

骨関節結核治療終了例における QFT-2G, TBGL, LAM 測定値の検討

井澤 一隆

要旨：〔目的〕骨関節結核治療終了後の患者で、経過期間によって QFT-2G, TBGL, LAM の測定値はどのような傾向を示すかについて検討した。〔対象と方法〕抗結核薬治療終了後 1 年以上を経過した骨関節結核患者 55 例であり、平均年齢 63.8 歳、治療終了後の平均期間 4.6 年、手術施行例 39 例、保存治療例 16 例であった。部位は脊椎 40 例、関節 15 例で肺結核合併 27 例であった。治療終了後の期間により治療終了後 4 年未満の短期群（33 例）と治療終了後 4 年以上の中長期群（22 例）に分け比較検討した。〔結果〕QFT-2G 陽性率は短期群 60.6%、中長期群 45.5% であり、各群間に有意差を認めなかった ($p=0.12$)。一方、TBGL 陽性率は短期群 75.8%、中長期群 22.7%、LAM 陽性率は各々 90.9%、63.6% であり、いずれも中長期群で有意に陽性率が低下していた ($p=0.0001$, $p=0.01$)。肺結核の合併の有無、手術施行の有無による有意差はなかった。〔結論〕骨関節結核治療の既往がある場合、QFT-2G は比較的長期にわたり陰性化しない傾向があったが、TBGL と LAM の陽性率は経過とともに低下する傾向があった。

キーワード：骨関節結核、クオンティフェロン®TB-2G, TBGL, LAM, 中長期経過

目 的

近年の結核発生率の減少に伴い、骨関節結核は一般の整形外科医にとって比較的稀にしか経験しない疾患となっている¹⁾。肺結核を合併していなければ基本的に排菌がないので、診断確定には生検が必須となるが、初期診断では画像所見が主体となり情報量が限定されてしまう。そのため他の感染症や、高齢者に多くみられる転移性骨腫瘍、脊椎圧迫骨折などの疾患との鑑別に難渋することが少なくない。

一方、近年、結核の補助診断法として血清学的検査や結核免疫診断法が広く用いられるようになり、骨関節結核の初期診断においても用いられている。まず 1990 年代に MycoDot Lipoarabinomannan (LAM), Tuberculous Glycolipid (TBGL) などの、結核菌に特異的な成分を抗原として患者血清中の抗体価を測定する血清学的診断法が実用化された²⁾³⁾。しかし非結核性抗酸菌症や陳旧性肺結核での偽陽性が比較的高率になる問題点があった。

その後 Interferon-gamma release assay (IGRA) を応用したクオンティフェロン® (QFT) が開発され、より診断精度が向上した。しかし QFT でも結核の過去の感染と最近の感染は区別できないことが指摘されている⁴⁾。また治療終了後に時間経過とともに陰性化が進む可能性があるが、その経時的な変化についての報告は少ない⁵⁾。特に骨関節結核患者において調べた報告は、渉猟しえたかぎりみられない。そこで今回当科における骨関節結核治療終了後の患者で、治療終了後の期間に QFT, TBGL, LAM の測定値はどのような傾向を示すかについて検討した。

対象および方法

(1) 対象患者

対象は、当院で抗結核薬治療終了後 1 年以上を経過した骨関節結核患者のうち、事前に本臨床研究に対する同意を得た 55 例であり、平均年齢 63.8 歳 (29~86 歳)、治療終了後の平均期間 4.6 年 (1.5~16.5 年)、手術施行例 39 例、保存治療例 16 例であった。罹患部位は脊椎 40 例、関

節15例で肺結核合併27例であった (Table 1)。いずれも喀痰あるいは病巣からの結核菌が証明され診断が確定した症例であり、全例1年間⁵⁾の抗結核薬治療が施行されていた (isoniazid, rifampicin を治療開始時から終了時まで内服し、治療開始後2~6カ月間は ethambutol 内服あるいは streptomycin 筋注を併用、若年例を中心に治療開始後2カ月間 pyrazinamide を併用)。治療開始前の陈旧性結核の既往があった症例は11例みられたが、いずれも治癒後数十年を経過した若年期の罹患であり、直近の結核罹患の再治療例はなかった。免疫状態に影響を及ぼす可能性のある合併症は5例に認め、内訳は糖尿病3例、ベーチェット病に対するステロイド内服1例、慢性肝炎1例であった。いずれの疾患も病状は安定しており、治療前後での病状の変化を認めなかった。治療開始前から最終観察時まで、抗リウマチ薬や抗癌剤を含む免疫抑制剤の使用例はなかった。いずれの症例においても抗結核薬終了時に結核の活動性は認められず、最終観察時にも再発の所見は認められなかった。

(2) 方法

これらの症例に対し2008年1月から2009年7月の最

Table 1 Clinical characteristics of 55 patients with history of osteoarticular tuberculosis

Age, years (Mean ± S.D.)	63.8 ± 17.0
Sex (Male: Female)	27: 28
Diagnosis	
Spinal tuberculosis	40
Articular tuberculosis	15
Pulmonary tuberculosis	27
Treatment (Surgical: Conservative)	39: 16

Table 2 Clinical characteristics of all patients with comparison between patients with short-term and mid-long-term post-antituberculosis treatment history

Characteristics	Short-term group (n=33)	Mid-long-term group (n=22)	P value
Age, years (Mean ± S.D.)	62.7 ± 18.0	65.4 ± 15.5	0.73
Follow-up period, years (Mean ± S.D.)	2.7 ± 0.7	7.2 ± 3.8	
History of old tuberculosis	6	5	
Immunocompromised	3	2	
Diabetes mellitus	3	0	
Receiving systemic steroids	0	1	
Chronic hepatitis	0	1	
Pulmonary tuberculosis	17	10	
Cavity lesion	3	3	
Non-cavity lesion	10	7	
Miliary	3	1	
Pleural	1	0	
WBC count, cells/ μ l			
Before treatment	6996.4 ± 2223.1	6120.5 ± 2730.2	0.09
Post-treatment	5006.5 ± 1279.0	5632.7 ± 1513.5	0.14
Lym count, cells/ μ l			
Before treatment	1182.1 ± 593.2	1306.2 ± 622.3	0.5
Post-treatment	1554.0 ± 462.9	1473.0 ± 456.2	0.53

終観察時にクオンティフェロン[®]TB-2G (QFT-2G), TBGL, LAMを測定し、それらを治療終了後の期間により2群に分けて検討した。治療終了後4年未満の症例群を短期群 (33例) とし、治療終了後4年以上の症例群を中長期群 (22例) とした (Table 2)。短期群が治療終了後4年未満という設定は、Kobayashiらの肺結核治療後のQFT-2Gの長期経過についての報告⁶⁾において治療開始時と開始後4年での比較を行っていたことを参考にした。観察治療終了後の平均期間は、短期群で2.7 (1.5~3.9)年、中長期群で7.2 (4.0~16.5)年であった。各検査値の陽性率について、両群間の有意差の有無、全症例での肺結核合併・非合併による有意差の有無、手術施行・保存治療による有意差の有無を検討した。また全症例のうち短期群に属する症例を中心とした少数例に、治療開始前 (診断時) にQFT-2G, TBGL, LAMのいずれかを測定した症例があり (QFT-2G 15例, TBGL 22例, LAM 18例)、それらについては治療開始前と開始後 (最終観察時) での陽性率の変化を検討した。QFT-2Gの判定基準は日本結核病学会予防委員会のQFT-2G使用指針に基づいて行い⁷⁾、「判定保留」については本研究では陰性として扱った。今回得られた検査値で「判定不可」の結果となったものはなかった。各群間における結果の統計解析法は、陽性率の差はFisherの正確確率検定を、QFT-2GのIFN- γ 測定値および患者背景に示した白血球数・リンパ球数の比較についてはMann-Whitney検定を用いて検討し、p値が0.05未満であったものを有意差ありと判定した。

結 果

QFT-2G陽性率は短期群60.6%、中長期群45.5%であり、

各群間に有意差を認めなかった ($p=0.12$) (Table 3)。また IFN- γ 測定値の比較でも有意差を認めなかった ($p=0.81$) (Table 4)。一方, TBGL 陽性率は短期群 75.8%, 中長期群 22.7% であり, 中長期群で有意に陽性率が低下していた ($p=0.0001$) (Table 3)。また LAM 陽性率は各々 90.9%, 63.6% であり, 中長期群で有意に陽性率が低下していた ($p=0.01$) (Table 3)。肺結核合併例では QFT-2G 陽性 51.8%, TBGL 陽性 59.3%, LAM 陽性 88.0%, 非合併例では各々 53.5%, 48.1%, 74.0% であり, 各群間での有意差はいずれも認めなかった ($p=0.21$, $p=0.16$, $p=0.19$)。手術治療例では QFT-2G 陽性 48.7%, TBGL 陽性 56.4%, LAM 陽性 86.4%, 保存治療例では各々 68.8%, 56.2%, 66.6% であり, 各群間での有意差はいずれも認めなかった ($p=0.10$, $p=0.23$, $p=0.12$)。また治療開始前の検査値が確認できた症例に関して, 各検査値の治療開始前と最終観察時での陽性率の変化については, いずれの検査においても有意差を認めなかった (Table 5)。

考 察

本研究は基本的に症例数の限られた横断的研究であり, また治療前後の経時的変化が追えた症例はさらに少数であったため, QFT-2G, TBGL, LAM の骨関節結核長期経過における真の変化を示しているとはいえない。しかし骨関節結核感染におけるこれらの検査値の調査につ

いては現在渉猟しえるかぎりでは報告がなく, 一つの参考となりうる報告と考える。

QFT による治療効果のモニターが可能か否かについては, 現在のところ議論の分かれるところである。Kobayashi らの報告では陽性率が治療開始後 2 年で 41%, 3 年で 36% まで低下し, カットオフ値の設定によりさらに陽性率は低くなる可能性があるとしている⁶⁾。一方, Higuchi らは潜在性結核の治療開始後 6 カ月での検討では, IFN- γ の低下率にはばらつきがあり, 陰性化の割合も低いので治療効果の判定には実用的でない⁸⁾と報告している。今回の検討では比較的少数例の検討であったが, 肺結核と比べると骨関節結核罹患例では, QFT-2G が結核感染後比較的長期にわたって陰性化しない傾向があることが認められた。QFT は菌体抗原に対する T 細胞の免疫応答をみる検査であり, 細胞性免疫が獲得されてその免疫記憶が残存しているかぎり, 陽性所見が持続する可能性がある。今回のわれわれの検討では短期群と中長期群との免疫応答量の差がないかについて, IFN- γ 測定値の群間比較も行ったが, 有意差はみられなかった。従って今回の結果は, QFT の陽性所見をもって活動性結核と過去の感染あるいは潜在性結核を区別することができないことを示すといえる。

一方, TBGL と LAM では, 治療終了後期間が長いほど陽性率が低下する傾向がみられた。結核感染が治癒し体

Table 3 Comparison of positive results of QFT-2G/TBGL/LAM tests between short-term and mid-long-term groups at the time of final follow-up

Test results	Short-term group	Mid-long-term group	P value
QFT-2G positive	20/33 (60.6%)	10/22 (45.5%)	0.12
TBGL positive	25/33 (75.8)	5/22 (22.7)	0.0001
LAM positive	30/33 (90.9)	14/22 (63.6)	0.01

QFT-2G: QuantiFERON TB-2G, TBGL: Tuberculous Glycolipid, LAM: MycoDot Lipoarabinomannan

Table 4 Comparison of interferon- γ production in QFT-2G between short-term and mid-long-term groups

Parameters	Short-term group	Mid-long-term group	P value
ESAT-6	1.35 \pm 1.99	0.78 \pm 0.74	0.81
CFP-10	0.39 \pm 0.92	0.18 \pm 0.37	0.25
Mitogen	7.53 \pm 3.66	6.47 \pm 3.75	0.4

Table 5 Comparison of transitional change in each test results

Test result	Before treatment	Post-treatment	Mean interval*	P value
QFT-2G positive	11/15 (73.3%)	9/15 (60.0%)	2.5 \pm 0.7	0.22
TBGL positive	17/22 (77.3)	13/22 (59.1)	2.7 \pm 0.8	0.11
LAM positive	17/18 (94.4)	16/18 (88.9)	2.6 \pm 0.8	0.38

*Mean interval: years from the initiation of antituberculous medication (i.e., Before treatment) to the final follow-up (i.e., Post-treatment)

内の菌体抗原量が減少すると、当然それに対する遊離型の抗体量は減少するはずであり、抗体を検出する検査であるTBGLやLAMの陽性率は経時的に低下すると推測される。これらの検査はB細胞が関与する結核菌への生体反応の評価であるといえ、QFTとは異なる側面からの検査である。例えば陳旧性骨関節結核の既往があり臨床的にその再発が疑われる症例において、QFT陽性であることに加えてTBGLおよびLAMが陽性であれば、菌体抗原量が多いことを示唆するため、再発を積極的に疑うべきと考えられる。

肺結核治療後の報告例と比べて本研究ではQFTの陰性化率が低く、これには病変の拡がりの程度も関与する可能性があると考えた。そこで病変の拡がりの指標として、肺結核の合併や手術の施行の有無に着目し比較したが、QFT-2G、TBGL、LAMのいずれも陽性率に有意差はなかった。その原因としては肺結核合併例の中には軽症と重症が含まれること、また手術例に比べて保存治療例が少なかったことにより、これらの因子が必ずしも病変の拡がりを反映していなかった可能性があると考えられた。

現在QFTは第3世代へと進化し新たな特異抗原TB7.7が追加され、より高い精度が期待されている。しかしT細胞の免疫反応をみる検査であることに変わりはなく、その原理に伴った診断の限界は避けられないと考える。特に日本では高齢者を中心に、不顕性を含む結核既感染者が多く、詳細な検討の報告はないが過去の感染あるいは潜在性感染によるQFT陽性は少なからず存在するものと推測される。骨関節結核においては排菌を伴わないため、IGRA等の血液検査は早期診断における重要性が高い。今後その診断率の向上には、結核感染免疫の新たな知見に基づいた検査の開発が必要と考えられる⁴⁾⁹⁾。

結 論

骨関節結核治療の既往がある場合、QFT-2Gは比較的長期にわたり陰性化しない傾向がある。一方、TBGLとLAMの陽性率は経過とともに低下する傾向がある。

文 献

- 1) 井澤一隆, 町田正文, 井本一彦, 他: 結核性脊椎炎および関節結核に関する疫学的調査. 臨床整形外科. 2010; 45: 317-322.
- 2) Sada E, Brennan P, Herrera T, et al.: Evaluation of liparabinomannan for the serological diagnosis of tuberculosis. J Clin Microbiol. 1990; 28: 2587-2590.
- 3) Maekura R, Okuda Y, Nakagawa M, et al.: Clinical evaluation of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin G antibody assay for rapid serodiagnosis of pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol. 2001; 39: 3603-3608.
- 4) 原田登之: QFTからみた結核感染免疫の動態: 結核. 2011; 86: 743-749.
- 5) Watts G, Lifeso M: Current concepts review: Tuberculosis of bones and joints. J Bone Joint Surg. 1996; 78-A: 288-298.
- 6) Kobayashi Y, Sugiu T, Ohue Y, et al.: Long-term follow-up of the QuantiFERON TB-2G test for active tuberculosis disease. Inter Med. 2008; 47: 1957-1961.
- 7) 日本結核病学会予防委員会: クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針. 結核. 2006; 81: 393-397.
- 8) Higuchi K, Harada N, Mori T: Interferon-gamma responses after isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis. Respirology. 2008; 13: 468-472.
- 9) Demissie A, Leyten EM, Abebe M, et al.: Recognition of stage-specific mycobacterial antigens differentiates between acute and latent infections with *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Vaccine Immunol. 2006; 13: 179-186.

Original Article

EVALUATION USING QFT-2G/TBGL/LAM IN THE PATIENTS WITH OSTEOARTICULAR TUBERCULOSIS OF POST-TREATMENT PERIOD

Kazutaka IZAWA

Abstract [Purpose] To evaluate results of QFT-2G/TBGL/LAM in patients who had been completed the antituberculosis treatment for osteoarticular tuberculosis with various periods after the completion of the treatment.

[Materials and methods] Fifty-five patients who had been completed the antituberculosis treatment for osteoarticular tuberculosis at least one year after the completion of treatment were evaluated using QFT-2G/TBGL/LAM tests. Forty patients with spinal tuberculosis and 15 patients with articular tuberculosis were included. The patients with the period after the completion of the treatment less than 4 years were classified as short-term group (33 patients) and those with the period not less than 4 years were classified as mid-long-term group (22 patients). The results of the tests were compared between the two groups.

[Results] The result of QFT-2G test was positive in 60.6% of the patients in short-term group while 45.5% in mid-long-term group ($p=0.12$). On the other hand, the result of TBGL test was positive in 75.8% of the patients in short-term group whereas 22.7% in mid-long-term group ($p=0.0001$) and the result of LAM test was positive in 90.9% of the patients in short-term group whereas 63.6% in mid-long-term group ($p=$

0.01), both of these tests showed significantly lower positive rate in mid-long-term group. There was no significant difference in the comparisons between patient groups with/without pulmonary tuberculosis as well as with/without surgical treatment.

[Conclusion] The patients with a history of osteoarticular tuberculosis tend to show positive results of QFT-2G test for a prolonged period, whereas significantly less positive results of TBGL/LAM tests in mid-long-term.

Key words: Osteoarticular tuberculosis, QuantiFERON®TB-2G, Tuberculous glycolipids (TBGL), Lipoarabinomannan (LAM), Mid-long-term follow-up

Department of Orthopaedic Surgery, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

Correspondence to: Kazutaka Izawa, Department of Orthopaedic Surgery, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, 5-1-1, Toneyama, Toyonaka-shi, Osaka 560-8552 Japan. (E-mail: izawakaz@toneyama.go.jp)