

Table 4 Time from the end of treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) to diagnosis of active tuberculosis

	Time (int.) from the end of treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) to diagnosis of active tuberculosis (day <sup>‡</sup> )					Total
	Int. < 180	180 ≤ Int. < 360	360 ≤ Int. < 540	540 ≤ Int. < 720	720 ≤ Int.	
Lung (sputum smear positive)	1	2	3	1	1	8
Lung (other bacteriological positive <sup>#</sup> )	1		4	3	1	9
Lung (bacteriological negative) with or without extra-pulmonary tuberculosis (bacteriological negative)	1	4	3	3	1	12
Extra-pulmonary tuberculosis (all) without lung tuberculosis	1	2	5			8
All	4	8	15	7	3	37

<sup>#</sup> sputum smear negative, but culture and/or nuclear amplification test for tuberculosis are positive

<sup>‡</sup> approximate numbers (calculation was done as 1 month = 30 days)

#### 4. 考 察

結核サーベイランスを基にした本調査からは、LTBI治療対象登録者のうち、登録年次次年末までの発病率は0.57%、菌陽性の肺結核の発病率は0.22%であった。これらの数字は肺結核の治療終了後菌陽性再発率（一般に2~3%程度<sup>2)</sup>と比較して考えた場合、著しく低い。しかもこの発病率は副作用などによる早期治療中断者などをすべて含んだデータであり、標準治療に準じた十分なLTBI治療終了後であればこれよりもさらに発病率は低い可能性が高い。本稿で推定したこのLTBI治療登録者の発病率が妥当であれば、肺結核とLTBI治療対象者の管理健診を一律に同じとすることの妥当性は問われてよいかもしれない。

LTBI治療終了時期の情報のあるLTBI治療終了後発病者でみた場合、結核菌検出の有無にかかわらず、治療終了後1年以内が2年目に比べて特に多いという傾向はなく、逆に2年目のほうが発病者は多い傾向にあった。しかも、2009年後半にLTBI登録された者では登録年次次年末（2011年末）までに、治療終了してから2年経過していない者も多いと思われ、2年目の発病者を過少評価している可能性もある。またLTBI治療終了時期の情報のない例でLTBI治療終了から活動性結核診断までの期間を過大評価しないような仮定をおいて集計した場合でも、少なくとも喀痰塗抹陽性肺結核や菌陽性肺結核ではやはり治療終了後1年以内が2年目に比べて特に多いという傾向は認められなかった。菌陰性結核まで含めた場合には1年目のほうが若干多くなるが統計的な有意差はなかった。過去のHIV登場以前のLTBI臨床試験におけるLTBI治療終了後の発病時期の分布を報告しているものは多くはないが、1965年報告のUSAにおける陳旧性結核（INH・24カ月投与）でのLTBI治療では<sup>9)</sup>治療終了1, 2, 3年目の発病率（100 person-years）はそれぞれ2.0,

3.2, 2.9, 同じくUSAにおける陳旧性結核（INH・12カ月投与）でのLTBI治療では<sup>9)</sup>治療終了1, 2年目の発病率（1000 persons）はそれぞれ1.2, 2.6となっている。他の陳旧性結核でのLTBI治療臨床試験でグラフでしか発病率が示されていない報告<sup>9)</sup>でも同様で、活動性結核の発病率がLTBI治療終了後1年目に最も多く2年目で減少するといったようなデータは一切示されていない。

本稿は結核患者登録者情報システムに入力されたデータに基づくものであり、入力データの精度については不明な点があることから、以下の限界は明らかである。①本調査によって把握されていないLTBI治療終了後発病者が存在する可能性がある。②LTBI登録データと活動性結核登録データの関係付けはあくまでも状況証拠に留まっている。③LTBI治療中発病およびLTBI治療開始後の活動性結核への病型変更の除外の基準が恣意的である。しかし、これらは本調査の結果による考察を大きく変えることはないものと思われる。①については、LTBI治療終了後発病者であって本調査による把握から抜け落ちてしまうためには、LTBI登録側および活動性結核登録側の双方で情報が同時に欠落することが必要になるため、こうした例が存在したとしてもそれほど多くはないものと思われる。②については、同一保健所で年月齢が1カ月の誤差で偶然合致する可能性は低く、多くのデータ対ではLTBI登録削除日に活動性結核登録がなされており、偶然に関連のないデータが関連付けられている可能性は低いものと思われる。③については、除外した多くのデータ対では、菌陽性検体採取時期がLTBI治療開始日ないしそれ以前であるなど病型変更であることが明らかでない例も多く、これ以外であってもいずれも十分なLTBI治療がなされているとは考えられず、これらを除外したことで「十分なLTBI治療がなされた後の発病状況を推測する」という本調査の考察を大きくゆがめいるとは考え難い。

## 5. 総括

本調査からも文献的にも、LTBI治療終了後の結核発病率が治療終了後1年目に高くその後低減するといった事実は確認されず、むしろ終了後2年間は少なくとも同様の発病率で推移する可能性が高いものと推測される。もしLTBI治療後の管理健診/経過観察施行の妥当性が発病率のみで規定されるのであれば、治療終了後1年目の管理健診/経過観察の施行を妥当とするなら同時に2年目も妥当とされるべきであろう。しかし推定発病率そのものは、治療中断者まで含めたデータであっても、登録年次次年末までで全結核で0.57%、塗抹陽性肺結核で0.10%、全菌陽性肺結核で0.22%と著しく低い。したがって問題とするのであれば、LTBI治療終了後の管理健診/経過観察期間の妥当性よりも、LTBI治療終了後の管理健診/経過観察そのものの要不要であろうと思われる。

付記：本稿は平成24年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究（主任研究者 石川信克）」の研究費補助を受けて作成されている。

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) 阿彦忠之：「感染症法に基づく結核接触者健康診断の手引き」改訂第4版，結核予防会，東京，2010.
- 2) WHO: Treatment of tuberculosis: guidelines for national tuberculosis programs. 4th ed, Geneva, 2010.
- 3) Julius K, Solomon K, Vytautas D, et al.: Effect of isoniazid upon the reactivation of inactive tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*. 1965; 91: 345-350.
- 4) Abraham F, George FF: Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis A Veterans Administration Cooperative Study XII. *Chest*. 1978; 73: 44-48.
- 5) International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis.: Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years follow-up in IUAT trial. *Bull WHO*. 1982; 60: 555-564.
- 6) Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM: A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *American Review of Respiratory Disease*. 1967; 95: 935-943.

## Original Article

## USE OF REGULAR CHECK-UPS AFTER COMPLETION OF TREATMENT FOR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

Kunihiko ITO

**Abstract** [Purpose] To evaluate the efficacy of regular examination (primarily by chest radiography) following treatment for latent tuberculosis infection (LTBI), we attempted to estimate the frequency and time to onset of active tuberculosis after completion of LTBI treatment.

[Objects & Methods] From the Japanese national surveillance data of 2008-2011, we extracted and analyzed the number of active tuberculosis cases after the end of LTBI treatment that was registered during 2008-09.

[Results] Among LTBI cases registered during 2008-09 (n=8951), 56 active tuberculosis cases following LTBI treatment were detected by the end of 2011. Frequency of onset of active tuberculosis by the end of the second year after registration of LTBI cases were as follows: 0.57% (51/8951), all active tuberculosis cases; 0.10% (9/8951), smear-positive lung tuberculosis cases; and 0.22% (20/8951), all bacteria-positive lung tuberculosis cases. In 37 active tuberculosis cases for which the date of completion of LTBI treatment was available, 12 cases were diagnosed within 1 year and 22 within

2 years of the completion of LTBI treatment.

[Conclusion] The frequency of onset of active tuberculosis after completion of LTBI treatment was relatively low, but it did not decrease with time in the following 2 years. Hence, the validity of regular examination should be assessed, rather than specifying the duration of regular examinations after completion of LTBI treatment.

**Key words:** Tuberculosis, Latent tuberculosis infection, Follow-up examination, Chest radiograph, Surveillance

Department of Epidemiology and Clinical Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Kunihiko Ito, Department of Epidemiology and Clinical Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: ito@jata.or.jp)

# ホームレス結核患者の服薬支援と治療成績に関する検討

<sup>1</sup>松本 健二    <sup>1</sup>小向 潤    <sup>1</sup>笠井 幸    <sup>1</sup>森河内麻美  
<sup>1</sup>吉田 英樹    <sup>1</sup>廣田 理    <sup>1</sup>甲田 伸一    <sup>2</sup>寺川 和彦  
<sup>3</sup>下内 昭

**要旨：**〔目的〕ホームレス結核患者の治療成績に関連する要因と服薬支援の状況について検討した。〔方法〕平成19～21年の大阪市におけるホームレスの結核新登録患者433例を対象とした。治療成績に関連する要因として、入院期間、外来治療予定期間、DOTSの型等を検討した。対照として大阪市における平成19～21年のホームレス以外の肺結核新登録患者3047例を用いた。〔結果〕①治療成功と失敗中断における服薬支援等の状況：治療成功は311例で219例（70.4%）が院内DOTSにて入院のまま治療を終了した。失敗中断は48例で35例（72.9%）は自己退院であった。肺結核患者における失敗中断率はホームレス結核患者が11.0%であり、ホームレス以外の結核患者の6.5%に比べて有意に高かった（ $P<0.001$ ）。②地域DOTSと治療成績：地域DOTS実施は102例で、週5日以上服薬確認は66例（64.7%）と最も多くを占めたが、失敗中断は10例（9.8%）であった。入院および外来治療予定期間と治療成績では、入院期間は脱落中断が $2.0\pm 1.6$ カ月、治療成功が $4.4\pm 2.5$ カ月であり、外来治療予定期間は脱落中断が $7.9\pm 2.7$ カ月、治療成功が $3.6\pm 2.1$ カ月であり、入院期間の短い例と外来治療予定期間の長い例で脱落中断が有意に多かった（ $P<0.01$ ）。〔結論〕ホームレス結核患者の失敗中断率は高く、自己退院によるものが多かった。治療成功例では入院のまま治療を完遂することが多く、地域DOTSにつながった例では週5日以上服薬確認を行っても失敗中断率は高く、特に入院期間の短い例と外来治療予定期間の長い例では十分な支援が必要と考えられた。

**キーワード：**結核，ホームレス，DOTS，治療成績，治療期間，自己退院

## I. 緒言

平成23年の大阪市結核罹患率（人口10万対）は41.5で、過去10年間連続で減少しているものの、いまだに全国結核罹患率17.7の2.3倍であり政令指定都市、都道府県の中で最も高い<sup>1)</sup>。大阪市は24区あり、区別結核罹患率では、西成区199.6と突出して高く、その他罹患率50.0以上の区は浪速区53.8、大正区53.8と大きな差を認めた。ホームレスの占める割合は大阪市全体では6.7%であったが、区別では西成区21.1%が最も高く、西成区だけで大阪市のホームレス結核患者の68.9%を占めていた。特にあいりん地域では10年前に比べると、新登録患者数は420人から128人、罹患率は1400.0から426.7へと、あ

いりん地域における結核対策の推進により大きく減少したが、いまだに罹患率は全国の24.1倍であった。あいりん地域の結核患者はホームレス割合が高く、平成17～19年は60%を超えていたが、その後徐々に減少し、平成23年は40%であった<sup>2)3)</sup>。

大阪市のホームレス結核患者に対する主な対策は患者発見の強化としてあいりん地域の健診を行ってきた。昭和48年より検診車（間接撮影）による健診を月1回実施していたが、平成18年よりCR（Computed Radiography）健診車に替わり、その場でただちに結果を伝えるようにし、さらに月3回に増やした。受診者数は1000人台/年が続いていたが、平成18年以降は3000人台/年以上を保っている。受診者の内訳はホームレスが半数近くを占

<sup>1</sup>大阪市保健所，<sup>2</sup>大阪市健康局，<sup>3</sup>結核予防会結核研究所

連絡先：松本健二，大阪市保健所，〒545-0051 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000

(E-mail: ke-matsumoto@city.osaka.lg.jp)

(Received 4 Apr. 2013/ Accepted 24 Jun. 2013)

め、結核患者発見率はここ5年で0.6から1.1%と高率であり、中でもホームレスからの発見率が高かった。今後、西成特区構想におけるあいりん地域を中心とした結核対策の拡充ということでさらなる健診の強化を行う予定である。また、適正な結核治療の推進の一環として、大阪市ではあいりん地域の結核患者に対する服薬支援を行ってきた。平成11年9月より開始し、大阪市結核対策基本指針では、全結核患者が対象で、週1回以上の服薬確認が80%以上を目標とした。週1回以上の服薬確認は、平成22年は85.5%であった。平成22年の新登録肺結核患者における治療失敗・脱落中断率は大阪市の4.0%に対し、全国は6.4%であったが、ホームレス結核患者は8.2%と全国よりも悪かった<sup>1)2)</sup>。

したがって、ホームレス結核患者の対策のひとつとして、治療失敗・脱落中断を減らすことが重要であると考えられた。しかし、これまで、ホームレス結核患者の治療成績や服薬支援の実施状況に関して詳細に検討した報告は見当たらなかった。そこでわれわれは、大阪市に結核として新登録されたホームレス患者に対し、治療成績に関する要因について検討し、若干の知見を得たのでここに報告する。

## II. 方 法

### (1) 対象

平成19～21年の大阪市におけるホームレスの結核新登録患者（結核登録時住所不定であった者）433例を対象とした。治療成績を比較する対照として大阪市における平成19～21年のホームレス以外の肺結核新登録患者3047例を用い、ホームレス肺結核患者と比較した。

### (2) 方法

#### ①治療成績

疫学情報センターの結核登録者情報システム<sup>3)</sup>における治療成績の判定に従って、治癒、治療完了、治療失敗、脱落・中断、転出、死亡を分類した。ただし、結核登録者情報システムの治療成績の判定コードでは「12カ月を超える治療」の区分があるが、今回の研究では12カ月を超える治療は治療終了時の結果を用いた。例えば18カ月で治療完了した者は「治療完了」に、12カ月を

過ぎても治療中に死亡した者は「死亡」とした。また、治癒、治療完了を治療成功とし、治療失敗、脱落・中断を失敗中断として検討した。

#### ②DOTSの型は以下のように分類した。

院内DOTS：入院中だけ服薬確認した患者。退院後治療されていない患者で、入院中の死亡・転出・自己退院などの脱落中断者（連絡不可）を含む。

地域DOTSは以下のように分類した。

地域A：週5日以上、目の前で服薬確認を行った。

地域B：週1日以上、原則として目の前で服薬確認と空き殻確認を行った。

地域C：月1日以上、訪問あるいは来所により空き殻確認を行った。

地域DOTSの振り分けは、ホームレス結核患者は全て原則的に地域Aとしたが、患者が拒否する場合、あるいは患者の服薬が確実にであると担当の保健師が判断した場合、地域Bを選択した。地域Bを患者が拒否した場合、地域Cとした。

#### ③治療成績の分析

治療成功と失敗中断の2群に分けて比較検討した。治療成績に関連する要因として、飲酒、喫煙、入院期間、外来治療予定期間、DOTSの型等を検討した。外来治療予定期間は厚生労働省の医療基準<sup>4)</sup>を基に病院とのDOTSカンファレンスで確認した期間とした。

ケースとコントロールにおける要因の比較は連続量についてはt検定、離散量については $\chi^2$ 検定を用いた。3群間の差は分散分析を行った。解析にはSPSS13.0J for Windowsを用い、危険率5%未満を有意差ありとした。

## III. 結 果

### (1) ホームレス結核の治療成績

患者数は平成19年が163例、平成20年が146例、平成21年が124例で、3年間で433例であった。治療成績は、治療成功が311例（71.8%）、失敗中断が48例（11.1%）、死亡62例（14.3%）、転出8例（1.8%）、転症4例（0.9%）であった（Table 1）。また、12カ月を超える治療では24カ月治療で治癒となった1例が最長であった。

ホームレスとホームレス以外の肺結核患者の失敗中断

Table 1 Treatment outcome of homeless patients with tuberculosis

	2007	2008	2009	Total
Cured/completed	122 (74.8)	99 (67.8)	90 (72.6)	311 (71.8)
Failed/defaulted	15 ( 9.2)	21 (14.4)	12 ( 9.7)	48 (11.1)
Died	21 (12.9)	23 (15.8)	18 (14.5)	62 (14.3)
Transferred out	3 ( 1.8)	2 ( 1.4)	3 ( 2.4)	8 ( 1.8)
Change of diagnosis	2 ( 1.2)	1 ( 0.7)	1 ( 0.8)	4 ( 0.9)
Total	163 (100)	146 (100)	124 (100)	433 (100)

(%)

率は、それぞれ11.0%, 6.5%であり、有意にホームレス肺結核患者の失敗中断率が高かった (Table 2)。

(2) 治療成功と失敗中断における服薬支援等の状況

院内DOTSのみの257例のうち、219例 (85.2%) が入院のまま治療成功となり、38例 (14.8%) が失敗中断で、内訳は35例が自己退院で、3例が入院中の主治医の指示 (主治医の実施した治療が厚生労働省の医療基準を満たしていない場合、主治医の指示による失敗中断とした) であった。退院した患者における地域DOTSの内訳は地域A実施が66例、地域Bが30例、地域Cが6例で、それぞれ失敗中断が5例 (7.6%), 3例 (10.0%), 2例 (33.3%) であった (Table 3)。患者分類と治療成績では、肺外結核が13例、肺結核菌陰性が110例、肺結核培養陽性が70例、肺結核喀痰塗抹陽性が166例で、失敗中断はそれ

ぞれ2例 (15.4%), 18例 (16.4%), 12例 (17.1%), 16例 (9.6%) であった。

飲酒と失敗中断では、アルコールを飲まない者が92例、日本酒1日2合相当未満の飲酒者は48例、1日2合相当以上の飲酒者は129例で、失敗中断は、それぞれ4例 (4.3%), 5例 (10.4%), 22例 (17.1%) であり、1日2合相当以上の飲酒者で有意に失敗中断率が高かった。また、喫煙状況では、現在喫煙が216例、過去喫煙が28例であり、タバコを吸わない者は、喫煙歴不明を除く268例中24例 (9.0%) と少数であった (Table 4)。

(3) 地域DOTSと治療成績

入院のまま治療終了や治療中断した例を除く、地域DOTS実施は102例で、失敗中断は10例 (9.8%), 治療成功は92例 (90.2%) であった。入院期間3カ月以内は44

**Table 2** Rates of treatment failure/default in homeless versus non-homeless patients (pulmonary tuberculosis)

	Homeless patients		Non-homeless patients	
	No.	No. of failure/default (%)	No.	No. of failure/default (%)
2007	156	13 ( 8.3)	1038	66 (6.4)
2008	143	21 (14.7)	963	67 (7.0)
2009	118	12 (10.2)	1046	64 (6.1)
Total	417	46 (11.0)	3047	197 (6.5)*

\*P<0.001

**Table 3** Medication support in patients with cured/completed or failed/ defaulted treatment

	Cured/completed	Failed/defaulted	Total
Hospital DOTS*	219 (85.2)	38 (14.8)*****	257 (100)
Community A**	61 (92.4)	5 ( 7.6)	66 (100)
Community B***	27 (90.0)	3 (10.0)	30 (100)
Community C****	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (100)

\* Confirmation of medication only during the hospital stay (%)

\*\* Confirmation of medication on 5 days or more weekly

\*\*\* Confirmation of medication on one day or more weekly

\*\*\*\* Confirmation of contact on one day or more monthly

\*\*\*\*\* Self-discharge: 35 cases, Doctor's advice: 3 cases

**Table 4** Treatment outcome and alcohol drinking/smoking in homeless patients with tuberculosis

	Cured/completed	Failed/defaulted	Total
Alcohol drinking			
No	88 (95.7)	4 ( 4.3)	92 (100)
< 2 units*/day	43 (89.6)	5 (10.4)	48 (100)
≥ 2 units/day	107 (82.9)	22 (17.1)	129 (100)
Unknown	73 (81.1)	17 (18.9)	90 (100)
Smoking			
Never-smoking	22 (91.7)	2 ( 8.3)	24 (100)
Current-smoking	188 (87.0)	28 (13.0)	216 (100)
Former-smoking	24 (85.7)	4 (14.3)	28 (100)
Unknown	77 (84.6)	14 (15.4)	91 (100)

\*1 unit = 180 mL of sake

\*\*P<0.05, Analysis of variance

例で失敗中断は8例(18.2%), 4~6カ月は46例で失敗中断は2例(4.3%), 7~17カ月は12例で失敗中断はなかった。平均入院期間は、失敗中断が $2.0 \pm 1.6$ カ月、治療成功が $4.4 \pm 2.5$ カ月であり、失敗中断が有意に短かった。外来治療予定期間3カ月以内は51例あったが失敗中断はなく、4~6カ月は34例で失敗中断は3例(8.8%), 7~12カ月は17例で失敗中断は7例(41.2%)であった。平均外来治療予定期間は失敗中断が $7.9 \pm 2.7$ カ月、治療成功が $3.6 \pm 2.1$ カ月であり、失敗中断が有意に長かった(Table 5)。

#### IV. 考察

大阪市におけるホームレス結核患者の再治療率は、DOTSが普及する以前の1999年、2000年はそれぞれ33.2%, 33.0%であったが、DOTSが普及した2010年、2011年はそれぞれ18.2%, 13.9%と改善した。しかし、ホームレス以外の再治療率9.8%(2011年)に比べると依然高いままである<sup>2)</sup>。今回の研究でもホームレス肺結核患者の失敗中断率はホームレス以外の肺結核患者の失敗中断率より有意に高かった。また、入院のまま治療を完了する例や自己退院による失敗中断例が多くを占めていた。

治療成績を治療成功と失敗中断で分けると、治療成功311例では70.4%が入院DOTSを実施され、入院のまま治療を終了した。植田ら<sup>6)</sup>は入院したホームレス結核患者186例のうち、地域DOTSに移行できた患者は33例(18%)と報告し、早川ら<sup>7)</sup>は入院治療の166例のうち軽快退院は97例(58.4%)と報告したように、ホームレス結核患者では入院のまま治療を終える例が多いと考えられた。今回の研究においても入院のまま治療を終える例が多かったが、本来、入院が必要でなくなった患者は外来にて治療すべきである。退院すると治療が継続できない可能性が高いということが最大の理由となって入院が多くなっているが、十分な支援をすることによって少しでも入院を減らすべきである。これは今後の検討課題であ

るが、入院を続けなければならない理由を十分に調査し、病院と連携して早期退院を目指していく必要があると考えられた。

一方、失敗中断48例では72.9%が自己退院であった。自己退院に関して、以前われわれはアンケートなどの調査を行い、自己退院の要因に関して報告した<sup>8)</sup>。その結果から、「60歳未満」「飲酒歴あり」「病気の理解がない」「不満の訴えがある」「問題行動あり」などの自己退院のリスクがあった場合、保健師の面接の回数を増やし対応に努めるようにした。また、病院側のスタッフとの協議基準を作成し、連携を深めて対応に努めるなどのマニュアルを作成し、自己退院防止の取り組みを始めている。

失敗中断に関して、八木らは、千葉市内の路上生活者宿泊提供事業施設の入所者検診で発見された活動性肺結核17例について検討し、4例が治療終了まで入院、2例が自己退院で、脱落中断は5例(29.4%)と報告し<sup>9)</sup>、われわれの成績より入院のまま治療終了が少なかったが、脱落中断は高率であった。川辺ら<sup>10)</sup>は、1993~2003年の間に入院時菌陽性の新規肺結核患者4126例中入院生活の継続が困難な状況となり退院したのは76症例(1.8%)であり、自己退院に限ると47例(1.1%)と報告したが、自己退院の防止には、入院時から治療の見通しを明確にすることと退院後の治療継続についての保健所との連携の強化が中心であると述べているように、保健所は早期から積極的な取り組みが必要で、病院のスタッフとも情報共有するなど連携してホームレス結核患者に対応することが重要と考えられた。

飲酒と喫煙では、ホームレス結核患者では1日に日本酒2合相当以上飲む例で失敗中断が有意に多かった。出来ら<sup>11)</sup>は、ホームレス結核患者ではアルコール常飲者が76%を占めていたと報告し、山中ら<sup>12)</sup>は68.8%に飲酒が見られ、1日平均4.6合飲んでたと報告した。また、沼田ら<sup>13)</sup>は1日に3合以上の飲酒は治療中断者が多かったと報告した。したがって、飲酒に関しては十分な配慮が

**Table 5** Length of hospital stay and scheduled duration of outpatient treatment in 102 patients who received community DOTS

	Cured/completed	Failed/defaulted	Total
Length of hospital stay (months)			
-3	36 (81.8)	8 (18.2)	44 (100)
4-6	44 (95.7)	2 (4.3)	46 (100)
7-17	12 (100)	0 (0)	12 (100)
Mean $\pm$ SD (months)	$4.4 \pm 2.5^*$	$2.0 \pm 1.6^*$	$4.2 \pm 2.6$
Scheduled duration of outpatient treatment (months)			
-3	51 (100)	0 (0)	51 (100)
4-6	31 (91.2)	3 (8.8)	34 (100)
7-12	10 (58.8)	7 (41.2)	17 (100)
Mean $\pm$ SD (months)	$3.6 \pm 2.1^{**}$	$7.9 \pm 2.7^{**}$	$8.2 \pm 2.6$

\* $P < 0.01$ , \*\* $P < 0.001$

(%)

必要と考えられた。今回の成績において、ホームレス結核患者の喫煙状況が明らかなもののうち非喫煙者は9.0%しかいなかった。われわれは以前大阪市の結核患者の男性における喫煙率が一般より高いと報告した<sup>14)</sup>が、ホームレス結核患者はこれよりさらに高かった。出来らもホームレス結核患者は喫煙率が82%で高かったと報告<sup>11)</sup>し、また、以前、われわれは喫煙者では受診の遅れが多いと報告した<sup>15)</sup>。したがって、喫煙者に対して、結核を含めた健康に関する十分な教育が必要と考えられた。

早川らは、平成7～9年に新登録された路上生活者結核患者208名の検討で、入院期間が短いほど脱落中断が多いと報告し<sup>7)</sup>、沼田らも1996～1999年の4年間の新宿区新登録の日本人結核患者(772人)の特徴を検討し、ホームレスについては、入院期間で顕著な違いが認められ、6カ月以上の入院での治療中断の割合は少ないと、いずれもDOTSが普及する以前であるが同様の報告をした<sup>13)</sup>。DOTSが普及した今回の研究でも、地域DOTSにつながった例では失敗中断例で有意に入院期間が短く、7カ月以上の入院例で失敗中断は認めなかった。

外来での治療予定期間を詳細に検討した報告は見当たらなかったが、今回の成績では外来治療予定期間の長い例で失敗中断が有意に多く、3カ月以内の51例では失敗中断は認めなかった。したがって、入院期間が短く、外来治療予定期間の長い例では治療成功率が低いと、AタイプのDOTSに加え、初期から病気に対する十分な説明と、丁寧な治療の必要性の理解を促す支援が必要と考えられた。また、今回の地域DOTS対象者には、保健所の保健師が、治療初期、病気に対する十分な説明や治療の必要性、DOTSの意味などを説明し、その後委託業者の看護師や、保健師に引き継ぎ、必要に応じて保健所の保健師が対応した。今後の対応として委託業者に対する教育と管理の強化も必要と考えられた。

前述の早川ら<sup>7)</sup>は退院した97名に対して完治するまで生活全般を保障する態勢をとったが、治療中断は18名(18.6%)であったと報告した。前述の植田ら<sup>6)</sup>は、入院した住所不定の結核患者186名のアンケート調査でDOTSを理解できたと答えたのは19%であり、自己管理の理解が困難であったのは46%であり、外来治療継続の難しさを報告した。一方、神楽岡らは、東京都新宿区の結核対策において、DOTS拡大の前後で治療成績を比較し、治療脱落率は17.9%から6.5%に低下し、特にホームレスでは21.4%から10.4%へと大きく低下したと報告した<sup>16)</sup>。われわれもDOTS実施率を高めることが失敗中断率を減らすと同様の報告をした<sup>17)</sup><sup>18)</sup>。しかし、今回の研究では、ホームレス結核患者における地域DOTS実施の102例では、週5回以上の服薬確認の実施は66例であったが失敗中断率は7.6%と高く、週1回以上の服薬確認も30例に実

施したが、失敗中断は10%と高く、例数は少ないが月1回以上の連絡確認では、6例中2例が失敗中断であった。今回対象となったホームレス結核患者のDOTSは原則的にAタイプを勧めたが、患者の強い希望によってBタイプ、さらにはCタイプを選択せざるをえない例があった。しかし、できるかぎり説得してAタイプを実施し、治療成績の向上を図るべきであると考えられた。したがって、ホームレス結核患者には可能な限りAタイプのDOTSを実施し、それに加えて、患者が服薬を継続できるように患者一人ひとりのニーズに合わせた十分な支援が必要と考えられた。特に入院期間が短い例や、退院後の治療予定期間が長い例ではより一層の支援が必要と考えられた。長弘ら<sup>19)</sup>は、不安定就労・生活者に対し、彼らにとってのDOTS受療の意味を明らかにすることを目的とし面接調査を行った。この質的研究において、結論として不安定就労・生活者は、DOTS受療を継続する中で、自身の体のことを考えて生活するようになり、生きる意味を見出して自分自身を大事にしようとしていたことが明らかとなったと報告したことから、患者への十分な健康教育や人間的な関わりを通じて、患者自身が治りたいと思うような支援のあり方が必要であると考えられた。

## V. まとめ

ホームレス結核患者は自己退院による失敗中断が多いため、患者の情報を詳しく知ることができ、深く関与することができる入院期間は特に重要であり、早期より相手の理解度などに合わせた十分な説明や教育が必要と考えられた。

地域DOTSにつながった例では週5日以上服薬確認を行っても失敗中断率は高く、特に入院期間の短い例と外来治療予定期間の長い例では十分な支援が必要と考えられた。

## 謝 辞

本稿を作成するにあたり、貴重なご意見を頂戴した大阪市保健所の蕨野由佳里保健師、足立礼子保健師、岸田正子保健師ならびに結核対策の職員の方々に深謝いたします。

本報告は厚生労働科学研究費補助金「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」主任研究者 石川信克、結核予防会結核研究所「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」の一環として行われました。石川信克先生のご指導に深謝いたします。

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) 「結核の統計2012」, 結核予防会, 平成24年.
- 2) 大阪市保健所: 「大阪市の結核2012 H23年結核発生动向調査年報集計結果」.
- 3) 大阪市保健所: 「大阪市の結核2011 H22年結核発生动向調査年報集計結果」.
- 4) 疫学情報センター: 結核登録者情報システム. 2009. <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/resist/attention/> (2012年3月28日アクセス)
- 5) 「結核医療の基準」(平成19年厚生労働省告示第121号).
- 6) 植田秀樹, 佐藤由果, 魚住 恵, 他: 住所不定者の結核患者に対するDOTSの試みとその調査報告. 大阪医学. 2005; 39: 5-8.
- 7) 早川和男, 都筑和子, 河野弘子, 他: 路上生活者結核治療の現状 西新宿保健センター管内の実態から. 公衆衛生. 2001; 65: 634-638.
- 8) 松本健二, 邊 千佳, 田中さおり, 他: ホームレス結核患者の自己退院に関する検討. 結核. 2011; 86: 815-820.
- 9) 八木毅典, 山岸文雄, 佐々木結花, 他: 路上生活者宿泊提供事業施設の入所者検診で発見された結核症例の検討. 結核. 2006; 81: 371-374.
- 10) 川辺芳子: 治療継続困難例と人権. 第79回総会シンポジウム「結核と人権」. 結核. 2005; 80: 35-37.
- 11) 出来尚史, 古野義文, 保坂祐子, 他: 活動性肺結核で入院した住所不定者症例の統計学的検討. 化学療法研究所紀要. 2005; 35: 28-41.
- 12) 山中克己, 明石郁美, 宮尾 克, 他: 住所不定者の結核及び生活状況に関する調査. 結核. 1999; 74: 99-105.
- 13) 沼田久美子, 藤田利治: 新宿区の結核患者における治療中断の関連要因とDirectly Observed Therapyの意義. 日本公衆衛生雑誌. 2002; 49: 58-63.
- 14) 松本健二, 有馬和代, 小向 潤, 他: 大阪市における結核患者と喫煙. 結核. 2012; 87: 541-547.
- 15) 松本健二, 福永淑江, 門林順子, 他: 「受診の遅れ」に関する検討. 結核. 2009; 84: 523-529.
- 16) 神楽岡澄, 大森正子, 高尾良子, 他: 新宿区保健所における結核対策—DOTS事業の推進と成果. 結核. 2008; 83: 611-620.
- 17) 中川 環, 下内 昭: 大阪市の結核治療成功要因の分析によるDOTS事業の評価. 結核. 2007; 82: 765-769.
- 18) 松本健二, 小向 潤, 吉田英樹, 他: 大阪市における喀痰塗抹陽性肺結核患者のDOTS実施状況と治療成績. 結核. 2012; 87: 737-741.
- 19) 長弘佳恵, 小林小百合, 村嶋幸代: 不安定就労・生活者にとってのDirectly Observed Treatment Short-course (DOTS)受療の意味 横浜市寿地区の結核患者への面接調査. 日本公衆衛生雑誌. 2007; 54: 857-866.



## Original Article

## MEDICATION SUPPORT AND TREATMENT OUTCOME IN HOMELESS PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

<sup>1</sup>Kenji MATSUMOTO, <sup>1</sup>Jun KOMUKAI, <sup>1</sup>Sachi KASAI, <sup>1</sup>Asami MORIKOCHI,  
<sup>1</sup>Hideki YOSHIDA, <sup>1</sup>Satoshi HIROTA, <sup>1</sup>Shinichi KODA, <sup>2</sup>Kazuhiko TERAKAWA,  
and <sup>3</sup>Akira SHIMOUCI

**Abstract** [Purpose] We conducted a study on factors related to treatment outcome and medication support in homeless patients with tuberculosis.

[Methods] Participants were 433 homeless patients with tuberculosis newly registered in Osaka City between 2007 and 2009. We investigated factors related to treatment outcome (e.g., length of hospital stay, scheduled duration of outpatient treatment, and type of DOTS). Controls were 3,047 non-homeless patients with pulmonary tuberculosis newly registered in Osaka City during the same period.

[Results] Regarding medication support, 219 (70.4%) of the 311 patients with successful treatment received DOTS and completed the treatment during their hospital stay. Thirty-five (72.9%) of the forty-eight patients who did not complete treatment left the hospital at their own discretion, resulting in treatment failure/default. The rate of treatment failure/default in the homeless patients with pulmonary tuberculosis was 11.0%, significantly higher than that of non-homeless patients with pulmonary tuberculosis (6.5%;  $P < 0.001$ ). Among the 102 patients receiving community DOTS, medication compliance occurred at least 5 days a week in 66 patients (64.7%) and treatments failed or were interrupted in 10 patients (9.8%). The mean hospital stay was  $2.0 \pm 1.6$  months in patients with failed/defaulted treatment and  $4.4 \pm 2.5$  months in those with successful treatment. The scheduled duration of outpatient treatment was  $7.9 \pm 2.7$  months in patients with failed/defaulted

treatment and  $3.6 \pm 2.1$  months in those with successful treatment. Shorter length of hospital stay and longer scheduled duration of outpatient treatment were associated with a higher rate of treatment failure/default ( $P < 0.01$ ).

[Conclusion] Homeless patients with tuberculosis had a higher rate of treatment failure/default, most likely due to leaving the hospital at their own discretion. Patients with successful treatment generally completed treatment during their hospital stay. In contrast, patients who received community DOTS after discharge from the hospital had a higher rate of treatment failure/default, despite receiving medication at least 5 days a week. This suggests the need for adequate support, particularly in patients with a shorter hospital stay and those with a longer scheduled duration of outpatient treatment.

**Key words:** Tuberculosis, Homeless patient, DOTS, Treatment outcome, Duration of treatment, Self-discharge

<sup>1</sup>Osaka City Public Health Office, <sup>2</sup>Health Bureau, Osaka City,  
<sup>3</sup>Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Kenji Matsumoto, Osaka City Public Health Office, 1-2-7-1000, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka 545-0051 Japan.  
(E-mail: ke-matsumoto@city.osaka.lg.jp)

## 接触者健診におけるクオンティフェロン®TBゴールド判定保留の取扱い

<sup>1</sup>小向 潤    <sup>1</sup>松本 健二    <sup>1</sup>廣田 理    <sup>1</sup>吉田 英樹  
<sup>1</sup>甲田 伸一    <sup>2</sup>寺川 和彦    <sup>3</sup>下内 昭

**要旨：**〔目的〕 集団接触者健診においてクオンティフェロン®TBゴールド（3G）判定保留であった場合の対応方法を提案する。〔方法〕 2011年4月から2012年3月までに実施された集団接触者健診において、結核患者との最終接触から2～4カ月後に実施された3Gが判定保留であり、再検査を実施した者を対象とした。〔結果〕 対象は79名、接触者の平均年齢は35.9歳、最終接触から最初に3Gを実施した時期は平均85.4日（62～118日）であった。2回目の検査で陰性は42名（53%）、判定保留は28名（35%）、陽性は9名（11%）であった。陽性群9名はすべて陽性率15%以上の集団に属しており、陽性群で15%以上の者が有意に多かった（ $p=0.011$ ）。〔結論〕 3Gが判定保留の場合、再検査することによって65%の接触者は陰性・陽性いずれかに分かれた。再検査の結果が陽性であれば結核に感染していることが強く疑われ、適切な潜在性結核感染症治療につながると考えられた。判定保留の扱いに明確な基準がないため、3Gの再検査や胸部X線検査によるFollow-upを含めた、適切な運用方法に関するさらなる検討が必要と考えた。

**キーワード：**クオンティフェロン®TBゴールド、判定保留、再検査、接触者健診、潜在性結核感染症、検査時期

### 緒 言

結核の接触者健診にクオンティフェロン（QFT）®TBゴールド（3G）が導入されて約1年が経過した。われわれは、クオンティフェロン®TB-2G（2G）を実施した接触者361例中陽性が57例（16%）、判定保留が29例（8%）であったのに対し、3Gでは651例中陽性80例（12%）、判定保留89例（14%）であり、3Gが導入されて判定保留が増加したと報告した<sup>1)</sup>。3Gの使用指針<sup>2)</sup>によると、「判定保留」は、“塗抹陽性結核患者と濃厚接触し、結核感染の可能性が高い場合に陽性相当として潜在性結核感染症治療対象とする”など、総合的診断のための余裕域として設定されたものである、とある。接触者健診において3Gを実施し判定保留となった場合、陽性と判断し潜在性結核感染症（LTBI）治療をすべきか、陰性として扱うべきかの判断に迷うことも多い。集団接触者健診で初

回に実施した3Gにおいて判定保留であった者に対し、約1カ月後に再検査を行った結果をもとに、3G判定保留の取扱い方法について検討した。

### 方 法

大阪市において2011年4月から2012年3月に実施された、事業所・医療機関などの集団における接触者健診の対象者のうち、結核患者との最終接触から2～4カ月後に実施された3Gが判定保留であった者で、3G再検査実施の同意が得られた者を対象とした。接触者の背景について、3G再検査の結果より陰性群・判定保留群・陽性群に分け、接触者の年齢、最終接触から検査までの期間、接触した初発患者の胸部X線検査および喀痰塗抹検査、接触した集団の3G陽性率について検討した。対象はすべて、接触者健康診断の手引き<sup>3)</sup>にある「濃厚接触者」に該当したが、個々の接触者の接触状況の差異につ

<sup>1</sup>大阪市保健所、<sup>2</sup>大阪市健康局、<sup>3</sup>結核予防会結核研究所

連絡先：小向 潤，大阪市保健所感染症対策課，〒545-0051  
 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-2-7-1000 あべのメディックス  
 11階（E-mail: j-komukai@city.osaka.lg.jp）  
 （Received 17 Apr. 2012/Accepted 6 Nov. 2012）

いては検討を加えなかった。

統計学的分析については、連続量は一元配置分散分析、離散量は $\chi^2$ 検定を使用した。統計解析にはSPSS II for Windows (ver. 11.0.1J)を使用し、有意水準を5%に設定した。

## 結 果

接触者の背景をTableに示す。3G判定保留であり再検査を実施した者は79名であった。接触者の平均年齢は35.9歳、中央値は35歳、年齢の範囲は20～56歳であった。1回目の3G実施時期は、最終接触から平均85.4日、62～118日後に実施されていた。2回目の検査は最終接触から平均119.3日後に実施されており、1回目と2回目の検査間隔は、平均33.9日であった。陰性群は42名(53%)、判定保留群は28名(35%)、陽性群は9名(11%)であった。

各群の平均年齢は、陰性群34.3歳、判定保留群37.7歳、陽性群38.2歳で有意差は認めなかった( $p=0.306$ )。1回目、2回目の検査時期および検査間隔は、いずれも有意

差を認めなかった(それぞれ $p=0.737$ ,  $0.865$ ,  $0.666$ )。咽頭喉頭結核の5名を除き、初発患者の胸部X線検査上空洞を有する者の割合を検討したが、有意差は認めなかった( $p=0.769$ )。初発患者の喀痰塗抹検査が3+であった者の割合も有意差を認めなかった( $p=0.439$ )。初回検査のQFT値平均は、陰性群0.17 IU/ml、判定保留群0.17 IU/ml、陽性群0.21 IU/mlであり、有意差は認めなかった( $p=0.728$ )。陽性群のうち2回目のQFT値が不明の1名を除く8名の初回検査時のQFT値は0.11～0.33 IU/ml、2回目の検査時のQFT値は0.43～3.7の範囲にあり、初回検査と2回目検査のQFT値の差は0.15～3.47の範囲にあった。陽性群9名はすべて陽性率15%以上の集団に属しており、陽性率15%をカットオフとすると、陽性群で15%以上の者が有意に多かった( $p=0.011$ )。

## 考 察

本研究では、1回目の3Gで判定保留となった者すべてに対して再検査を実施できたわけではないが、所属集団の3G陽性率にかかわらず再検査を行った。

Table Demographic characteristics of participants and index cases

Second QFT-GIT results	Total n=79	Negative n=42	Equivocal n=28	Positive n=9	P value
Age, years					
Mean $\pm$ SD	35.9 $\pm$ 10.3	34.3 $\pm$ 10.4	37.7 $\pm$ 10.2	38.2 $\pm$ 9.8	0.306
Median (range)	35 (20–56)	33 (20–56)	36.5 (23–55)	41 (22–50)	
Interval from last contact to first QFT-GIT (day)					
Mean $\pm$ SD	85.4 $\pm$ 14.7	84.2 $\pm$ 14.4	86.5 $\pm$ 14.3	87.7 $\pm$ 18.2	0.737
Median (range)	85 (62–118)	81.5 (62–113)	86 (64–114)	84 (66–118)	
Interval from last contact to second QFT-GIT (day)					
Mean $\pm$ SD	119.3 $\pm$ 15.2	118.7 $\pm$ 14.7	120.5 $\pm$ 15.3	118.1 $\pm$ 18.4	0.865
Median (range)	120 (90–153)	117.5 (90–148)	122 (90–149)	119 (95–153)	
Interval between first and second QFT-GIT (day)					
Mean $\pm$ SD	33.9 $\pm$ 12.1	34.5 $\pm$ 13.9	34.0 $\pm$ 10.4	30.4 $\pm$ 7.2	0.666
Median (range)	33 (12–68)	33.5 (12–68)	33 (12–63)	29 (22–47)	
Chest X-ray findings among index cases*					
Cavitary	39 (100%)	20 (51%)	16 (41%)	3 (8%)	0.769
Non cavitary	35 (100%)	19 (54%)	12 (34%)	4 (11%)	
Smear positivity among index cases					
Less than 2+	50 (100%)	27 (54%)	19 (38%)	4 (8%)	0.439
3+	29 (100%)	15 (52%)	9 (31%)	5 (17%)	
TB response (IU/ml)**†					
Mean $\pm$ SD	0.18 $\pm$ 0.07	0.17 $\pm$ 0.06	0.17 $\pm$ 0.08	0.21 $\pm$ 0.08	0.728
Median (range)	0.17 (0.10–0.33)	0.16 (0.10–0.32)	0.15 (0.10–0.33)	0.21 (0.11–0.33)	
Proportion of QFT-GIT positivity among contacts‡					
<0.15	36 (100%)	23 (64%)	13 (36%)	0 (0%)	0.011
0.15 $\leq$	43 (100%)	19 (44%)	15 (35%)	9 (21%)	
No. of contacts each groups (range)	1–26	1–25	3–26	6–18	

SD: Standard Deviation, QFT-GIT: QuantiFERON®TB-Gold in-Tube

\*Excluding pharyngeal and laryngeal tuberculosis

\*\*The IFN- $\gamma$  concentration in plasma from blood stimulated with a single cocktail of peptides representing early secretory antigenic target-6 (ESAT-6), culture filtrate protein-10 (CFP-10), and part of TB 7.7 minus Nil.

†Excluding four contacts unknown TB response

‡Excluding equivocal contacts of first QFT-GIT

本研究の結果より、初発患者の感染性の高さ、再検査の結果との間に有意な関連は認められなかった。有空洞例や塗抹3+の感染源と接触しても再検査で陽性とはならないことがあり、初発患者の感染性の高さのみで判定保留を陰性あるいは陽性として扱うことは困難であると思われた。中嶋ら<sup>4)</sup>は、2Gではあるが、結核病床を有しない医療機関における接触者健診について報告した。それによると、結核菌曝露より8~12週間後に2Gを実施し判定保留であった15名に対し4~8週間後に再検査を実施した結果、陰性10名(66.7%)、判定保留3名(20%)、陽性2名(13.3%)であった。われわれの研究でも再検査の結果が陽性であった者が認められており、陽性例を見落とさないためにも判定保留の接触者に再検査を実施することは有用であると考えられた。

### 3G判定保留の取扱い方法(提案)

接触者健康診断の手引き<sup>3)</sup>には、集団的に検査を実施してQFT陽性率が高い場合(注:例えば、対象とした接触者集団のQFT陽性率が15%以上の場合)などには、「判定保留」者も「感染あり」として扱うことが望まれると記載されている。Yoshiyamaら<sup>5)</sup>は、判定保留からの発病者6名はいずれも集団の2G陽性者が6名以上かつ陽性率15%を超える集団感染事例での検査であったと報告した。本研究では、3G陽性者が6名以上で陽性率15%を超える集団に属していた接触者は、陰性群、判定保留群でそれぞれ2名ずつ認められており、感染の可能性が否定できない接触者と考えられる。これらの結果より、2回目の検査で陰性あるいは判定保留であっても感染リスクの高い接触者については、胸部X線検査によ

るFollow-upを行うことが発病者の早期発見のために重要であると考えた。以上より考案した、集団接触者健診において3Gを実施し判定保留となった場合の取扱いに関するフローチャートをFig.に示す。初発患者の感染性期間が短い場合、最終接触から8~12週間後に3Gを実施し、初発患者の排菌状況、胸部X線所見、接触状況等や集団の3G陽性率から総合的に判断可能な場合には判定保留者を陽性者、あるいは陰性者と同様に扱う。判断が困難な場合、1カ月後に再検査を実施する。その結果陽性でありかつ発症が否定されればLTBIと判断する。陰性であれば健診を終了するか、あるいは他の接触者の状況により感染の可能性が否定できない場合には胸部X線検査により経過観察を行う。再度判定保留となった場合には、胸部X線検査による経過観察を実施するか、あるいは他の接触者の状況により陽性、あるいは陰性として扱う方法を提案したい。判定保留の扱いに明確な基準がないため、3Gの再検査や胸部X線検査によるFollow-upを含めた、適切な運用方法に関するさらなる検討が必要と考えた。

### まとめ

有空洞例や塗抹3+の感染源の接触者が3G判定保留であった場合、再検査を実施しても陽性とはならないことがあり、初発患者の感染性の高さのみで判定保留を陰性あるいは陽性として扱うことは困難であると思われた。再検査の結果が陽性であった者が認められており、3G判定保留の者に再検査をすることによって陽性例を見落とさないということは重要であると考えられた。判

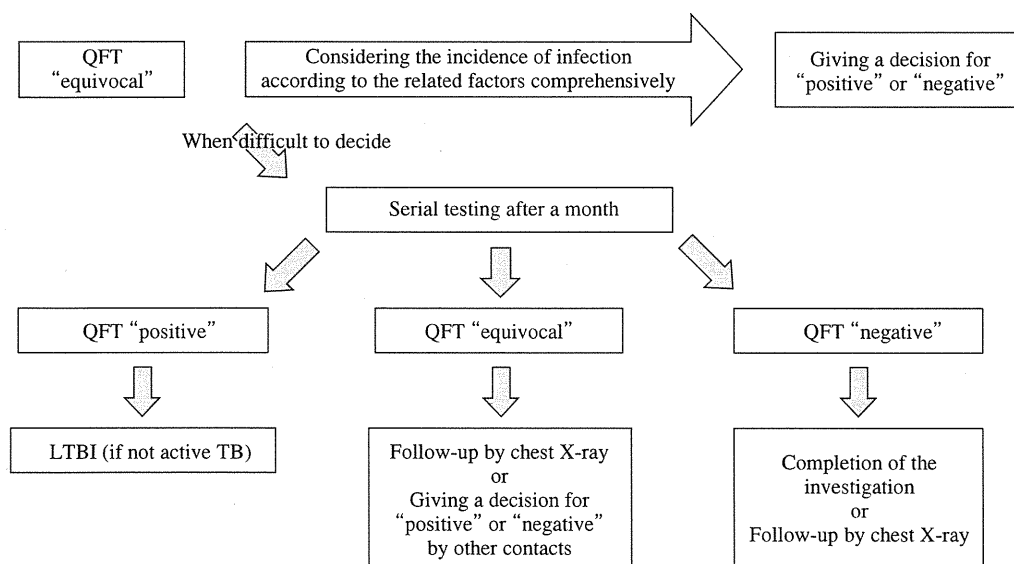


Fig. How to deal with QuantiFERON<sup>®</sup>TB-Gold in-Tube "equivocal"

QFT: QuantiFERON<sup>®</sup>TB-Gold in-Tube, TB: tuberculosis, LTBI: latent tuberculosis infection

QFT "equivocal": Interferon-gamma production of between 0.1 and 0.35 IU/ml with QFT-GIT are classified as "equivocal".

定保留の扱いに明確な基準がないため、3Gの再検査や胸部X線検査によるFollow-upを含めた、適切な運用方法に関するさらなる検討が必要と考えた。

### 謝 辞

本稿を作成するにあたり、貴重なご意見を頂戴した大阪市保健所の藤野由佳里保健師、三宅由起保健師、河内正美保健師ならびに結核対策に関わる職員の皆様に深謝いたします。

本研究は厚生労働科学研究費補助金「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」主任研究者 石川信克、結核予防会結核研究所「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」の一環として行われました。石川信克先生のご指導に深謝いたします。

### 文 献

1) 三宅由起, 有馬和代, 小向 潤, 他: 結核集団接触者

健診におけるQFT3Gと感染リスクの検討. 結核. 2012; 87: 252.

2) 日本結核病学会予防委員会: クオンティフェロン®TBゴールドの使用方針. 結核. 2011; 86: 839-844.

3) 厚生労働科学研究(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」研究代表者: 結核予防会結核研究所長 石川信克「感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説」(改訂第4版). 2010.

4) 中嶋一彦, 竹末芳生, 一木 薫, 他: 結核病床を有さない病院でのインターフェロン- $\gamma$  リリースアッセイを用いた結核感染対策. 環境感染誌. 2011; 26: 215-221.

5) Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, et al.: Use of the QuantiFERON®-TB Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14: 819-827.

### Short Report

## INTERPRETING "EQUIVOCAL" RESULTS OBTAINED FROM THE QUANTIFERON®-TB GOLD IN-TUBE TEST IN CONTACT INVESTIGATIONS

<sup>1</sup>Jun KOMUKAI, <sup>1</sup>Kenji MATSUMOTO, <sup>1</sup>Satoshi HIROTA, <sup>1</sup>Hideki YOSHIDA, <sup>1</sup>Shinichi KODA, <sup>2</sup>Kazuhiko TERAOKA, and <sup>3</sup>Akira SHIMOUCHI

**Abstract** [Objective] In this study, we demonstrate the interpretation of "equivocal" results by the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) test in contact investigations.

[Methods] The participants of the contact examinations were assessed by the QFT-GIT test after 2 to 4 months from the last contact with smear-positive tuberculosis patients. The study was conducted between April 2011 and March 2012. We enrolled 79 contact participants whose QFT-GIT tests produced equivocal results.

[Results] The average age of the enrolled contacts was 35.9 years and the average interval from the last contact to the first QFT-GIT test was 85.4 days (range 62-118 days). The second QFT-GIT test produced negative results in 42 (53%) participants, equivocal results in 28 (35%), and positive results in 9 (11%). These 9 positive contacts belonged to the group of contacts with an index case whose QFT-GIT positive rate was more than 15%. The contacts belonging to groups with a QFT positive rate higher than 15% in the initial test had significantly higher QFT positive rates in the follow-up test than those belonging to groups with lower initial QFT positive rates ( $p=0.011$ ).

[Conclusions] After retesting contacts with initially equivocal QFT results, 65% demonstrated either negative or positive results. If a contact's second QFT-GIT test is positive, it is highly probable that he/she is infected with tuberculosis and adequate treatment for latent TB infection is indicated. Thus far, no guidelines have been established for the management of contacts with equivocal results by the QFT-GIT test; therefore, further investigations and discussions are mandatory.

**Key words:** QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, Equivocal of QFT, Serial testing, Contact investigation, Latent tuberculosis infection, Timing of examination

<sup>1</sup>Osaka City Public Health Office, <sup>2</sup>Osaka City Health Bureau, <sup>3</sup>Research Institute of Tuberculosis, JATA

Correspondence to: Jun Komukai, Osaka City Public Health Office, 1-2-7-1000, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka 545-0051 Japan.

(E-mail: j-komukai@city.osaka.lg.jp)

# Strengthened tuberculosis control programme and trend of multidrug resistant tuberculosis rate in Osaka City, Japan

Akira Shimouchi,<sup>a</sup> Akihiro Ohkado,<sup>a</sup> Kenji Matsumoto,<sup>b</sup> Jun Komukai,<sup>b</sup> Hideki Yoshida<sup>b</sup> and Nobukatsu Ishikawa<sup>a</sup>

Correspondence to Akira Shimouchi (e-mail: shimouchi@jata.or.jp).

Osaka City has the highest tuberculosis (TB) notification rates in Japan. In the period 1999–2003, the TB control programme was strengthened, and the Stop TB Strategy was implemented to reduce the number of notified cases. The objective of this study was to assess the effect of these control activities in Osaka City, including the implementation of directly observed treatment (DOT), by analysing TB surveillance and routinely collected data. We reviewed the surveillance data of all sputum smear-positive pulmonary tuberculosis (PTB) cases registered in the Osaka City Public Health Office from 2001 to 2008 and data collected from the routine TB programme. The DOT implementation rate increased from 0% in 2001 to 68% in 2008 for smear-positive PTB cases of the general public and to 61% for all PTB cases of the homeless. The proportion of smear-positive PTB cases that had treatment failure and default combined, declined from 8.0% (52 of 650) in 2001 to 3.6% (20 of 548) in 2006. The proportion of cases among the homeless with previous treatment declined from 28% in 2001 to 15% in 2008. The proportion of cases with multidrug resistant-TB (MDR-TB) among those without previous treatment declined from 1.7% in 2001 to 0.9% in 2008. It is logical that reduction in the failure and default rate would lead to the reduction of cases with previous treatment and TB transmission, including resistant TB, therefore to the reduction of MDR-TB rates.

Osaka City is the third largest city (population of 2.6 million in 2005) and has the highest tuberculosis (TB) notification rate in Japan. The TB notification rate in Osaka City decreased during the 1970s, but this decline slowed substantially and has stagnated since 1983.<sup>1</sup> During this period, the notification rate of Osaka City was two to three times higher than the national rate. This stagnation of decline occurred in only a few wards (districts) where unemployment rates were high among the middle-aged. In 1998, a cohort analysis in an inner city ward, Naniwa, showed that 30% of TB cases defaulted from their treatment.<sup>2</sup> In 1997, 42.9% of homeless TB cases registered in Osaka City had been previously treated. This declined to 27.4% in 2001.<sup>3</sup>

During the period 1999–2003, to strengthen the TB control programme, the Osaka City Government implemented the following:

- Osaka City Public Health Office (OCPHO) was newly established in 1999, and the 24 ward-

level TB Diagnostic Committees (TBDC) were integrated into one as part of OCPHO;

- OCPHO became responsible for the integrated TB programme for homeless cases in the city;
- from the year 2000, public health nurses were allowed to visit TB cases outside of Osaka City routinely (previously they were not allowed due to budget constraints);
- the STOP TB Strategy, 10-Year Plan of Tuberculosis Control in Osaka City 2001–2010<sup>4</sup> was launched in 2001; and
- eight public health nurse positions were created at OCPHO for directly observed treatment (DOT) and programme implementation for the homeless in 2003.

The target of the “STOP TB Strategy” was to halve the TB notification rate in Osaka City to 50 per 100 000 population by 2010.<sup>4</sup> The main strategies to do this

<sup>a</sup> The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (RIT JATA), Tokyo Japan.

<sup>b</sup> Osaka City Public Health Office, Osaka, Japan.

Submitted: 05 November 2012; Published: 26 February 2013

doi: 10.5365/wpsar.2012.3.4.015

included the promotion of the standard treatment regimen containing pyrazinamide (PZA), treatment support by using DOT in hospitals and the community and monitoring and evaluating case management. The treatment regimen was to be approved by the TBDC as required by law,<sup>5</sup> and any changes to the regimen were to be advised to clinicians by the TBDC as necessary.

In Japan, smear-positive pulmonary TB (PTB) cases are legally required to be isolated in hospitals until their smears or cultures are negative.<sup>5</sup> During this hospitalization, most cases are treated with DOT by nurses. After discharge from hospital, treatment support can be provided by DOT nurses through weekly visits to the cases' houses or cases visiting a pharmacy weekly. For all PTB cases of the homeless, daily DOT is provided at the DOT clinic of a semi-governmental hospital located in a poor area of 0.6 km<sup>2</sup> where 21 000 of the 30 000 total population are daily-paid laborers and homeless people living in small hostels, shelters, parks or on roads.<sup>6</sup>

For monitoring and evaluation of case management, cohort analysis meetings are held at all 24 ward public health offices and OCPHO. Information such as treatment regimen, drug susceptibility testing (DST) results and type of case support were obtained. One case was to be discussed twice during the treatment so that any necessary change of regimen or case support could be undertaken.

Notification of TB cases is mandatory in Japan,<sup>5</sup> with every case of diagnosed TB reported by a clinician to the local public health office. Individual data are recorded on a case management card by public health nurses of the 24 ward public health offices and OCPHO. Data included on the card are name, date of birth, sex, occupation, co-morbidities, diagnosis, results of bacteriological examination, chest X-ray findings, regimen and treatment outcome. This data are further entered into the computerized surveillance system. DST results were not systematically collected before 2001.

The objective of this study was to assess the effect of the TB control programme, including DOT, in Osaka City by assessing TB surveillance and routinely collected data from the programme, including the rate of multidrug resistant-TB (MDR-TB) between 2001 and 2008.

## METHODS

This is a descriptive and observational study using TB surveillance and routinely collected data by the TB control programme. All smear-positive PTB cases registered in Osaka City from 2001 to 2008 were included for DST results.

The indicators used included the proportion of all PTB cases using PZA, DOT implementation rate for all smear-positive PTB cases of the general public and for all PTB cases of the homeless, previous treatment case rate of all PTB cases for the general public and the homeless and treatment outcome of smear-positive PTB cases. MDR-TB cases and remainders were assessed by previous treatment status and other factors for smear-positive PTB cases.

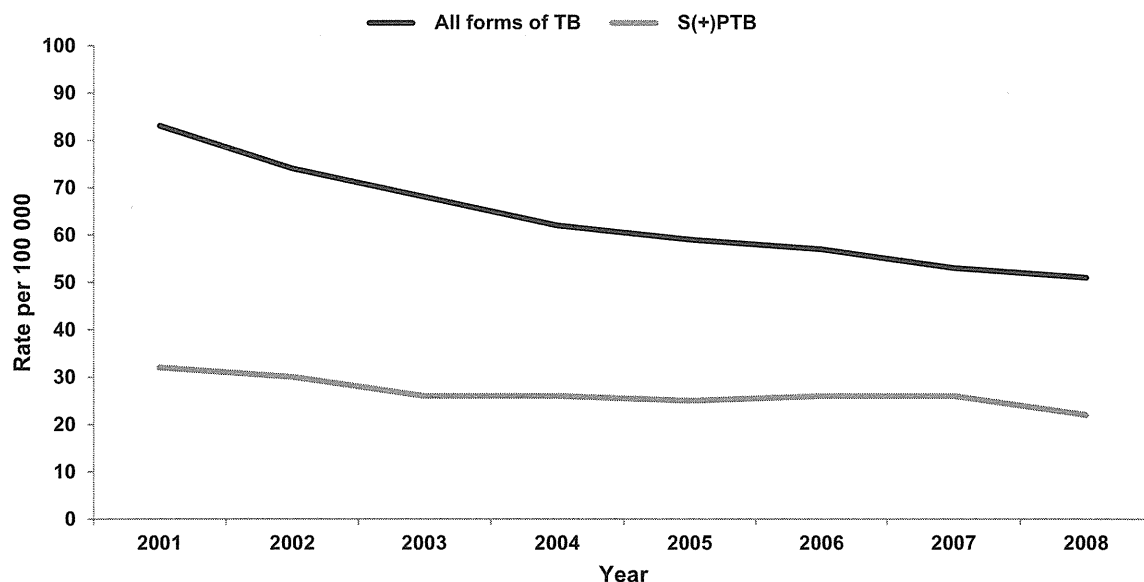
The homeless are defined in this study as people who live in parks, on river banks, roads, stations or other facilities without permission.<sup>7</sup> The treatment outcomes are defined as follows: failure – positive culture result five to 12 months after the start of treatment; default – treatment is interrupted for more than two months in total or treatment ended in less than standard duration;<sup>8</sup> and case previously treated – a case treated with anti-TB medicine for at least one month and at least two months before current treatment. MDR-TB was defined as a case resistant to both Isoniazid (INH) and rifampicin (RFP).

DSTs are conducted according to the guidelines in Japan<sup>9</sup> in three public hospitals and four private hospitals in Osaka Prefecture and at the national TB reference hospital. Quality assurance programmes of DST have showed reliable results for RFP and INH.<sup>10</sup>

Aggregated data and the electronic database of registered cases without name and date of birth were used and analysed. The  $\chi^2$  test was used for trend analysis of categorical data using Epi Info, and *P*-values were used for judging statistical significance.

A multivariate analysis was constructed using logistic regression models in SPSS to compare MDR-TB cases with the remainder. Data were only available at the individual level for age, sex, previous treatment and residence; therefore, these were used in the model. Only cases with all these fields completed were included. The step-wise maximum likelihood estimation

Figure 1. Notification rate of all TB and smear-positive pulmonary TB, Osaka City, Japan, 2001 to 2008



TB – tuberculosis; S(+)/PTB – smear-positive pulmonary tuberculosis

with a significance level of  $<0.2$  was used to select the variables for the logistic regression models.

As the data used in this study were collected through routine surveillance mechanisms by public health authorities and did not contain any identifying data, the office for ethical issues in Osaka City Government deemed it not necessary to obtain the ethical clearance.

## RESULTS

There were 5589 new smear-positive PTB cases registered between 2001 and 2008; the number declined from 821 in 2001 to 569 in 2008. DST results were available for 5030 (90%) of these cases. The notification rate of all TB and smear-positive TB cases declined from 2001 to 2008 (Figure 1).

From 2001 to 2008, the proportion of all PTB cases treated with a regimen containing PZA was maintained at more than 70% each year. DOT implementation rates for smear-positive PTB cases of the general public increased from 0% in 2001 to 68% in 2008 (321 of 473) and increased from 0% to 61% (114 of 187) for all PTB cases of the homeless during the same period (Figure 2).

The proportion of all PTB cases with previous treatment in the general public was stable over the

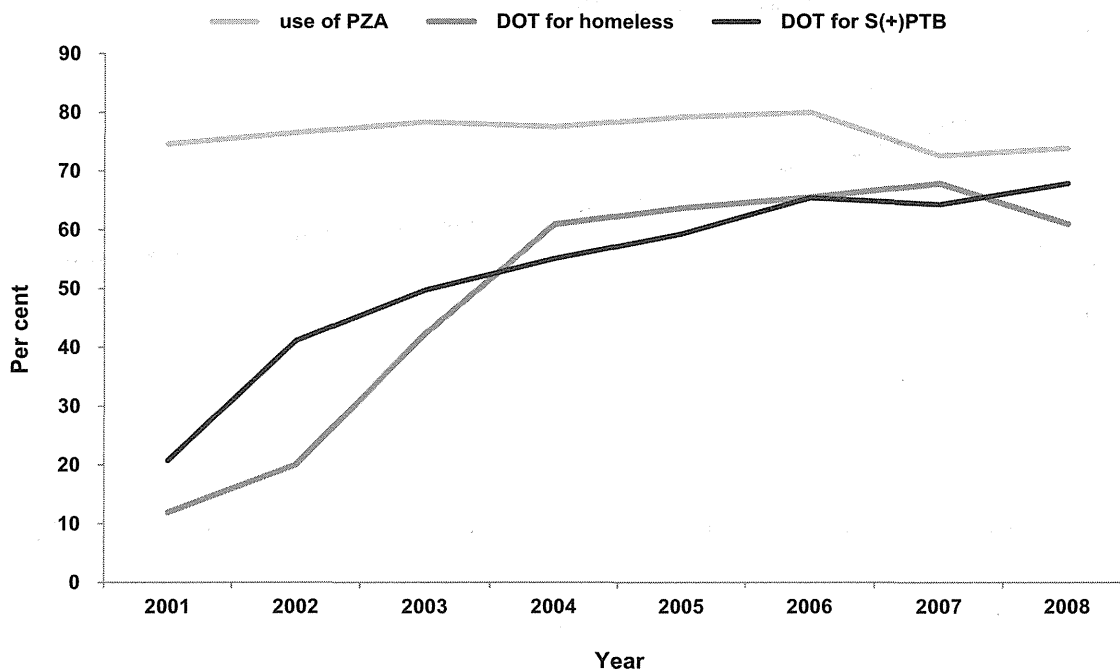
study period and was 13.5% overall (1931 of 14 292). For homeless cases, the proportion with previous treatment declined from 27.4% (97 of 354) in 2001 to 15.1% (22 of 146) in 2008 (Figure 3). The proportion of all smear-positive PTB cases that had treatment failure and default combined declined from 8.0% (52 of 650) in 2001 to 3.6% (20 of 548) in 2006.

For all smear-positive PTB cases, the proportion of cases with resistance to INH significantly declined from 9.3% (63 of 681) in 2001 to 5.3% (27 of 505) in 2008 ( $P = 0.016$ ). Similarly, the proportion of cases with resistance to RFP significantly declined from 3.4% (23 of 681) in 2001 to 2.2% (11 of 505) in 2008 ( $P = 0.015$ ). The proportion of cases with MDR-TB also significantly declined from 2.6% (18 of 681) in 2001 to 1.8% (nine of 505) in 2008 ( $P = 0.017$ ) (Table 1).

The proportion of cases without previous TB treatment with resistance to INH declined from 6.4% (37 of 579) in 2001 to 4.0% (18 of 446) in 2008, although this was not statistically significant ( $P = 0.212$ ). There was also a decline from 2.4% (14 of 579) in 2001 to 1.1% (5 of 446) in 2008 for resistance to RFP in these cases, and this was statistically significant ( $p$ -value = 0.002). MDR-TB also significantly declined from 1.7% (10 of 579) in 2001 to 0.9% (4 of 446) in 2008 ( $P = 0.0173$ ) for those cases without previous TB treatment (Table 1).

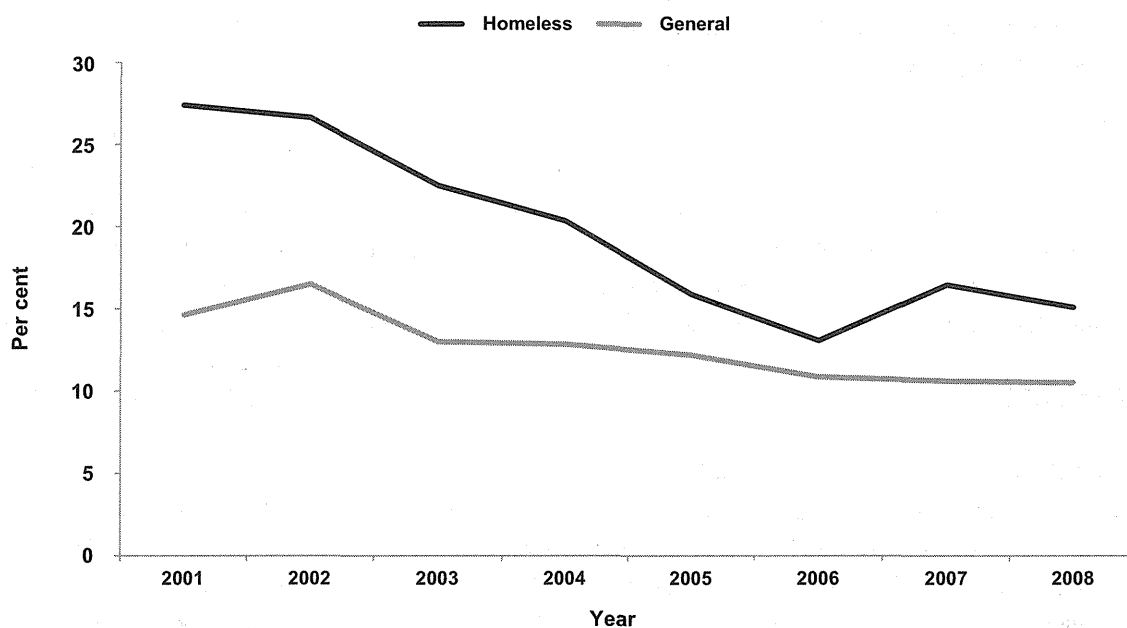


Figure 2. Proportion of TB cases using PZA and DOT and the proportion of homeless cases using DOT, Osaka City, Japan, 2001 to 2008



TB – tuberculosis; PZA – pyrazinamide; DOT – directly observed treatment; S(+)/PTB – smear-positive pulmonary tuberculosis

Figure 3. Proportion of TB cases with previous treatment in the general public and for the homeless, Osaka City, Japan, 2001 to 2008



For those cases that had previous treatment, the proportion of resistance to INH, or RFP or MDR-TB did not show any significant reduction from 2001 to 2008 (Table 1).

When comparing MDR-TB cases ( $n = 81$ ) with the remainder of cases ( $n = 4\ 609$ ) in the multivariate model, having MDR-TB was significantly associated with having had previous treatment (crude OR: 7.89;

Table 1. Number and proportion of smear-positive pulmonary TB cases with drug resistance to isoniazid and/or rifampicin by treatment status, Osaka City, Japan, 2001 to 2008

Year	All cases*	Combined						Without previous treatment						With previous treatment							
		any H		any R		any RH		any H		any R		any RH		any H		any R		any RH			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
2001	681	63	9.3	23	3.4	18	2.6	579	37	6.4	14	2.4	10	1.7	102	26	25.5	9	8.8	8	7.8
2002	664	50	7.5	27	4.1	17	2.6	546	29	5.3	15	2.7	6	1.1	118	21	17.8	12	10.2	11	9.3
2003	651	37	5.7	19	2.9	16	2.5	568	33	5.8	16	2.8	13	2.3	83	4	4.8	3	3.6	3	3.6
2004	633	36	5.7	11	1.7	7	1.1	541	32	5.9	7	1.3	4	0.7	92	4	4.3	4	4.3	3	3.3
2005	632	26	4.1	10	1.6	5	0.8	555	19	3.4	4	0.7	2	0.4	77	7	9.1	6	7.8	3	3.9
2006	644	38	5.9	9	1.4	4	0.6	571	28	4.9	6	1.1	2	0.4	73	10	13.7	3	4.1	2	2.7
2007	620	45	7.3	18	2.9	12	1.9	548	35	6.4	7	1.3	5	0.9	72	10	13.9	11	15.3	7	9.7
2008	505	27	5.3	11	2.2	9	1.8	446	18	4.0	5	1.1	4	0.9	59	9	15.3	6	10.2	5	8.5

H – isoniazid; R – rifampicin

\* All smear positive pulmonary tuberculosis cases that drug susceptibility result is available.

Table 2. Comparison between multidrug resistant TB cases and all other positive pulmonary TB cases, Osaka City, Japan, 2001 to 2008

Multidrug resistance		Yes	No	Crude OR	95% CI	P value	Adjusted OR*	95%CI	P value
Age	Less than 40	16	3562	1.00					
	40 and above	16	1047	1.24	0.70–2.21	0.462	-	-	-
Sex	Female	15	856	1.00					
	Male	66	3753	0.70	0.38–1.28	0.249	-	-	-
Treatment	Without previous treatment	40	4141	1.00					
	With previous treatment	41	509	7.89	4.96–11.57	< 0.001	7.57	4.78–11.98	< 0.001
Residence	Any ward except Nishinari	46	3307	1.00					
	Homeless, Nishinari Ward	35	1348	1.73	1.07–2.81	0.0027	1.58	0.99–2.52	0.053

Crude OR – crude odds ratio; Adjusted OR – adjusted odds ratio; CI – confidence interval.

\* Logistic regression adjusted for the four variables in this table.

95%CI: 4.96–11.57;  $P < 0.001$ , adjusted OR: 7.57; 95%CI: 4.78–11.98;  $P < 0.001$ ) and being a resident of Nishinari ward or homeless (crude OR: 1.73; 95%CI: 1.07–2.81, adjusted OR: 1.58; 95%CI: 0.99–2.52;  $P = 0.053$ ). Having MDR-TB was not associated with sex or age group (Table 2).

## DISCUSSION

Since the strengthening of the TB control programme in Osaka City and the implementation of the STOP TB

Strategy, all TB indicators have improved. The goal of the Stop TB Strategy to reduce the TB notification rate to 50 per 100 000 by 2010<sup>4</sup> was almost reached in 2008 with a notification rate of 51 per 100 000. Improvements in TB indicators included increases in the proportion of cases using PZA in their treatment regimen and the implementation rate of DOT, reductions in the proportion of cases with treatment failure and default, and reductions in the proportion of previous treatment of the homeless and the proportion of cases with drug resistance, including

MDR-TB. The proportion of homeless cases with previous treatment declined before DOT started in 1997 because PZA was introduced in 1996 in Japan, and PZA usage rates had already reached 56% before DOT started. As all PTB homeless cases including resistant TB were targeted for daily DOT, the treatment outcome of resistant TB cases should also be improved. Thus it would be logical that the reduction of the failure and default rate would lead to the reduction of the previous treatment rate and to the reduction of TB transmission, including resistant TB, in the community.

The homeless are a high-risk group for TB infection in Osaka City; this has also been reported in the United States of America where drug-resistant TB is also significantly higher in homeless individuals,<sup>11</sup> and in London where homelessness was associated with the risk of multidrug resistance, poor adherence to treatment and loss to follow-up.<sup>12</sup> DOT for homeless cases has been introduced in urban areas of Japan such as Tokyo, Yokohama, Kawasaki and Nagoya since 1997 and has resulted in improved treatment success rates.<sup>13,14</sup> In Shinjuku, Tokyo, after the introduction of DOT for the homeless and foreigners from 2000 to 2006, the re-treatment rates decreased from 19.4% to 10.0% ( $P < 0.001$ ) and MDR-TB rates from 1.6% to 0.2% ( $P = 0.042$ ).<sup>15</sup> The same findings were observed with this study, suggesting that strengthening control activities for this high-risk group, including the use of DOT, can be effective.

The main limitation of this report is that only smear-positive PTB cases were studied as these are the only cases for which drug resistance is recorded. Based on surveillance data for 2008,<sup>16</sup> our sample potentially missed an additional 40% of cases that were bacteriologically confirmed but smear-negative. As a result of this study, the drug resistance of all bacteriologically positive TB cases are now being recorded. Another limitation for our multivariate analysis is that the individual case data did not contain occupation, education, use of PZA, type of DOT and other factors, and therefore these could not be included in the model. Lastly, as the data are from routine systems, the entering rate might have varied among different ward public health offices.

Despite these limitations, this analysis of TB surveillance and routinely collected data from the programme showed a statistically significant reduction

in the proportion of TB cases with drug resistance from 2001 to 2008. This most likely resulted from the improvements in treatment outcome which were made possible by strengthening TB control activities, including DOT implementation for homeless cases, in Osaka city.

#### *Conflicts of interest*

None declared.

#### *Funding*

The study was financially supported by the Health Research Fund of Ministry of Health, Labour & Welfare, Japan.

#### *Acknowledgements*

The authors express their gratitude for all the staff of the Infectious Disease Division of Osaka City Public Health Center for their dedicated work on the data collection and analysis.

#### **References:**

1. Takatorige T et al. [Factors related to the slowdown in the reduction of the tuberculosis incidence rate in Osaka City—structure of the high incidence rate of tuberculosis in Osaka City analyzed by administrative-ward group, five-year period and age group] [in Japanese]. *Kekkaku*, 2000, 75:533–544. PMID:11068370
2. [Standard treatment of tuberculosis] [in Japanese]. Tokyo, Ministry of Health, Labour and Welfare, amended in 1996.
3. [Tuberculosis in Osaka City 2009, tuberculosis statistics of 2008] [in Japanese]. Osaka, City Public Health Office, 2009.
4. [10-Year Plan of Tuberculosis Control in Osaka City 2001–2010] [in Japanese]. Osaka, STOP TB Strategy and City Public Health Office, 2001.
5. [Law for prevention and medical services for infectious diseases] [in Japanese]. Tokyo, Ministry of Health, Labour and Welfare, 2011 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H10/H10H0114.html>, accessed 30 October 2012).
6. [Report on programme: Measurement for homeless and Airin Area] [in Japanese]. Osaka, Health and Welfare Bureau and Osaka City Government, 2007 (<http://www.city.osaka.lg.jp/fukushi/page/0000008085.html>, accessed 13 October 2012).
7. [Special law for support of self-reliance of the homeless, enacted on 7 August 2002 – Law No.105, amended on 26 June 2012 – Law No. 46] [in Japanese]. Tokyo, Ministry of Health, Labour and Welfare, 2012.
8. Tuberculosis Surveillance Center. [RIT, JATA Tuberculosis annual report 2009 – Series 10. Treatment outcome and TB deaths] [in Japanese]. *Kekkaku*, 2012, 87:415–419. PMID:22696774
9. [Guidelines for laboratory for Mycobacterium tuberculosis] [in Japanese]. Tokyo, Laboratory for Mycobacterium Committee, Japan Tuberculosis Society ed, Japan Anti-Tuberculosis Association, 2007.

10. Shimouchi A, Tuberculosis Surveillance Research Unit. *Trend of multidrug resistance tuberculosis rate in Osaka City, Progress Report 2006*. The Netherlands City, KNCV, 2006.
11. Barclay DM 3rd, Richardson JP, Fredman L. Tuberculosis in the homeless. *Archives of Family Medicine*, 1995, 4:541–546. doi:10.1001/archfami.4.6.541 pmid:7773431
12. Story A et al.; London Tuberculosis Nurses Network. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax*, 2007, 62:667–671. doi:10.1136/thx.2006.065409 pmid:17289861
13. Toyota E. [DOTS in Japan–Tokyo area] [in Japanese]. *Kekkaku*, 2001, 76:749–753. pmid:11806131
14. Tada Y et al. [Tuberculosis control in Kawasaki City–promoting the DOT program] [in Japanese]. *Kekkaku*, 2004, 79:17–24. pmid:14969084
15. Kaguraoka S et al. [Tuberculosis control in Shinjuku Ward, Tokyo–promoting the DOTS program and its outcome] [in Japanese]. *Kekkaku*, 2008, 83:611–620. pmid:18979995
16. [Official data submitted to the evaluation meeting of Osaka City Public Health Office in December 2012] [in Japanese].