

第86回総会シンポジウム

Ⅲ. 各疾患領域から見た結核の現状と問題点

座長 ¹工藤 翔二 ²佐々木結花

キーワード：結核，免疫抑制，潜在性結核感染

シンポジスト：

1. 臓器移植領域から見た結核の現状と問題点

木内哲也（名古屋大学医学部附属病院移植外科）

2. 結核の現状と問題点—エイズ学会から

藤田 明（東京都立多摩総合医療センター呼吸器科）

3. 透析患者における結核の現状と問題点

安藤亮一（武蔵野赤十字病院腎臓内科）

4. 糖尿病診療からみた肺結核合併

河村孝彦（労働者健康福祉機構中部労災病院内科）

5. リウマチ疾患領域から見た結核の現状と問題点

杉山温人（国立国際医療研究センター病院呼吸器科）

本邦の結核罹患率は、速度は緩徐であるものの減少しつつある。結核感染予防は感染の伝播を防ぐこと、感染した場合発病を阻止すること、が柱となるが、新たに発病した患者への積極的疫学調査、その患者の接触者への潜在性結核感染の診断と治療については21世紀に入り格段の進歩を遂げており、罹患率減少に寄与していると考えられる。

しかし、医療の現場では、免疫低下が生じる疾患に罹患した、ないしは治療により免疫低下を免れない患者に対し、「結核感染を確認し発病を防ぐ」ということは容易ではない。結核の感染について100パーセント近い精度で診断できる検査の確立はいまだ困難であるし、また、どの程度の免疫抑制が既感染からの発病につながるか不明であるため、原疾患のコントロールを考慮し潜在性結核感染治療の可否を決定しなければならないなど、多くの問題が残されている。

結核対策について日本結核病学会は多くの対策を提言してきたが、検討する姿勢が「結核を診療・研究する側」の視点となることは否めない。医療の進歩に沿って広く結核対策を見直し問題点を洗い出す機会として、本シンポジウムは、日本移植学会、日本エイズ学会、日本透析医学会、日本糖尿病学会、日本リウマチ学会、という「結核病学会の外」から演者をご推薦いただき、臨床の現場で日夜行っている、発病予防対策、発病の現状、治療などについてご講演していただくこととした。

日本移植学会からご推薦いただいた木内哲也先生には、国内外の移植の現状、臓器移植患者の結核発病リスク、国内外の移植後結核の現状、結核の治療と拒絶反応、潜在性結核感染スクリーニングと治療等について広くご講演いただいた。

日本エイズ学会からご推薦いただいた藤田明先生には、最近の日本エイズ学会学術集会におけるHIV合併結核の調査報告の紹介、治療ガイドラインと臨床試験の結果、発病予防対策等についてご講演いただいた。

日本透析医学会からご推薦いただいた安藤亮一先生には、透析患者の結核発病のリスク、診断におけるQFTの役割、結核合併透析患者の予後、東京都多摩地域の透析医療機関における結核発病の現状、結核感染対策、治療等についてご講演いただいた。

日本糖尿病学会からご推薦いただいた河村孝彦先生には、糖尿病患者の血糖コントロールと結核発症の危険率の関係、糖尿病合併肺結核患者の糖尿病コントロールと菌陰性化率、血糖コントロールと抗結核薬の相互作用等についてご講演いただいた。

日本リウマチ学会からご推薦いただいた杉山温人先生には、本学会予防委員会と日本リウマチ学会が共同で作

¹結核予防会複十字病院、²JR東日本健康推進センター連絡先：佐々木結花，JR東日本健康推進センター呼吸器科，〒140-0005 東京都品川区広町2-1-19
(E-mail: yuka-sasaki@jreast.co.jp)
(Received 2 Oct. 2011)

成したガイドラインの妥当性と問題点について検討し、さらなる結核発症の減少のための方策等についてご講演いただいた。

本学会は、今後も多くの学会と協力し、結核対策をさらに推進できるよう、研究を継続する必要がある。

最後に、本シンポジウム開催にご協力いただいた、日本移植学会、日本エイズ学会、日本透析医学会、日本糖尿病学会、日本リウマチ学会にこの場をお借りして深謝いたします。

1. 臓器移植領域から見た結核の現状と問題点

名古屋大学医学部附属病院移植外科 木内 哲也

はじめに

臓器移植患者において結核の罹患率が高いことは容易に想像できるが、その実態についての情報は必ずしも充分ではない。臓器移植患者の年齢は乳児から中高年に及び、居住環境、移植前の重症度、移植臓器の種類、拒絶反応の危険と免疫抑制の強度、さらに合併症などの多様性のなかで、結核に限らず、国内では感染症に関するまとまった疫学データがないのが現状である。

臓器移植医療の歴史は、最も古い腎臓移植でも半世紀程度であり、わが国では、2番目に多い肝臓移植でも実質20年あまりにすぎない。この歴史の浅い医療と、古くて新しい感染症の疫学とがどう関わっているのかについて、海外のデータも用いながら報告したい。

1. 国内外の臓器移植医療の現状

世界中で1年間に行われる新たな臓器移植は、腎臓移植が約3万例、肝臓移植が約1万例、心臓移植と肺移植がそれぞれ約3,000例/約2,500例とされており、脾臓・小腸の移植はそれぞれ400例/100例程度である¹⁾。一方、日本では腎臓移植が年間約1,200例（米国約16,000例）、肝臓移植が年間約400～500例（米国約6,000例）、心臓・肺の移植はまだ2桁の数（米国ではそれぞれ約2,000例/約1,500例）と、人口比を考慮してもまだまだ少ない。

わが国の臓器移植医療の特徴は、肝臓や腎臓において生体ドナーへの依存が著しく高い点である。腎臓移植で85%（米国36%）、肝臓移植に至っては97%（同4%）、肺移植では44%（同0%）（2008年）が生体ドナーに依存している。生体ドナー移植は予定手術が多く、感染症管理という面では有利と考えられるが、結核のような特殊な感染症では潜在感染診断は必ずしも容易ではなく、実際、生体ドナーからの移植臓器を介した伝搬も発生している²⁾。

肝臓移植についていえば、わが国では実質的に生体ドナーからスタートしたという特殊性のため、当初は小児症例が中心で、その後成人症例が増加し、2003年に初

めてその総数が逆転した。2010年末には成人症例が肝移植累積数の6割を超えているが、年齢分布のピークは50歳代と10歳未満の2カ所にある。こうした年齢分布は、結核の疫学を考える際にも重要である。

2. 臓器移植患者における感染症リスクと結核

免疫抑制剤の使用が結核再燃の危険因子となることは、古くから認識されている。ある報告では健常人と比べて10～15倍とされ、そのリスクはAIDSや珪肺に次ぎ、悪性疾患や血液透析と同等とされる³⁾。しかしながら、移植患者における免疫低下要因は免疫抑制剤だけではない。移植前の長期にわたる臓器不全は、低栄養や代謝病態と相まって免疫不全を造り出し、続く移植手術も大きな侵襲である。移植手術後は、速やかに移植臓器機能や全身状態が回復すると思われがちであるが、たとえば肝臓移植では、移植後の蛋白産生の正常化は1カ月程度で得られるものの、移植前からの負の状態の回復には3カ月から半年程度を要し、骨塩などの回復には早くても半年から1年を必要とする。

こうした状況で感染症リスクを評価するには、内的・外的な環境因子と別に、個体側の「総合的免疫低下状態 (net state of immune suppression)」をリアルタイムに評価することが必要となる。免疫抑制療法は総合的免疫低下状態を構成する重要な因子であり、臓器移植領域で用いられる免疫抑制剤は、ステロイドを除くとT細胞系に重点的に作用するものが多く、結核の免疫に有意な影響を与えると推測される。しかしながら、免疫抑制の強度は、移植臓器の種類のみならず移植後の時期や個々の拒絶リスクによって大きく異なり、肝移植例などでは一部で完全離脱できる症例もあるため、感染症リスク評価の個別化は複雑な作業となる。

臓器移植後の時期からみた感染症頻度については、国内ではまとまった統計がないが、欧州の肝移植42,000例の統計（1988～2000年）では、移植後6カ月以内の死亡例（累積11%）のうち29%が感染症によるもので、6カ月以降の死亡例（累積7%）の中では11%と、一般の印

象よりは低い (European Liver Transplant Registry よりデータ提供)。後述するように、国内外の移植後結核の多くも移植後半年から1年以内に発症しており、この時期の新規曝露よりは、むしろ潜在感染の役割が大きいことが推測される。

3. 国内外における移植後結核の現状

Table は、臓器移植後結核の発生頻度について、欧米を中心とした文献報告とスペインのデータを示したものである⁴⁾。健康人における結核の頻度は地域や年齢によって異なるが、これらを別にしても頻度が高いことがわかる。興味深いことに肺移植における発生頻度が最も高く、肝移植や膵腎移植がこれに次ぐ。ただし、膵腎移植については数が少ないことから信頼性は充分ではない。発症時期は、過半数が移植後半年以内に集中しており、肺移植・肝移植・心移植・腎移植の順で早く、比較的遅い腎移植でも過半数が1年以内に集中している⁵⁾。

国内で報告されている学会抄録や論文から試算すると、腎移植では大規模施設での発生頻度が0.3~5% (平均0.6%, 10万人当たり累計630人)、肝移植では成人症例3,500例に対して報告が20例として0.57% (10万人当たり累計571人) となり、約20年間の累積であることを考慮しても、一般国民の年間10万人当たり約20人よりも高いと推測されるが、諸外国との比較は難しい。報告されている症例の結核関連死亡率は10%程度と推定され、一般国民の死亡率約2%と比べると明らかに高くなっている。

欧米から報告されている臓器移植後結核の危険因子としては、①強い免疫抑制療法、②結核への曝露歴、③他の病態の合併、が挙げられている⁴⁾。①については拒絶反応治療歴、シクロスポリン (対アザチオプリン)、タクロリムス+ミコフェノレート (対シクロスポリン+アザチオプリン)、抗T細胞抗体が挙げられているが、最近の検証はされていない。②については移植時ツ反陽性、胸部X線上の未治療病変が挙げられているが、わが国では未検証である。③としては、移植以外の領域と同様、慢性腎不全・慢性肝疾患・糖尿病・他の感染症の併存が有意な危険因子とされている。

特に肝移植領域では多くの分析がなされている。ある

メタアナリシス (n=8,296) では、肝移植患者における活動性結核は1.3% (北米0.6%, 欧州1.4%, 他の地域2.2%) で、年間10万人当たり450人に相当し、一般国民の平均18倍にあたとされている⁶⁾。発症は移植後8.5±8.9カ月であり、約半数が移植時に未治療結核の既往、最近の曝露、胸部X線異常、ツ反陽性といった危険因子をもつ。病型は多彩で肺外病変が67%にみられ、多臓器病変は27%に及んでいる。結核発症後の死亡率は一般国民の4倍に及び、生存に寄与する因子としては、①移植後5カ月以降の慢性期発症、②発症後1カ月以内の早期診断、③単独病変、④3剤以上の導入療法、⑤結核治療中に中等度以上の拒絶を合併しないこと、が挙げられている。特に肝移植患者においては、抗結核剤による薬剤性肝障害の頻度が35%と高く、薬剤性肝不全による再移植が3.5%にも及ぶとされている。

国内より報告されている肝移植後の結核発症例19例 (一部詳細不明) をみると、3分の2が50~60歳代で、3分の2が移植後半年以内、80%が1年以内の発症となっている。肺外病変は3分の1にみられた。

4. 結核治療と拒絶反応

先行する拒絶治療が結核発症の危険因子となるだけでなく、結核治療中には拒絶のリスクが高く、死亡危険因子となるとする報告は少なくない。こうした背景として、結核に対する免疫の賦活が拒絶に関与するという“免疫再構築症候群”の概念も提唱されているが⁷⁾、抗結核薬、特にリファンピシン (RFP) とカルシニューリン阻害薬 (CNI; タクロリムス、シクロスポリン) の相互作用が背景となる場合が少なくない²⁾。

RFPによるチトクロームP450 (CYP3A4) の強い誘導による併用薬剤の血中濃度低下は、HIV治療などにおいても大きな障害となるが、移植後結核治療におけるCNI濃度の急激な低下は難治性拒絶反応のリスクへとつながる。時には、血中濃度の維持に10倍もの投与量を必要とし、免疫抑制効果は維持できずに有害事象のみ前面に出るようなケースもある²⁾。

しかしながら、こうした相互作用には個人差も大きく、欧米のメタアナリシスでも、RFPの使用はイソニアジド (INH, 94%), エタンブトール (81%) に次いで3番目に

Table Prevalence of tuberculosis in solid organ transplant recipients*

Transplant organ	Heart	Lung	Liver	Kidney	Kidney-Pancreas	Overall
Literature ('97-'04)	1-1.5%	<u>2-6.5%</u>	<u>0.7-2.3%</u>	0.5-15%	—	1.2-6.4%**
Spain ('08)	0.26%	<u>1.15%</u>	<u>0.47%</u>	0.35%	<u>0.85%</u>	0.45%
/100,000/year	255	<u>2072</u>	<u>541</u>	358	<u>1204</u>	512
(95% CI)	6.5-1421	565-5306	269-1065	144-728	30.5-6710	317-783

*Data from Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology⁴⁾.

**Data in developed countries.

多く (76%; 続いてピラジナミド, フルオロキノロン, ストレプトマイシン)⁶⁾, 国内で治療内容の報告されている肝移植後結核の3分の2以上がRFPを併用している。経験による進歩もあるが, RFPを含んだプロトコルを安全に使用できるケースも少なくないようである。

5. 潜在感染スクリーニングと予防投与

移植後急性期の結核の多くは, 潜在感染の活性化である可能性が高い。潜在感染の場合のほうが新規曝露の場合より発症が早いとするデータもあるが⁵⁾, こうした鑑別を厳密に行うことは難しい。

欧米では, 未治療結核の既往, 最近の曝露, 胸部X線異常, ツ反陽性といった指標に基づいて, 移植時の危険群に対して6カ月間以上のINH予防投与が好んで行われており, 肝移植領域におけるメタアナリシスでも感染(再燃)率を8%から0%に低下せしめたとされているが, INHを中心に肝障害が6~17%にみられ, 移植肝不全/再移植も1.2%にみられるなど, その代償は小さくない⁶⁾。こうしたリスクを踏まえて, わが国では, 肝移植時のハイリスク群に対する抗結核剤予防投与は行われていない⁸⁾。

不要で危険な予防投与を避け, 必要であれば移植前治療を可能にするためには, 移植時の潜在結核を正確に診断することが必要である。ツ反に代わるスクリーニング手段としてQuantiFERONに期待がかけられているが, 肝不全患者を対象に行われた比較試験では, 80%以上でツ反との一致がみられたものの, 不一致例はBCG接種既往と無関係であった⁹⁾。加えて, 重症肝不全例やリンパ球減少例で判定保留となることが判明し, 移植前の免疫低下状態でのスクリーニングの難しさが改めて確認された。

ま と め

わが国では臓器移植医療の歴史は浅く, 結核の疫学に関する情報は充分ではない。移植後結核発症の危険は移植臓器によっても異なるが, 多くは移植後半年から1年以内に集中しており, その治療成績は向上しているものの, リスクは依然として軽視できない。免疫抑制療法は

大きな危険因子であるが, 移植時の潜在感染のリスクに加え, 総合的なリスク評価が必要である。

喫緊の課題は, 移植時の潜在感染検出に確実に有用な, 従来の古典的指標に代わる精度の高い指標の開発であるが, この領域の進歩は遅れている。一方で, 肝移植領域では, 活動性結核の治療中に肝不全となって緊急の移植治療を必要とする例があり, その適応判断は困難を極める。結核感染の病態と移植治療との相互作用についての解析は, まだ緒に就いたばかりである。

文 献

- 1) Cecka JM, Terasaki PI, ed.: Clinical Transplant 2010. Terasaki Foundation Laboratory, LA, 2011.
- 2) Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, et al.: A hepatic graft tuberculosis transmitted from a living-related donor. Transplantation. 1997; 63: 905-7.
- 3) Weissler JC: Tuberculosis—immunopathogenesis and therapy. Am J Med Sci. 1993; 305: 52-65.
- 4) Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al.: Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: Consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Clin Infect Dis. 2009; 48: 1276-84.
- 5) Singh N, Paterson DL: *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. Clin Infect Dis. 1998; 27: 1266-77.
- 6) Holty JE, Gould MK, Meinke L, et al.: Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Liver Transplantation. 2009; 15: 894-906.
- 7) Sun HY, Singh N: Opportunistic infection-associated immune reconstitution syndrome in transplant recipients. Clin Infect Dis. 2011; 53: 168-76.
- 8) Nagai S, Fujimoto Y, Taira K, et al.: Liver transplantation without isoniazid prophylaxis for recipients with a history of tuberculosis. Clin Transplant. 2007; 21: 229-34.
- 9) Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, et al.: Comparison of QuantiFERON-TB Gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. Am J Transplant. 2007; 7: 2797-801.

2. 結核の現状と問題点—エイズ学会から

東京都立多摩総合医療センター呼吸器科 藤田 明

はじめに

演者は日本エイズ学会から本シンポジウム演者の推薦

を受け, エイズ診療領域から結核の現状と問題点について報告した。口演内容は過去の学会発表や勧告等をもとに構成したものであり, ここでは概要としてまとめさせ

ていただく。

新規HIV感染者数は世界全体では2001年から09年で25%以上減少しているにもかかわらず、日本においては、2010年の新規HIV感染者は1,075件で過去3位、新規エイズ患者は469件で過去最多と、世界と逆行した傾向が続いている¹⁾。

潜在性結核感染症から結核を発病する相対リスクは未治療の進行HIV感染症患者では9.5~9.9といわれている²⁾。一方、活動性結核は日本におけるエイズ指標疾患の中で4番目に多い。日本において、結核全体の中ではHIV感染症合併例は数としてはまだ目立たないが、重要な課題となりつつある。

日本エイズ学会学術集会における 最近の発表の紹介

国内では最近、HIV感染合併結核症例に関してまとまった調査報告が3本報告されている。2009年の第23回日本エイズ学会学術集会では村上らによる全国HIV感染合併結核症アンケート調査報告(2003~2006年に診療された患者、33施設から105例)³⁾と、村松らによる都立2病院における検討(1997~2007年に結核を発症した71例)⁴⁾、さらに2010年の第24回日本エイズ学会学術集会では国立国際医療研究センターの千葉らによる検討(1996~2010年に経験された129例)⁵⁾がある。一部に重複症例があると思われる。

発表内容についての詳細はここでは記載しないが、結核診断時にHIVが同時期に診断される「いきなりエイズ」が60~67%と、依然として多く占めていることが示された。従って、結核患者を診察する場合にはHIV感染リスクなども踏まえて積極的にHIV検査を実施すべきである。喀痰塗抹陽性は40~55%で、多剤耐性結核は全国アンケート調査では4例報告されている。外国人の比率は比較的多いものの、上記報告例の71~83%は日本人であったことにも留意したい。抗HIV療法(antiretroviral therapy: ART)開始後に免疫再構築症候群を発症する頻度は7~8%であった。

治療ガイドラインと臨床試験結果について

HIV結核診療において最大の課題は、HIV未治療患者において結核治療開始後にARTをいつのタイミングで開始するか、である。近年はHIV感染症の治療という意味においては、早期のART開始が推奨されている。しかし、結核合併例においては、薬剤の副作用、薬物相互作用、免疫再構築症候群の可能性の観点から、ART開始時期について議論が続いている。

米国DHHSの2011年1月のガイドラインにおいて、CD4陽性リンパ球数(CD4数)200未満では結核治療開

始2~4週以内にART開始が必要で、200~500では遅くとも8週間までに推奨するとしている⁶⁾。

南アフリカにおける喀痰塗抹陽性のHIV感染結核患者(CD4数500未満)を対象としたART開始時期に関する無作為比較試験(SAPIT試験)によると、結核治療開始後2カ月以内あるいは2カ月後の可及的早期にART開始した群と、結核治療終了後にART開始した群に分けて予後と比較すると、後者のほうが結核治療開始後2年までの予後は悪かった($p=0.003$)が、副作用については差がなかった⁷⁾。2011年の「レトロウイルスと日和見感染症会議(CROI)」で報告されたところによると、SAPIT試験の早期ART群を解析したところCD4数50未満の例では2カ月以内にARTを開始したほうがエイズ発症または死亡リスクが低い傾向にあった。

今後もガイドラインは更新されると思われるが、実地臨床においてはまず結核治療を開始してから、CD4、抗結核薬の副作用、患者の状態、などの経過をみとうえて、遅滞なくARTを開始することが妥当であろう。

結核発病の予防とThree I's

HIV感染者からの新たな結核発症を防ぐ手段の一つは、潜在性結核感染症(LTBI)の早期発見・治療である。CDCやWHOはHIV感染者に対しての結核スクリーニングを推奨している。WHOによるThree I's(患者発見強化、INHによる予防治療、結核感染コントロール)を適用することが重要である。

発病予防の観点について、演者は2009年の第84回日本結核病学会総会ミニシンポジウム「ハイリスク者の結核発病予防 4. HIV感染症からの結核発病予防について」において報告している⁸⁾。また、臨床の現場においてはインターフェロン γ 遊離試験(IGRAs)が普及しつつあるが、HIV感染者における反応性低下の問題、最近の第3世代による検討結果については、第86回日本結核病学会総会ミニシンポジウム「IGRAの新しい展開」において述べたので本稿では割愛する。

おわりに

HIV感染合併結核への対応については上述の内容以外にも、免疫再構築症候群を含む治療上の課題、医療機関における診断と院内感染対策、多剤耐性結核への警戒、などの重要な課題がある。また、ガイドラインは毎年更新されるので、最新のガイドラインを参照してほしい。

ま と め

HIV感染は結核発病リスクを著しく高める。最近の国内報告においても、結核診断時にHIVが同時期に診断される例が依然として多い現状であった。結核治療開始後

のART開始時期についてはCD4数に応じて推奨されているが、新たな海外臨床試験の結果によりガイドラインはアップデートされるだろう。

謝 辞

シンポジウム演者にご推薦いただきました日本エイズ学会関係者の方々、ならびに口演に関して資料をご提供いただきました国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター 千葉明生先生（現：東京慈恵会医科大学感染制御科）、照屋勝治先生、がん感染症センター都立駒込病院感染症科 味澤篤先生、村松崇先生（現：東京医大臨床検査医学）、（公財）結核予防会結核研究所 村上邦仁子先生、山田紀男先生、加藤誠也先生に深謝致します。

文 献

- 1) 厚生労働省エイズ動向委員会：2011年エイズ発生動向年報（2011年5月）. 2011.
- 2) Horsburgh CR Jr, Rubin EJ : Latent Tuberculosis Infection

in the United States. N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1441-8.

- 3) 村上邦仁子, 山田紀男, 佐々木結花, 他：全国HIV合併結核症例の検討—全国HIV感染合併結核症アンケート調査報告. 日本エイズ学会誌. 2009 ; 11 : 503.
- 4) 村松 崇, 藤田 明, 柳澤如樹, 他：HAART時代のHIV合併結核に関する検討. 日本エイズ学会誌. 2009 ; 11 : 502.
- 5) 千葉明生, 田沼順子, 橋本亜希, 他：当センターのHIV感染者における結核症例の検討. 日本エイズ学会誌. 2010 ; 12 : 355.
- 6) DHHS Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents—A working group of the office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2011, 116-120.
- 7) Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al.: Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy: N Engl J Med. 2010 ; 362 : 697-706.
- 8) 藤田 明：HIV感染者からの結核発病予防について. 第84回総会ミニシンポジウム「ハイリスク者の結核発病予防」. 結核. 2010 ; 85 : 54-57.

3. 透析患者における結核の現状と問題点

武蔵野赤十字病院腎臓内科 安藤 亮一

透析患者では、感染症が20.8%と死亡原因の第2位で、近年横ばいである心不全に比べて増加傾向であり、新たに透析を開始した患者の死亡原因としては、感染症は26.4%で第1位である¹⁾。その要因としては、透析患者にともなう免疫能低下、高齢化、糖尿病が原因疾患として多いことなどがあげられる。

なかでも、結核感染については、透析患者は一般人と比べて、報告により差があるが、約2倍～25倍感染のリスクが高いとされる^{2)~5)}。透析患者では、細胞性免疫能が低下しており、初感染より長期間経過後、結核菌が再び活動し発病する内因性感染による肺外結核が全結核の約半数を占めるほど多いこと、免疫能が低下しているため血行性伝播による粟粒結核が多いこと、透析導入1年以内の発症が多いこと、高齢者が多いことなどが特徴である⁵⁾。

また、透析患者の結核診断は、培養検査で陽性にできることが少ないことや、免疫能の低下によりツベルクリン反応の陽性率が低いことなどによりしばしば困難である⁶⁾。最近、BCGの影響を受けないQuantiferON TB-2G (QFT) の結核診断における有用性が注目されている⁷⁾。これは免疫反応を利用した結核の補助診断であるが、免疫能が低下した透析患者でも有用性が報告されている。

Inoueら⁸⁾は、透析患者162例にQFTを施行し、感度100%、特異度89.7%と良好な成績を報告している (Table 1)。

透析施設での結核蔓延の報告は少ないが、2003年アメリカ、ネバダ州で、技士が3カ月間肺結核で、透析スタッフの19%、透析患者の15%でツベルクリン試験が陽性であったと報告され、閉鎖した空間で長期間免疫能の低下した患者が大勢いる透析施設は、結核蔓延のリスクが高いことが示されている⁹⁾。

また、透析患者の結核の予後について、佐々木ら⁵⁾は、肺結核32例中結核死が9.4%、他の原因の死亡が9.4%で、結核菌陽性患者の死亡が30%と高く、肺外結核36例では、結核死が5.6%、他の原因による死亡が13.9%で、特に結核性胸膜炎の結核死が16.7%と高いことを報告している。

Table 1 Results of QFT in hemodialysis patients

	Active TB	Non-TB	Previous TB	Total
Positive QFT	8	10	10	28
Negative QFT	0	87	8	95
Indeterminate	0	34	5	39
Total	8	131	23	162

(sensitivity 100% ; specificity 89.7%)
Inoue T, et al: Nephrol Dial Transpl, 2009.

今回、東京都多摩地域の透析施設の集まりである三多摩腎疾患治療医会の感染症対策委員会で、同地域の透析医療機関の結核対策の向上を目的として、透析患者の結核の調査をすることが提案された。三多摩腎疾患治療医会が独自で調査するよりも確実に結核症例を把握できることから、東京都南多摩保健所に依頼して、東京都多摩地域における透析患者の結核の発生状況について検討していただいた¹⁰⁾。多摩地域を管轄する7保健所で、2007年～2009年の結核登録者2072名のうち、53名が腎不全を合併しており、うち28名が透析患者であった。同地域の透析患者数を勘案すると、年間罹患率は人口10万人あたり146.0人で、多摩地域全体の一般の結核罹患率である10万人あたり17.5人の8.34倍であった。なお、全国の結核罹患率は人口10万人あたり19.4人と多摩地域よりも少し高率であった。

28名の結核発症透析患者の病型の内訳は、肺結核16名、結核性胸膜炎10名、粟粒結核2名、リンパ節結核5名、その他の結核（腸、腎、脾臓、中耳、腹膜炎）が各1例であった。同地域の同年代の非透析患者136名と比較すると、従来の報告と同様に、肺外結核、特に胸膜炎の割合が多く、リンパ節結核、粟粒結核など全身に結核菌が波及する病態が非透析患者よりも多かった。肺結核の場合の喀痰塗抹陽性率は、透析患者では18.8%と非透析患者の49.1%と比べて有意に少なかった。胸部所見のある肺結核、胸膜炎、粟粒結核の透析患者20例の発見経路は、有症状受診12例、定期X線検査7例、市民健診1例で有症状受診が多く、症状出現から受診まで1カ月以内の症例が12例中11例、半月以内が9例と症状出現から受診までの期間が短い症例が大半を占めた。したがって、透析患者で喀痰塗抹陽性が少ない原因として、結核発症から診断までの期間が短いことも一因と考えられた。また、透析患者の結核発見の経路で有症状受診が多い点は、透析で通院していて透析主治医やスタッフに相談しやすい環境にいたるためと考えられた。

わが国における透析患者の結核罹患率に関する報告のまとめを今回の東京都多摩地域のデータとともにTable 2に示した。透析患者の結核罹患率は10万人あたり100～

800人、一般人口と比べると2～16倍であった。最も罹患率の低い佐々木ら⁵⁾の報告でも、肺外結核では、一般人口の12.97倍と非常にリスクが高いことが報告されている。

透析患者の結核については、日本透析医会と日本透析医学会から「透析施設における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル」の初版が2000年に作成され、その後改訂され、2008年に3訂版が発表されている¹¹⁾。結核の感染対策で最も重要な点は、早期発見、早期治療であるとされている。早期発見のために、定期検査における胸部X線に注意することや原因不明の発熱や咳が2～3週間以上持続する際には、結核も鑑別診断に入れ、胸部X線、喀痰検査（塗抹、PCR、MGIT、培養など）を行い、さらに診断困難な場合にはQFTが推奨されている。また、排菌している結核の透析患者は原則として陰圧の空調を有する専用の隔離透析室のある施設へ転院させることが望ましいとされる。しかし、実際には、結核に対応できて透析が可能な施設はごく限定されており、非開放性結核で80%以上、開放性結核でも30～40%が結核病棟のない透析施設で透析を続行している。マニュアルでも、結核病棟への転院が不能の場合の具体的な対策が明示されている。すなわち、個室（理想的には独立した空調を有し、空気が流出しないよう陰圧にする。空調が独立していなければ空調を止め、ドアは閉めて一般病室へ空気の拡散がないようにする）で透析するか、それが不可能なら、時間帯を一般の透析患者と変えて透析する。

前述の多摩地域の7保健所の調査では、喀痰塗抹陽性透析患者3名の接触者健診が2～3年間にわたり施行されているが、現在のところ発病者は報告されていない。

接触者の化学予防については、日本結核病学会予防委員会と有限責任中間法人日本リウマチ学会から「さらに積極的な化学予防について」の見解が呈示されている。これによると透析患者は、糖尿病、塵肺、白血病、ホジキン病、頭頸部癌、胃切除後、空腸回腸バイパス術後の患者とともに、化学予防の良い適応となり、isoniazid (INH) 単独の6～9カ月の投与が薦められている。

Table 2 The incidence rate of tuberculosis in hemodialysis patients

Year	Author	Incidence rate (/100,000)	Risk ratio compared to general population
1979	Sasaski S	330	6-16
1982	Inamoto	703 (male) 788 (female)	6.4 16
1997-1999	Hasegawa	236.0	
2003-2005	Hasegawa	246.0	4.3-8.3 (Osaka)
2002	Sasaki Y	110.6	1.55 (male), 2.79 (female)
2007-2009	Fukushima	140.6	8.34 (Tokyo, Tama)

Table 3 Anti-TB drug dosages for dialysis patients

Drug	Rate of elimination by the kidney (%)	Usual nonuremic dosage	Usual uremic dosage
Rifampicin	5-15	450 mg qd	450 mg qd
Isoniazid	5-30	200-500 mg qd	200-300 mg qd
Ethambutol	78-90	500 mg q24hr	250-500 mg q48hr
Pyrazinamide	1-3	1.2-1.5 g qd	25-30 mg/kg 3/week post hemodialysis
Streptomycin	50-60	1 g q12-24hr	0.5 g 2/week post hemodialysis

一般には、感染者に化学予防を行えば、発病を2分の1から5分の1へ減少させることが可能とされる。海外からの報告では、透析患者でツベルクリン陽性症例への化学予防の効果は、一般の場合よりも高いことも示されている¹²⁾。しかし、わが国における、透析患者におけるINH投与による化学予防の適応基準や効果の報告はいまのところない。また、透析患者に対する化学予防については、関係者へのアンケート調査により、認知度も14.5%と低いことが報告されている。

最後に透析患者における抗結核薬に関して述べる。透析患者においても抗結核治療は多剤併用療法が原則で、INH、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB)、ストレプトマイシン (SM) などが用いられる (Table 3)¹³⁾。透析患者の場合、INH、EB、SM、ピラジナミド、カナマイシン、サイクロセリンは腎機能の廃絶した透析患者では減量する。INHは腎排泄性薬物ではないが、透析患者では肝でのアセチル化能が低下して、腎外クリアランスが低下するため、200～300 mg/日に減量する。ビタミンB₆を併用投与するのは一般と同様である。EBは用量が増えると視力障害 (視野狭窄) をおこしやすく、糖尿病患者では禁忌となっているほか、腎排泄であり、透析患者では、500 mgを隔日投与に減量し、定期的な視野検査をする。SMは1回0.5 gを週2回透析後に投与する。SMの聴力障害には特に注意を要する。

透析患者の結核診療で問題になる点は、化学予防の認知度が低いこと¹⁴⁾、潜在性結核の診断と治療が確立されていない点、保健所への届け出の割合が低いこと (43.8%)、および前述した結核と診断後の治療の場所などである。

ま と め

- 透析患者は現在においても結核のハイリスク群である。平成19～21年の多摩地域での検討では、一般人口の約8倍認められた。
- 透析患者では、一般人と比べて、リンパ節結核、胸膜炎、粟粒結核などの肺外結核が多く、診断が困難な場合が少なくない。
- QFTは透析患者においても診断に有用である。
- 化学予防の効果は高いと考えられるが、透析患者での

データが乏しく、さらに検討が必要である。

- 透析患者では、届け出が不十分な可能性や透析可能な結核診療施設が少ないなどの問題がある。
- 透析患者における結核対策については、さらなる透析医と結核専門医の連携や共同研究が必要である。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況2009年12月31日現在。日本透析医学会、2010、東京。
- 2) Sasaki S, Akiba T, Suenaga M, et al.: Ten years' survey of dialysis-associated tuberculosis. *Nephron*. 1979; 24: 141-145.
- 3) 稲本 元：透析患者の結核症。日本透析療法学会雑誌。1987; 20: 165-176.
- 4) 長谷川廣文：透析患者の感染症の現況と対策。「最新透析医学」。西沢良記編。医薬ジャーナル社、大阪、2008、451-455.
- 5) 佐々木結花, 山岸文雄, 森 亨：血液透析患者における結核発病の現状。結核。2002; 77: 51-59.
- 6) Segall L, Covic A: Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1114-1122.
- 7) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection: An interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 59-64.
- 8) Inoue T, Nakamura T, Katsuma A, et al.: The value of QuantiFERON® TB-Gold in the diagnosis of tuberculosis among dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 2252-2257.
- 9) Centers for Disease Control and Prevention: Tuberculosis transmission in a renal dialysis center—Nevada, 2003. *MMWR*. 2004; 53: 873-875.
- 10) 福島千尋, 渡邊洋子, 赤穂 保：東京都多摩地域における血液透析患者の結核発症の現状。結核。2011; 86: 857-862.
- 11) 平成19年度厚生労働科学研究補助金肝炎等克服緊急対策研究事業 透析施設におけるC型肝炎院内感染の状況・予後・予防に関する研究：透析施設における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル (3訂版)。2008.
- 12) Rose DN: *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1513-1521.
- 13) 平田純生：腎不全患者への感染症治療薬の適正使用 7

抗結核薬。「腎不全と薬の使い方Q & A」. 平田純生編著, じほう, 東京, 2005, 383-388.

14) 川崎 剛, 佐々木結花, 西村大樹, 他: 千葉県内の血

液透析施設における結核対策. 結核. 2010 ; 85 : 691-695.

4. 糖尿病診療からみた肺結核合併

独立行政法人労働者健康福祉機構中部労災病院内科 河村 孝彦

はじめに

わが国では近年, 糖尿病人口が急増しており, 疑いも含めれば2012年には約2800万人に達すると推定されている。これは国民の約4分の1にあたり, 今や国民病としてその対策が急務とされている。糖尿病の問題はその合併症併発にある。細小血管症の進展は人工透析や失明の危険性をもち, 大血管症は心筋梗塞や脳梗塞に至る。また, その他の合併として易感染性があげられるが, 感染症は未だ糖尿病患者死因の約10%以上を占め, これは一般の死因より高率であり, 糖尿病患者のQOLや予後に大きな影響を与えている¹⁾。中でも肺結核の合併は古くより問題とされているが, 山岸らは肺結核患者の糖尿病合併頻度も年々増加しており, 2005年には28.2%と報告している²⁾。今後, 高齢糖尿病患者の増加とともに, 加齢による免疫能低下と相俟って結核合併率はより一層増加することが予想されるため, その対策は重要な課題といえる。

糖尿病診療における肺結核の問題

糖尿病患者の血管合併症のメカニズムとしては高血糖による糖化現象やポリオール代謝の亢進などがあげられているが, これは易感染性にも共通する。特に高血糖により白血球・マクロファージの機能低下や細胞性免疫能の低下, さらに併発する血管合併症など多くの要因が易感染性に複雑に関連している。結核への感染性については上記に加え, IFN- γ , IL-10, IL-12といったサイトカインの産生低下が報告されており, これらがマクロファージの機能低下などを介して関連するとされる。

しかしながら, 糖尿病患者だからといってすべてが感染・結核に罹患しやすいわけではない。香港で行われた5年間の前向きコホート研究ではHbA1cが7%未満にコントロールされていれば結核発症の危険性は非糖尿病と変わらず (HR 0.62, 95%CI 0.26-1.52), 7%以上では約2倍 (HR 2.07, 95%CI 1.4-3.0) になると報告されている (Fig. 1)³⁾。この論文で示されたHbA1c 7%未満は日本のHbA1c (JDS) 値では6.5%以下に相当し, この値は日本

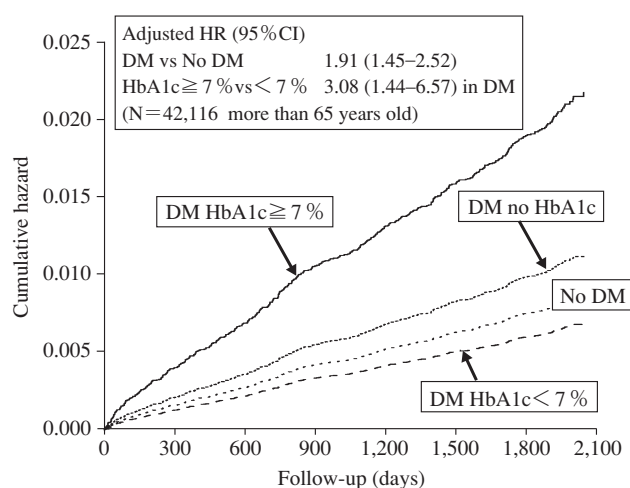


Fig. 1 Cumulative hazards for active tuberculosis with respect to baseline diabetes mellitus (DM) status and hemoglobin A1c (HbA1c) level after adjustment for potentially confounding variables by Cox regression analysis, Hong Kong, People's Republic of China, 2000-2005. (Leung CC. et al. Am. J. Epidemiol. 2008 ; 167 : 1486-1494)

糖尿病学会が推奨するコントロール目標に一致する。つまり、良好なコントロールを保つことは糖尿病血管合併症の進展阻止のみならず結核合併予防にも大切と言える。

当院では1971年から糖尿病外来（センター）を開設し、常時2500名近くの糖尿病患者を管理しているが、過去に17年間の糖尿病合併結核患者の実態について検討し第63回結核病学会（1988年）で報告を行っている⁴⁾。当時では結核患者の糖尿病合併は約17%で、糖尿病センター通院患者からの発症も11例に見られていた。そこで最近5年間の新規排菌肺結核患者について比較してみたところ、72名の排菌肺結核患者のうち糖尿病患者は14名で約19%であり、頻度的には変わりなかった。また、当センター通院中の患者からも3名の発症が見られ、うち2名はコントロールが不良な患者であった。その他の合併患者の特徴としては以前の検討と同様に、①肺結核の合併を契機に糖尿病が発見された、②糖尿病治療の自己中断といったコントロール不良症例、③腎不全などの重篤な合併症例であった（入院時のHbA1cは平均で約9.0%）。

結核の治療に関しては糖尿病合併例では治療の遷延例や耐性菌なども多く、結核病学会治療委員会は標準治療期間を延長するように勧告しており、状態によっては3カ月の治療延長が認められている⁵⁾。しかし、糖尿病合併だからといって治療延長がすべてに必要というわけではない。Fig. 2に糖尿病と対照群における菌陰性化の比較を示した。1988年当時のわれわれの報告ではINH+RFPが標準的治療法であり、PZAが加えられていなかったため⁴⁾、山岸らの報告に比べ菌の陰性化は遅い。また

治療法が強化されてもやはり糖尿病患者での菌陰性化は対照群に比べ遅い。これは糖尿病合併例では有空洞例が多く、病変の拡がりも大きく、排菌量も多いことなど進行例が多いため菌陰性化が遅れるものと考えられている²⁾。また、われわれは当時、入院中の血糖コントロールが及ぼす菌陰性化についての検討を行っている。入院中に空腹時血糖が140 mg/dl以下にコントロールされていた良好群（HbA1cでは約6.5% JDS値に相当）と140 mg/dl以上の不良群の比較では、両群間の菌陰性化に差は見られなかった。しかし、INR+RFPの標準的治療が副作用などによって十分に行われない群では血糖コントロールの良し悪しで差が見られた。つまり、強化治療が行われていれば血糖のコントロールは特に厳格に行われなくても治療経過には大きくは影響しないが、ひとたび治療が十分でない場合にはコントロールの良否が関係する可能性が示唆された。

一方、結核菌の耐性化に関する糖尿病や血糖コントロールの影響については意見が分かれている。中国（上海）での検討では糖尿病患者の耐性菌率は17.7%と対照（9.3%）に比べ高く、特に空腹時血糖が200 mg/dlを超える群で15.7%と以下の群（2.0%）に比べて高いと報告している⁶⁾。しかし、米国の報告では糖尿病（14.3%）、対照（15.3%）と変わらず⁷⁾、わが国でも糖尿病で6%と対照と変わらないことが報告されている。

その他、抗結核薬と抗糖尿病薬の相互作用について、RFPは肝臓のミクロゾーム酵素を誘導して血糖降下剤の作用を弱めると報告されており、チトクロームP450-2C9はスルホニルウレア剤やグリニド系薬剤、CYP2C8はチアゾリジン系薬剤と関連すると報告されている。ま

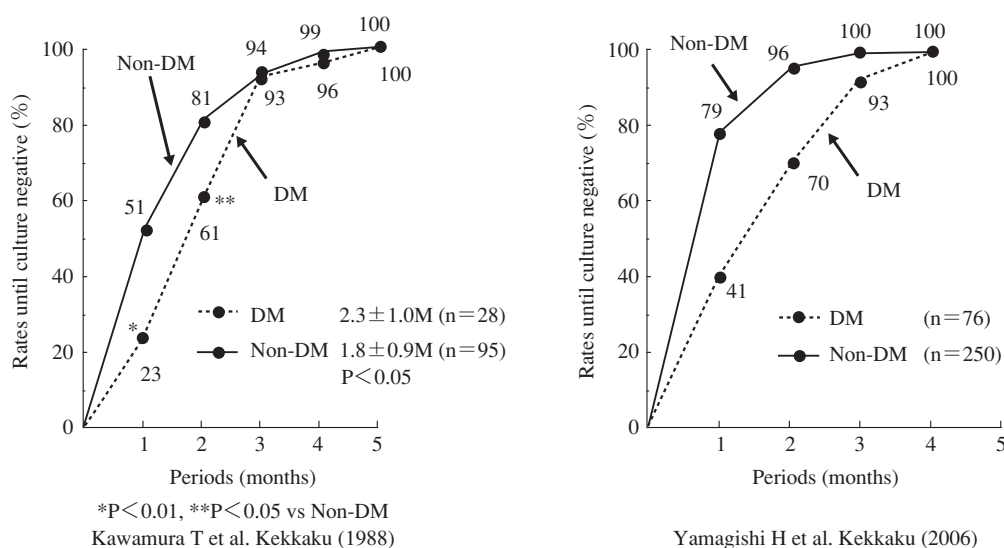


Fig. 2 Comparison of rates until culture negative in initial treatment cases between patients with diabetes mellitus and without those

たRFPは直接的にも耐糖能に影響し、さらにINHやPZAにも血糖降下剤の効果を弱めることが報告されているため⁸⁾、結核治療中に糖尿病の悪化が見られることにも注意が必要である。

なお、結核病学会予防委員会から示されている糖尿病患者における化学予防に関する指針はまだ一般的には周知されておらず、今後のEBMの蓄積と啓蒙が必要と思われる。

ま と め

①血糖の良好なコントロールは結核などの感染合併防止にも重要である。②糖尿病患者の結核合併は依然多く、临床上、結核合併を常に念頭に置き早期発見に心がける。③結核合併に際しては、入院中や外来において糖尿病コントロールの重要性について十分な教育を行うことが大切である。④外来では脱落しないよう、糖尿病と結核治療の円滑な連携が糖尿病の悪化や結核の再発防止につながる。

現在、日本糖尿病対策協議会が推進している糖尿病の早期発見と適切な治療、さらには糖尿病予防の推進が結核の予防に対しても至上の対策と考える。

文 献

- 1) Hotta N, Nakamura J, Iwamoto Y, et al.: Causes of death in Japanese diabetics: A questionnaire survey of 18,385 diabetics over a 10-year period. *J Diabetes Invest.* 2010; 1: 6-7.
- 2) 山岸文雄: 免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策. *結核.* 2006; 81: 631-638.
- 3) Leung CC, Lam TH, Chan WM, et al.: Diabetic control and risk of tuberculosis: A Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2008; 167: 1486-1494.
- 4) 河村孝彦, 鈴木一正, 中山幹浩, 他: 糖尿病と肺結核—糖尿病コントロールが及ぼす影響について. *結核.* 1988; 63: 86.
- 5) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し. *結核.* 2002; 77: 537-538.
- 6) Zhang Q, Xiao H, Sugawara I: Tuberculosis complicated by diabetes mellitus at Shanghai pulmonary hospital, China. *Jpn J Infect Dis.* 2009; 62: 390-391.
- 7) Dooley KE, Tang T, Golub JE, et al.: Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 80: 634-639.
- 8) Dooley KE, Chaisson RE: Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9: 737-746.

5. リウマチ性疾患領域から見た結核の現状と問題点

国立国際医療研究センター病院呼吸器科 杉山 温人

目 的

以前から、免疫抑制状態にあるリウマチ性疾患に結核が合併することはよく知られていたが、近年、TNF- α 阻害薬をはじめとする生物学的製剤が関節リウマチの臨床の場に導入されるようになり、結核発症の増加が懸念されるようになった。このため、リウマチ学会は結核病学会と共同してガイドラインを作成し、結核発症の予防を啓蒙している。今回、このガイドラインの妥当性とその問題点について検討した。

方 法

リウマチ学会のTNF阻害療法施行ガイドライン発表前後における結核発症頻度を製薬メーカーの市販後全例調査の結果を基に調査した。また、結核発症例での背景因子も可能な限り調査した。

結 果

リウマチ学会のガイドラインでは、スクリーニング時に問診・ツベルクリン反応 (TST)・胸部X線撮影を必

須とし、必要に応じて胸部CT撮影などを行うことにしている。また、インターフェロン- γ 遊離試験キット (IGRA) も結核スクリーニングの補助的診断として推奨している。そして結核感染リスクが高い患者では、TNF阻害薬開始3週間前よりイソニアジド (INH) 内服を6~9カ月行うことを勧告している。このガイドライン前後で結核の発症頻度を比較できたのは、最も早く臨床応用されたインフリキシマブ (2003年に販売) である。当初、結核の発症は11/2000例 (0.55%) と高値であったが、ガイドライン発表後は3/3000例 (0.1%) にまで低下している。ガイドライン発表後に発売になったTNF阻害薬であるエタネルセプト、アダリムマブについては各々12/13894例 (0.09%), 4/5118例 (0.08%) とインフリキシマブ後期の頃とほぼ同様の発症頻度であった (Table 1)。その後、発売となったIL-6阻害薬であるトシリズマブも8/10000例 (0.08%) とTNF阻害薬とほぼ同程度の発症頻度であった。肺外結核は13/38例 (34%), ステロイド投与は27/30例 (90%)。メソトレキセート (MTX) 使用は21/30例 (70%)。結核発症の背景因子としては、TST陽性は11/24例 (46%), 胸部X線異常所見は9/16例

(56%), 予防内服なしは35/38例 (92%)であった。一方, TST陰性例からの発症は8/16例 (50%), 予防内服施行例からの発症は3/38例 (8%)であった。なお, TST陰性例からの発症8例のうち1例はIGRA陽性であった。

TNF阻害薬に焦点を絞ると, 結核発症頻度はTNF- α 受容体拮抗薬であるエタネルセプトよりTNF- α 抗体であるインフリキシマブやアダリムマブのほうに多いとする報告が見られる¹⁾。そこで, 発症頻度がより高く, また使用頻度も高いインフリキシマブに注目した。2009年8月末までに報告された結核発症は127例であり, 関節リウマチ99/38000例 (0.26%), クローン病23/15000例 (0.15%)と関節リウマチの発症頻度が高い。これは関節リウマチ患者のほうが高齢で, 他の免疫抑制薬を使用している頻度が高いためと推測される。肺外結核は56/127例 (44%)と高頻度であった。INH予防内服にもかかわらず結核を発症した症例は17例 (13%)であり, その原因としてINHの投与量不足, 投与期間の不足などガイドラインを遵守していない点が挙げられた。しかし, 中には十分な投与量と投与期間にもかかわらず発症した症例があり, 結果的にINH耐性が判明した場合もある。一方, INH予防投与をせずに結核を発症した症例でのスクリーニング状況を調べると, TST陽性または画像所見陽性例は53/104例であったが, TST, 画像所見共に陰性であった症例も25/104例存在した。

考 察

リウマチ学会によるTNF阻害療法施行ガイドライン発表後の結核の発症頻度は0.1%未満であり, 各薬剤間の差も見られないことから, 結核発症予防に一定の効果を収めていると言えよう。しかし, ガイドラインを遵守していても結核を発症する例が見られることから, さらなる結核発症の減少を目指すためには工夫が必要であると思われる。

第一の方策としてIGRAの導入が考えられる (Table 2)。結核高蔓延国であるペルーにおける潜在肺結核感染状態 (LTBI) は約60%であるが, 関節リウマチ患者においてはTST陽性が約40%に低下するものの, IGRAは75%程度の低下にとどまりIGRAのほうが感度の面で優れていた。結核低蔓延国であるギリシャやスイスでは, IGRAのほうがTSTより感度は低かったものの, 症例を詳細に検討してみるとTST陽性+IGRA陰性例の多くはBCG既往者であり, 化学予防なしで生物学的製剤の使用が可能であった。日本においては前田らが報告しているが, 病歴と画像所見にて結核非曝露と判定された関節リウマチ患者群ではTST陽性は48%であったが, IGRA (第二世代クオンティフェロン) 陽性は0%であった。一方, 結核既感染群ではTST陽性は53%であったものの, IGRA陽性は13.6%の低値にとどまり, IGRAは特異度に優れ

Table 1 Postmarketing surveillance data of tuberculosis after anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	(Tocilizumab)
Frequency	14/5000 (0.28%)	12/13894 (0.09%)	4/5118 (0.08%)	8/10000 (0.08%)
Age (mean)	66.1	65.3	70.5	
Extra-pulmonary tuberculosis	7 (50%)	4 (33%)	1 (25%)	1 (12.5%)
Duration of treatment (days)	103.1	79.8	79.0	
Steroid (+)	13 (93%)	10 (83%)	4 (100%)	
MTX (+)	14 (100%)	4 (33%)	3 (75%)	
Tuberculin skin test		Positive 7 Negative 4	Negative 4 (QFT-positive 1)	Positive 4
Abnormality of chest X-ray		7 (58%)	2 (50%)	
Prophylaxis by INH	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)	1 (12.5%)
Recovery	12 (86%)	10 (83%)	4 (100%)	

Table 2 Comparison of TST vs IGRA in detection of latent TB infection (LTBI)

	Peru ²⁾	Greece ³⁾	Switzerland ⁴⁾	Japan ⁵⁾	
IGRA	QFT-GIT (3G)	T-SPOT.TB	T-SPOT.TB	QFT-2G	QFT-2G
Disease	RA	RA	Psoriasis	RA (non-TB history)	RA (TB past history)
TST Control	65.6%				
Patients	26.7%	38.6%	40%	48%	53%
IGRA Control	59.1%				
Patients	44.6%	22.8%	20%	0%	13.6%

るものの、感度が低い点が問題であった。今後、さらに感度の高いIGRAが導入されることが望まれる。

第二の方策は積極的な胸部CT、特にHRCT検査の導入である。当然のことながら、胸部単純写真は感度の面でCT検査には遠く及ばない。少なくとも生物学的製剤を導入する前には、胸部CT検査を施行することが望ましいと言える。

第三の方策はガイドラインの遵守である。INH予防投与にもかかわらず結核発症した例の多くはINHの投与量や投与期間が不足していた。しっかりとガイドラインに則り決められた予防法を行うことによって結核の発症を抑えることができる。ただし、結核既感染者においてはINH耐性の可能性もあるため、化学予防を行ったとしても、生物学的製剤の投与中は絶えず結核の発症の可能性を念頭において診療に当たることが重要である。

文 献

- 1) Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al.: Risk of Tuberculosis is higher with Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy than with Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy. *Arthritis Rheum.* 2009 ; 60 : 1884–94.
- 2) de Leon DP, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, et al.: Comparison of an Interferon- γ Assay with Tuberculin Skin Testing for Detection of Tuberculosis (TB) Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis in a TB-Endemic Population. *J Rheumatol.* 2008 ; 35 : 776–81.
- 3) Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, et al.: Usefulness of Enzyme-Linked Immunospot Assay (Elispot) Compared to Tuberculin Skin Testing for Latent Tuberculosis Screening in Rheumatic Patients Scheduled for Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment. *J Rheumatol.* 2008 ; 35 : 1271–6.
- 4) Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, et al.: Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumor necrosis factor therapy: comparison of an interferon- γ release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol.* 2009 ; 161 : 797–800.
- 5) Maeda T, Banno S, Maeda S, et al.: Usefulness and limitations of QuantiFERON-TB Gold in Japanese rheumatoid arthritis patients: proposal to decrease the lower cutoff level for assessing latent tuberculosis infection. *Mod Rheumatol.* 2010 ; 20 : 18–23.

————— The 86th Annual Meeting Symposium —————

THE PRESENT STATUS AND PROBLEMS OF TUBERCULOSIS PROPOSED BY THE SPECIALIZED FIELDS

Chairpersons: ¹Shoji KUDOH and ²Yuka SASAKI

Abstract The prevalence of tuberculosis of Japan is gradually decreasing. The important issues in order to eliminate tuberculosis (TB) in Japan are the prevention of expanding TB and of preventive treatment for infected persons. The investigation for the contacts and the new technology for latent tuberculosis infection (LTBI) brought improvements. But in the medical institutions, it is not easy to diagnose LTBI correctly for immunosuppressive patients. The development of the technology to diagnose tuberculosis infection is still difficult, and it is unknown whether immunosuppressed degree leads to re-activate. Tuberculosis treatment may worsen their underlying disease. There are still many problems in the medical institutions.

The Japanese Society for Tuberculosis (JST) recommended many measures for elimination of tuberculosis in Japan. In this situation, the viewpoint may narrow because the specialized fields are different in many respects.

In this symposium, JST invited the specialists from the outside of JST for the purpose of making many problems clear and being improved.

The specialists were invited from the Japan Society for Transplantation, the Japanese Society for AIDS Research,

Japan Dialysis Medical Society, Japan Diabetes Society, and the Japan Rheumatism Association.

They reviewed tuberculosis measures about the prophylaxis, treatment, the current problem, and present conditions in their specialized field.

JST has to continue efforts to promote tuberculosis measures more in future in cooperation with many societies.

1. The status quo and points at issue on tuberculosis in organ transplant patients: Tetsuya KIUCHI (Transplant Surgery, Nagoya University Hospital)

Incidence of posttransplant tuberculosis varies by transplanted organs but is concentrated within 6 to 12 months after transplantation. Treatment results are improved, but mortality risk is still significant. In addition to latent infection, total infection risk should be evaluated individually. An urgent issue is the development of high precision tool for the detection of latent infection in donors and recipients. Also not a few other issues are still open regarding the impact of transplantation on active/latent tuberculosis and *vice versa*.

2. Current status and challenges of tuberculosis—From the

Japanese Society for AIDS Research: Akira FUJITA (Department of Pulmonary Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center)

Some papers presented at the congress of the Japanese Society for AIDS Research and the recent guidelines of TB/HIV were reviewed. About 60% of the HIV infected patients with TB disease were diagnosed as having TB and being HIV-positive almost simultaneously. TB/HIV patients should be started on TB treatment immediately and timely followed by antiretroviral therapy depending on CD4 status. WHO recommends three 'I's including isoniazid preventing therapy.

3. Tuberculosis in hemodialysis patients: Ryoichi ANDO (Department of Nephrology, Musashino Red Cross Hospital)

Hemodialysis patients are one of high risk groups of tuberculosis infection. In Tokyo Tama area, the incident rate of tuberculosis between 2007 and 2009 among hemodialysis patients was 8.34-fold higher than the general population. The diagnosis of tuberculosis in hemodialysis patients is often difficult because of increased frequency of extra-pulmonary tuberculosis, such as lymphadenitis, pleuritis, and miliary tuberculosis. The QuantiFERON TB-2G is useful for diagnosis in hemodialysis patients. Preventive therapy for latent tuberculosis is effective, but further study is needed to clarify the effect in hemodialysis patients.

4. Tuberculosis complicated by diabetes mellitus from a viewpoint of diabetic treatment: Takahiko KAWAMURA (Department of Internal Medicine, Chubu Rosai Hospital)

The increase of elderly diabetic patients, who are susceptible to tuberculosis, will be expected from now on. Therefore, we have to keep the complication of tuberculosis in mind for early detection in clinical practice. Good control for diabetic treatment will play an important role for preventing not only diabetic vascular complication but also the complication and recurrence of tuberculosis. In addition, smooth cooperation for

the treatment of diabetes and tuberculosis will be needed for prognosis of patients.

5. The present situation and problems of tuberculosis in rheumatic disease : Haruhito SUGIYAMA (National Center for Global Health and Medicine)

To evaluate the usefulness of the Japanese recommendations for TB screening before initiation of TNF-alpha inhibitor treatment in rheumatoid arthritis, the data of post-marketing surveillance provided by pharmaceutical companies were reviewed. The occurrence of infliximab-induced TB decreased from 0.55 % to 0.1% after the recommendations was made public. The occurrences of TB induced by another biological agents which were on sale after the publication of recommendations were similarly low (etanercept-, adalimumab- and tocilizumab-induced TB were 0.09%, 0.08% and 0.08%, respectively). The backgrounds of TB occurrence were positive tuberculin skin test (46%), abnormal chest X-ray (56%) and negative prophylactic medication of INH (92%). Analysis of TB cases in spite of the prophylactic treatment showed incomplete treatment and tolerance of INH. Although the Japanese recommendations for TB screening before initiation of TNF-alpha inhibitor treatment in RA were demonstrated useful clinically, we need to study the matter further, for example, introduction of HRCT and more sensitive interferon-gamma releasing assay for TB.

Key words : Tuberculosis, Immunosuppression, Latent tuberculosis infection

¹Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, ²East Japan Railway Company Health Institute

Correspondence to: Yuka Sasaki, East Japan Railway Company Health Institute, 2-1-19, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-0005 Japan. (E-mail: yuka-sasaki@jreast.co.jp)