

大阪市における多剤耐性肺結核患者の背景 および治療成績と服薬支援

¹津田 侑子 ¹松本 健二 ¹小向 潤 ¹植田 英也
¹竹川 美穂 ¹芦達麻衣子 ¹清水 直子 ¹齊藤 和美
¹廣川 秀徹 ²下内 昭

要旨：〔目的〕今後の結核対策に資することを目的に、大阪市における多剤耐性（Multidrug resistant: MDR）肺結核患者の背景および治療成績と服薬支援状況について分析した。〔方法〕2009～2014年、大阪市の新登録肺結核患者のうちMDR患者52人を対象とし、比較群として2011～2014年、大阪市の新登録肺結核患者のうち非MDR患者2,626人を用いた。両群の、①背景因子を比較し、多重ロジスティック回帰分析にてMDRに影響する患者背景因子を検討し、②治療成績およびDOTSタイプの比較、③DOTSタイプ別失敗中断割合の比較を行った。〔結果〕①MDR患者は52人（1.2%）で、MDRと関連した要因は、再治療（オッズ比 6.91）、外国出生（5.16）、有保険（2.74）であった。②MDR患者では、治療成功27.4%、失敗中断23.6%、転出17.6%、死亡31.4%であり、転出・死亡を除いた治療成績では、MDR患者は失敗中断割合46.2%と、非MDR患者の5.6%より有意に高かった。MDR患者のDOTS未実施割合は9.8%と、非MDR患者の2.2%より有意に高かった。③MDR患者ではBタイプでの失敗中断割合は47.4%、Cタイプ・未実施では42.9%であり有意差はなかった。非MDR患者では、Bタイプでの失敗中断割合は3.2%、Cタイプ・未実施では8.9%と、Cタイプ・未実施で有意に失敗中断割合が高かった。〔考察〕MDR患者では失敗中断割合が高いにもかかわらず、DOTS未実施割合が高かったため、DOTS導入を徹底し質の高い患者支援が必要と考えられた。一方で、DOTS強化のみによる治療成績向上には限界があるため、MDR患者における外国出生割合が高いことを考慮に入れるなど、患者それぞれに応じた治療継続できるための医療提供と社会生活環境支援が重要と考えられた。

キーワード：肺結核，多剤耐性，治療成績，DOTS，患者背景

緒 言

全国における、新登録肺結核患者のうち培養陽性に占める多剤耐性（Multidrug resistant: MDR）割合は、2010年以降概ね0.6～0.8%で推移している¹⁾。一方、大阪市では、2013年までは1%を超えており、2014年は0.6%と全国と同程度まで減少したが²⁾、この傾向が定着するかどうかは今後の課題である。

多剤耐性結核（MDR-TB）は、今後の結核対策における重要な課題であるが、治療成績と服薬支援に関する詳細な報告は少ない。今回、大阪市における多剤耐性肺結

核患者を対象として、背景および治療成績と服薬支援実施状況について検討したので報告する。

方 法

（1）対象

2009～2014年の大阪市における新登録肺結核患者で、培養陽性かつ薬剤感受性結果把握患者のうち、少なくともINH（isoniazid）とRFP（rifampicin）の両剤に耐性であったMDR患者52人を対象者とした。比較群として、2011～2014年大阪市における新登録肺結核患者で、培養陽性かつ薬剤感受性把握患者のうち、INHとRFPの両

¹大阪市保健所，²大阪市西成区保健福祉センター

連絡先：津田侑子，大阪市保健所，〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000
 (E-mail: yuuk-tsuda@city.osaka.lg.jp)
 (Received 7 Jan. 2017/Accepted 13 Apr. 2017)

剤またはいずれかに感受性があった非MDR患者2,626人を用いた。

(2) 方法

① MDR患者の背景と関連要因

MDR患者と対照の非MDR患者をそれぞれ背景因子とクロス集計し、 χ^2 検定およびFisherの正確確率検定、t検定を用い比較検討した。検討項目は、性別、年齢、治療歴、出生国、保険区分、職業、発見方法、症状、発見の遅れ、病型、喀痰塗抹検査等とした。MDRに影響を与える因子を探索するために、MDRの有無を目的変数とし、前述の検討項目すべてを説明変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。

② MDR患者と非MDR患者の治療成績およびDOTSタイプの比較

MDR患者と非MDR患者を、それぞれ治療成績および地域DOTSタイプとクロス集計し、Fisherの正確確率検定を用い比較検討した。

治療成績については、疫学情報センターの結核登録者情報システムにおける治療成績の判定に従い、治癒、治療完了、治療失敗、脱落中断、転出、死亡、治療中(12カ月を超える治療)に分類した³⁾。ただし、12カ月を超える治療は、治療終了時の結果を用い、12カ月を超えるもので調査時に治療中のもののみ治療中とした。治癒は十分な治療期間を満了し、少なくとも連続した培養陰性を2回確認、うち1回は治療終了月を含む3カ月以内とした。治療完了は、培養陰性は確認されなかったが十分な治療期間を満了することとした。治療失敗は治療開始後5カ月目以降に採取された検体から培養陽性を確認とした。脱落中断は連続60日以上の治療中断、あるいは不十分な治療期間とした。MDRの治療期間は原則として、当時の医療基準⁴⁾に従い菌陰性から24カ月間とした。なお、治癒、治療完了については「治療成功」として、治療失敗、脱落中断については「失敗中断」として検討した。

DOTSのタイプは、日本版21世紀型DOTS戦略を参考に⁵⁾、以下のように分類した。Aタイプ：週5日以上服薬確認。Bタイプ：週1日以上服薬確認。Cタイプ：月1日以上連絡確認。喀痰塗抹陽性はBタイプ以上のDOTSを考慮し、中断リスクが高いと判断した場合Aタイプを選択した。喀痰塗抹陰性はCタイプ以上のDOTSを考慮し、中断リスクが高いと判断した場合、BあるいはAタイプを選択した。すべてのDOTSを拒否された場合DOTS未実施とした。服薬期間中に、トータル3分の1以上DOTS未実施期間がある場合も未実施とした。2種類以上のDOTSタイプを実施した場合は実施回数の少ないタイプとした(例：BとAが混在の場合はBとする)。ただし回数の少ないタイプが1カ月以内の場合は、回数

の多いタイプとした。なお、治療終了まで入院で服薬確認していたもの(死亡・転出含む)を院内DOTS、重篤な状態や死亡後の結核診断等、結核治療できなかったものをDOTS不可とし、DOTSタイプの分析からは除外した。

③ MDR患者と非MDR患者におけるDOTSタイプ別失敗中断割合の比較

MDR患者と非MDR患者のそれぞれについて、DOTSタイプ別の、転出、死亡、治療中を除いた失敗中断割合について、 χ^2 検定およびFisherの正確確率検定を用い比較検討した。

なお、いずれも有意確率5%未満を有意差ありとし、データの解析にはSPSS17.0を用いた。

結 果

(1) MDR患者の背景と関連要因

2009～2014年6年間で、大阪市における新登録肺結核患者5,973人のうち、培養陽性でかつ薬剤感受性結果が把握されていた患者は4,273人で、このうちMDR患者は52人(1.2%)であった。なお、MDR患者52人のうち、INH+RFP+KM(kanamycin)+LVFX(levofloxacin)に耐性をもつ超多剤耐性結核(Extensively drug resistant tuberculosis: XDR-TB)患者は12人(23.1%)であった。

対象のMDR患者(52人)と比較群の非MDR患者(2,626人)の背景比較をTable 1に示す。MDR患者は、男性38人(73.1%)、女性14人(26.9%)で、平均年齢は57.4歳と、非MDR患者の65.0歳より有意に低かった。また、MDR患者では、再治療割合42.3%、外国出生割合19.2%、有保険割合84.6%、健診発見割合26.9%と、それぞれ非MDR患者と比較し有意に高かった。なお、MDR外国出生10人の出身国は、中国3人、韓国3人、モンゴル2人、フィリピン1人、ベトナム1人であった。

MDR/非MDRと各項目の関連の強さを観察するために行った、多重ロジスティック回帰分析の結果をTable 2に示す。MDRと関連した要因は、再治療(オッズ比6.91)、外国出生(5.16)、有保険(2.74)であった。

(2) MDR患者と非MDR患者の治療成績およびDOTSタイプの比較

Table 3に、MDR/非MDR患者の治療成績とDOTSタイプの比較を示す。治療成績については、MDR患者では、治癒と治療完了を合わせた治療成功が27.4%、治療失敗と脱落中断を合わせた失敗中断が23.6%、転出17.6%、死亡31.4%であり、非MDR患者では、治療成功72.3%、失敗中断4.3%、転出1.5%、死亡21.9%であった。転出・死亡を除いた治療成績でみると、MDR患者では失敗中断割合46.2%(12/26人)と、非MDR患者の5.6%(112/1998人)より有意に高かった。

またDOTSタイプについては、MDR患者では、DOTS実施90.2%（Aタイプ2.4%、Bタイプ68.3%、Cタイプ19.5%）、未実施9.8%であり、非MDR患者では、DOTS実施97.8%（Aタイプ11.6%、Bタイプ63.4%、Cタイプ22.8%）、未実施2.2%であった。MDR患者では、非MDR患者よりDOTS未実施割合が有意に高かった。

（3）MDR患者と非MDR患者におけるDOTSタイプ別失敗中断割合の比較（転出、死亡、治療中を除く）

MDR患者において、AタイプDOTSが導入されていたのは1人のみで転出しており、BタイプおよびCタイプ・未実施別の失敗中断割合について検討した（Table 4）。MDR患者におけるBタイプでの失敗中断割合は

47.4%（9/19人）、Cタイプ・未実施では42.9%（3/7人）であり有意差はなかった。一方、非MDR患者においては、Bタイプでの失敗中断割合は3.2%（36/1,129人）、Cタイプ・未実施では8.9%（39/440人）と、Cタイプ・未実施で有意に失敗中断割合が高かった。

また、MDR患者で失敗中断となった12人（XDR-TB患者が5人）についてTable 5に示す。男性9人、女性3人で、初回治療5人、再治療7人、日本出生が10人、外国出生が2人であった。DOTSタイプは、Bタイプ9人、Cタイプ2人、未実施1人であった。失敗中断理由は、患者自身の判断による不規則内服や自己中断が5人、不適切治療や有効薬剤が少ない、副作用による治療難化な

Table 1 Background of MDR/non-MDR pulmonary tuberculosis patients

Variables	MDR (n=52)	Non-MDR (n=2,626)	P value
Sex			
Male	38 (73.1)	1,898 (72.3)	0.898
Female	14 (26.9)	728 (27.7)	
Age			
Average ± SD (years)	57.4 ± 20.2	65.0 ± 18.0	< 0.01
≤ 49	19 (36.5)	542 (20.6)	< 0.01
50 ≤	33 (63.5)	2,084 (79.4)	
Treatment history			
New treatment	30 (57.7)	2,382 (90.7)	< 0.001
Retreatment	22 (42.3)	244 (9.3)	
Country of birth (Excluded 44 unknowns)			
Born in Japan	42 (80.8)	2,515 (97.4)	< 0.001
Foreign born	10 (19.2)	67 (2.6)	
Health insurance (Excluded 33 unknowns)			
Public insurance	44 (84.6)	1,803 (69.5)	< 0.05
Welfare/Non-insurance	8 (15.4)	790 (30.5)	
Occupation (Excluded 2 unknowns)			
Employed	19 (36.5)	831 (31.7)	0.455
Unemployed	33 (63.5)	1,793 (68.3)	
Opportunity of diagnosis (Excluded 20 unknowns)			
Medical examination	14 (26.9)	274 (10.5)	< 0.001
Hospital visit with symptoms/During treatment of other diseases	38 (73.1)	2,332 (89.5)	
Respiratory symptoms (Excluded 24 unknowns)			
Yes	30 (58.8)	1,694 (65.1)	0.354
No	21 (41.2)	909 (34.9)	
Other symptoms (Excluded 35 unknowns)			
Yes	28 (54.9)	1,638 (63.2)	0.224
No	23 (45.1)	954 (36.8)	
Onset ~ First visit (Excluded 540 unknowns)			
< 2 months	37 (90.2)	1,635 (78.0)	0.059
2 months ≤	4 (9.8)	462 (22.0)	
First visit ~ diagnosis (Excluded 453 unknowns)			
< 1 month	29 (67.4)	1,562 (71.6)	0.551
1 month ≤	14 (32.6)	620 (28.4)	
Sputum-smear test (Excluded 1 unknown)			
Positive	37 (71.2)	1,764 (67.2)	0.547
Negative	15 (28.8)	861 (32.8)	
Chest X-ray (Excluded 28 unknowns)			
Cavitary	16 (30.8)	798 (30.7)	0.993
No cavitary	36 (69.2)	1,800 (69.3)	

Unit: Number of people (%). Tested by χ^2 test, Fisher's exact test and t-test

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of the factors associated with MDR pulmonary tuberculosis

Variables		OR	95% CI	P value
Treatment history	New treatment	1		
	Retreatment	6.91	3.52–13.58	<0.001
Country of birth	Born in Japan	1		
	Foreign born	5.16	1.79–14.90	<0.001
Health insurance	Welfare/Non-insurance	1		
	Public insurance	2.74	1.06–7.08	<0.01

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test: P=0.237. All the variables in Table 1 were considered as independent variables.

Table 3 Treatment outcome and DOTS types in MDR and non-MDR pulmonary tuberculosis patients

	MDR (n=52)	Non-MDR (n=2,626)	P value
Treatment outcome (Excluded 20 under treatments)			
Treatment success	14 (27.4)	1,886 (72.3)] <0.001
Cured	9 (17.6)	1,434 (55.0)	
Treatment completed	5 (9.8)	452 (17.3)	
Failure/Lost to follow up	12 (23.6)	112 (4.3)] <0.05
Treatment failure	6 (11.8)	10 (0.4)	
Lost to follow up	6 (11.8)	102 (3.9)	
Transfer out	9 (17.6)	38 (1.5)	
Died	16 (31.4)	571 (21.9)	
Types of community DOTS (Excluded 772 hospitalized DOTS/impossibilities and 3 unknowns)			
DOTS type	37 (90.2)	1,821 (97.8)] <0.05
A type (at least five times per week)	1 (2.4)	217 (11.6)	
B type (at least once per week)	28 (68.3)	1,180 (63.4)	
C type (at least once per month)	8 (19.5)	424 (22.8)	
DOTS not conducted	4 (9.8)	41 (2.2)	

Unit: Number of people (%). Tested by Fisher's exact test

Table 4 Proportion of failure/lost to follow up cases of MDR/non-MDR by types of community DOTS (Excluded transfer out, died and under treatment cases)

Types of community DOTS	MDR	P value	Non-MDR	P value
B type	47.4%] 1.000	3.2%	<0.001
C type/DOTS not conducted	42.9%		8.9%	

Tested by χ^2 test or Fisher's exact test

ど医療側の理由が7人であった。

考 察

(1) MDR患者の背景と関連要因

2009～2014年の大阪市における新登録肺結核培養陽性患者（感受性不明者除く）のうち、MDR患者は1.2%と、2009年以降の全国（0.6～0.8%）より高かった¹⁾²⁾。MDRに影響を与える因子を分析した結果、再治療、外国出生、有保険で有意にMDRリスクが高くなっていた。再治療でMDRの割合が高いことは、これまで先行研究で多く報告されており^{6)～9)}、本研究においても、再治療で初回治療に比べMDRリスクが6.91倍高くなっており、同様の結果であった。また、外国出生患者において

もMDRリスクが高いことは報告されており⁹⁾、本研究においても日本出生より5.16倍MDRリスクが高かった。なお、INHおよびRFPいずれか1剤に耐性であった割合については、有意差は認められなかったものの、本研究に用いた比較群の非MDR患者2,626人のうち、外国出生67人中INH耐性7.5%（5/67人）、RFP耐性3.0%（2/67人）であり、日本出生のINH耐性4.9%（122/2,515人）、RFP耐性0.8%（20/2,515人）より高い傾向があった。近年、外国出生結核患者の割合は増加傾向であり、出身国もフィリピン、中国、ベトナムなど¹⁰⁾、WHO定義による高MDR-TB負担国が多くを占めている¹¹⁾。実際、MDR患者に占める外国出生割合も増加しており¹²⁾、本研究における外国出生MDR 10名の出身国も、日本よりMDR割

Table 5 Failure/lost to follow up cases with MDR pulmonary tuberculosis

No.	Treatment outcome	Age	Sex	Treatment history	Country of birth (Time of entry to Japan)	Chest X-ray	Sputum-test	DOTS	Reason for failure/lost to follow up
1	Treatment failure	70s	Male	Retreatment	Japan	b II 3	S (±), C (+) XDR	Not conducted	Refused DOTS and took medicine irregularly after discharge. As a result, culture which was already negative in the hospital during the course of treatment, again became positive after 7 months.
2	Treatment failure	50s	Female	New treatment	Japan	r II 2	S (±), C (+)	B	Identified as MDR 6 months after initial treatment.
3	Treatment failure	60s	Male	New treatment	Japan	r II 2	S (1+), C (+)	B	Drug sensitivity test was not performed during the initial treatment. Treatment was inappropriate as only 1 or 2 drugs were used.
4	Treatment failure	50s	Male	Retreatment	Japan	r III 2	S (±), C (+)	B	Took medicine irregularly due to the lack of patients understanding and cooperation. Thus, culture which was already negative in the hospital during the course of treatment, again became positive 8 months after initial treatment.
5	Treatment failure	50s	Male	Retreatment	Japan	b III 3	S (3+), C (+)	B	Treatment became difficult due to side effects and culture continued to be positive until 6 months after initial treatment.
6	Treatment failure	60s	Male	Retreatment	Japan	b III 2	S (-), C (+) XDR	B	Only a few drugs were sensitive. Thus, culture which was initially negative, again became positive after 6 months.
7	Lost to follow up	30s	Male	Retreatment	Foreign born (3 months ago)	r III 2	S (-), C (+)	C	Four months after culture was confirmed to be negative, we failed to locate the whereabouts of the patient.
8	Lost to follow up	70s	Male	New treatment	Japan	l III 2	S (2+), C (+) XDR	B	12 months after the culture was confirmed to be negative, the patient quit the treatment at his own discretion.
9	Lost to follow up	40s	Female	Retreatment	Japan	r III 1	S (1+), C (+) XDR	B	20 months after culture was confirmed to be negative, the treatment was discontinued as per doctor's advice/suggestion.
10	Lost to follow up	60s	Male	New treatment	Japan	b III 2	S (±), C (+)	B	23 months after culture was confirmed to be negative, the treatment was discontinued as per doctor's advice/suggestion. The patient manifested side effects of the drugs.
11	Lost to follow up	60s	Male	New treatment	Japan	b III 2	S (-), C (+)	B	Although the treatment was performed uninterrupted for 24 months after the culture was found to be negative, only single-drug (ethambutol) was administered.
12	Lost to follow up	20s	Female	Retreatment	Foreign born (3 and a half years ago)	b II 2	S (2+), C (+) XDR	C	15 months after culture was confirmed to be negative, the patient discontinued the treatment and later returned back to the home country.

合の高い国々であった¹³⁾。今後、外国人結核対策の中で、薬剤感受性検査を含む菌検査の実施および結果の把握、健診による早期発見による二次感染の防止、通訳派遣による患者支援を行うことがさらに重要となってくる。一方で、有保険者でMDRリスクが高くなっているのは、生活保護・無保険者に比べ、社会活動の活発さにより感染機会が多くかつ多様であるということに加え、大阪市では、生活保護受給者や無保険の患者に対しては、服薬中断リスクが高いためAタイプDOTSが導入されることが多く、確実な治療につながっており、再治療時に耐性を獲得しにくいことなどが影響しているのではないかと推察されたが、他に今回検討していない変数が背景にある可能性も考えられた。

(2) 治療成績およびDOTSタイプ

転出・死亡を除いた治療成績でみると、MDR患者は失敗中断割合が46.2%と高かった。MDR患者は、長期治療や複雑治療による失敗中断のリスクがあり¹⁴⁾、また、非MDR患者を含む肺結核患者が対象であるがBタイプ以上のDOTS実施が失敗中断を減らすという報告もあることから¹⁴⁾、DOTSを含めた服薬支援を強化する必要がある。

しかし、DOTSタイプについては、本研究ではMDR患者ではDOTS未実施割合が9.8%と、非MDRの2.2%より有意に高く、Bタイプ以上の導入割合では差は認められなかった。すなわち、MDR患者であるからといってDOTSがより強力に実施されているわけではなかった。MDR患者では治療失敗中断リスクがあり、MDRと判明すれば、よりDOTSを強化する必要がある、むしろMDR患者でのDOTS未実施割合が低くあることが望ましい。また、Aタイプ導入の割合も非MDR患者よりも低い傾向であり、DOTSに関してはまだ課題があると考えられた。

一方で、DOTSタイプ別の失敗中断割合について検討したところ、MDR患者ではBタイプとCタイプ・未実施の失敗中断割合に有意差は認められなかったが、非MDR患者においては、Cタイプ・未実施でBタイプよりも有意に失敗中断割合が高かった。このことから、MDR患者においては、BタイプDOTSを実施することだけでは、治療成績を改善することが困難であることも示唆された。そこで、失敗中断者12人について失敗中断理由をみると、不規則内服や自己中断など患者側の理由が5人で、不適切治療や有効薬剤が少ない、副作用による治療難渋といった医療側の理由が7人と半数を超えていた。また、5人がXDRであり、治療に難渋したケースもあった。MDR患者における治療失敗に関連する因子として、耐性薬剤数や副作用による薬剤中止などがあり¹⁵⁾、MDR患者では限られた有効薬剤の中で長期にわた

る治療が必要となる。内服が徹底されていたとしても有効薬剤が少ない、副作用の出現などで治療継続が困難となり失敗中断となることがあるため、より確実な内服のための十分な支援が重要である。

また、MDR患者では転出割合も高かったが、転出患者9人中6人が外国出生患者であった。外国出生患者では転出割合が高く¹⁶⁾、経済面も含め生活基盤が脆弱なために帰国を選択せざるをえない場合もある。MDR-TB対策が世界的な課題であることを考えると、各国との治療支援連携体制が整えられると同時に、日本国内で治療が終えられるような支援が必要である。

治療成績向上にはDOTS強化は最低限必要なことである。治療継続のためには、患者自身の疾患や治療・内服の必要性の理解、不安の軽減や生活面も含めた相談ができる関係性の構築など、単なる服薬確認にとどまらない質の高い服薬支援が重要である。しかしながら、服薬確認の回数を増やし濃厚なDOTSを導入するだけでは治療成績向上に限界があり、適切治療のための医療の質と薬剤確保¹⁷⁾、治療費の問題など、患者が安心して治療継続できるための医療提供と社会生活環境支援が必要であると考ええる。

謝 辞

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」(主任研究者 服部俊夫)の一環として行われた。また、本稿作成にあたり、貴重なご意見を頂きご協力いただいた大阪市保健所結核対策担当の職員の方々に心より感謝致します。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 厚生労働省：平成26年結核登録者情報調査年報集計結果(概況)。http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou03/14.html (2016年12月8日アクセス)
- 2) 結核研究所疫学情報センター：結核年報。新登録肺結核菌培養陽性患者数—登録時薬剤感受性結果、性、都道府県、指定都市別。http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/nenpou/ (2016年12月8日アクセス)
- 3) 疫学情報センター：結核登録者情報システム。http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/resist/attention/ (2016年12月8日アクセス)
- 4) 「結核医療の基準」。平成21年1月23日厚生労働省告示第16号。
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課通知：「結核患者に対するDOTS(直接服薬確認療法)の推進について」の一部改正について。健感発1012第5号、2011年10月12日。

- 6) 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.
- 7) Tuberculosis Research Committee (RYOKEN): Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: a nationwide survey, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 1129-1135.
- 8) Tuberculosis Research Committee (RYOKEN): Nationwide survey of anti-tuberculosis drug resistance in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 ; 19 : 157-162.
- 9) 大森正子, 下内 昭, 伊藤邦彦, 他: 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. *結核.* 2012 ; 87 : 357-365.
- 10) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報2014 (1) 結核発生動向概況・外国生まれ結核. *結核.* 2016 ; 91 : 83-90.
- 11) World Health Organization : Global tuberculosis report 2016. WHO, Geneva, Switzerland, 2016.
- 12) 結核予防会: 「結核の統計2016」, 結核予防会, 東京, 2016.
- 13) World Health Organization: Tuberculosis country profiles. <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/> (2016年12月16日アクセス)
- 14) 松本健二, 小向 潤, 笠井 幸, 他: 大阪市における肺結核患者の服薬中断リスクと治療成績. *結核.* 2014 ; 89 : 593-599.
- 15) 吉山 崇, 尾形英雄, 和田雅子: 多剤耐性結核の治療成績. *結核.* 2005 ; 80 : 687-693.
- 16) 津田侑子, 松本健二, 小向 潤, 他: 外国人肺結核の治療成績と背景因子の検討. *結核.* 2015 ; 90 : 387-393.
- 17) 吉山 崇: 多剤耐性結核への対策. *結核.* 2013 ; 88 : 749-756.

—————Original Article—————

MULTIDRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS IN OSAKA CITY: PATIENTS' BACKGROUNDS, TREATMENT OUTCOMES AND DOTS TYPES

¹Yuko TSUDA, ¹Kenji MATSUMOTO, ¹Jun KOMUKAI, ¹Hideya UEDA,
¹Miho TAKEGAWA, ¹Maiko ADACHI, ¹Naoko SHIMIZU, ¹Kazumi SAITO,
¹Hidetetsu HIROKAWA, and ²Akira SHIMOUCI

Abstract [Purpose] With an aim to mitigate the prevalence of tuberculosis (TB) in Osaka city, we analyzed the effectiveness of DOTS administration and the treatment outcomes in multidrug resistant (MDR) pulmonary TB patients.

[Methods] Fifty-two MDR patients, registered in Osaka city public health office from 2009 to 2014, were compared with 2,626 non-MDR TB patients registered in Osaka city from 2011 to 2014. First, we analyzed the factors associated with MDR by logistic regression analysis. Second, the treatment outcomes and community DOTS types (3 types) were compared between MDR and non-MDR groups. Third, for both MDR and non-MDR groups, the frequency of patients (expressed as percentage) who failed/lost to follow up was calculated for each type of community DOTS.

[Results] Fifty-two (1.2%) MDR patients were identified. Retreatment (odds ratio 6.91), born in a foreign country (5.16), and possessing public health insurance (2.74) were identified as major factors associated with MDR TB. 27.4% of MDR patients were successfully treated, 23.6% failed/lost to follow up, 31.4% died and 17.6% transferred out. When transfer-out and dead patients were excluded, 46.2% of MDR patients failed/lost to follow up. This value was significantly higher than that of the non-MDR patients (5.6%, $P < 0.05$). 9.8% MDR patients and 2.2% of non-MDR patients did not receive DOTS ($P < 0.05$ between MDR and non-MDR groups). The proportion of patients who failed/

lost to follow up was 47.4% in type B DOTS (at least once per week) and 42.9% in type C DOTS (at least once per month)/not conducted in MDR patients. No significant differences exist between these two types. In contrast, in non-MDR patients, 3.2% of type B and 8.9% of type C/DOTS not conducted patients failed/lost to follow up ($P < 0.001$).

[Discussion] Despite the high rate of failure/lost to follow up, a significant proportion of MDR patients did not receive DOTS. Thus, DOTS and high-quality patient support are necessary for successful MDR-TB treatment. On the other hand, as DOTS alone may not be enough for treatment success, it is necessary adjust medical provision and social support according to the patients' need so that they can successfully receive complete treatment.

Key words: Pulmonary tuberculosis, MDR, Treatment outcomes, DOTS, Patient's background

¹Osaka City Public Health Office, ²Nishinari Ward Office, Osaka City

Correspondence to: Yuko Tsuda, Osaka City Public Health Office, 1-2-7-1000, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka 545-0051 Japan.

(E-mail: yuuk-tsuda@city.osaka.lg.jp)

