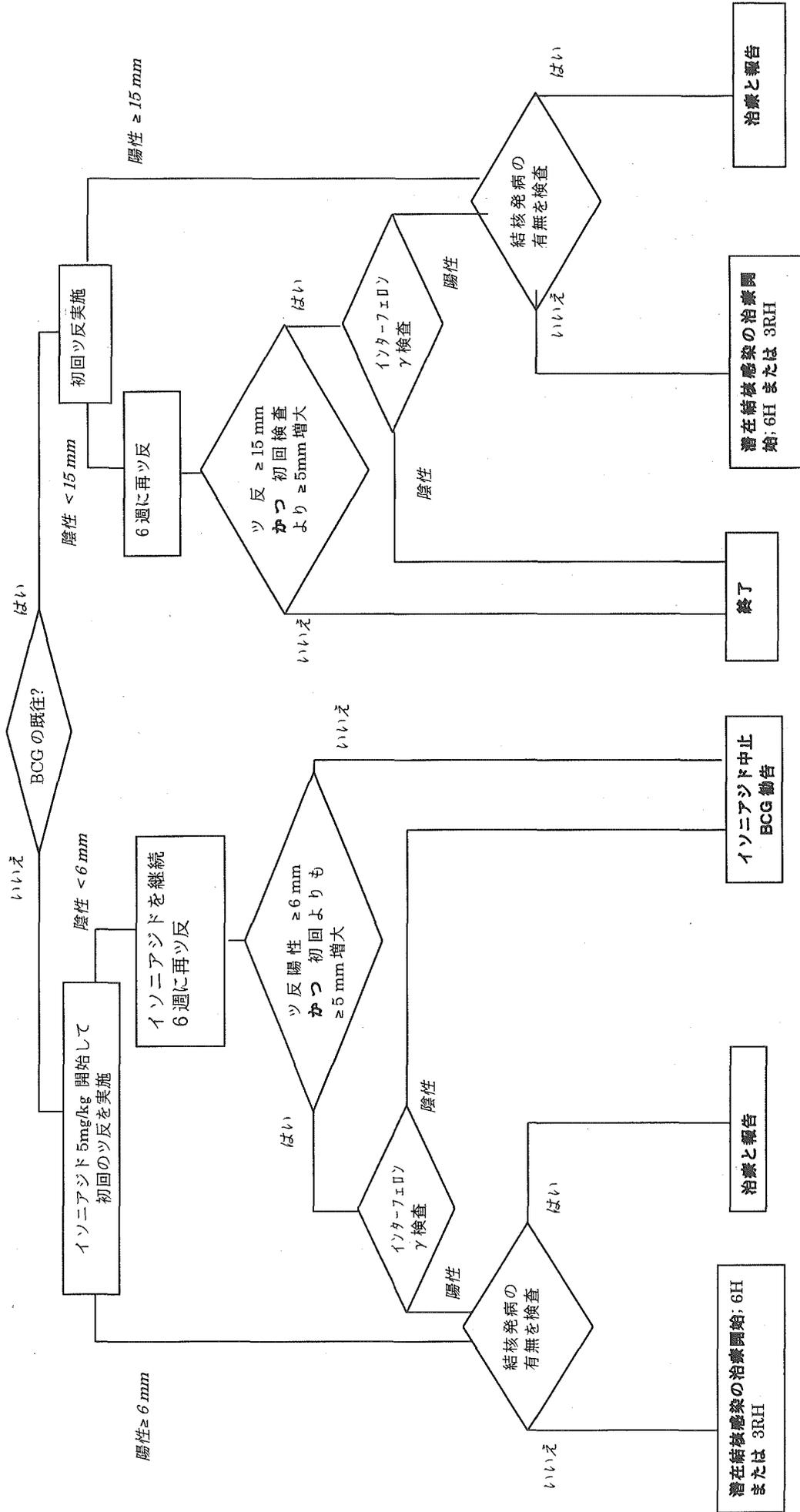


喀痰塗抹陽性結核患者と接触のあった4週以上2歳未満の無症状の小児への検査と処置



6) 我が国の現状

「初感染結核に対する INH の投与について」（平成元年 2 月 28 日健医感発第 20 号厚生省保健医療局疾病対策課結核・感染症対策室長通知）

我が国の医療基準には「初感染結核で特に軽度の症例については、INH の単独療法を行ってもよい。ただし、INH に対する耐性を有する結核菌によるものであるときまたは INH に対する著しい副作用が発現したときには、RFP の単独療法を行う。」とされている。

「初感染結核に対する INH の投与について」平成元年 2 月 28 日健医感発第 20 号によって、以下のように投与することになっている。

1. 中学生以下の者に対する基準

塗抹陽性患者との接触の有無及び BCG 接種の有無によって以下のようにになっている

		塗抹陽性患者との接触歴	
		あり	なし
BCG 接種歴	あり	ツ反長径 30mm 以上 結核感染が強く疑われる者	ツ反長径 40mm 以上 結核感染が強く疑われる者
	なし	ツ反長径 10mm 以上 ただし、ツ反陽性の記録のある者を 除く	ツ反長径 30mm 以上、あるいは 初回のツ反 29mm 以下で、再ツ反 が概ね 20mm 以上の強陽性者

また、過去に化学療法がなく、X 線写真で結核病学会分類Ⅳ型の所見を認める者及びⅤ型の所見を認める者の一部も対象とする。

2. 義務教育終了後 29 歳以下の者に対する基準

原則として結核集団感染で感染が疑われる者。ただし、感染源となる患者が塗抹陽性で大量の菌（ガフキー 3 号以上）を排菌しており、激しい咳を続け、かつ、当該年齢層の者と密接な接触をしており、結核感染が強く疑われる場合には、結核集団感染の場合以外であつても、対象とすることが望ましい。

7) さらに積極的な化学予防の実施について（要旨）

日本結核病学会予防委員会，日本リウマチ学会共同声明（平成 17 年 2 月 1 日）

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のある薬剤（特に TNF α 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、これらの人にも以下のように、健康保険の適用及び結核予防法による適正医療の対象とするよう要望した。

治療方法：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。

適応となる者：

1. 喀痰結核菌塗抹陽性患者と最近概ね6ヶ月以内に接触があり、感染を受けたと判定された者
2. 胸部 X 線上明らかな陳旧性結核の所見（胸膜癒着像や石灰化のみの者を除く）があるものであって、ツベルクリン反応が強い陽性で、結核の化学療法を受けたことがないもの。
3. HIV など著しい免疫抑制状態の者、免疫抑制作用のある薬剤を服用している者、結核の発病リスクは高いが著しい免疫抑制状態ではない者で、結核の化学療法を受けたことがない者

(4) 原著論文

1) 小児の初期結核

Mount FW, Ferebee SH. Preventive effect of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. N Engl J Med 1961; 265: 713-721

対象：無症状の小児。2歳以下はツ反硬結5mm以上。3歳以上はツ反5mm以上かつ胸部 X 線で異常所見がある者

研究方法：

- ・ 無作為、二重盲検、偽薬対照
- ・ INHは4から6mg連日12ヶ月投与
- ・ はじめに、理学所見、胸部 X 線検査、ツ反実施
- ・ 毎月、治療薬の補充と病状に関する質問、
- ・ 胸部 X 線検査は1,3,6,12ヶ月後に実施
- ・ 理学所見とツ反再検は12ヶ月後
- ・ 2年目3年目に胸部 X 線検査とツ反実施
- ・ 20歳まで計画的な臨床的経過観察で12,14,16歳時に胸部 X 線検査

登録者：1394人がINH, 1356人が偽薬。

- ・ 1から3歳が50.5%, 4から6歳が22.3%, 1歳未満が8.5%, 7歳以上は18.7%。
- ・ 白人21.8%, 非白人（多分黒人）36.1%, プエルトリコ15.3%, メキシコ24.9%, アメリカ原住民1.9%
- ・ ほとんどの児のツ反は大きく、硬結の平均13.3から13.5mm
- ・ 2歳以下の3分の1が肺門リンパ節病変ありは実質性病変を持っていた。それ以上の年齢では約3分の2がX線所見の異常を持っていた。

結果

- ・ 服薬状況：投薬した薬剤をすべて服用したとすると、93%の子供は少なくとも6ヶ

月服用し、75%が12ヶ月服用

- ・ 参加状況：96%が1年後残っており、89.7%が2年後も残った
- ・ 肺病変：治療1年間でINH服用群の29例、偽薬群で43例が実質性病変が悪化。
- ・ 肺外病変：治療期間中に肺外病変は偽薬群で31例（8例は中枢神経、6例は骨、1例は粟粒）INH治療群で2例（1例は骨、1例は胸水）
- ・ 長期経過：10年間で、偽薬群で41合併症1000対30.2、INH群で3.6と8.4倍減少効果があった。偽薬群の76%、INH群の80%が1年以内に発生していた。
- ・ 予防レベル：0-3歳の子供と胸部X線で異常があった子供の予防効果が大きかった。

2) 初発患者の家庭内接触者

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

この研究はツ反陰性を登録して、INHが家庭内に活動性結核患者がいるときに、感染を予防できるかを観察した。治療中の患者家族は治療期間を延長し、初期の合併症が起こる時期が過ぎるようにした。2814例が登録され、INHまたは偽薬が家庭毎に無作為に割り付けられた。この研究の重要な所見は、以下のとおりである：(a)治療された期間の発病者は、INH投与群では3例、偽薬群では9例であるが、数が少ないために統計学的に有意差なし。(b)続く3年間では両群とも3例の発症があった。(c)偽薬群で発症した9例中8例は元々のツ反が5mm以上の硬結径であった。(d)この状況では、INHは感染を防ぐことはできない。しかしながら、全ての感染源がすでに治療が行われていたので、これは真の試験になっていない。

3) 新登録患者の家庭内接触者

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

対象基準：(a)ツ反の結果に関わらず、新発見患者の家庭内接触者全員（食事をいっしょにしていた人）、(b)活動性結核がないこと、(c)2歳以下の小児、てんかんを持っている人、結核の既往がある人を除く

研究方法：

- ・ 無作為割り付け、二重盲検、偽薬対照
- ・ 家族毎の無作為割り付け（個人ではない）
- ・ イソニアジド5から6mg/Kg連日12ヶ月
- ・ ベースラインのX線検査及び5-TUのツ反
- ・ 対象者は定期的に投薬を受けるか、看護師が訪問する

- ・ 1年後、胸部 X 線検査及びツ反
- ・ 長期にわたって毎年経過観察計画

登録された対象者

- ・ 12,594 人は偽薬群、12,439 が INH 投与
- ・ 両群とも、約 17% は白人、17% が黒人、47% がプエルトリコ、18% がヒスパニック（プエルトリコ以外）、
- ・ 両群とも女性がやや多い
- ・ 両群とも 65% が 20 歳未満
- ・ 両群とも概ね 60% がツ反硬結径 5mm 以上、反応性は年齢とともに増加
- ・ 20 歳未満の男性のツ反の反応性は、同年代米国海軍で研究結果より有意に高かった。

研究結果

- ・ 服薬は 77% の参加者は INH を 75% から 100% 服用。10% は少なくとも半分は服用
- ・ 両群とも 25% の参加者が 1 年後脱落
- ・ 初期結核：ツ反陰性群では、X 線検査で発見された初期結核が偽薬群で 16 例、INH 群で 5 例。ツ反陽性群では治療期間中に、X 線検査で発見された初期結核が偽薬群で 13 例、INH 群で 17 例。これは、INH の真の予防的な効果を示しており、最近感染した若い患者では化学療法に拘わらず、X 線検査での異常が起こるのかもしれない。
- ・ 肺結核：治療期間中に偽薬群で 62 例、INH 治療群で 14 例の発病があり、次の年には偽薬群で 17 例、INH 治療群で 10 例の発病があった。
- ・ 肺外結核：治療期間中に偽薬群で 16 例、INH 治療群で 4 例の発病があり、次の年には偽薬群で 2 例、INH 治療群で 1 例の発病があった。
- ・ リスク因子：偽薬群の 12,594 例では治療期間中の発病リスク要因を解析できた。これは、全体コホートの 0.85% であった。
 - 年齢：5 から 9 歳(0.23%)、10 から 14 歳(0.45%)は少なかった。0 から 5 歳と 15 から 44 歳は 1.2% であった。
 - ツベルクリン皮膚検査：4mm 以下の 6496 人では年間リスクは 0.49%、これに対して、5 から 9mm では 0.83%、10 から 14mm では 1.03%、15 から 19mm では 1.25%、20mm 以上で 2.0% であった。
 - 体重：身長に比較して体重が正常よりも少ない接触者では男女とも治療期間中、治療後ともリスクが高かった。他の疫学的な事実から、この関係は二次的なものではなく、やせた人は真に生まれつきの傾向がある
 - 副作用によって INH 治療群の 2%、偽薬群の 1.6% が治療を中断した。

4) 精神施設

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

一般人口より結核が12倍高い精神施設で、無症状の感染に対する効果を観察するために行われた研究。

登録基準：安定病棟の長期入所者で協力すると思われる人。ツ反を実施

研究方法

- ・ 無作為割り付け，二重盲検，偽薬対照
- ・ 病棟毎に割り付け
- ・ INH4.2 から 5mg/Kg 連日 12 ヶ月
- ・ ベースラインとして，胸部 X 線検査と 5-TU のツ反
- ・ 治療終了時とその後毎年胸部 X 線検査とツ反実施

対象者の特徴

- ・ 12,326 人が偽薬，12,884 人が INH 投与
- ・ 両群とも 88%が白人，11%が黒人
- ・ 半数の患者は精神疾患（多分，ほとんどは統合失調症），その他脳損傷，精神薄弱とてんかん
- ・ 対象者の 90%は 2 年以上，50%は 10 年以上の入所
- ・ 各々の群で 2 分の 1 はツ反硬結 5mm 以上の陽性，陽性者は女性より男性で幾分多かった。年齢とともに陽性者が多くなり 50 歳では男性の 80%，女性の 70%が陽性。
- ・ 約 9%は最初の胸部 X 線検査で異常あり

結果

- ・ 19%は INH を 20 週以下，10%は 21 から 38 週，70%は 39 から 52 週服用。しかし，錠剤の計算から病棟の 30%の服用状態は信頼できなかった。
- ・ 副作用：INH 群(19%)は偽薬群(14%)より，若干拒否が多かった。服薬によって具合が悪くなるための拒否は INH 群では 1.1%であるのに対して，偽薬群では 0.5%であった。黄疸の報告はなかった。
- ・ 結核の発生：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。
- ・ リスク因子：偽薬群での発病と有意に関連した変数はツ反の反応性（5mm 以上の 6484 人中 24 例，陰性者 3954 人中 4 例），低体重（低体重群では男女とも 5 倍リスクが高い）X 線検査の異常（発病者の 37%は 9%の X 線検査の異常所見がある者からであった）
- ・ 続く 10 年間 INH は予防効果があった：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。INH 病棟で発見が遅れて，多くの人を感染させ 14 人が活動性結核を発症させた例を除くと，差はさらに大きい。これは INH 群の発病者の 40%を占めていた。

5) アラスカ地域住民

Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis* 1969; 95: 935-943

1950年代初頭、アラスカのベテルでイヌイト（エスキモー）の間で毎年未感染者の25%が感染した非常に大規模な結核の流行があり、1956年には住民の30人に一人が入院した。USPHSはINH予防投与の短期及び長期の効果を見るため、この研究を行った。

登録基準：クシヨキウインと下流のユーコン川のデルタ地帯にある28の村の住民
研究方法

- ・ 無作為割り付け，二重盲検，偽薬対照
- ・ 個人ではなく，家族毎の割り付け
- ・ 8人以下の家族の中で8家族毎の4家族と9人以上の家族の4家族毎の2家族が製品を受け取るように層化
- ・ 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になるように投与量を調整
- ・ ベースラインのX線検査と5-TUのツ反
- ・ 活動性結核で治療中の人，てんかん，2ヶ月未満の乳児は除外
- ・ 薬剤の補給，薬剤数計測，個人の服薬状況，健康評価のために保健師が四半期毎に訪問，
- ・ 治療終了後四半期毎にサーベイランス
- ・ 治療終了時にX線検査及びツ反

対象者の特徴

- ・ 7,333人の住民が村あるいは学校で，含められた。3,256人は結核があり，1,017人は結核の既治療，746人は治療中，1493人は治療を勧められていなかった。再感染のリスクがあったので，治療歴があるひとも無作為割り付けに含められた。
- ・ 3,017人が偽薬群，3,047人がINH群
- ・ 95%はイヌイトあるいはアメリカ原住民
- ・ 両群とも若干男性優位
- ・ 年齢は0から14歳が48%，15から34歳が29%，35から54歳が15%，55歳以上は5%であった。
- ・ 1957年には10歳以上のイヌイトの約90%がツ反硬結5mm以上であったが，この研究では多くの年少幼児が含まれていたために，3分の1が陰性であった。

研究結果

- ・ 薬剤数計測と質問によって9.5%の人はINHの0から19%，8.6%は20から39%，16.9%は40から59%，29.1%は60から79%，35.9%は少なくとも80%服用して

いた。

- ・ 人口流動が少ないために、経過観察できなかった人は無視できる数
- ・ 結核発病：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。
- ・ リスク要因：ツ反の反応性(5.6%対2.2%)，治療歴（未治療10.5%，既治療2.2%）胸部X線検査異常(7.8%対3.4%)
- ・ INH服用量は40-59%服用すると，60から79%及び80%以上と同等の予防効果があった。
- ・ 経過観察によってその後19年にわたって，有意な便益が示された。1964年に全ての住民に投与された。1974年，79年に行われたコホート研究で，この時にINHを服用しなかった人で，以前に服用した人の中でも3.1倍の減少あるいは68%の予防効果があった。

6) 「不活動性」病変

Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trial in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1970; 17: 28-106

1960年から64年の間にUSPHSは27保健部から4,575人をINHの慢性の明らかな感染例に対する予防効果の研究を行った。

(a)登録基準は治癒した結核に相当する不活動性病変，(b)約3分の2の患者は，以前活動性結核があり，ほとんどの人が治療されていた。(c)年齢，人種などの人口統計学的特徴は不明，(d)結果：偽薬群で発病率最も高く、INHの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。それに続いて以前に活動性結核があったが治療歴のないグループの発病率は、偽薬群で4.5%、INH群で2.41%であった。発病予防効果が最も低かったのは、過去に治療されたことのある人たちであり、偽薬群で3.3%、INH投与群で2.73%であった。全体での予防効果5年間で63%であった。

7) ハドソン川病院研究

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

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

ニューヨーク州の精神施設、ハドソン川病院での研究。513人の胸部X線検査で不活動

性結核所見の患者が2年間のINH投与群と偽薬群に無作為に割り付けられた。患者のうち、225例は活動性結核の既往はなく、残りの288例は活動性結核の既往があり、その多くは治療を受けていた。USPHSの研究と違って、ハドソン川病院研究では活動性結核があった人の罹患率が、なかった人に比べて非常に高かった：活動性結核の既往がある偽薬群では6年間で24.53%、活動性結核の既往がない偽薬群は9.35%であった。INHは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。上記のUSPHSの不活動性病変の研究と対照的であった。

8) 退役軍人

Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis. A Veterans Administration Cooperative Study XII. Chest 1978; 73:44-48

7036人の不活動性病変を持つ対象が無作為に3群：2年間のINH投与、2年間の偽薬投与、1年間INH+1年間偽薬に割り付けられた。この研究では活動性結核を排除するために時間をかけて振り分けた、アルコール症、ホームレス、その他の信頼できない対象を除外したために再燃の率は非常に低かった。

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、アラスカ住民研究と同様、INHの1年治療は2年投与と同じ効果であった。

9) IUATLD研究

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

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偽薬群とINH投与群に割り付けた。この研究では治療期間を12, 24, 52週の群に分けて、胸部X線検査の定性的評価を行った。服薬状況は薬剤の計算と尿検査によった。

結果：(a)再燃のリスクは肺の実質病変の大きさと共に大きくなった。<2cm²では約2%、2-7cm²では約4%、>7cm²では約8%であって、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)肺実質病変が大きい患者では、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ヵ月治療の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。

10) 発病化学予防の遠隔成績について(その 10 年間の観察)

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

1951-52 年 PAS, 52-54 年 : INH, 54-55 年 : PAS+INH

PAS 10g, 分 3、3~6 ヶ月、INH 200mg 分 3、3~6 ヶ月

PAS+INH : PAS 5g 週 4,

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。

11) 結核の予防投与及び治療におけるイソニアジド (INH)

Katharine H. K. Hsu. Isoniazid in the prevention and treatment of tuberculosis. A 20-year study of effectiveness in children. JAMA 229:528-533, 1974

- 1) 1953 年から 1973 年までの間、米国ヒューストンの小児結核クリニックにおいて、ハイリスクな背景を有する小児、総計 2,593 例について、結核の予防内服及び治療を行った。症例定義は、(1) 結核患者との濃厚な接触などがあり、当該クリニックへ受診し、通常のツベルクリンテストで 10 mm 以上の者、あるいは (2) すでに活動性結核と診断された者である。予防投与は、初期の 7 年間は (1) PAS (200 mg/kg/day) 及び INH (6~10 mg/kg/day) を 18 ヶ月投与としていたが、その後 (2) INH (10~20mg/kg/day) 単独を 12 ヶ月投与へ変更した。活動性結核に対する治療は、PAS+INH または PAS+INH+SM を用い、18 ヶ月以上投与した。患者は治療完了後、少なくとも 2 年以上観察を行った。
- 2) 対象者のうち 1,292 例は男子、1301 例は女子だった。51.1%は黒人、30.2%は白人、18.3%はラテン系、0.4%はそれ以外だった。年齢の範囲は、予防投与群では 0.5~15 歳、活動性結核群で 0.5~14 歳であり、両群合わせ 460 例 (17.7%) が 3 歳未満であった。観察期間は平均 5.3 年、総計 13,792 人年であった。
- 3) イソニアジドを含む予防投与を受けた無症候感染者 1,881 例のうち、6 例が観察期間のうちに肺結核を発病した (発病率 3.2/1,000)。この他、712 例が初診時、すでに活動性結核を発病していた。318 例 (44.6%) は気管支結核、332 例 (46.7%) は肺結核、14 例 (2.0%) は胸膜炎、21 例 (3.0%) は粟粒結核、27 例 (3.7%) はその他であった。このうち 2 例は初診時、すでに結核性髄膜炎を発病しており、その後死亡した。それ以外の 710 例はすべて治療を完了し、再発は認められなかった。
- 4) イソニアジドを含む薬物療法により、成功裡に不活動性となるとともに、肺外病変への進展や、その後の青年期の再燃が予防できた。
- 5) ヒューストンでのスタディの結果は、1951 年のイソニアジドの導入以前の 2 件の小児結核の報告と比較し、極めて対照的である。

12) 35 歳以上の低リスクのツベルクリン反応テスト陽転者に対するイソニアジド予防内服のリスク便益及び費用対効果分析

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

背景

イソニアジド (INH) 予防内服により活動性感染性結核への進展を効果的に予防できる。現在のガイドラインでは、35 歳を超える低リスクのツベルクリン反応テスト (ツ反) 陽転者について、予防内服に関する意見を保留している。これは、INH に惹起される致死性の薬剤性肝炎のリスクによる。しかしながら、最近の研究によれば、肝毒性をモニタリングすれば、INH 関連死亡を有意に減少できることが示されている。

目的

35 歳を超える低リスクツ反陽転者に対する、モニタリング下の INH 予防内服の有効性と費用対効果を評価すること。

デザイン

35, 50, 70 歳の低リスクツ反陽転者に対し、一コースの予防内服を指示、または指示しなかった際の、健康上、及び経済的な帰結を比較するために、Markov モデルを用いた。次いで、ツ反陽転者が発病し、接触者に結核菌が伝播 (二次感染) した場合のコスト便益分析も行った。

指標

1 年目における生存確率、治療を必要とする患者数、平均余命、及び、個人ならびに集団における生存期間が 1 年延伸するために必要な費用。

結果

INH 予防内服により、一年目及びその後の生存確率が増加した。35 歳、50 歳及び 70 歳のツ反陽転者について、平均余命はそれぞれ 4.9, 4.7, 3.9 日延伸した。一人あたりの費用は、それぞれ 101, 69, 11 ドル減少した。接触者における二次感染を考慮すると、予防内服をした者の平均余命は、それぞれ 35 歳のツ反陽転者で 10.0 日、50 歳で 9.0 日、70 歳で 6.0 日延伸し、費用はそれぞれ 259, 203 及び 100 ドル減少した。INH 予防内服の効用の規模は、INH 予防内服に伴う生活の質 (QoL) の低下の影響をかなり受ける。米国の 35 歳を超える、低リスクのツ反陽転者すべてに INH 予防内服をさせた場合、35,176 人の死亡を予防し、21.1 億ドルの費用を抑制できることになる。

結論

35 歳を超える低リスクツ反陽性者に対し、肝機能モニタリングを併用した INH 予防内服を行うことにより、死亡率及び医療関連費用の減少が期待できる。しかしながら、その減少は、個々の者についてははなはだ小さい。米国の人口集団について言えば、モニタリングを併用した INH 予防内服を広汎に実施することによる、潜在的な健康上の利益及び経済

的な費用削減効果は相当なものになる。結論として、ツ反陽転者に対する予防内服の勧告の範囲を、禁忌のない全年齢の者へ拡大するよう提言している。

13) 結核に対するイソニアジド予防投与

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

イソニアジド (INH) 予防投与を、低リスクのツベルクリン反応テスト (ツ反) 陽転者に行うべきかどうかは、大きな議論のあるところである。これは主に、INH の肝毒性に由来する。ATS-CDC ガイドラインでは、INH 予防投与は高リスクの成人ツ反陽転者に行うよう、明確に指示している。以前の研究では、患者の年齢の観点からのみ、INH 予防投与の決定を検討してきた。すなわち、INH に惹起される肝毒性は、年齢と相関があると考えられてきたからである。しかるに、結核の問題点は集団のサブグループによってかなり異なることから、INH 予防投与についても集団全体で平均的な推定を行うことは、誤解を招く可能性がある。

本稿で示す決定分析では、INH 予防投与の決定に対する、年齢だけでなく、性、民族の影響についても評価を行った。

INH 予防投与は、20 歳、35 歳の低リスクツ反陽転者に対しては、35 歳の黒人女性集団を除き、3~19 日の平均余命の延伸を認め、望ましいことが判明した。50 歳の集団に対しては、いずれの性、民族集団においても平均余命の延伸を認めず、INH 予防投与が勧められないことが判明した。一方、高リスクツ反陽転者に対しては、50 歳の黒人女性集団を除き、すべての年齢階層及び性、民族集団において、有効性が認められた。

本結果から、INH 予防投与を指示するか否かを決める際には、民族、性及び年齢を考慮すべきことが示唆された。

14) イソニアジドによる肝障害：臨床経過、病理及び予想される病因

Miychejj LR, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al. Isoniazid liver injury. Clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. Ann Inter Med 84:181-92:1976 (前半のみ)

イソニアジド (INH) の出現により、過去 20 年間結核の治療は成功を収めてきた。この間、INH の肝毒性に関する報告は少なかった。これは、おそらく INH の他に PAS や SM のような薬剤を併用していたせいもあるだろう。近年、ツベルクリン反応テスト陽性者に対し、INH 単独で予防投与を行うようになってきた。これに伴い、INH 単独で肝障害を起こした事例が報告されるようになってきた。

無症候性肝障害

結核集団発生が起きた精神病院で、入院患者に対し、INH 関連肝障害に関する盲検プロスペクティブスタディを行った。入院患者は男性 358 名で、うち 308 名が少なくとも 4 週

間、スタディに加わった。およそ 2/3 がツ反陽性者で、INH 投与を行った。残り 1/3 は陰性者で、臨床上、結核を疑わせる所見は認められなかった。INH 投与群では白人と黒人はおよそ同数であり、対照群では白人が 2/3、黒人が 1/3 だった。投与群の平均年齢は 50.4 歳、対照群では 43.5 歳だった。対象者に対し、1 ヶ月に一回血液を採取し、血清 GOT、ビリルビン等の生化学検査を実施した。

結果として、少なくとも 24 週間以上投与を受けた 173 人のうち 66 人(38.2%)、23 人(13.3%) が、それぞれ GOT 値が 30mU/ml, 60mU/ml を少なくとも一回越えていた。GOT が 60mU/ml を越え、かつ血清ビリルビン値が 1.2mg/dl を越えたのは 8 名だった。明かな肝炎を認めた者はいなかった。GOT の上昇について、人種差は認められなかったが、年齢の上昇とともに、頻度は増加した(具体的なデータなし)。特に白人ではその傾向が強かった。

GOT の上昇の多くは、INH 開始後 16 週以内に起こっていた。しかし、24 週、36 週、40 週、44 週、52 週でも 1~2 名の上昇を認めている。GOT の上昇した多くの者では、その後 INH を継続しているにもかかわらず、GOT の低下を認めている。しかし、その機序は明かではない。

臨床的肝炎

USCDC は INH による肝障害の発生を評価するため、INH の投与を受けた患者の一時的なサーベイランスを構築した。

INH 肝障害の症例定義は、INH により肝障害 (GOT or GPT > 250KU) が起きた者で、かつ INH の投与中止とともに血清生化学の数値が改善した者とした。

1971 年 7 月より 72 年 11 月までの間、全米で 13,838 人が INH の投与を受けた。内訳は白人男性 2517 名、女性 2673 名、黒人男性 2569 名、女性 3471 名、東洋系男性 1424 名、女性 1184 名だった。年齢分布は、20 歳未満が 18%、20-34 歳 : 23.2%、35-49 歳 : 30.2%、50 歳以上 : 28.6% であった。いずれも一日一回 300mg の INH の投与を 12 ヶ月受けた。30% 以上は、途中でスタディから脱落した。12 ヶ月の投与を完遂できたのは、白人 48%、黒人 41%、東洋系 66% のみであった。

114 例に臨床的に明かな肝炎を認めた。55% に、食指不振、悪心嘔吐、腹痛など何らかの消化器症状を認めた。35% は、これらの症状をウイルス疾患のせいだと考えていた。10% に黄だんを認めた。発熱、関節痛などはまれだった。

年齢分布は 20 歳未満が 2 名、以下 20 代が 2、30 代 13、40 代 29、50 代 55、60 代 9、70 代 4 だった。性別では男性 54、女性 60、人種では 55 名が白人、36 名が黒人、23 名が東洋系だった。

20mg/dl 以上の血清ビリルビン値を認めたのは 29 名 (25%) であり、これらの予後は不良だった。白血球数は、1/5 の患者について検査したが、正常範囲内だった。なお、10% で、好酸球数の上昇 300/mm³ を認めた。65 名について HbsAg を検査したが、いずれも陰性だった。

一般に INH 投与開始後 8 週以内に肝障害を起こした者は、その程度は軽く、一方、8 週以後に肝障害を起こした者は、その程度が重い傾向にあった。死亡者は 13 名で、うち 11 名が 8 週以降に肝障害の発生を認めた者である。黒人女性の死亡はこのうち 9 名と、特段に多かった。11 名は劇症型で、入院後 4-14 日で死亡した。残り 2 名は試験開腹の 3-4 週後に冠不全で死亡した。

INH 投与中止後の GOT 値は、30 名について計測した。63%では 1 週間以内に正常化し、3 週間以内には 87%が正常化した。

なお、これらの肝障害の報告は、30%以上の者がスタディから脱落していることを考慮すれば、過小評価されている可能性を示唆する。

- 15) Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, Groggs GA. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis: role of biochemical monitoring in 1,00 patients JAMA 1979; 24: 1239-41

INH による潜在結核感染 1000 人に対して、毎月 1 回肝機能を測定した。正常上限が 20IU/ml に対して 30IU/ml 以上を上昇とすると、22.2%が上昇を経験した。143 人が治療を中断したが、102 人が副作用による中断であった。正常上限の 5 倍以上の肝酵素上昇は 64 人。そのうち、症状があったものは 17 人、47 人は無症状であったが、全員治療を中止した。5 倍以上の上昇を示した人は 30 歳まででは 1.4%、であるが 60、70 歳台では約 10%であった。

- 16) 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

1970 年のワシントンにおける発病予防治療のために INH を服用していた集団における肝炎の発生後、21 保健部が参加して 13,838 例の INH サーベイランスが行われた。年齢はイソニアジドに関係する肝炎の主要な危険因子、すなわち、年齢が高いほどリスクが上昇する。飲酒は特に連日飲んでいる場合にはリスクが高くなる。一般に男女の発症率は同じで、人種差はそれほど違わないが、男性の人種での明らかな違いがある。肝炎の発生率は都市によって大きな幅があるが、特定の地理的な地域に偏っているわけではなく、特定の製造業者に関係したものでもなかった。ほとんどの場合、治療開始後 2~3 ヶ月に起こった。8 例の死亡例中、7 例は 1 都市からであった。黒人女性が 8 例中 5 例であった。投与中の人、特に 35 歳以上、アルコールを連日飲んでいる人は肝炎の症状について、よくモニターする必要がある。

- 17) Riska N. Hepatitis cases in isoniazid treated groups and in a cotrolled group. Bull IUAT 1976; 51: 203-8

偽薬群(N=6991)とINH投与群(N=20839)の二重盲検法による研究。肝炎の発生は偽薬群で7、INH群で95で統計学的に有意であった。黄疸をおこした人はP群5、INH群75であった。肝炎の発生は第2番目の4週期(8-12週後)がピークであった。肝炎を起こした半数以上の人(53人)は治療に入るときに何らかの肝障害を持っていた。

肝炎発生は12週まで1000対2.5、24週までに3.6、52週までに5.2であり、当初、肝障害がなかった人(42人)では、肝機能障害は2例を除いて20週までに起こった。

年齢によって肝炎の発生頻度が高くなったが、以前に肝機能障害がなかった人では、年齢が高くなっても発生頻度は上がらなかった。患者へのアンケートでINH投与群での胆石及びアルコール常用する人の割合は、偽薬群に較べて有意に高かった。迅速あるいは遅延アセチル化はイソニアジド肝炎と無関係であった。

- 18) 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

最新のガイドラインと標準的な方法によって潜在結核感染の治療が行われるようになってイソニアジドによる肝障害の頻度がどのようになったかを、1989年から1995年の間に潜在結核感染の治療を受けた11141人について前向き研究した。肝障害による症状と徴候を示した人は、11人で、これは治療開始した人の0.10%、治療完了した人の0.15%に相当する。年齢と共に上昇し、女性、白人に多かった。この頻度は以前の報告よりも減少した。臨床医はイソニアジドの予防投与の安全性に自信を持つべきである。

※これに対して、Tom Moulding (Harbor UCLA Medical Center, Torrance Calif)より、CDCは同時期に8例の肝不全による死亡例や移植を必要として症例があると反論している。これは、症状出現後(黄疸出現後であっても)も薬の服用続けるためであって、この論文を書いたSeattle Groupは全ての薬剤供給部に書面の注意を出すなど、患者への注意を呼びかけているためとしている。

- 19) Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis death: A review of available information. Am Rev. Respir Dis 1992; 145: 494-497

INHによる発病予防治療を受けていた症例での死亡例をreviewした、1965年から89年までの文献検索48例、FDAの報告システムから文献検索になかった17例、地方の保健部、臨床医、疫学担当者の照会によって59例、死亡統計から1969-78年に33例、79-88年で27例、集めて重複しているもの7例を除いた合計177例を解析した。

性別が分かっている中では女性が69%、生殖可能年齢では男女比は1:4。女性の相対危険度が高いかもしれない。これは出産後に特に罹りやすいためと考えられるが、分母(INHの投与が行われ、完了した数)が分からないため相対危険やオッズ比は求め

られない。全体の死亡率は 10 万対 23.2(USPHS による 57.9 よりもかなり少ない)が調査の限界のために不確かである。

- 20) Fountain FF, Tolly E, Chrisman CR et al: Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection. Chest 2005; 128: 116-123

潜在結核感染に対する INH による治療中 AST をモニターする意義を検討するため、1996 年から 2003 年までの 7 年間に、公衆衛生クリニックで潜在結核感染のために INH による治療を受けた 25 歳以上の 3377 人の患者の肝機能検査について調査した。

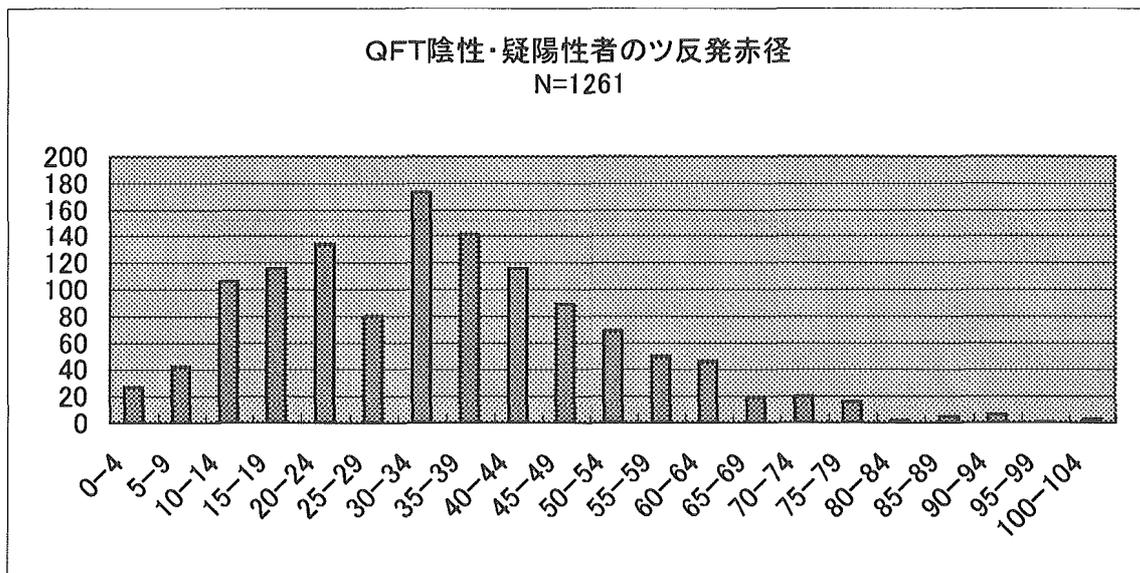
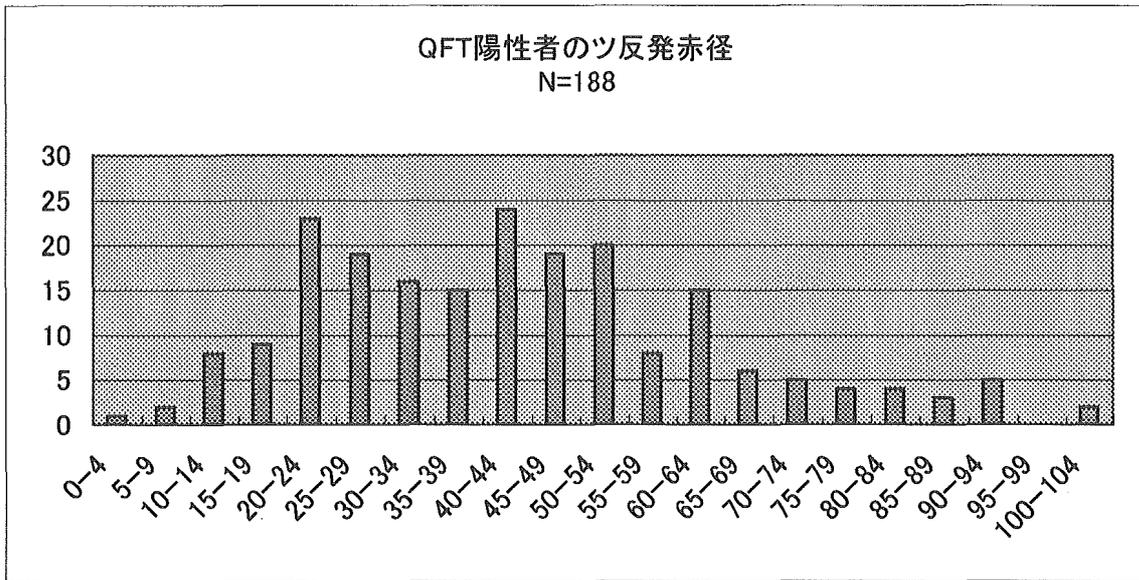
3377 人中、19 人 (1000 人対 5.6) が正常上限の 5 倍以上の AST 上昇を認めた。1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月時の肝機能異常はそれぞれ 1000 対、2.75, 7.20, 4.10 であった。年代別には、25-34 歳は 4.40、35-49 歳では 8.54、50 歳以上は 20.83 であった。

INH による肝障害はこれまでの報告どおり、年令に相関していた。また、ベースラインの AST の正常上限より高い場合とも相関していた。中等度から重症の肝障害は症状を伴わずに頻回に出現していることは AST のモニターがさらに広く行われるべきであることを示唆している。

- 21) Diel R, Nienhaus A, Schaberg T. Cost-effectiveness of isoniazid chemotherapy in close contact. Eur Respr J 2005; 26: 465- 473

ドイツにおける潜在結核感染の若年、中年者の費用便益分析を行う目的で、20 歳及び 40 歳の活動性結核患者と濃厚接触者が、INH による発病予防治療を行った場合と行わなかった場合、20 年間でどうなるか markov モデルを使ってシミュレーションした。分析の結果、質を補正した生活人年及び結核患者と結核関連死亡に関して費用便益が増大した。結論として、ドイツにおけるイソニアジドを使った発病予防は、最近、陽転した若年及び中年における結核減少に高度に費用便益が高い方法である。

資料2



II 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金

潜在性結核感染に対するイソニアジド投与に関する研究

分担研究報告書

分担研究項目：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

分担研究者 伊藤邦彦 結核研究所研究部主任研究員兼事務部図書管理課長
研究協力者 田川斉 結核研究所対策支援部医学企画課長
中園智明 結核予防会第一健康相談所診療部長
吉山崇 結核予防会複十字病院呼吸器科第一診療部付部長
増山英則 元結核予防会渋谷診療所所長
杉田博宣 結核予防会第一健康相談所診療所所長

研究要旨：日本人におけるイソニアジド予防内服の副作用に関する後ろ向きの実態調査を行った。採血が最低一回はなされている症例では、肝機能障害の悪化は 15.1%に見られ、grade 2 以上の肝機能悪化も 6.5%に観察された。また入院を要した薬剤性肝炎も 0.5%存在した。しかもこれらの数字は過小評価である可能性が高い。しかし定期的な肝機能のチェックを行っていないにもかかわらず、肝不全を伴う肝炎は 1 例のみで全体の 0.12%にすぎなかった。自覚症状副作用の出現頻度は 19.1%、このうち 13.1% (全体の 2.5%) が自覚症状副作用一時中断ないし中止を要していた。しかしいずれの副作用も軽度のものが多く、入院を要するような重篤な副作用は見られなかった。

本調査から日本人での 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考えられていたよりも高いことが推測された。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。

A. 研究目的

結核の罹患率が減少した日本では、網羅的一律的結核対策から、今後リスクに応じた重点的な結核対策への移行の時期にある。これからのこのような結核対策の中では、結核の予防内服（潜在結核の治療）の重要性は今後も高まっていくものと思われる。

現在日本では、この予防内服の殆どはイソニアジドにより行われている。その効果の面のみならず、イソニアジドによる結核の予防内服の副作用についても、これまで海外での研究は数多く存在している。しかし、イソニアジドには代謝特性の人種差が存在するため、その副作用についても人種差があることが言われてきた。このため、海外