

結核入院期間を決定する要因に関する臨床疫学的研究

¹藤野 忠彦 ¹布施川久恵 ¹西海 麻依 ¹大久保泰之
¹柿崎 徹 ²前島 潔 ³杉森 裕樹

要旨：〔目的〕結核症例の排菌停止までの期間を調べ、入院期間を決定する要因について検討を行った。〔研究対象〕1996年1月1日より2003年12月31日までの8年間に、旧国立療養所神奈川病院（現、独立行政法人国立病院機構神奈川病院）結核病棟に入院した確実診断例1260例を研究対象とした。〔結果〕入院時大量排菌例（塗抹検査G9～10）の排菌停止までの期間は3カ月（median），〔3.9カ月（mean）〕，培養3+の時には2カ月（median），〔2.8カ月（mean）〕であった。学会分類I+II3では3カ月（median），〔2.8カ月（mean）〕であった。薬剤感受性試験で何らかの薬剤に耐性を示す時には2カ月（median），〔2.2カ月（mean）〕，多剤耐性では4カ月（median），〔5カ月（mean）〕であった。年齢，性別を調整した多重比例ハザードモデルに基づく退院エンドポイントに対する要因別では性別，慢性腎不全，アルコール依存症の合併を除く他の要因はすべて有意差を認め，とりわけ入院時塗抹，培養排菌量，薬剤感受性試験成績，胸部X線上の空洞病変は関与の強い要因であった。〔考案ならびに結論〕入院時大量排菌例，薬剤耐性例，空洞病変のある時には，排菌停止までに2カ月以上を要する。結核撲滅のゴールに到達するためには適切な治療を行って，感染源となる症例を1例でも減らしていくことである。今日結核入院にも「在院日数短縮」の考えが取り入れられているが，結核入院の目的のひとつである「感染性の回避」のためにも，入院期間は慎重に決定されるべきである。
キーワード：入院期間，排菌停止，持続排菌，多剤耐性結核，感染性

はじめに

リファンピシンを含む強化短期化学療法が行われるようになってから，結核症の治療成績は著しく向上し，治療期間はむしろ，入院期間も短縮された。それでもわが国の結核入院期間の長いことが指摘され，入院期間のあり方について多くの議論がされてきた^{1)~3)}。

結核症の入院目的は「治療」のほかに「感染性の回避」であり，退院基準は排菌停止が大きな決定要因となる。排菌停止までの期間に関する今までの報告では，それぞれの施設の入院症例をまとめて，算出しているものが多い⁴⁾⁵⁾。しかし排菌停止までの期間については，入院時の排菌量や病巣の性状に分けて分析する必要がある。はじめに，排菌停止までの期間を検討したうえで，次に排菌量，胸部X線所見，薬剤感受性試験結果，合併症の

有無などに分けて，実際の入院期間を決定する要因について検討を行った。

研究対象および方法

1996年1月1日より2003年12月31日までの8年間に，旧国立療養所神奈川病院（現，独立行政法人国立病院機構神奈川病院）結核病棟に入院した症例について，retrospectiveなカルテ調査を行った。結核症は1607例で，このうち結核菌を同定した確実診断例は1260例あり，残る症例は画像または病理組織診断のみによる臨床的診断例であった。本研究では確実診断例のみを研究対象とした。

喀痰の抗酸菌検査は集菌法により，喀痰採取は入院時に3回，それ以降は原則入院日に合わせて月1回喀痰検査を実施した。複数回実施しているときには，毎月の入

¹独立行政法人国立病院機構神奈川病院呼吸器科，²同内科，³大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科

連絡先：藤野忠彦，国立病院機構神奈川病院呼吸器科，〒257-8585 神奈川県秦野市落合666-1
 (Received 22 Oct. 2007/ Accepted 9 Apr. 2008)

院日に直近の結果を用いた。塗抹検査は蛍光法により、確認を要するときには Ziehl-Neelsen 法を用い、培養検査には小川培地ならびに工藤 PD 培地を用いた⁶⁾。培養検査は 1 週ごとに判定し 8 週後まで観察を続けた。菌種の同定は DDH マイコバクテリア '極東' (極東製薬工業株式会社) を用いた。

薬剤感受性試験は 2002 年までは、マイクロタイター法 (極東製薬工業株式会社) による普通法を、それ以降は比率法 (日本ビーシー製造株式会社) を用いた。両法の薬剤濃度基準は異なっているが⁷⁾、臨床には普通法の結果をそのまま比率法に置き換えているので、薬剤感受性試験結果はそれぞれ「感性」と「耐性」に分けた。治療は概ね活動性肺結核初回標準治療法に従った。

本研究では、①排菌停止までの期間の検討、②退院エンドポイントすなわち入院期間に関与する要因について生存分析を行った。

(1) 排菌停止までの期間の検討

入院中の結核患者の臨床像に即した検討を行うため、排菌停止までの期間の記述疫学的検討を行った。入院時塗抹、培養排菌量別、胸部 X 線上の病巣を学会分類により分け、そして薬剤感受性試験成績別に Kaplan-Meier 法 (KM 法) により生存曲線を求めてから、排菌停止までの期間を求めた。生存曲線を求めるに当たっては、排菌のあるまま死亡または退院したものについては、入院期間を排菌停止までの期間とした。排菌停止までの

期間の不明なものは欠損値とした。

(2) 退院エンドポイントに関する生存分析

関連要因ごとに KM 法によって median 値と信頼区間を求め、多重比例ハザードモデルを用いて生存分析を行った。KM 法の生存分析では、有意差検定として、Log-Rank 検定および Wilcoxon 検定の両者を用いた。なお多重比例ハザードモデルでは、年齢、性別、塗抹ならびに培養排菌量、過去の結核治療歴、空洞病変の有無、肺外病変の有無、薬剤耐性の有無、糖尿病、慢性腎不全合併、アルコール依存症合併の計 11 項目を検討した。年齢を除く要因は「1」「0」の 2 値化して検討した。2 値化の基準値は性別 (1 = 男性, 0 = 女性), 入院時塗抹排菌量 (1 = Gaffky 3 号以上, 0 = Gaffky 0 ~ 2 号), 入院時培養排菌量 (1 = 1+ ~ 3+, 0 = - or ±), 過去の結核治療歴 (1 = あり, 0 = なし), 空洞病変の有無 (1 = 学会分類 I + II, 0 = 学会分類 III), 肺外病変の有無 (1 = あり, 0 = なし), 薬剤感受性試験 (1 = 耐性, 0 = 感性), 糖尿病合併 (1 = あり, 0 = なし), 慢性腎不全合併 (1 = あり, 0 = なし), アルコール依存症合併 (1 = あり, 0 = なし) とした。

統計ソフトウェアには、SAS version 8.02 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。本研究は院内倫理審査委員会 (2002 年 6 月) の承認を得て、文部科学省、厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」に従った。

Table 1 Time to sputum conversion by sputum quantification, radiographic pattern and drug sensitivity by Kaplan-Meier methods (Product limits survival estimates)

Variable	N (=1260)	Median (month)	95% confidence intervals	Mean (month)	SE	Log-rank	Wilcoxon
Smear Test							
G0	230	0	. - .	0.2	0.1	<0.001	<0.001
G1-2	187	1	. - .	1.4	0.1		
G3-5	172	1	1-2	1.9	0.1		
G6-8	360	2	- .	2.7	0.1		
G9-10	200	3	. - .	3.9	0.2		
Culture Test							
-	105	0	. - .	0.2	0.1	<0.001	<0.001
±	144	1	- .	1.6	0.1		
1+	380	1	1-2	2.0	0.1		
2+	235	2	. - .	2.5	0.1		
3+	257	2	2-3	2.8	0.1		
Radiographic pattern							
I + II 3	96	3	2-3	2.8	0.2	<0.001	<0.001
II 1 + II 2	354	2	- .	2.1	0.1		
III 2 + III 3	195	1	- .	1.6	0.1		
III 1	54	1	- .	1.1	0.1		
Drug Sensitivity							
All sensitive	683	2	. - .	1.9	0.0	<0.001	<0.001
Resistant at least a drug	304	2	. - .	2.2	0.1		
MDR	49	4	2-5	5.0	0.6		

MDR: multi drug resistant

結 果

(1) 排菌停止までの期間の検討 (Table 1)

塗抹ならびに培養検査ともに入院時排菌量と排菌停止までの期間の間には、塗抹検査 $r=0.61$, $p<0.05$ (Spearman 相関係数および p 値), 培養検査 $r=0.48$, $p<0.05$ で正の相関関係があった。入院時塗抹検査 G0 あるいは培養 (-) で入院後に排菌を認めるものがあり、それらの症例の排菌停止までの期間は Table 1 に示すとおり、塗抹検査では 0 カ月 (median), [0.2 カ月 (mean)], 培養検査では 0 カ月 (median), [0.2 カ月 (mean)] であった。一方大量排菌例の場合、すなわち塗抹検査 G9~10 の時には 3 カ月 (median), [3.9 カ月 (mean)], 培養 3+ の時には 2 カ月 (median), [2.8 カ月 (mean)] であった。

胸部 X 線上の空洞病変の有無と病巣の拡がりについて学会分類に従って、I + II 3, II 1 + II 2, III 2 + III 3 そして III 1 の 4 群に分けて検討したところ、学会分類による病型と排菌量の間には負の相関があり ($r=0.47$, $p<0.05$), さらに排菌停止までの期間とも相関関係 ($r=0.30$, $p<0.05$) があった。病巣の性状としては最も軽症の III 1 では 1 カ月 (median), [1.1 カ月 (mean)], 重症な

I + II 3 では 3 カ月 (median), [2.8 カ月 (mean)] であった。

薬剤感受性試験成績と排菌停止までの期間は、すべての薬剤に感性である時には 2 カ月 (median), [1.9 カ月 (mean)] で、何らかの薬剤に耐性を示す時には 2 カ月 (median), [2.2 カ月 (mean)] であった。多剤耐性では 4 カ月 (median), [5 カ月 (mean)] であった。

(2) 退院エンドポイントに関する生存分析

KM 法による生存分析では入院時塗抹排菌量、培養排菌量、過去の結核治療歴、空洞病変の有無、肺外病巣の有無、薬剤感受性、糖尿病、慢性腎不全、アルコール依存症の合併の 9 要因の関与を調べた (Table 2)。log-rank 検定または Wilcoxon 検定でみると、糖尿病、慢性腎不全、アルコール依存症の合併症を除けば、いずれかの検定の一方で有意差を認めた。

Table 3 に、年齢、性別を調整した多重比例ハザードモデルに基づく退院エンドポイントに対する各要因の hazard ratio (HR) および 95% hazard ratio confidence limits (95% CL) を示した。性別、慢性腎不全、アルコール依存症の合併を除く要因は有意差を認め、とりわけ入院時塗抹、培養排菌量、薬剤感受性試験成績、胸部 X 線上の空洞病変は関与の強い要因であった。

Table 2 Factors of hospital discharge by Kaplan-Meier methods (Product limits survival estimates)

Variable/criteria (cut-off point)	Median	95% confidence intervals	Mean	SD	Log-rank	Wilcoxon
Smear Test						
1 = Gaffky scale 3-4	155.0	150.0-159.0	156.7	3.3	<0.001	<0.001
0 = Gaffky scale 0-2	120.0	117.0-124.0	126.0	2.5		
Culture Test						
1 = 1+ or 2+ or 3+	147.0	143.0-151.0	153.6	2.4	<0.001	<0.001
0 = - or ±	105.0	101.0-110.0	112.5	3.8		
Previous Tbc						
1 = exist	138.5	131.0-147.0	155.3	6.1	0.003	0.0798
0 = none	134.0	130.0-137.0	137.4	2.2		
Radiographic pattern						
1 = GAKKAI criteria I or II	146.0	137.0-152.0	148.4	3.4	<0.001	<0.001
0 = GAKKAI criteria III or 0	117.5	112.0-123.0	119.6	3.7		
Site of Tbc						
1 = extrapulmonary	126.0	112.0-133.0	132.1	6.4	0.5021	0.0033
0 = pulmonary alone	137.0	133.0-142.0	142.6	2.2		
Drug Sensitivity						
1 = resistant or MDR	144.0	137.0-150.0	156.0	4.2	0.0043	0.0414
0 = sensitive	137.0	134.0-144.0	143.2	2.5		
Diabetes Mellitus						
1 = exist	135.0	131.0-137.0	141.6	2.3	0.8666	0.9782
0 = normal	139.0	130.0-149.0	137.6	5.3		
Chronic renal failure						
1 = exist	135.0	131.0-138.0	140.9	2.2	0.5016	0.5045
0 = normal	136.0	113.0-181.0	145.3	13.7		
Alcoholics						
1 = exist	136.0	131.0-138.0	140.6	2.1	0.1302	0.6113
0 = normal	129.0	102.0-215.0	164.7	23.1		

Table 3 Factors of hospital discharge by multivariate proportional hazard model

Variable	Criteria (cut-off point)	PR>Chi Sq	Hazard ratio	95% hazard ratio confidence limits
Age	year old	0.026	0.995	0.992-0.999
Gender	1= male, 0=female	0.059	0.842	0.704-1.007
Smear Test	1=Gaffky scale 3-4, 0=Gaffky scale 0-2	<.0001	0.690	0.578-0.824
Culture Test	1=1+ or 2+ or 3+, 0=- or ±	0.000	0.656	0.527-0.817
Previous Tbc	1=exist, 0=none	0.037	0.799	0.647-0.986
Radiographic pattern	1=GAKKAI criteria I or II, 0=GAKKAI criteria III or 0	0.001	0.744	0.622-0.891
Site of Tbc	1=extrapulmonary, 0=pulmonary alone	0.017	0.756	0.601-0.952
Drug Sensitivity	1=resistant or MDR, 0=sensitive	0.000	0.462	0.302-0.706
Diabetes Mellitus	1=exist, 0=normal	0.025	0.778	0.625-0.969
Chronic Renal Failure	1=exist, 0=normal	0.992	0.997	0.573-1.734
Alcoholics	1=exist, 0=normal	0.174	1.523	0.831-2.789

考 案

結核症の入院目的は「治療」とあわせて「感染性の回避」である。この「感染性の回避」のためには「排菌停止」が前提となる。従来結核専門病院では、培養検査結果が少なくとも2回陰性となる時を退院基準としてきた。塗抹検査と培養検査結果はほぼ平行するが、感度は培養検査のほうが優れ、排菌停止を確認するためには培養検査結果が用いられてきた。培養検査結果が判明するには、塗抹検査より少なくとも1カ月、確認をするとなると2カ月と多くの時間を要し、液体培地を用いてもほぼ1カ月かかり、このことが結核入院期間の長くなる理由のひとつになっていた。

明文化された「結核の入院と退院の基準に関する見解」⁹⁾では、退院基準は「感染性の消失したと考えられること」とされている。そこで培養検査に代わり塗抹検査結果で退院許可を行う試験的な試みが進められている⁹⁾。

先に述べたように、排菌停止を確認するためには従来培養検査が用いられてきたが、その理由は次のようなことによる。塗抹検査陰性であれば感染性を否定できるという確証は今までにない^{9)~11)}。Clancyら¹²⁾は動物実験ではあるが、結核菌の感染性に関しては培養検査結果が重要で、化学療法が行われていたとしても培養検査陽性であれば、感染性は否定できないとしている。また最近分子生物学的な検索から、塗抹検査陰性例で感染のあった症例の報告¹³⁾があった。このようなことから退院の決定に当たっては、塗抹検査結果ではなく培養検査結果により行われてきた。

結核症は適切な化学療法を開始すれば速やかに排菌量が減少し排菌は停止する¹⁴⁾。1976年に Rouillon らは¹⁵⁾化学療法を開始すると2週間以内に感染性は消失すると報告し、これが教義のごとく多くの感染対策の根拠とされ

てきた。しかし1985年の佐藤¹⁶⁾の連続検痰による報告でも示されているように、すべての症例で塗抹検査結果はむしろ、培養検査でも2週間あるいは1カ月以内に排菌停止するものではない。われわれの症例でも入院時に排菌量の多い症例では、排菌停止までに相応の時間を要している。われわれの成績は、喀痰検査を月1回行ったものであるから、排菌停止期間に1カ月の誤差は伴うものとしても、すべての症例が、特に大量排菌例の場合には2週間以内に排菌停止するものではない。

排菌停止までの期間には、入院時の塗抹、培養排菌量と胸部X線上の空洞病変の存在が関与している。多剤耐性菌であれば、そうでない症例よりも排菌停止が長くなっている。これらの成績から排菌停止までの期間は入院時の排菌量、空洞の有無そして薬剤感受性試験結果を把握することにより、およそ予測することが可能である。

次に排菌停止したうえでさらに入院期間を長期化させている要因について検討したが、結核症の代表的な合併症である糖尿病を除く、慢性腎不全そしてアルコール依存症の合併は入院期間を長期化させる要因ではなかった。

結核入院期間は入院目的が満たされるまでの期間であるべきである。「治療」の目的はDOTSを用いた外来治療を継続することにより満たすことが可能である。一方「感染性の回避」については、入院時に大量排菌例や、空洞病変を有する症例そして多剤耐性例では、決して2週間¹⁵⁾の短期間で排菌停止するものではない。排菌停止まで期間は一律のものではないことを、特に大量排菌例では2カ月以上を要するという前提に立っていなければならない。

結核撲滅のゴールに到達するためには、早期発見、早期治療に努めることはむしろであるが、適切な治療を行って感染源となる症例を1例でも減らしていくことである。結核症の病態の特性に鑑み、本来の入院目的に沿

って、結核入院期間は慎重に決定されるべきである。

謝 辞

疫学統計についてご指導、ご助言を頂いた聖マリアンナ大学医学部予防医学教室 吉田勝美教授に深謝します。また1996年1月1日より2003年12月31日までに結核病棟で治療にあたった、鈴木国臣、阿部良行、橋詰寿律、中野真規子はじめ同僚医師そして抗酸菌検査にあたった臨床検査科技師諸氏の貢献を称え深謝します。

文 献

- 1) 井上哲郎, 田中栄作, 種田和清, 他: 活動性肺結核患者の在院日数(入院期間)の推移についての検討. 結核. 2003; 78: 79-82.
- 2) 柳澤直志, 島田尚登, 林 志文, 他: 肺結核患者の退院基準の現状. 結核. 2004; 79: 375-380.
- 3) 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.
- 4) Telzak EE, Fazal BA, Pollard CL, et al.: Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis. 1997; 25: 666-670.
- 5) Dominguez-Castellano A, Muniain MA, Rodriguez-Bano, J, et al.: Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2003; 7: 432-438.
- 6) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会編: 「新結核菌検査指針2000」. 結核予防会, 東京, 2000.
- 7) 日本結核病学会薬剤耐性検査検討委員会: 結核菌の薬剤感受性試験, 特に試験濃度改変と比率法導入への提案. 結核. 1997; 72: 597-598.
- 8) 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.
- 9) Menzies D: Effect of treatment on contagiousness of patients with active pulmonary tuberculosis. Infect Control Hosp Epidemiol. 1997; 18: 582-586.
- 10) Noble RC: Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy. Am J Infect Contrl. 1981; 9: 6-10.
- 11) Masjedi MR, Jamaati HR, Amin FK, et al.: Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in bronchial washing of smear-positive patients after sputum conversion. Monaldi Arch Chest Dis. 2000; 55: 212-215.
- 12) Clancy LJ, Kelly P, O'Reilly L, et al.: The pathogenicity of *Mycobacterium tuberculosis* during chemotherapy. Eur Respir J. 1990; 3: 399-402.
- 13) Hernandez-Garduno E, Cook V, Kunimoto, D, et al.: Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. Thorax. 2004; 59: 286-290.
- 14) Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et al.: The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. Am Rev Resp Dis. 1980; 121: 939-949.
- 15) Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R: Transmission of tubercle bacilli: The effect of chemotherapy. Tubercle. 1976; 57: 275-299.
- 16) 佐藤瑞枝: 結核医療の将来—特に化学療法開始後の喀痰中結核菌量の推移について. 結核. 1985; 60: 538-542.

Original Article

EPIDEMIOLOGICAL STUDY ON FACTORS AFFECTING THE HOSPITALIZATION PERIOD OF PATIENTS WITH ACTIVE TUBERCULOSIS

¹Tadahiko FUJINO, ¹Hisae FUSEGAWA, ¹Mai NISHIUMI, ¹Yasuyuki OKUBO,
¹Toru KAKIZAKI, ²Kiyoshi MAEJIMA, and ³Hiroki SUGIMORI

Abstract [Objective] We compared the time needed for sputum negative conversion of tubercle bacilli among patients with active tuberculosis to clarify factors affecting the hospitalization period.

[Subjects and Methods] We retrospectively reviewed 1260 patients definitely diagnosed as active tuberculosis between Jan. 1996 and Dec. 2003. Smears were examined by fluorescent staining procedure, and cultures were tested by egg-based Ogawa and Kudo-PD solid media. Sputum smears and cultures were examined at least once a month. All patients received standard chemotherapy including isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol hydrochloride (EB) [or streptomycin sulfate (SM)], and pyrazinamide (PZA). Time needed for sputum conversion was defined as the period from the initiation of chemotherapy to the first documented negative smear and culture. Multivariate analysis was performed to document factors that were independently associated with hospitalization period.

[Results] Factors correlated with longer conversion time were high amount of bacilli discharge, severe radiographic findings, and drug sensitivity at the initiation of treatment. Patients with bacilli discharge Gaffky 9–10 required 3 months (median) [3.9 months (mean)], and those with culture 3+ required 2 months (median) [2.8 months (mean)] for conversion. Patients with large and widespread cavities, classified as I or II 3 according to the Classification by the Japanese Society for Tuberculosis, required conversion time of 3 months (median) [2.8 months (mean)]. Cases with initial drug resistance to any of the drugs required 2 months (median) [2.2 months (mean)] for conversion. Factors associated with

prolongation of hospitalization were the amount of bacilli in sputum at the initiation of chemotherapy, past history of tuberculosis, presence of cavities and size of lesion observed on chest X-ray, drug resistance, and presence of extra-pulmonary lesions. Gender, complication with chronic renal failure, and alcoholism did not affect the hospitalization period.

[Conclusion] Patients with huge amount of bacilli discharge, extensive cavitory lesion, or initial drug resistance required more than 2 months for sputum negative conversion. In these cases, hospitalization period shorter than 2 months is inadequate, even if chemotherapy is initiated. For complete eradication of tuberculosis, we must ensure adequate chemotherapy and hospitalization period to eliminate further sources of infection. Our study shows that hospitalization period should be cautiously determined based on the disappearance of bacilli in sputum.

Key words: Length of isolation, Conversion, Persistence of positive smear and /or culture, Multidrug-resistant tuberculosis, Infectiousness

¹Departments of Respiratory Diseases and ²Internal Medicine, National Hospital Organization (NHO) Kanagawa National Hospital, ³Department of Sports and Health Science, Daito Bunka University

Correspondence to: Tadahiko Fujino, Department of Respiratory Diseases, NHO Kanagawa National Hospital, 666-1, Ochiai, Hadano-shi, Kanagawa 257-8585 Japan.