

令和 3 年度 (2021 年度) 大分大学グローバル感染症研究センター 共同研究 成果報告書

国立大学法人大分大学グローバル感染症研究センター長 殿

申請者に関する事項	フリガナ	ササキ ユカ	
	氏 名	(和)佐々木 結花	
		(英)Yuka Sasaki	
	所属機関名	(和)独立行政法人国立病院機構 東京病院	
		(英)Independent administrative agency National Hospital Organization National Tokyo Hospital	
	部 局 名	(和)呼吸器センター 呼吸器内科・臨床研究部	
		(英)Center for Pulmonary Disease, Clinical Research Center	
職 名	(和)地域医療連携部長・副臨床研究部長		
	(英) Director of Community Health Care Coordination Deputy Director of Clinical Research		
所属機関住所	〒204-8585 東京都清瀬市竹丘 3-1-1		
申請者連絡先	TEL	E-mail	
	042-491-2111	Sasakly2012@gmail.com	
報告内容の公開制限 ※本報告書に記載の内容について特許出願等の理由により公開時期の希望がある場合に記載してください。		<input checked="" type="checkbox"/> 特に希望無し <input type="checkbox"/> _____年___月以降公開可	

1. 研究課題名			
和 名	潜在性結核感染症治療方式変更の影響		
英 名	Impact of changing the treatment system for latent tuberculosis infection		
2. 研究部門	呼吸器・感染症	3. 大分大学 共同研究教員	小宮 幸作
4. 研究期間	2022 年度 ～ 年度 : (1 年間)		
5. 研究分野	番号 : 3 分野名 : インバウンド・アウトバウンド医学研究部門		

6. 研究組織（研究分担者） ※必要に応じて行を追加してください。上段：和／下段：英	
	所属機関・部局・職名
(和)川島 正裕	(和) 国立病院機構東京病院 呼吸器センター呼吸器内科 呼吸器内科医長
(英)Masahiro Kawashima	(英) Independent administrative agency National Hospital Organization National Tokyo Hospital Center for Pulmonary Disease, Medical Director
(和)永井 英明	(和) 国立病院機構東京病院 呼吸器センター感染症科 部長
(英)Hideaki Nagai	(英) Independent administrative agency National Hospital Organization National Tokyo Hospital Department of Infectious Diseases, Director

7. 令和3年度（2021年度）年度研究成果の概要（本共同研究で得られた研究成果の概要やその方法について、具体的に記載してください。本センターの主要な施設・設備を使用した場合は、当該施設等が研究成果にどのように貢献したか等について記載してください。適宜、図表・見出しを配置していただいて構いません。）

はじめに

活動性肺結核は周囲の感染源となる喀痰塗抹陽性例では勧告入院の対象となり、著しく人権を制限されることになるが、周囲へ感染を拡大しないためには必須の措置である。そのため、潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection：LTBI）対策は発病を予防するだけでなく患者の人権を守るためにも重要である。

近年、欧米ではLTBI治療は多様化し、有用なものが優先して実施されている。本邦において従来のINH 6ないし9カ月投与、RFPの4ないし6カ月投与を行ってきた。しかし世界的には、INHとRFPのコンビネーション治療が用いられており、短期間で、より強い体制防止効果を有し、発病予防効果がある。2021年にINH単剤治療は同様のアームとしつつ、INHとRFP併用3ないし4カ月投与を取り入れ、RFP投与はINHが投与不可時のみとした。

方法

本研究ではその転換について本邦の結核治療の中心組織である国立病院機構の医師がどのように考えたかアンケート調査を行った。

結果

対象は国立病院機構140施設とし、回答は56施設40%で、回答した医師は60名であった。56施設中応答不能施設8施設を除いた48施設を対象とし集計した。呼吸器内科医の応答は44施設であった。

LTBI治療の変更を知っていた医師は27例、知っているが内容を詳細に知らない17例、変更を知らない16例であった。またこのコンビネーション治療の評価において、回答があった53例中48例の医師は、短期でよい治療と評価した反面、副作用を心配する医師が56例の回答中43例となった。

今回の研究では、様々な背景を有する患者について、医師にLTBI治療法から新しいコンビネーション治療を選ぶか、質問を送付した。コンビネーション治療を選ぶ割合を示す。HIV患者について抗HIV治療前では48.3%、抗HIV治療中では28.3%であった。慢性関節リウマチ(RA)患者では、未治療例に対しては52.5%、MTX投与中では56.0%、生物学的製剤開始前では58.3%であった。血液透析導入直前の患者に対しては51.7%、器質化肺炎ステロイドパルス療法後でプレドニゾロン30mg内服中の場合40.7%であった。接触者健診発見事例では、保育園児12.1%、11歳児で21.7%、中学生35.0%、高校生45.0%、大学生51.7%、30歳代社会人55.9%、50歳代社会人54.2%、65歳47.5%、70歳代36.7%であった。特にPerformance Status(PS)が3の70歳代高齢者では23.3%、89歳代高齢者には15.0%であった。

結論

本研究からINH+RFP併用療法への期待は大きいものの、実際に自身で処方する場合は、基礎疾患、年齢を考慮し、コンビネーション療法を選択しない医師が増える傾向にあった。

今後 LTBI 治療を行う場合、症例個々の背景、合併症、内服薬を精査し、治療法を決定するが、LTBI 治療に精通した医師へのコンサルトの必要性が増すと考えられる。コンビネーション治療の問題点、特にコンビネーション療法が免疫抑制宿主の LTBI 治療における有用性について調査を行う必要がある。

Introduction

Active tuberculosis is developed with around 10% probability within about two years after tuberculosis bacilli infection

Active infectious pulmonary tuberculosis patients whose sputum examination is positive for tuberculosis bacilli must be admitted to a specialized hospital for active pulmonary tuberculosis patients for protecting against air-borne infection. This measure is done so as not to enlarge the scope of infection, though this measure causes to limit patients' human rights.

Therefore, the strategy of latent tuberculosis infection (LTBI) is very important not only to prevent developing active pulmonary tuberculosis but also to protect the patients' human rights. Recently, there are various treatments for LTBI overseas, and effective treatment courses are performed.

In Japan, 6- or 9-months INH monotherapy and 4- or 6-months RFP monotherapy have been performed for a long time. However, globally, 3- or 4- months INH and RFP combination therapy has been performed, because this therapy is shorter, it is more effective for not developing active tuberculosis and stronger for protecting against drug resistance than previous monotherapies. Therefore, the Ministry of Health, Labor and Welfare adopted the new therapies of LTBI are 3- or 4-months INH and RFP combination therapy added to 6- or 9-months INH monotherapy. Additionally, 4- or 6-months RFP monotherapy is available when INH is not available.

Method

In this study, it was investigated with the questionnaires about what doctors, who work in National Hospital Organization (NHO), consider about the modification of LTBI therapy. NHO is the main treatment facility for tuberculosis treatment in Japan.

Result

The subjects of this investigation are 140 hospitals belonging to NHO. The rate of the collection was 40%, and the numbers of doctors who participate were 60.

In 56 hospitals, 8 hospitals had no doctors who were able to answer these questionnaires. In 44 hospitals, pulmonologists could participate in these questionnaires. There were 27 doctors who were familiar with this modification of LTBI therapy, 17 doctors who knew this modification, however, did not know the details, and 16 doctors who did not know this modification.

Concerning the evaluation of the combination therapy, 48 doctors, in 53 doctors who answered the question, evaluated that this therapy was favorable for the short duration. However, there were 43 doctors, in 56 doctors answered the question, who feared the side effects of the combination therapy.

In this investigation, the questionnaires, that asked the doctors if they would perform the combination therapy for treating the LTBI patients with the various background, were sent to the NHO doctors.

The rate to perform the combination therapy is described below. For patients with HIV infection, the rate was 48.3% before anti-HIV treatment, and 28.3% with anti-HIV treatment. For patients with rheumatoid arthritis (RA), the rate was 52.5% before RA treatment, 56.0% with MTX, and 58.3% before biologics. For patients before hemodialysis, the rate was 51.7%. and a patient who took 30 mg prednisolone after steroid pulse treatment for organic pneumonitis was 40.7%. In contact examinations, the rate to perform the combination therapy for age groups was as follows: nursery school students-12.1%, children aged 11-21.7%, junior high school students-35.0%, high school students-45.0%, university students-51.7%, adults aged 30-55.9%, adults aged 50-54.2%, adults aged 65-47.5%, adults aged 70-36.7%. Especially, the rate of elders aged 70 with performance status (PS)3 was 23.3%, and of elders aged 80 with PS 3 was 15.0%.

According to this investigation, the doctors would expect the effectiveness of the combination therapy, however, when they would really have to decide on the therapy for LTBI patients, the doctors who did not perform the combination therapy tended to increase in consideration of the complications and age.

Conclusion

Hereafter, when LTBI therapy will be performed, the therapy would have to be selected after

thoroughly investigating the patient's background, complications, and medicines. Furthermore, it would be more important to consult with an expert doctor of LTBI therapy.

It is necessary to investigate the issues of combination therapy and especially the availability of combination therapy for immunosuppressive patients.

8. 本共同研究による研究業績 (本共同研究の成果により、研究代表者もしくは研究分担者、指導大学院生等が令和3年度(2021年度)において発表した論文、学会発表、著書等について、査読付き論文等に限らず幅広く記載してください。ただし、総説は対象に含めませんが、学内の紀要に発表された論文・総説は除きます。) ※国際共著論文とは、国境を越えた組織間の研究者による共著論文を指します。

[謝辞に本共同研究の成果である旨の記載がある論文]

※SCI論文(JCR(Journal Citation Reports)データベースに収録された学術雑誌に掲載された論文)は赤字、国際共著論文は先頭に○を付してください。

なし

[上記以外の論文] ※SCI論文は赤字、国際共著論文は先頭に○を付してください。

なし

[学会発表]

2022年度 抗酸菌治療研究会発表予定

[著書]

なし

9. 本共同研究の波及効果 (本共同研究による令和3年度(2021年度)の波及効果(外部資金の獲得や学会賞受賞、関連コミュニティ、特許出願等)について記載してください。)

[外部資金の獲得：資金制度名、研究課題名、機関（省庁・独法等）、金額、期間、代表・分担の別]

なし

[学会賞等の受賞]

なし

[本共同研究が密接に関係する学会・研究会等名称（※複数回答可）]

日本結核非結核性抗酸菌症学会

[特許権等の取得：発明の名称、出願番号・特許番号等]

なし

10. 本共同研究が発展したプロジェクト（本共同研究が発展したプロジェクトについて、そのプロジェクト名、財源、期間、簡単な概要を記載してください。）

[プロジェクト名、財源、期間、簡単な概要]

なし

11. 本共同研究により本センターを利用して学位を取得した大学院生（本共同研究により本センターの施設・設備、データベース、資料等を利用して令和3年度（2021年度）中に学位を取得した大学院生がいる場合、その氏名等を記載してください。）

[博士号取得者（氏名、大学・研究科名、国籍）]

なし

[修士号取得者（氏名、大学・研究科名、国籍）]

なし