

第84回総会シンポジウム

IV. 最近の結核再発の現状と対策

座長¹山岸 文雄²豊田 誠

キーワード：結核，再発，再発要因，中断例，薬剤耐性

シンポジスト：

1. 高齢結核患者割合の高い地域における結核再発の現状について
豊田 誠（高知市保健所）
2. 肺結核再発症例の臨床的検討
瀧川修一（国立病院機構西別府病院）
3. 東京都における最近の結核の再発例の現状について
長嶺路子，前田秀雄（東京都福祉保健局），大森正子（結核予防会結核研究所），古屋博行（東海大学医学部基盤診療学系公衆衛生学）
4. 結核再治療例の検討—横浜市で登録された症例の検討—
吉田道彦（品川区保健所），豊澤隆弘（横浜市健康福祉局健康安全部）
5. 肺結核再発例の検討
佐々木結花（国立病院機構千葉東病院）
6. 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
吉山 崇（結核予防会複十字病院）

結核の再治療例には，治療成功例を含め十分な治療が終了した症例からの再発による再治療例，それ以外の理由，すなわち治療失敗や脱落・中断など，不十分な治療による再治療例とがある。平成19年の新登録肺結核患者19,893人のうち再治療例は7.48%であるが，治療歴が不明の場合には初回治療として取り扱われるので，実際はもう少し頻度が高い可能性がある。新登録肺結核再治療中，菌陽性の者の割合は82.24%と高く，その結果，喀痰塗抹陽性肺結核患者10,204人中の再治療例は771人，7.56%であった。新登録肺結核患者に占める再治療

例は必ずしも多いとは言えないが，再治療となれば少なくとも6カ月間の治療が必要となり，かつ喀痰塗抹陽性の場合には，入院加療が必要であり，患者本人のみならず社会的な影響は大きいと言わざるをえない。なお便宜上，ここでの結核再発とは，十分な治療が終了した症例からの再燃と，不十分な治療による再治療例とを含むものとした。

初回治療例に比較して再治療例では薬剤耐性を獲得している可能性が高くなり，その結果，治療困難な症例も存在するので，結核対策上重要である。そこで本シンポジウムでは以下の6人の先生方に，再発例の現状について発表していただき，さらに，再発を防ぐためには何が最も重要であるかについて，提言していただいた。

シンポジウムでは，行政の立場から3名，臨床の立場から2名，結核療法研究協議会の成績について1名の先生方に発表をお願いした。行政および臨床の立場からの先生方は，新登録結核患者中60歳以上の割合が70%以上と，高齢者の多い地域を代表して高知市保健所の豊田誠先生，国立病院機構西別府病院の瀧川修一先生に，60歳以上の割合が50%前後とそれほど高齢者が多くなく，30～59歳の生産年齢の割合が約40%と高い地域を代表して東京都の長嶺路子先生，横浜市のデータを吉田道彦先生と豊澤隆弘先生に，国立病院機構千葉東病院の佐々木結花先生にそれぞれご発表いただいた。また吉山崇先生には，結核療法研究協議会が全国規模で5年ごとに行っている薬剤感受性検査から，再発例に関する成績を発表していただいた。そして，どのような理由が再発要因となったのか，治療終了後の再発までの期間ほどの程度なのか，再発時の発見動機は何なのか，再発時の臨床像はどのようなか等についてもご発表いただき，また再発

¹国立病院機構千葉東病院，²高知市保健所

連絡先：豊田 誠，高知市保健所，〒780-0850 高知県高知市丸ノ内2-4-1 (E-mail: kc-140200@city.kochi.lg.jp)

(Received 30 Sep. 2009)

時の薬剤耐性はどうかについても明らかにすると同時に、再発を防ぐための方策および耐性を獲得しない

ための対策について総合的に討論を行った。

1. 高齢結核患者割合の高い地域における結核再発の現状について

高知市保健所 豊田 誠

はじめに

結核の再発率は研究間での報告の差が大きい、これは研究の対象者での再発に影響する要因の出現率によることが指摘されている¹⁾。そこで、わが国でも高齢結核患者の割合の高い地域において、保健所に登録された結核再治療患者を発生動向調査の資料から把握し、さらに結核登録票の情報にさかのぼり分析することにより、結核患者再発の現状と要因、対策について検討したので報告する。

対象と方法

調査対象者は、高知市保健所が開設された1998年4月から2008年12月までに結核患者として登録された902人である。この中で発生動向調査から「再治療」の可能性があった者は77人(8.5%)いた。これらの者について、発生動向調査のデータならびに結核登録票の情報により、過去の登録票情報あり、転入のため過去の登録票情報なし、古い治療歴のため過去の登録票情報なし、肺外結核、予防内服からの発病、非結核性抗酸菌症、その他に分類した。

過去の登録票情報ありに分類された20人について、属性、初回治療時の空洞の有無、糖尿病の有無、治療2カ月時の培養陽性の有無、治療内容、治療期間、服薬状況、治療終了から再発までの期間、再発発見動機、再発時の病状、再発時の薬剤感受性試験結果等について検討した。

結 果

対象者902人の性別は、男性517人、女性385人であった。年齢階級別分布では70歳以上が430人(47.7%)を占め、活動性分類は肺結核722人、肺外結核180人であった。

この対象者の中で結核発生動向調査のデータ上「再治療」の可能性があった者は77人(8.5%)いた。これらの者について、発生動向調査のデータならびに結核登録票の情報を検討すると、最近の治療歴で過去の登録票情報あり20人、最近の治療歴だが転入のため過去の登録票情報なし1人、古い治療歴のため過去の登録票情報な

し12人、肺外結核関連の再治療13人、予防内服からの発病者5人、菌検査の結果で非結核性抗酸菌と考えられた者25人、肺アスペルギルスと考えられた者1人に分類された。

最近の治療歴で過去の登録情報があった20人について検討したところ、性別は男性13人、女性7人、初回治療時の年齢階級別分布をみると70歳以上が6人(30%)を占めていた。初回治療時に空洞性肺結核は9人、治療開始後2カ月時点で培養陽性は9人、糖尿病の合併あり3人であった。治療状況としては不規則服薬6人、医療機関側のmiss-management²⁾と考えられるケースは7人であった。以上の結果をTableにまとめた。20人のいずれもが1つ以上の再発要因を有し、年齢が若い群ではmiss-managementや服薬不規則など治療上の要因を有する者が多い傾向があった。

治療終了から再発までの期間は1年未満が6人、1年～2年未満が4人、2年～3年未満が2人、3年以上が8人であり、平均期間は37.8カ月であった。再発時の年齢は70歳以上が10人(50%)を占めていた。再発時の年齢を70歳未満と70歳以上に分けて治療終了から再発までの期間を比較すると、70歳未満の29.5カ月に比べ70歳以上は46.0カ月と長い傾向にあったが、有意な差ではなかった。

再発の発見動機は有症状受診12人、医療機関フォロー中に発見4人、管理健診3人、他疾患受療の際に発見1人であった。再発時の病状は菌陽性15人、胸部X線所見の悪化のみ5人であり、薬剤感受性試験の結果が得られた11人のうち何らかの薬剤耐性を新たに認めた者は4人いた。

考 察

2007年の高知市新登録結核患者の中で70歳以上の患者の割合は59.3%で、全国平均の47.9%を10%程度上回っており、高齢結核患者割合の高い地域である。このような地域での約10年間の発生動向調査の資料からは77人(8.5%)が「再治療」として抽出された。しかし、発生動向調査ならびに結核登録票の情報からこのうち44人は除外でき、肺結核の再発とすべき患者は33人(3.7%)となった。また、この中には古い治療歴で再治

Table Background and risk factors of relapse cases

| Age | Sex | DM | Heavy alcohol consumer | Pretreatment cavitation | 2-months sputum culture | Miss-management | Poor treatment adherence |
|-----|-----|----|------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------------|
| 17 | F | | | | ○ | | ○ |
| 23 | F | | | | | ○ | |
| 38 | F | | | | | ○ | |
| 42 | M | | | | | ○ | |
| 48 | M | | | ○ | ○ | | |
| 56 | M | | | ○ | ○ | | |
| 58 | M | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 58 | M | | | ○ | | | ○ |
| 61 | M | | ○ | | | | ○ |
| 66 | M | | ○ | | | ○ | |
| 68 | M | | | | | ○ | |
| 68 | M | ○ | | ○ | | | |
| 69 | F | | | ○ | | | |
| 69 | M | ○ | | ○ | ○ | | |
| 70 | F | ○ | | | | | |
| 70 | M | | | ○ | ○ | | ○ |
| 71 | F | | | | ○ | | |
| 72 | M | | | | | | ○ |
| 75 | F | | | ○ | ○ | | |
| 77 | M | | | | ○ | ○ | |

療となったと考えられる者が12人（1.3%）おり、高齢結核患者の多い地域の特徴としてこれらの再発者が多い可能性が考えられた。

過去の登録票情報があった20人について、これまで文献で報告されている再発要因¹⁾の有無を検討したところ、治療開始後2カ月時点で培養陽性と初回治療時の有空洞性肺結核がそれぞれ9人と最も多く、ついで医療機関側の miss-management が7人、不規則服薬6人と続いていた。再発のリスク要因をもつ者に対する適正な治療ならびに服薬支援は、再発の防止のため重要と考えられた。

一方、再発までの期間をみると、治療終了後3年以上の再発が8人（40%）と多く、高齢結核患者の多い地域特性を反映している可能性があった。また、再発の発見動機は有症状受診が12人と最も多く、管理健診発見が

3人と少なかった。この有症状受診の中には定期的に主治医でフォロー中に発見され active case finding に近い者も含まれていたが、年1回の感染症法による管理健診の機会のみでは発見が遅れる可能性もあった。治療終了時点での有症状時の早期受診指導の徹底と主治医でのフォロー体制の充実が、再発の早期発見対策上重要と考えられた。

文 献

- 1) Cox HS, Morrow M, Deuschmann PW: Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. *BMJ*. 2008; 336: 484-487.
- 2) 伊藤邦彦, 吉山 崇, 和田雅子, 他: 肺結核治療失敗と miss-management. *結核*. 2004; 79: 561-567.

2. 肺結核再発症例の臨床的検討

国立病院機構西別府病院内科 瀧川 修一

はじめに

結核医療の基準¹⁾では、3カ月の治療期間の延長ができる項目が示されており、それらは短期化学療法における結核の再発要因であると考えられるが、重症例の定義などあいまいな点も多い。また、当院の所在する大分県では高齢者結核の増加が顕著であり、リファンピシン

(RFP) が使用されていなかった時代の結核既往歴や治療歴のある患者からの再発も無視できない問題である。今回当院で治療を行った肺結核再発症例において、再発の現状と再発要因に関する検討を行った。

対象と方法

2001年1月から2008年12月までに当院を受診した結核菌群陽性肺結核患者1122例のうち、結核既往のある患者233例を対象とし、A群：短期化学療法以前の患者群（A-1群：既往あり治療なし、A-2群：既往あり治療不明、A-3群：既往ありRFPを含まない治療あり）とB群：短期化学療法患者群（結核既往のある患者のうち過去にRFPを含む治療が行われていた症例で、さらに以前のRFPを含まない治療の有無は問わない）に分類した。これらの症例において、A群では再発時の状況について、B群では初回治療時と再発時の状況について、再発要因を中心に検討した。統計的な比較の対象として2006年から2007年の2年間に肺結核初回治療を行い、2008年12月の時点で再発を認めない190例を対照群とした。

結果

調査期間の全患者数は1122例、男性711例（63.4%）、女性411例（36.6%）、平均年齢69.2歳、70歳以上712例（63.5%）であり、対象となった患者は233例、男性174例（74.7%）、女性59例（25.3%）であった。A群とB群両方に属する症例が5例存在し、このうち4例は1950年代に治療が行われていたが、B群においては、RFPを含む治療の1回目を初回治療として検討した。

（1）A群に関する分析

A群は198例、男性148例（74.7%）、女性50例（25.3%）、再発時平均年齢77.5歳、A-1群20例、A-2群95例、

A-3群83例であった。再発の発見動機は、有症状受診148例、検診50例であり、有症状受診のうち血痰が有意に多く認められた。再発時の抗酸菌検査成績は、塗抹陰性75例（37.9%）、塗抹陽性123例（62.1%）、G1～2号66例、G3～6号46例、G7号以上11例であり、対照群（塗抹陽性57.9%）より塗抹陽性の比率が高い傾向を示したが有意差は認められなかった。薬剤耐性は薬剤感受性検査が施行されていた192例中28例（14.6%）に認められ、A-1群は20例中1例（5.0%）、A-2群は92例中7例（7.6%）、A-3群は80例中20例（25.0%）であり、A-3群では薬剤耐性が有意に多く認められた（Fig.）。薬剤耐性の内訳は、1剤耐性24例〔イソニアジド（INH）15例、ストレプトマイシン（SM）5例、その他4例〕、2剤耐性2例、3剤耐性1例、4剤耐性1例であった。A-3群のINH耐性は13例（16.3%）、SM耐性は5例（6.3%）であった。合併症は、糖尿病23例、悪性腫瘍13例、副腎皮質ホルモン使用中9例、塵肺3例、腎不全4例であり、いずれも対照群に比べ有意差は認められなかった。

（2）B群に関する分析

B群は40例、男性30例（75.0%）、女性10例（25.0%）、再発時平均年齢65.6歳、初回治療内容・病状詳細不明15例（うち治療中断2例）、初回治療内容・病状判明25例（うち治療中断3例）であり、70歳代男性の比率が有意に高かった。国籍は39例が日本、1例のみがベトナムであった。

治療中断例は男性4例（再発時年齢46歳～60歳）、女性1例（再発時年齢28歳）で、うち男性1例は2回の治療中断が認められた。治療中断から再発までの期間

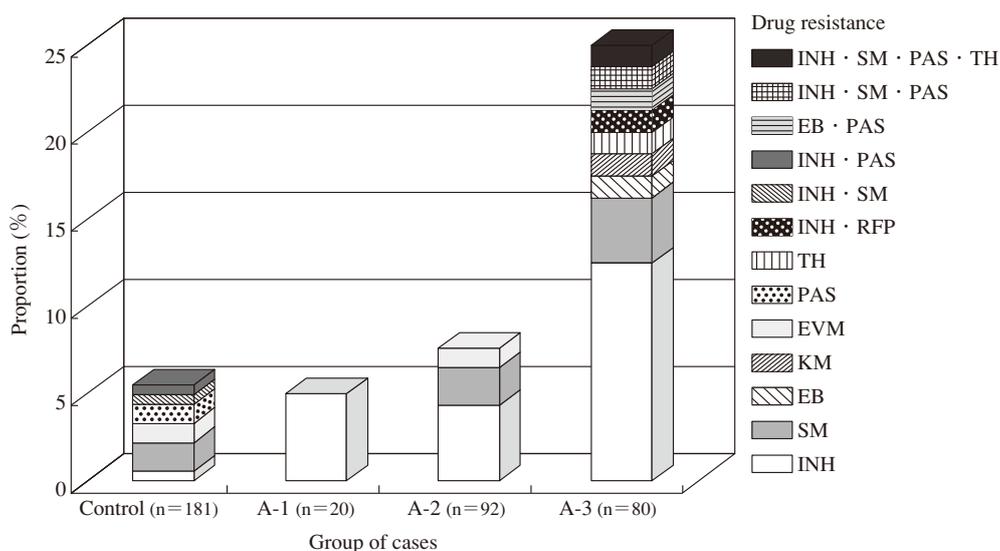


Fig. Drug resistance of group A

INH: isoniazid SM: streptomycin PAS: para-amino-salicylic acid TH: ethionamide
EB: ethambutol RFP: rifampicin EVM: enviomycin KM: kanamycin

は、前述の2回治療中断例と女性1例が2年未満であったが、残りの3例は2年以上であった。初回治療は、標準治療Aが3例、標準治療Bが2例で、1例は5カ月、4例は2～3カ月中断していた。薬剤感受性検査は、1例が初回SM耐性から再発時INH、SM耐性となっていた。

治療中断例5例を除く35例（男性26例、女性9例）において、初回治療終了から再発までの期間は、6カ月未満6例、6カ月以上12カ月未満8例、12カ月以上18カ月未満1例、18カ月以上24カ月未満3例、24カ月以上17例であった。再発の発見動機は、検診18例、有症状受診17例であり、再発例では検診による発見が有意に多く認められた。再発時の合併症は、糖尿病4例、担瘤状態4例、副腎皮質ホルモン使用中3例、塵肺2例、アルコール依存2例であった。職業は21例（60.0%）が無職であったが、いずれの症例も生産年齢を過ぎた65歳以上であった。

初回治療内容・病状が明らかであった25例から治療中断例3例を除く22例（男性18例、女性4例）において、病型は、初回治療開始時Ⅱ型10例、Ⅲ型12例、再発時Ⅱ型9例、Ⅲ型13例であり、初回Ⅱ型再発時Ⅲ型1例以外は初回と再発時は同一病型であった。抗酸菌検査成績は、初回治療開始時、塗抹陽性13例、塗抹陰性培養陽性4例、塗抹培養陰性5例、再発時、塗抹陽性10例、塗抹陰性培養陽性12例であった。初回治療時の菌陰性までの期間は、30日未満12例、30日以上60日未満2例、60日以上3例であった。薬剤耐性は、初回治療時培養陽性17例中INH耐性が2例であったが、再発時は、薬剤耐性なし12例、INH耐性6例、パラアミノサリチル酸（PAS）、エチオナミド（TH）耐性1例、SM、PAS耐性1例、INH、RFP、エタンブトール（EB）、SM、TH耐性1例であった。2剤耐性の1例と5剤耐性の1例は初回治療時培養陰性例であった。5剤耐性例はベトナム国籍で多剤耐性結核の家族歴のある症例であった。再発時新たにINH耐性となった4例中3例は標準治療を逸脱し、RFPが併用されずに比較的長期にINHが投与されていた。初回治療内容は、標準治療A11例、標準治療B5例、標準治療逸脱6例であり、標準治療逸脱例6例中4例はRFPが治療開始後8週間以内に中止されていた。標準治療逸脱の原因は、薬剤耐性、肝障害、薬剤アレルギー、薬物相互作用による合併症の増悪などであった。

考 察

RFPを含まない短期化学療法以前の治療後の再発は初回治療が現在の標準治療とは異なるため、結核再発における標準治療の評価にはなりえない。しかし今回の検討で少なくとも83例（7.4%）が、このような過去の治療の

再発症例であったことは、大分県のように高齢者の多い地域では無視できない患者群である。

INH耐性率は、A-3群では16.3%、全再治療群では17.4%と対照群の1.6%と比較し有意に高く、療研の報告²⁾における既治療例INH耐性18.9%に近い値であった。以上より、治療歴を有する患者の治療にはINH耐性を十分に考慮する必要があると考えられた。さらに、「結核医療の基準」の見直し—2008年³⁾では、「80歳以上の高齢者では当初からB法を選択することを検討する」と80歳以上の高齢者に対するピラジナミド（PZA）投与には未だに慎重であるが、A-3群の症例83例中26例（31.3%）が80歳以上であることを考えると、このような症例には、より積極的なPZAの投与を検討する必要があると思われる。

RFPを含む短期化学療法後の再発は、40例（3.6%）に認められ、性別は男性が30例（75.0%）と有意差は認めないものの男性に多い傾向を示し、性・年齢階層別では70歳代男性が14例（46.7%）と対照群と比較して有意に多かった。佐々木らの報告⁴⁾によると50歳代男性、有空洞例、治療開始2カ月後菌陽性例、INH耐性例に再発が多いとされているが、今回の検討では年齢性別以外いずれの要因も、対照群と比較して有意差は認めなかった（Table）。治療中断例からの再発は5例（0.45%）と比較的少なかったが、全例60歳以下の生産年齢であり、感染拡大のリスクが高く、院内DOTSや地域DOTSを通じて結核治療に対する啓発が必要であると考えられた。

初回治療時に標準治療を逸脱した症例は、治療経過が明らかであった22例中6例に認められ、4例は副作用等

Table Comparison between the relapse and control cases

| | Relapse cases | Control cases | P value |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------|
| Sex | | | |
| Male | 30 | 121 | 0.235 |
| Female | 10 | 69 | |
| Age and Sex | | | |
| 70's Male | 14 | 31 | 0.042 |
| Other age Male | 16 | 90 | |
| Smear of sputum | | | |
| Positive | 13 | 110 | 1.000 |
| Negative | 9 | 80 | |
| Gaffky 7 and more | 3 | 10 | 0.280 |
| Gaffky 6 and less | 19 | 180 | |
| Negative conversion by culture | | | |
| 60 days and more | 3 | 10 | 0.161 |
| 59 days and less | 14 | 169 | |
| Drug resistance | | | |
| Any resistance | 2 | 10 | 0.618 |
| Non resistance | 15 | 171 | |
| Chest X-ray finding | | | |
| Cavitary | 9 | 61 | 0.554 |
| Non cavitary | 13 | 129 | |

によりRFPが8週間以内に中止されていた。治療期間が短く不十分な治療であったことが再発の要因と考えられ、また再発時3例にINH耐性が認められたことは、RFPを使用できない症例では、INHの耐性化に十分な注意が必要であると考えられた。今回の検討では、症例数が少なく再発要因を明確にすることは困難であったが、高齢者の少ない地域との違いから、複雑な要因が存在すると推測され、更なるデータの蓄積が必要であると思われる。

文 献

- 1) 厚生労働省：結核医療の基準。厚生労働省告示第十六号。2009。
- 2) 結核療法研究協議会：入院時薬剤耐性に関する研究。2002。「2002-2004年度療研研究課題報告書」。1-8。
- 3) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2008年。結核。2008；83：529-535。
- 4) 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. 東京都における最近の結核の再発例の現状について

東京都福祉保健局保健政策部疾病対策課 長嶺 路子
 結核予防会結核研究所 大森 正子
 東京都福祉保健局 前田 秀雄
 東海大学医学部基盤診療学系公衆衛生学 古屋 博行

はじめに

わが国の結核は、この数年罹患率の低下を見せているものの、東京都の罹患率は2007年に人口10万対25.9（全国は19.8）と高く高齢者はもちろん社会経済的弱者を中心としたきめの細やかな結核対策が必要となっている。路上生活者を含む生活困窮者などは当然だが、この数年若者を多く含むワーキングプアの存在が注目されている。特に2008年後半は、世界的金融危機により非正規労働者の脆弱性が、連日報道されることとなった。結核医療の分野においても、ある個人が実際、医療が必要な状況におかれても「受診の遅れ」が生じる社会問題が生じている。これは、今後、行政側はこれまでとは異なるいかなるサービスを提供していくか、また個人の生きていく能力をいかに強化していくかという「人間の安全保障」の概念へとつながる。

さて結核の制圧のためには、後世への結核感染の鎖を断ち切ることが重要であるが、一方、結核医療を受けたにもかかわらず、再発している現状がある。今回、東京都におけるこの数年の発生動向調査の資料から、再治療例を抽出し最近の再発例について分析を加えた。過去数年の中断例からの再発率および中断理由、初回治療成功例からの再発率、および再発に影響を与えたと考えられるリスク要因、また薬剤耐性の変化の有無、等である。糖尿病など合併症の有無、アルコールや生活不安定者などの環境因子との関係も検討した。

次に、新宿区保健所においては、2002年9月から新宿区に新たに登録された結核患者から分離培養された結核菌について分子疫学の観点から分析を実施しており、

再発例が結核の再燃か再感染かという確認も可能となり始めている。そこで、再発患者を含むクラスターを分析し、集団感染事例や再燃による再治療が分子疫学的に確認されている事例に注目し検討した。

対象と方法

①発生動向調査から2006年、2007年に再治療として東京都に登録された年齢59歳以下の107人について、東京都と特別区の各保健所へアンケート調査（複数回答可）を行った。そのうち回答のあった94例を分析対象とした（新宿区を含む）。

②2003～2007年に新宿区保健所に再治療として登録された年齢59歳以下の42人を分析対象とした。

③2003～2007年に新宿区保健所に新たに登録された結核患者から分離培養された537人分結核菌484株よりRFLP分析を実施した。形成された150クラスター（計253人）中、13クラスターが59歳以下の再発患者（計16人）を含んでおり、それらについて感染状況を観察した。

結 果

（1）再発患者の背景

患者の内訳は59歳以下の東京都の再発率3.8%（2006～2007年）、新宿区では7.7%（2003～2007年）であった（Table）。また患者背景として、東京都では平均年齢45.3歳、初回治療終了から3年未満に再発した人数は31人（33.0%）、新宿区では平均年齢44.0歳、初回治療終了から3年未満に再発した人数は17人（40.5%）であった。再発時の患者発見方法は、自ら医療機関受診したのは東京都94人中68人（72.3%）、新宿区42人中13人（31.0%）

であり、定期健診や接触者健診など何らかの健診発見は、東京都17人(18.1%)、新宿区14人(33.3%)であった。結核発見時の生活保護受給者・申請者の割合は東京都27人(28.7%)、新宿区17人(40.5%)であった。新宿区での再発患者の生活状況は、42人のうち12人がアルバイト・フリーター・日雇い・保険のない外国人であった。この人達は、路上生活ではないものの全員住所のない生活環境の不安定者である。また14人が路上生活者である。よって再治療者のうち26人(61.9%)が社会経済的弱者であり新宿区の患者全体と比較して多かった。

(2) 再発患者の薬剤耐性

薬剤耐性については、前回の治療がINH/RFPを含む初回治療「中断歴なし」群で再発時培養陽性の薬剤耐性については、東京都は19人中INH耐性1人(5.3%)、INH/RFP耐性1人(5.3%)、その他耐性1人(5.3%)、耐性なし11人(57.9%)、不明5人(26.3%)であり、新宿区5人中、薬剤耐性なし5人(100.0%)であった。

一方、前回の治療がINH/RFPを含む初回治療で「中断歴あり・不明者」群で再発時培養陽性の薬剤耐性については、東京都13人中INH耐性1人(7.7%)、その他耐性1人(7.7%)、耐性なし9人(69.2%)、不明2人(15.4%)、新宿区8人中、薬剤耐性なし6人(75.0%)、耐性検査できず1人(12.5%)、不明1人(12.5%)であった。東京都において、初回の治療で「中断歴なし」「中断歴あり・不明」群の間で、再発時薬剤耐性の有無および不明の頻度についてKruskal Wallis検定で $p=0.624$ と有意差を認めなかった。

(3) 再発要因

次に東京都と特別区の各保健所へのアンケート調査(複数回答可)対象者94人より、再発要因で想定されたことは、アルコール関連が6件(6.4%)と最も多く、不

規則な生活4件(4.3%)、住所不定3件(3.2%)、内服薬の副反応3件(3.2%)、コントロール不良な糖尿病3件(3.2%)であった。その他タバコや放浪癖、免疫抑制剤使用中、外国人の言語問題、金銭トラブル、対人ストレス、管理健診未受診も挙げられた。また医療・行政側への指摘は「胸部陰影指摘されていたが経過観察のみであった」「結核性胸膜炎で治療が不十分であった」「長期内服のため診査会で非認定となるがその後再発した」ことが挙げられた。

(4) 再発患者を含むRFLPクラスター形成について

RFLP分析パターンが完全一致した菌株をクラスター形成として分析した。その結果、形成された150クラスター(計253人)中、13クラスターが59歳以下の再発患者(計16人)を含んでいた。その中の一つに、首都圏におけるSM耐性結核菌株(M株)の拡がりを含むクラスターがあり¹⁾²⁾、このクラスター内で59歳以下の再発患者は4人いた。なお、このクラスターは大学内集団感染事例とネットカフェでの感染事例を含んでいる³⁾。

このクラスターの4人についての状況をみると、まずクラスターの発端の初発患者は、職業が警備員(50歳代後半)で培養陽性であった。もう1人はネットカフェ関係者、あと2人は路上生活者である。また他に再発3名を含むクラスターがあり、そのうち2例が再燃と再感染が判明した事例があった。1例は医療従事者であり、他疾患で免疫抑制剤使用中に再燃が確認された。また別の1例は、他の自治体で2000年に集団感染患者の1人として、当時RFLP分析をされている。初回の発症から5年後に新宿区へ転居。転居前から咳症状あり、新宿区へ転入後に病院受診し結核と診断された。今回のRFLPを前回のものと比較したところパターンが異なり再感染と判明した。残り1人は路上生活者だが、再燃か再感染

Table Number of relapse lung tuberculosis cases

| | 60 years old or more | | | Less than 60 years old | | | Whole year | | | Relapse (%) | |
|----------|----------------------|-------------|-------|------------------------|-------------|-------|------------|-------------|-------|----------------------|------------------------|
| | Relapse | Newly cases | Total | Relapse | Newly cases | Total | Relapse | Newly cases | Total | 60 years old or more | Less than 60 years old |
| Tokyo* | | | | | | | | | | | |
| 2006 | 70 | 1137 | 1207 | 39 | 1378 | 1417 | 109 | 2515 | 2624 | 5.80 | 2.75 |
| 2007 | 84 | 1143 | 1227 | 68 | 1362 | 1430 | 152 | 2505 | 2657 | 6.85 | 4.76 |
| Total | 154 | 2280 | 2434 | 107 | 2740 | 2847 | 261 | 5020 | 5281 | 6.33 | 3.76 |
| Shinjuku | | | | | | | | | | | |
| 2003 | 13 | 62 | 75 | 12 | 114 | 126 | 25 | 176 | 201 | 17.33 | 9.52 |
| 2004 | 11 | 56 | 67 | 8 | 119 | 127 | 19 | 175 | 194 | 16.42 | 6.30 |
| 2005 | 7 | 53 | 60 | 9 | 109 | 118 | 16 | 162 | 178 | 11.67 | 7.63 |
| 2006 | 7 | 55 | 62 | 7 | 70 | 77 | 14 | 125 | 139 | 11.29 | 9.09 |
| 2007 | 13 | 51 | 64 | 6 | 90 | 96 | 19 | 141 | 160 | 20.31 | 6.25 |
| Total | 51 | 277 | 328 | 42 | 502 | 544 | 93 | 779 | 872 | 15.55 | 7.72 |

*Number of Tokyo includes Shinjuku

かは分からなかった。

ま と め

59歳以下の全再発患者の33.0%が初回発病から3年未満とかなり早い時期に再発していることが明らかになった。再発時の患者発見は、症状が現れてから医療機関受診や福祉へ相談した事例が多い。保険は国保や生活保護申請・受給中、保険なしもあり定期健康診断の機会のない状況が推測される。新宿区の再発患者は社会経済的弱者が約6割(61.9%)を占めていた。薬剤耐性とDOTS導入の関係は今後のデータ蓄積が必要である。

また結核菌分子疫学的手法で再発が再燃・再感染と区別できるようになった。そして、結核菌の分子疫学情報とビジブルカードから患者の生活歴・病歴からの情報が統合されたうえで各クラスターを分析すると、結核菌の蔓延状況と患者のリスク因子が整理される。その結果、感染の様相が容易になるものがあり、接触者健診の対象者選定や社会におけるハイリスク者の選定とそれに向けての対策検討など、より現実的な感染対策を考える一助となる⁴⁾。但し、都市部では人口移動が激しく患者の転出入で追えなくなる難点がある。医療機関・保健所・検査機関の連携による菌リファレンス体制の確立、ひいて

は新たな疫学調査体制の政策化が今後の課題である。

謝 辞

今回のアンケート調査に際し、ご協力いただいた各保健所の保健師はじめ、皆様に感謝いたします。またRFLP事業は、厚生労働省厚生科学研究費補助金「新興・再興感染症研究事業(効果的な結核対策)」の補助で行われました。関係者各位に深謝致します。

文 献

- 1) Ohkado A, Nagamine M, Murase Y, et al.: Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in an urban area in Japan, 2002–2006. *Int J Lung Dis.* 2008; 12: 548–554.
- 2) 大角晃弘, 長嶺路子, 村瀬良朗, 他: 首都圏におけるストレプトマイシン単剤耐性結核菌株の拡がりの状況. *日本公衛誌.* 2007; 54: 576.
- 3) 木下節子, 大森正子, 塚本和秀, 他: 駅周辺の不特定多数利用施設を中心とした結核感染—都市結核問題の観点より—. *結核.* 2007; 82: 749–757.
- 4) 長嶺路子, 大森正子, 永井 恵, 他: 新宿区内の全結核患者に対するIS6110 RFLP分析の実施と評価—接触者健診への応用の可能性について—. *結核.* 2008; 83: 379–386.

4. 結核再治療例の検討—横浜市で登録された症例の検討—

品川区保健所保健予防課 吉田 道彦
横浜市健康福祉局健康安全部 豊澤 隆弘

はじめに

結核高蔓延国では再発例は新規登録患者の約15%以上を占め、無視できない問題であるとともに、多剤耐性のリスク要因とされている¹⁾。また、再発の要因としてはHIV感染、不規則な服薬などがあるという²⁾。再発は再感染と再燃に分けられるがこのうち、高蔓延国では最大、再感染が再燃の77%程度を占めるといふ。一方、低蔓延国の再発例は0.4~6%と低く、そのうち再感染は4~33%とされ、低蔓延化が進むと再感染よりも再燃が大きな問題になりうるとする報告もある³⁾。わが国ではこれまで標準治療を行った症例について再発の検討を行った研究は少なく実態は不明な点が多かった。今回われわれは過去3年間に横浜市で登録のあった結核患者を分析し、再発とその背景について検討を行ったので報告する。

横浜市の結核の現状

平成21年1月現在、横浜市の人口は365万人であり、政令指定都市としてはわが国最大の人口を擁する。人口の2.1%は外国人であり、3大ドヤ街の1つである寿町を有する。他の政令指定都市同様、高齢者のみならず若年者や外国人・ホームレスなどの社会経済弱者にも患者が多いことが特徴である。一方、福祉・医療・保健が連携した服薬支援システムであるDOTSを早期に導入すると共に、日本語学校での入校時健診・学校DOTSなどにも積極的に取り組んできた。この結果、新規登録患者ならびに罹患率は2004年906人(25.5)から順調に低下し、2007年は717人(19.7)と全国平均を下回っている。

方 法

2004年1月1日から2008年11月30日までに横浜市で新規登録のあった患者のうち情報を把握することのできた154例を対象とし、過去に治療歴のあるものをサーベ

イランス上抽出し、新規登録例に占める割合、再発までの時間、再発に至った背景等の検討を行った。しかし、①サーベイランスデータは治療終了後概ね3年しか保存されず、順次削除される、②サーベイランスデータは治療情報が随時更新されてしまうため初回診断時の内容を確認できない場合がある、③情報の入力漏れもありデータの収集が完全にはできない、などの理由から長期の追跡調査は困難であった。このため、代替手段として下記の検討を行いおよその推定を行った。①治療法にかかわらず登録患者に占める全再発患者の分析、②過去にisoniazid (H) と rifampicin (R) をともに含む治療を受けた再発患者の分析、③2005年以降にHRを含む初回治療を受け記録の残っている患者の追跡調査を行った。なお、本検討では菌の遺伝子検査が行えず再発か再感染かの区別を行えていないため本稿では双方をまとめて再発として扱った。

結 果

(1) 新規登録患者中再治療の割合

2004年1月1日から2008年11月30日まで横浜市内で登録のあった新規登録患者中、再発の割合は3.9%~5.9%と全国平均7.1~8.4%を下回っていた。この間の再発例は154例であり、初回治療薬不明57%, HRを含む薬剤での治療例43%であった。

(2) 再発例の内訳と再発までの期間 (Fig.)

再発例の初回治療は薬剤不明が57%, HRを含む薬剤使用率が43%であった。HRを含む薬剤で治療を行った66例は服薬完了55%, 中断6%, 不明39%であった。服薬完了例 (n=36) は年齢56.4±19.2 (mean±SD, 以下同様) 歳, 再発までの期間は7.9±8.6年, 中断者 (n=4) の年齢は57.8±16.7歳, 再発までの期間7.4±4.2年であり, 共に有意差はなかった。なお, 5年以内の再発は既

治療例の47.5%を占めていた。

(3) 2004年以降に初回治療を行った再治療例の検討

再発までの時間が長い場合には治療内容, 治療期間を正確に遡ることができないため記録の残っている2004年1月1日以降に初回治療を行い2007年11月30日までの間に再治療を行った症例の検討を行った。個々の症例は治療終了後3年で登録除外となってしまうため全例の追跡が行えず, 最長でも3年間の観察期間となっていた。この間に再治療を行った症例は24例であり, 年間の再発は5~10例で初回治療開始年新規登録者数に対する再発率は0.6~1.3%であった。

(4) 患者背景の検討 (Table 1, 2)

上記患者のうち, 治療中断がなく肺結核として治療を受けていた15例の検討を行った。患者の平均年齢は59±18.6歳 (26~93歳) ですべて治療中断歴がなく HREZ 12例, HRE 2名, HRZ 1名であった。平均治療期間は HREZ 220±44.6日, HRE 361±75日, HRZ 212日 で, 平均観察期間は807.2±319.6 (213~1426日) であった。再発までの期間は HREZ 355.8±208.6日, HREで338.5±99.7日, HRZ546日であった。免疫を低下させるような感染症, 悪性新生物などの合併症や免疫抑制剤使用などはなかった。

考 察

既治療者からの再発は再治療が困難なこと, 感染を拡大しやすいこと, 耐性結核が多いことなどから低蔓延国では結核対策上重要な問題であり, HIV感染者, 自己薬剤管理による治療を行っていた者に多いという³⁾。今回のわれわれの検討では, 新規登録患者の約5%が既治療者であり平均20年後に再発していた。また, HRを含む治療を完了した者でも平均7.9年後に再発していた。また, 約2.5年の観察期間では0.6%程度の再発率であっ

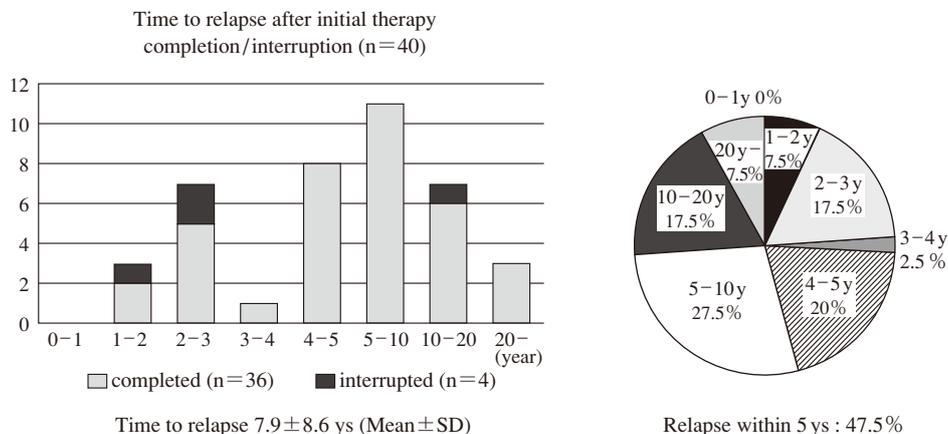


Fig. Time to relapse after initial therapy including isoniazid and rifampicin (2004-2008: n=40)

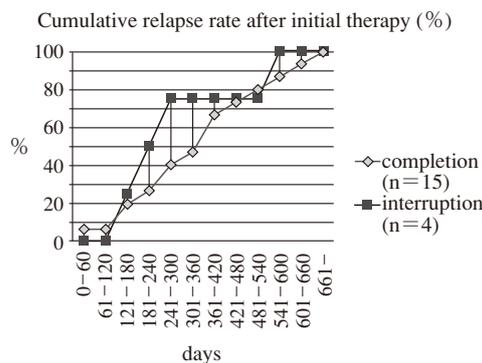
Table 1 Time to relapse after initial therapy including isoniazid and rifampicin

| Therapy | Age at relapse (Y) | Occupation | Complication | Time to relapse (D) | Duration of initial therapy (D) | Initial drugs | Drug resistance at the time of relapse | Smoking | Drinking |
|-------------|--------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------|----------|
| Completed | 55 | Day laborer | | 446 | 204 | HREZ | - | Y | N |
| | 37 | Office worker | | 776 | 187 | HREZ | - | N | N |
| | 70 | Self-employed | Diabetes mellitus | 188 | 186 | HREZ | - | N | N |
| | 26 | Unemployed | | 168 | 184 | HREZ | SM | Y | N |
| | 51 | Unemployed | | 610 | 288 | HREZ | - | N | N |
| | 56 | Unemployed | Subtotal gastrectomy | 309 | 313 | HREZ | - | N | N |
| | 85 | Office worker | | 268 | 308 | HRE | - | Y | N |
| | 59 | Painter | | 368 | 192 | HREZ | - | Y | N |
| | 47 | Foodservice | | 53 | 212 | HREZ | - | Y | N |
| | 57 | Foodservice | | 546 | 212 | HRZ | - | Y | N |
| | 63 | Self-employed | | 398 | 182 | HREZ | - | Y | Y |
| | 85 | Unemployed | | 409 | 414 | HRE | - | N | N |
| | 93 | Office worker | | 291 | 223 | HREZ | HSM | N | N |
| | 61 | Unemployed | | 510 | 215 | HREZ | - | Y | N |
| | 40 | Part-time job | | 125 | 254 | HREZ | - | N | N |
| Interrupted | 47 | Unemployed | | 130 | 90 | unknown | HREZ/SM | N | N |
| | 60 | Day laborer | | 282 | 112 | HREZ | - | Y | N |
| | 71 | Unemployed | Colon cancer | 238 | 274 | HRE | - | Y | Y |
| | 46 | Painter | | 554 | 52 | HREZ | - | N | N |

Abbreviation H: isoniazid, R: rifampicin, E: ethambutol, Z: pyrazinamide, SM: streptomycin

Table 2 Rate of relapse and cumulative relapse rate after initial therapy completion/interruption

| Registration (Y) | Number of relapse | Newly registered cases | Average observation period (D) | Rate of relapse (%) |
|------------------|-------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------|
| 2005 | 4 | 860 | 1294 | 0.47 |
| 2006 | 5 | 766 | 884 | 0.65 |
| 2007 | 5 | 717 | 519 | 0.70 |
| Total | 14 | 2343 | 900 | 0.60 |



た。再発は服薬中断者に多くみられ服薬支援が重要であることは言うまでもないが、削除あるいは必要情報の記載がないため分析できない症例が多数みられた。サーベイランスの強化は対策の基本であるため、低蔓延国の対策も取り入れながら情報の収集や分析を行い、地域に応じた対策の検討を行うべきと考えられた。また、今回の検討では薬剤感受性、再感染か再燃かの検討は行っていないが、今後低蔓延化に向かうと再発例が重要な要因となることが予想される。このためには観察期間を延長する必要があることに加え、①菌の保存・遺伝子分析、②患者背景・菌検査・治療情報の確実な把握と分析、③治療例の追跡システムの構築、④全国で患者情報を共有で

きるシステムの構築などが必要であると思われた。

文 献

- 1) Zignol M, Wright A, Jaramillo E, et al.: Patients with previously treated tuberculosis no longer neglected. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 61-64.
- 2) Picon PD, Bassanesi SL, Caramori ML, et al.: Risk factors for recurrence of tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2007; 33: 572-578.
- 3) Dobler CC, Marks GB, Simpson SE, et al.: Recurrence of tuberculosis at a Sydney chest clinic between 1994 and 2006: reactivation or reinfection? *Med J Aust.* 2008; 188: 153-155.

5. 肺結核再発例の検討

国立病院機構千葉東病院呼吸器科 佐々木結花

はじめに

本邦の再治療者は平成19年の結核登録者情報調査年報集計（厚生労働省健康局：平成19年の結核登録者情報調査年報集計 <http://www.mhlw.go.jp-shingi-2008-12-dl-s1205-7i.pdf>）では、25311人の新登録結核患者中、1685人（6.7%）が再治療患者で、そのうち2年以内に初回治療を受けた例が20.2%に及ぶ現状であり、再治療対策は重要である。一方、現在の短期化学療法確立のための治験では、PZAを用いた6カ月治療で再発率2.5%¹⁾、PZAを用いない9カ月治療で2.3%²⁾の再発率が認められることが報告されているが、臨床側の努力で個々の患者に対する細やかな対応によりこの2再発率を減じていくことが求められている。

最近の結核再発について、千葉県という比較的都市型結核を示す地域の再治療結核患者について検討したので報告する。

対象と方法

対象は2000年から2007年までの8年間に当院に入院した肺結核患者中再治療例を対象とし、本邦の医療の基準の変遷を考慮し、1986年、1997年を2つの境界点と考え、初回治療時期を、1986年以前、1987年から1996年、1997年以降の3群に分類した。また、背景の検討から当院で初回治療を行った症例を中心として検討した。なお、再治療例は、中断からの再治療、終了後再度病状が悪化しての再発に大きく二分した。

結 果

中断例は当院初回なし12例、あり14例の26例で、再発例は当院初回治療なし46例、初回治療あり50例であった。なお、1986年までの初回治療歴がある者は治療内容が不明な症例も多く、一群とした。1987年から96年、1997年以降の当院初回治療および繰り返し治療した症例を検討した。

(1) 治療中断後再治療例

26例中男性が22例（85%）と高率で、初回治療平均年齢45.2歳、再治療時平均年齢48.3歳であった。初回治療中断から再治療までの期間は2年以内が10例（38.5%）と中断後早期に再治療していた。再発時の合併症は糖尿病12例、固形癌5例、アルコール依存症4例であった。再発時画像所見は全例有空洞例で、排菌状況は塗抹陽性

17例、培養陽性5例、なしが4例であった。初回治療の耐性状況は不明であったが、再治療時INH耐性3例（11.5%）、SM耐性1例（3.8%）であった。予後は、完了10例、転院2例、死亡2例、中断が10例（38.5%）、終了再発が2例と、中断例は再び中断する例が多かった。

(2) 治療終了後再発例

RFP投与が確立していない時期を含む1986年までに初回治療を受けた29例では、再治療時平均年齢66.5歳、初回治療時年齢24.0歳であった。再治療時合併症は糖尿病12例、固形癌5例、アルコール依存症4例で、排菌状況は、塗抹陽性24例、培養陽性1例、なし4例、画像所見は有空洞例19例であった。初回治療の時期は1960年までが15例、70年までが5例、86年までが7例で、当院治療時薬剤耐性状況は、INH+SM耐性2例、INH耐性2例、SM耐性15例と、INH耐性率16%、SM耐性率68%と高率であり、不十分な治療が原因であったと考えられた。

1987年から96年までのPZA投与が確立していない時期に初回治療を当院で受け再発した症例は5例と少数であった。全例初回治療時、再発時とも菌陽性で、再治療時に薬剤耐性は認めなかった。合併症など背景因子に特記すべきものはなく、治療開始後2カ月時の培養陽性例が3例認められ、治療期間不足が再発原因であったと考えられた。

1997年以降当院で初回治療を受けた後再発した症例は43例で、治療終了後3カ月以内の再発が10例と多く、6カ月以内9例、12カ月以内7例、24カ月以内8例、25カ月以上9例であった。再発時有空洞例は39例、喀痰塗抹陽性者は30例、培養のみ陽性9例であった。初回治療時背景では、平均年齢53.8歳、合併症は糖尿病11例、固形癌5例、自己免疫性疾患3例、免疫抑制剤投与1例であった。生活背景では、日本酒換算3号以上毎日飲酒のアルコール多飲者は18例、常用労務者、日雇いなどの不規則勤務者12例、生活保護受給者は5例であった。初回耐性はSM3例のみで、再発時耐性が獲得されていた症例は24カ月以内、25カ月以上で各1例認め、いずれも副作用によるINH中断例であった。治療はPZAを含む4者投与が37例、3者が6例であり、治療効果は、2カ月後培養陽性例は2例でいずれも3カ月間治療延長がなされた。治療変更ありが5例、治療延長ありが6例であった。

再発要因の推定を行うため、2001～2002年に当院に

て入院加療し終了後24カ月観察した初回日本人症例を対照として検討した。初回空洞例、初回I+II2+II3型、初回菌陽性、初回塗抹(2+)以上の要因は、有意に再発例で高率であったが、2カ月時培養陽性例には差を認めなかった。背景因子の比較では、大量飲酒者が有意に再発者で高率であったが、高齢者、社会的弱者、糖尿病合併例、悪性疾患など他因子は有意差を認めなかった。

(3) 中断・繰り返し治療例

1987年以降に当院にて初回治療をうけ、その後、不規則治療・中断等にて3回以上当院で治療した症例が12例認められた。男性10例、女性2例で、平均年齢は58.6歳、治療回数は3回7例、4回5例であった。職業は事業所経営2例、常用労務者1例、なし9例で、生活保護受給例は5例であった。初回治療完了5例、中断7例で、初回耐性はINH2例、SM3例、再治療時耐性はINH4例、SM3例と、INH耐性例が増加していた。中断要因は、アルコール多飲者6例、理解度不足5例、生活保護受給5例、自己判断、認知障害、有癭性膿胸、糖尿病放置が各2例、腎不全放置後悪化が1例であった。

ま と め

再治療により負の影響が生じる。中断例においては、患者への影響として、病巣拡大による肺機能・肺循環動態悪化の可能性が高くなること、医療側としては、薬剤耐性率が増加し治療が困難となること、周囲に感染を拡大することがあげられる。再発例では、患者側への影響として、再構築した社会基盤を再度失わせる可能性、その結果、医療不信を招き、治療意欲を減退させ、中断を招く可能性がある。また、病巣拡大による肺機能・肺循環動態悪化の可能性も高くなる。医療側としては、治療後で注意が減じた患者から、周囲に感染を生じ、感染源となる可能性があげられる。再治療によるこれら負の影響は減じなければならない。中断例においては、不規則治療も含まれるため、薬剤耐性率の増加が問題となるが、今回、中断・繰り返し治療例において薬剤耐性が増していた。これら症例の背景を定量的に表現するのは困難で

あり、多剤耐性、慢性排菌の温床にならないよう対策を立てることは困難と考えられた。再発例は、「化学療法がうまくいかず患者の菌を殺菌できず、もともとの菌が内因性に再燃すること」³⁾というATSの定義⁴⁾がある。治療期間延長についてのATSのガイドラインでは、治療開始時にXP上空洞があり、初期強化期間完了時点で喀痰培養陽性であるケースは再発率21%であり、治療の延長を考慮すべきと述べられている⁴⁾。本学会治療委員会の勧告⁵⁾も空洞(特に広汎空洞)例や粟粒結核などの重症例、3カ月目以後(初期2カ月の治療終了後)にも培養陽性である例、糖尿病や塵肺合併例、全身的な副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制剤併用例治療延長が勧告されているが、今後検討を続けていく必要がある。

再治療の原因として、再発では標準治療での治療効果不足があった。中断では患者の理解不足など服薬しづらい環境があった。対応策として、医療は、背景・病状・治療反応について適宜検討し、治療内容を決定すること、地域は服薬支援の重点化を行う必要がある。結核早期撲滅を阻む壁として、再発・中断は今後も大きな課題とすべきであると考えられた。

文 献

- 1) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a clinical trial of three-6-month and 4-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133: 779-783.
- 2) Slutkin G, Schechter GF, Hopewell PC: the results of 9-month isoniazid-rifampin therapy for pulmonary tuberculosis under program condition in San Francisco. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 1622-1624.
- 3) 吉山 崇, 和田雅子, 野内英樹, 他: 米国胸部疾患学会, CDC, 米国感染症学会共同声明 結核の治療(第三回). 資料と展望. 2004; 48: 59-93.
- 4) Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society: CDC: Infectious Diseases Society of America. *MMWR.* 2003; 52: 1-77.
- 5) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—2008年. 結核. 2008; 83: 529-535.

6. 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

結核予防会複十字病院 吉山 崇

背 景

結核の薬剤耐性頻度については、療研の報告でも、治療歴あり、として薬剤耐性頻度の報告はされているが、

再治療開始時の耐性頻度の経年的な分析、報告は最近では行われていない。外国からの報告では、治療失敗後は、治癒後あるいは中断後の再治療より耐性が多いと報告されている¹⁾²⁾。

目 的

再発結核の治療結果ごとの薬剤耐性頻度を検討する。

方 法

結核療法研究協議会では1950年代から全国の参加施設から菌株を集めて薬剤感受性検査を行っている。1970年代以降は5年ごとに行われており、最新の検査は2007年であるが、その成績はまだ報告されていない。よって、今回は2002年までの療研報告をもとに、再治療開始時の薬剤感受性の頻度を集計し報告する。治療継続中の再治療入院は、その時点で治療していない状態から治療している状態になったわけではないので、再治療と分けた。男女、年齢、地域、過去の治療歴の分類などの情報が得られたが、療研の薬剤感受性サーベイの主な目的が未治療耐性を知ることであり、既治療症例についてそれぞれの症例の過去の治療レジメンや治療時期の情報が収集されていない。また、過去の治療歴の分類も療研全研究を通じて定まっていたわけではないため、過去の治療歴の分類を次のとおり解釈し前後のサーベイと比較した。1992年までの既治療例での過去の治療の表現としては、①確実になし、②今回発見で入院直前2週未満、③今回発見で入院直前2週以上、④今回再治療開始、⑤再治療の継続、という表現が用いられてきたため、1997年以降の表現と対応させるため、①確実になし、②今回発見で入院直前2週未満、を未治療、③今回発見

で入院直前2週以上、を治療継続、④今回再治療開始、を再治療、⑤再治療の継続を再治療継続とした。1997年の調査では、再治療と再治療継続の別を明示的には分けてなく、再治療の中には再治療継続も含んだ数字となった。2002年には、入院前治療ありなし、初回治療再治療の2項目の分類があったので、2×2で4分類とした。

結 果

療研研究対象中の再治療の割合は、1977年20.9%、1982年20.3%、1987年13.2%、1992年13.6%、1997年再治療継続とあわせて12%、2002年9.9%、と1982～87年に大幅に減少し、その後も減少傾向にある。また、初回治療継続、再治療継続も減少傾向にあり、初回治療患者が増加した。再治療結核患者の年齢は、初回治療より5年年長で1977年48歳であったが、2002年には66歳となっていた。薬剤耐性の頻度はTable 1のとおりで、INHでは

Table 1 Proportion of drug resistance among relapse cases, Ryoken

| Drug | 1977 | 1982 | 1987 | 1992 | (1997) | 2002 |
|-------------|------|------|------|------|--------|------|
| INH 0.1/0.2 | 38.7 | 23.4 | 27.0 | 23.4 | (37.6) | 15.9 |
| INH 1 | 24.6 | 14.3 | 14.3 | 16.1 | 10.1 | |
| RFP | 10.1 | 9.7 | 11.1 | 8.1 | (23.9) | 7.5 |
| SM | 7.7 | 7.1 | 13.5 | 7.3 | (26.4) | 11.7 |
| EB | 4.4 | 11.0 | 13.5 | 0.8 | (16.8) | 7.8 |

%

Table 2 Proportion of drug resistance by independent factors

| | No. | INH resistance | | | RFP resistance | | | MDR | | |
|--------------------|-----|----------------|-------|------------------|----------------|-------|------------------|-----|-------|------------------|
| | | No. | Prop. | OR (95% CI) | No. | Prop. | OR (95% CI) | No. | Prop. | OR (95% CI) |
| Total | 308 | 49 | 16% | | 23 | 7% | | 21 | 7% | |
| Male | 245 | 38 | 16 | 1 | 18 | 7 | 1 | 16 | 7 | 1 |
| Female | 63 | 11 | 17 | 1.15 (0.55-2.41) | 5 | 8 | 1.09 (0.39-3.05) | 5 | 8 | 1.23 (0.43-3.51) |
| <50 | 48 | 11 | 23 | 1.74 (0.82-3.7) | 10 | 21 | 5.00 (2.05-12.2) | 8 | 17 | 3.80 (1.48-9.75) |
| >50 | 260 | 38 | 15 | 1 | 13 | 5 | 1 | 13 | 5 | 1 |
| Japanese | 298 | 45 | 15 | 1 | 19 | 6 | 1 | 17 | 6 | 1 |
| Foreign born | 9 | 4 | 44 | 4.50 (1.16-17.4) | 4 | 44 | 11.7 (2.91-47.4) | 4 | 44 | 13.2 (3.25-53.8) |
| Geographical area | | | | | | | | | | |
| Kinki area | 89 | 18 | 20 | 1.54 (0.81-2.92) | 10 | 11 | 2.78 (1.18-6.59) | 9 | 10 | 2.69 (1.09-6.61) |
| Others | 219 | 31 | 14 | 1 | 13 | 6 | 1 | 12 | 5 | 1 |
| Big cities | 160 | 29 | 18 | 1.42 (0.76-2.63) | 16 | 10 | 2.24 (0.89-5.61) | 15 | 9 | 2.45 (0.92-6.49) |
| Others | 148 | 20 | 14 | 1 | 7 | 5 | 1 | 6 | 4 | 1 |
| Previous treatment | | | | | | | | | | |
| Cure/complete | 266 | 40 | 15 | 1 | 17 | 6 | 1 | 16 | 6 | 1 |
| Default | 34 | 7 | 21 | 1.46 (0.60-3.59) | 4 | 12 | 1.95 (0.62-6.19) | 3 | 9 | 1.51 (0.42-5.48) |
| Failure | 8 | 2 | 25 | 1.88 (0.37-9.66) | 2 | 25 | 4.88 (0.92-26) | 2 | 25 | 5.21 (0.97-27.9) |
| Job | | | | | | | | | | |
| Part time | 17 | 6 | 35 | 3.15 (1.11-8.95) | 5 | 29 | 6.32 (1.91-19.9) | 5 | 29 | 7.16 (2.25-22.8) |
| Others | 291 | 43 | 15 | 1 | 18 | 6 | 1 | 16 | 5 | 1 |

明らかに減少していたが、その他の薬剤では明確な傾向を示していない。因子ごとの耐性結核の割合は Table 2 のとおりで、男女差はなく、年齢は若年で耐性が多く、RFP、多剤耐性結核では有意差があったが、その他の薬では有意ではなかった。外国人では、INH、RFPとも耐性が多かった。地域別では、近畿地方で耐性が多い傾向、政令指定都市、東京都と大阪府を含む大都市部に耐性が多い傾向にあり、RFPのみ、近畿地方は他の地域より耐性頻度が高く、その他はいずれも有意差はなかった。前回の治療成績では、治療失敗>治療中断>治癒または治療完了、の順に耐性頻度が低くなっていたが、有意差はなかった。治療では、臨時雇用で他の者に比して耐性頻度が高くなっていたが、臨時雇用は、20~59歳までの者に多いため、同じ年齢で比較したところ、RFP耐性は、常勤労働者で35名中3名(9%)が耐性、無職で35名中7名(20%)が耐性、臨時雇いでは17名中5名(29%)が耐性と、やはり臨時雇いで耐性頻度が高い傾向にあったが、有意差はなかった。

まとめと考察

再治療の耐性頻度は初回治療より高いが、INHでは低

下傾向を示しており、その他の薬でも増加傾向になかった。また、入院患者中の再治療自体の割合も低下しており、結核疫学状況全体としては、再発の問題は以前より軽快傾向にあるといえる。

耐性の因子としては、若年者、外国人、臨時雇いなどがあげられており、初回治療と同様の傾向といえる。前回治療では、治療失敗、中断、治癒または治療完了の順に耐性頻度が低くなっていたが有意差はなかった。

文 献

- 1) Hanif M, Malik S, Dhingra K: Acquired drug resistance pattern in tuberculosis cases at the State Tuberculosis Center, Delhi, India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13: 74-78.
- 2) Quy HTW, Lan NTN, Borgdorff MW, et al.: Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7: 631-636.

———— The 84th Annual Meeting Symposium ————

RESEARCH AND CONTROL OF RELAPSE TUBERCULOSIS CASES

Chairpersons: ¹Fumio YAMAGISHI and ²Makoto TOYOTA

Abstract With this symposium, we focused on the relapse of tuberculosis in Japan. Out of 19,893 tuberculosis patients registered in 2007 in Japan, 7.48% were classified as relapse cases. Relapse cases have the risk of acquired drug resistance. But we have few analyses of the proportion of relapse tuberculosis cases with standard short course regimens for six months, factors contributing to tuberculosis relapse and the proportion of drug resistance among relapse TB cases in Japan. Therefore we analyzed the relapse tuberculosis cases in two rural areas and three urban areas. We also analyzed the proportion of drug resistance among relapse cases with the data of drug susceptibility survey of Ryoken.

1. Research of relapse tuberculosis cases: Makoto TOYOTA (Kochi City Public Health Center)

To clarify the relapse rate and factors contributing to tuberculosis relapse, we investigated the relapse tuberculosis cases in the municipality where the proportion of elderly tuberculosis patients was high. Out of 902 tuberculosis patients registered in Kochi City Public Health Center during 10 years, 20 pulmonary tuberculosis patients were confirmed relapse cases with

initial registered records. Pretreatment cavitations, sputum culture positivity at 2 months, medical miss-management (e.g. number of doses, duration of therapy) and poor adherence were considered to be factors contributing to tuberculosis relapse. Out of 20 relapse cases, 12 cases were detected with symptoms, while only 3 cases were detected by examination in law.

2. A clinical study on relapse cases of pulmonary tuberculosis: Shuichi TAKIKAWA (National Hospital Organization Nishibeppu National Hospital)

The relapse of pulmonary tuberculosis was investigated. In the cases with a treatment history before short course chemotherapy, drug resistance rate was high, and thus it needs to be cautious of drug resistance at the time of the retreatment. In the cases with a treatment history of short course chemotherapy, relapse cases were recognized more significantly in male cases aged 70's. In the cases that deviated from the standard treatment and that became impossible to use rifampicin, it should be careful to emergence of isoniazid resistance.

3. The current status of the recurrence tuberculosis cases in Tokyo: Michiko NAGAMINE (Specific Disease Control Section, Tokyo Metropolitan Government Bureau of Social Welfare and Public Health)

As for the background of the patient whose disease has relapsed, unstable elements are observed. After any symptom, more patients are diagnosed as a relapse case rather than finding by a medical check up. And more than half are related to homeless or life without fixed address. Their status of insurance is the livelihood protection, no insurance or the national health insurance. By RFLP analysis in Shinjuku city, some clusters have recurrent cases, one of clusters has both a relapse and exogenous reinfection. This is able to elucidate an infectious state. Like this, the analysis of each cluster can help effective countermeasures.

4. Recurrence of tuberculosis in the City of Yokohama between 2004 and 2008: Michihiko YOSHIDA (Shinagawa Public Health Center), Takahiro TOYOZAWA (Yokohama Public Health Center)

To identify the TB recurrence rate, we studied a cohort of 40 cases (treatment completion 36 cases, interruption 4 cases) of whom had a previous history of TB treatment including isoniazid and rifampicin. The time for relapse was 7.9 ± 8.6 years and the overall relapse rate was 0.6% (0.47–0.7%). Our study suggested the relapse was almost equal to the low incident countries but the long term follow-up and surveillance data should be carefully evaluated.

5. Comparison of the retreatment cases of pulmonary tuberculosis: Yuka SASAKI (National Hospital Organization Chiba-East National Hospital)

To investigate the factors of the retreatment of pulmonary tuberculosis, 134 retreatment cases were studied. The factors leading to retreatment were cavitory and large lesions in chest X-p, sputum smear positive and heavy alcohol-drinkers. The factors leading to defaulting of the treatment were lack in

understanding of the treatment and their economic problems. Reexamination of the treatment and support of the patients are important to prevent the retreatment of the pulmonary tuberculosis.

6. Proportion of drug resistance among relapse tuberculosis cases, summary of Ryoken studies 1977–2002: Takashi YOSHIYAMA (Fukujuji Hospital)

Background and objective: We have no historical analysis of the proportion of drug resistance among relapse TB cases. Therefore we would like to analyze the proportion of drug resistance among relapse cases in Japan.

Method: Re-analysis of the data of drug susceptibility survey of Ryoken from 1977 to 2002.

Result: The proportion of relapse cases among Ryoken has decreased in 1982–1987 and that proportion was 10% in 2002. The average age of relapse cases was 5 years older than the new cases and it was 66 years in 2002. The proportion of drug resistance among relapse cases has decreased from 39% (in 1977) to 16% (in 2002) for isoniazid, was stable and around 10% for rifampicin with 7.5% in 2002. The risk factors for drug resistance were younger age, foreigners and part time job. The proportion of drug resistance was higher among cases that were failure with previous treatment, then default with previous treatment and lower among cases with cure/completion at the previous treatment but this tendency was without significance.

Key words: Tuberculosis, Relapse, Factors contributing to tuberculosis relapse, Defaulter, Drug resistance

¹National Hospital Organization Chiba-East National Hospital,

²Kochi City Public Health Center

Correspondence to: Makoto Toyota, Kochi City Public Health Center, 2-4-1, Marunouchi, Kochi-shi, Kochi 780-0850 Japan. (E-mail: kc-140200@city.kochi.lg.jp)