

当院における院内 DOT (Directly Observed Therapy) 導入前後の肺結核治療成績の検討

松永 和子 永田 忍彦 岩田 安弘 熊副 洋幸
古森 雅志 若松謙太郎 加治木 章 北原 義也

要旨:〔目的〕院内 DOT 導入前後の肺結核の治療成績を検討すること。〔方法〕当院の結核病棟に入院した新規肺結核患者を入院 DOT を行った群 (DOT 群) と DOT 導入前の従来の服薬管理を行った群 (非 DOT 群) の 2 群に分け、喀痰塗抹・培養陰転までの期間、入院・治療期間、再発率、治療成功 (治療完了+治癒) 率、副作用の出現頻度について比較検討した。〔結果〕DOT 群と非 DOT 群を比較すると喀痰塗抹・培養陰転までの期間および副作用の頻度について両者に差はみられなかった。入院期間と治療期間については DOT 群のほうが有意に期間の短縮傾向を認めた。再発率や治療成功率については両群で差が認められなかった。年齢別に比較すると 80 歳以上の高齢者では 2 カ月以内の培養陰性化率が DOT 群において高いが再発率や治療成功率は差がみられなかった。〔結論〕DOT 群と非 DOT 群の治療時期が異なるため今回の検討の解釈は慎重にする必要があるが、再発率や治療成功率の面からは院内 DOT の有用性は明らかにできなかった。

キーワード: 院内 DOT, 肺結核, DOTS (Directly Observed Therapy, Short course)

目 的

DOTS (Directly Observed Therapy, Short course) は 1995 年に WHO が結核対策として打ち出し世界に広まっており、日本でも DOTS の導入がなされている。入院治療中の結核患者に DOT による服薬管理が行われる「院内 DOT」を当院でも 2000 年 7 月より導入した。今回当院における院内 DOT 導入前後の肺結核治療成績について retrospective に検討を行った。

対象と方法

1996 年 1 月から 2003 年 6 月の間に当院の結核病棟にて入院加療を行った結核菌培養陽性の新規肺結核患者 (初回治療例) 239 例を対象とした。対象症例を、1996 年 1 月から 2000 年 6 月の間に入院し従来の服薬配布であり、ナースによる服薬確認をしていない、患者のみの自己服薬症例 (非 DOT 群) 97 例と、2000 年 7 月から 2003 年に入院し院内 DOT を施行した (DOT 群) 142 例

に分け、喀痰塗抹陰転化、培養陰転までの期間、入院期間、治療期間、再発率、副作用の出現頻度、治療成功率について比較検討した。治療中に転院した症例や治療中に死亡した症例は除外した。治療成功は治癒と治療完了の総和とし、再発は治療完了あるいは治癒後 2 年間に喀痰中に結核菌培養陽性を確認できたものとした。なお今回の検討は入院中のみ DOT を行っており退院後は DOT 群、非 DOT 群ともに服薬は自己管理であり保健師や地域による服薬管理は行っていない。結果の統計解析は t 検定、カイ 2 乗検定を使用した。

結 果

患者背景

DOT 群 142 例と非 DOT 群 97 例の背景を Table 1 に示した。男女差は両群間に差はないが、平均年齢は DOT 群 67.8 歳、非 DOT 群 61.3 歳と前者が有意に高かった ($p = 0.0065$)。さらに 65 歳以上とくに 80 歳以上の高齢者が DOT 群で有意に多かった ($p < 0.01$)。また入院時より喀

痰塗抹陽性例はDOT群103例(72.5%)、非DOT群72例(74.2%)で差はなかった。肺結核の病型で分類するとI型はDOT群4例(2.8%)、非DOT群13例(13.4%)で有意に非DOT群に多く、II型はDOT群41例(28.9%)、非DOT群40例(41.2%)と非DOT群に多い傾向はあるが有意差はなかった。III型はDOT群97例(68.3%)、非DOT群44例(45.4%)とDOT群に有意に多かった。基礎疾患は糖尿病や悪性腫瘍の合併が多くみられたが両群に有意差は認めなかった。治療のレジメンについてはisoniazid, rifampicin, ethambutolあるいはstreptomycinにpyrazinamide 2カ月を初期治療から投与した症例〔標準治療の(A)法〕数はDOT群64例(45.1%)、非DOT群46例(47.4%)と両群に差はみられず、80歳以上の患者に限定するとDOT群7例(17.1%)、非DOT群1例(8.3%)でありDOT群に多い傾向がみられたが、有意差はなかった。

入院期間, 治療期間

入院期間, 治療期間について比較した結果を Fig. 1A,

1Bに示した。平均の入院期間は喀痰塗抹陽性患者においてはDOT群で186.9日, 非DOT群で251.1日でありDOT群において有意に短かった ($p < 0.001$)。平均の治療期間はDOT群で352.4日, 非DOT群で465.3日でありDOT群で有意に短かった ($p < 0.001$)。塗抹陰性患者例においてはDOT群と非DOT群の間に入院期間の差はなかったが, 治療期間はDOT群295.1日, 非DOT群439.5日であり塗抹陽性例と同様にDOT群において有意に短縮していた ($p < 0.05$) (Fig. 2A, 2B)。

菌陰性化までの期間

塗抹陰性化までの期間および培養陰性化までの期間について比較した結果を Table 2に示した。塗抹陰性化までの期間はDOT群で2.41カ月, 非DOT群で2.39カ月であり, また培養陰性化までの期間はDOT群で1.8カ月, 非DOT群で1.96カ月と2群間に差はなかった。さらに塗抹陰性例において培養陰性化までの期間は両群とも1.33カ月であった。治療開始後2カ月以内の喀痰培養陰性化率は80歳未満ではDOT群84例(83.2%)、非DOT群73例

Table 1 Characteristics of patients

	DOT group N=142 (%)	Non-DOT group N=97 (%)	P value
Age mean	67.8	61.3	0.0065
≥ 65	90 (63.4)	52 (53.6)	0.1309
≥ 80	41 (28.9)	12 (12.4)	0.0026
Sex (M/F)	90/52	62/35	
Sputum smear positive	103 (72.5)	72 (74.2)	0.7718
Sputum smear negative	39 (27.5)	25 (25.8)	0.7718
Drug resistance			
Any first drug	17 (12.0)	14 (14.4)	0.5781
MDR	2 (1.4)	2 (2.1)	0.699
DM	26 (18.3)	19 (19.6)	0.804
Malignancy disease	9 (6.3)	2 (2.1)	0.2169
Treatment including PZA	64 (45.1)	46 (47.4)	0.7201
Age < 80	n=101 57 (56.4)	n=85 45 (52.9)	0.6333
≥ 80	n=41 7 (17.1)	n=12 1 (8.3)	0.7753

MDR: multi-drug resistance DM: diabetes mellitus PZA: pyrazinamide

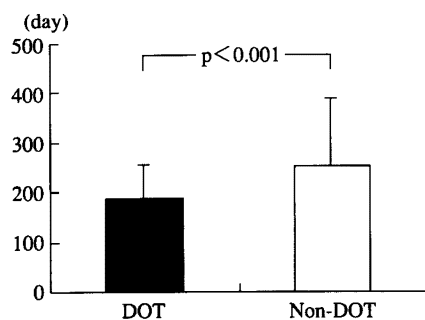


Fig. 1A shows duration of hospitalization of sputum smear positive tuberculosis patients. DOT group shows significantly shorter admission period than non-DOT group.

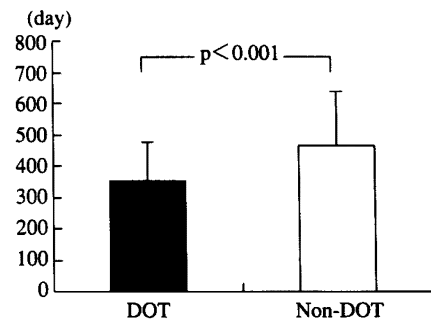


Fig. 1B shows treatment period of sputum smear positive cases. Treatment period of DOT group is significantly shorter than that of non-DOT group.

(85.9%) と差はなかったが、80歳以上ではおのおの33例(80.5%)、7例(58.3%)と有意差はみられなかったがDOT群で陰性化率が上昇していた(Table 3)。

治療結果

治療結果について Table 4 に示した。今回の検討では治療完了と治癒の総和を治療成功例とした。治療中に死亡や転院した症例を除いた合計239例を母数とし治療成功率は全体で236例(98.7%)、DOT群141例(99.3%)、非DOT群95例(97.9%)と両群に差はみられなかった。また中断、脱落率は全体で3例(1.3%)、DOT群1例(0.7%)、非DOT群2例(2.1%)と両者に差はなかった。再発率についてもDOT群で1例(0.7%)、非DOT群で0例であり、両群に差は認められなかった。80歳以上で再発率や治療成功率を比較しても両群に差はみられな

かった。

副作用

抗結核薬の一時休薬や中止を必要とした副作用の出現はDOT群で53例(37.3%)、非DOT群で44例(45.4%)であり肝機能障害や発熱、発疹、末梢血中の白血球数や血小板数の低下について比較したものを Table 5 に示した。発疹の出現はDOT群のほうが有意に少なかった。その他の項目は両群に差は認めなかった。

考 察

WHOの推奨したDOTSは直接服薬を確認し、治療完遂を支援することにより治療を確実にし感染源を減らし罹患率を下げ多剤耐性菌を作らないための管理システムである。治療全期間においてDOTを行った検討^{1)~3)}で

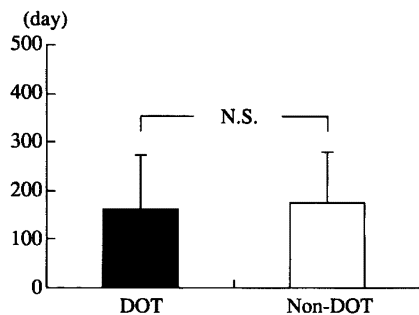


Fig. 2A shows duration of hospitalization of sputum smear negative tuberculosis patients. There isn't a significant difference between duration of hospitalization of both groups.

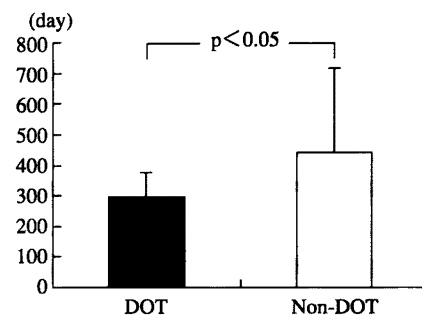


Fig. 2B shows treatment period of sputum smear negative cases. Treatment period of DOT group is significantly shorter than that of non-DOT group.

Table 2 Sputum smear and culture conversion periods from the beginning of treatment

	DOT group	Non-DOT group	P value
Smear	2.41 ± 2.1	2.39 ± 2.2	0.972
Culture	1.8 ± 0.87	1.96 ± 0.85	0.244

(month)

Table 3 Culture conversion rate after 2-month treatment

	DOT group N=142	Non-DOT group N=97	P value
	117 (82.4)	80 (82.5)	0.9873
Age < 80	n=101 84 (83.2)	n=85 73 (85.9)	0.6113
≥ 80	n=41 33 (80.5)	n=12 7 (58.3)	0.2351

(%)

Table 4 Outcome of treatment

	Total N=239	DOT group N=142	Non-DOT group N=97	P value
Treatment success	236 (98.7)	141 (99.3)	95 (97.9)	0.3546
Default	3 (1.3)	1 (0.7)	2 (2.1)	0.3548
Recurrence	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0.4075

(%)

Table 5 Adverse effects

	DOT group N=142	Non-DOT group N=97	P value
Total	53 (37.3)	44 (45.4)	0.2141
Liver dysfunction	15 (10.6)	13 (13.4)	0.5028
Eruption	15 (10.6)	19 (19.6)	<u>0.0499</u>
Fever	8 (5.6)	6 (6.2)	0.9187
Other (leucopenia or thrombocytopenia)	4 (2.8)	5 (5.2)	0.5577

(%)

は治療完了までの期間短縮や再発率の低下および薬剤耐性獲得率の低下がみられており、また豊田らの報告⁴⁾では2カ月以内の陰性化率、治療完了率はDOT群に良好で中断脱落率の低下もDOT群で有意であった。しかし今回のわれわれの比較では治療成功率および再発率は両群に差はなく、中断、脱落率も差はみられなかった。治療成功率や再発率において両群に差がみられなかった理由として長期間の入院加療の影響が考えられる。DOT導入後、入院期間は平均で186日であり約65日短縮したがそれでも他施設における超高齢者の入院期間の116.3日⁵⁾よりはるかに長期となっている。治療終了まで入院のうえ加療することとなり治療成功率は両群とも良好な結果となったと思われる。中断率や脱落率については、抗結核薬の副作用や精神症状により内服を中断した症例があるが減感作療法や内服変更のほか、DOTではないが通常の服薬指導により当院では2カ月以上にわたり内服中断したり自己中断するような症例が少なかったと思われる。転院した症例(DOT群41例、非DOT群17例)については内服治療期間やその間の副作用の発現、再発の有無について把握できないため除外した。死亡症例を含んだ検討では治療成功率はDOT群で142例(79.3%)、非DOT群で98例(74.2%)と差は認めなかった。

今回の比較はDOT群と非DOT群の施行時期が異なっているためその結果の解釈は慎重に行う必要があるが、DOTは本来外来患者において確実に服用させるための方法と考えられ、入院患者の場合はDOTをしなくてもある程度確実に服薬できているため、入院患者を対象としたDOTでは差がでなかった可能性が考えられる。しかし80歳以上の高齢者においては入院中であっても服薬を自己管理とすると服薬がうまくいかないためDOTが有用なのではないかと推測され、2カ月以内の喀痰培養陰性化率が非DOT群に比べ改善傾向がみられた。しかし、再発率や治療成功率に差がないことより、やはり高齢者においても院内DOT導入による治療効果は明らかではなく入院そのものが重要と考えられた。看護師の支援をうけていないと考えられる60歳未満の群で喀痰培養の2カ月以内の陰性化率はDOT群30例(73.2%)、非DOT群27例(87.1%)と両群に差は認められなかつ

た。

さらに両群において年齢、性、肺結核の病型をほぼそろえ50人ずつの群で比較検討したところ平均の入院期間や治療期間はDOT群において同様に有意に短縮していた。平均の入院期間はDOT群178日、非DOT群237日($p < 0.05$)であり、平均の治療期間はDOT群325日、非DOT群478日($p < 0.001$)であった。また2カ月以内の喀痰培養の陰性化率はDOT群41例(82%)、非DOT群39例(78%)となり両群に差はみられなかった。DOT群に再発例を1例認めたのみで、治療成功率はDOT群48例(96%)、非DOT群48例(96%)であり両群に差は認めなかった。

入院期間について、患者年齢が高いにもかかわらずDOT群において有意に期間の短縮を認めたが、これは80歳未満の患者とくに60歳代の患者の入院期間が短縮したためであり、80歳以上の患者ではDOT群216.4日、非DOT群242.8日と両群に差はみられなかった。高齢者は施設入所や他院入院からの患者が多く、病状の重症化のほか、社会的要因により入院期間が長くなっている傾向があり⁶⁾、それは当院のDOT導入後も変わらないと思われた。DOT群の治療期間について塗抹陽性例でも陰性例においても非DOT群に比べ有意に短縮していた。DOT群と非DOT群で治療を行った時期が異なっており近年結核治療期間の短縮化が進んでいることがその一因と考えられた。例えば、非DOT群では喀痰塗抹陰性、培養陰性となっても画像上の改善が著明でなかったりあるいは基礎疾患の合併により内服が長期間となった症例が多くみられた。

培養陰転までの期間は入院日からとした。毛利らの報告⁷⁾でも培養陰転までの期間は 5.8 ± 3.82 (週)であり今回の検討と類似していると考えられた。喀痰検査は現在2週に1回だが、非DOT群、DOT導入時、喀痰検査は月に1回しか行っておらず週単位での比較評価ができなかった。

副作用の出現による抗結核薬の中止について発疹はDOT群において少ない傾向がみられたが、全体としては両群に有意な差は認められず、藤山らの報告⁸⁾と同様の結果であった。

院内 DOT は患者教育や地域 DOT との連携という点において有用であるとされ、地域 DOT の有用性も多く報告されている^{9)~11)}。当院の院内 DOT の導入後の治療成功率は DOT 導入前と比較し変化がみられなかったが、地域 DOT の推進¹²⁾により退院後も DOT を継続することにより治療成功率の改善が期待される。院内 DOT は服薬習慣をつけるという点では重要と考えられ、今回の検討では有意差はないが精神疾患や認知症など服薬コンプライアンスが不良の患者に対しては確実な抗結核薬の内服確認である院内 DOT は有用であるかもしれない。DOT は本来外来治療において考慮された方法であり、日本のように入院中比較的服薬が確実に行われているような場合においては、入院中のみの DOT には外来治療にみられるような DOT の効果ははっきりしないと考えられた。

文 献

- 1) Weis 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.
- 2) Davidson BL: A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest.* 1998 ; 114 : 1239-1243.
- 3) Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, et al.: Tuberculosis treatment outcomes: Directly observed therapy compared with self-administered therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 170 : 561-566.
- 4) 豊田恵美子, 小林信之, 放生雅章, 他: 日本式 DOTS としての「院内 DOT」の有用性の検討. *結核.* 2003 ; 78 : 581-585.
- 5) 矢野修一: 超高齢者結核の臨床的特徴. *日胸.* 2005 ; 64 : 518-524.
- 6) 森野英里子, 浅川 誉, 豊田恵美子, 他: 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. *結核.* 2006 ; 81 : 715-720.
- 7) 毛利昌史, 石井貴子, 斉藤茂代, 他: 入院時排菌陽性結核症例における塗抹・培養陰性化に要した期間の検討. *化学療法研究所紀要.* 2004 ; 34 : 15-21.
- 8) 藤山理世, 納谷玲子, 大西 尚, 他: 院内 DOT (directly observed treatment, short course) 導入前後での抗結核薬の副作用発生頻度の比較. *Kobe City Hosp Bull.* 2002 ; 41 : 35-38.
- 9) Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, et al.: Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomized controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004 ; 8 : 1248-1254.
- 10) Okanurak K, Kitayaporn D, Wanarangsikul W, et al.: Effectiveness of DOT for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Bangkok, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 762-768.
- 11) Mangura B, Napolitano E, Passannante M, et al.: Directly observed therapy (DOT) is not the entire answer: an operational cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002 ; 6 : 654-661.
- 12) 阿彦忠之: わが国の DOTS の成果と問題点. *結核.* 2007 ; 82 : 119-123.

Original Article

TREATMENT OUTCOME OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS
BEFORE AND AFTER THE INDUCTION OF
DIRECTLY OBSERVED THERAPY (DOT)Kazuko MATSUNAGA, Nobuhiko NAGATA, Yasuhiro IWATA, Hiroyuki KUMAZOE,
Masashi KOMORI, Kentarou WAKAMATSU, Akira KAJIKI, Yoshinari KITAHARA

Abstract [Purpose] To evaluate the treatment outcome of patients with pulmonary tuberculosis before and after the induction of DOT.

[Methods] A retrospective study of the outcome of 239 tuberculosis patients treated during January 1996 to June 2003. We reviewed clinical charts collected on all patients with positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis*. The patients of non-DOT group had received a traditional unsupervised drug regimen, before we have undertaken DOT. The patients of DOT group received therapy under direct observation by nurses. We compared sputum smear conversion period, sputum culture conversion period, duration of admission and treatment, recurrence rate, treatment success (cure and completion of treatment) rate and incidence of adverse effects between DOT and non-DOT group.

[Results] Sputum conversion period and incidence of adverse effects were not significantly different between both groups. The duration of admission and treatment of DOT group was significantly shorter than those of non-DOT group.

Rate of relapse and treatment success was not different between two groups. Over-80-year-old patients treated by DOT revealed a higher culture conversion rate after 2-month treatment than those who were not treated with DOT.

[Conclusion] We could not prove the usefulness of DOT during hospitalization for tuberculosis patients from the points of treatment success rate and relapse rate.

Key words: DOT in hospital, Pulmonary tuberculosis, DOTS (Directly Observed Therapy, Short course)

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Omuta National Hospital

Correspondence to : Kazuko Matsunaga, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Omuta National Hospital, 1044-1, Tachibana, Omuta-shi, Fukuoka 837-0911 Japan. (E-mail: matsunaga-k@oomuta-h.com)