

再発結核における薬剤耐性

¹伊藤 邦彦 ¹和田 雅子 ¹吉山 崇 ¹大森 正子
²尾形 英雄

要旨：〔目的〕化学療法による治癒ないし中断後再発例の耐性率を調査し、獲得耐性の risk factor を分析する。〔方法〕chart review。〔対象〕1993 年～2003 年に複十字病院で再発結核の治療を開始した、前回感受性ないし耐性不明例。〔結果〕分析対象再発例 (N=200) での耐性率 (主要 4 剤 /any) は 16.5% で初回耐性率 (11.1%) よりも有意に高かった。再発時耐性率は前回治療方式および前回治療時の耐性判明状況に大きく影響され、前回感受性例での耐性率 (any) は 4.3% で初回例よりも低かったが統計的有意差はなかった。再発時獲得耐性の有意な risk factor は不規則内服を含めて患者側の因子は見出せなかった。〔考察と結論〕再発結核の治療にあたっては前回治療方式や菌検査情報把握が必要である。再発時獲得耐性の risk factor の検討からは医療者側の miss management がその主因を占める可能性も推測され、今後これを強力に指導し得るような結核対策上のシステムが必要とされる可能性が示唆された。

キーワード：再発結核、薬剤耐性、不規則内服、自己中断

1. 目 的

有効な結核対策において薬剤耐性の増加阻止は大前提であり、結核対策の観点からは再発例での獲得耐性の risk factor を知ることが重要である。また再発例の治療では、耐性の予想に基づいた治療開始 regime の選択が必要とされる。

日本の再発ないし再治療例の耐性率データとして療研のもの¹⁾があるが多剤耐性率が実感よりも高く、前治療歴別のデータは不明である。また一般に獲得耐性の risk factor とされる不規則内服等に関しても、本邦での実証的データは少ない²⁾。

以下では治療による治癒後ないし治療中断後再発例の薬剤耐性率を前回治療状況別に分けて調査し、あわせて再発時獲得耐性の risk factor の分析を行う。これによって、再発例の臨床に有用な再発時耐性率データを提供することが本稿の第 1 の目的である。これらは今後の再発例標準治療を考える際の参考データとなることが期待される。また risk factor の分析により、薬剤耐性増加阻止

の上で必要とされる結核対策の方向性を探ることが第 2 の目的である。

2. 略 号

isoniazid = INH, rifampicin = RFP, streptomycin = SM, ethambutol = EB, pyrazinamide = PZA, para-aminosalicylate = PAS, 主要 4 剤 = INH・RFP・SM・EB, 多剤耐性結核 = MDR (少なくとも INH と RFP の両者に耐性)。

S ± P 群 = 前回治療が SM and/or PAS を中心とし INH を使用しない治療であった再発症例群, H + S + P 群 = 前回治療が RFP を使用せず INH + PAS + SM の併用を基本とする治療であった再発症例群, H + R 群 = 前回治療が PZA 使用の有無を問わず INH + RFP 併用を基本とする治療であった症例群。

前 CN 例 = 前回 culture negative case / 前回培養陰性例, 前 UN 例 = 前回 drug sensitivity unknown case / 前回培養結果不明例を含む前回薬剤感受性試験結果が不明例, 前 PS 例 = 前回 pan-sensitive case / 前回主要 4 薬剤感受性。

¹結核予防会結核研究所研究部, ²結核予防会複十字病院呼吸器科

連絡先：伊藤邦彦，結核予防会結核研究所研究部，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: ito@jata.or.jp)
(Received 22 Apr. 2004 / Accepted 9 Jul. 2004)

3. 対象と方法

1993年1月1日～2003年12月31日の11年間に結核予防会複十字病院に入院した患者のうち、当院で再発結核の治療を開始した患者の chart review。

(1) 対象の規定と分類

前治療歴2週間未満、予防内服後発病、治療失敗（治療開始後6カ月以内の培養陰性化失敗および治療期間中再排菌を指す）による再治療は再発に含めない。2回以上の多重前治療歴を有する場合2回目の当院での治療のみを分析対象とする。中断は2カ月以上とする。前回主要4薬剤のいずれかに耐性の例は除外する。

分析対象は前回治療歴別にS±P群、H+S+P群、H+R群に分類する。資料から治療歴の分類が困難な場合のみ医療基準の推移³⁾を参考にし以下の推測規則を用いる；治療開始が1952年（同年INH医療基準収載）以前のものはS±P、1953～1971年（同年RFP収載）の治療開始のものはH+S+P、1986年（同年医療基準にHRを採用）以降の治療開始はH+Rとする。以上の基準で治療歴判断不能例、問診上治療歴と医療基準収載時期が矛盾する例、およびH+R群でPZA使用歴不明の例は治療歴不明瞭例として除外する。H+S+P群およびH+R群の治療の両者を併用している例、およびH+R群で治療経過が判明しており途中でINH and/or RFPが中止されている例ではINH+RFP併用期間が全治療期間の半分未満の場合だけ非定型治療例として除外する。

(2) 再発時獲得耐性の possible risk factor の規定

H+R群のみを前CN例、前UN例、前PS例に分け再発時獲得耐性の risk factor の分析対象とする。分析する possible risk factor は以下の6因子である；①前回治療時PZA不使用＝PZA使用歴無しないし投与期間1カ月未満、②不規則内服＝資料に不規則内服（が疑わしい）と記載されている例、③自己中断＝治療期間に関係なく資料に自己中断が記載されている例、④治療期間不足＝PZA使用や自己中断の有無に関係なくINH+RFP併用期間が6カ月未満（糖尿病合併の場合のみ9カ月未満）の場合/治療期間不明瞭の場合は含めない、⑤不十分治療＝不規則内服/自己中断/治療期間不足のいずれかを満たす場合、⑥糖尿病。

(3) 薬剤感受性

耐性の分析は主要4剤に関して行う。前回薬剤感受性試験が他院施行である場合の信頼性の判断は、当院再発時主治医の判断を採用する。当院では対象期間中、旧標準（絶対濃度）法による間接法/直接法、新標準（比率）法、BACTEC MGIT 960（ベクトンディキソン）による薬剤感受性試験が標準的手法に従って行われていた。旧標準法は対照が3+の場合を標準的 quality としその外は

参考所見とし、INHは0.1 γ /EBは2.5 γ で判定し、薬剤含有培地に対象の1%以上のコロニー数が培養された場合を耐性としそれ以外を感受性とする。判断困難例や同一手法の薬剤感受性試験間で結果の異なる場合は主治医の判断を採用する。異なる手法の薬剤感受性試験間で結果が異なる場合には耐性と判断する。耐性率の比較対象として、対象期間と同じ11年間の入院初回治療患者の耐性率データ（上述と同一の基準で判断）を用いる。

(4) 統計処理

各獲得耐性の possible risk factor の検定はオッズ比の95%信頼区間（場合によりFisher's exact test）で、耐性率の差についてはz-distribution test（場合によりオッズ比の95%信頼区間）で、各獲得耐性の possible risk factor 分布の偏りについてはchi-square test, Fisher's exact testを用い、いずれも95%の信頼度で判断した。

4. 結果

(1) 分析対象と耐性頻度

363例が該当する再発例として登録されていた。このうち、診断や前治療歴有無の詳細不明12例、菌陰性再発および最終的に他疾患と判断された71例、中断後の排菌陰性追加治療9例、多重再治療例で2回目の治療が他院での再治療開始23例、前回主要4薬剤のいずれかに耐性である14例（INH単独耐性4例、SM単独耐性5例、MDR5例）、非定型治療例3例、治療歴不明瞭例31例を除外し、残りの200例を最終的な分析対象とした。

患者および再発時耐性のまとめを初回耐性のデータとともにTable 1に示し、再発時耐性の患者33例のまとめをTable 2に示す。再発時耐性率は、再発例全体 vs. 初回ではSM (any) では有意差なく耐性 (any)/INH (any)/RFP (any)/EB (any)/MDRで有意に再発例に多く、H+R群 vs. 初回ではSM/EBでは有意差なく他ではH+R群に多い。H+S+P群 vs. 初回ではINH耐性のみ有意に前者に多く他では有意差なく、H+R群とH+S+P群では有意差はなかった。しかしH+R群では前回薬剤感受性試験結果の判明状況（前CN例 vs. 前UN例 vs. 前PS例）に大きく左右され、この差はTable 3に示すように統計的有意差を示した。前PS例での耐性率 (any) は4.3%とむしろ初回耐性率より低い統計的有意差はなかった（ $P=0.18$ ）。症例数は少ないものの前CN例で耐性率および多剤耐性率が高かった。3例では使用していないはずの薬剤に獲得耐性しており外来性再感染が疑われた。

(2) H+R群での再発時獲得耐性の possible risk factor

前治療H+R群109例での各因子の再発時獲得耐性に関するオッズ比と95%信頼区間をTable 3に示す。6因子の中で有意な risk factor は見出せなかった。

前回薬剤感受性試験結果の判明状況別に6因子の分布

Table 1 Summary of patients and drug resistance rate

Previous treatment ^c		S ± P	H + S + P		H + R		Total (all)	Primary case ^e
Number of patients		13	78		109		200	1912
Age	Range	50–89	35–88		19–83		19–89	
	Mean	73.5	67.0		47.1		56.6	
Sex	Male	8	56		94		158	
	Female	5	22		15		42	
Drug resistance at previous treatment ^d			CN	UN	PS	Total (H + R)		
Number of patients			10	53	46	109		
Previous treatment								
Poor adherence			0	4	7	11		
Drop-out from treatment			3	25	15	43		
Short treatment duration ^a			3	28	20	51		
Insufficient treatment ^b			4	34	21	59		
PZA (–) in previous treatment			10	46	14	70		
DM		1	5	0	6	10	16	22
Foreign born					1	2	3	3
Chronic tuberculous empyema			4		1		1	5
Sensitive to H, R, S, E		13	63	5	42	44	91	167
Any resistant to H, R, S, E (%)			15 (19.2)	5 (50)	11 (20.8)	2 (4.3)	18 (16.5)	33 (16.5)
H-resistant/sensitive to R, S, E			10	1	3	1	5	15
Any H-resistance (%)			12 (15.4)	4 (40.0)	9 (17.0)	2 (4.3)	15 (13.8)	27 (13.5)
R-resistant/sensitive to H, S, E				1			1	1
Any R-resistance (%)			2 (2.6)	4 (40.0)	6 (11.3)		10 (9.2)	12 (6.0)
S-resistant/sensitive to H, R, E			3		3		3	6
Any S-resistance (%)			3 (3.8)		7 (13.2)	1 (2.2)	8 (7.3)	11 (5.5)
E-resistant/sensitive to H, R, S								5
Any E-resistance (%)					5 (9.4)		5 (4.6)	5 (2.5)
H, S-resistant/sensitive to R, E						1	1	1
MDR (%)			2 (2.6)	3 (30.0)	6 (11.3)		9 (8.3)	11 (5.5)

^a: Duration of the treatment with INH+RFP was shorter than 6 months (or 9 months in cases with DM). ^b: Poor adherence and/or drop-out and/or short treatment duration. ^c: S±P=regimen of SM and/or PAS without INH, H+S+P=regime based on combination of INH+SM+PAS, H+R=regime consisted of INH+RFP with or without PZA. ^d: PS=sensitive to H, R, S, E at the previous episode, UN: drug sensitivity was unknown due to other reasons than culture negative at the previous episode, CN: culture negative at the previous episode. Other abbreviation: H/INH=isoniazid, R/RFP=rifampicin, S/SM=streptomycin, E/EB=ethambutol, P/PAS=para-aminosalicylate, PZA=pyrazinamide, DM=diabetes mellitus. ^e: 1993–2003 at Fukujiji Hospital (data by M. Wada)

を Table 4 に示す。6 因子の中で唯一 PZA の使用が、前 PS 例で前 CN 例および前 UN 例に比して有意に多いが、他には有意な因子の偏りは見られなかった。前回薬剤感受性試験結果別に他 6 因子の risk factor を検討したがいずれも有意な risk factor ではなかった。

5. 考 察

(1) 本調査の限界と妥当性

本調査は対象の条件をかなり限定して分析しているため再治療例全体の議論とはなっていない。しかし臨床で遭遇する再治療例は本調査対象と同一範疇のものが多いものと思われ、この点では大幅には意義を失わないものと思う。

また治療歴や治療状況に関する情報の確実性を確保することの困難さゆえに、本調査の精度には自ずと限界がある。しかしこれらは現在の状況で実際の通常臨床で得

ることのできる情報の限界でもあり、臨床上の諸決定もこれらの情報に基づいて行わざるを得ない。よって本調査で得られた結果を臨床や結核対策に応用することが、大きく妥当性を欠くとは考えがたい。

しかし、様々な因子別に見た場合には各カテゴリーに属する標本数が少なくなり、統計的 power の点で不利となったことは本調査の限界である。

(2) 再発時耐性率

本調査は、本稿第 1 の目的としたデータを（部分的ではあるが）提示し得たものと考え。耐性率は全般的に再発例で初回治療よりも高い。しかし前治療歴 H+R 群では前回薬剤感受性試験判明状況によって大きく左右される。前 PS 例ではむしろ初回耐性率よりも低い。

逆に前 CN 例では症例数は少ないものの耐性ないし多剤耐性率は非常に高かった。菌陰性の軽症結核が強力な H+R 治療の後に再発する場合には初回耐性が関与する

Table 2 Re-treatment cases with drug resistance

No.	Sex	Age	Year of treatment		DST ^b		Previous treatment ^c	DM ^b	Poor adherence	Drop-out	Note
			2nd	1st ^a	2nd: resistant to	1st					
1	M	57	1993	1965	H		18HS				
2	M	41	1996	1964	H		36HP?				
3	M	88	1999	1955	H		?HSP				
4	M	43	1993	1969	H		48HSP?				
5	M	75	2003	1970	H		3?HP				
6	M	69	1996	1964	H		24HSP?				1)
7	M	70	1994	1964	H		24 (HP+(S→K))				
8	M	55	2001	1968	H		?HSP	Y			
9	M	73	2000	1970	H		?HSP?				
10	M	44	1994	1969	HT		6HSP				
11	M	55	1997	1967	S		10HSP				
12	F	66	2003	1956	S		6HSP				
13	M	63	2001	1956	S		?HSP				
14	F	55	1999	1963	HRE		?HSP				3)
15	M	75	1999	1963	HRSEKP		?HSP?				3)
16	M	37	1996	1995	H	CN	6HR		N	N	
17	M	40	1995	1985	R	CN	1HR?		N	Y	
18	F	26	1997	1995	HR	CN	6HR (S→E)/3HR		N	N	
19	M	36	1998	1984	HR	CN	6HR		N	N	
20	M	38	2000	1987	HR	CN	6HR		N	N	
21	M	38	2001	1994	H	UN	2HREZ		N	Y	
22	M	60	1999	1989	H	UN	56HRS		N	N	
23	M	52	2003	2002	HT	UN	2HRE		N	Y	
24	M	36	1995	1993	S	UN	1HRE		N	Y	
25	M	54	1995	1995	S	UN	2HR?		N	Y	
26	M	45	1999	1997	S	UN	6HRE		N	Y	
27	M	67	1994	1977	HREK	UN	24 (HR+(S or K))		N	N	1)
28	M	53	1998	1996	HREK	UN	14HRE?	Y	N	N	
29	M	51	2001	1992	HRSEK	UN	9HRE	Y	N	N	
30	M	22	1999	1998	HRSET	UN	5HR		N	Y	
31	F	32	1992	1982	HRSP	UN	3HRE		N	N	
32	M	24	2003	2001	HST	PS	6HRE		N	N	2), 3)
33	M	44	1999	1990	H	PS	6HRE/3HR		Y	N	

^a: including presumed year of 1st treatment. ^b: DST=drug sensitivity test, T=ethionamide, K=kanamycin. See the footnote of Table 1 for other abbreviations. ^c: Number before abbreviations of drug means the duration of treatment of the drugs. Number of abbreviations of drug followed by "?" means that the duration of treatment or the drugs were presumed one. "?" before abbreviation of drugs means that presumption of treatment duration was impossible. 1): chronic tuberculous empyema. 2): Chinese (continental). 3): Suspected of re-infection.

可能性が高いためではないかと推測される。また、前 CN 例の多く (8/10) が前回 INH+RFP 2 剤のみで治療されていることがこれを助長した可能性も考えられる。

前 UN 例のほとんどは他院の結核病棟に入院していた患者で前回菌陽性と推測され、これらにおいて前回耐性不明となった理由のほとんどは情報の保存や伝達不備等の周辺状況であろうと思われる。前回治療から長時間を経過するほど前回耐性不明となる可能性が高くなると考えられるが、前治療から長時間を経過した再発例ほど耐性率が高くなるとは考え難い。また再発時獲得耐性率を有意に左右する因子の偏りは前 PS 例と前 UN 例の間で証明されなかった。よって、前 UN 例で再発時耐性率が高い理由は、これらに初回耐性例の再発が多く含まれることによると推測される。前 UN 例はみな薬剤感

受性として治療されており、この意味でこれらの初回耐性例は miss management を受けていたと推測される。また薬剤感受性試験結果を重要な臨床情報と認識しない医療側の態度が miss management を招き、同時に薬剤感受性に関する情報の保存や伝達の不備をきたした可能性も推測される。この miss management 自体が再発率増加や獲得耐性を招いた可能性は十分に考えられるが、本調査から結論づけるのは不可能である。

なお外来性再感染を疑わせる症例が 3 例見られたが、これらに関する詳しい考察は現在投稿中の外来性再感染に関する総説で行う。

(3) 再発時獲得耐性の risk factor と結核対策

本調査では、再発時の獲得耐性の有意な risk factor は見出せなかった。

Table 3 Analysis of possible risk factors for acquired drug resistance in recurrent tuberculosis cases (for all cases with previous treatment based on INH + RFP containing regime.)

Category*	Drug resistance at re-treatment		Resistance rate (%)	Odds ratio	95% CI
	Resistant	Sensitive			
All	18	91			
CN	5	5	50.0	22	3.3–144.6
UN	11	42	20.8	5.8	1.2–27.7
PS	2	44	4.3	1	
Poor adherence +	1	10	9.1	0.5	0.06–4.2
Poor adherence –	17	81	17.3	1	
Drop-out +	7	36	16.3	1.0	0.35–2.8
Drop-out –	11	55	16.7	1	
Short treatment duration +	7	44	13.7	0.7	0.25–2.0
Short treatment duration –	11	47	19.0	1	
Insufficient treatment +	9	50	15.3	0.8	0.3–2.2
Insufficient treatment –	9	41	18.0	1	
PZA – in previous treatment	12	48	20	1.8	0.6–5.2
PZA + in previous treatment	6	43	12.2	1	
DM +	2	14		0.7	0.1–3.4
DM –	16	77		1	

*See the footnote of Table 1.

Table 4 Distribution of the possible risk factors for acquired drug resistance

Category*	CN		UN		PS		ALL	
	Drug resistance at re-treatment		Drug resistance at re-treatment		Drug resistance at re-treatment		Drug resistance at re-treatment	
	Resistant	Sensitive	Resistant	Sensitive	Resistant	Sensitive	Resistant	Sensitive
All	5	5	11	42	2	44	18	91
Poor adherence +	0	0	0	4	1	6	1	10
Drop-out +	1	2	6	19	0	15	7	36
Short treatment duration +	1	2	6	22	0	20	7	44
Insufficient treatment +	1	3	7	27	1	20	9	50
PZA –	5	5	10	36	2	12	17	53
DM +	0	0	2	4	0	10	2	14

*See the footnote of Table 1.

前回治療時 PZA 使用歴は再発時耐性率に有意な影響を及ぼさなかった。前 PS 例および前 UN 例のいずれでも PZA の有無による耐性率の差には統計的有意差は見出せなかった。これは PZA が他薬剤への耐性化阻止能力が低いとされている⁴⁾ことから予想される結果である。亀田の観察⁵⁾と異なり、糖尿病は再発時獲得耐性の有意な risk factor ではなかった。この相違については今後の検討課題である。自己中断や治療期間不足も有意な risk factor ではなかった。これは耐性化の機序を考えれば予想されることであり⁶⁾、臨床家の経験を裏付ける⁷⁾。

一般に流布されていることとは異なり今回の検討では不規則内服は再発時獲得耐性の有意な risk factor ではな

かった。不規則内服（ないしその疑い）がはっきり記載されている例数は少なく、中断例や治療期間不足例に不規則内服例が隠れている可能性も考えられる。このため不十分治療の範疇も設けたがやはり有意な risk factor ではなかった。不規則内服の把握が十分でない可能性は残るが、今回の結果の理由はおそらく、本調査では前回耐性判明例/多重再治療例/治療失敗例を対象から除外したことと、不規則内服者の多くが結核病棟退所後短い期間の不規則内服（不規則内服の程度や正確な期間については不明な例が多いが）を経て自己中断していると推測されることによるものと思われる。

経験上、不規則内服が関与したと考えられる獲得耐性の場合、医療側が不規則内服の事実やその重大性を認識

しないまま漫然と治療を長期に続けるうちに治療失敗して耐性となるケースが多い印象を受ける。すなわち本邦において不規則内服が耐性化に関与する場合、単独で耐性化を招くのではなく医療側の miss management と複合して耐性化を招く例が多いと推測している。この点をデータによって明らかにすることは今後の課題である。

また複十字病院での200例弱の多剤耐性結核を調査したデータ⁸⁾から吉山も半数以上の例では耐性化の主要因は医療側の miss management にあると推測している。これは厚生省の緊急実態調査の結果とも矛盾しない⁹⁾。本稿のデータはこの主張を裏面から補強するものであると考える。別な面から耐性増加に医療側の miss management が関与する可能性については上項(2)でも述べた。

DOT (Directly Observed Treatment) が結核対策上重要であることは論を待たない。しかし本調査からはDOTだけでは薬剤耐性結核の増加を十分に阻止しえない可能性も示唆される。今後耐性化の因子に関するデータをさらに集積し分析したうえで、必要に応じて治療内容をも強力に指導できるような結核対策体制の妥当性を検討していくべきであると考ええる。

謝 辞

複十字病院病歴管理室・インアクカルテ室・外来カルテ室で働く多数の職員の御協力に深謝いたします。あり

がとうございました。

文 献

- 1) 結核療法研究協議会：入院時薬剤耐性に関する研究, 1997.「平成11年度療研研究報告書」, 1999, 1-7.
- 2) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他：肺結核再治療例の検討. 結核. 2003; 78: 723-732.
- 3) 島尾忠男：「わが国の結核対策」, 結核予防会, 東京, 1996, 56-57.
- 4) Isseman MD: Tuberculosis chemotherapy, including Directly Observed Therapy. In: Clinician's Guide to Tuberculosis, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 271-321.
- 5) 亀田和彦：「肺結核の治療—最近の考え方」, 結核予防会, 東京, 1995, 49-60.
- 6) Mitchison DA: How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. Int J Tuber Lung Dis. 1998; 2: 10-15.
- 7) 尾形英雄：再治療・薬剤耐性結核. 「結核医療の基準とその解説」, 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課監修, 結核予防会, 東京, 1998, 92-102.
- 8) 吉山 崇：多剤耐性結核の耐性化過程の検討. (結核投稿中)
- 9) 厚生省保健医療局結核感染症課：慢性排菌患者調査. 「平成12年度結核緊急実態調査報告書」, 2001, 25-28.

Original Article

DRUG RESISTANCE IN RECURRENT CASES OF TUBERCULOSIS

¹Kunihiko ITO, ¹Masako WADA, ¹Takashi YOSHIYAMA, ¹Masako OHMORI,
and ²Hideo OGATA

Abstract [Purpose] Investigate drug resistant rate in recurrent cases after cure, or after drop-out from treatment, and the analysis of the risk factors for acquired drug resistance in these cases.

[Object] Patients who were previously treated for tuberculosis that was drug sensitive or unknown about previous drug sensitivity, and were hospitalized to Fukujuji Hospital to start treatment for recurrent tuberculosis from Jan. 1, 1993 to Dec. 31, 2003. Primary drug resistant cases were excluded and cases were further divided into full sensitive cases and cases with drug sensitivity test results were unknown.

[Method] Chart review.

[Result] Drug resistant rate (any resistance to INH, RFP, SM, EB) in all recurrent cases (N=200) was 16.5%. Availability of previous drug sensitivity results affected on the drug resistant rate in recurrent cases. In previously pan-sensitive cases, drug resistant rate was 4.3% and it was lower than the rate in primary treated cases. No significant risk factor for acquired drug resistance was not found, including poor adherence to medication.

[Conclusion] Every effort should be made to know the previous drug sensitivity results because these results have a major impact on drug resistance rate at recurrence. Doctor's miss managements of tuberculosis patients might be the major factor for acquired drug resistance in recurrent cases, and it is needed for the improvement of tuberculosis control program to implement the measures to control these miss managements.

Key words: Recurrent tuberculosis, Drug resistance, Poor adherence, Drop-out

¹Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, JATA

Correspondence to: Kunihiko Ito, Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: ito@jata.or.jp)