

総 説

世 界 の 結 核

島 尾 忠 男

財団法人結核予防会

GLOBAL SITUATION OF TB AND ITS CONTROL

Tadao SHIMAO*

Tuberculosis occupies 4th place among major causes of death, and the number of new cases is estimated at 7.25 million in 1997, and 99% of TB deaths and 95% of new TB cases are seen in developing countries. TB had been brought under control in developed countries by applying modern TB control programme including chemotherapy, as basic health infrastructure was already well developed, and their economy can afford cost of control programme including TB drugs. The rapid decline of TB due to the success of TB control in developed countries had lowered the concern on TB, thus bought about the reduction in research grant for TB and difficulty in bringing up successors engaging in TB control. Similar trend was seen also in developing countries, where TB still remains one of most important health problems due to poor quality of the programme caused by poorly developed health infrastructure including man-power, budget and institutions.

New obstacles which hinder the smooth implementation of TB control programme have appeared, and they are the rapid expansion of global population, the move of population, the impact of HIV epidemic on TB and the multi-drug-resistant TB (MDR-TB). The growth of population automatically increases the number of TB cases and gives heavier burden for TB control. TB has moved from developing to developed countries with the move of the population, and currently approximately half of new TB cases in developed countries is occupied by foreign-born patients.

Among several opportunistic infections seen in AIDS cases, TB comes out first as the virulence of tubercle bacilli is much higher than the other germs causing opportunistic infections. The pathogenesis of TB changes markedly among HIV positives, and the incidence becomes much higher, and the time interval from the primary infection to the disease, and that from the detection of the disease to death without any effective treatment are shortened, and the fatality rate becomes much higher. Because of the atypical clinical picture, attenuated tuberculin sensitivity and high incidence of side-effects of TB drugs, in particular thiacetazone, clinical management of HIV positive TB is much more difficult than ordinary TB.

MDR-TB is produced by the bad quality of TB control, and by improving treatment completion rate as well as the cure rate, decline in the prevalence of drug resistance, both

別刷り請求先:

島尾 忠男

財団法人結核予防会

〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-3-12

* From the Japan Anti-TB Association, 1-3-12, Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0061 Japan. (Received 18 Nov. 1998)

primary and acquired, could be expected together with the decline of TB itself.

WHO has made a great challenge with TB after the nomination of Dr Kochi to chief medical officer, TUB in 1989. Currently, Global TB Programme (GTB) is promoting so-called DOTS strategy of TB control, consisting of the commitment of the government to give high priority to TB control, passive case-finding with sputum smear examination by microscopy, directly observed treatment by standardized short-course regimen of chemotherapy, well-organized logistics for TB drugs, and the provision of reporting and monitoring system of TB including the evaluation of treatment outcome by cohort analysis. Marked achievements have been obtained in several countries introduced DOTS strategy.

Japan is asked to intensify its efforts in international cooperation in TB control.

Key words : Global TB situation, HIV epidemic and TB, MDRTB, DOTS

キーワード : 世界の結核, HIV と結核, 多剤耐性結核, DOTS

1. はじめに

世界各国との交流が増え、国際化が叫ばれる中で、結核問題も国際的な視野で見る必要があると思われるので、世界の結核の現状と、それに対してどのような対策が行われているかについて、概要を紹介する。

2. 世界の結核の現状

疾病の蔓延状況を知る方法としては、各国が日常統計として取っている死亡率、罹患率などの値、標本調査を利用する結核実態調査の成績からの推計、理論疫学的な推計の3つがある。日常統計の数字は、その国の中で結核の動向を知るのには役立つが、統計の正確度、患者の定義などが国によりかなり異なり、国際的な比較は、ことに途上国の場合には難しい。標本調査にはかなりの人手と経費が必要であり、有病率や対策普及状況に関するデータは得られるが、罹患率はよほど工夫しないと得られない。ツベルクリン反応の成績から、年間感染危険率を計算し、この値が少なくとも先進諸国で結核が多かった時代には塗抹陽性肺結核の罹患率や結核死亡率とよく相関することが明らかにされて、年間感染危険率が国際的な結核問題の大きさを推定する指標として広く用いられるようになった¹⁾。

まず結核が世界の保健医療の中で占める状況を知るために、WHOの1998年度のThe World Health Report²⁾から1997年における世界の主要疾病の状況を引用すると、表1のようになっている。この表に示した結核の数字は、世界各国で行われたツベルクリン反応の成績から算出した結核の年間感染危険率を基にして、他の資料も参考にして推計した値である。ただ、新生児に対

するBCG接種の普及に伴い、この方法による推計が困難になってきており、これに代わる結核問題の大きさを知る方法の開発が今後の緊急な課題となってきている。表1で見ると、結核は1年間の死亡数で291万人で第4位であり、年間に発生する患者数は725万人、1997年のある時点での患者数1,630万人、そのため日常生活に大きな制約がある者は842万人となっている。因みに1997年度の報告では、死亡は300万人、発生数は740万人とされており、死亡、発生数ともやや減少しているのは、後に述べるDOTS戦略普及の効果を考慮したためと思われる。発生する患者の95%、結核による死亡の99%が途上国で起こっており、結核は典型的な南北問題である。

3. なぜ途上国の結核対策が失敗したか

1944年に最初の抗結核薬としてSMが開発され、次いでPAS、続いてINHが結核に有効であることが明らかにされ、先進諸国ではこれらの抗生物質や化学療法剤を採り入れた結核対策を行うことによって、結核は急速に減少した。先進諸国では保健医療のインフラが整備されており、薬剤費を含む対策を行う費用を賄うだけの経済的な基盤も整っていたからである。

先進諸国で結核対策の成功で結核が急速に減少した結果、結核問題はもう片づいてしまったという間違ったイメージが生まれ、結核に対する研究費が削減され、後継者を育てることも難しくなった。このような動きが、指導者は先進国で卒後教育を受ける機会が多い途上国にも伝わり、結核は問題の重要性にもかかわらず途上国でも軽視されることになった。保健医療のインフラが整備されておらず、対策の経費も十分でない途上国に抗結核薬

表1 1997年における全世界の主要疾患

Diseases/conditions (based on ICD-10)	Deaths		Cases			Persons with severe activity limitation	
	Rank	Number (000)	Rank	New (incidence) (000)	Rank (prevalence) (000)	Rank	Number (000)
Ischaemic (coronary) heart disease	1	7 200	
Cerebrovascular disease	2	4 600		...	9 000		...
Acute lower respiratory infection	3	3 745	3	395 000
Tuberculosis	4	2 910		7 250	16 300		8 420
COPD	5	2 890		...	5 600 000		...
Diarrhoea (including dysentery)	6	2 455	1	4 000 000
HIV/AIDS	7	2 300		5 800	30 600		...
Malaria	8	1 500-2 700	2	300 000-500 000
Prematurity	9	1 120	
Cancer of trachea, bronchus and lung	10	1 050		1 190	4 465		...
Measles	11	960		31 075
Birth asphyxia	12	920	
Occupational injuries		330	4	250 000	...	8	25 000
Occupational diseases		...	5	217 000	...	9	20 000
Trichomoniasis		...	6	170 000	113 000		...
Mood (affective) disorders		...	7	122 865	8 340 000	1	146 000
Chlamydial infections		...	8	89 000	85 000		...
Hepatitis B		605	9	67 730
Gonococcal infection (gonorrhoea)		...	10	62 000	23 000		...
Amoebiasis (<i>Entamoeba histolytica</i>)		70	11	48 000
Whooping cough (pertussis)		410	12	45 050
Iron deficiency anaemia		1 1 788 600		...
Neck and back disorders		2 1 039 200		...
Goitre		3 844 700		...
Hypertensive disease		4 690 600		...
Anxiety disorders		6 400 000		...
Arthritis and arthrosis		7 354 500		...
Ascariasis (roundworm)		60		...	9 250 000		...
Schistosomiasis		20		...	10 200 000	3	120 000
Hepatitis C		11 170 000		...
Malnutrition including PEM		370		...	11 170 000		...
Hearing loss (41 or more decibels)		123 000	2	123 000
Lymphatic filariasis		119 100	4	119 100
Cretinoids		49 600	5	49 600
Mental retardation (all types)		60 000	6	36 000
Schizophrenic disorders		...		4 500	45 000	7	27 000
Cataract-related blindness		19 340	10	19 340
Cretinism		16 500	11	16 500
Dementia		200		2 610	29 000	12	15 950

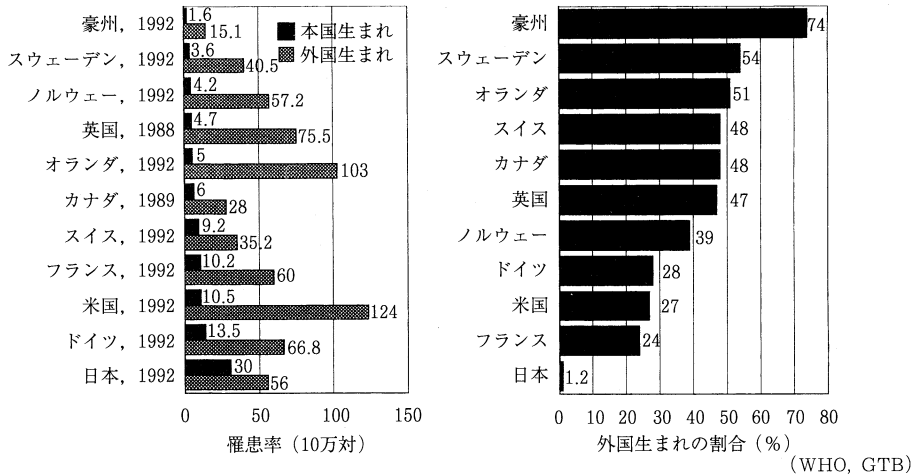


図1 先進諸国の結核罹患率と外国生まれの患者の割合

表2 HIV 感染有無別にみた結核の発生病理の比較

	HIV (-)	HIV (+)
発病率		
初感染	生涯10%	30%以上
既感染	年間0.1%	年間1%以上
感染から発病までの期間	数カ月以上	数週間
発病から死亡までの期間 (有効な治療がない場合)	早くて数カ月, 通常は2-3年以上	数週から数カ月
致命率 (上と同じ条件)	約50%	約80%
重感染による発病	ない	ありうる

が導入された結果、治療中断例が多く、治療率は低く、耐性例も多く発生し、先進諸国のような結核の減少は見られなかったが、結核問題を軽視する風潮は変わらなかった。

結核が慢性感染症で、氷山と同様にその本当の大きさを知ることが難しいこと、結核は恵まれない階層に多く見られ、その声が為政者に届きにくいことも、結核問題軽視の基盤にあると考えられる。

4. 結核に強く影響する新しい要因の出現

このような状況のところに、今後の結核問題に大きく影響しうる新しい要因が出現してきた。これらは、人口の増加と移動、HIV 感染流行の影響と抗結核薬の効果

の期待しにくい多剤耐性の結核の増加である。

「人口の増加」

世界の人口は途上国を中心に非常に勢いで増加している。出生率の増加に、Expanded Programme on Immunisation (EPI) による予防接種の普及で乳幼児の死亡が減り、青年に達する者が増加した。そこで罹患率が変わらなければ、人口の増加は発生する患者の絶対数の増加につながり、結核対策への負担が増大する。

「人口の移動」

最近の20年間は、人類の過去の歴史に見られないほど、人の移動が多かった時期であった。途上国から先進国へは、移民、難民、季節労働者などの形で多くの人が入り、国内でも内戦や農地の荒廃に伴い多くの人移動した。先進諸国からは多くの人用務や観光で途上国を訪れるようになった。移民や難民の多くが大都市にスラムを作って住み着いている。結核もこのような人の動きとともに移動し、先進諸国では図1に示したように、新登録患者の半数前後が外国生まれの患者で占められるようになってきており³⁾、自国生まれの者の結核は早晩解決するであろうが、自国内の外国生まれの者の結核問題の解決はかなり先のこととなる。

「エイズ流行の影響」

最近十数年間に大きな問題として出現したのがエイズであり、その結核への影響は大きい。HIV 感染の進行に伴い免疫が低下すると、種々の日和見感染が出現するが、結核菌のヒトに対する毒力は、他の日和見感染の原因となる菌よりかなり強いので、CD4リンパ球の数が400を切ったあたりから、結核感染者では結核の発病が起りうる。

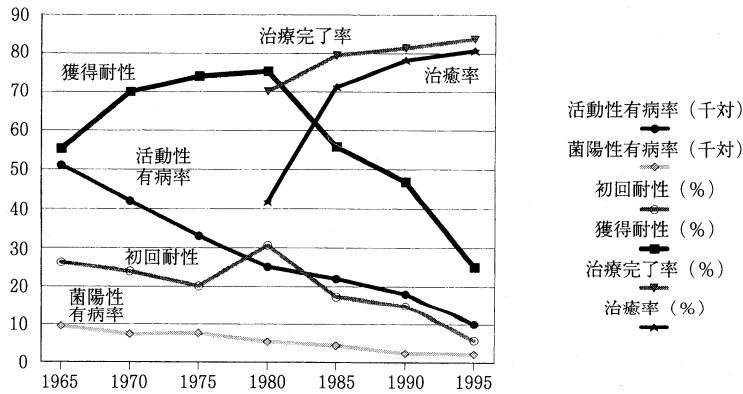


図2 韓国における結核実態調査での有病率，耐性例の頻度と治癒率，治療完了率の推移

結核は HIV 感染者で最初起こりうる感染症である。HIV 感染者に見られる結核は、通常の結核とかなり異なっている。発生病理の違いをまとめると表2のようになる。発病率の上昇，感染から発病，発病から治療が行われないか無効な場合（例えば多剤耐性結核菌感染例）の死亡までの期間の短縮が見られる。発病から数週間で約80%の処例が死亡する事例が米国では HIV 感染者を収容した施設での多剤耐性例による院内感染で多発しており，HIV 感染者に見られる結核は通常の慢性感染症から，極めて予後の悪い急性感染症に変貌していることが注目される。

結核の蔓延が少ない国で，HIV 感染者に見られる結核は初感染に引き続き発病する者が少なくないため，通常の慢性肺結核と異なる病像を示すことが多い。また遅延型過敏症が弱いため，ツベルクリン反応が弱い者が多く，空洞形成が少ないことも HIV 感染者に見られる結核の特色の一つである。抗結核薬，特に thiacetazone の副作用が増加し，Stevens Johnson 症候群も時に見られることから，アフリカでは患者の治療にも支障が生じている。

「多剤耐性結核」

多剤耐性結核患者は治療が困難であり，治療には多額の医療費と専門技術を必要とし，この患者から初感染を受けると，化学予防での発病防止が難しく，発病すると治療が困難になるなど，結核対策の上でも，患者の診療の際にも大きな問題である。幸いに初回多剤耐性例は未だそれほど多くないが，治療失敗例には当然ながらかなり高率に見られている⁴⁾。

多剤耐性結核は，不適切な処方，不規則な服薬など，精度の悪い対策の産物であり，発見された患者の治療率を向上させれば，多剤耐性を含めて初回，獲得いずれの

耐性患者の頻度も低下することは，図2に示した韓国での経験からも明瞭に示されている^{5)~7)}。多剤耐性患者を発生させないための，治癒率の向上を含む結核対策の強化が最も重要である。

5. WHO の世界結核対策戦略

このような結核の蔓延状況に対して，WHO では古知新氏が1989年1月に本部の結核担当課長に就任後，めざましい対応を示した。その動きを時を追ってまとめると，表3のようになる。呼吸器症状があり受診した者の痰の塗抹標本の顕微鏡検査による患者の発見と，患者の確実な治療という方針は従来どおりであるが，確実な治療のために，DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course) を戦略の核として導入し，さらに抗結核薬を確実に供給できる体制を整備し，また登録や報告の制度を整え，治療成績をコホート調査で評価できるようにし，また結核対策を優先施策とすることを政府に確約させる一連の施策を DOTS 戦略と呼んでいる。

その契機となったのは，東アフリカで IUATLD (国際結核肺疾患予防連合) の支援の下に行われたフィールドへの短期化学療法導入の試みである。治癒率を向上させるのには，当初2カ月の治療を確実に行うことが最も重要と考えた Styblo 博士は，患者を2カ月間入院させ，確実に服薬させ，フィールドの条件で80%を超える高い治癒率を得ることができた。種々の保健医療施策の費用・効果を新しい手法を用いて分析した Murray 博士らは，Styblo 博士らの手法による鏡検による患者発見と短期化学療法からなる結核対策は，最も費用・効果の良い施策の一つであることを明らかにした⁸⁾。確実な服薬の手段として，毎日服薬を保健医療従事者の目の前でを行う方式は従来から DOT として試みられてきたが，

表3 WHOの最近の結核に関する動き

- ・1989.1. 古知新博士 WHO 本部の結核担当課長に就任
- ・1989-90 現状分析と今後の対策の方向について検討
- ・1991 結核対策強化の決議を執行理事会と世界保健総会で採択。2000年までの目標として、塗抹陽性新患の治癒率を85%、患者発見率を70%、結核の多い途上国の対策の支援、ORの実施、研究開発の強化で実現
- ・1991.5. CARG (調整, 助言, 検討委員会) と TRAC (学術研究助言小委員会) を組織
- ・1993.4. 結核非常事態を宣言
- ・1995 TUB (結核対策課) が GTB (結核対策本部) に昇格
- ・1996 DOTS を世界結核戦略の銘柄名に採用
- ・1997 3月24日を世界結核デーに指定

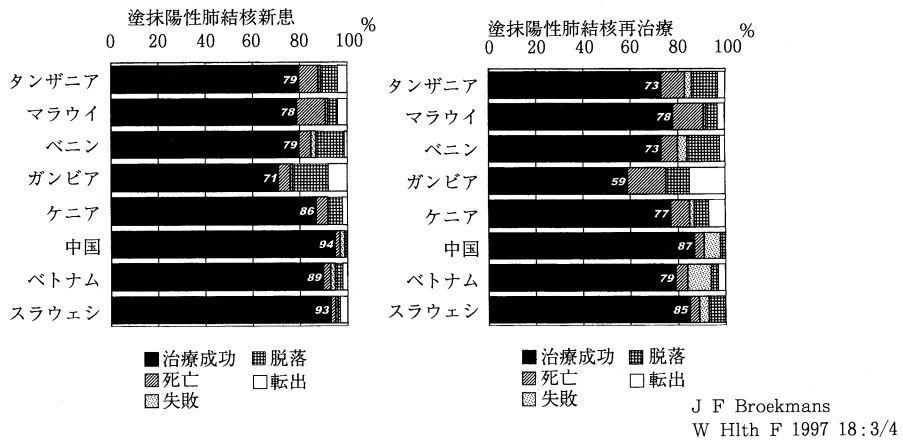


図3 DOTS 戦略を採用した国での塗抹陽性肺結核患者の治療成績

これに短期化学療法を組み合わせ、標準処方に従って少なくとも治療開始後2カ月はこの方式で治療するやり方をDOTSという考え方にまとめ、これを新しい結核対策戦略の銘柄名として用い、強い印象を与えながら世界各国にその採用を要請したのは、WHOの世界結核対策本部 (GTB, Global TB Programme) のアイデアであった。初期にDOTS戦略を採用した国の、コホート調査による治療成績を図3に示してある。全般的にかなり良い成績が得られ、目標である治癒率85%を達成している国も多い⁹⁾。WHOは、図4に示したように、DOTS戦略の今後の推進が世界の結核の推移の今後を左右するとして、この戦略の受け入れをなるべく早く行うように、加盟各国に働きかけている。

6. 日本の役割

「結核対策に対する国際協力の実績」

日本の国際協力の実績は、1950年代にさかのぼる。1940年代末期にすでに完成していたBCGワクチンを凍結乾燥して大量生産する技術を、さらに改良を加え、特許を取ることなしに世界に公開した。当時の結核対策ではBCG接種に依存する部分が多いことを考慮しての決断であった。1957年に製造されたTokyo-172と呼ばれる菌株を用いた製品は、WHOの標準製品に指定されている。

WHOに対する職員のパイオニアも、1957年の東医師を始めとして、本部、地域事務局に延べ5名が派遣され、本稿を執筆している1998年10月現在、2名が在勤中である。

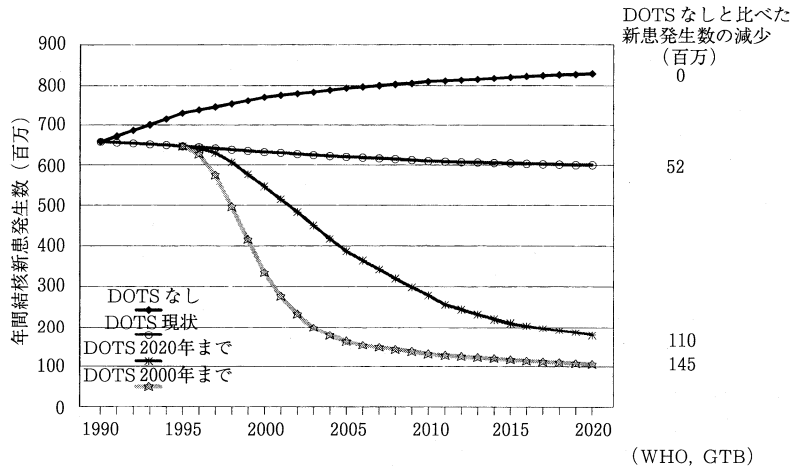


図4 DOTS 戦略採用の有無と時期別にみた結核新患発生数の動向

また専門委員，短期顧問，臨時顧問として多くの日本人が結核対策関係業務に派遣されている。長年の実績により，結核予防会の結核研究所は，1982年に結核の研究と研修についてのWHO協力センターに指定された。筆者は1987年から1990年まで3年間，WHOの執行理事を務めた。

国際結核肺疾患予防連合（IUATLD, International Union Against TB and Lung Disease）には1952年に加盟し，予防会の幹部職員が交代に理事として運営に協力し，学術専門員会の委員となり，分担金は米国に次ぐ第2位で，経済的にも協力している。

途上国の結核対策についての二国間協力の歴史も古い。筆者は1960年にアラブ連合（現在のエジプトとシリア）に結核対策の専門家として派遣され，このころからアジア諸国を中心に，海外技術協力事業団（OTCA，後のJICA）から多くの日本人の専門家が派遣されている。途上国の結核対策に協力するOTCAが行うプロジェクトには，1974年に始まったタンザニアへの協力を筆頭に，アフガニスタン，ネパール，イエーメン，ソロモン，フィリピンなどを対象に行われ，現在ネパール，イエーメン，フィリピンのプロジェクトが進行中である。

途上国への協力の今一つ有力な業績としては，結核対策についての国際研修コースの開催がある。OTCAが組織した第1回の結核対策に関する集団研修コースは1963年に結核研究所が委託を受けて行われた。このコースは1967年からはWHOとの共催になり，毎年数名の海外の著名な学者を講師として招聘することが可能となった。その後1973年からは，上級コースを開設した。このコースは本来は一度受講した者を何年かの実務経験の

後，再度高度な研修を行うコースであるが，研修期間が短いため，多忙な高級職員が参加しやすく，以前の研修の経験なしに参加する者が過半数を占めている。胸部外科のコースが1965年から開始されたが，このコースは途上国の結核対策における結核菌検査の重要性を考慮して，1975年からは結核菌検査コースに変更された。これらの研修を終了した者は77カ国から延べ1,500名に及び，その大半が世界各地で結核対策の第一線で活躍している。

研究面での国際協力では，1965年に始まった日米医学協力計画がある。日米協同でアジアに多い疾病を対象に研究を進めるという新しい試みで，結核もその中に入っており，結核専門部会が主として結核免疫の機序など基礎研究を中心に米国側と密接な協力の下に研究を展開し，1996年からはハンセン病部会と統合して研究活動が続けられている。

結核予防会も，独自の国際協力として，1993年からネパールのルンビニ地区でネパール結核予防会と協力して高い治癒率達成を目標としたモデル・プロジェクトを開始し，1997年からは同様なプロジェクトをインドネシア予防会との協力でジャカルタ市内で始め，双方とも現在継続中である。また1994年以降，日本財団の支援を得て，アジア諸国で結核問題についてのセミナーを開催し，各国の結核対策の発展を支援している。

「今後の課題」

このような世界の結核の状況に対して，日本は今後何をするべきであろうか。結核対策の根幹になるのは，対策の中核となる要員の養成であり，結核研究所がJICAの委託を受けて行っている国際研修コースは維持し，新

しい事態に適応しながら発展させる必要がある。結核対策について JICA の行う二国間協力への支援も、計画や評価への参加、専門家の派遣などを通じて継続する必要があり、十分な国際要員が養成できれば、拡大も考慮するべきであろう。

WHO の結核対策には、古知課長就任の初期から技術、財政の両面から支援してきており、GTB に対しては 1998 年 10 月現在、部長以外に本部に 1 名、東地中海地域事務局に 1 名の日本人専門家が職員として派遣されており、適切な人材が得られれば、派遣職員は増やしたい希望があるが、人材を欠くのが現状である。若い学会会員諸氏の中から、途上国で仕事をすることを希望する者が輩出することを期待したい。

技術と経済力を持つ日本に対する世界からの期待は大きい。これに応える活躍を次の世代が行ってくれることを願っている。

文 献

- 1) Styblo K, Meijer J, Sutherland I: The transmission of tubercle bacilli. Its trend in a human population. Bull IUAT 1969, 42: 1-104.
- 2) The World Health Report 1998. World Health Organization. Geneva, 1998.
- 3) Information from GTB, WHO. 1995.
- 4) The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1994-1997: Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. WHO Global Tuberculosis Programme, Geneva, 1997.
- 5) Report on the 7th tuberculosis prevalence survey in Korea. The Ministry of Health and Welfare, Korean National Tuberculosis Association, 1995.
- 6) Kim SJ, Bai GH, Hong YP: Drug-resistant tuberculosis in Korea, 1994. Int J Tuberc Lung Dis. 1997, 1: 302-308.
- 7) Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, et al.: Cohort analyses of the treatment of smear positive pulmonary tuberculosis patients under programme conditions in Korea, 1983-1994. Int J Tuberc Lung Dis. 1998, 2: 365-371.
- 8) World Development Report 1993. Investing in Health. (p.93) Oxford University Press, New York, 1993.
- 9) Broekmans JF: Success is possible but it has to be fought for. World Health Forum 1997, Vol 18: 243-245.