

80歳以上の結核標準治療の検討

結核療法研究協議会内科会

要旨：〔目的〕結核の標準治療は現在、ピラジナミド（PZA）を含む（A）法と含まない（B）法があり、80歳以上の高齢者においては（B）法をより積極的に推奨しているが、その妥当性を検討する。〔方法〕レトロスペクティブな既存データのみを用いた多施設共同研究である。参加施設は、結核療法研究協議会（療研）内科会参加施設および、結核病学会治療委員の協力依頼を受けた結核病床を有する医療施設である。2012年参加施設の80歳以上の結核患者のうち、標準治療（A）法（以下A群）または（B）法（以下B群）で治療した症例の背景情報、治療成績、有害事象の発現状況、その後の再発割合を収集した。〔結果〕A群・B群で男女差、年齢、治療歴、塗抹結果、治療開始時培養陽性率、画像所見、身体活動度で違いはなく、合併疾患として肝障害、腎障害、悪性腫瘍の頻度はA群で少なかった。病院ごとのPZAを含む治療開始の割合は違いが大きかった。有害事象の発生頻度は肝障害（重篤な肝障害も）および視神経障害がA群で多く、治療変更例も多かった。治癒・治療完了割合はA群で高かった。死亡割合に差はなかった。〔結論〕80歳以上の高齢者においてもPZAを含んだ結核標準治療は有用であるが、重篤な肝障害の危険は若年者より高い可能性があり注意が必要と考えられた。

キーワード：結核、高齢者、治療成績

目 的

80歳以上の高齢者に対する結核治療におけるピラジナミド（PZA）の使用について、結核病学会治療委員会の「結核医療の基準の見直し—2014年」では、「PZAの使用について慎重に検討すべき状況は以下のとおりである。（①②略）③80歳以上の高齢者（肝障害が起きた場合に全身状態が重篤化する可能性がある）。なお、80歳以上であっても臓器障害がない場合には、短期治療の観点からPZAを使用することもよい選択肢である」としている¹⁾。しかし、WHOおよび他国の結核標準治療はPZAを含む4剤治療のみで、PZAを含まない治療は肝障害など特殊な条件の患者のみで記載され、年齢による制限はない^{2)~4)}。ただし、米国のガイドラインは専門家意見として75歳以上の場合に、PZAを含まない治療も選択肢であるとの記載はある³⁾。日本においては、1990年代PZAを含んだ治療を検討した論文で「80歳以上の症例も対象としていたこの研究の初期に、GPT値が1000 IU/ml以

上となったが、ただちに治療中止して肝機能障害が改善された2例を経験している⁵⁾と記載されており、肝障害が、80歳以上の症例に対してPZAを含む治療を推奨しなかった根拠と思われる。PZAを含んだ治療では確かに肝障害が問題となる⁶⁾が、PZAを含んだ治療で、80歳以上と80歳以下で肝障害の頻度に差があるとの報告⁷⁾と、差がないとの報告⁸⁾の両方がある。結核病学会の80歳以上の者に対するPZAの使用についての消極的な勧告は、有害事象の発現の予防に有用かもしれないが、治療失敗、治療中断の危険を増やす因子となっているかもしれない。80歳以上の高齢者結核に対する治療については、検討の余地があると思われ、PZAを含んだ治療とPZAを含まない治療の有用性を比較することを目的として本検討を行った。

方 法

レトロスペクティブな既存データのみを用いた多施設共同研究である。参加施設は、結核療法研究協議会（療

研) 内科会参加施設および、結核病学会治療委員の協力依頼を受けた結核病床を有する医療施設である。療研事務局のある結核研究所に情報を収集し解析した。

対象症例は、2012年参加施設の80歳以上の結核患者のうち、標準治療(A)法〔isoniazid (INH), rifampin (RFP), pyrazinamide (PZA), ethambutol (EB) または streptomycin (SM)〕もしくは、標準治療(B)法〔INH, RFP, EB または SM〕で治療を開始した症例である。順調に治療できた場合、(A)法は「INH, RFP および PZA に EB または SM を加えた4剤併用療法を2カ月行い、その後INHおよびRFPの2剤併用療法を4剤併用療法開始時から6カ月(180日)を経過するまでの間行う」、(B)法は「INH および RFP に EB または SM を加えた3剤併用療法を2カ月ないし6カ月行い、その後INH および RFP の2剤併用療法を3剤併用療法開始時から9カ月(270日)を経過するまでの間行う」。入院外来両方を含む施設と、入院症例のみを検討した施設とがある。

収集情報は、性、年齢、結核の重篤さ(喀痰塗抹、その他の菌検査、画像所見の学会分類)、身体活動度(performance status 1~5の区分)、免疫抑制因子(糖尿病、免疫抑制剤、ステロイド、HIV有無、透析有無、移植有無)、薬投与量、体重、Body mass index、治療開始時の肝障害、

腎障害の有無、治療開始時の治療を完遂できたか、治療成績、有害事象の発現状況、その後の再発割合である。なお、INH, RFP, PZAを規定期間使用できた例は、EB, SM以外に、レボフロキサシン併用例も標準治療(A)法、(B)法に準じる治療として対象とした。また、INHもしくはRFPに耐性の例は除外した。

統計解析は、2群間の比較は χ^2 検定を行った。平均値の差の検定はWelchの方法で行った。単変量生存分析は Kaplan-Meier法を用い、多変量解析による生存分析は性、年齢および単変量解析でp値0.2以上で有意差があった因子について、多変量解析を行いp値が大きかった因子から順番に除外するCox Hazard Modelで分析を行った。いずれもp値5%以下の場合を有意差とした。

倫理審査については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、療研事務局の所属する結核研究所の倫理審査(RIT-IRB27-5)の承認を得て行った。

結 果

標準治療(A)法〔以下A群(PZA有り)〕と(B)法〔以下B群(PZA無し)〕の背景因子はTable 1のとおりである。男女差、年齢、治療歴、塗抹結果、治療開始時培養陽性率、画像所見、身体活動度(performance status, PS)

Table 1 Baseline clinical characteristics

	With PZA (n=287)	Without PZA (n=848)	p value
Age, Yr, Mean (SD)	85.2 (4.3)	86.3 (4.3)	0.392
Male	161 (56.1%)	452 (53.3%)	0.452
Body mass index, kg/m ² , median	18.3 (3.7)	18.0 (3.7)	0.398
Japanese	287 (100%)	844 (99.5%)	0.556
Hospitalized	271 (95.1%)	823 (97.5%)	0.066
Site of diseases			
Pulmonary only	238 (82.9%)	664 (78.3%)	0.111
Miliary	16 (5.6%)	65 (7.7%)	0.291
Pulmonary and Extrapulmonary	22 (7.7%)	90 (10.6%)	0.183
Extrapulmonary only	11 (3.8%)	26 (3.1%)	0.660
Without previous treatment	238 (87.8%)	713 (89.3%)	0.578
AFB smear positive	208 (73.0%)	641 (75.7%)	0.408
Culture positive at the beginning	263 (91.6%)	802 (94.6%)	0.100
Cavitary (X-ray)	68 (23.7%)	238 (28.1%)	0.172
Extensive (X-ray)	70 (24.4%)	235 (27.7%)	0.308
Performance status, PS0/1	85 (29.6%)	225 (26.5%)	0.349
Any complication	155 (54.6%)	572 (68.0%)	0.000
Diabetes Mellitus	60 (21.1%)	154 (18.3%)	0.338
Human immunodeficiency virus infection	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0.994
Immunosuppressive therapy	5 (1.8%)	9 (1.1%)	0.550
Steroid	17 (6.0%)	62 (7.4%)	0.512
Malignancy	19 (6.7%)	95 (11.3%)	0.035
After transplantation	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0.569
Dialysis	4 (1.4%)	13 (1.5%)	0.907
Renal disease	35 (12.3%)	153 (18.2%)	0.028
Hepatic dysfunction	9 (3.2%)	70 (8.3%)	0.005
Albumin g/ml	3.0 (0.7)	2.8 (0.7)	0.394

PZA: pyrazinamide, SD: standard deviation, AFB: acid fast bacilli

では違いはなかった。有意差があったのは、合併疾患として肝障害、腎障害、悪性腫瘍の頻度（いずれもA群で少ない）であった。病院ごとのPZAを含む治療開始の割合は違いが大きくTable 2のとおり、標準治療（A）（B）いずれかを行った者のうちの80%以上の症例で（A）法が選ばれていた病院が2病院に対して、（A）法を選んだ症例数が0例の病院も12病院みられた。治療成績はTable 3のとおりである。有害事象の発生頻度は肝障害および視神経障害がA群で多かった。A群・B群ともに肝障害の重篤例がみられ、AST/ALT 1000 IU/L以上の比率にはA群で1.0%、B群で0.4%で有意差がなかったが、AST/ALT 500 IU/L以上または総ビリルビン 5 mg/dl以上

Table 2 Number of hospitals classified by the proportion of cases with treatment with pyrazinamide

Proportion	N
>0.8	2
0.7-0.8	4
0.6-0.7	1
0.5-0.6	1
0.4-0.5	2
0.3-0.4	2
0.2-0.3	3
0.1-0.2	4
0-0.1 (not include 0)	11
0	12

Table 3 Adverse reactions and treatment result

	With PZA	Without PZA	
Adverse drug reactions	116 (40.4%)	253 (29.8%)	0.001
Liver dysfunction	47 (16.4%)	84 (9.9%)	0.004
Liver dysfunction with AST/ALT \geq 1000 IU/L	3 (1.0%)	3 (0.4%)	0.131
Liver dysfunction (AST/ALT \geq 500 IU/L or Bil \geq 5 mg/dl)	9 (3.1%)	9 (1.1%)	0.031
Kidney dysfunction	10 (3.5%)	34 (4.0%)	0.825
Cerebral infarction	0 (0.0%)	3 (0.4%)	0.731
Anorexia	8 (2.8%)	22 (2.6%)	0.971
Enteritis	4 (1.4%)	3 (0.4%)	0.131
Ileus	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0.731
Nausea and vomiting	0 (0.0%)	6 (0.7%)	0.338
Other gastrointestinal symptoms	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0.569
Fever	8 (2.8%)	24 (2.8%)	0.866
Eruption	23 (8.0%)	60 (7.1%)	0.692
Visual disturbance	8 (2.8%)	8 (0.9%)	0.045
Muscle and joint pain	1 (0.3%)	8 (0.9%)	0.550
Thrombocytopenia	7 (2.4%)	7 (0.8%)	0.067
Interstitial pneumonitis	1 (0.3%)	4 (0.5%)	0.808
Pneumonia	3 (1.0%)	1 (0.1%)	0.086
Aspiration pneumonia	1 (0.3%)	10 (1.2%)	0.372
Cardiac failure	1 (0.3%)	5 (0.6%)	0.987
Tachycardia	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0.569
Peripheral neuropathy	1 (0.3%)	2 (0.2%)	0.731
Other adverse drug reactions	10 (3.5%)	24 (2.8%)	0.718
Negative conversion of culture			
Culture conversion before 5 months	222 (84.4%)	652 (81.3%)	0.936
Culture positive after 5 months treatment	1 (0.4%)	1 (0.1%)	0.993
Any change from original treatment?			
Completed original treatment	86 (30.0%)	207 (24.4%)	0.075
Changed regimen	52 (18.1%)	111 (13.1%)	0.045
Interrupted treatment	7 (2.4%)	21 (2.5%)	0.853
Died during original regimen	51 (17.8%)	167 (19.7%)	0.530
Transfer out during original treatment	91 (31.7%)	330 (38.9%)	0.034
Treatment outcome			
Cure or completed treatment	100 (34.8%)	236 (27.8%)	0.030
Died during treatment	72 (25.1%)	233 (27.5%)	0.476
Transferred out	114 (39.7%)	373 (44.0%)	0.233
On treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Relapse			
No relapse	116 (97.5%)	287 (97.3%)	0.819
With relapse, culture positive	3 (2.5%)	5 (1.7%)	0.874
With relapse, by X-ray findings	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0.643

PZA: pyrazinamide, AST: Aspartate transaminase, Bil: bilirubin

Table 4 Cases with severe hepatic dysfunction (AST/ALT \geq 500 IU/L or bilirubin \geq 5 mg/dl)

N	Institution	Sex	Age	Body weight	Body mass index	Diseases	Previous treatment	Sputum smear for AFB	Cavity on X-ray film	Grade of diseases	Drugs	Performance status	Complications	Alb _u min (mg/kg)	INH/BW (mg/kg)	RFP/BW (mg/kg)	PZA/BW	AST	ALT	Bilirubin	Treatment duration till liver dysfunction (day)	Treatment results	Other adverse drug reaction
1	A	F	86	37	NA	Pulmonary	No	Neg	Yes	Moderate	HRS	PS4	None	1.8	8.1	8.1	203	16	5.01	10	Died during original treatment		
2	B	M	80	48	19	Pulmonary	No	1+	Yes	Moderate	HRZE	PS2	None	3.3	6.3	9.4	25	1002	565	1.3	26	Change regimen and transferred	
3	B	M	90	44	15	Pulmonary	No	2+	No	Moderate	HRE	PS poor	None	2.1	4.5	10.2	199	323	5.12	13	Change regimen and transferred		
4	C	F	82	NA	NA	Pulmonary	No	±	No	Extensive	HRE	PS4	Liver diseases	2.2	NA	NA	NA	164	58	8.7	12	Change regimen and transferred	Gastrointestinal hemorrhage
5	D	M	80	52	22	Pulmonary	No	2+	No	Moderate	HRZE	PS1	DM	3.2	5.8	8.7	23.1	1878	534	NA	9	Restart the original regimen with completion	Elevation of uric acid
6	E	F	83	43	19	Disseminated	No	2+	No	Extensive	HRZE	PS4	Immunosuppressive therapy, steroid	1.9	NA	NA	NA	741	221	1.9	13	Died after changing treatment	
7	E	F	91	35	7.9	Disseminated	No	±	No	Extensive	HRZE	PS1	Immunosuppressive therapy, steroid, liver dysfunction	3.2	7.1	12.9	28.6	1036	424	1.6	67	Transferred and unknown result	Congestive heart failure
8	E	M	88	36	13	Pulmonary	NA	3+	No	Extensive	HRE	PS4	DM	2	5.6	12.5	NA	1290	1046	2.3	7	Died after stopping treatment	
9	F	M	98	NA	NA	Pulmonary	No	Neg	No	Minimal	HRE	PS4	None	1.9	NA	NA	NA	104	41	5.83	13	Died	
10	F	M	83	33	NA	Pulmonary	No	2+	No	Moderate	HRE	PS3	None	2.3	6.1	13.6	NA	420	116	5.8	9	Died	
11	G	M	81	51	21	Pulmonary	No	2+	No	Extensive	HRZE	PS2	Renal diseases	2.2	4.9	8.8	19.6	526	117	4	8	Change regimen and transferred	Renal dysfunction
12	G	M	83	65	22	Pulmonary and extra.	NA	Neg	No	NA	HRZE	NA	DM, renal disease	4.4	2.3	4.6	10.8	1555	530	30.5	90	Died after changing treatment	Renal dysfunction and thrombocytopenia
13	H	M	82	41	NA	Pulmonary	No	Neg	No	Moderate	HRE	PS1	Renal diseases	3.1	7.3	11.0	NA	1429	170	5.36	27	Died after changing treatment	Pancytopenia and aspiration pneumonia
14	I	F	91	33	NA	Pulmonary	No	Neg	No	Moderate	HRL	PS1	None	2.6	4.5	4.5	NA	1227	296	6.06	7	Died after changing treatment	
15	J	F	80	37.5	NA	Pulmonary	No	1+	No	Moderate	HRZS	PS4	None	2.5	5.3	12.0	26.7	713	593	9.7	47	Died after changing treatment	
16	K	F	84	45	18	Pulmonary	No	2+	No	Moderate	HRZE	PS1	None	3.5	4.4	6.7	22.2	565	190	1.5	10	Change regimen and transferred	
17	L	M	84	NA	NA	Pulmonary	No	Neg	No	Moderate	HRS	None	None	NA	NA	NA	NA	66	117	17.7	153	Change regimen and transferred	Renal dysfunction
18	L	F	84	NA	NA	Pulmonary	No	2+	Yes	Moderate	HRZE	PS4	None	2.5	NA	NA	NA	192	231	7.8	15	Died after changing treatment	

N: number, AFB: acid fast bacilli, BW: body weight, INH: isoniazid, RFP: rifampicin, PZA: pyrazinamide, AST: Aspartate transaminase, ALT: Alanine transaminase, Sex M: male, F: Female, extra.: extra pulmonary, Neg: negative, HRZE: isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol, HRZS: isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and streptomycin, HRE: isoniazid, rifampicin, and ethambutol, HRS: performance status, DM: diabetes mellitus, NA: not available

の比率はA群3.1%, B群1.1%で有意差があった ($p=0.031$)。AST/ALT 500 IU/L以上または総ビリルビン値 5 mg/dl以上の例を Table 4に示す。Table 3のとおり治療変更の有無はA群で多くみられた。治療成績はA群で治癒・治療完了が多かった。死亡について生存曲線を Fig. に示すが、A/B群で差はなかった。死亡の要因について、最終的に有意差があった因子およびPZAを含む治療か含まない治療かを共変量とする分析結果を Table 5に示すが、男性、年齢が上がること、身体活動度が悪いこと、もともと腎障害があること、Body mass index (BMI) が小さいこと、病変の範囲が広いこと、血清アルブミン値低値、治療中合併症で腎障害を起こすこと、が死亡と関連しており、治療の選択は関係していなかった。治療中肝障害があることは単変量では有意に死亡と関係していたが、他の因子との交絡があるため多変量解析では死亡との関係は有意とならなかった。また、重篤な肝障害を起こした症例での死亡は、A群で4例、B群で6例、このうち、治療開始時の身体活動度が0ないし1と良好で治療開始前アルブミン値が2.5 g/dlであった者からの死亡は、A群で1例、B群で2例であった。

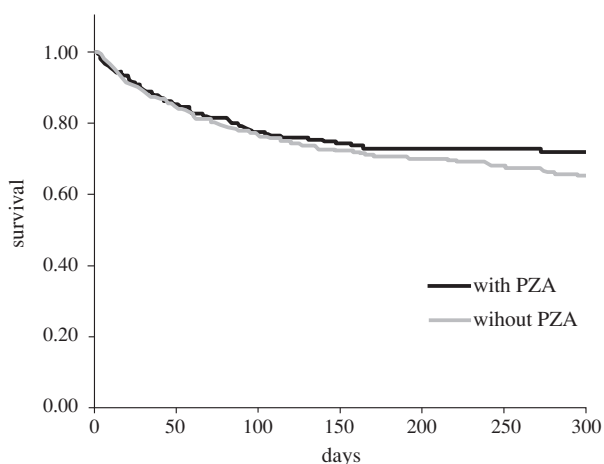


Fig. Kaplan-Meier survival analysis

考 察

PZAの追加により肝障害、特に、AST/ALTが400 IU/L以上になる肝障害の危険が増えることは指摘⁶⁾されており、肝障害について結核病学会では、「抗結核薬使用開始時には肝機能障害に影響を与える事項、たとえば飲酒習慣、肝障害の既往などについての情報収集、および一般的な肝機能検査(血清AST, ALT, ALP, LDH, 総ビリルビン, アルブミン値など)を行う。(中略)。治療開始前に肝機能異常が認められる場合の薬剤選択、以下の場合には、PZAの使用は避けるのが安全である。①肝不全、非代償性肝硬変、またはそれに準じた状態、②ASTまたはALTが基準値上限の3倍以上(概ね100 IU/L以上)である慢性活動性C型肝炎」と勧告している⁹⁾。今回の検討でも80歳以上の者における結核治療において、PZAを含んだ群と含まない群の間で、有害事象として肝障害および視神経障害の頻度、重篤な肝障害例(AST/ALT 500 IU/L以上または総ビリルビン値 5 mg/dl以上)に差がみられた。AST/ALT 1000 IU/L以上の重篤な肝障害の頻度には差がみられなかったが数が少なかったためかもしれない。ただ、AST/ALT 1000 IU/L以上の例は、PZA使用群では0.1~0.6%程度と報告されているが⁶⁾、今回の報告はPZAを含む群ではそれより高く、含まない群でもほぼ同等発生頻度となった。肝障害が生命予後に有意に影響しているという証拠は得られなかった。若年者の死亡は重篤な結核、合併疾患、耐性および有害事象によるが、高齢者の場合、結核の重篤さ、合併疾患、耐性がなくても全身衰弱で死亡する例があり、有害事象があるがゆえの死亡と全身衰弱による死亡の区別が困難であり、生命予後に影響しているという証拠がないことについては、検討数不足によるpowerの不足の可能性は否定できない。さらに、今回の報告では、PZAを含まない治療でもAST/ALT 1000 IU/L以上が0.4%報告されており、若年者との比較を今回は行っていないが、高齢者であること自体が、重篤な肝障害の危険因子となっている可能性も示唆され

Table 5 Cox Hazard Proportion model for the risk of death among TB cases treated with standard regimen

	Wald test Chi square	DoF	P value	Hazard ratio (Exp (coefficient)) (95% CI)
Male/female	27.8986	1	0.0000	0.43 (0.32-0.59)
Age	18.3581	1	0.0000	1.08 (1.04-1.12)
Performance status	26.8456	1	0.0000	1.26 (1.15-1.38)
Renal dysfunction	17.8404	1	0.0000	2.05 (1.47-2.86)
Serum albumin level at the start of treatment (g/dl)	45.2683	1	0.0000	0.39 (0.30-0.52)
Treatment regimen with PZA / without PZA	2.1401	1	0.1435	0.76 (0.53-1.10)
Renal adverse reaction	6.4962	1	0.0108	2.63 (1.25-5.53)
Body mass index	6.1714	1	0.0130	0.95 (0.91-0.99)
Extensive cases	25.3777	1	0.0000	2.21 (1.62-3.01)

PZA: pyrazinamide, DoF: degree of freedom, CI: confidence interval

た。治療成績はPZAを含んだ治療のほうが治癒・治療完了が多かったが、この治癒・治療完了の多さは、転院症例の少なさによるものかもしれないとはいえ、早期の治療完了は専門医療機関における治療完了に利する点では有利であると思われた。よって、80歳未満の者において(A)法が推奨されているが、80歳以上でもベースに肝障害がない場合は、PZAを含む標準治療を行うことに支障があるとは考えられなかった。なお、他国のガイドラインには高齢者についての明確な記載はなく、米国のガイドラインで専門家意見として、75歳以上の菌数が少ない場合などについては、肝腎機能の低下からPZAを使わないという選択肢がありうることを提言しているが、エビデンスのついたガイドラインではなく専門家意見としての記載である。これは、結核患者の多くを移民が占めている欧米先進国では、高齢者結核の割合がさほど高くはないことを反映していると思われるが、肝障害の頻度に人種差があるかどうかは検討が必要である。

本検討の問題点は、レトロスペクティブな検討であり、プロスペクティブに厳密なPZAを含む群と含まない群の比較とはなっていないところにある。しかし、PZAを含むか含まないかの違いの因子として、肝障害、腎障害、担癌などのベースの合併疾患の違いはみられたが、同時に医療機関の方針の違いによるものもあったため、PZAを含む群と含まない群の間で、性、年齢、身体活動度、体重、血清アルブミン値、画像所見など予後に大きな影響を及ぼす因子に違いがみられて、レトロスペクティブではあるが、肝障害、腎障害、担癌状態の患者を除いては、PZAを含んだ治療と含まない治療については上記の所見は妥当性をもつものと思われた。科学的にはプロスペクティブな検討が今後必要と考える。

治療成績については、転院症例が多く、その後の追跡ができていない例が多かった。転院するまでの死亡率については、図の生存曲線でPZAを含んだ治療は含まない治療より生存率が悪いことはないと思われたが、転院症例では、転院時期の後の死亡率が違ってくる可能性はある。多変量解析で死亡を分析する際には、時間経過も考慮したCox Hazard Modelを用いたが、検討したPerformance statusなど有意差を有する因子以外の理由により転院例と非転院例とで違いがある場合は、本検討の方法では検討できず、全症例を治療終了まで追跡しなければならないが、今回はそこまで行っていないのは今後の課題である。

結 論

80歳以上の高齢者においてもPZAを含んだ結核標準治療は有用である。

謝 辞

本研究は平成27年度日本医療研究開発機構(AMED)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「結核の診断及び治療の強化等に関する革新的な手法の開発に関する研究」(課題管理番号:15fk018004h0001)によって実施された。

本研究参加施設および各施設担当者は以下のとおりである。国立病院機構(以下NHO)北海道医療センター(鎌田有珠)、NHO旭川医療センター(山崎泰宏)、NHO盛岡病院(菊池喜博)、坂総合病院(高橋洋)、NHO山形病院(寺下京子)、福島県立医科大附属病院(谷野功典)、NHO西新潟中央病院(桑原克弘)、茨城県立中央病院(鏑木孝之)、NHO茨城東病院(齋藤武文)、筑波学園病院(船山康則)、NHO宇都宮病院(沼尾利郎)、NHO渋川医療センター(渡邊覚)、埼玉県立循環器呼吸器病センター(柳澤勉)、NHO千葉東病院(石川哲)、NHO東京病院(山根章)、国立国際医療研究センター病院(高崎仁)、都立多摩総合医療センター(和田暁彦)、複十字病院(吉山崇)、NHO神奈川病院(大久保泰之)、長岡赤十字病院(西堀武明)、NHO富山病院(大場泰良)、金沢市立病院(中積泰人)、NHO七尾病院(堂下隆)、公立陶生病院(近藤康博)、NHO東名古屋病院(小川賢二)、NHO東近江総合医療センター(尾崎良智)、NHO近畿中央胸部疾患センター(露口一成)、NHO和歌山病院(駿田直俊)、NHO奈良医療センター(田村猛夏)、鳥取大学医学部附属病院(千酌浩樹)、NHO松江医療センター(矢野修一)、NHO南岡山医療センター(河田典子)、NHO東広島医療センター(宮崎こずえ)、NHO山口宇部医療センター(松本常男)、NHO高松医療センター(山口真弘)、NHO愛媛医療センター(阿部聖裕)、北九州市立門司病院(金民姫)、NHO福岡東医療センター(田尾義昭)、西福岡病院(原田泰子)、NHO大牟田病院(若松謙太郎)、NHO西別府病院(瀧川修一)、NHO沖縄病院(仲本敦)

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) 日本結核病学会治療委員会:「結核医療の基準」の見直し—2014年. 結核. 2014; 89: 683-690.
- 2) World Health Organization, Guidelines for treatment of tuberculosis fourth edition, ISBN: 9789241547833 WHO reference number: WHO/HTM/TB/2009.420, Geneva 2010
- 3) Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis,

- CID 2016 ; Oct. 1 ; 63 (7) ; e147-e195.
- 4) NICE guidance TUBERCULOSIS 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33> (2017/6/13 アクセス)
 - 5) 和田雅子, 吉山 崇, 吉川正洋, 他: 初回治療肺結核症に対する Pyrazinamide を含んだ 6 カ月短期化学療法. 結核. 1994 ; 69 : 671-680.
 - 6) 日本結核病学会治療委員会: 抗結核薬による薬剤性肝障害アンケート調査結果, 平成 17 年 11 月. 結核. 2005 ; 80 : 751-752.
 - 7) 和田雅子: 標準治療における肝障害, 結核. 2005 ; 80 : 607-611.
 - 8) 宮沢直幹, 堀田信之, 都丸公二, 他: 80 歳以上の高齢者肺結核における PZA 併用治療の検討. 結核. 2013 ; 88 : 297-300.
 - 9) 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, 平成 18 年 11 月. 結核. 2007 ; 82 : 115-118.

————— Original Article —————

TUBERCULOSIS TREATMENT FOR PATIENTS MORE THAN EIGHTY YEARS OLD

Internal Medicine Group of Ryoken

Abstract [Background] Current tuberculosis standard treatment in Japan includes two regimens, that is A (isoniazid rifampicin, pyrazinamide, ethambutol or streptomycin) or B (without pyrazinamide from A). The Japanese Society for Tuberculosis recommends B more for people older than 80 years and validity of this policy needs to be evaluated.

[Method] Method is retrospective review of clinical data of 42 hospitals. All cases older than 80 years of age treated with regimen A or B were the target population. Background information, treatment result, frequency of adverse drug reactions and risk of relapse were evaluated.

[Result] There was no difference of sex, age, sputum smear, X-ray findings, proportion of culture positivity and performance status. Cases treated with A were less with hepatic dysfunction, renal dysfunction and malignant neoplasm. There was big difference of the proportion of cases treated with A by hospitals. Cases treated with A showed higher frequency

of hepatic adverse reaction, severe hepatic adverse reaction and visual disturbances. The proportion of cure and completion was higher among cases treated with A. There was no difference of the risk of death.

[Conclusion] The conclusion is that cases older than 80 can be treated safely with standard regimen including pyrazinamide but the risk of severe hepatic adverse reaction requests careful follow up and cases with hepatic dysfunction, renal dysfunction and malignant neoplasm need to be further evaluated.

Key words: Tuberculosis, Old cases, Treatment result

Correspondence to: Takashi Yoshiyama, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan.

(E-mail: yoshiyama1962@yahoo.or.jp)

