

## 今村賞受賞記念講演

## II. BCG 由来核酸画分の宿主応答活性

山 本 三 郎

国立予防衛生研究所

受付 平成6年6月29日

Commemorative Lecture of Receiving Imamura Memorial Prize

II. MODE OF ACTION OF OLIGONUCLEOTIDE FRACTION  
EXTRACTED FROM *MYCOBACTERIUM BOVIS* BCG

Saburo YAMAMOTO \*

(Received 29 June 1994)

A fraction extracted from *Mycobacterium bovis* BCG was found to exhibit strong antitumor activity. This fraction, which was designated MY-1, caused some animal tumors to regress and/or prevent metastasis very effectively. MY-1 after digestion with DNase had almost completely reduced activity, while MY-1 digested with RNase did not. MY-1 also augmented natural killer (NK) cell activity of mouse spleen cells *in vitro*, and produced factors which showed anti-viral activity and rendered macrophages cytotoxic towards tumor cells. The function of the factor to activate macrophages was destroyed by treatment with anti-interferon (IFN)-gamma antibody, while the anti-viral activity was destroyed by treatment with anti-INF alpha/beta antibody.

The oligonucleotides contained in MY-1 distributed in a broad range of molecular size, and peaked at 45 nucleotides. We synthesized 13 kinds of 45-mer nucleotides with sequence present in the known cDNA encoding various BCG proteins. Six out of these oligonucleotides, which contained one or more hexameric palindromic structures, showed strong antitumor activity, while the other without palindrome did not. These active oligonucleotides possessed the capability to induce IFN and to augment NK cell activity of mouse spleen cells by coinubation *in vitro*. When a portion of the sequence of the inactive oligonucleotides was substituted with either palindromic sequence of GACGTC, AGCGCT or AACGTT, the oligonucleotide acquired the ability to augment NK activity. In contrast, the oligonucleotides substituted with another palindromic sequence such as ACCGGT was without effect. Furthermore, exchange of two neighboring mononucleotides within, but not outside, the active palindromic sequence destroyed the ability of the oligonucleotide to augment NK activity. Taken together, these findings indicate that some, but not all, of the 6-mer palindromic sequences are essential for the activity of oligonucleotides. The size and the number of palindromes as well as the extra-palindromic sequences also influenced the

---

\* From the National Institute of Health, Gakuen 4-7-1, Musashi-Murayama, Tokyo 208 Japan.

activity. Eighteen-mer to 30-mer oligonucleotides with 6-mer palindromic sequence as AACGTT showed the activity, while those less than 16-mer oligonucleotides did not. A 30-mer oligonucleotide with a 10-mer palindrome and extra-palindromic oligoguanylate sequences showed the strongest activity among the oligonucleotides tested.

When one of the active 22-mer oligonucleotides, AAC-22, was conjugated with liposome and transfected to mouse spleen cells *in vitro*, a significant IFN induction was recognized by a low concentration of 0.0032 ug/ml after the incubation for 18-24 hr ; lipofection was 3000-fold more efficient than the naked oligonucleotide. While an inactive 22-mer oligonucleotide, ACC-22, took little to induce IFN. The binding of  $^{32}$ P-oligonucleotides to mouse spleen cells was examined. The amount of AAC-22 to bind the cells was almost equal to that of ACC-22. The results obtained above suggest that the triggering for IFN production is the transfection of the active oligonucleotides to spleen cells but not the binding to the cell surface receptor to transfer the inducing signal into the cell. The reason why the active oligonucleotide possess activity is still obscure. A further study on the mode of action for IFN induction by the potent oligonucleotides is in progress.

**Key words :** BCG, Oligonucleotide, Natural killer cell activity, Interferon

**キーワード :** BCG, オリゴヌクレオチド, ナチュラルキラー活性, インターフェロン

1970年代はじめ、BCG はがんの免疫療法剤として注目された。フランスで Mathè が小児白血病患者に、またアメリカで Morton が悪性黒色腫患者に BCG を投与し著効例を報告したことが、その後 10 年間ほどの世界的規模での多種多様な BCG 療法の先鞭となった。ほぼ時を同じくして、Zbar らによる BCG と混合接種した腫瘍細胞の増殖抑制、BCG の腫瘍内投与による腫瘍の退縮およびそれらに随伴した特異免疫の誘導という見事な実験モデルが示された。現在、ひとりの過大な期待に基づく熱気は鎮まり、BCG 生菌を用いたがん免疫療法は、膀胱がんなどを対象に基礎および臨床研究が行われている。

われわれのグループは作用機序を中心に多くの報告を行い、BCG を腫瘍局所に注射した場合に見られる強力な腫瘍退縮作用は、所属リンパ節でつくられる BCG 感受 T リンパ球が、局所で BCG 抗原と結合しリンフォカインを産生し、それによりその場に集積したマクロファージが強く活性化し、さらに活性化マクロファージが innocent bystander である腫瘍細胞を巻き込んで破壊することに困っていること、すなわち、腫瘍退縮は BCG 抗原に対する遅延型アレルギー反応そのものが惹起することなどを明らかにした。

免疫力の低下したがん患者に、大量の BCG 生菌を投与することに対する危惧は当初から指摘されていたことから、われわれは 1980 年以来、BCG から副作用の少ない可溶性成分の抽出を試み、MY-1 と名付ける画分

に強い抗腫瘍活性を見いだした<sup>1)</sup>。MY-1 は BCG 菌体を破碎後、硫酸ストレプトマイシンで沈殿した画分を精製して得られ、DNA 70.0 %、RNA 28.0 %、たんぱく 1.3 % の構成成分からなり、主成分の DNA の鎖構造は、ヒドロキシアパタイトカラムの溶出パターンから、一重鎖であること、MY-1 の抗腫瘍活性は RNase 処理では変わらないが、DNase 処理で失われることより、活性の本体は DNA であること、さらに、*in vitro* において IFN-アルファ、 $\gamma$ -ガンマ産生の強力な誘発剤であること、また NK 細胞活性の増強をもたらす作用が認められるなど、MY-1 の抗腫瘍活性は宿主応答を介する可能性などにつき報告してきた<sup>2)</sup>。

MY-1 のオリゴヌクレオチドの分子サイズ分布をみると、45 mer 付近にピークがある。MY-1 の活性構造を明らかにするため、45 mer のオリゴヌクレオチドを多数合成し、その構造と活性の関係を検討した。すなわち、BCG の産生する 3 種類のたんぱく、65 kDa 熱ショックたんぱく (Antigen A)、MPB-70 およびアルファ抗原をそれぞれコードする cDNA の塩基配列から任意の部分を選んで 45 mer オリゴヌクレオチド 13 種類を合成した。

これらオリゴヌクレオチドの抗腫瘍活性をマウス同系移植腫瘍を用いて調べると、6/13 に腫瘍の増殖を阻止する活性がみられた<sup>3)</sup>。*in vitro* の NK 細胞増強活性と IFN 誘導活性についても、同じくこれら 6 種が活性を示した<sup>4)</sup>。活性のないオリゴヌクレオチドでは、用量

を変えても、あるいは E/T 比を上げててもその作用が認められなかったことから、活性を示すオリゴヌクレオチドの構造と不活性なオリゴヌクレオチドの構造には明確な違いがあることが示唆された。

有効な塩基配列を解明するために、活性あるオリゴヌクレオチドの塩基配列の一部を改変し、あるいは挿入、除去するなどしたアナログを多数合成しその活性について調べたところ、その塩基配列中には特定のパ lindローム構造を含むことが不可欠であることが見いだされた<sup>5)</sup>。先の 13 種のオリゴヌクレオチド中で活性を示した 6 種では、すべて 6 mer からなるパ lindローム配列を含むことが明らかとなった。このことは、不活性のオリゴヌクレオチドの中に有効な 6 mer パ lindローム (GACGTT) を組み込んで合成すると、そのオリゴヌクレオチドに活性が賦与されることから確認された。

オリゴヌクレオチドの配列と活性の関係を 30 mer オリゴヌクレオチドを用いてさらに検討するため、5'-accgatGACGTTgcccgtgacggcaccacg-3' なる配列を有する活性型オリゴヌクレオチド (BCG-A4a) に含まれるパ lindローム配列 GACGTT を理論的に可能な他の 63 種のパ lindロームに置換して NK 活性の増強効果を比較検討した。その結果、8/63 のパ lindローム (AACGTT, AGCGCT, ATCGAT, CGATCG, CGTACG, CGGCCG, GCGCGC, TCGCGA, GACGTC) でそれらを含むオリゴヌクレオチドはもとの比べ高い活性を有することが認められた。GACGTC を含むこれら 9 種のパ lindロームはすべて必ず 1 個以上の 5'-CG-3' モチーフを持っていた。有効な 6 mer パ lindロームは 30 mer オリゴヌクレオチドのどの部分にあっても有効で、またパ lindロームの大きさが 6 mer より 8 mer が、さらに、それらより 10 mer がより有効であった。

オリゴヌクレオチドのパ lindローム外塩基配列も活性に影響を与えた。有効なパ lindローム、例えば AACGTT を含む時、外側配列がホモ G 鎖の時にオリゴヌクレオチドはもっとも強い活性を示したが、ホモ C 鎖では、たとえ有効なパ lindロームを含んでいてもオリゴヌクレオチドに活性はなかった<sup>6)</sup>。

次に、有効な 6 mer パ lindロームを含むオリゴヌクレオチドが活性を持つに必要な最少塩基鎖長を検討した。有効な 6 mer パ lindローム AACGTT を含む 30 mer オリゴヌクレオチド 5'-accgatAACGTTgcccgtgacggcaccacg-3' (AAC-30) をもとに 3' 側から 2 mer ずつを減じた 9 種類のオリゴヌクレオチド、AAC-28, AAC-26, AAC-24, AAC-22, AAC-20, AAC-18, AAC-16, AAC-14, AAC-12 を合成し、それらを比較したところ、16 mer 以下のオリゴヌクレオチ

ドでは活性がまったく認められなかった。すなわち、最少塩基鎖長として 18 mer を要することが知られた<sup>7)</sup>。

MY-1 はさまざまな塩基配列を持つオリゴヌクレオチドの混合物であり、活性発現に必要な特異的配列の決定は困難であったが、多数の合成オリゴヌクレオチドを用いた解析により塩基配列中のパ lindロームが 5'-CG-3' モチーフを持つことの重要性が明らかとなった。

これまでの研究からオリゴヌクレオチドによる IFN 産生誘導が、その後の NK 細胞活性化、腫瘍抵抗性等の第一歩である可能性が高いと考えられたので、オリゴヌクレオチドによる IFN 産生の機序を検討した。マウス骨髄細胞は有効なパ lindローム AACGTT を含む 22 mer のオリゴヌクレオチド AAC-22 と培養すると 3,000 IU 以上の高力価 IFN を産生したが、脾細胞での産生量は骨髄細胞の 1/30-1/100、胸腺細胞ではほとんど認められなかった。そこでマウス骨髄細胞をマクロファージ前駆細胞表面抗原に対する抗体 (ER-MP12 または ER-MP20) で標識した磁気ビーズで処理したところ、AAC-22 による IFN 産生誘導は著しく低下した。一方、骨髄細胞を成熟マクロファージ表面抗原に対する抗体 (抗 Mac-1 抗体) 標識ビーズで処理しても影響されなかった。また、あらかじめ 5-FU をマウスに投与し、成熟細胞を除去した場合でも、その骨髄細胞は未処理マウスとほとんど同等の IFN 産生を示した。これらの結果は未熟なマクロファージ系前駆細胞がオリゴヌクレオチドによる IFN 産生誘導に大きく関与していることを示唆するものであろう。

活性型オリゴヌクレオチド AAC-22 はリボソーム包埋すると 0.0032 ug/ml という低い濃度で十分な IFN 産生誘導を示し、もとのオリゴヌクレオチドそのものに比べ、約 3000 倍の活性増強が認められた<sup>8)</sup>。一方、不活性型オリゴヌクレオチド、ACC-22 ではこのような顕著な活性増強は見られなかった。また AAC-22 と ACC-22 を 32P 標識し、マウス脾細胞への結合性を調べたが、いずれのオリゴヌクレオチドも細胞への結合性はまったく同等であり、これらの結果から、オリゴヌクレオチドが作用して IFN 産生誘導をうながすのは細胞表面でレセプター・リガンドとしてではなく、細胞内部の細胞質または核で機能している可能性が高まった。

有効なパ lindロームを含む活性型オリゴヌクレオチドが細胞内たんぱく、とくに IFN 産生調節に関与するたんぱく質と結合する可能性などにつき検討を続けている。

この研究は次の方々との共同でなされたものである。お名前を記し (敬称略)、厚くお礼申し上げる。

山本十糸子、片岡哲朗、徳永 徹 (国立予研)

蔵本悦郎, 矢野 理, 島田静雄 (三井製薬)。

# 文 献

- 1) Tokunaga T, Yamamoto H, Shimada S. et al. : Antitumor activity of deoxyribonucleotide fraction from *Mycobacterium bovis* BCG. Isolation, physicochemical characterization, and antitumor activity. J Natl Cancer Inst. 1984 ; 72 : 955-962.
- 2) Yamamoto S, Kuramoto E, Shimada S, et al. : *In vitro* augmentation of natural killer cell activity and production of interferon alpha/beta and -gamma with deoxyribonucleic acid fraction from *Mycobacterium bovis* BCG. Jpn J Cancer Res. 79 : 866-873, 1988.
- 3) Kataoka T, Yamamoto S, Yamamoto T, et al. : Antitumor activity of synthetic oligonucleotides with sequences from cDNA encoding proteins of *Mycobacterium bovis* BCG. Jpn J Cancer Res. 1992 ; 83 : 244-247.
- 4) Tokunaga T, Yano O, Kuramoto E, et al. : Synthetic oligonucleotides with particular base sequences from the cDNA encoding proteins of *Mycobacterium bovis* BCG induce interferons and activate natural killer cells. Microbiol Immunol. 1992 ; 36 : 55-66.
- 5) Yamamoto S, Yamamoto T, Kataoka T, et al. : Unique palindromic sequences in synthetic oligonucleotides are required to induce IFN and augment IFN-mediated natural killer activity. J Immunol. 1992 ; 148 : 4072-4076.
- 6) Kuramoto E, Yano O, Kimura Y, et al. : Oligonucleotide sequences required for natural killer cell activation. Jpn J Cancer Res. 1992 ; 83 : 1128-1131.
- 7) Yamamoto T, Yamamoto S, Kataoka T, et al. : Ability of oligonucleotides with an unique palindrome to induce IFN and augment NK activity is associated with their base length. J Antisense Res. Dev. 1994 ; 4 : 119-122.
- 8) Yamamoto T, Yamamoto S, Kataoka T, et al. : Lipofection of synthetic oligodeoxyribonucleotide having a palindromic sequence of AACGTT to murine splenocytes enhancing interferon production and natural killer activity. Microbiol. Immunol. 1994 (in press).

## 今村賞受賞記念講演

## Ⅲ. わが国における結核の根絶年の予測

大 森 正 子

結核予防会結核研究所

受付 平成6年6月22日

Commemorative Lecture of Receiving Imamura Memorial Prize

## Ⅲ. ESTIMATING THE YEAR OF ERADICATION OF TUBERCULOSIS IN JAPAN

Masako OHMORI \*

(Received 22 June 1994)

The year by which tuberculosis could be eradicated, has been discussed for several foreign countries, and based on those results, new strategic plans and goals have been elaborated. Therefore, in Japan too, it was desired to estimate the point at which eradication of tuberculosis would be achieved.

The author estimated the year of eradication of tuberculosis, according to the criterion proposed by Dr. Styblo that "tuberculosis is eradicated when the prevalence of tuberculosis infection in the general population has fallen below 1 % and continues to decrease".

If the risk of infection is changing at a regular rate, it is possible to estimate the risk of infection at any particular time. Once the risk of infection is determined, it is also possible to calculate the age-specific prevalence of infection and the proportion of the population infected with tubercle bacilli at any given time.

In Japan, the risk of infection before World War II was assumed to be around 4 % ; since then, it has declined on average, by 10 to 11 % annually. The incidence rate in Japan also has declined, on average, by 10 to 11 % annually. However, since late 1970s, the annual speed of decline of the incidence rate has slowed down. Therefore, I assumed that the recent trend of the infection risk is the same as the trend of the recent incidence rate among the 0-29 year age-group.

The size of the effect of age on the risk of infection has been discussed. The author also considered age-effects in the model. The weight applied to the risk of infection by age was determined by examining the age-specific positive rates in the 1930s, that's before the era when BCG vaccination was widely used.

Weighting the risk-difference by age to the model that the annual risk of infection up to 1947 was 4 % constantly ; since then, it declined by 10 % annually from 1948 to 1977 ; and then, declined by 5 % annually, I concluded that the eradication of tuberculosis in Japan will be achieved around 2060.

---

\* From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association 3-1-24, Matsuyama Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

**Key words :** Eradication, Prevalence of tuberculosis infection, Risk of infection, Incidence rate, Model

**キーワード :** 根絶, 既感染率, 感染危険率, 罹患率, 疫学モデル

## 1. はじめに

結核の根絶年については、オランダでは2025年、アメリカ合衆国では2030年代と推計されている。この資料をもとに、アメリカ合衆国保健・福祉省では、1989年に「アメリカ合衆国の結核根絶のための戦略プラン」と題し、最近の免疫学、生物学、情報化学の進展を基に大々的かつ具体的な結核根絶計画を立てるに至った。ヨーロッパ諸国も、1990年に「結核根絶を目指す最後の戦い」と副題をつけたワークショップを開いた。このような世界の動き<sup>1)</sup>の中で、わが国でも新たな方策とその達成目標を立てる必要が生じ、その資料に供するため、わが国における結核の根絶年を予測した<sup>2)</sup>。

## 2. 結核根絶年の基準と推計方法

結核はひとたび感染すると、その個体はその後何十年にもわたって結核発病のリスクをもつことになり、その発生が「ゼロ」になったという確証を得るのは困難である。そこで、Styblo 博士は結核根絶基準を、便宜的に「塗抹陽性結核患者の発生が年間100万対1以下」と定義している。この頃になると、結核発病はほとんど100%が、既感染発病となるので、この定義は「結核既感染者の割合が全国民の1%以下」になった時点と言い換えても同じことになるとしている<sup>3)</sup>。そこで、本研究では結核既感染者数の推計を基に根絶年の予測を試みた。

わが国ではBCG接種が広く普及しているので、結核に感染しているか否か、すなわち結核既感染者であるか否かをツベルクリン反応検査で直接、判定することは困難である。したがって、既感染者の数を求めるのに、わが国の感染危険率の推移から既感染者の数を推計する方法をとった<sup>4)</sup>。

## 3. 年次別年齢別既感染率の数学モデル

わが国の感染危険率は Fig. 1 の実線で示すように、1945年あるいは1947年以前は4%で暦年による変動はみられずほぼ一定、その後年10%の一定速度で減少すると考えられ、これまでもいろいろなモデルに用いられてきた<sup>4)~6)</sup>。この単純なモデルでは、最初の感染危険率とその後の年平均減少速度を設定するだけで、ある特定年の感染危険率を容易に計算することが可能である。

感染危険率が一定水準であった時期の感染危険率をM

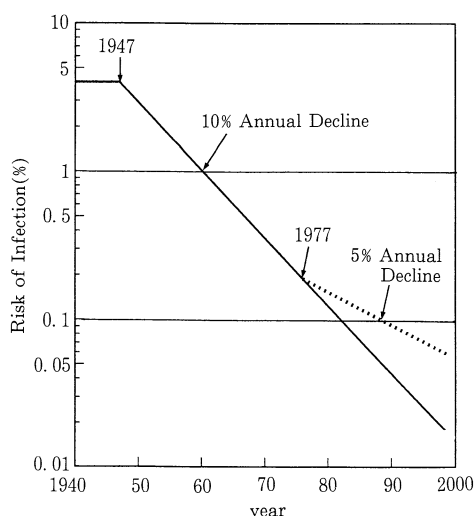


Fig. 1 Estimated Annual Risk of Tuberculous Infection, Japan.

———— : Model(1)      ..... : Model(2)

%, 減少が始まる年を  $i=1$ , その後の減少速度を年  $R$  とすると、ある暦年 ( $i$ ) の感染危険率 ( $P_i$ ) は次式によって表される。

$$P_i = M (1-R)^{i-1}$$

年次別感染危険率が求められれば、ある暦年 ( $i$ ) のある年齢 ( $j$ ) の既感染率 ( $A_{ij}$ ) は次式によって表される。

$$A_{ij} = 1 - (1-P_{i-j}) \cdots (1-P_{i-2}) (1-P_{i-1})$$

$$i-j < 1 \text{ の時は } P_{i-j} = M$$

1970年代後半から罹患率の減少速度が鈍化しているが、もし Fig. 1 の破線で示すように感染危険率の減少速度も途中のある暦年 ( $K$ ) から変化した ( $R_1 \rightarrow R_2$ ) と仮定すると、変化後のある暦年 ( $i$ ) の感染危険率 ( $P_i$ ) は次式によって表される。

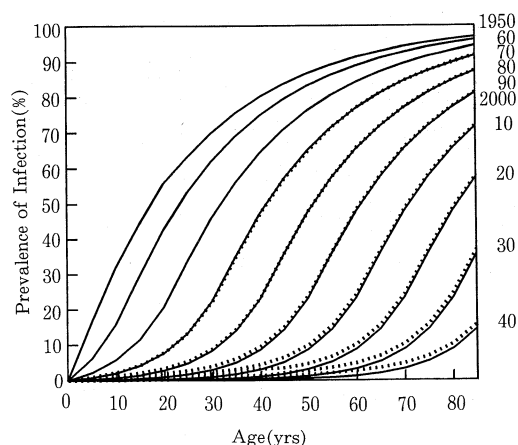
$$P_i = M (1-R_1)^{K-1} (1-R_2)^{i-K}$$

$$i > K \text{ の条件で}$$

年次別年齢別既感染率は、ここで求めた  $P_i$  を  $A_{ij}$  の式に代入し、先と同じ手順で求めることができる。

**Table 1** The Assumptions for Estimation of Risk of Infection and Age-specific Prevalence of Infection.

- Model (1) : The annual risk of infection up to 1947 was 4% and did not change according to calendar year; since then, it has declined by 10% annually. The annual risk of infection in a year does not change according to age.
- Model (2) : The trend of annual risk of infection up to 1977 was the same as Model (1); since then, it has declined 5% annually. The annual risk of infection in a year does not change according to age.
- Model (3) : The trend of annual risk of infection is the same as Model (2). The annual risk of infection in a year changes according to age.



**Fig. 2** Estimated Prevalence of Infection by Age at Various Times of Observation, Japan.  
 — : Model(1)      ..... : Model(2)

感染危険率が年齢によって異なることは、これまでも指摘されてきた<sup>6)7)</sup>。もしある暦年の感染危険率に年齢の重み ( $W_j$ ) を付けて、ある暦年 ( $i$ ) のある年齢 ( $j$ ) の既感染率 ( $A_{ij}$ ) を求める場合、 $A_{ij}$  の式は次のように変えられる。

$$A_{ij} = 1 - (1 - W_j \cdot P_{i-1}) \cdots (1 - W_2 \cdot P_{i-2}) (1 - W_1 \cdot P_{i-1})$$

以上のように年次別年齢別既感染率を求める基本モデルに減少速度の変化、年齢への重み付けを加え、3種類の数学モデルを立てた (Table 1)。

#### 4. 減少速度を変化させたモデルでの根絶年の予測

感染危険率の減少速度の変化は罹患率の減少傾向に鈍

化がみられ始めた 1977 年からとした。なお、変化後の減少速度  $R_2$  は、最近感染を受けて短い期間に発病することが多く、感染危険率の変化の影響を受けやすいと思われる 0~29 歳の年齢層のその後 10 年間の罹患率減少速度 5% を採用した。

Fig. 2 の実線は Table 1 の Model (1) に示すように、1947 年まで感染危険率  $M = 4\%$ 、その後の減少速度  $R = 0.1$  (10%) として計算したものである。また、破線は Table 1 の Model (2) に示すように、最近の罹患率の鈍化に鑑み 1977 年の時点で、感染危険率の減少速度を  $R_1 = 0.1$  (10%) から  $R_2 = 0.05$  (5%) に変えて計算したものである。ただし、これら 2 つのモデルは同じ暦年では、年齢が異なっても感染危険率は同じであるということが前提条件となっている。2 つの年齢別既感染率は、2000 年まではほとんど変わらないが、2000 年からは徐々に開きが大きくなり、特に若い年齢層での差が大きくなった。

Fig. 4 は、年齢別既感染率に人口を掛け合わせ、既感染者人口を計算し、全人口の中での既感染者割合を求め、その経年変化を示したものである。減少速度が一定のモデル (1) から求めた曲線と、減少速度を途中から変えたモデル (2) から求めた曲線は、2000 年あたりから徐々に広がりを増していき、減少速度が一定のモデルで 2049 年に、減少速度を変えたモデルで 10 年遅れの 2059 年に、結核の根絶基準に到達した。

#### 5. 年齢の重みを加えたモデルでの根絶年の予測

Styblo らも、14~29 歳の各年齢に 1.1~1.5 倍の重みをつけ年齢の影響を検討したが<sup>7)</sup>、彼らの年齢への重みは便宜的なもので、実際の重みを測定して付けたもの

ではないので、本研究では年齢への重み ( $W_j$ ) を、BCG が広く普及する以前の昭和 30 年代の年齢別ツベルクリン陽性率<sup>9)</sup> から年齢別に感染危険率を計算し、年齢の重みを検討した<sup>2)</sup>。年齢の重み付けは、その暦年の全体の感染危険率に 0~4 歳は 0.693, 5~9 歳は 0.818, 10~14 歳は 0.458, 15~19 歳は 2.3, 20~24 歳は 1.975, 25~29 歳は 1.75, 30 歳以上は 1 倍するという方法を採用した。

Fig. 3 の破線は、先の減少速度を途中から変化させたモデルから得た年齢別既感染率で、Fig. 2 の破線のカーブと同じである。太い実線は、Table 1 の Model (3) に示すように、Model (2) に年齢の重みを加え、年齢別既感染率を求めたグラフである。

年齢に重みを付けた既感染率曲線は、1970 年まで、15~29 歳で一気に上昇し、それから高齢に向かって少しずつ高くなっていく形を示した。しかし 1980 年からは年齢に重みを付けないモデルの曲線と同じくならぬ曲線となり、2000 年からは、両者はほとんど重なる。

Fig. 4 は、全人口に占める既感染者人口割合の経年変化であるが、年齢に重みを付けたモデル (3) では 2061 年に結核の根絶基準に達した。年齢に重みを付けないモデル (2) による根絶基準年との差はわずか 2 年であった。

なお、今回示した根絶年は、平成 4 年推計の将来推計人口<sup>9)</sup> を用いて計算したもので、前回の昭和 61 年推計の将来推計人口<sup>10)</sup> を用いて計算した予測値<sup>2)</sup> より、根絶年は約 2 年ほど遅れる結果となった。

## 5. 結 語

減少速度や年齢を考慮した数種類のモデルからわが国

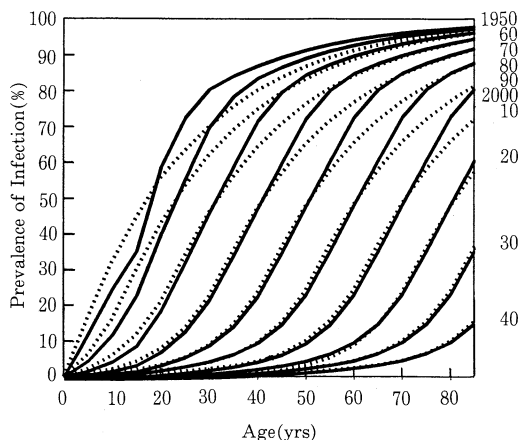


Fig. 3 Estimated Prevalence of Infection by Age at Various Times of Observation, Japan  
..... : Model(2) — : Model(3)

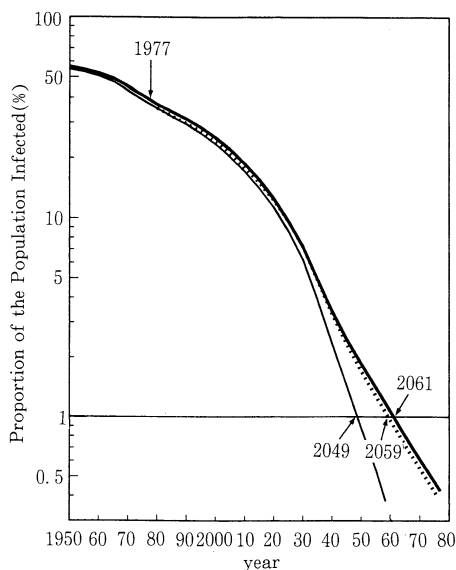


Fig. 4 Estimated Proportion of the Population Infected with Tubercle Bacilli, Japan, 1950~2080

—— : Model(1) ..... : Model(2) — : Model(3)

において結核が根絶基準に達する暦年を推計したが、根絶年を予測するにあたり、感染危険率の年齢依存性の影響は非常に小さいことがわかった。ただし、感染危険率の減少速度の変更に関してはその減少速度を、どの程度に設定するかで、根絶年の予測がかなり違ったことは確かである。しかも、変更後の減少速度の根拠とした若年者のうち、若い成人の罹患率の減少速度は、ごく最近ますます低下し<sup>11)</sup>、これを考慮すると、根絶年はさらに遅れることも予想される。しかし、鈍化が最も激しいといわれる 20 歳代でも、25 歳での既感染率は 1995 年で 3.9%, 2000 年で 2.9% と高齢者に比べ著しく小さいので (Table 2), 全国の既感染者総数への影響は小さい。また、日本の老年人口がピークに達する 2010 年からは、既感染人口も急速に低下し、感染危険率の減少速度を加速させる可能性も考えられる。このようなわが国の結核の状況と、先進諸国との状況を比較検討した結果、わが国の結核は 2060 年頃根絶基準に達するであろうと予測した。

本研究の目的はわが国において、新たな結核対策樹立のための資料を提供することにあったが、この成績が発表されてから、結核予防会が中心となり、1991 年 3 月に結核半減対策推進協議会が発足した。同年 9 月には、厚生省の公衆衛生審議会結核予防部会が、「2030 年代の結核根絶」を最終目標とし、そのための当面の目標として 2000 年までに、①罹患率を 10 万対 20 以下にし、②



**Table 2** The Prevalence of Infection (%) at the Specific Age and the Estimated Proportion of the Population Infected with Tubercle Bacilli, Japan, 1990~2010.

Age (yrs)	Calendar Year				
	1990	1995	2000	2005	2010
5	0.4	0.3	0.2	0.2	0.1
10	0.9	0.7	0.5	0.4	0.3
15	1.5	1.2	0.9	0.7	0.5
20	3.2	2.4	1.8	1.4	1.1
25	5.6	3.9	2.9	2.3	1.8
30	8.9	6.2	4.4	3.3	2.6
35	14.1	9.3	6.4	4.6	3.5
40	22.5	14.5	9.6	6.7	4.8
45	34.9	22.8	14.7	9.8	6.8
50	47.9	35.1	23.1	14.9	10.0
55	60.3	48.1	35.3	23.2	15.1
60	72.6	60.5	48.3	35.5	23.4
65	80.4	72.7	60.6	48.4	35.6
70	85.1	80.5	72.8	60.7	48.5
75	87.9	85.1	80.5	72.9	60.8
80	90.2	88.0	85.2	80.6	72.9
85	92.0	90.2	88.0	85.2	80.6
All	31.2	28.2	25.2	22.0	18.8

小児の結核を根絶する、という具体的な結核対策推進計画を立てるに至った。わが国においても結核根絶のために新たな方策が展開されている。

#### 謝 辞

本研究を行うに当たり、終始、ご助言、御指導を賜りました結核研究所所長 青木正和先生、御校閲を賜りました同副所長 森 亨先生、また発表の機会をお与え下さった総会会長 原耕平先生、座長の労をおとり下さいました青木國雄先生、ならびに今村賞選考委員会の諸先生方に心から御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) 山本正彦：1990年代に日本結核病学会の目指すもの。複十字。1991；221：12-13.
- 2) 大森正子：わが国における結核根絶年の予測。結核。1991；66：819-828.
- 3) Styblo K：The elimination of tuberculosis in the Netherlands. Bull. IUATLD. 1990；65, No. 2-3：49-55.
- 4) 青木正和：結核症の感染と進展—わが国の最近の様相—。日本医師会雑誌。1979；82：561-569.
- 5) 森 亨：結核感染をめぐる諸問題 (2)。結核。1988；63：39-48.
- 6) 森 亨：沖縄における結核の疫学的分析 (1) Styblo のモデルよりみた感染の様相。結核。1971；46：357-364.
- 7) Styblo K, Meijer J, Sutherland I：The transmission of tubercle bacilli, its trend in a human population. TSRU Report No. 1, Bull. IUAT. 1969；42：30-34.
- 8) 良田圭子：本邦に於ける結核感染状況ならびに之が結核死亡率との関係。人口問題研究。1943；4：8-35.
- 9) 人口問題研究所：日本の将来推計人口—平成3~102年—。研究資料第274号, 1992.
- 10) 人口問題研究所：日本の将来推計人口—昭和60~160年—。研究資料第244号, 1987.
- 11) 大森正子：結核罹患率減少速度鈍化の要因。結核。1993；68：581-588.