開発途上国における DOTS（直接監視下治療法）をモデルとした プライマリヘルスケア体制確立に関する研究

主任研究者：須　知　雅　史

1. 目　的

効果的な結核対策戦略である DOTS 戦略は、現在 183 カ国、世界人口の 83%が居住する地域で実施され、DOTS 患者発見率は 53%、治療成功率は 82%に達している。その成功は、政府の積極的関与を引き出し、プライマリヘルスケア（PHC）レベルにおける標準化された患者発見・治療の実践とその評価、薬剤供給の確保による。即ち DOTS の成果は PHC を基盤としている。一方、DOTS の費用対効果、妥当性、有効性などが PHC を強化するとも考えられている。現在、各地域で実施されている DOTS と PHC の相互依存、相互寄与の関係を比較分析し、DOTS をモデルとして、PHC 体制をいかに強化・確立できるかを明らかにし、開発途上国の公衆衛生向上に寄与する。

2. 研究組織

(主任研究者：所属)
須知雅史：結核研究所国際協力部
(分担研究者：所属)
藤木明子：結核研究所研究部
小野崎郁史：結核研究所国際協力部
吉山崇：結核予防会複十字病院
大菅克知：結核予防会本部国際部
倉澤卓也：国立病院機構南京都病院
放生雅章：国立国際医療センター
(研究協力者：所属)
森　亨：結核予防会結核研究所
加藤誠也：結核研究所研究部
大角晃弘：結核研究所研究部
小原尚美：結核研究所国際協力部
白濱知広：結核予防会複十字病院
佐藤寛：アジア経済研究所開発研究ｾﾝﾀｰ
御手洗聡：結核研究所抗酸菌ﾚﾌｧﾚﾝｽｾﾝﾀｰ
遠藤昌一：結核予防会結核研究所
工藤知子：JICA 専門家
山田博之：結核研究所抗酸菌ﾚﾌｧﾚﾝｽｾﾝﾀｰ
山田紀男：結核研究所国際協力部
野内英樹：長崎大学熱帯医学研究所
岡田耕輔：JICA ｶﾝﾎﾞｼﾞｱ結核対策ﾌﾟﾛｼﾞｪｸﾄ
ｼﾞﾝﾀﾅ. N. 野内：結核予防会結核研究所
田村深雪：JICA
Saint Saly：JICA ｶﾝﾎﾞｼﾞｱ結核対策ﾌﾟﾛｼﾞｪｸﾄ
Khun Kim Eam：CENAT
加藤仁一：結核予防会新山の手病院
K.B. Shrestha：National TB Center, Nepal
K.K.Jha：National TB Center, Nepal
P. Maala：National TB Center, Nepal
Bahana Shrestha：GENETOP
杉山達朗：結核予防会本部国際部
伊藤邦彦：結核研究所研究部
石川信克：結核予防会結核研究所
下内昭：大阪市健康福祉局保健医療本部
Akramul Islam：ﾊﾞﾝｸﾞﾗﾃﾞｼｭ農村開発委員会(BRAC)
平山恵：明治学院大学国際学部
上地勝：茨城大学教育学部
豊川智之：東京大学大学院医学系研究科
池田雄史：南京都病院呼吸器科
佐藤敦夫：南京都病院呼吸器科
露口一成：近畿中央胸部疾患センター
鈴木克洋：近畿中央胸部疾患センター
杜長梅：河南省結核防治研究所
単新国：河南省衛生庁疾病控制所
徐吉英：河南省結核防治研究所
豊田恵美子：国立国際医療センター
小林信之：国立国際医療センター
川名明彦：国立国際医療センター

3. 研究成果

「DOTS 戦略をモデルとする疾病対策導入における既存の物的・人的資源の活用の研究（須知）」では、パキスタンにおける Lady Health Worker（LHW）、イエメンにおけるイスラハ慈善協会（CSSW）という住民ボランティアと結核対策の相互関係を分析した。また、国民皆保険制度導入と結核患者発見についてタイにおいて観察した。

パキスタンでは PHC の担い手である LHW を服薬パートナーとして活用しているが、患者インタ

ビューにより 33 人の患者中 17 人（51.5%）が公的医療機関受診前に私的医療機関を受診するものの、16 人（48%）が DOTS 機関受診勧奨を LHW から受けていた。DOTS の患者発見・治療に貢献している。一方、LHW、医療関係者に対するインタビューにより、長期の治療に関与することによる患者、医療関係者、LHW 間の意思疎通の向上、患者を治癒に導くことによる自信の形成、記録の精度向上など、PHC 体制側の強化も示唆された。

一方、イエメンのサナア市内 2 地区（人口 40 万人）で、保健分野で一定の成果を上げている CSSW と協力し、ボランティアを活用した DOTS を開始した。現在まで 82%の治療開始後 2 あるいは 3 ヶ月の陰転化率を示し、53%であったサナ市の治癒率の改善に貢献すると思われる。

タイでは、国民皆保険が 2002 年に導入され、2001 年度より 2004 年度まで、検査者数増加傾向、陽性率減少傾向が観察された。国民皆保険による患者の医療機関へのアクセスの改善や重点対策に選ばれたことによる検診活動等により患者発見が向上していることが示唆された。また、チェンライ県内公立病院で 2004 年から 2005 年にかけて診断された 15 歳以上の新塗抹陽性肺結核患者（653 例）を対象とし、医療費私費扱いと診断の遅れ（症状（咳）発現から診断までの期間が 4 週より長い）との関連を分析し、医療費私費扱いと新塗抹陽性肺結核患者の診断までの遅れとの間に関連が見られた（オッズ比 1.3、95%CI＝1.01-1.76）。また、結核診断時点での定住者（過去 6 ヶ月の期間中半分以上チェンライに居住した）と非定住者に分けると、非居住者ではより強い関連（オッズ比 2.54、95%CI＝1.58-4.09）が見られた。

「患者発見における診断の標準化に関する研究（藤木）」では、外部精度管理の導入についてザンビア、フィリピンにおいて検討し、人工喀痰を用いたパネルスライドの作成、診断の基礎となる喀痰塗抹検査の研修計画の標準化について検討した。

ザンビア・ルサカ州での外部精度管理の導入から、鏡検エラー状況を施設数の上からみると、エラー発生皆無の施設は導入初期ではわずか 3 カ所(3/22=13.6%)にすぎなかったが、2 年後では 17 カ所(17/22=77.3%)に増加した。平行して、鏡検における Major Error（2 グレード以上の誤差）の発生も 5% （19/383）から 0.7% (4/586)に軽減し、標本作成の質も国際的な標準に近づき大きく改善された。

フィリピンにおける外部精度管理の成績の比較から、年間 500 枚以下の小規模検査室の検査精度の問題が提起されたが、再鏡検結果のフィードバックと巡回指導により克服できることが示唆された。

結核診断の基礎である喀痰塗抹検査の研修計画が検討され、4 回の実習と各実習終了後に行われる研修生作成の塗抹標本の評価と研修生の鏡検結果の、ファシリテーターからのフィードバックが導入された。検査技師 49 人を対象とした研修では、塗抹標本作成技術では、塗抹喀痰の質、標本の染色性、標本の汚れ除去、塗抹の厚さ、大きさ、均等姓の全項目で満足できるものとなり、Major Error が皆無となった。これをもとに 5〜8 日間の研修計画を 5 日間に標準化することとした。

これら研修や精度管理に有用な人工喀痰が作成され、各グレード（1+、2+など）に調整された塗抹標本では、実際の鏡検結果も一致し、研修においても自然喀痰と同様に用いることが示され、より容易に基準標本が作製出来ることが示された。

「HIV まん延下における DOTS 戦略の役割の研究（小野崎）」では、カンボジア、タイにおける DOTS と、PHC や病院で行われている HIV ケアとの連携を検討した。

＜結核・エイズ公的サービスにおける普及＞

	DOTS	結核診断	VCT	ART
2000 年初	154	150	12	0
2003 年初	531	169	36	5
2005 年初	1,042	180	74	17

HIV まん延下のカンボジアでは、DOTS が PHC レベルまで拡大することにより、塗抹陽性結核有病率低下などの疫学的インパクトが見られ、薬剤や記録の長期管理などの新たな要素も適切な研修と巡回指導により PHC レベルに根付いた。また、HIV 陽性者の結核有病率が 15〜20%におよび、新たな結核発症も 10 人/100 観察人年であった。一方、全国の結核患者の 10%が HIV 陽性で、プノンペンでは 3 割にもおよぶことが明らかとなった。しかし、HIV 陽性者に対する結核検診の導入による結核の早期発見、バクタの予防投与など合併症予防・治療が普及しだしたことで、結核の治療成功率は 72%と改善され、発見された患者の大半がより住居に近い PHC センターで DOTS を受けられるようになっ

た。その一方で、検査、治療を含む AIDS 医療サービスが県病院など上位医療機関にとどまっており、DOTS の場である PHC レベルとのギャップが、結核患者の VCT 受診の阻害要因となっている。

一方タイでは、結核患者への VCT 施行率は施設間で差があり、死亡・失敗・脱落率などの高さと HIV 検査未実施率に正の相関が見られた。

「治療の標準化に関する研究（吉山）」では、ネパールの PHC 体制のもとで行われている標準結核治療の、特に再治療について検討を行った。

DOTS により結核治療が標準化されているネパールでは、初回治療は 2HRZE/6HE、再治療は 2HRZES/1HEZE/5HRE のレジメンが採用されている。登録された 250 例の塗抹陽性再治療例のうち、20 例は培養陰性あるいは汚染、3 例は感受性結果が得られなかった。残り 227 例の再治療の前と後（8 ヶ月目）、ならびに治療後 16 ヶ月まで追跡し、以下の成績を得た。

＜再治療開始時のカテゴリーと薬剤感受性結果＞

	HR 感性	H 耐 R 感	HR 耐性	計
再発	164	18	18	200
脱落後	16	2	1	19
失敗後	2	0	6	8
計	182	20	25	227

＜再治療開始時の薬剤感受性結果と終了時の培養結果＞

	陰性	陽性	DOTSP	不明	計
HR 感性	132	1	-	49	182
H 耐 R 感	11	2	-	7	20
HR 耐性	3	10	9	3	25
計	146	13	9	59	227

再治療 227 名中、8 ヶ月目の培養結果が得られたもの及び DOTS Plus（表中 DOTSP）の対象となった 168 名中 146 名（87%）が陰性であり、ネパールの場合、現在の再治療は有効であると考えられる。H 耐性 R 感性 20 例、HR 耐性（多剤耐性、MDR）25 例とその頻度が高くないことが影響していると考えられる。

「都市部における結核とプライマリヘルスケアの研究（大菅）」では、DOTS と PHC やそれを担う NGO の関連について、ミャンマー、バングラデシュにおいて分析した。

ミャンマーでは、近年、週 3 回の間欠療法から FDC の導入に伴い毎日の服薬に変更され、DOT の実施がおろそかにされ治療成績の低下が危惧されている。ヤンゴン、マンダレーの両二大都市の各々3 地域において、診療所 DOT に 199 名、コミュニティーDOT に 203 名、家族 DOT に 202 名、計 604 名が登録され、DOT 方式の違いによる治療開始後 2 ヶ月後の陰転化率は現時点では各々93%、93%、94%と差は出ていない。

バングラデシュ第 3 の都市クルナでは、2001 年より 4 つの NGO と協力し、従来の 1 公的結核クリニックから、8 検痰センター、20 治療センターへと結核サービスを拡大し、年々末端の PHC での患者発見成績が向上し、患者発見率 20%から 37%へと改善、それまで十分に評価されていなかった治療成績も大部分の施設で治療成功率 80%を達成するまでになった。ダッカの例にもあるように、都市においては、公的、私的、NGO など保健医療の担い手が多いが、DOTS 導入がきっかけになってそれらの連携が強化され、記録・報告や評価の向上につながると考えられた。

「DOTS 進展後の薬剤耐性の発現と対応に関する研究（倉澤）」では、中国河南省で初回治療 149 例、再治療 71 例について二次薬を含め薬剤感受性試験を実施した。初回治療例、再治療例の耐性頻度を以下に示す。

＜二次薬の耐性頻度：初回・再治療別（%）、2004 年＞

	AMK	CPM	pTH	PAS	OFLX
初回	7.4	8.1	6.7	6.0	12.8
再治療	13.6	11.4	9.5	8.2	15.5

と、初回治療においても二次薬に対する高い耐性頻度を示した。さらに、MDR の 27 例と非 MDR の 193 例についてみると、

＜二次薬の耐性頻度：MDR・非 MDR 別（%）、2004 年＞

	AMK	CPM	pTH	PAS	OFLX
MDR	59.3	40.7	59.3	44.4	66.7
非 MDR	7.3	7.3	2.6	3.1	8.2

と極めて高い耐性頻度を示し、また、二次薬 3 剤組み合わせに対する耐性頻度も 19～44%と極めて高く、MDR に対する二次薬の役割はきわめて限定的であると思われる。また、1996 年、2001 年に収集された菌株についてみても二次薬に対する耐性頻度は増加傾向が伺われ、二次薬の役割はやはり限定的と言える。当地では、AMK や OFLX は一般抗菌薬

としても汎用されている。近年の DOTS 導入以前に、抗結核治療が有料かつ標準化されていないため、この様な状況に陥ったと考えられる。

「DOTS 導入の医療連携強化に及ぼす影響に関する研究（放生）」で、日本における結核病院と保健所の連携について、特に入院期間短縮と退院後の DOT について検討した。

日本において、入院期間の短縮化、院内 DOT とその後の院外 DOT の連携が課題とされる。国立国際医療センター呼吸器科では、2003 年 1 月より退院基準を改訂し、平均在院日数が 87.0 日から 62.1 日へと有意に短縮した。治療成功率は入院短縮の影響は見られなかった。院外 DOT の施行症例数もこの 3 年間で新宿区保健所管内で 7、9、13 例、中野区で 0、4、4 例と順調に増加しており、両保健所との月例コホート会議も完全に定着した。しかしながら、主に患者の感染性の有無に関する見解の相違からいくつかの困難な問題が発生した。保健所側は、薬局や診療所での DOT 施行、生保での簡易宿舎入所などは、完全に感染性がない患者しか対象にできないとし、喀痰 6 週培養陰性が確認された患者のみとなった。このため、逆にこれらの患者では従来よりも厳しい退院基準を適応せざるをえなくなった。これらの患者に対しては当センターにおける外来 DOT を充実させ、まず外来 DOT を行い、基準を満たした段階で保健所に移行する方策をとった。今後は、病院、保健所、薬局、診療所など、関係者の共通認識の醸成が必要と考える。

4. 考察とまとめ

DOTS 戦略の柱の一つである医療従事者や保健ボランティアが患者の服薬を直接確認し支援すること（直接服薬確認）は、保健サービスへのアクセスが困難な途上国においては常に課題であった。その克服のため、パキスタン、イエメン、ネパール、バングラデシュなどでは、PHC の担い手である公的、地域、NGO を問わず様々な組織のボランティアや施設の活用が試みられ、治療成績のみならず患者発見の向上に寄与してきた。一方、それらボランティアにとっては、結核という長期治療を要する疾患を、日々患者のお世話をし治癒せしめるという経験を通して、住民、患者、医療関係者との連携の強化や記録・報告の向上をもたらした。

また、DOTS 戦略で試みられた喀痰塗抹検査の研修の標準化や外部精度管理の導入は、PHC レベルに精度の高い診断技術と検査室への信頼をもたらした。その方法論、例えば毎日の実習後に行われる研修生作成のスライドの質や検査結果の評価とそのフィードバックは、他の疾病の研修でも応用可能と思われる。そして、標準化された抗結核薬の組み合わせと治療期間の導入は、PHC レベルでの結核治療を可能とし、直接服薬確認の導入と共に薬剤耐性の発現を防止することが出来た。しかし、DOTS 戦略の PHC レベルへの普及が遅れ、病院などでの有料治療や抗結核薬の一般抗菌薬としての汎用が見られた地域では、薬剤耐性が多く発現していることも明らかとなった。PHC レベルにおける早期、確実な DOTS 戦略の普及が重要であることも確かである。

以上の例のように、PHC と DOTS 戦略は相互に依存、寄与しており、PHC の活用は DOTS 戦略の質を高め、その一方で、DOTS 戦略における診断や治療における標準化と単純化は、PHC レベルにおける他の疾病対策の戦略形成に応用可能で、研修や巡回指導などの DOTS 戦略の普及手法が PHC 体制拡充に寄与すると考えられる。

5. 主たる研究発表および特許

1）小原尚美、宮城裕人、須知雅史：パキスタンにおける女性保健ボランティアを伴う DOTS をモデルとしたプライマリーヘルスケア体制確立に関する研究、国際保健医療：Vol. 20, Supplement, 2005

2）Akiko Fujiki: AFB Microscopy Training; RIT, IUATLD and USAID, 2005:1-57

3）Akiko Fujiki: Quality Smear Preparation for AFB, A Visual guide for TB laboratory workers on the front line; RIT, 2005:1-11

4）Directly Observed Treatment by different providers in implementation of daily 4 drugs fixed Dose Combination (4-FDC) regimens in Myanmar (poster presentation)：36th IUATLD World Conference on Lung Health, Paris, France, October 2005

6）倉澤卓也ほか、中国河南省における薬剤耐性成績、結核 81(3); 305, 2006

7）三上礼子ほか、結核病棟退院基準の変更が入院期間に及ぼす影響、結核 80(10); 631-6, 2005