

潜在性結核感染症治療指針

平成25年3月

日本結核病学会予防委員会・治療委員会

要旨：結核に感染して発病するリスクが高い者に対する潜在性結核感染症（LTBI）の治療を行うことの有効性は確立しており，わが国においても結核の根絶を目指すために重要な戦略になると考えられる。近年，インターフェロン- γ 遊離試験（IGRA）が広く使われるようになったこと，HIV感染者に対するイソニアジド（INH）による発病予防治療が世界的に勧奨されるようになってきていること，免疫性疾患等の治療に用いられる生物学的製剤の種類も適応疾患も増大していることなどを鑑みて，日本結核病学会予防委員会と治療委員会は合同で本指針を作成することとした。

LTBI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，について検討が必要である。積極的にLTBI治療を検討するのは，HIV/AIDS，臓器移植（免疫抑制剤使用），珪肺，慢性腎不全/透析，最近の結核感染（2年以内），胸部X線画像で線維結節影（未治療の陳旧性結核），生物学的製剤の使用，多量の副腎皮質ステロイドなど，相対危険度が4以上と考えられる状態である。それよりはリスクは低い，複数の発病リスクが重複した場合にLTBI治療の検討が必要なのは，経口および吸入副腎皮質ステロイド剤の使用，その他の免疫抑制剤の使用，糖尿病，低体重，喫煙，胃切除等である。

治療薬剤と期間は原則としてINHを6カ月または9カ月内服であり，INHが使用できない場合はリファンピシン（RFP）を4カ月または6カ月投与する。免疫抑制状態にある者であっても，感染リスクが著しく高いとは考えられないわが国において，長期に及ぶLTBI治療を支持する理由はないものと考えられる。肝障害の既往がある者，妊婦，HIV陽性者，アルコール多飲者については，治療開始時，有症状時および定期的な肝機能検査が必要である。LTBI治療中の発病の報告も見られており，結核発病の症状に注意を払うべきである。

LTBI治療に際しては，患者に対して副作用および発病の危険，および薬の中断の危険について健康教育が必要であり，保健所と連携して治療継続のための支援と治療成績の評価をする。感染症法の規定によって保健所への患者発生の届出が義務付けられており，保健所はそれに基づく登録，訪問指導，服薬支援を行うことになっている。結核指定医療機関における医療は保健所に公費負担申請を行い，感染症診査協議会の審査を経て承認されれば自己負担額が低減される。

1. 策定の基本的な考え方

結核感染者に対して抗結核薬を投与して発病を防ぐ試みはわが国で1950年代初頭からパラアミノサリチル酸（PAS）を用いて行われた¹⁾。米国においては1950年から60年代にかけて，小児，初発患者の家族，精神科施設，アラスカ住民，不活動性病変，退役軍人などを対象としたイソニアジド（INH）を用いた大規模な比較対照試験が行われ，ヨーロッパでも国際結核連合（IUAT）などが比較対照試験を行った。これらによって，結核に感染している状態における化学予防（chemical prophylaxis）の有効性は確立した¹⁾²⁾。しかしながら，結核感染者のう

ち発病の危険が高い者については，化学予防による発病減少のメリットが化学予防そのものの副作用のデメリットを上回るが，発病の危険が高くない者についてもそれが該当するかは明確でない。このため，結核に感染している場合に発病の危険が高い者に対して，結核感染の検査を行うことが一般的である。

潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection: LTBI）は，アメリカ胸部疾患学会（American Thoracic Society: ATS）と米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention: CDC）が2000年に発行した共同声明である「選択的ツベルクリン検査と潜在性結核感染症の治療」(Targeted Tuberculin Testing and Treatment of

Latent Tuberculosis Infection) から使われるようになった概念であり、結核菌に感染していること自体が潜在的な疾患であるとの考え方である³⁾。従って、それまでの「化学予防」が結核症という疾病の予防であったのに対して、「LTBI治療」とは潜在的な疾患の治療を行うことである。この声明ではLTBI治療を結核の根絶戦略の根本的な要素として、リスクの高い対象者に選択的にツベルクリン反応（以下、ツ反）を実施し、陽性者に対して治療を行うことが重要であるとの考え方が示されている。

2005年2月、日本結核病学会予防委員会は上述のATS/CDCの共同声明の考え方を取り入れた「さらに積極的な化学予防の実施について」を日本リウマチ学会との共同声明として発表した⁴⁾。日本の結核患者は著しく中・高齢者に偏在し、結核既感染者も中・高齢者に集中していたことから、結核の発病をより効果的に防止するために、これら中・高齢者に対しても化学予防をより積極的に実施する必要があると考えられた。中・高齢者に多い過去に感染を受けた者に対しても化学予防の効果は広く認められていたことから、免疫抑制要因をもった者や副腎皮質ステロイド剤やTNF- α 阻害剤を使用する者など、発病リスクの高い者に対して化学予防を推進することとした。

わが国では「潜在性結核感染症」は2007年6月に改正された届出基準に含まれるようになって、広く使われるようになった⁵⁾。それまでは、「初感染結核」に対する予防内服（いわゆる「マル初」）は29歳以下のみが公費負担の対象になっていたが、LTBI治療は原則としてツ反またはインターフェロン γ 遊離試験（interferon-gamma release assay: IGRA）の実施を条件に、新しい感染のみならず、過去の感染者で免疫抑制状態等にあるため発病リスクが高いと考えられて治療をする場合を含め、年齢にかかわらず公費負担の対象となった⁶⁾。

2011年5月に改正された「結核に関する特定感染症予防指針」（以下、「予防指針」）の「医療の提供」の項に「潜在性結核感染症患者の治療を積極的に推進する」と記載されており、目標の中に「潜在性結核感染症治療の治療完了率85%以上」が明記されている⁷⁾。わが国においてもLTBI治療は今後、結核の根絶を目指すために重要な戦略になると考えられる。

結核感染の診断方法として、従来行われてきたツ反は過去のBCG接種や非結核性抗酸菌等の影響を受けるため、特異度が問題であった。これに対して結核特異抗原の刺激によってリンパ球から遊離されるインターフェロン γ を測定するIGRAは優れた特異度をもっている。2005年4月からクオンティフェロン第二世代（クオンティフェロン[®]TB-2G）が使われるようになり、2010年頃より同第三世代（クオンティフェロン[®]TBゴールド：

以下QFT-G）に代わった。さらに2012年11月にTスポット[®]TB（以下、T-SPOT）も健康保険に収載された。QFT-Gの使用については、本学会予防委員会の「クオンティフェロン[®]TBゴールドの使用指針」を参照されたい⁸⁾。

近年、世界の結核患者中のHIV検査実施は急速に拡大し、2010年にはHIV検査実施状況が報告された169カ国において結核患者の34%のHIV感染について調べられている⁹⁾。従来からHIV感染者はLTBI治療対象に含まれているが、途上国を含めて積極的な対応が求められている¹⁰⁾。

また、関節リウマチ等免疫性疾患に使用する生物学的製剤は種類も適応疾患も拡大している（表1）ことから、LTBI治療が行われている患者数は増加していると考えられるが、感染症法第12条に基づく届出はLTBIを含めて結核と診断した医師の義務であるにもかかわらず、推定のLTBI治療患者数よりも相当少ないと考えられる。これは、免疫性疾患を取り扱っている医師・医療機関は結核の専門でない場合が多いため、届出の必要性が周知されていないためと推定される。

以上のようなLTBI治療をめぐる状況の変化を踏まえて、日本結核病学会予防委員会・治療委員会は2005年に公表された「さらに積極的な化学予防の実施について」⁴⁾を引き継ぐものとして、次のような方針に基づいて本指針を策定することとした。

- ① LTBI治療を、結核の根絶を目指すための重要な戦略として推進する。
- ② 感染診断としてのIGRAや治療法に関する新知見を取り入れる。
- ③ HIV感染者に対するLTBIの診断・治療をさらに推進する。
- ④ 生物学的製剤の適応疾患が拡大し、様々な免疫性炎症疾患に使われおり、結核を専門としない医師・医療機関においてLTBI治療が実施されることを考慮に入れて、結核対策に関する基本的な事項や関連する制度等についても記述する。
- ⑤ 接触者健康診断やコッホ現象を契機に発見されたLTBI治療の詳細については他書に譲る。

なお、本指針の妥当性を検証するために、LTBI対象者の属性、LTBI実施状況とその後の発病状況をモニターすることが望ましい。

2. LTBI治療の対象

1. 基本的な考え方

低蔓延状況においてLTBI治療を効果的・効率的に行うために、対象として、感染していて発病リスクが相当高く、かつ治療を行う有益性が副作用を上回ると考えら

れる人を適切に選択することが重要である³⁾。感染診断やLTBI治療の適用に際して、次に示すような事項を総合的に検討する必要がある。

(1) 感染・発病のリスク

結核に感染しているリスクが高いのは、高齢者、ホームレス等の社会経済的弱者、高蔓延国居住歴がある者、医療従事者、矯正施設に収容されている者などがあげられる。

感染者の中で発病リスクが高いのは、最近の感染（感染から1～2年以内）、HIV感染、じん肺、過去の結核に矛盾しない胸部X線所見、低体重、糖尿病、慢性腎不全による血液透析、胃切除、十二指腸回腸吻合術、心不全、頭頸部痛、副腎皮質ステロイド剤などの免疫抑制効果のある薬剤やTNF- α 阻害剤等の生物製剤使用があげられている^{3) 4) 11) 12)}。

(2) 感染診断と検査法

今日、結核の感染診断はIGRAまたはツ反で行われている。しかしながら、ツ反はBCG接種の影響を受けるため、従来の日本における感染診断はそれほど正確とは言えなかった。米国においてATS/CDCの共同声明後にIGRAが使われるようになったことを踏まえた費用効果

分析によると、患者との濃厚接触による感染者、HIV感染者、外国生まれの者（米国における居住歴にかかわらず）は健診を実施しないよりも費用対効果が高く、これら全てのグループにおいてツ反よりもIGRAを用いたほうが、費用対効果が高かった¹³⁾。LTBIのスクリーニングに関する費用対効果分析は、分析モデルの策定方法、検査後の経過観察期間、LTBI治療の費用、発病した場合の活動性結核の治療費用、ツ反やIGRAの費用、感度・特異度、対象集団の感染率・BCG接種の有無、LTBIから活動性結核に進展するリスクの影響を受けることから、行われた調査・研究間の直接的な比較はできないが、ほとんどの検討で、スクリーニングの方法としてIGRA単独、またはツ反を実施して陽性の確認にIGRAを用いる方法が費用対効果に優れていた¹⁴⁾。IGRAは結核菌特異抗原を用いているためBCG接種の影響を受けないことから、わが国のようにBCG接種率の高い国では特に有用性が高いと考えられる。

一方、活動性結核患者を対象としたQFT-GとT-SPOTの比較では、感度はT-SPOTが高く、特異度はQFT-Gのほうが高いとされてきたが^{15) 16)}、最近、両者の特異度は差がないとの報告もある¹⁷⁾。特に免疫不全状態での感度

表1 生物学的製剤と適応疾患

一般名（商品名）	適 応 疾 患	薬効分類
インフリキシマブ (レミケード)	(1) 関節リウマチ, (2) 潰瘍性大腸炎, (3) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎, (4) 尋常性乾癬, (5) 関節症性乾癬, (6) 膿疱性乾癬, (7) 乾癬性紅皮症, (8) 強直性脊椎炎, (9) クロウン病	抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体製剤
エタネルセプト (エンブレル)	関節リウマチ	完全ヒト型可溶性TNF- α /LT- α (※) レセプター製剤
トシリズマブ (アクテムラ)	(1) 関節リウマチ, (2) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎, (3) 全身型若年性特発性関節炎, (4) キャッスルマン病	ヒト化抗ヒトインターロイキン6 (IL-6) レセプターモノクローナル抗体
アダリムマブ (ヒュミラ)	(1) 関節リウマチ, (2) 尋常性乾癬, (3) 関節症性乾癬, (4) 強直性脊椎炎, (5) クロウン病	ヒト型抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体製剤
アバタセプト (オレンシア)	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)	T細胞選択的共刺激調節剤
ゴリムマブ (シンボニー)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)	ヒト型抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体製剤
ウステキヌマブ (ステララー)	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬, 関節症性乾癬	ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤
セルトリズマブ (シムジア)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)	TNF- α 阻害薬 (ベグヒト化抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体 Fab'断片製剤)
カナキヌマブ (イラリス)	クリオピリン関連周期性症候群 (家族性寒冷自己炎症症候群, マックル・ウェルズ症候群, 新生児期発症多臓器系炎症性疾患)	ヒト型抗ヒトIL-1 β モノクローナル抗体
リツキシマブ (リツキサン)	1. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 2. インジウム (111In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液およびイットリウム (90Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与	抗悪性腫瘍剤 抗CD20モノクローナル抗体

※LT- α : Lymphotoxin- α TNF- β ともいわれる

はT-SPOTが高いとの報告が多いが、LTBIについては感染を判定するGold Standardがないことからどちらが優れているか結論づけることは難しい¹⁸⁾。

(3) 胸部画像診断

LTBI治療開始にあたって胸部画像診断は、①活動性結核がないことの確認、②過去に結核発病後に自然治癒したことによる陳旧性病変の残存の確認、を目的に胸部X線撮影を基本に必ず実施する。この際、呼吸器科医や放射線科医など胸部X線読影に習熟した者が診断することが望ましい。胸部正面単純X線像で異常がない場合でも微細な病変がCTで検出されることがある^{19)~21)}。CTに係る費用とX線被曝の大きさを考慮すると、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のが妥当と思われる。

(4) 発病した場合の影響

免疫学的に脆弱な人と常時接する職業や、集団生活をしているために発病した場合に大きな影響が生ずるような者には、発病に伴う二次感染防止の観点からより積極的に治療を検討する。また、合併疾患のために結核を発病した場合の治療が困難になることが予想される場合や発病が合併疾患の治療に影響を与える場合など、予後の悪化が予想される場合にもLTBI治療を前向きに検討する。

(5) 副作用出現の可能性

使用する薬剤による副作用出現の可能性およびその重篤性と結核発病のリスクとのバランスを考慮して治療の是非を検討する必要がある。INHの慎重投与となっている肝障害、腎障害、精神障害、アルコール中毒、痙攣性疾患またはこれの既往症のある場合、薬物過敏症、血液障害、出血傾向のある患者では十分な注意が求められる。INHによる肝機能障害は30~35歳以上で出現頻度が高くなるとされており、まれには重症化することもあることから²²⁾、感染・発病のリスクが明確でない場合に安易な投与は避けるべきである。リファンピシン(RFP)の重篤な副作用は、肝障害、アレルギー反応、アレルギーの一種としてインフルエンザ様症状、まれに、間質性腎炎、骨髄抑制などがある。

妊婦に対するLTBI治療については、INHの添付文書では「投与しないことが望ましい」とされているが、ATS/CDCガイドラインでは、「最近の感染やHIVで結核菌の胎盤への血行性散布または発病が起こりやすい状態では、母児とも危険な状態に曝される可能性があるため、肝機能障害に対して十分注意をしたうえで治療したほうがよい」とされている³⁾。授乳について添付文書上

は「授乳を避けること」とあるが、同じくATS/CDCガイドラインでは、「これまでに授乳による児への影響は報告されていないことから禁忌ではなく、児にはビタミンB₆の補充を行うべき」とされている³⁾。

(6) 治療完了の見込み

LTBIは自覚症状、身体所見がないために患者は一般に病識をもちにくく、治療の脱落・中断が起こりがちである。明らかに中断となる可能性が高い者(例えば、海外の渡航先でLTBI治療プログラムがないなど)に対して治療を強行して発症した場合には耐性を獲得する懸念もあることから、慎重な対応が必要である。このような中断リスクの高い患者に対しては、近年報告されたINH+リファベンチンを週1回3カ月=合計12回の投与をDOT(服薬支援者の目前で服薬)で治療する方法は有用と考えられる²³⁾。今後わが国でもリファベンチンの承認も含めて検討の必要がある。

2. 発病リスク要因と感染診断

LTBI治療の適用は発病リスク要因とその状況における感染診断結果の解釈が基本となる。リスク要因の大きさおよびそれぞれの状況における感染診断の注意は以下のようなことになる。

(1) 感染性患者との接触者

接触者健診で発見された感染者で特に既感染率が低い若年者では、新たな感染である可能性がきわめて高い。近年は高齢者においても既感染率が低下していることから、新規感染を起こす可能性がある。感染2年以内の人の発病は15倍とされていることから¹¹⁾、集団における感染危険やIGRAの陽性率を勘案しながら、副作用等の問題がないかぎり治療の対象とする。なお、接触者健診の実施の考え方は「結核の接触者健康診断の手引き」²⁴⁾に詳述されているので参照されたい。

(2) 免疫不全を伴う病態

免疫不全を伴う病態では、一般に結核発病リスクが高くなるが、それぞれの病態とその程度によって異なっている。また、感染診断の感度はツ反とIGRAとも低下することから判断に注意が必要であるが、IGRAのほうがツ反よりも低下しにくいとの報告が多い²⁵⁾²⁶⁾。血中の総リンパ球数とIGRAの感度を比較した結果では、QFT-G、T-SPOTともリンパ球数の減少とともに感度が低下するが、T-SPOTのほうが影響を受けにくく、リンパ球数500/ μ L以下における結核患者を対象にした感度はT-SPOT: 81%に対してQFT-G: 39%との明らかな有意差があったと報告されている²⁷⁾。これは、T-SPOTは全血からの末梢リンパ球を抽出して一定数に調整する過程があるのに対して、QFT-Gは全血を使って測定するために血中のリンパ球の総数の影響を受けやすいためとされて

いる。

① HIV/AIDS

結核は世界の HIV による死亡原因の約 4 分の 1 を占めている²⁸⁾。結核感染者中の HIV 感染者の発病リスクは報告によって、約 10 倍²⁹⁾、20~37 倍²⁸⁾、50~110 倍¹¹⁾などとされている。HIV 陽性者に対する LTBI 治療が有効で患者の QOL や生存率の改善に寄与するデータが集積されている³⁰⁾。このような状況を踏まえて、WHO は 2011 年に HIV が蔓延している途上国に向けたガイドラインを発行して、HIV 感染者における結核患者発見と Isoniazid preventive therapy (IPT) を強力に推し進める方針を示した¹⁰⁾。

わが国では強力な抗 HIV 療法が導入されてから HIV 感染症の予後も HIV 合併結核の生存率も著明に改善した³¹⁾³²⁾。予後が改善したとはいえ HIV 合併結核の治療は副作用が起りやすく、治療を困難にする場合もあるとされていることから³¹⁾、米国で勧められている考え方も取り入れて³³⁾、LTBI 治療を積極的に行うことが望ましい。

HIV 感染者に対する T-SPOT と QFT-G を比較したメタアナリシスでは pooled sensitivity は T-SPOT: 72%, QFT: 61% と T-SPOT がやや高い。高収入国のデータでは CD 4 + T 細胞数が 200/ μ l 未満では QFT-G は判定不能が明らかに多くなったが、T-SPOT ではそのようなことはなかったとされている²⁶⁾。

②慢性腎不全による血液透析および腎移植患者

慢性腎不全のために血液透析を受けている患者の活動性結核発病の相対危険度は 10~25 倍^{11)34)~36)}、腎移植を受けた患者では 37 倍とされている³⁷⁾。結核発病は透析導入後 1 年以内の発生が多い³⁴⁾³⁶⁾。慢性腎不全や血液透析時にツ反の反応性の低下が起こることはよく知られており、最大 50% が陰性化するとされていることから、ツ反陰性の結果のみでは結核感染を否定できない³⁸⁾。IGRA についての評価は十分に行われていないが、ツ反よりも高い感度で検出できると報告されている^{38)~40)}。以上より、血液透析を導入される患者に対しては IGRA を実施して、感染が疑われる者には発病がないことを確認のうえ、LTBI 治療の検討を行う。ただし、近年透析患者は高齢化しており、身体状況や副作用出現の可能性等を十分に考慮する必要がある。

腎移植を受ける患者は術後投与される免疫抑制剤が IGRA の感度を低下させる可能性があり、RFP の投与が移植腎に影響を与える可能性も考えると、術前に結核診断を行い、必要に応じて LTBI 治療を行うことを推奨する³⁸⁾。

③その他の臓器移植および幹細胞移植患者

結核は臓器移植および幹細胞移植の合併症になりうる。移植を受けた人のリスクは一般の人に比較して 20

~74 倍とされており¹¹⁾、移植後に結核が発病した場合の治療は抗結核薬と免疫抑制剤の相互作用が起こるため、しばしば難しくなる⁴¹⁾。このため、移植前に IGRA による感染診断を行い、陽性者は発病がないことを確認のうえ LTBI 治療を実施する。

④糖尿病

糖尿病の発病リスクは一般に 1.5~3.6 倍程度とされている¹¹⁾⁴²⁾⁴³⁾。また、13 論文からのメタアナリシスでは相対危険 3.11 (95% 信頼区間: 2.27~4.26) であったが、個々の症例対象研究におけるオッズ比は 1.16 から 7.83 程度の幅があった⁴⁴⁾。発病リスクは高血糖の程度と持続期間と相関し、HbA1c が 7 未満では増加しないのに対して、7 以上では 3 程度と高い⁴⁵⁾。また、糖尿病全般では発病リスクは 2.09 に対して、治療中の患者では 2.60 であり、治療されていない糖尿病患者に比較して 2 つ以上の合併症をもつ患者では 3.45 と、糖尿病の重症度と相関する⁴⁶⁾。従って、LTBI 治療の対象とする前に、糖尿病のコントロールを適切にすることが重要と考えられる。

糖尿病患者に対する LTBI 治療の有用性に関する介入研究は近年行われていないが、過去の観察研究では発病リスクを低下させた⁴²⁾。これらの観察研究は、糖尿病患者に対する LTBI 治療を支持する十分な証拠にはならないが、免疫抑制状態を引き起こす他の病態において LTBI 治療は有効とされていることから、必要に応じて LTBI 治療を検討する価値はあると考えられる。

糖尿病における IGRA の診断特性については、影響を受けないとの報告がある⁴⁷⁾⁴⁸⁾。従って、糖尿病のコントロールが困難であって、他の要因が重複しているために発病リスクが高いと考えられ、結核に感染している場合には LTBI 治療の実施を検討する。

(3) 免疫抑制作用のある薬剤の使用

①生物学的製剤

近年、生物学的製剤の種類も適応疾患も拡大した。日本で発売されている生物学的製剤を表 1 に示す。生物学的製剤使用による結核発病リスクは、欧米では結核症例が少ないために前向き研究が困難であることから様々なデータソースや集計手法を用いて計算されているが、臨床病態および使用する生物学的製剤によっても異なることから、報告によって 1.6~25.1 と大きな違いがある⁴⁹⁾⁵⁰⁾。投与から発病までの期間はインフリキシマブ 17 週間に対してエタネルセプトは 48 週と薬剤によって異なっており、発病リスクはインフリキシマブはエタネルセプトよりも 1.3~5.9 倍高く、アダリムマブはインフリキシマブよりもさらに高いとの報告が多い⁵⁰⁾。スウェーデンでの全国住民データベースを用いた検討では 1999 年から 2001 年の間に TNF- α 阻害剤を使わなかった関節リウマチ患者でのリスクは一般人口に比べて 2 倍高く、1999 年

から2004年の間にTNF- α 阻害剤で治療された関節リウマチ患者の発病リスクは未使用に比べてほぼ4倍高かったが、全例が報告されていないことから実際はさらに高いと考えられている⁵¹⁾。フランスにおける生物学的製剤治療登録による症例対照研究では標準化罹患比(SIR)は12.2であり、さらに、インフリキシマブ:18.8、アダリムマブ:29.3に対してエタネルセプト:1.8と薬剤によって大きな違いがあった⁵²⁾。トシリズマブの結核発病リスクは低いと考えられており⁵³⁾、国内臨床試験でも0.3%とアダリムマブの0.6%よりは低い。抗リウマチ薬(disease-modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs)と共に投与されたアバタセプトおよびゴリムマブの結核発病はそれぞれ1945例中1例、891例中1例であった(ただし、治療前のLTBI治療の有無については記載がない)⁵⁴⁾。以上より、インフリキシマブ、アダリムマブは明らかに高いリスクがあり、エタネルセプトはこれよりは低い。

関節リウマチをはじめとする免疫が関係した炎症性疾患ではDMARDsが使われるようになる以前からツ反等の皮膚反応が減弱することが報告されている⁵⁵⁾。さらに、生物学的製剤を使用する症例ではしばしばDMARDsが使用されているため、ツ反あるいはIGRAで偽陰性が起こる可能性がある^{56)~58)}。英国胸部疾患学会は生物学的製剤を使用するにあたって、既に免疫抑制剤を使用している場合の感染診断にはツ反は有用でないので使用するべきでないと勧告している⁵⁶⁾。慢性の免疫が関係した炎症性疾患患者の結核スクリーニングの報告をまとめた結果によると、IGRA陽性の中で多くのツ反陰性(最大50%)が報告されていることから⁴⁹⁾⁵⁹⁾、ツ反よりも感度が高いと考えられる。しかし、IGRAにおいても反応性の低下があるとされており、陽性の閾値を低くする必要性も示唆されている⁶⁰⁾。生物学的製剤使用に際してのスクリーニングにQFTとT-SPOTの両者を行った報告では、QFT陽性・T-SPOT陰性とQFT陰性・T-SPOT陽性のグループでリンパ球数に大きな違いはなかった¹⁸⁾。

以上から、生物学的製剤の適用にあたっては、まず、対象者の病歴から結核感染のリスク評価をする。次いで、胸部X線検査を行い、活動性結核が疑われる場合は確定診断のための精査が必要となる。陳旧性肺結核が疑われ、治療歴がない場合、もしくは確実な治療が行われていない場合にはLTBI治療を前向きに検討する。胸部X線検査で異常が認められない場合にはIGRAを用いて感染診断の検査を行い、感染が疑われる場合には、3週間前からLTBI治療を行い、生物学的製剤による治療を開始する。生物学的製剤は、重篤な副作用の発現に対する定期的な検査や、急に発症する可能性のある副作用に迅速に対応できるよう、胸部X線写真撮影が即日可能で呼吸器内科専門医、放射線科専門医による読影所見が得

られる医療環境で、感染症専門医等と連携した対応が望ましい⁵⁶⁾⁵⁷⁾⁶¹⁾⁶²⁾。

②副腎皮質ステロイド剤

経口プレドニゾン1日15mg(またはその同等量)の1カ月以上の投与は統計的に明らかに結核発病のリスク要因とされている³⁾。経口プレドニゾン投与を受けている人の結核発病のオッズ比は4.9、さらに15mg未満とそれ以上のオッズ比はそれぞれ2.8、7.7との報告がある⁶³⁾。また、TNF- α 阻害剤を用いていない関節リウマチ患者で副腎皮質ステロイド剤を投与されている場合には年齢・性別調整標準化比で投与されていない患者よりも2.4倍になっているとの報告もある⁶⁴⁾。

吸入ステロイド投与は経口投与をされていない場合には結核の発病リスクを上昇させると報告されており、特に高用量(フルチカゾン1000 μ g/日以上)の場合には吸入ステロイドを用いていない人に比して2倍程度のリスクになる。ただし、経口ステロイドの投与を受けている場合にはそれ以上にリスクを上げることはない⁶⁵⁾。

経口プレドニゾン1日10mgの投与はツ反、QFT-Gの反応を抑制することから⁶³⁾、IGRAによる感染診断は治療開始前に行うことが望ましい。既に同量相当以上の副腎皮質ステロイド剤を投与されている場合にはIGRAの感度が低下している可能性を考慮してLTBI治療の要否を判断する。

以上より、副腎皮質ステロイド投与に際して、投与経路、投与量、副腎皮質ステロイド剤投与以外の結核の発病リスクと副作用が発生するリスクを考慮に入れて、LTBI治療の必要性を検討する。

③その他の免疫抑制剤

関節リウマチ患者の結核発病の相対リスクは疾患自体とDMARDsによる影響によって2~16倍とされている⁵¹⁾⁵²⁾。別の報告ではTNF- α 阻害剤未投与でDMARDsを投与されている場合は年齢・性別調整標準化比で2倍⁶⁵⁾、あるいは3倍とされている⁶⁶⁾。[これらの検討ではDMARDsとして、メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、スルファサラジン、アザチオプリン、レフルノミド、シクロホスファミド、シクロスポリン、金製剤、ミノサイクリン、ペニシラミンがあげられている。]

従って、DMARDsが投与されている患者で他のリスク要因がある場合にはIGRAによる感染診断を行い、陽性であればLTBI治療を検討する。

(4) その他の感染・発病リスク

①胸部X線検査で結核治療歴がある場合

未治療の陳旧性肺結核の相対危険度は6~19とされており、進行したHIV感染、感染性結核との濃厚接触者に次いで高いリスクになっている¹¹⁾。胸部X線上明らかな

陳旧性結核の所見（胸膜癒着像や石灰化のみの者を除く）があって、結核の化学療法を受けたことがない者に対してINHを24週間投与すると、発病を65%減少させると報告されており⁶⁷⁾、未治療の陳旧性肺結核のLTBI治療の有効性は確立している。一方、近年、米国の南西部で行われた既感染者の結核発病率の推計では、50歳以上の人および米国生まれでリスクがやや高くなっているが、1950年代に比較するとかなり低くなっている。この理由として結核治療が一般的に行われるようになって、主に高齢者における未治療の陳旧性治癒巣をもった人が減少しているためと推定されている⁶⁸⁾。わが国においても1950年代になって抗結核薬による治療が広まっていることから未治療例は少なく、超高齢の年代に偏在していると推定される。胸部X線像で陳旧性病変があっても既治療者はLTBI治療の対象とならず、高齢者においては副作用発現の可能性も考慮すると積極的な治療対象となる者は限られていると推定される。

②珪肺

珪肺については相対危険度が30ときわめて高いリスクがあり¹⁾、LTBI治療によって半減できると報告されている⁶⁹⁾。しかし、近年珪肺の発生は減少して、患者が高齢化していることから、適用例は限られていると考えられる。

③体重

低体重（BMI<20）の者の正常（BMI=20~25）に対する相対危険度は2.8であり、過体重の者（BMI>25）の相対危険度は0.5となっている⁶³⁾。これらは、米国海軍の新兵での調査で標準体重より15%少ないグループは標準体重の者に比して2倍、体重が多い者より3倍リスクが高いとする報告に相当するものと考えられる³⁾。これらのLTBI治療について、TBNETの合意書では一般的には不要とされている⁴⁹⁾。他のリスク要因と併存した場合にはLTBI治療を検討する。

④喫煙者

近年の種々のメタアナリシスを含む疫学研究によって能動および受動喫煙は、結核感染については相対危険度が1.5~2倍、発病は同じく2~3倍、空洞を含む重症化や結核死に対しては1.5~3倍程度の独立した危険因子とされている^{70)~72)}。喫煙者の数は多いことから、対象集団の発病に対する寄与は、例えば明らかに相対危険度が大きい副腎皮質ステロイド剤投与者に比較しても決して小さくない⁵⁶⁾。このため、禁煙対策を進めることがまず重要である。禁煙できない人を積極的にLTBI治療の対象とするためのプログラムを検討する議論もあるが⁷¹⁾、他の発病リスクが明らかな場合のLTBI治療検討の際に考慮する必要があると考えられる。LTBI患者に対しても喫煙に関する問診を必ず行い、喫煙者には禁煙の指導

が必要である。

⑤高蔓延国出身者

欧米の先進国では外国生まれが結核患者の半数程度を占めるようになってきている。OECD加盟国に対する調査では、回答があった29カ国中25カ国（86.2%）で何らかの方法で発病に対するスクリーニングを行っているが、LTBIに関するスクリーニングは16カ国（55.2%）であった。この中でも亡命者または難民を対象とする国が多く、一般の移民の優先度は低かった。年齢は活動性結核に進展するリスクが高い小児や若年者とする国が多かった。対象国の基準となる罹患率は大きく異なっており、スクリーニングもツ反とIGRAをどちらか、あるいは両者を組み合わせるなど多様な方法となっている⁷³⁾。例えば、英国では罹患率が人口10万対40以上の国からの新入国者をスクリーニング対象としており、既往のBCG接種に見合わないツ反陽性またはIGRA陽性で、活動性結核が否定された場合にはLTBI治療を行うことになっている³⁷⁾。米国では生涯における結核発病リスクをモデル計算によって算出し費用便益効果の観点から、米国での居住歴を問わず、積極的なスクリーニングとLTBI治療を行うことが有益との議論がなされている¹³⁾。わが国の罹患状況を考慮すると、最近感染を受けた可能性がある場合、免疫学的な問題を有する場合、高蔓延国（例えば、罹患率人口10万対100以上）からの入国者に対してIGRAを実施して陽性者は治療完了が見込めるように十分な配慮をしながらLTBI治療を実施することが考えられる。この際、留学生、研修生その他、集団生活をしているなど、発病によって二次感染を起こす可能性が高い者については、より積極的に治療を検討する。

⑥医療従事者

日本における医療従事者、特に看護職の結核発病リスクは報告の年代、対象、算出方法に違いがあるが、同年代の女性に対して罹患は3~4倍程度高い^{74)~79)}。

本学会予防委員会では2010年3月に「医療施設内結核感染対策について」を策定し、従来、医療従事者の入職時にツ反二段階法を行いベースラインとしていたのを、QFTの結果をベースラインとする勧告を行った。スクリーニングにおいてQFT陽性であった者については、最近（概ね2年以内）の感染が疑われる者に対してLTBI治療を推奨している⁸⁰⁾。これは、①感染から時間が経過した場合には発病リスクは低くなること、②新入職のような若年の世代における結核既感染率は低いことから陽性的中率は必ずしも高くはないことに由来する（感染率を1%、IGRAの感度を90%、特異度を98%とした場合での30%強となる）。ベースラインとして実施したQFT（第二世代）検査で陽性であった医療従事者61名をLTBI治療を行わずに286人年追跡した結果は1人の発病者もいなか

った⁸¹⁾。これは上述のように最近の感染でないかぎりでは治療が必要ではないことを支持する結果と考えられる。

医療従事者に対するQFTを用いたスクリーニングとその後の経過観察において、陽転の判定は0.35 IU/ml未満から0.35 IU/ml以上になった者を感染とすると生物学的な変動等による数値の上昇にすぎない例が含まれるために、感染を正しく評価できない可能性が指摘されている^{15) 16) 82)}。このため、0.35 IU/ml未満から0.70 IU/ml以上になった場合を感染とする考え方¹⁵⁾、0.20 IU/mlから0.70 IU/mlを判定保留とする考え方¹⁶⁾等がある。これらについては今後の検討課題と考えられる。

3. 治療適用の実際

上記の議論を踏まえて、個々のリスク要因のリスクのない場合との相対危険度とLTBI治療対象のまとめを表2に示す。積極的にLTBI治療をして検討を要するのは(表2で勧告レベルA)相対危険度で4以上と考えられ、HIV/AIDS、臓器移植(免疫抑制剤使用)、珪肺、慢性腎不全による血液透析、最近の結核感染(2年以内)、胸部X線画像で線維結節影(未治療の陈旧性結核病変)、生物学的製剤の使用が該当する。ある程度発病リスクが高く、リスク要因が重複した場合にLTBI治療の検討を行うのは(表2で勧告レベルB)、経口および吸入副腎皮質ステロイド剤の使用、その他の免疫抑制剤の使用、糖尿病、低体重、喫煙、胃切除等である。また、医療従事者については、疫学統計上看護職は同年代の女性よりも3倍程度リスクが高いが、実際はIGRA陽性者からの

発病はあまり発生しないことから、最近感染を受けた可能性がないかぎりでは必ずしも治療対象にする必要はないと考えられる。

4. 今後の検討課題

LTBIの診断および治療対象の選定には、以下のように検討を要する部分が多く残っている。

(1) 感染診断法

IGRAに関する研究は増加を続けており、随時新しい技術知見を取り入れる必要がある。特に免疫抑制状態や小児における診断特性は研究の余地を残している。また、T-SPOTのわが国における使用は始まったばかりであり、今後データを集積する必要がある。

(2) 感染発病リスク

免疫抑制状態、生物学的製剤等の免疫抑制作用のある薬剤の使用時の発病リスクについては未知の部分も多い。

(3) 対象の検討

ホームレス・日雇労働者等は社会的にハイリスク者であるが、実際にスクリーニングの可能性、確実な服薬の確保等の問題を含めて実的な適用について検討の必要がある。矯正施設の入所者の罹患率が高いが、スクリーニングの可能性と有用性に関する検討が必要と思われる。

3. 治療

1. 治療薬剤と期間

結核医療の基準⁸³⁾に則り、LTBI治療としては、原則

表2 感染者中の活動性結核発病リスク要因

対 象	発病リスク*	文 献	勧 告 レベ ル	備 考
HIV/AIDS	50-170	11)	A	
臓器移植(免疫抑制剤使用)	20-74	11)	A	移植前のLTBI治療が望ましい
珪肺	30	11)	A	患者が高齢化しており、注意が必要
慢性腎不全による血液透析	10-25	11)	A	高齢者の場合には慎重に検討
最近の結核感染(2年以内)	15	11)	A	接触者健診での陽性者
胸部X線画像で線維結節影 (未治療の陈旧性結核病変)	6-19	11)	A	高齢者の場合には慎重に検討
生物学的製剤使用	4.0	11)	A	発病リスクは薬剤によって異なる
副腎皮質ステロイド(経口)使用	2.8-7.7	63) 64)	B	用量が大きく、リスクが高い場合には検討
副腎皮質ステロイド(吸入)使用	2.0	65)	B	高容量の場合は発病リスクが高くなる
その他の免疫抑制剤使用	2-3	65) 66)	B	
コントロール不良の糖尿病	1.5-3.6	11) 42) 43)	B	コントロール良好であればリスクは高くない
低体重	2-3	11)	B	
喫煙	1.5-3	70)-72)	B	
胃切除	2-5	3)	B	
医療従事者	3-4	74)-79)	C	最近の感染が疑われる場合には実施

*発病リスクはリスク要因のない人との相対危険度

勧告レベル

A: 積極的にLTBI治療の検討を行う

B: リスク要因が重複した場合に、LTBI治療の検討を行う

C: 直ちに治療の考慮は不要

としてINHを6カ月または9カ月内服する。INHが使用できない場合はRFPを4カ月または6カ月投与する。各治療法における格付けとエビデンスのレベルをCDC/ATSの声明に準拠して表3に示す³⁾。なお、6カ月の内服とは、180回の内服を行うことであり、内服忘れが多く6カ月間に150日しか内服できていない者は、6カ月の内服には数えないものとする。免疫抑制患者については、6~9カ月では期間が短いとの意見もあるが、より長期の投与の必要性については、長期の投与を勧めるとする研究報告と勧めないとする研究報告がある。

(1) イソニアジド (INH)

a. 免疫抑制のない者に対するINHの効果

LTBI治療の効果として、免疫抑制のない者についてINHの使用により、結核発病の危険を減少させる(25%ないし92%の減少、平均すると3分の2だが、きちんと飲んだ人に限局すると90%程度の効果とされている)ことが報告されている⁸⁴⁾。そのほとんどはINHの12カ月投与と対照群の比較である。しかし、INHの治療期間については、9カ月まで短縮しても効果にほとんど差がないというComstockのレビュー⁸⁵⁾より、米国では9カ月が最適〔表3でA(II)]とされている³⁾。9カ月より短い治療についての無作為化比較対照試験(Randomized Controlled Trial: RCT)は、画像上陳旧性の陰影を有する者に対する比較で、6カ月治療では65%、12カ月治療で75%の有効性を示しており⁶⁷⁾、イギリスでは6カ月の治療を勧めている³⁷⁾が、米国では9カ月治療より劣る選択肢〔表3でB(I)]としている³⁾。

b. 免疫抑制のある者に対するINHの効果

RCTとして存在しているのは、HIV陽性者に対するもののみである。ツ反陽性者に対するINHの1年間投与の効果は83%の発病抑制効果を示すのに比して、6カ月投与では最大で40~68%の発病抑制効果であり、米国では9カ月治療を勧めている³⁾。結核の著しい蔓延状態にあるボツワナで6カ月よりも36カ月治療のほうが有効との報告(ツ反陽性者で発病率2.22/100人年 vs 0.57/100人年)があり⁸⁶⁾、これは新規感染や再感染の予防効果と考えられている。一方、南アフリカの研究では、6カ月

と5年で違いがないとの報告(ツ反陽性者で発病率1.9/100人年 vs 1.4/100人)もあり⁸⁷⁾、より長期の投与の必要性については意見が分かれる。

その他の免疫抑制者については2003年に市販されたインフリキシマブの市販調査では、最初の2000例では11例の結核発症があるが、結核発病のリスクが周知されるようになったその後は、3000例中3例の発症にとどまっており、この発病者は全例がLTBI治療を行っていなかった⁸⁸⁾。結核感染のリスクがアフリカの国々ほど高くないわが国において、免疫抑制状態にある患者であっても長期に及ぶLTBI治療を支持する理由はないものと考えられる。

(2) リファンピシン (RFP)

a. RFPの効果

香港における珪肺患者に対する結核発病予防の研究で、予防効果はRFP3カ月で63%、INH6カ月で48%、INH+RFP3カ月で41%とする報告がある⁶⁹⁾。なお、免疫抑制のある者に対するRFPの効果については報告が見当たらない。

b. INHとRFPの使い分け

RFPとINHで効果に大きな差はないが、INHは長く多くの患者に使われ、その安全性⁸⁹⁾、効果についての報告が多いため、米国、イギリス、日本いずれにおいても、INHがまず優先的に使われている(副作用や耐性でINHが使えないときにRFPを使う)。また、いずれの薬でも耐性化の報告がある⁹⁰⁾⁹¹⁾。ただし、INH耐性例のほうがRFP耐性例より治療が短く⁹²⁾、対処はより容易と考えられる。よって、INH使用を優先とする現在の結核医療の基準は妥当と考える。しかしながら、米国ではINHによる肝障害死亡⁹³⁾の報告もあり特に35歳以上の者に多く見られている。日本でもLTBI治療の対象年齢の拡大とともに、INHのより重篤な副作用の報告も見られるようになっており、薬の費用はINHのほうが安いとはいえず、様々なコストを考えると、RFPのほうが費用効果比がよいという議論もある⁹⁴⁾。

2. 変則的な治療を行った場合

変則的な治療を行った場合の治療期間についてはエビ

表3 LTBIの治療法

薬剤名	標準量 mg/kg/day	最大量 mg/body/day	投与期間 (月)	格付け* (エビデンス)**	
				HIV-	HIV+
イソニアジド	5	300	9	A (II)	A (II)
イソニアジド	5	300	6	B (I)	C (I)
リファンピシン	10	600	4	B (II)	B (III)

*A=推奨, B=代替方法として選択可, C=AおよびBを投与できない時に選択

**I=無作為割付臨床試験, II=無作為割付でない, もしくは、他の集団で実施された臨床試験, III=専門家の意見

注: 格付け, エビデンスはATS/CDC³⁾による。

デンスがなく、専門家意見である。

(1) INHからRFPに薬を変更した場合

INH内服日数/180 + RFP内服日数/120が1となるまで内服すれば、おそらく有効と思われる。

(2) 治療を中断した後に医療に戻ってきた場合および不規則に内服した場合

アメリカでは、処方された薬のうちの服薬割合が下がると効果が低下するとの議論がある。しかしながら、内服率が40～59%でも、10カ月間内服した場合、その予防効果52% (80%以上内服したら68%)であったとの報告がある⁸³⁾。従って、6カ月の内服量(180日分)を1年の間にできれば、効果はあるものと考えられる。不規則な内服、治療中断を含む内服であっても、規定の日数の内服量を規定の日数の2倍以内に内服できそうな見通しがあるならば、中断後であっても再度の内服を行うことを勧める。ただし、不規則内服は耐性化のリスクを有するので⁹¹⁾、再度中断の可能性が高い場合は、治療中断とし、経過観察とすべきである。

(3) 減感作等を行った場合の治療期間について

減感作治療を行った場合、減量治療期間を服薬日数にカウントすべきかどうかについてはエビデンスがない。治療効果としては不十分と考えるので、通常量内服している日数のみを算定し、INHでは6カ月または9カ月、RFPでは4カ月または6カ月とする。

3. 1日当たりの投与量

INHは、成人の場合は体重あたり5 mg/kgとする。小児では10 mg/kg、最大300 mg。

RFPは、成人の場合は体重あたり10 mg/kgとする。小児では10～20 mg/kg、最大600 mg。

いずれの場合も、1日1回の投与を原則とする。

4. INH, RFP耐性結核の接触者の対応

多剤耐性結核や薬剤に対する重篤な副作用などのためにINH, RFPいずれも使用できない接触者におけるLTBI治療の有効性を示した論文はなく、米国CDCのガイドラインでは、専門家意見としてピラジナミド(PZA)、エタンブトール(EB)、レボフロキサシン(LVFX)感受性の場合、免疫抑制のない者については経過観察もしくはPZA+EB、またはPZA+LVFX 6カ月以上、HIV陽性等免疫抑制のある者についてはPZA+EB、または、PZA+LVFXの治療12カ月以上を勧告している³⁾。本学会報告では、米国ではこのような勧告がされていることのみを記載し、治療レジメンの勧告は行わない。LTBI治療の失敗、つまり、治療中または治療完了後の発病の多くの場合は、使用した薬剤に感受性のまま発病しているが、耐性化している場合もあり⁹¹⁾、多剤耐性結核でLTBI治療によるさらなる耐性の獲得は治癒の可能性をさらに減らす危険を有する。よって、慎重な経過観察を行い、発病

をした場合に直ちに適切な治療を行うことも選択肢の一つと考えられる。多剤耐性結核の接触者においてLTBI治療を実施する場合は、多剤耐性結核およびLTBI治療の経験が多い医師のもとに行うべきである。

5. 副作用対策

(1) イソニアジド (INH)

INHの重篤な副作用としては、肝障害、末梢神経障害、アレルギー反応、まれだが重篤な副作用としては間質性肺炎、骨髄抑制があげられる。このうち定期的な診察検査による副作用の予測が必要なのは、肝障害である⁸⁹⁾⁹³⁾。一方、末梢神経障害、アレルギー反応、間質性肺炎はいずれも軽度⁹⁵⁾で有症状時の対応で十分と思われる(末梢神経障害の場合は、ビタミンB₆の投与、アレルギー反応と間質性肺炎は、必要に応じてステロイドの投与と重篤な場合は薬の中止)。肝障害対策については、15歳未満の小児では米国でもほとんど重篤な肝障害は起こっておらず、定期的な受診時の症状の間診または診察で所見がある場合および有症状時の対応でよいと思われる。15歳以上、特に35歳以上または35歳未満でも肝障害の既往がある者、妊婦、HIV陽性者、アルコール多飲者については、治療開始時、有症状時および定期的な肝機能検査が必要である。ちなみに、日本より重篤な副作用が見られている米国では、肝障害の既往がある者、妊婦、HIV陽性者、アルコール多飲者についてベースラインの肝機能検査が必要としており、その後の検査は、ベースラインで異常がある場合、有症状時、妊娠時、その他副作用の危険が高まった場合にのみとしている³⁾。

定期の検査の頻度については、明確なエビデンスはなく、専門家意見となる。米国における重篤な肝障害例は、治療開始後様々な時期に起こっており、2カ月を経過したから頻度を減らしてよいとの根拠にはならず、全投与期間中、1～2カ月に1回程度を提案する。

(2) リファンピシン (RFP)

RFPの重篤な副作用は、肝障害、アレルギー反応、アレルギーの一種としてインフルエンザ様症状、まれだが、間質性腎炎、骨髄抑制などがあげられる。このうち定期的な診察検査による副作用の予測が必要なのは、肝障害、間質性腎炎、骨髄抑制である。治療開始時、有症状時および定期的な肝機能検査、腎機能検査、血液検査が必要である。

RFPによるLTBI治療は、INHよりも実施される場合が少なく、検査の頻度についての知見はさらに乏しいが、INHと同じく、全投与期間中、1～2カ月に1回程度を提案する。

6. 治療中の発病のモニタリング

LTBI治療中の発病の報告も見られており、肺結核では、咳、痰、結核性胸膜炎では胸痛、発熱、著しい時は

呼吸困難，リンパ節結核ではリンパ節腫脹，粟粒結核では発熱，結核性髄膜炎では頭痛と意識障害など結核発病の症状に注意を払うべきである。これらの症状がある場合は，結核発病の可能性を念頭において診察および検査を行う必要があり，患者に対して十分な説明を行い，理解させる必要がある。胸部X線検査については，LTBI開始時と有症状時，終了時に行う。

7. 健康教育

副作用および発病の危険，および薬の中断の危険について健康教育が必要である。副作用の診断の遅れは重篤化を招く危険がある。アメリカでは肝障害による死亡例が見られており，副作用についての説明は必須である。また，不規則内服により耐性化の危険が高まり⁹⁰⁾，治療中断すると発病の危険が高まる⁹⁶⁾。文書を渡して十分に説明するとともに，理解しているかどうかを質問し把握することが必要である。参考資料として説明文書の例を示すので，活用していただきたい。

8. 患者服薬支援

「予防指針」の改正とともに，LTBI治療もDOTS (Direct

Observed Treatment, Short-course) の対象となり，DOTSカンファレンスで，治療継続のための支援を保健所は医療機関と連携して行い，治療成績を評価することとなった。治療開始時に，医療機関では健康教育を行うとともに，発生届および公費負担申請を保健所に提出するが，患者が公費負担申請を保健所において行う際に服薬支援計画を策定する。患者が保健所を訪問する際に，保健所よりDOTSのためのDOTS服薬ノートを配布される場所が多い（地域によって名称に違いがある。また，結核病棟をもつなど結核患者を多く治療している医療機関では医療機関で服薬ノートを作る，あるいは，自治体の服薬ノートを医療機関に備えているところもあると思われる）が，医療機関では，DOTS服薬ノートに医療機関で得た情報を記載するなど，保健所の服薬支援に協力する。また，結核患者の多い医療機関では保健所と定期的なDOTSカンファレンスなどを行っているところが多いと思われるが，LTBI治療も，必要に応じてDOTSカンファレンスの対象とする。外来治療中に服薬に問題があると判断した場合，来院が中断された場合などは，保健所

----- 参考資料 【患者への説明文(案)】 (イソニアジド内服例) -----

今回あなたは，検査により，結核に感染していることが分かり，今後，発病する可能性がある程度あります（潜在性結核感染症といいます）。感染している人は発病を予防する薬を飲むことにより発病の可能性を減らすことができるので，結核の薬を飲むことをお勧めします。

結核に感染している，ということは，結核菌が体の中に入り，それに対する体の反応が起こっている，ということです。これは，結核を発病していることとは違います。発病とは，症状，X線，喀痰などの菌の検査などで異常があることですが，現在のあなたの状態は，発病ではありません。体の状態は正常ですし，他の人に結核菌を感染させる危険はありません。

感染してもすべての人が発病するわけではありません。しかし，発病する危険がある程度あり，薬を飲むとその危険を減らすことができます（残念ながらゼロにできるわけではありません）。あなたの状態の人がすべて発病するわけではありませんので，薬を飲むことをお勧めはしますが，薬を飲まないで，診察およびX線検査で経過をみるという選択もあります。発病すると他の人に感染させる危険がある状態になることもありますので，早く発病を知る必要があります。そのため，定期的な診察やX線検査を行い経過をみます。

使う薬は結核の薬です。通常，結核発病の治療の際には4種類の薬を使いますが，あなたのように感染しているだけで発病していない方には1種類の薬を使います。

薬を飲む期間は6カ月以上です。この期間薬を飲むと発病の危険がおおよそ3分の2に減ります。つまり，薬を飲まないで15%発病する危険がある方の場合，薬を

飲むと5%に減ります。

薬を飲みはじめたら，毎日忘れずに飲んでください。飲んだり飲まなかったりすると，薬の効きが悪くなります。

ただし，時に薬の副作用が出る方がいます。肝臓が悪くなる，アレルギー反応が出る，その他の副作用の危険がありますが，多くの方は副作用を注意しながら薬を継続することができます。症状としては，肝臓が悪くなると，食欲がなくなったりします。アレルギー反応で発疹が出てかゆくなったり，熱が出る場合があります。しかし，結核を発病すると今回飲んでる薬も含めて4種類の薬を飲むことになります。副作用の危険は，感染の治療に比べて，より高くなります。ですから，今回の薬の副作用の危険があるとしても，薬を飲まずに発病しその時に使う薬の副作用の危険と比べると，今回，副作用の危険があるとしても，薬を使ったほうが有利と考えられますので，薬を飲むことをお勧めします。実際に副作用が起こり，食欲がなくなったり，発熱，発疹，手のしびれ，呼吸困難，咳の増加，などの症状があったら外来に連絡して来てください。診察し，検査をすることにより，副作用へ対応します。

このLTBIの治療のためには医療費がかかりますが，保健所で手続きをすることにより公費による補助が受けられますので，窓口で支払う医療費を低くすることができます。また，薬の飲み忘れなどをしないようにするため，保健所の保健師さんがお手伝いをするようになっていきます。このため，病院/診療所では保健所に連絡し，あなたには保健師さんに相談していただくこととなります。

に連絡し服薬継続のための支援を行う。

9. 治療後の発病リスク、経過観察のあり方

治療後の発病リスクは、LTBI診断の精度、個々の発病要因における発病リスク、治療効果によることから一概に論ずることはできない。考え方の一例として、新たな感染の場合には2年以内に10%発病し、LTBI治療はその60~70%を予防できるとすると、3~4%程度が発病することになる。経過観察については、感染法上LTBI治療を行った者は治療終了後「結核回復者」として2年間保健所に登録され、その間6カ月毎に病状把握（発病がないか）の対象となる。

10. LTBIの再治療について

抗結核薬使用歴のある者について再治療を行って有効であったとの報告はなく、免疫抑制宿主ではない者については効果がなかったとの報告はある⁸³⁾。しかしながら、再治療を考慮してもよい場合として、前回LTBI治療を行ったが、その際の感染診断がツ反によって行われた場合などLTBI診断の根拠が不十分であったために真の感染ではなかった可能性が高く、かつ、今回の接触で明らかに感染していると思われる場合があげられる。つまり、前回のLTBI治療時には実は未感染であったので治療は無効で、今回が真の新たな感染である場合にはLTBI治療が有効と思われる。また、前回接触者としてLTBI治療あるいは結核治療を行ったが、その後免疫抑制状態になった場合に、再度のLTBI治療を行うかについては、根拠に乏しいことから積極的に推奨はできないが、きわめて発病リスクが高い場合には検討の余地がある。

11. 今後の治療に関する課題

現在日本で認められていないLTBI治療薬としてINH+RFPおよびINH+リファベンチンがある。INH+RFPの効果については、INH標準治療と同等とされ⁹⁷⁾、英国NICEの指針に記載されている³⁷⁾。INH+リファベンチンはその有効性⁹⁸⁾などの報告に基づき、米国では3カ月間週1回計12回の内服レジメンをLTBI治療として認めている²³⁾。これは、これまでのLTBI治療と異なり、12回の内服なので完全な対面服薬確認が容易である。これらのレジメンについては、日本ではエビデンスがないが、国際的に用いられているレジメンであり、今後その採用を検討されると思われる。

4. 関係する制度

結核は、感染症法（以下、「法」と省略）によって二類感染症と規定されており、以下のように発生時の届出、保健所での登録・患者管理、服薬支援、公費負担制度がある。

(1) 届出（法第12条）

結核に関しては、患者、無症状病原体保有者、疑似症患者を診断した医師は直ちに患者の氏名、年齢、性別、その他の必要事項を最寄りの保健所を通じて都道府県知事に届け出ることが義務付けられている。患者の居住地が届出を受理した保健所の管轄地域でない場合には、法第53条の10によって、管轄する保健所に通知することになっている。届出基準⁹⁾では、「潜在性結核感染症」は結核の発病を疑う症状も所見もないが、感染しているために、治療を必要とする者とされており、感染症法上は無症状病原体保有者として届け出る。届出に際して、感染の有無をツ反またはクオンティフェロン等によって検査する必要があるが、これらの検査結果が陰性であっても医師の総合的な判断としてLTBIと診断することを妨げるものではない。

(2) 登録（法第12条）と精密検査（法第13条）

保健所は届出を受けたLTBIを含む患者および結核回復者に関する必要事項を記録することになっている。結核回復者とは同法施行規則27条の7に結核医療を必要としないと認められてから2年以内の者、その他再発のおそれが著しい者とされている。保健所長は少なくとも6カ月に1回は登録者（結核患者および回復者）の病状を把握することが求められており、経過観察をしている医療機関へ問い合わせをするほか、必要に応じてX線検査その他の検査を実施する。この際、検査の重複などが起こらないように医療機関と保健所が連携を図る必要がある⁹⁹⁾。

(3) 訪問指導と服薬支援（法第14条、15条）

患者の届出に基づき、保健所は保健師が患者に訪問または連絡をとって療養上の必要事項、特に確実な服薬に関する指導を行う。また法では抗結核薬を処方した医師に対して確実な服薬の指導を義務付けている。なお、「結核医療の基準」⁸³⁾では「受療中の患者に対しては、保健所との連携の下に策定された支援計画に基づき処方された薬剤を確実に服用するよう十分指導する」とされている。日本版DOTS戦略における対象者は従来、塗抹陽性結核患者であったが、2011年10月に発出された通知¹⁰⁰⁾によって、LTBIを含む全ての結核患者が対象として含まれた。

(4) 公費負担（法第37条の2）

結核の通院患者が結核指定医療機関において受ける医療は、公費負担申請を行って保健所に設置された感染症診療協議会の審査を経て承認されれば自己負担額が低減される。公費負担の対象となる医療は医療基準に適合した治療、胸部X線検査、CT、副作用をチェックするための諸検査で、2007年8月よりLTBI治療も含まれた⁶⁾。公費負担の範囲は保健所に患者発生届出が提出され、公費負担申請が受理された後の医療であるが、郵送に要する

期間などのやむをえない事由による期間は遡及することができるので、実際上は診断が確定後に行われた医療である。

文 献

- 1) 岩崎龍郎：総説 結核の化学予防。資料と展望。1993；6：32-62。
- 2) 青木正和：LTBI治療。「医師・看護職のための結核病学5. 予防」, 平成20年改訂版。結核予防会, 2008, 43-63。
- 3) Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR. 2000；49 (No. RR-6)：1-54。
- 4) 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。
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課長：感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項及び第14条第2項に基づく届出の基準等の一部改正について。健感発第0607001号。平成19年6月7日。
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症課長：潜在性結核感染症の取扱いについて。健感発第0801001号。平成19年8月1日。
- 7) 結核に関する特定感染症予防指針（平成19年厚生労働省告示第72号）平成23年5月16日改正（平成23年厚生労働省告示第161号）。
- 8) 日本結核病学会予防委員会：クオンティフェロン®TBゴールドの使用指針。結核。2011；86：839-844。
- 9) World Health Organization: Global tuberculosis control: WHO report 2011. WHO, Geneva, 2011。
- 10) World Health Organization: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained setting. WHO, Geneva, 2011。
- 11) Landry J, Menzies D: Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? Int J Tuberc Lung Dis. 2008；12：1352-1364。
- 12) Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, et al.: Epidemiology of tuberculosis in the United States. Epidemiol Rev. 1989；11：79-98。
- 13) Linas BP, Wong AY, Freedberg KA, et al.: Priorities for screening and treatment of latent tuberculosis infection in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2011；184：590-601。
- 14) Nienhaus A, Schablon A, Costa JT, et al.: Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. BMC Health Serv Res. 2011；11：247。
- 15) Pai M, Joshi R, Dogra S, et al.: Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon- γ assay. Am J Respir Crit Care Med. 2006；174：349-355。
- 16) Schablon A, Harling M, Diel R, et al.: Serial testing with an interferon- γ release assay in German healthcare workers. GMS Krankenhaushyg Interdiszip. 2010；5 (2)：Doc 05. DOI：10.3205/dgkh000148, URN：urn:nbn:de:0183-dgkh0001482。
- 17) Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, et al.: Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan. Int J Tuberc Lung Dis. 2012；16：1190-1192。
- 18) Vassilopoulos D, Tsikrika S, Hatzara C, et al.: Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic disease starting anti-tumor necrosis factor therapy. Clin Vaccine Immunol. 2011；18：2102-2108。
- 19) Hiramata T, Hagiwara K, Kanazawa M: Tuberculosis screening programme using QuantiFERON®-TB Gold test and chest computed tomography for health workers accidentally exposed to patients with tuberculosis. J Hosp Infect. 2011；77：257-262。
- 20) 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；13：633-639。
- 21) 吉山 崇, 尾形英雄：潜在結核感染治療前のCTスクリーニングの意義について。結核。2008；83：411-416。
- 22) 中園智昭, 手塚直子, 田川斉之, 他：潜在結核感染症治療中に発生した肝機能障害。結核。2011；86：51-55。
- 23) Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. MMWR. 2011；60：1650-1653。
- 24) 阿彦忠之, 森 亨編：「感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説」, 平成22年度改訂版。結核予防会, 2010年11月。
- 25) Mack U, Migliori GB, Sester M, et al.: LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009；33：956-973。
- 26) Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al.: Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals—A systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011；56：230-238。
- 27) Komiya K, Ariga H, Nagai H, et al.: Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN- γ release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. Intern Med. 2010；49：1849-1855。
- 28) World Health Organization: Global tuberculosis control: a short update to the 2010 Report 2009. WHO, Geneva, 2010。
- 29) Horsburgh CR, Rubins EJ: Latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med. 2011；364：1441-1448。
- 30) Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, et al.: Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010, Issue 1. Art. No.: CD000171. DOI：10.1002/14651858. CD000171. pub3。
- 31) 永井英明：HIV感染症と結核・非結核性抗酸菌症。日本胸部臨床。2011；70：469-478。
- 32) 佐々木結花：HIV合併結核における早期発見・予防・治療の状況とその課題。第83回総会シンポジウム「TB/

- HIV (結核/HIVの二重感染)の現在と将来」. 結核. 2009 ; 84 : 207-209.
- 33) Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. MMWR. 2009 ; 58 (No. RR-4) : 19-28.
 - 34) 稲本 元, 猪野芳亮, 大澤 炯: 慢性腎不全患者の結核症に対する易感染性および脆弱抵抗性に関する疫学的検討. 日内会誌. 1981 ; 70 : 834-840.
 - 35) Chia S, Karim M, Elwood RK, et al.: Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. Int J Tuberc Lung Dis. 1998 ; 2 : 989-991.
 - 36) 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.
 - 37) National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE clinical guideline 117. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, 2011.
 - 38) British Thoracic Society: Guidelines for prevention and management of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. Thorax. 2010 ; 65 : 559-570.
 - 39) Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, et al.: Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009 ; 24 : 1952-1956.
 - 40) Lee SS, Chou KJ, Dou HY, et al.: High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon- γ release assay and tuberculin skin test. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 ; 5 : 1451-1457.
 - 41) Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al.: The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2012 ; 40 : 990-1013.
 - 42) Harries AD, Lin Y, Satyanarayana, et al.: The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2011 ; 15 : 1436-1444.
 - 43) Dobler CC, Flack JR, Marks GB: Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. BMJ Open. 2012 ; 2 : e000666.
 - 44) Jeon CY, Murray MB: Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. PLoS Med. 2008 ; 5 (7) : e152. doi : 10.1371/journal.pmed.0050152
 - 45) Leung CC, Lam TH, Chan WM, et al.: Diabetic control and risk of tuberculosis: A cohort study. Am J Epidemiol. 2008 ; 167 : 1486-1494.
 - 46) Baker MA, Lin HH, Chang HY, et al.: The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: A prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2012 ; 54 : 818-825.
 - 47) Walsh MC, Camerlin AJ, Miles R, et al.: Sensitivity of interferon- γ release assays is not compromised in tuberculosis patients with diabetes. Int J Tuberc Lung Dis. 2011 ; 15 : 179-184.
 - 48) Kabeer BSA, Raman B, Thomas A, et al.: Role of QuantiFERON-TB Gold, interferon gamma inducible protein-10 and tuberculin skin test in active tuberculosis diagnosis. PLoS ONE. 2010 ; 5 (2) ; e9051.
 - 49) Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al.: The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2010 ; 36 : 1185-1206.
 - 50) Wallis RS: Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. Lancet Infect Dis. 2008 ; 8 : 601-611.
 - 51) Askling J, Forede CM, Brandt L, et al.: Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. Arthritis Rheum. 2005 ; 52 : 1986-1992.
 - 52) Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al.: Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. Arthritis Rheum. 2009 ; 60 : 1884-1894.
 - 53) Keyser FD: Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. Curr Rheumatol Rev. 2011 ; 7 : 77-87.
 - 54) Storage SS, Agrawal H, Furst DE: Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. Korean J Intern Med. 2010 ; 25 : 1-17.
 - 55) Andrianakos AA, Sharp JT, Person DA, et al.: Cell-mediated immunity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1977 ; 36 : 13-20.
 - 56) Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S, et al.: BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. British Thoracic Society Standards of Care Committee Thorax. 2005 ; 60 : 800-805.
 - 57) Mow MS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA et al.: High incidence of anergy in inflammatory bowel diseases patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 ; 2 : 309-313.
 - 58) Singh JA, Furst DE, Bharst A, et al.: 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2012 ; 64 : 625-639.
 - 59) Kwakernaak AJ, Houtman PM, Weel JFL, et al.: A comparison of an interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first tumor necrosis factor- α inhibitor. Clin Rheumatol. 2011 ; 30 : 505-510.
 - 60) Meda T, Banno S, Maeda S, et al.: Comparison of QuantiFERON-TB Gold and tuberculin skin test for detecting previous tuberculosis infection evaluated by chest CT findings in Japanese rheumatoid arthritis patients. J Infect Chemother. 2011 ; 17 : 842-848.

- 61) 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ（RA）に対するTNF阻害薬使用ガイドライン。2012年6月30日。
- 62) 大槻マミ太郎, 照井 正, 他：乾癬におけるTNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル。日皮会誌。2010; 120: 163-171.
- 63) Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU et al.: Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis, *Arthritis Care Res.* 2006; 55: 19-26.
- 64) Brassard P, Loew AM, Bernatsky S, et al.: Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Care Res.* 2009; 61: 300-304.
- 65) Brassard P, Suissa S, Kezouh A, et al.: Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 675-678.
- 66) Be'ard E, Synne S, Ruhwald M, et al.: Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON Gold In-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 2340-2349.
- 67) 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 World Health Organ.* 1982; 60: 555-564.
- 68) Horsburgh CR, O'Donnel M, Chamblee S, et al.: Revisiting rates of reactivation tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 420-425.
- 69) Hong Kong Chest Service/ Tuberculosis Research Centre, Madras/ British Medical Research Council: A double-blind placebo-controlled clinical trial of three anti-tuberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 36-41.
- 70) Chan ED, Keane J, Iceman MD: Should cigarette smoke exposure be a criterion to treat latent tuberculosis infection? *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 990-992.
- 71) Bates MN, Khalakdina A, Pai M, et al.: Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 335-342.
- 72) Slama K, Chiang CY, Enarson DA, et al.: Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11: 1049-1061.
- 73) Pareek M, Baussano I, Abudakar I, et al.: Evaluation of immigrant. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18: 1422-9. doi: 10.3201/eid1809.120128.
- 74) 鈴木公典, 新島結花, 安田順一, 他：医療従事者からの結核。結核。1990; 65: 677-679.
- 75) 鈴木公典, 小野崎郁史, 志村昭光：産業衛生の観点からみた院内感染予防対策。結核。1999; 74: 413-420.
- 76) 宍戸真司, 森 亨：わが国の院内感染予防対策の現状と課題。結核。1999; 74: 405-411.
- 77) 井上武夫, 子安春樹, 服部 悟：愛知県における看護師の結核発病。結核。2008; 83: 1-6.
- 78) 下内 昭, 廣田 理, 甲田伸一, 他：大阪市における看護師結核患者発症状況の検討。結核。2007; 82: 697-703.
- 79) 大森正子, 星野齊之, 山内祐子, 他：職場の結核の疫学的動向—看護師の結核発病リスクの検討。結核。2007; 82: 85-93.
- 80) 日本結核病学会予防委員会：医療施設内結核感染対策について。結核。2010; 85: 477-481.
- 81) 伊 麗娜, 吉山 崇, 奥村昌夫, 他：ベースライン第二世代クオンティフェロン®-TB陽性者における発病の危険についての検討。結核。2012; 87: 697-699.
- 82) Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, et al.: Estimation of incidence of tuberculosis infection in health-care workers using repeated interferon- γ assays. *Epidemiol Infect.* 2009; 137: 1691-1698.
- 83) 結核医療の基準（平成19年厚生労働省告示第121号）、平成21年1月23日改正。
- 84) Ferebee SH: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: A general review. *Adv Tuberc Res.* 1970; 17: 28-106.
- 85) Comstock GW: How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3: 847-850.
- 86) Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al.: Six-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 377: 1588-1598.
- 87) Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al.: New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011; 365: 11-20.
- 88) 田中良哉, 鈴木克典, 齋藤和義：関節リウマチにおける生物学的製剤による治療の新展開と結核の発症。結核。第84回総会ミニシンポジウム「免疫抑制療法と結核」。2010; 85: 34-37.
- 89) 伊藤邦彦, 星野齊之, 中園智昭, 他：イソニアジドによる潜在性結核治療の肝障害。結核。2006; 81: 651-660.
- 90) 豊田 誠, 森岡茂治：化学予防中にINH耐性で発病した結核患者。結核。2001; 76: 663-666.
- 91) Livengood JR, Sigler TG, Foster LR, et al.: Isoniazid-resistant tuberculosis. A community outbreak and report of a rifampin prophylaxis failure. *JAMA.* 1985; 253: 2847-2849.
- 92) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2008年。結核。2008; 83: 529-535.
- 93) Centers for Disease Control and Prevention: Severe isoniazid-associated liver injuries among persons being treated for latent tuberculosis infection—United States, 2004-2008. *MMWR.* 2010; 59: 224-229.
- 94) Aspler A, Long R, Trajman A, et al.: Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomized trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. *Thorax.* 2010; 65: 582-587.
- 95) 伊藤邦彦, 星野齊之, 中園智昭, 他：イソニアジドによる潜在性結核治療での肝障害以外の副作用。結核。2007; 82: 1-9.
- 96) Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, et al.: Use of the Quanti

- FERON-TB Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 ; 14 : 819-827.
- 97) Ena J, Valls V: Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005 ; 40 : 670-676.
- 98) Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al.: Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 2155-2166.
- 99) 厚生労働省健康局結核感染症課長：結核登録票に登録されている者の病状把握の適正な実施について。健感発第0128第2号，平成22年1月28日。
- 100) 厚生労働省健康局結核感染症課長：「結核患者に対するDOTS（直接服薬確認療法）の推進について」の一部改正について。健感発1012第5号，平成23年10月12日。

日本結核病学会予防委員会委員

委員長	加藤 誠也				
委員	西村 伸雄	高梨 信吾	猪狩 英俊	稲垣 智一	
	泉 三郎	五十里 明	徳永 修	沖本 二郎	
	渡辺憲太朗				

日本結核病学会治療委員会

委員長	重藤えり子				
委員	藤兼 俊明	新妻 一直	吉山 崇	斉藤 武文	
	桑原 克弘	早川 啓史	露口 一成	小橋 吉博	
	藤田 次郎				