

ピラジナミドを含む標準治療後の再発率

結核療法研究協議会内科会

要旨：〔目的〕INH, RFP感受性結核初回治療結核に対して, INH, RFP, PZAを含んだ標準治療を行った症例のINH, RFPの使用期間について, 標準治療では6カ月であるが, 9カ月に延ばしたほうがよいとして結核医療の基準にあげられている因子の妥当性を検討する。〔方法〕療研参加施設における2005年の入院症例の治療成績を収集した。〔結果〕分析対象839例中27例で再排菌が見られていたが, 6カ月治療では524例中再排菌17例であった。糖尿病, 合併症有, 広範空洞型で24~30週治療は34週以上治療より再排菌が多い傾向にあったが有意差はなかった。治療開始後2カ月以上たっても培養陽性の場合, 24~30週, および34~39週治療ではいずれも再排菌の危険が6~7%と高く, 40週以上あるいは菌陰性化を確認してから6カ月以上の治療では再排菌が見られなかった。〔結論〕糖尿病など合併症あり, 重症例での, 治療期間の延長を削除するという, 医療基準の変更を行う根拠は見られなかった。培養陽性が8週以上続く症例の治療期間については, さらなる検討が必要であるが, 菌陰性化の後6カ月の治療が必要と思われた。

キーワード：結核, 再発, 標準治療

イソニコチン酸ヒドラジド (INH or H), リファンピシン (RFP or R), ピラジナミド (PZA or Z) を含んだ標準治療は国際的には通常6カ月で十分とされている。しかし, 米国の検討では有空洞で2カ月に培養陽性の場合の再発率が高いこと¹⁾, 日本では糖尿病患者での再発率が高い²⁾ことが報告されており, これらの症例では9カ月治療が勧められているが, 9カ月治療と6カ月治療の比較を行った論文はない。医療の基準³⁾では, 重症例, 免疫抑制宿主など3カ月の延長を行ってもよいとされているが, 明確な根拠は示されていない。糖尿病症例で, 再発率10%を可能なかぎり避けるためには, 9カ月治療をプロスペクティブに行い, その群の治療成績と比べて行った6カ月治療群での治療成績との比較となるが, 6カ月治療群の背景情報が限られており今日その比較は困難である。また, 3カ月延長治療がすでに医療の基準に載っているため, プロスペクティブに6カ月で治療を終了する了解をとることは難しい。よって, 次善の方法として, 今回, 結核療法研究協議会施設で標準治療症例を集積し, リスク因子ごとに再発の頻度をレトロス

ペクティブに検討したので報告する。

方 法

対象は2005年に結核療法研究協議会参加施設に入院した, 菌陽性, 初回治療 (既往治療1カ月未満), 肺結核, INHとRFP感受性症例である。

方法は対象症例の診療録のレトロスペクティブな検討である。収集情報は, 従属因子として治療終了後の再発の有無, 独立因子としては, 性, 年齢, 体重, 結核の重篤さ (喀痰塗抹, 画像所見学会分類), 治療期間 (週数), performance status (PS0~4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, 間歇療法の有無, 治療開始後の排菌有無, 薬剤感受性 [ストレプトマイシン (SM or S), エタンブトール (EB or E)], 6カ月を超える治療を行っている場合その根拠を収集した。

統計解析は, 再発の危険の比較の単変量解析 (因子によって再発の危険が違うかどうか, 治療期間によって再発の危険が違うかどうか) は χ^2 検定を行った。p値5%

以下で有意差ありとした。

結 果

56施設で2005年に3756例の菌陽性肺結核初回治療患者が入院し、うちINH、RFP感受性を確認できている症例は3080例、そのうちPZAを含む標準治療開始数が2124例であった。治療中の薬の変更325、中断121、転

出466、死亡289、治療完了できず20、治療終了後外来まっとなし166（重複を含む）のため、分析対象となつたのは1071例、うち情報不備なく最終的に解析可能であったのは839例であった。Table 1にリスク因子を示す。839例は男性587例、女性248例（不明4例）、平均年齢52歳（15～91歳）、外国人15名、Body mass index（BMI）平均19.9、肺結核のみ728例、肺外結核あり102

Table 1 Risk factors for relapse

Characteristics	No.	Bac. relapse No.	Proportion (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	X ray active
Total	839	27	3.2% (2.1-4.6%)		13
Sex					
Male	587	22	3.7 (2.4-5.6)	2.38 (0.81-6.97)	10
Female	248	4	1.6 (0.4-4.1)	1	3
Unknown	4	1	25 (0.6-81)	20.3 (1.73-240)	0
Age					
10-19 years	14	0	0 (0-23)	0 (-)	0
20-29	91	0	0 (0-4.0)	0 (-)	0
30-39	145	2	1.4 (0.2-4.9)	1	3
40-49	107	2	1.9 (0.2-6.6)	1.36 (0.19-9.83)	4
50-59	163	5	3.1 (1.0-7.0)	2.26 (0.43-11.8)	3
60-69	143	8	5.6 (2.4-10.7)	4.24 (0.88-20.3)	2
70-79	141	9	6.4 (3.0-11.8)	4.88 (1.03-23.0)	1
80-89	33	1	3.0 (0.1-15.8)	2.23 (0.20-25.4)	0
90-99	2	0	0 (0-84)	0 (-)	0
Foreigner	15	0	0 (0-22)	0 (-)	0
Duration of treatment including INH+RFP					
24-30 weeks	524	17	3.2 (1.9-5.1)	1	8
31-33	30	1	3.3 (0.1-17.8)	1.27 (0.54-3.99)	0
34-39	196	8	4.1 (1.8-7.9)	1.07 (0.14-8.29)	2
Longer than 40 weeks	89	1	1.1 (0.0-6.1)	0.34 (0.05-2.58)	3
Body weight					
BMI < 18.5	257	9	3.5 (1.6-6.5)	1	6
BMI 18.5-25	484	15	3.1 (1.7-5.1)	0.88 (0.38-2.04)	6
BMI > 25	34	1	2.9 (0.1-15.3)	0.84 (0.10-6.80)	0
Unknown	64	2	3.1 (0.4-10.8)		1
Co existence of extra pulmonary TB					
Lung TB only	728	24	3.3 (2.1-4.9)	1	10
With extrapul.	102	3	2.9 (0.6-8.4)	0.89 (0.26-3.01)	3
Unknown	9	0	0 (0-33.6)		
Details of extra pulmonary cases					
Pleurisies	58	3	5.2 (1.1-14.4)	1.58 (0.46-5.4)	1
Lymph node	5	0	0 (0-52)	0 (-)	0
Miliary/meningitis	11	0	0 (0-29)	0 (-)	0
Others	28	0	0		2
Acid fast bacilli					
AFB positive	690	22	3.2 (2.0-4.8)	0.94 (0.35-2.53)	12
AFB negative	148	5	3.5 (1.1-7.7)	1	1
AFB unknown	1	0	0 (0-98)	0 (-)	0
Grading of AFB among positive cases					
AFB ±	78	3	3.8 (0.8-10.8)	1.14 (0.27-4.92)	0
AFB 1+	166	5	3.0 (1.0-6.9)	0.89 (0.25-3.13)	1
AFB 2+	183	3	1.6 (0.3-4.7)	0.49 (0.11-2.03)	4
AFB 3+	262	11	4.2 (2.1-7.4)	1.25 (0.43-3.68)	7
Positive (grade unknown)	1	0	0 (0-98)	0 (-)	0

例（うち胸膜炎58，粟粒結核と髄膜炎11，リンパ節5），肺外結核の有無不明9例，抗酸菌塗抹陽性690例，陰性148例，塗抹陽性陰性不明1例，I型30例，II型450例，III型345例，その他の画像所見および画像所見不明14例，HRZEで治療開始769例，HRZSで治療開始62例，HRZを含むその他7例，薬剤の記載なし1例，間歇療法0例，PS 0が408例，PS 1が308例，PS 2が61例，PS 3が36例，PS 4が20例，糖尿病119例，HIV 0例（少なくとも記載なし），免疫抑制剤使用6例，ステロイド使用26例，透析4例，移植後0例，担癌26例であった。HRの平均使

用期間は30.8週間で，24～30週間使用例524例，34～40週間使用例196例，40週以上が89例であった。培養陰性を確認するまでの期間（その後陽性となっていない培養陰性がはじめて見られた時期）は0～3週が182例，4～7週が290例，8～11週が197例，12～15週が75例，16週以降が37例，確認なしが58例であった。最終培養陽性までの時期は，0～3週が526例，4～7週が195例，8～11週が83例，12～15週が25例，16週以降が10例であった。INHの体重あたり投与量は526例が6 mg/kg以下，278例が6 mg/kg以上であった。治療期間は平均31

Table 1 Continued

Characteristics	No.	Bac. relapse No.	Proportion (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	X ray active
X ray findings					
Ext cavitory (I)	30	1	3.3% (0.1-17.2)	0.82 (0.09-7.30)	0
Other cavitory	450				
Gakkai II 3	49	3	6.1 (1.3-16.9)	1.55 (0.36-6.76)	0
Gakkai II 2	318	10	3.1 (1.5-5.7)	0.77 (0.26-2.31)	9
Gakkai II 1	83	0	0 (0-4.3)	0 (-)	2
Non cavitory	345				
Gakkai III 3	30	1	3.3 (0.1-17.2)	0.82 (0.09-7.30)	1
Gakkai III 2	191	7	3.7 (1.5-7.4)	0.91 (0.28-2.92)	0
Gakkai III 1	124	5	4.0 (1.3-9.2)	1	1
Others	14	0	0 (0-23)	0 (-)	0
Resistance to SM and EB					
SM resistant	39	1	2.6 (0.1-13.5)	0.78 (0.17-9.76)	0
SM susceptible	792	26	3.3 (2.2-4.8)	1	13
EB resistant	9	0	0 (0-33.6)	0 (-)	0
EB susceptible	822	27	3.3 (2.2-4.7)	1	13
(Drug susceptibility tests to SM and EB were unknown for 8 cases)					
Starting regimen					
HRZE	769	25	3.3 (2.1-4.8)	1	11
HRZS	62	2	3.2 (0.4-11.2)	0.99 (0.23-4.29)	1
HRZ+others	8	0	0 (0-37)	0 (-)	1
Performance status					
PS 0	408	9	2.2 (1.0-4.1)	1	8
PS 1	308	13	4.2 (2.3-7.1)	1.95 (0.82-4.63)	4
PS 2	61	3	4.9 (1.0-13.7)	2.29 (0.60-8.72)	1
PS 3	36	1	2.8 (0.1-14.5)	1.27 (0.16-10.3)	0
PS 4	20	0	0 (0-16.8)	0 (-)	0
Unknown	6	1	17 (0.4-64)		
Complications					
No complication	586	15	2.6 (1.4-4.2)	1	7
Any complications	253	12	4.7 (2.5-8.1)	1.90 (0.87-4.11)	6
DM (insulin)	47	1	2.1 (0.1-11.3)	0.83 (0.11-6.41)	1
DM (oral medicine)	50	0	0 (0-7.1)	0 (-)	1
DM (diet)	22	2	9.1 (1.1-29.2)	3.77 (0.81-17.6)	1
All DM	119	3	2.5 (0.1-7.2)	0.98 (0.28-3.46)	3
HIV	0 or NA				
Immunosuppression Tx	6	0	0 (0-45.9)	0 (-)	0
Steroid Tx	26	2	7.7 (0.9-25.1)	3.14 (0.68-14)	1
Dialysis	4	0	0 (0-60.2)	0 (-)	0
Transplant	0 or NA				
Cancer	26	2	7.7 (0.9-25.1)	3.14 (0.68-14)	0
Liver disease	10	0	0 (0-31)	0 (-)	0

Table 1 Continued

Characteristics	No.	Bac. relapse No.	Proportion (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	X ray active
Duration until first culture negative (no more positivity later)					
0-3 weeks	182	5	2.7 (0.9-6.3)	1	1
4-7	290	13	4.5 (2.4-7.5)	1.66 (0.58-4.74)	3
8-11	197	1	0.5 (0.0-2.8)	0.18 (0.02-1.56)	6
12-15	75	5	6.7 (2.2-14.9)	2.53 (0.71-9.00)	1
16 weeks or longer	37	1	2.7 (0.1-14.2)	0.98 (0.11-8.67)	1
No confirmation	58	2	3.4 (0.4-11.9)	1.26 (0.24-6.70)	1
Duration until last culture positive					
0-7 weeks	721	21	2.9 (1.8-4.4)	1	10
> 8 weeks	118	6	5.1 (1.9-10.7)	1.79 (0.71-4.52)	3
INH amount (mg) per body weight (kg)					
< 4	22	1	4.5 (0.1-22.8)	1.21 (0.14-10.1)	0
4-5	211	8	3.8 (1.7-7.3)	1	3
5-6	293	15	5.1 (2.9-8.3)	1.37 (0.57-3.29)	5
6-7	170	1	0.6 (0.0-3.2)	0.15 (0.02-1.21)	2
> 7	108	2	1.9 (0.2-6.5)	0.48 (0.10-2.29)	2
Unknown	35	0	0 (0-10)	0	1

Tx: treatment, H or INH: Isoniazid, R or RFP: Rifampicin, Bac.: bacteriological, CI: confidence interval
 BMI: Body mass index, Ext.: extensive, TB: tuberculosis, AFB: acid fast bacilli, extrapul.: extra pulmonary
 Gakkai: Gakkai classification for X ray findings in Japan
 S or SM: streptomycin, E or EB: ethambutol, Z: Pyrazinamide
 PS: performance status, DM: diabetes mellitus, HIV: human immunodeficiency virus, NA: not available

週であったが、画像上重症（I型で38週）、排菌量の多い者（塗抹3+で34週）、合併症を有するもの（有する者すべてで35週）、治療開始後排菌停止までの期間が長いもの（最終培養陽性が8週以上で35週）では治療期間が長い傾向にあった。

治療終了後平均517日（14～1153日）の観察期間中、再排菌は839例中27例3.2%に見られ、そのほか再排菌はないが画像上活動性所見が見られた例が13例であった。再排菌例のうち14例の薬剤感受性検査結果を確認しているが、13例はINH, RFP感受性、1例はRFPで耐性獲得INH感受性であった。再発の危険因子は、Table 1のとおりで、70歳代は39歳以下に比して、再排菌の比率が高かった。男性、免疫低下をもたらす合併症（合併症有、ステロイド使用中、がん患者）を有するものでは再排菌の比率が高い傾向にあったが数が少なく有意差とはならなかった。喀痰塗抹結果、画像所見、培養陰性を最初に確認した時期、培養陽性を最後に確認した時期では差が見られなかった。培養陽性を最後に確認した時期が8週以降の症例では、再排菌の危険は5%台と高かった。体重あたりINH投与量は6 mg/kg以下が6 mg/kg以上より再排菌の危険が高かった〔4.6% vs. 1.1%, Odds比は4.4（95%信頼区間は1.3～14.7）〕。

正確な6カ月、つまり26週の治療症例数は多くなかったため、6カ月治療症例として24～30週治療群を集計し、より長い治療としては9カ月治療症例として34週以上治療群との、比較をTable 2に示す。24～30週治療

群と34週以上治療群とで再排菌の比率はそれぞれ3.2%であり両者に違いは見られなかった。これは、免疫抑制因子など再発の危険が高い者では長期間の治療を行う傾向にあるためと思われた。再発率に有意差をきたした因子ごとに見ると、年齢については60歳代と50/70歳代で傾向がまったく異なり一定の傾向を示さなかった。学会分類IおよびII 3型の広範空洞型、免疫低下をもたらす合併症を有する者、糖尿病のある者では有意差はなかったが24～30週治療群では34週以上治療群に比して再排菌の比率が高い傾向にあり、治療開始後8週たっても培養陽性の場合も、34週以上治療群と有意差はなかったが24～30週治療群での再発率は7%（3/43）と高かった。再発率が高かった体重あたりINH投与量が6 mg/kg以下の場合の24～30週治療群と34週以上治療群とでの再発率には差が見られなかった。

34週以上治療群のうち、34～39週の治療群と40週以上の治療群での再排菌の差を見ると（Table 3）、34～39週群では30週以下群に比しても再排菌率が高く8/196で4.1%（95%信頼区間1.8～7.9%）であったのに対して、40週以上群では1/89で1.1%（95%信頼区間0.0～6.1%）と有意差はなかったが低い傾向にあった。特に24～30週治療群では再排菌割合が高かった因子について、34～39週治療群と40週以上の治療群とで再排菌割合に差があるかどうか検討したが、合併症有、糖尿病群いずれも差が見られなかった。一方、治療開始後8週たっても培養陽性の場合、34～40週治療群では再排菌割合が6.4%

Table 2 Comparison of treatment including 24–30 weeks INH/RFP and treatment including longer INH/RFP

	Tx including 24–30 weeks INH/RFP				Tx including 34 weeks or longer INH/RFP				Odds ratio (95% CI) of proportion of bac. relapse 6 month Tx compared with longer Tx
	Total	Bac. relapse No.	Proportion (95% CI)	X ray active	Total	Bac. relapse No.	Proportion (95% CI)	X ray active	
Total	524	17	3.2% (1.9–5.1%)	8	285	9	3.2% (1.5–5.9%)	5	1.03 (0.45–2.34)
Sex									
Male	343	13	3.8 (2.0–6.4)	6	224	8	3.6 (1.6–6.9)	4	1.06 (0.43–2.61)
Female	178	3	1.7 (0.3–4.8)	2	60	1	1.7 (0.0–8.9)	1	1.01 (0.10–9.91)
Unknown	3	1	33 (0.1–91)	0	1	0	0 (0–97)	0	–
Age									
10–19 years	11	0	0 (0–29)	0	2	0	0 (0–84)	0	–
20–29	70	0	0 (0–5.1)	0	18	0	0 (0–21)	0	–
30–39	110	2	1.8 (0.2–6.4)	2	33	0	0 (0–11)	1	–
40–49	62	0	0 (0–5.8)	2	42	2	4.8 (0.6–16.2)	2	–
50–59	79	5	6.3 (2.1–14.2)	2	74	0	0 (0–4.9)	1	–
60–69	84	3	3.6 (0.7–10.1)	2	55	4	7.3 (2.0–17.6)	0	0.47 (0.10–2.20)
70–79	82	7	8.5 (3.5–16.8)	0	53	2	3.8 (0.5–13.0)	1	2.38 (0.48–11.9)
80–89	24	0	0 (0–14.2)	0	8	1	12.5 (0.3–52.7)	0	–
90–99	2	0	0 (0–84)	0	0	0	0	0	–
Foreigner	13	0	0 (0–25)	0	1	0	0 (0–98)	0	–
Body weight									
BMI < 18.5	146	4	2.7 (0.8–6.9)	3	99	5	5.1 (1.7–11.4)	3	0.53 (0.14–2.02)
BMI 18.5–25	314	11	3.5 (1.8–6.2)	5	154	3	1.9 (0.4–5.6)	1	1.83 (0.50–6.65)
BMI > 25	15	0	0 (0–21.8)	0	18	1	5.6 (0.1–27.3)	0	–
Unknown	49	2	4.1 (0–14)	0	14	0	0	1	–
Extra pulmonary									
Lung TB only	468	14	3.0 (1.6–5.0)	7	234	9	3.8 (1.8–7.2)	3	0.77 (0.33–1.81)
With extrapul.	50	3	6.0 (1.3–16.5)	1	48	0	0 (0–7.4)	2	–
Unknown	6	0	0 (0–46)	0	3	0	0 (0–71)	0	–
Among extra pulmonary cases									
Pleurisies	32	3	9.4 (2.0–25)	0	22	0	0 (0–15.4)	1	–
Lymph node	3	0	0 (0–70.8)	0	2	0	0 (0–84.2)	0	–
Miliary/meningitis	3	0	0 (0–70.8)	0	8	0	0 (0–36.9)	0	–
Acid fast bacilli									
AFB positive	408	14	3.4 (1.9–5.7)	7	256	7	2.7 (1.1–5.6)	5	1.26 (0.50–3.17)
AFB negative	116	3	2.6 (0.5–7.4)	1	28	2	7.1 (0.9–23.5)	0	0.35 (0.05–2.17)
AFB unknown	0	0	0 (–)	0	1	0	0 (–)	0	–
Among AFB positive cases									
AFB ±	63	3	4.8 (1.0–13.3)	0	13	0	0 (0–24.7)	0	–
AFB 1+	112	3	2.7 (0.6–7.6)	1	46	1	2.2 (0.1–11.5)	0	1.24 (0.17–9.10)
AFB 2+	114	2	1.8 (0.2–6.4)	3	60	1	1.7 (0.0–8.9)	1	1.05 (0.14–7.70)
AFB 3+	119	6	5.0 (1.9–10.7)	3	136	5	3.7 (1.2–8.4)	4	1.39 (0.55–3.49)
Unknown	0	0	0	0	1	0	0 (0–99)	0	–
X ray findings									
Ext. cavitory (I)	10	0	0 (0–30.8)	0	19	1	5.3 (0.1–26.0)	0	–
Other cavitory									
Gakkai II 3	20	3	15 (3.2–37.9)	0	26	0	0 (0–13.2)	0	–
Gakkai II 2	173	4	2.3 (0.6–5.8)	5	131	5	3.8 (1.3–8.8)	4	0.60 (0.16–2.27)
Gakkai II 1	58	0	0 (0–6.2)	2	24	0	0 (0–14.2)	0	–
Non cavitory									
Gakkai III 3	15	1	6.7 (0.2–31.9)	0	14	0	0 (0–23.2)	1	–
Gakkai III 2	143	6	4.2 (1.6–8.9)	0	42	1	2.4 (0.1–12.6)	0	1.80 (0.21–15.3)
Gakkai III 1	98	3	3.1 (0.6–8.7)	1	22	2	9.1 (1.1–29.2)	0	0.32 (0.05–2.01)
Others	7	0	0 (0–41.0)	0	7	0	0 (0–45.9)	0	–
(Gakkai I + II 3)	30	3	10 (2.1–26.5)	0	45	1	2.2 (0.1–11.8)	0	4.89 (0.65–36.9)
Resistance to SM and EB									
SM resistant	23	0	0 (0–14.8)	0	12	1	8.3 (0.2–36.0)	0	–
EB resistant	3	0	0 (0–70.8)	0	6	0	0 (0–45.9)	0	–

Table 2 Continued

	Tx including 24–30 weeks INH/RFP				Tx including 34 weeks or longer INH/RFP				Odds ratio (95% C.I.) of proportion of bac. relapse 6 month Tx compared with longer Tx	
	Total	Bac. relapse No.	Proportion (95% CI)	X ray active	Total	Bac. relapse No.	Proportion (95% CI)	X ray active		
Starting regimen										
HRZE	490	17	3.5% (2.0–5.5%)	8	253	7	2.8% (1.1–5.6%)	3	1.25 (0.51–3.06)	
HRZS	31	0	0 (0–11.2)	0	29	2	6.9 (0.8–22.8)	1	–	
HRZ+others	3	0	0 (0–70.8)	0	3	0	0 (0–70.8)	1	–	
Performance status										
PS 0	279	8	2.9 (1.2–5.6)	7	113	0	0 (0–3.2)	1	–	
PS 1	191	7	3.7 (1.5–7.4)	0	108	6	5.6 (2.1–11.7)	4	0.65 (0.21–1.89)	
PS 2	25	1	4.0 (0.1–20.4)	1	33	2	6.1 (0.7–20.2)	0	0.65 (0.06–7.55)	
PS 3	12	1	8.3 (0.2–38.5)	0	23	0	0 (0–14.8)	0	–	
PS 4	14	0	0 (0–23.2)	0	6	0	0 (0–45.9)	0	–	
Unknown	3	0	0 (0–70.8)	0	2	1	50 (1.3–98.7)			
Complications										
No complication	426	9	2.1 (1.0–4.0)	5	140	5	3.6 (1.2–8.1)	2	0.58 (0.19–1.77)	
Any complication	98	8	8.2 (3.6–15.5)	3	145	4	2.8 (0.8–6.9)	3	3.13 (0.92–10.7)	
DM (insulin)	7	1	14.3 (0.4–57.9)	0	38	0	0 (0–9.3)	1		
DM (oral medicine)	9	0	0 (0–33.6)	0	40	0	0 (0–8.8)	2		
DM (food control)	9	1	11.1 (0.3–48.2)	1	11	1	9.1 (0.2–41.3)	0	1.25 (0.07–23.3)	
DM (any)	25	2	8.0 (1.0–26.0)	1	89	1	1.1 (0.0–6.1)	3	6.61 (0.89–49.2)	
HIV	0 or NA									
Immunosuppression Tx	0	0	0	0	6	0	0 (0–45.9)	0	–	
Steroid Tx	8	2	25.0 (3.2–65.1)	0	16	0	0 (0–19.5)	1	–	
Dialysis	1	0	0 (0–97.5)	0	3	0	0 (0–70.8)	0	–	
Transplant	0 or NA									
Cancer	15	2	13.3 (1.7–40.5)	0	8	0	0 (0–36.9)	0	–	
Duration until culture negative (no more positivity later)										
0–3 weeks	146	4	2.7 (0.8–6.9)	1	32	0	0 (0–10.9)	0	–	
4–7	199	9	4.5 (2.1–8.4)	2	81	4	4.9 (1.4–12.2)	1	0.91 (0.27–3.04)	
8–11	103	1	1.0 (0.0–5.3)	4	82	0	0 (0–4.4)	2	–	
12–15	30	3	10.0 (2.1–26.5)	0	42	2	4.8 (0.6–16.2)	1	2.17 (0.34–13.9)	
16 weeks or longer	11	0	0 (0–28.5)	0	25	1	4.0 (0.1–20.4)	1	–	
No confirmation	35	0	0 (0–10.0)	1	23	2	8.7 (1.1–28.0)	0	–	
Duration until last culture positive										
0–7 weeks	481	14	2.9 (0.2–4.8)	8	214	6	2.8 (1.0–6.0)	2	1.04 (0.39–2.74)	
>8 weeks	43	3	7.0 (1.5–19.1)	0	71	3	4.2 (0.9–11.9)	3	1.70 (0.33–8.83)	
INH per body weight (mg/kg)										
<6 mg/kg	342	16	4.7 (2.7–7.5)	6	174	7	4.0 (1.6–8.1)	2	1.17 (0.74–1.86)	
>6 mg/kg	156	1	0.6 (0.0–3.5)	2	103	2	1.9 (0.2–6.8)	2	0.33 (0.10–1.12)	
Unknown	26	0	0 (0–13.2)	0	8	0	0 (0–36.9)	1		

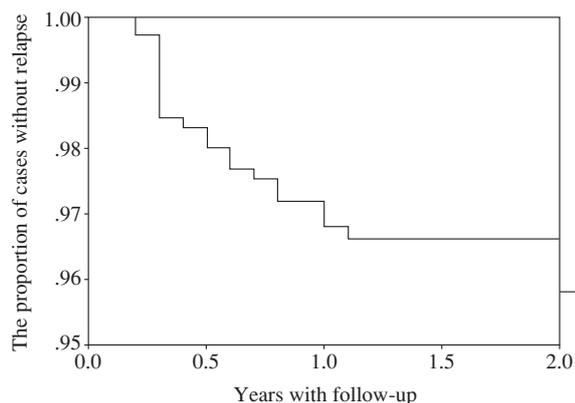
Table 3 Comparison of treatment with 34–39 weeks including INH/RFP and longer treatment including INH/RFP for risk factors with higher risk of relapse

	Tx including 34–39 weeks INH/RFP				Tx including 40 weeks or longer INH/RFP				Odds ratio (95% CI) of the proportion of bac relapse 9 months Tx compared with longer Tx	
	Total	Bac. relapse No.	Proportion (95% CI)	X ray active	Total	Bac. relapse No.	Proportion (95% CI)	X ray active		
Total	196	8	4.1% (1.8–7.9%)	2	89	1	1.1% (0.0–6.1%)	3	3.74 (0.46–30.4)	
Extensive cavitary Complications										
Any complication	27	1	3.7 (0.1–19.0)	0	18	0	0 (0–19.5)	0	–	
DM (any)	99	3	3.0 (0.6–8.6)	1	46	1	2.2 (0.1–11.5)	2	1.40 (0.14–13.9)	
DM (any)	65	1	1.5 (0.0–8.3)	2	24	0	0 (0–14.8)	1	–	
Duration until last culture positive										
>8 weeks (all)	47	3	6.4 (1.3–17.5)	1	24	0	0 (0–14.2)	2	–	
INH/body weight										
<6 mg/kg	61	1	1.6 (0.0–8.8)	1	42	1	2.4 (0.1–12.6)	1	0.68 (0.04–11.2)	

Table 4 Duration from completion of treatment until bacteriological relapse, categorized by duration of treatment

Duration of treatment	Total No.	Duration until relapse			
		0-6 m	6-12 m	12-18 m	18-24 m
24-30 weeks	524	11	5	0	1
31-33	30	0	0	0	1
34-40	196	7	0	0	1
>40 weeks	89	0	1	0	0
Total relapse	839	18	6	0	3

m: month

**Fig.** Proportion of relapse free survival

(3/47) と 6 カ月治療と同じであったのに対して、40 週以上の治療での再発率は 0% (0/24) であったが数が少なく有意差とはいえなかった。

Table 4 に再排菌までの期間を治療期間ごとに示す。再排菌までの期間は 27 例中 24 例までが 1 年以内であり 89% が 1 年以内の再排菌であったが、観察人年は 365 日以内が 690 人年、365 日以降が 499 人年のため、再発率は 1 年以内が 3.51/100 人年、1 年以降が 0.61/100 人年となった。Fig. に観察期間による累積培養陽性再発なし追跡率を示す。

議 論

治療終了後の再発例は 2~3% 見られ、再発を起こす因子について、結核医療の基準では、RFP, PZA を含んだ 6 カ月治療法で治療を開始した場合に治療期間を延長 3 カ月程度延長できる基準として、「症状が著しく重い場合、治療開始から 3 月を経ても結核菌培養検査の成績が陰転しなかった場合、糖尿病、じん肺、HIV 感染等結核の経過に影響を及ぼす疾患を合併する場合又は副腎皮質ホルモン剤若しくは免疫抑制剤を長期にわたり使用している場合には、患者の病状及び経過を考慮して³⁾」をあげている。これまで、重症例¹⁾、糖尿病症例²⁾においては 6 カ月治療では再発が多いことが確認されている

が、9 カ月治療での治療成績の報告については、筆者が検索した範囲では得られなかった。本報告は、さまざまな因子をもつ者に対する 6 カ月より長期の治療が治療成績の改善に貢献しているかどうかを検討するものである。

今回は、初回治療を対象としたため再治療については検討できなかった。免疫抑制をきたす疾患については 6 カ月とより長期の治療とで再発率に差がある可能性が示唆されたが、34~40 週の治療とそれ以上の治療とで差は見られず、9 カ月程度の治療でよいのではないかと思われた。免疫抑制をきたす疾患一つ一つの合併割合は低かったが、糖尿病については、24 週以上治療に比し 24~30 週治療の再排菌リスクのオッズ比は 6.6 (0.89~49) と高く再発率に差がある可能性が示唆された。

また、治療を開始してから 8 週間たっても培養陽性の場合、再発率が高く、有意差はないものの 9 カ月を超える治療で再発率が減少しており、3 カ月の延長では不十分である可能性があり、さらなる検討を要すると思われた。かつて、RFP による短期化学療法を導入した際に、PZA を含まない治療でも菌陰性化の後 6 カ月の治療では、PZA を含んだ 6 カ月治療と同様に治療成績が良好との報告が見られている⁴⁾。今回の治療開始 8 週後以降培養陽性が確認されている例で 34 週間以上治療した 71 例のうち、菌陰性化を確認後の INH, RFP を含んだ治療期間が 183 日以下であった 20 例では再排菌が 3 例見られたが、183 日以上であった 51 例での再排菌は見られていない。排菌停止が遅い症例については、治療期間の延長として 3 カ月という基準が結核医療の基準としては提起されているが、菌陰性化の後 6 カ月治療という基準も同時に用いることが望ましいと思われる。

結核の再発割合は、これまで、治療終了後早期に高いことが示されているが、今回の検討でも治療終了後 1 年での再発の割合の高さが示された。治療終了後再発までの期間について、亀田は、6~8 カ月後のピークと共に、3 年後のピークについて言及している⁵⁾。また、国立療養所中野病院の長期間の追跡調査では治療終了後 3 年から 6 年までの再発は毎年ほぼ同数程度である⁶⁾⁷⁾。発生动向調査に基づいた結核の統計では⁸⁾、初回の治療内容

は不明であるが、再治療結核を前回治療開始年ごとに分類しており、前回治療開始が1年以内、2年前、3年前、4年前、5年前、と年数がたつにつれ症例数は徐々に減っている。治療終了後登録削除前に再排菌した場合に真に再登録しているかどうか、発生動向調査システムについて検証の必要はあるが、治療終了後年数とともに再治療を必要とする数は減っているようである。今回の検討は2005年治療の症例を2008年に集計したため、亀田の言及する3年後のピークについては検討されていないが、他の証拠から判断すると、治療終了後の経過観察については治療終了後早期が重要であると思われ、今回の検討からは終了後1年間について特に注意が必要と思われた。

結 論

PZAを含む標準治療を開始した初回治療HR感受性結核において、糖尿病など医学的な合併症を有する場合有意差はなかったが6カ月治療より34~40週の治療で再発が減る傾向にあった。また、治療開始後2カ月以上後に培養陽性の場合9カ月以上の治療、あるいは菌陰性を確認してから6カ月以上の治療で再排菌が減ると思われた。

本研究は2008年度結核療法研究協議会内科会が行った。参加施設は以下のとおり。

北海道中央労災病院, NHO函館病院, NHO道北病院呼吸器科, 北海道社会保険病院, 市立室蘭総合病院, NHO盛岡病院, 岩手県立中央病院呼吸器科, 市立秋田総合病院呼吸器内科, NHO山形病院呼吸器科, 福島県立医科大学附属病院呼吸器内科, NHO茨城東病院呼吸器内科, 埼玉県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科, (財)化学療法研究所附属病院, NHO千葉東病院呼吸器科, (財)結核予防会新山手病院, 洗足池病院, NHO東京病院呼吸器科, 東京都立府中病院呼吸器科, (財)結核予防会複十字病院, 川崎市立井田病院呼吸器科, NHO神奈川病院呼吸器内科, NHO西新潟中央病院呼吸器内科, NHO富山病院呼吸器科, NHO七尾病院内科, 健康保険岡谷塩嶺病院呼吸器科, NHOまつもと医療センター中信松本病院呼吸器内科, NHO天竜病院, 宏潤会大同病院,

済生会明和病院呼吸器科, 大阪府立病院機構呼吸器・アレルギー医療センター, 大阪市立北市民病院, (財)結核予防会大阪府支部大阪病院, 神戸市地域医療振興財団西神戸医療センター呼吸器科, NHO兵庫中央病院呼吸器科, NHO和歌山病院, NHO松江病院, 川崎医科大学附属病院呼吸器内科, NHO南岡山医療センター呼吸器科, NHO東広島医療センター呼吸器科, NHO東徳島病院, NHO高松医療センター, NHO愛媛病院呼吸器内科, NHO高知病院呼吸器科, NHO大牟田病院, 久留米大学病院呼吸器・神経・膠原病内科部門, 医療法人西福岡病院, NHO東佐賀病院, 長崎市立病院成人病センター呼吸器科, 長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科, NHO熊本南病院, NHO西別府病院呼吸器科, NHO宮崎東病院呼吸器科, NHO南九州病院呼吸器内科, 北九州市立門司病院, 金沢市立病院, 青森県立中央病院
(独立行政法人国立病院機構はNHOと略した。)

文 献

- 1) American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America : Treatment of Tuberculosis. MMWR. 2003 ; 52 (RR11) : 1-77.
- 2) 和田雅子, 吉山 崇, 尾形英雄, 他 : 初回治療肺結核症に対する6カ月短期化学療法の治療成績. 結核. 1999 ; 74 : 353-360.
- 3) 結核医療の基準 (平成20年厚生労働省告示16号, 健発第0123005号, 平成21年1月23日官報)
- 4) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六郎, 他 : 肺結核短期療法の遠隔成績 (最終報告) 第三次研究 : 6カ月療法 (PZAを含む) と陰性化後6カ月療法 (PZA含まず) の比較. 結核. 1988 ; 63 : 239-246.
- 5) 亀田和彦 : わが国における肺結核短期治療と再発. 結核. 1992 ; 67 : 555-563.
- 6) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六郎, 他 : 肺結核短期療法の遠隔成績 (第二次研究A) 無作為割り当ての4方式による6カ月療法の6年までの遠隔成績. 結核. 1987 ; 62 : 329-339.
- 7) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六郎, 他 : 肺結核短期療法の遠隔成績 (第二次研究B) 9カ月4方式による肺結核治療終了後5年以上の遠隔成績. 結核. 1987 ; 62 : 511-520.
- 8) 財団法人結核予防会 : 「結核の統計2008」, 表15, 結核予防会. 東京. 2008, 71.

Original Article

RELAPSE RATE OF TUBERCULOSIS TREATED WITH
STANDARD REGIMEN OF CHEMOTHERAPY

Tuberculosis Research Committee (Ryoken)

Abstract [Background] Japanese standard of Tuberculosis treatment indicates that six months treatment with isoniazid, rifampicin and pyrazinamide can be extended to nine months under certain conditions such as diabetics. We have little information on the validity of the duration of treatment as yet.

[Method] The treatment result of isoniazid and rifampicin susceptible new TB cases treated with the regimen including isoniazid, rifampicin and pyrazinamide were analyzed with the categorization of duration of treatment. Risk factors of bacteriological relapse were evaluated.

[Results] Among 839 cases treated at the facilities of Ryoken members in 2005, 27 cases relapsed bacteriologically. The rate of relapse (3%) was the same between those that were treated for six months and those treated for nine months. Diabetic cases, immuno-compromised cases and extensive cavitory cases showed higher risk of relapse if they were treated with six months regimen than in cases treated with nine months regimen. Those that were culture positive even

after 2 months of treatment showed high rate (6–7%) of relapse if they were treated with six to nine months regimen but no relapse was observed if they were treated for >40 weeks or if they were treated for more than 6 months after conversion to negative culture.

[Conclusions] Our results did not indicate that Japanese standard of TB treatment should be changed regarding extension of treatment for diabetics and serious cases. Those who remained culture positive after 2 months of treatment should be treated >9 months and/or at least 6 months after culture negative conversion.

Key words: Tuberculosis, Relapse, Treatment

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