

肺結核再治療例の検討

佐々木結花 山岸 文雄 八木 毅典 板倉 明司
藤川 文子 久我 明司 石丸 剛

要旨：〔目的〕肺結核の再治療にいたる要因を明らかにすること。〔対象〕2000年1月1日から2002年12月31日までに、当院を退院した肺結核患者において再治療が行われた47例。〔方法〕再治療例について、初回治療時病状、治療内容、再治療にいたった要因について後ろ向きに検討した。〔結果〕47例中33例が当院にて初回治療を行っており、33例中24例が再発、9例が治療中断後再治療であった。再発例24例では再治療要因として、標準治療にて初期2カ月で菌陰性化にいたらなかった症例が11例(45.8%)と最も多く、大量飲酒者、過労・ストレス、糖尿病は各5例(20.8%)に認められた。治療中断例は外来治療移行後自己中断していた。〔考察〕再発の要因として初回治療時の菌陰性化の遅れが最大の要因であり、治療期間の延長を考慮する必要があると考えた。治療中断の対策として、外来治療後の強力な服薬支援が必要と考えた。〔結論〕再治療要因として再発例では初回治療時の菌陰性化の遅れが最大の要因であった。中断対策として社会背景に関係なく服薬支援が必要であった。
キーワード：再発、治療中断、再治療、服薬支援、直接監視下療法

はじめに

結核の治療は他感染症と比較し長期間複数の薬剤を投与し続ける必要があり、治療水準の管理、患者への服薬支援に対し、医療側は常に最大の効果を上げるため努力する必要がある。本邦ではPZAを含む標準治療が初回治療例に対し医療の基準¹⁾に加えられて以後も、治療期間を延長した治療が行われる症例が少なくないことが知られている。最近結核治療の適正化の必要性が指摘され²⁾、医療全体の質が厳しく問われている現在、結核治療の評価を医療従事者が自ら行うことは重要と考えられる。化学療法の効果を評価するには、菌陰性化率と再発率が指標とされる³⁾。再発率は治療で菌が陰性化した患者の中で治療終了後に再び排菌がみられるようになるものの割合で、治療期間中に薬剤がどれほど十分に菌を処理しえたかをみるものであるとされる。また、治療が効果的に行われたかを評価するために、脱落率、治癒率ないしは治療成功率が重要な指標とされている³⁾が、脱落率は患者管理の指標であり、治癒率ないしは治療成功率

は治療全体の評価となりうると考えられる。化学療法により100%の治癒を図ることは、治療を受ける患者側の多様な背景から困難であるが、可能なかぎり治癒率を上昇させるために、再発し再治療を行った症例と脱落ないしは治療失敗し再治療を行った症例について検討する必要があると考えられる。

今回当院で経験した再治療例を検討し、初回治療から再治療にいたる背景、治癒に影響を与える要因を明らかにすることを目的とし、検討を行った。

対象と方法

対象は2000年1月1日から2002年12月31日までに、当院を退院した肺結核患者のうち、過去20年間に結核治療歴があり再度肺結核に対する治療が行われた47例である。なお、過去20年以前に治療が行われ再度この時期に治療を行った症例、過去20年以内に継続あるいは断続的に治療を行っていた症例は除外した。今回、前回治療が標準期間で終了し細菌学的あるいは画像による悪化が認められた症例を再発例(Relapse case)、前回治

療内容が不明な症例、前回治療を中断した治療中断例 (Defaulted case) の三者をあわせて再治療例 (Retreatment case) と定義した。再治療例47例の社会背景、今回発見動機、再治療時病状について検討し、特に初回治療が当院で行われた症例については初回治療から再治療にいたる要因について検討を加えた。初回治療方式については、平成8年1月に出された結核医療の基準³⁾により、標準治療A (初期2カ月にINH, RFP, SMないしはEBにPZAを加え、その後4カ月間INH, RFPを投与するがEBを併用してよい)、標準治療B (当初INH, RFPにSMないしはEBを加え6カ月間継続し、その後3~6カ月INH, RFPを投与する)、標準治療C (6カ月間INH, RFPを投与する) とし、この期間より1カ月以内の延長であれば標準期間とした。なお、菌陽性者については、治療開始2カ月終了後直近の喀痰培養成績を治療効果の目安とした。治療および予後の最終確認日は2003年1月1日とした。薬剤耐性基準は、INH 0.1 μ g/ml, RFP 50 μ g/ml, SM 20 μ g/ml, EB 5 μ g/mlを用い、INH, RFP両剤耐性の場合を多剤耐性結核とした。治療成績の評価はWHO⁴⁾に従った。なお、直視下監視治療 (Directly Observed Treatment, Short Course) はすべてDOTSと略した。

性、年齢、治療法、排菌量を合致させた群の設定は、検討を行った時期において、年齢で3歳以内、排菌量で直接塗抹号数2号以内の症例を対象とする群の2倍の人数を選別し、コントロール群とした。統計学的検討において2群間の比率の差の検定はカイ二乗検定を行い、危険率0.05未満で有意とした。

結 果

(1) 再治療例の特徴

対象47例は男性38例、女性9例で、男性の比率が約5倍と高かった。平均年齢は50.5 $\pm$ 14.9歳であり (Fig. 1), 50歳代の男性が15例 (32.0%) と最も多かった。国

籍は日本人45例、外国人2例で、外国人の国籍は中国人男性1例、フィリピン人女性1例であった。47例の再治療時の職業は、定時の勤務についていた症例が21例 (44.7%) で、平均年齢が50歳代であるにもかかわらず、職業なし症例が18例 (38.3%) を占めた (Table 1)。再治療時の患者発見動機は、有症状受診27例 (57.4%), 管理検診16例 (34.0%), 他疾患受診時2例 (4.3%), 健診受診時2例 (4.3%) であった。再治療時胸部単純エックス線写真所見では、日本結核病学会病型分類にてI型4例、II 3型6例、II 2型28例、II 1型4例、III 2型4例、III 1型1例で、有空洞例は42例 (89.4%) であった。再治療時排菌状況は当院入院時31例が喀痰菌陽性であり、5例が前医のみにて喀痰菌陽性と、36例 (76.6%) が菌陽性で、11例が菌陰性ながら過去の画像所見と比較し明らかな増悪を認め、治療にてその部位が改善した症例であった。当院にて菌陽性であった31例における再治療時薬剤耐性状況は、INHのみ耐性3例 (9.7%), SMのみ耐性3例 (9.7%), INHおよびSM両者耐性1例 (3.2%), INHおよびRFP耐性1例 (3.2%) の計8例 (25.8%) であった。なお、多剤耐性例はフィリピン人女性で、初回の治療はフィリピンで施行され治療内容および期間、患者のコンプライアンスは不明であった。合併症は糖尿病8例 (17.0%), 肺癌手術後1例、胃潰瘍1例、高血圧1例、

Table 1 Occupation of 47 retreatment cases

Occupation	Number
Ordinary laborer	10
Office worker	8
Housekeeper	4
Day laborer	3
Merchant	2
Government official	1
Farmer, Fisherman	1
Jobless	18
Total	47

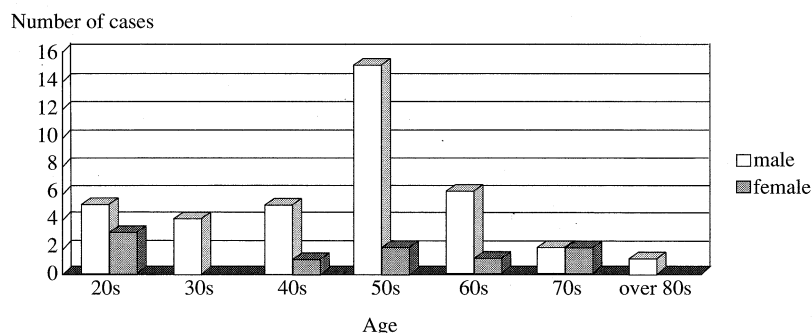


Fig. 1 Age and sex distribution of 47 retreatment cases

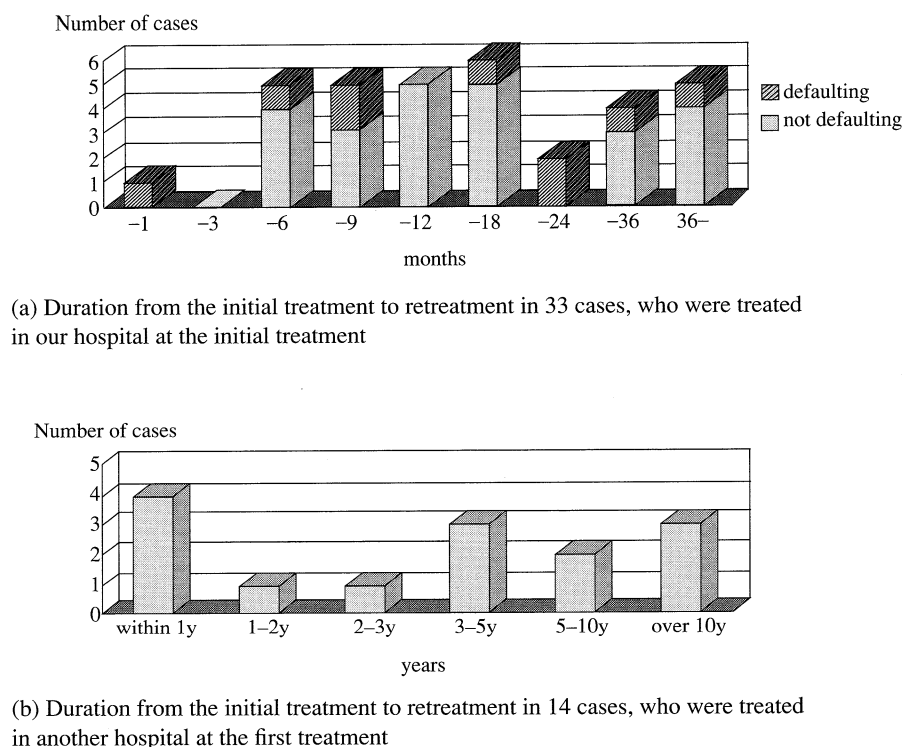


Fig. 2 Duration from the initial treatment to retreatment

虚血性心疾患 1 例，てんかん 1 例，バージャー病 1 例であった。

初回治療から再治療までの期間を示す。当院にて初回治療を行った 33 例は病歴から治療経過が明らかであり，他院において初回治療を行った 14 症例は月単位での時期の特定が不明なため分けて示す (Fig. 2a, 2b)。当院にて初回治療を施行された 33 例中 1 年以内に再治療を行った症例は 16 例 (48.5%) であり，2 年以内に再治療を行った症例は 24 例 (72.7%) と，比較的早期に再治療に至った。また他院にて初回治療を行った症例では，1 年以内に再治療を行った症例は 4 例 (28.6%)，2 年以内に再治療を行った症例は 5 例 (35.7%) と，早期再治療例の占める率は当院治療例に比較して低率であった。

(2) 当院にて初回および再治療を行った 33 例の検討

①再発例 (Relapse cases)

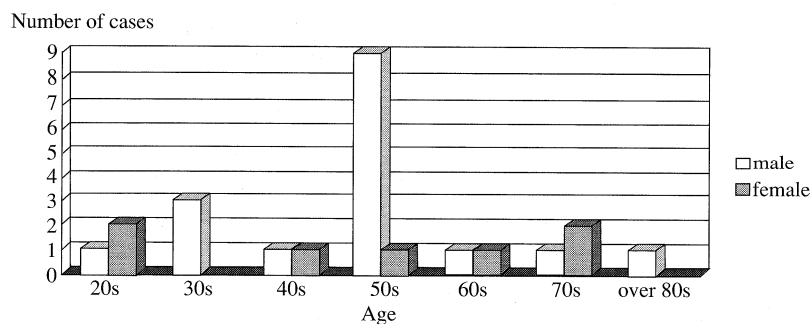
対象は再治療例 47 症例中，当院にて初回治療を行った 33 例のうち治療終了後再治療を行った 24 例であり，性別は，男性 17 例，女性 7 例であった。平均年齢は 52.0 ± 15.8 歳で，50 歳代男性が最も多数を占めた (Fig. 3a)。24 例の初回治療時の性・年齢分布および，検討期間中の 2001 年に当院に入院した初回治療肺結核全患者の性・年齢分布を示す (Fig. 3b, 3c)。初回治療から再発までの期間は 2 年以内の短期であった症例が高率であったため，再発例の初回時年齢分布は再治療時とほぼ同様

Table 2 Occupation of 24 relapse cases

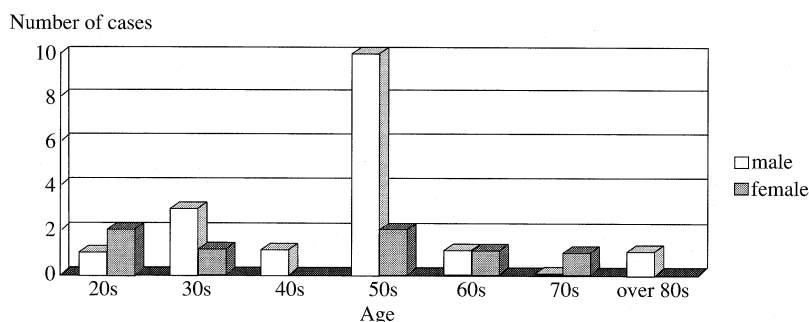
Occupation	Number
Laborer	3
Office worker	4
Day laborer	1
Merchant	1
House worker	1
Government official	1
Farmer, Fisherman	1
Jobless	12
Total	24

な分布を示しており，50 歳代が最も高率であった。2001 年に当院に入院した初回治療肺結核全患者と再発例の初回時の性・年齢分布は異なっており，再発例は 50 歳代男性に著しく偏っていた。再発例 24 例の職業を示す (Table 2) が，職業なし症例は 12 例 (50.0%) と高率であった。初回および再治療時に合併症を有した症例は，糖尿病 5 例，肺癌術後 1 例であり，初回治療と再治療の間に合併症が加わった症例はなかった。

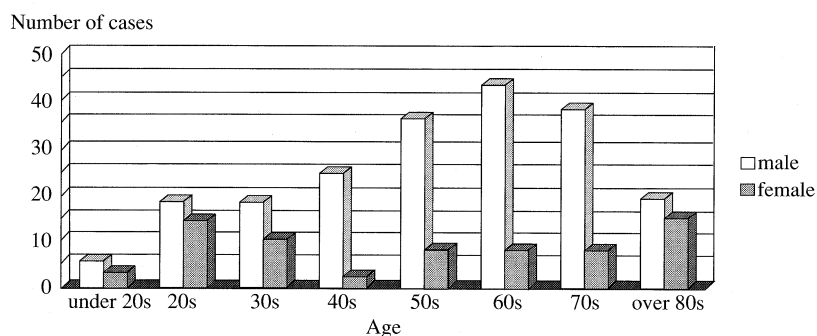
再発例の，初回治療時の当院入院時喀痰検査成績は塗抹陽性 16 例 (66.7%)，塗抹陰性培養陽性 3 例 (12.5%)，塗抹培養陰性 5 例 (20.8%) で，塗抹陽性例の直接塗抹でのガフキー号数は，3 号以下 6 例，4～6 号 5 例，7 号以上 5 例と，大量排菌例が認められた。初回・再発と



(a) Age and sex distribution at the retreatment (relapse cases)



(b) Age and sex distribution at the initial treatment (relapse cases)



(c) Initial pulmonary tuberculosis patients treated in our hospital in 2001

Fig. 3 Age and sex distribution of 24 relapse cases and all initial pulmonary tuberculosis patients treated in our hospital in 2001

も菌陽性11例，初回菌陽性・再治療時菌陰性8例，初回治療菌陰性・再治療時菌陽性1例，初回・再治療時菌陰性4例であった。再発時の当院入院時喀痰検査成績は塗抹陽性11例(45.8%)，塗抹陰性培養陽性1例(4.2%)，塗抹培養陰性12例(50.0%)であった。塗抹陽性例の直接塗抹でのガフキー号数は，3号以下4例，4～6号5例，7号以上2例であった。初回治療時薬剤感受性検査が施行可能であった菌陽性例19例中，薬剤耐性例は，SM耐性1例，INHおよびSM両者耐性1例の計2例であったが，再発時菌陽性例12例にて薬剤耐性が増した症例はなかった。

初回治療の治療方式は，開始時標準治療法A 18例，標準治療法B 6例であり，治療期間は標準治療法A 18例中糖尿病を合併した1例とINH薬剤耐性を有した1例，標準治療法B 6例中糖尿病を合併し初回治療時菌陰性であった1例において治療期間を延長していたが，その他の症例は標準治療期間から1カ月延長以内に終了していた。初回治療時菌陽性であった症例から薬剤耐性例を除外し，初期2カ月終了時菌陰性化率を検討した。標準治療法A施行例16例中9例(56.3%)，標準治療法B施行例3例中1例(33.3%)であった。

再発例の初回治療時の特徴を検討する目的から，再発

例の初回治療時病状と2001年の当院にて入院加療した初回治療肺結核全患者269例の病状を比較した。男女比、喀痰塗抹陽性率においては統計学的有意差を認めなかったが、再発例で、有空洞例は有意に多く、標準治療法Aを終了した症例での治療開始2カ月後培養陰性率は有意に低率であり、INH耐性率は再発例で高かった(Table 3)。

再治療にいたる要因としてTable 4に項目を挙げ、再発24例が該当するか検討した。年齢要因としては80歳以上の高齢の症例は1例(4.2%)のみであったが、この症例は菌陰性化が遅れた症例であった。職業的要因として日雇い労務者は1例(4.2%)であったが、この症例はアルコール多飲、糖尿病合併症であった。初回大量排菌例は5例(20.8%)であり、標準治療にて初期2カ月で菌陰性化にいたらなかった症例は11例(45.8%)であった。副作用にて初回治療時RFP使用不能例は1例(4.2%)であったが、本症例は初回治療時菌陰性であった。初回INH耐性は1例(4.2%)であった。一日日本酒換算3合以上を連日飲酒という大量飲酒者は5例(20.8%)に認

められた。過労・ストレスは5例(20.8%)に認められ、2例は昼夜逆転の職に就き、1例は初回治療後42歳で高齢出産後再発、1例は初回治療後失職し求職中、1例は夫が要介護2に認定され家庭内介護を行っていた。合併症として、糖尿病は5例(20.8%)、悪性疾患は1例(4.2%)、精神障害は1例(4.2%)に認められた。まったくこれらの要因が認められなかった症例は3例(12.5%)であった。Table 3に挙げた再治療要因を1要因のみ有していた症例は12例(50.0%)、2要因であった症例は4例(16.7%)、3要因であった症例は5例(20.8%)であった。

再発要因として指摘されることが多かった糖尿病合併例5例について、同時に認められた再発要因を示す。5例中4例が50歳代であり、菌陰性化の遅れ3例、アルコール多飲2例、高齢1例、日雇労務者1例であり、また5例中2例は糖尿病の治療を中断していた(Table 5)。

再発例中もっとも高率であった50歳代男性9例と、初回治療時の年齢、喀痰検査成績、治療法を合致させ、

Table 3 Comparison of characteristics between relapse cases at the initial treatment and all initial pulmonary tuberculosis patients in 2001

	Relapse cases*	Initial cases	P value
Case number	24	269	
Male/Female	17/7	201/68	ns
Number of 50s male	9/24	36/269	P < 0.001
Cases with cavities	20/24	161/269	P < 0.05
Smear positive cases	16/24	132/269	ns
Cases with negative conversion by sputum cultures at the end of the second month*	9/17*	88/97*	P < 0.001
Cases with INH-resistance	2/20*	4/214*	P < 0.05
Cases with RFP-resistance	0/20	2/214	ns

* Cases treated with 6 months treatment

Cases whose sputum were culture positive and drug susceptibility test were performed

Table 4 Factors leading to relapse

1 Age-related factors	More than 80 years at the initial treatment and/or at retreatment
2 Occupational factors	Day laborer
3 Cases having large amount of smear	More than Gaffky 7
4 Therapeutic factors	Long duration of negative conversion by culture (Sputum culture positive at the end of 2 month treatment)
5 Side effect	①RFP un-using ②INH un-using ③Unsuitable medication
6 Drug resistance	①INH resistance ②RFP resistance ③Multi-drugs resistance
7 Problems on the patient's side	①Heavy drinking ②Over-workers, Stress ③Irregular life style ④homeless
8 Complication	①Diabetes mellitus ②Malignant disease ③Psychological disease ④Administration of immunosuppressant

Table 5 Factors leading to relapse found in 5 cases with diabetes mellitus

	Factors lead to relapse	Treatment of diabetes mellitus
1 51y, male	Day laborer, Heavy drinking	Defaulting
2 54y, male	RFP un-using	Under treatment
3 57y, male	Long duration of negative conversion by culture	Under treatment
4 58y, male	Heavy drinking	Defaulting
	Long duration of negative conversion by culture	
5 85y, male	An advanced age	Under treatment
	Long duration of negative conversion by culture	

Table 6 Comparison between the 50s male retreatment cases and 50s male not-retreatment cases

	Retreatment cases	Not-retreatment cases	P value
Number of cases	9	18	
Mean age	54.8 ± 2.5	53.1 ± 4.4	ns
Occupation			
Ordinary laborer	0	5 (27.8)	ns
Office worker	2 (22.2)	5 (27.8)	ns
Day laborer	1 (11.1)	2 (11.1)	ns
Merchant	1 (11.1)	2 (11.1)	ns
Government official	0	0	
Farmer, Fisherman	1 (11.1)	0	ns
Jobless	4 (44.4)	4 (22.2)	ns
Complication			
Diabetes mellitus	4 (44.4)	2 (11.1)	P < 0.05
Malignant disease	1 (11.1)	1 (5.6)	ns
Heavy drinking	5 (55.6)	13 (72.2)	ns
Cavitary cases	8 (88.9)	17 (94.4)	ns
Sputum bacillary positive	8 (88.9)	17 (94.4)	ns
Sputum smear over Gaffky 7	3 (33.3)	4 (22.2)	ns
Negative conversion by culture at the end of the second month	4 (44.4)	11 (61.1)	ns
Mean number of the factors leading to retreatment	1.88 ± 0.78	1.5 ± 0.99	ns

(%)

Table 7 Comparison between the 50s male cases and other aged male cases who received the first treatment at our hospital (Retreatment cases)

	50s	Other age groups	χ^2 test
Number	10	7	
Age	54.7 ± 2.6	46.3 ± 20.6	P < 0.01
Occupation			
Ordinary laborer	2 (20.0)	1 (14.3)	ns
Office worker	1 (10.0)	2 (28.6)	ns
Day laborer	1 (10.0)	0	ns
Jobless	4 (40.0)	4 (57.1)	ns
Complications			
Diabetes mellitus	4 (40.0)	1 (14.3)	P < 0.05
Malignant disease	1 (10.0)	0	ns
Heavy drinking	5 (50.0)	2 (28.6)	P < 0.05
Cavitary cases	10 (100)	6 (85.7)	ns
Sputum bacillary positive	8 (80.0)	6 (85.7)	ns
Sputum smear over Gaffky 7	3 (30.0)	2 (28.6)	ns
Negative conversion by culture at the end of the second month	4 (40.0)	5 (71.4)	ns
Mean number of the factors for retreatment	1.88 ± 0.78	1.38 ± 0.74	ns

(%)

現在まで24カ月間再発しなかった初回治療男性例18例（非再発群）を研究対象期間内から抽出し比較した（Table 6）。職業分布で差はなく、合併症として糖尿病症例が再発例において有意に高率であり、大量飲酒者はむしろ非再発例でやや高率であったが統計学的有意差は認めなかった。治療開始2カ月後に菌陰性化した症例は2群間でほぼ同率であった。次に初回治療時50歳代男性であった再治療例（50歳代群）と50歳代を除いた男性の再治療例（非50歳代群）の背景の比較を行った（Table 7）。職業分布で差は認めなかったものの、50歳代群では、糖尿病症例、大量飲酒者が有意に高率であった。治療開始2カ月後の菌陰性化率に有意差はなかった。

②治療中断例（Defaulted cases）

初回治療を中断しその後再治療にいたった9例について検討した。9例は全例男性で、再治療時平均年齢49.6±16.4歳で、20歳代2例、30歳代1例、40歳代1例、50歳代2例、60歳代2例、70歳代1例と年齢の偏りは認めなかった。職業は民間職員2例、常用労務者2例、日雇労務者1例、なし4例であった。

初回治療時の当院入院時喀痰検査成績は塗抹陽性6例、塗抹培養陰性3例で、塗抹陽性例の直接塗抹でのガフキー号数は、4～6号3例、7号以上3例であった。再治療時の当院入院時喀痰検査成績は塗抹陽性6例（66.7%）、塗抹陰性培養陽性2例（22.2%）、塗抹培養陰性1例（11.1%）で、塗抹陽性例の直接塗抹でのガフキー号数は全例7号以上であった。初回治療時菌陽性者中、INH耐性2例、SM耐性2例を認めたが、さらに再治療時にINH耐性となった症例が1例認められた。初回治療時糖尿病患者が1例含まれたが再治療時に合併症が増えた症例はなかった。

初回治療の治療方式は、標準治療法A 4例、標準治療法B 4例、標準治療法C 1例であった。中断した時点では全例喀痰菌陰性であり、標準治療Aを行った4例では4カ月時で中断2例、5カ月時で中断2例、標準治療Bでは4カ月時1例、5カ月時1例、6カ月時1例、8カ月時1例、標準治療Cでは4カ月時1例と、全例菌陰性化した後外来移行直後ないしはその翌月における中断であった。再治療時の肺結核発見動機は、有症状受診7例（77.8%）、管理検診1例（11.1%）、定期健診1例（11.1%）であった。

中断以外の再治療にいたる要因では、職業的要因として日雇労務者が1例（11.1%）認められたが、この1例はアルコール多飲者で初回大量排菌者であった。初回大量排菌例は3例（33.3%）であり、標準治療にて初期2カ月で菌陰性化にいたらなかった症例は1例（11.1%）、初回INH耐性は2例（22.2%）であった。多量飲酒者は9例中5例（55.6%）、過労・ストレスは1例（11.1%）に

認められた。合併症として糖尿病は1例（11.1%）に認められた。中断以外の要因が認められなかった症例はなく、中断以外の再治療要因を1要因のみ有していた症例は5例（55.6%）、2要因であった症例は3例（33.3%）、3要因であった症例は1例（22.2%）であった。

考 案

今回、再治療例を検討するにあたり、再治療例を、前回治療内容が不明ないしは中断脱落した症例、および再発例をあわせた症例とし、各々別途に検討し、継続ないしは複数回再発した症例は除外した。また初回治療時期はRFPを含む化学療法が浸透したと考えられる過去20年以内に初回治療がなされた症例とした。これは再治療を検討する場合病歴を可能なかぎり明らかにするべきであるが、INH、PAS、SMの治療を受けた症例は治療内容や期間を記憶されていないこと、INH、PAS、SMの治療効果と標準治療期間の関係については不明であること、INH、PAS、SM投与は現在では不十分ともいえる治療であり、今後このような治療を受ける症例はないこと、過去に再治療を繰り返した症例については治療の詳細な分析が不可能であることから対象を限定した。再治療例の定義はWHOによれば、「以前治療を失敗ないしは中断した既往のある症例、ないしは再発例、すなわち以前結核治療を終了し、その後細菌学的菌陽性（塗抹、ないしは培養陽性）となった症例」である⁴⁾。本邦では新結核用語事典において、再治療は「結核に対する化学療法を過去に1カ月以上受け、かつその治療終了後2カ月以上経過している者に行う治療」とされ、再発は「いったん菌陰性化し治療を必要としなくなった結核症が再び悪化すること」で、「悪化には結核菌を再排菌する場合と胸部X線所見上の悪化をみる場合があり、またその両者の場合がある」とされている⁵⁾。再発は「治療終了後喀痰中結核菌が20コロニー以上2回以上、および大量排菌が1回生じた場合を再発として取り扱い、塗抹陽性培養陰性例や20コロニー以下の微量菌1回のみ排菌は再発に含めない」とする報告⁶⁾もあったが、今回の検討では細菌学的あるいは画像所見での増悪例に対し結核治療を再度行った症例を再治療と定義し検討した。

今回の検討において、再発例の初回治療時の病状について研究期間内の1年間に当院にて入院加療した初回治療肺結核患者の病状と比較した結果、①50歳代男性、②有空洞例、③治療開始2カ月後菌陽性例、④INH耐性例が、再発例に有意に多数であった。再発要因として、過去の検討を考慮しTable 4に示したように要因を挙げ検討したが、最も多数であった再発要因は、「菌陰性化の遅れ」であった。また、再発例が50歳代の男性に特に多数であったことから、50歳代の非再発例と比較した

ところ糖尿病合併例が多数であったこと、他の年代の再発例と比較し糖尿病合併例、飲酒者が多く、50歳代は他要因も複数有し患者管理上注意を要する年代と考えられる。1983年に上田は、①男性、②60歳以上、③糖尿病合併かつ飲酒歴あり、④菌陰性化の時期の遅延症例が再発要因⁷⁾と報告しているが、50歳代男性と低年齢化した以外は短期化学療法が行われている今日であっても同様な傾向であった。

再発要因として、非再発例と比較し50歳代男性に有意に高率であった糖尿病合併であるが、今回は症例数が少なく、糖尿病合併のみで再発因子となりうるか検討は十分ではない。今回の検討ではいずれの症例も糖尿病以外に他要因が認められ、また、5例中2例で糖尿病の治療を中断しており、再発が、糖尿病であるという理由のみで生じたのか、他要因が加わって生じたのか、不明であった。過去の報告⁸⁾においては糖尿病という因子のみでは再発は高率ではないとされ、当院における糖尿病合併初回治療菌陽性肺結核患者の治療成績でも標準治療後2年間の再発率は3.8%と高率ではなかったこと⁹⁾から、糖尿病合併に複数の要因が重なり再発にいたった可能性が高いと考えられた。

再発を予防する目的で病状や合併症、背景を考慮し、初回治療期間の長期化について検討がなされてきた。免疫抑制宿主であるHIV陽性肺結核患者の初回治療期間については、HIV非感染者と同様の治療期間でよいという報告^{10)~12)}がなされ、合併症のみで治療期間を延長すべきであるという報告はない。再発予防目的で治療期間を延長する場合として、2002年に米国ATS¹²⁾は、治療開始2カ月後、すなわち初期強化相が終了した時点で培養陽性であった症例は再発率が高く¹³⁾、また、間欠投与における治療成績ではあるが治療開始時空洞を有する症例は空洞を有しない症例に比較し再発率が高い¹⁴⁾という報告から、この2要因を有する症例に対しPZAを含んだ6カ月間の初期強化短期化学療法における維持治療期間を4カ月から7カ月と延長すべきであることを提言した。今回の検討でも、再発例は初回治療時菌陰性化の遅れが認められた症例に多く、入院全体からみて有空洞例は有意に高率であり、今後、これらの報告を踏まえ、本邦でも、合併症、排菌継続期間による適切な治療期間についても検討し、再発を防ぐ必要がある。また、初期強化短期化学療法Aの再発率はシンガポールにおける検討では2.5%¹⁵⁾と低率であり、世界的に評価されているにもかかわらず、本邦では2001年において喀痰塗抹陽性初回治療例の55.6%においてのみ用いられたにすぎない¹⁶⁾。標準治療法AはPZAが加わるにより肝機能障害や高尿酸血症などの副作用が報告され、高齢者への投与について注意が促され投与を躊躇する場合もある

が、結核緊急実態調査¹⁷⁾においてPZAを含む治療は70歳代で42.1%、80歳以上で22.9%に行われており、治療成績と病状を考慮し可能であれば標準治療Aを、不適なものには標準治療Bを用い、確実に治癒をはかるべきであろう。

結核治療において、治療中断例、不規則治療例を減少させ可能なかぎり完了させること、また、治療終了後の再発を防ぐため、確実な患者管理、服薬支援のもとに標準治療方式を施行することは、最も重要な結核対策である。治療中断を減少させるための服薬支援として、WHOなど欧米の専門機関がDOTSを開始し^{18) 19)}、DOTSによる治癒率の向上、治療中断率の低下、薬剤耐性発現率の低下が報告され、現在では本邦においても入院施設内DOTS(院内DOTS)、地域DOTSによる服薬の確実な管理が行われ始めている^{20) 21)}。2003年2月に厚生労働省健康局結核感染症課により、2000年の本邦の結核緊急実態調査¹⁷⁾による現状をふまえ、今後の結核対策の推進・強化を目的とし、21世紀型日本版DOTS対策が提言された²²⁾。この提言は、外来治療中断を起こすリスクについて医療機関と行政が情報交換し、退院後の服薬支援内容を決定し、行政がより具体的な取り組みを行うことを目的としている。外来において医療機関が行いうる患者管理に限界があり、外来移行後は行政が主体となって患者管理を行う必要があること、過去の本邦における結核患者の服薬管理を振り返った時、結核患者、特に外来患者の治療支援が十分でなかったため服薬管理が確実でなく、脱落したり不規則治療にいたった症例が薬剤耐性を生じたり慢性排菌に至ったという事例の検討によると考えられる。本邦の過去の結核治療成績は、1991年から1996年までの喀痰塗抹陽性初回治療肺結核症例57,874例の検討²³⁾では、治療成功79.9%、失敗5.3%、中断3.4%、死亡11.4%、2000年結核緊急実態調査¹⁷⁾では、治療成功76.4%、失敗1.4%、治療失敗疑い0.3%、中断5.7%、死亡12.9%、そのほか3.2%で、治療中断例が稀ではないことが報告されてきた。WHO²⁴⁾では1998年のコホート分析の結果、中断例はDOTS下で1.2%、非DOTS下で1.7%にすぎず、非DOTS例であっても本邦の成績と比較し中断率は低く、WHOが確実な治癒を目標として患者の服薬支援を結核対策の一つの柱として強力に推し進めてきた結果、中断率が低率となったと考えられる。今回の再治療例33例中、治療中断例は9例と少数であったが重要な問題と考えられる。年齢、職業の分布に偏りはなかったが、全例男性であり、中断時期が外来に移行した時期に集中していることから、すべての患者に対し外来患者管理および服薬支援体制の強化が必要となる。2000年の本邦結核緊急実態調査¹⁷⁾において治療中断率が高かった患者群は、生活保護申請中、住所

不定・ホームレス経験者、肺外結核、生活保護受給中、外国人、単身者、要精査を放置、日雇労働者、定期健診長期未受診、15～19歳の患者、などであり、年齢の項目を除けば、社会的弱者で病識に乏しく、治療への理解力に乏しいことが推測される症例であった。現在入院期間は短縮化の方向へ進んでいるが、これら治療中断にいたりやすい症例については確実な治療支援がないかぎり早期退院は治療完了に至らない場合も少なくないと考えられる。医療機関における外来管理には限界があり、今春に勧告された新しい日本型地域DOTS²²⁾の早期活用が望まれるが、入院を継続し治療終了した飯場症例の良好な治療成績²⁵⁾から、院外DOTSが確実に行えない場合、医療機関に健康保険上特典を与え治療終了まで治療中断しやすい患者を収容する施設の設置も治療率向上のために有用であると考えられる。また、米国ではDOTS時インセンティブとして治療期間中の住居および食事の支給を行うが、本邦においては生活保護の支給が該当する。米国では治療に対し協力的で服薬を行った患者にインセンティブを支給するが、本邦では生活保護受給者に治療中断者が多く¹⁷⁾、保健所のみならず、福祉行政の関与も必須であり、日本型DOTSは行政の多くの分野の関わりにより運営されるべきであると考えられる。

再治療と薬剤耐性の獲得については、1997年、療研²⁶⁾の報告により再治療時に高率に薬剤耐性を獲得することが報告された。今回の検討では、再発例、治療中断例をあわせ、新たに薬剤耐性を獲得した症例は1例にすぎなかった。この症例は、会社員で大学卒の学歴を有する症例であったが、入院中から服薬が複数、多量であることを好まず選択して内服し、外来時は処方された薬剤を家族に見せて後廃棄し、そのためINHに耐性を生じたと考えられる。他症例は不規則治療でなくある時点から受診せず内服を中止しており、そのような中断例や標準治療を確実に終えた症例が再治療時に新たに薬剤耐性を獲得することは必ずしも高率ではない可能性があるが、今後さらに検討すべきであると考えられた。

再治療例の背景は多様であり、医療側、患者側の両者の要因を検討し、治療期間の設定、服薬支援体制の整備など検討すべきであると考えられた。

結 論

①2000年から2002年までに当院で入院加療を行った再治療例47例について検討した。当院で初回治療を行った33例中、再発例は24例、脱落例は9例であった。

②再発例は50歳代男性に多く、初回治療時菌陰性化が遅れた症例が24例中11例を占めた。

③再発した50歳代男性は50歳代の非再発例と比較し糖尿病合併例が有意に高率であった。

④糖尿病合併例は再発例24例中5例に認められたが、再発要因を他に有しており、糖尿病合併のみで再発要因となるか不明であった。

⑤治療中断例は退院後比較的早期に初回治療を中断しており、外来における服薬支援が重要であると考えられた。

なお、本研究は2002年度厚生科学研究費補助金 新興、再興感染症研究事業（主任研究者 森 亨）の援助を受けて行われた。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課長：「結核医療の基準」の一部改正について、健医感発第6号。1996。
- 2) 増山英則，青木正和：結核治療における米国行政担当者の対応と認識—日本の臨床医との相違。結核。2000；75：413-422。
- 3) 森 亨：「治療成績の評価，結核医療の基準とその解説」，第1版，厚生省保健医療局エイズ結核感染症課監修，結核予防会，東京，1996，76-91。
- 4) World Health Organization：TB. crossroads. WHO Report on the Tuberculosis Epidemic, 1998. Geneva, Switzerland, 1998.
- 5) 日本結核病学会用語委員会：新結核用語事典，結核予防会，東京，2001。
- 6) 亀田和彦：肺結核の再発について。結核。1983；58：73-80。
- 7) 上田博三：最近の日常診療における再発。結核。1983；58：144-145。
- 8) 亀田和彦，川幡誠一，益田典幸：糖尿病合併肺結核の短期治療と遠隔成績。結核。1990；65：791-803。
- 9) 佐々木結花，山岸文雄，八木毅典，他：糖尿病合併初回治療菌陽性肺結核患者の検討。結核。2002；77：302。
- 10) Perriens JH, Louis ME, Mukadi YB, et al.: Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. N Engl J Med. 1995；332：779-784。
- 11) Kassim S, Sassan-Morokro M, Ackah A, et al.: Two-year follow-up of persons with HIV-1 and HIV-2 associated pulmonary tuberculosis treated with short course chemotherapy in West Africa. AIDS. 1995；9：1185-1191。
- 12) American thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infection Disease Society of America: Treatment of Tuberculosis. Am Respir Crit Care Med. 2003；167：603-662。
- 13) Mitchinson DA：Assessment of new sterilizing drugs for treatment pulmonary tuberculosis by culture at 2 months. Am Rev Respir Dis. 1993；147：1062-1063。
- 14) Tuberculosis Trials Consortium：Rifampentine and isoniazide once a week versus rifampine and isoniazide twice a week for treatment of drug susceptible pulmonary tuberculosis：a randomized clinical trial. Lancet. 2002；360：528-534。
- 15) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research

- Council: Long-term follow-up of a clinical trial of 6-month and 4-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1986 ; 133 : 779-783.
- 16) 厚生労働省健康局結核感染症課監修:「結核の統計 2002」. 結核予防会, 東京, 2002.
 - 17) 厚生労働省:平成12年結核緊急実態調査.
 - 18) Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, et al.: Tuberculosis in New York City. *N Engl J Med.* 1995 ; 333 : 229-233.
 - 19) Sbarbaro JA, Johnson S : Tuberculous chemotherapy for recalcitrant outpatients administered directly twice weekly. *Am Rev Respir Dis.* 1968 ; 97 : 895-903.
 - 20) 有馬和代, 撫井賀代, 中澤秀夫:「ふれあい DOTS」の実際. 結核. 2002 ; 77 : 222.
 - 21) 河田兼光, 山里将也, 大谷すみれ, 他:横浜市の DOTS 一事業開始 2 年 9 カ月の報告. 結核. 2003 ; 78 : 262.
 - 22) 厚生労働省健康局結核感染症課長:「今後の結核対策の推進・強化について」. 健感発0220001号. 2003.
 - 23) 山下武子:日本の治療成績に関する研究, 再興感染症としての結核対策確立のための研究, 厚生科学研究費補助金 新興, 再興感染症研究事業 (主任研究者 森亨), 2001, 85-98.
 - 24) World Health Organization : WHO REPORT 2001, Global Tuberculosis Control, Geneva, 2001.
 - 25) 前原重矢乃, 西尾恵子, 角南祐子, 他:飯場で発見された結核患者の治療状況. 結核. 2002 ; 77 : 313.
 - 26) Hirano K, Kazumi Y, Abe C, et al.: Resistance of antituberculosis drugs in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001 ; 5 : 46-52.

Original Article

A STUDY ON PULMONARY TUBERCULOSIS RETREATMENT CASES

Yuka SASAKI, Fumio YAMAGISHI, Takenori YAGI, Meiji ITAKURA,
Ayako FUJIKAWA, Meiji KUGA, and Tsuyoshi ISHIMARU

Abstract [Objective] To investigate the factors leading to the retreatment for tuberculosis.

[Materials] Forty-seven retreatment cases with pulmonary tuberculosis, who were discharged from the National Chiba Higashi Hospital from 2000 to 2002.

[Methods] Data on all retreatment cases were studied as to the condition of the original treatment and factors leading to the retreatment.

[Results] Of the 47 cases, 33 cases received the original treatment in our hospital. Of the 33 cases, 24 cases were relapsed cases and 9 cases were defaulters. Most relapsed cases were male aged 50s and 12 cases (50%) were jobless. As the factors leading to retreatment, the delay in the negative conversion of sputum culture accounted for 11 cases (45.8%) out of 24 cases. No specific factors were found in three cases (12.5%). Among the defaulters, no bias was seen as to age and occupation of cases, but all the cases were male, and they defaulted during the maintenance phase of treatment at the out-patient department.

[Consideration] The delay in the negative conversion of sputum culture was the main factor relating to the relapse. Diabetes mellitus (DM) is one of the factors leading to the

relapse, but many factors were observed in DM patients. Male cases aged 50s had many factors leading to the relapse. An intensive management for out-patients and involvement of welfare department aiming at the completion of treatment for the socially vulnerable groups might be necessary as the measure to prevent defaulting.

[Conclusion] The delay in the negative conversion of sputum culture was the main factor leading to relapse, and intensive management for out-patients aiming at the completion of treatment is necessary to prevent the defaulting.

Key words : Relapse, Defaulting, Retreatment, Management of regular drug-taking, Directly observed treatment, short course

Department of Thoracic Disease, National Chiba Higashi Hospital

Correspondence to : Yuka Sasaki, Department of Thoracic Disease, National Chiba Higashi Hospital, 673, Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8712 Japan.
(E-mail: sasakiy@chibae.hosp.go.jp)