

世界における潜在性結核感染症における治療状況について

【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（主任研究者 加藤誠也）抜粋】

(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)²⁹⁾

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³⁰⁾。

(資料参照)

②英国(National Institute of Health

and Clinical Excellence ガイドライン)³¹⁾

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)³²⁾

結核の発病者が中・高年齢者に集中していること、過去に感染を受けた中・高年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・高年齢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 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、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。

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に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. 選択的ツ反応検査

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 (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 感染者ではヌクレシド逆転写阻害剤, プロテアーゼ阻害剤, 非ヌクレ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 [§]	4 ヶ月 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+ PZA*	2 ヶ月連日 2~3 ヶ月, 週 2 回	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すべきでない	D(II) D(III)	D(II) 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: 効果がないというあるいは副作用に対する中等度の証拠が不使用を勧める。一般的に使用しない。

E: 効果がない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, 叙述的研究, 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

§ : 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か月療法と同様にとの報告がある。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写真で結核瘢痕の証拠があつて、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 ケ月 (3RH) あるいはイソニアジド 6 ケ月 (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 ケ月 (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 α 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。