

2005.01.4004

厚生労働科学研究費補助金  
厚生労働科学特別研究事業

# 潜在性結核感染症に対する イソニアジド投与に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

平成 18 (2006) 年 3 月

主任研究者 加 藤 誠 也

# 目 次

## I. 総括研究報告

潜在性結核感染症に対するイソニアジド投与に関する研究

加藤 誠也…………… 1

資料：結核発症予防効果に関する主な文献

(ガイドライン、原著の抄訳) ……………15

## II. 分担研究報告

日本人での潜在性結核感染へのイソニアジド投与の副作用に関する研究

伊藤 邦彦……………39

# I 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

総括研究報告書

潜在性結核感染症に対するイソニアジド投与に関する研究

主任研究者 加藤誠也 財団法人結核予防会結核研究所研究部長

研究要旨

潜在結核感染に対する治療は、我が国で 1950 年初頭から PAS を用いて先駆的に行われた。米国では 1950 年～60 年代にかけて、小児、初発患者の家族、精神施設、アラスカ住民、不活動性病変、退役軍人など大規模な比較対照研究が行われ、ヨーロッパでも国際結核連合などが比較対照試験を行った。これらの研究成果によって潜在結核感染症の発病前治療の効果については、すでに確立しており、内外の教科書、総説、ガイドライン等で詳細に記述されている。

我が国では 1957 年から乳幼児に対する本治療の公費負担が適用となり、1975 年から小・中学生、1989 年からは 29 歳以下の成人まで拡大されている。さらに、近年は TNF $\alpha$  阻害剤など免疫抑制作用の強い医薬品による結核発病が問題となっており、関係学会から、さらなる対象年令の拡大を急ぐ必要性があると提言されている。

一方、INH による副反応については、肝機能障害の発生が問題とされて年齢、人種、ベースの肝疾患などについて議論されている。国外の文献では投与中止を要する程度の肝機能障害の発生率は 0.5～1.5%程度とされているが、発生に注意して用いれば大きな問題はないと考えられている。今回、国内の 2 医療機関で実施された潜在結核感染治療約 800 例を対象に後ろ向き研究を行った結果、日本人での INH 予防投薬による肝機能障害や自覚症状副作用の出現頻度自体は、従来経験的に考えられていたよりも高いと推測された。しかしこれらの副作用はいずれも軽度であり、多くの肝障害の発症や進行はそれほど急激ではないため、患者に対する自覚症状に関する指導と定期的な肝機能のチェックで十分に早期発見と対処が可能と推測された。

我が国では BCG 接種が広く行われているために、ツベルクリン反応による感染者の特定が困難であったが、結核菌特異抗原 CFP10 及び ESAT6 を用いた QuantiFERON によって診断精度（特に特異度）が飛躍的に改善した。これに伴って、接触者健診における事例で結核感染していない者に対する無駄な治療が少なくすることが可能となり、モデル分析においても、潜在結核感染の治療効果は大幅に向上したことが、明らかになった。

以上より、我が国においても潜在結核感染の発病前治療により積極的に取り組むべきものと考えられた。

#### 分担研究者

伊藤邦彦 結核予防会結核研究所、  
研究部、主任研究員  
原田登之 結核予防会結核研究所  
抗酸菌リファレンスセ  
ンター、主任研究員

#### A. 研究目的

現在、一般に潜在結核感染者のうち、適当な者については、結核予防法に基づき、発症予防を目的として、イソニアジドの投与が行われている。潜在結核感染者に対するイソニアジド投与による結核発症予防効果は経験的に認められているところであり、また、海外でも広くエビデンスに基づく発症予防治療として実施されているところであるが、現状においては、本邦では同用法は薬事法上の明確な承認が得られていない。ついては、早急にデータを集約し、薬事法の承認に足るエビデンスを確立することを目的として研究を行う。

また、イソニアジドによる肝障害等の副作用の発現状況に関する臨床データを集積して解析を行い、安全な投与方法についても考察を行う。

さらに、新しい結核感染診断技術である QuantiFERON (以下、QFT)を用いることによって、潜在結核感染治療の効率に対する影響を検討する。

#### B. 研究方法

##### 1 結核発症予防に関する文献調査

これまでに発表された成書、総説、ガイドライン、原著論文等から発病予

防に関する知見を整理する。

##### 2 副作用に関する後ろ向き研究 (分担研究者：伊藤邦彦らによる)

結核予防会第一健康相談所、同渋谷診療所において、2003年1月1日から2004年12月31日までに治療を開始した潜在結核感染患者を対象にした後ろ向き研究によって、副作用(肝機能障害及び自覚症状)の出現頻度を調査し、安全性と安全な使用方法について検討した。

肝機能障害の分析には、治療完了または自己中断した症例で治療開始後採血されていた症例および肝障害による中止ないし一時的中断の記録されている症例を用いた。

自覚症状副作用の分析には、治療完了または自己中断した症例、及び自覚症状副作用による中止ないし一時的中断の記録されていた症例を用いた。

INHの自覚症状副作用については1) お酒に弱くなった/酔い易くなった、2) 関節痛四肢痛、3) にきび、4) 倦怠感/易疲労感、5) 末梢神経障害(足がジンジンする等)、6) 皮疹(薬疹の疑い)、7) 消化器症状(食欲不振/腹痛/吐き気/嘔吐等)、8) 中枢神経症状(頭痛/めまい/眠気/不眠等)の8種類について分析した。

##### 3 QuantiFERONの適用による効果について

接触者健診での適応事例の文献調査及び結核研究所が接触者健診の相談を受けた事例でツ反とQFTの比較結果を用いて検討した。また、費用・

便益分析に関する文献調査を行った。

## C 結果

### 1 結核発症予防効果に関する文献調査

#### (1) 結核発病予防治療の始まり

潜在性結核感染に対する予防的治療は 1951 年代に日本では千葉らによって PAS を用いて先駆的に開始された。さらに、1952 年から 54 年の間は INH、54-55 年は PAS 週 4 回、INH 週 2 回の投与が行われた。この集団はその後 10 年にわたって追跡調査をされて、全観察期間を通じて、発病率を 1/2 に低下させたと結論づけられたり。その後も、INH を用いた試みは多数行われ、ほとんどの研究で発病を抑える効果が認められたが、投与量が様々で、症例数も観察期間も十分でないものが多かった。

米国では Lincolnm らは INH が小児の初感染結核に対して、他の薬剤と違って結核性髄膜炎やその他の肺外結核を阻止できることから、発病予防に使用する可能性を提案して、後の大規模な共同研究を行うきっかけとなった。<sup>2)</sup>

イソニアジドによる発病予防は 1950 年代に行われた基礎的研究に始まる。Siebenmann はマウスに結核菌感染後 SM+PAS を投与する実験を行い、BCG よりも効果があり、BCG を投与してさらにこれを投与するとより効果的と報告した<sup>3)</sup>。

#### (2) 発病予防効果に関する代表的研究

1950~60 年代に多数の無作為対照試験が行われた。症例数が多く、適切

に実施された代表的研究は以下のとおりである。

- ① 無症状の小児（2 歳以下のツ反硬結 5mm 以上、3 歳以下はツ反 5mm 以上かつ胸部 X 線で異常のあるもの）に INH4-6mg/Kg を 1 年間投与することによって、10 年間で、肺病変と肺外病変を 8.4 倍減らすことができた。<sup>4)</sup>
- ② 家庭内接触者の感染予防<sup>5)</sup>：初発患者の家庭内接触者でツ反陰性者に INH を投与して、感染を防ぐことができるか、検討した。投与群、偽薬群で差はなく、この状況では INH は感染を防ぐことはできないと結論された。（しかし、全ての感染源に既に治療が行われているので、真の試験になっていない。）
- ③ 家庭内接触者<sup>6)</sup>：ツ反の結果に関わらず、新発見患者の家庭内接触者全員に INH5~6mg/Kg 連日 12 ヶ月投与した。投与群、偽薬群とも 12,000 人以上のコホート研究で、肺結核発病は INH 投与群 14 例、偽薬群 62 例、肺外結核発病は INH 投与群 4 例、偽薬群 16 例であった。
- ④ 精神施設<sup>7)</sup>：一般人口より結核が 12 倍多い精神施設の長期入院者 INH5~6mg/Kg 連日 12 ヶ月投与した。この研究は投与群、偽薬群とも 12,000 人以上のコホート研究で、治療期間中の発病は偽薬群で 21 例(0.17%)、INH 群で 4 例(0.03%)。次の年は偽薬群で 30 例、INH 群で 15 例であった。続く 10 年間 INH は予防効果があった。す

- なわち、偽薬群で 9227 人中 89 例 (0.96%), INH 群で 9510 人中 35 例 (0.37%), 発病を 61.5% 減少させた。
- ⑤ アラスカ地域住民<sup>8)</sup>: アラスカで、毎年未感染者の 25% が感染した非常に大規模な結核の流行があった。ここで、16 歳以上には INH300mg 連日 (結果として 4 から 8mg/Kg) 小児には平均で 5mg/Kg を家族毎に割り付けて投与した。経過観察した 6 年間で偽薬群は 3017 人中 141 例 (4.67%) が発病したのに対して、INH 群では 3047 人中 58 例 (1.90%) で 59% の予防または 2.5 倍の減少効果があった。経過観察によって、その後 19 年にわたって、効果があることが示された。
- ⑥ 不活動病変<sup>9)</sup>: 治癒した結核に相当する不活動性病変を持つ者合計 4575 人を対象に比較対照試験を行った。予防効果が認められたのは、以前に活動性結核がなかった人であり、5 年間に、偽薬群は 6.86% 発病しその中で最初の 2 年間で約半数が発病したが、INH 群では 2.57% であった。過去に治療されたことのある人の予防効果は小さく、発病者は偽薬群で 3.3%、INH 投与群で 2.73% であった。
- ⑦ ニューヨーク州の精神施設、ハドソン川病院で、513 人の胸部 X 線検査で不活動性結核所見の患者に 2 年間投与した。活動性結核の既往があった群では 6 年間に 46% 発病を減らしたが、活動性結核がなかった群では減少効果はなかった<sup>10) 11)</sup>。
- ⑧ 退役軍人<sup>12)</sup>: 7036 人の不活動性病変を持つ対象 (退役軍人) が無作為に 3 群: (1) 2 年間の INH 投与、(2) 2 年間の偽薬投与、(3) 1 年間 INH + 1 年間偽薬、に割り付けられた。治療歴のある人では INH 投与の便益は見いだせなかったが、治療歴のない人では発病リスクを 60% 減少させた。アラスカ住民研究結果と同様に、INH の 1 年治療は 2 年投与と同じ効果があった。
- ⑨ IUATLD 研究<sup>13)</sup>: 胸部 X 線検査で治癒と思われる病巣がある 28,000 人近くのツ反陽性者を対象とした。治療期間を 12,24,52 週と違った群を設定して、胸部 X 線検査の定性的評価を行った。結果: (a) 再燃のリスクは肺の実質病変の大きさと、ともに大きくなった。<2cm<sup>2</sup> では約 2%、2-7cm<sup>2</sup> が再燃を起こした。実質病変がない胸膜病変のみでは非常に低いリスクであった。(b) 実質病変が大きい患者の、52 週治療の予防効果は 89% で、24 週治療 67% よりも有意に効果が高かった (p<.05)。(c) 実質病変が小さい患者では 24 週治療の予防効果は 66% と、52 週治療の 64% と違いがなかった。(d) 全体として、6 ヶ月治療は発病を 65%、12 ヶ月治療は 75% 減少させた。(e) 3 ヶ月治療の 5 年間で全体での減少は 22% であった。服薬状況が良好と考えられた患者では減少は 31% であった。

(f) INH に関連する肝炎は 20840 人中 95 例(0.46%)で、偽薬群では 0.10%であった。

これらの結果から、INH 投与は感染を防ぐことは出来ないが、服薬率が高い場合に発病予防効果が確認された。

### (3) 副作用

副反応の肝障害はこれまで、人種差、妊娠、年齢などの関連に関する報告がある<sup>14)15)16)</sup>。初期の研究(1970年より以前)では肝障害について、知られていなかったこともあって、症状など系統的に調査されていなかった。

1972年のいわゆるキャピタルヒル事件<sup>17)</sup>以来関心が高まり、研究が本格的になった。

副作用の議論に関する問題は、①副作用の定義、重症度、あるいは検出法、②対象集団の年齢、人種等の構成の違い、③肝障害出現者の合併疾患による影響などのためによって違いが生ずるため、出現頻度等については必ずしも、統一的なデータが得られているわけではない。

CDCのコホート分析によると、初期の研究ではINHによる潜在結核感染の治療時の入院を要する重症肝障害は1000対5.0、死亡率は1000対1.0であった<sup>17)18)</sup>。肝酵素異常はしばしば認められ、服用者の10-20%であるが、症状が出現することは希であると報告されている<sup>18)19)</sup>。イソニアジドによる肝障害の頻度は肝炎の症状があって肝酵素が正常上限の5倍以上になることと定義すると、50歳以

上で2.3%であった<sup>20)</sup>。

年齢が高くなると肝障害の頻度が上昇するので、35歳以上のイソニアジドによる治療は禁忌とされていた時期があるが、逆に肝疾患の既往がない群では年齢が高いほど副作用発生率は低いとの報告がある<sup>21)</sup>。

1991年以来100万人以上の研究では入院は1000対0.1-0.2(中間値0.15)、死亡は0-0.3(中間0.04)であった。(ただし、年齢による分析は行われていない)<sup>22)23)</sup>。最近の報告によると、正常上限の5倍以上の肝酵素異常は、1000人対5.6出現し、年代が高いほど頻度は高くなり、25-34歳は4.40、35-49歳では8.54、50歳以上では20.83であった。また、ベースラインのASTが高い場合は、出現が多いとされている<sup>24)</sup>。

以上のように、様々なデータが集積されているが、Isemanは「INHは投与されたある一定の人たち(10%~20%)に肝機能に対する影響を与えるが、ほとんど場合、症状がなく、黄疸の出現がなく、酵素の上昇が著しくない限りは、安全に投与を続けられる。」と結論づけている<sup>14)</sup>。また、費用便益分析は各国の状況に応じて、行われている<sup>25)26)27)</sup>。

これらの発病予防効果、投与期間、費用対分析の結果などから、6ヵ月あるいは9ヶ月の投与期間が設定されるに至った。

近年に至っても、明快になっていないことは、①至適な投与期間、(特にHIV感染者に対する)②全血インター

フェロンγ分析の役割.③耐性菌結核の発病予防治療、である<sup>28)</sup>。

(4) 最近のガイドライン、勧告における考え方

①米国(CDC と ATS による合同ガイドライン)<sup>29)</sup>

米国では予防対策として、BCG よりも化学予防を優先させてきた歴史があるが、2000年に改訂されたガイドラインでは、さらに、「いつか病気になるかもしれない人への予防策」という意味であった「化学予防」から「潜在的な病気である結核感染状態(Latent tuberculosis infection, LTBI)を治療する」という、より積極的な姿勢で活動性結核の予防に臨んでいる。具体的には、対象者を感染発病リスクに応じたツ反のカットオフ値によって選択することになっている。治療方法はINH 連日9ヶ月を最も望ましいとして、それが困難な場合はINH 連日6か月。毎日でなく、週2回の間歇療法でも効果があるがこの場合はDOTで行わなければならないとしている。INH 耐性結核菌による感染の場合はRFP 4ヶ月連日となっている。

なお、2000年のガイドラインにはRFP+PZAによる2ヶ月または2から3ヶ月週2回の治療も有効とされたが、2003年の改訂で肝機能障害一般的に潜在結核感染の治療として投与すべきでないとなった<sup>30)</sup>。

(資料参照)

②英国(National Institute of Health

and Clinical Excellence ガイドライン)<sup>31)</sup>

2006年3月に公表された新しいガイドラインで、成人の対象者は肝障害のリスクが高くなるために36歳未満の人、年齢に関わらずHIVのある人、年齢に関わらず医療従事者で、ツ反から感染が疑われる人となった。(ただし、年齢については明確な証拠はないとしている。)治療法は6ヶ月のINHまたは3ヶ月RFP+INHとなっている。(資料参照)

③「さらに積極的な化学予防の実施について。」日本結核病学会予防委員会、リウマチ学会共同声明(平成17年2月1日)<sup>32)</sup>

結核の発病者が中・高齢者に集中していること、過去に感染を受けた中・高齢者に対する発病予防治療効果は広く認められていること、近年、中・高齢者の結核発病は糖尿病、副腎皮質ステロイド剤などの免疫抑制作用を薬剤(特にTNFα阻害剤)を投与された者など免疫抑制要因を持った者に集中する傾向があることを受けて、従来の29歳以下の者のみならず、結核の感染発病のリスクに応じて対象の拡大を勧告している。

## 2 副作用調査

肝機能障害について分析し得た症例は397例であった。16-30歳までの年代で10.8~18.3%の患者が肝機能の悪化を示し、正常上限の2~3倍程度以上の肝機能の悪化を示した者は6.8~7.6%存在していた。ASTないし

ALTが500IU/L以上の症例は3例(397例中0.76%)、ASTないしALTが1000IU/L以上のものは2例観察されこの2例は入院を要している。したがって肝機能障害による要入院率は397例中0.50%。肝不全を伴う臨床的薬剤性肝炎は1例のみで397例中0.25%、総分析対象825例中0.12%であった。

肝機能障害を理由とした一時中断ない中止例計26例中、肝炎を疑うことの出来る症状を有したものは3例で、ASTないしALTが400IU/L以上を示した6例中3例は無症状であった。

自覚症状副作用分析の対象となったのは799例であった。全症例の19.1%になんらかの自覚症状副作用

(または副作用と解釈可能な症状)が観察され、このうち13.1%=全体の2.5%が自覚症状副作用(または副作用と解釈可能な症状)により一時中断(12例)ないし中止(8例)を要している。各副作用の頻度は、易疲労感/倦怠感>中枢神経症状>皮疹>にきび=お酒に弱くなった>消化器症状>末梢神経障害>四肢痛/関節痛の順で、一時中断ないし中止を要するような副作用は、皮疹>中枢神経症状>消化器症状>にきびの順で多かった。易疲労感/倦怠感の訴えも比較的多い訴えであったが、多くの場合薬剤との因果関係は不明であった。

### 3 Quantiferonの適応による効果

(1)接触者健診における適用事例について

従来、接触者健診で感染者を選定する方法はツ反しかなかったため、的確

に決定することは困難であった。平成17年度に結核予防会結核研究所が接触者健診の依頼等によって実施したQFT検査でツ反との比較が出来た症例をまとめたものを資料2に示す。QFT陰性であってもツ反発赤径が30mmあるいは40mm以上示すものが多数含まれている。

原田らが報告した接触者健診の事例では、初発患者との接触が濃厚群で45.5%と非濃厚接触群7.1%であり、両群のツ反の分布の違い以上に、感染の起こり方の違いが明確になった<sup>33)</sup>。

宮下は、QFTを用いることによって、ツ反による基準を準用する場合と比べ、非濃厚接触群の治療対象を50分の1以下にすることができたと報告している<sup>34)</sup>。大学における大規模な集団感染事例でもQFTの有用性が報告されている<sup>35)</sup>。

#### (2)モデル計算による効果分析

森ら<sup>36)</sup>は接触者健診にあたって、ツベルクリン反応(以下、ツ反)にQFTを用いた場合の効果と経費に与える影響を、以下のようなモデルを用いて分析した。

- ・ツ反及びQFTの適用は、①ツ反をのみでQFTを用いない場合、②QFTをツ反10, 20, あるいは30mm以上に適用する場合、③ツ反を用いない場合、
- ・暴露で感染を受けた割合を10%, 20%, 30%とした場合
- ・暴露前の集団のツ反分布
- ・暴露後の手段のツ反分布

また、感染後30年間の発病率60%、化学予防の効果は60%として、診断精

度（陽性的中率、陰性的中率）、患者予防効果、経費分析を算出した。

その結果、QFT を用いることによりその適用方法に関わらず、陽性的中率を格段に上昇させ、暴露前ツ反が強いほど、感染後ツ反が強いほど、高かった。未感染でツ反が強い集団で感染が疎らにしか起こらず、感染後のツ反が強い場合には、QFT を用いることによって不必要な化学予防を大幅に抑制できる結果となった。経費は本研究から QFT 単価が 5000 円から 10000 円であれば、有利との結果であったが、平成 18 年 1 月から健康保険保険収載となり、実施料と判断料を合わせて 5540 円となっている。

吉山<sup>37)</sup>は、ツ反と QFT によって診断された潜在結核感染治療が、発病予防一人あたりかかる費用を計算し、新規感染率が 30% の場合、ツ反では 60 万円、QFT では 45 万円となり、いずれも結核患者が一人発生した場合の治療費よりも安価となった。ツ反では新規感染率が 10% では医療費の節約にならなかったのに対して、QFT では新規感染率が 5% でも医療費の節約になるとの結果であった。

#### D. 考察

結核の発病予防は 1950 年初頭から我が国では PAS を用いて始められた。米国でもほぼ同じ時期に PAS 次いで INH を用いた大規模な無作為対照試験が行われた。本治療はすでに半世紀以上の歴史があり、その間に総説や教科書、米国、英国のガイドライン策定

にあたって繰り返し検討が行われており、有効性については十分確立しているといっても過言でない。本研究班の 3 ヶ月という限られた期間で、これらの中で特に重要なものを取り上げた。

INH の投与期間については、未だ、米国と英国のガイドラインで若干見解の相違がある。対象者は米国ではリスクに応じて選択的なツ反実施を行い、その結果の解釈もリスクによる考え方を取っている。英国ではスクリーニングで発見された人には 3 6 歳未満の人であるが、HIV や医療従事者は年齢に関わらず対象とするとしている。

これらのガイドラインを踏まえて考えると、日本結核病学会とリウマチ学会協同声明に書かれているように、年齢を問わずにリスクに応じた対象を選択した上で、「イソニアジド単独 6 または 9 ヶ月。対象者がイソニアジド耐性の結核菌により感染を受けている場合にはリファンピシン 4 または 6 ヶ月」は妥当なところと考えられる。

INH の副作用については、従来から人種差、年齢、妊娠との関係など議論があったことから、今回、2 施設の約 800 例の診療録を後ろ向き調査した。これまで我が国では経験的に肝機能障害は少ないと考えられてきたが、今回の調査では、16-30 歳で何らかの肝機能の異常を示した人は 10.8-18.3%、正常上限の 2 から 3 倍程度の異常を示した人が 7% 前後であった。これは、

欧米より若干低い印象はあるが、我が国の対象者が若年であるためと、後ろ向き研究であったため、検査時期が必ずしも一定でないことが関係している可能性がある。

ASTあるいはALTが400IU/L以上であっても6例中3例は無症状であったことは、定期的なチェックの必要性を示唆しているが、チェックが行われていれば、安全に投与を行うことができるかと推測された。

QFTは結核菌群に特異性の高い抗原を用いて患者のリンパ球を刺激し、それによって産生されるインターフェロンを測定し、結核感染の新しい診断技術である。BCGによる影響がない、体外で試験できるためブースター効果がないといった特徴があり、Cut Off値を0.35とした場合、特異度(98.2%)、感度(89%)とも優れており、結核感染の診断方法として有望と考えられている<sup>37) 38)</sup>。

既に数々の接触者健診の事例において、発病予防治療対象者をよりの確に選定できることが明らかになっており、さらにモデルを用いた費用対効果分析において、潜在結核感染症の発病予防をより効率的に実施できることが裏付けられた。

#### E. 結論

1950年初頭から始められたIHNによる潜在結核感染に対する治療の有効性は、多くの研究の集積があり、教科書、総説、ガイドライン策定にあたって十分に証明されている。

INHによる潜在結核感染治療にお

ける副作用の主なものは肝機能障害であり、これまで我が国では少ないと考えられてきたが、今回、我が国で初めて行われた大規模な副作用調査によって、出現頻度は諸外国の報告と大きな違いがないことが判明した。しかしこれらの副作用はいずれも軽度であり、多くの肝障害の発症や進行はそれほど急激ではないため自覚症状に対する教育と定期的な肝機能のチェックで早期発見と対処が可能ではないかと推測された。

QFTを用いることによって、結核感染の診断精度が著しく向上した。このため、発病予防治療対象者の選定の確性も向上し、対策としての効率も改善した。

以上より、我が国において、今後より積極的に潜在結核感染の発病予防に取り組むことが望まれる。

#### 文献

- 1) 千葉泰之、高原義、長島晟. 発病化学予防の遠隔成績について(その10年間の観察). 東鉄健康管理所報 1966: 第10集; 138-154
- 2) Lincoln EM. The effect of antimicrobial therapy on the prognosis of primary tuberculosis in children. AM Rev Tuberc 1954; 69: 683-9
- 3) Siebenman CO. Effect of BCG vaccination and chemotherapy on experimental tuberculosis in mice. J Immunol 1951; 67: 137-149

- 4) Mount FW, Ferebee SH. Preventive effect of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. *N Engl J Med* 1961; 265: 713-721
- 5) Mount FW, Ferebee SH. The effect of isoniazid prophylaxis on tuberculosis morbidity among household contacts of previously known case of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 821-827
- 6) Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 490-510
- 7) Ferebee SH, Mount FW, Murry FJ, Livesay VT. A controlled trial of isoniazid prophylaxis in mental institutions. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88: 161-175
- 8) Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis* 1969; 95: 935-943
- 9) Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trial in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1970; 17: 28-106
- 10) Katz J, Kunofsky S, Damijonaitis V, LaFleur A, Caron T. Effect of isoniazid upon the reactivation of inactive tuberculosis. Preliminary report. *Am Rev Respir Dis* 1962; 86: 8-15
- 11) Katz J, Kunofsky S, Damijonaitis V, LaFleur A, Caron T. Effect of isoniazid upon the reactivation of inactive tuberculosis. Final report. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 345-350
- 12) Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis. A Veterans Administration Cooperative Study XII. *Chest* 1978; 73:44-48
- 13) IUAT Committee on Prophylaxis. The efficacy of varying durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull WHO* 1965; 60: 555-564
- 14) Michael D. Iseman. Preventive Chemotherapy of Tuberculosis. p 355-397 *Clinician's Guide to Tuberculosis*. 2000 by Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia USA
- 15) 岩崎龍郎. 総説 結核の化学予防. 資料と展望 1993; 6; 32-62
- 16) 青木正和. 予防的治療(化学予防). p 29-55 医師・看護職のための結核病学 5. 予防, 財団法人結核予防会 2003
- 17) Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et al. Isoniazid-associated hepatitis. Report of an outbreak. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 357-65

- 18) Miychejj LR, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al. Isoniazid liver injury. Clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976; 84: 181-192
- 19) Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, Groggs GA. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis: role of biochemical monitoring in 1,000 patients *JAMA* 1979; 24: 1239-41
- 20) Kopanoff DE, Snider De Jr, Caras GJ. Isoniazid -related hepatitis; a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respr Dis* 1978; 117: 991-1001
- 21) Riska N. Hepatitis cases in isoniazid treated groups and in a cotrolled group. *Bull IUAT* 1976; 51: 203-8
- 22) Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy; a 7 years survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999; 28: 1014- 8
- 23) Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis death: A review of available information. *Am Rev. Respir Dis* 1992; 145: 494-497
- 24) Fountain FF, Tolly E, Chrisman CR et al: Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection. *Chest* 2005; 128: 116-123
- 25) Salpeter SR., Sanders GD, Salpeter EE, Owens DK. Monitored Isoniazid prophylaxis for low-risk tuberculin reactors older than 35 years of age: A risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 1997; 127;1051-61
- 26) Jordan TJ, Lewit EM, Reichman LB.. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis Decision analysis considering ethnicity and gender. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144; 1357-60
- 27) Diel R, Nienhaus A, Schaberg T. Cost- effectiveness of isoniazid chemotherapy in close contact. *Eur Respr J* 2005; 26: 465- 473
- 28) Jasmer RM., Payam Hahid, Phlip Hopewell. Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2003; 347 1860-1866
- 29) ATS/CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247
- 30) CDC. Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/ CDC recommendations against use of Rifampin and Pyrazinamide of treatment for latent tuberculosis infection- United State,

- 2003.MMWR2003; 52:735-9(13)
- 31) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis Clinical diagnosis and measures of tuberculosis, for its prevention and control. Clinical Guideline 33. National Institute of Health and Clinical Excellence. March 2006
- 32) さらに積極的な化学予防の実施について. 日本結核病学会予防委員会, リウマチ学会共同声明 (平成 17 年 2 月 1 日) 結核 2004; 79; 747-8
- 33) 原田登之、森 亨、穴戸 眞司、他. 集団感染事例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON®TB-2G の有効性の検討. 結核 2004; 79: 637-43.
- 34) 宮下裕文、樋口一恵、東山典子、他. 接触者検診における全血インターフェロン $\gamma$ アッセイを用いた結核感染の診断 -QuantiFERON®TB-2G を用いた検討-. 結核 2005; 80: 557-564.
- 35) 船山和志、辻本愛子、森正明、他. 大学での結核集団感染における QUantiFERON TB-2G の有用性の検討. 結核 2005; 80: 527-534.
- 36) 森 亨、原田登之. 接触者検診における QuantiFERON®TB 第二世代による感染診断の経費効果分析. 結核 2005; 80: 675-686.
- 37) 吉山崇、内村和宏. 対策評価に関する研究. 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)効果的な結核対策(定期健診や BCG に関する費用対効果分析等)に関する研究報告書(印刷中)
- 38) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: An interferon- $\gamma$  based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170(1):59-64.
- 39) 原田登之、樋口一恵、関谷幸江、他. 結核菌抗原 ESAT-6 および CFP-10 を用いた結核感染診断法 QuantiFERON®TB-2G の基礎的検討. 結核 2004; 79: 725-735.

資料：結核発症予防効果に関する主な文献（ガイドライン、原著の抄訳）

(1) 教科書

Michael D. Iseman. Preventive Chemotherapy of Tuberculosis. p 355- 397  
Clinician's Guide to Tuberculosis. 2000 by Lippincott Williams & Wilkins  
Philadelphia USA

潜在結核感染者に対する発病予防治療については、1950年代から60年代にかけて多くの二重盲検法で偽薬を用いた臨床試験が行われ、イソニアジド投与が感染に引き続いて起こる発病を予防するためかなりの効果があることを示した。1950年代からこれまでに規模が大きく適切に実施された研究は、原著論文であげた①から⑨である。

(2) 総説

- 1) 岩崎龍郎. 総説 結核の化学予防. 資料と展望 1993; 6: 32- 62
- 2) 青木正和. 予防的治療 (化学予防). p 29-55 医師・看護職のための結核病学 5. 予防, 財団法人結核予防会 2003

(3) ガイドライン・声明など

- 1) 選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療, 米国胸部疾患学会(American Thoracic Society; ATS)と米国疾患対策センター(Centers for Disease Control)の合同声明

ATS/CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S221-S247

A. 選択的ツ反検査

潜在結核感染対象のツ反は、診断して治療を行うことによって利益を受ける発病リスクが高い者を発見することに意味がある。従って、(1)結核感染により発病リスクが最も高い人；HIV 感染者、免疫抑制療法を受けている者、最近感染性結核患者と接触した者、古い結核と思われる胸部 X 線所見がある者はツ反硬結径 5mm 以上、(2)上記以外でリスクが高いと思われる者；最近感染した可能性が高い者、すなわち過去5年以内に結核高蔓延国から米国に移住した者、薬物静脈注射常用者、結核暴露リスクが高い医療従事者や高蔓延地域の居住者、医学的ハイリスク集団である珪肺、糖尿病、慢性腎不全、白血病、リンパ腫、頭頸部及び肺癌、体重が標準より 10%以上少ない者、胃切除後、空腸回腸バイパス術後、4歳未満の小児、ハイリスクの成人と接触の多い小児ではツ反硬結径 10mm、(3)その他の者はツ反硬結 15mm 以上を治療検討対象とするが、通常これらの人はツ反の実施対象としない。

B. 潜在結核感染の治療

INH を用いた 6～12 ヶ月の治療は米国において過去 30 年間にわたって中心的な役割を果たしてきたが、治療期間が長く、規則的な治療が困難なために、実際には行われないことも多かったため、より短期の治療法の開発に関心が向けられてきた。HIV 陽性者に対す

る研究成果を基に、以下のような勧告となった。INH による治療は無作為試験によって6ヶ月よりも12ヶ月の治療成績が良かった。一方で、様々な調査における詳細な分析によって9ヶ月から12ヶ月に延長しても得られる効果は少ないと判断されたために、9ヶ月が望ましいとした。

治療方法勧告

| 薬剤       | 期間<br>(月) | 投与方法 | 格付け (証拠) |         |
|----------|-----------|------|----------|---------|
|          |           |      | HIV 感染   | HIV 未感染 |
| INH      | 9         | 毎日   | A(II)    | A(II)   |
|          | 9         | 週2回  | B(II)    | B(II)   |
| INH      | 6         | 毎日   | B(I)     | C(I)    |
|          | 6         | 週2回  | B(II)    | C(I)    |
| RFP+PZA* | 2         | 毎日   | B(II)    | A(I)    |
|          | 2~3       | 週2回  | C(II)    | C(I)    |
| RFP      | 4         | 毎日   | B(II)    | B(III)  |

A: 望ましい, B: 代替として容認される, C: A,B が使用不可の場合投与

I: 無作為臨床研究, II: 無作為でない臨床研究または他集団で実施

III: 専門家の意見のみ

2) \*: RFP+PZA は次に示す 2003 年の MMWR2003; 52:735-9(13)から, 一般には適用しないこととなった。

#### C. 臨床及び検査による経過観察

治療開始時、2週、4週、8週で経過観察のための診察を受ける。診察時には副作用に関する問診と理学所見をとるが、治療開始時及び治療中の血液検査はほとんどの場合不要であるが、HIV 陽性者、妊婦、慢性肝障害、アルコール常用者は行う。

### 3) ATS/ CDC ガイドラインの改訂. 潜在性結核感染に対する RFP と PZA 使用に関する勧告

CDC. Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/ CDC recommendations against use of Rifampin and Pyrazinamide of treatment for latent tuberculosis infection- United State, 2003.MMWR2003; 52:735-9(13)

2000年10月から2003年6月までの間に CDC は RFP+PZA による肝障害の48例の報告を受けた。33例(69%)は2ヶ月目に起こり、11例(23%)が死亡した。さらに、調査を進めた結果、潜在結核感染治療のために RFP+PZA を投与された7737例中、204例(1000例あたり26.4)はAST上昇のために中止、さらに146例(1000例あたり18.9)が肝炎症状のために中止した。このため、勧告の改訂を行い、RFP+PZA は一般に勧めないこととなった。

| 改訂された成人に対する潜在結核感染の治療勧告 |                 |   |          |         |
|------------------------|-----------------|---|----------|---------|
| 薬剤                     | 投与期間(月)と<br>方法  | コメント  | 格付け (証拠) |         |
|                        |                 |   | HIV 感染   | HIV 未感染 |
| INH                    | 9ヶ月、連日***       | HIV 感染者ではヌクレオシド逆転写阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、非ヌクレオシド逆転写阻害剤と併用されるかもしれない | A(II)    | A(II)   |
|                        | 9ヶ月、週2回***      | 週2回の投与時にDOTが実施されるべきである                                    | B(II)    | B(II)   |
| INH                    | 6ヶ月、連日**        | HIV 感染者で胸部 X 線上線維化病巣がある成人、または小児には適用しない                    | B(I)     | C(I)    |
|                        | 6ヶ月、週2回**       | 週2回の投与時にDOTが実施されるべきである                                    | B(II)    | C(I)    |
| RFP <sup>s</sup>       | 4ヶ月<br>連日       | INH 耐性、RFP 感受性の患者の接触者に用いる                                 | B(II)    | B(III)  |
| RFP+                   | 2ヶ月連日           | HIV 感染者、HIV 未感染者とも、一般的に潜在結核感染の治療として投与                     | D(II)    | D(II)   |
| PZA*                   | 2~3ヶ月、週2回<br>連日 | すべきでない  | D(III)   | D(III)  |

HIV 関連の薬剤との相互作用についてはしばしば改訂される。

勧告の強さ：

A: 効果に関する強力な証拠と多大な臨床的な利益から使用を勧める。常に投与すべきである。

B: 臨床的な利益が限られているが、効果に関する中等度または強力な証拠があるため、使用を勧める。一般的に投与すべきである。

C: 効果に関する証拠が使用あるいは不使用を勧告するために不十分である、または、効果が副作用（薬物の毒性あるいは相互作用）を上回るという証拠が不十分、または治療費用、または他の選択肢がある。選択肢の一つ

D: 効果がなくともあるいは副作用に対する良好な証拠から不使用を勧める。一般的に使用しない。

E: 効果がなくともあるいは副作用に対する良好な証拠から不使用を勧告する。投与すべきでない。

I : 少なくとも一つの無作為対照試験からの証拠

II : 少なくとも一つの無作為対照ではないが、よく企画されたコホート研究か症例対照試験（できれば、2施設以上）、複数の時間経過がある研究、または対照研究ではないが劇的な結果がある研究からの証拠

III : 尊敬されている権威の臨床経験、叙事的研究、または専門家委員会の報告による

\*\* : 18歳未満の小児に勧められる治療法、++ : 妊娠している女性に勧められる治療法

S : 効果と安全性が確立していないので、rifapentine に置き換えることは勧められない

#### 4) 英国胸部疾患学会(British Thoracic Society; BTS)ガイドライン

Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998; 53: 536-548

結核感染は発病と違って体内に少数の結核菌が存在することを意味している。1剤あるいは2剤の薬剤を発病時よりも短期間服用することで病原体を殺菌し、後の発病を減らすことができる。多くの研究によってINH12ヶ月による化学予防は非常に効果的であることが示されており、6ヶ月であっても多分、同様に効果がある。INHとRFPを3ヶ月投与する方法は英国の一部の地域で臨床的に行われおり、良好な効果があつて副作用の増加は報告されていない。香港からはINH6か月療法と同様にこの報告がある。INH耐性の患者にはRFP6ヶ月が投与される。

#### 5) 英国 NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence)ガイドライン

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis Clinical diagnosis and measures of tuberculosis, for its prevention and control. Clinical Guideline 33. National Institute of Health and Clinical Excellence. March 2006

2006年3月に公表されたNICEガイドライン結核編における潜在結核感染の治療については、以下のような記載になっている。

##### 1.6 潜在結核の管理

###### 1.6.1 潜在結核感染の治療

1.6.1.1 潜在結核感染の治療は、活動性結核が胸部X線と他の検査によって否定された時に、以下の人たちに対して考慮されるべきである。

- ・ スクリーニングによって見つかった人で
  - 36才以下(年齢とともに肝障害の危険が高くなるために)
  - いかなる年齢であってもHIVを持っている人
  - 年齢にかかわらず、医療従事者であつて、かつ
  - Mantoux検査陽性(6mm以上)でBCG接種歴のない人
  - Mantoux検査強陽性(15mm以上)、インターフェロンγ陽性で、BCG歴のある人
- ・ 1-15歳のたまたま健診で発見された人
  - Mantouxテスト強陽性(15mm以上)、
  - インターフェロンγ陽性で、
  - BCG歴のない人
- ・ 胸部X写真で結核癍痕の証拠があつて、適切な治療を受けた既往がない人

1.6.1.2 HIVがあつて、喀痰塗抹陽性の呼吸器結核患者との接触者は活動性結核を除外された後に、潜在結核感染の治療を行う。HIVのある人のMantoux検査は信頼できない。

1.6.1.3 多剤耐性結核の塗抹陽性患者との濃厚接触者でMantoux検査15mm以上の強陽性者は、利益のある治療法がなく、ほんの少数の感染者が発病するだけなので、治療を行うべきでない。発病を長期間監視する必要がある。

1.6.1.4 潜在結核感染の治療に同意した人は以下の治療法の一つを選択するべきである。

- 16-35歳でHIV感染がない人は、6か月のイソニアジド(6H)または3ヶ月のリファンピシン及びイソニアジド(3HR)
- 35歳以上で潜在結核感染の治療が勧告されている人(1.6.1.1参照)でHIV感染がない人は、6か月のイソニアジド(6H)または3ヶ月のリファンピシン及びイソニアジド(3HR)
- HIVのある人は年齢に関わらず6ヶ月のイソニアジド(6H)
- イソニアジド耐性結核患者との接触があつた35歳以下の人は6ヶ月のリファンピシン(6H)

潜在結核感染治療の対象者であるが、治療を受けたがらない人には情報を結核についての助言情報を提供して、3ヶ月後と12ヶ月後に胸部X線撮影を行う。

1.6.1.5 少なくとも2週間の治療を受けていない喀痰塗抹陽性患者と濃厚接触した新生児は以下のように治療する

- イソニアジド5mg/Kgで3ヶ月治療を行い、3ヶ月の治療後Mantoux検査を行う。
- Mantoux検査の結果が陽性であれば、発病していないか検査を行う。検査結果が陰性であれば、イソニアジドを合計6ヶ月になるように治療継続する。
- Mantoux検査の結果が陰性(6mm以下)であれば、イソニアジドは中止して、BCG接種を

行う。

初発患者の他の結核の病型である場合には 1.8 章を参照

1.6.1.6 生後 4 週以降、2 歳以下の BCG 接種を受けていない小児が塗抹陽性結核患者と濃厚接触した場合

- ・ イソニアジド 5mg/Kg で治療を開始して、Mantoux 検査を行う。
  - ・ Mantoux 検査が陽性 (6mm 以上) であれば、活動性結核 (1.1.2 参照) の発症の有無について検査を行う。活動性結核が除外できれば、潜在性結核感染の治療を行う。
  - ・ Mantoux 検査の結果が陰性 (6mm 以下) であれば、イソニアジドは継続して、Mantoux 検査を 6 週間後に再検する。
  - ・ 繰り返し検査が陰性であるならば、イソニアジドは中止して、BCG 接種を行う。
  - ・ 繰り返し検査が陽性 (6mm 以上) であるならば、可能であればインターフェロンガンマの検査を行う。陽性の場合には潜在結核感染の治療を最後まで行う。出来ない場合は潜在結核感染の治療を繰り返しの Mantoux 検査の結果から潜在結核感染の治療を開始する。
- なお、2 歳以下の接触者健診の流れ図は別添のとおり。

1.6.1.7 生後 4 週以降、2 歳以下の BCG 接種を受けている小児が塗抹陽性結核患者と濃厚接触した場合

- Mantoux 検査を行い、陽性 (15mm 以上) であれば、活動性結核でないか検査を行う。活動性結核が除外された場合には、潜在結核感染の治療を開始する。
- 検査結果が BCG 歴によると考えられた場合 (15mm 以下) は 6 週間後に再検。
- 再検の結果 15mm 以下の場合、それ以上のことは不要。
- 再検の結果より強い陽性になった場合 (15mm 以上または前回よりも 5mm 以上の増強)、可能であれば、インターフェロンガンマ試験を行う。陽性の場合には潜在結核感染の治療を最後まで行う。出来ない場合は繰り返しの Mantoux 検査の結果から潜在結核感染の治療を開始する。

1.6.1.8 潜在結核感染治療を行う小児には、HIV 陽性でない限りは、リファンピシンとイソニアジド 3 ヶ月 (3RH) あるいはイソニアジド 6 ヶ月 (6H) の治療法を計画して実施すべきである。HIV 陽性の場合には、イソニアジド 6 ヶ月 (6H) を投与する。

1.6.1.9 医療従事者は、以下のような人たちを含めて活動性結核を発症しやすい人がいることに気をつけるべきである。

- 注射薬物常用者
- 臓器移植を受けた人
- 血液悪性疾患
- 十二指腸バイパスを受けた人
- 慢性腎不全または血液透析
- 胃切除
- TNF $\alpha$  阻害剤投与
- 塵肺

このグループに属する患者は個人のリスク評価に基づく結核のリスクと症状について、「情報と助言」と言われる標準様式での指導をうけるべきである。