

## 第76回総会教育講演

## 日本および世界の薬剤耐性結核の現状

阿部千代治

結核予防会結核研究所

The 76th Annual Meeting Educational Lecture

ANTI-TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN JAPAN AND IN THE WORLD

\*Chiyoji ABE

*\*Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association*

In 1994, the World Health Organization (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) launched a global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. The results from the first 4 years (1994-1997) and the second 4 years (1996-1999) of the projects were reported in 1998 and 2000, respectively. These surveillance results showed that resistance to anti-tuberculosis drugs is a global problem. The reports also showed that there were several hot spots around the world where prevalence of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB, defined as resistance to at least isoniazid and rifampin) was particularly high and could possibly threaten control programs.

The Tuberculosis Research Committee of Japan (Ryoken) has conducted nationwide surveys for drug resistant tuberculosis at 2- or 5-yearly intervals since 1957. The 1997 survey showed that among patients with no prior treatment, resistance to any of the four drugs was found in 10.3%, and the prevalence of primary MDR was 0.8%. The prevalence of drug resistance in the previously treated cases was 42.4% for any of the four drugs and 19.7% for MDR, indicating a high prevalence rate compared with those reported in the global project. Compared with the previous survey in 1992, the current survey shows increased prevalence of drug resistance in both new and re-treatment cases. No significant differences in resistance rates by sex, age group, nationality, district, and/or accompanying diseases were observed in any of the new or re-treatment cases. Other factors associated with the high prevalence in re-treatment cases remain to be determined.

A total of 78 hospitals in various districts of Japan participated the cooperative study. Each collaborating laboratory sent all the isolated mycobacterial cultures to the Research Institute of Tuberculosis (RIT). In the local laboratories, the absolute concentration method

\*〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24

\* 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533  
Japan.  
(Received 23 Aug. 2001)

using 1% Ogawa egg slant, its modified methods using a 48-well plate and a 16-well plate, combination of above 2 or 3 methods, and other method were used for drug susceptibility testing, and the proportion method using 1% Ogawa egg slant was used in the RIT. The results in the local laboratories were compared with those in the RIT. There was no significant difference in the concordance rates according to the test drugs among methods for drug susceptibility testing used in the local laboratories. Relatively lower concordance rates were seen in the laboratories using the Microtiter method related to high overestimation rates, compared with those in the laboratories using the standard method and Well-pack method. However, relatively lower concordance rates (less than 90%) were seen in the laboratories using any of the three methods, indicating that there are variations among facilities.

**Key words:** Drug resistant tuberculosis, Drug susceptibility testing, Global project, Nationwide survey

キーワード：薬剤耐性結核，薬剤感受性試験，世界規模のプロジェクト，全国調査

## はじめに

HIV 感染者の間の多剤耐性結核菌による集団感染が世界的に注目を集めている<sup>1)~6)</sup>。世界保健機関 (WHO) は、主要薬剤であるイソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) の少なくとも両者に耐性を示す場合を多剤耐性結核 (MDR-TB) と定義しており、MDR-TB の増加は結核対策に対する脅威である。多剤耐性菌に感染した患者の治療は非常に困難であり、より強力で高額の治療費が必要となる。それゆえ、MDR-TB は結核対策の標準方式である DOT (Directly Observed Treatment, 塗抹陽性患者について監視下治療) 戦略にとっても問題である。薬剤耐性結核は、結核菌ゲノム遺伝子に起こった突然変異を人為的に増幅することにより発生する。不規則な薬剤の供給 (日本では考えられない)、不適切な処方、治療脱落の結果としての単剤治療は感受性菌の発育を抑えることができても耐性菌の発育を許すことになる。これを既治療例の耐性 (以下、既治療耐性) と呼んでいる。薬剤耐性菌で感染を受けた場合は最初から薬剤耐性の病気になる。この現象は初回治療例の耐性 (以下、初回治療耐性) と呼ばれている。ここでは WHO と国際結核肺疾患予防連合 (International Union against Tuberculosis and Lung Disease, IUATLD) により進められている世界の薬剤耐性結核の調査成績<sup>7)~9)</sup>、結核療法研究協議会の調査成績<sup>10) 11)</sup> を紹介する。

### 1. 世界の薬剤耐性結核

1994年にWHOはIUATLDと協力し、薬剤耐性結核の広がりを調べることを目的とした世界的規模のプロ

ジェクトを開始した<sup>7)</sup>。これまでにWHOから2つの報告が出された。1998年に出された第1報<sup>8)</sup>は、1994年から1997年までの4年間に行われたサーベイランスの結果を、2000年に出された第2報<sup>9)</sup>は、1996年から1999年までに行われた結果を含んでいる。この中には国レベルで行われた調査と州レベルの調査があり、ロシアおよび中国からは複数の州レベル調査の結果が報告された。

#### 1-1. 初回治療例の耐性

新しい2000年の報告、第2報には54の国および地域 (以下、地域と記載) から初回治療例のデータが含まれた (Table 1)。少なくとも1剤に耐性の頻度はウルグアイの1.7%からエストニアの36.9%の範囲であり、地域により大きな開きが見られた。中央値は10.7%であった。MDR-TBについて、0% (8地域) からエストニアの14.1%の範囲であり、中央値は1%であった。MDR-TBの高頻度地域は中国河南省 (10.8%)、ロシアのイワノボ州 (9%)、ロシアのトムスク州 (6.5%) およびイラン (5%) であった。4%以上のRFP耐性が見られた地域は中国の河南省および浙江省、エストニア、イラン、ラトビア、モザンビーク。ロシアのイワノボ州およびトムスク州、タイ、インドのタミール・ナツ州であり、これらの地域は将来MDR-TB増加の危険性をはらんでいる。

24の地域から薬剤耐性の動向が報告された。これらの中には薬剤耐性頻度上昇が見られた地域がある。エストニアとデンマークは少なくとも1剤に対する耐性の頻度は有意に上昇していた ( $p < 0.05$ )。ドイツ、ニュージーランドおよびベルギーもまた前回の調査と比べごく最

近の調査のいずれか1剤に対する耐性頻度が上昇していた ( $p < 0.05$ )。MDR-TB 頻度に関して、有意の上昇を示した地域はエストニアのみで、1994年の10.2%から1998年には14.1%に上昇していた ( $p = 0.02$ )。フランスと米国のMDR-TB レベルは有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。

### 1-2. 既治療例の耐性

既治療例のデータは48の地域から得られた (Table 1)。しかし試験した例数は、フィンランドの2例からポーランドの994例まで大きな開きがあった。これは、大多数の地域では初回治療例の調査が終了した時点で既治療例の調査も終了していたことからきている。少なくとも1剤に対する耐性頻度はフィンランドの0%からウルグアイの94%の範囲であり、中央値は23.3%であった。MDR-TBの頻度は、0% (4地域) からイランの48.2%の範囲であった。

動向が調査できた20の地域では、いずれか1剤に対する耐性頻度に有意の上昇は見られなかった。1剤に対する耐性頻度で有意の低下を示した地域はキューバ、イングランド&ウェールズ、ペルーおよび大韓民国であった。MDR-TBの頻度に関して、エストニアは1994年の19.2%から1998年の37.8%に有意の上昇を示した ( $p =$

0.04)。これに対し、大韓民国では有意の低下が見られた ( $p < 0.05$ )。

### 1-3. 薬剤耐性と関連する因子

1994年に開始して以来このプロジェクトに参加した72の地域から報告されたデータが分析に用いられた (Table 2)。多変量分析で初回治療例のいずれかの薬剤に対する耐性頻度は既治療例と正の相関 ( $t = 19.1$ ,  $p < 0.05$ )、短期化学療法 (SCC) で治療された患者の割合 ( $t = -4.72$ ,  $p < 0.05$ )、DOT 下に治療された患者の割合 ( $t = -11.2$ ,  $p < 0.05$ )、一人頭の国民総生産高 (GNP,  $t = -13.6$ ,  $p < 0.05$ )、HIV 合併結核患者の割合 ( $t = -4.70$ ,  $p < 0.05$ ) と負の相関が見られた。また多変量分析でMDR-TBの頻度は既治療例の割合と正の相関 ( $t = 7.71$ ,  $p < 0.05$ )、DOT で治療された患者の割合 ( $t = -7.78$ ,  $p < 0.05$ )、GNP ( $t = -8.84$ ,  $p < 0.05$ )、HIV 合併結核患者の割合 ( $t = -4.90$ ,  $p < 0.05$ ) と負の相関があることが分かった。これらの結果はWHOのDOT戦略が薬剤耐性結核の発生を防ぐ上で有効な手段であることを示している。

欧米諸国では国外出生者の結核が大きな問題である。初回治療例について見ると、カナダ、デンマーク、フィンランド、ドイツ、イラン、オランダ、スウェーデン、

Table 1 Anti-tuberculosis drug resistance in the world, 1998 and 2000 reports

Drug	New cases		Re-treatment cases	
	1998 (n=32)*	2000 (n=54)	1998 (n=19)	2000 (n=48)
INH	7.3	6.2	29.7	19.6
RFP	1.8	1.2	17.4	12.0
SM	6.5	5.2	15.0	12.4
EMB	1.0	0.6	6.1	6.9
Any of 4 drugs	9.9	10.7	36.0	23.3
Two or more drugs	3.8	3.6	19.9	13.4
MDR (INH+RFP)	1.4	1.0	13.0	9.3

\*Number of geographical settings

Table 2 Factors associated with drug resistance in new cases

Positively associated with

- ◆ Proportion of previously treated cases

Inversely associated with

- ◆ Proportion of TB cases under DOT
- ◆ Proportion of TB cases under short-course chemotherapy
- ◆ Proportion of TB patients infected with HIV
- ◆ GNP per capita income

イングランド&ウェールズおよび米国では少なくとも1剤に対する耐性頻度が国内出生者と比べ国外出生者で有意に高かった ( $p < 0.05$ )。イランと米国では国外出生者のMDR-TBの頻度が有意に高かった ( $p < 0.05$ )。イスラエル、ノルウェー、プエルトリコもまた国外出生者のMDR-TBの頻度は高かったがその差は有意ではなかった。

以前の抗結核薬治療が薬剤耐性発生の大きな要因であることは明らかである。65歳以上の患者に見られる薬剤耐性結核は以前の感染の再燃と今地域社会に見られる株による再感染の混合である。初回治療例でEMBとRFP(両剤はごく最近結核対策プログラムに導入された)に対する耐性が65歳以上の患者を含むすべての年齢層に見られた。これは薬剤耐性菌による外来性再感染が最近高齢者でも起こっていることを示唆している。

## 2. 日本の薬剤耐性

結核療法研究協議会は2~5年毎に全国規模で薬剤耐性結核のサーベイランスを行ってきた<sup>12)~24)</sup>。対象は一定期間に入院した結核患者および非結核性抗酸菌症患者で菌が分離された例である。1997年の調査に全国の78施設が参加し、計1,644の結核菌が分析された<sup>10)</sup>。これは保健所に届けられた菌陽性例(10,214)の16.1%に相当する。1,644株の中で1,374株は初回治療例から分離された株であり、264株は既治療例から分離された株であった。6株は治療歴が不明であった。

### 2-1. 初回治療例と既治療例の耐性頻度

初回治療例の主要4剤のいずれか1剤に対する耐性頻度は10.3%であった(Table 3)。SM耐性(7.5%)が

最も高く、ついでINH耐性(4.4%)、RFP耐性(1.4%)であった。EMB耐性は1%以下であった。INH耐性が4.4%と高いことから、予防内服に使用する場合は十分注意する必要がある。WHO/IUATLDから報告された世界の薬剤耐性の中央値と比べほぼ同様の頻度である。

既治療例のいずれかの薬剤に対する耐性頻度は42.4%であり初回治療例と比べ4倍高い値であった( $p < 0.0001$ )。INH、RFP、SMに対する耐性頻度は20%以上であった。これらのことは初回治療が如何に大切かを物語っている。世界の薬剤耐性の中央値と比べ、いずれの薬剤に対する耐性頻度も高い値であった。

初回治療例の耐性株(141)の73.4%は1剤に対する耐性であったが、既治療例の耐性112株の64.3%は2剤以上の抗結核薬に耐性を獲得していた。初回治療例のMDRは0.8%、既治療例のMDRは19.7%であり、両者の間の差は統計学的に有意であった( $p < 0.0001$ )。初回治療例でINH耐性の54.5%は複数の薬剤に対する耐性であり、INH耐性の19.7%はMDRであった。一方RFP耐性の84.2%は複数の薬剤に対する耐性であり、63.2%はMDRであった。このことは、RFP耐性を迅速に同定することは適切な治療をする上で重要であることを示している。

### 2-2. 薬剤耐性の動向と耐性に関与する因子

1992年度の調査<sup>23)</sup>と比べ初回および既治療例の両者で耐性頻度が上昇していた。感受性試験法を前回の固定濃度法から今回は比率法に変えたので単純に比較することはできない。しかしINHの1  $\mu\text{g/ml}$ の試験は前回と今回は同じである。初回治療例を見ると前回の1.5%

Table 3 Anti-tuberculosis drug resistance in Japan, 1992 and 1997

Drug	New cases		Re-treatment cases	
	1992 <sup>a</sup> (n=729) <sup>c</sup>	1997 <sup>b</sup> (n=1,374)	1992 (n=212)	1997 (n=264)
INH (0.2 $\mu\text{g/ml}$ )		4.4		33.0
INH (1 $\mu\text{g/ml}$ )	1.5	2.5	17.9	23.9
RFP	0.7	1.4	15.1	21.6
SM	3.8	7.5	10.4	24.2
EMB	0.1	0.4	1.9	15.2
Any of 4 drugs	5.6	10.3	27.8	42.4
Two or more drugs	0.7	2.7	14.2	27.3
MDR (INH+RFP)	0.1	0.8	10.1	19.7

<sup>a</sup> Absolute concentration method was used for drug susceptibility testing (DST) in 1992. The final concentrations were 1  $\mu\text{g/ml}$  for INH, 50  $\mu\text{g/ml}$  for RFP, 20  $\mu\text{g/ml}$  for SM, and 5  $\mu\text{g/ml}$  for EMB.

<sup>b</sup> Proportion method was used for DST in 1997. The final concentrations were 0.2  $\mu\text{g/ml}$  for INH, 40  $\mu\text{g/ml}$  for RFP, 10  $\mu\text{g/ml}$  for SM, and 2.5  $\mu\text{g/ml}$  for EMB.

<sup>c</sup> Number of strains tested

Table 4 Resistance to one or more drugs in new cases by age, in 1992 and 1997

Age group	1992			1997		
	No. strains tested	No. resistant strains	%	No. strains tested	No. resistant strains	%
≤19	14	0	0	20	3	15.0
20-29	92	8	8.7	134	15	11.2
30-39	91	7	7.7	130	11	8.5
40-49	128	8	6.3	170	24	14.1
50-59	140	9	6.4	236	26	11.0
60-69	106	4	3.8	226	25	11.1
70-79	105	4	3.8	263	22	8.4
80≤	53	1	1.9	195	15	7.7

For 60 years old and over vs less than 60 years old

1992 survey:  $p=0.05$

1997 survey:  $p=0.145$

から1.7倍(今回は2.5%)上昇していた。またRFPについて見ると前回と比べ2倍(1992年の0.7%から1997年の1.4%)高い頻度であった。また既治療例についても同様であり1.3~1.4倍上昇していることが明らかになった。これらの上昇は、試験法が変わったことからくる差であろうという意見もあるが、同じ試験法を用いた各施設の結果も上記の成績を支持しており、いずれの薬剤で見ても2倍以上に上昇していることが明らかになった。各施設の結果について分析したところ、RFPを除く他の3剤(INH, SM, EMB)およびいずれかの薬剤について1992年と1997年の差は統計学的に有意であった( $p<0.008$ )。

全体の耐性に関して性別に比べてみると、男性は15.7%、女性は14.9%であり差が見られなかった。既治療例の約半数は高血圧、糖尿病、がん、肝炎、気管支拡張症などを合併していた。この種の患者はしばしば免疫システムが低下している。しかし高い既治療耐性と合併症との関連は見られなかった。また国外出生者の既治療耐性は日本人と比べ1.7倍高かったが、その差は統計学的に有意ではなかった。

1992年度調査の年齢別分析で、60歳以上の患者における初回治療例の耐性頻度は60歳未満の患者より有意に高いことが報告された( $p=0.05$ )。60歳以上の年齢層の予測結核菌既感染率は60%以上であり<sup>25)</sup>。この年齢層の多くは既感染菌による再燃と考えられる。しかしながら今回の調査では高齢者の耐性頻度が上昇しており、若年者と高齢者の間に差が見られなかった(Table 4)。このことは、再燃に加え再感染も起こっていることを示唆している。わが国でRFPを医療基準に記載したのは1972年であり、25年前(1997年調査時点)と抗結核薬の中では一番新しい薬剤である。60歳以上の患者にお

ける初回治療例のRFP耐性は1.3%、60歳未満の患者のそれは1.4%でありほぼ同じ割合であった。これは、高齢者においてごく最近に少なからず再感染あるいは新感染が起こっていることを示している。前にも述べたようにWHO/IUATLDも初回治療例でEMBとRFPに対する耐性が65歳以上の患者を含むすべての年齢層に見られ、薬剤耐性菌による外来性感染が最近高齢者で起こっていることを報告している。この考えは、わが国で高齢者の間に集団感染が起こっていることから支持される。以上のことは、一度結核菌感染を受けた個体は結核に対する免疫を一生保持し、別の結核菌の感染から免れるとする結核免疫についてのこれまでの一般的理解を部分的に改める必要があることを示している。

WHO/IUATLDの報告は、初回治療例の薬剤耐性の頻度とPZAを含む短期化学療法(SCC)で治療された患者の割合およびDOT下に治療された患者の割合と負の相関があることを示した<sup>8)9)</sup>。また既治療例の耐性頻度とDOT下に治療された患者の割合と負の相関があることも明らかになった。有意の差は見られなかったがSCCで治療された患者の割合が低い国では既治療例の耐性頻度が高い傾向も見られた。わが国の初回治療例の耐性レベルは世界の中央値と同等のレベルである。しかし既治療例について見ると、いずれかの薬剤およびMDRの両者ともWHO/IUATLDの報告より高いレベルであった。わが国でPZAを含むSCCを標準治療方式に加えたのが1996年であり<sup>26)</sup>、調査年1997年にSCCで治療された患者の割合は50%以下であった<sup>27)</sup>。わが国の既治療例の高い耐性頻度とSCC使用頻度の低さとの関連が示唆される。もちろん1997年はまだDOT下の治療は0であり、DOT戦略を使用していないことも大きなマイナス要因の1つであろう。

Table 5 Concordance rates of the results between local laboratories and RIT according to the method used for drug susceptibility testing

Method	No. of laboratory	No. (%) of laboratory with concordance rates of			
		95% <	90-95 %	80-90 %	<80 %
Standard	18	15 (83.3)	0	2 (11.1)	1 ( 5.6)
Microtiter	22	9 (40.9)	6 (27.3)	5 (22.7)	2 ( 9.1)
Well-pack	5	4 (80.0)	0	0	1 (20.0)
All	45	28 (62.2)	6 (13.3)	7 (15.6)	4 ( 8.9)

### 3. 薬剤感受性試験の精度

結核菌の細菌学的検査の中で精度管理の最も難しい検査は薬剤感受性試験である。国により感受性試験の方法や用いる培地の種類が異なり、そこで得られた成績は異なることが予想される。WHO/IUATLDのプロジェクトでは、WHOのそれぞれの地域内から1~3研究所をSupranational Reference Laboratory (SRL)として選択し、SRLネットワークを確立し、SRLの間で精度管理研究を行うことからスタートした<sup>7) 28)</sup>。WHOのReference Laboratoryから試験株をSRLに送り、ブラインドテストを行った。大多数のSRLの判定により決められた最終判定成績(ゴールドスタンダード)と比較することにより試験の精度と再現性が調べられた。精度管理研究を繰り返すごとにSRLの検査精度は向上した<sup>8) 28)</sup>。次にSRLがWHO地域内諸国のNational Reference Laboratory (NRL)の精度管理に手助けするという手法でプロジェクトは進められた。

わが国では、大部分の検査室は1%小川培地を用いる絶対濃度法を使用しており、実際には斜面培地を用いる普通法、簡便法であるマイクロタイター法とウエルパック法で試験している。結核療法研究協議会の共同研究参加78施設の中で26施設は普通法(33.3%)、29施設(37.2%)はマイクロタイター法、7施設(9%)はウエルパック法、13施設(16.7%)は2種または3種の組み合わせで試験していた。それぞれの施設で試験した菌株を結核研究所(結研)に送付し、結研では日本結核病学会から提案された<sup>29)</sup>1%小川培地を用いる比率法で再試験した。各施設と結研では用いた試験法および試験濃度が異なることから厳密に比較することはできないが、普通法で試験した18施設のうち15施設(83.3%)は結研の成績と95%以上の一致率を示した(Table 5)。これに対しマイクロタイター法で試験した施設の一致率は37.5%から99.4%の範囲であり、7施設は90%未満の低い一致率であった。これは過大評価率の高さと関連し

ていた。しかしいずれの方法を用いた場合も90%以下の低い一致率を示した施設が見られた<sup>24)</sup>。このことは試験法に加え検査技師の操作にも問題があることを示している。いずれにしても使用する培地および操作法の精度管理のために標準菌株を用い定期的にチェックすることが必要であろう。

### おわりに

WHO/IUATLDの報告は、結核対策がうまくいっている国では薬剤耐性結核の頻度は低いことを述べている。すなわちMDRレベルは国の結核対策遂行の有用なインジケーターである。

インビトロで作ったINH耐性菌は実験動物に対する病原性が低いとする報告があり<sup>30) 31)</sup>。多剤耐性菌は感染性が低いと考えている研究者がまだいる。一部にはそのような耐性菌が存在するかもしれない。しかし、多剤耐性菌による集団感染が起こっている事実<sup>1)~6) 32)</sup>は十分病原性を保持していると考え対策にあたる必要があることを示している。耐性菌で感染を受けた場合、今すぐ発病が見られなくとも将来高齢になり耐性菌で発病することを考えると、将来につけを残すべきではない。

### 文 献

- 1) Herrera D, Cano R, Godoy P, et al.: Multi-drug-resistant tuberculosis outbreak on an HIV ward—Madrid, Spain, 1991-1995. *MMWR*. 1996; 45: 330-333.
- 2) Monno L, Angarano G, Carbonara S, et al.: Emergence of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected patients. *Lancet*. 1991; 337: 852.
- 3) Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, et al.: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1644-1650.

- 4) Centers for Disease Control and Prevention: Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons—Florida and New York, 1988-1991. *MMWR*. 1991; 40: 585-591.
- 5) Dooley SW, Jarvis WR, Marlone WJ, et al.: Multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 257-259.
- 6) Snider DE Jr, Roper WL: The new tuberculosis. *N Engl J Med*. 1992; 326: 703-705.
- 7) WHO/IUATLD Global Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance: Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/TB/96. 216. Geneva: WHO, 1997.
- 8) WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance: Anti-tuberculosis drug resistance in the world. WHO/TB/97. 229. Geneva: WHO, 1998.
- 9) WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance: Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 2. Prevalence and trends. WHO/CDS/TB/2000. 278. Geneva: WHO, 2000.
- 10) 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.
- 11) 平野和重, 和田雅子, 阿部千代治, 他: 入院時薬剤耐性に関する研究: 1997年度の各施設と結研の成績の比較. *結核*. 2001; 76: 461-471.
- 12) 結核療法研究協議会: 肺結核患者の入院時における結核菌薬剤耐性に関する研究. *日本医事新報*. 1960; 1900: 3-10.
- 13) 結核療法研究協議会: 肺結核患者の入院時における結核菌薬剤耐性に関する研究, 昭和34年度調査成績ならびに昭和32年との比較. *日本医事新報*. 1962; 1979: 3-10.
- 14) 結核療法研究協議会: 肺結核患者の入院時における結核菌薬剤耐性に関する研究, 昭和32年・34年の調査成績との比較. *日本医事新報*. 1963; 2064: 9-26.
- 15) 結核療法研究協議会: 肺結核患者の入院時における薬剤耐性, 昭和38年と32年, 34年, 36年との比較. *日本医事新報*. 1967; 2247: 49-57.
- 16) 結核療法研究協議会: 肺結核患者の入院時における薬剤耐性, 昭和41年度の調査成績と昭和32年, 昭和34年, 昭和38年との比較. *日本医事新報*. 1969; 2355: 3-8.
- 17) Tuberculosis Research Committee (Ryoken): Primary drug resistance to the anti-tuberculosis drugs in Japan. *Tubercle Lond*. 1970; 51: 152-171.
- 18) 結核療法研究協議会: 肺結核患者の入院時における薬剤耐性, 第1編. 1972年の調査成績と前6回の成績の比較. *結核*. 1975; 50: 1-8.
- 19) 結核療法研究協議会: 肺結核患者の入院時における薬剤耐性, 第2編. 耐性の頻度に関連する因子について. *結核*. 1975; 50: 55-62.
- 20) 結核療法研究協議会: 肺結核患者の入院時における薬剤耐性, 第1編. 1977年調査成績と前7回の成績の比較. *結核*. 1979; 54: 515-522.
- 21) 結核療法研究協議会: 肺結核患者の入院時における薬剤耐性, 第2編. 耐性の頻度に関連する因子について. *結核*. 1979; 54: 549-555.
- 22) 結核療法研究協議会: 肺結核患者の入院時薬剤耐性に関する研究, 第1編. 1982年の現地調査成績と25年間の推移. *結核*. 1991; 66: 367-373.
- 23) Hirano K, Kazumi Y, Abe C, et al.: Resistance to antituberculosis drugs in Japan. *Tubercle Lung Dis*. 1996; 77: 130-135.
- 24) 鹿住祐子, 平野和重, 阿部千代治, 他: 入院時薬剤耐性に関する研究: 1992年度の各施設の成績と結研判定の比較. *結核*. 1996; 71: 267-276.
- 25) 大森正子: わが国における結核根絶年の予測. *結核*. 1994; 69: 575-579.
- 26) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課: 「結核医療の基準とその解説」. 結核予防会, 東京, 1996.
- 27) 厚生省保健医療局結核感染症課: 「結核の統計1998」. 結核予防会, 東京, 1998.
- 28) Laszlo A, Rahman M, Raviglione M, et al.: Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Laboratory Network: first round of proficiency testing. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997; 1: 231-238.
- 29) 日本結核病学会薬剤耐性検査検討委員会: 結核菌の薬剤感受性試験, 特に試験濃度改変と比率法導入への提案. *結核*. 1997; 72: 597-598.
- 30) Middlebrook G, Cohn ML: Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercule bacilli. *Science*. 1953; 118: 297-299.
- 31) Barnett M, Bushby SRM, Mitchison DA:

Tubercle bacilli resistant to isoniazid: virulence and response to treatment with isoniazid in guinea pigs and mice. Br J Exp Pathol.

1953; 34: 568-581.

32) 青木正和:「結核集団感染」。結核予防会, 東京, 1998.