

研究協力者

堺市保健所

所長：山崎 眞理江、医長：藤井 史敏

京都府南丹保健所

所長：繁田正子、保健室長：辻村美春

保健副室長：細野幸代、主査：西山芳子

主査：土井秀樹、主任：宮本ちひろ

技師：栗屋明子

滋賀県健康福祉部健康増進課：宇野千賀子

甲賀保健所健康づくり担当：大井恭子

東近江保健所 健康衛生課：

古池孝之、井上佳美

結核低まん延保健所における結核対策の進め方ガイド

「高齢者中心の結核低まん延状況」を示す保健所に対して推奨する結核対策

指標による「高齢者中心の結核低まん延地域」の定義

各保健所管内の結核疫学状況について、過去3年間に次の指標をすべて満たす場合を「高齢者中心の結核低まん延地域」と定義する。

- (1)登録率 人口10万対20未満
- (2)65歳以上の患者の占める割合が70%以上
- (3)19歳以下患者登録ゼロ
- (4)治療失敗・中断ゼロ
- (5)多剤耐性結核患者新規登録ゼロ
- (6)LTBI治療対象者に占める医療従事者あるいは高齢者施設従事者の割合が半数以上である。あるいは、LTBI治療対象者に占める19歳以下の患者家族の割合が4分の1以下である。

データ分析のステップ

一年前の確定した公式結核登録記録により、以下の内容について調査し、上記定義にあてはまるかどうかを確認する。

1. 年齢群別患者数および結核診断の種類（例示：下表に記入し、計算する）

年齢別診断別患者数一覧表

2012年京都府〇〇保健所における新規結核患者登録数							
年齢群	合計	肺結核				肺外結核	別掲 潜在性
		小計	塗抹陽性	塗抹陰性その 他の菌陽性	菌陰性		
0-9							
10-19							
20-29							
30-39							
40-49							
50-59							
60-69							
70-79							
80-89							
90-							
70以上							
合計							

65歳以上の患者割合：

2. 潜在性結核感染症治療対象者の特性の分析

喀痰塗抹陽性肺結核患者の接触者に対する健診は実施されたか。

年齢および職種、特に医療従事者、高齢者施設従事者

3. 定義上「高齢者中心の結核低まん延地域」とみなされた場合は、次の仮説について議論する。

「治療失敗・中断ゼロ」および「多剤耐性結核患者新規登録ゼロ」から、患者支援は個別に実施され成果が上がっていると判断される。さらに、LTBI 対象者は医療従事者あるいは高齢者施設従事者の割合が大きいことは、未診断の患者あるいは治療中の患者から家族へ感染し発病するという状況がなくなり、むしろ、高齢者が最も濃厚なサービスを受ける医療従事者および高齢者施設従事者への感染事例が相対的に増加していることを表している。このような状況では、高齢者患者から医療従事者および高齢者施設従事者への感染予防対策に全力を注ぐことが最も肝要であると考えられる。

なお、分析の結果、失敗中断率が高いなど、上記の条件を満たさない場合には、患者支援をより強化するために、病院との連携や地域 DOTS の推進など、より優先順位の高い事業を実施する。

4. 高齢者(65 歳以上)患者発生に関する分析

(1) 高齢者塗抹陽性患者の診断の遅れの分析

初診から診断まで 1 ヶ月以上かかった例があったか。

1 ヶ月以内に初診も含めて同じ医療機関に 3 回以上、受診した場合、どのような検査がなされたか。胸部 X 線検査、喀痰の抗酸菌検査は実施されたか。

(2) 入院中に塗抹陽性肺結核と診断された事例の分析

入院時、胸部 X 線検査は実施されたか。

X 線フィルムは適切に読影されたか。

異常陰影が認められた時に喀痰抗酸菌検査は実施されたか。

(3) 外来通院中に塗抹陽性肺結核と診断された事例の分析

診断の遅れはなかったか。定期的に症状がなくても、胸部 X 線検査は実施されていたか。

(4) 高齢者入所者で塗抹陽性肺結核発病者が出た場合。

受診の遅れ（発病から初診まで 2 ヶ月以上）はなかったか。

診断の遅れ（定義は上述のとおり）はなかったか。

(5) 高齢者通所者で塗抹陽性肺結核発病者が出た場合。

受診の遅れ（発病から初診まで2ヶ月以上）はなかったか。

診断の遅れ（定義は上述のとおり）はなかったか。

(6) 以上の項目について、分析を行う。

分析の結果、結核感染対策が不十分と判断されれば、医療機関および高齢者施設に対して院内感染対策や高齢者施設内感染対策を実施しているかどうかについて、実態把握のためのアンケート調査を実施する。

5. 医療施設および高齢者施設における対策の可能性の検討

院内感染対策の一部として、入院時胸部 X 線検査を実施しないために、入院時、結核患者の見過ごし例があれば、入院時に症状の有無に関わらず高齢者全員に胸部 X 線検査を実施することは可能であるか。

通所者から結核患者が発生し、診断が遅れた事例があったとき、通所者に定期的に胸部 X 線検査を実施するよう、高齢者施設が方針を決めることは可能であるか。

結核対策としての潜在性結核感染症治療に関する研究

分担研究者 加藤 誠也

公益財団法人結核予防会結核研究所 副所長

研究要旨

本分担研究の目的は、今後わが国が結核低まん延状況に向かうにあたって、重要な戦略の一つになると考えられる潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection: LTBI)について、推進や実施に関する理論的な根拠及び現状の課題を明らかにすることである。本年度は、(1)発病リスクと潜在性結核感染症治療適用の検討、及び、(2)潜在性結核感染症新登録患者数増加の要因に関する全国保健所調査を実施した。

(1) 発病リスクと潜在性結核感染症治療適用の検討: 「潜在性結核感染症治療指針」に役立てるために、結核感染・発病リスクと LTBI 治療適用の検討のための基礎となるエビデンスを明らかにすることを目的に、文献調査を実施した。積極的に LTBI 治療の検討を要するのは相対危険度が 4 以上で、HIV/AIDS, 臓器移植 (免疫抑制剤使用), 珪肺, 慢性腎不全による血液透析, 最近の結核感染 (2 年以内), 未治療の陳旧性結核病変, 生物学的製剤の使用が該当する。ある程度発病リスクが高く, リスク要因が重複した場合に LTBI 治療の検討が必要なのは, 経口及び吸入副腎皮質ステロイド剤の使用, その他の免疫抑制剤の使用, コントロール不良の糖尿病, 低体重, 喫煙, 胃切除等である。

(2) LTBI 新登録患者が 2011 年に約 2 倍に増加した要因の分析を目的として, 全国の全ての保健所に質問票を送付し, 回収した。2011 年における LTBI 登録者数増加の要因は, 2010 年の QFT 検査年齢制限撤廃による検査実施数の増加, 予算措置・検査実施体制の整備等による QFT 検査実施指数の増加, QFT 検査の第 2 世代から第 3 世代への移行に伴う陽性結果者や判定保留結果者, およびそれらの割合の増加等が関与していることが示された。

A. 研究目的

結核対策における潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection; 以下、LTBI) は、今後、わが国が結核の根絶を目指すために重要な意義を持っていると考えられる。本分担研究の目的は、LTBI の治療を効果的に実施するため、結核対策における意義、罹患率減少効果、実施方法及びその課題について検討を行い、対策推進に科学的根拠を与え、具体的な対策の提案をすることである。

本年度に実施した研究の目的は以下のとおりである。

1. 結核感染・発病リスクと潜在性結核感染症治療適用の検討: 日本結核病学会・治療委員会が策定する「潜在性結核感染症治療指針」のために、結核感染・発病リスクと LTBI の診断及び治療の適応に関するエビデンスを収集する。
2. 潜在性結核感染症新登録患者数増加の要因に関する全国保健所調査: LTBI 新登録患者が前年に比べて 2011 年に約 2 倍に増加した要因を分析する。

B. 方法：

1. 結核感染・発病リスクと潜在性結核感染症治療適用の検討：

既に評価が確立している総説や Pub Med による文献検索を行い、指針の策定に必要な知見を収集・整理した。

2. 潜在性結核感染症新登録患者数増加の要因に関する全国保健所調査：

2012年8月に全495保健所に調査票を送付し、各保健所管内で実施された接触者健診における健診実施機関・年齢区・2009～2011年の年別の接触者健診対象者数、QFT検査実施者数・陽性者数、LTBI登録者数、判定保留者数、LTBI登録者数、QFT検査実施数増加の理由（接触者健診関連・接触者健診以外）、QFT検査で偽陽性と考えられる事例について調査票に記入してもらい、回収した。

C. 結果

1. 結核感染・発病リスクと潜在性結核感染症治療適用の検討：

積極的にLTBI治療の検討を要するのは相対危険度が4以上で、HIV/AIDS、臓器移植（免疫抑制剤使用）、珪肺、慢性腎不全による血液透析、最近の結核感染（2年以内）、胸部X線画像で線維結節影（未治療の陈旧性結核病変）、生物学的製剤の使用が該当する。ある程度発病リスクが高く、リスク要因が重複した場合にLTBI治療の検討が必要なのは、経口及び吸入副腎皮質ステロイド剤の使用、その他の免疫抑制剤の使用、コントロール不良の糖尿病、低体重、喫煙、胃切除等である。また、医療従事者については、最近感染を受けた可能性がない限りは必ずしも治療対象にする必要はないと考えられた。

感染診断にあたって、IGRAの感度が低下する可能性が高いのは、HIV/AIDS、臓器移植後の免疫抑制剤使用、副腎皮質ステロイド剤の使用、抗リウマチ剤等の使用であり、結果の判定に特に注意を要すると考えられた。

2. 潜在性結核感染症新登録患者数増加の要因に関する全国保健所調査：

調査票は495カ所の保健所のうち、435カ所から送付された（回収率87.9%）。

(1) 接触者健診対象者数の推移

2011年は医療機関で29,427人と09年に比較して9.7%、10年と比較して11.2%増加していた。保健所は111,729人で09年に比較して5.5%、10年と比較して5.6%増加していた。

(2) 接触者健診対象者数

QFT検査実施者数は、2009年と比較して2011年は医療機関で82.9%、保健所で39.9%増加した。

(3) QFT検査結果及びLTBI登録者

1) 陽性者

陽性者数は2009年と比較して2011年では、医療機関において379.1%、保健所では161.0%と著明が増加傾向を認めた。

陽性者割合は、医療機関では2009年4.4%、2010年6.9%、2011年10.5%、保健所でも2009年5.6%、2010年6.7%、2011年10.5%と明らかに増加していた。

陽性者中のLTBI登録者割合は医療機関では増加傾向は認められず、保健所では50歳以下で増加傾向を認めた。登録者の割合は医療機関と保健所とで共に約50%であった。

2) 判定保留者

判定保留者数は2009年と比較して2011年では、医療機関において366.7%、保健所で187.5%と顕著な増加傾向があった。判定保留者の割合は医療機関で2009年4.1%から2010年5.4%、2011年には9.8%、保健所でも同様に4.1%、4.9% 8.6%と増加した。

判定保留者におけるLTBI登録者数の年次推移は、医療機関・保健所共に増加傾向があった。

3) 陰性者

QFT検査陰性者割合の年次推移は、医療機関・保健所共に減少傾向であり、医療機関における

15歳未満の年齢層以外全ての年齢層で減少傾向であった。

4) QFT 検査判定不可者数

判定不可の割合は医療機関・保健所とも減少傾向を示していた。

(4) QFT 検査の実施状況に関する検討

1) 接触者健診

回答があった保健所の80%で接触者健診対象者は増加しており、その理由として『「結核接触者健診の手引き」改訂に伴い、50歳以上の対象者が増加した」と「集団感染対策として接触者健診を実施した事例があった」が特に多かった。

2) 接触者健診以外のスクリーニング

接触者健診以外のスクリーニングのQFT対象者については増加していると回答した保健所は27%であった。理由としては「医療施設等における定期健康診断（就職時健診を含む）の増加」が多かった。

3) QFT 検査結果の信頼性について

「QFT 検査結果の信頼性に問題があると考えられる事例が発生したことがある」と回答したのは34保健所（8%）であった。

D. 考察

1. 結核感染・発病リスクと潜在性結核感染症治療適用の検討：

LTBI 治療対象の決定に際しては、①感染・発病のリスク、②感染の診断、③胸部画像診断、④発病した場合の影響、⑤副作用出現の可能性、⑥治療完了の見込みについて検討が必要である。本研究は①及び②に関して、LTBI 治療対象とすべき感染・発病のリスクと免疫低下状況における感染診断に関する文献的レビューを行った。

結核の感染診断は、従来ツベルクリン反応によって行われてきたが、わが国のようにBCG接種が広く行われている地域ではIGRAの有用性は特に高い。

画像診断は①活動性結核がないことの確認、②

陳旧性病変の残存の確認を目的に実施する。CTはX線検査よりも微小病変を検出できるが、費用及びX線被ばくの点から、既に発病しているリスクが高い場合に実施するのが妥当と考えられる。

発病した場合多くの人に感染させる可能性のある場合、及び発病によって本人の病状や予後に影響が大きい場合にはより積極的にLTBI治療を検討する。

治療には副作用の可能性と発病リスクのバランスを考える必要がある。

治療完了の見込みが明らかに低いような場合には慎重な対応が必要と思われる。

2. 潜在性結核感染症新登録患者数増加の要因に関する全国保健所調査：

本調査で回答のあった435カ所の保健所のうち、106カ所（24%）の保健所から医療機関におけるQFT検査状況が報告されなかったのは、全国で相当数の保健所が医療機関における接触者健診実施状況を正確に把握していないことを示唆している。接触者健診は感染症法第17条に基づく健康診断と位置付けられており、保健所は医療法に基づく院内感染対策の一環として医療機関に費用負担を求めた場合においても、接触者健診実施状況を把握し、健診範囲や健診の質を確認する必要がある。

医療機関と保健所のいずれにおいても、接触者健診でのQFT検査陽性者中のLTBI登録患者割合は、全年齢層で約50%から60%程であり、約半数のQFT検査陽性結果者が潜在性結核感染症として登録されていないことが推定された。

接触者健診対象者数の年次増加傾向は、保健所より医療機関の方が大きかった。このことは、医療機関においてより積極的に接触者健診を実施するようになったことや、医療機関における院内感染対策として接触者健診を実施する機会が増加したことも可能性として考えられる。

2011年におけるQFT検査の陽性者割合、判定保留者割合の理由として、医療従事者や高齢者等のより結核既感染率が高いと推定される集団に対

して同検査を実施するようになったため・QFT 検査の第 2 世代から第 3 世代への変更に伴う感度が上昇したため・検査実施機関への搬入前における採血後の検体の振り方、温度管理、検体輸送法等による検査結果への影響・検査実施機関における検査方法による検査結果への影響・QFT 検査自体の問題で偽陽性が増加したため等の可能性が考えられた。

QFT 検査の偽陽性について、「QFT 検査結果の信頼性に問題があると考えられる事例が発生したことがある」と回答した保健所は、全体の 8% (34 保健所) のみであり、この様な事例が多発しているとは言えず、2011 年に LTBI 登録者数が増加した主因とは考えにくかった。しかし、記載された事例は 3 年間に 46 事例で、そのうち 2011 年での事例が 38 例と著明に多いことから、その背景について、さらに検討が必要と考えられる。

E. 結論

1. 結核感染・発病リスクと潜在性結核感染症治療適用の検討：

結核感染・発病リスクの文献的考察によって、相対危険度が 4 倍以上で LTBI 治療を積極的な検討を要する要因、リスク要因が重複した場合に検討を要する要因、直ちに治療を要しない要因に分類した。HIV/AIDS、臓器移植後の免疫抑制剤使用、副腎皮質ステロイド剤の使用、抗リウマチ剤等の使用では IGRA の感度低下の可能性があるため、結果の判定を慎重に行う必要がある。

2. 潜在性結核感染症新登録患者数増加の要因に関する全国保健所調査：

本調査により、2011 年における LTBI 登録者数増加の要因については、2010 年の QFT 検査年齢制限撤廃による検査実施数の増加、予算措置・検査実施体制の整備等による QFT 検査実施指数の増加、QFT 検査の第 2 世代から第 3 世代への移行に伴う陽性結果者や判定保留結果者、およびそれらの割合の増加等が関与していることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会等発表

- 1) 加藤誠也. 結核低蔓延国に向けて - LTBI 治療の考え方 -. 第 53 回日本呼吸器学会ランチョンセミナー、平成 25 年 4 月、東京 (予定)
- 2) 加藤誠也. 潜在性結核感染症治療指針 (案). 平成 24 年度全国結核対策推進会議. 平成 25 年 3 月、東京
- 3) 大角晃弘. 潜在性結核感染症新登録患者数増加の要因に関する全国保健所調査. 平成 24 年度全国結核対策推進会議. 平成 25 年 3 月、東京

3. その他

結核感染・発病リスクと潜在性結核感染症治療適用の検討は日本結核病学会予防委員会・治療委員会による「潜在性結核感染症治療指針」に取り入れられている。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

重藤 えり子

国立病院機構東広島医療センター感染症診療部長

吉山 崇

公益財団法人結核予防会複十字病院 診療主幹

猪狩 英俊

国立病院機構千葉東病院 呼吸器センター長

結核発病リスク及び感染診断に基づく潜在性結核感染症治療適用に関する研究

加藤誠也 公益財団法人結核予防会結核研究所
重藤えり子 国立病院機構東広島医療センター
吉山 崇 公益財団法人結核予防会複十字病院
猪狩英俊 国立病院機構千葉東病院

【目的】2011年の日本の結核罹患率は人口10万対17.7になり、低まん延に向けた対策の強化が求められており、潜在性結核感染症(latent tuberculosis infection; 以下、LTBI)の治療は重要な戦略の一つと考えられている。2011年5月に厚生労働省告示として示された「結核に関する特定感染症予防指針」¹⁾には潜在性結核感染症患者に対する治療を積極的に推進する方針が明記された。

これに先立つ2005年2月に日本結核病学会予防委員会は日本リウマチ学会と共同で「さらに積極的な化学予防の実施について」を発表したが²⁾、LTBIに関しては次のように状況が変化している。

- (1) LTBIが届出基準(2007年6月改正)に含められ³⁾、公費負担の対象となり、年齢制限が撤廃された⁴⁾。
- (2) 上述のように「結核に関する特定感染症予防指針」(2012年5月)にLTBI治療を積極的に推進する方針が明記された。
- (3) 結核感染診断法としてインターフェロンガンマ遊離試験(interferon gamma release assay; IGRA)が広く使われるようになっており、リウマチ学会等の生物学的製剤による治療に関するガイドラインに記載されている⁵⁾。
- (4) 生物学的製剤の種類が増加し、適応疾患も拡大している。
- (5) 生物学的製剤等の免疫抑制作用を持つ薬剤等による治療を行っている医師は結核の専門でないことが多い。
- (6) 国際的にHIV合併結核の対策が進展している。

これらの状況を踏まえて、日本結核病学会予防委員会と治療委員会は合同で「潜在性結核感染症治療指針」を策定することとした。本研究の目的は本指針における結核感染・発病リスク要因と潜在性結核感染症の診断及び治療の適応に関するエビデンスを収集・整理することである。

【方法】

結核の感染・発病及び感染診断法、特にIGRAに関して、既に評価が確立している総説を用いた他、PubMedによる文献検索を行い、指針の策定に必要な情報を収集・整理した。

【結果】LTBI治療の適用は発病リスク要因とその状況における感染診断結果の解釈が基本となる。リスク要因の大きさ及びそれぞれの状況における感染診断の注意は以下のようなことになる。

1) 感染性患者との接触者

接触者健診で発見された感染者で特に既感染率が低い若年者では、新たな感染である可能性が極めて高い。近年は高齢者においても既感染率が低下していることから、新規感染を起こす可能性がある。感染2年以内の人の発病は15倍とされていることから⁶⁾、集団における感染危険やIGRAの陽性率を勘案しながら、副作用等の問題がない限りは治療の対象とする。なお、接触者健診の実施の考え方は「結核の接触者健康診断の手引き」⁷⁾に詳述されている。

2) 免疫不全を伴う病態

免疫不全を伴う病態では、一般に結核発病リスクが高くなるが、それぞれの病態とその程度によって異なっている。また、感染診断の感度はツ反と IGRA とも低下することから判断に注意が必要であるが、IGRAの方がツ反よりも低下しにくいとの報告が多い^{8,9)}。血中の総リンパ球数と IGRA の感度を比較した結果では、QFT-G, T-SPOT ともリンパ球数の減少とともに感度が低下するが、T-SPOTの方が影響を受けにくく、リンパ球数 500/ μ L 以下における結核患者を対象にした感度は T-SPOT: 81%に対して QFT-G: 39%との明らかな有意差があったと報告されている¹⁰⁾。これは、T-SPOT は全血からの末梢リンパ球を抽出して一定数に調整する過程があるのに対して、QFT-G は全血を使って測定するために血中のリンパ球の総数の影響を受けやすいためとされている。

① HIV/AIDS

結核は世界の HIV による死亡原因の約 4 分の 1 を占めている¹¹⁾。結核感染者中の HIV 感染者の発病リスクは報告によって、約 10 倍¹²⁾、20-37 倍¹¹⁾、50-110 倍⁶⁾などとされている。HIV 陽性者に対する LTBI 治療が有効で患者の QOL や生存率の改善に寄与するデータが集積されている¹³⁾。このような状況を踏まえて、WHO は 2011 年に HIV がまん延している途上国に向けたガイドラインを発行して、HIV 感染者における結核患者発見と Isoniazid preventive therapy (IPT)を強力に推し進める方針を示した¹⁴⁾。

わが国では強力な抗 HIV 療法が導入されてから HIV 感染症の予後も HIV 合併結核の生存率も著明に改善した^{15,16)}。予後が改善したとはいえ HIV 合併結核の治療は副作用が起りやすく、治療を困難にする場合もあるとされていることから¹⁵⁾、米国で勧められている考え方も取り入れて¹⁷⁾、LTBI 治療を積極的に行うことが望ましい。

HIV 感染者に対する T-SPOT と QFT-G を比較したメタアナリシスでは pooled sensitivity は T-SPOT:72%, QFT:61%と T-SPOT がやや高い。高収入国のデータでは CD4+T 細胞数が 200/ μ l 未満では QFT-G は判定不能が明らかに多くなったが、T-SPOT ではそのようなことはなかったとされている⁹⁾。

② 慢性腎不全による血液透析及び腎移植患者

慢性腎不全のために血液透析を受けている患者の活動性結核発病の相対危険度は 10—25 倍^{6,18-20)}、腎移植を受けた患者では 37 倍とされている²¹⁾。結核発病は透析導入後 1 年以内の発生が多い¹⁸⁻²⁰⁾。慢性腎不全や血液透析時にツ反の反応性の低下が起こることはよく知られており、最大 50%が陰性化するとされていることから、ツ反陰性の結果のみでは結核感染を否定できない²²⁾。IGRA についての評価は十分に行われていないが、ツ反よりも高い感度で検出できると報告されている²²⁻²⁴⁾。以上より、血液透析を導入される患者に対しては IGRA を実施して、感染が疑われる者には発病がないことを確認の上、LTBI 治療の検討を行う。ただし、近年透析患者は高齢化しており、身体状況や副作用出現の可能性等を十分に考慮する必要がある。

腎移植を受ける患者は術後投与される免疫抑制剤が IGRA の感度が低下させる可能性があり、RFP の投与が移植腎への影響を与える可能性も考えると、術前に結核診断を行い、必要に応じて LTBI 治療を行うことを推奨する²²⁾。

③ その他の臓器移植及び幹細胞移植患者

結核は臓器移植及び幹細胞移植の合併症になりうる。移植を受けた人のリスクは一般の人に比較して 20-74 倍とされており⁶⁾、移植後に結核が発病した場合の治療は抗結核薬と免疫抑制剤の相互作用が起こるため、しばしば難しくなる²⁵⁾。このため、移植前に IGRA による感染診断を行い、陽性者は発病がな

いことを確認の上 LTBI 治療を実施する。

④ 糖尿病

糖尿病の発病リスクは一般に 1.5 から 3.6 倍程度とされている^{6,26,27)}。また、13 論文からのメタアナリシスでは相対危険 3.11 (95%信頼区間: 2.27-4.26) であったが、個々の症例対象研究におけるオッズ比は 1.16 から 7.83 程度の幅があった²⁸⁾。発病リスクは高血糖の程度と持続期間と相関し、HbA1c が 7 未満では増加しないのに対して、7 以上では 3 程度と高い²⁹⁾。また、糖尿病全般では発病リスクは 2.09 に対して、治療中の患者では 2.60 であり、治療されていない糖尿病患者に比較して 2 つ以上の合併症を持つものでは 3.45 と、糖尿病の重症度と相関する³⁰⁾。従って、LTBI 治療の対象とする前に、糖尿病のコントロールを適切にすることが重要と考えられる。

糖尿病患者に対する LTBI 治療の有用性に関する介入研究は近年行われていないが、過去の観察研究では発病リスクを低下させた²⁶⁾。これらの観察研究は、糖尿病患者に対する LTBI 治療を支持する十分な証拠にはならないが、免疫抑制状態を引き起こす他の病態において LTBI 治療は有効とされていることから、必要に応じて LTBI 治療を検討する価値はあると考えられる。

糖尿病における IGRA の診断特性については、影響を受けないとの報告がある^{31,32)}。従って、糖尿病のコントロールが困難であって、他の要因が重複しているために発病リスクが高いと考えられ、結核に感染している場合には LTBI 治療の実施を検討する。

3) 免疫抑制作用のある薬剤の使用

① 生物学的製剤

近年、生物学的製剤の種類も適応疾患も拡大した。日本で発売されている生物学的製剤を表 1 に示す。

一般名 (商品名)	適応疾患
インフリキシマブ (レミケード)	(1)関節リウマチ, (2)潰瘍性大腸炎, (3)ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎, (4)尋常性乾癬, (5)関節症性乾癬, (6)膿疱性乾癬, (7)乾癬性紅皮症, (8)強直性脊椎炎, (9)クローン病
エタネルセプト (エンブレル)	(1)関節リウマチ
トシリズマブ (アクテムラ)	(1)関節リウマチ, (2)多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎, (3)全身型若年性特発性関節炎, (4)キャッスルマン病
アダリムマブ (ヒュミラ)	(1)関節リウマチ, (2)尋常性乾癬, (3)関節症性乾癬, (4)強直性脊椎炎, (5)クローン病
アバタセプト (オレンシア)	関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)
ゴリムマブ (シンボニー)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
ウステキヌマブ (ステラーラ)	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬
セルトリズマブ (シムジア)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
カナキヌマブ (イラリス)	クリオピリン関連周期性症候群(家族性寒冷自己炎症症候群、マックル・ウェルズ症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患)
リツキシマブ (リツキサン)	1. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 2. インジウム(111In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(90Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与

生物学的製剤使用による結核発病リスクは、欧米では結核症例が少ないために前向き研究が困難であることから様々なデータソースや集計手法を用いて計算されている。しかし、臨床病態及び使用する生物学的製剤によっても異なることから、報告によって 1.6-25.1 と大きな違いがある^{33,34)}。投与から発病までの期間はインフリキシマブ 17 週間に対してエタネルセプトは 48 週と薬剤によって異なっており、発病リスクはインフリキシマブはエタネルセプトよりも 1.3~5.9 倍高く、アダリムマブはインフリマキシブよりもさらに高いとの報告が多い³⁴⁾。スウェーデンでの全国住民データベースを用いた検討では 1999 年から 2001 年の間に TNF- α 阻害剤を使わなかった関節リウマチ患者でのリスクは一般人口に比べて 2 倍高く、1999 年から 2004 年の間に TNF- α 阻害剤で治療された関節リウマチ患者の発病リスクは未使用に比べてほぼ 4 倍高かったが、全例が報告されていないことから実際はさらに高いと考えられている³⁵⁾。フランスにおける生物学的製剤治療登録による症例対象研究では標準化罹患比(SIR)は 12.2 であり、さらに、インフリマキシブ: 18.8、アダリムマブ: 29.3 に対してエタネルセプト: 1.8 と薬剤によって大きな違いがあった³⁶⁾。トシリズマブの結核発病リスクは低いと考えられており³⁷⁾、国内臨床試験でも 0.3% とアダリムマブの 0.6% よりは低い。抗リウマチ薬 (disease-modifying anti-rheumatic drugs; 以下、DMARDs) と共に投与されたアバタセプト及びゴリムマブの結核発病はそれぞれ 1945 例中 1 例、891 例中 1 例であった (ただし、治療前の LTBI 治療の有無については記載がない)³⁸⁾。以上より、インフリマキシブ、アダリムマブは明らかに高いリスクがあり、エタネルセプトはこれらよりは低い。

関節リウマチをはじめとする免疫が関係した炎症性疾患では DMARDs が使われるようになる以前からツ反等の皮膚反応が減弱することが報告されている³⁹⁾。さらに、生物学的製剤を使用する症例ではしばしば DMARDs が使用されているため、ツ反あるいは IGRA で偽陰性が起こる可能性がある⁴⁰⁻⁴²⁾。英国胸部疾患学会は生物学的製剤を使用するにあたって、既に免疫抑制剤を使用している場合の感染診断にはツ反は有用でないので使用するべきでないと勧告している⁴⁰⁾。慢性の免疫が関係した炎症性疾患患者の結核スクリーニングの報告をまとめた結果によると、IGRA 陽性の中で多くのツ反陰性 (最大 50%) が報告されていることから^{33,43)}、ツ反よりも感度が高いと考えられる。しかし、IGRA においても反応性の低下があるとされており、陽性の閾値を低くする必要性も示唆されている⁴⁴⁾。生物学的製剤使用に際してのスクリーニングに QFT と T-SPOT の両者を行った報告では、QFT 陽性・T-SPOT 陰性と QFT 陰性・T-SPOT 陽性のグループでリンパ球数に大きな違いはなかった⁴⁵⁾。

以上から、生物学的製剤の適用にあたっては、まず、対象者の病歴から結核感染のリスク評価をする。次いで、胸部 X 線検査を行い、活動性結核が疑われる場合は確定診断のための精査が必要となる。陳旧性肺結核が疑われ、治療歴がない場合、若しくは確実な治療が行われていない場合には LTBI 治療を前向きに検討する。胸部 X 線検査で異常が認められない場合には IGRA を用いて感染診断の検査を行い、感染が疑われる場合には、3 週間前から LTBI 治療を行い、生物学的製剤による治療を開始する。生物学的製剤は、重篤な副作用の発現に対する定期的な検査や、急に発症する可能性のある副作用に迅速に対応できるよう、胸部 X 線写真撮影が即日可能で呼吸器内科専門医、放射線科専門医による読影所見が得られる医療環境で、感染症専門医等と連携した対応が望ましい^{5,40, 41, 46)}。

② 副腎皮質ステロイド剤

経口プレドニゾロン 1 日 15mg (またはその同等量) の 1 か月以上の投与は統計的に明らかに結核発病のリスク要因とされている⁴⁷⁾。経口プレドニゾロン投与を受けている人の結核発病のオッズ比は 4.9、さらに 15mg 未満とそれ以上のオッズ比はそれぞれ 2.8, 7.7 との報告がある⁴⁸⁾。また、TNF- α 阻害剤を用

いていない関節リウマチ患者で副腎皮質ステロイド剤を投与されている場合には年齢・性別調整標準化比で投与されていない患者よりも 2.4 倍になっているとの報告もある⁴⁹⁾。

吸入ステロイド投与は経口投与をされていない場合には結核の発病リスクを上昇させると報告されており、特に高用量(フルチカゾン 1000 μ g/日以上)の場合には吸入ステロイドを用いていない人に比して 2 倍程度のリスクになる。ただし、経口ステロイドの投与を受けている場合にはそれ以上にリスクを上げることはない⁵⁰⁾。

経口プレドニゾロン 1 日 10mg の投与はツ反、QFT-G の反応を抑制することから⁴⁸⁾、IGRA による感染診断は治療開始前に行うことが望ましい。既に同量相当以上の副腎皮質ステロイド剤を投与されている場合には IGRA の感度が低下している可能性を考慮して LTBI 治療の可否を判断する。

以上より、副腎皮質ステロイド投与に際して、投与経路、投与量、副腎皮質ステロイド剤投与以外の結核の発病リスクと副作用が発生するリスクを考慮に入れて、LTBI 治療の必要性を検討する。

③ その他の免疫抑制剤

関節リウマチ患者の結核発病の相対リスクは疾患自体と DMARDs による影響によって 2-16 倍とされている^{35, 36)}。別の報告では TNF- α 阻害剤未投与で DMARDs を投与されている場合は年齢・性別調整標準化比で 2 倍⁵⁰⁾、あるいは 3 倍とされている⁵¹⁾。(これらの検討では DMARDs として、メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、スルファサラジン、アザチオプリン、レフルノミド、シクロホスファミド、シクロスポリン、金製剤、ミノサイクリン、ペニシラミンが挙げられている。)

従って、DMARDs が投与されている患者で他のリスク要因がある場合には IGRA による感染診断を行い、陽性であれば LTBI 治療を検討する。

4) その他の感染・発病リスク

① 胸部 X 線検査で結核治癒巣がある場合

未治療の陳旧性肺結核の相対危険度は 6-19 とされており、進行した HIV 感染、感染性結核との濃厚接触者に次いで高いリスクになっている⁶⁾。胸部 X 線上明らかな陳旧性結核の所見(胸膜癒着像や石灰化のみの者を除く)があつて、結核の化学療法を受けたことがない者に対して INH を 24 週間投与すると、発病を 65%減少させると報告されており⁵²⁾、未治療の陳旧性肺結核の LTBI 治療の有効性は確立している。一方、近年、米国の南西部で行われた既感染者の結核発病率の推計では 50 歳以上の人及び米国生まれでリスクがやや高くなっているが、1950 年代に比較するとかなり低くなっている。この理由として結核治療が一般的に行われるようになって、主に高齢者における未治療の陳旧性治癒巣を持った人が減少しているためと推定されている⁵³⁾。我が国においても 1950 年代になって抗結核薬による治療が広まっていることから未治療例は少なく、超高齢の年代に偏在していると推定される。胸部 X 線像で陳旧性病変があつても既治療者は LTBI 治療の対象とならず、高齢者においては副作用発現の可能性も考慮すると積極的な治療対象になる者は限られていると推定される。

② 珪肺

珪肺については相対危険度 30 と極めて高いリスクがあり⁶⁾、LTBI 治療によって半減できると報告されている⁵⁴⁾。しかし、近年珪肺の発生は減少して、患者が高齢化していることから、適用例は限られていると考えられる。

③ 体重

低体重(BMI<20)の者の正常(BMI=20-25)に対する相対危険度は 2.8 であり、体重が大きい者(BMI>25)

の相対危険度は 0.5 となっている⁴⁹⁾。これらは、米国海軍の新兵での調査で標準体重より 15%少ないグループは標準体重の者に比して 2 倍、体重が多い者より 3 倍リスクが高いとする報告に相当するものと考えられる⁴⁸⁾。これらの LTBI 治療について、TBNET の合意書では一般的には不要とされている³³⁾。他のリスク要因と併存した場合には LTBI 治療を検討する。

④ 喫煙者

近年の種々のメタアナリシスを含む疫学研究によって能動及び受動喫煙は、結核感染については相対危険で 1.5–2 倍、発病は同じく 2–3 倍、空洞を含む重症化や結核死に対しては 1.5–3 倍程度の独立した危険因子とされている⁵⁵⁻⁵⁷⁾。喫煙者の数は多いことから、対象集団の発病に対する寄与は、例えば明らかに相対危険度が大きい副腎皮質ステロイド剤投与者に比較しても決して小さくない⁴⁰⁾。このため、禁煙対策を進めることがまず重要である。禁煙できない人を積極的に LTBI 治療の対象とするためのプログラムを検討する議論もあるが⁵⁶⁾、他の発病リスクが明らかな場合の LTBI 治療検討の際に考慮する必要があると考えられる。LTBI 患者に対しても喫煙に関する問診を必ず行い、喫煙者には禁煙の指導が必要である

⑤ 高まん延国出身者

欧米の先進国では外国生まれが結核患者の半数程度を占めるようになってきている。OECD 加盟国に対する調査では、回答があった 29 か国中 25 か国(86.2%)で何らかの方法で発病に対するスクリーニングを行っているが、LTBI に関するスクリーニングは 16 か国(55.2%)であった。この中でも亡命者または難民を対象とする国が多く、一般の移民の優先度は低かった。年齢は活動性結核に進展するリスクが高い小児や若年者とする国が多かった。対象国の基準となる罹患率は大きく異なっており、スクリーニングもツ反と IGRA をどちらか、あるいは両者を組み合わせるなど多様な方法となっている⁵⁸⁾。例えば、英国では罹患率が人口 10 万対 40 以上の国からの新入国者をスクリーニング対象としており、既往の BCG 接種に見合わないツ反陽性または IGRA 陽性で、活動性結核が否定された場合には LTBI 治療を行うことになっている²¹⁾。米国では生涯における結核発病リスクをモデル計算によって算出し費用便益効果の観点から、米国での居住歴を問わず、積極的なスクリーニングと LTBI 治療を行うことが有益との議論がなされている⁵⁹⁾。わが国の罹患状況を考慮すると、最近感染を受けた可能性がある場合、免疫学的な問題を有する場合、高まん延国（例えば、罹患率人口 10 万対 100 以上）からの入国者に対して IGRA を実施して陽性者は治療完了が見込めるように十分な配慮をしながら LTBI 治療を実施することが考えられる。この際、留学生、研修生その他、集団生活をしているなど発病によって二次感染を起こす可能性が高い者については、より積極的に治療を検討する。

⑥ 医療従事者

日本における医療従事者、特に看護職の結核発病リスクは、報告の年代、対象、算出方法に違いがあるが、同年代の女性に対して罹患は 3–4 倍程度高い⁶⁰⁻⁶⁵⁾。

本学会予防委員会では平成 22 年 3 月に「医療施設内結核感染対策について」を策定し従来、医療従事者の入職時にツ反二段階法を行いベースラインとしていたのを、QFT の結果をベースラインとする勧告を行った。スクリーニングにおいて QFT 陽性であったものについては最近（概ね 2 年以内）の感染が疑われる者に対して LTBI 治療を推奨している⁶⁶⁾。これは、①感染から時間が経過した場合には発病リスクは低くなること、②新入職のような若年の世代における結核既感染率は低いことから陽性的中率は必ずしも高くないことに由来する（感染率を 1%、IGRA の感度を 90%、特異度を 98%とした場合での

30%強となる)。ベースラインとして実施した QFT（第 2 世代）検査で陽性であった医療従事者 61 名を LTBI 治療を行わずに 286 人年追跡した結果は 1 人の発病者もいなかった⁶⁷⁾。これは上述のように最近の感染でない限りは治療が必要ではないことを支持する結果と考えられる。

医療従事者に対する QFT を用いたスクリーニングとその後の経過観察において、陽転、陰性化の判定は 0.35IU/ml 未満から 0.35IU/ml 以上になったものを感染とすると生物学的な変動等による数値の上昇に過ぎない例が含まれるために、感染を正しく評価できない可能性が指摘されている^{68,69,70)}。このため、0.35IU/ml 未満から 0.70IU/ml 以上になった場合を感染とする考え方¹²⁾、0.20IU/ml から 0.70IU/ml を判定保留とする考え方¹³⁾等がある。これらについては今後の検討課題と考えられる。

(3) 治療適用の実際

上記の議論を踏まえて、個々のリスク要因のリスクのない場合との相対危険度と LTBI 治療対象のまとめを表 2 に示す。積極的に LTBI 治療をして検討を要するのは（表 2 で勧告レベル A）相対危険度で 4 以上と考えられ、HIV/AIDS、臓器移植（免疫抑制剤使用）、珪肺、慢性腎不全による透析、最近の結核感染（2 年以内）、胸部 X 線画像で線維結節影（未治療の陳旧性結核病変）、生物学的製剤の使用が該当する。ある程度発病リスクが高く、リスク要因が重複した場合に LTBI 治療の検討を行うのは（表 2 で勧告レベル B）、経口及び吸入副腎皮質ステロイド剤の使用、その他の免疫抑制剤の使用、糖尿病、低体重、喫煙、胃切除等である。また、医療従事者については、疫学統計上看護職は同年代の女性よりも 3 倍程度リスクが高いが、実際は IGRA 陽性者からの発病はあまり発生しないことから、最近感染を受けた可能性がない限りは必ずしも治療対象にする必要はないと考えられる。

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*	勧告レベル	備考
HIV/AIDS	50-170	A	
臓器移植(免疫抑制剤使用)	20-74	A	移植前のLTBI治療が望ましい
珪肺	30	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	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	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	A	高齢者の場合には慎重に検討
生物学的製剤使用	4.0	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)	2.8-7.7	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)	2.0	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	2-3	B	
コントロール不良の糖尿病	1.5-3.6	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	B	
喫煙	1.5-3	B	
胃切除	2-5	B	
医療従事者	3-4	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			

【考察】

LTBI 治療対象の決定に際しては、①感染・発病のリスク、②感染の診断、③胸部画像診断、④発病した場合の影響、⑤副作用出現の可能性、⑥治療完了の見込みについて検討が必要である。本研究は①及び②に関して、LTBI 治療対象とするべき感染・発病のリスクと免疫低下状況における感染診断に関する文献的レビューを行った。

結核の感染診断は IGRA またはツ反で行われている。しかしながら、ツ反は BCG 接種の影響を受けるため、従来の日本における感染診断はそれほど正確とは言えなかった。LTBI のスクリーニングに関する費用対効果分析は、分析モデルの策定方法、検査後の経過観察期間、LTBI 治療の費用、発病した場合の活動性結核の治療費用、ツ反や IGRA の費用、感度・特異度、対象集団の感染率・BCG 接種の有無、LTBI から活動性結核に進展するリスクの影響を受けることから、行われた調査・研究間の直接的な比較はできないが、ほとんどの検討で、スクリーニングの方法として IGRA 単独、またはツ反を実施して陽性の確認に IGRA を用いる方法が費用対効果に優れていた⁷¹⁾。IGRA は結核菌特異抗原を用いているため BCG 接種の影響を受けないことから、わが国のように BCG 接種率の高い国では特に有用性が高いと考えられる。

IGRA として日本では QFT が使われてきたが、2012 年 11 月より T-Spot® TB も診療報酬収載になった。活動性結核患者を対象とした QFT-G と T-SPOT の比較では、感度は T-SPOT が高く、特異度は QFT-G の方が高いとされてきたが^{68,69)}、最近、両者の特異度は差がないとの報告もある⁷²⁾。特に免疫不全状態での感度は T-SPOT が高いとの報告が多いが、LTBI については感染を判定する Gold Standard がないことからどちらが優れているか結論づけることは難しい⁷³⁾。

LTBI 治療開始にあたって胸部画像診断は、①活動性結核がないことの確認、②過去に結核発病後に自然治癒したことによる陳旧性病変の残存の確認を目的に胸部 X 線撮影を基本に必ず実施する。この際、呼吸器科医や放射線科医など胸部 X 線読影に習熟した者が診断することが望ましい。胸部正面単純 X 線像で異常がない場合でも微細な病変が CT で検出されることがある⁷⁴⁻⁷⁶⁾。CT に係る費用と X 線被ばくの大きさを考慮すると、対象者の同一集団の感染率が高い場合や既に発病者がある場合、対象者に免疫学的な問題がある場合や咳・痰などの呼吸器症状がある場合など、LTBI 治療を行う時点で発病している可能性が高いと考えられる者については実施するのが妥当と思われる。

発病した場合の影響も治療対象の決定に配慮する必要がある。免疫学的に脆弱な人と常時接する職業や集団生活をしているために、発病した場合に大きな影響が生ずるような場合には、発病に伴う二次感染防止の観点からより積極的に治療を検討する。また、合併疾患のために結核を発病した場合の治療が困難になることが予想される場合や発病が合併疾患の治療に影響を与える場合など、予後の悪化が予想される場合にも LTBI 治療を前向きに検討する。

使用する薬剤による副作用出現の可能性及びその重篤性と結核発病のリスクとのバランスを考慮して治療の是非を検討する必要がある。妊婦に対する LTBI 治療については、INH の添付文書では「投与しないことが望ましい」とされているが、ATS/CDC ガイドラインでは、「最近の感染や HIV で結核菌の胎盤への血行性散布または発病が起こりやすい状態では、母児とも危険な状態に曝される可能性があるため、肝機能障害に対して十分注意をした上で治療した方がいい」とされている⁴⁸⁾。授乳について添付文書には「授乳を避けること」とあるが、同じく ATS/CDC ガイドラインでは、「これまでに授乳による児への影響は報告されていないことから禁忌ではなく、児にはビタミン B₆ の補充を行うべき」とされている⁴⁸⁾。

LTBI は自覚症状、身体所見がないために患者は一般に病識を持ちにくく、治療の脱落・中断が起こりがちであることから、治療完了の見込みも考えておく。明らかに中断となる可能性が高い者（例えば、海外の渡航先で LTBI 治療プログラムがないなど）に対して治療を強行して発症した場合には耐性を獲得する懸念もあることから、慎重な対応が必要である。このような中断リスクの高い患者に対しては、近年報告された INH+リファペンチンを週 1 回 3 か月、合計 12 回の投与を DOT（服薬支援者の目前で服薬）で治療する方法は有用と考えられる⁷⁷⁾。今後わが国でもリファペンチンの承認も含めて検討の必要がある。

LTBI の診断及び治療対象の選定に関する今後の検討課題は以下のようなことがある。

- 1) 感染診断法:IGRA に関する研究は増加を続けており、随時新しい技術知見を取り入れる必要がある。特に免疫抑制状態や小児における診断特性は研究の余地を残している。また、T-SPOT のわが国における使用は始まったばかりであり、今後データを集積する必要がある。
- 2) 感染発病リスク：免疫抑制状態、生物学的製剤等の免疫抑制作用のある薬剤の使用時の発病リスクについては未知の部分も多い。
- 3) 対象の検討：ホームレス・日雇労働者等は社会的にハイリスク者であるが、实际的にスクリーニングの可能性、確実な服薬の確保等の問題を含めて実地的な適用について検討の必要がある。矯正施設の入所者の罹患率は高いが実際にスクリーニングの可能性と有用性をさらに検討が必要と思われる。

【まとめ】

積極的に LTBI 治療の検討を要するのは相対危険度が 4 以上で、HIV/AIDS、臓器移植、珪肺、透析、最近の結核感染、未治療の陳旧性結核病変、生物学的製剤の使用が該当する。ある程度発病リスクが高く、リスク要因が重複した場合に LTBI 治療の検討を行うのは副腎皮質ステロイド剤等の免疫抑制剤使用、糖尿病、低体重、喫煙、胃切除等と考えられた。

HIV/AIDS、臓器移植後の免疫抑制剤使用、副腎皮質ステロイド剤の使用、抗リウマチ剤等の使用では IGRA の感度低下の可能性があるので、結果の判定を慎重に行う必要がある。

【文献】

- 1) 結核に関する特定感染症予防指針（平成 19 年厚生労働省告示第 72 号）平成 23 年 5 月 16 日改正（平成 23 年厚生労働省告示第 161 号）
- 2) 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
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課長．感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第 12 条第 1 項及び第 14 条第 2 項に基づく届出の基準等の一部改正について．健感発第 0607001 号 平成 19 年 6 月 7 日
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課長．潜在性結核感染症の取扱いについて．健感発第 0801001 号 平成 19 年 8 月 1 日
- 5) 一般社団法人日本リウマチ学会．関節リウマチ(RA)に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン．2012 年 6 月 30 日
- 6) Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12:1352-1364

- 7) 阿彦忠之、森亨編. 感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説 平成 22 年度改訂版. 公益財団法人結核予防会. 2010 年 11 月
- 8) Mack U, Migliori GB, Sester M et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33: 956–973
- 9) Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals – A systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 56: 230–238
- 10) Komiya K, Ariga H, Nagai H et al. Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN- γ release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. *Inter Med* 2010; 49: 1849–1855
- 11) World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2010 Report 2009. WHO, Geneva, Switzerland. 2010
- 12) Horsburgh CR, Rubins EJ. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2011; 364: 1441–1448
- 13) Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD000171
- 14) World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained setting. Geneva, Switzerland. WHO. 2011
- 15) 永井英明. HIV 感染症と結核・非結核性抗酸菌症. *日本胸部臨床* 2011; 70: 469-478
- 16) 佐々木結花. HIV 合併結核における早期発見・予防・治療の現況とその課題. *結核* 2009; 84: 207–209
- 17) Kaplan JE, Benson C, Holmes KH et al.; Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV medicine association of the infectious diseases society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Apr 10; 58(RR-4):1-207; quiz CE1–4.
- 18) 稲本元、猪野芳亮、大澤炯. 慢性腎不全患者の結核症に対する易感染性および脆弱抵抗性に関する疫学的検討. *日内会誌* 1981; 70: 834–840
- 19) Chia S, Karim M, Elwood RK et al. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 989–991
- 20) 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
- 21) National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 117. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, UK. 2011
- 22) British Thoracic Society. Guidelines for prevention and management of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax* 2010; 65: 559–570
- 23) Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P et al. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1952–1956

- 24) Lee SS, Chou KJ, Dou HY et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon- γ release assay and tuberculin skin test. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1451–1457
- 25) Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012; 40: 990–1013
- 26) Harries AD, Lin Y, Satyanarayana, et al. The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15:1436–1444
- 27) Dobler CC, Flack JR, Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012; 2: e000666
- 28) Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008, 5: e152
- 29) 45) Leung CC, Lam TH, Chan WM et al., Diabetic control and risk of tuberculosis: A cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1486– 1494
- 30) Baker MA, Lin HH, Chang HY et al. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes Mellitus: A prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;54: 818–25
- 31) Walsh MC, Camerlin A J, Miles R et al. Sensitivity of interferon- γ release assays is not compromised in tuberculosis patients with diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011; 15: 179– 184
- 32) Kabeer BSA, Raman B, Thomas A et al. Role of QuantiFERON-TB Gold, interferon gamma inducible protein-10 and tuberculin skin test in active tuberculosis diagnosis. *PLoS ONE* 2010; 5; e9051
- 33) Solovic I, Sester M, Gomez-Reino J.J. et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185–1206
- 34) Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 601–11
- 35) Askling J, Fored CM, Brandt L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986–92
- 36) 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: 1884–1894
- 37) Keyser F D. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev.* 2011 February; 7(1): 77–87
- 38) Storage SS, Agrawal H and Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* 2010; 25: 1–17
- 39) Andrianakos AA, Sharp JT, Person DA et al. Cell-mediated immunity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 13–20
- 40) Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S et al. BTS recommendations for assessing risk and for

- managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *British Thoracic Society Standards of Care Committee Thorax* 2005; 60: 800–805
- 41) Mow MS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA et al. High incidence of anergy in inflammatory bowel diseases patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin gastroentero hepato* 2004; 2: 309–313
 - 42) Singh JA, Furst DE, Bharst A et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625–639
 - 43) Kwakernaak AJ, Houtman PM, Weel JFL et al. A comparison of an interferon- γ release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first tumor necrosis factor- α inhibitor. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 505–510
 - 44) Meda T, Banno S, Maeda S et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold and tuberculin skin test for detecting previous tuberculosis infection evaluated by chest CT findings in Japanese rheumatoid arthritis patients. *J Infect Chemother* 2011; 17: 842–848
 - 45) Vassilopoulos D, Tsikrika S, Hatzara C et al. Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic disease starting anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 2102–2108
 - 46) 大槻マミ太郎, 照井正他, 乾癩における TNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル . 日皮会誌 2010; 120 (2) : 163–171,
 - 47) Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49 (No. RR-6): 1–54
 - 48) Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Care Res* 2006; 55: 19–26
 - 49) Brassard P, Loew AM, Bernatsky S et al.. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Care Res* 2009; 61: 300–304
 - 50) Brassard P, Suissa S, Kezouh A et al.. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 675–678
 - 51) Be'lard E, Synne S, Ruhwald M et al.. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON Gold In-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2340–2349
 - 52) International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull. World Health Organ* 1982; 60: 555–564.
 - 53) Horsburgh CR, O'Donnel M, Chamblee S et al. Revisiting rates of reactivation tuberculosis. *Am J respire Crit Care Med* 2010; 182: 420–425
 - 54) Hong Kong Chest Service/ Tuberculosis Research Centre, Madras/ British Medical Research