

中高年齢者に対するイソニアジドの結核発病予防

—方法論の検討と副作用への対応—

¹大森 正子 ¹和田 雅子 ²西井 研治 ³中園 智昭
⁴増山 英則 ¹吉山 崇 ⁵稲葉 恵子 ¹伊藤 邦彦
¹内村 和広 ³三枝美穂子 ¹御手洗 聡 ¹木村 もりよ
⁶下内 昭

要旨： 検診成績を利用し中高年齢者の結核発病予防の方法論と実行可能性を検討した。対象は50～79歳男女、胸部X線で1年以上変化のない陳旧性結核に合致する陰影があった者(440名)のうち、住所の提供、研究への同意、事前の諸検査で問題のなかった29名となった。治験対象者を無作為に6カ月のINH服薬群(14名)、経過観察のみの非服薬群(15名)に分けた。服薬中副反応を訴えた者は6名(42.9%)、うち治療開始後2週以内に胃腸症状を訴えた2名(14.3%)は肝酵素値に異常はみられなかったが服薬を中止した。副反応を訴えなかった者でも2名に肝酵素の上昇が認められた。その異常は服薬開始2カ月後から出現し、長く継続した者でも服薬終了後には正常値に戻った。これまで追跡不能は3名、1名は服薬終了時X線上活動性結核と診断、1名は8カ月目に乳癌が再発、1名は2.5年目に肺腺癌と診断。この他4例で陰影拡大が疑われたが結核発病は確認されていない。副反応、偶然的事故等がかなり高率であり、本事業を集团的に推進するには、副作用の頻度とそれを上回る有効性を確認するより大規模な調査が必要である。それまでは個別の臨床ベースでの実施で対応し、高齢者対策としては早期発見・治療に重点を置くべきだろう。

キーワード： 住民検診, 中高年齢者, イソニアジド, 結核発病予防, インフォームドコンセント, 副作用

はじめに

わが国の結核罹患率減少が低迷状態にあることの打開策の1つとして、1999年7月の公衆衛生審議会結核予防部会の提言で高齢者の結核発病予防が取り上げられたが、われわれはこれに先駆け中高年齢者にイソニアジド内服による結核発病予防を行う場合の効果的な実施方法ならびに効果と副作用について検討を開始していた。本研究の調査対象例は大変少ないものとなったが、住民ベースの検診成績を利用した中高年齢者の発病予防の試みはわが国ではこれまで報告がなく、実施の過程において様々な留意すべき点が得られたので報告する。なお本研究での方法を参考に厚生省は結核対策特別促進事業として、

高齢者の結核発病予防事業を厚生省保健医療局結核感染症課長通知(1999年11月12日)で出している(2000年10月11日一部改正)。

資料と調査方法

参加対象者

対象者は3つの検診機関が委託をうけた6市の住民検診と業態者検診受診者で、撮影した間接写真読影成績と名簿から、①50～79歳男女で、②胸部X線写真上主に上肺野に線維性病巣がありかつ1年以上変化がなく、③インフォームドコンセントが得られた者、とした。胸膜の肥厚や初感染病巣の石灰像のみの例は除外した。また問診と事前の検査から抗結核治療歴のある者、肝機能障

¹結核予防会結核研究所, ²岡山県健康づくり財団付属病院, ³結核予防会複十字病院健康管理センター, ⁴結核予防会第一健康相談所, ⁵世界保健機関東地中海事務局, ⁶大阪市健康福祉局感染症対策室

連絡先: 大森正子, (財)結核予防会結核研究所, 〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: ohmori@jata.or.jp)
(Received 5 Jun. 2002/Accepted 29 Jul. 2002)

害のある者、重篤な疾患のある者は除外した。

なお X 線の比較読影に際し、該当例・除外例の典型的なフィルムを用意し、読影者間で目合わせをした。また事前の肝機能検査結果で AST 値または ALT 値が 50 (IU/L) 以上、または T-bil 1.5 (mg/dl) 以上の者は対象から除外した。

インフォームドコンセント

インフォームドコンセントは疫学の専門家の指導を受けて、かなり詳細なものを作成した。内容は、1) 目的、2) 方法 ①対象 ②服薬・非服薬、3) 副作用、4) その他、である。この中で 1) では高齢者では発病した場合の死亡率が高いこと、isoniazid の服用で結核発病を半分以下におさえることができるが、高齢者でも isoniazid をきちんと飲むことができるか副作用の頻度はどのくらいか調べたいこと、2) ①ではレントゲン写真で結核に感染した痕が見つかったが、このような人は発病する危険が 2~4 倍高いこと、2) ②では事前健康診断結

果で研究に参加できると判断された方は“くじびき”で薬を飲む人と飲まない人に分けられること、3) では副作用として肝機能障害を起こすことがあり外国では肝機能障害による死亡例があったこと、しかしそれらは定期的な肝機能検査がされていなかったか症状がでていても服用を続けていた例であったこと、本研究では重篤な肝機能障害出現回避のために具体的な方法を準備していること、4) では参加することも途中で止めることも自由意志で決められること、を特に強調した。

インフォームドコンセントは無料健康相談(ミニドック)受診日に口頭で説明した上で受診者に手渡し、家族の意見も聞けるようにミニドックの検査結果の説明を受けるときに承諾書を持参するよう案内した。

住民検診結果から対象者選定までの過程

それぞれの選定の過程と人数については Fig. 1 に示す。A 市を含む 4 市(以下 A 4 市と呼ぶ)では 1997 年に住民検診ならびに業態者検診を受診した 3,999 名、O 市と K 市

Selection of subjects from the records of MMR* for inhabitants

Number of inhabitants who received MMR	13,219
Number of inhabitants aged 50-79 yrs with abnormal chest X-ray findings	1,566
Number of inhabitants who also had a chest X-ray film in previous year	888



Comparison of the two successive X-ray films by two doctors

Those who fulfilled the inclusion criteria	440
--	-----



Information of security clearance and physical checkup

Those who were requested to permit use of their addresses and screening records for this study	418**	100.0%
Those who accepted the use of their addresses and screening records for this study	137	32.8%
Those who received first physical checkup and explanation about this study	95	22.7%



Informed consent and subject selection

Those who finally enrolled in the study	29	6.9%
Fukujuji Hospital	22 of 55	
Koseicho Clinic	7 of 40	

Fig. 1 Procedure of selecting the subjects from public screening records

* Mass Miniature Radiography

** Address unknown in 22 of 440 persons

では1998年に住民検診を受診した9,220名、合計13,219名の胸部X線間接写真読影成績を用いた。この中で年齢が50～79歳で読影結果が有所見であった者は1,566名、うち前年も検診を受診しかつX線が2年続けて有所見の者は888名あった。この888名についてフィルムの切り出しを行い医師2名が独立して比較読影を行い、対象となるX線基準に合致するものを選び出した。読影の結果が一致しなかった例については、その後、2人でX線写真を見ながら協議し、結果的に計440名がX線基準を満たしていると判断された。

住所ならびに検診の情報は市が管理する情報であるので、住所・氏名ならびに検診情報の外部提供を求める文書を、各市から市長名で郵送していただいた。郵送数は住所が不確実な22名を除く418名となった。なおこの文書には高齢者の結核発病予防の計画があり、その対象者選定のために検診情報が利用されることが明記された。了承を得られた137名に結核予防会結核研究所、岡山県健康づくり財団厚生町クリニックの双方から無料健康相談(ミニドック)の案内が送付された。ミニドックおよびその後の事前健康診断、診療・服薬の管理、経過観察は、K市、A4市については複十字病院健康管理センター、O市については厚生町クリニックで行った。ミニドックの案内には、この案内を受け取っている人にはX線に治癒の痕がみられること、そのような人は結核発病の危険は高いが発病予防の方法があることが記された。ミニドックには95名が受診した。

ミニドックの内容は問診(結核治療歴、その他既往、飲酒歴等)、持参した現在服用中の薬の確認、血圧、尿、血液生化学検査、血液一般検査、心電図、理学検査である。またミニドックでは発病予防の説明を口頭で行うとともに説明文書と同意書を持参させ、同意書はミニドックの結果説明を受ける時に回収することを伝えた。なお同意書とともに喀痰採集容器1本を渡し同意書提出日の早朝痰を持参するよう伝えた。ミニドック検査結果説明日に同意書を持参した者で、検査結果から対象者基準を満たしていた者について、即日1回目の事前健康診断が実施された。内容は胸部X線直接撮影とツベルクリン液の注射である。また1日目の喀痰を受理するとともに、翌日、翌々日の分の喀痰容器2本を渡した。2回目の事前健康診断は2日後に実施され2回分の喀痰容器を回収するとともに、結核研究所からの指示で服薬群と非服薬群に分けた。なお結核研究所では男女別に65歳未満と65歳以上に4区分し、その中からそれぞれ無作為に2群に振り分けた。このような経過を経て最終的に研究に参加した者は29名、服薬群14名、非服薬群15名となった。服薬群には6カ月のINHの服用、非服薬群は特にプラセボを投与ということはず、半年ごとの経過観察

のみとした。服薬群・非服薬群とも、半年に1度の定期検診を行い胸部X線直接撮影、肝機能検査と喀痰検査(受診時1回)を実施したが、必要な場合は胸部CT、気管支鏡検査等も実施した。現在最長で2年半を経過したが、5年間追跡し結核発病の有無を確認する予定である。
服薬状況の確認と重篤な肝機能障害の回避策

服薬状況の確認は1カ月分の薬の処方時に一緒に渡す服薬カレンダーで行った。INHの投与量は300mg/日とした。服薬者は朝食後INHを服用すると、その日付の欄に○を付け、1カ月分の服薬が終了し受診する際には、家族の確認のサインをもらい、飲み残しの薬と一緒に持参することを指導された。担当医は服薬カレンダーをチェックし服薬者が持参した薬の残量があっているかどうかを確認した。

服薬者には月1回の受診の際、肝機能検査と喀痰検査(受診時1回)を実施したが、重篤な肝障害を回避するためにあらかじめ、症状はなくてもAST値100IU/L以上、ALT値100IU/L以上であった場合には、それ以降の服薬を中止することと取り決めていた。また服薬者には毎月薬局で薬を受け取る際、服薬上の諸注意と副反応の説明、ならびに副反応発現時の連絡方法を記した用紙が手渡された。内容は「吐き気、嘔吐、食欲の低下、全身倦怠感、腹痛、手足のしびれ、その他いつもと違う症状があったときには薬の服用を中止し、その日のなるべく早い時間に連絡すること、その症状が休日にかかった場合には、薬の服用を中止したうえで休日あけの早い時間に連絡すること」である。この説明は口頭でも行われた。なお症状を訴えて連絡してきた服薬者のほとんどはその日のうちに受診し必要な検査と症状により薬の処方を受けている。

結 果

対象除外者の背景と理由

無料健康相談(ミニドック)を受診したが治療歴があった、本人が参加を望まなかった、対象者基準に合致しなかった等の理由で除外した者についてその理由を検討した。ただし対象除外の手順が2実施機関で若干異なるため、複十字病院健康管理センターでミニドックを受けた55名についてのみ表に示す(Table 1)。ミニドック受診者55名中対象から除外された者は33名(60.0%)あった。33名の除外理由は治療歴あり14名(25.5%)、参加拒否13名(23.6%)、検査の結果INHの服用を推奨できない6名(10.9%)であった。治療歴ありで除外とされた者は性別には男24名中6名(25.0%)、女31名中8名(25.8%)で大きな違いはなかった。説明されたうえでなお参加を拒否した者は13名いたが、男3名、女10名と女が多い傾向がみられた。この参加を拒否したため除外した者

Table 1 Number of persons enrolled and excluded, by sex and physical checkup results, among those who received first physical checkup at Fukujuji Hospital

	Number of persons	Mean age (%)	Sex		Physical checkup results				
			Male	Female	Normal	Abnormal			
						No need of recheck	Need of recheck	Need of further exam./ medical care	
Total	55	(100)	66.3	24	31	25	13	4	13
Exclusion	33	(60.0)	66.4	13	20	16	8	3	6
Previous history of treatment	14	(25.5)	68.5	6	8	9	2	1	2
Refusal*	13	(23.6)	64.8	3	10	7	5	0	1
Abnormal liver function tests	3	(5.5)	66.3	1	2	0	0	1	2
On medical treatment**	3	(5.5)	63.0	3	0	0	1	1	1
Enrollment	22	(40.0)	66.3	11	11	9	5	1	7

* Refused to be enrolled in this study

** One case had angina pectoris, one chronic hepatitis C and one chronic pulmonary emphysema.

Table 2 Characteristics of the cases enrolled in this study

	Chemo-prophylaxis with INH	Follow-up
Total	14	15
Mean age (yrs)		
Male	67.0	67.5
Female	64.9	65.7
Sex		
Male	7	8
Female	7	7
Erythema (mm) [†]		
<10	1	4
10-19	5	4
20-29	4	1
30-49	3	5
50≤	1	1
Induration (mm) ^{*†}		
<10	5	6
10-19	8	7
20-29	0	1
X-ray (cm ²) [†]		
<2	3	7
2-5	5	6
5≤	6	2

* two were unknown

† χ^2 test was not significantly different between INH chemoprophylaxis and follow-up.

はミニドックの結果異常なし、あるいは異常はあるが再検査の必要はなしと判定された者が13名中12名(92.3%)であり、参加者の22名中14名(63.6%)に比べ多い傾向がみられた。

ミニドックの結果で肝機能異常のため除外とされた者は3名あった。1名は71歳女でAST 70 IU/L, ALT 52

IU/L, 1名は64歳女でT-Bilが2.4 mg/dlと高値であった。1名は64歳男でT-Bil 1.6 mg/dl, 11年前に肝機能障害の既往あり、現在胃潰瘍治療中、毎日焼酎3合の飲酒の習慣があるなどから服薬中に肝機能障害を起こす可能性があると考えられたため除外した。その他3名の除外者は、狭心症・C型肝炎・肺気腫の治療中で、服薬の継続が危惧されたため除外した。

参加者の事前健康診断結果と服薬状況管理

参加者27名の服薬群と非服薬群は男女・年齢65歳を基準に4つに割り振ったため、性別・年齢別には大きな違いはなかった(Table 2)。ツベルクリン反応結果は服薬群、非服薬群で違いはなかった。胸部X線写真上の異常陰影の総面積では服薬群でやや大きい傾向がみられたが、統計学的には有意の差はみられなかった。

服薬群14名の服薬確認は本人が毎日カレンダーに○をつけることで行った。この本人の服薬状況記録と医師の残量チェック記録から、服薬状況は94~100%と推計された。個人の服薬状況記録は毎月家族のサインでも確認されたが、カレンダーの63%に家族のサインがあった。

異常の訴えと服薬中止

服薬を開始した14名のうち、副作用を訴えて月1回の定期検査の間に緊急受診した者は5名、その他定期検査時に異常を訴えた者が1名あった。この6名の症状とその経過をTable 3に示す。68歳男は服薬開始2日後にかなり激しい下痢と嘔吐が出現、肝機能検査値に異常はみられなかったが、服薬中止で改善することから服薬を中止することとした。62歳男は1~2週目に胃腸症状を訴え受診した。肝機能検査値に異常はみられなかったが本人の強い希望で服薬を中止した。なおこの2名の6カ月後の肝機能検査値も正常値であった。結果的に服薬中

Table 3 Symptoms of adverse reactions during INH chemoprophylaxis

Sex	Age	Process	Days from the beginning	Main symptoms	Liver function tests	Taking of INH	Remarks
M	68	temporary visit	2	serious diarrhea, vomiting	normal	discontinued	Improved after discontinuation of INH
M	62	temporary visit	7-14	gastrointestinal disturbance	normal	discontinued	He discontinued taking INH and improved
F	66	temporary visit	8	numbness of hands and feet	normal	continued	Improved after treatment
F	68	monthly checkup	60	gastric disturbance, malaise	AST (57), ALT (66)	continued	Symptoms had continued from second month until discontinuation of INH in spite of treatment
F	56	temporary visit	67	gastric disturbance, muscle stiffness of the shoulder	AST (82), ALT (99)	continued	Initial symptoms improved after treatment, however gastric disturbance occurred at the 5th month
F	60	temporary visit	164	dizziness, nausea	normal	continued	No treatment

断率は14名中2名(14.3%)となった。

その他症状改善のための治療をしたことでINHの服用を継続した例が3例あった。66歳女は服薬8日後に右手足のしびれが生じたがビタミンB6にて消失したため服薬を継続した。68歳女は2カ月目の定期検査時にやや胃の不調を訴えマズレンスルホン酸ナトリウムが処方された。その後肝酵素の値は100 IU/Lを超えることはなかったが、ASTは2カ月目、ALTは2~4カ月目に50 IU/Lを超え、胃の不調と倦怠感は服薬終了まで続いた。56歳女は2カ月後の定期検査でAST 105 IU/L、ALT 113 IU/Lとなり、事前に服薬中止の基準に決めていたAST 100 IU/L、ALT 100 IU/L以上になったが、本人からの症状の訴えがなく臨床所見から服薬継続が可能と判断されたので、本人には慎重に経過をみることを伝え服薬を継続した。しかし1週間後、胃が重い、肩こり、背中の痛みがとれにくい、という症状を訴え受診したものの、この時の肝酵素の値はAST 82 IU/L、ALT 99 IU/Lと改善傾向にあったことから、マズレンスルホン酸ナトリウムとグリチロンを処方することで服薬を継続した。60歳女は164日目に、めまい、吐き気を訴え受診した。ただし特に異常はみられなかったため、そのまま経過観察とした。結果的に症状出現者は14名中6名(42.9%)となったが、AST値、ALT値が共に50 IU/Lを超えた者は2名(14.3%)であった。

服薬完了者における肝酵素値の変化

Fig. 2にINH 6カ月の服薬完了者12名についてAST、ALT値を示した。服薬前の平均AST、ALTはそれぞれ

22.8±6.7 IU/L、17.7±5.5 IU/Lであったが、服薬開始後1カ月目はそれぞれ24.7±7.5 IU/L、21.9±7.6 IU/Lと平均値は若干上昇したが大きな変化はみられなかった。しかし2カ月目以降には肝酵素値に大きな上昇を示す者が現れた。Fig. 2に示す太い線は6カ月の服薬期間中症状を訴えた者、細い線は症状を訴えなかった者である。症状を訴えた者のうち2名は明らかに肝酵素値の上昇をみたが、他の2名には大きな変化はみられなかった。これに対し症状を訴えなかった者の中でも2名は明らかなALTの上昇がみられた。一方、服薬者の半数は6カ月の服薬期間中、肝酵素値に大きな変化はみられなかった。

6カ月以降の追跡結果

6カ月ごとの追跡調査対象者からの結核発病は、IUATの研究と同じく培養陽性をもって発病とすることにしてしたが、今回INH服用者(69歳男)から臨床的に発病と判断される例があった(Table 4)。服薬前の比較読影結果では陰影は不変、事前健康診断時のX線はV型、陰影の総面積5 cm²、3日連続検痰による検査結果はすべての検体で塗抹・培養とも陰性、ツ反発赤径22 mmであった。服薬中のコンプライアンスも大変良く、毎月の喀痰検査は塗抹・培養とも陰性であったが、6カ月の服薬終了時に実施された胸部X線で右肺の結節影に明らかな陰影の増大を認め、胸部CTでも中心の石灰化の周りににじみ出るような陰影を認めたため活動性になったと判断された。排菌確認のための気管支鏡検査の実施を申しでたが本人が希望せず、治療も他の医療機関で実施されることとなった。その後INHとRFPの2剤

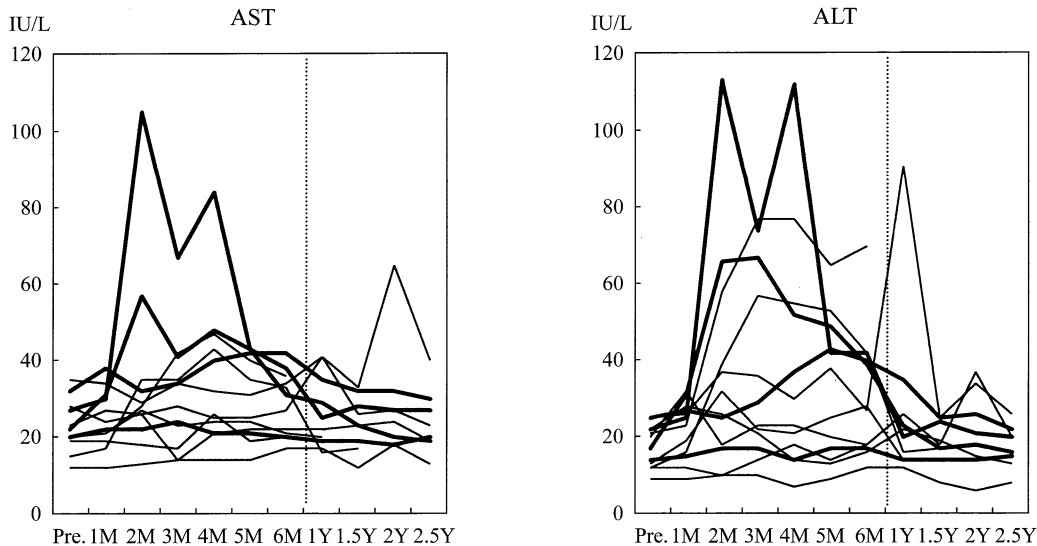


Fig. 2 Trends of serum AST and ALT values in the subjects who took INH for 6 months, for all follow-up periods

Thick lines show the trends of 4 symptomatic cases and thin lines show those of others. Two cases were followed for 6 months, one case for 1 year, one case for 1.5 years, eight cases for 2.5 years by the end of April, 2002.

による治療が開始され3カ月後のX線は改善したとの情報は得られたが、これ以上の追跡は不可能となった。この他に陰影拡大が疑われた例が4例あった。しかしいずれも結核発病と診断されるにはいたらなかった。また服薬群で本研究に参加する7カ月前に乳癌の手術を受けた例(62歳女)は、服薬終了後8カ月目に乳腺腫瘍で入院、1年後にはその医療機関も替わりそれ以上の追跡は不可能となった。その他73歳女の例では、服薬を終了した6カ月目のX線で診断に迷う陰影があり、その後何回か精密検査を実施したが確定診断にいたらなかった。2.5年目の追跡調査時に行った胸部CTと気管支鏡検査で肺腺癌が確定し外科を紹介することとなったが、この例もその後の追跡は不可能となった。服薬開始時から最長の者で2.5年を経過した現在、29名中26名(89.7%)についてその予後が追跡されている。

考 察

発病予防効果についての大規模な調査は1955~64年に米国で実施されたUnited States Public Health Service (USPHS) trial¹⁾、1969~72年にヨーロッパで行われたInternational Union Against Tuberculosis (IUAT) trialが挙げられる²⁾。どちらの調査もRCT(無作為対照試験)でINH群とプラセボ群に分けて発病防御率を検討したものである。USPHSでは無症状の初感染結核、既に結核と診断されていた患者の接触者、新発見患者の接触者、アラスカ村民、精神病院に入院している患者、不活動性

病巣をもった人などを対象とした大規模なものであった。その中で不活動性者を対象とした調査(1960~64年)では、発病歴および治療歴のないINH群701名の5年間の千人対発病率は25.7%で、714名のプラセボ群の発病率千人対68.6%と比較すると、発病予防効果は62.5%となった。また結核の治療歴のある不活動性者にもINHの服用が試みられたが、こちらの発病予防効果は17.3%と低かった。このため本研究でも対象を治療歴のない者に限定した。

IUATの調査は胸部X線写真上1年間変化のない線維性病巣の陰影をもつ者で治療歴のない者に行われたが、主として治療期間による治療の効果をみたものである。5年間の千人対発病率は、プラセボ群で14.3%、INH12週群で11.3%、INH24週群で5.0%、INH52週群で3.6%であり、これにより発病予防効果はINH12週群21.0%、INH24週群で65.0%、INH52週群で74.8%とされた。なかでも服薬率の高い集団と線維性病巣の大きい集団では、52週の服薬が明らかにもっとも効果的な発病予防であると報告された。しかし肝炎出現頻度を差し引きすると24週がもっとも効果的という計算もあること²⁾、わが国ではINHによる発病予防の服薬期間として多くの医師が6カ月を採用していること等の理由で、本研究でも服薬期間を6カ月とした。ただしその後Comstock³⁾はイソニアジド1剤を用いた化学予防の期間について、“近年次第に化学予防の期間は12カ月から6カ月でも十分であるというような風潮に変わってきているが、こ

れまでの論文を検証すると、6カ月の服薬期間では最適な予防はできない、最適な予防効果は9~10カ月の服薬によって現れる”と明快に述べており、わが国で一般に

採用されている6カ月の服薬期間も今後の検討が求められる。

当初本研究でもINHの発病予防効果の検討も含めて

Table 4 Outcome of subjects enrolled in the study during 2.5 years of follow-up period

Time after entry	Sex	Age at the time of outcome	INH or follow-up	Situation of outcome observation	Outcome	Detail outcome
6M	M*	69	INH	periodic health checkup**	clinical TB (dropped out) [†]	He completed taking 6 months of INH. The nodular shadows on his right field obviously worsened at the 6th month medical checkup. The infiltrative shadow around the center of calcification developed on his chest CT and was diagnosed as active tuberculosis, although it was not confirmed bacteriologically because of his refusal. Since he received TB treatment at another medical institution, we couldn't follow him up any more. We received only information that the abnormal shadow on his X-ray film had improved on the 3rd month of tuberculosis treatment.
6M	M	71	follow-up	periodic health checkup	worsening, NS ^{††}	At the 6th month, a shadow behind the born was observed. The chest CT was taken 3 months later and the shadow appeared to be improving.
7M	M	76	INH	temporary visit	NS	At the 7th month, he visited our hospital because of his lassitude and slight headache. However, we did not find any abnormal signs.
1Y	F	62	INH	information	other disease (dropped out)	She had mastectomy for breast cancer 7 months before entry. She completed taking 6 month of INH. However she was hospitalized because of the relapse of breast cancer 2 months after completion of INH. Consequently we could follow her for only one year.
1.5Y	M	69	INH	periodic health checkup	worsening, NS	On the 1.5 year's periodic health checkup, the abnormal shadow appeared. He was also taking the medicine for white sputum from a local doctor. After one month, the shadow seems to be diminishing and sputum improved.
1.5Y	F	65	follow-up	periodic health checkup	worsening, NS	Comparing with the shadow at the 6th month, it diminished at one year, however it increased again at one and half year. We told her to call immediately to us if she developed cough or sputum, and continued to follow her. The shadow on chest X-ray film on the second year had no change.
2Y	M	55	INH	temporary visit	NS	He was informed as having TB by a medical doctor during his visit to China on business trip, and visited us with anxiety. However, his chest X-ray showed no change.
2Y	M	66	follow-up	temporary visit	worsening, NS	He was told to receive further examination from the screening results of mass miniature radiography and visited us. We observed abnormal shadow on chest X-ray and chest CT. Then bronoscopic examination was done, but the bacteriological results from broncho-alveolar lavage fluid were negative for both smear for AFB and culture. As the abnormal shadow has been improving gradually, it was considered as non-specific inflammation.
2.5Y	F	73	INH	periodic health checkup	lung cancer suspected (dropped out)	On the 6th month medical checkup, lung cancer was suspected, but it was not confirmed even by detail medical examination. And she was diagnosed as adenocarcinoma of the lung by chest CT and bronchoscopic examination at 2.5 year's periodic health checkup.

* His medical checkup results at the entry showed positive PPD-skin reaction (22 mm erythema), bilateral calcification foci on chest X-ray film, 5 cm² of sum of abnormal area, negative smear and culture.

** Periodic health checkup was carried out every 6 months for 5 years after entry.

[†] Lost to follow-up for various reasons.

^{††} Nothing special

研究計画が立てられたが、予防効果50%、有意水準5%、検出力80%で有意差ありとするためには、服薬群と非服薬群それぞれに約4,800例の対象数が必要になると推計された。それだけの人数を集めることが非常に難しいことは予想されたが、今後高齢者に対する発病予防事業が各地で拡大する可能性も考え、あえて服薬群・非服薬群に分ける方法で調査を開始した。またインフォームドコンセントを交わす段階でプラセボの服用はわが国では一般には受け入れられないだろうとの考えから、非服薬群は経過観察のみとすることにした。

本研究は結核予防法による住民検診で撮影されたX線間接撮影フィルムから対象者を選定したが、住民検診の実施主体は市町村であり、協力を要請しても事故が起きた場合の訴訟問題を危惧し難色を示す市町村が多かった。また協力が得られた市町村とも、住民検診データの目的外使用が問題となり、結果的にすべての市と化学予防実施医療機関、結核研究所の3者間で情報の取り扱いについて覚え書きを取り交わす一方、対象者に情報の目的外使用についての承諾を得ることとなった。

対象者については、Fig. 1にも示すように、ミニドック受診までにもそれぞれの段階でかなりの人数が対象からはずれた。ミニドック受診者で治療歴ありの者は約4分の1あったが、治療歴のある者は再発を心配するなど結核への関心が高く、結果としてミニドック受診につながったものと考えられる。ミニドックも受診しながら参加を拒否した者も約4分の1あった。その理由は副作用を恐れてというのがほとんどであった。陰影があるとの情報で心配しミニドックを受診はしたが、異常なし、有所見だが心配なし、という結果を得ると一応安心し、それ以上の参加には副作用という理由で難色を示したものと推察される。ハイリスク住民を対象としたスクリーニングで化学予防を試みた米国の研究でも、ツベルクリンテストを受けた者の65%しか判定をうけず、ツ反陽性で化学予防の基準を満たした者の76%しか服薬を開始せず、服薬を開始した者の27%しか服薬を完了しなかったと報告している⁴⁾。ハイリスクであっても症状もなく排菌者との接触もない者は、発病の不安も小さいため服薬の動機付けは難しいのであろう。方法ならびに対象とした年齢層が異なっても一般住民を対象としたスクリーニングから化学予防対象者を選ぶことの限界が感じられた。

対象者選定の一環として行われたミニドックで、受診者のうち狭心症・C型肝炎・肺気腫で治療中、検査の結果肝機能値異常などで6名(10.9%)が6カ月のINHの服用は難しいと判断された。この他にも偶然家族の報告で判明した例に、ミニドックを受診する直前に結核を発病し他病院に入院した者があった。またミニドックを受

診したが参加は拒否した者で、その後1カ月以内に突然倒れて亡くなった者があり、これも家族がミニドックの結果を聞きに来て偶然判明した。このように高齢者の場合は、服薬希望者でも服薬させるべきでない者や突然死など予測のつかないことが起こる可能性が高い。もし事前の検査を十分に行い不適格者を除いていなければ、問題の起こる確率は高くなるだろうし、INHの服用中に死亡等が起こった場合には、因果関係を問われることにもなる。突然の出来事への対処の方法は事前に十分に検討しておくことが重要だろう。

INHの服用中に最も心配される副作用として肝炎の発症がある。13,838名を対象としたUSPHSの成績では、主に肝酵素の値(AST 250以上か否か)等からINHによる副作用と考えられる者92名、INHによる副作用の可能性の高い者82名に分けて年齢別に発症率を観察しているが、前者は64歳未満では年齢とともに上昇し、50~64歳で千人対23に達している⁵⁾。この前者92名の中から7名の死亡が報告され、また後者の中からも1名の死亡が報告されている。なお、USPHSの試みでは症状のない者には定期的な肝機能検査はされていなかった。

IUATの成績でもプラセボ群とINH群からの肝炎発症率が比較されているが、プラセボ群では6,900例中7例(1.0%)に対し、INH群では20,840例中95例(4.6%)報告されている²⁾。ここからも3例の死亡が確認されている。しかしながらIUATでも定期的な肝機能検査はなく、死亡の3例はいずれも黄疸などの自覚症状が出現してからもイソニアジドを服用し続けた例や肝硬変などの重篤な肝疾患も含まれていた²⁾。IUATの成績でも年齢と肝炎発症の関係が強く、高齢になるに従い肝炎発症率は高くなっていったが、肝障害既往歴のある者を除くと、年齢と肝炎発症率との関係はなかったと報告されている⁶⁾。ここでは95例の肝炎患者とコントロールを比較し、肝炎を発症した者では有意の差をもって胆石症歴と常習性の飲酒習慣をもつ者の割合が高いことも報告されている。これに対し対象数は少ないが、定期的な肝機能検査を実施し、症状がなくてもASTが100 IU/Lを超えた場合には服薬を中止するとした試みでは、黄疸の出現もみられなかった⁷⁾⁸⁾。

このようなこれまでの研究を踏まえ、本研究でも月1回の肝機能検査、症状出現時の緊急受診、症状がなくてもASTまたはALTが100 IU/Lを超えた場合の服薬中止、を前提に服薬を開始した。実際にはAST、ALTが100 IU/Lをわずかに超えた1名には服薬を継続させたが、その後肝酵素の値は低下し、6カ月の服薬を完了した。

米国の研究から12カ月の服薬中止者はプラセボ群で3.8%、INH群で6.6%¹⁾であった。ただし、本研究のようにインフォームドコンセントを得、副作用について十

分説明をし、症状出現時にはすぐに受診するよう伝えた研究では服薬中止率が10%と高く、そのうち症状による中止が7.5%、症状はないがAST 100 IU/L以上のため服薬中止は2.5%と報告されている⁸⁾。また別の研究ではAST 100 IU/L以上のため服薬中止とした例は11.8%⁷⁾と報告している。

本研究でも服薬を開始した14例のうち症状出現者は6名(42.9%)と非常に高かったが、重篤な肝機能障害を回避するためにインフォームドコンセントを得る時にもまた薬の処方時にも症状についての説明を行っていたことが背景にあると考えられる。本研究でも服薬を継続できない者が2名(14.3%)発生したが、いずれも胃腸障害によるものであり肝機能異常によるものではなかった。これらの成績から症状について事前に十分な説明をしている研究では症状出現率が高くはなるが、肝酵素の上昇でみれば、AST 100 IU/Lを超えるのは2.5~11.8%あたりとも言えるであろう。肝酵素の上昇は必ずしも症状を伴うものではなく⁸⁾、本研究でもALTの値が事前の除外基準50 IU/Lを超えても症状を訴えなかった者が2名あった。このことから症状の有無にかかわらず定期的な肝機能の検査は非常に重要であると思われた。

なお症状の出現時期については多くの論文で、重要な副作用は初期3カ月間に起こった⁷⁾、肝炎発症は2カ月目に多かった⁹⁾、3名の黄疸発生は最初の2カ月目に起こった¹⁾と服薬開始後早い時期の症状出現を報告している。本研究でも胃腸障害がひどく服薬中止となった者は2週間以内に起こっている。また1名が5カ月目に症状が出現した以外はいずれも2カ月以内に症状を訴えている。ただし、肝酵素の値の上昇は2~3カ月目が顕著であった。諸外国での試みの結果でも肝炎発症は2カ月目よりもっとも多く、2カ月目の肝炎発症率は前後の月の2倍あり31%であったとの報告⁹⁾もあるので、特に初期3カ月間は肝機能の異常に十分気をつける必要がある。

調査対象者からの結核発病は、IUATと同じく培養陽性をもって発病とすることにしていたが、今回6カ月目のX線検査で活動性結核と判断される例があった。もともと結核発病の危険の高い者を対象としているので、発病によってINHの耐性を獲得する危険性を考えれば3カ月目に1回X線撮影の実施が必要であったかもしれない。また化学予防により発病が抑えられると信じて服薬した者が終了と同時に発病したことで化学予防を実施した医療機関の信頼が失われ、その後の治療にあたって他の医療機関を受診してしまった。発病予防効果は100%ではないということについての説明が不十分であったのかもしれない。しかも治療はINHとRFPの2剤で行われた。もし予防内服期間中にINH耐性となっていれば、2剤での治療によってRFPも獲得耐性となり、化学

予防が発端で多剤耐性結核を作り出していたかもしれない。発病に伴う治療の問題は今後の大きな課題として残された。

1999年11月12日に高齢者に対するINHの投与事業が正式に県市へ通達された。本研究では副作用と副作用が出現した場合の連絡手段を毎月薬を渡す時に口頭と文書で周知徹底させた結果、43%もの症状出現があった。これはすべてINHの服薬による副反応ではないが、きわめて高い症状出現率であると言える。そしてわずか29名の対象者からすでに結核発病1名を経験した。国が事業として広く高齢者に対するINHの投与事業を始めるのであれば、①副作用のチェックと副作用が起こった場合の対応、②発病の確認の方法と発病に伴う措置、については事前に十分に決め、関係者に周知徹底させることはきわめて重要である。

これまでわが国では高齢者への結核発病予防についてその有効性や実施上の問題点を国が中心となって事前に調査研究を行うことはなかった。今回、研究ベースできわめて小規模ではあるが中高年齢層の地域住民を対象とした発病予防の試みが行われ、数々の問題が提起された。小規模にならざるを得なかった背景に、住民ベースの大規模な研究を行いその結果を結核対策に反映させるという経験が少ないために、このような研究を実施することが非常に難しいのかもしれない。しかし高齢者はハイリスク者の中でも数では最大級のリスク集団であり、まだ20年以上はこの状況が続くと考えられるので、国は本当にこの事業を推進するべきだと考えるのであれば各界に働きかけ有効性や実行可能性を検討できる大規模のパイロットスタディを実施すべきである。それが難しいのであれば、明確な基準と副作用や偶然の事故に対する詳細なマニュアルを作成した上で、集団を対象とした事業ではなく個人を対象とした事業として、あくまでも本人の意思を重視した臨床ベースでの発病予防に限定すべきである。

Steadらが高齢者でもツ反陽転者についての化学予防は、結核の発病を98.4%も低下させたと報告しているように¹⁰⁾、高齢者においても対象が既結核感染者ではなく最近感染した者への化学予防は、その効果と効率の上からも推奨される結核対策と言えるだろう。感染の有無を確認することはわが国では非常に難しいとは言え、感染源が明らかで、そこからの感染が非常に疑われ、本人も周囲も非常に心配しているのであれば、化学予防は年齢を制限することなく、ツ反の大きさにも必ずしもこだわることなく、必要と判断された者に適切に慎重に実施されることが重要ではないだろうか。

最後に集団としての高齢者に対する結核対策としては早期発見・早期治療を重要課題として検討する必要がある

るだろう。コート法による治療成績によると、70歳以上の高齢者の10.7%が治療の効果が現れる前に結核により死亡していた¹¹⁾。高齢者は咳・痰などの呼吸器症状ではなく倦怠感や食欲不振など全身症状を主訴とすることが多い上、X線陰影も非典型、喀痰の咯出も困難、菌陽性例でも11.4%の患者でツ反陰性など診断の困難な例が多く、治療も副作用や他疾患の合併のため順調にできない例が多い¹²⁾。高齢者を“結核では死なせない”ことをモットーに、行政・医療関係者は、高齢者の結核を早期に発見し治療開始するための方策を考えるべきである。そのためには高齢者の結核の早期発見が重要になるが、高齢者を対象とした早期発見方法はいまだ確立されているとは言い難い。特対事業の内容をみても¹³⁾、X線なしの喀痰だけの検診や、自宅で寝たきりの者へのポータブルX線装置を利用した検診等、自治体で試行錯誤しながら取り組んでいるのが現実である。近年老人保健施設や福祉施設の拡充で、集団で生活する高齢者が増加している。免疫抑制された高齢者では外来性再感染の可能性もあり¹⁴⁾¹⁵⁾、施設内感染防止の点でも高齢者の早期発見、早期治療を進めることは重要である。

ま と め

1. 中高年齢者を対象とした住民ベースの結核発病予防は、まず検診情報を管理している市町村の情報の目的外利用が大きな課題となったが、住民から検診情報の外部提供許可を得ることで解決した。しかしこれは市の理解と多大な協力があってできたことである。
2. 住民を対象とした結核発病予防は、より高齢あるいは既往歴のある者では関心は高かったが、一応健康な住民にとってはレントゲン写真に陰影があると指摘されても発病予防への関心は低く、無料健康相談受診者は案内を送付したわずか22.5%であった。また受診者に個別に結核発病予防方策の説明をしたにもかかわらず4分の1は副作用が怖いとの理由で参加を望まなかった。
3. 服薬を開始した14名中6名(42.9%)が症状を訴えるなど、症状出現率はかなり高かったが、肝酵素の上昇を伴った者は2名であった。症状出現率にはINHの副作用に特に注意しインフォームドコンセントを取り交わし、薬の配布時にも症状の説明と出現時の対応を伝えるなど、きめ細かに対応したことも影響していると考えられた。
4. 服薬者の中で肝酵素の上昇がみられたのは4名(28.6%)あったが、いずれも2カ月後から発生しており、症状の有無にかかわらず特に2カ月後の肝機能検査には十分な注意を払う必要がある。
5. わずか29名の参加者であったが、活動性結核と診

断された者が1名、乳癌1名、肺癌1名が治療のため追跡不可能となった。その他4名に陰影増大が疑われた。

6. 中高年齢者には様々な基礎疾患を有している者が多く、高齢者を対象にした結核発病予防を実施するためには、丁寧な事前の健康診断を行いINH服薬に伴い起こりうる危険性を事前に回避することが重要であり、副反応発現時の緊急受診体制を整えておくことは必須の条件である。また突発的な出来事に対し、因果関係の説明や責任問題を問われることも念頭に置き、体制を整えておく必要がある。
7. 高齢者へのINHによる発病予防を事業として推進するためにはその効果と実行可能性を検討できるだけの大規模なパイロットスタディを実施すべきである。それが難しいのであれば、あくまでも本人の意思を重視した臨床ベースの発病予防に限定し、事業としては高齢者の早期発見・早期治療に重点を置くべきである。

本論文は平成10年、11年度国際共同研究和田/大森班で実施し、第75回結核病学会総会でその一部を発表したものである。実施にあたって参加6市の関係者には多方面にわたりご尽力頂きました。またインフォームドコンセント作成にあたっては元東北大学医学部長久道茂先生、同公衆衛生学教授辻一郎先生に貴重なご助言を頂きましたことを併記し深謝致します。全体の作業統括窓口として尽力下さった結核研究所疫学研究部の佐藤奈津江さん・中田信子さん、複十字病院健康管理センターならびに岡山県健康づくり財団厚生町クリニックのスタッフの方々に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Ferebee SH: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis, a general review. *Adv Tuberc Res.* 1970; 17: 28-106.
- 2) IUAT 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 (4): 555-564.
- 3) Comstock GW: How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3: 847-850.
- 4) Bock NN, Metzger BS, Tapia JR, 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.
- 5) Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ: Isoniazid-related hepatitis, a USPHS cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 117: 991-1001.
- 6) Riska N: Hepatitis cases in Isoniazid treated groups and in

- a controll group. Bull IUAT. 1976 ; 51 : 203-207.
- 7) Bailey WC, Weill H, DeRouen TA, et al.: The effect of isoniazid on transaminase levels. Ann Intern Med. 1974 ; 81 : 200-202.
 - 8) Byrd RB, Nelson R, Elliott RC: Isoniazid toxicity, a prospective study in secondary chemoprophylaxis. JAMA. 1972 ; 220 : 1471-1473.
 - 9) Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, et al.: Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. Gastroenterology. 1975 ; 69 : 289-302.
 - 10) Stead WW, To T, Harrison RW, et al.: Benefit-risk considerations in preventive treatment for tuberculosis in elderly persons. Ann Intern Med. 1987 ; 107 : 843-845.
 - 11) 厚生労働省：平成12年度結核緊急実態調査報告書。2001, 147.
 - 12) 和田雅子：高齢者の結核の特徴。「高齢者を知る事典—気づいてわかるケアの根拠」, 介護・医療・予防研究会編, 厚生科学研究所, 東京, 2000, 120-122.
 - 13) 結核予防会結核研究所：平成10年版全国結核対策特別推進事業紹介, 結核対策推進事業のために, 2001. 46-57.
 - 14) Stead WW, Lofgren JP, Warren E, et al.: Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. N Engl J Med. 1985 ; 312 : 1483-1487.
 - 15) 近藤有好, 桶谷典弘, 桑原克弘, 他：老健施設における結核の外来性再感染と思われる集団発生について, 結核. 2002 ; 77 : 401-408.

Original Article

PREVENTIVE THERAPY IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY PERSONS SELECTED
FROM THE POPULATION-BASED SCREENING BY MASS MINIATURE RADIOGRAPHY
—Methodological Aspect and Adverse Reactions—

¹Masako OHMORI, ¹Masako WADA, ²Kenji NISHII, ³Tomoaki NAKAZONO, ⁴Hidenori MASUYAMA,
¹Takashi YOSHIYAMA, ⁵Keiko INABA, ¹Kunihiko ITOH, ¹Kazuhiro UCHIMURA,
³Mihoko SAEGUSA, ¹Satoshi MITARAI, ¹Moriyo KIMURA, and ⁶Akira SHIMOUCI

Abstract The notification rate of tuberculosis in Japan was 31.0 per 100,000 in 2000. The rate was especially high among the elderly population, reaching 85.5 per 100,000 among those over 65 years of age. We conducted a study of preventive therapy in middle-aged and elderly persons selected from the population-based screening by the mass miniature radiography. The eligible criteria were 50–79 years of age, fibrous lesion which were compatible with healed tuberculosis and showed no change for at least one year, no previous treatment for tuberculosis, normal liver function tests, and no serious disease at the time of study. The eligible criteria for liver function tests in this study was less than 50 IU/L of AST and ALT value, and less than 1.5 mg/dl of T-bil level.

A total of 13,219 people underwent TB screening in 4 cities in 1997 and 2 cities in 1998. Among them, 440 persons fulfilled the above criteria based on the screening records and chest X-ray films. The municipal offices sent letters to 418 people, except 22 whose addresses were unknown, to obtain permission to use their addresses and results of screening in our study. Permission was obtained from 137 persons and we sent them invitation letters for cost-free physical checkup service. Ninety-five persons visited us, and we offered them physical checkup and explained about our study. After obtaining the informed consent, we performed chest X-ray and sputum examination for 3 consecutive days. Finally 29 people were enrolled in the study. They were divided into 4 groups by sex and age, and were randomly assigned to one of two treatment groups. One group took 300 mg of INH per day for 6 months and the other group was only followed up by chest X-ray. Fourteen out of 29 persons began to take INH and received monthly liver function test. All the subjects were scheduled to follow by medical checkup every 6 months for 5 years.

The proportion of taking INH tablets was estimated to range from 94% to 100%, based on the calendar for record of taking medication and the number of remaining tablets each month. Six (42.9%) of 14 persons reported adverse reactions. Two of 6 persons complained some of diarrhea, vomiting and gastrointestinal disturbance within 2 weeks, and discontinued

taking INH, although none of them showed abnormal liver function tests. Two of 6 persons who reported some kinds of symptoms and 2 of 8 persons who did not complain of any symptoms showed abnormal liver function tests. The abnormal liver function tests had developed from 2 months after the beginning of INH taking in most of the persons and the abnormality improved after the completion of 6-month treatment.

We have followed them for a maximum duration of 2.5 years, and 3 cases dropped out from the study. These defaulted cases had completed 6 months of INH. One person (69 y.o. male) was diagnosed as active TB by his chest X-ray film at the 6th month medical checkup, although it was not confirmed bacteriologically. One person (62 y.o. female) had the mastectomy for breast cancer 7 months before the entry to this study and relapsed at the 8th month after the entry. One person (73 y.o. female) was diagnosed as lung cancer at the medical checkup on 2.5 years. Besides them, 4 persons were suspected of worsening the abnormal shadows on chest X-ray films; one was from the INH group and three were from the follow-up group. However none of them was diagnosed clinically and bacteriologically as active tuberculosis.

Key words: Population-based screening, Middle-aged and elderly, Isoniazid, Preventive therapy, Informed consent, Adverse reactions

¹ Research Institute of Tuberculosis, ² Branch Hospital, Okayama Institute of Health and Prevention, ³ Health Care Center, Fukujuji Hospital, ⁴ Dai-ichi Dispensary, Japan Anti-Tuberculosis Association, ⁵ Regional Office for the Eastern Mediterranean, World Health Organization, ⁶ Office for Infectious Disease Control, Bureau of Health & Welfare, Osaka City

Correspondence to: Masako Ohmori, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: ohmori@jata.or.jp)