

# 新たな治療成績指標の検討

伊藤 邦彦

**要旨：**〔目的〕今後の結核サーベイランスで採用を検討すべき新たな治療成績指標値の検討を行う。〔対象と方法〕初回喀痰塗抹陽性肺結核を対象として、①登録翌年末治療完了率、②およびリファンピシン耐性例や髄膜炎等特殊な肺外結核合併例を除いた例での治療開始1年以内治療完了率を検討する。①では2009年新登録患者のサーベイランスデータおよび結核高度専門病院である複十字病院例について、②では上記の他さらにA保健所のデータを用いて検討する。〔結果〕①2009年新登録患者の登録翌年末時点での全国の推定治療完了率は88.7%であった。66自治体では最大値100%、最小値58.3%で標準偏差は6.7%、複十字病院では93.1%であった。②治療開始1年以内の全国の推定治療完了率は76.4%であった。66自治体では最大値90.9%、最小値44.1%で標準偏差は8.8%、複十字病院で91.1%、A保健所で80.0%であった。〔考察と結論〕治療成績指標の候補として、登録翌年末治療完了率よりも治療開始1年以内治療完了率のほうが、より適しているものと推定された。  
キーワード：肺結核，喀痰塗抹陽性，治療完了率，治療成績指標，コホート分析

## 1. 背景と目的

活動性結核患者を治療して感染性を消失させ、また以降再度感染性が復帰する可能性を可及的に低下させることが結核対策の要であり、このために結核患者の治療成績を経時的にモニターし結核対策指針に還元していくことは結核対策のうえで重要なプロセスである。これを怠り、治療完了率の低下を放置したニューヨーク市がその後大きな代償を支払う仕儀に陥ったことは周知のことであろう<sup>1)</sup>。また各地域での治療成績を経時的にモニターするだけでなく各地域間で比較評価することは、当該地域の結核医療の質のみならず結核対策の質を客観的に評価し質の向上を促進させる意味でも重要である。

現在わが国の結核サーベイランスで実施されている治療成績評価は、WHO等の発展途上国を視野にのぞいたいわゆるコホート評価に基づいたものとなっている。しかしこれは治療レジメの選択肢が狭く限定された状況下での、治療単位ごとの治療成績評価であり、これがわが国で最適な治療成績評価法であるかどうかは議論のあるところである。現に米国での各地域の治療成績指標は、治

療単位ではなく患者単位での治療結果評価に基づくものとなっており<sup>2)</sup>、イングランドやフランスなど多くの欧州諸国でも治療成績評価は患者単位（よってこれら治療成績評価カテゴリーには「治療失敗」が存在しない）である<sup>3)</sup>。加えてわが国の現行サーベイランス上の治療成績指標では、治療終了前死亡例と評価不能例が多発し（2011年新登録患者ではこの2つで全体の4分の1を占める）、各地域間で治療成績比較はもちろん、各地域での経時的治療成績モニターの意味でもあまり有用とはいえないのが現状であり、新たな治療成績指標の開発が望まれるところである。

本稿の目的は、各地域での結核医療/対策の質を評価するための指標候補として、米国のような一定期間ないし一定時点での各自治体の治療完了率について検討を行うことである。

## 2. 対象と方法

### 2.1. 対象と完了の判断

治療成績指標候補として、現行の治療成績評価のように「登録翌年末での治療完了率（以下「翌年末完了率」

と略記)」と、米国が採用している「治療開始1年後における治療完了率（以下「1年以内完了率」と略記）」を検討する。

いずれの治療完了率も、本稿では対象を初回喀痰塗抹陽性肺結核患者に限定した（米国での1年以内治療完了率はすべてのカテゴリーの活動性結核患者を対象としているが<sup>4)</sup>、自治体間の比較のために対象を限定して条件をできるだけ一定にする）。

政令市を含む66自治体（2009年時点）の両治療完了率は2009年新登録結核患者のサーベイランスデータから推定した。推定方法の詳細は他に記述したが<sup>5)</sup>概略を述べると、ピラジナミドを含む4剤の標準治療で治療を開始した者は治療期間が166日（180日から治療日数不足2週間分を容認）以上で治療終了していればその時点で「治療完了」とし、それ以外では256日（ピラジナミドを含まない3剤の標準治療を想定し270日から治療日数不足2週間分を容認）以上で治療終了していればその時点で「治療完了」とする。

各自治体の治療完了率と比較するため、結核高度専門施設の一つである公益財団法人結核予防会複十字病院結核病棟（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）の2009年1年間の入院患者について両完了率を調査する。完了の判断は主治医の判断に従う（米国においても治療完了の定義は主治医判断とされている<sup>4)</sup>）。治療終了前に転院した者については、複十字病院主治医は指定した治療終了時期をもって治療終了したとみなし、指定がない場合には分母から除外する。また標準治療での治療完了については自治体と同じく2週間の治療期間不足を容認した。

また保健所単位でのデータ例として、A保健所の2012年7月から2014年2月までのコホート検討会（2011年7月～2013年2月新登録患者）データを用いてこの1年以内治療完了率を算出し、自治体および複十字病院データと比較する。

## 2.2. 完了率の計算

### 2.2.1. 翌年末完了率

翌年末完了率では、全初回喀痰塗抹陽性肺結核患者（サーベイランス上の定義に従い粟粒結核合併を除く／以下同様）のうちから治療終了前転出者（本来であれば転出者の治療成績も評価すべきであるがサーベイランス等では転出後の治療結果の確認が必ずしも可能ではないため除外した）・治療終了前死亡者・治療開始または終了状況不明な者（治療開始しなかった者を含む）を除外し、以下の式で計算する（治療完了等はいずれも登録翌年末の状態を指す）。

$$\text{翌年末完了率}\% = A / (A + B + C)$$

A = 治療完了者の数

B = 治療期間不足で治療終了した者ないし治療中断者の数

C = 治療中の者の数

ただし複十字病院では多剤耐性例が多いことから、最初多剤耐性例を含むリファンピシン耐性例を除外して完了率を計算し、最終的な完了率計算の時点で完了率から1%（初回リファンピシン耐性を1%と仮定）を差し引いて計算した（多剤耐性結核では登録翌年末時点で治療が完了していないものとした）。

### 2.2.2. 1年以内完了率

1年以内治療完了率の計算の基本は米国CDCに従った。ここでは初回喀痰塗抹陽性肺結核患者のうちから、米国CDCに従い<sup>4)</sup>1年では治療が終了しない例（米国では、治療開始時の菌検査で多剤耐性を含むリファンピシン耐性と判明している例・結核性髄膜炎合併例・15歳未満の播種性結核〔粟粒結核ないしは血液の結核菌培養陽性で定義〕としているが、本調査対象のサーベイランス上の初回喀痰塗抹陽性肺結核では最初から粟粒結核が除外されている）を除外し、さらにわが国では肺外結核での推奨治療期間が曖昧であることから、1年以上治療される可能性が少なくないと思われる脊椎結核・骨関節結核・結核性膿胸合併例を除外する。また同じく米国にならない治療終了前転出者・治療終了前死亡者・治療開始しなかった者を除外する。米国では治療終了状況不明な者は治療非完了としてカウントされるが、ここではこれも除外した。また米国では「1年以内」を「366日以内」と定義しているが、ここでは「1年以内治療完了」は治療期間365日以内での治療完了とし、1年以内治療完了率は以下の式で計算する（治療完了等はいずれも治療開始365日目の状態を指す）。

$$1\text{年以内完了率}\% = A_1 / (A_1 + B_1 + C_1)$$

A<sub>1</sub> = 治療完了者の数

B<sub>1</sub> = 治療期間不足で治療終了した者ないし治療中断者の数

C<sub>1</sub> = 治療中の者の数

ただしサーベイランスデータでは薬剤感受性の入力がないことから、まずリファンピシン耐性の有無不明にかかわらず分母に算入し、最終的な完了率計算の時点で分母から1%（初回リファンピシン耐性を1%と仮定）を差し引いて計算した（多剤耐性結核では登録翌年末時点で治療が完了していないものとした）。

## 3. 結果

### 3.1. 翌年末完了率

結果概要をTable 1に示す。

2009年新登録患者の2010年末時点コホート観察結果集計に使用されたサーベイランスデータでは、初回喀痰

塗抹陽性肺結核は全国で8,772例（登録削除や撤回の存在のため2009年年報の8,853例とは総数が異なる／以下同様）中、治療終了前死亡2,118例（治療開始前死亡を含む／以下同様）、治療終了前転出330例、治療開始または終了状況不明13例を除外し、残り6,311例について推定された全国の完了率は88.7%であった（治療完了者数A=5600、治療期間不足で治療終了した者ないし治療中断者の数B=345、治療中の者の数C=366）で、66自治体では最大値100%、最小値58.3%で標準偏差は6.7%であった。

複十字病院では2009年1月1日から同年12月31日までに複十字病院結核病棟に活動性結核を主病名として入院した患者は338人であった。これらのうち、順に再治療例29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・治療開始前転出1例・喀痰塗抹陰性47例（喀痰塗抹検査未実施例を含む）を除外し、さらにリファンピシン耐性13例（多剤耐性結核11例を含む）・粟粒結核合併13例を除外し合計216例を対象とした。このうち治療終了前転院あり全63例中、治療終了時期指定なし不明瞭4例、転院後治療終了前死亡1例を除き、残り58例で95.6%（A=56、B=0、C=2/ただし上記完了率は1%を差し引いてある／以下同様）、治療終了前転院なし全153例中治療終了前死亡42例を除き、残り111例で91.8%（A=103、B=7、C=1）で、全体で93.1%であった。

全国の自治体と比較すると、結核高度専門施設である複十字病院の翌年末治療完了率は上位から数えて18位と19位の間に位置する結果であった。

**Table 1** Treatment completion rate at the end of the next year of registration (sputum-smear positive, primary lung cases)

		Excluded from analysis				Analysis of completion rate					
		Transfer to other jurisdictions before treatment completion (only for all-Japan)	No or unclear instruction about treatment completion date when changing hospitals/or no clear information about treatment start or completion	Death before treatment completion	Total excluded	Short treatment duration (more than 2 weeks)	Drop-out	Still on treatment	Treatment completed	Total	Treatment completion rate at the end of the next year of registration (for Fukujuji Hospital, 1% is deducted)
Fukujuji Hospital											
Transfer to other hospitals before treatment completion	Yes		4	1	5			2	56	58	95.6%
	No			42	42	1	6	1	103	111	91.8%
	Total		4	43	47	1	6	3	159	169	93.1%
All Japan		330	13	2118	2461	345		366	5600	6311	88.7%

**Table 2** Treatment completion rate within 1 year from starting treatment (sputum-smear positive, primary lung cases, excluding rifampine resistant cases, disseminated cases and cases involving spinal or other bone-and-joint or tuberculous empyema)

		Excluded from analysis				Analysis of completion rate					
		Transfer to other jurisdictions before treatment completion (only for "A" Public Health Center and all-Japan)	No or unclear instruction about treatment completion date when changing hospitals/or no clear information about treatment start or completion	Death before treatment completion	Total excluded	Short treatment duration (more than 2 weeks)	Drop-out	Still on treatment	Treatment completed	Total	Treatment completion rate within 1 year from starting treatment (for all Japan, 1% is deducted from the denominator)
Fukujuji Hospital											
Transfer to other hospitals before treatment completion	Yes		4	1	5			3	54	57	94.7%
	No			42	42	1	6	5	99	111	89.2%
	Total		4	43	47	1	6	8	153	168	91.1%
"A" Public Health Center		24	2	32	58			13	52	65	80.0%
All Japan		327	13	2096	2436	344		1186	4744	6274	76.4%

### 3.2. 1年以内完了率

結果概要をTable 2に示す。

2009年新登録患者の2010年末時点コホート観察結果集計に使用されたサーベイランスデータでは初回喀痰塗抹陽性肺結核は全国で8,772例で、これらから順に髄膜炎合併10例、脊椎結核合併24例、他の骨関節結核合併16例、膿胸合併12例を除外し、残り8,710例を対象とした。さらに治療終了前死亡2,096例、治療終了前転出327例、治療開始または終了状況不明13例を除外した。残り6,274例についての1年以内完了率は76.4% ( $A_1=4,744$ ,  $B_1=344$ ,  $C_1=1,186$ /ただし上記完了率は分母から1%を差し引いてある)。推定された全国の66自治体では最大値90.9%、最小値44.1%で標準偏差は8.8%であった。

複十字病院では、3.1項に述べた最終対象者216例からさらに脊椎結核1例を除外し215例を対象とした(215例中、髄膜炎合併例、他の骨関節結核合併例、膿胸合併例はなかった)。このうち治療終了前転院あり全62例中、治療終了時期指定なし不明瞭4例、転院後治療終了前死亡1例を除き、残り57例で94.7% ( $A_1=54$ ,  $B_1=0$ ,  $C_1=3$ )、治療終了前転院なし全153例中治療終了前死亡42例を除き、残り111例で89.2% ( $A_1=99$ ,  $B_1=7$ ,  $C_1=5$ )で、全体で91.1%であった。この完了率は全66自治体のどの完了率よりも高い値であった。

A保健所では2012年7月から2014年2月までのコホート検討会(2011年7月~2013年2月新登録)の対象となったものは352例(潜在性結核感染症治療対象者を含む)で、このうち喀痰塗抹陽性肺結核かつ初回治療のも

のが142例であった。このうち転症削除10例、治療中の転入1例、膿胸合併2例、骨関節結核合併1例、粟粒結核合併2例、リファンピシン耐性3例(全例多剤耐性結核)を除外し、123例が残った。これからさらに治療終了前死亡32例、治療終了前転出24例、治療開始または終了状況不明2例を除外し、残った65例で1年以内治療完了率は80.0% ( $A_1=52$ ,  $B_1=0$ ,  $C_1=13$ )であった。A保健所は外国人やホームレスなど対処困難となりやすい患者を多く管理し結核対策に力を注いでいる保健所で、全国66自治体と比較した場合22位と23位の間に位置する結果であった。

66自治体と全国、複十字病院、A保健所の完了率を順に並べたグラフをFig.に示した。

### 3.3. 年齢構成および罹患率低下と1年以内完了率の相関

全国のデータを年齢別に見た場合20歳代、30歳代で1年以内完了率はいずれも85.3%であるが、40歳代、50歳代、60歳代でそれぞれ78.3%、76.6%、75.9%と次第に低下し、70歳代、80歳代、90歳以上でそれぞれ76.1%、70.3%、69.7%と年齢が上昇するにつれてさらに低下する傾向が見られた。しかし66自治体で1年以内完了率と完了率の分母(1%補正前)中、20~39歳の占める割合の相関係数は $r=0.043$ 、1年以内完了率と完了率の分母(1%補正前)中80歳以上割合の相関係数は $r=-0.010$ でほとんど相関は認められなかった。

また2009年から2011年にかけての各自治体(この間に政令市となった1自治体とこれを含む1県を除く64自治体)の全結核罹患率低下%と1年以内治療完了率と

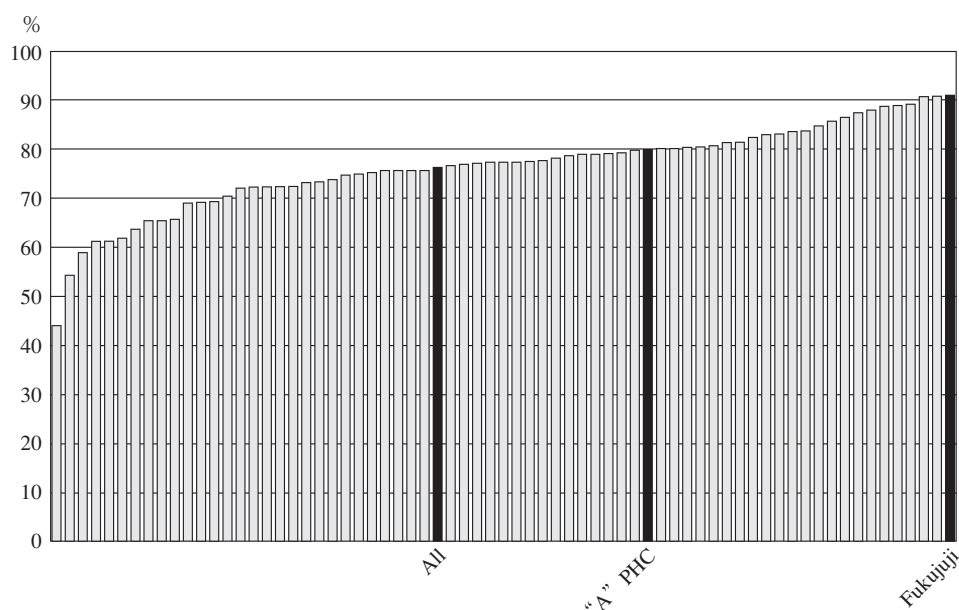


Fig. Treatment completion rate within 1 year from starting treatment (66 jurisdictions and all Japan [All], "A" Public Health Center [PHC] and Fukujuji Hospital [Fukujuji])



の相関係数は $r=0.016$ で、やはりほとんど相関は認められなかった。

#### 4. 考 察

治療成績指標候補として、結核高度専門病院での指標値が各自治体指標値と比較した場合トップレベルにあってしかるべきと考えるなら、本稿で検討した2つの治療成績指標候補のうち、1年以内完了率のほうがより妥当である可能性が高い。また、1年以内完了率は翌年末完了率より自治体間でのばらつきも大きく、結核患者の年齢構成の影響も限定的である。複十字病院での翌年末完了率が各自治体と比較してそれほど高くない理由は、おそらく同病院ではリファンピシン使用不可例で治療期間を慎重に設定しているためであろうと思われる。

複十字病院例で治療終了前転院の有無によって両完了率が異なるのは、もっぱら自己中断によるものである。転院先で自己中断者が出る可能性は否定できないが、転院例の多くは寝たきりかそれに近い患者で、施設入所を要するか他の継続通院が必要な比較的重篤な慢性疾患をもつ患者がほとんどで、治療終了前転院例を含めたことで複十字病院での治療完了率を実態よりも過剰に高く計算している可能性は低いと思われる。また、複十字病院からの指示を無視し治療を延長している例が実際に存在している可能性も否定はできないが、本指標の計算はあくまで複十字病院の治療成績のものであり、この観点からはこれらのことを考慮する必要はないと思われる。

米国では1年以内完了率の目標値を93%としているが<sup>2)</sup>、複十字病院での同指標値はこれに届かなかった。もし、1年以内完了率を治療成績指標として採用するのであれば、わが国独自の目標値設定が必要であろう。

米国ではこの指標値 (timely treatment completion rate) を採用した理由として、当該指標値の改善とその後の罹患率低下が相関することを挙げているが<sup>2)</sup>、本稿の指標値の値そのものと罹患率低下の間にはそうした相関は見られなかった。しかし、1年以内完了率を治療成績指標 (したがって結核医療/対策の質の指標) として用いることの妥当性は、当指標値には治療中断率も算入されること、また治療面における結核医療の質の差は抗結核薬副作用への適切な対処の面でより大きくなる可能が考えられることから、理論的にも支持しうるものと思われる。欧米では、他の考え方として、治療成績判定時に治療中であるのは実際には治療が継続されており治療完了の見込みが高いことから、治療完了と同様に扱うべきだとする意見もある<sup>6)</sup>。

また治療終了前死亡を分母から除外することが、結核医療の質を評価するうえで妥当なのかという議論もあり

うるが、複十字病院結核症例の年齢別死亡率は全国のそれとほぼ同じであり (未発表データ)、治療終了前死亡例の除外によって結核医療の質の指標値としての妥当性が低下する可能性も低いものと思われる。

新たな指標の導入にあたっては、従来の指標からの継続性および入力項目の増加が懸念されるが、前者に関してはしばらくの間従来の指標と並行して算出することも考慮される。また後者に関しては、本稿で検討した治療完了率のいずれもが現在の入力項目の範囲内で判断可能で新たな入力項目を要しない。

本稿での検討は、サーベイランスデータの限られた情報を基にした完了率のきわめて概算的な推定に基づく、検討の第一段階にすぎない。

今後他の指標値の可能性を探る必要性もあろうし、また本稿で検討した指標値ないし類似の指標値を公式に採用することを考慮する場合には、複数の自治体の実地コホート調査によるさらなる検討を要することは言うまでもない。また治療完了率を算出し各地域間で比較する場合における今後の検討課題として、副作用等で薬剤変更があったケースにおける治療終了目安の問題がある。複十字病院での検討ではこうしたケースは全体の20%程度存在しており (未発表データ)、結核専門医間でも妥当な治療終了時期に関して大きな違いが見られることが少なくない<sup>7)</sup>。個人の私案等は存在するが<sup>7)</sup>、結核病学会等による公式の推奨案が必要であろう。また治療完了率算定の対象を米国のように (ある種の条件つきで) すべての活動性結核とする場合には、肺外結核の治療期間についてのより明確な推奨があることが好ましいものと思われる。

実際に一定期間内におけるなんらかの治療完了率を治療成績指標として採用する際、注意を要するのは、それが地域等の全体で算出することに意義があるのであって、決してすべての結核患者で「一定期間内に治療完了しなければならない」ということを主張するものではないことである。指標値改善のために、本来なら「一定期間内に治療完了」すべきではない患者の治療まで無理に打ち切るといったことがあっては本末転倒であろう。

#### 付 記

(1) 研究にご協力いただいたA保健所の皆様に感謝いたします。

(2) 本稿に記載された意見や見解は本稿筆者の個人的なものであり、筆者の所属する、ないしは関係するいかなる団体等の意見を代表するものではありません。

(3) 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・結核研究所所長)], 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・結核研究所所長)」の研究費助成を受けて行われました。

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) Paolo WF Jr, Nosanchuk JD: Tuberculosis in New York city: recent lessons and a look ahead. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 287-93.
- 2) Mitruka K, Winston CA, Navin TR: Predictors of failure in timely tuberculosis treatment completion, United States. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16: 1075-82.
- 3) van Hest R, Ködmön C, Verver S, et al.: Tuberculosis treatment outcome monitoring in European Union countries: systematic review. *Eur Respir J.* 2013; 41: 635-43.
- 4) CDC: Reported Tuberculosis in the United States, 2012 Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. CDC. Atlanta. 11-12.
- 5) 石川信克: 平成23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」報告書, 2012, 142-157.
- 6) Ditah IC, Reacher M, Palmer C, et al.: Monitoring tuberculosis treatment outcome: analysis of national surveillance data from a clinical perspective. *Thorax.* 2008; 63: 440-6.
- 7) 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」報告書, 2014, 201-206.

## Original Article

### INVESTIGATION OF A NEW TREATMENT OUTCOME INDEX FOR TUBERCULOSIS

Kunihiko ITO

**Abstract** [Purpose] To investigate a new treatment outcome index that may be useful in the Japanese tuberculosis surveillance system.

[Objective and Method] For sputum smear-positive primary tuberculosis patients, we estimated (a) treatment completion rates at the end of the next year of registration, and (b) treatment completion rates within 1 year from starting treatment in cases in which  $\leq 1$  year of treatment are indicated. For (a), we estimated treatment completion rates for newly registered cases during 2009 in the Japanese tuberculosis surveillance system, specifically at Fukujuji Hospital, which has a highly specialized tuberculosis treatment unit. For (b), we estimated the above-mentioned cases as well as those of "A" Public Health Center.

[Result] (a): The treatment completion rate at the end of the next year of registration was estimated to be 88.7% for newly registered cases during 2009 in the Japanese tuberculosis surveillance system. Among 66 jurisdictions, the highest and lowest completion rates were 100% and 58.3%, respectively, with a standard deviation of 6.7%. For Fukujuji Hospital cases, the completion rate was 93.1%. (b): The treatment completion rate within 1 year from the start of treatment was estimated

to be 76.4% for newly registered cases during 2009 in the Japanese tuberculosis surveillance system. Among 66 jurisdictions, the highest and lowest completion rates were 90.9% and 44.1%, respectively, with a standard deviation of 8.8%. For Fukujuji Hospital and "A" Public Health Center cases, the completion rates were 91.1% and 80.0%, respectively.

[Conclusion] As a new treatment outcome index, treatment completion rates within 1 year might be more accurate than the treatment completion rate at the end of the next year of registration.

**Key words:** Lung tuberculosis, Sputum smear-positive, Treatment completion rate, Outcome index, Cohort analysis

Department of Epidemiology and Clinical Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Kunihiko Ito, Department of Epidemiology and Clinical Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.

(E-mail: ito@jata.or.jp)