

## オープニング・レクチャー I

結核研究50年  
—学んだことと今後の研究への要望—

島尾忠男(結核予防会)

EBM(Evidence based medicine), EBC(Evidence based control)と結核病学

最近臨床医学の領域では、EBM(Evidence based medicine)という言葉が良く用いられている。学問的な根拠に基づく医療をおこなうということであるが、個人を対象とする臨床医学でのEBMだけでなく、集団を対象とする衛生行政においても、学問的な根拠に基づく対策(EBC, Evidence based control)が行われなければならないことは当然といえよう。50年間一研究者として見てきた結核病学の発展、さらにはその前に先人の行ってきた業績を振り返ると、結核病学は正にEBM、EVCを行うための研究を積み上げてきており、これらの成果に基づいて行われてきた日本の結核対策や結核患者の診療によって、第二次大戦後あれほど蔓延していた結核を、世界で最も早く減らすのに成功したことを誇ってもよいと考える。

## 初感染発病学説

EBCの出発点となったのは、岡沼道の初期変化群の病理学的な研究に始まり、小林義雄のツ反陽転者から胸膜炎の発生の観察、千葉、所沢の陽転者のX線検査による追跡によって確立された初感染発病学説である。明治に入り、社会の近代化、工業化と共に結核は日本に蔓延したが、大正から昭和の初期までは、その主な犠牲者は青年層であった。日本では青年期に結核の初感染を受け、引き続き発病し、進展し、死に至る者が多いことが明らかにされた。

(1) 初感染後早期に発病する者が多く、(2) 初感染後は強い免疫が成立し、外来性再感染による発病の恐れはなく、(3) 初感染後長期間経って起こる発病は内因性の再燃によるとするのが初感染発病学説の基本にある考え方である。これに基づいて、感染の防止(当時は実際には不可能)、発病阻止(BCG接種が実用化)、早期発見(間接撮影で可能)、発見患者の治療(当時は不十分)という結核対策の4原則が確立された。

## 結核対策に用いられる手技の研究

BCG接種については、昭和10年代に日本学術振興会第8小委員会による共同研究が行われ、その中には阪大の今村教授が看護学生について行った研究

のように、今日でいう無作為割り当て法を用いた研究があり、発病や死亡を防ぐ上での著明な効果が確認され、接種が実用化された。さらに、日本の研究者は世界に先駆けてBCG凍結乾燥ワクチンの大量生産に成功し、この成果によって安全試験で安全性を確認した上で、力価の安定したワクチンの供給が可能になり、この技術は特許を取らずに公開され、世界の結核対策にも大きく貢献した。

間接撮影という技法は、古賀良彦が蛍光板の画像をカメラで撮影する技術を開発したものであり、これに岡・隈部らの胸部X線所見を病理所見と比較する読影技術を組みあわせ、集団検診が可能になった。間接撮影の有所見者に精密検診を行い、治療の要否を決める一連の集団検診法が開発され、無自覚の結核患者の早期発見が可能になった。

## 健康と経済

結核が高度に蔓延している集団で、検診を1年に2回高い制度で行い、患者を早期に発見し、治療は専門施設に委託して行い、職場内での感染を断つことによって結核を急速に減らすことに成功したのが戦後の日本の大企業である。大企業でのこの成果は生産性の向上に直結し、これが日本全体のGNPを増やし、保健福祉予算の増額、結核の減少をはじめとする健康水準の改善につながり、さらに生産性が向上するという健康と経済との間の成長するスパイラルが描かれた。

## 標本調査法

無作為抽出法による標本調査法の進歩と全国に保健所網が整備されたことで、全国の結核蔓延状況を把握することが可能となった。1953年に行われた第1回結核実態調査によって、未発見患者を含む結核の蔓延状況が、初めて性別、年齢階級、地域、職業別など、対策を適切に行うために必要な背景要因別に明らかにされ、健康診断対象の全国民への拡大が行われた。これもEBCの一つである。

## 患者の登録、管理制度

発見された患者の追跡調査から、治療を始めなかったり、途中で中断する患者が少なくないことが明らかにされ、患者を登録し、適切な指導を行い、

治療を中断した者に対する対応策を取るための患者管理制度が都道府県の衛生部局や保健所との共同研究で導入された。その際、患者管理の基本になる疫学的な情報収集や、治療の要否、終了の時期、削除の時期を適切に判断するための活動性分類も、管理集団の種々の有所見例を治療の有無、期間別に追跡した成績の中から、悪化率を指標として制定された。

化学療法については、処方組み合わせについては国立療養所を中心に無作為割り当ての研究が行われ、より有効な処方が開発され、標準処方として結核の治療方針や医療の基準に採用された。

#### 結核減少への対応

このように、集団検診とBCG接種、発見された患者に対する適正医療の普及を中心に、後に患者管理と感染性患者の入院枠の拡大を加えて行われてきた日本の結核対策は、結核病学の成果を基盤に、EBM、EBCとして展開されてきたが、対策の成果が表れて検診による患者発見率が低下した後の検診の意義、BCGの再接種のあり方などについては、十分な学問的な検討が行われないまま、欧米諸国での経験に学びながら、若年者に対する検診の削減やBCG接種の定期化が行われた。

RFPを含む強化処方による短期化学療法は、新潟県内を二つの地域に分け、従来の処方との比較で短期化学療法の優秀性が認められ、結核医療の基準に採用された。PZAを含む処方による6カ月治療も、世界の成果を追試する形でその優秀性が認められ、結核医療の基準に採用された。糖尿病患者では治療期間を9カ月まで延長するほうがよいとすることも最近の臨床研究の成果の一つである。

#### 今後の課題

最近の結核蔓延状況は、罹患率の減少速度の低下

から再増加、塗沫陽性結核の増加、集団感染の多発と多様化、院内感染の頻発、大都市を中心とする超高度蔓延地区や多剤耐性結核例の存在など、いくつかの難問を抱え、1999年7月には結核緊急事態宣言が出される事態となった。このような状況下で、今後、EBM、EBCとしての結核対策、結核患者の診療を行うには、どのような研究課題に取り組むべきであろうか。

先ず重要な課題は高年者の結核の発生機序に関する研究であろう。初感染発病、内因性再燃、外来性再感染の割合を明らかにすること、そして恐らく依然として最も多いと予想される内因性再燃の機序とワクチンを含むその防止法の開発である。

BCGを上回るワクチンの開発や、その基礎となる結核免疫の程度を測定する方法の開発も重要な課題である。診断の領域では、より迅速で正確な活動性結核の診断法、より短期間で結核を治せる新薬や処方の研究が望まれる。

これらの領域における成果は、日本だけでなく、世界の結核問題を解決するためにも非常に役に立つ研究であり、結核菌の遺伝子の全構造が解明された現在、どの部分が菌の毒力や薬剤耐性、免疫の発生などと関連するかを解明し、また免疫発生の機序におけるサイトカインの役割をより明確にすることにより、飛躍的な進歩が期待できる。これらの研究活動を外国との共同でさらに活性化することも今後の課題であろう。

新しい手段が開発されるまでの当面の課題としては、高危険群からの発病阻止、ホームレスなどの患者に対する日本型DOTSの開発、BCG再接種の効果の解明、コホート調査を含むサーベイランス体制の強化とその対策への改善などが優先課題であろう。

## 〈特別講演〉

### I. 21世紀の化学療法

(社団法人北里研究所所長) 大村 智

### II. BCG ワクチンのありかた

(結核予防会結核研究所所長) 森 亨

### III. The Immune Response in Human Tuberculosis - Relevance to TB Control

(New Jersey Medical School) Jerrold J. Ellner

### IV. The Medical and Surgical Management of

Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)

(National Jewish Medical and Research Center) Michael D. Iseman

## 特別講演 I

## 21世紀の化学療法

大村 智（社団法人北里研究所）

“Golden era”（1940～1960年）で基本的な抗生物質が発見され、それらの化学修飾により多くの化学療法剤の開発が続いたが、従来のものと作用機序の本質は変わっていない。一方、過去20年間で新たな感染症は30種類以上も報告され、治療法もいまだに確立されていないものも多い。現在、世界的に結核、マラリア、コレラなどが再び猛威を奮い出している。なかでも結核やマラリアは薬剤耐性化が深刻になっており、化学療法剤の前途は厳しいと言わざるを得ない。

さて、全ての細菌の染色体DNAは0.6～9Mbの範囲に収まるものと考えられるが、*Staphylococcus aureus*を例にとれば、2.5Mbに約2,000個の遺伝子がコードされている。このうち10%（200遺伝子）が菌の生育に必須な遺伝子（house keeping genes）と考え

られるが、その約5%が既存の化学療法剤のtargetとなっているに過ぎない。細菌は病原菌の病原性遺伝子の役割がより詳細に知られるようになり、今後は付着性、侵入性などの病原性に関わる遺伝子もtargetとして考えられる。また、従来の化学療法剤のように抗菌、静菌作用を有するものに加え、今後は宿主の免疫力を高める薬剤などを含め“抗感染症薬（antiinfective drug）”と表現される、より拡大された概念をもった薬剤の開発を進めることが必要である。そこで今回は“抗感染症薬”という新しい概念の下で研究されていくであろう項目をいくつか取りあげ、その可能性を考えてみたい。

次いで、評価されるべき化合物をいかに供給して行くかについて、特に微生物の遺伝子操作による新規物質など新しい流れについても述べる。

## 特別講演Ⅱ

## BCGワクチンのありかた

森 亨（結核予防会結核研究所）

BCG 接種をめぐる疑問について最近の知見によって整理し、関連する日常の対応についてどのように考えることが最も合理的かについて検討したい。

## 1) 有効性と全体的効果

様々な型の有効性に関する証拠がこれまでに挙げられてきたが、その結果の「ばらつき」が問題とされ、これがときに効果に関する消極論の源泉となってきた感がある。近年のメタアナリシスにみるように、証拠の質の注意深い検討から、最近ではその有効性に関する議論はようやくそれを認める方向でまとまったといえよう。ただし有効性が成立するための条件などについては以下にみるようにきわめて多くの問題が残されている。

一方、臨床試験ではなく、実際に行われている接種プログラムが対象人口にどれほどの効果を与えているのか、これは接種プログラムの存廃を議論する上で重大である。この観点から日米の結核患者発生動向の比較をを中心に検討を行う。

## 2) 効果の原理と効果持続期間

ヒトにおける BCG による発病予防の原理自体も明確でないまま、現象論的に「有効期間は 10～15 年」という考えが一人歩きしている。これについては効果の機序を 2 通り想定し、これを数学モデルに組み入れ、英国の野外試験において観察された効果水準の 20 年にわたる経過を模擬し、比較した。ここで想定した機序とは、①接種後一定期間内に起こった感染に対して作用し、菌の肺内への定着を阻害し、これによってその後の発病リスクを小さくする、②接種後に起こった感染からの発病のリスクを一定期間にわたって抑制する、というものである。これまでの多くの疫学モデルは②を暗黙のうちに仮定している。動物実験では①、②を区別したモデルができていくということも、従来この機序の議論の障害となってきたと思われる。

## 3) 再接種の効果

再接種は所接種の効果が減弱ないし消失した者に再度接種を行い、抵抗性を増強ないしあらたに賦与しよ

うとするものである。これの有効性に関する人体での観察は数も少なく、成績も一致しない。最近のマラウイにおける RCT の知見（効果なし）も実施条件は問題なしとしない。一方実施上も以下のような問題が適される。①再接種の対象選定の方法に妥当性がない、②以前の接種の残存効果が再接種による効果を妨害するかも知れない。②はさておいて、再接種に関してもさきに 2) で論じた効果の機序や持続時間に関する仮説のもとにその効果に関する理論的な可能性をモデル的に検討する。最近の日本の状況では現行の方式による効果は、いずれのモデルを仮定しても相当限られていることが知られる。この可能な利益と、コッホ現象を中心とした再接種の副反応という不利益のバランスは考慮すべき課題である。ただしこのモデル分析は乳幼児期の接種が一律に標準的な技術で行われていることを前提にしているが、実際には技術的にかなりのばらつきがあり、小中学校の再接種がそのような初接種の技術的不備を補っている可能性があることは注意しなければならない。

なお、医療職員に対して再接種が勧告されることがあるが、この政策についても効果の可能性をモデル的に検討する。

## 4) 日本における BCG 接種全廃の意思決定

発表されている WHO や IUATLD の BCG 接種プログラム中止の基準はかなり便宜的なものであって理論的には受け入れがたい。最終的には Rouillon らが示したようにその政策の健康上の利益・不利益と経費上の利益・不利益のバランスに対する主観的な判断（国民の総意）によって決定されるべきである。現行の日本の BCG 接種プログラムは、結局かなりの経費をかけながらも、わずかとはいえ健康上の利益をもたらしている。このバランスがどのようになったときに、政策決定者が「不当に高価な政策である」との断を下すのかにかかっている。1970 年代に集団 BCG 接種を廃止したスウェーデンとバランスシートの比較を行う限り、日本の現状は直ちに廃止すべき段階にはない。

## 特別講演Ⅲ

## The Immune Response in Human Tuberculosis-Relevance to TB Control

Jerrold J. Ellner, M.D. (New Jersey Medical School)

Clinical TB poses a number of immunologic riddles of particular relevance to control of this disease. Perhaps most central concerns protective immunity: What is it? Why does it fail in 10% of infected people? Can it be boosted through vaccination or immunotherapy? In the absence of animal models closely resembling human disease, the answers must come from clinical studies. In active pulmonary TB (PTB), peripheral blood mononuclear (PBMC) responses to crude MTB antigens are depressed in direct relationship to the extent of disease. Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) responses are more depressed in far-advanced PTB than moderately-advanced disease. The predominant mechanism responsible is a decrease in circulating IFN- $\gamma$ -producing cells associated with increased spontaneous and antigen-induced programmed cell death and an increase in IFN- $\gamma$  producing cells in the lung. The defect in IFN- $\gamma$  production is sustained even one year after completion of treatment. Superimposed on the primary T-cell abnormality is a transient overproduction of the immunosuppressive cytokines IL-10 and transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ). Monocytes activated in the course of the infection and restimulated *in vitro* by MTB antigens are the source. Studies in household contacts have assessed these cytokine networks in infection and disease. IFN- $\gamma$  production by PBMC correlates with infection, but not disease as it remains normal in infants and children with co-prevalent TB and adults with minimal PTB. Nonetheless, IFN- $\gamma$  is the best available correlate of protective immunity. Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) levels are increased and may be useful as a marker of the evolution of infection/disease. In TB/HIV coinfection, IFN- $\gamma$  production is more compromised due to the extensive primary T-cell abnormality. IL-12 reconstitutes IFN- $\gamma$  production *in vitro* in TB with or without HIV. TB also impacts on HIV infection by activating cells that harbor latent HIV which promotes viral replication, accelerating the immunodeficiency and limiting survival.

Immunotherapy may shorten the course of conventional chemotherapy or serve as an adjunct in the treatment of multidrug resistant TB. Trials have/are being conducted of *Mycobacterium vaccae*, IL-2 and aerosolized IFN- $\gamma$ . In TB/HIV, a further role of adjunctive therapy is to block cytokine production and thereby block viral replication. Pentoxifylline, thalidomide and prednisolone have/are being studied for this purpose. These and other pieces of the puzzle have filled in over the last two plus decades, largely through the dedication of two research teams worldwide, my own and that of Dr. Tsuyuguchi in Osaka.

## ヒトの結核症の免疫—その予防と治療を考えに入れて

Jerrold J. Ellner, M.D. (New Jersey Medical School)

臨床におけるヒトの結核には、特にその制圧を考えた場合、幾つかの免疫学上の謎が含まれている。その最たるものは防御免疫に関わる謎であろう。一体、結核の防御免疫とは何か？なぜ感染したうちで、10%の人には防御免疫がつかなく発病するのだろうか。この場合、ワクチンや免疫療法で免疫を高め得るだろうか？ヒトの結核症をそのまま動物実験で再現し難い今日、その解答は臨床の研究に求めねばならない。活動性の結核においては、末梢血リンパ球(PBMC)の結核菌の粗抗原の刺激に対する*in vitro*での反応は低く、それはまた、病気の広がりやを直接反映している。すなわち、IFN- $\gamma$ の産生は、中等度進展結核に比較し、重症症例ではより低下している。これは主として末梢血中のIFN- $\gamma$ 産生細胞数の減少による。そしてこの減少は、抗原特異的、非特異的の刺激によるアポトーシスによる。一方、肺ではIFN- $\gamma$ 産生細胞の増加が見られる。このIFN- $\gamma$ 産生能の低下は、治療を完了して1年経過してもなお持続している。第一義的なT細胞の異常に加えて、免疫抑制サイトカインであるIL-10、TGF- $\beta$ の一時的な活性の増強が見られる。これは感染により*in vivo*で単球が活性化され、さらに*in vitro*で結核菌抗原で刺激されることによる。家族内感染の調査から、結核の感染と発病において、サイトカイン・ネットワークが存在することがわかってきた。PBMCによるIFN $\gamma$ 産生は結核感染と相関するが、乳幼児の結核や成人でも病

巣の小さい肺結核では正常でとどまる。それでも、IFN- $\gamma$ は現在、防御免疫を表すに最も良いマーカーである。一方、TNF- $\alpha$ 活性は増強しており、感染/発病したかどうかのマーカーとはなり得る。結核/HIV重感染では、もともとT細胞の異常が大きいため、IFN- $\gamma$ 活性は更に低下している。IL-12には、*in vitro*で添加すると、HIV感染の有無に関わらずIFN- $\gamma$ 産生を増強さす効果がある。結核感染はまた、HIV感染に強い影響をもたらす。すなわち、HIVが潜んでいた細胞が結核感染で活性化される結果、細胞内のウイルスの分裂をもたらす、免疫不全をはやめ、その結果、宿主の寿命を短くする。

結核の免疫療法は、通常の化学療法の期間を短くし、また、多剤耐性結核の補助療法にもなり得る。現在なされている免疫療法としては、*Mycobacterium vaccae*、IL-2やIFN- $\gamma$ 吸入などがある。結核/HIV合併症例における補助療法の更なる役割としては、サイトカイン産生をブロックしウイルスの分裂を阻止することであろう。この目的のために現在、ペントキシフィリン、サリドマイドやプレドニゾロンによる治験がなされている。

臨床結核免疫上の、これらを含む幾つかの課題が過去20数年において、世界で2つの研究グループによって解かれてきた。それは演者らのクリーブランドグループと、も一つは羽曳野グループによってである。

## 特刊 Ⅳ

## The Medical and Surgical Management of Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)

Michael D. Iseman, M.D.(National Jewish Medical and Research Center)

Drug resistant TB originally is the product of inadequate therapy; this may entail noncompliance with treatment, interrupted drug supplies, or inappropriate prescription. Patients may sequentially acquire resistance to several drugs by repetition of this process. Loss of activity of the major drugs greatly compromises the treatment process; most ominous is resistance to both isoniazid and rifampin, "MDR-TB".

Recent evidence indicates that MDR-TB is being transmitted to others, particularly with persons to HIV-infection/AIDS. Other situations in which epidemic spread of MDR-TB occurs include hospitals and prisons. In some parts of the world, ominous levels of MDR-TB have been identified in a recent WHO survey.

Treatment of MDR-TB entails the use of poorly tolerated, often toxic 2nd-line medications, and the duration of treatment must be extended to the range of two-years. Resectional surgery may be required to effect cures in patients with advanced diseases in which most of the 1st-line agents have been lost.

Recently, "MDR-TB" has come to refer to cases in which the tuberculosis strain was resistant at least to isoniazid(INH) and rifampicin RIF. This situation is of special importance because INH and RIF are the most effective drugs in the contemporary armamentarium: they are the keystones to short-course chemotherapy. Given both drugs, a highly predictable, all oral curative regimens of 6 to 9 month's duration is easily devised. Even with just one of the two, INH or RIF, curative regimens of similar duration can be devised although an injectable agent such as streptomycin or amikacin must be employed. But when both INH and RIF are lost to resistance, cure rates fall, the duration of treatment is more than doubled, and the likelihood of drug toxicity increases substantially.



## 多剤耐性結核に対する内科的および外科的治療

Michael D. Iseman, M.D.(National Jewish Medical and Research Center)

薬剤耐性結核は本来不適切な治療の産物である。すなわち、治療方針に従わなかったり、薬剤の供給が中断したり、また、処方が適切でなかったりした場合である。これらを繰り返して一つ一つの薬剤に耐性となり、終には数種類の薬剤に耐性となる。主要な薬の活性がなくなるといことは、治療経過を非常に妨げることとなり、その最悪な状態はINHとRFP両剤への耐性であり、「多剤耐性結核、MDR-TB」となる。

最近の事例の示すところによると、MDR-TBは他人に伝染し、特にHIV感染/エイズ患者においてみられる。MDR-TBの感染が流行として見られるのは病院内や刑務所内である。WHOの最近の調査によると、世界のある地域では、恐るべきパーセントでMDR-TBが存在している。

さて、その治療であるが、服薬し難い薬剤、しばしば毒性のある二次薬を用い、その治療期間も2年

に及ぶことになる。病巣が進展し、殆んどの一次薬が使えない患者の治療のためには外科的な切除が求められる場合がある。

最近は、「多剤耐性結核」とは少なくともINHとRFPに耐性の結核をいうことになってきた。このことは重要なことであり、INHとRFPは現今の治療戦略では最も効果のある薬剤であり、短期化学療法における要の薬剤であるからである。この2剤を入れれば、容易に予見し得ることであるが、6～9カ月の内服で治療的な処方簡単には作り得る。この内の一つ、例えばINHかRFPだけでも治療をもたらす6～9カ月処方出来上がるが、この場合はSMかKMの注射を加えるべきである。しかし、INHとRFPが2つとも耐性で使えない場合は、治癒率は低下し、治療期間は2倍以上となり、薬剤の毒性が現れる頻度もそれだけ増加することになる。

〈会 長 講 演〉

ヒトの結核感染における「謎」

(大阪府立羽曳野病院) 露 口 泉 夫

## 会長講演

## ヒトの結核感染における「謎」

露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

ここに一冊の入院カルテがある。入院日数欄は、今年の3月15日に10,000日となった。昭和46年10月29日の入院である。入院時より多剤耐性結核であり、68歳の半分を結核と過ごしてきたことになる。常に排菌はみるが、レントゲン像上はこの1万日(27年)の間に大きな変化はない。さしたる呼吸不全はなく、酸素吸入を必要ともしない。この症例では、寄生菌と宿主は、免疫学的に低いレベルでバランスを保って来たのであろう。菌側がより活性化すれば宿主を倒し、しかも自らも死ぬ。逆に、宿主の細胞性免疫が高まり免疫細胞が活性化すれば、空洞は大きくなり、やはり結核死を招くかもしれない。RFPやINHに匹敵する新しい薬剤の登場が望みたい現在、他への感染源となり得る点を除けば、宿主と菌の両者にとって現状を維持し、互いに天寿を全うすることが最上の選択であろうか。

ヒトの結核では、感染後長期にわたる共存関係が認められる。感染後にみられるdormantの結核菌である。感染した個体の90%では、感染菌は宿主内に留まり、多くは発病させることなく宿主と一生を伴にする。そして、HIV感染、糖尿病や加齢にともない、宿主の「抵抗力」が低下した際に「内因性再燃」をおこし、結核症として発病すると。これらはヒトの結核感染における「謎(riddle)」の部分である：

①感染してそのまま発病する10%と、残りの90%を決めているのは何か。宿主の免疫能か菌側の病原性か：菌-宿主の力関係が問われるのはこの時点である。菌側では、爆発的な感染・発病をみたCDC1551株が有名であるが、「病原性の強さ」を決めるものは何か。宿主側では、HIV感染に伴う高頻度の結核合併がある。ただ、本来分裂能が小さい結核菌にとって、その住処をヒト体内に求めているとするなら、感染して即発病させ、宿主を死に追いやることは合目的的ではないかもしれない。結核菌はマクロファージに喰われるのではなく、恐らく、自ら入り込むのであろう。これに対するに宿主の防御免疫能とは何か。何が临床上、最適のsurrogate markerとなり得るだろうか。今総会の特別講演でEllner教授はヒトの結核感染においてもIFN- $\gamma$ の重要性

を指摘している。但し、ヒトのマクロファージは結核菌の感染をうけると、IFN- $\gamma$ に無反応となり活性化されない。結核菌の有する巧妙な働きであろうか。

②何十年にもわたるdormantの状況とは何か：菌は宿主の細胞内、あるいは細胞外のいずれに於て生存するのかさえ不明である。細胞内で菌が緩慢に分裂し、それを宿主の免疫能が抑えダイナミックなバランスをとっているのか。また上述の、IFN- $\gamma$ 作用を菌が阻止するのも一つの戦略であろう。あるいは細胞外で、生存はしているが分裂能を失っているのか。グラム陰性菌についてのVNC(Viable but Non-Culturable)の概念が結核菌に当てはまらないだろうか。コレラ菌は海水中ではこのVNCの状態で生存し、ヒトの体内に感染して初めて分裂を開始するという。

③内因性再燃をもたらすものは何か：コレラ菌で、VNCの状況を破り「復帰」させる因子の一つに熱ショックがある。一方、結核菌はdormantの状況を維持するために、恐らく種々の熱ショック蛋白(HSP)を誘導し、宿主内での栄養素や酸素の欠乏状態に適応しているのであろう。一般に、宿主の免疫能の低下が再燃をもたらすとされるが、その機序は不明である。RPF(Resuscitation Promoting Factor)蘇生促進因子という細菌由来のgrowth factorがある。*Micrococcus luteus*の培養上清中に活性が存在し、*in vitro*でdormantになった結核菌にも働き、分裂を促進さすという。Mycobacteria自体にも同様の遺伝子が存在する。例えば、宿主免疫能の低下がdormantの菌を活性化させて、この因子を微量産生させ、autocrineまたはparacrine的に作用し増殖させ「蘇生」するのか。あるいは、宿主の免疫能の低下が他の細菌の感染を容易にし、その菌が産生するRPFにより結核菌が間接的に活性化される、それが内因性再燃であるのか。

これらの「謎」の解明にマウスを使ったCornel modelがあるが、ヒトでの結核感染のdormancyを再現するにはほど遠い。しかしながら、このヒト体内での感染から発病に至る「謎」の部分の解明なしには、BCGに優る最高の結核ワクチンの開発は恐らく無理ではないだろうか。

〈今村賞受賞記念講演〉

I. 免疫抑制宿主における結核発病防止の検討

(国立療養所千葉東病院) 山 岸 文 雄

II. PZA を加えた6ヶ月短期化学療法の有用性に関する研究

(結核予防会結核研究所) 和 田 雅 子

## 今村賞受賞記念講演 I

## 免疫抑制宿主における結核発病防止の検討

山岸 文雄 (国療千葉東病院呼吸器科)

新登録患者数および罹患率が増加に転じた昨今、結核発病のハイリスクグループに対し、対象を絞り込んだ化学予防が望まれている。一方、肺結核患者に占める免疫抑制宿主の割合の増加が予想されている。そこで結核を発病する免疫抑制宿主の代表として糖尿病、腎透析、膠原病、肺癌を取り上げ、化学予防を行うことの是非、および化学予防を行う場合の対象者設定基準について検討を行った。

## 1. 糖尿病

## 1) 肺結核患者における糖尿病合併頻度

最近の糖尿病合併頻度は、1987年から98年までの12年間に当院にて入院治療を行った肺結核患者4,169名中、糖尿病合併例は588名・14.1%であった。4年ごとの合併頻度では、11.8%、14.5%、15.6%と、合併頻度は増加傾向にあった。

## 2) 糖尿病合併肺結核症例の過去の胸部X線所見

最近、当院で入院加療を行った初回治療の糖尿病合併肺結核症例71例のうち、過去の胸部X線写真が入手できた21名中、病変なし6名、治癒所見あり8名、活動性病変あり7名であった。活動性病変ありを除き14名中8名(57%)に治癒所見を認め、糖尿病の指摘から平均15年で肺結核を発病していた。糖尿病発見時に治癒所見が認められ化学予防を行ってれば、結核発病を防止できた可能性が考えられた。

## 3) 糖尿病患者に対する化学予防の是非と対象者の選定

最近の報告では糖尿病の結核発病に対する相対危険率は5.6~5.7倍と高く、また肺結核患者における高頻度の糖尿病合併率から、糖尿病患者に対する化学予防は必要であると考えられる。その対象者は今回の検討より、結核治療歴がないにもかかわらず胸部X線写真で治癒所見が認められた場合とする。

## 2. 腎透析

腎透析 2,893施設に結核発病の実態のアンケートを行い、1,210施設(40.6%)から回答を得た。平成8年には220名の結核患者が発生し、二次調査で79名につ

いての回答を得た。全結核罹患率は、男性では88.4(同年全国全結核罹患率44.8)、女性では43.2(同23.2)と、それぞれ2.0倍、1.9倍であった。また肺結核罹患率は、男性52.2(同年全国肺結核罹患率39.0)、女性19.3(同18.5)と、それぞれ1.3倍、1.0倍と低率であった。以上より透析患者に対する化学予防は不要と考えられた。

## 3. 膠原病

昭和63年から10年間に慢性関節リウマチを除き当院に結核で入院し、ステロイド剤を投与された膠原病症例15例の結核発病時の投与量は、12例がプレドニゾン1日10mg以上であり、INHを投与されていた症例はなかった。以上、ステロイド剤の投与を行う症例ではINHの投与が望ましいと考えられ、膠原病患者における結核罹患率は判明しておらず、基準の設定は困難であるが、プレドニゾン換算で1日10mg以上では結核発症のリスクが増すとの報告があり、長期間の投与を行う場合にはINHの投与が望ましいと考えられた。

## 4. 肺癌

昭和63年から10年間に当院に入院し、肺癌治療が肺結核発症より先行した肺癌合併肺結核症例12例について検討を行った。陳旧性肺結核の病変を認めたものは4例で、3例に結核治療歴を認めた。4例中3例にステロイド剤の投与がなされていた。また放射線肺臓炎や脳転移に対してステロイド剤の長期投与がなされた症例はこの3例を含め12例中6例であり、ステロイド投与を長期間行う症例ではINHの投与が望ましいと考えられた。

まとめ：糖尿病では結核治療歴がなく胸部X線写真で治癒所見がある場合には、化学予防は必要であると考えられた。腎透析では不要、膠原病・肺癌ではステロイド剤長期投与例では化学予防が望ましいと考えられた。

## 今村賞受賞記念講演Ⅱ

## PZAを加えた6ヶ月短期化学療法の有用性に関する研究

和田雅子

結核予防会

結核研究所

結核化学療法は BMRC 主導により、アフリカ、インド、中国などで数多くの臨床治研が行われ、最短6ヶ月の治療期間で重症例も治癒できることが明らかとなった。また化学療法が始まった直後から、脱落を如何にして防ぐかについての多くの試みがなされてきた。治療期間を短縮する、全体の投与回数を少なくする、合剤を使用する、第三者が服用を確認する Directly Observed Therapy, Short Course (DOTS) などが提唱されてきた。その国の結核対策の良否は結核の蔓延状況の指標である結核罹患率、有病率で評価する方法があるが、耐性菌の頻度もまた良い指標となる。WHO は RFP の開発以後、強力な抗結核薬が開発されないままに結核が増加しつつある中で、開発途上国における高い耐性菌の頻度やまた開発途上国ばかりでなく先進工業国においても AIDS に伴う結核により耐性菌の頻度が高くなっていることを重視し、1994 年から耐性菌のサーベイランスを行っている。その結果短期化学療法の普及率と耐性菌の頻度は逆相関しており、DOT の普及率や合剤の使用頻度とは相関が見られなかったと報告し、4 剤併用の短期化学療法の普及が耐性菌の発現を抑制するためにもっとも重要であると結論している。また INH, RFP, PZA, SM または EB の 4 剤併用による化学療法は 1 剤耐性結核にも有効であることから、耐性菌発現を抑えるために WHO, CDC はその国の初回 INH 耐性の頻度が 4% を超える地域において初回治療は 4 剤併用で行うことを勧告している。感染症との戦いは耐性菌との戦いとも言える。今後人類が結核を撲滅できるかどうかは耐性菌の発現を如何に抑え、できるだけ短期間に少ない投与回数で治療完了できるかにかかっている。大都市の若年齢層の結核が減らない、治療中断が 10% もあることなどから PZA を加えた 6 ヶ月短期化学療法が 1996 年に医療基準に採用されたが、1998 年の肺結核初回治療塗陽性 11,935 例の 50.2%, 再治療塗陽性 1,470 例の 42.4% にしか PZA を含んだ治療は行われていな

かった。このように低い普及率の原因の一つに、3 つの標準化学療法があることがあげられる。現在 PZA を含まない治療を標準化学療法として採用している国はほとんどない。日本の耐性菌の頻度は従来諸外国と比較して低いと考えられていたが、1997 年度の結核療法研究協議会の成績で初回 INH 耐性頻度は 4% を越すことが報告されており、日本の耐性菌の頻度は治療法を医師の好みで選択できる時代ではないことを示しており、積極的に 4 剤併用療法を採用すべきであると考えられる。複十字病院での 6 年間の成績から、全例の 55% に PZA を加えた短期化学療法が開始されたが、6 ヶ月で治療終了できたのは 47.6% しかなかった。多くの症例は副作用、耐性結核のために 6 ヶ月で治療終了できなかったが、延長した理由が不明の症例も少なからずあり今後検討を要すると思われた。薬剤感受性例の菌陰性化率は優れており、393 例中 98.3% が 2 ヶ月目に培養で陰性となっていた。治療終了した 295 例中治療終了後再排菌が 9 例 (3.1%) にみられた。再発 9 例のうち 6 例が糖尿病合併例であり、糖尿合併例では 7.9/100 人・年再発しており、非合併例の 0.8/100 人・年に比較して有意に再発率が高かった。肝機能障害の頻度は PZA を加えた群では 535 例中 8.0%、加えなかった群では 420 例中 8.1% と両群に差はみられなかった。80 歳以上では肝機能障害の頻度が高かった。また治療中断率は 6 ヶ月治療群では 632 例中 6.2% で 9 ヶ月治療群 439 例中 8.2% に比較すると低い傾向がみられた。これらの成績から 6 ヶ月短期化学療法が 9 ヶ月治療に比較して菌陰性化速度、脱落率、費用の点から優れており、再発率、副作用の点では同様の成績であった。こればかりではなく、他への感染の危険が早くなる、耐性菌の発現が抑えられるということを考慮すると結核対策上是非普及させるべき治療法である。今後 6 ヶ月治療を推進するとともに結核撲滅を視程に入れ、新たな試みに大胆に臨んでゆく必要がある。

〈ランチタイム・セミナー〉

- I. 呼吸器感染症の画像診断－肺結核を中心に－  
(福井医科大放射線) 伊藤 春海
- II. 膀胱癌とBCG：臨床的効果と作用メカニズム  
(筑波大医泌尿器) 赤座 英之
- III. 生体防御論－結核感染実験を出発点として－  
(九州大生体防御医学研) 野本 亀久雄
- IV. ピラジナミドを含む6ヵ月短期化学療法の成績と問題点  
(結核予防会結核研) 和田 雅子
- V. マラリア・ハンセン病・エイズ・膀胱ガン予防の為の  
組換えBCGワクチンの研究  
(長崎大歯細菌) 山田 毅
- VI. AIDSに合併する結核  
(東京大医科学研) 中田 光

## ランチタイム・セミナー I

## 呼吸器感染症の画像診断—肺結核を中心に—

伊藤 春海 (福井医科大学)

1. 呼吸器画像診断の進歩—標本X線像からHRCTへ—  
呼吸器画像診断が放射線と呼吸器関連の学会で活気を取り戻し始めたのは1980年以降である。その切っ掛けをなしたのがHRCTである。この約20年はHRCTと肺標本の比較によってその読影技術の確立が目指されたと言える。演者が剖検肺に見られる病変のX線学的解析を開始したのはHRCT導入以前の1974年である。これで得られた標本X線像は予め意図していた訳ではないが、結果として後のHRCT読影の基礎になった。重要な標本X線像は細菌性肺炎、肺結核、粟粒結核、癌性リンパ管症、肺線維症、塵肺、肺気腫など比較的良く遭遇する症例から得られた。なかでも非常に興味深かったのが肺結核である。

2. 肺結核の標本X線像—経気管支性播種像のモデル—  
肺結核の標本X線像の大きな特徴の1つが、微細病変のコントラストが良くX線学的に描出し易いと言う事である。これは微細病変でも内部が緻密で含気に乏しい事に起因する(乾酪壊死)。微細病変は呼吸細気管支から近位肺胞管にかけて形成され(細葉中心性)、それらが親の小気管支の狭い支配域内で互いに離れつつも集合して見られ、その集合巣がより広い肺葉内で班状に分布する(経気管支性播種)。これらの像が活動型肺結核のHRCTの特徴的所見として知られる、tree in bud appearance, の基礎となった。類似の微細病変と分布が結核以外の感染症を有す標本X線像で見られるが、病変のコントラストは

結核に比べて低い。粟粒結核の微細病変もコントラストは高いがその分布は肺全体でほぼ均一である(血行性播種)。細葉中心性病変は肺結核以外にDIPB、珪肺、過敏性肺臓炎、RB-ILD、肺気腫など多種の疾患で見られ、びまん性疾患の基本所見の1つである。

3. 肺結核のHRCT—小病変に特徴がある—  
肺結核の微細病変はその量が少ない場合や、加えて肺野の陳旧性変化や胸膜肥厚が重なるとX線写真での診断は難しい。このような場合にHRCTが有用である。また非特異的な浸潤影や結節影の周辺にtree in bud appearanceの存在が証明されると肺結核の可能性が高まる。細葉中心性病変は気管支・肺動脈分岐の先端に分布するため、肺胸膜、小葉間隔壁、気管支、1mm径以上の肺血管(動・静脈)に接しない事に留意して読影する。特にtree in bud appearanceの傍に正常肺静脈が走行する所見が有用である。病変は好発のS・2やS・6の他に中葉にも見られる。中葉病変が優勢な例では非定型抗酸菌症との鑑別が問題となる。

びまん性の形をとる非定型抗酸菌症(肺MAC症)のHRCTは肺結核に類似するが比較的特徴的所見は、1) 中高年女性に多い、2) 中葉・舌区に気管支拡張、容量減少、粒状影を認める、3) 他の肺葉に経気管支性播種の性格を持つ大小の粒状影がみられる。微細な粒状影の分布はtree in budに似る。空洞は一般に小さく、肺外側域に多い。4) 粒状影の散布域の気管支に軽度、中等度の気管支拡張が肺結核の場合より目立つ等である。



## ランチタイム・セミナーⅡ

## 膀胱癌とBCG：臨床的効果と作用メカニズム

赤座 英之(筑波大学臨床医学系泌尿器科)

膀胱癌の70-80%は表在性膀胱癌であり乳頭状の隆起病変を形成し癌浸潤が粘膜固有層内までにとどまる乳頭状表在癌及び非隆起性で粘膜内に限局した病変である上皮内癌(CIS)に大別される。乳頭状表在癌に対する外科的治療としては内視鏡を用いた経尿道的腫瘍切除術(TUR-Bt)が有効であり、その時点で切除対象とした腫瘍に対しては根治が得られる。しかしながら治療後の膀胱内再発が多く、約半数の症例で1-2年以内に再発する。再発例では適切な切除を行っても別の場所に腫瘍が発生しやすく、また約10-20%の症例で浸潤性膀胱癌への進展を来すことが大きな問題である。CISは内視鏡的に病変の広がりや完全性を把握し得ないため内視鏡的な根治術は不可能であり、また乳頭状表在癌に比べ有意に浸潤性膀胱癌に進展しやすい。膀胱癌に対するBCG膀胱療法は使用する菌株及び治療プロトコルによって異なるが、一定量の凍結乾燥BCGを生食水に溶解し、膀胱内にカテーテルを用いて注入するものである。これを週1回、6週から8週連続で行なうのが最も標準的な方法である。BCGの治療効果としては1)TUR-Bt後の再発予防効果は抗癌剤膀胱療法より有意に優れており、この傾向は特に長期(TUR-Bt後1年以上)の再発抑制において著明である、2)CISに対する直接効果は抗癌剤膀胱療法でのCR率が38-48%であるのに対してBCG膀胱療法では約70%と優れている、3)乳頭状表在癌に対しても直接効果を示し87%の症例でCRを得るが、大きな病変は完全には消失しない4)ことが明らかになっている。BCG膀胱療法の副作用としては頻尿、排尿痛、排尿障害などの膀胱刺激症状などの局所症状に加え、発熱や間接痛など全身症状が一般的である。大部分は一過性のものであるが、症

状が激しく対症療法が奏効しない場合は治療中止に至る例も多い点の問題である。これらに比べ発現頻度は低いもののgeneralized BCG infection(主に肺臓炎及び肝炎-0.7%)あるいはBCG sepsis(0.2%)と呼ばれる重症全身性合併症については、死亡例も報告されている。その発症機序としては膀胱内に注入したBCGの血中への散布を契機とするBCG菌の全身性感染及び/あるいはBCGに対する宿主のアレルギー反応が関与すると考えられている。

一方、BCG膀胱療法的作用機序に関しては今のところ全貌は明かではないが1)athymic mouseでは抗腫瘍効果が著しく減弱する事より効果の発現には胸腺あるいはTリンパ球が必要である、2)直接に傷害活性を示す免疫担当細胞としてはマクロファージ、natural killer(NK)細胞、BCG-activated killer cellなど種々の細胞の関与を示唆する報告があり、恐らくは単一の細胞ではないと考えられる、3)BCG膀胱療法後に膀胱内の腫瘍組織及び正常膀胱粘膜にMajor Histocompatibility Complex(MHC)クラスII分子が発現すること及びその発現が長期間持続すること、などの点が明らかになっている。また、膀胱癌細胞がBCGを細胞内に取り込むことがin vitroの系で確認され、その後膀胱癌細胞が抗原提示細胞(APC)になるらしいことが報告されている。BCG膀胱療法的作用機序として炎症による膀胱粘膜の剥脱(非免疫学的機序)、BCGに対するマクロファージを中心とした非特異的免疫反応に癌細胞が巻き込まれるなどの機序を重視する見解もあるが、以上にあげた知見はT細胞系を中心とした特異的免疫反応が重要な役割を果たしていることを示唆しているものと考えられる。

## ランチタイム・セミナーⅢ

## 生体防御論—結核感染実験を出発点として—

野本亀久雄（九州大学生医研免疫）

感染実験に突入して 1962年から九大医学部細菌学教室で大学院生として研究をスタートしたが、わずかにパーネット博士のクローン選択説に記述されている「胸腺というリンパ球のつまった謎の器官」が研究の方向性を示唆する指南車となった。その頃世界の数カ所で同じ方向性を求める免疫学者があらわれ、出生直後のなう果の胸腺を摘出しておけば、成長後の免疫能力がどのように変化するかを観察しようという目標に到達した。米国のR.A. Good博士、オーストラリアのJ.F.A.P. Miller博士がその代表的なリーダーであった。お互いの情報交換もままならぬ時代であったが、時の大きな流れは大きな動きをうながすことを示すものであろう。私自身は細菌学教室で研究をはじめたため、多くの微生物を取扱う当時の教室の性格を反映して、恩師故武谷健二先生を取扱う対象がそれぞれ異なる先輩達とともに感染実験から着手した。多様な微生物を用いて感染実験を行ったが、胸腺が摘出され、胸腺由来のリンパ球（現在の用語では胸腺内分化型のTリンパ球）がほとんど存在しない新生時胸腺摘出マウスを正常マウスとの同じ微生物の増殖がどのように違うかを観察することを共通の実験手法とした。胸腺摘出によって微生物の増殖が大幅に促進されるタイプ（結核菌、BCG、リステリア、LCMウイルス、ポリオーマウイルスなど）、胸腺摘出によってわずかに増殖が促進されるもの（カンジダアルビカンスなど）、胸腺摘出によってほとんど影響されないもの（緑膿菌、大腸菌など）に分かれることが明示された。黴菌についても、新鮮材料から生菌を採取し、新生時マウスそれも幼若マウスに接種する実験をくり返したが、ついに感染成立をみることはなかった。遺伝的に胸腺を欠損しているヌードマウスが用いられに到って、わずかに感染成立のいとぐちに到ったのみであった。

生体防御の座標軸の設定 次のステップを求めて暗中摸索して到達した新しい概念が生体防御（論）である。微生物のみならず癌や移植と胸腺由来リンパ球とのかかわりを追い求めてゆくプロセスで自動的にうまれたのが生体防御（論）であるが、新しく科学分野を提唱し、確立するには、まずそれ

にふさわしい固有の座標軸が必要となる。座標軸は、複雑多岐にわたる自然現象に新しい切り口を切り出す方式ともいえる。代表的な座標軸あるいは物差しとして、各防御因子の比重論的位置付け（relative importance）、戦いの場での防御の連続的バリアー（sequential barrier）、要求される場でのみ選択的に機能を発揮するしくみすなわち場選択性（site-selective expression）、細胞性防御因子とくにTリンパ球の集合（T cell traffic）があげられる。実験がくり返される毎に物差しとしての質が向上し一方、この固有の座標軸によって、独創的結果が自動的にうみ出されるという流れが構築されてくる。独創的な成果の代表例が未発達型T細胞応答（primitive T cell response, PTレスポンス）である。15年の期間をかけて、生物学的表現型の確定にはじまり、担当細胞の同定や組織分布の把握へと研究が展開した。TCR- $\gamma\delta$ 型T細胞や多くの機能分子に未発達な性格を残しているTCR- $\alpha\beta$ 型T細胞亜集団がPTレスポンスの担い手であることは、公知の事実となってきた。

再び結核感染 生体防御という生物科学分野が確立されるにつれて、その研究からうまれてくる考え方「生体防御論」の社会への応用が求められる。新しく提唱された科学分野が一本立ちするためには、固有の座標軸、その座標軸によってのみうみ出される独創的成分、座標軸や成果の社会への貢献が求められる。人口の高齢化に伴って生体防御の能力が低下している人々が増加することは、生体防御を提唱した25年前からよく判っていたことである。このような時代を物質的にも、肉体的にも、精神的にも豊かな社会構造で迎えるための基盤科学の一つとして、生体防御（論）を役立てたいと願うことが、私自身と社会の接点といえよう。生体防御をまもることを基盤として、共生型の成熟社会を作りあげたいと考えている。生体防御の能力が社会全体としては徐々に低下している時代の最大の難敵は結核菌である。近年、若手研究者とともに結核感染実験の現場に復帰しつつあるが、あらためて難敵であると痛感している。障害をかけるに値する難敵と再開し、科学者として再び胸おどり、心ときめく思いである。

## ランチタイム・セミナーⅣ

## ピラジナミドを含む6ヵ月短期化学療法の成績と問題点

和田雅子（結核予防会結核研究所）

結核の化学療法はイソニアジド、リファンピシンの開発により最短9ヵ月で治癒出来る疾患となったが、ピラジナミドを治療開始初期に2ヵ月間イソニアジド、リファンピシンに加えることにより6ヵ月で治癒出来るようになったが、強力で有効な治療法が開発されたにも関わらず、有効な対策が立てられない場合には、全世界的に結核は増加してゆくことが推測されている。また治療に抵抗性の耐性結核の出現も今後の結核対策の建て直しを迫られている問題である。WHO、CDCは耐性菌発現防止のためにイソニアジドの初回耐性頻度が4%以下であるとわからない地域において初回治療はイソニアジド、リファンピシン、ピラジナミドにエタンブトールまたはストレプトマイシンを加えるように勧告している。また今日の化学療法失敗の最大の原因は治療中断であるとし、治療中断を防ぐために Direct Observed Therapy, Short-course を行うように勧告している。DOTSは開発途上国のみならず、先進国に於いても行うように勧められている。DOTSを行うことにより、現在治療中の患者を治癒できるばかりではなく、菌陰性化率が高く、耐性菌の発現が抑えられるために効果対費用比が高い戦略であると考えられている。日本においてはこうした全世界的な流れから非常に遅れを取っており、先進国で最低の結核疫学状況を招いている。1986年にはATS、CDCが6ヵ月短期化学療法を標準化学療法とした時期に日本ではやっと9～12ヵ月の化学療法が標準化学療法として医療基準に採用されたが、実際には18ヵ月と長期間の治療が行われていた。1996年4月から6ヵ月短期化学療法が標準化学療法に採用されたが、実際に使われているのは塗抹陽性初回治の48.6%であり活動性肺結核の28.9%である。耐性菌の頻度は従来の報

告では諸外国と比較すると高くないと言われてきたが、諸外国で使用している薬剤濃度、耐性検査法で行った最近の結果ではイソニアジドの初回耐性頻度は4%を超え、獲得耐性頻度は開発途上国よりも高いことが判明した。今後日本の結核を減少させるためには、英知を集め強力な結核対策プログラムを作成し、それを実行し、評価して行く必要がある。結核予防会複十字病院で1991年1月から1996年12月までに行われた6ヵ月短期化学療法の成績についてその有効性と問題点について述べる。対象患者は80歳未満の初回治療肺結核症で、重篤な肝機能障害を有するものは対象から除外した。620例が対象となった。治療方法は初期の2ヵ月間イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、ストレプトマイシンまたはエタンブトールを使用しその後4ヵ月間イソニアジド、リファンピシン、エタンブトールを投与した。治療開始事後の菌陰性化速度は393例中2ヵ月後93.1%であった。イソニアジド・リファンピシン感受性530例中450例は治癒、26例は中断、36例は転医、治療失敗は見られなかった。530例中6ヵ月で治療終了したのは295例であった。再発は9例に見られたが、そのうち6例は糖尿病合併例であった。肝機能障害の頻度は治療開始前肝機能障害の見られなかった例では535例中43例(8.0%)が肝機能障害を起こした。9ヵ月治療(従来の標準化学療法でピラジナミドは含まない)の420例中34例(8.1%)と比較して差は見られなかった。治療開始時肝機能異常のある例でも同様の成績であった。結論としてピラジナミドを加えた6ヵ月短期化学療法は菌陰性化にも優れ、副作用も9ヵ月の標準化学療法と同程度であったが、糖尿病合併例に対しては治療期間が短いと思われた。

## ランチタイム・セミナーV

## マラリア・ハンセン病・エイズ・膀胱ガン予防の為に組換えBCGワクチンの研究

山田 毅 (長崎大・細菌)

WHOの統計によれば世界中の全人口の約3分の1が結核菌に感染していると推定されている。抗結核剤が見出され、BCGワクチンが使用されてきたにもかかわらず、結核感染症は現在なお世界で年間約300万人を死亡させている最も重要な国際的感染症の一つである。我々は、多年にわたって、結核菌を含む抗酸菌の薬剤耐性を克服し、結核免疫のためのより有効なワクチンを開発するために、抗酸菌の分子生物学的基礎研究を行ってきた。それらの研究の過程で、抗酸菌が分泌する $\alpha$ 抗原の重要性を見出した。 $\alpha$ 抗原の分子生物学的及び免疫学的特性を明らかにしたうえで、その遺伝子を用いて、 $\alpha$ 抗原や結核菌以外の細胞内寄生性病原体の感染防禦抗原候補を大量に分泌し続ける生きたBCG組換えワクチン系を確立した。その結果 $\alpha$ 抗原が結核感染防禦において重要な役割を果たしているだけでなく、ハンセン病、マラリアなど細胞内寄生性感染症を著明に予防することをマウスを用いた実験系で明らかにした。現在、我々は、マラリア、さらに、エイズワクチンへの応用の国内及び国際共同研究を進めており、これらの感染症制圧への国際的貢献をしようと考えている。

$\alpha$ 抗原は、私が大学院生として研究指導を受けていた米田正彦教授らによって1961年に、単離精製されていたものである。 $\alpha$ 抗原は、結核菌をはじめ抗酸菌から大量に分泌される。当時用いられた実験系では、 $\alpha$ 抗原は、その感染防禦抗原活性は著明でなかった。我々は、新しい発想の下に、 $\alpha$ 抗原の分泌能とBCG生菌の免疫賦活能を同時に活用して、細胞内寄生性病原体にある感染防禦抗原をBCG生菌から大量に分泌させつづけることにより、他の細胞内寄生性感染症に対しても高い免疫力を賦与しようとした。そのために、まず $\alpha$ 抗原の遺伝子をクローニングし、その構造を決定し、ついで、 $\alpha$ 抗原の分子構造と生物活性の関係を明かにした。さらに、菌体表

層にある $\alpha$ 抗原はヒトの上皮細胞表層のフィブロネクチンに結合し、抗酸菌の感染を開始させるが、結合するための11個のアミノ酸配列を同定し、抗酸菌の感染機構解明の基礎を与えた。

我々は、上述の研究を基礎としてプラスミドを利用し、BCGが $\alpha$ 抗原或いは $\alpha$ 抗原と結合した感染防禦候補抗原を大量に分泌する系を確立した。

1)マラリアの感染防禦系:我々は、動物マラリア原虫の防禦抗原候補であるMerozoite Surface Protein-1(MSP-1)の遺伝子を $\alpha$ 抗原遺伝子の下流につなぎこれをプラスミドに入れ、このプラスミドでBCGを形質転換して、BCGから大量に $\alpha$ 抗原融合MSP-1を分泌させた。この組換え体を動物に投与し、100%に近い感染防禦免疫を誘導することを見出し、Exp.Med.に発表した。マラリアワクチン開発は、世界的な課題だが、今、最も重要なのは、ヒトに使用しうる強力なアジュバントがないことが最大の問題である。我々の研究は、この難問を解決する大きな手段を提供するものと確信し、研究を推進している。

2)ヒト・エイズワクチンへの応用:我々は、ベクターDNAに $\alpha$ 抗原遺伝子を、更に、その下流にヒトHIV-1の抗原の遺伝子をつなぎ、BCGに導入し、BCGから融合蛋白質を分泌させる系を作製した。これを動物に投与したところ、HIV-1に特異的な細胞性免疫が誘導された。

3)ハンセン病の感染防禦: $\alpha$ 抗原を大量分泌する組換え体BCG投与はヒト・ライ菌のマウス足趾での増殖を著明に抑制することを見出し、ハンセン病予防ワクチン開発への道を開いた。

$\alpha$ 抗原の強い免疫原性および大量分泌性、BCG生菌の免疫賦活作用があいまって、生体に強力な感染防禦を増幅させる新しいBCG生菌ワクチンは、有効性において、従来のものに比べてはるかにすぐれている。

## ランチタイム・セミナーⅥ

## AIDSに合併する結核

中田 光 (東京大学医科学研究所)

結核の再興の大きな要因としてはHIVの流行があり、途上国及び先進国の一部でも大きな社会問題となっている。全世界のHIV感染に合併する結核は、2000年には13.8% (141万人) に達する。地域別ではアジア、アフリカが2000年の推計でそれぞれ、57万7千人、60万4千人であり、全体の83%を占める。これらの地域では結核がAIDS患者にとって主要な合併症である。たとえば、ミャンマー、インド、タイではAIDS患者のうち、それぞれ82、56、52%が結核に感染しており、ウガンダとザンビアにおいても共に60%以上の感染率である。

沈静化には向かったが、先進国にもHIV感染に合併する結核の流行があった。91年にニューヨークで新たに報告された3673人の結核患者のうち、約40%がHIVに感染しており、多剤耐性結核菌による結核症では85%がHIV陽性であった。91年に入院した結核患者のうち、麻薬常習者が約60%、HIV感染率では55%で、約70%がホームレスであり、貧困と麻薬とHIV感染が大都市における結核流行の重要な要因であった。その後、ニューヨーク市では、DOT(Directly Observed Therapy)とよばれる治療法(投薬日ごとに看護婦などが患者に直接会い、薬を投与する方法)が行われ、患者数は、95年には2445人まで激減したが、HIV感染との合併率は依然として32.8%もある。

一方、「厚生省エイズと日和見感染症」研究班の集計によると98年までにわが国において報告されたHIV感染と結核の合併は累計87例である。93年12例、94年14例、95年17例、96年12例、97年16例と一定傾向を示したが、98年は、一転して4例と少なかった。この突然の減少は、HIV

感染に合併する非定型抗酸菌症でも一致していることから、HIVの治療として普及したカクテル療法により、重症の日和見感染症を合併する患者が減少したことに原因があるのかもしれない。

HIV感染の比較的初期から結核菌に対する防御免疫は著しく減弱することが知られているが、その程度はHIVのstageに大きく左右される。進行したAIDSの結核合併例では、肺門及び縦隔リンパ節の腫脹が頻繁にみられ、病理像では乾酪壊死や類上皮細胞や巨細胞がみられず、それらを取りまくリンパ球の浸潤がほとんどない。しかしながら、夥しい数の結核菌が検出される。通常みられるラメラ構造の構築がなく、菌を局所に封じ込めることができなくて、重症化しやすいのではないと思われる。結核菌感染がin vitroで感染細胞からのHIV産生を促し、AIDSの進行が促進されることが報告されている。我々は結核感染の炎症局所におけるウイルス動態を気管支肺胞洗浄液(BALF)を用いて調べた。その結果、HIV量は結核炎症部のBALFにおいて合併者の非炎症肺、及び肺合併症のないHIV感染者からのBALFに比べて著しく増加していた。同時に血中のHIV量を測定した合併者5例全例において炎症部のBALF中HIV量は血中のそれをはるかに凌駕することから、炎症部のウイルスの増加は局所産生の増大の結果であることが示唆された。また、結核治療開始後にBALFのウイルス量は、治療が進むにつれ減少していくこと、炎症性サイトカインTNFの濃度に相関することが確認された。ウイルスの遺伝子解析から、結核炎症部のウイルスは著しく変異が亢進しており、かつその配列はvirulencyの高い株の出現を示唆していた。以上のことから、結核とエイズの合併は、相互に作用し、両者の進行を促していると思われる。

## 〈シンポジウム〉

### I. 結核の発病と予防

座長 (国立療養所刀根山病) 小 倉 剛  
(金沢医科大呼吸器内) 南 部 静 洋

### II. 結核－分子遺伝学からのアプローチ

座長 (結核予防会結核研) 阿 部 千代治  
(名古屋大医第一内) 長谷川 好 規

### III. 細胞内寄生菌の感染機序と免疫防御

座長 (京都大医微生物感染症) 光 山 正 雄  
(京都大医附属病感染症) 鈴 木 克 洋

### IV. 大都市の結核対策

座長 (大阪大医社会環境医) 高鳥毛 敏 雄  
(山形県村山保健所) 阿 彦 忠 之

### V. 結核対策における保健所と病院の連携－看護間連携のあり方－

座長 (大阪府立羽曳野病) 辻 美恵子  
(結核予防会結核研) 山 下 武 子

## シンポジウム I

## 結核の発病と予防

国立療養所刀根山病院 小倉 剛  
金沢医科大学呼吸器内科 南部静洋

高齢化社会を背景として、高齢の結核患者の増加に伴い結核の患者発生数と罹患率の反転増加傾向を認めるようになり 1999 年 7 月には厚生省から『結核緊急事態宣言』が出されるにいたり、連日マスコミなどでも結核の集団感染や院内感染の問題が注目されるようになってきている。結核発生患者の過半数は 60 歳以上で、なかでも 70 歳以上が全体の 34%と突出しており高齢者が、加齢や疾病により免疫力が低下して結核を発病している状況がうかがえる。老人人口の増加とともに結核発病が促進され、こうした老人患者から周囲の若年者の感染、なかでも集団感染が問題となってきている。ますます高齢化社会へ向かう現状では、医療現場では結核に対し真摯に立ち向かっていかなければならないにもかかわらず、一般病院をはじめ医療現場での結核に対する認識の低さや対応の遅れが危惧されている。本シンポジウムではこうした現況をふまえ、『結核の発病と予防』をテーマに結核集団感染の現状やその後の動向、中・高齢者の結核検診で発病状況とその予防対策、医療従事者での結核発病と予防対策、中高齢者における結核発病に関与する宿主の生物学的要因、さらには移植医療における結核の現状など幅広い視野から『結核発病と予防』について捉えようとするのが目的である。

まず、大阪府下の結核集団感染対策としての定期外検診後の結核発病の動向解析では、定期外検診 347 事例のうち 7 事例 (2%) の集団感染があり 5 事例が学校・事業所で 2 事例は産院・産科病棟での医療機関群でとされ、このなかでも感染危険度指数 10 未満が 3 事例 (43%) に存在し、塗抹陽性患者発見時の感染危険度指数の低い事例でも定期外検診時の注意が指摘されている。また結核発病予防対策としての化学予防の重要性も確認されている。

60 歳以上の結核患者は 55.0% (1998) をしめているにもかかわらず、中・高齢者での結核検診 (住民・職場・施設) での発見はきわめて少なく、特に結核患者の比率が高い 70 歳以上ではわずか 4.8%にすぎない。住民検診は患者発見に寄与しており、中高齢者の結核発病の阻止に重要であるが、年齢・罹患率により結核患者発見に要するコストもことなっている。高齢者社会の到来と高齢者結核の早期診断を目的とした、住民検診対策が重要となる。高齢者での予防投薬も含め、中高齢者 (50-79 歳)

を対象とした結核予防事業の経過や留意点について報告していただく。

医療従事者での結核発病率はその地域の一般市民に比較してかなり高いことが知られている。結核患者は高齢者が大多数を占めており、若い看護婦を中心とする既感染率の低い医療従事者に伝染した集団感染様式が現状である。しかし今後こうした結核感染医療従事者からの患者への感染も十分に危惧される。したがって医療機関内での結核予防対策の整備が焦眉の課題であるにもかかわらず、一般病院においてははまだ十分な対応がなされていないのが現状である。結核に対する認識の啓蒙、感染を考慮した病室の整備、結核既感染率の低下傾向にある若年医療従事者への感染対策、職員の健康管理体制の整備などさまざまなレベルからの医療現場における結核対策が急務である。

高齢者の結核患者増加の背景には老化による栄養障害、免疫系の障害がきわめて重要である。高齢者結核患者では蛋白・エネルギー栄養障害を認め、リンパ球数の低下や遅延型皮膚反応の陰性化などの栄養・免疫障害がみられる。結核特異的細胞性免疫能からは結核免疫に関与するとして注目されている IL-12 や INF- $\gamma$  の反応性が、加齢により低下するとされており、高齢者における結核発病の重要な機序として注目される。また加齢による NK 細胞の機能低下や低栄養による NK 細胞の機能低下についても報告していただく。

最後に本邦においても臓器移植法が成立し、移植治療が現実的な治療となってきている。臓器移植では免疫抑制剤投与に伴う細胞性免疫能の低下により結核の発病要因となる。欧米における臓器移植における結核罹患の現状、結核感染時の治療における問題について報告していただく。また本邦で 500 例以上施行されている生体肝移植の現場から、移植後結核の症例の報告とともに肝移植治療における免疫抑制剤治療の現状、細胞性免疫能低下にともなうその他の感染症や、肝移植後の予防投与 (INH) による肝障害など結核医療に関連する問題について報告していただく。

以上の演者の発表により、本邦における結核の発病をめぐるさまざまな現況、問題点が明らかとなり、今後の発病予防へ向けた取り組みへ向けた活発な討論となることが望まれる。

## I-1

## 集団感染対策（定期外検診）後の結核発病の動向と予防対策

高松 勇（大阪府立羽曳野病院小児科）

【目的】近年、結核集団感染事例が増加しているが、結核集団感染対策（定期外検診）後の結核発病の動向を分析し予防対策を検討する。

【対象】1989年から1998年の10年間に大阪府下の保健所で実施された定期外検診347事例のうち、「結核集団感染とは同一の感染源が2家族以上にまたがり、20人以上に結核を感染させた場合をいう。ただし、発病者1人は6人が感染したものとして感染者数を計算する」の定義に一致し、且つ複数の結核患者発生を認めた集団感染7事例（2.0%）を検討対象とした。

【結果】集団感染7事例は、高校生や事業所を対象集団として生じた学校事業所群の5事例と、診療所、病棟で生じた医療機関群の2事例であった。

学校事業所群：〈第1事例〉初発患者は高校3年生18歳男性、肺結核（II 2）喀痰塗抹G1、咳3か月で卒業直前に発見。定期外検診はクラス同級生44名に対して実施。肺結核2名、化学予防18名。その後3年間に、3名の肺結核が発病。1名は化学予防実施者、他の2名は化学予防未実施者。〈第2事例〉初発患者は高校1年生16歳男性、咳はほとんど自覚せず、肺結核（II 1）喀痰塗抹G9で発見。発見後2ヵ月目に、定期外検診が同級生55名、クラブ部員36名に実施。同級生から胸膜炎1名、肺結核3名が発見、12名に化学予防実施。また、クラブ部員8名に化学予防実施。その後2年間に、同級生から5名の肺結核発見。さらに、検診が他学年に拡大され、2名の肺結核発見。いずれも化学予防未実施者。〈第3事例〉初発患者は主婦18歳・産後3か月で肺結核（b II 2）喀痰塗抹G7・頸部リンパ節結核、咳12か月で発見。家族検診で生後3か月の長男が粟粒結核で発見。その後家族検診で姪2人が化学予防、6ヶ月後に夫が肺結核発病。初発患者は咳症状の時期に事業所でアルバイト勤務しており、事業所接触者36名に定期外検診実施。2名の肺結核と2名の化学予防者確認。接触した友人16名の検診では1名の化学予防者発見。〈第4事例〉初発患者は3月に高校を卒業した予備校生18歳男性で5月に肺結核（b II 3）喀痰塗抹G7、咳2ヶ月で発見。定期外検診が高校関係者に濃厚な接触順に実施。親密な接触の友人24名では発病者4名、化学予防14名。クラス・選択授業の同級生178名では発病者5名、化学予

防54名。クラブ部員44名では発病者2名、化学予防17名。旧3年生の同学年生159名では発病者3名、化学予防28名。在校生2年3年生702名では発病者1名。その他149名では発病者なく、化学予防18名。発病者はいずれも化学予防未実施者。〈第5事例〉初発患者は高校3年生17歳男性、肺結核（b I 3）喀痰塗抹G9、咳3か月で発見。定期外検診で親密な接触の友人仲間20名では発病者4名、化学予防7名発見。旧2年生時の同級生29名では化学予防8名、3年生の同級生27名では化学予防4名発見。選択授業生・同学年生等153名で感染者を認めず。

医療機関群：〈第6事例〉初発患者は産院看護婦27歳、肺結核（II 2）喀痰塗抹G4、咳2ヶ月で発見。定期外検診は咳の期間に接触した出生児32名、母親35名、職員家族18名に実施。出生児では1名が肺結核発病。母親では化学予防8名。職員家族では発病1名、化学予防4名。〈第7事例〉初発患者は産科病棟入院患者22歳女性、肺結核（b II 3）喀痰塗抹G5、咳3ヶ月で発見。定期外検診は入院中の接触者（入院患者、面会者、職員）に対して実施。入院患者・面会者から発病者8名、化学予防25名、職員から発病者1名、化学予防3名発見。その後約1年で入院患者・面会者から発病者5名確認。家族では翌年に夫と姉が発病。発病者は全例化学予防未実施者。

【まとめと考察】①定期外検診347事例のうち上記集団感染の条件を満足する事例は7事例（2.0%）であった。②感染源の感染危険度指数（喀痰塗抹最大ガフキー号数×咳の月数）は、学校事業所群では各々3, 0, 84, 14, 27であり、医療機関群では8, 15であった。感染危険度指数10未満が7事例中3事例（43%）に存在した。感染源の菌情報、症状把握には十分な努力が傾けられるべきであるが、塗抹陽性患者発見時には感染危険度指数がたとえ1桁でも集団感染が生じる場合があり、定期外検診時に注意が必要である。また、医療機関では結核発病リスクが高いcompromised hostが存在し、通常よりも弱い感染暴露で発病することがあり留意すべきである。③定期外検診で発見された発病者57例中化学予防実施者は1例のみであり、他の56例（98%）は化学予防未実施者であった。また、7事例の化学予防者241例からの発病者は事例1の1例のみであった。化学予防は結核発病予防対策として重要である。



## I-2

## 中・高齢者 結核検診での発病状況と予防対策

○大森正子、和田雅子、内村和広（結核予防会結核研究所）

はじめに：

わが国の60歳以上の結核患者の割合は年々上昇し、1998年には55.0%となった。同時に若年者では集団感染事例の報告があとを絶たず、20歳代の結核罹患率の減少は足踏み状態である。若年者の結核発病は最近受けた結核の感染によるところが大きい。従って感染源となっている中高年齢者の結核発病を阻止しなければ、わが国の結核は後世長く続くことになり、その意味でも中高年齢者の結核対策は極めて重要である。

結核検診による患者発見：

結核発病を排菌に至る前に発見することは、感染を事前に阻止する点で重要であるが、わが国の40歳以上の新登録結核患者の中で結核検診(住民・職場・施設)で発見された者は9.3%(96:以下説明なければ'96年成績)にすぎない。しかもこの割合は高齢になるほど小さく、40歳代で17.4%、50歳代で13.1%、60歳代で8.4%、70歳以上で4.8%である。

結核検診は原則的には症状の無い者が対象であるため、排菌割合は小さいと考えられるが、40歳以上では34.5%が菌陽性、空洞を伴う菌陽性も16.8%あった。20-30歳代の結核検診発見者の場合、これらは25.0%、13.6%であり、中高年齢者では検診でもかなり排菌者を発見していると言えよう。ちなみに40歳以上医療機関発見では、これらの値はそれぞれ50.8%、30.4%である。

次に検診発見率を検討する。保健所運営報告による住民、職場、施設検診別の発見率は、全年齢でそれぞれ受診者10万対15.2、7.3、51.3であるが、計上されている結核患者数は1299、539、124と新登録結核患者の検診別患者数1517、3087、118に比べて少ない。特に職場検診では数に大きな違いがあり、検診成績が保健所で十分把握されていない可能性もある。そこで検診発見率は、結核予防会支部が市町村から委託を受けて実施している住民検診のうち、

精検結果把握率が高い(平均91.6%)8支部(40歳以上受診者965,440名)の検診成績を検討した。40歳以上の住民検診発見率は受診者10万対23.6(男46.2、女12.3)であった。40歳以上の罹患率53.1(男77.8、女37.9)であることから、精度の高い検診を行っているところでは住民検診は患者発見に約44%程度寄与していると考えられる。ただし、結核患者1名を発見するのにかかるコストは性年齢で大きく異なり40-50歳代女で約1千万円と最も高く、80歳以上の男で約百万円と最も小さかった。住民検診からの患者発見率は発見の技術より地域の罹患率によるところが大きく、コストも罹患率35で約3.1百万(95CI:2.5-3.8百万)、罹患率55で約1.1百万(95CI:0.6-2.0百万)と推計された。

結核発病予防：

初感染結核の若年者にINH服用による発病予防の効果は証明され、わが国では29歳以下に実施されている(98は7616名)。不活動性者のINH服用による発病予防については、USAとヨーロッパ各国(IUAT)で大規模に行われ、その効果が報告されている。同時に副作用である肝炎もUSAの成績では1000に対し $10^{-3}$ で3.8、INH投与群では7.3(50歳代)、7.7(60歳以上)、IUATの成績では1000に対し $10^{-3}$ で0.2、INH投与群で3.2と報告されている。なお、死亡例も報告されているが、肝機能の定期的な検査を行った例では死亡例はなかったとの報告もある。公衆衛生審議会結核予防部会の提言でも高齢者対策として、既感染高齢者で結核を発病しやすい基礎疾患を有する者に予防投薬を実施する考えが取り上げられている。しかし、わが国において、その効果と副作用、効果的な運用方法について十分に討論されたとはいえない。当日は、住民検診をベースに現在6市で進められている中高年齢者(50-79歳)を対象とした結核予防事業の経過を報告するとともに、実施上の留意点を検討する。

1-3

## 医療従事者の結核発病と予防対策の現状の問題点

坂谷光則（国立療養所近畿中央病院内科）

医療従事者における結核発病とその予防は、本邦における結核対策面での重要な課題のひとつであると思われる。幾つかの地域において、看護婦、検査技師、医師など医療職の結核発病率がその地域の一般市民との比較でかなり高い（おおよそ2～3倍）ことが知られている。さらに、職員での発病率が結核患者を多数診療する療養施設においてのみならず、わが国では一般総合病院においても同様に高率であることに注目すべきであろう。

結核対策は、全世界的に見れば、特に開発途上国で、国民の健康管理上での重要な問題である。一方、いわゆる先進国での結核は、言わば熱帯病などと同様の輸入感染症として位置付けられるまでになっていたのであるが、唯一本邦では、通常でも自国民間で伝播する伝染病として残っている状況にある。

また、今のところ、わが国の結核患者は老年層が大部分を占めており、若い看護婦を中心とする、既感染率の低い若年医療職員に伝染して早期に集団発病する様式が目立つ。すなわち、幼児・小児を扱う部門を除き、通常の医療機関で扱う各種疾患の患者層は、既感染比率が高い中高年層が主体であるため、現状では、結核院内感染問題は患者から若年医療職員への一方通行的な伝染が問題とされているのである。しかし、近い将来には、これらの職員が発病し、感染源となり、来院した一般患者（これからは未感染者の比率が高くなると予想される）に伝染させる事例が頻発して、大きく問題視される時期が来ることも十分危惧される。

いづれにせよ、現状では療養所と病院を問わず、若年医療職員が結核感染と発病の大きな予備軍を形成し、その危険に曝されている状況にあることは間違いなく、既感染比率が未だ高いと思われる中高年職員からの発症を含め、医療機関内での結核予防対策を整備しておくことは焦眉の課題であろう。

然るに、予想外の排菌結核患者が発生した際に、筆者等の専門施設への相談内容から判断すると、各医療機関における結核対策の現状は、十分と言える状況からは、ほど遠いと言えるのではなからうか。

まず、医療職であるにもかかわらず、結核性疾患に対する知識が乏しいことが窺える。当初から明白に結核を疑うべき患者であるのに、診断までかなりの日数が経っており、その間に感染者を多数生じていると思われる事例が少なくない。その後も、病態と伝染様式についての医学的知識が乏しいために、また診断した患者や自施設・保健所対応を含めての公衆衛生学的対処についての知識も乏しいために、右往左往される施設が少なくない。この問題の根源は、医学部や看護学校などの専門教育の場で、また

医療職に対する、結核関連の教育や研修が極端に希薄になっていることにあると考えられる。医学教育の現場からの立て直しが必要である。

わが国の現状では、どの医療機関においても、結核患者が一定の確率で受診する可能性があり、早期発見（診断）と対処の方法は全ての施設でシステム化され医学的知識を含め職員に徹底されているべきであろう。加えて、空調が独立した十分に換気可能な個室病室など、施設面でも結核を代表とする飛沫核感染患者を収容できる体制を整える必要がある。この分野に関しては、先進的な一部の施設を除き、本邦の殆どの医療機関では、それが理解され始め、整備されつつある段階にあると言つてよい。上記の項目は全て、病院内での結核伝染の機会を少なくする対策であり、職員と一般患者両方に有用である。

他方では、医療職員を含め本邦の若年者での結核既感染者比率が低下してきており、最近では、20才代でのこの比率が数%までになっていると推定されている。未感染者の比率が非常に高くなってきていることは、職員での結核発病者増加につながる問題点である。

最近、筆者等が近畿地区の国立病院・療養所の新規採用看護婦・付設看護学校学生を対象に実施した2段階法によるツベルクリン反応結果では、それぞれの群で132名中11名（8.3%）および189名中16名（8.5%）であった。ツ反結果で結核既感染を確実に判断することは不可能であることや、陰性者のみが易感染者ではないことは案外知られていない。また、職員・学生にツ反検査を実施している比率は、療養所ではほぼ全施設で実施されていたが、病院では半数に満たなかったのである。採用時および、その後定期的に（および臨時検診で）ツ反検査を実施することは、定期健康診断の体制を整えることと同様に重要なことである。本邦のこの様な状況下で、BCG接種を積極的に導入する事は如何なる結果をもたらすであろうか。

BCGワクチンは、乳幼児・小児において、結核感染と発病の予防および重症化防止にかなり有効（完璧ではないが）であることが知られている。しかし、成人に対する追加接種が乳幼児に対する初回接種と同様に有用かどうかは推測の域を出ず、不明といつてよい。従って、欧米においては医療従事者に対して積極的にBCG接種が実施されている事実はない。多剤耐性菌の感染を受けた場合の危険性を減じる可能性があるため、接種が容認されている程度である。

本邦でツ反陰性職員にBCG接種を勧奨することが、その効果を過信する方向で歪んだ健康管理体制がとられる危惧がないであろうか。筆者はツ反検査を含めての定期（および臨時）健康診断体制の充実と、受診率の向上に重点を置く方が予防対策上で真に重要であると考えられる。

## I-4

## 結核発病に関与する宿主の生物学的要因—特に中高年齢者

○米田尚弘、塚口勝彦、岡村英生、吉川雅則、玉置伸二、  
友田恒一、岡本行功、竹中英昭、福岡篤彦、成田亘啓  
(奈良県立医科大学第二内科)  
生駒行拡、田村猛夏、宮崎隆治 (国立療養所西奈良病院内科)

わが国の肺結核症の疫学的特徴の一つは、高齢者罹患率が極めて高い事実である。その多くは既感染発病(内因性再燃)であると考えられる。老化は重要な発病要因の一つであるが、老化に伴うどのような宿主要因の障害が肺結核発病機序に関与するか明確ではない。栄養障害は老化と密接に関連する要因である。老化に伴い栄養障害が進行し、種々の疾患の病因と関連することが知られている。当科では、栄養障害が結核発病要因・進展要因の一つであることを報告してきた(*Tubercle and Lung Dis*, 68:59, 結核, 64:629)。本シンポジウムでは老化と栄養障害の結核防御機構に対する影響について当科での臨床的・免疫学的検討の成績を報告する。

一般に高齢者は感染症に罹患しやすく難治化する傾向にあり、老化に伴う免疫系障害がその要因であると考えられている。肺結核に対する特異的防御機構としてT細胞、マクロファージ/単球系、種々の炎症性サイトカインが必須であることが知られている。当科ではさらに $\gamma\delta$ T細胞の重要性も報告した(*J. Immunol*, 154:1786)。今回、老化と栄養障害に伴う高齢者肺結核患者の細胞性免疫機構の障害を若年、中年患者、健常人と比較検討した。

演者は以前から結核菌に対する自然抵抗性の一つとしてnatural killer (NK) 細胞に注目し、肺結核症病態との関連性を示唆してきた(*Nature*, 291:334, *Br J Dis Chest*, 77:185)。最近、NK細胞依存性結核菌殺菌 *in vitro* モデルを確立し、その重要性を直接的に示した(*Am J Respir Crit Care Med*, 165:395)。肺結核症に対する生体防御機構におけるNK細胞の役割と老化の影響についてもご報告する。

## 1) 年齢階層別臨床的検討

当科に過去5年間入院した排菌陽性肺結核患者について40歳未満若年群、40歳以上65歳未満中年群、65歳以上高齢群に層別化し、臨床的重症度、合併症栄養評価、免疫能などにつき比較検討した。高齢者群で他の二群に比較して%標準体重、総蛋

白、血清アルブミン値が有意に低値で蛋白・エネルギー栄養障害を認めた。血清アルブミン値、%IBWは年齢と有意の負の相関を認めた。また、高齢者群では、リンパ球数が有意に低値で、遅延型皮膚反応が高率に陰性であった。老化と栄養障害の密接な関連性が示唆された。

## 2) 結核特異的細胞性免疫能に対する老化の影響

IL-12は結核生菌刺激により単球・マクロファージから産生され、IFN- $\gamma$ 産生Th1細胞やNK細胞を誘導・活性化する結核免疫のキーサイトカインであることが知られている。IFN- $\gamma$ は抗菌エフェクター細胞であるマクロファージ活性化因子である。末梢血単核球をBCGと混合培養後、CD4<sup>+</sup>T細胞と $\gamma\delta$ T細胞数増加率をフローサイトメーターで検討した。高齢健常人では、中年・若年健常人に比較して、 $\gamma\delta$ T細胞の増加率が有意に低値であった。マグネチックビーズ法を用いて高度純化したCD4<sup>+</sup>T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞と単球、BCGと培養し上清中のIL-12、IFN- $\gamma$ を測定した。IL-12に関しては高齢患者群で中年・若年患者群に比較して、CD4<sup>+</sup>T細胞・単球混合培養で低値傾向を認めた。また、同様の混合培養上清中のIFN- $\gamma$ を測定すると、老年患者群では中・若年患者群に比較してCD4<sup>+</sup>T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞からのIFN- $\gamma$ 産生の低下傾向を認めた。TNF- $\alpha$ は結核性肉芽腫形成に関与する。末梢血単球刺激上清の検討では、高齢者は中年・若年者に比較して、有意に低値であった。中年群は若年群に比較して有意に低値であった。

## 3) NK細胞と老化・栄養障害

最近、NK細胞が結核免疫機構に関与することを示唆する成績が報告されている。一方、NK細胞は高齢者で有意に低値を示し、血清アルブミンの低下によりIL-2-NK細胞系が著明に障害されることを報告する。

## I-5

## 肝臓移植と結核

木内哲也 (京都大学移植外科)

本邦における結核の罹患率は、欧米先進諸国と比べて依然高く、近年その診断の遅れと重症化、患者年齢の高齢化や集団発生の増加が指摘されているという。一方、結核の内因性再燃の危険因子としては、HIV感染を筆頭に、塵肺・悪性腫瘍・透析等と並んで免疫抑制剤の使用が挙げられている。種々の自己免疫疾患と並んで、長期の免疫抑制療法と切り離せない領域のひとつが臓器移植である。

健常者における結核菌感染に対する免疫反応は、細胞性免疫による防御と遅延型過敏反応による組織破壊とから成り立っている。T細胞 (特にCD4<sup>+</sup> subset) が結核菌への免疫反応の主役であるとすれば、臓器移植における代表的免疫抑制剤である tacrolimus (FK506)、cyclosporine、ステロイドといった薬剤は、基本的にこうした細胞性免疫を標的としており、感染時の免疫抑制、さらにこれを感染治療中も継続しなければならぬというジレンマが、臓器移植患者における高い結核罹患率と死亡率に結びつくことは容易に想像できる。

諸外国における臓器移植後の結核罹患率は0.3%程度から15%までと非常に幅があり、移植後1年以内が6割を占める。健常者と比べて6-60倍の危険とされるが、こうした数値は、地域的特性ばかりでなく移植の年代、免疫抑制剤の種類と量、さらには移植臓器の種類にも影響される。なかでも、先行して拒絶治療を行った場合に罹患率が高い。肺内外に限局せずに播種性となるものが30%におよび、OKT3等の抗T細胞抗体を拒絶治療に用いた場合に重症化しやすい。こうした結果、死亡率も約3割と高い。

一方、移植臓器に結核菌が感染した場合には、局所におけるT細胞の活性化やTNF・IL-1・IL-2・IFN $\gamma$ 等の産生と接着分子発現、さらには組織破壊そのものが拒絶反応の危険を高め、両者をにらんだ治療はさらに困難になる。加えて、RFP等の抗結核剤が薬物代謝酵素 (cytochrome P-450) を誘導し、免疫抑制剤の濃度を著しく低下させることも治療の困難性を高めている。

本邦の臓器移植医療は、腎臓を除いてその発達が遅れ、

脳死体からの心臓・肝臓・肺移植のデータは乏しいが、肝臓だけは生体からの移植が急速に発達し、むしろ諸外国に対して指導的な役割を果たしている。一方、本邦の腎臓移植では、やはり0.5-5%に及び移植後結核が報告されている。臓器移植後結核の場合、移植後の初感染と内因性再燃に加えて、移植臓器を介した感染が重要な経路で、筆者らの施設における生体肝移植でも、提供者からの潜在的移入と思われる苦い症例を経験している。

筆者らの施設における生体肝移植症例は既に500例に及んでいるが、移植後結核と診断された症例は上記の1例(10か月女児、提供者は21歳母親)のみである。米国の肝移植後結核は0.5%程度と報告されており、両国の健常者罹患率の差が約8倍とすると、本邦の生体肝移植後の結核症例はまだ予想外に少ない。これは、生体肝移植が小児 (提供者である親も若い) に始まり、成人症例が急速に増加しているものの、まだ全体の2割程度に過ぎない (年齢中央値4歳、最高齢は68歳) ことに加え、筆者らの施設では tacrolimus とステロイドによる免疫抑制を移植後半年以内に急速に減量していることと無関係ではないと思われる。

しかしながら、諸家の報告するとおり、移植後の結核はツ反における anergy を含め非定型的であることが少なくなく、疑いが念頭になれば診断はまず不可能である。肝移植後には、真菌・細菌感染、癌、リンパ腫など肺野腫瘍をきたす背景が数多くあり、また、肝内の肉芽腫も、拒絶反応その他様々な原因で生じることが知られている。その意味では、診断がつけられずに看過 (死亡) している症例がないとはいいきれないが、肝移植後には例えばINHによる肝障害の頻度が非常に高い (約40%) など、安易な薬剤投与も難しい。

本邦の肝移植における結核の問題は、脳死移植の開始と成人生体肝移植の増加によってこれから表面化してくるものと思われ、ツ反の解釈を含めた移植前後のスクリーニング、重症化と拒絶反応と薬剤性肝障害のバランス、さらに臓器提供者の迅速確実なスクリーニング等について、明確な基準と指針が求められている。

## シンポジウムⅡ

## 結核—分子遺伝学からのアプローチ

座長 阿部千代治 (結核予防会結核研究所)  
長谷川好規 (名古屋大学医学部第一内科)

近年、分子生物学が急速な進歩を遂げ研究室や検査室で容易に DNA や RNA を操作する事ができるようになった。これらの技術は試験管内での培養が不可能ならぬ菌や増殖が遅い結核菌の研究の促進に大いに貢献した。いくつかの分子生物学的技術は既に結核やハンセン病の臨床に応用されている。本シンポジウムでは次の4つの話題を取り上げ議論する；1.結核診断における核酸増幅法の位置づけ、2.結核菌における薬剤耐性に関与する遺伝子の解析と迅速診断への応用、3.結核菌の分子疫学における現状と展望、4.結核菌におけるゲノム解析とその有用性。この中には既に臨床の場で使われているもの、研究段階にあるものや今後研究成果が期待されるものが含まれている。

短時間のうちに大量の DNA または RNA を増幅する核酸増幅法が患者の発見に有効であることが証明された。特に塗抹陽性患者の迅速診断は患者管理あるいは入院の適応に、また結核が強く疑われる塗抹陰性患者の検査は確定診断に有効である。しかし材料採取時や操作中に起こる汚染からくる偽陽性の問題や材料によっては増幅阻害物質による偽陰性の心配もあり核酸増幅法の適応に問題も残されていることも事実である。

米国やヨーロッパ諸国における HIV 感染者の間の多剤耐性結核菌による集団感染が国際的に注目を浴びている。日本でも複数の薬剤に耐性を獲得している結核菌による集団感染・小規模感染が頻発しており、耐性菌の迅速検出法の開発が望まれている。抗結核薬に対する耐性の分子機構の研究が勢力的に進められ、結核菌の薬剤耐性は、ゲノム遺伝子に自然に起こる突然変異により発生することが明らかにされた。またこ

れらの変異を見つけることにより耐性菌の迅速検出が可能であることも明らかになった。現在、耐性菌の迅速検出法の開発研究が進められている。

病院や事業所からの結核の集団発生が頻繁に報告されている。以前は結核菌の亜分類のためにファージ型別と薬剤感受性パターンの比較が用いられていた。しかしこれらの方法は疫学的調査への利用にはおのずと制限があった。1990年に米国と英国のグループにより結核菌に特異的な挿入配列が見出され、この因子を用いた RFLP 分析は疫学的研究に有効であることがその後多くの研究者により報告された。特に疫学的調査と組み合わせることにより集団感染の感染源の特定に有効であることが証明された。

結核は古い病気であるにもかかわらずまだ解明されていないことが沢山ある。感染結核菌が殺されないでどのような状態で数十年間潜在できるのか、結核のためのワクチンはなぜ生菌でなければならないかあるいは必須の抗原は何か、ヒトに対する病原性を規定している因子は何か、発育速度が遅い理由は発育のために必須な要素が培地に不足しているのかあるいは遺伝子の欠陥か、など重要なことがほとんど分かっていない。1998年に結核菌ゲノムの全塩基配列が公表された。この中に機能の分からない遺伝子も多数含まれており、その機能を調べることにより上記の問いに答えることができるだろう。

本シンポジウムでは演者の方々に臨床応用あるいは研究の現状と今後の展望をお話いただき、それぞれの課題の中で今何が問題か、分子遺伝学でそこにどのように踏み込んでいくかを議論していきたい。

## II-1

### 結核診断における核酸増幅法の位置づけ

飯沼由嗣 (名古屋大学医学部附属病院検査部)

結核の診断技術は、核酸増幅法の応用により飛躍的に進歩した。しかし、その適応基準は一定のコンセンサスが得られていない。本発表では、自験も含めこれまで報告された核酸増幅法の成績のまとめを行い、適応基準の提言を行いたい。

#### 1) 肺結核 (検体: 喀痰、気管支洗浄液、胃液)

核酸増幅法がその診断に最も早期に導入されており、数多くの研究結果が発表されている。IS6110のような結核菌特異的な部位を target とした研究施設独自の (in-house) PCR (Polymerase Chain Reaction) が主として用いられてきたが、現在は数多くの核酸増幅系の検出キットが発売されている。

その代表的なものとして PCR 法 (AMPLICOR<sup>R</sup>, Roche Diagnostic)、TMA (Transcription Mediated Amplification) 法 (Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test, MTD<sup>R</sup>, Gen-Probe)、SDA (Strand Displacement Amplification) 法 (BD ProbeTec<sup>R</sup>, Beckton Dickinson)、LCR (Ligase Chain Reaction) 法 (LCx probe system<sup>R</sup>, Abbott) などがある。

感度については塗抹陽性培養陽性検体に関しては95%以上の非常に良好な結果が得られているが、塗抹陰性培養陽性検体では50~100%と結果のばらつきが大きい。Target となっている遺伝子や増幅機構の差により、SDA法とLCR法が他の2法より若干感度がよいとの報告が多い。

特異性については、これらはほぼ同等の極めて良好な結果が得られている (98%以上)。しかし、化学療法開始後の検体では、死菌の遺伝子をも検出するため、その結果は治療効果とは必ずしも一致しない。

胃液はしばしば喀痰の代わりに用いられるが、in-house の PCR で菌陰性の初感染結核小児の胃液で最高60%の陽性率が得られたとの報告がある。

#### 2) 肺外結核

喀痰以外の様々な検体からも結核菌遺伝子の検出が試みられている。多くは in-house PCR による研究的方法であるが、一部キットによる報告もみられる。

胸水では、培養法よりも感度が優れていると報告されている (Querol ら, in-house PCR 81%, 17/21 vs 52%, 11/21)。髄液では培養法の検出率を上回る報告がある

(Shanker ら, in-house PCR, 70%, 19/27 vs 15%, 4/27)。パラフィン包埋された様々な組織より DNA を抽出し、in-house PCR を行った結果では、培養法と同等かあるいはやや良好な結果が得られている。Condos らは、血液から感度95% (in-house PCR, 39/41)、また、Gamboa らは簡易な溶血法にて AIDS 患者血液から感度94.3% (MTD, 33/35) の結果を報告している。

#### 3) 遺伝子増幅法の新しい技術

##### i) 少量菌の検出

Sequence Capture-PCR法により、胸水からの結核菌の検出率を向上させることができたとの報告がある (Mangiapan ら, 18%, 3/17 vs 76%, 13/17)。

##### ii) リアルタイム PCR 法 (定量的 PCR 法)

菌の viability の指標として  $\alpha$  antigen の mRNA を定量的に検出し、迅速薬剤感受性検査及び治療効果判定に応用可能であるとの報告がある (Hellyer ら)。

##### iii) 迅速 PCR 法

Capillary air thermal cycler の技術を応用した迅速PCR法が開発された (Light Cycler<sup>R</sup>, Roche Diagnostic)。本機は従来からのPCR機器に比べ遥かに短時間で遺伝子増幅が可能となった。更にリアルタイムPCR機能も有しており、結核菌緊急検査への応用が期待される。

#### 4) 核酸増幅法の適応と展望

核酸増幅法は、塗抹陽性検体に対して迅速診断を行うことにより感染対策あるいは入院適応などの有効な指標となりうる。しかし、肺外結核など菌が少数の場合には検出感度は良好とは言えず、Sequence Capture-PCR法などの工夫による感度の改善が必要である。

特異性に関しては、未治療患者の検体では良好であるが、治療開始後の検体では死菌の核酸を陽性と判断するため、菌の viability 診断のための定量的 mRNA PCR 検査により治療効果をみる試みがなされている。

施設間により感度特異度に大きな差が出ることも問題視されている。Noordhoek らが行った30施設における信頼性試験の結果、感度の差のみならず特異性にも大きな施設間格差がみられ、精度管理の重要性を述べている。これらの問題点の解決のためにも、操作が簡易でどの様な状況・検体においても良好な感度特異度が維持できる核酸増幅検査キットの開発が期待される。

## II-2

## 結核菌の薬剤耐性に関与する遺伝子の解析と迅速診断への応用

鈴木定彦（大阪府立公衆衛生研究所・病理課）

## ■結核菌の薬剤耐性獲得機構

結核が新興・再興感染症における重要な病原体となっている理由の一つとして、薬剤耐性菌の存在がある。結核菌の薬剤耐性獲得機序は『mutation and selection』によって説明されている。つまり、ある種の腸内細菌のように非染色体性遺伝子（プラスミド）等の伝搬によってひき起こされるものではなく自然に起こる変異によって、様々な薬剤に対する耐性を獲得するものである。その頻度は薬剤により異なり、INHは $3.5 \times 10^{-6}$ 、SMは $3.8 \times 10^{-6}$ 、RFPは $3.1 \times 10^{-8}$ 、EBは $0.5 \times 10^{-4}$ 等と推測されている。仮に $10^8$ の菌を持っている患者に対してINHを単剤投与したとすると、350個の菌がINH耐性菌として生き残ることになる。患者は一旦回復したかに見えるが、生き残ったINH耐性菌は再び増殖する。この様にして出来上がったINH耐性菌にRFPを用いれば、同様な機序によりRFPに対する耐性をも獲得し、2剤に対して耐性を獲得する。この繰り返しにより多剤耐性結核菌が出来上がる。2剤を併用した場合には、理論的には乗算で計算できるため、通常の結核患者では耐性菌の出現をほとんど考える必要のない。さらに多剤併用療法を行うことにより治療効果はより確実なものとなる。

しかし、耐性を獲得している菌により発病している患者に対して薬剤を投与した場合には感受性のある薬剤に対しても耐性を獲得する可能性がある。この場合化学療法に入る前に薬剤感受性に関する情報が得られていれば、耐性の薬剤は除外した他の複数の薬剤を選択することが出来、治療の失敗はなく、新たな耐性菌の出現も考えなくて良い。従って、迅速に薬剤感受性を鑑別することは、結核の治療の面で最も重要な課題の一つと考えられる。

## ■結核菌の薬剤耐性獲得に関係する遺伝子

結核菌の薬剤耐性のメカニズムについては早くから研究が行われてきている。様々な生化学的手法、遺伝子工学的手法等を用いて研究がすすめられてきており、その一つの結論として、それぞれの薬剤の

作用点に個々に変異が入った結果起こるものであることが判明した。つまり、katG遺伝子の欠損あるいは点変異、inhA、aphC/oxyR遺伝子上の点変異とINH耐性、rpoB遺伝子上の点突然変異とRFP耐性、pncA遺伝子上の点突然変異とPZA耐性、embB遺伝子上の点突然変異とEB耐性、rrsおよびrpsL遺伝子上の点突然変異とSM耐性、rrs遺伝子上の点突然変異とKM耐性の間に強い相関性がある事が見出された。

■結核菌の薬剤耐性遺伝子に関する情報の迅速診断法への応用

以上のように主要抗結核剤であるINH、RFP、PZA、EB、SM、KMに関しては耐性に関与する遺伝子が多数同定された。特にRFPとPZAにおいてはそれぞれ94%および93%以上の耐性菌を遺伝子変異により検出できる。他の主要抗結核剤でも率は低いものの同様なことが可能である。

遺伝子変異を検出する直接的なものとしてPCR産物の直接塩基配列決定法があるが、全ての検体において塩基配列を決定するとなると非常に大きな労力が必要となる。この点で、検査室での日常業務での使用にはそぐわない。また、PCR産物を一旦熱変性させた後徐々に変性をとぎ、塩基配列に特有な2次構造をとらせ、非変性ゲル電気泳動上での移動度の差を見るPCR-SSCP法、PCR産物を一旦熱変性させた後対照となるDNA断片とアニールさせるヘテロデュプレックス法、PCRにより得られたDNA断片を一定の制限酵素で消化した後ゲル電気泳動で分析するPCR-RFLP法、蛍光物質とクエンチャーで標識されたステムループ構造を有するオリゴヌクレオチド存在下にPCRを行い変異を検出する分子ビーコン法等が用いられておりそれぞれ長所短所を合わせ持っている。本演題では結核菌の薬剤耐性に関与する遺伝子変異とこれらの迅速検出法について解説を加える。さらに最近我々の研究室で開発したDNAチップを用いた薬剤耐性結核菌迅速検出法についても述べる。

## II-3

## 結核菌の分子疫学における現状と展望

高橋光良 (結核予防会結核研究所)

分子生物学は、原核生物である大腸菌を中心とした研究から出発し発達してきた。近年、*Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Aspergillus fumigatus*, 大腸菌等の微生物で菌種特異的挿入配列の転移頻度が違うことから 1980 年代後半に疫学的マーカーとして利用されるようになった。これまでの疫学調査はフェージタイピング・血清学的分類で行っていたが菌を亜分類するには制限があった。現在ではパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)、PCR法、リボタイピングおよび挿入断片 (IS) タイピングが主流である。結核菌でも数種類の IS が発見された。その中でアメリカのグループが大腸菌の IS3 ファミリーに属する IS6110 を発見し、同時期にヨーロッパのグループが IS986 を発見した。その後の詳細な塩基配列の比較から同一の挿入因子であることが判明し、総称として IS6110 と呼ばれている。結核菌では IS6110 をプローブとした Restriction fragment length polymorphism(RFLP)分析を用いた分析法が最も優れた分析法として多くの研究者によって評価されている。本法は結核菌にランダムに挿入された IS6110 のゲノム DNA を制限酵素 PvuII で消化後、アガロース電気泳動、サザンブロット、ハイブリダイゼーションして化学発光で検出することで結核菌の亜分類が可能になった。IS は動く遺伝子であるためにその安定性が問題となるが、幸いにして IS6110 は動物継体、薬剤感受性の変化や培地での継体では変化しないことが示された。しかし、同一患者より分離された株は 3~90 日間で付加、重複および欠損の発生する転移頻度が 2.6% 存在することが示された。事実、日本の集団発生事例中にも付加の転移が発生している。このことは実際の集団発生事例、家族内感染および職場内感染においても転移の発生を考慮する必要性があることを示している。最近、IS6110 タイピングで 1~5 のバンドを示す株の疫学調査で接触が確認されないケースがあり、分子時計の異なる挿入因子である Polymorphic GC-rich sequence(PGRS) や Direct repeat (DR) をプローブとした解析で再分析すること

で感染源追跡が可能となった。さらに、初感染後かなりの期間を経て起こった潜在性感染の内因性再燃と最近の感染による発病かを区別可能であり、ある population 毎に予防対策、患者管理が可能であることが報告されており、内因性再燃による散発的な事例が多い日本の結核事情は高齢者の影響が強く population 毎に予防対策や患者管理が可能であるか否か評価することは重要であると考えている。世界的に見る RFLP 分析の応用は以下に示す：1. 検査室での cross-contamination の証明 2. 再燃と再感染の区別 3. 感染様式・感染源追跡の研究 (分子疫学) 4. 薬剤感受性菌の耐性獲得後における菌の同一性を確認する場合 5. 結核菌流行株の解析 6. *M. bovis* BCG Tokyo と結核菌の分別 7. 結核菌の系統発生的解析に利用されている。特に感染源追跡は各国の結核対策の現状を把握するために重要である。

将来的には患者管理に本法を使用し結核患者全員のパターンをコンピュータ化して結核対策に有用できると考えられる。また、1998年に結核菌のゲノムの解析が完了し結核菌の pathogenic islands が解ってくれば結核菌の系統発生的な研究が発達し、地球レベルでの解析が可能になると考えられる。本稿では著者らの分析を中心に現在応用可能な分析テーマについて述べたい。



## II-4

## 結核菌におけるゲノム解析とその有用性

水口 康雄 (千葉県衛生研究所)

1998年の6月に *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv 株のゲノムの全塩基配列が公表された (S.T. Cole et al, *Nature* 393:537-544, 1998)。これまでに既に10種類以上の菌種についても同様な報告がなされており、更にあと数年のうちに解析が終了するであろうものを含めると、合計で50種を越す菌についてゲノムの構造が明らかになると言われている。より高等な生物に関しても解析が行われていることでもあり、生物学は今や完全にゲノムの時代に入ったということができよう。全塩基配列が解明されたということは、言ってみればその人物の性格や資産が隈なく公表されたようなもので、プライバシーが全くなくなったことを意味している。

Coleらの結果を紹介すると、結核菌のゲノムサイズは4,411,529塩基対で、これまでに明らかになったいくつかの菌と比較してみると大きい方に属するが、大腸菌より小さいことがわかる。この中に遺伝子として働いている可能性のある領域(Open Reading Frame)が3,924個存在し、これらの遺伝子が働くことによって結核菌という菌がその機能を発揮している事になる(但し全ての結核菌が同じ構造をもっているとは考えられない)。これらの遺伝子の約40%は既存のデータベースとの比較からその機能が明らかであり、44%は何らかの遺伝子との類似性が見いだされている。従って残りの16%(600個ほど)が機能不明で、そのうちの相当部分は結核菌特有の遺伝子であろうと推測される。

必須アミノ酸、ビタミン、補酵素などを合成するのに必要な代謝系の遺伝子は全て保有しており(この事実は、結核菌の培養にアミノ酸やビタミンなどを加える必要は必ずしもないことを意味し、またいろいろな栄養要求変異株を分離することが可能であることを示している)。また多くの炭水化物の利用が可能である

事も明らかになった。

そのほかRFLP分析に用いられるIS6110が16コピー存在すること、プロファージのゲノムが2ヶ所に見られること、遺伝子の情報発現に重要な役割を果たす $\sigma$ -factor 遺伝子(そのあるものは病原性とも関係が考えられている)が13個あること、脂質の合成に関与する多数の遺伝子(約250)が存在すること(これは大腸菌の5倍に達する)など、多くのことが明らかになっている。

このようにゲノムの構造の解明により、結核菌の有する数多くの性質が明らかになってきたが、勿論全ての事がわかったわけではない。機能不明の600を越す遺伝子の相当部分はおそらく結核菌に特有のものであると考えられるので、これらの遺伝子の性格を明らかにする事が重要な作業となるが、これを行うにはそれぞれの遺伝子に変異を導入し、結果としてどのような性状に変化が起こるかを一つずつ決定しなければならないというたいへんな作業を必用とすることになる。

いずれにしても、今後行われるであろう研究の中で最も興味を持たれるものの1つが、菌の病原性を決定する遺伝子の解析である。結核菌と同様に細胞内寄生性を示すサルモネラやレジオネラにおいては、病原性に非常に多くの遺伝子が関与していることが明らかになりつつある。結核菌でも既にいくつかの遺伝子が病原性と関連づけられているが、その全貌を明らかにするには膨大な実験の積み重ねが必用であり、簡単ではない。しかしこれらの研究はBCGに代わるワクチンの開発や免疫に関与する遺伝子の同定にもつながるものであり、大変重要である。

本シンポジウムにおいては、これまでに明らかにされた結核菌のゲノムの構造の紹介と、今後の研究の方向性等について述べる予定である。

## シンポジウムⅢ

## 細胞内寄生菌の感染機序と免疫防御

座長 光山 正雄 (京都大医微生物)  
鈴木 克洋 (京都大医感染症)

はじめに

結核菌をはじめとする抗酸菌はヒト病原性を有する代表的な細胞内寄生菌であり、その克服においては抗酸菌が細胞内で宿主の感染防御力を逃れて増殖しうるメカニズム(エスケープ機構)の解明が極めて重要であると考えられる。各種細胞内寄生菌のうち、リステリアについてはそのエスケープ機構が分子・遺伝子レベルで詳細に解明され、その他の菌についても徐々に解析が進んでいる。日本結核病学会においても従来より抗酸菌と宿主細胞との関わりを広義の免疫としてとらえ、各種シンポジウムが行われてきた。しかしながら抗酸菌のエスケープ機構については未だ他の菌種に比べ不明な点が多く残されているのが現状である。各種細胞内寄生菌は細菌学的には異なっているが、Phago-Lysosome fusionの阻害など共通した戦略を用いるので、他菌種についての研究の現状を知ることにより今後の抗酸菌感染機構の解明に何らかの示唆が得られるものと考えられる。そこで本シンポジウムではテーマを抗酸菌に限らずその他の細胞内寄生菌も含めて講演をお願いする事とした。演者は日本における細胞内寄生菌の第一人者ばかりであり、宿主の感染防御機構のみならず、菌側の視点からの細胞内寄生戦略に関するの最新知見をオリジナルデータを中心にお話していただく予定である。もちろん宿主の感染防御機構は寄生戦略の阻止であり、逆に寄生戦略は感染防御機構からのすり抜けにある訳で、そこにはアメンバーから始まった宿主と細胞内寄生菌との長い戦いの歴史が刻まれているものと考えられる。

吉開博士には、サルモネラの早期感染防御機構におけるNK・NKT・ $\gamma\delta$ T細胞とメモリータイプCD8T

細胞の役割、またIFN $\gamma$ ・IL-15等のサイトカインの働きに関して解説していただく。さらにマクロファージの細菌認識レセプターとして新たに発見されたTLRファミリーの役割に関するお話もしていただく予定である。吉田博士には、レジオネラという呼吸器臨床上也重要な病原菌のマクロファージでの食食・エスケープ機構また生体防御機序に関して、分子・遺伝子レベルでの解説をしていただく。またレジオネラ属内の菌種間での細胞内増殖性の違いに関するお話もしていただく予定である。河村博士には、抗酸菌のマクロファージ内エスケープ機構の詳細を特にリポアラビノマンナンの作用を中心にお話いただき、さらに抗酸菌の宿主防御機序の最新情報やDNAワクチンの有効性等に関する解説もしていただく。最後に川上博士には、近年細胞内増殖性も明らかになったクリプトコッカス感染症に対する細胞性免疫による防御機序をサイトカインとTh1-Th2バランスとの観点から詳細に解説いただき、クリプトコッカス自身がTh1-Th2バランスを自己の生存に有利な方向に修飾している可能性についてもお示しいただく予定である。

今回結核病学会でありながら抗酸菌を少し離れて、細胞内寄生菌という視点から現在の研究の第一線を解説していただくことは、今後の難治抗酸菌症(多剤耐性結核や非結核性抗酸菌症)克服に向けて新たな発想での治療戦略を考案する上で資するところが大であると思われる。なぜなら基礎的な病態生理の解明は直接に明日からの臨床に役立つわけではないが、「エビデンス」のない荒海で難治疾患と格闘する際方向性を示してくれる唯一の灯台となるからである。

## Ⅲ-1

## サルモネラに対する早期感染防御機構

吉開 泰信(名大・医・病態研・生体防御)

1) 緒言: サルモネラなどの病原微生物の侵入に対する感染防御機構は、感染後数時間以内に働くあらかじめ備わった自然免疫 (innate immunity)、感染数時間後に誘導される早期誘導免疫(primitive immunity)と感染数日後から働く適応免疫(adaptive immunity)に分類される。自然免疫を担う細胞性因子として、上皮系細胞やマクロファージなどがあげられる。上皮細胞は、微生物の侵入を防ぐ機械的バリアーとしてのみならず、サイトカインの産生によって、早期誘導免疫を誘導する。マクロファージはToll-like receptor(TLR)をはじめ多数の表面レセプターによって、微生物を認識し、迅速に貪食、排除を行うとともに炎症性サイトカインを産生する。早期誘導免疫にはナチュラルキラー(NK)細胞、 $\gamma\delta$ 型T細胞レセプター(TCR) T細胞、NK陽性T(NKT)細胞、上皮間Tリンパ球、CD5陽性B1細胞などが関与する。それら自身は持続する免疫にはつながらず、自然免疫と適応免疫との橋渡しの役割を担うと考えられる。適応免疫は抗原特異的Tリンパ球とBリンパ球によって誘導されるがクローン増殖によってエフェクター細胞に分化する必要があるために機能するまでに数日かかる。メモリーT、B細胞への変化によって持続性の感染防御機構を担うことできる点が特徴である。適応免疫の中心的役割を担うヘルパーTリンパ球(Th細胞)はそのサイトカイン産生プロファイルによってIFN- $\gamma$ 産生Th1、IL-4産生Th2、TGF- $\beta$ 産生Th3細胞さらにIL-10産生Tr1細胞に細分類される。Th0細胞がどのタイプのTh細胞に分化するかは、抗原エピトープの種類、量、MHCハプロタイプ、抗原提示細胞のアクセサリー分子さらに周囲に存在するサイトカインの種類によって決定される。早期誘導免疫で産生されるサイトカインは初期の感染防御を行うのみならず、適応免疫のタイプを決定する重要な役割を担う。本稿ではサルモネラに対する早期感染防御機構についての最近の知見を我々の研究成果を中心に概説したい。

2) TLR-2: マクロファージの細菌認識レセプターのひとつとしてTLRファミリーがあげられる。TLR-4はLPSシグナル伝達に重要であり、TLR-2はLPS以外にもグラム陽性細菌のタイロ酸や結核菌のペプチドグリカンに結合す

る。我々はマウスのTLR-2がマクロファージのみならず、 $\gamma\delta$ 型T細胞、腸管上皮間T細胞、NKT細胞にも発現していることを見出した。これらの細胞はTCR非依存性にlipid Aに反応してIFN- $\gamma$ を産生した。サルモネラ感染防御においてこれら早期誘導免疫を担う細胞群はTCRのみならず、TLR-2を介するシグナルで活性化されると考えられる。

3) 早期誘導免疫に関与するサイトカイン: IL-15はIL-2とIL-2R $\beta$ / $\gamma$ cをレセプターとして共有するサイトカインでマクロファージから産生され、NK、 $\gamma\delta$ T細胞 NKT細胞、上皮系Tリンパ球の分化、増殖因子として働く。サルモネラ弱毒株(*Salmonella choleraesuis* 31N-1)感染症では感染早期に感染局所で、マクロファージからのIL-15の産生とNK,NKT細胞さらに $\gamma\delta$ 型T細胞の増加が認められた。抗IL-15抗体前投与による内因性IL-15の中和によって、サルモネラ感染後のNK,NKT細胞と $\gamma\delta$ 型T細胞の増加が抑制された。さらに、血中のIFN- $\gamma$ レベルの低下とともに、菌の排除が阻害された。一方、我々が作成したIL-15過剰発現トランスジェニックマウスでは、サルモネラ弱毒株に対して強い抵抗性を示した。このマウスではNK細胞とメモリーCD8T細胞の増加が著しく、さらにサルモネラ特異的CD4Th1細胞の産生増加が認められた。抗CD8抗体投与によるCD8T細胞の消去はIL-15トランスジェニックマウスの感染抵抗性を減弱させることから、CD8T細胞が早期感染免疫を担っていることが明らかとなった。感染後増加してくるCD8T細胞はポリクローナルであり、サルモネラ抗原特異性は認められず、in vitroのIL-15またはIL-2の刺激でIFN- $\gamma$ を産生した。メモリーCD8T細胞は内因性のIL-15やIL-2によってby standerに活性化されると考えられる。

3) 結論: サルモネラの早期感染防御を担う細胞群としてNK,NKT, $\gamma\delta$ T細胞に加えてメモリータイプCD8T細胞が考えられる。これらの細胞群はサルモネラ感染防御機構において、自然免疫と適応免疫のギャップを埋めるのみならず、IFN- $\gamma$ などを介してサルモネラ特異的CD4Th1細胞の誘導に重要な役割を担っていると考えられる。またNKレセプターやTCRに加えてTLRファミリーもこれら細胞群のサルモネラ認識に関与していると推定される。

## Ⅲ-2

## レジオネラのマクロファージ内増殖機構と宿主防御

吉田真一 (九州大学 大学院医学系研究科 細菌学)

1999年までにレジオネラ属には40菌種以上が分類され、そのうち20菌種がヒトの剖検肺、気管支洗浄液、胸水などから分離されている。*Legionella pneumophila* は最初に発見されたこともあり、またヒトから分離されるレジオネラ属菌の8割以上を占めるため、*L. pneumophila* に関する研究が多い。シンポジウムではまず、*L. pneumophila* と細胞・生体との interaction を両面から述べ、さらにレジオネラ属菌の細胞内増殖様式には多様性があるので *L. pneumophila* 以外の菌についても紹介したい。

1. *L. pneumophila* のマクロファージ内増殖機構

*L. pneumophila* はヒトの単球、マクロファージ (M $\phi$ ) 系細胞、自由生活アメーバ、繊毛虫に貪食され、あるいは上皮系細胞に侵入して増殖することができる。*L. pneumophila* は補体やオプソニン抗体を介して M $\phi$  に貪食されるが *coiling phagocytosis* と称される様式で取り込まれることがある。取り込まれた細菌は食胞内の Ph 低下を抑制し、リソソームとの融合を阻害する。その代わりに小胞の融合、ミトコンドリアの接近、食胞膜へのリボソームの付着がおこる。本菌は食胞内にとどまって増殖し M $\phi$  を殺して細胞外へ出るがそのときは鞭毛が形成され細胞への感染力も強くなっている。Transposon mutagenesis により M $\phi$  内増殖能が脱落した株が分離され、その遺伝子解析から *icm* (*intracellular multiplication*) 遺伝子群、*dot* (*defect in organelle trafficking*) 遺伝子群が同定されている。それらの遺伝子の大部分は、*Shigella sonnei* が接合の際にプラスミド DNA を伝達するのに使う *secretion system* のタンパクをコードする遺伝子群や *Coxiella burnetii* の遺伝子と相同性がある。また、*L. pneumophila* が M $\phi$  内で増殖するのに必要な遺伝子群のほとんどがアメーバ内で増殖するのに必要な遺伝子群であり、M $\phi$  内増殖能はほ乳類出現のはるか以前、アメーバと出会ったときに獲得したものと考えられる。アメーバ内で増殖した *L. pneumophila* は M $\phi$  感染性・増殖能がたかまるとの報告がある。

2. *L. pneumophila* に対する生体防御

*L. pneumophila* に対する生体防御は細胞性免疫であり IFN- $\gamma$  により活性化された M $\phi$  に依存する。活性化 M $\phi$  は菌を取り込んだ食胞とリソソームとの融合能が出現して殺菌力が亢進し、また *transferrin receptor* の *down regulation* により M $\phi$  内の鉄イオンを減少させることにより静菌力が亢進する。老化マウスは IFN- $\gamma$  の産生が低下し個体レベルの抵抗性が減弱する。抗体は活性化 M $\phi$  出現後にはオプソニン抗体として生体防御に機能する。

実験動物の M $\phi$  が *L. pneumophila* の細胞内増殖を許すか許さないかに関しては M $\phi$  側に種差、系統差があり、モルモット、ハムスター、ラットの M $\phi$  は増殖を許すがマウスでは AJ 系の M $\phi$  以外の多くの系統のマウス M $\phi$  内は増殖を許さない。私たちはこのマウスの系統差が13番目の染色体上にある一遺伝子に支配されていることを見だしその遺伝子を *Lgn1* と名づけた。この遺伝子産物がもうじき明らかにされようとしている。

## 3. レジオネラ属菌の細胞内増殖様式の多様性

ヒトから分離されたことのあるレジオネラ属20菌種の比較研究ではレジオネラ属菌の細胞内増殖様式は多様であり *L. pneumophila* はむしろ例外的である場合もある。例えば系統を問わずマウスの M $\phi$  内で増殖できるレジオネラ属菌は *L. bozemanii*, *L. micdadei* など20菌種中11菌種もあり、しかも M $\phi$  側の菌の増殖を制御する遺伝子 *Lgn1* に支配されるのは調べた20菌種中 *L. pneumophila* と *L. jordanis* のみであった。*L. pneumophila* の食胞にはリボソームが配列するが、多くの菌種は食胞に粗面小胞体が接近するタイプである。*L. pneumophila* は M $\phi$  の食胞内にとどまって増殖するが、*L. dumoffii* や *L. feeleii* のように細胞質にエスケープする菌もある。*L. pneumophila* の上皮系細胞への侵入性は弱いが *L. dumoffii* の侵入性は強くしかも *receptor-mediated endocytosis* で侵入するなどである。これらレジオネラ属菌が示す多様な現象の研究は細胞内寄生菌の新しい細胞内侵入・増殖機序を見いだす可能性がある。

## Ⅲ-3

## 抗酸菌のエスケープ機構と宿主免疫応答

河村 伊久雄 (京都大学大学院医学研究科 微生物感染症学)

結核の原因である結核菌は、感染症が主要な死因ではなくなった現在でもヒトに死をもたらす数少ない微生物の一つである。また、これまでに世界人口の3分の1が結核に感染したか、あるいは感染していると推定されていることから、結核菌は病原微生物のなかで、ヒトを宿主とすることに最も成功した微生物の一種であるということもできよう。抗生物質の発達に伴い結核の発生率は減少したが、その反面、multi-drug therapy はより治療が困難な薬剤耐性菌を生み出し、近年の欧米諸国を中心とした多剤耐性菌による outbreak を引き起こした。また、わが国における結核の罹患率および集団感染件数の増加傾向は、結核が決して過去の病気ではないことを物語っている。現在結核は重要な re-emerging infectious disease として位置付けられている。また、自然界に広く分布し、それほど強い病原性を有しない非定型抗酸菌は、日和見感染の主要な原因菌として我々の脅威となっている。このような現状に対し、結核に対する予防手段は経験的に古くから使われてきた BCG ワクチンがあるのみで、菌が発見されて1世紀以上経た今日でもそれ以上に有効な手段はない。この一因として菌のエスケープ機構が未だに完全に明らかにされていないことが挙げられるが、最近の分子遺伝学あるいは細胞生物学的な手法を用いた解析から、その病原性および宿主防御免疫に関して興味ある報告がなされている。

結核菌や日和見感染を起こす非定型抗酸菌は生体内では細胞内寄生性を示し、マクロファージによる殺菌に強く抵抗する。この抵抗性のメカニズムとして活性酸素の産生抑制と消去、ファゴソーム内 pH 低下の抑制、inflammatory cytokine の産生抑制、あるいは P-L fusion の抑制などがある。菌のこのようなエスケープ機構に関与するいくつかの因子がすでに報告されているが、最も重要な因子は細胞壁の主要成分であるリポアラビノマンナン (LAM) である。LAM は活性酸素の産生抑制やそのスカベンジャーとして、または inflammatory cytokine 産生の modulation など様々な機序を介して菌の殺菌抵抗性に関与することが

知られている。また、最近 BCG を取り込んだファゴソームの周りに宿主由来の tryptophane aspartate-containing coat protein (TACO) が集積し、P-L fusion を阻害することが報告されている。TACO を動員するための菌側の因子は今のところ不明であるが、その因子が殺菌抵抗性の発現において非常に重要な役割を果たしていることは間違いないであろう。

一方、抗酸菌に対する宿主防御免疫の主体は細胞性免疫であり、その発現は感作 T 細胞が産生するサイトカインによるマクロファージの感染局所への動員と活性化による。防御免疫の中心は CD4<sup>+</sup> T 細胞であるが、サイトカイン産生能を有する細胞障害性 CD8<sup>+</sup> T 細胞や、感染初期には  $\gamma \delta$  T 細胞が防御免疫の発現に関与することが示されている。また、菌体抗原が CD1 分子を介して  $\alpha\beta$  型 CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T 細胞に提示されることが報告されており、この細胞も宿主免疫応答に関与していると考えられる。これらの細胞がそれぞれの機能を発揮し、お互いに協調することが、抗酸菌に対する感染防御には必要となると考えられる。一方、これらの細胞が組織障害にどの程度関与するかを明らかにすることも結核の病態を考える上で重要なポイントである。また最近、LPS レセプターとして同定された Toll-like receptor (TLR)のうち、TLR2 がファゴソームの周囲に早期に動員されること。さらに、TLR2 は抗酸菌刺激に対してシグナルを細胞内に伝達できることが報告されている。これは抗酸菌に対する初期防御反応、あるいは感染防御免疫の誘導にこのレセプターが関与する可能性を示すものである。また、マウスを用いた実験感染モデルでは、結核に対する新たな予防手段としての DNA ワクチンの有効性が示されており、BCG に代わりうるワクチンとしての効果が期待されている。

以上、菌の抵抗性のメカニズムと宿主防御免疫について簡単に紹介した。今回の発表では、このような抗酸菌のエスケープ機構と防御免疫に関する新たな知見を交えながら、それらがどこまで明らかにされているのかを明確に示したい。

## Ⅲ-4

## クリプトコッカス感染防御におけるTh1-Th2バランスとその制御

川上和義 (琉球大学医学部第一内科)

Mosmann らがヘルパー T (Th) 細胞が IFN- $\gamma$ 、IL-2、TNF- $\beta$  を産生する Th1 細胞と IL-4、IL-5、IL-10 を産生する Th2 細胞に分かれることを報告して以来、各種疾患において Th1 サイトカインと Th2 サイトカインの産生バランスがその病勢に深く関与することが明らかにされてきた。感染症においても、結核菌などの細胞内増殖菌に対する感染防御には Th1 サイトカインが、一方寄生虫感染防御には Th2 サイトカインが重要であり、Th1-Th2 バランスが反対側に偏ると感染の増悪を来すことが知られるようになってきた。

クリプトコッカス *Cryptococcus neoformans* (Cn) は酵母様真菌であり、多くはエイズなどの細胞性免疫低下患者に致死性的髄膜炎を発症することで問題になる。Cn は元来細胞外増殖菌と考えられているが、近年 Casadevall は本真菌が細胞内でも増殖しうることを報告しており (In: *Cryptococcus neoformans*, ASM Press, 1998)、また Levitz らは Cn が食細胞内での phagolysosome fusion は抑制しないものの phagosome 内の酸性環境に抵抗性を示すことを明らかにしている (Infect. Immun. 67, 885-890, 1999)。

Cn に対する生体防御は主として細胞性免疫によって担われることが知られており、一部の報告を除き液性免疫や好中球による防御機構はほとんど無効と考えられている。我々は、Cn を経気管的にマウスに接種することにより肺クリプトコッカス症モデルを作製しその感染防御機構について解析を行ってきた。弱毒株 (YC-13) を CD4 遺伝子欠損 (KO) マウスに接種すると、抗 CD4 抗体を用いた従来の報告 (Huffnagle et al. J. Exp. Med. 173, 793-800, 1991) と異なり、肺内生菌数は野生型マウスとの間に差を認めなかった。これは、CD8+T 細胞、DNT 細胞などが CD4+T 細胞の機能を代償している可能性が考えられる。一方、Th1 サイトカインの役割を解析するために、YC-13 を IFN- $\gamma$  KO (GKO) マウスに接種したところ感染の明らかな悪化が観察され、IFN- $\gamma$  の重要性が再認識された。Th1 細胞の分化誘導には IL-12 が重要であり、さらに第二の IFN- $\gamma$  産生誘導サイトカインとして発見された IL-18 によって IL-12

の作用が著明に増強されることが報告されている。我々は、IL-12p40KO、IL-18KO そして IL-12p40/IL-18KO (DKO) マウスに YC-13 を感染させたところ、DKO、IL-12p40KO、IL-18KO マウスの順に感染の悪化が認められた。また、DKO マウスでは GKO マウスと同程度であった。従って、IL-12 と IL-18 はともに Cn 感染防御に重要であることが明らかになった。次に、IL-18 の作用機序として、Cn 特異的 Th1 細胞の分化誘導における役割について検討した。YC-13 で感作された IL-12p40KO マウスの脾細胞を抗原で再刺激して産生される IFN- $\gamma$  を測定したところ、全く産生がみられず、また感作の時点で IL-18 を追加投与しても同様であった。しかし、IL-12 投与では明らかな Th1 細胞の誘導が観察された。一方、IL-18KO マウスについても同様の解析を行ったところ、脾細胞の再刺激により少量の IFN- $\gamma$  産生がみられ、IL-12 の追加投与でもわずかに産生が増強されるのみであった。IL-18 投与では、野生型マウス由来脾細胞と同程度の IFN- $\gamma$  産生がみられた。以上の結果から、Cn 感染においても Th1 細胞の分化誘導には IL-12 が必須であり、IL-18 単独では Th1 細胞を誘導できず、むしろ IL-12 の作用を増強するように働くことが明らかになり、O'Garra らの報告 (Immunity 7, 571-581, 1997) と一致するものであった。

一方、致死感染を起こす強毒株 (YC-11) を用いた研究では、感染局所において Th1-Th2 バランスが Th2 側にシフトしており、IL-12 を投与することでバランスが Th1 側に是正されマウスは致死感染から免れることができた。また、IL-4 は IL-12/IL-18 投与によって Th1-Th2 バランスが Th1 側へ是正されるのを解除し感染を再び悪化させる方向に働いた。さらに興味深いことには、Cn 自身がマクロファージからの IL-12 産生を抑制することで Th1-Th2 バランスを自己の生存に有利な方向に修飾している可能性を示す実験結果も得ている。本シンポジウムでは、我々の実験結果を紹介しながら、感染防御と Th1-Th2 バランスについて討論していきたい。

## シンポジウムⅣ

## 大都市の結核対策

座長 高島毛 敏雄 (大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座)  
阿彦 忠之 (山形県村山保健所)

## はじめに

わが国の結核罹患率は減少速度が鈍化傾向が強まるとともに社会的な偏在傾向が強まっている。地域的な偏在の面ではこれまで西高東低というパターンにあったのが、近年は大都市に偏在する傾向に変化している。本学会総会開催地の大阪市ならびに大阪湾岸地域は全国で最も結核の罹患率が高い地域である。結核の根絶目標達成にあたって最後に残る大きな課題は大都市の結核である。これまでの大都市の保健水準は保健医療の進歩に加え、経済発展に支えられた社会環境の整備と産業保健領域の健康管理体制の拡充に助けられて大幅な改善がもたらされたとも考えられる。しかし安定成長経済下の時代においては自律的な問題解決能力が問われる時代となっている。大都市の結核対策については、すでに欧米のニューヨーク市など幾つかの成功事例が存在し結核はコントロール可能な感染症であり、DOT が結核対策の強い武器であること、結核対策の実施にあたっては患者の治療結果に対する責任所在を明確にする、迅速に確実な対応をする、利用しやすい診断と治療施設を設ける、患者に適切な処方を行う、事業の遂行状況の監視体制を整える、DOT を結核対策の中の統合された一つの部分とするなどの必要性が示されている。大都市は産業保健対策の占める比重が高いだけでなく、毎日通勤通学で多数の人々が流入流出し、進学就職などの社会的な移動が定期的に発生し、趣味や娯楽など多様な人の交わりの形態が存在する特徴がある。そのため自治体域を越える視点、国境を超えた視点が大都市の結核対策の実施にあたっては不可欠な要件と考えられる。また結核対策の面では減少しない結核患者に対し、結核患者の病床数の減少速度が速く患者の多い都心部ほど医療施設が少ないなどの医療体制の弱体化も指摘されてきている。結核対策の成否は *political will* にあると強調されている。しかし大都市圏域の拡大にともない大都市圏ほど圏域内に指定都市、政令市をはじめ複数の自治体を包含し、都市圏単位の結核対策の遂行の責任体制が、わが国では複雑である。また、大都市でも結核対策の中心機関である保健所は地域保健法に基づき再編成の過程にありこの動向は大都市の結核対策に影響を及ぼすものと思われる。

いずれにしても、大都市の結核対策は従来の結核対策の徹底といった方策だけでは解決できそうにない手詰まり状況にあることは間違いない。そのようなことから本シンポジウムが企画されたものと考えられる。新たな時代に向け、*global standard* も踏まえた、わが国固有の、大都市における結核対策戦略の方向性を示すことめざしたいと考えている。

シンポジストはいずれも大都市で結核対策を担当している人である。残念ながら、医療現場の者に加わっていただけなかったがこの点については厚生省結核感染症課の佐藤敏信先生に特にお願いしたい。

シンポジストは、東京都、大阪市の人に偏っているが特定の都市の結核対策ではなくわが国の大都市の結核対策につながる討議を考えている。

池袋保健所の井口ちよ先生には、人間の所在が流動的であり、また不特定多数との接触が毎日起っている大都市の特性を踏まえた患者・感染者対策について池袋保健所の事例をもとに報告してもらう。東京都の松木一雅先生には、東京都内における結核医療の確保のために直面している現実について、また公的機関からの働きかけを拒否する結核患者や治療脱落者に対するために社会資源を動員して進めている東京都の DOT の経験と諸外国の DOT の例を踏まえた新たな患者管理方式について報告してもらう。大阪市環境科学研究所の長谷篤先生には欧米の大都市の結核菌情報を利用した *active surveillance* などの事例を踏まえて大阪市における結核菌の RFLP 分析を行って得た知見も入れて、結核対策における結核菌情報の活用の有用性について報告してもらう。大阪市感染症対策室の巽陽一先生には、なぜ大阪市の罹患率が高いのかについて、またこの高罹患率を半減させるために策定している結核対策基本指針の概要について報告してもらう。大阪市浪速保健所の撫井賀代先生には、大阪市を例に大都市の結核患者の入院や治療の医療機関の現状と課題について報告してもらう。また医療の課題については厚生省結核感染症課の佐藤敏信先生に国で進めている結核の医療体制に関わる方向性について報告してもらう。

今回の大都市の結核対策は、これからの大都市の保健対策をどうするか、といったことにもつながる大きな課題であるように考えている。

## IV-1

都市部の保健所における結核対策について  
—豊島区池袋保健所の定期外検診の実態—

○井口ちよ 小椋てつ 梨木昌彦(豊島区池袋保健所)

東京都豊島区は23区の西北部に位置し、新宿区をはじめ6区と境を接しており、繁華街を持つ他の区と同様に、ここ数年結核感染者が住所不定者や外国人の層を中心に増えてきている。当区の中でも特に池袋保健所管内には、飲食店(バーやキャバレー等も含む)約6000店、理容美容室・クリーニング・旅館業(簡易宿泊所やカプセルホテル等も含む)約1000軒、その他に多くの風俗店が密集している。このような立地条件により、豊島区総人口約23万人に対し、およそ27万人の勤労者通学者等の流入人口がある。加えて年間、住民の一角が区外に出、ほぼ同数の人口が他所より区内に移ってくる。こうした環境を背景に、結核の罹患率は23区中5番目に高い。このため保健所管内はもとより他区他県から依頼される結核定期外検診の数も多くなっており当所で実施した人数も平成8・9・10年度は265人・218人・490人と増えている。定期外

検診の重要性は多くの集団感染事例として報告されており、保健所の最重要業務の一つである。患者の重症度や接触の程度により家族検診・接触者検診・定期外集団検診とわけられ、事例ごとに範囲を決めながら実施する。また結核は治療終了までに数年の期間を必要とするところから、保健所は結核予防法により医師の届出が出された時点で、患者管理システムをスタートさせる。入院中の患者への病院訪問面接に始まり、定期外検診の計画をたて実施していく。今回は、保健所が結核予防法に基き実施している結核管理のシステムについて述べるとともに、都心部の保健所である池袋保健所の定期外検診の実態を報告する。さらに、検診の必要がありながら実施できなかった事例について検討し、都心部の保健所における結核管理のありかたと問題点について考えてみたい。



## / IV-2

## 東京都における結核対策の現状とその課題

東京都医療福祉部

結核感染症課 松木一雅

ここでは、東京都における結核対策の課題について述べ、さらにそのための対策の一部について概説したい。

東京都の結核病床は、患者の減少と、在院日数の短縮化に伴い、年々減少し、平成11年8月1日現在では、1,561床となった。東京都保健医療計画における、必要病床数は、1,428床であり、計画上是充足している。しかし、患者の受け入れのできない休止中の病床があり、各病院の利用実態の調査によれば、平成11年9月1日現在、休止中を除いた実働病床数は、1,045床であり、入院患者数は、935名、実働病床における病床稼働率は90%に上っている。

病床の減少の原因として、医療機関側からは、①結核専門医の確保が困難であること、②看護婦の確保が困難であること、③病棟の老朽化（築40年を経過した病棟も見られる）、④N95マスクや病室の陰圧化を含む確実な結核感染防御対策に費用がかかるにも関わらず、医療費算定上、採算をとることが困難であることなどが、挙げられている。

一方、東京都では、療養型病床群も不足しているため、結核病床から療養型病床群への転換も目立っている。

実働病床が減少していることもあり、都内の結核病院への入院待ち日数も長くなっている。最近の327名の命令入所患者のうち、99名（30%）が入院待機となり、99名のうち5割の患者が入院できるのは4日、9割の患者が入院できるのは13日であった。

また、何らかの事情により、結核を疑われる患者が救急車で搬送された場合、病院を選定するのに時間がかかる例も目立つようになった。救急指定病院にとっては、現在の状況では、①空気感染に対する感染防止策が万全ではないこと、②院内感染に一層の注意を払うべき状況が生まれていること、などが間接的に受入れをためらわせていると考えられる。

待機患者の増加とともに、平均在院日数も短縮した。平成3年には、平均在院日数は、118日であったものが、平成7年から9年の平均では、99日となり、こ

の数年間で約20日短縮している。これは平均値であり、特に新築などで入院待機患者の多い病院では、入院期間が2ヶ月以下の場合もある状況となっている。

これらの結果、いったん自己退院した患者が病状を悪化させ救急車で運ばれたにも関わらず、直ちに入院できなかつたり、あるいは、命令入所が必要と判断されても、直ちに入院先を探せない場合が生じてきている。

地域においては、様々な理由により十分な治療が終了していないうちに退院する患者が、増える状況にある。

WHOの提唱するDOTS戦略は、単なるDOT+Sではなく、患者の治療を確実にを行うことを重視する結核対策のための包括的戦略であり、このような状況の変化のなかで、地域と医療機関において、いかにDOTS戦略に基づいて患者の治療を確実なものとするかが重要な課題となっている。

東京都では、自己中断患者の多い地域について既にDOT（直接服薬確認治療）を中心とした事業を開始したところであるが、この事業については、今年度、新たに「地域ワーカー」を配属し、中断率の低下を図っている。

また、結核の疑われる緊急患者について、原則として救急指定病院が対応している現状をふまえて、院内感染防止をより確実にするため、病室の陰圧化とHEPAフィルターの整備について、平成12年度より都の単独事業として新たな補助事業を開始した。

また、入院患者についても一層の服薬の確実性を図るために、DOT（直接服薬確認治療）を行いたいとの声が寄せられているが、現実には諸種の理由により行えない状況があり、東京都として一定の補助策を検討している。

保健所についても、特定の職種、地域にとらわれず、DOTS戦略の精神を継承することが重要であり、時に機械的になりがちな患者管理という視点だけではなく、全ての患者への療養支援の充実といった観点から、現在、そのあり方を検討しているところである。

## IV-3

## 結核の分子疫学—結核対策における有用性

長谷 篤 (大阪市立環境科学研究所)

感染症の感染源・感染経路追求には病原微生物の疫学マーカーが不可欠であり、従来から生物型、血清型別、薬剤耐性パターン、ファージ型別などの微生物の表現型が用いられてきた。最近、分子生物学的手法を用いた病原微生物の遺伝子型による疫学解析は分子疫学 molecular epidemiology と呼ばれ、病原微生物の遺伝情報を解析することにより、従来の表現型にもとづく同定識別方法に加え、より詳細な疫学的情報がえられるようになった。

大きなサイズのDNA断片を分離して比較するパルスフィールド電気泳動法 (PFGE) やリボソームRNA遺伝子を指標としたリボタイピングなどのRFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) 解析やPCR法を用いたRAPD (Random Amplified Polymorphic DNA) 法などが細菌感染症などに広く用いられ、疫学的な解析に非常に有用であることが示されてきた。

結核菌はサルモネラや大腸菌のように血清型別ができず、従来ファージ型や薬剤耐性パターンあるいは菌体構成成分などにより型別され、疫学的情報として用いられてきた。最近、トランスポゾンと呼ばれる結核菌染色体上に存在する特異なDNA塩基配列をマーカーにしたRFLP法が結核菌の型別に利用されてきているが、その中で、最も疫学的手法として確立しているのがIS6110を用いたRFLP法である。これまでのIS6110は結核菌群の染色体上に0~25コピー存在し、全く持たない株や1コピーのみ持つ株も少なくない。RFLPのパターンは非常に多くあり、多型性であることが示されているが、明らかな集団事例や共通の感染源が明らかな事例の場合は同一のパターンを示し、感染源・感染経路の追求に非常に有用であることが示されている。また、保持するIS6110のコピー

数とRFLPパターンのクラスター分析から分離菌株間の類似性を調べ、特定地域あるいは国全体の結核菌株のRFLPパターンのデータベースを構築し、結核蔓延状況の解明のために利用されている例も報告されている。

大阪市は国内の大都市の中で目立って患者数が多く、様々な結核対策が行なわれてきているにもかかわらず、ここ数年患者数に大きな減少は見られていない。1997年度統計では、人口10万人に対する罹患率は大阪市全体で103.8であり、全国平均(33.9)の約3倍強となっている。患者は西成区および隣接する浪速区とその周辺地域に集中しているが、大阪湾岸地域にも高い罹患率が見られている。市内24区中19区で罹患率が全国平均を2倍近く超え、さらに6区では100を超えており、市全域が高蔓延状態であることは明らかである。西成区、浪速区周辺に患者が集中している原因としては、行旅患者が多いことがあげられるが、行旅患者を除いた一般住民の患者でも他都市と比べると明らかに多く、罹患率を高くしている原因が行旅患者以外にもあることが考えられている。

我々は、大阪市内の結核の蔓延状況と感染経路を知るために、市内分離株についてIS6110を用いたRFLP解析を行い、行旅患者、一般患者の由来による相違、患者居住地による地域差、分離年による経年変化、あるいは患者の年代による相違などについて検討している。また、市外の近隣地域での分離菌株とも比較し、市内への流入あるいは市外への流出の可能性についても検討している。

本シンポジウムではIS6110を用いたRFLP法による結核の分子疫学の概略と国内外での報告例として大阪市内での例を紹介し、その有用性について述べたい。

## IV-4

## 大阪市の結核高罹患率の背景とその対策

異 陽一（大阪市環境保健局感染症対策室）

大阪市の結核事情は、有病率・罹患率などが全国平均より非常に高く、極めて深刻な状況にある。

このような状況を改善するため従来から種々の結核対策を講じてきているが、一向に改善する兆しがみられないばかりか近年ますます全国との差を拡大させている状況にある。

そこで、まず、本市の結核の現況を正確に把握するとともに、結核を取り巻く種々の要因がいかに関与しているのか、また、他の要因との関連性や影響度合いを調査し詳細に分析することとした。

調査方法は、結核予防会と結核研究所の協力により、結核予防会から出版されている平成9年の結核の統計データを用い、本市の結核蔓延状況の推移を全国と比較して評価し、また、「結核発生動向調査事業の情報」と平成8年から3年間の「肺結核患者のコーホート観察調査」を有効に活用し、分析した。

結果は、大阪市全体として、有病率・罹患率・塗抹陽性罹患率・死亡率のいずれも全国との較差が拡大し、さらに広がる傾向が明らかであった。行旅（いわゆるホームレス）患者の影響を除いても全国平均以下の保健所はなく、肺結核塗抹陽性罹患率の高さより大阪市全域の結核蔓延度は極めて高いことが確認された。

保健所間較差も明らかで、いくつかのグループに分類することが可能であった。今後とも、詳細な分析調査を続ける予定であるが、市内での地域較差（特に市内中央部と湾岸地域）及び行旅患者と一般患者の特徴の比較を中心に考察を行いたい。

本市の結核対策は最優先課題であり、結核蔓延に対して早急に基本戦略の構築が必要である。平成11年より、結核に関する専門家で構成する「大阪市結核対策委員会」を設置して、「大阪市結核対策基本指針」を策定することとした。主な内容は、大目標を掲げ、短期・中期・長期の目標を明確化し、その目標は達成度を評価できるよう、可能な限り数値化するようにした。それと同時に、具体的な「行動計画（アクションプラン）」も策定中である。また、市内でも極めて罹患率（人口10万対約1500—平成9年）の高い、あいりんにおけるホームレスの結核対策として、「DOTS（対面服薬）の試行」を9月より開始したので、その現況報告と日雇い労働者を中心とした年始時の検診の成績も報告する予定である。

	新登録患者数		罹患率	
	97年	98年	97年	98年
一般	2,137	*2,064	82.3	*79.5
行旅	558	*641		
計	2,695	*2,705	103.8	*104.2

\*非定型抗酸菌症を除く

## IV-5

## 大都市における結核患者の受療状況 - 大阪市の現状から -

撫井 賀代 (大阪市浪速保健所)

大阪市の結核罹患率は、人口 10 万対 104.2 (平成 10 年) と全国の約 3 倍の罹患率を有し、減少していた罹患率も平成 7 年を底に再び増加傾向に転じている。平成 10 年の新登録患者数は 2705 人であり、このうち 838 人が喀痰塗抹陽性の患者であるにもかかわらず、大阪市内で結核病床を有する病院は 8 病院、病床数は 332 のみである。また、大阪市内における結核新登録患者のうち、約 20% がいわゆる「住所不定者」とよばれる人達であり、この者たちの受療状況は一般住民と違う様相を示しているようである。

大阪市の結核対策を考えるための基礎資料とするため、大阪市内における結核患者の受療状況について分析した。

【方法】平成 9 年の結核新登録患者を対象に、結核発生動向調査システムに入力された情報を用い、受療状況を分析した。分析は一般住民・住所不定者に区分し、入院・通院治療の状況、医療機関の状況などについて行った。

【結果】平成 9 年の新登録患者 2695 人のうち、情報の不備な 3 人を除き、2692 人を分析対象とした。このうち、住所不定者 (「住所を有さない者、または日払いアパートなどに居住し、一定の居住地として認められないもの」と定義した。) は 560 人 (20.8%)、一般住民 2132 人 (89.2%) であった。

## (1) 住所不定者の受療状況 について

総合患者分類別の入院治療率を表 1 に示す。菌検査所見にかかわらず、入院治療の割合は 90% 以上 (全体で 95.2%) と高値である。

表 1 総合患者分類別入院治療の割合 (住所不定)

	塗抹 陽性	その他 陽性	陰性 その他	肺外 その他
入院 治療率	96.7%	93.6%	95.2%	90.3%

医療機関の種類別状況を表 2 に示す。96% がその他の病院での治療であり、この中でも 1 医療機関で 299 人 (53.4%) が治療をおこなっている。また 20 人以上が治療を受けている 6 つの医療機関で、住所不定患者の 85.4% が治療を受けていることになる。

表 2 医療機関種類 (住所不定)

	患者数	割合
国の病院	3	0.5%
府県・市立病院	3	0.5%
その他公的病院	7	1.3%
社会保険関係病院	0	—
その他病院	538	96.1%
診療所	9	1.6%
合計	560	100.0%

## (2) 一般住民の受療状況について

総合患者分類別の入院治療率を表 3 に示す。塗抹陽性患者では 80% 以上が入院しているが、その他では約 40% の入院治療率である。

表 3 総合患者分類別入院治療の割合 (一般)

	塗抹 陽性	その他 陽性	陰性 その他	肺外 その他
入院 治療率	84.0%	41.0%	40.3%	55.6%

医療機関の種類別状況を表 4 に示す。その他の病院が 41% を占めるが、国や府県・市立病院などの公的病院も 44% を占めている。医療機関は 100 以上の病院と約 160 の診療所にまたがっている。100 人以上が治療を受けている病院は 2 国立療養所と 1 府立病院、1 市民病院の 4 ヲ所であるが、20 人以上が治療を受けている医療機関は 23 もあり、多岐にわたっている。

表 4 医療機関種類別 (一般)

	患者数	割合
国の病院	357	16.7%
府県・市立病院	406	19.0%
その他公的病院	184	8.6%
社会保険関係病院	47	2.2%
その他病院	877	41.1%
診療所	261	12.2%
合計	2132	100.0%

【考察】住所不定者の治療はほとんどが入院治療で行われており、かつその治療は数カ所のその他の病院が担っている。一般住民の治療は公的病院とその他病院が半分ずつを占めている。医療機関も 200 以上の病院・診療所にまたがっており、住所不定者と一般住民では受療状況の様相を異にしていることがわかった。

## IV-6

## 結核の医療体制の課題と今後の方向について

佐藤敏信(厚生省保健医療局結核感染症課感染症情報管理室)

結核は、かつて我が国において国民病と言われる時代があったが、国民の生活水準の向上や医学・医療の進歩、結核対策に携わってこられた関係者の献身的な努力により、以前に比べて大きく改善した。このような状況の下、一般の国民のみならず医療関係者や行政担当者までもが、結核は既に我が国で克服された過去の病気であると理解してきたことを否定できない。我が国において、1997年には約42,000人の新規結核患者が発生し、約2,700人が結核で亡くなっている。その数もさることながら、これまで減少を続けてきた新規発生結核患者数が38年ぶりに、罹患率が43年ぶりに増加に転じたことで、関係方面にも大きな衝撃を与えた。さらに1998年のデータにおいても同様の傾向が確認された。

公衆衛生審議会は、こうした状況を踏まえて1999年6月30日に「21世紀に向けての結核対策（意見書）」を提出した。厚生省はこれをうけて同年7月26日に結核緊急事態を宣言した。同宣言は、結核の現状を概括した上で、厚生省をはじめ自治体、医療関係者等への一層の注意の喚起と重点的な対策について述べている。

厚生省としては、この宣言の趣旨に沿って各種施策の一層の充実に加えて、いくつかの新たな施策の展開を図っているところである。

このうち、本日のテーマである医療体制については、次のような問題認識なり課題なりを持っている。

## (1) 病床について

①結核病床数については、近年閉鎖が相次いだことから、一部地域で不足が生じているのではないかと。

②将来的に結核病床が不足する方向に進むとした場合、その原因はなぜなのか。

③将来的に結核病床が不足する方向に進むとした場合、病床の確保をどう考えるか。

## (2) 医療の水準について

①本来、臨床医であれば誰しも結核に関する最低限の知識を持ち、適切な対応がとれなければならないが、これができているか。

②そのための教育・養成の体制はできているか。

上記のような課題に関連して、いくつかの動きがある。

保健医療局国立病院部は、1999年3月、「国立病院・療養所の再編成計画の見直し」の中で、結核を国の医療政策をして行うべき領域と位置づけつつも「原則として都道府県ごとに一カ所とする集約化を行い、多剤耐性結核等への対応を含む専門医療の実施体制を充実する。」としている。

一方、1992年度からスタートした結核患者収容モデル事業については、現時点の実績は全国で8カ所、60床をやや超える程度であるが、1999年度は多少の増加が見込まれている。また、対象も一般病院（棟）のみから、精神病院（棟）へと広げたとこである。

## シンポジウムV

結核対策における保健所と病院の連携  
—看護間連携のあり方—

座長 辻 美恵子 (大阪府立羽曳野病院)  
座長 山下 武子 (結核予防会結核研究所)

## はじめに

平成6年1月1日から平成7年12月31日の2年間に登録された肺結核患者(46道府県11市、東京都と福岡市を除く)59,150例のコホート観察調査による治療成績は、49,824例(84.2%)が治療成功している。しかし、1,527例(2.6%)は治療失敗であり、2,521例(4.3%)は治療脱落・中断である。5,278例(8.9%)は治療中(6-9カ月間)に結核およびその他の理由で死亡している。WHOは「肺結核喀痰塗抹陽性初回治療患者の85%以上を治療成功に」と目標をあげているが、上記調査の内「肺結核喀痰塗抹陽性初回治療患者」18,756例の治療成績は、治療成功14,849例(79.2%)、治療失敗1,058例(5.6%)、脱落中断622例(3.3%)、死亡2,227例(11.9%)を示し、WHOの目標に達していない。<sup>1)</sup>

厚生省は1999年7月26日に「結核緊急事態宣言」を出し、医療関係者のみならず国民に対しても以下の注意を喚起した。①国民・医療・行政に対する認識の低下、②多剤耐性結核の出現、③続発する集団感染・院内感染、④高齢者結核患者の増加、⑤結核まん延状況の地域間格差の拡大などを緊急に対応す

べき日本の結核問題として指摘している。

結核治療中の脱落中断および治療失敗を予防し、多剤耐性菌を作らない様にするためには、治療の場である医療機関と感染症予防対策・結核患者管理を行っている保健所との連携はますます重要になってきた。特に結核患者に直接接触する看護婦と保健婦の看護間連携の構築が急務である。

当シンポジウムでは、結核対策における保健所と病院の連携、特に「看護間の連携」について1.病院の立場から、大阪府立羽曳野病院の看護部の調査研究を、2.保健所の立場から、宮崎県保健所結核担当者の調査研究を、3.保健・医療の連携の実際について京都府周山保健所の報告、4.病院と保健所の連携構築について名古屋市と愛知県の調査研究を、それぞれの先生方に発表頂きます。

また助言者には病院側から大阪府立羽曳野病院の高松先生、保健所の立場で山形県村山保健所の阿彦先生をお迎えし、病院と保健所との連携構築をまとめる事が出来たらと考えています。

<sup>1)</sup> 山下武子他、平成9年度国際共同研究事業報告、(結核予防会結核研究所)

## V-1

## 病院の立場から

久米 田鶴子（大阪府立羽曳野病院）

大阪府下の結核罹患率は全国平均に比べ極めて高く、深刻な状況にある。羽曳野病院は252床の結核病床を有する病院として機能する中、服薬の不規則あるいは中断を防ぐため、1979年から自宅や保健所に電話連絡を始めた。また、1991年からは病棟より外来、保健所に向けて退院時の結核患者看護連絡票を送付し、病院と保健所との連携を図っている。そこで、大阪府下における保健所での結核患者看護連絡票の活用状況および、羽曳野病院以外の医療機関が保健所との連携をどのようにしているかなどについて調査した。保健所との連携を考える上で、どの時点でどのような情報交換をすれば問題解決へと結び付けることができるかを考え、現在問題となっている治療の中断、脱落者をいかに少なくできるかが再発の防止、多剤耐性患者を増加させないことへつながる重要なかぎと考える。

## アンケート調査の方法

1. 大阪府下の結核病床を有する病院（18施設）へ保健所との連携などに関するアンケート調査を実施
2. 大阪府下の保健所（64施設）へ当院で使用している結核患者看護連絡票の利用状況などに関するアンケート調査を実施

## アンケート調査の結果と内容

1. 病院からの調査票回収率（77.78%）と内容  
回答病院の66%は保健所との連携を文書や電話などでとっているが、文書で送付しても返事が少ない。また、電話での連絡は、相手方の担当者がわからないのが難しいなどの問題があるが、必要性は感じている。
2. 保健所からの調査票回収率（64.06%）と内容  
(1) 結核感染予防および治療については、保健所と医療機関の連携を図ることは必要不可欠である。  
(2) 結核患者看護連絡票は、保健所で活用されている  
(3) 保健所との連絡の時期は退院時のみでなく、外来通院中なども、票の様式を変えて数回必要である。  
(4) 保健所が必要とする情報の中では、患者の排菌状況についてが最も多かった。  
(5) 病院との連携について病院の誰に連絡をすればよいのか、知りたい情報、問題を抱えたケースの連絡の取り方、病院に対する要望など。

## 今後の課題

1. 病院と保健所の連携をスムーズにするには、大阪府下において結核患者看護連絡票の様式を統一し、タイムリーな情報交換をする。
2. 大阪府として委員会を設置し、定期的に活動をするなど組織的な取り組みが必要である。
3. 病院には、市町村や保健所に向けての窓口となる担当が必要である。
4. 病院と保健所の情報管理の個別対応を組織的なシステムに変え共有する。

## V-2

## 医療機関との連携の中での保健婦の姿勢

○山内裕子 木添茂子 岩倉ちさ子 壱岐美恵子 川野清子  
上原千枝 日高香織 高原久美子 (宮崎県結核担当保健婦)

結核担当の保健婦は、結核を理解し「患者・個人が尊重されながら家族や地域住民が守られ、本人の病気が治る」ための相談・助言・教育・指導を行っている。

保健所が、患者発生届出を受理し、登録票を作成したところから保健婦の関わりは始まる。原則は患者への初回面接により、発病までの経過、結核症への知識や接触者の有無等の生活の中での情報を把握し、的確な治療を受けるための環境づくりに必要な指導・助言を行っていく。そのためには、患者本人はもちろん家族や医療関係者との連携が必要となる。

昨年、宮崎県では全保健所でPZAの申請状況の調査を行った。その結果、短期療法について保健所間で格差が見られた。その解決法の中に、患者・医療・保健での情報の共有化の強化をあげ、保健所間で取り組んでいる。

今回、この取り組み状況の中で医療機関との連携に焦点をあて、各保健所の結核担当保健婦に調査を行った。その結果、初回面接について、医師との面接は、患者発生の度には実施しておらず、問題発生時・情報不足時等に面接を行い情報を得ている。看護者とは、治療開始時・検査結果確認時等に関わりを持っている。患者とは、菌陽性の場合は必ず本人と面接し、本人の家族や仕事に対する心配等について不安の解消に努め、本人が治療に専念できるように環境を整えている。菌陰性の場合は、必ずしも本人でない場合もあるが、家族等から情報を得て指導を行っている。

医師との連携・連絡の必要性を感じた具体例として〈事例1〉主治医の治療方針が標準治療に適合しておらず、保健婦との連携により治療方針を変更した。

〈事例2〉保健所が患者届出を受理した時には、すでに家族が病院でツベルクリン・BCGをすませている。

〈事例3〉主治医との連絡の遅れで在宅の独り暮らしの糖尿病合併の患者が糖尿病の悪化により死亡した。

これらの事例より保健婦自身が医師と連絡をとる必要性は、患者一人ひとりが確実に効果的な治療が受けられるように治療方針を把握しておくこと、感染者の発病予防及び発病者の早期発見、問題のある患者を管理していくための情報交換等が考えられる。これらの事が円滑に実施できるようにするには、マニュアルを作成し結核対策に関して医療機関と共通認識を持ち全体で取り組んでいく体制を整える必要がある。また、連絡会議等を実施していき、保健所と医療機関がお互いにもっと近づくことが必要ではないだろうか。保健婦が主治医と面接していない理由には、医師に対する遠慮、主治医が忙しい、保健婦の自信のなさ等がある。しかし、保健婦はきちんとした知識を持ち、結核行政の専門家として医師と連絡をとりあい、国で決められた標準治療が徹底されるため、診査会の機能を充実していき誰もが最もいい治療を受けられるように積極的な姿勢で取り組む必要がある。保健婦の役割は、医師と患者との調整役である。医師と連絡をとることで治療方針を確認し、患者との関係では、患者の思い（結核、家族、職場等）や治療に対する姿勢の確認等を行う。そして、患者が医師の治療方針に向かって治療が受けられるよう環境を整え療養支援計画を立てていかなければならない。初回面接で患者だけでなく医師とも面接を行い信頼関係を作り情報を共有しながら、患者が治癒するまで見守らなければならない。保健婦は、「基本的なこと・やるべきこと」を一人ひとりの患者に実施し、治療開始から治癒までの管理を行うことが大切である。医療機関との連携を強化することで、地域間格差の解消・治療中断の予防につながってくると考える。日頃の業務を振り返ることにより、保健婦間の共通認識が高まってきており継続して取り組んでいきたい。



## V-3

## 京都府中部地域における保健・医療連携の推進

○大倉 和子・石原 貞尚(京都府周山保健所) 横田 昇平(京都府亀岡保健所)  
弓削マリ子(京都府園部保健所) 平田 正弘・梶田 芳弘(公立南丹病院)

【はじめに】 京都府亀岡・周山・園部保健所が管轄する中部地域は、京都府の中央部丹波山地に位置し、1市8町からなり京都府の約30%の面積を有する広範な地域である。特に園部・周山保健所管内は、高齢化が進む農山村地域で京都府下でも最も結核罹患率が高く、特に高齢者の結核が多いのが特徴である。そこで結核患者撲滅を目標として、結核病床を有する公立N病院と園部保健所を中心とした3保健所で、保健医療連携を強化し結核患者の適正治療をめざし患者管理強化を図ってきたので報告する。

【園部保健所を中心とした取り組みの経過】 患者管理強化の取り組み：[保健医療連携の取り組み]を以下に年を追って述べる。

H5年：結核定期外検診ガイドライン作成(厚生省)。：[退院情報連絡システム検討会](母子成人退院連絡票の検討)。

H6年：1.結核管理の日設定 2.患者指導用パンフレット作成 3.定期外検診台帳の作成 4.定期外検診指導用パンフレットの作成。高齢者結核に関する調査研究を学会発表。：[結核に関する地域医師研修会開始](保健所より情報・問題提起)以降年1回実施。

H7年：1.コホート調査 2.長期登録者の削除 3.INH長期投与の見直し。予防可能例の分析調査を学会発表。

H8年：結核の活動性分類「結核医療基準」の見直し(厚生省)。1.患者指導用パンフレット作成(結核回復ノート・園部版) 2.患者面接の徹底(2週間以内・菌陽性者は2日以内)。予防可能例の分析調査を学会発表。：[1.結核診査会の役割強化(意見書出す)。2.病院への指導の徹底(発生届等)。第1回公立N病院との結核連携会議(園部のみ)。]

H9年：1.京都府結核業務マニュアル・患者指導用パンフレット(京都府版)作成。2.学校ツベルクリン反応調査(医師会・学校保健に還元)。：[第2回公立N病院との結核連携会議(亀岡・園部)。]

H10年：1.結核患者管理強化事業広域化(3保健所での取り組み開始)。①公立N病院ブロック結核に関する保健医療連携マニュアルの作成(従来の看護連携を医療連携まで含めてシステム化)。②結核早期病状調査(登録3カ月で調査票を送付し、喀痰塗末培養検査・同定検査・感受性検査・治療状況の把握)。③地域の結核の現状と課題の提示(結核統計からの分析)。：[第3回公立N病院との結核連携会議(亀岡・周山・園部)。公立N病院内の感染症予防対策委員会に結核部会が設置され、結核に関する感染予防マニュアルが作成される。]

H11年：平成10年度結核患者管理強化事業の継続実施。：[第4回連携会議H11年10月実施。第5回連携会議H12年2月開催予定。]

【考察・まとめ】 保健・医療連携の成果として考えられることは、まず保健医療連携マニュアルの作成によりシステム化されたこと。また、保健所では、診査会までの患者面接・定期外検診の徹底等、保健婦の認識が高まり、事例検討会を重ねる中で予防内服や菌陽性者への内服支援対策へとひろがってきていること等があげられる。病院では、感染症予防対策委員会に結核部会がおかれ、院内感染予防マニュアルが作成されたこと。また早期病状調査の協力が得られ、PZAの導入や、喀痰検査情報の早期把握ができるようになったことがあげられる。

【課題】 1.保健所：確実な治療を達成するための患者支援(特に退院後治療終了まで)。市町村・医師会に対するBCG接種手技の徹底等、評価・還元・指導の強化。2.病院：標準治療の徹底・院内感染防止(新規採用者のツ反・BCG接種等)。

今後も保健所間の連携で、広域的・専門的に保健医療連携を推進し京都府の結核対策を強化していきたいと考える。

## V-4

## 大都市における病院と保健所の連携の構築について

○石井英子<sup>(1)</sup> 磯山 茂<sup>(1)</sup> 小田内 里利<sup>(2)</sup>船橋香緒里<sup>(3)</sup> 太田和子<sup>(4)</sup> 村上圭子<sup>(4)</sup> 山下武子<sup>(5)</sup><sup>(1)</sup> 名古屋市南保健所 <sup>(2)</sup> 名古屋市中村保健所 <sup>(3)</sup> 愛知県江南保健所<sup>(4)</sup> 愛知県看護協会 <sup>(5)</sup> 財団法人結核研究所

今の日本の結核対策の解決は、都市における結核問題が大きなウェイトを占めている。愛知県及び名古屋市においても近代的大都市の社会病理的現象としての結核問題が複雑多様化してきており、強化治療に加え、患者管理指導の重要性が目ざされている。

保健所のみでは対応しきれない状況にあり、結核病院との効率的な連携によって、保健所の機能をさらに強化できると期待されている。そこで、結核患者管理の中で「保健所側の管理」と「医療機関側の治療」との連絡調整の実態を把握することは、治療面も含め地域の結核対策を評価する上で重要な指標となると思われる。

の保健所と医療機関との連携を構築するための一つの方法として、今回は愛知県内の結核病棟に勤務する看護婦（士）に対して「結核対策における医療機関と保健所の連携についての調査」を行った。

名調査対象は、愛知県24内医療機関（愛知県内16病名古屋市8それぞれ機関）の看護婦（士）で、結核病棟における管理者、中堅的な立場、新人などの調査対象者の回収結果の分析を行った。

結果について以下のように検討した。

1. 地域の保健所の管理機能の認識度について  
結核の発生届出、医療費公費負担申請、結核診査会開催など
2. 結核の短期強化治療に求められる医療機関と保健所のチームケアの必要性について
3. 看護婦（士）側からみた保健婦像について
4. 効率的な連絡協調のあり方について

## 連携における改善点

1. 病院と保健所の情報システムの開発について  
結核対策には、従事者すなわち医療機関・保健所の職員が結核に対する知識はもちろんのことマニュアルにそった事務手続き及び結核指導に精通していることが重要である。結核発生動向調査は県単位・国レベルでのシステムが実施されているが、地域の病院と保健所との情報交換は、発生届入退院届、菌検査のデータ処理を始め手作業による処理であるために、早期に病院と保健所間で結核に関する全てを網羅する情報システムを開発し即時的・正確な情報交換の体制整備が望まれる。

## 2. 結核患者管理のあり方について

結核患者に対して、早期に的確な治療がなされていることがその治療に大きな影響を与えている。ここで、結核看護指導面からみると、病院の看護と保健所の指導の連携が十分行われていることが大切である。例えば抗結核薬の投与方法の最新情報や病からは退院時の患者の連絡票の実施など、具体的患者管理のあり方について看護婦（士）と保健婦の連携管理システムを早急に検討していく必要あり

3. 結核対策上の医療機関と保健所の連携のあり方について

愛知県内は、名古屋市も含めて、病院は24施設保健所は35箇所と結核患者対策においては、充実している県であろう。しかしながら、都市部の結核対策は住所不定者、若年単身者、高齢者の結核発生複雑多様化している。保健・医療・福祉の連携システムとネットワークによって安心して治療に専念できるよう導く方法を考える必要がある。