潜在性結核感染症の治療後等の管理方法に関する課題

山形県健康福祉部
医療統括監　阿彦　忠之

はじめに

わが国が早期に結核低まん延国となるための方策として，平成28年11月25日改正の「結核に関する特定感染症予防指針」（以下，予防指針）には，「潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection; LTBI）の者に対して確実に治療を行っていくことが，将来の結核患者を減らすために重要である」と明記された。活動性結核患者と同様に，LTBI治療対象者についても全例，日本版21世紀型DOTS戦略（以下，日本版DOTS）の対象とみなして服薬支援を強化すべきという内容である。その一方で，結核の活動性分類等に関する改正通知（健感発1125第２号）および結核登録者の病状把握の適切な実施に関する改正通知（同第３号）があり，LTBI治療終了後の管理方法については，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（経過観察）を終了し，登録を取り消すことが可能となった。適切な服薬支援でLTBI治療完遂者の割合を高めることにより，LTBI治療後の経過観察を省略または簡略化できるようにしたのが今回の改正の趣旨といえる。ただし，保健所長がLTBI治療終了後の経過観察の必要性を判断する際には，日本結核病学会予防委員会の提言（平成28年５月）[1]を参考にすることとされているので，本稿では同提言を踏まえた管理方法について概説する。

LTBI治療終了後の管理方法

LTBIに関する国内外の研究成果を概観すると，LTBI治療例では，同じ発病リスク要因を持ちながら未治療だった例よりも結核発病率が明らかに低いことが確認されている。また，集団感染事例等の観察においてLTBIの未治療例からの結核発病は感染診断後２年以内に多いが，LTBI治療例からの発病については治療終了後２年以内に多いという傾向は認められない。これらの知見は，LTBI治療完遂者に対して一律２年間の経過観察を求める方法に合理性がないことを示唆している。このため，米国やカナダなどの結核治療指針におけるLTBI関連の勧告では，治療終了後の経過観察は基本的に不要であるとし，有症時の早期受診を基本とする方法が推奨されている（ただし，エビデンスレベルの高い研究成果に基づく勧告ではない）。

しかしながらLTBI治療例からの結核発病は，国内低まん延地域の山形県（2015年結核罹患率：人口10万対7.3）でも毎年認められており，LTBI治療後の発病リスクが比較的高いと推定される者には経過観察を行う意義があると考える。例えば大規模な集団感染などでLTBI治療対象者の属する集団の結核発病リスクが高いと推定される事例では，治療後の発病率が比較的高い場合があり，治療終了から数年以上経過後の発病例もあることが指摘されている。集団感染が明らか，または強く疑われる集団など，結核発病の“事前確率”が高いと推定される場合には，イソニアジド（INH）単剤６カ月間のLTBI治療による発病阻止率が約50～70％（免疫抑制のない者に治療を実施した場合）であることを考慮すると，LTBI治療後の発病が散発することを念頭に置いた対応が望ましい。

個別の評価によりLTBI治療後の発病リスクが高くないと判断される者については，定期的な経過観察の有用性が低いので，規則的服薬による治療完遂が確認できれば，その後の経過観察は基本的に不要である。例えば，医療従事者の雇入時健診においてインタフェロンγ遊離試験（IGRA）の結果が陽性でLTBIと診断された者については，LTBI未治療でも発病率が低く，LTBI治療を完遂した場合には経過観察の必要性が乏しいとされている。

このような考え方を整理して，日本結核病学会予防

委員会は，LTBI治療後の管理方法について次のように提言した。本稿の冒頭で紹介した活動性分類等に関する改正通知（健感発1125第２号，同第３号）は，この提言にそった対応を保健所で実施できるようにしたものといえる。

○LTBI治療終了後に一律２年間，６カ月毎の経過観察を行うのではなく，治療後も発病リスクが高いなどの理由で保健所長が「結核の予防または医療上必要がある」と認める者に対して管理検診等による経過観察を行う方法とすべきである。

○LTBI治療終了者のうち発病リスクが高くないと保健所長が判断した者については，LTBI治療の効果と限界，結核発病時の症状等を説明したうえで，有症時の早期受診を指示することを基本とし，治療終了後２年間のうち適当な時点において結核回復者から除外（すなわち登録を削除）できるようにすべきである。

提言の中では，保健所長がLTBI治療後等の経過観察の必要性を判断するための考え方（資料）を例示している。この中で基本となるのは，資料の１-（１）である。すなわち，治療後の経過観察を必要とする特別な事由（集団感染の明らかな接触者グループに属するなど）がなく，日本版21世紀型DOTS戦略に基づく服薬確認が実施され，規則的治療が完遂したと判断された者については，その後の経過観察が不要であり，治療終了と同時に登録削除も可能である。ただし，その場合には，LTBI治療の効果と限界および結核発病時の症状等を説明したうえで，有症時の医療機関受診の指導を徹底する必要がある。

治療が必要なLTBIの発生届の徹底

「保健所による経過観察が必要な場合」の例としては，治療中断例や不規則治療例および明らかな集団感染事例などが代表的であるが，資料の２-（３）への対応も重要な課題である。すなわち，感染性結核患者の濃厚接触者でIGRA陽性と判定されLTBI治療を要すると診断されたが治療を実施しない事例については，（未治療例から発病する場合は２年以内が多いので）２年間の経過観察が有用である。しかしながら，LTBI治療を実施しない事例については，医療機関から保健所に発生届のないこと（届出漏れ）が少なくないと推定される。感染症法に基づく届出基準を満たすLTBI（結核の無症状病原体保有者で，かつ，結核医療を必要とすると認められる者）を診断した場合は，LTBI治療を希望しなかった未治療者についても発生届の提出を徹底する必要がある。LTBI発生届の管理徹底を強化した大阪市からは，LTBI未治療者（治療が必要と診断されたが実施しなかった者）の結核発病率が高く，未治療者を含めたLTBI発生届の徹底が改めて重要であることを示唆する研究成果が報告されており[2]，全国の保健所でLTBI発生届の提出状況の確認や徹底を図るべきと考える。

資料　LTBI治療の経過観察の必要性を判断する際の考え方

1．LTBI治療後に保健所による経過観察が不要な場合（例示）
- （１）病状把握が必要となる事由（下記２のいずれか）が存在せず，日本版21世紀型DOTS戦略に基づく服薬確認が実施され，治療中断および不規則治療もなく治療が完遂したと判断された事例
- （２）医療従事者の雇入時健診等（ベースライン検査目的）でIGRA陽性と判定されてLTBI治療を行った場合
- （３）生物製剤等の免疫抑制作用を持つ薬剤を使用するためにLTBI治療対象になった者で，他に発病リスクが高くなる要因がなく，原疾患等の医療のために定期的な医学的管理下に置かれる場合

2．LTBI治療後等に保健所による経過観察が必要な場合（例示）
- （１）LTBI治療の中断例あるいは不規則治療例
- （２）明らかな集団感染事例など接触者集団の結核感染率が高いと推定される場合（感染性が非常に高いと推定される結核患者との濃厚接触歴があり，当該患者から感染したと思われる事例を含む）
- （３）接触者健診でIGRA陽性と判定されLTBI治療を要すると診断されたが，治療を希望しないなどの理由で治療を実施しない事例（発生届の徹底も必要）
- （４）その他，発病リスクは高くないものの，経過観察等の配慮や支援が必要と判断された場合（発病に対する強い不安を訴え定期的な経過観察を求める事例，発病した場合に影響の大きい職種に従事しており職場等から経過観察の支援が求められた事例など）

おわりに

保健所は，治療が必要なLTBIの発生届の徹底を図るとともに，LTBIとして登録された者（LTBI治療終了者のほか，治療中断例，不規則治療例，LTBI未治療例などを含む）に対して管理検診等により経過観察を実施するにあたっては，個々の事例について結核の発病リスク等を評価する必要があり，本稿がその参考資料となれば幸いである。

（参考文献）
1）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.
2）松本健二，三宅由起，有馬和代，他：潜在性結核感染症治療状況の検討．結核．2010；85：791-797.