

第84回総会ミニシンポジウム

IV. ハイリスク者の結核発病予防

座長 ¹佐々木結花 ²豊田恵美子

キーワード：結核発病予防，医学的ハイリスク，潜在性結核感染治療，QFT

シンポジスト：

1. 副腎皮質ステロイド剤投与者における結核予防可能例の検討
川島正裕（国立病院機構東京病院）
2. 関節リウマチ治療における結核発病の問題点—ステロイドから抗TNF- α 製剤について
松本智成（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）
3. 血液透析患者における結核予防可能例の検討
川崎 剛（国立病院機構千葉東病院）
4. HIV感染者からの結核発病予防について
藤田 明（東京都立府中病院）
5. 潜在性結核感染治療者の管理上の問題
白井千香（神戸市保健所）

本邦の結核は、過去10年間は順調に減少傾向を続け低蔓延に向かっているが、ここで再び罹患率減少鈍化の傾向が懸念される。一方、結核諸分野において著しい進歩があり、QFTによる結核感染診断や潜在性結核感染（LTBI）治療の普及もその一つである。2007年より感染症法下に潜在性結核感染が治療の対象として明確化されたいま、結核発病予防可能例への対策はコーナーストーンであろう。すでに2004年本学会および日本リウマチ学会より「さらに積極的な化学予防の実施について」の勧告があり、発病のハイリスク者へのLTBI治療を促している。免疫低下患者の結核発症が続出している一方で、医学的弱者に対する臨床現場での結核への関心は薄く、化学予防へのステップは今なお停滞している。

本シンポジウムは、臨床現場で免疫低下者や免疫抑制治療が必要である医学的弱者を対象として、各分野の臨

床専門家から潜在性結核感染と結核発病へのリスクの状況、その予防対策や問題点を報告していただき、具体的推進策を検討し提言するものである。

国立病院機構東京病院の川島正裕氏から、副腎皮質ステロイド剤投与中に結核を発病した患者群では、結核発病リスクの配慮はほとんどなく、予防可能例へのLTBI治療はされていないことが述べられた。自施設呼吸器科で副腎皮質ステロイドを開始したほとんどの症例でCT、QFT検査あるいはツ反により結核発病のリスクは検討しているものの、定期的に慎重に観察する手段としており、このうちからの発病は1例であったが、基礎疾患の予後を不良にする要因となった。今後は予防内服としてのLTBI治療を実施する方向性を示された。

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターの松本智成氏は、関節リウマチ治療とくに抗TNF- α 製剤投与による結核発症への予防対策について述べられた。治療開始前にリスクのある対象者は適正な予防治療を行うことで結核を発症することなく抗TNF- α 製剤投与ができることが示され、同時並行して投与することや、結核発症した場合も結核治療しながらの抗TNF- α 製剤投与の可能性も検討された。結核の発症を原病の悪化と誤診しないことを警告された。

国立病院機構千葉東病院の川崎剛氏は、血液透析患者への予防内服について、透析施設へのアンケート調査の結果に基づいて、多くの施設では透析患者の結核発症のリスクへの関心が薄いこと、施設内での感染防止には配慮しているものの、ハイリスク患者の予防内服はほとんど行っていないことから、結核教育の普及が重要と報告された。

東京都立府中病院の藤田明氏から、HIV感染症例への

¹独立行政法人国立病院機構千葉東病院、²独立行政法人国立病院機構東京病院

連絡先：豊田恵美子，独立行政法人国立病院機構東京病院，〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1
(E-mail: etoyota-in@tokyo-hosp.jp)
(Received 1 Oct. 2009)

QFT等 IGRAsの適応や、先に HIV 感染症が診断されその後結核を発病した自施設の症例の結核予防について検討された。結論として、① HIV 感染者に対して、CD4+が $50/\mu\text{L}$ 以上の場合には QFT 検査を推奨する。とくに複数のリスクをもつ「スーパーハイリスク者」には年1回検査を実施し、CDCガイドラインに準じた対応を行う、② HAART 開始後はそのアドヒアランス維持に留意する、③ 結核患者接触時に HIV 感染者を見逃さずに適切な対応を行う、ことが提案された。

神戸市保健所の白井千香氏から、神戸市保健所で行っている接触者健診における QFT 検査による結核感染診断および LTBI の現状報告と、近畿地域の保健所のアンケート結果から LTBI の届出と登録の意義が検討された。主治医も行政も届出の意義を理解し、医学的ハイリスク要因の現状を公衆衛生の課題として共有し、将来の

低蔓延化に備えた対策につなげる必要があることを述べられた。

2007年より感染症法のもとで、予防内服は LTBI 治療として確立され、QFT 検査により確実に感染を診断できるようになった。医学的ハイリスク者の結核発症防止は、基礎疾患の治療を順調に進めるうえでもメリットであり、周囲への感染制御にとっても有効な手段である。安全性を確認しながらアドヒアランスを維持することはさらなる注意と支援を要するが、まずこのような基礎疾患を治療する医師への情報を発信し結核発病のリスクと防止へのアピールが重要である。この目標の実践については、呼吸器学会をはじめ他学会への積極的な呼びかけを今後の課題として挙げた。また医学的ハイリスク者の LTBI の届出と登録は、サーベイランスばかりでなく治療支援のうえでも、医療と行政の連携に不可欠である。

1. 副腎皮質ステロイド剤投与者における結核予防可能例の検討

独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科 川島 正裕

はじめに

本邦において結核既感染率は中・高齢層で急速に高まり、糖尿病・担瘤状態・自己免疫疾患・腎不全等の基礎疾患あるいはそれらに対する医療的介入も影響し免疫抑制状態に陥り、結核発症を惹起しやすい状況にある。免疫抑制宿主では結核の重症化ならびに基礎疾患のコントロール状態の悪化を招きやすい。さらに周囲の同様な基礎疾患を有する患者への結核感染のリスクも高く、中・高齢層の免疫抑制宿主に対する結核発病リスクの評価ならびに潜在性結核感染症 (LTBI) 治療は、結核制圧における戦略の一つとして重要である。TNF α 阻害薬の使用に伴う結核発症の著明な増加を契機として、本学会および日本リウマチ学会より「さらに積極的な化学予防の実施について」¹⁾の勧告がなされ、結核発病リスク要因を有する者を対象とした LTBI 治療を行うことは容易となった。しかしながら、免疫抑制療法の基本的薬剤である副腎皮質ステロイド (以下、ステロイド) 投与例における LTBI 治療の現状は明確でない。ステロイド定期投与中に結核を発症し当院に入院した患者ならびに当院で呼吸器疾患に対してステロイド定期投与を開始した患者の臨床情報をもとに、ステロイド投与中に結核を発症した患者の背景因子、ステロイド導入時の結核発病リスクの評価の現状ならびに LTBI 治療の実施状況等につき検討を行ったので報告する。

対象と方法

2006年から2008年の3年間に、ステロイド定期投与中に結核を発症し当科に転院した41症例、ならびに呼吸器疾患に対し当科にてステロイド定期投与中の結核未発症患者のうち2008年に当科に入院歴のある61症例を対象とした。両群の各症例に関して、カルテ、臨床検査データおよび胸部画像検査等の臨床資料をもとに、患者背景、ステロイド導入時の結核発病リスク評価の内容ならびにそれに基づく LTBI 治療の実施の有無を中心に検討を行い、それをもとに結核発症予防可能例の拾い上げの方策について考察した。

結 果

(I) ステロイド定期投与中に結核を発症し当科に転院した症例 (n=41) の検討

結核発症年齢は 72.1 ± 13.7 歳 (mean \pm SD)、男女比は13:28と高齢かつ女性患者の比率が高かった。ステロイド投与の基礎疾患は、肺病変を認めない膠原病61%、膠原病肺20%、特発性間質性肺炎7%、サルコイドーシス5%、COPD・気管支喘息5%、ANCA関連肺疾患2%であり、呼吸器科領域の病態に対するステロイド導入は39%であった。ステロイド投与以外の結核発症リスク要因として、糖尿病15例、慢性腎不全 (血清 Cr \geq 1.5 mg/dl) 3例、悪性腫瘍1例の合併を認めた。結核発症時におけるステロイド投与量は平均 10.5 ± 1.2 mg/日 (mean

±SE; プレドニゾロン換算) であり 5 mg 以上 10 mg 未満/日を内服している症例の頻度が最も高かった (Fig. 1)。内服開始から結核発症までのステロイド投与期間 (n=33) は 59.1 ± 12.5 カ月 (mean ± SE, Fig. 2) であり, 1年以上ステロイドを内服している患者が76%に上った。また39%でMTXやBucillamineを主体とした免疫抑制剤を併用しており, うち3例ではTNF α 阻害剤を併用していた。

結核発症のリスク評価において結核菌感染の既往の評価はきわめて重要であるが, 問診により上記41例のうち, 結核発症の既往を有するが適切な化学療法歴がない症例が4例, 結核患者との接触歴を有するがLTBI治療未施行の症例が9例存在することが明らかとなった。ステロイド導入前のツベルクリン反応実施例は41例中3例であり, うち1例は陽性であった。またステロイド導入前の胸部画像検査を検討できたものは41例中4例であり, うち2例では陳旧性肺結核病変 (肺門・縦隔リンパ節/胸膜/肺内石灰化病変, 胸膜癒着, 線維化病変等) が存在していた。問診, ツ反および胸部画像検査よりLTBI治療の適応に含まれると考えられる症例は上記の検討から15例存在していたが, 実際にLTBI治療が実施

されていたのは1例のみであり, その1例もアドヒアランス不良で治療中断に至っていた。

副腎皮質ステロイド投与中に結核を発症した患者の重症度に関する検討では, 41例中40例に肺結核を発症し, うち28例が両側性陰影で6例 (15%) が胸部画像所見上粟粒結核パターンを呈していた。罹患臓器2臓器以上の粟粒結核は7例 (18%) に認められた。予後に関する検討では, 平均在院日数は 99.0 ± 13.9 日と長く, 41例中7例 (17%) が在院死亡であり, うち4例が結核による死亡であった。

(II) 当科にて経過観察中であるステロイド定期投与中の呼吸器疾患症例 (n=61) の検討

最終観察時での年齢は 69.2 ± 10.6 歳 (mean ± SD), 男女比は31:30と高齢で性差は認められなかった。ステロイド投与の基礎疾患は, 膠原病に伴う間質性肺炎25%, 特発性間質性肺炎20%, COPD・気管支喘息11%, ANCA関連肺疾患8%, ABPM8%, 薬剤性肺障害7%, サルコイドーシス3%, その他18%であった。ステロイド剤投与以外の結核発症リスク要因として, 糖尿病29例, 慢性腎不全 (血清Cr ≥ 1.5 mg/dl) 2例, 悪性腫瘍4例および胃切除後1例の合併を認めた。最終観察時にお

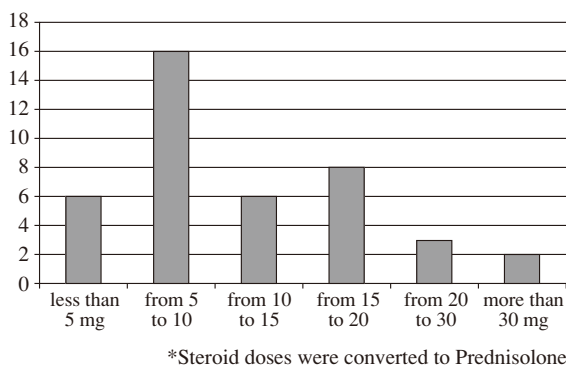


Fig. 1 Steroid-dose distribution on episode with tuberculosis during steroid therapy (n=41, mean; 10.5 ± 1.2 mg/day)

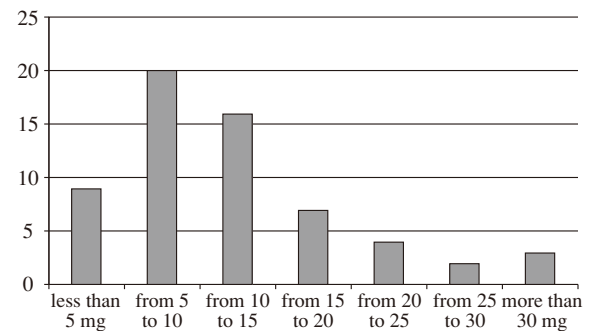


Fig. 3 Dose on the last observation during steroid therapy among patients in our hospital (n=61, mean; 10.7 ± 1.2 mg/day)

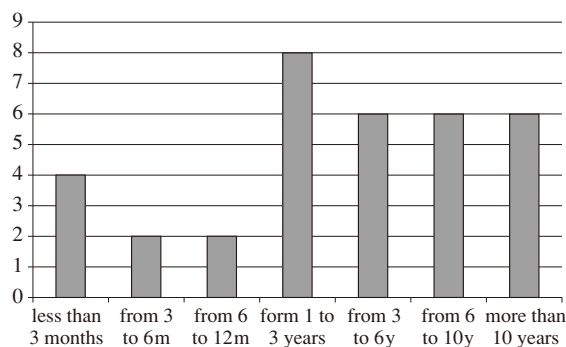


Fig. 2 Duration from starting of steroid therapy to episode with tuberculosis (n=34, mean; 59.1 ± 12.5 months)

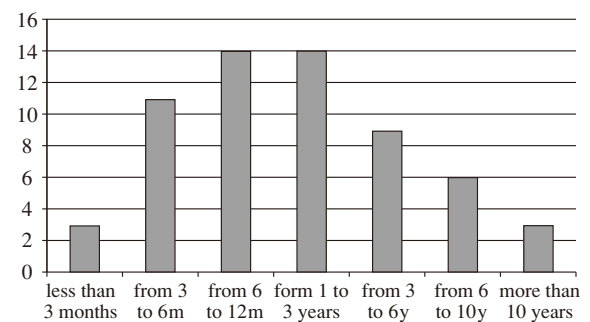


Fig. 4 Duration from start of steroid therapy to the last observation among patients in our hospital (n=60, mean; 35.4 ± 7.2 months)

けるステロイド投与量は平均 10.7 ± 1.2 mg/日 (mean \pm SE; プレドニゾロン換算) であり5 mg以上15 mg未満/日を内服している症例が全体の約6割を占めていた (Fig. 3)。内服開始から最終観察時までのステロイド投与期間は 35.4 ± 7.2 カ月 (mean \pm SE, Fig. 4) であり、ステロイド投与中に結核を発症し当科に転院した症例群と比較し、平均副腎皮質ステロイド投与量はほぼ同じだが平均内服期間は約2年短かった。20例 (33%) でCyA等の他の免疫抑制剤を併用しており、1例のみTNF α 阻害剤を併用していた。

結核菌感染の有無の評価に関して上記61例のうち、結核症既往等に関する問診では8例、ツ反では2例、胸部画像検査では12例が結核菌感染の既往があると考えられ、LTBI治療の適応に含まれる症例は17例存在していた。しかしながら、LTBIに対する治療実施例は1例もなく、さらに経過観察中に肺結核の発症を1例に認めた。

考 察

(1) ステロイド投与中の結核発症の背景因子

ステロイド投与中の免疫能低下に伴って発症する結核症が、どの程度のステロイド投与量ならびに投与期間で発症するか明確に論じられている報告は皆無である。選択的ツベルクリン反応検査とLTBIの治療に関する声明 (2000, ATS/CDC)²⁾ においては、①プレドニゾロン15 mgを2~4週間使用するとツ反の抑制が生じる、②①よりも低用量の場合、あるいは間歇的にこの量が投与された場合に結核発病の上昇はみられていない、を理由にこの量を結核発病リスクの下限と定めている。本学会および日本リウマチ学会より勧告されている「さらに積極的な化学予防の実施について」においては、ATSのガイドラインを参考にしたうえで「1日に10 mg以上のプレドニゾロンと同等量の投与を1カ月以上予定している場合、同時あるいは可及的早期にイソニアジドの投与を開始する」とされている。本研究での検討でも、結核発症例のステロイド投与量の平均値は 10.5 ± 1.2 mg/日 (mean \pm SE; プレドニゾロン換算) であり、LTBI治療の適応を決定する際の境界値として10 mg/日 (プレドニゾロン換算) は妥当な値と考えられる。さらにステロイド投与開始から結核発症までの投与期間は平均 59.1 ± 12.5 カ月 (mean \pm SE) であり1年以上の投与期間を有するものが76%を占めていたが、ステロイド投与期間3カ月未満での発症例も約1割存在することから、本邦でのガイドラインで示されているステロイドの投与期間「1カ月以上」に関しても妥当性のあるものと考えられた。またステロイド投与の原因となった基礎疾患について肺病変のない自己免疫疾患が約6割を占めることから、ステロイ

ド投与下では正常肺構造の破壊の有無に左右されずに結核が発症しうることが示唆され、糖尿病の合併や他の免疫抑制剤の併用も高率でありこれらも結核発病リスクとして寄与しているものと推測された。

(2) ステロイド投与前の結核発病リスク評価の現状

「さらに積極的な化学予防の実施について」の勧告に基づき、問診、ツ反および胸部画像所見を基準にLTBIに対する治療適応を判断した場合、ステロイド投与中の結核発症例41例中15例 (36.6%)、当科で経過観察中のステロイド投与患者61例中17例 (27.9%) において、LTBI治療の適応ありとレトロスペクティブには判断されたが、LTBI治療が実施されたのは1例のみであった。このような症例のうち、LTBI治療を実施することで結核の発症をどの程度抑制できるか明確にすることは困難であるが、医療者側のLTBI治療に対する認識が低かったことは否めない。また当院のような結核専門病院においてLTBI治療が実施され難い状況に関しては、①基礎疾患による既存肺病変と結核性病変の鑑別が困難な状況では、活動性肺結核の可能性も考慮し、できるかぎり単剤の抗結核薬治療であるLTBI治療は避けたい (耐性誘発を避けたい)、②結核専門病院では活動性結核を見逃す危険性は低く、結核発症時に適切な治療を実施できればよい等の考えが存在するためと思われる。しかし、ステロイド投与が必要な基礎疾患存在下での結核発症が不良な予後につながること・結核発症に伴い基礎疾患のコントロールが悪化しやすいこと・医療コスト増などの負の側面を考慮すれば、ステロイド投与例に対するLTBI治療をより積極的に実施してゆくことが適正な医療と考えられる。

ま と め

本検討の結果から副腎皮質ステロイド投与前の結核発病リスク評価が不十分なのは明白である。基礎疾患に対して副腎皮質ステロイド投与が必要な患者に対しては、本学会「さらに積極的な化学予防の実施について」の勧告に沿った形で、また必要な場合には抗酸菌検査・胸部CT・QFT検査も実施し、活動性結核の除外とLTBI治療の適応を判断する。LTBI治療の実施にあたってはアドヒアランスの維持が重要であり、基礎疾患の治療を行う主治医、LTBI治療を行う呼吸器科医・感染症科医および保健所が連携をとり治療完遂させるための環境づくりが重要である。

文 献

- 1) 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.

- 2) ATS/CDC: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: S221-S247.

2. 関節リウマチ治療における結核発病の問題点 —ステロイドから抗 TNF- α 製剤について—

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部 松本 智成

抗サイトカイン療法の出現により、関節リウマチの加療は大きく変化し、早期に積極的な治療を行えば寛解導入が可能となってきた。その中心の一つを担う抗 TNF 阻害療法が結核発症の頻度を上げることが発表され結核問題がクローズアップされている。

世界の人口の約 3 分の 1 が結核感染している中、関節リウマチ患者に対して早期に抗 TNF 製剤を含む生物製剤投与が推奨されることは、結核発症の爆発的な増加を引き起こす可能性がある。このような観点により結核発症なしに抗 TNF 製剤を投与することは重要な課題の一つである。

2005 年、日本での抗 TNF 製剤投与における結核問題について、以下の内容を本学会総会にて発表した。

1. 結核感染の診断が難しい。
2. 結核発病に対する予防内服法が確立していない（いつから、いつまで）。
3. 典型的な結核像をとらないため、抗 TNF 製剤投与中の結核発病診断が難しい。膠原病診療におけるステロイドを含む免疫抑制治療で注意しなければならないことは、結核、特に粟粒結核の発病による症状を現疾患の悪化ととらえて免疫抑制療法を強化してしまうことである。
4. Paradoxical response を起こし結核加療が難しくなる。
5. 結核発病にて抗 TNF 製剤を中止するとリバウンドを起こすので結核発病時の関節リウマチの治療が難しい。また抗リウマチ薬と抗結核薬の薬の数が多くなり薬の相互作用に気をつけねばならない。
6. 結核治療後の関節リウマチの加療法が確立していない。
7. 結核と関節リウマチ療法を診療できる医療機関の確

保が難しい。

結核発病において問題の残るレミケードであるが、日本におけるレミケード投与が 5,000 人を超え結核に対しても新たな知見が得られてきた。一つは、INH 予防内服をしたリウマチ患者からは、レミケードを投与しても結核が発症しなかったことである。このことは、適切に INH 予防内服を行うことにより、結核を発症することなしにレミケード治療できることを意味する。また、今まで不可能と思われてきたが、適切な抗結核薬の存在下では結核発病することなしに抗 TNF 製剤を投与できる可能性が出てきた。

これらの事実から、抗 TNF 製剤療法、特にレミケードを投与するときは、結核感染のスクリーニングを徹底するのみならず、少しでも感染しているリスクがあれば肝障害といった副作用に注意しながらも積極的に INH 予防内服を行うことである。

さらに膠原病診療におけるステロイドを含む免疫抑制治療で注意しなければならないことは、結核、特に粟粒結核の発病による症状を現疾患の悪化ととらえて免疫抑制療法を強化してしまうことである。したがって症状悪化時は、現病悪化と判断するより先に結核を含めた感染症の発病を念頭におき、診断の遅れをきたさないようにしなければならない。

文 献

- 1) Matsumoto T, Tanaka T, Kawase I: Infliximab for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis. N Engl J Med. 2006; 355: 740-741.

3. 血液透析患者における結核予防可能例の検討

国立病院機構千葉東病院 川崎 剛

はじめに

本邦の結核罹患率の減少が鈍化しており、結核罹患率をさらに低下させるためには、本邦での結核発病が高齢者、免疫抑制宿主などに偏在している現状から、結核発病のハイリスク者への対応が重要である¹⁾。結核発病のハイリスク者への対策として、本学会と日本リウマチ学会は「さらに積極的な化学予防の実施について」を勧告しており²⁾、この中でハイリスク者として透析患者などの重症腎疾患患者が含まれているが、この勧告が透析医療現場に浸透しているかどうかは不明である。透析施設に対して行ったアンケート調査結果を基に、今後の透析医療現場における結核予防策について検討したので報告する。

透析患者の現状

日本透析医学会の報告（日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の実況（2007年12月31日現在）. 日本透析医学会. <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>）によると、慢性透析患者数は年々増加しており、2007年12月末時点で全国で約27万人と報告されている。透析導入の主要原疾患については、慢性糸球体腎炎の割合が減少傾向である一方で、糖尿病性腎症は増加傾向であり、1998年を境に糖尿病性腎症が第1位となっている。年齢、性別の分布では、男女とも50代後半から70代の割合が高く、透析導入時の平均年齢は上昇傾向にあり、全透析患者の平均年齢は1983年には48.3歳であったが、2007年には64.9歳となった。以上のことから、透析患者は増加、高齢化しており、糖尿病性腎症による透析導入患者の増加が今後も推測される。

透析患者における結核症

結核既感染者の年齢別分布については、年齢階級別既感染率の推計では、50代以上では既感染率が右肩上がりに上昇しており、高齢者では高い既感染率が推定されている（大森正子：結核既感染者の推計. 結核予防会結核研究所疫学情報センター. <http://jata.or.jp/rit/ekigaku/>）。透析患者の年齢別人数と結核の推計年齢別既感染率を用いた透析患者における結核既感染者数の推定では、50代以降に結核の既感染者が偏在し、その数が少なくないことが推測された。

透析患者の結核発病リスクについては、本邦では1982

年の稲本の報告では一般人口の男性6.4倍、女性12.4倍³⁾、2002年の佐々木らの報告では男性1.55倍、女性2.79倍、全体で1.99倍⁴⁾、一方海外では10~25.3倍高い⁵⁾との報告がある。発病リスクの原因については、腎不全に伴う免疫細胞機能の低下、糖尿病、糸球体腎炎、膠原病などの透析導入の基礎疾患およびその治療の影響および加齢などによる細胞性免疫能の低下が報告されている。以上のことから、透析患者は結核発病のハイリスク者であると言える。

透析患者の結核発病時期の特徴については、透析導入前後および長期透析期に多く⁶⁾、発病部位の特徴については、リンパ節結核や粟粒結核などの肺外結核の割合が高く、全結核の約50%が肺外結核との報告がある⁴⁾⁷⁾。透析施行中には、肺外結核も念頭に結核発病に注意しながら、患者管理を行う必要がある。

透析施設における結核予防の現状

現状を把握するために千葉県内透析施設にアンケート調査を行った。127施設中回答は55施設（43.3%）であった。本学会からの透析患者における潜在性結核感染治療の勧告については、「知っていた」が8施設（14.5%）、「知らなかった」が46施設（83.6%）と本学会からの勧告が十分に周知されていないことが明らかとなった。血液透析導入前に潜在性結核感染あるいは結核発病を考慮して精査を行うかについては、「自施設で施行している」が21施設（38.2%）、「他院または他科に依頼している」が4施設（7.3%）、「現在は施行していない」が30施設（54.5%）と潜在性結核感染および結核発病の有無を評価していない施設が大半であった。また、自施設で潜在性結核感染の有無を評価していると回答した21施設において、ツベルクリン反応検査（以下、ツ反）またはクオンティフェロン TB-2G（以下 QFT-G）による精査を行う施設は5施設（23.8%）、行わない施設は16施設（76.2%）であり、血液透析導入前に結核発病の精査を目的として胸部画像検査を行うかについては全21施設で行うとの結果であった。以上のことから、結核感染の評価方法が施設間で異なり、ツ反やQFT-Gなどの活用方法が周知されていないことが判明した。

次に「自施設で潜在性結核感染の評価を行う」と回答した21施設において、診断した場合に治療を行うかについては「自施設で行う」が5施設（23.8%）、「他院または他科に依頼している」が7施設（33.3%）、「施行し

ていない」が9施設(42.9%)であった。自施設で施行している5施設において、治療に際して心配があるかについては、「ある」が3施設、「ない」が2施設であり、あると答えた施設の具体的な心配点は「潜在性結核感染の診断が正しいのか疑問が残る」が3施設、「患者への説明が難しい」が2施設であった。また診断しても治療を行わないと回答した9施設理由は、「潜在性結核感染の治療指針がわかりにくい」および「診断が正しいのか疑問である」がそれぞれ4施設、「治療の副作用が心配」「多忙である」がそれぞれ1施設であった。

次に結核病学会からの勧告が透析医へ浸透していると感じるかについては「感じる」が3施設、「感じない」が51施設であり、潜在性結核感染治療については「さらに積極的に行っていくべきである」と考えているのが30施設、「どちらかといえば行ったほうがよい」が21施設との結果であった。以上のことから、本学会からの勧告は周知されているとは言えない一方で、大半の施設で潜在性結核感染治療が必要であると考えていることが判明した。

次に透析中の患者が結核発病した経験があるかについては、「ある」と回答したのが20施設、「ない」が35施設であった。また結核を発病した患者の内訳では平成18年1月から平成19年12月の2年間において11施設で結核発病があり、発病部位は肺結核10例、肺外結核11例であった。このことから透析施設における結核発病がいまだに少なくないことが判明した。

また結核発病した血液透析患者による院内感染の経験があるかについては、「ある」と回答した施設はなく、全16施設で「ない」との結果であった。院内感染対策としてどのような結核感染予防対策を行っているかについては、院内感染対策マニュアルの策定や職員採用時のツ反検査などを施行している施設が多い一方で、「行っていない」と回答した施設が7施設であった。結核感染予防対策を行っていない7施設理由は、「標準化された方式がわからない」が4施設、「多忙であり手が回らない」が3施設との結果であった。

以上、アンケート結果より、「さらに積極的な化学予防の実施について」の勧告が透析医に周知されていないこと、LTBIの評価方法が施設により異なり、ツ反やQFT検査などの活用方法が周知されていないこと、LTBIの診断および治療に困惑している透析医が少なくないこと、結核の院内感染対策を行っていない施設もあることなどが判明した。

透析患者における結核予防対策

透析患者では感染した場合の発病リスクが高く、発病

した場合に周囲の透析患者に感染が拡大する可能性があり、潜在性結核感染治療による発病予防、発病者の早期発見および治療、院内感染対策が大変重要である。

透析患者の発病予防策については、CDCは「保健医療関連施設における結核感染予防ガイドライン」において、慢性維持透析を必要とする末期腎疾患患者はLTBIの判定のため、一度は結核菌感染の検査を受けるべきであるとしており⁸⁾、また本学会はLTBIと判断した場合に積極的に治療を行うことを勧告している²⁾。

また結核の院内感染対策については、本学会予防委員会からの指針や透析施設内における感染予防に関するマニュアルが作成されており、参考にすべきと考えられる⁹⁾(秋葉 隆:透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル,3訂版.2008. http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/07_manual/doc/20080627_kansen.pdf)。

ま と め

透析患者は結核発病のハイリスク者であり、結核を発病した場合に新たな感染源となって院内感染など周囲への感染をもたらす可能性があるため、発病予防、発病者の早期発見および早期治療が重要である。

発病予防策として透析患者に対して積極的にLTBIの評価を行い、治療することが重要であり、透析医師への啓発が必要である。

文 献

- 1) 結核予防会:「結核の統計2008」. 結核予防会, 東京, 2008.
- 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) 稲本 元:透析患者の結核症 第3報 肺結核の疫学. 結核. 1982;57:477-481.
- 4) 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.
- 5) ATS/CDC: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:S221-247.
- 6) 中山 均, 桜林 耐, 宮崎 滋, 他:透析患者の呼吸器合併症 VI 肺結核. 臨床透析. 2008;24:1135-1142.
- 7) 稲本 元:第II部 臓器別のアプローチ 1 結核. 臨床透析. 2008;24:986-988.
- 8) CDC: Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005. MMWR. 2005;54:1-141.
- 9) 日本結核病学会予防委員会:結核の院内感染対策について. 結核. 1998;73:95-100.

4. HIV感染者からの結核発病予防について

東京都立府中病院 藤田 明

はじめに

HIV感染症は結核発病の最大のリスク因子であり、20～200倍発病の危険が高まると言われる。また、結核はAIDSの日見感染症であるニューモシスチス肺炎などと比較して、CD4陽性リンパ球数(CD4+)が減少していなくとも発病する。日本人におけるAIDS報告症例における指標疾患件数のうち活動性結核は第5位で6.8%、外国人においては第3位、15.0%を占めている(1985～2007年累計、エイズ動向委員会)。一方、安岡らによる医療機関対象調査では、2007年度までの活動性結核の累計数はエイズ指標疾患中第4位、9.2%を占めている¹⁾。

日本におけるHIV感染症に合併した結核(HIV感染結核)患者数の正確な統計はないが、2008年度全国入院結核患者HIV合併調査(加藤ら)によると入院結核患者のHIV陽性率0.37%であり²⁾、2008年新登録結核患者数24,760人をもとに、入院・外来を無視した粗計算を試みると、年に92人発生となる。アフリカおよび東南アジアでは結核とHIVの重感染が問題になる地域が多いが、日本国内においてもHIV/エイズ患者数が多い地域と結核罹患率が高い地域は大都市圏を中心にかなり重なっており(Table 1)、今後、HIV感染者の増加に伴ってHIV感染結核も増加することが懸念されている。

HIV感染結核の発病予防のためには、①HIV患者数そのものを減らす、②感染源となる塗抹陽性結核患者を減らす、③潜在性結核感染症(LTBI)の早期発見・治療、④HIV感染以外の発症リスク対策、⑤免疫再構築への対策(CD4+<100/ μ Lの場合)、⑥院内感染予防対策、⑦外国人(HIVおよび結核高蔓延国)への対応、などが

挙げられる。HIV感染結核の発病形式としては、(1)既感染から再燃する場合と、(2)初感染からそのまま発病する場合、があるが、本ミニシンポジウムの趣旨は「予防可能例」の検討なので、③、④を中心に述べる。

HIV感染者において潜在性結核感染症の診断は可能か?

米国では、1989年からHIV感染者に対してツベルクリン反応(ツ反)によるLTBI治療の基準があったが³⁾、日本では、BCG接種の影響やHIV感染結核ではツ反陰性例が多い、などの理由から、ツ反の適用が困難であった。近年、クオンティフェロン(QFT)が開発され、HIV感染者を対象とした研究も国内外で進められており、演者らの検討(QFT-2Gによる検討、2007年日本結核病学会総会発表)ではCD4+>50/ μ L以上の例においてQFTは結核感染診断に利用できそうであり、またLTBI治療の判断基準となりうることが示された。

すなわち、非HIV感染者の基準を採用した場合、CD4+<50のHIV感染者においては、32例中8例(25%)がQFT「判定不能」で、また活動性結核3例中2例はQFT「陰性」、1例は「判定不能」であったことから、QFTの感度は低いことが示唆されたが、一方、CD4+>50のHIV感染者においては、75例中「判定不能」例が1例のみ、また活動性結核6例(治療開始時)中ではQFTは5例「陽性」、1例「疑陽性」であり、QFTの診断的有用性が示唆された。海外からもHIV感染者におけるQFTの検討が報告されており、CD4+<100では判定不能例が少なくないことが報告されている(Table 2)^{4)～7)}。

一方、ツベルクリン反応の結果(25例、日本人)ツベ

Table 1 Large numbers of HIV/AIDS patients were reported in the urban areas with high tuberculosis incidence in 2008

Top 10 prefecture	Number of HIV-infected persons	Number of AIDS patients	TB incidence
1	Tokyo	Tokyo	Osaka
2	Osaka	Osaka	Hyogo
3	Kanagawa	Aichi	Tokyo
4	Aichi	Chiba	Wakayama
5	Fukuoka	Kanagawa	Nagasaki
6	Hyogo	Saitama	Aichi
7	Saitama	Hyogo	Tokushima
8	Chiba	Fukuoka	Oita
9	Shizuoka	Hokkaido	Kagoshima
10	Kyoto	Tochigi	Fukuoka

ルクリン反応の硬結 5 mm 以上を「陽性」と設定すると、活動性結核 8 例中 4 例で「陽性」であった。一方、「陽性」8 例のうち 4 例が活動性結核であり、診断上の精度は高くないと推測された。

以上の結果を踏まえて、日常の HIV 診療に QFT 検査を適用した。2007～08 年度、府中病院に通院・入院中の HIV 感染者のうち、活動性結核を除く 20 例 (CD4+: 25～679/ μ L) に QFT を実施した結果、陽性 1 例、疑陽性 1 例が発見された。陽性例は糖尿病性腎症を合併しており、先に INH を当初開始し、その 2 カ月後に HAART を開始した。疑陽性 1 例はその後実施したツ反が 0 mm \times 0 mm であり、慎重に経過観察中である。

HIV 感染診断後に結核を発病した症例から学ぶ

日本では HIV 感染診断先行の例よりも HIV と結核の同時期診断例が全体の 60% と多いが、今回、先に HIV 感染症が診断され、その後に結核を発病した症例について、結核発病予防の観点から検討した。対象は 1997～2007 年に都立駒込病院および府中病院で診断された HIV 感染結核 71 症例のうち、HIV 感染症としてすでに医療機関受診歴がありながら結核を発病した 28 例である。結核発病までの期間は HIV 感染症診断 2 カ月～19 年後、結核発病時の CD4+ は 17～567/ μ L とさまざまであった。

健診発見は 2 例 (7%)、肺外結核 (合併含む) 16 例 (57%) であった。肺外結核には粟粒結核 5 例、リンパ節結核 6 例が含まれており、喀痰・胃液検査での塗抹陽性は 8 例 (29%) で、必ずしも結核の診断が容易でないことが示された。

抗 HIV 薬のアドヒアランス不良 (治療拒否を含む) 6 例 (21%) は注目すべき数である。HAART 開始後の CD4+ や HIV ウイルス量の回復反応は結核発病リスク

と関連していると報告⁸⁾されていることと併せると、アドヒアランス不良は免疫回復を阻害することから、HIV 感染症の治療失敗に加えて結核発病のリスクを高める可能性が示唆された。

HIV 感染以外の結核発病リスクについて 71 例全体の検討では、38% の例にホームレス、糖尿病、アルコール多飲、胃切除後、悪性腫瘍などの 1 つ以上の結核発病リスク因子が存在していた。HIV 感染以外にもこれらの因子を有する患者は「スーパーハイリスク者」として対応すべきであろう。

HIV 診療の領域では、CD4+ が少ない例に HHART を開始した後に発症する免疫再構築症候群が問題になっている。本症候群としての結核発病は 28 例中 3 例 (11%) であった。QFT の結果により LTBI 治療を先に開始しその後 HAART を開始する方法も勧められる。

接触者健診におけるハイリスク者として再確認を

HIV 感染症は、結核接触者健診において「ハイリスク接触者」として定義されており、健診の優先度は高い。しかしながら、地域で接触者健診の対象者を決める際に HIV 検査は実施されていない。都市部など HIV 感染者数が多い地域ではこの機会に HIV 検査を勧めたい。一方、HIV 感染者自身は申告しないことも想定されるので、HIV 感染者に関わる医療関係者や機関は、周囲に結核患者が発生した場合にはハイリスク者として健診を受けて必要な措置を受けることを、HIV 感染者にあらかじめ情報提供しておくよう望まれる。2009 年 4 月、米国で HIV 感染者の日和見感染予防治療の新ガイドラインが出され、HIV 感染者で結核患者に接触した場合、QFT 等が陰性であっても結核発病がないことを確認後、LTBI の治療を行うことを推奨している⁹⁾。

Table 2 QuantiFERON-TB for LTBI diagnosis in HIV-infected persons

Author, year, QFT generation	Study region	Case number	Proportion of indeterminate
Rangaka ⁴⁾ , 2007, QFT-2G	South Africa	74	7% CD4 median: 392 (<200, 10 cases)
Luetkemeyer ⁵⁾ , 2007, QFT-3G	San Francisco	294	8.5% 16% (5/31) in CD4+ < 100
Brock ⁶⁾ , 2006, QFT-3G	Netherlands	590	24% (4/17) in CD4+ < 100
Talati ⁷⁾ , 2007, QFT-3G	Atlanta (80% African)	706	CD4+ \leq 200 OR = 3.4 (multivariate analysis)
Fujita, (unpublished data) QFT-2G	Tokyo	107	25% (8/32) in CD4+ < 50

QFT-2G: QuantiFERON-TB Gold, QFT-3G: QuantiFERON-TB Gold in Tube, CD4+: CD4 positive lymphocytes (μ L)

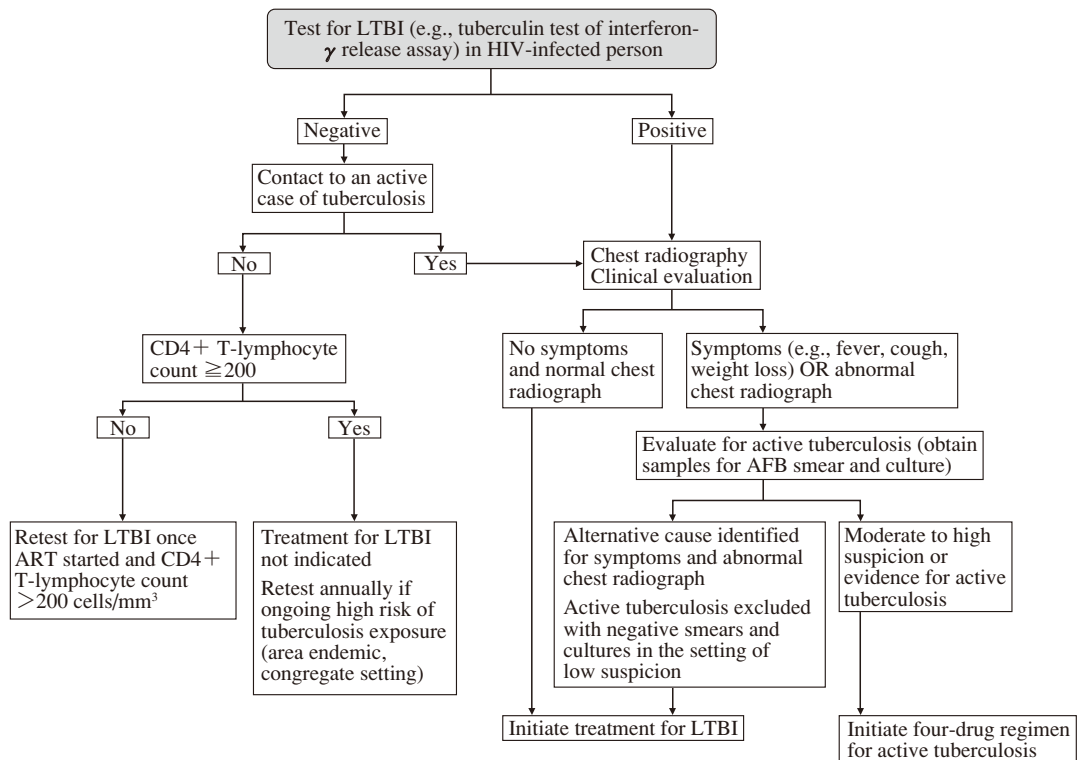


Fig. Schema for the diagnosis of latent tuberculosis infection according to “Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents” in 2009 by CDC, NIH, and IDSA. In Japan, interferon-gamma release assay is recommended because BCG have been vaccinated.

HIV感染症における潜在性結核の治療指針の提案

前述の米国ガイドラインのアルゴリズムをFig.に示す⁹⁾。LTBIの診断のための検査としては、ツ反とインターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) (QFT, T-SPOT) が記述され、①すべてのHIV感染者にツ反またはIGRA検査を行う、②ハイリスク者、すなわち集団生活者など活動性結核患者との接触危険度が高い場合、社会的・地域的リスクが高い場合には、毎年検査する、③検査陽性の場合には胸部X線撮影や活動性結核を除外するための臨床評価を行う。④ツ反もインターフェロン γ 遊離試験も偽陰性がありうるが、IGRAsの最適な応用に関しては今後判明する研究結果より決まるであろう。⑤治療レジメは9カ月間のINH投与で、週2回の間歇療法もオプションとして提示 (演者註：対面による直接服薬が必要である)。ピドキサール併用も推奨する。

日本は結核中蔓延国であり、BCG接種が行われている。ツ反陽性をもって結核感染と診断できないことから、結核臨床においてツ反よりIGRAsが利用されつつある。CD4+が $50/\mu\text{L}$ 以上の場合にはQFTを実施し、CDCガイドラインに準じた対応を行うことを提案したい。しかし、CD4が50未満例においては今後課題が残されている。

結 論

HIV感染者の結核発病予防のために、①HIV感染者に対して、CD4+が $50/\mu\text{L}$ 以上の場合にはQFT検査を推奨する。とくに複数のリスクをもつ「スーパーハイリスク者」には年1回検査実施し、CDCガイドラインに準じた対応を行う、②HAART開始後はそのアドヒアランス維持に留意する、③結核患者接触時にHIV感染者を見逃さずに適切な対応を行う、ことを提案する。

(共同研究者：都立駒込病院感染症科 村松 崇、味澤 篤)

謝 辞

研究・資料提供にご協力いただいた方々に深謝致します。

1. 東京大学医学部附属病院感染症内科：畠山修司
2. 東京都立駒込病院感染症科：今村顕史、柳沢如樹、菅沼明彦
3. 結核予防会結核研究所：原田登之、樋口一恵、村上邦仁子、山田紀男、加藤誠也、森 亨

文 献

- 1) 安岡 彰：重篤な日和見感染症の早期発見と最適研究

- に関する研究. 厚生労働科学新興・再興感染症研究費補助金エイズ対策研究事業. 2008年度総括・分担研究報告書.
- 2) 加藤誠也: 日本における HIV 合併結核に関する調査. (総括・分担) 研究報告書「結核菌に関する研究」. 2008年度厚生労働科学新興・再興感染症研究費事業.
 - 3) CDC: Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection: Recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis (ACET). MMWR. 1989; 38 (14): 236-238, 243-250.
 - 4) Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, et al.: Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 514-520.
 - 5) Leutkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, et al.: Comparison of an interferon- γ release assay with tuberculin skin test in HIV-infected individuals. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 737-742.
 - 6) Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, et al.: Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon- γ test. Respiration Research. 2006; 7: 56-64.
 - 7) Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, et al.: Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. BMC Infect Dis. 2009; 9: 15.
 - 8) The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration: Incidence of Tuberculosis among HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in Europe and North America. Clinical Infectious Diseases. 2005; 41: 1772-1782.
 - 9) Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al.: Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, NIH, HIV Medicine Association of IDSA; 2009. 58; RR-4.

5. 潜在性結核感染治療者の管理上の問題

神戸市保健所 白井 千香

はじめに

潜在性結核感染症 (Latent tuberculosis infection: LTBI) の診断は、保健所では接触者健康診断の結果として把握されることが多い。臨床現場では、医学的ハイリスク要因がある患者において、LTBIと診断された場合に、抗結核薬を発病予防として選択されることが多い。ただし、投与の条件に、明らかに結核患者との接触があったかどうかという点では、必須ではない場合もある。

このシンポジウムの前段では臨床から各疾患に関しての課題が挙げられたが、私の役割は行政の立場として、LTBIの治療を保健所がどのように把握しているか現状を提示し、予防可能な結核発病を防ぐための対策として、臨床との課題の共有を図りたい。

感染症法による潜在性結核感染症の法制度

2007年に結核予防法が廃止され、感染症法に「結核症」が統合された。この法律では、法第12条に基づき、結核は二類感染症に位置づけられ、患者 (疑似症患者を含む) および無症状病原体保有者 (ただし、治療を必要としない者は除く) を、最寄りの保健所へ直ちに届け出ることとなっている。つまり、治療が必要なLTBIは、年齢にかかわらず無症状病原体保有者として届け出る対象となった。従来の「初感染結核」のみならず、既感染者で免疫抑制剤を使用する者を含めて、顕性発症の前に治療を行う場合は届け出る必要がある¹⁾。

LTBIの治療を行う際には、法第37条の2により公費負担申請の対象となるため、保健所は診断、治療について感染症診査協議会の結核診査会に諮問し、公費負担の是非を決定する。届出を受理した保健所は、顕性の活動性結核患者と同様に、LTBIについても、患者登録を行い患者の治療に必要な保健指導およびDOTSを含めた治療継続支援を行う (法第27条の8, 法第53条の12, 13, 14)。また、必要に応じて積極的疫学調査 (法第15条, 第17条) により、立ち入り調査や接触者健診を行う。

神戸市の潜在性結核感染症

感染症法改正後の2007年4月1日から2009年3月31日までの2年間で神戸市に登録されたLTBIの患者は、男性37人、女性71人、計108人だった。年齢分布は0~29歳が68人 (63%), 30歳以上が40人 (37%) であった。これらのLTBIの患者発見方法は、接触者健診で見つかった患者家族が51人、家族以外の接触者が38人、医療機関での受診が12人、定期健診が7人であった。また、その中で、医療従事者として看護師13人 (うち5人は定期健診による発見)、乳児のBCG接種後に起こったコッホ現象からの発見が1人、明らかな医学的ハイリスク要因を有する者は2人であった。医学的ハイリスク要因については、それぞれ慢性関節リウマチ治療中であること、結核既感染者で悪性腫瘍を合併していることであ

潜在性結核感染症における届出の意義

LTBIを届出の対象とする理由は以下のとおりである。
 ①コホ現象や若年者が初感染結核と判明したような場合には、周囲の感染源探索のため接触者健診を行う必要がある。
 ②LTBIの治療は脱落が多いので、服薬支援の対象とするべきである。
 ③LTBIの治療を行っても発病する可能性があるもので有症状時の早期受診勧奨など、適切な健康教育をする必要がある。
 ④LTBIの治療は、欧米の低蔓延状況の国々で、結核の根絶に向けた重要な戦略となっている²⁾。

潜在性結核感染症の管理について、保健所の対応状況

近畿保健所長会の協力を得て、平成21年5月に近畿2府4県74保健所へ潜在性結核感染症についてのアンケートを行った。回答は54保健所から得られた(回収率73%)。アンケートの目的は、LTBIの届出の意義について保健所での認識を調べ、医学的ハイリスク者の届出や登録の現状を知り、法に基づく患者管理の実際を提示し、臨床と公衆衛生との間で課題を共有することである。

前述のLTBIの届出の意義について、保健所の認識は以下のとおりである。①接触者健診からの感染源探索については、51保健所(94%)が届出の意義を認識していた。②服薬支援のため、は36保健所(67%)、③有症状受診の勧奨や健康教育のため、は33保健所(61%)で、④低蔓延化に向けた結核根絶のための戦略、は24保健所(44%)であった(Table 1)。

医学的ハイリスク者におけるLTBIの届出や登録については、結核患者との接触の有無にかかわらず、主治医の判断で治療が必要と判断された場合は、「届出が必要

で公費負担の適用は結核診査会で決定する」と答えたのが最も多く44保健所(81%)であった。結核患者と最近の接触が明らかな場合に、「届出が必要でありかつ公費負担の適用である」と答えたのが12保健所(22%)で、結核患者と最近の接触が不明の場合は、「届出も不要で公費負担の適用にならない」と答えたのは1保健所(2%)であった(Table 2)。

LTBIに対する服薬支援については、医学的ハイリスク要因の有無にかかわらずDOTSに準じてすべて対象としたのが23保健所(43%)で、ケースによって個別対応としたのが、31保健所(57%)であった。DOTSは活動性結核患者でかつ塗抹陽性患者に優先されるが、無症状のLTBIは、単剤治療のため耐性化の危険は大きく、中断や断続的治療にならないよう、服薬支援の必要性は十分にある。

また、LTBIの治療評価として、治療終了後の経過観察について、治療終了時に胸部XP撮影を行うのが33保健所(61%)、さらに1年後に改めて胸部XP撮影を行ったり、主治医の判断でケースに応じて観察期間を決めたり、という経過観察をするとしたのが42保健所(78%)であった。複数回答のため回答した保健所は重複しているが、経過観察を主治医のみに任せて確認しないと、全く行わないという保健所はなかった。

管理上の問題と結核発病を防ぐための対策を進めるために

医学的ハイリスク要因をもつ者については、保健所にLTBIの発生届が出されなければ登録されず、かつ公費負担申請もされなければ、どのような背景で結核感染が起こり、どのような治療をされているのか実態は把握できない。届出がなければ保健指導や服薬支援、接触者調

Table 1 Significance of LTBI report (the plural answer)

Search for infectious source via contact investigation	51 (94%)
In order to support medication (like DOPT*)	36 (67)
Corresponding for early treatment for active TB patient	33 (61)
Tactics to eliminate TB through low spread	24 (44)
Total	54 (100)

DOPT*: Directly observed preventive treatment

Table 2 Registration of high-risk clinical cases about LTBI (the plural answer)

	Report	Public expenses	
Physician's decision	Need	By advisory committee	44 (81%)
Clear contact with active TB patient	Need	Opportune	12 (22)
Unclear contact with active TB patient	Needless	Improper	1 (2)
Others			4 (7)
Total			54 (100)

査などにつながらず対策の評価ができない。治療開始前には、①患者と支援者の信頼関係、②発病リスク、③規則的な服薬ができるか、④副作用、⑤ケースに合った最善の治療計画であるかどうかを評価し、終了時には、①服薬が十分できたか、②患者個人の発病を防げたか、のみならず、③公衆衛生上、感染拡大防止に有効だったかという視点で評価をすべきである。主治医も行政も届出の意義を理解し、医学的ハイリスク要因の現状を公衆衛生の課題として共有し、将来の低蔓延化に備えた対策に

つなげる必要がある。

文 献

- 1) 改正感染症法における結核対策. IASR. 2007; 28 : 190-192.
- 2) ATS/CDC, Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection, Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161 : S221-S247. (邦訳: 中菌, 他: 選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療. 資料と展望. 2001; 36 : 25-68.)

————— The 84th Annual Meeting Mini-Symposium —————

PREVENTION OF TUBERCULOSIS IN MEDICALLY HIGH-RISKED PATIENTS

Chairpersons: ¹Yuka SASAKI and ²Emiko TOYOTA

Abstract In the last ten years, prevalence rate of tuberculosis have been successfully decreasing under 20/100,000 in Japan and great advance has been brought about in this field; for instance IGRAs (QFT etc) and diagnosis of LTBI. The Japanese Society for Tuberculosis declared statement to perform more active prophylaxis in 2004 but we have still many of compromised patients with TB who could be prevented from getting active tuberculosis. With this symposium, we discussed how to work up actually on this problem in each clinical sites. We should alert physicians participating with medically high-risk patients to recognize the risk of tuberculosis and to promote prevention, In addition, treatment of LTBI should be registered to Public Health Center.

1. A study how to prevent the appearance of active tuberculosis in patients with corticosteroids: Is the state of implementation of medication for LTBI proper?: Masahiro KAWASHIMA (National Hospital Organization Tokyo National Hospital)

The statement for treatment of LTBI by the Japanese Society for Tuberculosis in 2004 gives a concrete description about treatment of LTBI in patients with corticosteroids, but the state of implementation of medication for LTBI in patients with corticosteroids is unclear. 41 cases with active tuberculosis occurred during steroids therapy were studied and at least 15 cases were thought to have been indicative of LTBI retrospectively. Evaluation of risk for TB before and during steroids therapy were insufficient and medication for LTBI were unpracticed. On the other hand, 61 cases who started steroids therapy in our hospital were studied. Examination of sputum, chest-CT scanning, QFT or PPD were performed in most of all patients and then 17 cases were thought to be indication of treatment of LTBI but actually only followed. One patients progressed active TB. Promotion of treatment of LTBI for patients with corticosteroids may leads the decrease of active tuberculosis in those patients.

2. Tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis; steroids to anti-TNF α : Tomoshige MATSUMOTO (Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases)

Anti-TNF α agents made rheumatoid arthritis remittent effectively but occurrence of TB disease increase as more use of them. We already reported some of problems as follows: 1) diagnosis of LTBI, 2) method and duration for treatment for LTBI not sufficiently established, 3) difficult diagnosis of TB because of atypical figures, 4) paradoxical response, 5) to stop anti-TNF α agents make control of RA difficult for rebound, 6) not established treatment for RA after TB treatment, 7) less professional institutions to treat both RA and TB. Data of over 5000 cases who were treated by Remicade revealed TB did not occur among cases with INH prophylaxis. Furthermore there are possible use of anti-TNF α agent with antituberculous agents. Then it is recommended that screening for TB is necessary before starting anti-TNF α agent and prophylaxis by INH if possible LTBI. We should be careful not to misdiagnose worsening RA by sign of TB or other infectious diseases.

3. A consideration of the prevention from tuberculosis in hemodialysis patients: Takeshi KAWASAKI (National Hospital Organization Chiba-East National Hospital)

Hemodialysis patients have been increasing and aging in Japan, and they are in great danger of tuberculosis. When hemodialysis patients become tuberculosis, there is a possibility of infection to other patients, so the prevention, early detection and treatment for tuberculosis are very important. It became clear by questionnaires that many medical dialysis did not know about the recommendation of treatment for latent tuberculosis infection from the Japanese Society for Tuberculosis. It is important to examine and treat actively for latent tuberculosis infection of hemodialysis patients for the pre-

vention of tuberculosis, and needed to enlighten to medical dialysis.

4. Prevention of active tuberculosis in HIV-infected persons: Akira FUJITA (Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital)

The risk for active TB among HIV-infected persons is about from 20 to 200 times higher than among the general population. In Japan which is one of TB middle-burden countries and has BCG vaccination program, interferon-gamma release assay (IGRA) is useful rather than tuberculin skin test for the diagnosis of latent TB infection (LTBI). IGRA for the diagnosis of LTBI is recommended for HIV-infected persons with CD4 positive lymphocyte (CD4+) counts above 50 cells/ μ L, because our study suggested the sensitivity of QFT-G in the patients with CD4+ below 50 cells/ μ L may be low. Appropriate TB contact investigation for HIV-infected persons is important. For example, contacts who do not know their HIV-infection status should be advised to take HIV testing in the urban areas with high HIV prevalence rate. A possible correlation between non-adherence to highly active antiretroviral therapy and the risk of active TB development suggests that good adhere to antiretroviral drugs will be able to prevent

active TB in HIV-infected patients.

5. Administration's problems for latent tuberculosis infection (LTBI): Chika SHRAI (Public Health Center of Kobe City)

Clinician is obliged to report medication-required LTBI to Public Health Center, based on the Infectious Diseases Control Law. The Administration is unable to assess measures for TB without these reports. It is mandatory to own significance of LTBI reports and high-risk factors jointly by clinicians and public health facilities. It ought to acknowledge these procedures as essential tactics to eliminate TB through low spread.

Key words: Preventive therapy, Medically high risked patients, Treatment of LTBI, QFT

¹National Hospital Organization Chiba-East National Hospital,

²National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Emiko Toyota, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail:etoyota-in@tokyo-hosp.jp)