

肺結核の化学療法は検痰終了後に開始すべきか？

¹伊藤 邦彦 ²青野 昭男 ³吉山 崇 ¹和田 雅子
³尾形 英雄

要旨：〔目的〕検痰終了前の化学療法開始が塗抹培養（小川培地および BACTEC MGIT960）検査に及ぼす影響について検討する。〔対象と方法〕著者の属する病院での菌陽性肺結核診断時検痰に関する後ろ向き検討。〔結果〕塗抹陽性率および塗抹陽性グレード（対象症例246例），MGITおよび小川培地での雑菌汚染率（対象検痰数1128），小川培地陽性率，陽性グレードおよび陽性週数（対象症例245例），MGIT陽性率（対象症例239例）に化学療法の早期開始は影響を与えなかった。BACTEC MGIT陽性までの日数は化学療法1～3日で1.16日の遅れ（対象症例228例），4～6日で4.01日の遅れ（対象症例59例）を生じ，統計的にも有意であった。〔考察と結論〕化学療法の早期開始が診断時喀痰抗酸菌検査に及ぼす影響はわずかである。多くの菌陽性肺結核では必ずしも検痰終了を待たずに化学療法を開始することが可能である。

キーワード：肺結核，化学療法，喀痰検査，塗抹，培養

1. 本調査の背景と目的

肺結核臨床において，検痰による結核菌の検出は診断のみならず治療の観点からも臨床の根幹をなすものである。従って診断時の検痰においては，できるだけ迅速にかつできるだけ確実に結核菌が培養されることが要求される。遺伝子診断法が普及した現在でも遺伝子検査の偽陽性や薬剤感受性試験のことを考慮すればこのことはやはり変わらないものと思われる。この点で Mycobacterium Growth Indicator Tube（以下 MGIT）等の液体培地は培養陽性確認と薬剤感受性検査の迅速化，および培養陽性率上昇に大きく寄与してきた。

一方，近年日本においても肺結核患者の結核病棟入院期間を短くする方向にあり，また院内感染対策の観点からもできるだけ早期に感染性を減じることが求められている。この観点からは肺結核患者は診断がなされた後すぐに化学療法を開始することが望ましい。しかし検痰の終了を待たずに化学療法を開始する場合（例えば院内感染を危惧し，できるだけ早期の化学療法開始が望ましいと判断された場合など），その後の喀痰塗抹培養の陽性

率や培養陽性確認までの日数が延長する可能性は理論的に否定できない。例えば Jindani らは喀痰中の結核菌量は化学療法開始後2日間で1/100に，14日間で1/1000になることを観察している¹⁾。人工培地上での結核菌の doubling time を15時間とすればこれらの化学療法の影響を取り戻すために要する時間は計算上それぞれ4.2日および6.2日となり，理論的にはこの時間だけ培養陽性までの日数が延長する計算になる。これらの延長がもし現実的なものであれば，特に一般病床入院患者における診断未定の段階においてはそれほど無意味というわけではないものと想像される。

化学療法開始を検痰終了後まで延期すべきかどうかについては，これまでこれに関するデータも収集されず専門家の間でも明示的に特に問題にされることなく，各主治医の裁量に任せられていたように思われる。

従来の日本の結核臨床では，入院が長期であることが通例でありまた院内感染の危険性がそれほど意識されてこなかったため，検痰終了後に化学療法を開始する方針であってもなら問題はなかったように思われる。しかし上記のごとく変革が進みつつある今後の日本の結核

¹結核予防会結核研究所研究部，²結核予防会複十字病院臨床検査科，³呼吸器科

連絡先：伊藤邦彦，結核予防会結核研究所研究部，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: ito@jata.or.jp)
(Received 10 Aug. 2005 / Accepted 6 Oct. 2005)

医療体制下においては、こうした化学療法開始延期の妥当性についてもデータを基にした検討を加えていく必要があるものと思われる。

本稿の目的は化学療法が喀痰塗抹や培養検査に及ぼす影響を retrospective に検討し、化学療法開始を検査終了後まで延期すべきかどうかについて判断する際のデータを提供することである。

2. 対象と方法

2.1. 対象患者と検討事項

著者らの所属する結核病棟を有する病院（以下、当院）において、液体培地に小川培地を併用する意義を検討する研究（以下、併用研究）が行われた。本調査ではこの研究対象者に対して後ろ向きの検討を行う。併用研究は2002年1月1日～2003年9月30日の当院受診者で肺結核を強く疑う者すべてを対象として診断時の連続検痰の各培養を原則的にそれぞれ MGIT+小川培地（1本）の両者で行った。ただし、連続痰開始時に14日以上化学療法を受けたものは除外した（中断日はカウントしない）。

これらの患者において化学療法が、塗抹陽性率および MGIT 小川両培地での雑菌汚染率（雑菌汚染による培養結果判断不可能を指す）、培養陽性率および陽性までの日数に与える影響を検討する。

2.2. 対象検痰

分析対象の検痰はすべて当院で施行した塗抹および培養検査に限定する。検痰にはネブライザー誘発喀痰や吸引痰をすべて含める。

上記2.1.の研究対象となった患者において、MGIT 小川併用連続検痰開始日以前2週間以内の検痰、および MGIT 小川併用連続検痰開始日以降2週間以内の検痰（MGITのみないし小川のみ培養検査も含む）すべてを分析対象とする。ただし分析対象検痰は最初の対象検体から数えて検痰6回目分までとした。

2.3. 培養結果の解釈

MGITで雑菌汚染が起こった場合には、再処理の有無やその結果に関係なくすべて「雑菌汚染」と判断する。

小川培地の結果判定はすべて小川培地1本施行時の結果を対象とする。小川培地が2本用いられている例で、2本共に培養菌数や培養陽性日数を含めた結果がまったく同一であるものはそのデータを小川1本法での結果とする。その他ではその患者の当院ID番号末尾数字の偶数 or 奇数（以下、偶数ID or 奇数IDとする）によって以下のルールを用いて2本法の結果を1本法の結果に変換する。

①2本の培養菌数が異なるものでは偶数IDなら多いほうの菌数の小川培地を小川1本法の結果とし、奇数

IDであれば逆とする。

②2本のうち1本のみが雑菌汚染で判定不能の場合には、偶数IDなら雑菌汚染しなかったほうの小川培地を小川1本法の結果とし、奇数IDであれば逆とする。

③菌数が同じで培養陽性までの週数のみが異なる場合には、偶数IDであれば陽性週の早いほうの小川培地を小川1本法の結果とし、奇数IDであれば逆とする。

2.4. 化学療法日数のカウント

検痰以前の抗結核薬（肺炎疑いのため処方されていたニューキノロン薬は含まない）の内服日数（中断日はカウントしない）をもって、その検痰までの化学療法日数とする。ただし、化学療法開始日の明確な記載のない例では、抗結核薬処方の翌日を化学療法開始日とする。また、検痰と化学療法が同一日に行われている場合で明確な記載のない例では、検痰は化学療法剤投与以前に行われたものとする。

2.5. 検査の方法

塗抹および小川培地の施行と結果判定は基本的に結核病学会の推奨²⁾に従って行った。ただし前処理にはスプータザイムを併用した。MGITによる培養は BACTEC™ MGIT™960 を用い、ベクトンディキソン社による既定のマニュアルに従って行った。

2.6. 統計処理

統計処理ソフトには SPSS 9.0J を使用し、フィッシャーの正確確率テスト、カイ2乗検定、Mann-Whitney U test、を適宜用いた。有意確率はいずれも5%で判断した。

3. 結果

3.1. 対象の記述

3.1.1. 対象症例

液体小川併用研究の対象となった診断時検査の対象は計685例であった。このうち67例は最終診断が非抗酸菌性肺炎患（肺炎、肺癌、BOOP等）ないし正常もしくは診断不明。101例は肺非結核性抗酸症。14例は抗酸菌混合感染症（疑いを含む）。このうち3例は非結核性抗酸菌のみの混合で他の11例（液体小川併用研究の対象となった菌陽性肺結核患者494例中2.2%に相当）は結核と非結核性抗酸菌の混合であり、14例中1例を除きすべて同一の小川培地上で2種の菌が確認されている。さらに肺外結核のみ（喀痰陽性でも画像陰性であればこのカテゴリーに含め、肺に陰影を有する粟粒結核は肺結核とする）12例、慢性穿孔性膿胸合併肺結核8例を除外し、肺結核症例483例が残った。

上記肺結核症例483例中さらに、最初の当院検痰が化学療法開始後14日以内ではない（転院が主）もの72例、菌陰性で臨床診断のみ21例、前医でのみ培養陽性11例、核酸増幅法のみ陽性1例、胸水のみ結核菌陽性1例、資

料不備による詳細不明1例を除外して、最終的に376例（初回326例，再治療50例）の喀痰培養陽性肺結核を分析対象とした。376例中男性275，女性101，年齢は16～100歳で平均48.8歳で中央値は61歳であった。病型の分析をTable 1に示す。

3.1.2. 対象症例における検痰の状況

検痰回数：1例あたりの診断時検痰回数は1～7回，分布をTable 2に示す。ほとんどの例で3回以上の検痰が施行されている。分析対象となる6回までの検痰は計1235検痰であった。

検痰時の化学療法日数：376例中373例が当院で化学療法を開始されており，うち334例（89.5%）はisoniazid + rifampicinを含む治療が開始されており，うち272例はさらにpyrazinamideを含む治療が開始されていた。多剤耐性結核は5例のみで，うち3例はisoniazidもrifampicinも含まない多剤耐性結核としての治療が開始されていた。全1235検痰での検痰までの化学療法日数の分布をTable 3に示す。1235検痰中全例で塗抹検査が行われ，1128（91.3%）検痰ではMGIT小川両培地で，10検痰（0.81%）ではMGITのみで，97検痰（7.85%）では小川培地のみで培養が行われていた。小川培地による培養1225検痰中2本法で行われた培養は104検痰であった。

3.2. 化学療法の早期開始が検痰結果に与える影響

376例中39例では化学療法の開始後に検痰が開始され，91例では検痰終了後に化学療法が開始されている。のこり246例が検痰途上で化学療法が開始されていた。これらの例では1症例につき化学療法のない検痰と化学療法下の検痰がそれぞれ最低1回はなされていることになる。雑菌汚染に関する分析を除き，これらを化学療法の検痰結果への影響を分析する主な対象とした。

3.2.1. 化学療法の早期開始が喀痰塗抹陽性率に与える影響

検痰途上で化学療法が開始されている246例を対象に，化学療法なし検痰と化学療法あり検痰での塗抹結果〔塗抹陽性率および塗抹陽性（塗抹土も含む）のグレード〕を比較した。同様に，検痰途上で化学療法が開始されており化学療法開始後1～3日までの間に検痰を行っている228例，検痰途上で化学療法が開始されており化学療法開始後4～6日までの間に検痰を行っている59例で，それぞれ1～3日および4～6日の間に化学療法の影響を比較した。結果をTable 4に示す。どの化学療法日数のカテゴリーにおいても塗抹陽性率に有意差はなく，塗抹grade 2以上の検痰結果のパーセントはかえって化学療法ありの検痰のほうが有意に多い傾向にある。

3.2.2. 化学療法の早期開始が雑菌汚染に与える影響

MGIT小川の両者で培養が行われている1128例検痰での，検痰時の化学療法の有り無しでの雑菌汚染率を

Table 1 Distribution of type and extent of disease

Type of lesion on chest X-ray ^a	Extent of disease on chest X-ray [†]	Number of case
I	3	17
II	1	32
II	2	140
II	3	45
III	1	59
III	2	64
III	3	19
Total		376

^aI=large cavity disease (area of total cavities are more than the area of lung area above the horizontal line of upper limit of anterior mediastinal-side 2nd rib. II=cavitary disease other than I. III=non-cavitary disease

[†]1=minimal extent disease (area of total tuberculosis lesions are less than the area of lung area above the horizontal line of upper limit of anterior mediastinal-side 2nd rib. 2=more than 1, but less than 3. 3=extensive disease (area of total tuberculosis lesions are more than one lung)

Table 2 Number of submitted sputum for diagnosis

Number of submitted sputum for diagnosis	No. of case
1	7
2	7
3	274
4	60
5	16
6	10
7	2
Total	376

Table 3 Days of chemotherapy until sputum submission

Days of chemotherapy until sputum submission (day)	No. of sputum
0 (No chemotherapy)	718
1	171
2	122
3	85
4	61
5-6	40
7-12	27
13-18	11
Total	1235

Table 5に示す。化学療法の早期開始は雑菌汚染率をいずれの培地でも1%強上昇させる傾向にあるが，統計的有意差はなかった。

3.2.3. 化学療法の早期開始が小川培地での喀痰培養に与える影響

塗抹と同様に，全化学療法，1～3日の化学療法および4～6日の化学療法が小川培地に与える影響を検討し

Table 4 Influence of chemotherapy on the outcome of sputum smear

No. of case for analysis	All Cx			Cx 1-3 days			Cx 4-6 days		
	No. of sputum	S+ve(%)	S \geq 2+(%)	No. of sputum	S+ve(%)	S \geq 2+(%)	No. of sputum	S+ve(%)	S \geq 2+(%)
Cx (-)	432	294 (68.1)	183 (42.4)	394	272 (69.0)	172 (43.7)	82	52 (63.4)	33 (40.2)
Cx (+)	397	283 (71.3)	228 (57.4)	315	232 (73.7)	186 (59.0)	65	44 (64.7)	35 (53.8)
p (Chi-square)		0.313	<0.001		0.178	<0.001		0.880	0.100

Cx: chemotherapy against tuberculosis S+ve: smear positive S \geq 2+: smear positive grade is more than 2

Table 5 Contamination frequency with or without chemotherapy

	Cont. (-)	Cont. (+)	% Cont.	Chi-square test	Fisher's exact test
Ogawa culture without Cx	623	15	2.35	p=0.188	p=0.214
Ogawa culture with Cx	472	18	3.67		
MGIT culture without Cx	615	22	3.45	p=0.289	p=0.357
MGIT culture with Cx	468	23	4.68		

Cx: chemotherapy against tuberculosis Cont.=contamination

た。化学療法開始の前後両方で小川培地による培養が行われている症例のみに限定して分析するため、対象症例はそれぞれ245, 227, 58例となった。結果をTable 6に示す。化学療法日数のどのカテゴリーでも培養陽性率および培養2+以上陽性率には一定の傾向はなく有意差も見出されない。4週以内培養陽性率はいずれのカテゴリーでも化学療法あり検痰で低下する傾向を示したが有意差はなかった。

3.2.4. 化学療法の早期開始が喀痰培養 (MGIT) に与える影響

同様に、全化学療法、1~3日の化学療法および4~6日の化学療法がBACTEC MGITによる培養に与える影響を検討した。化学療法開始の前後両方でMGITによる培養が行われている症例のみに限定して分析するため、対象症例はそれぞれ239, 228, 59例となった。ただし陽性まで日数差の分析においては化学療法開始前後療法でMGITが陽性のもののみを対象を限定した。結果をTable 7に示す。化学療法日数のいずれのカテゴリーでも培養陽性率は化学療法ありの検痰でより陽性率が高い傾向にあったが有意差は見出されなかった。陽性までの日数では化学療法1~3日および4~6日後の検痰はそれぞれ平均で約1日および4日の遅れがあり統計的にも有意であった。

4. 考 察

4.1. 本調査の限界

本調査の元となった研究計画は前向きのものであったが、本調査自体は後ろ向きの検討であり、それに伴う以下の限界は明らかである。

4.1.1. 他の要因の混入

化学療法ありの検痰は検痰後半に多くなる。検痰を繰り返すことによる教育効果 (何回も痰を出すうち良い痰を出せるようになる) があるとすれば、本調査においては化学療法とこうした教育効果を切り離すことは不可能である。

また検痰の後半ほど入院中の検痰が増加するため早朝痰の占める率が増加すると思われるが、資料からでは各検痰の種類 (自発痰か誘発喀痰か吸引痰か、早朝痰か随時喀痰か) は不明なことが多く、これらの要素を考慮に入れて化学療法が検痰に与える影響を分析することは不可能であった。したがってここで分析した「化学療法の影響」はこれらの要素も加味したものである。化学療法ありの検痰のほうが (例数の多いカテゴリーでは有意に) かつて塗抹陽性の度合いが高い (3.2.2. 項) という結果は、本調査の対象群においてもこれら化学療法とは切り離せなかった要素が関与していることの傍証であろう。これは真に化学療法のみ影響を抽出するという意味では本調査の大きな限界の一つである。しかし実際の臨床においては多くの検痰が、本調査が置かれている状況と同様の状況下で検痰が行われるであろうことを考えれば、この限界は少なくとも本調査結果の臨床的妥当性を大きく損ねると思われない。

4.1.2. 対象例における化学療法の強さの相違

本調査では薬剤耐性に関するデータや様々な化学療法を区別せずに、分析を行っており、標準的な治療に比べて弱い化学療法が混入して化学療法の検痰結果への影響を過小評価に傾かせる方向にある可能性は否定できない。しかし、90%程度の症例ではisoniazidとrifampicin

Table 6 Influence of chemotherapy on the outcome of sputum culture by Ogawa medium

No. of case for analysis	All Cx				Cx 1-3 days				Cx 4-6 days			
	No. of Ogawa +ve (%)	Within 4 week +ve (%)	colony \geq 2+ (%)	No. of sputum	No. of Ogawa +ve (%)	Within 4 week +ve (%)	colony \geq 2+ (%)	No. of sputum	No. of Ogawa +ve (%)	Within 4 week +ve (%)	colony \geq 2+ (%)	No. of sputum
Cx (-)	426 (84.3)	336 (78.9)	229 (53.8)	389	329 (84.6)	308 (79.2)	212 (54.5)	80	68 (85.0)	64 (80.0)	37 (46.3)	80
Cx (+)	393 (80.4)	293 (74.6)	214 (54.5)	313	256 (81.8)	240 (76.7)	183 (58.5)	63	51 (81.0)	45 (71.4)	27 (42.9)	63
p (Chi-square)	0.147	0.146	0.845	0.313	0.424	0.292	0.292	0.685	0.252	0.252	0.685	0.685

Cx: chemotherapy against tuberculosis Ogawa +ve: Ogawa culture positive +ve: positive colony \geq 2+: colony positive grade is more than 2

Table 7 Influence of chemotherapy on the outcome of sputum culture by BACTEC MGIT960

No. of case for analysis	All Cx				Cx 1-3 days				Cx 4-6 days			
	No. of sputum	MGIT +ve (%)	mean time to +ve (day)	No. of sputum	No. of MGIT +ve (%)	mean time to +ve (day)	No. of sputum	No. of MGIT +ve (%)	mean time to +ve (day)	No. of sputum	No. of MGIT +ve (%)	mean time to +ve (day)
Cx (-)	375	329 (87.7)	8.26	351	308 (87.7)	8.21	65	56 (86.2)	7.68	65	56 (86.2)	7.68
Cx (+)	371	331 (89.2)	9.75	306	271 (88.6)	9.36	59	55 (93.2)	11.70	59	55 (93.2)	11.70
Δ mean time to positive (day)			1.49			1.16			4.01			4.01
p (Chi-square for MGIT +ve rate/Mann-Whitney U test for time to positive)		0.328	<0.001		0.465	0.008		0.070	<0.001		0.070	<0.001

Cx: chemotherapy against tuberculosis MGIT +ve: MGIT culture positive +ve: positive

を含む治療が行われており、ほとんどの例ではこれらの薬剤の少なくとも一方が使用され、しかも多剤耐性結核は対象中5例であったことを考えれば、ほとんどの例(98.7%)でisoniazidないしrifampicinが感性剤として含まれていたことになり、これらが大きく本調査の結果の妥当性を大幅に損なうものとは考え難いと思われる。

4.1.3. 対象症例における肺内菌量の相違

本症例はいわゆる塗抹陽性例も塗抹陰性例も含んで分析しているが、肺内菌量の少ない肺結核では化学療法の早期開始の影響がより強く出る可能性は考えうる。このため塗抹陽性率の比較的低い病型Ⅲで拡がり1ないし2のもの、病型Ⅱで拡がり1のもののみ限定して本稿

と同様の分析を行ったが、基本的に結果は不変で、1～3日および4～6日の化学療法によるMGIT陽性までの日数延長はそれぞれ1.78日および3.45日であった。

4.1.4. 結果の一般化の限界

本調査の最大の短所は、本調査が肺結核のうち「喀痰結核菌陽性」に対象を限定したため、検痰開始時期に喀痰菌陽性かどうか分からない肺結核疑い症例のすべてにここで分析した結果をあてはめて考えることは困難である点であろう。加えて本調査は非結核性抗酸菌による肺疾患の診断については分析していないため、非結核性抗酸菌による肺疾患を疑う場合には本調査の結果をそのままあてはめることができない。これについては稿を改めて分析する予定である。

また本調査は当院において行われている菌検査手法下での結果であり、異なる前処理を行っている施設や雑菌汚染率が当院とはかなり異なる施設では、本調査の結果がそのまま妥当するかどうかは必ずしも分明ではない。

4.2. 肺結核化学療法は検痰終了後に開始すべきか？

上記3.2.1.～3.2.4.に見るように本調査における状況下では、塗抹、小川培地、MGITのいずれであっても、1週間未満の化学療法はそれらの結果にほとんど影響を与えないようである。影響が見出されるのはBACTEC MGIT960によるMGIT陽性までの日数が1～4日と若干(しかし有意に)延長することのみである。核酸増幅法などの手段が使用可能な現在ではこの程度の延長が臨床的に大きな意味をもつ事態は少ないものと想定される。

個々の例で化学療法を検痰終了前に開始するかどうか

は本調査の限界と結果を踏まえて、各症例の個別の状況に応じて決定される必要があり一概に言うことではない。しかし検痰終了を待たずに化学療法を始めざるをえない状況下であっても、菌陽性の肺結核であることが確実であれば、その臨床的影響は少ないであろうことは本調査の結果から推測しうらと思われる。無論この際には良質の喀痰を採取する努力をすることが前提であり、化学療法開始後できるだけ早く検痰を終了するべきであることは言うまでもない。

例えば、近年厚生労働省が唱導するように結核病棟への入所が人権制限的措置であり従って命令入所期間をできるだけ短縮すべきである³⁾という観点に立てば、できるだけ早く化学療法を開始することが望ましいということになる。従ってこの観点に立つのであれば、少なくとも結核病棟へ入院する程度に喀痰結核菌陽性が確実な症例においては、検痰終了を待たずに可能なかぎり早く化学療法を始めるべきであるということになる。

文 献

- 1) Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et al.: The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis.* 1980; 121: 939-949.
- 2) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会編:「新結核菌検査指針2000」. 結核予防会, 東京, 2000.
- 3) 新 俊彦: 結核病床にかかる基準病床数の算定式見直しについて. 保健衛生ニュース (平成17年8月1日第1317号). 2005: 14-19.

Original Article

SHOULD CHEMOTHERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS BE STARTED AFTER THE COMPLETION OF PRETREATMENT SPUTUM EXAMINATION?

¹Kunihiko ITO, ²Akio AONO, ³Takashi YOSHIYAMA, ¹Masako WADA,
and ³Hideo OGATA

Abstract [Purpose] Investigation on the influence of early start of chemotherapy on the results of sputum smear and culture (Ogawa medium and BACTEC MGIT960).

[Object and Method] Retrospective study for tubercle bacilli positive pulmonary tuberculosis cases in our hospital.

[Result] Starting chemotherapy before the completion of pretreatment sputum examination was found to have no adverse effect on smear positive rate and smear positive grade (246 cases), culture contamination rate on Ogawa medium and BACTEC MGIT960 (1128 sputums), culture positive rate and culture positive grade/time to confirm positive on Ogawa medium (245 cases), and culture positive rate on BACTEC MGIT960 (239 cases). Time to confirm positive on BACTEC MGIT960 was slightly, but significantly prolonged (1.16 days delay in cases with 1–3 days chemotherapy [228 cases], and 4.01 days delay in cases with 4–6 days chemotherapy [59 cases]).

[Conclusion] Influence of early start of chemotherapy on

the results of sputum smear and culture is minor. In most of bacilli positive pulmonary tuberculosis cases chemotherapy can be started before the completion of pretreatment sputum examination.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Chemotherapy, Sputum, Smear, Culture

¹Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Department of Clinical Laboratory, ⁴Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, JATA

Correspondence to: Kunihiko Ito, Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.

(E-mail: ito@jata.or.jp)