

第83回総会ミニシンポジウム

III. TB/HIV (結核/HIVの二重感染)の現在と将来

座長 ¹山田 紀男 ²永井 英明

キーワード: HIV, 結核, 二重感染, 潜在性結核感染, 抗エイズ治療, 疫学

シンポジスト:

1. HIV 合併感染症の動向と抗酸菌症の位置づけ
安岡 彰 (長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター)
2. HIV 感染症合併結核の臨床像
永井英明 (国立病院機構東京病院呼吸器科)
3. HIV 合併結核における早期発見・予防・治療の状況とその課題
佐々木結花 (国立病院機構千葉東病院呼吸器科)
4. TB/HIV の疫学状況の推定とその課題
山田紀男 (結核予防会結核研究所)

世界全体で見ると2005年の新発生結核患者中7.7%がHIV感染を合併しており、特にアフリカ地域ではHIV合併率は約22%と推定されており (WHO, 2008), TB/HIVは重要な問題となっている。日本は「結核中蔓延国 (intermediate-burden countries)」と位置づけられているが、日本を含むアジアの中蔓延国の結核疫学状況は、「結核減少足踏み状態 (Stagnation of TB)」として特徴づけられ、減少速度が低いことが憂慮されていることは周知のとおりである。一方、HIV感染の状況は、依然低蔓延ではあるがHIV感染者・AIDS患者報告数が増加している。このように結核減少足踏み状態で、依然低蔓延とはいえ結核のリスクであるHIV感染が増加していることから、本邦においてもTB/HIVは無視できないと考えられ、本ミニシンポジウム「TB/HIV (結核/HIVの二重感染)の現在と将来」が企画された。

TB/HIVは、結核症におけるHIV合併、HIV感染症における結核の合併という2つの側面をもっている。結核症におけるHIV合併状況については、数の問題として

捉えるとまだ大きな問題ではないと考えられる。しかし、HIV合併結核は、免疫能が低下した時期では非典型例 (肺結核での非典型像や肺外結核) の頻度の増加、強力な抗HIV薬治療 (HAART) 施行時の副作用、免疫再構築症候群の発生等、HIV非合併例よりも臨床的に留意すべき点を伴うため、結核治療において無視できない問題である。

HIV感染症における合併症としての結核というHIV感染症の側から結核を見ると、結核は他の日和見感染症を引き起こす病原体の中では強毒性のため、どの時期にでも起こりうる合併症であり頻度の高い初発疾患のひとつであることから、HAART時代においても無視のできない合併感染症であると考えられる。よって、HIV感染症に合併する結核という観点からは、どのように結核を早期発見すべきか、結核既感染者に対して発病予防の方針はどうすべきかを検討する必要がある。さらに以上のようなTB/HIVの推移、対策の必要性、対策の効果を評価するためには、TB/HIV発生状況を定期的に把握するシステムを構築していくことが必要となる。以上のようなTB/HIVの臨床的課題と対策、疫学課題との両面を考慮して、今後必要な方策の討議に有用と思われる上記内容で構成した。

本ミニシンポジウムは、はじめに安岡彰氏から、日本のHIV合併感染症の動向とHIV合併感染症の中で抗酸菌症はどのような位置づけであるかについて、厚生労働科学研究による全国HIV診療拠点病院の協力によって得られた12年に上るデータをもとに報告をいただいた。1995年から2006年までの調査期間中、HIV合併疾患として、ニューモシスチス肺炎が最頻疾患であるが、結核は4番目に頻度の高いものであり、頻度は合併疾患の

¹結核予防会結核研究所, ²国立病院機構東京病院

連絡先: 山田紀男, 結核予防会結核研究所, 〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: nyamada@jata.or.jp)

(Received 16 Feb. 2009)

10%前後で推移しており（12年間の平均9.4%）、HIV感染者において無視できない合併症であることが報告された。死亡率は1995～1999年と2000～2006年を比べると後者が低く予後の改善を示していた。結核発症時期としては、HIV感染のどの時期でもおこる合併症であることが示されていた。なお非定型抗酸菌症は5位であり、日本では抗酸菌症は重要なHIV合併症であることが報告された。続いて、永井がHIV合併結核の臨床像・治療とその問題点について総説とHIV合併結核の自験例を踏まえて報告・提言を行った。佐々木結花氏より、潜在性結核感染の診断・治療、HIV管理中の結核発病減少、HIV/結核二重感染症例の治療という課題について、AIDS合併結核症例調査とHIV合併結核の早期発見・予防に関する調査の結果の報告とそれに基づく提言をいただいた。山田は日本全体におけるHIV/TB合併結核率の推定の課題について報告した。

HIV流行状況は低蔓延ではあるが、結核については中

蔓延国であり、HIV感染の無視できない合併症であり、HIV合併結核の臨床的問題等を考慮すると、HIV合併結核の発生動向とともに、予防・治療・予後の状況を継続的に把握し、二重感染への対応改善を行っていく必要があると考えられた。

なお、3で報告された「潜在性結核感染への対策のアンケート調査」（2007年分）および4で報告された「HIV合併結核調査」は、厚生労働科学研究新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」（主任研究者：加藤誠也）の補助金により行われた。

研究組織は以下のとおり：山田紀男（結核予防会結核研究所）、佐々木結花（独立行政法人国立病院機構千葉東病院）、藤田 明（東京都立府中病院）、永井英明（独立行政法人国立病院機構東京病院）、堀場昌英（独立行政法人国立病院機構東埼玉病院）、加藤誠也（結核予防会結核研究所）

2. HIV感染症合併結核の臨床像

国立病院機構東京病院呼吸器科 永井 英明

はじめに

HIVはおもにCD4陽性Tリンパ球（CD4）に感染し、CD4数を著しく減少させるため重篤な細胞性免疫障害を生じる。細胞性免疫が結核の感染・発病を防いでいるため、HIV感染症では結核の感染・発病のリスクはきわめて高い。

日本では結核対策により、結核の罹患率は人口10万対20.6（2006年）まで低下したが、欧米に比較すると依然として高率であり、日本は結核については中蔓延国で

ある。また、HIV感染者数は年々増加しており、2007年の報告例は1500名となった。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。当院では両者合併例は1992年以来徐々に増加し、2007年末までに62例を経験している。そのうち、結核を契機にHIV感染症の合併が判明した症例が74.2%に及んでおり、HIV感染症と知らずに結核を発病する例が多い点は問題である。

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当院の症例について調べたと

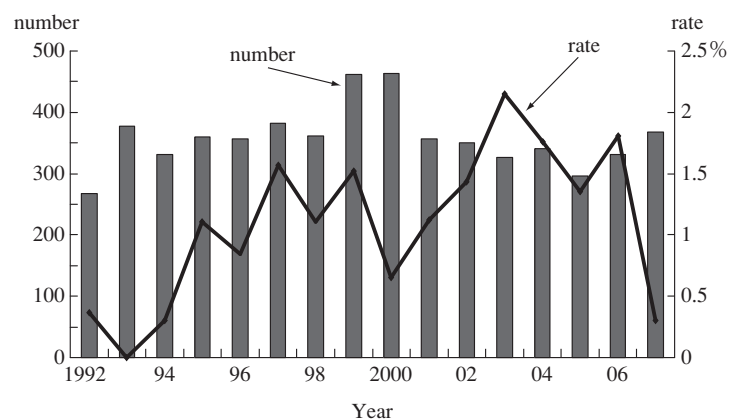


Fig. 1 Number of patients with TB and coinfection rate of HIV

ころ²⁾、抗 HIV 抗体陽性率は結核患者全体では1%前後である (Fig. 1)。

強力な抗 HIV 療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART) により、HIV 感染症の予後は著明に改善している。HAART は HIV 感染症における日和見感染症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 HAART を開始することが、結核発病を防ぐうえできわめて重要である。

HIV 感染症合併結核の臨床的特徴

症状は、発熱、倦怠感、体重減少、盗汗、咳嗽、喀痰などで、非 HIV 感染者の結核と同様である。

細胞性免疫機能が低下した状態で結核を発病すると、血行性の全身播種が起りやすく、頻回に再燃することがある。肉芽腫の形成不全、局所リンパ節への波及、肺外結核 (リンパ節、血行播種型、消化管、泌尿生殖器、中枢神経系など) を認めることが多い。胸部 X 線写真では、免疫機能が比較的保たれている時期では、肺尖部に空洞形成を伴う典型的な像を呈する。しかし、免疫機能が低下した時期では、乾酪性壊死は起りにくくなり、非空洞形成、下葉の病変、肺門・縦隔のリンパ節腫脹、粟粒影など非典型像を認めるようになる。特に、肺門・縦隔のリンパ節腫脹は目立つ所見であり、特徴的である。

進行が速い場合があるので早期発見が重要である。

診 断

結核の罹患率の高いわが国では、HIV 感染者に胸部異常影を認めた場合は常に結核の合併を念頭に置き、結核菌の検索を行うべきである。血液培養での結核菌の検出は、非 HIV 感染者の結核ではまれであるが、HIV 感染者の結核ではしばしば認められる。

ツベルクリン反応 (ツ反) は細胞性免疫機能の低下のため陰性であることが多い。最近、結核感染診断法としてリンパ球のインターフェロン γ 産生能を測定する方法 (Quantiferon[®]-TB 第2世代) が開発され、HIV 感染症合併結核例での有用性が示唆されている³⁾。免疫機能が著しく低下した症例では陽性コントロールにも反応しなくなり判定不可例が出る可能性があるが、当院のエイズ合併結核 13 例では、陽性率 76.9% とツ反の陽性率 15.4% に比較し感度は有意に高かった³⁾。

HIV 感染症合併結核の治療

感受性菌であれば、非 HIV 感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。治療法としては、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB) (あるいはストレプトマ

イシン) の 4 剤で開始する 6 カ月間のいわゆる短期療法でよいとされている⁴⁾。しかし、最近 6 カ月治療では再発率が高く、治療期間を延長したほうがよいという報告があり⁵⁾、適切な治療期間について検討が必要であると指摘している。臨床的に効果の遅い症例や 3 カ月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では治療期間を延長すべきである。

多剤耐性菌の場合は予後不良であるが、感受性の残った薬剤とニューキノロン製剤などを用い、長期の治療が必要となる。

当院での結核の治療成績を見ると (Fig. 2)、71% の症例は治癒しているが、結核による死亡例は 11% と高率であり、いずれも重症結核例であった。

HIV 感染症合併結核の治療上の問題点

HIV 感染症合併結核の治療を行ううえで注意すべき点がいくつかある。

① 薬剤の副反応が起りやすい

HIV 感染症では薬剤の副反応が起りやすい。抗結核薬と抗 HIV 薬を内服中に副反応が生じた場合、原因薬剤の同定が困難となり、すべての治療を中断せざるをえない状況に追い込まれることがある。

② リファマイシン系薬剤と抗 HIV 薬との間に薬剤相互作用がある

リファマイシン系薬剤 (リファンピシン、リファベンチン、リファブチン) は肝臓と腸管においてチトクローム P450 (特に CYP3A4) の誘導作用が強い。CYP3A4 により代謝されるプロテアーゼ阻害薬 (PI) や非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) の血中濃度は、リファマイシン系薬剤と併用することにより著しく低下し、抗 HIV 作用は低下する。酵素誘導能の最も弱いリファブチンは多くの PI および NNRTI との併用が可能であるが、酵素誘導の強い RFP は主にエファビレンツとの併用が可能である。

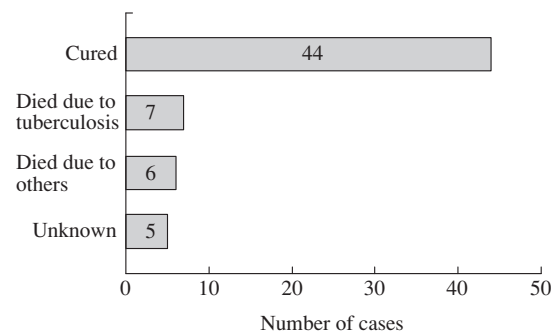


Fig. 2 Treatment outcome of TB in patients with HIV and TB

結核の治療と HAART を同時に行う場合は、RFP による結核の治療中であればエファビレンツを用い、リファブチンによる結核治療中であれば PI を用いる方法が主流である (Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm)。リファブチンは今までエイズ治療薬研究班より譲り受けていたが、わが国でも承認され、近々発売となる。

③ 免疫再構築症候群が起こることがある

結核治療中に早期に HAART を開始した場合、結核の一時的悪化を見ることがある⁶⁾。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) などが見られる。この反応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おり、免疫再構築症候群といわれている。

免疫再構築症候群と診断された場合は抗結核薬の変更は必要ないが、症状が強い場合は抗炎症剤や短期の副腎皮質ステロイドの投与、重症例では抗 HIV 薬の中止が必要になることがある。

④ 多数の薬剤の投与

抗結核薬と抗 HIV 薬を同時に投与すると、10 数個の薬剤を内服することになる。また、日和見感染症の治療薬、予防薬を加えるとさらに多数の薬剤を内服することになり、患者の負担は大きい。

HAART の開始時期

結核の診断がついたときにすでに HAART を行っている患者では、HAART が有効であれば抗 HIV 薬はそのまま継続し、結核の治療を開始する。

結核の診断がついた時点で抗 HIV 薬の投与を行っていない症例については、結核の治療を優先する。結核の治療を失敗した場合、死に至る可能性があるためだけでなく、周囲への二次感染を引き起こし、多剤耐性結核菌の出現をもたらす可能性があるからである。

結核の治療開始後に新たに HAART を開始する時期については、エビデンスの明らかな推奨時期はない。上記の治療上の問題点についての配慮が必要であり、いつから HAART を開始すべきか悩む症例が多い。

HAART の開始時期は CD4 数により以下の 3 つに分けられる。

① CD4 数がきわめて少ないためにできるだけ早急に始める。

② CD4 数に余裕があり、2 カ月間、結核の治療を行い、その後 HAART を開始する。2 カ月後では PZA が終了し薬剤数が減り、さらに免疫再構築症候群が起こりに

くくなるからである。

③ CD4 数が多いので結核の治療が終了してから HAART を開始する。

この 3 パターンを分ける CD4 数の基準が、種々のガイドラインで異なり^{7a)~c)}、HAART の開始時期に苦慮する。^{a)} Pozniak AL, Miller RF, Lipman MCI, et al.: BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection. February 2005, 16. Available at <http://www.bhiva.org>. ^{b)} Bartlett, JG. Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment. Johns Hopkins HIV Care Program. 2006, 69. Available at <http://www.hopkins-aids.edu/>. ^{c)} Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2008, 52-54. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

2008 年の DHHS ガイドライン¹¹⁾では、「専門家の意見」としてできるだけ早く HAART を開始する方向を示した。すなわち、CD4 数が 0~100 では 2 週後、100~200 では 8 週後、200~350 では 8 週後で医師が判断、>350 では 8~24 週後または抗結核治療終了後という基準である。しかし、抗結核薬の副作用やその他の合併症のために予定どおり HAART を開始できない例が多いのが実情であり、筆者は症例ごとの配慮が必要であると考えている。

ま と め

HIV 感染症合併結核では、結核発病を契機に HIV 感染症の合併が判明する例が多く、結核患者には HIV スクリーニング検査を行うべきである。結核としては非典型的な病像を呈する例が多く、診断に苦慮する場合がある。重症例、肺外結核が多い。薬剤の副反応、薬剤相互作用、IRS、他の合併症などで、結核と HIV 感染症ともに治療が難しい。HAART をいつから開始すべきか、エビデンスのある指針はない。HIV 感染症と結核を合併した場合は、診断、治療ともに困難な症例が多いので、HIV 感染症を早期に発見し、医療機関で経過観察することにより結核合併を防ぐ努力が必要である。

文 献

- 1) 永井英明, 蛇沢 晶, 赤川志のぶ, 他: Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症における結核. 日胸疾会誌. 1997; 35: 267-272.
- 2) 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘, 他: 結核患者における抗 HIV 抗体陽性率の検討. 結核. 2001; 76: 679-684.
- 3) 永井英明, 川辺芳子, 有賀晴之, 他: HIV 感染症における結核感染診断に対するの QuantiFERON®-TB 第 2 世代の有用性についての検討. 結核. 2007; 82: 635-640.
- 4) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al.: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Preven-

- tion/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003 ; 167 : 603-662.
- 5) Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al.: Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 1199-1206.
- 6) 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. 1998 ; 158 : 157-161.

- 7) World Health Organization: Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach. 2003 revision, World Health Organization, Geneva, 2004, 40.

3. HIV合併結核における早期発見・予防・治療の状況とその課題

国立病院機構千葉東病院呼吸器科 佐々木結花

はじめに

本邦では HIV (Human Immunodeficiency Virus), AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) 症例が増加傾向にあり, 結核罹患率も欧米並みの水準に至っておらず, 重感染が今後の問題となる。昨年本学会にて, HIV・AIDSに対する潜在性結核感染治療可能率について報告したが, 発見動機において同時発見が67.7%を占めており, いわゆるいきなりエイズ症例として両疾患の治療を行わざるをえない反面, HIV管理中からの発病は27.5%であり, 潜在性結核対策予防を行える余地があり, 発病を減少できる可能性がある。今回, HIV・結核二重感染における課題として, ①結核発病時に HIV感染が判明する症例を減少させる, ②結核曝露の予防や潜在性結核感染の治療を行い, HIV管理中の結核発病を減少させる, ③ HIV/結核二重感染症例の治療を確実に行う, という3点を課題とした。しかし, 結核発病時に HIV感染が判明する症例を減少させる, という点においては, HIV感染を受けないための啓発, 健康への関心を高める, など, 現在, 厚生労働省, エイズ予防財団が行っている活動を継続していただく以外の方法は考えられない。次に HIV管理中の結核発病を減少させるため HIV感染者に結核曝露の予防を徹底するためには, 本邦全体の結核罹患率減少を図っていくことが基本となる。そのため, 今回の検討では, 潜在性結核感染への対策について, 早期発見・早期治療という観点から対策可能な部分があり, 現状について報告する。

方 法

(1) 2007年, 国立病院機構呼吸器ネットワーク参加施設52施設に潜在性結核感染への対策についてアンケートを行った。

(2) HIV・結核二重感染に関し, 旧国立療養所, エイズ拠点病院に2003年に施行したアンケートとほぼ同内容のアンケートを2007年に国立病院機構およびエイズ

拠点病院に施行し, 変化を検討した。

(3) 1992年から2002年の11年間に, 本邦のエイズ拠点病院および国立療養所(現, 国立病院機構)にて経験された AIDS合併結核症例について, 郵送にて患者調査票を送付し検討した。

結 果

(1) 国立病院機構呼吸器ネットワーク参加施設アンケート

アンケート対象52施設中, 回答は29施設(55.8%)であった。平成17年本学会が勧告した「さらに積極的な化学予防の実施について」¹⁾の中で, HIV感染者については, ツベルクリン反応(以下, ツ反)の結果にかかわらず胸部X線上結核感染の証拠となる所見のある者, ツ反陽性で感染性結核患者との接触があり結核感染を受けた可能性が大きい者, ツ反陰性でも最近感染性結核患者と濃厚に接触した者に化学予防, すなわち潜在性結核感染治療を行うとしていたが, 34.5%の施設で「実施する」, 17.2%の施設で「総合的な判断により実施したい」, 48.3%の施設で「症例がないので不明」という回答であった。

(2) 2003年および2007年の国立病院機構およびエイズ拠点病院アンケート

2003年は364施設に郵送し180施設, 49.5%の回収率で, 2007年は404施設に郵送し199施設, 49.3%の回収率であった。喀痰菌陽性結核患者と接触があったと考えられる AIDS症例に化学予防を行うかについては, 行わないと回答した施設が, 2003年3.3%, 2007年3.7%であり, 理由としては, 2003年はEBMがない, 2007年は, 医師不足の反映, 副作用の懸念, 発病を喀痰検査で追う, 潜在性結核感染(latent tuberculosis infection: LTI)治療によるHAART療法(highly active anti-retroviral therapy: 強力な抗HIV療法)の中断のリスクを心配する, CD4数により判断するという回答であった。潜在性結核感染治療を行う場合, 治療を開始する根拠は, 接触度, 接触

した患者が喀痰塗抹陽性であった場合に大半の施設が実施を考慮していたが、今回新たに設問に加わった、Quantiferon-Gold 2G (以下 QFT) の診断への期待が高かった。患者が HIV 陽性判明時、結核発病のリスクを評価するかという質問には、2003年3.2%、2007年3.1%が評価をしないという結果であった。結核発病のリスクは、問診、画像検査を大半の施設で施行するとされたが、ツ反、血清検査が減少し、QFTを用いる傾向となった (Fig. 1)。

(3) HIV/結核二重感染症例の治療を確実に行う必要性

1992年から2002年の11年間に、本邦のエイズ拠点病院および国立療養所 (現、国立病院機構) にて経験されたエイズ合併結核症例について、郵送にて患者票を送付し検討し、予後について検討した。

予後として、日本国籍 116 例中 26 例、22.4% が死亡し、外国籍は帰国者が多いので明確ではないが、51 例中 3 例、5.9% が死亡していた。特に日本国籍者の予後について検討した。対象の結核発病時の CD4 数別に予後を

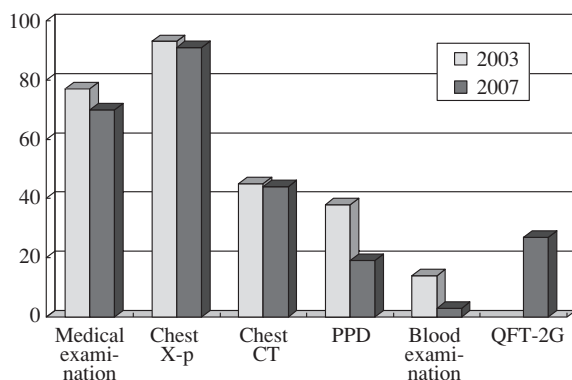


Fig. 1 Examination for HIV patients in order to except active tuberculosis

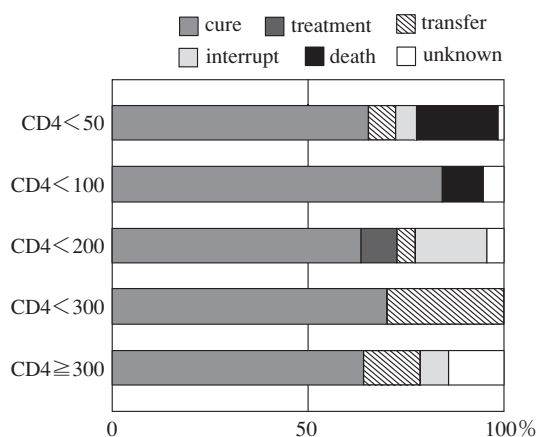


Fig. 2 Prognosis of AIDS patients with tuberculosis (Japanese)

検討した場合、CD4が50/ μ l未満、100/ μ l未満に死亡例が集中していた (Fig. 2)。HAART療法確立以前抗 HIV 薬単剤投与時の1992年から1996年、HAART療法が確立した1997年から1999年、HAART療法が汎用化された2000年から2002年までと期間を区切って、発病年代ごとの予後を検討した。1996年までは、死亡例が55%を占め、その後死亡率が32.4%、5.2%と低下し、生存例が35.0%、48.6%、63.8%と増加していた。

ま と め

世界における三大感染症として、HIV、結核、マラリアは世界的協力の下に制圧を図っているが、政治的経済的背景、感染の蔓延、食糧事情・衛生状態などから十分な成果が得られるまで長期間を要する。本邦の状況として、いまだ中蔓延状態である結核罹患率、および、本邦の成人男性における HIV/AIDS 感染者の継続した増加傾向があり、今後本邦において HIV/結核二重感染の問題は顕在化し、社会問題化する可能性があることを考慮する必要がある。

永井²⁾の報告によれば都市部での結核入院患者には一定の割合で HIV 陽性者が潜在しており、早期発見の必要として結核患者における HIV 抗体スクリーニングの必要性が示唆されている。しかし、大都市圏に HIV 陽性者が集中するという現実の状況から、地域による患者の偏在が生じており、国立病院機構呼吸器ネットワークでは呼吸器専門医が結核医療に従事しているものの、症例に遭遇していない施設も認められ、対応に差が生じていた。今回の検討で行ったアンケート結果では学会勧告りに基づいた HIV 陽性患者への潜在性結核感染治療は34.5%のみの施設で実施していたものの、症例経験がない施設が40%を超えており、今後、これらの予防対策における情報の共有化を図り、全国で均一な対応が可能であるよう、本学会の対策が必要である。また、HIV 陽性例の場合、喀痰菌陽性結核患者と接触があれば潜在性結核感染治療を実施するという回答が大半を占めたが、治療を行わないという施設もあり、欧米で行われ、EBMが蓄積されてきた対策を実施する啓発をさらに行う必要があると考えられる。

2005年の Controlling Tuberculosis in the United States³⁾ における HIV 陽性者への対応を紹介する。HIV 患者における結核コントロールとして、HIV 感染と同時に、活動性結核、LTIの精査を行う必要がある。感染性肺結核患者の接触者への対応としては、患者自体の活動性結核合併の有無を鑑別し、ツ反の結果を確認せずとも LTI 治療を始めるべきである。LTI の治療開始時期については、HIV 感染が判明した時点で LTI の精査とその結果である治療が強く勧められるべきであり、ツ反が陰性で

あっても地域の結核の蔓延状態を考慮し、繰り返しツ反を行い、感染したか確認していく必要があることを述べている。また、免疫低下状態でツ反陰性の患者には抗HIV治療を行って免疫を回復させ（CD4 200以上）再度ツ反を行うべきであるという、徹底した潜在性結核対策を行うべきとしている。この勧告後、QFTが汎用化されるようになったため、現在行われる評価法はツ反がQFTに置き換わっていくものと考えられる。しかし、CDCのQFT運用のガイドライン⁴⁾では、QFTに対し結核感染を精密に診断する新しい検査として期待は強いものの、宿主の免疫反応が低下している場合陰性あるいは判定不能という結果が生じる可能性もあり、検討が必要である、と注意を喚起している。今後本学会にて、免疫抑制因子を有する患者におけるQFTの活用および新たな判定基準が示されることを期待される。

今後、本邦ではHIV陽性患者の治療中・管理中の症例については積極的に本邦の結核罹患率を考慮し、潜在性結核感染について精査を行い、発病予防対策を行う必要がある、また、HIV・結核両感染症の適切な治療を施行することで予後が改善している現状から、両感染症の

治療が行える医療体制が本邦において整備される必要がある。本邦では、HIV/結核二重感染に対し、地域差があり、HIV患者の経験も格差が生じており、本学会が関連学会とともにきめ細かい対応ガイドラインを示し、対策を充実していく必要がある。

文 献

- 1) 日本結核病学会予防委員会, 有限責任中間法人日本リウマチ学会: さらに積極的な化学予防の実施について. 結核. 2004; 79: 747-748.
- 2) 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘, 他: 結核患者における抗HIV抗体陽性率の検討. 結核. 2001; 76: 679-684.
- 3) Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM: Controlling Tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR. 2005; 54 (RR12): 1-81.
- 4) Mazurek GH, LoBue P, Iademarco MF, et al.: Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold Test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR. 2005; 54 (RR15): 49-55.

4. TB/HIVの疫学状況の推定とその課題

結核予防会結核研究所 山田 紀男

背景と目的

HIV低蔓延状況ではあるが、HIV感染報告数が増加を続けているため、HIV合併結核問題にも注意を払う必要がある。過去の関連調査研究の情報を活用した全国でのHIV合併結核（結核患者中のHIV陽性率）の推定を試みるとともに、2007年度に実施した前向きHIV合併率調査を実施状況に基づき、今後必要な調査研究について検討した。

方 法

1. 過去に実施された調査・研究に基づいて行う推定

エイズ発生動向年報・結核発生動向調査年報情報と既存の研究調査結果を活用し、できるだけ少ない仮定設定に基づいて横断的なHIV合併状況の推定を試みることを目的に、以下の2つの方法で推定を行った。

(1) エイズ発生動向年報と症例調査研究の情報を活用した方法

エイズ発生動向年報では、「AIDS指標疾患としての結核症例」が報告されている。この発生動向年報は報告されるHIV合併結核の種類に制限はあるが、日本全国を

カバーしているため情報のカバー率という点では優れていると考えられる。この発生動向から得られる「AIDS指標疾患としての結核患者数」と、仮定を用いてエイズ発生動向調査では報告されないHIV合併結核症例数を推定して、HIV感染合併結核の全体を推定する方法として以下を試みた。「AIDS指標疾患としてエイズ発生動向に報告されるHIV感染合併結核数」と「AIDS指標疾患としてエイズ発生動向に報告される以外のHIV感染合併結核数」の比は、佐々木等により行われたエイズ合併結核症例の検討¹⁾で報告されている「HIV感染診断の前または同時期に診断されるHIV感染合併結核数」と「HIV感染診断後に診断されたHIV合併結核数」の比に等しいと仮定した。

(2) ある地域における結核患者中HIV陽性率調査から全国平均を推定する方法

ある地域でHIV感染合併率から、全国のHIV合併率の推定を行う方法を試みた。これは以下の仮定に基づいて行った。

i) ある地域のHIV合併率調査情報として、「首都圏での結核診療機関でのHIV合併結核患者に関する調査」²⁾を用いた。この調査では首都圏5病院において2003～

2005年の塗抹陽性結核患者のうち0.9%がHIV感染が判明していた。この調査は地域を対象としたものではないが、調査参加施設はエイズ合併結核患者が集中している可能性が高いと考え、調査参加施設が所在する地域（都県）のすべてのHIV合併塗抹陽性結核症例は、この調査で把握された症例のみと仮定した。つまり、この地域における塗抹結核患者における“塗抹陽性結核患者中のHIV合併率”を、「調査で報告されたHIV合併塗抹陽性結核数/結核サーベイランスで報告されている地域の塗抹陽性結核患者数」とした。

ii) エイズ発生動向における“報告カバー率”（「報告数」/「真の感染者数」）はどの地域でも同じ割合とし、各地域（都道府県）のHIV既感染者数はエイズ発生動向から得られるHIV/AIDS累積報告数に比例するとし、HIV既感染率はこの累積報告数を人口で割ったもの（“HIV/AIDS累積報告率”）に比例するとした。

iii) HIV感染者の非HIV感染者に対する結核罹患の相対危険度（オッズ比）は、どの地域でも一定とした。またii)の仮説から、真のオッズ比は、 $\frac{\text{塗抹陽性結核患者中のHIV陽性率}}{1 - \text{塗抹陽性結核患者中のHIV陽性率}} \div \frac{\text{HIV/AIDS累積報告率}}{1 - \text{HIV/AIDS累積報告率}}$ に比例するとした。

以上の仮説から、調査地域における“オッズ比”＝調査地域以外での“オッズ比”となるような、調査地域以外での塗抹陽性結核患者中のHIV陽性率を算出し、全国平均を算出した。

2. 前向き「全国入院結核患者HIV感染調査」

対象施設を結核病床を有する病院282施設、調査期間を2007年12月から2008年2月とし、各施設で6週間の調査実施期間中に新たに入院した20歳以上の結核患者を対象に、インフォームドコンセントに基づきHIV検査（既にHIV感染が判明している場合は、その情報の提供）を行った。

結 果

方法1-(1)のエイズ発生動向および過去のHIV合併結核症例の研究結果を活用した推定では、全結核中0.17%と推定された。方法1-(2)では、塗抹陽性患者中0.15%と推定された。方法2の2007年度末に実施した全国調査では、対象施設282のうち47例が参加許諾したが2008年3月末の時点で調査結果の返送があったのは33施設（11.7%）であった。対象施設で対象患者は222名で1名のみが陽性であった。粗率は0.45%であるが、2006年全活動性結核患者数の首都圏とそれ以外の間の地域分布で補正すると0.13%であった。

考 察

既存の資料で報告されているエイズ合併結核は全数調査でHIV感染が診断されたものではないため、その実数値は基本的に下限値となる傾向があると考えられる。また、上述のような仮定に成り立っており、それらが成り立つことは保証されてはいないため、暫定的な推定値として取り扱うべきである。しかしながら、上記の3つの推定値から結核患者のHIV感染合併率は全国平均で0.1%以上はあると考えるのが妥当であると考えられる。依然合併率は低いといえるが、AIDS患者HIV感染者報告数が増加を続けている状況から今後も動向を把握することは必要と考えられる。2007年からの新しい結核発生動向調査ではHIV合併状況情報を含むため、日常臨床を通じてHIV感染合併が判明している結核症例についてはこのシステムを通じて把握することができるように努めることが重要と考えられる。ただし、HIV感染初期でHIVを臨床的に疑わないような例も含めた合併率を把握するために、積極的な調査を行う意義はあると考えられる。今回実施した調査では、施設の参加率は低いが参加した施設での対象者の検査同意率は低くなかった（約77%）。この経験を踏まえると、全国の代表性をもった調査が理想的ではあるが、HIVが低蔓延であることを考慮すると効率的な動向調査方法を検討すべきであろう。例えば、協力が得られる施設で定期的な定点調査が実施できるネットワーク作りが重要と考えられる。調査方法は、地域のHIV感染者数の多い地域は、20歳から60歳未満（特に男）の陽性率の年次推移の追跡、HIV感染者数の少ない地域では、ロット精度管理的な調査（例えば400例検査で陽性が一例もない場合は、5%の危険水準で陽性率は1%未満といえるというような方法）は一法ではないかと考えられる。また、推定方法1-(1)のための情報であるとともに、結核の予防可能例の検討を行うために、結核診断とHIV診断の時間的関係を把握するHIV合併結核症例調査は有益だと考えられる。

「全国入院結核患者HIV感染調査」は厚生労働科学研究新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」（主任研究者：加藤誠也）の補助金によるものである。

文 献

- 1) 佐々木結花, 切替照雄: 本邦におけるエイズ合併結核症例の検討. 厚生労働省エイズ医療共同研究による調査報告. 2005.
- 2) 吉山 崇: 首都圏での結核診療機関でのHIV合併結核患者に関する調査. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「アジア太平洋地域における国際人口移動から見た危機管理としてのHIV感染症対策に関する研究」報告書（主任研究者：石川信克）. 2006.

————— The 83rd Annual Meeting Mini-Symposium —————

THE CURRENT AND FUTURE SITUATIONS OF
TB/HIV (CO-INFECTION OF TUBERCULOSIS AND HIV) IN JAPAN

Chairpersons: ¹Norio YAMADA and ²Hideaki NAGAI

Abstract While HIV epidemic is still low in Japan, reported HIV infected persons and AIDS cases have been increasing and the tuberculosis epidemiologic situation in Japan is categorized as a intermediate level. Therefore it is necessary to understand the current situations of TB/HIV and identify issues to be addressed for better understanding of the epidemiologic situation of TB/HIV co-infection and improvement of disease control programmes and clinical practice to prevent and treat the TB/HIV.

In the symposium, four panelists presented the current situations of TB/HIV in Japan from the views of epidemiology, clinical characteristic, treatment, prognosis and prevention and discussed the issues of them.

2. Clinical characteristics of patients with HIV and tuberculosis: Hideaki NAGAI (Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Tokyo National Hospital)

The number of cases with HIV and tuberculosis will increase because of the increment of HIV-infected patients and high morbidity rate of tuberculosis in Japan. It is difficult to diagnose tuberculosis in HIV-infected patients because of atypical chest X-ray, atypical clinical characteristics, extrapulmonary tuberculosis. Side effects, drug-drug interaction, and immune reconstruction syndrome must be considered when the concurrent treatment to HIV and tuberculosis is administered. It is unclear when to start antiretroviral therapy after the initiation of tuberculosis treatment. Careful consideration is needed to initiate antiretroviral therapy.

3. The situation of early detection, the prevention, the treatment and the problem of tuberculosis patients with Human Immunodeficiency Virus infection: Yuka SASAKI (Department of Thoracic Disease, National Hospital Organization Chiba-East National Hospital)

We investigated the situation of early detection, the prevention, the treatment and the problem of tuberculosis patients with Human Immunodeficiency Virus infection by the questionnaires. In Japan, many of national organization hospitals with division of thoracic disease did the examination for the patients who were contacted with infectious tuberculosis.

Many of physicians expected in the QFT-2G to detect the latent tuberculosis infection in HIV/AIDS patients. The prognosis of the patients with tuberculosis and AIDS has been improving gradually. In future, the specialists of tuberculosis treatment would detect HIV infected patients in tuberculosis patients as possibly early, would do the treatment for the latent tuberculosis infection, and most hospitals would be able to do the AIDS and tuberculosis treatment.

4. Issues in estimating current and future TB/HIV situation in Japan: Norio YAMADA (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

The information on HIV seroprevalence of newly diagnosed tuberculosis cases is limited. We carried out cross-sectional seroprevalence survey of hospitalized TB cases. Thirty-three out of 282 hospitals returned the results by the end of March 2008. There are 222 eligible patients at the 33 hospitals. Only one of them is HIV-infected. The prevalence of HIV co-infection adjusted for distribution of notified tuberculosis cases is 0.13%. Taking into account other estimates based on the previously reported studies and AIDS surveillance, it is thought that recent prevalence of HIV co-infection among newly diagnosed tuberculosis cases is at least 0.1% in Japan. Considering low participation rate in the seroprevalence survey and the low epidemic level of HIV in Japan, it might be sensible to establish sentinel surveillance as well as improve the reporting of HIV status included in the tuberculosis surveillance to monitor TB/HIV situation in Japan.

Key words: HIV, Tuberculosis, Co-infection, Latent tuberculosis infection, Anti-retroviral treatment, Epidemiology

¹Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, ²National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Norio Yamada, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: nyamada@jata.or.jp)