

活動性肺結核患者の在院日数（入院期間）の推移についての検討

井上 哲郎 田中 栄作 種田 和清 田口 善夫
加藤 晃史 櫻本 稔 前田 勇司 馬庭 厚

要旨：1996年にピラジナミド（PZA）を含む抗結核療法が標準療法に加えられたが、当科ではそれ以降、活動性肺結核患者の退院基準を見直し、できるだけ在院日数（入院期間）の短縮を図る方針としている。今回、PZA導入および退院基準の見直しによって在院日数が実際にどの程度短縮されたかを retrospective に検討した。当院に入院した活動性肺結核患者（初回治療例）を PZA 導入前の A 群（1992年4月～1996年3月入院）、PZA 導入後の B 群（1996年4月～2000年3月入院）、の4年間ずつに分類した。PZA 投与率は A 群 23.3%、B 群 80.1%であった。塗抹陽性例の排菌陰性化までの平均月数は A 群 2.5 ± 1.0 カ月、B 群 1.8 ± 0.7 カ月と B 群で有意に短縮を認めた。在院日数は活動性肺結核全体では A 群（N = 200）平均 133.8 ± 65.6 日、B 群（N = 234）平均 63.7 ± 41.8 日、塗抹陽性例に限ると A 群（N = 147）平均 147.5 ± 62.6 日、B 群（N = 154）平均 73.0 ± 41.8 日、といずれも B 群で有意に短縮を認めた。在院日数の短縮によって生じる可能性のあるマイナス面（副作用、通院中の服薬自己中断や再排菌など）の明らかな増加は認められなかった。排菌陰性化後も入院継続を要する症例への個別の対応は必要であるが、当科で実現した程度の平均在院日数の短縮は可能であろうと思われた。

キーワード：肺結核、在院日数、入院期間、ピラジナミド、PZA

はじめに

1996年4月にピラジナミド（PZA）を含む抗結核療法が標準療法に加えられ、排菌陰性化に要する期間が短縮することが報告されている¹⁾。当科でも PZA を含む抗結核療法の標準療法への導入に際して退院基準を見直し、在院日数（入院期間）の短縮を図る方針としている。PZA 導入および退院基準の見直しによって活動性肺結核患者の在院日数が実際にどの程度短縮したかを検討し、また在院日数の短縮によって生じる可能性のあるマイナス面（副作用、通院中の服薬自己中断など）の増加がどうか検討したので報告する。

対象と方法

当院に入院した活動性肺結核患者（初回治療例）を

PZA 導入前の A 群（1992年4月～1996年3月入院、N = 200）、PZA 導入後の B 群（1996年4月～2000年3月入院、N = 234）、の4年間ずつに分け、それぞれ PZA 投与の有無、喀痰塗抹陽性例に関しては排菌陰性化までの月数、在院日数（入院期間）、耐性率、副作用、通院中の服薬自己中断などが原因の再入院の有無について、診療録を用いて retrospective に比較検討した。なお自己退院や入院中の死亡例は除外した。検定には t 検定および Cochran and Cox 検定を用いた。

活動性肺結核は、排菌の有無には関係なく抗結核療法を要する肺結核と定義した²⁾。

喀痰抗酸菌検査は原則として毎月3日間連続で行い、3回とも塗抹陰性となれば排菌陰性化とした。

PZA の投与は、80歳以上の高齢者や全身状態の極度に悪い症例、痛風や持続する肝障害のある症例は原則と

して除外し、最終的には各主治医の判断で体重および年齢などから0.8～1.5 g/日を投与した。

また、当院の活動性肺結核患者の退院基準は、PZA導入前(1996年3月)までは喀痰培養陰性が2カ月続くことを基準としていたが、PZA導入(1996年4月以降)をきっかけに塗抹陰性化(排菌陰性化)すれば退院可能と改めた。

入院時に排菌陰性が確認された症例においても、A群では喀痰培養陰性が2カ月続くことを退院基準としていたが、B群では排菌陰性が確認された時点で通院へ切り替えとした。ただし、B群においても服薬コンプライアンスの確認や副作用チェックのため、化療開始後約2週間は入院継続がのぞましいと患者に説明した。

結 果

PZA投与率(Fig. 1)はA群23.3%、B群80.1%であった。A群においてPZAは塗抹陽性例に対して投与され、投与法はINH + RFP + EBないしINH + RFP + SMに4剤目としてPZAを加える方法で、2カ月投与ではなくほぼ全例が化療中(計約1年間)継続された。B群におけるPZAの投与法は全例、標準療法の2カ月投与であつ

た。すなわちINH + RFP + EBないしINH + RFP + SMに4剤目としてPZAが加えられ、2カ月間投与された。

喀痰塗抹陽性例の排菌陰性化までの平均月数(Fig. 2)はA群(N=147)2.5±1.0カ月、B群(N=154)1.8±0.7カ月とB群で有意な(P<0.001)短縮を認めた。さらに、A群のPZA非投与例(N=100)の排菌陰性化までの平均月数は2.7±1.0カ月、B群のPZA投与例(N=145)の排菌陰性化までの平均月数は1.7±0.7カ月と、同様にB群で有意な(P<0.001)短縮を認めた。

在院日数(入院期間)は活動性肺結核全体(Fig. 3)ではA群(N=200)平均133.8±65.6日、B群(N=234)平均63.7±41.8日、喀痰塗抹陽性例(Fig. 4)に限るとA群(N=147)平均147.5±62.6日、B群(N=154)平均73.0±41.8日、といずれもB群で有意に(P<0.001)短縮を認めた。

なお、B群においても234例中80例(34.2%)が排菌陰性であったが、この内訳は塗抹陰性培養陽性で服薬指導や副作用チェックの目的で入院した症例が42例、初診時塗抹陽性が予測されて入院したが結果的に塗抹陰性であった症例が33例を占めた。

耐性率に関しては、INH、RFPのいずれか1剤に耐性

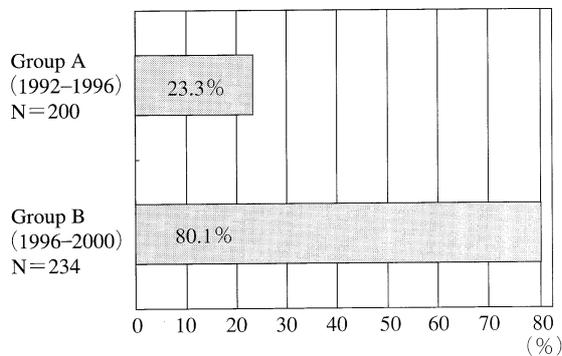


Fig. 1 Administration rate of PZA

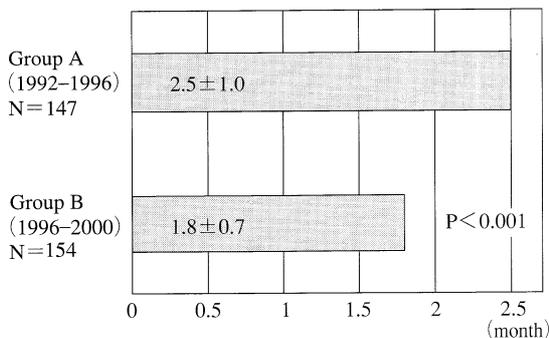


Fig. 2 Duration to bacterial conversion

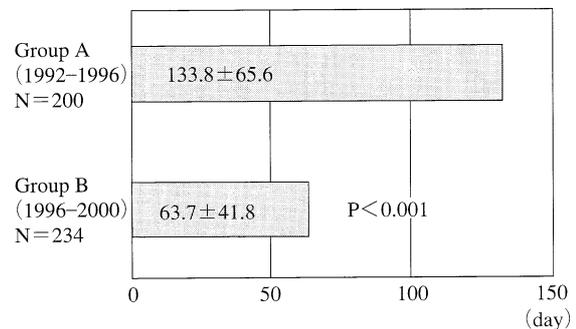


Fig. 3 Mean duration of hospitalization for patients with pulmonary tuberculosis

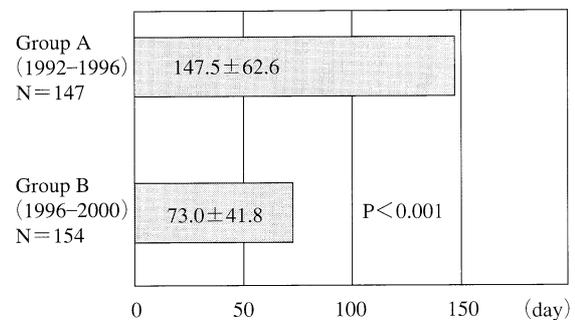


Fig. 4 Mean duration of hospitalization for patients with smear positive pulmonary tuberculosis

の例は A 群 (培養陽性 170 例) では 3 例 (1.8%), B 群 (培養陽性 192 例) では 4 例 (2.1%) にみられたが, 2 群間で有意差を認めなかった。INH, RFP の 2 剤に耐性 (多剤耐性) の例は A 群 B 群ともに 1 例も認めなかった。

休薬を要する抗結核薬の副作用は, A 群 12 例 (6.0%), B 群 22 例 (9.4%) と B 群でやや多くみられたが, いずれも休薬により軽快し致命的な例はなかった。また B 群において PZA が 2 カ月終了まで投与できなかつたのは 3 例のみであった。2 カ月終了まで投与できなかつた原因は肝障害, 発熱, 皮疹が各 1 例であった。なお, PZA 投与例に限って比較を行うと, 休薬を要する副作用は A 群 (N = 47) 8 例 (17.0%), B 群 (N = 187) 20 例 (10.7%), と B 群のほうが副作用の発現率は低くなった。

通院中の服薬自己中断や再排菌などが原因の再入院は A 群 2 例 (1.0%), B 群 2 例 (0.9%) にみられたが, 2 群間で増加を認めなかった。

考 案

欧米諸国では入院治療群と外来治療群の治療成績に差がない, つまり結核治療に原則として入院安静の必要はないということが, すでに確立されている³⁾。これらの研究は INH, SM, PAS が主に使用されていた 1960 年代に行われたものであり, 現在では化学療法がはるかに強力になり, 欧米諸国では 1970 年代以降は結核治療を原則として外来で行うことを標準としている⁴⁾⁵⁾。結核罹患率の低いわが国にこの成績のすべてを当てはめることは無理があるとしても, わが国の結核診療においては従来から「長期入院治療」が推奨されてきた感がある⁶⁾。結核患者の全国平均の在院日数は 1985 年の 207 日から 1998 年の 109.3 日へと短縮してきてはいるが⁷⁾, PZA を含む抗結核療法による化療 2 カ月後の排菌陰性化率が 93.1%¹⁾ と報告されていることから, さらに在院日数の短縮が全国的に可能であろうと推測される。

1990 年に下出らが活動性肺結核の大部分は外来治療可能であると報告し⁸⁾, 1995 年に鈴木らが在院日数短縮の妥当性について報告しているが⁹⁾, その後, 在院日数に関する検討はほとんどなされていない。当院でも 1996 年までは, 喀痰培養陰性が 2 カ月続けば退院可能という, 根拠のない退院基準を踏襲していたが, 1996 年 4 月に標準療法として PZA が導入された際に, 喀痰塗抹が陰性化 (排菌陰性化) すれば原則として退院可能と改めた。

在院日数 (入院期間) は, 活動性肺結核全体では PZA 導入前 (A 群) 平均 133.8 日, PZA 導入後 (B 群) 平均 63.7 日, 喀痰塗抹陽性例に限ると A 群平均 147.5 日, B 群平均 73.0 日, といずれも PZA 導入後 (B 群) 有意な短縮を認めた。

喀痰塗抹陽性例の排菌陰性化までの平均月数は A 群 2.5 ± 1.0 カ月, B 群 1.8 ± 0.7 カ月と B 群で有意な短縮を認めた。さらに, A 群の PZA 非投与例では排菌陰性化までの平均月数は 2.7 ± 1.0 カ月, B 群の PZA 投与例では 1.7 ± 0.7 カ月と, 同様に B 群で有意な短縮を認めた。この平均月数の差 (1.0 カ月) が在院日数短縮において PZA の寄与した部分と考えられた。したがって短縮された期間からこの 1.0 カ月を差し引いた日数が, 退院基準の見直しによってもたらされた短縮期間と考えた。

ところで, B 群においても 234 例中 80 例 (34.2%) が入院時の排菌陰性であった。これらの症例の内訳は, 塗抹陰性培養陽性患者で服薬指導や副作用チェックの目的で入院した症例, 初診時塗抹陽性が予測されて入院したが結果的に塗抹陰性であった症例, 排菌陰性が確認できても服薬コンプライアンスや患者の希望から入院期間が延長した症例が占めていた。このような症例の中には, 結果的には入院せずに化療可能な症例も含まれていると考えられるが, 各症例に応じての対応が重要と考えられた。

休薬を要する抗結核薬の副作用は全体では B 群にやや多くみられたが, PZA 投与例に限って比較を行うと, B 群のほうが副作用の発現率は低くなった。いずれも重篤な症例はなかった。また, 退院後に抗結核薬の副作用が重篤となったために再入院を要した症例は, A 群 B 群ともにみられなかった。そのほか, 通院中の服薬自己中断や再排菌が原因の再入院率は, A 群 1.0%, B 群 0.9% と差はみられなかった。これらのことから少なくとも当科で実現した程度の在院日数短縮, すなわち外来治療へのより早期の切り換えは, 再入院率でみる限りではあるが, 重篤な副作用, 通院中の服薬自己中断や再排菌などの増加にはつながらないことが推測された。

現在当科では, 前述のように排菌陰性化をもって退院可能としているが, 欧米諸国のように排菌陽性者も含めてすべて外来管理の方向で考えてゆくべきかは今後の課題と考えられる。山口が指摘しているように¹⁰⁾, 全身状態や服薬のコンプライアンスがよく, 副作用がなく, そして周囲への感染性が少ない状況を保ちうる場合であれば, 排菌陰性化よりも早期の外来管理への切り替えが可能であると考えられる。一方, 見方を変えるとこのような条件を満足できない症例, すなわち, 全身状態が不良である, 外来管理では服薬コンプライアンスに問題がある, 副作用がコントロールできない, 職業や家庭の状況からより少ない感染性を要求される, 行路病人等で退院後の住所が不定である場合などは, 排菌陰性化後も入院継続を必要とする症例があり, 症例に応じての対応が重要であると考えられる。

以上, 活動性肺結核患者において, 症例に応じての対応は重要であるが, 一般的には当科で実現した程度の平

均在院日数の短縮は妥当であろうと思われた。

本論文の要旨は第76回日本結核病学会総会(2001.4. 沖縄)で発表した。

文 献

- 1) 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実績. 結核. 1999; 74: 353-360.
- 2) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課監修: 「結核活動性分類の解説」. 結核予防会, 東京, 1996, 22-23.
- 3) 青木正和: 結核症の治療. 日胸. 2001; 60: 36-48.
- 4) Reichman LB, Epla GR, Flynn JP, et al.: Toward eradication — a contemporary tuberculosis control strategy. Am Rev Resp Dis. 1978; 118: 641-644.
- 5) Small PM, Fujiwara PI: Management of tuberculosis in the United States. N Engl J Med. 2001; 345: 189-200.
- 6) 西坂泰夫, 網谷良一: 肺結核(結核性胸膜炎を含む): 外来治療の適応. Modern Physician. 2001; 21: 59-63.
- 7) 厚生省保健医療局結核感染症課監修: 「結核の統計2000」. 結核予防会, 東京, 2000, 39.
- 8) 下出久雄, 大石不二雄, 草島健二, 他: 近年における結核症の実態—第4報 肺結核症の外来治療, 管理について—. 日胸. 1990; 49: 728-736.
- 9) 鈴木 光, 戸島洋一, 浜岡朋子, 他: 肺結核患者の入院期間短縮についての検討. 結核. 1995; 70: 17-23.
- 10) 山口哲夫: 結核患者治療における入院と外来の選択. Modern Physician. 1998; 18: 305-308.

Original Article

CLINICAL EVALUATION ON THE DURATION OF HOSPITALIZATION FOR PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Tetsuro INOUE, Eisaku TANAKA, Kazukiyo OIDA, Yoshio TAGUCHI, Terufumi KATO, Minoru SAKURAMOTO, Yuji MAEDA, and Ko MANIWA

Abstract In 1996, six-month short course regimen containing PZA was adopted as the standard method of chemotherapy for tuberculosis. According we reevaluated discharge criteria for patients with pulmonary tuberculosis and tried to shorten the duration of hospitalization. We investigated retrospectively the duration of hospitalization for patients with pulmonary tuberculosis who were admitted to the Tenri Hospital.

PZA was used for 23.3% of patients who were admitted during 1992 to 1996 (group A, N=200), and 80.1% of patients who were admitted during 1996 to 2000 (group B, N=234). The time needed to bacterial negative conversion was significantly shortened from 2.5 months in group A to 1.8 months in group B. The mean duration of hospitalization for patients with pulmonary tuberculosis was significantly shortened from 133.8 days in group A to 63.7 days in group B. Moreover, the mean duration of hospitalization for patients with smear positive pulmonary tuberculosis was significantly

shortened from 147.5 days in group A to 73.0 days in group B. There was no significant difference between group A and group B as to the rate of adverse reactions, discontinuation of drug taking and recurrence of the disease.

We concluded that the duration of hospitalization for patients with pulmonary tuberculosis could be shortened by applying PZA in the initial phase of tuberculosis chemotherapy.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Hospitalization period, Pyrazinamide, PZA

Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

Correspondence to: Tetsuro Inoue, Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital, 200 Mishimacho, Tenri-shi, Nara 632-8552 Japan. (E-mail: tetsuinoue@nyc.odn.ne.jp)