

特集

1

潜在性結核感染症 (I)

## 潜在性結核感染症治療指針と活用について

結核研究所

副所長 加藤誠也

### はじめに

日本結核病学会予防委員会・治療委員会は2013年3月に合同で「潜在性結核感染症治療指針」を発表した<sup>1)</sup>。以下、本指針と活用にあたってのポイントを解説する。

### 1. 指針策定の背景

潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection; 以下LTBI) は2007年6月に改正された届出基準から、感染症法 (以下、法と略する) 第12条における「無症状病原体保有者」の届出対象として使われるようになった。届出に際しては、ツベルクリン反応 (以下、ツ反) またはインターフェロン $\gamma$ 遊離試験 (Interferon Gamma Release Assay; 以下、IGRA) を実施する必要がある。ただし、IGRAの感度は100%ではないので、検査結果が陰性であっても、医

師が総合的にLTBIと診断した場合については、届出を妨げる要件にはならない。また、この届出は法第12条に基づくことから、LTBIを診断した医師に義務付けられている。

公費負担については2007年8月の厚生労働省結核感染症課長通知において、それまで「予防内服」において29歳以下とされていた年齢制限は撤廃され、生物学的製剤等の免疫抑制剤を使用するにあたって発病を予防するためにINHを投与する場合を含めて対象とすることとなった。

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。この声明では、日本の結核患者は中・高齢者に偏在するようになり、結核既感染者も中・高齢者に多くなっていることを考慮して、年齢に関わらず、結核発病リスクが高いHIV感染等の免疫抑

制要因を持った者や副腎皮質ステロイド剤や生物学的製剤の使用など発病リスクが高い者に対して、より積極的な化学予防の実施を提言した。

この声明を発表した時点では、IGRAが広く実施できる状況ではなかったために、言及されていなかったが、2005年4月からクオンティフェロン第二世代（クオンティフェロン<sup>®</sup>TB-2G）が使われるようになり、2010年頃より同第3世代（クオンティフェロン<sup>®</sup>TB-ゴールド；以下QFT）に代わった。さらに2012年11月にTスポット<sup>®</sup>TB（以下、T-Spot）も健康保険に収載された。

生物学的製剤は当初、インフリキシマブ（レミケード<sup>®</sup>）とエタネルセプト（エンブレル<sup>®</sup>）が使われていたが、表1に示すように多くの治療薬が承認されており、慢性関節リウマチのみならず、薬剤によっては、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強

直性脊椎炎、クローン病さらに多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病も適応症として、加えられた。

これらの他にも乾癬に用いられるウステキヌマブ（ステラーラ<sup>®</sup>）、クリオピリン関連周期性症候群に適応があるカナキヌマブ（イラリス<sup>®</sup>）、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫の治療に用いるリツキシマブ（リツキサン<sup>®</sup>）も生物学的製剤であり結核発病の注意が必要である。

## 2. 指針策定の基本的な考え方

本指針策定に際しての基本的な考え方は以下のようにされている。

- (1)2011年5月に厚生労働省から告示された「結核に関する特定感染症予防指針」において「潜在性結核感染症治療を積極的に推進する」と明記されていることを踏まえて、LTBI治療を結核の根

表1 生物学的製剤と適応疾患

一般名 (商品名)	適 応 疾 患
インフリキシマブ (レミケード <sup>®</sup> )	(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 <sup>®</sup> )	(1) 関節リウマチ
トシリズマブ (アクテムラ <sup>®</sup> )	(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 <sup>®</sup> )	(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 <sup>®</sup> )	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 <sup>®</sup> )	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)
セルトリズマブ (シムジア <sup>®</sup> )	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)

絶を目指すための重要な戦略として推進する。

- (2) 感染診断法としてQFTやT-Spotや治療法に関する新しい知見を取り入れる。
- (3) 世界的にHIV合併結核の対策が進んでいることから、本指針においてもHIV感染者に対するLTBIの診断・治療を積極的に進める。
- (4) 生物学的製剤の適応疾患が拡大し、さまざまな免疫性炎症疾患に使われており、結核を専門としない医師・医療機関においてLTBI治療が実施されている。このため、届出や公費負担、また保健所がかかわる理由が理解されていない場合があることから基本的なことも記述して周知を図る。
- (5) 接触者健康診断やコッホ現象を契機に発見されたLTBI治療については他書に譲る。

### 3. LTBI治療対象者決定の考え方

対象者のLTBI治療を決定する過程では、以下のようなことを考慮する必要がある。

#### (1) 感染・発病のリスク

LTBI治療を効果的かつ効率的に行うためには、感染及び発病のリスクが高い者を選択することが重要である。

#### (2) 感染診断と検査法

感染診断には、評価が定まっていない小児を除いては、IGRAを用いる。QFTとT-Spotの比較については、感度はT-Spotが高く、特異度はQFTの方が高いとされてきたが、最近、両者の特異度は差がないと

の報告もある。ただし、LTBIの診断については絶対的な基準（いわゆるgold standard）がないことから、これに関する結論を得ることは難しい。

免疫状態が低下した場合にはツ反もIGRAも感度が低下するが、IGRAの方が低下しにくいとの報告が多い。また、QFTもT-Spotもリンパ球数の減少とともに感度が低下するが、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ため、影響を受けにくいとされている。

IGRAの感染診断の際に注意が必要なのは、HIV/AIDS、生物学的製剤使用、副腎皮質ステロイド剤使用、抗リウマチ薬使用などであるが、明確な判定基準を示すことはできなかった。

#### (3) 胸部画像診断

胸部画像診断は活動性結核がないことと、陳旧性肺病変がないかを確認するために必須である。この際、CTの実施の可否については、種々議論があるが、本指針では、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対して実施するのが妥当とした。

#### (4) 発病した場合の影響

発病した場合に、二次感染を起こす可能性がある職業についている者（デンジャーグループ）や合併疾患のために結核治療が

難しくなるような場合には、LTBIをより積極的に検討する。

(5) 副作用出現の可能性

INHの場合は肝機能障害が最も問題となるが、30~35歳以上で出現頻度が高くなることとされており、稀には重症化することもあることから、感染・発病のリスクが明確でない場合に安易な投与は避けるべきである。

(6) 治療完了の見込み

例えば、治療終了前に海外に移住することが明らかになっているが、移住先で治療ができないような場合など、明らかに治療中断になるような場合には、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。

4. 発病リスク

本指針では治療の適用については、感染者中のリスク要因のある者とない者との発病リスクの相対危険度を基にして勧告レベルを設定した(表2)。発病リスクが4以上を「A:積極的にLTBI治療の検討を行う」としており、HIV/AIDS, 臓器移植(免疫抑制剤使用), 珪肺, 慢性腎不全/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), 生物学的製剤の使用, 多量の副腎皮質ステロイドの使用が該当する。同リスクが4未満であるが、リスクが高いと考えられる状態は「B:リスク要因が重複した場合に、LTBI治療の検討を行う」であり、経口および吸入副腎皮質ステロイド剤の使用, そ

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

他の免疫抑制剤の使用、糖尿病、低体重、喫煙、胃切除等が該当する。医療従事者について、「C：直ちに治療の考慮は不要」とした。これは最近の感染が疑われる場合には治療するが、入職時等のスクリーニングで発見された場合には、必ずしも治療を必要としないとする予防委員会の声明に準拠した<sup>2)</sup>。

## 5. 治療方法

治療方法は、「結核医療の基準」（平成19年厚生労働省告示第121号 平成21年1月23日改正）に従って、原則としてINHを6カ月または9カ月、INHが使用できない場合はRFPを4または6カ月投与する。免疫抑制状態における治療期間の延長の発病予防効果については、HIV感染者を対象にした研究で賛否両論があるが、治療期間延長の効果を認める報告は結核高まん延地域における新規感染・再感染の予防による効果と考えられており、これらの地域ほどは感染リスクが高くない日本では長期に及ぶLTBI治療を支持する理由はないものとしている。

INHからRFPに薬を変更した場合については、必ずしも科学的データに基づいていない専門家の意見であるが、INH内服日数/180+RFP内服日数/120が1となるまで内服すれば、おそらく有効とされている。また、減感作を行った期間は有効な治療期間に算入しないこととした。

多剤耐性または薬剤の副反応のため、INH、RFPいずれも使用できない接触者に

おける、LTBI治療の有効性について、米国CDCのガイドラインには専門家意見としての勧告が掲載されているが、本指針では治療レジメンの勧告は行わないこととし、慎重な経過観察を行い、発病をした場合に直ちに適切な治療を行うことも選択肢の一つとしている。

再治療については有効であったとの報告はないが、前回の治療の際の感染診断の根拠が不十分で真に感染していなかった場合には前回の治療は無効であり、今回が真の新たな感染である場合にはLTBI治療が有効と思われる。

## 6. 関係する制度について

結核対策にかかわる機会が少なかったリウマチ専門医、皮膚科医、消化器科医等を想定して、発生時の届出、保健所での登録・患者管理、服薬支援、公費負担制度等について記載している。LTBI治療をしている医師に保健所の活動や制度について理解されないことがあれば、本指針を参照するよう指導・活用していただきたい。

## 7. 対象患者への指導

平成23年10月に改正された日本版DOTS推進体系図でLTBIも服薬支援の対象となった。保健所の業務負担の増加を懸念する意見もあるが、生物学的製剤の使用のためにLTBI治療を実施する場合には、結核が専門でない医療機関で治療されることもあると考えられることから、対象者に确实

な服薬の必要性に関する指導及び何らかの形での服薬支援が必要と考えられる。また、喫煙が結核の明らかな危険因子であることが明らかになっている。従って、LTBI治療対象者に対して、必ず喫煙歴を確認し、必要に応じて禁煙指導をする。禁煙指導については本誌97号「結核治療 (DOTS) の中での禁煙指導」<sup>3)</sup>に国際結核肺疾患予防連合のガイドラインの紹介があるので参考にされたい。

## おわりに

本指針が結核の根絶に向けて有効に活用されることを期待している。本指針には勧

告の根拠等がより詳細に記述されている。興味を持たれた方は一読いただければ幸いです。

## 文 献

- 1) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核2013; 88: 497-512.
- 2) 日本結核病学会予防委員会. 医療施設内結核感染対策について. 結核2010; 85: 477-81.
- 3) 森亨. 結核治療 (DOTS) の中での禁煙指導. 保健師・看護師の結核展望2011; 97: 90-3.



### 3. 今後の潜在性結核感染症ガイドラインのあり方

公益財団法人結核予防会結核研究所 加藤 誠也

#### はじめに

潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection; LTBI) は American Thoracic Society (ATS) と米国の Center for Disease Control and Prevention (CDC) が2000年に発表した共同声明「選択的ツベルクリン反応検査と潜在性結核感染症の治療」で発表された疾患概念であり、顕性発症時にあらわれる臨床症状、細菌学的または画像診断上の所見がなくても、結核菌に感染していること自体が潜在性の疾病とする考え方である<sup>1)</sup>。わが国では2007年に改正された届出基準において取り入れられた<sup>2)</sup>。この届出基準におけるLTBIは従来の「初感染結核」のみならず、既感染者で生物学的製剤をはじめとする免疫抑制剤を使用するために結核発症予防の治療を必要とする者が含まれている。従来の「初感染結核」の適用条件にあった29歳以下の年齢制限は撤廃され、感染症診査協議会における審議を経て承認されれば、公費負担の対象にすることになった<sup>3)</sup>。

これに先立つ2005年2月、本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<sup>4)</sup>。この声明から約7年が経過し、LTBI治療をめぐる状況は大きく変化しており、改訂が必要になっている。

#### 潜在性結核感染症治療をめぐる学会の対応

上述の共同声明ではATS、CDCの共同声明に言及し、中・高齢者における糖尿病等の合併症あるいは副腎皮質ステロイド薬やTNF $\alpha$ 阻害剤投与などの免疫抑制要因をもっているために結核発病リスクが高い者に対して、さらに積極的な結核発病予防策および早期発見策を講ずる必要性を述べている<sup>5)</sup>。発病予防の対象として挙げられているのは以下のような者である。①塗抹陽性患者と最近概ね6カ月以内に接触して感染を受けたと判定された者。②胸部X線に明らかな陳旧性結核の所見がある者で、過去に化学療法を受けたことがない者。③医学的リスクをもった者については、次の条件を満たして結核の化学療法を受けたことがない者、③-1 HIV感染者およびその他の疾患のために著しい免疫抑制状態の者で、胸部X線所見や既往歴から感染を受けた可能性が大きい者、③-2 免疫抑制作用のある薬剤を使用している者で、ツベルクリン反応(ツ反)、胸部X線所見、その他より結核感染を受けた可能性が大きい者。なお、TNF $\alpha$ 阻害剤についてはイソニアジド3週間投与の後開始を考慮するとされている。③-3 結核の発病リスクは高いが、著しい免疫抑制状態ではない者：糖尿病、塵肺、白血病、ホジキン病、頭頸部癌、重症の腎疾患(透析中の者を含む)、低栄養(胃切除後、空腸回腸バイパス)があって、

- patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008 ; 35 : 1513-1521.
- 5) Cortet B, Perez T, Roux N, et al.: Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997 ; 56 : 596-600.
  - 6) Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, et al.: Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2006 ; 116 : 3183-3194.
  - 7) Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al.: Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J.* 2011 ; 37 : 1411-1417.
  - 8) 武村民子：関節リウマチにおける肺病変の病理像。日胸。2007 ; 66 : 470-484.
  - 9) Mori S, Koga Y, Sugimoto M: Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med.* 2012 Aug 3. [Epub ahead of print]
  - 10) Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, et al.: Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis.* 2009 ; 15 : 1556-1561.
  - 11) Mori S, Sugimoto M: Is continuation of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy a safe option for patients who have developed pulmonary mycobacterial infection? : Case presentation and literature review. *Clin Rheumatol.* 2012 ; 31 : 203-210.
  - 12) Mori S, Tokuda H, Sakai F, et al.: Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents : a retrospective multicenter study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2012 ; 22 : 727-737.
  - 13) Ogata A, Mori M, Hashimoto S, et al.: Minimal influence of tocilizumab on IFN-gamma synthesis by tuberculosis antigens. *Mod Rheumatol.* 2010 ; 20 : 130-133.
  - 14) Nakahara H, Kamide Y, Hamano Y, et al.: A case report of a patient with rheumatoid arthritis complicated with *Mycobacterium avium* during tocilizumab treatment. *Mod Rheumatol.* 2011 ; 21 : 655-659.

### 3. 今後の潜在性結核感染症ガイドラインのあり方

公益財団法人結核予防会結核研究所 加藤 誠也

#### はじめに

潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection; LTBI) は American Thoracic Society (ATS) と米国の Center for Disease Control and Prevention (CDC) が2000年に発表した共同声明「選択的ツベルクリン反応検査と潜在性結核感染症の治療」で発表された疾患概念であり、顕性発症時にあらわれる臨床症状、細菌学的または画像診断上の所見がなくても、結核菌に感染していること自体が潜在性の疾病とする考え方である<sup>1)</sup>。わが国では2007年に改正された届出基準において取り入れられた<sup>2)</sup>。この届出基準におけるLTBIは従来の「初感染結核」のみならず、既感染者で生物学的製剤をはじめとする免疫抑制剤を使用するために結核発症予防の治療を必要とする者が含まれている。従来の「初感染結核」の適用条件にあった29歳以下の年齢制限は撤廃され、感染症診査協議会における審議を経て承認されれば、公費負担の対象になることになった<sup>3)</sup>。

これに先立つ2005年2月、本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<sup>4)</sup>。この声明から約7年が経過し、LTBI治療をめぐる状況は大きく変化しており、改訂が必要になっている。

#### 潜在性結核感染症治療をめぐる学会の対応

上述の共同声明ではATS, CDCの共同声明に言及し、中・高齢者における糖尿病等の合併症あるいは副腎皮質ステロイド薬やTNF $\alpha$ 阻害剤投与などの免疫抑制要因をもっているために結核発病リスクが高い者に対して、さらに積極的な結核発症予防策および早期発見策を講ずる必要性を述べている<sup>4)</sup>。発症予防の対象として挙げられているのは以下のような者である。①塗抹陽性患者と最近概ね6カ月以内に接触して感染を受けたと判定された者。②胸部X線上明らかな陳旧性結核の所見がある者で、過去に化学療法を受けたことがない者。③医学的リスクをもった者については、次の条件を満たして結核の化学療法を受けたことがない者、③-1 HIV感染者およびその他の疾患のために著しい免疫抑制状態の者で、胸部X線所見や既往歴から感染を受けた可能性が大きい者、③-2 免疫抑制作用のある薬剤を使用している者で、ツベルクリン反応 (ツ反)、胸部X線所見、その他より結核感染を受けた可能性が大きい者。なお、TNF $\alpha$ 阻害剤についてはイソニアジド3週間投与の後開始を考慮するとされている。③-3 結核の発病リスクは高いが、著しい免疫抑制状態ではない者：糖尿病、塵肺、白血病、ホジキン病、頭頸部癌、重症の腎疾患 (透析中の者を含む)、低栄養 (胃切除後、空腸回腸バイパス) があって、



ツ反が強い陽性、胸部X線上結核感染の証拠となる所見のある者。

日本リウマチ学会が発表した「関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害療法施行ガイドライン (2010年改訂版)」<sup>9)</sup>には、スクリーニング時には問診・ツ反・胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部CT撮影などを行い、肺結核をはじめとする感染症の有無について総合的に判定すること、および、クオンティフェロン (QFT) は結核スクリーニングの補助的診断として有用であることが記載されている。

#### 潜在性結核感染症治療の現状と課題

近年、LTBIをめぐる状況は次に示すように大きく変化しつつあり、指針の策定にあたって十分な配慮が必要である。

##### (1) LTBIに関する政策的方向性

上述のように欧米の低蔓延状況になっている国々ではLTBI治療は根絶を目指す戦略として位置づけられている。わが国においても2011年5月に改正された厚生労働省告示「結核に関する特定感染症予防指針」(以下、「予防指針」)において、LTBI治療を積極的に推進する方針が示されている。また、日本における服薬支援の対象は塗抹陽性患者であったが、2011年10月の日本版DOTS戦略の改正によりLTBIを含む全ての結核患者となった<sup>9)</sup>。このようにわが国においてもLTBIを積極的に実施する方向が示されている。

##### (2) 生物学的製剤の増加・適応症拡大

生物学的製剤の中では当初、インフリキシマブ (レミケード<sup>®</sup>)、エタネルセプト (エンブレル<sup>®</sup>) が慢性関節リウマチに対する適応を有していたが、現在はトシリズマブ (アクテムラ<sup>®</sup>)、アダリムマブ (ヒュミラ<sup>®</sup>)、アバタセプト (オレンシア<sup>®</sup>)、ゴリムマブ (シンポニー<sup>®</sup>) と種類が増えている。また、インフリキシマブの適応疾患は関節リウマチのほか、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、クローン病と拡大した。このことから、生物学的製剤の使用にあたってLTBI治療を受ける患者数は増加していると推定され、治療を行う医師もリウマチ科や整形外科に加えて、消化器科、皮膚科等が関係していると考えられる。日本リウマチ学会のガイドラインには「胸部X線写真撮影が即日可能であり、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ことが望ましい」とされているが、結核を専門としない医師において治療対象者の選定に問題があったり、服薬完了率が低下するため、LTBI治療実施者中の発病者に薬剤耐性が生ずるようなことがあってはならない。

##### (3) HIV感染者に対する対応

世界のHIV合併結核対策は近年進展しており、2011年のWHO Global Reportでは結核患者の34%はHIV感染の有無が判明しており<sup>7)</sup>、2011年にWHOが途上国向けに示した指針では、「HIV感染者はツ反の結果、免疫状態、ART実施中、結核の既往、妊娠にかかわらず、HIVの包括ケアの一部として少なくとも6カ月のIsoniazid Preventive Therapy (IPT) を受ける」と積極的に進める方向が示されている<sup>8)</sup>。

日本におけるHIV/AIDS感染者は比較的低いレベルではあるが、増加を続けている。しかし、医療従事者におけるHIV合併結核に関する意識は高いとはいえない。

##### (4) Interferon gamma release assay (IGRA) の適用と新知見

BCG接種が広く行われているわが国ではツ反の特異度は低く、感染診断の隘路になっていた。日本結核病学会と日本リウマチ学会の共同声明が出された2004年当時、感染診断法としてQFTは広く使用できる状況でなかったため言及されていなかったが、全国的に実施できる状況になっていることから、これを含める必要がある。2009年からは特異抗原としてCFP-10、ESAT-6に加えてTB7.7が予め専用試験管に入っているQFT-Gold (いわゆる第3世代) が使われるようになっていく。また、欧米では既に使われているT-Spot TBの臨床試験が日本でも行われていることから、承認される可能性がある。これらIGRAの診断特性の違い、合併症による免疫抑制状態や免疫抑制作用をもつ薬剤の使用時における診断特性については様々な研究が行われており、新しい知見が累積しつつある。

##### (5) LTBIの届出と制度の周知

2007年6月に改正された届出基準では生物学的製剤の使用に際して、ツ反またはQFTを実施し医師がLTBIと診断した場合は届け出ることになっているが、2010年の結核登録患者情報システムで集計されたLTBI治療を受けた患者数は4930人で、発見方法の8割以上は接触者健診であり、生物学的製剤使用に際してLTBI治療の対象になった者は「医療機関受診」または「他疾患入・通院中」に含まれていると推定されるが、合わせて350人程度と、これらの免疫性疾患の患者数から推測される治療対象者数に比較してきわめて少ない (Fig.)。この原因として、感染症に基づく届出の必要性が、免疫抑制剤の使用に関わるLTBI治療を行っている医師に十分に周知されていないためと考えられる。同様に、公費負担、保健所による患者登録・管理、服薬支援等結核に関する制度についても啓発する必要があるものと思われる。

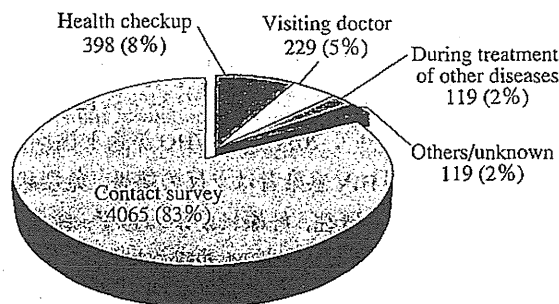


Fig. Mode of detection for LTBI cases

### 潜在性結核感染症治療指針の方向性

潜在性結核感染症治療指針（仮称）の策定にあたっては、上述のような現状の課題に鑑みて、次のような事項に配慮しながら方向性を検討する必要がある。

#### （1）基本的な考え方

既に低蔓延状態になっている欧米の先進国の多くではLTBI治療を積極的に進める方向となっている。今後、日本は低蔓延状態を迎えると期待されており、さらに根絶を目指すためにLTBI治療の推進は重要な意義がある。前述のように、日本結核病学会では「さらに積極的な化学予防の実施について」においてこの方向を示していたが、国の「予防指針」においても同様に言及されている。従って本指針においても、これらの考え方に基づいて、LTBI治療を積極的に推進することを基本的な考え方とする。

#### （2）対象

##### ①感染性の結核患者への接触者

感染性の結核患者の接触者で感染を受けた可能性が高い場合にはLTBI治療の対象になる。「予防指針」では「必要かつ合理的な範囲で対象者の範囲を広げる」として、患者・感染者の発見方法としてIGRAを活用しながら積極的に実施する方向が示されている。ただし、接触者健診の進め方や対象者の選定等については、既に発行されている「手引き」<sup>9)</sup>に記載されていることから、詳細はそれに譲ることとする。

##### ②免疫抑制作用のある薬剤を使用している者に対する治療

生物学的製剤、副腎皮質ホルモン剤、その他の免疫抑制剤を用いている者に対してはLTBI治療を積極的に勧める方針とする。免疫抑制作用のある薬剤については、先の共同声明において、副腎皮質ステロイド薬、TNF $\alpha$ 阻害剤、その他としてはシクロスポリン、タクロリムス（FK-506）、メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン、ミゾリピン、抗リンパ球抗体、OKT3などが記載されているが、本指針では新しい知見を含めるこ

としたい。

##### ③免疫不全を伴う疾病状態

世界的にHIV合併対策が進展している中で、HIV結核合併対策としてIGRAを用いた感染診断とわが国の状況に応じたLTBI治療推進の考え方を示す必要がある。また、糖尿病、透析、高齢等に伴う体力低下なども結核発病リスクが高いと考えられ、どのような状態の者を治療対象とするかも検討する必要がある。

##### ④結核発病リスクが高い集団

高蔓延国居住歴のある人、喫煙、社会経済的弱者など感染・発病リスクが高いと考えられる人については、発病リスクのみならず、治療中断リスクをも含めて治療の是非を考える必要があると思われる。

#### （3）診断

##### ①IGRAの適用と最新情報

感染診断法としてQFTが広く使われるようになっていく。また、わが国でもT-Spot TBが承認され、健康保険収載されるようになると対策現場でも使われるようになると思われる。免疫抑制状態、すなわち、生物学的製剤使用に先立つ免疫抑制剤や合併疾患によるIGRAの診断特性（感度・特異度）への影響について診断特性に関する知見が集積しつつあることから、これらの最新情報を含める必要がある。

##### ②胸部X線検査

LTBI治療に先立って、発病の有無や陳旧性病変の確認のために、胸部X線検査は必須である。CT検査は微小な病変や骨・心陰性に重なる部分の病変を検出するために有用な場合があるが、全例に必要であるかについて議論があることから、それらについても検討する。

#### （4）治療

治療については結核病学会治療委員会が2008年に発表した「結核医療の基準」の見直し—2008年<sup>10)</sup>に従う。すなわち、使用する薬剤は原則としてイソニアジド（INH）であり、感染源がINH耐性である場合にはリファンピシン（RFP）を使用する。INHは6カ月または9カ月間、RFPは4カ月または6カ月間使用する。また、免疫抑制状態の患者や免疫抑制剤を長期または繰り返し使用する場合のLTBI治療の対応について投与期間は議論がある。副作用とその対応、治療中の副作用のチェックまた発病のモニタリングについても、結核を専門としない医師にも理解されるように記載する。

新しい治療法として、Rifapentine 900 mgとINH 900 mgを直接服薬監視下で週1回、3カ月、すなわち合計12回の投与が、従来のINH 300 mg連日9カ月治療と変わらないという研究結果が報告された<sup>11)</sup>。CDCはこの報告に基づいて、結核発病の高い要因をもつ12歳以上の健康な患者に対して、従来の方法と同様に用いることが可能

であり、特に矯正施設、移民、ホームレスシェルターなどINH9カ月治療が難しい状況では有利であるとしている<sup>12)</sup>。Rifapentineは日本では承認されていない薬剤であるが、今後、日本においても導入に向けて検討が必要な治療法と考えられる。

#### (5) 結核を専門としない医師・医療機関への対応

結核病学会予防委員会は、慢性関節リウマチにおける生物学的製剤の使用を視野に入れて、2004年にはリウマチ学会と共同声明として発出したが、生物学的製剤の適応拡大のために消化器や皮膚科でも使われるようになったことから、同様の方法は適当でなくなった。代わって、これら結核を専門としない医師の拠り所となるように、感染症法（以下、法と省略）に基づく手続きや保健所の役割等に関する以下のような情報を含めることとする。①法第12条に基づく届出基準を満たした場合には届出の対象となること、②医療基準に基づく医療内容であれば法第37条の2に基づく公費負担の対象となること、③法第13条によって保健所に登録され管理の対象となること、④法第53条の14によって保健所長に、また、法第53条の15によって結核患者を診療する医師に対して確実な服薬の指導を行うことが規定されており、医療機関は保健所と連携しながら服薬支援に取り組む必要があること。

#### (6) 治療完了に向けた取り組み

LTBI治療は結核としての自覚症状もなく、胸部X線所見等にも異常がないことから病識をもちにくく、脱落が多いとされている。上述のように2011年10月に改正された日本版DOTS戦略<sup>6)</sup>ではLTBI患者を含む全ての結核患者を服薬支援の対象とする方針が示されており、「予防指針」では「LTBIの治療を開始した者のうち治療を完了した者の割合を85パーセント以上とすることを目指すこと」が明記された。これらのことから、LTBIについても患者の服薬完了に対する取り組みが求められる。住所不定者、外国人、また、刑務所の被収容者は出所後において治療中断のリスクが高いと考えられることから、配慮が必要と考えられる。

### 結 語

以上のように、潜在性結核感染症治療を積極的かつ結核を専門とする医師以外においても適切に進めるため、2004年の結核病学会予防委員会とリウマチ学会の共同

声明を基にしながら、新知見を十分に取り入れた「指針」の策定が必要になっている。結核発症予防は「予防内服」からLTBIという疾患の「治療」と位置づけられるようになったことから、予防委員会と治療委員会と共同で、本シンポジウムにおける議論を踏まえて指針を策定する予定である。

### 文 献

- 1) ATS/CDC: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: S221-S247.
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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.
- 5) 一般社団法人日本リウマチ学会JCR調査研究委員会生物学的製剤使用ガイドライン策定小委員会：関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害療法施行ガイドライン(2010年改訂版)。2010年。
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症課長：「結核患者に対するDOTS(直接服薬確認療法)の推進について」の一部改正について。健感発1012第5号。平成23年10月12日。
- 7) WHO: Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva, World Health Organization. 2011.
- 8) WHO: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained setting. Geneva, World Health Organization. 2011.
- 9) 阿彦忠之、森亨編：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。結核予防会。2010年11月10日。
- 10) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2008年。結核。2008; 83: 529-535.
- 11) Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al.: Three months of once-weekly rifapentine and isoniazid for *M. tuberculosis* infection. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2155-2166.
- 12) Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *MMWR.* 2011; 60: 1650-1653.

# 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—2011年

結核研究所臨床・疫学部疫学情報センター

大角晃弘（本稿作成），伊藤邦彦，吉松昌司，  
内村和広，加藤誠也

## はじめに

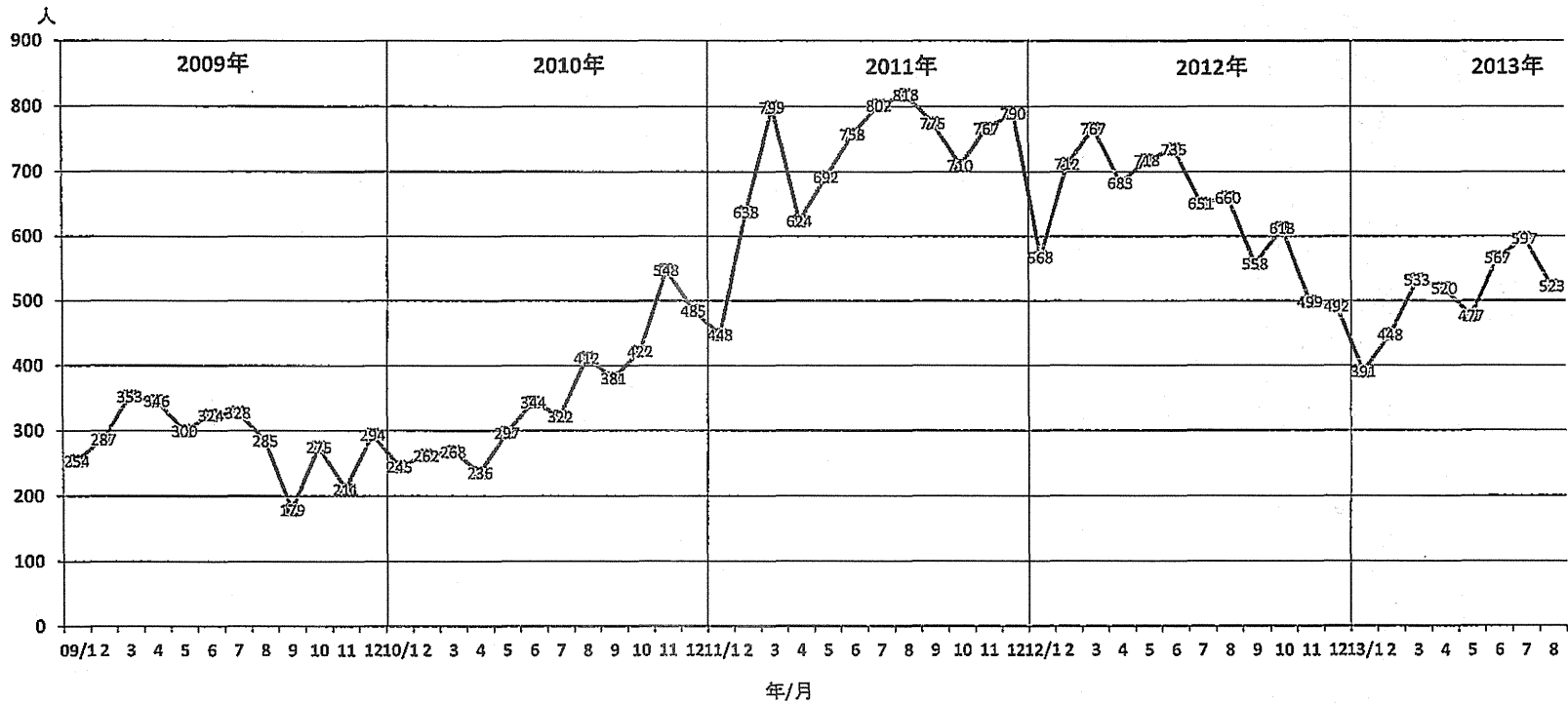
わが国の結核登録者情報システム（以下結核サーベイランス）では、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（以下，感染症法）」第12条第1項の規定に基づく届け出によって，結核医療を必要とする潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection，以下LTBI）患者の情報を収集している。LTBI患者の届け出数に関しては，2007年以降月報や年報として，結核研究所疫学情報センターのホームページや「結核の統計」<sup>1)</sup>にまとめて公表している（図1）。

国内の年間LTBI登録者数は，2007～2010年まで毎年3,000～5,000人ほどで推移していたが（2007年から順に2,952人，4,832人，4,119人，4,930人），2011年には10,046人と前年の約2倍になった。結核サーベイランスから得られる情報を用いて，LTBI登録者数の推移を検討したところ，2011年2月以降の増加が顕著で，1県以外すべて

の自治体で増加していた。性・年齢分布別では，男性に比較して女性の増加傾向が顕著で，20歳以上で，より増加傾向を認めた。発見方法別では，LTBI登録者の約8割が接触者健診による発見が占めており，接触者健診以外での患者発見は限定されていた。職業別では医療職の占める割合が増加し，医療従事者における発見方法では，接触者健診が約4分の3を占めていた。

本調査は，全国495保健所を対象として調査票による情報収集を行い，2011年のLTBI登録者数増加の要因として考えられるもののうち，特に（1）保健所・医療機関におけるインターフェロン- $\gamma$ 遊離試験（interferon gamma release assay；IGRA）実施数の増加（クオンティフェロン<sup>®</sup>TB検査（以下QFT検査）の年齢制限撤廃<sup>2)</sup>による検査実施数の増加・同検査対象範囲の拡大による増加・同検査への予算措置や検査実施機関の整備等による増加等），（2）QFT検査の第2世代から第3世代への移行に伴い，検査結果の陽性者・判定保留者が増加

図1 潜在性結核感染症（LTBI）登録者数推移（月別）



し、LTBI治療対象者とすることによる増加、(3)QFT検査の第2世代から第3世代への移行に伴い、偽陽性が多発している可能性等についてその概要を把握し、LTBI登録者数増加要因に関する背景を明らかにすることを目的として実施した(なお、詳細な情報は疫学情報センターホームページ<sup>3)</sup>に公表している)。

## 方 法

本調査は、全国495保健所の結核対策担当者に依頼して、調査票に必要な情報を記入してもらうことにより実施した横断的・記述的調査である。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(医療機関・保健所)別・年齢階層別・2009～2011年の各年別に、接触者健診対象者数・QFT検査実施者数・同陽性者数・その中のLTBI登録者数、判定保留者数・その中のLTBI登録者数、QFT検査実施数増加の理由、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。回収された情報は、年間LTBI登録者数の年次推移(2009～2011年)について、接触者健診実施機関別(医療機関か保健所)、年齢区分別、QFT検査結果別(陽性・判定保留)に記述し、「結核の接触者健康診断の手引き(第4版)」<sup>2)</sup>における年齢制限撤廃の影響、QFT検査の偽陽性と考えられる事例発生の有無と発生している場合のより詳しい状況等について記述した。

## 結 果

調査票は495保健所のうち、435カ所から回収した(回収率87.9%)。医療機関におけるQFT検査実施数の集計では、94保健所で情報不明または情報がなかったために、残りの341保健所の情報を用いた。同様に保健所におけるQFT検査実施数の集計には34保健所で記載されておらず、401保健所の情報を用いた(QFT検査陽性者数集計は399保健所)。接触者健診やその他におけるQFT検査対象者の増加要因に関する情報・LTBI登録患者増加のその他の要因については、調査票が回収された435保健所から得られた情報を用いた。

### (1) 接触者健診対象者数

接触者健診対象者数の年次推移は、2011年の医療機関で29,427人、保健所で111,729人と、それぞれの前年よりも増加していた。医療機関の年齢区分別接触者健診対象者数では、15～50歳の年齢層において、2011年は前年と比較して30%の増加を認めた。同様に保健所の年齢区分別接触者健診対象者数では、15歳未満の年齢層において38%増加していた。

### (2) QFT検査実施者数

医療機関と保健所における2009～2011年までのQFT検査実施者数の年次推移は、共に増加傾向があった。医療機関において、2011年は2009年と比較して全年齢層合計で83%の増加、15～50歳の年齢層で69%の増加、51歳以上の年齢層で202%の増加であった。保健所においても、2011年では前年と比較して、全年齢層合計で40%の増加、

15～50歳の年齢層で20%の増加，51歳以上の年齢層で266%の増加であった。

(3) QFT検査結果およびLTBI登録者数

医療機関と保健所におけるQFT検査陽性者の2009～2011年における年次推移は，共に顕著な増加傾向を認めた。2011年は2009年と比較して，医療機関の全年齢層合計で379%の増加，15～50歳の年齢層で433%の増加，51歳以上の年齢層で202%の

増加を認めた。保健所の全年齢層合計では161%の増加，15～50歳の年齢層で98%の増加，51歳以上の年齢層で459%の増加であった。QFT検査陽性者割合の年次推移では，医療機関および保健所で共に顕著な増加傾向を認めた。年齢区分別では，15～50歳および51歳以上の年齢層において，医療機関・保健所共に増加傾向を認めた（図2，3）。QFT検査陽性者内のLTBI登録者

図2 医療機関におけるQFT検査者中陽性割合

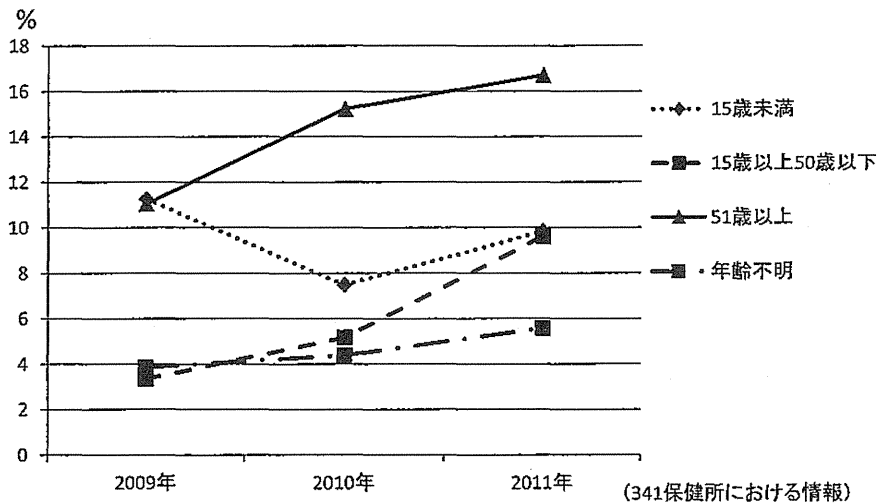
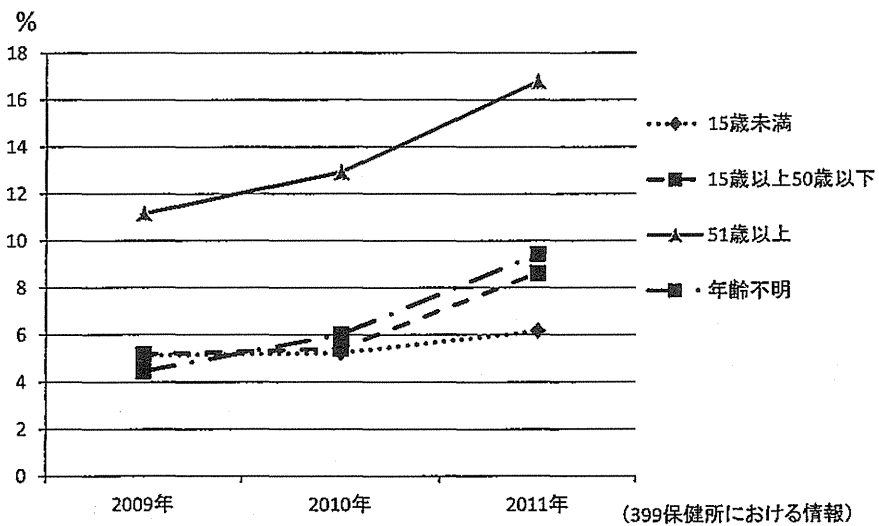


図3 保健所におけるQFT検査者中陽性割合



数の年次推移では、医療機関と保健所とにおいて共に顕著な増加傾向があった。また、QFT検査陽性者内のLTBI登録者割合の年次推移では、医療機関において、全年齢層合計および年齢区分別各年齢層で増加傾向を認めなかったが、保健所における全年齢層合計と51歳以上を除く各年齢層で増加傾向を認めた。

QFT検査実施者内の判定保留者数の年次推移は、医療機関と保健所において共に顕著な増加傾向があった。2009年と比較して2011年では、医療機関の全年齢層合計で367%、15～50歳で412%、51歳以上で325%の各増加であった。保健所においては、全年齢層合計で188%、15～50歳の年齢層で142%、51歳以上の年齢層で447%の各増加であった。判定保留者割合の年次推移は、医療機関および保健所において、それぞれ全年齢層合計で増加傾向を認めた。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り、2009年と比較して2011年では、医療機関において全年齢層合計で836%、15～50歳の年齢層で987%のそれぞれ顕著な増加を認めた。保健所においては、全年齢層合計で140%、15～50歳の年齢層で93%、51歳以上の年齢層で478%の各増加であった。

#### (4) QFT検査の実施状況に関する検討

「接触者健診におけるQFT検査対象者が増加している」と回答したのは、435保健所のうち346保健所(80%)であった。この346保健所に「接触者健診におけるQFT検査対象者が増加した理由として該当する

もの」について2009～2011年までの3年間の各年で複数回答してもらったところ、「『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」と回答した保健所が、2009年から年々顕著に増加していた(図4)。

「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、回答した保健所の1割未満であった。この34保健所に事例概要と検査実施機関名について回答してもらったところ46事例について回答があり、そのうち38事例が2011年であった。

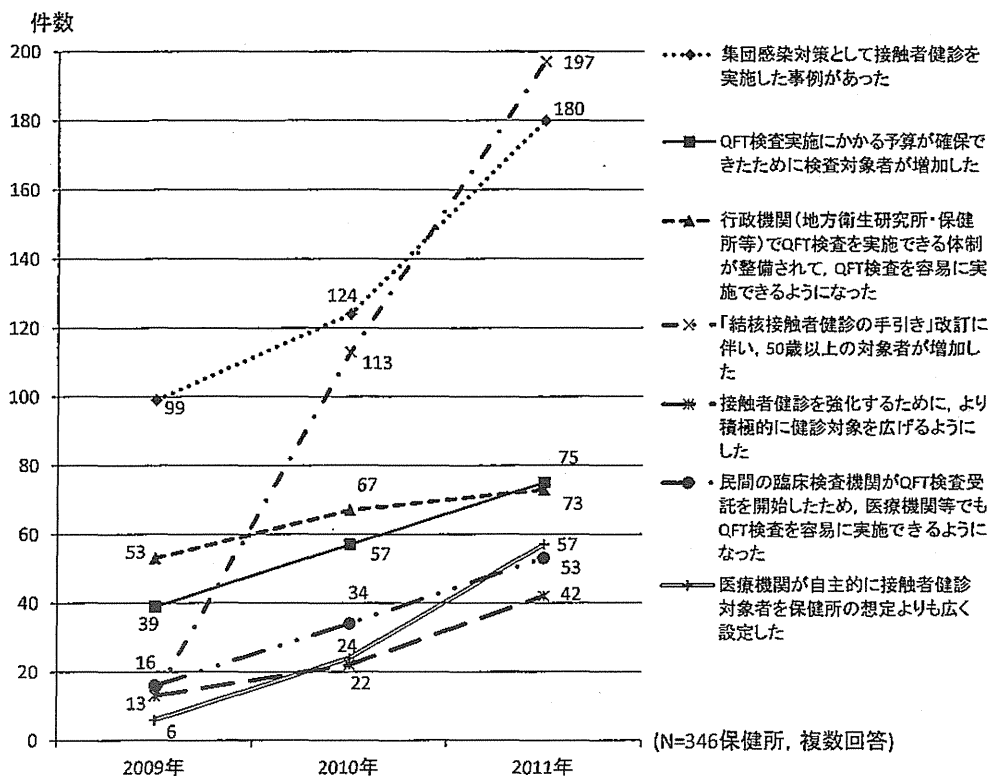
## 考 察

接触者健診にかかわるQFT検査実施者数は増加傾向があり、医療機関と保健所とで共に51歳以上の増加傾向が大きかった。2010年改訂の接触者健診の手引きによるLTBI検査対象の年齢制限撤廃の影響で、QFT検査実施者数自体はこの年齢層での増加傾向がより大きくなっている可能性がある。

QFT検査陽性者数は、2009～2011年にかけて医療機関と保健所とで、共に顕著な増加傾向を認めた。医療機関においては15～50歳の年齢層で増加傾向が大きく、保健所においては51歳以上のより高齢者における増加傾向が大きかった。一方保健所では、51歳以上の年齢層における接触者健診対象者数の増加は顕著に認められなかったが、上述の「手引き」の改訂に伴うQFT



図4 保健所管内での接触者健診におけるQFT検査対象者が増加している理由として該当するもの



検査実施者数の増加を反映してQFT陽性者数の増加傾向も大きくなっている。

2011年におけるQFT検査の陽性者割合・判定保留者割合は、医療機関・保健所のどちらも増加傾向を認めたが、判定保留者割合がより顕著な増加傾向を認めた。医療機関において15～50歳の年齢層における接触者健診対象者数・QFT検査実施者数・陽性者数の増加を認め、保健所においては51歳以上の年齢層におけるQFT検査実施者数の増加とQFT陽性者数の増加も認めていることから、医療従事者や高齢者等の、他の人々よりも結核既感染率が高いと推定される集団に対してQFT検査を実施するようになったことが、QFT検査陽性者割

合と判定保留者割合の増加傾向に寄与しているものと推定される。

QFT検査が第2世代から第3世代へ変更したのは2010年後半以降で、検査の感度がより高い検査に変更されたことが、陽性・判定保留者割合の上昇に寄与していると考えられる。QFT検査の第3世代への変更による検査感度上昇は、結核患者において約10%程度と報告されている<sup>4)</sup>。LTBI患者における検査感度の上昇がどの程度であるのかは不明であるが、仮にそれを結核患者における感度上昇と同様に約10%程度と考えれば、QFT検査の世代交代のための検査感度上昇の寄与は、2009年と比較して2011年の医療機関での140%の増加・保健

所での86%の増加の一部分のみである。採血後の検体の取り扱いの検査結果への影響と、検査実施機関での検査法の検査結果への影響等によりQFT検査陽性者が増加していることが、いくつかの保健所から指摘された。QFT検査の偽陽性がどの程度発生しているのかについては、LTBI診断のゴールドスタンダードがないことから、明確に把握することは困難であり、本調査では保健所がQFT検査の信頼性について疑義を生じる経験の有無について自由記載してもらうことで、その発生状況の把握を試みた。回答のあった435カ所の保健所のうち、「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、そのような事例が保健所で多く把握されているとは言えなかった。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。

## まとめ

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検査実施数の増加、医療機関職員や高齢者を対象とした接触者健診においてQFT検査が積極的に導入された結果としてQFT検査陽性者数とLTBI患者数が増加、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とそれらの割合の増加等が関与していることが示された。QFT検査自体の偽陽性がLTBI登録者数増加に大きく寄与している可能性については、本調査では積極的に支持する結果は得られなかったが、QFT検査の信頼性を疑う46事例のうち38事例が2011年に起こっていることが報告されており、QFT検査の偽陽性が発生していることについては否定できず、採血後の検査手技の影響、検査自体の偽陽性の影響等についても考慮しつつ、今後もLTBI患者数の動向について、慎重にモニタリングする必要があると考えられる。

## 謝 辞

ご多忙中、本研究の調査票記入にご協力いただきました各保健所結核担当の皆様には深謝します。

本研究は、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」（主任研究者：石川信克）の一部として実施しました。

## 文 献

- 1) 結核予防会. 結核の統計2012. 東京：結核予防会；2012.
- 2) 感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き（改訂第4版）. 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）「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」2010年

(平成22年) 6月.

- 3) 結核研究所疫学情報センターホームページ. 結核のサーベイランス. 「潜在性結核感染症新登録患者数の増加の要因に関する全国保健所調査報告書」 <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/resist/survey/>

- 4) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for M.tuberculosis infection. J Infect 2008 ; 56 : 348-53.

