

第77回総会ランチタイムレクチャー

都市問題としての結核とその対策

高鳥毛敏雄

キーワード：結核対策，都市問題，社会経済的要因，対策の意志

近年，都市問題としての様相が強まっている結核について¹⁾，その現状についてこれまで行ってきたことを中心に，今後の対策の課題を含めてまとめた。

A. 都市の結核の地方への波及と改善

明治維新後の産業化・都市化が進められる中で，結核患者の数は増大の一途をたどり，1888（明治21）年に府県の中で結核死亡率が最も高かったのは東京府で300を超す水準にあり，第2位の大阪府は200であった。しかし，大阪府の死亡率はその後着実に増加し，1907（明治40）年には東京府を超える状況となった。この両府の結核問題は次第に周辺県の結核死亡率の上昇へと波及した

(Fig. 1)。農村部の衛生状態に関する実地調査が1918（大正7）年にはじめられ，地方から都市に工場賃金労働者として出てきた若者が結核に罹患し帰郷する例が増加したことにともない結核処女地において結核が急激に蔓延するにいたったことが明らかとされた。1922（大正11）年から1942（昭和17）年にかけて実に21年間にわたって結核死亡率1位であった石川県は結核未感染者が大部分であった集団に結核が入りこむと如何に激甚な被害をもたらすかを示す顕著な事例である。県内で結核に感染した者より，東京，大阪，京都および金沢等の出稼ぎ都市で結核感染したの方がはるかに多かったことが示されている^{2)~4)}。地方において結核が蔓延した構造は，農

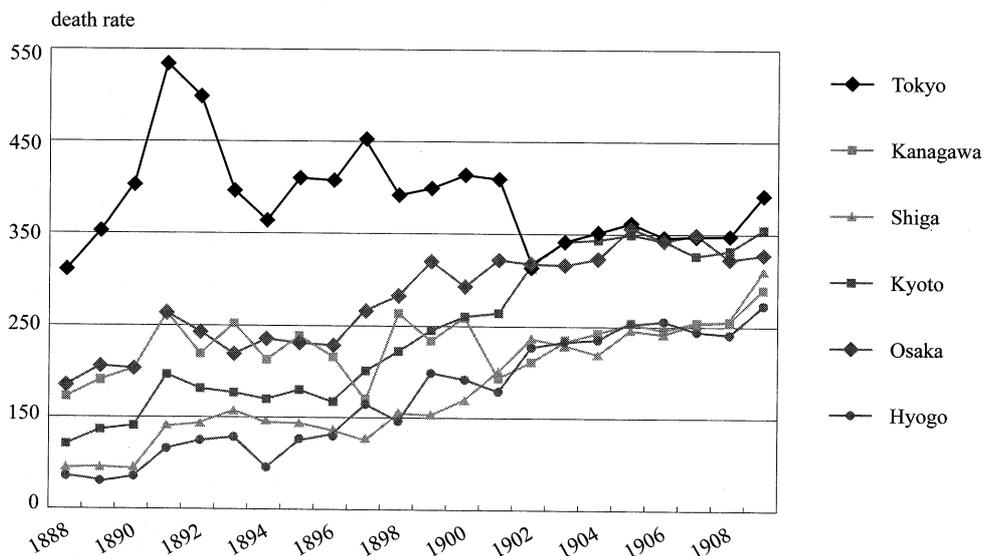


Fig. 1 Trends of Crude Death Rates from Tuberculosis (1888-1909)

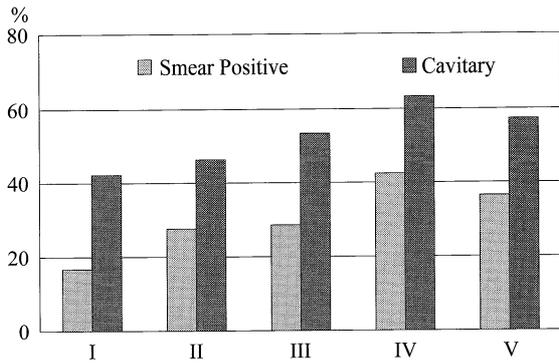


Fig. 2 Differences in the severity of pulmonary tuberculosis among different socio-economic groups

^aSubjects were all men aged from 30 to 59 years who were registered for the first time as pulmonary tuberculosis cases at all prefectural health centres in Osaka Prefecture.

^bGroup I: teachers, civil servants of all kinds, medical personnel
Group II: company employees doing desk work, including managers
Group III: blue-collar workers
Group IV: barbers, hairdressers, merchants, artisans, day labourers, farmers, and fishermen
Group V: part-time workers and the unemployed

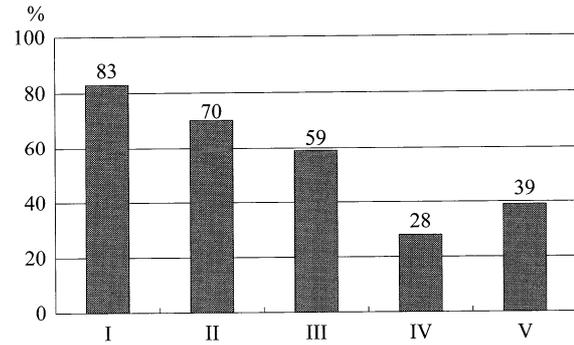


Fig. 3 Chest X-ray examination within the preceding year among different socio-economic groups

^aSubjects were all men aged from 30 to 59 years who were registered for the first time as pulmonary tuberculosis cases at all prefectural health centres in Osaka Prefecture.

^bGroup I: teachers, civil servants of all kinds, medical personnel
Group II: company employees doing desk work, including managers
Group III: blue-collar workers
Group IV: barbers, hairdressers, merchants, artisans, day labourers, farmers, and fishermen
Group V: part-time workers and the unemployed

村部から都市部へ出稼ぎのために出郷後、短期間のうちに初感染、そして発病という経過をたどる者が多いこと、さらにこれら帰郷した結核患者からその家族が初感染し、結核発病にいたることにあったことが示された。このような結核の国民的流行に対し、結核療養所、保健所制度、結核治療公費負担制度、職域における従業員の健康管理体制が整えられ、また1951(昭和26)年に成立した結核予防法により結核対策が体系的に進められるようになった⁵⁾。これにともない地方に流入する結核患者が減少し、地方の結核問題が改善しはじめた。職域における結核蔓延状況も労働基準法が制定された当時は死因順位の第1位であったものが、企業の雇入れ時の健康診断や定期健康診断が実施され健康管理がなされるようになり結核の有所見者が著しく減少するという成果が示された⁶⁾。

B. 大都市偏在とその構造の解明

地方の結核罹患率の減少傾向に比べると、都市、中でも大都市の結核罹患率の改善は停滞する傾向となってきた⁷⁾。結核罹患率の減少速度が鈍化したのはどのような理由かについてこれまで検討してきたことを示す。

(1) 職業階層別に見た結核重症度の分析

職業階層により結核の重症度の違いがどの程度存在しているのかを明らかにすることを目的に大阪府下保健所の30~59歳の新登録結核患者1,592人について、結核新登録者の職業階層を、第I群を「教諭、保母、学校職員、公務員、学生、医療従事者など」、第II群を「民間職員(事務系)」、第III群を「常用労働者(現業系)」、第IV群を

「接客業、理・美容・娯楽、日雇労働、自営業、農林漁夫、自由業」、第V群を「無職、パート」の5群に分けて職業階層ごとの結核の発見方法、重症度、検診受診状況を検討した⁸⁾。その結果、塗抹陽性率、有空洞病型割合、有症状受診発見割合および発見時症状割合は、職業階層間ではI群の者にいずれも低く、IV群、V群の者に高かった($p < 0.001$) (Fig. 2)。1年以上胸部レントゲン検診未受診者の割合は、I群の者17%、II群30%、III群41%に対し、IV群の者72%、V群61%で高く、職業階層間で大きく異なる現状にあった (Fig. 3)。これを発見時症状、有症状時医療機関受診による発見の者に限って分析してもこの傾向は変わらなかった。職業階層間により、健康管理の状況、発見時の重症度に大きな格差が存在し、自営業や日雇い労働者等では定期検診などの健康管理体制が及んでいないことがこれらの者の結核重症度に関係していることが示唆される結果であった。

(2) 大都市圏域内における結核患者の偏在化と患者属性の比較

大阪都市圏の平成11年度の結核新登録者について都市圏の地域区別別に患者の社会的属性を分析した⁹⁾。大阪都市圏の地域を3群に分類した。地域Aは大阪市の特定期(西成)、地域Bはその他の大阪市内の浪速、中央、住吉、大正、西淀川、隣接地域の東大阪市西、堺市北、寝屋川、地域Cは、周辺の枚方(枚方市、交野市)、藤井寺(藤井寺市、羽曳野市)、茨木、池田(池田市、箕面市、能勢市)、泉大津(泉大津市、高石市)、西宮の保健所管轄域とした (Fig. 4)。各地域群の分析対象人数は

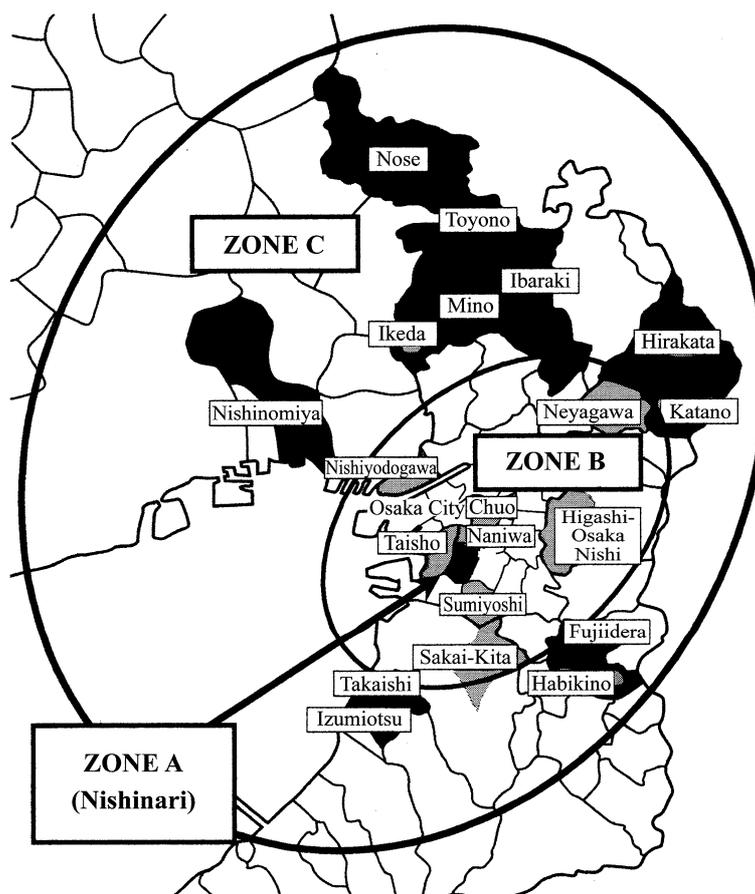


Fig. 4 Osaka metropolitan area and research regions

Region in Zone A: Nishinari-ku

Region in Zone B: Naniwa-ku, Chuo-ku, Sumiyoshi-ku, Taisho-ku, Nishiyodogawa-ku, Higashiosaka-nishi, Sakai-kita, Neyagawa

Region in Zone C: Hirakata, Katano, Ibaraki, Ikeda, Mino, Nose, Toyono, Fujiidera, Habikino Takaishi, Izumiotsu, Nishinomiya

地域 A 682 人，地域 B 856 人，地域 C 819 人，計 2,357 人であった。性別には地域 A の患者では男性の割合が高かった。

年齢階級別にはいずれの地域群でも 40～60 歳の者の割合が高かった。医療保険種別には地域 A の患者では生活保護，地域 B の患者では国保，地域 C の患者では健保・退職の者の割合が高かった。職業区分別にはいずれの地域群においても無職の者の割合が最も高かった。常用勤務者等の割合は地域 C の患者に最も高かった。居住年数別では，地域 C の患者では 1 年以上の居住者の割合が高かった。住居形態別には地域 A の患者では野宿や不明等，地域 B，地域 C の患者では自家の者の割合が高かった。家族形態別には地域 A の患者では単身の者，地域 B，地域 C の患者ではその他の家族形態の者の割合が高かった。すべての項目についてこの 3 地域群間に有意差がみられた。地域 A の患者と地域 B，地域 C の患者の間には，社会的属性が大きく異なっていた。地域

B の患者と地域 C の患者との間にも有意差がみられた。地域 C の患者には，健保・退職者，1 年以上の居住者，自家，その他の同居家族がいる者の割合が高かった。つまり，都市圏の地域別に患者の社会的属性をみたところ，都市周辺地域の患者ほど，高齢者の割合が高く，医療保険，住居形態，居住年数，家族形態の点からは安定生活者が多い状況にあった。これらの患者属性は，地域別の母集団人口の属性を反映していると考えられた (Table)。

(3) 結核罹患率減少速度の鈍化要因の分析

結核の罹患率がわが国で最も高い大阪市について，過去 20 年の罹患率を 5 年単位で 1978～1982 年 (I 期)，1983～1987 年 (II 期)，1988～1992 年 (III 期)，1993～1997 年 (IV 期) に分けて結核罹患率減少速度について分析を行った¹⁰⁾。結核罹患率は，1980 年の前半までは年々順調に低下していたものが，1983 年を節目に低加速度が大幅に鈍化し，横這い傾向に転換していた。大阪市と全国の罹患率の比も，長らく 2.0 から 2.3 の間で横這い傾

Table Percentage distribution of tuberculosis cases divided by groups in Osaka metropolitan areas

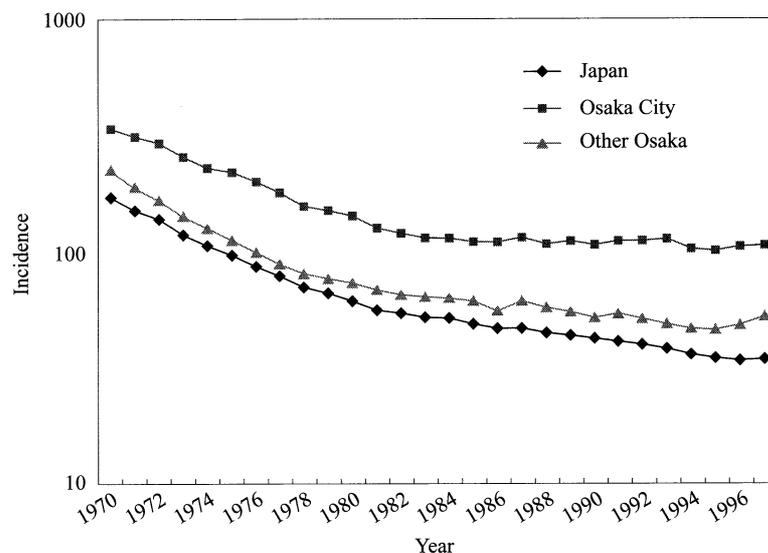
		Zone A	Zone B	Zone C	p vlaue	
		N=682	N=856	N=819	three groups (A*B*C)	two groups (B*C)
Sex	Male	90.9	71.8	66.4	***	*
	Female	9.1	28.2	33.6		
Age group	0-39	7.2	21.5	21.9	***	NS
	40-69	74.3	52.3	48.0		
	70 and over	18.5	26.2	30.1		
Medical care insurance	Employees	10.1	36.7	44.1	***	***
	National	9.7	30.0	22.1		
	Health services system for the elderly	7.0	14.0	26.5		
	Welfare	69.4	17.2	6.0		
	Others	3.8	2.1	1.3		
Employment status	Employees	5.4	24.3	28.9	***	*
	Daily employed	11.9	7.5	5.7		
	Self-employed	5.3	13.0	11.2		
	Unemployed	71.1	47.1	42.4		
	Not in labour force	1.5	6.9	10.5		
	Others and unknown	4.8	1.2	1.3		
Tenure of dwelling	Owned houses	2.8	34.3	54.5	***	***
	Rented houses	13.0	25.5	30.6		
	Rented rooms	7.6	0.7	0.7		
	Homeless	20.8	2.8	0.9		
	Others and unknown	55.8	36.7	13.3		
Family	Alone	74.9	25.8	17.3	***	***
	Married couples	5.7	21.1	25.3		
	Others and unknown	19.4	53.0	57.4		

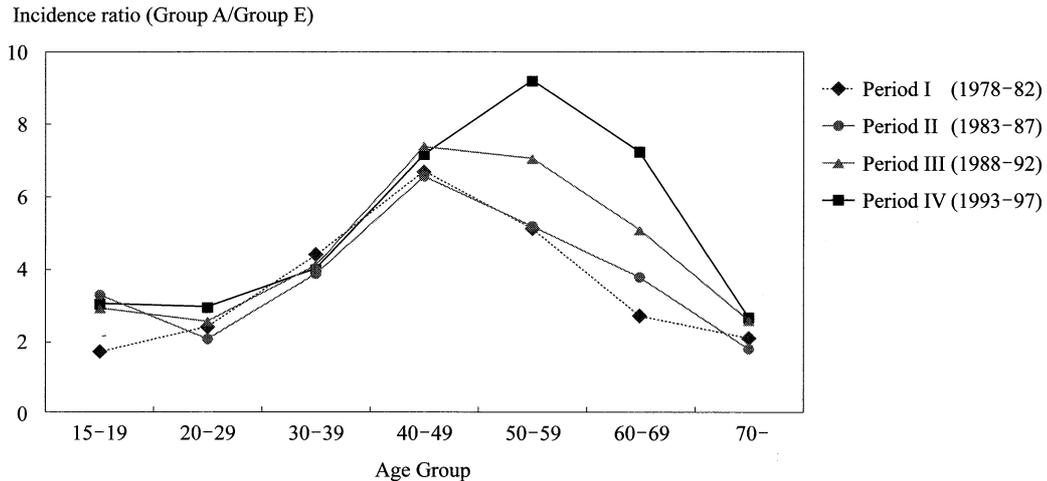
NS: Not significant ***: $p < 0.001$ *: $p < 0.05$
 Number is percentage of cases for each category.

Research region in Zone A: Nishinari-ku

Research region in Zone B: Naniwa-ku, Chuo-ku, Sumiyoshi-ku, Taisho-ku, Nishiyodogawa-ku, Higashiosaka-nishi, Sakai-kita, Neyagawa

Research region in Zone C: Hirakata, Katano, Ibaraki, Ikeda, Mino, Nose, Toyono, Fujiidera, Habikino, Takaishi, Izumiotsu, Nishinomiya

**Fig. 5** Trend of tuberculosis incidence in Japan, Osaka City and other Osaka



Ward Group	Number	Population	Outline of Ward
Group A:	2 Wards	190,971	High employment rate
Group E:	7 Wards	883,993	Residential areas

Fig. 6 Incidence Ratio (Group A/Group E)

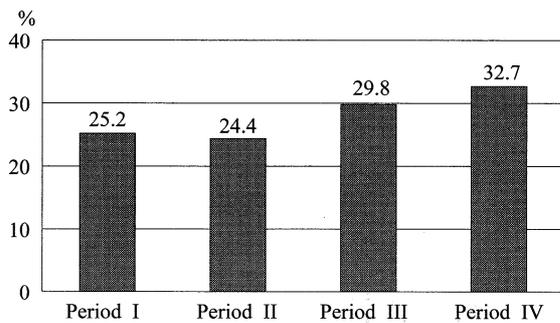


Fig. 7 The proportion of patients at specific districts to all patients of Osaka City (Group A)

Period I: 1978-82, Period II: 1983-87, Period III: 1988-92, Period IV: 1993-97

向であったものが、1983年から罹患率比が上昇傾向となり、近年は3を超える高水準となっていた (Fig. 5)。

そこで、結核罹患率の減少速度を大阪市24区を地域特性に応じた5地域別に分けて検討を行った。地域分類は、1995年の国勢調査による失業率、就業者中の製造業従事者の割合、建設業従事者割合をもとに、失業率の高い2区 (A群)、不安定労働者の割合の高い4区 (B群)、非製造業の就労者割合の高い6区 (C群)、製造業従事者の割合の高い5区 (D群)、比較的住居の多い7区 (E群) とした。

年齢階級別の罹患率の推移については、A群の行政区では罹患率はI期とII期にかけては低下していたが、それ以降は上昇傾向に転じていた。特に50~69歳の年齢層の罹患率が大幅に上昇していた。B群、C群の行政区の罹患率はいずれの年齢階級でもI期からII期にかけて

低下していたが、III期とIV期ではいずれの年齢階級においても罹患率の低下速度が大幅に鈍化していた。D群、E群の行政区では期が上がるにつれてすべての年齢階級においても罹患率が低下していた。罹患率が高く、最近増加に転じているA群と罹患率が順調に減少しているE群について年齢階級別の罹患率比をみると、50歳代前後の年齢層の罹患率格差が増大していた (Fig. 6)。特定2区 (A群) の新登録者数の大阪市に占める割合の推移は、I期の25.2%から一度低下した後増加し、IV期には32.7%に上昇していた (Fig. 7)。年齢階級ごとに特定2区の市全体に占める結核患者の割合の推移をみると、40~69歳の年齢階層では占める割合が高く、IV期では50歳代の新登録者の45.1%を占めていた。

大阪市の結核罹患率の減少パターンは市内で一様なものではなく格差をとまなうものであり、最近みられる結核罹患率の低下速度の鈍化は高罹患地域の罹患率の減少速度の停滞によって生じてきていることが示された。

C. 都市問題としての結核対策の課題

これまで行ってきた大都市における結核の現状分析から、結核罹患率低下速度の鈍化がRFPを含む強化療法が確立された時期と重なって生じていること、また患者の発見と治療の徹底に課題があることが示された。特に不安定就労・生活者への保健医療対策の弱体化がこれらの人々の結核問題を温存させることになり、社会的偏在傾向をもたらしたのではないかと推測される^{11)~13)}。

公衆衛生が地域保健と言い換えられ、地域の保健事業の主体が市町村に移行したことは安定生活者に対する保健事業の総量を飛躍的に増加させることにつながった反

面、複数の自治体にまたがって就労・生活する不安定就労・生活者に対する保健活動を弱体化させてきたのではないかと考えられた。不安定な雇用関係と不安定な居住基盤の両者をあわせもつ者は、職域、地域のいずれの保健対策の対象者としても洩れてしまっている現状にあり、このような人々は保健サービスの提供だけではなく、結核の治療の徹底や患者管理の点でも十分な対応がなされていないと言えなかったのではないかと推測された¹⁴⁾。患者の社会経済的状況にかかわらず患者の治療を支援するDOTS（直接服薬確認支援治療）は、これまでの流れとは異なる、真に公衆衛生的な戦略であると考えられる。3大都市圏に生活する人々の社会生活経済圏域は昭和30年代から急速に拡大してきている。大阪都市圏では、大阪市を中核として人々の経済活動、通勤圏域は広域化してきている。この圏域の中の結核対策の主体は、政令指定都市である大阪市、中核市の堺市、政令市の東大阪市、尼崎市、西宮市の都市が混在し、さらに大阪府の保健所、兵庫県の保健所が存在している。都市圏域が拡大するにともない結核対策に対する主体が多数混在する傾向にある。このような状況は、今日大きな課題となってきた不安定就労・生活者に対する結核対策を徹底したもののできない現状につながっている。つまり、人々の社会経済活動域を単位とした結核対策の推進も必要と考えられ、大都市圏の結核問題を一定の圏域で理解し、圏域内の自治体が協力して対策を図っていくことも必要であると考えられる。

D. 都市問題としての結核対策の基本方策

これまで述べてきたように、今日課題となっている不安定就労生活者に対する結核予防と治療対策を強化していくには、これまでとは異なった取り組みが求められる。これらの人々の保健医療サービスとの接点は福祉行政と医療機関であることが多い状況にある。このために福祉行政または医療機関を活用し、連携した取り組みを工夫することが現実的であるように思われる。また、流動性の高い不安定就労・生活者に対する健康管理や結核治療の徹底にあたっては既存の行政区域にとらわれた対策だけでは実効性が乏しく、人々の社会活動圏域で共通の結核対策の推進計画をもって関連自治体が協力・連携した結核対策の推進が必要である。

(1) 不安定就労・生活者への保健医療サービスの強化

不安定就労・生活者は職域、地域の保健サービスとの接点が少ない。これまでなされている対策をさらに進めることに加えて、社会経済弱者との接点となる医療機関が存在している場合には、これらの病院を患者の早期発見のために戦略的に位置づけを与えるのもひとつの方法ではないかと考えられる。ちなみに大阪市においては健

康保険証を有さない救急搬送要保護傷病年間搬送人員数は約2万人存在している。西成区内の者が45～50%を占め、これらの要保護傷病者の大部分は限られた医療機関で対応されているのが現状である。これらの医療機関の役割は健康管理にあるのではなく、疾病の増悪や悪化した時の対症療法的な医療提供にとどまっている。これらの医療機関の受療患者の胸部レントゲン検査や検痰などを保健対策として位置づけ、結核患者の早期発見、早期治療の場としていくことも検討すべきではないかと考えられる。

(2) 結核医療圏を単位とした結核対策の推進

入院中の院内DOTS、退院後の外来治療と保健所の患者管理、治療終了時期の治療状況のコホート管理評価など、結核対策の重点が治療の徹底を図ることに移行するにつれ、医療機関と保健所の両者の緊密な連携が重要であり、両者の協力連携なしでは実現できない状況になっている。特に不安定就労・生活者については医療機関（病院）と保健所の協体制なしでは治療の徹底が難しい者も多い。結核病床を有する医療機関は限られてきており、結核病床を有する医療機関は複数の保健所管内の患者を扱っていることが多くなってきている。その結果、今後は、結核の中核病院を単位とした医療圏（保健所群）で、医療機関と保健所が緊密に協力し合った結核対策を進めていくことが都市、特に大都市における結核対策の推進方法として現実的ではないかと考えられる。

(3) 感染症対策としての結核対策の強化

結核患者の治療評価のためにも、また結核の蔓延状況の解明のためにも、また結核対策を進める上でこれまで以上に塗抹・培養、同定、感受性などの結核菌検査の情報を利用して、情動的に活用することの重要性が増している¹⁵⁾¹⁶⁾。不安定就労・生活者の結核患者は就労および生活場所が決まっていないことが多いために、患者との接触者の調査が困難であり、感染の広がりを明らかにする上で菌株情報が助けになると考えられる¹⁷⁾¹⁸⁾。

以上、これまで検討してきた内容を中心に都市問題としての結核について述べさせていただいた。このような講演ならびに報告の機会を与えて下さいました第77回日本結核病学会総会会長 森亨先生に紙面をお借りして御礼申し上げます。

最後に、本報告は、平成9、10、11年度の厚生科学研究費補助金、新興・再興感染症研究事業主任研究者森亨「再興感染症としての結核対策のあり方に関する総合研究」の分担研究「大都市の特定地域における結核実態と対策に関する研究」および、平成12、13年度の同研究の分担研究「社会的経済弱者における結核対策の強化に

関する研究」の中で多くの都市の研究協力者とともに検討を進めてきたものである。

文 献

- 1) 森 亨：結核・新たな課題 大都市の結核問題と対策. 地域保健. 1997; 28: 32-36.
- 2) 岩崎龍郎：「日本の結核—流行の歴史と対策の変遷—」, 結核予防会, 東京, 1989, 13-18.
- 3) 安元 稔：産業革命期イギリスの人口と疾病. 「講座文明と環境 第7巻 人口・疾病・災害」. 速水融, 町田洋編, 朝倉書店, 東京, 1995, 133-153.
- 4) 三浦豊彦：労働科学叢書52「労働と健康の歴史 第2巻—明治初年から工場法実施まで—」, 労働科学研究所, 1988, 291-301.
- 5) 島尾忠雄：「わが国の結核対策」. JATA BOOKS No. 9, 結核予防会, 東京, 1996, 22-24.
- 6) 大阪の労働衛生史研究会編：大阪の労働衛生史研究報告書, (財)大阪労働協会. 1984, 236-238.
- 7) 大森正子：結核罹患率減少速度鈍化の要因. 結核. 1993; 68: 581-587.
- 8) 高鳥毛敏雄：中高年齢者の結核新登録者にみる健康問題, 社会医学研究 第34回社会医学研究会総会講演集. 1993: 36-36.
- 9) 平成11, 12年度厚生科学研究費補助金(健康科学総合研究事業)報告書：主任研究者 川口雄次「大都市マ
イノリティに対する保健医療サービスの国際比較研究」
分担研究「大阪都市圏におけるマイノリティの保健医療サービスの利用状況」, 2001; 1-139.
- 10) 大森正子：最近の結核の社会医学的特徴と展望. 結核. 1999; 74: 759-766.
- 11) 高鳥毛敏雄, 青木美憲, 谷掛千里, 他：大阪市の結核罹患率の低下速度の鈍化要因に関する分析. 結核. 2000; 75: 533-544.
- 12) 高鳥毛敏雄：21世紀に向けての地域保健, 公衆衛生. 1998; 63: 2-3.
- 13) 島尾忠男：結核患者の偏在化を来した要因の分析. 結核. 1967; 42: 315-317.
- 14) 高鳥毛敏雄：保健現場が着目すべき“マイノリティ”とは. 保健婦雑誌. 2002; 58: 454-459.
- 15) 中西好子, 大山泰雄, 高橋光良, 他：サウナでの結核多発の分子疫学的解明—大都市のホームレスの結核問題に関連して—. 日本公衆衛生雑誌. 1997; 44: 769-778.
- 16) アミン・ルフル, 鈴木定彦, 高鳥毛敏雄, 他：Self Ligation Mediated Polymerase Chain Reaction の開発とその有用性：結核の分子疫学における菌株のDNA指紋の迅速識別法. 結核. 2001; 76: 9-18.
- 17) 高鳥毛敏雄：地域のデンジャーグループの結核. 地域保健. 2000; 31: 61-66.
- 18) 高鳥毛敏雄, 阿彦忠之：大都市の結核対策. 結核. 2000; 75: 611-617.

TUBERCULOSIS CONTROL AND STRATEGY AS AN URBAN PROBLEM

Toshio TAKATORIGE

Abstract Tuberculosis is always an urban problem. There are differences in the severity of pulmonary tuberculosis in relation to socio-economic groups. The percentages of cases shown to be positive by smear microscopy of acid-fast bacilli in their sputum specimens and of cases with cavitory lesions in the lungs were high for the lower socio-economic group. The percentage of cases having had chest X-ray examination within the preceding year was low for the lower socio-economic group. The Osaka metropolitan area consists of many prefectures and cities. Osaka City is in the center of this great metropolis. Registered cases of each zone had statistically differences about social characteristics. This result was thought to reflect the population of each zone. Cooperative common political will against tuberculosis in this area is needed to promote tuberculosis control.

We analyzed the incidence rate in Osaka City in five-year from 1978 to 1997. Until the first half of 1980, the tuberculosis incidence rate in Osaka City had been dropping every year, but the rate of decline has been slowed substantially or even stopped since 1983. The slowdown in the reduction of the tuberculosis incidence rate has occurred not in all wards,

but in a few wards and it is a typical phenomenon of the middle-aged in those wards.

Such tuberculosis among employees in an insecure position has a growing urban social problem. It is important to establish the cooperation between medical facilities and public health centers within the territory of tuberculosis hospitals in an urban area. The sources of tuberculosis infection in an urban area are quite diverse and complicated. We shall utilize a molecular epidemiologic analysis of *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: Tuberculosis control, Urban problem, Socio-economic, Political will

Department of Social and Environmental Health, Osaka University Graduate School of Medicine

Correspondence to : Toshio Takatorige, Department of Social and Environmental Health, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2, Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871 Japan. (E-mail: tori@pbhel.med.osaka-u.ac.jp)

第77回総会教育講演

HIV 感染と結核の病理：ウイルス産生の機構

¹中田 光 ¹慶長 直人 ²本田 芳宏 ³永井 英明
³蛇澤 晶 ⁴藤田 明

キーワード：HIV, 結核, C/EBP β , NF- κ B, p24抗原

緒 言

結核と HIV 感染の合併は、アジア、アフリカを中心に近年増加し、全結核の13.8%に及んでいると推定されている。われわれは肺結核病巣部から回収された肺胞洗浄液中では、非病巣部に比べてウイルス量が著しく増加していることを報告した¹⁾。また、この機序として HIV と結核の重感染者において非炎症肺のマクロファージでは抑制性の転写因子 C/EBP β 16 kD short form が常に発現していて HIV の産生が抑制されているが、結核病巣からの肺胞洗浄液中のマクロファージではその発現が極端に低下し、かつ HIV 産生が昂進していることを発見した²⁾。結核病巣部における HIV 産生の増加は、感染マクロファージにおける抑制性の転写因子 C/EBP β short form の減少に原因があると考え、研究を進めてきた。本研究では、その仮説を検証するために、エイズ合併結核病巣の細胞相、転写因子の発現、ウイルスの産生を病理学的に調べた。また、どのような条件下で C/EBP β short form の減少と HIV 産生の増強が起こるのかを *in vitro* で検討した。

結 果

(1) 剖検および生検組織中の肉芽腫中の HIV の局在
 剖検生検 16 例の HIV-p24 抗原の免疫組織化学染色の結果を Table に示す。興味深いことに HIV 産生している組織は主として血中 CD4 数が 100 前後以上の患者の組織で、主として類上皮細胞ないしは類上皮には発現していないが、集簇しつつあるマクロファージが産生していた (Fig. 1-1, 1-2)。

(2) 剖検および生検組織中の肉芽腫の転写因子の発現
 結核菌感染により、局所のマクロファージは活性化し、TNF α や IL-1 β , IL-6 などの炎症性サイトカインと IL-8, MCP-1, MIP-1 α などのケモカインを放出し、炎症の惹起とそれに伴う菌の排除に中心的な役割を担う。マクロファージの活性化には細胞内の転写因子が活性化され、引き続いて核内へ移動することが重要である。そこで、結核肉芽腫局所での転写因子の発現を調べた。転写因子の中でマクロファージの活性化と HIV の産生調節に関わる、もっとも重要なものとして、NF- κ B (nuclear factor κ B) と NF-IL6 (nuclear factor IL6, C/EBP β : CCAAT/enhancer binding protein β) を取り上げた。

非 HIV 結核結節では乾酪壊死周囲の類上皮に NF- κ B が強く発現し、その周囲をやはり NF- κ B 陽性のリンパ球が包圍していた (Fig. 2 左)。

血中 CD4 が 84 mm³ の HIV/結核患者のリンパ節では NF- κ B 陽性マクロファージは限局しており、非 HIV 結核に比べて減弱していた (Fig. 2 右)。血中 CD4 が 41 の生検リンパ節では、さらに類上皮細胞 NF- κ B の発現は弱かった。CD4 が 24 および 6/mm³ のリンパ節結核病巣では壊死ないしは類壊死の周辺に薄い融合していないマクロファージ層があり、NF- κ B の発現はきわめて弱かった。上記のリンパ節のマクロファージにはいずれも C/EBP β の発現は見られなかった (Fig. 3 左)。

HIV 合併結核の非病巣部および健常肺では、C/EBP β は肺胞マクロファージの核に強く発現していた (図 3 右)。また、エイズ合併粟粒結核の病巣部では、壊死周辺のマクロファージに弱く NF- κ B が発現し、C/EBP β は発現していなかった。このように非 HIV の結核病巣部では

¹国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部, ²仙台厚生病院内科, ³国立療養所東京病院呼吸器科, ⁴都立府中病院呼吸器内科

連絡先: 中田 光, 国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部, 〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 (E-mail: knak@ri.imcj.go.jp)

(Received 19 Jul. 2002)

Table HIV-1 p24 antigen expression at the site of inflammation due to *M. tuberculosis* infection

	CD4 count (/mm ³)	giant cell	p24 positive cells	stained sites
TBLB				
T1	452	+	++	epithelioid cells, AM(?)
T2	250	++	++	epithelioid cells, AM
T3	88	+	++	epithelioid cells
T4	80	+	+	epithelioid cells
T5	20	-	negative	
T6	12	-	negative	
T7	10	-	negative	
Lymphnode				
L1	391	++	+	macrophage, follicle
L2	83	+	++	epithelioid cells, macrophages
L3	41	-	+	macrophages
L4	26	-	negative	
L5	6	-	negative	
Lung				
P1	391	++	+	macrophages
P2	70	+	+	macrophages
P3	6	-	negative	
P4	26	-	negative	

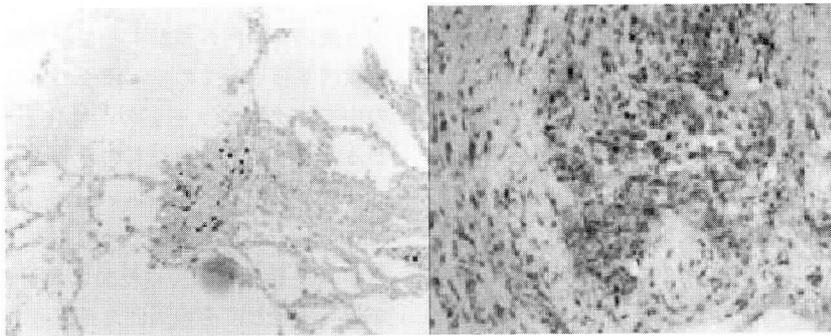


Fig. 1-1 HIV-1 p24 immunoperoxidase staining of a transbronchial lung biopsy from two patients with blood CD4 number, 88/mm³ (left column) and 250/mm³ (right column).

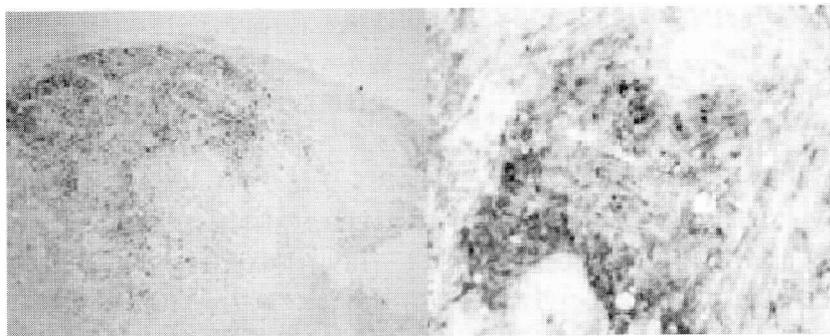


Fig. 1-2 Double immunostaining with HIV-1 p24 (red) and CD4 (blue).

特に類上皮層のマクロファージに非常に多く NF- κ B が発現しており、マクロファージの活性化が起こっていると考えられる。これに対して、エイズ合併結核の肉芽

では NF- κ B の発現が弱く、したがってマクロファージの活性化の程度も弱いと考えられる。

一方、C/EBP β は健常部の肺胞マクロファージの核に

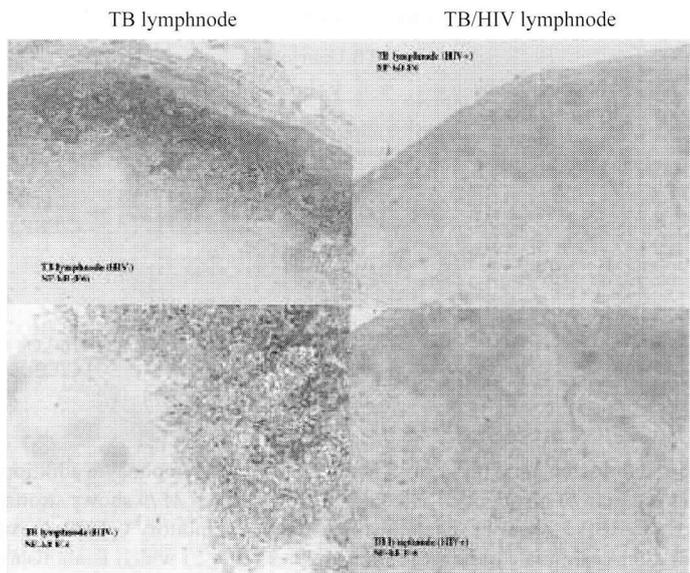


Fig. 2 NF- κ B expression in lymphnodes infected with *M. tuberculosis*
 Left upper (100 \times) and lower (400 \times) column: a lymphnode from a non-HIV patient
 Right upper (100 \times) and lower (400 \times) column: a lymphnode from a HIV patient

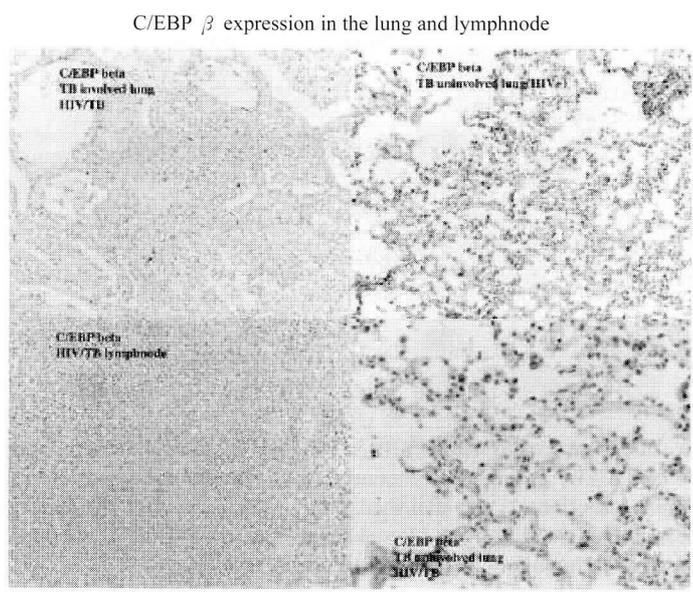


Fig. 3 C/EBP β expression in the lung infected with HIV and *M. tuberculosis*
 Left upper column: Lung segment from the same AIDS patient involved with TB shows no C/EBP β immunoperoxidase staining.
 Left lower column: Immunostaining of C/EBP β in mediastinal lymphnode infected with *M. tuberculosis*.
 Right upper (100 \times) and lower (200 \times) column: Uninvolved lung segment of an HIV-1 infected patient with TB shows strong C/EBP β immunoperoxidase staining in AM.

発現しているが、病巣部の肺胞マクロファージおよび肉芽腫内のマクロファージには発現していなかった。

(3) 活性化 T 細胞による HIV 産生の増強

HIV 感染者において CD4⁺T 細胞の減少が起こる前に、同細胞の活性化と特定のクローンの増殖、HIV 産生増強、

引き続き細胞死が起こることが知られている。つまり、抗酸菌感染→T 細胞活性化→ウイルス血症→CD4⁺T 細胞の減少→AIDS の進行というプロセスがあると思われる。

エイズ合併結核において HIV を産生する細胞は主としてマクロファージであることが分かっている³⁾。それ

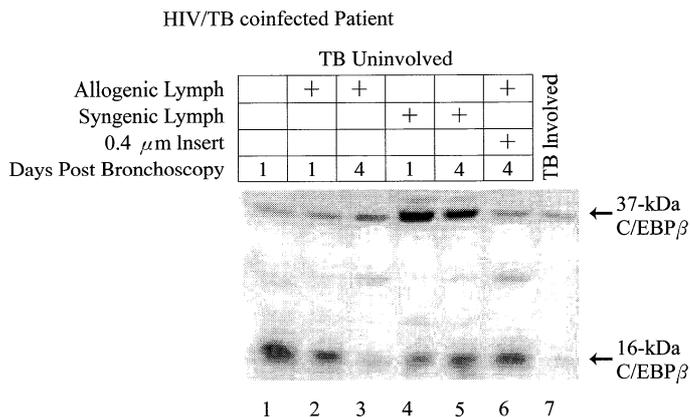


Fig. 4 C/EBP β expression and HIV-1 viral loads in AM after lymphocyte addition. AM from an uninvolved lung segment of a patient co-infected with HIV-1 and *M. tb* shows strong expression of inhibitory 16 kDa C/EBP β (lane 1). There is a reduction of inhibitory C/EBP β expression 1 day after addition of ConA stimulated allogenic lymphocytes (lane 2) which is abolished after 4 days of co-culture (lane 3). Inhibitory C/EBP β expression is not significantly altered after addition of resting syngenic lymphocytes for 1 day (lane 4) or 4 days (lane 5). Inhibitory C/EBP β expression is not significantly altered when ConA activated lymphocytes are separated from AM by a 0.4 μ m filter insert (lane 6). There is no inhibitory C/EBP β expression in a lung segment involved with TB (lane 7).

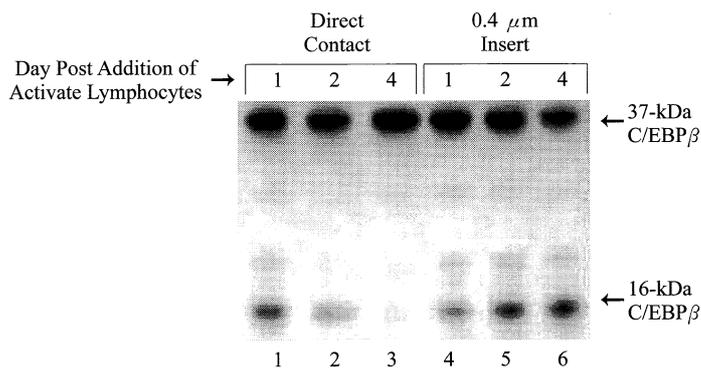


Fig. 5 A Western blot probed with C/EBP β antibody demonstrates that expression of the inhibitory 16 kDa C/EBP β is markedly reduced two days after addition of ConA stimulated allogenic lymphocytes (lane 2) and abolished 4 days after addition of allogenic lymphocytes (lane 3). Separation of ConA activated lymphocytes from THP-1 macrophages by a 0.4 μ m filter prevents loss of inhibitory 16 kDa C/EBP β (lanes 4-6).

では、活性化 T 細胞がどのようにマクロファージのウイルス産生を増強するのであろうか？ 前述したように、HIV 感染マクロファージがウイルス産生に向かうためには、抑制性の転写因子である C/EBP β short form が down regulate されることが必要である。

HIV 感染者の肺マクロファージを allogenic lymphocyte と混合培養することで、マクロファージからの HIV 産生が増強する⁴⁾。allo T 細胞とマクロファージの混合培養は T 細胞の活性化を起こすことが知られている。このとき、マクロファージの C/EBP β の発現を immuno blotting でみると、C/EBP β short form の発現は

培養 4 日目にはほぼ完全に消失した⁴⁾ (Fig. 4)。

つぎに、マクロファージ系細胞株である THP-1 と ConA (T 細胞ミトジェン) で活性化した T 細胞を混合培養すると、同様に C/EBP β short form の消失が起こり、これは、0.4 ミクロンのメッシュで活性化 T 細胞とマクロファージが直接接触しないようにすると起こらないことから、C/EBP β short form の消失には活性化 T 細胞とマクロファージの接触が必要であることが示された (Fig. 5)。

活性化 T 細胞とマクロファージの結合およびマクロファージの刺激には、マクロファージ上の costimulatory

molecule である CD40, VCAM, B7-1/2 と T 細胞上のそれぞれ CD40 ligand, VLA-4, CD28 が結合する必要がある。そこで, CD40, VCAM, B7-1/2 に対する抗体を培養マクロファージに添加し, 抗体の Fc を protein A/G beads で架橋すると, C/EBP β short form の消失が起こることがわかった (Fig. 6)。

ところが, HIV の産生には, これらの costimulatory molecule の架橋だけでは不十分である。Fig. 7 に示すように, costimulatory molecule と活性化 T 細胞が産生するリンホカインが同時に感染マクロファージに作用することで, HIV-LTR の活性化が起こる。

以上のことをまとめると以下のようになる。結核菌感染によって T 細胞の活性化が起こると, T 細胞上に CD40 ligand, VLA-4, CD28 が発現し, それぞれ, マクロファージ上の CD40, VCAM, B7-1/2 と結合することにより, マクロファージの核にある C/EBP β short form の消失が起こる。また, 活性化 T 細胞は可溶性のリンホカインを産生し, それが, おそらくマクロファージの NF- κ B の核内移行を促進するのであろう。核内に移行した NF- κ B は HIV のプロモーターである HIV-LTR の結合サイトに結合し, プロウイルスの転写を促進するものと考えられる。

考 察

HIV が潜伏感染したマクロファージが, 結核菌による炎症により, ウイルス産生を開始する機構は, 以上のように複雑な連鎖反応である。結核菌感染により, 一次, 二次免疫応答として抗原特異的な T 細胞の活性化が起こり, その T 細胞と HIV 潜伏感染マクロファージが接触し, かつ活性化 T 細胞が放出するリンホカインの刺激によりマクロファージの活性化が惹起される。別経路として菌ないし菌体成分の刺激によるマクロファージの活性化も考えられる。活性化 T 細胞と接触したマクロファージ内では, NF- κ B の核内移行と C/EBP β の核からの消失が起こり, プロウイルス上に LTR に NF- κ B が結合することによって, ウイルスの転写が促進する。産生された HIV は CD4⁺T 細胞のアポトーシスを誘導し, 徐々に減少させる。CD4⁺T 細胞の減少により, マクロファージによる殺菌, 肉芽腫形成は障害され, 菌は血行性リンパ行性に散布されやすくなる, そして散布された菌は新たな部位で炎症を惹起し, 上記の HIV-結核サイクルを繰り返すことになる。TCA サイクルは酸素とグルコースを消費し, ATP を産生するが, HIV-結核サイクルは CD4 を消費し, HIV と結核菌を産生することになる。このサイクルは病局所で連続的に, かつ治療しないうちに, 宿主を死に至らしめるまで続き, エイズ合併結核に特有の病態を形成していくのである。

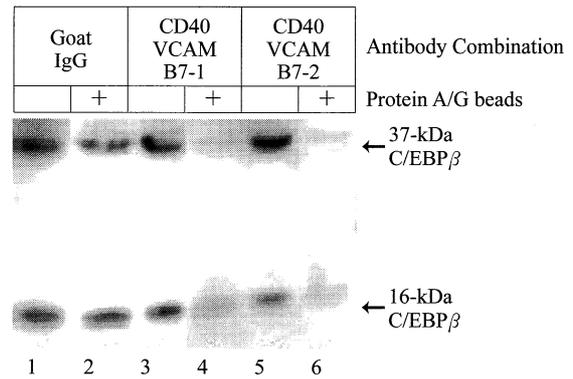


Fig. 6 C/EBP β expression in THP-1 macrophages after addition of antibodies. Goat IgG with or without protein A/G agarose beads does not effect the expression of C/EBP β on Western blot (lanes 1 and 2). The addition of affinity purified goat IgG specific for CD40, VCAM and B7-1 does not effect the expression of C/EBP β (lane 3). The combination of protein A/G agarose beads with IgG specific for CD40, VCAM and B7-1 leads to loss of C/EBP β expression after 48 hours (lane 4). The same is true when antibodies for B7-2 are substituted for antibodies to B7-1 (lanes 5 and 6).

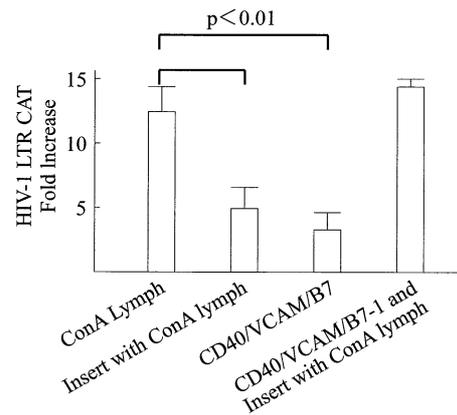


Fig. 7 HIV-1 LTR promoter and NF- κ B activity in THP-1 macrophages. The addition of lymphocytes activated by ConA produces 12.5 ± 1.6 fold increase in HIV-1 LTR CAT production. When the activated lymphocytes were separated from macrophages with a 0.4 μ m pore size insert LTR activity increased only 5.1 ± 1.5 fold ($p < 0.01$ students t-test, mean of three experiments). Similarly, LTR activity increased 3.3 ± 1.1 fold when antibodies to CD40, VCAM and B7 were added in the presence of protein A/G beads ($p < 0.01$ compared to ConA stimulated lymphocytes). LTR activity increased 14.6 ± 0.7 fold when activated lymphocytes were added to the upper chamber of an insert well and stimulatory antibodies with protein A/G beads were added to in the lower chamber.

文 献

- 1) Nakata K, Rom WN, Honda Y, et al.: *M. tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. *Am J Resp Crit Care Med.* 1997; 155: 996.
- 2) Honda Y, Rogers L, Nakata K, et al.: Type I interferon induces inhibitory 16 kDa C/EBP- β repressing the HIV-1 LTR in Macrophages: pulmonary tuberculosis alters C/EBP expression enhancing HIV-1 replication. *J Exp Med.* 1998; 188: 1255.
- 3) Orenstein JM, Fox C, Wahl S: Macrophages as a source of HIV during opportunistic infections. *Science.* 1997; 276: 1857.
- 4) Hoshino Y, Nakata K, Hoshino S, et al.: Maximal HIV-1 Replication in Alveolar Macrophages during Tuberculosis Requires Both Lymphocyte Contact and Soluble Factors. *J Exp Med.* 2002; 195: 495.

————— The 77th Annual Meeting Education Lecture —————

THE MECHANISM OF HIV REPLICATION AT THE SITE OF
INFLAMMATION COINFECTED WITH HIV AND *M. TUBERCULOSIS*

¹Koh NAKATA, ¹Naoto KEICHO, ²Yoshihiro HONDA, ³Hideaki NAGAI,
³Akira HEBISAWA, and ⁴Akira FUJITA

Abstract HIV-1 replication is remarkably augmented in macrophages at the site of inflammation due to tuberculosis. Reduction of expression of an inhibitory C/EBP β transcription factor and activation of NF- κ B are observed at the site of inflammation. Of 18 paraffin embedded tissue sections of HIV-tuberculosis coinfecting autopsy or biopsy samples, 9 samples were positive for HIV-p24 staining, which were all derived from patients with blood CD4 cell counts more than 50/mm³. Moreover, the P24 positive cells were morphologically macrophages or epithelioid cells. CD4 positive lymphocytes consistently located near the P24 positive macrophages. Therefore, we hypothesized that lymphocyte-macrophage contact is important for maximal HIV production from macrophages. *In vitro* experiments showed that contact between lymphocytes and macrophages reduced inhibitory C/EBP β , activated NF- κ B and enhanced HIV-1 replication. If contact between lymphocytes and macrophages was prevented, inhibitory C/EBP β expression was maintained and the HIV-1 long terminal repeat (LTR) was not maximally stimulated although NF- κ B was activated. Antibodies which cross-linked macrophage expressed B-7, VCAM and CD40 were used mimic lymphocyte contact. Cross-linking antibodies abolished inhibitory C/EBP β expression; however, the HIV-1 LTR was not maximally stimulated and NF- κ B was not

activated. Maximal HIV-1 LTR stimulation required both lymphocyte derived soluble factors and cross-linking of macrophage expressed costimulatory molecules. These results demonstrate that neither contact nor soluble factor(s) are sufficient to maximally enhance HIV-1 LTR activity in macrophages. Contact between activated lymphocytes and macrophages is necessary to down-regulate inhibitory C/EBP β , thereby derepressing the HIV-1 LTR. Lymphocyte derived soluble factor(s) activate NF- κ B, further enhancing the HIV-LTR.

Key words: HIV, Tuberculosis, C/EBP β , NF- κ B, p24

¹Department of Respiratory Diseases, Research Institute, International Medical Center of Japan, ²Department of Medicine, Sendai Kosei Hospital, ³Department of Pulmonary Diseases, National Tokyo Hospital, ⁴Department of Pulmonary Diseases, Metropolitan Fuchu Hospital

Correspondence to: Koh Nakata, Department of Respiratory Diseases, Research Institute, International Medical Center of Japan, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan. (E-mail: knak@ri.imcj.go.jp)

第77回総会シンポジウム

ア ジ ア の 結 核

座長 ¹須知 雅史 ²建野 正毅

キーワード：結核対策，アジア，DOTS 戦略

はじめに

DOTS 戦略とは、WHO が推奨し世界的にその有用性が認められている結核対策戦略で、次の5つの構成要素からなる¹⁾：

1. 政府の結核対策に対する積極的な関与、
2. 有症状で医療機関を受診した者からの、喀痰塗抹検査を中心とした患者発見、
3. 正しい患者管理（直接服薬確認下療法）のもとでの、少なくとも塗抹陽性結核患者に対する標準短期化学療法の導入、
4. 中断のない抗結核薬の供給システムの構築、そして
5. コホート分析による治療成績の評価を可能とする、標準化された記録・報告様式にもとづくモニタリングシステムの構築。

2000年では、148の国と地域においてDOTS戦略が採用され、世界人口の55%がDOTSサービスを受けることができる地域に居住していた²⁾。全結核推計患者発生数の42%、約367万人がWHOに報告され、そのうち198万人がDOTS戦略を実施している地域からであった。喀痰塗抹陽性結核では、推計患者発生数の40%（患者発見率＝報告数/喀痰塗抹陽性推計患者発生数）、約153万人が報告され、そのうちDOTS地域からは102万人、推計患者発生数の27%（DOTS発見率＝DOTS地域からの報告数/喀痰塗抹陽性推計患者発生数）であった。また、1999年に発見された新・喀痰塗抹陽性患者の治療成功率（登録患者中の治癒と治療完了の割合）は80%であった。

そのような世界の結核とその対策の現状の中、本シンポジウムでは、世界の結核患者発生数の60%以上を占めるアジアのフィリピン、ネパール、カンボディア、中

国、ベトナムの5カ国の結核対策責任者により、各国における結核とその対策の現状、DOTS戦略の進展、そして、それぞれの結核対策の特徴に焦点を当てた発表と討論が行われた。

1. フィリピン：パイロット地域の構築と拡大，維持

クリスティーナ・B・ギャング

(フィリピン共和国セブ州衛生部)

フィリピンでは、1968年から結核対策が一般保健医療サービス（特に保健所）において実施されていたが、1993年に実施されたWHOによる外部評価においてその問題点を指摘され、診断精度、患者管理、そして対策の評価のための記録・報告の向上を目指した対策指針の改定を行った。1994年から、日本の国際協力事業団（JICA）の協力のもとにセブ州においてその試行が行われた。その実施に先立ち、地方自治体への詳細な説明、保健医療施設の現状分析、必要資機材の提供、すべての医療従事者に対する研修が注意深く行われた。その結果、3回の喀痰塗抹検査の導入（90%に）、有症状被検者中の高い塗抹陽性率（3%から10%に）、そして高い治癒率（50%から80%に）が示され、この新しい対策指針はセブ州全域に段階的に拡大されることとなった。

新しい指針の導入以降、上記の良好な成績は維持・向上され、3回の喀痰塗抹検査の実施は97%、有症状被検者中の塗抹陽性率は19%、治癒率は90%を超え、人口10万対の塗抹陽性患者届出率は1999年の98.5をピークに減少に転じ、2001年には81.2となった。さらに、服薬確認のために地域の保健ボランティアが訓練され、85%の患者の服薬確認がボランティアによってなされてい

¹結核予防会結核研究所、²国立国際医療センター連絡先：須知雅史，結核予防会結核研究所，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: suchi@jata.or.jp)
(Received 9 Aug. 2002)

る（他は医療従事者など）。1995年からは喀痰塗抹スライドの質を含む喀痰塗抹検査の精度管理が導入され、偽陰性、偽陽性がモニターされるようになった。また、2001年からは私的医療機関との連携のもとに結核診査会が活動を始め、塗抹陰性患者のレントゲン診断の向上を図っている。これらの成功により、セブ州で試行が始まった新しい結核対策指針は、全国で実施されるに至り、パイロット活動は成功した。

2. ネパール：交通困難な地域における DOTS

ディル・シン・バム

（ネパール王国国立結核センター）

ネパールでの DOTS 実施においては、移民、貧困、言語、性といった社会文化的な、そして地理、気候といった環境的な、様々な障壁が存在する。しかし、厳密な服薬確認の重要性は変わらず、治癒率35%の服薬確認なし、同60%の家族による服薬確認に比し、医療従事者による服薬確認では治癒率90%を達成できることから、様々な取り組みがなされてきた。その具体例として、様々なグループの人々を巻き込んだ DOTS 委員会の重要性がある。これは、ソーシャルワーカー、政治指導者、住民指導者、医療従事者、ジャーナリスト、教師や、地方自治体、NGO、医学教育機関の代表、そして結核患者などを含む、良く動機付けされた人々から構成される組織である。この組織はどの治療センターにも設立され、この組織を通じ、診療所や病院などのあらゆる政府系医療機関、そして NGO や私的医療機関、難民キャンプをも巻き込んだ広範な施設において服薬確認の実施を可能とした。これらの活動のために、日本をはじめとする支援国、現地 NGO や国際 NGO、婦人会などの積極的な取り組みが重要であった。

そして、これらの取り組みにより人口の85%が DOTS 戦略の恩恵を受けることが可能となり、患者発見率は69%、治療成功率は90%に達するまでになった。しかし、今後の課題として、いかに現在の好成績を維持するか、より地理的条件の厳しい地域への拡大、検査室ネットワークや薬剤供給システムの向上、人的資源の確保など重要である。

3. カンボディア：HIV/TB と保健機構改革

タイ・イエン・マオ（カンボディア王国

国立結核・ハンセン病対策センター）

カンボディアは、推定罹患率は人口10万対540とされアジアでは最悪であるが、1994年から DOTS 戦略が導入され、1998年には公立病院を中心に全国に普及し、90

%以上の高い治癒率を達成した。しかし、1990年代に入り HIV 感染が急速に拡大し、結核の状況を悪化させている。1996年から保健機構改革が実施され、公立病院の減少と保健所の増加は、当初は結核対策施設の減少という悪影響を及ぼしたが、現在 WHO と JICA との協力のもとで行われている結核対策の保健所への導入の試みは、患者発見の向上をもたらすことを示唆している。

1991年に初めて HIV 感染者が報告され、結核患者中の HIV 陽性者の割合は1995年の2.5%から1999年の7.9%へと急速に増加している。この現状に対し、結核対策のもとに HIV/TB の委員会を設置し、また国家エイズ対策との連携を開始した。また、国立結核・ハンセン病対策センターでは HIV 陽性者に対する結核検診の試行を開始した。

4. 中国：世銀プロジェクトと実態調査

ドアンム・ホンジン

（中華人民共和国国立結核対策センター）

1990年以前の中国では、患者の85%が適切な患者管理を受けることなく治療され、多くの患者が治療から脱落していた。しかし、1991年に結核対策規則が導入され、1992年から世界銀行の借款を活用した、DOTS 戦略にもとづく新たな結核対策を開始した。無料による診断と服薬確認下における標準短期化学療法が導入され、1980年に52%だった治癒率が1994年には90%まで改善した。そして、1992年から1999年にかけて140万人の塗抹陽性結核患者が発見され、その治癒率は93.6%であった。

2000年に第4回全国実態調査が実施され、活動性結核有病率は人口10万対367（約500万人）、菌陽性肺結核有病率は同160（約200万人）、塗抹陽性肺結核有病率は同122（約150万人）、結核死亡率は同9.8（年間約13万人）であった。現在、DOTS 戦略を利用可能な地域に住む人々は人口の64%、そして DOTS 発見率は34%である。今後の課題として、世界銀行、英国、日本などの支援による DOTS 戦略地域の拡大、既存の結核対策の質の維持などが重要である。

また、全国実態調査の結果から、1990年から2000年までの世界銀行プロジェクト地域とその他の地域の有病率減少を比較すると、例えば塗抹陽性結核でみると世界銀行プロジェクト地域では人口10万対142から同79へ大きく減少したのに比し、その他の地域では同130から114とわずかな減少にとどまり、かつ逆転した。DOTS 戦略にもとづいた結核対策の有効性が明確に示された。

5. ベトナム：WHO 世界目標達成までの道のり

レ・バ・トゥン（ベトナム社会主義共和国

Table Country Profiles

Country	Population in thousands	Notification rate (/100,000)		Case detection rate (%)	DOTS population coverage (%)	DOTS detection rate (%)	Treatment success rate in DOTS area (%)
		All forms	SS+				
The Philippines	75,653	170	89	60	90	45	87
Nepal	23,043	128	59	64	84	58	87
Cambodia	13,104	144	113	44	99	44	93
China	1,275,133	36	17	36	68	33	96
Vietnam	78,137	115	68	80	100	80	92

SS+ : Sputum smear positive

(Global Tuberculosis Control, WHO Report 2002, WHO/CDS/TB/2002.295)

ファム・ゴ・タック結核肺疾患センター)

ベトナムでは、1957年からWHOの勧告に従い結核対策が始められ、1986年からは服薬確認下での標準化学療法(リファンピシンを含まない9カ月療法)を用いた新しい結核対策が、郡そして州単位に段階的に導入された。さらに、1989年からは短期化学療法が導入され、標準化学療法と徐々に入れ替えられた。加えて1995年、政府は国家・州結核対策運営委員会を設置し、塗抹陽性結核患者の発見・治療、結核対策従事者の管理能力、すべての結核対策関連機関の連携などの強化が図られた。そして2000年には、人口の99.8%がDOTS戦略を利用でき、患者発見率は80%、治療率は1989年の85.3%から1999年の90.3%と良好な状態を維持し、WHOの世界目標、患者発見率70%、治療率85%を達成している。

これは、結核対策に対する政府や自治体の積極的な関与と共に、WHO、国際結核肺疾患予防連合、オランダ王立結核予防会など多くの機関との国際的な連携によるものである。今後の課題として、都市を中心として、私的医療機関の取り込みやAIDSなど他のプログラムとの

連携などが必要である。

ま と め

これらの国々は、社会基盤が脆弱で医療資源も十分ではない。しかしそのような状況の中で、Table(比較を容易にするために、2002年WHOレポート²⁾から引用した)に示すように、患者発見率(Case detection rate)やDOTS発見率(DOTS detection rate)に差はあるものの、DOTS戦略の導入と普及に成功している。また、どの国もみな高い治療成功率を示している。本シンポジウムを通じ、これら様々な国の経験から学ぶものは大きいと考えられ、今後のわが国の結核対策にとっても参考になることを期待したい。

文 献

- 1) Tuberculosis Control, WHO: Framework for Effective Tuberculosis Control, WHO/TB/94.179.
- 2) Communicable Diseases, WHO: Global Tuberculosis Control, WHO Report 2002, WHO/CDS/TB/2002.295.

————— The 77th Annual Meeting Symposium —————

TUBERCULOSIS IN ASIA

Chairpersons: ¹Masashi SUCHI and ²Seiki TATENO

Abstract

1. Philippines: The development, expansion and maintenance of pilot area activities: Cristina B. Giango (Technical Division, Cebu Provincial Health Office, the Philippines)

In 1994, the Department of Health developed the new NTP policies based on WHO recommendations and started a pilot project in Cebu Province in collaboration with the Japan International Cooperation Agency. To test its feasibility and effectiveness, the new NTP policies were pre-tested in one city and one Rural Health Unit. The test showed a high rate of three sputum collection (90%), high positive rate (10%), and high cure rate (80%). Before the new guidelines were introduced, the new policy was briefed, a baseline survey of the facility was conducted, equipment was provided, and intensive training was given. Recording/Reporting forms and procedures were also developed to ensure accurate reporting. Supervision, an important activity to ensure effective performance, was institutionalized. Laboratory services were strengthened, and a quality-control system was introduced in 1995 to ensure the quality of the laboratory services. With the implementation of DOTS strategy, barangay health workers were trained as treatment partners. In partnership with the private sector, the TB Diagnostic Committee was organized to deliberate and assess sputum negative but X-ray positive cases. The implementation of the new NTP guidelines in Cebu Province has reached a satisfactory level, the cure rate and positive rate have increased, and laboratory services have improved. Because of its successful implementation, the new NTP guidelines are now being used nationwide.

2. Nepal: The DOTS Strategy in the area with hard geographic situation: Dirgh Singh Bam (National Tuberculosis Center, Nepal)

Three groups of factors characterize the population of Nepal: 1) Socio-cultural factors, e.g. migration, poverty, language; 2) Environmental factors, e.g. geography and climate; and 3) Political factors, prisoners and refugee populations. These factors pose particular problems for implementing DOTS in various ways. Socio-cultural and environmental factors are particularly important in Nepal, and several measures have been developed to overcome these difficulties. One is active community participation through the DOTS committee. The committee consists of a group of motivated people, including social workers, political leaders, health services providers, journalists, teachers, students, representatives of local organizations, medical schools and colleges, industries, private practitioners, and TB patients. One DOTS committee is formed in every treatment center. A key role of the DOTS

committee is to identify local problems and their solutions. It increases public awareness about TB and DOTS; supports people with TB in the community by providing treatment observers and tracing late patients; and encourages cooperation among health institutions, health workers, NGOs, and political leaders. The case finding rate is now 69%, and nearly 95% of diagnosed TB cases are being treated under DOTS. The treatment success rate of new smear-positive cases is nearly 90%. Thus, DOTS increases the case finding and treatment success.

3. Cambodia: HIV/TB and the health sector reform: Tan Eang Mao (National Center for Tuberculosis and Leprosy Control, Cambodia)

Cambodia is one of the 23 high burden countries of tuberculosis in the world. Moreover, HIV/AIDS has been spreading rapidly since 1990s, which is worsening the tuberculosis epidemics. To cope with the burden, Cambodia has started implementation of DOTS in 1994 and has expanded it to most of public hospitals across the country by 1998. NTP of Cambodia is now enjoying high cure rate of more than 90%. However, due to the constraints such as weak infrastructure and the poverty, it is proved that many of TB sufferers do not have access to the TB services, resulting in still low case detection rate. It is for this reason that the NTP has decided to expand DOTS to health center and community level based on the new health system. Its pilot program that has been carried out in collaboration with JICA and WHO since 1999 has achieved promising results with high detection and cure rates. All of the over 900 health centers across the country will be involved in DOTS strategy by 2005. In the fight against TB/HIV, National Center for TB Control is providing free TB screening for PLWH (people living with HIV/AIDS), and it is developing a comprehensive plan of TB/HIV care including home delivery DOT services.

4. China: The World Bank Project and the Prevalence Survey in China: Hong Jin DuanMu (National Tuberculosis Control Center, China)

Since 1992, China has utilized a World Bank loan to implement TB control projects among 560 million people in 13 provinces. Free diagnosis and treatment services have been provided to all patients, and a fully supervised standard short-course chemotherapy was applied to all diagnosed tuberculosis patients. In 1999, more than 190,000 smear-positive cases, ten times the number in 1992, were detected, and the registration rate of new cases reached 30 per 100,000 population. From 1992 to 1999, a total of 1.40 million smear-positive TB

patients were discovered. The cure rate of smear-positive TB patients has been improved to an overall cure rate of 93.6%. The cure rates for the new cases and re-treatment patients were 95.1% and 89.6%, respectively. The fourth nationwide random survey for the epidemiology of tuberculosis was conducted in 2000. The prevalence of active tuberculosis was 367/100,000, the prevalence of infectious tuberculosis was 160/100,000, and the prevalence of smear-positive tuberculosis was 122/100,000. The tuberculosis mortality was 9.8/100,000.

5. Vietnam: The road to reaching the Global Target: Le Ba Tung (Pham Ngoc Thach Tuberculosis and Lung Disease Center, Vietnam)

TB control activities started in 1957 and were reorganized in 1986 with the technical assistance of IUATLD, KNCV and material assistance of Medical Committee Netherlands Vietnam (MCNV). The New National TB Control Program follows the main directives of WHO and IUATLD's procedures of case-finding, chemotherapy and management. Passive case-findings are based on sputum smear. Chemotherapy with priority for smear positive cases is 3SHZ/6S2H2 for new cases and 3HRE/6H2R2E2 for retreated cases, which is undertaken with directly observed therapy (DOT strategy) mainly at commune health posts. Since 1989, DOTS strategy with 2SHRZ/6HE for new cases and 2SHRZE/1HRZE/5H3R3E3 for retreated cases has gradually been introduced in

districts and communes of every province. In 1995, the government established the National and Provincial TB Control Steering Committees and has provided incentives for detected smear positive cases and cured smear positive cases. The government has also started strengthening the program of managerial and supervisory capacity for TB staff and has promoted the cooperation of all associated organizations of TB control. The WHO global surveillance and monitoring project reports that in 2000 Vietnam reached the global target, i.e., 99.8% population covered by DOTS with 80% of expected new smear positive cases being detected and a high cure rate ranging from 85.3% in 1989 to 90.3% in 1999. A distinguishing aspect of TB control in Vietnam is the effective international partnerships combined with high political commitment of the government nationally and provincially as well as active participation of all organizations in the community.

Key words: Tuberculosis control, Asia, The DOTS strategy

¹The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, ²International Medical Center of Japan

Correspondence to : Masashi Suchi, The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: suchi@jata.or.jp)