



2019年結核予防週間記者発表20190826

日本の結核低蔓延化にむけた LTBI治療への取り組み

森 亨

ストップ結核パートナーシップ日本(代表理事)
公益財団法人結核予防会結核研究所(名誉所長)
tmori-rit@jata.or.jp

LTBI: Latent Tuberculosis Infection (潜在性結核感染症)。結核菌の感染を受けたものの未だ発病していない状態。「結核既感染」と同じ。ただしこの状態は近未来の発病の準備状態にあることを重視して、近年このように呼ばれることが世界的に多くなった。この状態にある人に抗結核薬を投与して将来の発病リスクを低減しようとするのが「LTBI治療」で、かつては「予防内服」「化学予防」と呼ばれた。

1

日本におけるLTBI治療の歩み

- 1955 国鉄職員のツ反陽転者にPAS¹⁾(後にINH²⁾)を投与
- 1957 結核予防法で6歳未満のツ反陽転者にINH投与(「初感染結核」)
- 1975 「初感染結核」治療の適応年齢上限を15歳まで引き上げ
- 1989 上記29歳まで引き上げ
- 2003 上記年齢制限撤廃
- 2005 結核感染診断にツベルクリン反応検査に加えてインターフェロンγ遊離試験(IGRA)採用(クオンティフェロン、2012にT-Spot)
- 2010 結核発病リスク要因を提示(日本結核病学会)、LTBI治療対象を「ツ反陽転者」から「高リスク既感染者」へ

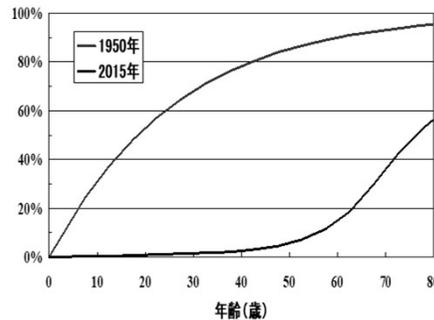
1) パス(パラアミノサリチル酸、ストレプトマイシンに続いて開発された抗結核薬) 2) イソニアジド: 現在最も重要な抗結核薬のひとつ。

2

年齢	1950年	2015年
0-	8	0.1
5-	24	0.2
10-	37	0.4
15-	48	0.6
20-	57	0.9
25-	65	1.2
30-	71	1.6
35-	76	2.1
40-	80	3.0
45-	84	4.5
50-	87	7.1
55-	89	11
60-	91	19
65-	92	30
70-	94	42
75-	95	52
80-	96	61

全年齢 53.8% 16.0%

結核既感染率(推定)
「潜在性結核感染」の状態にある人=既感染者(過去に一度でも結核感染を受けたことのある人)の頻度。



3

結核の発病リスク要因 (日本結核病学会)

要因	相対危険度
HIV/AIDS	50~170
臓器移植(免疫抑制剤使用)	20~74
珪肺	30
慢性腎不全による血液透析	10~25
最近の結核感染(2年以内)	15
胸部X線上繊維結節影(未治療陈旧性病変)	6~19
生物学的製剤(TNFα阻害剤)	4.0
副腎皮質ホルモン剤(経口剤)使用	2.8~7.7
副腎皮質ホルモン剤(吸入)使用	2.0
その他の免疫抑制剤使用	2~3
コントロール不良の糖尿病	1.5~3.6
低体重	2~3
喫煙	1.5~3
胃切除	2~5
医療従事者	3~4

LTBI治療
の対象

4

「結核リスク集団」としてのリウマチ様関節炎の頻度

- リウマチの頻度(日本リウマチ協会の推定)
 - 有病率: 全人口の0.4~0.5%、30歳以上では1%
 - 好発年齢: 30歳代~50歳代
 - 男: 女=1:3
- ↓ ×人口
- リウマチ患者: 57万~91万人
- ↓ ×結核既感染率(全年齢15%、30歳以上21%)
- 結核既感染のリウマチ患者8.7万~19万人、内年間新発生は4,000~9,500(? 平均有病期間を20年として)
 - 「生物学的製剤」治療の対象: 結核の発病リスクが2~4倍に

5

生物学的製剤と呼吸器疾患

診療の手引き

編集
日本呼吸器学会
生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会

協力
一般社団法人 日本リウマチ学会
一般社団法人 日本結核病学会
一般社団法人 日本感染症学会

(2014年)

6

潜在性結核感染症 (LTBI) 治療の医療基準

- 対象枠の拡大
 - 年齢枠の廃止、すべての発病リスク者に
- 治療レジメンの改善
 - INH: 6~9ヶ月
 - RFP: 4~6ヶ月 (INH耐性菌感染~3%)
- 治療管理
 - 脱落対策: DOPT
 - 肝機能: 有症状時の早期受診と休薬の指導



7

LTBI治療に関するWHO指針

- 高~低蔓延国で6H (INHを6カ月)
- 高蔓延国では代わりに以下でもよい
 - ① 3RH (リファンピシン+INH、15歳未満児)、
 - ② INH + リファペンチン 週1回3か月
- 低蔓延国では代わりに以下のものでもよい
 - ① INH9カ月
 - ② INH + リファペンチン週1回3か月
 - ③ リファンピシン+INH3-4か月
 - ④ リファンピシン3-4か月
- 高蔓延国のHIV感染者はINH36カ月
- 多剤耐性結核患者の接触者に対しては場合によっては個別的なリスク評価・適切な臨床判断によって行う。

(Compendium of WHO TB guidelines, 2nd ed. WHO; 2018)

8

LTBI診断の革新 ツベルクリン反応検査からIGRA*へ



ツベルクリン反応検査

- 抗原: PPD-(BCGにも共通)
- 皮膚反応-血管拡張、細胞浸潤、浮腫
- BCG既接種者で偽の陽性
- 古い感染でも陽性持続
- 繰り返し検査で反応増強(BCG既接種者)



IGRA*(クオンティフェロンQFT / T-Spot TB)

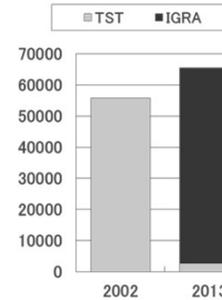
- 抗原: ESAT-6, CFP-10 結核菌特異的
- 試験管内反応-インターフェロン γ 産生を定量
- BCGの影響を受けない
- 古い感染、結核治療後にはしばしば陰性化



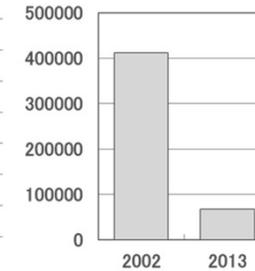
*Interferon-gamma Release Assay インターフェロン γ 遊離試験

接触者検診に対するIGRAsの影響

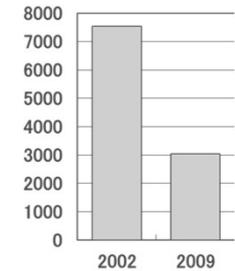
感染診断検査件数



胸部X線撮影件数



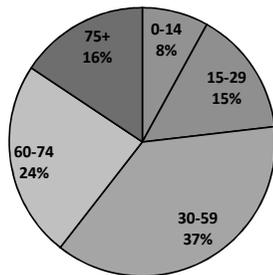
LTBI 被発見者数



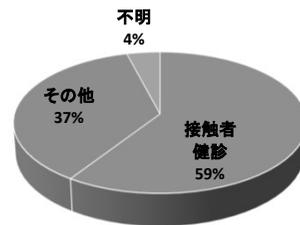
(地域保健事業報告、2015)

LTBI治療対象者の背景(2018年) 患者総数=7,414

年齢分布



診断の動機



潜在性結核感染症 (LTBI) 治療の課題

- 対象枠の拡大
 - 結核以外の分野の関与(例. 糖尿病、リウマチ...)
- 治療レジメンの改善
 - 短期、間欠方式など
- 治療管理
 - 脱落対策: DOPT
 - 副作用

