

多剤耐性結核症の外来治療の有効性と限界について

吉山 崇 尾形 英雄 佐々木結花 奥村 昌夫
森本 耕三 大藤 貴 後藤 元

要旨：〔背景〕喀痰塗抹陰性多剤耐性結核症は、菌の増加がなければ入院勧告とされない。〔対象と方法〕複十字病院にて1990年1月から2016年12月に複十字病院の多剤耐性結核症例のうち入院しなかった例の診療録をレトロスペクティブに検討した。〔結果〕薬剤感受性検査結果に基づく個別治療を行った。46名のうち4名治療中断（うち2例培養陽性）、25名治療完了（菌陰性化した手術となった4例を含む）、死亡なし、8名転出（うち2名培養陽性）、治療困難と判断し無治療4名、その他5名であった。多変量解析を行ったところ中断要因としては、外国人、（最近に比べて）1990年代など以前の治療、空洞例、強力な薬が少ないことと並んで外来治療も中断要因となった。〔結論〕感受性薬剤のある症例を選んでの喀痰塗抹陰性多剤耐性結核の外来治療では、再排菌手術例はあったが塗抹陽性となった者はなく治療中の菌の増加の危険という点からは、安全であった。しかし中断比率の高さを考慮すると、確実な服薬確認のため、塗抹陰性でも入院治療を考慮する必要がある例が存在した。
キーワード：多剤耐性結核、外来治療、治療中断、喀痰塗抹陰性

はじめに

入院勧告の対象となる結核は、喀痰塗抹陽性および、喀痰塗抹陰性でも菌を確認され、かつ、①感染防止のため入院が必要と判断される呼吸器などの症状がある、②外来治療中に排菌数の増加が見られている、③不規則治療や治療中断により再発している、場合である¹⁾。多剤耐性結核であっても塗抹陰性で、現在症状がなく、治療中断歴・不規則内服歴がなく、菌の増加を確認していない場合、厳密に解釈すると入院治療の対象とはならない。また、喀痰塗抹陽性として入院したが、入院中は耐性とわからず治療を開始され、菌が減少し症状が消失したため退院した後に、多剤耐性と判明する症例も存在する。諸外国では多剤耐性結核も外来治療が標準として行われており、ペルーでは約半数が治癒し10%前後の中断者がでているが²⁾、結核治療は原則外来であり、入院の必要性についてはWHOも多剤耐性結核について推奨していない。日本では現実的には、喀痰塗抹陰性多剤耐性結核症の多くが入院勧告の対象となっていると思われる

が、その必要性の根拠について明確にする必要がある。本論では感染性となる危険および中断の危険の面から多剤耐性結核の外来治療を評価するものである。

方 法

1990年1月から2016年12月までにイソニコチン酸ヒドラジド（INH）およびリファンピシン（RFP）耐性の多剤耐性（MDR）結核症の症例の診療録情報のレトロスペクティブな検討を、外来症例と入院症例の比較で実施した。

収集した情報は、性、治療開始時年齢、耐性薬剤、治療薬、治療開始年、治療経過、治療終了状況、等である。

複十字病院の多剤耐性結核の治療の方針としては、治療開始時はできるだけ多くの感受性薬を使用し、注射薬と副作用のため使えなくなった内服薬以外は、全治療期間継続とした。国の基準である結核医療の基準および結核病学会の勧告である結核医療の基準の見直しの現行は文献³⁾⁴⁾のとおりであるが、基本的な考え方は1990年代から現在まで変化していない。治療完了かどうかは現在

の基準にあてはめて判断した。

治療成績の定義は、治療完了、治療失敗、中断、転出、死亡、無治療、情報なしとした。現在の結核病学会治療委員会勧告⁴⁾に従った治療期間を終了でき、菌陰性化したものを治療完了としたが、外来症例は菌数が少なく喀痰が出にくいいため画像経過および症状から悪化の兆候がない場合があり、その場合は必ずしも菌陰性確認を必須としなかった。ただし治療終了1.5年以内に菌陽性である者は再発と判断した。治療にもかかわらず菌陽性が続き陰性化を確認できなかった例を治療失敗とした。本人都合により治療完了に至る前に治療を2カ月以上中断した症例を治療中断とした。診療情報提供書を渡したものは転出としたが、後の情報で転出先に行っていないことが明らかな場合は治療中断とした。治療中の死亡は死亡原因にかかわらず死亡とした。当院外来受診したが当院で明らかに治療が行われていない場合は無治療とした。うち、治療完了と菌陰性化した後の転出を favorable, そのほかを unfavorable な結果と判断した。

治療中断の有無については、外来における服薬確認の有無が重要となる。2003年以降中断の危険のきわめて高い症例については毎日の外来服薬確認を行ってきた。2011年の結核に関する特定感染症治療指針にて、地域連携体制の強化による外来DOTSの推進が謳われることとなり、当院でも保健所と協力し全例患者評価を行い評価に従って服薬確認体制をきめることとした。

2群間の比較は、 χ^2 検定で行った。中断要因および、

治療終了時の favorable/unfavorable の別についての多変量解析はエクセル統計2010 (SSRI company) を用い logistic regression を行った。

結 果

外来症例は46例であった。これはこの間の全多剤耐性結核患者394名中12%であった。肺外結核1例/肺結核45例、日本人21名/外国人25名、男性21名/女性25名、平均年齢40.5歳 (29歳~80歳) であった。属性は Table 1 のとおりであった。

治療歴は、初回治療で複十字病院の多剤耐性治療開始まで治療歴なし1例、初回治療を開始した時点の痰が多剤耐性結核だが複十字病院で多剤耐性結核治療を開始するまで初回治療として標準治療を行っていた例が21例、初回治療で多剤耐性とわかり多剤耐性結核に対応した治療を開始したのち複十字病院への紹介例が6例、再治療で今回結核と診断されてからは治療開始されていなかった例が2例、再治療を開始した時点の痰が多剤耐性結核だが複十字病院で多剤耐性結核治療を開始するまで標準治療を行っていた例が9例、再治療を開始した時点の痰が多剤耐性で他院で多剤耐性結核に対応した薬剤治療を開始したのち複十字病院への紹介例が5例、詳細不明が2例であった。

培養で多剤耐性菌を確認されていない例が1例 (多剤耐性結核菌患者の職場同僚)、当院もしくは前医で多剤耐性結核菌を確認されている例が45例であった。耐性

Table 1 Background of outpatient and inpatient cases

	Outpatient N=46	Inpatient N=348	p value
Male (Proportion)	21 (46%)	253 (73%)	0.000
Age average [standard deviation]	40.5 [1.8]	47.9 [1.3]	
Japanese	21 (46%)	273 (78%)	0.000
Cavitary	14 (30%)	258 (74%)	0.000
Sputum smear positive	11 (24%)	254 (73%)	0.000
New cases without treatment	1 (2%)	9 (3%)	0.74
New cases with treatment including HRZES before detection of MDR	21 (46%)	104 (30%)	0.05
New cases with treatment against MDR-TB before referral to Fukujuji Hospital	6 (13%)	63 (18%)	0.52
Retreatment cases without treatment before referral to Fukujuji Hospital	2 (4%)	29 (8%)	0.51
Retreatment cases with treatment including HRZES before detection of MDR	9 (20%)	41 (12%)	0.21
Retreatment cases with treatment against MDR-TB before referral to Fukujuji Hospital	5 (11%)	73 (21%)	0.16
Unknown previous history	2 (4%)	29 (8%)	0.51
Year when MDR-TB treatment started			
1990-2000	9 (20%)	107 (31%)	
2001-2010	18 (39%)	158 (45%)	
2011-2016	19 (41%)	83 (24%)	
Number of resistant drugs [standard deviation]	4.0 [2.2]	4.7 [2.2]	
XDR (2000-)	1 (3%)	32 (13%)	0.114
Pre XDR (2000-)	10 (27%)	85 (35%)	0.425

HRZES: isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin

TB: tuberculosis, MDR: multi drug resistant, XDR: extremely drug resistant (MDR-TB cases with drug resistance to kanamycin (KM) and levofloxacin (LVFX)), pre XDR (MDR cases with drug resistance to KM or LVFX)

薬剤数, INH, RFPに加えてニューキノロンとカナマイシン耐性の超多剤耐性結核 (XDR-TB) はTable 1のとおりで, 外来症例は入院症例に比して耐性薬剤数が少なかった。

使用できた薬の数はTable 2のとおりであった。外来で, デラマニドを使用した例が3例, リネゾリドを使用した例が2例あり, いずれも治療継続可能であったが, リネゾリド+デラマニド併用例では経済的負担が大きかった (リネゾリド併用例2例のうち, 1例はリネゾリドを使用し使用中デラマニドが発売になったのでデラマニドに変更, 1例は両剤併用)。治療期間は菌陰性化の後18~24カ月, 糖尿病症例は菌陰性化の後24カ月とした。注射薬は通常は菌陰性化の後6~8カ月としたが, カナマイシンを含む有効な薬が1~2剤と少なかった2例については, 全治療期間カナマイシンを使用しており注射期間20カ月以上培養陰性期間18カ月以上となった。注射の場合は当院で行った例と, 自宅近くの病院に依頼した

例の両方があった。

複十字病院で2001年以降多剤耐性結核治療に従事した医師は37名いるが, 外来治療となった37例中35例は上記37名の医師のうちの2名によって治療が行われており, 多剤耐性結核外来治療に慣れた医師が行う傾向にあった。

副作用で入院し治療薬変更を要した例が2例, 入院は要しなかったが副作用で治療薬を変更した例が3例であった。中止した薬剤は, エチオナミドが2例, ピラジナミドが3例, レボフロキサシンが1例, ガチフロキサシンが1例, パスが2例, サイクロセリンが1例であった。

治療中の入院としては, 有害事象のほか, 6例の手術入院があった。肺外結核手術1例, 培養陽性が継続した例1例, 培養陰性化の後再度培養陽性となったが塗抹は陰性であった例1例, 喀痰培養は陰性であり続けたが手術となった例3例である。喀痰培養陰性であり続けた3例はいずれも空洞が残存した例で, そのうち1例は手術

Table 2 Number of drugs used and treatment result of outpatient and inpatient cases

	Outpatient N=46	Inpatient N=348	p value
Number of used drugs			
0	4 (9%)	5 (1%)	
1	0 (0)	3 (1)	
2	0 (0)	8 (2)	
3	6 (13)	44 (13)	
4	5 (11)	91 (26)	
5	13 (28)	83 (24)	
6	12 (26)	37 (11)	
7	0 (0)	7 (2)	
Unknown	6 (13)	70 (20)	
Number of strong used drugs (EB, PZA, LVFX, TH, SM, KM, LZD, DLM)			
0	6 (13%)	22 (6%)	
1	0 (0)	41 (12)	
2	4 (9)	78 (22)	
3	11 (24)	88 (25)	
4	15 (33)	82 (24)	
5	7 (15)	30 (9)	
Unknown	3 (6)	7 (2)	
Treatment result			
Favorable			
Cure	25 (54%)	181 (52%)	0.888
Transfer out with culture negative	6 (13)	71 (20)	0.325
Unfavorable			
Death	0 (0%)	47 (14%)	0.016
Failure	0 (0)	5 (1)	0.907
Defaulters, culture positive	2 (4)	7 (2)	0.637
Culture positive without treatment	4 (9)	0 (0)	0.000
Transfer, culture positive	2 (4)	9 (3)	0.837
Defaulters, culture negative	2 (4)	11 (3)	0.988
Relapse after cure/transfer out	0 (0)	4 (1)	0.959
On treatment	2 (4)	10 (3)	0.928
Unknown	3 (7)	3 (1)	0.021

EB: ethambutol, PZA: pyrazinamide, LVFX: levofloxacin, TH: ethionamide, SM: streptomycin, KM: kanamycin, LZD: linezolid, DLM: delamanid

検体は培養陽性、2例は手術検体も培養陰性であった。いずれもその後内科的治療を継続して治癒した。

治療完了25例、治療中断4例（うち中断時培養陽性2例）、転院が8例（うち2例は転院時培養陽性）、複十字病院では無治療4例（結核かどうか判明前に死亡1例、飲酒他院強制退院後で治療不可能と判断1例、ほぼ全薬剤耐性で治療不可能と判断1例、感受性検査で耐性薬剤は3剤のみであるが感受性薬を使用しても菌陰性化しておらず治療不可能と判断1例）、死亡なし、治療中2例、情報なし3例、治療失敗なしであった。中断例はいずれも2011年以前であった。治療終了後の再発例については25例中13例が2年以上、5例が1年以上2年未満の追跡が行われたが判明している範囲ではなかった。1990年以降治療終了後の再排菌例はいずれも治療終了後2年以内に再発しており、感受性結核と同じく2年間の経過観察は必須と考えられるが、当院1980年代の治療例で治療終了後2年間の経過観察終了後6年たってからの再発例が有症状受診で1例あり、治療終了後の経過観察期間についてはまだ情報が不足しているといえる。一方、入院症例では治療中断、転出など当院から管理が外れている例でも、多剤耐性結核が再発した場合、移動可能であれば当院に紹介される可能性が高いため、再発は実際に起こっていない可能性が高いと推定された。

治療中断を起こした要因について、多変量解析で、入院・外来全394例の解析を行った（Table 3-1）。治療中断が多い因子としては、外国生まれ、外来治療、空洞有、

治療開始年が古い治療、強力な薬剤（カナマイシン、ニューキノロン系薬剤、エタンブトール、ピラジナミド、エチオナミド、ストレプトマイシン、デラマニド、リネゾリド）の使用数が少ないほう、という結果になった。なお、強力な薬をそれぞれ1つずつ使用有無で検討したが、多変量解析で有意となった薬はエタンブトール使用例で治療中断が少ないのみであった。また、治療中断のほか、治療失敗、無治療、死亡、菌陽性のままの転出など unfavorable な結果となった者について検討したところ（Table 3-2）、入院・外来での有意差はなく、塗抹陽性、高齢、以前の治療、ニューキノロン系薬剤無、エタンブトール無、ピラジナミド無、リネゾリド無、で有意に unfavorable が多いという結果となった。

外来症例で unfavorable な結果となった症例を Table 4 に示す。様々な理由で中断もしくは陽性のまま転出となっていた。職業については記載がない者が多かったが、中断例については今回の検討では外国人のなかでは就労目的での来日者と学生で治療中断者があった。

議 論

外来治療は、培養陽性化して手術を要した例および副作用によって入院を要した例はあったものの、外来治療を開始できた者で治療中に喀痰塗抹陰性から陽性となった症例がなく、他者に対する感染性の面では治療中の菌の増加の危険という点からは、安全であったといえる。ただし、使用できる薬剤が少ないと判明した場合、手術

Table 3-1 Logistic regression analysis of defaulters, with other variables

Variables	Partial regression coefficient (95% confidence interval)	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)	p value
Foreign born	1.3319 (0.3606 - 2.3032)	3.7883 (1.4342 - 10.0066)	0.0072
Admission	-1.4744 (-2.7893 - -0.1595)	0.2289 (0.0615 - 0.8526)	0.0280
Non cavitory	-1.6964 (-3.1142 - -0.2786)	0.1834 (0.0444 - 0.7569)	0.0190
Year of starting treatment	-0.0705 (-0.1347 - -0.0063)	0.9319 (0.8740 - 0.9937)	0.0313
Number of used strong drug among EB, PZA, LVFX, TH, SM, KM, LZD, DLM	-0.5018 (-0.8306 - -0.1730)	0.6054 (0.4358 - 0.8411)	0.0028

Table 3-2 Logistic regression analysis of unfavorable result, with other variables

Variables	Partial regression coefficient (95% confidence interval)	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)	p value
Foreign born	0.6032 (-0.2204 - 1.4267)	1.8279 (0.8022 - 4.1649)	0.1512
Admission case	-0.7765 (-1.7926 - 0.2395)	0.4600 (0.1665 - 1.2707)	0.1342
Sputum smear negativity	-0.7095 (-1.3909 - -0.0281)	0.4919 (0.2489 - 0.9723)	0.0413
Age	0.0498 (0.0299 - 0.0697)	1.0511 (1.0304 - 1.0722)	0.0000
Year of starting treatment	-0.0571 (-0.1033 - -0.0109)	0.9445 (0.9019 - 0.9892)	0.0154
Non use of KM	0.2560 (-0.3529 - 0.8649)	1.2918 (0.7026 - 2.3748)	0.4099
Non use of LVFX	0.9753 (0.3639 - 1.5867)	2.6520 (1.4390 - 4.8875)	0.0018
Non use of PZA	1.0325 (0.4321 - 1.6329)	2.8080 (1.5404 - 5.1188)	0.0008
Non use of TH	0.1181 (-0.4822 - 0.7184)	1.1254 (0.6174 - 2.0512)	0.6998
Non use of EB	1.0072 (0.3687 - 1.6457)	2.7379 (1.4459 - 5.1845)	0.0020
Non use of LZD	1.7446 (0.4941 - 2.9951)	5.7235 (1.6391 - 19.9864)	0.0062

Table 4 Unfavorable cases among outpatients since 1990

Year	Sex	Age	Birth place	Outcome	Clinical Course
1990	Female	65	Japan	No treatment	She was culture positivity with fiberbronchoscopy against lung cancer and died with lung cancer without further culture examination.
1994	Male	30	Ghana	Default (culture negative)	He started MDR treatment since November 1994 but stopped SM in December against the doctor's instruction. After culture conversion in February 1995, he was referred to the hospital near to his house in April but did not visit the hospital.
1995	Male	54	Japan	No treatment	He was treated in other hospital since 1994 and could not continue treatment due to alcohol problem in June 1995. He was referred to Fukuji Hospital but did not continue treatment.
2000	Male	30	Japan	No treatment	His bacilli were resistant to INH, RFP, EB and he had been treated with EB, LVFX, SM, PZA, TH, without culture conversion. He was judged as a difficult case.
2006	Female	22	China	Default (culture negative)	Student. She started INH, RFP, EB and PZA in June 2006 but diagnosed as INH, RFP, SM and EB resistant in September. She started LVFX, TH but due to nausea and vomiting, she was referred to Fukuji Hospital and started GFLX, KM, PZA, CS, TH in November. She complained on the injection and defaulted in February 2007.
2009	Female	31	Korea	Default (culture positive)	Worker. She was diagnosed as TB in February 2009 and found as INH, RFP, SM, EB resistant in March. In April, she moved to Tokyo, referred to Fukuji Hospital and started LVFX, TH, PZA, PAS, CS, KM but defaulted 2 weeks later.
2010	Female	20	China	Transfer (culture positive)	Student. She started INH, RFP, PZA, EB after diagnosis by school health check. She moved to China in July and came back to Japan in August and she was found as MDR on September 2nd and she went to other hospital with our referral letter on September 6th.
2010	Female	28	China	Default (culture positive)	She started INH, RFP, SM, EB after diagnosis by school health check in July 2010. She was found as resistant to INH, RFP, SM, EB, PZA, LVFX in October. After the explanation on the treatment for MDR-TB including surgery, she did not visit Fukuji Hospital.
2012	Female	74	Japan	No treatment	Housewife. Because of the total drug resistance to existing drugs, she referred back to the previous hospital.
2015	Female	29	Korea	Transfer (culture positive)	Worker. She was treated with INH, RFP, PZA and EB with negative bacilli culture in 2011. She deteriorated with X-ray in 2015 and referred to Fukuji Hospital and after repeated sputum and gastric fluid examination, she was diagnosed and started MDR-TB treatment but went back to Korea. Upon her request, referral letter is sent to a Korean university hospital and she continued treatment in Korea.

INH: isoniazid, RFP: rifampicin, GFLX: gatifloxacin, CS; cycloserine, PAS; para-aminosalicylic acid

のための入院を念頭に置いた治療が必要である。

一方、治療中断は、治療中を除く44例のうち4例つまり9%に見られた。多変量解析では、空洞有無、強力な併用薬剤数、国籍、治療開始年とともに、外来か入院かによって中断比率が異なり、外来治療は入院治療に比して治療中断率が高かった。一般に塗抹陰性肺結核は塗抹陽性者に比べて脱落中断の危険は高く、全国集計では、喀痰塗抹陰性その他の菌陽性結核患者で9~10%の中断者がおり、喀痰塗抹陽性の4%より比率が高い⁵⁾。その背景に外来治療での中断比率の高さも考えられる。外来治療では患者教育、動機づけが十分でなく、治療中断に結び付きやすい可能性がある。多剤耐性の場合、中断が後に及ぼす影響が大きく、治療中断を予防する意義は大きい。しかし入院治療にすれば中断を予防できるかどうかについては、親類や親しい友人・知人のいない外国

人患者から自己退院治療中断者が出ており、入院したからといって確実な解決策にはなっていない。一方で、厳密には入院基準には当てはまらない症例であったが入院基準の弾力的な運用により入院勧告対象となった就労目的来日外国人で、就労先など周囲の者が重大な問題と考え綿密に関与したため、入院中の対面服薬確認および退院後職場の対面服薬確認により帰国まで治療を継続できた例もみられる。この入院例は、入院勧告がでなければ、現在の保険制度のもとでの長期入院は経済的に困難であった。親類や親しい友人・知人のいない喀痰塗抹陰性の多剤耐性結核患者の場合には、完全な対面服薬確認が必要であるが、その場としては、外来がよい場合もあれば入院が必要な場合もある。現にある感染性より治療中断による将来の感染性出現の危険の防止のため、入院勧告が有用な場合があると考え。入院基準の改定または弾

力的な運用が必要である。

外来例の中には無治療例があり、2001年以降の例は1例で前医に戻った例であった。2000年までの例は3例あり、死亡の1例を除くとその後の2例の経過は不明である。無治療例はおそらく慢性排菌となっているが、このような例は年間50例以下となったがまだ存在し⁵⁾、一部外来症例も存在する。結核薬としてはまだ承認されていないが2010年代にリネズリドが多剤耐性結核にも使用されるようになり、さらに、2014年のデラマニド発売、近々期待されるベダキリンの発売により、慢性排菌例の治療が今後変わっていくと考えられる。ただこれらの薬は高価であり、高費用が外来治療の中断の危険を高める要因にもなりかねず、今後の結核医療費の負担についての検討が必要となる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内

容に関して特になし。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課長：感染症の予防及び感染症の患者に関する医療に関する法律における結核患者の入退院及び就業制限の取扱いについて。健感発第0907001号，平成19年9月7日。
- 2) Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, et al.: Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet*. 2002; 359: 1980-9.
- 3) 厚生労働省告示平成21年16号 結核医療の基準改正。2016/01/29発行，官報本紙06704号 (3/0頁)
- 4) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2014年。結核。2014; 89: 683-690.
- 5) 結核予防会：「結核の統計2015」。結核予防会，東京，2015，109.

Short Report

USEFULNESS AND LIMITATION OF OUTPATIENT DEPARTMENT MANAGEMENT OF SPUTUM SMEAR NEGATIVE MDR-TB IN JAPAN

Takashi YOSHIYAMA, Hideo OGATA, Yuka SASAKI, Masao OKUMURA,
Kozo MORIMOTO, Takashi OFUJI, and Hajime GOTO

Abstract [Objective] Treatment is basically done on outpatient department (OPD) basis for sputum smear negative tuberculosis cases. We evaluated the treatment result of MDR-TB cases with emphasis on the admission or OPD treatment.

[Method] Retrospective review of medical record of MDR-TB cases that were treated at Fukujuji Hospital from January 1990 to November 2016.

[Result] Among 46 cases, four cases defaulted including two cases that were culture positive at the time of default, twenty five cases completed medical treatment including surgical treatment for four cases, four cases were without treatment, eight cases were transfer out and two of them were culture positive at the time of transfer, no dead case and five cases were without information of treatment results. Multivariate analysis showed the risk factors of default with OPD cases, foreign born cases, cases that were treated in earlier years, cases that were treated with less drugs, and cavitary cases.

[Discussion] OPD management of MDR-TB was safe but the risk of default was higher, especially among foreign born cases with less social contact with Japanese society. Considering the higher proportion of cases with loss to follow up, some sputum smear negative cases will need to be admitted for directly observed treatment.

Key words: Multi drug resistant tuberculosis (MDR-TB), Outpatient clinic management (OPD management), Default, Sputum smear negative

Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Takashi Yoshiyama, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan.

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