

clinical question 2015年7月6日
J Hospitalist Network

ステロイド使用者に対する 結核発病予防

飯塚病院

総合診療科 橋本 法修
監修 吉野 俊平

分野：感染症
テーマ：治療

症例 80歳男性

【主訴】 発熱

【現病歴】

無症候性心筋虚血、2型糖尿病、高血圧症、慢性腎臓病の既往がある80歳男性。

2ヶ月前 水疱性類天疱瘡と診断。

5日前 発熱・悪寒出現し、近医入院。

入院当日 精査加療目的に当科入院。

【既往歴】

無症候性心筋虚血（DES留置）

2型糖尿病、高血圧症、慢性腎臓病

【薬剤歴】

クロビドグレル、アスピリン

アジルサルタン、アゼルニジピン

アトルバスタチン、ビルダグリプチン

ミチグリニド、ボグリボース

【社会歴】

ADL自立 飲酒なし 喫煙30本/日

経過

水疱性類天疱瘡に対して、

入院4日前 mPSL1000mg/day×3day

前日 PSL60mg/day

入院当日 PSL60mg/day 継続

第37病日 皮膚病勢コントロール不良

→血漿交換施行。

第60病日 CRBSI繰り返す→血漿交換中止。

第64病日 免疫抑制薬の投与開始。

PCP予防のST合剤投与開始。

Clinical Question

- 結核発病に関与するステロイド
投与量と期間は？
- 結核発病予防の適応は？
- 投薬する場合どうするのか？

Clinical Question

- 結核発病に關与するステロイド
投与量と期間は？
- 結核発病予防の適応は？
- 投薬する場合どうするのか？

結核発病とステロイドの関係

American Thoracic Society

Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection

Am J Respir Crit Care Med. 2000 Apr;161(4 Pt2):S221-47.

- ① Prednisone > 15mg/day for 2-4 week
⇒ ツベルクリン反応抑制

*Ann. Intern. Med. 1974; 84:261-265.
Chest. 1960; 38:51-55.*

- ② ①よりも低用量の場合
または 間欠的に①の量が投与された場合
⇒ 結核発病のリスクなし

Clin. Exp. Rheumatol. 1988; 16:9-13.



**Prednisone 15mg/day × 4週間投与
は結核発病のリスクと記述**

Clinical Question

- 結核発病に關与するステロイド
投与量と期間は？
- 結核発病予防の適応は？
- 投薬する場合どうするのか？

結核発病予防の適応

American Thoracic Society

Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection

Am J Respir Crit Care Med. 2000 Apr;161(4 Pt 2):S221-47.

1950年代～60年代の欧米の大規模比較対象試験
結核感染している状態における薬物投与の有効性は確立。

2000年ATSとCDCが発行した共同声明により、結核菌に感染していることが潜在的な疾患であるという考えのもと、薬物投与が行われ始めた。



リスクの高い対象者に選択的に**検査**を行い、**陽性者**に対して**治療**を行う

結核発病リスクが高い症例

表2 感染者中の活動性結核発病リスク要因

対 象	発病リスク*	文 献	勧 告 レベ ル	備 考
HIV/AIDS	50-170	11)	A	
臓器移植 (免疫抑制剤使用)	20-74	11)	A	移植前のLTBI治療が望ましい
珪肺	30	11)	A	患者が高齢化しており、注意が必要
慢性腎不全による血液透析	10-25	11)	A	高齢者の場合には慎重に検討
最近の結核感染 (2年以内)	15	11)	A	接触者健診での陽性者
胸部X線画像で線維結節影 (未治療の陳旧性結核病変)	6-19	11)	A	高齢者の場合には慎重に検討
生物学的製剤使用	4.0	11)	A	発病リスクは薬剤によって異なる
副腎皮質ステロイド (経口) 使用	2.8-7.7	63) 64)	B	用量が大きく、リスクが高い場合には検討
副腎皮質ステロイド (吸入) 使用	2.0	65)	B	高容量の場合は発病リスクが高くなる
その他の免疫抑制剤使用	2-3	65) 66)	B	
コントロール不良の糖尿病	1.5-3.6	11) 42) 43)	B	コントロール良好であればリスクは高くない
低体重	2-3	11)	B	
喫煙	1.5-3	70)-72)	B	
胃切除	2-5	3)	B	
医療従事者	3-4	74)-79)	C	最近の感染が疑われる場合には実施

*発病リスクはリスク要因のない人との相対危険度

勧告レベル

A: 積極的にLTBI治療の検討を行う

B: リスク要因が重複した場合に、LTBI治療の検討を行う

C: 直ちに治療の考慮は不要



検査対象者

2000年ATSとCDCが発行した共同声明により、
結核菌に感染していることが潜在的な疾患である。

Am J Respir Crit Care Med. 2000 Apr;161(4 Pt 2):S221-47.



潜在性結核感染症

Latent Tuberculosis Infection LTBI

【定義】

ツベルクリン反応やIGRAで結核菌感染が証明され、
自覚症状がなく、培養や画像検査で異常がない症例

Am J Respir Crit Care Med. 2000 Apr;161(4 Pt 2):S221-47.

LTBI 検査

- 診断のGold standard(はない¹⁾)
- 検査： TST or IGRA
- **TST : tuberculin skin test = ツベルクリン反応**
 - 偽陽性の問題： BCG接種歴、 NTM²⁾
 - ツ反注射と結果判定のため受診が2回必要³⁾
 - 皮内注射や測定技術差などにより誤差が生じる²⁾
- **IGRA : Interferon- γ release assay**
 - QuantiFERON[®]-TB Gold:QFT-3G
 - T-SPOT[®].TB:T-SPOT
 - BCG接種歴やほとんどのNTMに反応しない⁴⁾

1) *Eur Respir J* 2011; 38: 1237–1242. 3) 慶應保健研究, 32(1), 113-117, 2014.

2) *Kekkaku Vol. 88, No. 5* : 497-512, 2013.

4) 日内会誌102: 2888-2901, 2013.

IGRA 検査方法

	QFT-3G	T-SPOT
検体	全血	末梢血単核球
結核特異抗原	ESAT-6, CFP-10, TB7.7	ESAT-6, CFP-10
培養までの時間	16時間以内	32時間以内
培養時間	16-24時間	16-20時間
測定方法	ELISA法 血漿中IFN- γ 濃度	ELISPOT法 IFN- γ 産生細胞数
Cut-off point	IFN- γ \geq 0.35IU/ml	Spot number \geq 6
対象最小年齢	5歳以上	0歳以上
長所	検査中の手間が少ない	免疫能の影響が少ない
短所	採血の手間がかかる	検査中の手間がかかる

結核菌特異抗原

抗原を持つ抗酸菌	抗原を持たない抗酸菌
Tuberculosis complex <i>M.tuberculosis, M.africanum</i> <i>M.Bovis</i>	BCG sub-species Gothenburg, Moreau, Tice Tokyo, Danish, Glaxo Montreal, Pasteur
Environmental strains <i>M.kansasii, M.marinum</i> <i>M.szulgai, M.flavescens,</i> <i>M.gastri</i>	Environmental strains <i>M.avium, M.intracellulare</i>

<結核菌特異抗原 = BCGに存在しない抗原>

- ESAT-6 The early secreted antigenic target 6 kDa protein¹⁾
- CFP-10 10kDa culture filtrate protein²⁾
- TB7.7³⁾

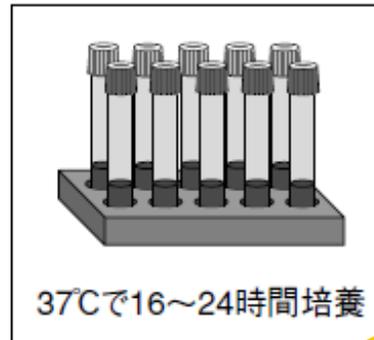
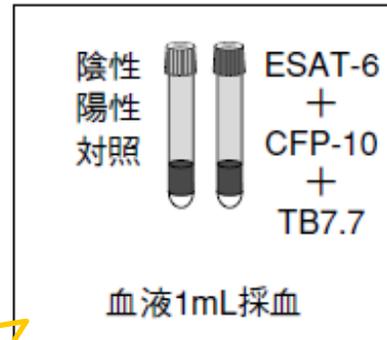
1) *Immunol.*, Vol. 154, p3359, 1995.

2) *Microbiology*, Vol. 144, p3195, 1998.

3) *Infect. Dis.* 189 : 812- 819, 2004.

QFT-3G 原理

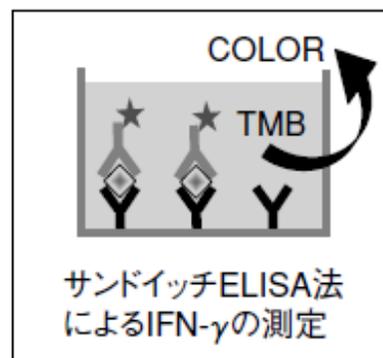
Stage 1:
血液培養と回収



刺激抗原が添付されている3本の採血管
(陰性コントロール、陽性コントロール、
対照) に1mlずつ血液を採取

培養後遠心分離し、血漿を回収

Stage 2:
IFN- γ ELISAと
解析

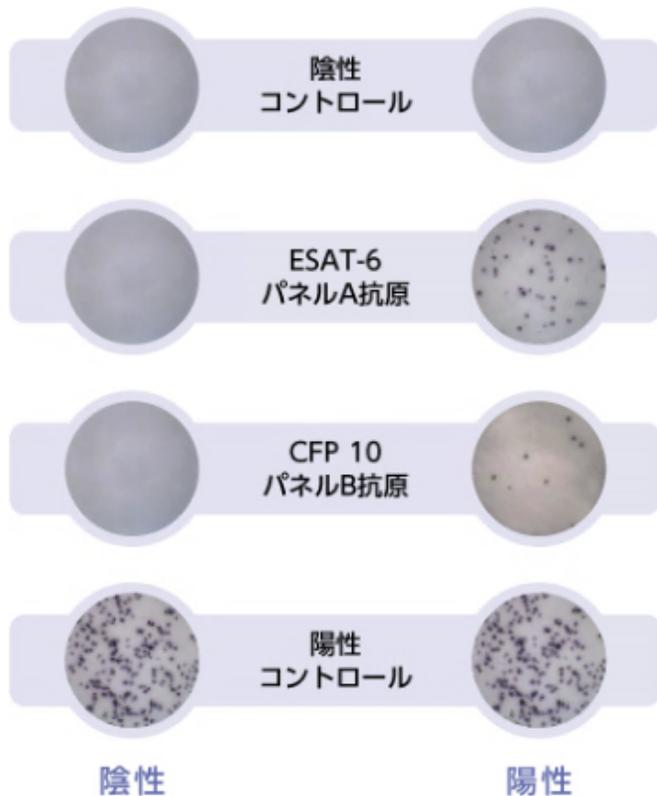
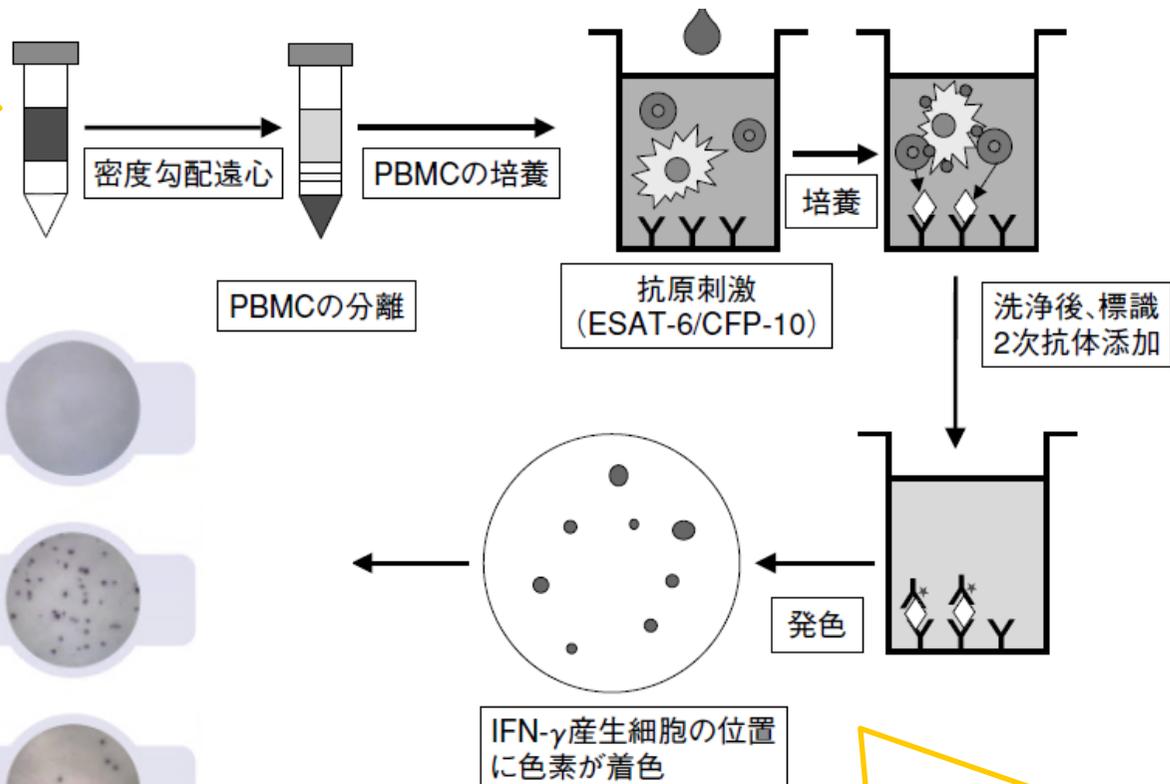


ELISA法を用いてIFN- γ 濃度測定

モダンメディア2008;54:148-153.

T-SPOT 原理

ヘパリン採血後、末梢単核球PBMCsを精製し、一定数を抗原で刺激培養



IFN- γ 産生細胞から放出されたIFN- γ と予めセットされたヒト抗IFN- γ 抗体と結合し、染色することでIFN- γ 産生細胞を可視化、測定する。

“測定原理と結果判定”. T-スポット®. TB.

<https://www.tspot-tb.jp/product/measurement/> (参照2015-7-6)

モダンメディア2008;54:148-153.

QFT-3G 解釈

測定値 M (IU/mL)	測定値 A (IU/mL)	判定	解釈
不問	0.35 以上	陽性	結核感染を疑う
0.5 以上	0.1 以上 0.35 未満	判定保留	感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判断する
	0.1 未満	陰性	結核感染していない
0.5 未満	0.35 未満	判定不可	免疫不全等が考えられるので、判定を行わない

注：12歳以下の小児はQFT値が低めに出る可能性がある。特に、5歳未満の小児については診断の参考としてだけ適用する。

Kekkaku Vol.89, No.8:717-725, 2014.

測定値A = IFN- γ A - IFN- γ N

測定値M = IFN- γ M - IFN- γ N

IFN- γ A：結核抗原血漿中のIFN- γ 濃度

IFN- γ M：陽性コントロール血漿のIFN- γ 濃度

IFN- γ N：陰性コントロール血漿のIFN- γ 濃度

判定保留の場合、感染のリスクの度合い（例えば、被検者の感染源との接触の濃密さ、接触期間及び感染源の排菌状況、咳嗽の状況など）を考慮し、経過観察し、再判定などで総合的に判断する。

QFT TB-GOLD 添付文書

QFT-3G 解釈

<IGRAで「判定保留」の場合の対応>

「判定保留」は**基本的に陰性と同等**として扱う。

ただし、対象集団における結核感染者の割合が高い場合の偽陰性者を減らすために判定保留域を設けていることを踏まえ、「判定保留」の場合は、被検者の感染・発病リスクの度合いを考慮し、**総合的に判定**する。

T-SPOT 解釈

判定	陰性 コントロール値	特異抗原の反応 値：高いほう	陽性 コントロール値
陽性	10 spot 以下	8 spot 以上	不問
陽性・判定保留	10 spot 以下	6, 7 spot	不問
陰性・判定保留	10 spot 以下	5 spot	不問
陰性	10 spot 以下	4 spot 以下	
判定不可	10 spot 超 10 spot 以下	不問 5 spot 未満	不問 20 spot 未満

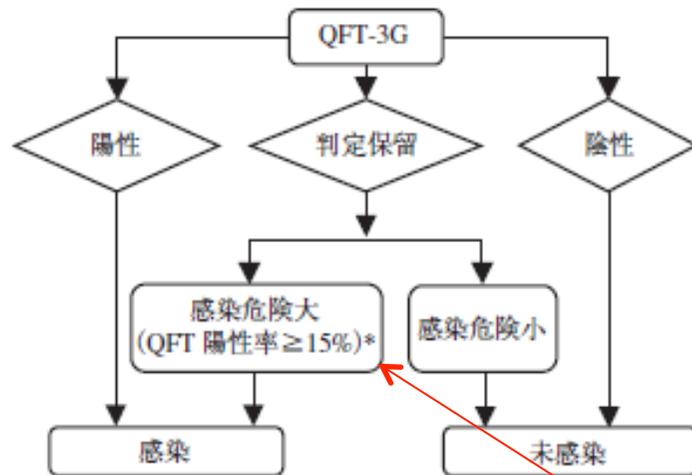
「特異抗原の反応値」がわずかに1-2の違いの範囲は検査の信頼性が低く、**再検査が必要**である。

Kekkaku Vol.89, No. 8:717-725, 2014.

再検査を行い再度「判定保留」となった場合、**他の診断方法を用いるか、臨床的・医学的症状や患者背景を考慮の上、結核菌感染の状況を総合的に診断する。**

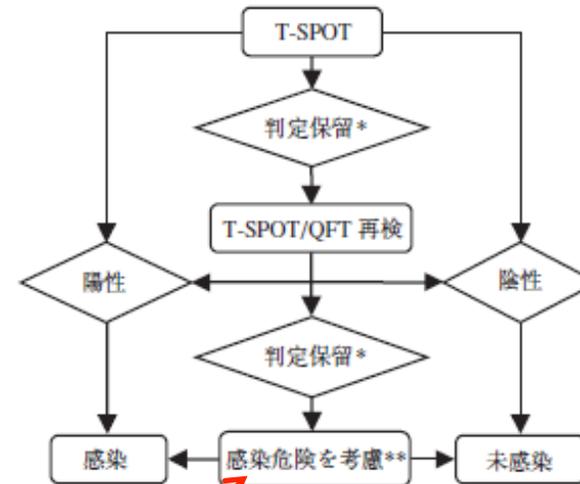
T-スポット: TB 添付文書

IGRA解釈 まとめ



*: QFT 陽性率 15% 以上またはそれに相当する感染危険がある場合 (本文参照)。

図1 QFT-3Gの判定フロー図



*: 陽性・判定保留または陰性・判定保留
 **: T-SPOTで再検査を行って、再度「判定保留」であった場合には、総合的に診断する (本文参照)。QFTを用いた場合には陽性率15%以上またはそれに相当するリスクの場合のみ感染として取り扱う。

図2 T-SPOTの判定フロー図

結核患者との接触歴などの背景、臨床症状、画像所見などを総合的に考慮して、**感染の可能性が高い場合のみ陽性として扱う**
 Kekkaku Vol.89, No. 8:717-725, 2014.

陽性率**15%**は絶対的な基準ではなく、国内の研究成績に基づく**目安として提案**された数値である。

厚生労働科学研究 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
 「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」2014.

IGRA 検査特性

表3 IGRAの感度・特異度

		pooled	95%CI	著者	年	文献	備考
感度	QFT-3G	0.70	(0.63-0.78)	Pai M et al.	2008	9)	先進国のみ
		0.84	(0.81-0.87)	Diel R et al.	2010	10)	
		0.80	(0.75-0.84)	Sester et al.	2011	11)	
	T-SPOT	0.90	(0.63-0.78)	Pai M et al.	2008	9)	
		0.875	(0.85-0.90)	Diel R et al.	2010	10)	
		0.81	(0.78-0.84)	Sester et al.	2011	11)	
特異度	QFT-3G	0.96	(0.94-0.98)	Pai M et al.	2008	9)	
		0.99	(0.98-1.00)	Diel R et al.	2010	10)	
		0.79	(0.75-0.82)	Sester et al.	2011	11)	
		0.994	(0.979-0.999)	Diel R et al.	2011	12)	
	T-SPOT	0.93	(0.86-1.00)	Pai M et al.	2008	9)	
		0.86	(0.81-0.90)	Diel R et al.	2010	10)	
0.59		(0.56-0.62)	Sester et al.	2011	11)		

Kekkaku Vol.89, No. 8:717-725, 2014.

- 9) *Ann Intern Med.* 2008; 149:177-184.
- 10) *Chest.* 2010; 137:952-968.
- 11) *Eur Respir J.*2011; 37:100-111.
- 12) *Eur Respir J.*2011; 37:88-99.

IGRA 検査特性

表4 HIV感染における感度および判定不可（メタアナリシス）

報告者	検査	感度 (95%CI)	特異度 (95%CI)	判定不可 (95%CI)	文献
Santin M et al.	QFT-3G	61% (54-67%)	72% (56-84%)	8% (6-11%)	17)
	T-SPOT	65% (56-74%)	70% (55-82%)	6% (4-10%)	
Cattamanchi A et al.	QFT-3G	61% (41-75%)	記載なし	5% (1-9%); 高収入国*	18)
	T-SPOT	72% (62-81%)		4% (3-6%); 高収入国	
Chen J et al.	QFT-3G	76.7% (71.6-80.5%)	76.1% (74.0-78.0%)	10% (8.8-11.3%)	19)
	T-SPOT	77.4% (71.4-82.6%)	63.1% (57.6-68.3%)	13.2% (10.6-16.0%)	

Kekkaku Vol.89, No. 8:717-725, 2014.

17) *Plos ONE. 2012; 7: e32482.*

18) *J Acquir Immune Defic Syndr. 2011; 56: 230-238.*

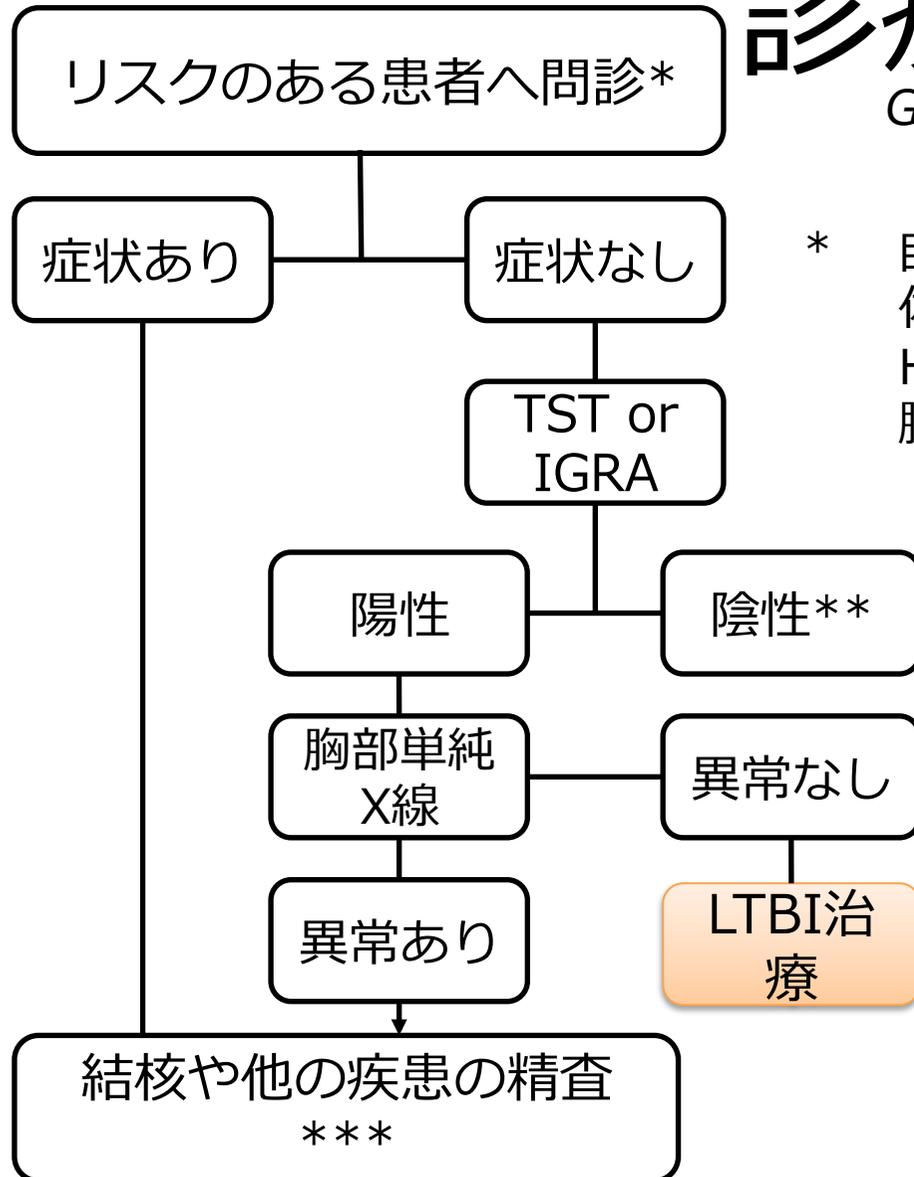
19) *PLoS ONE. 2011; 6:e26827.*



免疫が低下した病態・免疫抑制薬投与中では
IGRAの感度は低下する。

診療アルゴリズム

Geneva: World Health Organization; 2015.



* 自覚症状：咳嗽、喀血、発熱、寝汗、体重減少、胸痛、息切れ、疲労感など
HIV検査は臨床判断で行ってもよい
胸部単純X線は活動性結核検索目的に施行。

** LTBI治療が不要な場合でも、結核についての情報や、症状出現した場合の治療の重要性を伝えるべき。

*** ガイドラインに沿って結核精査を行う。検査で結核が除外され、後々、胸部単純X線で線維化病変が診られた場合にはLTBI治療を考慮すべき。

Clinical Question

- 結核発病に關与するステロイド
投与量と期間は？
- 結核発病予防の適応は？
- 投薬する場合どうするのか？

LTBI 治療

薬物	投与量	投与期間
Isoniazid	300mg/日 or 900mg/週2回	6ヶ月or9ヶ月
Rifampin	600mg/日	4ヶ月
Isoniazid + Rifampin	300mg/日 + 600mg/日	3ヶ月

N Engl J Med 2011;364:1441-8.

<INH 結核発病の予防効果>

免疫抑制のない症例において

プラセボと比較して**活動性結核発病予防は平均60%**(25-92%)

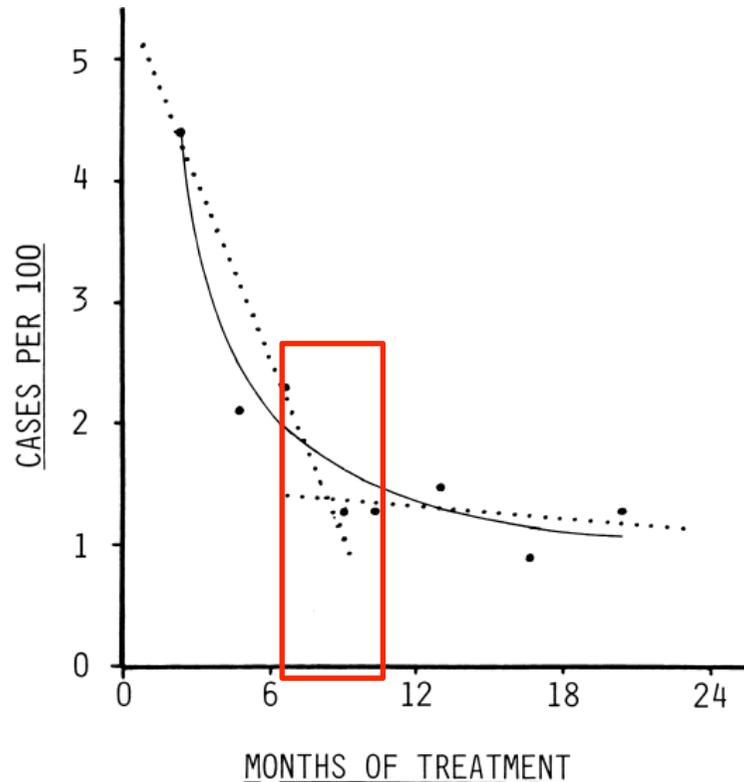
Bibl Tuberc 1970;26:28-106.

HIV罹患の免疫抑制のあるツ反陽性者において

INH12ヶ月投与した場合**活動性結核発病予防は83%**

Lancet. 1993 Jul 31;342(8866):268-72.

LTBI 治療期間



12ヶ月間投与と比較して

投与期間	結核発病予防効果
6ヶ月間	不十分
9-10ヶ月間	同等
12ヶ月間以上	同等

Int J Tuberc Lung Dis. 1999 ; 3 : 847-850.



日本の潜在性結核感染症治療指針によれば
INHを**6カ月または9カ月内服**する必要がある。

Kekkaku Vol.89, No. 8:717-725, 2014.

Isoniazid vs Rifampin

- 結核発病予防効果に大差なし¹⁾
- 以前より多くの患者に利用されている
⇒安全性や効果についての報告が多い²⁾



INH が 1st choice

※INH耐性の場合、肝障害などの副作用で
INHを投薬できない場合にRifampinを使用²⁾

1)Kekkaku Vol.88, No. 5:497-512, 2013.

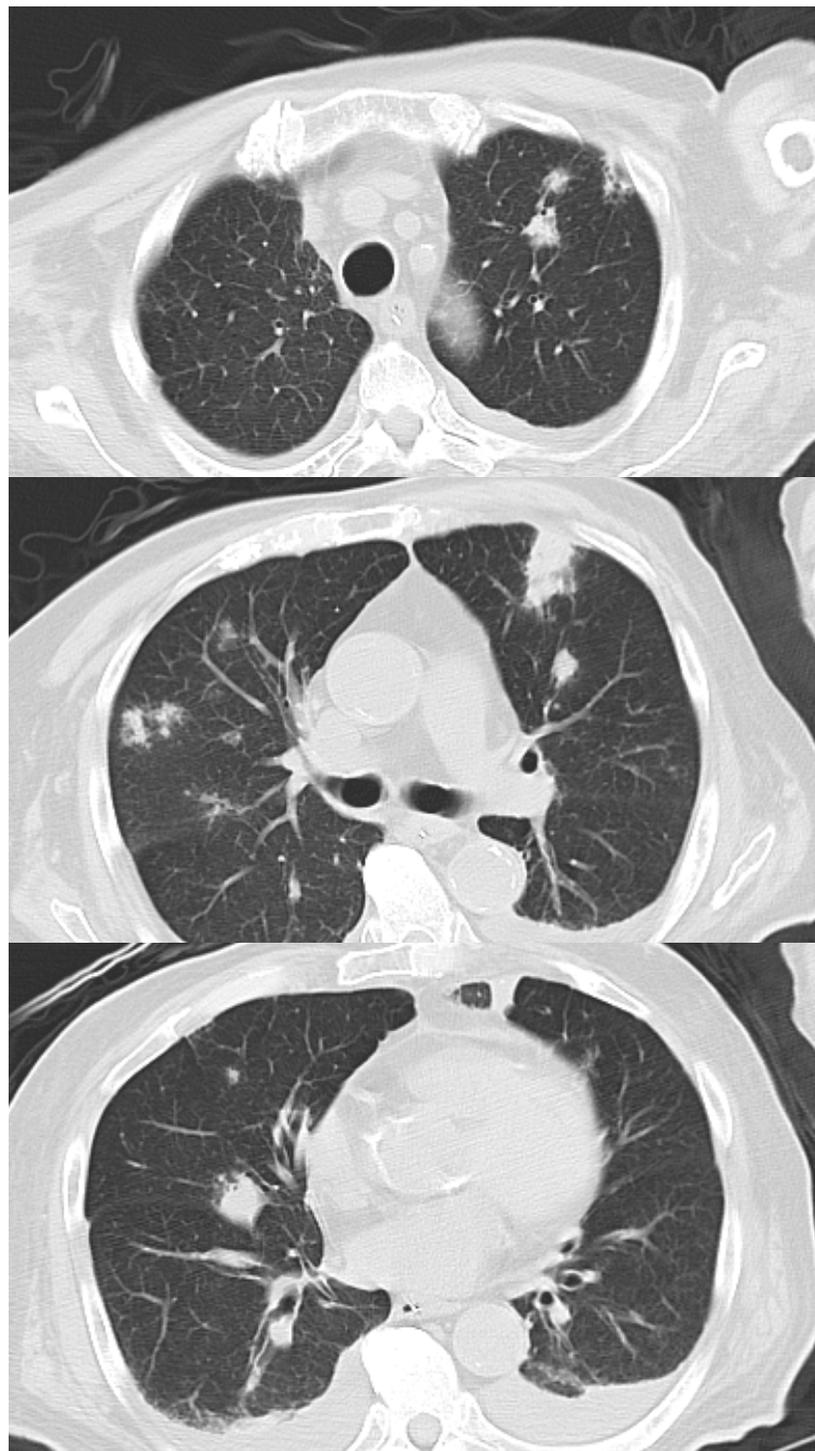
2)Am Rev Respir Dis 1992; 145:36.

本症例では…

- 呼吸器症状は乏しい
- T-SPOT：判定保留2回
- 胸部CT：多発結節影
- 喀痰・胃液培養・
気管支鏡検査を施行
⇒結核菌の同定なし



結核発病予防せず水疱性
類天疱瘡に対する治療を継続



Take Home Message

- 結核発病危険因子

 - Prednisone 15mg/day 1ヶ月以上

- 結核発病予防対象

 - 潜在性結核感染症 LTBI

- LTBIの診断

 - Interferon- γ release assay

- LTBIに対する薬物療法

 - Isoniazid 300mg/day 6-9ヶ月