

潜在性結核感染症の治療成績とDOTSに関する検討

¹笠井 幸 ¹松本 健二 ¹小向 潤 ¹齊藤 和美
¹蕨野由佳里 ¹津田 侑子 ¹廣田 理 ²甲田 伸一

要旨：〔目的〕効果的な潜在性結核感染症（LTBI）治療推進のため、LTBIの治療成績とDOTSの実施状況との関連について検討した。〔方法〕2011～2013年の大阪市における新登録LTBIを対象とし、主に①患者背景、②治療成績、③DOTS実施状況、について検討した。〔結果〕①新登録LTBI数は798例であった。平均年齢は34.8歳で、3年間の推移では年齢別で40歳以上の患者に48%の増加がみられた（ $P<0.01$ ）。通院医療機関は一般医療機関（結核専門医療機関以外）割合が73.9%、患者の居住区内の医療機関割合が61.5%であり、ともに対象とした新登録肺結核患者に比べて有意に高かった（ $P<0.001$ ）。②治療成績は、治療完了78.7%、脱落中断11.3%、死亡0.4%、転出1.8%、未治療7.9%で、未治療者を除く治療完了率は85.4%であった。脱落中断の理由は、副作用が57.8%、自己中断・拒否・行方不明が30.0%、医師の指示が11.1%、他疾患優先が1.1%であった。副作用による脱落中断の内訳は肝障害が75.0%と最多であり、年齢層別では20歳未満ではみられず、年齢の上昇とともに脱落中断割合が有意に増加していた（ $P<0.001$ ）。治療開始から肝障害による最初の中断までの中央値（範囲）は57日（6～147日）であった。③DOTS実施状況は、院内0.8%、Aタイプ（週5日以上）0.3%、Bタイプ（週1日以上）12.5%、Cタイプ（月1回以上）57.8%、未実施が28.6%で、DOTS実施率は71.4%であった。タイプ別の脱落中断割合は、院内、Aタイプはともに中断はなく、Bタイプ2.2%、Cタイプ15.4%、未実施11.7%であった。〔結論〕LTBI患者では未治療例に対する適切な対応、治療開始例ではリスクアセスメントによる適切なDOTSの選択によって治療成績を向上させることが必要である。LTBI患者の多くが身近な一般医療機関に通院していることから、特に一般医療機関に対し、肝障害による中断が多い高齢層のLTBIの増加が予想されることなどのLTBIに関する普及啓発が必要である。

キーワード：潜在性結核感染症、治療成績、副作用、肝障害、DOTS

緒 言

結核感染が明らかで発病リスクが高く、結核の発病を防ぐための治療が必要と判断された者、すなわち潜在性結核感染症（Latent tuberculosis infection, LTBI）と診断された者の治療は、発病の割合を減少させることが明らかとなっている^{1)~3)}。2011年5月に厚生労働省から告示された「結核に関する特定感染症予防指針」の一部改訂では、「潜在性結核感染症患者の治療を積極的に推進する」と明記されており⁴⁾、LTBI治療は本邦の低蔓延に向けた

結核対策において重要な予防対策に位置付けられている。また2015年までの具体的な成果目標として、「潜在性結核感染症の治療を開始した者のうち治療を完了した者の割合を85%以上とする」、「全結核患者に対するDOTS実施率を95%以上とする」ことが明示されている⁴⁾。しかし、これまでにLTBIの治療状況や治療完了率、DOTS（Directly Observed Treatment, Short-course）実施率に関する詳細な報告は見当たらなかった。

そこで今回、大阪市におけるLTBIの治療状況、治療成績とDOTSの実施状況との関連について検討したので

¹大阪市保健所、²大阪市健康局

連絡先：笠井 幸、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: sa-kasai@city.osaka.lg.jp）
（Received 20 Dec. 2014/Accepted 9 Mar. 2015）

報告する。

対象と方法

対象は2011～2013年の大阪市における新登録LTBI患者とした。調査項目については、主に以下の3つに分けて検討した。

(1) 患者背景

性、年齢、発見方法、通院医療機関、治療薬剤、治療予定期間とした。なお、通院医療機関の専門性や所在地については、同期間の新登録肺結核患者の通院医療機関と比較して分析した。

(2) 治療成績

疫学情報センターの結核登録者情報システム⁵⁾における肺結核患者の治療成績の判定を参考に、治療完了、脱落中断、死亡、転出、未治療に分類した。なお治療完了は「治療予定期間（厚生労働省の医療基準⁶⁾で示されている治療期間）を満たして治療終了」、脱落中断は「連続60日以上の中断、あるいは治療予定期間を満たさずに治療終了」、死亡は「治療終了前1年以内に死亡」、転出は「治療終了前に他保健所に転出」、未治療は「LTBI適応と判断されたが、治療開始しなかった者」と定義した。

さらに、脱落中断については、副作用、自己中断・拒否・行方不明、医師の指示、他疾患優先に分けて検討した。なお、2014年4月に発表された厚生科学審議会結核部会の中間評価の提言⁷⁾に準じて、LTBI治療完了率は、「治療を完了したLTBI患者数／新登録LTBI患者のうち治療を開始した患者数」として算出した。

(3) DOTS実施状況

「日本版21世紀型DOTS戦略」⁸⁾に準じて、週5日以上

の服薬確認をAタイプ、週1日以上服薬確認をBタイプ、月1回以上の服薬確認をCタイプに分類した。また、治療終了まで入院で服薬確認していたものを院内DOTSとした。さらに、厚生科学審議会結核部会の中間評価の提言⁷⁾に準じて、治療予定期間（厚生労働省の医療基準⁶⁾で示されている治療期間）の3分の1以上、月1回服薬確認ができていなければDOTS未実施とし、DOTS実施率は、「DOTS実施者数／治療開始前および治療開始1カ月未満に死亡した者および転出者を除く新登録LTBI患者数」として算出した。

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 χ^2 検定を用い、危険率5%未満を有意差ありとした。

結果

(1) 患者背景

新登録LTBI数は2011年から2013年まで、それぞれ249例、276例、273例の計798例であり、性別は、男性が351例（44.0%）、女性が447例（56.0%）であった。平均年齢は34.8歳で、年齢別では経年的に40歳代以上で有意な増加を認め（ $P < 0.01$ ）、2011年と2013年を比較すると48.3%の増加であった。発見方法は、「接触者健診」の発見が82.8%であり、「他疾患入院中・通院中、医療機関受診」は4.6%であったが、経年的に増加を認めた（表1）。「他疾患入院中・通院中、医療機関受診」で発見した37例のLTBI診断理由は、全例IGRA（Interferon-gamma release assays）検査が陽性でかつ、透析中11例、副腎皮質ステロイド剤使用10例、生物学的製剤使用2例、抗癌剤使用2例、糖尿病1例、その他・不明11例で、平均年

表1 新登録LTBIの患者背景の推移（転症削除を除く）

	件数			
	2011年	2012年	2013年	計 (%)
新登録LTBI数	249	276	273	798 (100)
性				
男性	104	117	130	351 (44.0)
女性	145	159	143	447 (56.0)
年齢				
平均年齢 [中央値]	33.1 [34.0]	33.9 [35.5]	36.7 [39.0]	34.8 [36.0]
年齢層				
0～19	45	46	42	133 (16.7)
20～29	50	53	34	137 (17.2)
30～39	65	65	65	195 (24.4)
40～49	48	66	73	187 (23.4)
50～59	31	37	42	110 (13.8)
60～87	10	9	17	36 (4.5)
発見方法				
接触者健診	210	226	225	661 (82.8)
接触者健診以外の健診	29	36	23	88 (11.0)
他疾患入院中・通院中、医療機関受診	6	11	20	37 (4.6)
その他、不明	4	3	5	12 (1.5)

* χ^2 検定 $P < 0.01$

年齢は54.4歳と、他の発見方法の平均年齢と比較して、有意に高かった (P<0.01)。

LTBI患者798例のうち、治療を開始した735例の通院医療機関については、一般医療機関（結核専門医療機関以外の医療機関）割合が73.9%、また患者の居住区内（大阪市内24区）の近隣の医療機関割合が61.5%と、ともに肺結核患者より有意に高い割合を示した (P<0.001) (図1)。治療薬剤については、INH (isonicotinic acid hydrazide) のみが683例 (92.9%)、RFP (rifampicin) のみが35例 (4.8%)、INHで副作用出現しRFPに変更が16例 (2.2%)、INH・RFP併用が1例 (0.1%) であった。RFPのみ35例は、すべて感染源がINH耐性のためであった。INHからRFPに変更の16例のうち、肝障害出現で変更は13例、頭痛・嘔吐、湿疹、倦怠感出現で変更がそれぞれ1例であった。INH・RFP併用1例については、感染源に薬剤耐性なく主治医にINHでの治療を申し入れたが、主治医判断で2剤併用となったケースであった。

治療予定期間（厚生労働省の医療基準⁶⁾で示されている治療期間）については、INHのみは、6カ月が670例

(98.1%)、9カ月が13例 (1.9%) であった。RFPのみは、4カ月が9例 (25.7%)、6カ月が26例 (74.3%) であった。INHからRFPに変更16例については、全例INH内服日数/180 + RFP内服日数/120が1以上であり、INH・RFP併用1例については9カ月であった。

(2) 治療成績

2011年から2013年までの新登録LTBI患者の治療成績は、治療完了628例 (78.7%)、脱落中断90例 (11.3%)、死亡3例 (0.4%)、転出14例 (1.8%)、未治療63例 (7.9%) であり、経年で増加を認めたのは未治療であった (表2)。死亡3例の死因は、自殺、肝癌、サルコイドーシスであり、LTBI治療と明らかな因果関係を認めたものはなかった。LTBI未治療者を除いたLTBI治療完了率は85.4% (628/735) であった。

治療薬剤でINHからRFPに変更とINH・RFP併用を除いた718例の治療予定期間別の治療成績は、4カ月治療はすべてRFPで9例全例治療完了であった。6カ月治療は696例 (96.9%) を占めており、治療成績は治療完了591例 (84.9%)、脱落中断89例 (12.8%)、転出13例 (1.9

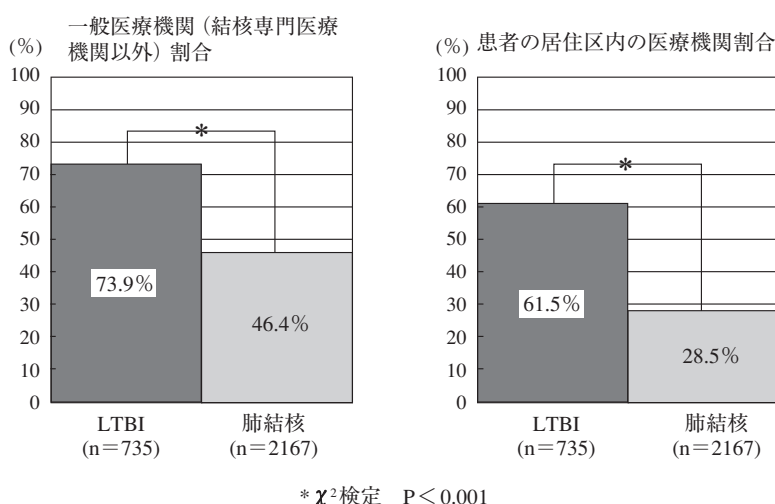


図1 新登録LTBI、肺結核患者の通院医療機関の状況（通院なし、未治療を除く）(2011~2013年)

表2 新登録LTBIの治療成績

	件数 (%)			
	2011年	2012年	2013年	計
治療完了	202 (81.1)	219 (79.3)	207 (75.8)	628 (78.7)
脱落中断	34 (13.7)	24 (8.7)	32 (11.7)	90 (11.3)
(再掲) 副作用	20 (58.8)	16 (66.7)	16 (50.0)	52 (57.8)
自己中断・拒否・行方不明	9 (26.5)	5 (20.8)	13 (40.6)	27 (30.0)
医師の指示	5 (14.7)	2 (8.3)	3 (9.4)	10 (11.1)
他疾患優先	—	1 (4.2)	—	1 (1.1)
死亡	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
転出	6 (2.4)	7 (2.5)	1 (0.4)	14 (1.8)
未治療	6 (2.4)	25 (9.1)	32 (11.7)	63 (7.9)
計	249 (100.0)	276 (100.0)	273 (100.0)	798 (100.0)

%)、死亡3例(0.4%)であった。9カ月治療はすべてINHで13例全例治療完了しており、治療予定期間と治療完了・脱落中断について有意な関連は認められなかった。

なおINHからRFPに変更した16例の治療成績は、治療完了14例、脱落中断1例、転出1例であった。INH耐性でRFPのみの35例は、治療完了34例、脱落中断1例であった。

脱落中断計90例の理由としては、副作用が52例(57.8%)、自己中断・拒否・行方不明が27例(30.0%)、医師の指示が10例(11.1%)、他疾患優先が1例(1.1%)であった(表2)。さらに副作用による脱落中断52例の主な理由は、「肝障害」が39例(75.0%)と最も多かった(表3)。

「肝障害」による脱落中断39例については、男性11例(28.2%)、女性が28例(71.8%)であった。治療薬剤についてはINHのみが38例(97.4%)、INHからRFPに変更は1例(2.6%)で、肝障害出現により休薬・減感作が実施されていたのは7例(17.9%)であった。

なお、肝障害出現によりINHからRFPに変更した13

例のうち12例は治療完了しており、1例は肝障害が改善せず中断となっていた。年齢別では、0から19歳までの脱落中断例はなく、年齢が高くなるほど脱落中断割合が有意に増加していた(P<0.001)(図2)。また治療開始から「肝障害」による最初の中断までの服薬期間は、中央値57.0日で、最短6日、最長147日であり、治療開始後さまざまな時期で中断がみられた(図3)。

(3) DOTS実施状況

死亡、転出、未治療を除く718例のタイプ別DOTS実施状況は、院内6例(0.8%)、Aタイプ(週5日以上)2例(0.3%)、Bタイプ(週1日以上)90例(12.5%)、Cタイプ(月1回以上)415例(57.8%)、未実施が205例(28.6%)であった。Cタイプ以上のDOTS実施率は71.4%(513/718)であった(図4)。DOTS未実施数は、2011年から2013年にかけてそれぞれ71例、69例、65例と大きな変化はみられなかった。

DOTSタイプ別の脱落中断割合は、Bタイプ2.2%、Cタイプ15.4%、未実施11.7%で、院内、Aタイプでは脱落中断はなかった(図4)。また、脱落中断理由のうち副作用を除いてDOTSタイプ別の脱落中断割合を比較する

表3 「副作用」による脱落中断52例の主な理由

	件数 (%)			
	2011年	2012年	2013年	計
肝障害	14 (70.0)	14 (87.5)	11 (68.8)	39 (75.0)
発疹	1 (5.0)	—	2 (12.5)	3 (5.8)
全身倦怠感	2 (10.0)	—	1 (6.3)	3 (5.8)
末梢神経障害	1 (5.0)	—	1 (6.3)	2 (3.8)
眩暈	1 (5.0)	—	1 (6.3)	2 (3.8)
薬剤性肺炎	1 (5.0)	—	—	1 (1.9)
腎障害	—	1 (6.3)	—	1 (1.9)
血小板減少	—	1 (6.3)	—	1 (1.9)
計	20 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	52 (100.0)

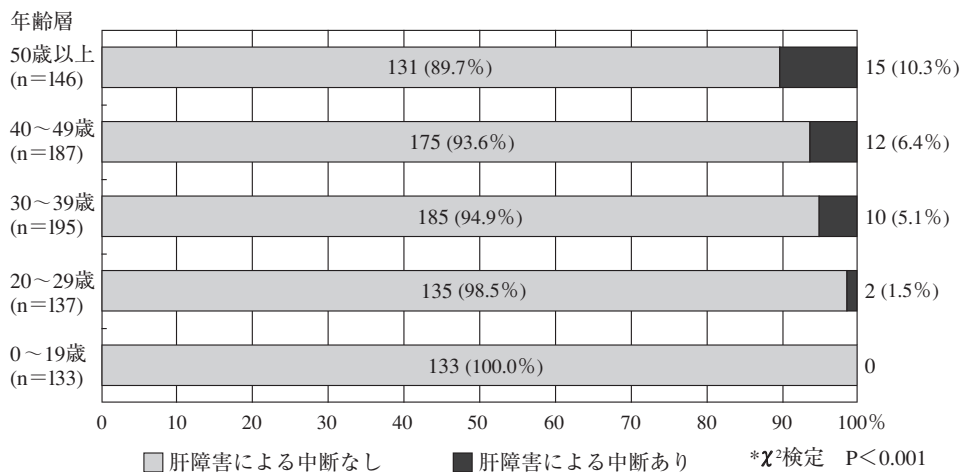


図2 年齢別「肝障害」による脱落中断の状況 (2011~2013年)

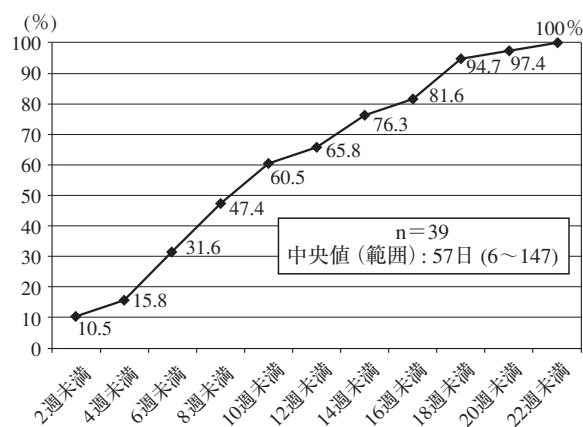


図3 治療開始から「肝障害」による最初の中絶までの服薬期間（累計％）

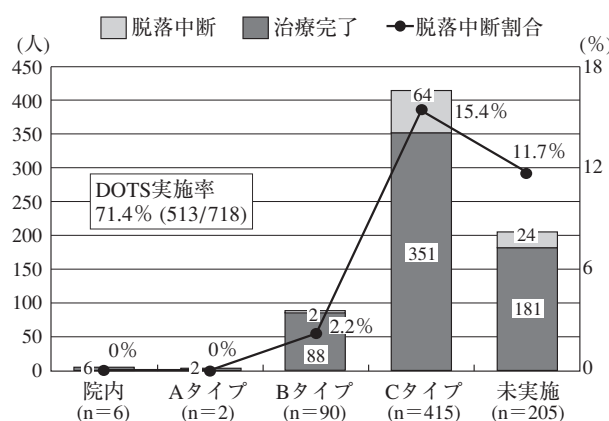


図4 DOTSタイプ別の脱落中断割合（死亡，転出，治療中を除く）（2011～2013年）

表4 DOTS未実施205例の主な未実施理由（死亡，転出，未治療を除く）

理由	件数 (%)
保健師が月1回確認していなかった	161 (78.5)
連絡（手紙・電話・訪問）するが不在等で確認できなかった	37 (18.0)
DOTSに対する理解が得られず拒否された	5 (2.4)
保健師に服薬確認しないといけないという認識がなかった	2 (1.0)
計	205 (100.0)

と、Bタイプ1.1%、Cタイプ5.4%、未実施8.6%であった。DOTS未実施理由については、「月1回確認していなかった」が161例（78.5%）と最も多かった（表4）。

考 察

（1）患者背景

新登録LTBIの男女比は、女性の割合がやや高く、年齢別では30歳代の割合が一番高く、全国と同様であった^{9)~11)}が、今回の調査では、40歳代以上で増加を認めた。発見方法は「接触者健診」によるものが一番多かったが、「他疾患入院・通院中、医療機関受診」での発見数が増加しており、そのうち7割が何らかの免疫低下要因をもつ者で、平均年齢は全体より19.6歳も高いことがわかった。これについては、近年の「QFTの使用指針」¹²⁾公表によるインターフェロン γ 遊離試験の使用拡大や、生物学的製剤の種類増加¹³⁾、また既感染率の低下¹⁴⁾や「結核に関する特定感染症予防指針」の一部改訂による積極的なLTBI治療推進⁴⁾の流れを受けて、40歳以上の者に対して、積極的に感染診断を実施している可能性が示唆された。今後もこの流れを受けて、高齢層のLTBIが増加していく可能性があると考えられた。

（2）治療成績

治療成績については、経年的に未治療者が増加していた。感染症法では2007年より届出の対象にLTBIも含まれることとなったが¹⁵⁾、大阪市においては、感染症法に

基づく届出基準を満たす潜在性結核感染症（結核の無症状病原体保有者で、かつ、結核治療を必要とすると認められる者）と診断した場合、LTBI治療拒否等による未治療者についても発生届を提出し管理徹底するよう強化を開始したのが2012年からであった。特に2011年から2012年にかけて未治療者が4倍以上増加しているのは、この届出徹底強化の影響ではないかと考えられた。届出はLTBI管理の入り口として、疾病サーベイランスの上で、また患者支援上も、最も基本的でかつ重要な事項である。また登録の精度は、対策の質に影響する。われわれは、LTBI患者180例を2年間追跡調査し、治療完了の137例からは発病がなく、治療中断の25例から2例（8.0%）発病、未治療18例から4例（22%）発病したと報告した¹⁶⁾が、特に未治療者は治療完了者より発病する割合が高いことから^{1)~3)}、その後の発病モニタリングが重要であり、今後も未治療者を含めたLTBIの登録の徹底を図っていく必要がある。

脱落中断は登録者全体の1割を占めており、理由として最も多かったのは「副作用」で、毎年半数以上を占めていた。本邦では結核医療基準⁶⁾に則り、治療薬剤の第一選択はINHであり、大阪市においても治療の約9割がINHで行われていた。日本薬局方INH添付文書には、重大な副作用として、肝障害、末梢神経障害、アレルギー反応等が示されているが、最も問題となるのは肝障害である。本邦の調査では死亡者はなかったものの肝不全を

伴う肝炎がみられ、INHによる肝障害の発生率は14.9%とそれほど稀ではないと報告されていた¹⁷⁾。今回、大阪市においても「副作用」による脱落中断のうち、最も多かったのが「肝障害」で7割以上を占めていた。年齢層では、「肝障害」による中断は20歳未満ではみられず、年齢の上昇とともに脱落中断割合が有意に増加していた。また中断時期は、治療開始後さまざまな時期で起こっていたことがわかった。本邦ではINHによる肝障害の発生率は30～35歳以上で出現頻度が高くなることが報告されており¹⁸⁾、海外でも年齢の上昇とともに肝障害の発生率は上昇し、20歳以下では稀であることが報告されていた¹⁹⁾。そのため、治療完了へと導くためには、副作用対策、特にINHによる肝障害への対策が重要である。LTBI治療導入時は、特に高齢層に対する肝障害出現リスクと治療の有益性の検討が必要であり、患者に対しては副作用に対する十分な説明を行うとともに、治療全期間中、肝障害出現のモニタリングが必要である。また、「肝障害」による脱落中断39例のうち、肝障害出現により休薬・減感作が実施されていたのは7例のみであり、8割以上が肝障害出現後、そのまま治療中止されていたことがわかった。一方、INHによる肝障害出現でRFPに変更した13例のうち、12例が治療完了していたことより、今回の「肝障害」による脱落中断39例のなかには、休薬・減感作や薬剤変更することにより、治療完了することができた例も含まれていた可能性がある。

LTBI患者の通院医療機関は、肺結核患者と比較して一般医療機関割合が高く、さらに6割以上が居住区にある身近な医療機関に通院していることが判明した。したがって、結核が専門でない一般医療機関であっても結核に対する十分な知識、特にLTBIに対する知識が求められる。さらに副作用等対応困難時の結核専門医療機関紹介や、行政による助言等のサポート体制整備が必要である。

(3) DOTS実施状況

2011年に改訂された「日本版21世紀型DOTS戦略」において、以前は塗抹陽性結核患者のみであった服薬支援対象者にLTBIも含まれることとなった⁸⁾。また同年の「結核に関する特定感染症予防指針」の一部改訂において、「DOTS実施率を95%以上」とする数値目標が示された⁴⁾。今回、大阪市におけるLTBIのCタイプ(月1回)以上のDOTS実施率は71.4%であり、国の目標値より20%以上も下回っていることがわかった。われわれは、肺結核患者のCタイプ以上のDOTS実施率は94.7%と報告したが²⁰⁾、LTBIのDOTS実施率は肺結核患者と比較して、大きく下回っていることがわかった。またわれわれは、喀痰塗抹陽性肺結核患者のDOTS未実施理由について、「患者が多忙」が最も多く45.5%、次いで「患者が必

要性を感じない」が27.3%、「患者が関わりを拒否」が15.2%等であったと報告した²¹⁾。一方、LTBIのDOTS未実施理由は「月1回確認していなかった」が78.5%と最も多く、次いで「連絡するが不在等で確認できなかった」が18.0%、「理解が得られず拒否」が2.4%、「服薬確認しないといけないという認識がなかった」が1.0%と、喀痰塗抹陽性肺結核患者ではみられなかった服薬支援者側の要因が大半を占めていたことがわかった。理由としては、服薬支援者のLTBIに対するDOTSの重要性の認識が十分ではないことが考えられた。われわれが喀痰塗抹陽性肺結核患者について、DOTS実施率の増加が治療成績の改善に重要であることを報告した²¹⁾ように、治療成功へ導くための一つの手段としてDOTSの有効性は確立している。そのため、さらに詳細にLTBIのDOTS未実施の課題を明らかにし、DOTS実施率を高めていく必要があると考えられた。さらに、DOTSタイプ別の脱落中断割合では、Bタイプ(週1回)以上はCタイプ(月1回)より脱落中断割合が低かったが、未実施よりCタイプの脱落中断割合のほうが高いことがわかった。そのため、ただCタイプのDOTSを導入すればよいのではなく、適正なリスクアセスメントを行い、患者背景に合わせた地域DOTSを実施していくことが、脱落中断の予防につながると考えられた。

今回、肺結核患者と比較して、LTBI患者の通院医療機関は一般医療機関が多かったこと、また脱落中断理由が「副作用」と「自己中断・拒否・行方不明」で8割以上と大半を占めていたことから、患者に対してLTBIについての正しい知識の教育、特に薬剤副作用や服薬の重要性の指導を十分に行う必要性がある。また患者教育のためにも、DOTSの必要性が高いと考えられた。

われわれは個別接触者健診におけるLTBI患者708例からの発病11例のうち、8例(72.7%)が治療未完了(治療拒否6例、脱落中断2例)からの発病であったことを報告した²²⁾。今回、LTBIと診断された者のうち、未治療者と脱落中断者を合わせると2割近くを占めていた。そのためLTBIと診断された者の発病を防ぐためには、治療開始者に対しての脱落中断を予防する対策のみならず、治療拒否を減らす対策も重要であると考えられた。

ま と め

LTBIと診断された患者については、未治療者、脱落中断者が多いこと、かつDOTS実施率が低いことが明らかになった。したがって、患者管理のための届出の徹底、適切な治療、そして服薬支援を行い治療中断を予防することが大切である。今回、脱落中断理由として「副作用」、特に肝障害が多く、年齢の上昇とともに中断割合が増加していることがわかった。今後高齢層のLTBI

の増加が予想されること、またLTBI患者の多くが身近な一般医療機関に通院していることより、特に一般医療機関に対するLTBIについての普及啓発が重要である。さらに地域での服薬支援の重要性を高めていくことが必要である。

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結核対策担当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) Ferebee S, Mount FW, Anastasiades A: Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children; a preliminary report. *Am Rev Tuberc.* 1957; 76: 942-963.
- 2) Kats J, Kunofsky S, Damijonitis V, et al.: Effect of isoniazid upon the reactivation of inactive tuberculosis. *Preliminary report. Am Rev Respir Dis.* 1962; 86: 8-15.
- 3) 青木正和：LTBI治療。「医師・看護職のための結核病学 5. 予防」平成20年改訂版。結核予防会，東京，2008，43-63.
- 4) 結核に関する特定感染症予防指針（平成19年厚生労働省告示第72号），平成23年5月16日改正（平成23年厚生労働省告示第161号）
- 5) 疫学情報センター：結核登録者情報システム。http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/resist/attention/（2014年11月19日アクセス）
- 6) 「結核医療の基準」（平成19年厚生労働省告示第121号），平成21年1月23日改正。
- 7) 厚生科学審議会結核部会：結核に関する特定感染症予防指針に関する進捗状況の中間評価。http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000042810.html（2014年11月19日アクセス）
- 8) 厚生労働省健康局結核感染症課通知：「結核患者に対するDOTS（直接服薬確認療法）の推進について」の一部改正について。健感発1012第5号，2011年10月12日。
- 9) 結核予防会編：「結核の統計2011」。結核予防会，東京，2011，43-60.
- 10) 結核予防会編：「結核の統計2012」。結核予防会，東京，2012，45-62.
- 11) 結核予防会編：「結核の統計2013」。結核予防会，東京，2013，45-62.
- 12) 日本結核病学会予防委員会：クオンティフェロン®TB-2Gの使用指針。結核。2006; 81: 393-397.
- 13) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針。結核。2013; 88: 497-512.
- 14) 大森正子：結核既感染者の推計，疫学情報センター，2009。http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/info/other（2014年11月19日アクセス）
- 15) 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対する医療に関する法律第12条第1項及び第14条第2項に基づく届け出の基準等の一部改正について。健感発第0607001号。平成19年6月7日。
- 16) 松本健二，三宅由起，有馬和代，他：潜在性結核感染症治療状況の検討。結核。2010; 85: 791-797.
- 17) 伊藤邦彦，星野齊之，中園智昭，他：イソニアジドによる潜在性結核治療の肝障害。結核。2006; 81: 651-660.
- 18) 中園智昭，手塚直子，田川齊之，他：潜在性結核感染症治療中に発生した肝機能障害。結核。2011; 86: 51-55.
- 19) Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ: Isoniazid related hepatitis-A. *U.S. Public Health Service Cooperative Surveillance-Study. Am Rev Respir Dis.* 1978; 117: 991-1001.
- 20) 松本健二，小向 潤，笠井 幸，他：大阪市における肺結核患者の服薬中断リスクと治療成績。結核。2014; 89: 593-599.
- 21) 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.
- 22) 笠井 幸，松本健二，小向 潤，他：QFT導入が接触者健診に与えた影響に関する検討。結核。2014; 89: 613-617.