

肺結核治療失敗と miss-management

¹伊藤 邦彦 ²吉山 崇 ¹和田 雅子 ²尾形 英雄

要旨：〔目的〕多剤耐性以外での肺結核の治療失敗の要因を臨床および結核対策の立場から検討する。〔対象と方法〕1993～2003年に複十字病院に治療失敗を理由に入院した患者の chart review。〔結果〕分析可能な24例中4例に穿孔性結核性慢性膿胸が合併しており1例では治療失敗の主因と推測された。6例では不規則内服が確認ないし疑われ、うち2例では miss-management を伴っていた。Miss-management のみが認められた例9例中8例はこれが治療失敗の主因と考えられた。明らかな治療失敗の要因が認められない5例中2例では薬剤感受性検査の無視が強く疑われた。全体では24例中10例(41.7%)で治療失敗の主因が miss-management にあるものと推測され、不規則内服よりも大きな問題であることが示唆された。〔考察と結論〕膿胸、菌陰性例での弱い治療、治療初期からの rifampicin + ethambutol のみの弱い治療、副作用への対処の拙劣さは治療失敗の risk factor となり得ることに注意が必要である。また、薬剤耐性結核対策の観点からは、DOT 以外に結核医療の質を確保する方策が必要であると考えられる。

キーワード：Miss-management, 獲得耐性, 薬剤感受性試験, 有癭性結核性慢性膿胸, 不規則内服

1. 目的

治療失敗例の多くは獲得耐性を伴う。本稿では多剤耐性結核以外の肺結核における治療失敗の要因を検討する。治療失敗とはここでは排菌停止失敗および治療中の再排菌を指す。これによって治療失敗阻止のための臨床上の留意事項を見出すことが本調査の第一の目的である。また再発結核における薬剤耐性の調査¹⁾では、獲得耐性の主要な原因は医療側の miss-management にある可能性が示唆されたが、本調査の第二の目的はこの推測の妥当性をさらに治療失敗例において検討することにある。

2. 方法

1993～2003年の11年間に複十字病院に入院した患者のカルテや紹介状等の後ろ向き調査。

対象は、肺結核(有癭性結核性慢性膿胸に伴うものを含める)の治療失敗を理由に他院ないし複十字病院外来から入院した患者とし、多剤耐性結核として治療を受け

ていた患者の治療失敗例は除外する。治療失敗の定義は、治療開始後満6カ月以降の排菌(培養陽性)の持続、および菌陰性化後の複数回の再排菌(培養陽性)が認められたものとする。

分析の対象となる治療は、前医ないし複十字病院での治療開始から、治療失敗を理由とした複十字病院入院までとする。

旧小川法での耐性基準濃度は isoniazid では0.1 μg/ml, ethambutol では2.5 μg/ml とする。

治療失敗の要因として、①不規則内服、②有癭性結核性慢性膿胸²⁾、③ miss-management の3つを分析対象とする。

不規則内服は資料上問診で不規則内服が確認されている例とする。また isoniazid and/or rifampicin を内服中に再排菌した例でありながら、再排菌時にこれらの使用薬剤に全く耐性を示していない者を不規則内服疑い例とする。

Miss-management の類型としては、①副作用等特定の理由のない単剤治療、②前治療歴や薬剤感受性試験など

¹結核予防会結核研究所研究部、²結核予防会複十字病院呼吸器科

連絡先：伊藤邦彦，結核予防会結核研究所研究部，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: ito@jata.or.jp)
(Received 23 JUN. 2004/Accepted 22 Sep. 2004)

から回避可能な実質的単剤治療 (=見かけは多剤併用だが感受性剤が1剤しかない治療), ③長期単剤治療や頻回の投与中止を含む副作用への対応のミス, ④失敗しつつある治療 regimen への感受剤の1剤追加, ⑤特に理由のない非標準的な弱い治療, ⑥実質的単剤治療ではないが耐性剤を耐性判明後も使用継続, の6つとした。これらのうち獲得耐性と獲得耐性の直接原因の観点から, ①と②を major miss-management とし, 他を minor miss-management とする。

治療失敗の主因を判断する際, 「弱い治療が主因となった治療失敗」の基準は結核病学会提案の標準医療⁴⁾を参考にし, 治療初期から PZA を使用せず [(isoniazid or rifampicin) + 他の1剤] の2剤で治療が行われている場合とし, 初期に PZA が使用されていればこれに含めなかった。

3. 結果

本調査の対象に該当する症例は25例であった(対象期間中の結核入院患者は初回治療患者1,912例, 再発を理由とした入院患者363例, 多剤耐性治療中または治療失敗による転院65例)。うち1例は重感染によるものであることが確認されており²⁾, これを調査対象から除外した残り24例を分析対象とした。

24例のサマリーを Table 1 に示す。24例中18例は入院時に多剤耐性を示した。3例では治療開始時の菌所見不明, 3例は菌陰性, 6例は治療前菌陽性であるが薬剤感受性試験施行の有無や結果が不明であった。2例では治療前全剤感受性で, 残り10例は治療前すでに薬剤耐性結核であった。治療前ないし治療途上の薬剤感受性が判明 (Case 9) している13例では12例で獲得耐性が見られた。すなわちほとんどの治療失敗例は耐性を獲得していた。治療前ないし治療中に isoniazid 耐性が確認されている例で旧小川法 0.1 $\mu\text{g/ml}$ のみ耐性の例は Case 1 の治療途上の耐性のみであった。

次に治療失敗要因の分析結果のサマリーを Table 2 に示す。

24例のうち4例 (16.7%) は有癭性結核性慢性膿胸に伴った肺結核であり, うち2例は minor miss-management を伴っていた。残りの膿胸2例は他の明らかな要因も認められず, Case 4 は全期間入院しており, また Case 14 は外来治療中薬剤をカレンダー式の服薬ボックスで管理していたことが確認されており, 不規則内服は考えがたい。Case 4 では治療前すでに薬剤耐性であった可能性はあるが, Case 14 では膿胸が治療失敗の主原因であったと推論される。

6例 (25.0%) に不規則内服が確認ないし疑われた。3例は問診で確認, 3例は疑い例だが, Case 23 では全期

間入院治療であったにもかかわらず不規則内服が確認されている。これらのうち2例 (Case 1, 15) では同時に major miss-management が認められ, 不規則内服とともに治療失敗の主要な原因の1つと考えられた。Case 9 は治療途上で再排菌が認められた以降もそのまま外来治療が継続されている。

13例 (54.2%) に miss-management が認められ, うち major miss-management は5例に認められた。miss-management のみが認められる例は9例であった。このうち Case 19, 24 以外の7例では miss-management が治療失敗の主要原因と推測された (major miss-management 3例, 副作用への対処の不手際2例, 治療初期からの pyrazinamide を使用しない弱い治療とその継続2例)。Case 24 では初期の2カ月間実質上 isoniazid 単剤治療になっているにもかかわらず, これに注意を払わずにその後の薬剤が選択されており, やはり miss-management が治療失敗の主要要因であると考えられた。この1例を含めると miss-management のみが認められる9例中8例 (全体の33.3%) は miss-management が治療失敗の主要原因と推測される。Case 19 は pyrazinamide が初期から使用されてはいるが若干弱い治療となってしまったことが治療失敗の原因の少なくとも1つと推測されるが, 規定 (本稿2.方法) にそって miss-management が失敗の主因とは断定しなかった。

5例では3要因のいずれも認められなかった。Case 17 の全治療と Case 20 の初期治療は比較的弱くこれが治療失敗の原因の少なくとも1つと推測されるが, これらの回避は困難であったと思われる。残りの Case 5, 7, 12 (いずれも初回治療) では使用されている regimen から, isoniazid and/or rifampicin への初回耐性が強く疑われる。このうち Case 5 は治療前菌陰性で回避不可能な治療失敗であったが, Case 7, 12 では治療前菌陽性であり, 薬剤感受性試験を施行しなかったかその結果を無視ないし誤解した可能性, すなわち miss-management があつた可能性がきわめて高い。

上記の2例も miss-management が主因となった治療失敗例としてカウントした場合, 最終的に全治療失敗例中15例 (62.5%) に miss-management が認められ, このうち10例 (41.7%) は主に miss-management による治療失敗と推測される。不規則内服と共に major miss-management が認められた2例も考慮に入れば12例 (50%) となる。

4. 考察

4.1. 本調査の限界と妥当性

本調査は標本数も少なくかつ retrospective なものであり, これに随伴する不確定さは不可避である。特に不規則内服の把握が不十分である可能性は十分にある。これ

Table 1 Summary of the treatment failure cases

Case No.	Sex	Age	Associated condition ◆	Treatment status ◇	Sputum status before treatment ☆	Drug resistance before treatment ★	Failed regimen ▲	Sputum status on admission ☆	Drug resistance on admission #	Remarks
1	M	42		R	F	F	5R⇔5HRSE/6HRE	S	HRE	After 5 months of treatment his sputum culture became positive with clinical deterioration, and the drug sensitivity test on that culture revealed resistance to isoniazid, streptomycin and ethambutol, but not to rifampicin.
2	M	35		R	F	F	15RE	C	RE	
3	F	25		P	F	F	6HRE	C	RE	
4	M	65		P	N	F	6HRE/6HR/4H	S	HR	Mono-therapy of isoniazid (secondary prevention) is not counted as miss-management, because he already took sufficient treatment.
5	M	29		P	N	F	6HRE	C	HRE	
6	M	62	DM	P	N	F	18HRE	S	HR	
7	M	22		P	C	F	2HRSZ/3HRS/3HR	S	HRSEK	
8	M	63		R	C	F	7R	S	R	
9	F	33		R	S	F	2HREZ/36HRE	S	HR	After 21 months of treatment her sputum was culture positive for <i>M. tuberculosis</i> , and the drug sensitivity test shows pan-sensitive pattern.
10	M	65	LC	P	S	F	2HRSZ → 3-month irregular administration (including mono-therapy) of H,R,S/2HSE	S	HREK	
11	M	60		P	C	F	5HE	S	HE	
12	M	31		P	BF	F	15HR	S	HR	
13	M	58		P	S	PS	1HRSZ/1HREZ/2HRE → 2EKTP → 3K⇔3PKQ⇔7RZKQ	S	RKQZ	After 9 months treatment, his sputum re-converted to smear/culture positive for <i>M. tuberculosis</i> .
14	M	79		P	S	PS	9HRE	S	HR	
15	M	67	DM	R	BF	H	5HR⇔7RES/5RE	S	H	Just before the start of treatment he had taken anti-TB medicine of isoniazid mono-therapy for 8 months and his sputum converted to smear/culture positive for <i>M. tuberculosis</i> .
16	M	64		R	S	H	2HREZ/3HRE/3HRES/2HREQ/2HRQ	S	HRSQ	
17	M	45	DM	P	S	H	3HRE⇔4RET	S	HR	
18	M	67	IP	R	S	H	14HRE⇔1HRS	S	HRE	
19	M	53	DM	P	C	H	2HREZ/8HRE	S	HR	
20	M	49	DM	R	S	HS	1HRZES/1HRZEK⇔2KERQ/2RE	S	HRS	
21	M	60		P	S	HS	2HRS⇔2KER → 14HRE/3HR	S	HRSE	
22	M	52	DM	P	S	HS	2HRSZ/2HRS/11HR	S	HRS	
23	M	60		P	S	R	2HRE⇔11HEQ	S	HRE	
24	F	45	DM	P	S	RSEP	2HRS⇔12HRK/5HRKC/5HRCT	S	HRSEK CTP	

◆: DM=diabetes mellitus, LC=liver cirrhosis, IP=usual interstitial pneumonia

◇: R=re-treatment case, P=primary case

☆: S=sputum smear/culture positive, C=sputum smear negative culture positive, BF=culture positive by bronchoscope, N=sputum culture negative, F=unknown

★: PS=pan-sensitive, F=unknown. In case of drug resistance, the abbreviations of the resistant drugs were shown.

▲: The number before abbreviations of drug means the duration of administration of the drugs. "→" means change of regimen because of drug adverse effect. "⇔" means change of regimen because of clinical deterioration (including conversion to culture positive). "⇔" means change of regimen because of drug resistance revealed by the drug susceptibility test before treatment.

#: Bold letters of abbreviations of drugs mean confirmed acquired drug resistance.

Abbreviations of drugs: H=isoniazid, R=rifampicin, Z=pyrazinamide, S=streptomycin, E=ethambutol, K=kanamycin, Q=New quinolone, C=cycloserine, T=ethionamide, P=para-aminosalicylate calcium

らのことから本調査における miss-management の判断についてはかなり「甘い基準」として、過大評価を避けるようにした。たとえば再治療例における治療開始 regimen の不適切さや、漫然とした長期治療、不規則内服が

疑われるにもかかわらず何ら対処を行わない例などは miss-management にカウントしてない。また菌陽性でありながら薬剤感受性試験結果の不明な例では経験上ほとんどの場合に薬剤感受性試験が行われていないか無視さ

Table 2 Analysis of factors related to treatment failure

Case No.	Total duration of TX as out-patient (month)	Poor-adherence ★	TB empyema	Any miss-management	Major miss-management		Minor miss-management			No apparent factor was found		
					Mono-therapy without any particular reason such as drug adverse effect	Preventable functional mono-therapy	Miss-management of drug adverse effect (including mono-therapy)	Adding one sensitive drug to failure regimen	Non-standard weak 2-drug regimen such as RE or HE, without any particular reason	Continue resistant drug (other than functional monotherapy)	Suspect of drug-resistance before treatment	Others
1	11	S		Y	Y	Y						
2	15		Y	Y								
3	6	Y										
4	0		Y		#							
5	6										Y	
6	18	Y										
7	3										Y	
8	7			Y	Y							
9	F	S										
10	0			Y			Y					
11	5			Y						Y		
12	12										Y	
13	3			Y			Y	Y				
14	6		Y									
15	17	S		Y		Y						
16	0		Y	Y						Y		
17	7											Y
18	F			Y				Y		Y		
19	6			Y						Y		
20	5											Y
21	12			Y		Y				Y		
22	9			Y		Y						
23	0	Y										
24	0			Y				Y		Y		
Total		6	4	13	2	4	2	3	2	5	3	2

Y=Yes. F=unknown. ★: S=Suspect of poor adherence because of the result of drug sensitivity tests during treatment (Case 9) or when failure (Case 1, 15). # = see remarks in Table 1.

れている例がほとんどであり、これら自体が本質的には miss-management としてカウントされるべきものであると推測されるが、これのみでは本調査では miss-management にカウントしなかった。従って、本調査において miss-management の過大評価はあったとしてもそれほど大きいものではないと推測される。

また、治療失敗の原因を確実に確定する方法はなく個々の例で推論に頼らざるを得ず、加えて多くの例で治療前菌所見等必要な情報が欠如しており、本調査で何を治療失敗の主因と考えるかはある程度の恣意が混入せざるを得ない。これも本調査の大きな短所である。しかし、上記したことからこの点においても miss-management の過大評価は可及的に回避し得ているものと思う。

以上から、今回の調査における個々のデータ数値から厳密な推定値を望むことは不可能ではあるが、おおよそ

の実態の傾向は示し得ているものと考ええる。

4.2. 治療失敗例から見た臨床上の留意事項と今後の検討課題

4.2.1. 有癭性結核性慢性膿胸

従来結核の教科書ではそれほど明確に取り上げられてこなかった感があるが、慢性膿胸の化学療法が時に失敗して耐性化し、その要因が膿胸内腔への不十分な薬剤浸透にあるのではないかという観察は Iseman も述べている³⁾。しかしこの観察には特に実証的データは示されていない。

今回の治療失敗例では4例(16.7%)に有癭性結核性慢性膿胸が見られ、このうち少なくとも1例では通常の肺結核では非常に稀な治療失敗のパターンを示し²⁾、その主要な原因が有癭性結核性慢性膿胸にあると推論される。2002年の全国統計によれば新規肺結核患者26,472

人に対して膿胸は152人(0.57%)である⁵⁾。また吉山によれば複十字病院の多剤耐性肺結核患者(1990年1月～2003年7月)159例中有瘻性結核性慢性膿胸合併症は10例(6.3%)であった(未発表)。発生の実態や治療成功率等の正確な疫学情報を得ることが困難なため、統計的推論を行うことはできないが、肺結核を伴う有瘻性結核性慢性膿胸は治療失敗および獲得耐性のrisk factorである可能性はきわめて高い。

経験上、肺結核を伴う有瘻性結核性慢性膿胸が単なる肺結核として治療されている例は少なくない。膿胸腔を有する肺結核の場合にはたとえ胸部X線写真上有瘻性であることが明らかでない場合であってもCT等で瘻孔の有無を推測し、有瘻性である場合には外科的治療の必要性を考慮するべきであると思われる。

4.2.2. 薬剤感受性試験と菌陰性結核

再発結核でも観察されたと同様に¹⁾、菌陰性結核として治療され、治療失敗時に多剤耐性となっていた例が1例観察された。初回耐性であった可能性が高いと考えられ、化学療法によるさらなる獲得耐性の可能性も否定できない。こうした例がそれほど多いとは思われないが、軽症で菌陰性結核の疑いが濃厚な場合であっても可及的に菌検出に努めるべきであることはもちろん、菌陰性であるという理由で薬剤数の少ないregimenを用いることの潜在的危険性を認識すべきであると思われる。この点でisoniazid+rifampicinのみの治療を廃し、原則的に全例でpyrazinamideを加えた6カ月治療を推奨する案⁶⁾は妥当と思われる。しかし、初回isoniazid耐性の可能性を考慮した場合、菌陰性結核治療の維持期が果たしてisoniazid+rifampicinのみで妥当かどうかは今後の検討課題であろう。もし菌陰性結核に限り全治療期間6カ月にわたってethambutolを継続するとすれば、ニューヨーク公衆衛生局のregimenのように⁷⁾軽症例ほどover-treatmentに傾くことになり、副作用のriskを増すことになる。この「菌陰性結核治療のパラドックス」を解消するためには、米国胸部疾患学会が菌陰性結核に対して推奨するような⁸⁾、耐性菌の選択的増殖の可能性を低くすると思われる超短期治療(2HREZ/2HR)や、これをmodifyした2HREZ/2HREのようなregimenの妥当性も検討するべき価値があるものと思われる。

4.2.3. rifampicin+ethambutol

Case 17, 18では、膿胸や明らかな不規則内服も見られないが、isoniazid耐性であったために治療開始時から実質上rifampicin+ethambutol中心のregimenとなっている。これらの例からはこの薬剤の組み合わせが弱い治療であり、特に治療初期において実質上これらのみの治療となってしまうことは可及的に避けるべきであることが推定される。吉山もisoniazid耐性結核の多剤耐性化リス

クの検討で同様の推論を得ている⁹⁾。この意味でもやはり原則的に全例でpyrazinamideを含んだ治療を推奨する案⁶⁾は妥当であると思われる。

4.2.4. 副作用対策

今回の分析対象では副作用に対する対処の拙劣さから獲得耐性をきたしたと推論される例が2例見られた。旧厚生省の緊急実態調査でも慢性排菌の原因として副作用による治療中断が1,234名中19.4%に見られている¹⁰⁾。薬剤耐性化阻止のための結核対策の観点から、結核病学会等から副作用に対する実際的な対処方針が提示されることが望ましいものとする。

4.3. 治療失敗の要因と結核対策

今回の調査ではmiss-managementの「甘い」基準を採用して治療失敗要因としての過大評価を避けるようにしたがそれでも33.3～41.7%の例ではmiss-managementが治療失敗の主因と考えられた。しかもこれは過小評価の可能性が濃厚である。それでもこれは不規則内服を伴うすべての患者の割合(25%)よりも高い。この結果は、治療失敗およびこれに伴う獲得耐性の原因としては患者側の不規則内服よりも医療側のmiss-managementのほうが大きな問題であることを示唆するものであり、薬剤耐性阻止のための結核対策としてはDOT(directly observed treatment/直接服薬確認治療)だけでは十分ではなくこれに加えて医療の質を確保するような何らかの方策を追加することが必要である、というわれわれの従来¹⁾の主張を補強するものである。

再発ないし治療失敗には理論的に2つのパターンが考えられる¹¹⁾。1つは薬剤感受性のpersisterの殺菌不足、もう1つは薬剤耐性クローンの増加すなわち獲得耐性である。不規則内服が前者のrisk factorとなることは容易に理解されるが、不規則内服によって後者が起きる場合には、persisterが十分殺菌される程度に内服が行われかつ薬剤耐性クローンの増大が起きる程度に不規則な内服が行われる必要がある。選択的内服が行われなにかぎり、獲得耐性の発生にはこうした「ほどよい」不規則内服が必要と考えられるが、治療上のmiss-managementがないかぎりこれがそれほど簡単に起きる現象とは考え難い¹²⁾。これらのことはCase 15や、不規則内服6例中4例では治療開始時の薬剤耐性が不明であり、残り2例中1例でmajor miss-managementが認められることから十分に推測される。これは不規則内服が獲得耐性に関与する場合には同時に医療側のmiss-managementの関与がある場合が多いという推測¹⁾を補強するものである。不規則内服が強く疑われるにもかかわらず何らの対処も行わない例(Case 9)までmiss-managementに含めればなおさらであろう。

対象期間中複十字病院では初回治療患者1,912例、再

発を理由とした入院患者363例, 多剤耐性治療中または治療失敗による他院からの転院65例に対して治療失敗はわずかに24例であったが, これは薬剤耐性結核問題における miss-management の重大さを減じるものではない。再発例においては前回分析したとおりであるが¹⁾, たとえば多剤耐性の転院65例では, 治療経過中の菌所見が不明なものも多く多剤耐性化に至った経緯の分析が非常に困難であるが, その多くには本調査に見られたのと同様頻りに miss-management が観察され, これが多剤耐性化の主要原因と推測される。すなわち miss-management は薬剤耐性阻止のための結核対策全体から見ても規模的にも非常に大きな問題であることが示唆される。

24例中2例は保健所に無届のまま治療が行われていたことが確認されているが, 他では保健所の診査会が承認していた治療である可能性が高く, 治療の質を確保する機関としての診査会の機能不全が示唆される。診査会機能に関する調査は現在われわれのグループによって進行中である。

謝 辞

いつものように病歴管理室のスタッフの皆様にご多大のお世話になりました。紙面上ではありますが深く感謝いたします。ありがとうございました。

文 献

1) 伊藤邦彦, 吉山 崇, 和田雅子, 他: 再発結核におけ

る薬剤耐性. 結核. 2004; 79: 461-467.

- 2) 伊藤邦彦, 高橋光良, 吉山 崇, 他: 重感染による多剤耐性肺結核. 結核. 2004; 79: 387-390.
- 3) Iseman MD: Extrapulmonary tuberculosis. In: Clinician's Guide to Tuberculosis, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 155-161.
- 4) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—第2報. 結核. 2003; 78: 497-499.
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課監修: 「結核の統計2003」. 結核予防会, 東京, 2003, 53.
- 6) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し. 結核. 2002; 77: 537-538.
- 7) Bureau of Tuberculosis Control New York City Department of Health: Treatment of TB disease. In: Clinical Policies and Protocols, 3rd ed, 1999, 41-42.
- 8) American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Critic Care Med. 2003; 167: 603-662.
- 9) 吉山 崇: イソニコチン酸ヒドラジド耐性結核が多剤耐性結核となる危険について. (結核掲載予定)
- 10) 厚生省保健医療局結核感染症課: 慢性排菌患者調査. 「平成12年度結核緊急実態調査報告書」, 2001, 25-28.
- 11) Canetti G: The J. Burns Amberson Lecture/Present Aspects of Bacterial Resistance in Tuberculosis. Am Rev Resp Dis. 1965; 92: 687-703.
- 12) Mitchison DA: How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 1998; 2: 10-15.

MISS-MANAGEMENTS IN TREATMENT FAILURE OF PULMONARY TUBERCULOSIS

¹Kunihiko ITO, ²Takashi YOSHIYAMA, ¹Masako WADA, and ²Hideo OGATA

Abstract [Purpose] To investigate the risk factor of treatment failure of pulmonary tuberculosis excluding multi-drug resistant cases from the standpoint of both clinical management and tuberculosis control.

[Object and Method] Retrospective chart review of patients who admitted to Fukujuji Hospital for treatment failure of pulmonary tuberculosis excluding multi-drug resistant cases from Jan. 1993 to Dec. 2003.

[Results] Out of 24 treatment failure cases available for analysis, 4 cases were associated with chronic tuberculous empyema with broncho-pleural fistula, and among them, chronic empyema was considered to be the main cause of treatment failure in one case. In 6 cases, poor adherence to medication was confirmed or suspected, and 2 of these 6 cases was also associated with miss-management. In 9 cases miss-management was found without poor adherence or chronic empyema, and in 8 out of these 9 cases, miss-management was considered to be the main cause of treatment failure. In 5 cases no apparent risk factor was found, but in 2 out of these 5 cases the ignorance of the results of drug sensitivity tests (and, therefore, miss-management) was strongly suspected. Summing up, in 10 out of 24 cases (41.7%), the miss-management was considered to be the main cause of treatment failure,

and it was more frequently seen than poor adherence to medication.

[Conclusion] Clinicians should be aware of these risk factors of treatment failure such as chronic empyema, weak regimen in bacteriological negative cases, rifampicin+ethambutol regimen, and miss-management of drug adverse effect. From the standpoint of tuberculosis control in Japan we considered that, in addition to DOT, strategy to secure the quality of tuberculosis treatment is by all means needed.

Key words: Miss-management, Acquired drug resistance, Drug sensitivity test, Chronic tuberculous empyema, Poor adherence

¹Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, JATA

Correspondence to: Kunihiko Ito, Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: ito@jata.or.jp)