

# 日本の MDR 結核疫学推計

## 1. MDR 疫学の指標

結核対策において、結核の疫学状況の把握はその基礎をなすいわば前提であり、これらなくしては有効かつ効率的な結核対策の立案は不可能である。近年問題となっている多剤耐性結核（MDR 結核）対策の立案を考える際にも同様である。すなわち多剤耐性結核の有効かつ効率的な対策を立案する上では多剤耐性結核の疫学状況の把握が必須である。

通常の結核の場合、年間感染危険率、罹患率、有病率の 3 者が代表的疫学指標として挙げられる。MDR でも同様に MDR 年間感染危険率、MDR 罹患率、MDR 有病率を MDR 疫学の指標として考え得る。

### 1.1. MDR 年間感染危険率

MDR の年間感染危険率を考えることは可能であるが、直接的に調査するすべはなく、MDR 結核の発生状況からの推計 2 次データとならざるを得ない。このため、MDR の 1 次的疫学指標としては適切ではないものと思われる。

### 1.2. MDR 罹患率

MDR であることの確認が必要である以上、これらの罹患率は菌陽性に限られることになるので厳密には「菌陽性 MDR 罹患率」であるが、以下簡略に「MDR 罹患率」と呼称する事にする。

通常の結核罹患と異なり、治療途上ないし治療後に非 MDR が MDR に移行する可能性があることを考えた場合、これを「初回 MDR 罹患率」、「獲得 MDR 発生率」、「MDR 結核再発患者発生率」の 3 つに分離するほうがより MDR 疫学の指標として有用と思われる。これら 3 つの合計が「MDR 罹患率」となる。

「初回 MDR」はそれまで抗結核薬投与の既往（実際のサーベイランスでは「2 週間以上の抗結核薬投与」等と厳密に定義する必要がある）の無い者が MDR 菌に感染発病するものを意味し、この初回 MDR 罹患率は、そのコミュニティでの進行中の MDR 感染伝播状況を直接的に反映する。

「獲得 MDR」は、非 MDR に感染し治療を受けたが、治療失敗ないし再発時に獲得耐性により MDR に移行した例で、そのコミュニティでの治療の質および結核対策の質を間接的に表すものと解釈し得る。治療開始時に菌陰性や薬剤感受性試験未施行等の理由により薬剤感受性不明で、治療失敗ないし再発時に MDR であることが判明した場合についてもこの範疇に含めるのが適当と思われるが、厳密な獲得 MDR（前回治療開始時に非 MDR と確認されている例）と区別して統計を

取ることが適当であろうと思われる。

「MDR 結核再発患者発生率」は、前回 MDR であったものが一度治癒を宣言された後再び MDR として再発した患者の発生状況を指す。

### 1.3. MDR 有病率

厳密には未診断の MDR 患者(そもそも結核としてすら診断されていない者、結核と診断されているが MDR であることがまだ判明していないもの)を含むが、これらの実態の調査は極めて困難と思われる。実際のサーベイランス上では有病率は「治癒を宣言されていない MDR 患者の数 (MDR としての治療を拒否しているもの、MDR として治療中の者、治療手段がなく経過観察中の者等を含む)」として定義されるしかない。

上記の定義を採用した場合、この指標には治療中で排菌陰性の MDR 患者 (MDR は治療期間が非常に長く排菌陰性化後も長く化学療法が継続される) と、菌陰性化の見込みに乏しい慢性排菌患者が同じ「MDR 有病」としてカウントされることになる。このことを考慮した場合「MDR 有病率」自体にどのような意味があるかは直ちには定かではない。この点では、「慢性排菌 MDR の有病率」を考えるほうが MDR 対策上有意義かもしれない。「慢性排菌 MDR の有病率」を考える場合には、まず「慢性排菌 MDR」の定義に関して皆のコンセンサスを得ることが必要である。例えば、「MDR と診断された後 1 年以上経過した時点で排菌陽性の事例でかつ 1 年以内に排菌陽性であることが確認されている者」等の定義が考えられる。無論これらの指標としての有用性と必要性に関しては今後の検討課題である。

### 1.4. MDR 疫学の指標として何が適当か？

以上から MDR 疫学の指標としては MDR 罹患率が現時点では一番適切ではないかと思われる。ただしこの指標には患者管理上問題となる慢性排菌の MDR 患者の実態は反映されない。よって、MDR の疫学状況を把握し対策に役立てるための指標としては、MDR 罹患率に慢性排菌 MDR 有病率ないしは「慢性排菌 MDR “罹患”率」を併用したほうがより十全であろうと思われる(上記 1.3. 項参照)。

最初に述べたように MDR 結核対策立案の上では、MDR 疫学状況の把握が必須であるが、平成 19 年 1 月に結核サーベイランスシステムが刷新される以前においてはこれらの状況の把握は著しく困難であった。これらのことから以下では 2005 年における MDR 罹患率 (ここでは肺結核に限定する) の推計を試みる。

## 2. 初回 MDR 罹患率の推計

2005 年の初回 MDR 罹患率の推計を試みる。上記したように対象は菌陽性者に限られまた、肺外結核での菌陽性率が低く加えてその中での MDR 例が稀である

(あろう)ことを考え、実際には「初回菌陽性肺結核 MDR 罹患率」を推計することになる。療研によれば、初回患者で MDR (INH「低濃度耐性」かつ RFP 耐性)例は 1982, 1987, 1992, 1997, 2002 年でそれぞれ 0.9%、0.5%、0.3%、0.8%、0.7%で一定のトレンドは認めていない。これらの%を単純に平均した場合 0.64%となる。1997 年以降での単純平均を採用すると 0.75%となる。また複十字病院での 1993~2003 年の 11 年間で初回菌陽性患者 1,912 人のうち MDR 患者は 0.63%で、上記療研のデータとそれほど異ならない。以上から初回患者での MDR 率として上記の 0.75%を採用する

2005 年における初回塗抹陽性肺結核は 10,457 人、初回「その他の菌陽性」肺結核患者は 4,638 人であった。これらで合計 15,095 人となり、2005 年一年間の初回 MDR 患者は 113 人、人口 10 万人あたり 0.088 人と推計される。

### 3. 獲得 MDR 発生率の推計

同様に 2005 年の獲得 MDR 発生率の推計を試みる。同様に実際には「菌陽性肺結核獲得 MDR 発生率」を推計することになる。これらは「再発時獲得 MDR」と「治療失敗時獲得 MDR」に区分できる。

#### 3.1. 再発時獲得耐性の推計

##### 3.1.1. 再発時の獲得 MDR 発生率の推計

再発時患者における獲得耐性率は不明である。複十字病院の 1993~2003 年 11 年間のデータでは、「前回治療開始時に主要 4 剤のいずれかに耐性と判明していない」再発患者 187 例中 11 人 (5.9%)であった。これらの再発者には菌陰性例や薬剤感受性不明例が含まれており、これらで再発患者全体の 75%を占めている。薬剤感受性不明例からの再発時 MDR 例の中には実際には初回 MDR 例が混在している可能性が高く、この点ではこれ(5.9%)が「再発時獲得 MDR 率」の推計値として過剰評価である可能性がある。他方、前回治療開始時に INH 単独耐性と判明している例は上記対象には含まれていないため、この点ではこれ(5.9%)が過小評価である可能性がある。総合した場合、上記数値(5.9%)が実際より高いか低いかは見極め難い。

療研での再治療患者中 MDR (INH「低濃度耐性」かつ RFP 耐性)率は 1982~2002 年で 19.7%~9.8%に大きくばらつき、検査法等の違いを考慮に入れても一定のトレンドが認められない。おそらくサンプリング対象に慢性排菌患者が混入することによって実際よりも大きな数値になっているものと推測される。実際に御手洗の私信によれば、2002 年療研の再治療患者 MDR 率は 9.8%だが、再発患者と推測される例のみで conservative に見積もった場合にはすくなくとも

8.6%にまでは低下する。

以上から、再発患者における獲得 MDR 率として 5.9%を採用するものとする。

### 3.1.2. 非 MDR からの年間再発患者数

2005 年における再治療（厳密には再登録）塗抹陽性肺結核は 861 人、再治療の「その他の菌陽性」肺結核患者は 362 人であった。これらで合計 1,223 人となり、同時期の初回菌陽性肺結核総数 15,095 人に対する比率としては 8.1%になる。登録中の再発による再治療患者数の実態は不明で、真の再治療菌陽性肺結核患者数はこれよりも多いだろうことは確実と思われる。複十字病院での 1993～2003 年の 11 年間で初回菌陽性患者 1,912 人に対して菌陽性再治療患者は 283 人であった。よって再治療／初回治療比は 14.8%となり上記の 8.1%と隔たりがある。

全国統計における真の再治療菌陽性肺結核患者数は不明であるので、全国統計での再治療／初回治療比も複十字病院と同様に 14.8%と仮定すると 2,234 人となる。これらにどの程度「前回 MDR であった例」が含まれるかは定かではないが、実際には極少数と思われるので、この数値を採用することにする。

### 3.1.3. 再発時獲得 MDR 発生率推計値

以上から 2005 再発時獲得 MDR 発生率として、 $2,234 \times 5.9\% = \underline{132 \text{ 人、人口 } 10 \text{ 万人あたり } 0.103 \text{ 人}}$ と推計される。

### 3.2. 治療失敗時獲得 MDR 発生率の推計

非 MDR 例における治療失敗率の実態は全く不明である。複十字病院での 1993～2003 年の 11 年間で初回菌陽性患者 1,912 人に対して非 MDR の治療失敗例は 24 例 (1.255%) でうち 18 人 (75%) が MDR であった。ただしこの中の 12 例は最初の薬剤感受性試験結果が不明で最初から MDR であったものが含まれていると思われる。また治療失敗例には紹介患者が多く、これらの点でこの数値 (1.255%) が過剰評価である可能性が高い。上記 24 例中確実に非 MDR からの治療失敗と言い得るのは 12 例 (初回菌陽性患者に対して 0.628%) であった。以上から、初回菌陽性肺患者に対する非 MDR 治療失敗患者の比率として 0.628%を採用する。これを 2005 年の全国の初回菌陽性肺結核患者 15,095 人にそのままの比率であればめると、2005 年の治療失敗患者は 95 人となる。このうち 75%が MDR とすると 71 人、人口 10 万人あたり 0.056 人と推計される。

## 4. MDR 結核再発患者発生率

この指標について推計するためのデータは非常に乏しい。しかし複十字病院の経験からは、MDR が適切に治療され一度専門医により治癒が宣言されていればこれらの再発率は一般に低いと思われる。たとえば New York でのデータでは、HIV status に係わらず MDR の治癒を宣言された者のうちの再発率は何れも 1% 程度と報告されている (Int J Tuberc Lung Dis. 2006, Vol. 10;639-648)。したがってこの指標については実質ゼロとして計算を進めることにする。

## 5. MDR 罹患率 (2005 年) の推計値

上記 1. 2. 項で述べたように「初回 MDR 罹患率」、「獲得 MDR 発生率」、「MDR 結核再発患者発生率」の合計したものが「MDR 罹患率」となるが、上記 4 項で述べたように実質的には前 2 者の合計をもって「MDR 罹患率」としてよいものと思われる。

以上から 2005 年 1 年間の初回 MDR 患者数/罹患率は 113 人、人口 10 万人あたり 0.088 人、再発時獲得 MDR 患者/発生率として 132 人、人口 10 万人あたり 0.103 人、治療失敗時獲得 MDR 患者/発生率として 71 人、人口 10 万人あたり 0.056 人 と推計され、MDR の発生患者/罹患率は 316 人、人口 10 万人あたり 0.247 人 と推計される。

## 6. 今後のサーベイランスのために

平成 19 年 1 月より刷新された新結核サーベイランスシステムでは、本項で未確定として大雑把な推計をするに留まった各指標ないし数値の多くがより信頼性のあるデータとして把握されることが期待される。しかし今後 MDR 結核対策を考えていくため MDR 疫学をより正確に把握するためには、サーベイランスの刷新だけでは十分ではなく、臨床および保健所における菌陽性患者全例での薬剤感受性検査の施行と把握、再発や治療失敗のより正確な把握、前治療歴収集の徹底等が必要であり、臨床の質の向上と共に保健所におけるより精密な情報把握が今後ますます求められているものと思われる。

2007/8/17

文責：結核研究所研究部/伊藤