

イソニアジドとリファンピシンを併用した 潜在性結核感染症治療

伊藤 邦彦

要旨：〔目的〕 イソニアジドとリファンピシンからなるLTBI（潜在性結核感染症）治療方式を日本においても推奨すべきかどうかの議論を進めるために、臨床研究および各国のガイドラインの文献レビューを行う。〔方法〕 文献検索による。〔結果〕 23件のnon-randomized studyと10件のrandomized studyをレビューした。イソニアジドとリファンピシンからなる治療（HR／多くは3カ月）では、INH単独投与（H／多くは6～9カ月）に比べて、副作用としての肝機能障害の頻度や重症度は共に低下する傾向にあったが、副作用全般については増加する傾向にあった。治療完了率はHRのほうがHに比べて高い傾向にあった。HRの予防効果は、Hと比べて少なくとも同等かやや高い傾向にあるように思われた。本調査でレビューした欧州等のガイドラインでは、すべてではないものの、多くがHRをLTBI治療方式の一つとして推奨しており、全般的に高いエビデンスレベルを付与していた。〔結論〕 3HRは多くの臨床研究やrandomized studyで検討されており、日本においてもLTBI治療方式の一つとして導入する価値があるように思われた。

キーワード：結核，潜在性結核感染症治療，イソニアジド，リファンピシン，ガイドライン

1. はじめに

本総説は、いくつかの欧州諸国で採用されている潜在性結核感染症治療（以下LTBI治療）としての3カ月間のイソニアジド（isoniazid, 以下INHないしH）＋リファンピシン（rifampicin, 以下RFPないしR）投与〔以下、投与期間を指定しない場合には単にHRとし、投与期間（月数）を指定する際にはHRの前に月数を記載する／H単独等他の治療方式記載についても同様〕を、本邦においてもLTBI治療の選択肢として採用すべきかどうかを議論するための基礎資料の提供を目的とするものである。

本稿でレビューする文献・文書は、LTBI治療としてのINH＋RFP投与に関する臨床情報が報告されている文献、およびLTBI治療としてのINH＋RFP投与に対する各国ガイドラインの見解を表明した文書の2種類である。

2. 方法と語句

2.1. 文献検索

LTBI治療としてのHR治療方式（治療期間は問わない）に関する臨床情報〔副作用発現率、自己中断率、治療完了率、治療後の活動性結核発病率〕のデータ（他論文からの引用を除く）を記載した文献の検索では、最初に筆者の所有するLTBI治療に関する文献フォルダーから該当する文献を抽出し、またPub Medを用いて“isoniazid AND (rifampicin OR rifampin) AND (preventive OR prevention OR latent OR chemoprophylaxis)”の検索式で検索をかけ、タイトルと要旨の精査を行い、full text精査の対象を選択した。さらにこれら文献中の引用文献の精査を行って他のfull text精査の対象を選択し、以下新たな文献が発見されなくなるまで繰り返した。これらの論文のfull textを精査したうえで、有意な情報が得られない論文を除外した。

各国のガイドラインの調査においては、入退院基準に

関する総説で精査した9地域¹⁾のうちニューヨークを除く8地域(アメリカ(USA)/カナダ/EU/イギリス(UK)/ドイツ/フランス/イタリア/スペイン)を対象とした。各国ガイドラインは基本的に上記の臨床経験を報告する文献にガイドラインとして引用されているものとし、これによって得られない場合には、“latent tuberculosis infection treatment + guideline + 国名”をGoogle翻訳で各国語に変換して検索をかけ、その国のガイドラインと思われる文書を探した。これに加えてWHOのガイドラインおよび上記の臨床経験を報告する文献に引用されているこの他の国のガイドラインを対象とした。

2.2. 語句と略号

元文献での記載では予防内服に相当する語句が用いられている場合もあるが、記載の簡略化のため以下では「LTBI治療」の語句で統一する。また文献によって副作用による「治療中止」等が一時的中断であるのか、他の治療方式への変更ないしはLTBI治療そのものの中止であるのか不明瞭な場合が多いが、以下では治療の一時的中断(同じ治療方式の再開あり)を「治療中断/interruption」とし、他の治療方式への変更ないしLTBI治療そのものの中止を「治療断念/termination」と呼んで区別して記載し、これらをまとめて「薬剤中止」と呼称する。内服は特記しないかぎり自己内服を意味する。比較の対象としてのLTBI治療方式のうち、INH単独投与以外の治療方式の治療結果については適宜省略する。

また、以下では上記した以外に以下の略号を用いる。CI = confidence interval, DOT = 直接観察下服薬, PY = person · year, PM = person · month, IGRA = interferon- γ releasing assay, AST = aspartate transaminase, ALT = alanine transaminase, PZAないしZ = ピラジナミド, EBないしE = エタンブトール, RPTないしRpt = Rifapentine (リファペンチン)

3. 結果

3.1. 臨床情報に関する文献検索

上記「2.1. 文献検索」の方法によって最終的に合計34件の文献をレビュー対象とした。34件中11件がrandomized study(うち2件は同一の臨床試験の時期の異なる報告でありrandomized studyとしては10件)、23件が観察研究等のrandomized study以外の報告ないしこれに準ずるものと判断された。以下では最初にrandomized study以外の報告についてのレビューを行い、次にrandomized studyのレビューを行う。

3.2. Randomized study以外の報告

以下発表年順に、LTBI治療が行われた国および発表年代の標題のもとに、概要の記載を行う。以下では、肝機能検査の有無と頻度、被投与者の年齢に関する情報、

副作用と肝障害に関する情報、自己中断率、治療後の観察期間に関する情報、治療後の結核発病率について述べる。言及がない場合は、元の文献に明確な記載がないことを意味する。

(1) 英国(UK)/1984年²⁾

移民結核スクリーニングないし接触者検診でのLTBI治療対象者の後方視的検討。目にしえた中では最も古いHRによるLTBI治療の報告である。1979~1981年に505人(0~77歳/平均31歳で67%はアジア地域出身)に3HRがLTBI治療として投与されている。副作用による治療断念は9例(1.8%)で重篤な副作用はなかった。服薬アドヒアランスは「おおむね良好」、1983年8月の時点で296人(58.6%)の治療結果が把握され(観察期間18~42カ月/平均28カ月)、3人が発病したがいずれも服薬アドヒアランス不良であった。

(2) 英国(UK)/1985年³⁾

小学校での集団感染の事例報告。生徒215人中46人(6~11歳)が治療を受け、うち発病者は28人、感染者が18人で後者に6HRのLTBI治療が提供されている。定期的な肝機能検査等を行われていないが、明らかな副作用による中断はなかった。上記46人中32人(LTBI治療者の数は不明)では治療ないしLTBI治療終了1年後の胸部X線写真が撮影されており、発病者はいなかった。

(3) 英国(UK)/1987年⁴⁾

インドからの移民が多く小児結核が多い地域からの報告で、移民結核スクリーニングないし接触者検診でのLTBI治療対象者の後方視的検討。BTS(British Thoracic Society)は当時6~12カ月のINH単剤によるLTBI治療を推奨していたが、主にINH獲得耐性への懸念およびINH耐性率が高いこと等から、1981年11月より小児(0~15歳)に対しHR併用によるLTBI治療方式を導入した。最初は最大の効果を求めて9HRから始め、その後6HRに短縮している。1981~1983年に220人が9HR投与され、1984~1986年には119人が6HRを投与されている。副作用は稀で4人(4/339=1.2%)が嘔吐でHEに変更されているが、アレルギーや明らかな肝障害はみられなかった。内服終了後2人(2/339=0.6%)が結核を発病しているがいずれも服薬アドヒアランスの疑わしいケースであった。保護者が内服を拒否した例では4例が結核を発病している。このLTBI治療導入後、移民小児の結核発病数は著明に減少している。

(4) 南アフリカ/1989年⁵⁾

ツベルクリン反応に関する研究の一部として、南アフリカの小学生585人に2HR(週5日のみ)が投与されている。定期的な肝機能検査は行われていないが、中止を要する副作用は出ていない。他の治療方式で治療された者を含め、その後の発病が確認されたのは1人のみであ

った。

(5) ギリシア/1990年⁶⁾

35歳以下のLTBI治療対象者（ツベルクリン反応陽転者）に対する、2HR（n=105）、3HZ（n=50）、3RE（n=80）、6R（n=45）の4種類の治療方式の後方視的検討。各治療群で治療完了後1人ずつの結核患者が確認されており、率にすると順に0.95%、2.0%、1.25%、2.2%であった。

(6) インド/1993年⁷⁾

接触者検診でLTBI治療対象者と判断された5～15歳の小児に対するLTBI治療結果の後方視的検討。415人を5群（無治療、3H、1HR、3HR、1HRZ）に無作為に割り付けたと記載されているが、割付方法等については記載されておらず実質前向き観察研究と推測される。経過観察8年で発病が確認されているのはそれぞれ、17、10、9、4、0人で有意水準5%として3HR群と1HRZ群でのみ無治療と比較して発病率に有意差がみられた。

(7) 米国/1996年⁸⁾

ボストンのホームレスにおけるINH耐性結核蔓延時の、ツベルクリン反応陽転者212人に対する化学予防の後方視的検討。治療方式は各主治医が自ら選択している。一部はDOT下で投与を受けたが人数等の詳細は不明である。212人中HR投与は37人、投与期間は様々で平均投与期間は3.9±3.8カ月、平均年齢は35.0±10.2歳。投与中どの治療群でも入院を要する肝炎は観察されず、薬剤中止（治療中断か断念か不明）を要したのはH単独群（38人/平均投与期間4.9±3.5カ月/平均年齢33.6±9.2歳）で11%（4/38）、HR群で16%（6/37）で有意差はなかった。肝酵素の上昇を示した例はH単独群でもHR群でも2例とされている。無治療群71人での発病者は6人（総観察期間1670PM/平均観察期間23.5±27.6カ月）であったのに対してHR群での発病者はいなかった（p=0.08、総観察期間1047PM/平均観察期間28.5±23.9カ月）。

(8) 英国 (UK)/1998年⁹⁾

文献4)の約10年後の続報。小児（0～15歳）LTBI治療でのHR投与期間をさらに短縮し、1987～1988年に4HR、1989～1996年には3HRとしているが、移民小児での結核発生状況は悪化しておらず、治療期間短縮が予防効果の減少を伴っているとは考え難いとされている。4HRは53人、3HRは213人に開始された。治療中の定期的な肝機能検査は行われていない。1987～1996年で副作用による治療中止者（治療断念を意味すると思われるが不明）はなかった。1981～1986年では4人が吐き気を訴えたが全員肝機能正常であった。報告の時点で、1987年以降のこれらのLTBI治療開始者でその後の結核発病が確認されている者はいなかった。

(9) カナダ/2000年¹⁰⁾

カナダアボリジニのLTBI治療対象者（詳細不明）に対するDOT下での6H₂R₂（週2回間欠投与/591人/1992～1995年）投与と、historical controlとしての自己内服12H（403人/1986～1989年）の後方視的比較。投与対象者の多くは小児で、平均年齢は6H₂R₂で8.7±9歳、12Hで14.5±11.7と、前者で有意に若い（p<0.001）。肝機能検査は肝炎様症状時以外は行われていない。副作用による治療断念は6H₂R₂で39人（136/PY [内服期間]）、12Hで9人（39/PY）で前者で有意に多い（p<0.001）。6H₂R₂では治療断念率は年齢上昇とともに著明に上昇する（10～19歳で61/PYに対し、35歳以上で2449/PY）。6H₂R₂では消化器症状（主に吐き気）、神経症状（主に頭痛）、その他（易疲労感が主）が多いが、皮疹や肝炎は同程度の発生率（皮疹p=0.51/肝炎p=0.2）であった（人数不明）。副作用による入院例は観察されていない。ただし6H₂R₂では週2回の副作用チェックの機会があるが、12H群では治療の自己中断が多発しており、12Hでは副作用が相対的に過少評価されている可能性が高い。6H₂R₂での治療完了率は82%（487/591）に対して、12Hでは6カ月治療完了率46%（185/403）/12カ月治療完了率19%（77/403）であった。6H₂R₂（平均観察期間3.6±1年）での結核発病は2人（罹患率0.9/1000PY）、12H群（平均観察期間4.0±1.2年）での結核発病は16人（罹患率9/1000PY）と、有意に前者で低い（p<0.001）。

(10) 米国/2000年¹¹⁾

陳旧性結核に対するLTBI治療の後方視的検討。1993～1994年は全例で12H（545人）が、1995～1996年では96%に4HR（477人）が投与されており、この2つを比較している。2群間の属性の偏りはないとされており、全体での平均年齢は52.3±16.3歳、75%以上がアジアないし太平洋島嶼地域の出身である。投与期間中の定期的な肝機能検査は行われていない。全副作用は12Hで4.8%（26/545）、4HRで6.1%（29/477、p>0.05）、副作用による治療断念はそれぞれ3.7%（20/545）および4.4%（21/477、p>0.05）であった。副作用は両群とも皮疹と吐き気、嘔吐等が多い。薬剤性肝炎は12Hで1.1%（6/545）、4HRで0.2%（1/477、p>0.05）であった。H投与群での6カ月治療完了率83.3%（454/545）/12カ月の完了率79.8%（435/545）に対し、4HRでの治療完了率は83.6%（399/477）であった（p>0.05）。また活動性結核の発生は12H（観察期間5.5年）で6人、4HR（観察期間3.5年）で3人であった（p>0.05）。

(11) 南アフリカ/2006年¹²⁾

接触者検診での5歳未満のLTBI治療対象者に関する後方視的検討。小児接触者検診対象者全体の平均月齢は25カ月で、6Hが105人に、3HRが72人に開始されている。

DOTの有無は個々で異なるが治療方式別の分布は不明である。当時の国のガイドラインに従って3HR処方群のほとんどは2歳以下である。治療完了率は6Hと3HRでそれぞれ27.6% (29/105) および66.7% (48/72), 2歳以下に限定した場合はそれぞれ10.5% (2/19) および65.2% (43/66) であった (いずれも $p < 0.001$)。

(12) 韓国/2007年¹³⁾

抗TNF- α 剤被投与者に対するLTBI治療の後方視的検討。112人の抗TNF- α 剤被投与者 (平均年齢43 \pm 15歳) のうち38人がLTBI治療を開始し, うち36人が3HRの投与を受けている (他の2人は4R)。治療方式の選択方法は明らかではないが, これらの患者群において3HRが好んで選択される理由として, 同国での比較的高いINH耐性率が挙げられている。肝機能検査は4週ごとに行われている。3HR投与者のうち5人 (13.9%) が治療中ASTないしALTの異常値を示したがいずれも100 IU/L以下で投与中断することなく治療を継続し改善している。5.6% (2/36) は副作用 (軽度の皮疹と消化管障害) のため4Rに変更されている。治療完了率は86.8% (33/38)。

(13) 英国 (UK)/2007年¹⁴⁾

1998~2004年の単一病院における35歳以下のLTBI治療対象者 (移民スクリーニング, 接触者検診, 学校スクリーニングによる発見) の後方視的検討。6H群277人と3HR群314人を比較している。LTBI治療対象者全体の平均年齢は22.5歳。2000年4月以降は副作用のリスク等を説明したうえで患者が6Hか3HRを選択しており78.7% (226/287) が3HRを選択している。肝機能検査は肝炎様症状時にのみ行われている。副作用による治療中止 (治療中断か治療断念か不明) は3HRで5.1% (16/314), 6Hで5.8% (16/277, $p = 0.84$) であった。3HRでは“acute anaphylaxis”が1例報告されている (30歳/詳細不明)。副作用による治療中止者のうち肝酵素 (AST and/or ALT) の上昇 (>40 IU/L) は3HRで0.64% (2/314), 6Hで1.4% (4/277) でみられているが, 正常上限の5倍を超える例はなかった。肝炎 (hepatitis) は3HRの副作用として1例のみ記載されているが, 肝酵素上昇の有無は不明で, 上記0.64%には含まれておらず詳細不明である。治療完了率は3HRで60.2% (189/314), 6Hで45.8% (127/277, $p < 0.05$) であった。

(14) 英国 (UK)/2010年¹⁵⁾

1989~2004年に接触者検診等の後に3HRの投与を受けた小児における, 長期の結核発病率の報告。対象は一部文献⁹⁾と重複しているものと思われる。334人の小児が投与を受けたが, 治療中止を要する肝炎の発生はなかったとされる。このうち252例が追跡可能で, 3113PYの観察で1.19% (3/252) の発病が確認された。3例とも菌陰性でそれぞれLTBI治療後6カ月, 6年11カ月, 7年

10カ月後に発病している。様々な計算から, 長期的にみても3HRの予防効果は非常に高いと結論されている。

(15) スペイン/2010年¹⁶⁾

接触者検診での14歳以上のLTBI治療対象者における, 6Hと3HRを比較した前向き観察研究。治療方式は, 6Hが標準的治療であることを明らかにしたうえでインフォームドコンセントの下に患者と共に決定されている。調査期間中173人が6Hを, 322人が3HRの投与を選択した。後年になるほど3HRを選択する者の割合が増加しており, これに伴ってLTBI治療そのものを拒否する患者も減少している。平均年齢は不明だが3HR群ではより年齢層が高い傾向にある。肝炎様症状出現時以外に, 35歳以上では治療中1カ月ごとの肝酵素等の肝機能検査が行われており, この他の患者では治療開始1カ月後と治療終了時に肝機能検査が行われている。副作用による治療断念は6Hで2.3% (4/173), 3HRで1.6% (5/322, $p = 0.82$) で9例中8例が肝障害と記載されているが分布は不明である。“Severe hepatotoxicity” (ALT正常上限5倍以上, ないしALT正常上限3倍以上+肝炎様症状) は肝機能検査データがすべて得られる3,274例 (分布不明) で, 6Hで6.5% (5人), 3HRで5.1% (10人, $p = 0.76$) であった。自己中断はみな治療開始後2カ月以内に起こっているにもかかわらず, 自己中断率は3HRで有意に低く ($p = 0.024$), 治療完了率は6Hで85.0% (147/173), 3HRで92.5% (298/322, $p = 0.024$) であった (テキストでは3HRでの治療完了者302人となっているが間違いと思われる)。その後の活動性結核患者の発生は確認されていない。

(16) フランス/2010年¹⁷⁾

抗TNF- α 剤被投与者のLTBI治療の後方視的検討。データ入手可能な93例を対象としている。平均年齢は48.1 \pm 12.6歳。18.3% (17/93) が肝機能障害 (ALT正常上限値以上) を示し, うちALT値が正常上限の2.5~5倍の範囲であったのが4例, 正常上限の17倍を示した者が1例 (黄疸あり/ICU入院するも重症ではなく, 肝移植なしで回復) で他はこれ以下であった。17例中6例が治療断念 (6例中3例はINH単剤投与に変更) している。肝障害以外の副作用 (治療中断ないし断念等の詳細不明) は15.1% (14/93) にみられ, 13例は消化管障害で, 1例は“pseudo-flu syndrome”, 1例では皮疹がみられた (重複あり)。他に8例では3HR投与後にリウマチ性疾患が悪化しステロイドの増量を要している。

(17) スペイン/2011年¹⁸⁾

矯正施設でのLTBI治療例の後方視的検討。9H, 3HR, 4R, 2R₂Z₂の4治療方式がDOT下で行われている (治療方式の選択方法は不明)。肝機能検査は治療開始から2, 4, 8, 12週後と, その後は1カ月に1回 (9Hのみ) 行

われている。治療対象810人中400人が9H、82人が3HRの投与を受けている。平均年齢は9Hで39.2歳、9H以外で39.5歳。9H群では他に比してHIV、B型肝炎、C型肝炎陽性がより多い。副作用（治療中断ないし断念等の詳細不明）は9Hで9.3%（37/400）、3HRで8.5%（7/82）でみられ、AST and/or ALTの上昇は前者で3.5%（14/400）、後方で1.2%（1/82）であった。治療完了率は9Hで67.8%（271/400）、3HRで85.4%（70/82）で、HIV陰性者に限定すると前者で81.0%（200/247）、後方で85.0%（68/80）であった。治療後の結核発病者は9H群の1人のみであった。

(18) 米国/2012年¹⁹⁾

テキサス州公衆衛生機関でのLTBI治療の後方視的検討。調査期間中対象者50,578人がLTBI治療としてH単独投与（6～12カ月/多くは9カ月間）を受け、280人がHR（4～12カ月）の投与を受けている。同州標準治療である9H以外の治療方式選択の理由は不明である。定期的な肝機能検査は行われていない。副作用による治療断念（と思われる）はH群で3%、HR群で18%（4カ月未満でのHR投与断念は全体の約5.4%）。治療完了率はHで61.5%（31,124/50,578）、HRで53.9%（151/280、治療期間は4～6カ月が10%、6カ月が58%、7～9カ月が26%、10～12カ月が6%）。治療後の発病率に関する記載は不明瞭だが両群で有意差なしとされている。

(19) フランス/2012年²⁰⁾

病院で結核菌を排菌していた医療従事者に曝露された新生児に対するLTBI治療の後方視的検討。平均月齢は4.9カ月。曝露を受けた172人の新生児全員にLTBI治療が提供されている。172人中170人が3HRの投与を受けている（1人は受診せず、1人は抗癲癇薬被投与者で6Hを投与）。6Hを含む171例中「副作用（adverse eventの意と思われる）」に関するデータ入手可能な142人では11.3%（16/142）で副作用がみられたがいずれも軽症で（治療中断ないし断念の詳細不明）、4例が皮疹、8例が嘔吐、1例が夜泣きの悪化、2例が下痢、1例が臨床的黄疸、1例が軽症の肝障害（重複あり）であった。治療の完了状況についてデータ入手可能な146例中、11人が途中で治療中断しており、7例は自己中断、4例が副作用（2例が嘔吐、1例が皮疹、1例が胃腸炎）とされている。その後の発病者は確認されていない。

(20) ノルウェー/2013年²¹⁾

2009年にノルウェー全土でLTBI治療開始した721人の後方視的検討。95%（685/721）が3HRの投与を受けたが他の5%での治療方式は記載されておらず、記載も治療方式別にはなされていないため、以下では721人全体での記載である。57.0%（411/721）が16～35歳、アジア地域の出身者が33.3%（240/721）を占めている。52.1

%（376/721）が連日のDOT下で、32.3%（233/721）が部分的にDOT下で投与を受けているが、自己内服者でも週に1回は医療従事者との面接がなされている。副作用は27.6%（199/721）でみられ、吐き気が8%、肝酵素の上昇が7%、頭痛が4%、皮疹が3%であった。副作用による入院治療者はいなかった。治療断念（と思われる）は6.9%（50/721）でみられているが詳細は不明である。84.2%（607/721）が治療を完了している。

(21) スペイン/2015年²²⁾

抗TNF- α 剤被投与者に対する3HRの“single arm, open-label study”の報告。投与前のASTないしALTが100 U/L以上の例はあらかじめ投与対象者から除外されており、69人が3HRの投与を受けた。肝機能検査は月に1度行われている。平均年齢は53.8 \pm 12.5歳。30.4%（21/69）が「臨床症状」を訴え、消化管障害9、有症状肝炎3、蕁麻疹1、皮疹1、倦怠感1、浮腫1、ヘルペス性舌炎2、細菌性関節炎1であったが、あとの2人については不明である。「臨床症状」による治療断念は10.1%（7/69）で腹部不快2、有症状肝炎2、アレルギー1、皮疹1、細菌性関節炎1であった。治療中肝機能検査異常を示したのは6人で、うち3人はASTないしALTのピーク値はいずれも100 U/L以下であった。あとの3人（4.3%）ではそれぞれ233 U/L、297 U/L、554 U/Lで薬剤を中止され再投与を受けなかったが、このうち1人は肝障害出現時すでに治療開始から90日が経過しており治療完了とみなされている（上記「有症状肝炎による治療断念」には算入されていない）。87.0%（60/69）が治療を完了（＝処方80%以上を内服）している。総観察期間512PY（平均経過観察期間90カ月 [66～121カ月]）で培養陽性活動性結核の発病はなかった。

(22) 韓国/2015年²³⁾

抗TNF- α 剤被投与者のLTBI治療の後方視的検討。9H、4R、3HRの3種類のLTBI治療方式が用いられている。治療方式の決定方法は不明であるが調査期間半ばより3HRが好んで用いられている。投与期間中肝機能検査が行われているが詳細は不明。9Hは61人（平均年齢43.9 \pm 12.7歳）が、3HRは208人（同46.7 \pm 15.6歳）が投与を受けている。副作用による治療断念は9Hで3.3%（2/61 [うち1人は治療方式を変更してLTBI治療完遂]）で2例とも肝障害、3HRで11.5%（24/208 [うち20人は治療方式を変更してLTBI治療完了]、 $p > 0.05$ ）で消化管障害8例、肝障害2例、筋骨格系副作用（筋痛、関節痛等）11例、アレルギー症状4例、神経系副作用1例（重複あり）であったが、いずれも軽度であった。「肝酵素」の上昇は9Hで9.8%（6/61）、3HRで2.9%（6/208、 $p = 0.009$ ）でみられ、正常上限の3倍以上の肝酵素上昇はそれぞれ3.3%（2/61）、1.0%（2/208、 $p = 0.188$ ）でみられた。治療

完了率は9Hで72.1% (44/61), 3HRで84.6% (176/208, $p=0.085$) だが, 治療方式変更後の完了も含めた場合はそれぞれ73.8% (45/61), 94.2% (196/208, $p<0.001$) であった。観察期間中央値 (月) は9H, 3HRでそれぞれ37.2 (8.8–70.5), 15.0 (7.0–34.0) と3HRで短い, 活動性結核の発生はそれぞれ3.3% (2/61) および0%であった。

(23) 英国 (UK) / 2015年²⁴⁾

単一医療施設において2008~2014年の間に抗TNF- α 剤被投与者でかつIGRA陽性者に対するLTBI治療の後方視的検討。LTBI治療対象者21人 (うち9人がアジア地域出身) 全員が生物学的製剤と同時に3HRの投与を受けている。2014年末までの観察で, 活動性結核は観察されていない。

3.3. Randomized studyの報告

10件のrandomized clinical trial^{25)~35)}の概要をTable 1A~1Cに示す。表ではH単独群とHR群の比較以外の結果

は省略した。以下に補足情報を示す。

(1) 香港 / 1992年²⁵⁾

6H vs. 3HRで最初の3カ月間, ALT正常値以上の者の割合は1カ月目で14% vs. 15%, 2カ月目で22% vs. 19%, 3カ月目で28% vs. 13%と報告されており, 1カ月目はほとんど差がなく, 2カ月目以降は6H群で高い。ALTの平均値をみても最初の3カ月間では常に6Hでより高い。これらの結果は, 少なくとも最初3カ月間においては, RFPがINHによる肝障害を緩和する効果をもっている可能性が推測される。またいずれの治療群でも重篤な副作用はみられなかった。

(2) ウガンダ / 1997年, 2001年^{26) 27)}

治療方式別の副作用に関する記載が少ないが, 全副作用中多いのは皮疹で, 消化管障害であった。ASTが135 U/L以上を示したことが確認されているのは6Hで1人だけであった。またいずれの治療群でも重篤な副作用はみられなかった。2001年に発表された長期の発病阻止

Table 1A Summary of randomized trials (1) — study design

Country, year of publication, Reference	Study design ^{a)}	Main criteria for entry
Hong Kong 1992 ²⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Double-blind placebo controlled randomized trial • 12 weeks HR vs. 24 weeks H vs. 12 weeks R 	<ul style="list-style-type: none"> • Silicosis patients • ≤ 65 y.o.
Uganda 1997, 2001 ^{26) 27)}	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized placebo-controlled trial • 3HR vs. 6H vs. 3HRZ vs. placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV (+) • Tuberculin skin test (+) • 18 y.o. \leq
Spain 1998 ²⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Prospective, comparative, randomized and open study • 3HR vs. 9H 	<ul style="list-style-type: none"> • LTBI with indication of treatment (such as contacts with active tuberculosis) • HIV (-) without active liver disease
Spain 2000 ²⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized, prospective, open clinical trial • 3HR vs. 12H 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV (+) with indication of chemoprophylaxis for tuberculosis
Spain 2003 ³⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Prospective, multi-center, randomized, comparative, and open clinical trial • 3HR vs. 6H vs. 2RZ vs. no treatment 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV (+) with anergy • 18–65 y.o. • Without pre-existing liver dysfunction
Spain 2007 ³¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Prospective, randomized, open trial • 3HR vs. 6H 	<ul style="list-style-type: none"> • LTBI with indication of treatment (such as contacts with active tuberculosis) • HIV (-) without active liver disease
Spain 2007 ³²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized controlled open clinical trial • 3HR vs. 6H vs. 2RZ 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV (+) without pre-existing liver dysfunction • Tuberculin skin test (+) • 18–65 y.o.
Greece 2007 ³³⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Prospective randomized controlled study • 4HR vs. 9H (period 1) • 4HR vs. 3HR (period 2) 	<ul style="list-style-type: none"> • LTBI with indication of treatment (such as contacts with active tuberculosis) • < 15 y.o. • No history of BCG vaccination
South Africa 2011 ³⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized open-label trial • 12 week H₂R₂ under DOT vs. 6H vs. 12 week H₁Rpt₁ vs. continuous H (up to 6 years) 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV (+) • Tuberculin skin test (+) • 18 y.o. \leq • Not receiving anti-retroviral therapy
Spain 2013 ³⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Controlled randomized prospective clinical trial • 3HR vs. 6H 	<ul style="list-style-type: none"> • Immigrants who have diagnosis of LTBI, according to immigrant screening or contact investigation • 12–40 y.o. • No known history of HIV or liver disease

Abbreviation. LTBI=latent tuberculosis infection H: isoniazid R: rifampicin Z: pyrazinamide

Rpt: rifapentine DOT: directly observed treatment

a) Regimens are self-administration not otherwise specified.

Table 1B Summary of randomized trials (2) — completion rate and active tuberculosis

Country, year of publication	Regimens	N	Mean age [y.o.] (or related data)	Treatment completion rate (or related data)	Number of active tuberculosis (or related data)
Hong Kong 1992 ²⁵⁾	6H	167	97% are ≥35y.o.	NR	25 cases (15.0%/up to 5 years after admission to study)
	3HR	161	99% are ≥35y.o.	NR	26 cases (16.1%/up to 5 years after admission to study) → NS
Uganda 1997, 2001 ^{26) 27)}	6H	536	29 y.o.	NR	7 cases (1.3%/aRR compared with NT: 0.32/100PY) ^{a)}
	3HR	556	29 y.o.	NR	9 cases (1.6%/aRR compared with NT: 0.41/100PY) ^{a)} → NS
Spain 1998 ²⁸⁾	9H	98	38 y.o.	79.6% (78/98)	0 case (0%/mean FU = 16 ± 10 months)
	3HR	98	36 y.o.	89.8% (88/98)	1 case (1.0%/mean FU = 19 ± 11 months) → NS
Spain 2000 ²⁹⁾	12H	64	31.3 y.o.	57.8% (37/64)	4 cases (6.3%/mean FU = 19 months, 4.23/100PY)
	3HR	69	33.0 y.o.	63.8% (44/69) → NS	2 cases (2.9%/mean FU = 16 months, 2.08/100PY) → NS
Spain 2003 ³⁰⁾	6H	82	32 y.o.	79.3% (65/82)	3 cases (3.7%/3.4 per 100PY, RR with respect to NT = 1.07 → NS)
	3HR	80	33 y.o.	86.3% (69/80)	3 cases (3.8%/3.1 per 100PY, RR with respect to NT = 0.98 → NS)
Spain 2007 ³¹⁾	6H	45	44.2 y.o.	75.6% (34/45)	1 case (2.2%/mean FU = 40.82 ± 21.84 months)
	3HR	51	41.4 y.o.	90.2% (46/51) → p = 0.05	0 case (0%/mean FU = 45.03 ± 19 months) → NS
Spain 2007 ³²⁾	6H	107	31.3 y.o. ^{b)}	64.5% (69/107)	4 cases (3.7%/3.48 per 100PY) ^{b)}
	3HR	100	33.0 y.o. ^{b)}	63.0% (63/100)	5 cases (5%/4.63 per 100PY) ^{b)} → p = 0.74
Greece 2007 ³³⁾	9H (period 1)	232 ^{c)}	9.1 y.o.	NR	48 cases (24.0% [48/200 in patients with more than moderate compliance]) ^{c)}
	4HR (period 1)	238 ^{c)}	9.2 y.o.	NR	26 cases (11.8% [26/220 in patients with more than moderate compliance]) ^{c)} → p = 0.001
	4HR (period 2)	236 ^{d)}	8.4 y.o.	NR	30 cases (13.6% [30/221 in patients with more than moderate compliance]) ^{c)}
South Africa 2011 ³⁴⁾	3HR (period 2)	220 ^{d)}	7.9 y.o.	NR	23 cases (11.0% [23/209 in patients with more than moderate compliance]) ^{c)} → p = 0.418
	6H	327	30.4 y.o.	83.8% ^{f)}	22 cases (6.7%/1.9 per 100 PY)
Spain 2013 ³⁵⁾	12 weeks H ₂ R ₂	329	30.5 y.o.	94.8% ^{f)}	24 cases (7.3%/2.0 per 100 PY), crude incidence ratio compared with 6H = 1.02 → p = 0.94
	6H	294 ^{e)}	26.5 y.o.	52.4% (154/294)	1 case (0.3%) (who had dropped-out from treatment) until 5 years FU (n = 198)
	3HR	296 ^{e)}	25.7 y.o.	72.0% (213/296) → p = 0.001	1 case (0.3%) (who had dropped-out from treatment) until 5 years FU (n = 183)

Abbreviation. NR = not reported, PY = person-years, NS = no significant difference (significance level = 5%), RR = relative risk, aRR = adjusted relative risk, FU = follow-up, NT = no treatment or placebo

- a) Definite or probable cases only
- b) Including participants who did not start treatment (n = 1 in 6H, 3 in 3HR)
- c) More male & more recent infection in 9H (p = 0.039 & 0.013)
- d) More male in 4HR & more recent infection in 3HR (p = 0.043 & 0.016)
- e) Those cases had legions suggestive of active tuberculosis on chest X-ray, such as hilar adenopathy and/or parenchymal lesion. No cases had bacteriological confirmation, but all treated as active tuberculosis.
- f) % of those who took more than 90% of the assigned dose.
- g) Larger proportion of women in 6H & larger proportion of illegal immigrant status in 3HR

Table 1C Summary of randomized trials (3) — side effects

Country, year of publication	Regimens	N	Schedule of laboratory tests for hepatotoxicity	Permanent termination of original treatment due to side effect	Permanent termination of original treatment due to hepatotoxicity	Clinical (symptomatic) hepatitis
Hong Kong 1992 ²⁵⁾	6H	167	Every 4 weeks up to 28 weeks	First 3 months: 4.6% (8/173 ^{a)} Late 3 months: 3.1% (5/160)	First 3 months: 1.7% (3/173 ^{a)} Late 3 months: 2.5% (4/160)	First 3 months: 0.58% (1/173 ^{a)} Late 3 month: 0%
	3HR	161		4.8% (8/167 ^{a)}	1.2% (2/167 ^{a)}	0%
Uganda 1997, 2001 ^{26),27)}	6H	536	NR	0.6% (3/536)	NR	NR
	3HR	556		2.3% (13/556)	NR	NR
Spain 1998 ²⁸⁾	9H	98	At 15, 45, 90 days (and then	9.2% (9/98)	8.2% (8/98)	NR
	3HR	98	at 5, 7, 9 months in 9H)	7.1% (7/98) → NS	6.1% (6/98)	NR
Spain 2000 ²⁹⁾	12H	64	At 15, 45, 90 days (and then	23.4% (15/64) ^{b)}	NR	0%
	3HR	69	at 5, 7, 9, 11 months in 12H)	7.2% (5/69) ^{b)} → p=0.01	NR	0%
Spain 2003 ³⁰⁾	6H	82	Every two weeks during the first 2	7.3% (6/82) ^{b)}	NR	1.2% (1/82)
	3HR	80	months and monthly thereafter	18.8% (15/80) ^{b)} → NS	NR	0%
Spain 2007 ³¹⁾	6H	45	Laboratory-check follow-up at 15,	4.4% (2/45)	4.4% (2/45)	NR
	3HR	51	45, 90 days (and then at 4, 5, 6	2.0% (1/51) → NS	2.0% (1/51) → NS	NR
Spain 2007 ³²⁾	6H	107	Every two weeks during the first 2	6.5% (7/107)	4.7% (5/107)	0%
	3HR	100	months and monthly thereafter	7.0% (7/100)	2.0% (2/100) → p=0.06	0%
Greece 2007 ³³⁾	9H (period 1)	232	No routine blood tests	0%	0%	0%
	4HR (period 1)	238		0%	0%	0%
	4HR (period 2)	236		0%	0%	0%
	3HR (period 2)	220		0%	0%	0%
South Africa 2011 ³⁴⁾	6H	327	At 1, 2, 6 months	NR	NR	NR
	12 weeks HrR ₂	329		NR	NR	NR
Spain 2013 ³⁵⁾	6H	294	Monthly	5.4% (16/294)	4.4% (13/294)	NR
	3HR	296		2.7% (8/296)	0.68% (2/296)	NR

Abbreviation NR = not reported, NS = no significant difference (significance level = 5%)

a) Including patients who were withdrawn from study due to miss-entry, etc.

b) It is not clear whether those patients stopped treatments transiently or permanently.

効果に関する報告では²⁷⁾、エントリーから3年後においては6Hとプラセボ群で発病率の差がなくなってしまうが、3HRでは3年後においても発病阻止効果が維持されているとされ、RFPのより長期にわたる発病阻止効果の可能性が推測されている。

(3) スペイン/1998年²⁸⁾

ASTないしALTの異常値を示したものは9Hで23.5% (23/98), 3HRで20.4% (20/98)であった。このうち、ASTないしALTが正常上限の5倍以上を示した者では薬剤が中止されている。肝障害以外での治療断念は9Hで消化管障害によるもの1例, 3HRで蕁麻疹によるもの1例であった。

(4) スペイン/2000年²⁹⁾

全肝機能障害 (ASTないしALTが正常上限の2倍以上) はデータ分析可能例のみを分母として12Hで41.7% (25/60), 3HRで18.8% (12/64, $p=0.009$)であった。またASTないしALTが正常上限の5倍以上の例は同様に12Hで18.3% (11/60), 3HRで6.3% (4/64, $p=0.07$)であった。12Hで5カ月目までにASTないしALTが正常上限の5倍以上を示した者は10.0% (6/60)であった。これらの症例における薬剤中止に関する状況は明確に記載されていない。

(5) スペイン/2003年³⁰⁾

薬剤中止 (治療中断か治療断念かは不明だがおそらく両者を含むものと思われる) を要した肝障害は6Hで4.9% (4/82, おそらくうち3人が治療中断で1人が治療断念), 3HRで1.3% (1/80, おそらく治療中断), で有意差はなかった。肝障害以外で薬剤中止 (上記参照) を要した副作用は6Hでは消化管障害1, 皮疹1, 3HRで消化管障害5, 皮疹7, 発熱2であった。

(6) スペイン/2007年³¹⁾

ASTないしALTが正常上限の5倍以上を示した例は6Hで6.7% (3/45), 3HRで5.9% (3/51, $p=0.8$)であった。

(7) スペイン/2007年³²⁾

肝障害以外の副作用で治療断念したのは6Hで2例 (消化管障害1, 皮疹1), 3HRで5例 (消化管障害2, 皮疹3)であった。

(8) ギリシア/2007年³³⁾

治療完了率は明確に述べられておらず、代わりに予約どおりの外来受診の有無と、月に1度の自宅での検尿による薬剤検出率等で定義された3分類の服薬アドヒアランス (excellent/moderate/poor) の率が記載されている。服薬アドヒアランス各分類の定義は、“excellent”は検尿で薬剤陽性かつ予約どおりの受診をした者 (回数等の条件不明)、“moderate”は自宅での検尿や外来受診の催促が必要でかつこれら催促に応じた者 (回数等の条件不明)、“poor”は「9カ月治療では3回ないしそれ以上の回数で

検尿で薬剤が検出されなかった者, 3~4カ月治療では1回ないしそれ以上の回数で検尿で薬剤が検出されなかった者」ないしは外来受診の催促に応じなかった者, ないしは治療脱落者とされている。Period 1の9Hではそれぞれ65.5% (152/232), 20.7% (48/232), 13.8% (32/232), 4HRで77.7% (185/238), 14.7% (35/238), 7.6% (18/238)で有意差はなかった ($p=0.11$)。9Hでmoderate以上の服薬アドヒアランスであった者のうち, 6.5% (13/200)が吐き気や腹痛を, 6.0% (12/200)が肝酵素の上昇 (いずれも正常上限の3倍以下)を示した。HR群すべてを合算した群でmoderate以上の服薬アドヒアランスであった650人中では0.8% (5/650)が吐き気や腹痛を, 1.2% (8/650)が一過性の肝酵素の上昇を, 1.4% (9/650)が一過性の皮疹を, 0.8% (5/650)が光線過敏症を示した。しかし, 副作用により治療中止や治療断念となった者はいなかった。

(9) 南アフリカ/2011年³⁴⁾

副作用による薬剤中止の状況や副作用の種類については明確に述べられていないが, “serious adverse events”の定義を「the Division of AIDS toxicity tableのgrade 3ないし4, ないし入院, ないし死亡」としたうえで “serious adverse events”の率はHR群で10.6/100PY, 6H群で15.4/100PY ($p>0.05$)としている。また治療中の正常上限5倍以上のASTないしALTの上昇が観察されたのはHR群で2.4%, 6H群で5.5%と報告している。

(10) スペイン/2013年³⁵⁾

ASTないしALT正常上限の3倍以下, 3倍~5倍, 5倍以上の肝酵素上昇は6Hでそれぞれ5.8% (17/294), 3.1% (9/294), 0.3% (1/296), 3HRで5.4% (16/296), 1.4% (4/296), 0%でいずれも有意差はなかった。肝障害以外の副作用による治療断念は6Hで3例で消化管障害2, 頭痛1, 3HRでは6例で消化管障害5, 皮疹1であった。

4. 各国のLTBI治療ガイドラインにおける扱い

4.1. 欧州等8地域¹⁾におけるガイドライン

(1) 米国³⁶⁾

現在の米国のガイドラインではLTBI治療としての3HRの推奨はなく言及もない。

(2) カナダ³⁷⁾

LTBI治療方式に関する推奨治療方式として, 9Hおよび6Hに続き3番目に3-4HRを挙げており, 治療方式3-4HRの推奨度合およびエビデンスレベルとして “strong recommendation, based on strong evidence”とし, 最近のメタアナリシスでは効果と副作用面においては6-9Hと同等 (similar)であったとコメントしている。これに対して4Rは推奨の5番目に挙げられているが, 推奨の度合およびエビデンスレベルとして “conditional recommen-

dation, based on moderate evidence”とされており“excellent safety but uncertain efficacy”とコメントされている。なお、このガイドラインはINH + RPT週1回3カ月(12週)の治療方式(以下12wHiRpt₁)に関する大規模臨床試験の発表後に作成されているが³⁸⁾、同治療方式については十分な効果(acceptable efficacy)が認められるが、“high rates of poorly understood hypersensitivity reactions”のためにきわめて慎重な観察下でのみ使用すべきであるとコメントされ、推奨およびエビデンスレベルとしては“conditional recommendation, based on moderate evidence”とされている。

(3) EU (ないしEEC [欧州経済共同体])³⁹⁾

EU全体のガイドラインとしての位置付けは不明であるが、EUにおける結核共同研究組織であるTBNETのコンセンサスステートメントとして、予防のための推奨治療方式として最もエビデンスレベルが高いのは12H (evidence A)と3HR (evidence A)としている。また、9Hおよび4Rに関するエビデンスレベルはどちらもevidence Cとされている。エビデンスレベルとしてevidence Aは最も高く、Cは3番目に位置付けられている。なお、WHOヨーロッパ地域の53カ国のactive case findingに関連したガイドラインの調査結果が2008年に発表されている⁴⁰⁾。調査協力の得られた50カ国すべてで、主に接触者検診で発見されたLTBIに対して6~9カ月間のINH単剤治療が提供されているが、他のLTBI治療方式としては特定の状況下で(in specified circumstances)11カ国(22%)では3HRが、8カ国(16%)では4Rが提供されていた。上記の“specified circumstances”が何であるかは記載されていない。

(4) 英国(UK)⁴¹⁾

2016年に改定された英国のガイドラインでは65歳未満のLTBIに対して提供すべき治療方式として3HRないし6Hを挙げている。また治療方式の選択は治療対象者の臨床的状況(the person's clinical circumstances)に基づいて選択すべきであり、もし35歳未満で肝障害のリスクが憂慮される場合(if hepatotoxicity is a concern after an assessment of both liver function [including transaminase levels] and risk factors)には3HRの治療方式を提供すべきであるとしている。これからすると、少なくとも同ガイドラインでは35歳以下では6Hよりも3HRのほうが肝障害の程度が低いと判断されているようである。

(5) ドイツ⁴²⁾

米国の推奨レジメを転記しているのみで、LTBI治療としての3HRについて文献を挙げてやや詳しく論じているが、推奨に関しての見解は明らかではない。

(6) フランス⁴³⁾

接触者検診でLTBIと判断された小児には、感染源が薬

剤感受性であれば、3HRが推奨(evidence level C)されている。また成人では最初に9H (evidence level B)が推奨され、代替案として3HRが推奨されている(evidence level B)。Evidence levelはAが一番高く、B, Cとなるにつれて低くなる。

(7) イタリア⁴⁴⁾

推奨治療方式として表に6H, 4Rと並んで3HRを挙げている。肝障害のリスクのあるものでは3HRは注意して用いること、6Hを完了できそうにない患者には、HIV陰性者においては、4Rないし3HRが有効な代替案である、等としている。

(8) スペイン⁴⁵⁾

LTBI治療の目的別に細かく推奨レジメが分かれているが、通常のLTBI治療のレジメとして、6H, 4R, 2RZに加えて3HRが推奨されており、治療を完了するうえでの短期治療の利点が述べられている。また3HRの場合、スペインではINH + RFPの合剤を使用すれば1種類の錠剤で済むためその点も有利としている。

4.2. WHOおよびその他の国等のガイドライン

WHO以外に、上記第3項でレビューした文献に含まれる各国のガイドラインとして3カ国のガイドラインが参照可能であった。

(9) WHO⁴⁶⁾

推奨されるLTBI治療方式として、6-9H, 12wHiRpt₁, 3-4HR, 3-4Rの4治療方式を挙げ、推奨の度合いとしてまとめて“Strong recommendation, moderate to high quality of evidence”としている。コメントとして、6H, 9H, 12wHiRpt₁の同等性については委員会でみなの同意が得られたが、6Hと3-4HR, および6Hと3-4Rの同等性については、それぞれ委員会メンバーの53%および60%(ただし「4Rに対して」とされている)が同意したのみでコンセンサスに達しなかったとしている。

(10) 韓国⁴⁷⁾

LTBI治療の推奨治療方式として9H (evidence level IA), 4R (evidence level IIB), 3HR (evidence level IIB)が挙げられており、9Hのエビデンスレベル以下ではあるが、3HRと4Rでは推奨のエビデンスレベルは同等である。

(11) ノルウェー⁴⁸⁾

成人では最初に3HRが、代替治療方式として6Hが挙げられており、小児では逆に最初に6Hが、次に「おそらく同等の効果が見込める」として3HRを推奨している。

(12) 南アフリカ⁴⁹⁾

van Zylらによると¹²⁾同国の1996年のガイドラインでは2歳以下の小児に3HRが治療方式(のひとつ?)として推奨されていたが、2000年に改定されたガイドラインではこの推奨治療方式は削除されている。方針変更の理由はガイドライン自体には述べられていない。van

Zylらもガイドラインからの3HR治療方式の削除の理由は不明であるが、想定しうる理由としてDOT下で行われるわけではないLTBI治療でのRFPへの獲得耐性を危惧したものではないかと述べている。この後の2004年改定のガイドラインでは5歳以下のツベルクリンテスト陽性のすべての小児はINH単独週5回6カ月投与を受けべきであるとしたうえで、代替治療方式として“strict DOT”のもとでの3HRを挙げており、条件付きではあるが再び小児の推奨治療方式に含まれている。しかしHIV陽性の成人に対しては6Hのみが推奨されている。

5. 総括と考察

5.1. 総括

LTBI治療方式の評価はおおよそ、副作用、治療完了率、活動性結核予防効果の3点から評価しうるものと思われる。

5.1.1. 副作用

肝障害においてはrandomized studyの結果からも、むしろ3HR投与では6-9H単独投与よりも肝障害の発生率も重症度も少ない傾向にあり^{25) 28) 31) 32) 35)}、また実際、塵肺患者での検討では²⁵⁾ RFPがINHの肝障害を緩和する傾向を示している。この観察は、よく引用されるRFPがINHの肝障害を増強するというメタアナリシスの結果⁵⁰⁾と真逆の結果であり、その理由は不明であるが、今後本当にRFPにINHによる肝障害の増強作用があるのかどうかについて再検討の余地があるものと思われる。2014年のHIV陰性者に限定したメタアナリシスでは⁵¹⁾ではH単独に対するHRでの肝障害のrisk ratioは0.88 (95%CI: 0.43-1.81)、WHOガイドライン⁴⁶⁾のために行われた2014年のメタアナリシス⁵²⁾でも6H vs. 3-4HRおよび9H vs. 3-4HRでの肝障害における後者のodds ratioは0.89 (95%CI: 0.52-1.55) および0.73 (95%CI: 0.24-2.20) で、いずれも有意差には達しないもののやはりHR投与で低い傾向にある。これらの観察を反映してUKのガイドライン⁴¹⁾では肝障害のリスクのある者に却って3HRが推奨されている。

治療断念を要する（肝障害を含めた）副作用の発生率がH単独とHR投与でどちらが多いかについては、randomized studyによって様々で一定しないが、全般的にみてHR投与でH投与に比べて高い傾向にある^{30) 32) 35)}。2005年のメタアナリシス⁵³⁾ではH単独投与とHR投与の間で薬剤中止を要する副作用の出現率ではHR投与でやや増加する傾向にあるが有意差はなかった。2010年のHIV陽性者に限定したメタアナリシス⁵⁴⁾ではHRに対するH単独での、薬剤中止を要する副作用の発生のrisk ratioは0.79 (95%CI: 0.50-1.23)、2014年のHIV陰性者に限定したメタアナリシスでは⁵¹⁾ではH単独に対するHRでの

“treatment-limiting adverse events”のrisk ratioは1.16 (95%CI: 0.74-1.82) でやはり同様の傾向である。

また、randomized study以外の報告23件^{2)~24)}では合計6,177人〔ただし文献9〕と文献15〕では一部対象が重複している可能性がある〕がHRによるLTBI治療を受けているが、重篤な副作用は黄疸を伴いICU治療を受けた肝炎¹⁷⁾と、“acute anaphylaxis”の1例¹⁴⁾程度であり全般的に3HRでは生命の危険があるような重度の副作用は稀なようである。

5.1.2. 治療完了率

Randomized studyにおいて全般的に治療完了率はH投与に比べてHR投与でより高い傾向にあるが、それほど変わらない結果もあり³²⁾、3HR投与でより長いLTBI治療よりも常に良い治療完了率が達成できるとは限らないようである。2014年のHIV陰性者に限定したメタアナリシスでは⁵¹⁾、H単独に対するHRでの治療完了率（ないしadherence）のrisk ratioは1.07 (95%CI: 0.98-1.17) で有意差には達しないが、HRで完了率が高い傾向にある。

5.1.3. 活動性結核予防効果

INH単独やRFP単独によるLTBI治療と比較した場合、HRでのLTBI治療効果に関する相対的なエビデンスレベルの評価については、各国各種ガイドラインにみられるように意見に食い違いがあるようで一定していない。しかし概ねRFP単独とHRによるLTBI治療効果に関するエビデンスレベルでは、ほぼ同等かHRのほうをより高く評価するガイドラインが多い。よってエビデンスレベルの観点からのみ考えた場合、LTBI治療としてRFP単独は認めるがHRは認めないとする見解はありえないものと思われる。

Randomized study以外の報告の結果からは少なくともHR投与での予防効果が明らかに不十分であるというデータはみいだせず、randomized studyにおいてもH単独投与とほぼ同等の予防効果かむしろ幾分かより高い効果が観察される^{26) 27) 33)}。2005年のメタアナリシス⁵³⁾でもH単独投与とHR投与の間で効果に差はなく、2010年のHIV陽性者に限定したメタアナリシス⁵⁴⁾ではHRに対するH単独での結核発病率のrisk ratioは0.97 (95%CI: 0.52-1.83)であった。2014年のネットワークメタアナリシス⁵¹⁾では6H, 9H, 3-4HRでの結核発病率のodds ratioはそれぞれ0.64 (95%CI: 0.48-0.83), 0.94 (95%CI: 0.40-2.10), 0.41 (95%CI: 0.18-0.86) で、有意差には達しないがHR投与でより予防効果が高い傾向にある。またHRでの予防効果が特に免疫抑制状態においてH単独よりも長期間持続する可能性のあることも注目される²⁷⁾。

結核病学会予防委員会・治療委員会の潜在性結核感染症治療指針⁵⁵⁾においては、12wHiRptiの治療方式の採用

を今後わが国においても検討すべきであるとしているが、3HRについては言及がない。しかし、過去の活動性結核治療におけるINH + RPT週1回投与とINH + RFP毎日投与の臨床比較試験の結果⁵⁶⁾等から、発病阻止効果においても3HRが12wHiRptiに比較して劣るということは理論的にまず考えられず、したがってもし12wHiRptiの発病阻止効果を信頼する立場をとるとすれば、3HRの予防効果自体に疑問を差し挟む余地はないものと思われる。

5.2. 考察

3HRがLTBI治療の第一選択肢となりうるかどうかは別として、この治療方式がLTBI治療の選択肢の一つとして加わることの利点は複数挙げることができる。

第一に、INH単剤と比べて治療期間が2分の1から3分の1と短期で治療終了でき、その点で患者によっては負担（服薬期間や受診回数）が少なく済むであろうことが期待でき、また飲酒を好む者にとっては禁酒の期間が大幅に短縮できる。場合によっては治療脱落を防止するうえでの戦略の一つとなりうることも考えられる。むしろ多くの治療自己中断は治療開始早期に起こるが、治療が短くて済むという期待ないし予測が治療完遂の意欲を押し上げる効果も期待してよいのではないと思われる¹⁶⁾。

第二に、LTBIと活動性結核の境界例のような微細な陰影のみの症例において3HRを選択することで、単剤治療による獲得耐性の不安と、4剤併用化学療法の高篤な副作用リスクをある程度回避しうることが期待される。この利点により、LTBI治療開始時にCTを取る／取らないといった問題もある程度迂回できるものと思われる。

第三に、感染源の薬剤感受性が判明していない時点でLTBI治療を始める際に、とりあえず3HRで開始しておけば、INH耐性と判明した場合でも以降RFPだけを継続すればよく、それまでの治療を無駄にせずに済む。最後まで感受性不明であった場合で実際にはINH耐性であった場合においてもある程度の効果を期待できる⁸⁾²⁵⁾。高INH耐性率の国出身の結核患者が多い欧米でH単独よりもHRを推奨する場合がある¹⁷⁾のはこうした考慮も働いているものと思われる。また、陳旧性肺結核に対するLTBI治療や抗TNF- α 剤使用前のLTBI治療等、感染している菌の薬剤感受性を調べる方法がない場合においても同様のことが言えよう。フランス⁵⁷⁾やリトアニア⁵⁸⁾などの抗TNF- α 剤使用前のLTBI治療ガイドラインで最初に3HRが推奨されているのも、この利点に関連している可能性もあるのではないかと推測される。

また厳密には利点とは言えないが、副作用出現時には、単に一方の薬剤を中止することで単剤治療への変更が可能であり¹⁷⁾²³⁾、新たな薬剤の投与がないだけ患者の

心理的負担も少なく済むのではないかと推測される。

半面、短所としては（少なくとも合剤の使用できないわが国では）薬剤種類と錠剤数（pill burden）の増加、副作用全般の増加、および（INHへの獲得耐性よりもより有害な）RFPへの獲得耐性の懸念が挙げられるものと思われる。

しかし各国各種ガイドラインでの見解の相違にみられるように、これらの長所と短所の考量、および各事項に関するエビデンスの評価はまちまちのようであり、わが国でも幅広い議論が必要であろう。

補遺：本論文投稿後に、オランダから国全体の37,000人以上のデータを用いたLTBIに関する分析結果が報告された⁵⁹⁾。この論文では、同国ガイドラインで2009年に3-4HRおよび4Rの治療方式がLTBI治療方式として採用され急速に広まったこと、6-9Hと比較して3-4HRでは統計的有意差をもって治療完了率が高く（6-9H vs. 3-4HR = 85% vs. 92% / 多変量解析でのodds ratio = 1.7 [95%CI 1.4-2.0]）、おなじく6-9Hと比較して3-4HRでは統計的有意差をもって副作用による治療中断率が低い（6-9H vs. 3-4HR = 8.1% vs. 4.1% / 多変量解析でのodds ratio = 0.58 [95%CI 0.45-0.74]）ことなどが報告されている。

追記：本調査は「平成27年度 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業・地域における結核対策に関する研究（課題管理番号：H26-新興実用化-一般-001（研究代表者 石川信克）」の補助を受けて行われている。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 伊藤邦彦, 豊田恵美子: 欧米における結核患者の入退院基準および本邦との比較. 結核. 2006; 81: 721-730.
- 2) McNicol MW, Thompson H, Riordan JF, et al.: Antituberculous chemoprophylaxis with isoniazid-rifampin. Thorax. 1984; 39: 223-224.
- 3) Wales JM, Buchan AR, Cookson JB, et al.: Lesson of the Week Tuberculosis in a primary school: the Uppingham outbreak. Br Med J. 1985; 291: 1039-1040.
- 4) Ormerod LP: Reduced incidence of tuberculosis by prophylactic chemotherapy in subjects showing strong reactions to tuberculin testing. Arch Dis Child. 1987; 62: 1005-1008.
- 5) Felten MK, van der Merwe CA: Random variation in tuberculin sensitivity in schoolchildren. Serial skin testing before and after preventive treatment for tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1989; 140: 1001-1006.
- 6) Kapetaneas S, Rapti A, Chrisiotis C, et al.: Short-term

- chemoprophylaxis. Experience in Greece. *Am Rev Respir Dis.* 1990 ; 141 : A437.
- 7) Gupta DK, Kumar R, Nath N, et al.: Chemoprophylaxis in high risk children — analysis of 8 years' follow up: preliminary report. *Indian Journal of Tuberculosis.* 1993 ; 40 : 125–127.
 - 8) Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, et al.: Rifampin Preventive Therapy for Tuberculosis in Boston's Homeless. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 ; 154 : 1473–1477.
 - 9) Ormerod LP: Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child.* 1998 ; 78 : 169–171.
 - 10) McNab BD, Marciniuk DD, Alvi RA, et al.: Twice Weekly Isoniazid and Rifampin Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Canadian Plains Aborigines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 162 : 989–993.
 - 11) Jasmer RM, Synder DC, Chin DP, et al.: Twelve months of isoniazid compared with four months of isoniazid and rifampin for persons with radiographic evidence of previous tuberculosis — an outcome and cost-effectiveness analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 162 : 1648–1652.
 - 12) van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, et al.: Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 ; 10 : 13–18.
 - 13) Yun JW, Lim SY, Suh GY, et al.: Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea. *J Korean Med Sci.* 2007 ; 22 : 779–783.
 - 14) Rennie TW, Bothamley GH, Engova D, et al.: Patient choice promotes adherence in preventive treatment for latent tuberculosis. *Eur Respir J.* 2007 ; 30 : 728–735.
 - 15) Bright-Thomas R, Nandwani S, Smith J, et al.: Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children. *Arch Dis Child.* 2010 ; 95 : 600–602.
 - 16) Salinas C, Erquicia SP, Diez R, et al.: Pauta de tres meses de rifampicina e isoniácida para el tratamiento de la infección latente tuberculosa [Three-month course of rifampicin and isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection]. *Med Clin (Barc).* 2010 ; 135 : 293–299. (In Spanish with English abstract)
 - 17) Bray MG, Poulain C, Dougados M, et al.: Frequency and tolerance of antituberculosis treatment according to national guidelines for prevention of risk of tuberculosis due to tumor necrosis factor blocker treatment. *Joint Bone Spine.* 2010 ; 77 : 135–141.
 - 18) Lopez G, Wood M, Ayesta FJ: 10 Años innovando en el tratamiento de la infección tuberculosa latente: comparación entre pautas estándar y pautas cortas en tratamiento directamente observado [10 years of innovation in the treatment of latent tuberculosis infection: a comparison between standard and short course therapies in directly observed therapy]. *Rev Esp Sanid Penit.* 2011 ; 13 : 3–14. (In Spanish with English abstract)
 - 19) Larppanichpoonphol P, Bagdure S, Amiri HM, et al.: Poor compliance makes treatment of latent tuberculosis infection unsatisfactory. *J Prim Care Community Health.* 2012 ; 3 : 246–250.
 - 20) Perry A, Angoulvant F, Chadelat K, et al.: Contage tuberculeux néonatal en maternité: dépistage et évolution d'une cohorte de nourrissons exposés [Neonatal exposure to active pulmonary tuberculosis in a maternity ward: screening and clinical course of a cohort of exposed infants]. *Arch Pediatr.* 2012 ; 19 : 396–403. (In French with English abstract)
 - 21) Olsen AI, Andersen HE, Aßmus J, et al.: Management of latent tuberculosis infection in Norway in 2009: a descriptive cross-sectional study. *Public Health Action.* 2013 ; 3 : 166–171.
 - 22) Valls V, Ena J: Short-course treatment of latent tuberculosis infection in patients with rheumatic conditions proposed for anti-TNF therapy. *Clin Rheumatol.* 2015 ; 34 : 29–34.
 - 23) Park S-J, Jo K-W, Yoo B, et al.: Comparison of LTBI treatment regimens for patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 ; 19 : 342–348.
 - 24) Nisar MK, Rafiq A, Östör AJ: Biologic therapy for inflammatory arthritis and latent tuberculosis: real world experience from a high prevalence area in the United Kingdom. *Clin Rheumatol.* 2015 ; 34 : 2141–2145.
 - 25) Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council: A Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial of Three Anti-tuberculosis Chemoprophylaxis Regimens in Patients with Silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis.* 1992 ; 145 : 36–41.
 - 26) Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al.: A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med.* 1997 ; 337 : 801–808.
 - 27) Johnson JL, Okwera A, Hom DL, et al.: Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS.* 2001 ; 15 : 2137–2147.
 - 28) Alfaro EM, Serna E, Solera J, et al.: Cumplimentación, tolerancia y eficacia de una pauta corta de quimioprofilaxis para el tratamiento de la tuberculosis [Compliance, tolerance and efficacy of a short course of chemoprophylaxis for tuberculosis]. *Med Clin (Barc).* 1998 ; 111 : 401–404. (In Spanish with English abstract)
 - 29) Alfaro EM, Cuadra F, Solera J, et al.: Evaluación de dos pautas de quimioprofilaxis tuberculosa en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Assessment of two chemoprophylaxis regimens for tuberculosis in HIV-infected patients]. *Med Clin (Barc).* 2000 ; 115 : 161–165. (In Spanish with English abstract)
 - 30) Rivero A, López-Cortés L, Castillo R, et al.: Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI). Ensayo clínico aleatorizado de tres pautas de quimioprofilaxis para prevenir la tuberculosis en pacientes infectados

- por el VIH con anergia cutánea [Randomized trial of three regimens to prevent tuberculosis in HIV-infected patients with anergy]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003 ; 21 : 287–292. (In Spanish with English abstract)
- 31) Geijoa MP, Herranza CR, Vañoa D, et al.: Pauta corta de isoniazida y rifampicina comparada con isoniazida para la infección latente de tuberculosis. Ensayo clínico aleatorizado [Short-course isoniazid and rifampin compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: A randomized clinical trial]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007 ; 25 : 300–304. (In Spanish with English abstract)
 - 32) Rivero A, López-Cortés L, Castillo R, et al.: Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI). Ensayo clínico aleatorizado para evaluar tres pautas cortas de tratamiento de la infección latente tuberculosa en pacientes infectados por el VIH [Randomized clinical trial investigating three chemoprophylaxis regimens for latent tuberculosis infection in HIV-infected patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007 ; 25 : 305–310. (In Spanish with English abstract)
 - 33) Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al.: The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis.* 2007 ; 45 : 715–722.
 - 34) Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al.: New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 11–20.
 - 35) Jimenez-Fuentes MA, de Souza-Galvao ML, Auge CM, et al.: Rifampicin plus isoniazid for prevention of tuberculosis in an immigrant population. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 ; 17 : 326–332.
 - 36) American Thoracic Society: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 161 : S221–S247.
 - 37) Public Health Agency of Canada: Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition. Chapter 6: Treatment of Latent Tuberculosis Infection. 2014. <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tb-canada-7/assets/pdf/tb-standards-tb-normes-ch6-eng.pdf> (accessed at 2016/3/14)
 - 38) Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al.: TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 2155–2166.
 - 39) Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. for the TBNET: LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M.tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009 ; 33 : 956–973.
 - 40) Bothamley GH, Ditiu L, Migliori GB, et al. and TBNET contributors: Active case finding of tuberculosis in Europe : a Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET) survey. *Eur Respir J.* 2008 ; 32 : 1023–1030.
 - 41) NICE : Tuberculosis NICE guideline. 13 January 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculo> sis-1837390683589 (accessed at 2016/3/14)
 - 42) Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Latente tuberkulose Infektion : Empfehlungen zur präventiven Therapie bei Erwachsenen in Deutschland [Latent Tuberculosis Infection : Recommendations for Preventive Therapy in Adults in Germany]. *Pneumologie.* 2004 ; 58 : 255–270. (In German with English abstract)
 - 43) Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France Conference d'experts — texte court Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir.* 2004 ; 21 : 414–420. (In French)
 - 44) Istituto Nazionale per le Maattie Infettive. PROTOCOLLO DI GESTIONE CLINICA DELLA TUBERCOLOSI Revisione N. 6-maggio 2014-Gruppo di lavoro Tubercolosi (In Italian). http://www.inmi.it/linee_guida/TBC/Protocollo%20TB%20Rev.%206_maggio_2014.pdf (accessed at 2016/3/14)
 - 45) Grupo de trabajo del area TIR de SEPAR: Recomendaciones SEPAR Normativa sobre la prevencion de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2002 ; 38 : 441–51. (In Spanish)
 - 46) WHO: Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.
 - 47) 결핵 진료지침 개발위원회질병관리본부. 결핵 진료지침 [Korean Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis.]. Seoul ; 2011. (In Korean) http://www.woongbee.com/0e-DM/QFT/2014_10/2011.pdf (accessed at 2016/3/14)
 - 48) Nasjonal Folkehelseinstitutt. Nasjonal Folkehelseinstitutt : Forebygging og kontroll av tuberkulose [National Institute of Public Health. Prevention and control of tuberculosis]. Oslo, Norway: 2002. (In Norwegian) <http://www.fhi.no/dav/133D190B5E5C4E8393780C07DEE4CF7F.pdf> (accessed at 2016/3/14)
 - 49) Department of Health, South Africa: National Tuberculosis Control Programme: Practical guidelines 2004. Pretoria, South Africa. <http://www.kznhealth.gov.za/chrp/documents/Guidelines/Guidelines%20National/Tuberculosis/SA%20TB%20Guidelines%202004.pdf> (accessed at 2016/3/14)
 - 50) Steele MA, Burk RF, Des Prez RM: Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest.* 1991 ; 99 : 465–471.
 - 51) Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, et al.: Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB (Review). *Evid-Based Child Health.* 2014 ; 9 : 169–294.
 - 52) Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, et al.: Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 ; 161 : 419–428.
 - 53) Ena J, Valls V: Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005 ; 40 : 670–676.
 - 54) Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, et al.: Treatment of latent

- tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 ; 20 : CD000171.
- 55) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針. *結核.* 2013 ; 88 : 497-512.
- 56) Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al.: Tuberculosis Trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet.* 2002 ; 360 : 528-534.
- 57) AFSSAPS: Recommendations nationales Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α . Juillet 2005. (In French). http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0d7318ac8b672f9dbac0a7690a213eac.pdf (accessed at 2016/3/14)
- 58) Malakauskas K, Zablockis R, Venalis A: Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorius-Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas [Recommendations for the Prevention and Management of Tuberculosis in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors-A Consensus of Lithuanian Pulmonologists and Rheumatologists]. *Medicina (Kaunas).* 2011 ; 47 : 187-191. (In Lithuanian with English abstract/参照はabstractのみ)
- 59) Connie GME, Erika S, Mauritis V, et al.: Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherland. *Eur Respir J.* 2016 ; 47 : 1327-1330.

Review Article

TREATMENT OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION WITH
A COMBINATION OF ISONIAZID AND RIFAMPICIN

Kunihiko ITO

Abstract [Purpose] To conduct a literature review on clinical studies and national guidelines in various countries, for the purposes of facilitating discussion regarding whether latent tuberculosis infection (LTBI) treatment regimens composed of isoniazid and rifampicin should be introduced in Japan.

[Methods] For clinical studies, 23 non-randomized studies and 10 randomized studies in the literature were reviewed.

[Results] In patients who had received treatments composed of isoniazid and rifampicin (HR); largely 3 months), compared with those who had received isoniazid monotherapy (H); largely 6 to 9 months), both frequency and severity of liver dysfunction tended to be reduced, but adverse drug effects increased in general. Treatment completion rate tended to be higher in those who had received HR than in those who had received H. Preventive effects of HR seemed to be at least equivalent, or somewhat superior, to H. Many national guidelines of the European Union and other coun-

tries reviewed in this study recommended HR as an LTBI treatment regimen, and generally provided a high level of evidence.

[Conclusion] 3HR treatment has been well studied in many clinical and randomized studies, and seems to have garnered a high level of merit in order to be introduced as one of the LTBI treatment regimens in Japan.

Key words : Tuberculosis, Latent tuberculosis infection, Isoniazid, Rifampicin, Guideline

Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

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