

# 日本における潜在性結核感染症治療の状況

結核療法研究協議会内科会

**要旨：**〔目的〕日本における潜在性結核感染症（LTBI）治療の実態を明らかにする。〔方法〕2014年と2015年に結核感染を確認し、問診、身体診察、胸部単純X線検査にて活動性結核と思われる証拠がない者のうち、いずれかの抗結核薬で治療を開始した者について、レトロスペクティブに質問票による多施設共同観察研究を行った。〔結果と考察〕総数1570名中INHで治療を開始した症例1494名に比して、耐性のためRFPで治療を行った症例43名からは、有害事象による抗結核薬の中止頻度は有意に少なく、治療完了率は高かった。LTBI治療検討時のCT検査でLTBI治療から3剤以上の治療に変更となった者は7～10%でみられた。LTBI治療終了後の発病は10名みられたが、15～29歳の若年者、接触者の場合感染源が塗抹3+であった者に多く、治療中断、治療完了の違いでは差はみられず、接触者に限定するとCT検査実施者で発病が少なかった。INH感性であった2名がINH耐性で発病しておりいずれもCT非実施であった。

**キーワード：**潜在性結核感染症（LTBI）、CT、リファンピシン

## 目 的

日本における潜在性結核感染症（LTBI）治療は、6カ月または9カ月のイソニコチン酸ヒドラジド（INH）もしくは4カ月または6カ月のリファンピシン（RFP）とされているが、現在他の治療が行われているかどうかはわかっていない。発生動向調査によればINHとRFPの2剤治療が少数行われているが、これらが明らかな発病症例に行われているのか、胸部単純X線検査でははっきりしないような症例に行われているのか実施状況は不明であり、Computed Tomography（CT）が広く行われる以前にはLTBI治療と考えられるような者に対しても単剤ではない治療が行われていた可能性がある。そのため、日本における、胸部単純X線で結核所見がはっきりしない者に対する、LTBI治療および結核診断治療の実態を検討する。

## 対象と方法

結核療法研究協議会（療研）内科会参加施設の多施設共同研究である。療研事務局のある結核研究所に情報を

収集し解析した。

対象症例の基準は、①2014年と2015年に、クオンティフェロン®TBゴールドもしくはTスポット®.TBもしくはそのほかの方法にて結核感染を確認。②胸部単純X線検査にて活動性結核と思われる証拠がない。③問診および身体所見でも肺結核、肺外結核を思わせる所見がない。④経過観察ではなくいずれかの抗結核薬で治療を開始した。

上記対象者の②については、胸部単純X線では所見がはっきりしないがLTBI治療開始のための検査として行った胸部CT検査では所見があったため、主治医の判断で結核発病と判断した者についても対象とした。しかしながら、CT検査で活動性結核と判断した症例を報告した病院は全数ではないため、CT検査での活動性結核発病の発見については報告病院ごとの状況を分析した。

収集した各人の情報は、性、治療開始時年齢（5歳ごと）、LTBI治療対象となった結核発病リスク因子（接触者、免疫抑制治療、免疫抑制状態）、LTBIを確認した検査方法〔クオンティフェロン®TBゴールド（QFT）、Tスポット®.TB（T-SPOT.TB）、ツベルクリン反応検査、また

は検査なし] およびその検査結果, 胸部単純 X線所見, 胸部 CT所見, 使用薬剤, 有害事象および有害事象時の対応, LTBI治療開始時にはなく後に判明した活動性結核発病。

接触者で INH で治療を開始したが, 感染源が INH 耐性 RFP 感性と判明した時点で RFP に変更した者は, 当初から感染源耐性のため RFP で治療開始した者として扱った。

統計解析は, 2 群間の比較のセルの値が 2 以上の場合は Yates の補正を行ったカイ二乗検定, およびセルの値が 0 か 1 の場合は Fisher の直接確率法で計算を行った。

有意差の検定は p 値 5% 以下の場合を有意とした。年齢層別解析は, 有害事象の頻度の高い年齢層とその上下で分け, Mantel-Henzel 統計量を計算し, カイ二乗検定を行った。

倫理審査については, 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り, 療研事務局の所属する結核研究所の倫理審査 (RIT/IRB29-9) の承認を得て行った。

## 結 果

Table 1 のとおり対象者総数は 1570 名で, うち男性 737 名, 女性 833 名, 年齢分布は 20 歳未満 142 名, 20~39 歳

**Table 1** Summary of cases

	Total	Used drugs							Relapse cases
		INH	RFP	INH + RFP	EB	HRZE	HRE or L	Other 3 drugs	
Total	1570	1494	43	1	3	17	9	3	10
Male	737 (47%)	700	20	0	3	6	6	2	7
Female	833 (53%)	794	23	1	0	11	3	1	3
Age distribution									
<15	110 (7%)	94	13	1	0	1	0	1	0
15-19	32 (2%)	29	1	0	0	1	0	1	1
20-29	164 (10%)	158	1	0	1	2	2	0	4
30-39	230 (15%)	213	8	0	2	3	4	0	0
40-49	217 (14%)	203	10	0	0	3	1	0	0
50-59	239 (15%)	231	4	0	0	3	0	1	1
60-69	317 (20%)	307	5	0	0	4	1	0	0
≥70	261 (17%)	259	1	0	0	0	1	0	4
Reason of investigation of LTBI									
Contact	1203 (77%)	1130	43	0	3	16	8	3	7
Immunocompromised	115 (7%)	111	1	0	0	2	1	0	2
Immunosuppression Tx	244 (16%)	243	0	0	0	1	0	0	3
Koch phenomenon	21 (1%)	21	0	0	0	0	0	0	0
Other reason of LTBI	17 (1%)	17	0	0	0	0	0	0	0
Details of contact (proportion is among contacts)									
Household contact	373 (31%)	355	9	0	0	7	0	2	3
Contact at hospitals	144 (12%)	139	2	0	0	3	0	0	0
Contact at workplace	353 (29%)	329	12	0	3	2	7	0	2
Contact at nursing home	76 (6%)	76	0	0	0	0	0	0	0
Contact with other reasons	235 (20%)	211	18	0	0	4	1	1	2
Contact, index case smear (proportion is among contacts)									
3+	341 (28%)	328	8	0	0	4	0	1	5
2+	266 (22%)	254	7	0	0	4	0	1	1
1+	265 (22%)	242	11	0	3	2	7	0	0
Positive (grade unknown)	58 (5%)	57	1	0	0	0	0	0	1
±	70 (6%)	66	3	0	0	1	0	0	0
Negative	100 (8%)	87	12	0	0	1	0	0	0
Unknown smear status	103 (9%)	96	1	0	0	4	1	1	0
X-ray findings of index cases among contacts									
Extensive cavitory	166 (14%)	163	1	0	0	1	0	1	2
Other cavitory	374 (31%)	343	24	0	0	6	0	1	0
Non cavitory	414 (34%)	383	16	0	3	5	7	0	2
Unknown X-ray findings	249 (21%)	241	2	0	0	4	1	1	3
Details of immunocompromised host									
HIV	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Cancer	58	57	0	0	0	0	1	0	2
Renal failure, nearly HD	5	5	0	0	0	0	0	0	0
Renal failure, others	8	8	0	0	0	0	0	0	0
Other immunosuppression	47	44	1	0	0	2	0	0	0

**Table 1** Summary of cases (Continued)

	Total	Used drugs							Relapse cases
		INH	RFP	INH+RFP	EB	HRZE	HRE or L	Other 3 drugs	
Details of immunosuppression Tx									
TNF $\alpha$ blocker	20	20	0	0	0	0	0	0	0
Steroid	120	119	0	0	0	1	0	0	2
Transplant	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Other immunosuppression Tx	65	65	0	0	0	0	0	0	1
Method of investigation of infection									
No QFT/T-SPOT. TB/TST	28 ( 2%)	28	0	0	0	0	0	0	0
Tuberculin skin test	69 ( 4%)	55	13	0	0	0	0	1	0
QFT-G	50 ( 3%)	49	1	0	0	0	0	0	1
QFT-GIT	889 (57%)	849	26	0	3	10	0	1	6
T-SPOT. TB	526 (34%)	505	3	1	0	7	9	1	3
No information	8 ( 1%)	8	0	0	0	0	0	0	0
International unit of QFT									
<0.35	66	65	0	0	0	1	0	0	0
0.35–0.7	190	180	6	0	2	1	0	1	2
0.7–4	272	262	4	0	1	5	0	0	2
4–10	110	108	2	0	0	0	0	0	2
>10	69	66	1	0	0	2	0	0	0
Number of spot of T-SPOT. TB (A or B, the larger number)									
$\leq 7$	14	14	0	0	0	0	0	0	0
8–49	241	232	3	0	0	2	4	0	3
$50 \leq$	67	62	0	0	0	1	4	0	0
QFT/T-SPOT. TB positive	1427 (91%)	1354	43	0	3	15	9	3	10
X-ray findings									
X-ray findings, normal	1342 (85%)	1278	42	1	3	14	1	3	6
X-ray findings, not TB	65 ( 4%)	65	0	0	0	0	0	0	1
X-ray findings, inactive TB	12 ( 1%)	11	0	0	0	1	0	0	1
X-ray findings, calcification	45 ( 3%)	45	0	0	0	0	0	0	0
CT scan findings									
CT scan not done	519 (33%)	492	27	0	0	0	0	0	6
CT normal	653 (42%)	637	13	0	2	1	0	0	1
CT non-tuberculosis findings	268 (17%)	264	2	1	0	0	1	0	2
CT inactive TB findings	51 ( 3%)	50	0	0	1	0	0	0	1
CT calcification	42 ( 3%)	41	1	0	0	0	0	0	0
CT primary lesion	2 ( 0%)	2	0	0	0	0	0	0	0
CT active tuberculosis	28 ( 2%)	1	0	0	0	16	8	3	0
Adverse drug reaction for stopping treatment									
Liver	243 (15%)	237	0	0	0	5	0	1	1
Renal	189 (12%)	185	0	0	0	4	0	0	0
Eruption	2 ( 0%)	2	0	0	0	0	0	0	0
Others	20 ( 1%)	17	0	0	0	2	0	1	0
Others	29 ( 2%)	29	0	0	0	0	0	0	1
Final treatment outcome									
Completed with the original Tx	1226 (78%)	1162	42	1	3	11	5	2	7
Completed with revised Tx	79 ( 5%)	75	0	0	0	3	0	1	1
Stopped TLTB, details unknown	193 (12%)	188	0	0	0	2	3	0	1
Unknown due to transfer out	61 ( 4%)	58	1	0	0	1	1	0	0
Clinical TB during treatment	1 ( 0%)	1	0	0	0	0	0	0	1
Still on treatment	2 ( 0%)	2	0	0	0	0	0	0	0
Others/Unknown	10 ( 1%)	10	0	0	0	0	0	0	0
Observation year after completion of LTBI treatment									
0–1	1042	987	35	1	3	12	1	3	1
1–2	754	715	25	1	0	11	0	2	4
>2	275	260	6	1	0	6	0	2	4

INH: isoniazid, RFP: rifampin, EB: ethambutol, HRZE: isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol, HRE: isoniazid, rifampicin, ethambutol, L: Levofloxacin, LTBI: latent tuberculosis infection, TLTB: Treatment of LTBI HD: hemodialysis, TNF: tumor necrotizing factor, QFT: QuantiFERON, G: Gold, GIT: Gold in Tube, TST: tuberculin skin test, TB: tuberculosis, CT: computed tomography, Tx: therapy HIV: human immunodeficiency virus.

394名, 40~59歳456名, 60歳以上578名であった。発見動機(重複あり)は, 接触者検診時発見者は1203名, 免疫抑制宿主115名, 免疫抑制治療は244名, 0~4歳で接触者でなくコホ現象と思われる者への治療が21名であった。接触者のうち感染源の喀痰塗抹3+が341名, 2+が266名, 1+が265名, +が70名, 陰性100名, 陽性だがグレード不明58名, 感染源の塗抹不明103名であった。また, 感染源が広範空洞型が166名, その他の空洞ありが374名, 非空洞が414名, 不明が249名。

LTBI治療対象者本人の胸部X線検査所見は無所見1342名, 非活動性結核もしくは非結核性所見122名。CTは非実施者519名, 実施者は1044名(実施状況不明7名)で, 無所見653名, 石灰化および非活動性結核所見93名, 活動性結核所見28名, 非結核性所見268名, 初感染病巣所見2名であった。医療機関ごとのCT実施率の違いが大きく, 本研究で10名以上の症例を報告している病院48病院のうち, 全例で実施していた病院は10病院(21%), 80%以上実施が14病院(29%), 60~79%が7病院(15%), 40~60%が9病院(19%), 20~40%が8病院(17%)であった。胸部単純X線写真上は正常と判断されたが, CTで活動性結核と判断された者は28名, INHを開始したがCT所見により活動性結核と判断して1カ月後に3剤以上の治療に変更した者もあり, この例はLTBI診断当初から発病して3剤以上の治療を行った者として扱った。一方, CT所見では活動性結核のちに判断したがINHを終了まで続けた者が1名あった。CTでは結核所見がなかったがその他の所見から3剤以上併用治療となった者が2名であった。

今回の検討では, 単純X線では明らかな結核病変がないがCT検査で結核疑いとされ治療となった者も収集したが, 全病院からの報告ではないので, 症例を報告した病院のCT実施状況と活動性結核と判断した数をTable 2に示す。対象となった9病院中CTを撮影した病院が10名以上の7病院について, 活動性結核と判断した者の割合を検討すると, 4~32%とばらついたが, 7病院中5病院までが4~10%の範囲であった。20%以上の2病院のうち1病院では集団感染事例がみられていたが, 他の病院では集団感染ではなく感染源は複数であった。

感染診断の検査は, ツベルクリン反応検査が69名でそのうち1名の成人以外は10歳未満, QFTが939名, T-SPOT.TBが526名, 検査なしが28名〔うち1名がコホ現象, 20名が免疫抑制治療に伴うLTBI治療, 7名がその理由不明〕, 診断検査不明が8名であった。

治療開始時使用薬剤はINH 1494名, RFP 43名, INH+RFP 1名, 感染源がINH・RFP両剤耐性のためエタンブトール(EB)単剤となった3名, 3剤以上を使用し結核発病と考えられた者は29名であった。

最終的な治療成績は, 当初の薬の再開も含め1226名(78%)で治療完了, 79名(5%)で薬を変更して治療完了, 193名(12%)で治療中断, 61名(4%)で転出, 治療中の発病1名(0.1%), LTBI治療中止6名(0%, LTBI治療の前提であった免疫抑制治療の中止, 接触があったが最終的に感染ではないと判断など), LTBI治療中2名, 不明4名であった。INH使用症例1494名については, 有害事象に伴う薬の中止は237名(16%)にみられ肝障害185名(12%)が多かった。中止者237名中, 41名はINHを再開し, 82名はRFPに変更, 112名は抗結核薬を中止していた。INHで治療を開始した者の治療成績は, 1162名(78%)で治療完了, 75名(5%)で薬を変更して治療完了, 188名(13%)で治療中断, 58名(4%)で転出, 治療中の発病1名(0.1%), LTBI治療中止6名(0%), LTBI治療中2名, 不明4名であった。接触者検診でLTBIと診断され感染源がINH耐性のためRFPで治療を開始した43名中有害事象による薬の中止はなかった。最終的には42名(98%)で治療完了, 1名(2%)転出であった。INH有害事象がありRFPに変更した82名のうち71名(87%)はそのまま治療を完了, 10名(12%)は治療中断, 1名(1%)は有害事象にて再度INHに変更し治療完了していた。

有害事象による薬の中止の頻度は, INHでの治療開始例はRFPでの治療開始例より有意に高く( $p=0.009$ ), 治療完了割合は, INHでの治療開始例はRFPでの治療開始例より有意に低かった( $p=0.007$ )。有害事象発生率はINHの場合年齢によって違いがあるため, 年齢別の有害事象発生率を検討したところ, INH有害事象による中止率は39歳未満で23/494で4.7%, 40~69歳で144/741で19.4%, 70歳以上で18/259で6.9%となり, 40~69歳でその割合が高かった。RFPで治療開始例は39歳未満が23名, 40~69歳が19名, 70歳以上が1名と, INHによる有害事象の頻度が高い年齢層の割合はINH使用例とあまり違いがなく, 年齢層別のMantel-Henzel検定でのカイ

**Table 2** Number of active TB cases detected with CT scan before starting treatment of LTBI, by hospitals

Hospital	Total	Cases without CT	Cases with CT	Active tuberculosis	Proportion of active tuberculosis
A	31	0	31	10	32%
B	46	33	13	1	8%
C	16	1	15	3	20%
D	106	46	60	6	10%
E	4	2	2	1	
F	38	15	23	1	4%
G	7	0	7	1	
H	46	16	30	2	7%
I	38	0	38	3	8%
Total	332	113	219	28	

二乗値は62.7で有意に有害事象による中止が少なかった。一方、RFP治療開始例とINH有害事象によるRFPへの治療変更例を比較すると、RFP治療開始例に比してINH有害事象でのRFPへの変更例では治療完了割合は有意に低かった ( $p=0.011$ )。INH有害事象によるRFP変更例の年齢別では、39歳以下13名と70歳以上7名はすべて治療を完了していたが、40~69歳の62名中51名が完了、10名が中断、1名が肝障害でINHに再度変更して完了、であった。10名の中断例のうち、4名は肝障害、1名は白血球減少によるものであったが、残りの5名の原因ははっきりしなかった。INHとRFP2剤で治療を開始した1名、EBで治療を開始した3名中、有害事象での薬の中止はなく、いずれも治療を完了していた。

INH治療中あるいは治療終了後発病者は10名、RFP、EB、INH+RFP2剤治療での発病者はなかった (Table 3)。治療終了後の経過観察は、治療中の発病1名、治療終了後観察がされていた1026名中1年以内に発病1名、1年以上経過観察されていた741名中1~2年で4名、2年以上経過観察されていた267名で4名の発病者があり、終了経過観察者を母数とすると1026名中9名発病で発病率0.9%、全症例を母数と仮定するとINH、RFP、EB使用者1541名中10名の発病で発病率は0.7%となった。発病時菌陰性4名、INH耐性3名、INH感性3名であった。菌陽性であった6名のうち接触者でLTBI治療を受けた5名の遺伝子タイピングでの感染源との比較はいずれも行われていなかった。発病者の年齢層別に

**Table 3** Cases that developed tuberculosis diseases during follow-up after treatment of latent tuberculosis infection

Serial No	Sex	Age	Contact	Contact; Source case sputum smear	Contact; Source case X ray Gakkai bunrui	Contact place	Contact of outbreak?	Reason of immuno-deficiency	Immuno-suppression therapy	examination	Result of IGRA	IGRA result (TB antigen)
1	M	20-24	Yes	3+	I	Workplace	Yes		No	QFT	Positive	0.39
2	M	25-29	Yes	3+	II 2	Others	No		No	QFT	Positive	9.06
3	M	20-24	Yes	3+	II 2	Workplace	Unknown		No	QFT	Positive	0.56
4	F	15-19	Yes	2+	II 3	Household	Unknown		No	QFT	Positive	3.55
5	F	20-24	Yes	3+	III 2	Others	Yes		No	QFT	Positive	Unknown
6	F	70-74	No						Steroid	T-SPOT	Positive	10
7	M	80-84	No					Malignant lymphoma	Other immuno-suppression therapy	T-SPOT	Positive	9
8	M	70-74	No					Cancer	Steroid	T-SPOT	Positive	32
9	M	70-74	Yes	3+	III 1	Household	No		No	QFT	Positive	2.76
10	M	55-59	Yes	positive	II 2	Household	No		No	QFT	Positive	5.65

Serial No	X-ray findings	CT examination	Regimen	Adverse drug reaction (ADR)	TB drug stopped due to ADR?	Treatment result	How the case was detected at onset	Duration from finishing LTBI treatment to onset of diseases (year)	Acquired drug resistance?
1	No	Not done	INH	No	No	Completed	By chance	2.28	Resistant
2	No	Not done	INH	Liver dysfunction (AST/ALT max 78)	No	Completed	Follow up	1.06	Culture negative
3	No	No findings	INH	No	No	Completed	Symptomatic	0.35	Susceptible
4	No	Not done	INH	No	No	Defaulted on day 15	By chance	1.57	Culture negative
5	No	Not done	INH	No	No	Completed	Follow up	1.46	Susceptible
6	Inactive TB	Inactive TB	INH	No	No	Completed		1.42	Resistant
7	Non TB findings	Non TB findings	INH	No	No	X ray deteriorated and judged as 1 month later		0	Culture negative
8	Non TB findings	Non TB findings	INH	Liver dysfunction (T bil max 9.15) and thrombocytopenia	Yes (on day 6) and restarted INH after recovery	Completed		2.11	Culture negative
9	No	Not done	INH	No	No	Completed	Follow up	2.04	Resistant
10	Non TB findings	Not done	INH	No	No	Completed	Follow up	2.52	Susceptible

M: male, F: female, QFT: QuantiFERON TB Gold in Tube or Gold, T-SPOT: T-SPOT.TB  
AST/ALT: Aspartate Aminotransferase/Alanine Aminotransferase

みると、20～29歳で160名中4名発病、15～19歳で30名中1名発病しており、15～29歳の青年期の発病率(5/190)は他の年齢層(5/1351)に比して有意に( $p=0.02$ )高かった。

接触者でのLTBI治療を受けた者のうちの発病者は7名であったが、感染源の塗抹が3+であった者は336名中5名で発病、2+では261名中1名で発病、1+, ±, 陰性者の接触者421名からの発病者はなく、感染源が3+の場合、感染源が2+, 1+, ±, 陰性の者に比して有意に発病の危険が高かった( $p=0.03$ )。感染源の画像では広範空洞型の接触者では164名中2名が発病しておりその比率は高かったが、非広範の空洞(0/367)および非空洞型(2/399)との有意差はなかった( $p=0.29$ )。発病者中3名は免疫不全、免疫抑制治療中のLTBI治療とその後の発病であり、うち1名は治療中の発病であった。LTBI治療はほとんどがIGRA陽性者に行われていたが、IGRAの数値でのその後の発病率に差はみられなかった。

CT非実施者と実施者の、その後の結核発病の状況についてTable 4に示す。CT非実施者とCTを実施してLTBI治療対象者となった者のその後の発病率には違いがなかったが、CT非実施者とCTを実施して所見がなかった者、および、接触者のなかのCT非実施者とCTを实

施してLTBI治療対象となった者との間には、その後の発病率に有意差があった。また、接触者で耐性を獲得していた者はいずれもCT非実施者であったが、2名と少なかったため、CT非実施者とCTを実施して所見がなかった者、接触者でCT非実施者とCTを実施してLTBI治療対象となった者との間に有意差はなかった。発病に関連した他の因子である、15～29歳の若年者、塗抹3+者の接触者でのCT実施率は、30歳以上、塗抹3+以外の者として接触者では違いはなかった(接触者の中で、15～29歳60%, 30歳以上で64%, 3+で62%, 3+以外で60%)。接触者でのCT所見は、正常529名中1名(0.2%)発病、その他の所見の接触者は結核以外の所見130名、不活動性結核20名、石灰化21名、初感染病巣2名、活動性結核27名で、活動性結核以外の有所見者からのその後の発病者はなかった。CT実施者でCT所見は活動性結核であったがINH6カ月治療をうけていた1名はその後9カ月間経過観察されているが、その間に、活動性結核として治療が必要となるような悪化はみられなかった。

接触者でINHもしくはRFPで治療した者の完了者と中断者の比較は、LTBI治療中の発病1名を除き、129名の中断者(中断後の観察人年130人年)で1名発病(0.8%, 0.8/100人年)、996名(完了後の観察人年885人年)の治

**Table 4** Comparison of development to tuberculosis diseases during follow-up by the comparison of computed tomography

CT status	Total persons	TB diseases with CT findings before treatment	Persons with treatment of LTBI	Clinical TB during follow up	Difference of proportion of clinical TB during follow up, in comparison to persons without CT	p value
All						
Without CT	519		519	6 (1.2%)	—	—
With CT	1044	28	1016	4 (0.4%)	0.8% (−0.2% to 1.8%)	NS
Normal CT findings			653	1 (0.2%)	1.0% (0.0% to 2.2%)	0.033
With findings but not active TB			363	3 (0.8%)	0.3% (−1.0% to 1.6%)	NS
All contacts						
Without CT	468		468	6 (1.3%)	—	—
With CT	727	27	700	1 (0.1%)	1.2% (0.1% to 2.1%)	0.043
Normal CT findings			529	1 (0.2%)	1.1% (0.0% to 2.2%)	0.044
With findings but not active TB			171	0 (0%)	1.3% (0.3% to 2.6%)	NS
Contacts at 15–29 years						
Without CT	69		69	4 (5.8%)	—	—
With CT	103	5	98	1 (1.0%)	4.8% (−0.1% to 10.6%)	NS
Contacts older than 30 years						
Without CT	342		342	2 (0.6%)	—	—
With CT	600	20	580	0 (0%)	0.6% (−0.2% to 1.4%)	NS
Contacts of smear 3+						
Without CT	128		128	4 (3.1%)	—	—
With CT	213	5	208	1 (0.5%)	2.6% (−0.5% to 5.8%)	NS
Contacts of smear 2+/1+/±/negative						
Without CT	276		276	1 (0.4%)	—	—
With CT	424	16	408	0 (0%)	0.3% (−0.3% to 1.1%)	NS
Contacts at >30 years and contact of smear 2+/1+/±/negative						
Without CT	198		198	0 (0%)	—	—
With CT	350	12	338	0 (0%)	0%	NS

療開始時レジメンでもしくは治療薬変更して完了した者の中で6名発病(0.6%, 0.7/100人年)で有意差はなかった。(p=0.72)。

治療の服薬確認については、経過観察中に発病した者において免疫抑制宿主例では入院中には完全服薬確認が行われていた。接触者では中断例1名からの発病のほか、完了例6名中1名については独居で服薬忘れがあったが、5名は服薬確認については問題なしと判断されていた。服薬忘れがあった者の再発時の薬剤感受性は感性であった。

LTBI治療中断のほかに発病のリスクとして、集団感染事例などが挙げられるが、今回の経過観察中の発病例において接触者7名のうち集団感染事例は2名、2名は非集団感染事例、3名は不明であった。

## 考 察

現在の結核医療の基準ではINHによる治療を原則としており、INHが使われない場合にRFPを使用するとなっている<sup>1)</sup>。INHおよびRFPはいずれも、米国CDC<sup>2)</sup>ではLTBI治療のレジメンとして認められており、また、WHO<sup>3)</sup>でも、RFPの使用をalternativeなレジメンとして挙げている。RFPの有利な点として、これまで有害事象の少なさ<sup>4)5)</sup>が挙げられており、本検討でも、RFP使用例のほうが有害事象の中断が有意に少なかったが、70歳以上についてはRFP使用症例数が8名と少なかったため評価が困難であった。また、INH有害事象症例でRFPに変更した例で8割以上が治療を完了できていたがRFPでも肝障害など有害事象が起こる例もあり、INHより比較的有害事象が少ない、といえる。有害事象の観点からはINH耐性例の接触者以外でも少なくとも70歳以下の年齢層については、RFPはLTBI治療のalternativeな治療レジメンとして考慮しようと考えられた。治療効果については、RFP実施者が少なかったため効果の比較はできなかった。INH治療終了後発病例10名のうち、菌陰性であった4名を除く6名中4名は感性の発病であったが、2名は感染源は感性であったがLTBI治療後発病時は耐性化していた。これまでの報告ではINHによるLTBI治療後のINH耐性化については危険は低い<sup>3)</sup>とされていたが、その結果は必ずしも妥当ではないかもしれない。耐性化の機序としては、LTBI治療中に活動性であった菌のなかでの耐性菌の自然選択と考えられる。つまり、LTBI治療時点で、ある程度の耐性菌が存在することが想定される。INH単剤耐性結核の治療は結核病学会治療委員会報告では9カ月程度であるが、RFP耐性となると治療はより長い<sup>6)</sup>。LTBI治療時のINH耐性化とRFP耐性化の危険は同一ではないかもしれないが考慮が必要である。耐性化予防のためには、CT検査、確実な服薬確認が必

要である。なお、LTBI治療でINHとRFPの2剤治療はWHOも推奨している<sup>3)</sup>が、今回の症例数は少なかったため評価不能であった。また、有害事象でのINH中止は多かったが、LTBI治療であったため、結核治療に比べて、軽微な有害事象の場合に、治療を継続しようとする意向が医療機関においても、本人においても低かったのかもしれない。

LTBI治療対象でCT検査を実施することにより画像上の異常が見つかることがあることが報告されている<sup>7-13)</sup>が、CT検査に伴うその後の結核発病の予防についての記載は報告されていない。今回の報告は、レトロスペクティブな検討でありCT実施非実施をランダム化していないので、CT実施者と非実施者とでその後の発病の有無に有意差が出なかったとしてもLTBI治療時にCT検査が有効ではないとは言いきれない。しかし、CT実施率は病院による違いはみられるが、結核病学会治療委員会の潜在性結核感染症治療指針<sup>14)</sup>に従えば、経過観察中の発病の危険が高いと予測される者でCTが実施されると考えられるので、CT実施者で非実施者よりその後の発病割合が低ければ、CT実施がその後の発病の予防に貢献していると考えられる。今回LTBI治療を実施した全員では有意差はなかったが、接触者においてはCT実施者で有意にその後の発病を減らしており、CT検査がのちの結核発病を減らす効果があると考えられた。ただし結核感染者のうち、LTBI治療開始時に所見があった者と所見がなかった者、両方からその後の発病者が出ており、CTで減らすことができるのは前者であり、CT実施で完全にその後の発病を予防できるわけではなかった。現在の潜在性結核感染症治療指針<sup>14)</sup>では、「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」としている。今回の検討で追跡中の発病率が高かった要因は、塗抹陽性3+とわかっている感染源の接触者、および15~29歳であった。追跡中の発病者を事前にLTBI治療開始時に見つけることができたかどうかは、可能性ありとしかいえない。一方、30歳以上の接触者で感染源の喀痰抗酸菌塗抹が3+ではない者からの発病は、CT非実施者でも198名中0名であり、頻度は低いが、母数も少ないため、CT非実施でよいかどうかの判断は困難である。現在のところその後の発病のリスクの低い者のCTによる発病減少の95%信頼区間は1%までであり、その値が臨床的、公衆衛生的にCT検査の被曝、コストに見合うと考えれば、全数CT検査も考慮して検討される必要がある。

今回の検討では、多くの病院では4~10%程度の結核

治療対象となる有所見者が見つかったが、CT実施者と非実施者との追跡中の発病率の差は-0.2%ないし1.8% (全数) または0.1%ないし2.1% (接触者のみ) であり、接触者検診時のCT活動性結核所見者割合に比して、CT実施と非実施によるその後の結核発病の割合の減少は低いといえる。この4~10%という数より高い報告 (12%)<sup>7)</sup>、低い報告 (2.7%)<sup>10)</sup>があるが、今回の報告を含め高い報告には従来初感染病巣と判断された所見を活動性結核と判断しているために高い割合が報告されている可能性はあるかもしれない。それでも、CT非実施者と実施者のその後の発病割合の差 (1%程度、95%信頼区間も2%まで) は、既報のLTBI診断時のCTでの有所見率のもっとも低い割合である2.7%よりさらに低く、CTで見つかる程度の病変は自然治癒もしくは1剤治療で治癒することがある、ということの意味すると思われる。そしてCT非実施者でのLTBI治療後の発病に2名のINH耐性獲得者がいたことから、すでに画像所見がある者への1剤治療により使用した薬への耐性結核をつくったという可能性を考えると、CT検査は耐性化の予防に有用とも考えられる。なお、今回の検討では、接触者以外ではCT実施、非実施で経過観察中の結核発病者割合に差がなかったが、接触者以外のCT実施者での発病者はいずれも、所見があるが活動性の結核ではないと判断していた者であった。つまり、免疫抑制者ではCT所見から活動性結核の有無を判断するのが難しい、という可能性があると思われる。

LTBI治療後の経過観察については、保健所長の判断により、治療終了時点または治療終了後2年以内の適当な時点において、病状把握を終了し登録を取り消すことが可能となっている。今回の検討では、母数を全数とするとLTBI治療となった1541名中10名 (0.7%)、LTBI治療を完了した1283名中9名 (0.67%)、母数を経過観察者全数とすると1042名中9名 (0.9%)、経過観察されている完了者904名中8名 (0.9%) がその後発病しており、LTBI治療後の様々な発病率をまとめた結核病学会の検討<sup>15)</sup>での発病率の範囲内であるが、同検討<sup>15)</sup>で指摘している病状把握が必要な例には該当しない者も多かった。免疫抑制宿主、免疫抑制治療中の場合は医療管理下に置かれているため診断の遅れのリスクは低いかもしれないが、接触者の場合は、保健所の管理検診以外には有症状受診による診断となる。LTBI治療終了者に対する健康教育は同検討<sup>15)</sup>の報告のとおり重要であると考えられた。

今回の検討では経過観察中の発病のリスク因子として、CT非実施、15~29歳の若年、感染源の感染性が高い場合が挙げられ、いずれも独立した因子として考えられた。このうち、感染源の感染性はすでに知られている

ことであるが、15~29歳の若年については、なぜ発病率が高いのかの考察が困難であった。日本における結核既感染率は60歳未満では低く、接触者の中に既感染者がいるため30~59歳では発病しにくいとは考えられない。15~29歳の発病の危険の高さについては今後の検討を必要とする。今回の検討では服薬状況についての質問は行っておらず、内服が不確実であった可能性はあると思われるが、経過観察中に発病した者の服薬確認については1例のみ忘れ例があったほかは、きちんと内服していた。また、LTBI治療中断例と完了例で、経過観察された群では差がみられていないが、「経過観察されないような行動パターンをとる者ではLTBIの発病しやすい可能性」はあるため、経過観察されていない者が半分を占めるLTBI治療中断者では、発病のリスクが過小評価されている可能性があると思われる。

今回の調査の課題を述べる。本調査は前向き研究ではなく各病院における報告をもとにしているため、CT検査を行う基準は明確ではなくCT検査実施者がCT検査非実施者に比してその後の発病率の高い者である可能性があり、LTBI治療後の発病率に及ぼす影響が過小評価されている可能性がある。科学的な検討のためにはprospectiveな検討が必要であるが、すでに、結核病学会予防委員会および治療委員会より潜在性結核感染症治療指針<sup>14)</sup>がでており、発病のハイリスク者はCT検査を実施することが妥当とされており、prospectiveの両群の比較を行うことは困難かと思われる。

## 結 論

日本におけるLTBI治療の状況を検討した。INHに比してRFPのLTBI治療は有意に有害事象が少なく治療完了が多かった。また、INHを中止しRFPに変更した例でも80%以上が治療を完了していた。LTBI治療開始時のCT検査で有所見者が見つかるが、CT実施によるLTBI治療中あるいは終了後の発病のリスクの減少に対する寄与は接触者では有意であったが、CT検査を拡大するかどうかは、医療被曝、コストなども考慮する必要がある。

本研究に参加した病院は下記のとおりである。  
 国立病院機構 (以下NHO) 旭川医療センター (山崎泰宏)、NHO北海道医療センター (網島優)、北海道中央労災病院 (大塚義紀)、市立函館病院 (山添雅己)、岩手県立胆沢病院 (鈴木俊郎)、NHO盛岡病院 (菊池喜博)、宮城厚生協会坂総合病院 (高橋洋)、NHO山形病院 (寺下京子)、福島県立医科大学附属病院 (谷野功典)、福島県厚生連白河厚生総合病院 (前原和平)、NHO茨城東病院 (兵頭健太郎/斎藤武文)、茨城県立中央病院 (吉川弥須子/鏑木孝之)、筑波麗仁会筑波学園病院 (船山康則)、

NHO宇都宮病院（梅津貴史/沼尾利郎），さいたま市立病院（堀之内宏久），NHO東埼玉病院（堀場昌英），埼玉県立循環器呼吸器病センター（柳澤勉），NHO千葉東病院（石川哲），国際医療福祉大学市川病院（増山英則），結核予防会複十字病院（奥村昌夫/吉山崇），NHO東京病院（山根章），東京都立多摩総合医療センター（和田暁彦），NHO神奈川病院（大久保泰之），川崎市立井田病院（西尾和三），県立神奈川循環器呼吸器病センター（小倉高志），長岡赤十字病院（西堀武明），NHO西新潟中央病院（桑原克弘），NHO富山病院（大場泰良），富山大学附属病院（河合曆美/山本善裕），金沢市立病院（中積泰人），山梨県立中央病院（宮下義啓），NHO長良医療センター（加藤達雄），NHO天竜病院（白井正浩），公立陶生病院（松田俊明/近藤康博），NHO東名古屋病院（山田憲隆/小川賢二），NHO東近江総合医療センター（和田広），社会福祉法人京都桂病院（西村尚志/若園裕），NHO近畿中央胸部疾患センター（露口一成），大阪はびきの医療センター（永井崇之），NHO刀根山病院（藤川健弥/北田清悟），県立淡路医療センター（木村洋平），NHO奈良医療センター（田村猛夏），鳥取大学医学部附属病院（千酌浩樹），鳥取県立中央病院（杉本勇二），NHO松江医療センター（小林賀奈子/矢野修一），岡山県健康づくり財団附属病院（西井研治），NHO南岡山医療センター（河田典子），医療法人平病院（平資正），共済組合吉島病院（山岡直樹），NHO東広島医療センター（宮崎こずえ），NHO山口宇部医療センター（松本常男），NHO高松医療センター（東條泰典），NHO愛媛医療センター（阿部聖裕），NHO高知病院（大串文隆），北九州市立門司病院（廣瀬宣之），医療法人西福岡病院（原田泰子），NHO大牟田病院（若松謙太郎），NHO福岡東医療センター（田尾義昭），NHO東佐賀病院（小林弘美），長崎みなとメディカルセンター市民病院（松尾信子），NHO西別府病院（瀧川修一），NHO熊本南病院（山中徹），NHO宮崎東病院（伊井敏彦），NHO南九州病院（川畑政治），NHO沖縄病院（仲本敦）

本研究は，AMED，新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業，結核の診断及び治療の強化等に関する革新的な手法の開発に関する研究（研究開発担当者 御手洗聡，分担研究者 永井英明）のもと行われた。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特になし。

## 文 献

- 1) 結核医療の基準（健感発0129第1号，平成28年1月29日）厚生労働省健康局結核感染症課長「結核医療の基準」の一部改正について，改正後全文。
- 2) 米国CDC <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/treatment/lbtreatmentoptions.htm>. (2018年3月27日閲覧)
- 3) World Health Organization: Latent Tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2018. Geneva, 2018.
- 4) 伊藤邦彦：イソニアジド単剤投与における重症肝障害の発生頻度とリスク因子. 結核. 2016 ; 91 : 607-616.
- 5) 伊藤邦彦：リファンピシンによる潜在性結核感染症治療における肝障害. 結核. 2016 ; 91 : 509-513.
- 6) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の改訂—2018年. 結核. 2018 ; 93 : 61-68.
- 7) Hirama T, Hagiwara K, Kanazawa M: Tuberculosis screening programme using the QuantiFERON-TB Gold test and chest computed tomography for healthcare workers accidentally exposed to patients with tuberculosis. J Hosp Infect. 2011 ; 77 : 257-62.
- 8) Lee SW, Jang YS, Park CM, et al.: The role of chest CT scanning in TB outbreak investigation. Chest. 2010 ; 137 : 1057-64.
- 9) Catho G, Sénéchal A, Ronnaux-Baron AS, et al.: Lyon TB Study Group: Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis: How should we manage? Analysis of 46 child contacts and review of the literature. Rev Pneumol Clin. 2015 ; 71 : 335-41.
- 10) Fujikawa A, Fujii T, Mimura S, et al.: Tuberculosis contact investigation using interferon-gamma release assay with chest x-ray and computed tomography. PLoS One. 2014 Jan. 14 ; 9 : e85612.
- 11) Garrido JB, Alías Hernández I, Bonillo Perales A, et al.: Usefulness of thoracic CT to diagnose tuberculosis disease in patients younger than 4 years of age. Pediatr Pulmonol. 2012 ; 47 : 895-902.
- 12) Lew WJ, Jung YJ, Song JW, et al.: Combined use of QuantiFERON-TB Gold assay and chest computed tomography in a tuberculosis outbreak. Int J Tuberc Lung Dis. 2009 ; 13 : 633-9.
- 13) Lee SC, Yoon SH, Goo JM, et al.: Submillisievert Computed Tomography of the Chest in Contact Investigation for Drug-Resistant Tuberculosis. J Korean Med Sci. 2017 ; 32 : 1779-1783.
- 14) 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.
- 15) 日本結核病学会予防委員会：潜在性結核感染症治療終了後の管理方法等について. 結核. 2016 ; 91 : 593-599.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF TREATMENT OF  
LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN JAPAN

Internal Medicine Group of Ryoken

**Abstract** [Background and objective] Japanese guidelines of treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) recommends the use of isoniazid (INH) as the primary drug, and rifampicin (RFP) for contacts of INH resistance or persons with adverse drug reaction of INH, and also recommends the use of computed tomography (CT) scan for the detection of active tuberculosis when the candidate is with risk of active tuberculosis. However, the information of current status of treatment of LTBI in Japan is limited and need to be clarified.

[Method] Multicenter retrospective questionnaire survey of Ryoken group for the X-ray normal candidate of treatment of LTBI on the demographic information, reason of investigation of tuberculosis infection, method of diagnosis of tuberculosis infection, name of used drugs, adverse drug reaction (ADR), treatment result and occurrence of tuberculosis diseases during follow-up period.

[Results] Among 1570 persons, 1203 persons were examined as contacts, 115 persons with immunosuppression, 244 persons with immunosuppression therapy and 21 persons with Koch phenomenon. 519 persons were not examined with CT scan and 1044 persons were examined with CT scan. 653 persons were normal, 93 persons were with inactive tuberculosis or calcification, 28 persons were active tuberculosis, 268 persons were non-tuberculosis diseases and 2 persons were judged as primary tuberculosis. One case that was judged as active tuberculosis by CT findings later was treated with isoniazid for 6 months and there was no deterioration during the 9 months follow up period. The analysis of cases of seven hospitals that reported active tuberculosis cases detected by CT scan showed that the proportion of active tuberculosis among all persons with CT scan varied from 4% to 32%. 1494 persons were treated with INH, 43 persons were with RFP, one person was with INH and RFP, three contacts of multi drug resistant tuberculosis were with ethambutol (EB), and 29 persons were with three or four drugs. Among the 1494 persons that were treated with INH, 237 persons (16%) suffered from ADR with modification of medicine and 185 persons of these suffered from liver dysfunction. Among these 237 persons with ADR, 41 persons restarted INH, 82 persons changed to RFP and 112 persons stopped treatment of LTBI. The final outcome of treatment of the 1494 persons with INH, 1162 persons (78%) completed treatment with the original regimen, 75 persons (5%) completed treatment with revised regimen, 188 persons (13%) defaulted, 58 persons (4%) transferred out, 1 person became active tuberculosis during treatment of LTBI. Among the 43 persons with RFP due to the drug resistance of the index case, no persons suffered from ADR

and 42 persons (98%) completed RFP treatment and one person (2%) transferred out. Among the 82 persons that started RFP due to ADR of INH, 71 persons (87%) completed RFP treatment, 10 persons (12%) stopped treatment and 1 person (1%) changed again to INH and completed treatment. The proportion of ADR among those that started treatment of LTBI with INH is higher than those that started with RFP ( $p=0.009$ ) and the proportion of completion is lower ( $p=0.007$ ). One that started INH and RFP and three that started EB completed regimen. Ten persons developed tuberculosis diseases during the follow up period among 1494 persons that started INH treatment and no one developed tuberculosis diseases among 43 persons with RFP, one person with INH and RFP and three persons with EB. Among these ten persons, four persons were culture negative, three persons developed tuberculosis diseases with INH susceptible bacilli, one person with immunosuppression therapy developed INH resistant bacilli, and two contacts of INH susceptible tuberculosis developed INH resistant tuberculosis diseases. The risk of development to tuberculosis diseases was significantly higher among the age group of 15 to 29 (5/190, 2.6%), in comparison to other age group (5/1351, 0.4%), among the contacts of sputum smear 3+ positive index case (5/336, 1.5%) in comparison to the contacts with less smear positivity (1/682, 0.1%). There was no difference of development to tuberculosis diseases by the grade of QuantiFERON positivity and number of spots of T-SPOT.TB. The proportion of development to tuberculosis diseases was higher among the persons without CT scan (6/519, 1.2%) than persons with CT scan (4/1016, 0.4%) without significance and among contacts without CT scan (6/468, 1.3%) than contacts with CT scan and without active TB at the time of treatment of LTBI investigation (1/700, 0.1%) with significance. There was no difference of the proportion of development to tuberculosis diseases between defaulters (1/253, 0.4%) and completes (8/1303, 0.6%).

[Discussion] RFP treatment showed less ADR and better treatment result than INH treatment. The risk of development of drug resistance was 2/6 (33%) among the culture confirmed persons and this proportion was bigger than the previous report and we need further to follow up this result. The proportion of development to tuberculosis diseases among contacts with CT scan was lower than contacts without CT scan. However, this difference (1.2%) is less than the proportion of persons that were judged as active diseases by the investigation at the time of screening for treatment of LTBI. This means that many of these persons can be self

cured or cured with INH or RFP treatment. However, this cure obtained also with the risk of acquiring resistance to the used drug. The benefit, risk and cost analysis is necessary for the further expansion of CT scan including the risk of exposure to X ray. The limitation of this study is that this study is the retrospective study and the criteria of doing CT scan is not clear. However, usually CT scan is taken for those with higher risk of development of tuberculosis diseases and the fact that among the contacts with CT scan showed significantly less proportion of development to tuberculosis

diseases means that CT scan reduces the risk of development to tuberculosis diseases actually.

**Key words:** Latent tuberculosis infection, Computed tomography, Rifampicin

Correspondence: Takashi Yoshiyama, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan.  
(E-mail: yoshiyama1962@yahoo.co.jp)