

日本大阪加强结核病控制规划及耐多药结核发生趋势

Akira Shimouchi^a, Akihiro Ohkado^a, Kenji Matsumoto^b, Jun Komukai^b, Hideki Yoshida^b和Nobukatsu Ishikawa^a

通讯作者: Akira Shimouchi (e-mail: shimouchi@jata.or.jp)。

大阪市报告结核病(TB)发病率为日本最高。1999-2003年间,加强了结核病控制规划,实施阻断TB战略,以减少报告病例数。本研究的目的是通过对TB监测和常规收集数据的分析,对大阪市的控制活动,包括实施督导化疗(DOT)的效果进行评估。我们回顾了2001-2008年大阪市公共卫生办公室监测登记的所有痰涂片阳性肺结核(PTB)病例资料,以及常规结核病项目收集的资料。涂阳PTB病例DOT执行率普通民众从2001年的0%增加到2008年的68%,无家可归者病例也增加到61%。涂阳PTB病例治疗失败和未完成治疗的比例也从2001年的8.0%(52/650)下降到2006年的3.6%(20/548)。无家可归者病例中具有既往治疗史的比例从2001年的28%下降到2008年的15%。在无既往治疗史的病例中耐多药结核(MDR-TB)病例的比例从2001年的1.7%下降到2008年的0.9%。这是合乎逻辑的,因为治疗失败和未完成治疗率的降低将导致有既往治疗史的病例和TB包括耐药性TB传播的减少,因此,也将使MDR-TB发生率降低。

大阪市是全国第三大城市(2005年人口数260万),其结核病(tuberculosis, TB)报告发病率为日本最高。大阪在20世纪70年代TB报告发病率曾有所下降,但这种下降大幅放缓,且自1983年以来处于停滞状态^[1]。在此期间,大阪市的报告发病率比全国平均水平高出2-3倍。这种下降停滞的情况仅发生在少数中年失业率高的区(wards)。1998年,在市中Naniwa区开展的一项队列研究显示,30%的TB病例未完成治疗^[2]。1997年,大阪市登记的无家可归者TB病例42.9%具有既往治疗史,该比例在2001年时下降到27.4%^[3]。

为加强结核病控制规划,大阪市政府于1999-2003年间采取了以下措施:

- 1999年新成立了大阪市公共卫生办公室(Osaka City Public Health Office, OCPHO),并将24个区的TB诊断委员会(TB Diagnostic Committees, TBDC)合并为一个,整合成为OCPHO的一部分;
- OCPHO负责城市中无家可归病例的TB综合控制项目;
- 从2000年起,允许公共卫生护士常规访问大阪市以外的TB病例(由于经费限制,以前是不允许的);
- 2001年出台了阻断结核病战略(STOP TB Strategy)—2001-2010年大阪市结核病控制十年规划^[4];

- 针对无家可归者的督导化疗(directly observed treatment, DOT)和规划实施,2003年在OCPHO增设了8个公共卫生护士职位。

“阻断结核病战略”的目标是到2010年时大阪市TB报告发病率下降一半,即降至50/10万^[4]。该战略主要包括:推进含有吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)的标准治疗方案、在医院和社区使用DOT支持治疗、对病例管理进行监控和评估。治疗方案由TBDC依法批准^[5],方案的任何更改均必须由TBDC向临床医生进行建议。

根据日本法律要求,涂阳肺结核(pulmonary TB, PTB)病例应在医院隔离,直到其涂片或培养转阴为止^[5]。住院期间,大多数病例由护士实施DOT治疗。出院后,由DOT护士提供治疗支持,这可以通过DOT护士对病家的每周访问,也可由病人每周自行去一家药店来实现。对于所有无家可归的PTB病例,由一所半公立医院的DOT诊所提供每日的DOT治疗,该诊所坐落在一个面积为0.6平方公里的贫穷区域,在此区域的3万人中,2.1万人为按日取酬的无家可归者,他们生活在小旅社、避难所、公园或路边^[6]。

为了对病例管理进行监控和评估,所有24个区公共卫生办公室和OCPHO均召开队列分析会议,获取治疗方案、药物敏感试验(drug susceptibility testing, DST)结果和病例支持类型等信息。每个病例在治疗期间均要对其讨论两次,以对其治疗方案或支持方式进行必要的修改。

^a 日本防痨协会结核病研究所(RIT JATA),日本东京。

^b 大阪市公共卫生办公室,日本大阪。

投稿日期:2012年11月5日;刊发日期:2013年2月26日

doi: 10.5365/wpsar.2012.3.4.015

在日本，TB病例的报告是强制性的^[5]，每一个诊断为TB的病例均要由临床医生报告至当地公共卫生办公室。病例的个人数据将由24个区公共卫生办公室及OCPHO的公共卫生护士记录到个案管理卡上。卡上信息包括姓名、出生日期、性别、职业、合并的其它疾病、诊断、细菌学检查结果、胸部X线检查发现、治疗方案和结果。这些信息将进一步录入电子化的监测系统。在2001年之前，没有系统地收集DST结果。

本研究的目的是通过分析2001–2008年期间大阪市TB监测及常规收集的项目数据，包括耐多药TB (multidrug resistant-TB, MDR-TB) 的发生率，评估TB控制规划的效果。

方法

这是一个基于TB监测和常规收集的TB控制项目数据所进行的描述性和观察性研究。2001至2008年大阪市登记的所有涂阳PTB病例均被用于分析DST结果。

使用的指标包括所有PTB病例使用PZA比例、普通民众中所有涂阳PTB病例和无家可归者中所有PTB病例的DOT执行率、普通民众和无家可归者中所有PTB病例的既往治疗史以及涂阳PTB病例的治疗结果。对MDR-TB病例和其它病例的既往治疗史以及影响涂阳PTB的其它因素进行评估。

无家可归者定义为在公园、河岸、道路、车站或其它未经许可设施生活的人^[7]。治疗结果定义如下：失败—开始治疗5–12个月后培养结果仍为阳性者；未完成治疗—指治疗中断累计达2个月以上或治疗结束时的疗程短于标准疗程者^[8]；既往治疗病例—指病例在距目前的治疗至少2个月前，使用抗结核药物进行过至少1个月的治疗。MDR-TB定义为病例对异烟肼 (INH) 和利福平 (RFP) 同时耐药。

DSTs在大阪的3所公立医院和4所私立医院以及国立TB转诊医院进行，具体做法依据日本的操作指南^[9]。DST质量保证项目显示RFP和INH检测结果是可靠的^[10]。

使用和分析的汇总数据和电子数据库为不带姓名和出生日期的登记病例。分类资料的趋势分析使用Epi Info的 χ^2 检验，依据P值判断是否有统计学意义。

采用SPSS的Logistic回归模型进行多因素分析，对MDR-TB和其它病例进行比较。个体水平的信息只有年龄、性别、既往治疗史和住址；因此，模型中也使用这些变量。只有这些变量信息完整的病例才纳入分析。使用逐步最大似然估计并按照 <0.2 为显著性水

平选择变量进入logistic回归模型。

由于本研究中所使用的数据由公共卫生当局通过日常监测机制收集，且不包含任何可识别的身份信息，大阪市政府伦理问题办公室认定不需要进行伦理学审批。

结果

2001–2008年间，共登记5589例新发涂阳PTB病例；病例数量从2001年的821例下降到2008年的569例。这些病例中，5030例 (90%) 病例有DST结果。2001–2008年，总的TB以及涂阳TB的报告发病率均下降 (见图1)。

2001–2008年，所有PTB病例中使用含有PZA的方案进行治疗的比例每年均保持在70%以上。普通民众涂阳PTB病例的DOT执行率从2001年的0%增加到2008年的68% (321/473)，同期无家可归者所有PTB病例DOT的执行率也从0%增加到61% (114/187) (见图2)。

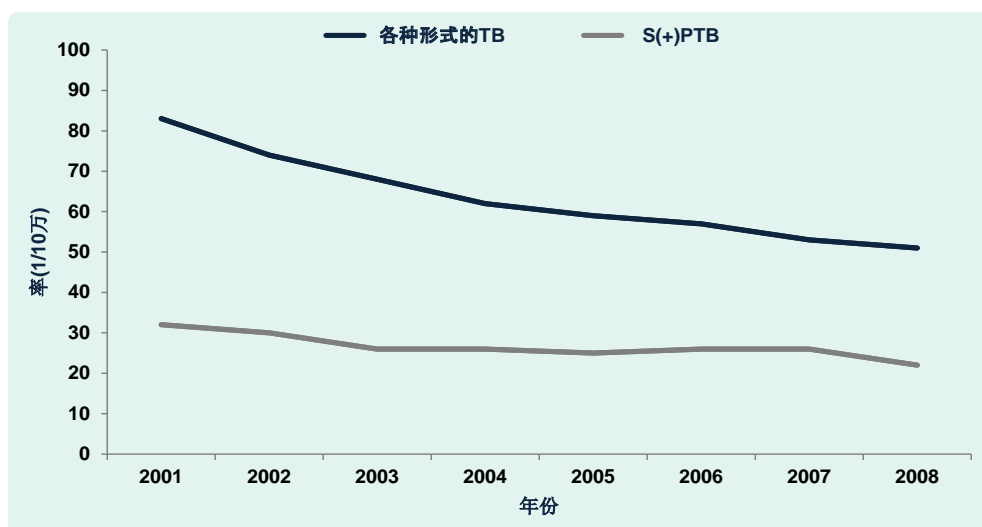
研究期间，普通民众中所有PTB病例具有既往治疗史的比例是稳定的，总体为13.5% (1931/14292)。无家可归病例具有既往治疗史的比例从2001年的27.4% (97/354人) 下降到2008年的15.1% (22/146) (见图3)。所有涂阳PTB病例治疗失败和未完成治疗者的比例从2001年的8.0% (52/650) 下降到2006年的3.6% (20/548)。

在所有涂阳PTB病例中，耐INH的比例从2001年的9.3% (63/681) 显著下降到2008年的5.3% (27/505) ($P=0.016$)。同样，耐RFP的比例从2001年的3.4% (23/681) 显著下降到2008年的2.2% (11/505) ($P=0.015$)。MDR-TB病例的比例也从2001年的2.6% (18/681) 显著下降到2008年的1.8% (9/505) ($P=0.017$) (见表1)。

无既往TB治疗史的病例耐INH的比例从2001年的6.4% (37/579) 下降到2008年的4.0% (18/446)，但差异无统计学显著性 ($P=0.212$)。这些病例耐RFP的比例也从2001年的2.4% (14/579) 下降到2008年的1.1% (5/446)，且差异有统计学显著性 ($P=0.002$)。无既往TB治疗史的病例中，MDR-TB也从2001年的1.7% (10/579) 显著下降到2008年的0.9% (4/446) ($P=0.0173$) (见表1)。

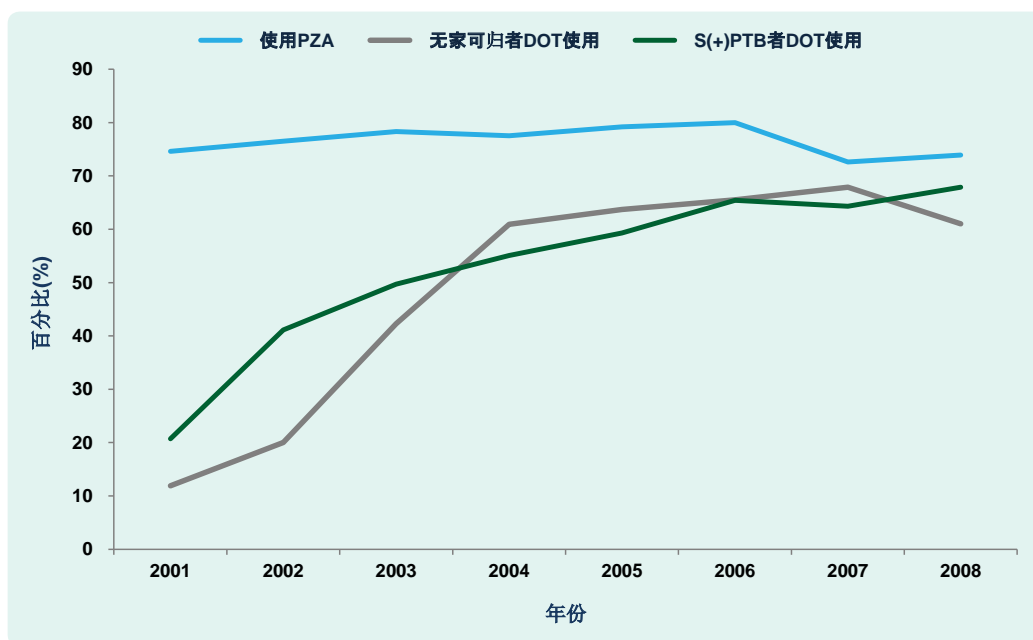
在有既往治疗史的病例中，2001–2008年间，耐INH、耐RFP或MDR-TB的比例均未见明显下降 (见表1)。

图1. 2001-2008年日本大阪市所有TB和痰涂片阳性PTB的报告发病率



TB - 结核; S(+)-PTB - 痰涂片阳性肺结核

图2. 2001-2008年日本大阪市使用PZA和DOT的TB病例比例以及无家可归病例使用DOT的比例



TB - 结核; PZA - 吡嗪酰胺; DOT - 督导化疗; S(+)-PTB - 痰涂片阳性肺结核

将MDR-TB病例 ($n=81$ 例) 与其它病例 ($N=609$ 例) 在多变量模型中进行比较, MDR-TB与既往治疗史具有显著的关联(粗OR=7.89, 95%CI为4.96-11.57, $P<0.001$; 调整后的OR=7.57, 95%CI为4.78-11.98, $P<0.001$), 与居住在Nishinari区或无家可归之间也有显著的关联(粗OR=1.73, 95%CI为1.07-2.81, 调整OR=1.58, 95%CI为0.99-2.52, $P=0.053$)。MDR-TB与性别或年龄组之间没有关联(见表2)。

讨论

自大阪市加强TB控制规划并实施阻断TB战略以来, 所有TB指标均有所改善。到2010年时TB报告发病率降至50/10万这一阻断TB战略目标^[4]在2008年时已经几乎达到(报告发病率为51/10万)。TB指标的改进包括: 使用包含PZA治疗方案进行治疗的病例比例增加和DOT执行率的提高, 治疗失败和未完成治疗比例的下降, 无家可归者既往治疗史以及耐药病例包括

图3. 2001–2008年日本大阪市普通公众和无家可归者TB病例中具有既往治疗史的比例

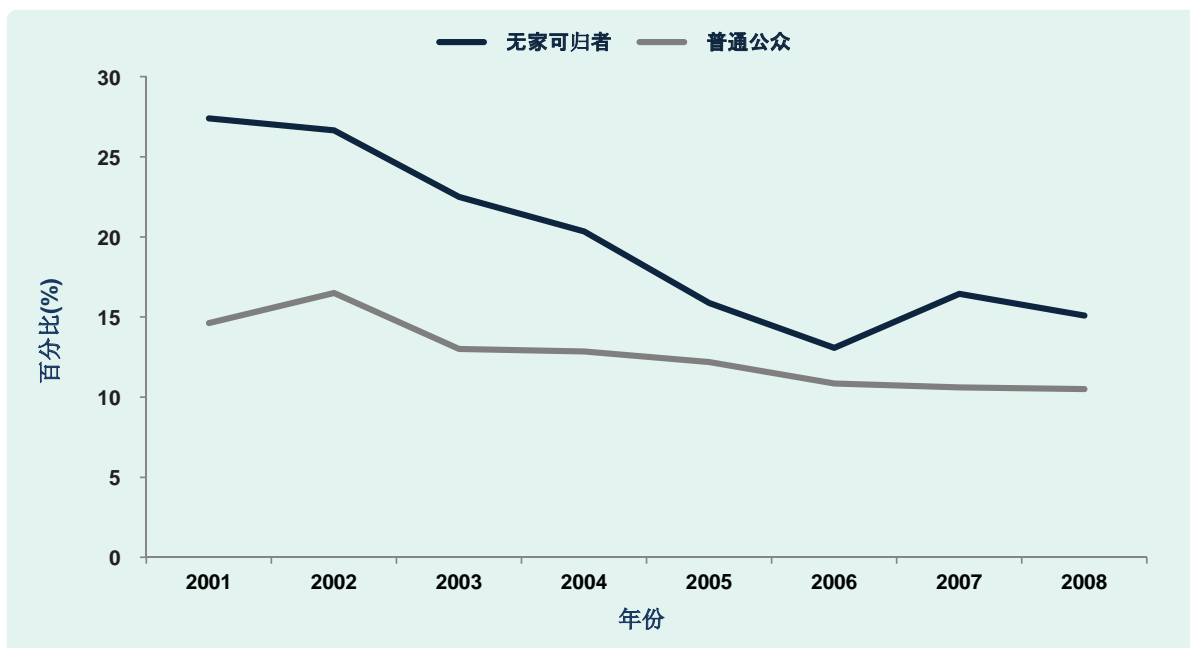


表1. 2001–2008年日本大阪市不同治疗状态涂阳肺结核病例耐异烟肼和/或耐利福平的数量和比例

年份	合计								无既往治疗史				有既往治疗史								
	所有病例*	任何H 数	任何R %	任何RH 数	任何RH %	任何RH 数	任何RH %	任何RH 数	所有病例*	任何H 数	任何R %	任何RH 数	任何RH %	所有病例*	任何H 数	任何R %	任何RH 数	任何RH %			
2001	681	63	9.3	23	3.4	18	2.6	579	37	6.4	14	2.4	10	1.7	102	26	25.5	9	8.8	8	7.8
2002	664	50	7.5	27	4.1	17	2.6	546	29	5.3	15	2.7	6	1.1	118	21	17.8	12	10.2	11	9.3
2003	651	37	5.7	19	2.9	16	2.5	568	33	5.8	16	2.8	13	2.3	83	4	4.8	3	3.6	3	3.6
2004	633	36	5.7	11	1.7	7	1.1	541	32	5.9	7	1.3	4	0.7	92	4	4.3	4	4.3	3	3.3
2005	632	26	4.1	10	1.6	5	0.8	555	19	3.4	4	0.7	2	0.4	77	7	9.1	6	7.8	3	3.9
2006	644	38	5.9	9	1.4	4	0.6	571	28	4.9	6	1.1	2	0.4	73	10	13.7	3	4.1	2	2.7
2007	620	45	7.3	18	2.9	12	1.9	548	35	6.4	7	1.3	5	0.9	72	10	13.9	11	15.3	7	9.7
2008	505	27	5.3	11	2.2	9	1.8	446	18	4.0	5	1.1	4	0.9	59	9	15.3	6	10.2	5	8.5

H- 异烟肼; R- 利福平

* 所有具有药敏试验结果的涂阳肺结核病例。

MDR-TB病例的减少。在1997年DOT开始以前, 具有治疗史的无家可归者病例比例已经出现下降, 这是由于1996年日本引入了PZA, 且在DOT开始以前, PZA使用率已经达到56%。由于所有无家可归的PTB病例均为每日DOT的目标对象, 故耐药病例的治疗结果也应该得到改善。因此, 治疗失败和未完成治疗者的比例下降将导致有既往治疗史者和社区中TB传播包括耐药TB传播的减少, 这是合乎逻辑的。

无家可归者是大阪市TB感染的高危人群, 美国报告也显示无家可归者耐药TB显著为高^[11], 另外在伦敦无家可归者与多重耐药、不能坚持治疗和失访的风险相关^[12]。1997年以来, 日本城市地区已经引入无家可归病例的DOT治疗, 如东京、横滨、川崎和名古屋, 并使治疗成功率得到了改善^[13,14]。东京新宿于2000–2006年针对无家可归者和外国人引入DOT后, 再治疗率从19.4%下降到10.0% ($P < 0.001$), MDR-TB

表2. 2001–2008年日本大阪市耐多药结核病例和所有其他阳性肺结核病例之间的比较

多重耐药		是	否	粗 OR	95% CI	P 值	调整 OR*	95%CI	P 值
年龄	小于40岁	16	3562	1.00	0.70–2.21	0.462	-	-	-
	40岁及以上	16	1047	1.24					
性别	女	15	856	1.00	0.38–1.28	0.249	-	-	-
	男	66	3753	0.70					
治疗	无既往治疗史	40	4141	1.00	4.96–11.57	< 0.001	7.57	4.78–11.98	< 0.001
	有既往治疗史	41	509	7.89					
居住	除Nishinari以外的任何区	46	3307	1.00	1.07–2.81	0.0027	1.58	0.99–2.52	0.053
	无家可归者，Nishinari区	35	1348	1.73					

粗OR – 粗比值比；调整OR – 调整比值比；CI – 可信区间。

* 对表中4个变量调整的Logistic回归

发生率从1.6%下降到0.2% ($P=0.042$)^[15]。本研究也观察到同样的结果，表明针对该高危人群的控制活动包括使用DOT，能起到十分有效的作用。

本报告的主要不足是只对涂阳PTB病例进行了研究，因为只有这类病例才有关于耐药的记录。根据2008年的监测数据^[16]，我们的样本可能错过了另外40%的病例，这些病例经细菌学确诊但痰涂片为阴性。根据本研究结果，现在所有细菌学阳性TB病人均记录其耐药情况。我们多因素分析的另一个不足是个案数据不包含职业、教育程度、PZA使用情况、DOT类型和其他影响因素，因此，不能将这些因素纳入模型。最后，由于数据来自常规系统，不同区公共卫生办公室的数据完整率可能各不相同。

尽管有上述不足，本文对TB监测和常规项目数据的分析显示，2001–2008年TB病例的耐药比例出现了显著下降。这很有可能是由于大阪市加强了TB控制活动，包括对无家可归病例实施DOT，改善了治疗结果所致。

利益冲突

无申报。

经费

本研究由日本卫生、劳动与福利部的卫生研究基金提供经费支持。

致谢

作者愿向大阪市公共卫生中心传染病处所有为数据收集和分析做出贡献的工作人员表示感谢。

引用本文地址：

Shimouchi A et al. Strengthened tuberculosis control programme and trend of multidrug resistant tuberculosis rate in Osaka City, Japan. *Western Pacific Surveillance and Response*, 2013, 4(1):4–10. doi:10.5365/wpsar.2012.3.4.015

参考文献：

1. Takatorige T et al. [Factors related to the slowdown in the reduction of the tuberculosis incidence rate in Osaka City—structure of the high incidence rate of tuberculosis in Osaka City analyzed by administrative-ward group, five-year period and age group] [in Japanese]. *Kekkaku*, 2000, 75:533–544. PMID:11068370
2. [Standard treatment of tuberculosis] [in Japanese]. Tokyo, Ministry of Health, Labour and Welfare, amended in 1996.
3. [Tuberculosis in Osaka City 2009, tuberculosis statistics of 2008] [in Japanese]. Osaka, City Public Health Office, 2009.
4. [10-Year Plan of Tuberculosis Control in Osaka City 2001–2010] [in Japanese]. Osaka, STOP TB Strategy and City Public Health Office, 2001.
5. [Law for prevention and medical services for infectious diseases] [in Japanese]. Tokyo, Ministry of Health, Labour and Welfare, 2011 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H10/H10H0114.html>, accessed 30 October 2012).
6. [Report on programme: Measurement for homeless and Airin Area] [in Japanese]. Osaka, Health and Welfare Bureau and Osaka City Government, 2007 (<http://www.city.osaka.lg.jp/fukushi/page/0000008085.html>, accessed 13 October 2012).

7. [Special law for support of self-reliance of the homeless, enacted on 7 August 2002 – Law No.105, amended on 26 June 2012 – Law No. 46] [in Japanese]. Tokyo, Ministry of Health, Labour and Welfare, 2012.
8. Tuberculosis Surveillance Center. [RIT, JATA Tuberculosis annual report 2009 – Series 10. Treatment outcome and TB deaths] [in Japanese]. *Kekkaku*, 2012, 87:415–419. PMID:22696774
9. [Guidelines for laboratory for *Mycobacterium tuberculosis*] [in Japanese]. Tokyo, Laboratory for Mycobacterium Committee, Japan Tuberculosis Society ed, Japan Anti-Tuberculosis Association, 2007.
10. Shimouchi A, Tuberculosis Surveillance Research Unit. *Trend of multidrug resistance tuberculosis rate in Osaka City, Progress Report 2006*. The Netherlands City, KNCV, 2006.
11. Barclay DM 3rd, Richardson JP, Fredman L. Tuberculosis in the homeless. *Archives of Family Medicine*, 1995, 4:541–546. doi:10.1001/archfam.4.6.541 PMID:7773431
12. Story A et al.; London Tuberculosis Nurses Network. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax*, 2007, 62:667–671. doi:10.1136/thx.2006.065409 PMID:17289861
13. Toyota E. [DOTS in Japan–Tokyo area] [in Japanese]. *Kekkaku*, 2001, 76:749–753. PMID:11806131
14. Tada Y et al. [Tuberculosis control in Kawasaki City–promoting the DOT program] [in Japanese]. *Kekkaku*, 2004, 79:17–24. PMID:14969084
15. Kaguraoka S et al. [Tuberculosis control in Shinjuku Ward, Tokyo–promoting the DOTS program and its outcome] [in Japanese]. *Kekkaku*, 2008, 83:611–620. PMID:18979995
16. [Official data submitted to the evaluation meeting of Osaka City Public Health Office in December 2012] [in Japanese].