

日本式 DOTS としての「院内 DOT」の有用性の検討

豊田恵美子 小林 信之 放生 雅章 吉澤 篤人
川名 明彦 工藤宏一郎

要旨：今回私たちの施設では、結核病棟入院治療患者を入院 DOT を行う群（以下 DOT 群）と従来の服薬管理を行う群（非 DOT 群）の 2 群に分け、その治療成績を比較し「入院 DOT」の有用性を検討した。2 群間の患者の病状や背景に差はなく、PZA を含む標準療法が各々 75.6%，71.0% に投与された。2 カ月以内の培養陰性化は 68.1%，62.9% に得られ、副作用の頻度も大差はなかった。ほとんどの症例は退院後に DOT は行われていなかったが、治療完了率は 94.1% と 87.9% で入院 DOT 群の治療成績は良好であった。特に中断・脱落率は 4.4% および 11.3% と有意に入院 DOT 群に低かった。「入院 DOT」は結核治療成績の向上のために有用と考えられた。

キーワード：院内 DOT，服薬管理，治療完了率，中断・脱落率，DOTS

はじめに

結核コントロールの最優先事項は結核患者を確実に治療させることである¹⁾。1995 年 WHO は結核対策として「DOTS (Directly Observed Therapy, Short Course) 戦略」を打ち出し、世界に広がっている。しかし日本は結核の中蔓延国であり、もとより先進諸国に後れているのみならず、従来の日本の結核の治療は WHO の DOTS とは異なっているためなかなか世界の「DOTS 戦略」にそぐわない。1999 年日本でも結核緊急事態宣言が出され、一部で DOT (Directly Observed Therapy) が導入されはじめている。日本では結核予防法により結核菌陽性患者は初期強化期に入院治療が行われることが多い。入院治療中の結核患者に DOT による服薬支援が行われることを「院内 DOT」と称し、採用した施設からその成果が報告されている^{2)~6)}。当センターでは「院内 DOT」の有用性を評価するため、入院中の DOT 群と非 DOT 群の 2 群にわけ臨床対照試験を行った。

対象と方法

2000 年 6 月 1 日から 2001 年 12 月 31 日に当センター結核病棟で入院・治療した結核菌陽性の新規入院患者 259

例を対象として、DOT による結核治療および従来の結核治療を行い、治療および治療結果に及ぼす効果を検討した。

当センター結核病棟は 1 フロアに各 40 床 2 病棟を有しており、特に入院病棟選択の区別、入院中および退院時の服薬指導に差はない。治療内容および期間は標準方式に基づいて行われた。病棟単位でナースによる DOT を実施する病棟 (DOT 群) と従来の毎回配布する服薬方法を行う病棟 (非 DOT 群) の 2 群に分け、菌陰性化に要した期間、副作用による休薬、治療完了・中断・脱落などの治療予後について比較した。なお DOT は入院中の全期間、抗結核薬について行われ、ほとんどの症例は毎日午前 9 時に DOT による抗結核薬の服薬を行った。従来の方法では抗結核薬は退院前 1 週間を除き、毎回ナースにより配布されるが、患者のみの自己服薬である。結果の統計解析は、Fisher's exact probability test および Welch's t-test を用いた。

結 果

期間中に新規入院した菌陽性患者 315 例のうち、治療中に死亡した 22 例および治療中に転医・転院した 34 例を除外した 259 例を検討の対象とした。DOT 群 135 例と

Table 1 Characteristics of patients

	DOT group N=135	Non-DOT group N=124	P value
Sex (M/F)	100/35	95/29	0.372
Age mean	48.4 ± 8.1	49.2 ± 17.6	0.644
Age median	51	50	
≥ 65	23 (17.0)	24 (19.4)	0.373
≥ 80	5 (3.7)	6 (4.8)	0.442
Initial treatment	124 (91.9)	115 (92.7)	0.487
Re-treatment	11 (8.1)	9 (7.3)	0.487
Smear ≥ 3+	46 (34.1)	39 (31.5)	0.376
Cavitary lesion	95 (70.4)	80 (64.5)	0.191
Drug resistance			
Any first drug	10 (7.4)	13 (10.5)	0.257
MDR	1 (0.7)	3 (2.4)	0.280
Foreign born	12 (8.9)	13 (10.5)	0.411
Homeless	8 (5.9)	6 (4.8)	0.457
HIV (+)	3 (2.2)	1 (0.8)	0.344
DM	26 (19.3)	17 (13.7)	0.151

(%)

Table 2 Treatment including PZA for 2 ms. and adversed events for which key drugs were stopped

	DOT group N=135	Non-DOT group N=124	P value
Standard therapy including of PZA for 2 ms.	102 (75.6)	88 (71.0)	0.244
Adversed events	15 (11.1)	12 (9.7)	0.432
Culture negative after 2 months	92 (68.1)	78 (62.9)	0.224

(%)

Table 3 Outcome of the cohort

	DOT group N=135	Non-DOT group N=124	Total N=259
Healed	124	101	225
Completion of treatment	3	8	11
Still continue	1	1	2
Failure	1	0	1
Default	6	14	20

(%)

非 DOT 群 124 例の背景・病状を Table 1 に示した。薬剤耐性が非 DOT 群にやや多く、空洞病変と糖尿病の合併は DOT 群に多かったが、両群間に有意差を認めなかった。治療に用いたレジメンのうち、INH・RFP・EB または SM に PZA 2 カ月を加えた標準治療を完遂できた症例は DOT 群 102 例 (75.6%)、非 DOT 群 88 例 (71.0%) で DOT 群に高いが、2 群間に差はなかった。薬剤の副作用と考えられた肝酵素の上昇および薬疹や発熱のため INH, RFP, または PZA を一時休薬や中止した症例は各々 15 例 (11.1%)、12 例 (9.7%) であった。2 カ月以内に菌の培養陰性化が得られたものは DOT 群で 92 例 (68.1%)、非 DOT 群で 78 例 (62.9%) で有意差はなかった (Table 2)。

治療結果を Table 3 に示した。医師が治療完了を確認

した症例は全体で 225 例であったが、予定された期間投薬されたが服薬期間の最終に受診せず治療完了を確認されていない症例 11 例、長期治療となり継続中の症例 2 例、治療中に再排菌し治療失敗した 1 例、中断・脱落した 20 例であった。治療完了率および脱落率は、全母集団から死亡・転院を除いた 259 例 (DOT 群 135 例、非 DOT 群 124 例) を母数として解析した (Table 4)。治療完了率は全体で 236 (91.1%)、DOT 群 127 例 (94.1%)、非 DOT 群 109 例 (87.9%) で DOT 群で高いが、有意差はなかった。中断・脱落率は全体で 20 例 (7.7%)、DOT 群 6 例 (4.4%)、非 DOT 群 14 例 (11.3%) で DOT 群に有意に低かった ($p < 0.05$)。

Table 4 Outcome of treatment

	Total N=259	DOT group N=135	Non-DOT group N=124	Comparison P value
Treatment completion rate	236 (91.1)	127 (94.1)	109 (87.9)	0.063
Default rate	20 (7.7)	6 (4.4)	14 (11.3)	0.033

(%)

考 察

WHOは結核戦略としてDOTSを推奨し、採用している先進国、途上国で成果をあげ、世界中に拡大している¹⁾。DOTはWHOのDOTSあるいは米国のDOTプログラムの要となる治療技術で、直接服薬を確認し治療完遂を支援することにより、治療を確実なものとし、感染源を減らせ、罹患率を下げ、多剤耐性菌を作らないための管理システムである⁶⁾⁷⁾。

日本は結核予防法(昭和26年制定)に基づいた結核対策によりかつては世界で類を見ないほどのスピードで罹患率を下げてきたが、下がり止まってからすでに久しく塗抹陽性の結核罹患率は長期間横ばいである。このままでは結核を減少させることは困難であり、グローバルな動向とのギャップが広がる。

1992年WHOは、結核患者の70%を発見しその85%を確実に治療することを結核戦略の達成目標とし、他方では標準治療の70%以上へのPZAの導入が多剤耐性菌増加防止の指標と言われている。しかし1998年の日本の治療完了率は84.2%、PZAを含む標準療法は塗抹陽性患者の48.7%にしか導入されておらず、同年の自施設の治療完了率88.8%、PZAを含む標準療法57.4%で、このままでは結核の増加、耐性菌の増加は免れないものと予想された。治療過程への何らかの介入が必要となり⁸⁾、医療機関においては「入院DOT」が急増している。治療の全期間DOTを実施することの有用性を示すエビデンスはある^{9)~11)}が、入院治療中のみDOTを実施する効果は立証されていない。

抗結核薬の服薬中は副作用の早期発見と管理のためにモニタリングを行うことが必要である。初期強化短期化学療法の副作用の多くは、初期2カ月間に出現することが示されており¹²⁾、この意味では治療の強化期のDOTはすべての患者に勧められる。

DOTそのものは単純な技法であるが、日本では長い間DOTの採用に抵抗が大きく、医療スタッフさえ難色を示し実践は困難であった。しかし1997年台東区福祉センターで今村らが特に問題の大きかったホームレス結核患者を対象としてDOTを採用⁴⁾してより大都市の保健所を中心に浸透しつつある^{5)~7)}。

日本の結核医療は、結核予防法35条により感染性結

核患者は隔離の目的の入院治療が中心であった。自施設の場合培養陰性化を退院の基準としているため、感度の高い最近の検査法に従うと平均入院期間は2~3カ月となっている。これは初期強化期をカバーし、維持期治療の導入の時期に当たっている。米国ではCDCが治療完了率が90%以下の地域ではDOTを採用することを勧告している。1998年の日本および自施設の治療完了率(84.2%および88.8%)をこの基準でみると、DOTの採用が必要となる。結核患者に治療を強制することについては人権や法の問題が絡んでおりその実施は必ずしも簡単ではない^{13)~15)}。

今回の試みで「入院DOT」による治療率の改善については、2カ月以内の陰性化率はDOT群68.1%、非DOT群62.9%、治療完了率はDOT群94.1%、非DOT群87.9%と良好な傾向はあるが有意差はなかった。中断・脱落率ではDOT群4.4%、非DOT群11.3%で有意に低い結果が得られた($p < 0.05$)。治療内容の改善についてはPZAの併用がDOT群75.6%、非DOT群71.0%と大差なく、休薬を要する副作用の出現はDOT群11.1%、非DOT群9.7%でむしろDOT群に多く、DOTによる副作用モニターにより「不要の休薬を避ける」効果は認められなかった。掻痒、発熱、倦怠感などの薬剤によると考えられる患者の愁訴に対する医療者側の過剰反応による休薬も含まれている可能性もあり検討を要する。

院内DOTを行ってもなお入院中に1例が自己退院、外来通院中に5例が脱落している。ホームレス2例、外国人2例、一般住民2例である。外来でのDOTの実施を期待するところである。中断患者のうちには「薬をのんだ日は体が辛い、のまない日はすっきりする」と表現する人がいる。服薬期間を通じて、全身掻痒、倦怠感、関節痛などに悩まされる患者も少なくない。倦怠感が強い人には眠前投与にするなど服薬をサポートする技法や補助薬、間歇療法の検討も必要と思われた。

今回の検討でDOT群から治療中の再燃1例と治療後に再発を2例に認めた。治療失敗の原因は、①患者側の不適切な服薬(脱落/中断、不規則な服薬、一部のみの服薬など)、②医師側の不適切なレジメン、投与量、治療期間、③菌の薬剤耐性化、④薬剤の吸収不良¹⁶⁾¹⁷⁾、薬用量の不足、副作用による休薬である。治療完了後の再発についてATS/CDCは一部の維持療法の延長を推奨し

ており¹⁸⁾、これらについては今後十分な検討が必要であろう。

結 論

2001年6月から2002年5月に当センター結核病棟入院中に菌陽性結核患者について従来の服薬方法とDOTによる服薬方法を実施し、治療成績に及ぼす効果を検討しその有用性を評価した。治療完了率は94.1%および87.9%でDOT群に高い傾向であり、治療脱落率は、4.4%および11.3%とDOT群で有意に低かった。これらから入院中に限らず退院後のDOTSに繋げることが重要と思われた。

文 献

- 1) World Health Organization: WHO tuberculosis programme framework for effective tuberculosis control. World Health Organization WHO/TB/94.1: 1-7. World Health Organization, Geneva, 1994.
- 2) 結核予防会: すべての入院患者にDOTSを。複十字. 2001; 277: 18-23.
- 3) 嶋生安紀子, 佐野 純, 山田幸子, 他: 当院における患者教育と院内DOTSの現状報告. 結核. 2003; 78: 329.
- 4) 青木厚子, 久米田鶴子, 辻美枝子: 院内DOTSの評価と今後の課題. 結核. 2003; 78: 330.
- 5) 廣畑生久世, 佐藤敦夫, 倉澤卓也, 他: 当院と京都府南部3保健所との連携その1—院内DOTS開始からDOTSカンファレンスの実施について. 結核. 2003; 78: 330.
- 6) 青木正和: DOTS戦略の生成と発展. 資料と展望. 1997; 22: 1-10.
- 7) 毛利昌史監修: 結核治療のアドヒアランスを向上させる。「DOTプログラムを始めるために」. 東京都衛生局, 2001, 5-36.
- 8) 山下武子, 小林典子, 山内裕子, 他: 全国コホート観察調査による患者管理の評価—肺結核患者の治療成績と保健婦活動の評価. 資料と展望. 1998; 27: 31-43.
- 9) China Tuberculosis Control Collaboration: Results of directly observed short course chemotherapy in 112842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. Lancet. 1996; 347: 358-362.
- 10) Fujiwara PI, Larkin C, Frieden TR: Directly observed therapy in New York City. History, implementation, results and challenge. Clin Chest Med. 1997; 18: 135-147.
- 11) Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al.: The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. N Engl J Med. 1994; 330: 1179-1184.
- 12) Singapore tuberculosis service/British medical research council: Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1979; 119: 579-585.
- 13) Gasner MR, Maw KL, Feldman GE, et al.: The use of legal action in New York City to insure treatment of tuberculosis. N Engl J Med. 1999; 340: 359-366.
- 14) Borgdorff MW, Veen J, Kalisvaart NA, et al.: Defaulting from tuberculosis treatment in the Netherlands: rates, risk factors and trend in the period 1993-1997. Eur Respir J. 2000; 16: 209-213.
- 15) Oscherwitz T, Tursky JP, Roger S, et al.: Detention of persistently nonadherent patients with tuberculosis. JAMA. 1997; 278: 843-846.
- 16) Bureau of Tuberculosis Control, New York City Department of Health: Clinical policies and protocol, 3rd ed. 1999; 42-49.
- 17) ATS/CDC and Prevention/Infectious disease society of America: Treatment of tuberculosis. Am Respir Crit Care Med. 2003; 167: 655.
- 18) ATS/CDC and Prevention/Infectious disease society of America: Treatment of tuberculosis. Am Respir Crit Care Med. 2003; 167: 629-632.

Original Article

USEFULNESS OF DIRECTLY OBSERVED THERAPY (DOT) DURING HOSPITALIZATION AS DOTS IN JAPANESE STYLE

Emiko TOYOTA, Nobuyuki KOBAYASHI, Masaaki HOUJOU,
Atsuto YOSHIZAWA, Akihiko KAWANA, and Kouichiro KUDO

Abstract Many patients with smear positive tuberculosis were hospitalized during the initial phase of chemotherapy but DOT was not applied to patients with tuberculosis in Japan. We tried randomized clinical study to evaluate the usefulness of DOT during admission. 135 culture positive TB patients were administered by DOT and 124 culture positive TB patients were self-administered during admission. There was no significant difference between 2 groups in the clinical background factors, treatment and the incidence of adverse reactions. Treatment completion rate was 94.1% in DOT group and 87.9% in non-DOT group. Default rate was significantly lower in DOT group (4.4%) than in non-DOT group (11.3%). We concluded that "DOT during admission" was useful to improve the outcome of chemotherapy for tuberculo-

sis and it is preferable to apply DOT throughout treatment course for patients with tuberculosis in Japan.

Key words: DOT during hospitalization, Administration of drug, Completion rate, Default rate, DOTS

Division of Respiratory Disease, International Medical Center of Japan

Correspondence to: Emiko Toyota, Division of Respiratory Disease, International Medical Center of Japan, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan.
(E-mail: etoyota@imcj.hosp.go.jp)