

# 今後ますます重要な 潜在結核治療(化学予防)



結核予防会 会長 青木 正和

## 1. 繰り返された対照実験

ニューヨークのBellevue病院の報告によると、化学療法前には小児結核で入院した980例の子供のうち21.5%が約1年で亡くなっていたのに、ストレプトマイシン(SM)が使えるようになると死亡率はずっと低くなり5.0%に改善したと報告されています。しかし、一応治っても、間もなく髄膜炎などを発症する例が後を絶たず、長い目で見ると子供の結核の予後は厳しいものでした。

ところが、1952年にヒドラジッド(INH)が開発され、INHで治療してみると、129例の死亡率は1.5%に低下しました。それだけではありません。治療終了後に髄膜炎や肺結核を発病する例が遙かに少なくなりました。その上驚いたことに、粟粒結核になって、髄液から結核菌が培養され今までなら100%髄膜炎になると考えられていた子供が髄膜炎にならなかったのです。この事実気付いた小児科のLincoln先生は、これを論文にまとめました。この女医さんが偉かったのは「もしこれが事実なら、結核の発病予防も可能になる。臨床対照実験を組織して事実を確かめよう<sup>1)</sup>」と呼びかけたことです。

米国政府公衆衛生局はすぐに反応しました。こうして全米で2,750例の小児結核を取り込んだ「化学予防」実験が1955年に始められたのです。この成績は見事なものでした。INH投与群の発病率はプラセボ群より88%も低かったのです。その後米国では次々と臨床対照実験を繰り返し、化学予防で60~75%の発病が予防できることが確認されました。

## 2. INHによる肝障害

これを受けて1967年には米国胸部疾患学会、ATS(American Thoracic Society)は結核感染者全員に化学予防を行うことを勧め、「米国の結核は化学予防で2000年までに根絶できる」と夢見る人も少なくなき、最高時には年間50万人もの人が化学予防を受けたといわれています。

この時突然発生したのが「Capitol Hill事件」です。Capitol Hillは米国の国会議事堂がある丘です。

国会議事堂で働く人を対象にツ反応検査を行い、陽性者2,321人でINH化学予防を始めたのですが、19人で肝障害が発生、このうちの2名が死亡する事件が発生したのです。1人は上院議員の弟だったので騒ぎは余計に大きくなりました。

米国公衆衛生局はすぐに全米に呼びかけ、INHによる肝障害調査を始めました。13,838人を巻き込んだ大規模な調査で、年齢が進むほど肝障害発生率が高くなることが明らかにされ、以後、米国では35歳以上の人の化学予防は慎重に行うようになったのです。

## 3. わが国での化学予防

わが国では1957(昭和32)年から結核に感染した乳幼児を対象にINH 6ヵ月の化学予防が行えるようになりました。その後、1975(昭和50)年には中学生まで、1989(平成元)年には29歳まで対象年齢が引き上げられました。現在の「医療の基準」では「初感染結核で特に軽度の症例についてはINHの単独療法を行っても良い。ただし、INHに耐性を有する結核菌によるものであるとき、またはINHによる著しい副作用が発現した時には、RFP(リファンピシン)単独療法を行う」と規定されています。投与期間は記載されていませんが、INH 6ヵ月、INH耐性例ではRFP 4~6ヵ月がふつうです。ただし、INH耐性例から感染したと考えられる場合には、耐性検査の精度の信頼性を確かめ、RFPの授与が必要な時には服薬を確実にするためDOTで行うことがすすめられます。

これにより毎年およそ5,000人が化学予防を受けましたが、1996(平成8)年頃から急増し、緊急事態宣言が出された1999(平成11)年には10,087人となり最高を示しました。その後少しずつ減少し2003(平成15)年には6,000人となりました。以後「結核の統計」に報告されなくなったので化学予防数は分かっていません。

## 4. 「化学予防」という言葉

化学予防は、はじめは「予防的治療」と呼ばれ、

その後「化学予防」「予防投薬」「初感染結核症の治療」「マル初」などさまざまに呼ばれてきました。米国では2000年から「潜在的結核感染治療, treatment of latent tuberculosis infection, LTBI治療」と呼ぶようになり、これに従う国が多くなっています。薬では「結核の感染」そのものを防ぐことは出来ず、既に「感染を受けている人の発病を防ぐ」だけなので、「潜在的結核感染治療」というのが正しいというわけです。わが国では、健康保険が予防給付を認めていないので、「予防」という言葉が避けられ、「マル初」と呼ばれています。世界の流れや学問的立場も考慮し、日本の事情も考えれば「潜在結核治療」と呼ぶのが良いかもしれません。感染症法では「無症状病原体保有者」という言葉が使われています。

「LTBI治療」の方法は国により多少の違いがあります。日英米の方法は表1に見るとおりです。米国では一時2RZが推奨されましたが、副作用が多く、今は推奨していません。しかし、INHでの治療はやはり9カ月のほうが良い、というので9Hを推奨しています。2006年3月に出版された英国のガイドライン<sup>2)</sup>では、9カ月にしても6カ月と効果は変わらず、副作用出現率が高くなるので推奨しないと明言し、6Hを勧めています。ただ、小児などには3RHという3カ月療法を推薦しています。

このように国により多少の差はありますが、今のところわが国では表に示した「わが国の方式」で治療するのが良いと考えられます。

**表1 潜在的結核感染に対する各国の治療方式**

国	感受性例	INH耐性例	多剤耐性例
日本	6H	4～6R	注意して追跡
米国	6H, 9H	4R, (2RZ)	6～12ZE*
英国	6H, 3RH,	6R	嚴重に追跡

6H: INH 6カ月服用, 3RH: 3カ月のRFPとINH併用, 2RZ: 2カ月のRFPとPZA(ピラジナミド)など

\*MDR菌(多剤耐性菌)に感染し、発病のリスクの高い者。E(エタンブトール)の代わりにキノロンでも良い。

## 5. 今後ますます重要になる

結核感染の頻度が高く、何時、どこで感染するか分からなかった頃は、予防には感染前のBCG接種が極めて重要でした。しかし、感染危険率が低くなり、感染の場が偏在化した今では「LTBI治療」が重要です。今後ますます重要になるといえます。

BCG接種の普及のため、わが国ではツベルクリン反応検査による「結核診断」の精度は残念ながら

**表2 特定グループの感染者の年間発病率 (1,000人/年)**

感染後1～7年	1.6
標準体重より10～14%の低体重	2
標準体重の15%以上の低体重	2.6
不活動性結核または治癒所見あり	7.8 (2.0～13.6)
感染後1年未満	12.9
珪肺あり	68
HIV感染	98.5 (35.0～162)

英国ガイドライン<sup>2)</sup>より(一部改変)

低かったと言わざるを得ません。このため、従来は安全を見て「過剰に」感染と診断されることが多かったのです。幸い、クオンティフェロン-2G(QFT)により感染診断の精度は飛躍的に高くなりました。

これからは結核の感染が確かで、結核治療を受けたことがない人、特に発病のリスクが高いと考えられる人には発病を予防する治療を是非とも行いたいものです。結核感染者の中で発病リスクの高いグループを英国のガイドライン<sup>2)</sup>から借りてみたのが表2です。この他、一般の人に比べて相対危険度が高いグループは、糖尿病は2～4倍、抗TNF剤(抗炎症作用のあるリウマチ薬など)使用4～8倍、腎透析または腎機能不全10～25倍、臓器移植実施者20～74倍などといわれています。結核感染1年以内の人は表に見るように発病率が高いので、定期外健康診断で感染と診断された人にはINHを服用することは特に重要です。

今後、潜在結核治療はますます重要になります。感染診断はQFTを使って正確に行い、従来のように過剰診断になることを避け、潜在結核治療と診断された例では服薬を確実に行うことが大切です。今後の結核対策では潜在結核治療が極めて重要であることを忘れてはなりません。

### 文献

1. Lincoln EM. The effects of antimicrobial therapy on the prognosis of primary tuberculosis in children. Am Rev Tbc 1954; 69: 682-689.
2. National Collaboration Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis, clinical diagnosis and management. March, 2006, Royal College of Physicians, London.