

琉球大学医学部附属病院における潜在性結核感染症の臨床的背景：現状と課題

原永 修作 山内 桃子 鍋谷大二郎 宮城 一也
健山 正男 藤田 次郎

要旨：〔目的〕本邦における潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）患者届出数は2011年に10,046例とピークを認めたあと減少傾向を呈しており2015年には6,675例が報告されているが、その多くは接触者検診によるもので、基礎疾患を背景に診断されたLTBIを検討した報告は少ない。一方で、活動性結核の多くは種々の基礎疾患を背景に発症する例が多い。本研究では種々の免疫抑制患者の診療が行われている大学病院においてLTBIの診断および治療が適切に行われているか検証することを目的とした。〔対象と方法〕対象は2010年1月から2015年12月までの間にLTBIとして琉球大学医学部附属病院（以下、当院）から報告された症例および比較として同時期に当院で活動性結核として診療された症例。患者情報および基礎疾患、診療科、免疫抑制剤の使用、画像所見、LTBI治療状況などについて診療録より後方視的に抽出し検討した。〔結果〕期間中92名がLTBIとして報告された。報告数は2012年から2013年に急増後、徐々に減少傾向にあった。診断した診療科は呼吸器内科が最も多く、次いで腎臓内科、耳鼻咽喉科、消化器内科と続いていた。LTBI診断例の全例でinterferon-gamma release assay (IGRA)陽性が確認されていた。IGRAの検査件数は耳鼻科、皮膚科、腎臓内科を中心に年々増加しており、検討期間内で4,737件のIGRA検査が行われていた。患者の背景としては固形癌に対する化学療法開始前の診断が最も多く、腎疾患、接触者検診と続いていた。糖尿病患者は2例、透析患者2例、生物学的製剤の使用は4例、免疫抑制剤の使用は5例のみで、高用量ステロイド投与が31例であった。LTBIの治療経過は、8例で副作用のために治療中断となっていたが、72例（80.9%）で治療が完遂されていた。3例においてはisoniazidによる肝障害のためrifampicinへの変更がなされていた。〔考察〕当院においては、全国統計に比較して基礎疾患の通院・入院中に診断されたLTBI例が多く、特に固形癌症例のLTBIの頻度が高かったが、糖尿病や透析、免疫抑制剤使用患者のLTBI症例が少なく、診断されず見逃されている可能性が示唆された。本検討の結果より各種疾患の診療中のLTBI検索に関してさらなる啓発が必要と考えられた。

キーワード：潜在性結核感染症，大学病院，免疫抑制状態

緒 言

本邦における潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）の新規登録者は2011年に10,046人とピークをむかえ、その後減少しているものの2015年には6,675例が登録されている¹⁾。本学会のLTBI治療指針²⁾

では治療対象の決定に際しては、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治療完了の見込みを検討し、相対危険度4以上では積極的に治療を検討するとされているものの、2015年の新規登録LTBI患者では医療機関における他疾患通院中や入院中の診断は13.2%にすぎな

いり。実臨床においては、多くの活動性結核症例が基礎疾患の診療中に発症しており、特に高齢者が多い傾向にある。過去に結核曝露を受けた結核既感染者が基礎疾患の進行や免疫抑制治療導入を契機に発症していることが示唆される。近年の、各種疾患をもつ高齢者に対する抗癌剤、生物学的製剤や免疫抑制剤使用の増加、透析導入の増加などを考慮すると、LTBI診断が十分なされていないことが推測される。このような背景から今回、われわれは、種々の基礎疾患に対して免疫抑制剤が投与されている患者や担癌患者の多い大学病院におけるLTBIの診断、治療状況が適切に行われているか調査することとした。

対象・方法

対象は2010年1月から2015年12月の間、琉球大学医学部附属病院にてLTBIと診断され、各保健所へ届け出のあった患者92名。これらの患者について診療録より患者背景、診断した診療科、診断の経緯、基礎疾患、免疫抑制剤の使用の有無、およびLTBIの治療状況を後方視的に抽出し検討した。比較のために同時期に当院で治療された活動性結核症例98例の患者背景、基礎疾患についても後方視的に検討した。胸部の画像所見については画像データベースから抽出し呼吸器内科医師2名が後方視的に読影した。検討期間内の院内の interferon-gamma release assay (IGRA) 検査件数の推移も調査した。症例統計学的解析は JMP® Pro 12.10 (SAS Institute Inc.) を使用し、Mann-Whitney の U 検定、Fisher's exact test にて $p < 0.05$ を有意と判定した。

本研究は琉球大学の臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

結 果

92名のLTBI患者中、男性が60名(65.2%)で、年齢は中央値65.3歳(3~87歳)で対象期間中に当院で治療された活動性結核患者の背景と比較して有意差は見られなかった(Table 1)。登録患者数は2013年が30例と最も多く、徐々に減少傾向にあったが2015年でも19例の報告があった(Fig. 1)。LTBI患者の背景のほとんどが基礎疾患をもつ患者で、入院または通院中に診断されており接触者検診は8.7%にすぎなかった(Table 2)。基礎疾患では固形癌が最も多く(40.2%)、続いて腎疾患(19.6%)、と続いていた(Table 2)。固形癌では頭頸部癌が最多(22.8%)であった。一方で、対象期間中に当院で治療された活動性結核患者の基礎疾患は糖尿病が最も多く(24.5%)、次いで固形癌(22.4%)、透析(17.3%)、慢性呼吸器疾患(12.2%)と続いていた(Table 1)。固形癌は活動性結核とLTBIの両群で多いものの、活動性結核の基礎疾患として多い糖尿病や透析例はLTBIでは各2例(2.2%)と有意に少なかった(Table 1)。

LTBI症例の全例でIGRA検査の陽性が確認されていた。当院における2010年以降のIGRA検査件数は毎年増加傾向で、2010年が484件であったのに対して2015年では約2倍の1,076件に増加しており(Fig. 1)、特に耳鼻科、皮膚科、腎臓内科、血液内科では近年検査数が増加傾向にあった(Table 3)。検討期間内での診療科ごとのIGRA検査件数は呼吸器内科が最も多く、皮膚科、耳鼻科、腎臓内科、整形外科と続いていた(Table 3, Fig. 2)。LTBIを診断した診療科としては呼吸器内科、腎臓内科、耳鼻科が多かった(Fig. 2)。全IGRA検査4,737件中の陽性数は880例(18.6%)であり、LTBIとして治療適応と判断された症例はIGRA全検査数の1.9%、IGRA陽性数のうちの10.5%となっていた。IGRA陽性でありなが

Table 1 Characteristics of active tuberculosis and LTBI*

	Active TB n=98	LTBI* n=92	p
Age mean (range)	65.7 (25-90)	65.3 (3-87)	$p > 0.05$
Gender male: n (%)	49 (50)	60 (65.2)	$p > 0.05$
Comorbidities: n (%)			
Diabetes	24 (24.5)	2 (2.2)	$p < 0.001$
Solid cancer	22 (22.4)	34 (37.0)	$p < 0.001$
Dialysis	17 (17.3)	2 (2.2)	$p < 0.001$
Chronic respiratory disease	12 (12.2)	5 (5.4)	$p > 0.05$
Collagen vascular disease	10 (10.2)	6 (6.5)	$p > 0.05$
Chronic kidney disease	8 (8.2)	3 (3.3)	$p > 0.05$
Hematologic malignancy	1 (1.0)	3 (3.3)	$p > 0.05$
Immunosuppressive therapy			
Glucocorticoid	11 (11.2)	31 (33.7)	$p < 0.001$
Immunosuppressive agent	6 (6.1)	5 (5.4)	$p > 0.05$
Biologic agent	1 (1.0)	4 (4.3)	$p > 0.05$

*LTBI: latent tuberculous infection

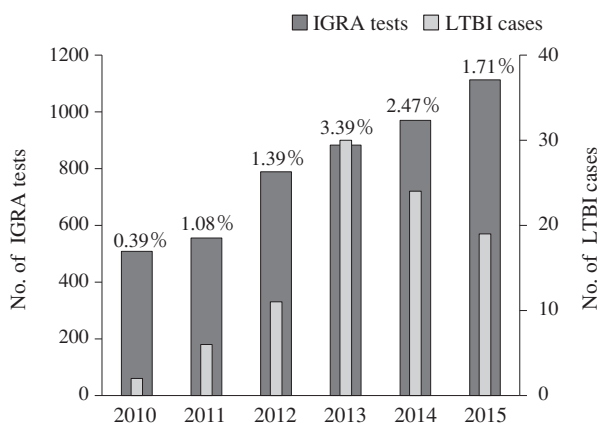


Fig. 1 Number of IGRA tests and reported cases of LTBI
The number above each bar shows the ratio of LTBI in IGRA test number.

Table 2 Background of LTBI

Background	Number (%)
Solid tumor	34 (40.2)
Head and neck	18 (19.6)
Lung cancer	8 (8.6)
Digestive cancer	5 (5.4)
Others	3 (3.3)
Renal disease	18 (19.6)
Contact	8 (8.7)
Collagen vascular disease	6 (6.5)
Inflammatory bowel disease	4 (4.3)
Interstitial pneumonia	4 (4.3)
Hematologic malignancy	3 (3.3)
Diabetes mellitus	2 (2.2)

Table 3 Changes in the number of IGRA tests for each department

Department	Total	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Respiratory	1037	148	161	231	158	154	185
Dermatology	867	133	110	120	136	182	186
Otolaryngology	860	10	34	37	228	265	286
Nephrology	419	52	52	61	53	78	123
Orthopedics	343	23	40	89	78	72	41
Gastroenterology	273	33	44	67	46	46	37
Hematology	267	2	17	46	55	59	88
Endocrinology/Diabetes	125	11	10	20	29	26	29
Ophthalmology	115	10	1	20	29	26	29
Cardiovascular	108	30	20	18	7	10	23
Neurology	104	14	28	29	12	9	12
Pediatrics	65	6	16	16	13	10	4
Others	154	12	20	35	28	26	33

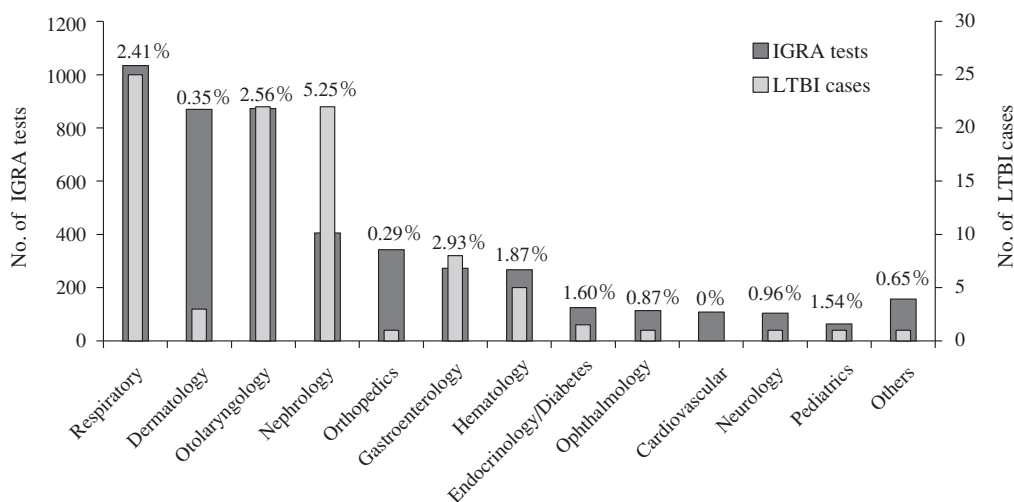


Fig. 2 Number of IGRA tests and reported LTBI by department
The number above each bar shows the ratio of LTBI in IGRA test number.

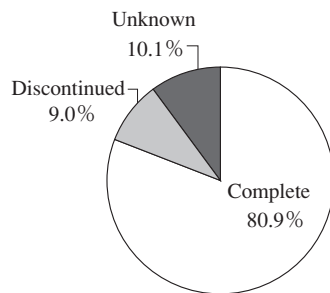


Fig. 3 Status of LTBI treatments

ら LTBI としての治療に至らなかった 788 例には、活動性結核と診断された 98 例と、呼吸器疾患、頭頸部癌、関節リウマチや慢性腎疾患の精査中に IGRA 陽性が判明したが、本学会の潜在性結核感染症治療指針²⁾における活動性結核の発症のリスク要因の勧告レベル A または B に相当せず、治療適応と判断されなかった 690 例が含まれていた。IGRA 検査数あたりの LTBI 診断の割合は腎臓内科で 5.25% と最も高く、次いで消化器内科、耳鼻科、呼吸器内科の順であった (Fig. 2)。

接触者検診患者を除くほぼ全例で胸部 CT の撮影がなされており、うち 64 例で肺野の結節、胸膜肥厚、縦隔リンパ節石灰化などの陳旧性結核に矛盾しない病変が確認されていた。免疫抑制療法としては高用量のステロイド使用が最も多く免疫抑制剤の使用は 5 例のみで、生物学的製剤使用は 4 例のみであった (Table 1)。同期間に当院で診断治療された活動性結核症例での免疫抑制療法としてはステロイド単剤が 11.2% で、ステロイドと免疫抑制剤併用例が 5% であった。

LTBI の治療内容としては 91 例 (98.9%) が isoniazid (INH) で治療導入され、1 例のみが最初から rifampicin (RFP) での治療導入であった。LTBI 治療経過中の原疾患での死亡例 3 例を除く 89 例中 72 例 (80.9%) で治療完遂できたが、3 例において INH による肝障害のため RFP への変更がなされていた (Fig. 3)。8 例 (9.0%) では、肝機能障害や消化器症状などの副作用のために治療中断となっていた。

考 察

2015 年の全国統計では LTBI 患者 6,675 例中 4,510 (67.6%) が接触者健診によるものであった¹⁾。当院における LTBI は接触者の健康診断によるものは少なく、91% が基礎疾患の経過中に診断されていた。背景の基礎疾患では悪性疾患が 40% と最多であり、当院で同時期に活動性結核として治療された患者の基礎疾患でも固形癌は糖尿病について 2 番目に多かった。Cheng らは悪性疾患患者における活動性結核の発症リスクについてメタアナ

リシスを行っており、23 の文献よりプールされた悪性疾患患者における結核発症の罹患率比 (incidence rate ratio: IRR) は 25 (95% CI: 17-37) と報告している³⁾。また、米国の研究 6 報を対象としたメタアナリシスでは 1980 年以前と以後で悪性疾患患者での結核発症率 (累積罹患率、罹患率比) を比較しており、10 万人当たりの累積罹患率は 407 (95% CI: 230-633) から 71 (95% CI: 41-109) へ、罹患率比は 34 (95% CI: 12-97) から 8 (95% CI: 5-11) へと低下しているものの、健常群と比較し依然として高い罹患率であると報告している³⁾。1980 年以降に限ると、累積罹患率および罹患率比は血液悪性腫瘍で最も高く [219 (95% CI: 165-280), 26 (95% CI: 20-34)]、ついで頭頸部癌 [143 (95% CI: 83-218), 16 (95% CI: 10-25)]、肺癌 [83 (95% CI: 23-179), 9 (95% CI: 4-20)] と続いていた³⁾。当院では血液悪性腫瘍は 3 例 (3.3%) と少ないものの、頭頸部癌を基礎疾患にもつ LTBI 患者の登録が 22.8% と最も多く見られ、消化器癌 (7.6%)、肺癌 (6.5%) と続いていた。一方で、本邦における肺癌の経過中の肺結核合併の頻度は 1~5% と低いとされている^{4)~6)}。肺癌患者においてはステロイド剤投与例で結核発症例が多いという指摘もあるが、LTBI 治療には高齢者における肝障害などの可能性や有用性のエビデンスが不足していることなどから、肺癌実地診療において LTBI 治療に消極的な意見が多い^{7)~9)}。

今回の検討で明らかとなったのは呼吸器内科以外に、耳鼻科、皮膚科、腎臓内科、整形外科において LTBI 検索目的に IGRA 検査が多く施行されていることであった。耳鼻科においては上述した頭頸部癌の治療前に、腎臓内科では慢性腎不全の透析導入時や各種腎疾患に対する免疫抑制剤使用前に IGRA 検査が行われていると推測される。また皮膚科や整形外科では乾癬やリウマチなど生物学的製剤を使用する疾患を多く扱っていることが要因と考えられた。大学病院という施設の特性上、生物学的製剤や免疫抑制剤を使用する疾患の患者が集積しており、その治療開始前の LTBI 診断のために多くの IGRA 検査が行われるようになってきていると考えられた。一方で、本検討の期間中の活動性結核の背景で最も多かった基礎疾患は糖尿病 (24.5%) であったにもかかわらず LTBI 症例のうち糖尿病症例は 2 例 (2.2%) にとどまっていた。Jeon らによる 13 論文を引用したメタアナリシスでは糖尿病患者における結核発症の相対危険度は 3.11 (95% CI: 2.27-4.26) と報告されており¹⁰⁾、本学会の LTBI 治療指針²⁾でもコントロール不良の糖尿病は治療の勧告レベル B として挙げられている。本検討では内分泌・代謝内科における IGRA 検査件数が他の診療科と比較すると少なく (Fig. 2)、患者数の規模を考慮すると他疾患と比較して糖尿病患者における LTBI の検索が十分でない

可能性が示唆された。同様に透析導入されている患者においても LTBI 診断例が 2 例と少なく、十分な検索がなされているとは言いがたい。透析患者の 40% 以上が糖尿病性腎症である現状を考慮すると、糖尿病と透析という複数のリスクをもつ患者での LTBI が見逃されている可能性がある。その要因の一つとして、悪性疾患や自己免疫疾患においては治療開始前が LTBI の診断の契機となりやすいのに対し、糖尿病治療中やすでに透析導入されている慢性経過の患者においては LTBI を疑うタイミングが明確でないという疾患背景の違いが挙げられる。治療中のコントロール不良の糖尿病患者や透析導入中の患者において一度は LTBI の可能性を念頭に IGRA や画像検査を行うなどの対策が必要であり、現在、透析担当医と対策を検討している。

今回の検討にはいくつかの限界がある。まず、単施設後ろ向き検討であり、当院が結核病床を併設している大学病院ということで、結核の診療事情が他大学病院を含めた他の医療施設とはかなり異なっている可能性がある。また、当院における種々の基礎疾患の全体数が把握できていないため、各疾患の全体における LTBI 診断の割合が確認できていない。活動性結核患者の一部は他診療科から紹介された患者であり、当院で基礎疾患の診療中に発症した症例ではないため、患者背景を LTBI 症例と単純に比較はできない。今後は多施設における多診療科共同の前向き検討が必要と考えられる。また、LTBI の診断および届け出が基礎疾患の担当医によってなされており、呼吸器および感染症の専門家が関与していない症例も多く含まれる点も注意すべき点である。今後は LTBI 診断、登録の際に院内の専門家が関与するシステム作りが必要と思われる。

近年、糖尿病や慢性腎不全を基礎疾患にもっていたり、ステロイドや免疫抑制剤が投与されたり、抗癌剤が使用された LTBI 患者の結核発症の増加が危惧されている。大学病院のみならず糖尿病、慢性腎不全の診療や免

疫抑制治療を行う医療施設においては、治療適応のある LTBI 患者が「潜在」している可能性が高い。臨床家は各診療機関で扱っている疾患の診療状況に応じて積極的に LTBI の診断および治療を行い、本邦の結核患者発生の抑制に努めるべきであろう。

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) 結核予防会：「結核の統計 2016」, 結核予防会, 東京, 2016.
- 2) 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.
- 3) Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, et al. : Risk of active tuberculosis in patients with cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis. 2016 ; pii : ciw 838.
- 4) 中村憲二, 李 龍彦, 中元賢武, 他：肺結核病棟における肺腫. 結核. 1981 ; 56 : 403-406.
- 5) 田村厚久, 蛇沢 晶, 田中 剛, 他：肺腫患者にみられた活動性肺結核症の臨床的検討. 結核. 1999 ; 74 : 797-802.
- 6) 田村厚久, 蛇沢 晶, 益田公彦, 他：肺腫と活動性肺抗酸菌症の合併：特徴と推移. 日呼吸会誌. 2007 ; 45 : 382-393.
- 7) 青木國雄：肺結核と肺腫の疫学的考察. 結核. 1985 ; 60 : 629-642.
- 8) 倉澤卓也, 高橋正治, 久世文幸, 他：肺腫と活動性結核の合併症例の臨床的検討. 結核. 1992 ; 67 : 119-125.
- 9) 小松彦太郎, 永井英明, 佐藤紘二, 他：悪性腫瘍と活動性肺結核合併例の臨床的検討. 結核. 1995 ; 70 : 281-284.
- 10) Jeon CY, Murray MB: Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. PLoS Med. 2008 ; 5 : e152.

Original Article

STATUS AND PROBLEMS OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION
IN THE UNIVERSITY OF THE RYUKYUS HOSPITALShusaku HARANAGA, Momoko YAMAUCHI, Daijiro NABEYA, Kazuya MIYAGI,
Masao TATEYAMA, and Jiro FUJITA

Abstract [Purpose] In 2011, the number of cases of latent tuberculosis infection (LTBI) in Japan reached its peak with 10,046 cases. In 2015, it decreased to 6,675 cases. Furthermore, the majority of LTBI cases have been described as patients with close contact to other tuberculosis patients; while, few have other risk factors. The present study aims to clarify the diagnosis and treatment outcomes of LTBI patients, in the University of the Ryukyus Hospital.

[Patient and Methods] Between January 2010 through December 2015, patients with LTBI were enrolled. Patient information including, clinical background, department reporting LTBI, immunosuppressive therapy, radiologic findings and treatment status were retrospectively collected from medical files and analyzed.

[Results] The annual number of LTBI patients increased sharply from 2012 to 2013 and gradually showed a decreasing. Overall, a total of ninety-two patients were diagnosed as LTBI. The department that most frequently diagnosed LTBI was the respiratory department, followed by nephrology, otolaryngology and gastroenterology department. In our cohort, solid cancer was the most common disease encountered in patients with LTBI. Renal disease and exposure to another TB patient were also common in LTBI patients.

In all cases, positive results of the interferon gamma release assay (IGRA) were confirmed. There were only four patients using biological products, five using immunosuppressive drugs, and thirty-one with high dose and long period steroid administration to treat underlying diseases. Seventy-

two patients (80.9%) completed treatment for LTBI. In three cases, initial treatment with isoniazid was changed to rifampicin, due to drug related liver dysfunction.

[Discussion] At the University of Ryukyus Hospital, many cases of LTBI are diagnosed during routine hospital visits or following hospitalization due to basic diseases. This contrasts with the situation reported throughout the rest of Japan. Although LTBI was diagnosed in patients with solid malignancy frequently, few patients with diabetes were diagnosed. As such, it is presumed, LTBI may be underestimated in some patient groups (i.e., diabetes patients, dialysis patients or those using immunosuppressive therapy). Further insight into the nuances of LTBI diagnosis in patients with multiple and different underlying diseases is necessary.

Key words: Latent tuberculosis infection, University hospital, Immunosuppressive patients

Department of Infectious Disease, Respiratory and Digestive Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Japan

Correspondence to: Shusaku Haranaga, Department of Infectious Disease, Respiratory and Digestive Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nisihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-0215 Japan.

(E-mail: f014936@med.u-ryukyu.ac.jp)