

# 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 / 米国疾病対策センター

訳

結核予防会結核研究所 吉山 崇  
 同 上 星野齊之  
 結核予防会複十字病院 中園智昭  
 結核予防会第一健康相談所 増山英則  
 監修  
 結核予防会結核研究所 森 亨

以下は先に発表された米国の新しい結核の化学予防に関する公式見解である (Supplement: American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention, Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Critical Care Med 161 (4, Part 2: S 221 S 247, 2000)。この声明は米国の結核対策のなかで新たに感染を受けた人および既感染で発病のリスクが特に高い人からの発病の予防を、結核の治療と並んで結核予防の優先施策とし、その対象の発見のためのツベルクリン反応検査 (以下ツ反応検査) とともに具体的なあり方を記述した。注目されることは従来「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, この訳でも原文で用いられているこの略称をそのまま用いた) 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ことである。またこの「LTBI 治療」の対象者であるハイリスク集団の発見に集中すべく、ツ反応検査は初めから標的を絞った集団のみに行うべきであるとして、そのような検査を「選択的検査」(Targeted testing, この訳では便宜的に「選択的検査」で統一した) と名づけている。また LTBI 治療の対象としては従来やや留保条件のついていた成人、高齢者に対しても積極的に行うべきことを確認している。本文はかなり長く構成も複雑なので、翻訳では原文にない章や節に番号を原文の目次に従ってつけた。

## 目次 (抄)

・ 総括

A . 選択的ツ反応検査

B . LTBI の治療

C . 臨床および検査による経過観察

・ はじめに

A . LTBI 治療の歴史と結核対策における重要性

B . 選択的ツ反応検査と LTBI 治療の関係

C . 用語の改訂

・科学的根拠

**A．選択的ツ反応検査**

**B．LTBI の診断**

**C．LTBI の治療**

・勧告

**A．選択的ツ反応検査の実施**

**B．LTBI の診断**

**C．LTBI の治療**

・今後の研究における優先事項

**A．診断**

**B．戦略的研究**

**C．新薬の有効性の研究**

**D．免疫調節剤およびワクチンに関する研究**

**E．意思決定および費用効果分析**

文 献

米国胸部疾患学会 ( American Thoracic Society ; ATS ) のこの公式声明は、同学会の理事会にて 1999 年 7 月に採択されたものである。これは、同学会と米国疾病対策センター ( Centers for Disease Control and Prevention ; CDC ) の合同声明である。またこの声明は 1999 年 9 月米国感染症学会 ( Infectious Diseases Society of America ) の委員会においても承認され、この声明の乳児、小児に関する部分は 1999 年 8 月米国小児科学会 ( American Academy of Paediatrics ) によって承認された。<sup>注</sup>

注 本声明は、結核の診断、治療、予防と対策に関する四つの声明の一つであり、LTBI の治療についての① Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-1374、および結核感染疑いの検査についての② Control of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1623-1633 の情報を更新し改訂したものである。結核治療については①、接触者の管理の方法と結核対策の組織については②、診断方法については③ Diagnostic standards and classification of tu-

berculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395 を参照のこと。

・総 括

本声明は、結核ハイリスク者を対象とするツ反応検査と潜在結核感染症 ( Latent tuberculosis infection, 以下 LTBI と略称 ) をもった者への治療方法についての新しい勧告であり、以前に刊行された指針<sup>1,2)</sup>を更新するものである。この声明は、米国の公衆衛生局結核根絶諮問協議会 ( Public Health Service Advisory Council on Elimination of Tuberculosis ) によって進められている結核根絶戦略 ( TB Elimination Strategy ) の不可欠な要素の一つとしてのツ反応検査と LTBI 治療に対する重要性の認識の下に出されるものであり、ATS と CDC が召集した専門家の討議を報告するものである。

イソニコチン酸ヒドラジド ( 以下 INH ) を用いた 6 カ月ないし 12 カ月の治療は米国においては過去 30 年間にわたって LTBI 治療の中心的な役割を果たしてきたが、必要な治療期間が比較的長く、規則的な内服が困難なためと、副作用への危惧のために、LTBI 治療のために INH 投与が実際には行われなかったことも多かった。そのため LTBI 治療として INH に代わって、より短期間のリファンピシン ( 以下 RFP ) を含んだ治療方法の開発に関心が向けられてきた。過去 10 年間にわたり、ヒト免疫不全ウイルス ( HIV ) 陽性者に対する短期の LTBI 治療が試みられ、その結果が最近発表されている。これらの詳細の分析と INH についての過去の研究が、この報告の治療指針に対する科学的根拠となっている。さらに今回の勧告で LTBI のためのツ反応検査と治療について過去の勧告に数多くの変更を加えた ( 表 1 ) 。

表1 LTBIのためのツ反応検査と治療に関する従来の勧告からの変更点

<p>ツ反応検査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・最近感染した可能性が高い者および結核発病のリスクが高い状態にある者に対する選択的ツ反応検査を行うことを、年齢にかかわらず強調する。一方、感染発病のリスクが低い者へはツ反応検査を行わないようにする</li> <li>・臓器移植後およびその他の免疫抑制状態（例えば、プレドニン換算 15 mg のステロイド剤を 1 カ月以上使用している者など）については、硬結 10 mm ではなく 5 mm を陽性のカットオフ値とする</li> <li>・年齢によらず過去 2 年以内にツベルクリン硬結径が 10 mm 以上増加した場合、陽転と定義する</li> </ul> <p>LTBI の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ HIV 陰性の者については、INH 6 カ月よりも 9 カ月治療が望ましい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ HIV 陽性の者および胸部XP検査上過去の結核によると思われる線維性病変のある者については、INH は 12 カ月ではなく 9 カ月間投与されるべきである</li> <li>・ HIV 陰性例、陽性例いずれに対しても、RFP + PZA（ピラジナミド）投与は 2 カ月間行うべきである</li> <li>・ HIV 陰性例、陽性例いずれに対しても、RFP 単独投与は 4 カ月間行うべきである</li> </ul> <p>LTBI 治療中の臨床所見，検査所見による経過観察</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ LTBI 治療開始時およ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（または出産後早期）の場合、慢性肝障害またはアルコール常用者は例外である</li> <li>・ 副作用の症状と徴候についての臨床的経過観察は強調されるべきであり、必要な際には直ちに血液検査などの評価を行い、治療を変更する</li> </ul>
---	--

表2 リスク要因別のツ反応陽性者の発病率

リスク要因	発病率(1,000人/年当たり) ( )内は文献
最近の感染	古い結核と思われる 2.0 ~ 13.6 (32 ~ 34)
感染後 1 年以内	12.9 (6)
感染後 1 ~ 7 年	1.6
HIV	標準体重との比較 15% 以上軽い 2.6 (35)
静脈注射	10 ~ 14% 軽い 2.0
HIV 陽性	76.6 (31)
HIV 陰性または不明	5 ~ 9% 軽い 2.2
珪肺	標準体重 (± 5% 以内) 1.1 5% 以上重い 0.7

表3 医学的リスク要因別にみた活動性結核発病の相対危険度

リスク要因	相対危険度 ( )内は文献
珪肺	胃切除後 2 ~ 5 (45 ~ 47)
糖尿病	空腸回腸バイパス術後 27 ~ 63 (48, 49)
慢性腎不全，透析	移植後 腎 37 (50)
	心 20 ~ 74 (51, 52)
	頭頸部癌 16 (53)

相対危険度は対照群との比。ツ反応検査結果は調べず

### A. 選択的ツ反応検査

LTBI 対象のツ反応検査とは、結核対策の戦略上重要な要素として、発病リスクが高く、診

断して治療を行うことにより利益を受ける者を見つかることである。発病のリスクが高い者とは、結核菌の感染を最近受けた者、および

LTBI が発病に進展するリスクの高い医学的状態にある者(表 2, 3)をいう。その原則にのっとり選択的ツ反検査はハイリスク者に対してのみ行われるべきで、発病のリスクが低い者に対しては行うべきではない。このような選択的ツ反検査によって感染していると判断され活動性結核を発病するリスクの高い者には、年齢にかかわらず LTBI 治療サービスを提供しなければならない。

それぞれの集団における精製タンパク(PPD)ツベルクリンの感度と特異度および既感染率の情報から、ツ反陽性の定義として、硬結 5 mm, 10 mm, 15 mm の 3 通りのカットオフ値を設定する。結核菌に感染していれば発病のリスクが最も高い人々(HIV 陽性者、免疫抑制療法、最近感染性結核患者との接触のあった者、古い結核によると思われる胸部 X 線異常所見がある者)には硬結 5 mm, その他の最近感染を受けた可能性が高いと思われる条件や上記以外の発病のリスクが高い医学的リスクのある者(過去 5 年以内に結核高まん延国から米国へ移民してきた者、注射薬物常用者、結核曝露のリスクの多い医療従事者など職業や住居地域など社会集団としての結核のハイリスク、医学的なハイリスク集団である珪肺や糖尿病患者、慢性腎不全、白血病、リンパ腫、頭頸部および肺の癌の患者、体重が標準より 10 % 以上軽い者、胃切除後、空腸回腸バイパス術後の者、4 歳未満の乳幼児、ハイリスクの成人と接触の多い小児など)については硬結 10 mm, その他リスクの小さい者については硬結 15 mm とするがこれらの者は普通ツ反検査対象とならない。

## B. LTBI の治療

本報告では、米国公衆衛生当局の最近の文書<sup>3)</sup>による勧告の強さの程度(A, B, C)と勧告の基礎となる証拠の質( , , )を区分した格付けの方法を改変して用いた。LTBI

の治療として 4 種類の治療方法を勧告する(詳細, 量, 禁忌などは表 8, 10)。

薬剤	期間(月)	投与方法	格付け	
			HIV -	HIV +
INH	9	毎日	A( )	A( )
	9	週 2 回	B( )	B( )
INH	6	毎日	B( )	C( )
	6	週 2 回	B( )	C( )
RFP + PZA	2	毎日	B( )	A( )
	2~3	週 2 回	C( )	C( )
RFP	4	毎日	B( )	B( )

A = 望ましい, B = 容認される, C = A, B が使用できないときのみ可

= 無作為試験データ, = 臨床研究だが無作為ではない,あるいは他集団で行われた, = 専門家の意見のみ

9 カ月間の INH 毎日治療が勧められるのは、HIV 陰性者については前向きの無作為試験において 6 カ月よりも 12 カ月のほうが治療成績が良かったためである。さまざまな調査におけるさらに詳細な分析では、INH を 6 カ月から 9 カ月まで延長したところ得られる効果が大きいものに対して、9 カ月から 12 カ月に延長しても得られる効果は少ないと判断された。HIV 陽性者では、6 カ月でも 12 カ月でも無治療に比べて有効との報告が出ているが、6 カ月と 12 カ月とを比較した無作為試験は行われていない。

LTBI 治療として 9 カ月治療はより望ましいが、6 カ月治療でも効果はかなりあり、HIV 陰性でも陽性でも無治療に比べて発病率が低かった。費用効果比の観点からいうと、9 カ月よりも 6 カ月の治療のほうがより望ましい効果が得られる場合もありうる。このため、地域の状況によっては、保健医療当局や抗結核薬を投与する者は、9 カ月ではなく 6 カ月の治療がより望ましいと結論づけることもありえよう。

9 カ月治療でも 6 カ月治療でも、毎日でなく週 2 回の間歇投与でも効果があるが、間歇療法

の場合は直接監視下（directly observed therapy；DOT）で行わなければならない。

RFPとPZAを用いた2カ月間の治療については、HIV陽性のLTBIに対する無作為試験での結果から12カ月のINH治療と同じ安全性と有効性があると判断されたため、今回の勧告に取り入れた。RFP+PZAの週2～3回の治療は、その他の治療ができない場合に考慮する。この間歇療法は常にDOTで行わなければならない。2カ月間毎日法のRFP+PZA投与もDOT、つまり週5日は医療スタッフの前で、2日は自分で内服する方法を行うことを勧める専門家もいる。HIV陽性でプロテアーゼ阻害剤（PI）を用いるなどRFPを使えない場合、RFPはRBTに変えてもよい。

RFP投与4カ月間を勧告する基となっているのは、この治療が、珪肺のあるツ反陽性者に投与した前向き無作為試験の結果と、INH耐性結核の接触者に対して行った無作為ではない投与試験の結果から有効性が証明されたことによる。INHやPZAを使用できない患者ではこの治療方法が特に有用であろう。

LTBI治療を開始する前に、活動性結核を除外するために、症状の聴取、理学所見、胸部XP検査、そして必要に応じ細菌学的検査を行う。

LTBI治療における、下記のような人々についての特別な注意として、

- ・ HIV陽性者もしくは以前に結核の所見がある人の感染の治療にINHを投与する場合、6カ月ではなく9カ月の投与を勧める
- ・ 妊娠中のHIV陰性の女性については、INHの6ないし9カ月の毎日、または週2回の投与を勧める。LTBIから発病のリスクが高い女性、特にHIV陽性者と最近の感染が疑われる場合、妊娠中だからといって、それがたとえ妊娠前期であっても、LTBI治療を遅らせてはならない。結核発病のリスクが低い場合は、LTBIの治療を、出産後まで待つこと

を勧める専門家もいる

- ・ 小児、青少年では、INHを9カ月間毎日または週2回投与することを勧める
- ・ INH耐性、RFP感受性の結核患者の接触者については、RFPとPZAを毎日2カ月間投与することを勧めるが、PZAの内服ができない場合は、RFPのみの毎日4カ月間投与を勧める
- ・ INH、RFP両剤耐性（多剤耐性）の結核菌の感染を受けたと思われる場合で、発病の危険が高い場合、PZAとEB、またはPZAとニューキノロン（オフロキサシンまたはレボフロキサシンなど）の治療を6～12カ月行うことを勧める。免疫抑制のない接触者の場合、少なくとも6カ月は治療するか、治療せずに経過を観察してもよいが、HIV陽性など免疫抑制のある接触者では12カ月間の治療を受ける

### C．臨床および検査による経過観察

LTBIであることを疑われ、ツ反陽性検査を受けた人は、まず臨床的な状態の評価を受ける。LTBI治療を開始した場合、INHまたはRFPのみの治療を受けている場合は1カ月ごと、RFP+PZAの治療を受けている場合は、2週、4週、8週で、それぞれ経過観察のための診察を受ける。診察時には、副作用の有無についての質問を行い、肝炎の徴候をチェックするための理学所見をとる。LTBI治療に伴う副作用について患者に十分説明し、そのような症状が表れたらすぐ薬をやめて診察を受けるように言うておく。

LTBIの治療を開始するときには、すべての患者に対して血液検査を行う必要性はない（表8）が、診察で肝障害を思わせる所見がある場合は、開始時に血液肝機能検査（血清GOTまたは血清GPTとビリルビン）を行う。そのほか、HIV陽性者、妊婦、出産後3カ月以内の女性、B型肝炎、C型肝炎、アルコール性肝炎

や肝硬変など慢性肝障害の既往のある者、アルコール常用者、その他慢性肝疾患のリスクのある者については、開始時の血液肝機能検査を行う。しかし、これらの検査を行うかどうかは、各患者について個々に判断すべきであり、特に、他の慢性疾患を有して医療を受けている患者の場合は個別の対応が必要である。LTBI治療としてINHやPZAを用いることは、活動性肝炎や肝障害の末期状態の場合はどちらかという禁忌である。

LTBIの治療開始時の血液肝機能検査で異常があった者、および肝疾患のリスクが高い場合は、治療中定期的に血液肝機能検査を行う。肝障害に対応する症状が出た場合や関節痛を訴える患者での尿酸値の測定など、治療中に副作用が起こったと思われる場合の評価のために、血液肝機能検査を行う。肝障害に対応する症状のある場合トランスアミラーゼが上限の3倍以上となったとき、症状のない場合5倍以上となったときにはINHは中止するよう勧告する専門家もいる。

## はじめに

### A. LTBI治療の歴史と結核対策における重要性

30年以上にわたって、結核LTBI治療による発病防止は米国の結核対策の重要な構成要素であった<sup>4)</sup>。米国など結核の罹患率の低い国では、過去に感染し、潜在性感染のまま時を経てから発病する結核が、新たな発病のなかで多数を占めてきた<sup>5)</sup>。既感染者を見つけて、発病のリスクの高い者の治療を行うことは、既感染者自身とその地域に住む周囲の未感染者両方にとって利益となる。最近まで、LTBIの治療薬としてはINHが効果の証明された唯一の薬として推奨されてきた。

結核発病の治療としてINHが有効と分かって間もなく小児における一次結核症への進展予防のために有効かどうかを調べる臨床試験が開

始された。その結果極めて有効と分かると、結核患者の接触者、およびその他発病のリスクの高い人々（例：陳旧性で未治療の結核性陰影のある者など）の治療に対するこの薬の有効性に関するより大規模な研究が行われた<sup>6)</sup>。1965年、ATSは、初めてLTBIの治療としてINHを一般的に用いることを勧告した<sup>7)</sup>。対象者は、以前に治療歴のない結核所見のある者および最近ツ反応が陽転した者、それにツ反応が陽性の3歳未満の小児全員であった。67年、ATSと米国公衆衛生部は、その対象をPPDツ反応検査が10mm以上のすべての者に拡大した。その勧告では次の者に対して化学予防を行うことを義務づけた。①治療歴がなく不活動性結核病変を有する者とその接触者、②ツ反応検査陽転者、③医学的に特定の問題をもった者、④20歳未満でツ反応陽性の者<sup>8)</sup>。実質的には副作用がないと考えられていたこの安価な薬を広範囲に用いることにより、ハイリスク者において、化学予防により結核発病を50～75%減らすことができる、とされた<sup>9)</sup>。

しかしながらこれらの確信に反して、INHによって大幅に結核の発病を減らすという目的に到達することはできなかった。70年、ワシントンDCの連邦議会事務局における結核集団感染の結果、何千人もの人がINHの治療を開始したが、その中から肝障害を起こした人が19人、INHによるものと思われる肝不全にて死亡した者が2人出た<sup>9)</sup>。INHが場合によっては致死的な肝炎と関係している、という認識に基づいて、重症な合併症のリスクを小さくするために、その治療前の検査と治療中の経過観察についての指針が打ち出された<sup>10)</sup>。74年、INHに関係した肝炎のリスクを定量的に調べた研究に基づき<sup>11)</sup>、LTBI治療の指針が改訂された。改訂された指針では、35歳以上で発病のリスクが低い者は、治療の対象から除かれた。

引き続いて、発病のリスクの低いツ反応陽性の人での年齢制限について議論が起こり、一方の

人々は、若年成人でも LTBI 治療はリスクが効果よりも大きいと主張した。この議論とそれに続く混乱のため、INH を用いて LTBI 治療を行う者が減少してしまった。発病のリスクが高く LTBI 治療の対象とすべき者でも減少してしまったのである<sup>14)</sup>。83 年、35 歳以上のすべてとそれ以外でも肝障害のリスクの高い者については、診察と血液肝機能検査による経過観察を行うようにとの勧告に改訂された<sup>15)</sup>。基本的に経過観察を行うようになったため、重症の肝障害は大幅に減少したことが最近の研究で示されている。

肝障害が実際にありそのことが広く知られるようになったこと、および治療期間が比較的最長いために起こる不規則治療、治療中断などのため、INH による LTBI 治療は普及せず、その影響力が限られてしまったため、それ以外の薬による治療が提案された<sup>17)</sup>。殺菌力が INH よりも強い RFP の登場とともに、RFP を中心とした治療により、より安全、より有効でより短い治療が可能なのではないかと考えられるようになった。HIV が流行し、HIV と結核両方に感染している人での LTBI の治療の有効性を評価する必要性が生じたため、いくつかの HIV 陽性の LTBI の短期治療についての研究も行われた<sup>18)</sup>。その結果が最近発表され、HIV 陽性者の LTBI の治療の指針づくりに極めて貢献した。

## B．選択的ツ反応検査と LTBI 治療の関係

米国における活動性結核罹患率の低下とともに、LTBI で発病のリスクの高い者を見つけて治療することは、公衆衛生局結核根絶諮問協議会の結核根絶のための戦略の重要な要素となった<sup>19)</sup>。感染の検査と治療の提供とはお互いに関連し合っているため、勧告は、感染を受けた発病のハイリスク者を見つけるツ反応検査と同時に、新しい短期の治療方法についての双方に関する対策活動を含むものとなった。

## C．用語の改訂

LTBI の者を見つけるために、以前はさまざまな結核発病リスクの人々に対して広範囲にツ反応検査を行った。つまり、多くの場合、各人が属する集団における発病のリスクについてあまり顧慮することなくツ反応検査によるスクリーニングが行われてきた。しかし、結核発病リスクが高い者に焦点を当て、それに向けた対策活動を普及させるため、この指針では、「選択的 (targeted) ツ反応検査」(以下「選択的ツ反応検査」) という表現を用いる。

「化学予防」、「予防内服」という用語は何十年も用いられてきたが、これも混乱の元である。「予防内服」とは、結核に感染した者、あるいは感染したと考えられる者に対して簡単な薬剤方式 (普通 INH 単独) で活動性結核への進展を防止すること、を意味していたが、実際にそれが真の一次予防 (つまり、感染性結核に曝露された人における感染の予防) に貢献するところは極めて少ない。対策活動として意図するところをより明確にするために、本報告では「予防内服」あるいは「化学予防」ではなく LTBI の治療という用語を用いる。この用語の変更により、患者、医療従事者とも概念の理解が深まり、その結果として、この結核対策上重要な戦略がより広く行われることを願うものである。

## ．科学的根拠

### A．選択的ツ反応検査

#### 1．結核菌感染のリスク要因とリスク集団

LTBI を診断するための選択的ツ反応検査を行うのは、診断の後 LTBI 治療を行うことが利益となる発病リスクの高い人を見つけ出すためである。一般の米国人より結核発病リスクの高い人とは、最近結核感染を受けた人と感染後発

病のリスクが高い医学的ハイリスク状態の人（表 2, 3）のことである。発病のリスクが低い人に対してスクリーニングを行ったり、学校教師の健康診断など管理上の目的でツ反応検査を行うことはやめて、発病のリスクの高い人への選択的ツ反応検査を行うべきである。

a. 最近感染を受けたと思われる人または人々

結核菌の感染を受けた人が発病しやすいのは感染直後である（表 2）。活動性結核の接触者と精神病院の患者での LTBI の治療としての有効性を検討した二つの無作為試験研究では、非治療群 1 472 人の陽転者のうち 19 人が最初の 1 年で発病した（1 000 人/年当たり 12.9）のに対して、その後 7 年間で 7 人の発病者（1 000 人/年当たり 1.6）となっている<sup>6)</sup>。結核ワクチンについての研究で、BCG 未接種のイギリスの小学生 2 550 人が陽転しているが、この研究対象者のうち、121 人（4.7%）が感染後 15 年以内に発病、発病者の 54% が 1 年以内に発病しており、82% が 2 年以内に発病していた。

選択的ツ反応検査のプログラムの計画を立てるにあたり、最近結核菌の感染を受けたため発病のリスクが高いグループをいくつか挙げるができる。感染性の肺結核患者と密に接触した人々が LTBI あるいは活動性結核を発病しやすい<sup>21)</sup>。発病のリスクの高いグループも密に接触した人のいずれも、感染性の人と最近接触したがゆえに発病しやすいのであろう。同様に、ツ反応検査で過去 2 年以内に陽転した人も「最近感染した者」に含める。

結核まん延地区から移住してきた人も、米国に着いてから初めの数年間は母国と同じくらい高い結核罹患率を示す<sup>22)</sup>。これは、移住前に母国で結核菌の感染を受け米国移住後すぐに発病した結果であろう。その仮説を支持する所見としては<sup>1)</sup>制限酵素断片長多型（RFLP）による DNA 指紋法で検討したところ、外国生まれの結核患者では米国で最近感染を受けたケースが

少ないということ<sup>23)</sup>、および<sup>2)</sup>外国生まれの人の結核罹患率は時とともに米国の一般人口に近づくこと<sup>24)</sup>の二つがある。

小児、特に 5 歳未満の小児は、ツ反応陽性の場合には LTBI となってから間もない可能性が大きく、ゆえに活動性結核へ進展するリスクが高く、全身播種性結核になることすらありうる<sup>25)</sup>。思春期、若年成人期にも活動性結核となるリスクは高くなる。

最近の米国の研究（RFLP を用いた研究も）では、結核感染危険率が高く最近感染した可能性が高い人々の集団（例えば、ホームレス、HIV 陽性者、静脈麻薬常用者）を疫学的に特徴づけるのに有効である<sup>23, 26)</sup>。さらに、結核リスクの高い人々の多い施設（病院、ホームレスの避難所、警察や刑務所など刑事司法関係施設、老人ホーム、エイズ患者施設）に住み、または働いている人も結核感染のリスクがある。しかし、結核感染のリスクは施設によって大幅に異なり、それぞれの施設が結核感染の起こりやすい場である確率は各地域ごとの疫学的なデータを見なければ分からない。

b. 高い発病のリスクと関連する臨床的要因

HIV 感染は LTBI が発病に進展する危険を高める最大の要因である。結核と HIV の両方に感染している人が結核を発病する危険は、1 000 人/年当たり 35 ~ 162 となる（表 2）<sup>28)</sup>。米国の前向き研究では、ツ反応陽性の人々が結核を発病するリスクは、1 000 人年/当たり 45 であった<sup>29)</sup>。静脈麻薬常用者も活動性結核となるリスクは高く（1 000 人/年当たり 10）<sup>30)</sup>、HIV 陽性の静脈麻薬常用者ではさらに高くなる（1 000 人/年当たり 76）<sup>31)</sup>。これらのリスクの上昇は、感染を受けるリスクが高く、しかも最近感染した者が多いこと、静脈麻薬常用と HIV 感染の双方に関連するリスクの上昇をまとめて反映しているのであろう。

活動性結核が増える要因として他に、①胸部 X 線検査以前の未治療の結核と思われる線維性

病変が肺にある人、②低体重の人、が挙げられる。前者では、1,000人/年当たり2.0~13.6の発病の危険がある<sup>32-34</sup>。米国海軍新兵でツ反応硬結径10mm以上の23,541人を検討したところ、標準体重より15%以上やせている場合、身長から計算した標準体重の上下5%以内という平均的な体格の人に比べて2倍、肥満者と比べると3倍以上発病のリスクが高い<sup>35</sup>。

そのほかさまざまな研究から、結核発病のリスクを増やす医学的リスク要因が挙げられるが、ツ反応結果で層別化された研究ではない(表3)。

ツ反応性の珪肺合併者では、30倍ほど結核を発病しやすい<sup>36-38</sup>。透析中の慢性腎不全の人でも発病のリスクが高く、一般人口の10~25倍となる<sup>39-41</sup>。糖尿病を合併していると、糖尿病をもたない人に比べて2~4倍結核を発病しやすく、特にインシュリン依存性糖尿病の場合と糖尿病のコントロール不良の場合に発病のリスクが高い<sup>42-44</sup>。その他結核発病のリスクが増える医学的リスク要因としては、胃切除後でそれに伴って体重が減少し消化吸収不良の場合<sup>45-47</sup>、空腸回腸バイパス術後<sup>48,49</sup>、腎移植後<sup>50</sup>、心移植後<sup>51,52</sup>、頭頸部癌<sup>53</sup>、その他の悪性腫瘍<sup>54</sup>(肺癌、リンパ腫、白血病などが挙げられる)。

ステロイドその他免疫抑制剤を長期間使用している場合、活動性結核のリスクが高くなるが、そのリスクの高さは不明である<sup>1</sup>。プレドニン15mg(またはそれに相当するステロイド剤)を2~4週間使用すると、ツ反応が抑制される<sup>55,56</sup>が、それよりも低容量の場合、あるいは間歇的にこの量が投与された場合に結核発病の上昇がみられていないため、この量が結核発病のリスクとなる量の下限であろう<sup>57</sup>。より多量のステロイド剤を長期間投与されていて、さらに他の結核発病のリスク要因を有する場合には結核の再燃は起こりやすいが、これ以上だと再燃しやすくなる投与量と期間の臨界値につい

ては不明である<sup>58</sup>。アルコールを常用している場合も結核感染を受けやすく、発病しやすいが、飲酒家ではその他の多くの危険因子をもっていることが多いので、これらの影響を除外すると、アルコール飲用はそれだけで結核のリスク要因となるとは考えがたい<sup>2),42),59),60)</sup>。

## 2. 実施上の問題点

1989年にCDCが出した結核根絶のための「米国結核早期根絶戦略計画」<sup>61)</sup>では、ハイリスク者でのLTBIの発見治療の責任は公衆衛生機関にあるとした。当時、ツ反応検査の実施、その結果の解釈、LTBI治療の中断・不規則内服の予防と副作用の防止のための綿密な経過観察は、私的医療機関従事者の範囲外のものとして信じられていた。

しかし1995年にCDCの公表した選択的ツ反応検査とLTBI治療についての勧告では、各地域に適した対象者のスクリーニングのプログラムを作り、実施し評価するにあたって、各地域の医療機関を保健医療当局が援助することの重要性を強調している<sup>2)</sup>。米国の保健医療サービスの組織、供給、財源の面における変化のため、ほとんどのツ反応検査が公衆衛生以外のところで行われるようになった、という認識の下に、このCDCの勧告はなされている<sup>62)</sup>。例えば、かつては、LTBIの診断も含めて臨床的なサービスの多くを公的クリニックで受けていた多くの人々が、今日では医療保険組織(Managed care organization)に加入している。

保健所はハイリスク集団にアクセスするのが困難なこともあるだろうし、また選択的ツ反応検査を行うのに必要な人的資源に欠けるかもしれないので、ハイリスク者の結核予防のための地域集団ぐるみの努力を奏功させるためにはその他の医療施設が参入することは必要不可欠である。結核リスクの高い人々が受診して選択的ツ反応検査を実施してきた場所としては、地域保健センター(neighborhood health center)<sup>63)</sup>、

刑務所<sup>64)</sup>、ホームレス収容施設<sup>65)</sup>、スラム地域内の諸施設<sup>66)</sup>、麻薬対策のためのメサドン診療所<sup>67)</sup>、静脈注射麻薬のための針交換プログラム<sup>68)</sup>、そのほか地域に根ざした社会的なサービスのための組織<sup>69)</sup>が挙げられる。

## B．LTBI の診断

### 1．ツ反応検査

ツ反応検査は、LTBI を診断する唯一の方法である。現在利用できるツ反応検査を用いた結核感染診断の鋭敏度・特異度は、ともに 100 % ではないが、より良い方法は開発されていない。ツ反応検査を正しく利用するためには、用いる抗原（ツベルクリン）に関する知識、この反応に関する免疫学的基礎知識、注射と判定の技術、そして同検査を用いた疫学的臨床的経験が必要である。それらに関する詳細な情報は、ATS/CDC の 声 明 Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children<sup>70)</sup>に掲載されている。

#### a．ツ反応検査の免疫学的基礎

結核の感染は、菌の抽出物質から得られたある種の抗原（ツベルクリン等）に対する遅延型過敏反応を惹起する。主に用いられている PPD ツベルクリンは、タンパク沈殿により培地をろ過したもから得ている。皮内注射されたツベルクリンに対する反応は、遅延型（細胞性）過敏反応（DTH）であり、結核感染による過敏反応は感染後 2 ～ 12 週に成立する<sup>71)</sup>。しかしながら、PPD に対する遅延型過敏反応は、非結核性抗酸菌や BCG (*Mycobacterium bovis* から作られた弱毒化菌) の感染でも生じうる。遅延型過敏反応は、通常注射後 5 ～ 6 時間で始まり、48 ～ 72 時間に最大に達し、数日かけて消退するが、陽性の状態が 1 週間続くことも多い<sup>72)</sup>。

#### b．皮膚反応の鋭敏度と特異度

ツ反応検査結果を正しく解釈するためには、検査の鋭敏度、特異度および陽性適中率に関す

る知識が必要である。結核感染を受け免疫状態が正常の者は、検査の鋭敏度は 100 % 近い<sup>73)</sup>。しかし、非結核性抗酸菌の感染や BCG 接種を受けた者では偽陽性の反応が生じる。この偽陽性により、結核既感染率が低い集団では、特異度と陽性適中率が低くなる。米国における結核既感染率は 5 ～ 10 % と推定されており、大抵の地域では小児の入学時における結核既感染率は 0.1 ～ 1 % である。特異度が 99 % 近くであっても、そのような結核既感染率が低い対象では、陽性反応の多くは偽陽性である<sup>71)</sup>。しかし、特異度は“陽性”の判定基準による。特異度は、陰性と陽性を区別する反応径の基準を大きい値に設定することにより改善できる（代償として鋭敏度は低下する<sup>73)</sup>）。

#### c．BCG 接種の既往

BCG 接種は、現在世界の多くの地域で用いられている結核予防ワクチンである。BCG 接種によるツベルクリン過敏性は、時間の経過とともに減弱するが、ツ反応検査により押し上げられる。定期的なツ反応検査により、BCG 既接種者の過敏性の持続は延長しうる<sup>74)</sup>。BCG 接種によるツベルクリン過敏性を、結核感染と鑑別する信頼性のある方法は開発されていないが、20 mm 以上の硬結は BCG では生じにくい<sup>75)</sup>。

#### d．HIV 感染とアネルギー検査

HIV 感染者では、HIV の免疫抑制によるアネルギーにより、ツベルクリン過敏性が抑制される<sup>76)</sup>。しかし、ツ反陰性の HIV 感染者から LTBI 治療による便益がある者を選定するために、アネルギーテストが有用であるか否かは証明されていない<sup>77)</sup>。

## 2．胸部 X 線撮影

通常結核感染者では、胸部 XP は正常であるが、先行した結核を疑うべき異常影を示すこともある。結核の治癒所見は、活動性結核とは違うさまざまな画像所見を呈する。濃度の高い結

節影は、石灰化像を伴うことも伴わないこともあるが、肺門部か上葉にみられる。小結節影は、線維化病巣を伴うことも伴わないこともあるが、しばしば上葉にみられ、上葉の容積減少をしばしば伴う。結核治癒所見の結節影や線維化病変は、境界明瞭で、しばしば“固い”と表現される。上葉の気管支拡張像は、肺結核では時に起こる非特異的な変化である。胸膜病変は結核でも生じるが、外傷や他の感染症で生じることのほうが、より一般的である。結節や線維化病変は、分裂速度が遅い結核菌を有していることがあり、将来結核が発病する可能性をもっている<sup>32)</sup>。逆に、石灰化した結節影（石灰化結節影）や肺尖部および底部の胸膜肥厚は、将来結核を発病させるリスクは低い。

### 3. 喀痰検査

肺結核の暫定的な診断は、喀痰塗抹検査による抗酸菌の存在を根拠に行われる。確定診断には培養による結核菌の確認を要する。無症状で胸部 XP が正常な者では、喀痰検査により抗酸菌が発見されることはまれであり、培養で結核菌が発見されることはない。しかし、HIV 陽性の喀痰培養陽性結核患者において、胸部 XP が正常な例が報告されている。

## C. LTBI の治療

### 1. INH

#### a. 実験的研究

LTBI の INH による臨床試験に先立って、基礎研究が米国で始まり、モルモットを用いて予防効果が示された。米国公衆衛生局による研究では、モルモットにさまざまな量の INH を投与しながら、病原性の結核菌を感染させた<sup>78)</sup>。その結果少なくとも 5 mg/kg を毎日投与された群に、予防効果が認められた（すなわち、対照群である結核菌感染を受けていない群と同等の生存を示した）。これらの知見から、5 mg/kg の投与量がヒトに対する臨床実験で用

いられた。

#### b. HIV 陰性者における臨床研究

1950 ~ 60 年代に INH を用いた治療に関する多数の無作為対象試験が行われた<sup>6)</sup>。これらの研究は先進国と途上国を含む 7 カ国で行われ、対象は結核発病の危険を有する者 10 万人以上で、内訳は一次結核の小児、活動性結核の接触者、ツ反陽転者、精神疾患をもつ入院患者そして不活動性結核の所見のある者であった。研究の大半は INH 12 カ月療法と偽薬の比較であった。これらの研究で検討されたのは、一次結核の進展、未感染接触者のツ反陽転、感染者の結核発病の予防そして再発防止であった。研究対象群での結核発病の減少により測定した予防効果は、25 ~ 92 % であった。しかし、服薬が良好であった者に限ると、予防効果はおよそ 90 % であった。服薬が不規則であっても予防効果は得られており、間歇投与で効果が得られる可能性を示すものであった。

IUAT（国際結核予防連合）が行った研究<sup>32)</sup>のみが、INH による治療期間を検討できるように計画されていた。この研究では、不活動性結核と考えられる肺線維化病変を有する対象に対して、INH を 3、6、12 カ月投与して対照群と比較している。5 年間の経過観察中の罹患率は、対照群が 1.43 % に対して、3、6、12 カ月投与群の罹患率はそれぞれ 1.13、0.50、0.36 % であった（表 4）。これらの数字は、INH 6 カ月投与群で 65 %、12 カ月投与群で 75 % の予防効果を示し、6 カ月投与群は 12 カ月投与群より発病の危険が 40 % 高かった。ほぼ毎月の処方“ほぼすべて”受け取り、かつ 80 % 以上服薬したとする者に限定すると、この 2 種類の処方の違いはより大きくなる。服薬が良好な者は、研究対象全体の 78 % を占めており、偽薬を服用した者を 5 年間観察した罹患率が 1.5 % に対し、3、6、12 カ月投与群の罹患率はそれぞれ 1.0、0.5、0.1 % であった。この分析により、INH 6 カ月投与は 69 %、12 カ

月投与は93%の予防効果を示し、6カ月投与群は12カ月投与群より発病のリスクが4倍高かった。病変が小さい(2cm<sup>2</sup>未満)対象者では、両群の罹患率に差はないが、そのような対象者では服薬状況は悪かった。病変が小さい対象者でも服薬が良ければ、12カ月投与群が6カ月投与群より予防効果が良かった(表4)。

米国公衆衛生局が行った家庭内接触者を対象にした研究(無作為割り当て)により、INH

の投与期間を変えた場合の予防効果について、新たな知見が得られている<sup>21)</sup>。80%以上服薬したと考えられる者に限ると、少なくとも10カ月間投与を受けた者では68%の予防効果が得られた(表5)。逆に、10カ月未満の間80%以上服薬した者では、予防効果はわずか16%であった。この調査結果から検討できるのは、結核の発症が投与期間に影響を受けるのか、投与量に影響を受けるのかである。INHの予防

表4 線維化病変を有する者に対する種々の服薬期間によるINH予防内服の効果 - 国際結核予防連合(IUAT), 1969 ~ 77年

群	結核罹患率(5年間)* (%発病阻止率)			
	偽薬	12週間	24週間	52週間
対象者全員 (n=27,830) <sup>†</sup>	14.3	11.3 (21)	5.0 (65)	3.6 (75)
服薬良好群 <sup>‡</sup> (n=21,635)	15	9.4 (31)	4.7 (69)	1.1 (93)
線維化病変 < 2 cm <sup>2</sup> (n=18,663)	11.6	9.2 (20)	4.0 (66)	4.2 (11)
線維化病変 > 2 cm <sup>2</sup> (n=8,428) <sup>§</sup>	21.3	16.2 (24)	7.0 (67)	2.4 (89)

\* 対1,000人/年

† 偽薬投与群と24および52週投与群の比較

偽薬投与群と12週投与群, 24週投与群と52週投与群では有意差はなかった。

‡ ほぼ毎月投薬を受け、かつ80%以上服薬したと次回受診日に確認できた者

§ 処方間の比較

52週投与群中線維化病変が小さい者で結核発病した患者は、他群(80%以上)よりも処方を受け取る割合が少ない(47%)

出典: Bull. International Union against Tuberculosis Committee on Prophylaxis: 1982, Efficacy of various durations of isoniazid therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. WHO 60: 555-564.

表5 服薬率および服薬期間別にみた接触者の結核発病率(対1,000人) - 米国公衆衛生局

服薬率	服薬期間(月)	偽薬			INH			率差
		対象数*	患者数*	発病率 <sup>‡</sup>	対象数*	患者数*	発病率 <sup>‡</sup>	
> 80%	10~12	5,094	127	24.9	4,802	38	7.9	-68.3
> 80%	1~9	752	14	18.6	767	12	15.6	-16.1
60~79%	>10	953	25	26.2	804	9	11.2	-57.3
40~59%	>10	368	7	19.0	438	4	9.1	-52.1

\* 治療開始時と12カ月後ともにツ反陰性者は除いた

+ 活動性疾患により服薬を中止した者を除く(偽薬投与群29人とINH投与群5人)

‡ 10年間観察時の率

出典: Feebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review, Adv Tuberc Res 1970; 17: 28-106.(改変)

効果は、10カ月の投与期間において服薬率が40～79%でも若干しか低下しない(52～57%対68%)ので、少なくとも10カ月間服薬するならば間歇投与でも効果が得られることを示している(表5)。

アラスカのBethelで行われた地域住民の研究では<sup>79)</sup>、年間投与量の25%未満しか服薬しなかった者は、50%以上服薬した者に比して、3倍の結核発病のリスクを示した。しかし、最近データを検討したところ、服薬期間が9カ月以内の者では、効果は有意に減少することが示された(図1)<sup>80)</sup>。

IUAT研究の予防効果、INHによる肝炎のデータおよび米国結核対策の費用に関する調査報告が、INHの服薬期間別にみた費用効果分析に用いられた<sup>81)</sup>。6カ月投与による患者1人当たりの発生予防費用は、3カ月投与や12カ月投与の半分であることが示された。この費用効果分析により、胸部XPに異常のないHIV未感染者に対する結核感染治療に、INH6カ月間投与が広く採用されるに至った<sup>82)</sup>。しかしな

がら、9カ月投与による予防効果は、6カ月間投与に勝り、9カ月間と12カ月間では予防効果の向上は得られない<sup>80)</sup>。

### c. HIV陽性者における臨床研究

七つの無作為抽出による症例対象研究により、HIV感染者に対する結核感染治療が検討されてきた(表6)。これらのうち五つは、INH投与群を、偽薬群や積極的には治療しなかった群と比較している。ハイチで1986～92年に行われた最初の研究では、ツ反陽性者に対するINH12カ月毎日法により、結核の減少(83%)が得られた<sup>83)</sup>。予防効果は、治療終了後4年間の経過観察中一定であった。INH6カ月毎日法を用いた他の2研究では、結果は分かれ、ウガンダでは有効(68%)<sup>84)</sup>でケニア(40%)<sup>85)</sup>ではそうではなかった。4番目の研究では、ザンビアにおいてINH6カ月週2回法が、ツ反陽性者と陰性者の両方で検討された<sup>86)</sup>。全体の予防効果(38%)は小さかったが、有意差があった。ツ反陽性者の予防効果は高かった(70%)が、症例数が少ないために有意差はなかった。

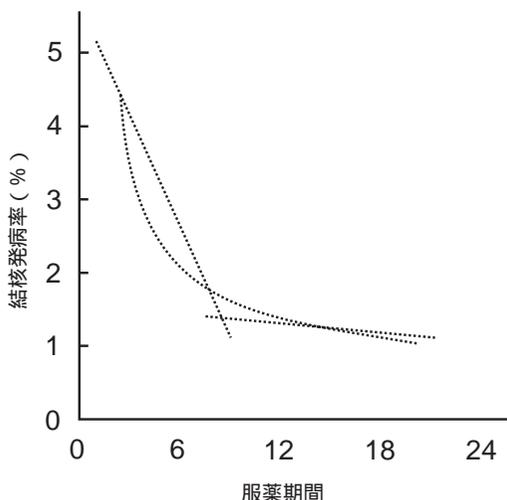


図1 Bethel による INH 服薬日数別結核発病率 (%)

点は実測で、細線は近似式( $y = a + b/x$ )を示し、点線は最初の4点と次の5点の近似式( $y = a + bx$ )による。

出典: Comstock GW How much is isoniazid needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis 1999; 847 - 850 (再録許諾済み)

ウガンダの研究では、米国における5番目の研究<sup>87)</sup>と同様に、アネルギー状態の者にINH 6カ月毎日法を検討している。どちらも予防効果は低く、効果に有意差は認められなかった。

アネルギーの有無を検討していないツ反陰性者についてINHの効果はさらに検討された<sup>83, 85, 86)</sup>。どの研究でもINHによる予防効果は認められなかった。よって、HIV陽性者ではツ反陽性者を対象にすべきである。これらの研究のメタアナリシスも最近報告されたが、この結論が支持されている<sup>88)</sup>。

#### d. 安全性と耐用性

1965年に米国において、結核感染の治療にINHが初めて勧告されたとき、重篤な副作用が生じるとは考えられていなかった。米国公衆衛生局が接触者に対して行った研究では、薬剤副作用により服薬中止に至った割合は少なく、偽薬群とINH投与群ではほぼ同じであった<sup>21)</sup>。肝炎の頻度は少なく、INHによるとは考えられなかった。しかし、60年代に行われた研究から、INHが本当に肝炎の原因となるらしいことや、INH服用者に症状なく肝酵素が上昇することが示された<sup>89)</sup>。INHにより肝炎が生じる可能性について理解されるようになったのは、70年代にINHによるLTBI治療により何人かが死亡してからのことである<sup>9)</sup>。

INH肝炎に関する最も大規模で総合的な研究が、1971～72年に米国公衆衛生局により行われた<sup>11)</sup>。この調査では、INH服用者14,000人について肝炎発生に関して経過が観察された。全体ではINHによる肝炎の頻度は1%であったが、年齢依存性があり、20歳以下ではみられなかったが、50歳以上では頻度が高かった(2.3%)。アルコール摂取とも相関があり、毎日アルコール摂取群は非摂取群より4倍高かった。肝炎の頻度に男女差はなく、白人男性に比して、黒人男性は低くアジア系男性は高かった。IUATの研究では肝炎の頻度は低かったが、前研究と同様に年齢との相関が観察

された<sup>32)</sup>。米国公衆衛生局のサーベイランス調査では、研究対象中で肝炎により8例死亡したが、そのうち7例がボルチモアに住んでいた。研究終了から7年後に死亡届けを検討したところ、72年にボルチモアと周囲の郡では肝硬変による死亡が非常に高いことが示され、もう一つの共同因子がこの研究でみられた死亡増加に関連していることが示唆された<sup>90)</sup>。

米国におけるINH関連肝炎死亡例を総合的に分析したところ、女性で死亡のリスクが高いことが見出された<sup>91)</sup>。他の報告では、妊娠第3期および出産直後の女性が服薬する場合や、アセトアミノフェンを併用すると、肝炎のリスクが高いことが示された<sup>92, 93)</sup>。実験による証拠からはアセトアミノフェンによる肝障害がINHにより増強されることが示唆されるが<sup>94)</sup>、INHによる肝炎死亡をさらに詳細に検討してもアセトアミノフェンが関連要因とすることはできなかった<sup>95)</sup>。

INHに関連する死亡報告が続いている。しかし、服用中の毎月の経過観察と症状出現時の服薬中止により、かなり予防できる<sup>96)</sup>。最近の研究によると、劇症肝炎を発症して肝移植に至った8例中7例は、肝障害の症状出現後少なくとも10日間服薬を続けていた<sup>97)</sup>。

米国公衆衛生局のサーベイランス調査後、INHによる結核感染治療ガイドラインは改訂され、発病リスクの低い35歳以上のツ反陽性者は治療しない、1カ月間以上の処方はない、毎月肝炎の兆候と症状について問診と指導をすることが勧告された<sup>12)</sup>。ガイドラインはその後改訂され、35歳以上の者を含めて、肝障害のリスクをもつ者には、治療前と定期的な肝機能検査を勧告している<sup>15)</sup>。最近の調査によると、多くの公衆衛生局の結核診療所では、結核感染の治療中に起こる肝障害を生化学検査よりも臨床症状で観察している<sup>98)</sup>。臨床症状による観察とは、患者への肝障害の症状に関する教育を行い、症状出現時は即座に服薬を中止し、

医師に診療を求めて連絡をとるように指示することを基本とする。この臨床症状による観察により、ある結核診療所では7年間以上の間にINHを用いて11,000人以上の結核感染治療を行ったが、11人のみ肝障害が認められ(うち1人が入院した)死亡例はなかった<sup>99)</sup>。この臨床症状による観察の経験から、専門家の一部は、副作用の観察方法に新しい勧告「確立された治療と毒性の関係と一致する」の確立を求めている<sup>98)</sup>。

最近のHIV陽性者へのINHによるLTBI治療の研究では、このような患者でも服用は可能で肝障害の増加は認められなかった。偽薬を投与した対照群をおいた研究に関する最近のメタアナリシスによると、INH投与群では副作用が若干増加するが有意差はなかった<sup>88)</sup>。

LTBIへのINH治療の高い効果と安全性にもかかわらず、その適用についてはたびたび議論になり、INH処方の有無や時期について多くの論文が報告されてきた<sup>13,100-102)</sup>。しかし、その議論は、周辺状況やリスクや可能性がそれぞれ違う20年以上前の文献を含んでおり、今日の状態に当てはめてよいかどうかは、定かではない。

INHを服用する者が肝炎になる可能性は低いとしても、それは一方で、活動性結核を発症するリスクが増加していない者へのINH使用へのもっともな反対論を提起する。この薬剤の使用に関する反論の多くは、1970年代から80年代初頭に登場したのだが、主としてツ反陽性になるリスクが低い状況の者、その中でもINHによる肝障害が若年者より生じやすい35歳以上の者が焦点であった。

発病リスクが特別高くない35歳以上のツ反陽性者にINHを投与するか、あるいは投与を控えるかという議論は、活動性結核発病のリスクとINHによる肝障害の間の損益バランスによるので、多くの研究者が判断分析を行っている<sup>103)</sup>。多くの分析が行われたにもかかわらず、

どのような年齢の対象でも、リスクの低いツ反陽性者に対して治療するか否かについては、結論が出ていない。分析結果によってはどちらも支持されるのだが、計算されたINH投与による利益について確実なものはない。

## 2. 短期化学療法

### a. 動物実験

INHによる長期治療(例えば6~12カ月間)に対する服薬中断率の高さと、まれとはいってもの致命的な肝障害のために、RFPを含む短期治療が最近検討されてきた。RFPに関する研究は、慢性結核のマウスモデルを用いた研究データを基にしている。ある研究では、INH単独治療群をRFP単独治療群、RFP+PZA治療群、そしてINH+RFP+PZA治療群と比較している<sup>104)</sup>。RFP単剤治療は、4カ月間で肺と脾臓を無菌化するが、RFP+PZAでは2カ月以内で無菌化した。INH+RFP+PZAでは、中間の効果を示し、RFP+PZA使用群より長い期間を要した。INH単独治療は6カ月終了時でも、組織の無菌化は成しえなかった。

RFP+PZAの使用がそれらにINHを加えた3剤処方より有効であるのは、マウスにおける他薬剤の併用によるRFP吸収阻害で説明できる<sup>105)</sup>。Cornellマウスモデルを用いた研究<sup>106)</sup>がこの仮説を支持している。この研究では、6週間のRFP単剤、RFP+INHの2剤、RFP+PZAの2剤、RFP+PZA+INHの3剤処方について比較したのだが、RFPと他剤の併用群ではRFPの服薬は時間をずらしている。殺菌効果は同様であったが、薬剤数が多いほど脾臓から培養されたコロニー数が少ない傾向があり、RFP+INH群で肺のコロニー数が少なかった。実験により、リファブチン(以下RBT)毎日投与法とRBT+INH週2回法は3カ月間投与で有効とする結果が出ている<sup>107)</sup>。

### b. HIV陰性者における臨床試験

HIV陰性者に対するRFPを含む処方の臨床

研究は一つだけ行われており、香港における珪肺を有するツ反陽性者を対象にしたものである<sup>36)</sup>。この研究では、INH 6カ月間毎日投与群、RFP 3カ月投与群、またはINH+RFP 3カ月投与群を偽薬6カ月投与群と比較している。服薬が良好であったと思われる者に限定して分析すると、RFP 3カ月投与群は63%、INH 6カ月投与群は48%、INH+RFP 3カ月投与群は41%の予防効果を示した。どの処方も偽薬群より有効であったが、処方間に有意の差はなかった。偽薬投与群の年間罹患率は7%であるのに対し、抗結核薬処方群全体では4%であった。RFPを用いた結核感染治療における最も大規模な対策の経験は、英国のBlackburnにおけるもので、1981年からINH+RFPの毎日法を、結核感染のリスクの高い小児に行っている<sup>108)</sup>。1981年から96年の間に、治療期間は9カ月から3カ月に短縮され、全結核患者に対する小児結核の割合は25%から4%に減少した。対照をおいた臨床研究ではないが、この結果は、この対策がこの市の小児結核を減少させるのに大変有効であったことを示している。よって、この処方は、英国における小児および成人の結核感染治療として勧告されている<sup>109)</sup>。

### c. HIV陽性者における臨床試験

RFPを用いた結核感染治療の臨床研究の多くは、HIV陽性者を対象にしてきた(表6)。そのうち二つは偽薬投与群を対照にしている。ウガンダの研究では、INH+RFP投与群とINH+RFP+PZA 3剤3カ月毎日投与群について検討している<sup>84)</sup>。INHとRFP投与群は59%の予防効果を示し、INH+RFP+PZA投与群は57%の予防効果を示し、INH 6カ月療法と同様の効果であった。ザンビアの研究では、RFP+PZA 3カ月週2回自己服薬法も検討している<sup>86)</sup>。予防効果は42%で、INH 6カ月週2回法と同等であった。ツ反陽性者において、RFP+PZA療法による予防効果は70%で、

INH 6カ月週2回法と同等であったが、有意差はなかった。

二つの研究において、ツ反陽性者についてRFP+PZA療法をINH単剤療法と比較している。ハイチで2番目に行われた1990~94年の研究では、INH 6カ月週2回法をRFPとPZA併用2カ月療法(服薬の半分は直接監視下投与)と比較している<sup>110)</sup>。12カ月経過時における予防効果は2群で同等であり、ハイチの以前の研究における偽薬投与群と罹患率を比較すると、週2回法はおよそ90%結核発症を減少させていると推計された。INH 12カ月毎日法とRFPとPZA併用2カ月毎日法の比較が、米国、ハイチ、ブラジルおよびメキシコの多国間研究として行われた<sup>111)</sup>。計1,583人を対象とし、平均3年間経過観察が行われた。2カ月療法投与群では培養陽性結核の年間発症率は0.8%で、12カ月療法投与群のそれは1.1%であり、有意差はなかった。

結論としては、この大規模な多国間研究において証明されたように、RFP+PZA 2カ月毎日療法は、INH 12カ月毎日法と同等の予防効果を有している。RFP+PZA 週2回投与法に関しては、結論をつけるには知見がまだ十分ではない。RFP単剤療法を検討した唯一の研究(香港において珪肺を有する者を対象)では、RFP 3カ月毎日法はINH 6カ月療法と同等の予防効果を示した<sup>36)</sup>。ウガンダの研究では、INH+RFP 3カ月療法群<sup>1)</sup>とINH+RFP+PZA 3カ月併用群<sup>2)</sup>は、INH 6カ月投与群と同等の効果を示した<sup>84)</sup>。

HIV陽性者の結核感染治療に関するすべての研究は、死亡とHIV関連疾患の進行のうち片方か両方を観察終了点としている。ハイチの最初の研究では、INHはツ反陽性者についてHIV関連疾患の進行に効果があった<sup>83)</sup>。多国間研究では、2カ月療法を受けた者は死亡率が低くHIV関連疾患の進行も少なかったが、有意差はなかった<sup>111)</sup>。他の研究では、死亡やHIV

表6 HIV感染者の結核予防内服に関する前向き臨床研究

研究 ( )は文献	(対象の)ツ反 結果*	処 方	結核患者数	罹患率 (対100人/年)	相対危険 (95%信頼区間)
Pape(83)	PPD <sup>+</sup> (25)	偽薬, 毎日法(12)	6(24)	10.0	1
Haiti	PPD <sup>+</sup> (38)	INH 300 mg, 毎日法(12)	2(5)	1.7	0.17(0.03~0.83)
1986-92	PPD <sup>+</sup> (35)	偽薬, 毎日法(12)	5(14)	5.7	1
	PPD <sup>+</sup> (20)	INH 300 mg, 毎日法(12)	2(10)	3.2	0.56(0.11~2.5)
Whalen(84)	PPD <sup>+</sup> (464)	偽薬, 毎日法(6)	21(5)	3.41	1
Uganda	PPD <sup>+</sup> (536)	INH 300 mg, 毎日法(6)	7(1)	1.08	0.32(0.14~0.76)
1993-97	PPD <sup>+</sup> (556)	INH 300 mg/RFP 600 mg, 毎日法(3)	9(2)	1.32	0.41(0.19~0.89)
	PPD <sup>+</sup> (462)	INH 300 mg/RFP 600 mg/PZA 2,000 mg, 毎日法(3)	10(2)	1.73	0.43(0.20~0.92)
	Anergiα(323)	偽薬, 毎日法(6)	10(3)	3.06	1
	Anergiα(395)	INH 300 mg, 毎日法(6)	9(2)	2.53	0.75(0.30~1.89)
Hawker(85)	PPD <sup>+</sup> (342)	偽薬, 毎日法(6)	23(7)	3.86	1
Kenya	PPD <sup>+</sup> (342)	INH 300 mg, 毎日法(6)	25(7)	4.29	0.92(0.49~1.71)
1992-96	PPD <sup>+</sup> (67)	偽薬, 毎日法(6)		8.03	1
	PPD <sup>+</sup> (69)	INH 300 mg, 毎日法(6)		5.59	0.60(0.23~1.60)
	PPD <sup>+</sup> (235)	偽薬, 毎日法(6)		2.73	1
	PPD <sup>+</sup> (224)	INH 300 mg, 毎日法(6)		3.28	1.23(0.55~2.76)
Mwinga(86)	PPD <sup>+</sup> (350) <sup>†</sup>	偽薬 (INH), 週2回法(6)	44(13)	8.06	1
Zambia	PPD <sup>+</sup> (352) <sup>†</sup>	INH 900 mg, 週2回法(6)	27(8)	4.94	0.62(0.38~0.99)
1992-96	PPD <sup>+</sup> (351) <sup>†</sup>	RFP 600 mg/PZA 3,500 mg, 週2回法(3)	25(7)	4.65	0.58(0.35~0.95)
Gordin(87)	Anergiα(257)	偽薬, 毎日法(6)	6(2)	0.9	1
United States	Anergiα(260)	INH 300 mg, 毎日法(6)	3(1)	0.4	0.48(0.12~1.91)
1991-96					
Halsey(110)	PPD <sup>+</sup> (370)	INH 600~800 mg, 週2回法(6)	14(4)	1.7	1
Haiti	PPD <sup>+</sup> (380)	RFP 450~600 mg/PZA 1,500~2,500 mg, 週2回法(2)	19(5)	1.8	1.1
1990-94					
Gordin(111)	PPD <sup>+</sup> (792)	INH 300 mg, 毎日法(12)	26(3)	1.1	1
United States	PPD <sup>+</sup> (791)	RFP 630 mg/PZA 20 mg/kg, 毎日法(2)	19(2)	0.8	0.67(0.36~1.24)
Mexico, Haiti					
Brazil					
1991-97					

\* PPD<sup>+</sup> = PPD > 5 mm, PPD<sup>-</sup> = PPD < 5 mm

† ツ反陽性率はそれぞれ 27%(偽薬), 23%(INH), 22%(RFP + PZA)

出典: Cohn DL, El-Sadr LW. Treatment of Latent Tuberculosis Infection. In Reichman LB, Hershfield E, editors. Tuberculosis: A comprehensive International Approach, 2nd ed, Marcel Dekker, New York, 2000; 471-502.

進展の予防効果はみられなかった。

#### d. 安全性と耐用性

HIV感染者で研究を行う前に、北米において402人のHIV陰性成人に、短期療法の安全性と耐用性に関する研究が行われた<sup>112,113</sup>。参加者は、無作為に、RFP + PZA併用2カ月投与群、RFP 4カ月投与群、INH 6カ月投与群に振

り分けられた。RFP + PZA投与群は、ASTが100以上に達する人数が多く(同群で17人に対し、RFP投与群では1人、INH投与群では5人)、その結果副作用による服薬中止に至った人数も多かった(同群で15人に対し、RFP投与群ではなし、INH投与群では2人)。副作用やAST上昇の頻度は、HIV陽性者での研究

の報告や、HIV 陰性者の活動性結核の治療に用いた INH + RFP + PZA による治験よりも高かった<sup>114)</sup>。

理想的な研究計画の下に、RFP + PZA による結核感染治療の小規模な研究が、ポーランドの成人<sup>115)</sup>とドイツの小児<sup>116)</sup>について行われた。ポーランドの研究結果は、北米における研究と同等であった。ドイツにおける小児対象の研究では、耐用性は良好で肝機能異常は認めなかった。

香港における珪肺患者の研究では、検討した3処方間で重篤な副作用の頻度に差はなかった<sup>36)</sup>。しかしながら、INH 投与群では治療中に肝機能異常の頻度は高かった。

HIV 陽性者を含む臨床研究では、PZA を含む毎日投与法の対象者に、副作用が高い傾向があった。ウガンダの研究では、PZA を含む3剤治療投与群において、知覚異常、関節痛そして AST の有意な上昇がみられた<sup>84)</sup>。多国間研究では、RFP と PZA の2カ月療法服用者において服薬中止例が若干増加した。理由の多くは嘔気、嘔吐と麻薬の離脱症状であった<sup>111)</sup>。しかしながら、肝機能異常は INH 投与群により多かった。

ハイチで 1990 ~ 94 年に行われた研究やザンビアの研究では、RFP と PZA 併用週2回投与法の耐用性は良好であった。ハイチの研究では、重篤な副作用はみられず、肝機能異常の頻度は低く(1~3%)、処方による差はなかった<sup>110)</sup>。ザンビアの研究では、INH 投与群の3%が副作用により服薬中止したが、RFP と PZA 併用群では4%だった<sup>86)</sup>。生化学的検査で発見された肝炎は INH 投与群に多かったが、発疹は RFP と PZA 併用群に多かった。

### 3. 規則的受療

LTBI 治療の検査と治療を行うには、いくつかの手順が必要である。それには、検査を行

い、検査結果を測定して結核感染者を同定すること、治療開始と服薬完了が含まれる。結核感染を受けた者は、無症状で治療の動機づけがないので、治療のどの段階でも脱落する可能性がある。保健医療体制自体が、患者の検査と治療への規則的受療(訳注:原文は Adherence、医療保健上に関する患者自身の利益のために、規則的な服薬など指示を遵守する(adhere)ことを意味するが、本文では便宜的に一律に「規則的受療」と訳した)を低下させうる<sup>117)</sup>。非常に煩わしい患者紹介の手順が、患者から検査と投薬を受けようという気持ちを失わせてしまう。結核診療所における長い待ち時間も、患者から経過観察のために次回受診する気を失わせる。検査と治療の規則的受療に影響する他の因子としては、外来時間、患者の家から診療所までの距離、診療所職員の態度などがある。

活動性結核に対して有効な化学療法が登場したので、治療への規則的受療は結核対策上、特に LTBI 治療においては重要な問題と認識されてきた。CDC の最近の報告によると、LTBI 治療を開始した者のうち6カ月治療を完了したのは60%のみであった(CDC、結核対策管理報告)。規則的受療は治療期間、服薬の複雑さ、そして副作用に左右されていた。治療効果は治療期間が長いほど向上するが、規則的受療は治療期間の長さとともに低下する<sup>32)</sup>。RFP + PZA による2カ月療法は治療期間が短いので、規則的受療が改善するかもしれないが、この処方では複数の薬剤を服用しなければならず、INH ほどの耐用性もないので、規則的受療の悪化も考えられる。

ハイチと多国間研究における RFP + PZA 併用2カ月週2回法では、規則的受療の改善が認められた。ハイチの研究では、RFP + PZA 2カ月療法投与群の74%が処方の80%以上を服用したと考えられるのに対し、INH 6カ月投与群では55%であった<sup>110)</sup>。両群で、最初の2カ月間の規則的受療は同様であった。多国間研

究では RFP+PZA 2 カ月投与群は服薬完了率 80% に対し、INH 12 カ月投与群では完了率は 69% であった<sup>111)</sup>。HIV 陰性者に対する試行では、RFP+PZA 群では最初の 2 カ月間に約 60% の者が規則的受療が悪く、6 カ月療法の 20% に比して低かった<sup>113)</sup>。しかし、治療完了率は、その後の 4 カ月間の規則的受療が悪いので、INH 投与群のほうが低い。

結核および LTBI の治療における規則的受療を決定する要因は十分には解明されていない<sup>118)</sup>。例えば、社会学的な因子では、規則的受療の予測はできない。しかし、文化に影響を受ける迷信や態度が結核に関する誤解を生み、結果として規則的受療に影響しうる<sup>119)</sup>。LTBI 治療の規則的受療を向上するため行われてきた主な取り組みは、患者教育<sup>120)</sup>、患者の所属する文化や社会に所属する保健要員の活用<sup>118,121)</sup>、報償（例えば金銭）<sup>122)</sup>そして直接監視下治療（DOT）であった<sup>64)</sup>。

LTBI 治療への規則的受療を改善する最良の方法は DOT である。DOT には個々の服薬の

直接監視と、患者の要求を満たすための総合的なサービスや報償の使用が含まれる<sup>123-125)</sup>。無作為試験の報告はないが、知りうる限りでは DOT は自己服薬より治療完了率が高く、ある条件下では、より費用効果が高いとされている<sup>67)</sup>。

## ・ 勧 告

### A．選択的ツ反応検査の実施

#### 1．ツ反応検査によって治療の要否を決定する

選択的ツ反応検査は、次のような目的のために計画されるべきである。すなわち、LTBI の治療によって利益を得られる、結核発病リスクの高い人々を見つけるためである。その原則に従うと、選択的ツ反応検査の計画は、結核に最近感染したかもしれない集団や、感染時期によらず活動性結核に進行するリスクが増大している集団に対して行われるべきである（表 7）。現在結核菌に曝露されるリスクは少ないが、将来

表 7 危険集団に基づくツベルクリン反応判定基準

硬結径5mm以上の反応	硬結径 10 mm 以上の反応	硬結径15mm以上の反応
HIV 陽性の人々 結核症例患者と最近の接触者以前の結核と一致する胸部X線上の線維化様変化  臓器移植をした患者およびその他の免疫抑制状態の患者（1カ月以上1日に15mg以上のプレドニンと同等量の投与を受けた）	高まん延国からの最近（すなわち最近5年以内）の移住者 薬物注射の使用者  次に述べる危険性の高い人の集まる状況下での居住者と雇用者 <sup>†</sup> 刑務所、拘置所、養護ホーム、高齢者のその他の長期施設病院とその他の保健医療施設、エイズの患者の居住施設、ホームレスの保護施設 抗酸菌検査室の全職員 以下に述べる危険性の高い臨床状態の人々 珪肺、糖尿病、慢性腎不全、いくつかの血液疾患（例えば白血病とリンフォーマ）、その他の特別な悪性疾患（例えば頭部、頸部、肺の癌）、理想体重より10%以上の体重減少 胃切除後、空腸回腸バイパス 4歳以下の児童、または危険性が高い成人に曝露された幼児、児童、青年	結核に対する危険因子のない人

\* 副腎ステロイドの治療を受けている患者における結核発病の危険性は、投与量が多くなればなるほど期間が長くなればなるほど増す。

† 結核の危険性が低いにもかかわらず、雇用の最初に検査された人に対しては、15 mm 以上の硬結径が陽性と考えられる。

出典：疾病対策予防センターからの改変。危険性の高い集団における結核症と結核感染に対するスクリーニング：結核撲滅のための諮問委員会の勧告。M.M.W.R. 1995; 44( No. RR 11 ) 19-34. (一部改変)

そのリスクが大きい場所に配属される人々（例えば、結核の伝播が起こるかもしれない場所への就職）に対する最初のツ反応検査を除いて、リスクの低い人々へのふるい分けのツ反応検査は思いとどまるべきである。なぜなら、これによってより重要な措置が怠られやすいからである。さらに、リスクの低い集団からのツ反応陽性者の中のかなりの割合が偽の陽性であるかもしれないのである<sup>73)</sup>。

LTBI と分かった人々に治療を完了するための計画が用意されているのでないなら、ツ反応検査は行うべきではない。このような計画の中には、ツ反応陽性者の医学的評価（例えば胸部 X 線検査）と治療過程の医学的管理の体制も含まれるべきである。

## 2. ハイリスク集団の診断と対応

ハイリスク集団を診断するための柔軟な対応の仕方が推奨される。地域における結核の疫学的傾向に基づいたハイリスク集団の診断のために、州や地方の保健機関は、結核患者発生届けやツ反応検査成績からの資料を分析すべきである。このように、住民のどの集団が結核に対してハイリスクかどうかを決定するために、ツ反応検査のサーベイを計画し実施することが望ましい。住民のリスク集団は、HIV 治療施設、麻薬治療センター、ホームレス収容施設、外国人のための地域健康センターや学校、いくつかの地域組織などに多くみられるであろう。義務化されたツ反応検査計画（これらは以前は教師や食品営業関係の人たちの間で実施されていた）は、対象集団にハイリスクの人々が相当な割合で含まれていない限りは実施すべきでない<sup>126)</sup>。

## 3. 保健所の役割

この選択的検査と LTBI 治療に対するこの地域ベースのアプローチに保健所（訳注 原文は Health Department、結核のような公衆衛生的

問題の医療・予防の両面にわたって計画と住民サービスにあたる公的機関）の結核対策は、計画と調整、実施方法の諸基準の設定、対策の質的確保に関して十分力を発揮しなければならない。地域の結核問題を評価し、地域の結核の疫学的状況に基づいたハイリスク集団を識別し、これらの集団の利用に最も都合の良い場所を確保するのも保健所の責任である。さらに、保健所は地域社会に基づいた施策を計画し、保健の専門家を確保し、彼らに結核に関する研修を行って選択的検査と治療計画を開始するよう動機づけをする責任を担っている。保健所はまた地域においてこの検査と治療を行う医療従事者や施設に対して、助言者、顧問、そして推進役としての任務を果たすべきである。保健所はスポンサーになりそうな者を見つけるのを援助し、また受診や相談のための施設との連携を確実に行うべきである。そしてツ反応検査と治療の現任教育を行い、患者の追跡とツ反応検査のような事業に関する実施要領や適切な言語に翻訳された患者と医療従事者の教育資料を供給すべきである。また胸部 X 線検査を行い、抗結核薬供給の補助を行わなければならないこともある。最後に、保健所は地域ベースの選択的検査と治療の実施段階での評価を実施し、促進する責任をもつべきである。そのために事業の指標（例：ツ反応検査判定済み者の割合、陽性と判定された割合、治療開始率、治療完了率など）を策定しその経過を追跡する。また地域における LTBI に対する選択的検査と治療の歩止まりと相対的な効果を明らかにするために、これらのデータを日常的に収集して検討すべきである。

地域社会に基づいた計画の中で検査の受け入れや治療完了を高率に達成するためには、成功に対する障壁を予知し、それを発見し、適切に処理しなければならない。現時点で健康上の問題を引き起こしていない LTBI の治療のために薬を使うという概念は、ほとんどの人にとって

なじみのないことであり、それゆえ患者への教育は必須である<sup>120)</sup>。その他に知られている障壁としては、西洋医学と異なる文化に由来する健康観、母国語で医療従事者と意思疎通ができないこと、医学的な診察や治療の費用を支払う能力がないこと、受診機会の欠如などがある<sup>118)</sup>。公衆衛生上の対策(例えばLTBIに対する検査、診察、治療)に対して直接患者が支払いをすることを期待すべきでない。検査と治療のこの過程が便利であればあるほど、患者は治療により協力してくれるだろう。このことはLTBIに対する選択的検査と治療が、保健所の結核診療の範囲を超えプライマリーヘルスケアの領域にまで拡大していることを見ればなおさらのことである。

## B. LTBI の診断

### 1. ツ反応検査

#### a. 実施と判定

ツ反応検査はすべての医学検査と同様に変動しやすい。しかし注射と判定につきまとう多くの変動は、細部に注意を払うことで回避できる。結核感染に対する好ましい皮膚試験方法は皮内法、あるいはマントゥー法である。それは、5ツベルクリン単位(TU)のPPDの0.1mlを前腕の手背側または手掌側の皮内に注射することによって実施される。検査は実施後48~72時間後に判定し、そして硬結の横径をmm単位で記録する。多刺試験(例えばタイン法やヒーフ法)や1TUと250TUの用量のPPD試験はあまり正確ではないため使用すべきでない。

#### b. 皮内反応の解釈

ツ皮内反応の敏感度と特異度、そして異なる集団での結核のまん延状況に基づいて、ツ反応陽性の定義に対して三つのカットオフ値が推奨される。つまり硬結5mm以上、10mm以上、15mm以上である(表7)。もし結核に感染したら発病するリスクの高い人には5mm以

上をカットオフ値にすることを推奨する。病気(例えばHIV感染)や薬物(例えば副腎皮質ステロイドの全身投与)のために免疫が抑制された人々は、結核に感染すると非常に結核を発病しやすい。同様に、最近感染性結核患者に間近に接触した人々や、以前の結核と一致する異常所見が胸部X線にある人々は結核に対するリスクが非常に高い。このように最も危険な人々が確実に診断され、適切に治療されるために、5mm以上を陽性とすれば敏感度は良好である。

最近の結核感染の可能性が高い人々や、結核のリスクが増大するその他の臨床的背景のある人々(例えば、最近結核高まん延国から移住してきた人、注射薬物常習者)に対しては硬結が10mm以上を陽性と考えるべきである(表7)。表に掲げたこれらの集団に加えて、地域の疫学情報の解析によって確認された結核高まん延階層の人々は検査の目標とするべきである。

日常的にツ反応検査をすることはLTBIのリスクの低い人々には推奨されない。しかしながら、もしなんらかの事情でそれらの人々が検査されたならば(例えば、結核に曝露するリスクが予想され、長期にわたるツ反応検査による追跡が実施されている職場に採用された場合など)、15mm以上という、より大きいカットオフが推奨される。

#### c. 皮膚反応の陽転

ツ反応陰性者が繰り返し検査を受けて(例えば、保健医療従事者など)2年以内に10mm以上反応が増大した場合、その皮内反応の変化は最近の結核感染を示していると考えられるべきである。

#### d. 以前のBCG接種

ツ反応検査はBCG接種を受けた人々に禁忌ではない。そしてこのような人々の検査結果は結核感染の診断を支持し、あるいは除外するための記述に使用することができる。しかしながら、BCG接種によって起きたツ反応と抗酸菌

の自然感染によって起きた反応を確実に鑑別できる方法はない。そのため、検査された人が最近感染を受けるリスクが増大し、発病のリスクが増大している臨床的状况にある場合は、BCG 接種を受けた人のツ反陽性反応は、結核の感染を示唆している（表7）。

#### e . HIV 感染者へのツベルクリン・アネルギー検査

アネルギー検査は、HIV 感染を受け、あるいは他の原因で免疫の抑制された人々に日常的に使用することは推奨されない<sup>77)</sup>。しかしながら、いくつかの状況下では個々の治療決定を導く手助けになるかもしれない。

### 2 . 胸部 X 線撮影

胸部 X 線は、LTBI 治療を行うことを考慮されているすべての人において活動性肺結核を除外するために適応となる。5 歳以下の子供に対しては、背腹撮影と側面撮影の両方がなされるべきである。その他のすべての人々は、背腹撮影を受けるべきであり、追加の撮影は、医師の判断でなされるべきである。ツ反陽性の妊婦や、ツ反応陰性だが最近感染性の結核患者に接触したことのある妊婦には、進行性あるいは（かつ/または）先天性の結核のリスクを考えて、たとえ妊娠の最初の 3 か月間であっても可能な限り胸部 X 線撮影を（適切な防護をして）すべきである。

もし、胸部 XP が正常で、かつ活動性結核を示唆する症状がなければ、ツ反陽性者は LTBI 治療の対象者になりうる。もし胸部 X 線所見や臨床所見が、肺結核や肺外結核を示唆するならば、さらに詳しい検査（例えば、医学的な評価、細菌学的検査、最新の胸部 X 線と古い胸部 XP の比較読影）が、活動性結核の治療の適応があるかどうかを決定するためになされるべきである。

### 3 . 喀痰検査

喀痰検査は LTBI のほとんどの治療対象者には適応されない。しかしながら胸部 X 線所見が以前の治癒結核を示唆する人々には、異なった日に得られた 3 日連続の抗酸菌塗抹・培養を指示した喀痰検査をすべきである。胸部 X 線上石灰化巣のみであるほとんどの人々は、細菌学的検査の必要はない。たとえ胸部 XP が正常でも、LTBI の治療を考慮している呼吸器症状のある HIV 感染者には、同様に抗酸菌検査を指示した喀痰標本を調べるべきである。もし喀痰塗抹および培養の結果が陰性で、呼吸器症状が結核以外の原因で説明できても、その人は LTBI の治療の対象となる。細菌学的検査が陰性でも、X 線上の異常が活動性であるか、あるいは原因がはっきりしない場合は、気管支鏡や針吸引生検によるさらに詳しい評価をすべきである。LTBI に対する 1 剤の治療は、活動性結核が除外されるまで始めるべきではない。このような状況では、喀痰の培養結果が出るまでは多剤併用療法を開始し、あるいは継続してよい。たとえ培養が陰性でも、異常陰影が改善して活動性結核が除外されるまでは繰り返し胸部写真を撮るべきである。

## C . LTBI の治療

### 1 . 個々の薬剤

#### a . INH

INH は最も広く使用されている抗結核薬である。それは、殺菌性で、比較的毒性がなく、投与しやすく、安価である。INH は結核菌（ほとんどの菌株は試験管内で 0.05 ~ 0.20 μg/ml の濃度で発育抑制される）に対してかなり効果がある。胃腸系からほぼ完全に吸収され、300 mg 投与して 0.5 ~ 2.0 時間後に血中濃度が 2 ~ 5 μg/ml のピークとなる。この薬剤はすべての体液や空洞内によく浸透し、血中濃度と近い濃度になる。肝炎が INH の最も重大な毒性で、アルコール摂取が毒性を増加させることがある（表8）。ピリドキシンの代謝障害によって

起こる末梢神経障害はINHの投与と関係するが、5 mg/kgの投与量ではまれである。神経障害が起きやすい人々(例えば糖尿病、尿毒症、アルコール中毒、栄養不良、HIV感染者)には、INHと一緒にピリドキシンを投与すべきである。妊婦やてんかん発作のある人にもまた、ピリドキシンとINHの両方を投与すべきである。軽度の中枢神経系への作用はINHでよくみられることであり、このような場合には服薬を確実にするために投与の時間的調節が必要となることもある。INHとフェニトインの相互作用で両薬剤の血中濃度が上昇する。これらの薬を同時に投与するときはフェニトインの血中濃度を監視すべきである。INHとHIV感染の治療に使う抗レトロウイルス療法の間には、相互作用は知られていない。

#### b . RFP

RFPは結核菌に殺菌的に働きリファマイシン誘導体である。試験管内では0.5 µg/mlの濃度でほとんどの結核菌株が発育抑制される。速やかに胃腸系から吸収され、摂取後1.5 ~ 3時間後に血中濃度が7 ~ 14 µg/mlのピークとなる。薬の約75%がタンパク質と結合しているが、組織や細胞によく浸透する。炎症を起こしていない髄膜への移行は悪いが、髄膜が炎症を起こしているときには、脳脊髄液中は治療域濃度に達する。RFPに最もみられる副作用は、胃腸障害である。他の作用としては、皮膚の発疹、肝炎、まれに血小板減少がある(表8)。これらの副作用の頻度は低い。RFPは肝臓のマイクロゾームの酵素を誘導するので、肝臓で代謝される薬剤の除去を加速しているかもしれない(例えばメタドン、クマディン誘導体、グルココルチコイド、ホルモン系の避妊薬、経口血糖降下剤、ジギタリス剤、抗けいれん剤、ダブソン、ケトコナゾール、サイクロスポリン)。エストロゲンの代謝を加速することによって、RFPは経口避妊薬の効果を妨げるかもしれない。HIVプロテアーゼ阻害剤(PI)を服用し

ているHIV感染者にとって、RFPは通常禁忌である。なぜなら、RFPとこれらの薬剤との相互作用でRFP濃度の上昇とPIの濃度の低下が起こり、その結果、RFPの毒性が増加する危険があり、PIの効果が低下する可能性があるからである。RFPはまた、非ヌクレオシドの逆転写酵素阻害剤(NNRTIs)を投与されているHIV感染者に対しては禁忌か、あるいは慎重に使用すべきである。10 mg/kgを超えるRFPの間欠投与は、血小板減少、インフルエンザ様症候群、溶血性貧血、急性腎不全を引き起こすかもしれない。しかしながら、これらの反応は、1日に10 mg/kgという推奨された投与量では通常は起こらない。RFPは尿、汗、汗やその他の体液中に排出され、それらの排出物はオレンジ色になる。患者には、体液が変色することや、ソフトコンタクトレンズが不可逆的に変色する可能性があることを忠告すべきである。

#### c . PZA

PZAは酸性の環境下で結核菌に対して殺菌的に働く。この薬は、恐らく細胞内が酸性環境であるために、マクロファージ内の菌に対して有効であると考えられる。pHが5.5では、PZAの結核菌に対する最小発育阻止濃度は20 µg/mlである。胃腸系からほぼ完全に吸収され、20 ~ 25 mg/kgの薬物摂取の約2時間後に30 ~ 50 µg/mlの血中濃度のピークに達する。最もよくみられるPZAの副作用は胃腸障害である(表8)。最も重篤な副作用は肝障害である。活動性結核治療の2カ月間、RFPを含む薬剤方式に15 ~ 30 mg/kgのPZAを追加しても重大な肝障害の増加はない<sup>114)</sup>。高尿酸血症も起こることはあるが、急性の痛風には通常ならない<sup>127)</sup>。PZAと抗レトロウイルス薬との間には相互作用は知られていない。

#### d . RBT

RBTは結核菌に非常に有効なもう一つのリファマイシン体である。その作用機序はRFP

表 8 不顕性結核感染治療の薬剤：投与量，毒性，監視項目

薬 剤	経口投与量 (mg/kg) (最大投与量)				副 反 応	監 視 項 目	注 釈
	毎 日		週 2 日*				
	成 人	子 供	成 人	子 供			
イソニアジド	5 (300 mg)	10~20 (300 mg)	15 (900 mg)	20~40 (900 mg)	発疹 肝酵素の上昇 肝炎 末梢神経障害 軽度の中枢神経作用 フェニトイン(ジランチン)やジサルフラム(アンタピウス)の濃度上昇による薬物相互作用	毎月の臨床的監視 選択された症例 <sup>†</sup> に基準となる肝機能検査 <sup>†</sup> をそしてもし以下のような場合は繰り返し測定する 基準となる結果が異常である患者が妊娠している 分娩後早期である 副作用の危険性が高い 患者に副作用の兆候が高い 患者に副作用の兆候が認められる	肝炎の危険性は年齢とアルコールの消費量によって増加する ピリドキシン(ビタミン B <sub>6</sub> , 10~25 mg/日)で、末梢神経障害や中枢神経作用を予防できるかもしれない
リファンピン	10 (600 mg)	10~20 (600 mg)	10 (600 mg)	-	発疹 肝炎 発熱 血小板減少 インフルエンザ様症候群 オレンジ色の体液(分泌物, 尿, 涙)	ピラジナミドが投与されているときは 2, 4, 8 週目に臨床的監視をする 選択された症例 <sup>†</sup> に基準となる赤血球数, 血小板数, 肝機能検査 <sup>†</sup> をそしてもし以下のような場合は繰り返し測定する 基準となる結果が異常である患者に副作用の兆候が認められる	リファンピンは、プロテアーゼ阻害剤(PIs)や非ヌクレオシドの逆転写酵素阻害剤(NNRTIs)を投与されている HIV 感染者に対しては禁忌か、あるいは慎重に使用すべきである。 多くの薬剤の濃度を低下させる(たとえばメタドン, coumadin 誘導体, グルココルチコイド, ホルモン系の避妊薬, エストロゲン, 経口血糖降下剤, ジギタリス剤, 抗けいれん剤, ダブゾン, ケトコナゾール, サイクロスポリン), ソフトコンタクトレンズが永久に変色するかもしれない
リファブチン	5 (300 mg) <sup>§</sup>	-	5 (300 mg) <sup>§</sup>	-	発疹 肝炎 発熱 血小板減少 オレンジ色の体液(分泌物, 尿, 涙) リファブチンの濃度上昇で重篤な関節痛 ぶどう膜炎 白血球減少	ピラジナミドが投与されているときは 2, 4, 8 週目に臨床的監視をする 選択された症例 <sup>†</sup> に基準となる赤血球数, 血小板数, 肝機能検査 <sup>†</sup> をそしてもし以下のような場合は繰り返し測定する 基準となる結果が異常である患者に副作用の兆候が認められる リファブチンが PIs や NNRTIs と同時に投与されたならば, 調整された毎日の投与量を使用し, 減弱された抗レトロウイルス活性とリファブチンの毒性を監視する	リファブチンは hard gel 状の saquinavir や delavirdine と投与された HIV 感染者には禁忌である。 またリファブチンが soft gel 状の saquinavir と一緒に投与されるときは注意が必要である。 多くの薬剤の濃度を低下させる(たとえば PIs, NNRTIs, メタドン, ダブゾン, ケトコナゾール, coumadin 誘導体, ホルモン系の避妊薬, ジギタリス剤, スルフォニルウレア, ジアゼパム, 遮断剤, 抗けいれん剤, テオフィリン) ソフトコンタクトレンズが永久に変色するかもしれない
ピラジナミド	15~20 (2.0 g)	-	15~20 (4.0 g)	-	胃腸障害 肝炎 発疹 関節痛 痛風(まれ)	2, 4, 8 週目に臨床的監視をする 選択された症例 <sup>†</sup> に基準となる肝機能検査 <sup>†</sup> をそしてもし以下のような場合は繰り返し測定する 基準となる結果が異常である患者に副作用の兆候が認められる	患者に症状がたどきのみ高尿酸血症の治療をする 糖尿病患者には血糖のコントロールがより困難になるかもしれない 妊婦には投与すべきでないが最初の 3 カ月を過ぎれば投与できる

\* 間歇的薬物投与は直接監視下治療で行われるべきである

† AST または ALT と血清ビリルビン

‡ HIV 感染, 肝疾患の既往, アルコール依存, 妊娠

§ nelfinavir, indinavir, amprenavir, ritonavir のどれかがリファブチンと投与されたら, これらのプロテアーゼ阻害剤の血中濃度は減少する。したがって, nelfinavir, indinavir, amprenavir を一緒に使用するときは, リファブチンの投与量を 300 mg から 150 mg/日に減じ, ritonavir を一緒に使用するときは 150 mg (1 週間に 2 ないし 3 回)に減ずる。efavirenz がリファブチンと一緒に投与されたらリファブチンの血中濃度は減少する。したがって, リファブチンが efavirenz と同時に使用されるときは, リファブチンの毎日の投与量は 300 mg から 450 mg あるいは 600 mg に増量されるべきである。薬理動態研究によると, リファブチンは nevirapine と一緒に投与するときは通常量で投与してもよいことが示唆されている。Soft gel 状の saquinavir や nevirapine と同時に使用するときはリファブチンの投与量の調整が必要かどうかは現在わかっていない。NNRTI と組み合わせると多種の PIs や一種の PI が投与されている患者に対しては, リファブチンとの薬物相互作用が恐らくより複雑である。このような状況では, 追加データがでるまで, リファブチンの使用は推奨されない。

と同じであり、そのため RFP に耐性のあるほとんどの菌株は RBT にも耐性がある。ほとんどの結核菌株は 0.1 µg/ml の濃度で発育抑制される。300 mg の投与で、2 ~ 3 時間後に 5 µg/ml の血中濃度のピークとなる。RBT の主な利点は、血中半減期が長いことと、RFP に比べてマイクロゾーム代謝の肝臓での誘導が少ないことである。RBT は肝臓で広範囲に代謝され（かつ腸壁にはより少ししか移行しない）、投与量の 8 % だけがそのまま尿中に排泄される。毎日 300 mg 以上の投与は通常かなり耐えられる。RBT による副作用は発疹、胃腸過敏症、好中球減少、筋肉痛、味覚異常などである。肝毒性はまれであるが、RBT は薬剤性肝炎を起こすことがある。副作用の頻度は、RBT が CYP 3A4 阻害剤（例えばクラリスロマイシン）と一緒に投与されたときに増加する。このような環境下で報告されている副作用は、ぶどう膜炎<sup>128)</sup>、異常な色素沈着<sup>129)</sup>などである。RFP と同様に RBT はメタドン、クマディン誘導體、グルココルチコイド、ホルモン系の避妊薬、経口血糖降下剤、ジギタリス剤、抗けいれん剤、ダブソン、ケトコナゾール、サイクロスポリン、それに加えて、イトラコナゾール、

- 遮断薬、テオフィリンの濃度や臨床効果を減ずることがある。RBT と一緒に投与されたときは、これらの薬剤の投与量を増やさなければならないかもしれない。RBT と一緒に投与されたとき、HIV 感染症の治療のために使用される PI は、RBT の濃度を増加させ、PI の濃度を低下させるかもしれない。しかしながら、これらの作用は一般に RFP より少なく、投与量の調節をすることで適合させることができる（表 8）。HIV 感染の治療に使われる NNRTIs でもまた、RBT 投与量の調節が必要になることがある。

## 2. 治療方式

LTBI の治療は、米国における結核根絶戦略

にとって必須の要素である。LTBI のある人々で結核発病のリスクの高い場合は、その治療を受けるべきである。どの特異的な治療方式を用いるかは以下の項で記述される多くの考慮に基づいて決める。

### a. 合衆国公衆衛生局評点方式

臨床医が最新の研究結果に基づき、十分な情報のもとでの治療方式の決定を行うことを支援するために、以下に述べる薬剤方式の勧告には証拠に基づいた評点が付与されている（一般的な勧告には評点はつけられていない）（表 9）。この評点方式は以前米国公衆衛生局の文書に使用されたものに類似しており<sup>3)</sup>、英字とローマ数字の記述から成る。英字は勧告の強さを示し、ローマ数字は勧告を支持する証拠の質を示している。このようにして臨床医は、この評点を用いて、臨床試験からのデータに基づいた勧告と、関連する臨床実践やそのような医療の科学的根拠に精通している専門家の意見に基づく勧告とを区別して考えることができる。

### b. 推奨される治療方式

四つの治療方式が成人の LTBI 治療に対して推奨されている（表 10）。これらの治療方式に使用される抗結核薬にはそれぞれ異なる投与量、毒性があり、そしてそれぞれ監視に必要な事項がある（表 8）。週 2 日投与の治療を受けているすべての患者には DOT がなされるべきである。なぜならば、毎日投与よりも間歇投与では全く服薬しなかった人が多く、服薬が厳守されていないという結果が出ているからである。DOT は実行できるならばいつでも行うべきものであり、特に治療開始後 2 カ月以内や一定の状況下（例えば、いくつかの施設内での治療、地域での訪問指導服薬、活動性結核に対して在宅 DOT を受けている患者と同居している人々に対して、など）ではそうである。

#### 1) INH の 9 カ月治療

INH を 9 カ月間毎日投与する方法は A レベルの勧告を受けている。HIV 非感染者に 12 カ

表9 証拠の質と治療勧告の強さのために改定した公衆衛生サービス評点システム

勧告の強さ
A. より好ましい; 一般に提案されるべき
B. 代わりの ; 提案を許容しうる
C. より好ましい, あるいは代わりの方法がないとき提案する
D. 一般に提案されるべきでない
E. 提案されるべきでない
勧告を支持する証拠の特質
. 臨床的に完了した少なくとも一つの無作為試験
. 無作為ではないか, あるいは他の集団で導かれた臨床試験
. 専門家の意見

表10 成人において推奨される LTBI 治療の薬物投与法

薬物	間隔と期間	注 釈	評 価* (証拠) <sup>†</sup>	
			HIV -	HIV +
INH	9カ月間毎日 <sup>‡§</sup>	HIV感染患者では, INHはヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NRTIs)やPI, NNRTIsと同時に投与されるかもしれない	A ( )	A ( )
INH	9カ月間週2回 <sup>‡§</sup>	DOTが週2回投与では使用されなければならない	B ( )	B ( )
	6カ月間毎日 <sup>§</sup>	HIV感染者や胸部X線線維化巣のある者, 子供には適用できない	B ( )	C ( )
RFP + PZA	6カ月間週2回 <sup>§</sup>	週2回投与ではDOTが使用されなければならない	B ( )	C ( )
	2カ月間毎日	INH耐性, REP感性結核の患者との接触者にも適用されるかもしれない HIV感染患者において, PIやNNRTIsは一般にRFPと同時に投与されるべきでない。RBTはIndinavirやnelfinavir, amprenavir, ritonavir, efavirenzと一緒に, そして恐らくnevirapineやsoft gel状のsaquinavir <sup>  </sup> と一緒に治療される患者に対して, 代替えとして使用することができる	B ( )	A ( )
RFP	2~3カ月間 週2回	DOTが週2回投与では使用されなければならない	C ( )	C ( )
	4カ月間毎日	PZAに耐えられない人々に対して PZAに耐えられないINH耐性, RFP感性結核患者との接触者に対して	B ( )	B ( )

\* 勧告の強さ: A = より好ましい; B = 許容しうる代案; C = AとBが当てはまらないときの提案

† 証拠の特質: = 無作為臨床試験データ; = 無作為ではないか, あるいは他の集団で導かれた臨床試験からのデータ; = 専門家の意見

‡ 18歳より若い子供たちに推奨される治療

§ 妊婦に対し推奨される治療。PZAは妊娠初期の3カ月間は避けるべきであるが, 何人かの専門家は, HIV感染妊婦における代わりの治療として2カ月間RFP + PZAを使用するであろう

|| ritonavirやhard gel状のsaquinavir, delavirdineと一緒にRBTは使用されるべきでない。その他のPIやNNRTIsと一緒に使うときは, RBT投与量の調整が必要かもしれない(表8参照)

月以上を投与する前向き無作為試験で、INHの最大に有益な効果は9カ月で達成され、治療を12カ月に延長しても付加される効果は最小限のものにすぎないということが示唆された。したがって、この改訂された勧告は、HIV感染者に対するINHの毎日12カ月間投与という以前の勧告を短縮し、HIV非感染者に対する以前に勧告された6カ月間投与を延長することを意味する<sup>1)</sup>。INHの12カ月と6カ月の両方の投与法は、偽薬に比べHIV感染者における結核発病率をかなり減少させた<sup>88)</sup>。しかしHIV感染者への6カ月投与法が12カ月投与法と直接比較されたことはない。したがってHIV感染者におけるINH9カ月投与の勧告は、利用できる資料からの推論に基づいている。LTBI治療としてのINH9カ月間歇投与法は、比較して研究されたことはない。しかしながら、活動性結核に対する維持期の治療成績（週2日の投与量が毎日投与量に相当する場合）から類推して、INHの週2日投与もLTBIに対しても容認されよう。しかし、これは容認しうる代替治療方式としてBレベルで推奨される。

## 2) INHの6カ月治療

INHの9カ月治療は個々の患者に対するLTBIの好ましい治療方式であるが、6カ月治療もまたかなりの予防効果があり、HIV感染者とHIV非感染者の両方に対して、偽薬より優れていることが示唆されている<sup>32,84)</sup>。社会的視点からは、9カ月よりも6カ月の治療がより費用効率の高い結果をもたらすかもしれない<sup>81)</sup>。したがって、個々の状況に基づくと、健康に関わる部門やその他の医療従事者はINHの9カ月よりも6カ月治療の実施を確実にすることに努力を集中することを好むかもしれない。INHの6カ月治療は、毎日投与でも週2日投与でも、HIV陰性者にはBレベルで、HIV陽性者にはCレベルで推奨される。より短い治療方式は、子供や以前の結核感染がX線上明らかな者には推奨されない。

## 3) RFP+PZAの2カ月治療

HIV感染者におけるLTBI治療の前向き無作為試験によると、RFP+PZAの2カ月毎日投与はINHの12カ月投与と安全性と有効性においてほぼ同等であることが示唆されたので、この2カ月投与法が推奨される<sup>111)</sup>。この治療方式はHIV非感染者のLTBIについては評価されてはいないが、その有効性が有意に異なるとは考えられない。しかしながら、毒性は増すかもしれない<sup>113)</sup>。それゆえこの勧告はさらに詳しいデータが得られるまで、HIV感染者にはAレベル、HIV非感染者にはBレベルとされる。RFP+PZAの2~3カ月の間歇投与法に対する二つの無作為前向き試験がそれぞれHIV感染者において報告されている<sup>86,110)</sup>。どちらの場合も、有効性が毎日投与と等しいということを確認に結論づけるには十分な標本サイズではない。さらに、両方の研究はRFPとPZAの週2日投与とINHの6カ月投与が比較されている。それゆえ、2~3カ月間週2日RFP+PZAを投与することは、代替治療方式がない場合に考慮されるべきかもしれない。この勧告はCレベルである。

## 4) RFPの4カ月投与

無作為前向き試験で珪肺のあるHIV非感染者にLTBIの治療をした場合、3カ月間毎日RFPを投与したほうが偽薬より有効な発病予防が得られた<sup>36)</sup>。しかしながら、この研究でRFPを投与されている患者の結核発病率がかなり高い(4%)ことから、RFP単独使用のときは4カ月投与するほうがより安全であろうと専門家は結論づけている。この4カ月のRFP投与はHIV感染およびHIV非感染者の両者に対してBレベルで推奨される。この選択肢は、INHやPZAが投与できない患者には有用かもしれない。

## c. 投与法の選択

LTBI治療に使える治療方式が二つ以上あるので、特定の一つの投与法しか医学的に用いら

れない場合を除いて、医療提供者は選択肢について患者とともに検討し、可能なときには患者が選択を決定する手助けをすべきである。検討すべきこととしては、治療方式の期間や複雑さ、起こるかもしれない副反応や薬の相互作用などがある。

#### d．治療の完了

治療の完了は、治療期間だけではなく全体の投薬回数に基づく。INHの毎日9カ月投与では、治療中に少々の中断は許されても、12カ月以内に最低でも270回投薬されるべきである。INHの6カ月投与では、9カ月以内に少なくとも180回投薬されるべきである。INHの週2回投与では、9カ月投与方法に対しては12カ月以内に少なくとも76回投薬され、6カ月投与方法では9カ月以内に52回投薬されるべきである。RFP（またはRBT）+PZAの毎日投与では、3カ月以内に少なくとも60回投薬されるべきである。RFP単独の毎日投与では、6カ月以内に120回投薬されるべきである。

理想的には、指示された治療が完了するまで、患者は規則的な服薬計画の下に治療を受けるべきである。しかしながら、実際には数回の投薬を逃して、治療期間を延ばす必要があるかもしれない。治療を中断した患者に対して治療を再開するとき、臨床医は当初に処方された治療を（治療方式ごとに推奨された期間を完了するのに必要なだけ長く）継続する必要があるかもしれないし、あるいは、中断が頻回で長引いて、勧告された治療を完了するのが無理と思われるような場合には、すべての治療を再び最初から始める必要があるかもしれない。どちらの状況でも、2カ月以上の中断の後に治療が再開されたときは、活動性肺結核を除外するための医学的検査が必要である。

#### e．特記事項

##### 1) HIV感染者の治療

効果の証拠の質や勧告の強さの程度はさまざまであるが、勧告されるHIV感染者の治療方

式は基本的には非感染者のそれと同様である（表10）。しかしながら、HIV感染LTBIの治療にINHが選択されるときは、6カ月間より9カ月間の使用が推奨される。PIやNNRTIを服用しているときには、RFPはおおむね禁忌か注意して使用ということをつけ加えておく<sup>169)</sup>。専門家は、LTBI治療時、PIやNNRTIで治療しているHIV感染者には、ある条件下ではRFPの代わりにRBTが使用可能としている。その条件を以下に述べると、RBTはIndinavir, nelfinavir, amprenavir, ritonavir, efavirenzとは安全に使用できるが、hard-gelのsaquinavir, delavirdineとは併用できない。soft-gelのsaquinavirやnevirapineなどとのRBTの使用はまだ例数が少ないので、RBTとsoft-gelのsaquinavirの併用は注意して行うことが望まれる。

RBTを含むLTBI治療での特別なデータはまだ出されていないが、この治療方式については、活動性肺結核の治療でRFPと同等の効果をRBTが示すことや、マウスにおける研究データ<sup>107,130)</sup>からも推奨される。RBTは1日量の半量（1日300mgから150mgに減量）にし、indinavir, nelfinavir, amprenavirと併用するか、1日量の1/4量（1日おきに150mgか週3回法）にし、ritonavirと併用するかである。efavirenzとは、RBTは450mgか600mgで併用する。薬力学的解析ではnevirapineとの併用時は、RBTは常用量で使用されるとなっている。PIの併用やPIとNNRTIを併用している患者では、RBTとの薬剤相互作用はより複雑になる。この場合にはRBTの使用は更なるデータが有効でない限り推奨されない。RFPの代わりにリファペンチンの使用は推奨されない。なぜならば、リファペンチンの安全性や効果はHIV感染者では確立されていないからである<sup>131)</sup>。さらに、リファペンチンがindinavirと併用されるとindinavirの血中濃度がかなり低下するという報告<sup>132)</sup>が一つだけある

ものの、リファペンチンと HIVPI との薬剤相互作用はいまだ詳細に検討されていない。

ツ反応検査で陰性の HIV 感染者については、LTBI 治療は効果的ではなかった<sup>3)</sup>。しかし、活動性結核患者と接触したツ反応陰性の HIV 感染者の大部分は、再ツ反が LTBI を示唆していなくとも、暫定的に LTBI の治療を受けるべきである。さらに、刑務所、拘置所やホームレス収容施設など、結核菌に曝露する脅威が高い施設の HIV 感染者には LTBI 治療を推奨する専門家もいる。

## 2) 線維化した病巣やその疑いのある患者

胸部 XP 上陳旧性線維化病巣があり、結核感染の既往ありと考えられる患者や、ツ反応が陽性（硬結 5 mm 以上）で活動性結核の証拠や結核治療歴がない患者では、3 種類の処方適応になる。INH での 9 カ月間治療、RFP と PZA による 2 カ月治療、最後に RFP による 4 カ月治療（INH の併用の有無は別として）である。ただし耐性菌による感染はないと考えられる場合に限る。肺結核疑いで多剤併用療法を暫定的に開始したがその後活動性でないことが分かった患者（培養陰性かつ胸部 XP 上陰影が不変など）では、ツ反応陽性で胸部 XP 上結核以外の他疾患が除外されるときは、RFP と PZA を含む方式で少なくとも 2 カ月治療して終了すべきである。

一次結核が治癒したと考えられる所見のある患者（石灰化した孤立性肺結節影、石灰化した肺門リンパ節影、肺尖部胸膜肥厚など）の結核発病のリスクは高くない。これらの患者の発病リスクや LTBI 治療の必要性は、他のリスク要因やツ反応の大きさにより決定されるべきである（表 7）。

## 3) 妊娠と授乳

妊娠が結核発病に影響したり、LTBI を発病に進展させる可能性は少ない<sup>133,134)</sup>。妊娠中ツベルクリンに対するリンパ球の反応性が低下するという研究はあるが<sup>135)</sup>、他の研究ではツベルク

リンの皮膚遅延型反応への妊娠の影響は証明されていない<sup>136,137)</sup>。妊娠中の女性では検証されていないが、最近のツ反応結果の分類基準では、妊娠中でも有効と思われる。妊婦や胎児にツ反応検査が副反応を起こすとの証拠はない<sup>138)</sup>。

LTBI になる、あるいは LTBI から発病するという特定のリスク要因をもっているときのみ、妊婦は選択的ツ反応検査の対象となる。妊娠中の活動性結核に対する治療の必要性は疑うべくもないが、妊婦の LTBI 治療は議論のあるところである。妊娠それ自体は発病のリスクを増加させないので、出産後の治療を勧める専門家がいる。なぜかといえば、妊娠中や出産直後の女性が INH による肝障害を受けやすいという報告が二つあるからである<sup>91,92)</sup>。しかし、胎盤に結核菌が血行性に散布すること（例えば HIV 感染と結核感染の初期）や、LTBI から発病することなどが母体と胎児を危険にさらす可能性がある<sup>139)</sup>、これらの状態にあり LTBI のある妊婦については治療を行い、かつ肝炎に対する臨床的および検査による経過観察を受けるべきであるとする専門家も多い。INH の肝障害のリスクについては、活動性結核の発病のリスクやそうなったときの母体と胎児双方への影響のリスクなどと比較考慮されるべきである。

妊娠中 INH を広範に使用すると、INH は胎盤を通過するが、妊娠 4 カ月前に投与されても催奇形性はないことが示されている<sup>140)</sup>。RFP については、446 胎児が子宮内で RFP の曝露を受け、その 3 % に異常が生じた（内容は四肢の退化、中枢神経系異常、低プロトロンピン血症）。EB では異常の出現は 2 %、INH および対照群ではともに 1 % であった<sup>138)</sup>。母体の RFP 使用による出産児の出血性疾患の記述もある<sup>141)</sup>。しかし、妊婦の結核治療での広範な RFP 使用の経験では、その使用はおおむね安全である。PZA については、妊婦の治療使用による胎児への影響の報告はされていない。

HIV 感染妊婦の妊娠第 1 期以降に PZA の使用は考慮するが<sup>142)</sup>、その他の場合は PZA の使用は避けたほうがよい。推奨される妊婦の LTBI 治療の処方法は、INH の毎日法か週 2 回法である。RFP は恐らく安全だが、使用の有効性のデータはない。LTBI から発病する高いリスクをもつ女性、特に HIV 感染や最近結核感染を受けた場合は、例えば妊娠第 1 期においても、妊娠だけを理由に治療開始が遅らせられないようにすべきである。これらの女性には、肝炎への臨床的および検査上での経過観察が実行されるべきである。INH 投与中はピリドキシン補充も併用したほうがよい。

乳汁中に分泌される抗結核薬の毒性についても報告はない。ある報告では、授乳中の乳児では INH の血中濃度が高くなるが、乳児に治療量の INH を投与したときの 20 % には達しないこと、また他の抗結核薬では 11 % 以下であるという<sup>143)</sup>。母体が LTBI 治療を受けているからといって授乳が禁止されることはない。しかし、INH を服用している母の授乳児にはピリドキシンの補充をすべきである。母乳に含まれる量の INH は乳児の治療をするには不十分である。

#### 4) 小児と思春期

小児における治療方式の推奨に当たっては、小児の LTBI の自然史と治療に関するいくつかの基本的事項を考慮しなければならない。乳幼児(5 歳未満の小児)の LTBI は最近の結核感染であり、発病のリスクが高い。未治療 LTBI の乳児では結核発病が 40 % に達するというデータがある<sup>144)</sup>。年齢が進むにつれ、発病リスクは徐々に低下する。乳幼児は、5 歳以上の小児や成人に比べて結核性髄膜炎や播種型結核など致死的な結核を起こしやすい。小児の LTBI は、成人のそれに比べて長い年月発病のリスクをもち続ける。小児の LTBI への INH による治療は、成人のそれに比して有効で、いくつかの大きな臨床試験で発病リスクを 70 ~ 90 %

低下させることが証明されている<sup>145,146)</sup>。乳児、小児、思春期における INH による肝炎は少なく、一般的に成人よりも服薬に耐えられる<sup>147,148)</sup>。INH 治療は広く小児の治療に使用されている。成人に比して、小児の結核感染と発病の過程は異なるので、小児での治験の確認を経ることなく、成人での臨床試験の情報を小児に適用することはできない。報告された小児 LTBI 治療の有効性に関する治験はすべて INH に関するもののみである。

HIV 未感染児の LTBI 治療の唯一推奨される処方法は、9 カ月間の INH 治療で、自己服薬毎日法か、DOT による週 2 回法である。ルーチンに血清肝酵素を測定する必要はないが、肝疾患のリスクがある小児は肝機能検査を考慮すべきである。抗結核薬を服薬する小児が肝炎を発病したときは、治療を中止し、INH 以外の原因も考慮すべきである。小児の INH 服用中のピリドキシン併用は、以下を除いて推奨されない。① 授乳中の乳児、②ピリドキシン欠乏が推測される食事をとっている小児と青少年、③INH 服薬中に知覚異常を来した小児。

小児、特に学童期や患者との接触のある小児には、LTBI 治療に INH の週 2 回法が広く使用されてきた<sup>125)</sup>。臨床的知見より、この投与法は安全だが、その効果は確定的というほどには確立されてはいなかった。毎日服薬の規則的受療が不安であると考えられる小児や家庭には、DOT を考慮すべきである。

米国では、INH が服薬できないときや、INH 耐性で RFP 感性の排菌者と接触した乳児、小児、思春期については、LTBI の治療には RFP 単独が使用されてきた<sup>149)</sup>。しかしながら、対照化試験は臨床的には施行されていない。3 カ月の RFP + INH の処方法が英国で実際に使用されており、その観察上のデータからは有効性は示唆されている<sup>108)</sup>。ある少数例での小児の無作為試験では、服薬可能との結果が出ていたが、LTBI での小児の RFP + INH の効果

の報告はない<sup>116)</sup>。

HIV 感染児での LTBI 治療の有効性についてどのような方式に関しても報告はない。米国小児科学会は最近9カ月 INH 治療を提唱した<sup>150)</sup>。HIV 感染児については、INH にピリドキシンを併用し、血清肝酵素を追跡していくことを推奨する専門家が多い。LTBI における RFP による最適治療期間については知られていない。しかしながら、米国小児科学会は6カ月を推奨している<sup>150)</sup>。

#### 5) 結核患者との接触者

##### ① 薬剤感受性結核患者との接触者

薬剤感受性の結核患者との接触者はツ反応が陽性(5mm 以上)ならば、推奨される処方の一つ(表 10)で治療されるべきであり、これは年齢には関係ない。さらに、ツ反応が陰性の接触者でも治療を考慮されるべきことがある。一度発病すれば重篤な病状になりやすいため、5歳以下の小児接触者はツ反応が陰性でも治療され、接触が絶たれた8~12週に再度ツ反応検査を施行する。2回目のツ反応が陽性なら治療は推奨される期間だけ継続することになる。一方、2回目のツ反応が陰性なら治療を終了する。HIV 感染者を含む免疫抑制状態で、活動性結核患者と接触した者は、2回目のツ反応が LTBI を示さなくとも治療を受けるべきである。

##### ② INH 耐性患者との接触

INH 耐性またはその可能性のある結核患者の接触者に対する治療については確実なデータはない。判断分析やデルファイ法によると、INH 耐性の可能性が50%より大きいならば、RFP 単独か INH+EB 併用が推奨されている<sup>151)</sup>。INH 耐性の結核患者と接触した HIV 感染者などの感染を受けやすい者は RFP を使用することを専門家は推奨している<sup>152)</sup>。住所不定者に INH と SM 耐性の結核が流行したときには、ツ反応が陽転したが内服しなかった71人中6人(9%)が発病し、INH 単独による治

療を受けた38人中3人(8%)が発病し、RFP または RFP + INH の治療を受けた98人中に発病者はいなかった<sup>153)</sup>。同様に、INH 耐性活動性結核患者と接触後、RFP を投与された157人の高校生には2年間経過しても発病者はいなかった<sup>147)</sup>。しかしながら、地域での INH 耐性結核の集団発生において、RFP 予防内服が失敗した報告も一つある<sup>154)</sup>。

INH 耐性で RFP 感性結核患者との接触においては、RFP + PZA の2カ月治療が推奨される。PZA が服薬不可能な場合には RFP 4カ月治療が推奨される。RFP が使用不可能な場合には RBT を使用する。

##### ③ 多剤耐性結核患者との接触者

多剤耐性結核(多剤耐性結核とは少なくとも RFP と INH に耐性の結核をいう)の流行と全世界的な耐性頻度の上昇は、耐性菌株に曝露され、感染を受けたと考えられる人の治療の方法への関心を高めた<sup>155)</sup>。INH 耐性結核への曝露の場合同様、この問題についても前向き研究は行われていない。31人の専門家によるデルファイ法においても、多剤耐性結核に曝露された者の管理方法について、見解の統一は得られなかった<sup>156)</sup>。INH 耐性と RFP 耐性菌の感染者は、これらの薬剤を含む治療方式では効果がない。それゆえ、結核菌に有効な他薬剤の処方が考慮されるべきである。可能であれば、感染させたと考えられる感染源からの菌株で感受性試験を行い、その結果で治療処方が選択されるべきである。

多剤耐性結核に感染したと思われ、かつ発病リスクが高い者には、PZA + EB、または PZA + キノロン剤(レボフロキサシンまたはオフロキサシン)を6~12カ月使用することが推奨される<sup>157)</sup>(これらの薬剤が感性である場合)。免疫学的に正常な接触者ならば、経過観察だけでもいいし、あるいは治療しても最低6カ月の治療でよいだろう。免疫抑制状態にある接触者(例えば HIV 感染者)なら、12カ月治療され

るべきである。PZA とキノロン剤の副作用は消化器症状と肝機能異常である<sup>158)</sup>。治療の有無にかかわらず多剤耐性結核感染を疑う者は、少なくとも2年間経過をみる必要がある。多剤耐性結核に曝露した者の治療については、専門家に相談すべきである。

多剤耐性結核に曝露した小児のLTBI治療についての報告はない。EB 15 mg/kg は小児にとって安全である<sup>159)</sup>。菌がPZA とEB 両者に感性であれば、PZA とEB の9～12カ月治療が推奨される。長期にわたりキノロン剤を小児に使用することは禁忌である。嚢胞性肺線維症の小児少数例に、シプロプロキサシンやオフロキサシンが投与されたが、骨成長への障害は証明されなかった<sup>160)</sup>が、キノロン剤の動物実験では軟骨成長への影響がみられた<sup>161)</sup>。PZA とEB が使用できないときは、感性の他の2剤を使用することを専門家は推奨している<sup>162,163)</sup>。

#### 6) 発病リスクの低いツ反陽性者

発病リスクが低い者へのLTBI治療を考える際、その決定は治療による副作用の可能性と、治療せずに活動性結核が発病したときの易感染性の接触者(幼児やHIV感染者)への感染の可能性による。患者の選択と価値観が治療決定に関与する。薬物毒性が治療効果を上回るならば、LTBI治療は通常、不適當である。

#### 7) BCG 既接種者

BCG 痕の有無にかかわらず、BCG 接種歴はLTBI治療の決定に影響しない。以前に示した基準を改変なく適用すべきである<sup>164)</sup>。

#### 8) DOT と規則的受療を促進する方策

間歇的な処方(例えば週2回法)はすべて直接監視下でのみ投与されるべきである。2カ月間のRFP+PZAの毎日法においても、週5日の監視下服薬と2日の自己服薬を専門家は推奨している。DOTが最も有効な患者は、HIV感染者や感染性肺結核患者と接触した幼年者で、感染から発病へのリスクが最も高い患者である。DOTは活動性結核でDOT治療を受けて

いる親からの家族内感染の治療や、学校、ホームレス収容施設などでスタッフが監視できる施設での治療に有効である。

LTBI治療への規則的受療を向上させるためのDOTが実行できないときには服薬を患者の日常習慣の中に組み入れるべきである。医療従事者は患者とのラポールを確立することにより、治療への規則的受療を向上させることができる。医療従事者は、簡単で明確な表現で、LTBIが何であり、その健康上の脅威が何か、いかにそれを解消できるかを説明すべきである。患者は質問することにより、勇気づけられるだろう。患者教育は患者の母語で行うのが理想的であるが、必要があれば通訳を通して行うのが望ましい。治療期間中の面接は、患者のLTBIとその治療への理解を促進する機会である。

起こりうる薬の毒性に関する教育に加えて、患者には一般的な副作用や、服薬方法に関して説明をすべきである(例えば、空腹時に服薬すると消化器症状を起こしやすいときは、食事中に服薬するとか、PZAで関節痛が起こったら対症療法のためにサリチル酸が効くとか)。

規則的受療を確保するためには、現実には財政的裏づけが必要である。外来時間の柔軟性、患者の待ち時間の短縮、患者へのカウンセリングと教育、DOTの実施などには運営費用がかかる。患者協力を改善するための最も緩やかなプログラムにしても費用はかかる。患者の規則的受療のために用いるこれらの施策にかかる費用は、最近の結核感染のリスクが高い集団や、感染すれば活動性結核を発病するリスクが高い集団に対して重点的にツ反応検査やLTBI治療を行うことがいかに必要かを強調している。それに加えて対策計画としては、最も発病しやすい人々の規則的受療を向上させるための措置に投資すべきである。人々を結核から防衛し、地域の罹患率を低下させるようなこの介入施策の効果を最大限のものにするためには、人々をう

まく動機づけして、治療を受け入れ完了させるようにしなければならない。

### 3. 治療前の評価と治療経過の観察

#### a. 治療開始前の評価

LTBI に重点をおいた治療開始前の評価は、医療従事者に以下の機会を提供する。①患者とのラポールを確立させる、②患者の結核のリスクについて詳細に話し合う、③治療の有益性や処方への規則的受療の重要性を強調する、④他薬剤との相互作用を含めて、起こりうる副作用について検討する、⑤最善の経過観察計画を確立する。評価の際には、必要ならば認定された医学系通訳者の助力の下で、患者の母語での面接も行うべきである。

患者の既往歴は、結核発病の危険因子、結核やLTBIの治療歴、また治療の禁忌条件となったり、副作用リスクを増大させうる要因につながる基礎疾患などを明らかにするものでなければならない。現在および以前の詳細な薬剤服用歴の入手に当たっては、特にLTBI治療に使用予定の薬によって過去に起こった副作用や、現在用いている薬剤とこれから使おうとする薬との相互反応の可能性に注意を払うべきである。RFPと経口避妊薬を服用している女性では妊娠の可能性が高まることもあり、別の避妊法の併用を考慮すべきである。医師は患者の治療前の評価において見落としがないように、標準化した病歴聴取用紙の導入を検討すべきである。

LTBI治療開始時には、治療開始前の臨床検査をすべての患者に行うわけではない(表8)。初期の評価で肝機能障害がある患者には、治療前の血清ビリルビンとAST(GOT)かALT(GPT)を測定しておくべきである。HIV感染者、妊婦、分娩後中期(分娩後3カ月以内)の女性、B型またはC型肝炎やアルコール性肝炎、肝硬変等の肝疾患の既往をもつ者、アルコール常習者、慢性肝疾患のリスクのある者についても治療前の検査をすべきである。35歳

以上の者には今後はルーチンの治療前検査を指示はしないこととした。しかし、そのような検査は個々の事例の状態により検討されるべきであり、特に慢性疾患により他の薬剤を服用している者についてそうである。LTBIの治療としてINHやPZAを使用することは、急性肝炎や肝疾患末期では相対的に禁忌である。

#### b. 治療経過の観察

臨床的経過観察はすべての患者にすべきである。これには、処方された薬剤による副作用による症状や兆候が出現した際に即座の服薬中止と、臨床的評価の必要性に関する患者への教育が含まれている。服薬中止すべき症状は、以下のとおり。理由の見当たらない食欲不振、嘔気と嘔吐、暗赤色尿、黄疸、発疹、四肢の知覚異常、慢性疲労、倦怠感、3日間以上の発熱、腹部の圧痛(特に右上季肋部の不快感)、易出血性、関節痛など(表8)。臨床的経過観察は、初回面接から始まり各月の受診ごとに反復されるべきである。受診時に患者に指導しておくべきこととしては、治療期間中に予期せぬ病気にかかったり、症状が出現したときには服薬をやめて医療機関と連絡をとるように、ということである。

LTBIで治療される患者は、もしINHかRFPによる単剤治療なら少なくとも毎月の評価を受けるべきであり、RFP+PZA併用ならば、2, 3, 8週に臨床的評価(肝炎の兆候に関する簡単な診察を含む)を受けるべきである(表8)。これらの評価は治療適応の評価、前回受診時以降の規則的服薬の確認、薬物による副作用や相互作用の症状の点検、治療継続の検討などの機会となる。治療前の評価と同様、標準化した質問表を用いれば患者の情報収集が容易になるであろう。

LTBI治療期間中にルーチンの検査が必要とされるのは、治療前の肝機能検査が異常値を示した者、肝疾患を有する患者である(表8)。さらに有症状時の検査成績(例 肝毒性に適合す

る症状を呈した患者の肝機能や、急性関節炎を発症した患者の尿酸値など）は、治療期間中に生じる副作用の可能性の評価に利用すべきである。症状がありトランスアミナーゼが正常上限の3倍以上、また無症状なら正常の5倍以上になったときは、INHを中止するよう勧告している専門家もいる。

### c. 重篤な副作用の報告

医師やその他の医療従事者は、LTBIの治療に関連する重篤な副作用が生じたときには、食品医薬品局（FDA）のMedWatch事業に報告義務がある。重篤な副作用としては、入院、永久的な障害に関連するもの、死亡を含む。報告は手紙、電話（1 800 FDA 1088）、ファックス（1 800 FDA 0178）、インターネット（[www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)）のいずれでしてもよい。

## ・今後の研究における優先事項

### A. 診断

LTBI診断に有効な検査方法は、唯一ツ反応検査である。しかしこの検査法の特異度はBCG接種による交差過敏性や非結核性抗酸菌の感作により低下する。結核のリスクが低い集団でツ反応検査を実施すると、陽性適中率は低下する。さらに、ツベルクリン注射後の判定が、48～72時間後であることから、操作上の問題が生じる。よって、LTBI診断や結核発病のリスクが高い者の診断のためには、感度、特異度ともに高い検査法が必要である。結核感染とBCG接種と非結核性抗酸菌感染が鑑別できたり、結核菌の活動性と相関したり、免疫抑制状態におけるLTBIの診断に役立つ検査法の開発が有益である。

### B. 戦略的研究

#### 1. RFP + PZA 毎日法の受容性、忍容性、有効性

HIV陰性者のRFP + PZAの2カ月間毎日法の受容性、忍容性、有効性に関するデータの蓄

積がさらに必要である。特に高齢者や小児におけるデータが必要である。

#### 2. RFPを含む間歇治療方式

LTBI治療におけるRFP単剤の週2回法の検討はなされていない。HIV感染者に対するRFP + PZA週2回法を調べた二つの試験ではこの処方是有効であった<sup>86,110</sup>。間歇的RFP投与法をさらに試行する前に、作用時間がより長い他のリファマイシン体との動物実験モデルでの比較研究が必要である（「新薬の有効性の研究」の項〔V,C〕参照）。

#### 3. INHを用いた週2回法

LTBI治療における間歇的INH投与法の有効性に関する正規の治験は、それがさらに新しい治療方式の治験の「対照群」として用いられるのではない限り、行われそうにない。しかし、さまざまな結核対策計画においてこの処方の経験が蓄積されている。これらの実績は、特に受容性と服薬完了状況に関して解析を行われるべきである。結核対策計画からの集団としての成績の解析が、この処方の効果推定に役立つであろう。

#### 4. 小児と妊婦における研究

小児と妊婦におけるLTBI治療では、新処方についての情報を提供する研究が必要である。妊婦や胎児へのPZAの安全性が確認されるべきである。妊婦や出産後女性に対するINHの肝毒性についてもさらに研究が必要である。乳児、小児、思春期におけるLTBI治療でのRFP単剤、またはRFP + PZAの安全性と効果を確立する研究が必要である。これらの研究における重要な対象としては、結核がまん延している地域のHIV既感染小児と、結核患者の家族内感染者である。さらに、小児におけるLTBI治療での週2回法での効果を確立すべきである。小児における多剤耐性結核感染者に対

する LTBI の安全で効果的な治療方式のデータも必要である。最後に LTBI のリスクが高い小児を特定する最も良い方法を探るための疫学的な研究もなされるべきである。

#### 5 . 新しい治療環境での報告と評価

これらの勧告は新しい地域の医療環境（例 医療保険組織，共同診療所 Neighborhood clinics など）において LTBI 治療が行われるようなプログラムの確立を求めている。結果として，政府の保健所以外で行われるこれらのプログラムの実施を評価するための戦略的研究が必要になる。これらの研究では治療に当たる医師の知識を調べ，また地域ベースの LTBI 治療プログラム実施成功のために克服さるべき障害を明らかにすることなどが必要であろう。

#### 6 . RFP と PZA の合剤

LTBI 治療における RFP + PZA 処方，現場および対策計画上的有効性と受容性が確立されれば，これら両剤の合剤の利用がその投薬を容易にするだろう。しかしながら，活動性結核患者の耐性獲得を予防するための合剤の有用性に関する議論に比べれば，LTBI 治療を受ける者に対してこの件はそれほどの重要性はない。それにもかかわらず，治療の提供を容易にし，規則的受療を進めるうえでこの方法（例 いくつかの体重ランクごとに 2 週間分の薬剤をブリスター包装するなど）は有用であろう。

#### C . 新薬の有効性の研究

LTBI の治療薬たりうる目新しい薬剤は最近登場していない。しかし，広く利用できて間歇投与の可能性があることから，RFP より半減期の長いいくつかのリファマイシン誘導体に関心が向けられている。マウスを用いた研究では，リファペンチンと INH の合剤による 3 カ月間週 1 回法が，RFP + PZA による 2 カ月間毎日法と同等の効果があった<sup>165)</sup>。リファラジル

は半減期がより長い薬剤で，リファペンチンより活性が強く，投与回数をさらに減らしても活性が低下することはないだろう<sup>166)</sup>。ニトロイミダゾール化合物も休止している結核菌に効力があるため興味もたれている<sup>167)</sup>。残念なことは，新薬の臨床前評価に適した LTBI の動物実験系が存在しないことである。

#### D . 免疫調節剤およびワクチンに関する研究

最近の研究では，特異的サイトカインと免疫調節剤による免疫療法が，結核治療への応答に有効であることが示されている。しかし，それらの LTBI への治療応用はまだ不確実である。いくつかの疫学的研究によりある種のサイトカイン（例えば IFN -  $\gamma$ ）の濃度が高いと，活動性結核の進展が阻止されうることが示された。この知見が今後の研究で支持されるならば，防御的サイトカイン産生を刺激することが LTBI 治療において役割を果たすようになるかもしれない。LTBI 状態の人に投与できる感染後ワクチンの開発には高い優先性が与えられている<sup>168)</sup>。

#### E . 意思決定および費用効果分析

##### 1 . ハイリスク集団およびさまざまな集団における LTBI 検査・治療の焦点

意思決定および費用効果分析研究は，今後は選択的ツ反応検査の対象者の選定方法にまで広げるべきである。「治療すべきか否か」の視点から始めるよりも，検査するか否かを起点とする新しいモデルのほうが有用であろう。研究の焦点はハイリスク集団と，その中でさまざまなリスク要因と治療の利益によって特徴づけられる小集団である。この概念的枠組みを導入することが，現実遭遇する事例につながる「現実の世界」に，意思決定モデルをより正確に当てはめる助けとなるだろう。

## 2. 短期治療と長期治療の方策の比較

これからの判断分析や費用効果分析は、短期処方とより長期のINH9カ月間毎日法との比較を行うべきである。さらに、短期治療により規則的受療は確実に改善されるが、RFP+PZA処方はある種の患者では忍容度が低く、結果として規則的受療が低下する。研究によって毒性の危険性が詳しく把握されるまでは、判断分析および費用効果分析は毒性の幅についてもモデル分析に含めるべきである。毒性の幅や治療の規則性が決断の結果に及ぼす影響を調べることにより、研究上の優先分野を見出すことができるであろう。薬剤耐性結核のLTBIを対象にした新たな治療方式の研究も必要である。

## 3. 多重解析の視点

意思決定に関連する二つの異なる視点があるときは、両者をモデル化して解析すべきである。例えば、LTBIにおいて個人の利益と集団の利益が異なる場合には、意思決定モデルで両方の視点から検討すべきである。意思決定解析が公衆衛生的課題（例えば感染源の減少）の処理に不十分な場合には、一連の活発な措置の利益と経費の視野を拡大するためにモデルの追加が必要である。

結核のハイリスクグループを重点的に治療しようという政策は、最も発病しやすい集団において活動性疾患の発病を予防することにより、患者個人と公衆の健康に有益をもたらす必要性により動機づけられている。対策は検査と治療が必要なハイリスクグループの発見から始まるので、社会的かつ倫理的な波及効果を考慮すべきである。検査および治療の対象となるハイリスクグループを構成する個々人は、しばしば都市人口の中で市民権を失っている階層（例えばホームレス、留置中、医療サービス過疎集団、長期ケア施設入所者等）である。理想としては、この意思決定モデルで使用される結果や利益として、このような患者の価値観や好みが一般公

衆にとって重要な結果とともに考慮されることである。

## 文 献

- 1) American Thoracic Society. Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children, *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149: 1359 1374.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high risk populations: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis, *MMWR* 1995 ; 44 (No. RR 11) 19 34.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations, *MMWR* 1998 ; 47 (No. RR 20) 36 42.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention. Essential components of a tuberculosis prevention and control program; recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis, *MMWR* 1995 ; 44( No. RR 11) 1 16.
- 5) Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis, *Adv Tuberc Res* 1980 ; 20: 1 63.
- 6) Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis; a general review, *Adv Tuberc Res* 1970 ; 17: 28 106.
- 7) American Thoracic Society. Preventive treatment in tuberculosis: a statement by the Committee on Therapy, *Am Rev Respir Dis* 1965 ; 91: 297 298.
- 8) American Thoracic Society. Chemoprophylaxis for the prevention of tuberculosis: a statement by an Ad Hoc Committee, *Am Rev Respir Dis* 96: 558 562.
- 9) Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et al. Isoniazid associated hepatitis: report of an

- outbreak, *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 357-365.
- 10) American Thoracic Society, National Tuberculosis and Respiratory Disease Association, Center for Disease Control. Preventive treatment of tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 1971; 104: 460-463.
  - 11) Kopanoff DE, Snider DE Jr., Caras G J. Isoniazid related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study, *Am Rev Respir Dis* 1979; 117: 991-1001.
  - 12) American Thoracic Society, American Lung Association, Center for Disease Control. Preventive therapy of tuberculosis infection, *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 371-373.
  - 13) Taylor WC, Aronson MD, Delbanoo TL. Should young adults with a positive tuberculin test take isoniazid? *Ann Intern Med* 1981; 94: 808-813.
  - 14) Mehts JB, Dutt AK, Harvill L, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis: are we losing our enthusiasm? *Chest* 1988; 94: 138-141.
  - 15) American Thoracic Society, Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases, *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 790-796.
  - 16) Salpeter SR. Fatal isoniazid induces hepatitis: its risk during chemoprophylaxis, *West J Med* 1993; 159: 560-564.
  - 17) Snider DE Jr., Farer LS. Preventive therapy for tuberculosis infection: an intervention in need of improvement, *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 355-356.
  - 18) O'Brien RJ, Perrions JH. Preventive therapy for tuberculosis in HIV infection: the promise and the reality, *AIDS* 1995; 9: 665-673.
  - 19) Advisory Council on the Elimination of Tuberculosis. Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment, *MMWR* 1999; 48 (No. RR 9) 1-13.
  - 20) Sutherland I. The ten year incidence of clinical tuberculosis following "conversion" in 2550 individuals aged 14 to 19 years, *TSRU Progress Report* (KNCV, The Hague, Netherlands), 1968.
  - 21) Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts, *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 490-521.
  - 22) McKenna MT, McCray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign born persons in the United States, 1986 to 1993, *N Engl J Med* 1995; 332: 1071-1076.
  - 23) Chin DP, DeRiemer K, Small PM, et al. Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S. born and foreign born persons, *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1797-1803.
  - 24) Zuber PLF, McKenna MT, Binkin NJ, et al. Long term risk of tuberculosis among foreign born persons in the United States, *JAMA* 1997; 278: 304-307.
  - 25) Comstock GW, Livosay VT, Woolport SF. The Prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence, *Am J Epidemiol* 1974; 99: 131-138.
  - 26) Schluger NW, Huberman R, Wolinsky N, et al. Tuberculosis infection and disease among persons seeking social services in New York City, *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 31-37.
  - 27) Sepkowitz KA. AIDS, tuberculosis, and the health care worker, *Clin Infect Dis* 1995; 20: 232-242.
  - 28) Cohn DL, El Sadr WM. Treatment of latent tuberculosis infection. In Reichman LB and Hershfield E, editors. *Tuberculosis; A Comprehensive International Approach*, 2nd ed. Marcel Dekker, New York, 2000; 471-502.
  - 29) Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC, et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV infected persons, *Ann Intern Med* 1997; 126: 123-132.
  - 30) Selwyn PA, Sckell BM, Alcibes P, et al. High risk of active tuberculosis in HIV infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992; 268: 504-509.
  - 31) Solwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human

- immunodeficiency virus infection, *N Engl J Med* 1989; 320: 545 550.
- 32 ) International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow up in the IUAT trial, *Bull WHO* 1982; 60: 555 564.
- 33 ) Falk A, Fuchs GF. Isoniazid ( INH ) prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis: a Veterans Administration cooperative study. XII, *Chest* 1978; 73: 44 48.
- 34 ) Steinbruck P, Dankova D, Edwards LB, et al. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiographically diagnosed, *Bull Int Union Tuberc* 1972; 47: 144 171.
- 35 ) Palmer CE, Jablon S, Edwards PQ. Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build, *Am Rev Tuberc* 1957; 76: 517 539.
- 36 ) Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre, Madras, and British Medical Research Council. A double blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong, *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 36 41.
- 37 ) Paul R. Silicosis in northern Rhodesia copper miners, *Arch Environ Health* 1961; 2: 96 109.
- 38 ) Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, et al. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis; a cohort study, *Environ Res* 1986; 41: 339 350.
- 39 ) Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, et al. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis, *Am J Med* 1979; 67: 597 602.
- 40 ) Chia S, Karim M, Elwood RK, et al. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population based study, *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 989 991.
- 41 ) Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, et al. Tuberculosis in patients with one stage renal disease, *Am J Med* 1980; 68: 59 65.
- 42 ) Pablos Mondoz A, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics, *Am J Public Health* 1997; 87: 574 579.
- 43 ) Boucot KR, Dillon ES, Cooper DA, et al. Tuberculosis among diabetics: the Philadelphia Survey, *Am Rev Tuberc* 1952; 65 ( Suppl. ) 1 50.
- 44 ) Oscarsson PN, Silwer H. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics: search among diabetics in the county of Kristianstad, *Acta Med Scand* 1958; 161( Suppl. 335 ) 23 48.
- 45 ) Thorn PA, Brookes VS, Waterhouse JAH. Peptic ulcer, partial gastrectomy, and pulmonary tuberculosis, *Br Med J* 1956; 1: 603 608.
- 46 ) Snider DE Jr. Tuberculosis and gastrectomy, *Chest*, 1985; 87: 414 415.
- 47 ) Steiger Z, Nickel WO, Shanoor GJ, et al. Pulmonary tuberculosis after gastric resection, *Am J Surg* 1976; 131: 668 671.
- 48 ) Pickleman JR, Evans LS, Kane JM, et al. Tuberculosis after jejunoileal bypass for obesity, *JAMA* 1975; 234: 744.
- 49 ) Bruce RM, Wise L. Tuberculosis after jejunoileal bypass for obesity, *Ann Intern Med* 1977; 87: 574 576.
- 50 ) Lichtenstein IH, MacGregor RR. Mycobacterial infections in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature, *Rev Infect Dis* 1983; 5: 216 226.
- 51 ) Munoz P, Palomo J, Mufioz M, et al. Tuberculosis in heart transplant recipients, *Clin Infect Dis* 1995; 21: 398 402.
- 52 ) Korner MM, Hirata N, Tenderich G, et al. Tuberculosis in heart transplant recipients, *Chest* 1997; 111: 365 369.
- 53 ) Feld R, Bodey GP, Groschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease, *Arch Intern Med* 1976; 136: 67 70.
- 54 ) Kapan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease: a review of 201 cases, *Cancer* 1974; 33: 850 858.
- 55 ) Schatz M, Patterson R, Kioner R, et al. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid treated asthmatic population, *Ann Intern Med* 1976; 84: 261

- 265.
- 56 ) Bovornkitti S, Kangeadal P, Sathirapat P, et al. Reversion and reversion rate of tuberculin skin test reactions in correlation with use of prednisone, *Dis Chest* 1960; 38: 51 55.
- 57 ) Bateman ED. Is tuberculosis chemoprophylaxis necessary for patients receiving corticosteroids for respiratory disease? *Respir Med* 1993; 87: 485 487.
- 58 ) Kim HA, Yoo CD, Back HJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid treated rheumatic disease patient population, *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 9 13.
- 59 ) Friedman LN, Williams MT, Tejinder PS, et al. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City, *N Engl J Med* 1996; 334: 828 833.
- 60 ) Buskin SE, Gale JL, Weiss NS et al. Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 through 1990 , *Am J Public Health* 1994; 84: 1750 1756.
- 61 ) Centers for Disease Control. A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States, *MMWR* 1989; 38 ( Suppl.S - 3 ) 1 25.
- 62 ) Goldberg BW. Managed care and public health departments: who is responsible for the health of the population? *Ann Rev Public Health* 1998; 19: 527 537.
- 63 ) Nelson KR, Bui H, Samet JH. Screening in special populations: a " case study " of recent Vietnamese immigrants, *Am J Med* 1997; 102: 435 440.
- 64 ) Nolan CM, Roll L, Goldberg SV, et al. Directly observed isoniazid preventive therapy for released jail inmates, *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 583 586.
- 65 ) Nazar Stewart V, Nolan CM. Results of a directly observed intermittent isoniazid preventive therapy program in a shelter for homeless men, *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 57 60.
- 66 ) Bock NN, Mctzgor BS, Tapia M, et al. A tuberculin screening and isoniazid preventive therapy program in an inner city population, *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 295 300.
- 67 ) Gourevitch MN, Alcabes P, Wasserman WC, et al. Cost effectiveness of directly observed chemoprophylaxis of tuberculosis among drug users at high risk for tuberculosis, *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 531 540.
- 68 ) Perlman DC, Perkins MP, Solomon N, et al. Tuberculosis screening at a syringe exchange program, *Am J Public Health* 1997; 87: 862 863.
- 69 ) Schlugar NW, Huberman R, Holzman I, et al. Screening for infection and disease as a tuberculosis control measure among indigents in New York City, 1994 1997, *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3: 281 286.
- 70 ) American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children, *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376 1395.
- 71 ) Huebner RE, Schoin W, Bass JB Jr. The tuberculin skin test, *Clin Infect Dis* 1993; 17: 968 975.
- 72 ) Cauthen GW, Valway SE, Tuberculin reactions read at 2 and 7 days, *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149( Pt. 2 ) A 101.
- 73 ) Rose DN, Schechter CB, Adler JJ. Interpretation of the tuberculin skin test, *J Gen Intern Med* 1995; 10: 635 642.
- 74 ) Sepulveda RL, Forter X, Latrach C, et al. The influence of Calmette Guerin Bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults, *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 24 28.
- 75 ) McKay A, Kraut A, Murdzak C, et al. Determinants of tuberculin reactivity among health care workers: interpretation of positivity following BCG vaccination, *Can J Infect Dis* 1999; 10: 134 139.
- 76 ) Graham NMH, Nelson KE, Solomon L, et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV 1 seropositive

- and seronegative intravenous drug users, JAMA 1992; 267: 369 373.
- 77 ) Centers for Disease Control and Prevention. Anergy skin testing and tuberculosis preventive therapy for HIV 1 infected persons : revised recommendations, MMWR 1997; 46( No. RR 15 ) 1 10.
- 78 ) Ferebee SH, Palmer CE. Prevention of experimental tuberculosis with isoniazid, Am Rev Tuberc Pulmon Dis 1956; 73: 1 18.
- 79 ) Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? Am Rev Respir Dis 1970; 101: 780 782.
- 80 ) Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetant adults? Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 847 850.
- 81 ) Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid: cost effectiveness of different durations of therapy, JAMA 1986; 255: 1579 1583.
- 82 ) American Thoracic Society, Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children, Am Rev Respir Dis 1986; 134: 355 363.
- 83 ) Pape JW, Jean SS, Ho JL, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection, Lancet 1993; 342: 268 272.
- 84 ) Whalen CC, Johnson JL, Okwers A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus, N Engl J Med 1997; 337: 801 808.
- 85 ) Hawken MP, Mcmo HK, Elliot LC, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV I infected adults: results of a randomized controlled trial, AIDS 1997; 11: 875 882.
- 86 ) Mwinga A, Hosp M, Godfrey Faussett P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia, AIDS 1998; 12: 2447 2457.
- 87 ) Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis, N Engl J Med 1997; 337: 315 320.
- 88 ) Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta analysis of randomized controlled trials, AIDS 1999; 13: 501 507.
- 89 ) Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis, Ann Intern Med 1976; 84: 181 192.
- 90 ) Comstock GW. Prevention of tuberculosis among tuberculin reactors: maximizing benefits, minimizing risks, JAMA 1986; 256: 2729 2730.
- 91 ) Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid associated hepatitis deaths: a review of available information, Am Rev Respir Dis 1992; 145: 494 497.
- 92 ) Franks AL, Binkin NJ, Snider DE, et al. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients, Pub Health Rep 1989; 104: 151 155.
- 93 ) Murphy R, Swartz R, Watkins PB. Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid, Ann Intern Med 1990; 113: 799 800.
- 94 ) Burk RF, Hill KE, Hunt RW, et al. Isoniazid potentiation of acetaminophen hepatotoxicity in the rat and 4 methylpyrazole inhibition of it, Res Commun Chem Path Pharmacol 1990; 69: 115 158.
- 95 ) Millard PS, Wilcosky TC, Reade Christopher SJ, et al. Isoniazid related fatal hepatitis, West J Med 1996; 164: 486 491.
- 96 ) Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid associated deaths in one state, Am Rev Respir Dis 1989; 140: 700 705.
- 97 ) Centers for Disease Control and Prevention. Severe isoniazid associated hepatitis New York, 1991 1993 , MMWR 1993; 42: 545 547.
- 98 ) Laff DR, Laff AR. Tuberculosis control policies in major metropolitan health departments in the United States, Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1487 1494.

- 99 ) Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepato-toxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7 year survey from a public health tuberculosis clinic, JAMA 1999; 281: 1014 1018.
- 100 ) Tsevat J, Taylor WC, Wong JB, et al. Isoniazid for the tuberculin reactor: take it or leave it, Am Rev Respir Dis 1988; 137: 215 220.
- 101 ) Rose DN, Schechter CB, Silver AL. The age threshold for isoniazid chemoprophylaxis: a decision analysis for low risk tuberculin reactors, JAMA 1986; 256: 2709 2713.
- 102 ) Salpeter SR, Sanders GD, Salpeter EE, et al. Monitored isoniazid prophylaxis for low risk tuberculin reactors older than 35 yr of age: a risk benefit and cost effectiveness analysis, Ann Intern Med 1997; 127: 1051 1061.
- 103 ) Colice GL. Decision analysis, public health policy, and isoniazid chemoprophylaxis for young adult tuberculin skin reactors, Arch. Intern Med 1990; 150: 2517 2522.
- 104 ) Lecocur HF, Truffot Pernot FC, Grosset JH. Experimental short course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide, Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1189 1193.
- 105 ) Grosset J, Truffot Parnot C, Lacroix C, et al. Antagonism between isoniazid and the combination pyrazinamide rifampin against tuberculosis infection in mice, Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 548 551.
- 106 ) Dhillon J, Diokinson JM, Sole K, et al. Preventive chemotherapy of tuberculosis in Cornell model mice with combinations of rifampin, isoniazid, and pyrazinamide, Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 552 555.
- 107 ) Jabos D, Della Bruna C, Rossi R, et al. Effectiveness of rifabutin alone or in combination with isoniazid in preventive therapy of mouse tuberculosis, Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2346 2350.
- 108 ) Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis, Arch Dis Child 1998; 78: 169 171.
- 109 ) Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom, Thorax 1998; 53: 536 548.
- 110 ) Halsey NA, Coberly JS, Desornesux J, et al. Rifampin and pyrazinamide vs. isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV 1 infected persons: an international randomized trial, Lancet 1998; 351: 786 792.
- 111 ) Gordin FM, Chaisson RE, Matts JP, et al. An international, randomized trial of rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV infected persons, JAMA 2000; 283: 1445 1450.
- 112 ) Goitar LJ, O'Brien RJ, Kopanoff DE. Short course preventive therapy for tuberculosis (abstract), Am Rev Respir Dis 1990; 141(Pt. 2) A 437.
- 113 ) Geiter LJ. Results of a randomized, controlled trial to assess the toxicity and patient adherence with two short course regimens for the prevention of tuberculosis, a two month regimen of rifampin and pyrazinamide or a four month regimen of rifampin only, in comparison with a control regimen of six months isoniazid [thesis]. Johns Hopkins University, School of Hygiene and Public Health, Baltimore, MD, 1997.
- 114 ) Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS tuberculosis short course chemotherapy trial 21; effectiveness, toxicity, and acceptability, Ann Intern Med 1990; 112: 397 406.
- 115 ) Grazoyk J, O'Brien RJ, Bok E, et al. Assessment of rifampin containing regimens for tuberculosis preventive therapy: preliminary results from a pilot study in Poland (abstract), Am Rev Respir Dis 1991; 143: A 119.
- 116 ) Magdorf, K, Arizzi Ruche AF, Geiter L J, et al. Compliance and tolerance of new antituberculous short term chemoprevention regimens in childhood: a pilot study, Pneumologie 1994; 48: 761 764.
- 117 ) Sinder DE, Hutton MD. Improving patient compliance in tuberculosis treat-

- ment programs, Department of Health and Human Services, CDC, Atlanta, GA, 1989.
- 118 ) Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails: a social behavioral account of patient adherence, *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1311 1320.
- 119 ) Carey JW, Oxtoby MJ, Nguyen LP, et al. Tuberculosis beliefs among recent Vietnamese refugees in New York State, *Public Health Rep* 1997; 112: 66 72.
- 120 ) Morisky DE, Malotto CK, Choi P, et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens, *Health Educ O* 1990; 17: 253 267.
- 121 ) Harborview Medical Center, University of Washington, *Ethnic Medicine Guide*, <http://www.hslib.washington.edu/clinical/ethhnomed/>
- 122 ) White MC, Tuisky J P, Reilly P, et al. A clinical trial of a financial incentive to go to the tuberculosis clinic for isoniazid after release from jail, *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 506 512.
- 123 ) Heal G, Elwood RK, FitzGerald JM. Acceptances and safety of directly observed versus self administered isoniazid preventive therapy in aboriginal peoples in British Columbia, *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 979 983.
- 124 ) Wobeser W, To T, Hoepfner VH. The outcome of chemoprophylaxis on tuberculosis prevention in the Canadian Plains Indian, *Clin Invest Med* 1989; 12: 149 153.
- 125 ) Kohn MR, Arden MR, Vaslinkis J, et al. Directly observed preventive therapy: turning the tide against tuberculosis, *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996 ; 150: 727 779.
- 126 ) Judson FN, Sbarbaro JA, Tapy JM, et al. Tuberculosis screening: evaluation of a food handler's program, *Chest* 1983; 83: 879 882.
- 127 ) Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, et al. A 62 dose, 6 month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a twice weekly, directly observed, and cost effective regimen, *Ann Intern Med* 1990; 112: 407 415.
- 128 ) Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. Determinants of rifabutin associated uveitis in patients treated with rifabutin, clarithromycin, and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex bacteremia: a multivariate analysis, *J Infect Dis* 1998; 77: 252 255.
- 129 ) Sun E, Heath Chiozzi M, Cameron DW, et al. Concurrent zidovudine and rifabutin increases risk of rifabutin associated adverse events [ Abstract no. MoB 171 ] In *Programs and abstracts of the XI International Conference on AIDS*, Vancouver, BC, Canada 1996; 18.
- 130 ) McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, et al. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154: 1462 1467.
- 131 ) Vernon A, Burman W, Benator D, et al. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV related tuberculosis treated with once weekly rifapentine and isoniazid, *Lancet* 1999; 353: 1843 1847.
- 132 ) Jarvis B, Lamb HM. Rifapentine, *Drugs* 1998; 56: 607 616.
- 133 ) Good JT Jr, Isemen MD, Davidson PT, et al. Tuberculosis in association with pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 492 498.
- 134 ) Carter BJ, Mates S. Tuberculosis during pregnancy ; the Rhode Island experience, 1987 to 1991, *Chest* 1994; 106: 1466 1470.
- 135 ) Smith J K, Caspary EA, Field EJ. Lymphocyte reactivity to antigen in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 602 606.
- 136 ) Montgomery WP, Young RC Jr., Allen MP. The tuberculin test in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 829 831.
- 137 ) Present PA, Comstock GW. Tuberculin sen-

- sitivity in pregnancy, *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 413 415.
- 138 ) Snider DE Jr, Laydo PM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis during pregnancy, *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 63 69.
- 139 ) Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, et al. Brief report: congenital tuberculosis, *N Engl J Med* 1994; 330: 1051 1054.
- 140 ) Scheinhorn DJ, Angolillo VA. Antituberculous therapy in pregnancy: risks to the fetus, *West J Med* 1977; 127: 195 198.
- 141 ) Eggermont E, Logghe N, Van W, et al. Hemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampin and isoniazid treated mothers, *Acta Paediatr Belg* 1976; 29: 87 89.
- 142 ) Centers for Disease Control and Prevention. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: U.S. Public Health Service ( USPHS ) and Infectious Diseases Society of America ( IDSA ), *MMWR* 1999; 48( No. RR 10 ) 13 14.
- 143 ) Snider DE Jr, Powel KE. Should women taking antituberculosis drugs breast feed? *Arch Intern Med* 1984; 144: 589 590.
- 144 ) Miller FJW, Seale RME, Taylor NM. Tuberculosis in children. Little Brown, Boston, MA 1963; 77.
- 145 ) Comstock GW, Hammes LM, Pio A. Isoniazid prophylaxis in Alaskan boarding schools: a comparison of two doses, *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 773 779.
- 146 ) Mount FW, Ferreeb SH. Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children, *N Engl J Med* 1961; 265: 713 721.
- 147 ) O'Brien RJ, Long MW, Cross FS, et al. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis, *Pediatrics* 1983; 72: 491 499.
- 148 ) Stein MT, Liang D. Clinical hepatotoxicity of isoniazid in children, *Pediatrics* 1979; 64: 499 505.
- 149 ) Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC. et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection; experience with 157 adolescents, *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1735 1738.
- 150 ) American Academy of Pediatrics. Tuberculosis, In *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 25th ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL. 2000 ( In press ).
- 151 ) Koplan JP, Farer LS. Choice of preventive treatment for isoniazid resistant tuberculosis infection: use of decision analysis and the Delphi technique, *JAMA* 1980; 244: 2736 2740.
- 152 ) Balley WC, Byrd RB, Glassroth JC, et al. Preventive treatment of tuberculosis, *Chest* 1985; 87: 1295 1325.
- 153 ) Polesky A, Farbe HW, Gottlieb DJ, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless, *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1473 1477.
- 154 ) Livengood JR, Sigler TG, Foster LR, et al. Isoniazid resistant tuberculosis: a community outbreak and report of a rifampin prophylaxis failure. *JAMA* 1985; 253: 2847 2849.
- 155 ) Pablos Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994 1997, *N Engl J Med* 1998; 338: 1641 1649.
- 156 ) Passannante MR, Gallagher CT, Reichmen LB. Preventive therapy for contacts of multidrug resistant tuberculosis: a Delphi survey, *Chest* 1994; 106: 431 434.
- 157 ) Centers for Disease Control and Prevention. Management of persons exposed to multidrug resistant tuberculosis, *MMWR* 1992; 41( No. RR 11 ) 61 71.
- 158 ) Ridzon R, Meador J, Maxwell R, et al. Asymptomatic hepatitis in persons who received alternative preventive therapy with pyrazinamide and ofloxacin. *Clin Infect Dis* 1997; 241: 1264 1265.
- 159 ) Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature, *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 12 15.
- 160 ) Dani góvi óva A, Brezins M, Bolan S, et al.

- Magnetic resonance imaging in children receiving quinolones: no evidence of quinolone induced arthropathy a multicenter survey, *Chemotherapy* 1994; 40: 209 214.
- 161 ) Gough AW, Kasali OB, Sigler RE, et al. Quinolone arthropathy acute toxicity to immature articular cartilage, *Toxicol Pathol* 1992; 20: 436 449.
- 162 ) Steiner P, Rao M. Drug resistant tuberculosis in children, *Semin Pediatr Infect Dis* 1993; 4: 275 282.
- 163 ) Swanson DS, Sterke JR. Drug resistant tuberculosis in pediatrics, *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 553 581.
- 164 ) Centers for Disease Control and Prevention. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR* 1996; 45( No. RR 4 ) 8 9.
- 165 ) Chapuis L, Ji B, Truffot Pernot C, et al. Preventive therapy of tuberculosis with rifapentine in immunocompetent and nude mice, *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1355 1362.
- 166 ) Reddy MV, Luna Herrera J, Daneluzzi D, et al. Chemotherapeutic activity of benzoxazinorifamycin, KRM 1648, against *Mycobacterium tuberculosis* in C57BL/6 mice, *Tuberc Lung Dis* 1996; 77: 154 159.
- 167 ) Stover CK, Yuan Y, Warrenner PG, et al. A novel compound series and development candidate for the treatment of tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159( Suppl. ) A 16.
- 168 ) Centers for Disease Control and Prevention. Development of new vaccines for tuberculosis: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis ( ACET ) *MMWR* 1998; 47( No. RR 13 ) 1 6.
- 169 ) Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis in HIV infected persons taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, *MMWR* 2000; 49: 185 189.