

結核病棟退院基準の変更と退院後 DOTS が治療効果に与える影響

¹森野英里子 ²浅川 誉 ¹豊田恵美子 ³石塚 直樹
¹仲 剛 ¹泉 信有 ¹加藤 康幸 ¹吉澤 篤人
¹放生 雅章 ¹竹田雄一郎 ¹川名 明彦 ¹杉山 温人
¹小林 信之 ¹工藤宏一郎

要旨:〔目的〕当センター結核病棟では2003年1月に喀痰塗抹陽性患者の退院基準を培養陰性化から塗抹陰性化に変更した。その新基準による退院が治療効果に与える影響について検討した。〔対象と方法〕当センター結核病棟に2000年1月から2002年12月に入院し、旧基準で退院した459例(I群)と、2003年1月から2004年4月に新基準で退院した259例(II群)を、入院日数、DOTS実施率、治療完遂率、1年後再発の有無について比較した。〔結果〕新基準の適応によって入院日数の中央値は84日から69日に短縮し、退院後DOTSの実施率は5.9%から40.5%に上昇した。統計的に有意とはならなかったが、治療完遂率は83.0%から86.6%に上昇し、脱落率は6.3%から3.9%に減少した。1年後再発率は両群に差を認めなかった。〔結論〕新退院基準の適用と退院後DOTSの充実により、治療完遂率・脱落率に悪影響を与えずに入院日数を短縮することができた。

キーワード: 結核, 退院基準, 入院日数, DOTS, 治療効果

はじめに

わが国における結核患者の入院期間は、年々短縮傾向となっているものの、いまだ欧米と比べると著しく長い¹⁾。長期間の入院は医療費の増大、患者の人権やQOL低下などの問題を惹起しているため、より早期の退院が検討されている。国立国際医療センター結核病棟では、2003年1月、喀痰の細菌学的退院基準を従来の培養陰性から国際的標準と思われる塗抹陰性に変更し²⁾、結核患者の入院日数は約2週間短縮され、44%の症例で早期の退院が可能となった³⁾。

一方、わが国の治療成功率は、2002年の統計で78.8%であり、諸外国と比べて低い。その要因の一つとして、退院後の服薬管理の不備が考えられ、入院期間が短縮されれば、退院後の確実な治療継続がさらに重要とってくる。そのため当センターでは、新しい退院基準の導入により入院期間を短縮するだけでなく、治療完遂率の向

上を目的に、地域の保健所や医療機関の協力を得て退院後のDOTSを強化した。本研究では、新退院基準による結核患者の早期退院と退院後DOTSの充実という診療体制が、結核患者の治療完遂率、脱落率、再発率に与える影響について検討した。

対象と方法

対象は、2000年1月から2004年4月に当センター結核病棟に入院した肺結核患者718例である。退院基準変更前の旧基準を適用し2000年1月から2002年12月までに退院した459症例をI群、2003年1月から2004年4月に入院し新基準を適用して退院した259症例をII群とした。肺結核を伴わない肺外結核の症例は除外した。旧基準では喀痰培養陰性が連続2回という条件で退院可能と判断した。新基準では、異なる日に採取された喀痰で以下の①~③いずれかの項目を満たした場合に退院可能とした: ①塗抹陰性が連続3回, ②培養陰性が連続2回,

¹国立国際医療センター呼吸器科, ²東京理科大学大学院, ³国立国際医療センター研究所

連絡先: 森野英里子, 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: eada-iws@cj8.so-net.ne.jp)

(Received 17 May 2006 / Accepted 6 Sep. 2006)

③塗抹菌量が減少し、薬剤耐性がない場合。ただし、2週間以上の有効な治療が施行され発熱や咳などの症状が改善していること、多剤耐性結核でないこと、退院後も治療継続が確実にできること、退院後に小児や免疫抑制状態にある者との接触がないことを退院の条件とした。肺結核の診断は喀痰検査(塗抹、培養、PCR検査)、臨床症状、画像所見により行い、日本結核病学会治療委員会の結核医療の基準⁴⁾、米国胸部学会ガイドライン⁵⁾に準じて治療を行った。I群、II群ともに、入院中は内服可能な症例を対象に院内DOTSを施行した。退院後の外来では、患者の年齢やADL、生活環境などから考え内服継続が困難と推測される症例を中心に、患者と病院スタッフ、保健所スタッフによる退院前ミーティングを行い、同意の上で退院後DOTSを実施した。

各患者のデータは年齢、性別、国籍、合併症、結核治療歴、住居の有無、入院日数、入院時菌検査(塗抹、培養)、学会病型分類に基づいた肺所見⁶⁾、肺外結核の有無、治療薬、薬剤感受性、管轄保健所、外来DOTSの有無、治療転帰、1年後再発の有無について調査した。退院後他院で継続治療された転院症例は管轄保健所(東京23区のみ)と連絡を取り、転帰の確認を行った。結核治療の転帰は治癒、治療完了、死亡、脱落(中断)、転出に分類し、1年後再発については再発なし、再発あり、死亡、不明に分類し、記載した。Primary endpointは治療完遂率、Secondary endpointsは入院日数と再発率とした。治療成績については以下のように定義した。治癒:治療終了時または終了1カ月以内の喀痰塗抹検査で菌の陰性化が確認され、かつそれ以前に少なくとも1回は喀痰塗抹陰性が確認された症例。治療完了:規定の治療を完了したが、菌陰性が証明されていない症例。治療完遂:治癒

または治療完了した症例。脱落:2カ月以上の治療中断期間のあった症例。失敗:規定の治療を施行するも菌の陰性化が得られなかった症例。転出:管轄が東京23区以外で、退院後他院管理となったため転帰が不明である症例。死亡:死因にかかわらず規定の治療期間中に死亡した症例。再発:治療完了後1年以内に再び喀痰検査で培養陽性となるか、臨床症状や画像的に活動性の結核と考えられた症例。DOTS:入院中は内服可能な症例は全例直視下に抗結核薬の内服を看護師が確認した。退院後DOTSは21世紀型日本版DOTS⁷⁾に基づき、DOTSの頻度がA:原則毎日、B:週に1~2回以上、C:月に1~2回以上のいずれであってもDOTSありとみなし、電話や家族による内服確認、薬局での空袋確認なども含めDOTSとした。治療完遂率、脱落率の計算は、死亡例を対象外として計算した場合と死亡例も対象として含んだ場合の2通り計算し、対象者における治療完遂者、脱落者の割合と定義した。

有意差の検定では、連続変数にはMann-WhitneyのU検定を使用し、カテゴリー化された変数にはFisherの正確検定を行い、統計的有意差は $p < 0.05$ によって規定した。統計学的有意差は必ずしも臨床的差異を示すものではないことに注意を要するが、統計処理はSAS(Statistical Analysis System)によって行った。

結 果

患者背景では、年齢、入院時排菌量、肺病変の拡がり、治療において両群間で差を認めた(Table 1)。年齢の中央値はI群で51歳、II群で55歳で、I群よりII群で高齢であった。入院時排菌量については、塗抹(3+)の症例がI群で130例(28.3%)に対しII群で101例(39.0%)

Table 1 Patient characteristics

	Group I (n=459)	Group II (n=259)	P
Age (years)	51 (14-95)	55 (10-94)	0.05
Sex (male/female)	345/114 (75.2%/24.8%)	187/72 (72.2%/27.8%)	0.42
Previous TB history	66 (14.4%)	45 (17.4%)	0.17
Diabetes mellitus	86 (18.7%)	53 (20.5%)	0.62
Smear			<0.01
- (G0)	76 (16.6%)	44 (17.0%)	
1+ (G1-2)	114 (24.8%)	72 (27.8%)	
2+ (G3-6)	139 (30.3%)	60 (23.2%)	
3+ (G7-10)	130 (28.3%)	101 (39.0%)	
Bilateral lesions	251 (54.7%)	146 (56.4%)	0.70
Cavitary case	289 (63.0%)	152 (58.7%)	0.26
Extensive case	54 (11.8%)	53 (20.5%)	<0.01
With extrapulmonary TB	103 (22.4%)	56 (21.6%)	0.85
Resistant to H or R	28 (6.1%)	12 (4.6%)	0.06
Treatment			<0.01
HRZ	352 (76.7%)	175 (67.6%)	
HR without Z	97 (21.1%)	66 (25.5%)	0.19

H=Isoniazid, R=Refampicin, Z=Pyrazinamide

と多く、病変の拡がりが一側肺を越える症例がI群で54例(11.8%)に対しII群で53例(20.5%)と多く、I群よりII群で重症例が多いことが示唆された。治療に関してはIsoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamide (Z) の3剤を含む標準6カ月治療ができた症例はI群で352例(76.7%), II群で175例(67.6%)でII群のほうが少なかった。その他の患者背景ではI群, II群で差を認めなかった。

結核治療の転帰に関する検討 (Fig.) では、治療中に死亡した症例はI群30例(6.5%), II群28例(10.8%)で、II群で死亡率が高かった。治療完了はI群356例, II群200例で、治療完遂率は、死亡例を対象外として計算した場合、I群で83.0%(356例/429例), II群で86.6%(200例/231例)であった。死亡例を対象に含めた場合はI群で77.6%(356例/459例), II群で77.2%(200例/259例)であった。脱落はI群27例, II群9例で、脱落率は、

死亡例を対象外とした場合I群6.3%(27例/429例), II群3.9%(9/231例), 死亡例を対象に含む場合はI群で5.9%(27例/459例), II群で3.5%(9例/259例)であった。有意差は認めなかったがII群で低い傾向にあった。転出はI群10.7%(46例/429例), II群9.5%(22例/231例)であった。

入院日数の中央値は、I群で84日(2日~284日), II群で69日(4日~282日), 入院日数は約15日間短縮した。退院後DOTSを施行された症例は、I群5.9%(27例/459例), II群40.5%(105例/259例)で、II群でDOTS実施率の上昇を認めた (Table 2)。DOTS対象者の年齢はI群, II群それぞれ中央値で52歳(28歳~79歳), 57歳(16歳~94歳)であった。DOTS対象者のうち男性はそれぞれ21例/27例(77.8%), 76例/105例(72.4%)で、退院後DOTSの対象者の男女比は全患者における男女比とほぼ同等であった。住所不定者の患者は全例DOTSの

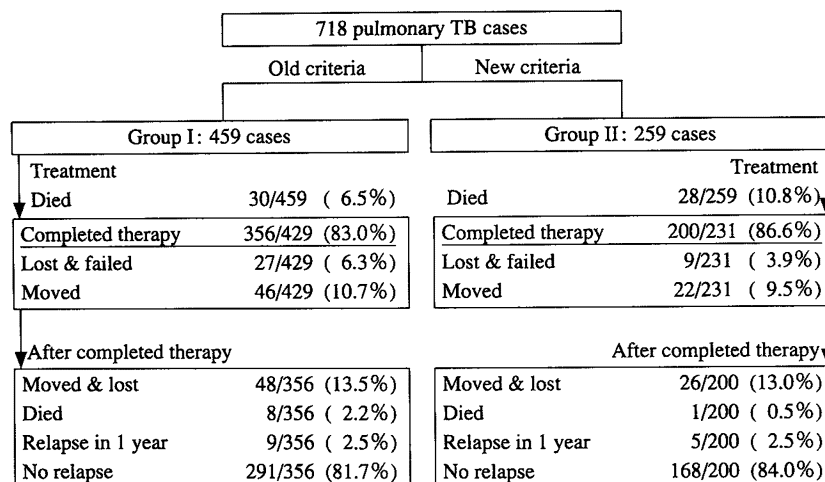


Fig. Patient outcome

Table 2 Admission periods and completion of therapy in each group

	Group I	Group II	p
Median admission period (day)	84 (2-284)*	69 (4-282)*	<0.01
Completed therapy	a) 356/429 (83.0%) (79.1%-86.4%)	a) 200/231(86.6%) (81.5%-90.7%)	0.26
	b) 356/459 (77.6%) (73.5%-81.3%)	b) 200/259 (77.2%) (71.6%-82.2%)	0.92
Lost and failed cases	a) 27/429 (6.3%) (4.2%-9.0%)	a) 9/231 (3.9%) (1.8%-7.3%)	0.21
	b) 27/459 (5.9%) (3.9%-8.4%)	b) 9/259 (3.5%) (1.6%-6.5%)	0.21
Proportion of cases with DOTS	27/459 (5.9%) (3.9-8.4%)	105/259 (40.5%) (34.5-46.8%)	<0.01

a) Excluding cases of death; b) Including all cases
*Range (minimum-maximum)

対象とされていたが、退院と同時に脱落した症例もあった。DOTS下に治療完了したのはI群で23例/27例(85.2%)、II群で94例/105例(89.5%)、DOTS施行にもかかわらず治療完遂に至らなかった症例の内訳はI群で4例(脱落2例、死亡1例、転出1例)、II群で11例(脱落2例、死亡1例、転出8例)であった。

治療完了予定日より1年後の経過が確認できたのはI群で308例/356例、II群で174例/200例で転帰不明がI群で48例、II群で26例であった。死亡例はI群で8例、II群で1例、再発症例はI群9例、II群5例であった。再発率はそれぞれ2.5%(9例/356例)、2.5%(5例/200例)で、両群に差を認めなかった。

考 察

結核治療において他者への感染性の高い患者は隔離、すなわち入院治療が必要となる。そして、治療が奏効し感染性が消失したと判断された時点で退院が可能となる。その退院基準としてCDC(1994年)は、多剤耐性結核が疑われる症例でなければ、有効で適正な治療が行われ、咳・発熱などの臨床症状が改善し、喀痰の塗抹陰性が3回という基準を提示している²⁾。WHO(1999年)は、多剤耐性結核が少ない地域においてはDOTSにより適正な抗結核薬が2週間以上投与され臨床症状の改善が認められる場合を基準とし、多剤耐性結核の多い地域ではそれに加えて喀痰塗抹陰性を満たした場合に退院を考慮するとしている³⁾。これに対し、わが国では従来から培養陰性が退院の目安とされてきたため、培養の判定に時間を要することから入院期間が長く、医療費の増大、患者の人権の問題、QOLの低下などの問題を生じてきた。それらを是正するため、当センターでは退院基準を国際的な「スタンダード」を考慮して改定した。2003年1月に退院基準を変更した結果、今回の検討では在院日数の中央値は84日から69日に短縮した。退院基準改定後のII群では、改定前のI群に比べて患者年齢が高く、重症者・多量排菌者が多いなど入院期間が延長しやすい要素があったにもかかわらず、新基準の適用により入院日数を短縮することができた。

WHOをはじめ治療完遂率は一般に、死亡例を含む全症例における治療完遂例の割合で計算することが多い。CDCの統計でも同様の計算方法にて米国全体の治療完遂率は88.0%、ニューヨーク(NY)市に限れば84.7%(2001年)であったが、治療中に死亡した症例を対象外として算出した治療完遂率も併記されており、米国全体で91.2%、NY市に限れば94.4%(2001年)であった⁹⁾。当センターにおける今回の治療完遂率の検討では、死亡例も対象に含んで計算した場合、退院基準改定前のI群で77.6%、改定後のII群で77.2%と、両群に有意差はな

いもののDOTS率の向上にもかかわらずII群でわずかに低い結果となった。この原因としては、死亡例がI群30例(6.5%)に対して、II群28例(10.8%)と有意に増加したため治療完遂者の割合が減少したことが挙げられる。死亡例を治療完遂率の計算の対象外とした場合は、I群83.0%、II群86.6%で、DOTS率上昇によるコンプライアンスの改善が推察された(Table 2)。以上から、死亡例を含む計算方法と含まない計算方法で算出された治療完遂率はそれぞれ異なるものを反映しており、その両者から重要な情報が得られると考えた。現在では結核の標準治療法がほぼ確立されているため、退院後DOTSや患者教育、地域の連携などコンプライアンスを改善する手段を評価するうえでは、結核患者を「いかに治療完遂させようか(Cure TB)」という観点から見た、死亡例を含まない完遂率のほうが有用であろう。これに対し、死亡症例を含む従来の治療完遂率の算出方法は、結核患者をいかに「早く発見し重症化する前に治療の対象者とするか(Find TB)」という早期発見・早期治療のための戦略、新しい治療法の開発などを含む、総合的結核対策の観点からの評価に適していると考えられる。今回の検討では、両計算方法について治療完遂率を求めたが、入院期間の短縮とそれ後のDOTSが治療完遂に与える影響を検討するという本研究の目的には、死亡例を除外した計算法のほうが適していると思われた。I群と比較してII群では、HRZの3剤併用ができずに治療期間が9か月以上となる症例が多かったことに加えて、退院基準の変更に伴う外来治療期間の延長にもかかわらず、II群の治療完遂率に悪影響を認めなかったことは退院後DOTSと新退院基準の妥当性を支持するものだろう。

II群でHRZの3剤を含む治療の割合が低かった理由については、詳細な情報がないため十分な検討はできなかったが、II群で高齢者が多かったことが主な原因と思われた。

本研究での入院日数の短縮は15日と大幅なものではなかったが、より適切な退院基準が作成され更に入院日数が短縮される場合には、退院後の治療体制を今以上に強化することが必要だろう。わが国の治療完遂率は2002年の時点でまだ78.7%であり、WHOが提唱している目標値の85%に到達していない¹⁰⁾。現時点ではDOTS実施率も2010年までの目標「95%以上」¹¹⁾に及ばないが、わが国の医療事情を考慮したうえで、その患者にとって最適のDOTS頻度、場所を選択し実施率を向上していく努力が不可欠である。

本研究の限界として、治療完遂率・脱落率・DOTS実施率の検討においては、対象管轄区を東京23区としたため転出症例(I群10.7%、II群9.5%)が多いこと、後ろ向き検討であったことが挙げられる。再発率の検討に

おいては、追跡不能症例が多いこと（I群13.5%、II群13.0%）と、治療終了後1年に限定した追跡調査であることが挙げられる。

入院日数の更なる短縮が治療効果に与える影響やDOTS充実のための方法とその内容については更なる検討を加える必要があると考えられた。

結 論

結核患者の退院基準を培養陰性化から塗抹陰性化に改定し、DOTSを充実することにより、治療完遂率および再発率の悪化なく入院日数を短縮することができた。

謝 辞

本研究は財団法人ファイザーヘルスリサーチ振興財団による若手研究者育成国内共同研究助成および財団法人国際協力医学研究振興財団の助成により実施した。

本研究に多大なご指導をいただきました新潟大学歯学総合病院生命科学医療センター中田光先生、追跡調査に協力いただいた23区保健所の結核担当の方々に深謝いたします。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課監修：「結核の統計2004」, 結核予防会, 東京, 2004, 17, 33.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities, 1994. MMWR. 1994; 43 (No. RR-13): 1-132.
- 3) 三上礼子, 豊田恵美子, 石塚直樹, 他: 結核病棟退院基準の変更が入院期間に及ぼす影響. 結核. 2005; 80: 631-636.
- 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) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 603-662.
- 6) 日本結核病学会病型分類委員会: 日本結核病学会の肺結核症 X線分類. 結核. 1959; 34: 885-888.
- 7) 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. 健感発第0220001号, 平成15年2月20日.
- 8) Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. WHO, 1999, 31.
- 9) CDC: Table 41. Tuberculosis cases and percentages by completion of tuberculosis therapy (COT): 59 Reporting Areas, 2001. Reported tuberculosis in the United States, 2003, CDC, United States, 2003. (<http://www.cdc.gov/nchstp/tb/surv/surv2003/PDF/Table41.pdf>)
- 10) Kochi A: The global tuberculosis situation and the new control strategy of the WHO, tuberculosis. 1991; 72: 1-6.
- 11) 結核の予防の総合的な推進を図るための基本的な指針. 2004年10月18日. 厚生労働省告示375.

Original Article

EFFECTS OF NEW DISCHARGE CRITERIA INCORPORATING DOTS
ON TREATMENT OUTCOME OF PATIENTS WITH
SMEAR-POSITIVE TUBERCULOSIS

¹Eriko MORINO, ²Takashi ASAKAWA, ¹Emiko TOYOTA, ³Naoki ISHIZUKA,
¹Gou NAKA, ¹Shinyu IZUMI, ¹Yasuyuki KATO, ¹Atsuto YOSHIZAWA,
¹Masaaki HOJO, ¹Yuichiro TAKEDA, ¹Akihiko KAWANA, ¹Haruhito SUGIYAMA,
¹Nobuyuki KOBAYASHI, and ¹Koichiro KUDO

Abstract [Background] Some problems remain in the treatment of tuberculosis (TB) in Japan, with a higher prevalence of TB, low percentages of completed therapy and cases given DOTS, and longer admission period compared to the United States. We defined our own new criteria for discharge as sputum smear negativity instead of culture negativity, modified according to CDC criteria with shortened admission periods. However, the effects on treatment outcome have not been evaluated.

[Objectives] The aim of this study was to ensure the effectiveness of the new criteria, including DOTS undertaken after discharge.

[Patients/Methods] Group I comprised 459 cases hospitalized between January 2000 and December 2002 that were discharged under the old criteria, while Group II comprised 259 cases hospitalized between January 2003 and April 2004 that were discharged under the new criteria. We tried to undertake DOTS in cooperation with local health centers. The main outcome measures were admission period, treatment completion and relapse rates at 1 year after the completion of treatment.

[Results] The new criteria enabled median admission period to be shortened from 84 days to 69 days, although patients in

Group II were older and displayed more severe tuberculosis lesions compared to Group I. DOTS coverage rate increased significantly from 5.9% to 40.5%, and treatment completion rate, percentage of lost cases and relapse rate for completed cases at 1 year changed from 83.0% to 86.6%, 6.3% to 3.9%, and 2.5% to 2.5%, respectively. No significant differences in these 3 rates were noted between Groups I and II.

[Conclusion] The new criteria incorporating DOTS enabled shortened admission period without any adverse effect on treatment outcomes.

Key words: Tuberculosis, Criteria for discharge, Admission periods, DOTS, Outcome of treatments

¹Department of Respiratory Medicine, International Medical Center of Japan, ²Tokyo University of Science Graduate School, ³Research Institute, International Medical Center of Japan

Correspondence to: Eriko Morino, Department of Respiratory Medicine, International Medical Center of Japan, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan.
(E-mail: eada-iws@cj8.so-net.ne.jp)