

原 著

未治療陳旧性肺結核の潜在性結核感染症治療成績

コムカイ 小向	ジョン 潤*	マツモト 松本	ケンジ 健二 ^{2*}	クドウ 工藤	シンゾウ 新三 ^{3*}	オオカド 大角	アキヒロ 晃弘 ^{4*}
ヨシヤマ 吉山	タカシ 崇 ^{4*}	ヨシダ 吉田	ヒデキ 英樹*	シモウチ 下内	アキラ 昭 ^{4*,5*}		

目的 大阪市西成区において未治療陳旧性肺結核に対しイソニアジド（以下INH）を投与し、副作用等により継続できない場合にリファンピシン（以下RFP）に変更した際の治療成績を明らかにする。

方法 対象の選択基準は、

①過去に1か月以上の結核治療歴がない、②胸部X線上、片肺の面積以内におさまる上中肺野にある線維化病巣（線状索状影または辺縁明瞭な結節影）、③1年以上前の胸部X線の陰影と比べて変化がない、④クオンティフェロン® TBゴールド陽性
上記①～④を満たし、血液検査が基準値内であり、かつ活動性結核でないことを確認できた症例とした。aspartate aminotransferase または alanine aminotransferase が150 IU/L 以上の場合、またはそれ以下でも肝障害による症状があればINHを中断し、その回復を待ってRFPを開始した。治療期間は、INH 180日、RFP 120日とした。

結果 症例は27例ですべて男性、平均年齢±標準偏差は68.4±6.6歳であった。INHを開始した27例のうち14例（51.9%）は、INHによる治療を完了した。治療中断した13例の中断理由は、9例（69.2%）が肝障害であった。肝障害でINH中断となった9例は、肝機能の回復後にRFPを開始し、RFP投与中に肝障害による中断はなかった。最終的な治療成績は27例のうち23例（85.2%）が治療完了（全治療期間INH投与14例およびINH服薬中断後RFP投与9例）、4例が治療中断した。

結論 ホームレス・生活保護受給者が多く居住する地域での未治療陳旧性肺結核に対する潜在性結核感染症治療では、INHにより肝障害による中断を認めたが、RFPへの変更が治療完了率を高めることが示唆された。

Key words : 潜在性結核感染症, 線維化病巣, イソニアジド, リファンピシン, 治療成績, 肝障害

日本公衆衛生雑誌 2021; 68(6): 405-411. doi:10.11236/jph.20-089

I 緒 言

大阪市の2016年結核罹患率は32.8と全国の同年罹患率13.9の2.4倍で、その中でも大阪市内24行政区の一つである西成区の同年罹患率は173.1であり、大阪市全体の5.3倍であった。さらに、西成区北東部に位置するあいりん地域は同353.5で、大阪市全

体の11倍であった。ホームレス結核患者は大阪市内で同年37例が登録されたが、そのうち67.6%は西成区で登録されていた。

結核治療歴のない線維結節影を有する者（以下未治療陳旧性肺結核）は、胸部X線上、病変が上肺野に通常あり、結核に起因すると考えられる輪郭のはっきりした陰影で胸膜癒着像や石灰化のみの場合は除くと定義されている¹⁾。未治療陳旧性肺結核における結核発病の相対危険度は6~19とされており²⁾、ホームレスに限定した報告ではないが、ヨーロッパ諸国の研究³⁾では、発病リスクの減少率はイソニアジド（以下INH）を24週間投与した場合65%、52週間投与した場合75%であると結論づけた。しかし本邦においてホームレスを中心とした未治療陳旧

* 大阪市保健所

2* 大手前大学

3* 社会福祉法人大阪社会医療センター付属病院

4* 公益財団法人結核予防会結核研究所

5* 大阪市西成区役所

責任著者連絡先：〒545-0051 大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000 あべのメディックス11F 大阪市保健所 小向 潤

性肺結核に対し潜在性結核感染症（以下 LTBI）治療を実施した報告は見当たらなかった。本研究は、ホームレス・生活保護受給者（以下生活困窮者）が多く居住する大阪市西成区あいりん地域を中心とした胸部 X 線検診において未治療陳旧性肺結核と診断された症例を対象に INH を投与し、継続できない場合にリファンピシン（以下 RFP）に変更した際の LTBI 治療成績を明らかにすることを目的として実施した。

II 研究方法

1. 選択基準

西成区保健福祉センターまたは西成区にある大阪社会医療センター附属病院において実施した胸部 X 線の受検者のうち、以下の未治療陳旧性肺結核の定義（今回の研究において定めたもの）に合致し、2015年1月から2018年12月にクオンティフェロン® TB ゴールド（以下 QFT）を実施され陽性であった者を対象とした。未治療陳旧性肺結核の定義を表1に記載した。胸部画像の読影は、呼吸器科専門医を含む二人の医師が実施した。LTBI 治療開始前に血液検査を実施し、aspartate aminotransferase（以下 AST）、alanine aminotransferase（以下 ALT）、total bilirubin（以下 T-Bil）、血清クレアチニンのいずれかで基準値を逸脱していた場合は研究から除外し、該当しない場合は LTBI 治療対象者とした。

LTBI 治療対象者に対し、性、年齢、体重、INH 開始時の飲酒量（1日3単位以上か否か）等の情報を収集し、さらに HBs 抗原および HCV 抗体の検査を実施した。

表1 未治療陳旧性肺結核の定義（以下のすべてを満たす場合）

以下の①～④を満たし、胸部単純 CT 上活動性陰影なく、また3回の喀痰抗酸菌塗抹・培養、1回の喀痰 TRC を実施しいずれも陰性の場合

- ①過去に1か月以上の結核治療歴なし
- ②胸部 X 線上、片肺の面積以内におさまる上中肺野にある線維化病巣（線状索状影または辺縁明瞭な結節影）
- ③1年以上前の胸部 X 線の陰影と比べ変化なし（2人の医師で確認）
- ④QFT 陽性

QFT；クオンティフェロン®TB ゴールド

CT；Computed Tomography

TRC；Transcription-Reverse Transcription Concerted Reaction

2. LTBI 治療中の検査

1) 胸部 X 線

活動性結核の発病を示唆する症状が出現した場合および治療終了時に実施した。

2) 血液検査

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、AST、ALT、乳酸脱水素酵素、アルカリフォスファターゼ、 γ -グルタミルトランスペプチターゼ、T-Bil、尿素窒素、血清クレアチニンについて、無症状の場合最初の2か月は2週間に1回、以後治療完了まで月1回の頻度で実施し、服薬による副作用と考えられる症状が出現した場合には適宜追加して測定した。

3. LTBI 治療

1) 治療の導入

大阪社会医療センター附属病院にて INH（5 mg/kg、最大300 mg/日、180日）による LTBI 治療を開始した。

2) 服薬支援

週5回の Directly Observed Treatment（以下 DOT）を看護師あるいは保健師らによる対面服薬支援にて実施した（土曜日・日曜日、祝日は自主服薬）。

3) INH 中断と RFP 開始の基準

表2の中断基準に該当する場合 INH を中断した。このうち、AST、ALT、T-Bil のいずれかが中断する基準を満たすか、中断する基準を満たさないが肝障害によると考えられる症状を伴った場合には服薬を中止し、肝障害による中断とした。肝障害による中断の場合、4週間以内に AST および ALT が 100 IU/L 未満かつ症状が改善していれば RFP により LTBI 治療を再開した。副作用がなく服薬を中断した場合、2週間以内の中断であれば同じ服薬内容による治療を再開した。2週間以内の服薬中断が3回認められた場合、または2週間を超える服薬中断が生じた場合、INH を再開せず治療を終了した。

表2 血液検査で潜在性結核感染症治療を中断する基準（いずれかを満たす場合）

1. AST；150 IU/L 以上
2. ALT；150 IU/L 以上
3. 総ビリルビン；2 mg/dL 以上
4. 血清クレアチニン；1.5 mg/dL 以上かつ治療前の1.5倍以上
5. 上記の基準を満たさないが、副作用による症状を認め中断が必要と判断

AST；Aspartate Aminotransferase

ALT；Alanine Aminotransferase

4) RFPによるLTBI治療と服薬支援

RFP 10 mg/kg, 最大600 mg/日を, INHの投与期間にかかわらず120日投与した。投与中は, INHの服薬支援と同様に週5日DOT(土曜日・日曜日, 祝日は自主服薬)にて実施し, 一度でも5日以上中断した場合RFPを再開せず治療を終了した。

5) 副作用によるRFP中断の判断

表2の中断基準に該当する場合, RFPを中断し治療を終了した。

4. INH投与中の肝障害による中断の検討

肝障害による中断のあった群と, ASTまたはALTが500 IU/L以上による中断のあった群について, 性, 年齢, 飲酒量(1日3単位以上か否か), HBs抗原, HCV抗体, INH開始から肝障害による中断までの日数について検討した。

5. 統計学的検討

要因の比較は, 連続量は t 検定, 離散量は χ^2 検定またはFisherの直接法を用いた。またデータの解析にはSPSS 17.0を用い, いずれも有意確率5%未満を有意差ありとした。

6. 倫理的配慮

対象者には, QFT実施前に研究の趣旨および目的を説明した。さらに得られたデータはすべて個人が特定できないよう匿名化の上統計処理を行うこ

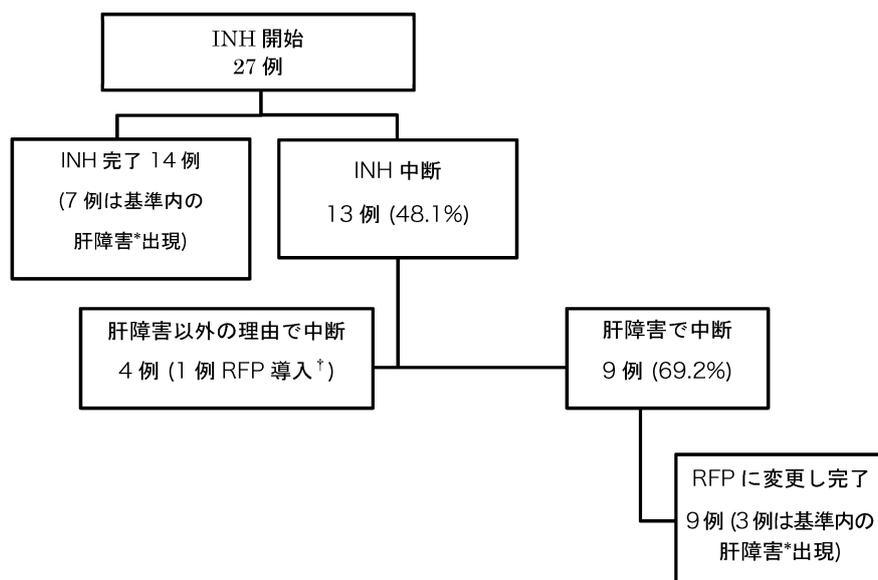
と, いつでも参加を撤回できることを文書で説明し, 書面にて同意を得た。本研究は, 大阪社会医療センター附属病院(2014年9月5日)および結核予防会結核研究所の倫理審査委員会(2016年10月24日, 承認番号RIT/IRB26-5)の承認を得て実施した。

III 研究結果

症例は27例ですべて男性, 平均年齢±標準偏差は 68.4 ± 6.6 歳, 年齢範囲は54~83歳であった。飲酒量1日3単位以上/日は1例(3.7%), HBs抗原陽性は1例(3.7%), HCV抗体はすべて陰性であった。

図1にLTBI治療状況を示した。INHで治療開始した27例のうち14例(51.9%)は治療薬の変更はせず治療完了した。INHの服薬を中断したのは13例(48.1%)で, そのうち4例は, 肝障害以外の理由により中断〔副作用(めまい1例, 倦怠感1例, 末梢神経障害1例)が出現した者が3例, DOTを実施できなかった者が1例〕, 9例は肝障害により中断となった。すなわち, 中断理由の69.2%(9例/13例)が肝障害であった。この9例はRFPに変更し, その後治療を完了した。末梢神経障害によりINHを中断した1例はRFPを開始したがDOTを

図1 未治療陳旧性肺結核に対するLTBI治療状況



*基準内の肝障害; Aspartate Aminotransferase および Alanine Aminotransferase が基準値を超えるが150 IU/L 未満

† RFP 開始後に DOT を継続できず治療中断

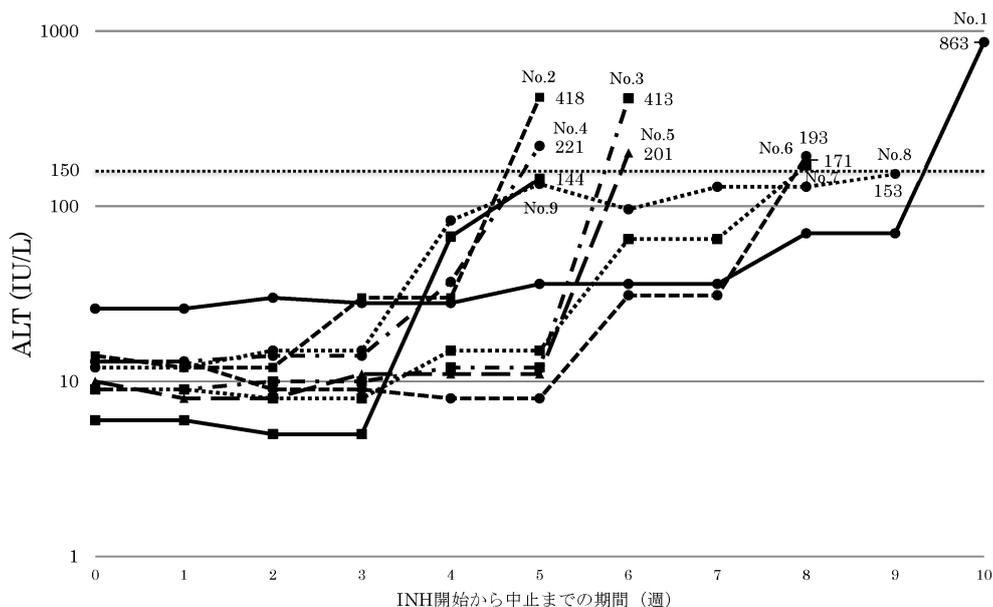
LTBI; Latent Tuberculosis Infection

INH; Isoniazid

RFP; Rifampicin

DOT; Directly Observed Treatment

図2 未治療陳旧性肺結核に対するLTBI治療 INH開始から肝障害による中断時期とALT (n=9)



LTBI; Latent Tuberculosis Infection
 INH; Isoniazid
 ALT; Alanine Aminotransferase

表3 未治療陳旧性肺結核に対するLTBI治療 INHによる肝障害の重症度と患者背景

	総数 (n=27)	肝障害による INH中断なし	肝障害による INH中断あり	(再掲) ASTまたはALT ≥500 IU/L
	n	n (%)	n (%)	n (%)
性別				
男性	27	18(66.7)	9(33.3)	2(7.4)
年齢				
平均±標準偏差	68.4±6.6	69.5±7.1	66.2±5.2	68.0±1.4
中央値(範囲)	67(54-83)	69(54-83)	67(58-72)	68(67-69)
年代				
50-59歳	4	2(50.0)	2(50.0)	0(0)
60-69歳	11	7(63.6)	4(36.4)	2(18.2)
70-79歳	10	7(70.0)	3(33.3)	0(0)
80-89歳	2	2(100)	0(0)	0(0)
INH開始～肝障害による中断(日)				
平均±標準偏差			48.2±13.5	53.0±25.5
中央値(範囲)			43(34-71)	53(35-71)
飲酒				
3合以上	1	1(100)	0(0)	0(0)
HBsAg				
陽性	1	0(0)	1(100)	0(0)

LTBI ; Latent Tuberculosis Infection
 INH ; Isoniazid
 AST ; Aspartate Aminotransferase
 ALT ; Alanine Aminotransferase
 HBsAg ; Hepatitis B virus Antigen

継続できず治療を中断した。未治療陳旧性肺結核で LTBI 治療対象となった27例のうち、最終的に LTBI 治療を完了したのは23例 (85.2%, 95%信頼区間71.8-98.6%) であった。

図2にINHによる肝障害中断のあった9人について、その時期とALTの推移を示した。肝障害による中断時期は治療開始5週から10週、中央値は6週であった。2例(22.2%)はASTまたはALTが500 IU/L以上の肝障害を認めたが、T-Bilが基準値を超える肝障害はいずれも認めなかった。他の1例(図2; No. 9)はALT 144 IU/Lと150 IU/L未満であったが倦怠感を認めたためINHを中断した。

表3にINHによる肝障害の重症度と患者背景を示した。INHによる肝障害中断なしでは平均年齢±標準偏差69.5±7.1歳、中断群は66.2±5.2歳、ASTまたはALTが500 IU/L以上では68.0±1.4歳であり有意差を認めなかった。飲酒量1日3単位以上は1例(3.7%)で中断はなかった。HBs抗原陽性は1例(図2; No. 8)であり、投与63日目にALT 153 IU/LとなりINHを中断したがRFPに変更し治療完了した。

Ⅳ 考 察

1. 未治療陳旧性肺結核における活動性の否定と薬剤耐性のリスク

未治療陳旧性肺結核の診断では、活動性の有無の評価が重要である。結核療法研究協議会内科会³⁾は、接触者健診で発見された者が77%を占める対象のうち胸部X線活動性結核を認めなかった1,044人に胸部CTを実施したところ28人(2.7%)が活動性結核であったと報告した。本研究では胸部CTに加え、1年以上前の胸部X線と比較し、陰影に変化のないことを確認し、かつ3回の喀痰抗酸菌塗抹・培養、1回のTRCがいずれも陰性であることを確認することで活動性結核を否定している。このような入念な評価は、薬剤耐性結核の発生防止につながるため重要と考えられる。

LTBI治療は抗結核薬単剤での治療であり、活動性結核に誤ってLTBI治療を適用してしまった場合、薬剤耐性化の懸念がある。日本においてINH内服例での耐性化の報告³⁾があり、外国におけるRFP耐性化例では不規則内服が原因として疑われており⁴⁾、薬剤耐性化を防ぐためには、本研究のような週5回のDOTなど適切な服薬支援が重要である。

2. 未治療陳旧性肺結核の治療成績と肝障害

本研究では、生活困窮者が多く居住する地域において、平均年齢68.4歳男性、QFT陽性の未治療陳

旧性肺結核と判定された人々に対しLTBI治療を実施し85.2% (23人/27人) が治療を完了した。大阪市のLTBI治療成績⁵⁾をみると、接触者健診で発見された者が82.8%、平均年齢34.8歳の対象における治療完了率は78.7%であり、本研究では高齢者が多いにも関わらず大阪市全体と比べて遜色なかった。

LTBI治療において、RFPは大規模比較試験においてINHに対する非劣性が確認され、肝障害が有意に少ないことが証明されている⁶⁾。結核療法研究協議会内科会⁷⁾は、50歳以上におけるINHによる肝障害での中断は123人(15.4%)と報告していた。本研究では、INHでLTBI治療を開始した27例中、肝障害により治療を中断した者は9人(33.3%)と極めて高かった。しかし中断となった9例はRFPを投与し、その後肝障害による中断なくいずれも治療完了となった。日本結核病学会予防委員会・治療委員会は「潜在性結核感染症治療レジメンの見直し」⁸⁾において、RFPによるLTBI治療では、活動性結核がないことを確認し服薬遵守を確実にできることを前提に、INHによる副作用が問題となる可能性がある場合にはRFPの使用を認めることを提案しており、本研究もRFPの使用を支持する結果であった。アメリカ疾病予防管理センターはRFP4か月を初回治療に採用しており⁹⁾、今後日本においてもRFP4か月治療の忍容性について調査する必要があると考えられた。

Ⅴ 結 語

生活困窮者の未治療陳旧性肺結核に対するLTBI治療では、INHにより33.3%に肝障害による中断を認めたが、RFPに変更することで最終的な治療成績は85.2%と治療完了率を高めることができた。

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「JP20rk0108127」・結核低蔓延化に向けた国内の結核対策に資する研究(研究代表者 加藤誠也)の一環として行われました。加藤誠也先生のご指導に深謝いたします。また、本稿作成にあたり、貴重なご意見を頂戴しご協力いただきました大阪市の結核対策担当の職員の皆様に心より感謝いたします。

著者に開示すべきCOI (conflicts of interest) 状態はない。

(受付	2020. 8. 8
	採用	2020.12.14
	J-STAGE早期公開	2021. 3.31

文 献

- 1) International Union Against Tuberculosis Committee

- on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bulletin of the World Health Organization* 1982; 60: 555-564.
- 2) Grzybowski S, Fishaut H, Rowe J, et al. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed by the chest clinic service. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104: 605-608.
 - 3) 結核療法研究協議会内科会. 日本における潜在性結核感染症治療の状況. *結核* 2018; 93: 447-457.
 - 4) Livengood JR, Sigler TG, Foster LR, et al. Isoniazid-resistant tuberculosis. *JAMA* 1985; 253: 2847-2849.
 - 5) 笠井 幸, 松本健二, 小向 潤, 他. 潜在性結核感染症の治療成績とDOTSに関する検討. *結核* 2015; 90: 507-513.
 - 6) Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med* 2018; 379: 440-453.
 - 7) 結核療法研究協議会内科会. 日本における潜在性結核感染症治療の状況, 続報. *結核* 2018; 93: 585-589.
 - 8) 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レジメンの見直し. *結核* 2019; 94: 515-518.
 - 9) Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR, Recommendations and Reports*. February 14, 2020; 69: 1-11.
-

Treatment outcome of latent tuberculosis infection in persons with fibrotic pulmonary lesions

Jun KOMUKAI^{*}, Kenji MATSUMOTO^{2*}, Shinzoh KUDOH^{3*}, Akihiro OKADO^{4*},
Takashi YOSHIYAMA^{4*}, Hideki YOSHIDA^{*} and Akira SHIMOUCHI^{4*,5*}

Key words : latent tuberculosis infection, fibrotic pulmonary lesions, isoniazid, rifampicin, treatment outcome, liver dysfunction

Objective This study aimed to evaluate the treatment outcome of latent tuberculosis infection (LTBI) in persons with fibrotic pulmonary lesions, treated with isoniazid (INH) or rifampicin (RFP) in Nishinari Ward, Osaka City.

Methods As part of a tuberculosis screening program by chest X-ray (CXR), we selected persons who met the following four criteria for initiation of LTBI treatment:

- ①Anti-tuberculosis treatment has not been performed for more than one month in the past.
- ②CXR shows fibrotic pulmonary lesions.
- ③Fibrotic pulmonary lesions with CXR have not changed for more than one year.
- ④QuantiFERON TB Gold-in-tube (QFT) shows positive values (≥ 0.35 IU/mL).

Before treatment, the blood samples were within the standard values for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, and serum creatinine. Treatment with INH was stopped when AST or ALT levels were elevated to more than 150 IU/L, or symptoms of liver dysfunction appeared even when AST or ALT levels were less than 150 IU/L. After liver dysfunction improved, treatment with RFP was started.

Treatment completion was defined as being dispensed with INH for ≥ 180 days or RFP for ≥ 120 days.

Results The 27 participants were all male and their age was 68.4 ± 6.6 years. Of the 27 participants, 14 (51.9%) completed treatment with INH. Of the remaining 13 persons, nine (69.2%) stopped treatment with INH because of liver dysfunction. Nine restarted RFP treatment and all participants completed the treatment without interruption by liver dysfunction. In total, 23 (85.2%) completed the treatment.

Conclusion LTBI treatment with INH in persons with fibrotic pulmonary lesions in the area where people in financial need live was stopped because of liver dysfunction; however, changes from INH to RFP could improve treatment outcomes.

* Osaka City Public Health Office

^{2*} Otemae University

^{3*} Osaka Social Medical Center

^{4*} The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-tuberculosis Association

^{5*} Osaka City Nishinari Ward