

潜在性結核感染症治療レジメンの見直し

2019年9月

日本結核病学会予防委員会・治療委員会

要旨：本学会予防委員会・治療委員会は2013年に発表した潜在性結核感染症治療指針において、治療法として、イソニアジド（INH）単剤6カ月または9カ月、イソニアジドを使用できない場合にはリファンピシン（RFP）4カ月または6カ月を推奨した。世界保健機関（WHO）は、2015年に刊行した潜在性結核感染症（LTBI）に関するガイドラインに続いて2018年に発行した更新版において、INH単剤6～9カ月に加えて、INH+RFP3～4カ月、RFP単剤3～4カ月、INH+リファペンチン（RPT）週1回3カ月療法を推奨した。一方、「結核に関する特定感染症予防指針」において、LTBIについても確実な治療が求められていることを念頭に置きながら、治療レジメンの検討を行った。検討にあたっては、主にWHOがガイドライン策定にあたって活用したsystematic reviewの結果を参考とし、日本における研究成果も参照した。

INH+RFP3～4カ月療法はINH6カ月あるいは9カ月と同様の発病予防効果があり、副作用の出現にも違いがないことから、LTBI治療レジメンの一つとして加えること、また、RFP4カ月治療は従来どおりINHが使えない場合の代替であることを原則とするが、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使用を認めることを提案する。

はじめに

本学会予防委員会・治療委員会は2013年に発表した潜在性結核感染症治療指針において、治療法として、イソニアジド（INH）6カ月または9カ月、イソニアジドを使用できない場合にはリファンピシン（RFP）4カ月または6カ月を推奨した。また、検討課題として、INH+RFPおよびINH+リファペンチン（RPT）が掲げられている¹⁾。

世界保健機関（WHO）は2015年にGuideline on the management of latent tuberculosis infection²⁾を発行し、さらに、2018年にはLatent tuberculosis infection: updated and consolidated guideline for programmatic managementを発行した³⁾。このガイドラインでは潜在性結核感染症（以下、LTBI）の治療として、INH6カ月に加えて、INH9カ月、RFP3～4カ月、INH+RFP3～4カ月、INH+RPT週1回3カ月を低蔓延国向けの推奨レジメンとした³⁾。

2016年に改正された「結核に関する特定感染症予防指針」では「り患率が順調に低下している中で、低まん延国化に向けて、潜在性結核感染症の者に対して確実に治療を行っていくことが、将来の結核患者を減らすため

に重要である」と記載されている。また、事業目標として結核患者とともにLTBI治療におけるDOTS実施率を95%以上にすると掲げられた⁴⁾。

以上のような状況を踏まえて、本学会の潜在性結核感染症治療指針における治療法について、INH+RFP3～4カ月治療およびRFP単剤療法を中心に検討した。

方 法

近年、世界的にガイドラインの作成にあたって、GRADEシステムでそれぞれの研究論文の評価を行いながらsystematic reviewを行うことが一般的になりつつある⁵⁾。しかし、その作業には大きな労力と時間を必要とする。このため、今回はWHOガイドラインの策定にあたって行われたsystematic reviewおよび2018年のWHOのガイドラインのAnnexに記載されているGRADEのプロファイルを参考にし、また、有害事象とLTBI治療後の結核発病の耐性化については、日本の経験を参照しながら、わが国における妥当な治療方法の検討を行った。

結 果

2015年のWHOガイドラインの根拠となったメタアナ

リスではINH+RFP 3～4カ月治療およびRFP単剤3～4カ月治療はデータが限られているが、INH 6カ月あるいは9カ月治療と同様に効果的とされた⁶⁾。WHOガイドライン策定委員会では、6カ月または9カ月のINH単剤およびINH+RPT週1回3カ月は全会一致で同等とされたが、RFP単剤については60%、RFP+INHは53%の委員がINH単剤6カ月と同等と投票した²⁾。ガイドラインでは、低蔓延国ではINH 6カ月・9カ月、INH+RPT週1回3カ月、INH+RFP 3～4カ月、RFP 3～4カ月のいずれも、LTBI治療に推奨され、高蔓延国ではこれらのうちINH 6カ月のみが推奨された²⁾。

2018年のWHOガイドライン刊行にあたって実施されたsystematic reviewでは、前回分析された53研究に8研究を加えて再分析した結果、上記の4つのレジメンが同等であることが確認された⁷⁾。また、2018年のガイドライン発刊にあたって、15歳未満の者におけるINH+RFP 3カ月とINH 6カ月の比較を行った結果、結核高蔓延国では前者は後者よりも発病が少ないことから、15歳未満の者についてはINH 6カ月のほか、INH+RFP 3～4カ月、およびINH+RPT週1回3カ月を用いることも同じく強い推奨になった³⁾。

RFP単剤の治療期間については、米国胸部疾患学会(ATS)・米国疾病予防局(CDC)のガイドラインに、3カ月治療は発病率が4%と高いことから、専門家の見解として慎重に4カ月治療とすることが明記されている⁸⁾。

2018年には9カ国から6800人以上が参加した比較試験において、RFP 4カ月はINH 9カ月に非劣性であることが証明された⁹⁾。

副作用については、INH+RPT週1回3カ月とRFP 3～4カ月はINH単剤より有意に肝障害が少なく、INH+RFPはINH単剤と違いがない⁷⁾⁹⁾。ちなみに、INH+RPT週1回治療におけるINH投与量は週1回であることを反映して高用量であり、12歳以上では体重当たり15mg、2～11歳では体重当たり25mgで最大量900mgとしている。なお、日本におけるINHによるLTBI治療に伴う重症肝障害については、50～70歳においてAST/ALT 500以上が5%発生するとの報告がある¹⁰⁾。

INH単剤、RFP単剤でのLTBI治療後の結核発病において、薬剤耐性がLTBI治療なしに比べて増えていない、と報告されている²⁾³⁾¹¹⁾。しかし、日本における接触者検診で発見されたLTBIをINH単剤による治療後に活動性結核を発病した者8例中1例が耐性化¹²⁾、同様に発病者5例中2例が耐性化¹³⁾という報告もある。さらに、集団感染事例において、RFP単剤療法で服薬が不規則であった者がRFP耐性結核を発病した報告がある¹⁴⁾。これらのことから、単剤を用いた治療で活動性結核を発病した場合の耐性化の危険を念頭におく必要がある。

考 察

LTBI治療は、結核の根絶を目指すうえで、重要な戦略であり、わが国においても「結核に関する特定感染症予防指針」にその旨が記されている。このため、効果的で副作用が少なく、治療完了率が高い治療法が求められる。

INH+RFP 3カ月治療の効果と副作用は、INH 6カ月と違いがなく、期間が短いことから脱落・中断の減少が期待される。英国National Institute for Health and Care Excellence (NICE)のガイドラインでは、INH+RFP 3カ月は35歳未満の治療レジメンに加えられている¹⁵⁾。以上より、INH+RFP 3～4カ月をINH単剤 6カ月あるいは9カ月と同等に用いることは妥当と考えられる。

なお、INH+RFP療法の有害事象としては、肝障害、皮疹発熱などアレルギー反応、白血球減少、INHでは末梢神経障害、RFPでは腎障害、血小板減少などに考慮する必要がある。治療中にこれらの有害事象が発生した場合の選択肢としては、以下が考えられる。

- (1) LTBI治療を中止する。今後の発病の危険が高いため、6カ月ごと2年間の経過観察を必須とする。
- (2) 薬剤を1剤に減らしてLTBI治療を継続する。INH 6～9カ月、RFP 4カ月、のいずれかを選択する。1剤での治療期間については、それぞれの薬1剤で治療した場合の通常の治療日数を、1剤もしくは2剤で使用できれば可とする。
- (3) 2剤治療を継続する。

いずれにするかは、副作用の程度、発病の危険、発病した場合の影響の大きさ、本人の意思によって判断する。治療を継続する場合は以下のように対応する。

腎障害と血小板減少は被疑薬の可能性が高いRFPを中止する。

末梢神経障害はINHによる可能性が高いが、ビタミンB₆投与にて改善することが多い。

肝障害の場合は、日本結核病学会治療委員会の「抗結核薬使用中の肝障害への対応について」¹⁶⁾を参考に、被疑薬の推定を行い、他方の薬を使用する。具体的には、胆汁うっ滞型肝機能障害の場合はRFP、肝細胞障害型肝機能異常の場合はINHを被疑薬とし、いったん薬をすべて中止し改善したのちに薬を再開する。なお、肝障害の出現は治療開始後2カ月間に多いので、2剤治療の場合にも治療開始後2カ月間は2週間に1回の検査を行うことが望ましい。その後は月1回の検査とする。①自覚症状がない場合：ASTまたはALT値が基準値上限の5倍以下(概ね150 IU/L)であれば、肝機能検査を1週間ごとに繰り返し、上昇傾向がなければ抗結核剤はそのまま続ける。ASTまたはALTが基準値の5倍以上となった場合には全抗結核薬を中止する。なお、検査は数値の急な

上昇が見られる場合には週1回より頻回に行うことも考慮する。また、AST、ALTにかかわらず、総ビリルビン値が2 mg/ml以上となった場合には中止する。②自覚症状がある場合：ASTまたはALT値が基準値上限の3倍以上になればすべての薬剤を中止する。また、ASTまたはALT値が基準値上限の3倍未満であっても、その患者の治療前値（基礎値）から3倍以上になっている場合、数値の上昇が急な場合にもすべての薬剤を中止するのが安全である。また、AST、ALTにかかわらず、総ビリルビン値が2 mg/ml以上となった場合には中止する。胆汁うっ滞型の場合はINH、肝細胞障害型の場合はRFPを再開する。INHの量は半量に減らして投与する。

皮疹発熱などアレルギー反応の場合は、結核薬を中止し症状が消失したら、原因である可能性が低い薬剤から1剤ずつ投与を試みる。原因情報がまったく不明の場合は、まず、RFP投与を試みる。通常量投与ではなく、少量〔例としては半カプセル（75 mg）もしくは1カプセル（150 mg）〕投与を行い、問題なければ翌日に通常量を投与する。LTBI治療の場合、1剤投与でも治療可能であるため、2剤とも試みるのではなく、アレルギー反応の原因でない1剤治療でよいことが多いが、2剤投与が望ましい場合は減感作治療¹⁷⁾または急速減感作治療¹⁸⁾を行う。

RFP単剤4カ月療法の効果はINH6カ月と違いがなく、肝機能障害の出現が少ない点では有利である。また、これまでの報告からRFP単剤治療後のRFP耐性化の危険は高くないと想定されるが¹¹⁾、日本においては、INH内服例での耐性化はまれならず見られており^{12) 13)}、外国におけるRFP耐性化例では不規則内服が疑われており¹⁴⁾、服薬遵守の確保の必要がある。RFP内服例での耐性化はINH耐性化より治療が困難である。RFP耐性化例がINH耐性化例と同じようにならざる起るかどうかはまだわかっていないが、起こりうる耐性化を予防する方法として、LTBI治療前の発病除外のためにCT検査を行うことに意味があるかもしれない¹⁵⁾。しかし、CT検査に伴う被曝によって悪性腫瘍発生のリスクが増加する懸念があることを考慮すると¹⁹⁾、CT検査をLTBI治療にあたって一律に行うことは妥当ではないと考える。以上より、RFP単剤使用後のRFP耐性化結核の発病の危険がきわめて低いという証拠が得られるまでは、薬剤耐性およびINHに伴う副作用の危険が高くINHが使えないまたは使いにくい場合に限って、活動性結核の除外と服薬遵守の確保を前提に適用を認めることを提案する。

INH（高用量）+RPT週1回3カ月治療は、わずか12回の服薬でINH9カ月と同様の効果が得られ、副作用として肝機能障害が少ない点で有用である。本レジメン適用にあたっては、規則的な服薬を確実にするために連日

第三者による直接服薬確認（DOT）を必要とされていたが、2018年12月に米国CDCはDOTを必須でなく自己管理での服薬も認めるようになった²⁰⁾。本レジメンは台湾で承認されており、米国でさらなる治験が進行中であるので³⁾、今後とも継続的な検討が必要と考えられる。

なお、LTBIの治療対象については、本論では議論していない。免疫チェックポイント阻害剤使用例など結核を発病させる危険を高めると新たに思われるようになった状態について、LTBI治療の対象とするべきかどうかは今後のエビデンスの集積を待ちたい。

結 論

本学会予防委員会・治療委員会はINH+RFP3～4カ月療法をLTBI治療レジメンの一つとして加える。RFP単剤4カ月治療は、従来どおりINHが使えない場合の代替とすることを原則とするが、活動性結核の除外と服薬遵守の確保を前提に、INHによる副作用が問題となる可能性が高い場合には使用を認めることを提案する。

文 献

- 1) 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。
- 2) Guideline on the management of latent tuberculosis infection. World Health Organization, Geneva, 2015. ISBN 978 92 4 154890 8 (NLM classification: WF 200)
- 3) Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guideline for programmatic management. World Health Organization, Geneva, 2018. Licence: CCBY-NC-SA 3.0 IGO
- 4) 結核に関する特定感染症予防指針（平成19年厚生労働省告示第72号）平成28年11月25日改正（平成28年厚生労働省告示第399号）。
- 5) WHO handbook for guideline development. World Health Organization, 2012. ISBN 978 92 4 154844 1 (NLM classification: WA 39)
- 6) Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, et al.: Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. Ann Intern Med. 2014; 161: 419-428.
- 7) Zenner D, Beer N, Harris RJ, et al.: Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017; 167: 248-255.
- 8) Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR. 2000; 49 (No. RR-6): 1-54.
- 9) Menzies D, Adobimery M, Ruslami A, et al.: Four months of Rifampin or nine months of Isoniazid for latent tuberculosis in adults. E Engl J Med. 2018; 379: 440-453.
- 10) 伊藤邦彦：イソニアジド単剤投与における重症肝障害の発生頻度とリスク因子。結核。2016；91：607-616。
- 11) den Boon S, Matteelli A, Getahun H: Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic

- review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016 ; 20 : 1065-71.
- 12) Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, et al.: Use of the QuantiFERON-TB Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 ; 14 : 819-27.
- 13) 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.
- 14) Livengood JR, Sigler TG, Foster LR, et al.: Isoniazid-Resistant Tuberculosis. *JAMA.* 1985 ; 253 : 2847-2849.
- 15) Internal Clinical Guidelines Team: Tuberculosis Prevention, Diagnosis, Management and Service Organisation NICE NG33 Method, evidence and recommendations. National Institute for Health and Care Excellence, 2016.
- 16) 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬使用中の肝障害への対応について. *結核.* 2007 ; 82 : 115-118.
- 17) 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬の減感作療法に関する提言. *結核.* 1997 ; 72 : 697-700.
- 18) 佐々木結花, 倉島篤行, 森本耕三, 他：抗酸菌治療薬における急速減感作療法の経験. *結核.* 2014 ; 89 : 797-802.
- 19) Mathew JD, Forsythe AV, Brady Z, et al.: Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ.* 2013 ; 346 : f2360 doi : 10.1136/bmj.f2360
- 20) Borisov AS, Morris SB, Njie GJ, et al.: Update of Recommendations for Use of once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection. *MMWR.* 2018 ; 67 (25) ; 723-726.

日本結核病学会治療委員会

委員長	齋藤 武文				
委員	網島 優	高橋 洋	石井 芳樹	桑原 克弘	
	加藤 達雄	露口 一成	山岡 直樹	泉川 公一	
	重藤 えり子	石井 幸雄	近藤 康博	佐々木結花	
	吉山 崇				

日本結核病学会予防委員会

委員長	加藤 誠也				
委員	西村 伸雄	高梨 信吾	猪狩 英俊	赤井 雅也	
	稲葉 静代	徳永 修	矢野 修一	迎 寛	
	藤山 理世				