

大阪市における肺外結核患者のDOTS実施状況と治療成績

松本 健二 小向 潤 津田 侑子 奥町 彰礼
古川香奈江 芦達麻衣子 清水 直子 齊藤 和夫

要旨：〔目的〕肺外結核のDOTS実施状況と治療成績の関連を分析評価することにより治療成績の向上に役立てる。〔方法〕2012～2014年、大阪市の新登録肺外結核患者を対象とし、比較対照として2012～2014年、大阪市の新登録肺結核患者を用いた。DOTS実施は月1回以上の服薬確認とした。〔結果〕肺外結核は434例で、治療成績は、治療成功が73.3%、脱落中断が9.4%、死亡13.4%、治療中2.8%、転出0.7%、不明0.5%であった。死亡、治療中、転出、不明を除くDOTS実施率と脱落中断率の推移では、2012年から2014年までのDOTS実施率はそれぞれ85.5%、87.5%、91.2%と増加傾向を認め、脱落中断率は14.5%、10.7%、7.8%と減少した。肺外結核と肺結核の比較では、脱落中断率は肺外結核が11.4%、肺結核が6.2%であり、肺外結核が有意に高かった。DOTS実施率は、肺外結核が87.7%、肺結核が97.2%であり、肺外結核が有意に低かった。2012年から2014年までの3年間で脱落中断が41例あり、このうち、「副作用」が17例（41.5%）と最も多く、次いで「医師の指示」が10例（24.4%）、「自己中断・拒否」が9例（22.0%）、「他疾患優先」が5例（12.2%）であった。肺結核との比較では、肺外結核の脱落中断理由は「副作用」が多く、「自己中断・拒否」の割合が有意に低かった。〔結論〕肺外結核はDOTS実施率の増加とともに脱落中断が減少してきているが、肺結核と比べ、DOTS実施率、脱落中断率とも悪いため、今後DOTSの強化を図る必要があると考えられた。また、脱落中断の内訳では「副作用」と「医師の指示」が大半を占めていたため、医療機関への情報提供が重要であると考えられた。

キーワード：肺外結核、DOTS、治療成績、脱落中断、副作用、肺結核

緒 言

結核に関する特定感染症予防指針では、潜在性結核感染症の者を含む全結核患者に対するDOTS実施率の目標値を95%以上としている¹⁾。「結核に関する特定感染症予防指針」の進捗状況に関する調査では肺結核患者に対するDOTS実施率は88.9%であったが、肺外結核は84.0%であった²⁾。疫学情報センターによると全国の肺外結核の活動性結核に占める割合は、2007年が21.4%で、その後少しずつではあるが増加傾向を示し、2014年は22.8%となっており³⁾、結核対策では重要な対象である。

大阪市の2014年の結核罹患率は36.8であり、同年の

全国の15.4に対して約2.4倍で、政令指定都市の中で最も高かった³⁾。そのため、大阪市ではさまざまな結核対策に取り組んできたが、その中心がDOTS等の服薬支援事業である。しかし、肺外結核ではDOTSと治療成績に関して詳細に検討した報告は見当たらなかった。

今回、大阪市の肺外結核患者のDOTS実施状況と治療成績の関連の分析、ならびに肺結核患者との比較を行ったので報告する。

対象と方法

2012～2014年、大阪市の新登録肺外結核患者を対象とし、それぞれ翌年の12月末の調査結果を採用した。ま

た、比較対照として、2012～2014年、大阪市の新登録肺結核患者を用いた。

DOTS実施としたのは月1回以上の服薬確認とし、治療期間内の3分の2を超える月数で月1回実施ができていれば実施とした。治療成績は疫学情報センターの結核登録者情報システム³⁾における治療成績の判定を参考に、治癒、治療完了を治療成功とし、治療失敗、脱落中断、転出、死亡を分類した。治療成功は厚生労働省の医療基準⁴⁾による十分な治療期間を満たすこととした。脱落中断は連続60日以上の治療中断、あるいは不十分な治療期間とした。12カ月を超える治療で調査時期に治療中の者を治療中とした。

脱落中断とDOTS実施の有無との関連は治療中、死亡、転出、不明を除いて検討した。「治療中」は最終的な治療成績が不明のため除いた。「死亡」はリスク評価が難しいため除いた。「転出」は転出後の状況を調査していないため除いた。

脱落中断の内訳は「自己中断・拒否」「医師の指示」「副作用」「他疾患優先」「その他」に分けて検討した。

要因の比較は連続量についてはt検定、離散量については χ^2 検定を用い、5%未満を有意差ありとした。

結 果

(1) 新登録肺外結核患者数は2012～2014年の3年間で、それぞれ164例、132例、138例の計434例であった。登録時の病類はTable 1に示すように結核性胸膜炎が169例(38.9%)と最も多く、次いで他のリンパ節結核95例(21.9%)であり、重症の肺外結核である粟粒結核が50例(11.5%)、結核性髄膜炎が12例(2.8%)であった。

(2) 肺外結核の性別と年齢では、男性が240例、女性が194例で、平均年齢はそれぞれ64.2±18.1歳、68.4±19.0歳であり、女性が有意に高齢であった。対照の肺結

核患者の平均年齢は62.2±20.1歳であり、肺外結核患者が有意に高齢であった (Table 2)。

(3) 肺外結核の治療成績は、治療成功が318例(73.3%)、脱落中断が41例(9.4%)、死亡58例(13.4%)、治療中12例(2.8%)、転出3例(0.7%)、不明2例(0.5%)であった (Table 3)。

このうち、死亡、治療中、転出、不明を除き、DOTS実施率と脱落中断率の推移を見た。2012年から2014年までのDOTS実施率はそれぞれ85.5%、87.5%、91.2%と増加傾向を認め、脱落中断率は14.5%、10.7%、7.8%と減少した (Table 4)。治療成功例のDOTS未実施率は11.9%、脱落中断例のDOTS未実施率は14.6%であり有意差は認められなかった。

肺外結核と肺結核のDOTS実施率と脱落中断率を比較した。脱落中断率は、肺外結核が11.4%、肺結核が6.2%であり、肺外結核が有意に高かった。DOTS実施率は、肺外結核が87.7%、肺結核が97.2%であり、肺外結核が有意に低かった (Table 5)。

(4) 2012年から2014年までの3年間で脱落中断は、そ

Table 1 Newly registered extra-pulmonary cases by affected organ, in 2012–2014

	n (%)
Pleural	169 (38.9)
Other lymph node	95 (21.9)
Miliary	50 (11.5)
Intestinal	22 (5.1)
Vertebral	19 (4.4)
Peritoneal	15 (3.5)
Cutaneous	12 (2.8)
Meningeal	12 (2.8)
Other joint/Bone	10 (2.3)
Pericardial	7 (1.6)
Others	36 (8.3)

Table 2 Newly registered extra-pulmonary cases by sex and age group

Age (years)	Male n (%)	Female n (%)	Total n (%)
-19	3 (1.3)	1 (0.5)	4 (0.9)
20-29	7 (2.9)	10 (5.2)	17 (3.9)
30-39	19 (7.9)	9 (4.6)	28 (6.5)
40-49	28 (11.7)	16 (8.2)	44 (10.1)
50-59	20 (8.3)	17 (8.8)	37 (8.5)
60-69	51 (21.3)	22 (11.3)	73 (16.8)
70-79	65 (27.1)	58 (29.9)	123 (28.3)
80-89	38 (15.8)	45 (23.2)	83 (19.1)
90-	9 (3.8)	16 (8.2)	25 (5.8)
Total	240 (100.0)	194 (100.0)	434 (100.0)
Age (years): mean±SD	64.2±18.1	68.4±19.0	66.1±18.6
Control (pulmonary cases) Age (years): mean±SD	62.8±18.6	60.8±23.3	62.2±20.1

*P<0.001, Tested by t-test

れぞれ21例, 12例, 8例で, 合計41例あり, このうち中断理由は「副作用」が17例 (41.5%) と最も多く, 次いで「医師の指示」が10例 (24.4%), 「自己中断・拒否」が9例 (22.0%), 「他疾患優先」が5例 (12.2%) であった。肺結核との比較では, 肺外結核の脱落中断理由は「副作用」が多く, 「自己中断・拒否」の割合が有意に低かった (Table 6)。

考 察

疫学情報センターは2010年の新登録結核患者の発生動向を分析し, 65~74歳女性の全結核患者のうち34.2%が肺外結核であり, 同年齢層の男性全結核患者における肺外結核割合は19.8%, 15~64歳の女性全結核患者における肺外結核割合は22.2%ということから, 肺外結核患者は高齢者と女性に多いという特徴が見られると報告した⁹⁾。今研究の肺外結核の平均年齢による比較でも, 性別では女性が高く, 肺結核より有意に高かった。したがって, 結核患者に占める高齢者の割合が高くなるに従って肺外結核の割合が増えてくることが予想され, 結核対策における肺外結核の重要性がこれまでより増していくことが考えられた。

肺外結核の治療成績やDOTSに関する詳細な報告は見当たらなかった。今回の研究では, 2012年から2014年

にかけて肺外結核患者のDOTS実施率は高くなり, 治療成績における脱落中断率は低下した。肺結核の治療成績の向上のためにDOTSが有効であったという報告は数多く見られ^{6)~10)}, われわれも喀痰塗抹陽性肺結核に対し, 経時的にDOTS実施率と失敗中断率を分析し, 負の相関が有意であったと報告した¹¹⁾。肺外結核でも肺結核同様DOTSが治療成績の改善に結びつくと考えられた。

肺外結核と肺結核の比較では, 肺外結核でDOTS実施率が低く, 脱落中断が有意に多かった。大阪市では喀痰塗抹陽性肺結核には, 原則として週1回以上の服薬確認を実施し, 服薬中断リスクに応じて服薬確認回数を増加する。喀痰塗抹陰性肺結核には原則として月1回以上の服薬確認を実施し, 服薬中断リスクに応じて服薬確認回数を増加する。肺外結核と潜在性結核感染症は原則として月1回以上の服薬確認を実施することになっている。これは, 感染性が高い喀痰塗抹陽性肺結核に対する対策を優先しているからである。しかし, 「結核に関する特定感染症予防指針」の進捗状況に関する調査²⁾では肺外結核や潜在性結核感染症の治療完遂後の2年間に肺結核を発症した割合は0.20%, 0.13%となっており看過できず, また, 大阪市の肺外結核患者の治療成績は肺結核に比べて有意に悪く, 特定感染症予防指針の全結核患者に対するDOTS実施率の目標値95%以上も達していない。

Table 3 Newly registered extra-pulmonary cases by treatment outcome

	2012 n (%)	2013 n (%)	2014 n (%)	Total n (%)
Completed	124 (75.6)	100 (75.8)	94 (68.1)	318 (73.3)
Defaulted	21 (12.8)	12 (9.1)	8 (5.8)	41 (9.4)
Died	19 (11.6)	17 (12.9)	22 (15.9)	58 (13.4)
On treatment	0 (0.0)	2 (1.5)	10 (7.2)	12 (2.8)
Transferred out	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.4)	3 (0.7)
Not evaluated	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.5)
Total	164 (100.0)	132 (100.0)	138 (100.0)	434 (100.0)

Table 4 DOTS and treatment outcome
(Excluded cases: died, on treatment, transferred out, not evaluated)

	2012	2013	2014	Total
Patient No.	145	112	102	359
Defaulted %	14.5	10.7	7.8	11.4
DOTS %	85.5	87.5	91.2	87.7

Table 5 DOTS and treatment outcome: extra-pulmonary cases vs. pulmonary cases
(Excluded cases: died, on treatment, transferred out, not evaluated)

	*Defaulted (%)	*DOTS (%)
Extra-pulmonary cases (n=359)	41 (11.4)	315 (87.7)
Pulmonary cases (n=1628)	101 (6.2)	1582 (97.2)

*P < 0.001, Tested by χ^2 test

Table 6 Causes for defaulted: extra-pulmonary cases vs. pulmonary cases

	*Side effects n (%)	Physicians' instructions n (%)	*Self-discontinua- tion/refusal n (%)	Preferential treatment for other diseases n (%)	Total n (%)
Extra-pulmonary cases	17 (41.5)	10 (24.4)	9 (22.0)	5 (12.2)	41 (100)
Pulmonary cases	19 (19.0)	31 (31.0)	43 (43.0)	7 (7.0)	100 (100)

*P < 0.05, Tested by χ^2 test

肺外結核患者の治療成績の改善には服薬中断リスクに応じた服薬支援体制が必要である。また、肺外結核に関して、DOTSの効果を評価するために服薬の中断リスクを加えて治療成績との関連を見ていく必要があると考えられた。

今回の研究では、肺外結核の脱落中断理由は「副作用」が最も多く、肺結核の脱落中断理由で最も多かった「自己中断・拒否」とは異なる結果であった。伊藤ら¹²⁾は、結核治療中断者における中断要因を全国の保健所へのアンケートにより調査した。この中で、治療中断要因は7つの範疇に分類され、複数回答で「診断治療に関する不信感や思い込み（副作用以外）」が51.8%で最も多かったが、これはわれわれの「自己中断・拒否」に類似する内容となっていた。「副作用に関連した要因」は22.6%と4番目で、内容では副作用が出たから飲みたくないが半数以上を占めていたが、主治医と連携して、減感作療法や薬剤の変更など服薬支援を十分に行うことで脱落中断をできるだけ防ぐ必要があると考えられた。

肺外結核では肺結核に比べ「副作用」による脱落中断が多かったが、理由のひとつとして年齢が高いことが考えられた。また、感染性が低い肺外結核では副作用が出た場合、肺結核に比べ容易に脱落中断を選択しやすいこと、感染防止のための入院が必要でない肺外結核では結核専門病院が関わる割合が低いことなどが考えられたが、今回は調査ができていないため、今後、副作用の内容や、医療機関の対応などを分析評価することが必要と考えられた。

今回の脱落中断の内訳では「副作用」と「医師の指示」で大半を占めていたが、「自己中断・拒否」や「他疾患優先」などの理由も見られた。したがって、医療機関との連携や情報提供を十分に行い、服薬支援を適切に実施することで治療成績の改善を図ることが重要であると考えられた。

謝 辞

本研究は、厚生労働科学研究委託費「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」主任研究者 石川信

克、結核予防会結核研究所「地域における結核対策に関する研究」の一環として行われました。石川信克先生のご指導に深謝いたします。また、本稿を作成するにあたり、貴重なご意見を頂戴した大阪市保健所の結核対策の職員の方々に深謝いたします。

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) 結核に関する特定感染症予防指針 平成23年5月16日改正 (平成23年厚生労働省告示第161号)
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課：「結核に関する特定感染症予防指針」の進捗状況に関する調査について。平成27年10月7日。
- 3) 疫学情報センター：結核登録者情報システム。2014。http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/resist/attention/ (2016年3月29日アクセス)
- 4) 「結核医療の基準」(平成19年厚生労働省告示第121号)。
- 5) 疫学情報センター：結核登録者情報システム。2010。http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/resist/attention/ (2016年3月29日アクセス)
- 6) 星野齊之、小林典子：結核発生动向調査結果を用いた地域DOTSの効果の評価。結核。2006；81：591-602。
- 7) 中川 環、下内 昭：大阪市の結核治療成功要因の分析によるDOTS事業の評価。結核。2007；82：765-769。
- 8) 神楽岡澄、大森正子、高尾良子、他：新宿区保健所における結核対策—DOTS事業の推進と成果。結核。2008；83：611-620。
- 9) 多田有希、大森正子、伊藤邦彦、他：川崎市の結核対策—DOTS事業推進を起点として。結核。2004；79：17-24。
- 10) 松本健二、小向 潤、笠井 幸、他：大阪市における肺結核患者の服薬中断リスクと治療成績。結核。2014；89：593-599。
- 11) 松本健二、小向 潤、吉田英樹、他：大阪市における喀痰塗抹陽性肺結核患者のDOTS実施状況と治療成績。結核。2012；87：737-741。
- 12) 伊藤邦彦、吉山 崇、永田容子、他：結核治療中断を防ぐために何が必要か？ 結核。2008；83：621-628。

Original Article

DOTS AND TREATMENT RESULTS IN PATIENTS
WITH EXTRA-PULMONARY TUBERCULOSIS IN OSAKA CITY

Kenji MATSUMOTO, Jun KOMUKAI, Yuko TSUDA, Akinori OKUMACHI,
Kanae FURUKAWA, Maiko ADACHI, Naoko SHIMIZU, and Kazumi SAITO

Abstract [Purpose] To improve the treatment outcomes by analyzing/evaluating the association between DOTS and treatment outcomes in patients with extra-pulmonary tuberculosis.

[Methods] The subjects were patients with extra-pulmonary tuberculosis newly registered in Osaka City between 2012 and 2014. As controls, patients with pulmonary tuberculosis during this period were enrolled. Patients in whom compliance was confirmed once a month or more were regarded as completing DOTS.

[Results] There were 434 patients with extra-pulmonary tuberculosis. Treatment was completed in 73.3% of these patients. Defaulted rates accounted for 9.4%. The mortality rate was 13.4%. Treatment is being conducted in 2.8%. Furthermore, 0.7% was transferred out. The results were unclear in 0.5%. We investigated changes in the DOTS and defaulted rates, excluding patients who died, those who were referred to other hospitals, those receiving treatment, and those whose results were unclear. The DOTS rates in 2012, 2013, and 2014 were 85.5, 87.5, and 91.2%, respectively, showing a slight increase. The defaulted rates were 14.5, 10.7, and 7.8%, respectively, showing a decrease. When comparing the results between the extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis patients, the defaulted rates were 11.4 and 6.2%, respectively; the percentage was significantly higher in the extra-pulmonary tuberculosis patients. The DOTS rates were 87.7 and 97.2%, respectively; the percentage was significantly lower in the extra-pulmonary tuberculosis patients.

There were 41 defaulted cases. The reasons were "side effects" in 41.5%, "physicians' instructions" in 24.4%, "self-discontinuation/refusal" in 22.0%, and "preferential treatment for other diseases" in 12.2%. In the extra-pulmonary tuberculosis patients, the proportion of those in whom "side effects" led to defaulted was higher than in the pulmonary tuberculosis patients, and that of those "self-discontinuation/refusal" was significantly lower.

[Conclusion] Although the defaulted rate has decreased with an increase in the DOTS rate in patients with extra-pulmonary tuberculosis, both the DOTS and defaulted rates were less favorable than in patients with pulmonary tuberculosis. In the future, it may be necessary to decrease the defaulted rate by intensifying DOTS. Of the reasons for defaulted, "side effects" and "physicians' instructions" accounted for a high percentage. Therefore, it may be important to provide medical institutions with information.

Key words: Extra-pulmonary tuberculosis, DOTS, Treatment outcome, Defaulted, Side effect, Pulmonary tuberculosis

Osaka City Public Health Office

Correspondence to: Kenji Matsumoto, Osaka City Public Health Office, 1-2-7-1000, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka 545-0051 Japan.

(E-mail: ke-matsumoto@city.osaka.lg.jp)