

令和 2 年 7 月 14 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04662

研究課題名(和文) フィリピンの結核治療における低栄養と糖尿病への栄養介入法の構築に向けた観察研究

研究課題名(英文) Effects of malnutrition and diabetes on treatment outcome and total patient costs in Filipino drug resistant and drug sensitive patients starting anti-TB treatment: A cohort study.

研究代表者

コックス シャーロン (COX, Sharon)

長崎大学・熱帯医学・グローバルヘルス研究科・教授

研究者番号：80750140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、新規結核患者における治療転帰(治療完了、治療失敗、死亡等)に栄養介入法がどのような影響を与え、どのような暴露要因があるのかを把握することを目的とした。フィリピンの都市部と農村部の15の結核クリニックにおいて、新しく結核治療を開始した患者903名を対象にコホート研究を実施し、HIV感染、結核治療における薬剤耐性、るいそつ、糖尿病、抗結核薬服薬率・副作用、栄養改善、うつ、医療費、結核に対する免疫反応に関するデータを収集した。糖尿病は併発率が高いだけでなく、多くの症例が糖尿病の診断歴がない事が判明した。また、鬱や不安症状と抗結核薬服薬率の相関も確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究から、フィリピンでの結核と低栄養・糖尿病との関連のより強固な科学的知見が得られ、また、結核治療を開始する際の糖尿病診断及び介入の有用性、栄養介入の重要性、医療費やうつ等の実態を網羅的に把握することによって、フィリピン保健省の政策や結核クリニックにおける臨床活動をサポートすることができた。また、将来の介入研究をより適切にデザインするための基礎データが得られただけでなく、介入試験を実施することができる環境を構築することができた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research is to understand the exposed factors associated with the treatment outcomes (treatment success, treatment failure, death and etc.) among 903 people who will initiate tuberculosis (TB) treatment. We started the cohort study in 15 TB clinics from urban and rural areas in the Philippines, and collected such data as HIV infection, drug resistance to TB treatment, malnutrition, diabetes, treatment adherence and adverse drug resistance, improvement of nutrition status, depression, expenditure and immunological responses to TB. We figured out that the high prevalence of diabetes among TB patients and many of them did not have previous diagnosis of diabetes, as well as the associations between the TB treatment adherence and depression/anxiety.

研究分野：疫学、栄養学

キーワード：Tuberculosis Malnutrition Diabetes Immune function Patient costs Psychosocial health

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2015年の世界結核レポートでは、フィリピンは世界の結核高蔓延国22カ国に含まれており、世界で7番目、アジアでは2番目に結核が多い国とされている。本研究代表者らが、マニラ市にある病床数500の感染症専門のサンラザロ病院(SLH)で行った149人の結核症例もしくは疑い症例の入院患者を対象とした後ろ向き研究では、BMIの中央値は16.8(範囲8.5-32.0)であり、また入院時とBMI低値(17kg/m²未満)が院内死亡を単変量解析で1.89(95%信頼区間0.91-3.91)倍上昇させることが示された。

また、糖尿病は、結核のもう一つの重要な危険因子である。システマティックレビューでは、糖尿病が、結核治療中の死亡リスクや結核の再燃をもたらすリスクをあげることが示された。さらに、結核は、血糖コントロールを悪化させる傾向もある。フィリピンでは、糖尿病の罹患率が2003年の3.5%から2008年には4.8%まで上昇しており、糖尿病に関連した結核も上昇することが予想される。しかし、フィリピンでは、結核と2型糖尿病の関連を示す調査報告がほとんどなく不明であり、同国の対応を遅らせている一因となっている。

世界保健機構(WHO)は、結核撲滅戦略の中で、「すべての結核患者は、栄養状態を評価され、栄養指導を受け、必要に応じて治療を受ける必要がある」また、「すべての糖尿病患者に対しての結核スクリーニングと、すべての結核患者に対して糖尿病のスクリーニングをすること」と提唱した。以上のことから、栄養補助療法による介入治験、栄養や糖尿病と結核の相関を説明する機序に関する知見は、未だ不十分であり、栄養介入の具体的な方法を示す研究が必要である。

SLHにおける3割を超える結核入院患者の高死亡率と、高頻度に合併するに似てに着目した。また、糖尿病の観点からも、栄養介入による結核・低栄養と糖尿病の治療成績の改善に強く興味を抱き、これまでは入院患者が対象であったが、今回、都市部と農村部の4つのサイトの直接監視下短期化学療法(DOTS)外来患者を対象に研究を展開することにより、フィリピンでの結核と低栄養・糖尿病との関連のより強固なエビデンスが得られ、将来的に目指す介入治験デザインに役立つと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、現代の中・低所得国が直面している結核と糖尿病という2大疾病負荷に対して、「栄養」に主眼を置き、エビデンスに基づいた実現可能な一元的解決策を探るため、フィリピンの都市部と農村部の結核DOTSクリニックにおいて、新規結核患者800名を対象にコホート研究を立ち上げ、HIV感染、結核菌の薬剤耐性に加え、に似そ、糖尿病の罹患率を明らかにすることである。また、追跡患者の服薬率、副作用、栄養改善、抗結核細胞性免疫を評価し、治療転帰との相関も明らかにする。

3. 研究の方法

本コホート研究は、フィリピンの都市部及び、農村部の結核DOTSクリニックで行った。研究参加者は、結核既往の有無にかかわらず新規に結核治療を開始する患者を対象とし、国の結核プログラムに沿ったDOTSクリニックから、800名を目標に登録した。除外基準は、18歳未満、もしくは妊娠中の患者とした。登録時にHIV感染、結核治療における薬剤耐性、に似そ、糖尿病、抗結核薬アドヒアランス及び副作用、栄養改善、うつ、医療費、結核に対する免疫反応に関するデータを収集した。各患者の転帰(治療完了、治療失敗、死亡等)が判明するまで追跡を実施し、データを収集した(表1)。

表1: 各タイムポイントにおけるデータ収集内容

タイムポイント	登録時	毎月	3ヶ月目	6ヶ月目	9ヶ月目 ¹	12ヶ月目 ¹
基本特性、家族構成	✓					
結核及び糖尿病の治療歴、服薬アドヒアランス、副作用		✓				
結核の診断、薬剤耐性等	✓					
喀痰収集	✓					
胸部X線検査(必要な場合)	✓					
臨床検査(BMI、MUAC、握力、血圧、食欲)	✓	✓				
体組成評価(サンラザロ病院)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
血液(5ml、抗結核細胞性免疫実験用、n=250)	(✓)					
随時血糖	✓					
HbA1c値	✓		✓	✓	✓	✓

ブドウ糖負荷試験（ヘモグロビン値が5.7%以上6.5%未満の場合）	(✓)					
治療歴・糖尿病合併症（糖尿病及び前糖尿病患者のみ）	✓		✓	✓	✓	✓

タイムポイント	登録時	強化療法終了時	維持療法中間時点	維持療法終了時
医療費	✓	✓	✓	✓
ヘモグロビン値	✓	✓	✓	✓
食糧確保状況	✓	✓	✓	✓
WHO Quality of Life 質問票	✓	✓	✓	✓
うつ、差別等	✓	✓	✓	✓

¹ 薬剤耐性結核治療中の患者のみ、(✓)は部分集団のみ

本研究では、(1)糖尿病は、HbA1c 値が6.5%以上、もしくは診断・治療歴のある患者、(2)高血圧は収縮期血圧140 mmHg 以上または拡張期血圧90 mmHg 以上、(3)中等度もしくは重度の貧血はヘモグロビン値11 mg/dL 未満、(4)低栄養状態はBMI 18.5 kg/m² (中等度はBMI 16.0以上17.0未満、重度は16.0以下とする)と定義した。

4. 研究成果

(1) コホートの構築及び患者背景

平成29年度は患者登録サイトとなる DOTS 外来の医療スタッフとデータ収集手順の詳細を確認・調整し、HbA1c 検査機器等の設置準備を行った。

平成30年度よりフィリピンの都市部と農村部の15の結核クリニックにおいて、903名の患者登録を完了した。以下、データが揃っている患者での解析結果である。登録サイトの内訳はマニラ184名、セブ島346名、ネグロス島372名であった。低栄養状態の患者は351名(43.4%)であり、97名(10.8%)が中等度、111名(12.3%)が重度の低栄養状態であった。低栄養は登録された結核患者において最も多く見られた併発疾患であり、糖尿病(22.7%、883名中200名)、高血圧(14.8%、865名中128名)、中等度もしくは重度の貧血(13.4%、901名中121名)と続く。複数の併発疾患を持つ患者の併発疾患として多かったものは、低栄養と貧血(5.3%、848名中45名)、低栄養と糖尿病(3.1%、848名中26名)であった。薬剤感受性結核の患者よりも薬剤耐性結核治療中の患者の方が併発疾患を持つ症例が多く存在した。それぞれ、127名中79名(61.8%)、729名中380名(54.6%)、p値0.05%であった。HIV 感染状況は527名の患者で確認し、8名が陽性であった。

本コホート研究で糖尿病と定義された症例200名(22.7%、883名中200名)のうち、90名(45%)は糖尿病の診断歴がある患者であり、残りの110名(55%)は、登録時のHbA1c 値が6.5%以上の新規で分かった糖尿病症例であった。また、27.1%(883名中239名)がHbA1c 値5.5%以上6.5%未満の前糖尿病であった。

(2) 結核患者における糖尿病コントロール

フィリピンの結核患者において糖尿病を併発する症例は多いが、糖尿病のコントロールに関しては国家戦略計画や指針において体系的に網羅されていない現状である。本コホート研究にて3ヶ月毎に測定されたHbA1c 値を用い、2回以上HbA1c 値が8%以上の症例を血糖コントロール不良と定義し、因子分析を行った。

解析対象818名中77名が糖尿病の診断歴があり、105名は、診断歴はなかったが登録時のHbA1c 値が6.5%以上で糖尿病と定義し、そのうち39名はその後、他の病院で糖尿病と診断された。229名が糖尿病と定義され、そのうち182名が2つ以上のタイムポイントでHbA1c 値を有し、血糖コントロールに関する解析が可能となった(表2)。血糖コントロールのされていた結核患者126名は血糖コントロール不良の結核患者と比較し、結核の臨床所見や結核の治療方法に有意な差は見られなかったが、結核治療を始める前から糖尿病と診断されている症例が多かった(p値0.001未満)。また、メトホルミンの未使用(p値0.001未満)、インスリンの使用(p値0.001未満)、高BMI(p値0.001未満)、高学歴(p値0.04)の傾向も血糖コントロール不良の結核患者に見られた。

今回の解析から、結核の治療は糖尿病をスクリーニングし血糖コントロールを良好に保つ機会を多くの患者に与える可能性があることが示唆される。

表2：血糖コントロール良好及び不良患者の患者背景及び臨床情報

	コントロール良好 N = 126	コントロール不良 N = 56	合計 N = 182	p 値
年齢、歳				0.891
平均	50.545 (14.439)	50.245 (10.237)	50.455 (13.286)	
性別				0.269
女性	36 (29.3%)	20 (37.7%)	56 (31.8%)	
男性	87 (70.7%)	33 (62.3%)	120 (68.2%)	
BMI				< 0.001
平均値 (標準偏差)	20.492 (3.461)	22.403 (3.478)	21.068 (3.566)	
結核治療歴				0.080
新規治療	69 (56.1%)	39 (73.6%)	108 (61.4%)	
再発	47 (38.2%)	13 (24.5%)	60 (34.1%)	
その他	7 (5.7%)	1 (1.9%)	8 (4.5%)	
結核薬剤耐性				0.278
薬剤感受性	93 (75.6%)	44 (83.0%)	137 (77.8%)	
薬剤耐性	30 (24.4%)	9 (17.0%)	39 (22.2%)	
糖尿病診断歴				< 0.001
なし	105 (85.4%)	18 (34.0%)	123 (69.9%)	
あり	18 (14.6%)	35 (66.0%)	53 (30.1%)	
登録時の糖尿病診断				< 0.001
HbA1c 値 6.5%以上、医師の診断あり	13 (10.6%)	33 (62.3%)	46 (26.1%)	
HbA1c 値 6.5%以上、医師の診断なし	71 (57.7%)	19 (35.8%)	90 (51.1%)	
HbA1c 値 6.5%未満、医師の診断あり	39 (31.7%)	1 (1.9%)	40 (22.7%)	
インスリンの使用				< 0.001
なし	119 (96.7%)	40 (75.5%)	159 (90.3%)	
あり	4 (3.3%)	13 (24.5%)	17 (9.7%)	
メトホルミンの使用				< 0.001
なし	88 (71.5%)	9 (17.0%)	97 (55.1%)	
あり	35 (28.5%)	44 (83.0%)	79 (44.9%)	

(3) 結核患者における糖尿病診断について

フィリピンの結核患者において糖尿病が未診断の結核患者は多く存在し、また、HbA1c 値はフィリピンでは糖尿病の診断に広く用いられていない。そこで、新規で結核治療を開始するフィリピン人患者において、随時血糖のみでの糖尿病診断、随時血糖及び HbA1c 値の2段階での診断、及び HbA1c 値のみでの診断の有用性及びコストに関して評価した。

糖尿病歴のある症例、糖尿病薬を服用している症例を除外し、HbA1c 値が6.5%以上の患者を糖尿病とし、随時血糖のみでの糖尿病診断、随時血糖及び HbA1c 値の2段階での診断での感度、特異度を評価した。随時血糖及び HbA1c 値の測定にかかる費用はフィリピンの公的病院で使用されている費用を用い、それぞれ随時血糖での診断を100-150フィリピンペソ、HbA1c 値の測定を400-500ペソで計算を行った。

解析対象は684名であり、HbA1c 値が6.5%以上の患者100名のうち、随時血糖が200mg/dLの症例は38名であり、随時血糖を用いた糖尿病患者をスクリーニングの感度は38%、特異度は100%であった。随時血糖110mg/dLを用いた場合、感度75%、特異度は60%であった。随時血糖110mg/dLでスクリーニングをし、その後 HbA1c 値の検査を行った場合、HbA1c 値の検査件数は684名から271名に減少するが、100名中25名の糖尿病患者が漏れてしまい、費用削減効果も27%のみであった。また、随時血糖100mg/dLでスクリーニングをし、HbA1c 値の検査を行った場合、100名中17名の糖尿病患者がスクリーニングから漏れてしまい、費用削減効果も6%のみであった。

以上のことから、随時血糖のみ及び随時血糖でのスクリーニング後の HbA1c 値検査では効率的に糖尿病診断をすることができないことが分かった。結核によって引き起こされた高血糖は糖尿病診断を難しくすると考えられ、より頻回での HbA1c 値検査も必要になる。

(4) 結核と鬱について

フィリピン人結核患者における鬱の影響と治療アドヒアランスに関するデータは少ない。そこで本コホート研究のデータを用い、鬱と治療アドヒアランスに関する影響を評価した。

鬱及び不安症状は「Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)」を用い、スコアが8ポイント以上を鬱もしくは不安症状と定義、治療アドヒアランスは「Morisky Medication Adherence scale」を用い、スコアが6ポイント未満を服薬順守と定義した。また、家族及び社会的サポートは「Multidimensional scale of perceived social support」を用いて、汚名(Stigma)は「TB-related stigma scale」を用いて測定した。多重ロジスティック回帰分析を用いて、研究登録時における鬱及び不安症状と、治療開始1ヶ月後における服薬順守との相関を評価した。

解析対象は282名で、コホート研究登録時における鬱及び不安症状の有病率はそれぞれ8.9%と3.3%であった。治療開始1ヶ月後における治療アドヒアランスデータを有する患者236名では、平均年齢43.3歳(18歳から87歳が登録) 男性75%、コホート研究登録時における鬱及び不安症状の有病率はそれぞれ7.2%と3.2%であった(表3)。また、服薬順守のできていない患者は29.2%であった。鬱症状のある結核患者における服薬非順守の割合は58.8%で、鬱症状のない患者(服薬非順守の割合は26.9%)と比較しても有意に治療アドヒアランスが悪かった(p値0.005)。同様に、不安症状のある結核患者における服薬非順守の割合は39.5%で、鬱症状のない患者(服薬非順守の割合は24.4%)と比較し有意に治療アドヒアランスが悪かった(p値0.017)。年齢、性別、宗教で調整後、鬱症状及び不安症状における服薬非順守との相関も評価した。オッズ比はそれぞれ2.56(95%信頼区間0.84-8.11)、2.00(95%信頼区間1.06-3.77)であった。家族及び社会的サポート及び汚名は相関が見られなかった。

鬱及び不安症状はフィリピン人結核患者における有病率の多い疾患であり、服薬行動に影響を及ぼすことが示唆された。社会的、心理的介入における治療アドヒアランスの向上も想定される。全治療期間における解析も今後必要であると考えられる。

表3：結核治療開始1ヶ月後の治療アドヒアランスデータを持つ患者の臨床情報

	ネグロス島 N = 147	セブ島 N = 76	マニラ N = 13	全体 N = 236
鬱				
なし	143(97.3%)	66(86.8%)	10(76.9%)	219(92.8%)
あり	4(2.7%)	10(13.2%)	3(23.1%)	17(7.2%)
不安症状				
なし	97(66.0%)	52(68.4%)	11(84.6%)	160(67.8%)
あり	50(34.0%)	24(31.6%)	2(15.4%)	76(32.2%)
家族及び社会的サポート				
普通もしくは良好	117(79.6%)	66(86.8%)	13(100%)	196(83.1%)
普通未満	30(20.4%)	10(13.2%)	0(0%)	40(16.9%)
治療アドヒアランス				
服薬順守	107(72.8%)	56(73.7%)	4(30.8%)	167(70.8%)
服薬非順守	40(27.2%)	20(26.3%)	9(69.2%)	69(29.2%)
汚名 (Stigma)				
なし	97(66.0%)	27(35.5%)	10(76.9%)	134(56.8%)
あり	50(34.0%)	49(64.5%)	3(23.1%)	102(43.2%)

(5) 今後の展望

フィリピンにおいて多施設コホートを構築することで、様々なエビデンスを作成し、多くの判断材料として保健省、病院、結核DOTS外来で使用されることとなった。また、本研究に登録された患者は今後さらに追跡され、長期アウトカムや結核由来の急性栄養不良が脾臓の機能に及ぼす影響を評価する予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件）

1 . 発表者名 Sharon E Cox
2 . 発表標題 Diagnosis and Management of Diabetes in Filipino persons with TB
3 . 学会等名 Asia Pacific Regional Conference, The Union against Tuberculosis & Lung Disease (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Mitsuki Koh, Juan Solon, Mary Castro, Celine Garfin, Koya Ariyoshi, Tansy Edwards, Sharon Cox
2 . 発表標題 Effects of malnutrition and diabetes in Filipinos with TB: A Cohort study protocol and preliminary baseline results
3 . 学会等名 Asia Pacific Regional Conference, The Union against Tuberculosis & Lung Disease (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Sharon E Cox
2 . 発表標題 Co-existant burden of malnutrition and diabetes in Filipino persons with TB
3 . 学会等名 The 49th Union World Conference on Lung Health, The Hague (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Tansy Edwards, Laura V White, Nathaniel Lee, Celine Garfin, Juan A Solon, Mary Castro, Sharon E Cox
2 . 発表標題 Effects of comorbidities: undernutrition, diabetes and anaemia on health-related quality of life in Filipinos attending TBDOTS
3 . 学会等名 The 50th Union world conference on lung health (国際学会) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	柳原 克紀 (YANAGIHARA Katsunori) (40315239)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	