

研究報告書

標準的国立療養所における喀痰菌陽性初回治療患者における結核治療の現状

佐々木結花

国立療養所千葉東病院呼吸器科医長

研究要旨 本邦は先進諸国において結核罹患率は高く、また、最近結核罹患率は再上昇傾向にある。WHO、IULATDによる世界規模の結核対策と比較し、本邦は多くの点で遅れが生じていることは否定できない。今回、特に結核患者を受け入れ治療する専門医療機関である国立療養所として、結核治療について反省も含め検討した。その結果、様々な要因でPZAを含む標準治療を導入できなかった症例が多く認められ、効率のよい治療を行う目的で、合併症による治療期間の延長の必要性、副作用の問題について検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

結核医療の基準が改定され 1996 年 4 月より、日本において PZA を含んだ短期化学療法が標準治療法として認められ、その利点から積極的な投与が望まれた。その反面、本邦における結核患者において、1)高齢者が高率である。2)合併症を有する患者が多い。3)そのため、死亡例が多い。という特徴が挙げられる。今回、自施設において結核初回治療例における結核菌陽性者について治療成績を中心に報告する。

B. 治療側背景

結核治療を行った医師は全員呼吸器内科専攻である。のべ人数では、結核治療を 10 年以上施行したもの 2 人、5 年以上 1 人、1 年以上 5 年未満 2 人、1 年未満 5 人であるが、通年を通し治療を担当した医師は 6 人である。

C. 対象患者

1997 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までに結核治療を目的として入院した患者のうち、

初回治療例かつ当院入院時喀痰検査成績にて培養検査にて結核菌陽性であった 139 例とした。

D. 方法

1)入院サマリーから該当する患者を抽出する。

2)入院カルテおよび外来カルテから、患者情報を抽出する。

3)上記の対象を、標準治療 A (初期 2 ヶ月は PZA、INH、RFP、EB あるいは SM、その後 4 ヶ月間 INH、RFP を用いこの期間に EB を併用することもできる：以下 Z 群と略) ないし B (9 ヶ月間 INH、RFP、EB あるいは SM を用い、後 3 ヶ月間 INH、RFP の投与が可能である：以下 HRE 群と略) が行われた標準治療群 83 例、何らかの理由で標準治療期間を超えた長期治療が行われた症例(以下長期治療群と略)33 例、何らかの理由で標準治療期間より短期間の治療が行われた 5 例(以下短期治療群と略)、死亡ないしは転院にて追跡が中断された症例 13 例、

治療開始から標準治療との比較が困難な治療法が適応された5例に分類した。

4)標準治療群83例を、さらに治療終了後2年間観察し再発の有無を確認可能であった64例、2年間の観察が行えなかった19例に分類した。

5)標準治療において治療終了後2年間観察した64例中、PZAを初期2ヶ月投与された53例と、全期間INH,RFP,EBの3者にて加療された11例に分類し、各々の群の再発率を調査した。

6)標準治療群について、本邦において合併症として最も重要と考えられる糖尿病の合併率、および再発率について検討した。

なお、化学療法の評価として1)菌陰性化率、2)再発率を指標としたが、菌陰性化率は治療開始後2ヶ月の時点とし、再発率は治療終了後2年の時期を目安とした。なお、再発の定義は特に設けず、主治医が臨床的に判断し再発したものも含めた。

統計学的解析として、平均値の差の検定はMann-WhitneyのU検定を用い、危険率5%未満を有意とし、2群間の比率の差の検定として χ^2 乗検定を用い、危険率5%未満を有意とした。平均年齢は平均値±標準偏差で表示した。

E. 結果

1) 対象の性、年齢別分布 (表1)

今回の対象は、59歳以下の症例が97例(69.8%)を占め、本邦の高齢者に特に高率であるという年齢構成と同一ではなかったが、首都圏において東京の衛星都市である勤労者の多い県であるという千葉県の特徴を反映していたと考えられる。また、国籍は137例が日本人、1例が日本人と婚姻したフィリピン人、1例はモンゴ

ル人であった。

2) 対象の治療による分類

標準治療群は83例(59.7%)、長期治療群は33例(23.7%)、短期治療群は5例(3.6%)、治療中死亡群は8例(5.8%)、治療中転院群は3例(2.2%)、評価対象外群は5例(3.6%)であった。評価対象外とは、標準治療を治療当初から行わなかった症例であった。

3) 標準治療群の内訳

標準治療群83例において治療終了後2年間観察した64例中、Z群53例、HRE群は11例であり、治療終了後1年間以上2年間未満観察した2例中Z群2例、HRE群0例、治療終了後1年間観察不可19例中Z群11例、HRE群6例であった。

4) 治療終了後2ヶ月観察可能であった64例の治療開始後の菌陰性化率について (図1)

PZA群の2ヵ月後菌陰性化率は75.5%であり、HRE群は81.8%であり、2群間に有意差を認めなかった。この2群間の背景の比較をしたが、HRE群で平均年齢が59.0±14.3歳、Z群で44.0±17.2歳とHRE群で有意に高齢であった以外、70歳以上の患者率、生活保護受給率、毎日飲酒者率、糖尿病患者率、悪性腫瘍患者率、喀痰塗抹陽性率、有空洞率に有意差を認めなかった(表2)。

5) 治療終了後2年間観察可能であった64例の2群間の再発率の差

Z群では再発例は6例であり再発率は11.3%であった。うち菌陽性者は2例、画像所見悪化は4例であった。菌陽性者のみに限定した再発率は3.8%であった。HRE群では再発例は1例であり、再発率は9.1%

で、菌陽性であった。再発要因として、Z群では菌陽性者2例中1例 治療中菌陰性化が4ヶ月目と遅かったことが考えられたが、他1例は不明であった。画像所見悪化例4例中2例は糖尿病合併例でかつ糖尿病管理は十分ではなく、他1例は悪性腫瘍治療歴ありで、1例に特別な要因は認めなかった。HRE群では再発患者は悪性腫瘍合併例であった。菌陽性にて再発した患者は両群とも治療終了後6ヶ月以内の再発であり、画像所見の悪化にて再発を疑った症例は治療終了後15ヶ月を超えて発見されていた。

6) 治療終了後2年間観察不可能であった19例の治療開始後の菌陰性化率についてPZA使用群の2ヵ月後菌陰性化率は61.5%であり、HRE群は50.0%であり、統計学的有意差は認めない(図2)。この2群間の背景の比較をしたが、HRE群で平均年齢が 58.7 ± 9.6 歳、Z群で 47.6 ± 16.6 歳とHRE群で有意に高齢であった以外、70歳以上の患者率、生活保護受給率、毎日飲酒者率、糖尿病患者率、悪性腫瘍患者率、喀痰塗抹陽性率、有空洞率に有意差を認めなかった(表3)。

7) 糖尿病の関与(標準治療例、かつ治療終了後2年間観察した症例についての検討)

(1)PZA使用群(図4)

糖尿病の有無で2群にわけ、糖尿病あり16例の2ヵ月後菌陰性化率は68.8%、糖尿病なし37例では78.3%と有意差を認めなかった。

(2)HRE使用群(図5)

糖尿病の有無で2群にわけ、糖尿病あり4例の2ヵ月後菌陰性化率は75%、糖尿病なし7例では85.7%と統計学的有意差を認めたが、糖尿病あり症例が少数であり、有

意性は低いと考えられた。

(1),(2)の結果から、菌陰性化率は糖尿病の有無には大きな影響は無いと考えられた。

8) 糖尿病の再発への影響(標準治療例、かつ治療終了後2年間観察した症例についての検討)

(1) PZA群53例について糖尿病あり16例、糖尿病なし37例の再発率を検討したが、糖尿病あり再発2例、再発率12.5%、糖尿病なし再発4例、再発率10.8%であり、2群間に有意差は認めなかった。

(2) HRE群11例について糖尿病あり4例、糖尿病なし7例の再発率を検討したが、糖尿病あり症例に再発なく、糖尿病なし症例7例中1例に再発を認め、再発率は14.3%であった。

(1),(2)の結果より糖尿病患者において有意に再発率は高いといった結果は得られなかった。

9) 長期治療例の長期化の要因

標準治療より長期に治療した症例33例についてカルテから抽出した範囲での治療長期化要因について検討した。

長期化の要因として、薬剤耐性例は7例認められ、INH耐性5例、SM耐性1例、EB耐性1例であった。薬剤副作用はのべ13例に認められ、EB4例、PZA3例、INH2例、RFP2例、EB4例、INHおよびTH2例であった。病状から主治医が治療の長期化が必要であると考えた症例がのべ10例であり、粟粒結核3例、糖尿病3例、菌陰性化の遅れ2例、加療中悪化1例(ただし菌陰性)、広汎空洞型1例であった。また、患者の内服状況が悪いと判断されたホームレス2例、外国人1例についても治療期間は長期化された。しかし、理由が判明せず

長期化していた症例が3例認められた。長期治療例のうち22例は治療終了後2年観察され、再発例は認めなかった。また、長期治療例からの再発はなかった。

10) 短期治療例における治療期間短縮の原因

短期治療であった5例中、4例はPZA開始後1ヶ月以内に生じた肝機能障害によって中断が生じ、その後のHRE投与期間が短期であった。このうち1例が菌陽性で再発していた。5例中1例については短期化された原因は不明であった。

11) 139例の治療成績

治療成績の評価としてWHOのコホート分析法を用いて検討した。116例が治療を完了し、死亡8例、転出5例、その他10例であった。治療完了率は83.4%であった。

G. 考案

平成8年1月に医療の基準が改定され、初回標準治療法において、初期2ヶ月間にPZAを含んだ6ヶ月治療すなわち初期強化化学療法が標準治療法Aとして認められたり、世界の趨勢に遅れたが本邦においても短期化学療法が施行可能となった。従来、本邦の結核治療には問題点、すなわち、入院期間が長期であること、治療期間が長期であること、INH単独投与例が存在することが指摘されてきた。特に、治療期間が標準医療の期間を超えて長期であることは、患者負担が増し、先行きの見えない治療方針から患者が途中中断することがあり、特に理由がなければ治療期間を遵守することが絶対条件であり、また、標準治療期間を遵守できない原因はなにかを明らかにする必要がある。長期間の治療により単剤のみ使

用したり、治療中断、不規則内服により、薬剤耐性を獲得した場合、治癒にいたることが非常に困難となる。

今回、平成9年の初回治療菌陽性肺結核患者を対象とし治療成績について検討を行うと同時に、免疫抑制宿主の治療期間検討の目的から、糖尿病合併の有無による菌陰性化率、再発率の差について検討した。当院の治療環境として医師の背景は、呼吸器専門医が結核医療に従事し研修あるいはローテーションで当院に勤務し結核医療に熟練しない医師については指導医が治療方針を示す方式であり、国内の療養所はこの方式をとる施設が多いと考えられ標準的である。また、当院は、入院、外来の移行は特別の理由がない限り同一医師が行い、研修医も担当患者の外来管理を行う。また治療終了時に紙面を用い治療終了後の注意、管理目的の受診、再発に対する注意について説明し、治療終了後1年間は3ヶ月ごとに、その後1年は6ヶ月ごとに、胸部エックス線写真撮影、喀痰検査を行い、再発の早期発見に努めている。その結果、当院に入院し治療中死亡ないしは転院した症例を除外した123例中91例(74.0%)について治療終了後管理検診の期間である2年間観察可能であった。

当院の治療成績として標準治療A,Bが用いられ定められた標準期間にて治療が終了した症例は83例(59.7%)で、うち66例(79.5%)がPZAを初期2ヶ月用いる標準治療Aが選択されていた。標準治療期間を遵守できた症例は59.7%にすぎず低率であった。標準治療は欧米各国にてすでに高い治療成績から汎用化されているが、本邦では高齢者結核患者が多数認められること、

その結果合併症を有する症例が多いことから PZA 投与をためらう場合がある。当院において PZA を含む 6 ヶ月治療と HRE のみの 9 ヶ月治療を比較したが 2 ヶ月後菌陰性化率、再発率に有意差なく、治療期間の短縮化が可能であった。治療期間が長期となった原因は、33 例中 18 例は薬剤耐性あるいは副作用発現というやむをえない理由によるものであり、15 例は医師が何らかの理由で標準治療では不十分であると考えた症例であるが、菌陰性化が遅れた 1 例を除外し 14 例には長期化する要因は認められなかった。

PZA の副作用については、肝機能障害、高尿酸血症が知られているが、肝機能障害は重篤で死の転帰をたどった症例も報告されており、不慣れた医師は PZA の適応を逡巡する場合もある。当院では PZA 投与例において大半の症例が PZA 投与に成功し副作用が生じた場合であっても重篤な後遺障害を有した症例は認めなかった。当院の場合定期的な肝機能測定は 2 週間に 1 回行っているが、肝機能障害の発現が疑われた場合、週 1 回あるいは不定期な肝機能測定を行い副作用早期発見につとめており、そのため、重篤な副作用に遭遇していないと考えられ、PZA の有効性を考えた場合、積極的な導入が必要となると考えられる。

次に、治療完了率について WHO は初回喀痰塗抹陽性例の 85% 以上の治癒が義務であると述べているが、当院の治療完了率はわずかに及ばない数字であった。この原因はやはり治療中死亡あるいは治療中転院例による追跡困難と考えられ、高齢者、合併症を有する症例が多数である本邦の事情を反映していると考えられた。

標準治療施行後再発した症例は、再発診断契機が喀痰菌陽性の場合治療終了後 6 ヶ月以内に再発し、画像のみ悪化し診断された症例は 18 ヶ月以上経過し発見されているが、いずれも当院の定期の検診受診にて発見されていた。この結果から患者管理の期間は現行の 2 年間行う必要があると考えられた。

本邦における結核治療の問題点として、宿主側に何らかの免疫抑制要因、例を挙げれば、HIV 感染、副腎皮質ステロイド剤投与、担癌宿主、糖尿病などにおいては、主治医が再発を恐れ、治療期間を長期化する傾向にあったことである。これらの症例の治療をいつ終了すべきか、という基準を定める目的で、近年最も結核との合併が高率である糖尿病の有無によって単純に症例を 2 分し菌陰性化率、再発率を比較した。その結果、糖尿病の有無にて両者とも有意差を認めず標準治療期間で十分であるという結果が得られた。この検討はさらに症例を重ね年齢をマッチさせて検討する必要があるが、今後、同様に他免疫抑制宿主の治療成績について疾患ごとに集積し、標準治療可能例不可能例に分けて検討を続ける必要があると考えられた。

初期強化化学療法は現在最短最強の治療法である。今後本邦において薬剤耐性結核を発現させないために、可能な限り初期強化短期化学療法を選択する率が高くなることが望まれた。

文献

- 1) 結核医療の基準(平成 7 年 12 月厚生省告示第 213 号)

表 1 対象の、性年齢別人数

	男性	女性	計
19歳以下	3	2	5 (3.6)
20~29歳	15	8	23 (16.5)
30~39歳	7	6	13 (9.4)
40~49歳	21	4	25 (18.0)
50~59歳	27	4	31 (22.3)
60~69歳	16	6	22 (15.8)
70~79歳	11	2	13 (9.4)
80歳以上	5	2	7 (5.0)
計	105	34	139 (100)

()内は全体に対する%を示す

図 1 治療終了後 2 年間観察しえた 64 症例の治療開始後の菌陰性化率

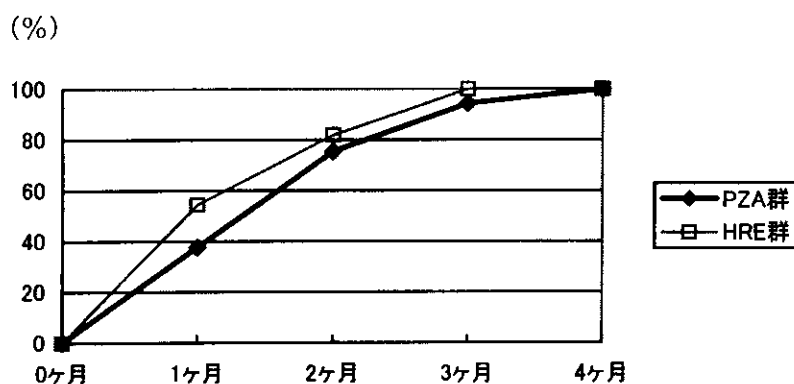


表 2. 標準治療群かつ 2 年間観察した Z 群、HRE 群の背景の比較

	Z 群	HRE 群	
性別	39 : 14	8 : 3	ns
平均年齢	44.0 ± 17.2	59.0 ± 14.3	P < 0.05
70 歳以上の率	9.4%	9.1%	ns
生活保護受給率	0%	9.1%	
毎日飲酒者の率	39.6%	27.3%	ns
糖尿病患者の率	30.2%	36.4%	ns
悪性腫瘍合併者の率	1.9%	18.2%	ns
喀痰塗抹陽性者の率	73.6%	72.7%	ns
有空洞例の率	84.9%	90.9%	ns

図2 治療終了後2年間観察できなかった19症例の治療開始後の菌陰性化率

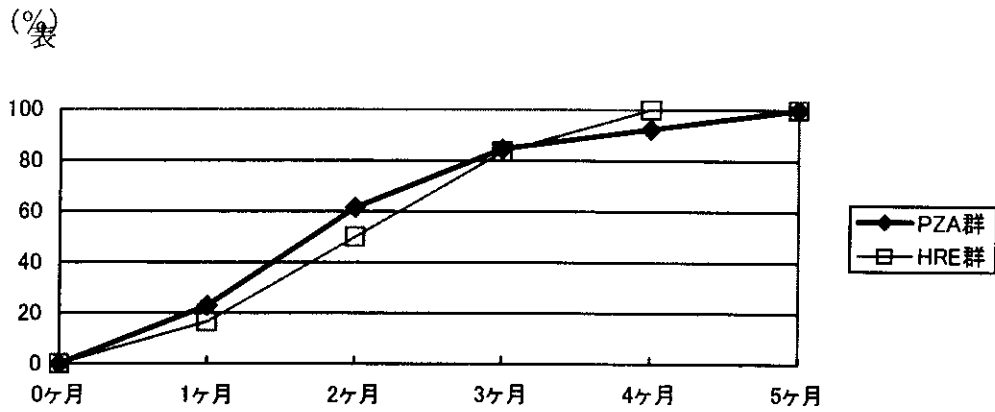


表3. 標準治療群かつ2年間未満観察したZ群、HRE群の背景の比較

	Z群	HRE群	
性別	12 : 1	6 : 0	ns
平均年齢	47.6 ± 16.6	58.7 ± 9.6	P < 0.05
70歳以上の率	7.7%	0%	—
生活保護受給率	15.4%	33.3%	p < 0.05
毎日飲酒者の率	61.5%	66.7%	ns
糖尿病患者の率	15.4%	16.7%	ns
悪性腫瘍合併者の率	7.7%	16.7%	ns
喀痰塗抹陽性者の率	76.9%	83.3%	ns
有空洞例の率	76.9%	83.3%	ns

図3. 糖尿病合併患者における菌陰性化率の差 (PZA群)

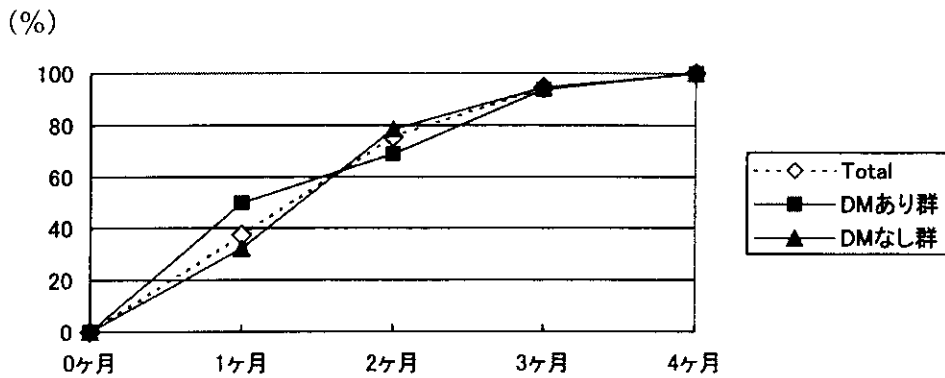


図4 糖尿病合併患者における菌陰性化率の差 (HRE 群)

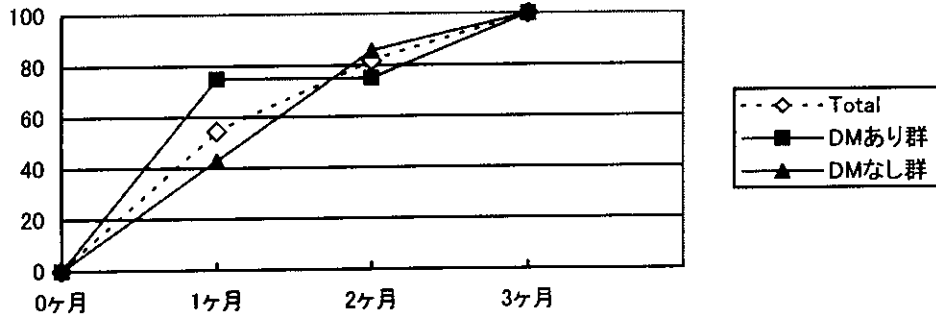


表5 標準治療成績のまとめ

PZA群 (n = 66)

	n	2ヵ月後菌陰性化	再発率
1年未満観察	11	6 (54.5%)	0
1年以上2年未満観察	2	2 (100%)	0
2年観察	53	40 (75.5%)	6 (11.3%)
計	66	48 (72.7%)	6 (9.1%)

HRE群 (n = 17)

	n	2ヵ月後菌陰性化	再発率
1年未満観察	6	3 (50.0%)	0
1年以上2年未満観察	0	0	0
2年観察	11	9 (81.8%)	1 (9.1%)
計	17	12 (70.6%)	1 (5.9%)

表6. 糖尿病患者を除いた成績 (再掲)

PZA使用

	n	患者数	2ヵ月後菌陰性化	再発率
1年未満観察	11	9	4 (44.4%)	0
1年以上2年未満観察	2	2	2 (100%)	0
2年観察	53	37	29 (78.3%)	4 (10.8%)
計	66	48	35 (81.4%)	4 (8.3%)

HRE使用群

	n	患者数	2ヵ月後菌陰性化	再発率
1年未満観察	6	5	2 (40.0%)	0
1年以上2年未満観察	0	0	0	0
2年観察	11	7	6 (85.7%)	1 (14.3%)
計	17	12	8 (66.7%)	1 (8.3%)

表7. 糖尿病合併例の成績 (再掲)

PZA使用

	n	DM	2ヵ月後菌陰性化	再発率
1年未満観察	11	2 (18.2%)	2 (100%)	0
1年以上2年未満観察	2	0	0	0
2年観察	53	16 (30.2%)	11 (68.8%)	2 (12.5%)
計	60	18 (30.0%)	13 (72.2%)	2 (11.1%)

HRE使用

	n	DM	2ヵ月後菌陰性化	再発率
1年未満観察	6	1 (16.7%)	1 (100%)	0
1年以上2年未満観察	0	0	0	0
2年観察	11	4 (36.4%)	3 (75.0)	0
計	17	5 (29.4%)	4 (80.0%)	0

研究協力者 川辺芳子 国立療養所東京病院 呼吸器科医長

研究要旨

1997年に当院に入院した菌陽性肺結核初回治療例236例の治療について分析した。転院32例を除いて、治療完了は78.8%、死亡14.3%、中断5.9%、失敗1.0%であった。治療開始時PZAの使用は40%であった。治療終了後の再発が4例、治療中の悪化が1例であった。薬剤耐性はINH5.1%、SM4.2%と高率であった。INHに対する初回耐性が高いことより、臨床的に内服可能な場合は治療開始時にPZAを使用することを推し進める事は重要であるが、PZA使用例で副作用のため中止を余儀なくされた例が8.7%あり注意を要す。入院期間の長期化の要因についても検討した。

A. 研究目的

当院における肺結核初回治療入院例における治療法式、治療成績、合併症、治療期間、転帰、再発・再排菌、治療終了後の経過観察の現状について評価した。

B. 研究方法

1997年に当院に入院した喀痰菌陽性初回治療肺結核を対象とし、治療の現状について検討する。対象は塗抹陽性培養陽性204例、塗抹陰性培養陽性32例の計236例である。PZAを含む治療と含まない治療にわけて治療成績の検討を行った。合併症、治療方式、菌陰性化、治療期間、転帰、再発・再排菌、治療終了後の経過観察の現状について評価した。

C. 研究結果

1) 性、年齢別分布 (表1、図1)

対象236例のうち60才以上は35.6%であり、中年層に多く50歳代にピークがあるが、80歳以上30例、20歳代が29例と超高齢者と若年者にも多かった。40歳代、50歳代、60歳代は男女比は11:2で圧倒的に男性が多いが、20歳代は13:16、80歳代は19:11と女性の方が多かった。

2) 合併症 (表2-1、表2-2、図2)

全体では45%が合併症があり、60歳以上では76%が合併症をもっていた。50歳代では25%、60歳代では32%で糖尿病を合併していた。81歳以上では3.0%に脳血管障害があった。

3) 入院期間 (表3、図3)

平均入院期間は142.8±98.7日、中央値は118日であった。1ヵ月以内15例中10例が死亡退院であった。死亡例31例のうち約半分の16例が2ヵ月以内の死亡であった。死亡は全体では13.1%であるが、80歳以上では43.3%であった。

120日を越える長期入院125例のおもな理由は次のとおりであった。

・培養陰性化が遅い (3ヵ月以上)

43例

・塗抹陽性 (培養陰性) が続く 24例

・合併症 27例 (うち糖尿病コントロール不良17例)

・副作用 18例

・初期悪化 9例

・薬剤耐性 8例

・住所不定がおもな理由 3例

なお、住所不定者は11名、外国人は3名 (中国、韓国、フィリピン) であった。

4) 薬剤耐性

INH 0.1 μ g/ml 完全耐性は12例 (5.1%)、SM 20 μ g/ml 完全耐性は10例 (4.2%) であり、SM耐性はすべてINHにも耐性であった。RFPとEBには完全耐性は認めなかった。

5) 治療

PZAを含むレジメで開始したものは92例 (40%) であった。開始時にPZAを使用した群と使用しなかった群の背景は (表5) のとおりで、70歳以上では48例中PZAを使用したのは5例のみであった。有空洞例はPZA使用者の76%、非使用者では68%であった。有空洞例のうちPZA使用は45%、糖尿病合併者でのPZA使用は48%であった。肝疾患の存在や肝炎ウィルス陽性者は両群で差がなかった。

6) 治療成績 (表6 図4)

PZA使用群はINH耐性5例と早期死亡1名、副作用のためにPZAを中止したものの8名、経過不明2名であった。中止例の中にINH耐性者が1名あったので以上の15名を除外した77名を菌の経過評価の対象とした。一方、PZAを使用しなかった群はINH耐性7名、2ヵ月以内の早期死亡15例と早期転院1例、副作用のため薬剤を中止したものの4名であった。やはり中止例の中にINH耐性者が1名あったので以上の28名を除外して116名を対象とした。(表6) 菌の陰性化月数は両群とも2ヵ月で約78~79%、3ヵ月で約95~97%で差は認めなかった。(図4) 規定どおりPZA使用群で6ヵ月で終了したものは15例、PZAを使用しない群では9ヵ月で終了したものは27例のみであった。そのうちで再発例はそれぞれ

2名と1名であった。(表6、表7)

7) 転帰

治療終了時の転帰は以下のとおりである。

- ・治療完了 160例 (うち1例は膿胸で死亡)
- ・中断 12例 (自己退院2例、強制退院2例、通院治療中の中断8例)
- ・治療中の死亡 29例
- ・失敗 2例

(治療中耐性化し14ヵ月目に再排菌)
(副作用で治療できず肺炎で死亡)

*この2例は一般にコホート分析に使われる”失敗”の定義とは異なるが、失敗としか言いようがないのでここに入れた。

- ・治療中転院 32例
(入院8例、通院24例)
- ・他疾患で他院入院 1例

以上より転院と他院入院を除いた203例に対して、治療完了は78.8%、死亡は14.3%、中断率は5.9%、失敗は1.0%であった。

問題は外来通院中の中断であるが、中断患者の治療期間は2ヵ月以内が1名、6ヵ月画3名、7~8ヵ月画が4名であった。

8) 再発、再排菌 (表7)

治療終了後の再発が4例、治療中の再排菌が1例あった。治療終了後の4例のうち3例は再排菌を認めたが1例 (症例3) は胸部レントゲンの悪化で診断し治療を行ったものである。治療終了後再排菌の3例は再排菌時いずれも感受性菌であった。症例1と2はPZAを使用し6ヵ月で終了した例で、特に症例2は終了後2ヵ月以内に症状が出現しており、病型b II 3であり治療が不十分であったと思われる。症例4は肝障害出現のため全薬剤をいったん中止したが肝機能障害が遷延したため約1ヵ月の休薬

の後5ヵ月間HREで治療し終了としている。糖尿病合併例であり、不十分治療であった。治療中の再排菌例（症例5）はHREで開始したが視力障害のためEBを2ヵ月で中止しレボフロキサシンに変更したが、13ヵ月目に陰影悪化し、14ヵ月目に胃液で培養陽性、17ヵ月目に喀痰でガフキー8号となった例である。その時点でINHとRFPに完全耐性となっており、PZA, EB, SM, THを使用して3ヵ月目から菌は陰性化し、EB, TH, PASで治療中である。本例は服薬のコンプライアンスに問題があったようではあるが、始めの治療が不十分であったことが主な原因であると考えられる。

9) 治療終了後の経過観察

治療終了後の経過観察は原則として3、6、9、12、18、24ヵ月としている。当で治療を終了した160名のうち終了後外来予約をしているにもかかわらず1度も来院していなかった人が25名あった。6ヵ月までが33例、12ヵ月までが14名、12ヵ月以上は86名、他院1名であった。12ヵ月以上経過をみていたのは54%であった。

D. 結論

1997年に入院した菌陽性肺結核初回治療例236例の治療について分析した。転院32例を除いて、治療完了は78.8%、死亡14.3%、中断5.9%、失敗1.0%であった。治療終了後の再発が4例、治療中の悪化が1例であった。2HREZ/4HREの標準治療終了後の再発は15例中2例、9HREは28例中1例で糖尿病の合併はなかった。薬剤耐性はINH5.1%、SM4.2%と高率であった。治療開始時PZAの使用が40%であること、標準的な治療期間に照らしあわせ

ると治療期間の延長が多いこと、入院期間が長いことなど問題はある。入院期間については塗抹陽性が続く、菌の陰性化が遅い、副作用によるなどが長期になる主な要因であった。治療完了し再発を防止するためには、外来での治療支援体制が十分とはいえない現状ではやむをえない点もあると考える。INHに対する初回耐性が高いことより、臨床的に内服可能な場合は治療開始時にPZAを使用することを推し進める事は重要であるが、PZA使用例で副作用のため中止を余儀なくされた例が8.7%あり注意を要す。治療開始時にPZAを使用しなかった理由、治療期間、入院期間の長い例の分析が十分でなかったが今後さらに検討を要す。なお通院中の中断、退院後来院予約にも拘らず受診のない例も少なくなく対策を要すが、治療中については、現在は予約日に受診のない場合はすべて連絡をとるシステムができています。

表1 性年齢別分布

年齢	男性	女性	計	
19歳以下	4	3	7	3.0%
20~29歳	13	16	29	12.3%
30~39歳	17	6	23	9.7%
40~49歳	33	8	41	17.4%
50~59歳	45	7	52	22.0%
60~69歳	32	5	37	15.7%
70~79歳	12	5	17	7.2%
80歳以上	19	11	30	12.7%
計	175	61	236	100.0%

図1 性年齢別分布

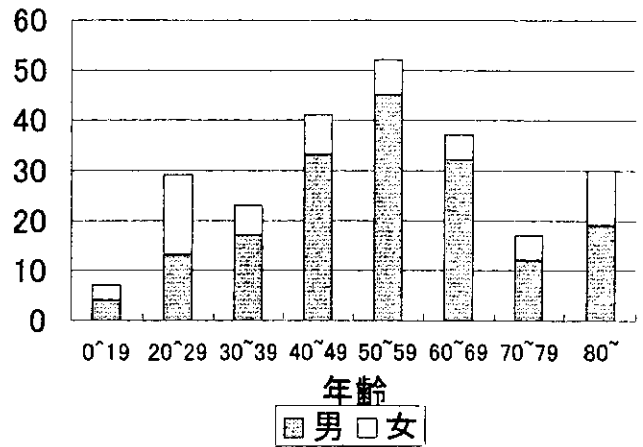


表2-2 年齢と合併症

年齢	合併症なし	合併症有り	
19歳以下	7	0	0.0%
20~29歳	26	3	10.3%
30~39歳	19	4	17.4%
40~49歳	28	13	31.7%
50~59歳	30	22	42.3%
60~69歳	7	30	81.1%
70~79歳	7	10	58.8%
80歳以上	6	24	80.0%
計	130	106	44.9%

図2 年齢と合併症

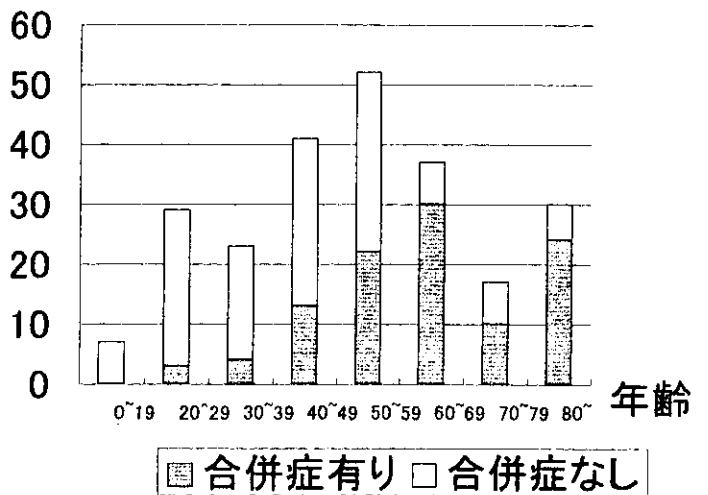


表2-2 主な合併症

年齢	糖尿病	肝疾患	悪性腫瘍	脳血管障害	精神疾患	HIV
19歳以下	0	0	0	0	0	0
20~29歳	0	1	0	0	1	0
30~39歳	3	1	0	0	0	0
40~49歳	9	2	1	1	0	0
50~59歳	13	6	0	1	0	1
60~69歳	12	3	3	0	1	0
70~79歳	2	0	3	0	1	0
80歳以上	3	0	2	9	2	0
計	42	13	9	11	5	1

表3 入院期間

入院期間	計		死亡	
	人数	割合	人数	割合
1ヶ月以内	15	6.4%	10	66.7%
1～2ヶ月	18	7.6%	6	33.3%
2～3ヶ月	28	11.9%	3	10.7%
3～4ヶ月	50	21.2%	4	8.0%
4～5ヶ月	46	19.5%	3	6.5%
5～6ヶ月	37	15.7%	2	5.4%
6～9ヶ月	22	9.3%	1	4.5%
9～12ヶ月	14	5.9%	1	7.1%
12ヶ月～	6	2.5%	1	16.7%
	236	100.0%	31	13.1%

人 図3 入院期間

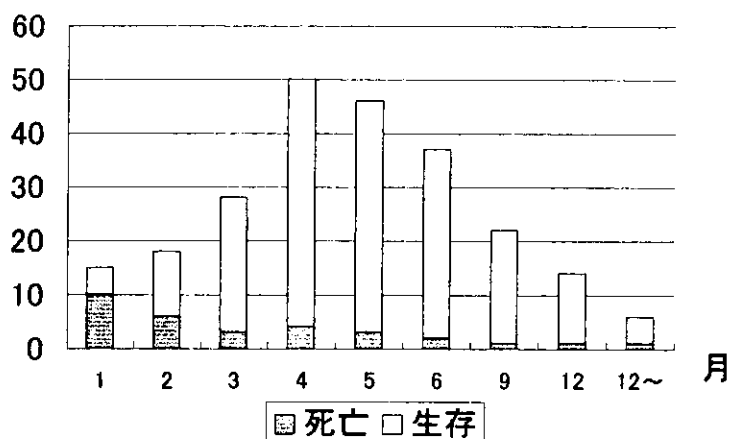


表4 年齢別死亡退院

年齢	人数	死亡	割合
19歳以下	7	0	0.0%
20～29歳	29	0	0.0%
30～39歳	23	1	4.3%
40～49歳	41	4	9.8%
50～59歳	52	4	7.7%
60～69歳	37	6	16.2%
70～79歳	17	3	17.6%
80歳以上	30	13	43.3%
計	236	31	13.1%

表5 治療開始時PZA使用群と非使用群の背景

	PZA+	PZA-
人数	92	144
年齢	47.3±14.9	56.4±20.7
70歳以上	5	42
有空洞例	79	98
糖尿病	20	22
肝疾患	5	8
HBAg+	3	0
HCV+	5	8
HBAg+,HCV+	1	0

表6 治療経過

人数		PZA+	PZA-
除外	INH耐性	5	7
	早期中断、転院	0	1
	早期死亡	1	15
	不明	2	2
	副作用で中止	8(1例は耐性)	4(1例は耐性)
	計	15	28
菌陰性化解析対象		77	116
菌陰性化	1ヶ月	25 (32.5%)	53 (45.7%)
	2ヶ月	60 (77.9%)	92 (79.3%)
	3ヶ月	75 (97.4%)	110 (94.8%)
	4ヶ月	77 (100%)	116 (100%)
規定通り終了(PZA+6ヶ月, PZA-9ヶ月)		15	27
再発		2	1

図4 菌陰性化率

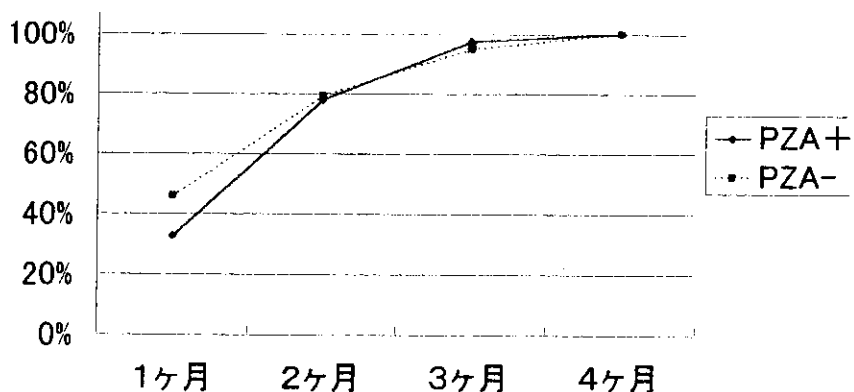


表7 再発

	性、年齢	治療内容	治療期間	塗抹	合併症	菌陰性化	再発時期	再発の診断	再発時菌
1	45才男	2HREZ/4HRE	6ヶ月	G1	なし	1ヶ月	終了後11ヶ月	症状受診	G5
2	49才男	2HREZ/4HRE	6ヶ月	G8	なし	2ヶ月	終了後2ヶ月	定期受診症状有り	G8
3	79才女	9HRE	9ヶ月	G2	高血圧	2ヶ月	終了後12ヶ月	高血圧通院中	菌陰性
4	62才男	1HREZ/1.5休/5HRE	計7.5ヶ月	G1	糖尿病	1ヶ月	終了後25ヶ月	半年毎経過観察中	培養+
5	51才男	2HRE/HRLv	治療中	G7	なし	4ヶ月	治療中13ヶ月	治療中の悪化	G8 耐性化

当センターにおけるH9年の結核治療成績

研究協力者 豊田恵美子 国立国際医療センター呼吸器科医長

研究要旨 結核治療は十分効果を上げているか否か、治療遂行の障害は何か、改善の余地とその具体的方策を追求するため、1997年に当センターにて治療行った菌陽性で初回治療の活動性結核141例を対象として治療成績を分析した。対象の年齢が全国の分布に比し若年よりであった。79%にPZAを含む標準治療が実施し得た（ただし重症型、糖尿病合併では9ヶ月治療としている）。治療完了率は90.7%、治療終了後2年間観察し得た症例中で再発率2.5%で治療状況はどうかレベルに達しているかと思われた。治療の脱落を救済するシステムを作りたい。

A. 研究目的

I NH, RFP, PZAによる初期強化短期化学療法は結核治療のゴールドスタンダードであり、多剤耐性防止のためには70%以上に導入することが必要といわれている。またWHOの目標では85%以上の治療を完了することが重要事項である。我々の行っている治療成績は満足出来るものであるか、障害となっているのは何か、なにを解決すべきかを検討した。

B. 研究方法

1997年1月より12月までに当センター結核病棟に入院治療した菌陽性初回治療の活動性結核のうち死亡例を除外した141例を対象として、PZAを含む標準療法の実施率、治療成功率、中断・脱落率、治療終了後の再発率等を検討した。治療の期間については標準方式に概ね準じるが、場合により主治医の判断で糖尿病合併症例および菌陰性化が3ヶ月以上かかった症例、重症例などでは標準治

療期間に3ヶ月延長して治療している。治療終了後の経過観察は原則として6ヶ月ごと、約2年間、胸部レントゲン検査と痰検査を行っている。

C. 研究結果

対象は15才から96才の男性104人、女性37人である。うち外国籍15、住所不定者8、糖尿病合併13である。治療内容はPZAを含む標準治療111例、HRE(S)17例、非標準治療13例で、HRE(S)Zを実施し得た症例は78.7%であった。治療成績は転出を除くと治療完了率は90.7%で、治療脱落・中断は12例（自己退院1、退院後来院なし3、通院中の脱落6、紹介時の脱落1、副作用のため中断経過観察中1）であった。治療後1年以上観察出来た症例は約半数で、治療後2年間観察し得た50例の内、1例に再発（41才男性、2HREZ/4HRE終了後6ヶ月の受診時に新陰影が出現、培養(+)にて再治療、耐性なし）が認められ、再発率2%であ

る。

D. 考察

今回の検討では 1997 年の初回治療・菌陽性肺結核 141 例を対象とした。PZA を含む標準治療の実施率は 78.7% (死亡を入れると 74%) で目標をクリアしており、治療完了率は 90.7.% (死亡を入れると 84.2%) で一応合格ラインかと思われた。全国的には 65 歳以上が 50%を占めているが、当センターの対象者は 20-60 年代に集中しており、糖尿病合併率も 10%と少なく当然良好な成績が期待されるはずである。治療終了後の 2 年の経過が観察できたものは 50 例、35%であったが、再発は 1 例のみで、再発率は従来との報告と同様であった。

脱落した 11 例のうち、3 例が退院-外来通院移行に、1 例は本人が希望して他院紹介転院時に失敗していることは注目すべきである。治療状況が変わる際は要注意で何らかのサポートあるいはレスキュー策が必要と思われた。後になって判明するのではなくリアルタイムにキャッチ出来なければ意味がない。通院中の脱落 6 例についても同様であり、このシステムづくりは当センター結核外来の早急の課題と思われた。

初回治療群で多剤耐性菌 3 例 (うち 1 例は外国人、全体の 2.1%) が認められ 1 例は外科切除を実施し長期治療となった。

抗結核薬の副作用への対応は困難な場合も多い。減感作療法を実施しても無理な症例もあり、7 例に標準治療が適応できず、うち 1 例では治療自体を断念し経過観察のみとしているが、幸い再燃はない。

E. 結論

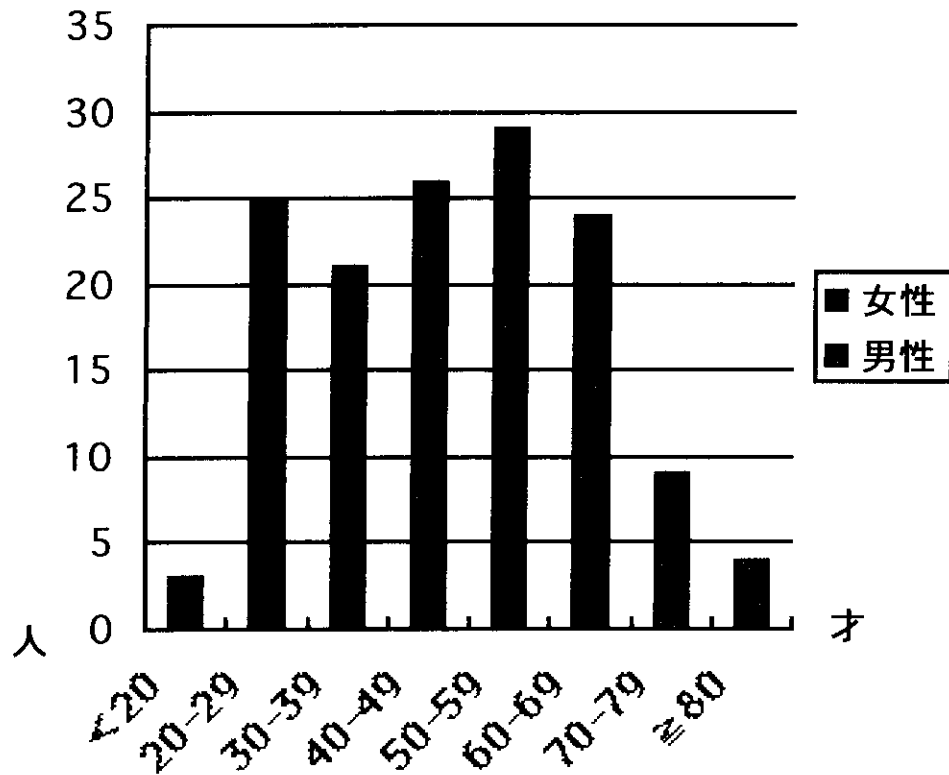
対象群が若年よりとはいえ、一応の治療目標レベルには到達していた。しかしさらに脱落を救済するシステムは必要である。当センター外来での脱落救済システムは、次年度の目標として早急に解決したい。

また副作用への対応方法を検討して、副作用を軽減し標準治療を実施出来るよう工夫と努力が必要である。

附) H9年入院初回治療肺結核患者治療成績 (n=141)

1 .対象

1) 年齢・性別



2) 国籍その他

外国籍 15人

住所不定者 8人

2. 標準治療群 128 例 ; HRE(S)Z群 111、 HRE(S)群 17

非標準治療 13 例**

** 標準治療ができなかった要因 ;

H耐性 4例

H R以上の耐性 3例

副作用 肝障害 4例 薬疹 3例

3. 治療成績

	HRE(S)Z群	HRE(S)群	その他	計
患者数	111	17	13	141
DM合併	10	3	0	13
転出	8	0	4	12
脱落・中断	10	0	2	12
治療完了	93	17	7	117
治療後1年観察	20	3	1	24
治療後2年観察	40	5	5	50

PZA 使用率； 78.7%

治療完了率（転出を除く）； 90.7%

治療後2年観察率； 35.5%

4. 治療後2年観察し得た50例についての検討結果

	HRE(S)Z群	HRE(S)群	その他	計
患者数	40	5	5	50
DM合併	4	1	0	5
2ヶ月後の菌陰性化率	29 (72.5%)	4 (80%)	5 (100%)	38
DM合併例の2ヶ月後の陰性化率	3 (75%)	1	0	4
再発	1	0	0	1

結核患者のアメニティー／ＱＯＬに関する研究

研究協力者 豊田恵美子 国立国際医療センター 呼吸器科医長

研究要旨 日本の結核予防法における治療体制下で、社会から隔離された患者の入院生活の実態・問題点集約のため 3 施設でプレリミナリースタディーを実施した。いずれも国立医療機関のため、設備やアメニティーは同等で、隔離されていること以外は患者にとって一般病室の生活と変わらない。隔離入院の期間については感染性についてのエビデンスに基づいてもっと短縮すべきと考えられた。慢性排菌者については別途に検討する必要がある。

A. 研究目的

結核治療においては、初期強化期の治療は最も重要である。現行の結核予防法では感染性のある患者は命令入所（35 条）下に入院治療を行い、感染性が消失するまで入院治療するのが普通である。しかし現代において感染症といえども、2~3 ヶ月を社会から狭い病棟内に隔離された状況で入院生活を送るのは苦痛が大きく人権問題を来たしかねない。患者は快適な入院生活を過ごしているであろうか？アメニティーや QOL の実態を調査しその改善と改善を計りたい。

B. 研究方法

今年度はプレリミナリーに国立療養所千葉東病院、国立療養所東京病院、国立国際医療センターの 3 施設で現状を調査した。入院患者の塗抹陽性の割合、平均入院期間、隔離期間、行動制限、病棟・病室のアメニティー/QOL（患者 1 人のスペース、テレビ、電話、バス、トイレ、冷蔵庫などの設備、パソコンの持ち込み、喫煙、ストレスの度合いなど）、さらに外来での対応（待ち時間、感染症とし

ての特別設備・対応など）を医師のアンケートにより集計した。

C. 研究結果

3 施設の回答は表に要約した。入院は塗抹陽性患者が 70-80%で平均入院期間が 2-3 ヶ月、千葉東病院は隔離はしないが、行動制限をしている。東京病院、IIMCJ は結核病棟内隔離としている。アメニティーは換気やスタッフの感染防止体制以外は一般病棟と同様である。外部との連絡は電話やパソコンの持ち込みによっている。隔離されている事自体がストレスとなり、家族や仕事の悩みが多い。入院の共同生活がストレスとなることをさらに管理側で十分考慮し改善する必要がある。

D. 考察

結核患者の入院の意味については、1) 治療の初期強化期に服薬管理、モニター下で、今後の治療計画や教育が十分に出来ること、2) 感染源として社会から隔離することである。欧米では抗結核薬がなかった時代にサナトリウムで療養治療を送った前時代的な入院