

大阪市における HIV 合併肺結核の結核治療成績に関連する要因

¹松本 健二 ¹小向 潤 ¹津田 侑子 ¹植田 英也
¹芦達麻衣子 ¹清水 直子 ¹齊藤 和美 ¹廣川 秀徹
²下内 昭

要旨：〔目的〕 HIV 合併肺結核の結核治療成績に関連する要因を分析評価することにより今後の対策に寄与する。〔方法〕 対象は2008～2014年、大阪市の新登録肺結核のうち HIV 合併が判明した例とした。対照として、性と年代をマッチングさせた2012～2014年の大阪市の新登録肺結核を用いた。分析は χ^2 検定および Fisher の直接法を用い、危険率5%未満を有意差ありとした。〔結果〕 ① HIV 合併肺結核は25例であり、すべて男性で平均年齢は43.2歳であった。② 喀痰塗抹陽性率は、HIV 合併肺結核では76.0%、一方、対照の肺結核250例では50.8%と前者で有意に高かった。③ 結核治療の服薬中断リスク項目：服薬中断リスク項目の検討では、HIV 合併肺結核は多い順に「服薬協力者なし」68.0%、「副作用」48.0%、「経済的な問題」32.0%、「肝障害」28.0%と続き、一方、対照の肺結核ではそれぞれ33.2%、22.8%、16.0%、11.6%であり、各項目に有意差を認めた。④ DOTS実施率は、HIV 合併肺結核では68.0%、対照の肺結核では94.8%と、HIV 合併肺結核で有意に低かった。死亡、転出、治療中を除く治療成績の比較では、治療成功が HIV 合併肺結核は72.7%、対照の肺結核では92.9%と、HIV 合併肺結核で有意に低かった。HIV 合併肺結核の治療成功16例と失敗中断6例それぞれの中断リスクの平均個数は3.8個、2.8個と治療成功例で多かったが、DOTS実施率は75.0%、33.3%と、治療成功例でDOTS実施率が高かった。〔結論〕 HIV 合併肺結核は対照の肺結核より結核の治療成績が有意に悪かった。HIV 合併肺結核では服薬中断リスク項目を多く認め、かつDOTS実施率が低かったため、服薬中断のリスクアセスメントを適切に行い、服薬支援を強化するべきであると考えられた。

キーワード：肺結核, HIV, 二重感染, DOTS, 治療成績, 服薬中断リスク

緒 言

結核予防会結核研究所疫学情報センターによると、2014年の全国の新登録結核患者数は19,615例であり、このうち Human immunodeficiency virus (HIV) 検査陽性は0.22%であった。大阪市の2014年の結核罹患率は36.8であり、都道府県政令指定都市の中で最も高く、全国の約2.4倍となっている¹⁾。また、HIV/エイズは2014年の厚生労働省エイズ動向委員会の報告²⁾では、大阪府はHIVが156例、エイズが53例であり、HIV、エイズともに都道府県の中で、報告数、人口当たりの報告数とも東京都に次い

で2番目に多かった。大阪府の中で大阪市はHIV 130例、エイズ42例と大阪府のHIV/エイズの大半を占めていた。すなわち、大阪市は結核、HIV/エイズとも多い地域であるが、われわれは2008～2011年、大阪市の新登録結核患者5,038例のうち結核治療時にHIV 合併が判明した割合が0.36%であったと報告した³⁾。

国連合同エイズ計画 (UNAIDS) のファクトシート⁴⁾によると、2014年は全世界で120万人 [100～150万人] がエイズに関連する原因により死亡した。結核は依然として、HIV 陽性者の主要な死因であり、エイズ関連死の5分の1を占めている。それでも、治療が行われている

¹大阪市保健所, ²大阪市西成区保健福祉センター

連絡先：松本健二, 大阪市保健所, 〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000

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

(Received 11 Aug. 2016/ Accepted 8 Oct. 2016)

割合が増加したことなどにより2004年以降36%減少し、治療の有効性は明らかとなっている。だが、国内ではHIV合併結核患者の結核治療時のDirectly Observed Treatment, Short-course (DOTS) や治療成績に関する詳細な報告は、これまでに見当たらなかった。

そこで、今回、大阪市における新登録肺結核患者におけるHIV合併例に対し大阪市の用いている服薬中断のリスク項目とDOTS実施状況や治療成績との関連を分析・評価したので報告する。

方 法

対象は2008～2014年、大阪市の新登録肺結核のうち結核治療時にHIV合併が判明した例(TB/HIV)とした。比較群の1として、HIV非合併肺結核として2012～2014年の大阪市の新登録肺結核患者のうち結核治療時にHIV感染無しあるいは有無が不明な結核症例を用いた(TB1)。これらの情報は結核患者登録票あるいは疫学情報センターの結核登録者情報システム⁵⁾、主治医への聞き取りより得た。比較群の2として、上記TB1の中からTB/HIVと性・年代を一致させた患者をTB/HIV患者の10倍抽出し、さらなる検討を加えた(TB2)。

調査項目は性別と年齢、喀痰塗抹検査結果、服薬中断リスク要因、服薬支援状況、治療成績等とした。

服薬中断リスク要因は大阪市の用いている以下の項目(「HIV/AIDS」を除いた)を検討した。

医学的リスク項目：①薬剤耐性 (INH/RFP) (INHあるいはRFPのいずれかまたは両方の薬剤に耐性)、②糖尿病、③免疫抑制剤・抗がん剤使用、④副腎皮質ホルモン剤使用、⑤人工透析、⑥肝障害、⑦副作用

社会的リスク項目：①登録時住所不定、②治療中断歴、③服薬協力者なし、④介護の必要な高齢者、⑤アルコール・薬物依存、⑥重篤な精神疾患、⑦経済的な問題、⑧病識の低さ、⑨不規則な生活、⑩その他

服薬支援の評価としてDOTSの実施状況を見た。地域DOTSのタイプは以下のように分類した。Aタイプ：週5日以上服薬確認。Bタイプ：週1日以上服薬確認。Cタイプ：月1日以上連絡確認。この分類によって、対象とした各患者のDOTSのタイプを調査した。大阪市におけるDOTSタイプの選択方法は、喀痰塗抹陽性はBタイプのDOTSを選択するが、日本版DOTSを参考に⁶⁾、中断リスクが高いと判断した場合Aタイプとする。喀痰塗抹陰性はCタイプのDOTSを選択するが、中断リスクが高いと判断した場合、中断リスクに応じてBあるいはAタイプを選択する。ただし、患者が拒否した場合は可能な限りCタイプを勧め、無理な場合は未実施としている。また、服薬期間中に、トータル3分の1以上DOTS未実施期間がある場合DOTS未実施とした。2種類以上

のDOTSタイプを実施した場合は実施回数の少ないタイプとした(例：BとAが混在の場合はBとする)。ただし回数の少ないタイプが1カ月以内の場合は、回数の多いタイプとした。

治療成績は新規に登録された翌年の12月の調査結果を採用し、疫学情報センターの結核登録者情報システム⁵⁾における治療成績の判定に従って、治癒、治療完了、治療失敗、脱落・中断、転出、死亡に分類した。治癒は十分な治療期間を満たし、少なくとも連続した培養陰性を2回確認、うち1回は治療終了月を含む3カ月以内とした。治療完了は、培養陰性は確認されなかったが十分な治療期間を満たすこととした。治療失敗は治療開始後5カ月目以降に採取された検体から培養陽性を確認とした。脱落・中断は連続60日以上治療中断、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。治癒、治療完了を「治療成功」とし、治療失敗、脱落・中断を「失敗中断」とした。

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 検定あるいはFisherの直接法を用い、5%未満を有意差ありとした。

結 果

(1) 年齢と性別：2008～2014年の7年間で大阪市の新登録肺結核患者は7,056例で、HIVを合併していることが明らかになったのは25例(0.35%)であった。TB/HIVは、すべて男性で平均年齢は43.2歳であった。一方、比較群のTB1とした2,750例の男性割合は72.9%、平均年齢は64.4歳と有意差を認めた(Table 1)。

(2) 喀痰塗抹陽性率：TB/HIVの25例では76.0%、一方、比較群のTB2としてマッチングを行った250例では50.8%と前者で有意に高かった(Table 2)。

(3) 結核治療の服薬中断リスク項目：医学的リスク7項目、社会的リスク10項目の検討では、TB/HIVは多い順に「服薬協力者なし」68.0%、「副作用」48.0%、「経済的な問題」32.0%、「肝障害」28.0%と続き、一方、比較群のTB2ではそれぞれ33.2%、22.8%、16.0%、11.6%であり、各項目に有意差を認めた(Fig.)。また、服薬中断リスク項目数はTB/HIVが 3.4 ± 1.3 、TBが 1.7 ± 1.5 であり、TB/HIVが有意に多かった。

(4) 結核治療の服薬支援と治療成績：DOTSタイプAあるいはBあるいはCの実施率は、TB/HIVの25例では68.0%、比較群のTB2でマッチングを行った250例では94.8%と、TB/HIVで有意に低かった。DOTSタイプAあるいはBの実施率は、TB/HIV喀痰塗抹陽性肺結核19例では52.6%、比較群のTB2でマッチングを行った喀痰塗抹陽性127例では85.8%と、TB/HIV喀痰塗抹陽性肺結核

で有意に低かった (Table 3)。

治療成績は、TB/HIVの25例と比較群のTB2でマッチングを行った250例の比較ではそれぞれ治療成功が64.0%, 83.2%, 失敗中断が24.0%, 6.4%, 死亡が8.0%, 2.8%, 治療中が4.0%, 4.4%, 転出が0%, 3.2%であり、TB/

HIVでは治療成功割合が有意に低く、失敗中断割合が有意に高かった (Table 4)。

TB/HIVの治療成功16例と失敗中断6例それぞれの中断リスクの平均個数は3.8個、2.8個と治療成功例で多かったが、DOTSタイプAあるいはBあるいはCの実施率は75.0%, 33.3%, DOTSタイプAあるいはBの実施率は50.0%, 16.7%と治療成功例でDOTS実施率が高かった (Table 5)。

Table 1 Pulmonary TB patients with HIV infection and pulmonary TB patients by sex and age group

	TB/HIV* n=25	TB1** n=2750
Male	25 (100%)	2005 (72.9%)
Female	0	745 (27.1%)
Age (years)		
Mean±SD	43.2±14.5	64.4±17.7***
0-19	1 (4.0%)	30 (1.1%)
20-29	3 (12.0%)	144 (5.2%)
30-39	8 (32.0%)	179 (6.5%)
40-49	5 (20.0%)	246 (8.9%)
50-59	4 (16.0%)	312 (11.3%)
60-	4 (16.0%)	1839 (66.9%)****

*Pulmonary TB patients with HIV infection who were newly registered between 2008 and 2014

**Pulmonary TB patients who were newly registered between 2012 and 2014

P<0.01(t-test), *P<0.01 (χ^2 test)

考 察

本研究におけるTB/HIVはすべて男性で平均年齢は

Table 2 Comparison of smear positive rate between TB/HIV and TB

	No. of cases	No. of smear positive
TB/HIV**	25	19 (76.0%)
TB2***	250	127 (50.8%)*

*P<0.05 (χ^2 test)

**Pulmonary TB patients with HIV infection who were newly registered between 2008 and 2014

***Pulmonary TB patients who were newly registered between 2012 and 2014 were matched according to their sex and age in order to compare the type of TB/HIV

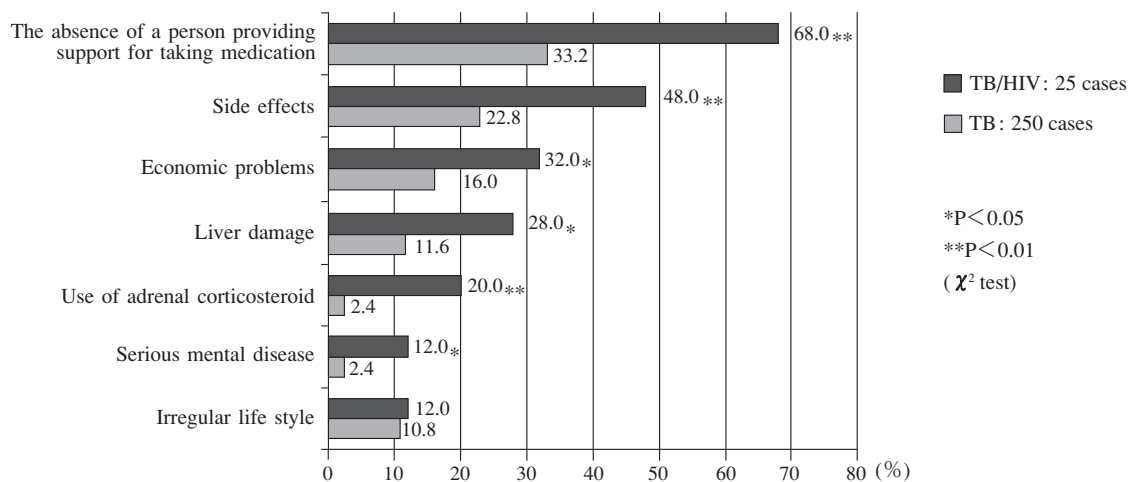


Fig. Risk factors for failed/defaulted TB/HIV vs. TB

Table 3 Comparison of type of DOTS between TB/HIV and TB

Type of DOTS	Pulmonary TB		Type of DOTS	Smear positive pulmonary TB	
	TB/HIV* ¹	TB2* ²		TB/HIV	TB2
A* ³ , B* ⁴ , C* ⁵	17 (68.0%)	237 (94.8%)* ⁶	A, B	10 (52.6%)	109 (85.8%)* ⁷
No	8 (32.0%)	13 (5.2%)	C, No	9 (47.4%)	18 (14.2%)
Total	25 (100%)	250 (100%)	Total	19 (100%)	127 (100%)

*¹ Pulmonary TB patients with HIV infection who were newly registered between 2008 and 2014

*² Pulmonary TB patients who were newly registered between 2012 and 2014 were matched according to their sex and age in order to compare the type of TB/HIV

*³ Confirmation of medication on 5 days or more weekly

*⁴ Confirmation of medication on one day or more weekly

*⁵ Confirmation of contact on one day or more monthly

*⁶ P<0.01 (χ^2 test),

*⁷ P<0.05 (Fisher's exact test)

43.2歳であり、HIV合併が明らかでなかった結核患者とは性別、年齢構成とも大きく異なっていた。ただし、今回、比較群としたHIV非合併肺結核はHIV陽性が確認できなかった患者としたが、前述のように結核患者のHIV合併率は低いと推測されるが、一部にHIV陽性が含まれている可能性があり、特にHIV合併結核の年代とマッチングさせたグループではさらにHIV陽性率が高いと考えられた。永井ら⁷⁾や笠井ら⁸⁾が報告したように、TB/HIVはHIV非合併TB（以下TBのみ）に比べ年代が若く、男性に偏っていた。井上⁹⁾は厚生労働省に届け出られた結核集団感染109事例における初発患者の分析を行い、年齢・性別では70歳以上で初発患者率が低く、10~39歳、男性で初発患者率が高いと報告した。われわれも大阪市の結核集団感染13事例における初発患者の分析を行い、30~59歳、男性で初発患者率が高いと報告した¹⁰⁾。したがって、年代と性別からはTB/HIVは感染源として重要で、早期発見と確実な治療が必要であると考えられた。

服薬中断リスクの検討では、TB/HIVは大阪府が定めたリスク項目の「服薬協力者なし」が最も多く、TBのみより有意に多かった。われわれは大阪府の新登録喀痰塗抹陽性肺結核患者を対象とした研究における失敗中断例の調査で「服薬協力者なし」が最も多かったと報告した¹¹⁾。また、TB/HIVは「副作用」「経済的な問題」「肝障害」も有意に多く、リスク項目数も有意に多かった。わ

れわれの新登録肺結核患者の研究における失敗中断例ではリスク項目数が有意に多かったと報告した¹²⁾。したがって、TB/HIVでは服薬支援を強化すべき患者が多いと考えられた。しかし、DOTS実施状況を見ると、TB/HIVはTBのみよりDOTS実施率が有意に低かった。服薬中断のリスクアセスメントをしてDOTSタイプを決めるため、原則どおりならばTB/HIVのほうがDOTS実施率は高くならなければならない。TB/HIVのDOTSに関する先行研究は見当たらないが、われわれは、大阪府の新登録喀痰塗抹陽性肺結核患者のDOTS未実施理由の調査で、「患者が多忙」「患者が必要を感じない」「患者が関わりを拒否」が上位3位を占めたと報告した¹¹⁾。今回、TB/HIVでDOTS実施率が低い理由に関しては、われわれが社会的リスク項目とした「服薬協力者なし」「経済的問題」が比較群に比べ有意に多かったことから、HIV陽性者に対する偏見や差別、行政への不信感、社会との関わりを拒否など、HIV陽性者であるということのさまざまな背景が関与している可能性が高い。これに関しては個々の事例に対し十分な調査を行い、原因を明らかにし、適切な服薬支援につなげる必要があると考えられた。

死亡、転出、治療中を除く治療成績の検討では、失敗中断率はTB/HIVはTBのみより有意に高かった。また、TB/HIVの治療成功16例と失敗中断6例の比較では、服薬中断リスク項目数は治療成功群で3.8個、失敗中断群で2.8個と、むしろ治療成功群で多かったが、DOTS実施率はそれぞれ、75.0%、33.3%と治療成功群で多かった。われわれは、大阪府における2011年の新登録肺結核患者のうち、外来治療を要した患者を対象とし、従属変数を「治療成功」「失敗中断」とし、医学的・社会的リスク項目、Bタイプ以上のDOTS実施の有無等を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を実施したところ、Bタイプ以上のDOTS実施により有意に「治療成功」が多かったと報告した¹²⁾。したがって、TB/HIVも服薬中断リスクが高くてもDOTSを強化することにより治療成績が改善することが考えられた。

今後、われわれは、TB/HIVの治療成績の改善のため、

Table 4 Comparison of treatment outcome between TB/HIV and TB

Treatment outcome	Pulmonary TB	
	TB/HIV*	TB2**
Treatment success	16 (64.0%)	208 (83.2%)
Failed/defaulted	6 (24.0)	16 (6.4)
Died	2 (8.0)	7 (2.8)
On treatment	1 (4.0)	11 (4.4)
Transferred out	0	8 (3.2)
Total	25 (100)	250 (100)

*Pulmonary TB patients with HIV infection who were newly registered between 2008 and 2014

**Pulmonary TB patients who were newly registered between 2012 and 2014 were matched according to their sex and age in order to compare the type of TB/HIV

***P<0.01 (χ^2 test)

Table 5 DOTS and risk factors for failed/defaulted on treatment outcomes

Treatment outcome	TB/HIV* ¹		
	(Excluded cases: died, on treatment, transferred out, not evaluated)		
	Type of DOTS		No. of risk factors
A* ² , B* ³ , C* ⁴	A, B		
Treatment success (n=16)	12 (75.0%)	8 (50.0%)	3.8±1.4
Failed/defaulted (n=6)	2 (33.3)	1 (16.7)	2.8±1.2

*¹ Pulmonary TB patients with HIV infection who were newly registered between 2008 and 2014

*² Confirmation of medication on 5 days or more weekly

*³ Confirmation of medication on one day or more weekly

*⁴ Confirmation of contact on one day or more monthly

服薬中断リスク項目数が多いにもかかわらずDOTSが不十分になっている理由を詳細に調査する必要があると考えられた。また、患者ごとの服薬中断のリスクアセスメントを的確に行い、患者のニーズに合ったDOTS実施方法を選択し、DOTS導入後も患者が無理なくDOTSを利用できているか評価を行う必要がある。患者の立場に立って、最後まで確実に支援することが治療成功のために必要であると考えられた。

謝 辞

本調査は、「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業・地域における結核対策に関する研究（課題管理番号：H26-新興実用化-一般-001，研究代表者 石川信克）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、本稿作成にあたり、貴重なご意見を頂戴しご協力いただきました大阪市保健所結核対策担当の職員の皆様に心より感謝いたします。

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) 疫学情報センター：結核の統計. 2014. <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/nenpo/> (2016年6月20日アクセス)
- 2) 厚生労働省：平成26（2014）年エイズ発生動向年報. http://api-net.jfap.or.jp/status/2013/13nenpo/nenpo_menu.htm (2016年6月20日アクセス)
- 3) 松本健二：大阪市におけるHIV合併結核の現状と患者管理に関する検討. 日本エイズ学会誌. 2016；18：218-223.
- 4) 2014 Report on the Global AIDS epidemic. http://www.unaids.org/sites/default/files/documents/WAD2015_FactSheet_en.pdf (2016年6月20日アクセス)
- 5) 疫学情報センター：結核登録者情報システム. <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/resist> (2016年6月20日アクセス)
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知：今後の結核対策の推進・強化について. 健感発第0220001号, 2003年2月20日.
- 7) 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘, 他：結核患者における抗HIV抗体陽性率の検討. 結核. 2001；76：679-684.
- 8) 笠井大介, 廣田和之, 伊熊素子, 他：HIV感染症患者に合併した結核に関する検討. 日呼吸誌. 2015；4：66-71.
- 9) 井上武夫：結核集団感染109事例における初発患者の特徴. 結核. 2008；83：465-469.
- 10) 松本健二, 小向 潤, 笠井 幸, 他：大阪市における結核集団感染事例の初発患者の検討. 結核. 2015；90：447-451.
- 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) 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.

Original Article

TREATMENT SUPPORT AND TREATMENT OUTCOMES OF
PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION
IN OSAKA CITY

¹Kenji MATSUMOTO, ¹Jun KOMUKAI, ¹Yuko TSUDA, ¹Hideya UEDA,
¹Maiko ADACHI, ¹Naoko SHIMIZU, ¹Kazumi SAITO, ¹Hidetetsu HIROKAWA,
and ²Akira SHIMOUCI

Abstract [Objective] To contribute to countermeasures against pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection through analyzing and evaluating its treatment outcomes and patient management.

[Methods] The subjects were pulmonary tuberculosis patients newly registered between 2008 and 2014 in whom concomitant HIV infection was detected. For the control, sex- and generation-matched pulmonary tuberculosis patients newly registered in Osaka City between 2012 and 2014 were adopted. On analysis, the χ^2 test and Fisher's exact test were used, and a significance level below 5% was regarded as significant.

[Results] 1) There were 25 pulmonary tuberculosis patients complicated by HIV. All were male and the mean age was 43.2 years old.

2) The sputum smear positivity rate was 76.0% in the pulmonary tuberculosis patients complicated by HIV and 50.8% in 250 control pulmonary tuberculosis patients, showing a significantly higher rate in the former.

3) Risk factors for the discontinuation of medication for tuberculosis: In the patients complicated by HIV, the following risks of the discontinuation of medication were noted in the order of a decreasing frequency: 'Lack of medication helpers' in 68.0%, 'Side effects' in 48.0%, 'Financial problems' in 32.0%, and 'Liver damage' in 28.0%. Those in the control pulmonary tuberculosis patients were 33.2%, 22.8%, 16.0%, and 11.6%, respectively, showing a significant difference in each factor.

4) The DOTS executing rates were 68.0% and 94.8% in the patients complicated by HIV and control patients, respectively, showing that it was significantly lower in the patients complicated by HIV. On comparison of the treatment

outcomes excluding died, on treatment, transferred out, not evaluated, treatment succeeded in 72.7% in the patients complicated by HIV and 92.9% in the control patients, showing a significantly lower success rate in the patients complicated by HIV. The numbers of risk factors of discontinuation in 16 and 6 patients complicated by HIV in whom treatment succeeded and treatment failed/defaulted were 3.8 and 2.8, respectively, showing that the number was higher in patients with successful treatment, and the DOTS execution rates were 75.0% and 33.3%, respectively, showing a higher rate in the successful treatment cases.

[Conclusion] The treatment outcome was significantly poorer in pulmonary tuberculosis patients complicated by HIV than in the control pulmonary tuberculosis patients. More risk factors for the discontinuation of medication were observed and the DOTS execution rate was lower in the patients complicated by HIV, suggesting that risk assessment for the discontinuation of medication should be appropriately performed, and support for medication should be strengthened.

Key words: Pulmonary tuberculosis, HIV, Co-infection, DOTS, Treatment outcome, Risk factors for failed/defaulted

¹Osaka City Public Health Office, ²Nishinari Ward Office, Osaka City

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)