

後期高齢者肺結核症における標準治療遵守率と抗結核薬最適用量の後方視的検討

千野 遥 萩原 恵里 関根 朗雅 北村 英也
馬場 智尚 篠原 岳 小松 茂 小倉 高志

要旨：〔目的〕 高齢者肺結核は増加傾向にあるが、標準治療の継続困難な症例が多い。神奈川県立循環器呼吸器病センターにおける後期高齢者肺結核患者の標準治療継続率と逸脱例の問題点について検討した。〔対象〕 2011年1月から2014年12月までの間に排菌陽性で当院結核病棟で治療を行った75歳以上の後期高齢者肺結核症例を対象とした。〔方法〕 診療記録を基に、患者背景、画像所見、検査所見、および転帰を後方視的に検討した。入院期間中の標準治療遵守率、抗結核薬の体重換算投与量別に休薬率、副作用出現率を比較した。〔結果〕 後期高齢者肺結核患者の入院症例は298症例であり、そのうち80歳以上は225例（76%）であった。治療導入困難が3例（1%）、導入時より標準治療を開始できなかった症例は21例（7%）いた。274例（92%）は標準治療で治療開始したが、休薬した症例は85例（29%）、薬剤耐性で治療変更した症例は6例（2%）であった。標準治療を開始および遵守できた症例は全後期高齢者のうち183例（61%）であった。体重換算投与量別の比較ではエタンブトールを標準用量より多く使用した群で有意に休薬率が高かった（37% vs. 21%, $p=0.02$ ）。〔考察〕 後期高齢者の結核治療では約4割の患者で標準治療を遵守できなかった。エタンブトールの過量投与に留意が必要である可能性が示唆された。

キーワード：後期高齢者，肺結核，標準治療，遵守率，体重

緒 言

わが国における新規登録結核患者において高齢者の割合は年々増加しており、2013年の新規結核登録患者の48.3%が75歳以上の後期高齢者である¹⁾。治療開始後3カ月以内の死亡率は、75～79歳で13.7%、80～84歳で20.4%、90歳以上で37.7%と加齢とともに増大する。高齢者結核は非典型的な症状、非典型的な画像所見より診断の遅れを呈することが多く、介護施設、病院入院中の発病による集団発生といった社会的背景からも結核診療において重要な課題であり²⁾、今後のわが国の結核治療を考えるうえで、後期高齢者の特徴を知ることが必要である。

後期高齢者における結核治療において、加齢による抗結核治療への影響、合併症や全身状態、常用薬の複雑さによる薬剤選択の制限が問題視されている³⁾。さらに、高

齢者で抗結核薬による副作用の出現率は高いとされている⁴⁾。2015年に改訂された結核診療ガイドラインでは、高齢者における標準治療は(B)法〔イソニアジド (INH) + リファンピシン (RFP) + エタンブトール (EB) の3剤治療〕が推奨されること、各薬剤における副作用の出現に注意することと示されているが、その実情に関する報告は少ない⁵⁾。実際に「高齢者における最適な治療法」「治療における副作用のリスク」「各薬剤の推奨用量」に関する報告は十分ではないのが現状である。

今回当院における後期高齢者の臨床背景、治療遵守率、薬剤変更、副作用、用量との関連を検討したので報告する。

対象と方法

2011年1月から2014年12月までの4年間に排菌陽性

地方独立行政法人神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

連絡先：千野 遥，地方独立行政法人神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科，〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東6-16-1 (E-mail: hchino-ky@umin.ac.jp)
(Received 2 Jan. 2016/Accepted 1 Mar. 2016)

で当院結核病棟で治療を行った75歳以上の後期高齢者298症例を対象とした。これらの症例を対象に、調査項目に関して主に以下の4つに分けて検討した。本研究は神奈川県立循環器呼吸器病センター臨床研究倫理審査委員会により承認された。

(1) 患者背景

入院時の年齢、性別、体重、基礎疾患、画像所見（日本結核病学会分類から）、検査所見、および結核菌の感受性に関して診療記録より調査した。薬剤感受性に関しては、プロスミックMTB-I（極東製薬株式会社、東京）を用いてスクリーニングを施行し、ウエルバック培地（日本ビーシージー製造株式会社、東京）によるマイクロタイター法で判定を行った。

(2) 治療成績

初期治療として開始された治療法（薬剤名、各薬剤の用量）、薬剤投薬経路、副作用出現の有無、休薬の有無、治療薬変更・再開の有無について調べた。

なお、標準治療、標準用量は日本結核病学会の結核診療ガイドラインで示されたように、「(A)法：RFP+INH+ピラジナミド(PZA)にEB（またはストレプトマイシン(SM)）の4剤併用で2カ月間治療後、RFP+INHで4カ月間治療する。(B)法：RFP+INHにEB（またはSM）の3剤併用で2カ月間治療後、RFP+INHで7カ月間治療する」を採用した⁹⁾。1剤でも治療薬の休薬を要した際には標準治療逸脱とした。

(3) 入院時に体重未測定患者の死亡率、副作用出現率、休薬率の検討

入院時に何らかの理由で体重測定が困難であった症例と測定可能であった症例で、死亡率、副作用出現率、休薬率を比較した。

(4) 抗結核薬の使用用量別副作用出現率、休薬率の検討

初期治療として開始された各薬剤の体重換算投与量が推奨用量より多く使用した症例と推奨用量以下の使用量の症例での副作用出現率、休薬率について検討した。

統計学的解析はSPSS 15.0J for Windows（日本IBM、東京）を用いて χ^2 検定もしくはWilcoxon-Mann-Whitney検定を行い、 $p < 0.05$ を有意と判断した。

結 果

(1) 後期高齢者肺結核患者の臨床背景 (Table 1)

対象症例は298例であった。年齢の中央値は84歳〔75～100歳〕で80歳以上の症例は76%であった。男女比は197:101であった。基礎疾患は、糖尿病76例(26%)、悪性腫瘍55例(18%)、脳血管障害38例(13%)であった。当科入院時に貧血（ヘモグロビン < 12.9 g/dL）を合併していたのは219例(73%)、低栄養（血清アルブミン $<$

3.8 g/dL）合併は259例(87%)、腎機能低下（血清クレアチニン > 1.1 mg/dL）は52例(17%)、肝酵素上昇（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ > 33 U/L、もしくはアラニンアミノトランスフェラーゼ > 42 U/L）は91例(31%)、結核の治療歴を有する症例は66例(22%)であった。HBs抗原陽性は4例、HCV抗体陽性は22例であった。

結核菌の薬剤耐性は34例の患者で認められ、INH単独耐性は6例、RFP単独耐性は1例、EB単独耐性が2例、フルオロキノロン(FQ)単独耐性は1例、PZA単独耐性は6例、SM単独耐性7例、エンビオマイシン(EVM)単独耐性は1例、INH+EB耐性は1例、INH+EVM耐性は1例、INH+パラアミノサリチル酸耐性は1例、INH+EB+PZA耐性1例、INH+EB+PZA+レボフロキサシン(LVFX)耐性は1例、LVFX+SM耐性は1例、多剤耐性結核(MDR-TB)は3例いた。

学会分類は、病側が右側のみ、左側のみ、両側はそれぞれ51、28、219例と病変が両側に拡がる症例が4分の3であった。病型I型、II型、III型はそれぞれ3、116、179例で空洞病変を呈する症例は少ない傾向だった。拡がりは、1/2/3はそれぞれ35/177/86例であった。粟粒結核を合併した症例は22例だった。

入院時体重測定困難であった症例は64例(21%)、体重測定可能であった234例の体重の中央値は44 kg〔26～74 kg〕であった。

Table 1 Clinical demographic of the late elderly pulmonary tuberculosis patients

Variables	TB patients (n=298)
Median age [min-max]	84 [75-100]
< 80 years old	73 (24%)
≥ 80 years old	225 (76%)
Male to female ratio	197:101 (66:34%)
Comorbidities	
Diabetes mellitus	76 (26%)
Hypertension	98 (33%)
Malignancy	55 (18%)
Cerebrovascular disease	38 (13%)
Tuberculosis history	85 (29%)
Tuberculosis treatment history	66 (22%)
Miliary tuberculosis	22 (74%)
Radiological findings on Gakkai classification	
Distribution	
Right	51 (17%)
Left	28 (9%)
Both	219 (73%)
Type	
I	3 (1%)
II	116 (39%)
III	179 (60%)
Range	
1	35 (12%)
2	177 (59%)
3	86 (29%)
Pleural lesion	96 (32%)
Drug resistance	34 (11%)

入院期間の中央値は56 [1~755] 日で、入院中に死亡した症例は、61例 (20%) であった。

(2) 治療法と標準治療遵守率 (Fig. 1)

治療導入困難であった症例は298例中3例 (1%) いた。それぞれ94歳女性, 90歳男性, 79歳男性で, 1例は末期腎不全, 1例は粟粒結核と意識障害, 1例は多剤耐性結核により治療導入困難であった。治療開始された295例のうち, 標準治療での開始ができなかった症例は21例 (7%) だった。標準治療が開始された274例 (92%) のうち薬剤耐性の結果を受けて治療変更した症例は6例 (2%), その他の理由での休薬例は85例 (29%) であった。総合すると, 入院期間中に標準治療を開始および遵守できた症例は183例で全体の61%であった。

治療開始時に標準治療を施行できなかった21例の理由は, 加齢黄斑変性症, 白内障などの視野障害によるEB導入困難例が6例, 肝障害が5例, 腎障害が3例, 経口摂取困難が3例, 薬剤耐性2例, 肺炎合併1例, 他薬剤との相互作用が1例であった。さらにその21例の開始時の治療薬は, 各々 INH+RFP 2例, INH+RFP+PZA 2例, INH+RFP+FQ 6例, INH+RFP+EB+FQ 1例, INH+EB+FQ 1例, INH+FQ+SM 2例, INH+FQ+SM 1例, INH+FQ 1例, RFP+EB+FQ 1例, RFP+EB+PZA+SM 1例, EB+FQ 1例, EB+PZA 1例, PZA+リファブチン (RBT)+FQ+TH 1例。15例で初診時よりFQが投与されており, うち13例がLVFX, 2例がシプロフロキサシン (CPFX) であった。

薬剤耐性以外の理由で治療休薬または中止が必要にな

った85例の原因の内訳は, 薬剤関連副作用出現が77例, 合併症の出現により休薬を要したのが4例, 全身状態悪化による経口摂取困難で休薬に至ったのが4例という結果であった。

休薬を要した副作用の内訳 (重複あり) は, それぞれ肝障害41例, 腎障害9例, 皮疹22例, 骨髄抑制9例 (白血球減少3例, 好中球減少1例, 血小板減少5例), 視力障害1例であった。休薬に結びつかなかったが副作用が出現した23例の内訳 (重複あり) は, 肝障害4例, 皮疹が8例, 骨髄抑制が5例, 消化器症状が2例, 末梢神経障害は1例, その他が4例であった。

治療中断につながった合併症は, 消化管出血3例, イレウス1例であった。

開始時の治療薬にかかわらず治療中に休薬を要した症例は93例 (32%) で, 休薬までの期間の中央値は23日 [2~183日] で, 1カ月以内に休薬を要したのは52例 (56%), 2カ月以内に休薬を要したのは79例 (85%) であった。

(3) 体重測定可能であった症例と測定困難であった症例の比較

体重未測定患者64例のうち死亡退院は38例 (59%), 休薬を要したのは23例 (36%), 副作用が出現したのは23例 (36%) であった。副作用の内訳 (重複あり) は, 肝障害16例, 腎障害2例, 皮疹2例, 骨髄抑制5例であった。死亡退院率, 休薬率, 副作用出現率に関して, 体重未測定患者と測定可能であった患者を比較したが, 体重未測定患者で有意に死亡率が高かった (59% vs. 10%,

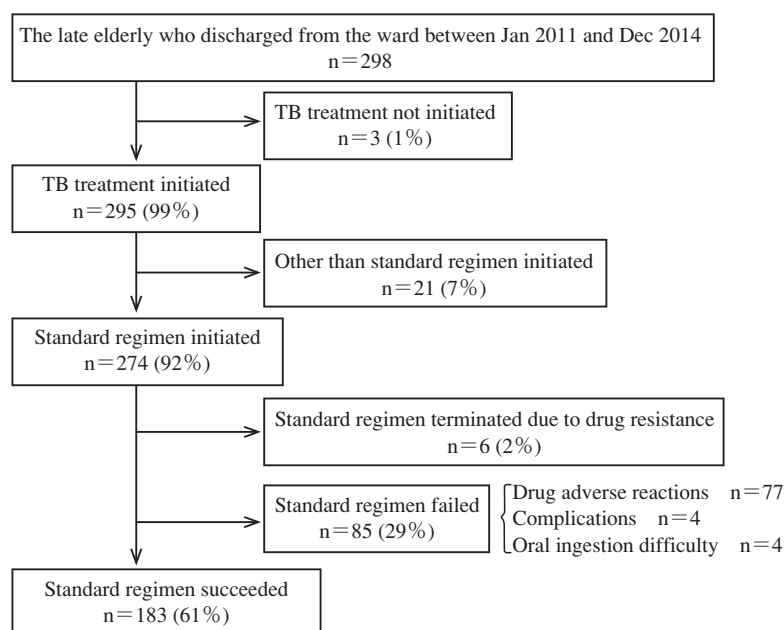


Fig. 1 Standard regimen compliance rate. 61% of patients succeeded in the standard regimen during hospitalization.

$p < 0.001$)。休薬率は体重未測定患者でより高い傾向にあったが、有意差はなかった (Fig. 2)。

(4) 治療薬の用量別の検討 (Table 2)

体重測定可能であった234例において体重当たりの抗結核薬投与量が標準用量以下で使用した群と標準用量を超えて使用した群に分けて休薬率、副作用出現率を比較した。INH, RFPにおいては、2群間で休薬率、副作用出現率に有意差はなかった。一方で、EBを15 mg/kgより多く使用した群で、それ以下の用量で使用した群と比較して有意に休薬率が高かった (37% vs. 21%, $p = 0.02$)。副作用出現率に関しては両群間で有意差はなかったが、標準用量を超えて使用した群で高い傾向にあった (43% vs. 31%, $p = 0.065$)。有意差の出たEBに対して体重当たりの用量別に休薬率、副作用出現率を検討した (Fig. 3)。標準用量を超えて使用した群で休薬率は有意に高い結果であったが、標準用量よりさらに少なく使用した群 (≤ 10 mg/kg) でより副作用が低いということはなかった。

各副作用別に用量依存性があるかどうかも検討したが、全薬剤、全副作用で有意差はなかった。

さらに、PZA投与62例と非投与233例で比較を行った。62例の内訳は80歳未満が51例、80歳以上は11例だった。休薬率、副作用出現率において非投与群のほうがより少ない傾向にはあったが有意差はなかった (Fig. 4)。

考 察

後期高齢者の肺結核入院患者は合併症を有する症例が多く、入院期間中に標準治療を遵守できた症例は約6割と低かった。全身状態、内服困難、合併症の発症、抗結核薬による副作用、薬剤耐性などが原因であった。さらに、体重換算投与量の検討では、EBの過量投与が休薬率の上昇と関連している可能性が示唆された。

本研究では標準治療を開始できたのは92%であったが、高齢者肺結核では既に診断時に全身状態が悪く治療薬選択にも影響を及ぼすことが推測される。その原因の

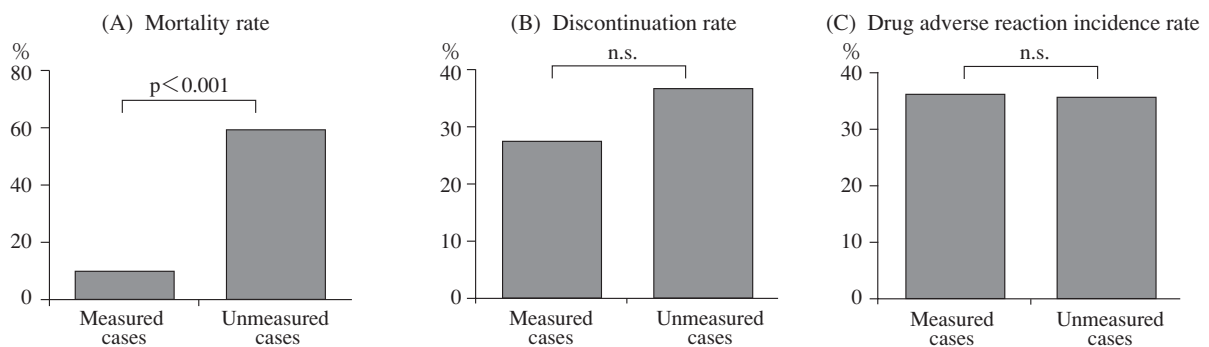


Fig. 2 The comparison between body weight measured cases and unmeasured cases. (A) mortality rate, (B) discontinuation rate, (C) drug adverse reaction incidence rate
n.s.: not significant

Table 2 (A) The discontinuation rate by body weight equivalent doses

Drug	Dose	Cessation not needed	Cessation needed	P-value
INH	≤ 5 mg/kg	64	18	n.s.
	> 5 mg/kg	102	43	
RFP	≤ 10 mg/kg	111	36	n.s.
	> 10 mg/kg	60	20	
EB	≤ 15 mg/kg	100	27	0.02
	> 15 mg/kg	57	34	

(B) Drug adverse reaction incidence by body weight equivalent doses

Drug	Dose	Not incidence	Incidence	P-value
INH	≤ 5 mg/kg	52	30	n.s.
	> 5 mg/kg	95	50	
RFP	≤ 10 mg/kg	98	49	n.s.
	> 10 mg/kg	49	31	
EB	≤ 15 mg/kg	88	39	n.s.
	> 15 mg/kg	52	39	

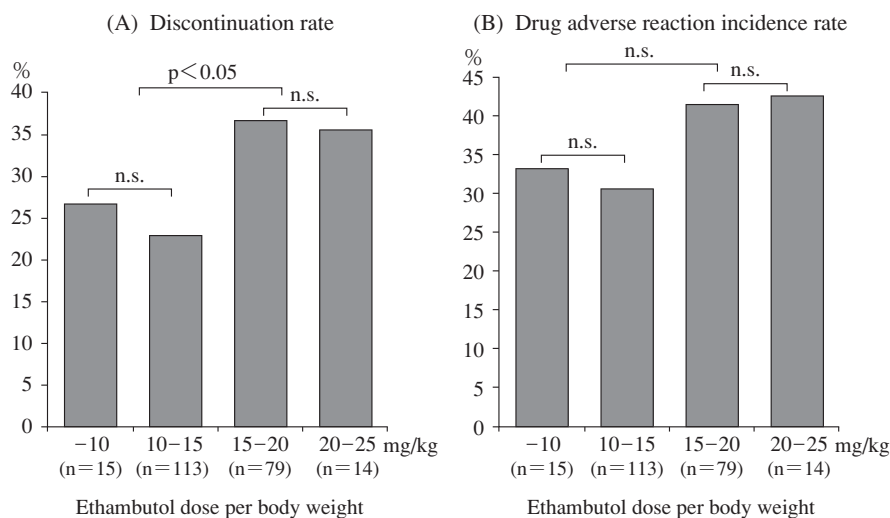


Fig. 3 The comparison for the each ethambutol doses. (A) discontinuation rate, (B) drug adverse reaction incidence rate

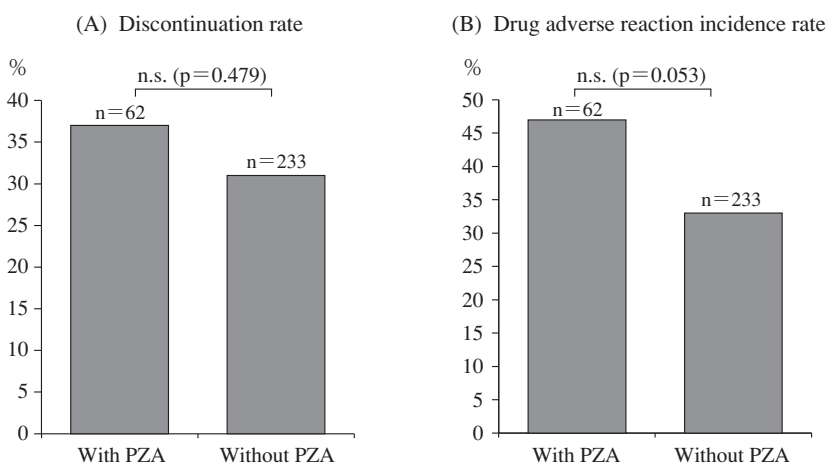


Fig. 4 The comparison between with pyrazinamide and without pyrazinamide. (A) discontinuation rate, (B) drug adverse reaction incidence rate

一つとして、症状や胸部画像所見が非典型的なことが考えられる。実際に、75歳以上の60%で咳・痰などの呼吸器症状を呈さず熱や全身症状のみで急激な食欲不振や全身状態の悪化を呈することが多く、症状が進行して初めて診断されることが多い^{6)~8)}。高齢者における非典型的な症状を呈する胸部異常陰影であれば、早期から喀痰抗酸菌検査を施行し、早期診断が必要である。

高齢者において治療、治療完遂は若年者と比較して有意に低く、高齢者での治療中断、薬剤変更は30%程度と高いことが報告されている²⁾¹⁴⁾。本検討において休薬を要した症例では2カ月以内に休薬を要した例が大半であった。後期高齢者の平均的な入院期間は2カ月で観察期間として非常に重要な期間と考えられた。以前の報告では、標準治療が遵守できなかった原因の7割は抗結核薬の副作用による休薬で、薬剤耐性や合併症による内服

困難などが続く、本検討と同様の結果であった。65歳以上を対象にした結核治療完遂に関する検討では治療完遂できなかった症例は12%で、予測因子としてperformance statusが1上昇するごとに治療が不完全になるリスクが2.4倍上昇することが示された¹⁰⁾。後期高齢者の入院時のperformance statusは0~1が27%で、2~3が32%、4が40%と最も高く⁹⁾、本検討でも21%は立位保持困難で体重も測定できず、その群で死亡率は有意に高かった。体重が測定できないことが死亡退院の予測因子となる可能性が示された。さらに、高齢者結核の多くが加齢に伴うリンパ球T細胞機能の質的・量的な低下により内因性再燃をきたした結核既感染者で¹¹⁾¹²⁾、全国調査によると既治療例において20%が何らかの抗結核薬に耐性を示すことから、高齢者結核では薬剤耐性も十分に注意が必要である¹³⁾¹⁴⁾。入院時の血液検査異常や基礎疾患

も予後、治療完遂に影響を及ぼすため、入院時に基礎疾患の確認、血液検査異常を確認して高齢者結核治療におけるリスクを検討する必要がある^{2)8)11)15)~18)}。さらに、基礎疾患に対する併用薬剤が多いことも高齢者結核の診療において薬剤選択に及ぼす影響は否定できない。そのうえで、他科、薬剤師、栄養サポートチーム、リハビリテーション科と協力して合併症のコントロールや全身状態の管理を行うことが治療完遂率を改善させる可能性がある。

抗結核薬の標準用量は体重換算で決められている。高齢者での減量投与に関してエビデンスはないが、実臨床では副作用を基礎疾患、薬物代謝の加齢に伴う低下を考慮して3分の2程度に減量して投与することも考慮されている¹¹⁾。一方で、現在日本で市販されている抗結核薬は剤型がカプセルや錠剤の薬もあり標準用量どおりに使用することが困難な場面がある。本検討でEBを標準用量を超えて使用した症例で休薬率が有意に高い結果となった。EBの代表的副作用である視神経障害に関しては、用量依存的に出現率が上昇する。標準用量を守って使用することがリスクを下げることで、標準用量を守れば未使用例と同様の発症率であったことが報告されており、本研究同様にEBが少なければ少ないほど副作用や中止率が低いということはなく、標準用量での使用が推奨されている^{19)~21)}。一方で、INH、RFPに関しては過去にINHの用量を1 mg/kg増加するごとに1.4倍の肝障害発症率上昇と関連があることが報告されているが²²⁾、本検討においては標準用量を超えて使用した群での休薬率、副作用出現率の上昇は認められなかった。EBは腎排泄により代謝される薬剤であるが、結核を発症する高齢者においては、るい瘦に伴う筋量低下により推算糸球体濾過量が本来の腎機能よりも高く見積もられるリスクがある。それゆえに、潜在的な腎機能低下によりEBが体内に蓄積し、より副作用が強くなる可能性が考えられた。本検討では行っていないが他薬剤との相互作用や腎機能に与える影響が関連している可能性もある。実際に、長期の抗結核薬の内服においてEBが最も休薬率の高い薬とも報告されている²³⁾。今回の検討においては、EBの高用量群における休薬は特定の副作用で中止に至ったわけではない。ガイドラインで唯一80歳以上の患者に対する慎重投与の記載があるPZAに関して、本検討では投与群と非投与群で副作用出現率、休薬率ともに有意差はなかったが、投与群でより多い傾向にあった。後方視的検討であり、肝機能や年齢を考慮してPZA併用を検討したことが、上記の結果に影響している可能性はある。

高齢者の結核治療におけるFQの使用に関する検討は少ない。FQの抗結核薬としての位置付けは、2010年日本結核病学会より多剤耐性結核または重篤な副作用のた

め使用可能な抗結核薬に限られる場合に必須の薬剤として認識され、2015年にはLVFXに結核の適応が追加された²⁴⁾²⁵⁾。実際に、コクランデータベースではFQの標準治療への上乗せ効果、標準治療薬であるINH、EBに対する代替治療薬としての効果も報告されている²⁶⁾。

本検討では、15例が初回導入時にFQを使用、退院時には33例がLVFXを使用していた。細菌感染の合併が否定できない患者に対して初回治療でFQを併用することも多く、15例中10例は入院中に併用を中止している。経過中に追加した30例に関しては、26例は副作用出現のための標準治療逸脱により二次抗結核薬として使用されており、3例は標準治療薬に対する耐性確認後に追加された患者であった。関連する副作用は4例で認められ、2例は肝障害、1例は血小板減少、1例は低ナトリウム血症およびクレアチンキナーゼ上昇であった。4例全例でFQ休薬を要し、2例は軽快、2例は他の抗結核薬に変更後も全身状態の悪化を認め死亡退院となった。過去の報告では、FQの長期使用での副作用は他の抗結核薬と比較して劣るものではないと報告されている²⁶⁾²⁷⁾。高齢者に対しても標準治療薬での副作用出現時、多剤耐性結核に対する治療薬として使用しており、経静脈投与できる数少ない治療薬である観点からも高齢者の結核治療薬として有効であると思われる。

本検討は、高齢者の標準治療遵守率、体重換算用量別に休薬・副作用出現率を検討した数少ない報告である。単施設での後方視的研究であり、治療法、治療量の選択は主治医による判断で行われているが、実臨床を反映した比較的大規模な検討である。ただ、当院が単科病院の特徴上、透析を含む重大な合併症をもつ症例は含まれていない。また、全例を全治療期間追えたわけではないが、死亡退院以外での転院を含む当院を退院できた症例では治療開始時期の強化療法を終了しており、さらに副作用への対応が可能であった例であり、本検討では初期の高齢者結核の治療の現状を反映できているものと考えている。

結 論

高齢者結核患者での標準治療遵守率は約6割と低く、副作用による休薬での逸脱が最も多かった。標準治療開始時に体重測定が困難な全身状態である患者で入院中に死亡する患者が多く、入院時全身状態不良例での死亡リスクが高いことが分かった。EBでは、体重換算の標準用量を超えて使用した症例で副作用出現率は高く、後期高齢者結核患者に対してEB処方時に標準用量を超えて使用するのは避けたほうがよい可能性がある。

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) 結核研究所疫学情報センター：結核年報2013 (2) 小児結核・高齢者結核. 結核. 2015; 90: 515-521.
- 2) Wang CS, Chen HC, Yang CJ, et al.: The impact of age on the demographic, clinical, radiographic characteristics and treatment outcomes of pulmonary tuberculosis patients in Taiwan. *Infection*. 2008; 36: 335-340.
- 3) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他：高齢者肺結核症例の問題. 結核. 2007; 82: 733-739.
- 4) Davies PD: TB in the elderly in industrialised countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11: 1157-1159.
- 5) 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」第3版. 南江堂, 東京, 2015.
- 6) 佐藤厚子, 畠山愛子, 畠山禮子, 他：高齢者肺結核の治療とQOL. *臨床と研究*. 2007; 84: 507-511.
- 7) 矢野修一, 小林賀奈子, 加藤和宏, 他：当院における超高齢者結核の特徴. 結核. 2004; 79: 297-300.
- 8) Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, et al.: Does aging modify pulmonary tuberculosis?: A meta-analytical review. *Chest*. 1999; 116: 961-967.
- 9) 豊田恵美子, 町田和子, 長山直弘, 他：高齢者結核の臨床的検討. 結核. 2010; 85: 655-660.
- 10) 布施 闔, 竹田雄一郎, 豊田恵美子, 他：高齢者肺結核患者において治療完遂不能を予測する因子についての検討. 結核. 2007; 82: 803-808.
- 11) 赤川志のぶ：高齢者の結核の現状と治療の実際. *日老医誌*. 2010; 47: 165-173.
- 12) 横山俊伸, 力丸 徹, 合原るみ, 他：困難な条件下での結核治療 高齢者における結核治療. 結核. 2003; 78: 479-482.
- 13) 療研細菌科会：結核菌の薬剤感受性状況に関する研究. 結核療法研究協議会平成22年度報告書, 2011.
- 14) 中村茂樹, 河野 茂：世界におけるわが国の結核疫学の特徴. *治療*. 2013; 95: 1136-1140.
- 15) Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Müller N, et al.: Tuberculosis in young adults and the elderly. A prospective comparison study. *Chest*. 1994; 106: 28-32.
- 16) Rawat J, Sindhwani G, Juyal R: Clinico-radiological profile of new smear positive pulmonary tuberculosis cases among young adult and elderly people in a tertiary care hospital at Deheradun (Uttarakhand). *Indian J Tuberc*. 2008; 55: 84-90.
- 17) Lee JH, Han DH, Song JW, et al.: Diagnostic and therapeutic problems of pulmonary tuberculosis in elderly patients. *J Korean Med Sci*. 2005; 20: 784-789.
- 18) Morris CD: Pulmonary tuberculosis in the elderly: a different disease? *Thorax*. 1990; 45: 912-913.
- 19) Leibold JE: The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann N Y Acad Sci*. 1966; 135: 904-909.
- 20) Doster B, Murray FJ, Newman R, et al.: Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. U.S. Public Health Service tuberculosis therapy trials. *Am Rev Respir Dis*. 1973; 107: 177-190.
- 21) American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52 (RR-11): 1-77.
- 22) 山本吉章, 林 誠, 宮川慶子, 他：高齢者を対象とした抗結核薬の副作用発生に関与する危険因子の検討. 結核. 2008; 83: 457-463.
- 23) Jarand J, Davis JP, Cowie RL, et al.: Long Term Follow Up of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease in Patients Treated with Regimens Including Clofazimine and/or Rifampin. *Chest*. 2015 Oct 29. [Epub ahead of print]
- 24) 日本結核病学会治療委員会：結核治療におけるレボフロキサシンの使用方法について—「結核医療の基準」の見直し—2008年への追補 (2). 結核. 2010; 85: 7.
- 25) 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.
- 26) Ziganshina LE, Titarenko AF, Davies GR: Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug-sensitive). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD004795.
- 27) el-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al.: Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 1148-1158.

Original Article

COMPLIANCE RATE OF STANDARD TREATMENT REGIMEN AND OPTIMAL DOSE OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN LATE ELDERLY PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Haruka CHINO, Eri HAGIWARA, Akimasa SEKINE, Hideya KITAMURA,
Tomohisa BABA, Takeshi SHINOHARA, Shigeru KOMATSU, and Takashi OGURA

Abstract [Purpose] The proportion of the elderly in patients with pulmonary tuberculosis is increasing, and failure to complete the standard treatment regimen is not uncommon in these patients. We examined the compliance rate and problems of the standard regimen in the late elderly pulmonary tuberculosis patients.

[Methods] We reviewed the medical records of late elderly patients with pulmonary tuberculosis aged 75 or above who were smear-positive and treated in Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center between January 2011 and December 2014. Our retrospective study examined patient characteristics, imaging findings, laboratory results, and outcomes. The compliance rate of standard regimen during the hospitalization period was calculated. We compared the discontinuation rate and the incidence of adverse drug reactions by body weight equivalent doses of anti-tuberculosis drugs.

[Results] A total of 298 patients were included in this study, and 76% of those patients were aged 80 or above. Anti-tuberculosis therapy was not able to be initiated for 3 patients (1%), and treatment other than standard regimen was inevitably introduced at initiation in 21 patients. The remaining 274 patients (92%) were administered the standard regimen. Among them, at least one medication was

subsequently discontinued for 85 patients (29%), and the medication was changed due to drug resistance in 6 patients (2%). The remaining 183 patients (61%) complied with the standard regimen during hospitalization. In the comparison by body weight equivalent dose, significantly more patients discontinued their medication in the group using ethambutol with a higher standard dose per weight (37% vs. 21%, $p=0.02$).

[Conclusion] Nearly 40% of the late elderly patients could not comply with the standard regimen. We may need to be more careful when calculating ethambutol equivalent dose.

Key words: Late elderly, Pulmonary tuberculosis, Standard regimen, Compliance rate, Body weight

Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

Correspondence to: Haruka Chino, Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, 6-16-1, Tomioka-higashi, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236-0051 Japan.

(E-mail: hchino-ky@umin.ac.jp)