

なっている。2000年以降、65～79歳の結核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80～84歳の結核患者数は横ばいであり、減っていない。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。

1987年から2011年にかけて65歳以上の高齢結核患者の割合は36.8%から60.6%に増加している<sup>2,5)</sup>。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(図3)。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<sup>5)</sup>。

肺結核の診断時に結核菌が確認された割合は、65～74歳で82.4%、75～84歳で89.0%、85歳以上では93.3%と高齢者ほど高い傾向が見られ、喀痰塗抹検査陽性率も高齢者ほど高値であった<sup>5)</sup>。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25.8%、14.5%、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発見割合(高齢者14.2%、青壮年6.4%)や他疾患入院中発見割合(高齢者17.9%、青壮年5.1%)が青壮年に比べ高く、特に入院中発見の割合は加齢と共に高くなる<sup>5)</sup>。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のみの割合が高く(高齢者25.3%、青壮年18.0%)、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(85歳以上27.3%、青壮年35.6%)、これらのことが診断の遅れの一因となることが考えられる。

高齢者結核は予後不良である。2010年に65歳以上の高齢者結核で治療開始後1年以内に死亡した患者は28.5%(結核死9.4%、非結核死19.1%)、3ヵ月以内に死亡した患者は16.3%(結核死7.6%、非結核死8.7%)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3.6%、70～74歳で3.3%であったが、85～89歳で12.2%、90歳以上では17.0%であった<sup>5)</sup>。

## 外国人の結核

結核の統計では1998年に国籍別の分類を始めてから、外国出生者の新登録結核患者数は増え続けており、2012年には1,000人を超え、全体の5%を占めた<sup>2)</sup>。特に、青壮年では外国人の比率が高く、30～39歳では、237人(15.5%)であり、20～29歳では、468人(36.3%)であった。

## 多剤耐性結核

不適切な治療や患者管理は耐性菌の排出を増加させる可能性がある。耐性結核菌は10種類ある抗結核薬のいずれかに耐性の結核菌を指すが、最も強力な治療薬であるイソニアジド(INH; イスコチン<sup>®</sup>)とリファンピシン(RFP; リファジン<sup>®</sup>)の両剤に耐性である耐性菌による結核を多剤耐性結核(Multidrug-resistant tuberculosis: MDR-TB)という。この両薬剤のいずれかが欠けても十分な結核治

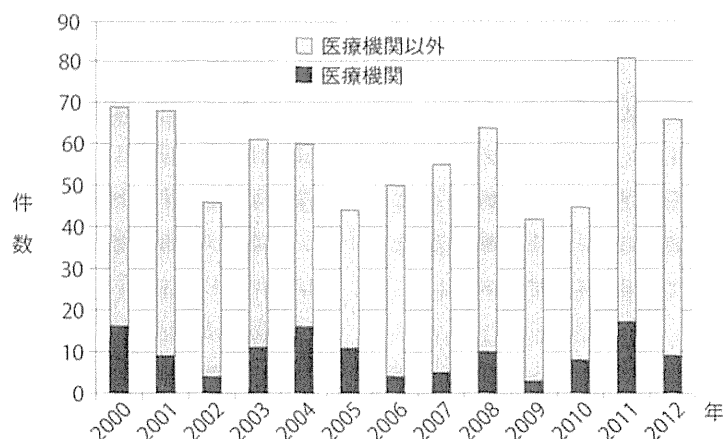


図4 日本の結核集団感染発生数の年次推移

(文献2より作図)

療ができないが、さらに多剤耐性結核菌の中で、少なくとも一つの注射剤〔カナマイシン (KM; カナマイシン<sup>®</sup>), capreomycin (CPM), アミカシン (AMK; 硫酸アミカシン<sup>®</sup>)〕と1種類のフルオロキノロン剤に耐性を獲得した耐性菌による超多剤耐性結核 (Extensively drug-resistant tuberculosis: XDR-TB) が世界的にも増加傾向にある。

2012年の日本のMDR-TBは60例であり、薬剤感受性検査が行われた8,347例中0.7%であり、幸い増加傾向にない<sup>2)</sup>。

ピラジナミド (PZA; ピラマイド<sup>®</sup>) を含む短期化学療法で治療された患者の割合とMDR-TBの頻度との間には逆相関があると言われており、PZAの使用が浸透してきた現状では今後のMDR-TBの減少が期待される。

### 結核の病院内集団感染

結核の中蔓延国である日本では、臨床現場では常に結核患者に遭遇する機会があり、結核についての正確な知識と院内感染対策は必

要である。

結核の病院内における集団発生は毎年のように報告されている(図4)<sup>2)</sup>。要因としては、高齢者を中心に塗抹検査陽性結核患者の発生件数が増加したこと、免疫機能が低下した病態(悪性腫瘍、糖尿病、腎透析、免疫抑制剤使用、臓器移植など)の患者が増加したこと、結核未感染の若い職員が多いこと、結核患者の受診の遅れと医師の診断の遅れがあること、施設の構造や設備が感染防止に不適切でしかも密閉された空間が多くなったこと、気管支内視鏡検査、気管挿管や気管切開、ネブライザーなど咳を誘発する処置が増加したこと、などがあげられている。

結核は患者数の減少と共に過去の疾患とみなされるようになり、結核に対する関心は国民の間だけでなく、医療従事者の間においても薄れてきた。前述のように診断の遅れが20%を超えており、この間に院内感染を広げるリスクがある。職員や患者への結核の院内感染を防ぐためには、厳格な結核感染対策とその周知徹底が必要である。

## おわりに

日本では結核患者数は毎年減少しているが、結核罹患率は依然として高い。60%以上を高齢者が占めており、若年者では外国人結核が増えている。高齢者結核では、呼吸器症状が乏しい、他疾患で入院中の発見が多い、空洞影を呈しにくい、塗抹検査陽性例が多い、予後が不良という特徴があり、診断の遅れにより院内感染を引き起こす可能性が高い。長引く咳や胸部異常影のある症例では、喀痰の抗酸菌培養検査を必ず行うべきであ

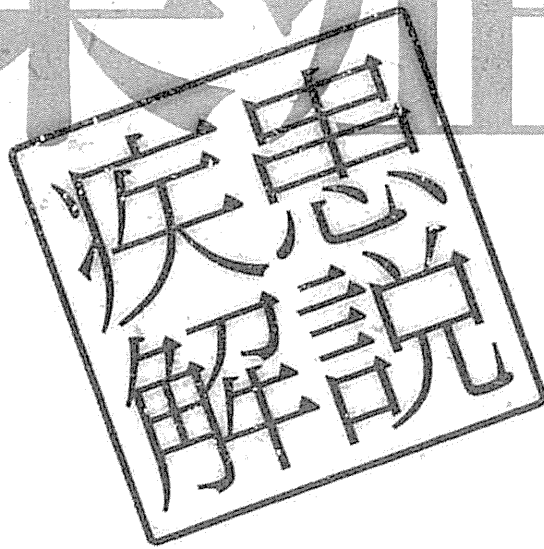
る。医療従事者の中には、結核は過去の疾患という認識があるのも診断の遅れが減少しない理由でもある。医療施設における結核の集団感染が毎年発生しており、医療従事者は結核患者に遭遇する機会があることを常に意識し、結核の特徴を知り、早期診断、早期対処に努めなければならない。

結核罹患率が低下するにつれ、患者の早期発見・早期治療開始から結核の発病を抑える対応が重要になってきた。LTBIの診断および治療は、積極的に行われなければならない。

## Reference

- 1) WHO: Global tuberculosis report 2013. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- 2) 公益財団法人結核予防会: 結核の統計 2013, 東京, 2013
- 3) 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
- 4) 結核研究所疫学情報センター: 平成 24 年結核年報のポイント (図表編) <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/nenpou/>
- 5) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報 2011 (2) 小児結核・高齢者結核, 結核 88: 611-616, 2013

# 感染症の



## はじめに

日本の結核の罹患率は結核対策により低下したが、先進国のなかでは依然として高率であり、日本は結核の中蔓延国である。

わが国の結核患者の特徴は高齢者が多く、若年者では外国人結核が増加していることである。結核の病院内における集団発生が毎年報告されており、減少していない。要因としては、免疫機能が低下した病態(悪性腫瘍、糖尿病、腎透析、免疫抑制薬使用、臓器移植など)の患者が増加したこと、結核未感染の若い職員が多いこと、結核患者の受診の遅れと医師の診断の遅れがあること、施設の構造や設備が感染防止に不適切でしかも密閉された空間が多くなったこと、気管支鏡検査、気管挿管や気管切開、ネブライザーなど咳を誘発する処置が増加したことなどが挙げられている。

臨床現場では常に結核患者に遭遇する機会があることを認識し、結核患者を早期に診断し、適切な対応を行い、

院内感染を防がなければならない。そのためには結核についての正確な知識が必要である。

## 日本の結核

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10万人対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2012年の結核罹患率は10万対16.7となり、減少のスピードもやや速まっているが、欧米先進国の結核罹患率が3～5前後の現状と比較すると依然として高率であり(図1)、年間21,283人(2012年)の結核患者が新たに登録されている<sup>1)</sup>。このうち喀痰塗抹検査陽性肺結核患者数は8,237人である。わが国は結核の中蔓延国である。

都道府県別に結核罹患率をみると、高い地域は大阪府(10万人対27.1, 2012年)、東京都(21.7)、沖縄県(21.2)、徳島県(21.1)、奈良県(20.5)であり、低い地域は長野県

(9.5)、福島県(9.9)、宮城県(9.9)、山形県(10.0)、北海道(10.7)である<sup>1)</sup>。結核罹患率の最も高い大阪府のなかでは、大阪市が42.7と高値である。日本の結核罹患率は「西高東低」の傾向があり、大都市を抱えている自治体の結核罹患率は高い。

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%に増加しており<sup>2)</sup>、わが国の結核は高齢者結核が特徴的である。年々75歳以上の高齢者の占める割合が増加し、他の年齢層の割合が減少していることから、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<sup>2)</sup>。1987年以降は80～84歳の結核罹患率が最も高かったが、1999年以降は85歳以上の罹患率が最も高くなっている。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

# 基礎知識

今回のテーマ

## 肺結核

国立病院機構東京病院外来診療部長

永井 英明

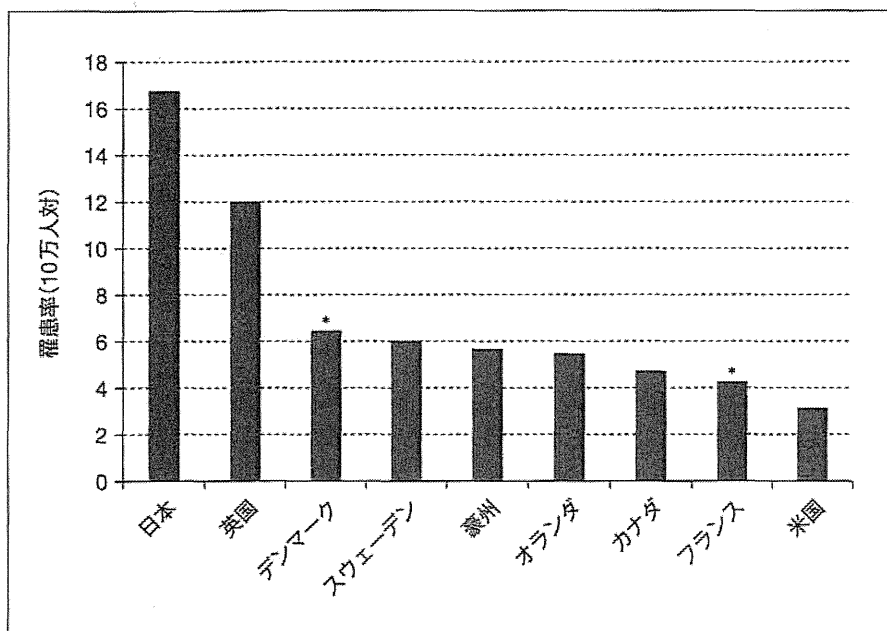


図1 諸外国と日本の結核罹患率

\*は2011年データ、他は2012年データ。

(文献1より引用)

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。

外国出生者の新登録結核患者数は年々増加しており、特に若年層の新

登録患者の外国出生者割合が大きく、20歳代では新登録結核患者の3分の1以上は外国出生者である<sup>1)</sup>。

受診の遅れと診断の遅れが相変わらず認められており、結核感染対策という視点に立てば改善されなければなら

ない。有症状結核のうち、症状発現から初診までの期間が2ヵ月以上(受診の遅れ)の割合は18.7%(2012年)であり、働き盛りの30～59歳に限ってみると33.7%と3人に1人は受診が遅れている<sup>1)</sup>。受診の遅れの間には多数の人々に感染を広げている可能性がある。有症状結核のうち、初診から診断までの期間が1ヵ月以上(診断の遅れ)の割合は22.0%であり<sup>1)</sup>、医療機関における結核診断の遅れが依然として認められ、医療従事者の結核診断の甘さがみられる。院内感染対策上、問題である。結核の中蔓延国である日本では、長引く咳や胸部異常影のある症例では喀痰の抗酸菌培養検査を、日にちを変えて3回必ず行いべきである。



### 結核の感染様式

結核患者の咳やくしゃみにより、結核菌を含んだ飛沫が空气中に飛散し、これらの飛沫は乾燥して水蒸気を失うと、内部にあった菌体が空中に浮遊することになる。これを飛沫核といい、飛沫核が吸入されることによって結核

感染が成立する。いわゆる飛沫核感染（空気感染）である。排菌者との程度の期間接すると感染が成立するかは、排菌量、咳の強さ、接する側の免疫機能などで修飾されるため正確なデータはないが、従来の院内感染の事例をみると、排菌者との接触が数時間から数日以内という短期間にもかかわらず感染が成立している例もある。したがって、短期間でも感染が成立する可能性が常にあることを認識していなければならない。

患者が塗抹陽性痰を喀出している間は、培養のみ陽性の場合と異なり菌量が多いので、結核の感染力は強い。喀痰塗抹陽性患者の痰の中には1mLあたり7,000個以上の結核菌が存在している。感染危険率（感染させるリスク）を塗抹・培養ともに陰性の患者に比べると塗抹陽性患者は10倍、塗抹陰性・培養陽性患者は2倍といわれている。塗抹陽性患者に対しては、結核感染を広めないための公衆衛生的対応が必要である。



## 肺結核の診断

胸部X線写真では、上葉を中心とする空洞影とその周辺に多発小粒状影を伴う陰影が典型的であるが、胸水貯留、縦隔リンパ節腫大を認めることもある。肺結核の進展は基本的には気道散布であり、それを端的に示す胸部X線所見は多発小粒状影である。それは終末細気管支から肺胞道周辺に形成される結核性病変を反映しており、散布性粒状影ともいわれる。CTでは小葉中心性の粒状影として認められ、ときに分岐状影を呈する。粒状影とそれを連結する細気管支の樹枝状陰影を、tree-in-bud（図2）といい、結核病変としては特徴的であり、他の疾患を否

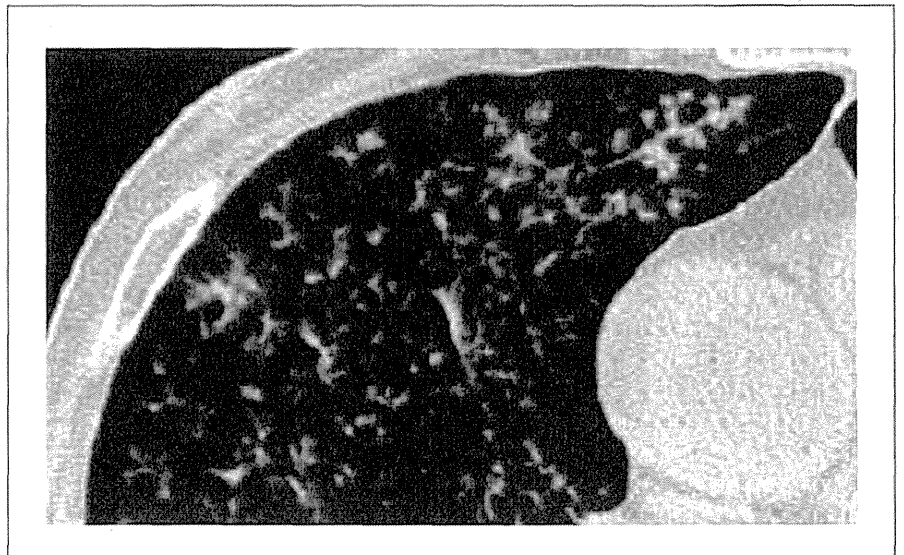


図2 Tree-in-bud 像

終末細気管支から肺胞道周辺に形成される結核性病変。

定する重要な所見となる。

肺結核の診断は喀痰の塗抹・培養検査において結核菌を検出することにより確定する。喀痰検査で結核菌を検出できない場合は、胃液検査あるいは気管支鏡検査を行い病変部の気管支洗浄、肺生検を行う。喀痰塗抹検査は、現在では集菌法が用いられており、ガフキー号数ではなく(1+)、(2+)、(3+)という記載法が行われている。菌の同定には、喀痰などの臨床検体を用いて、結核菌のRNAやDNAを増幅する方法が汎用されている。培養菌についても同様に核酸同定法が一般的になっている。



## 結核の治療

結核患者の体内に生存する結核菌を撲滅するためには、患者の結核菌に有効な、作用機序の異なる抗結核薬を3剤以上組み合わせた多剤併用療法を、決められた期間継続して投与する必要がある。多剤耐性結核患者の発生を抑制するためには治療を確実に完遂する

ことが重要である。

感受性菌の場合、4剤併用療法が「菌の撲滅」という治療目標を達成し得る最強の治療法であり、かつ6ヵ月（180日）間で治療を完了し得る最短の治療法として、すでに世界中に広く普及している。

### 1. 初回治療患者の標準療法<sup>5)</sup>（図3）

(A)法：リファンピシン(RFP) + イソニアジド(INH) + ピラジナミド(PZA)にストレプトマイシン(SM)〔またはエタンブトール(EB)〕の4剤併用で2ヵ月間治療後、RFP + INHで4ヵ月間治療する。

(B)法：RFP + INH + SM (or EB)で2ヵ月間治療後、RFP + INHで7ヵ月間治療する。

EBまたはSMを3ヵ月目以降の維持期に使用する意義は少なく、またこれらの薬剤は長期に使用することにより副作用の危険性も高まるので、原則として3ヵ月目以降は中止する。

通常は標準治療法(A)法を選択する。高齢者などPZAを投与できない



標準治療法(A)	PZA																			
	EB (SM)																			
	INH																			
	RFP																			
病月		1	2	3	4	5	6													
標準治療法(B)	EB (SM)																			
	INH																			
	RFP																			
病月		1	2	3	4	5	6	7	8	9										

図3 結核初回治療患者の標準療法

原則(A)法を用いて、PZAが投与できないときに(B)法。

標準治療法の維持期はINH、RFPの2剤。

耐性菌と判明した時点で治療薬を変更。

PZA：ピラジナミド、EB：エタンプトール、SM：ストレプトマイシン、INH：イソニアジド、RFP：リファンピシン。

例に対しては、標準治療法(B)法を選択する。EB耐性よりもSM耐性の頻度が高いので、初期2ヵ月は通常はEBを選択する。INH、RFPともに感受性であることが確認された時点で、EB(またはSM)は終了する。

(A)法は6ヵ月(180日)間、(B)法は9ヵ月(270日)間を標準的治療期間とする。

ただし、粟粒結核や病型分類I型などの重症例、2ヵ月を超える培養陽性例、再治療例、糖尿病や塵肺合併例、全身的なステロイド薬・免疫抑制薬併用例、HIV感染症などでは3ヵ月(90日)間延長することができる。これらの要素が複数あっても原則として3ヵ月間の延長でよい。なお、4ヵ月を超える排菌持続例では菌の耐性化を考慮して、直近の菌を用いた感受性検査を再検することが望ましい。

## 2. 間欠療法

2008年の「結核医療の基準」の見直しで、間欠療法が提案された<sup>3)</sup>。

間欠療法は少ない服薬回数で、確実

な治療継続の確保が可能な治療法であり、諸外国ではすでに行われている。間欠療法が行えるのは、PZAを加えた標準治療(A)法の2ヵ月間の初期治療が確実に行われ、RFP、INHの両剤に感受性であることが確認された症例である。HIV感染者では間欠療法を行ってはいけない。

間欠療法は初期2ヵ月間4剤の治療終了後、RFPとINHの2剤を4ヵ月間週2回、または週3回服用する。広汎空洞型では週3回とする。薬剤投与量は、RFPは標準治療と同じ量である。INHは初期2ヵ月間は標準治療と同じ量であるが、間欠期は15mg/kg、1日最大投与量900mgである。服薬がおろそかになると治療失敗につながるため、必ず対面服薬確認法を行う。



## 抗結核薬の副作用

感受性菌であれば、結核の治療は比較的容易である。しかし薬剤の副作用のために、ときに治療を中断しなければならぬこともあり、すべての薬剤

の副作用について熟知していなければならぬ。代表的な副作用としては、肝障害(RFP、PZA、エチオナミド(TH)、INH)、視神経炎(EB)、聴力・平衡障害(アミノグリコシド系薬剤)、皮膚症状(RFP、PZA、INH、EB、パラミノサリチル酸(PAS)など)、腎障害(アミノグリコシド系薬剤、RFP)などがある。

RFPまたはINHのアレルギー様副作用(発疹・発熱など)が疑われる場合にはその投与を中止せざるを得ないことがある。しかし、副作用の回復後、ただちに減感作療法を試みるべきである。最も強力な抗結核薬であるRFPやINHを外した治療は、治療の長期化を招き不十分な治療となる可能性があるからである。



## 最近の話題

(詳しくは本誌別項参照)

結核感染の診断はツベルクリン反応に替わって、インターフェロン- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )遊離測定法(interferon-gamma release assay: IGRA)が行われている。IGRAは特異的抗原刺激に対するリンパ球のIFN- $\gamma$ 産生能を測定することによって結核感染の診断を行う方法である。現在、わが国で用いられているIGRAはQuantiFERON<sup>®</sup>-TB GoldとT-SPOT<sup>®</sup>.TBである。IGRAはBCG接種の影響を受けず、感度、特異度ともに優れた結核感染診断法であり、BCG接種を行ってきたわが国では、接触者健診および医療従事者の健診にIGRAは有用である。しかし、経験を積むにつれ、検体の扱い・処理の仕方が結果に及ぼす影響、免疫不全状態での感度・特異度の低下、リンパ球数の結果に及ぼす影響、不安定な再現性・変動の問題などが指摘されてきた。

2つのIGRAでは「判定保留」の意味も異なるなど、違いを認識する必要がある。両者とも生きて細胞を扱うので、検体の扱いを含めた精度管理が重要である。

不適切な治療や患者管理は耐性菌の排出を増加させる可能性がある。耐性結核菌は10種類ある抗結核薬のいずれかに耐性の結核菌を指すが、最も強力な治療薬であるINHとRFPの両剤に耐性である耐性菌による結核

を多剤耐性結核(multidrug-resistant tuberculosis:MDR-TB)という。MDR-TBの治療薬としてデラマニドが承認された。しかし、デラマニドの使用については日本結核病学会治療委員会が使用指針を出すことになっている。安易な使用により耐性化をもたらしてはならないので、使用には制限が設けられる。

IGRAについては本誌の別項を参照されたい。

#### [文献]

- 1) 公益財団法人結核予防会：結核の統計 2013. 公益財団法人結核予防会, 東京, 2013
- 2) 結核研究所疫学情報センター：結核年報 2011(2)小児結核・高齢者結核. 結核 88:611-616, 2013
- 3) 日本結核病学会治療委員会:「結核医療の基準」の見直し-2008年. 結核 83:529-535, 2008



Memorial Lecture by Imamura Award Winner

## STUDY OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION

Hideaki NAGAI

**Abstract** The research on tuberculosis (TB) comorbid with human immunodeficiency virus infections (HIV/TB), for which this prize was awarded, began with the author's experience with Japan's first HIV/TB case in 1992. In 1997, the clinical characteristics of six HIV/TB cases were presented in the *Japanese Journal of Thoracic Diseases*. In 2001, the author published a paper in *Kekkaku* on the anti-HIV antibody positive rate of TB patients. As part of a research team with the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (2011–2013), the author surveyed the HIV/TB patients in the National Hospital Organization, and found a more or less unchanging mean 0.39% HIV-positive rate among TB patients. Among these TB cases, 2.1% were multidrug-resistant TB. In 2007, the results of QuantiFERON®-TB-2G (QFT-2G) HIV/TB analysis were reported in *Kekkaku*, showing the usefulness of QFT-2G in immunosuppression cases. Positive rates obtained with QFT-2G and QuantiFERON®-TB Gold (QFT-3G) declined when the peripheral blood lymphocyte count decreased, thought to be a result of QFT's whole-blood collection methods. The author further studied the usefulness of interferon-gamma release assays (IGRAs) in HIV/TB with another health ministry research team (2009–2011). Enzyme-linked immunospot assay and QFT-3G were compared, which yielded better sensitivity and fewer indeterminate cases with the former. Periodic IGRAs were performed in IGRA-positive patients. Ten such cases (2 received isoniazid) were observed for more than 3 years, but none developed TB; however, IGRA values fluctuated during the observation period. It seems highly likely that immune function recovery through antiretroviral therapy lowered the risk of developing active TB. The author further examined the therapeutic interaction of rifampicin with anti-HIV drugs, confirming the feasibility of combining efavirenz and raltegravir. These results were presented at the annual meeting of the Japanese Society for Tuberculosis in Tokyo in 2012. The author intends to continue research with the hope of reducing HIV/TB incidence and improving prognosis.

**Key words:** Human immunodeficiency virus, Acquired immune deficiency syndrome, Tuberculosis, Interferon-gamma release assay, Multidrug-resistant tuberculosis, Efavirenz, Raltegravir

### Introduction

The risk of developing active tuberculosis (TB) increases in many immunodeficient states but is highest in cases of human immunodeficiency (HIV) infection, which involve a marked decline in cellular immunity.

Japan's TB prevalence has declined to 16.1 cases per 100,000 people (2013); however, among other Western nations, prevalence is no more than five cases per 100,000 people, meaning TB is still moderately prevalent in Japan. The number of HIV/AIDS patients in Japan increased until 2008, eventually exceeding 1,500 new cases per year. Growth plateaued in 2009 but rose again in 2013 to the second-highest number of reported cases ever. In this environment, the number of comorbid HIV/TB cases appears unlikely to decrease.

The author treated Japan's first case of HIV/TB at Tokyo National Hospital in 1992<sup>1)</sup>. By 1997, the author's team reported a summary of six cases<sup>2)</sup>, and, to date, the author has experienced 85 HIV/TB cases. Since that initial case, the author has engaged in a variety of research on HIV/TB. The main findings are described below.

### 1. Surveying changes in HIV-positive rates among TB patients in Japan

The number of HIV/TB patients seen at Tokyo National Hospital has increased yearly since 1992. In most cases, an HIV test is performed if the TB is miliary or nonspecific, but some cases of classical pulmonary TB are found to be HIV-positive purely by chance. Thus, to examine the true extent of HIV-positivity among TB patients, we performed HIV tests on

all consenting TB patients for 2 years starting in January 1998<sup>3)</sup>. In all, HIV tests were performed on 164 TB patients (4 HIV-positive) in 1998 and on 149 patients (6 HIV-positive) in 1999, amounting to a 3.2% HIV-positive rate for the 2 years. Typically not suspected of being HIV-positive, only 1.0% of classical pulmonary TB cases were positive for HIV, but miliary TB cases exhibited a high HIV-positive rate of 28.6%. As TB patients in the Tokyo area may have a high rate of HIV infection, it is important to test TB patients for HIV so infections can be discovered and treatment initiated earlier.

We also conducted fact-finding surveys of National Hospital Organization hospitals nationwide regarding HIV/TB and multidrug-resistant TB (MDR-TB) from 2007 to 2012<sup>4)</sup>. Little variation was seen in HIV-positive rates among TB patients, ranging from 0.29% to 0.46% (mean 0.39%) (Table). There were 96 cases of HIV/TB in total, but 82 (85.4%) of these were concentrated in the major urban centers of Tokyo, Osaka, and Nagoya. These regions combined had a 0.91% HIV-positive rate, higher than other, more rural regions. Accordingly, we recommended promoting HIV screening of TB patients in major urban areas. The male-female ratio of the HIV/TB patients was 18:1, and patients' median age was 43 years. In 56% of cases, HIV positivity was discovered owing to TB onset. The mean CD4 count was 156/ $\mu$ L, with many cases of reduced immune function. There were 48 cases of pulmonary TB, and 39 cases of extrapulmonary TB (25 of which were miliary TB). Side effects due to antitubercular agents were common, occurring in 53 of 83 cases (63.9%). While being treated for TB, 42 patients began antiretroviral therapy (ART). Immune reconstitution inflammatory syndrome was observed in 16 of the 26 patients (62%) who began ART within 8 weeks of starting TB therapy. All seven patients who began ART within 4 weeks of starting TB therapy developed the syndrome. There were two cases (2.1%) of MDR-TB, of which one patient was a foreign national. No cases of MDR-TB have been found since 2009, so there appears to be no increasing trend.

## 2. The usefulness of interferon-gamma release assays (IGRAs) in HIV/TB

The risk of TB infection is extremely high in cases of HIV

**Table** Cases of TB patients with HIV infection in National Hospital Organization hospitals

Year	No. of TB patients	No. of HIV-positive TB patients	No. of HIV-positive MDR-TB patients
2007	4388	15 (0.34%)	1
2008	4165	19 (0.46%)	1
2009	4129	18 (0.44%)	0
2010	4122	16 (0.39%)	0
2011	4091	18 (0.44%)	0
2012	3502	10 (0.29%)	0
Total	24397	96 (0.39%)	2

infection. In recent years, IGRAs have been more frequently used for diagnosing TB infection than the tuberculin skin test (TST). Forms of IGRAs include QuantiFERON®-TB-2G (QFT-2G), QuantiFERON®-TB Gold (QFT-3G), and T-SPOT®TB (T-SPOT); the latter two are currently in use. In 2006, the QFT-2G was the first to be put to use. It has superior sensitivity and specificity, but in cases of HIV infection with markedly reduced cellular immunity, we expected sensitivity to decrease and the number of indeterminate cases to increase. To examine this assumption, we studied the usefulness of QFT-2G in cases of HIV infection<sup>5)</sup>. We examined the QFT-2G results, CD4 count, and the TST results in known cases of HIV/TB. In 13 HIV/TB cases, QFT-2G's sensitivity was 76.9%, significantly higher than that of the TST (erythema 38.5%, induration 15.4%). The one indeterminate case had the lowest CD4 count (16/ $\mu$ L). Thus, we considered QFT-2G highly sensitive and sufficiently useful in HIV/TB, although HIV cases with very low CD4 count may return indeterminate results.

Next, QFT-2G and enzyme-linked immunospot assay (ELISPOT; this study used T-SPOT) were performed simultaneously on 230 pulmonary TB patients with positive tubercle bacilli cultures<sup>6)</sup>. Sensitivity was compared based on the lymphocyte count. The overall positive rates were 74% for QFT-2G and 92% for ELISPOT, showing better sensitivity in the latter. In the group with a lymphocyte count of 1,000/ $\mu$ L or more, QFT-2G's positive rate was 88% and ELISPOT's was 97%. With a lymphocyte count of 500/ $\mu$ L or less, the positive rate with QFT-2G was 39% and 81% with ELISPOT, a marked decline in QFT-2G's accurate, conclusive positive rate (Fig. 1). A comparison of QFT-3G and ELISPOT produced similar results. That is, when lymphocyte count declined, the positive rate of QFT-3G declined, and the number of indeterminate cases increased (Fig. 2).

We used periodic, simultaneous tests to compare the positive rates of QFT-3G and ELISPOT in HIV-infected patients<sup>7)</sup>, performing QFT-3G as many as 50 times in 35 HIV-infected patients. Cases that were indeterminate or equivocal using QFT were not found with ELISPOT. There were 13 positive cases diagnosed with QFT versus 22 positive cases with ELISPOT. Patients were grouped per 100/ $\mu$ L of CD4 to compare QFT-3G and ELISPOT (Fig. 3). In all count groups, the ELISPOT positive rate was the same or higher. In the CD4 200/ $\mu$ L or less group, three cases were indeterminate by using QFT-3G. No cases were indeterminate by using ELISPOT, which found two negative cases and one positive case.

The results of the previous studies ultimately show that when the CD4 count declines, the sensitivity of QFT-3G decreases, and the number of indeterminate cases increases. The ELISPOT test was not influenced by CD4 count, indicating the effectiveness of this test in cases of reduced immune function.

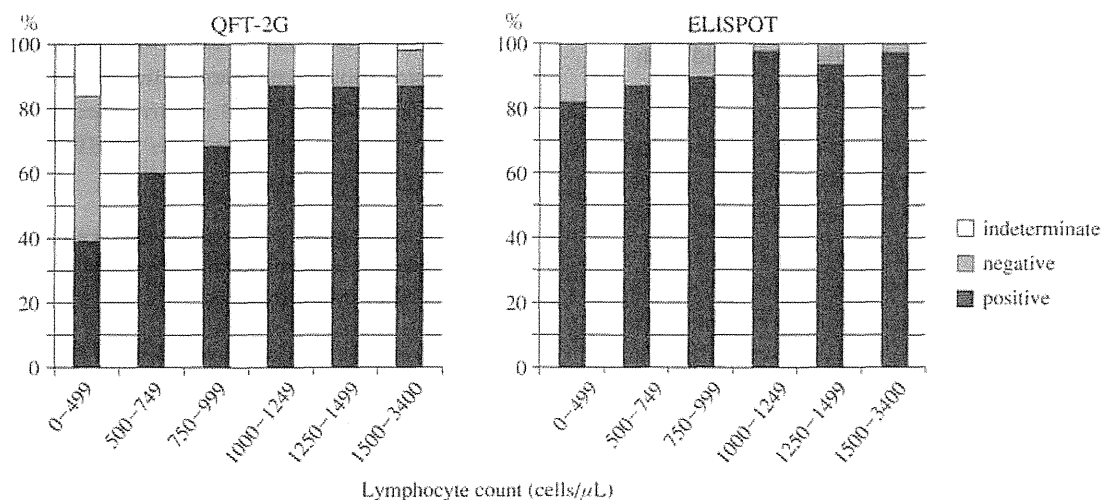


Fig. 1 Influence of lymphocyte count on QFT-2G and ELISPOT performance in pulmonary TB patients

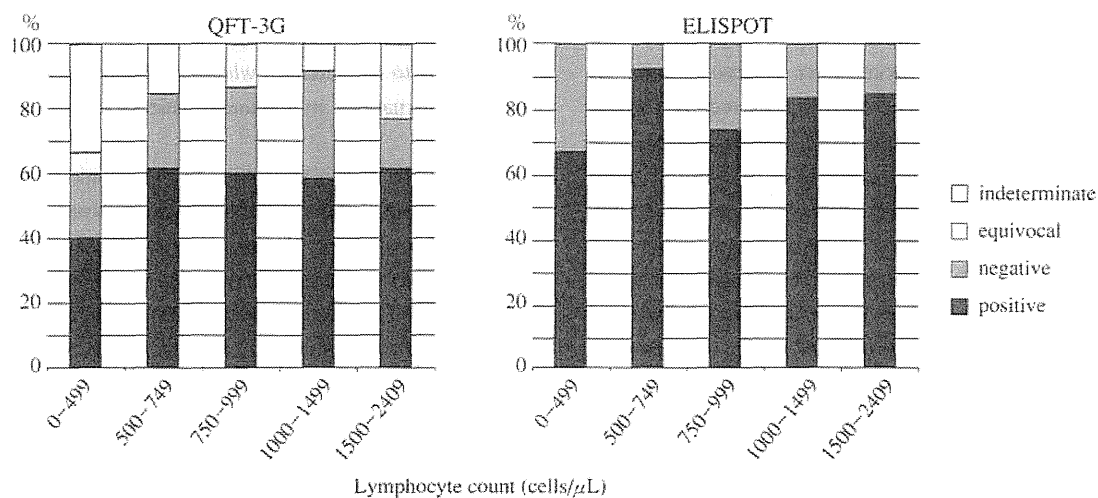


Fig. 2 Influence of lymphocyte count on QFT-3G and ELISPOT performance in pulmonary TB patients

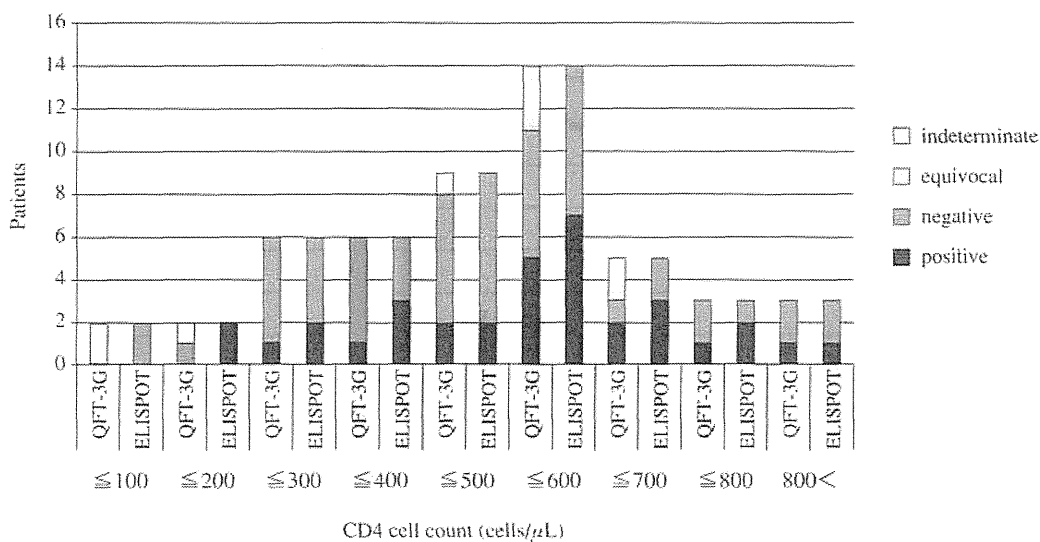


Fig. 3 Influence of lymphocyte count on QFT-3G and ELISPOT performance in HIV/TB patients

### 3. Research on the early discovery and treatment of latent tuberculosis infection comorbid with HIV infection

As IGRAs can become positive in HIV-infected patients undergoing ART, we sought to determine if TB would unavoidably occur in the future, or if isoniazid (INH) administration could suppress developing active TB in such patients.

We observed six patients with no TB history with positive IGRA results for 3 to 5 years, but none developed TB. In addition, both total conversion to negative results and fluctuations between results were observed.

Of the patients cases with no history of TB that became IGRA-positive during observation, two patients received prophylactic treatment with INH and later became IGRA-negative. The other two patients, observed with no treatment, also became IGRA-negative. For the 3 to 4 years following conversion to IGRA positivity, TB failed to appear in any of these four patients.

Of the 10 aforementioned IGRA-positive cases with no TB history, active TB did not occur over at least 3 years of observation in the eight patients who did not receive INH. It has been reported that repeated IGRA testing can produce variable results regardless of the presence or absence of infection risk, and that this can occur over relatively short time periods<sup>9)</sup>. Our hospital confirmed this phenomenon with case fluctuations from positive to negative. The reasons for these fluctuations are unclear, though factors such as instability of test methods, variable interpretations of results, and immune system changes unrelated to infection are thought to play a role. Owing to these IGRA variations, uniformly administering INH to IGRA-positive patients in periodic testing may be premature. In the above cases, it is highly likely that immune function recovery ( $CD4 \geq 200 \mu/L$ ) due to ART lowered the

risk of developing active TB.

Among ELISPOT-positive cases with TB history at our hospital, three patients continued to test positive for 7 to 13 years, and four patients tested negative after 8 to 15 years. Clearly, it takes substantial time for ELISPOT to become negative in HIV/TB patients.

### 4. Examination of efavirenz and raltegravir plasma concentrations during rifampicin (RFP) administration

Rifampicin (RFP) induces cytochrome P450 in the liver, which accelerates the metabolism of a variety of drugs and reduces their plasma concentration, including that of key anti-HIV drugs. This phenomenon can make anti-HIV drug selection difficult. The nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz (EFV) or the integrase inhibitor raltegravir (RAL) are often selected, as these key drugs are not easily affected by RFP. An effect is still present, however, as the plasma concentration of both drugs were shown to decline when combined with RFP. Thus, it was thought the doses of both drugs need to be increased when combined with RFP, but the pharmacodynamics in Japanese patients have not yet been clarified.

To help clarify this phenomenon, we examined the achievement of optimal doses in patients who received EFV or RAL combined with RFP by measuring EFV and RAL plasma concentration<sup>9)</sup>. Plasma concentrations of EFV and RAL were measured in 15 patients with HIV/TB. Patients received RFP combined with EFV or RAL at our hospital from 2001 to 2011. There were 14 men and one woman (14 received EFV and one received RAL) who received 600 to 800 mg/day of EFV. Blood samples were taken, on average, 13.7 hours after EFV administration. The median plasma concentration of EFV was 1,696 ng/mL (900–12,685 ng/mL), which was

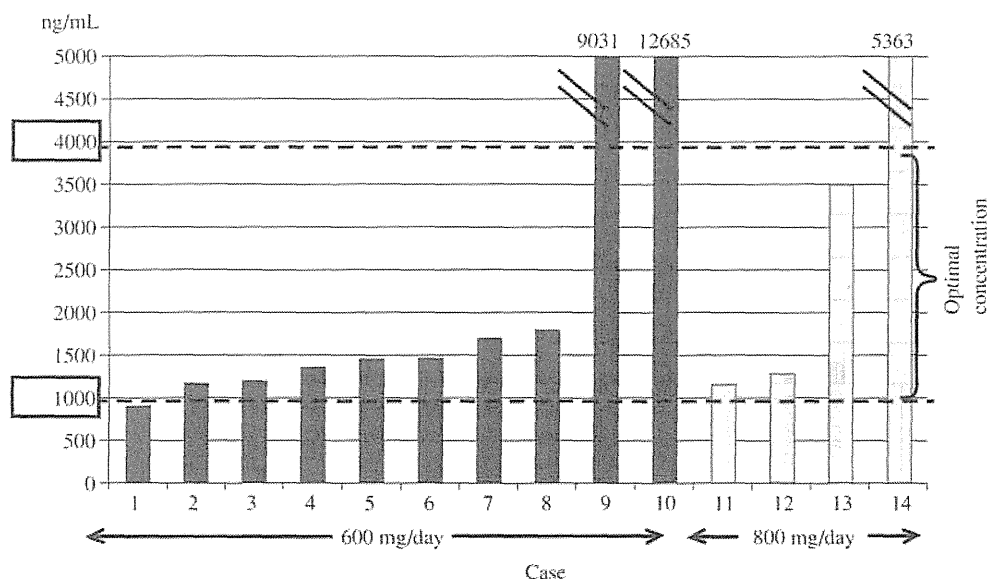


Fig. 4 Plasma concentration (trough) of efavirenz

above the target concentration of 1,000 ng/mL at 14 hours after administration (Fig. 4). Several patients exhibited extremely high plasma EFV concentration, and the dose was actually lowered to reach the optimal concentration. The patient who received RAL (1,600 mg/day) exhibited a trough plasma concentration of 26.6 ng/mL, well above RAL's IC<sub>95</sub> of 14.5 ng/mL.

In general, RFP lowers the plasma concentration of anti-HIV drugs by inducing CYP3A4, but there are differences in this reaction across individuals. While EFV is mainly metabolized in the liver by CYP2B6, the gene has three genotypes (G/G, G/T, T/T). The T/T genotype is known to metabolize EFV slowly, which increases serum EFV concentration. However, none of the patients at our hospital had the T/T genotype.

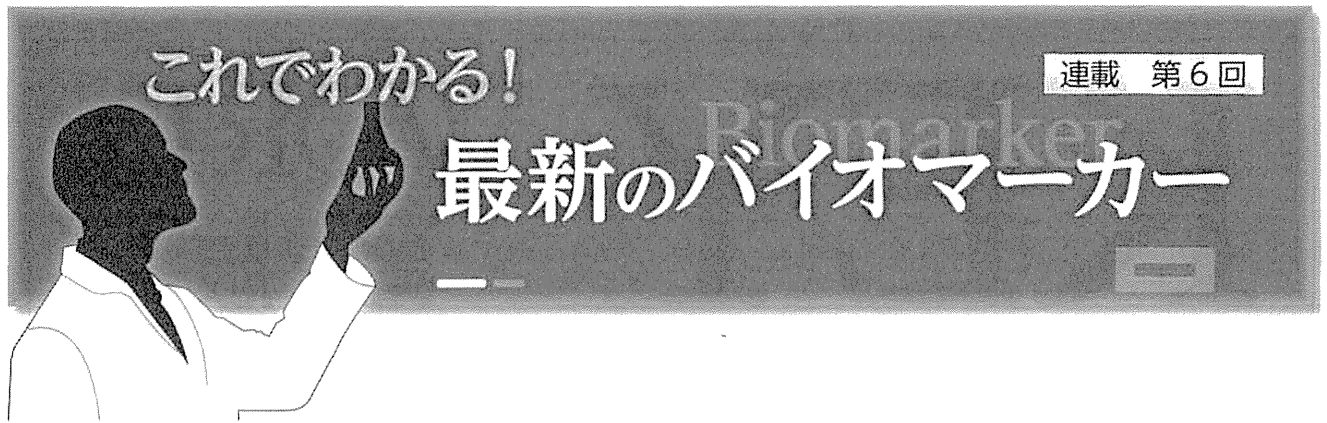
Moreover, the neuropsychiatric symptoms that appear as a side effect of EFV are known to be dependent on plasma concentration. Thus, plasma concentration levels must be monitored to maintain the continuous administration that sustains the anti-HIV effect and suppresses side effects.

### Conclusion

The author has researched HIV/TB since 1992. While HIV/TB cases are concentrated in large cities, it is doubtful that Japan's situation will lead to an immediate decline in the number of cases, prompting continued research to reduce HIV/TB incidence and improve prognosis.

### References

- 1 ) Shishido H, Hebisawa A, Nagai H, et al.: An autopsy case of AIDS diagnosed with the onset of the pulmonary tuberculosis (in Japanese). *T Jap Med J.* 1993 ; 3612 : 37-40.
- 2 ) Nagai H, Hebisawa A, Akagawa S, et al.: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection (in Japanese). *Jap J Thorac Dis.* 1997 ; 35 : 267-272.
- 3 ) Nagai H, Kawabe Y, Nagayama N, et al.: HIV seroprevalence in patients with tuberculosis (in Japanese). *Kekkaku.* 2001 ; 76 : 679-684.
- 4 ) Nagai H: Present Status and Countermeasure of Multidrug-Resistant Tuberculosis in HIV Patients in Japan (in Japanese). Study about Multidrug-Resistant Tuberculosis Imported from Foreign Countries, Research into New and Re-emergent Infectious Diseases such as New Type Influenza, subsidized by Ministry of Health, Labour and Welfare research grants (lead researcher Masaji Okada) FY2011-2013, Allocated Research Report. 2014, 93-97.
- 5 ) Nagai H, Kawabe Y, Ariga H, et al.: Usefulness of a whole blood interferon gamma assay (QuantiFERON-TB-2G) for detecting tuberculosis infection in HIV-infected persons (in Japanese). *Kekkaku.* 2007 ; 82 : 635-640.
- 6 ) Komiya K, Ariga H, Nagai H, et al.: Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN-gamma release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. *Intern Med.* 2010 ; 49 : 1849-1855.
- 7 ) Nagai H: Usefulness of Interferon-Gamma Release Assays in Compromised Hosts (in Japanese). Study about Diagnosis and Treatment of Opportunistic Infection and Early Diagnosis of HIV infection, Research into Anti HIV/AIDS Program, subsidized by Ministry of Health, Labour and Welfare research grants (lead researcher Akira Yasuoka) FY2009-2011. Allocated Research Report. 2012, 64-67.
- 8 ) Doman SE, Belknap R, Graviss EA, et al.: Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 ; 189 : 77-87.
- 9 ) Kusaka K, Nagai H, Ishii T, et al.: Plasma concentration of efavirenz and raltegravir administered with rifampicin (in Japanese). *Kekkaku.* 2012 ; 87 : 304.



## 感染症のバイオマーカー：結核

永井 英明

NAGAI Hideaki

国立病院機構東京病院呼吸器センター

### Summary

結核におけるバイオマーカーの研究は長年つづけられており、活動性結核の診断と治癒の判定、潜在性結核感染症 (LTBI) の診断と発病の判定、BCG などのワクチンによる予防免疫などの分野がおもな研究領域である。いずれの分野でもだれもが満足するような成果はいまのところ得られていないが、すでに臨床応用されているものもある。インターフェロン- $\gamma$ 遊離測定法 (IGRA) は代表的なバイオマーカー測定法であり、広く使用されているが、最近、連続検査における変動と再現性の不安定さが指摘されるようになった。上記の領域のバイオマーカーの開発が待たれるが、途上国での結核対策を考慮すれば、測定に複雑な手技を要しコストがかかるようなバイオマーカーでは結核対策としては役に立たない。

### Key Words

インターフェロン- $\gamma$ 遊離測定法 (IGRA)、クオンティフェロン® TB ゴールド、T-スポット®.TB、インターフェロン- $\gamma$  (INF- $\gamma$ )、IP-10



### はじめに

世界保健機関 (WHO) によれば 2013 年の世界における新規結核患者数は 900 万人であり、結核による死亡者数は 150 万人であった。新規多剤耐性結核患者数は 48 万人であり、21 万人が死亡している。結核は途上国を中心に多数の感染者と発病者を生み、国の発展の障害となっている。結核を撲滅するには、発病者の早期発見と確実な治療の完遂が必要であり、それにより新たな感染者を

減らすことができる。また、感染しているが発病していない人 [潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI)] をみつけ、治療をおこなって発病を減らすことも、もう一つの重要な戦略である。

結核対策に必要なバイオマーカーの研究は長年つづけられており、活動性結核の診断と治癒の判定、LTBI の診断と発病の判定、BCG などのワクチンによる予防免疫などの分野がおもな研究領域である。しかしながら、途上国での結核対策を考慮すれば、測定に複雑な手技を要しコストがかかるようなバイオマーカーでは結核対策と

しては役に立たない。いずれの分野でもだれもが満足するような成果はいまのところ得られていないが、すでに臨床応用されているものもある。ここではとくに結核感染の診断について述べたい。

従来、LTBIの診断はツベルクリン反応検査(ツ反)によっておこなわれてきた。この方法はBCG未接種者においては感度、特異度ともに高く基本的にはすぐれた方法である。しかし、BCG接種を受けていると特異度は97%から59%に低下する。ツ反にはほかにも「ブースター効果が認められる」、「非結核性抗酸菌との交差反応がある」、「判定のための再受診が必要」、「ツ反の接種技術や判定技術の差が指摘されている」など多数の問題がある。

そこにBCG接種の影響を受けない新しい結核診断法が登場した。特異的抗原刺激に対するリンパ球のインターフェロン(IFN- $\gamma$ )産生能を測定することによって結核感染の診断をおこなう方法である〔インターフェロン- $\gamma$ 遊離測定法(interferon-gamma release assay: IGRA)〕。IFN- $\gamma$ は結核感染の代表的バイオマーカーである。



## 1. IGRA

結核菌特異的抗原の探索のなかで、結核菌培養ろ液中の蛋白としてearly secreted antigen target 6 kDa (ESAT-6)と10 kDa culture filtrate protein (CFP-10)が得られた。これらはBCGや多くの非結核性抗酸菌などの結核菌近縁菌種に含まれないこと、かつ、結核感染マウスでメモリーT細胞を刺激しIFN- $\gamma$ 産生誘導することから有力な抗原物質と考えられIGRAが開発された。現在では、クオンティフェロン<sup>®</sup> TBゴールド(第3世代であり、以下QFT-3Gとする)とT-スポット<sup>®</sup> TB(以下T-SPOT)が使用されており、ツ反にかわって結核感染の診断に用いられるようになった。

### 1) QFT-3G

QFT-3Gは全血を用いる検査法であり、採血管のなかにすでに刺激抗原が含まれており、採血後ただちに抗原刺激がはじまる。使用される結核菌由来の特異抗原は

ESAT-6、CFP-10、TB7.7の3種類である。産生されたIFN- $\gamma$ をELISA法で測定し、感度は93.7%、特異度は93.8%である。採血した施設で処理がすめば長期保存が可能となるので、検査会社へ依頼する時間的余裕ができることは大きな利点である。ただし、全血を用いるためリンパ球数が低下しているような免疫不全状態では感度が低下する可能性がある。

### 2) T-SPOT

T-SPOTではヘパリン採血した血液を用い、32時間以内に検査を開始すればよい。末梢血単核球を洗浄し細胞数をそろえ、ESAT-6およびCFP-10を添加して培養する。ELISPOT法(Enzyme-Linked ImmunoSpot)によりIFN- $\gamma$ 産生細胞の存在した場所をスポットとして可視化し、その個数を計測し結核感染を診断する。感度は97.5%、特異度は99.1%である。T-SPOTは細胞数をそろえるので細胞数の多寡によって結果が変動しない利点がある。免疫機能低下患者でも健常人と同様の感度を示すという報告が多い。

### 3) IGRAの諸問題

最近、IGRAで問題となっているのが、連続検査における変動と再現性の不安定さである。

連続検査における変動とは、医療従事者などに一定間隔で経時的にIGRAをくり返すと陽転化や陰転化して結果が一定しないことを指す<sup>1)</sup>。それは基準値をやや超えたあたりの値であることが多く、偽陽性と考えられている。

再現性の不安定さとは連続検査における変動にも影響を及ぼしていると考えられるが、検体の扱いによって検査結果が変動することや、同じ検体を異なる検査室で検査したときの変動などである<sup>2)3)4)</sup>。

これらの問題点は、IGRAが生きた細胞を扱う検査であることに起因し、検体の慎重な扱いと検査の精度管理の重要性を示している。

IGRAは結核菌の感染を示しているが、活動性結核とLTBIの鑑別はできないし、LTBIの治療効果判定にも利用できない<sup>5)</sup>。





## 2. 結核感染診断の他のバイオマーカー

結核感染診断のバイオマーカーとしては、IFN- $\gamma$ 以外のサイトカインやケモカインについての研究がつけられている。

IFN- $\gamma$ -inducible protein 10 (IP-10) は結核感染の有望な指標となり得るケモカインとして注目を浴びてきた<sup>6)</sup>。QFT-3 Gで抗原刺激後の血漿中のIP-10を測定した報告では、活動性結核についてはIFN- $\gamma$ と同様の反応を示した<sup>7)8)9)</sup>。しかし、LTBIでも同様の反応を示し、LTBIと活動性結核との鑑別には用いることはできないという。小児ではQFT-3 Gの感度が低下するが、QFT-3 GとIP-10を併用することにより、小児では感度が上昇したという報告もあり、用い方によっては有用である<sup>10)</sup>。

末梢単核球に対するESAT-6およびCFP-10による抗原刺激後に上昇し、結核感染を示す他のサイトカインとしては、腫瘍壊死因子 (tumour necrosis factor: TNF)- $\alpha$ <sup>11)</sup>、IL-2<sup>12)</sup>、IL-10<sup>12)</sup>、IL-13<sup>12)</sup>などが報告されている。

活動性結核とLTBIの鑑別に2種類のサイトカインを組み合わせると有用であるという報告がある。Kimら<sup>12)</sup>はQFT-3 G抗原刺激後の血漿中IL-2/IFN- $\gamma$ の比をとり、LTBIと活動性結核で比較したところ、前者で有意に高く ( $p=0.014$ )、とくに塗抹陽性結核患者とは有意差 ( $p=0.047$ ) があつたと報告している。Wangら<sup>13)</sup>も同様の方法でIL-2/IFN- $\gamma$ の比をみているが、LTBIと活動性結核の鑑別において感度77.2%、特異度87.2%であった。

上記のように種々の研究はあるが、結核感染の診断および治療効果を明確に示すバイオマーカーは現時点では存在しない。



## おわりに

結核感染の診断はつ反にかわってIGRAが登場したことにより、きわめて容易になったが、経験を積むにつれ種々の問題点も浮き彫りになってきた。活動性結核とLTBIの鑑別が明確にできるバイオマーカー、結核の治

癒判定のできるバイオマーカー、結核の予防免疫を示すバイオマーカーなどの開発が待たれる。

## 文献

- 1) Dorman SE, Belknap R, Graviss EA *et al*: Interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* **189**: 77-87, 2014
- 2) Doberne D, Gaur RL, Banaei N: Preanalytical delay reduces sensitivity of QuantiFERON-TB gold in-tube assay for detection of latent tuberculosis infection. *J Clin Microbiol* **49**: 3061-3064, 2011
- 3) Gaur RL, Pai M, Banaei N: Impact of blood volume, tube shaking, and incubation time on reproducibility of QuantiFERON-TB gold in-tube assay. *J Clin Microbiol* **51**: 3521-3526, 2013
- 4) Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE *et al*: Test variability of the QuantiFERON-TB gold in-tube assay in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* **187**: 206-211, 2013
- 5) Adetifa IM, Ota MO, Jeffries DJ *et al*: Interferon- $\gamma$  ELISPOT as a biomarker of treatment efficacy in latent tuberculosis infection: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* **187**: 439-445, 2013
- 6) Ruhwald M, Bjerregaard-Andersen M, Rabna P *et al*: CXCL10/IP-10 release is induced by incubation of whole blood from tuberculosis patients with ESAT-6, CFP10 and TB7.7. *Microbes Infect* **9**: 806-812, 2007
- 7) Whittaker E, Gordon A, Kampmann B: Is IP-10 a better biomarker for active and latent tuberculosis in children than IFN $\gamma$ ? *PLoS One* **3**: e3901, 2008
- 8) Alsleben N, Ruhwald M, Rüssmann H *et al*: Interferon- $\gamma$  inducible protein 10 as a biomarker for active tuberculosis and latent tuberculosis infection in children: a case-control study. *Scand J Infect Dis* **44**: 256-262, 2012
- 9) Hong JY, Jung GS, Kim H *et al*: Efficacy of inducible protein 10 as a biomarker for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Infect Dis* **16**: e855-859, 2012
- 10) Latorre I, Diaz J, Mialdea I *et al*: IP-10 is an accurate biomarker for the diagnosis of tuberculosis in children. *J Infect*: S0163-4453 (14) 00191-1, 2014
- 11) Wang F, Hou H, Xu L *et al*: Mycobacterium tuberculosis-specific TNF- $\alpha$  is a potential biomarker for the rapid diagnosis of active tuberculosis disease in Chinese population. *PLoS One* **8**: e79431, 2013
- 12) Kim SY, Park MS, Kim YS *et al*: The responses of multiple cytokines following incubation of whole blood from TB patients, latently infected individuals and controls with the TB antigens ESAT-6, CFP-10 and TB7.7. *Scand J Immunol* **76**: 580-586, 2012
- 13) Wang S, Diao N, Lu C *et al*: Evaluation of the diagnostic potential of IP-10 and IL-2 as biomarkers for the diagnosis of active and latent tuberculosis in a BCG-vaccinated population. *PLoS One* **7**: e51338, 2012

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業（エイズ対策実用化研究事業）

「ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」班  
平成24－26年度 総合研究報告書

---

発行日 2015年3月

発行者 研究代表者 安岡 彰

市立大村市民病院

〒856-8561 大村市古賀島町133番地22

---

