

原 著

ネパール王国における結核菌の薬剤耐性
並びに薬剤感受性試験成績の比較

高橋基久

国際協力事業団 (JICA)・ネパール結核対策プロジェクト

Narbada Lal MASKAY

Nepal Anti-TB Association (NATA)

受付 平成4年8月21日

DRUG RESISTANCE OF *M. TUBERCULOSIS* AND COMPARISON
OF DRUG SENSITIVITY TEST IN NEPAL

Motohisa TAKAHASHI* and Narbada Lal MASKAY

(Received for publication August, 1992)

In Nepal, drug sensitivity test for *M. tuberculosis* has been carrying out at the clinic of German-Nepal Tuberculosis Project (GENETUP) since 1986 and at National Tuberculosis Centre (NTC) since 1991.

The studies of primary drug resistance and acquired drug resistance were performed at NTC. On the other hand, results of drug sensitivity test at GENETUP and NTC were compared and analyzed.

In total, 160 *M. tuberculosis* strains which were isolated from new smear positive patients were studied for the primary drug resistance. One of 160 strains, 21 (13.1%) strains were resistant to one or more drugs. Resistance rate to one drug, two drugs and three drugs were 9.4%, 3.1% and 0.6% respectively. Resistance to four drugs and five drugs were not found. Prevalence of resistance of each drug were INH 8.1%, SM 5.0%, RFP 2.5%, EB 0.6% and Tbl 1.3% respectively.

In total, 125 strains which were isolated from previously treated patients were studied for the acquired drug resistance. Out of 125 strains, 103 (82.4%) strains had resistance to one or more drugs. Resistance rate to one drug, two drugs, three drugs, four drugs and five drugs were 13.6%, 28.0%, 31.2%, 4.0% and 5.6% respectively. Resistance rate of each drug were INH 56.8%, SM 38.4%, RFP 71.2%, EB 16.8% and Tbl 24.0% respectively.

Since media, criteria of resistance and definition of resistance for drug sensitivity test are different between GENETUP and NTC, it is difficult to compare the results. However, it is necessary to understand the differences well and get good agreement with both sides.

* From the Nepal Tuberculosis Control Project, c/o JICA Nepal Office, P. O. Box 450, Kathmandu, Nepal.

Key words : Nepal, Drug sensitivity test, *M. tuberculosis*, Primary drug resistance, Acquired drug resistance, Criteria of resistance

キーワード : ネパール, 薬剤感受性試験, 結核菌, 初回耐性, 既治療耐性, 耐性基準

緒 言

ネパール王国における全国的結核対策 (National Tuberculosis Control Programme) は1973年に策定¹⁾されており, 各医療施設での結核菌検査は主として喀痰塗抹検査を中心に行われている²⁾。しかしながら結核菌の培養・同定および薬剤感受性試験については実施されている施設が少なく, これまで薬剤耐性についての実態が十分に把握されていなかった。首都カトマンドゥでは, 1986年以降 NGO の German-Nepal Tuberculosis Project (以下, GENETUP と略す) が結核菌の薬剤感受性試験を実施しており, またわが国の無償供与により建設され, 1989年10月に開所された国立結核センター (National Tuberculosis Centre) (以下 NTC と略す) でも JICA 派遣の日本チームが中心となって1991年2月より薬剤感受性試験を実施し, 薬剤耐性の情報が得られるようになった。

ネパールの人口は現在約1,900万人と推定されており, 1990年7月16日から1991年7月15日まで (ネパール暦2047年会計年度) の全国における塗抹陽性新患者発見数は6,216名, このうち1,133名 (18.2%) がNTCで発見されている。人口10万に対する塗抹陽性率率は33であるが, ネパールでの年間感染危険率は1~3%と推測されており, 未だ患者発見が十分であるとは言いがたい状況にある。また治療脱落率はNTCでは50%近くあり, 地方ではさらに高くなっているのではないかと推測されている。このような状況下で, 薬剤耐性患者が多数見つかってきており, 今後, 結核対策を推進していく上で重大な問題になるのではないと思われる。

ここでは, NTCにおける初回耐性および既治療耐性の成績をみるとともに, NTCとGENETUPでの薬剤感受性試験の成績について比較検討してみた。なおNTC, GENETUPでは使用している培地, 加える薬剤濃度, 判定方法が異なるため, 成績を比較するのははなはだ困難であるが, あえて相互の成績を解釈する上での一つの目安として比較を試みた。

材料および方法

1) 初回耐性および既治療耐性

初回耐性の調査には, NTCで直接塗抹染色法により抗酸菌陽性と判定された未治療患者から分離した結核菌

株を検査材料として用いた。なお喀痰採取に際して, すべての患者について治療歴あり・なしを確かめ, 治療歴ありと回答した者は調査の対象から外した。

既治療耐性の調査には, 治療失敗例, 治療脱落例, 再発例から再治療前または再治療中に分離した結核菌株を検査材料として用いた。ただし検体採取に際して患者の重複は避けられた。すでに再治療を開始した患者のなかには, 治療前・治療中にもかかわらず検査材料が得られず, そのまま菌陰性化した者もいるが, これらは集計には含まれていない。なお未治療患者の結核菌株は1991年4月~8月にかけて, また既治療患者の結核菌株は1991年3月~1992年1月にかけて分離されたものである。

前処理として4%水酸化ナトリウムを喀痰に4倍量加え, その検査材料を3%小川培地2本に0.1mlずつ加え37°Cで培養をおこなった。培養3~4週目の発育菌株をさらに2本の1%小川培地で継代培養し, 十分な発育を得た段階で1本についてはナイアシン試験を行い結核菌とその他の菌とに分けた。また他の1本については結核菌と同定されたもののみ薬剤感受性試験に用いた。

薬剤感受性試験は間接法でおこない, 基礎培地として1%小川培地を用いた。検査に用いた抗結核薬はINH, SM, RFP, EB, Tb1の5薬剤である。薬剤含有培地としてINH: 5 mcg/ml, 1 mcg/ml, 0.1 mcg/ml, SM: 200 mcg/ml, 20 mcg/ml, RFP: 50 mcg/ml, 10 mcg/ml, EB: 5 mcg/ml, 2.5 mcg/ml, Tb1: 10 mcg/ml, 1 mcg/mlの各濃度を含んだ培地を用いた。なお対照培地として薬剤を含まない1%小川培地を使用した。対照培地および薬剤含有培地に0.01 mg/ml濃度の菌浮遊液を0.1 mlずつ流し込み, 37°Cで3~4週間培養を行ったのち観察した。薬剤耐性基準はINH 1 mcg/ml, SM 20 mcg/ml, RFP 50 mcg/ml, EB 5 mcg/ml, Tb1 10 mcg/mlとした。

判定方法は対照培地に発育した菌集落数に対し, 耐性基準濃度の薬剤含有培地に発育した菌集落数が75%以上であれば, その濃度に対し完全耐性, 75%以下であれば不完全耐性とし, 完全耐性を示した場合のみ「耐性」と判定した。

2) 薬剤感受性試験成績比較

用いられた検査材料は, 1991年6月~10月にかけてNTCおよびGENETUPで分離された結核菌のうち, 無作為に集められた菌株である。これら分離された菌株

について、双方で INH, SM, RFP, EB の4薬剤に対する薬剤感受性試験をおこない、その成績を比較した。

NTC では上記と同様の方法で分離培養・同定および薬剤感受性試験を行った。GENETUP ではレーヴェンスタイン-ジェンセン培地を用いて分離培養、薬剤感受性試験が行われた。なお GENETUP で分離された結核菌の同定は NTC で行った。GENETUP では薬剤含有培地として INH : 8 mcg/ml, 0.25 mcg/ml, SM : 8 mcg/ml, 4 mcg/ml, RFP : 32 mcg/ml, 16 mcg/ml, EB : 2 mcg/ml, 1 mcg/ml の各濃度を含んだ培地を用いた。また薬剤耐性基準は INH 0.25 mcg/ml, SM 4 mcg/ml, RFP 32 mcg/ml, EB 1 mcg/ml としている。

判定方法は、耐性基準濃度の薬剤含有培地の集落数が、対照培地 (Control III) の集落数と同等またはそれ以上のとき「耐性」とし、薬剤含有培地の集落数が、対照培地のそれよりも少ないときは耐性の疑いありとしている。

耐性成績の比較方法として、NTC の成績を完全耐性のみ示した場合 (成績 I) と、完全または不完全耐性を示した場合 (成績 II) とに分けて、GENETUP の成績と比較してみた。

結 果

1) 未治療および既治療患者における薬剤耐性

Table 1 Drug Resistance among New Smear Positive Cases

	No.	%
Total examination	160	100.0
Total resistant	21	13.1
Resistant to one drug		
INH	7	4.4
SM	7	4.4
RFP	0	
EB	0	
Tb1	1	0.6
Sub-total	15	9.4
Resistant to two drugs		
HR	4	2.5
HS	1	0.6
Sub-total	5	3.1
Resistant to three drugs		
HET	1	0.6
Total resistant to		
INH	13	8.1
SM	8	5.0
RFP	4	2.5
EB	1	0.6
Tb1	2	1.3

未治療患者における薬剤耐性は Table 1 に示すとおり、160 菌株中 21 菌株 (13.1%) が 1 剤またはそれ以上の薬剤に耐性を示した。1 剤のみに耐性を示したのは 15 例 (9.4%)、このうち INH, SM 耐性がそれぞれ 7 例、Tb1 耐性が 1 例見られた。また 2 剤耐性は 5 例 (3.1%)、3 剤耐性は 1 例 (0.6%) あったが、それ以上の多剤耐性例は見られなかった。RFP 耐性例は 4 例見られたが、そのすべてが INH との多剤耐性例であった。薬剤別の耐性頻度では INH が最も高く 8.1%、次いで SM 5.0%、RFP 2.5% の順だった。また EB, Tb1 にも耐性が現れており、耐性頻度はそれぞれ 0.6%、1.3% だった。

既治療患者では Table 2 に示すとおり、125 菌株中 103 菌株 (82.4%) が 1 剤またはそれ以上の薬剤に耐性を示した。1 剤のみに耐性を示したのは 17 例 (13.6%)、

Table 2 Drug Resistance among Previously Treated Cases

	No.	%
Total examination	125	100.0
Total resistant	103	82.4
Resistant to one drug		
INH	7	5.6
SM	1	0.8
RFP	8	6.4
EB	0	
Tb1	1	0.8
Sub-total	17	13.6
Resistant to two drugs		
HR	17	13.6
SR	9	7.2
RE	3	2.4
HT	2	1.6
RT	2	1.6
HS	1	0.8
SE	1	0.8
Sub-total	35	28.0
Resistant to three drugs		
HSR	19	15.2
HRT	11	8.8
SRT	3	2.4
HRE	2	1.6
SRE	2	1.6
HSE	1	0.8
RET	1	0.8
Sub-total	39	31.2
Resistant to four drugs		
HSRE	2	1.6
HSRT	1	0.8
HRET	1	0.8
SRET	1	0.8
Sub-total	5	4.0
Resistant to five drugs		
HSRET	7	5.6
Total resistant to		
INH	71	56.8
SM	48	38.4
RFP	89	71.2
EB	21	16.8
Tb1	30	24.0

2剤耐性は35例(28.8%)、3剤以上の耐性例は51例(40.8%)だった。また多剤耐性例のうち、INHおよびRFPの2剤を含む耐性例が特に多く見られ60例(48.0%)あった。またINH、SM、RFPの3剤を含む多剤耐性例は29例(23.2%)見られ、このうち7例は5薬剤すべてに対して耐性を示した。薬剤別の耐性頻度ではRFPが最も高く71.2%、次いでINH 56.8%、SM 38.4%の順だった。未治療患者の耐性頻度と比べると、既治療患者のそれはRFPでは28.5倍、INHでは7.0倍、SMでは7.7倍高かった。

2) 薬剤感受性試験成績比較

NTCで分離された結核菌18菌株、GENETUPで分

離された結核菌23菌株、合計41菌株について、両施設でそれぞれ独自にTable 3に示したような検査方法を用いて薬剤感受性試験を行った。

結果はTable 4に示すとおり、耐性例はNTCの成績Iでは12例(29.3%)、成績IIでは14例(34.2%)、GENETUPの成績では16例(39.0%)見られた。また多剤耐性例は成績Iでは9例(22.0%)、成績IIでは13例(31.7%)、GENETUPの成績では14例(34.1%)見られた。

Table 5は感性例および各薬剤に対する耐性例の一致および不一致を、それぞれNTCの成績I・IIとGENETUPの成績とで示したものである。

Table 3 Comparison of Drug Sensitivity Test between NTC and GENETUP

	NTC	GENETUP
Drug concentration (mcg/ml)	INH : 5 1* 0.1 SM : 200 20* RFP : 50* 10 EB : 5* 2.5	INH : 8 0.25* SM : 8 4* RFP : 32* 16 EB : 2 1*
Method	Absolute concentration method	Proportion method
Medium	1% Ogawa medium	Lowenstein-Jensen medium
Preparation of bacillary suspension	1 loopful (3 mm ϕ) of bacilli + Sterile distilled water --- 7 ml ↓ 1 mg/ml	1 loopful (5 mm ϕ) of bacilli + Kirchner solution --- 1 ml ↓ 10 mg/ml
Dilution of bacillary suspension	100 times \rightarrow 0.01 mg/ml Dilute with sterile distilled water	10 times \rightarrow 1.0 mg/ml 100 times \rightarrow 0.1 mg/ml 1000 times \rightarrow 0.01 mg/ml Dilute with Kirchner solution
Inoculation	0.01 mg/ml \rightarrow 0.1 ml to control and drug medium	1.0 mg/ml \rightarrow 1 loop to Cont. I and drug medium 0.1 mg/ml \rightarrow 1 loop to Cont. II 0.01 mg/ml \rightarrow 1 loop to Cont. III
Observation	3-4 weeks after inoculation Compare with control and drug media	4 weeks after inoculation Compare with control III and drug media
Recording	- No growth + 1-200 ++ 200-500 +++ 500-2000 ++++ 2000-	- No growth (+) 50-100 + 100-500 ++ 500-2000 +++ 2000-

(Note) * : Criteria for drug resistance at NTC and GENETUP

Table 4 Comparison of Drug Resistance between NTC and GENETUP

	NTC		GENETUP
	I	II	
Total examined	41 (100.0)		
Total resistant	12 (29.3)	14 (34.2)	16 (39.0)
Resistant to			
1 drug	3 (7.3)	1 (2.4)	2 (4.9)
2 drugs	6 (14.6)	4 (9.8)	4 (9.8)
3 drugs	3 (7.3)	4 (9.8)	3 (7.3)
4 drugs	0	5 (12.2)	7 (17.1)
Total resis-	INH	9 (22.0)	12 (29.3)
tant to	SM	3 (7.3)	10 (24.4)
	RFP	10 (24.4)	11 (26.8)
	EB	2 (4.9)	8 (19.5)
			9 (22.0)

(Note) I : Results which showed only completely resistant to the criteria of drug resistance.

II : Results which showed completely or partially resistant to the criteria of drug resistance.

Table 5 Agreement and Disagreement of Drug Sensitivity Test Results between NTC and GENETUP

Strains	NTC & GENETUP		Only NTC		Only GENETUP		Total
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Sensitive	25	(86.2)	4	(13.8)	0		29
a) Resistant to							
INH	9	(64.3)	0		5	(35.7)	14
SM	3	(23.1)	0		10	(76.9)	13
RFP	9	(75.0)	1	(8.3)	2	(16.7)	12
EB	2	(22.0)	0		7	(77.8)	9
Sensitive	25	(92.6)	2	(7.4)	0		27
b) Resistant to							
INH	11	(73.3)	1	(6.7)	3	(20.0)	15
SM	10	(76.9)	0		3	(23.1)	13
RFP	10	(83.3)	1	(8.3)	1	(8.3)	12
EB	7	(70.0)	1	(10.0)	2	(20.0)	10

(Note) a) : Agreement and disagreement between NTC results I and GENETUP results.

b) : Agreement and disagreement between NTC results II and GENETUP results.

NTC の成績 I と GENETUP の成績とでの感性例の一致率は 86.2% (25/29) だった。NTC で感受性とされ GENETUP で耐性とされたものは 4 例, GENETUP で感受性とされ NTC で耐性とされたものはなかった。耐性例の一致率は, INH 耐性 64.3% (9/14), SM 耐性 23.1% (3/13), RFP 耐性 75.0% (9/12), EB 耐性 22.0% (2/9) だった。いずれか一方でのみ耐性とされた不一致例は NTC で 1 例, GENETUP で 24 例

みられた。

NTC の成績 II と GENETUP の成績とでの感性例の一致率は 92.6% (25/27) だった。一方でのみ感性とされた不一致例は NTC で 2 例, GENETUP ではなかった。耐性例の一致率は, INH 耐性 73.3% (11/15), SM 耐性 76.9% (10/13), RFP 耐性 83.3% (10/12), EB 耐性 70.0% (7/10) だった。いずれか一方でのみ耐性とされた不一致例は NTC で 3 例, GENETUP で

9例みられた。

考 察

当研究の対象となった結核患者は、カトマンドゥ市の中心から東約12 kmの地点にあるNTCの外來を受診した患者である。したがって、患者の約70%はカトマンドゥ盆地内あるいは盆地周辺の郡(district)など、徒歩やバスで1日で来られる範囲に住む患者である。つまり全ネパールを代表するサンプルとはいえないが、ネパールの中心部に住む患者が対象となっており、またネパールでの結核菌耐性頻度についての報告は、GENETUPの報告と当報告のみなので、極めて有意義な報告と考えている。

今回得られた初回耐性の成績では、INHに対する耐性頻度が最も高く(8.1%)、次いでSM(5.0%)、RFP(2.5%)の順であった。これらの薬剤は化学療法に多く用いられているため、耐性頻度が高くなったと思われる。またEB、Tb1の耐性頻度はそれぞれ0.6%、1.3%であり、INH・SM・RFPに比べると低く、耐性菌の蔓延はまだ緩慢であると考えられる。

他の開発途上国におけるこれら薬剤に対する初回耐性の頻度と比較すると、インド(Gujarat)³⁾ではINH 13.9%、SM 7.4%、ハイチ⁴⁾ではINH 19%、SM 5%、RFP 1%であり、INHおよびSM耐性はそれぞれ1.7~2.4倍、1.0~1.5倍これらの途上国の方が高く見られ、RFP耐性は逆にネパールの方がわずかに高かった。また1987年の日本における初回耐性の頻度⁵⁾はINH 1.6%、SM 4.6%、RFP 0.4%、EB 0.3%であり、これと比較するとINHでは5.1倍、SMでは1.1倍、RFPでは2.5倍、EBでは2.0倍ネパールの方が高く見られる。

今回得られた既治療患者の耐性成績については、必ずしもネパール全体を正確に反映しているとは言えないが、当地域での結核治療を行う場合には重要な情報であり、治療失敗例や治療脱落后に悪化した例、また再治療を行っても菌陰性化しない例などにおける耐性パターンを知る上でも、有用であると考えられる。

既治療耐性の成績では約70%が多剤耐性例であり、さらにINHおよびRFPを含む多剤耐性がみられる既治療患者では菌陰性化しにくく、その多くが持続排菌者となっており、予後不良で、治療をより困難なものにしている。

近年HIV感染と結核感染との問題がクローズアップされてきている。現在ネパールではHIV感染者はさほど多くないと思われるが、タイやフィリピンなどへの出稼ぎによる流出、インドからの移民や難民、労働者の流入などによって、ますます人々の移動が活発化してきて

おり、今後ネパールにおいてもHIV感染者は増加するであろうと予測される。HIV感染者が結核に感染した場合、免疫力の低下とともに結核が発病しやすくなると言われており、ネパールのように結核患者が多い国では、問題はさらに深刻化する恐れがある。NTCでの1991年7月から1992年7月にかけての塗抹陽性登録患者をみると、約75%(1,529/2,027)が16~45歳の年齢層であり、まさにこの年齢層がHIVに感染しやすく、今後、HIV感染が結核患者増加の大きな要因となる可能性がある。

さらに最近アメリカではHIV陽性者に結核が多剤耐性菌で起こった場合、致命率が80%にもなるという報告⁶⁾がなされており、INH+RFP耐性例が未治療患者では2.5%、既治療患者では48.0%という現状を考えると、いま正にネパールにおいてもHIV感染、多剤耐性菌蔓延の問題について、どう対応していくべきか考えるべき時がきていると言えるであろう。

INH・SM・RFPの耐性頻度の割合をそれぞれ初回耐性および既治療耐性でみると、SM耐性を1とした場合、初回耐性ではINH:SM:RFP=1.6:1:0.5、既治療耐性ではINH:SM:RFP=1.5:1:1.9となる。INH対SMの比率は初回耐性および既治療耐性でほぼ等しく、RFPについては初回耐性よりも既治療耐性の方が約4倍高くなっている。すなわち、INH・SMに対する耐性菌はすでに広範囲に蔓延し、その影響が初回耐性に現れたものと思われる。実際ネパールではINH・SMは広範囲に、そして長期にわたって抗結核薬として使用されており⁷⁾、その可能性は十分に考えられる。

またRFPについては、INH・SMに比べて比較的新しく導入された薬剤であり、これまで限られた患者にしか使用されていなかったため、現段階では耐性菌蔓延の影響はINH・SMに比べ少ないと思われる。しかし、今後RFPを導入した短期化学療法を全国的に採用する際、患者の不確実な服薬や治療脱落の問題⁸⁾に対して何らかの手段を講じておかないと、いずれ初回耐性にRFP耐性例、特にINH、SMなどを含む多剤耐性例が頻繁に現れるのではないかと推察される。

NTCではTb1以外についてはわが国の薬剤耐性基準をそのまま用いているが、この耐性基準は、GENETUPのそれよりも高く設定されている。また薬剤耐性の判定方法もNTCとGENETUPとでは異なっており、同一患者の薬剤感受性試験を行っても、たびたび異なった耐性成績が得られ、それらをいかに判断し解釈していくかが問題となった。ハワイ⁹⁾でも2カ所の医療機関で異なった方法、異なった耐性基準を用いて薬剤感受性試験を実施しているが、定期的に会合を開いたり、専門機

関の成績と照合したりなどして、相互理解を深めている。

NTC・GENETUPで同一菌株について薬剤感受性試験を行った結果、NTCで完全耐性のみ示した場合の成績とGENETUPの成績を比較すると、耐性例はGENETUPの方が1.3倍多く見られ、特に4剤耐性はGENETUPのみに7例見られた。また薬剤別の耐性例の一致率を見ても22.0～65.3%とかなり幅があった。これらは薬剤耐性基準および判定方法の違いによりこのような差が出たものと考えられる。

NTCで完全または不完全耐性を示した場合の成績とGENETUPの成績とを比較してみると、NTCでの耐性例は34.2%となり、GENETUPの39.0%とさほど差は見られなかった。1剤耐性から4剤耐性までの耐性パターンをみても、NTCでは2.4%、9.8%、9.8%、12.2%、GENETUPでは4.9%、9.8%、7.3%、17.1%となりほぼ共通したパターンが見られた。また薬剤別の耐性例の一致率も70.0～83.3%と高かった。

以上の事柄をまとめると、次のようなことが言える。

1) NTCの耐性基準に完全耐性のみを示した場合の成績と比較すると、GENETUPの方が多剤耐性例、特に4剤耐性例が多く見られ、また各薬剤に対する耐性例の一致率はRFP・INHで比較的高く、SM・EBで低い。

2) NTCでの耐性基準に完全または不完全耐性を示した場合の成績と比較すると、耐性パターンはよく一致し、各薬剤に対する耐性例の一致率も70%以上になる。

今後、薬剤耐性成績を比較する場合、使用している培地、薬剤濃度、判定方法などの違いについて常に注意を払い、特に薬剤耐性基準との関連について良く理解しておく必要があると思われる。

おわりに

本報で述べたように、初回耐性の結果ではINH・SM・RFP・EB・Tb1すべてに対して耐性菌が現れており、今後これら耐性菌の広範な蔓延が心配される。耐性菌の蔓延を抑えるには、診療側としてはまず治療中の患者に対して、喀痰塗抹検査を定期的に行い、治療効果を見るとともに、耐性菌感染のおそれのある患者については薬剤感受性試験を実施し、その情報に基づき的確な治療を施すことが挙げられよう。また患者側としては服薬を確実にし、その重要性について十分理解しておかなければならないであろう。しかしながら、ネパールでは薬剤供給の不備、医療スタッフの不足および無関心、また患

者の病気に対する認識不足、経済的な理由などにより、服薬が不確実になり治療から脱落していく者が多い。これら服薬や脱落の問題に対し、診療側はまず医療サービスの改善に努め、患者に対して服薬の重要性について繰り返し説明し、脱落者については早期に発見できるように最大の努力を払うべきであろう。

稿を終えるにあたり、御指導下さいました結核研究所所長 青木正和先生、並びに同研究所国際協力部 藤木明子先生に深く感謝いたします。

(本論文は、国際協力事業団によるネパール王国結核対策プロジェクトの活動の一部をまとめたものである。)

文 献

- 1) Policy, Planning, Monitoring & Supervision Division, Nepal : Country Health Profile Nepal, 1988.
- 2) 藤木明子：フィールドにおける結核菌塗抹検査の評価—ネパール、イエメン、フィリピンの事例より、結核. 1991 ; 67 : 19-26.
- 3) Trivedi SS, Desai SG : Primary Antituberculosis Drug Resistance and Acquired Rifampicin Resistance in Gujarat, India. Tubercle. 1988 ; 69 : 37-42.
- 4) Scalcin M, Carre G, Baptiste MJ, et al. : Antituberculosis Drug Resistance in Central Haiti, Am Rev Respir Dis. 1990 ; 142 : 508-511.
- 5) 結核療法研究協議会：平成2年度療研研究報告書. 1987 ; 4-8.
- 6) Fischl M, et al. : Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Tuberculosis Among HIV-Infected Persons—Florida and New York, 1988-1991. MMWR. 1991 ; 40 : 585-591.
- 7) Hirota Y, Giri JN, Maskay NL, et al. : Tuberculosis Control Programme in Nepal (Part 1). Kurume Med J, 1977 ; 24 : 81-86.
- 8) Hirota Y, Giri JN, Maskay NL, et al. : Tuberculosis Control Programme in Nepal (Part 2). Kurume Med J, 1977 ; 24 : 87-94.
- 9) Pien FD, See K, Cohen HI : Primary Antituberculosis Drug Resistance in Hawaii 1977 to 1981. Am Rev Respir Dis. 1982 ; 126 : 928-929.