

抗結核薬使用中の肝障害への対応について

平成18年11月

日本結核病学会治療委員会

〔はじめに〕

当委員会では、2002年4月に結核医療の基準を見直し、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、およびピラジナミド (PZA) を含む4剤治療を原則とすることを提言したり。しかし、INH、RFP、PZAはいずれも肝障害を引き起こす可能性があり、委員会で行った結核治療中の重症肝障害についてのアンケート調査²⁾³⁾において複数の死亡例も報告されている。一方、これらの薬剤を使用できないことは結核の治療に大きな障害となる。副作用のうちもっとも高頻度に見られる肝障害への適切な対応は、結核の治療成功のために重要な要素である。結核の治療を強力、かつ安全に行うことができるよう、治療委員会では、諸外国での指針⁴⁾⁵⁾も参考にしつつ、日本における肝障害の発生の現状、専門家の意見²⁾³⁾も踏まえて、結核の標準治療を中心とした化学療法に起因する肝障害への対応指針を作成した。なお、本指針に依っても判断に迷う場合には個別に専門家の助言を受けることを勧める。

I. 治療開始前の注意および治療方式の選択

I-1 状態の把握

抗結核薬使用開始時には肝機能障害に影響を与える事項、たとえば飲酒習慣、肝障害の既往などについての情報収集、および一般的な肝機能検査 (血清 AST, ALT, ALP, LDH, 総ビリルビン, アルブミン値など) を行う。HCV抗体陽性の場合には薬剤性肝炎がおこりやすい⁶⁾こと、また HIV抗体は肝障害のリスク因子であるとの報告もある⁷⁾ので、それぞれ治療開始時に検査しておくことが望ましい。

I-2 治療開始前に肝機能異常が認められる場合の薬剤選択

以下の場合には、PZAの使用は避けるのが安全である。

- ①肝不全、非代償性肝硬変、またはそれに準じた状態
- ②ASTまたはALTが基準値上限の3倍以上 (概ね100 IU/L以上) である慢性活動性C型肝炎

①ではINH使用も避けることを検討する。上記以外の肝障害がある場合には、INH、PZA使用について個別に検討する。重症肝不全の場合にはPZA、INH、RFPのいずれも使用しない選択もありえる。この場合には、肝毒性がないストレプトマイシン (SM)、エタンブトール (EB) および肝障害の可能性が低いレボフロキサシン (LVFX) などの3剤以上による治療を検討する。

アルコール性肝炎の場合には禁酒すれば、肝毒性がある薬剤を開始しても大半の場合肝障害は改善する。HB抗原陽性者においては、PZAを含む化学療法を行ってよい⁸⁾。結核治療完遂の観点からは治療期間が短いほうが有利であり、できるだけPZAを含む標準治療を行いたい。

なお、粟粒結核など重症結核によりAST, ALT, LDHなどの血清酵素上昇をきたすことがある。この場合には4剤併用による強力な治療が必要であり、治療により肝機能検査値も改善する。

II. 治療開始後の対応

肝炎の自覚症状 (食思不振、吐気、嘔吐、腹痛、全身倦怠感など) について患者に説明し、治療中にこのような症状が出た場合には服薬を中止し速やかに医療従事者に訴えるように指導する。また医療従事者は上記の症状の有無を尋ねることが必要である。自覚症状が出た場合には、速やかに肝機能検査を行う。自覚症状がないか軽度であっても肝障害が重症化することもあるので、自覚症状がなくても定期的に肝機能検査を行う。肝機能検査としては、AST, ALT, 総ビリルビン、および必要と考えられる項目を実施する。

II-1 使用開始時に肝障害が認められない場合

(1) 肝機能検査の頻度

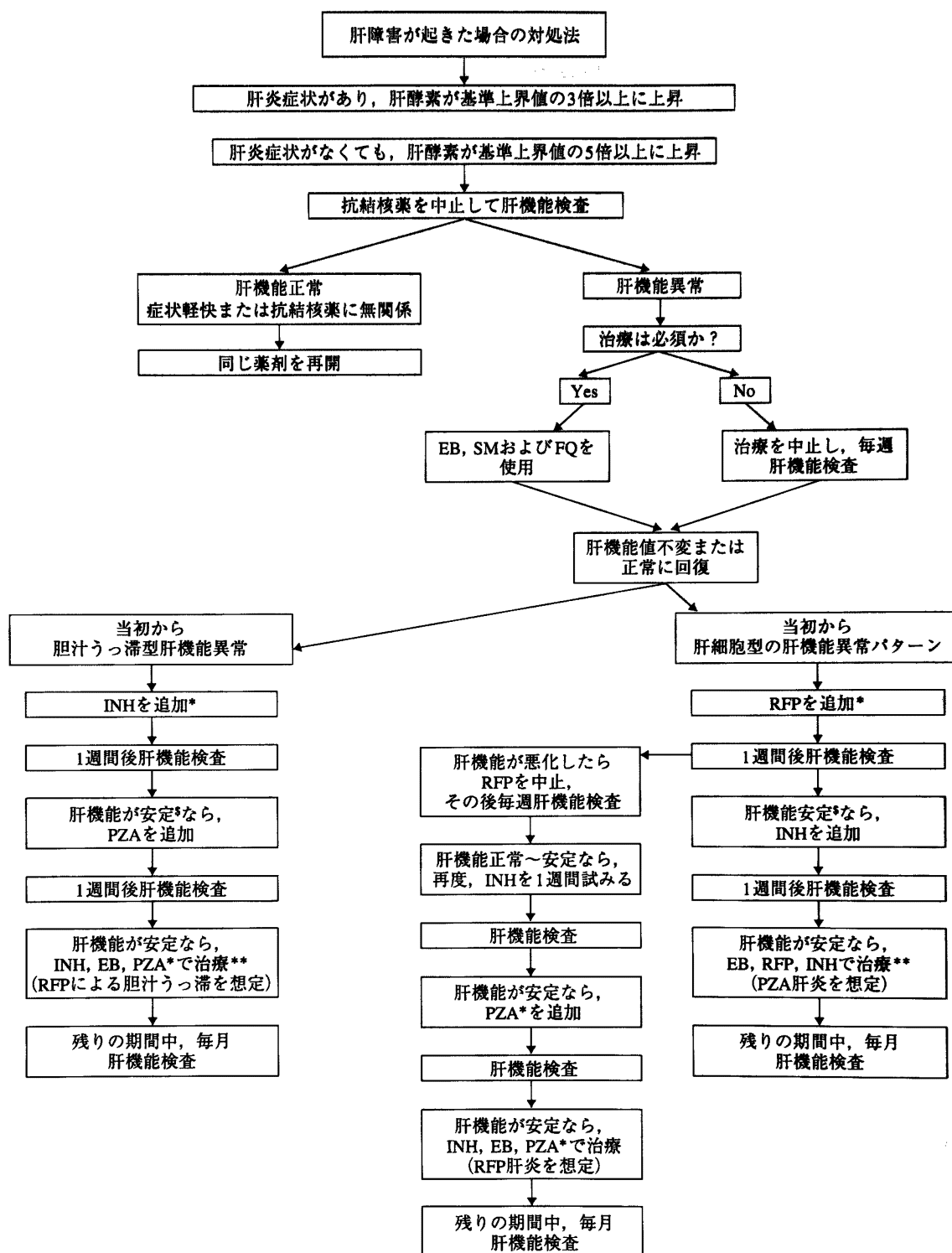
一般的にはPZA使用中は2週間に1回定期的に通常の肝機能検査を行う。肝障害の出現は治療開始後2カ月間に多い²⁾ので、PZAを使用しない3剤治療の場合にも2カ月間は2週間に1回の検査を行うことが望ましい。自覚症状が出現した場合には、できるだけ早期に検査を行う。結果が基準範囲内であっても、他に明らかな

原因が認められず自覚症状が持続・悪化する場合には適宜検査を繰り返す。

(2) 異常値が出現した場合の対処 (図)

a) 薬剤中止の判断

① 自覚症状がない場合：ASTまたはALT値が基準値上限の5倍以下（概ね150 IU/L）であれば、肝機能検査を1週間ごとに繰り返し、上昇傾向がなければ抗結核剤はそのまま続ける。ASTまたはALTが基準値の5倍以



*安定：異常値であっても治療開始前の値に回復した場合

*適用なアミノグリコシド系薬剤、および症例によってはフルオロキノロン (FQ) 剤を使用することも考慮する。

**既に EB, SM, FQ 剤を使用していた場合には、INH, RFP が使用可能と判断されたら SM, FQ 剤は適宜中止する。

上となった場合には全抗結核薬を中止する。なお、検査は数値の急な上昇が見られる場合には週1回より頻回に行うことも考慮する。また、AST、ALTにかかわらず、総ビリルビン値が2 mg/ml以上となった場合には中止する。

②自覚症状がある場合：ASTまたはALT値が基準値上限の3倍以上になればすべての薬剤を中止する。また、ASTまたはALT値が基準値上限の3倍未満であっても、その患者の治療前値（基礎値）から3倍以上になっている場合、数値の上昇が急な場合にもすべての薬剤を中止するのが安全である。また、AST、ALTにかかわらず、総ビリルビン値が2 mg/ml以上となった場合には中止する。

b) 中止後の処置

中止後は肝機能検査を概ね1週ごとに繰り返す。抗結核剤による肝障害は、多くの場合原因薬剤を中止すれば特に治療を行わなくても改善する。2週間程度で正常化することが多いが、PZAによる肝炎では4～6週間かると記載している文献もある⁹⁾。なお、抗結核剤中止後も1週間程度は検査値が上昇を続けることがあるが、上昇傾向が緩やかになっていれば更なる悪化の危険性は低い。

薬剤中止後も症状が悪化する場合、特に血清総ビリルビン値が高値（概ね5 mg/dl以上）の場合には、肝障害が重症化し肝不全となる可能性が高いので、肝疾患の専門家に相談することを勧める。

II-2 使用開始時に肝障害がある場合

治療開始時に既に肝障害が認められる場合には、状況に応じ2週間に1回以上検査を行う。検査値の上昇が認められた場合には、原疾患によるものか、薬剤性のものか、薬剤性であるとすれば抗結核剤によるものか、または併用する薬剤によるものか等について検討する。検査において悪化が見られた場合には、前項II-1(2)に準じて対処する。

例：HCV抗体陽性で肝障害が軽度の場合：通常の4剤を開始し、1週間ごとに肝機能検査を行い、自覚症状を伴う肝酵素の上昇が見られた場合には、全薬剤を中止し、肝機能検査を繰り返す。自覚症状がなく軽度の上昇であればそのまま継続する。

III. 結核治療の再開（図参照）

(1) 再開時の時期

肝機能検査値が概ね基準値内もしくは治療開始前基礎値に回復したら、抗結核剤を再開する。結核治療の必要性、緊急性が高い場合には、肝機能検査値が十分に改善しなくても、治療の再開を検討する。たとえば、広汎空洞型で抗結核薬中止までの治療期間が短く大量排菌

が続いている場合には、肝毒性が低いEB、SM、およびLVFXの3剤を使用し肝機能改善を待つ。肝機能が安定化後に、INH、RFPのいずれかの薬剤を1剤ずつ開始する。非空洞型で治療によりほぼ菌陰性化している場合には、肝機能が正常化または安定するまで待って1剤ずつ再開する。

(2) 薬剤の使用優先順位と使用方法

前項に述べたように、結核の状態によりEB、SM、LVFXのうち1～3剤を開始しておくか、INHまたはRFPと同時に開始する。特に、大量排菌がある場合には、1剤ずつの投与はできるだけ避ける。肝毒性がある薬剤は同時に複数開始しない。開始して1週間後に肝機能検査を行い、悪化がなければ次の薬剤を追加する。

RFPとINHのいずれを優先して開始するかは、肝障害の発生機序による。総ビリルビン値やALP値の上昇が主でASTまたはALT値が軽度上昇にとどまる場合は、RFPによる胆汁うっ滞型肝障害と考えられるのでRFPの再投与は勧められず、INHを開始する。それまでにEBなどを使用していなかった場合にはINHとEBまたはSMの2剤、または3剤同時に開始する。1週間後の肝機能検査で悪化がなければPZAを追加する。PZAの再投与に関しては欧米の文献では再開を勧めている⁹⁾。日本ではあまり再開していないが、使用できることもある。1週間後に肝機能検査を行い、悪化がなければその後1カ月に1回以上治療終了まで定期的に検査を行う。

総ビリルビンやALP値の上昇が見られなかった場合には肝細胞型肝機能異常と考え、RFPを優先して使用することを勧める。1週間後の肝機能検査で悪化がなければINHを追加する。さらに1週間後の肝機能検査でも安定していれば、PZAによる肝炎の可能性が高いと考え、最終的にはINH、RFP、EBまたはSMの3剤の治療を続ける。残りの期間中1カ月に1回以上肝機能検査を行う。

薬剤追加後の肝機能検査で悪化がみられた場合には、その薬剤が原因と考え、再使用は行わない。使用可能な他の薬剤3剤以上の併用とする。

各薬剤の再開時の投与量は常用量から開始してよいとするものとやや減じて使用するようになっているものがある⁹⁾。前治療での用量が過量ではなかったかどうか、体重、年齢を勘案して再検討する。アレルギー性の反応の一部としての肝障害と考えられる場合には減感作¹⁰⁾も行ってみる価値はある。

〔おわりに〕

本指針は結核専門家の意見として、薬剤性肝障害全般の文献を参考にしつつ作成したものです。今後も、問題があれば肝疾患の専門家との協力も考慮しつつ検討・改訂してゆく予定ですので、本学会会員であるか否かにか

かわらずご意見がございましたら委員長宛ご連絡ください。

〔文献〕

- 1) 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.
- 2) 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬による薬剤性肝障害アンケート調査結果。結核。2005；80：751-752.
- 3) 重藤えり子, 和田雅子, 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬による重症薬剤性肝障害についてのアンケート調査。結核。投稿準備中.
- 4) American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America: Treatment of Tuberculosis. MMWR 2003/52 (RR11); 1-77.
- 5) Bureau of Tuberculosis Control, New York City Department of Health: Clinical policies and protocols, third ed. Bureau of Tuberculosis Control, New York City Department of

Health. 1999, 78.

- 6) 和田雅子, 吉山 崇, 尾形英雄, 他：初回治療肺結核症に対する6カ月短期化学療法の実績。結核。1999；74：353-360.
- 7) Ungo JR, Jones D, Ashikin D, et al.: Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human-immunodeficiency virus. Am Rev Crit Care Med. 1998；157：1871-1876.
- 8) Lee BH, Koh WJ, Choi MS, et al.: Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. Chest. 2005；127：1304-1311.
- 9) A CLINICIAN'S GUIDE TO TUBERCULOSIS, Iseman MD, 2000, 291.
- 10) 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬の減感作療法に関する提言。結核。1997；72：697-700.

日本結核病学会治療委員会

委員長	重藤えり子					
副委員長	和田 雅子					
委員	高橋 弘毅	藤井 俊司	斎藤 武文	佐藤 和弘		
	田野 正夫	露口 一成	小橋 吉博	力丸 徹		

第81回総会教育講演

わが国のDOTSの成果と問題点

阿彦 忠之

要旨：WHOが推進するDOTS戦略は、2004年に世界の183か国で採用され、人口ベースのDOTS普及率は世界全体で83%（日本は71%）に達した。WHOは、2005年までにDOTS戦略のもとで感染性結核患者の70%以上を発見し、発見患者の85%を治すという目標を掲げている。このうち2004年のDOTS患者発見率は、世界全体で53%、日本は45%であった。2003年のコホート分析による治療成功率（治療＋治療完了）は、世界全体で82%、日本は76%であった。日本の成績が低い要因としては、コホート分析を用いた治療評価システムを適切に運用していない保健所の存在が目立った。日本の新登録結核患者の半数以上は高齢者であり、その多くが様々な合併症を有していることから、治療成功率の改善は今後も容易でないが、「DOTSで治せる段階」で患者を早期発見する方策の強化が望まれる。日本結核病学会は、結核制圧活動に対する政府（中央および地方行政）の積極的関与を強く求めていくべきである。政府は、厚生労働省が2003年に示した日本版DOTS戦略を成功させるための新たな公費負担制度（地域DOTSへの公費負担適用等）を構築するべきである。また、地方自治体は、結核治療評価システムの質を高め、かつ、地域DOTSに従事できる新たな人材を開発するために、保健所の機能を強化するべきである。

キーワード：DOTS、日本版、成果、政府の積極的関与、保健所

はじめに

世界保健機関（WHO）が結核制圧のために世界規模での「DOTS戦略」に着手してから、10年を経過した。日本結核病学会では、2000年に「保健・看護委員会」を設置して以来、年次総会において病院の看護師や保健所の保健師等によるDOTSの実践に関する発表演題が増え、シンポジウム等の関連行事も毎年開催されるようになった。2003年2月には厚生労働省から、「日本版21世紀型DOTS戦略」の体系が示され、院内DOTSだけでなく、都道府県・政令市等の保健所をキーステーションとした地域DOTSの全国的な展開が促進された。

しかしながら、DOTS戦略の成果（治療成功率等）に関するWHOの報告をみると、わが国の成績は世界の結核高蔓延国と比べても見劣りする部分があり、改善途上にあるといってもよい。そこで本稿では、わが国のDOTSの成果と課題について考察するとともに、本学会

の保健・看護委員会の活動に関わりながら地方行政機関で結核対策に従事してきた立場から、課題解決に向けた提言を行いたい。

DOTSの現状（世界と日本の比較）

（1）DOTS戦略の普及率

結核対策に関するWHOの最新（2006年）の年報¹によれば、DOTS戦略を採用している国は、1995年に66カ国だったものが2004年には183カ国にまで拡大した。世界各国のDOTS普及率（人口ベース）については、「各国の全人口に対する当該国内におけるDOTS戦略採用地域の人口の割合（%）」と定義され、その推計値が毎年WHOから公表されている。2004年末現在の世界全体のDOTS普及率は83%と報告されている²。これは、世界人口の83%に相当する人々がDOTS戦略を採用している地域（以下、「DOTS採用地域」という）で生活しているという推計である。わが国は、厚生大臣（当時）によ

る結核緊急事態宣言の翌年(2000年)からDOTS採用国とみなされたが、2004年末現在のDOTS普及率(推計)は71%にとどまっている。ただし、このDOTS普及率は、わが国の全人口を分母とし、国内のDOTS採用地域の人口の合計を分子として算定されている。この場合、厚生労働省の結核発生動向調査(結核サーベイランス)における治療成績の追跡調査情報(コホート分析情報)の入力率が80%以上に達している保健所の管轄区域を便宜的にDOTS採用地域とみなして²⁾、その人口の合計がWHOへ報告されている。たとえDOTS戦略に取り組んでいる地域であっても、その地域を管轄する保健所において、結核サーベイランスの治療成績に関するコホート情報の入力率が80%に満たない場合は、DOTSが普及していない地域とみなされているわけである。

(2) 患者発見率と治療成功率

ところでWHOは、結核の制圧(elimination)に向けて「2005年末までに、DOTS戦略のもとで塗抹陽性結核患者の70%以上を発見し、発見した患者の85%を治療成功に導く」という目標を掲げて、DOTS戦略を推進してきた。これらの目標の達成状況を国別・地域別にモニタリングするにあたって、WHOが用いている主な評価指標とその定義は次のとおりである。

(a) DOTS 患者 発見率(%)	= $\frac{\text{当該国内 DOTS 採用地域で発見され治療を受けた塗抹陽性・初回治療結核患者数の年間実測値}}{\text{各国の塗抹陽性・初回治療結核の罹患者数の年間推計値}}$
(b) DOTS 治療 成功率(%)	= $\frac{\text{当該コホートの追跡調査で治療成功(治療+治療完了)と判定された患者の人数}}{\text{各国の DOTS 採用地域で登録・追跡の対象となった結核患者群(コホート)の総人数}}$

このうちDOTS患者発見率(DOTS case detection rate)については、各国(DOTS採用地域と非採用地域を合わせた全域)の年間罹患者数の「推計値」に対する当該国内のDOTS採用地域における発見患者数(発見され、かつ、治療サービスに繋がった患者数の実測値)の比と定義されている。計算式の分子(実測値)が分母(推計値)の構成部分とは言えないため、厳密に言えば、発見の率(rate)ではなく、比(ratio)である。その結果として、患者の届出の重複(いわゆるダブルカウント)や分母となる推計罹患者数の過小評価等を理由に、100%を超える国も散見される。しかし、世界全体のDOTS患者発見率は³⁾、2003年が45%、2004年でも53%にとどまっていた。日本のDOTS患者発見率も決して高くなく、2004

年現在で45%と報告されている。日本は、前述した理由でDOTS普及率自体が低く評価されており、これがDOTS患者発見率の低さに影響しているものと推定される。

一方、治療成績については、2003年の塗抹陽性結核患者(2003年コホート)の追跡結果が最新の統計であるが⁴⁾、世界のDOTS採用地域全体の治療成功率(治療+治療完了)は82%であり、85%の目標値に近づいている。これに対して、同年の日本のDOTS治療成功率は76%にとどまっている。治療成功率が期待したほど高くない要因としては、高齢者や社会的経済的弱者への結核の偏在化の問題がある。特に、わが国の結核患者の半数以上は65歳以上の高齢者であり⁵⁾、その多くが結核以外の様々な合併症を有していることなどを背景に、標準治療期間の途中で(結核以外の病気を死因として)死亡する例が目立つため、当面は治療成功率の大きな改善が望めないかもしれない。

しかしながら、結核患者の高齢化が特に顕著な山形県(新登録患者の6割が70歳以上)の実情をみれば、治療成績に改善の余地はある。山形県では、結核の診断後早期に死亡する患者の割合が年々高まっている。2004年は、診断後1カ月以内の死亡例が全体の15%に迫っており⁶⁾、これが治療成功率を引き下げる大きな要因となっている。最近の高齢患者の中には、結核と診断された時点でかなり重症化していて、全身状態の悪い例があり、入院して院内DOTSを開始しても、その直後に死亡する例が増えている。結核の診断が遅れたために、地域DOTSが開始される前、つまり退院前に死亡する患者が増加しているわけである。このような状況の中で治療成功率を高めるためには、高齢者の結核の早期診断を促す対策が必須といえる。具体的には、糖尿病や悪性腫瘍等の合併、副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤の投与など、いわゆる「結核発病の高危険因子」を有する高齢者が、主治医のもとで治療・管理中に結核が発病し、その診断が大幅に遅れた事例が目立つので⁷⁾、山形県の保健所では、医師対象の研修(症例検討会等)を通じて、日常診療の場で結核の「診断の遅れ」を防ぐための留意点等を情報発信しているところである。結核患者の治療成功率を高めるためには、地域の服薬支援体制を確立するだけでなく、「DOTSで治せる段階」で患者を早期発見する方策についても、DOTS戦略の重要な要素であることを強調したい。

わが国のDOTSの特徴

厚生労働省が示した「日本版21世紀型DOTS戦略」は、塗抹陽性結核患者を対象に、入院中の「院内DOTS」と退院後の「地域DOTS」、およびこれらを患者個々人

の状況に応じて実施するための計画について検討する「DOTSカンファレンス」の開催を基本としている。

わが国における塗抹陽性結核患者の治療は、基本的に結核病床を有する病院での入院治療を起点とするので、日本版DOTS戦略は「院内DOTS」の普及が前提となっている。そこで、本学会の保健・看護委員会では「院内DOTSガイドライン」を作成し、2004年10月に公表した⁹⁾。「院内」のガイドラインであるが、退院後の「地域DOTS」（通院・家庭訪問等によるDOTS）も視野に入れ、入院中から保健所との協働で服薬支援を進めることを重視している点が特徴であり、入院患者の結核診療計画（院内クリティカルパス）の作成にあたって参考にする病院が増えている。

日本版DOTS戦略のもう一つの特徴は、地域DOTSの実施方法としてA（外来DOTS）、B（訪問DOTS）およびC（連絡確認DOTS）の3つの方法（DOTSタイプ）を提示していることである。患者が病院に入院した当初から、服薬中断のリスクや服薬支援の必要性を評価しながらケアカンファレンスを行うこととし、地域特性や患者の通院等に関する利便性を考慮しつつ、患者個々人の治療中断のリスク評価等の結果に応じて、DOTSタイプを選択して実施するという推進体系である。これを円滑に進めるためには、医療機関と保健所との協働を基盤として、院内DOTSから地域DOTSへの継ぎ目のない連携を具体化した「地域連携クリティカルパス」のDOTS版の作成とその実践が望まれるところである。

DOTSの推進体制等に関する課題と今後の対策

日本版DOTS戦略の実際の運用状況については、全国保健所長会の研究グループが2005年度に実施した調査が参考になる。その報告書¹⁰⁾によれば、「院内DOTSが実施されていた患者を、地域DOTSへ繋ぐことができているか？」という質問に対して、「できている」と回答した保健所は全体の半数弱にとどまっていた。また、保健所がコーディネートして地域DOTSを実施する際に、誰が服薬支援者として従事しているかを調査した結果、現状では保健所の常勤保健師が最も多かったものの、非常勤の保健師や在宅介護支援センター職員、訪問看護ステーション職員のほか、数は少ないながらも薬局の薬剤師等の協力もみられた。

行政機関として地域のDOTS戦略の中核を担うのは間違いなく保健所である。しかしながら、保健所の保健師等が直接服薬を支援できる範囲は限られているので、保健所はDOTS推進役として、地域資源（特に人材）の育成と連絡調整に努力すべきである。例えば治療中断のリスクが高い住民層（ホームレスや社会的経済的弱者）の結核が多い地域では、彼らの生活面を理解している福

祉機関やNPOとの協働を念頭に置いた人材育成が重要である。また、高齢の結核患者が多い地域では、在宅介護の現場における服薬支援の重要性が高いため、保健所は訪問看護ステーションや介護保険サービス事業所の職員（介護支援専門員、ホームヘルパー等）にも服薬支援者として活動してもらえるように、関係者の研修を進めるべきである。

ところで、2004年の結核予防法（以下、法）の改正においては、法第25条に「保健所によるDOTS」、法第26条には「主治医によるDOTS」に関する規定が整備された。DOTSの推進に関する保健所と医師の責務が法的に明確化されたという点で、この改正の意義は大きい。しかし、総合戦略としてのDOTSの位置づけは、まだまだ不十分である。WHOは、DOTS戦略に必須とされる要素の一つとして、政府の積極的関与、すなわち結核対策に関する財源や人材確保を含むPolitical commitmentの重要性を強調している。この点について、わが国の実態はどうであろうか。

2004年の法改正は、厚生科学審議会（厚生労働省大臣の諮問機関）の感染症分科会結核部会が2002年3月に提出した「結核対策の包括的見直しに関する提言」を受けたもので、関連する政省令もこの提言等を参考に改正された。しかし、どちらかといえば対策の効率化・スリム化に関する改正が優先され、結核の減少速度を加速させる施策（例：発病予防策の強化、治療支援の強化）に関する法令改正は不十分であった。小・中学校におけるBCG再接種の廃止、乳児期における事前のツベルクリン反応検査を省略してのBCG直接接種（direct-BCG）の導入、および定期健康診断の対象年齢の大幅引き上げ等は、いずれも対策経費（公費支出）の削減効果は期待できるものの、結核の罹患率を積極的に減少させる効果は期待できないものと言わざるをえない。

最近の結核医療への政府の介入をみても、公的責任でDOTSを推進しようという姿勢はまだ弱い。実態は、地域DOTSのための個別患者支援計画が未調整の段階でも早期の退院を迫るといった、入院期間短縮化の強い誘導、あるいは結核医療費の公費負担削減策に偏った介入が目立つ。

日本版DOTS戦略の成果をあげるためには、特に地域DOTSの推進が重要であり、そのための公的関与の具体策を提案する必要がある。たとえば、政府レベルの関与に関する提案としては、地域DOTSの推進に有利な診療報酬の改定と公費負担制度の創設があげられる。後者の公費負担制度については、法第35条（入所命令患者の医療費公費負担）を入院中の期間に限定して適用するのではなく、一定の基準、すなわち省令等で対象者や適用基準（例：地域DOTSに関する連携クリティカルパスの作

成を必要条件とする)を規定して、これを満たした地域DOTS事例には、退院後も一定期間は法35条公費負担が適用されるような制度を創設するという提案である。

この提案は、「ハンセン病問題に関する検証会議」が2005年3月にまとめた「最終報告書」⁷⁾の中の提言を参考にしたものである。すなわち、「感染症患者の医療において、法律上の強制の要素がない限り予算措置を講じない、との予算編成上の慣行や方針が人間の尊厳と人権の尊重に照らし最早、破綻していることを認識し、パブリック・ヘルスの目的が存在する場合には、強制の要素がなくても予算措置を講ずるように努力するという原則」の樹立を財務省に対して求めるべきだ、という提言である。入院すれば医療費の公費負担を手厚くするという考え方ではなく、患者の確実な治療とともに、多剤耐性結核の増加といった将来の社会的脅威を防止するために、退院後の地域DOTSに対しても、法35条公費負担を適用する新制度の創設を提案したいところである。

わが国では、DOTS戦略の重要な要素である「評価」に関する取り組みにも大きな問題がある。これは前述のとおり、わが国のDOTS普及率とDOTS患者発見率に関する成績(WHO公表値)が低い要因にもなっているが、結核サーベイランスによる治療成績の評価に関する情報の質的問題といえる。たとえば、全国の都道府県単位の統計(指定都市・中核市等の保健所の成績も、所在地の都道府県に含めて集計)によれば、2004年新登録患者の治療成績に関するコホート情報入力率が80%未満の都道府県は、全体の36%(17/47)に及んでいる³⁾。治療成績等の評価に関する「コホート検討会」の開催状況を見ても、全国の保健所で定期的に開催しているところは、2005年度でも3割にとどまっている⁶⁾。都道府県・指定都市等の地方自治体は、地域DOTS推進のための人材育成はもちろん、結核治療評価システムの質を高めるためにも、その実務の中核機関である保健所の機能強化を図ることが急務である。

おわりに

日本は、結核の中蔓延国から低蔓延国へ移行する段階で、やや足踏み状態が続いている。ここで結核罹患率の

減少速度を再び加速させるには、対策理念の変更が必要であり、その代表が「予防重視」から「治療重視」への政策転換であろう。これは決して、予防を軽視しているわけではないが、結核が低蔓延になるほど、予防接種(BCG)や集団検診等の効果・効率は低下する。これに対して、発見した感染性結核患者を早く確実に治すことは、蔓延状況に関係なく、感染伝播の鎖を断ち切るための最も有効な方法である。治療成功率を高めることは、患者自身の生活の質(QOL)の向上はもちろん、薬剤耐性結核菌の発生防止を含めた社会防衛上の意義も大きい。DOTS戦略は、治療重視型政策のかなめであり、政府(中央および地方自治体)の積極的関与・支援のもとで、適切なマネジメント(計画・実践・評価・改善)を推進する必要がある。結核の低蔓延国を目指した今後の政策立案に際して、本稿で述べた提案等が少しでも参考になれば幸いである。

文 献

- 1) WHO: Global tuberculosis control; surveillance, planning, financing. WHO report 2006. Geneva, 2006. 27-43.
- 2) WHO: Fourth Technical Advisory Group (TAG) Meeting to Stop TB in the Western Pacific Region, WHO Regional Office for the Western Pacific, Manila, 2004, 85.
- 3) 財団法人結核予防会: 平成17年結核発生動向調査年報集計結果. 「結核の統計2006」, 結核予防会, 東京, 2006, 37-119.
- 4) 阿彦忠之: 効果的な患者発見方策に関する研究, 厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「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」(主任研究者: 石川信克)平成17年度総括・分担研究報告書, 2006, 73-78.
- 5) 日本結核病学会保健・看護委員会: 院内DOTSガイドライン. 結核. 2004; 79: 689-692.
- 6) 高岡道雄: 平成17年度地域保健総合推進事業「結核予防法改正に伴う保健所の結核管理システムの構築に関する研究」報告書, 尼崎市保健所, 兵庫県, 2006, 34-44.
- 7) ハンセン病問題に関する検証会議: ハンセン病問題に関する検証会議最終報告書(要約版). (財)日弁連法務研究財団, 東京, 2005, 26.

The 81st Annual Meeting Educational Lecture

OUTCOMES AND PROBLEMS OF DOTS STRATEGY IN JAPAN

Tadayuki AHIKO

Abstract The DOTS strategy promoted by the World Health Organization (WHO) was applied in 183 countries in 2004. The DOTS coverage, defined as the percentage of the population living in areas where health services have adopted DOTS, was 83% globally in 2004, but it was 71% in Japan.

The global 2005 targets for tuberculosis (TB) control are to detect at least 70% of infectious TB cases and cure 85% of those cases detected. According to the most recent WHO annual report, the DOTS case detection rate in 2004 was 45% in Japan whereas the global average of it was 53%. The treatment success rate, defined as the percentage of patients (in the 2003 cohort) who are cured or who complete treatment, was 82% globally, but it was 76% in Japan. This relatively low achievement is attributed to the fact that public health centers in some districts operated insufficient monitoring system for evaluation of the treatment outcome by cohort analysis. However, the treatment success rate will not be improved easily because more than half of new TB patients in Japan are old people who tend to have various complications.

The Ministry of Health, Labour and Welfare demonstrated the framework of the DOTS Japan version in 2003 to promote the DOTS strategy with collaboration between hospitals, public health centers and welfare organization. The new strategy includes the program for treatment of TB inpatients and the community-based program for outpatients. The latter

program called "community DOTS" is classified into three types according to the risk of treatment interruption with an individual patient.

The Japanese Society for Tuberculosis should urge the government (at central and regional levels) to enhance political commitment to accelerate activities for TB elimination. It is necessary that the central government build a new public funding system to improve the cure rate under the DOTS Japan version. The local government should strengthen the function of public health centers not only to secure the quality of monitoring system for evaluation of the treatment outcome but to develop human resources who are able to collaborate with public health nurses in promoting the community-based DOTS program.

Key words: DOTS, Japan version, Outcome, Political commitment, Public health center

Yamagata Prefectural Institute of Public Health

Correspondence to: Tadayuki Ahiko, Yamagata Prefectural Institute of Public Health, 1-6-6, Tokamachi, Yamagata-shi, Yamagata 990-0031 Japan.

(E-mail: ahikot@pref.yamagata.jp)

第81回総会シンポジウム

Ⅲ. 肺結核患者の新退院基準

—実際の運用と問題点について—

座長 ¹豊田恵美子 ²小川 賢二

キーワード：肺結核，感染性，隔離解除基準，退院基準，外来 DOT

シンポジスト：

1. 結核大規模施設における退院基準の実際と問題点
町田和子（国立病院機構東京病院呼吸器科）
2. 国立病院機構退院基準の実際と運用上における問題点
露口一成（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）
3. 退院基準の変更とその影響
小林信之（国立国際医療センター呼吸器科）
4. 諸外国—特に欧米における排菌患者フォローの考え方
伊藤邦彦（結核研究所研究部）
5. 退院基準に対する日本結核病学会からの提言
重藤えり子（国立病院機構東広島医療センター）
6. 行政サイドからみた退院基準の考え方（抄録なし）
前田秀雄（東京都健康安全研究センター）

平成17年1月に日本結核病学会から「結核の入院と退院の基準に関する見解」が提言された。これに呼応する内容で国立病院機構の新退院基準が策定され、同年3月より運用が開始されほぼ1年が経過した。個々の病院もしくは病院群において退院基準を作成運用した場合、どのような利点がありまた問題点があるのかを本シンポジウムで討論した。

前半はまず、菌陰性化を必須とした独自の退院基準を使用している国立病院機構東京病院呼吸器科の町田先生から報告があり、基準作成により一定の入院期間短縮効果は認められたが、やはり菌陰性化確認に日数を要し、現状では平均在院日数が70日台で推移しているとのこ

とであった。次に国立病院機構で策定した退院基準を使用している国立病院機構病院群の現状を国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの露口先生から報告して頂いた。その中で菌陰性化を必須としないA基準の適応により平均在院日数は50日台にまで短縮されているが、退院後の外来DOTがまだ不十分であるのと、菌陽性者の外来診療に関し結核を専門としない一般医のコンセンサスが得られていないため、菌陰性化が得られるまで自院でのフォローを余儀なくされるという問題点が出された。また、国立国際医療センターの小林先生からは培養陰性2回連続を必須とした旧退院基準と主に塗抹陰性化もしくは菌量減少でも良いとする新退院基準の比較が報告され、入院期間の短縮傾向と退院後の治療強化による治療完遂率の向上が認められたが、排菌陽性者の退院に関し所轄保健所の同意が得られず、その適応がきわめて限られてしまったという問題点が述べられた。

後半は視点を変え、まず欧米における退院基準についての考え方を結核研究所の伊藤先生が文献的考察を行い発表した。欧米において病院内隔離解除基準は菌陰性化を必須とした厳密な考え方が示されているが、退院在宅療養に関しては、一定期間標準治療がなされていれば免疫不全者や4歳児未満との同居がないかぎり可能と考えられている、ただし、治療の継続性と患者が咳などの症状出現時に手マスクなどの感染回避行動がとれることを注意点として挙げているとのことであった。次に日本結核病学会からの提言について国立病院機構東広島医療センターの重藤先生から解説された。学会の退院基準は、感染性の消失とともに退院後の治療継続と治療成功を最も重視し、単に在院日数の短縮と医療費削減が目的で退

¹国立国際医療センター呼吸器科，²国立病院機構東名古屋病院呼吸器科

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 1 Dec. 2006)

院基準を解釈してはならないということが強調された。最後に行政サイドからみた退院基準について新宿保健所（現在は東京都健康安全研究センター）の前田先生から報告があった。この中で注目されたのは、新退院基準の施行にあたり、外来 DOT の強化が必須だが、実際の人員配置や予算が適正になされているとは言い難い現状があり、国のサポートが不可欠であるという考え方であった。さらに今後感染症法への統合も準備されており、行

政的対応が逐次変化するであろうということが述べられた。全体を通じて一貫していたことは、社会的問題を抱えた結核医療については、治療成功が最大の目標であり、そのためには外来 DOT の基盤強化が重要で、それを施行するためには国のサポートが不可欠であること、また結果として入院期間の短縮と人権保護および医療費の削減が達成されることが理想である、ということであった。

1. 結核大規模施設における退院基準の実際と問題点

国立病院機構東京病院呼吸器科 町田 和子

目 的

結核入院患者の退院基準については、日本結核病学会¹⁾および国立病院機構²⁾の退院基準が代表的であるが、当院では菌の感受性を踏まえた退院基準 (Table) を作成し2005年3月以降に適用している。そこでこの退院基準の妥当性と運用状況を検討することとした。さらに同

時期の国立病院機構 (NHO) の調査との比較もあわせて行った。なお、当院退院基準は、標準化学療法ができ、かつ感受性菌患者の場合をⅠ群、標準化学療法ができない患者または耐性菌患者の場合をⅡ群と分類して、症状および菌所見の改善、服薬継続の確実性などから退院の可否を判断するものである。

Table Criteria for discharging patients with tuberculosis (TB) from NHO Tokyo Hospital (same as criteria out of isolation TB ward)

Group I : For patients with sensitive TB bacilli who are treated with standard regimen, the following 6 conditions should be satisfied.

1. All drugs except PZA (that is RFP, INH, EB, SM) are sensitive in MGIT medium.
2. Standard chemotherapy is being done without adverse reaction.
3. Symptoms, such as cough and fever, improved.
4. Sputum smear-negativity on two successive and separate days, or one sputum culture-negativity is confirmed. For transfer to other ward except TB, to other hospital or to collective facilities such as residence home for aged persons, sputum smear-negativity or sputum culture-negativity on two successive and separate days is required.
5. Not to live together with new born babies, children without BCG vaccination, or immuno-suppressed persons are guaranteed.
6. Chemotherapy can be continued with certainty

Group II : For patients who are not being treated with standard chemotherapy, or for patients with resistant TB bacilli, in addition to the above mentioned 3 conditions (3, 5, 6), the following two items should be satisfied.

1. Effective treatment using more than or equal to 3 sensitive drugs is being done without adverse reaction.
2. Sputum smear-negativity or sputum culture-negativity are confirmed on two successive and separate days.

表1 NHO 東京病院退院基準 (結核病棟隔離除外基準も同じ)

Ⅰ群：標準化学療法ができ、かつ感受性菌患者の場合 (1～6のすべてを満足)

1. MGIT法感受性検査を行い、PZA以外の投与薬剤全てに感受性であること、2. 標準化学療法が副作用なしに実施できていること、3. 咳や発熱などの症状が改善していること、4. 喀痰検査で日を違えた連続2回の塗抹検査陰性、または1回の培養検査陰性であること (結核病棟以外への転棟、他の病院への転院、あるいは老人ホームなど集団的施設へ行く場合などは、連続2回の塗抹検査陰性、または連続2回の培養検査陰性とする)、5. 新生児やBCG未接種の乳幼児、または免疫能低下のある人と同居しないこと、6. 服薬継続が確実にできること。

Ⅱ群：標準化学療法ができない患者または耐性菌患者の場合：1. 3剤以上の有効な化学療法が副作用なしに実施できていること、2. 喀痰検査で、日を違えた連続2回の塗抹検査陰性、または連続2回の培養検査陰性であること；1群の3, 5, 6は同じ。

対象と方法

対象は、①2005.3.1～8.31に結核病棟に入院した結核患者235例（男182，女53）および、②2005.3.1～5.31に入院した喀痰塗抹陽性結核患者（NHO調査対象例）78例である。検討項目は、年齢，性，入院時菌所見（塗抹，培養，同定，感受性），菌陰性化期間，胸部XP学会病型，治療の種類，合併症，治療薬剤，治療の変更の有無，副作用，退院時転帰，入院60日後，90日後，180日後状況，入院継続理由，治療コホート分析である。

結 果

（1）2005.3.1～8.31入院例の検討

治療歴は，初回204，再19，継続9，治療せず1，不明2であった。菌陰性化を伴わない2カ月以内の死亡，転入院，自己退院を早期死亡，早期転入院，早期自己退院と定義すると，早期死亡34，早期転入院6，早期自己退院1，治療せず1，I群122，II群71であった。II群の理由は，MGIT法で耐性あり19，再治療17，副作用（22）や合併症（13）で標準治療ができず，その他3であった。年齢分布のピークは，I群は20歳代，II群は70歳代にあり，II群がより高齢層に偏っていた（Fig. 1）。胸部XPで，空洞型＋Ⅲ2＋Ⅲ3は，I群71.3%，II群83.1%とII群がより重症であった。入院時喀痰の塗抹陽性率はI群67.5%，II群74.6%で，培養陽性率はI群77.9%，II群80.3%であった。追跡可能であった治療2カ月後ないし3カ月後の喀痰培養陰性化率はそれぞれ，I群（88例）で76.1%，92.0%，II群（55例）で50.9%，74.5%とII群の菌陰性化の遅れがみられた（Fig. 2）。

入院日数60日以内（除く死亡），90日以内（除く死亡），および90日以内の死亡は，それぞれ，I群122例では47.5%，70.5%，0.8%，II群71例では19.7%，32.4%，1.4%となった。さらに入院時の喀痰塗抹成績別にみると，I群塗抹陽性81例では，32.1%，61.7%，1.2%，I群塗抹陰性39例では，76.9%，87.2%，0%であった。

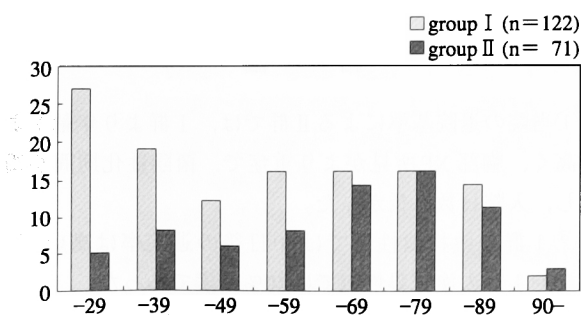


Fig. 1 Age distribution in group I and group II

一方，II群塗抹陽性53例では13.2%，26.4%，1.9%，II群塗抹陰性18例では38.9%，50.0%，0%であった（Fig. 3）。II群および塗抹陽性例での入院日数の延長が明らかで，I群塗抹陰性例とII群塗抹陽性例の差は著しかった（Fig. 3）。90日を超える入院継続理由（ダブルチェック）は，I群35例では，塗抹陰性化の遅れ57.1%，合併症31.4%，副作用14.3%の順に，II群47例では塗抹陰性化の遅れ42.6%，副作用27.7%，再治療23.4%，耐性21.3%，合併症14.9%の順に多かった（Fig. 3）。入院継続理由が塗抹陰性化の遅れとされた症例では，治療開始2カ月後および3カ月後の喀痰培養陰性化率は，それぞれ，I群20例で20.0%，70.0%，II群20例で15.0%，45.0%となった。入院180日後退院率（除く死亡）は，塗抹陽性，陰性の順に，I群では，89.9%，100%，II群では76.6%，70.6%であった。180日以上入院理由（ダブルチェック）は，I群8例では，塗抹陰性化の遅れ6例，副作用，重症結核，手術が各1例であった。一方II群15例では塗抹陰性化の遅れおよび副作用がそれぞれ7例，耐性5例，合併症4例，ホームレス2例，重症結核1例の順に多かった。2006年3月31日現在での治療完遂率は，I群で63.9%，II群で20.0%であった。

（2）NHO調査対象例の検討

一般的な基準²⁾（A群）54例，その他の基準²⁾（B群）22例，該当なし（多剤耐性）2例であった。3カ月以上の入院は，A群23例，B群14例あり，その主要な理由（ダブルチェック）としては，A群では保健所等との連携なし14，喀痰塗抹陽性持続10，B群では連携なし9，菌所見に不満足7であった。

考 察

菌所見を退院基準とした場合の塗抹陽性症例における入院日数の延長は明らかであった。①液体培地使用による菌陰性化の遅れ対策，②すべての薬剤でなく使用薬剤への耐性がないことに変更する必要（ストレプトマイシン：SM耐性），③塗抹陽性持続例の扱い，が菌所見を

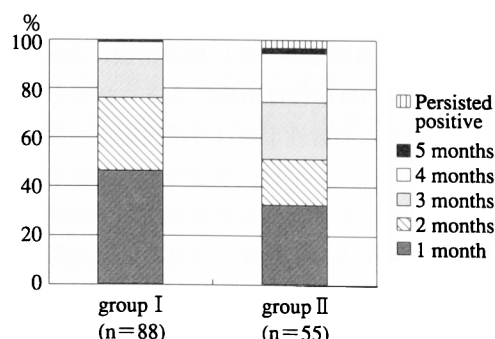


Fig. 2 Period of sputum culture-negative conversion after treatment in group I and group II

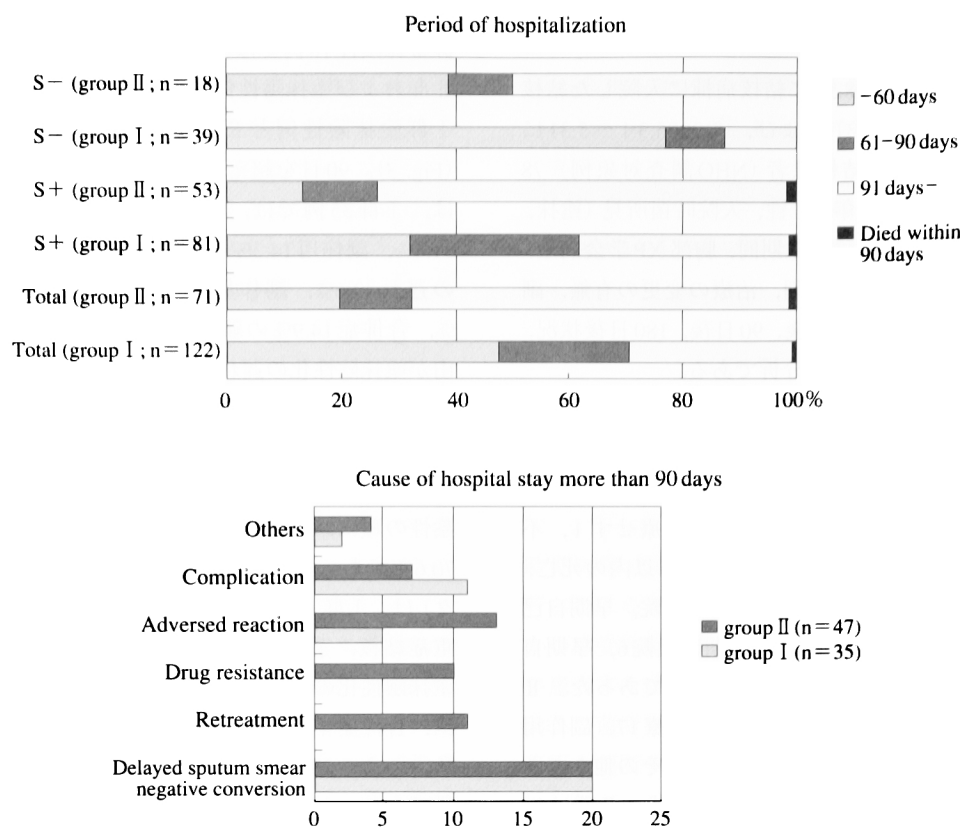


Fig. 3 Upper part: period of hospitalization in group I and group II, Lower part: cause of hospital stay more than 90 days in group I and group II, S+ means sputum smear-positive and S- means sputum smear-negative.

退院基準に用いた場合の問題点である。①については、当院ではすべての検体で MGIT 液体培地を用いており、小川培地を用いた場合に比べ 1 カ月程度の菌陰性化の遅れが予測される³⁾。液体培地 2 週陰性は小川培地陰性に相当するという報告もあり検討すべきことと思われる。②については、MGIT 法では 1 カ月以内に耐性の有無を知ることができるが、もし SM、リファンピシン (RFP)、イソニアジド (INH)、エタンブトール (EB) のいずれかに耐性があった場合、当院ではウェルパック法ですべての薬剤について感受性の確認テストを行う。したがって SM 耐性があっても約 1 カ月の入院期間延長につながる。当院では、初回治療—特に標準治療においては SM 使用頻度は低く SM 耐性は治療にあまり影響を与えないともいえるのでこの耐性事項は今後検討すべき点であると思われる。③については、学会分類 II 2 以上の重症例では培養陰性化にもかかわらず塗抹陽性が持続することもしばしば経験する。治療後 3 カ月以上塗抹陽性の持続する症例の化療 2 カ月後の培養陰性化率は 20% 以下であり、3 カ月以上の入院となるゆえんである。さらに、④副作用および、⑤合併症が入院延長の理由として重要である。軽症であっても副作用のために治療の遷延する

例があり、事前に重要な副作用の出現する危険のある人を予測できれば入院期間の短期化につながる。さらに、⑤入院長期化要因としての高齢者合併症、ホームレスなどの問題は結核の高齢者、社会的弱者への偏在化が進む状況では今後も問題となる。最後に結核予防法の廃止と感染症法への統合などの法律的な動きから短期入院の加速が予測される。⑥治療の継続のための保健所等との連携は最も重要な課題であるがまだまだ十分とはいえない。当院では 2002 年 9 月から月 1 回保健所との結核連携会議を開いているがこれをさらに充実させる必要がある。

結 論

①当院の退院基準による II 群では、I 群より年齢がより高く、胸部 XP 所見がより重症で、菌陰性化期間が遷延し、入院日数は長かった。

②I 群の塗抹陰性例では 60 日後の退院率は高いが、II 群や I 群の塗抹陽性例では 40% 未満であった。

③入院期間の遷延の原因としては、塗抹陰性化の遅れ、副作用、合併症、再治療、耐性が主なものであった。

④NHO 機構の塗抹陽性例の調査で、3 カ月以上入院

例では、DOTSシステムによる連携なしと塗抹陽性持続が主要な入院継続理由であった。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療・予防・社会保険合同委員会：結核の入院と退院の基準に関する見解。結核。2005；80：

389-390.

- 2) 国立病院機構における結核患者の退院基準について。国立病院機構発医第0207001号，平成17年2月7日。
- 3) 川辺芳子：結核診断法の進歩，呼吸と循環。2002；50：1095-1100.

2. 国立病院機構退院基準の実際と運用上における問題点

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 露口 一成，鈴木 克洋，坂谷 光則

はじめに

日本結核病学会治療・予防・社会保険合同委員会は平成17年1月に「結核の入院と退院の基準に関する見解」を発表した(学会基準)¹⁾。これを受けて，わが国の結核入院医療の中心として多くの結核病院を抱える国立病院機構(NHO)では，より入院期間を短縮しNHOとしての結核医療の標準化を図ることを目的として，学会基準を具体的にわかりやすくした統一退院基準を平成17年2月に発表した(NHO基準)²⁾。同時に，全国のNHO病院においてNHO基準に従って結核医療を行うよう通達

がなされた。

その後NHOでは，全国のNHO病院においてNHO基準が適切に実施されているかどうか，またその実施による効果を検証するための調査を行った。ここでは，この調査により得られたデータおよび当院での状況をもとに，NHO基準を適用するうえでの問題点について検討を行いたい。

NHO基準について

NHO基準は，学会基準の退院条件である，①感染性が消失したと考えられる，②退院後の治療の継続性が確

表 NHO退院基準

〔一般的な退院基準(A基準)〕

- 1) 標準化学療法が副作用なく2週間以上実施されている。
- 2) 咳や発熱等の臨床症状が改善している^{a)}。
- 3) 臨床的に多剤耐性の可能性がない^{b)}，または薬剤感受性検査で多剤耐性が否定される。
- 4) 保健所との連携がなされDOTS等のシステムで服薬継続が保障されている^{c)}。
- 5) 新生児やBCG未接種の乳幼児，または免疫不全状態にある者と新たに同居しない。
 - a) 咳嗽が軽減していることが必要。咳嗽が継続している場合喀痰塗抹陰性化を確認しておくことが望ましい。
 - b) 初回治療でありかつ多剤耐性結核患者との接触歴がないこと。但しこの場合薬剤感受性検査が判明するまで入院施設の外来で治療すること。
 - c) DOTSカンファランス，薬局DOTS，簡易DOTS，外来DOTS，外来での未受診患者の呼び出し，保健師の家庭訪問等地域の実情にあわせた何らかの方策がなされていけばよい。

〔一般病床への移動，施設への入所，新生児やBCG未接種の乳幼児または免疫不全状態にある者との新たな同居の場合，または副作用や薬剤耐性^{d)}で標準化学療法ができない場合(B基準)〕

- 1) 有効な化学療法^{e)}が副作用なく実施されている。
- 2) 咳や発熱等の臨床症状が改善している。
- 3) 薬剤感受性検査で多剤耐性が否定される。
- 4) 異なった日の検査において連続2回塗抹陰性または連続2回培養陰性^{f)}。
- 5) 保健所との連携がなされ，DOTS等のシステムで服薬継続が保障されている。
 - d) 多剤耐性例を除く。
 - e) 日本結核病学会治療委員会の報告に沿った化学療法ができていないこと。
 - f) 喀痰検査の頻度は2週ごとを基準とするが，施設の実情に応じて頻度を増加させてもよい。

保できる、の2点をより具体化することを目的に作成された。自宅療養を条件とする一般的な退院基準（A基準とする）と、一般病床や施設への移動、免疫不全状態にある者と新たに同居する場合などに適用するより厳格な退院基準（B基準とする）の2つからなる（表）。

NHOによるNHO基準の検証

〔方法〕

この検証調査は全国53の結核病床を有するNHO病院を対象施設として行われた。調査対象は、平成17年3月1日より5月31日までに入院した入院時喀痰抗酸菌塗抹陽性の結核患者である。調査票の内容は、各々の患者における入院日、入院後3カ月目および6カ月目の状態（入院中、退院後、死亡）、適用すべき基準（A基準、B基準、いずれも適用されない）、基準の5項目それぞれにつき満たしたかどうか、退院先（自宅、新たな同居者のいる自宅、老人施設、一般病床、その他）、入院中の医療費、合併症、である。退院基準の5項目を満たしているにもかかわらず入院継続した患者、逆に5項目すべてを満たさなかったにもかかわらず退院した患者については、その理由を記載してもらった。

〔結果〕

（1）入院後3カ月目、6カ月目の状態（図1）

入院後3カ月目で既に退院後であった割合は、近畿で56.7%、関東信越で52.9%と高く、東北で31.1%、中国で33.3%と低かった。また、6カ月目でも依然入院中であった割合は、四国で15.2%、東海で13.8%と高く、近畿で5.8%、関東信越で6.9%と低かった。都市部では早

期退院者が多いことが示唆された。これには、都市部では医療施設が多く退院後の受け入れ施設を見つけやすいことや、若年患者が多いこと等が関連しているものと思われる。

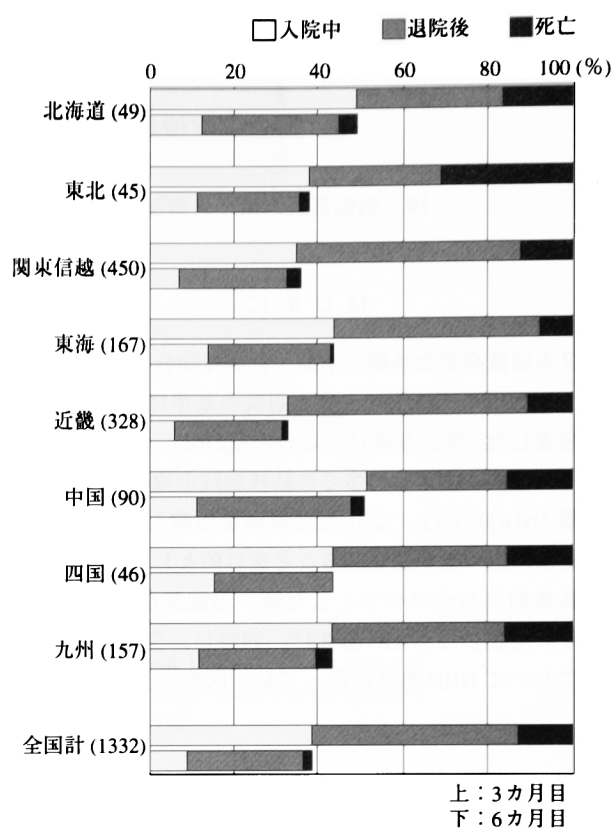
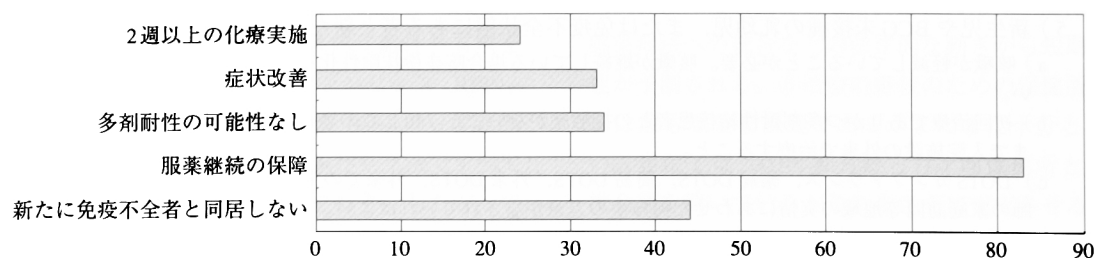


図1 入院後3カ月目、6カ月目の状態

●A基準適応退院患者804名のうち5基準とも満たしたのは678名、残りの126名につき満たさなかった基準は、



●B基準適応退院患者178名のうち5基準とも満たしたのは122名、残りの56名につき満たさなかった基準は、

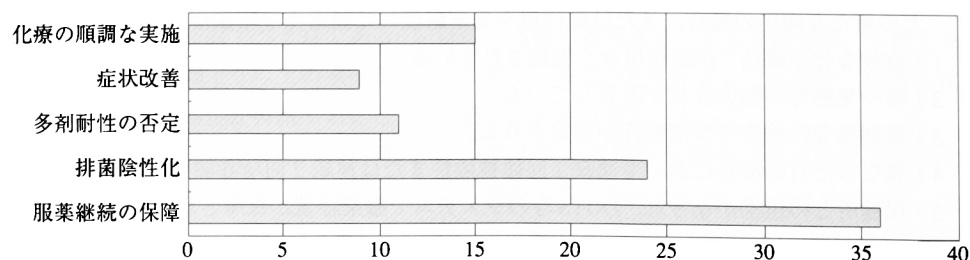


図2 6カ月目までに退院した例について

(2) 各退院基準項目の達成度について

6カ月目までに退院した例のうち、A基準を適用すべきと考えられた804人のうち、5項目すべてを満たしていないにもかかわらず退院したのは126人、同様に、B基準を適用すべきと考えられた178人のうち、5項目すべてを満たしていないにもかかわらず退院したのは56人であった。これらの患者において、満たせなかったのはどの項目だったかを示したのが図2である。いずれにおいても、満たせなかった人数が最も多かったのは、「退院後の服薬の保障」の項目であった。

すべての基準を満たさないにもかかわらず退院した理由としては、自己退院、拘禁症状が強いため自宅療養を希望、他疾患増悪のため転院、DOT未整備、などがあげられていた。

また、入院後6カ月目でもまだ入院継続中であった例

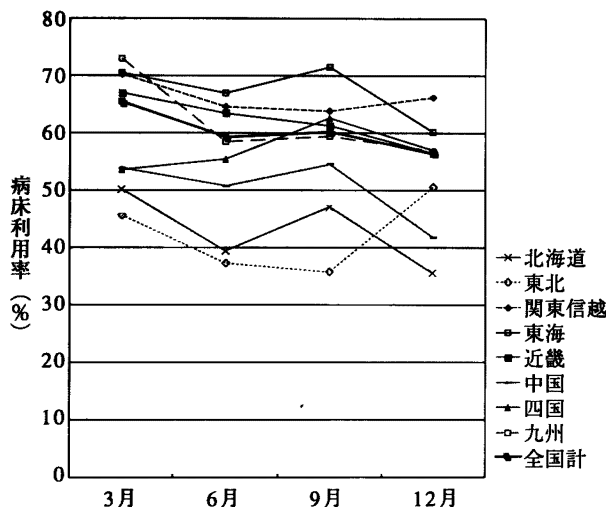
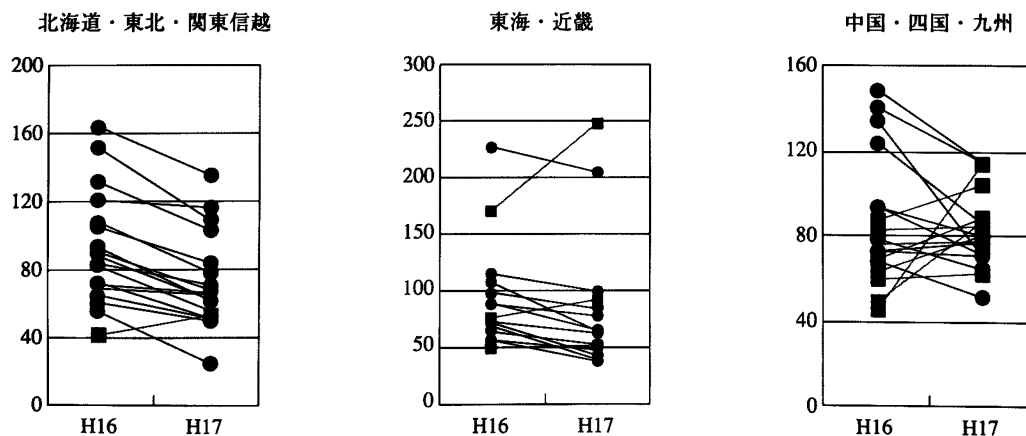


図3 病床利用率の推移



全国平均 90.8日 (H16年) → 80.1日 (H17年)

図4 平成16年、平成17年における各施設での4月～8月の平均在院日数

において、満たせなかった退院基準項目をみても、「服薬継続保障」の項目が最も多かった。

(3) 結核病床における利用率および平均在院日数の推移

平成17年3月、6月、9月、12月における各NHO病院結核病床の各地方における平均利用率推移をみたものが図3である。また、平成16年および平成17年の4月から8月までの期間における各NHO病院結核病床での平均在院日数の推移をみたものが図4である。地方により差はあるが全体的な傾向として平均在院日数が短縮傾向にあり、それと並行して病床利用率が低下してきていることがわかる。

当院でのNHO基準の運用状況について

当院においても平成17年4月よりNHO基準を導入している。その前後での当院結核病棟の平均在院日数の推移をみたものが図5である。やはり平均在院日数は短縮傾向にあり、平成18年2月現在においては54.7日となっている。

当院にてNHO基準を運用する際に問題となったのは、「2週間たてば退院できる」との条件のみが一人歩きし、退院後の服薬が十分に保障されないままに退院が決定されるケースがみられたことである。例えば、入院中に服薬コンプライアンスに不安があったにもかかわらず退院となり服薬が自己中断となってしまった例や、退院後に飲酒のため肝機能悪化をきたして服薬継続が困難となった例などである。その反省のもとにその後は、特にA基準で退院させる場合、保健師と患者間で退院後の服薬につきよく話し合い、患者が服薬の必要性につき

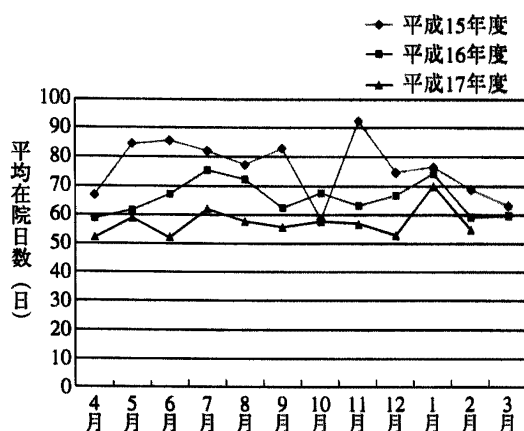


図5 当院結核病棟における平均在院日数の推移

理解でき保健師が必要な服薬援助を行える目途がついた時点で退院日を決定するようにしている。

ま と め

NHO基準は学会基準の原則を基本的に踏襲したものであるが、作成された目的は、在院日数を短縮することと、全国のNHO病院での退院基準の標準化の2点にあった。今回の調査からは、概ね全国的に平均在院日数は短縮してきておりその目的はある程度達成されていると考えられる。ただし、依然として地域差はある。地方によっては、結核病床の稼働率が低いためにやむを得ず在院日数が長期となっていることも考えられる。さらに在院日数を短縮するためには、運営の効率化のため結核病床のユニット化、あるいは多目的化も考慮に入れる必要があろう。

一方で、在院日数が短くなったことにより退院後の服薬継続の保障は従来に増して重要となってくる。今回の調査からも、退院にあたってその後の服薬をいかに継続

させるかにつき各施設が苦慮していることがうかがえる。DOTを行うことが望ましいが、現時点では人的・財政的な面から困難な地方も多い。必ずしもDOTにこだわらず地域の実情に応じて保健所との連携のもとに服薬確認を行っていくことが重要である。

今後必要なことは、今回の退院基準導入により結核対策が後退することがないように監視していくことである。治療成功率が低下したり、周囲への感染が増加するようなことがあってはならない。結核対策の目的は、結核罹患率の低下であり、かつそれをより低いコストで行うことであって、在院日数の短縮が一義的な目的ではない。症例によっては入院治療を継続するほうがコストが低くなる場合もあるだろうし、また逆に、塗抹陽性であっても服薬および感染対策が確実に行えれば当初より外来治療で差し支えない場合も多いだろう。結核治療でもっとも重要なのは入院・外来にかかわらず確実な服薬の保障であることが今回再確認されたといえる。今回の議論を契機として、従来入院治療に割かれていたコストを、服薬支援対策に振り向けていくことが望まれよう。

謝 辞

今回の検証作業にご協力いただいた各NHO病院、ならびに貴重なデータの使用を承諾いただいたNHO本部、NHO札幌南病院院長 飛世克之先生に深謝致します。

文 献

- 1) 日本結核学会治療・予防・社会保険合同委員会：結核の入院と退院の基準に関する見解。結核。2005；80：389-390.
- 2) 国立病院機構における結核患者の退院基準について。国立病院機構発医第0207001号。(http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/02/dl/s0209-10d.pdf)

3. 退院基準の変更とその影響

国立国際医療センター呼吸器科 小林 信之、森野英里子、豊田恵美子、工藤宏一郎

はじめに

わが国における結核医療は、感染性結核患者を隔離し、適正な治療を確実に行うことを目的とした入院治療が基本となってきた。しかし、近年における化学療法の進歩とその感染性に対する効果の認識¹⁾、さらに外来におけるDOTSの普及により、入院治療の意義についての認識が大きく変わりつつある。そして、長期間の入院治療は他人への感染の点から不必要であるだけでなく、医療費

の増大や患者の人権やQOLの問題を引き起こしている。退院基準に関する国際的な取り決めはないが、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回の3項目を満たすことがあげられている。当センター結核病棟では、培養陰性2回連続という退院基準を用いていたが、2003年1月より上記の国際的「スタンダード」に準じて退院基準を変更した。すなわち、「新退院基準」とは、①2週間以上の有効な治療の実施、②臨床症状の改善、③細菌学的な改善、i)

連続3回塗抹陰性、またはii)塗抹陽性が持続するがa)連続2回培養陰性、あるいはb)塗抹菌量の減少および感受性のある薬剤で治療、の各項目を満たすことである。ただし、多剤耐性結核でないこと、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が条件である。この退院基準改定のポイントは培養陰性化から塗抹陰性化に変えた点にあり、入院期間の短縮を目的とした。その結果として退院時期が早くなれば、治療完遂という最終目標達成のためには、その分だけ退院後の外来治療の重要性が増大すると考えられる。そこで、今回の退院基準改定に伴い、退院後の治療を確実に実施するため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。今回の研究では、退院基準の変更が結核患者の入院期間に及ぼす影響について、また、早期退院および退院後のDOTSの強化という診療体制の改善が、治療完遂率、再発率などの治療効果に与える影響について検討した。

対象と方法

対象患者は、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2001年1月～2002年12月末日までに退院した459症例を「旧基準群」、2003年1月～2004年4月に入院し新基準を適用して退院した259症例を「新基準群」とした。原則として、入院中は1日1回の院内DOTSを施行し、退院時には患者と病院および保健所スタッフによる退院前カンファレンスを行い、退院後は必要と考えられた患者を対象に外来DOTSを実施した。患者背景としては年齢、性、排菌量、薬剤耐性、進展度、合併症などについて、治療経過に関しては入院日数、外来DOTS、治療成績、1年後再発の有無、医療費について検討した。さらに、両群の脱落者についての患者背景、治療経過についても検討した。有意差検定で

は、連続変数に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。統計処理はSAS (Statistical Analysis System) によって行った。

結 果

両群の患者背景における比較では、年齢の中央値は新基準群で有意に高く、排菌量については多量排菌(塗抹3+)の症例が新基準群で有意に多く、病変の拡がりについても一側肺を越える症例が新基準群で有意に多くみられた(Table 1)。以上から、新基準群では高齢で重症者が多い傾向と考えられた。

結核の治療経過に関する検討(Table 2)では、治療中に死亡した症例は旧基準群30例(6.5%)、新基準群28例(10.8%)であり、新基準群で死亡率が高かった。治療完了は旧基準群356例、新基準群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、旧基準群で83.0%、新基準群で86.6%であった。脱落率は旧基準群で6.3%、新基準群で3.9%であり、両群に有意差は認めないものの新基準群で脱落率は低い傾向であった。脱落例の詳細な検討では、退院後の脱落が多く菌陰性化の得られていることが多かったが、患者背景、治療した期間など両群の間には差はみられなかった(Table 2)。

入院日数の中央値は、旧基準群で84日(2日～284日)、新基準群で平均69日(4日～434日)であり、入院日数は約15日間短縮した。退院後DOTSを施行した症例は、旧基準群6.1%、新基準群45.0%で、新基準群でDOTS施行率の上昇を認めた。治療完了日より1年後の経過が確認できたのは旧基準群で459例中366例、新基準群で259例中204例であった。再発症例は旧基準群9例、新基準群5例であり、死亡例を対象から除いて計算すると、再発率はそれぞれ2.75%、2.81%であり、両群に差を認めなかった。患者1人当たりの医療費について検討する

Table 1 Characteristics of patients

	Old criteria group n=459	New criteria group n=259	p-value
Age	51 (14-95)	55 (10-94)	0.05
Sex male (%)	345 (75.2%)	187 (72.2%)	0.42
Diabetes mellitus	86 (18.7)	53 (20.5)	0.62
Previous TB history	66 (14.4)	45 (17.4)	0.17
Smear - (G0)	76 (16.6)	44 (17.0)	<0.01
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)	0.7
Cavitary case	289 (63.0)	152 (58.7)	0.26
Extended case	54 (11.8)	53 (20.5)	<0.01
Resistant to INH or RFP	28 (6.1)	12 (4.6)	0.06

INH: isoniazid RFP: rifampicin

Table 2 Treatment outcomes of TB patients

	Old criteria group n=459	New criteria group n=259	p-value
Duration of hospitalization (days) median	84	69	<0.05
Died (%)	6.5	10.8	ns
Treatment outcomes (%) completion	83.0	86.6	ns
lost or refused	6.3	3.9	ns
moved	10.5	9.5	ns
Out-patient DOTS (%)	6.1	45.0	<0.01
Cost for treatment (yen) in-patient period	1,358,080	1,174,550	<0.05
out-patient period	24,470	25,150	ns
total	1,361,730	1,202,020	<0.05
Relapse in 1 year (%)	2.75	2.81	ns

Table 3 Dropped-out cases

	Old criteria group n=18	New criteria group n=8
Age	41.6±17.8	46.6±19.4
Sex male (%)	15 (83.3%)	6 (75.0%)
Homeless	8 (44.4)	3 (37.5)
Previous treatment failure	2 (11.1)	1 (12.5)
Smear (Gaffky)	6.4±3.3	5.3±4.9
INH resistant	3 (16.7%)	1 (12.5%)
Foreign born	2 (11.1)	0 (0)
Diabetes mellitus	4 (22.2)	2 (25.0)
Lost during OPC	14 (77.7)	6 (75.0)
Negative conversion	14 (77.7)	6 (75.0)
Treatment duration (month)	3.8	4.3

OPC: outpatient clinic

と、入院費用は旧基準群で135,808点、新基準群で117,455点、退院後費用は旧基準群で2,447点、新基準群で2,515点、総費用は旧基準群で136,173点、新基準群で120,202点であった。新基準群で退院した患者では、結核治療にかかる総医療費は有意 ($p<0.05$) に減少したといえる。

考 察

わが国では結核患者の明確な退院基準がないまま従来からの培養陰性が退院の目安とされ、入院期間は長く、医療費の増大、患者の人権の問題、QOLの低下などの問題が生じてきた。それらを是正するために、当センターでは退院基準を国際的な「スタンダード」に準じて改定した。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。有意差は出たものの大幅な短縮とならなかった理由は、新基準群では旧基準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ことがあげられる²⁾。さらに、新基準群において退院の際に用いた細菌学的基準に関しては、「塗抹陰性」が44.1%であったのに対し、「塗抹菌量減少、

耐性なし」は1.2%にすぎず、さらに「培養陰性」という旧基準と同じ基準を使用したのは37.6%にものぼった。多量排菌者では、塗抹陰性化の時期はしばしば培養陰性化よりも遅れてSPCN (Smear Positive Culture Negative) となることが多いが、新基準群では多量排菌のために「培養陰性」という基準を使用せざるをえない患者が多かったと思われる。「塗抹菌量減少、耐性なし」という基準がほとんど使用されなかったのは、塗抹がまだ陽性であるという理由で所轄保健所が退院を認めなかったのが大きな理由である。

結核治療の大きな目標の1つは適正な治療の完遂である。退院時期が早くなれば、その分だけ退院後の外来治療の重要性が増すため、今回の退院基準改定に伴い、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。治療完遂率は、死亡例を対象から除いた場合、旧基準群で83.0%、新基準群で86.6%であり上昇傾向であった。脱落率については、同様に計算した場合、旧基準群で6.3%、新基準群で3.9%であり、新基準群で減少する傾向がみられた。これらの結果は、新基準群では退院後のDOTS施行など治療・管理を強化したことによると考えられる。治療終了1年後における再発率は旧基準

群で2.75%, 新基準群で2.81%であり両群に差はみられなかった。再発率の検討としては全症例の追跡ができなかったこと、治療終了後1年間の追跡である点が不十分であるが、結核の標準的治療方法³⁾が確立した現在においては、結核の再発要因は治療完遂の有無によるところが大きいことから、高い治療完遂率が再発率の低下につながると考えられる。

結論としては、退院基準の改訂と退院後の治療強化により、入院期間の短縮だけでなく、治療完遂率の向上、脱落率の低下する傾向が認められた。しかし、それでもなお多量排菌や社会的な理由により長期の入院を継続せざるをえない患者の存在すること、退院基準に関する管轄保健所の考え方に差があること、さらに、治療強化に

もかわらず脱落者の存在する (Table 3) ことに問題があると思われた。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

4. 諸外国—特に欧米における排菌患者フォローの考え方

結核予防会結核研究所研究部 伊藤 邦彦

目 的

欧米における排菌患者フォローの考え方という題であるが、日本の結核患者退院基準を考察するうえで欧米のものを参考にするというのが本来の趣旨と思われるため、主に欧米での結核患者退院基準について文献調査を行った。

日本での結核患者退院は結核病棟からの退院という意味と隔離解除および外来治療への移行の2つの意味を併せ持っていると考えられ、また入院基準の否定項を「退院基準」と考えることができるため、具体的には以下の4つの項目について調査を行った (ただし、本調査という隔離とは陰圧室等での厳密な隔離を指し日本でのような単なる結核病棟への入院という意味での隔離、ないしは「家庭での隔離」といった緩やかな隔離とは意味合いが異なる。こうした誤解を避けるため、かならずしも全文書で「陰圧室」と明言されているわけではないが以下逐一「陰圧室隔離解除」という語句を用いる)。

- ①化学療法開始後の感染性推移に関する見解
- ②結核患者の陰圧室隔離解除 (一般病床への転床) 基準
- ③結核患者の入院適応
- ④結核患者の退院基準

方 法

USA/ニューヨーク/カナダ/EU/UK/ドイツ/フランス/イタリア/スペインの9地域を対象とし、結核の入院退院基準/結核診療ガイドライン/院内感染対策について述べた文書を Pub Med/EMBASE/Yahoo (各国版)

/Google (各国版) および結核予防会結核研究所所蔵資料を用いて検索する。検索語は「結核・入院・退院・隔離・基準」等を適宜組み合わせた。各言語での検索は検索語 (結核×入院基準/隔離基準/退院基準等) を英語から各国言語に変換し [Babel Fish Translation (<http://babelfish.altavista.com/translate.dyn>) を使用], ヒットしたものを各国言語から英語へ同じく Babel Fish Translation を使用して変換した。検索はできるだけ公文書ないし学会声明に類するものを選択し、妥当と思われる文書が見出された時点で終了した。

入退院の基準においては、合併症や確定診断のための入院といった2次的事項は無視し、感染性と治療遂行上の観点から考察する。塗抹陰性例と塗抹陽性例が分けて記載されている文書では塗抹陽性例のみ扱う。また結核患者が入院する病院には他の免疫抑制患者も入院している (通常の状態と思われるため) ことを前提として条件等を抽出する。

結 果

(1) 参照資料

9地域12資料を参照した。内訳は文献検索によるもの: 5件, 書籍体: 2件, ネットでの閲覧/ダウンロード: 5件。ネットでのアクセスはいずれも2006年3~4月にかけて行った。いずれも2000年前後~2006年の資料であるが、ただしスペインの資料は製作年不明であった。具体的出典は以下である。

USA: ①American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America:

Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003 ; 167 : 603-662. ②Guidelines for Prevention the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005. MMWR. 2005 ; 54 (RR-17) : 1-142.

New York: Clinical Policies and Protocols. Bureau of Tuberculosis Control New York City Department of Health, 3rd edition, June 1999. <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/tb/manu.pdf> (Accessed ; 15/3/2006)

Canada: Canadian Tuberculosis Standard 5th edition—Canada Lung Association/Canadian Thoracic Society and Tuberculosis Prevention and Control, Center for Disease Control and Prevention, Health. Canada, Government of Canada/The Lung Association 2000.

EU: Tuberculosis management in Europe—recommendation of a Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organization and International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) European Region. Eur J Respir J. 1999 ; 14 : 978-992.

UK: ①Chemotherapy and management of tuberculosis in United Kingdom: recommendations 1998 - Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Thorax. 1998 ; 53 : 536-548. ②Tuberculosis clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control (commissioned by NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) as a successor to the British Thoracic Society's TB guideline), published by Royal College of Physicians, 2006. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=297929> (Accessed ; 10/4/2006)

Deutschland: ①Richtlinie zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen-und Kindesalter-Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Pneumologie. 2005 ; 55 : 494-511. ②Praxisleitfaden Tuberculosis für Fachkräfte an Gesundheitsämtern-Akademie für öffentliches Gesundheitswesen in Düsseldorf 2001・Herausgegeben im Auftrag des Fachausschusses Infektionsschutz des Bundesverbandes der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes.

France: TUBERCULOSE: TRAITEMENT ET PREVENTION: Synthèse et recommandations des groupes de travail du Conseil supérieur d'Hygiène publique de France 1995-1996. <http://www.invs.sante.fr/beh/1997/97janvier/> (Accessed ; 23/3/2006)

Spain: Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis/Program of Prevention and Control of Tuberculosis): Dirección General de Salud Pública. http://club2.telepolis.com/medicinainterna/guia_tbc.htm (Accessed ; 23/3/2006)

Italy: LINEE GUIDA PER IL CONTROLLO DELLA

TUBERCOLOSI: Ministero della Sanità -18/9/98. <http://gallimd.interfree.it/tbc.html> (Accessed ; 23/3/2006)

(2) 化学療法開始後の感染性に関する見解

5地域 (USA, ニューヨーク, カナダ, フランス, イタリア) の文献で記載があった。このうちフランスを除く4地域が「化学療法後感染性がなくなるまでの期間は不明である/症例により異なる」と述べており、従来の「2週間」という見解を支持するものは少数であった。ただし、これらは従来の2週間という期間が長すぎるとも短すぎるとも示唆されており、どちらの可能性も考慮されているものと思われる。これらの見解を支持するのであれば、日本においても退院の基準において「2週間」という数値に拘泥する根拠は存在しないことになる。

(3) 陰圧室隔離解除基準

多剤耐性以外の一般の結核における陰圧室隔離解除基準については6地域 (USA, ニューヨーク, カナダ, UK, フランス, イタリア) の文書で記載があった。いずれも、①適切な治療が(ほとんどの場合)2週間程度行われていること、②臨床的な改善(基準は文書により様々)が得られていること、③喀痰の(ほとんどの場合3回の)塗抹陰性化確認という3条件が記載されており、見解の相違はほとんどない。ここでは最低治療期間として2週間という数値が出ているが、喀痰塗抹陽性肺結核では、ほとんどの場合「3回連続で塗抹陰性」になるのは2週間目以降と思われるため、ここで再び以前の見解を蒸し返して「化学療法開始後2週間で感染性は消失する」と考えているわけではないものと思われる。

患者が多剤耐性の場合における陰圧室隔離解除基準については5地域 (USA, ニューヨーク, カナダ, UK, フランス) の資料で記載があった。いずれも基準の曖昧なものが多いが、「全入院期間中(すなわち退院まで)陰圧室隔離」または「培養陰性化を1～3回確認」とする記載が散見された。

(4) 退院基準

退院の基準について述べているものは3地域 (USA, ニューヨーク, UK) の資料にすぎなかった。他の5地域 (カナダ, EU, ドイツ, スペイン, イタリア) ではなんらかの入院基準が述べられており、これらの否定項を「退院基準」とみなした。

多剤耐性でなくかつ退院先に免疫抑制患者や乳幼児等の high-risk 者がいない場合を想定した一般的な退院基準では、「適切な治療が開始されている」という条件は5地域で見られたが、その期間に関する規定は皆無で、他の感染性に関する事項について述べている文書はニューヨークのみであった。すなわち、一般的な場合の退院基準においては、患者の感染性はまったく問題となっていない。また、患者の感染性に関与しない条件では、

adherenceの確保をあげる文書は5地域で、ホームレス等に関する社会的経済的条件については4地域で、家庭ないし社会生活ないし外来での（感染防止のための）適切な行動を条件にあげるものは5地域で見られた。すなわち、一般の場合の退院基準は、患者の感染性よりは治療遂行上の条件や感染防止のための患者自身の行動に関係するものがほとんどであった。しかし、これらが退院の真実の必須条件として述べられているのか、退院までにやっておくべき事項という意味合いで述べられているのかは多くの場合不明瞭であった。

退院先に high-risk 者がいる場合の退院条件は3地域（USA, ニューヨーク, UK）で見られたが、「感染性の消失（規定なし）」や「塗抹3回陰性」等の条件が散見された。多剤耐性結核の場合の退院基準は2地域（ニュー YORK, UK）の文書で見られ、「関係者での協議で決定する」または「塗抹3回陰性」等の記述があった。一般的に、両者いずれの場合の退院基準でも曖昧な記載が目立つ。しかし、これらは上記の一般の場合の退院基準よりも厳しい条件を課している点では一致している。また多剤耐性結核の場合の退院基準と陰圧室隔離解除基準を比較した場合には前者がより緩やかである。

総 括

患者の感染性と関連して治療の場を考える場合、欧米での考え方の根底には、患者の感染性そのものよりも、患者のもつ可能性のある接触の総合的リスクを重視しているものと思われた。すなわち、患者自身の感染性だけでなく、周囲のヒトが感染した場合の発病のしやすさ（乳幼児や免疫抑制者等の high-risk 者の場合など）、また発病した場合の重篤さ（多剤耐性結核や high-risk 者）を総合して判断されている。

病院内に免疫抑制患者が入院しており家庭には免疫抑制者や乳幼児等の high-risk 者がいないという状況であれば、接触の総合的リスクの観点から見た場合、（接触の度合いが同じであれば）当然病院内での免疫抑制者との接触のほうが家庭内での接触よりもリスクが高い。院内であれ家庭であれ結核患者との接触は平等に扱われるべきであることは当然であろう。従ってこの場合陰圧室隔離解除基準は退院基準よりもより緩やかなものでなくてはならない。また、患者が多剤耐性結核である場合の陰圧室隔離解除基準や退院基準、家庭に high-risk 者がいる場合の退院基準の相対的な「緩やかさ」の配置も、必然的と言いうるほど合理的な帰結であると考えられた。

5. 退院基準に対する日本結核病学会からの提言

国立病院機構東広島医療センター 重藤えり子

はじめに

日本結核病学会では、今後の結核患者の入院および外来治療の実施に関してその基礎になる考え方を治療・予防・社会保険合同委員会において協議し、「結核の入院と退院の基準に関する見解」として平成17年1月に発表した¹⁾。化学療法法の進歩とその効果の認識の深まりによって、感染性結核患者の隔離を目的とした入院治療については世界的に考え方が大きく改められている。結核病床への入院は、患者本人への医療の提供だけでなく、家族、職場、その他社会への感染防止をも目的としており、患者自身に対しては入院の場の選択権や行動の自由を大きく制限するものである。患者の人権擁護の立場から入院は必要最小限にとどめることが望まれるようになっていく。一方、医学的に治療困難な結核患者や治療を規則的に継続することが困難な患者が増加し、一般的に治療成績が悪化しつつあることが憂慮されている。結核医療において治療の継続性の確保は最も重要なことのひとつであるが、そのためのスタンダードはDOTS、特

に外来DOTSである。しかし、現実には、感染性の有無にかかわらず、適切かつ確実な医療提供のために入院が必要な状況もある。以上のような現状をふまえ、学会の見解の考え方を示し、今後の結核医療に関する提言を行う。

1. 入院と退院の基準の基礎的な考え方

見解をまとめるにあたっては、①周囲への感染性、②適切な医療の提供、特に治療完遂、の2点を重視し、以下のようにまとめた。

「結核のため患者を結核病棟に入院させることが必要なのは次の3つの条件の少なくとも1つを満たす場合である。

1. 結核としての感染性が高い状態
2. 現時点での感染性は特に高くはないが、入院治療でなければ、近い将来感染症、とくに薬剤耐性結核となる可能性が高い場合
3. 結核治療のための適切かつ確実な医療提供が外来では困難な場合」

1は直接的に感染を防ぐ必要性からくるもので、感染症法における強制力をもった入院に一致するものである。3は一般医療におけると同様な医療提供のための入院である。結核における特殊性は2に示される。患者が将来の結核悪化の危険性を十分に認識できない結果、あるいは当面の生活維持のために医療を放棄することは、結核医療においてはよく経験することである。結核患者の中で長期治療継続が困難な社会的弱者が占める割合が増加している中で、これらの患者への対応は結核対策の急所ともいえる。急性感染症ではほとんど考慮する必要がないが結核においてはきわめて重要な部分であり、感染症法では対応しにくい部分である。結核医療における不適切、不完全な治療の結果は薬剤耐性結核、特に多剤耐性結核につながり、長期の感染性持続、医療費の負担増という結果になる。従って、見解において「上記1、および2については結核予防法29条の対象とする。将来的にはこの命令は強制力を持ったものにするとも検討すべきである」とした。

退院の基準は入院の基準と表裏をなすものであり、1～3の条件が解決されることである。特に、結核病棟からの退院の条件は次の2点が共に満たされた場合である。

「1. 感染性が消失したと考えられる

2. 退院後の治療の継続性が確保できる」

1の感染性の消失は、有効な治療が確実に行われている結果であり、2によりその治療が今後も継続されることが、感染性の消失が将来も保証されることである。

2. 退院の基準に関する考え方

感染性の消失に関しては、菌検査の結果などの固定的な条件の詳細を明示することは避け、基本的な考え方を示すにとどめることとした。感染性は、喀痰検査における菌の消失が指標となるが、菌検査の精度、検査頻度などによりその意義は一定でない。また、治療開始後の家族等への感染の可能性は非常に低いとされている。感染性を考えるうえでも、有効な治療が開始されていることが最も重要である。病院や施設などへ移動する場合等以外、喀痰抗酸菌塗抹陰性確認を必須の条件とはせず、有効な治療が行われ臨床的改善が見られるという総合的判断を認めた。また、薬剤感受性検査で使用薬剤に耐性がないことは、退院後の確認でもよいこととした。しかし、入院の基準でも挙げたように、以前の治療で薬剤耐性があった者、不規則服薬や中断があった者からの再発例、多剤耐性結核患者から感染を受けた可能性が大きい者などについては、薬剤感受性検査結果の確認が望ましい。また、服薬の継続についても十分に考慮する必要がある。

「退院後の生活の場が、病院、施設など集団生活である場合、また新たに乳幼児、免疫不全状態の者と同居する場合」「職場等で乳幼児、免疫不全状態の者と接触する機会が多い場合の復職」については、菌検査による感染性の消失を条件とした。一般病棟、療養型病床などへの移動は、初期治療による病状改善と感染性消失が確認できれば可能であることも多い。その時期は各地域の病床利用状況等にも左右されるであろう。感染性の消失条件を満足することで「結核病棟から退院しなければならない」のではなく、「結核病棟からは退院できる」と考えるべきである。

治療の継続性の確保の強調は、治療の失敗から将来治療困難な状態に陥ることを予防しなければならないという考えに因っている。退院後の治療継続性を確保するためにはDOTSが必要であることは世界共通の認識であろう。改正予防法でもDOTSの提供が義務付けられたが、現状では日本のすべての結核患者に必要なDOTSが提供できるとはいえない。退院の基準に沿って早期退院を促進する一方で、退院後のDOTSが十分に行われなければ、治療脱落を増やし多剤耐性結核の増加につながる危険性がある。また、服薬確認が行われうるとしても、退院後の住環境、食生活等に問題がある場合には、問題が解決されるまで入院治療継続が望ましい。

具体的には、再発例、以前の治療で不規則服薬や治療中断があった者、入院中服薬に対する理解が十分でないと感じられた者（理解力の不足、認知症など）、住所不定者などでは外来DOTSが必要である。また、単に服薬確認だけでなく、アルコール依存症、自分では糖尿病のコントロールが困難な者などでは、それぞれの状態に応じた医療や福祉の提供が必要であり、結核の治療失敗を防ぐために入院継続が必要とされる状況もある。結核を確実に治療させることを優先課題とし、そのために最良と考えられる治療の場を提供するべきである。

以上のように退院の基準において強調すべきは、感染性の消失の条件と共に、退院後の治療継続と治療成功がほぼ確信できる状態が整っていないならないということである。

3. 退院後の治療継続を確実にするために

学会合同委員会において結核の入院と退院の基準に関する見解をまとめるにあたり、科学的に必要とされる条件や患者の人権への配慮のみならず、現実には結核医療を行ううえで必要な条件をいかに確保するかも重要な論点であった。その際、入所命令と医療費の全額公費負担が連動していることは、患者の人権への配慮と十分な医療の提供を両立させるうえで大きな足かせになっていることを改めて感じさせられた。他の感染症と同じく、「結

核の入院も感染性が高い間の必要最小限にとどめるべきである」と言うことは正しい。しかし、結核という感染症では、外来では治療が確実に提供できない場合もありえること、近い将来に再び感染性となる可能性、一部は永続的に感染性となる可能性を考え、患者を最短の期間で確実に治癒させるための現実的な方策を採らなければならない。当面の感染性消失だけを基準として安易に入院の短期化をはかることは、長期的には治療の失敗、薬剤耐性菌の増加から結核医療費の増大をもたらす。感染性で治療困難となれば、患者の人権は大きく制限されることになる。強制力をもってしても治療を行うことが、社会にとっても患者自身にとっても最善となる場合もあることを認識して対策を考えるべきである。

今回の退院の基準に関する検討において、退院を阻害している最大の要因は、退院後の服薬継続への不安、すなわち地域 DOTS の未整備であることが報告されており、今後さらに体制の強化が望まれる。政府の積極的な関与、財政的基盤整備も必須の要素である。また、治療が長期にわたり必要であること、治療の失敗は薬剤耐性菌の増加につながり公衆衛生上も大きな問題となる可能性が高いという結核の特殊性から、全治療期間にわたる医療費の公費負担制度は堅持すべきである。さらに医学的要因以外での治療困難者の最近の増加を考えれば、外来治療における 5% の自己負担も結核の治療を妨げる大きな要因となることが多い。今後は感染性消失や退院のみを要件とせず、全期間において本人負担のない形で治療を確保すべきであり、それがなされないことは実質

的には結核対策の後退となると考える。

退院の基準が入院期間の短縮と医療費の節減を目的として利用されてはならない。入院、外来を問わず、それぞれの患者の状況に適切な治療を提供し、いま確実に治癒させることを目的とすべきであり、それが将来にわたり社会の結核の負担を最小限にすることになるはずである。

ま と め

平成 17 年 1 月に学会合同委員会でまとめた「結核の入院と退院の基準に関する見解」は、長期化しがちであった日本の結核入院期間の短縮も視野に入れ、感染性の考え方については、早期退院が可能となるよう、有効と考えられる治療が開始されていることを重視した。一方、十分な支援がなければ結核の治療継続確保が困難な患者の割合が増加しつつある中で、DOTS を中心とした患者支援の重要性が増している。そのために、今後も DOTS 体制の強化、財政的基盤の整備、医療費の公費負担の拡充なども必要である。すべての結核患者に、それぞれ必要な支援が行われることが、最も重要な退院の条件である。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療・予防・社会保険合同委員会：結核の入院と退院の基準に関する見解。結核。2005；80：389-390.

———— The 81th Annual Meeting Symposium ————

THE NEW CRITERIA FOR DISCHARGE FROM TUBERCULOUS WARD — Practical Use and Problem —

Chairpersons: ¹Emiko TOYOTA and ²Kenji OGAWA

Abstract Abstract of “Requirement for Discharge of Tuberculosis Patients” was published by the Japanese Tuberculosis Society in January, 2005. According to the recommendation, new guideline made by National Hospital Organization and practical use started in March, 2005. In this symposium how new criteria were applied in each hospitals were reported and the merits and problems which the change of criteria brought about were discussed.

In National Hospital Organization Tokyo National Hospital, discharge had been based on conversion of cultivation of *Mycobacterium tuberculosis*. By settled this rule, mean period of hospitalization has been 70 days a little shortened than before. It takes so long times to get the result of cultivation.

Adapting the new criteria made by National Hospital Organization which is not based on bacteriological conversion, mean hospitalized period has changed to be on 50 days. The problems are insufficiency of DOT system after discharge and defect of consensus with clinicians and medical care staffs. Patients are occasionally obliged to attend the hospital until conversion to bacteriological negative.

In case of International Medical Center of Japan, by changed criteria from conversion of serial 2 culture to conversion of smear negative or reduction of bacteria, hospitalized periods has been shortened and the rate of successful treatment has been improved due to extension of DOTS for out-patients by public health center. As one other problem, application of new

criteria has been limited by disagreement with health center about discharge of patients with still smear positive after some effective treatment.

Review of hospitalization in western countries was presented by Dr. Ito. Documents about the criteria for discharge of TB patients from the hospital in western countries were reviewed. For the most part, bacteriological conversion are necessary to release isolation in the hospitals. On the other hands, going back to the home is possible if the patients had already received for some duration and there is no compromised person or children less than 4 years old. Continuation of appropriate treatment and support as out patients are more concerned in these countries.

The points and warning of the new guideline of admission and discharge from the Japanese Society for Tuberculosis were commented. Improvement of management of patients with tuberculosis will be necessary and expected. It is attached importance to keep continuation and success of the treatment adding the reduction of infectiousness. We still emphasized the guideline should not be easily used for the purpose to shorten duration of hospitalization and reduce the cost. More support or mandatory treatment should be considered for the patients with risk of treatment failure or incompliance.

The view of administrative side on the criteria of discharge from hospital was reported. We took notice of DOTS during out-patients treatment after discharge. On performance of new criteria, DOT for outpatients should be intended and extended. But administrative system has not been ready with staffs and budget. National support is necessary for systematical change of TB control in Japan. Moreover unification to law concerning prevention of infection and medical care for patients with infection will changed the practice of managements.

1. Application of new discharge criteria for TB patients and issue in large TB hospital: Kazuko MACHIDA (National Hospital Organization Tokyo National Hospital)

New criteria for discharging patients with tuberculosis (TB) from NHO Tokyo Hospital is classified by drug resistance and continuity of standard treatment. To evaluate the criteria, patients were divided into two groups. For group I patients with sensitive TB bacilli who were treated with standard regimen, the following 6 conditions should be satisfied: 1) All drugs except PZA (that is RFP, INH, EB, SM) are sensitive in MGIT medium. 2) Standard chemotherapy is being done without adverse reaction. 3) Symptoms, such as cough and fever, improved. 4) Sputum smear-negativity on two successive and separate days, or one sputum culture-negativity is confirmed. For transfer to other ward except TB, to other hospital or to collective facilities such as residence home for aged persons, sputum smear-negativity or sputum culture-negativity on two successive and separate days is required. 5) Not to live together with new born babies, children without BCG vaccination, or immuno-suppressed persons are guaranteed. 6) Chemotherapy can be continued with certainty.

For group II patients who are not being treated with standard chemotherapy, or for patients with resistant TB bacilli, in addition to the above mentioned 3 conditions (3, 5, 6), the following two items should be satisfied. 1) Effective treatment using more than or equal to 3 sensitive drugs is being done without adverse reaction. 2) Sputum smear-negativity or sputum culture-negativity are confirmed on two successive and separate days. Two hundred thirty five TB patients admitted from March 1 to August 31 in 2005 were evaluated.

[Result] Excluding early death (34) or early discharge (8) without bacterial negative conversion, group (Gr.) I was 122 cases and Gr. II was 71 cases. The reason classified to Gr. II were drug resistance (19), retreatment (17), adverse reaction (22), complication (13). In Gr. II compared with Gr. I, older age, more severe findings on X-ray film or more sputum smear-positive rate were found. Culture negative conversion rate on sputum after 2 and 3 month treatment was delayed in Gr. II (50.9%, 74.5%), compared with Gr. I (76.1%, 92.0%). Discharge rate except death within 60 days and 90 days was less in Gr. II (19.7%, 32.4%), compared with Gr. I (47.5%, 70.5%). This tendency was marked in sputum smear-positive (S+) cases compared with smear-negative (S-) ones. Discharge rate within 60 days and 90 days was 13.2% and 26.4% (Gr. II, S+: 53 cases), 32.1% and 61.7% (Gr. I, S+: 81 cases), 38.9% and 50.0% (Gr. II, S-: 18 cases), 76.9% and 87.2% (Gr. I, S-: 39 cases) respectively. While main reason for stay beyond 90 days in Gr. I (35 cases) was delay of smear negative conversion (57.1%), complication (31.4%) and adverse reaction (14.3%), that in Gr. II (47 cases) was delay of smear negative conversion (42.6%), adverse reaction (27.7%), retreatment (23.4%), drug resistance (21.3%) and complication (14.9%).

[Discussion] Our criteria contributed to longer hospital stay especially in smear positive cases. Continued smear positivity, delayed culture negative conversion in MGIT culture compared with OGAWA culture, necessity of susceptibility to all four drugs and adverse reaction are main responsible factors for longer hospital stay. In conclusion cooperation with public health center for patients to continue therapy is very important.

2. An evaluation of discharge criteria for tuberculosis patient by NHO (National Hospital Organization): Kazunari TSUYUGUCHI, Katsuhiro SUZUKI, Mitsunori SAKATANI (NHO Kinki-chuo Chest Medical Center)

National Hospital Organization (NHO) established discharge criteria for tuberculosis patients (NHO criteria) based on formerly established discharge criteria by the Japanese Society for Tuberculosis (JST criteria). NHO criteria was made to substantiate two major points in JST criteria: 1) disappearance of infectiousness; and 2) establishment of adherence to treatment.

To evaluate NHO criteria, NHO mailed a questionnaire to all NHO hospitals. Mean duration of hospitalization of tuberculosis patients at most NHO hospitals was shortened

after adoption of NHO criteria. The most important criterion for discharge was how to improve adherence to treatment. NHO criteria was effective in shortening duration of hospitalization, although the problem of nonadherence to treatment remains to be solved.

3. Effects of change of discharge criteria on hospitalization duration and treatment outcomes of patients with tuberculosis: Nobuyuki KOBAYASHI, Eriko MORINO, Emiko TOYOTA, Koichiro KUDO (Division of Respiratory Medicine, International Medical Center of Japan)

The criteria for discharge of TB patients from our hospital have been changed from "negative conversion of culture" to "negative conversion of smear" since January 2003. The median length of hospitalization of 259 patients discharged under renewed discharge criteria (new criteria group) was 69 days, 15 days less than that of 459 patients discharged under previous criteria (old criteria group), although the TB diseases of new criteria group were more severe and more extended. In spite of reduction of hospitalization duration, the rate of treatment completion increased slightly after the change of discharge criteria. This is due to the increased ratio of DOTS in out-patient treatment period (from 6.1% to 45.0%) in cooperation with local health centers, and decreased ratio of drop-out patients in the new criteria group. For the treatment of one TB patient, about 150 thousand yen was saved by changing discharge criteria. Importantly, there was no deterioration in 1 year relapse ratio in new criteria group.

4. Concept about following patients with smear positive tuberculosis in western countries: Kunihiro ITO (Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

The criteria for discharge of tuberculosis patients from hospitals in western countries were reviewed. In most countries, the criteria for discharge are not concerned with the infectivity of patients itself, unless the patient is not multi-drug resistant tuberculosis, and there is no person of high-risk for tuberculosis disease, such as HIV-positive person or children less

than 4 year-old, within home the patient come back to. But the criteria in most countries has concerned with the security of treatment, such as support system for regular drug taking or socio-economical support for homeless persons.

5. Opinion from Tuberculosis Society about requirement for discharge of tuberculosis patients: Eriko SHIGETO (National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center)

In the Guidelines for Admission and Discharge of Tuberculosis published on 2005, we emphasized that DOTS have to be prepared on discharge. Further, we suggest that hospital care should be approved and public subsidy for medical treatment should be extended for patients who are at risk of treatment failure and acquiring drug resistance regardless of present infectiousness. Mandatory treatment should be considered for the patients who do not obey treatment instruction.

Various changes have been carried out about medical surroundings of tuberculosis including criteria of discharge from hospital. Throughout the discussion, successes of treatment of each patients with tuberculosis are most important goal in medical care of tuberculosis. Therefore foundation of DOTS should be established with support by the government and then we can secure both human right and health. Curtailment of hospitalization and saving medical cost will be followed as a result.

Key words: Tuberculosis, Infectiousness, Criteria to release isolation, Criteria for discharge, DOT for outpatients

¹Division of Respiratory Medicine, International Medical Center of Japan, ²Respiratory Department, National Hospital Organization Higashi Nagoya National Hospital

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

第81回総会教育セミナー

非侵襲性肺アスペルギルス症治療の新たな展開

倉島 篤行

要旨：非侵襲性肺アスペルギルス症画像経過を10ステップ区分で分析した。これらの方法で抗真菌薬なしの自然経過でも11.6%で一過性の軽快が観察されているが、なんらかの抗真菌薬投与はこの経過を有意に短縮した。近年登場した新たな抗真菌薬のMCFG, VRCZ投与はさらに画像上の緩解を短縮化し非侵襲性肺アスペルギルス治療に有望な抗真菌薬と考えられた。

キーワード：非侵襲性肺アスペルギルス症、肺結核後遺症、空洞、肺アスペルギローマ、ITCZ, MCFG, VRCZ, 外科治療

肺結核は、治療後その肺実質障害程度に応じ様々な後遺症を生ずるが、肺アスペルギルス症は最も治療が困難であり、時に致死的となる。

1. 発症要因

気管支と交通をもつ肺内の一定の空間を生ずる疾患、状態はいずれも本症の発生母地となりえ、有癭性膿胸、肺嚢胞症、塵肺症、サルコイドーシス、肺癌、肺線維症、強直性脊椎炎に伴うupperlobe fibrosis、気管支拡張症、allergic broncho-pulmonary aspergillosis (ABPA) による嚢胞、放射性肺臓炎、肺化膿症、肺梗塞後空洞などがあるが、さらに外国ではhistoplasmosisやcoccidioidomycosis後の空洞などの報告もある。しかし、最も多いのは肺結核後遺症による空洞である。

1970年の英国の報告によれば、2.5 cm以上の結核菌陰性空洞544例中15%に肺aspergillomaを認め、3年後の再調査では20%に認めたと報告している¹⁾。われわれは1996年から6年間、国立病院機構病院23施設での肺アスペルギルス症調査を行ったが、同期間の新規入院例は359例、推定延べ例数は1393例であり、この期間の入院有空洞肺結核症例の約15.5%と考えられた。

*Aspergillus*は環境中に広く浮遊している常在真菌である。先行疾患による遺残スペースが大きければ大きいほど侵入する菌量は増加し、発症頻度は高く、発症までの時間は早くなると予想しえる。

肺結核治療時から非侵襲性肺アスペルギルス症発症までの全過程を追跡可能な症例につき、治療時の空洞を計測可能な21例について検討を行った (Fig. 1)。この場合の“治療時”は先行肺結核菌陰性化の時点ではなく胸部X線所見上空洞および空洞周囲陰影が最も改善した時点を探っている。この時点の空洞周長をプランメーターでフィルム上で実測し、同円周の球体積に換算、空洞容積としY軸にプロットした。X軸には各症例につき空洞最

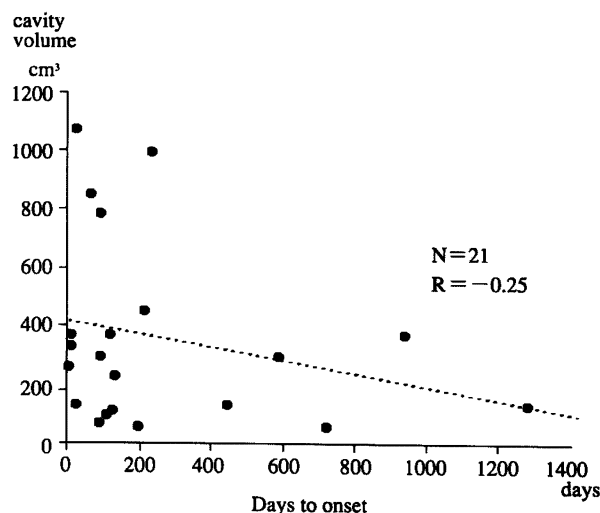


Fig. 1 Cavity volume of precedent disease and the days to onset of pulmonary aspergillosis

改善時から最初の画像変化が出現する時点までの日数をプロットした。この図を見ると概略、空洞容積の大きな例は発症も早いと言える。しかし相関係数は -0.25 しかない。これは、原点付近に多数の症例が集まっているためである。すなわち空洞容積が小さくても発症が早い例があるためである。この付近に集まる11例について特に明らかな要因は特定できなかった。非侵襲性肺アスペルギルス症発症にはホスト側のみでは特定できない発症進展要因が考えられる。

2. 進展

肺結核後遺空洞に成立した肺アスペルギローマの多くの場合、最初の画像変化は空洞周囲の均等影やニボーであるが、画像では空洞梁あるいは空洞外側かつ胸膜下領域の肥厚様所見が進行する。やがてこの空洞壁肥厚様所見は空洞の内部に崩壊し fungus ball を形成していく。一般的なこの全過程を図示すれば Fig. 2 のようになる²⁾。

喀痰培養で *aspergillus* 属陽性が確認された非侵襲性肺アスペルギルス症例中、先行肺疾患治療以前からの全経過画像を追跡可能な41例48病変で、全経過フィルムを読影し、病変進展の段階を画する10ステップを設定、各々までの到達日時を算出し、X軸に日数、Y軸にステップを設定し、プロットしX軸を対数表示すると Fig. 3 が得られる。このグラフが示すように病態は1方向的な直線的にではなく、進展、軽快を繰り返しつつ悪化していく。結核の場合は平均して菌の陰性化後約2年後に最初の画像変化が現れ、発病後約4.3年で fungus ball 形成に至っている。特に注目すべきは空洞内層の壁不整が出現すると平均約1カ月で fungus ball を形成に至ることである。

3. 治療

肺アスペルギルス症治療での薬剤選択は新たな薬剤がいくつか登場し以前に比し大きく改善されたと言える。多くの開発時臨床試験でも非侵襲性肺アスペルギルス症治療成績はかつての50%台であったのに比べ、近年登場した薬剤は約70%のレベルに達し、個々の局面ではきわめて有用な効果を期待できる。

Fig. 3 プロットで示すように非侵襲性肺アスペルギルス症経過中自然経過でも一定の緩解が観察される。プロット上2ステップ以上軽快方向へ戻った場合を画像上の limited remission として検討すると、自然寛解は全ステップ中の11.6%に見られ、その場合2ステップ以上改善に平均744.5日かかっているが、なんらかの抗真菌薬投与下〔主としてイトラコナゾール (ITCZ)〕では135.1日であり有意に抗真菌薬の有用性が認められた。さらにこれと同じシステムで近年登場したミカファンギン (MCFG) 投与群21例を検討すると57.1%に limited remission が見られ、平均期間は66.4日であり、ボリコナゾール (VRCZ) 投与群17例では64.7%、58.5日であった(異なる対象群のため比較検討は行っていない)。

Fig. 4 に60代男性肺結核後遺症に成立した非侵襲性肺アスペルギルス症治療の経過を示す。本例は ITCZ 投与が奏効せず、MCFG にて一過性の改善を見たが、再悪化があり VRCZ にて有効であった例である。画像上も fungus ball の消失や周辺均等影の軽快を見ている。

しかし同時に内科治療は一定の限界が見られる。

2003年2月に発表された「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」³⁾でも述べられているように肺アスペルギルス症治療において、外科切除は今日においても、最

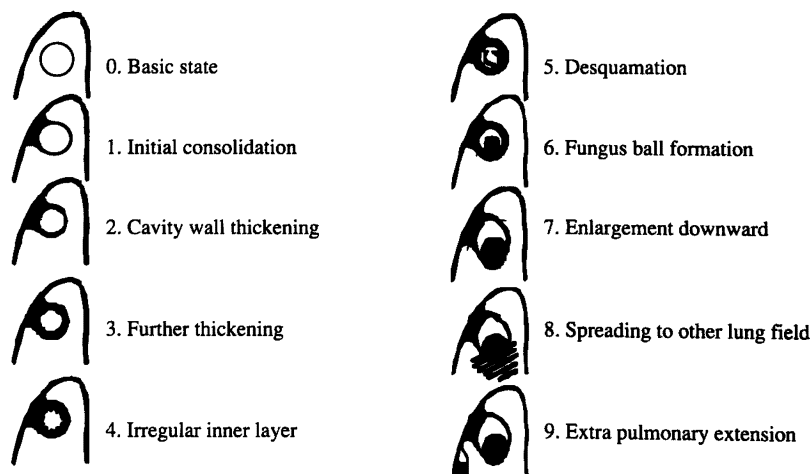


Fig. 2 Schema of each step of non-invasive pulmonary aspergillosis

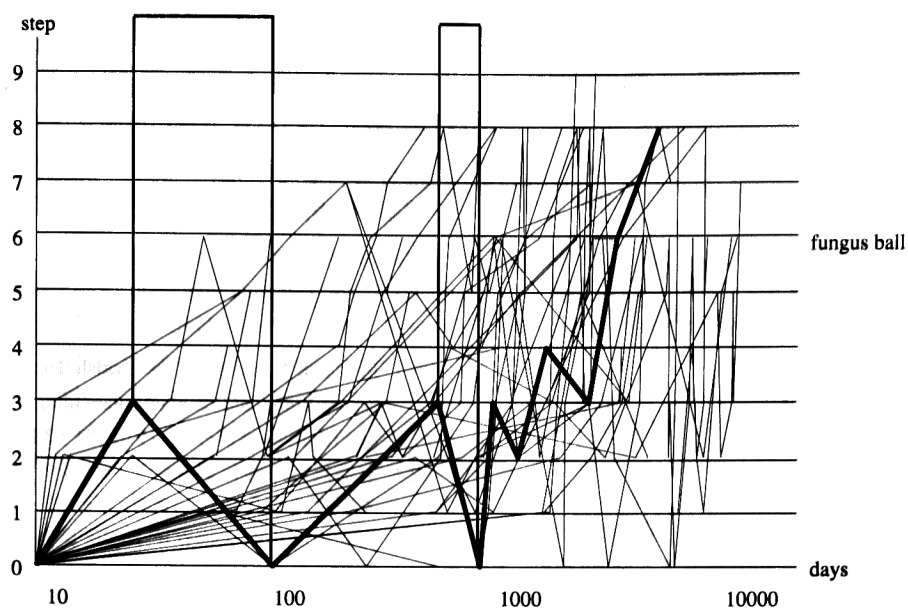


Fig. 3 Plot of pulmonary aspergillosis developement

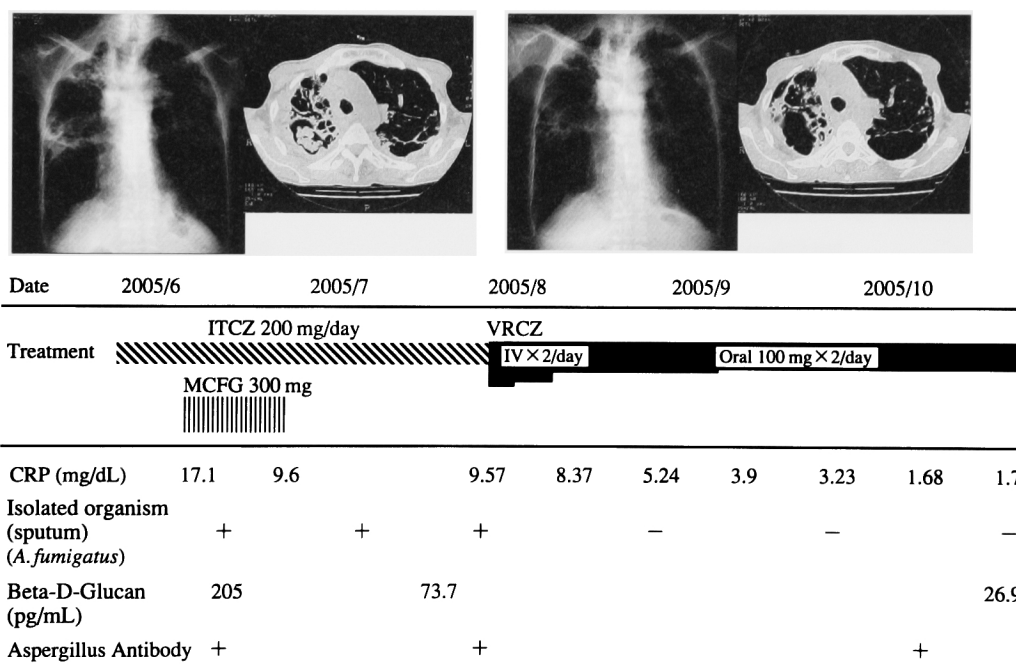


Fig. 4 The course of a treatment with new anti-fungal drugs

も原則的でかつ根本的な治療法である。病変が限局性で、残存肺での機能が良好と推測されれば、早期に手術を行うのが望ましい。しかし肺アスペルギルス症の外科手術は呼吸器外科領域でも難易度が高いものである。一般に外科的見地からは、病巣が胸壁には接するものを complex aspergilloma, 接しないものを simple aspergilloma と呼び、simple aspergilloma は比較的容易に手術可能と考えられている。多くの場合肺アスペルギルス症では、

結核症などの先行肺疾患による影響で切除後の残存肺の膨張は不良ことが多い。

また、残存肺の膨張不全により胸郭内にスペースが長期残存すると、特にアスペルギルス症の場合は高い頻度で再燃が認められるので、補正成形が必要なことが多く、初回手術前から、このような状態がありえることをあらかじめ想定しておくことが重要と思われる。今日、肺アスペルギルス症の外科手術として、肺切除ではな

Table The outcome efficacy of surgical treatment of pulmonary aspergillosis

	Recurrence
Simple aspergilloma	0/10
Complex aspergilloma	5/60
Lobectomy	0/27
Pneumonectomy	0/11
Segmentectomy	0/2
Bronchial blockade	1/1
Cavernotomy + muscle transposition	
+ (thoracoplasty)	4/19
With residual space	4/9
Without residual space	0/10

く、より低侵襲な空洞切開筋肉充填術などが実施される場合もあるが、それぞれ長所短所がある。肺切除は、より根治的で再燃することは少ないが、侵襲は大きく場合により著しく出血量が多いこともある。空洞切開筋肉充填術は、侵襲は比較的少なく、より高齢者にも可能な術式であるが、ある程度の厚さの空洞壁がないと行えない方法であり、術後の再燃も肺切除より頻度が高い。

内科、外科双方の検討のうえでの、慎重な術式選択が要される場面と考えられる⁴⁾。Tableに相良⁴⁾が報告した肺アスペルギルス症外科治療70例の成績を提示した。simple aspergillomaでは切除予後はきわめて良好だが、complex aspergillomaでは8.4%に再発が見られ、空洞切開筋肉充填術後の遺残空間がある場合に多いことが判る。

文 献

- 1) Research Committee of the British Tuberculosis Association: aspergilloma and residual tuberculous cavities — the results of a resurvey. *Tubercle*. 1970; 51: 227-245.
- 2) 倉島篤行: 非侵襲性肺アスペルギローシスの病態. 日本医真菌学会雑誌. 1997; 38: 167-174.
- 3) 深在性肺真菌症のガイドライン作成委員会: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. ゴールデンチャイルド, 東京, 2003, 23-24.
- 4) 相良勇三, 倉島篤行: アスペルギローマの外科治療 (病型・術式別70症例の検討). *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2001; 54: 37-46.

The 81st Annual Meeting Educational Seminar

TREATMENT OF NON-INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS
WITH NEW ANTI-FUNGAL DRUGS

Atsuyuki KURASHIMA

Abstract Pulmonary aspergilloma is characterized radiographically by the presence of a fungal ball. However, this disease process begins from a considerably earlier date. X-ray findings can detect the early stages of this disease better than any other inspective methods. From the treatment perspective, it is too late to start anti-fungal drugs after a fungus ball has already appeared. Therefore, image analysis of this disease process is important for early diagnosis.

We examined 48 lesions in 41 cases where images were traceable before the recovery of precedent lung diseases.

We could divide the development of pulmonary aspergillosis into the following 10 steps, through analysis of all films including CT findings.

- Step 0: Basic state
- Step 1: Initial consolidation
- Step 2: Cavity wall thickening
- Step 3: Further thickening
- Step 4: Irregular inner layer
- Step 5: Desquamation
- Step 6: Fungus ball formation
- Step 7: Enlargement downward
- Step 8: Spreading to other lung field
- Step 9: Extra pulmonary extension

The sequential line could be indicated as the development of pulmonary aspergillosis through plotting the points of each steps and elapsed days from step 0. The longest observation days are about 8200 days.

We learned the followings from this analysis.

1. The courses of progression revealed that pulmonary aspergillosis is not worsening linearly, while with ups and downs.
2. General tendencies are divided into two groups as a rapid development group and as a chronic development group.
3. Fungus ball is configured on average one month later

after the irregular inner layer appeared.

4. Initial consolidation appears on average at 783 days after the image of the precedent disease improved it most, and fungus ball is configured afterwards at 1588 days.

5. Pulmonary aspergillosis is not a static disease that has dynamic process.

6. Spontaneous limited remissions were observed in 14%, but the usage of anti-fungal drugs (mainly with ITCZ) shortened the interval period to remission significantly.

7. In the same analysis of another 21 cases with MCFG treatment, the interval period to remission was 66.4 days, and 17 cases with VRCZ treatment, that was 58.5 days.

Consequently, pulmonary aspergilloma originates from minor changes without fungus ball, and terminates with fatal extensive destructive lesions. This disease is configured with each different sequential stage.

The clinical terms of "Pulmonary aspergilloma" or "Semi Invasive Pulmonary Aspergillosis" describes only a limited phase of this chronic and prolonged disease. We consider that the term of "Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis" is more suitable expression for this disease entity, if the original definition could be re-defined.

Key words: Non invasive pulmonary aspergillosis, Sequela of pulmonary tuberculosis, Cavity, Pulmonary aspergilloma, ITCZ, MCFG, VRCZ, Surgical treatment

Division of Clinical Research, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Atsuyuki Kurashima, Division of Clinical Research, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: krsm@tokyo.hosp.go.jp)