

## 第78回総会ランチタイムレクチャー

## 呼吸器疾患における経口 New Quinolone 剤の役割

石田 直

キーワード：フルオロキノロン，呼吸器感染症，薬剤耐性，適正使用

## 序 論

1984年のノルフロキサシンをはじめとして、数々の経口ニューキノロン（フルオロキノロン）剤が発売されてきた。当初、グラム陰性菌に比してグラム陽性菌への抗菌力が弱かった本剤も、近年肺炎球菌への抗菌力を強めたいわゆるレスピレトリーキノロンが開発され広く臨床に用いられるようになってきている。

呼吸器感染症を治療するうえで理想的な経口薬を考えると、

1. 単剤で細菌とマイコプラズマやクラミジア等の非定型病原体の両方に抗菌力を有すること
  2. 呼吸器感染症の最も主要な起炎菌である肺炎球菌に対する抗菌力が強いこと
  3. 組織や喀痰中への移行が良好であること
  4. 半減期が長く服薬回数が少なく済むこと
  5. 副作用（特に消化器系）が少ないこと
  6. 他剤との相互作用が少ないこと
- などが考えられる。

最近のレスピレトリーキノロンの特徴としては、

1. グラム陰性菌に有効である
2. 非定型病原体に有効である
3. 肺炎球菌への抗菌力が強化（PRSPに有効）
4.  $\beta$ -ラクタマーゼに安定
5. 嫌気性菌にも有効
6. 抗酸菌にも抗菌力を有する
7. 組織，細胞内移行性が高い
8. 新しい薬剤では副作用や他剤との相互作用が軽減している

などが挙げられる。先述した外来での理想的な薬剤の条

件をかなり満足した薬剤と考えられる。

最も新しいキノロン剤であるガチフロキサシンの呼吸器感染症における適応症としては、扁桃炎，咽喉頭炎，急性気管支炎等の急性上気道炎症候群，慢性呼吸器疾患（慢性気管支炎，びまん性汎細気管支炎，気管支拡張症，肺気腫，肺線維症，気管支喘息）の二次感染，肺炎が挙げられている。また，保険適応はないが肺抗酸菌症にも有効性が期待できる。

また，ガチフロキサシンの有効菌種は Table 1 のように広くグラム陽性菌，グラム陰性菌，嫌気性菌からマイコプラズマやクラミジアのような非定型病原体にわたっている。このようにフルオロキノロン剤は現在われわれが使用できる経口薬のうちで最も抗菌スペクトルの広いものである。すでに臨床の場では汎用されているが，いつも第 1 選択として使用することには問題があるものと思われる。

カナダの Chen らが 1999 年に発表した報告によると，カナダにおいてフルオロキノロン薬の使用量は 1988 年の 0.8/100 人から 1997 年には 5.5/100 人に急激に増加した。それに伴いシプロフロキサシンの MIC  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  の肺炎球菌株の検出が，1993 年から 1994 年のサーベイランスでは 1.5% であったのに対して，1997 年から 1998 年の調査では 2.9% に増加しており，特に高齢者において高率であったとしている。他にもフルオロキノロンの出荷量の多い地域では肺炎球菌のフルオロキノロン耐性が 10% を超えているところもみられる。

また Bishai ら<sup>2)</sup>は，フルオロキノロンを多用することにより標的とする菌種以外の緑膿菌や黄色ブドウ球菌（彼らはこれらの菌を innocent-bystander と呼んでいる）のフルオロキノロン耐性も進行する可能性を報告して

Table 1 Antimicrobial spectrum of gatifloxacin

Gram-positive coccus
<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negatives
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Morganella morganii</i> , <i>Providencia</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.
Anaerobes
<i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.
Atypical pathogens
<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

いる。

Weissら<sup>3)</sup>は、フルオロキノロン耐性肺炎球菌による院内アウトブレイクを報告している。それによると、1995年から96年にかけて30床の呼吸器病棟において2群16例のフルオロキノロン耐性肺炎球菌による肺炎の集団発生が認められた。この肺炎球菌に対するシプロフロキサシンのMICは4 µg/mlでレボフロキサシンのMICは8 µg/mlであった。菌の遺伝子変異が認められ、治療はシプロフロキサシン+セフキシムは無効で、セフトリアキソン+エリスロマイシンが有効であったとしている。

以上の報告で窺えるように、本邦でもキノロンの使用頻度が増加すれば将来耐性菌が大きな問題となってくることは間違いないと思われる。以下、本剤の呼吸器感染症における適正使用を考えてみたい。なお用語については内外の学会のガイドラインに従いフルオロキノロンで統一表記する。

#### 各種呼吸器感染症におけるフルオロキノロン剤の位置づけ

##### A. 通常感冒

原因はいわゆる風邪ウイルスである。くしゃみ、鼻水、咽頭部不快感、乾性咳嗽、全身倦怠、軽度の頭痛などを主症状とし、透明な鼻汁の増加、咽頭部発赤の所見を呈する。透明な鼻水が顕著な症例ではウイルス感染症を疑い、抗菌薬の投与は行わない。発症後、2～3日後に出現する黄色の滲出物は必ずしも細菌感染の証拠ではなく、通常抗菌薬の投与は必要ない。本邦ではこのような症例においてフルオロキノロン剤が多用されており、不適正な使用と言わざるをえない。

##### B. 急性気管支炎

急性気管支炎も喫煙歴や基礎疾患のない患者では風邪

ウイルスが原因であり、抗菌薬の適応とはならない。ただし、マイコプラズマやクラミジアによるものではマクロライドまたはテトラサイクリンの適応となる。これらによる気管支炎では激しい乾性咳嗽が続くことが特徴であり、胸部レ線上、肺実質に陰影を呈することもある。風邪による症状の持続は平均2～3日であり、10日以上も激しい症状が続く場合には、マイコプラズマやクラミジアの感染を考えるべきである。ただし、上気道炎後の過敏性亢進による咳嗽は激しく長期に続くことがあるので鑑別を要する。

##### C. 急性咽頭炎、扁桃腺炎

急性咽頭炎、扁桃腺炎の原因には感染性、非感染性のものがあり、感染性のなかには、ウイルス性、細菌性、真菌性のものがある。細菌による扁桃腺炎のほとんどはA群β溶連菌によるものであり、学童期、冬季に多い、40℃前後の発熱、咽頭痛、扁桃部の黄色調分泌物、前頸部リンパ節腫脹が著明などの臨床的特徴を有する。これに対しては、ペニシリンが第1選択であり、アレルギーがあればニューマクロライドの適応となる。フルオロキノロンも適応はあるが、あえて第1選択とする必要はないと思われる。

ひとつ留意しなければならない点は、青年期の咽頭炎では伝染性単核球症によるものもみられることである。この場合アンピシリンは禁忌となるので鑑別できないときはマクロライド投与が無難であると思われる。

##### D. 市中肺炎

市中肺炎の治療については各種のガイドラインが作成されている。フルオロキノロン剤の使用については、いずれのガイドラインでも外来治療の場を想定しているが、その適応にはかなり違いがみられる。

American Thoracic Society (ATS)の2001年のガイドライン<sup>4)</sup>(Table 2)では、心肺疾患や薬剤耐性肺炎球菌や

**Table 2** Empiric therapy for outpatients with CAP  
— American Thoracic Society (2001) —

No cardiopulmonary disease, No modifying factors
• Azithromycin or clarithromycin
• Doxycycline
With cardiopulmonary disease and/or other modifying factors
• $\beta$ -lactam (oral cefpodoxime, cefroxime, high-dose amoxicillin, amoxicillin/clavulanate; or parenteral ceftriaxone followed by oral cefpodoxime plus macrolides or doxycycline
• Antipneumococcal fluoroquinolone

**Table 3** Empiric therapy for outpatients with CAP  
— Infectious Disease Society of America (2000) —

Doxycycline
Macrolide
Fluoroquinolone

**Table 4** Empiric therapy for outpatients with CAP  
— Centers of Disease Control and Prevention (2000) —

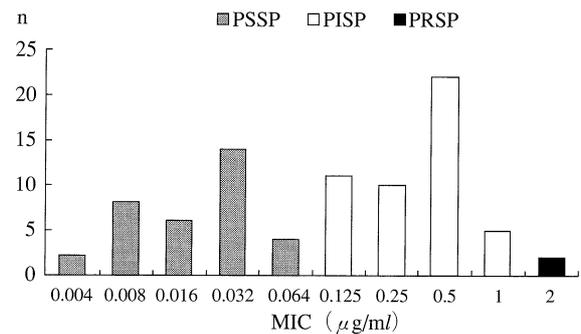
Macrolide (erythromycin, clarithromycin, or azithromycin)
Doxycycline or tetracycline
Oral $\beta$ -lactam (cefroxime axetil, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate potassium)

\*Does not cover atypical pathogens

グラム陰性菌のリスクのない患者については、マクロライドあるいはドキシサイクリンが第1選択であるが、心肺疾患あるいはリスクを有する患者では、 $\beta$ -ラクタム剤+マクロライドまたはドキシサイクリンを併用するか、または抗肺炎球菌用のフルオロキノロン剤の投与を薦めている。

米国感染症学会 (IDSA) の2000年のガイドライン<sup>5)</sup> (Table 3) では、外来治療で原因菌不明の場合はマクロライド、ドキシサイクリン、フルオロキノロンのうちから選択するようになっている。地域での肺炎球菌の感受性と薬剤耐性肺炎球菌のリスクを考慮すること、ペニシリン耐性肺炎球菌はマクロライドやドキシサイクリンにも耐性となっている可能性があること、高齢者や基礎疾患を有する患者にはフルオロキノロンが望ましいかもしれないことが付記されていて、フルオロキノロンの使用にかなり積極的な姿勢をとっている。

2000年にCenters for Disease Control and Prevention (CDC) が発表したガイドライン<sup>6)</sup> (Table 4) では、フルオロキノロンの使用について前2者とは異なった立場をとっている。フルオロキノロンは耐性出現を考慮して1st lineには用いず、他の薬剤が無効の時、他の薬剤がアレ

**Fig. 1** Penicillin G MIC distribution of *S. pneumoniae* strains obtained from patients with respiratory infections

ギー等で使用できない時、 $\text{MIC} \geq 2.0 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性肺炎球菌であると判明した時に使用を限定するとしている。

2000年に日本呼吸器学会が発表した市中肺炎ガイドライン<sup>7)</sup>では、やはり耐性出現を考慮してフルオロキノロンは若年者や基礎疾患のない患者では第1選択として挙げていない。また、このガイドラインの特徴として非定型肺炎と細菌性肺炎を鑑別して治療を行うことが挙げられる。細菌性肺炎が疑われるときには $\beta$ -ラクタム剤を、非定型肺炎が疑われるときはマクロライドやテトラサイクリンを投与するように薦めている。

以上の種々のガイドラインでのフルオロキノロンの使用を考える上でのポイントは、薬剤耐性肺炎球菌の頻度と程度および細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別が可能かどうかということになると思われる。

まず、本邦におけるペニシリン耐性肺炎球菌の現状であるが、Fig. 1は倉敷中央病院での成人呼吸器感染症患者の検体より得られた肺炎球菌株に対するペニシリンGの感受性分布をみたものである。PISPとPRSPを併せたペニシリン耐性菌株は検出株の約6割に達している。しかしながら、ほとんどはPISPでありPRSPも $\text{MIC} = 2.0 \mu\text{g/ml}$ のもののみである。小児科や耳鼻科領域に比して成人呼吸器感染症の領域では、ペニシリン耐性の程度は未だ高くないと考えられる。MICが $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以下であれば、通常充分量の $\beta$ -ラクタム剤を投与すれば治療できるものと思われる。むしろ本邦ではこれらの肺炎球菌がマクロライドに対して高度耐性になっていることが知られており、欧米のようにマクロライドを第1選択に持ってくることは現実的ではないと思われる。

Fig. 2, 3は倉敷中央病院における市中肺炎入院患者のうち、60歳未満の患者層と65歳以上の患者層における起炎微生物の頻度を示したものである。これによると若年者層と高齢者層での起炎微生物の最も大きな違いはマイコプラズマ肺炎の頻度であるということがわかる。

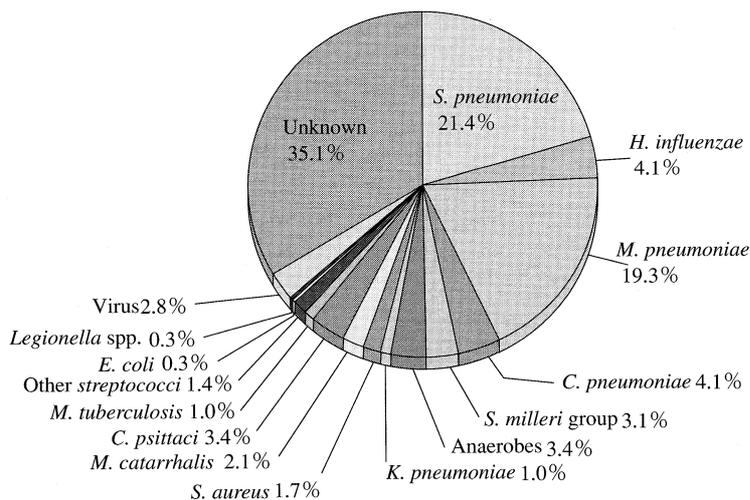


Fig. 2 Etiology of patients under 60 y.o. with CAP

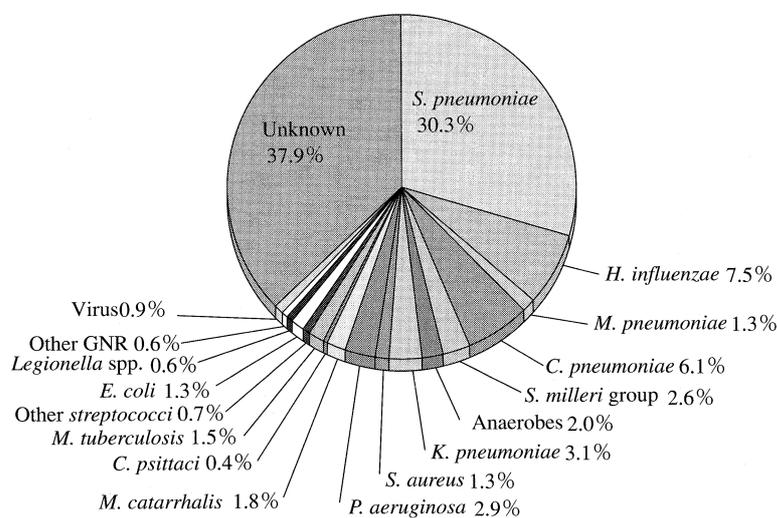


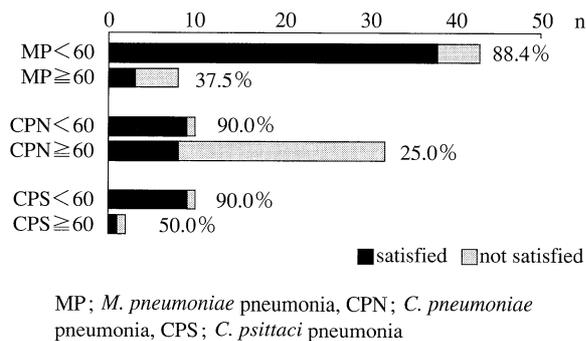
Fig. 3 Etiology of patients over 65 y.o. with CAP

若年者ではマイコプラズマ肺炎は肺炎球菌性肺炎に次いで多いが高齢者では頻度はずっと減少する。この点、起炎微生物に年齢による違いはないとする米国のガイドラインの考え方とは異なる点である。

日本呼吸器学会ガイドラインでは細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別点を設定しているが、このガイドラインで非定型肺炎が鑑別できるかを自験例で検討したのが Fig. 4 である<sup>8)</sup>。3つの非定型肺炎(マイコプラズマ肺炎、クラミジア・ニューモニエ肺炎、オウム病)のそれぞれにおいて60歳未満の症例と60歳以上の症例に分けてガイドライン鑑別点で非定型肺炎と鑑別される割合を示した。これによると、3つの肺炎とも60歳未満の例では高率で鑑別点に合致するが、60歳以上の例では低くなる。すなわち、呼吸器学会ガイドラインの鑑別点は若年

者において有用であると考えられる。高齢者では臨床症状や所見が非典型的であること、細菌性肺炎と非定型肺炎の合併が多いことなどにより両者の鑑別は一般には困難であると思われる。

以上の点を鑑みて、市中肺炎の経口薬による治療を考えると、若年者では細菌性肺炎と非定型肺炎は鑑別可能と思われること、この層での薬剤耐性肺炎球菌の程度は低いと思われることより、非定型肺炎と考えられればマクロライドまたはテトラサイクリンの適応であり、細菌性肺炎と考えられれば当初は $\beta$ -ラクタム剤でもよいと思われる。高齢者層では薬剤耐性菌のリスクが増加すること、細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別困難あるいは両者合併も考えられるため両方をカバーするような治療が必要と思われることなどより、 $\beta$ -ラクタム剤+マクロラ



**Fig. 4** Accordance rate with the guideline criteria among patients under 60 and over 60 with atypical pneumonia

**Table 5** Modifying factors that increase the risk of infection with drug-resistant pneumococci (ATS guideline 2001)

- Age > 65 yr
- $\beta$ -lactam therapy within the past 3 months
- Alcoholism
- Immune-suppressive illness (Including therapy with corticosteroids)
- Multiple medical comorbidities
- Exposure to a child in a day care center

**Table 6** Modifying factors that increase the risk of infection with enteric gram-negatives (ATS guideline 2001)

- Residence in a nursing home
- Underlying cardiopulmonary disease
- Multiple medical comorbidities
- Recent antibiotic therapy

イドあるいはフルオロキノロン単剤の投与がよいと思われる。特に薬剤耐性肺炎球菌やグラム陰性菌のリスクが特に高いと思われる患者 (ATSでの危険因子を Table 5, 6に挙げる) では、フルオロキノロンは第1選択として妥当であると考えられる。

#### E. 院内肺炎

院内肺炎の患者は、一般には中程度以上の基礎疾患を有しているかまたは免疫抑制状態にあるので、中等症以上の重症度を持つことが多い。よって多くの場合注射薬による治療が行われることとなり、経口薬が使用される頻度は少ない。日本呼吸器学会の院内肺炎ガイドライン<sup>9)</sup>では経口フルオロキノロン剤の適応は、I群 (肺炎が軽症から中等症で危険因子を有さない患者) においてとなっている。危険因子としては、誤嚥をきたしやすい状態、慢性呼吸器疾患、心不全や肺水腫、糖尿病、腎不全、慢性肝疾患、H2ブロッカーや制酸剤投与、長期の抗菌薬投与、65歳以上の高齢者、悪性腫瘍の項目が規

**Table 7** Causative pathogens of infectious exacerbation of chronic lung diseases

Gram-positive coccus	Gram-negative coccus
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. pneumoniae</i></li> <li>• <i>S. aureus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. catarrhalis</i></li> </ul>
Gram-negative rods	Anaerobes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>H. influenzae</i></li> <li>• <i>K. pneumoniae</i></li> <li>• <i>Enterobacter</i> spp.</li> <li>• <i>Pseudomonas</i> spp.</li> <li>• <i>Acinetobacter</i> spp.</li> <li>• <i>S. maltophilia</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Peptostreptococcus</i> spp.</li> <li>• <i>Peptococcus</i> spp.</li> <li>• <i>Fusobacterium</i> spp.</li> </ul>

定されている。

#### F. 慢性肺疾患急性増悪

肺気腫をはじめとする慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎または肺結核後遺症や肺線維症などの器質的障害を伴う慢性肺疾患の感染による急性増悪時の代表的な起炎菌を Table 7に示す。肺炎球菌や黄色ブドウ球菌のようなグラム陽性球菌やグラム陰性桿菌、モラクセラ・カタラリス、嫌気性菌が含まれる。フルオロキノロンはこれらのほとんどをカバーするスペクトラムを有しており、外来での治療の第1選択として適切な薬剤であると思われる。

慢性肺疾患の急性感染増悪患者の危険因子として、日本感染症学会、日本化学療法学会のガイドライン<sup>10)</sup>では、

- 65歳以上の高齢者
- 長期の慢性肺疾患罹患歴 (5年以上)
- 急性感染増悪を繰り返す (過去1年間に4回以上)
- 人工呼吸器管理の既往がある
- 感染に影響する呼吸器以外の基礎疾患 (循環器系疾患、糖尿病、悪性疾患、腎疾患、膠原病など) を持つ
- ステロイド等の免疫抑制療法中
- 長期臥床あるいは長期入院中
- 抗菌薬を投与されていた
- 感染そのものが重症である

の9項目を規定している。

外来でのエンピリック治療として、肺機能の低下が少なく危険因子を有さない患者ではインフルエンザ菌、肺炎球菌、モラクセラ菌を想定して $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン、新世代セフェム、レスピレトリーキノロン (トスフロキサシン、レボフロキサシン、スパルフロキサシン、ガチフロキサシン) より選択し、肺機能の低下中等度で危険因子を持たない患者では上記に加え嫌気性菌、クレブシエラ菌、黄色ブドウ球菌も考え新世代セフェムあるいはレスピレトリーキノロンのどちらか

を、肺機能の低下中等度までで危険因子を有する患者ではさらに緑膿菌を考えシプロフロキサシンを単独あるいはβ-ラクタム剤と併用することが薦められている。肺機能の低下が高度の患者は原則的には入院の上注射薬による治療が必要となるであろう。

#### G. 肺抗酸菌症

抗酸菌に対するフルオロキノロン剤の適応については別のシンポジウムで取り上げられるためここでは詳しくは述べないが、結核菌に対してフルオロキノロンは抗菌力を有し、特に新しいガチフロキサシン、スパルフロキサシン、モキシフロキサシンなどではシプロフロキサシンやレボフロキサシンに耐性の菌株に対しても良好なMICを示している。従来の抗結核薬に耐性の菌に対しては投与を考慮してもよいと思われる。

非定型抗酸菌に対しては、*Mycobacterium kansasii*に対するMICは良好であるが、*Mycobacterium avium* complex (MAC)については必ずしも抗菌力は強くなく臨床上有効性については今後の検討を待たなくてはならない。また、本来急性の感染症に対して短期間のみ投与すべきフルオロキノロン剤を同症のような長期投与を必要とする患者に漫然と投与することで、一般細菌の耐性化を促進することが危惧される。

#### H. フルオロキノロン剤の副作用

フルオロキノロン剤の副作用として以前より知られているものにNSAIDs併用時の中枢神経系障害がある。これは各薬剤により発症頻度が異なり、最近の薬剤ではかなり低頻度となっている。またテオフィリンの代謝を障害しクリアランスを低下させることが知られているので併用時には留意が必要である。その他の副作用としては、肝障害、心電図上のQT延長、光過敏性、高血糖、低血糖などが知られている。

#### おわりに

経口フルオロキノロン剤の各種呼吸器感染症における適応について述べてみた。同剤は、慢性肺疾患の急性感染増悪時には外来治療の第1選択として大変優れた薬剤であると考えられる。市中肺炎については、高齢者、基礎疾患を有する症例、薬剤耐性肺炎球菌やグラム陰性菌

による感染のリスクがある症例については第1選択の1つと考えてよいと思われる。上気道炎については積極的適応となることは稀と考えられ、特に通常感冒に対して投与することは厳に慎まなくてはいけない。本邦でのフルオロキノロン耐性を抑えられるかどうかは、われわれ臨床医がこの薬剤の適正使用を常に考慮し実行できるかに依存している。

#### 文 献

- 1) Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, et al.: Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. N Eng J Med. 1999; 341: 233-239.
- 2) Bishai W: Current issues on resistance, treatment guidelines, and the appropriate use of fluoroquinolones for respiratory tract infections. Clin Therapeutics. 2002; 24: 838-850.
- 3) Weiss K, Restieri C, Gauthier R, et al.: A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis. 2001; 33: 517-522.
- 4) Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al.: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1730-1754.
- 5) Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al.: Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2000; 31: 347-382.
- 6) Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al.: Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. Arch Intern Med. 2000; 160: 1399-1408.
- 7) 松島敏春および日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人市中肺炎診療の基本的考え方. 日本呼吸器学会, 2000.
- 8) 石田 直, 橋本 徹, 有田真知子, 他: 日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインの検討: 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別について. 日呼学会誌. 2002; 40: 929-935.
- 9) 松島敏春ほか日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人院内肺炎診療の基本的考え方. 日本呼吸器学会, 2002.
- 10) 二本芳人: 呼吸器感染症. 「抗菌薬使用の手引き」, 第1版, 日本感染症学会, 日本化学療法学会編集, 協和企画, 東京, 2001, 56-75.

## The 78th Annual Meeting Lunch Time Lecture

ROLE OF ORAL FLUOROQUINOLONES IN PATIENTS  
WITH RESPIRATORY DISEASES

Tadahi ISHIDA

**Abstract** The characteristics of recently developed oral fluoroquinolones include their broad spectrum involving gram-positive/gram-negative bacteria and atypical pathogens, potent antimicrobial activity against *Pneumococcus*, rapid tissue/sputum transfer, prolonged half-life, and reduction of their interaction with other agents. However, it has been reported that the common use of oral fluoroquinolones increases the number of fluoroquinolone-resistant bacterial strains. We review the appropriate use of these agents in patients with respiratory infections.

In most cases, upper respiratory inflammation is a viral infection. Generally, antimicrobial agents are not necessary, and should not be administered. In Japan, a large number of antimicrobial agents, especially quinolones, are frequently prescribed to treat upper respiratory infection. This tendency must not be corrected.

With respect to treatment for community-acquired pneumonia, it is controversial whether oral fluoroquinolones should be prescribed under various guidelines. In elderly patients and those with an underlying disease, oral fluoroquinolones may be a first-choice treatment at the outpatient clinic, because it is difficult to differentiate atypical pneumonia from bacterial pneumonia, and because the risk of drug-resistant *Pneumococcus* or gram-negative bacteria is high.

With respect to treatment for hospital-acquired pneumonia,

oral fluoroquinolones are recommended for patients with moderate or mild conditions without risk factors under the Guidelines established by the Japanese Respiratory Society.

Bacteria causing acute infectious exacerbation in patients with chronic pulmonary diseases include gram-positive/gram-negative bacteria and anaerobic bacteria. Therefore, oral fluoroquinolones may be the most appropriate treatment for such patients.

New oral fluoroquinolones show potent antimicrobial activity against tubercle bacillus, and may also be effective for infection with bacteria resistant to standard antitubercular agents. It may be controversial whether these agents should be indicated for atypical acid-fast bacterial infection.

**Key words** : Fluoroquinolones, Respiratory infections, Drug resistance, Appropriate use

Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital

Correspondence to : Tadashi Ishida, Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital, 1-1-1, Miwa, Kurashiki-shi, Okayama 710-8602 Japan.

(E-mail : ishidat@kchnet.or.jp)

## 第78回総会ランチタイムレクチャー

## 免疫抑制宿主の結核対策

—化学予防を中心に—

山岸 文雄

キーワード：免疫抑制宿主，肺結核，化学予防，糖尿病，副腎皮質ステロイドホルモン，抗腫瘍壊死因子

## 1. はじめに

結核が低蔓延化した今日，結核発病はハイリスク集団に集中する傾向がある。結核患者の家族などで最近感染を受けた者，胸部X線写真で治癒所見を認める者，結核治療歴のある者，糖尿病，悪性腫瘍，エイズ，副腎皮質ステロイド剤使用者などの免疫抑制宿主，ホームレスや臨時日雇い労働者などの健康管理の機会に恵まれない者，職業的に結核感染暴露を受けやすい医療従事者などである。

一方，わが国における結核対策は小児・青少年に対し重点的に行われてきた。しかし，新規発生結核患者の約90%が30歳以上，半数以上が60歳以上であり，また結核既感染者の95%が40歳以上であることから，これからは中高年者を中心とした対策，特に化学予防が重要であると考えられている。

## 2. 化学予防の歴史と現状

イソニアジドは1912年に合成され，1952年にその抗結核作用が報告された。1950年代にはアメリカで，無作為割り当て対照実験が開始され，「化学予防は有効である」との結論が出され，ATSもツベルクリン反応陽性者に対する化学予防を推奨した<sup>1)</sup>。しかし，1970年にCapitol Hill事件<sup>2)</sup>がおきた。これはCapitol Hillの職員2,321名に対してイソニアジドの化学予防を行ったところ，19名に肝障害が出現した。GOTまたはGPTのピーク値が1000以上となった者が8名，ビリルビン値が10 mg/dl以上となった者が6名で，2名が死亡した。そ

の後の検討で，イソニアジドによる化学予防での肝障害発生率は年齢の増加に伴い肝障害出現率が増加することが判明し<sup>3)</sup>，その後の化学予防の実施に大きな影響を与えた。

ツベルクリン反応陽性者に対する化学予防だけでなく，胸部X線写真で治癒所見，あるいは不活動性所見を持つ者に対する化学予防の効果についての研究も行われている。ヨーロッパ7カ国で行われたIUAT共同研究からの報告<sup>4)</sup>では，イソニアジドの12週間投与では発病防止効果はあまり認められなかったが，24週間で65%，52週間で75%の発病防止効果が認められており，治癒所見あるいは不活動性所見を持つ者に対する化学予防は，有用であることが証明されている (Table 1)。

2000年にATSとCDCから結核の化学予防に関し，「選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療」というタイトルで，公式見解が発表されている<sup>5)</sup>。この中で，従来使用されていた化学予防という予防的意味あいの強い名称から，「潜在結核感染症の治療」へと，治療の名称を表面に出し，より積極的な予防対策を打ち出した。ツベルクリン反応検査は発病のリスクが高く，診断・治療により利益を受ける者を見つけるために行うとしている。発病のリスクが高い者として，最近結核の感染を受けた者や，潜在結核感染症から発病のリスクが高い者をあげている。そして発病のリスクの低い者に対してはツベルクリン反応検査を行わないこと，結核発病のリスクが高いと判断された者には，年齢によらず，潜在結核感染症の治療を行うこととしている。発病のリスクの最も高い者として，HIV陽性者，臓器移植やその他の

国立療養所千葉東病院呼吸器科

連絡先：山岸文雄，国立療養所千葉東病院呼吸器科，〒260-8712 千葉県千葉市中央区仁戸名町673  
(E-mail: yamagisf@chibae.hosp.go.jp)  
(Received 14 Jul. 2003)

**Table 1** Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for persons with fibrotic lesions, by length of treatment (IUAT)<sup>4)</sup>

Group	5-yr tuberculosis incidence* (% Reduction)			
	Placebo	12wk	24wk	52wk
All participants (n=27,830) <sup>†</sup>	14.3	11.3 (21)	5.0 (65)	3.6 (75)
Adherent participants <sup>‡</sup> (n=21,635) <sup>§</sup>	15	9.4 (31)	4.7 (69)	1.1 (93)
Fibrotic lesion < 2 cm <sup>2</sup> (n=18,663) <sup>†</sup>	11.6	9.2 (20)	4.0 (66)	4.2 (64) <sup>#</sup>
Fibrotic lesion > 2 cm <sup>2</sup> (n=8,428) <sup>§</sup>	21.3	16.2 (24)	7.0 (67)	2.4 (89)

\*Per 1000 person-years.

<sup>†</sup> Comparing placebo to 24 and 52 wk, p<0.05; difference between placebo and 12 wk and between 24 and 52 wk not significant.

<sup>‡</sup> Collected pill calendars for "almost all" of the months assigned for their regimen and had taken at least 80% of the pills from the calendar by the time of the next monthly visit.

<sup>§</sup> For all interregimen comparisons (p<0.05)

<sup>#</sup> Persons who developed tuberculosis on 52-wk regimen and had small fibrotic lesions were less likely to have collected pill calendars (47%) than all other groups (≥80%) (p<0.001)

**Table 2** Changes from prior recommendations on tuberculosis testing and treatment of latent tuberculosis infection (LTBI)<sup>5)</sup>

#### Tuberculin testing

- Emphasis on targeted tuberculin testing among persons at high risk for recent LTBI or with clinical conditions that increase the risk for tuberculosis (TB), regardless of age; testing is discouraged among persons at lower risk
- For patients with organ transplants and other immunosuppressed patients (e.g., persons receiving the equivalent of ≥ 15 mg/d of prednisolon for 1 mo or more), 5 mm of induration rather than 10 mm of induration as a cut-off level for tuberculin positivity
- A tuberculin skin test conversion is defined as an increase of ≥ 10 mm of induration within a 2-yr period, regardless of age

#### Treatment of latent tuberculosis infection

- For human immunodeficiency virus (HIV)-negative persons, isoniazid given for 9 mo is preferred over 6-mo regimens
- For HIV-positive persons and those with fibrotic lesions on chest X-ray consistent with previous TB, isoniazid should be given for 9 mo instead of 12 mo
- For HIV-negative and HIV-positive persons, rifampicin and pyrazinamide should be given for 2 mo
- For HIV-negative and HIV-positive persons, rifampicin should be given for 4 mo

#### Clinical and laboratory monitoring

- Routine baseline and follow-up laboratory monitoring can be eliminated in most persons with LTBI, except for those with HIV infection, pregnant women (or those in the immediate postpartum period) and persons with chronic liver disease or those who use alcohol regularly
- Emphasis on clinical monitoring for signs and symptoms of possible adverse effects, with prompt evaluation and changes in treatment, as indicated

免疫抑制状態、たとえばプレドニゾン15 mg以上を1カ月以上使用している者、胸部X線写真で治癒所見や不活動性所見のある者、最近、感染性結核患者と接触のあった者などをあげ、これらの者では硬結5 mm以上で潜在結核感染症の治療を行うこととしている。また糖尿病や腎不全などの医学的ハイリスク集団では、硬結10 mm以上で潜在結核感染症の治療を行うこととしている。潜在結核感染症の治療は通常イソニアジドを投与するが、その期間は6カ月間治療でも効果があるが、9カ月間治療がより望ましいとされている。特にHIV陽性者、胸部X線写真で治癒所見や不活動性所見が認めら

れる者、また小児・青少年では9カ月間の治療を行うこととされている。なお、イソニアジド耐性、リファンピシン感受性の結核患者の接触者にはリファンピシンとピラジナミドを連日2カ月間の投与が勧められているが、ピラジナミドの内服ができない場合にはリファンピシンのみ連日4カ月間投与が勧められている (Table 2)。

結核感染後の発病リスクの比較では、AIDS、けい肺、免疫抑制剤治療、人工透析、糖尿病患者などの免疫抑制宿主で発病のリスクが高くなるが、感染後1年以内の者や、胸部X線写真で治癒後の線維化病巣を認める者も高い発病率を認める。これらの者に対する積極的な対

策、化学予防が必要である。わが国の公費による化学予防の対象は、昭和32年に3歳未満の乳幼児が対象になり、昭和50年には15歳未満まで、平成元年には29歳まで公費負担の対象となり、2001年には約9000人が初感染結核として登録されている。

前述のATS/CDCの見解では胸部X線写真で治癒所見あるいは不活動性所見を持つ者を発病のリスクの最も高い者とランク付けをして、年齢に関係なく潜在結核感染症の治療を行うこととしており、またIUATでは、これらの者に化学予防を行い、発病防止効果が認められたことを報告している。平成元年に改正されたわが国の化学予防の適応基準では、既往に化学療法歴がなくX線学会分類IV型あるいはV型の一部について化学予防の対象者と認めているが、29歳以下という年齢の条件が付いており、中高年齢者は対象となっていない<sup>6)</sup>。先日、予防委員会声明2003が学会誌に掲載された<sup>7)</sup>。このなかで化学予防について、「これまでの化学予防は日本では主として最近結核感染を受けた若年者を対象として行ってきた。そのため対象年齢も現在は29歳以下に制限されている。ただしBCG接種の影響による適応決定の精度や接触者検診の実施の過不足を考慮すると、現状の化学予防は効果や効率の面で問題がある。さらに現今日本の推定結核既感染者の98%が30歳以上、また結核発病者の約90%がやはり30歳以上であることを考えれば、発病予防の主要な標的はこれら中高年齢にこそあるべきである。とくに既感染であることに加えて何らかの結核発病リスク要因をもっている者を規定できれば、そうした人々に化学予防を行うことは罹患率抑制のうえでも、さらに次世代への感染伝播の予防の上でも効果的であろう。これに鑑み、化学予防適応の年齢制限は廃止すべきである」と述べており、若年者だけでなく、発病リスク要因を持った中高年齢に対する化学予防の必要性が強調された。

### 3. 免疫抑制宿主の化学予防

結核発病防止対策は、発病のリスクの最も高い集団から始められるべきである。免疫抑制宿主のうち糖尿病は最も頻度が高く特に重要である。また膠原病や悪性腫瘍での副腎皮質ステロイド剤投与例からの結核発病も多い。さらに最近、欧米で感染リウマチやクローン病で、抗Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ （以下、抗TNF- $\alpha$ ）製剤投与例からの結核発病多発の報告もある。そこでこれらの疾患について、化学予防の対象症例の選択方法、および化学予防の方法について私見ではあるが述べる。

#### (1) 糖尿病<sup>8)</sup>

1987年から98年までの12年間に、当院で入院治療した肺結核症例4,169名中糖尿病合併例は588名、14.1%で

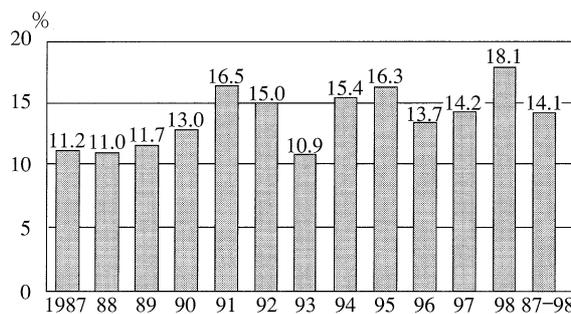


Fig. 1 Frequency of complication of diabetes mellitus by year among patients with pulmonary tuberculosis

Table 3 Previous chest X-ray examination in primary cases (cases suffered from diabetes before pulmonary tuberculosis)

Without any lesion	6
Fibrotic lesions	8
Active lesions	7
Total	21

あった (Fig. 1)。4年ごとの合併頻度では、1987～90年は11.8%、91～94年は14.5%、95～98年は15.6%と、最近、糖尿病の合併頻度は増加傾向にあり、肺結核発病における糖尿病の存在は重要である。しかし糖尿病患者の診療を行っている医師が、結核を意識しているかどうかは疑問であり、肺結核を発病した糖尿病患者が定期的に胸部X線検査を受けていたかどうかについて検討した。また過去に撮影した胸部X線写真で陳旧性肺結核病変の有無を調査し、糖尿病患者における化学予防の可能性について検討した。

1997年12月の時点で当院に入院していた肺結核患者および、その後98年12月までに入院した肺結核患者のうち糖尿病合併した78名を対象とした。肺結核の発見動機は、有症状受診例が63名、81%と多く、健診発見例は8名、糖尿病の定期観察で発見された者は1名で、両者をあわせても9名、12%と少数であった。糖尿病の発見が先行した初回治療肺結核症例は57名で、定期的に胸部X線検査を受けていたのはわずか15名、26%であり、糖尿病患者の診療を行っている医師が結核をあまり意識していないと考えられた。この57名中、定期的に健康診断を受けていた15名を含め、過去に撮影した胸部X線写真の取り寄せが可能であった21名について、取り寄せた胸部X線写真を検討した。21名中、肺結核の病変なしが6名、陳旧性病変ありが8名、活動性病変ありが7名であり、活動性病変ありの7名中、6名は陳旧性病変と診断されていた (Table 3)。活動性病変ありの7名を除くと、化学療法歴がないにもかかわらず14

Table 4 Dose of corticosteroid

Age	Sex	Collagen disease	Initial dose of PSL (mg)	Dose of PSL (mg) when Tb developed
21	F	SLE	30	3.3
30	F	SLE	30	15
34	F	SLE	60	7.5
50	F	SLE	5	5
53	M	SLE	10	10
67	F	SLE	unknown	20
60	F	MCTD	60	10
63	F	MCTD	24	24
63	F	MCTD	40	20
76	M	PN	60	20
76	M	PN	20	20
60	F	SJS	60	10
66	M	PM	30	10
70	F	PSS	10	10

名中8名、57%に治癒所見を認めた。この8名に対し治癒所見が認められた時点で化学予防を行っていたら、結核発病が防止できた可能性が考えられた。

糖尿病患者で結核の化学療法歴がないにもかかわらず、胸部X線写真で治癒所見が認められる者に対し、積極的に化学予防の推進を図ることにより、糖尿病患者からの結核発病を減少させることが可能となる。肺結核の合併症として最も多いものは糖尿病であるので、是非この対策を進めたい。

#### (2) 膠原病における副腎皮質ステロイド剤投与例<sup>8)</sup>

1987年から96年まで当院で入院治療を行った肺結核症例3,443名中、関節リウマチを除く膠原病に対し、副腎皮質ステロイド剤にて加療され、その後、肺結核を発症した14名を対象とした。男性4名、女性10名で、年齢は21歳～76歳、平均56.4歳であった。結核の化学療法歴のある者はいなかった。膠原病の疾患はSLEが6名、MCTDが3名、PNが2名、その他3名で、胸部X線所見では、有空洞例は3名、非空洞例は11名であったが、Ⅲ3の6名のうち5名が粟粒結核であった。なお、14名中13名が菌陽性であった。副腎皮質ステロイド剤投与から結核発病までは1年～12年、平均4.1年であり、副腎皮質ステロイド剤の初回投与量はプレドニゾン換算で5～60mg、結核発病時の投与量は3.3～24mg、平均13.9mgであった。14名中、15mg以上が6名、10mg以上が11名であり、isoniazidを投与されていた症例はなかった (Table 4)。

膠原病で副腎皮質ステロイド剤の投与を長期間行う症例では、isoniazidの投与を検討する必要がある。プレドニゾン換算で1日10mg以上の投与で結核発病のリスクが増すとの報告がある<sup>9)</sup>。前述のATS/CDCの見解<sup>5)</sup>では、プレドニゾン15mgを1カ月間投与する場

合を、発病リスクの最も高いカテゴリーの1つに入れている。われわれの症例では14名中、結核発病時のプレドニゾンの量が15mg以上は6名、10mg以上は11名であり、アメリカ人と日本人との体重差も考慮し、10mg以上で線を引いてよいのではないかと考える。そして、結核化学療法歴がなく胸部X線写真で治癒所見を認める者、およびツベルクリン反応で結核感染の可能性が高い者には化学予防が必要であると思われる。日本人は過去にBCG接種している者が多く、また高齢者では既感染率が高くなる一方、ツベルクリン反応の減弱があり、ツベルクリン反応発赤径の数値で既感染者を決め、化学予防の対象者を設定するのはなかなか困難である。一応の基準として、29歳以下は30mm以上、60歳以上は10mm以上、30歳から59歳まではできるだけ化学予防を行う方向で主治医が判断してはどうか考えている。

#### (3) 肺癌における副腎皮質ステロイド剤投与例<sup>8)</sup>

1988年から97年までの12年間に当院で入院加療を行った肺癌合併肺結核症例23名中、肺癌治療が肺結核発症より先行した12名について検討した。12名中、副腎皮質ステロイド剤の投与がなされていたのは6名であり、投与理由は放射線肺臓炎5名、脳転移1名であった。初期投与量はプレドニゾンで30～60mgで、全例1カ月以上投与されていた。6名中3名に結核既往歴があったが、化学療法を受けていた者はなかった。肺癌の治療中に結核を発症した12名中6名が副腎皮質ステロイド剤の投与例であり、この症例だけでも結核発病を防止できればと考えた。

対策としては膠原病と同様に、プレドニゾン1日10mg以上を長期間投与する場合には、結核化学療法歴がなく胸部X線写真で治癒所見を認める者、およびツベルクリン反応で結核感染の可能性が高い者には化学予防が必要であると考えた。

#### (4) 抗TNF- $\alpha$ 製剤による結核発病の現状と対策

TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) は腫瘍を壊死させる因子として発見され、主にマクロファージで産生され、好中球などの炎症細胞を炎症の場に動員し、浮腫、血液凝固活性を亢進するなど、炎症反応に関与する。インターロイキン1、6、8等の炎症性サイトカインの産生を促進し、ロイコトリエン、活性酸素、酸化窒素、プロスタグランジンなどを活性化させるなど、炎症性サイトカインネットワークの上流に位置するサイトカインである。クローン病、関節リウマチの活動期にはTNF- $\alpha$ の産生が亢進することが知られている。わが国では既存の治療法で十分な治療効果が得られないクローン病患者に対し抗TNF- $\alpha$ 製剤の使用が承認されているが、欧米では関節リウマチにも広く使用されており、今後わが国で

も、関節リウマチにも適応される予定とのことである(2003年7月に適応となった)。

アメリカを中心として主にクローン病と関節リウマチの患者を対象に抗TNF- $\alpha$ 製剤が投与されているが、結核の多発が問題となってきた<sup>9)</sup>。1998年～2001年5月までに、約14万7000名に抗TNF- $\alpha$ 製剤が投与され、70名の結核患者が発生しており、発生率は10万対47.6となる。70名中64名が結核罹患率10万対20以下の低蔓延国の患者である。抗TNF- $\alpha$ 製剤初回投与後、半数以上が12週間以内の早い時期に結核を発病している(Fig. 2)。結核を発病した70名中、肺結核22名、肺外結核40名と、肺外結核が著しく多く、肺外結核では、播種型17名、リンパ節結核11名、腹膜炎4名、胸膜炎2名などであった。

これに対し、アメリカリウマチ学会では、ツベルクリン反応をベースにした結核への注意喚起プログラムを作成し、2001年8月からその方法が行われている(Fig. 3)<sup>10)</sup>。それによると、抗TNF- $\alpha$ 製剤投与予定者に対しツベルクリン反応を行い、陰性であれば、そのまま抗TNF- $\alpha$ 製剤を投与する。陽性の場合には胸部X線検査を行い、活動性肺結核が認められれば結核の治療を行い、結核の治療が終了してから抗TNF- $\alpha$ 製剤を投与する。またツベルクリン反応が陽性で、胸部X線写真で異常が認められなければ、化学予防を行いながら抗TNF- $\alpha$ 製剤を投与する。前述のごとく、ATS/CDCでは胸部X線写真で治癒所見や不活動性所見を持つ者を結核発病のリスクの最も高い者とランク付けをし、年齢に関係なく潜在結核感染症の治療を行うこととしており<sup>5)</sup>、そのような患者は当然、化学予防を行う。この注意喚起プログラムが導入されてから、抗TNF- $\alpha$ 製剤投与後の結核発症例は減少傾向に向かっている。

日本のクローン病患者数は約2万人で、最近、急速に増えつつある。クローン病の推定発症年齢は、10歳代、20歳代という若年者が大半を占める。日本では、BCG接種の影響があり、ツベルクリン反応の陽性者が即、結核既感染者というわけではない。そこでクローン病に対し、抗TNF- $\alpha$ 製剤投与時における結核発病防止対策についての方策を、アメリカリウマチ学会の結核への注意喚起プログラムを参考に考えた。

まず胸部X線写真の撮影を行い、活動性肺結核が認められる場合には、結核の治療が終了してから抗TNF- $\alpha$ 製剤の投与を行うこととする。胸部X線写真で結核治癒所見を認め、かつ結核の治療歴のない者では、化学予防を行いながら抗TNF- $\alpha$ 製剤の投与を行う。胸部X線写真で結核病変を認めない者には、ツベルクリン反応を行う。その結果、結核感染が疑われる場合には化学予防を行いながら抗TNF- $\alpha$ 製剤の投与を開始する。結核

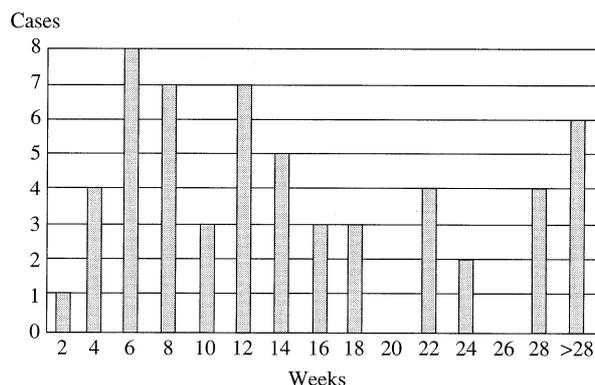


Fig. 2 Time from the initiation of anti-TNF- $\alpha$  therapy to the diagnosis of tuberculosis

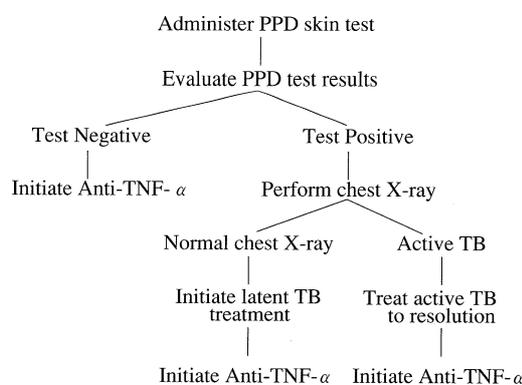


Fig. 3 Algorithm for tuberculosis testing<sup>10)</sup>

感染が疑われない場合には、抗TNF- $\alpha$ 製剤の投与を行う。

化学予防の対象者となるのは、胸部X線写真で結核治癒所見を認めるが、結核治療歴のない者と、胸部X線写真で結核性病変を認めないが、ツベルクリン反応で結核感染が疑われる者である。ATS/CDCでは、副腎皮質ステロイド剤投与例などは発病リスクの最も高い者としており、抗TNF- $\alpha$ 製剤投与例もこれに準じると考えられる。またクローン病患者は若年者が多いことより、ツベルクリン反応で30 mm以上を化学予防の対象者としてよいと考えられる。なお化学予防は、抗TNF- $\alpha$ 製剤の投与と同時にを行い、INHの9カ月間投与が望ましい。アメリカでのHIV非感染者に対する前向き無作為試験<sup>11)</sup>で、INHの最大に有益な効果は9カ月で達成され、12カ月に延長してもあまり差が認められなかったということ、6カ月間治療は、もちろん有効ではあるが、9カ月間治療はより好ましいと結論付けられているからである。

抗TNF- $\alpha$ 製剤の投与方法が初回、2週間後、6週間後であること、血中濃度は8～12週間持続することよ

り、抗 TNF- $\alpha$  製剤投与後の定期的胸部 X線検査は、多少長めであるが、抗 TNF- $\alpha$  製剤投与開始後 9 カ月間は月 1 回、その後 12 カ月目、18 カ月目で行ってはどうかと考えている。なお、胸部 X線写真の読影および化学予防は、必ず内科医、可能であれば呼吸器科専門医が行う必要がある。

抗 TNF- $\alpha$  製剤は、2003 年 7 月に関節リウマチにも適応拡大された。関節リウマチ患者の年齢分布はクローン病とは対照的に高齢者に偏っている。関節リウマチに対する発病防止対策は、基本的なところはクローン病に準じてよいが、関節リウマチ患者は高齢者が多く、現在の日本における 60 歳以上の結核既感染率は約 50% であること、高齢化に伴ってツベルクリン反応が減弱化することより、ツベルクリン反応で 10 mm 以上の者をすべて化学予防の対象者とするのも、ひとつの考え方かと思われる。

なお、化学療法歴を有する者に対する化学予防は、糖尿病患者、副腎皮質ステロイド剤投与例、抗 TNF- $\alpha$  製剤投与例とも不要である。

化学予防を行わない者に対する定期的胸部 X線検査は、糖尿病患者では年に 1～2 回必要であり、特に血糖コントロール不良例では注意を要する。副腎皮質ステロイド剤投与例では、その投与量が多いときには月 1 回の定期的な胸部 X線検査が必要であり、また抗 TNF- $\alpha$  製剤投与例も、その投与中は月 1 回の検査は必要であろう。

以上、免疫抑制宿主の結核対策について述べた。これら免疫抑制宿主の化学予防は、結核予防法の改正も視点に入れ、早急に取り組まなくてはならない課題である。

最後に、発表の機会をお与えいただいた第 78 回日本結核病学会会長 松島敏春先生、座長の労をお取りいただいた森 亨先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) American Thoracic Society: Chemoprophylaxis for the prevention of tuberculosis: a statement by an Ad Hoc Committee. *Am Rev Respir Dis.* 1967; 96: 558-562.
- 2) Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et al.: Isoniazid-associated hepatitis, Report of an outbreak. *Am Rev Respir Dis.* 1972; 106: 357-365.
- 3) Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ: Isoniazid-related hepatitis, AU. S. Public Health Service Cooperative Surveillance Study. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 117: 991-1001.
- 4) International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis: Efficacy of various duration of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull. WHO.* 1982; 60: 555-564.
- 5) American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 221-247.
- 6) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室長: 初感染結核に対する INH の投与について. *健医感発第 20 号*, 1989.
- 7) 日本結核病学会予防委員会: 新たな結核対策—2003 年—。結核. 2003; 78: 369-371.
- 8) 山岸文雄: 結核の医学的リスク要因と対策. *結核.* 2002; 77: 799-804.
- 9) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1098-1104.
- 10) Thomas FS, Gregory FK, David FH, et al.: The impact of a tuberculosis awareness education program on Tb testing by physicians in a RA population. *Arthritis Rheumatism.* 2002; 46 (No. 9): 246.
- 11) Comstock CW: How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3: 847-850.

## The 78th Annual Meeting Lunch Time Lecture

MEASURES FOR TUBERCULOSIS IN COMPROMISED HOSTS  
— Mainly on Chemoprophylaxis —

Fumio YAMAGISHI

**Abstract** As for the measures for tuberculosis in Japan, BCG inoculation and chemoprophylaxis have been done with emphasis placed on children and young people. Since, however, about 90% are older than 30 years and more than 50% are older than 60 years among the new TB patients, measures, particularly chemoprophylaxis aiming at the middle-old aged people are needed in the future.

We discuss the method to select cases for chemoprophylaxis as to the cases of diabetes, collagen diseases and lung cancer administered corticosteroid preparations as well as the cases of Crohn's disease and rheumatoid arthritis administered anti-TNF- $\alpha$  among compromised hosts.

In diabetics, chemoprophylaxis is necessary for those who show healing of TB despite there being no history of TB treatment. Where a corticosteroid preparation, more than 10 mg in terms of prednisolone is administered over a long period of time for collagen disease and lung cancer, chemoprophylaxis is necessary for those who show healing of TB despite there being no history of TB treatment and those who are suspected of having TB infection by a tuberculin test. In

the cases of Crohn's disease and rheumatoid arthritis administered anti-TNF- $\alpha$ , chemoprophylaxis is necessary for those who show healing of TB despite those who are suspected of having TB infection by a tuberculin test.

The administration period of INH as chemoprophylaxis should preferably be set at 9 months instead of 6 months hitherto used.

**Key words:** Compromised host, Pulmonary tuberculosis, Chemoprophylaxis, Diabetes mellitus, Corticosteroid, Anti tumor necrosis factor- $\alpha$

Department of Respiratory Diseases, National Chiba-Higashi Hospital

Correspondence to: Fumio Yamagishi, Department of Respiratory Diseases, National Chiba-Higashi Hospital, 673, Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8712 Japan.  
(E-mail: yamagisf@chibae.hosp.go.jp)