

第49回総会特別講演

結核病学の未来

3. 結核対策の実際に関連した分野

岩崎 龍 郎

受付 昭和49年4月10日

The 49th Annual Meeting Symposium
PROSPECT OF TUBERCULOSIS RESEARCH

—In Relation to Tuberculosis Control in Japan—

Tatsuro IWASAKI*

(Received for publication April 10, 1974)

The eradication of tuberculosis is now technically possible by utilizing existing measures for the control of tuberculosis. The problem is have to promote adequate implementation of the measures, that is, operational difficulties. In this respect the operational research in different fields of tuberculosis control programme is urgent to find out suitable way for Japanese situation.

Of course it is necessary as before to promote basic as well as clinical researches in tuberculosis, because the development of new technique often solves the operational difficulties.

It is also important to find out useful results from studies of the past, which were carried out only from academic interests but very useful at present from practical stand point.

Tuberculosis is still an important public health problem of the world, especially in developing countries. Japan is in the situation to cooperate with these countries in the control of tuberculosis, so in the field of research in tuberculosis, the practical implementation of the control programme of these countries should be also taken into consideration.

From these principles the following problems in the control of tuberculosis were discussed; epidemiological index of tuberculosis, method of surveillance of tuberculosis, vaccination of tuberculosis, research on tubercle bacilli including bacteriological examination of clinical material, factors of breakdown of tuberculosis, method of screening of risk group, diagnosis of activity of tuberculosis, supervision in chemotherapy, shortening of the duration of chemotherapy and development of antituberculous drugs especially effective on tubercle bacilli of resting state, etc.

私の分担は山村、武谷両教授が分担された基礎的な academic な研究とは異なつて人の結核症を対象とします。これにも academic な研究があるわけですが、ここではその目標を結核の撲滅においた実際的な研究分野について今後行わるべきだと思われることを申し上げます。

第1に取り上げねばならない今後の研究は結核対策実施の operational な問題と考えます。現在われわれは結核制圧の有力な道具を幾つか持っていますが、それらが円滑に用いこなされていないので、撲滅がなかなか進まないものと思います。それにはもちろん socio-economic な問題がありますが、与えられた範囲内での道具の運営

* From the Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-shi, Tokyo 180-04, Japan.

に関係していることも事実です。外国ではこの面の研究が早くから行われていますが、わが国では operational な研究は軽視されてきた観があります。Operational な問題は外国の研究結果をそのままに取り入れられない場合があります。わが国の人情風土に適した合理的なやり方を作り出すために、直ちに取上げたい重要な研究だと思えます。

第2の研究分野は新しい道具の開発です。優れた技術が開発されれば operational な欠陥を補うことができる場合があります。この方面の研究は今までも盛んに行われました。ほとんどこれに研究が集中していたといつてもよいかと思えます。新しい技術の開発はもちろん基礎的分野の優れた研究によつて飛躍しますが、臨床的研究分野にも未開発の部分が広く残されています。

第3の研究分野は基礎的あるいは臨床的研究成果が結核対策の広い field に利用し活用しうるかどうかの検討であります。たとえば academic な興味から行つた研究結果が、立場を変えて応用面から眺めると光をはなつていものがあります。これを掘り出して対策に役立たされるか否かを検討することはわれわれの分野の任務と思えます。

結核はまた世界全体の問題です。ことに発展途上国では最も重要な健康問題の1つになつております。上述の3つの方向の研究に当たつて、物的人的資源に恵まれない国々のことを念頭において、そこにも適用するような貢献が要求されると考えます。

以上述べたような総論的観点から、私が分担した領域の各種問題を各論的に述べてみることにします。以下述べますことは私の偏狭な頭から出たものばかりではなく、国際的に結核権威者達と意見の交換のもとに取り上げられたものを含んでいます。

1. Epidemiological index に関連して

結核対策の基礎をなす結核の疫学的状況は死亡率、罹患率あるいは有病率などによつて求めようとしてきました。今までの対策が日本国内ではほぼ統一がとれていましたから、都道府県別の比較はこれらを指標として可能でした。しかし国際間の結核の流行状況はそれらによつては比較ができなくなりました。統計数値が信頼できるか否かの問題の他に、結核死亡は治療状況によつて大きく影響され、感染性患者の数との関連も少なくなつていことや、罹患率は患者発見対策次第で変化すること、また活動性結核患者の定義が国によつて異なりますので、これが罹患率や有病率に影響すること、および治療実施中は活動性とされますので、有病率は国別にかかりの差のある治療期間の長短によつて大きく変わつてきます。それで国際間の比較に耐える結核の疫学的 index は菌陽性患者の prevalence であるべきだとされていま

す。しかしこれはかなり大がかりな調査を待たねば知ることが困難です。しかし菌陽性患者の prevalence を反映するものとして、年間の infections rate が良い epidemiological index になるとされています。これは標準ツベルクリンを用いてツ反応検査を特定年齢層に行えば比較的容易に知ることができます。ただしこの障害になるのは、乳幼児期から広範囲に実施される BCG 接種です。これを如何に避けて検査対象の任意抽出をやるかは1つの研究題目です。

これとも関連することですが、英国の Tuberculosis Research Unit の前の委員長 D'Arcy Hart はツ反応を陽性にしない結核の vaccination の必要性を前から唱えられています。結核 vaccin は効果の持続が長くなくてはなりません。最近の免疫アレルギーの知見に照らして、そのごとき vaccin を望むことは無理でありましようか。

昨年第5回目の結核実態調査が行われましたが、このような調査は次第に満足な実施が困難になつてきます。したがつて国の結核対策の検討は今後日常の追跡調査、surveillance によらねばなりません。しかし結核における surveillance の方法は未だ確立してはいませんから、これに関する研究は緊急を要します。この研究においても細かいデータが利用しがたい国々や地域のことを考慮に入れた単純な方法、たとえば前述の infections rate を用いての epidemetric model の研究なども要求されています。

2. BCG に関連して

Pasteur 研究所から方々の laboratory に分与された BCG の strain は各所で長期間継代培養されている間に多くの変異を作りました。たとえば日本の BCG strain は original の strain に比し個々の菌の形が小さくなり、凍結乾燥に強くなつたが、virulenz は大変弱くなりました。免疫効果は落ちていのではないかという批判が出ています。このごとき変異によるワクチンの potency の差を避けるため、各国で使用する BCG vaccin の種を seed lot system によつて統一しようという動きが起こつています。幸いにわが国では経皮接種法に変更することによつて、接種局所の副反応を非常に軽微にしましたので、免疫効果において定評のある今少し強い vaccin の経皮接種に関する研究が試みられてよい時期ではないかと思えます。

さて現在わが国では BCG 接種と virus 性疾患に対する生ワクチンの接種とは数週の間隔をおくべしと規定されています。この間隔は実験的根拠によつて定められたのではなく、机上の推論によつて決まつたものといえましよう。

BCG と痘苗との同時接種はわが国で最初の研究が行われ、効果と副反応の点において互いに干渉しないこと

が証明されました。現在両者の同時接種がアジア、アフリカの諸国では広範囲に実施されています。Pasteur 研究所ではアフリカを実験の field として BCG と黄熱、麻疹、破傷風などの同時接種の実験を行い、これら multiple の vaccin の同時接種が互いに干渉し合うことなく有効だという結果を得ています。免疫機構の過重負担という面からの検討が必要と思われる。一方また各種 vaccin の単独接種における間隔についても再検討が必要であります。

以上のごとき multiple の同時接種が可能ならば、予防接種の推進に大変助かる国々があるわけですが、同様な理由から種痘用二双針による BCG 経皮接種の研究が要請されています。種痘接種にのみ養成された vaccinator を BCG 接種に利用できないかというわけです。極めて primitive な研究とみえまじうが、このような研究が世界のある地域のためには必要であることを記憶願いたいのであります。

BCG に関しましてはいろいろな merit と demerit (これは主としてツ反陽転に自然感染認知への障害) を考慮に入れて、mass vaccination をどの年齢層にいつ、どういう状態になったとき中止すべきかの研究が重要です。

3. 結核菌検査に関連して

結核菌の臨床的検査ことに培養と耐性検査および菌型の同定は設備と人手と経験の整った Central laboratory で行うのでなければかえって誤った結果を提供するというので、ことに発展途上国のために、痰の輸送、保存の研究ならびに培養、耐性検査、同定など結核菌検査の全般にわたって、技術の単純化、標準法の設定ならびに経済性をねらった研究が求められています。細菌学者は一般に非常に厳密で細かいこともゆるがせにしないという傾向が強いように見受けられますが、緊急度に従って、ゆるがせにしてよい範囲を考慮してもらえると、国際的な要請である simple な standard method が作られるのではありますまいか。

各種非定型抗酸菌の感染状況の地理的分布はまだ良く調査されておりません。Type specific な tuberculin active principle の研究も十分とはいえません。まだ結核菌についてもいわゆる mycobacterium africanum のような特殊なものが他の地域にあるかもしれません。これは化療処方選択にも関係するからであります。

さて強力な化学療法が実施されるようになったためかもしれませんが、塗抹陽性、培養陰性菌の喀出頻度が増加しています。従来塗抹検査のみで化学療法の効果を判定しようとした発展途上国で simple な培養法を求める声が強くなったのは、この事実にも原因があります。塗抹陽性培養陰性菌の本質についてはもつと研究が行われるべきですが、これに関連して、細菌学会賞をもつて認め

られた室橋の染色法による抗酸菌の生死鑑別を思い起こすのでありまして、この染色法が実際の臨床検査の field で容易に利用できるものかどうかしらべることはわが国の義務でもありまじう。これは1つの例ですが、特種な研究成果に目を光らせ、それが実用的に広く利用できた場合の利益を考えて研究することは軽視すべきではありません。

4. 結核症の発病に関連して

結核症発病、進展や再燃等に関し、最近 epidemetric model を用いて再感染発病の関与の研究や、あるいは千葉らにより長年にわたる多数の整備された材料から内因性進展を確認した報告などが発表されているが、一般にはこの方面の研究の熱は大部分さめている感があります。

個体の免疫や防衛に関する知見が非常に進歩しておりますので、発病、悪化、再燃等に関する生物学的因子の研究はもつと推進願えると思います。結核の発病、悪化、再燃には細胞内の結核菌の増殖、一方には細胞が関係しにくい場、すなわち乾酪物質内の結核菌の増殖、この2つの問題に関する基本的な研究が必要です。乾酪化の機序に関する研究は進んでいるようですが、乾酪化成立後の運命、ことにその融解や、乾酪巢の浄化など結核病変の進展に関する研究が不足していると思います。

これらの基礎的問題の解明から、われわれ結核対策の推進の立場からほしいものは発病や再燃の予知やその防止です。

極めて実際的な問題に帰りますが、結核対策の基本は結核菌感染の環を断ち切ることであります。したがって感染源となる結核菌を喀出する患者の発病状況に関する研究が求められています。すなわち感染との時間的關係、それにかからめての年齢的、社会的、経済的相互關係、そして各状況下における排菌者の発生頻度が重要な研究課題であります。一口でいえば排菌患者発生の high risk の決定であります。

肺結核患者の中には排菌をみない多くの患者がいます。これが感染源となる排菌患者のプールとしてどれだけの意義があるのかという問題も漠然とさせておくわけにはいきません。ことにこれは発展途上国の結核対策に重要な関係をもつています。

しかしこの問題についてはX線診断の信頼度がからんでまいります。肺結核症の活動性の診断については国際的協同研究が行われ、X線診断の信頼性は高くないということが明らかにされました。したがって結核症の活動性に関するX線所見以外の根拠を得たいのであります。これは随分昔からの要請でありまして、赤沈から始まって、Middlebrook の赤血球凝集反応、高橋のカオリン反応等いろいろの試みがありますが、十分に要請を満足

させるものはまだ出ておりません。これに関する approach は国際的な要望となっています。

5. 化学療法に関連して

化学療法の効果を決定するものは適切な処方と服薬の励行であり、入院や安静の問題は本質的に重要な因子ではないということは、最早国際的に認められた事実となっています。しかしこれに関しては日本のみならず、外国にも抵抗を示す方々が少なくありません。運営的な問題を離れて入院治療が本質的に外来治療より優越するというのを主張しようとするならば整った controlled study が必要ですが、今までの controlled study は皆入院治療の優越性を示さなかつたのであります。しかし外来治療にも実際には欠点があることは事実です。それは本質的に必要な服薬の励行に問題があるからです。発展途上国はもちろん、先進国でも結核治療を入院で全部カバーすることは不可能ですから、外来治療の効果を十分に発揮させるための服薬励行の operational な研究が、治療がこのような高い水準に達した段階における最も重要な研究となるのであります。Self-administration の改善やその限界に関する研究、supervised treatment、その1つの方法としての間欠治療法等の研究が試みられました。これらのいわゆる operational の研究は皆外国においてやられているものでありまして、わが国独自の operational な研究は残念ながらほとんどないといつてよいと思います。

わが国の化学療法の研究は初回治療、再治療における各種処方の化学療法の効果比較、より有効な処方の研究等に集中しておりました。それら研究は砂原会長らによって整備された立派な研究方法を用い、また薬剤の組み合わせは慎重な brain work によつて決定され、研究結果は国際的にも一流と認められたものですが、あえて批評させていただくならば academic な色彩の濃い研究といえましょう。

今後に必要な研究はわれわれが直面する個々の患者をいかなる処方で治療を開始し、いかに処方を変更し、どの時点で治療を終了してよいかという研究だと思います。いわば1つの operational な研究ですが、このように研究が十分でなかつたために、わが国の一般の結核の

治療は薬の処方の手を変え品を変え、延々と長く、終了時点を知らないがごとくなつたのであります。

幸いに現在 initial intensive の治療が問題になつていきます。Intensive な phase の処方の比較、intensive にすべき期間に関する研究、およびそれに後続すべき less intensive の治療の処方と継続期間等を副作用の軽減あるいは防止の観点から controlled study が進めらるべきであり、これには多分に operational な考慮を導入すべきだと思ひます。かつ、このごとくして比較さるべき化学療法の効果は終了後の follow up による再発率でみるような計画が望まれるのであります。

最近の結核化学療法の国際的関心の1つは治療期間をどれだけ短縮できるかということです。治療期間が6カ月～9カ月でよいということになれば、治療の適正運営は容易になります。このごとき短期治療の希望が出てきたのは INH や RFP のごとき有力な薬剤が出現したからです。更に有効な抗結核薬の開発の研究が進められねばなりません。ねらいは殺菌的な化学療法であります。ことに安定した病巣内の結核菌、代謝を minimum に落とした菌に作用する抗結核薬の開発を望むのでありまして、これができたら、先ほど述べた発病や悪化の因子に関する研究は実用性を失い、academic な研究に終わるかもしれません。殺菌的治療が達成されたら、治療の効果の判定法、すなわちX線所見の推移によつて治療を考える方法を全く変えるべきと思ひます。

いずれにしても化学療法に関する今後の研究は山積しています。一方新発生の患者はどんどん減少しています。したがつて今後の化学療法の臨床的研究は更に広範な協同研究によらねばならないでしょう。そして事前の十分な brain work が必要です。

以上思いつくままを述べてまいりましたが、いろいろ重要な問題を残してしまつたかと恐れます。残してしまつた研究の中に現在会員の皆様が実施していらつしやる研究、あるいは実施しようと計画しておられる研究があると思ひます。それらを執拗に追及されるならば貴重な成果が得られましょう。執拗に1つの研究を続けることによつてのみ研究の未来は開けるからです。