感染リスクは認められず、ヒト-ヒト感染は考慮しなくてよい。

ARTが行われるようになってから HIV 感染症の予後は著明に改善し、ARTによる免疫機能の回復は HIV 感染症における MAC 症の合併リスクを低下させ¹²⁾、MACの予防投与の普及も MAC 症の発症頻度を低下させている。

MAC 症発病の危険因子としては、CD4 数が $50/\mu\text{L}$ 未満、HIV-RNA が $100,000$ コピー/mL 以上、日和見感染症の既往、呼吸器や消化管への MAC の colonization の既往、インドアプールでの水泳、生の魚介類の頻回摂取、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor; G-CSF) の投与などが挙げられている。遺伝子学的には、特別な human leukocyte antigen (HLA) クラス II 抗原 (DRB1, DQB1, DM) が HIV 合併 MAC 症にみられるという報告がある³⁾。

1. 症状・検査所見

ARTを行っていない場合は全身性播種型 MAC 症となりやすく、その症状としては発熱、盗汗、倦怠感、体重減少、慢性下痢、腹痛、慢性吸収不良などがみられる⁴⁾。ARTを行ない治療に反応している場合は、頸部あるいは腹腔内リンパ節炎、肺炎、心膜炎、骨髄炎、皮膚軟部組織膿瘍、陰部潰瘍、中枢神経感染症などの局所感染症を起こし、その症状が出現する。

検査所見では、播種型 MAC 症では貧血、アルカリホスファターゼ (ALP) や乳酸脱水素酵素 (LDH) の高値などが認められる。肝腫大、脾腫大、リンパ節腫大 (頸部、腹腔内) などが認められることがある。

2. 診断

播種型 MAC 症の診断は、臨床症状に加え、血液から MAC を検出することにより行われる。CD4 数が $50/\mu\text{L}$ 以下で、原因不明の発熱が続く場合は、血液培養を頻回に行うべきである。局所型 MAC 症では血液培養で MAC は証明されず、病変局所からの検体により診断する。

3. 治療と予防⁵⁶⁾

1) 治療

AIDS に合併した全身性播種型 MAC 症の治療は、クラリスロマイシン (CAM) あるいはアジスロマイシン (AZM) にエタンブトール (EB) を加えた治療が基本である。

播種型 MAC 症の診断がついた場合は、ARTを行っていないければ、MAC 症の治療を 2 週間行ってから、ARTを開始すべきである。薬剤相互作用や副作用や免疫再構築症候群のリスクを避けるためである。もし、免疫再構築症候群を合併し症状の強い場合は、まず非ステロイド性抗炎症薬を投与し、それでも治まらない場合はプレドニゾン $20\sim 40\text{mg}/\text{日}$ を $4\sim 8$ 週間投与する。

①推奨: CAM 400mg [米国胸部疾患学会 (ATS)/米国感染症学会 (IDSA)⁹⁾ では 500mg] $\times 2/\text{日}$ + EB $15\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ \pm リファブチン (RBT) $300\text{mg}/\text{日}$

②代替: AZM $500\text{mg}/\text{日}$ + EB $15\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ \pm RBT $300\sim 450\text{mg}/\text{日}$ (アミノグリコシド、フルオロキノロンの追加併用可)

ARTにより免疫機能が回復しなければ治療を継続する。MAC 症の治療が 12 ヶ月以上行われ、MAC 症の症状

が消失している場合は、CD4 数が $100/\mu\text{L}$ 以上の期間が 6 ヶ月以上あれば、治療を中止してよい。その後、再び CD4 数が $100/\mu\text{L}$ 未満に低下した場合は、予防投与 (下記) を開始する (二次予防)。

リファンピシン (RFP) と RBT は抗 HIV 薬との相互作用があり、併用禁忌のものもあるので、ARTを開始するときは注意が必要である。

2) 予防

AIDS 患者においては全身性播種型 MAC 症を予防するために、CD4 数が $50/\mu\text{L}$ 未満になった時点で、AZM あるいは CAM の予防投与を開始する (一次予防)。ARTにより CD4 数が $100/\mu\text{L}$ を超えた期間が 3 ヶ月以上維持されれば、この一次予防を中止してよい。CD4 数が再び $50\sim 100/\mu\text{L}$ 未満に低下した場合は、予防投薬を再開する。

①推奨: AZM $1,200\text{mg}/\text{週}$

②代替: CAM 400mg (ATS/IDSA⁹⁾ では 500mg) $\times 2/\text{日}$ あるいは RBT $300\text{mg}/\text{日}$

II *M.kansasii*

M.kansasii は HIV 感染症に合併する NTM 症の起炎菌のなかでは、10% 以下の頻度である。*M.kansasii* は環境由来かどうか不明であるがヒト-ヒト感染はない。水道水由来という報告がある。

HIV 感染症に合併した場合の病型としては、播種型と肺限局型の 2 つある。播種型は肺やリンパ節以外の臓器、血液、骨髄から *M.kansasii* を検出した場合をいう。肺限局型は呼吸器症状、

胸部X線写真の異常を認め、肺から *M.kansasii* を検出し、他臓器に病変がない場合をいい、肺結核との鑑別は難しい。

M.kansasii 症を合併した時点での平均CD4数は100/ μ L以下の報告が多い。播種型のほうが肺限局型に比べCD4数が少ないといわれている⁷⁾。このように *M.kansasii* 症はHIV感染症の進行した状態で合併するので、他の日和見感染症を同時に合併していることがある。Witzig⁷⁾によれば、HIV感染症に合併した *M.kansasii* 症49例中13例においてMACを同時に検出したという。

症状は発熱、咳嗽、喀痰、体重減少、息切れ、盗汗などで特異的なものはない。

胸部X線写真では、浸潤影、間質影が多く、空洞影は少ない。ほかに、結節影、肺門リンパ節腫脹、胸水などを認める場合がある。

治療⁸⁾はisoniazid (INH) 5 mg/kg/日(最大300mg/日)、rifampin (RFP) 10 mg/kg/日(最大600mg/日)、ethambutol (EB) 15 mg/kg/日の3剤治療である。治療は12ヵ月間の培養菌陰性化を確認できた時点で終了とする。他の治療薬としては、スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST合剤)、マクロライド、フルオロキノロンなどがある。ART導入前時代ではCAMを含んだ治療のほうが含まない治療よりも生存期間を延ばしたが、ART時代ではCAMの有無による生存期間の差がなくなった⁸⁾。

予後は非HIV感染者では、一般に良好であるが、HIV感染者では予後不良であり、肺限局型より播種型の予後が不良である。MarrasによればHIV

感染症に合併した *M.kansasii* 症127例のうち53%が死亡したが、予後良好の因子としてはCD4数高値、ART施行、塗抹陰性、十分な *M.kansasii* 症の治療が挙げられている⁹⁾。

III その他の非結核性抗酸菌

M.xenopi は米国では稀であるが、カナダや英国ではMACに次いで多い分離菌であり、*M.kansasii* よりも多い。肺病変や播種性疾患を引き起こすことがあるが、他の病原体との混合感染のこともある。治療はINH、RFP(あるいはRBT)、EB、CAMの併用が勧められているが、適切な治療期間はわかっていない。モキシフロキサシンは代替薬として用いてもよい。

M.genavense は1990年にHIV感染者に合併した感染症の起炎菌としてはじめて報告された菌である。固型培地に生えにくい菌である。HIV感染症以外の免疫機能低下状態でも発症例の報告はあるが、きわめて少ない。合併時のCD4数はきわめて低く播種型が多い。発熱、体重減少、下痢などの症状を呈し、肝脾腫、貧血を認める。*In vitro* ではRFP(あるいはRBT)、フルオロキノロン、マクロライドに感受性を示すが、INHには耐性である。

M.haemophilum は主にHIV感染者に潰瘍性の皮膚病変を引き起こす。腱鞘炎、関節炎、骨髄炎などもある。至適発育温度が30~35℃と低いので、皮膚や関節に病変を引き起こすと考えられている。INH、RFP(あるいはRBT)、シプロフロキサシン、アミカシン、ドキシサイクリン、CAMが有効といわれている。

M.simiae はAIDS患者において肺感染症、播種性MAC症、骨髄炎、腎感染症を引き起こすことがある。感受性検査ではINH、RFP、EB、アミノグリコシドには耐性であるが、ST合剤、EB、フルオロキノロン、CAMが有効ともいわれている。しかし、治療経験は乏しい。

その他の抗酸菌としては、*M.malmoense*、*M.fortuitum*、*M.chelonae*、*M.abscessus*、*M.szulgai*などが合併症を引き起こす。

文 献

- 1) Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, et al : Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2001 ; 26 : 326-31.
- 2) Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, et al : Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 162 : 865-72.
- 3) Naik E, LeBlanc S, Tang J, et al. The complexity of HLA class II (DRB1, DQB1, DM) associations with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection among HIV-1-seropositive whites. J Acquir Immune Defic Syndr 2003 ; 33 : 140-5.
- 4) Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, et al : Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease ; a prospective evaluation. J Infect Dis 1997 ; 176 : 126-32.
- 5) Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al : Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adoles-

- cents ; recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2009 ; 58 : 1-207.
- 6) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al : An official ATS/IDSA statement : diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007 ; 175 : 367-416.
- 7) Witzig RS, Fazal BA, Mera RM, et al : Clinical manifestations and implications of coinfection with *Mycobacterium kansasii* and human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis 1995 ; 21 : 77-85.
- 8) Tompkins JC, Witzig RS : *Mycobacterium kansasii* in HIV patients : clarithromycin and antiretroviral effects. Int J Tuberc Lung Dis 2007 ; 11 : 331-7.
- 9) Marras TK, Morris A, Gonzalez LC, et al : Mortality prediction in pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection and human immunodeficiency virus. Am J Respir Crit Care Med 2004 ; 170 : 793-8.

永井 英明

1980年 東京医科歯科大学医学部卒業
現在, 国立病院機構東京病院外来診療
部長

専門分野 : 呼吸器内科(呼吸器感染症,
HIV感染症, 抗酸菌感染症)