

Control) の記録をもとに、規制導入後の最初の 2 年間 (1993 年 4 月 29 日～1995 年 4 月 29 日) に法的措置の対象となった患者を調べ出した。複数の型の命令を受けていた患者もあった。DOT の記録、司法記録 (legal records)、診療所の記録、また中央の結核登録所の資料も調査の対象となった。拘束措置を受けた患者については、結核関連の入院記録も調査された。また 1997 年 12 月 31 日までに入手可能なその後の資料も調査された。

法的規制措置を受けた患者と他の結核患者の特徴を比較するため、1993 年と 1994 年に結核と診断され規制措置を受けた患者のデータと、同時期に結核と診断されながらも規制措置の対象とならなかったニューヨーク市の全結核患者の結核登録所資料が比較された。この比較分析は 1993 年と 1994 年の診断例だけを対象として行われた。

コンプライアンス Compliance は「処方された薬剤の少なくとも 80% 以上を服薬した場合」と定義され、週単位で計算された。「ホームレス」の定義は、記録資料に「シェルター (ホームレス収容所) に滞在し」、もしくは「ホームレスとして記録されている」患者を指しており、ここで「ホームレス」と分類された患者の全てが規制措置を受けた時点でホームレスであった事を意味するものではない。多剤耐性は、「少なくともイソニアジドとリファンピシンに対する耐性」と定義された。

統計解析

二変量分析と層別分析には EpiInfo ver6.03 を使用した。割合の比較にはカイ二乗検定法が用いられた。拘束につながるリスク要因の比較にはオッズ比と 95% 信頼区間を、またノンパラメトリック検定にはウイルクソン順位和検定をそれぞれ適用した。ロジスティック回帰分析には SAS 統計ソフト (前進的変数選択法) を用いた。使用されたモデルは 2 種類の多変量モデルである。一方のモデルには、1993 年と 1994 年に登録された全結核患者の人口学的・社会的特徴、特定の病気に関する特性が含まれ、何らかの法的措置につながるリスクを算定した。もう一方のモデルでは、調査期間中に規制措置を受けた患者について、人口学的・社会的変数、病気に関連する変数、そしてそれらの患者の治療に対する協力の度合いを含み、DOT を義務づけられた患者を対照群として、拘束措置につながるリスクを算定したものである。P 値はすべて両側検定で評価し、P 値が 0.05 以下の場合には統計的有意性があるものとする。

結 果

平均して 31 人 (レンジ 1~49) の患者は常時拘留状態にあった。拘束措置下にあった患者の割合は、最低でも 8000 人以上であった全結核患者数に対して

常に2%を下回った。調査期間中に法的規制命令を受けた328人の患者のうち24人は結核に罹患していなかった（9人は結核疑いのため検査を受けること、4人は診断結果が出るまでの間DOTを受けること、11人は結核でないと診断されるまで拘束されることを命じられた）。分析調査は結核と断定された残りの304人を対象としておこなわれた。

社会的・人口学的特徴

1993年4月29日から1995年4月29日までの間に、平均年齢35歳（レンジ、16～73）の結核患者304人に対して治療完了を目的とした法的規制措置が発令された（図1）。全患者の内訳は、男性170人（56%）、黒人211人（69%）、白人21人（7%）、スペイン系住民68人（22%）、アジア系住民4人（1%）であった。患者304人のうち273人（90%）はアメリカ合衆国もしくはプエルトリコ生まれである。また、147人（48%）の患者はHIVに感染しており、103人（34%）はHIVテストで陰性とわかった。残りの54人（18%）のHIV感染状態は不明である。

規制措置の対象となった患者のうち152人（50%）はホームレスの既往歴を持っており、128人（42%）は薬物注射の経験があった。183人（60%）は「クラック」（コカイン）の使用経歴があり、191人（63%）はアルコール中毒の既往があった。また、145人（48%）は投獄された経歴があった。拘束措置の対象となった患者の中で、ホームレスの既往歴を持つ者のうち約半数は、拘束措置を受けた時点でホームレスであった。1993年、1994年に結核であると診断された患者のうち最も多く拘束措置やその他の規制措置の対象となったのは、一様にクラックの使用経歴がある者、投獄された経歴のある者であった。しかしながら、深刻な社会的問題を抱える結核患者の大部分については規制措置の必要性は全く認められず、拘束措置を受けた者もごく少数にとどまった（表2）。

結核の病歴

304人の患者のうち265人（87%）は抗酸菌塗抹陽性であり、153人（50%）は空洞性結核であった。124人（41%）には薬剤耐性が確認されており、また78人（26%）は多剤耐性結核を罹患していた。

患者304人は法的規制措置を受ける以前に平均3回（レンジ0～22）の結核関連の入院経験があり、また平均して一回（レンジ0～16）は医師の指示に抗して病院を離脱した既往がある。市衛生部が規制措置を発令する以前の結核関連の入院期間を全て累計すると、患者1人当たり平均して5週間（レンジ0～100）となった。

直接監視下治療 (DOT)

規制措置が発令される以前の段階で、患者 304 人中 276 人 (91%) は自発的 DOT を勧められた。155 人 (56%) はそれに従って平均 28 週間 (レンジ 2~159) 自発的に DOT を受けたが、彼らは必要期間の 1/3 しか協力的でなく、また住所がわかっていたのは平均 10 週間 (レンジ 1~116) だけであった。自発的 DOT を勧められなかった 28 人 (9%) の患者のなかで、まず DOT を指示されることなしに拘束された者は皆無であった。

規制措置の対象となった 304 人のうち 233 人 (77%) は直接監視下で治療を受けることを命じられた。そのうちの 174 人 (75%) はその後拘束措置を受けるに至らなかった。治療に非協力的であった 17 人の患者には警告通知が送付された。

拘束措置

拘束措置を受けた 139 人 (46%) の患者のうち、23 人は平均 3 週間 (レンジ 1~18)、感染性期間中のみ拘留された。他の 116 人は平均 28 週間 (レンジ 0~138) の長期にわたる拘束措置を受けた。そのうちの 97 人はゴールドウオーター記念病院に平均 23 週間 (レンジ 2~138) 収容された。拘束措置を受けゴールドウオーター記念病院で治療を完了した患者のうち、薬剤感受性菌株の患者 47 人は平均 21 週間 (レンジ 6~34)、多剤耐性菌株が分離された患者 21 人は平均 50 週間 (レンジ 2~138) 拘留された。長期拘束措置を受けた 116 人のうち 35 人 (30%) は治療完了前に退院し、その後は法廷の命令で平均 21 週間 (レンジ 1~98) 直接監視下での治療を受けた。

治療成績

調査の対象となった 304 人の患者のうち 48 人 (16%) は HMV 感染の併発症を要因として治療期間中に死亡した。そのうちの 12 人は拘束期間中に、5 人は結核のため死亡した。死亡した患者 48 人、転居した患者 5 人、多剤耐性結核のため 1997 年 12 月の段階でまだ治療を受けている患者 6 人を除いた患者のうち 96% (245 人中 235 人) は治療を完了した。治療を完了しなかった 10 人のうち 4 人は、保健部の広範囲にわたる努力にもかかわらず所在が分からず、フォローアップ治療を受けなかった。他の 6 人は治療をほぼ終え陰性喀痰培養陰性となった後でそれ以上の治療を受けることを拒否した。

強制的 DOT 治療に非協力的であったため警告通知を受けた 17 人のうち 13 人はその後治療を完了し拘束措置を受けず、1 人は拘束期間中は治療に協力的であり、1 人は拘束期間後に治療を完了し、1 人はフォローアップ治療を受けず、もう 1 人は所定期間の治療をほぼ終えた後それ以上の治療を拒否した。非

感染性期間に拘束措置を受け治療完了前に退院した 35 人のうち、31 人はその後治療を完了し、1 人は多剤耐性結核のためその後も DOT を受け、1 人は再度拘束措置を受け、1 人はフォローアップ治療を受けず、もう 1 人は死亡した。

薬剤感受性結核を罹患し治療を完了した 153 人の患者の診断時から治療完了までの平均期間は 17 ヶ月（レンジ 5～130）であった。また、規制命令が発令されてから治療終了までの平均期間は 9 ヶ月（レンジ 1～44）であった。多剤対性結核を罹患し治療を完了した 48 人の患者の診断時から治療完了までの平均期間は 38 ヶ月（レンジ 12～157）、規制命令が発令されてから治療終了までの平均期間は 18 ヶ月（レンジ 2.3～44）であった。残りの 34 人は何らかの薬剤耐性ともっていた。

規制プログラム下の患者とその他の患者の比較

216 人の患者が 1993 年、1994 年に結核と診断され調査期間中に法的規制措置を受けた。これらの患者と 1993 年、1994 年に診断を受けた残りの 6014 人の結核患者を比較した多変数分析の結果、保健省の規制措置発令につながる重大な要因としてアルコール中毒の既往歴（オッズ比, 6.2; 95% C.I., 4.3～8.9; $P<0.001$ ）、クラック使用の既往歴（オッズ比, 4.8; 95% C.I., 3.3～6.8; $P<0.001$ ）、ホームレスの既往歴（オッズ比, 3.5; 95% C.I., 2.4～5.1; $P<0.001$ ）、注射薬物の使用の既往歴（オッズ比, 1.8; 95% C.I., 1.2～2.6; $P=0.004$ ）、多剤対性結核の罹患（オッズ比, 2.5; 95% C.I., 1.5～4.2; $P<0.001$ ）、懲役の既往歴（オッズ比, 8.1; 95% C.I., 5.6～12.0; $P<0.001$ ）、そして女性であること（オッズ比, 3.4; 95% C.I., 2.3～4.9; $P<0.001$ ）が挙げられた。HIV 感染と規制措置は関連性が低いことがわかった（オッズ比, 0.6; 95% C.I., 0.4 ～ 0.9; $P=0.02$ ）。

強制的 DOT を受けた患者と拘束措置を受けた患者の比較

拘束措置を受けた患者は DOT 治療を義務づけられるに留まった患者と類似点が多いが、傾向としては空洞性結核を罹患していること、より長期間塗抹培養陽性であること、またホームレスの既往歴を持っていることがより多い（図 3）。拘束措置を受けた患者は遥かに多くの規制プログラム参加以前の結核関連の入院歴、また医師の助言に抗して病院を離脱した既往歴を持ち、彼らが自発的 DOT を勧められることはその他の場合に比べて少なく、また勧められた場合でも承諾しない傾向がより強かった（図 4）。多変数分析の結果、拘束措置につながる重大な要因として、医師の助言に抗して病院を離脱した既往歴（オッズ比, 6.2; 95% C.I., 2.3 ～ 16.4; $P<0.001$ ）、強制的 DOT への非協力（オッズ比, 4.3; 95% C.I., 1.4 ～ 13.3; $P<0.01$ ）が挙げられた。

討 論

拘束命令を含む法的規制プログラムはニューヨーク市の結核対策成功のため小規模ではあるが主要な役割を果たした。規制導入の最初の2年間に治療完遂のため拘束されたのはニューヨーク市の全結核患者の2%以下と、アルコール依存、ホームレス、または懲役の既往のある患者のうち少数のものであった。DOTを受けることを命じられた患者のうち75%の者と、そのような強制的治療に応じず警告通知を送付された患者のうち76%の者については拘束措置は必要とされなかった。これらの措置の成功は、拘束措置発令を急ぎ過ぎると患者の自由を必要以上に妨げる恐れがあるということを示すものである。確実な治療のためより緩やかな措置に優先して拘束を命令する権限は法廷によって保健部に認められたものであり、また患者が規制措置から免れ結核を拡散するのを防ぐための重要なものであったがこれが行使されることは稀であった。強制的DOTの成功は拘束措置に対する脅威に基づいたものである。というのは、治療に非協力的だった患者には、治療規則に従わない場合は拘束措置の対象となり得るとの警告が与えられるのである。ニューヨーク市には幸いにも患者拘束のための監護病棟 Secure ward のある病院が2箇所あり、結核患者を刑務所に拘留しなくてはならないという場合に起きたであろう深刻な道徳的問題を逃れることが出来た。多くの患者が治療への非協力の既往、重症結核、多剤耐性結核であったにもかかわらず、強制的DOTや拘束措置の行使の結果、治療完了率は96%となった。患者拘束の裁量がホームレスや薬物乱用の既往のある患者の差別的拘束につながるのではないかという懸念は実現しなかった。懲役、薬物乱用、またはホームレスの既往歴のある患者の占める割合は大きかったが、このような社会的問題を持つ結核患者の大多数は規制措置を全く必要としなかった。データ収集は規制プログラム下の患者についてより綿密に行われたので、これらの特徴を持ちながらも拘束措置を受けなかった患者の割合はこの調査で入手したデータの示すよりも実際には高い可能性もある。

拘束措置は公衆の健康保護のために必要と判断された時にのみ発令された。拘束措置の対象となった患者は公衆の健康を深刻な危険にさらすものであった。監視下での治療を義務づけられた外来患者と比べると、彼らは感染性期間が長く、医師の助言に抗して病院を離脱することや空洞性結核例が多かった。彼らは法規制がその対象としていた患者であり、DOTを受け入れず、入退院を繰り返す患者であり、拘束なしには治療を完了することができず、また菌をばらまく患者であった。

全結核患者の治療の遵行についてのデータは入手不可能であったため、治療に非協力的であった患者全員が法的規制の対象となったのか、また規制措置発令に際して全く偏見が無かったのかを証明することは出来ない。しかし、民間

の医師の治療を受けていた患者を含む全患者を厳重に監視することで、多剤対結核以外の患者の治療完遂率は1993年には89パーセント、1994年には94パーセントとなった。13,14 規制措置の対象となった患者のデータを見ると、拘束措置発令に際して人種的・社会的偏見は無かったといえる。治療に非協力的であった患者、また所在の分からなかった患者ほぼ全員が規制措置の対象となっており、そこに深刻な偏見の入り込む余地は全く無かった事は明らかである。

拘束治療プログラムの経費は相当のものであったが、しかしそうしなければかかった経費はそれをはるかに越えると思われる。本報で記述した患者の拘束期間中の入院経費は合計で約300万米ドルとなった（ニューヨーク市保健部：未発表データ）。加えて、拘束治療プログラムの人件費は、プログラムコーディネーター1名、記録資料の考査や法廷への出頭を担当する医師1名、規制措置のため委託された患者の医療記録の収集と考査、規制発令の準備、規制措置を受けた患者の監視、そして電話での質疑の応対を担当するスタッフ9名への給与を含む。同時期に保健部の顧問弁護士1名がすべての規制命令を法的見地から再考し、またその他の法律スタッフが患者たちとの聴聞会にニューヨーク市を代表して参加した。病院治療のコストを含む規制プログラムのコストは全盛期にはおそらく年間約200万米ドルにもなったであろう。

本プログラムには多大なコストがかかったが、それを上回る経済的利益が得られたと思われる。今回最終的に法的措置を受けた304人の患者の規制プログラム導入以前の再三にわたる非効果的入院治療のコストは総額2,500万米ドルを上回った（ニューヨーク市保健部：未発表データ）。規制プログラムはこのような出費を削減し、また結核拡散を防止したことで直接経費の大幅な節約につながった。

拘束措置発令の判断基準、心理的・社会的変数の定義づけや拘留設備に差異があるため他市の結核対策プログラムとの比較は困難である。しかし、アメリカ合衆国のどの都市と比べてもニューヨーク市の結核件数は2倍以上、また多剤対性疾患の件数も何倍も多いだけに、その拘束プログラムは国内で最も活発なものである。例として、ニューヨーク市での2年間の拘束件数はマサチューセッツの5年間の拘束件数とほぼ同数であった。しかしながらニューヨークでは拘束措置を受けた患者の割合は他の管轄区域よりも低かった。

ニューヨーク市の総結核件数が減少するにつれて拘束措置を受ける患者数も下降しており、1997年にはその数はわずか44人、結核患者全体の約2パーセントであった（ニューヨーク市保健部：未発表データ）。これは、存在する患者の発見と治療完了の成功を反映し、同時に結核罹患率の減少を反映するものであろう。規制の履行にあたって保健部はより緩やかな措置を多く用い、拘束措

置は治療を受けない者または受ける事の出来ない者だけを対象に発令された。患者の評定は結核に関する既往歴を基盤として行われたのであり、患者の社会的特徴に基づいたものではない。拘束はあくまで最後の治療手段であるが、ひとたび適用されたときには、治療完了に大きく役立った。

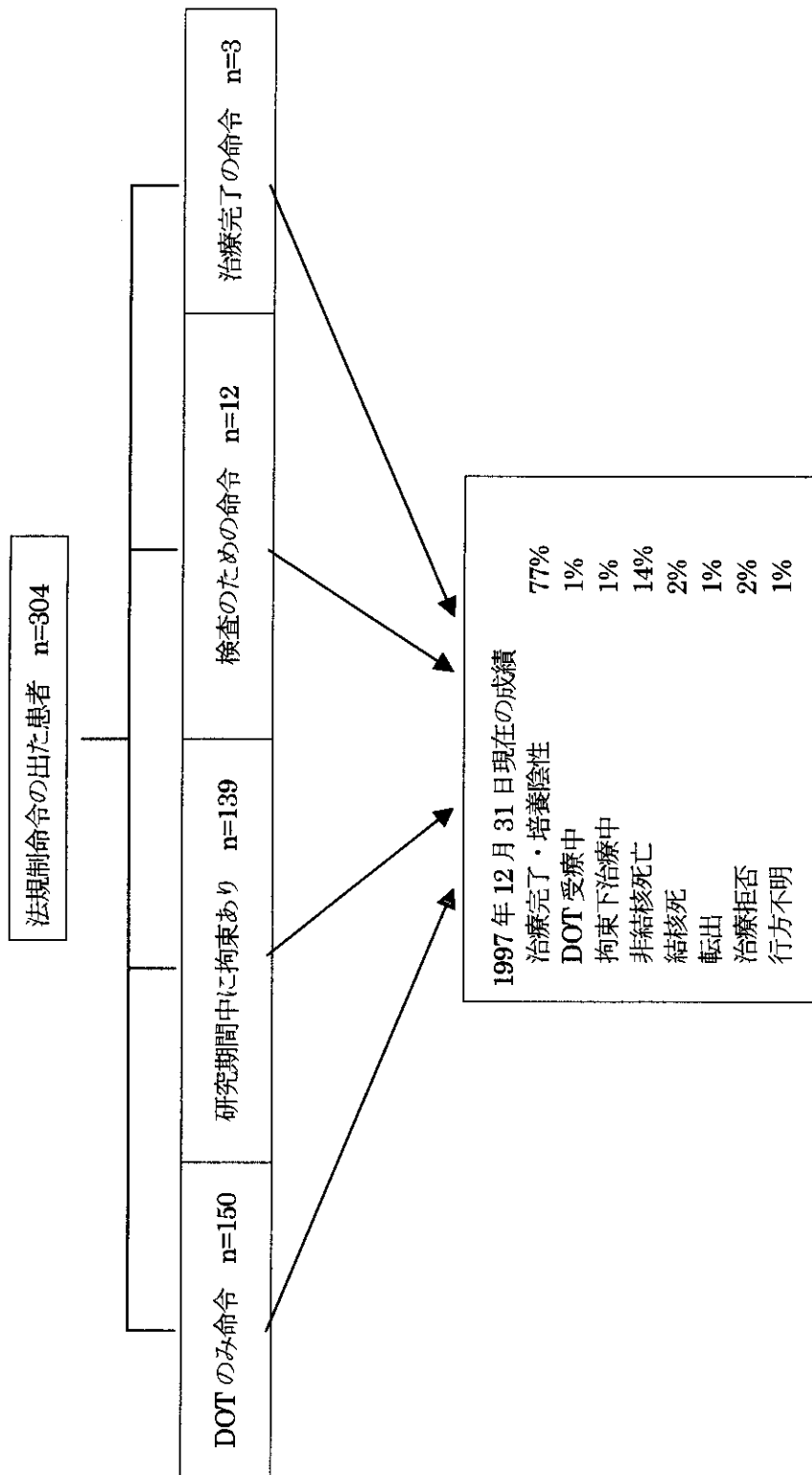
表1. 法的措置の型

内 容	要 件	解 除 の 条 件
外来または拘束下での結核疑いに対する検査の命令	臨床症状または結核歴があり、かつ外来受診または病院への紹介を拒絶	最短期間の経過（結核診断の成立ないし否定）、強制的な検査は禁止
治療完了の命令	医師の指示に反して離脱したことがある、または治療初期に非協力	患者は治療完了すること、ないし異なる指示がでる。
DOTの命令	自由意思によるDOTに対する非協力または過去に医師の指示に反して離脱したことがある、または感染性期間中に拘束命令を受けたことがある	治療完了、または自己服薬が許される、あるいは患者h拘束される。
拘束の予告通知	DOT 命令に対して、正当な理由なく2週間以上において80%以下しか協力しなかった	患者は治療完了するか、拘束されるか。
感染性期間中の拘束の命令	塗抹検査または臨床症状により感染性の証拠があり、かつ感染防止ガイドラインを遵守しないか外来で他から隔離されるのを拒否	患者は3回連続して菌陰性、ないし臨床的に非感染性になる。
非感染性期間中の拘束の命令	外来で治療を完了することが無理そうな相当の証拠がある（例、DOT 拒否、結核診断の拒否、住所確認不可能などの前歴があること）	患者は早期に法廷で命令されるDOTのために釈放される、または患者が治療を完了する。法廷の指示は定期的な点検される。
治癒前の拘束解除（非感染性患者）	環境が変化してDOTや外来治療が可能と思われることと（改心、薬物中毒の治療、居住環境の改善、家族の支援など）	患者は治療を完了するか、さもなければ外来治療に協力しなければ再度拘束される。

表2 1993-1994年に結核と診断された患者6014人における社会的問題

問題	人数	何らかの規制あり 数(%)	拘束あり 数(%)
静脈注射薬剤	921	93(10)	46(5)
アルコール依存	864	136(16)	57(7)
ホームレス	630	106(17)	54(9)
クラック使用	462	133(29)	62(13)
投獄	280	107(38)	51(18)

図1. ニューヨーク市保健条例改訂後の2年間に諸種の法規制命令を受けた患者の治療成績



厚生科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

薬剤耐性・長期入院結核患者に関する観察

分担研究者 青柳 昭雄（結核研究療法協議会）

研究要旨

結核療法研究協議会は、その参加施設の協力の下に、1960年代日本の結核治療に関して様々な角度からの研究を継続してきた。本研究はその一部をなすもので、①入院時薬剤耐性に関する研究、②平成5年度長期入院結核患者の追跡調査、③結核関連性膿胸に対する外科療法の検討、の3課題から成る。①は全国薬剤耐性サーベイランスとして1960年から定期的に行われてきたもので、その意義はきわめて大きい。今回は1997年時点の調査であるが、判定基準を国際的のものに改訂した最初の成績である。これから日本の薬剤耐性の状況は、以前と比してやや増加傾向にあることがうかがわれ、予断を許さないことが知られた。②は1年以上の長期入院を余儀なくされている結核患者の関連要因を検討したもので、これも1980年代からほぼ5年ごとに継続してきたもので、関連要因の時代的变化をとらえることができた。最近の長期入院例のかなりが慢性排菌例と慢性呼吸不全例で占められており、前者については初回耐性が少なく、初期の適切な治療が必要である。③は外科的治療が重要な地位を占める結核性膿胸の治療成績のまとめである。以前としてこの病気の発生は続いており、外科的治療が適切な時期に施行されるような体制を整備する必要がある。

以下これら3課題について、まずA. 研究目的、B. 研究方法、C. 研究結果、D. 考察、およびそれぞれの関連図表を個別に、つづいてE. 結論、F. 発表、G. 知的所有権に関する取得状況、を一括して、それぞれ記述する。

I 入院時薬剤耐性に関する研究、1997

A. 研究目的

米国や欧州においてHIV感染者の間の多剤耐性結核菌による集団感染が国際的に注目を浴びている。これらの集団感染は、主要な抗結核薬であるイソニアジド（INH）とリファンピシン（RFP）の両者に耐性を獲得してい

る結核菌による感染であり、治療が非常に困難である。わが国でも多剤耐性菌による集団感染や小規模感染が頻発している。

1994年にWHOはInternational Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)と協力し、薬剤耐性結核の広がり

を調べるために世界規模のプロジェクトを開始した。1994-1997年の中間成績が1998年に報告された。MDR-TBの頻度が比較的高い国がいくつかあり、これらの国では結核対策プログラムを遂行する上で脅威となっている。

結核療法研究協議会は昭和32年以来過去11回にわたり、5年毎に入院時に結核患者から分離された結核菌の薬剤に対する耐性状況を調べてきた。前回の調査から5年経過し、その大都市の結核、集団感染の頻発、在日外国人の結核、高齢者の結核など新たな問題も出現してきており、薬剤耐性頻度に変化が生じているかどうか調べる目的でこの研究が計画された。

B. 研究方法

1. 対象

1997年6月1日から同年11月30日までの間に入院した結核患者および非結核性抗酸菌症患者で菌が分離された例を対象にした。分離された全ての抗酸菌と調査個人票が各施設から結核予防会結核研究所に送付された。送付された抗酸菌は汚染チェックのためMiddlebrook 7119液体培地に培養した。

2. 抗酸菌の鑑別・同定

臨床分離株は遺伝子を用いるアキュプロープ結核菌群、アキュプロープ *M. avium* complex 法および抗MPB64モノクローナル抗体を用いる免疫クロマトグラフィーで鑑別した。結核菌以外の非結核抗酸菌はDDHマイコバクテリアおよび生化学的方法で同定した。

3. 薬剤感受性試験

日本結核病学会より新しく提案された小川培地を用いる比率法を試験に用いた。試験は主要4製剤、イソニアジド(INH)、リファン

ピシン (RFP)、ストレプトマイシン (SM)、エタンブトール (EMB) について行った。接種菌はMiddlebrook 7 H9液体培地で培養した。McFarland No. 0.5に調製し、その100倍希釈液の0.1mlを薬剤含有培地に接種した。対照培地は2本用意し、100倍希釈液と10,000倍希釈液を接種し、37°Cで培養した。10,000倍希釈液を接種した対照培地のコロニー数と比較して、薬剤含有培地のコロニー数が多ければ耐性菌の割合が1%以上と判定し、耐性と記録した。

4. 統計学的解析

解析は χ^2 分析で行った。

5. 共同研究参加施設 (78施設)

国立療養所札幌南病院、国立函館病院、市立函館病院、国立療養所帯広病院、国立療養所道北病院、秀芳園弘前中央病院、青森県立中央病院、岩手県立中央病院、国立療養所盛岡病院、平鹿総合病院、国立療養所宮城病院、国立療養所福島病院、国立霞ヶ浦病院、国立療養所晴嵐荘病院、国立療養所東埼玉病院、医療法人埼玉病院、国立療養所千葉東病院、東京都立清瀬小児病院、国立療養所東京病院、結核予防会複十字病院、結核予防会新山手病院、東京都立府中病院、東京有隣会有隣病院、東京都済生会中央病院、自衛隊中央病院、国立療養所神奈川病院、国立療養所南横浜病院、総合相模更生病院、総合病院長岡赤十字病院、国立療養所西新潟中央病院、国立療養所七尾病院、国立療養所富山病院、金沢市立病院、健康保険岡谷塩嶺病院、総合病院聖隷三方原病院、静岡県立総合病院、国立療養所中部病院、公立陶生病院、愛知県厚生遺愛北病院、国立療養所東名古屋病院、国立療養所明星病院、京都大学胸部疾患研究所、京都府立医科大学

付属病院、財団法人近江兄弟社ヴォーリス記念病院、大阪府立羽曳野病院、結核予防会大阪府支部大阪病院、梨花会山梨病院、国立療養所近畿中央病院、同友会共和病院、国立療養所和歌山病院、西神戸医療センター、医療法人喜望会谷向病院、国立療養所南岡山病院、総合病院岡山市立市民病院、川崎医科大学附属病院、川崎医科大学附属川崎病院、国立療養所西鳥取病院、国立療養所広島病院、国立療養所松江病院、国立療養所高松病院、国立療養所西香川病院、国立療養所東徳島病院、国立療養所東高知病院、高知県立中央病院、高知市立市民病院、国立療養所大牟田病院、国立療養所南福岡病院、福岡県立遠賀病院、国立療養所東佐賀病院、国立療養所熊本南病院、国立療養所三角病院、国立療養所西別府病院、国立療養所宮崎東病院、聖心会高岡病院、長崎大学医学部附属病院、長崎市立病院成人病センター、国立療養所川棚病院、国立療養所沖縄病院

C. 研究結果

今回の研究に78施設が参加した。合計2,167株の抗酸菌が結核予防会結核研究所に送付された。この内523株が非結核性抗酸菌(453株)、結核菌と非結核性抗酸菌の混合培養(16株)および汚染または非発育(54株)のため除かれた。残る1,644株の結核菌を試験した(表1)。この中に外国人が47人含まれていた。

1,644株の中で1,374株は初回治療例から分離された株であり、264株は既治療例から分離された株であった。6株は治療歴が不明であった。

1997年6月1日から同年11月30日までの間に22,628例が結核として届けられた。そのうち10,214(45.1%)例は菌陽性であった。菌

陽性10,214例の1,644(16.1%)が今回の研究の対象となった(表2)。

初回治療例の4薬剤のいずれか1剤に対する耐性頻度は10.3%であった(表3)。SM耐性(7.5%)が最も高く、次いでINH耐性(4.4%)、RFP耐性(1.4%)であった。EMB耐性は1%以下であった。これに対して既治療例のいずれかの薬剤に対する耐性頻度は42.4%であり初回治療例と比べ4倍高い値であった($p<0.0001$)。INH、RFP、SMに対する耐性頻度も20%以上であった。

初回耐性140株の73.4%(103/140)は1剤に対する耐性であったが、獲得耐性112株の64.3%(72/112)は2剤以上の抗結核薬に耐性を獲得していた(表4)。また初回MDRは0.8%、獲得MDRは19.7%であり、両者の間の差は統計学的に有意であった($p<0.0001$)。

次に性、年齢、国籍、合併症の有無別に薬剤耐性頻度を比較した(表5)。全体の耐性で比べたとき、男性は15.7%、女性は14.9%であり差は見られなかった。初回治療例について、若年齢層の耐性頻度が高齢者と比べ幾分高い傾向が見られたが統計学的に有意の差ではなかった。同様に、日本人と比べ外国人の耐性頻度は既治療例のみならず初回治療例でも高かったが、その差は有意ではなかった。また合併症の有無と耐性頻度の間にも関連は見られなかった。

地域別に調べた成績を表6に示した。初回治療例で見ると7.7%から12.2%の間に有り大きな差は認められなかった。北海道と中国・四国の獲得耐性頻度は50%以上であったが他の地区と比べその差は有意ではなかった。

D. 考察

結核療法研究協議会は2~5年毎に全国的規模で薬剤耐性結核のサーベイランスを行っ

てきた。これは協議会による12回目の報告である。

この種の研究で選ばれた症例に代表性があるかどうかは重要である。今回の研究に78の施設が参加した。6ヶ月のサーベイ期間に病院に入院した全ての症例を対象にした。わが国では塗抹陽性の結核患者はすべて入院治療することからこのサーベイは共同研究参加施設の100%サンプリングと言うことになる。

いずれかの薬剤と2剤以上の薬剤に対する初回耐性頻度は10.3%と2.7%であり、初回MDR-TBは0.8%であった(表4)。これらの値はWHOから報告された世界的規模で行われているサーベイランスの成績の中央値と同じレベルであった。これに対し、獲得耐性のそれらは42.4%、27.3%、19.7%であり、WHO報告の中央値と比べいずれも高い値であった。

同じWHO報告は、PZAを含む短期化学療法(SCC)処方治療された患者の割合とMDR頻度の間に逆の相関が有ることを示している。即ち、100%の患者をSCCで治療している国のMDR-TBの頻度は2%以下であったが、SCC処方の使用が70%以下の国ではMDR-TBの割合が2%以上であった。わが国では1996年にSCCが標準化学療法方式に加えられたばかりで、サーベイ年(1997)にSCCで治療された患者の割合は塗抹陽性患者の50%以下であった。このことは、低SCC使用頻度と高い獲得耐性頻度の関連を示唆している。

1992年の調査と比べ初回および獲得耐性頻度が上昇していた。感受性試験方法を前回の絶対濃度法から今回比率法に変えたことから単純に成績を比較することはできない。しかしINH1 μ g/mlの成績を比較してみると初回耐性頻度は2.5%であり、前回(1.5%)と比べ上昇していることが分かった。またRFPについても同様であった(1992年の0.7%から

1997年の1.4%)。

既治療例の約半数は高血圧、糖尿病、がん、肝炎、気管支拡張症などを合併していた。この種の患者はしばしば免疫システムが低下している。しかし、高い獲得耐性と合併症との関連は見られなかった。外国人患者の獲得耐性頻度は日本人と比べ1.7倍高かったがその差は統計学的に有意ではなかった。他の要因についてはまだ調べていない。現在耐性患者の予後調査を行っており、高い薬剤耐性の原因が解明されるものと考えられる。

前回のサーベイで、60歳以上の患者と比べ60歳以下の患者の初回耐性頻度が有意に高かった。60歳以上の人の予測結核菌既感染率は60%以上であり、この年齢層の患者の多くは再燃と考えられる。しかしながら今回のサーベイでは高齢者の耐性頻度が上昇していることが明らかになり、再燃に加え再感染も起こっていることが示唆される。この考えは高齢者の間に集団感染が起こっていることから支持される。これらのことは、一度結核菌感染を受けた個体は結核に対する免疫を一生保持し、別の結核菌の感染から免れるとする結核免疫についてのこれまでの一般的な理解を部分的に変える必要があることを示している。

表 1. 性別送付菌株数

菌種	男性	女性	計
結核菌	1,188	456	1,644
非結核性抗酸菌	226	227	453
結核菌+非結核性抗酸菌	11	5	16
汚染他			54
合計			2,167

*汚染または発育の見られなかった例

表 2. 結核患者届出数と地域別調査対象症例数

地域	人口 (x1,000)	届出		菌陽性		調査対象		
		例数(A)	罹患率	例数(B)	%(B/A)	例数(C)	%(C/A)	%(C/B)
北海道	5,701	774	27.2	269	34.8	74	9.6	27.5
東北	9,844	1,351	27.4	541	40.0	51	3.8	9.4
関東	39,840	6,089	30.6	3,096	50.8	515	8.5	16.6
東海・北陸	21,538	3,382	31.4	1,552	45.9	358	10.6	23.1
近畿	22,555	6,263	55.5	2,590	41.4	237	3.8	9.2
中国・四国	11,945	2,122	35.5	909	42.8	179	8.4	19.7
九州	14,742	2,647	35.9	1,257	47.5	230	8.7	18.3
計	126,166	22,628	35.9	10,214	45.1	1,644	7.3	16.1

調査期間：1997年6月1日から8月30日までの6ヶ月間

届出数および菌陽性数：調査期間に届けられた数

表 3. 抗結核薬に対する耐性頻度, 1997

薬剤	初回耐性(n=1374)		獲得耐性(n=264)		全体の耐性*(n=1644)	
	Single	Any	Single	Any	Single	Any
INH	2.0	4.4	6.8	33.0	2.8	9.1
RFP	0.2	1.4	0.8	21.6	0.3	4.7
SM	5.2	7.5	6.4	24.2	5.5	10.3
EMB	0.1	0.4	0	15.2	0.1	2.8

Single:指示薬剤のみに耐性

Any:指示薬剤のみならず他の薬剤にも耐性

治療歴不明の6例が全体の耐性に含まれている。

Any に関して;初回耐性 vs 獲得耐性 : $p < 0.0001$

4. 複数の薬剤に対する耐性頻度

耐性パターン	初回耐性(n=1374)		獲得耐性(n=264)		全体の耐性*(n=1644)	
	耐性数	%	耐性数	%	耐性数	%
1 剤	104	7.6	40	15.2	144	8.8
2 剤	29	2.1	27	10.2	56	3.4
3 剤	5	0.4	27	10.2	33	2.0
4 剤	3	0.2	18	6.8	21	1.3
いずれかの薬剤	141	10.3	112	42.4	254	15.5
2 剤以上	37	2.7	72	27.3	110	6.7
MDR(INH+RFP)	11	0.8	52	19.7	64	3.0

*治療歴不明の 6 例が全体の耐性に含まれている。

いずれかと 2 剤以上の薬剤および MDR に関して;

初回耐性 vs 獲得耐性 : $p < 0.0001$

表 5. 薬剤耐性頻度の性, 年齢, 国籍, 合併症の有無別比較

因子	初回耐性			獲得耐性			全体の耐性		
	試験数	耐性数	%	試験数	耐性数	%	試験数	耐性数	%
性									
男性	981	104	10.6	202	81	40.1	1188	187	15.7
女性	393	37	9.4	62	31	50.0	456	68	14.9
年齢									
≤19	20	3	15.0	2	0	0	22	3	13.6
20-29	134	15	11.2	13	5	38.5	147	20	13.6
30-39	130	11	8.5	18	9	50.0	149	20	13.4
40-49	170	24	14.1	33	16	48.5	203	40	19.7
50-59	236	26	11.0	47	21	44.7	283	47	16.6
60-69	226	25	11.1	55	29	52.7	282	54	19.1
70-79	263	22	8.4	71	26	36.6	337	50	14.8
80-89	174	14	8.0	24	6	25.0	199	20	10.1
90≤	21	1	4.8	1	0	0	22	1	4.5
国籍									
日本人	1337	135	10.1	254	105	41.3	1597	241	15.1
外国人	37	6	16.2	10	7	70.0	47	13	27.7
合併症									
あり	559	65	11.6	124	52	41.9	686	118	17.2
なし	805	73	9.1	134	58	43.3	942	132	14.0

*治療歴不明の 6 例が全体の耐性に含まれている。

性, 年齢, 国籍, 合併症の有無別で薬剤耐性頻度に統計学的有意の差は見られない。

表 6. 薬剤耐性頻度の地域別比較

地域	初回耐性			獲得耐性		
	試験数	耐性数	%	試験数	耐性数	%
北海道	65	5	7.7	9	5	55.6
東北	44	4	9.1	7	1	14.3
関東	436	41	9.4	75	27	36.0
東海・北陸	308	34	11.0	50	20	40.0
近畿	180	22	12.2	55	26	47.3
中国・四国	149	13	8.7	30	18	60.0
九州	192	22	11.5	38	15	39.5

地域別で薬剤耐性頻度に統計学的有意の差は見られない。

II 平成5年度長期入院結核患者の追跡調査

A. 研究目的

結核療法研究協議会では、長期入院肺結核症患者の調査を第一回は1975年(昭和50年)に5年以上入院例に、第2回は1981年に前回調査の5年8ヶ月後の追跡調査、第三回は1988年に2年以上入院例、第4回は1991年に前回の追跡調査、第5回は1993年に1年以上入院例、第6回は1998年に1年以上入院肺結核例について調査を行ってきた。今回は1993年に調査対象となった長期入院肺結核患者を対象として調査を行った。

B. 研究方法

1993年の調査時に1年以上入院している肺結核患者355例について各施設に前回の調査票のコピーと今回の調査票を送付し2000年1月14日の現状について調査した。前回調査から6年2ヶ月目の現状調査となる。前回の追跡調査と同様に1. 現在入院中、2. 退院し生存、3. 死亡にわけ、生活状況、就業状況、合併症、排菌状況、肺機能、血液ガス分析、酸素療法、などについて調査した。死亡例については死亡直前の排菌状況、死因などについて調査した。

【参加施設】

国立療養所道北病院・国立療養所札幌南病院・国立療養所晴嵐荘病院・国立療養所東埼玉病院・国立療養所千葉東病院・国立療養所神奈川病院・国立療養所東名古屋病院・国立療養所岐阜病院・国立療養所中部病院・国立療養所南京都病院・国立療養所松江病院・国立療養所広島病院・国立療養所愛媛病院・国立療養所大牟田病院・国立療養所宮崎病院・京都大学医学部付属病院・東京都済生会中央病院・東京都立府中病院・埼玉県立循環器・呼

吸器病センター・西神戸医療センター・弘前中央病院・新山手病院・予防会大阪病院・結核予防会複十字病院

C. 研究結果

I. 概況(表1)

1993年11月17日に1年以上継続入院例は355例でそのうち今回回答が得られたのは24施設、240例(67.6)であった。参加申し込みがあつて調査票が返送されていない施設は2施設である。240例中継続して入院中のものは24例、再入院中5例、退院し生存44例、入院中死亡121例、退院後死亡21例、死亡時の入退院不明1例、調査不能24例であった。まとめると入院中で生存例が29例、退院し生存44例、死亡143例、調査不能例24例であった。

II. 前回調査時の排菌状況別現況(表2-1、2、3)

前回調査時に持続排菌であった83例中59例(71.1%)、時々排菌していた15例中6例(40.0%)、排菌なしの141例中78例(55.3%)は死亡していた。今回調査できた240例中143例(59.6%)が死亡していた。死因では前回菌陽性59例中51例(86.4%)、また前回排菌なしで死亡した78例中57例(73.1%)は結核のために死亡していた。また結核で死亡した113症例中前回持続排菌であった51例中31例(60.8%)は慢性呼吸不全で、11例(21.6%)は全身衰弱で、8例(15.7%)は咯血が原因で死亡していた。また前回排菌なし57例中51例(89.5%)は慢性呼吸不全で、4例(7.0%)は全身衰弱で死亡していた。

Ⅲ. 現在入院例の現況 (n=29) (表 3-1, 2)

1. 排菌状況

29 例中 10 例は持続排菌、2 例は時々排菌、15 例は 6 ヶ月以内排菌がみられなかった。

6 ヶ月以内の排菌状況不明が 2 例であった。非結核性抗酸菌の排菌例はなかった。

2. 酸素の使用状況

常時使用が 14 例、必要時使用が 1 例、使用なし 13 例、不明 1 例であった。

3. 肺機能検査

測定された例は 29 例中 5 例であった。VC は 1.171 ~ 2.371、%VC は 21.6% ~ 71.6%、FEV1.0 は 0.21 ~ 1.8l、FEV1.0% は 41.3% ~ 84.4%、指数は 9.3 ~ 32.1% であった。血液ガス分析は 13 例に行われていた。pH は 7.3 ~ 7.4、PaO₂ は 46.3 ~ 110.4torr、PaCO₂ は 38 ~ 79torr であった。

4. 合併症

1) 呼吸器合併症

6 例に呼吸器合併症はみられなかった。慢性心肺機能不全 11 例、そのうち 9 例は肺性心を合併していた。気管支喘息 2 例、慢性気管支炎 5 例、塵肺 1 例、自然気胸 1 例、膿胸 1 例、緑膿菌感染症 1 例であった。肺真菌症、悪性腫瘍の合併はみられなかった。

2) 呼吸器以外の合併症

9 例は呼吸器以外の合併症はみられなかった。糖尿病 3 例、高血圧症 2 例、肝機能障害 4 例、その他の消化器疾患 2 例、悪性腫瘍 2 例、精神疾患 1 例、その他の神経疾患 1 例、虚血性心疾患以外の循環器疾患 2 例、脊椎カリエス 1 例、虚血性心疾患、脳血管障害、老人性痴呆はみられなかった。

5. 継続入院例の入院期間 (n=24)

継続入院中の患者は 24 例、男性 16 例、女性 8 例であった。平均年齢はそれぞれ 67.4 歳 (レンジ 54 歳 ~ 84 歳)、72.3 歳 (レンジ 67 歳

~ 84 歳) であった。入院期間の中央値は男性 14.7 年 (レンジ 7.6 年 ~ 30.9 年)、女性 35.9 年 (レンジ 12.3 年 ~ 53.3 年) であった。

Ⅳ. 退院生存例 (n=44) (表 4-1, 2)

1. 退院時の排菌状況

44 例中 2 例は持続排菌、2 例は時々排菌、33 例は過去 6 ヶ月排菌がみられなかった。非結核性抗酸菌の排菌が 4 例、不明が 3 例であった。

2. 最終観察時の状況

外来通院中が 31 例、その他 2 例、不明 11 例であった。抗結核薬使用中は 6 例、使用なし 22 例、不明 5 例、ブランク 11 例であった。また在宅酸素療法については導入中が 3 例、なしが 20 例、不明 10 例、ブランク 11 例であった。

3. 最終観察時の生活状況

完全に仕事に復帰 1 例、軽業に復帰 1 例、退院し自宅で生活できるが仕事はできない 21 例、不明 3 例、ブランク 18 例であった。

4. 過去 12 ヶ月以内の肺機能

4 例のみにしか測定されていなかった。血液ガス分析は 7 例に行われていた。

5. 息切れの程度

HJ- I 2 例、II 4 例、III 6 例、IV 2 例、V 1 例ブランク 29 例であった。

Ⅴ. 死亡例 (n=143) (表 5-1c4)

1. 死亡までの状況

121 例は引き続き入院中に死亡、21 例は一旦退院し再入院し死亡、1 例は不明であった。

2. 入院から死亡までの期間

入院中に死亡した 121 例中 16 例は前回の入院年月日不明であった。これらの不明を除外した 105 例の入院から死亡までの期間は、5 年未満死亡例は 53 例、5 年以上 10 年未満死亡例

52例、10年以上23例であった。

あった。

3. 死亡直前までの排菌状況

56例は持続排菌で死亡、9例は時々排菌、71例は死亡6ヶ月以内に排菌はみられなかった。3例は非結核性抗酸菌を排菌していた。4例は不明であった。

4. 死因

113例が肺結核のため、1例は肺外結核、25例は非結核死、4例は死因不明であった。肺結核死113例中、83例は慢性心肺機能不全、9例は咯血死、18例は全身衰弱、3例がその他の理由または不明であった。

VI. 全例の予後 (図)

図に示したように240例中143例(59.6%)は死亡し、16例(6.7%)は排菌あり、57例は生存中で排菌停止していた。24例(10.0%)は不明であった。

D. 考察

6年前に1年以上入院していた結核患者で今回調査可能であった240例の143例(59.6%)は死亡していた。143例中65例(45.5%)は死亡直前まで排菌がみられた。また死因では死亡例中143例中113例(79%)は結核が原因で死亡していた。結核死113例中83例(73.5%)は慢性呼吸不全で死亡し、18例(15.9%)は全身衰弱で死亡していた。また引き続き入院中の29例中の12例(41.4%)は排菌がみられた。また11例は慢性呼吸不全を合併していた。また退院し生存中の44例中4例(9.1%)は排菌がみられたが退院していた。生存中73例のうち16例(21.9%)は排菌がみられた。生存例で菌陰性化が得られたのは57例(23.8%)であった。これらのことから6年前に1年以上入院していた結核患者の予後は治療しない塗抹陽性患者の予後よりも死亡が多く、予後不良で