

カンボジア全国結核実態調査

肺結核有病率と罹患率の推定

JICA カンボジア結核対策プロジェクト前チーフアドバイザー

ちば県民保健予防財団（結核予防会千葉県支部） 小野崎郁史

1970年代後半のポルポト支配を頂点に長らく続いた内戦のつめあとからの復興過程にあるカンボジアで、2002年4月末より同年12月にかけて、初めての全国結核実態調査が実施された。カンボジア王国保健省結核対策プログラム（NTP）が世界銀行、国際協力事業団（JICA）の資金援助を受けその総力をあげて実施したものであるが、計画から解析に至るまで結核研究所とJICAプロジェクト（以下JICA P）が全面的な技術支援を行い、数多くの貴重なデータが得られた。本調査の公式総合報告書はカンボジア政府より刊行される予定であり、その知見の多くは今後論文として世界に公開されていくが、日本が途上国の結核対策において実施した調査研究分野での協力の中で特筆される成果であり、その過程を記録することに意義があると考えられることから、今回、2004年3月末にWHO本部にて開催されるTuberculosis Surveillance Research Unit 定例会議にて討議される論文の内容を中心に、実態調査の概要を紹介する。戸籍・住民登録もなく公的文書に記載される人口すら推計に基づくさまざまな数値が使われている中での作業であり、患者年齢の再確認などのためにここに記載した数値は、今後の検討で若干異なる可能性がある。論文などに引用する際は、今後出版される公式報告などを参照されたい。

はじめに

インドシナ半島でタイの東、ベトナムの西に位置するカンボジア王国は、人口1300万人程度の小国であるにもかかわらず、世界22の結核高負担国（22 high burden countries）の一つに数えられる¹⁾²⁾。WHOによる全結核の推定罹患率は人口10万人当たり573と世界第8位にあるが、カンボジア以外のトップ10はすべてアフリカ諸国が占める²⁾。ポルポト時代に結核の治療が得られなかったことに加え、長く続

いた内戦がもたらした保健医療施設・サービス体制の破壊が、カンボジアにおけるこれほどまでの結核まん延の原因とされる³⁾。限られた地域でのデータではあるが、80年代にNTPが実施した家庭訪問による積極的患者発見活動や95年に国際移民機関が実施した調査では、10万対400を超える塗抹陽性肺結核の有病率が観察されている⁴⁾。

この結核まん延状態に対応するため、内戦の復興過程においてNTPの再建も行われ、94年からはWHOの強力な指導の下、DOTS（Di-

rectly observed treatment, short course) の公立病院(省・郡単位)への導入が開始された⁵⁾。治安上や交通事情の問題もあり、通院治療は困難であり初期2カ月は入院 DOT (Directly observed therapy: 直接監視下服薬) が基本原則となった。行政郡の数は180余りになるため全国津々浦々でのサービスということにはならないが、98年の初めには結核病棟をもつ公立病院の141すべてにDOTSが普及した⁶⁾。その結果、90年代後半には治癒率は90%前後に安定し、塗抹陽性患者の発見も99年には10万対130のレベルにまで達した⁷⁾。しかし、人口の大半が農村地域に分布することから病院中心のDOTSへのアクセスの確保が十分でなく、発症から治療開始に至る期間が長いことや、推定発生患者の約半数しか登録治療されていないことが指摘された(1st Technical Advisory Group Meeting, Manila, WHO, 2000)。また、省ごとの患者登録率も人口10万対50程度から250以上に至るまで広範に分布するが、その数値が必ずしも省の努力や結核サービスの質を反映していないようであり信頼性に疑問があった。

結核サービスへのアクセス改善のため、NTPは99年9月よりWHOとJICA Pの協力により、人口1万ごとに建設が進んでいるプライマリーケア基本単位であるヘルスセンターへのDOTSの拡大(Expansion & Decentralization)のパイロット事業を開始した。折りしもボルボトの死も重なり、98年の第2回総選挙以後、治安が急速に回復したこともあり、DOTSを省・郡庁所在地である都市の病院単位から村落レベルへ拡大する千載一遇の機会と考えられた。

このようなカンボジア特有の結核の実態を明らかにし、その制圧のために科学的根拠に基づく確固たる計画を作成し、かつ政府の公式政策としてヘルスセンターへの急速な拡大を図るDOTSの効果を推し量る確かな指標を得るために、各種の調査・研究の必要性がNTP、

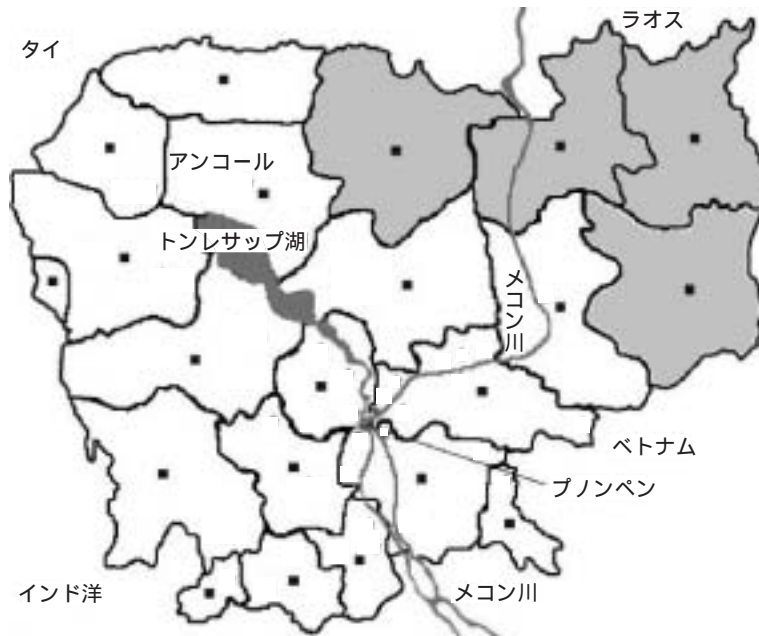
WHO、JICA P間で討議され、2000年末から2001年にかけての結核菌薬剤耐性調査、2002年の全結核実態調査、2003年1月の結核患者中のHIV感染調査などの全国規模の調査が実施された。そのうちの最大規模である結核実態調査は、主として15歳未満を対象としたツベルクリン検査による感染率調査と、10歳以上を対象としたX線検査を含む肺結核有病率調査に分かれるが、ここでは後者について紹介し、患者発見率を算出する際に必要となる罹患率の推定について論じたい。

有病率調査

方 法

塗抹陽性患者の数を把握することを第一義とし、調査対象人口を決定した。97年のWHOによる推定有病率(483/100,000)⁸⁾、スクリーニング検査への参加率と喀痰検査の実施率の最低予測値(75%)、クラスターサンプリングの影響、10歳以下小児人口割合(28%)、許容誤差などを考慮し、約3万人を調査対象人口とした。標本の抽出には98年にカンボジア全国で実施された国勢調査による行政単位と人口統計を用いた⁸⁾。カンボジアの最低行政区は、平均人口833人の1万3339の村落(正確な訳語がないが字に該当すると考えられる)と377の特別居住区となる。調査が1週間単位で実施される際のX線検査などの可能実施数や1調査実施地区(クラスター)がなるべく1村落で完結するようにという実施上の理由より1クラスター当たりの標準標本数を720人とし、クラスター数を42と決定した。カンボジア保健省の分類定義に従い、首都プノンペンおよび各省庁所在地を“都市”、他の郡を“地方”とし、その人口比に従い、クラスター数を都市7、地方35に割り振った。ベトナム高地とラオス南部に国境を接する人口が希薄な4省(全人口の3%)を治安や交通上の理由で調査対象から除外し

図1 調査地点()の分布



た。都市，地方ごとにまず対象となる郡を人口比に基づく確率で42抽出し，抽出された郡内から乱数を用いて調査地区となる1村落を無作為抽出した(図1)。

フィールド調査は，チームリーダー医師，医師あるいは医師補，看護師の計4人のセンサス・面接調査(問診)ユニット，撮影技師，助手，読影医からなるX線検査ユニット，硬結径測定国際研修で認定された看護師(女性)をリーダーに3人からなるツベルクリンユニット，喀痰検体を扱う検査技師1人に4台の車両の運転手を加えた16人程度を1チームとした編成で実施し，これに可能な限り1人の日本人医師が胸部X線写真の読影指導と全体の精度管理を目的に加わった。1クラスター当たり1週間が基本的な調査日程で(表1)，計3チームを編成し2チームが稼働し1チームがプノンペンに残るローテーション方式とした。対象地域の大半で電源の確保が困難なため発電機を持参した。現地では，地域結核担当官，管轄ヘルスセンターのスタッフ，警察官，村長など地域が

ランティアの助力を得た。

対象となったクラスター村落には，原則3週間前に調査チームのリーダーが事前訪問し，警察(内務省管轄)に保管されている住民台帳などより情報を収集した。この際，大使館などの外交使節公館，軍基地，工場，病院は対象から外したが，僧侶等が居住する寺院や学校・工場の寮などは対象に含めることとした。人口が680人以上で760人以下の場合，村落の人口すべてを対象とした。現人口が760人より多い場合は，村落内に存在する“隣組”や，小道や川などの境界を基に定めた5~15家庭ごとのグループに番号を割り振り，抽選により1グループを選び以後番号順に，720番目の対象を含むグループ全員までを参加対象とした。村落の人口が680人以下の場合は，村落の北に接する別の村落から不足分を同様の方法で補完した(写真1)。

クラスター村落では，居住登録や家の保有の有無にかかわらず，調査第1日の家庭訪問時において，1カ月以上対象地域内に基本的な生活

表 1 2002 年カンボジア結核実態調査一次結果の結核有病率（粗）

A (/10 歳以上 10 万人)

	人数	点推定値	95 % 信頼区間
10 歳以上参加者	22,164		
塗抹陽性結核	81	365	286 ~ 444
塗抹陰性培養陽性	190	861	740 ~ 983
菌陰性活動性（X線診断）	326	1,470	1,312 ~ 1,629
菌陽性結核計	271	1,226	1,078 ~ 1,367
活動性結核計	597	2,696	2,480 ~ 2,906

B

	塗抹陽性		菌陽性		塗抹陽性 / 菌陽性
	点推定値	95% 信頼区間	点推定値	95 % 信頼区間	
10 歳以上参加者	365	286 ~ 444	1,223	1,078 ~ 1,367	30 %
男	542	399 ~ 685	1,508	1,271 ~ 1,745	36 %
女	216	133 ~ 299	982	805 ~ 1,157	22 %
(男 / 女)		2.5		1.5	
全年齢*	270	211 ~ 328	902	795 ~ 1,009	
男*	387	285 ~ 490	1,079	909 ~ 1,249	
女*	163	100 ~ 226	744	610 ~ 877	
DOTS センターへの距離					
~ 5.0 km	255	160 ~ 390	1,102	873 ~ 1,331	23 %
5.1 ~ 10.0 km	372	209 ~ 534	1,004	738 ~ 1,271	37 %
10.1 km ~	443	304 ~ 582	1,467	1,216 ~ 1,719	30 %

* 10 歳未満に菌陽性結核がないとの仮定による計算

注：確定値は、後日出版予定の英文最終報告書参照のこと

の場合があると判断された者を調査当日の参加の可否にかかわらず調査対象として確定した。またこの際に、写真による調査方法の説明や結核についての情報を掲載したノートを家庭ごとに配布し、口頭による同意を得た。

調査サイトの多くは、高床式一般家屋の軒下に X 線機器等を設置して設営実施した。対象となった 10 歳以上の参加者には、医師もしくは医師補による問診が行われ、結核の治療歴や特に咳などの結核の症状を中心に現症が聴取された。3 週間以上の咳など NTP が定義する結核疑いの症状のある者は、後述の X 線検査の結果

によらず喀痰検査の対象とした。健康な妊娠中の女性などを除いて、大半の地方クラスターでは仮設撮影装置、ブノンペン周辺など道路事情のよいクラスターでは結核予防会茨城県支部より寄贈された X 線車による胸部 X 線直接撮影を実施した。350 mm x 350 mm のフィルムを使用しポータブル自動現像機を用いその場で直ちに現像し、医師による一次スクリーニング読影を行った。一次スクリーニング読影は意図的にオーバーリーディングすることを原則とし、孤立小石灰化影と軽度の胸膜癒着以外の病変はすべて異常として、関連症状の有無にかかわらず



写真1 橋のない河川や入り江は、“フェリー”で渡る。四輪駆動車4~5台のチームでの移動



写真2 村の有力者宅（高床式住居）の軒下を借りてX線撮影・読影を実施。電気は持参の発電機から

喀痰検査の対象とした。検査会場に現れない対象者には家庭訪問が実施され欠席理由を確認，特に高齢者や病気が理由の欠席者には可能な限り面接による症状聴取を実施し喀痰検体を採取した（写真2）。

有症状もしくはX線検査の異常者には，検査担当者から直ちに説明が行われ，第1喀痰検体を採取した。また翌朝，第2検体を採取した。痰はプラスチック容器に直接喀出させ，スクリー式キャップで密閉後，アイスボックスで冷蔵保存し，採取60時間以内に国立結核センターの結核菌検査室（以下CENAT検査室）に搬入した。条件の悪い現地でのコンタミネーション防止のため，すべての処理はCENAT検査室で実施した。

CENAT検査室では，各喀痰検体につき1枚の塗抹スライドを作製し，チール・ネールゼン（Ziehl Neelsen）法で染色後，顕微鏡検査を実施した。判定は訓練された3人の検鏡士のうち1人が実施したが，塗抹陰性で培養陽性の検体については，同スライドを再検鏡し初回偽陰性例を救済した。培養にはCENAT検査室で作製した3%小川・工藤の二つの培地を用いた。各検体をそれぞれ2種類の培地に接種し最大9週まで観察した。培養陽性の場合，コロニーの性状とナイアシン試験により結核菌の同

定を行ったが，疑わしい場合は日本ベクトン・デッキンソン社製のキャピリアTB[®]を確定試験に用いた。同定された結核菌は，結核研究所との間で感受性試験の標準株による精度管理を実施済のカンボジア・パスツール研究所に送付し，RFP，INH，SM，EBの4剤に対して薬剤感受性試験を実施した。検査にはLoewenstein Jensen（LJ）培地を用い，WHOと国際結核肺疾患連合（IUATLD）の主導で世界的に実施されている薬剤感受性サーベイランスの方法⁹⁾に従った（培養菌はその後，結核研究所に送付されRFLPを含むさらなる検討を実施中）。

撮影され現場で一次スクリーニングされたX線写真は，すべてCENAT検査室に送付され，カンボジア人放射線科医と結核医の2人による中央判定により現場での見落としがないことを確認した。X線異常例と結核菌検査で塗抹もしくは培養陽性であった者のX線写真は，日本人呼吸器科医師2人も加わったパネルにより，活動性と空洞の有無，拡がりについて学会分類を基本に最終判定した。

「塗抹陽性結核症例」の定義は，原則としてWHO・IUATLDによる国際定義¹⁰⁾を用い，塗抹検査1検体のみが陽性であっても培養検査で結核菌が確認された場合，また培養検査結果がコンタミネーションで得られないもしくは陰性

資料1 カンボジア全国結核実態調査の実際

1) 実態調査と関連活動

1997年9月	WHOによる予備調査・実施の提案
1999年8月	JICAカンボジア結核対策プロジェクト開始
9月	DOTS拡大パイロット研究の開始
2000年6月	調査実施に向け再計画の開始
2000年10月～2001年4月	全国結核菌耐性調査
2月	結核研究所にて実施計画作製ワークショップ
8月	X線検査などの訓練開始
9月	DOTSのヘルスセンターへの2005年の漸次拡大正式開始
12月	調査地区決定、予備調査開始、準備のための全国ワークショップ
2002年2月	ツベルクリンサーベイ国際研修開催(WHO, JICA)
3月	完全パイロットテスト
4月	フィールド調査開始(この後ロジの問題で4週間休止後再開)
5～7月	発見の遅れ調査
8月	中間評価ワークショップ
12月	フィールド調査終了
2003年1月	結核患者中のHIV感染率全国調査
2月	結果解析に向けてのワークショップ開催(WHO, JICA)
2003年11月～2004年1月	プノンペン中心部結核実態調査
2004年3月	Tuberculosis Surveillance Research Unitで討議(ジュネーブ)

2) フィールド調査日程

日曜	チームリーダー、センサス・面接調査チーム到着、現地と最終打ち合わせ
月曜	家庭訪問による対象者の確定、技術チーム到着、サイト設定
火曜	小児・成人：問診、ツ反注射、X線検査、喀痰採取
水曜	小児・成人：火曜に同じ
木曜	成人：問診、X線検査、喀痰採取、早朝分までの喀痰搬送
金曜	ツ反計測(火曜注射分)、喀痰採取
土曜	ツ反計測(水曜注射分)、撤収・移動

であってもX線写真上活動性結核を疑う場合は「塗抹陽性結核」と判定した。しかし、2検体塗抹陽性であっても培養検査の結果と臨床所見より非結核性抗酸菌症と診断される場合はこれを除外することとした。

面接調査情報と検査結果は、個人ごとにAccess 2000によりデータベース化し、異なる入力者による二重入力に相違がある場合は、原票に戻り確認後再入力した。統計処理・解析にはIntercooled Stata 8.0 for Windowsを用いた(資料1)。

結果

参加率

42調査地区で計3万1000人(平均738人/クラスター)が対象と認定された。このうち3万30人(96.9%)が調査に参加した。10歳以上では、2万2164人が参加し、このうち男性は1万143人、女性は1万2021人であった。カンボジアでは内戦の影響で成人では女性人口が多く、参加者の性・年齢構成は98年の全国国勢調査の結果と有意な相違はなかった。10

表2 発見症例のX線分類

塗抹陽性結核			
	空洞なし	空洞あり	計
拡がり 1	3	3	6
2	14	31	45
3	4	26	30
計	21	60	81

塗抹陰性培養陽性結核			
	空洞なし	空洞あり	計
拡がり 1	53	5	58
2	65	35	100
3	14	16	30
計	132	56	188

(培養陽性の1例はX線検査を受けず、1例はパネル読影できず)

菌陰性結核			
	空洞なし	空洞あり	計
拡がり 1	160	11	171
2	66	54	120
3	11	24	35
計	237	89	326

(再掲)			
	空洞なし	空洞あり	計
治療中	5	5	10
治療歴あり	29	43	72
治療歴なし	203	41	244

活動性結核総計			
	空洞なし	空洞あり	計
拡がり 1	216	19	235
2	145	120	265
3	29	66	95
計	390	205	595

歳以上の参加率は96.1%であり、最低は15~24歳の男性で93.7%、最高は10~14歳の女性で98.3%であった。首都プノンペン中心部の2クラスターで参加率が76~79%とやや低く、同じくプノンペンで91%のクラスターが

表3 カンボジアにおける結核菌薬剤耐性パターン (混合耐性: 初回耐性と獲得耐性の和)

	全国実態調査 発見患者 (2002年)		全国結核菌薬剤 耐性調査 (2000~2001年)	
検査(患者)数	合計	245	734	100.0%
全4剤に感受性	226	92.2	651	88.7
薬剤別耐性頻度	19	7.8	83	11.3
INH	13	5.3	57	7.8
RFP	0	0.0	7	1.0
EB	0	0.0	1	0.1
SM	8	3.3	39	5.3
単剤耐性	17	6.9	64	8.7
INH	11	4.5	39	5.3
RFP	0	0.0	3	0.4
EB	0	0.0	0	0.0
SM	6	2.4	22	3.0
多剤耐性 (INHとRFP両剤に耐性)	0	0.0	3	0.4
INH+RFP	0	0.0	1	0.1
INH+RFP+EB	0	0.0	0	0.0
INH+RFP+SM	0	0.0	2	0.3
INH+RFP+EB+SM	0	0.0	0	0.0
その他の耐性	2	0.8	16	2.2
INH+EB	0	0.0	1	0.1
INH+SM	2	0.8	14	1.9
INH+EB+SM	0	0.0	0	0.0
RFP+EB	0	0.0	0	0.0
RFP+SM	0	0.0	1	0.1
RFP+EB+SM	0	0.0	0	0.0
EB+SM	0	0.0	0	0.0

2002年実態調査: 菌陽性患者, 2000~2001年全国耐性調査: 塗抹陽性患者

あったが、他の39カ所ではすべて95%以上であった。

結核疑い・喀痰検査対象者

10歳以上の2万2164人に面接調査が行われ、1,699人(7.7%)が3週間以上の咳などNTPの“症状による結核疑い”の定義を満たした。2万2012人にX線検査が実施され、2,432人(11.0%)が、一次読影で異常影ありと判定された。このうち824人(喀痰検査対象中の24.9%)が、両方で拾われたことから、

実際には3,307人(14.9%)が喀痰検査の対象となり、全員から計6,614検体(100%)が採取された。

塗抹陽性結核症例

84例125スライドが塗抹陽性であった。このうち第1検体(初日の採取)のみの陽性は9、第2検体(翌朝)のみの陽性が34、両検体陽性が41であった。この84例のうち、1例が非結核性抗酸菌症と診断され、また2例が塗抹陽性結核の国際定義を満たさず、81例(男性55、女性26)が塗抹陽性結核患者と判定された(表1-A)。新規発見は66例、結核の既往歴ありが10例(うち2例が再治療中)、現在結核治療中が7例だった。また、このうち胸部単純X線写真上の有空洞は60例(74%)だった(表2)。

塗抹陰性培養陽性結核症例

塗抹陰性者中202人の検体より結核菌が培養・分離された。カンボジア人医師と日本人医師による合同中央パネルによりすべての症例がレビューされ、このうち190例が塗抹陰性培養陽性肺結核と判定された。これ以外の12例は、培養試験管4本中1本のみかつ5コロニー以下の陽性で、なおかつX線検査では活動性の結核を疑うに足る所見がないなど、細菌検査の過程でのコンタミネーションの可能性も疑い、活動性結核症例とは判定せず有病率計算から除外した。結核症例とした190例中、新規発見は174例、治療歴ありは13例、現在治療中は再治療の1例を併せ4例だった。また胸部X線所見再評価ができた188例中での有空洞は56例(30%)だった(表2)。

菌陰性活動性肺結核症例

上記パネルによる合同判定により、326例が菌陰性ではあるがX線写真上活動性肺結核と判定された。このうち10例が結核治療中であり、また72例に治療歴があった。

結核菌薬剤感受性試験

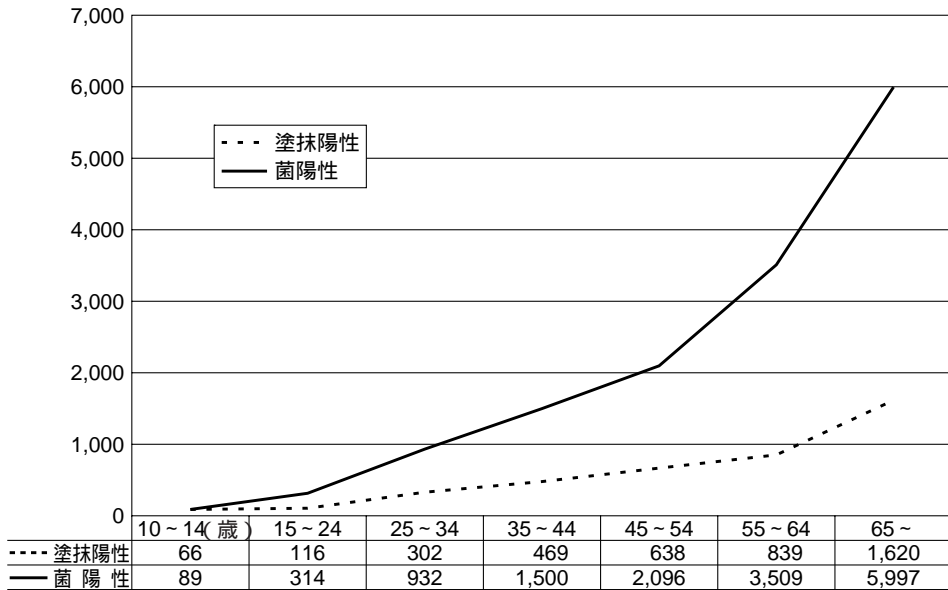
培養陽性中245例より分離された株について結果が得られた(表3)。226株(92.2%)で4剤すべてに感受性を認め、11株がINH単剤耐性、6株がSM単剤耐性、2株がINH、SM両剤耐性であったが、RFP、EB耐性は1株もなく、その結果、多剤耐性菌の分離はなかった。

結核有病率

人口性年齢分布になにを標準として用いるか、クラスターごとの参加人数を考慮した重み付けを行うかで計算値は若干異なるが、いずれの方法でも大きな変化はなく、また調査参加者を分母とした粗率が各種計算法のほぼ中央値をとるため、ここでは粗有病率を紹介する。10歳以上の参加者の塗抹陽性結核有病率は10万対365、男性542、女性216であった。塗抹陽性と塗抹陰性・培養陽性を併せた菌陽性結核の10歳以上有病率は1,223、男性1,508、女性982であった。10歳未満の参加者に菌陽性結核がないと仮定した場合の全年齢中の塗抹陽性結核有病率は270、菌陽性結核のそれは902と計算された(表1-B)。塗抹陽性例が菌陽性例の30%しか占めず、また男性では女性に比し塗抹陽性で2.5倍、菌陽性で1.5倍の有病率があった。また年齢が高いほど有病率が高く(図2)、殊に65歳以上の男性では塗抹陽性2,954、菌陽性で8,439もの高率を記録した。統計学的有意差はないものの($P=0.06$)DOTSサービスを有する病院やヘルスセンターへの距離が短いクラスターほど塗抹陽性の有病率が低い傾向にあったが、塗抹陰性培養陽性の有病率に差はみられなかった(表1-B)。

面接調査で3週間以上の咳、血痰など「結核疑い症状」ありと判定された1,699人中、50人(2.9%)が塗抹陽性、58人(3.4%)が塗抹陰性培養陽性であった。「結核疑い症状」の塗抹陽性結核の発見感度は61.7%、菌陽性結核の発見感度は39.9%であった。

図2 結核有病率(人口10万対):カンボジア全国結核実態調査 2002年



46人の治療中患者を含め、549人が結核治療歴ありと回答した。このうち過去に治療歴があり現在治療を受けていない506人から、10人の塗抹陽性、13人の塗抹陰性培養陽性患者が発見された。過去に治療歴のある者の45%が、新たに菌陽性結核と診断されたことになる。

結核治療中と回答した46人では、5人が依然塗抹陽性培養陽性、2人が塗抹陽性培養陰性、4人が塗抹陰性培養陽性だった。詳細の確認が必要だが、46人のうち少なくとも8人がNTP以外の私立医療機関による治療を受けていた。また治療中の患者の病型情報が不十分ではあるが、この46人のうち16人の胸部X線写真に活動性、治癒いずれの結核病変をも示唆する所見がなかった。

考 察

カンボジア全国結核実態調査のフィールド活動は、96.1%もの参加率を上げ成功裏に終了した。塗抹陽性結核の有病率は全人口当たり

270/100,000で、1300万人の人口に3万5000人以上もの塗抹陽性患者が暮らしていると計算された。また、菌陽性の有病率(902)からは、排菌者11万7000人以上となり非常なまん延状態にあることが確認された。BCG痕のない者が半数近かった(ツ反調査の結果は後日発表予定)こともあり、人口の多い小児にも培養陽性はある程度存在することが予測され、実際には菌陽性はこれ以上の値をとるものと思われる。この結果でまず特筆されるのが、塗抹陽性結核の有病率がWHOによる2001年推定値548の半分にすぎなかったことである。このため今回の調査が現状を過小評価しているのではないかという疑問についてまず論じたい。

第1に、参加率は高かったが、900人余りの不参加者に多くの結核患者が含まれていたのではないかという議論がある。しかし、本調査では問診・検査の現場に現れない欠席者に対し積極的な家庭訪問調査がなされ、病気や高齢を理由に欠席した者には在宅面接調査を行い必要に応じ喀痰検体を採取し、菌陽性結核を逃す可能性を最小限にするように努めた。また、不参加

者の2/3は35歳以下で、不参加理由には通学や漁業林業などへの従事が多く、この層に多くの結核患者が含まれるとは考えにくい。第2に、首都プノンペンの2クラスターで参加率が76~78%と有意に低かった影響であるが、多くのDOTSセンターのあるプノンペンでの塗抹陽性結核の有病率の低さは、追加調査でも確認されており、プノンペンの低参加率は反対に、わずかではあるが粗有病率を押し上げる方向に作用している。第3に、対象者の定義を1カ月以上対象地区に生活の拠点がある者としたため、これを超えて入院している結核患者が対象とならなかったという指摘がある。これは確かに過小評価につながるが、結核登録台帳や管轄結核ユニットにおける観察で、調査実施時点での塗抹陽性結核の1カ月以上の入院者は、人口10万対数人から多くても10人以下であることが確認されており、また理論的にもこれらの患者の半数以上はすでに塗抹検査が陰転しているとも考えられ、入院患者を調査に含めなかった影響は無視できると考える。第4に、塗抹検査で偽陰性（見逃し）が多いのではという精度管理の問題がある。しかし、今回の喀痰処理はフィールドでは実施せず、すべてCENAT検査室で実施したこと、培養陽性となった例では塗抹スライドを再検鏡し、偽陰性例を救済したことよりこの可能性はほとんどない。第5の議論は、喀痰検体数が通常の3ではなく、第1日のスポット痰と翌早朝痰の2検体であったことによる過小評価の可能性である。検体数が増せば陽性数が増すことは確かであり、97年に実施されたフィリピンの全国結核有病率調査では疑い者当たり3検体が集められ、塗抹陽性者42人中13人が1検体のみ陽性であった¹¹⁾。単純計算では、第3検体で初めて陽性で診断に寄与する率は、この1/3の約10%になる。しかし塗抹陽性結核では第2検体までで大半が診断され、第3検体の寄与度は数%のみであるとするものや¹²⁾、アフリカでの経験であるが診断は

2検体で十分とする最近の研究¹³⁾もあり、特にカンボジアでの実際の結核診断過程では、早朝痰である第2検体の寄与率が最も高いことから、第3検体を得ても塗抹陽性の診断数が有意に増加するとは考えにくい。また仮に10%の発見増を見込んでWHO従来の推定値とは有意に差がある。

以上より、ほぼ全国をカバーした標本抽出の上、42クラスターで実施された本調査の結果が現状を過小評価している可能性は極めて低く、カンボジアの塗抹陽性結核の有病率は95%信頼区間の上限をとっても、WHOの97年来のいかなる推定や80年代のNTPの家庭訪問による積極的患者発見の結果を有意に下回るといえる。

WHOの推定によれば、カンボジアの結核有病率・罹患率は、HIV合併結核の存在を考慮したものか、緩やかではあるが2003年まで改訂ごとに上昇傾向をとってきた¹⁴⁾。8年間DOTSを進めてきても、その有病率・罹患率は本当に改善していないのだろうか。もしWHOの推定が正しいならば、カンボジアでの結核対策に協力するJICA Pにとっては、その存在意義にすらかかわる問題である。次の議論では、本調査結果の特徴を述べながら、DOTSの拡大により結核サービスへのアクセスがよい集団を中心に、塗抹陽性肺結核の有病率が低下（改善）傾向にある可能性が大きいことを示したい。

塗抹陽性結核が菌陽性結核の30%しか占めないことが本調査結果の特徴の一つである。最近の他国の調査でも塗抹陽性が占める割合の低下傾向はうかがわれるものの、韓国での95年の全国有病率調査では41%¹⁵⁾、前述のフィリピンの97年全国調査では38%¹¹⁾で、カンボジアの結果は今までで一番低いものとなった。カンボジアでは塗抹陽性患者の発見が最優先されており、X線機器の低普及やコストの問題で大半の患者が喀痰塗抹検査しか受けることができ

ないため、多くの地域で肺結核登録の90%以上が塗抹陽性である。また発見された患者は、かなり厳格なDOTにより治療される。したがって塗抹陰性培養陽性患者の多くは診断さえ受けられずに多くが放置されていると考えられる。このような特徴的なDOTSプログラムの実施下で大規模な有病率調査が実施されたのは初めてであり、コミュニティの中での結核患者に塗抹陽性患者の割合が低いことは、むしろDOTSの原則の下にNTPが効率よく塗抹陽性患者を発見している傍証になると思われる。なおX線検査を日常の診断の中心に据えていたと考えられ、またRFPを中心とした短期化学療法が存在しなかった時代であったため、その単純比較はできないが、53年の日本における全国実態調査での塗抹陽性/菌陽性は40%であった¹⁶⁾。

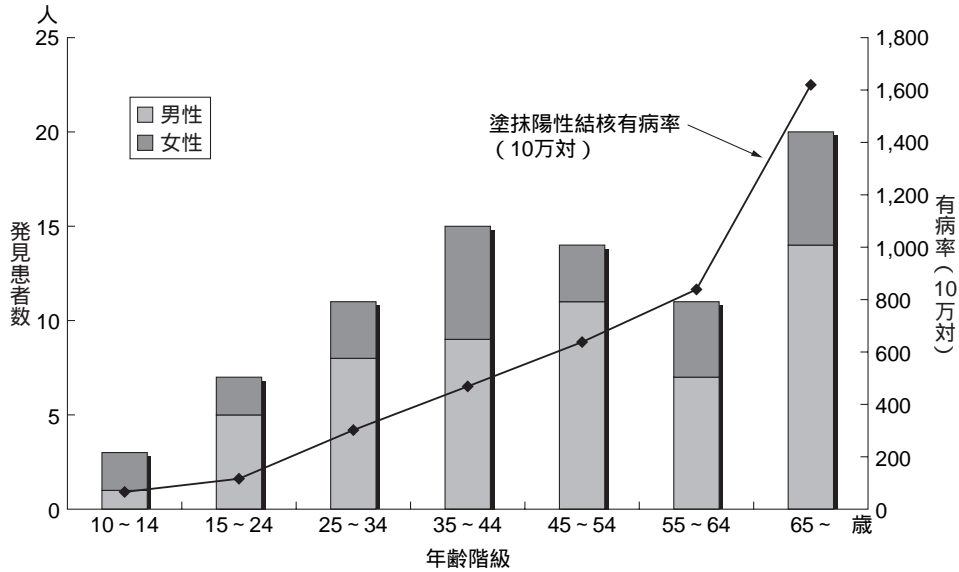
DOTSへの物理的アクセスの程度でクラスターを分類すると塗抹陽性の有病率に差がみられ、5km以内にDOTSサービスを伴う病院もしくはヘルスセンターがあるクラスター村落で塗抹陽性の有病率が低い傾向があったが、同時にこの地域では塗抹陽性者の菌陽性者に占める割合が23%にしかならなかった(表1-B)。JICA Pの協力によりDOTSがヘルスセンターやNGO病院にまで導入されたプノンペン中心部では、本調査とは別に2003年末より2004年初めにかけて実施した調査で、塗抹陽性の有病率が50以下の低値だっただけでなく、塗抹陽性/菌陽性が12%に過ぎなかった(未発表データ)。このことも塗抹陽性患者の発見に特化したDOTSの普及とこの塗抹陽性/菌陽性の逆相関を示唆する。また、DOTSセンターが10km以内でないクラスター村落における塗抹陽性結核の有病率(10歳以上)は443で、結核サービスのアクセスが通常はほぼなかったと考えられる80年代後半の全年齢での有病率にほぼ相当する。当時の調査が問診による有症者からの喀痰採取のみで行われたための過小

評価の可能性も併せると、カンボジアにおいて塗抹陽性結核の有病率が低下傾向にあることは明らかであろう。

多くの国の結核統計で男性患者数が女性患者数の1.5倍から2倍になっているが、カンボジアでは結核患者登録数の男女比がほぼ1対1であり、内戦により男性の多くが死亡したことだけでなく、女性が社会進出を強いられてきたことが女性の結核が多い原因ではと推測してきた。しかし、本調査では塗抹陽性で2.5、菌陽性で1.5の男女比となり、カンボジアにおいても他の国と同様、男性患者が多いことが明らかになった。さまざまな国でGender問題として女性における低発見率が語られている¹⁷⁾⁻¹⁹⁾が、カンボジアでは、女性の方が少なくとも塗抹陽性結核はより効率的に診断されているといえる。女性が妊婦健診や子どもの予防接種のために公的保健医療施設を利用することが多いためかとも考えられるが、さらなる検討が必要である。女性における塗抹陽性/菌陽性は22%で、男性の36%に比し有意に低い。女性では男性に比べ結核の罹患は若干少ないが、塗抹陽性結核に関してはより効率的に発見・治療されているので、その有病率はさらに低くなっていると推論される。このこともDOTSへのアクセスが塗抹陽性結核の有病率を減少させている傍証になる。

年齢層別有病率曲線では、結核高まん延の途上国としては特異的で、著しい高年齢層への偏りと若年成人層に山がないという大きな特徴がみられる(図2)。生産年齢人口が多いために患者実数では15~54歳が塗抹陽性発見患者の6割を占めるが、65歳以上の有病率は25~34歳の5.3倍にも達する。この曲線の形だけに着目すれば日本や韓国の少し前の状況に近く、カンボジアにおいては、高齢者を中心とする過去の感染のプールからの発病が相対的に多いと考えられる。結核問題があまりに大きいためにももちろん新たな感染からの発病も数としては非常

図3 発見された塗抹陽性結核患者数と有病率の年齢分布



に多いが、結核発病への感受性が高い若年成人に HIV 問題を抱えているにもかかわらず有病率曲線の山がないことは、NTP による DOTS が結核感染の鎖をある程度有効に断ち切っている可能性を示唆している。

なお高齢層で結核が著しく多発しているわけであるが、ボルボト支配下での虐殺や内戦でこの年齢層の多くが死亡しており、人口が少ないことが実際の患者数を抑制するという皮肉な現象が観察される(図3)。

ところで、本調査で発見された塗抹陽性患者 81 人中、問診で NTP の定義による「結核疑い」となった者が 51 人しかいなかったことは驚き以上であった。面接調査は GENAT の専門医師や医師補により行われたにもかかわらず、自覚症状の申請による「結核疑い」の塗抹陽性結核の発見感度は 61.7%、塗抹陰性培養陽性結核では 30.5%にしかすぎず、多くがスクリーニング X 線検査により「結核疑い」となった。通常、患者発見は症状自覚者の自主的受診に完全依存していることから、本調査で発見された多くの患者で通常のサービスによる発見が望めないことになる。医療機関を訪れる患者とい

わゆる健診発見例の差異もあるが、多くの住民が慢性の咳などを病気と自覚していないなどの可能性があり、結核の症状の自覚・捕らえ方に関する調査・研究が必要である。

カンボジアでは 94 年の DOTS 導入以来、2 HRZE + 6 HE の 8 カ月レジメンを標準短期化学療法として採用しており、塗抹陽性結核で 90%前後の治癒率を上げてきた。しかし IUATLD による最近の国際共同研究で、RFP を治療の全期間 6 カ月用いたレジメンに比し、この 8 カ月療法レジメンに再発率が有意に高いことを示唆する結果が分かってきた(第 34 回 IUATLD 世界会議特別シンポジウム、2003 年 11 月、パリ)。本調査でも過去に結核治療を受けた者の少なくとも 4.5%が菌陽性結核と診断された。カンボジアでは、登録患者に占める再治療例は 5%程度とされてきたが、2000 年末から 2001 年初めにかけて実施された全国結核菌耐性調査の際に、患者よりの聴き取りを強化したところ、塗抹陽性登録者の 13%もが再治療例であることが分かった(WHO 公式報告済、未発表データ)。2004 年 1 月に JICA P は、8 カ月療法より 6 カ月療法への将来的切り替えを

ターゲットとしたフィールドパイロット研究を開始したが、その政策の転換の正当性を示唆する結果となった。しかしながら、これら再発疑いを含めても本調査で分離された結核菌から多剤耐性菌は1株も分離されず、前述の全国耐性調査でのRFP低耐性率を再確認する結果となった(表3)。治療へのアクセスが困難で薬剤に接することすらできない患者が多いとはいっても、人口10万当たり100人を超える塗抹陽性患者が治療を受けている。貧しい医療施設でも確実にDOTを施行することで多剤耐性菌の出現を防いでいることは、われわれ日本人にとってもよい教訓であった。なおINH耐性が5~8%にみられるにもかかわらずEBへの耐性が獲得されていないことより、RFPを2カ月しか使用しない8カ月レジメンでは、患者を治癒させることはできるが再発も多いことが示唆されたといえよう。

筆者は、カンボジアにおいて多くの結核患者が診断・治療へのアクセスがなく放置されている反面、「塗抹陽性」結核の過剰診断も多いことを指摘してきた²⁰⁾。今回の調査でも結核治療中であるとされた46例中、16例のX線所見に治癒を含めて結核と考えられる所見がなかった。結核の病型情報が不十分であったが、通常の患者登録を基にするとこのうちの6人程度が肺外結核患者となる。これらを除いても約40例の患者中10例に結核病変を示唆するX線所見がなかったことになる。一部の患者はすでに十分な治療を受けており胸部X線単純写真上は病変が消失していると考えても、20%前後の患者では診断が極めて疑わしいこととなる。過去に治療を受けたとされる患者においても、大半に石灰化・線維化巣など結核治癒所見を認める調査地区もあれば、半数が有意な所見を認めない写真だった地区もあった。本調査でも明らかになったように塗抹陰性培養陽性症例では自覚症状に乏しい者が多いことから、自覚症状の強い慢性閉塞性肺疾患の感染増悪例などが、X

線検査機器をもたない病院などを中心に、結核として過剰診断されていることが多いことが改めて推測された。X線無所見・菌陽性例の存在に関してはHIV感染の影響も考えなくてはならないが、筆者らが実施した別の調査ではカンボジア全国で発見されている全結核患者のうちHIV陽性はたかだか11.8%であり、その一部がX線無所見例であっても、今回の観察の結果に影響を及ぼすような数ではない。非常に困難な中、賞賛に値する成績を上げてきたカンボジアのNTPであるが、結核診断においては、X線撮影機器の整備や医師の診断能力向上のための研修の必要性を超える問題も抱えていることは認識しておきたい。

調査結果よりの結核罹患率の推定

全世界的に結核対策の目標とされる「85%の治癒率、70%の患者発見率」のうち、患者発見率は最近では「DOTSプログラムによる患者発見率」になったが、その計算の分母は、塗抹陽性年間新規発生推定患者数(率)である。WHOや結核高負担の各国が血眼になって達成を目指している70%の発見率ではあるが、罹患率を正確に知ることは不可能である。したがって各国の結核対策プログラムは推定というあいまいな目標を追いかけていることになり、この目標自体を実測可能な他の指標に置き換えるべきだという批判がある。国際的議論の場では、筆者もこの批判を支持する立場をとるが、現実はこの目標を中心に途上国の結核対策が進んでいる限り、その分母たる罹患率を科学的にできるだけ正しく推定することはわれわれの務めである。そこで今回の調査や、われわれが蓄積した知見を総合し、カンボジアにおける塗抹陽性肺結核の罹患率の推測を試みた。

有病率(P)は、罹患率(I)と罹病期間(T)の積である。ここで T は、塗抹陽性排菌期間となる。治療などの介入が行われなければ、死や

自然治癒などの転帰をとる者すべてを併せた平均排菌期間は2年とされる。また、治療介入が行われたものでは、発病から治療開始までの期間（「発見の遅れ」と治療開始後の排菌が止まるまでの平均期間の和が排菌期間となる。DOTSの導入以降、治癒率が劇的に改善し、またRFP、PZAなど4剤を用いる初期強化療法の効果が高いことより、DOTSに含まれる患者の排菌期間と、DOTSに含まれない患者（カンボジアでは公的医療機関では大半がDOTSを採用していることより、私立医療機関で治療される患者）のそれとは異なることが推測される。したがって、発生した塗抹陽性患者は、NTPのDOTSにより治療される患者（DOTS群）、私立医療機関で治療される群（非DOTS群）と治療を受けることなしに自然の転帰をとる未発見群の三つにおおまかに分類される。ところが、カンボジアのように、結核患者中にある程度のエイズ患者、HIV感染者が含まれてくると、その予後が非HIV感染者と全く異なることから、前述の3群において、HIV感染群（HIV+）と非感染群（HIV-）の亜群の存在を考慮する必要がある。今回有病率が得られたので、治療を受ける患者数、HIV感染率、罹病期間を代入すれば、自然経過をとる未発見患者数が求められることになり、罹患

率が算出される。詳細は別に改めて論じるが、ここでは次の数字を基に罹患率（再発などを除く塗抹陽性結核の新規発生）を推定した。

- 有病率：237（塗抹陽性81例中過去に治療歴のある10例を除く71例が新規）
- NTPにおける年間塗抹陽性発見：人口10万対139（2002年）
- 上記のうちの偽陽性などを除く真の塗抹陽性者割合：75%（経験と本調査よりの推測）
- 私立医療機関での患者発見：NTP患者の8/38（本調査での割合）
- HIV陽性結核患者：人口の1.5%がHIV感染者で、その8%が年間結核を発症し、その1/4が塗抹陽性（カンボジアのエイズ統計およびプノンペンでの経験から）
- 発見された結核患者の10%がHIV陽性（2003年1月調査より）
- DOTSまでの遅れ：約7カ月（2002年実施のディレー調査結果：病院10カ月、ヘルスセンター3カ月）
- 私立医療機関での治療までの遅れ：約5カ月
- 治療開始から排菌（塗抹）停止もしくは死までの平均期間
 - ・DOTS：HIV（-）...約2カ月半；HIV（+）...その75%（早期死亡があるため）
 - ・私立医療機関：HIV（-）...約7カ月

表4 2002年時点のカンボジアにおける結核疫学の推計値（新規塗抹陽性結核）

		治療の遅れ（年）	治療開始後（年）	平均罹病期間	10万人当たり	
			（塗抹陰転もしくは死亡）	（年）	年間発生数	有病者数
DOT（NTP）	HIV（-）	0.58	0.20	0.78	93.7	73.1
	HIV（+）	0.58	0.15	0.73	10.4	7.6
非DOT（私費）	HIV（-）	0.40	0.60	1.00	19.7	19.7
	HIV（+）	0.40	0.30	0.70	2.2	1.5
有効な治療なし	HIV（-）	2.00	なし	2.00	58.7	117.3
	HIV（+）	1.00	なし	1.00	17.4	17.4
合計					202	237

注：ここでは、罹病・有病とは塗抹陽性排菌状態をいう

(DOTSでなく脱落がやや多い); HIV (+) ...その半分

- 未発見自然経過者の排菌期間: HIV (-) ...2年; HIV (+) ...1年

以上の仮定により計算される罹患率は、202/100,000で、そのうちの30(15%)がHIV合併結核となる(表4)。

まとめに換えて

求められた新規塗抹陽性結核(再発は含めない)の推定罹患率202は、WHOの推定値よりも約2割低い程度であり、有病率がDOTS導入以前の6割程度に減少した可能性があるのに、罹患率の減少はごくわずかにとどまっているという結論になる。これには、①本調査実施時の2002年には、ヘルスセンターへのDOTSがまだ1/3程度の普及率であり、国民の半数は結核サービスを容易に受けることができないこと、②カンボジアで新発生する結核の多くは過去の感染による発病であり、DOTSが普及し塗抹陽性結核の有病率が有意に低下した地域で新感染の鎖が有効に断ち切られている場合でも、日本と同様高齢者を中心とする既感染者のプールからの発病が絶えないこと、③10%台の寄与率ではあるが、90年代に急速に拡大したHIV感染の影響により押し上げがあること、などが原因していると考えられる。特にNTPにより診断・治療されている新規塗抹陽性患者は、2002年の時点で52%と約半数と計算され、私立医療機関で治療される患者を考慮しても発生患者の4割近くが未発見であると計算される。

しかし、NTPによるDOTSへのアクセスのよい群での比較的低有病率が観察されたことは朗報である。DOTSの普及により新感染の機会は確実に減少させることができ、JICA Pが開発・支援してきたDOTSのプライマリーケアレベルへの拡大というNTPの現施策が有効であることもまた証明されたといえる。2005

年には、ほぼすべてのヘルスセンターでのDOTSが開始される予定であり、最近ではNGOの協力によりコミュニティレベルでのDOTSも拡大しており、患者発見登録数、発見の遅れ両面で急速な改善が予測される。エイズの流行状況の推移にもよるが、カンボジアは、結核有病率・死亡半減の2010年目標の達成を完全に視野に入れているものと考えられる。NGOによるDOTSの拡大がブームに乗った短期的な施策に終わることのないよう、多くの既感染者の存在があり結核の制圧に向けては息の長い対策の強化が必要であることを理解させていきたい。

さて、これに対し残る唯一の疑問が、本調査で明らかになったような著しい塗抹陰性培養陽性の存在下で、塗抹陽性結核のみの発見・治療を行っていて、本当にすみやかな結核の制圧が可能かということである。アジアの多くの地域、特に地方はかつての日本がそうであったような大家族社会であり、たとえ高齢の塗抹陰性結核患者であっても、孫・ひ孫まで非常に多くの濃厚接触者をもち、感染源としてのインパクトは無視できないと考えられるからである。カンボジアではX線検査機器の低普及、専門医や放射線技師の数的質的両方の不足もあり、喀痰検査により塗抹陽性患者のみを患者発見の対象としてきた。歴史的にもカンボジアのような結核高まん延状態の地域でX線撮影をほとんど実施しないDOTSプログラムが組まれたことはないと考えられ、今後の疫学状況の推移には非常に興味もたれる。

カンボジアの全国結核実態調査は、JICA Pおよび結核研究所の全面的支援により成功裏に終了した。その結果は、22高負担国の一つであるカンボジアの結核の疫学状況が明らかになっただけでなく、世界の結核対策の上での貴重な基礎データとなったと思われる。同国の結核疫学状況は世界の注目を集めており、今後の動きを把握する上でも、さらなる解析ならびに追

跡調査が必要であり、全国にDOTSが普及した後の2007年にも予定される第2回調査へ向けての支援が肝要である。

付 記

倫理・人権への配慮：本調査は、結核研究所におけるカンボジア側とのワークショップにより実施案が作成され、WHO西太平洋事務局によるレビューの後、カンボジア政府保健省の倫理面の検討を含めた審査承認を得た。本調査のフィールド調査は、予備調査の経験による若干の修正を経て、2002年4月より12月まで保健省の公式業務として実施されたが、国際共同調査であることより、検査の安全性も含む参加者への倫理・人権面の配慮にはできうる限り日本の規準を採用し、インフォームド Consent のための資料作成・配布、屋外仮設での実施となる放射線機器の取り扱い者や周辺の被曝の防止、通常では保健医療サービスが受けられない村落で発見された患者の治療に関しては、JICA P が全面的に協力した。

資金・技術援助：本調査実施のための人員の提供とその基本的人件費（給与）は、カンボジア政府の責任において支払われたが、その他はすべて海外からの援助によった。消耗品を含む

基本的な資機材とオペレーショナルコストは、世界銀行によるカンボジア疾患対策プロジェクト（結核・エイズ・マラリアおよび保健医療インフラ整備）へのローン23万ドルにより全額まかなわれる予定であった。しかし、資機材では到着の遅れや品質の問題もあり、仮設X線撮影装置・現像装置一式など一部機材をJICA P が肩代わりした（約5万ドル）。また、ツ反関連の資機材を中心にWHO西太平洋事務局より支援を得た（約3万ドル）。オペレーショナルコストでは、倫理・人権への配慮、安全の確保、予備調査・事後調査の実施、調査・検査の精度管理、広報、準備や解析のためのワークショップ等の開催の経費をJICA P が負担をした（約10万ドル）。このほか、結果解析や事後調査の一部の費用を国際医療協力研究費によった（約1万ドル）。人的貢献による技術支援の経費は明確ではないが、結核研究所スタッフを中心に大半がJICA P を通じて行われた（資料2）が、このほかにWHO本部（疫学）、オランダ結核予防会の国際ツベルクリンサーベイランスセンター、大韓結核協会結核研究院、ベトナムNTP（以上ツ反標準化・精度管理）、カンボジア・パスツール研究所（薬剤感受性試験）の支援を受けた。関係各位に感謝したい。

資料2 カンボジア全国実態調査にかかわった日本人専門家リスト

プロトコール作成支援・トレーニングなど国内支援（結核研究所）

森亨，石川信克，須知雅史，吉山崇，田川斎之，藤木明子，野内英樹，小原尚美

現地支援

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">● 総括，政府・国際機関調整：小野崎郁史● 初期計画：田川斎之● ツベルクリン調査指導・精度管理：山田紀男● 結核菌検査指導・精度管理：山上清子，三浦隆史● 放射線検査指導：中野静男● 胸部X線診断：立石昭三，中川昭十，小野崎郁史● 同精度管理：長尾啓一 | <ul style="list-style-type: none">● エイズ関連調査：田村深雪，吉原なみ子● パイロットテスト・中間評価：山田紀男● 疫学統計解析：山田紀男，小野崎郁史● 広報・財務・ロジ支援：飯塚昌● WHO 支援：葛西健● 追加調査指導：岡田耕輔，小野崎郁史 |
|---|---|

文 献

- 1) Dye C, et al. Consensus statement. Global burden of tuberculosis : estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 1999 ; 282 : 677 86.
- 2) WHO. Global TB Control Report 2003, WHO Geneva 2003.
- 3) Barr R G, Menzies R. The effect of war on tuberculosis. Tubercle Lung Dis 1994 ; 75 : 251 9.
- 4) Phnom Penh. NTP Cambodia. Prevalence of the disease. In Kingdom of Cambodia Tuberculosis Report 1998 ; 97 : 6.
- 5) P Y Norval, Kong Kim San. DOTS in Cambodia, Int J Tuberc Lung Dis 1998 ; 2 (1) : 44 51.
- 6) NTP Cambodia. Tuberculosis Report 98. Phnom Penh. 1999.
- 7) NTP Cambodia. Tuberculosis Report 2000. Phnom Penh 2001.
- 8) Cambodia National Census 1998 Report.
- 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. WHO, 2000.
- 10) WHO, IUATLD and KNCV. Revised international definitions in tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis 2001 ; 5 (3) : 213 5.
- 11) Manila, Philippines Tropical Disease Foundation. Final Report. 1997 National Tuberculosis Prevalence Survey. 1997.
- 12) Toman K. What is the additional case yield from repeated sputum examinations by smear microscopy and culture ? In Tuberculosis. Case finding and chemotherapy. Questions and Answers. WHO 1979 : 40 3.
- 13) Crampin A.C., et al. Comparison of two versus three smears in identifying culture positive tuberculosis patients in rural African setting with high HIV prevalence. Int J Tuberc Lung Dis 2001 ; 5 (11) : 944 99.
- 14) WHO Global TB Control reports 1999 2003 www.(Web でバックナンバーもあり)
- 15) Hong YP, et al. The seventh nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea , 1995. Int J Tuberc Lung Dis 1998 ; 2 (1) : 27 3.
- 16) 財団法人結核予防会 . 昭和 28 年実態調査報告書 I .
- 17) Uplekar MW, et al. Attention to gender issues in tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis 2001 ; 5 (3) : 220 4.
- 18) Yamasaki Nakagawa M, et al. Gender difference in delays to diagnosis and health care seeking behavior in a rural area in Nepal. Int J Tuberc Lung Dis 2001 ; 5 (1) : 24 31.
- 19) Boeree MJ, et al. Gender differences in relation to sputum submission and smear positive pulmonary tuberculosis in Malawi. Int J Tuberc Lung Dis 2000 ; 4 (9) : 882 4.
- 20) Onozaki I. False positive TB cases in a developing country : pressure to achieve the case detection target created over reporting of smear positive cases. Int J Tuberc Lung Dis 2003 ; 7 (11) : S 167.