

第80回総会教育講演

化 学 予 防

山岸 文雄

要旨：わが国の公費負担による化学予防の対象者は、結核患者と最近接触し、感染を受けたと判断された29歳以下の者である。一方、ATS/CDCでは、化学予防を潜在結核感染症の治療と呼び、結核発病のリスクの高い者では年齢によらず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し、その期間は6カ月でも効果はあるが、9カ月間がより望ましいとした。最近、欧米で、抗腫瘍壊死因子 α であるインフリキシマブ投与例から結核が多発している。わが国では、関節リウマチにインフリキシマブ投与後、6カ月間の評価期間の終了した2,000例中11例に結核を発病した(10万対550)。インフリキシマブ投与前のツベルクリン反応は、未実施が2例、陰性は4例であった。また陽性例でも発赤径の小さなものが多かった。これに対し日本結核病学会と日本リウマチ学会から合同で勧告が出された。免疫抑制作用のある薬剤を使用している者では、ツベルクリン反応陽性の者、あるいは胸部X線上結核感染の証拠となる所見のある者、その他結核感染を受けた可能性が大きい者(例えば年齢が60歳以上の者など)で、医師が必要と判断した者については、結核の化学療法を受けたことがない者では、積極的に化学予防を行うことが望ましいとした。年齢に関係なく積極的な化学予防が実施されることにより、結核発病のリスクの高い者からの結核が減少することが望まれる。

キーワード：化学予防、イソニアジド、ツベルクリン反応、潜在結核感染症の治療、抗腫瘍壊死因子 α 、インフリキシマブ

1. はじめに

わが国の結核対策は長い間、学校・地域・職域における一律の健診による早期発見、および学童・生徒に対し反復したツベルクリン反応検査とBCG接種による発病予防が行われてきた。これらは結核の高蔓延時代には大きな効果をあげ、結核の蔓延状況の改善に大いに貢献した。しかし結核罹患率が大幅に改善された現在、その効率は良いとはいえなくなり、新たな結核対策が行われることとなった。平成15年度から学童に対するBCG再接種が廃止され、また学校集団健診は制度が変わった¹⁾。さらに結核予防法の改訂が行われ、平成17年度から乳児に対するBCG接種は生後6カ月までの直接接種となった²⁾。

一方、結核感染を受けていると考えられる者に対して

行われる化学予防は、わが国では29歳以下の者を対象としているが³⁾、新規発生結核患者の90%が30歳以上であり、また60歳以上が59%、70歳以上が43%であることから⁴⁾、今後は中高年者を中心とした対策、特に発病のハイリスクグループに対する化学予防が必要であると考えられる。そこで今後の化学予防のあり方を含め、化学予防の歴史と現状、特に最近話題となっている抗TNF- α モノクローナル抗体であるインフリキシマブ投与例からの結核発病とその対策などについて解説を行う。

2. イソニアジドによる化学予防の歴史

イソニアジド(以下INH)は1912年に合成された古い薬であるが、その抗結核作用が報告されたのは1952年になってからである。その後アメリカで、INHによる化

Table 1 Laboratory data of 19 Capitol Hill employees with isoniazid-associated hepatitis⁶⁾

Patient No.	GOT (unit/ml)	GPT (unit/ml)	Bil. (mg/dl)	Outcome
1	1640	840	4.3	Alive
2		252	0.64	Alive
3		170	1.6	Alive
4	1240	1060	21.6	Alive
5	1740		17.5	Alive
6	250		1.8	Alive
7	132			Alive
8		1330	4.3	Alive
9	720	1060	11.1	Alive
10	1440		8.5	Alive
11	665	335	5.0	Alive
12	770	460	2.7	Alive
13	215	330	1.1	Alive
14			3.4	Alive
15	1900	1480	25.5	Dead
16				Alive
17	550	278	10.6	Alive
18	1720		34.0	Dead
19	760		9.2	Alive

学予防の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積極的に推奨した。アメリカで患者家族を対象として行われた大規模な対象実験では、ツベルクリン反応が陽性であった者および、結核の感染が否定できなかった者などを対象として、INHを1年間投与し、その後10年間追跡しているが⁹⁾、INH投与群では、化学予防による結核発病は58.7%減少し、55歳以上の者を含め、いずれの年齢層でも化学予防は有効であった。また、化学予防中の1年間だけでなく、その後も少なくとも10年間は効果が認められるといわれている。

しかし1970年に、INHの化学予防による死亡例が出現した。これはCapitol Hillの職員2,321名に対してINHの化学予防を行ったところ、19名に肝障害が出現し、GOTあるいはGPTが1,000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⁹⁾という事件である (Table 1)。その後の研究で、年齢の増加に伴いINHの肝障害出現率が増加することが判明し⁷⁾、その後の化学予防の実施に大きな影響を与え、アメリカでは、35歳以上で発病のリスクの低い者は化学予防の対象から除外された。わが国でも、平成元年に化学予防の対象者が29歳まで引き上げられたが、このデータを参考に、化学予防は肝障害出現頻度が低い若年者のみと定められた。

一方、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線写真で治療所見、あるいは不活動性

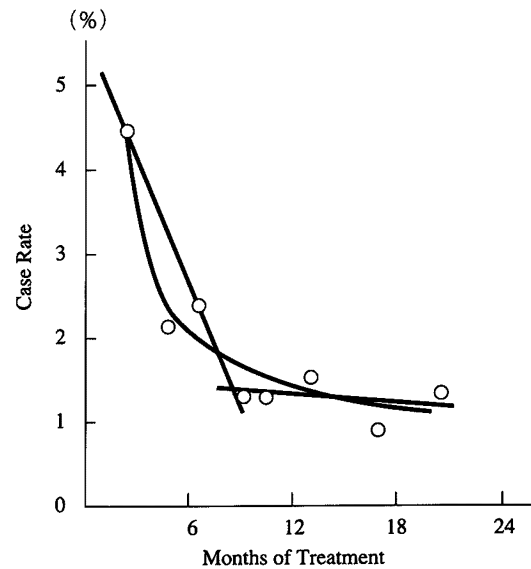


Fig. 1 Tuberculosis case rates (%) in the Bethel Isoniazid Studies population according to the number of months isoniazid was taken in the combined programmes⁹⁾.

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⁸⁾では、INHの12週間投与では発病防止効果はあまり認められないが、24週間投与で65%、52週間投与で75%の発病防止効果が認められており、治療所見、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た。アラスカのベセルで、過去にINHの服薬期間と結核発病率との関係の研究が行われたが、最近そのデータを再検討したところ、6カ月間の服薬でも有効ではあるが十分な発病防止効果とはいえず、一方12カ月間以上の服薬期間は必要ではなく、結核発病防止のためには9~10カ月間の服薬期間が最適であることが判明した (Fig. 1)⁹⁾。

3. 選択的ツベルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療 (ATS/CDC)

2000年にATS/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た¹⁰⁾。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ている。またツベルクリン反応検査は、初めから標的を絞った集団のみに行うべきであるとし、「選択的検査」と名づけている。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、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免疫抑制状態、たとえばプレドニゾロン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。また高蔓延国からの5年以内の移住者、注射薬物常用者、珪肺、糖尿病、腎不全、白血病などの血液疾患や頭・頸部痛や肺癌などの特殊な悪性腫瘍、胃切除後などは発病のリスクが高い者として、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 (Table 2)。潜在結核感染症の治療は、通常INH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、小児・青少年では9カ月間治療を行うこととされている。

4. わが国における化学予防の現状と対策

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歳までが公費負担の対象となった。平成元年に改正されたわが国の化学予防の適応基

準³⁾では、塗抹陽性患者との接触のあり・なし、BCG接種のあり・なしにより、化学予防の適応が決められている。さらに既往に化学療法歴がなく、X線学会分類IV型、あるいはV型の一部についても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。前述のように、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。またATS/CDC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いる。当院において2001年5月～2002年4月に入院治療を行った肺結核患者の合併症では (Fig. 2)、糖尿病が最も多く16.8%、次いで循環器疾患15.2%、消化器疾患12.5%、中枢神経疾患10.8%、悪性腫瘍10.4%、腎泌尿器疾患7.0%であった。結核感染後の発病は、エイズ、副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制剤の治療、人工透析、糖尿病などでリスクが高くなるが、今後はこれらの免疫抑制宿主のうち、結核の既感染者および胸部X線写真で治癒所見を認める者に対し、積極的な化学予防が必要であると考えられる。そして化学予防の29歳以下という年齢条件は除いたほうがよいと思われる。2003年に発表された、日本結核病学会予防委員会声明¹¹⁾でも、「発病防止の主要な標的は中高年齢にこそあるべきである。特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持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

Table 2 Criteria for tuberculin positivity, by risk group¹⁰⁾

Reaction \geq 5 mm of induration
HIV positive persons
Recent contacts of tuberculosis case patients
Fibrotic changes on chest radiograph consistent with prior TB
Patients with organ transplants and other immunosuppressed patients (receiving the equivalent of \geq 15 mg/day of prednisone for 1 mo or more)
Reaction \geq 10 mm of induration
Recent immigrants (i.e., within the last 5 yr) from high prevalence countries
Injection drug users
Residents and employees of the following high-risk congregate settings: prisons and jails, nursing homes and other long-term facilities for the elderly, hospitals and other health care facilities, residential facilities for patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), and homeless shelters
Mycobacteriology laboratory personnel
Persons with the following clinical conditions that place them at high risk: silicosis, diabetes mellitus, chronic renal failure, some hematologic disorders (e.g., leukemias and lymphomas), other specific malignancies (e.g., carcinoma of the head or neck and lung), weigh loss of \geq 10% ideal body weight, gastrectomy, and jejunioileal bypass
Children younger than 4 yr of age or infants, children, and adolescents exposed to adults at high risk
Reaction \geq 15 mm of induration
Persons with no risk factors for TB

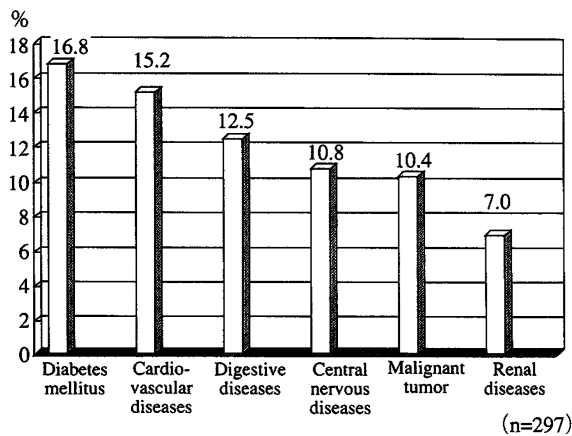


Fig. 2 Complications (Chiba-East National Hospital)

代への感染伝播の予防のうえでも効果的であろう。これに鑑み、化学予防の年齢制限は廃止すべきである」と、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を述べている。

公費による化学予防の対象者の年次推移では、1976年から年間4,000~5,000人台であったものが、1997年から急に多くなり、結核緊急事態宣言が出された1999年には最高の10,000人を突破したが、その後また減少し、2003年は6,000人となった (Fig. 3)。1999年を中心に一時的に増加したのは、結核が増加したとの報道、および結核緊急事態宣言と関係があるのかもしれないが、詳細は不明である。

5. インフリキシマブ投与例からの結核発病

Tumor Necrosis Factor- α (以下、TNF- α) 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サイトカインである。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し、クローン病や関節リウマチの活動期には、TNF- α の産生が亢進することが知られている。最近、TNF- α の作用を阻害する生物学的製剤が開発され、クローン病や関節リウマチの治療に盛んに使用されるようになってきた。TNF- α 阻害剤は宿主の免疫能を減弱させるため、種々の感染症、特に結核を増加させることが知られており、欧米でキメラ型抗TNF- α モノクローナル抗体であるインフリキシマブ投与例からの結核が多発し注目されている。結核感染防御機構におけるTNF- α の役割は、大きく分けて2つある。1つは結核菌に対する活性化マクロファージによる抵抗機能で、マクロ

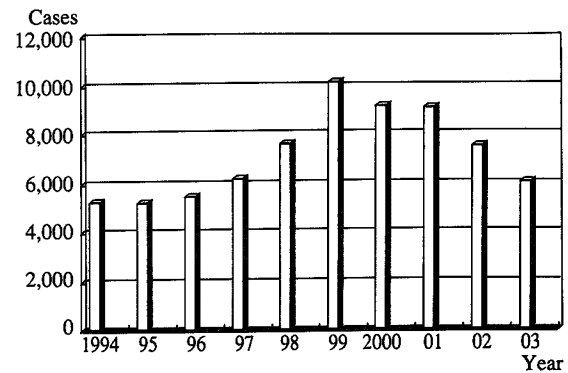


Fig. 3 Cases of chemoprophylaxis by public expenditure

ファージ自身による殺菌作用と、Tリンパ球の活性化およびTh 1型の免疫応答である。これらによって、宿主体内で増殖する結核菌の殺菌作用が発揮される。もう1つはマクロファージを中心とした肉芽腫の形成反応であり、結核菌を細胞内に取り込んだマクロファージを中心として肉芽腫を形成し、結核菌を封じ込めることにより、結核の発病に抵抗する機構である。肉芽腫の形成に重要な線維芽細胞の増殖にTNF- α が作用し、IFN- γ はマクロファージの活性化・ラングハンス巨細胞への分化を促進するのに関与していると考えられている。したがって、TNF- α の作用を抑えるTNF- α 阻害剤を投与するという事は、結核感染防御の面からは好ましいことではない。

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として、インフリキシマブ投与例からの結核の多発が問題となった¹²⁾。1998年から2001年5月までの間に、約14万7000名にインフリキシマブが投与され、70名の結核患者が発生しており、発生率は10万対47.6であった。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った。インフリキシマブ投与から、結核発病までの期間の判明している57名中30名までが、12週以内の比較的早い時期に発病しており、既感染からの内因性再燃と考えられる。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。70名中55名が免疫抑制剤を使用し、70名中12名が死亡し、うち4名が結核死であった。インフリキシマブ投与例からの結核の多発に対し、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. 4)¹³⁾。インフリキシマブ投与予定者に対し、まずツベルクリン反応を行い、その結果、陰性であればイン

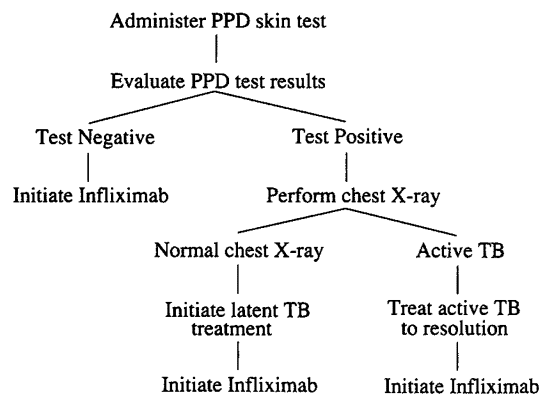


Fig. 4 Algorithm for tuberculosis testing¹³⁾

フリキシマブを投与する。ツベルクリン反応が陽性であれば胸部 X 線検査を行い、活動性肺結核が発見されれば、まず結核の治療を行い、結核の治療が終了してからインフリキシマブを投与する。また胸部 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インフリキシマブを投与する。この結核への注意喚起プログラムが導入されて以来、インフリキシマブ投与後の結核発病例は減少傾向にあるとのことである。

わが国でのインフリキシマブ投与の現状では、2002年1月にクローン病の治療薬として認可され、その後2003年7月に関節リウマチの治療薬として追加承認されたが、その副作用のため、関節リウマチに関してはリウマチ専門医のいる施設での使用に限定され、全例報告が義務付けられている。投与開始後6カ月間の評価期間の終了した2,000例の分析では¹⁴⁾、投与症例は男性418例、女性1,582例で、男女比は1:3.8であり、年齢は50歳代が最も多く709例(35.5%)、次いで60歳代551例(27.6%)、40歳代280例(14.0%)の順であった。2,000例中11例が結核を発病しており(Table 3)、10万対550という、きわめて高い頻度であった。性別では男性4例、女性7例で、発病時の年齢は43~76歳、平均65歳であり、発病時期は初回投与後50~184日、平均106日であった。INHによる化学予防は全体の14.2%に行っていたが、化学予防例からの発病はなかった。発症した結核の種類は、播種型結核を含め、肺外結核は5例、肺結核6例であったが、肺結核6例中2例に肺外結核を合併しており、欧米のデータと同様に肺外結核が多く認められた。結核を発病した11例中、結核の治療歴のある症例はなかった。インフリキシマブ投与前のツベルクリン反応では、未実施が2例で、発赤径10mm未満の陰性は4例であった。また陽性例でも発赤径の小さな陽性が多く認められた。これは、関節リウマチ自体の免疫力の低下、比較的高齢者であること、インフリキシマブ投与に

Table 3 Characteristics of 11 patients with tuberculosis after Infliximab therapy

Cases	Sex	Age	Tuberculin test	Chemoprophylaxis
1	female	64	0/23	—
2	female	69	0/6	—
3	male	43	—	—
4	female	53	0/21	—
5	male	69	—	—
6	female	66	2/10	—
7	male	67	0/15	—
8	male	72	0/2	—
9	female	64	0/16	—
10	female	72	0/0	—
11	female	76	negative	—

はメソトレキセートの併用が義務付けられていること、ステロイドホルモン剤との併用も多いなどの理由が考えられた。わが国でもインフリキシマブ投与例において結核が多発していることに対し、日本結核病学会予防委員会と日本リウマチ学会から合同で、「さらに積極的な化学予防の実施について」¹⁵⁾という勧告が出された。その中で、免疫抑制作用のある薬剤を使用している者では、ツベルクリン反応陽性の者、あるいは胸部 X 線上結核感染の証拠となる所見のある者、その他結核感染を受けた可能性が大きい者(例えば年齢が60歳以上の者など)で、医師が必要と判断し、結核の化学療法を受けたことがない者では、積極的に化学予防を行うことが望ましいとした。この合同の勧告では、免疫抑制宿主を含む結核発病のリスク要因を持った者だけでなく、喀痰結核菌塗抹陽性患者と最近6カ月以内に接触があり、感染を受けたと判定された者、および胸部 X 線写真上、明らかな陳旧性結核の所見がある者であって、ツベルクリン反応が強い陽性で、結核の化学療法を受けたことがない者も、年齢に関係なく化学予防の適応になる者としている。なおINHの投与については、6または9カ月間行うとしている。この両学会からの勧告のように、さらに積極的な化学予防が実施されることにより、免疫抑制作用のある薬剤を使用している者を含め、年齢に関係なく結核発病のリスクの高い者からの結核が減少することが望まれる。わが国における、TNF- α 阻害剤の動向では、インフリキシマブ以外に、TNFレセプター阻害剤であるエタネルセプトが平成17年3月から認可され、使用されている。また非ヒト遺伝子に由来しない、完全ヒト抗TNF- α モノクローナル抗体であるアダリムマブも治験が行われており、平成19年に認可予定とのことである。さらに、インフリキシマブは、現在、眼症状を呈するベーチェット病についての治験が開始されている。クローン

病にしても、関節リウマチにしても、さらにベーチェット病にしても、結核を含む呼吸器科の専門医が関係しないところで、TNF- α 阻害剤の治療が行われており、日本結核病学会予防委員会と日本リウマチ学会からの合同の勧告が出てはいるが、今後、TNF- α 阻害剤使用時に、化学予防がきちんと行われるかどうかは疑問である。新しい画期的な治療により恩恵を受ける患者も多いが、それに伴って結核を発病する患者が増えないようにしなければならない。

謝 辞

発表の機会を与えていただきました、第80回本学会会長の川城丈夫先生、座長の労をお取りいただきました、千葉大学医学部の栗山喬之先生に、深謝申し上げます。

文 献

- 1) 文部科学省：定期健康診断における結核健診マニュアル。日本学校保健会，2003。
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課通知：結核予防法第13条の規定による定期の予防接種等に関する留意事項について（健感発第0401001号）。2005。
- 3) 厚生省保健医療局疾病対策課結核・感染症対策室通知：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。
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課監修：「結核の統計2004」。結核予防会，東京，2004。
- 5) 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.
- 6) Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et al.: Isoniazid-associated hepatitis, Report of an outbreak. *Am Rev Respir Dis.* 1972 ; 106 : 357-365.
- 7) Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ: Isoniazid-related hepatitis, A U.S. Public Health Service Cooperative Surveillance Study. *Am Rev Respir Dis.* 1978 ; 117 : 991-1001.
- 8) IUAT : Efficacy of various duration of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five year follow-up in the IUAT trial. *Bull WHO.* 1982 ; 60 : 555-564.
- 9) Comstock GW : How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999 ; 3 : 847-850.
- 10) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 161 : s221-s247.
- 11) 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.
- 12) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001 ; 345 : 1098-1104.
- 13) 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 (9) : 246.
- 14) 安全性評価委員会資料
- 15) 日本結核病学会予防委員会，有限責任中間法人日本リウマチ学会：さらに積極的な化学予防の実施について。結核. 2004 ; 79 : 747-748.

————— The 80th Annual Meeting Educational Lecture —————

CHEMOPROPHYLAXIS

Fumio YAMAGISHI

Abstract In Japan, a person who is 29 or younger, contacted a tuberculosis patient recently and judged to have received infection is the object of the chemoprophylaxis by the public expenditure. On the other hand, in ATS/CDC, they call chemoprophylaxis as the treatment of latent tubercular infection, and if there is a strong possibility that a person may appear tuberculosis, they start chemoprophylaxis, regardless of age. We usually prescribe isoniazid for latent tubercular infection. The period of prescription is at least 6 months, which is effective, but 9 months is more desirable. Recently, in the West, tuberculosis are frequent among patients who are administered Infliximab, anti-tumor necrosis factor- α . In Japan, after 6 months' evaluation period for Infliximab medication to rheumatoid arthritis, 11 out of 2,000 became tuberculosis (100,000 to 550). As for the tuberculin reaction before Infliximab medication, 2 were un-carrying out and 4 were negative. Moreover, even in positive examples, many of them were small redness. From this result, the Japanese Society for Tuberculosis and the Japan College of Rheumatology advised jointly. Those who are using immunosuppressant drugs and a

doctor judged that they need chemoprophylaxis are supposed to the start medication if they are positive in tuberculin reaction, or there are some proof of tubercular infection on chest X-ray film, or there are high possibility of having received tubercular infection. By carrying out active chemoprophylaxis regardless of age, tuberculosis from high risk group is expected to decrease.

Key words: Chemoprophylaxis, Isoniazid, Tuberculin reaction, Treatment of latent tuberculosis infection, Anti-tumor necrosis factor- α , Infliximab

Department of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Chiba-East National Hospital

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