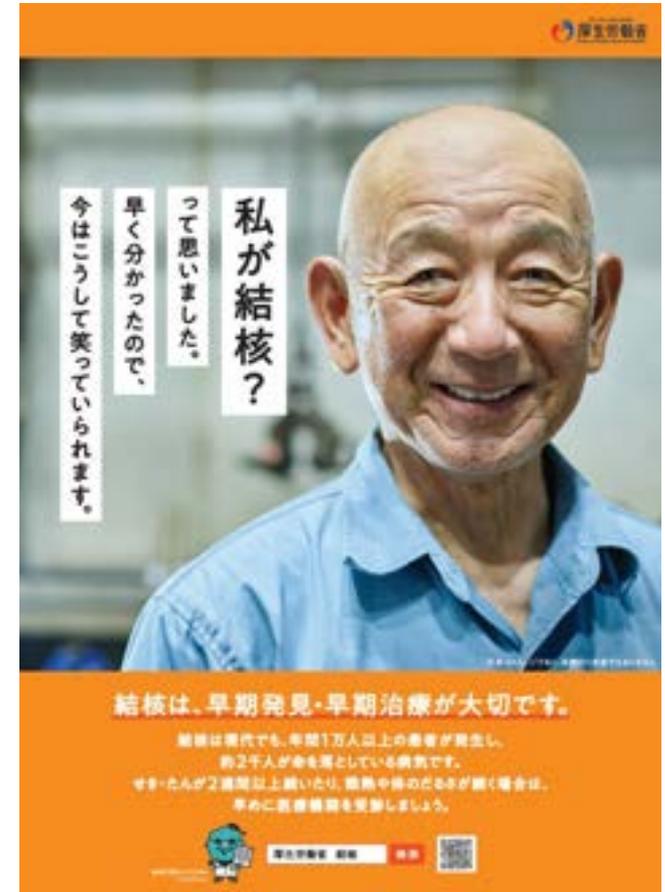


# わが国における結核の現況

## 結核の感染診断と 潜在性結核感染症 (LTBI)



# 自己紹介

1998年～ 当院小児科に勤務  
一般小児科診療のほか、  
重症心身障がい児（者）医療、小児結核診療などに従事しています

2008年 結核研究所結核対策指導者養成研修を終了

2009年～現在

結核研究所結核対策指導者養成研修、対策中級コース講師

2014年～現在

厚生労働省厚生科学審議会結核部会委員

日本結核・非結核抗酸菌症学会

予防委員会、ガイドライン統括委員会、ガイドライン施行委員会委員

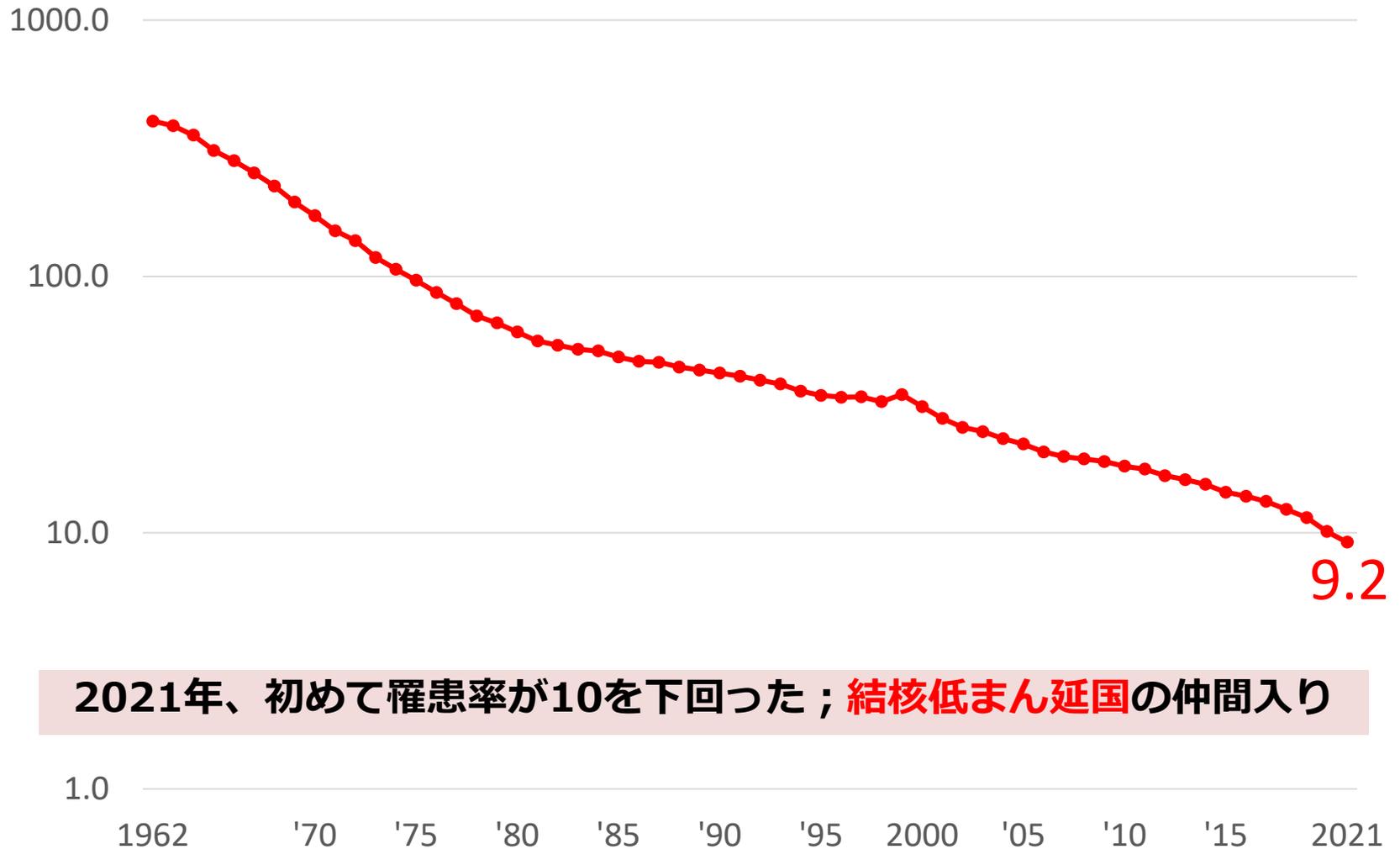
# 本日のお話し

1. わが国の結核の現状と望まれる対策
  2. 結核の「感染」と「発病」
  3. 結核感染の診断
  4. 潜在性結核感染症とその治療
  5. 医療施設内結核感染対策について
- \* 小児結核について

# 1.わが国の結核の現状と望まれる対策

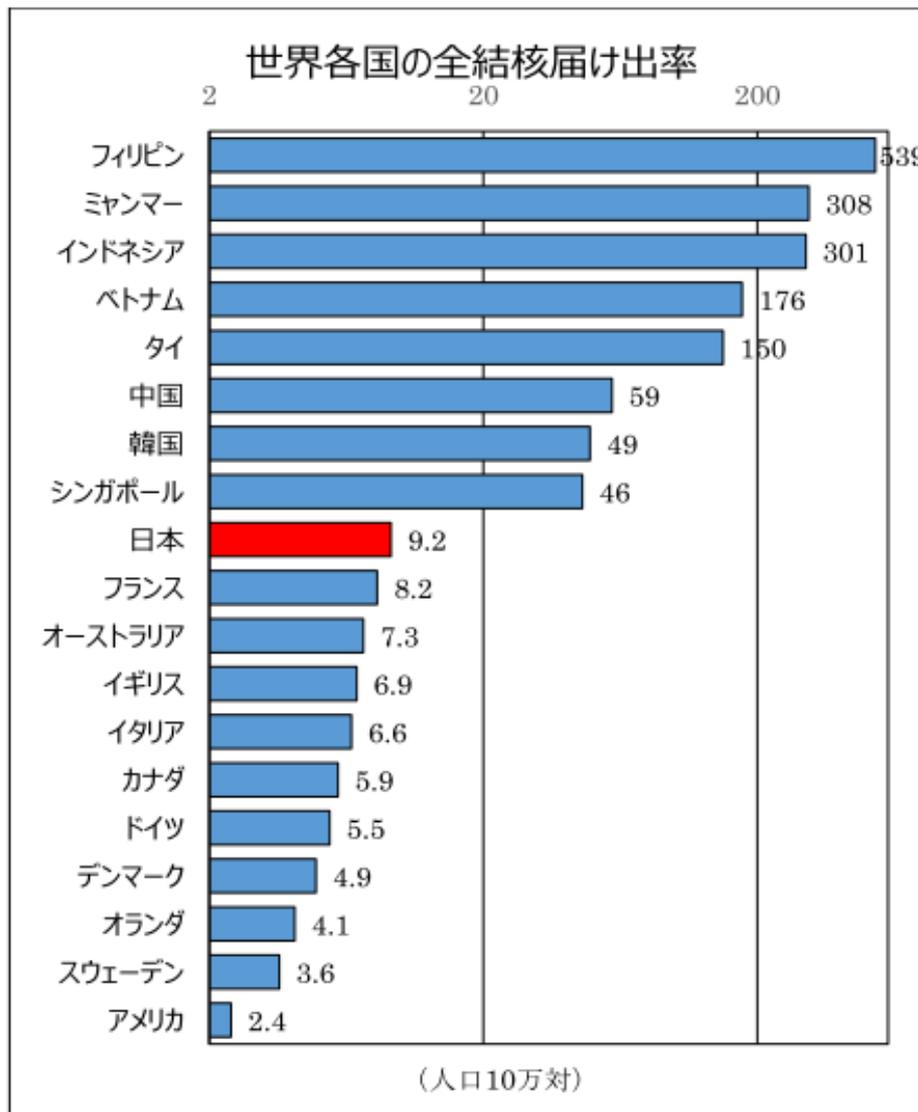
# わが国の結核罹患率推移（1962年～2021年）

罹患率（人口10万対）



**2021年、初めて罹患率が10を下回った；結核低まん延国の仲間入り**

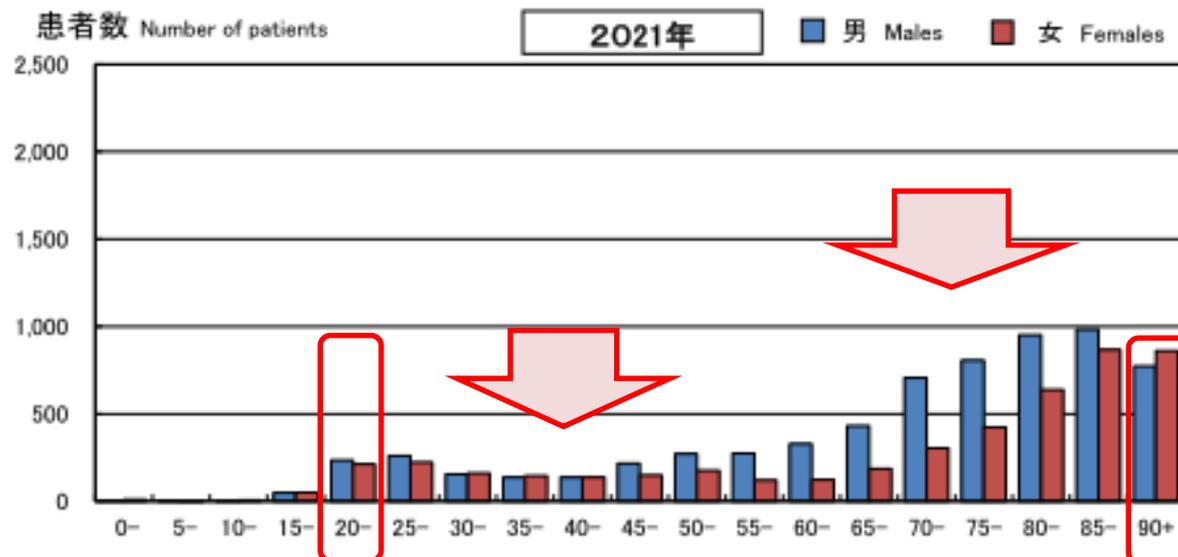
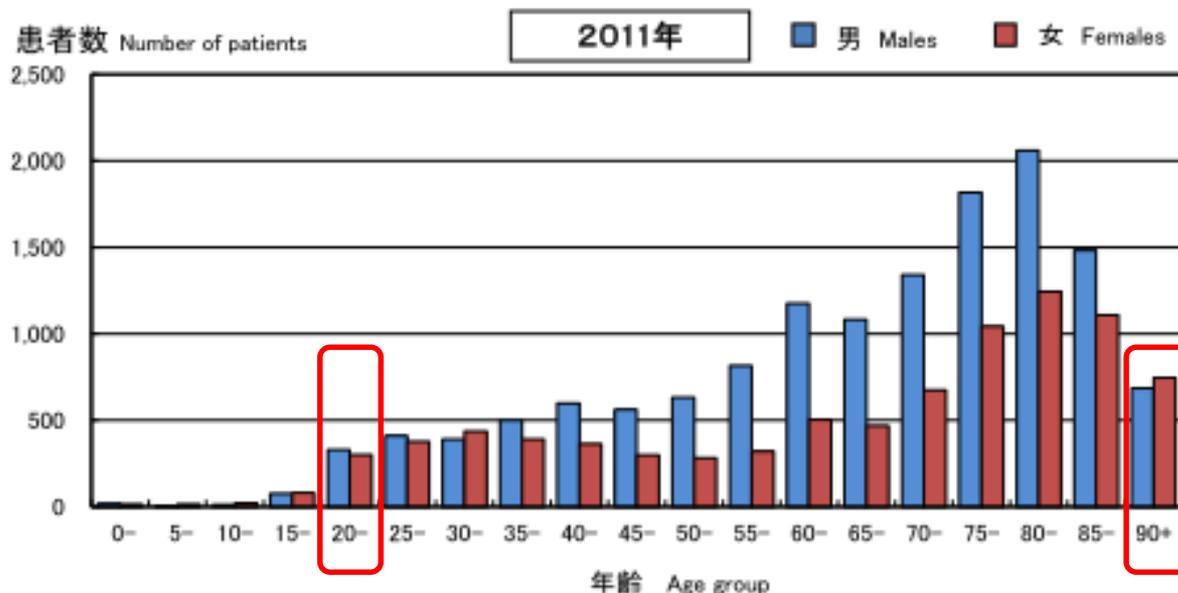
# 国際比較；欧米先進国、わが国を取り囲むアジア諸国との比較



日本の値は結核の統計2022、諸外国はWHO' s Global TB report 2021をそれぞれ引用

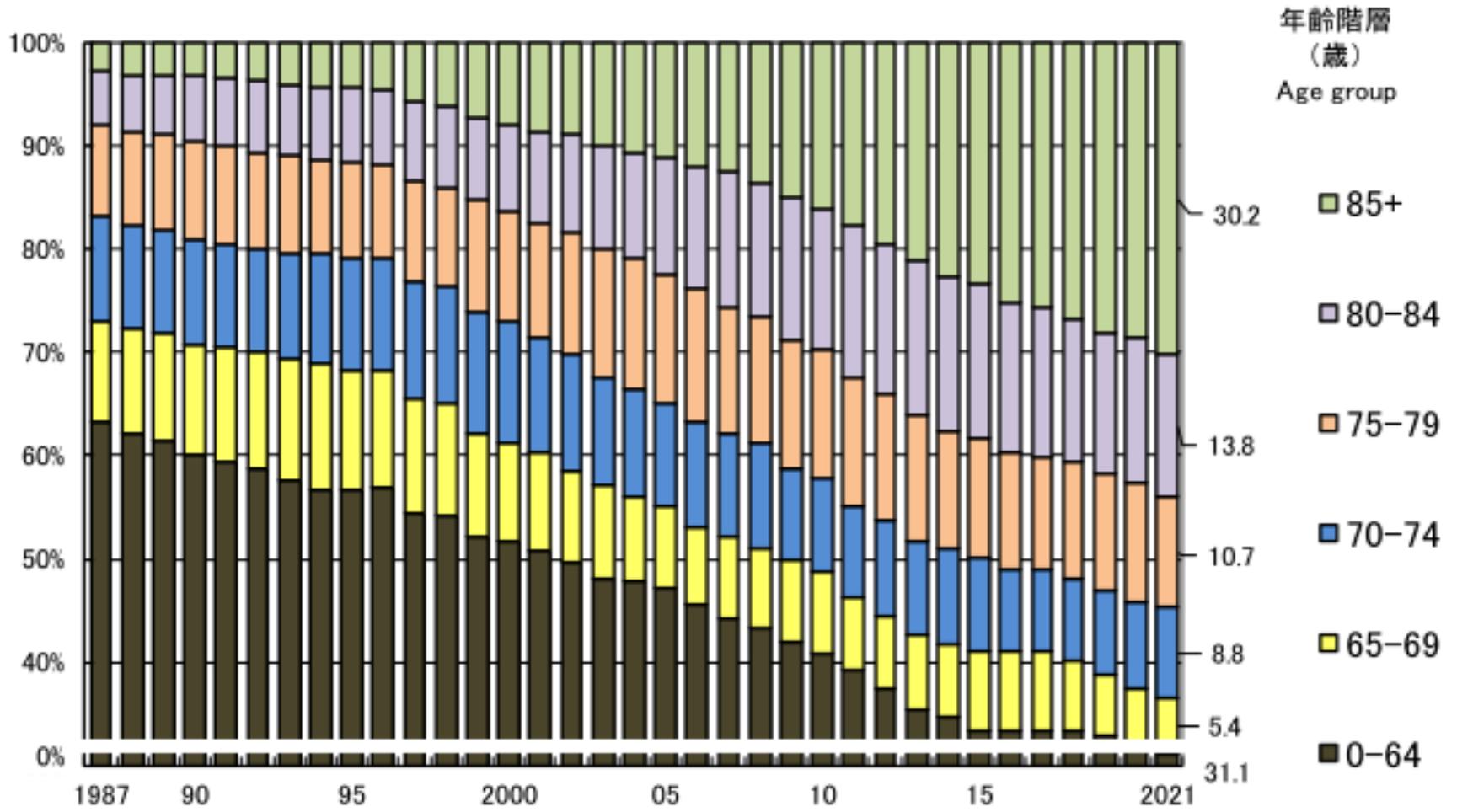
結核予防会結核研究所疫学情報センターHPより引用 <https://jata-ekigaku.jp/nenpou/>

# 新登録結核患者数の年齢分布 2011年・2021年



結核予防会結核研究所疫学情報センターHPより引用 <https://jata-ekigaku.jp/nenpou/>

新登録結核患者のうち、  
 高齢者結核患者が占める割合の年齢階層別年次推移（1987～2021年）



**65歳以上の高齢者が約70%を、80歳以上の高齢者が約45%を占めている（2021年）**

# わが国における結核の現状

□“受診”、“診断”、“発見”の遅れがあった症例が20%程度ありました

新登録肺結核患者のうち有症状の者のうち

受診が遅れた；症状出現から受診までの期間が2ヵ月以上

20.8%(前年比+1.7%)

診断が遅れた；受診から結核の診断までの期間が1ヵ月以上

23.1%(前年比+2.2%)

発見が遅れた；症状出現から結核の診断までの期間が3ヵ月以上

22.0%(前年比+2.3%)

特に30-59才の働き盛りの年代で“受診の遅れ”、“診断の遅れ”が目立つ

30-59才の有症状菌喀痰塗抹陽性肺結核患者に限ると

受診の遅れ 38.9%、発見の遅れ 36.1%；2002年以降で最も高い割合

→これらの年代の方々には社会的活動の範囲も広く、

新たな感染拡大（**集団感染**）につながる危険性を持つ

# 結核集団感染事例

同一の感染源が、2家族以上にまたがり、20人以上に結核を感染させた場合をいう。  
ただし、発病者1人は6人が感染したものととして感染者数を計算する。

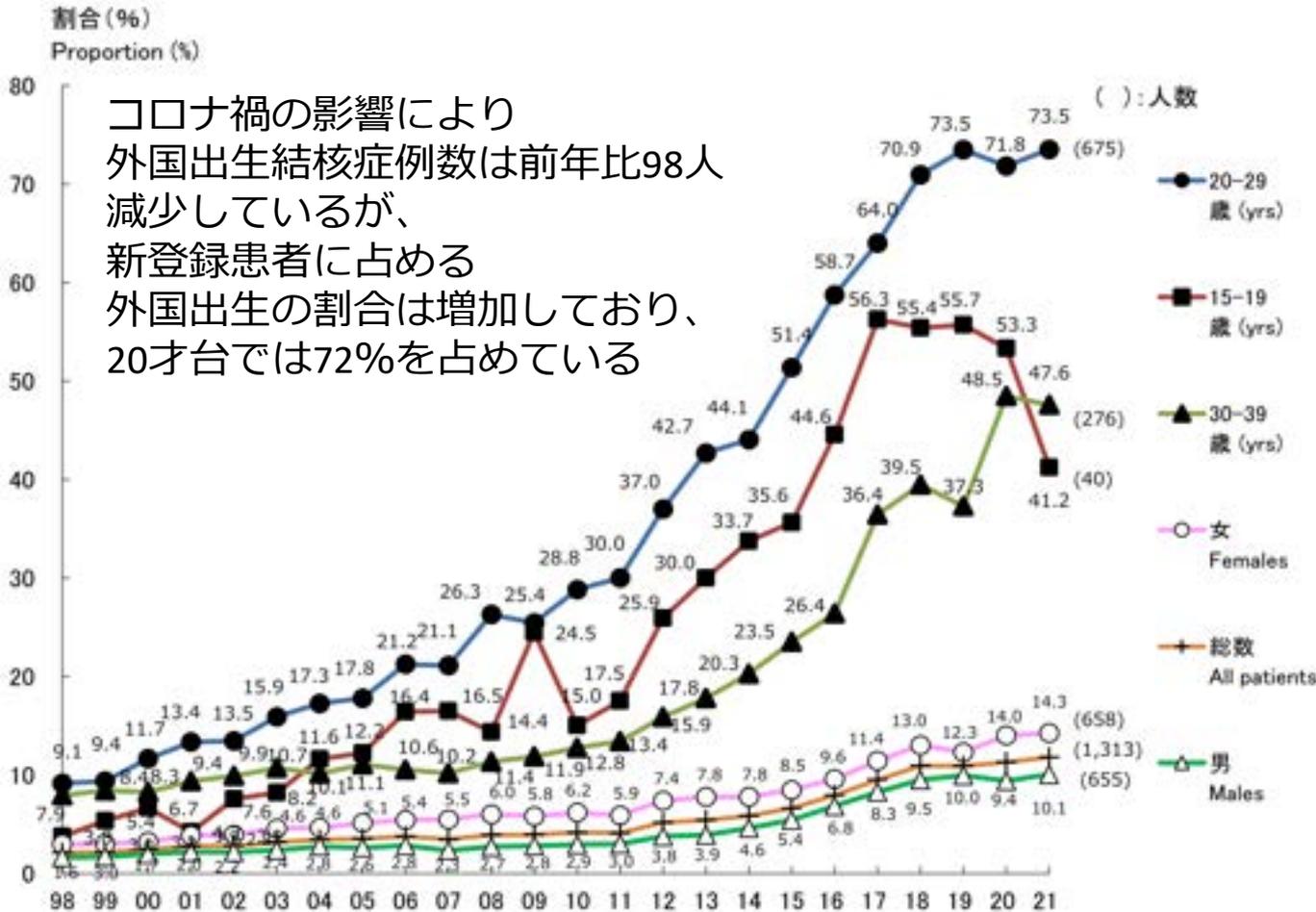
(令和3年3月31日時点)

年	平成23年	平成24年	平成25年	平成26年	平成27年	平成28年	平成29年	平成30年	令和元年	令和2年	
件数	75件	51件	44件	44件	42件	45件	38件	45件	23件	15件	
集団発生の場所	学校	10	4	9	5	3	9	10	4	4	2
	小学校	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中学校	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高校	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	大学	1	1	3	1	0	1	0	0	0	0
	専門学校	2	2	3	0	1	5	2	4	2	2
	幼稚園	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他(塾等)	3	0	3	3	2	3	8	0	2	0
	病院等	20	9	10	12	14	8	6	9	4	1
	社会福祉施設	7	7	4	2	2	8	5	5	3	4
事業所	28	30	20	21	15	14	11	17	9	5	
家族、友人	19	24	24	12	20	14	14	16	5	4	
その他	13	4	2	10	7	10	4	6	2	3	

[厚生労働省健康局結核感染症課調べ]

# わが国における結核の現状

□ (欧米諸国と同様に) 外国出生結核症例が増加する傾向が見られます

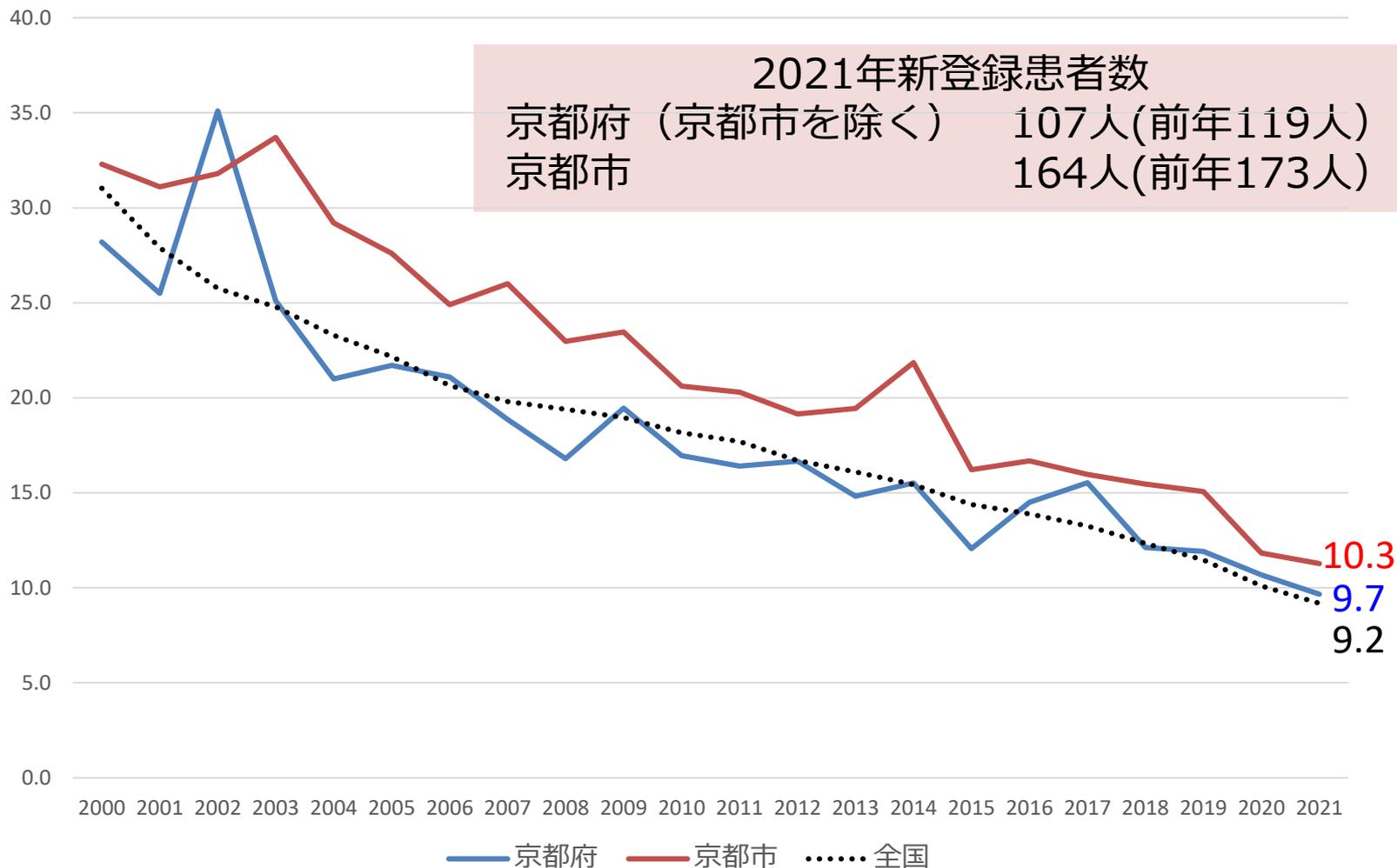


登録患者数が出生国

- ベトナム
- フィリピン
- 中国
- インドネシア
- ネパール
- ミャンマー
- ・
- ・
- ・

新登録結核患者に占める外国生まれ結核患者割合の推移, 性別・特定年齢階層別, 1998~2021年

# 京都府・京都市における結核罹患状況の推移 (2000～2021年)



# 「現状」から浮かび上がる課題

## ☑発病に至るハイリスクグループの存在

結核がまん延していた時期に感染した高齢者

結核がまん延している地域から流入した外国人

## ☑罹患率が低下してきたことにより

(住民・医療者共に) 結核に対する関心が低下

→「受診の遅れ」、「診断の遅れ」に

→感染の拡大につながる

# わが国の現状をふまえ、必要な対策は？

結核の罹患状況は順調に低下してきた

；「低まん延」（＝罹患率人口10万対10未満）状況へ

確実な「低まん延」状況への移行に向けて、

積極的、かつ効率的な対策を適用することが重要

# これから必要とされる結核対策

## 目標；「結核患者の早期発見」

これまでは住民健診が患者発見の重要な機会とされていたが、患者発見効率は極めて低く、有効なスクリーニング方法ではなくなってきた

**発病に至るハイリスク集団を対象を絞った効率的な健診実施へ**

；高まん延国からの転入者など

高齢者では他疾患等での通院/入院例からの発見に努めることも望まれる

有症状受診した患者が早期に正確な診断につながるために、

**結核に関する注意喚起、正確な知識の普及啓蒙も重要**

## 高まん延国から転入する外国人に対する健診の導入へ ； **入国前結核スクリーニング**

2019年の入管法改正により、今後さらなる外国人労働者の増加が見込まれ、外国出生結核例の増加傾向にさらに拍車がかかることも予想される

転入する外国人を対象とした結核対策の徹底が必要

高まん延国からの長期転入例に対する

**入国前結核スクリーニング（Pre-entry TB screening）の導入**

； 米国、カナダ、オーストラリア、英国/韓国、中国、マレーシアなどでは既に導入済み

入管庁管第1457号  
外領外合第235号  
健感発0326第1号  
令和2年3月26日

(別記) 関係各位

出入国在留管理庁在留管理支援部在留管理課長  
( 公 印 省 略 )  
外務省領事局外国人課長  
( 公 印 省 略 )  
厚生労働省健康局結核感染症課長  
( 公 印 省 略 )

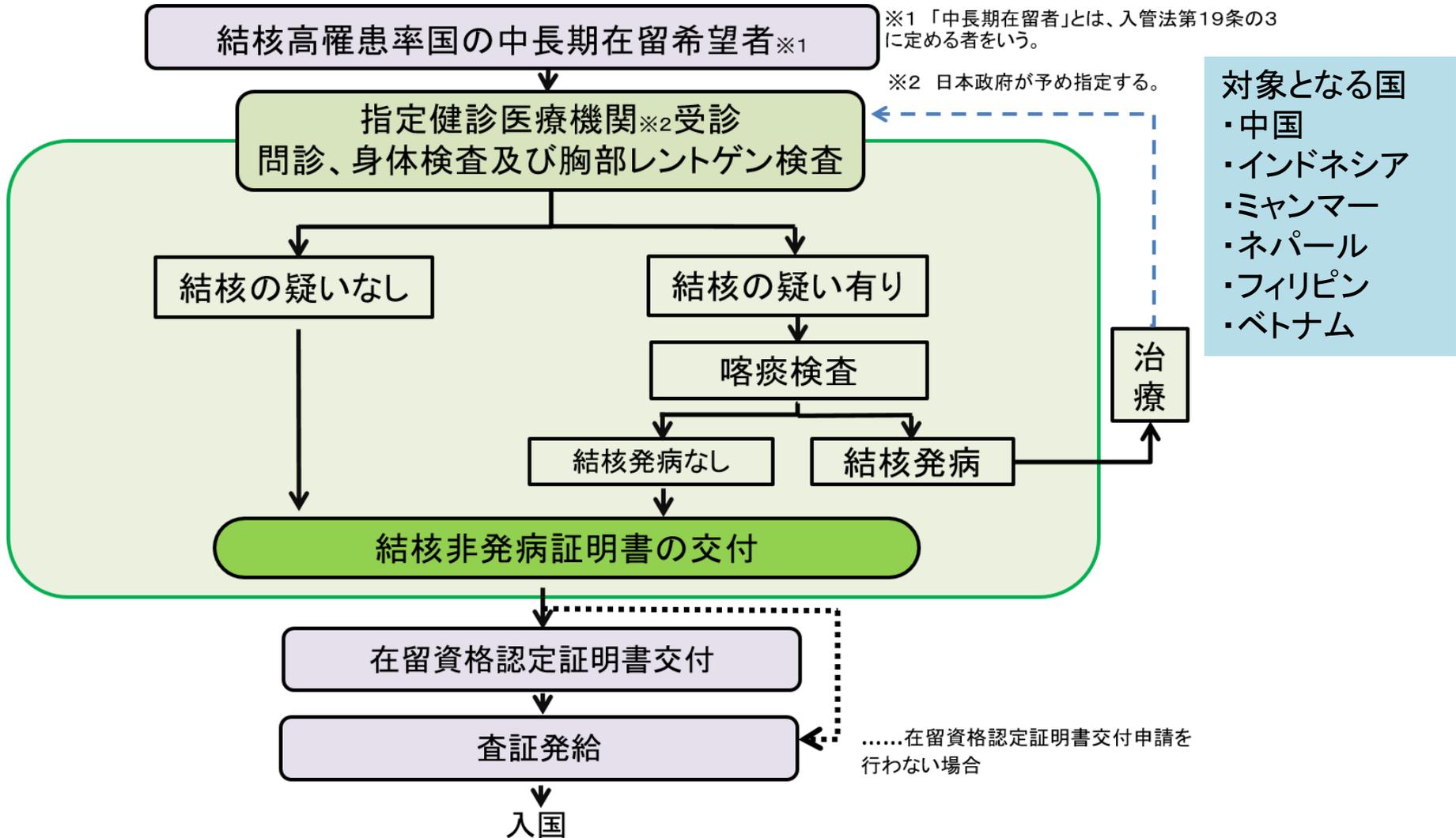
#### 入国前結核スクリーニングの実施について

我が国の結核は、人口10万人あたりの結核罹患率（以下「罹患率」という。）及び患者数ともに年々減少していますが、未だに国内で年間約15,000人が結核を発症し、2,000人が結核により死亡しています。近年、我が国においては外国生まれの患者数が増加傾向にあり、平成30年の新登録結核患者数のうち外国生まれの患者数は1,667人（前年比137人増）となりました。特に、多数に感染させる可能性が高い若年層で増加傾向にあり、罹患率の高い国の出生者が日本滞在中に発症するケースが見受けられます。

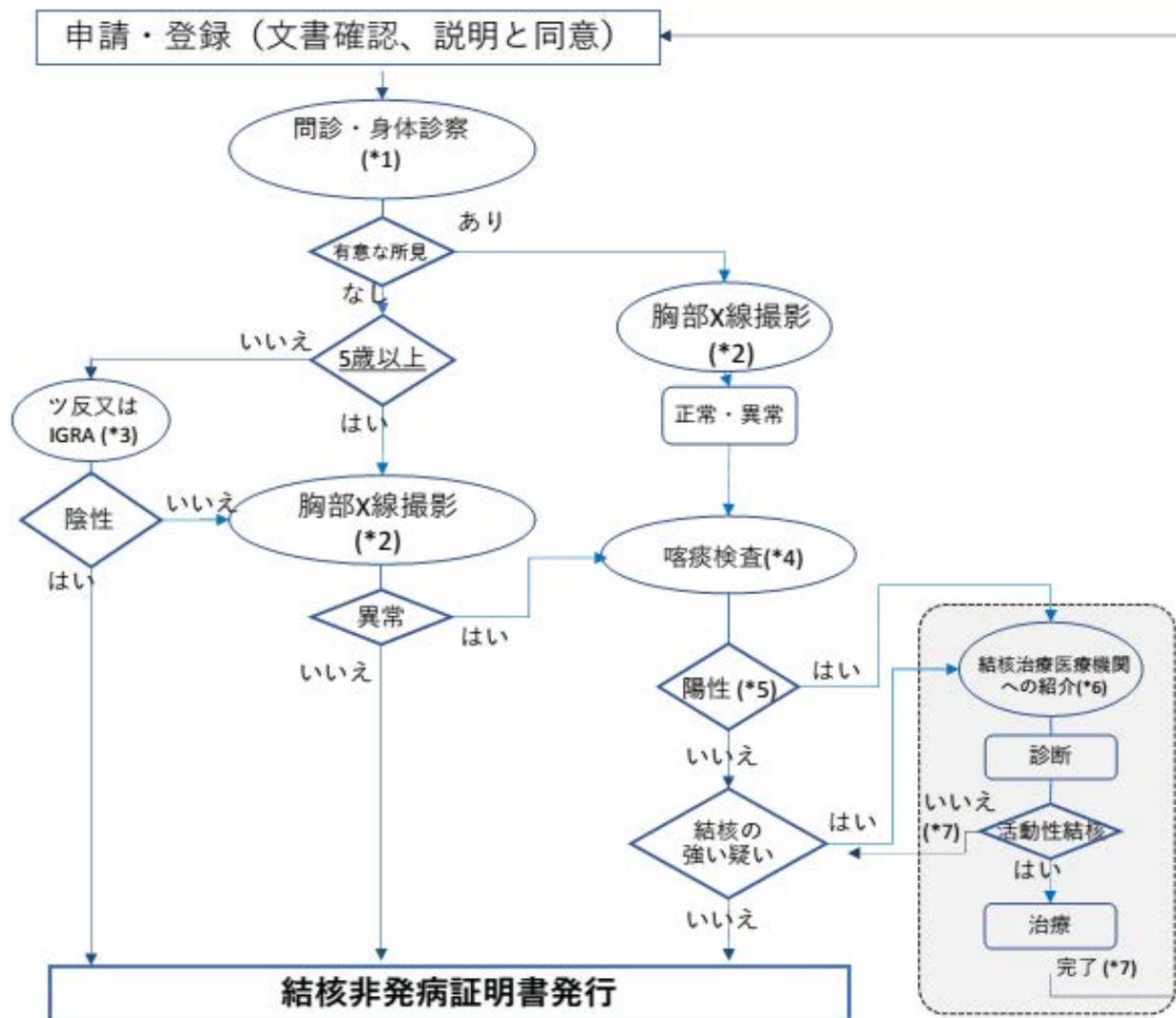
このような我が国における結核患者の発生状況に鑑みて、特に我が国における結核患者数が多い国の国籍を有する者のうち、我が国に中長期間在留しようとする者に対して、入国前に結核に罹患していないことを求める入国前結核スクリーニングを別紙「入国前結核スクリーニングの実施に関するガイドライン」のとおり導入することといたしました。

なお、開始時期につきましては、令和2年7月1日以降に準備の整った対象国からの中長期在留予定の対象者について、その在留資格認定証明書交付申請、又は在留資格認定証明書を必要としない場合には在外公館で審査を行う査証申請から順次実施することといたします。

# 結核入国前スクリーニングの流れ



# 結核入国前スクリーニングのアルゴリズム



\*1. 15歳未満の小児では、有意な呼吸状態（慢性呼吸器疾患、肺の手術歴等）についての診察を含めること。本文参照。

\*2. 妊娠女性については本文参照。

\*3. ツベルクリン反応とIGRAの両者が実施できない場合については本文参照。

\*4. 喀痰塗抹検査はWHO推奨の核酸増幅検査（Xpert® MTB/RIF or TB-LAMP）で代替可能。

\*5. 塗抹検査（またはWHO推奨の核酸増幅検査）と培養検査のいずれかの陽性。

\*6. 結核診療医療機関：結核の診断・治療を実施する医療機関。

\*7. 規定の様式による結核診療医療機関からの報告書が必要。

# これから必要とされる結核対策

## 目標；「有効な治療を確実に適用」

・ 菌に関する情報を早期に、確実に把握して、国が示した基準に沿った標準的な治療<sup>\*)</sup>を適用

<sup>\*)</sup> 厚生労働省により公布された「結核医療の基準」に沿った治療を適用することが求められている

<sup>\*)</sup> 各登録症例に対する診断、治療内容に関しては各保健所の審査会で専門家によるチェックを受けている

・ 治療が安全に、確実に完遂されるため、患者支援も重要;日本版DOTS

・ 医療機関同士の連携

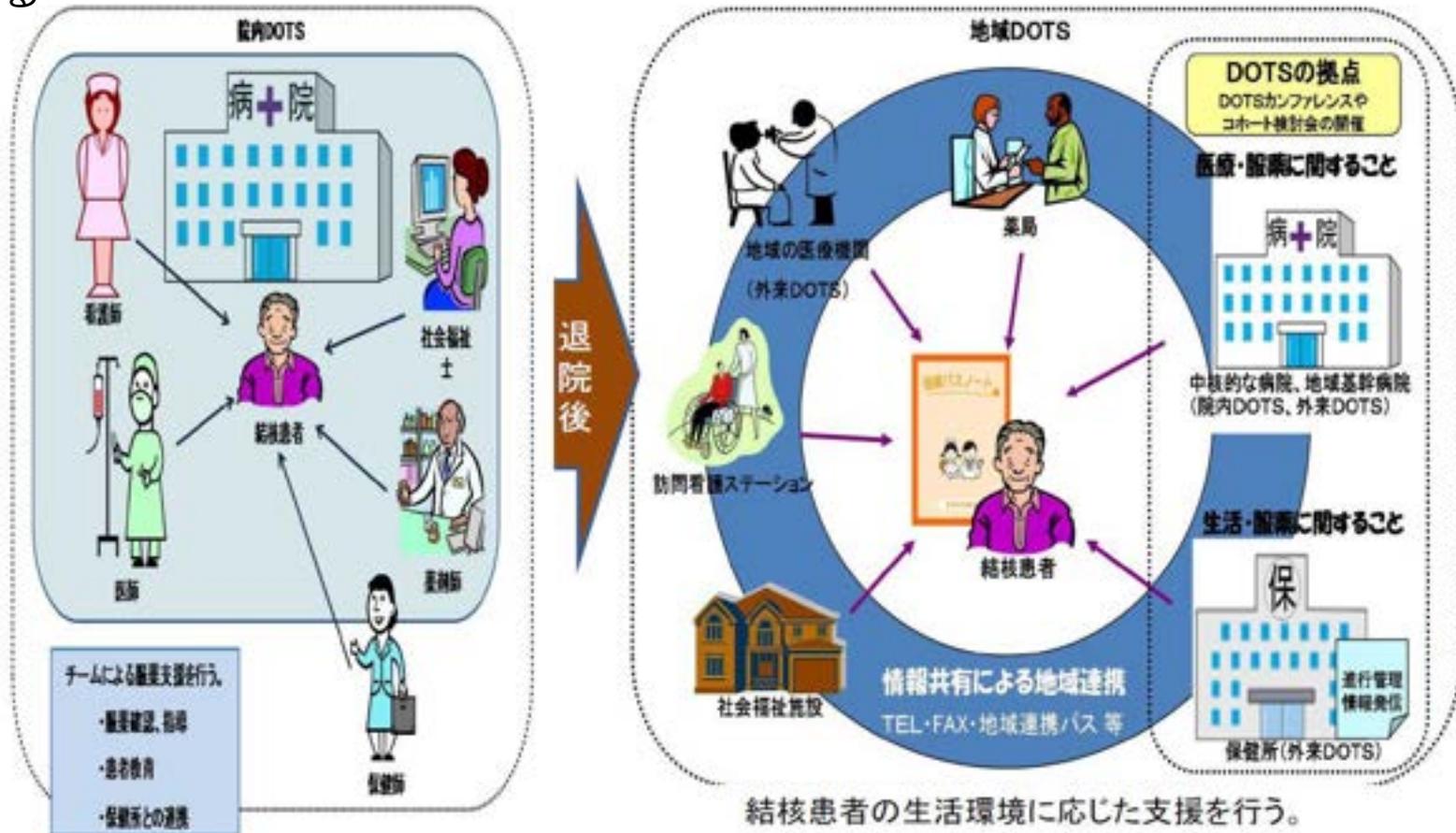
結核専門医療機関と地域医療機関との連携も極めて重要に



# 日本版DOTSとは？

“DOTS” とは、

元々は Directly observed therapy of short course（直接監視下での短期化学療法適用）を指すが、わが国では治療完遂を目的に、「種々の社会資源が連携して治療支援を行うシステム」を意味する



# これから必要とされる結核対策

## 目標；「結核発病の予防」

- ・ さらに順調に罹患状況が改善するまでの間は、感染後発病に至る確率が高い乳幼児を結核発病から守るために積極的なBCGワクチン接種を継続（但し、わが国が低まん延状況へと移行した際には、接種方針の見直しも）
- ・ 発病に至るリスクが高い症例を抽出して、発病予防を目的に積極的に潜在性結核感染症（LTBI）治療を適用

# これから必要とされる結核対策

## 目標；「結核感染の予防」

地域社会における「見えない」結核感染の連鎖を見つけ出し、更なる感染の波及・拡大を予防する

- ・ 発病患者の結核菌遺伝子情報（遺伝子型別情報VNTR等）の蓄積
- ・ それぞれの結核患者の（発病前の）社会生活に関する情報と関連付けることにより、「見えない」感染連鎖を発見して、新たな感染拡大を予防する（Social Network Analysis）

# COVID-19と結核



国内結核患者 過去最少「結核低まん延国」  
に コロナ対策影響か

2022年9月13日 16時06分

厚生労働省などは、減少した理由について、新型コロナウイルスの感染拡大が影響し三密の回避など感染症への対策が影響した可能性があるとしています。

一方で、受診控えて潜在的な患者を把握できていないおそれもあるとしています。

- ・ 感染機会の減少
- ・ 受診抑制  
“とりあえず、COVID-19を除外”
- ・ 健診受検率の低下
- ・ 診断時には重症化も
- ・ COVID-19と結核との合併例
- ・ 今後、再増加する可能性
  - これまで診断されなかった例
  - 転入する外国人の増加

# TB in the United States, 2021\*



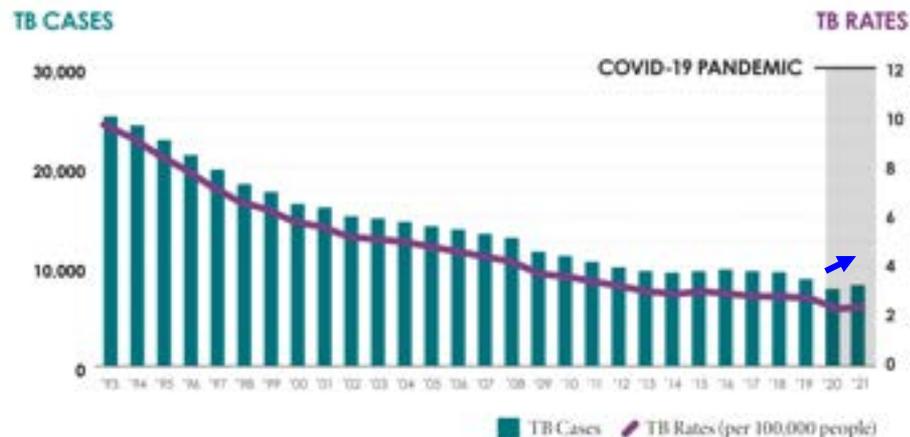
Tuberculosis (TB) is preventable and curable but remains one of the world's leading infectious disease killers. The United States has one of the lowest TB disease case rates in the world, thanks to investments in domestic TB programs. Health departments and CDC TB control efforts prevented as many as 300,000 people from developing TB disease and averted up to \$14.5 billion in costs over a 20-year period. However, preliminary CDC data suggests that the COVID-19 pandemic has had a substantial effect on TB disease.

CDC data show that reported TB disease diagnoses fell 20% in 2020 and remained 13% lower in 2021 than pre-pandemic levels. These declines may be related to factors associated with the COVID-19 pandemic, including a true reduction in TB incidence as well as missed or delayed TB disease diagnoses. For example, efforts to prevent COVID-19 may also reduce TB. Other factors include widespread disruptions to health care and similarities in symptoms between COVID-19 and TB disease.

Health care and public health systems must be restored and strengthened to address TB disease in the wake of COVID-19. We must continue to ensure correct and timely diagnoses, focus on essential TB prevention and control activities, and expand services equitably to address persistent disparities in TB. With better diagnostic tests, shorter treatments, and updated guidelines to assist healthcare providers, the nation has a greater opportunity than ever before to eliminate TB.

## COVID-19 HAS LIKELY HAD A SUBSTANTIAL EFFECT ON U.S. TB TRENDS

REPORTED TB CASES AND TB RATES IN THE U.S., 1993–2021\*

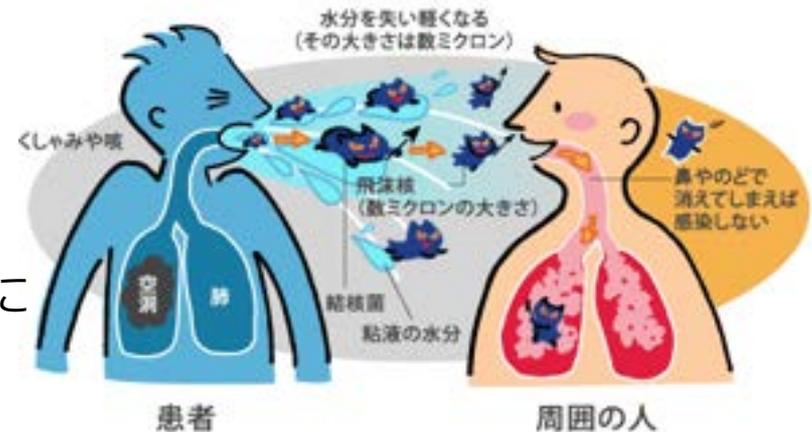


## 2.結核の「感染」と「発病」

# 結核の「感染」と「発病」

結核は結核菌 *Mycobacterium tuberculosis*の飛沫核感染（空気感染）により感染する\*

即ち、結核患者から生じた感染性飛沫核が接触者の口から侵入し、気道を通して肺の末梢まで到達し、肺胞マクロファージに貪食されて感染が成立する



結核予防会：結核の常識2007, 2, 2007

飛沫核の曝露を受けて、飛沫核が口から吸入されても、気道線毛系により捕捉されたり、消化管に嚥下されてしまえば、感染には至らない

飛沫核の曝露を受けても感染に至るのは25～50%程度とされている

飛沫核感染（空気感染）以外の感染経路も存在する；

妊婦が粟粒結核になった場合、或いは妊娠中の初感染に引き続き、一時的に菌が血行性に散布された場合、子宮内膜にも結核結節が形成され、胎児にも臍帯血を通じて感染する可能性がある（=先天結核）

# 結核の「感染」と「発病」

結核の感染後4～8週以内に結核菌特異的な細胞性免疫が成立する

活性化したTリンパ球とマクロファージにより肉芽腫が形成され、結核菌の増殖を抑制する。同時にツベルクリン反応あるいはインターフェロン- $\gamma$ 遊離試験（IFN-gamma release assay : IGRA）が陽性となる

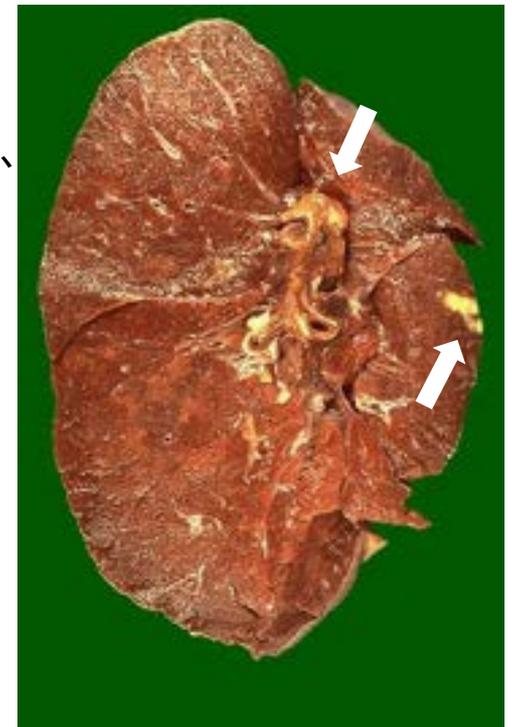
感染が成立した肺胞内で病巣が形成されるが、同時に菌の一部はリンパ流によって肺門リンパ節に移動し、そこでも病巣を形成する  
この2つを合わせて「初期変化群」と呼ぶ

## 「初期変化群」

=結核初感染が起こった形態学的な証拠

## 「ツベルクリン反応・IGRAの陽転」

=結核初感染が起こった免疫学的証拠



# 結核の「感染」と「発病」

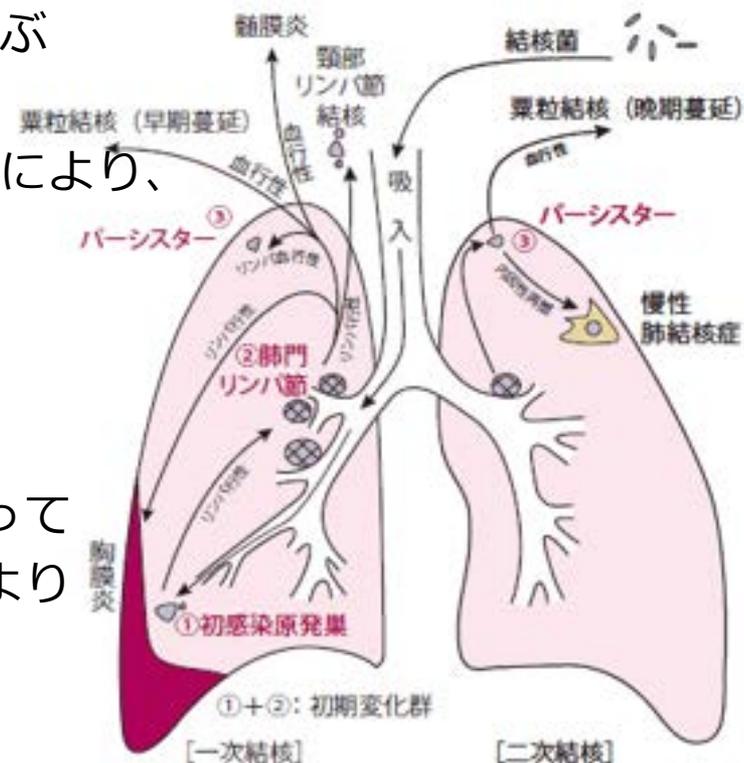
感染に引き続いて、そのまま初期変化群が悪化したり、あるいは血行性に全身に広がって粟粒結核を発症したりすることがあり、これを「一次結核症」と呼ぶ

しかし、ほとんどの場合、細胞性免疫の確立により、一旦、菌は封じ込められた状態となる  
この状態を「潜在性結核感染」\*とよぶ

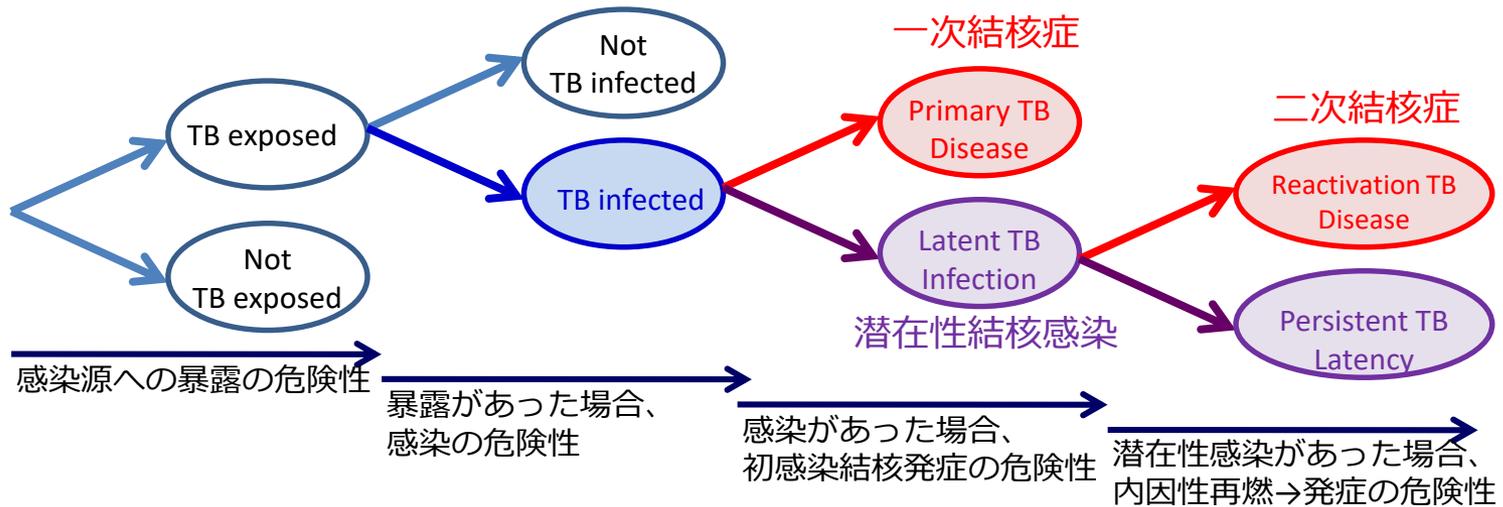
\*LTBI ; Latent tuberculosis infection

結核症の多くは、潜在性結核感染の状態となつてから時間が経過したのちに、何らかの要因により菌が再び増殖し、発病したものであり、これを「二次結核症」と呼ぶ

感染から二次結核症の発病までの期間は様々であり、数ヶ月から長いときは20年以上となることもある



# 結核の「感染」と「発病」



初感染を受けた年齢	発病へと至るリスク(%)		
	発病しない	肺結核発症	粟粒結核 または 結核性髄膜炎
1才未満	50%	30-40%	10-20%
1~2才	75-80%	10-20%	2-5%
2~5才	95%	5%	<0.5%
5~10才	98%	2%	<0.5%
10才以上	80-90%	10-20%	<0.5%

# 結核の「感染」と「発病」

- ・ 感染性を有する結核患者と接触があり、患者から排出された感染性飛沫核が肺の末梢まで到達することで「感染」が成立する
- ・ 結核「感染」＝結核「発病」ではない  
; 感染しても生涯にわたって発病に至るのは一部である
- ・ 結核感染に伴って、肺内及び肺門部リンパ節に病巣が形成されるが（＝初期変化群）、この病巣が（から）拡大、進展した状態（＝胸部画像で病巣が指摘可能な状態）を「発病」と呼ぶ
- ・ 未だ発病に至っていない結核感染例（未発病感染例，潜在性結核感染症例）では（胸部）画像検査で結核病巣を指摘することはできない  
結核感染の有無は、一般に結核感染免疫成立の有無（ツベルクリン反応・IGRA結果）により診断する

# 一般的な感染症対策は？

～麻疹やインフルエンザ、そして新型コロナウイルスなどを念頭に考えてみましょう～

- ・ 感染・発病している（≡症状を呈している）患者を**早期に発見**し、**隔離**した上で**有効な治療**を適用（症状が軽快し、感染性が消失すれば隔離の解除が可能）
- ・ 感染するリスクを持つ人たちに対して、積極的な**ワクチン接種の勧奨**（ワクチン接種により病原体に対する免疫を誘導し、発病を予防）
- ・ 感染機会から間もない例に対してワクチン接種、抗体高力価グロブリン投与、**予防的治療**適用等により、発病を防ぐ（暴露後発病予防処置）
- ・ **国外からの発病例流入を防ぐ**

# なぜ、結核は容易に根絶できないのか？

## 1. 結核は「慢性感染症」だから・・・

- ✓ 「感染」 = 「発病」ではない
- ✓ 一度感染すると（例え、感染後早期に発病に至らなくても）、一生「既感染者」として存在し、将来にわたって発病する可能性を持つ  
→発病すれば、新たな感染源に
- ✓ 有効な治療を完遂しても再発する可能性もある  
（治療を完遂しなければ、薬剤耐性を伴って再発する可能性も）

## 2. 結核は感染力が「強い」から

- ✓ 発病診断後に隔離することは感染拡大予防に有用
- しかし、診断・治療開始の遅れは容易に感染・発病例の拡大につながる

# なぜ、結核は容易に根絶できないのか？

## 3. ワクチンの効果に限界も

- ✓ BCGワクチンは結核「発病」を予防する効果を持つ
  - ; 乳幼児を対象として重症結核の発病予防効果は60～80%  
肺結核の発病予防効果は50%程度
  - ; 効果の持続は10年程度とされている  
(終生にわたる効果があるわけではない)
  - ; 菌が体内に定着すること (=感染) を防ぐ効果はない (?)  
あったとしても、20%程度の有効性?

## 4. 高まん延国からの「流入」例が増えている

- ✓ 国内において対策を徹底しても、新たな感染源となる患者が国外から流入
- ✓ 欧米先進国と同様に、わが国においても結核高まん延国から転入してきた外国人の発病例が増加 (20才台では半数以上を占めている)

### 3.結核感染の診断

# 結核感染診断；その目的は？ その方法は？

## 結核感染診断の目的は？

### 結核感染リスクを持つ例を対象に実施

さらに「感染」例を対象に 発病の有無を評価

→発病例を早期に発見・発病例を対象に有効な発病治療を適用

→未発病感染例を対象に発病への進展の予防を目的とした治療の適用

### 発病の可能性が疑われる例を対象に実施

-菌が証明されない例における補助的診断として

## 結核感染診断の方法？

感染判断の「Gold standard」は存在しない

その診断根拠；

1. 結核菌に特異的な感染免疫の成立
2. 結核感染に至るリスクの評価

# 結核感染 どうやって診断する？

## 1) 結核菌に特異的な感染免疫の成立

- ・ ツベルクリン反応
- ・ 結核菌特異抗原刺激によるIFN $\gamma$ 放出試験 (IGRA ; IFN-gamma release assay)  
QuantiFERON<sup>®</sup> TB (ELISA法), T-SPOT<sup>®</sup> TB (ELISPOT法)
- ・ コツホ現象  
結核免疫のある個体に菌が侵入した時に起こる局所の防御過程 (遅延型過敏反応) の表現  
結核既感染乳児でBCGワクチン接種直後に出現する接種局所の強い反応もその一つ

## 2) 感染 (・発病\*) リスクを評価するための情報

感染性のある結核患者との接触歴

接触があった結核患者に関する情報 (感染性を評価)

結核患者との接触状況

\* 万が一、接触者が感染した場合に発病に至るリスク

# 結核感染診断のために必要な情報

## 1. 感染・発病のリスクを評価するための情報収集

感染性を有する結核患者との接触の有無（家族歴・渡航歴を含む）

接触があった場合には、接触があった結核患者の感染性を評価するための情報

感染の可能性が疑われる小児の感染・発病リスクを評価するための情報

## 2. 結核感染診断検査-1

ツベルクリン反応

## 3. 結核感染診断検査-2

IGRA（IFN-gamma release assay）； QFT-Plus, T-SPOT TB

# 結核感染診断法-ツベルクリン反応-



結核菌の培養液から作成したものを純化したPPD (purified protein derivative) に対する遅延型過敏反応を皮膚炎症反応 (発赤及び硬結) として検出することにより感染診断を行う

長い年月にわたって使用されてきた感度が優れた結核感染診断法であるが、一方で欠点・課題\*も有する

- PPDは結核菌培養液成分を部分精製したもので、数百種類もの異なる蛋白質を含むその多くのものがBCGや環境中の抗酸菌と高い類似性を持つ。  
このため、BCG既接種、あるいは非結核性抗酸菌感染でも陽性反応を引き起こす (→BCGワクチン接種を積極的に勧奨しているわが国では特異度が低いことが懸念される)
- PPD注射や反応結果測定には技術的バラツキが大きい
- 被検者は結果判定のために接種 2 日後に再び医療機関を訪れる必要がある
- PPDを繰り返し接種することに反応が強くなる (ブースター現象)

# ツベルクリン反応；結果の解釈

「有意の反応」 ≡ “結核感染が考えられる” “結核感染の可能性が有意に大きい”

		接触歴*（原則として塗抹陽性）	
		なし	あり
B C G 接 種 歴	なし	硬結15mm以上 または 発赤30mm以上	硬結5mm以上 または 発赤10mm以上
	あり	硬結20mm以上 または 発赤40mm以上	硬結15mm以上 または 発赤30mm以上

※尚、小児とくに乳幼児においてはこれよりも小さい値を基準として用いることが有用である

日本結核病学会予防委員会“今後のツ反検査の暫定的技術基準”（2006.5月）

# 結核感染診断法 -IGRA-

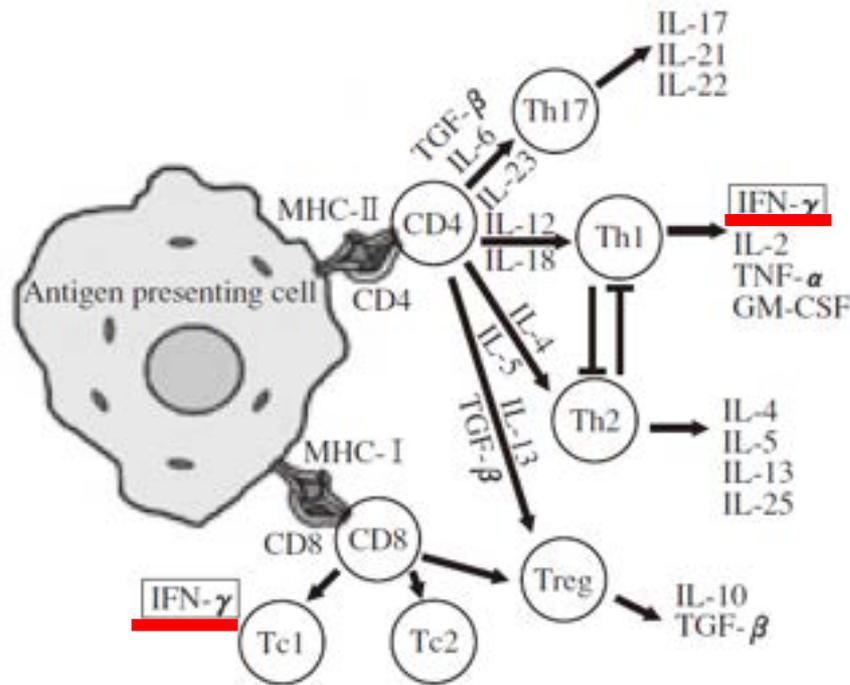


被検者血液中の単核球に、結核菌特異抗原 (=結核菌に存在し、BCG菌やMAC菌 ; *M.avium* complexなど、ほとんどの非結核性抗酸菌には存在しない抗原蛋白 ; ESAT-6, CFP-10) を添加・刺激し、遊離したIFN- $\gamma$ の多寡により結核感染の有無を判断する診断法

ツベルクリン反応の欠点\*) を補う新たな感染診断法として期待されて登場

- BCG接種やほとんどの非結核性抗酸菌感染の影響を受けない
- 結果判定を目的に再度医療機関を訪れる必要がない
- 被検者より採取した単核球を用いた体外診断法 (ex-vivo assay) であり、検査を反復することによるブースター反応、促進反応などは見られない
- ELISA法、ELISPOT法による測定であり、判定者によるばらつきは少ない

# 結核菌に対する免疫

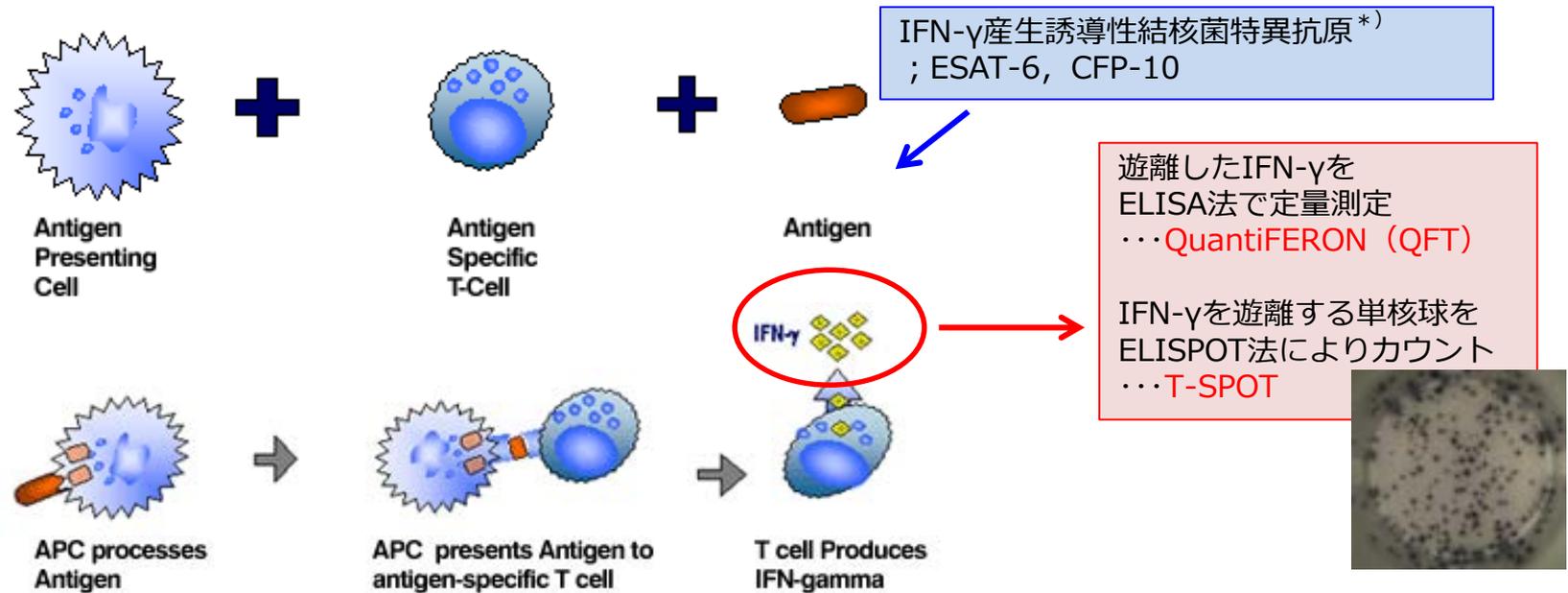


**Fig. 5** Immune responses against TB infection. During TB infection, CD4<sup>+</sup> T cells are activated with antigen presentation through MHC class II, and CD8<sup>+</sup> T cells are also activated with antigen presentation through MHC class I. IFN- $\gamma$  in acquired immune responses is mainly produced by Th1 and Tc1. Other T cell subsets, such as Th17 or Treg modulate immune responses against TB infection.

抗原提示細胞表面に結核菌成分が抗原提示され、T細胞に認識される。抗原を認識した各種T細胞からはIFN- $\gamma$ 等のサイトカインが放出され、菌を貪食したマクロファージを活性化

して殺菌能を高める等、結核菌に対する特異的な免疫機構が働く

# IGRAとは? その原理



Individuals exposed to disease/infection have **specific T-cell lymphocytes in their blood that maintain an immunological memory for the antigens (immunologically reactive molecules) of the priming disease/infection**.

The addition of antigen to blood, collected from a primed individual, results in **the rapid re-stimulation of antigen-specific effector T cells, resulting in the release of cytokines (e.g., IFN $\gamma$ )**.

Effector T cells are able to respond quickly when exposed to the priming antigen.

Thus, **the production of IFN $\gamma$  in response to antigen exposure is a specific marker for cellular immune response against that antigen (recall response)**. This IFN $\gamma$  response may be used to quantify the recall response.

# 使用可能な2種のIGRA

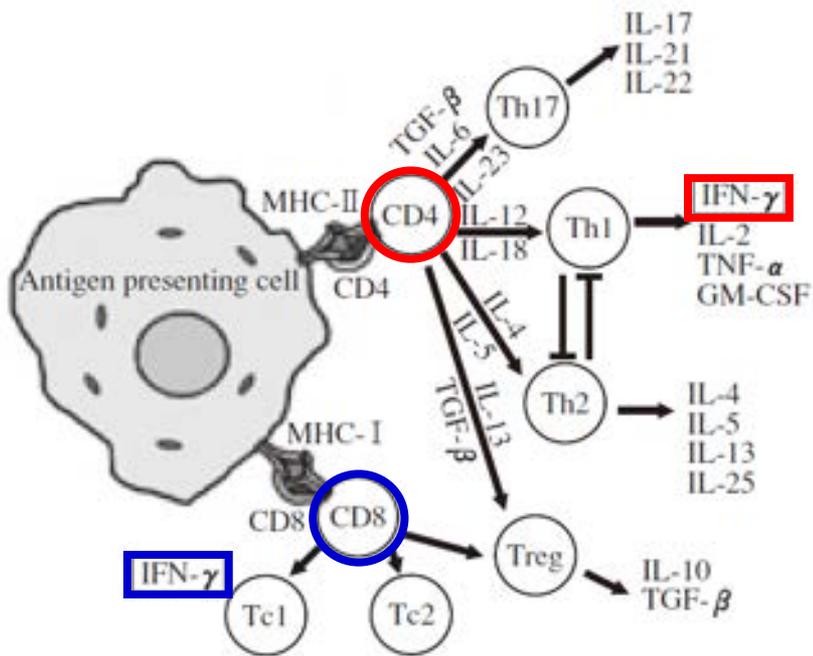
呼称 略称	商品名	検体	添加する 結核菌特異抗原	測定方法	その他
QFT-Plus	QuantiFERON TBゴールドプラス QuantiFERON® -TB Gold Plus	全血 (ヘパリンリチウム採血管)	ESAT-6+CFP-10  TB1 : 主にCD4+Tリンパ球を刺激する抗原蛋白を添加  TB2 : CD4+Tリンパ球のほか、CD8+Tリンパ球を刺激する抗原蛋白を添加	放出されたIFN-γをELISA法により定量測定	採血量 ; 4本の採血管 (2本の結核菌特異抗原チューブのほかに、陰性・陽性コントロールの採血管) にそれぞれ1mlずつ計4ml  ヘパリンリチウム採血管に採取後、それぞれの採血管への検体分注、培養開始まで、最長48時間、2~8℃にて保存することが可能
T-SPOT	T-スポット®. TB T-SPOT®.TB	全血中から単核球を分離 → 洗浄 細胞数調整	ESAT-6 (Panel A) CFP-10 (Panel B)  別々に添加	IFN-γを遊離した単核球の数をELISPOT法によりカウント	採血量 ; 0~2歳 2ml 2~9歳 4ml 10歳以上 8ml  採血後8時間以内に単核球を分離・精製し、抗原添加 T-Cell Xtendを用いれば採血後32時間まで検査可能

判定カテゴリーも異なります

# QFT ; 第3世代から第4世代の主な変更点

	QFT-GIT	➔	QFT-Gold Plus
・採血管	3本 (Mitogen/Nil/TB Ag)		4本 (Mitogen/Nil/TB1/TB2)
・必要な採血量	最低3ml		最低4ml
・採血方法	(原則)それぞれの専用採血管内に採取 採取後は室温に保存し、16時間以内に培養を開始		1本のヘパリンリチウム採血管に採取可能 採取から検体分注、培養開始まで最長48時間、2~8℃にて保存することが可能
・添加されている結核菌特異抗原	ESAT-6, CFP-10, TB7.7		ESAT-6, CFP-10
・TB特異抗原採血管	1本のみ 主にCD4陽性T細胞の免疫応答を誘導するTB特異抗原 (CD8陽性T細胞からの免疫応答も同時に誘導する)		2本 TB1; 主にCD4陽性T細胞の免疫応答を誘導する抗原蛋白 (長鎖TB抗原ペプチド) が添加されている TB2; CD4陽性T細胞を刺激する抗原蛋白に加え、CD8陽性T細胞の免疫応答も誘導する抗原蛋白 (短鎖TB抗原ペプチド) が添加されている
・判定カテゴリー	陽性/判定保留/陰性/判定不可		陽性/陰性/判定不可 (判定保留がなくなった)

# TB2が新たに加わった意義



**Fig. 5** Immune responses against TB infection. During TB infection, CD4<sup>+</sup> T cells are activated with antigen presentation through MHC class II, and CD8<sup>+</sup> T cells are also activated with antigen presentation through MHC class I. IFN- $\gamma$  in acquired immune responses is mainly produced by Th1 and Tc1. Other T cell subsets, such as Th17 or Treg modulate immune responses against TB infection.

原田登之. QFTからみた結核感染免疫の動態. 結核. 2011 86:743-749

## European Journal of Immunology

### Mycobacterium tuberculosis-specific CD8<sup>+</sup> T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease

Virginie Roper<sup>1</sup>, Selenia Vigano<sup>1</sup>, Jessica Mazza-Stalder<sup>2</sup>, Elita Idrizi<sup>1</sup>, Cheryl L. Day<sup>3</sup>, Matthieu Perreux<sup>1</sup>, Catherine Lazor-Blancher<sup>4</sup>, Elisa Petruccioli<sup>5</sup>, Willem Hanekom<sup>6</sup>, Delfo Goletti<sup>7</sup>, Pierre-Alexandre Barts<sup>8</sup>, Laurent Nicod<sup>2</sup>, Giuseppe Pantaleo<sup>1,9</sup> and Alexandre Hurut<sup>1,9</sup>

Eur.J.Immunol.2013.43:1568-1577

- ・結核菌に特異的に反応するCD8<sup>+</sup>T細胞は結核発病例の60%で検出されたが、LTBI症例では15%でのみ検出された
- ・CD8<sup>+</sup>陽性T細胞の反応性を評価することで発病の有無を区別できる可能性

### CD8<sup>+</sup> T Cells Provide an Immunologic Signature of Tuberculosis in Young Children

Christina Lanckton<sup>1,2,3</sup>, Melissa Nyenda<sup>4</sup>, Sarah Kigali<sup>5</sup>, Sarah Zalwango<sup>6,7</sup>, Toad Maru<sup>8</sup>, Harriet Mayanja-Kizza<sup>9,10</sup>, Stephen Balyegama<sup>11</sup>, Megan Naif<sup>12</sup>, Joy Baseke<sup>13</sup>, Deo Mulindwa<sup>14</sup>, Laura Byrn<sup>15</sup>, Gwendolyn Swarbrick<sup>16</sup>, Christine Scott<sup>17</sup>, Denise F. Johnson<sup>18</sup>, LaShanda Malone<sup>19</sup>, Philipa Muliddo-Musoke<sup>20</sup>, W. Henry Boom<sup>21</sup>, David M. Lewinsohn<sup>22</sup>, and Deborah A. Lewinsohn<sup>23</sup> for the Tuberculosis Research Unit

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, and Tuberculosis Research Unit, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio; <sup>2</sup>Department of Medicine, <sup>3</sup>Department of Public Health and Preventive Medicine, and <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, and <sup>6</sup>Department of Medicine, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda; <sup>7</sup>Uganda-CWU Research Collaboration, Kampala, Uganda; <sup>8</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine Oregon Health and Science University/Portland VA Medical Center, Portland, Oregon

Am J Respir Crit Care Med.2012.2012.185206-212

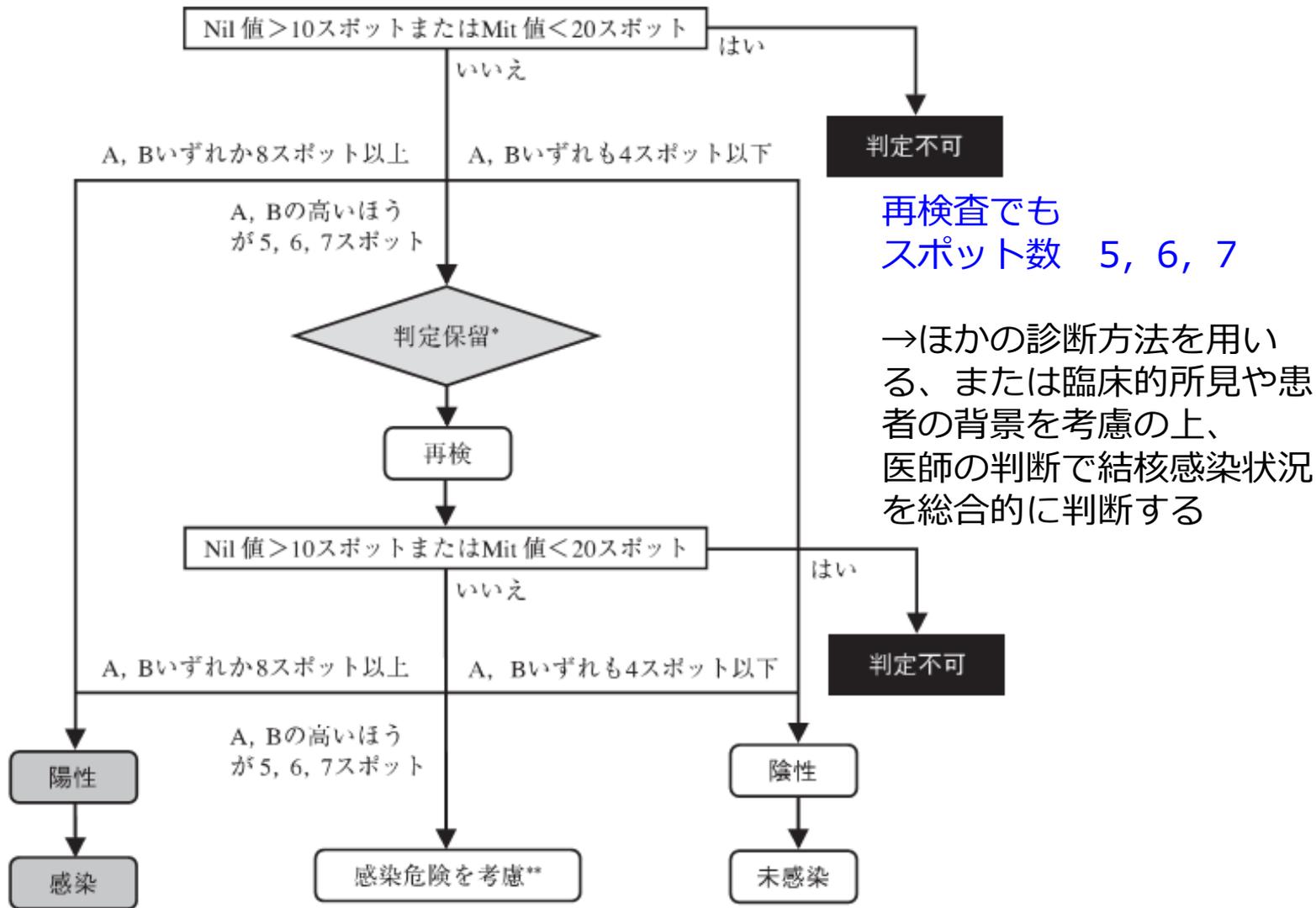
- ・多量の菌に暴露され、発病に至った乳幼児では、結核菌に特異的に反応するCD8<sup>+</sup>T細胞が検出されたが、結核患者との接触はあったが健康な乳幼児では確認されなかった
- ・結核菌抗原刺激に対するCD8<sup>+</sup>T細胞の免疫応答の有無により、患者への暴露例の中から発病例を抽出できる可能性

# QFT Gold Plus判定基準

Nil値 (IU/mL)	TB1値 (IU/mL)	TB2値 (IU/mL)	Mitogen値 (IU/mL) *1	結果	解釈
8.0 以下	0.35以上 かつNil値 の25%以上	不問	不問	陽性	結核感染を 疑う
	不問	0.35以上 かつNil値 の25%以上			
	0.35未満、あるいは 0.35 以上かつNil値の25%未満		0.5以上	陰性	結核感染し ていない
8.0を 超える	不問		0.5未満	判定 不可	結核感染の 有無につい て判定でき ない

- ・「判定保留」という判定カテゴリーがなくなった
- ・高いNil値を示すケースは「判定不可」に
- ・欧米と同じ判定基準に

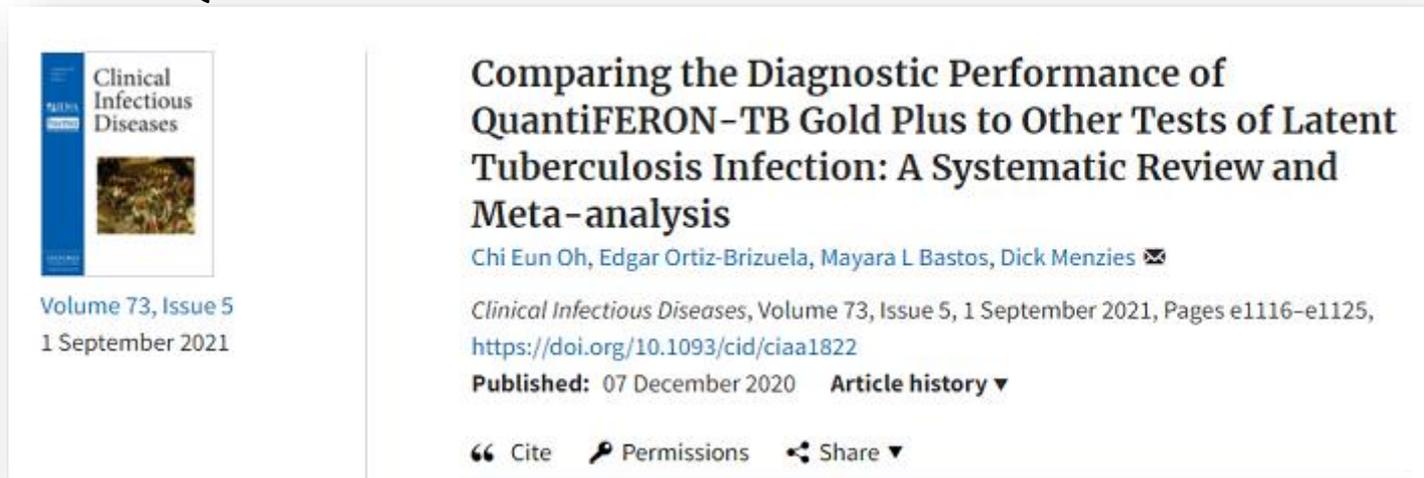
# T-SPOT判定基準



\* 陽性・判定保留または陰性・判定保留。

\*\* T-SPOTで再検査を行って、再度「判定保留」であった場合には、総合的に診断する。

# QFT-Plus vs. QFT-GIT



## Results

Compared with QFT-GIT, the sensitivity of QFT-Plus in patients with active TB was 1.3% higher (95% confidence interval [CI], -0.3% to 2.9%); in 2 studies of patients with very low probability of LTBI, the specificity was 0.9% lower (95% CI, -2.4% to 0.6%). These differences were not statistically significant. The agreement between QFT-Plus and QFT-GIT was high, with a pooled Cohen's kappa statistic of 0.83 (95% CI, 0.79 to 0.88). The reproducibility of QFT-GIT and QFT-Plus was similarly poor. All participants in the studies to estimate sensitivity were aged  $\geq 15$  years, and only 6 were people living with human immunodeficiency virus. We found no studies to assess predictive ability.

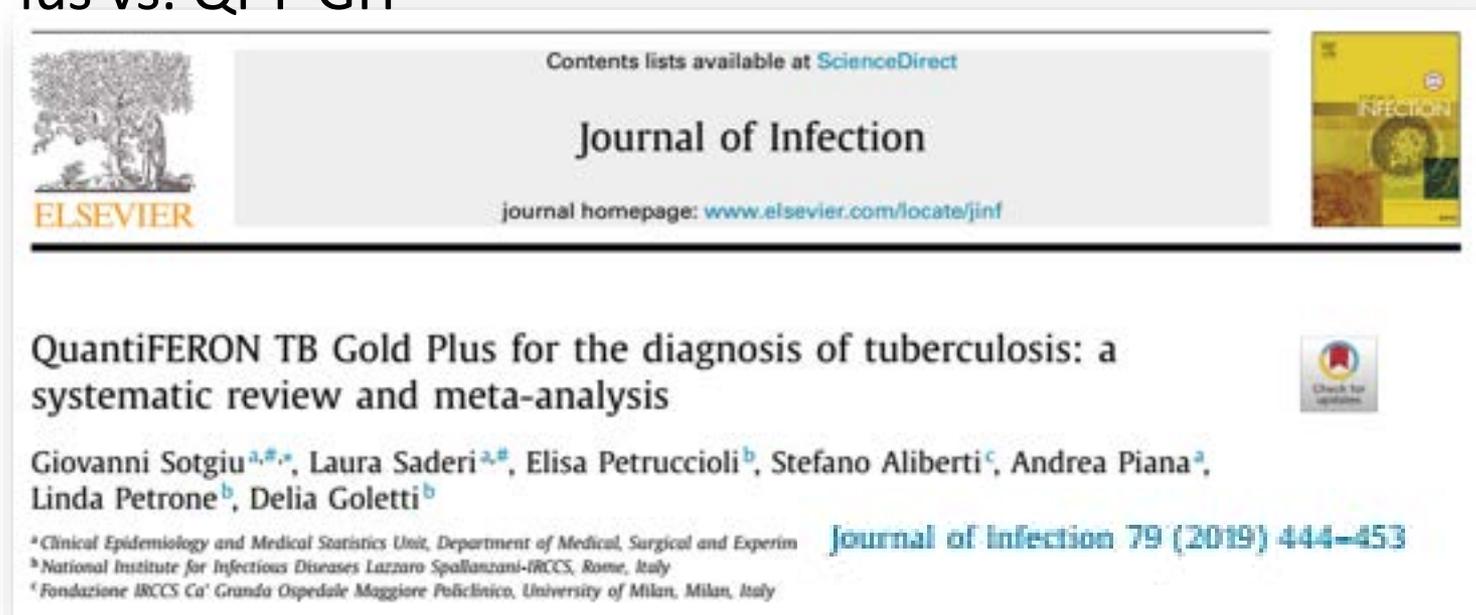
## Conclusions

QFT-Plus has diagnostic performance that is very similar to that of QFT-GIT. Further studies are needed to assess the sensitivity of QFT-Plus in immunocompromised patients and younger children before concluding if this new version offers advantages.

活動性結核を対象としたQFT-Plusの感度は、QFT-GITに比して1.3% (95%CI -0.3~2.9%) 高かったが、**有意な差異は見られなかった**

QFT-Plusの有用性が期待される免疫抑制状態にある患者、小児に関する検討例は乏しい

# QFT-Plus vs. QFT-GIT



The image shows the cover of a journal article from the Journal of Infection. At the top left is the Elsevier logo featuring a tree and the word 'ELSEVIER'. To its right, it says 'Contents lists available at ScienceDirect'. The journal title 'Journal of Infection' is centered, with the homepage 'www.elsevier.com/locate/jinf' below it. On the right is a small thumbnail of the journal cover. The main title of the article is 'QuantiferON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis'. Below the title are the authors: Giovanni Sotgiu<sup>a,\*</sup>, Laura Saderi<sup>a,#</sup>, Elisa Petruccioli<sup>b</sup>, Stefano Aliberti<sup>c</sup>, Andrea Piana<sup>a</sup>, Linda Petrone<sup>b</sup>, and Delia Goletti<sup>b</sup>. A 'Check for updates' icon is on the right. The citation 'Journal of Infection 79 (2019) 444–453' is at the bottom right. Footnotes at the bottom left identify the authors' affiliations: <sup>a</sup>Clinical Epidemiology and Medical Statistics Unit, Department of Medical, Surgical and Experimental Medicine, University of Turin; <sup>b</sup>National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani-IRCCS, Rome, Italy; and <sup>c</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy.

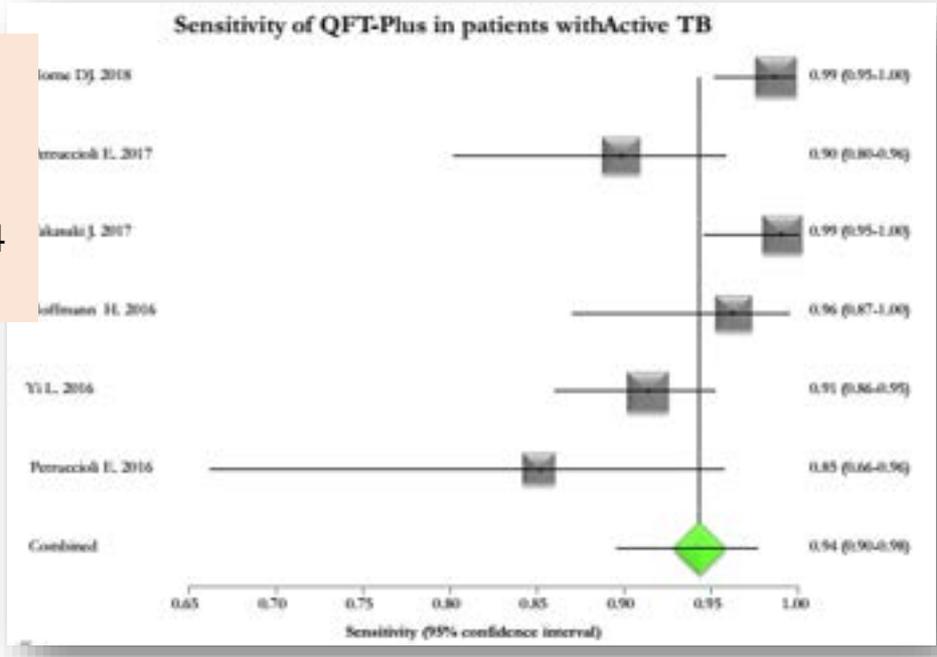
**Results:** We selected 15 articles. Studies were mainly observational and cross-sectional, performed in 8 countries. Sample size differed in the TB group (27 to 164) compared to LTBI group (29 to 1031). Pooled sensitivity of QFT-Plus for active-TB was 0.94 (0.91 and 0.95 for TB1 and TB2, respectively), whereas pooled specificity for healthy status was 0.96. Pooled sensitivity and specificity for LTBI was 0.91 and 0.95, respectively.

**Conclusions:** We show that QFT-Plus is more sensitive compared to QFT-GIT for detecting *M. tuberculosis* infection, mainly due to TB2 responses.

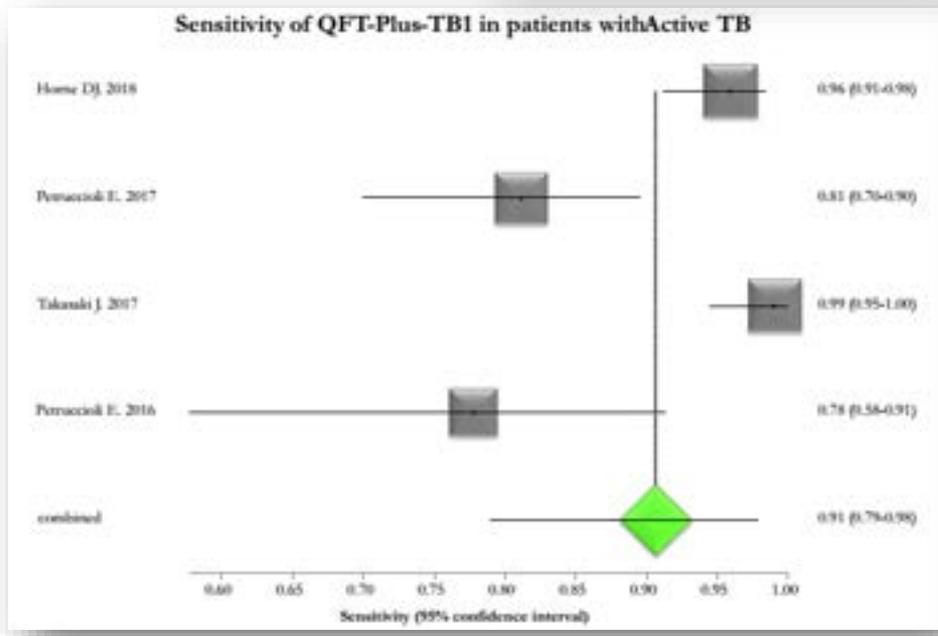
主に、TB2が追加されたことにより、QFT-PlusはQFT-GITに比してより鋭敏に結核感染を検出

活動性結核を  
対象とした  
QFT-Plusの感度

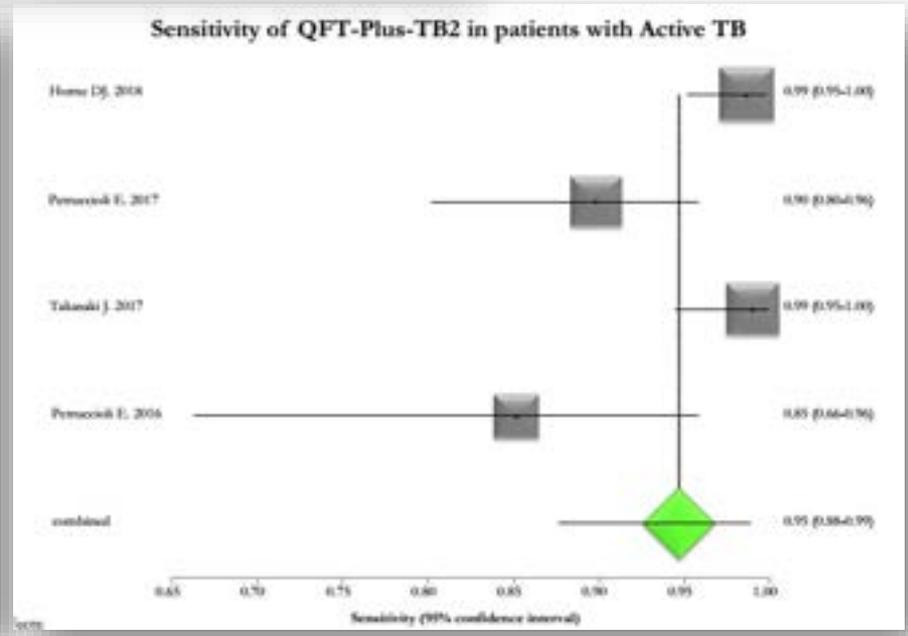
Pooled sensitivity 0.94  
(95%CI 0.90-0.98)



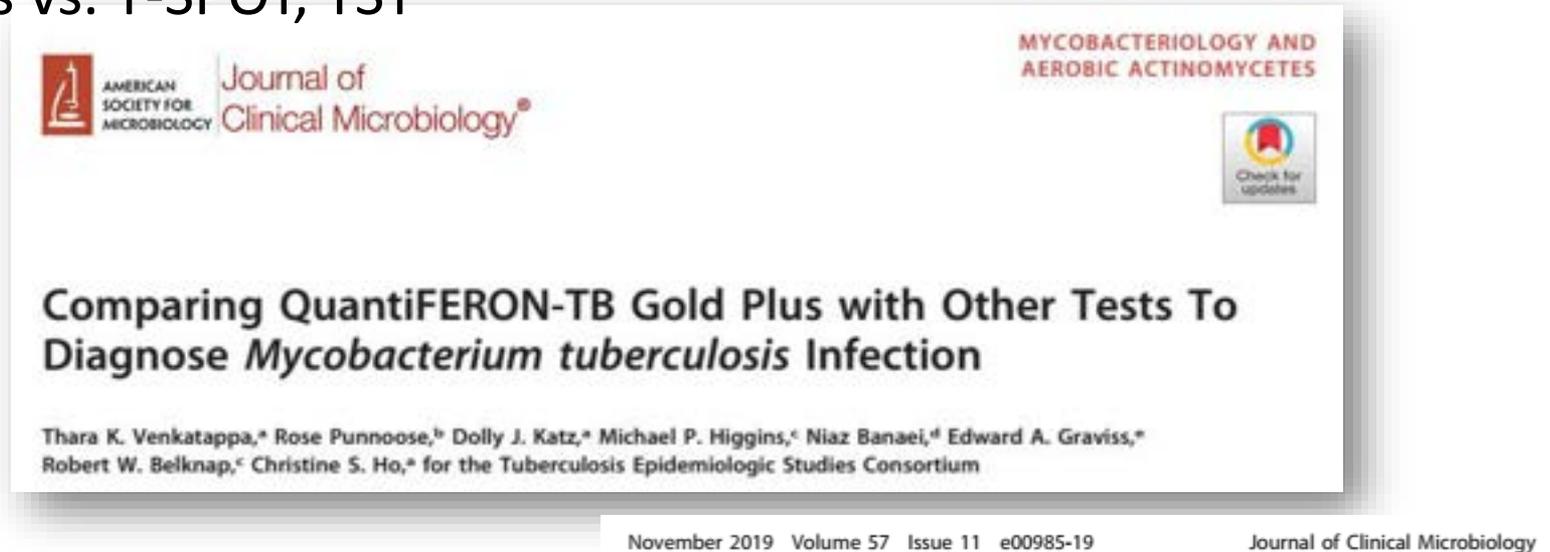
QFT-Plus TB1の感度  
0.91 (0.79-0.98)



QFT-Plus TB2の感度  
0.91 (0.88-0.99)



# QFT-Plus vs. T-SPOT, TST



negative/QFT-Plus positive. QFT-Plus had similar concordance as QFT-GIT with TST (77% and 77%, respectively) and T-SPOT (92% and 91%, respectively). The study

**TABLE 4** Comparing both QFT-GIT and QFT-Plus with TST and T-SPOT

Category	QFT test <sup>a</sup>	Test agreement (n/total [%]) <sup>b</sup>	
		TST	T-SPOT
All	QFT-GIT	393/508 (77)	445/482 <sup>c</sup> (92)
	QFT-Plus	391/506 (77)	437/480 <sup>c,d</sup> (91)
Non-U.S. born	QFT-GIT	328/436 (75)	378/410 <sup>c</sup> (92)
	QFT-Plus	328/434 (76)	372/408 <sup>c,d</sup> (91)
U.S. born	QFT-GIT	64/71 (90)	66/71 (93)
	QFT-Plus	62/71 (87)	64/71 (90)

# インターフェロン $\gamma$ 遊離試験使用指針 2021

2021年6月

日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会

**要旨：**インターフェロン $\gamma$ 遊離試験（Interferon Gamma Release Assay: IGRA）はツベルクリン反応と違って、BCGおよびほとんどの非結核性抗酸菌の影響を受けない優れた特長をもっており、結核の感染診断に広く使われている。日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会は、クォンティフェロン<sup>®</sup> TBゴールド（QFT-3G）がクォンティフェロン<sup>®</sup> TBゴールドプラス（QFT-4G）に置き換えられたのを機会に本指針に改訂することとした。

検査時の採血に関して、QFT-4Gは4本の専用試験管が使われるが、1本採血後に冷蔵保存して検査センターまで輸送後の分注が可能になったため、この方法を用いた場合には採血の負担は小さくなった。判定基準についてはQFT-4Gでは「判定保留」がなくなったほか、陰性コントロールが8 IU/mLを超えた場合も判定不可になった。なお、T-SPOTにはQFT-3Gとは異なった考え方に基づく「判定保留」が設定されている。

QFT-4Gは免疫低下がない集団を対象とした比較の報告の範囲ではQFT-3Gと診断特性に大きな違いはない。また、QFT-4GはCD-8を介するインターフェロン $\gamma$ 遊離系にも作用するので、高齢者や免疫低下状態においては、QFT-3Gに比較して感度の向上が期待されるが、十分なデータは集積されていない。小児においては5歳未満、さらには2歳未満でも特別な疾患をもたない場合の判定不可は大きな問題にはならず適用可能と考えられる。一方、2歳未満での反応性の低下を指摘する報告もあり、小児の感染が発病につながりやすいことも考慮に入れて、慎重な判断が望ましい。T-SPOTとQFT-4Gを直接比較したデータは限られているが、診断特性に大きな違いはないものと思われる。IGRAの適用は、①接触者健診、②LTBI治療の適用、③医療従事者の健康管理、④活動性結核の補助診断が考えられる。IGRAには免疫低下時の反応性、外国出生者の陽性率、発病リスクの予測などの課題が残っている。

# IGRAの感度\*)・特異度

\*) 結核発病例を対象とした

## メタアナリシスを中心としたQFT-3G及びT-SPOTの診断特性

		pooled	95%CI	著者	年	文献	備考
感度	QFT-3G	0.70	(0.63-0.78)	Pai M et al.	2008	9)	先進国のみ
		0.84	(0.81-0.87)	Diel R et al.	2010	10)	
		0.80	(0.75-0.84)	Sester et al.	2011	11)	
	T-SPOT	0.90	(0.63-0.78)	Pai M et al.	2008	9)	
		0.875	(0.85-0.90)	Diel R et al.	2010	10)	
		0.81	(0.78-0.84)	Sester et al.	2011	11)	
特異度	QFT-3G	0.96	(0.94-0.98)	Pai M et al.	2008	9)	
		0.99	(0.98-1.00)	Diel R et al.	2010	10)	
		0.79	(0.75-0.82)	Sester et al.	2011	11)	
		0.994	(0.979-0.999)	Diel R et al.	2011	12)	
	T-SPOT	0.93	(0.86-1.00)	Pai M et al.	2008	9)	
		0.86	(0.81-0.90)	Diel R et al.	2010	10)	
		0.59	(0.56-0.62)	Sester et al.	2011	11)	

9) Pai M, Zwerling A, Menzie D: Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Ann Intern Med.* 2008 ; 149 : 177-184.

10) Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A: Evidence-based comparison of commercial interferon- $\gamma$  release assays for detecting active TB. *Chest.* 2010 ; 137 : 952-968.

11) Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al.: Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011 ; 37 : 100-111.

12) Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al.: Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011 ; 37 : 88-99.

# IGRAの有用性と限界

- ・ 活動性結核症例に対象を限定しても、決して感度は100%ではない。  
(おおよそ、 75-90%)
- ・ 一方で、特異度は高い検査である。

→体内の菌量が少ない潜在性結核感染を対象しては、さらに感度が劣っている可能性がある

→「陽性」であれば、結核感染を強く示唆する判断材料となりうるが、  
「陰性」を根拠に結核感染が否定できる訳ではない

# IGRAの有用性と限界

- 感染（潜在性結核感染）と発病を区別することはできない
- 新しい感染（最近の感染）と古い感染（過去の感染）を区別することはできない
- 発病例において治療効果の判定に用いることはできない
- 結核菌曝露から陽転化までに一定の期間を要する（=Window period）  
2～3ヶ月と考えられているが、3か月以降6ヶ月までに陽転化したと考えられる事例も報告されており、極めて感染危険が高い場合には、例えば、最終接触から6ヶ月後に再検査を行う等の注意が必要

# IGRAの有用性と限界

## 対象集団の結核感染率によって陽性・陰性的中率が変動する

感染率が1%及び10%の2つの集団を想定し、それぞれにIGRAを適用した場合の陽性・陰性的中率を考えてみる。 IGRAの感度が0.89、特異度が0.98であったと仮定・・・

感染率10%の集団にIGRAを適用した場合；

	感染あり	感染なし	計
試験結果陽性	8.9	1.8	10.7
試験結果陰性	1.1	88.2	89.3
計	10	90	100

陽性的中率= $8.9/10.7=0.832$  陰性的中率= $88.2/89.3=0.988$

感染率1%の集団にIGRAを適用した場合；

	感染あり	感染なし	計
試験結果陽性	0.89	1.98	2.87
試験結果陰性	0.11	97.02	97.13
計	1	99	100

陽性的中率= $0.89/2.87=0.310$  陰性的中率= $97.02/97.13=0.999$

結核感染の事前確率が高い集団なら、  
- 陽性 = 感染  
- 判定保留 = 感染疑い  
- 陰性 = 非感染疑いだが経過観察必要

結核感染の事前確率が低い集団（1%程度）なら、  
- 陽性 = 感染疑い  
- 判定保留 = 非感染疑いだが経過観察必要  
- 陰性 = 非感染疑い

さらに、**事前確率が極めて低い集団に対しては検査を適用すべきでない。**

# 接触者健診におけるIGRA ; Negative predictive valueは高いが、 発病への進展リスクを予知できるものではない

## ORIGINAL ARTICLE

### Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN- $\gamma$ Release Assays A Tuberculosis Network European Trials Group Study

Jean-Pierre Zellweger<sup>1</sup>, Giovanni Sotgiu<sup>2</sup>, Michael Block<sup>3</sup>, Simone Dore<sup>2</sup>, Neus Altet<sup>4,5</sup>, Rebecca Blunski<sup>6</sup>, Matthias Bogyt<sup>7</sup>, Graham Bothamley<sup>8</sup>, Christina Bothe<sup>9</sup>, Luigi Codecasa<sup>10</sup>, Patrizia Costa<sup>11</sup>, Jose Dominguez<sup>12</sup>, Raquel Duarte<sup>13,14</sup>, Andreas Floe<sup>15</sup>, Isabelle Fresard<sup>16</sup>, José-Maria Garcia-Garcia<sup>17</sup>, Delia Goletti<sup>18</sup>, Petra Halm<sup>19</sup>, Doris Hellwig<sup>20</sup>, Eveline Henninger<sup>21</sup>, Helga Heykes-Uden<sup>22</sup>, Liane Horn<sup>23</sup>, Katarzyna Kruczak<sup>24</sup>, Irene Latore<sup>12\*</sup>, Geneviève Pache<sup>25</sup>, Heidrun Rath<sup>26</sup>, Felix C. Ringshausen<sup>27</sup>, Asunción Seminario Ruiz<sup>4\*</sup>, Ivan Solovic<sup>28</sup>, Maria-Luiza de Souza-Galvão<sup>4</sup>, Ursula Widmer<sup>29</sup>, Peter Witte<sup>30</sup>, and Christoph Lange<sup>3,31,32,33,34</sup>; for the TBNET<sup>†</sup>

Am J Respir Crit Care Med Vol 191, Iss 10, pp 1176–1184, May 15, 2015

**Conclusions:** Tuberculosis rarely developed among contacts, and preventive chemotherapy effectively reduced the tuberculosis risk among IGRA-positive contacts. Although the negative predictive value of IGRAs is high, the risk for the development of tuberculosis is poorly predicted by these assays.

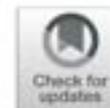
**What This Study Adds to the Field:** Progression toward tuberculosis is generally low in contacts of patients with tuberculosis in Western Europe and poorly predicted by either IGRA. The number needed to treat to prevent one case of incident tuberculosis with chemotherapy among IGRA-positive close contacts was 37 with the T-SPOT.TB test and 38 with the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test, respectively.

**Table 3.** Development of Tuberculosis during Follow-up Depending on IGRA Test Result and Preventive Chemotherapy

	Test Result	n	Prophylaxis	TB Cases	Progression Rate (%)	Person Time (yr)	Incidence/100 Patient-Years	Number Needed to Treat
QFT	Negative	2,419	No	3	0.12	6,349.8	0.047	807
	Negative	104	Yes	0	0	326.4	0	
	Positive	421	No	14	3.33	1,169.1	1.198	
	Positive	481	Yes	3	0.62	1,296.5	0.231	
TSPOT	Negative	722	No	2	0.28	1,790.1	0.112	361
	Negative	58	Yes	0	0	316.1	0	
	Positive	73	No	2	2.73	247.8	0.807	
	Positive	208	Yes	0	0	829.7	0	

Definition of abbreviations: IGRA = IFN- $\gamma$  release assays; QFT = QuantiFERON-TB Gold In-Tube; TB = tuberculosis; TSPOT = T-SPOT.TB.

# Interferon-gamma release assay levels and risk of progression to active tuberculosis: a systematic review and dose-response meta-regression analysis



Ledesma et al. *BMC Infectious Diseases* (2021) 21:467  
<https://doi.org/10.1186/s12879-021-06141-4>

Jorge R. Ledesma<sup>1</sup>, Jianing Ma<sup>1</sup>, Peng Zheng<sup>1,2</sup>, Jennifer M. Ross<sup>3,4</sup>, Ineo Vos<sup>5</sup> and Himwe H. Kyu<sup>1\*</sup>

## Abstract

**Background:** Identifying and treating individuals with high risk of progression from latent tuberculosis infection to active tuberculosis (TB) disease is critical for eliminating the disease. We aimed to conduct a systematic review and meta-regression analysis to quantify the dose-response relationship between interferon-gamma release assay (IGRA) levels and the risk of progression to active TB.

**Methods:** We searched PubMed and Embase from 1 January 2001 to 10 May 2020 for longitudinal studies that reported the risk of progression from latent to active TB as a function of baseline IGRA values. We used a novel Bayesian meta-regression method to pool effect sizes from included studies and generate a continuous dose-response risk curve. Our modeling framework enabled us to incorporate random effects across studies, and include data with different IGRA ranges across studies. The quality of included studies were assessed using the Newcastle-Ottawa scale (NOS).

**Results:** We included 34 studies representing 581,956 person-years of follow-up with a total of 788 incident cases of TB in the meta-regression analysis. Higher levels of interferon-gamma were associated with increased risk of progression to active tuberculosis. In the dose-response curve, the risk increased sharply between interferon-gamma levels 0 and 5 IU/ml, after which the risk continued to increase moderately but at a slower pace until reaching about 15 IU/ml where the risk levels off. Compared to 0 IU/ml, the relative risk of progression to active TB among those with interferon-gamma levels of 0.35, 1, 5, 10, 15, and 20 IU/ml were: 1.64 (1.28–2.08), 2.90 (2.02–3.88), 11.38 (6.64–16.38), 19.00 (13.08–26.90), 21.82 (14.65–32.57), and 22.31 (15.43–33.00), respectively. The dose-response relationship remains consistent when limiting the analysis to studies that scored highest in the NOS.

**Conclusion:** The current practice of dichotomizing IGRA test results simplifies the TB infection disease continuum. Evaluating IGRA test results over a continuous scale could enable the identification of individuals at greatest risk of progression to active TB.

# 小児を対象としたIGRA

## 期待!!

▶わが国では、乳児期での積極的なBCGワクチン接種が勧奨されており、**BCG既接種例ではツ反結果に基づく感染判断が難しい**

IGRAを使用することでBCGワクチン接種の影響を受けずに感染判断を行うことが可能に

## 懸念?

▶「細胞性免疫能が幼弱な乳児を対象として」  
或いは、

「成人症例に比して病巣内の菌量が少ないと  
思われる小児症例を対象として」

**成人症例と同様に良好な感度が期待できるのか?**

▶乳幼児の未発病感染例を確実に拾い出すことができるのか?

# 小児を対象としたIGRA ; 発病例を対象とした感度



正常な免疫状態にある (=HIV合併例を除外)  
小児菌陽性結核発病例に適用されたIGRAの  
パフォーマンスを報告した15論文を対象とした  
Systematic Review

Auguste et al. BMC Infectious Diseases 2017;17:200

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
TST	0.88 (0.79-0.94)	0.86 (0.84-0.89)
QFT	0.90 (0.80-0.96)	0.95 (0.94-0.97)
T-SPOT	0.89 (0.80-0.94)	0.97 (0.94-0.98)

**感度：** IGRAとTSTはほぼ同等 (いずれの検査法も90%程度の感度を有する)

**特異度：** IGRAは極めて良好な特異度 (95-97%) を有する

# 小児を対象としたIGRA ; 発病例を対象とした感度 年齢による比較

## Interferon- $\gamma$ Release Assay Performance for Tuberculosis in Childhood

Alexander W. Kay, MD,\* Shamim M. Islam, MD, DTM&H,<sup>2</sup> Kristen Wendorf, MD, MS,<sup>2</sup>  
Janice Westenhouse, MPH,\* Pennan M. Barry, MD, MPH\*

PEDIATRICS Volume 141, number 6, June 2018:e20173918

カリフォルニア州で2010～2015年に登録された  
18才以下の菌陽性結核発病例を対象にその感度を  
年齢群に分けて比較検討（ツ反とも比較）

	IGRA		TST		
5～18才	96%	(66/69)	83%	(57/69)	p = 0.01
2～4才	91%	(10/11)	91%	(10/11)	P>0.99
<2才	80%	(12/15)	87%	(12/15)	P>0.99

- **2才未満発病例**では、それ以上の年齢に比して、**IGRA, ツ反ともに感度が不良**となる
- 多変量解析の結果、**1才未満の症例で判定不可例の頻度が有意に多かった**

Prevalence rate ratio 9.23 (95%CI 2.87-29.8)

# 小児を対象としたIGRA ；結核感染リスクを有する小児におけるパフォーマンス

## ORIGINAL ARTICLE

### Evaluating UK National Guidance for Screening of Children for Tuberculosis

#### A Prospective Multicenter Study

Beate Kampmann<sup>1,2</sup>, James A. Seddon<sup>1</sup>, James Paton<sup>3</sup>, Zohreh Nademi<sup>4,5</sup>, Denis Keane<sup>1</sup>, Bharu Williams<sup>6</sup>,  
Amanda Williams<sup>6</sup>, Sue Liebeschütz<sup>7</sup>, Anna Riddell<sup>8</sup>, Jolanta Bernatoniene<sup>9</sup>, Sanjay Patel<sup>10</sup>, Nuria Martinez<sup>11</sup>,  
Paddy McMaster<sup>12</sup>, Robindra Basu-Roy<sup>1</sup>, and Steven B. Welch<sup>13</sup>

AJRCCM.2018 ; 197 : 1058-1064

英国の結核接触者健診に関する診療ガイドライン（NICE guideline,2006）では、  
まず、ツ反を適用し、BCGワクチン接種歴も考慮した判定基準で陽性であった例を対象に、IGRAを適用し、  
IGRA陽性も確認された例にLTBI治療を適用する、

**ツ反陽性・IGRA陰性例についてはLTBI治療を適用せず、2年間、慎重な観察を行う方針をとっていた**

**→ツ反陽性・IGRA陰性であった2才以上の小児接触者健診例を対象とした追跡調査**

対象：2011年1月～2014年12月にロンドンの小児結核クリニック5か所で接触者健診を受けた2才以上の小児

結果：健診及び必要な観察期間を終了した392例のうち、

48例（12.2%）が結核発病、105例（26.8%）が結核感染、239例（60.9%）が未感染・未発病であった

**ツ反陽性・IGRA陰性で、予防的治療が適用されなかった2才以上の接触者健診例18例で、**

**2年間の観察期間において結核発病が確認された例は見られなかった**

# 小児を対象としたIGRA ；結核感染リスクを有する小児におけるパフォーマンス

## Interferon- $\gamma$ Release Assays in Children <15 Years of Age

Amina Ahmed, MD,\* Pei-Jean I. Feng, MPH,\* James T. Gaensbauer, MD, MScPH,\* Randall R. Reeves, MD, MSc,\*  
Renuka Khurana, MD, MPH,\* Katya Salcedo, MPH,\* Rose Punnoose, MPH,\* Dolly J. Katz, PhD,\* for the TUBERCULOSIS  
EPIDEMIOLOGIC STUDIES CONSORTIUM

PEDIATRICS. 2020 ; 145 : e20191930

潜在性結核感染また結核発病のリスクを有する  
15歳未満の小児（外国出生例や接触者健診例など）  
を対象とした  
TST及び2種のIGRAのパフォーマンスに関する検討

対象：2012年9月～2016年4月に検査対象となった15歳未満の小児 3593例  
うち、92%が米国国外での出生、25%は5歳未満

	TST	QFT-GIT	T-SPOT
感度（発病進展例）	50%	75%	50%
特異度（発病進展例）	<b>73.4%</b> (95%CI 71.9-74.8)	<b>90.1%</b> (95%CI 89.1-91.1)	<b>92.9%</b> (95%CI 92.0-93.7)
陽性的中率	<b>0.2</b> (95%CI 0.1-0.8)	<b>0.9</b> (95%CI 0.3-2.5)	<b>0.8</b> (95%CI 0.2-2.9)
陰性的中率	99.9 (95%CI 99.7-100)	100 (95%CI 99.8-100)	99.9 (95%CI 99.8-100)

**TST陽性・IGRA陰性・LTBI治療適用なし 533例（含む 2才未満 54例）；2年間の観察で発病例の確認なし**

いずれの検査も**発病例への進展**を高い確率で予測できないが、**IGRA**による予測確率はツ反に劣らず、  
また、**高い特異度と陰性的中率**をもつ

# 結核感染が疑われる小児例に対するIGRAの適用



日本結核・非結核性抗酸菌症学会「IGRA使用指針2021」  
(2021/06)

[https://www.kekkaku.gr.jp/pub/pdf/Interferon-gamma\\_release\\_test.pdf](https://www.kekkaku.gr.jp/pub/pdf/Interferon-gamma_release_test.pdf)



感染症法に基づく結核接触者健診のてびき 改訂第6版  
(2022/01)

[http://www.phcd.jp/02/kenkyu/sonota/pdf/20220329\\_tb\\_file01.pdf](http://www.phcd.jp/02/kenkyu/sonota/pdf/20220329_tb_file01.pdf)

小児へのIGRAの適用について、これらの新たな知見をもとに

**「接触者健診における乳幼児の結核感染のスクリーニングを目的とした検査は、IGRAを基本とすべきである」との姿勢を示している**

## 感染症法に基づく結核接触者健診のてびき 改訂第6版（2022/01）

- ・ 小児に IGRA を実施した場合の課題の一つは、  
特に低年齢児で「判定不可」の頻度が高くなること

- ・ 最近の研究知見を踏まえると、  
接触者健診における乳幼児の結核感染のスクリーニングを目的とした検査は、  
IGRAを基本とすべきである

### ツ反の併用は、

- ① 2歳未満の小児、
- ② 極めて濃厚な接触があった場合、あるいは周囲の感染・発病の状況から感染している可能性が非常に高いと思われるのにIGRA 陰性であった場合、および
- ③ 多くの小児を対象とする接触者健診等で採血者の確保が困難な場合、  
などに限定してよいと考えられる

## 4. 潜在性結核感染症とその治療

# 低蔓延期での結核対策

- 発病例発見を目的に**集団健診**を実施
- 発病例に対して有効な治療を適用  
(発病例治療)
- 発病予防を目的に  
乳児全例にBCGワクチン接種を勧奨



- **感染・発病リスクの高い例を対象に健診実施**
  - ； 接触者健診
  - ； 他のハイリスク集団  
例) 高まん延国からの転入例 など
- **発病するリスクが高い例に対して発病予防を目的とした治療を適用  
(潜在性結核感染症治療)**
- 感染リスクが高いと想定されるグループ  
に対する選択的BCGワクチン接種導入?  
或いは全面的に廃止??

# 潜在性結核感染症（LTBI）という考え方

潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection : LTBI）は、アメリカ胸部疾患学会と米国疾病予防管理センターが1999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」から使われるようになった概念「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

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\*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

\*この声明が出された時期に使用可能な結核感染診断方法はツベルクリン反応のみであった  
現在、汎用されているIGRAが診療に導入されたのは2006年以降

# わが国での「潜在性結核感染症」

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

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 $\gamma$ 遊離試験（IFN 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

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である

# 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- $\gamma$ 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。

[https://www.kekkaku.gr.jp/pub/Vol.88\(2013\)/Vol88\\_No5/Vol88No5P497-512.pdf](https://www.kekkaku.gr.jp/pub/Vol.88(2013)/Vol88_No5/Vol88No5P497-512.pdf)

LTBI治療の対象；

感染・発病のリスク，結核感染診断，胸部画像診断（発病の除外），発病した場合の影響，副作用出現の可能性，治療完了の見込み，などを総合的に勘案して判断

治療

関係する法制度

# LTBI治療の対象；その選択

基本的な考え方；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

結核感染の診断方法；

ツベルクリン反応<IGRA

IGRAであれば、QFT? T-SPOT?

免疫状態が減弱している人を対象としたIGRAの有用性と限界も理解

# LTBI治療の対象；その選択

## 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

□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，頭頸部癌

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- $\alpha$ 阻害剤等の  
生物学的製剤使用 があげられている

# LTBI治療の対象；その選択

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

リスク要因がないグループに比して発病に至る相対危険度が4倍以上となるリスク要因を持つ対象に対して積極的なLTBI治療を検討

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

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) ペ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) クローン病	抗ヒトTNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ /LT- $\alpha$ (※) 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) クローン病	ヒト型抗ヒトTNF- $\alpha$ 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り)	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- $\alpha$ モノクローナル抗体製剤
ウステキヌマブ (ステラーラ)	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- $\alpha$ 阻害薬 (ペグヒト化抗ヒトTNF- $\alpha$ 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 $\beta$ 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- $\alpha$ : Lymphotoxin- $\alpha$  TNF- $\beta$ ともいわれる



**SERIES "UPDATE ON TUBERCULOSIS"**

Edited by C. Lange, M. Raviglione, W.W. Yew and G.B. Migliori  
 Number 2 in this Series

The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement

I. Solovic, M. Sester, J.J. Gomez-Reino, H.L. Rieder, S. Ehlers, H.J. Milburn, B. Kampmann, B. Hellmich, R. Groves, S. Schreiber, R.S. Wallis, G. Sotgiu, E.H. Schölvinck, D. Goletti, J.P. Zellweger, R. Dief, L. Carmona, F. Bartalesi, P. Ravn, A. Bossink, R. Duarte, C. Erkens, J. Clark, G.B. Migliori and C. Lange

**TABLE 3** Risk of active tuberculosis in different studies in patients suffering from rheumatic diseases treated with TNF antagonists

First author [ref.]	Country	Type of study	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Comments
			ヒュミラ®	エンブレル®	レミケード®	
WALLIS [12]	USA	Cases voluntarily reported to US FDA		IR 28/100000	IR 54/100000	Etanercept versus infliximab p<0.0001
BRASSARD [105]	Canada	Search of a large pharmacy prescription database				
GOMEZ-REINO [14]	Spain	Data from registry				p=ns, wide confidence interval
TUBACH [106]	France	Data from registry				SIR 29.3 for adalimumab SIR 1.8 for etanercept SIR 18.6 for infliximab. p<0.0001
FONSECA [107]	Portugal	Data from registry	4 cases/171 patients	1 case/333 patients	8 cases/456 patients	Exposure is not provided

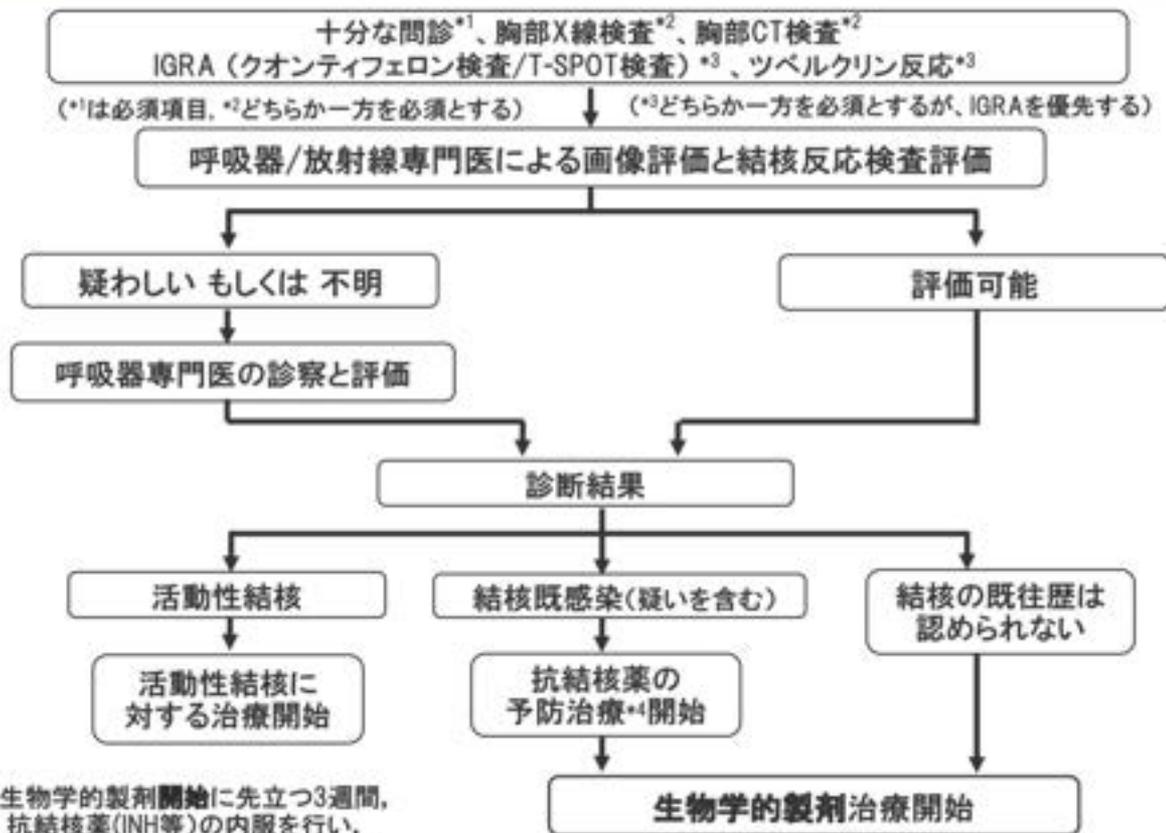
SIR 29.3 for adalimumab  
 SIR 1.8 for etanercept  
 SIR 18.6 for infliximab.

SIR 29.3 for adalimumab  
 SIR 1.8 for etanercept  
 SIR 18.6 for infliximab.

US FDA: US Food and Drug Administration; IR: incidence rate; RR: adjusted rate ratio; ns: nonsignificant; SIR: standardised incidence ratio.

# 生物学的製剤治療時の結核予防対策

図 1 生物学的製剤治療時の結核予防対策



\*4生物学的製剤開始に先立つ3週間、  
抗結核薬(INH等)の内服を行い、  
以後も計6~9か月間並行して継続

渡辺 彰:結核、非結核性(非定型)抗酸菌症の予防と治療の実際, リウマチ科, 2007; 37: 356-364より引用、一部改変。

# LTBI治療の対象；その選択

## 2) 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（医療従事者・介護スタッフ等）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（学校や幼稚園・保育園の先生など）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

# LTBI治療の対象；その選択

## 3) 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えて治療の是非を検討する必要がある

### \* 妊婦に対するLTBI治療

「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」（ATS/CDCガイドライン）

## 4) 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

# LTBI治療

活動性病巣がないこと（=発病例でないこと）を確認することは非常に重要

…適用すべき画像検査は？ 胸部CTによるスクリーニングが必須??

発病例に対して抗結核剤単剤での治療を適用することは医原的に薬剤耐性結核を生むことにつながる

2021年10月 「結核医療の基準」の一部改正

LTBI治療レジメの見直しがなされた

これまで、

原則としてINHの単独療法を6か月間（必要に応じて3か月延長）

但し、INHが使用できない場合には、RFPの単独療法を4か月間（ないし、6か月間）行う

→

原則として

(1) INHの単独療法を6か月間（必要に応じて3か月延長）

(2) INH及びRFPの2剤併用療法を3月又は4月間行う

但し、INHが使用できない場合には、RFPの単独療法を4か月間行う

**Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020**

2020

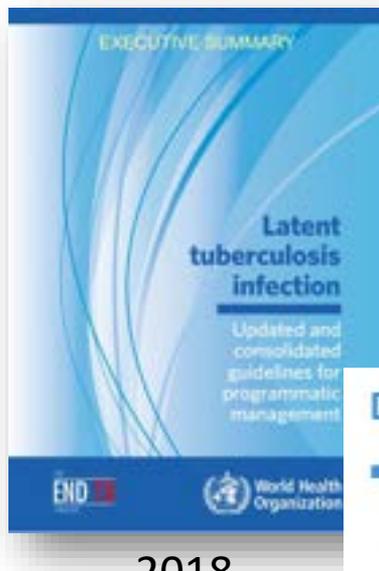
**Summary**

*Comprehensive guidelines for treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) among persons living in the United States were last published in 2000 (American Thoracic Society. CDC targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:S221–47). Since then, several new regimens have been evaluated in clinical trials. To update previous guidelines, the National Tuberculosis Controllers Association (NTCA) and CDC convened a committee to conduct a systematic literature review and make new recommendations for the most effective and least toxic regimens for treatment of LTBI among persons who live in the United States.*

*The systematic literature review included clinical trials of regimens to treat LTBI. Quality of evidence (high, moderate, low, or very low) from clinical trial comparisons was appraised using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) criteria. In addition, a network meta-analysis evaluated regimens that had not been compared directly in clinical trials. The effectiveness outcome was tuberculosis disease; the toxicity outcome was hepatotoxicity. Strong GRADE recommendations required at least moderate evidence of effectiveness and that the desirable consequences outweighed the undesirable consequences in the majority of patients. Conditional GRADE recommendations were made when determination of whether desirable consequences outweighed undesirable consequences was uncertain (e.g., with low-quality evidence).*

*These updated 2020 LTBI treatment guidelines include the NTCA- and CDC-recommended treatment regimens that comprise three preferred rifamycin-based regimens and two alternative monotherapy regimens with daily isoniazid. All recommended treatment regimens are intended for persons infected with Mycobacterium tuberculosis that is presumed to be susceptible to isoniazid or rifampin. These updated guidelines do not apply when evidence is available that the infecting M. tuberculosis strain is resistant to both isoniazid and rifampin; recommendations for treating contacts exposed to multidrug-resistant tuberculosis were published in 2019 (Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/EERS/IDSA clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:e93–e142). The three rifamycin-based preferred regimens are 3 months of once-weekly isoniazid plus rifapentine, 4 months of daily rifampin, or 3 months of daily isoniazid plus rifampin. Prescribing providers or pharmacists who are unfamiliar with rifampin and rifapentine might confuse the two drugs. They are not interchangeable, and caution should be taken to ensure that patients receive the correct medication for the intended regimen. Preference for these rifamycin-based regimens was made on the basis of effectiveness, safety, and high treatment completion rates. The two alternative treatment regimens are daily isoniazid for 6 or 9 months; isoniazid monotherapy is efficacious but has higher toxicity risk and lower treatment completion rates than shorter rifamycin-based regimens.*

*In summary, short-course (3- to 4-month) rifamycin-based treatment regimens are preferred over longer-course (6–9 month) isoniazid monotherapy for treatment of LTBI. These updated guidelines can be used by clinicians, public health officials, policymakers, health care organizations, and other state and local stakeholders who might need to adapt them to fit individual clinical circumstances.*



2018

#### D. Treatment options for LTBI

- Isoniazid monotherapy for 6 months is recommended for treatment of LTBI in both adults and children in countries with high and low TB incidence. (Strong recommendation, high-quality evidence. Existing recommendation)
- Rifampicin plus isoniazid daily for 3 months should be offered as an alternative to 6 months of isoniazid monotherapy as preventive treatment for children and adolescents aged < 15 years in countries with a high TB incidence. (Strong recommendation, low-quality evidence. **New recommendation**)
- Rifapentine and isoniazid weekly for 3 months may be offered as an alternative to 6 months of isoniazid monotherapy as preventive treatment for both adults and children in countries with a high TB incidence. (Conditional recommendation, moderate-quality evidence. **New recommendation**)
- The following options are recommended for treatment of LTBI in countries with a low TB incidence as alternatives to 6 months of isoniazid monotherapy: 9 months of isoniazid, or a 3-month regimen of weekly rifapentine plus isoniazid, or 3-4 months of isoniazid plus rifampicin, or 3-4 months of rifampicin alone. (Strong recommendation, moderate-high-quality evidence. Existing recommendation)
- In settings with high TB incidence and transmission, adults and adolescents living with HIV who have an unknown or a positive TST and are unlikely to have active TB disease should receive at least 36 months of IPT, regardless of whether they are receiving ART. IPT should also be given irrespective of the degree of immunosuppression, history of previous TB treatment and pregnancy. (Conditional recommendation, low-quality evidence. Existing recommendation).

# 潜在性結核感染症の治療方法の選択に関する説明文（参考例）

<p>1. 潜在性結核感染症 (LTBI)とは？</p>	<p>潜在性結核感染症 (LTBI)とは、感染した結核菌が体の中にいることが血液検査などで確認されたものの、症状や胸部X線検査等では明らかな結核の病変を認めない状態のことを指します。まだ発病前の状態であり、他の人に結核をうつす心配ありません。</p>
<p>2. LTBI を放置すると、結核が発病しやすいのですか？ 治療によって結核の発病を予防できるのですか？</p>	<p>LTBI を治療せずに経過観察した場合の発病率は1～2割程度(免疫が低下する病気等を合併している場合は発病率が高くなる)といわれています。 LTBI の治療薬(抗結核薬)を飲むことにより、発病率を約3分の1に減らすことができます。</p>
<p>3. LTBI の標準的な治療方法は？</p>	<p>LTBI の治療方法(薬の組み合わせと服薬期間)として、日本の「結核医療の基準」(厚生労働省告示)では、次の3つ(①～③)の方法が示されています。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>①イソニアジド (INH) 単独：6ヵ月または9ヵ月の治療</li><li>②リファンピシン (RFP) 単独：4ヵ月の治療</li><li>③INH + RFP の2剤併用：3ヵ月または4ヵ月の治療</li></ul> <p>3つの方法のいずれかを選択しますが、① (INH 単独) または③ (INH + RFP) の方法を原則としています。ただし、INH が効かない結核菌 (INH 耐性菌) の感染や INH で副作用の可能性があるときには、② (RFP 単独) の方法を選択できます。</p>

<p>4. 3つの治療方法の効果に違いはあるのですか？</p> <p>治療しても発病が防げず、薬が効かない結核（薬剤耐性結核）にかかる心配はないですか？</p>	<p>様々な研究を組み合わせた分析によれば、発病予防の効果については、上記の3つの方法に違いはありません。</p> <p>残念ながら治療後の発病率をゼロにすることはできず、①で治療後に発病した人が INH 耐性菌による肺結核と判明、あるいは②で治療後に発病した人が RFP 耐性菌による肺結核と判明したという事例がこれまでに確認されています。</p> <p>③の方法、すなわち INH+RFP の2剤併用で治療後に発病した場合、両方の薬に効かない菌 (INH・RFP 耐性菌) による発病の危険はありますが、日本でも外国でも、この2剤の組み合わせで LTBI の治療をした方が少ないためか、③の方法で治療後に INH・RFP 耐性菌による肺結核等と診断された事例の報告はこれまでありません。</p>
<p>5. 治療方法別の副作用は？</p>	<p>治療に伴う副作用 (肝障害、胃腸障害など) については、上記の①と③の比較では差がありません。</p> <p>①と②の比較では、②の方が副作用は少ないと報告されています。効果が同じで副作用が少ないなら、①よりも②の方が良いのではないかと、思われるかもしれませんが、②の治療後に万一 RFP 耐性菌による肺結核と判明した場合は、①の治療後に INH 耐性菌による肺結核と判明した場合に比べて、発病後の治療が困難となります。</p>
<p>6. その他 (欧米で推奨されている治療方法など)</p>	<p>アメリカでは、RFP の 4 ヶ月治療とともに、日本では承認されていない薬を用いた治療方法が最も推奨されています。</p> <p>イギリスでは INH+RFP の 3 ヶ月治療、または INH の 6 ヶ月治療が推奨されていますが、INH+RFP の 3 ヶ月治療が最も広く行われています。</p> <p>国によって最も普及している治療方法は異なりますが、そのことは、どの方法も他より圧倒的に良いというものではないことを意味しています。</p>

## 5.医療施設内結核感染対策について

## 医療施設内結核感染対策について

平成22年3月

日本結核病学会予防委員会

<https://www.kekkaku.gr.jp/commit/yobou/201003.pdf>

### 結核院内(施設内)感染対策の手引き

平成26年版

平成26年3月

厚生労働省インフルエンザ等新興再興感染症研究事業  
「結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究」

研究代表者 加藤誠也

[http://www.jata.or.jp/dl/pdf/law/2014/3\\_2.pdf](http://www.jata.or.jp/dl/pdf/law/2014/3_2.pdf)

### 医療機関における結核対策の手引

令和3年3月

 東京都福祉保健局

<https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/iryo/kansen/kekkaku/kekkakukankoubutu.files/iryokikantebiki2021.pdf>

## 高齢者施設における結核対策の手引



結核は、かつては「国民病」と言われるほど流行していましたが、適切な治療法が開発されてからは、患者数は減少してきています。

しかし、日本国内では、現在でも高齢者を中心に年間約2万人の新しい患者が発生し、2,000人以上の人が命を落としている重大な感染症です。

【決して「過去の病気」ではありません。】

京都市においても、全結核患者のうち65歳以上の高齢者の占める割合が約70%と高くなっています。

高齢者は、過去（結核が蔓延していた時代）にすでに感染している人の割合が高く、加齢や病気などによる免疫低下によって発病する例が目立ちます。そのため、高齢者が利用する施設では結核発生リスクが高く、平常時からの結核対策が必要です。

つきましては、各施設において、本手引を積極的に御活用いただき、利用者・職員の皆様の健康管理や結核の感染拡大防止に御協力いただきますようお願いいたします。



京都市

1177-0000



監修：京都市結核対策推進プロジェクトチーム

発行：京都市保健福祉局区部衛生推進室健康安全課

京都市印刷物 第283098号（平成28年10月発行、平成29年4月改訂）

この印刷物の平装  
カバーは「結核防止」  
として赤色印刷です。

### ■内容についてのお問合せ■

京都市保健福祉局健康安全課 電話：222-4421 FAX：213-2527

## 高齢者施設・介護職員対象の 結核ハンドブック

(2016年7月)

公益財団法人結核予防会結核研究所

対策支援部保健看護学科編

# 結核院内結核感染対策の基本的な5要素

## 1) 結核菌の除去

患者の早期発見、一般患者との分離、有効な治療適用

## 2) 結核菌の密度の低下

換気、採痰時の注意、紫外線照射、患者のサージカルマスク着用

## 3) 結核菌の吸入防止（吸入結核菌量の減少）

職員のマスク（N95型マスク）着用

さらに感染を受けた人の

## 4) 発病の予防

潜在性結核感染症治療

## 5) 発病の早期発見

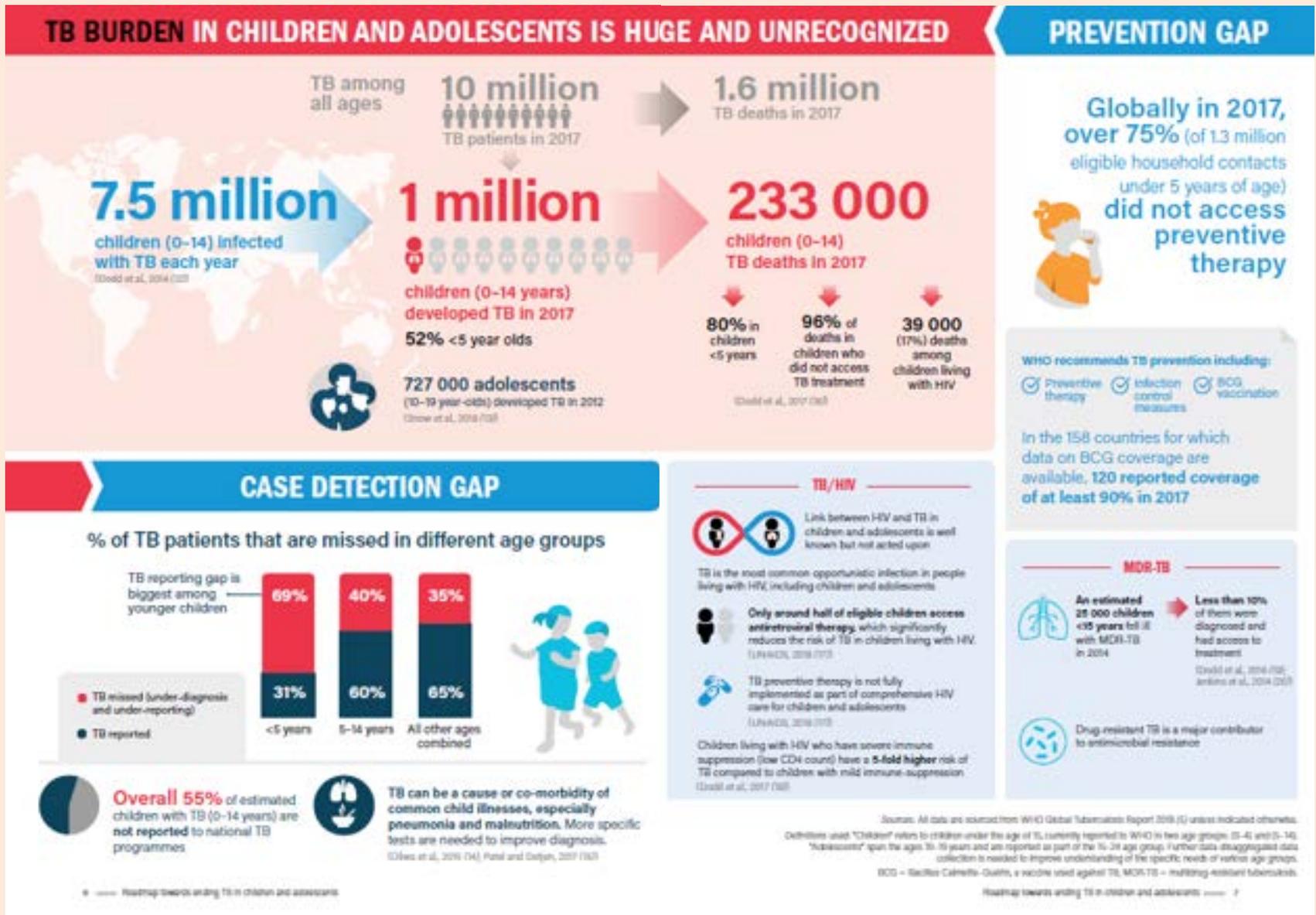
定期健診、有症状時の早期受診



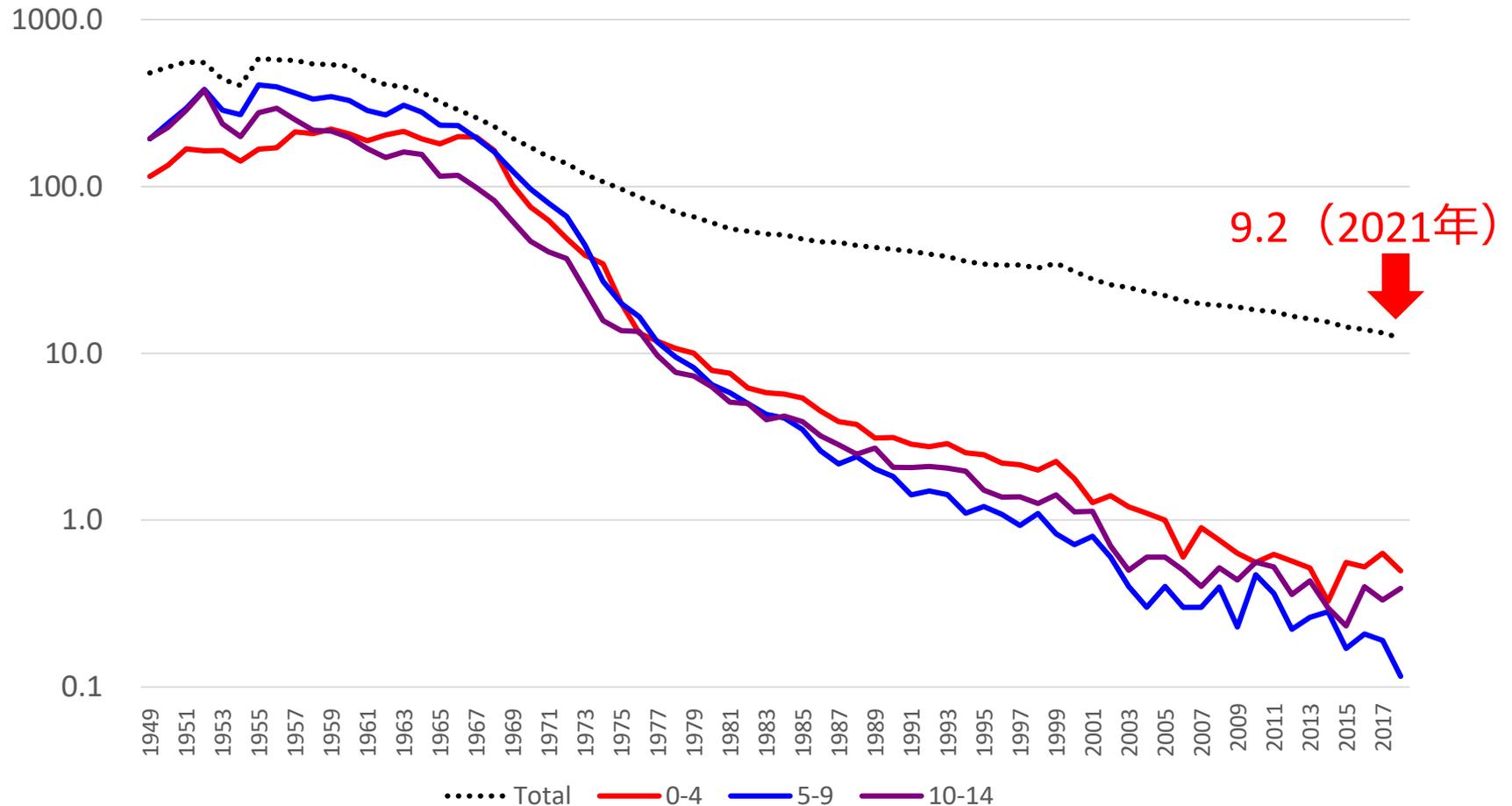
# 医療施設内結核感染対策

1. 医療施設内結核感染予防の体制整備（安全衛生管理体制）
2. 健康管理（健康診断とその結果に基づいた適切な事後措置）
3. 環境上の感染防止（作業環境管理）
4. 個人の感染防止（作業管理）
5. 診療体制上の配慮（職員の衛生教育）
6. 結核患者発生時の対応

# 最後に、少しでも小児結核について . . .



# わが国における小児結核発生動向



結核罹患率の推移（1949～2020年）；全年齢及び小児

結核予防会結核研究所疫学情報センターHP 「結核の統計」より引用  
(<https://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/>)

# わが国における小児結核の現況 新登録結核患者数の推移（2017～2021）

		0～4歳	5～9歳	10～14歳	計
2017	総数	31	10	18	59
	粟粒結核	3	0	0	3
	結核性髄膜炎	1	0	1	2
2018	総数	24	6	21	51
	粟粒結核	1	0	0	1
	結核性髄膜炎	1	0	0	1
2019	総数	18	9	11	38
	粟粒結核	2	0	1	3
	結核性髄膜炎	0	0	0	0
2020	総数	27	9	16	52
	粟粒結核	1	0	0	1
	結核性髄膜炎	1	0	0	1
2021	総数	14	5	10	29
	粟粒結核	1	0	0	1
	結核性髄膜炎	0	0	0	0

- ・2006年に初めて年間新登録患者数が100例を下回ったが、その後は50～60例で推移 2021年には29例へ
- ・粟粒結核、結核性髄膜炎などの重症結核は少数となっているが、毎年登録されている  
嘔吐、活気不良などの症状を呈して診断に至り、**神経学的後遺症を残す例も**報告されている

# しかし、小児結核にも注意を払うことが必要

#子どもたちにとっての結核感染機会が無視できる状況に至っていない

未だ、わが国は「結核中まん延国」

#未だ少数ではあるが重症結核例の発生はつづく ; 一部、重篤な後遺障害を残す例も

#小児においても高まん延国から転入した例の発症例が増加する傾向

小児においても新登録例の約1/4が高まん延国からの転入例に

今後、さらに増加することが予測される

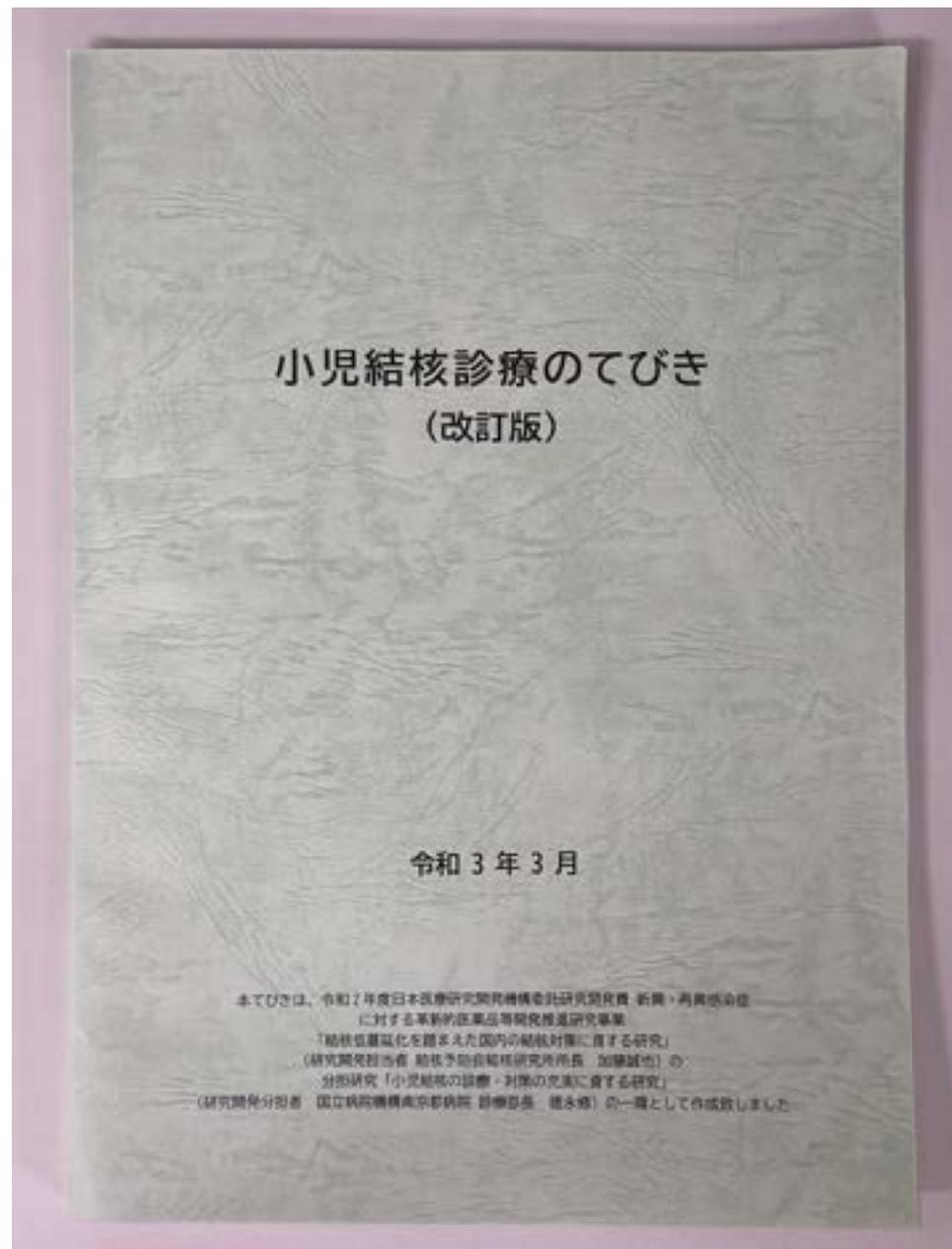
#さらに、全年齢での罹患率が低下すれば、BCGワクチン接種方針も変更へ

BCGワクチンで守られていない乳幼児が増加することに→一時的には発症例が増加へ

小児結核診療レベルの維持・向上、  
質の高い小児結核対策の継続に向けて、  
小児科臨床医や保健行政担当者が  
依拠することが可能な「てびき」が  
必要であると考え、  
小児結核を専門的に診療する小児科  
臨床医、結核対策に興味を持って  
取り組んでいる行政医師の協力を得て、  
「小児結核診療のてびき」を作成し、  
平成30年9月に公開

初版公開から約3年が経過し、その間に  
感染診断検査やBCGワクチン副反応報告  
基準の変更、入国前結核スクリーニングの  
導入決定など、修正すべき点も多くなった  
ことも踏まえ、  
2021年3月に改訂版を公開

「てびき」初版は平成28年度AMED研究班「地域における結核  
対策に関する研究」の一部として、また「てびき」改訂版は令  
和2年度AMED研究班「結核低蔓延化を踏まえた国内の結核対  
策に資する研究」の一部として作成



[https://jata.or.jp/dl/pdf/data/syouni\\_tebiki\\_202103.pdf](https://jata.or.jp/dl/pdf/data/syouni_tebiki_202103.pdf)より無料でダウンロード可能です

最後に・・・

結核は「未だ忘れてはいけない」感染症です!!

結核感染症の特殊性、結核の感染・発病進展様式、発病に至るハイリスクグループや背景要因、結核感染・発病の的確な診断方法、潜在性結核感染症治療やBCGワクチン接種の意義、結核治療の原則、などを十分に理解して、有効な結核対策を継続して適用することが強く求められています