

# 結核治療成績の新コホート判定方式に影響を与える因子の検討

—病院入院患者のコホート分析から—

星野 齊之 大森 正子 吉山 崇 和田 雅子  
山内 祐子 内村 和広

**要旨:**〔目的〕新コホート判定方式について、治療結果に影響する因子や精度向上のための留意点を検討する。〔方法〕複十字病院に2004年に入院した喀痰塗抹陽性肺結核患者を用いて、新判定方式を検討した。〔結果〕初回治療例166名は、「治療成功」104名(62.7%)、「死亡」27名〔16.3%:結核死18名,結核外死が9名(悪性腫瘍4名,肺炎3名,他2名)〕,「失敗」2名(1.2%:2名とも多剤耐性結核),「脱落」9名(5.4%:自己中止6名,副作用に対する医師の指示中止等3名),「12カ月以上の治療」7名(4.2%:薬剤耐性結核4名,副作用3名),「判定不能」2名(1.2%),「転院」15名(9.0%)だった。再治療例28名は、「治療成功」15名,「失敗」4名(すべて多剤耐性結核),「転院」5名,「12カ月以上の治療」2名(共に多剤耐性結核),「判定不能」2名だった。〔考察〕新判定方式は,「脱落」を要因で分けた点や「12カ月以上の治療」の追加が有用である。課題としては,死亡原因による分類,副作用と薬剤耐性の影響を考慮した長期治療の評価方法の開発があり,留意点としては入院期間の短縮や転出への対応が挙げられる。

**キーワード:**結核,コホート分析,結核発生動向調査

## はじめに

平成19年より,結核サーベイランスは結核発生動向調査から結核登録者情報システムに移行したが,コホート判定方式(結核治療結果の評価方法)も新しいものになった<sup>1)2)</sup>。本論文では,今後,国,自治体,保健所および一部の医療機関(DOTSカンファレンスを実施している機関)で用いられる新しいコホート判定方式を,具体的な事例(医療機関の入院治療例)に試行して,治療結果に影響する因子や結核登録者情報システムの精度向上のための留意点を検討することを目的とした。

## 方 法

複十字病院において2004年1月1日から12月31日まで入院治療を受けた喀痰塗抹陽性肺結核患者について,入院カルテ,外来カルテより必要な情報(性,年齢,

治療歴,診断時の菌検査結果,治療経過および治療結果)を入手し,新コホート判定方式を用いて判定し,有用性と判定に影響する因子について検討した。新コホート判定方式は,8判定からなっており,以下にその概要を示す。

- ①治療:必要な治療期間服用を完了し,かつ治療後半に培養陰性が確認されている者
- ②治療完了:必要な治療期間服用を完了したが,治療後半の培養陰性が確認されていない者
- ③失敗:治療5カ月目以降に培養陽性になった者
- ④脱落
  - 脱落1:医師が治療完遂を認める前に,2カ月間以上中断した者
  - 脱落2:医師は治療完遂としたが,治療期間が不十分な者
- ⑤死亡:治療途中に死亡した者

- ⑥転出：治療完遂前に、管轄地域外（他の保健所管轄地域や日本国外）に転出した者
- ⑦12カ月を超える治療  
 12カ月を超える治療1：イソニコチン酸ヒドラジド（INH）またはリファンピシン（RFP）を中止し、治療が12カ月を超えた者  
 12カ月を超える治療2：INHとRFPともに中止していないが、治療が12カ月を超えた者
- ⑧判定不能  
 判定不能1：治療開始前に死亡した者  
 判定不能2：治療開始時の治療内容が不明の者  
 判定不能3：副作用、薬剤耐性等で標準治療（少なくともINHとRFPを含む）が開始されなかった者  
 判定不能4：治療途中でINHまたはRFPが中止になり、12カ月以内に治療完遂した者  
 判定不能5：上記のすべての判定に適合しない者  
 なお、比較のために従来の結核発生動向調査におけるコホート判定方式の7判定を以下に示す。
- ①治癒：所定治療期間の前半の最後の菌所見が陰性で、かつ後半の期間中に菌陽性所見がなく、かつ菌陰性の所見が1回以上ある者
- ②治療完了：所定治療期間の最後の菌所見が陰性で、かつ「1：治癒」、「4：治療失敗」に該当しない者
- ③死亡：所定治療期間中に死亡した者
- ④治療失敗：所定治療期間の後半に一度でも菌陽性の所見のある者
- ⑤脱落・中断：所定治療期間中に2カ月以上治療を受けなかった者
- ⑥不明：治療状況について、全く情報がない者
- ⑦その他：他のどのコードにも該当しない者  
 なお、従来の判定では転出例は転出除外となり、コホート判定の対象からはずれる。新旧の判定分類を比較すると、以下の点が主な相違点である。
- ①「脱落」が、医師の治療完遂の判断の有無により2分類される。

- ②「12カ月を超える治療」という新しい分類が加わった。
- ③「判定不能」という新分類（旧分類の「その他」と「不明」が主に該当する）を作り、要因を細かく分類した。
- ④転出の扱いが変わった（旧分類では転出除外、新分類では判定方式の一つ）。

新しい結核登録者情報システムでは自動判定されるが、今回の調査では、調査票に情報を転記して、調査者が1名ずつ判定を行った。なお、今回のコホート分析は、地域の保健所の登録情報とリンクして実施したのではなく、複十字病院の入院・外来カルテのみを情報源として分析したもので、当病院からの「転院」を「転出」とみなして、治療成績の評価を行った。

## 結 果

治療結果をTableに示す。対象は計194名で、初回治療は166名、再治療は28名であった。初回治療のコホート判定の結果は、治療成功（「治癒」と「治療完了」の計）が104名（62.7%）、「死亡」が27名（16.3%）、「失敗」が2名（1.2%）、「脱落」が9名（5.4%）、「転院」が15名（9.0%）、「12カ月以上の治療」が7名（4.2%）、「判定不能」が2名（1.2%）であった。

各コホート判定の治療経過の内容を見ると、「治癒」と「治療完了」（INHのみ耐性が1名あり、ただしINH中止せず）は、全員治療途中で退院していた。「死亡」の原因別内訳では、結核死が18名に対して結核外死が9名（悪性腫瘍4名、肺炎3名、他2名）あった。「失敗」例は2名とも多剤耐性結核であった。「脱落」した9名中、6名は自己中止（脱落1：中断期間が60日以上）、2名は副作用等による医師の指示中止（脱落2：医師の指示中止で治療中止になったが、治療期間が不十分）であった。「12カ月以上の治療」の7名は、INHまたはRFPについて薬剤耐性例4名（12カ月を超える治療1：INHまたはRFPの中止で長期化の可能性あり）、途中で副作用による中断があった3名（12カ月を超える治療2：

Table Treatment outcome of sputum smear positive cases hospitalized to Fukujuji Hospital in 2004 by new cohort analysis method

|                   |        | Treatment success | Death  | Defaulter 1* | Defaulter 2** | Failure | More than 12 months 1 <sup>§</sup> | More than 12 months 2 <sup>§§</sup> | Move to other hospital | Others | Total |
|-------------------|--------|-------------------|--------|--------------|---------------|---------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------|-------|
| New cases         | Number | 104               | 27     | 6            | 3             | 2       | 4                                  | 3                                   | 15                     | 2      | 166   |
|                   | (%)    | (62.7)            | (16.3) | (3.6)        | (1.8)         | (1.2)   | (2.4)                              | (1.8)                               | (9.0)                  | (1.2)  | (100) |
| Retreatment cases | Number | 15                | 0      | 0            | 0             | 4       | 0                                  | 2                                   | 5                      | 2      | 28    |
|                   | (%)    | (53.6)            | (0.0)  | (0.0)        | (0.0)         | (14.3)  | (0.0)                              | (7.1)                               | (17.9)                 | (7.1)  | (100) |

\* Defaulter 1: Treatment interruption for more than 2 months before treatment completion

\*\* Defaulter 2: Treatment duration was not enough but medical doctor stopped treatment

§ More than 12 months 1: Treatment for more than 12 months due to interruption of INH or/and RFP

§§ More than 12 months 2: Treatment more than 12 months without interruption of INH and RFP

INHまたはRFPの中止以外の理由による長期化)であった。「判定不能」の2名は、1名は治療開始時に肝障害でINHとRFPを併用できなかった例(判定不能3:治療開始時にINHまたはRFPが使用できない)、もう1名は、INH耐性で判定不能4(1年以内で治療完遂したが、途中でINHまたはRFPを中止した)に該当していた。

なお、再治療28名は、「治癒」または「完了」(INH耐性1名あり)が15名、「失敗」が4名、「転院」が5名、「12カ月を超える治療」が2名、「判定不能」が2名だった。失敗例と12カ月を超える治療の全6名が多剤耐性結核であった。

## 考 察

### 治療成功例について

治療成功例(「治癒」と「治療完了」)は全員治療途中で退院しており、退院後の菌検査結果や治療結果は外来カルテを閲覧して情報を得た。治療後半における菌検査や服薬状況に関する情報は、コホート判定には必須である。近年の入院期間の短縮により、外来治療期間は延びるので、保健所が情報不明の少ない有効なコホート判定を行うには、外来治療中の情報収集の強化が不可欠である。

### 死亡例について

現在国際的にコホート判定の死亡はいかなる死因の死亡も含めることになっている。しかし、高齢者においては、治療中に結核外の要因により死亡する場合も少なくない。本調査では27名中9名が結核外死している。結核緊急実態調査では、60歳以上1086名中の死亡226名中、結核死は95名(42.0%)、非結核死83名(36.7%)、死因不明死48名(21.2%)であり、結核死は半数以下であった<sup>3)</sup>。患者の高齢化に伴う結核外死の増加は、他の調査でも同様の傾向であった<sup>4)</sup>。結核治療の効果を判定するという主旨からみれば、高齢者の結核が多い国では結核外死の取り扱いが、今後の検討課題となろう。

### 治療失敗、12カ月を超える治療、脱落について

#### (1) 副作用の影響

「脱落」の9名中、自己中止(脱落1)は6名であり、副作用による医師の指示中止(脱落2)は2名(PZAを除く3剤治療だったが、末梢神経障害により8カ月で終了1名、肝障害で1カ月のみ服用し中止から3カ月後結核外死1名)、中断理由不明1名であった。また、「12カ月を超える治療」7名のうち、3名は副作用による治療中断が生じた長期治療例であった。高齢者では副作用の発生率が上昇するので、副作用により治療中断を余儀なくされる例は少なくない<sup>5)</sup>。副作用に対する医師の指示中止は、副作用と治療中断による再発リスクの重大性を検討した医学的判断に基づくものである。これは、自

己中止とは区別して考えるべき治療経過であり、副作用による治療中止例の取り扱いが検討課題となろう。新しいコホート判定方式では、脱落の要因により判定が分けられている点は、評価上有用である。また、副作用による治療期間の延長は、高齢者ほど頻度が高まることが予想されるので、新設した治療結果「12カ月を超える治療」は、高齢者の結核治療の状況把握をするうえで、有用な判定区分となることが期待できる。また、治療延長後の最終的な治療結果の検討も重要であろう。

#### (2) 薬剤耐性の影響

薬剤耐性は、治療内容や治療期間に影響する機会が多い。今回の調査では、初回治療例では、INHのみ耐性の1名はINHの治療を継続したため、「治療成功」だったが、「失敗」の2名(2名とも多剤耐性)、「12カ月以上の治療」の4名(INH単独耐性2名、RFP単独耐性1名、多剤耐性1名)、「判定不能4」の1名(INH単独耐性)が薬剤耐性により、治療成功を得られなかった。また、再治療例では、INHのみ耐性の1名は治療成功だったが、失敗例と12カ月を超える治療例を合わせた6名全例が多剤耐性結核であった。

INHのみ耐性の結核では、INHの使用を中止する場合と続行する場合がある。12カ月以内の治療で指示完了した場合には、INHを中止すれば「判定不能4」に該当し、INHの処方が続けた場合は「治癒」か「完了」に分類される。12カ月を超える治療が行われた場合には、INHを途中で中止すれば「12カ月を超える治療1」、中止しなければ「12カ月を超える治療2」に分類される。なお、INHのみ耐性の場合には、4剤併用による標準治療を開始していれば、菌陰性化は全剤感性例と差はなく<sup>6)</sup>、「失敗」に分類される可能性はまれである。

RFPのみに耐性の場合、もともと例数は少ないが複十字病院が過去に経験した23名では、治療期間は死亡例を除く20名中19名で12カ月以上であり、RFPは23名中18名で中止されていた<sup>7)</sup>。治療6カ月における培養陰性化率は、全剤感性例やINH耐性例より低い<sup>6)</sup>ので、治療結果は「治療失敗」または「12カ月以上の治療」に分類される可能性が高いと思われる。

多剤耐性結核の場合、複十字病院が過去に経験した100名では、51名が紹介患者であり、最初の治療開始から5カ月目の菌陰性化率は得られなかった。しかし、同院における治療において、5カ月後の菌陰性化率は、死亡、転院、外科手術、脱落により5カ月間の内科治療ができなかった16名を除く84名中66名(78.6%)であり<sup>8)</sup>、治療開始時からの治療5カ月時菌陰性化率は、より低いと考えられる。また、平均治療期間は4年間であり、多剤耐性が判明するまでの治療期間を考慮すると、コホート判定は、「失敗」または「12カ月を超える治療1」に

分類されると思われる。

以上より、新しいコホート判定方式では、薬剤耐性結核は、全剤感性の結核に比して「治癒」または「治療完了」以外の治療結果に至る可能性が高く、また治療結果も多岐にわたるので、薬剤耐性の治療結果への影響を評価しにくいと思われる。日本における薬剤耐性の頻度は、2002年度療研結核菌薬剤耐性全国調査によると初回治療例ではINHのみ耐性の頻度が1.3%、RFPのみ耐性の頻度が0.3%、多剤耐性の頻度が0.7%であり、再治療例ではINH耐性のみの頻度が2.9%、RFPのみ耐性の頻度が1.2%、多剤耐性の頻度が9.8%であり、初回治療例では治療結果に対する大きな影響はないが、再治療例ではその影響が大きいと考えられる。例数は少ないが、本調査でも再治療28例中、多剤耐性結核の6例(21.4%)はすべて、「失敗」か「12カ月を超える治療」であった。

対応策としては、薬剤耐性パターン(例:①全剤感性、②INHのみ耐性、③RFPのみ耐性、④多剤耐性)ごとにコホート分析することが望ましいと考えられる。また、RFP耐性を有する者では、菌陰性化までの期間が長く、治療期間も12カ月を超える例が大半なので、現行とは別の判定方法を開発しなければ最終的な治療結果の評価はできない。以前の発生動向調査システムでは中央では薬剤感受性検査結果を得られなかったが、新しい結核登録者情報システムでは、薬剤感受性検査結果も得られるので、薬剤耐性パターンごとの判定が可能となり、上記の対応策の実施が期待できる。

なお、治療開始時に耐性が判明しており治療開始時治療コードが標準治療以外を選択した場合には、判定不能3に該当するが、感染源の多剤耐性が判明している場合など、そのような事例は比較的少ないと思われる。

#### 転出について

転院は計20名(初回治療例15名、再治療例5名)あり、退院を契機として自宅近くの医療機関に転院する場合もあるが、転居により担当する保健所が変わる事例もあった。転院は過去の報告でも13%程度見られている。転院により、治療経過に関する必要な情報を保健所が入手できない場合が生じうる。新しいコホート分析では、5～12カ月の「治療状況」の項に「完遂」の入力がなく、「転出」または「12カ月を超える治療」の入力

もないと、治療結果は「判定不能5」になる。これは、以前のコホート観察における「その他」または「不明」に該当し、コホート分析の精度を下げる要因となる。治療成績評価は、最終的には保健所や自治体ベースで行われるので、転院しても患者の居住先が変わらない場合は、保健所と紹介先の医療機関との連携の構築が必要である。また、保健所の管轄地域を越えて転入出する場合には、保健所間の連携が必要である。

#### 謝 辞

本研究は厚生労働省厚生科学研究費補助金「新興・再興感染症研究事業」主任研究者 石川信克「効果的な結核対策(定期健診やBCGに関する費用対効果分析等)」に関する研究(H17-新興一般-022)の分担研究、分担研究者 大森正子「発生動向調査に関する研究」の補助で行われました。主任研究者の結核研究所長 石川信克先生に感謝致します。

#### 文 献

- 1) 大森正子: 分担研究 発生動向調査に関する研究. 平成17年度報告書. 2006, 8-12.
- 2) 大森正子, 和田雅子: 結核サーベイランスの現状と今後—診断と医療を視点に一. 呼吸器科. 2007; 11: 442-450.
- 3) 厚生省: 結核緊急実態調査報告書. 厚生省. 平成10年3月.
- 4) 小橋吉博, 松島敏春, 沖本二郎, 他: 活動性肺結核の治療中に死亡した症例の臨床的検討. 結核. 2002; 77: 771-775.
- 5) 和田雅子: 標準治療における肝障害. 結核. 2005; 80: 607-611.
- 6) Mitchison DA, Nunn AJ: Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1986; 133: 423-430.
- 7) 吉山 崇, 尾形英雄, 伊藤邦彦, 他: リファンピシン耐性イソニコチン酸ヒドラジド感受性結核症の治療成績. 結核. 2007; 82: 95-101.
- 8) 吉山 崇, 尾形英雄, 和田雅子: 多剤耐性結核の治療成績. 結核. 2005; 80: 687-693.
- 9) 結核療法研究協議会: 和田雅子, 森 亨, 青木正和, 他: 結核治療・管理コホート分析—結核療法研究協議会平成7年度研究報告. 資料と展望. 1997; 21: 15-24.

---

**Short Report**

---

**NEW COHORT ANALYSIS SYSTEM IN NEW TUBERCULOSIS SURVEILLANCE SYSTEM IN JAPAN**

Hitoshi HOSHINO, Masako OHMORI, Takashi YOSHIYAMA, Masako WADA,  
Yuko YAMAUCHI, and Kazuhiro UCHIMURA

**Abstract** [Purpose] To know factors to influence treatment outcome of new cohort analysis method in revised TB surveillance system and important points for quality improvement of the system using hospital based real data of TB patients.

[Methods] To analyze treatment outcome of new sputum smear positive TB patients hospitalized to Fukuji Hospital during 2004 year by new cohort analysis method.

[Results] One hundred and ninety-four TB patients were hospitalized. Out of them, 166 were new cases. Cohort analysis showed 104 treatment success cases (62.7%), 27 died cases (16.3%), 2 failure cases (1.2%), 9 defaulter cases (5.4%), 15 transfer-out cases (9.0%), 7 cases with treatment longer than 1 year (4.2%), and 2 other cases (1.2%). Among 27 died cases, 18 cases were due to TB death. Out of other 9 cases, 4 were due to malignancy, 3 due to pneumonia, and 2 other causes. Out of 9 defaulter cases, 6 were self-interruption, 2 were due to medical doctor's decision to resolve side effects. Out of 7 cases with treatment longer than 1 year, half were due to drug resistance and another half were due to side effects. Twenty-eight retreatment cases showed 15 treatment

success, 4 failure cases, 5 transferred-out, 2 cases with longer treatment than 1 year, and 2 other cases.

[Discussion] To evaluate TB treatment outcome, died cases should be categorized into TB death and non-TB death. Defaulter cases and cases with treatment longer than 1 year should be categorized by causes into drug resistant cases and cases with interruption by side effects. At national level, data collection of drug sensitivity test results and development of cohort analysis method for drug resistant cases, especially multi-drug resistant cases, are needed to make new cohort analysis method more relevant to TB treatment outcome.

**Key words:** Tuberculosis, Cohort analysis, Surveillance

Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

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