

保健所の結核患者支援における薬剤投与量および投与日数のモニタリングの重要性

¹伊藤 邦彦 ²福内 恵子 ³神楽岡 澄 ³渡部 裕之
⁴吉山 崇 ¹浦川美奈子 ¹永田 容子

要旨：〔目的〕保健所の患者支援における抗結核薬投与量および治療期間のモニタリングの重要性を実地データに基づいて考察する。〔対象と方法〕新宿区保健所におけるコホート検討会データを基に、主要抗結核薬の投与量および治療期間の実態を調査する。〔結果〕治療開始時のリファンピシンおよびイソニアジド投与が「推奨」投与量どおりであったのは、結核専門病院でそれぞれ81.0% (98/121) および93.5% (86/92)、新宿区保健所で57.3% (67/117) および82.0% (114/139) で、両薬剤とも有意差 (5%) をもって結核専門病院のほうが高かった。治療期間では、標準治療を標準的治療期間で完遂可能であった92例中、治療期間不足例は15.2% (14/92, -32~-1日)、治療期間超過例は77.2% (71/92, +2~+146日) で超過日数の合計は1,877日であった。治療期間の逸脱が2週間を超える例は31例見られ、その71.0% (22/31) では治療期間逸脱の理由は見当たらなかった。〔考察と結論〕薬剤投与量および治療期間は多くの患者で基準が守られていない。投与量および投与期間に関する支援をも保健所における患者支援に組み入れることで、患者支援の質がさらに向上することが期待できると思われる。

キーワード：結核, 標準治療, 投与量, 治療期間, 患者支援

1. 背景と目的

わが国の保健所における結核患者管理制度はこれまで結核対策に大きな役割を果たしてきた。近年では結核医療や対策の進歩に伴い「患者管理」から、治療成功や社会復帰等を目指した包括的な「患者支援」への発展を遂げ、このより大きな枠組みでもって結核対策の促進にさらに大きく寄与している。

患者支援ないしその一部である服薬確認は、あくまでも適正な治療が行われていることを前提にその適正な治療を患者側において規則的に漏れないよう遂行しようとするものである。治療が適正でなければ、服薬確認は非適正ないし不要な治療を患者に強要することと同じになりかねず、極端な場合には獲得耐性の助長にもつながりかねない。

治療の適正さは、投与薬剤の選択、薬剤の投与量（投

与間隔や分割の有無を含む）、および薬剤投与期間の概ね3要素で決定される。このうち投与薬剤の選択と大まかな治療期間については感染症診査協議会（以下、診査会）によって診査され必要に応じて主治医に指導が行われることも多いものと推測されるが、投与薬剤量や日数単位の投薬期間に関してはほとんど診査会の場では診査対象となっていないのではないと思われる。

本稿は、一保健所でのコホート検討会でのデータを分析し、主要抗結核薬投与量および治療期間の妥当性の現状について調査し、保健所での患者支援における薬剤投与量および治療日数の意義について考察を行うものである。

2. 対象と方法

東京都新宿区保健所におけるコホート検討会の対象となった患者の抗結核薬投与量および治療期間の状況につ

¹結核予防会結核研究所, ²江東区保健所, ³新宿区保健所, ⁴結核予防会複十字病院呼吸器科

連絡先：伊藤邦彦, 結核予防会結核研究所, 〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: ito@jata.or.jp)

(Received 13 Jun. 2014/Accepted 12 Aug. 2014)

いてのデータを分析する。統計的有意水準は5%として計算した。

2.1. 薬剤投与量の検討

2012年11月～2014年2月の新宿区コホート検討会の対象である全患者（登録2012年7月～2013年10月）を対象とした。対象からは、主治医の処方薬剤量に影響を与えるおそれのある因子（肝腎障害など）をもつ患者を除外し、リファンピシン（RFP／リファブチンを除く）およびイソニアジド（INH）の投与量を調査した。比較のため、結核高度専門施設（厚生労働省健康局結核感染症課長通知／健感発0516第1号，平成23年5月16日）である公益財団法人結核予防会複十字病院2009年の結核病棟入院初回治療肺結核患者を対象とし、上記と同じく主治医の処方に影響を与えるおそれのある因子をもつ患者を除外した患者群でのデータを用いた。RFPおよびINHの「推奨」投与量は、それぞれ実際の診断時の体重（kg）あたり10 mgおよび5 mgとして計算した値から、それぞれ150 mgカプセルおよび100 mg錠の整数倍に一番近い値で定義した。最も近い値が2つある場合にはどちらも「推奨」投与量として扱った。実際投与量が150 mgカプセルないし100 mg錠剤の整数倍投与でない場合には、「推奨」投与量との一致不一致を判定できないため分析から除外した。

2.2. 治療期間の検討

2012年7月～2014年2月の新宿区コホート検討会の対象である全患者（2011年7月～2013年2月新登録）を対象とした。治療期間の検討では対象を活動性結核に限定し、治療期間延長の原因になりうる因子をもった者や副作用による薬剤一時中止や変更のあった例などを除外し、標準治療を標準的な治療期間で完遂可能であったと思われる者のみを対象とした。INH, RFP（リファブチンを除く）、ピラジナミド（PZA）、エタンブトール（EB）ないしストレプトマイシン（SM）の4剤の治療方式の場合、標準治療期間（投薬日数）を180日、INH + RFP（PZAなし）+ EB or SMの場合、標準治療期間（投

薬日数）を270日とし、これから逸脱した場合にはすべて「治療期間逸脱」とし、その差を「治療期間逸脱」日数とした。またここでは仮に「治療期間逸脱」が2週間を超える場合を「有意な逸脱」とした。

3. 結果

3.1. 薬剤投与量

新宿区での分析対象者は264例。うち転症10例を除外し、さらに主治医の処方に影響を与える可能性が高いと思われる以下の患者を順に除外した。コホート検討会の時点で死亡（処方時の全身状態不良が予想されるため）14例，75歳以上（年齢不詳1例を含む）44例，肝疾患5例，腎不全3例，寝たきり/経口摂取不可能/内服継続不可能等状態不良4例を除外した。さらに15歳以下小児4例，体重不明16例を除外し残り合計164例を対象とした。うち治療開始時RFP投与ありが117例，INH投与ありが154例であった。

複十字病院例での検討は既に報告したが¹⁾，対象の概要を述べると2009年1月1日から同年12月31日までに活動性結核を主病名として入院した患者338人中，再治療例29例，多剤耐性結核11例，治療開始2008年1例，最終診断非結核1例，肺外結核のみ9例，副作用コントロールのため治療途中で入院3例，前医での治療が2週間以上行われた後の転院3例，治療開始前死亡2例の合計59例を順に削除し，さらに主治医の処方に影響を与える可能性のある以下のものを順に除外した。肝胆道疾患あり39例，Cre \geq 1.50（血清）14例，治療開始時寝たきり59例，治療終了前死亡12例，75歳以上28例。さらに体重の記録のないもの4例を除外し，残り123例を対象とした。123例全例で治療開始時RFPとINHが投与されていた。

結果を共にTable 1, Table 2に示す。

RFPでは，複十字病院の場合150 mgの整数倍投与は121例で，うち「推奨」投与量どおりの投与が実際になされていた例（以下，順守例とする）は81.0%（98/121，

Table 1 Distribution of actual RFP doses according to "recommended" doses

		Actual dose of RFP (mg)	Calculated "recommended" dose of RFP (mg)			Total		
			300	450	600			
Fukujuji Hospital	Actual dose of RFP (mg)	300	6	1		7		
		375	1			1		
		400		1		1		
		450	2	45	17	64		
		600		3	47	50		
		Total	9	50	64	123		
Shinjuku-ku Public Health Center	Actual dose of RFP (mg)	300		3		3		
		450	1	41	43	85		
		600		3	26	29		
				Total	1	47	69	117

Table 2 Distribution of actual INH doses according to “recommended” doses

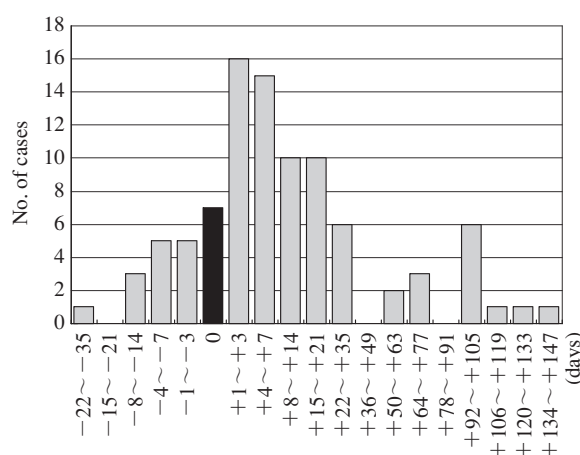
		Actual dose of INH (mg)	Calculated “recommended” dose of INH (mg)				Total
			100	200	200 or 300	300	
Fukujuji Hospital		200	1	25			26
		250		18		11	29
		270				1	1
		300		5		61	66
		350				1	1
	Total		1	48	74	123	
Shinjuku-ku Public Health Center		200		6	1		7
		250		12	2		14
		300		20	9	98	127
		350				1	1
		400				5	5
	Total			38	12	104	154

95%CI 74.0~88.0%), 新宿保健所例では全例150 mgの整数倍投与で順守例は57.3% (67/117, 95%CI 48.3~66.2%)であった。Chi-square testでは $p < 0.001$ で有意差をもって複十字病院のほうが高かった。非順守例の大半は「推奨」投与量600 mgの例に対して450 mgを投与している例であった。

INHでは、複十字病院の場合100 mgの整数倍投与は92例で、順守例は93.5% (86/92, 95%CI 88.43~98.5%), 新宿保健所では100 mgの整数倍投与は139例で順守例は82.0% (114/139, 95%CI 75.6~88.39%)であった。Chi-square testでは $p = 0.01$ で有意差をもって複十字病院のほうが高かった。非順守例の大半は「推奨」投与量200 mgの例に対して300 mgを投与している例であった。

3.2. 治療期間と治療期間逸脱理由

対象は352例であった。このうち転症削除10例, 潜在性結核感染症治療対象者89例, 治療途中転入1例, 治療終了前死亡32例, 治療終了前転出22例, 終了状況不明2例, コホート検討会の時点で治療中8例, 治療中断2例, INHないしRFP耐性があるかもしくは副作用や中断によりINHないしRFP (ないしPZA投与例ではPZA)の途中中断 (不規則治療)があるもの58例, の合計224例を順に除外し, 128例が残った。さらに, 治療が延長される可能性が高いと思われる肺外結核 (合併) 5例 (骨関節結核1例, 中枢神経系結核 (粟粒合併) 1例, 粟粒合併1例, 慢性膿胸2例), 糖尿病合併14例, ステロイド等免疫抑制剤4例, 広範空洞9例, 培養陰性化遷延 (2カ月以上培養陽性) 1例, HIV陽性1例, 再治療2例を除外し92例を最終的な分析対象とした。これらは本来であれば標準治療を標準的な治療期間で完遂可能であったと思われる例である。92例中肺外結核ありは27例で内訳は胸膜炎15例, 頸部リンパ節炎9例, 腸結核2例, 食道結核1例であった。「逸脱」日数の分布をFig.に示す。

**Fig.** Treatment duration (± standard duration)

92例中「治療期間逸脱」のない例は7.6% (7/92)であった。治療期間不足になっている例は15.2% (14/92)で, 最大32日/最小1日 (平均6.3日) 治療期間が不足していた。治療期間超過になっている例は77.2% (71/92)で, 最大146日/最小2日 (平均26.4日)であった。治療期間超過71例の超過日数合計は1,877日であった。

「有意な逸脱」は33.7% (31/92)に見られた。治療期間が180日ないし270日ちょうどのケースを含め, 「治療期間逸脱」が±7日以内は全体の52.1% (48/92), ±14日以内は66.3% (61/92)であった。

治療期間不足のある14例中「有意な逸脱」は1例 (32日不足)のみで主治医の数え間違いが原因と考えられた。他に「有意な逸脱」ではないが1カ月を4週としてカウントしたため治療期間不足となった例が1例あった。他の12例では特別な理由は見当たらなかった。

治療期間超過のある71例のうち, 「有意な逸脱」は30例に見られ, その理由を主治医が明確にした例ないし推測可能な例では「空洞残存」1例 (100日超過), 「塗抹陽性遷延」1例 (94日超過), 「胸膜炎 (合併)」2例 (98

日および146日超過),「転院先が見つからない」1例(104日超過)であった。3例では主治医の数え間違いが原因と思われ,超過日数はそれぞれ23日,34日,31日であった。残り73.3%(22/30)では特別な理由は見当たらなかった。

4. 考察と今後の患者支援への示唆

新宿区保健所に登録される結核患者の治療は異なった複数の結核病棟で行われているほか,大学病院やその他の総合病院でも多く行われており,同保健所での検討は,少数特定の結核医療施設の状況ではなく,結核医療施設のみならず多くの一般病院での状況をも反映しているものと思われる。

投薬量については,わが国の日本結核病学会によるもの²⁾も含め多くの海外ガイドラインで体重(ないし理想体重)あたりの薬剤投与量が示されている。しかしこれらから計算される薬剤量の目安が,市販錠剤の薬剤含有量の整数倍にならない場合にどうすべきかについては,主治医の裁量によるところが大きい。本稿では市販錠剤の薬剤含有量の整数倍に一番近い薬剤量を仮に「推奨」投与量としたが,これが個々の例で臨床的観点から本当に推奨される判断方法であるのかどうかは不明である。しかし,これを暫定的基準として用いて結核専門病院の患者と,結核専門病院以外の病院からの申請も多く扱う一保健所の登録患者とで薬剤処方と比較した場合,主治医の処方には明らかな違いが見られた。得られる情報の違い等から,保健所例と病院例で厳密に同じ基準で選択された患者群の比較とはなっていないという限界はあるが,これらの影響が少ないとした場合(両群であらかじめ投与量に影響する可能性のある因子をもつ患者を分析対象外としているため影響は実際に少ないものと想像される),結核病院での処方が適正であるなら,相対的に結核専門病院以外の病院での処方には少なくとも一部の症例においては適正ではないことになる。上記したように厳密な推奨投与量の決定方法は不明ではあるが,明らかに逸脱した投与量の場合には診査会からの指導が必要と思われる。また副作用出現例や合併症のある例では副作用や合併症の悪化を恐れるあまり,獲得耐性が危惧されるほどの少ない量の薬剤や妥当性の不明な間欠投与が行われている場合も散見される。患者支援の途上では常に薬剤投与量をチェックし明らかに適切ではない投与量が処方されている場合にはそのつど診査会の指導下で保健所から主治医に指導ができるような体制が望ましいと思われる。なお,INHの投与において250mg投与例が多く見られたが,調剤薬局によっては自分で100mgの錠剤を半割するよう指導するだけの薬局もあり(「分包を依頼したら嫌な顔をされた」という話も聞く)場合によ

っては服薬アドヒアランス低下につながる可能性も危惧される。成人において50mg単位での投与量調整が必要かどうかは現時点では不明であるが,もし好ましいものであれば50mg錠剤の一層の普及も考慮すべきであろう。

また投与期間においては,ほとんどの例で医療基準に記載された180日ないし270日の投与期間を字義どおりに遵守する例はむしろ稀であり,多くはこれを超過して投与が行われていた。治療期間ないし投与日数を厳密に180日ないし270日にする必要性は実際的には乏しいと思われるが,反面どの程度の「治療期間逸脱」であれば許容範囲なのかについてのコンセンサスも存在しない。本稿では仮に2週間を超えた逸脱を「有意な逸脱」とした。この定義によった場合,全体の約3分の1(31/92)で「有意な逸脱」が観察され,そのほとんど(30例)は治療期間の超過であり,しかも理由には多くの場合特別なものは見当たらなかった。本調査でのデータおよびコホート検討会での議論から,主治医が確信的に標準とは異なる意見(従ってその意味では間違った意見)をもっている場合等の稀な例を除けば,おそらく治療期間の「有意な逸脱」の理由には大きく分けて3種類あるものと考察される。

一つは,本来であれば治療延長する必要性のない所見(画像の改善が遅い,空洞が残存している,胸水が残存している等)から治療終了に不安を感じて延長してしまうものである。これらは経験不足からくる漠然とした不安に基づくもので,結核医療の基準に反する公費負担対象外の治療であり,診査会からの指導を行うべきものであろう。

もう一つは,主治医の治療期間の数え間違い(human error)である。本調査では全体の4.3%(4/92)と少数であるが,無視できない数の患者で起こっているものと推測され,特に治療期間不足の場合にはその再発率への影響も危惧される。このhuman errorを防ぐにはdouble checkしかないものと思われ,その役割を果たす者としては保健所の保健師ないしその他の服薬確認を行う職員が最適ではないかと思われる。

最後の,そしておそらくもっと多いと思われる理由は,実投薬日数を忙しい外来中に主治医自ら確認する時間がないため,外来サイクルの都合等で「適当に」治療終了をきめてしまうことではないかと思われる。これはおそらくほとんどの「有意ではない治療期間逸脱」の理由にもなっているのではないかと思われる。これに関しても,適正な治療期間を確保する役割に最適な者はやはり保健所の保健師ないしその他の服薬確認を行う職員ではないかと思われる。例えば終了直前の外来受診日にDOTSノート等を使用し,診査会での適当な治療期間に関する指導を背景として「あと××日分処方治療期

間（投薬日数）満180日です」等の連絡があれば、主治医も忙しい外来業務中に助かる場面もあるのではないかと思われる。DOTSノートには累計服薬日数の欄（既に印刷されているものもあれば記入式のものもある）がある場合が増えてきているが、こうした情報をさらに主治医の処方役に役立つ仕組みがあれば有用であろう。

本来であれば不要な治療期間が（「有意でない逸脱」まで含めて）本調査でのように全結核患者で平均して1人あたり20日程度あるとすれば（治療期間不足分は本来あってはならないものなので、治療期間超過71例の超過日数合計1,877日分を全対象患者92人で割り算した場合患者1人あたり20.4日となる）、1年間に概算で2万人の結核患者が発生すると、不要な治療日数の総数は40万日になり、これは180日治療の患者2200人程度の余分な発生と同等となる。これにこの期間に費やされる患者支援業務を考慮すれば全体としての無駄はもっと大きくなる。1人あたり3週間程度の治療期間逸脱（延長）であれば個々の患者自身にとっての問題は少ないとする意見もあるが、経験上患者自身は治療の終了を心待ちにしていることが少なくない。数日程度の延長であれば別かもしれないが、3週間の延長では場合によって患者個人への負担になりかねないと思われる。そしてそれがただ主治医の根拠のない不安や外来での多忙等に起因するものであれば、放置してよいとは一概には言えないのではないかと思われる。

現在の患者支援において投与量および投与期間の確認まで要求することは業務量の増加につながり、また患者支援は服薬確認に限定されるものでもない。一方で標準的な投与量や治療期間の順守の普及においては、一保健

所のみの努力のみでは限界があるものと思われ、学会等による標準治療の一層の普及活動が不可欠であろう。しかし患者支援における服薬確認は治療が適正であることを前提とするものであり、診査会・保健所・医療施設が協同し投与量および投与期間の適正さ確保を確実にものとする中で、結核医療の質のみならず患者支援の質がさらに向上することが期待できるのではないかと思われる。

付 記

本研究は、平成24-25年度厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究（23210901/主任研究者 石川信克）」、および平成26年度厚生労働科学研究委託費新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発研究事業「地域における結核対策に関する研究（26360101/主任研究者 石川信克）」の研究費助成を受けて行われた研究の一環である。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 石川信克：平成25年度厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業：地域における効果的な結核対策の強化に関する研究. 2014（印刷中）.
- 2) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2008年. 結核. 2008 ; 83 : 529-535.

Original Article

IMPORTANCE OF MONITORING THE DRUG DOSAGE AND TREATMENT DURATION
FOR THE MANAGEMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS
AT PUBLIC HEALTH CENTERS

¹Kunihiko ITO, ²Keiko FUKUUCHI, ³Sumi KAGURAOKA, ³Hiroyuki WATANABE,
⁴Takashi YOSHIYAMA, ¹Minako URAKAWA, and ¹Youko NAGATA

Abstract [Purpose] On the basis of actual field data, we investigated the importance of monitoring the drug dosage and treatment duration for the supportive care of patients with tuberculosis who were being treated at public health centers.

[Patients & Methods] Data of the drug dosage of principal anti-tuberculosis drugs and the treatment duration for the registered patients with tuberculosis at the Shinjuku-ku Public Health Center were analyzed.

[Results] The actual dosage of rifampicin and isoniazid according to the "recommended" dosage was administered to 57.3% (67/117) and 82.0% (114/139), respectively, patients with tuberculosis registered at the Shinjuku-ku Public Health Center. In contrast, in patients with tuberculosis who were treated at a highly specialized tuberculosis hospital, the rates were 81.0% (98/121) and 93.5% (86/92), respectively; for both drugs, the rates were significantly higher in this hospital than in the Shinjuku-ku Public Health Center. For the treatment duration, of 92 patients registered at the Shinjuku-ku Public Health Center who could have completed standard treatment in the standard duration, the actual treatment durations were shorter than the standard duration in 15.2% of the patients (14/92; -32 to -1 days), and longer than the standard duration in 77.2% (71/92; 2 to 146 days); the total superfluous

treatment days for the latter 71 patients were 1,877 days. The treatment durations were more than 2 weeks shorter or longer than the standard duration for 31 patients, and in 71.0% (22/31) of these patients, no specific reason could be determined as to why the treatment durations were not standard.

[Conclusion] In a significant number of patients, the drug dosage and treatment duration were not according to the standard values. By using this data about the management of the drug dosage and treatment duration for the supportive care of patients with tuberculosis treated at public health centers, we may improve quality of the provided supportive care.

Key words: Tuberculosis, Standard regimen, Dosage, Treatment duration, DOT

¹Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Koutou-ku Public Health Center, ³Shinjuku-ku Public Health Center, ⁴Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, JATA

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