

第76回総会シンポジウム

医療従事者の結核

座長 ¹重藤えり子 ²鈴木 公典

キーワード：院内感染，健康管理，二段階ツベルクリン反応，医学教育

はじめに

最近の結核院内感染の多発と医療従事者において結核罹患率が高い現状をふまえ、1998年に学会予防委員会から「結核の院内感染対策についての提言」が、1999年には厚生省研究班による「結核院内（施設内）感染予防の手引き」が発表され、医療機関における院内感染、医療従事者の結核に関する健康管理についての具体的な項目が示された。

このような中でN95マスク着用や陰圧室の設置などの結核感染防止対策、医療従事者の健康管理のための二段階法によるツベルクリン反応検査などが広く行われるようになったが、一方でそれらの実施上の問題点や疑問点も明らかになってきた。本シンポジウムにおいては、早くからそれぞれの立場で結核の院内感染対策に関わってきた5名のシンポジストに経験を報告していただき、今後の課題について検討を行った。

1. 市中病院における結核対策と職員の健康管理について

遠藤和郎（沖縄県立中部病院内科）

結核の感染対策の柱は、①早期発見、②適切な隔離、③確実な治療、④職員の健康管理の4つである。早期発見のためには「結核を疑う」ことが第一歩であり、すべての職員に対する教育が必要である。特に研修医に対する教育（胸部X線読影において結核を忘れないために常時目に触れる所に症例フィルムをかがけておくなど）、また診断の決め手となる抗酸菌検査（必要であれば抗酸菌染色を診察医自らが行うことも含めて）の重要性を指

摘した。隔離のためには、CDCが示すような条件を満たす隔離室が必要であるがこれを備えた市中病院は少なく、当面の菌吸入防止対策としてN95マスクの着用が有用である。ただしその使用に際してはフィットテストを含め適切な着用方法の習得が必要である。健康管理については接触前対策として二段階ツ反応による個人の基準の把握とそのデータ管理の必要性、接触後対策としてツ反応の基準値と10週後の値を比較し、硬結径で10mm、発赤径で20mm以上の増大を認めた場合には化学予防を勧めることとしている。また、感染管理医師を中心としたサーベイランスの体制を整え、接触者の管理、職員への報告と教育に利用している。

市中病院で結核を日常的に扱ってきた医師として、我が国の結核院内感染対策に必要なと思われるのは、①質の高い疫学データと科学的分析に基づいた勧告、②医療従事者への教育と臨床能力の向上、③医療従事者の安全を守る規定と報酬、④臨床現場におけるサーベイランスシステムの構築、⑤感染対策を保証する人員、時間、予算の確保（現在は個人的な熱意と犠牲により行われている）、⑥保健所との良好な関係、である。

2. 医療従事者の結核発病とツベルクリン反応

川辺芳子（国立療養所東京病院）

東京病院付属看護学校卒業生（1957～1998年）全員を対象に結核発病に関するアンケート調査を行いその結果を分析した。回答は756名から得られ、うち看護婦として就職後発病した者が32名あった。発病年齢は29歳以下が24名、30歳代7名、40歳代1名であった。発病時期は1990年以降が11名と最近増加傾向にある。東京病

¹国立療養所広島病院呼吸器科、²結核予防会千葉県支部連絡先：重藤えり子，国立療養所広島病院呼吸器科，〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家513
(Received 5 Nov. 2001)

院における発病者10名はすべて結核病棟勤務中または後、他病院で勤務中に発病した21名中5名が結核病棟勤務であった。20歳代で就職後3年以内の発病が多く、就職後早期に感染発病がおきていると考えられる。また、看護学校入学時以降にBCG接種歴がある88名中発病は3名、接種歴がない664名中発病29名であった。1990年以降の発病者のうち入学時ツ反応記録がある10名中20mm未満が7名と弱反応が多かった。看護学校入学以降にBCG接種を受けていても発病すること、弱反応者からの発病が多いことが指摘できる。

職員からの発病は1990年以降17名あった。看護婦12名、看護助手1名、検査技師3名、医師1名、9名は29歳以下であり、すべて塗抹陰性で発見された。4名は1年以内に1つの結核病棟からの発病であるが、菌陽性3名のRFLPパターンは一致せず多数の患者から感染がおきていることが推測される。

発病者の、発病前と発病時のツ反応を比較すると発赤径は 24.8 ± 10.1 mm から 42.7 ± 15.7 mm へ、硬結径は 10.3 ± 7.1 mm から 19.9 ± 5.4 mm へと増強していた。

以上の経験より、結核感染リスクが高い職場では就職時二段階ツ反応が小さかった若年者は定期的に、また必要に応じ検査を行い、反応が増強した場合には化学予防を勧める。その際の判定基準として発赤径は30mm以上かつ基礎値と比較して20mm以上の増大、硬結径は15mm以上の増大を提案する。なお、職員の二段階ツ反応では発赤径が20mm以上大きくなったものは14%、硬結径が10mm以上大きくなったものは5%であった。くりかえし検査による発赤径のばらつきは大きいので硬結径を基準に判断するほうが信頼性は高いと考えられる。

3. 医療現場における二段階ツベルクリン反応の問題点、感染診断の妥当性とサイトカイン診断への応用

猪狩英俊 (千葉大学医学部呼吸器内科)

職員、医学部学生におけるツ反応検査と $INF\gamma$ 、 $IL-4$ などの分析を行った。新規採用職員の健康診断において二段階ツ反応検査を行い、2回目検査を実施した173名中78名は発赤径で10mm以上の増大があり、平均発赤径は1回目20.8mmに対し2回目は30.5mmとなった。第1回検査で陰性であった38名中23名が2回目は陽性であった。一方、第1回陽性135名中9名が2回目は陰性と判定された。これらのうち医学部学生として前年に二段階ツ反応検査を受けた者の3回の変化は様々であったが、ブースター現象を示し1年後は変化がないか減弱するパターンが多かった。

二段階法でも陰性の者のうち希望者21名にBCG接種を行った。7名にはコッホ現象がみられ、結核に対する免疫があると考えられた。これは蛋白抗原であるPPDと脂質成分を含むBCGに対する免疫反応の違いも影響していると考えられる。コッホ現象出現と非出現各2名の末梢血リンパ球の細胞内 $INF\gamma$ 発現はコッホ現象出現例のほうが強く、 $Th1$ 分化にシフトしている可能性が示唆された。ツ反応は多くのサイトカインの関与による皮膚反応であり、BCG接種歴、ツ反の減弱と回復など多くの要素の影響を受ける。また、測定誤差が大きいことも問題である。サイトカインレベルで結核免疫を評価する方向性も期待できる。

しかし、現在のところ、ツ反応検査は結核感染対策における基本的検査であり、経験を積んだ者が総合的に化学予防の適応(感染の可能性)を判断することになる。一方、BCG接種やツ反応検査を受ける機会が減れば、ツ反応検査の意義も異なってくる。今後も結核の状況を見据えて、院内感染対策におけるツ反応の位置付けを考えてゆく必要がある。

4. 国立病院・療養所看護職員におけるツベルクリン反応検査とBCG追加接種

坂谷光則 (国立療養所近畿中央病院)

本邦の医療施設における結核院内感染事例は後を絶たず、職員数や患者との接触機会の多さ、その他の条件からも発病者は看護職員が最も多い。数多くの結核療養施設を含む国立施設でも同様である。近畿地区の国立病院・療養所では足並みをそろえて、付設看護学校の学生、新規採用看護婦に対する就学就職時のツベルクリン反応検査、および陰性者におけるBCG接種のその後の発病予防効果の検討を開始した。

ツ反を二回法で実施できたのは、平成11年度は看護婦9施設205名、学生11施設365名、平成12年度はそれぞれ186名、379名であった。その他の施設では主として担当医師の意見により一回法で実施された。1回目のツ反結果が陰性であった者は、看護婦が平成11年で31/226(13.7%)、平成12年で25/189(13.2%)、学生がそれぞれ113/506(22.3%)、71/486(14.6%)であった。二回法での陰性者数と比率は、看護婦で19/205(9.3%)と15/186(8.1%)、学生で28/365(7.7%)と26/379(6.9%)であった。2年間での陰性者数は合計88例、BCG接種者数は看護婦では平成11年9例、12年7例、学生でそれぞれ14例と13例で、計43名であるが、平成12年末までにこれら両群の対象者から結核発病者は1例も認められていない。

一方、近畿地区の国立病院・療養所職員の結核発病数

は平成11年度と比較し平成12年度には激減し、罹患率は看護職員で4279名中1名(10万対23)と一般市民並みに低下している。これは、新規採用看護婦に対するツ反応実施の背後で、それまでは不十分であった総合的な院内感染対策が各施設で認知され実行されるようになり、その効果が表れ始めたためと推測される。この状態が持続すれば、対照群でも発病者減少をもたらしてBCGワクチン効果の検定には不都合な現象であるが、研究がきっかけとなって医療従事者の結核減少効果が見られたのであり、今回の研究事業そのものが結核防疫面で有益であると判断してよいと思われる。

5. 医学教育における結核感染対策

倉根修二(日本医科大学第4内科)

結核の減少とともに結核病棟(病床)の縮小が進んでおり、現在大学付属病院でも結核病床を有する割合は3割に満たない。そのため大学医学部における結核の初期教育に問題がある可能性は高く、現在の中堅から若手医師の存在がいわゆる doctor's delay あるいは重大な院内感染の背景になっているとも考えられる。

日本医科大学付属病院では、診療上および教育上の必要性から、平成10年に一般病棟内に2床の結核病室を設置した。多くの費用、時間は必要であったが、学生が実際にN95マスクを着用し、陰圧に保たれた結核病室に入ることは、結核の感染様式や対策がいかにあるべきかを身につける貴重な体験として好評である。

医学部学生の結核に対する認識は、結核は過去の疾患である、日本は結核に関しても先進国であると考えているなど適切でなく、実際の感染、診断などの医学的知識に関しても不十分であることが、アンケート調査によっても明らかになっている。医学部における系統講義や臨床実習において、結核を念頭においた診療、感染症としての視点を強調することは、感染事故を未然に防ぐため

にも、結核の初期教育としての最優先事項といえよう。また、学生に対する二段階ツ反応検査の実施と陰性者に対するBCG接種を行う過程で、学生たち自身の健康管理と共に結核に対する認識(興味)を新たにする意義は大きい。

結核に関する適切な知識の普及を末端までゆきわたらせることは難しい。この中で、大学付属病院における結核病床の設置は結核に関する基本的な教育のために必須であり、その長期的な効果は病床設置や維持のための費用を十分に上回るものである。

ま と め

質疑討論において目立ったのは、これまでに示されたツベルクリン反応検査による健康管理とBCG接種の有用性についての疑問であった。二段階法の費用効果、感染診断のための判断の基準、ツ反応検査における発赤と硬結径の問題などである。これらについては未だ十分なエビデンスはないが、シンポジストの報告では問題点と共にその有用性も示されている。BCG接種の影響が大きいツ反応検査に代わる検査方法がまだ確立していない現状においては、現在の方法の特性と限界を知って対処しつつ、疫学データを集積してゆく必要がある。

より重要な指摘は、結核感染対策における医療従事者の知識の普及と、それらを末端までゆきわたらせることの必要性であろう。結核病学会における検討にとどまっているのでは実効性がなく、医療従事者全体に結核感染についての認識を広げることが必要である。そのためには、特に大学を中心とした医師の教育機関における結核患者診療、結核病床の必要性が指摘された。そのための費用負担は必要であるが、教育的効果はそれを上回るほど大きいことを認識すべきである。結核モデル病床の費用助成制度も利用し、大学付属病院に加え、一定規模以上の病院における結核病床の積極的な設置が望まれる。

The 76th Annual Meeting Symposium

TUBERCULOSIS IN MEDICAL WORKERS

Chairpersons: ¹Eriko SHIGETO and ²Kiminori SUZUKI

Abstract In Japan there still are tuberculosis outbreaks in the hospitals and nursing homes. The incidence of tuberculosis is higher in medical workers than that in general population. In 1999, guidelines for prevention of nosocomial infection of tuberculosis were released. Since around then, many hospitals have been practicing tuberculosis infection control, but it has been pointed out that there are many problems on the practical point of view.

1. Tuberculosis infection control and health management of hospital workers in a general hospital: Kazuo ENDO (Okinawa Prefectural Chubu Hospital)

The important factors for tuberculosis infection control are (1) early case detection, (2) proper isolation of infectious patients, (3) reliable chemotherapy, (4) health management of hospital workers. Education of tuberculosis, especially to young doctors, is essential for early diagnosis. As airflow controlled room is available only in small number of hospitals, use of N95 respirator masks is useful. Data of two-step tuberculin skin test (TST) should be recorded as the baseline reaction to be compared with TST after contact with tuberculosis patients. I considered the contacts as infected if there was 10 mm or more increase in the diameter of indurations or 20 mm or more increase in erythema, after exposure to infectious patient. Following things are necessary for tuberculosis infection control in Japan; (1) guidelines based on evidence and scientific analysis, (2) education of medical workers, (3) regulations to protect safety of medical workers, (4) construction of surveillance systems in clinical settings, (5) staffs, time, budgets to guarantee infection control measures, (6) collaboration with public health centers.

2. Tuberculosis in medical workers and their tuberculin skin test (TST) reactions: Yoshiko KAWABE (National Tokyo Hospital)

We conducted a questionnaire survey of tuberculosis contraction in nursing school graduates. Thirty-two tuberculosis patients were reported in 756 graduates from 1957 to 1998. They contracted tuberculosis mainly in the age of twenties. Three out of 88 BCG vaccinated after admission to nursing school and 29 out of 664 unvaccinated contracted tuberculosis. Since 1990, there were 17 tuberculosis patients from the staffs of our hospital. Mean diameter of TST of them before and after the onset were 24.8 ± 10.1 and 42.7 ± 15.7 mm by erythema and 10.3 ± 7.1 and 19.9 ± 5.4 mm by induration. I recommend criteria of being infected to be more than 20 mm increase from baseline TST and more than 30 mm in erythema or 15 mm increase in induration.

3. The role of two-step tuberculin skin test in hospital employee and possibility of cytokines for the diagnosis of tuberculosis infection: Hidetoshi IGARI (Department of Respiriology (B2), Graduate School of Medicine, Chiba University)

TST in 331 medical staffs and students in Chiba University were analyzed. Diameter of erythema was 40 mm or more in 93 (28.1%). Second TST was done in 173 whose diameter of erythema was less than 40 mm. In 78 of them, the increase of diameter of erythema was more than 10 mm. Mean diameter was 20.8 mm in the first test and 30.5 mm in the second test. Twenty-one were BCG vaccinated and in 7 of them, Koch's phenomenon was observed. Intracellular expression of INF γ in peripheral lymphocytes were stronger in those with Koch's phenomenon than in those without Koch's phenomenon. Diagnosis of infection by cytokines may be possible in the future. But at present, TST is the essential tool for diagnosing infection of tuberculosis and baseline reaction should be recorded in medical workers.

4. Tuberculin skin test and BCG vaccination in staffs of national hospitals and students of attached nursing schools: Mitsunori SAKATANI (National Kinki-Chuo Hospital)

We started a project to analyze the effectiveness of BCG revaccination and TST in the workers of National Hospitals and students of attached nursing schools in Kinki District. The numbers of non-reactors were 31/226 (13.7%) in 1999 and 25/189 (13.2%) in 2000 in newly employed nurses, 113/506 (22.3%) in 1999 and 71/486 (14.6%) in 2000 in students by single TST. The numbers of non-reactors by two-step TST were 19/205 (9.3%) in 1999 and 15/186 (8.1%) in 2000 in nurses, 28/365 (7.7%) in 1999 and 26/379 (6.9%) in 2000 in students. The number of nurses and students who were vaccinated by BCG was 43. None of them contracted tuberculosis till the end of 2000.

In 2000, only one contracted tuberculosis in 4279 nurses in the National Hospitals in Kinki District. This rate was much lower than that in 1999. If the rate of tuberculosis in nurses remains low, it may be hard to analyze the effectiveness of BCG vaccination but I would say that our project itself succeeded to decrease tuberculosis from the point of education of infection control.

5. Tuberculosis infection control and medical education: Shuji KURANE (Department of Internal Medicine IV, Nippon Medical School)

Now in Japan, less than 30% of medical schools have room(s) for tuberculosis patients. This lack of experience in

young doctors to see tuberculosis patients may be one of the causes of doctor's delay in diagnosis and nosocomial infection of tuberculosis. In Nippon Medical School, two air-flow-controlled rooms for tuberculosis patients are available since 1998. These rooms have been very useful not only for medical practice but also for the education of medical students. In medical students, the understanding of tuberculosis as an infectious disease surveyed by questionnaire in the lectures was very poor. The significance of experience of seeing tuberculosis in the early stage of medical education is far beyond the cost for installation and maintenance of airflow controlled room(s).

There were many questions from the audience about the tuberculin skin test in medical workers. It is clear that there is only a limited evidence for usefulness of two-step TST in medical personnel in Japan almost all of whom are vaccinated

with BCG. We have to continue to elaborate to find the better answer. The most important point is that the education to all the medical workers is essential for infection control of tuberculosis. Understanding for the necessity of education to reduce nosocomial infection of tuberculosis is of great importance.

Key words: Nosocomial infection, Health management, Two-step tuberculin skin test, Medical education

¹Department of Respiratory Diseases, National Hiroshima Hospital, ²Chiba Branch, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Eriko Shigeto, Department of Respiratory Diseases, National Hiroshima Hospital, 513, Jike, Saijocho, Higashihiroshima-shi, Hiroshima, 739-0041 Japan.

第76回総会シンポジウム

結核治療指針の評価

座長 ¹倉島 篤行 ²尾形 英雄

キーワード：結核，化学療法，標準治療，ピラジナミド，肝障害

シンポジスト：

1. PZAを加えた6カ月短期化学療法の評価
和田雅子(結核予防会結核研究所)
2. PZAを含む短期化学療法の評価—中断，中止，再発例の検討
町田和子(国立療養所東京病院内科)
3. 結核治療の評価—HR治療について
川上健司(国立療養所川棚病院内科)
4. 栄養代謝障害(糖尿病)合併例における結核治療指針の臨床，免疫学的評価
塚口勝彦(奈良県立医科大学第二内科)
5. 標準治療法(A)の治療終了時期についての検討
山崎泰宏(国立療養所道北病院呼吸器内科)
6. 特別発言 PZAを含む多剤併用化学療法による肝機能障害—アンケート調査から
斎藤武文(国立療養所晴嵐荘病院内科)

RFP登場以後約30年間，新たに臨床現場に導入された抗結核薬が実質的には1つもない状況の中で，今日の結核制圧の決め手は多剤併用化学療法の確実な施行につきると言える。

国際的には1991年に，PZAを含む4剤で開始する6カ月短期化学療法がWHOの標準化学療法として勧告され，多数の国々で導入されてきた。WHO，IUATLDの全世界におよぶ耐性菌サーベイランスの結果では，この標準化学療法の導入率と多剤耐性頻度は逆相関することが明らかにされている。

わが国では，1996年4月，結核医療基準第5次改訂で，初めてWHO勧告にほぼ等しい，PZAを含む初期強化短期化学療法が標準治療として位置づけられた。

翌年，日本結核病学会治療委員会では，第5次改訂以降の1年間の実態を，アンケート調査により分析を行った。その結果によれば，新入院初回治療結核患者のうち，38.3%にPZAを含む短期化学療法が施行され，そのうち25.7%に肝機能障害を認めたとしている。また，肝機能障害出現者中33.5%で，PZAを含む標準治療が中止されている。

1998年の結核の統計によれば全国の塗抹陽性結核症初回治療11,935例中，PZAを含む標準治療(A)は50.2%に施行されているにすぎない。

基礎的にも臨床的にも，PZAを含む短期化学療法が優れていることは既に知られているが，わが国でこの標準治療(A)法が十分普及しない理由の1つは，時に劇症化をも，もたらずPZA肝障害の実態解明が不十分であることが考えられる。

どのような投与量で，どのような条件下でPZA肝障害がおきやすいのかを明らかにすることは，標準治療(A)法の全国的な普及にとって避けて通れない問題である。

他の先進国や開発途上国と異なる，わが国の結核患者動向の特徴は，著しく高齢者に偏った患者発生であり，1998年の新規発生患者では60歳代以上が56%を占めている。

つまり，わが国でPZAを含む短期化学療法を一層広範囲に普及するには，高齢者を含めた安全確実な化学療法をどのように施行するかの基準を確立することが，今日求められている。

以上の観点から本シンポジウムでは，菌陽性肺結核初回治療に関し，結核標準治療評価に関するアンケート調査を行った。

¹国立療養所東京病院呼吸器内科，²結核予防会複十字病院呼吸器内科

連絡先：倉島篤行，国立療養所東京病院呼吸器内科，〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1 (E-mail: krsm@tokyo.hosp.go.jp) (Received 19 Nov. 2001)

結核病学会評議員の在籍する施設を中心に全国206施設へ送付、74施設から回答が寄せられたが9施設は結核病床を有さないため、65施設、3858例を解析対象とした。

今回のアンケート調査結果では、肺結核初回化学療法に標準治療(A)法が54.4%、標準治療(B)法が42.6%、標準治療(C)法が2.9%に選択されていた。

これらのアンケート調査結果をふまえて、結核予防会結核研究所の和田先生からは、1991年からの初回治療肺結核1306例の成績から培養3+以上の症例では標準治療(A)群が菌陰性化率は高く、肝障害は(A)群で7.9%と若干高値だが、(B)群と有意差はなかったとし、PZA投与量を体重別に調整する重要性が強調された。

国立療養所東京病院の町田先生からは、国立療養所化学療法研究会による(A)群169例、(B)群159例のランダムマイズドオープン試験の成績で、3カ月後菌陰性化率は(A)群で高かったが、副作用による脱落は(A)群に有意に多く、肝障害が高い傾向にあるとした。

国立療養所川棚病院の川上先生からは、標準治療法(C)法は主として高齢者に用いられる傾向が見られたが、初回INH耐性出現頻度の上昇は、(C)法の場合RFP耐性を獲得する危険性が指摘された。

奈良県立医科大学第二内科の塚口先生からは、末梢血CD4+細胞のIFN- γ 産生能の解析を基に、高度糖尿病合併群では(A)法治療6カ月後の時点でもIFN- γ 産生能は有意に低く、糖尿病合併群治療の場合は治療期間延長が必要と報告された。

国立療養所道北病院の山崎先生からは、全国アンケート調査および自験例から治療延長例の解析が報告され、(A)群により多数の延長例が認められたが、理由としては(A)群により重症例や塗抹陽性培養陰性菌(SPCN)検出が多かったことが指摘された。また糖尿病、steroid使用等有合併症群では明らかに投与期間延長が見られたが、依然根拠に乏しい例も少なからずあることが報告された。

国立療養所晴嵐荘病院の斎藤先生は、全国アンケート調査から(A)群の7.3%、(B)群の5.1%に肝機能障害により治療中止があったこと、その重篤度は(A)群に高いことを報告し、肝機能障害発現時期は治療開始2カ月以内が大部分であり、中でも2週以内に頻度が高く、これらは年齢層によらないことが明らかにされた。

以上の諸先生の報告により浮き彫りにされたことは、標準治療(A)法の優れた化学療法の効果は認識され、

(A)群選択率は1997年結核病学会治療委員会で行われたほぼ同数のアンケート調査結果の38.3%から54.4%に拡大したが、(A)群の肝機能障害発現率は同じレベルであり、現行の結核治療指針は、体重あたり薬剤投与量表記や、治療開始初期のモニタリングの重要性、糖尿病など合併症存在時の治療期間延長などにつき、より具体的なものとして更に発展させる必要があるということである。

2001年8月米国CDCは、2カ月RFP-PZA化学予防処方により5例の致命的肝障害が発生したことを報告している。PZA肝障害については、その機序、予知法、治療法などについて更に研究が重ねられることを要請されている。

今回のシンポジウムについて大変煩雑なアンケート調査に御尽力頂いた下記施設に対し改めて謝意を表し終わる。

アンケート調査施設(順不同)

国立療養所南横浜病院、国立療養所沖縄病院、国立療養所松江病院、国立療養所西群馬病院、国立療養所南福岡病院、国立療養所富士病院、国立療養所高松病院、国立療養所天竜病院、国立療養所東佐賀病院、東京都立府中病院、京都桂病院、国立療養所千石萩病院、国立療養所愛媛病院、淳風会旭ヶ丘病院、京都博愛会病院、神田病院、広島病院、国立療養所山形病院、国立療養所岐阜病院、川崎医大附属病院呼吸器内科、西神戸医療センター、結核予防会複十字病院、社会保険中京病院、大阪府済生会中津病院呼吸器内科、国立療養所刀根山病院、長崎市立市民病院、埼玉県立循環器呼吸器病センター、国立療養所長崎病院、大阪府立羽曳野病院、愛媛県立中央病院、久留米大学医学部第一内科、日本医科大学第4内科、国立療養所近畿中央病院、国立療養所東徳島病院、済生会明和病院、結核予防会大阪府支部大阪病院、国立療養所西新潟中央病院、国立療養所岩手病院、国立療養所道北病院、国立療養所中部病院、結核予防会第1健康相談所、JR東日本旅客鉄道株式会社新潟鉄道検診センター、福井医科大病院内科、東京医科歯科大学呼吸器科、京都予防医科センター、栃木県厚生連塩谷総合病院、弘前中央病院、長崎大学医学部附属病院、金沢医科大学呼吸器内科、国立療養所大牟田病院、結核予防会渋谷診療所、琉球大学医学部第一内科、国立療養所南九州病院、国立療養所札幌南病院、順天堂大学呼吸器内科、札幌医科大学第3内科、結核予防会宮城県支部、国立療養所東京病院。

————— The 76th Annual Meeting Symposium —————

EVALUATION OF STANDARDIZED TREATMENT REGIMENS FOR TUBERCULOSIS IN JAPAN

Chairpersons: ¹Atsuyuki KURASHIMA, ²Hideo OGATA

Abstract Symposium Topics and Presenters:

1. Evaluation of pyrazinamide-containing six-month short course chemotherapy in Japan: Masako WADA (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)
2. Evaluation of pyrazinamide-containing short course chemotherapy—Analysis of discontinued and recurrent cases: Kazuko MACHIDA (Department of Internal Medicine, Tokyo National Hospital)
3. Evaluation of INH-RFP chemotherapy for Tuberculosis: Kenji KAWAKAMI (Department of Respiratory Medicine, National Kawatana Hospital)
4. Assessment of anti-tuberculosis therapy in patients with Diabetes mellitus: Katsuhiko TSUKAGUCHI et al. (Second Department of Internal Medicine, Nara Medical College)
5. Study of the duration of required treatment in the standard short course chemotherapy containing Pyrazinamide: Yasuhiro YAMAZAKI (Department of Pulmonary Medicine, National Dohoku Hospital)
6. Special Speech: Influence of the standard anti-tuberculosis chemotherapy including Pyrazinamide on liver function: Takefumi SAITO (Department of Internal Medicine, National Seiranso Hospital)

No new anti-tuberculosis drugs have been introduced since the launch of RFP almost 30 years ago. The critical success factor to control tuberculosis today is reliable practice of multidrug combination chemotherapy.

In 1991, the World Health Organization recommended a six-month short-course chemotherapy starting with four drugs, including PZA, as the standard treatment for tuberculosis. This treatment regimen was subsequently introduced into many countries. Drug-resistant bacilli surveillance by WHO/IUATLD has shown an inverse correlation between the level of adoption of the WHO standard regimen and the frequency of the development of drug-resistant bacilli.

Japan adopted the fifth revision of its tuberculosis treatment standards in April 1996. The new standards were largely identical with those of the WHO recommendations. One year after the adoption of the fifth revision of the treatment standards, the Treatment Committee of the Japanese Society for Tuberculosis analyzed the results to date.

They showed that the new short-course chemotherapy with PZA was given as the initial treatment to 38.3%. Of those 25.7% reported liver complications. The new standard course

with PZA was discontinued for 33.5% of the patients in whom liver failures developed. The short-course chemotherapy with PZA is known to be superior from theoretical as well as clinical standpoints. Nonetheless, it has failed to win widespread recognition in Japan. One of the primary reasons behind this is insufficient data on PZA-related liver failures, which in certain cases can be quite serious.

TB-patient trends in Japan differ from those in the developed as well as the developing countries. In Japan, the occurrence of tuberculosis seems to fall very heavily on the elderly. Statistics for 1998 show that 56% of the new TB-patient detected in 1998 were over 60 years old. This also means that a standard safe and certain chemotherapy for elderly patients must be developed in order to popularize a short-course chemotherapy with PZA.

An investigation to evaluate the initial standard treatment for bacilli-positive pulmonary tuberculosis patients was conducted for this symposium.

A questionnaire was sent to 206 tuberculosis treatment facilities across Japan, centering on those where the board of trustees of the Japanese Society for Tuberculosis works. Replies were received from 65 facilities. Clinical data on 3,858 patients from those was used for analysis.

The results showed that the standard treatment (A) was selected as the initial treatment for pulmonary tuberculosis in 54.4% of the cases, standard treatment (B) in 42.6% and standard treatment (C) in 2.9% of the cases.

Dr. Wada of the Research Institute of Tuberculosis concluded that PZA dosage should be adjusted for patient's weight. This conclusion was based on consideration of the fact that among the 1,306 patients who received the initial pulmonary tuberculosis treatment, the negative conversion rate was relatively high for those receiving the standard (A) treatment. Liver complications were reported in 7.9% of the patients, a figure marginally higher than those receiving standard treatment (B), but no significance was recognized.

According to the Chemotherapy Research Committee of National Hospitals, Dr. Machida of the Tokyo National Hospital, analyzed data on 169 randomly selected patients who were treated with standard treatment (A) and 159 patients who underwent standard treatment (B). The results showed that, after three months, the negative conversion rate was relatively higher in patients receiving standard treatment (A). The number of patients who discontinued treatment due to side effects was also significantly higher for the standard treatment (A), suggesting that the treatment poses serious side effects

for the liver.

Dr. Kawakami of Kawatana National Hospital seemed to prefer the standard treatment (C) as the primary treatment for the elderly. In this case, the increase in rate of detection of initial INH drug resistance showed that there was a danger of RFP resistance developing.

Dr. Tsukaguchi, of the Second Internal Medicine of Nara Medical College, analyzed data on peripheral blood CD4+ cell's IFN- γ production. The analysis revealed that the IFN- γ production was significantly low even in patients with advanced diabetic complications after six months standard treatment (A), suggesting that the period of treatment needs to be extended in cases where diabetic complications are involved.

Dr. Yamazaki of Dohoku National Hospital, reported results of the extension of the treatment period. The analysis was based on responses to a national questionnaire and his own data. The results showed that treatment was extended for a larger number of patients receiving the standard treatment (A). The primary reasons for such extension were that the number of more serious patients was higher and the number of smear positive culture negative (SPCN) patients was higher. The treatment was clearly longer in patients with diabetic complications and those on steroid treatment. It was also pointed out that, although small, there were cases in which there was a lack of proper reasons for treatment extension.

Dr. Saito at Seiranso National Hospital reported that 7.3% of the patients receiving standard treatment (A) and 5.1% of those receiving standard treatment (B) were forced to stop treatment due to liver complications, based on data from a national poll. The complications were more serious in patients receiving standard treatment (A) and complications developed in most cases within two months of starting the treatment. The frequency of such complications developing in the first two weeks was high and was unrelated to advanced age.

From the report received from the above doctors, it is evident that standard treatment (A) is an advanced chemotherapy treatment and it was selected for 54.4% of the patients, a figure much higher than the 38.8% reported for 1997 by the Japanese Society for Tuberculosis, (the Tuberculosis Treatment Committee). Although more patients received this (A) treatment, the rate of liver complications was found to be identical. The results indicate that current tuberculosis treatment guideline need practical reform in several respects, including clarification of dosage per unit of body weight, attaching importance of closer monitoring in the early stages of treatment, and the extension of the treatment course in cases of patients suffering from other ailments such as diabetes.

In August 2001, the U.S. CDC reported five fatal liver failures in patients on a two-month RFP-PZA preventive chemotherapy course.

Further research on the mechanism, prevention and treatment of PZA's side effects on the liver is required.

In closing, we would like to thank all the medical facilities responding to our complicated questionnaire for preparing for this symposium.

Key words: Tuberculosis, Chemotherapy, Standard treatment, Pyrazinamide, Liver failure

¹Department of Respiratory Medicine, Tokyo National Hospital, ²Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Atsuyuki Kurashima, Department of Respiratory Medicine, Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: krsm@tokyo.hosp.go.jp)