

結核サーベイランス情報からみた薬剤耐性結核患者の背景

大森 正子 下内 昭 伊藤 邦彦 内村 和広
吉山 崇 御手洗 聡

要旨：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人のうち、培養陽性でかつ薬剤感受性検査結果が把握された15,425人を対象に、薬剤耐性率（割合）に差をもたらす背景要因を検討した。まず性・年齢等の複数項目と耐性率の関係を χ^2 検定で検討し、有意差があった項目についてロジスティック回帰分析を行った。その結果、多剤耐性（Multidrug resistant: MDR）となるリスクは、「初回治療」に比べて「再治療」は11.3倍（95% CI: 7.7-16.6）、「日本人」に比べて「5年以内に入国した外国人」は9.5倍（95% CI: 4.6-19.4）高いことが明らかになった。「INH耐性」となるリスクも「抗結核薬1剤以上に耐性」となるリスクも「再治療」と「5年以内に入国した外国人」で高かったが、MDRのリスクに比べると低く、それに代わって年齢による違いが現れ、60歳代より若い層の「抗結核薬1剤以上に耐性」は、80歳以上に比べ約2倍のリスクがあった。この背景要因として、世代間の結核菌への感染時期の違いと抗結核薬の普及による耐性菌の流行が広まる時期の関係が考えられた。再治療者の分析から1990年代に前回治療を開始した者でMDRとなる率の高いことが明らかとなり、1990年代の治療内容および患者支援のあり方の問題がその背景要因に挙げられた。

キーワード：結核、耐性、多剤耐性、INH耐性、再治療、外国人、年齢

はじめに

結核サーベイランスシステム（正式には結核登録者情報システム。以下、結核システムともいう）では、2007年以降から薬剤感受性検査結果について中央にその情報を集めるようになった。結核システムを通して得られた全国の薬剤耐性率については「結核の統計2010」や本誌に掲載された資料「結核年報2008 Series 7. 診断時病状(2)」を通して報告してきた¹⁾²⁾。また、「地域別結核菌耐性率」についてもすでに本誌において報告した³⁾。

本資料は、「地域別結核菌耐性率」についての続報となるもので、同じデータを用いて耐性結核患者の背景要因について解析したものである。

資料と方法

資料は2007年～2009年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人のうち、培養陽性でかつ薬剤感受性検査結果が把握された15,425人を対象に、薬剤耐性の割合（以下、耐性率ともいう）に影響する患者の背景要因を検討した。

評価に用いた薬剤耐性の組み合わせ（パターン）は、①少なくともINH (isoniazid) とRFP (rifampicin) の両剤に耐性である多剤耐性 (Multidrug resistant: MDR) 結核の割合、②INHに耐性結核（複数薬剤耐性を含むすべてのINH耐性）の割合、③抗結核薬1剤以上に耐性結核（複数薬剤耐性を含むすべての耐性）の3組とした。なお、薬剤耐性率については2007～2009年の3年間の合計から算出した。

背景要因として結核システムから使用可能な項目は極力取り入れ、性、年齢、国籍を含む13項目と再治療の前回治療開始年と前回治療内容の2項目を分析した。なお15項目の中で、国籍、職業、ホームレス経験、健康保険、発見方法、症状、治療歴、画像所見、糖尿病の有無、前

回治療開始年、前回治療内容については、不明と未入力をあらかじめ分析対象から削除した。また、HIV感染の項目に「不明」というコードはあるものの、保健所での入力において、陰性と不明の区別が必ずしも明確ではないため、陰性と不明は同じ内容として扱った。

薬剤耐性率と項目間の関係について独立性の検定 (χ^2 検定) を行った後、 χ^2 検定で有意の差がみられた項目 (3 パターンのいずれかで有意であれば採用した) を独立変数に、耐性パターンの有無 (1.あり, 0.なし) を従属変数として、ロジスティック回帰分析を実施した。なお、独立変数は、項目内容別に耐性患者数および耐性率を観察し、耐性患者数が5人以上になるように関係性が近い項目内容をまとめる等の処理をしたうえで使用した。ただし、外国人の中で「5年より前の入国あるいは入国時期不明の外国人」のMDR患者は対象者193人中2人と少なかったが、「5年以内入国の外国人」との比較のため、この区分のまま使用した。HIV感染については、HIV陽性者が全体でも31人と少なく、MDR患者の発生はみられなかったことからロジスティック回帰分析には使用しなかった。

再治療者1,326人については、全体の分析の他に、再治療者のみをもつ情報も加えて分析を行った。再治療者のロジスティック回帰分析に取り入れた項目は、全体の分析でいずれかの薬剤耐性パターンとの関係で有意差がみられた項目のうち「発見方法」を除く「年齢」「国籍」「職業」と、再治療者のみの情報のうち「前回治療内容」を除く「前回治療開始年」である。「発見方法」を分析に用いなかった理由は、全員が再治療となる「登録中の再登録」があるためである。また「前回治療内容」を用

いなかった理由は、欠損値が486 (36.7%) と非常に多いことに加え、保健所で得られる前回治療内容の信憑性も検証が求められるからである。なお、全体の分析で行ったように耐性患者数が少ない項目内容は関連性が近いものでまとめる等の処理をしたが、「外国人」については、対象者数そのものが入国時期で分けるとさらに少なくなるので「全外国人」でまとめた。

各項目の中で基準 (Reference=1) となる項目内容を定め、オッズ比と95%信頼区間ならびに有意確率を示した。 χ^2 検定はエクセル統計2006 (社会情報サービス社) を用い、ロジスティック回帰分析はstata10を用い、有意水準5%を有意差の判定基準とした。なお本文中で (*) は危険率5%で有意差あり, (**) は危険率1%で有意差ありを示す。

結 果

(1) 薬剤耐性率と関連のある項目

Table 1は、項目別に薬剤耐性率との関連性をみたものである。「年齢」「国籍」「職業」「健康保険」「治療歴」「再治療者の前回治療開始時期」の6つの項目は、いずれの耐性パターンにおいても統計学的に関連性がみられたが、「性」「ホームレス経験」「菌所見」「糖尿病合併」の4項目については、いずれの耐性パターンにも関連性は認められなかった。「発見方法」はMDRの薬剤耐性率と1剤以上の耐性率に、「症状」は1剤以上の耐性率に、「再治療者の前回治療内容」はMDR耐性率に、「画像所見」はINH耐性率と1剤以上耐性率に、「HIV感染」はINH耐性率に統計学的な関連性が認められた。

(2) 全対象患者における背景要因

Table 1 Statistical test results by item associated with drug resistant TB, 2007–2009

Items	n	MDR			Resistant to any INH		Resistant to one or more	
		p	test	p	test	p	test	
Sex	15,425	0.094	ns	0.598	ns	0.484	ns	
Age	15,425	0.000	**	0.000	**	0.000	**	
Nationality	14,617	0.000	**	0.000	**	0.000	**	
Occupation	14,978	0.000	**	0.004	**	0.000	**	
Homeless	7,880	0.612	ns	0.579	ns	0.549	ns	
Health insurance	15,269	0.000	**	0.000	**	0.000	**	
Mode of detection	15,352	0.000	**	0.068	ns	0.000	**	
Symptoms	15,318	0.063	ns	0.072	ns	0.003	**	
Treatment history	15,239	0.000	**	0.000	**	0.000	**	
Previous treatment year	1,214	0.000	**	0.000	**	0.000	**	
Previous regimen	840	0.001	**	0.153	ns	0.216	ns	
Bacteriological status	15,425	0.363	ns	0.707	ns	0.660	ns	
Chest X-ray	14,863	0.513	ns	0.006	**	0.046	*	
HIV	15,425	0.770	ns	0.004	**	0.948	ns	
Diabetes mellitus	14,596	0.935	ns	0.497	ns	0.520	ns	

Sex: Male/Female Homeless: Yes/No Diabetes: Yes/No

Bacteriological status: Sputum smear positive TB/Other Bacillary TB

p: Significant probability by χ^2 -test ** : p<0.01 * : p<0.05 ns: not significant

Table 2 Statistical test results by variable associated with drug resistant TB, 2007–2009

Variables	Subject n	MDR		Resistant to any INH		Resistant to one or more	
		x	%	x	%	x	%
Total	15,425	154	1.0	815	5.3	2,081	13.5
Age							
0–19 yrs	129	1	0.8	11	8.5	30	23.3
20–29	1,070	24	2.2	73	6.8	190	17.8
30–39	1,335	14	1.0	90	6.7	223	16.7
40–49	1,317	14	1.1	83	6.3	215	16.3
50–59	1,907	25	1.3	100	5.2	301	15.8
60–69	2,476	27	1.1	158	6.4	379	15.3
70–79	3,247	30	0.9	158	4.9	409	12.6
80–89	3,245	18	0.6	117	3.6	274	8.4
90+	699	1	0.1	25	3.6	60	8.6
Nationality (1)							
Japanese	14,125	121	0.9	714	5.1	1,854	13.1
Foreigners (entry within 5 yrs)	299	21	7.0	42	14.0	79	26.4
Foreigners (others)	193	2	1.0	12	6.2	33	17.1
Occupation (2)							
Service workers	501	13	2.6	39	7.8	75	15.0
Nurses/Public health nurses	156	2	1.3	7	4.5	19	12.2
Medical doctors	50	0	0.0	2	4.0	5	10.0
Other medical personnel	105	2	1.9	4	3.8	11	10.5
Teachers/Nursery nurses	49	1	2.0	1	2.0	4	8.2
Babies ~ School children	23	0	0.0	4	17.4	6	26.1
Students	282	7	2.5	20	7.1	69	24.5
Other regular workers	2,712	27	1.0	158	5.8	418	15.4
Other temporary/daily workers	790	11	1.4	52	6.6	131	16.6
Other self-employed	908	11	1.2	46	5.1	128	14.1
Housekeepers	496	11	2.2	33	6.7	88	17.7
Jobless/Others	8,906	65	0.7	426	4.8	1,065	12.0
Health insurance (3)							
Employed (self)	2,782	25	0.9	158	5.7	403	14.5
Employed (family)	757	11	1.5	49	6.5	134	17.7
National (ordinary)	3,707	51	1.4	229	6.2	606	16.3
National (retirement)	341	5	1.5	24	7.0	49	14.4
National (retirement family)	62	0	0.0	3	4.8	8	12.9
Aged	5,674	36	0.6	228	4.0	551	9.7
Welfare (under receipt)	1,327	15	1.1	79	6.0	216	16.3
Welfare (application)	368	0	0.0	11	3.0	47	12.8
Others	251	7	2.8	25	10.0	51	20.3
Mode of detection (4)							
Individual examination	352	3	0.9	25	7.1	52	14.8
Mass screening (school)	106	5	4.7	9	8.5	26	24.5
Mass screening (inhabitants)	372	0	0.0	19	5.1	50	13.4
Mass screening (employees)	1,171	14	1.2	69	5.9	171	14.6
Mass screening (institution)	96	2	2.1	5	5.2	11	11.5
Contact survey (family)	153	0	0.0	9	5.9	25	16.3
Contact survey (others)	158	4	2.5	10	6.3	30	19.0
Other mass screening	40	0	0.0	2	5.0	3	7.5
Health exam. during follow-up	34	2	5.9	4	11.8	7	20.6
Clinics/Hospitals with symptoms	10,097	107	1.1	549	5.4	1,416	14.0
Hospitals with other diseases	1,401	5	0.4	47	3.4	138	9.9
Outpatient with other diseases	1,297	11	0.8	63	4.9	136	10.5
Others	75	1	1.3	4	5.3	9	12.0
Symptoms (5)							
Respiratory symptoms only	4,803	56	1.2	268	5.6	682	14.2
Respiratory and other symptoms	5,551	50	0.9	279	5.0	755	13.6
Other symptoms only	2,106	12	0.6	93	4.4	232	11.0
No symptoms	2,858	35	1.2	169	5.9	401	14.0
Treatment history (6)							
New treatment	13,913	85	0.6	633	4.5	1,766	12.7
Retreatment	1,326	67	5.1	176	13.3	294	22.2
Chest X-ray (7)							
I (Far-advanced cavitory)	399	3	0.8	22	5.5	60	15.0
II (Advanced cavitory)	6,097	67	1.1	365	6.0	871	14.3
III 3 (No cav./extensive lesion)	1,074	8	0.7	45	4.2	127	11.8
III 1, 2 (No cav./other lesion)	7,293	65	0.9	348	4.8	950	13.0
HIV infection							
Positive	31	0	0.0	4	12.9	5	16.1
Negative/Unknown	15,394	154	1.0	811	5.3	2,076	13.5

Number of missing values : (1) 808, (2) 447, (3) 156, (4) 73, (5) 107, (6) 186, (7) 562

Table 2は、Table 1で有意の差が見られた9項目について項目内容別に薬剤耐性率(%)を示したものである。

『MDR』は対象者総数では1.0%であったが、耐性率の高い項目内容を順にみると(耐性が5人未満は除く)、5年以内入国の外国人(7.0%)、再治療(5.1%)、学校健診発見(4.7%)、その他の健康保険(おそらく多くは自費診療)(2.8%)、接客業(2.6%)、高校生以上の学生(2.5%)、20~29歳(2.2%)、家事従事者(2.2%)等であった。『INH耐性』の割合は対象者総数では5.3%であったが、耐性率の高い項目内容を順にみると(耐性が5人未満は除く)、5年以内入国の外国人(14.0%)、再治療(13.3%)、その他の健康保険(10.0%)、0~19歳(8.5%)、学校健診発見(8.5%)、接客業(7.8%)等であった。『抗結核薬1剤以上に耐性』の割合は対象者総数では13.5%であったが、耐性率の高い項目内容を順にみると(耐性5人未満は除く)、5年以内入国の外国人(26.4%)、乳児から小中学校までの生徒(26.1%)、高校生以上の生徒/学生(24.5%)、学校健診発見(24.5%)、0~19歳(23.3%)等が挙げられた。

Table 3は、全体でみたロジスティック回帰分析結果である。

『MDR』となるリスクは、「治療歴」「国籍」「職業」で異なり、「年齢」「健康保険」「発見方法」「症状」「画像所見」で異なることはなかった。MDRとなるリスクは治療歴で大きく異なり、「初回治療」を1とした場合、「再治療」は11.3倍(95% CI: 7.7-16.6)と高かった。国籍では、「5年以内入国の外国人」が「日本人」に比べて9.5倍(95% CI: 4.6-19.4)高かったが、同じ外国人でも「5年より前の入国あるいは入国時期不明の外国人」は日本人に比べ1.2倍で、有意の差はみられなかった。職業では、「接客業」が「その他常用勤労者」に比べて2.5倍(95% CI: 1.2-5.3)と高かった。

『INH耐性』となるリスクもまた「再治療」で高く、オッズ比は3.6(95% CI: 3.0-4.4)であったが、MDRでのオッズ比に比べると約3分の1であった。「5年以内入国の外国人」もオッズ比は2.7(95% CI: 1.8-4.2)であったが、MDRに比べると約4分の1であった。職業でINH耐性となるリスクが異なることはなかったが、年齢では「80歳以上」を基準にした場合、「30~39歳」「40~49歳」「60~69歳」のオッズ比はそれぞれ1.7(95% CI: 1.1-2.8), 1.7(95% CI: 1.1-2.7), 1.7(95% CI: 1.1-2.5)と有意に高かった。

『抗結核薬1剤以上に耐性』となるリスクも「再治療」で有意に高かったが、オッズ比からはINHに耐性となるリスクよりも低かった。「5年以内入国の外国人」も同様で、「日本人」に比べてオッズ比は有意に高かったが、INH耐性のオッズ比よりも低かった。それに対し、年齢

は「80歳以上」を基準とした場合、それ以外の年齢階層すべてでオッズ比は有意に高く、60歳代以下の年齢層のリスクは2倍前後となった。

(3) 再治療患者における背景要因

Table 4は、再治療患者について項目内容別に薬剤耐性率(%)を示したものである。

『MDR』は再治療患者の5.1%であったが、耐性率の高い項目内容を順にみると(耐性5人未満は除く)、5年以内入国の外国人(45.5%)、家事従事者(20.6%)、前回治療開始年が1990年代(14.2%)、20~29歳(12.0%)、前回治療内容がPZA(pyrazinamide)を使用せずINHとRFPを含む治療(10.7%)であった。

『INH耐性』は再治療者中13.3%であったが、耐性率の高い項目内容を順にみると(耐性5人未満は除く)、5年以内入国の外国人(45.5%)、家事従事者(29.4%)、前回治療開始年が1990年代(26.4%)、接客業(25.0%)、等が観察された。

『抗結核薬1剤以上に耐性』の割合は対象者総数では22.2%であったが、耐性率の高い項目内容を順にみると(耐性5人未満は除く)、5年以内入国の外国人(54.5%)、家事従事者(35.3%)、前回治療開始年が1990年代(37.2%)、接客業(34.4%)等であった。

Table 5は、再治療者を対象にロジスティック回帰分析を行った結果である。

『MDR』となるリスクは、「前回治療開始時期」「職業」「国籍」で異なり、「年齢」で異なることはなかった。前回治療開始年では、「1969年以前」に比べてすべての年代区分でオッズ比は有意に高かったが、特に「1990~1999年」は20.8倍(95% CI: 5.7-75.0)とリスクが高かった。その他の年代とは有意の差はみられなかった。職業では、「その他常用勤労者」に比べて「家事従事者」のオッズ比は5.0(95% CI: 1.6-15.4)と高く、国籍では、「日本人」に比べ「全外国人」が3.8倍(95% CI: 1.1-13.2)と有意に高かった。

『INH耐性』となるリスクもまた前回治療開始年が「1990~1999年」で最も高く、「1969年以前」に比べて3.6倍(95% CI: 2.1-6.3)であったが、MDRに比べるとその倍率はかなり低いものであった。職業については「家事従事者」は「その他常用勤労者」に比べて3.4倍(95% CI: 1.3-8.9)高かったが、「国籍」「年齢」で耐性となるリスクが異なることはなかった。

『抗結核薬1剤以上に耐性』となるリスクも前回治療開始年が「1990~1999年」で高く、「1969年以前」に比べて2.9倍(95% CI: 1.8-4.7)であった。年齢では「60~69歳」が「80歳以上」に比べてオッズ比は1.9(95% CI: 1.2-3.0)と有意に高かった。「国籍」「職業」で耐性となるリスクに違いはみられなかった。

Table 3 Statistical test results by variable associated with drug resistant TB, 2007–2009

Variables	MDR			Resistant to any INH			Resistant to one or more		
	Odds ratio	95% CI	p	Odds ratio	95% CI	p	Odds ratio	95% CI	p
Age									
0–29 yrs	1.9	0.6–6.2	ns	1.6	1.0–2.6	ns	2.1	1.5–2.9	<0.001
30–39	1.0	0.3–3.5	ns	1.7	1.1–2.8	0.019	2.2	1.6–3.0	<0.001
40–49	1.5	0.5–4.9	ns	1.7	1.1–2.7	0.022	2.2	1.7–3.0	<0.001
50–59	2.2	0.8–6.5	ns	1.4	0.9–2.2	ns	2.1	1.6–2.8	<0.001
60–69	1.6	0.6–4.4	ns	1.7	1.1–2.5	0.012	1.9	1.4–2.5	<0.001
70–79	1.3	0.6–2.8	ns	1.2	0.9–1.6	ns	1.5	1.2–1.8	<0.001
80+	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Nationality									
Japanese	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Foreigners (entry within 5 yrs)	9.5	4.6–19.4	<0.001	2.7	1.8–4.2	<0.001	1.8	1.3–2.5	<0.001
Foreigners (others)	1.2	0.3–5.4	ns	1.0	0.5–2.0	ns	1.1	0.7–1.7	ns
Occupation									
Service workers	2.5	1.2–5.3	0.017	1.3	0.9–2.0	ns	1.0	0.7–1.3	ns
Medical personnel/Teachers	1.7	0.6–5.1	ns	0.6	0.3–1.2	ns	0.7	0.5–1.0	ns
Children/Students	0.4	0.1–2.0	ns	0.8	0.4–1.7	ns	1.4	0.9–2.2	ns
Other regular workers	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Other temporary/daily workers	0.9	0.4–2.1	ns	1.0	0.7–1.5	ns	1.0	0.8–1.3	ns
Other self-employed	1.0	0.4–2.4	ns	1.0	0.7–1.4	ns	1.0	0.8–1.3	ns
Housekeepers	1.7	0.7–4.5	ns	1.1	0.7–1.8	ns	1.2	0.9–1.7	ns
Jobless/Others	0.8	0.4–1.6	ns	1.1	0.8–1.5	ns	1.1	0.9–1.4	ns
Health insurance									
Employed (self)	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Employed (family)	1.4	0.5–3.6	ns	1.1	0.7–1.7	ns	1.1	0.8–1.5	ns
National (ordinary)	1.5	0.8–2.8	ns	1.0	0.8–1.4	ns	1.1	0.9–1.4	ns
National (retirement/family)	2.1	0.7–6.3	ns	1.2	0.7–2.0	ns	1.0	0.7–1.5	ns
Aged	1.0	0.4–2.8	ns	1.0	0.6–1.5	ns	1.0	0.8–1.4	ns
Welfare	1.2	0.5–3.0	ns	1.0	0.7–1.4	ns	1.1	0.9–1.5	ns
Others	1.8	0.7–4.9	ns	1.2	0.7–2.0	ns	1.1	0.8–1.7	ns
Mode of detection									
Mass screening (school)	4.0	0.8–20.7	ns	1.2	0.5–3.1	ns	1.0	0.6–1.9	ns
Contact survey	1.0	0.3–3.2	ns	1.0	0.6–1.7	ns	1.2	0.8–1.6	ns
Clinics/Hospitals with symptoms	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Under Tx with other diseases	0.8	0.4–1.4	ns	0.8	0.6–1.0	ns	0.8	0.7–0.9	0.006
Others*	0.8	0.5–1.5	ns	1.0	0.7–1.2	ns	0.9	0.8–1.1	ns
Symptoms									
Respiratory symptoms	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Other symptoms only	0.6	0.3–1.2	ns	0.9	0.7–1.2	ns	0.9	0.7–1.0	ns
No symptoms	1.4	0.8–2.2	ns	1.2	1.0–1.5	ns	1.0	0.9–1.2	ns
Treatment history									
New treatment	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Retreatment	11.3	7.7–16.6	<0.001	3.6	3.0–4.4	<0.001	2.2	1.9–2.6	<0.001
Chest X-ray									
Cavitary	1.1	0.8–1.6	ns	1.2	1.0–1.4	ns	1.0	0.9–1.1	ns
No cavitary	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		

Number of observations = 13,440 (87.1%) ns: not significant

*: including "Individual examination", "Mass screening (employees)", "Mass screening (institution)", "Other mass screening" and "Health exam. during follow-up"

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、耐性率に影響する患者の背景要因について分析した結果、再治療、外国人のうち最近5年以内入国の外国人で、耐性となるリスクが高かった。

(1) 薬剤耐性の組み合わせ

2007年からの結核システムでは、薬剤感受性の入力には「INH」「RFP」「EB (ethambutol)」「SM (streptomycin)」「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、これら薬剤別の情報は保健所にもみ置

Table 4 Statistical test results by variable associated with drug resistant TB among TB cases with previous TB treatment, 2007–2009

Variables	Subject n	MDR		Resistant to any INH		Resistant to one or more	
		x	%	x	%	x	%
Total of retreatments	1,326	67	5.1	176	13.3	294	22.2
Age							
0–19 yrs	5	0	0.0	0	0.0	1	20.0
20–29	50	6	12.0	8	16.0	13	26.0
30–39	69	4	5.8	9	13.0	17	24.6
40–49	69	5	7.2	8	11.6	19	27.5
50–59	140	12	8.6	19	13.6	33	23.6
60–69	227	12	5.3	38	16.7	66	29.1
70–79	380	20	5.3	57	15.0	88	23.2
80–89	341	7	2.1	29	8.5	45	13.2
90+	45	1	2.2	8	17.8	12	26.7
Nationality (1)							
Japanese	1,214	56	4.6	156	12.9	262	21.6
Foreigners (entry within 5 yrs)	11	5	45.5	5	45.5	6	54.5
Foreigners (others)	10	0	0.0	1	10.0	3	30.0
Occupation (2)							
Service workers	32	4	12.5	8	25.0	11	34.4
Nurses/Public health nurses	9	2	22.2	2	22.2	2	22.2
Medical doctors	3	0	0.0	0	0.0	1	33.3
Other medical personnel	5	0	0.0	0	0.0	1	20.0
Teachers/Nursery nurses	3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Babies ~ School children	0	–	–	–	–	–	–
Students	10	2	20.0	2	20.0	4	40.0
Other regular workers	159	11	6.9	18	11.3	35	22.0
Other temporary/daily workers	60	2	3.3	6	10.0	12	20.0
Other self-employed	85	4	4.7	11	12.9	23	27.1
Housekeepers	34	7	20.6	10	29.4	12	35.3
Jobless/Others	878	33	3.8	115	13.1	186	21.2
Previous treatment year (3)							
–1959	312	2	0.6	21	6.7	38	12.2
1960–69	107	1	0.9	20	18.7	31	29.0
1970–79	78	4	5.1	12	15.4	19	24.4
1980–89	73	4	5.5	13	17.8	18	24.7
1990–99	148	21	14.2	39	26.4	55	37.2
2000–09	496	34	6.9	61	12.3	115	23.2
Previous treatment regimen (4)							
Regimen including HRZ	333	22	6.6	46	13.8	80	24.0
Other regimen including HR	234	25	10.7	42	17.9	64	27.4
Other regimen	243	6	2.5	35	14.4	61	25.1
LTBI treatment	30	0	0.0	1	3.3	3	10.0

Number of missing values: (1) 91, (2) 48, (3) 112, (4) 486

HRZ (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide), HR (isoniazid, rifampicin), LTBI (Latent tuberculosis infection)

かれ、中央には、「1. MDR」「2. 1以外でINH耐性含む」「3. 1以外でRFP耐性含む」「4. その他耐性あり」と、コード化された情報しか送信されない。該当数はそれぞれ154人、661人、62人、1,204人である。これらの組み合わせにより、「MDR」「INH耐性」「いずれか1剤以上に耐性」の3パターンに分けて分析した。今回、INH耐性であるかどうかはMDRになるかどうかの影響が大きいことから、「INH耐性」について分析したが、「RFPに耐性」については数が少ないため分析対象とはしなかった。

(2) 多剤耐性結核患者の背景

対象者中MDRとなる割合は全体では1.0%であったが、初回治療では0.6%、再治療では5.1%であり、治療歴で大きな差がみられたことはこれまで報告されてきたとおりである⁴⁾⁵⁾。ロジスティック回帰分析でも、MDRで発見される確率の高い要因として「再治療」「5年以内入国の外国人」「接客業」の3項目内容が抽出された。その中でも再治療のリスクは非常に高く、初回治療に比べて11.3倍のリスクにある。しかし、項目内容別でみればMDRの割合が最も大きかったのは、外国人の中でも「5年以内入国の外国人」であり7.0%がMDRであった。外

Table 5 Factors associated with drug resistant TB by controlling effectiveness of other variables among previously treated TB cases, 2007–2009

Variables	MDR			Resistant to any INH			Resistant to one or more		
	Odds ratio	95% CI	p	Odds ratio	95% CI	p	Odds ratio	95% CI	p
Age									
0–29 yrs	1.5	0.4– 5.5	ns	1.0	0.4–2.6	ns	1.3	0.6–2.8	ns
30–49	0.7	0.2– 2.4	ns	0.7	0.3–1.6	ns	1.3	0.7–2.5	ns
50–59	2.0	0.7– 5.7	ns	1.0	0.5–2.1	ns	1.3	0.7–2.4	ns
60–69	1.6	0.6– 4.4	ns	1.4	0.8–2.5	ns	1.9	1.2–3.0	0.010
70–79	1.6	0.6– 4.2	ns	1.3	0.8–2.1	ns	1.5	1.0–2.2	ns
80+	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Nationality									
Japanese	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Foreigners (all)	3.8	1.1–13.2	0.036	2.5	0.8–7.8	ns	2.2	0.8–5.9	ns
Occupation									
Service workers	2.0	0.5– 8.3	ns	2.5	0.8–7.3	ns	1.6	0.6–4.1	ns
Medical personnel...*	0.8	0.3– 2.1	ns	1.0	0.5–2.2	ns	1.2	0.7–2.2	ns
Other regular workers	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
Housekeepers	5.0	1.6–15.4	0.005	3.4	1.3–8.9	0.012	2.1	0.9–4.9	ns
Jobless/Others	0.7	0.3– 1.8	ns	1.3	0.7–2.4	ns	1.2	0.7–2.0	ns
Previous treatment year									
–1969	1 (reference)			1 (reference)			1 (reference)		
1970–89	7.9	2.0–30.8	0.003	2.1	1.2–3.8	0.012	1.5	0.9–2.5	ns
1990–99	20.8	5.7–75.0	<0.001	3.6	2.1–6.3	<0.001	2.9	1.8–4.7	<0.001
2000–09	8.1	2.4–27.6	0.001	1.3	0.8–2.1	ns	1.3	0.9–2.0	ns

Number of observation = 1,086 (81.9%) ns: not significant

*: including “Teachers/Nursery nurses”, “Babies ~ School children”, “Students”, “Other temporary/daily workers” and “Other self-employed”

国人でも「5年より前の入国あるいは入国時期不明の外国人」では、MDRの割合は1.0%と日本人の0.9%とほとんど変わらない。5年以内入国の外国人は40歳未満が91.6%と20歳代をピークに若い年齢層に偏っているが、5年以上前に入国したあるいは入国時期不明の外国人は40歳未満が55.5%で30歳代が最も多いものの、60歳以上も15.3%と高年齢まで広く分布している。年齢の高い者には母国においてMDRを生み出す条件となるRFPが普及する以前に入国した者も多いのではないかと推察される。MDRの割合が高い項目内容には、「20～29歳」「高校生以上の生徒/学生」「学校健診発見」などがあり、これらは5年以内入国の外国人に多くみられる特徴である。ロジスティック回帰分析を実施すると、20～29歳、高校生以上の生徒/学生、学校健診発見は抽出されず、「5年以内入国の外国人」のみが有意に高いリスクとして抽出されるので、他の要因は交絡因子として働いていたものと考えられる。

そこで、最近5年以内入国の外国人の出身国をみると、36.4%は中国、次いでフィリピンの19.4%、韓国8.4%の順である⁹⁾。これに対し5年以上前入国あるいは入国年不明の外国人の出身国は、フィリピンが29.7%、次いで中国21.6%、韓国16.6%であり、中国出身者が少なくなり、フィリピンと韓国出身者が多くなる。WHOの各国別初回治療と再治療を併せたMDR率をみると、日本の

1.9% (2002年) に対し、中国は7.0% (1999～2005年)、フィリピンは6.0%、韓国は3.8%である⁷⁾。最近5年以内入国の結核患者でMDR率が高い背景要因として、MDR率の高い中国出身者が多いこと、入国後のストレスから短期間のうちに発病する（一部はすでに発病もあり）ことも多いことなどが考えられる。

「再治療」がMDRになるリスクは「初回治療」に比べて11.3倍と高いので、前回の治療に問題があった可能性も考えられる。残念ながら前回の治療が途中で中断されたというような治療継続状況についてのデータは、保健所にのみ置かれるデータで分析に用いることはできないが、前回治療開始年と前回治療内容についてはデータ分析が可能である。そこでこの2つの項目について項目内容別耐性率を比べると、1990年代に前回の治療が開始された者でMDRは14.2%と高く、PZAを使用せずINHとRFPを含む治療を実施した者でも10.7%と高い。ロジスティック回帰分析では、前回治療内容については欠損値が多く独立変数には使用しなかったが、「前回治療開始時期が1990年代」の患者は、「前回治療開始時期が1960年以前」に比べてオッズ比は20.8と高く、再治療者では前回受けた治療内容および治療状況の影響が示唆された。

わが国の標準治療の変遷についてみると、INHはすでに1950年代から広く使われており、1990年代、INHに耐性である菌に感染し発病した患者がいてもおかしくはな

い。一方、INHとRFPを主軸とする2～3剤併用療法が標準治療として医療の基準に採用されたのは1986年であり1990年代にはほとんどの患者にINHとRFPを含む治療が実施されていたが、それ以前もINHとRFPの2剤併用治療は標準治療として存在し、約20%がINHとRFPの2剤併用で開始されていた。現在ほどに薬剤感受性検査結果の把握に保健所が関心を示さなかった時代には、医療機関においても感受性検査を実施していない、結果の把握が遅い、あるいは感受性結果をあまり重視しない傾向の医療機関も少なくなかったと考えられる。その結果INH耐性者にINHとRFPの2剤で治療し、幸い治療は完了したとしても休眠期に入った菌が多剤耐性になってしまうということもありえたであろう。また、DOTSによる服薬管理は2000年代に入ってから推進されるようになったもので、1990年代には自己中断や不規則な服薬が見過ごされていた可能性は大いにある。

その他、MDRのリスクが高いものとして全対象者では「接客業」、再治療者では「家事従事者」が抽出された。接客業の13人は平均年齢が40.7歳、外国人4人、再治療4人であり、家事従事者の7人は平均年齢が64.7歳、全員日本人であるが、データ数が少ないので、背景要因についての考察はデータを蓄積したうえで今後の検討課題としたい。

(3) INH耐性および1剤以上に耐性となる結核患者の背景

INH耐性となるリスクおよび1剤以上に耐性となるリスクが「再治療」と「5年以内入国の外国人」で高いことはMDRと同じであるが、同じ基準で比べたオッズ比はMDRよりかなり低い。一方、MDRでは年齢要因の影響はロジスティック回帰分析では抽出されなかったが、INH耐性および1剤以上に耐性では背景要因として浮かび上がってきた。特に「抗結核薬1剤以上に耐性」では「80歳以上」に比べ、その下の年齢階層のオッズ比はすべて有意に高かった。

結核システムでは、薬剤耐性の入力には「INH」「RFP」「EB」「SM」「その他」について入力するようになっており、いずれか1剤以上に耐性には主要4剤以外の薬剤も含まれる。抗結核薬の開発と耐性菌の出現は「いたちごっこ」と言われる。療研の報告でも2007年薬剤感受性検査結果で、耐性率はSM 6.2%、INH 3.8%、EB 1.4%、RFP 1.2%であり、この割合は抗結核薬が広く使われるようになった時代（古いほうから新しいほうへ）と一致している⁸⁾。SMが開発されたのは1944年であるが、第一次医療の基準で標準治療方式の中に導入されたのは1952年である。60歳代以前の年齢では1剤以上に耐性は15%を超えるが80歳以上では8.5%と少ない。つまり80歳以上では感受性菌による発病が若い世代に比べて

多いということである。2009年に80～89歳の方は1952年には23歳～32歳で、すでに成人となっていた。この年齢までに多くの者が結核に感染し、その時感染した菌が2009年に内因性再燃してきたのであれば、その菌は感受性菌であることが多いはずである。これに対して、2009年に60～69歳の方は1952年には3歳～12歳であり、まだ多くは結核に未感染であったと考えられる。結核の感染リスクは社会的活動が一気に拡大する思春期や青年期により高まると考えられるので、1952年以降、義務教育を終え就学、就職を通し、地方から都会への転居も含め多くの人々と接する頃に感染したと考えられる。その頃には、すでに流行する結核菌の中には耐性となっているものもでてきており、これ以降の世代は耐性菌への感染率も高くなっていったものと考えられる。

おわりに

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られるようになり、集計・解析が可能となった。結核サーベイランス情報には入力率の問題など様々な課題が残されてはいるが、毎年、定期的に年報が作成されるという利点があり、未だ「病原体サーベイランス」が確立されていない状況下、耐性率の変化をモニタリングする役割が期待される⁹⁾。一方、結核サーベイランスシステムでは、多くの疫学情報が集められている。これらの疫学情報を薬剤耐性率に重ねて分析することで、薬剤耐性となりやすい患者の背景が見えてくるはずである。それは結果として、薬剤耐性の早期確認と薬剤耐性をつくらない結核対策の計画ならびに実施につながると考えられる。本報告が、本邦のあるいは自治体の結核対策において、有益な資料となることを願うものである。

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、山内祐子氏に感謝します。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「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」の補助で行われました。

文 献

- 1) 結核予防会：「結核の統計2010」、結核予防会、東京、2010、58.
- 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) 大森正子、伊藤邦彦、内村和広、他：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。結核. 2011; 86: 729–735.
- 4) 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.
 - 5) Tuberculosis Research Committee (Ryoken): Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: a nationwide survey, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11: 1129–1135.
 - 6) 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.
 - 7) The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance: Anti-tuberculosis drug resistance in the world, Fourth global report. WHO. 2002–2007; Annex 3.
 - 8) 結核療法研究協議会 (細菌科会): 結核菌の薬剤感受性状況に関する研究 (第14回耐性菌調査). 平成22年度療研研究報告書. 2011, 11–25.
 - 9) 御手洗聡: 結核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.

Report and Information

THE BACKGROUND OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS ON THE BASIS OF THE ANNUAL REPORT DATABASE FOR 2007–2009 IN JAPAN

Masako OHMORI, Akira SHIMOUCHI, Kunihiko ITO, Kazuhiro UCHIMURA, Takashi YOSHIYAMA, and Satoshi MITARAI

Abstract In this study, the background of drug-resistant tuberculosis (TB) patients in Japan was analyzed using the annual report database for 2007–2009. The results of the drug susceptibility test of 15,425 patients who were diagnosed with pulmonary TB between 2007 and 2009 were obtained and analyzed.

The chi-square test for independence between susceptibility test results and parameters (i.e., sex, age, nationality, etc.) was conducted. Logistic regression analysis was performed using the variables (20s, 30s, 40s, ..., new treatment, retreatment, etc.) of parameters that were statistically significant by chi-square test.

The risk of multi-drug resistance (MDR) among TB patients who underwent retreatment was significantly high (odds ratio = 11.3, 95%CI: 7.7–16.6, $p < 0.001$, reference = new treatment), and the risk of MDR among foreigners who had entered Japan within the last 5 years was also high (odds ratio = 9.5, 95%CI: 4.6–19.4, $p < 0.001$, reference = Japanese).

Moreover, logistic regression analysis was performed for TB patients who had previously undergone treatment. The risk of MDR was higher among the patients treated after 1970 than those treated before 1970. Especially, the risk of MDR among the patients previously treated in 1990–1999 was extremely high (odds ratio = 20.8, 95%CI: 5.7–75.0, $p < 0.001$, reference = before 1970). The risk of MDR among previously treated foreigners who had entered Japan within the last 5 years was also high (odds ratio = 3.8, 95%CI: 1.1–13.2, $p = 0.036$).

Similar to the results for MDR, the risk of resistance to one or more drugs was significantly high among TB patients who underwent retreatment for TB (odds ratio = 2.2, 95%CI: 1.9–2.6, $p < 0.001$) and foreigners who had entered Japan within the last 5 years (odds ratio = 1.8, 95%CI: 1.3–2.5,

$p < 0.001$); however, their risk of resistance to one or more drugs was lower than that for MDR. In addition, the odds ratios of age groups younger than 80 years to those over 80 years were obtained. They were 2.1 (95%CI: 1.5–2.9) in 0–29 years, 2.2 (95%CI: 1.6–3.0) in 30–39 years, 2.2 (95%CI: 1.7–3.0) in 40–49 years, 2.1 (95%CI: 1.6–2.8) in 50–59 years, 1.9 (95%CI: 1.4–2.5) in 60–69 years, and 1.5 (95%CI: 1.2–1.8) in 70–79 years.

With respect to the background of high MDR among TB patients who underwent retreatment and foreigners who have recently entered Japan, the usage of RFP and poor adherence to drugs and entry from high-prevalence countries with high MDR risk were suspected. Regarding the background of generational differences in resistance to one or more drugs, it was suspected that most people over 80 years of age had been infected with TB bacilli in the distant past, before anti-TB drugs were available, when drug-resistant bacilli had not yet emerged. However, the younger generations have become more susceptible to drug-resistant TB bacilli because anti-TB drugs were being widely used when they were born, and drug-resistant bacilli were prevalent in the world.

Key words: Tuberculosis, Drug resistance, MDR, Resistant to any INH, Retreatment, Foreigner, Age

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)