

結核の治療を行う上での服薬確認の位置づけについて

- ① 結核に関する特定感染症予防指針（抜粋） P 1
- ② 自治体アンケート結果（抜粋） P 2
- ③ 結核治療薬剤の現在と今後《重藤委員提出資料》 P 12
 - （参考）・結核治療におけるフルオロキノロン剤およびその他の保険適応外
薬剤使用の現状 P 16
 - ・抗結核薬の経口投与困難例についての調査 P 20
- ④ 日本版 DOTS におけるコホート検討会の実施状況
《永田参考人提出資料》 P 22
- ⑤ 院内 DOTS 実施率について P 29
- ⑥ 院内 DOTS ガイドライン（日本結核病学会） P 30
- ⑦ 医療機関等における包括的結核患者支援の評価に
関する研究《加藤委員提出資料》 P 36

「結核に関する特定感染症予防指針」の論点(案)からの抜粋

予 防 指 針	指針に基づく施策	議論の視点	対 応 策
第三 医療の提供			
二 結核の治療を行う上での服薬確認の位置付け			
1 世界保健機関は、結核の早期制圧を目指して、直接服薬確認を基本とした包括的な治療戦略(DOTS戦略)を提唱しており、現在までに世界各地でこの戦略の有効性が証明されている。我が国においても、これまで成果をあげてきた結核に係る医療の供給基盤等を有効に活用しつつ、服薬確認を軸とした患者支援、治療成績の評価等を含む包括的な結核対策を構築し、人権を尊重しながら、これを推進することとする。		視点1 抗結核薬の確保の必要性について、明記しておくことが必要か。	
2 国及び地方公共団体においては、服薬確認を軸とした患者支援を全国的に普及・推進していくに当たって、先進的な地域における取組も参考にしつつ、保健所、医療機関、福祉部局、薬局等の関係機関との連携及び保健師、看護師、薬剤師等の複数職種との連携により、積極的な活動が実施されるよう、適切に評価及び技術的助言を行うこととする。	○結核患者に対するDOTSの推進について(平成17年適用) －「日本版21世紀型DOTS戦略推進体系図」 ○結核対策特別促進事業【補助金】	視点2 DOTSの質を向上させ、個別的な患者支援を行っていくための、医療機関、保健所、社会福祉施設等を結ぶ地域連携体制のさらなる強化をどのように促進していくか。	1. DOTSカンファレンスやコホート検討会の充実、地域連携パスの導入などを推進する。 2. 都市圏の住所不定者や日雇い労働者が多い地域では外来医療施設において、外来治療とDOTSを含めた患者支援を一体的に行う医療提供も検討する。＜第16回結核部会「今後の医療のあり方に関するこれまでの議論の概要」より＞
3 保健所においては、地域の医療機関、薬局等との連携の下に服薬確認を軸とした患者支援を実施するため、積極的に調整を行うとともに、地域の状況を勘案し、特に外来での直接服薬確認が必要な場合には、保健所自らも直接服薬確認を軸とした患者支援の拠点として直接服薬確認の場を提供することも検討すべきである。			
4 医師等及び保健所長は、結核の治療の基本は薬物治療の完遂であることを理解し、患者に対し服薬確認についての説明を行い、患者の十分な同意を得た上で、入院中はもとより、退院後も治療が確実に継続されるよう、医療機関等と保健所等が連携して、人権を尊重しながら、服薬確認を軸とした患者支援を実施できる体制を構築することが重要である。	○結核対策特別促進事業【補助金】	視点3 治療完遂のための患者教育の視点から医療機関における院内DOTSの着実な実施が重要であるが、実施率と質の向上を一層図っていくことが必要か。	3. 「地域DOTS」が有効に成り立つためにも、入院中の「院内DOTS」の患者教育をきちんと行う必要があることを再認識し、これを徹底していく。 ＜第16回結核部会「今後の医療のあり方に関するこれまでの議論の概要」より＞

自治体アンケート結果（抜粋）

「第三、医療の提供、二、結核の治療を行う上での服薬確認の位置付け」について

集計状況

132 自治体に送付し、105 自治体より返答があった。都道府県は 47 都道府県中 36 都道府県より返答があり、その他の自治体は 85 自治体中 69 自治体より返答があった。47 都道府県中都道府県および都道府県内の全自治体から返答があったのは 34 でその占める人口は 12751 万人の日本人口のうち 6716 万人で 53%あった。

結果

表 17. コホート分析結果を目標にしているか（都道府県単位）

	自治体数
YES	23
NO	12

都道府県の結核予防計画においてコホート分析結果を目標にしている都道府県は、記載のあった 35 都道府県のうち 23 都道府県のみであった。

表 18. コホート分析結果を目標にしている場合の目標（都道府県単位）（複数回答あり）

	自治体数
失敗中断割合 5%以下	13
失敗中断割合 3%以下	1
失敗中断割合 0%	2
治療成功率 90%以上	2
治療成功率 85%以上	1
治療成功率 80%以上	3
治療成功率 50%以上	1
その他 8%以下	1
コホート情報不明 0%	1
コホート情報不明 10%以下	2

その目標は、失敗中断割合を一定以下としているところが 16 箇所と多かった。その他、複数回答したところもあり、治療成功率、コホート入力率に目標を置いているところが見られた。

表 19. コホート分析結果における目標達成の有無（都道府県単位）

	自治体数
達成	7
未達成	13

2008 年の時点で目標を達成している都道府県数は、20 箇所中 7 箇所(11 箇所未達成、1 箇所は発生動向調査形式が変わったため発生動向調査からはわからない、1 箇所は複数目標のうち達成と未達成があり)であった。

表 20-1. 治癒割合ごとの自治体数

治癒割合	喀痰塗抹陽性 肺結核	その他の菌陽性 肺結核
85%以上	17	10
80-85%	4	4
70-80%	4	3
60-70%	13	9
50-60%	19	21
40-50%	17	12
30-40%	14	6
20-30%	3	2
10-20%	2	2
自治体総数	93	69

表 20-2. 中断失敗割合ごとの自治体数

	失敗割合		中断割合	
	喀痰塗抹陽性 肺結核	その他の菌陽 性肺結核	喀痰塗抹陽性 肺結核	その他の菌陽 性肺結核
0%	56	51	35	19
0.1-5%	29	14	38	11
5-10%	7	1	14	12
10-15%	0	1	3	12
15-20%	0	1	2	7
20%以上	1	1	1	8

情報のある自治体における治癒率、治療中断率、治療失敗率は(表 20)のとおりで、中断割合が 5%以上のところが 93 自治体中 20 自治体みられた。

表 2-1. 総患者数のうち、自治体別 DOTS タイプ (A, B, C) 人数の割合の分布

	タイプ A	タイプ B	タイプ C
90-100%	0	2	1 4
80-90%	0	0	2 2
70-80%	0	2	2 3
60-70%	0	2	2 0
50-60%	0	3	9
40-50%	1	4	7
30-40%	2	1 4	2
20-30%	8	2 3	2
10-20%	2 5	2 9	1
5-10%	2 1	1 4	1
5%未満	4 7	1 1	3
自治体総数	1 0 4	1 0 4	1 0 4
患者総数中の割合	8%	24%	67%

DOTS を実施した患者中、タイプ A の割合は 8%、タイプ B の割合は 24%、タイプ C の割合は 67%であったが、タイプ A が 40%台という高い割合を示す自治体も見られる一方、半数弱に当たる 47 自治体ではタイプ A は 5%以下であった。

表 2 2. タイプ A について 自治体ごとのそれぞれの確認回数を満たしている患者割合の分布<保健所、病院、薬局、訪問看護スタッフの関与がある場合>

	毎日確認 (週 5 回 以上)	週単位確認 (週 1-4 回 以上)	月単位 (月 1-3 回 以上)	確認有	確認無
90-100%	1 9	2 9	5 0	5 4	4
80-90%	4	6	3	4	1
70-80%	3	3	4	2	1
60-70%	4	4	2	3	0
50-60%	4	8	2	3	2
40-50%	3	2	1	0	2
30-40%	4	2	2	1	3
20-30%	3	3	0	0	1
10-20%	3	0	1	1	4
10%未満	0	0	0	0	3
0%	2 6	1 6	8	5	5 2
自治体総数	7 3	7 3	7 3	7 3	7 3
患者総数中の割合	52%	69%	84%	86%	

タイプ A のうち、保健所スタッフの関与を毎日(週 5 回以上)受けている患者は 52%、週単位(週 1-4 回)以上は 69%、月単位(月 1-3 回)以上は 84%、何らかの保健所スタッフ関与有は 86%であった。つまりタイプ A では毎日関与を受けている患者が多かった。また、72 自治体中 19 自治体ではタイプ A はほとんど(90%以上)の患者で毎日服薬関与を受けていたが、26 自治体では毎日服薬関与を受けていた患者がいなかった。

表 2 3. タイプ B について 自治体ごとのそれぞれの確認回数を満たしている患者割合の分布<保健所、病院、薬局、訪問看護スタッフの関与がある場合>

	毎日確認 (週 5 回 以上)	週単位確認 (週 1-4 回 以上)	月単位 (月 1-3 回 以上)	月 1 回 未満	確認無
90-100%	1	1 0	5 8	7 3	8
80-90%	2	4	9	6	0
70-80%	1	4	3	1	1
60-70%	1	4	6	0	1
50-60%	3	7	1	0	1
40-50%	3	7	1	1	0
30-40%	3	6	1	1	0
20-30%	8	1 6	2	1	2
10-20%	1 1	9	2	0	5
10%未満	1 0	3	0	1	1 5
0%	4 9	2 2	9	8	5 9
自治体総数	9 2	9 2	9 2	9 2	9 2
患者総数中の割合	9%	43%	83%	91%	

タイプ B のうち、毎日関与（週 5 回以上）を受けている患者は 9%、週単位（週 1-4 回）以上は 43%、月単位（月 1-3 回）以上は 83%、何らかの保健所スタッフ関与有は 91%であった。つまりタイプ B では、週単位または月単位で 1-4 回関与を受けている患者が多かった。また、92 自治体中 58 自治体ではタイプ B はほとんど (90%以上) の患者で月単位以上関与を受けていた。

表 2 4. タイプ C について 自治体ごとのそれぞれの確認回数を満たしている患者割合の分布<保健所、病院、薬局、訪問看護スタッフの関与がある場合>

	毎日確認 (週 5 回 以上)	週単位確認 (週 1-4 回 以上)	月単位 (月 1-3 回 以上)	月 1 回 未満	確認無
90-100%	0	1	3 3	6 3	1 0
80-90%	0	0	1 1	8	0
70-80%	0	0	6	1	0
60-70%	0	0	3	3	0
50-60%	0	0	1	5	2
40-50%	0	0	7	2	5
30-40%	0	0	7	0	3
20-30%	0	0	4	0	1
10-20%	3	3	5	0	8
10%未満	3	3	2	0	1 8
0%	8 7	8 6	1 4	1 1	4 6
自治体総数	9 3	9 3	9 3	9 3	9 3
患者総数中の割合	0%	1%	72%	90%	

タイプ C のうち、毎日関与（週 5 回以上）を受けている患者は 0%、週単位（週 1-4 回）以上は 1%、月単位（月 1-3 回）以上は 72%、何らかの保健所スタッフ関与有は 90%であった。つまりタイプ C では、月単位で 1-3 回確認を受けている患者が多かった。また、93 自治体中 33 自治体でのみ、タイプ C のうちほとんど(90%以上)の患者で月単位の保健所スタッフ関与を受けていた。

表25. タイプAについて 自治体ごとのそれぞれの対面服薬確認回数を満たしている患者割合の分布<保健所、病院、薬局、訪問看護スタッフ以外の確認者も含む場合>

	毎日確認 (週5回 以上)	週単位確認 (週1-4回 以上)	月単位 (月1-3回 以上)	月1回 未満	確認無
90-100%	14	21	32	33	8
80-90%	4	5	2	2	2
70-80%	3	2	3	4	2
60-70%	6	7	4	4	2
50-60%	6	6	5	4	3
40-50%	4	2	1	1	1
30-40%	2	1	1	1	4
20-30%	0	1	2	2	4
10-20%	3	4	2	2	2
10%未満	0	0	0	0	1
0%	20	13	10	9	33
自治体総数	62	62	62	62	62
患者総数中の割合	54%	67%	75%	75%	

タイプAのうち、対面服薬確認を毎日（週5回以上）を受けている患者は54%、週単位（週1-4回）以上は67%、月単位（月1-3回）以上は75%、何らかの対面服薬確認有は75%であった。つまりタイプAでは毎日服薬確認を受けている患者が多かったが、対面服薬確認を受けていない者も1/4程度いた。また、62自治体中14自治体ではタイプAはほとんど(90%以上)の患者で毎日服薬確認を受けていたが、20自治体では毎日服薬確認を行なっている患者はいなかった。

表 2 6. タイプ B について 自治体ごとのそれぞれの対面服薬確認回数を満たしている患者割合の分布<保健所、病院、薬局、訪問看護スタッフ以外の確認者も含む場合>

	毎日確認 (週 5 回 以上)	週単位確認 (週 1-4 回 以上)	月単位 (月 1-3 回 以上)	月 1 回 未満	確認無
90-100%	2	8	2 6	3 2	1 7
80-90%	2	3	5	3	5
70-80%	2	5	3	2	1
60-70%	1	2	8	8	4
50-60%	4	5	4	4	5
40-50%	3	5	1	2	1
30-40%	8	8	6	4	7
20-30%	2	8	1	1	3
10-20%	1 0	8	7	6	3
10%未満	7	4	1	1	6
0%	3 7	2 2	1 6	1 5	2 6
自治体総数	7 8	7 8	7 8	7 8	7 8
患者総数中の割合	11%	39%	67%	71%	

タイプ B のうち、対面服薬確認を毎日（週 5 回以上）を受けている患者は 11%、週単位（週 1-4 回）以上は 39%、月単位（月 1-3 回）以上は 67%、何らかの対面服薬確認有は 71%であった。つまりタイプ B では週単位または月単位で服薬確認関与を受けている患者が多く、医療従事者以外でも関与者の入った毎日の服薬確認は 11%にすぎなかった。78 自治体中 8 自治体ではタイプ B のほとんど(90%以上)の患者で週 1 回以上服薬確認を受けていた。

表 2 7. タイプ C について 自治体ごとのそれぞれの対面服薬確認回数を満たしている患者割合の分布<保健所、病院、薬局、訪問看護スタッフ以外の確認者も含む場合>

	毎日確認 (週 5 回 以上)	週単位確認 (週 1-4 回 以上)	月単位 (月 1-3 回 以上)	月 1 回 未満	確認無
90-100%	1	3	7	1 5	2 5
80-90%	0	0	2	4	1 1
70-80%	0	0	3	5	4
60-70%	0	0	5	4	1
50-60%	1	1	4	7	2
40-50%	0	0	5	2	7
30-40%	1	1	4	1	4
20-30%	1	1	4	4	5
10-20%	6	6	1 3	1 1	4
10%未満	1 7	1 8	8	6	2
0%	5 2	4 9	2 4	2 0	1 4
自治体総数	7 9	7 9	7 9	7 9	7 9
患者総数中の割合	2%	4%	29%	38%	

タイプ C のうち、対面服薬確認を毎日（週 5 回以上）を受けている患者は 2%、週単位（週 1-4 回）以上は 4%、月単位（月 1-3 回）以上は 29%、何らかの対面服薬確認有は 38%であった。つまりタイプ C では服薬確認を受けていない患者が多かった。

表 2 8. 自治体ごとのそれぞれの DOTS 実施保健所の割合の分布

	保健所 DOTS を実施	薬局 DOTS を実施
100%	6 2	1 0
80-100%	0	1
60-80%	2	0
40-60%	3	0
20-40%	5	1
1-20%	4	4
0%	2 9	8 9
自治体総数	1 0 5	1 0 5
保健所の割合	73%	22%

保健所で DOTS を行なっている割合は保健所のうち 73%、また薬局 DOTS を導入している保健所の割合は 22%であった。そのほか、患者宅、病院、施設、訪問看護ステーション、勤務先、学校、市の保健センターなどの場所で DOT が行なわれていた。

表 29. 保健所で DOTS を行う場合の人員の雇用形態

	自治体数
常勤のみ	4 3
非常勤委託のみ	1 5
常勤＋非常勤委託	2 2

保健所で DOTS を行なう人員の雇用形態は、常勤のみ、非常勤や委託のみ、両者ともに分かれた。

表 30. 保健所と定期的会合をしている病院数

病院数	自治体数
1	4 4
2	1 6
3	1 3
4	5
5	3
6	0
7	0
8	1
9	1

保健所と定期的に会合を行なっている病院の数の、自治体ごとの分布は表 30 のとおりで、3 県、19 市区では病院との定期的な会合を持っていないと返答があった。8, 9 箇所と返答したのは、それぞれ、大阪市と沖縄県であった。

結核治療薬剤の現在と今後

結核治療の原則は多剤併用であり、3～4 剤以上の感受性薬剤が必須である。薬剤耐性、薬剤の副作用、合併症、また合併症の治療薬との相互作用のために使用可能薬剤数が不足する場合には、不完全な治療およびそれから生じる薬剤耐性の増加の危険性が大きい。多剤耐性結核になれば、治療には 4～5 剤以上の有効な薬剤をそろえることが必要となる。各種のガイドライン等に表示されている抗結核薬は表 1 のとおりであり、抗結核薬の数は限られている。結核医療の基準では、現在日本において使用可能な薬剤のみを挙げているが、現在及び今後の結核治療薬については以下のような問題点がある。

1. 抗結核薬、特に二次抗結核薬

- ・現在国際的に種々のガイドラインにおいて抗結核薬として認められている薬剤と「結核医療の基準」とで示されている薬剤の間には一部乖離がある。
- ・フルオロキノロン剤は日本の保険診療上は抗結核薬として承認されていないが、抗結核薬としての有効性については確立しており、WHO や米国胸部学会の結核治療ガイドライン¹⁾²⁾ および日本結核病学会の見解³⁾ に記載されている。結核治療における必要性は高く、日本においても結核医療の現場では必要に迫られて広く使用されているが、保険診療上の問題点に加え、適正医療の診査対象にならないことなど多くの問題が生じている⁴⁾。

* 米国では CDC(疾病対策局)フルオロキノロン剤を結核薬としては認めているが、FDA(薬事局)では承認されていない。しかし、米国胸部学会のガイドラインに載っており、off-label use として保険償還もされている。

- ・二次薬の多くが、使用対象患者数の減少とともに製造コストが見合わなくなっている。その中でカプレオマイシンとプロチオナミドは製造販売元の日本における発売停止により入手できなくなり、現在、日本の医療用医薬品リストにはのっていない。

* 特にカプレオマイシンはストレプトマイシン、カナマイシン耐性の多剤耐性結核治療上重要である。なお、日本で使用されているエンビオマイシンは国際的な評価は低く、カプレオマイシンの代替にはならないが、それでも、なくなってしまうと治療の選択肢がひとつ減るため困る薬である。

2. 標準治療に必要な薬剤に関する問題

現在標準治療に用いられているイソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、ピラジナミド (PZA) についても、日本における状況は世界におけるガイドラインや治療との乖離が生じている。以下の剤形で供給される必要がある。

1) INH と RFP の合剤 (Fixed-Dose Combination Preparations)

世界では INH+RFP の合剤、または INH+RFP+PZA の合剤が広く使用されている。その主要な意義は患者による薬剤の選択的服用の防止、および処方間違いを減らすことにより新たな薬剤耐性、特に INH と RFP の 2 剤に共に耐性である多剤

耐性結核の増加を防止することである。

2) PZA の錠剤

散剤であるため服用しにくく、飲みこぼし、飲み残しがおこりやすい。処方された薬剤を確実に服薬するためには錠剤が望ましい。また、前記の合剤でも供給されることが望ましい。

3) RFP の静脈注射用製剤

抗結核薬は経口投与が原則であるが、消化管疾患、高度の誤嚥がある場合等では、他の投与経路が必要となる⁵⁾。ストレプトマイシンは筋注用製剤であり、INH は静脈注射用製剤もあるが、標準治療に必須である RFP の注射剤は日本では製造販売されていない。必要とする症例数は比較的少ないが、適正な結核治療のためには必須の薬剤であり、注射用製剤が使用可能となることが望まれる。

3. 今後の抗結核薬について

世界では Global Alliance for TB Drug Development が中心となりいくつかの有望な新薬の開発が進んでいる⁶⁾ (表 3)。新たな薬剤の使用により、多剤耐性結核の治療成績の向上、薬剤耐性の抑制、治療期間の短縮等により長期的に医療費の大幅な削減が期待できる。可能な段階で早期に使用可能な環境を整えるよう留意しておくことが必要である。

4. 抗結核薬を適切に使用するための迅速薬剤感受性検査の必要性

現在使用可能な抗結核薬も、不適切に使用すれば薬剤耐性の増加からその有用性は低下する。また、不要な薬剤を使用することによる副作用の増加も招く。薬剤耐性結核、とりわけ多剤耐性結核の可能性がある患者の治療に際しては、薬剤感受性検査結果の判明が遅くなる (表 2 参照) ことは更なる薬剤耐性の増加をきたすリスクを負い、有効な抗結核薬が減少することにつながる。WHO では多剤耐性結核の可能性が高い場合の迅速薬剤感受性検査の実施を強く推奨している²⁾。有効な結核治療薬を確保するためには迅速な薬剤感受性検査の実施の普及も進める必要がある。

文献

- 1) American Thoracic Society : CDC : Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis, MMWR 2003;5(RR-11)1-77
- 2) WHO : TREATMENT OF TUBERCULOSIS **guidelines** FOURTH EDITION, 2009.
- 3) 日本結核病学会治療委員会 : 「結核医療の基準」の見直し—2008 年. 結核. 83 ; 529—535, 2008.
- 4) 重藤えり子 : 結核治療におけるフルオロキノロン剤およびその他の保険適応外薬剤使用の現状. 結核. 85 ; 757-760, 2010.
- 5) 日本結核病学会治療委員会 : 抗結核薬の経口投与困難例についての調査. 結核. 80 ; 749-750, 2005.
- 6) 土井教生 : 次世代の抗酸菌化学療法の展望. 結核. 84 ; 133—140, 2009.

表1 各種の「基準」、ガイドラインで示されている抗結核薬

	「結核医療の基準」	結核病学会	CDC/ATS/IDSA	WHO	結核医療の国際基準
一次薬	イソニアジド リファンピシン (リファブチン) ピラジナミド 硫酸ストレプトマイシン エタンブトール	イソニアジド リファンピシン (リファブチン) ピラジナミド ストレプトマイシン エタンブトール	Isoniazid Rifampin Rifapentine Rifabutin Ethambutol Pyrazinamide	Isoniazid Rifampicin Pyrazinamide Ethambutol Streptomycin	Isoniazid Rifampicin Pyrazinamide Ethambutol ★3剤ないし4剤の合剤を使用すべきである
二次薬 *	硫酸カナマイシン エチオナミド エンビオマイシン パラアミノサリチル酸 サイクロセリン	カナマイシン エチオナミド エンビオマイシン パラアミノサリチル酸 サイクロセリン レボフロキサシン	Cycloserine Ethionamide Levofloxacin Moxifloxacin p-aminosalicylic acid Streptomycin Amikacin/kanamycin Capreomycin	Rifabutin Kanamycin Amikacin Capreomycin Levofloxacin Moxifloxacin Ofloxacin p-aminosalicylic acid Cycloserine Terizidone Ethionamide Prothionamide	「WHO で示したもののうちそれぞれの地域で利用可能な薬剤」 薬剤名のリストは示されていない

* 「結核医療の基準」：標準治療に使用するもの以外を二次薬とした

WHO: Table 7.1 GROUPS OF DRUGS TO TREAT MDR-TB GROUP 1~5のうちGROUP5 (Agents with unclear role in treatment of drug resistant-TB)を除いた薬剤

表2 薬剤感受性検査の方法と結果判明までの所要期間

	固形培地 (小川法及びその簡易法)	液体培地による迅速検査 (MGIT、BrothMIC)	薬剤耐性遺伝子検査 Line probe assay など
検査開始から	4～6 週	10 日～2 週	1～2 日
検体提出から	2～3 カ月	3～4 週	1～2 日

表3 現在進行中の新抗結核薬の臨床試験/一覧（文献6および複十字 No.330 より）

	記号	臨床試験 RHZE を標準として	臨床試験段階
Moxifloxacin	M	RMZE/RHZM	Ⅲ
Gatifloxacin	G	RHZG	Ⅲ
TMC-207	J	* BR+J	Ⅱ - b
OPC-67683	O	ROZE	Ⅱ - b
PA-824	P	RPZE	Ⅱ - b
SQ-109	S	RHZE	I ～ Ⅱ-a
LL-3858	L	??	Ⅱ-a

R:RFP, Z:PZA, E:EB, H:INH

* Background Regimens

結核治療におけるフルオロキノロン剤および その他の保険適応外薬剤使用の現状

—アンケート調査より—

重藤えり子

要旨：〔目的〕結核治療におけるキノロン剤等の保険適応外薬剤の使用の現状と問題点を知る。〔対象と方法〕結核病床を有する施設への郵送によるアンケート調査。〔結果〕回答146施設中119施設（81.5%）がキノロン剤（うち115施設がレボフロキサシン）を使用。使用の理由として副作用を97施設、薬剤耐性を80施設（重複あり）が挙げた。問題点として、保険不適応を73施設、患者の医療費負担を48施設、副作用が起きた場合の対応の問題を19施設が指摘した。〔考案〕結核治療においてキノロン剤が広く使用されていることが確認された。薬剤耐性に加え、副作用による他剤使用困難に際しても選択される傾向が強い。しかし、適応症として承認されていないため医療機関と患者双方の不利益が生じていること、適切な治療が妨げられている可能性があることが問題である。多剤耐性結核の治療のためにキノロン剤は必須の薬剤であることはガイドラインにも示されており、「結核医療の基準」に記載されて適切に使用されるようになることが必要である。

キーワード：適応症、薬剤耐性結核、フルオロキノロン剤、レボフロキサシン

はじめに

薬剤耐性結核、とりわけ多剤耐性結核の治療には多剤併用が必須である。しかし、使用できる薬剤はきわめて限られており、その中でフルオロキノロン剤は薬剤耐性結核治療に重要な薬剤として挙げられている¹⁾²⁾。日本結核病学会も「『結核医療の基準』の見直し—第2報³⁾」においてレボフロキサシンを記載し、その保険適応承認と「結核医療の基準」における記載を要望してきたが、依然として保険診療において正式な使用が認められていない（平成22年7月現在）。しかし、現実には結核治療における必要性は高く、結核医療の現場では広く使用されているものと推定される。その現状と問題点を知るためにアンケート調査を行ったのでその結果を報告する。

対象と方法

平成20年に結核許可病床を有していた254施設のうち、稼動していないことがわかっている施設を除いた252施設に郵送で「薬剤耐性結核の医療体制についての

アンケート調査」を行った。アンケート用紙は平成21年10月に発送し160施設から返送された。

施設の状況を含めた25項目の質問のうち以下の3問の回答を分析した。

- ①結核に対してキノロン剤を使用するか否か、使用する場合は薬剤、使用の理由
- ②キノロン剤を使用しない理由、または使用している場合の医療上の問題点
- ③承認された抗結核薬とキノロン剤の他に薬剤耐性結核に対して使用することがある薬剤

結 果

回答した160施設のうち、結核病床が稼動している146施設の回答を集計した。

（1）キノロン剤の使用状況と薬剤の種類

キノロン剤は119施設（81.5%）が使用、使用していないと答えた施設は21施設、無回答6施設であった。平成20年1年間の薬剤耐性結核患者の診療数別では、診療なし36施設中不使用18施設、回答なし2施設、薬

剤耐性結核の診療あり110施設中不使用3施設、回答なし4施設であり、103施設(93.6%)がキノロン剤を使用、うち年間5例以上経験している42施設では全施設が使用していた。

使用薬剤はレボフロキサシン(LVFX)が大半であり115施設(薬剤名記載118施設中97.5%)で使用していた。LVFX以外のみを記載したのは3施設で、モキシフロキサシン(MFLX)とシタフロキサシン(STFX)であった。LVFXも使用している施設も合わせるとMFLXを10施設、シプロフロキサシン(CPFX)を6施設、STFXを4施設が使用していた。

(2) キノロン剤使用の理由 (Table 1)

キノロン剤使用の理由として、使用119施設中、①副作用や合併症のため他の薬剤が使用困難であることを32施設、②薬剤耐性を15施設、①と②共にありが65施設、記載なしが7施設であった。重複を合わせれば副作用97施設(81.5%)、薬剤耐性80施設(67.2%)であった。

(3) キノロン剤を使用しない理由または使用している場合の医療上の問題点 (Table 2)

キノロン剤を使用していない施設は21施設中14施設(66.7%)が①「保険診療において不適応とされ医療機関の負担になる」を理由に挙げた。使用している施設では119施設中59施設(49.6%)が①を挙げたが、さらに、②「患者の医療費負担が大きい」ことを45施設(37.8%)、③「重篤な副作用が出た場合の対応が不安」を17施設(14.3%)が指摘した。

(4) キノロン剤以外の薬剤の使用状況

抗結核薬およびキノロン剤以外に、薬剤耐性結核に対して使用することがある薬剤について、①ない、②リネ

ゾリド(LZD)、③クラリスロマイシン(CAM)、④その他、の選択肢を挙げて質問した。回答140施設中103施設(73.6%)はないと回答した。使用ありは37施設であり、CAM 29施設、LZD 5施設、その他に、オーグメンチン®(クラブラン酸、アモキシシリンCVA/AMPC)が7施設、アミカシン(AMK) 5施設、クラブラン酸+メロベネム(CVA/MEPM) 1施設、ユナシン®(SBT/ABPC) 1施設、ミノサイクリン(MINO) 1施設があった。多剤耐性結核患者の年間診療数が5例以上の10施設に限れば9施設がLZD、AMK、CVA/AMPCなどを使用していた。

考 案

結核病床をもつ施設において、LVFXは保険適応外であるにもかかわらず結核治療に広く使用されていることが確認できた。特に薬剤耐性結核を診療している施設のほぼすべてでLVFXを含むキノロン剤を使用しており、結核診療において必須の薬剤としての位置にあると考えられた。使用の理由としては、副作用等のため他の薬剤を使用できないことが、薬剤耐性を上回った。抗結核薬の副作用として最も問題となるのは肝障害であり、リファンピシン、イソニアジド、ピラジナミド、またエチオナミドは肝障害があるとき、肝障害が出現したときには使用困難であり、治療薬剤がきわめて限られることになる。本剤は肝障害を経験する頻度が低く、その他の副作用も重篤なものは比較的少ないところから、保険診療上の問題点があっても広く使用されているものと考えられる。

使用における問題点は、適応症として結核が承認され

Table 1 Reason to use fluoroquinolones for tuberculosis

	Number of assent	Number of patients with drug-resistant tuberculosis treated in each hospital per year				
		0	1-4	5-9	10≤	Unknown
Adverse reaction to other drugs	32	9	18	4	1	0
Drug resistance	15	1	9	3	1	1
Adverse reaction and drug resistance	65	5	27	18	13	2
No reply	7	1	2	2	2	0
Total	119	16	56	27	17	3

Table 2 Problems in using fluoroquinolone for tuberculosis

	Number of assent	Use of fluoroquinolone	
		Yes N=119	No N=21
Not approved and not covered by medical insurance	73	59	14
Compensation for adverse reactions is not guaranteed	19	17	2
Increase of medical fee on patient	48	45	3
Others	4	2	2
No problem or no answer	30	30	—

ていないため、適応症でないことおよび長期使用のため保険診療において査定の対象となる、副作用が起きた場合に薬剤の副作用救済の対象とならない可能性が高い、結核医療費公費負担の対象とならないため患者の負担が大きくなることなどが考えられる。原則として保険診療とならないことは、一部の医療機関では必要性があるとしてもキノロン剤を使用しない、または自施設では診療せず他の専門施設に紹介している場合があると推定される。また、特に長期使用が必要となる薬剤耐性結核治療において患者負担が大きいことは、治療の中断につながる大きな要素となろう。

実際にキノロン剤を使用しているがこれらの問題点を感じていない、もしくは問題点を指摘しなかった施設は30あった。保険適応の承認はないもののその使用は広く認められており、保険診療でも査定されない地域もあると考えられる。米国でもフルオロキノロン剤の適応症として、結核はアメリカ食品医薬品局（FDA）による承認を得ていない。しかし、適応外使用について種々の議論がある中でも、ガイドラインに記載されている薬剤であれば off-label use として保険償還はされており⁹⁾、キノロン剤も日本における上記のような問題がなく使用されているものと考えられる。

日本においては、結核の医療内容について感染症診療協議会における検討がされ適正医療の確保に役立っている。しかし、キノロン剤は厚労省の「結核医療の基準」に記載されていないため、原則として検討対象外となる。また、結核医療費公費負担の対象にならないため患者の医療費負担は非常に大きくなる。多剤耐性結核患者には過去の治療中断等の比率が高く、医療費負担が大きいことはさらなる治療中断の要因になる可能性があると考えられる。

多くの薬剤耐性結核患者、特に多剤耐性結核患者を診療している施設では、キノロン剤以外にも保険適応外薬剤の使用が行われていた。その中で、リネゾリドは

WHOや米国のガイドライン¹²⁾にも記載されているが、その効果はまだ確認されていない。CAMはいずれのガイドラインにも記載されておらず、抗結核薬としての使用根拠に乏しい。その他の薬剤も含め、専門施設において適切に使用されること、使用経験を蓄積してゆくことが必要であると考えられた。

おわりに

フルオロキノロン剤は結核治療において必須の薬剤として、日本においても既に広く使用されている。レボフロキサシンについては、その適正使用のための見解も発表されている⁹⁾。しかし、制度上の問題から医療機関、患者にとっての負担が生じている現状、また適正に使用されるための診査が公正に行われない状況にあることは是正されなければならない。

本調査研究は、平成21年度厚生科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」班（主任研究者 石川信克）の研究の一部として実施した。

文 献

- 1) WHO: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis EMERGENCY UPDATE 2008. whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf /2010.6.21.
- 2) American Thoracic Society/CDC/Infectious Disease Society of America: Treatment of Tuberculosis MMWR. 2003; 52: 1-77.
- 3) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—第2報. 結核. 2003; 78: 497-499.
- 4) Muriel RG: Controlling Off-Label Medication Use. Ann Intern Med. 2009; 150: 344-347.
- 5) 日本結核病学会治療委員会: 結核治療におけるレボフロキサシンの使用方法について—「結核医療の基準」の見直し—2008年 への追補(2). 結核. 2010; 85: 7.

Short Report

THE CURRENT STATUS OF FLUOROQUINOLONES AND OTHER
OFF-LABEL DRUG USE FOR TUBERCULOSIS IN JAPAN

Eriko SHIGETO

Abstract [Objectives] To clarify the present state and problems of off-label drug use in tuberculosis treatment in Japan.

[Materials and Methods] Questionnaire survey by mail to 252 hospitals with tuberculosis wards.

[Result] It was found that 146 out of 160 hospitals returning the questionnaire had active tuberculosis ward(s). Fluoroquinolones (FQs) were being used in 119 (81.5%) hospitals, of which 115 used levofloxacin. The reasons for using FQs were : i) adverse reactions to other antituberculosis drug(s) in 97 hospitals, and ii) drug-resistance in 80 hospitals. The perceived problems in using FQs were : i) its use for tuberculosis is not approved (often not reimbursed by medical insurance), cited by 73 hospitals ; ii) increased out-of-pocket medical fees for patients (not covered by public service), cited by 48 hospitals; iii) official compensation for severe adverse reactions cannot be guaranteed for off-label use, cited by 19 hospitals. Other off-label drugs such as linezolid are also used in 37 hospitals.

[Discussion] Fluoroquinolones, especially levofloxacin, are widely used in tuberculosis treatment in Japan for patients with adverse reactions and/or drug-resistance to other antituberculosis drugs. As these drugs have not yet been approved for tuberculosis treatment and therefore are not included in "the

Standards of Tuberculosis Treatment" established by the government, the costs for FQs and other off-label drugs are not covered by public subsidies for medical treatment, thus increasing the economic burden for patients, which may in turn cause drop-out, especially in cases of MDR-TB. Further, FQs are not under control of the Tuberculosis Advisory Committee of the Health Center, which has played an important role in ensuring the standard tuberculosis treatment in Japan.

[Conclusion] FQs should be included in the Standards of Tuberculosis Treatment to secure adequate chemotherapy for tuberculosis.

Key words: Indication, Drug-resistant tuberculosis, Fluoroquinolone, Levofloxacin

National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center

Correspondence to: Eriko Shigeto, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center, 513 Jike, Saijo-cho, Higashihiroshima-shi, Hiroshima 739-0041, Japan.
(E-mail: eshigetou@hiro-hosp.jp)

抗結核薬の経口投与困難例についての調査

平成17年11月

日本結核病学会治療委員会

日本における最近の結核患者の高齢化と、種々の合併症をもつ患者の割合の増加は著しい¹⁾。そのため、抗結核剤の内服、さらには著しい誤嚥等のため経管投与が困難な例もしばしば経験する。標準治療に必要なイソニコチン酸ヒドラジド (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 (EB)、ピラジナミド (PZA) のうち、内服不能の場合に使用可能な薬剤は、SM等の筋肉注射用アミノグリコシド剤とINHの静脈注射用製剤のみである。その他の薬剤、特にRFPは注射用製剤がないため標準治療が行えないことになる。日本の結核医療における内服薬投与困難例の現状とRFP静脈注射用製剤の必要性について、治療委員会としてアンケート調査を行った。

調査は、結核病床をもつ国立病院機構の54施設および2002年度療研に参加した医療機関60施設、計114施設に2004年に郵送で行った。調査用紙の記入返送は66施設、回収率は58%であった。集計の結果は以下のとおりである。

経口投与困難例の経験は、66施設中64施設があると答えた。投与困難な理由として、①結核が重症のため、

②結核以前に全身状態不良のため、③誤嚥のため、④消化器疾患のため、⑤精神疾患のため、⑥その他、を選択肢として挙げた。①②については大半の施設が多くの症例を経験しており、また、多くの患者を診療する施設ほど精神疾患、消化器疾患などの合併症による経口投与困難例を多く経験している (表1)。

経口投与困難な場合、SMなどの筋注薬の他、大半の施設で胃管または静脈内投与を行っていた。5施設からはRFPの座剤または経腸投与を行っていると回答があった。SM (またはカナマイシン (KM) など) はほぼすべての施設で使用を考慮するが、その他の注射剤では経口投与困難例経験64施設中58施設がINHを使用、31施設はフルオロキノロン剤 (シプロフロキサシン (CPFX) またはパズフロキサシン (PZFX)) を使用していた。また、アミカシン使用も5施設あった (表2)。

このような患者の頻度は2~5%と答えた施設が最も多く、また、年間入院数100名以上の15施設が年間5~40例を経験すると答えている。経口投与困難な期間としては、概ね2週間以内1施設、1カ月以内が多いと答えた施設が28、3カ月以内が多いのが29施設、3カ月以

表1 抗結核剤経口投与困難例の現状

年間入院患者概数	施設数	症例あり施設数	投与困難理由					理由数			
			結核重症	全身状態不良	誤嚥	消化器疾患	精神疾患	5	4	3	2以下
100以上	27	27	24	26	24	10	14	5	9	13	0
100未満	34	32	23	26	29	6	10	2	7	14	12
不明	5	5	4	5	5	3	4	2	2	1	0
計	66	64	51	57	58	19	28	9	18	28	12

表2 抗結核剤が経口投与困難な場合の静脈注射用剤使用の現状

年間入院患者概数	施設数	INH 静脈注射使用施設	静脈注射用キノロン剤使用施設
100以上	27	26	96.3%
100未満	32	27	84.4
不明	5	5	—
計	64	58	90.6

上使用することが多いとの答えが4施設であった。

RFPの静注用製剤の必要性について、66施設中62施設、特に年間結核入院数50以上の施設のすべてが必要と回答した。

以上の調査結果より、最近の結核患者において抗結核薬の内服が困難あるいは不可能であることが稀でない現状が確認された。その頻度は2%以上であり、状態改善して経口投与可能になるまで（あるいは死亡まで）1～2カ月かかる場合が多いと推定される。最近の日本における結核患者の高齢化、医学的弱者への偏在という傾向が強まっていることを考慮すれば、抗結核薬服薬困難例は今後さらに増加することが予想される。このような例については内服剤の経管投与を試み、それでも確実な投与が困難な場合には使用可能な注射剤を使用して治療を行っている施設が大半であった。さらには、RFPの座薬の院内調剤、キノロン剤の注射剤も使用するなど、治療に苦慮している現状がうかがわれる。

注射用キノロン剤としてはCPFXとPZFXが日本で使用可能であるが、結核は保険適応外である。また学会の治療の指針では、レボフロキサシンLVFXについて記載しているが経口剤のみである。またRFPの経腸投与は吸収にばらつきが多いため、確実な効果が期待しにくいこと、耐性菌が出現しやすい可能性が考えられることが問題である。

多くの施設では、状況が改善すればRFPも経管投与、経口投与を行っているものと思われる。しかし、全身状態不良であることが多い治療初期において、注射剤のみの2～3剤の治療、特にRFPを含まない治療では、結核の治療の遅延ばかりでなく薬剤耐性増加の危険性が高まると考えられる。

RFP静脈注射剤は、2002年10月に発表されたAmerican Thoracic Society/CDC/Infectious Diseases Society of Americaの結核治療の指針²⁾にも記載されており、その必要性、安全性、効果は確認されている。本調査において、多くの結核患者の治療にあたっている医療機関では、その必要性は強く認識されていた。日本においてもRFPの静脈注射用製剤が保険診療の範囲で使用できることが望まれる。

本アンケート調査にご協力いただきました医療機関の担当者の方々に厚くお礼を申し上げます。

〔文 献〕

- 1) 厚生労働省結核感染症課監修：「結核の統計2004」，結核予防会，東京，2004.
- 2) American Thoracic Society/CDC/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. MMWR. 2003; 52(RR11): 1-77.

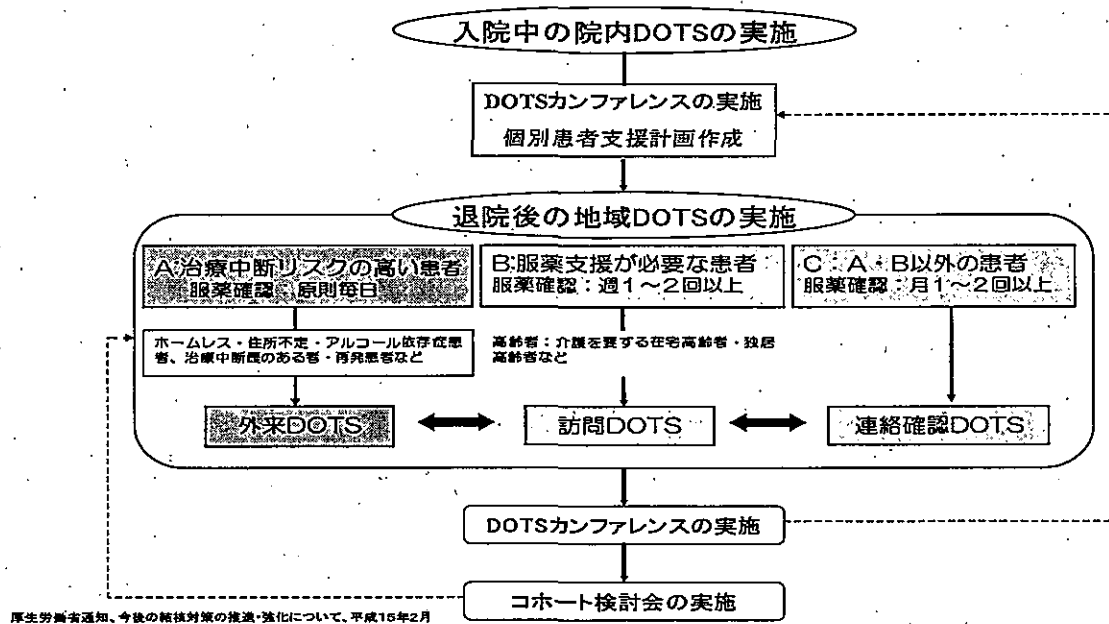
日本結核病学会治療委員会

委員長	重藤えり子			
副委員長	和田 雅子			
委員	(前) 常松和則	(前) 中西文雄	(前) 町田和子	
	(前) 泉 三郎	田野 正夫	露口 一成	
	小橋 吉博	(前) 力丸 徹		

日本版DOTSにおけるコホート検討会の実施状況

日本版21世紀型DOTS戦略

日本版DOTS戦略推進体系図 2003年2月(厚生労働省)



「結核患者に対するDOTSの推進について」(課長通知平成16年12月)より
 <コホート検討会について抜粋>

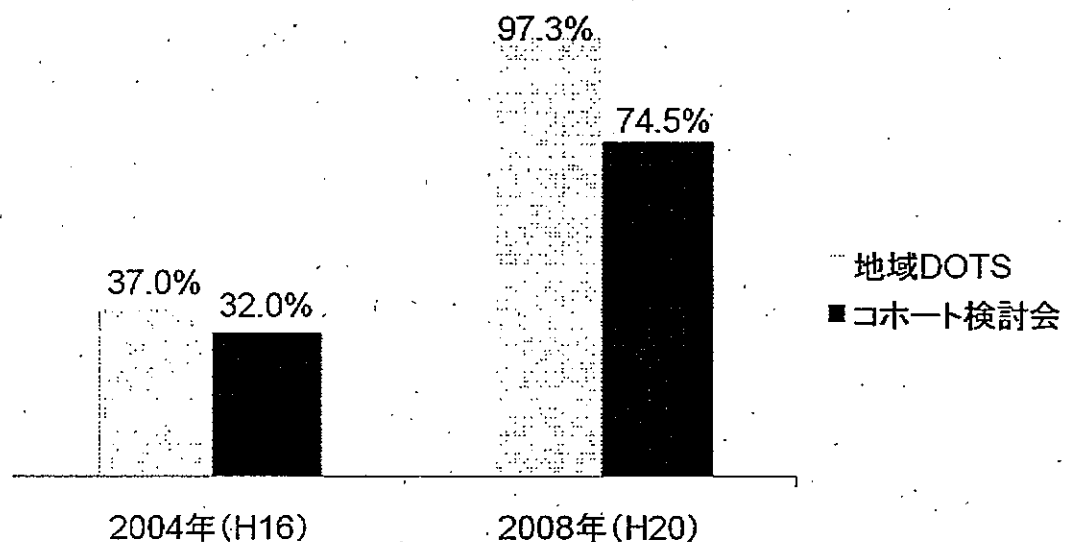
- 目的:対象者全員の治療成績のコホート分析とその検討を行う。その中で治療不成功の原因を検討し、地域DOTS実施方法および患者支援の評価・見直しを行い地域DOTS体制の推進を図る
- 実施主体:保健所
- 参加者:保健所の医師、保健師、結核担当事務、診査協議会委員、病院の医師、看護師など
- 実施頻度:保健所が定期的(年2回以上)に開催する
- 評価指標①治療終了者②治療中の登録患者の治療状況
- 評価のためのチェックポイント
- 結果の還元:コホート分析による治療評価の結果を医療機関に還元する

①全国地域DOTSアンケート

コホート検討会は地域DOTSの評価事業として位置づけられており、その実施責任は保健所である。2005年の結核予防法改正時に日本版DOTSが規定され、以降DOTS事業に取り組む自治体が急増した。しかし、評価事業の実施率は低く、服薬確認に終わっているという指摘や連携の不十分さから治療の継続に支障をきたす事例がみられた。そこで、地域DOTSの課題と実際を明らかにするために本アンケート調査を実施した。

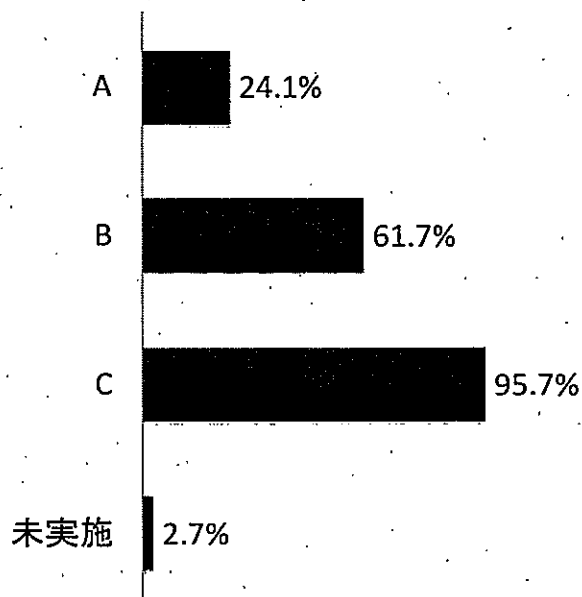
- 期間：平成21年5月～10月
- 対象：結核担当保健師
- 方法：全国510保健所に質問紙を郵送（回収率95.3% 487保健所）（21年度内に最終報告があったものを含む）
- 調査内容：平成20年に治療中の患者への支援内容（地域DOTSのタイプと方法、DOTS Partnerの職種、服薬支援計画の内容、コホート検討会：頻度、対象、様式、課題と思われる対策）

結果1：地域DOTS実施状況

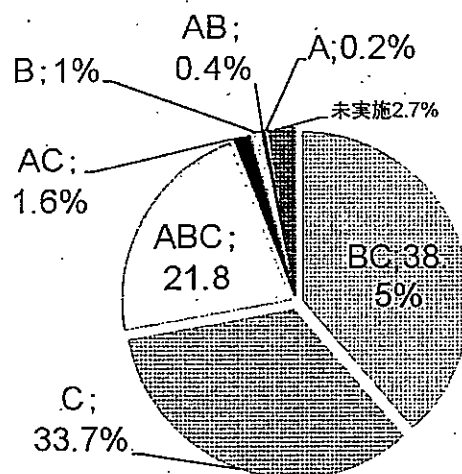


結果2: DOTSType別割合

I DOTSType別 (複数回答)



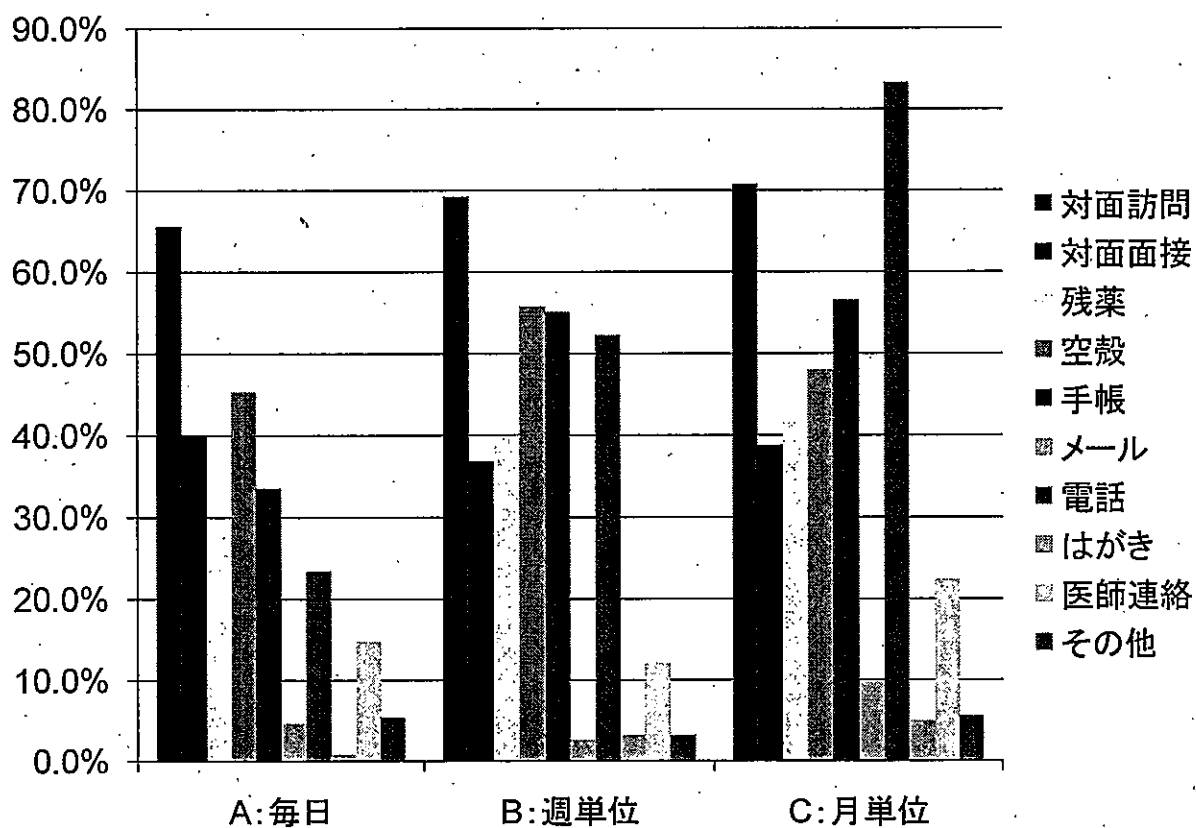
II DOTSType組み合わせ



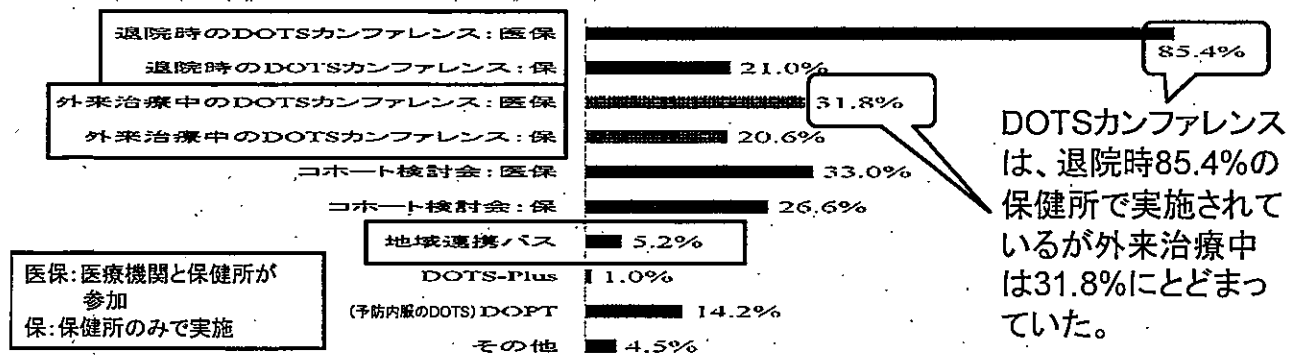
地域DOTSType (服薬支援の頻度)

A: 毎日 B: 週単位 C: 月単位

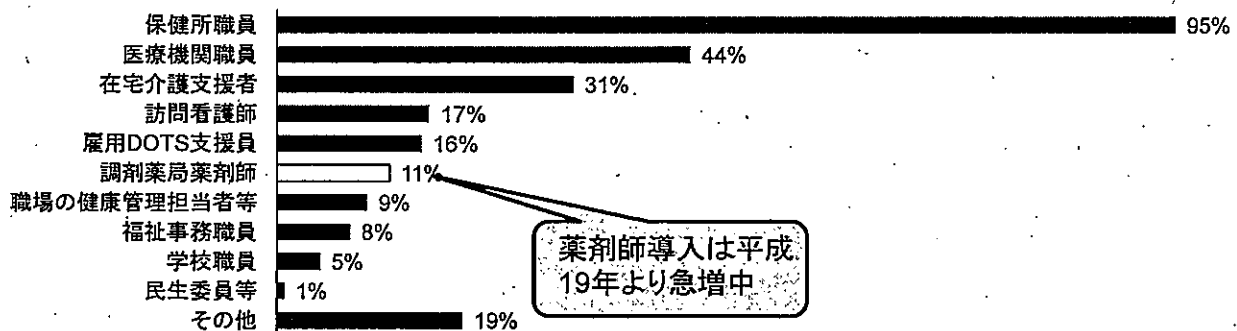
結果3: DOTSType別支援方法



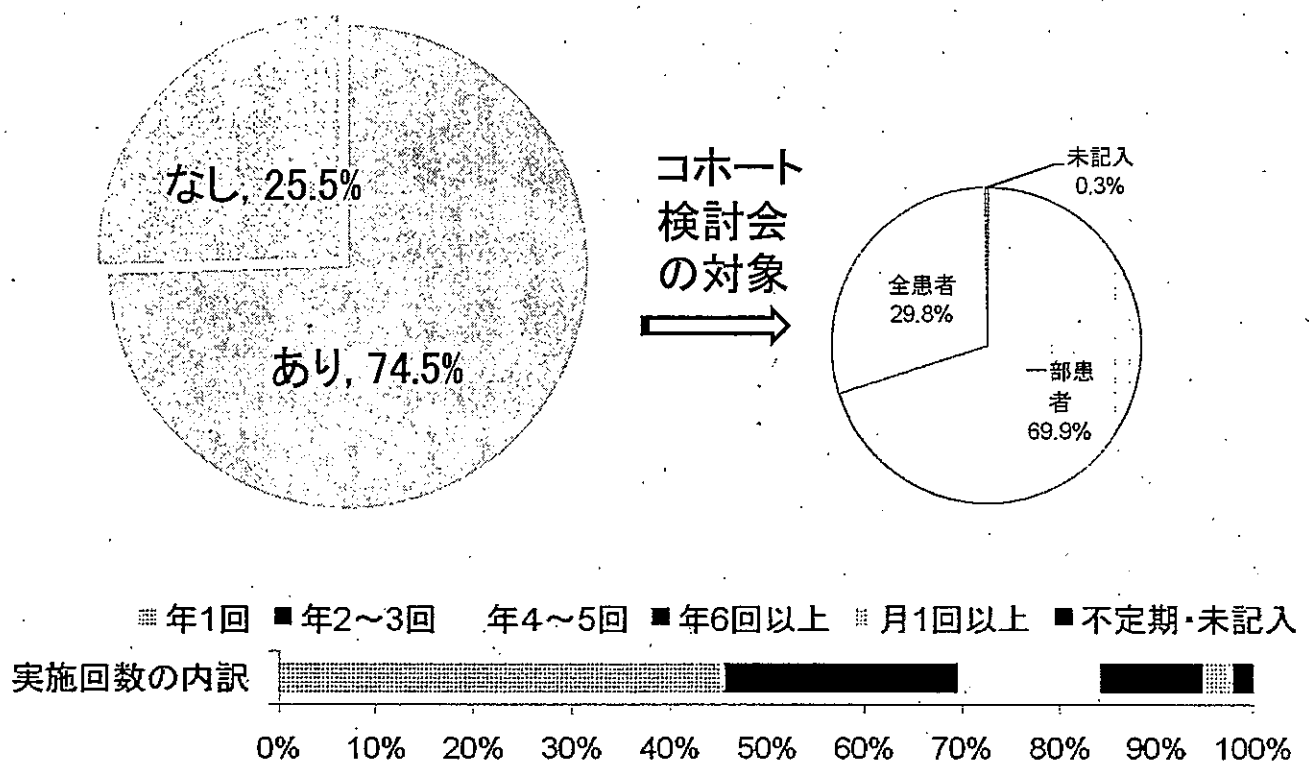
結果4:服薬支援計画 (複数回答)



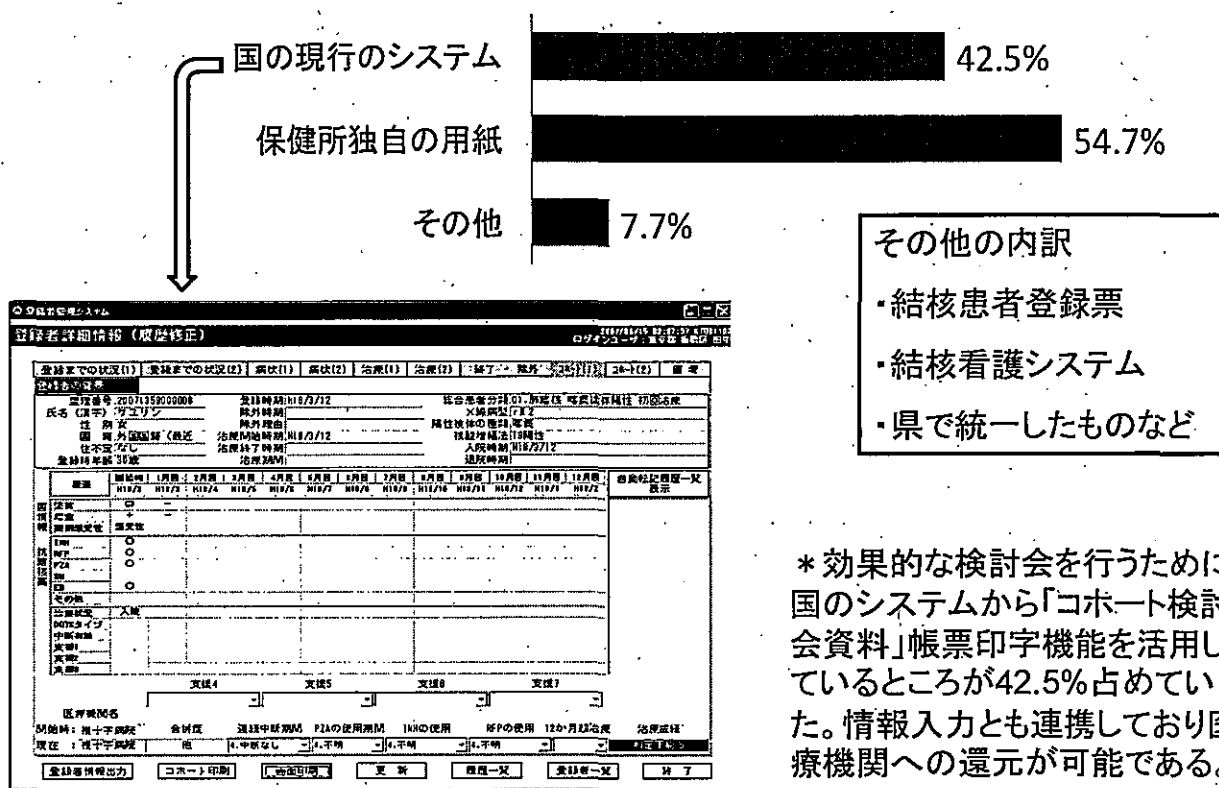
結果5:DOTS Partners (複数回答)



結果6:コホート検討会の開催



結果7:コホート検討会様式(複数回答)



②平成22年コホート検討会実施状況調査

- 平成21年に実施した全国地域DOTSアンケート調査では地域DOTSの実施は平成16年37%から平成20年97%へ、大幅に実施割合が増加しているが、コホート検討会の実施は74%にとどまっており課題が残された。
- コホート検討会をどのように開催したらよいかわからない、という担当者の声が多く、効果的な実施方法を示す必要性が高まってきた。
- 平成22年3月26日に「服薬支援看護ワークショップ」に参加した20自治体担当者および平成22年度結核研究所の「保健師対策5日間コース」6月及び9月の研修参加者162人を対象に、討議内容に関するアンケートを実施した。
アンケートの内容: 検討対象者および検討時期、討議内容・アドバイス・改善項目など

①②のアンケート調査によりわかったこと

- 474保健所97.3 %で地域DOTSを実施
- コホート検討会の実施率は74.5%
- 実施保健所の約7割は年に1～3回程度実施
- 実施対象は約7割が塗抹陽性患者等(中断・失敗事例や対応困難事例、地域DOTSを実施した事例)であった
- 菌検査や薬剤感受性検、菌陰性化を確認するようになった
- 開催時期や回数などは、日常業務の情報収集チェックの場合として1ヶ月目、3か月、4ヶ月目、6ヵ月毎、1年後、治療終了時などであった
- 約3割の保健所では職員の他に診査協議会委員、医療機関職員(医師、看護師、薬剤師、医事課職員、MSWなど)も含まれていた
- DOTS支援員の参加は約1割であった
- 開催場所は保健所の他に、患者の多い病院でDOTSカンファレンスの後に実施するなどの工夫もあった

<コホート検討会討議内容>

- 毎月の菌検査、転院先で菌検査未実施の課題の共有など
- 使用薬剤、受療状況、副作用の有無、服薬状況の確認、
- 治療失敗・脱落については症例検討の実施、不明の原因の分析、
- 予防可能例、接触者検診、DOTSの方法、タイプの妥当性、

<アドバイスを受けてどのように改善できたか>

- 菌検査の把握、医療機関変更時の対応
- 事例を重ね服薬支援者の発掘と体制作り、結核病棟とのスムーズな連携
- 副作用の出現、治療失敗・脱落事例等の同様な前例を教訓とし事前に対応できる、
- 月1回のDOTSカンファレンスと合わせて実施し菌所見や治療状況の評価を行う、情報漏れの減少、判定不能の減少、
- DOTSの重要性の再確認

<その他の意見>

- 菌検査実施状況等が医療機関により偏りがある
- 痰がでないために菌検査未実施となる
- 早期発見早期治療につなげられるような健診医療体制が必要
- 高齢者の死亡事例が多い、対策が必要



地域の状況に応じた結核対策に還元

課題

- コホート検討会は地域DOTSの評価事業として位置づけられており、その実施責任は保健所であるが実施率が74%と低い。
- 医療機関へのコホート分析結果の還元ができていない、どのように還元したらよいかわからない
- 医療機関との連携が不十分
- 定期的には開催されていない
- 塗抹陽性者のみで中断事例が検討会に報告されない

今後の展望

- 「コホート検討会」は単に治療経過や治療成績、菌検査の確認、個々の対応困難な事例検討にとどまらず、患者を一つの集団として見た場合の地域全体の服薬支援活動の評価、結核医療の問題や地域連携体制の在り方などの検討を含んだ実施を目指す。
- 「DOTSカンファレンス」は個々の患者に対する取り組みを検討するもので、これらのもとになる患者の治療経過情報の収集(受療状況、服薬情報さらに菌検査成績)や入力も保健所の重要な役割であるので医療機関と連携して行う。
- 日本版DOTS事業の精度保証のためにも質の高いコホート検討会の開催は必須である。地域DOTSを円滑に進めるための指針案を作成(アンケート結果を取り入れ見直しを行っている;12月6日ワークショップで最終討議)し、実施方法についての例を示し、質の高い結核医療の監視および連動した支援の提供を行うことが重要である。

院内 DOTS 実施率について

■ DOTS 体制に関する実態調査より（結核感染症課調べ）

実施年	実施数／回答数 ^(※)	実施率
2005（平成 17）	217／289	75.1%
2007（平成 19）	225／258	87.2%

（※）院内 DOTS を実施している医療機関数／調査に回答した医療機関数

■ 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」で実施した『全国自治体に対するアンケート調査その 2』より

（参考資料 2 より抜粋（2010（平成 22）年 7 月 29 日実施））

院内 DOTS 実施率	自治体数
100%	21
75-100%	4
75%未満	9

院内DOTSガイドライン

平成 16 年 10 月
日本結核病学会保健・看護委員会

I. 緒言（ガイドライン作成の経緯と目的）

2000(平成 12)年に本学会に保健・看護委員会が発足して以来、DOTS に関する発表が増加してきた。中でも 2003(平成 15)年の本学会総会シンポジウムにおいて、全国の院内 DOTS 実態調査結果が報告され、実施病院は増加しているが、その内容は手探りの質的に問題があると指摘され、院内DOTSガイドラインの必要性が提言された。

一方、2003 年 2 月に厚生労働省は、今後の結核対策の推進・強化に関する課長通知(平成 15 年 2 月 20 日健感発 0220001 号)の中で、日本版 21 世紀型 DOTS(直接服薬確認治療)戦略推進の体系図を示し、全国の都道府県等に積極的な取り組みを要請している。また、2005(平成 17)年 4 月から施行される「結核予防法の一部を改正する法律」では、薬剤の確実な服用のための指導や指示が保健所長と医師の責務として定められた。

これらの背景要因から、本委員会では「わが国の塗抹陽性患者の治療は、基本的に入院治療から始まり、質の高い院内 DOTS を普及する意義は大きい」との共通認識の下に、院内DOTSの更なる拡大と質の向上を願って、院内DOTSガイドラインを作成することとした。

II. 院内DOTSの目的

結核は、患者の治療完遂が最大の予防策である。院内DOTSの目的は、結核患者の治療の成功を目指して、患者自身が規則的な服薬の重要性を理解し確実に服薬できるように習慣づけることである。更に、退院後の治療でも規則的な服薬を継続できるようにするために、入院中から病院と保健所等が連携してDOTSカンファレンス(個別患者支援計画の検討と評価等)を定期的に行いながら、治療終了まで一貫した支援を行うことを目的としている。

III. 院内DOTS推進のための基本姿勢

DOTS 戦略は「服薬確認」を中核として、「確実な診断」「治療施設や薬剤の確保」「治療の評価」を「行政の責任」の下で行う包括的な結核対策戦略である。WHO の DOTS 戦略の 5 要素を参考に院内DOTSを推進するに当たっての基本姿勢を 7 項目にまとめた。

1. 院内の合意形成

所属長の責任の下で実施する。院内DOTS実施に当たって、医師・看護師・薬剤師等の(病院)スタッフはその意義と必要性について共通認識を深め、合意す

る。

2. 確実な結核の診断に基づく治療方針の明確化

塗抹陽性肺結核患者を最優先とするが、入院患者全員に実施し脱落防止を含めて初期強化短期化学療法による標準治療期間で治療を終了する。

3. 患者への十分な説明

医師は患者に対して、院内 DOTS の必要性（確実な服薬は結核を完治する最善の方法であること）について十分な説明を行う。看護師・薬剤師等スタッフはそれを補足し、患者の主体的な服薬行動を支援する。

4. 医療従事者による確実な服薬の確認

治療中断が患者に及ぼす影響を十分認識し、確実な服薬の有効性を理解した看護師等スタッフが、毎日患者が薬を飲み込むのを見届ける。

5. 保健所との連携体制

退院後の外来治療を完遂するために、入院中から保健所のスタッフを加えた打ち合わせ（DOTS カンファレンス）を行うなどの連携体制を構築する。

6. コホート分析による治療成績の評価

個々の治療成績を評価し、保健所と合同で開催するコホート検討会を通して地域 DOTS 全体の評価を行う。

7. 国及び地方自治体の強力な関与

国及び地方自治体は院内 DOTS が円滑に実施され、退院後も治療終了まで確実に服薬が継続できるよう強力に関与し、治療成功率を高め、地域の結核対策に最終責任をもつ。

IV. 院内 DOTS の導入にあたっての準備

院内 DOTS を始めるにあたって、事前に準備すべき事項を下記に記した。

1. 院内 DOTS の推進組織を作る

スタッフをメンバーとした推進組織を発足させ、結核等研修への職員の派遣、先進施設の視察、文献・資料収集を行い、導入にあたっての疑問・不安の解消に努める。

2. 院内 DOTS の手引き（マニュアル）作成

速やかな実施を図るため、実際の方法等について明記した手引きを作成する。

院内 DOTS の手引き例の項目とポイントを下記に提示する

（参考例 1）

1. はじめに（結核医療に関する病院の基本方針）

2. 目的（服薬習慣化）

3. 方法

4. 服薬手帳の使用方法

目的／対象／渡す時期／記載方法／注意事項

5. DOTS カンファレンスの開催

(参考例 2)

1. 目的 (服薬習慣化)

2. 患者説明の方法

3. 服薬手帳の使用方法

医師の記載／看護師の記載

4. 実施方法

* DOTS カンファレンスについては別個に実施要領を作成

1) 目的

2) 方法：構成/運営/対象患者/検討内容

3) 開催場所

4) 開催日時

3. 関係者の共通認識と合意形成

院内 DOTS 推進組織の活動や院内 DOTS の手引き作成を通して、スタッフが院内 DOTS の目的や意義を共有し、共通認識の下で実施できるよう合意を図る。

4. 病院と保健所等との連絡会議を立ち上げる

退院後引き続き円滑な服薬が継続できるよう、保健所と会議を開催し、地域の服薬支援体制の整備および構築について協議する。

V. 院内 DOTS の実際 (基本的な方法)

1. 対象：結核と診断された入院患者全員

2. 確認方法：患者が薬を飲み込むのを医療従事者が見届け、それを記録するのが基本的な方法である。看護師がベッドサイドに薬を運び確認する方法や患者が所定の場所に出向く方法いずれでもよい。

3. 服薬回数：原則として 1 日 1 回とする。高齢者や副作用などの状況によっては、分 2、分 3 も考慮してよい。退院後に忘れず服薬しつづけるために 1 回でまとめて服薬することが習慣化につながる。

4. 服薬時間：病院で時間を決めて実施する。入院中の服薬時間と退院後の服薬時間が一致しない患者の場合、退院の見通しが立った時点で退院後の生活にあわせた時間に服薬するなど配慮する。

5. 実施期間：入院中の全期間を基本とする (Q&A2 参照)。

6. 薬の管理：基本的には看護師の管理とするが、退院が近くなった患者の薬の管理方法としては、患者の手持ちとする方法もある。服薬時間に患者自身が薬を用意し、看護師の目の前で飲み込むのを確認する。

7. 記録方法：服薬手帳を活用する。服薬手帳は、患者と主治医・地域の服薬支援者が一丸となって結核治療を完遂させる「治療成功へのパスポート」である。入院中だけでなく、外来通院・保健所への連携に役立てる。

VI. 評価と見直し

院内 DOTS の評価は、入院中の服薬状況だけでなく、退院後の受療状況や服薬状況及び治療効果等を含めて行われる。地域での患者支援を担う保健所と協議し、評価と見直しを実施する。

1. DOTS カンファレンス

定義：個別患者支援計画の作成・評価・見直しの場であり、入院中はもちろん退院後も視野に入れた服薬支援の方法を病院と地域が連携して検討を行う。

1) 構成メンバー

病院の医師、看護師（病棟、外来）、薬剤師、臨床検査技師、ソーシャルワーカーなど
保健所の医師、保健師など

2) 患者の退院が近づいたら DOTS カンファレンスを行う

3) 退院後の服薬継続を阻む要因について検討し、具体的な服薬支援方法を協議する。

4) 複数の保健所が関与する病院では、月 1 回程度定例的に開催する方法も良い。

2. コホート検討会

定義：治療終了者の治療成績のほか、患者支援の評価、地域 DOTS 事業全体の評価を行う。

1) 構成メンバー

病院の医師、看護師
保健所の医師、保健師など

2) 保健所（師と記載されているのは間違い）が定例的（年 2 回以上）に開催する。

文献

青木正和：「医師・看護職のための結核病学 4. 治療② 結核化学療法の実践と実際」
結核予防会，東京，2003.

《Q&A》

1. 入院中のすべての患者に DOTS が必要なのはどうしてでしょうか。

結核の薬は、症状がなくなっても一定期間飲み続けなければなりません。人は症状がなくなれば薬を飲まなくなるものです。どの患者が不規則治療となるか予測はできません。治療が完了するまで薬を飲み続けるためには、服薬が特別なことではなく、その人の生活の一部となること、服薬の習慣を身につけることが大切です。一部の患者だけに DOTS を行えば、「なぜ、自分だけ服薬を監視されるのか」とプライドが傷つき、看護師との信頼関係が損なわれるという調査結果もあります。院内 DOTS は直接服薬確認だけではなく、退院後の服薬継続を踏まえた患者教育を含むことから、全ての患者が対象となります。

2. 服薬確認はどれくらいの期間、どのような方法で行ったらよいでしょうか。

治療完了までの服薬支援は、結核看護の根幹をなすものです。服薬確認は、基本的には全入院期間中実施することが望ましいと考えます。①全期間、看護師が配薬をして目の前で確認する ②一定期間看護師が配薬をし、その後、薬は患者渡しとする。（この場合、薬は患者の自己管理となりますが、服薬は看護師が目の前で確認する）などの方法があります。他に③一定期間看護師が配薬をし、その後、薬の管理・服薬も患者本人が行う、方法もあります。この場合も、服用した空き袋の確認を行うなど、確実に飲めたかどうかの見守りは必要です。

3. 患者への説明は誰が行うのですか。

治療開始時、DOTS の必要性について主治医が説明します。その後、薬剤師や看護師が抗結核薬の名前・副作用や具体的な服薬方法について資料等を用いて説明します。効果的な院内 DOTS のためには、開始に当たって患者の十分な理解と了解が必須です。スタッフによって説明が異なることのないよう、定期的な学習会等を通して内容の統一と改善を図ることが大切です。

4. 患者の療養支援のことで保健所に連絡したいのですが、その方法を教えてください。

保健所には結核患者の療養支援を担当する保健師がいます。患者の住所地の保健所に連絡してください。最近、定期的に病院と保健所の連絡会議を開催する地域が増えてきました。保健所による地域 DOTS は、地域の実情に応じて段階的に実施されています。平成 15 年度に、地域 DOTS 事業を実施または計画している保健所は、156 箇所です。全国保健所の 3 割弱でした。個々の患者に対する服薬支援は、保健師の業務として実施しています。退院後の治療脱落が懸念される場合、担当保健師と協同して対応されることをお勧めします。

5. 服薬手帳の使い方を教えてください。

服薬手帳には、治療経過や菌検査結果、毎日の服薬を記録する内服カレンダーが掲載されています。服薬手帳は本人が保管し、毎日の服薬後に本人と看護師等服薬確認者がサインをします。入院中は抗結核薬の変更や退院時のメッセージ等を記入するなどして患者指導に活用ができます。退院後は体調の変化や気付いたことを患者自身が記録し、診察時に主治医や看護師に相談する際利用します。関係者が手帳を活用することによって、継続した服薬支援が可能となります。

服薬手帳を作成している自治体では、保健所保健師が初回面接の際に患者本人へ渡しています。また、年度始めに事前に病院へ手帳を預け、看護師から本人へ渡す場合もあります。

6. 業務への負担はどの程度でしょうか。

実際に1人の看護師が数人の患者を受け持ちながら、DOTSを実施している病院が多いようです。ある病院で、1人の看護師が6~7人の患者のDOTSに要する時間は30分程度です。話が長引くときや指導が必要な場合は、あらためて訪床します。また、多くの病院ではDOTS開始に当たって業務内容の見直しを行い、DOTSの時間帯を決めています。

7. 患者の自尊心を傷つけ、信頼関係を損ねたりしないのですか。

院内DOTSを開始した当初は、「子ども扱いするのか」「プライドが傷つく」など不満の声が聞かれますが、毎日DOTSを実施する中で、相互の信頼関係が生まれ、拒否的態度や不満の声は軽減してきます。医師や他職種の協力の下に、常に患者の声に耳を傾けることを忘れず、患者を中心としたDOTSを実践するための定期的な学習会等の開催をお勧めします。

8. 薬の副作用に敏感になりすぎることはないですか。

患者が副作用に関心を持つことは、効果的に治療を進めていく上で大切なことです。重要なことは、患者の訴えや不安に丁寧に対応し、副作用について正しい知識と情報を伝えることです。退院後の自己判断による服薬中断を予防するためにも、院内DOTSによる副作用の早期発見と患者教育は重要と考えます。

9. 1日1回にしたら量が多いため高齢者は苦痛ではないですか。

原則1日1回とし、高齢や合併症による薬の量が多いなどの場合、回数を増やすなど柔軟な対応をお勧めします。

10. PTPシートから薬を取り出すのは時間がかかり、また高齢者には扱いにくく薬を落としてしまうことがあります。一包化にはできないのでしょうか。

医師の処方があれば、一包化は可能です。

日本結核病学会保健・看護委員会

委員長 武内 健一

副委員長 山下 武子

委員	阿彦 忠之	上田 暢男	岡田 裕美	國分 恵子
	辻 美恵子	土屋 直美	藤田 正樹	皆川 優子
	小林 典子			

(出典：結核. Vol. 79, No. 11: 689-692. 2004)

医療機関等における包括的結核患者支援の評価に関する研究

【研究の背景】

日本では 2003 年に厚生労働省から「21 世紀型日本版 DOTS 戦略」が発表され、これに基づいて保健所、医療機関等において結核患者の治療成績向上に向けて様々な服薬支援のための活動が行われており、一部は大きな成果が上がっていると報告されている。しかし、院内 DOTS についてはガイドラインが策定されているにもかかわらず、未実施の医療機関が残っており、実施方法の医療機関によってバラツキがある。この原因の一つは院内 DOTS に対する評価が実施されておらず、診療報酬上の取り扱いが全くなされていないためと考えられる。また、院内 DOTS のみならず地域連携パスの活用など地域への積極的な働きかけによって患者の服薬支援の強化、地域医療における結核診療の質の向上を目指している先進的な活動の試行も行われている。

【概要】

医療機関における日本版 DOTS 戦略に基づく患者支援を多角的に評価し、診療報酬での評価に結びつけること全体的な目的とする。厚生労働省結核感染症課との協議によって、厚生科学研究インフルエンザ等新興再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」（研究代表者：加藤誠也）の一環として、「包括的結核患者支援の評価」に関する研究を実施する。具体的には、結核病床を持つ医療機関を対象に院内 DOTS の実施状況と医学的成果（研究Ⅰ）、患者満足度等調査（研究Ⅱ）との相関及び先進的事業の評価（研究Ⅲ）を合わせて総合的な評価を行う。研究Ⅲについては、それぞれの施設における研究実施責任者が、本研究班の研究協力者として実施する。

【目的】

○研究Ⅰ：院内 DOTS の実施状況に関する研究

院内 DOTS ガイドラインに挙げられている活動の中で実施しているもの事項の頻度、職種を調査し、業務に関係する職種毎の業務量を推計する。また、院内 DOTS の実施方法（サービスの質）とともにそれによってもたらされる成果（医療上の成果、地域医療の質の向上等、患者理解度・満足度；研究Ⅱで実施）との関連を明らかにする。

○研究Ⅱ：医療機関における DOTS による患者理解度・満足度調査

院内 DOTS を実施することによる患者の結核や服薬の重要性に対する理解度及び実施したサービスに対する満足度を測定する。また、院内 DOTS の実施方法（サービスの質）との相関を観察する。

○研究Ⅲ：DOTS に関連する地域連携パスの評価

地域における結核患者服薬支援等に関する地域連携パスを試行している地域において、実施による成果を評価する。

【方法】

研究Ⅰ．院内 DOTS の実施状況と成果に関する研究

- 対象医療機関：国内で結核患者の入院医療を行っており，結核研究者指導者養成研修修了者が勤務している医療機関及び結核病床訪問調査に協力いただいた医療機関等から 20 床以上の稼働病床数があり，本調査に協力可能な医療機関から概ね 20 力所を選定する。可能な限り，院内 DOTS ガイドラインを基準として実施状況が多様な医療機関を含むこととする。
- 研究期間：平成 22 年 11 月から平成 23 年 5 月末まで
- 調査実施期間：それぞれの医療機関において DOTS カンファレンスの準備期間及び開催日を含む 2 週間（DOTS カンファレンスに係る業務量も調査に入れるため）
- 対象職種：院内 DOTS に関係する全ての職種；医師，看護師長，担当看護師，外来看護師，薬剤師，医療ソーシャルワーカー，栄養士，PT（ADL 評価のため），看護助手，医療クラーク（病棟事務職員）

調査項目・方法

- ① 当該医療機関の結核病床に関する基本情報（調査様式 1）
結核病床数，看護基準，職員の体制など
- ② 当該調査期間における入退院患者の概要情報（調査様式 2）
 - (1) 年代：1) 20 歳未満，2) 20 歳代，3) 30 歳代，4) 40 歳代，5) 50 歳代，6) 60 歳代，7) 70 歳代，8) 80 歳代，9) 90 歳以上，
 - (2) 性別：1) 男性，2) 女性
 - (3) 職業（社会背景）：1) 常勤労働者，2) 日雇い労働者・ホームレス，3) 自営業，4) 家事従事者，5) 学生，6) 無職・その他
 - (4) 病名：1. 肺結核（多剤耐性除く），2. 多剤耐性肺結核，3 肺外結核，
 - (5) 合併症：1. なし，2. あり：1) 認知症，2) その他の精神疾患，3) 糖尿病，4) 重症合併症（生命の危険に関わる状況）5) その他（ ）
 - (6) ADL：
 - (7) 調査開始日における入院からの期間：1) 1 週間未満，2) 1-2 週間，3) 3 週間以上 1 ヶ月未満，4) 1-2 ヶ月，5) 2-3 ヶ月，6) 3 ヶ月以上，0) 調査開始後入院→入院日：
 - (8) 調査終了日から退院予定までの期間：1) 1 週間未満，2) 1-2 週間，3) 3 週間以上，0) 調査終了前退院→退院日：

③ 院内 DOTS 実施状況

(1) 医療機関毎に院内 DOTS に関わる業務を中心にそれぞれの業務について職種毎の平均的な時間を調査する（調査様式 3）。

(2) それぞれの病院で決めた 2 週間の連日、病棟に関係する全職種が院内 DOTS に関する業務（項目）の実施の有無を自記式にて記録する。（調査様式 4）

(3) 院内 DOTS の質的評価（調査様式 5）

(a) 教育指導

① 教育資料の使用

② 集団/個別

③ その他（ ）

(b) DOT

① 実施期間：入院全期間、一部期間、未実施

② 評価のための患者面接：実施、未実施

③ 評価ツールの使用：使用、未使用

④ その他（ ）

(c) 連携

① 医療機関との DOTS カンファレンス：実施、未実施

② 退院後の服薬支援計画

③ その他（ ）

分析方法

① それぞれの病院における結核患者への院内 DOTS 関連業務量を比較

② 入院患者構成と関連業務量の相関の分析

③ 成果

(1) 治療成績

当該医療機関における平成 21 年度における治療成績→データが得られる場合

(2) 患者理解度・満足度：以下の研究Ⅱによる

研究Ⅱ. 患者理解度・満足度に関するアンケート調査

対象医療機関：研究Ⅰの対象となった全医療機関及び 20 床以上の結核病床を持つその他の医療機関で本調査に協力可能な医療機関。

対象患者：平成 22 年のある時点以降に上記当該医療機関を退院した全ての結核患者にそれぞれの医療機関においてスタッフから説明を受け調査に同意した患者。それぞれの病院について設定した予定対象者数に達するまで。（2010 年 12 月～2 月中旬までを予定）

【方法】

(1) 調査対象患者：調査期間に退院する全ての患者。ただし、認知症を持った患者、多剤耐性結核患者、外国人は除外する。

(2) 調査期間

倫理委員会承認後、医療機関に依頼を行い、それぞれの医療機関において開始年月日を設定し、一定期間内で予定協力者数に達するまで

(3) 調査方法

調査票を用いた自記式アンケートを実施する。

(4) 調査項目

1) 医療機関情報（調査様式 1）

研究Ⅰの対象医療機関：その結果を用いる。

研究Ⅰの対象外：入院患者、年代分布、看護基準、

2) 院内 DOTS 実施状況（調査様式 5）

3) 退院患者背景（調査様式Ⅱ-2；様式 2 を一部準用）〔(3)-(6)は患者アンケートから得られない〕

(1) 年代：1) 20 歳未満、2) 20 歳代、3) 30 歳代、4) 40 歳代、5) 50 歳代、6) 60 歳代、7) 70 歳代、8) 80 歳代、9) 90 歳以上、

(2) 性別：1) 男性、2) 女性

(3) 職業（社会背景）：1) 常勤労働者、2) 日雇い労務者・ホームレス、3) 自営業、4) 家事従事者、5) 学生、6) 無職・その他

(4) 病名：1. 肺結核（多剤耐性除く）、2. 多剤耐性結核、3. 肺外結核、

(5) 治療状況：1. 標準的な治療、2. 副反応のため治療延長、3. 多剤耐性のため長期、4. 重症で菌陰性化の遅れ、5. 合併症のため治療の遅れ、6. その他の理由による治療・退院の遅れ

(6) 合併症：1. なし、2. あり：1) 認知症、2) その他の精神疾患、3) 糖尿病、4) 重症合併症（生命の危険に関わる状況）5) その他（ ）

(7) ADL：

3) 患者満足度アンケート調査（調査様式 7）

(1) 結核や治療に関する説明の理解（アンケートの間 1）

(2) 結核の服薬や継続の重要性に関する知識（アンケートの間 2、3、4）

(3) 相談のし易さや家族への関わりに関する満足度（アンケートの間 5、6）

(4) 服薬確認の方法（アンケートの問7）

(5) 服薬への動機づけ（アンケートの問8、9）

(6) 家族や周囲の人の理解（アンケートの問6）

(7) 対象者の属性（性別、年齢、結核治療歴の有無、退院後の治療変更の有無）：

(6) 調査実施手順

① 退院時（原則として退院前日）に病院スタッフから説明書（別紙Ⅱ-2）に基づいて説明してもらい、調査に協力の意思がある患者にアンケート用紙と配付する。アンケート実施時期は治療に支障をきたさないよう退院時とする。

② 退院までにアンケート記入してもらい返信用封筒（研究者宛）に封をしたのち病棟スタッフに渡して投函、もしくは患者自ら投函して研究者あてに送付する。

(7) 謝礼

アンケート調査協力に同意した患者にボールペンを謝礼として渡す。ただし、その後、協力の意思を撤回しても返還は求めない。

(8) 分析：公益財団法人結核研究所において、回収結果を以下のような観点から分析する。

a) 医療機関毎の分析

b) 年代・性別による違い

c) 患者特性による違い

① 標準的な患者（以下の2）から6)に該当せず、標準治療で退院可能)

② ADL が一定レベル以下の患者（自己管理の移行が困難な患者を多く含む)

③ 社会経済的弱者・住所不定者

④ 重症合併症を有する患者

Ⅲ. 地域連携等先進的活動の成果に関する研究（検討中）

概要：地域連携パスを活用した活動等，包括的服薬支援に係る先進的活動を実施している医療機関における成果を検討する

対象：先進的な包括的服薬支援事業を実施している医療機関

調査項目

(1) 対象

結核患者の医療に地域連携パスを使用して実施している地域（和歌山，尾道，東京都多摩を想定）

(2) 成果（素案）

①入院期間の短縮化：

仮説：結核病床を持たない医療機関または高齢者施設等への転院がスムーズになる

方法：退院可能な検査結果把握（培養3回陰性）から実際の転院までの日数を，(1)地域連携事業を実施している地域と今後実施予定の地域を想定で比較。

②治療成績

③地域の医療機関のインパクト：結核に対する意識の変化