

潜在性結核感染症治療による発病予防効果と 発病時期の遅延について

豊田 誠

要旨：〔目的〕潜在性結核感染症（LTBI）治療による発病予防効果と発病時期の遅延について検討した。〔対象と方法〕大規模な集団感染事例の濃厚接触者でツ反発赤径30 mm以上、かつツ反判定時に非発病であった129人を対象とした。対象者の中からその後10年間に結核を発病した11人について、LTBI治療の有無別の発病率、発病までの期間を比較した。〔結果〕対象者129人のLTBIの治療状況は、LTBI治療ありが105人、LTBI治療なしが24人であった。LTBI治療ありからの発病者は5人（4.8%）で、発見までの平均月数は53.0カ月であったのに対し、LTBI治療なしからの発病者は6人（25.0%）で、発見までの平均月数は8.2カ月であった。〔考察〕LTBI治療による発病予防効果は81.0%と推定された。INH 6カ月間のLTBI治療後に発病する場合は、発病時期が遅延する傾向が認められた。
キーワード：結核，集団感染，潜在性結核感染症，予防効果，発病遅延

はじめに

われわれは1999年に中学校での大規模な結核集団感染事例を経験した。本事例では、初発患者発見から2カ月後にツベルクリン反応検査（ツ反）を実施し、当時の化学予防公費負担の考え方にのっとり、感染が疑われ、かつその時点で非発病であった30歳未満の者155人へ6カ月間のイソニアジド（INH）治療を指示した。発生から2年後までに接触者から31人の結核患者を発見した経過と化学予防の発病予防効果についてはすでに報告した¹⁾が、本事例ではその後も接触者から発病が続き、2008年に38人目の発病者が発見されている。

本事例では潜在性結核感染症（LTBI）者への治療が大きな役割を果たしたが、LTBI治療者からの結核発病は初発患者登録後3年以降に多かった。そこで、LTBI治療による発病予防効果、LTBI治療の服薬状況と発病予防効果の関連について改めて検討するとともに、LTBI治療により発病時期が遅延する可能性についても検討したので報告する。

対象と方法

対象者は既報¹⁾と同じく、初発患者と同学年生徒、同クラブ生徒、教諭のうち、初発患者登録から2カ月後に実施したツ反発赤径が30 mm以上で、かつその時点で非発病者であった129人とした。対象者の中で、30歳以上のためLTBI治療を指示されなかった14人、ツ反発赤径は30 mm以上であったが前回のツ反発赤径からの増大が20 mm未満であったためLTBI治療を指示されなかった4人、委託医療機関でツ反を受けLTBIの指示がなかった1人、LTBIを指示されたが保護者の判断で治療しなかった4人、LTBI治療を開始したが発疹が出現したため早期に治療を中断した1人、計24人をLTBI治療なしとし、残りの105人をLTBI治療ありとした。

LTBI治療あり105人の生徒と保護者・教諭には、治療開始時に服薬遵守の重要性を集団説明会と個別指導で啓発するとともに、治療開始2カ月後には電話連絡で、治療開始4カ月後には接触者健診の胸部X線検査の問診の機会を利用して服薬状況を確認した。また、LTBI治療医療機関に協力を求め、受診が2週間以上遅れた場合や治療を中断する者があれば保健所への連絡を依頼し、連絡

があった者へは保健所が治療継続の個別指導を行った。さらに、治療終了後に6カ月間の服薬状況のアンケート調査を実施し、その結果から服薬状況を「飲み忘れ7日未満」と「飲み忘れ7日以上・無回答」に分けて検討を行った。

接触状況については、初発患者との曝露の濃厚度と期間により、①同クラス生徒、②合同クラス生徒・同クラブ生徒・初発患者の授業を担当した教諭、③他の同学年生徒・他の教諭、の3群に分けた。対象者には接触者健診として、初発患者登録6カ月後、12カ月後、18カ月後、24カ月後、36カ月後に胸部X線検査を行い発病の有無を確認し、6カ月後健診で4人、12カ月後健診で3人、計7人の発病者を発見した。また、初発患者登録から10年後までに、高知市保健所に結核発病の届出があった3人と高知市外の保健所に結核発病の届出があり高知市保健所に情報提供のあった1人の計4人が有症状受診で発見された。以上、対象者の中から結核を発病した11人について、LTBI治療の有無別、LTBI治療の服薬状況別に発病率を比較するとともに、LTBI治療の有無別に発病時期を比較した。また、多重ロジスティック回帰分析を用い、発病とLTBI治療の有無、発病とLTBI治療の服薬状況の関連を検討した。

結 果

LTBIの治療の有無別に対象者の属性を比較した。性別については、LTBI治療ありは男性42人(40.0%)、女性63人(60.0%)、LTBI治療なしは男性9人(37.5%)、女性15人(62.5%)と有意差はなかった。平均年齢は、LTBI治療ありで15.3±1.8歳であるのに対し、LTBI治療なしは27.4±11.4歳と、LTBI治療ありで有意に低かった(p

<0.01, Mann-Whitney U test)。ツ反発赤径の平均値は、LTBI治療ありで60.7±17.2 mmであるのに対し、LTBI治療なしは52.0±15.7 mmと、LTBI治療ありで有意に大きかった(p<0.05, t-test)。接触状況は、LTBI治療ありは同クラス生徒19人(18.1%)、合同クラス生徒・同クラブ生徒・授業担当教諭42人(40.0%)、他の同学年生徒・他の教諭44人(41.9%)であるのに対し、LTBI治療なしは同クラス生徒1人(4.2%)、合同クラス生徒・同クラブ生徒・授業担当教諭6人(25.0%)、他の同学年生徒・他の教諭17人(70.8%)と、LTBI治療ありで初発患者と接触がより濃厚なグループの割合が有意に高かった(p<0.05, Chi square test)。

LTBI治療あり105人の治療開始2カ月後の服薬状況は、103人(98.1%)が規則的、2人(1.9%)が回答なしであった。治療開始4カ月後の服薬状況は、97人(92.4%)が規則的、4人(3.8%)が不規則、2人(1.9%)が服薬中断、2人(1.9%)が回答なしであった。また、2カ月後に回答なしであった2人は、4カ月後には規則的と回答していた。治療終了後に実施した6カ月間の服薬状況のアンケート調査結果は、飲み忘れなしが28人(26.7%)、飲み忘れ7日未満が28人(26.7%)、飲み忘れ7~30日が17人(16.2%)、飲み忘れ31日以上が2人(1.9%)、中断4人(3.8%)、服薬中発病1人(1.0%)、回答なし25人(23.8%)であった。この結果からLTBI治療あり105人を、さらに服薬状況別に「飲み忘れ7日未満」56人(53.3%)、「飲み忘れ7日以上・無回答等」48人(45.7%)、服薬中発病1人(1.0%)に分けて検討を行った。

対象者の中からその後発病した11人の一覧を、LTBI治療の有無別にTableに示した。11人の中で菌株の得られた4人のRFLPパターンは、いずれも初発患者と一致

Table Characteristics of patients diagnosed as active tuberculosis during 10 years of follow-up

Group, Case No.	Age*	Sex	Relation	Diameter of erythema	Duration†	Chest X-ray	Smear (Gaffky)	Culture	DNA pattern	Drug withdrawal
Subjects who didn't receive treatment for LTBI										
Case 1	36 years	Female	Teacher A	65 mm	4 months	rP1	G (0)	—	NA	
Case 2	35	Female	Teacher B	46	6	I/III 1	G (0)	—	NA	
Case 3	15	Female	Same grade student	37	6	I/III 1/P1	G (0)	+	Identical	
Case 4	33	Male	Teacher B	57	9	rIII 1	G (0)	+	Identical	
Case 5	30	Female	Teacher B	57	10	rIII 1	G (0)	—	NA	
Case 6	36	Male	Teacher A	83	14	rIII 1	G (0)	—	NA	
Subjects who received treatment for LTBI										
Case ①	15	Male	Homeroom classmate	44	6	rII 1	G (7)	+	Identical	During
Case ②	15	Male	Homeroom classmate	44	10	I/III 1	G (0)	—	NA	≥ 7 days
Case ③	15	Male	Same grade student	53	36	I/III 1	G (0)	—	NA	≥ 7 days
Case ④	15	Male	Homeroom classmate	57	101	0 (tuberculosis epididymitis)	G (0)	—	NA	≥ 7 days
Case ⑤	15	Female	Classmate	49	112	I/III 1	G (5)	+	Identical	< 7 days

Age*: age when each case underwent tuberculin skin test

Duration†: duration from the detection of the source case to the detection of the case

Teacher A: a teacher who didn't teach the source case

Teacher B: a teacher who taught the source case

NA: not applicable

During: Case ① developed tuberculosis during treatment for LTBI

していた。LTBI治療有無別の発病率を比較すると、LTBI治療なし24人からの発病は6人(25.0%)と、LTBI治療あり105人からの発病5人(4.8%)に比べ有意に発病率が高かった($p < 0.01$, Fisher's exact test)。LTBI服薬状況別の発病状況は、「飲み忘れ7日未満」56人からの発病者が1人(1.8%)であるのに対し、「飲み忘れ7日以上・無回答」48人からの発病者は3人(6.3%)であった。初発患者の登録日から発見までの期間を検討すると、LTBI治療なしからの発病者6人の平均月数と標準偏差は 8.2 ± 3.6 カ月、範囲10カ月であるのに対し、LTBI治療ありからの発病者5人の平均月数と標準偏差は 53.0 ± 50.3 カ月、範囲106カ月であった($p = 0.079$, Mann-Whitney U test)。

多重ロジスティックモデルを用い、発病の有無を従属変数とし、性別、接触状況、LTBI治療の有無を説明変数として検討した結果では、性別、接触状況のOdds比は有意差がなかったが、LTBI治療ありに比べLTBI治療なしのOdds比は12.2(2.6~57.4)と有意に高かった。同様に、発病の有無を従属変数とし、性別、接触状況、LTBI服薬状況を説明変数として検討した結果では、性別、接触状況のOdds比は有意差がなかったが、LTBI服薬状況では「飲み忘れ7日未満」に比べ「飲み忘れ7日以上・無回答」のOdds比は3.2(0.3~32.6)と高い傾向が認められ、LTBI治療なしのOdds比は31.8(3.2~312.3)と有意に高かった。

考 察

本研究の限界としては、対象者のLTBI治療を無作為に振り分けておらず、バイアスが含まれる点があげられる。しかし、LTBI治療なしに比べLTBI治療ありはツ反発赤径の平均値が大きく、初発患者とより濃厚な接触者の割合も高いことから、LTBI治療ありに偽陽性者の割合は低いと考えられ、LTBI治療の発病予防効果が高く見積もられる可能性は低いと考えられた。また、感染の評価について最近ではIGRAが使用されるが、本研究では既往BCG接種の影響を強く受けるツ反により感染の評価を行っており、この点でも限界がある。ただし、塾での大規模な結核集団感染でツ反発赤径とQFT判定結果の関係を検討した深澤²⁾は、発赤長径30 mm以上でQFT陽性者が多くなり、50 mm以上の者ではほとんどの者がQFT陽性または疑陽性であったことを報告している。このことから、大規模な集団感染の濃厚接触者でツ反発赤径30 mm以上の者を対象にして、LTBI治療の発病予防効果を検討することは一定の意義があると考えられる。また、今回の対象者の3年後以降の発病の把握は、結核予防法ならびに感染症法による届出によっており、把握もれがある可能性は否定できず、これも本研究の限

界として考慮すべきである。

一方、LTBIの服薬状況に関しては、保健所によるDOTSは実施されなかったが、服薬開始時に保護者に服薬支援を依頼するとともに、医療機関にも服薬指導と脱落時の保健所への連絡を依頼した。服薬開始2カ月後、4カ月後の調査でも9割以上の者が定期的に服薬していると回答しており、LTBI治療ありの中で極端に服薬が不十分な者は少ないと考えられた。

このような背景をもった対象者で、6カ月間のINHによるLTBI治療の発病予防効果を検討すると、LTBI治療なしの発病率は25.0%と、LTBI治療ありの4.8%に比べ有意に高く、発病予防効果は81.0%と推定された。肺線維化病変を有する者へのLTBI治療の効果を検討したIUATの共同研究³⁾で、INH 24週間の治療群はプラセボ群に比べ発病予防効果が65%あったことが報告されるなど、6カ月間のINHによるLTBI治療の発病予防効果はすでに確立しているが、本研究でもそれが改めて確認できた。

LTBI治療ありを6カ月間の服薬状況により「飲み忘れ7日未満」と「飲み忘れ7日以上・無回答」に分けて検討すると、「飲み忘れ7日未満」の発病率は1.8%と「飲み忘れ7日以上・無回答」の6.3%より低い傾向が認められた。DOTSなどで治療をより確実に支援することで、LTBI治療の発病予防効果をさらに高めることができると考えられた。平成23年10月に日本版DOTSの体系図および実施要領の一部が改正され、LTBIを含むすべての患者に拡大されるなどDOTSの充実が図られた⁴⁾が、これによりLTBI治療の発病予防効果が高まることが期待される。また、前述のIUATの共同研究³⁾では、プラセボ群に比べINH 52週間治療群の発病予防効果は75%とINH 24週間治療群の65%を上回っており、発病予防効果を高めるには長期の治療が支持される。現行の結核医療の基準はINHによるLTBI治療期間について、6カ月間治療を原則としながら必要に応じて9カ月間治療を認めている。INHの9カ月間投与による予防効果は6カ月間投与に勝るといふ報告もある⁵⁾。今回の対象者のように、感染者中の発病率が高く発病者が多く予測される集団では、より高い発病予防効果を期待して、INHによる9カ月間の治療期間も考慮すべきと考えられる。

一方、LTBI治療ありの発病者の発見までの平均月数は53.0カ月と、LTBI治療なしの8.2カ月に比べ、発病時期が遅延する傾向が認められた。われわれが経験した別の大規模な集団感染事例⁶⁾でも、同一感染源から感染、発病した者のなかで、LTBI治療を受けた者の発病時期が他の発病者より遅延していた。IUATの共同研究でも24週間のINH治療は発病の時期を遅延させる可能性が指摘されており³⁾、LTBI治療をするうえで留意すべき点

と考えられた。この課題に対しては、LTBI治療終了後のフォローアップ期間の延長と有症状時早期受診の啓発の二つの方策が考えられる。LTBI治療終了後のフォローアップ期間については、平成22年の結核活動性分類の改正にともない、LTBI治療者も治療終了後2年間までフォローアップ期間が延長されるようになった。しかし、少数ではあるがこのフォローアップ期間以降にも発病する者がおり、そのことを念頭においたLTBI治療終了者への有症状時早期受診の啓発が必要と考えられる。

本論文の要旨は第88回日本結核病学会総会（千葉）にて発表した。

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) 豊田 誠, 森岡茂治：高知市中学校における結核集団

感染—感染要因と化学予防の効果に関する検討. 結核. 2001; 76: 625-634.

- 2) 深澤啓治：クオンティフェロン第二世代の結核対策への応用と課題. 結核. 2007; 82: 53-59.
- 3) International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis: Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull WHO. 1982; 60: 555-564.
- 4) 公益財団法人結核予防会：日本版DOTSの改正. 「結核の統計2012」, 結核予防会, 東京, 2012, 18.
- 5) Comstock GW: How much is isoniazid needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis. 1999; 3: 847-850.
- 6) 豊田 誠：若年者を中心に複数の経路で拡大した結核集団感染. 結核. 2012; 87: 757-763.

Short Report

EFFICACY OF THE TREATMENT FOR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION AND DELAYED REACTIVATION OF TUBERCULOSIS

Makoto TOYOTA

Abstract [Purpose] To evaluate the efficacy of treatment for latent tuberculosis infection and delayed reactivation of tuberculosis.

[Method] During a large tuberculosis outbreak, 129 individuals who were in close contact with tuberculosis patients and subsequently tested strongly positive by the tuberculin skin test were followed up for 10 years after identification of the source case.

[Result] Of the 129 individuals, 105 received treatment for latent tuberculosis infection for 6 months as per recommendation, while the remaining 24 did not receive treatment, because most of them were above 30 years of age and were therefore discouraged from receiving treatment, as was done in the earlier times in Japan. Of the 105 individuals, 5 (4.8%) were newly diagnosed with tuberculosis, and the average duration from identification of the source case to reactivation of tuberculosis was 53 months. Of the 24 individuals who did not receive treatment for latent tuberculosis infection, 6 (25.0%)

were newly diagnosed with tuberculosis, and the average duration from identification of the source case to reactivation of tuberculosis was 8.2 months.

[Conclusion] The risk of active tuberculosis was reduced by 81.0% with treatment for latent tuberculosis infection, compared with that without treatment. Delayed reactivation of tuberculosis was observed among patients treated with isoniazid for latent tuberculosis infection for 6 months.

Key words: Tuberculosis, Outbreak, Latent tuberculosis infection, Efficacy of LTBI, Delayed reactivation of tuberculosis

Kochi City Public Health Center

Correspondence to: Makoto Toyota, Kochi City Public Health Center, 1-7-45, Marunouchi, Kochi-shi, Kochi 780-0850 Japan. (E-mail: kc-140200@city.kochi.lg.jp)