

# 潜在性結核感染症治療指針 について



結核研究所

副所長 加藤 誠也

## 指針策定の背景

日本は今後、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; LTBI）の治療は重要な戦略になると考えられる。

日本結核病学会予防委員会は2005年2月に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、疾患や治療による免疫抑制要因があるために発病リスクが高い人は、中高年の過去に感染を受けた人を含めて、化学予防を推進することとした。

その後の状況の変化として、①LTBIが届出基準、医療基準に含められ、対象者の年齢制限が撤廃された。②「結核に関する特定感染症予防指針」（2011年5月、厚生労働省告示）にLTBI患者に対する治療を積極的に推進することが明記された。③感染診断法としてインターフェロン- $\gamma$ 遊離試験（Interferon Gamma Release Assay; IGRA）が広く使われており、リウマチ学会等のガイドラインにも記載された。④生物学的

製剤の種類が増加し、適用疾患も拡大しリウマチ、免疫性皮膚疾患、消化器疾患等にも使われるようになった。⑤免疫疾患を治療する医師に対して結核に関する制度等が周知されていない。⑥国際的にHIV合併結核に対するイソニアジドによる予防治療を含む対策が進展している。

以上のような状況を踏まえて、日本結核病学会予防委員会・治療委員会は合同で潜在性結核感染症治療指針を策定した。

## 治療対象選定の考え方

LTBI治療の対象は感染していて発病リスクが相当高く、かつ治療を行う有益性が副作用を上回ると考えられる人を適切に選択することが重要である。対象決定に際しては、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。

発病リスクによるLTBI治療対象を図に示す。積極

図 結核発病リスク要因

<p>勧告 レベル A</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HIV/AIDS・臓器移植（免疫抑制剤使用）</li> <li>● 珪肺・血液透析を要する腎不全</li> <li>● 最近の結核感染（2年以内）</li> <li>● 胸部 X 線画像で線維結節影（未治療の陳旧性結核病変）</li> <li>● 生物学的製剤使用</li> </ul>	<p>勧告レベル</p> <p>A: 積極的にLTBI治療の検討を行う</p> <p>B: リスク要因が重複した場合に、LTBI治療の検討を行う</p> <p>C: 直ちに治療の考慮は不要</p>
<p>勧告 レベル B</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 副腎皮質ステロイド（経口・吸入）</li> <li>● その他の免疫抑制剤</li> <li>● コントロール不良の糖尿病</li> <li>● 低体重・喫煙・胃切除</li> </ul>	
<p>勧告 レベル C</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 医療従事者</li> </ul>	

潜在性結核感染症治療指針より一部改変

的に治療を検討するのはHIV/AIDS、臓器移植、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(未治療の陳旧性結核)、生物学的製剤の使用など相対危険度が4以上と考えられる状態である。珪肺、未治療の陳旧性結核の者は高齢化しており、実際の対象者は少ないと思われる。

上述のグループよりリスクは低く、複数の発病リスクが重複した場合に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、糖尿病、低体重、喫煙、胃切除等である。近年の疫学研究によって喫煙は結核発病の明らかな危険因子とされており、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。

医療従事者リスクの健康診断でIGRA陽性になった場合には、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結核既感染率は低いが低い世代では陽性的中率は必ずしも高くないことから、最近の感染が疑われる場合にはLTBI治療対象とする。

免疫抑制状態での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。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いとされている。

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線撮影を基本に実施する。CTで微細な病変が検出されることがあるが、CTに係る費用とX線被ばくの大きさを考慮すると、発病している可能性が高い場合に実施するのが妥当と思われる。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、合併疾患のために結核発病によって予後の悪化が予想されるような場合にはLTBI治療を前向きに検討する。

## 治療の実際

治療薬剤と期間は原則としてINHの6カ月ないし9カ月内服であり、INHが使用できない場合はRFPを4カ月ないし6カ月投与する。免疫抑制状態にある者であっても、感染リスクが著しく高いとは考えられないわが国において、長期に及ぶLTBI治療を支持する理由は

ないと考えられる。

INHからRFPに薬を変更した場合の治療期間はINH内服日数/180 + RFP内服日数/120が1となるまで内服すれば、おそらく有効と思われる。不規則な内服となった場合には、規定の日数の内服量を規定の日数の2倍以内に内服できれば効果はあるものと考えられる。しかし、再度中断の可能性が高い場合は、不規則内服は耐性化のリスクを有するので、治療中止とし経過観察とすべきである。

多剤耐性結核や薬剤に対する重篤な副作用などのためにINH、RFPいずれも使用できない接触者についての有効な治療法は確立していない。発病した場合に耐性を獲得する可能性があり、治癒の可能性をさらに減らす危険を有することから、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考えられる。

肝障害の既往がある者、妊婦、HIV陽性者、アルコール多飲者には、治療開始時、有症状時および定期的な肝機能検査が必要である。また、LTBI治療中の発病の報告も見られており、結核発病の症状に注意が必要である。

治療開始にあたって、患者には副作用と発病の危険、治療中断の危険について健康教育を行う。治療後の発病は個々の発病リスク・治療効果が異なることから一概に論ずることはできないが、考え方の一例として、新たな感染の場合には2年以内に10%発病し、LTBI治療はその60-70%を予防できるとすると、3-4%程度が発病することになる。

抗結核薬使用歴のあるものについてLTBIの再治療を行って有効であったとの報告はないが、前回治療時の感染診断がツ反で行われたなど、真の感染でなかった場合で今回が真の新たな感染である場合には有効と思われる。

## 関係する制度

本指針には、結核対策に馴染みのない医師・医療機関のために、保健所への届出、登録、管理検診、訪問指導、DOTS、公費負担等、結核に関する制度の基本的な事項が記載されている。

(本稿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」(平成25年3月)の概要である)