

結核病棟退院基準の変更が入院期間に及ぼす影響

¹三上 礼子 ¹豊田恵美子 ²石塚 直樹 ¹森野英里子
¹仲 剛 ¹吉澤 篤人 ¹放生 雅章 ¹川名 明彦
¹小林 信之 ³慶長 直人 ¹工藤宏一郎

要旨：〔目的〕結核病棟の退院基準を培養陰性化から塗抹陰性化へ変更したことにより、入院日数に及ぼす影響とその妥当性を検討した。〔対象と方法〕2003年1月～12月に新基準により入院治療し退院した245例（Ⅰ群）と2000年1月～2002年12月に旧基準により退院した469症例（Ⅱ群）を対象とした。Ⅰ群とⅡ群の入院日数を比較し、Ⅰ群における基準の適用率を算定した。〔結果〕入院日数の中央値はⅠ群70日およびⅡ群83日であった。その短縮効果は20歳代、30歳代、および70歳代、軽～中等症に認められたが、中高年層、重症例、高度排菌例、耐性結核では差がなかった。塗抹陰性化による退院基準は44%に適用されていた。〔考察〕約半数の症例は新基準でより早期に退院が可能であったが、社会的要因や合併症を有する患者では必ずしも退院基準が適用できなかった。退院後の治療継続や安全性、周囲への感染防御を考慮すると、入院の短縮に伴ってDOTSの拡大が必要と思われた。〔結論〕退院基準の主体を塗抹陰性化に変更すると44%の症例でより早期に退院が可能となり、全体として約2週間短縮された。

キーワード：退院基準、塗抹陰性、培養陰性、入院期間、DOTS

はじめに

日本の結核医療の問題点の1つとして、長期入院が挙げられる。従来日本の結核医療は隔離と療養を目的とした入院治療を原則としていたが、長期の入院は外来治療が主体の欧米とのギャップや急速な時代の流れに適合しないものとなっている。国際的に一律なスタンダードはないが、多剤耐性結核や施設・一般病棟等への移動等は別として、一般的な隔離解除基準としては、①有効な治療の実施、②臨床的改善、③塗抹陰性3回が挙げられている。国立国際医療センター結核病棟では細菌学的退院基準を培養陰性化から塗抹陰性化へシフトすることにより、治療成績の低下や周囲への感染が増えるなどの実害がないかの観察を目的として検討中である。その第1報として退院基準の変更が実際の入院期間に及ぼした影響を検討し報告する。以下に新基準を提示する。

新退院基準

当センター結核病棟「新退院基準」は、以下のとおりで、2003年1月より実施している。

症状が改善し、2週間以上の有効な治療が行われており、かつ以下の細菌学的条件のいずれかを満たす。

1. 連続3回塗抹陰性
2. 塗抹陽性が持続するが、
 - i) 塗抹菌量の減少；+以下となり、感受性のある薬剤による適正な治療を2週間以上受けている
 - ii) 連続2回4週培養陰性

註1. 結核菌検査は原則として2週間隔で行う。

註2. 但し多剤耐性でないこと、家庭内・職場内に小児や免疫抑制者との接触がないこと、退院後の治療が継続できること、一般病棟への移動は6週培養が連続2回陰性であることとする。

¹国立国際医療センター呼吸器科、²国立国際医療センター研究所地域保健医療研究部、³呼吸器疾患研究部

連絡先：豊田恵美子，国立国際医療センター呼吸器科，〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
 (E-mail: etoyota@imcj.hosp.go.jp)
 (Received 17 Jun. 2005/Accepted 4 Aug. 2005)

対象と方法

2003年1月より退院基準を従来基準（連続2回4週培養陰性）から前述の新基準（連続3回塗抹陰性を主軸とする）へ変更した。新退院基準下に当センター結核病棟で2003年1月から12月に入院治療した245例（I群）の入院日数を算出した。また実際に退院に適用できた塗抹陰性化による退院の頻度を検討した。対照として、2000年1月から2002年12月までに退院した入院結核患者469例（II群）の入院日数と比較した。

2群間の比較は χ^2 およびMann-Whitney u testにより行った。

結 果

患者背景は、性別・病型・病巣の拡がり・合併症等に両群で差はなかったが、I群で年齢が高く塗抹3+の割合が多かった（Table 1）。

全結核患者の入院日数の中央値は、I群70日（4～282）、II群83日（2～284）であった。平均入院日数はI群80.0日（95%信頼限界：74.5～85.5）、II群86.1日（82.2～90.1）で、有意差を認めなかった。

入院日数別の割合を比較すると、90日未満の入院ではより短期入院の割合が増加しているが、120日以上長期入院の割合は変わっていなかった（Table 2および

Table 1 Patient characteristics of each groups

	Group I n=245 (%)	Group II n=469 (%)
Age*	53.3±19.7	50.0±19.4
Sex: M/F (M)	176/69 (71.8)	352/117 (75.1)
Smear 3+**	98 (40.0)	131 (27.9)
Any 1st line drug-resistant	22 (9.0)	45 (9.6)
MDR (multiple drug resistant)	1 (0.4)	4 (0.9)
Cavitary case	145 (59.2)	291 (62.0)
Extent case	173 (70.6)	349 (74.4)
DM	48 (19.6)	88 (18.8)

*p=0.025 **p=0.001

Table 2 Number and percentage of cases according hospitalized duration

Peak was shifted to shorter in less than 90 days but no change of longer hospitalization over 120 days was observed.

Hospitalized days	< 30	< 60	< 90	< 120	< 150	< 180	< 210	> 210	Total
Group I (%)	33 (13.5)	63 (25.7)	49 (20.0)	55 (22.5)	31 (12.7)	7 (2.9)	5 (2.0)	2 (0.8)	245 (100)
Group II (%)	38 (8.1)	77 (16.4)	148 (31.6)	122 (26.0)	58 (12.4)	11 (2.3)	8 (1.7)	7 (1.5)	469 (100)

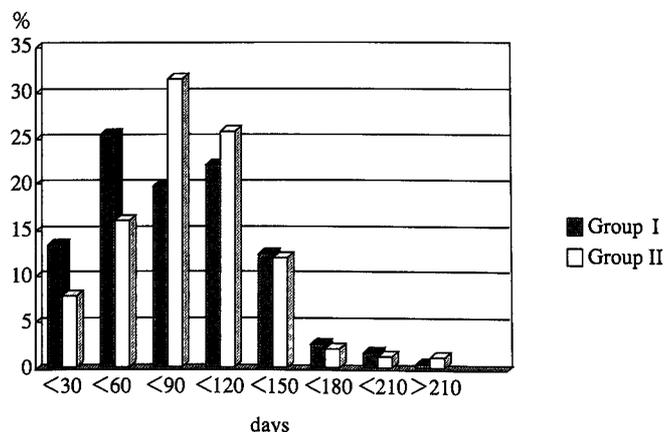


Fig. 1 More patients discharged before 60 days in Group I but percentage of patients who hospitalized for longer than 120 days was not different from Group II.

Fig. 1)。

入院日数の中央値は患者の年齢別に比較した。各年代の2群間には概ね入院時の重症度、排菌量の差はなかった。入院日数は20歳代、30歳代、70歳代で短縮されていたが、その他の年代では変わらなかった。

入院時の排菌量による比較では、排菌量2+以下では短縮されたが、大量の排菌(3+)では退院基準による

影響は見られなかった。また空洞のないもの、拡がりの小さいもの、主要薬剤への耐性のないもの、糖尿病のないものでは、短縮されていたが、そうでないものでは変わっていなかった (Table 3)。

I群で実際にいずれの退院基準が適用されたかについては、塗抹陰性化による退院は108人(44.1%)、培養陰性化(退院基準2ii)92人(37.6%)、臨床所見の改善(退

Table 3 Hospitalized duration in some classification

Median of hospitalized duration was shorten in 20s, 30s and 70s after changed criteria. In other view points of disease before starting treatment, not remarkable change was observed in cases with cavitory or larger lesion, any first line drug resistant and DM.

	Group I			Group II		
	n	Hospitalization Median (days)	Min-Max	n	Hospitalization Median (days)	Min-Max
All	245	70	4-282	469	83	2-284
Sex Female	69	66	4-213	117	79	5-249
Male	176	74	4-282	352	87	2-284
Age						
< 30	33	58	15-176	96	73	8-190
30-39	43	57	4-196	70	78	5-232
40-49	26	84	8-170	58	81	14-169
50-59	44	102	7-282	88	91	5-284
60-69	42	96	4-153	63	91	2-238
70-79	33	63	4-153	61	99	11-223
≥ 80	24	86	8-213	33	93	5-249
Smear test						
-	46	50	4-136	81	46	9-195
+ (G1-2)	42	57	4-159	115	77	5-249
2+ (G3-6)	59	66	7-197	142	88	7-238
3+ (G7-10)	98	103	5-282	131	103	2-284
Cavitory	145	93	4-282	291	91	2-284
Non cavitory	100	58	4-213	178	75	7-223
Extent						
Limited	173	87	4-282	349	92	2-284
Any first drug resistant	22	94	29-159	45	95	5-232
No first drug resistant	215	70	4-282	409	84	2-284
Diabetes mellitus	48	98	4-195	88	97	2-198
Non diabetes mellitus	197	67	4-282	381	81	5-284

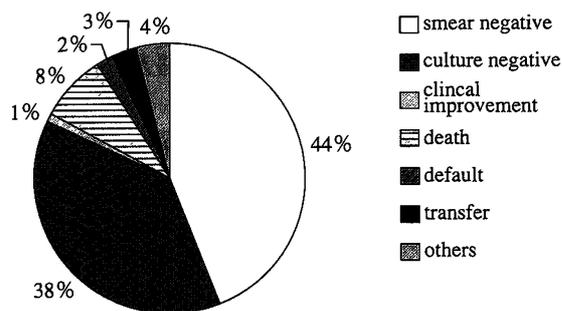


Fig. 2 Criteria indicated for discharge

Table 4 Criteria applied on discharge

Criteria	Cases n=245 (%)
Conversion to smear negative	108 (44.1)
Conversion to culture negative	92 (37.6)
Clinical improvement	3 (1.2)
Not applicable	42 (17.1)

院基準 2i) 3人 (1.2%) で、その他の42人 (17.1%) では基準は適用されなかった (Table 4)。その主な理由は死亡19, 早期転院7, 自己退院5, 肺外結核10, 副作用3, 合併症3, 社会的入院11等であった (重複あり) (Fig. 2)。

考 察

旧結核予防法に基づく入院治療は、感染源を十分な期間隔離し初期強化期および一部維持期の適正治療を安全かつ確実に、医療費の心配のない療養を提供してきたのではあるが、今や2カ月以上の拘束はすでに症状の改善した若年・壮年の患者にとっての苦痛や国際的な隔たりが大きい。世界に一律なスタンダードはないが、CDCは連続3回塗抹陰性を退院の細菌学的基準としており¹⁾、当センターではこれを踏まえて2003年1月より退院基準を変更した。

その結果として入院期間の比較では、中央値 I 群 70日 (4~282), II 群 83日 (2~284), 平均値 I 群 80.0日 (95%信頼限界: 74.5~85.5), II 群 86.1日 (82.2~90.1) で、有意差は認めなかった。対象とした患者群の入院時年齢と排菌量が I 群で高かったのはより最近の入院患者の高齢化および発見の遅れの傾向と考える。

本研究は観察研究であり、I 群、II 群はランダム化したものではない。患者背景において I 群は II 群より年齢が高く塗抹において排菌が多く認められ、さらに有意な差ではないが性別において I 群に女性が多かった。これら年齢、性別は排菌量と相関があるため、これら交絡要因を調整して群間における入院日数の差を解析する必要があり、年齢と塗抹を共変量とした共分散分析を行った。その結果、群間の入院日数の差は有意であり、その差は 11.7日 (95%信頼区間: 5.3日~18.1日) であった。

退院基準の原則を培養陰性から塗抹陰性に変更することにより、入院日数のピークは 2~3 カ月から 1~2 カ月へ短縮し、20代、30代では平均入院日数が 50日となり患者個人へのメリットは大きいと考える。軽症で元気な患者の労働力の損失の観点からも有用である。しかし 120日を超える入院患者の割合は変わらず、大量排菌患者やキードラッグに耐性のある患者では入院日数は変わらず、今回の対象では 2i; 細菌学的基準によらない「症状の改善と滅菌」の基準の適用は 3名のみであった。

治療中の結核患者の感染性が否定される時期については、いまだ明確なエビデンスがない。日本では初期強化短期化学療法を完遂するためのシステム、とくに退院後の外来治療をサポートするシステムが十分には保証されていない現状である。1970年の ATS の「退院の細菌学的ガイドライン」²⁾は適正治療中の少量排菌患者の感染リスクは低く、外来治療設備状況、接触者の状況、患者の病状改善、安全確実に治療継続されることを考慮すべ

きとっている。われわれはデータベースを作成し地域の DOTS 拡大に協力しつつ、治療完了率、再発率をエンドポイントとしてコホート研究である。周囲への感染性の検討は難しく地域の結核罹患率の推移に注目することとした。今回はその第 1 報として、新基準の適用により実際の入院期間がどのように変わったかを検討した。

欧米では南インドのトライアルの結果に基づき 1970 年代よりすでに外来治療が主体となっている経緯と実績がある^{3)~5)}。1990年結核再興⁶⁾により医療従事者や院内での感染が重視され隔離やコンプライアンス不良者の拘束が見直されてはいる^{7)~10)}が、長期に及ぶものではない。治療中の患者の感染性がどの時点になくなるのかは未だ不明であり、病原菌の存在という視点では塗抹陰性化と培養陰性化の間であろうと述べられている¹²⁾。欧米で退院基準として挙げられている細菌学的クライテリアでは異なった日の塗抹検査 3 回陰性 (ただし、多剤耐性結核や退院場所が集団施設や小児、免疫低下者のいる場所などを除く) とされている^{11)~13)}。当センターは総合病院内で結核治療を行っている事情もあり、新基準では塗抹陰性 3 回を採用した。実際に塗抹陰性化により退院した患者は 44% であった。治療中の結核菌検査では塗抹陽性・培養陰性 (smear positive-culture negative; SPCN) 菌が 25~37% に認められることが報告されている¹⁴⁾。SPCN や退院場所の環境条件などで培養陰性化により退院した患者が 38%, 臨床症状の改善による退院 1%, いずれの基準も適用されなかった退院は 17% であった。

有効な治療中の感染性は、治療前塗抹陰性であれば 2~3 週間で消失すると考えてよい¹⁵⁾が、それ以上のものでは皆無とはいえない^{16) 17)}。結核治療では適正治療期間は一定であるため入院治療期間が短縮されると外来治療期間は延長する。この間の中断・脱落・不適切な服用による再燃や耐性化のチャンスの増加が懸念される。“physical isolation” に代わる “chemical isolation” を十分に意識し、担当する医療スタッフは感染防止と患者の服薬完遂を達成しなければならない^{7) 18)}。結核治療では「適正治療の完遂」を最優先目標とするべきである。入院期間短縮によって外来治療の継続・服薬管理はより重大な課題となり、DOTS の重要性はさらに増大することになる^{19) 20)}。

この研究の目的である入院期間の短縮が治療成績や公衆衛生へもたらす影響は当センターにおいて継続して検討している。

結 論

退院基準を変更し、塗抹陰性化が 44%, 臨床症状改善が 1% に適用され、平均入院日数 (中央値) は 83日から 70日へ短縮した。外来治療とその支援対策の重要性が

増大した。

本論文の要旨は、第79回日本結核病学会総会（2004年4月）で発表した。またこの研究の一部は平成17年度厚生労働省新興・再興感染症科学研究費補助金により行った。

謝 辞

本研究に多大なご指導をいただいた現新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 中田光先生に深謝いたします。

文 献

- 1) CDC: Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Facilities. 1994; 10: 28.
- 2) American Thoracic Society: Bacteriologic standards for the discharge of patients. A standards by the committee on bacteriologic standards for the patients. Am Rev Respir Dis. 1970; 102: 470-473.
- 3) Kamat SR, Dawson JY, Devadatta S, et al.: Controlled study of influence of segregation of tuberculous patients for one year on attack rate of tuberculosis in 5 years periods in close family contacts in South India. Bull WHO. 1966; 34: 517.
- 4) Brooks SM, Iassiter NL, Young EC: A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculosis patients on chemotherapy. Am Rev Respir Dis. 1973; 108: 799-804.
- 5) Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H: Infectivity of sputum-positive tuberculous patients on chemotherapy. Am Rev Respir Dis. 1974; 109: 323-330.
- 6) Bloom RB, Murray CJL: Tuberculosis: Commentary on a reemergent killer. Science. 1992; 257: 1055-1063.
- 7) Sbarbaro JA, Sbarbaro JB: Treatment of recalcitrant patients. In: Tuberculosis, Rossman MD and MacGregor RR, ed., MacGraw-Hill, New York, 1995, 313-321.
- 8) Lerner BH: From careless consumptives to recalcitrant patients: The historical construction of noncompliance. Social Science & Medicine. 1997; 45: 1423-1431.
- 9) Oscherwitz T, Tursky JP, Roger S, et al.: Detention of persistently nonadherent patients with tuberculosis. JAMA. 1997; 278: 843-846.
- 10) Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, et al.: Short-term incarceration for the management of noncompliance with tuberculosis treatment. Chest. 1997; 112: 57-62.
- 11) Horsburgh CR, Ferden S, Ridzon R: Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. Clinical infectious diseases. 2000; 31: 633-639.
- 12) ATS/CDC and Prevention/Infectious Disease Society of America: Treatment of tuberculosis, Am Respir Crit Care Med. 2003; 167: 629-632.
- 13) Bureau of Tuberculosis Control, New York City Department of Health: Clinical policies and protocol, 3rd ed., 1999; 42-49.
- 14) Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, et al.: Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis prevalence and significance of negative smears pre-treatment and positive smears post-treatment. Am Rev Respir Dis. 1984; 129: 264-268.
- 15) Jindani A, Dore CJ, Mitchison DA: Bactericidal and sterilizing activities of antituberculosis drugs during the first 14 days. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 1348-1354.
- 16) Noble RC: Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy. Review of the available data on an unresolved question. Am J Infect Control. 1981; 9: 6-10.
- 17) Menzies D: Effect of treatment on contagiousness of patients with active pulmonary tuberculosis. Infect Control Hosp Epidemiol. 1997; 18: 582-586.
- 18) Brennan PJ, MacGregor RR: Inpatient management issues. In: Tuberculosis, Rossman MD and MacGregor RR, ed., MacGraw-Hill, New York, 1995, 323-338.
- 19) Weise 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.
- 20) Chaulk CP, Kazandjian VA: Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis. JAMA. 1998; 279: 94.

Original Article

THE IMPACT OF THE CHANGE IN CRITERIA
FOR HOSPITAL DISCHARGE OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS
ON THE DURATION OF HOSPITALIZATION

¹Ayako MIKAMI, ¹Emiko TOYOTA, ²Naoki ISHIZUKA, ¹Eriko MORINO,
¹Go NAKA, ¹Atsuto YOSHIZAWA, ¹Masayuki HOUJO, ¹Akihiko KAWANA,
¹Nobuyuki KOBAYASHI, ³Naoto KEICHO, and ¹Koichiro KUDO

Abstract [Objectives] The criteria for discharge from TB ward was changed from sputum culture negative to smear negative since January 2003 and the duration of hospitalization and the applicability of each criteria were analyzed.

[Methods] Cases hospitalized from Jan. to Dec. 2003 (Group I) were compared with those hospitalized from Jan. 2000 to Dec. 2002 (Group II). In group I, we investigated which criteria was applied for each case.

[Results] Shifting criteria from culture negative to smear negative, the median duration of hospitalization was shortened from 83 to 70 days, in particular in 20s, 30s and 70s. No effect however were found in patients with initially high grade excreter of AFB or extensive cavitory lesions. Although 44% of patients were discharged according to smear conversion to negative, this criteria could not be applied in 17% due to some reasons.

[Conclusions] Conversion to culture negative has been conventionally used for discharge criteria in Japan considering not only contagiousness of the disease but to maintain patients

adherence to treatment. After the introduction of new criteria to shorten the hospitalization periods, Japanese style DOTS after discharge would be more important to maintain patients adherence to treatment. We will continue to evaluate the treatment completion rate.

Key words: Discharge-criteria, Smear negative, Culture negative, Hospitalization, DOTS

¹Respiratory Department, International Medical Center of Japan, ²Department of Community Health and Medicine, ³Department of Respiratory Diseases and Laboratory Investigation, Research Institute, International Medical Center of Japan

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