

## LTBI（潜在性結核）対策の世界的動向について

結核予防会結核研究所

国際協力・結核国際情報センター 濱田 洋平

### はじめに

結核菌に感染後症状がなく、活動性結核として発病をしていない状態を潜在性結核と呼ぶ。潜在性結核を有する人々のうち約5～15%が将来に活動性結核を発病すると考えられている。最新の推計では全世界で約17億人が潜在性結核を有するとされており、仮に現時点での世界中の活動性結核が診断治療されたとしても、これらの結核感染者から新たな活動性結核が生じ続ける。そのため、世界結核終息戦略「End TB Strategy」が目標とする2035年までの結核流行の終息を達成するためには、潜在性結核への大規模な介入が不可欠である。2018年にWHOは新たな潜在性結核ガイドライン（Latent tuberculosis infection-updated and consolidated guidelines for programmatic management）を発表した。筆者は2017年11月まで約2年半WHO本部のグローバル結核プログラムに勤務し、このガイドラインの主任担当官として作成に携わった。そこで、このガイドラインでの主な改訂点を中心に、潜在性結核の診断治療に関する世界的な動向を紹介したい。

### 新ガイドライン作成の背景

WHOは以前よりHIV感染者と、活動性結核に家庭内で接触した5歳未満の小児に対して、イソニアジド（INH）を6カ月間連日内服する潜在性結核治療を推奨していた。しかし、2015年に結核の罹患率が比較的低い国々（罹患率人口10万対100未満）を対象にした潜在性結核のガイドラインを発表し、全ての年齢の結核接触者を含むより多くのリスクグループが治療対象として推奨された。さらにリャンピシン（RFP）+INHの連日内服による3～4カ月間の治療や、リファベンチン（RPT）とINHを週1回3カ月間内服する治療など、INH単剤に比べて短期間の治療法を新たに推奨レジメンに加えた。一方、結核高まん延国に対してはINH単剤を6カ月間内服する従来の推奨を維持した。しかし、結核高まん延国での潜在性結核治療の普及の伸び悩みに対して、短期治療の導入を求める声が高まって

きた。また、結核接触者に対する潜在性結核治療を5歳未満に限った従来の推奨についても見直しを求める声があった。加えてWHOの潜在性結核に対する推奨はHIV感染者に対するガイドライン、結核接触者に対するガイドライン、低まん延国に対するガイドラインなど複数の文書にまたがっており、全体像を把握することが必ずしも容易ではなかった。このような背景から、結核高まん延国に対する従来の推奨を重点的に改訂（update）とともに、複数の文書に書かれた潜在性結核の推奨をまとめた（consolidate）新しいガイドラインが作成された。

### 潜在性結核治療の対象者

潜在性結核の治療対象者は基本的に無症状であり、全ての人々が活動性結核を発病するわけではない。よって治療による不利益（副作用など）と比べて得られる利益（結核発病予防効果）が確実に上回るように、活動性結核を発病するリスクが高い集団を対象に治療する必要がある。このような考えから、感染後の発病リスクが高く、さらに髄膜炎などの重篤な結核を発病する危険性が高い5歳未満の結核接触者に対して潜在性結核治療が世界的に推奨されてきた。一方、新しいガイドラインの作成にあたって行われた検討では、5歳未満ほどではないものの、家庭内での結核接触者は年齢に関わらず一般集団と比較して結核発病リスクが明らかに高かった。その結果に加え、コスト、治療後の結核再感染の可能性、実施に必要な人的資源などを勘案し、全ての年齢の家庭内接触者に対する条件付き推奨<sup>1</sup>が出されることとなった。

### 潜在性結核の診断

本邦においては潜在性結核の診断にはインターフェロン- $\gamma$ 遊離検査（以下IGRA：Interferon-Gamma release assay）が主に用いられている。しかし、WHOは結核の罹患率が高い低中所得国に対してはIGRAの使用を推奨していなかった。これは、活動性結核の発症予測能に関する過去の検討でIGRAのツベルクリン検査に対する優位性は示されず、IGRAの実

施に要する費用、設備や人材などが考慮されたためである。しかし、2014年頃から世界的に精製ツベルクリンの不足が生じ、ツベルクリン検査のみに頼っていた多くの結核高まん延国で潜在性結核の検査を行うことが不可能になった。ガイドラインの改訂にあたって結核高まん延国における活動性結核の発症予測能についてツベルクリン検査とIGRAの比較検討を再度行ったが、過去の検討と同様に両者に有意な差は見られなかった。一方、費用面ではツベルクリン検査が好まれるものの、検査の実施、結果の確認などの観点からは両者に一長一短があると考えられた。そのため、検査実施に要する費用、設備、人材、入手可能性などを考慮した上でIGRAとツベルクリン検査のどちらを用いてもよいという新たな推奨を出すに至った。

### 治療レジメン

新しいガイドラインでは結核高まん延国に対してRPT+INHによる週1回3カ月間の治療を新たに推奨レジメン加えた。RPT+INHとINH単剤6～9カ月を比較した検討では、効果は同等で肝障害を含めた副作用の頻度はRPT+INHで少なく、さらに治療完遂率が高いという結果が得られた。週1回3カ月間の内服という簡便さにより治療の普及が期待される一方、近年世界的に普及が見込まれる抗HIV薬ドルテグラビルとの併用、妊婦、2歳未満の小児におけるデータは乏しい。また、これまでの臨床研究ではRPT+INHの内服を医療機関で直接確認する手法(DOT)がとられていた。しかし、途上国の医療機関でDOTを行うには困難が予想され、自己内服や他の服薬確認・支援を用いたデータが待たれる。さらに上記レジメンに加えて15歳未満の小児に対してはRFP+INH3カ月間連日内服も新たに推奨した。ガイドライン作成のために行った検討ではエビデンスの質は低いものINH単剤と比較し効果は同等で副作用は少なく、治療完遂率も高いことが示唆されている。近年、INH+RFPの小児向け合剤が開発され、患者、医療従事者にとっても使用しやすいことから治療の普及が期待されている。

### 多剤耐性結核の接触者に対する予防内服

2015年の潜在性結核のガイドライン作成の際に、多剤耐性結核の接触者に対する予防内服の是非について検討を行ったが、有効性を示すエビデンスに乏しかったため2年間の経過観察を奨めるにとどめた。今回、再度文献の系統的レビューを行ったがランダム化

比較試験の文献はなく、観察研究の文献のみが検討された。それらの研究の多くは対象者数が少なく、検討に値しないものであったが、2つの観察研究では予防内服の有効性が示唆された。そこで、多剤耐性結核の接触者に対する予防内服については十分にリスクベネフィットを考慮した上での条件付き推奨を出すにいたった。しかし、最適な薬の組み合わせは定まっておらず、ニューキノロン系抗菌薬が重要と考えられるものの、耐性薬剤によっても異なるため専門家による臨床判断が必要になる。興味深い論点として、WHOの推奨により現在進行中の偽薬を用いたランダム化比較試験の倫理的妥当性が問われるのではないかとということがガイドライン作成委員より指摘された。一方、今回の推奨は質の低いエビデンスに基づいており、ランダム化比較試験の結果はその妥当性を再評価するために極めて重要である。そこで、ランダム化比較試験の遂行は本推奨によって妨げられてはならないと明記することになった。

### 今後の展望

潜在性結核治療のさらなる普及のためには、より短期間で安全な治療法が必要である。2018年初頭の国際学会(レトロウイルス日和見感染学会)でRPT+INHを連日1カ月間内服する治療の効果が9カ月間のINH単剤治療に劣らず、副作用は少ないという研究結果が発表された。一方、結核高まん延地域において短期治療の予防効果がどのくらい持続するかについてのデータは乏しく、今後の研究が望まれる。また、結核の罹患率減少を加速させるためには潜在性結核の治療対象をさらに広げていくことが必要であろう。そのためには活動性結核の発症予測に優れた検査法が不可欠である。近年、ツベルクリン検査やIGRAよりも発症予測能にすぐれた血液バイオマーカーが開発され<sup>2</sup>、これを用いた臨床試験が進行中である。このような潜在性結核の新たな診断・治療法の研究をさらに推進し、素早く政策、現場での実施に繋げていくことが、世界の結核の流行を終息するために求められている。☺

<sup>1</sup> WHOの推奨の強さは「強い」(介入の有益性が危険性を上回っていることに自信がある)もしくは「条件付き」(介入の有益性がおそらく危険性を上回っていると考えらえる)の二段階がある。

<sup>2</sup> Zak et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. Lancet. 2016 Jun 4;387(10035):2312-2322