

# 地域別肺結核患者の薬剤耐性率結果における 結核サーベイランスシステムの有用性の検討

—薬剤耐性率の代表性の観点から—

大森 正子 伊藤 邦彦 内村 和広 山内 祐子  
下内 昭 吉山 崇 御手洗 聡 石川 信克

**要旨：**2007～2009年の結核年報を用い、地域別に菌検査結果把握状況を評価し、薬剤感受性検査成績を分析した。菌検査結果把握状況は2007年から2009年にかけて大きく改善し、肺結核患者中培養検査結果は63.8%から74.8%、培養陽性中薬剤感受性検査結果は41.8%から63.5%となった。3年間に肺結核で新規に登録された58,198人のうち培養陽性で薬剤感受性検査結果が把握された15,425人(26.5%)について耐性率を観察した。初回治療者の多剤耐性(多剤耐性結核)率は0.6%で、この割合は近畿地方が最も高く0.8%であったが、有意の差はみられなかった。INH耐性(複数薬剤耐性を含むすべてのINH耐性結核)の割合(全国4.5%)は、近畿地方と関東地方で有意に高く、それぞれ5.3%、5.2%であった。1剤以上に耐性であった者の割合は近畿地方で15.4%と有意に高かった(全国12.7%)。一方、再治療者1,326人の薬剤耐性率は、多剤耐性5.1%、INH耐性13.3%、いずれか1剤以上に耐性は22.2%であったが、特に地域差はみられなかった。全国電算化結核サーベイランスシステムから得られた結果を、日本を代表する薬剤耐性率として用いるためには、情報の把握率や薬剤感受性検査の精度管理等、克服しなければならない課題がまだ多くあり、今後も議論が必要である。

**キーワード：**結核、薬剤感受性検査、耐性、多剤耐性、地域

## はじめに

わが国の結核患者の薬剤耐性状況については、5年ごとに行われる結核療法研究協議会(以下、療研)の調査報告書によって明らかにされてきた。この調査結果は、菌株を結核研究所に集め中央で再度検査し判定するという方法のため、検査精度が一律で結果の信頼性は高い。しかしながら、5年間隔であることに加え、結果が明らかになるまでに時間がかかることが課題であった。加えて、2007年からの感染症法において耐性菌の搬送が非常に困難になった。このため、療研以外の方法でも薬剤感受性検査結果をモニタリングする方法が求められている。

2007年、電算化結核サーベイランスシステムは結核登録者情報システム(以下、結核システム)として更新され、薬剤感受性検査結果の情報も結核対策評価情報とし

て中央のデータベースに電送されるシステムとなった<sup>1)</sup>。これによってわが国の結核患者の薬剤耐性状況は、年報から定期的に把握することが可能となった。年報情報を用いた薬剤感受性検査結果についての集計・解析は、「結核年報2008 Series 7. 診断時病状(2)」でその一部を報告した<sup>2)</sup>。しかし、Seriesでは、結核疫学的情報を発見から治療まで過不足なく紹介することを目的としており、各内容を深く掘り下げた解析が十分に行われたとはいえない。地域別の耐性率については、今後の結核対策のあり方を考えるうえで、大変重要な内容であり、本報告で改めて地域別薬剤耐性率について集計・解析し、その結果を報告することとした。

結核システムでは、薬剤感受性の入力には「INH」「RFP」「EB」「SM」「その他」の5項目のそれぞれに、「1. 耐性」「2. 感受性」「3. 未実施」「4. 不明」の1つを選択する

システムになっている。また、本システムは、病院ベースのシステムではなく、保健所ベースのシステムである。薬剤感受性検査結果も保健所で入手した情報を上記の手順で入力し、中央のコンピュータに送られるものである。従って、薬剤感受性検査の精度以前に、薬剤感受性検査に関連する情報を保健所でどの程度、熱心に集め、システムの端末のコンピュータに入力しているか、というきわめて人為的な課題がある。本報告では、年報情報から菌検査情報の入力状況の実態を明らかにしたうえで、薬剤感受性の地域性について検討する。また、結核システムから求められた薬剤耐性率がわが国を代表する統計となりうるか、代表性の観点から議論する。

### 資料と方法

資料は結核登録者情報調査年報情報である。2007年から2009年にかけて新規に登録された肺結核患者58,198人を対象に、47都道府県を8つの地域に分け、培養検査結果把握（陽性と陰性）状況、培養陽性患者中薬剤感受性検査結果把握（耐性と感受性）状況を評価した。薬剤感受性検査結果が把握された者について、治療歴別・地域別に、薬剤耐性率を比較検討した。治療歴が不明の者は薬剤耐性率の評価から除外した。

薬剤耐性率は、少なくともイソニアジド（INH）とリファンピシン（RFP）の両剤に耐性である多剤耐性（多剤耐性結核）の割合、INHに耐性の割合（複数薬剤耐性を含むすべてのINH耐性結核）、抗結核薬1剤以上に耐性結核の割合を主に評価した。なお、薬剤耐性率については2007～2009年の3年間の総和から算出した結果を検討した。

耐性率の95%信頼区間は正規分布により近似する方法で求めた。当該地域の耐性率の有意性については、それ以外の地域を合算した耐性率と比較した。独立2標本の差の検定はエクセル統計2006（社会情報サービス社）を用い、有意水準5%を有意性の判定基準とした。

### 結果

#### （1）菌検査結果把握状況

菌検査結果把握状況を年次別地域別に観察した（Fig.）。肺結核中培養検査結果把握率と培養陽性中薬剤感受性検査結果把握率の相関をみると、把握率は2007年から2008年にかけてやや改善し、2008年から2009年にかけて大きく改善した。なかでも近畿地方は、2007年においてすでに培養検査結果把握率79.8%、培養陽性中薬剤感受性検査結果把握率が61.9%と高い値を示したが、その他の地域の把握率は低く、培養検査結果把握率では次に良好な北海道でも71.0%、培養陽性中薬剤感受性検査結果把握率では次に良好な中部地方でも43.3%にすぎな

かった。

2007年から2009年までを合算した菌検査把握状況を地域別に示す（Table 1）。2007～2009年に新規に登録された肺結核患者58,198人のうち培養検査結果が把握されたのは38,923人（66.9%）である（Table 1）。この割合は、近畿地方で最も大きく78.7%、次いで中部地方の75.0%であり、最も小さかったのは九州地方の55.5%であった。培養検査結果が陽性であった30,365人のうち薬剤感受性結果が把握されたのは15,425人（50.8%）であるが、この割合も地域による格差が大きく、近畿地方の68.5%から北海道の34.4%まで約2倍の開きがあった。結果として、肺結核患者の26.5%について薬剤感受性検査結果を分析したことになる。

薬剤感受性検査結果が把握された15,425人中初回治療は13,913人（90.2%）、再治療1,326人（8.6%）、治療歴不明は186人（1.2%）であった。治療歴については地域別で統計学的に有意の差があり（ $p < 0.001$ ）、九州地方・近畿地方で再治療が多く、中国地方・九州地方・関東地方で治療歴不明が多い傾向が観察された。

#### （2）患者背景別菌検査結果把握状況

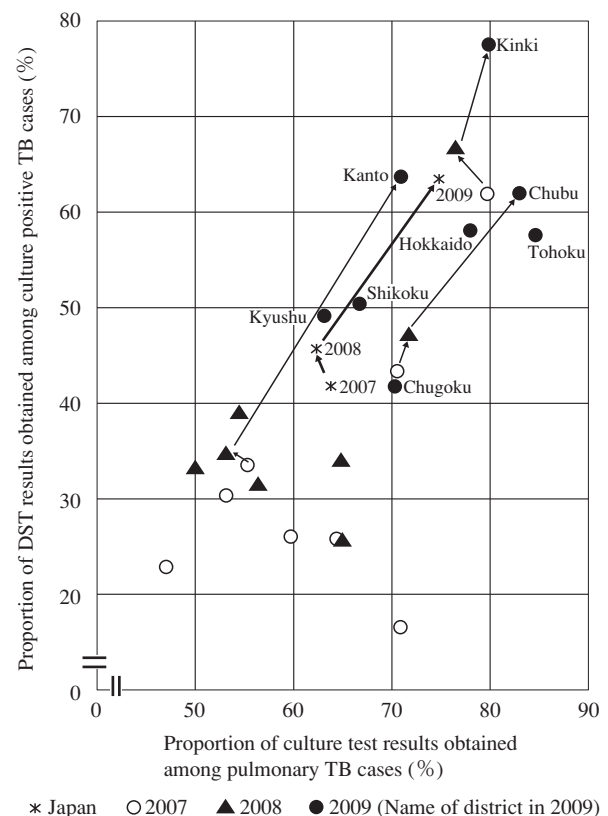


Fig. Correlation between proportion of culture test results obtained among pulmonary TB cases and proportion of drug susceptibility test (DST) results obtained among culture positive pulmonary TB cases by geographical district in Japan, 2007–2009

Table 2は、2007～2009年に新規に登録された肺結核患者について、地域別培養検査結果把握率と薬剤感受性検査結果把握率が、性別、年齢階層別、活動性分類別、予後別に違いがあるかを観察したものである。

性別では、いくつかの地域で、男性で培養検査結果把握率が高い傾向がみられたが、薬剤感受性検査結果把握率では、各地域における男女差はみられなかった。年齢では、培養検査結果把握率が60歳以上で高い傾向がみ

**Table 1** Number of subjects for whom bacteriological test results and treatment history were obtained by district in Japan, 2007–2009

Area	No. of pulmonary TB cases (G1)	No. of culture results obtained among G1 (G2)	No. of culture positive cases among G2 (G3)	No. of DST results obtained among G3 (G4)	Proportion of G4 among G1 (%)	Treatment history of G4					
						New		Retreatment		Unknown	
						n	(%)	n	(%)	n	(%)
Japan	58,198	38,923	30,365	15,425	26.5	13,913	90.2	1,326	8.6	186	1.2
Hokkaido	1,624	1,159	885	304	18.7	278	91.4	24	7.9	2	0.7
Tohoku	2,901	2,059	1,618	656	22.6	588	89.6	60	9.1	8	1.2
Kanto	19,939	11,911	9,265	4,202	21.1	3,824	91.0	311	7.4	67	1.6
Chubu	8,727	6,544	5,176	2,650	30.4	2,402	90.6	226	8.5	22	0.8
Kinki	13,873	10,924	8,403	5,753	41.5	5,140	89.3	556	9.7	57	1.0
Chugoku	2,932	1,690	1,369	487	16.6	453	93.0	25	5.1	9	1.8
Shikoku	1,609	979	750	267	16.6	250	93.6	15	5.6	2	0.7
Kyushu	6,593	3,657	2,899	1,106	16.8	978	88.4	109	9.9	19	1.7

DST: Drug susceptibility test

G1: Number of pulmonary TB cases newly registered in 2007–2009.

G2: Number of pulmonary TB cases newly registered in 2007–2009 and their culture results were obtained.

G3: Number of pulmonary TB cases newly registered in 2007–2009 and their culture results were positive.

G4: Number of culture positive pulmonary TB cases newly registered in 2007–2009 and their DST results were obtained.

$\chi^2$  test of treatment history:  $p < 0.001$

**Table 2** Proportion of culture test results obtained among pulmonary TB cases and proportion of DST results obtained among culture positive pulmonary TB cases by sex, age, patient classification and prognosis, 2007–2009

	Total	Sex			Age group				Patient classification				Prognosis		
		Male	Female	<i>p</i>	0–59	60–79	80+	<i>p</i>	Sputum smear pos.	Other bacillary pos.	Bacillary neg./Unk.	<i>p</i>	Death within 30 days	Others	<i>p</i>
Proportion of culture results obtained among pulmonary TB patients															
n	58,198	38,382	19,816		22,335	20,566	15,297		29,688	17,999	10,511		3,302	54,896	
Japan	66.9%	67.6%	65.6%	**	65.9%	68.5%	66.2%	**	66.0%	76.8%	52.3%	**	51.0%	67.8%	**
Hokkaido	71.4	73.3	68.4	*	68.1	73.1	71.8		76.6	78.7	49.4	**	59.0	72.2	**
Tohoku	71.0	72.2	69.0		69.8	72.0	71.2		70.1	80.4	55.4	**	49.2	72.5	**
Kanto	59.7	59.6	59.9		59.0	61.1	59.3	*	56.9	72.4	45.6	**	41.7	60.8	**
Chubu	75.0	75.7	73.7	*	74.7	75.8	74.4		75.3	81.7	59.5	**	58.8	76.1	**
Kinki	78.7	80.1	76.0	**	80.0	79.9	74.7	**	78.9	84.8	68.7	**	70.6	79.2	**
Chugoku	57.6	58.7	55.7		55.6	58.7	58.1		55.4	70.4	42.4	**	41.3	58.8	**
Shikoku	60.8	61.1	60.4		60.4	60.2	61.8		60.7	69.1	43.6	**	40.2	62.0	**
Kyushu	55.5	56.6	53.5	*	53.8	56.0	56.5		53.9	70.3	37.4	**	35.8	56.7	**
Proportion of DST results obtained among culture positive pulmonary patients															
n	30,365	20,474	9,891		10,525	11,145	8,695		18,661	11,704	—		1,461	28,904	
Japan	50.8%	51.2%	50.0%	*	54.7%	51.4%	45.4%	**	57.9%	39.5%	—	**	41.6%	51.3%	**
Hokkaido	34.4	35.1	33.0		32.8	35.2	34.3		40.2	21.9	—	**	13.0	35.7	**
Tohoku	40.5	40.3	41.0		42.4	41.4	38.1		49.1	27.6	—	**	34.4	40.9	
Kanto	45.4	45.4	45.3		48.2	44.4	40.8	**	51.2	37.6	—	**	37.2	45.7	**
Chubu	51.2	51.5	50.6		54.5	51.5	48.2	**	61.3	34.9	—	**	39.5	51.9	**
Kinki	68.5	69.0	67.3		73.1	69.3	60.5	**	73.1	59.4	—	**	62.2	68.8	**
Chugoku	35.6	35.3	36.0		37.1	34.1	36.0		43.4	21.8	—	**	16.0	36.7	**
Shikoku	35.6	34.3	37.8		43.4	33.5	33.1		41.9	26.0	—	**	43.3	35.3	
Kyushu	38.2	38.4	37.6		43.2	37.4	35.4	**	45.9	27.1	—	**	23.8	38.8	**

DST: Drug susceptibility test

\*:  $p < 0.05$  \*\*:  $p < 0.01$

られたが、薬剤感受性検査結果把握率では、逆に60歳未満でより高い傾向が観察された。活動性分類では、その他結核菌陽性（喀痰塗抹陽性以外の陽性）で、すべての地域で培養検査結果把握率が高かった。逆に、薬剤感受性検査結果把握率は、すべての地域で喀痰塗抹陽性者のほうが、把握率が高かった。治療開始後30日以内に死亡した群とそれ以外の群において菌検査結果把握率を比較した。なお、治療開始前に死亡した者は30日以内死亡に含まれている。30日以内に死亡した者では、培養検査結果把握率はいずれの地域でも有意に低く、薬剤感受性検査結果把握率も、ほとんどの地域で30日以内に死亡した群では低かった。

### (3) 年次別多剤耐性率の推移

初回、再治療を合わせた多剤耐性率は2007年1.2%、2008年1.1%、2009年0.8%と減少していた。なお、初回治療では2007年0.6%、2008年0.7%、2009年0.5%、再治

療では2007年7.2%、2008年5.1%、2009年3.6%である。

### (4) 治療歴別薬剤耐性率

Table 3は治療歴別、地域別に、薬剤耐性の割合をみたものである。初回治療者13,913人中多剤耐性結核であった者は85人、0.6%であった。多剤耐性結核割合は、近畿地方で最も高く0.8%であったが、有意差はなかった。複数薬剤耐性を含むすべてのINHに耐性であった者の割合は、全国では4.5%であったが、近畿地方と関東地方は有意に高く、それぞれ5.3%、5.2%であった。いずれか1剤以上の抗結核薬に耐性の割合は全国では12.7%であったが、近畿地方は他の地域に比べて有意に高く15.4%であった。

一方、再治療者1,326人の薬剤耐性の割合はいずれも初回治療より高く、多剤耐性結核5.1%、すべてのINH耐性13.3%、いずれか1剤以上に耐性は22.2%であったが、特に耐性率に地域差はみられなかった。

**Table 3** Number and proportion of cases having drug resistance by treatment history and district in Japan, 2007–2009

	Cases of DST results obtained	MDR				Resistant to any INH				Resistant to one or more			
		n	%	95%CI	p	n	%	95%CI	p	n	%	95%CI	p
<b>Total</b>													
Japan	15,425	154	1.0	0.9–1.2		815	5.3	4.9–5.6		2,081	13.5	13.0–14.0	
Hokkaido	304	3	1.0	0.3–2.9		7	2.3	1.1–4.7	–*	30	9.9	7.0–13.7	
Tohoku	656	10	1.5	0.8–2.8		28	4.3	3.0–6.1		76	11.6	9.4–14.3	
Kanto	4,202	36	0.9	0.6–1.2		236	5.6	5.0–6.4		584	13.9	12.9–15.0	
Chubu	2,650	20	0.8	0.5–1.2		125	4.7	4.0–5.6		269	10.2	9.1–11.4	–**
Kinki	5,753	72	1.3	1.0–1.6	+	346	6.0	5.4–6.7	++	931	16.2	15.3–17.2	+++
Chugoku	487	4	0.8	0.3–2.2		22	4.5	3.0–6.7		48	9.9	7.5–12.8	–*
Shikoku	267	1	0.4	0.1–2.1		8	3.0	1.5–5.8		18	6.7	4.3–10.4	–**
Kyushu	1,106	8	0.7	0.4–1.4		43	3.9	2.9–5.2	–*	125	11.3	9.6–13.3	
<b>New treatment</b>													
Japan	13,913	85	0.6	0.5–0.8		633	4.5	4.2–4.9		1,766	12.7	12.0–13.3	
Hokkaido	278	1	0.4	0.1–2.0		4	1.4	0.6–3.6	–*	25	9.0	6.2–12.9	
Tohoku	588	4	0.7	0.3–1.7		18	3.1	1.9–4.8		59	10.0	7.9–12.7	
Kanto	3,824	19	0.5	0.3–0.8		198	5.2	4.5–5.9	+	523	13.7	12.6–14.8	
Chubu	2,402	15	0.6	0.4–1.0		92	3.8	3.1–4.7		214	8.9	7.8–10.1	–**
Kinki	5,140	40	0.8	0.6–1.1		270	5.3	4.7–5.9	+++	790	15.4	14.4–16.4	+++
Chugoku	453	2	0.4	0.1–1.6		16	3.5	2.2–5.7		41	9.1	6.7–12.0	–*
Shikoku	250	1	0.4	0.1–2.2		7	2.8	1.4–5.7		15	6.0	3.7–9.7	–**
Kyushu	978	3	0.3	0.1–0.9		28	2.9	2.0–4.1	–*	99	10.1	8.4–12.2	–*
<b>Retreatment</b>													
Japan	1,326	67	5.1	4.0–6.4		176	13.3	11.6–15.2		294	22.2	20.0–24.5	
Hokkaido	24	2	8.3	2.3–25.8		3	12.5	4.3–31.0		4	16.7	6.7–35.9	
Tohoku	60	6	10.0	4.7–20.1		10	16.7	9.3–28.0		17	28.3	18.5–40.8	
Kanto	311	16	5.1	3.2–8.2		36	11.6	8.5–15.6		55	17.7	13.8–22.3	
Chubu	226	4	1.8	0.7–4.5	–*	31	13.7	9.8–18.8		49	21.7	16.8–27.5	
Kinki	556	32	5.8	4.1–8.0		75	13.5	10.9–16.6		135	24.3	20.9–28.0	
Chugoku	25	2	8.0	2.2–25.0		5	20.0	8.9–39.1		5	20.0	8.9–39.1	
Shikoku	15	0	0.0	0.0–18.1		1	6.7	1.2–29.8		3	20.0	7.0–45.2	
Kyushu	109	5	4.6	2.0–10.3		15	13.8	8.5–21.5		26	23.9	16.8–32.7	

MDR: Multi-drug resistant, Resistant to INH and RFP

\*:  $p < 0.05$  \*\*:  $p < 0.01$

## 考 察

2007～2009年に新規に登録された肺結核患者の薬剤感受性検査結果より、近畿地方は、初回治療の耐性率が他の地域に比べて高かった。本報告で、全国集計の初回患者の多剤耐性結核は0.6%、再治療者では5.1%という結果であったが、全国を代表する薬剤耐性率として用いるためには、サーベイランス情報の把握率や感受性検査の精度管理等、克服しなければならない課題がまだ多くある。

### (1) 結核システムからの情報の限界

2007年から運用が開始された結核登録者情報システムでは、薬剤感受性検査結果の情報も中央に集めて集計・解析するようになった。そのため、毎年の結核年報からわが国の薬剤感受性検査結果をモニタリングすることが可能である<sup>2)</sup>。他方、結核システムに関する情報は制約も多い。薬剤感受性に関する情報は医療機関からの情報を保健所が入手し、結核システムに入力した情報である。よって、療研調査のように検査の精度が保証された薬剤感受性結果を集めたものではない。また、早期死亡者では培養検査結果も感受性検査結果も把握されないことが多い。喀痰塗抹陽性者では感受性検査結果の把握率が高いが、接触者健診の重要性によって結果把握の熱意が左右されるのかもしれない。また、培養検査結果や薬剤感受性検査結果をタイムリーに医療機関から入手できない場合には、後日に検査結果を入手しても、結核システムへは未入力のままになってしまうこともある。他に、入力担当者の手技手法の理解に問題があり、情報はあっても正確に入力されず、中央へは未送信ということもある。実際、運用が開始された2007年と翌年の2008年は、菌検査結果把握状況が十分ではなかった。そのため、2009年は菌検査情報の精度向上を目指した取り組みを行った結果（第69回日本公衆衛生学会総会報告、東京、2010、447）、肺結核中菌検査結果把握率ならびに培養陽性中薬剤感受性検査結果把握率はかなり向上した。指導の継続とより使いやすいシステムへ更新することで、入力率の向上はまだ期待できると考える。

### (2) 薬剤耐性率の代表性の問題

検査結果把握率に影響する要因はそれぞれ交絡因子になっている可能性がある。例えば、培養検査結果把握率は男性で高いが、肺結核中喀痰塗抹陽性率も男性で高い（男52.3%、女49.1%）。薬剤感受性検査結果把握率は80歳以上で低いが、30日以内に死亡した患者では、培養検査結果把握率も薬剤感受性検査結果把握率も低い。一方、80～84歳の16.9%、85～89歳の21.4%、90歳以上の26.3%は治療開始後3カ月以内に死亡していることが報告されている<sup>3)</sup>。死亡により培養検査を途中で中止する、

薬剤感受性検査を実施しない等の影響が考えられる。

このように検査結果把握率には様々な背景要因が複雑に関係しているが、サーベイランス情報においては、これらの背景要因以上に人為的な入力率による影響が大きい。実際、把握率が向上した2009年においても、65の都道府県・政令指定都市で、肺結核中培養結果把握率のレンジは28.5%～99.4%、培養陽性中薬剤感受性検査結果把握率のレンジは6.0%～98.2%と大きな差があった<sup>4)</sup>。このように入力率の都道府県・政令指定都市間格差が大きいにもかかわらず、その結果が地域的な特徴と理解される8地域にまとめて、薬剤耐性率の地域性を議論することに異論はあるであろう。また全体の薬剤耐性率がわが国を代表する薬剤耐性率として使用されることにも、異論が起きることは容易に想像される。

しかし、わが国を代表する薬剤耐性率として、長年にわたり使用されてきた療研成績においても、代表性という観点からは問題がなかったわけではない。1997年の療研調査では全国の菌陽性者の16.1%の調査結果である。それが無作為に抽出されたサンプルであればよいが、近畿地方の菌陽性患者が25.4%であるにもかかわらず、分析された菌で近畿地方のものは14.4%にすぎない<sup>5)</sup>。2002年は、対象となる患者数の記載がないため実際に登録されている菌陽性患者のどれだけが検査されたかはわからないが、検査された3,122人中関東地方が35.3%に対し、近畿地方は20.9%と少ない<sup>6)</sup>。このことから、1997年、2002年の療研成績からみた全国の薬剤耐性率は、関東地方の薬剤耐性率の特徴をやや強く反映しているものと考えられる。

一方、結核システムからの薬剤耐性率の最大の問題は、単なる感受性検査結果だけであって、結果の信頼性は未知であるという点である。しかし、代表性という点では、本報告で用いた2007～2009年の総数でも全肺結核患者の26.5%の薬剤感受性結果であり、培養陽性中では50.8%の薬剤感受性結果を用いている。ただし、地域の偏りという点では療研と同様であり、結核システムからの薬剤耐性率は、療研とは逆に、近畿地方の影響が強いといえよう。

### (3) 薬剤耐性とする基準について

なお、本システムでは、「耐性」が選ばれた場合、当該薬剤への耐性ありとみなすが、特に耐性の基準は決めていない。また、療研では1剤以上の薬剤への耐性を主要4剤に限定しているが<sup>5)6)</sup>、結核システムでは「INH」「RFP」「SM」「EB」「その他」の5項目の一つでも「1. 耐性」と入力されていれば、「1剤以上の耐性」と数えている。よって、薬剤感受性検査を行った薬剤の数が多ければ、1剤以上の耐性は多くなり、薬剤感受性検査を行う薬剤数に地域差があれば、当然1剤以上の耐性率に地域

差は生じるであろう。

#### (4) 地域別薬剤耐性状況

初回治療の耐性率は、地域に蔓延している菌の耐性状況を示し、耐性菌の伝播が今も継続していることを示唆するものである。初回耐性率がどの程度低下したかは、長期的な結核の対策の評価となる重要な指標といえよう。初回治療者の耐性率で、多剤耐性結核の割合が有意の差をもって高い地域はなかったが、近畿地方では0.8% (全国は0.6%) と最も高かった。一方、INHへの耐性割合 (複数耐性を含めたすべてのINH耐性) では、近畿地方 (5.3%) と関東地方 (5.2%) で有意に高かった。また、1剤以上に耐性の割合も、近畿地方のみが15.4% と他の地域に比べて有意に高い割合を示した。大都市を含む地域では今も耐性菌による結核感染が継続していると考えられる。

なお、近畿地方で耐性の頻度が高いことは、これまでの療研の成績からも示されてきたが<sup>5)6)</sup>、2002年の療研で集められた菌株で多剤耐性結核/XDRの遺伝子解析の結果からは、XDR-TBも特に近畿地方で感染伝播している状況が示唆された<sup>7)</sup>。これまでの結果を概観しても、近畿地方で初回治療者の薬剤耐性率が高い傾向は10年以上にわたり続いていることは確かなようである。

再治療者の薬剤耐性率は、治療脱落等により過去の治療が不十分であったり、不適切な治療の結果であったりと対策の影響によることが多く、地域格差も表れやすいと考えられる。しかし、結核システムからの情報では観察数が少ないためか、再治療の中で耐性率が有意に高い地域はみられなかった。

また、これまでの療研調査結果から再治療者を対象に分析直した結果で、RFPのみ近畿地方は他の地域より耐性頻度が高いとの報告もあるが<sup>8)</sup>、本調査ではそのような傾向はみられなかった。

全体に、近畿地方や関東地方では薬剤耐性率が高い傾向にあったが、この背景に外国人や住所不安定者等からの結核発症が多いという社会的要因もあろう<sup>9)</sup>。外国人については、2007～2008年統計で、薬剤感受性検査結果が把握された246人中多剤耐性は5.3%であり、この割合は日本人を含むすべての割合1.2% (98/8505) の4.4倍であった<sup>2)</sup>。外国人結核患者の51.9%は中国、フィリピンからの入国者であるが、これらの母国の結核罹患率は高く、多剤耐性率も中国7.5%、フィリピン4.6%と推計されている<sup>9)10)</sup>。

#### (5) わが国の薬剤感受性のモニタリング

薬剤感受性のモニタリングは、結核菌サーベイランスを通して行われるのが理想であり、低蔓延に至った国のいくつかではすでに実施されている。わが国も低蔓延に向けて、結核菌サーベイランス体制の構築に向けて研究

が開始されたところである<sup>11)</sup>。一方、わが国の結核患者のすべてを登録し情報を管理している結核システムでも、2007年から薬剤感受性検査結果を入力するようになった。結核菌サーベイランスが確立し、そこから精度が保証され、代表性ある薬剤耐性率が提供されるようになるまで、結核システムを、わが国の薬剤感受性のモニタリングとして使用することはできないだろうか。結核システムの最大の利点は、全国の登録者すべてから情報が得られ、感受性の検査結果も年報を通し毎年定期的に把握可能であることである。結核システム入力率がさらに向上することが最も重要であるが、加えて、現場における感受性検査の精度が向上し、結果把握の方法も標準化されれば、日本の薬剤感受性のモニタリングとして大きな役割を果たすことが期待されるのではないかと考える。

#### おわりに

結核システムは、業務管理的役割から結核患者一人一人の治療支援を目指すシステムへとその役割が変化してきた<sup>12)</sup>。どの地域で結核を発症するか、どの医療機関で治療を受けるか、どの保健所に登録されるかで、治療の質やその後の生活支援の質に違いがあってはならない。治療を困難にさせる薬剤耐性結核は人によってつくられるものであるならば、人によって制圧されるものである。結核システムが、薬剤感受性のモニタリングとなりうるかは、いまだ、未知ではあるが、結核の治療と対策に従事するすべての関係者が薬剤感受性のモニタリングに関心をもち、そのシステムを有効に活用することで、正確な実態を把握することが可能となる。そして、そこから次の対策へと発展させる可能性も生まれる。Plan-Do-Seeの循環型結核対策の中心に薬剤感受性のモニタリングを置いていただきたいと切に願うものである。

#### 謝 辞

本報告の作成にあたり、ご協力いただいた結核研究所臨床疫学部疫学情報室大武岸次氏、磯角和枝氏、山本弥生氏に感謝します。本報告の作成は、厚生労働科学研究費補助金「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」主任研究者 石川信克「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 (H22-新興-一般-011)」の補助で行われました。

#### 文 献

- 1) 大森正子：わが国の結核対策の現状と課題 (11)「結核の発生動向調査—これまでとこれから」. 日本公衛誌. 2009; 56: 530-534.
- 2) 結核研究所疫学情報センター：結核年報2008 Series 7.

- 診断時病状 (2). 結核. 2010 ; 85 : 495-498.
- 3) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2008 Series 4. 高齢者結核. 結核. 2010 ; 85 : 61-64.
  - 4) 結核予防会 : 「結核の統計 2010」, 東京, 2010, 128.
  - 5) Abe C, Hirano K, Wada M, et al. : Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan, 1997. Int J Tuberc Lung Dis. 2001 ; 5 : 46-52.
  - 6) Tuberculosis Research Committee (Ryoken) : Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan : a nationwide survey, 2002. Int J Tuberc Lung Dis. 2007 ; 11 : 1129-1135.
  - 7) Murase Y, Maeda S, Yamada H, et al. : Clonal expansion of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, Japan. Emerg Infect Dis. 2010 ; 16 : 948-956.
  - 8) 吉山 崇 : 再発結核の薬剤耐性割合, 結核療法研究協議会結果のまとめ. 第 84 回総会シンポジウム 「最近の結核再発の現状と対策」. 結核. 2009 ; 84 : 778-780.
  - 9) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2009 Series 2. 外国人結核. 結核. 2011 ; 86 : 477-480.
  - 10) WHO : Global Tuberculosis Control : Epidemiology, Strategy, Financing. WHO Report 2009, Geneva, 2009, 49.
  - 11) 御手洗聡 : 結核菌サーベイランス体制の構築. 第 83 回総会シンポジウム 「低まん延に向けた結核対策のあり方」. 結核. 2009 ; 84 : 101-103.
  - 12) 大森正子 : 第 83 回総会教育講演 「結核サーベイランスを用いた対策評価」. 結核. 2008 ; 83 : 811-820.

### Report and Information

## THE USE OF NATIONWIDE TUBERCULOSIS SURVEILLANCE SYSTEM DATA TO DETERMINE GEOGRAPHICAL DIFFERENCES IN DRUG RESISTANCE

— Consideration of the Representativeness of the Drug Resistance Rate in Japan —

Masako OHMORI, Kunihiro ITO, Kazuhiro UCHIMURA, Yuko YAMAUCHI,  
Akira SHIMOUCHI, Takashi YOSHIYAMA, Satoshi MITARAI, and Nobukatsu ISHIKAWA

**Abstract** Annual reports of tuberculosis (TB) statistics have been compiled using a database built through the nationwide computerized TB surveillance system in Japan. Using the annual report database for 2007–2009, this study compared the drug resistance rates among eight geographical districts. The proportion of bacteriological test results obtained at public health centers, which enter data into their computers that can then be accessed by the central computer, improved greatly from 2007 to 2009. The proportion of initial culture test results obtained among pulmonary TB increased from 63.8% to 74.8% and the proportion of drug susceptibility test results obtained among culture-positive pulmonary TB cases increased from 41.8% to 63.5%. As a result, susceptibility test results among 15,425 (26.5%) of 58,198 newly notified pulmonary TB cases during the three-year study period were obtained.

The proportion of multi-drug resistant (MDR) TB among new treatment patients was 0.6% in the whole country. Although there were no particular districts having a significantly high rate of MDR-TB, the Kinki district showed the highest rate at 0.8%. In the case of retreatment patients, the MDR-TB rate was 5.1% in the whole country and there was no statistical difference among the eight districts.

The proportion having resistance to any INH among new treatment patients was 4.5% in the whole country, with the Kinki and Kanto districts showing significantly high rates of 5.3% and 5.2%, respectively. In the case of retreatment patients, the proportion having resistance to any INH was 13.3% in the whole country, and there was no district where the

proportion was significantly high.

The proportion having resistance to one or more drugs among new treatment patients was 12.7% in the whole country, with the Kinki district showing a significantly higher rate of 15.4%. In the case of retreatment patients, the proportion having resistance to one or more drugs was 22.2% in the whole country, and there was no district where the proportion was significantly high.

It is important to monitor drug susceptibility results for a comprehensive TB control program. The results of drug susceptibility tests through the nationwide TB surveillance system revealed a tendency toward higher drug resistance in districts that included large cities. Although many problems remain to be solved in order to optimize the use of results from the nationwide computerized TB surveillance system to represent the drug resistance rates in Japan, this practice is expected to yield great benefits.

**Key words:** Tuberculosis, Drug susceptibility test, Resistance, Multidrug resistance, District

Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Masako Ohmori, Tuberculosis Surveillance Center, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.  
(E-mail: ohmori@jata.or.jp)