

## 潜在性結核感染症治療状況の検討

<sup>1</sup>松本 健二   <sup>1</sup>三宅 由起   <sup>1</sup>有馬 和代   <sup>1</sup>吉田 英樹  
<sup>1</sup>廣田 理   <sup>1</sup>甲田 伸一   <sup>2</sup>下内 昭

**要旨：**〔目的〕潜在性結核感染症（LTBI）の治療拒否あるいは中断の要因を明らかにするため、LTBIの治療状況を検討した。〔方法〕対象は2006年に個別接触者健診においてLTBI治療の適応となった193例である。LTBI治療適応例の背景、治療を拒否あるいは中断した理由を検討した。また、感染源との最終接触より2年間までに接触者が発病したかどうかを調査した。〔結果〕①患者背景：治療状況は185例で把握できた。服薬完了は138例（75%）、非完了（治療拒否あるいは中断）は47例（25%）で、年齢では、完了例は平均21.0歳、非完了例は26.2歳であり有意差を認めた。接触状況では、感染源と同居で治療を拒否したのは8%（9/114）、別居で治療を拒否したのは17%（12/71）であり、同居で治療拒否例が有意に少なかった。②2年以内の発病：経過を把握できた180例で検討した。服薬完了は137例で発病は0であった。一方、服薬非完了は43例で発病は6例（14%）であった。③服薬を完了しなかった47例にその理由を調査した。副作用に関連するものが最も多く15件あった。次いで、忙しいなど本人の事情に基づくものが14件、その次が説明の不十分と考えられるものが6件であった。〔結語〕治療拒否・中断は年齢の高い層に多く、源患者と別居の例が多かったため、これらの例ではより入念な説明が必要と考えられた。治療拒否・中断では副作用関連や説明不足が関与していると考えられる理由が多かったことより、LTBIに関する十分な知識をもって、かつ患者が十分理解できるように情報を伝える必要があると考えられた。

**キーワード：**潜在性結核感染症，接触者健診，治療拒否・中断，患者支援，接触者の発病

### I. 緒言

接触者健診の目的のひとつは潜在性結核感染症 (Latent tuberculosis infection, LTBI) の発見と発病の予防である。大阪市の結核サーベイランスにおいて、2006年の結核新登録患者の接触者より25例の結核発病例が見つかった<sup>1)</sup>。そのうち、接触者健診でLTBI治療の適応ありとなったにもかかわらず、LTBI治療の拒否あるいは中断による発病者が6例見られた。これまでの研究で、LTBI治療により発病の割合は減少するということが明らかになっている<sup>2)~4)</sup>にもかかわらず、治療を拒否する者や、中断する者は後を絶たない。理由として、LTBI治療は有用性ばかりでなく、副作用、費用がかかる、期間が長い等の問題点・不利益も同時にあるからである。症状の

ないLTBIではこういった不利益は大きな問題となる。したがって、われわれは患者に対し、LTBI治療に関する必要な情報を正確に、かつわかりやすく示す必要がある。そして、結核の発病を防ぐためにLTBI治療の拒否・中断をできるだけ減らすことが重要であると考えた。しかし、これまでにLTBI治療を拒否あるいは中断した者に関する詳細な報告は見当たらない。今回、われわれはLTBI治療を拒否あるいは中断した者を検討することにより、その理由やその後の発病の有無など若干の知見を得たのでここに報告する。

### II. 方法

対象は2006年の大阪市内全24区の保健福祉センターにおける個別接触者健診において、LTBI治療の適応と

<sup>1</sup>大阪市保健所，<sup>2</sup>結核予防会結核研究所

連絡先：松本健二，大阪市保健所，〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000  
 (E-mail: ke-matsumoto@city.osaka.lg.jp)  
 (Received 30 Jun. 2010/Accepted 23 Aug. 2010)

なった193例である。LTBIの診断は、大阪市保健所作成の結核対策マニュアルに基づいて、各区保健福祉センターの医師によって行われた。すなわち、感染源患者の感染性の高さや接触状況の濃厚度などから接触者健診の要否を判定し、感染診断は191例がツベルクリン反応（以下、ツ反）を行い、7例がQuantiFERON®-TB 2nd Generation (QFT) を併用され、2例がQFTのみ実施された。今回のLTBI治療適用者に対し、4歳以下は全員、5～19歳では塗抹陽性肺結核患者と同居した者を、それぞれDOTSの対象とした<sup>5)</sup>。調査項目は、①感染源患者の病型、菌検査結果、接触状況、②LTBI治療適応例の背景、合併症、QFT結果、ツ反結果、治療を拒否（LTBI治療を開始することを拒否）した理由あるいはLTBI治療を開始したが途中で中断（患者が中止した場合を自己中断とし、医師の指示により中止した場合を指示中止とした）した理由、③最終接触より2年間までの発病の有無、であった。発病例では発病までの期間、病型、菌検査等も調査した。要因の比較は連続量についてはt検定、離散量については $\chi^2$ 検定あるいはFisherの直接法を用い、5%未満を有意差ありとした。

### Ⅲ. 結果

#### (1) LTBI治療状況と患者背景

服薬状況は、他市への転出などで状況を追えなかった例を除く185例で把握できた。服薬完了は138例（75%）、非完了（治療拒否あるいは中断）は47例（25%）であった。両者に有意な性差は認めなかった。年齢は完了例平均21.0±13.4歳、服薬非完了例26.2±11.2歳、このうち治療拒否例は32.5±6.7歳でいずれも有意差を認めた。イソニアジド（INH）耐性の6例は、いずれもリファンピシン（RFP）にて治療され、他はすべてINHが投与された。治療予定期間はいずれも6カ月であった。INHが投与された179例では134例（75%）が服薬完了し、45例（25%）は服薬非完了であった。RFPが投与された6例では4例が服薬完了し、発病例はなく、1例は治療を拒否したが発病なく、残る1例は服薬を自己中断し、発病した。接触状況では、感染源と同居の114例では治療拒否は9例（8%）であり、一方、感染源と別居の71例では治療拒否は12例（17%）と、同居例で治療拒否が有意に少なかった。飲酒や喫煙の有無で服薬の完了率に有意差はなかった。ツ反の発赤径は服薬完了例で46.2±20.6 mm、非完了例で40.6±18.1 mmと、完了例で大きか

表1 LTBI治療状況と患者背景

		非完了				服薬完了	全体計
		治療拒否	指示中止	自己中断	非完了計		
性別	男	13 (15)	5 (6)	8 (9)	26 (29)	63 (71)	89 (100)
	女	8 (8)	7 (7)	6 (6)	21 (22)	75 (78)	96 (100)
	計	21 (11)	12 (6)	14 (8)	47 (25)	138 (75)	185 (100)
年齢	平均	32.5**	23.7	19.0	26.2*	21.0	22.1
	標準偏差	6.7	10.1	12.7	11.2	13.4	13.0
治療薬	イソニアジド	20 (11)	12 (7)	13 (7)	45 (25)	134 (75)	179 (100)
	リファンピシン	1 (17)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	4 (67)	6 (100)
	計	21 (11)	12 (6)	14 (8)	47 (25)	138 (75)	185 (100)
接触	同居	9* (8)	7 (6)	8 (7)	24 (21)	90 (79)	114 (100)
	別居	12 (17)	5 (7)	6 (8)	23 (32)	48 (68)	71 (100)
	計	21 (11)	12 (6)	14 (8)	47 (25)	138 (75)	185 (100)
飲酒	あり	2 (18)	0 (0)	1 (9)	3 (27)	8 (73)	11 (100)
	なし	4 (3)	10 (8)	9 (7)	23 (19)	98 (81)	121 (100)
	計	6 (5)	10 (8)	10 (8)	26 (20)	106 (80)	132 (100)
たばこ	吸う	1 (5)	1 (5)	2 (10)	4 (19)	17 (81)	21 (100)
	吸わない	5 (4)	10 (9)	8 (7)	23 (20)	92 (80)	115 (100)
	計	6 (4)	11 (8)	10 (7)	27 (20)	109 (80)	136 (100)
ツ反発赤径	平均	42.1	43.4	35.9	40.6	46.2	44.6
	標準偏差	14.6	20.5	21.1	18.1	20.6	20.3
	水疱陽性数/実施数	1/21	0/12	0/13	1/46 <sup>#</sup>	21/135	22/181
QFT	陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3 (100)
	陰性	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	5 (83)	6 (100)

\*P<0.05, \*\*P<0.01:  $\chi^2$ 検定 or t検定, <sup>#</sup>P<0.05: Fisherの直接法  
注: 有意差検定はいずれも服薬完了群を対照とした。

(%)

表2 LTBI治療状況と2年以内の発病

	LTBI治療状況 (%)					合計
	治療拒否	指示中止	自己中断	非完了計	服薬完了	
2年以内の発病あり	4 (22)	0 (0)	2 (15)	6 (14)	0 (0)	6 (3)
2年以内の発病なし	14 (78)	12 (100)	11 (85)	37 (86)	137 (100)	174 (97)
計	18 (100)	12 (100)	13 (100)	43* (100)	137 (100)	180 (100)

\*P&lt;0.001: Fisherの直接法, 対照は服薬完了

ったが有意差はなかった。副反応の水疱は完了例で135例中21例に認め、非完了例は46例中1例であり有意差を認めた。QFTは9例に施行され、陽性が3例、陰性が6例であった(表1)。このうち、陰性の1例が治療を拒否したが、1年後に発病した。これはQFT陰性であったがツ反の副反応で水疱を認めたためLTBIと診断された1例であった。他のQFT実施の8例は服薬を完了した。

#### (2) LTBIの治療状況と2年以内の発病

経過を把握できた180例で、2年以内の発病を検討した。服薬完了した137例では発病はなかった。一方、治療を拒否した18例中で2年以内に発病したのは4例(22%)であった。主治医による指示中止は12例で発病は0であった。自己中断は13例で発病は2例(15%)であった。服薬非完了の合計は43例で発病は6例(14%)であり、発病は服薬完了の有無で有意差を認めた(表2)。

#### (3) 治療状況とDOTSの有無

方法に示したように、大阪市の基準におけるDOTSの対象は57例いたがDOTSを実施したのは14例で、内訳は4歳以下が6例、5~19歳が8例で、服薬完了しなかったのは1例(7%)のみで5カ月で中断であった。DOTSを実施しなかった171例で服薬を完了しなかったのは46例(27%)と、非完了率が高かったが有意差はなかった(表3)。

#### (4) LTBI治療拒否あるいは中断例の理由

服薬を完了しなかった47例に拒否あるいは中断の理由を調査した。治療拒否の21例において、「忙しい」「薬が嫌い」「自信がない」など本人の都合と考えられるものが7件あった。他には、「副作用が心配」「お金がかかる」「他疾患の治療優先」がそれぞれ2件ずつあったが、最も多かったのが「不明」の8件であった。服薬中断した26例では、「副作用で医師の指示で中止」が9件あるなど副作用関連が最も多く、合計13件あった。次いで「忙しい」「のみ忘れた」「治療期間の勘違い」といった本人の都合と考えられるものが7件であった。その次が「感染診断の不信」「症状がない」「効果不明」といった説明不足が関与していると考えられるものが5件であった。また、「主治医が治療期間を理解せず」が5件あった(表4)。服薬を完了しなかった47例のうち26例が中断であった。中断した26例のうち20例は治療期間中に

表3 治療状況とDOTSの有無

	DOTSあり*	DOTSなし	計
服薬完了	13 (93)	125 (73)	138 (75)
服薬非完了	1 (7)	46 (27)	47 (25)
計	14 (100)	171 (100)	185 (100)

\*4歳以下:6例, 5~19歳:8例

表4 LTBI治療拒否あるいは中断例の理由47例(複数回答)

治療拒否21例		服薬中断26例	
本人の都合(計7件)		副作用関連(計13件)	
忙しい	2	副作用で医師の指示	9
薬が嫌い	2	副作用が心配	3
自信がない	2	副作用で自己中止	1
アルコールが飲みたい	1	本人の都合(計7件)	
副作用が心配	2	忙しい	5
お金がかかる	2	のみ忘れた	1
他疾患の治療優先	2	治療期間の勘違い	1
症状がない	1	説明不足関与(計5件)	
不明	8	感染診断の不信	3
		症状がない	1
		効果不明	1
		医師が治療期間を理解せず	5
		肝疾患のため	1
		不明	1

中断を把握し、6例は治療期間後に中断を把握した。

#### (5) 大阪市内24区におけるLTBI治療適用者への説明と服薬支援方法

各24区へのアンケートにおいて、「感染と発病の違い」「LTBI治療の有効性」「治療期間と薬の種類・量」は全24区が説明していると回答があった。「薬の副作用」の説明は2区でできておらず、「治療費」は8区でのみ説明され、16区では説明されていなかった。「医療機関の案内」も3区で行っていなかった。「有症状受診」の説明も4区で行われておらず、「定期健診の必要性」や「DOTS」も6区で説明されていなかった(表5)。服薬支援方法は訪問・面接が4区(17%)、電話が11区(46%)、文書連絡が1区であった。頻度は月1回以上が15区(63%)あった(表6)。

#### (6) 発病した接触者の内訳

発病した接触者は6例で全例服薬非完了であった。女

性が5例で男性が1例であった。発病した接触者の平均年齢は28.8歳で、発病者を除く全接触者の平均年齢22.0歳より高かったが有意差はなかった。発見時期は最終接触より平均14.3カ月であった。病型は頸部リンパ節結核が1例、気管支結核が1例、拡がり1かつ空洞なしが3例であったが1例で空洞を認めた。塗抹陽性は6例中2例あった。接触状況は同居が4例であったが、別居の2例も感染源患者の娘と恋人であり濃厚接触と考えられた。一方、感染源患者は全例空洞があり、塗抹陽性であった(表7)。

#### IV. 考 察

LTBI治療の発病を予防する効果はすでに確立したも

表5 LTBI治療適応者への説明内容  
(各24区へのアンケート)

説明内容	区の数 (%)
①感染と発病の違い	24 (100)
②LTBI治療の有効性	24 (100)
③治療期間と薬の種類・量	24 (100)
④薬の副作用	22 (92)
⑤治療継続の必要性	23 (96)
⑥日常生活での注意	20 (83)
⑦治療費	8 (33)
⑧公費負担申請方法	22 (92)
⑨医療機関の案内	21 (88)
⑩有症状受診	20 (83)
⑪定期健診の必要性	18 (75)
⑫LTBI治療のDOTS*	18 (75)

\*4歳以下あるいは塗抹陽性肺結核患者と同居の5歳以上19歳以下のLTBI治療適応者はDOTSの対象とする。

のである<sup>2)~4)</sup>。しかし、LTBIの主たる治療薬であるINHの肝障害などの副作用<sup>6)~8)</sup>や、治療期間の長さ、費用などの他に、感染診断の精度の低さが問題となり、十分なLTBI治療が行われてきたとはいえない。今回、接触者健診でLTBI治療の適応とし、服薬状況を把握できた185例のうち、47例(25%)が治療を拒否あるいは中断した。

LTBI治療を拒否あるいは中断した者と服薬を完了した者の背景因子を比較してみると、年齢の若い者に完了例が多く、接触状況では、感染源と同居の者に完了例が多かった。久保田ら<sup>9)</sup>は結核集団感染事例の調査結果から、初発患者と同一フロアに勤務する人に服薬完了例が多く、同一フロアでない人に服薬中断例が多かったと報告している。同一フロアでない人と服薬に対する意識が低くなると考察で述べているが、われわれの研究でも感染源と同居の者に完了率が高いのは、身近に結核患者がいて、結核や服薬に関する意識が高い可能性が考えられた。また年齢の高い者で治療の拒否・中断が多かった。これは年齢が高いほうがINHによる肝障害が多いという報告<sup>10)</sup>が影響を与えた可能性もあると考えられた。しかし、今回の研究では、医師の指示により途中で中止になった者と、服薬完了した者に年齢の有意差はなかった。

治療を拒否あるいは中断する理由で最も多かったのは副作用関連であった。LTBI治療のほとんどを占めるINHの副作用でもっとも問題となるのは肝障害である。Garibaldiら<sup>6)</sup>はINHによる肝障害で2例の死亡を報告した。また伊藤ら<sup>7)</sup>の本邦における調査で、肝障害の発生

表6 LTBI治療適応者への服薬支援(各24区へのアンケート)

服薬支援方法	区の数 (%)	服薬支援頻度	区の数 (%)
訪問・面接	4 (17)	月1回以上	15 (63)
電話	11 (46)	申請時・交付時のみ	1 (4)
文書連絡のみ	1 (4)	特に決めていない	8 (33)
特に決めていない	8 (33)		
計	24 (100)	計	24 (100)

表7 接触者における発病例の内訳

発病例							感染源				
症例	性別	年齢	発見時期(月)*	続柄	病型	菌検査	接触	性別	年齢	病型	菌検査(塗抹)
1	女	23	12	娘	頸部リンパ節結核	陰性	同居	男	57	r II 2	2+
2	女	25	21	娘	r III 1	培養+	別居	女	54	b II 2	G1
3	女	17	10	娘	気管支結核	塗抹2+	同居	女	47	b II 3	1+
4	女	34	16	元妻	r III 1	培養+	同居	男	58	b II 3	3+
5	女	33	12	恋人	r III 1	陰性	別居	男	31	r II 1	2+
6	男	41	15	兄	b II 2	塗抹G4	同居	男	38	b II 2	G10

\*最終接触からの期間

率は14.9%とし、死亡者はなかったが肝不全を伴う肝炎が見られたと報告した。すなわち、肝障害の出現する頻度は決して少なくなく、まれに重症化することもあり、死に至ることもあるのでLTBI治療は安易に行うべきでないと考えられた。伊藤ら<sup>7)</sup>は本邦におけるINHの肝障害以外の副作用を調査したが、症状はいずれも軽度で入院例はなく、あまり問題とならないことが多いと報告した。ATS/CDCの声明では、最近感染した可能性が高い者など、発病のリスクが高い者に感染診断を行うべきである<sup>11)</sup>となっているが、これは主として副作用との損益バランスによるものである。

伊藤ら<sup>12)</sup>は、結核治療中断者における中断要因を全国の保健所へのアンケートにより調査した。この中で、治療中断要因は7つの範疇に分類されたが、複数回答で最も多かったのが「診断治療に関する不信感や思い込み(副作用以外)」であり、「副作用に関連した要因」とあわせると非常に多くなっていた。「仕事(学校)に関連した要因」も多く、仕事が忙しいので休めないという理由が多かった。われわれのアンケートでも副作用関連や「説明の不足が関与」「忙しい」という要因が多かった。これらに関してはLTBIの説明をする者が、LTBI治療に関する十分な知識および患者の理解を得るように説明する能力を有することが必要と考えられた。

大阪市内24区におけるLTBI治療適用者への説明では、「感染と発病の違い」「LTBI治療の有効性」などは全24区で説明されていたが、「薬の副作用」や「治療費」などは説明されていない区があった。また結核に対する意識が高まっているよい機会であるにもかかわらず、「有症状受診」や「定期健診の必要性」を説明していない区があった。すなわち、同じ大阪市内24区であっても、LTBI適応者に対してさまざまな説明や指導がなされていることがわかった。服薬支援方法は電話が大半であったが、支援頻度が月1回以上であったのが15区(63%)であった。一方、服薬を中断した26例のうち20例(77%)は治療期間中に中断を把握していた。LTBI治療では服薬を中断しやすいため、定期的な服薬確認が必要と考えられた。また、DOTSは14例に実施され、13例が服薬完了し、DOTSを実施しなかった例に比べ、完了率は高かった。DOTS実施数が少なかったため有意差はなかったが、LTBI治療では中断率が高いので積極的なDOTSの導入が望まれた。

今回の研究では、結核感染の診断はツ反が中心であったため、BCG接種の影響で感染の過剰診断を避けることができなかつたと考えられる。すなわち、LTBI治療の適応とした例の中で、本当は結核に感染しておらず、治療が不要であった者が相当数いると考えられる。最近ではQFTの開発により結核感染の診断の精度は飛躍的

に上昇している。Moriら<sup>13)</sup>は感染のgold standardがないため、活動性結核が対象であるが、QFTの感度は89%、特異度は98%と報告している。BCGの影響を受けないQFTは特異度において特に有用と考えられる。しかし、山口ら<sup>14)</sup>のQFT陰性からの発病の報告に見られるように感度が十分とはいえない。今回の対象でも1例QFT陰性、ツ反水疱ありでLTBI治療を拒否して発病した。

2008年より大阪市では、集団接触者健診は原則として、接触者が18歳以上で、4名以上の多数にわたる場合、まずツ反を実施し、発赤30mm以上の者にQFTを実施するようになった。そしてQFT陽性者をLTBIと診断する。QFT陽性率が高かった場合、順次20mm以上、10mm以上へとQFT実施を拡大する。われわれは集団接触者健診においてQFT陽性率はツ反発赤30mm以上の者が、30mm未満の者に比べて有意に高いと報告した<sup>15)</sup>。そのためツ反発赤30mm以上からQFTを開始することは効率が良いと考えられる。しかし、ツ反発赤30mmをカットオフ値にすると、一般成人結核患者の感度は55.5%と低いという報告があり<sup>16)</sup>、LTBIを見逃す可能性がある。したがって、接触者が少数の場合、感染診断はツ反ではなくQFTを実施するべきだと考える。

一方、家族や友達などが接触者となる個別健診では、原則として、18歳以上の感染診断はQFTを行う。6~17歳はQFTとツ反の両方を行う。5歳以下はツ反を行う。18歳未満にツ反を併用するのは、QFTの十分なデータがないからである。日本結核病学会予防委員会の指針では5歳以下の小児では成人での判定基準は適用されない。また12歳未満の小児については、全般に応答は成人よりも低めに出ることを念頭に置く必要があるとなっている<sup>17)</sup>。徳永ら<sup>18)</sup>は、小児ではQFTの感染診断における感度が十分ではないため、QFT陰性を結核感染なしの根拠として用いることは不適切であると述べている。しかし、同時にQFT陽性となったときの診断的意義は高いと述べている。したがって同様のInterferon-gamma release assays検査であり、より感度が高いと考えられているQFT-3G<sup>19)</sup>や、T-SPOT.TBの結果の集積が望まれる<sup>18)20)</sup>。

吉山ら<sup>21)</sup>はQFT陽性でLTBI治療完了300名中11名(3.7%)が発病したが、治療完了しなかった者に比べて有意に発病率が低かったと報告した。われわれの研究ではほとんどがツ反で感染診断を行ったためLTBIの過剰診断になったことは否めないが、服薬完了例からの2年以内の発病はなかった。1例も発病がなかった理由は不明である。一方、LTBI治療拒否あるいは中断した43例のうち6例が2年以内に発病した。この後、発病例がさらに増える可能性は高いと考えられるが、感染後1~2年以内の発病が多く、特に1年以内の発病率が高いという報告は多い<sup>22)23)</sup>。豊田ら<sup>24)</sup>は高知市中学校の集団事例

において、化学予防の有無別に発病率を比較すると、化学予防ありの発病率は有意に低かったと報告している。ただし発病者のほとんどは30歳代の教員で、当時30歳以上の予防内服は公費負担となっていなかったため経過観察となっていた。すなわち化学予防を行った者たちと背景因子が異なっていた。

今回の接触者における発病例の平均年齢は $28.8 \pm 8.7$ 歳で、女性が6例中5例を占めた。初発患者は全例空洞があり、塗抹陽性であった。井上らは初発患者の性別では男性が多く、二次患者は女性が多いと報告しており<sup>25)</sup>、またクラスター所属二次患者率は若年者、女性、菌陰性が多いと報告している<sup>26)</sup>。

接触者健診の主たる目的のひとつは発病の防止であり、せっかく感染者を見つけたにもかかわらず、LTBI治療拒否の結果、発病したことは非常に残念である。ただLTBI治療は有用性のみではなく、副作用などの患者にとって不利益もあることから、患者に対して適切な説明が必要であり、その結果として不要な拒否を減らすことが重要であると考えられた。

## V. まとめ

治療拒否・中断は年齢の高い層に多く、源患者と別居の例に多かったため、これらの例ではより入念な説明が必要と考えられた。治療拒否・中断の理由では副作用関連や説明不足が関与していると考えられる理由も多かったことより、LTBIに関する十分な知識をもって、かつ患者が十分理解できるように情報を伝える必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) 大阪市保健所：「大阪市の結核 2009 平成20年結核発生動向調査年報集計結果」。
- 2) Ferebee S, Mount FW, Anastasiades A : Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children ; a preliminary report. *Am Rev Tuberc.* 1957 ; 76 : 942-963.
- 3) Kats J, Kunofsky S, Damijonitis V, et al. : Effect of isoniazid upon the reactivation of inactive tuberculosis. Preliminary report. *Am Rev Respir Dis.* 1962 ; 86 : 8-15.
- 4) 青木正和：結核症の化学予防について。改訂版「命令入所及び初感染結核の取り扱いとその解説」。結核予防会、東京、2000、85-114。
- 5) 下内 昭：小児潜在性結核感染症治療の服薬支援について。日本小児呼吸器疾患学会雑誌。2009 ; 20 : 8-11。
- 6) Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et al. : Isoniazid associated hepatitis. Report of an outbreak. *Am Rev Respir Dis.* 1972 ; 106 : 357-365.
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 久保田美穂, 柳沢 茂, 佐々木隆一郎, 他：結核化学予防の服薬状況に関する一検討 結核集団感染事例の調査結果から。日本公衛誌。2003 ; 50 : 605-613。
- 10) Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. : An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 174 : 935-952.
- 11) ATS/CDC : Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 161 (Supple) : S221-247.
- 12) 伊藤邦彦, 吉山 崇, 永田容子, 他：結核治療中断を防ぐために何が必要か？ 結核。2008 ; 83 : 621-628。
- 13) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. : Specific Detection of Tuberculosis Infection with an Interferon-gamma Based Assay Using New Antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 170 : 59-64.
- 14) 山口淳一, 大場有功, 金田美恵, 他：クオンティフェロンTB-2G検査陰性者から複数の発病者が発生した集団感染事例について。結核。2007 ; 82 : 629-634。
- 15) 松本健二, 辰巳朋美, 神谷教子, 他：結核集団接触者健診におけるツベルクリン反応とQFTを用いた感染のリスクの検討。結核。2010 ; 85 : 547-552。
- 16) 日本結核病学会予防委員会：今後のツベルクリン反応検査の暫定的技術的基準。結核。2006 ; 81 : 387-391。
- 17) 日本結核病学会予防委員会：クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針。結核。2006 ; 81 : 393-397。
- 18) 徳永 修, 宮野前健：小児へのQFT等の適用とその課題。第84回総会シンポジウム「新しい結核感染診断法の課題と展望」。結核。2010 ; 85 : 21-23。
- 19) Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al. : Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for *M. tuberculosis* infection. *J Infect.* 2008 ; 56 : 348-353.
- 20) 原田登之, 樋口一恵：次世代の結核感染診断法とその諸課題。モダンメディア。2006 ; 52 : 14-19。
- 21) 吉山 崇：接触者健診におけるQFTの適用の限界と今後の対策。第84回総会シンポジウム「新しい結核感染診断法の課題と展望」。結核。2010 ; 85 : 26-27。
- 22) 河野泰子, 村山 力, 神埼康至, 他：高校における結核集団発生とツ反応。結核。1989 ; 64 : 250-251。
- 23) Chiba Y, Kurihara T : Development of pulmonary tuberculosis, with special reference to the time interval after tuberculin conversion. *Bull IUAT.* 1979 ; 54 : 263-264.
- 24) 豊田 誠, 森岡茂治：高知市中学校における結核集団感染—感染要因と化学予防の効果に関する検討—。結核。2001 ; 76 : 625-634。
- 25) 井上武夫, 子安春樹, 服部 悟：家族内, 家族外結核感染における感染源と二次患者の男女比。結核。2006 ; 81 : 645-650。
- 26) 井上武夫, 子安春樹, 服部 悟：10088名の新登録結核患者におけるクラスター所属二次患者率。結核。2008 ; 83 : 507-512。

---

**Field Activities**

---

**EXAMINATION OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION TREATMENT STATUS**

Kenji MATSUMOTO, <sup>1</sup>Yuki MIYAKE, <sup>1</sup>Kazuyo ARIMA, <sup>1</sup>Hideki YOSHIDA  
<sup>1</sup>Satoshi HIROTA, <sup>1</sup>Shinichi KODA, and <sup>2</sup>Akira SHIMOUCI

**Abstract** [Objective] To clarify factors involved in the refusal or discontinuation of treatment for latent tuberculosis infection (LTBI), we reviewed LTBI treatment.

[Method] The subjects were 193 patients for whom LTBI treatment was indicated on a family contact investigation in 2006. We examined the subjects' backgrounds and reasons for treatment refusal or discontinuation. In addition, we investigated the incidence of the onset of tuberculosis within 2 years after the final contact with the source of infection.

[Results] i) Patient background : The state of treatment could be evaluated in 185 patients. Of these, drug therapy was completed in 138 (75%), whereas 47 (25%) refused or discontinued treatment. The mean ages of the former and latter were 21.0 and 26.2 years, respectively, showing a significant difference. Concerning the state of contact, 9 (8%) of 114 patients who had lived with and 12 (17%) of 71 who had lived apart from the source of infection refused treatment, showing a significant difference. ii) Onset within 2 years: We analyzed 180 patients for whom follow-up was possible. Drug therapy was completed in 137 patients. No patient developed tuberculosis onset. On the other hand, drug therapy was not completed in 43 patients, and 6 (14%) developed tuberculosis onset. iii) The reasons were investigated in 47 patients who did not complete drug therapy. There were 15 episodes associated with side effects, followed by 14 related to personal circumstances,

such as being busy, disliking medicines, and the absence of confidence regarding the completion of drug therapy, and 6 associated with either insufficient explanations regarding the diagnosis or an absence of symptoms.

[Conclusion] Treatment refusal/discontinuation was more frequent in the more advanced age groups and patients who had lived apart from the source of infection. It may therefore be necessary to more closely explain the importance of treatment to these patients. Most reasons for treatment refusal/discontinuation were associated with side effects or insufficient explanations, suggesting the necessity of providing sufficient information to aid in patient understanding.

**Key words:** Latent tuberculosis infection, Contact investigation, Refusal or discontinuation of treatment, Treatment support, Onset of the tuberculosis

<sup>1</sup>Osaka City Public Health Office, <sup>2</sup>Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to : Kenji Matsumoto, Osaka City Public Health Office, 1-2-7-1000, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka 545-0051 Japan.

(E-mail: ke-matsumoto@city.osaka.lg.jp)