

分担課題 結核治療の向上に関する研究：資料
肺結核喀痰塗抹陽性再治療患者の治療成績に関する研究

研究協力者 山下武子 財団法人結核予防会結核研究所対策支援部

研究要旨

わが国の「肺結核喀痰塗抹陽性初回治療患者の治療成績」は 80%であり、WHO 目標の 85%に達していない。そこで、「肺結核喀痰塗抹陽性再治療患者の治療成績」を、コホート観察調査で評価したところ、治療成功率は 73.5%、治療失敗率 7.5%、脱落中断率 4.6%、死亡率 14.4%であり、治療成功率が低いことがわかった。また、初回治療に比べて再治療は、治療失敗率・脱落中断率・死亡率のすべてにおいて低い率を示した。

A. 研究目的

日本の肺結核喀痰塗抹陽性再治療患者の治療成績を評価し今後の結核対策の示唆を得る。

B. 研究方法

平成 6 年 1 月 1 日から平成 8 年 12 月 31 日までに全国 46 道府県 11 市(東京都・福岡市を除く)で登録された肺結核喀痰塗抹陽性再治療患者 4,453 例について、服薬状況、菌所見、抗結核薬種類等を治療開始から 9(6)ヶ月間の状況について所定の調査用紙に、結核患者登録票および結核予防法申請用紙から転記し、わが国の治療成績の判定基準で治療成績を評価する。(4HRZES/2HR については 6 ヶ月で、それ以外は 9 ヶ月で評価)

〈治療成績の判定基準〉

①治癒:9(6)ヶ月間の治療を終了した者で、治療開始後 5(4)ヶ月時点までに行われた喀痰塗抹検査の最後の所見が陰性でかつ治療開始後 6(5)ヶ月から 9(6)ヶ月後に 1 回以上喀痰塗抹検査が行われていていずれも陰性の者。

②治療完了:9(6)ヶ月間の治療を終了した者で、治療開始後 5(4)ヶ月までに行われた喀痰塗抹検査の最後の所見が陰性でかつ治療開始後 6(5)ヶ月から 9(6)ヶ月間の喀痰塗抹検査所見が不明の者。また、9(6)ヶ月間の治療を終了した者で、治療開始後 5(4)ヶ月までに行われた喀痰塗抹検査の最後の所見が陽性で、かつ治療開始後 6(5)ヶ月から 9(6)ヶ月の間に喀痰塗抹検査が 1 回以上行われていて所見がいずれも陰性の者。また、9(6)ヶ月間の治療を終了した者で治療開始後 5(4)ヶ月時点までに行われた喀痰塗抹検査の最後の所見が陽性でかつ治療開始後 6(5)ヶ月から 9(6)ヶ月の菌所見不明の者。

③治療失敗:9(6)ヶ月間の治療を終了した者で治療開始後 6(5)ヶ月から 9(6)ヶ月の間に 1 回以上喀痰塗抹陽性所見のある者。

④治療脱落・中断:治療開始後 9(6)ヶ月の間に通算 2 ヶ月以上治療を中断した者。

⑤死亡:9(6)ヶ月の治療期間中に死亡した者。結核およびそれ以外の原因による死亡を含む。

〈調査対象者の選定〉

- ①肺結核喀痰塗抹陽性再治療患者を対象とする。再治療とは過去に1ヶ月以上結核薬を服用したことがある者をいう。
- ②非定型(非結核性)抗酸菌陽性患者、転出先が明らかな者(国内)は対象外とした。
- ③転出先不明、または転出先が外国の場合は脱落・中断とした。
- ④転入は転入先で対象とした。

C. 研究結果

1. 対象者の背景

- ①平成6年・7年に登録された肺結核喀痰塗抹陽性再治療患者は3,079例、平成8年1,374例、計4,453例であった(表1)。
- ②年齢別内訳は44.0%(1,959例)が、70歳以上であり、次に60～69歳が30.0%(1,335例)を占め、50～59歳は15.2%、49歳以下は10%であった(表3)。
- ③性別内訳は、男性3,298例(74.1%)、女性1,155例(25.9%)であった(表5)。
- ④病型別内訳は、I型270(61%)II型2,838例(63.7%)、III型1,316例(29.6%)、その他29例(0.6%)、とII型が最も高い率を示していた(表7)。
- ⑤合併症有無別では、合併症ありは2,343例(52.6%)、なし2,038例(45.8%)と、わずかではあるが合併症ありが多かった(表9)。
- ⑥職業別内訳は、無職その他が2,735例(61.4%)と高率を占め、次にその他常用勤務が654例(14.7%)、自営業自由業が578例(13.0%)、と多かった(表11)。
- ⑦治療開始時の化療内容別では、HRZ+SEは622例(14.0%)、HE+SEは3,311例(74.4%)、HRは332例(7.4%)であった

(表13)。

- ⑧同居家族の有無別では、あり3,605例(81.0%)、なし832例(18.7%)、不明16例(0.3%)であった(表15)。
 - ⑨死亡の内訳は、結核死亡296例(46.0%)、結核外死亡374例(54.0%)である(表17)。
 - ⑩結核死亡の時期は、0ヶ月は72例(24.3%)、1ヶ月まで68例(23.0%)、2ヶ月までは36例(12.2%)、3ヶ月までは32例(10.8%)と3ヶ月までに70.3%が死亡していたことが分かった(表18)。
 - ⑪脱落・中断の時期は0ヶ月がn例(5.3%)、1ヶ月は14例(6.8%)、2ヶ月は21例(10.2%)、3ヶ月29例(14.1%)、4ヶ月24例(11.6%)、5ヶ月49例(23.8%)、6ヶ月42例(20.4%)、7ヶ月16例(7.8%)であった(表19)。
 - ⑬保健婦による初回保健指導の対象者の内訳は、患者本人に面接は1,619例(36.3%)、家族に面接は1,719例(38.6%)と、家族との面接率が高かった(表20)。
2. 治療成績
- ①平成6・7年3,079例の治療成績は、治療成功2,277例(74.0%)、治療失敗230例(7.5%)、脱落中断137例(4.5%)、死亡435例(14.1%)であった(表2)。
平成8年1,374例の治療成績は、治療成功994例(72.3%)、治療失敗103例(7.5%)、脱落中断69例(5.0%)、死亡208例(15.1%)であった(表2)。
総数4,453例の治療成績は、治療成功3,271例(73.5%)、治療失敗333例(7.5%)、脱落中断206例(4.6%)、死亡643例(14.4%)であった(表2)。
 - ②年齢別治療成績は、15歳～19歳2例は

100%治療成功、20歳～29歳 61例の治療成功は53例(86.9%)、治療失敗3例(4.9%)、脱落中断5例(8.2%)、死亡0であった。30歳～39歳の治療成功率は83.8%、40歳～49歳の治療成功率は76.4%と低く脱落中断率が11.3%と高い率であった。50歳～59歳では、治療成功率75.3%と低く、60歳～69歳では治療成功率77.5%、70歳以上の治療成功率は68.7%と最も低く、死亡率が23.0%と高率を示していた(表4)。

③性別治療成績では、男性の治療成功率は71.8%、治療失敗率7.8%、脱落中断率5.0%、死亡率15.4%であった。女性の治療成功率は78.3%、治療失敗率6.7%、脱落中断率3.5%、死亡率11.5%であった(表6)。

④病型別治療成績では、I型の治療成功率は、51.1%、治療失敗率13.7%、脱落中断率5.9%、死亡率29.3%であった。II型では治療成功率74.1%、治療失敗率8.4%、脱落中断率4.1%、死亡率13.4%であった。III型は治療成功率77.0%、治療失敗率4.3%、脱落中断率5.2%、死亡率13.5%であった(表8)。

⑤合併症有無別治療成績は、合併症ありでは治療成功率69.7%、治療失敗率7.2%、脱落中断率4.9%、死亡率18.2%を示し、合併症なしの治療成功率78.5%、治療失敗率7.7%、脱落中断率4.0%、死亡率9.8%であった(表10)。

⑥職業別治療成績は、「小中・高校生徒」は治療成功率100%、「教員医師」は治療成功率90.4%、治療失敗率・脱落中断率ともに4.8%、死亡率は0であった。「看護婦等」は治療成功率87.5%、治療失敗率・死亡率ともに0、脱落中断率は12.5%

であった。「家事従事者」の治療成功率は84.6%、治療失敗率4.7%、脱落中断率6.0%、死亡率4.7%である。「その他常用勤務」の治療成功率は83.3%、治療失敗率8.3%、脱落中断率3.2%、死亡率5.2%である。

「接客業」では、治療成功率80.0%、治療失敗率7.1%、脱落中断率5.8%、死亡率7.1%であった。「他自営自由業」の治療成功率は78.9%、治療失敗率9.3%、脱落中断率2.8%、死亡率9.0%である。「他臨時日雇」は治療成功率72.5%、治療失敗率10.6%、脱落中断率11.1%、死亡率5.8%である。「無職その他」の治療成功率は69.0%、治療失敗率7.0%、脱落中断率4.7%、死亡率19.3%であった(表12)。

⑦治療内容別治療成績はHRZ+SEの治療成功率は75.2%、治療失敗率10.5%、脱落中断率5.0%、死亡率9.3%であった。HR+SEの治療成功率は74.4%、治療失敗率7.0%、脱落中断率4.0%、死亡率14.6%であった。HRは治療成功率68.4%、治療失敗率7.2%、脱落中断率8.7%、死亡率15.7%である(表14)。

⑧家族の有無別治療成績は「家族あり」は治療成功率75.1%、治療失敗率7.0%、脱落中断率3.1%、死亡率14.8%であり、「家族なし」の治療成功率は66.9%、治療失敗率9.7%、脱落中断率11.1%、死亡率12.3%であった(表16)。

⑨初回保健指導の種類別治療成績は、「本人に面接」の治療成功率79.2%、治療失敗率8.1%、脱落中断率5.6%、死亡率7.1%、「家族に面接」は治療成功率71.5%、治療失敗率6.6%、脱落中断率2.1%、死亡率19.7%、「患者に電話」は治療成功率81.4%、治療失敗率8.7%、脱落中断率

5.5%、死亡率 4.4%、「家族に電話」の治療成功率は 71.4%、治療失敗率 6.9%、脱落中断率 2.1%、死亡率 19.6%であった(表 21)。

D. 考察

肺結核喀痰塗抹陽性再治療患者の治療成績は年々低下傾向に、死亡率は増加傾向にある。70 歳以上が 44%を占めていることが治療成績を低下させている要因と考えられる。また 53%は何らかの合併症を持っており、70 歳以上の治療成功率は 69%と低く死亡率が 23%と驚くべき高率であることから分かる。また、発見の遅れも治療成績に影響していると思われる。再発時 I 型 6%、II 型 64%と合わせて 70%が診断された時すでに重症である。再治療(再発)にも関わらずなぜ発見が遅れたのかを分析し、高齢者で過去に治療歴を持つ人々への早期発見対策が急がれる。職業別でも特に「無職」、「臨時日雇」「自営自由業」の人々の治療成功率は低い。これらの人々の治療成功率向上を目指すためには、特別のハイリスクに重点を当てた患者発見対策を講じる必要がある。

一方脱落中断率でみると 40 歳台が 11.3%と目立って高く、次に 20 歳台が 8.2%、30 歳台・50 歳台は 7%と働き盛りの世代に中断率が高い。中断を予防するためにも治療期間は短くすべきであり、標準治療では 6 ヶ月で治療終了できる。脱落中断の時期を見てみると 4 ヶ月までに中断するのは 48%、残りの 52%は 5 ヶ月以降の中断である。本調査では HRZ+SE で治療開始できたのはわずか

14%にしか過ぎず、標準治療の普及によって脱落の 50%は解決することができることを思うと PZA を含んだ 4 剤の標準治療普及を早急にすべきである。

家族ありの中断率は 3.1%だが、家族なしでは n.1%と高い。服薬支援が家族に依存されていることがわかる。しかし、確実に治癒に向かわせるためには、家族の有無に関係なく治療支援がなされなければいけない。まして再治療である、治療の失敗は許されない。初回保健指導は結核と診断された日からできるだけ早く、遅くとも 2 週間以内に患者本人に面接し、服薬支援の重要性と治療への協力など保健指導が必要である。しかし現状では患者本人に面接できたのはわずか 36%であった。

治療中断を予防し耐性菌を作らないためにも、入院中の看護婦による「院内 DOTS」の普及徹底と退院後の保健所保健婦による服薬支援活動のネットワークを構築して、完全治癒への支援強化が必要である。

E. 結論

喀痰塗抹陽性再治療患者の治療成績は治療成功率が低い。その要因に 70 歳以上の高齢者が多く合併症を持つものの率が高く、働き盛りの年齢層では中断率が高い。再治療患者の治療失敗や中断は耐性菌の製造を示唆している。これらを予防し完全治癒へ導くための方策として、標準治療の普及徹底、入院中の「院内 DOTS」の徹底と退院後の保健所における服薬支援の徹底、その為の病院と保健所の連携の構築が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

分担課題 結核治療の向上に関する研究：資料
糖尿病合併初回治療肺結核患者の治療成績に関する検討

研究協力者 佐々木結花 国立療養所千葉東病院呼吸器科

研究要旨

糖尿病合併初回治療肺結核患者における結核治療成績は不良で再発も多いと報告されてきた。欧米の報告では治療延長を必要とする疾患はなく、本邦における糖尿病合併患者の治療成績を見直す必要があると考え検討した。PZA を含む初期強化化学療法(標準治療 A)にて6ヶ月で治療を終了した患者の治療終了2年間の再発率は3.6%、PZA を含まない治療(標準治療 B)にて9ないし12ヶ月で治療を終了した患者の治療終了2年間の再発率は0%であり再発率が高いとはいえず、さらに検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

糖尿病合併肺結核患者が肺結核に占める割合は増加傾向にあり、肺結核において大きな問題となっている。今回糖尿病合併肺結核患者の治療成績について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は1997,1998年に国立療養所千葉東病院において入院加療した菌陽性肺結核患者中、糖尿病を合併し初回治療であった76例を対象とし、患者背景、病状、治療成績について検討した。喀痰成績は直接塗抹法により行われガフキー号数で示され、培養は小川培地を用いた。数値は平均値±標準偏差で示した。

C. 研究結果

1)対象対象76例中男性64例、女性12例であり、平均年齢は53.9±11.7歳で、50歳代が32例ともっとも多数であった。
2)肺結核の病状当院入院時喀痰検査成績は塗抹陽性59例、塗抹陰性培養陽性17

例であった。胸部エックス線写真学会分類にて1型4例、H型68例、皿型3例であり、拡がりは拡がり16例、拡がり261例、拡がり39例と、有空洞例かつ拡がりの広い症例が多数であった。

3)患者の社会背景患者の社会背景として、職業は、常用労務者22例、民間職員14例、

商人および職人8例、日雇い労務者5例、家事従事者4例、自由業者その他2例、官公庁職員、農林漁夫、高校生各1例、無職18例であり、無職者が23.7%と多かった。なお、当院入院時同居家族なし20例(26.3%)、生活保護受給者6例(7.9%)、毎日飲酒習慣あり48例(63.2%)、喫煙習慣あり59例(77.6%)であった。

4)結核発見動機肺結核の発見動機は、有症状受診45例(59.2%)、他疾患外来管理中発見19例(25.0%)、他疾患入院中8例(10.5%)、検診発見4例(5.3%)であった。糖尿病を有していても管理されていなかったあるいは糖尿病の存在を知らなかった症例が多数であった。

5)糖尿病管理状況当院入院時糖尿病管理状況は、糖尿病定期管理中は27例(35.5%)で、うち、内服薬による管理は17例、インスリン注射による管理9例、食事コントロール1例であった。糖尿病と診断された後放置ないしは治療中断していた症例は28例(36.8%)、糖尿病診断後食事療法にて自己管理していた症例は10例(13.2%)、肺結核診断時糖尿病も同時に診断された症例11例(14.5%)であった。糖尿病発見から結核発病までの期間は、肺結核と同時11例(14.5%)、3年以内16例(21%)、5年以内5例(6.6%)、10年以内19例(25%)、15年以内8例(10.5%)、20年以内5例(6.6%)、20年以上3例(3.9%)、不明9例であった。

6)肺結核治療成績治療成績は、治療成功61例(80.3%)、治療失敗1例(1.3%)、中断脱落4例(5.3%)、転院4例(5.3%)、死亡6例(7.9%)であった。治療成功61例中標準治療A28例、標準治療B13例、標準治療を超えた症例20例であった。標準治療を超えた原因は、糖尿病のため11例、抗結核剤副作用5例、多剤耐性2例、INH耐性1例、院内飲酒による肝機能障害1例であった。治療開始から2ヵ月後の菌陰性化率は標準治療A71%、標準治療B85%であった。治療終了後2年間観察された症例における再発率は標準治療Aは28例中1例のみ再発であり再発率は3.6%であった。標準治療Bは13例が観察され再発例は認めなかった。

D. 考察

PZAを加えた初期強化化学療法は6ヶ月間と短期間で治療を終了可能であり、

再発率も低く、全世界的にPZAを含まない治療法と比較しその治療成績は評価されている。本邦は以前から治療期間が長期であり、この6ヶ月治療が標準治療Aとして定められてからも6ヶ月で治療を終了せず、長期化することが知られている。その長期化の原因として糖尿病の合併があげられる。PZAを含まない治療法についての成績であるが、亀田は、糖尿病合併肺結核患者は排菌量が糖尿病非合併患者と比較し菌陰性化は遅いが再発率は変わらない、と報告している。PZAを用いた治療法における検討では、和田は、再発率は糖尿病合併肺結核患者が有意に高いと報告しており、PZAによる強化療法であっても治療期間の長期化の利点を述べている。一方、米国におけるHIV合併肺結核患者の治療期間はPZAを含む初期強化化学療法の場合6ヶ月で十分であると勧告されており、免疫抑制という点を考慮しても糖尿病のみを理由として治療の長期化が必要であるかは疑問である。そこで今回糖尿病合併患者における治療成績について自施設例を検討した。

自施設例についてPZAを含んだ標準治療法AとPZAを含まず9ないし12ヶ月で終了した標準治療法Bの2群で治療を行っているが、この分類は年齢、肝機能、全身状態などから主治医の裁量でなされており、2群間の比較は意味はなく、いずれの治療法であっても標準治療期間が遵守可能かどうかを検討対象とした。平成9,10年の2年間に当院にて入院加療した初回治療菌陽性患者のうち76例で糖尿病を合併しており、うち61例が治療成功であったが、そのうちおわけは、標

準治療 A28 例、標準治療 B13 例、標準治療を超え長期間にて終了した症例 20 例という結果で成功した 61 例のうち 32.8% は長期であった。標準治療を超え長期化した原因は、糖尿病のため 11 例、抗結核剤副作用 5 例、多剤耐性 2 例、INH 耐性 1 例、院内飲酒による肝機能障害 1 例であり、単に糖尿病の合併という理由だけで 11 例で治療の長期化がなされていた。標準治療 A では 2 ヶ月後の菌陰性化率は 71%、標準治療 B では 85%、3 ヶ月後の菌陰性化率は標準治療 A は 86%、標準治療 B は 100%と、従来の報告と比較し菌陰性化が遅い症例が多かったが、再発率は標準治療 A で 3.6%、標準治療 B で 0%と、高率ではなかった。過去に糖尿病症例に再発例が多い、また再発時薬剤耐性を獲得する症例が多いという報告がなされた。結核治療はここ数年薬剤耐性の増加からその見直しがなされ、入院患者について DOT(Directly Observed Therapy)の導入が必要とされ、多くの病院で実施されている。これは患者の中で入院中であっても内服を怠り不規則治療となった患者が存在し、薬剤耐性獲得の原因の一つと考えられたからである。糖尿病症例についても同様の服薬不規則例が存在したことは否定できない。今後規則的に加療した患者における菌陰性化率を検討し、糖尿病合併、非合併による差を検討する必要がある。今回の検討では標準治療期間の治療で治療成功し再発例は 1 例に過ぎなかったが、対象症例が少なく必ずしも正しい評価ではないため、今後さらに症例を蓄積し検討する必要があると考えられた。

E. 結論

糖尿病を合併した初回治療肺結核患者の治療成績を検討した。2 ヶ月後菌陰性化率は低いものの再発率は高くなく、糖尿病合併患者においても標準期間での治療終了が可能であることが推測された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 発表予定

学会発表

2002 年 4 月第 77 回に本結核病学会総会にて発表予定。

H. 知的所有権の出願・取得状況

特になし。

分担課題 結核治療の向上に関する研究：資料
初回治療喀痰菌陽性者における治療延長の原因と改善について

研究協力者 佐々木結花 国立療養所千葉東病院呼吸器科

研究要旨

結核医療機関3施設における結核治療長期化要因および治療観察打ち切り例について要因を検討し、改善が図られた場合、標準治療期間達成率がどの程度改善するか検討した。治療長期化要因は主として副作用、薬剤耐性、菌陽性が継続するというやむをえない原因であったが、主治医の判断による長期化も認められた。観察打ち切りは死亡、転院、中断であった。不適当な要因が除外され転院例がすべて妥当な治療期間にて治療終了された場合、標準治療達成率は改善し、今後患者負担の軽減、医療費の削減を目的とし、この研究を継続する必要があると考えられた。

A. はじめに

初回治療肺結核喀痰菌陽性者に対する治療は、標準治療Aすなわち初期2ヶ月にPZAを含む4剤を用い、薬剤耐性がなければ4ヶ月間INH,RFPを用いる方式と、標準治療B、すなわちINH、RFP、SMないしはEBを9ないし12ヶ月用いるという方式のいずれかを選択する。PZAを含んだ標準治療Aは菌陰性化が早期に生じること、再発率が低率であること、期間が6ヶ月であり中断・脱落の可能性が低くなることが利点として挙げられ、可能な限り標準治療Aを用いることが勧められている。

医療基準が1996年4月から改定され、PZAを用いた6ヶ月治療が汎用化されたと考えられる1998年の治療結果を検討し、標準治療の実施率、標準治療レジメ、期間にて終了不可能であった原因について検討する。

B. 対象と方法

対象は、国立療養所札幌南病院、結核予防会複十字病院、国立療養所千葉東病院にて入院治療された初回治療喀痰菌陽性結核患者であり、標準治療A,Bについて、終了、短期終了、長期終了に分類した。短期終了とは、入院中あるいは退院後死亡、転院以後不明、自己中断を含んだ。長期終了は、薬剤耐性、抗結核剤副作用、病状(菌陽性期間が長期である、他)、合併症、社会的要因、主治医の判断により、標準治療で開始したのに関わらず治療期間が定められた期間より長期化した症例とした。

C. 結果

(1)各病院別治療成績(表1)

3病院をA,B,CとしPZAを含んだ短期治療(PZA+群)か否か(PZA-群)2群にわけ、終了、延長、短期終了に分類した。A,B病院はPZA+群がPZA-群より少数であった。A病院は治療終了率は70%を上回り、他施設は延長ないしは短期終了

により終了率は低かった。

(2)長期化要因別人数(表2)

各施設別治療延長理由を示す。A 病院では薬剤耐性、副作用による延長が主であるが概ね良好であった。B 病院は副作用、主治医の判断による延長例が認められた。C 病院では薬剤耐性、副作用、糖尿病合併、菌陽性が続くなどの原因であった。

各施設の治療長期化要因のうち改善が可能で不相当と考えられる要因を除外した場合の治療終了率を示す(表3)。A 病院は延長理由が適切でない症例が4例のみであり、ほぼ同様の終了率であった。B 病院は10例が不適切と考えられ、治療終了率はPZA+群で63.6%と上昇した。C 病院はPZA+群で64.5%、PZA 一群で63.6%と上昇する結果であった。

(3)各施設別短期終了患者数とその原因

(表4)

各施設別短期終了患者数と原因を示す。A 病院はPZA+群では死亡2、転院4であり、脱落はなかった。PZA 一群では死亡が10例と多数であり、重症例にPZAを用いることができなかつたことが判明した。B 病院ではPZA+群で死亡1、転院2であった。PZA 一群では死亡9、転院18と、やはり重篤な症例はPZAを用いることができなかつたことが明らかであった。C 病院ではPZA+群では死亡4、転院7、その他の原因として脱落・中断が5例であった。PZA 一群では志望7、転院2、脱落・中断4と、やはり死亡例が多く、脱落・中断が存在した。転院した症例がすべて適切な治療期間で終了したと仮定した場合、A 病院では治療終了率は80%を

越え、B 病院ではPZA+群では39.4%と低値であるもののPZA 一群では82.1%と高率であった。C 病院ではPZA+群で59.7%、PZA 一群で63.6%に過ぎなかつた。

(4)現状で改善可能な不適切因子を除外した場合の治療終了率について(表5)

表3、表4に述べた治療期間延長の不適切因子の除外、転院例の治療終了が適切になされたと仮定した場合の治療終了率を表5に示す。A 病院ではPZA+群で75.8%から87.9%と上昇し、WHOの基準を満たしていた。PZA 一群でも80.5%と高率であった。B 病院ではPZA+群では33.3%から69.7%と上昇した。PZA 一群では82.1%の高率となった。C 病院ではPZA+群で70.1%と上昇し、PZA 一群でも68.2%であった。

D. 考案

WHOの治療目標は喀痰塗抹陽性者の85%の治癒である。今回の検討では治療期間の点から標準治療を適当な期間施行する上で妥当な治療が施行できなかつた要因を検討することを目的とした。治療延長をせざるを得ない第一の原因として、薬剤耐性の存在、特にINH、RFPによる薬剤耐性の問題が挙げられる。平成10年の症例であるため薬剤耐性濃度は前基準に従うが、INH、RFPに薬剤耐性を認められた場合、WHOのレジメに従い治療延長を図ることは必須である。第二にとしては抗結核剤の副作用が生じ休薬をせざるを得ない場合であつてINH、RFP、PZAのいずれかが原因である場合は治療方式の変更が必要であるため、治療期間延長となる。アレルギーによる場合は漸増法の

施行により1剤の回復に約2週間必要であるが、INH,RFPについては必ず試みるべきである。第三に、喀痰検査にて菌陽性である期間が治療開始から2ヶ月を超えた場合、菌陰性化後再び排菌を認めた場合には治療を延長する必要がある。上記の理由以外に、合併症、社会的要因、患者の理解不足、主治医が判断し治療をむやみに延長することは、患者の精神的・物理負担が増すこと、副作用の問題、医療費などから是正していかねばならないと考えられる。特に合併症については免疫抑制宿主であるAIDS症例において標準治療期間にて治療の終了が可能であるという報告がなされ6ヶ月の初期強化化学療法が薦められている。現在治療期間が延長される傾向にある糖尿病合併患者、免疫抑制剤内服者、担癌患者の治療期間と再発率についての評価はいまだ確定しておらず、検討を行う必要があると考えられる。

今後検討する問題として、副作用をどの程度観察し休薬、治療法の変更を行うか、また、治療成績の評価を行うにあたり、治療期間を加味するか否かである。副作用は個々の抗結核剤において定められており、INH,RFPの再開については日本結核病学会の勧告があるが、どの程度まで観察するか目安として示されるものはない。薬剤投与時の副作用について中止の目安を作成することは容易ではないが、各施設の目安とその後の成績を比較する必要があると考えられる。

今後これらの問題について検討し、適切な治療を心がけていく必要があると考えられた。

E. 結語

治療期間の標準化はやむをえない要因以外は社会的要因、主治医の判断による場合が多く、医療費削減、患者負担の軽減の点から今後も継続して検討される必要がある。

F. 発表予定

なし(論文化の予定)

分担課題 結核治療の向上に関する研究：資料
結核再発例における背景因子の検討

研究協力者 川辺芳子 国立療養所東京病院呼吸器科

研究要旨

RFP が結核医療の基準に採用されて約 20 年、PZA の使用を初回治療のレジメに採用されて 7 年たった。今回、再治療例の検討を行い、初回の治療内容に問題があった例、治療中断など治療が不十分であった例が多く、正しい治療と治療継続のための支援の重要性が改めて明らかになった。患者側の要因としてはアルコールの関与が最も大きな因子であった。一方、6～9 ヶ月の標準治療終了後の再発例もあり、そのような例では特に再発時の排菌量が多く、症状出現時の早期受診の指導の重要性が明らかとなった。その中で初回治療時、SPCN が続いた例が 2 例あり、治療期間に関して臨床像ともあわせ検討を要すと思われる。

A 研究目的

結核治療は初回治療の成功にかかってかかっている。再治療例での以前の治療、再発時の身体状況、生活状況などの背景因子を検討する。

B. 研究方法

国立療養所 3 施設(千葉東病院、札幌南病院、東京病院)に 1998 年に新規に入院した菌陽性(喀痰培養陽性)結核で結核治療歴のある者を対象とした。国立療養所 3 施設で 61 例(男性 47 例、女性 14 例)であった。1973 年に RFP が登場したが、「結核医療の基準」で INH、RFP を主軸とする 6～12 ヶ月の治療が採用されたのは 1986 年であるので、前回の治療が 1985 年以前と(I 群)、1986 年以降(II 群)にかけて検討した。なお PZA が初回標準治療に加えられたのは 1995 年である。

C. 研究結果

1)年齢構成

I 群は男性 22 名、女性 8 名、年齢は 69-8±11.2 才、II 群は男性 25 名、女性 6 名、55.4±16.5 才であった。(表 1、表 2)

2)発見経緯

症状受診が I 群では 22 例(73%)、2 群では 21 例(67%)であった。治終了後の経過観察中に診断された例が II 群では 7 例であった。(表 3)

3)生活背景および合併症

アルコール多飲習慣のある者が II 群で 7 例あった。(表 4)合併症ではやはり II 群でアルコール依存症が 4 例であった。I 群では脳血管障害、痴呆、他の呼吸器疾患など高齢に伴う身体状況を 3 例ずつ認めた。糖尿病は今回の調査では II 群で 1 例のみであった。両群とも悪性腫瘍は 2 例であった。(表 5)

4) II 群(前回の治療が 1986 年以降)の分析(表 6)

前回の治療状況に関しては問題なく治

療終了した例は5例であった。そのうちSPCNが続いたが規定通り6ヶ月あるいは9ヶ月で終了した例は2例であった。前回の治療に関する情報が不十分なものが10例あったが、明らかな再発の因子は、前回の治療が不適切な例が4例、治療中断7例(強制退院2例を含む)、が主なものであった。(表6)問題なく前回の治療が終了したにもかかわらず再発した5例はPZA使月3例で、再発時期は終了後それぞれ2ヶ月、9ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、20ヶ月であった。5例とも再発時大量排菌であった。1例は肝硬変があったが、他の4例は基礎疾患は特に認めなかった。(表7)

5)薬剤耐性

1998年入院時薬剤耐性はI群ではINH, RFP, SM, SM, EBの少なくとも1剤に耐性を示す例がI群5例(17%)、II群8例であった(26%)。I群ではINH耐性は5例、RFP耐性は1例で両薬剤に耐性のMDRは1例であった。II群ではINH耐性は7例、RFP耐性は3例、SM耐性が4例あり、MDRは3例あった。3例とも前回治療時も多剤耐性結核であり少なくとも3回以上の化学療法治療歴があり、2例は手術後排菌が止まり化学療法を終了していた例である。1例は他院よりの紹介例であるが詳細不明である。以前からのMDRの3例を除外しても、いずれかの薬剤に耐性を示したのは18%と高率であった。

D. 考案

前回の治療が1985年以前の例は多くが高齢者であり、RFP出現以前の治療で

あること、高齢そのものが再発因子と考えられる。多くが以前の治療内容の詳細不明であり、検討できなかった。

前回の治療がRFPが結核医療の基準に正式に採用された1986年以降の例では、再発の要因は、治療側からは、初回治療内容不適切、強制退院を含む治療中断が主たるものであった。患者側の要因としては、アルコール関連、治療中断、不規則治療である。ただし、初回治療が問題なく終了したが再発した5例はいずれも大量排菌である。70代の高齢者を3例含むが、咳や疲が増えたときの早期受診の指導が重要である。SPCNが続いた例が2例あったが、今後SPCNの続く例は治療終了時期に関して臨床像とあわせて検討を要すと思われる。

E. 結語

- 1) 前回の治療が1985年以前の再例は脳血管障害、悪性腫瘍など高齢にともなう身体状況を有する例が多かった。1986年以降の例ではアルコール依存症が4例、悪性腫瘍2例のほかには特別な基礎疾患はみとめなかった。
- 2) 前回治療が1986年以降の再発例について
 - ① 治療中断例が7名、不適切治療と考えられる例が4例であった。初回治療を正しく行うことと、治療継続困難例への支援の重要性が本研究でも明らかとなった。
 - ② 治療中断例で再発した例で今回あらたにMDRとなっていた例はなかった。以前からのMDRの3例を除いても、いずれかの薬剤に耐性の

あった例は 18%と高率であった。

- ③ 前回治療内容が明らかで、問題なく短期療法を行った後の再発は多くは1年以内に起こっていた。再発時大量に排菌しており、症状出現時の早期受診の指導が重要である。SPCNが続いた例が1例あり、治療の終了時期については、検討を要す。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

引き続き調査を行い症例を増やして検討し、学会報告を行う。

H.知的所有権の出願・取得状況

なし

分担研究課題：結核治療の向上に関する研究：資料
国内で未承認の抗結核薬について

研究協力者 伊藤 邦彦 結核予防会結核研究所対策支援部
宍戸 眞司 結核研究所国際協力部

研究要旨

日本では抗結核薬として承認されていないが、世界的には二次薬として広く使用されている薬剤について、その有効性に関する文献を広く渉猟し、検討を行った。これらはニューキノロン剤、リファマイシン誘導体、ほかアミカシン、クロファジミンなどを含む。これらの多くは一般感染症の治療薬としてすでに日本でも健康保険で採用されている。

これらの薬剤が承認されない理由は正規の治験による有効性等の証拠を申請者（製薬会社）側

が得るのが技術的および経済的に困難なことである。しかし多くの諸外国では、部分的な証拠に基づいて使用を認め、奨励している。日本でも一部便宜的な形で用いられているむきがあり、多かれ少なかれ患者や医療機関の負担となり、本来の結核医療から逸脱している。またそれが難治結核の治療研究の障害ともなっていると考えられる。

現在我が国で結核予防法上「医療の基準」において適用が認められ、同時に健康保険で病名「結核」への適用が認められている薬剤は、PAS、INH、EB、PZA、TH（以上薬事法上は「抗結核薬」）、CS、RFP、EVM、KM、SM（同「抗酸菌治療薬」）がある。これに対して、文献上は一連のニューキノロン剤（Ofloxacin、Levofloxacin、Ciprofloxacin ほか）、RFP 誘導体（Rifapentine、Rifabutin）、その他（Amikacin、Clofazimine）などが薬剤耐性結核に対して少なくとも部分的に有効性が証明され、用いられている。例えば米国の結核治療の解説書（CDC: Core Curriculum on Tuberculosis, 1994）には、特殊な条件で用いられる抗結核薬、あるいは二次抗結核薬として、上記のもの他に Ciprofloxacin、Ofloxacin、Amikacin、Clofazimine を収載している。また WHO も Guidelines for the Management of Drug Resistant Tuberculosis (1997) に Ciprofloxacin、Ofloxacin、Amikacin をとりあげている。つまりこれらの薬剤は必要に応じて使用が奨励されている。ただし米国でもこれらの薬剤の多くは FDA が承認しているわけではない（1998 年米国 FDA は Rifapentine を抗結核薬として承認した）が、米国では”Off-label use”とか、”Compassionate use”とかの名の下に使用が許されている。

このような問題を検討して結核予防部会は平成 11 年 6 月の意見具申で「... 薬事法上で未承認の薬剤、薬事法上で承認されているが結核に対する効能が認められていない薬剤で抗結核作用が期待される薬剤については、多剤耐性結核の発現の危険性、国際的動向も踏まえつつ、その承認または効能追加の必要性について検討していく必要がある。」と述べたところである。

A. ニューキノロン類

ニューキノロン剤は、リファンピシン登場以来現在に至る 20 年以上の間、真に新しい機序による抗結核化学療法剤として登場した唯一の薬剤クラスである。このクラスの薬剤のうち考察に値するのは以下表 1 の 3 剤である；

薬剤名	略号	商品名	日本での発売元
Ciprofloxacin	CPFX	シプロキササン	バイエル
Ofloxacin	OFLX	タリビット	第一製薬
Levofloxacin	LVFX	クラビット	第一製薬

表 1 抗結核薬としてのニューキノロン剤

sparfloxacin（発売元：大日本製薬）も優れた試験管内抗菌力を示すが他のニューキノロン剤との交差耐性を有し（下記参照）、激しい光線過敏症の副作用があり（薬剤メーカー添付参照）、長期投薬を行なう抗結核薬として適していない。以上の 3 薬剤は以下の特徴を有している；

- ・臨床的には互いに交叉耐性を示す (2-3,9)。
- ・細胞内ならびに組織移行性は良好である。
- ・既存の抗結核薬との交差耐性や (4-5) 拮抗作用はない(6)。

1. 抗結核作用

日本での分離株における MIC（最小阻止濃度、菌の増殖を阻止するのに必要な最低薬剤濃度）のデータを表 2.1.に示し(9)、表 2.2.に常用量による血中濃度ピーク値の一覧を示す（各薬剤メーカーの添付書による）。容易に到達可能な血中濃度で抗菌作用が得られることがわかる。

ニューキノロン剤においても他の抗結核剤と同じく単剤治療によって耐性化を招き、他のニューキノロン剤にも交叉耐性をきたす(2-3)。OFLX 単剤投与の場合、OFLX 耐性化が 2～4 ヶ月後に出現するとされる(3,10-11)。スペインからの報告では(8)、一般診療における広範なニューキノロン薬の使用にもかかわらず初回耐性はまれである。

2. 臨床試験成績

2.1. 初回治療での使用成績

Drugs	MIC			暫定的 break point (μg/ml) *
	Range	50%	90%	
CPFX	0.2~0.78	0.2	0.39	0.78
OFLX	0.39~1.56	0.39	0.78	1.56
LVFX	0.2~0.78	0.38	0.39	1.56□

表 2.1 ニューキノロン 4 剤の抗菌力の比較/N=15(文献(9)より)

* 文献(9)の著者による

※新結核菌検査指針では 1.0 とされている

Drugs	投与量 mg (単回経口)	血中ピークレベル (μg/ml)	承認されている 最 大投与量(mg)
CPFX	100	0.50~0.62	600mg/3 分割
	200	1.03~1.29	
OFLX	100	1	600mg/2~3 分割
	200	1.65	
	300	2.8	
LVFX	100	1.04~1.30	600mg/3 分割
	200	1.83~2.25	

表 2.2 各薬剤の血中ピークレベル(薬剤メーカー添付書より)

これまで発表されているニューキノロンを使用した薬剤方式による初回治療患者を対象とした無作為対照試験の結果を表 3. に示す。

報告(13)から少なくとも OFLX は EB と同等とは言うのであろうが、報告(14)からは CPFX 等の効果は RFP にとって代わるほどのものではないようである。報告(15)からはニューキノロン剤は PZA などの「殺菌的な」薬剤に替わるものでもないようである。以上からニューキノロン剤は少なくとも EB や SM などの代わりに用いることのできる薬剤ではあるが、RFP や PZA の代わりになり得るほどのものではないことが推測される。

2.2 難治性薬剤耐性結核での使用経験

単独療法もしくは準単独療法（既に耐性化している可能性の高い薬剤との併用療法）での菌陰性化率は 17.6%~59.1%と報告されている(1)。どの報告も多剤耐性結核の治療において他の薬剤と併用して効果があったと結論している。

文献No	治療方式	患者数	菌陰性化率(6ヶ月)	再発率	副作用
13	9HRE	62	100%	0%	有意差なし
	9(HR+OFLX)	62	100%	0%	
	2SHRZ/4HR	17	100%	6%	
14	2(SHZ+CPFX)/4(H+CPFX)	18	94%	17%	有意差なし
	2HREZ/2HRZ/2HR	86	100%	0%	
15	4(HR+CPFX)/2HR	82	100%	9.3%	

表3 ニューキノロンを使用した初回治療

2.3 結核臨床におけるニューキノロン剤の評価と推奨

ニューキノロン剤は副作用の少ない長期投与の可能な経口剤であるところから、多くの日本の結核臨床家はEBとほぼ同等という評価をしているようである。しかし初回治療の化学療法剤として用いるべきではなく(7)、薬剤耐性結核もしくは副作用発生例に限定して用いられるべきであるというのが専門家の間での一致した意見であろう。

Isemanの薬剤耐性結核の治療指針によれば(16)、ニューキノロン剤は二次薬のうちではEBに次ぐ選択薬とされており、米国その他先進諸国では薬剤耐性結核の治療において確固とした地位を確立しているものと考えられる。また薬剤耐性結核に対する対策として提唱されているDOTS+（ドッツ・プラス）においても、その必要とする抗結核化学療法中にニューキノロン剤が含まれており(17)、その他WHOによる薬剤耐性結核に関する指針においても多剤耐性結核による治療方式に組み入れられている(18)。本邦においても厚生省の研究班がまとめた多剤耐性結核診療の指針案(19)中に重要な薬剤として登場している。

以上からニューキノロン剤は薬剤耐性結核の化学療法においては現在必須の薬剤として評価され使用されていると結論しうるものと思われる。

2.4 各国における抗結核薬としての承認状況

OFLX及びLVFXの製造発売元である第一製薬、SPFXの販売元である大日本製薬、CPFXの販売元であるバイエルの調べによれば、この4薬剤を含め何らかのニューキノロン剤を抗結核薬として正式に承認している国は米国を含め現在のところ確認されていない。

ただし米国ではATS（米国胸部疾患学会）勧告(35)では、多剤耐性結核に対しては消極的ながらCPFXとOFLXが推奨されており、その後の政府機関の対策従事者向け文献(36,37)にはこれらの他LVFX、SPFXも推奨されている。またWHO(18)も薬剤耐性結核に対してOFLXとCPFXを推奨している。

2.5 個々のニューキノロン剤について

臨床データからは OFLX、LVFX、CPFX の 3 剤の間には臨床には殆ど完全に交差耐性が存在しているものと考えられる。またこれら 3 薬剤は MIC に差はあるとしても常用量を守れば臨床効果の上でもそれ程の差はないものと考えられる。CPFX に対する MIC は OFLX や LVFX に比して若干低い分布を示すものの、臨床的効力に差異を来たすほどのものではない。しかし CPFX については、現在日本で唯一このクラスでの注射剤が存在しており、注射剤のある抗結核薬が INH かアミノグリコシド剤しか存在しない現時点では、意識障害のある結核患者への投与が可能となることが結核臨床家の間で望まれている。副作用の点では同力価であれば OFLX よりも LVFX のほうが少ないとされているため(20-22)、長期投与を要する抗結核化学療法においては OFLX よりも LVFX のほうが望ましいであろう。

B. リファマイシン誘導体(16,23)

このクラスの薬剤で現在のところ現実的に人体への投与経験が蓄積され海外で抗結核薬として承認を受けているのは Rifabutin (以下 RBT) と Rifapentine (以下 RPT) である。RBT はその抗菌力において Rifampicin (以下 RFP) をしのぐことが期待されそれゆえに RFP 耐性菌にも有効であることが期待された薬剤であり、RPT は血中濃度のピーク値が高く半減期が非常に長いことによりインターバルの長い間欠療法に適した薬剤として期待された薬剤である。

1. 野生株に対する抗菌力と薬物動態

文献(16,25)より、各リファマイシンの薬物動態と野生株に対する MIC 分布と薬物動態を表 4 に示す。

薬剤	常用量による最大血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	半減期(時間)	野生株に対する MIC ($\mu\text{g/ml}$)
RIF	8~24	2~4	0.06~0.25
RBT	0.3~0.9	20~25	0.03~0.06
RPT	10~30	12~15	0.015~0.06

表 4. 各薬剤の薬理学的パラメーター(16)

RBT は MIC においては RFP に優れるものの最大血中濃度は RFP よりも低く、その臨床的有用性についてはこれらのデータからは結論し難い。RPT の薬物動態はこのデータを見る限り間欠投与に適した薬剤であることが期待される。

2. 臨床使用経験

2.1 RBT

2.1.1 初回治療

RBT は MIC 値のみの比較では RFP よりも良好であるが、初回治療においては南アフリカ(26)及びアルゼンチン(27)からの比較試験の報告では RFP と同等であったとされる (表 5.1 及び表 5.2)。

初期強化期(8週)	維持期(16週)	N	8週目の菌陰性化率	再発率
HEZ+RFP	H2E2+RFP(2/week)	118	87.7%	3.8%
HEZ+RBT	H2E2+RBT(2/week)	107	92.0%	5.1%
			有意差なし	有意差なし

投与量は RFP=600mg, RBT=300mg
表 5.1 RFP と RBT の初回治療における比較 (26)

初期強化期(2ヶ月)	維持期(16週)	N	菌陰性化率	再発者
HEZ+RFP	H+RFP	175	89%	1
HEZ+RBT (150mg)	H+RBT (150mg)	174	94%	2
HEZ+RBT (300mg)	H+RBT (300mg)	171	92%	2

表 5.2 RFP と RBT の初回治療における比較 (27)

2.1.2 RFP 耐性菌に対する効果

RFP 耐性の菌株のうち RBT に感受性と考えられる菌は報告(28)で 36%、報告(29)で 27%、報告(30)で 31%であった。*rpoB* 遺伝子からみた場合、RFP 耐性にもかかわらず RBT 感受性となる変異は僅か 13%であるとされている(31)。

実際に RFP 耐性の結核に対して RBT を使用した場合には、それ程の著明な効果は期待しがたいようである(12,16)。報告(12)では RFP 耐性 22 例症例のうち MIC が 0.5 μ g/ml 以下のものは 14%であり、RBT による長期の菌陰性化が得られたと思われた例は無かったとされる。

2.1.3 HIV/AIDS 症例での有用性

RFP と RBT の大きな違いは P450 系酵素誘導能の違いで RBT は RFP に比してこの作用が弱いことであろう (16)。このため HIV/AIDS 合併結核においてプロテアーゼインヒビターの種類を限れば RFP との併用が可能とされている。RFP を RBT に替えてプロテアーゼインヒビターを使用した HAART を行なうことの意義を臨床試験で追及したものは見当たらないが、現在では多くの結核医ですら HIV/AIDS 合併結核患者の予後を決定するのは結