〈招　請　講　演〉

Ⅰ．21世紀のアジア結核制圧戦略―西太平洋地域における結核対策―

（世界保健機関西太平洋地域事務局）尾　身　　茂

Ⅱ．Current Problems of Drug-Resistant Tuberculosis and its Control

(Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association) Sang Jae Kim

招請講演 I

21 世紀のアジア結核制圧戦略
－西太平洋地域における結核対策－

尾身　茂（世界保健機関西太平洋地域事務局）

前世紀からの繰越課題

結核菌は、既に 1882 年に発見され、1950 年代には既に有効な治療法が開発されているにもかかわらず、今なお全世界の３分の１の人々がその脅威にさらされている。結核は単独疾患としては世界最大の感染症であり、全世界で毎日 5000 人以上の人が結核で命を落とし、中国一国だけでも毎日 700 人の結核患者が死亡している。さらに近年、HIV/TB の感染拡大や薬剤耐性菌といった新たな脅威も広がり始めている。21 世紀に生きる次世代が結核の脅威のない世界を享受できるかどうかは、我々が今アクションを起こすかどうかにかかっているといっても過言ではない。

西太平洋地域の結核の状況

世界保健機関西太平洋地域事務局（WPRO）は、東は南太平洋島諸国、西は中国、北はモンゴル、南はオーストラリアにわたる非常に大きな範囲をカバーする WHO の６地域事務局のひとつで、37 の国と地域から構成されている。この地域では、世界全体の約３分の１に相当する結核患者が発生しており、東南アジア地域事務局と並ぶ世界でも最も深刻な結核問題を抱える地域のひとつである。

西太平洋地域では、1999 年には約 200 万人の患者が報告され内 85 万人が塗抹陽性患者であった。また、毎年 35 万 5000 人が結核で死亡すると推計されており、毎日 1000 人が結核で死亡している計算になる。死亡の内訳をみると、25 万 8000 人が中国、4 万 8000 人がフィリピン、２万人がベトナム、9000 人がカンボジアである。地域全体の患者届け出率は、人口 10 万対 49 であるが、100 を超える国が９つ存在しており、世界 23 の結核高負担国のリストに、WPRO からだけで、中国、フィリピン、カンボジア、ベトナムの４カ国が含まれる。また、患者の 70%以上がいわゆる生産従事年齢と呼ばれる 15－54 歳で占められておりマクロ経済に対する影響も無視できない。

HIV/結核の感染率は、地域全体では今だ低いものの、いくつかの国では既に増加傾向にあることが観察されている。1998 年データでは、新規に結核と診断された患者の HIV 陽性率は、カンボジアで 5.2%、マレーシアで６%、ベトナムで１%との報告がなされている。更に、カンボジアで 1999 年に実施された調査では、HIV 陽性率が 14%と増加していることが明らかになった。

新規登録患者における薬剤耐性結核の割合は、4.8%－32.9%（平均 14.9%）であり、MDR は 0.1%－5.3%（平均 2.6%）である。特に中国では薬剤耐性結核のサーベイランスを実施した４県のうち１県で多剤耐性菌が高率に見つかるなど、地域内において複数のホットスポットが存在することが示唆されている。

結核と貧困

結核と貧困は切っても切れない関係にある。地球上の結核患者のほぼ 90%は発展途上国に集中している。フィリピンを例にとると、低所得の都市人口は、劣悪な衛生環境、低栄養状態等の理由により普通の生活をしている都市人口の２倍の結核発生率とのデータが示されている。さらに、貧困層は医療サービスへのアクセスが悪く、その結果、貧困生活層では、高い罹患率、感染者の高い死亡率、病気の急激な蔓延を見る。従って、結核対策を考える時は、結核と貧困の関係を考慮した保健システムの構築をも視野にいれる必要がある。

DOTS 戦略

地球上の結核による危機に対応するために、WHO は DOTS として知られている結核コントロール戦略を採用した。DOTS の有効性は、すでにさまざま報告がなされている。西太平洋地域内からは、中国において、DOTS を実施した地域では、７年間で 36.8%患者

が減少したが、していない地域では 3.2%にとどまったとの調査結果が得られている。更に、DOTS 戦略を通じて保健システム全体を強化することを図ることが可能である。DOTS は5つの柱を必要とする対策パケージである。一つ一つの柱は、ぎりぎりまで手順を削ぎ落とした簡潔なものとなっている。このひとつでも欠けると有効な結核対策とならない。結果として、DOTS の実施は、1）必要最低限の検査精度を持つ検査システム　2）継続的な抗結核薬の供給体制　3）患者への投薬を直接実施するのに必要な医療従事者やコミュニティーの参加　4）情報システムの構築　5）管理や評価手法の発達　6）公的・民間双方によく訓練された職員の増加、をもたらす。即ち、DOTS は結核のコントロールの手法でもあり、保健システム構築の手段とも言える。西太平洋地域では、約 70%の地域で DOTS を受けることが可能になっている。

西太平洋地域の結核対策

1999 年9月にマカオで開催された第 50 回地域委員会において、西太平洋地域の結核危機が宣言された。地域委員会は更に加盟各国に対し、結核対策強化のため十分な方策を優先的に取ることを促し、この地域の特別計画としてストップ TB (Stop TB) を位置づけた。これを受けて、地域事務局では結核の結核対策専門家諮問委員会（TAG）を設置、座長を森結核研究所長に依頼し 2000 年2月に第1回 TAG 会合を開催した。第1回会合では、2010 年までに結核の罹患や死亡を半減させることを目標とした地域戦略が策定された。この目標を達成するためには、2005 年までに必要なすべての地域で DOTS サービスを受けられるようにすることが必要であり、1）少なくとも塗抹陽性結核の 70%を発見し、そのすべての患者を DOTS に導入すること　2）DOTS を実施した塗抹陽性結核患者の最低 85%を完治すること　3）保健医療分野の達成指標として DOTS を含めること　4）全塗抹陽性患者に DOTS を可能にするために治療を無料にし、結核対策関連の方策を促進することが採択されている。なお、第2回会合では、7つの結核高負担国が準備した結核対策5ヵ年計画が議論され、すべて承認を受けることができた。結核対策特別計画は、現在2回の TAG を経て策定された地域戦略と各国の5ヵ年計画に沿って DOTS 拡大を加速する期間に突入している。

WHO 結核対策と日本

日本には、結核研究所という世界でも最も高い水準の結核専門機関があり、また日本の公衆衛生には結核対策の経験の蓄積がある。WHO の結核対策戦略は、日本の結核研究所の技術的助言を得て策定されたものである。さらに、現場レベルでも、日本の2国間協力で実施されている結核対策プロジェクトと WHO との間で効果的な連携が図られており、各国から高い評価を受けている。世界の現場では、多くの優秀な専門家が必要とされており、さらなる日本人専門家の供給と活躍が期待される。

今後の課題

結核に苦しめられているほとんどの国は、結核対策への適正な財源を担保できずに、安定した抗結核薬供給に支障をきたしている。従って、適切な技術支援に加え、個々の国から政治的・財政的な支持が得られることがストップ TB の目的を達成するための最も重要な鍵となっている。

将来、結核が公衆衛生上の問題とならない世界となるかは、今結核対策に携わる我々にかかっている。WHO では今後、更に関係国・団体との技術的・財政的なパートナーシップを強化し、各国が十分な人的・財政的な支援が得られるような環境の構築に努力するとともに、各国に対して国連の技術専門機関として、適切な技術支援を引き続き行っていきたい。

招請講演 II

Current Problems of Drug-Resistant Tuberculosis and its Control

Sang Jae Kim
(Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association)

Drug resistance emerges wherever and whenever the microbial environment favors the selective growth of drug-resistant mutants. Drug-resistant mutants can evade antimicrobial action of drugs by modification of target molecules, by loss of an enzyme that converts drug molecules into active form, by reducing permeability of cell walls or membranes to drug molecules, by operating drug efflux mechanisms or by inactivating drug molecules. Such phenotypic changes of drug susceptibility result from the genotypic mutations. However, not all genes related with antituberculosis drug susceptibility or their mutation sites leading to the resistance have been found yet.

Drug resistance develops mainly due to programmatic errors: inappropriate regimens; non-adherence of the patients to therapy; OTC drug sale; interrupted drug supply; and unavailability of free diagnosis and treatment. Such programmatic errors create drug-resistant cases, which then spread drug-resistant organisms in the community, generating the primary drug-resistant cases. If such a chain is established in a community, drug resistance among both new and previously treated TB patients will inevitably increase.

There has been growing concern about the threat of increasing drug resistance to the tuberculosis control program in many parts of the world. However, there is not much reliable drug resistance data to support such concern. For this reason, the World Health Organization and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease jointly developed a global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance in 1994. Since then, 65 countries completed at least the first survey on drug resistance prevalence among newly registered TB patients. The data obtained from 1994 to 1999 appeared in two monographs published by WHO in 1997 and 2000 and revealed that drug resistance is so ubiquitous as to be encountered in every country.

Anti-tuberculosis drug resistance among previously treated cases is complicated by treatment failure cases, relapse cases and return after varying periods of treatment. Unless their relative proportions reflect the actual situation of those cases prevalent in the community and representative sampling is performed, the data may not be reliable and may even be misleading. However, drug resistance of the previously treated cases representing the actual situation would serve as a good performance indicator for a treatment program because a high resistance rate is derived primarily from treatment failure cases due to a poor treatment program. A low resistance rate indicates that the sample consists of mainly relapse cases and cases returning after a short interruption of treatment. The representativeness of the previously treated cases appearing in the two monographs is in question in many countries. The median of at least one drug resistance among four major drugs tested (isoniazid, rifampicin, streptomycin, and ethambutol), was 25.2% (range, 8.3 to 68.5%) and median MDR-TB, 8.7% (range, 0 to 48.2%) among those previously treated patients. Drug resistance rates in 80% of the geographic areas ranged from 20.0 to 50.0% and MDR-TB, 3.1 to 28.1%.

Unless prompt and effective management of acquired drug-resistant cases is implemented, they spread drug-resistant organisms in the community and some infected individuals develop TB with primary drug resistance. The duration of illness of the drug-resistant cases, the extent of exposure, and virulence of the drug-resistant organisms may determine the incidence of drug resistance among new cases. The median of at least one drug resistance among new cases was 10.9% (range, 1.7 to 40.6%) and MDR-TB, 1.1% (range,

0 to 14.1%). As isoniazid had been most extensively used since it was introduced to TB chemotherapy, H resistance was most commonly encountered, showing a median of 6.8% (range, 0 to 28.1%), followed by S resistance, 6.0% (range, 0 to 26.0%); R resistance, 1.4% (range, 0 to 16.2%); and E resistance, 0.6% (range, 0 to 11.1%). Drug resistance rates in 80% of the geographic areas ranged from 3.5 to 25.5% and MDR-TB, 0.1 to 5.3%. The 12 geographic areas had 3% or more of MDR-TB among new cases. The majority of MDR-TB cases end up as incurable diseases and spread these deadly organisms in the community as noticed by several MDR-TB outbreaks in certain areas. Increased MDR-TB will seriously threaten TB control programs in the future. We must therefore exert our best efforts to prevent creating such cases by improving the cure rate of newly diagnosed cases and aggressively intervening to identify and remove MDR-TB cases as soon as possible.

〈特　別　講　演〉

Ⅰ．新しい抗結核薬開発の展望

（島根医大微生物・免疫）冨　岡　治　明

Ⅱ．結核分子疫学の成果と展望

（結核予防会結核研究所）高　橋　光　良

特別講演 I

新しい抗結核薬開発の展望

冨岡治明（島根医大 微生物・免疫）

現時点での結核治療では，INH, RFP, PZA, EB, SM といった強力な抗結核剤の併用療法が有効であり，薬剤感受性菌による結核症ではほぼ 100%に近い治癒率が得られている．しかし，近年出現してきた多剤耐性結核菌には既知の薬剤全てに耐性を有するものもあり，AIDS 患者に合併した多剤耐性結核は極めて難治性である．さらに，1996 年からはわが国でも INH, RFP, PZA を主軸とする短期化学療法が施行されているが，今後とも多剤耐性結核菌に対する対策に加えて，この結核の治療期間の短縮化という問題も重要な課題の一つとして位置付けられるものと考えられる．

このような状況から，抗菌活性に優れ，既存の抗結核薬との間に交差耐性を示さず，耐性菌の出現しにくい新規抗結核薬の開発が急務になっている．最近になって，rifalazil(RLZ:旧名 KRM-1648)の臨床応用に向けての一連の研究が米国の Merlin Technologies 社により進められようとしているが，以前の本学会でのシンポジウム「結核治療における新薬の展望」でも触れたように，キノロンやリファマイシン誘導体などの新規抗結核薬の開発研究は総じて手詰まりの状態にあるように思われる．例えばキノロン薬については，MXFX などの 8 位に methoxy 基を有するものが，DNA gyrase 変異を持つ耐性菌に対する抗菌活性に優れ，多剤耐性結核の治療薬として有望視されているが，その臨床応用は今後の研究に待つところが大きい．結核菌などの抗酸菌に対する抗菌力を有するその他の新規薬剤としては，2-pyridone(ABT-255), PZA 類似体，pyrrole 誘導体，oxazolidinone, chlorpromazine, nitrofuran, nitroimidazole, depsipeptide, N-octanesulfonyl acetamide, deazapteridine, cerulenin などが開発途上にあり，中でも ABT-255 は RFP 耐性結核菌に対する抗菌力が強く RFP 耐性結核菌によるマウス実験的結核症に対しても優れた治療効果を示しており，今後の動向が注目されるが，今の所は何れも基礎研究の域を越えていない．なお，AMPC と CVA との合剤，あるいはカルバペネムなども結核菌，特に多剤耐性結核菌に対してかなり良好な in vitro 抗菌活性を示すことが報告されており，このような観点からの抗結核薬開発の動向は注目に値する．最近，グラム陽性菌に優れた抗菌力を示す telithromycin(TEL)やマクロライド耐性菌に有効な ABT-773 などのケトライド剤が注目されているが，MAC 菌に対する MIC 値を見る限りでは，抗酸菌に対する抗菌力はあまり期待出来そうにない．ただし，TEL は MIC 値は≧32 μg/ml と高いものの，マウス MAC 感染症にはかなり有効であり，治療経過中での耐性菌の出現も低頻度であるので，今後に期待が持てそうである．

次に既存の薬剤間の併用効果に関する研究についてであるが，これについても特に大きな進展はみられていない．例えば，演者らも諸種キノロン剤，RLZ, CAM と主要抗結核薬との細胞外あるいはマクロファージ(Mφ) 内局在結核菌や MAC 菌に対する併用効果について一連の検討を進めて来ているが，CAM とリファマイシンとの間に細胞外および Mφ内 MAC 菌に対する比較的優れた併用効果を認める以外はこれといった成績は得られておらず．キノロンでは却って細胞外 MAC 菌に対する CAM やリファマイシンなどの抗菌活性に対する拮抗作用さえ認めている．然しながら，INH, RFP, EB の 3 剤併用にさらに CAM と 14-hydroxyCAM を加えた 5 剤併用により，多剤耐性結核菌に対する抗菌活性の相乗的な増強が認められることが報告されており，キノロンとの併用も含めて多剤耐性結核への CAM の適用をも視野に入れての今後の研究が待たれるところである．

こうした手詰まりな状況を克服する方策としては，結核菌のゲノム情報を利用しての新しいタイプの抗結核薬の開発(例えば antisense oligoDNA の利用)や，サイトカインや既存の BRM とは異なり，副作用を示さずに宿主の抗結核菌免疫の増強に働くような生体成分，特に低分子成分(例えば ATP)と抗結核薬との併用といった新しい形での取り組みが必要であると思われる．最近，結核菌の glutamine synthetase mRNA に対する antisense oligoDNA が，細胞壁中の P-L-glx 構造の形成阻害作用ひいては菌の増殖阻害作用を示すことが報告されており，oligoDNA の菌体内への取り込み効率を改善することが出来れば，あるいは抗結核薬としての応用も可能になるものと考えられるが，こうした新しい試みについても若干の考察を試みる予定である．

特別講演Ⅱ

結核分子疫学の成果と展望

高橋 光良（結核予防会結核研究所・細菌）

結核菌のゲノムにランダムに存在する挿入断片(IS)*6110* が発見され、疫学的な指標として有効であることから、その応用は分子疫学と呼ばれる新しい学問に発展した。世界各地で得られた結核分子疫学の成果と主として著者らが本邦で 1992 年から 2001 までに得た所見を交えて、結核の伝播様式やリスク因子について検討し、さらに今後のこの技術における応用の展望について述べたい。

1. IS*6110* コピー数分布

結核蔓延国の中央アフリカでは RFLP の同一パターンや類似のパターンが多く検出されるため、特定の IS*6110* コピー数の株が多く見られるが、一般に結核低蔓延国では菌株の多型性の程度が強く、特定コピー数への集中は起こりにくいと言われる。沖縄県との共同研究で 930 株の結核菌の解析をしたところ、IS コピー数は 1 本～22 本の間に分布し、ピーク形成が 1 本、 11～15 本の部分に見られた。この傾向は 1992 年度に観察した全国から収集した 941 株の場合と一致していた。また、この分布は年齢や地域によってもあまり変わらず、日本の結核が世代を通して、また全国的な規模で伝播していることを示唆している。

2. 感染源追跡のためのタイピング

結核の感染源追跡は結核対策上の感染を受けた者への予防内服や接触者検診の対象決定に重要であり、これにより対策の質的向上が可能になるばかりではなく危機管理上も有用である。その基本は同一 RFLP パターンの菌株は同一感染源に由来する、との仮説である。しかし、必ずしもそれが成り立たない場合があることもだんだん知られるようになった。1998 年までの沖縄県の解析では 38%の菌が何れかのクラスターに属していたが、クラスターの中で疫学的関連が証明されたものはクラスター形成の 7%にとどまった。とくに高齢者を中心とする多くのクラスターで、構成員の疫学的な接点が無いものが多く見出されている。この様な知見は米国サンフランシスコで行われた分析でも見出されており、①隠れた感染②地域特有の有力株の存在③菌株の検査室内汚染等が仮説としてあげられる。特に①については、疫学的関連に関する調査の徹底が必要と考えれ、そうすることによって RFLP 分析の有効性をさらに高めることが可能になるであろう。

3. IS*6110* の安定性

近年、病原性菌の疫学的マーカーとしてゲノム内にランダムに挿入された転位活性のある挿入断片が使用されるが、この挿入断片の個体鑑定のために必要なパターンの多様性と、伝播の疫学的マーカーとして使用する場合の安定性は相反する要求である。結核菌で発見された IS*6110* は、長期継代培養、動物継代および抗結核薬治療をしてもその RFLP パターンは安定しており、疫学的な関連の検査法として信頼の高い方法であることが示された。一方、近年、サンフランシスコの研究から 45 人の患者株の 90 日以上における単離された分離株のペアで 29%に僅かなバンドの変化が確認されている。オランダで検討された 544 株の連続的に採取された患者分離株における任意のバンドの半数に変異が起こる期間は 3.5 年と計算されている。このことは IS*6110* もこの程度には変異することを示唆しており、RFLP パターンの進化の基礎を暗示している。沖縄県はじめ我が国での同一患者での変異の評価は現在検討中である。

4. 沖縄県での遺伝子型

東南アジアを中心として北京ファミリーと称されるある特定のバンドパターン群を持った遺伝子型の菌株が蔓延していることが報告されている。この遺伝子型は IS*6110* のパターンは個々の株で多少異なるが、Spoligotyping パターンが同一であるという特徴である。沖縄県で分離された結核菌株の 70%以上が北京ファミリーに属し、この割合は他の国に比べて高い。また、全国から依頼された集団発生・家族内感染・職場内感染・院内感染の菌株も、ある特定の北京遺伝子型に属した菌が 70%以上も存在しており、この型の株は感染力が強い株であることを示唆する。なお、米国で起きた集団発生で検出された W 株は北京遺伝子型に属している。

5. 結核菌と *M.bovis* BCG との鑑別

BCG 接種後のリンパ節腫脹や膀胱癌の免疫療法後の患部より得られた抗酸菌の鑑別は臨床医学上重要である。*M.bovis* BCG Tokyo 株は IS*6110* のバンドを 1.5kpb と 1.7kpb に 2 本保有することから分別可能であるが、近年 IS*6110* のバンドが 1 本付加した株が見出された。この場合、EB や TCH 培地での鑑別、spoligotyping での分別、MPTR 部位の塩基配列内の塩基置換を併用して分別すべきである。

〈会　長　講　演〉

結　核　と　社　会

（結核予防会結核研究所）森　　亨

会長講演

結核と社会

森　亨（結核予防会結核研究所）

健康問題一般がそうである以上に結核が社会と密接に関わっている、あるいはそれが明瞭に見え易いということは古くから広く受け入れられている。これに関する全般的で厳密な分析は今後の私の課題としておき、今回は結核対策と結核研究という２つの観点からこの点を自由に総括し、多少の問題的を試みたい。

まず社会と結核の関連を「健康問題における社会的不平等のひとつ」と捉え、その実態と解釈を試みる。

実態に関して、グローバルには南北格差をはじめとして、発展途上世界内部や最近の旧東欧諸国、さらにいくつかの欧米の社会的不平等の状況はよく知られている。世界の官民の結核予防・国際協力団体の集合体であるStop TB Partnershipは2002年の世界結核デーの標語を”Stop TB, Fight Poverty”と定めた。これは、グローバルに結核は社会の貧困の原因および結果であり、開発の大きな障害である、これに対し政府が適切な対応を怠ってきた、また適切な国際援助が行われてこなかった、そして正しい方法で行えば結核対策に対する投資は非常に対費用効果的である、などの認識にたつスローガンである。さらに各地でもう一つの貧困病であるHIVが結核と結合して、さらに手強い貧困病を作っていることも明らかにされつつある。

日本でも戦前の「女工と結核」などにみるように、結核を貧困や社会的に不利な立場に結びつける見方は浸透していて、戦後の新しい結核対策にもごく自然にそれが反映されている。しかし「亡国病」にみられるように貧富や身分を問わずにかかる病気という考えや、「結核ロマンチシズム」のような見方も一方にはあり、ともすれば結核への社会的要因の関与についての認識は曇らされがちだった点も否めない。

しかし最近はホームレスの結核としてこの問題がいささかどぎつい形で急浮上してきた。男性の30歳～59歳の結核新登録患者で職業が無職、そして医療費支払い区分が「生活保護」（または保護申請中）の者の割合は1987年５％から1999年11％になった。特に13大都市では1999年20％（他の地域では5％）である。さらに彼ら治療成績はきわめて悪く、多くの都市で死亡率20％以上、治療成功率50％以下という状況である（であった）。しかしより注目すべきはホームレスまで至らない、より広範・軽度の貧困者あるいは社会的に不利な条件にある人々（これを私はときに「健康管理の機会に恵まれない人々」と呼ぶが、これには特定の見方が込められてしまっている）への結核の沈殿の可能性である。これは「一億総中流階級国家」日本ではより見えにくい問題であるが、より広範に広がっている社会的不平等として認識する必要があると思う。そうした問題発見への糸口として、患者の職業分類「接客業」での患者の明白な増加、男女の（とくに中年以降）での罹患率格差の増大、都市の比較的若人口での高罹患率等々がある。

この現象はどう解釈・説明しうるか。英国の階級間健康不平等を政府機関として明らかにしたBlack Reportの分析を一部援用して以下のような仮説を設定し、これまでの研究を点検した。この検討のなかで結核のあたらしい基礎的および疫学的な研究への課題と対策立案への手がかりが多く提起されよう。

①格差は見せかけ？　統計の精度の問題。届出や患者要因把握の偏り（例. 同一患者が何度も登録されている. 人口動態の「結核死」の65％しか登録で把握されていない可能がある.）。

②自然的・社会的選択　生来体力（自然免疫？）の弱い人が社会経済的にも弱い立場に吹きだまる。結核に対する自然抵抗性とその規定要因（遺伝因子）と他の「体力」因子との関連はどうか？性差については？

③居住環境・生活条件が感染を増やす　古典疫学的及び分子疫学的な証明.

④厳しい生活条件が発病を促進する　栄養、ストレス、アルコール依存などの免疫に及ぼす影響.

⑤行動学的要因　受診の遅れ、不規則治療の本人・周囲への影響、薬剤耐性結核の実態など（①～④と絡絡）.

対策は統計の精度向上、ハイリスク者の健康診断・早期受診の機会増加、治療管理の徹底、化学予防の導入などが考えられるが、その具体的な実施方法の実践と展開こそが今後の日本の結核対策の鍵である。

Email：tmori@jata.or.jp

〈平成14年度学会賞〉

〈今村賞受賞記念講演〉

Ⅰ．結核菌感染におけるサイトカインの役割に関する研究

（結核予防会結核研究所）菅　原　　勇

Ⅱ．結核患者発見の遅れの研究

（国立療養所千葉東病院呼吸器科）佐々木　結　花

今村賞受賞記念講演 I

結核菌感染におけるサイトカインの役割に関する研究

菅原　勇　（結核予防会結核研究所）

結核菌で刺激された肺組織中の単核細胞はサイトカインを分泌し、慢性特異性炎症である結核の病像を複雑にしている。結核菌が肺に感染すると、一定の割合で発病し滲出性炎—繁殖性炎—増殖性炎のパターンを形成する。繁殖性炎と増殖性炎について種々の研究報告がなされているが滲出性炎—繁殖性炎に至る病態については不明の点が多い。ヒト結核の診断が下された時、すでに繁殖性炎、増殖性炎になっているからである。結核に対する新規の治療法を見つけるためには、結核の初期病変の分子病理学的理解が必須である。本講演では、結核の初期病変にサイトカインが、どのように関与しているかを IFN-γ, TNF-α を例にして解説する。

（1） 結核の発病には IFN-γ, TNF-α が重要である。

IFN-γ, TNF-αをそれぞれ欠損したマウスに毒性の強い結核菌（黒野株）で吸入感染を施行したところ、結核菌誘導肉芽腫が誘導されずに多発性壊死病変が誘導された。灰白色の小結節でヒトの粟粒結核に対応すると考えられる。これらの病変から RNA を抽出し、IFN-γ, TNF-α以外の主要なサイトカイン mRNA 発現を調べても野生マウスと、発現レベルに有意差がなかったので IFN-γ, TNF-α単独欠損で非常に重篤な結核病変を引き起こすことが明らかになった。IFN-γ, TNF-αが肺胞マクロファージを刺激し、一酸化窒素(NO)を産生させて結核菌を殺すと考えられる。事実、IFN-γ, TNF-α欠損マウス由来肺胞マクロファージを単離して結核菌を加えても NO がほとんど産生されないことが証明できた。結核菌感染における TNF-αの重要性については、TNF-α欠損マウスを用いて我々が、初めて証明した。

（2） IFN-γ欠損マウスに少量の BCG Pasteur を吸入感染させると、初期空洞結核が誘導でき、ヒト結核に類似する。通常のマウスを用いて結核を誘導すると肉芽腫はできるが中心性壊死を欠いている。空洞性結核も誘導できないという弱点があった。このマウス結核研究における難点を克服すべく、我々は、IFN-γ欠損マウスに 10,000cfu の少量 BCG Pasteur を感染させて長期間経過観察したところ、中心性壊死を伴う肉芽腫が作製できた。膠原線維に囲まれた初期結核空洞をも認めた。繁殖性炎の段階にある肉芽腫に、ヒト結核で認められる Langhans 型多核巨細胞も認められた。多核巨細胞が形成される機序は不明である。IFN-γ欠損マウスに結核菌を感染させたときに認められたが、TNF-α, IL-1, IL-18 欠損マウスに結核菌を感染させたとき、多核巨細胞は認められなかった。多核巨細胞形成には IFN-γの低下が関係することは確かである。このように、IFN-γ欠損マウスを用いればヒト結核と類似した病変を誘導できる。

（3）動物実験と臨床医学との関連

以上述べてきた所見は、臨床の現場での結核に有用な情報を与えてくれるのか。答えはイエスである。以前に、私は、進行性活動性結核患者血清中の IFN-γ レベルが低下するのを報告している。IFN-γ 受容体欠損患者で結核が重篤化するので、IFN-γ はヒト結核でも重要である。慢性関節リウマチ、クローン病の治療に使用されるヒト型化抗 TNF-α 中和抗体をうち続けると結核が発症しやすいとの報告がある。従って IFN-γ, TNF-α は、ヒト結核に非常に重要で、マウス結核実験の知見を生かすことができる。このように、動物研究と臨床研究が相俟って結核の診断、治療に貢献できる。

E-mail:sugawara@jata.or.jp

今村賞受賞記念講演Ⅱ

結核患者発見の遅れの研究

佐々木結花（国立療養所千葉東病院呼吸器科）

結核罹患率が増加に転じ結核集団感染事例が多数報告され、肺結核患者発見の遅れの期間がしばしば長期に及ぶことが指摘されている。肺結核患者発見の遅れの現状を検討し問題点を明らかにすることによりさらなる感染の拡大を防ぐことが可能となり、結核対策上有益であると考えられる。そこで、有症状受診症例、他疾患治療中発見された症例、気管・気管支結核症例、広汎空洞型肺結核症例における患者発見の遅れの現状、遅れの原因について検討を行った。

1. 発見の遅れの現状

結核発生動向調査にて報告されている肺結核活動性患者の受診、診断の遅れは1990年代はほぼ横ばいである。しかし、当院自験例の、受診の遅れが2月未満の患者は1988年から1992年に治療した症例において68％、1997年は46％と悪化し、診断の遅れが1月未満である患者は1988年から1992年に治療した症例では56％、1997年は31％と悪化しており、肺結核患者の発見の遅れの期間は長期化していた。

2. 有症状受診した肺結核患者における発見の遅れ

平成9年に当院に入院治療した肺結核患者236例中有症状にて医療機関を受診した118例について、受診、診断の遅れについて検討した。各遅れの期間は、受診の遅れは50％値では21.0日、80％値では71.7日、診断の遅れは、50％値で7.2日、80％値で48.0日と、発見の遅れの期間が長期であった症例が存在した。特に、診断に4週間要した初回治療例25例の診断の遅れの原因を検討したところ、胸部画像検査施行の遅れ11例、胸部異常影指摘後喀痰検査施行の遅れ8例、患者の受診の遅れ2例、その他4例であり、検査施行の遅れ、特に喀痰検査施行の遅れが診断の遅れの主たる原因であることが明らかであった。

3. 他疾患治療中肺結核を発症した症例における発見の遅れ

平成9年に当院に入院治療した肺結核患者236例中結核以外の疾患にて医療機関を受診していた49例について発見の遅れを検討した。なお、発見の遅れの期間は「喀痰あるいは咳嗽の自覚から診断までの期間」とした。対象49例の原疾患は、糖尿病24例、高血圧13例、脳血管障害後遺症10例、悪性腫瘍5例、膠原病3例、気管支喘息3例、その他19例（重複あり）であった。発見の遅れの期間は9.5±12.0週、50％発見日37.5日であった。これらの症例が当院に肺結核として紹介された根拠は、喀痰塗抹陽性30例、画像所見のみ7例、喀痰核酸増幅法陽性5例、気管支鏡検体菌陽性3例、胃液菌陽性1例と、喀痰検査施行が早期であれば発見の遅れが短縮された症例が多数であったと考えられた。

4. 気管・気管支結核症例における発見の遅れ

平成6年から平成10年までの5年間に気管支鏡にて診断した気管・気管支結核症例22例について発見の遅れを検討した。結核発見動機は有症状受診21例、検診発見1例であった。有症状受診例の受診、診断の遅れの期間は、50％受診日14日、50％診断日145日と、診断の遅れが長期であった。診断の遅れがほとんど認められない3例を除いた18例の診断の遅れの原因は、気管支喘息として治療12例、胸部画像所見で異常を指摘後喀痰検査の遅れ6例であり、喀痰抗酸菌検査が遅れたため他疾患と診断され結核発見が遅れたと考えられた。

5. 広汎空洞型肺結核症例における発見の遅れ

昭和62年から平成10年までに当院に入院した広汎空洞型肺結核患者95例中有症状受診した81例の発見の遅れを検討した。受診の遅れの期間は5.4±5.0ヶ月、診断の遅れの期間は0.3±0.9ヶ月と、受診の遅れが極めて長期であったことが重症化の原因と考えられた。81例中19例（23.5％）が結核死していた。

まとめ：肺結核患者の診断の遅れの原因は検査施行の遅れであり、特に喀痰検査の遅れが主たる要因であった。呼吸器症状を有する患者に対しては、画像所見のみで診断するのではなく喀痰検査を積極的に実施することが重要である。病状の重症化は患者の受診の遅れが主たる原因であり、国民へ早期受診を啓発し続けることは重要と考えられた。

〈ランチタイムレクチャー〉

Ⅰ．都市問題としての結核とその対策

（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座）高鳥毛　敏　雄

Ⅱ．結核の医学的リスク要因と対策

（国立療養所千葉東病院呼吸器科）山　岸　文　雄

ランチタイムレクチャーI

都市問題としての結核とその対策

高鳥毛　敏雄（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座）

結核菌の生活環は人から人への感染によって保たれ、人々が密集する都市空間は結核のまん延の格好の状況を提供する。社会制度が未整備の時期には、結核の社会的蔓延は産業化、都市化の進展にともない都市部で醸成され、発生患者は結核処女地の農村部に環流したことにより大流行に発展した。戦後、生活（居住）環境および労働者施策、公衆衛生体制の拡充にともない都市部で発症した患者の農村部への流入が弱まり、全国的な蔓延状況が都市の問題に限局してきているのが最近の傾向と考えられる。

都市と言ってもその特徴、特性には多様性が大きく、地方の政治経済の中心地域、大都市圏の周辺地域の都市は社会的に比較的安定した人々で構成されている状況にあり、結核が大きな課題となっていないところも多い。わが国の産業・経済の拠点である東京、大阪、名古屋、神戸、横浜、川崎などの大都市はその中に包含している人々の社会的属性の多様性が大きく、今日においても結核対策に課題を有する人々が比較的多い状況にある。新興の政令指定都市は市域が大きく、市域を単位とした結核対策の推進が可能であるが、東京、大阪の都市は人の活動範囲は自治体の範囲をはるかに越えている状況にあり結核対策の推進にあたっては関連する自治体が一体となった「Health Action Zone」「Strategic Health Authority」「Local Strategic Partnership」といった英国で進められている保健対策の推進体制の見直しも参考とすべきと考えられる。 大阪都市圏は東京都市圏よりも狭い圏域ではあるが、圏内には指定都市、中核市、政令市が存在し、都市圏を単位とした結核対策を調整する Authority が不明瞭な状況にある。

以下に、大阪市の疫学状況の検討内容をもとに今後の都市問題の中の結核対策について考えてみた。

大阪市の罹患率低下速度鈍化の構造

大阪市 24 行政区を類型化してみると、一貫して低下傾向が継続している地域が存在している一方、低下傾向が乏しいか上昇傾向に転じている地域が存在している。後者の区の動向が市全体の罹患率の低下速度を鈍化させている大きな要因となっていた。

罹患率の鈍化時期と保健体制

罹患率が高い区、低い区でも罹患率の同水準の低下速度できていたものが 1983 年から格差が拡大する状況となっていた。1982 年は老人保健法が成立し、政令指定都市の保健所事業に老人保健事業が付け加わり、地域住民（安定生活者）を強く意識した保健事業の推進強化がはじめられ、結核対策の上では RFP を含む標準化学療法が普及しはじめた時期である。罹患率が改善しない区の特徴は不安定（就労）労働（雇用）者が多い地域と総括できる。このことは、不特定多数の人々に対処するといった公衆衛生対策、体制が弱体化してきたことが罹患率の鈍化に大きく影響してきたことが示唆された。

罹患率低下速度が鈍化した年齢階層

罹患率の減少率は 50-69 歳で鈍化し、50-69 歳の患者の全体に占める割合が 1978-82 期から 1993-97 期にかけて 34.5%から 46.9%と上昇していた。

特定地域の結核高罹患率の構造

特定２区の年齢階級別罹患率は 40-69 歳代の年齢層で顕著に高く 70 歳以上となると罹患率が大幅に低くなるパターンであった。感染症疫学のフロスト効果とは矛盾するものであり、これには人の特殊な流入、集積現象が関与していることが示唆され、年齢による生物学的因子によるものではなく社会的要因が大きく関与して生じている現象と考えられた。

都市の結核問題を克服するには、一つには都市を構成する人々の現実に対応できる公衆衛生体制の強化が最も重要な要素である。大都市において近年、結核に対する保健所機能の強化が図られていることは大いに評価される。しかし都市圏域を考えた推進体制の構築には課題がある。二つには結核は感染症であると考えた対策の強化を図る必要がある。高度に蔓延した地域においては菌株情報を重視した感染のメカニズムの解明も必要である。また排菌患者に対して社会をあげた治療の徹底が必要であり、そのために患者の生活圏域を単位とした医療機関と保健所が協力・連携した患者の治療支援体制（DOTS）とその評価（PRA）システムの構築が不可欠である。

E-mail Address： tori@pbhel.med.osaka-u.ac.jp

ランチタイムレクチャーⅡ

結核の医学的リスク要因と対策

山岸　文雄（国療千葉東病院呼吸器科）

結核の発病要因は局所における菌量または毒力と、宿主の細胞生免疫とのバランスによる。宿主側の要因として過労、低栄養、高齢、免疫抑制、消耗性疾患の有無などがある。結核の高蔓延状況が改善された今日、最近の結核発病は特別な問題を持っている人達に集中する傾向がある。結核患者に接触して最近感染を受けた者、住所不定者や日雇い労働者、外国人労働者などの社会・経済的弱者、糖尿病や悪性腫瘍、副腎皮質ステロイド剤投与例などの免疫抑制宿主などがあげられる。一方、わが国における結核罹患率は高齢者ほど高く、新登録結核患者の半数以上が60歳以上の高齢者であり高齢者対策は重要である。そこで医学的リスク要因として免疫抑制宿主と高齢者を取り上げ、その実態および対策について解説を行う。

1．免疫抑制宿主

1）．糖尿病

肺結核患者における糖尿病合併頻度は高く、当院での1987年から98年までの12年間における合併例頻度は14.1％であり、最近増加傾向が認められた。また職員約32,000人の事業所からの報告では、糖尿病である職員からの結核発病率と、糖尿病でない職員からの結核発病率を比較した結果、糖尿病の結核発病に対する相対危険率は 5.7倍と高率であるとされ結核発病における糖尿病の存在は重要である。

一方、糖尿病の治療が先行していた初回治療肺結核患者が、定期的に胸部X線検査を受けていたのはわずか26％にすぎず、糖尿病患者の診療を行う医師の多くは、結核を意識していないことが判明した。

また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のうち、過去の胸部X線写真で治癒所見を認めるものも多く、肺結核発病前に化学予防を行っていれば、結核発病を防止できた可能性が考えられた。

以上より糖尿病患者では、肺結核の早期発見のため、定期的および有症状時の胸部X線検査は必要である。また糖尿病患者において胸部X線写真で結核治癒所見が認められ、かつ結核治療歴がない場合には、化学予防を考慮する必要があると考えられた。

2）．副腎皮質ステロイド剤投与例

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は15例であった。結核発病時の副腎皮質ステロイド剤投与量は、プレドニゾロン1日10mg以上のものは12例であり、INHを投与されていた症例はなかった。

肺癌：昭和63年から10年間に当院で入院治療を行った肺癌合併肺結核症例のうち、肺癌治療が肺結核発症より先行したのは12例であった。このうち、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 6例で、初期投与量はプレドニゾロンで30～60mgであった。

膠原病および肺癌症例で、副腎皮質ステロイド剤の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。

2．高齢者

新登録結核患者に占める高齢者の割合は高く、罹患率も高齢者ほど高いこと、また今後人口の高齢化が更に進むという状況下で、高齢者の結核患者の増加が危惧されている。2000年 7月に結核緊急対策検討班より、高齢者への対策を強化し、感染性を有する結核患者の減少を図ることを目的として報告書が出された。具体的な対策としては症状がある者の早期発見と、症状がない者の早期発見（定期検診）、および発病予防があげられている。有症状時の早期発見では、喀痰検査の重視、医療機関等の受診機会の活用、発病高危険群としての認識の普及啓発が、また定期検診では施設等入居者、若年者と同居する者、胸部X線検査による検診が困難な者への確実な検診の実施が強調された。また既感染者からの結核発病防止のためのINHの化学予防が一定の基準を設けて行うように提言された。

E-mail：yamagisf@chibae.hosp.go.jp

〈教　育　講　演〉

Ⅰ－１．非結核性抗酸菌症の診断と治療

（国立療養所東京病院臨床研究部）倉　島　篤　行

Ⅰ－２．多剤耐性結核の治療

（結核予防会複十字病院）中　島　由　槻

Ⅱ－１．HIV感染と結核の病理

（国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部）中　田　　光

Ⅱ－２．HIV感染者における結核

（国立療養所東京病院呼吸器科）永　井　英　明

Ⅲ－１．結核対策と医療技術評価―がん対策と比較して―

（大阪府立成人病センター調査部）大　島　　明

Ⅲ－２．結核による呼吸不全対策

（国立療養所東京病院呼吸器科）町　田　和　子

教育講演Ⅰ－1

非結核性抗酸菌症の診断と治療

倉島篤行（国立療養所東京病院臨床研究部）

非結核性抗酸菌は80種以上の菌種を数えるが、世界各国や地域での菌種頻度はかなり異なっている。しかし *Mycobacterium avium complex*(*MAC*)はいずれの国でも最も頻度が高く、わが国においても非結核性抗酸菌症の7割以上を占め、臨床的にも最も対応を迫られている菌種と言える。非結核性抗酸菌は環境中に広く存在し、本症の発病には環境要因は重要と考えられるが、環境中の系統的な検索はまだ十分には行われていない。また本症発病には何らかの宿主要因が関係することも想定される。HIV陰性の全身散布性非結核性抗酸菌症の個々の事例の精細な研究からIFN－γ受容体やIL－12受容体、STAT1遺伝子の変異など抗酸菌防御免疫における必要不可欠な因子が明らかにされつつあり、国際的には抗酸菌症感受性候補因子を求めた大規模な家系研究が行われているが明確な結論は未だ得られていない。我々の当面する非結核性抗酸菌肺感染症の究明には更に肺局所防御因子の検討も不可欠と考えられるが、これらも未解明である。診断については、現在わが国では1985年に提示された国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準が主に使われてきたが、1997年に米国胸部疾患学会は呼吸器非結核性抗酸菌症の新しい診断基準を発表し、現行のわが国の診断基準も、この間の診断技術の発展や国際的な整合性なども考慮した更新を要請されている。治療は最も困難な分野である。1990年の米国胸部疾患学会の非結核性抗酸菌症治療ガイドラインでは、*M. kansasii* 症を除き現行の結核菌用の感受性検査は、非結核性抗酸菌症の場合役に立たないどころか、するべきではないとし、非結核性抗酸菌症治療での薬剤選択は、菌種ごとに蓄積された臨床経験に頼るしかないことを強調している。しかし、1990年以降、全世界的にAIDS末期の全身散布性MAC感染症の蔓延とこれに対する治療研究が進展した。全身散布性MAC感染症の場合は、血液中の菌の定量評価が可能であり、従って化学療法の正確な評価も可能であり、この中からMAC感染症に対してnew macloridеであるクラリスロマイシン(CAM)等の高い有用性がクローズアップされてきた。今日、CAMを中心とした多剤併用療法が肺MAC症の標準的治療となっているが、肺非結核性抗酸菌症治療特有の困難さがあり、国際的にも無作為対照比較試験などに基づいたevidenceは確立されていず、empiric therapyが行われているのが現状である。

krsm@tokyo.hosp.go.jp

教育講演Ⅰ－2

多剤耐性結核の治療

中島由槻（結核予防会複十字病院）

近年結核に対するINH・RFP・PZAを中心とする短期強化化学療法の導入とその治療成績の向上の中で、多剤耐性結核(少なくともINH・RFP両剤耐性の結核)の増加が指摘され、それへの対応が緊急の課題となってきている。多剤耐性結核菌は、大部分が何らかの理由で化学療法が失敗したと云う意味でman madeの結核菌であり、「それを作らない」事が最大の治療と言えるが、ここではINH・RFP両剤耐性と判明した結核症の治療について、平成10年度・11年度厚生科学研究補助金による「多剤耐性結核の集学的治療体制確立に関する研究(分担研究者:中島由槻)」により提案された、「多剤耐性結核診療のガイドライン(案)」をもとに述べる。多剤耐性結核の疫学的現況1997年の療研研究結果では初回治療例の0.8%、再治療例の19.7%が多剤耐性結核であった。1999年新登録痰塗抹陽性肺結核患者を例に取ると、初回治療12909例、再治療1573例であり、その中に約410例の多剤耐性結核患者が含まれ、その3/4は再治療例と推定される。このように多剤耐性結核患者に占める再治療例の意義付けは極めて大きいと言えよう。

②詳細な薬歴調査と薬剤感受性検査結果の確認

多剤耐性結核と判明した場合、初回治療例では、感染源患者の結核菌薬剤感受性検査結果を知ることは、とりあえず全抗結核薬の正式な薬剤感受性結果が得られるまでの化学寮法の処方を決める参考になる。再治療例では、過去の使用抗結核薬とその使用期間、そして副作用の発現を知ることは、使用薬剤の選択および新しい抗結核薬の処方が妥当か否かを決定するのに、極めて重要である。さらに前回治療の際確認された結核菌の薬剤感受性結果も必要な情報である。

次に有効な抗結核薬の選択のためには、現結核菌検体の薬剤感受性試験は必須である。そのためには結核菌検体の採取のために最大限の努力をすべきであるし、薬剤感受性試験も主要4剤のみに留まらず、10剤に加えてPZAの感受性も確認し、ニューキノロン製剤のMICも参考にすべきである。PZAの感受性試験については結核病学会より指針が出ているが、平成12年10月から1年間に複十字病院に入院した多剤耐性肺結核患者36例のうち、検索し得た30例中13例(43%)がPZA耐性であったことを見ると、近年PZA耐性例の増加があることを念頭に置く必要がある。

③内科療法

多剤耐性結核と判明した時点で、化学療法の処方を全面的に変更すべきである。すなわち薬剤感受性検査の結果と過去の使用歴を参考に、有効な抗結核薬を抗菌力の強い順に少なくとも3剤以上、通常4剤－5剤を使用する処方に一期的に切り替えなければならない。この際ニューキノロン製剤はINH,RFP,SM,PZA,THの次に抗菌力を有する薬剤と評価されている。また感受性と判定されてもすでに長期間使用されていた薬剤はあまり効果を期待できないので、類似した抗菌力を有する未使用の有効薬があれば、そちらの使用を優先させる。多剤耐性結核に対する化学療法で絶対に避けるべきことは、それまでの無効な処方に有効薬を1剤ずつ追加していくことである。これは単剤治療と同じ効果となり、新たな耐性を獲得させるだけである。治療期間に関しては、疫学的には確認されていないが、一般的には排菌が停止してから18－24ヶ間の治療継続が勧められている。多剤耐性肺結核に対する内科療法の成功率は50－75%と報告されている。

④外科療法

内科療法で排菌停止が得られない例、排菌が停止しても壁の厚い空洞遺残例などは外科療法の対象になる。多剤耐性肺結核に対する、主として空洞性病巣を対象とした肺切除術の成功率は80－95%であり、胸郭成形等空洞虚脱術、空洞切開術の有効性も報告されている。肺切除術の適応は、1)空洞性病巣が切除可能範囲内にある、2)心肺機能が切除に耐えられる、3)使用可能有効薬が多く残っている、を原則とするが、10mm程度以下の結核結節は切除対象として無視し得るし、現在は両側肺病巣の切除も行われ、その適応は拡大しつつある。術前に2－3ヶ月、術後に1－2年の有効薬による化学療法が必要である。多剤耐性肺結核に対する外科療法・肺切除は、あくまでも主たる排菌源である空洞性病巣を切除し、残存小病巣は弱い抗結核薬で叩く、という集学的治療の一手段として位置づけられる。

(Email:yutsuki-@ka2.so-net.ne.jp)

教育講演Ⅱ－1

HIV感染と結核の病理

中田　光　（国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部）

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、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細胞の活性化がおこり、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フォ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-kBの核内移行とC/EBPβの核からの消失がおこり、プロウイルス上のLTRにNF-kB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、徐徐に減少させる。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、かつ治療しない限り、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ろう。この仮説を検証するためにHIV/結核重感染の病巣部を病理学的に検討し、細胞相と上記転写 因子の発現の関係について調査している。剖検3例、生検2例の予備的な検討では、進行したエイズ合併結核の結核病巣部は類上皮細胞の形成不全がみられ，類上皮を形成するマクロファージの融合が弱く、類上皮細胞間にCD8T細胞の浸潤が見られるが、CD4細胞浸潤はほとんど見られなかった。また、非HIVの結核病巣部に比べ、進行したエイズ合併結核の類上皮細胞は、NF-kB の発現が弱い。C/EBPβの発現も見られなかった。これらの病巣部では、夥しい抗酸菌が認められるが、HIV抗原の発現をみることは困難で、エイズ合併結核による炎症の終末像と言えるのかも知れない。

knak@ri.imcj.go.jp

教育講演Ⅱ－2

HIV感染者における結核

永井英明（国立療養所東京病院呼吸器科）

日本では2001年1月末までに148例の結核を合併したHIV感染者が確認されており，当院でも両者合併例は1992年以来33例を数えている．

HIVはおもにCD4陽性Tリンパ球に感染し、その細胞数が極端に減少することにより重篤な細胞性免疫障害が生じる。CD4陽性Tリンパ球の障害はさらにマクロファージ機能の障害をもたらす。結核の感染防御に最も重要な働きを示すのは，CD4陽性Tリンパ球とマクロファージである．したがって，これらの細胞の機能障害が生じるHIV感染症では結核に感染し発病しやすい．エイズ患者の結核発病の危険性は非HIV感染者の170倍とされている．このように細胞性免疫が低下した状態で結核を発病すると，肉芽腫の形成不全，結核菌の抑制不全，大量の結核菌による頻回の再燃，局所リンパ節への波及（肺門，縦隔リンパ節），血行性の全身播種が起こりうる．この場合，乾酪性壊死と空洞形成は起こりにくくなり，ツベルクリン反応（ツ反応）はしばしば偽陰性となる．

臨床的な検討によると結核の合併はHIV感染症の経過に悪影響をおよぼすといわれており，HIV感染症の予後不良因子である．

結核菌はエイズに合併する日和見感染症を引き起こす病原体の中では強毒性のため，結核は早期(CD4陽性Tリンパ球数 300～400/μl)から合併しやすい．症状は，発熱，倦怠感，体重減少，盗汗，咳嗽，喀痰などで，非HIV感染者の結核と同様であるが，他の日和見感染症にもみられる症状である．進行が速い場合があるので早期発見が重要である．

胸部X線写真では，免疫能が比較的保たれている時期では，肺尖部に空洞形成を伴う典型的な像を呈する．しかし，免疫能が低下した時期では，下葉の病変，非空洞形成，肺門・縦隔のリンパ節腫脹，粟粒影など非典型像を認めるようになる．また，肺外結核の合併頻度も高い．当院におけるHIV感染症合併結核例におけるCD4陽性Tリンパ球数をみると粟粒結核（21例）では71.1±92.6（2－391）/μl，肺結核（7例）では183±166（23－423）/μlと，粟粒結核症例の方が明らかに免疫能が低下していた．

感受性菌であれば，非HIV感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する．治療法としては，INH，RFP，PZA，EB（あるいはSM）の4剤を2ヵ月間投与し，その後INH，RFPを4カ月継続して，全治療期間を6カ月とする，いわゆる短期療法でよいとされている．しかし，臨床的に効果の遅い症例や3カ月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では治療期間を延長すべきである．多剤耐性結核菌の場合はきわめて予後不良である．

抗HIV薬であるプロテアーゼ阻害薬と非核酸系逆転写酵素阻害薬は，RFPとの併用は禁忌とされていた．RFPは肝臓のP-450 cytochrome oxidasesを強力に誘導し併用薬剤の代謝を亢進させ，その血中濃度を著しく低下させるからである．結核の治療中に上記2系統の薬剤を開始する場合は、RFPを同じリファマイシン誘導体であるrifabutinに変更する．RifabutinはRFPに比較し，P-450の誘導が弱いからである．この場合用いることができるプロテアーゼ阻害薬はindinavirとnelfinavirのいずれかであり，非核酸系逆転写酵素阻害薬はnevirapine，efavirenzである．しかし，2000年3月，CDCはRFPとritonavir，ritonavir＋saquinavir，efavirenzとの併用を可能としたため選択肢が増えた．この場合，抗HIV薬の血中濃度の測定は必要と思われる．

近年，HIV感染症合併結核に対してプロテアーゼ阻害薬を含む強力な抗HIV療法を行った場合，約2週間後に一過性に発熱や胸部X線写真の悪化を認めるという報告がある．これは抗HIV薬の投与によりCD4陽性Tリンパ球の機能が回復し，一時的に結核菌に対する生体側の反応が高まるためといわれている．抗HIV薬の開始後には注意が必要である．

強力な抗HIV薬による治療（HAART）により，HIV感染症の予後は著明に改善しており，結核合併例の予後も改善している．HAARTをいつから始めるかという点については議論があるが，結核の治療開始後2カ月目以降が望ましいといわれている．

hnagai@tokyo.hosp.go.jp

教育講演Ⅲ－1

結核対策と医療技術評価—がん対策と比較して—

大島　明（大阪府立成人病センター調査部）

国の総力をあげておこなった結核対策の結果、日本の結核死亡率、罹患率は戦後順調に減少してきたが、最近は減少の鈍化が始まり、遂には増加に転じるようになった。また、日本の結核死亡率は欧米諸国に比べてまだまだ高い水準にとどまっている。このため、1999年7月には、厚生大臣から「結核緊急事態宣言」が発せられるに至った。一方、がんの年齢調整死亡率、罹患率をみると、米国などでは、最近、双方とも減少しているのに対して、日本のばあい、男女合計でみると、罹患率は増加、死亡率はほぼ不変である。すなわち、結核対策とがん対策は、どちらとも、現状では所期の成果をあげているとはいえない。これまでの既定路線に沿った取組みを漫然と継続するのでなく、戦略の見直しが迫られていると考える。戦略の見直しにあたっては、根拠に基づく医療（Evidence-based Medicine、EBM）、根拠に基づく保健医療（Evidence-based Healthcare、EBP）の考え方に立ち、ひとつひとつの保健医療技術の効果と効率について評価し、これを総合して見直しという政策決定にむすびつけることが必要である。

ここで、EBM、EBH の考え方の基本を提唱した先駆者として、また、Cochrane Collaboration, Cochrane Library で有名な A. L. Cochrane が 1971 年に著した名著 "Effectiveness and Efficiency" に言及したい。この名著の翻訳は、本学会会長の森　亨先生が、1999年、「効果と効率」という題に「保健と医療の疫学」という副題をつけて出版されたが、Cochrane の主張が今なお何ら色あせてておらず、その多くが今もそのまま通用するのは驚くばかりである。

印象に残る記述は、「有効という証拠がない限り、それは常に無効だと思っておくべきなのである」（第2章）、「非効率の最重要の型はとりもなおさず、有効性のない治療法の使用と有効性のある治療法の不正な使用の組み合わせである」（第5章）、「スクリーニングをする人は、『福音主義的情熱家』である」、「たいていの場合、なんでもかんでも異常を見つけることには価値のあることだとの前提に立つものである」（第5章）などの指摘である。これらの指摘は、現在の日本のがん予防対策にそっくり当てはまると考えるが、結核対策にも当てはまるのではないだろうか。

疫学的な視点がわが国のがん予防対策に生かされなかったために、2 つの大きな社会的損失がもたらされつつある、と私は考えている。そのひとつは、がん検診有効性評価の調査結果が対策の変更に生かされなかったための損失であり、もうひとつは、たばこ対策の立ち遅れによる損失である。

わが国で 1960 年代に胃がん検診が公的サービスとして導入された時期とほぼ同じくして、胃がんの年齢調整死亡率が減少し始めたため、「がん予防の決め手は早期発見・早期治療」との考えが一般の人々だけでなく、保健医療の現場の人たちや公衆衛生の政策立案に携わる人たちに定着した。しかし、1970年代までの胃がん死亡率減少の大きな要因は食生活の変化などに伴う胃がん罹患率の減少であったことは地域がん登録のデータから明らかである。また、原因が不明で、症状が出てからでは有効な治療法がない状況では効能を有する検診もあるが、現実の場面で効果を発揮するには膨大な医療資源を必要とするため、公的サービスに検診を取り入れるには、効能、効果、効率面での評価をきちんとおこなった上で、慎重に対処するべきであるというのが、国際的なコンセンサスである。

日本では、1998年から肺がんがん死亡のトップの座を占めるようになったが、たばこがその原因の大部分であることはすでに明らかであり、欧米先進国では種々のたばこ対策による国民のたばこ離れにともない肺がん罹患率・死亡率の減少という成果をあげていることも明らかになっている。2000年度から開始された「健康日本21」のたばこ分野における「成人喫煙率半減」目標は、たばこ業界などの圧力により撤回されてしまったが、たばこが予防しうる単一で最大の疾病・早死の原因であるとの認識のもとにたばこ問題に正面から取り組むという政府の強い決意を示すためにも、早急に、復活するべきである。

ところで、結核対策の最大の課題は、大都市における日雇い労働者等の不安定生活者の結核への対処である。DOT の有効性が明らかにされている現時点では、結核が不治の病で「大気、安静、栄養」の時代に整備された医療体制や、INH, PAS, SM 治療が主で再発率が高い時代に確立された結核登録制度などを早急に見直し、医療機関と保健所が協力して、患者管理の初期重点化と確実な治療の徹底を可能とする仕組みの整備に重点を移すべきであると考える。

e-mail: oosima-ak@mc.pref.osaka.jp

結核 第77巻 第3号 2002年3月

教育講演Ⅲ－2

結核による呼吸不全対策

町田　和子（国立療養所東京病院呼吸器科）

結核による呼吸不全が論議される場合、一般に結核後遺症に重点が置かれてきた。しかし活動性肺結核に合併した呼吸不全を無視することはできない。特に人工呼吸を要するような重症活動性肺結核は極めて予後が悪く呼吸管理も苦戦を強いられる。短期強化療法の有効性が強調される一方で、治療開始後まもなく死亡する症例も後を絶たない。そこでまず活動性結核に合併した呼吸不全について述べ、次に肺核後遺症の問題を考えることにする。

1）活動性肺結核に合併する呼吸不全

活動性肺結核に合併する呼吸不全には、肺に基礎疾患のない人に起こる急性呼吸不全と慢性呼吸器疾患患者による呼吸不全の急性増悪の２通りがある。前者はⅠ型呼吸不全の形を取り、後者はⅡ型呼吸不全が多い。国立療養所呼吸不全研究会の報告によると、肺結核による呼吸不全群は肺結核後遺症による呼吸不全群と比べて、男が多く、結核発病から呼吸不全発症までの期間は2/3が１年以内であり、死亡率が約４割と高かった。安定期の室内気吸入下のPaO2は16.0%が依然として60Torr以下で、PaCO2は9.3%が60Torrr以上を占めた。こうした低酸素血症例、高二酸化血症例は在宅酸素療法の適応ないし予備軍になると思われた。ところで人工呼吸管理を要した急性呼吸不全（Ⅰ型）の重症結核の予後はきびしく、これは結核そのものが重症（多量排菌、病巣広汎あるいは粟粒結核など）であるほかに低栄養（やせ、低アルブミン血症）などの因子の関与が重要だと思われた。また治療早期の悪化の原因として初期悪化の関与が指摘され、ステロイドが有効とされるが、人工呼吸例の救命率は高くない。一方結核を合併したⅡ型呼吸不全や結核後遺症の人工呼吸例の救命率は極めて高い。これは急性増悪の原因となる肺炎や心不全等に対する治療の奏効によると思われる。

2）結核後遺症に合併する呼吸不全

肺結核後遺症による主な肺機能障害は拘束性換気障害であるが、しばしば閉塞性障害を合併する。肺結核後遺症による呼吸不全の特徴は、結核発病から呼吸不全発症までの期間の長いこと、高二酸化炭素血症や肺高血圧症の合併率の高いことである。急性期および安定期の治療について述べる。

a）急性期の治療

不眠、いらいら、頻脈など急性増悪を疑ったら動脈血ガスで確認する。急性呼吸不全は緊急事態であるという認識に基づいた速やかな治療が重要である。急性呼吸不全（慢性呼吸不全の急性増悪）の原因に対して適切な対策を打ちながら。適切な酸素療法（調節（低流量）酸素療法）を行ない気道の清浄化をはかり呼吸と循環を良好な状態に保つのが原則である．抗菌薬、利尿薬、気管支拡張薬、ステロイドなどの原因に応じた薬物療法は基本である。こうした保存的な治療で改善が見られない時は。人工呼吸の適応となるが、急性増悪時に分泌物の少ない患者で非侵襲的陽圧換気(NPPV)が積極的に実施されるようになってきた。

b）慢性期の治療

慢性期の治療で最も重要なことは、患者及び家族の教育である。①自分の病態の理解（酸素療法の必要性の認識など)、②日常生活の管理（薬物療法と呼吸訓練及び運動療法は基本である。)、③急性増悪時の対応が重点である。気道感染の予防及び早期治療は予後の点からも重要であり、肺炎球菌やインフルエンザの予防接種が勧められる。在宅酸素療法（HOT）は慢性期の治療の要であり、HOTの適応決定と治療の進め方に習熟する必要がある。また患者に対する心理的社会的支援が必要で、介護保険の活用や、訪問看護ステーション、保健所、地域の医師、地域の福祉担当者などとの緊密なネットワークづくりが要求される。

ところで結核後遺症による高度の換気不全に対して、NPPVは有効な治療法であり、患者の予後及びQOLの改善策として今後患者数の急速な増加が期待される。NPPVの適応の選定、NPPV導入手技の確立、マスクの改良、医療スタッフ間の連携や患者指導法の工夫、、在宅での追跡支援が重要で、今後精力的に追及されるべき研究分野である。

sayaka@tokyo.hosp.go.jp

〈シンポジウム〉

Ⅰ．結核対策のブレイクスルー

座長（結核予防会結核研究所）石　川　信　克
座長（山形県村山保健所）阿　彦　忠　之

Ⅱ．結核免疫学の動向と課題

座長（京大医微生物学）光　山　正　雄
座長（国立感染研細胞免疫部）赤　川　清　子

Ⅲ．アジアの結核

座長（結核予防会結核研究所）須　知　雅　史
座長（国立国際医療センター）建　野　正　毅

Ⅳ．困難な条件下での結核治療

座長（久留米大学）力　丸　　徹
座長（国立療養所東埼玉病院）川　城　丈　夫

Ⅴ．新しい結核診断技術とその臨床応用

座長（結核予防会結核研究所）阿　部　千代治
座長（大阪府立羽曳野病院）高　嶋　哲　也

Ⅵ．結核治療の成功のために

座長（東京都八王子保健所）桜　山　豊　夫
座長（結核予防会結核研究所）山　下　武　子

Ⅶ．結核の医学教育

座長（大阪赤十字病院呼吸器内科）網　谷　良　一
座長（金沢医科大学呼吸器内科）栂　　博　久

シンポジウムⅠ

結核対策のブレイクスルー

座長　石川　信克（結核予防会結核研究所）
座長　阿彦　忠之（山形県村山保健所）

現在の結核対策は、昭和26年（1951年）に制定された結核予防法が基本になっている。当時の結核の状況は、国民病に相応しく新登録患者は60万人（人口10万対罹患率698)、結核死亡は10万人(同死亡率110)という高値であった。これに対し50年後の現在は、新登録者数4万人弱(同罹患率31)、死亡者数2600人（同死亡率2）と著しく減少した。この間には結核対策も様々な手直しや改訂がされてきたが、従来の減少が鈍化し増加に転じたことを期に1999年7月には厚生大臣による「結核緊急事態宣言」がなされた。

しかし、近年の疾病像の変化や医療技術の進歩、保健医療制度の変化等に伴い、結核対策も時代のニーズに合ったより適切なあり方が求められている。その認識の下で、厚生労働省厚生科学審議会の感染症分科会結核部会では、平成13年度から結核対策の総合的な見直しに向けた検討が進められ、新しい結核対策の大綱づくりが行われている。本学会総会が開催される頃には、それが示されていることと思われる。本学会にはそれらの作業に直接的または間接的に関わってきた会員も少なくないが、それを実質的に実りあるものとするためには、専門家集団である本学会で広く議論を深める必要がある。

この議論に際しては、必ずしも行政の立場あるいは従来の考え方や法的制度の枠組みにとらわれない自由な発想が必要であろう。結核中まん延状況下での急速な高齢化など、欧米先進諸国が経験していない面も多く、わが国独自の方策を考慮する必要もある。この認識の下で本シンポジウムの企画がなされた。

すべてを網羅することはできないが、予防、診断、治療、患者管理、および対策システムのあり方など幅広い課題が網羅されていると言えよう。演者はそれぞれ、これらの分野で活躍されている専門家であるが、今後の議論をわかす意味で様々な新しい視点を紹介していただけるであろう。

予防方策としては、BCG接種に関して初回接種、再接種の今後のあり方、従来の一律集団接種に対して地域別、個人別接種の考え方などを議論していただく。ツベルクリン反応検査での硬結の意義なども取り上げられる。患者発見方策としては、従来の一律的な定期健康診断（胸部X線撮影等）の効果や効率等を検証しながら見直し案を議論するとともに、定期外健康診断（接触者検診等）や高危険群への選択的健診の意義を論じていただく。治療・患者管理としては、治癒率の向上および耐性化の防止を目指して、日本におけるDOTSの拡大普及の意義が論じられる。対策システムとしては、やや視点を変えて、全国の保健所が再編成され地方分権が強化される動きの中で、あるべき結核対策の方向を論じていただく。最後に本学会では余り論じられてこなかった人権や法的な議論への挑戦がなされる。

ここでの議論が、新しい時代の結核対策を切り開いてゆく突破口になること、近代公衆衛生の理念に沿ってより科学的なevidenceに基づき、また費用対効果の概念に沿って従来の対策を批判的にレビューし、かつ日本社会に合った方向を探る討論がなされることを期待している。

結核 第77巻 第3号 2002年3月

Ⅰ－1

ＢＣＧ接種の方向

高松　勇（大阪府立羽曳野病院小児科）

【初回接種】現在初回接種の目的は髄膜炎や粟粒結核を含む乳幼児の結核症を予防することを目的に実施され、その有効性は米国でのColditzらのMeta-Analysisで「結核性髄膜炎や粟粒結核などの重症結核には70-80%の高い有効性を認め、肺結核は50％発病率が低くなる」とされ、これが現在世界のBCG評価のコンセンサスである。また、副反応は、局所リンパ節腫脹、BCG全身感染、骨炎などの報告があるが、その頻度は極めて低く、健康乳児では、3カ月以上で安全に接種でき、「最も安全な予防接種のひとつ」である。平成12年結核緊急実態調査では、0歳児での初回接種率は、全国的に80%近く、都市部で90%近いと推定され良好な状況であった。一方、全国10地域の針痕数調査では、平均が11.6個(平均針痕数は5.7個−15.5個)であった。今回の調査から考えられる技術評価は、一部の地域ではばらつきが存在し接種技術に改善の余地を残していた。森によると初回接種のバランスシートは、現在の疫学状況では、毎年100万人に接種した場合、約16億円経費を使用し、予防効果は髄膜炎／粟粒結核6-7人，他の結核105-117人，結核死亡2.0-2.3人を防ぎ、副反応は、リンパ節炎7000人，化膿性リンパ節炎100人，骨炎1人，全身性BCG炎＜0.1人であるという。

1975年に初回接種を中止したSwedenの経験では、我国の現在の罹患率よりも低い外国人を親に持つ小児において中止後に小児結核の発生が約15倍に増加している。我国の現状では初回接種は未だ中止は困難である。

小児結核患者の動向は、1980年代後半、小児結核発生（最も多い患者発生件数区分）は1県あたり10～19名であったが、1990年以降は2～4名という県が最も多くなっている。1991年には初めて小児結核発生ゼロの県が現れ、2000年にはゼロの県が9、1名の県が8を数えるまでになった。他方近畿圏や関東圏などの大都市周辺地域では小児結核患者数は未だ順調には減少していない。従って、大都市部周辺地域で重点的に初回接種の継続が必要である。一方、小児結核患者数が低い地域ではBCG接種は現状で十分であり、感染源の治療と周辺の接種者検診の徹底に対策の重点が存在する。

【再接種】再接種は、カバーするのが小学校から中学高校、若年成人領域であり、主に肺結核の予防が目的である。また、効果に関しては、厳密には効果を認める研究はなく、一方逆に効果が無いと言う決定的研究も無いのも事実である。しかし、再接種政策を支持する積極的根拠は見当たらない。副反応は少数であるが、潰瘍、瘢痕、ケロイド等の接種局所の強い反応が報告されている。WHOは1995年、BCGに関する声明を出し①「結核罹患率,有病率の高い国では出生後できるだけ早い時期の新生児、遅くとも0歳のうちに接種を行う」、②「再接種者選択の指標にツベルクリン反応(以下ツ反と略す)陰性が使用されているが、再接種者の決定にツ反は使用するべきでない」、③「再接種の有効性を指示する根拠はないので再接種は勧められず,再接種を3回以上繰り返すことはいかなる人にも勧められない」としており、世界の流れは再接種に対して否定的である。

再接種時のメリットは初回接種の漏れ者への対応として考えるとその効果は大きくない。一方、デメリットは、接種に伴う副反応、中学校で強いツ反を示す者が多くを占め不要な精検者や化学予防適応者の増加への懸念、ツ反で結核感染を診断することへの障害などである。この点外国からは、「再接種を廃止した場合、BCG接種を0歳児に1回だけ行なうとすれば、5歳をこえればBCG既接種者でも結核感染の診断は可能である」と言う報告が存在する。ただし、この場合の判定は硬結であり、わが国でもツ反診断精度の向上に関して追試が必要である。

再接種は現状ではデメリットのほうがメリットよりも大きいと考えられ、早急に見直しを行い早い時期に中止すべきである。その際に、学校での患者増加への懸念は患者発見時の接触者検診の徹底で解決を図ることが可能であろう。さらに、小児集団に対して一律にBCGを接種してきた集団的対策から、一人患者が発生すれば感染源とその周囲への対策を徹底することに重点が移行してきていることを確認しなければならない。すなわち、①感染源である成人の結核対策の強化、②小児結核対策の充実、③学校での定期外検診の徹底、④国民に対して家族検診、接触者検診の必要性のキャンペーンを実施すること等が一層求められる。

E-mail : isamu-t@hbk.pref.osaka.jp

/I－2

患者発見の課題

増山 英則（結核予防会第一健康相談所）

①結核定期胸部健診の現状と問題点

結核の罹患率の減少により住民健診での活動性結核発見率が1970年頃の0.1%から0.016%へと激減し定期健診全体でみても、患者発見率は0.0069%と低くこのまま19才以上の者全員の年一回の健診を継続すればその正当性を主張することは難しい。西ドイツ、あるいはイギリスでは発見率が0.04%、または、0.02%を割ると健診を正当化できないと結論された。また別の視点でみると、1998年の各都道府県新規結核登録患者のうち、78%が症状出現による医療機関発見であった。一方年代別に見ると、職域健診では職域健診全体での発見割合は7.6%、20才代から40才代の発見割合は職域健診全体の約半数を占め、かつ住民健診では各年代で発見された結核患者に占める割合は、40才未満では4.2%を占めるに過ぎないが、40才以上では16%を占めている。

1964年のWHO報告書に、「結核高危険群の胸部集団健診は高価であるが、診断、治療が適切に行われ、資材も許すなら、実施するのが適当だろう。」と述べられている。結核高危険群とは、日雇い労働者、サウナの住民、ホームレス、結核患者の接触者、在日外国人、精神病院、老人施設、寝たきり老人、矯正施設、零細事業者などがあげられている。

10代から20代にかけては、もともと結核高危険年代であり、最近の結核発生状況でも、集団感染事例の報告も増えており、定期のレントゲン健診廃止は時期尚早と考えられるが、数学モデルを用いた検討で、20才未満ではレントゲン健診による損失が利益を上回るとの指摘もある。

②ツベルクリン検診の現状と問題点

ツベルクリン検診は、BCG接種との関連があり、BCGがdirect vaccinationになったり、廃止になれば、当然廃止されるべきである。わが国では野辺地らの報告以後、発赤で判定をしているが、欧米での硬結による判定との整合性がついておらず、諸外国のevidenceが活用できない状態にある。特に集団感染事例や接触者事例の判定時に問題となる。

③結核定期胸部健診の今後の対策

1) 40才未満の胸部健診

平成12年度結核緊急実態調査によれば、15才から19才の登録結核患者の発見方法をみると、胸部健診による結核発見率が28.9%をしめており、この年代で集団感染事例が増加していることをあわせて考えると、全面的に廃止というわけにはいかない。40才未満については、入学時、就職時、転職時、新たな集団生活に入る時点に定期化する。

2) 40才以上の胸部健診

40才以上の健診は、一般健康診査にintegrateして生活習慣病対策と同時に行うとともに、肺癌の増加傾向を考慮し、胸部写真もこれに含めて行う。

肺癌健診は40才以上の住民について、結核健診のフイルムを利用して実施されている。わが国でも、2000年に厚生省がん助成金「藤村班」報告書で現行の肺癌健診の有効性が証明された。40才以上にする妥当性は、文献的にも散見され、実際に、胸部健診による結核発見率と肺癌発見率をあわせると、0.1%をしめす健診も実施されている。一方、肺癌死亡率減少効果が小さいのも事実であり、久道班の勧告のように、今後CT健診などさらに効率の良い健診方法を考慮すべきであろう。

また、結核高危険群への定期健診化も考慮したい。

④結核定期外健診の現状と問題点

方法論としては、「積極的疫学調査の手引き」がだされ、ほぼ確立した。その活用については、徹底が望まれる。

⑤結核定期外健診の今後の対策

39才以下の接触者に対する定期外健診は強化する。

e-mail:ichikenm@sepia.ocn.ne.jp

結核 第77巻 第3号 2002年3月

／I－3

治療・患者管理の課題

奥野元保（県立愛知病院）

50年前と比べ結核患者は減少し、結核は「遍在(あまねく存在する) から、偏在化」するように疫学的状況は変貌している。化学療法が進歩し、結核対策の重点も「予防→診断→治療」の順であったものが、今日では順位が逆転し「治療」に最重点がおかれるようになった。従って、第一になすべきことは発見した個々の患者を早く確実に治すことになってきている。

様々な結核対策にもかかわらず、発展途上国において結核の高蔓延状況が改善しないのは、治療中断、治療失敗が多く、その患者が感染源となって感染が伝播していることがわかり、WHOは治療成績のコホート分析の実施や適切な患者管理のもとに行う標準化された短期化学療法を結核治療戦略の基本とした。発見した感染源となる患者 (塗沫陽性肺結核患者)を早く確実に治し、感染伝播の輪を断ち切ることが他者への感染防止に最も効果的だろうとWHOは“DOTS”strategyを結核対策の中心にすえ、対策を推進し成果をあげている。“DOTS”strategyには“DOT”「抗結核薬をヘルスプロバイダーの眼前で服用してもらい、服用を確実にする」だけでなく、「喀痰塗沫陽性患者を最重点とする」、「治療成績をレビューし、各結核対策担当者が結果に責任を持ち、治療中断、治療失敗は原因を究明し、治療成功例を増やす」等の要素も含まれている。“DOTS ”の基本は「少なくとも発見された塗沫陽性結核患者 (感染源)に対し、少なくとも初期強化療法期間中はDOTを行い、標準化された短期化学療法を行う」ことで、これがglobal standard だといえる。

日本の現状はといえば、HRZを含む治療は15歳以上の結核患者の31.5%、喀痰塗沫陽性初回治療患者の54.8%に処方されているにすぎない。80歳以上の高齢者が新登録例の15.3%を占め、C型肝炎、慢性肝疾患合併患者も多いため、より重篤な肝障害の発生を恐れ、PZAの使用がためらわれるのかもしれないがこの現状はglobal standard からかけ離れていると言わざるを得ない。

日本の喀痰塗沫陽性初回患者の治療成績は治癒46.6%、治療完了29.8%で、合計した治療成功率は76.4%である。これは治療成績としては悪くない。しかし、世界の趨勢に反して耐性化が進行している。WHO / IUATLDのサーベイランスによると、全世界的には初回耐性、獲得耐性とも耐性頻度は減少しているのに対し、①日本の耐性頻度は初回耐性及び獲得耐性ともに上昇している、②日本における初回耐性は全世界の平均、アメリカと比べて同程度であるのに対し、獲得耐性の頻度は2倍程度高くなっている。昨今日本では、獲得耐性を導きやすい治療が行われてきているため、耐性化は進んでいる。今までの治療を踏襲していくと耐性菌は増加し、初回耐性化も進み、結核治療にかかる総費用も高額になると予想される。耐性化をくい止めるため (1) INH,RFP, PZA を含む標準化短期化学療法と (2)DOTのより強い推進とともに、“DOTS”strategyに含まれる「強力な患者管理」と医療・行政者側の「確実に治すという強い意志」の徹底が今後の結核治療・患者管理には必須であると考える。

I－4

結核予防法の法的課題

稲垣　智一　（足立区足立保健所）

結核予防法は度重なる改正を経て現在に至っているが、医学・疫学の状況、人権尊重、地方分権等の観点から見直しが要請されている。新たな結核対策へのブレイクスルーを展望するにあたり、感染症法（平成11年）を参考に現行法の課題について概観する。

1）法律の目的、基本理念、基本指針　【インフラ】
感染症法では国及び自治体の責務としてサーベイランス、研究の推進、検査能力の向上、人材育成、資質の向上、患者の人権保護、医薬品の研究開発、検査体制の整備、国際的な連携が明記されている。

2）届出とサーベイランス　【菌所見の重視へ】
①現行法の届出対象は臨床診断による結核であって、病原体の有無は法定届出事項でない。非定型抗酸菌の扱いも含めて、定義の曖昧さが統計や対策の繁雑さを招いている。②検査施設での菌検出時の届出[*1]や病原体サーベイランスのシステムがない。なお、感染症法では④死後の診断でも届出、⑤MRSAなどの耐性菌の届出、⑥必要時に積極的疫学調査がある。

3）伝染防止と人権への配慮　【強制力と手続き】
①結核予防法の従業禁止(28条)、入所命令(29条)は罰則や措置がなく強制力を持たない。②その一方で、入所命令に際して、感染症法にある「勧告・措置の手続き」がない。③結核診査会には人権の立場からの委員がいない。事後診査であるため入所命令の責任の所在が曖昧である。

4）集団感染、施設内感染対策　【関係者の義務】
①感染症法では、施設の開設者及び管理者に院内感染予防の努力義務が明記されている。②現行法では老人保健施設や精神病院に定期健診の実施が科されていない。③接触者検診の実施責任は知事にあるが、施設や事業者に責任や協力義務がない[*1]。

5）疫学的状況の変化への対応　【健診と予防内服】
①無差別的なスクリーニング（住民定期健診）の廃止と選択的スクリーニング（ハイリスクグループ）の実施が提案[*1,2]されている。②公衆に伝染させるおそれがある業務に従事する者（デンジャーグループ、いわゆる業態者）への健診の対象者が、塾や介護ビジネスなどの業態の変化、パート労働者の増加などの就労形態の変化に対応していない。③予防内服の公費負担対象者の年齢限定[*1]など、高齢者既感染者等への発病予防に対する対策が十分でない。

6）対策実施上の法律問題　【トラブルへの備え】
①接触者健診において、患者情報を接触者に知らせざるを得ないことがあるが、守秘義務違反や、対策が患者に不利益（解雇など）を生じさせたとして訴訟になった場合に、対策担当者を守るための法的整備がなされていない。②入国管理法では公務員が不法滞在者を知り得た場合に通報することとなっているがあるが、患者医療優先や伝染防止対策優先の観点から通報しない場合の免責を明文化した方が、感染源の潜在化を防止できる。

7）地域の実情に応じた対策　【地方分権】
①地域の蔓延状況等に応じて、全国一律でない結核対策の実施が提案されている[*1]。これを可能としつつ、国としての統一性を担保した法体系が必要となる。なお、全国一律でない法定予防接種の例としては日本脳炎がある。②感染症法では都道府県予防計画の策定が規定されている。

8）結核根絶をめざして　【ブレイクスルー】
新たな結核戦略において必要な法的基盤はなにか？
例１：法定DOTSはどうしたら可能になるか。
例２：結核医療資源の減少の中の医療の質の確保[*2]や耐性菌発生抑制に法律は寄与できるか。

9）感染症法へ統合か、結核新法か　【法体系】
統合①単一疾病を対象とした法律として最後
②総合的感染症対策の法体系
新法①感染症法は急性感染症を想定した法律であり、慢性感染症対策に弱い
②疾病量(患者数)の観点から、無理な統合よりも単独法がbetter（結核患者数は１・２類感染症の48倍、１～３類感染症の10倍）

Email：inagaki@tokyo-eiken.go.jp

＊１：２１世紀の結核対策．日本結核病学会予防委員会．2001年11月．　＊２：日本の結核対策計画の批判的評価研究（国際合同レビュー）．2001.1.

結核 第77巻 第3号 2002年3月

I－5

地方分権時代の結核対策

阿彦忠之 （山形県村山保健所）

[地方分権時代の到来]

我が国の結核対策は，結核予防法を基本とした国主導の政策が功を奏し，蔓延度は著しく改善した。しかしながら最近は，その改善状況に陰りがみられる。罹患率は今でも，欧米先進国に比べて遙かに高く，国内では結核発病の背景因子や対策面を含めた地域格差が拡大している。法律に基づく中央集権的な結核対策の限界を示唆しており，地域特性に応じた結核対策を推進するシステムづくりが求められている。このような状況のなかで，2000年4月に地方分権推進一括法が施行された。結核対策も地方分権のメリットを生かした早急な制度改革が求められている。今回は，その背景や今後の課題などを分析しながら，地方分権時代の結核対策の進め方を提案したい。

[結核対策の地方分権が求められる背景]

1）蔓延状況に関する地域格差の拡大

結核罹患率の都道府県格差は極めて大きく，従来の「西高東低」傾向に加えて，大都市部への偏在化が進んでいる。また，最近の結核患者は，高齢者，結核発病の高危険因子を合併する者，及び健康管理に恵まれない社会経済弱者への偏在化を強めている。各都道府県の蔓延状況や偏在化の特徴が異なるので，地域毎の特徴や課題に応じた重点施策の実施が求められている。

2）結核対策の質に関する地域格差の拡大

全国的に保健所の再編が進む中で，結核対策の質に関する地域格差も拡大している。たとえば，X線撮影や結核菌検査などの検査部門の見直し（拠点集中化や全面廃止など）が様々な程度で行われた結果，定期外検診（接触者検診や集団感染対策）の方法および実施成績に関する保健所間格差が目立っている。結核業務の専門性や質の確保が考慮されず，人員削減や検査部門の廃止などが優先された地域では，接触者検診や定期外集団検診についても全面的な外部委託化が進んでいる。しかし，地域の医療機関における結核の診断・診療機能が十分でない状況下で無条件に外部委託を拡大した結果，検診の質が低下している地域もあり，集団感染対策などの危機管理への対応が憂慮される。

[地方計画に基づく結核対策の推進]

地域格差の是正には，都道府県の役割が重要である。そのためには，各都道府県が地域特性に応じた「地方結核予防計画」を策定し，これを保健所等が中心となって推進し評価するシステムが必要である。ただし，都道府県単位では結核の専門家が少ないので，広域ブロック単位での専門支援組織（結核病学会の関与も含む）の設置が求められる。再編が進む保健所については，結核の専門性確保を無視した統廃合を防ぐために，法律等で保健所の必須機能を明示することが必要である。

また，地方分権は行財政改革の一環でもあり，保健所を含めた行政機関には，簡素で，かつ少ない財源で，より大きな効果をあげうる対策を優先的に実施することが求められている。治療技術の進歩等により，結核対策に係る各種業務の重要性や公的関与の優先度は変化している。過去の「良き伝統」に固執せず，行政機関と医療機関等の役割分担を地域毎に再検討する必要があろう。

シンポジウムⅡ

結核免疫学の動向と課題

座長　光山正雄（京大医微生物学）
座長　赤川清子（国立感染研細胞免疫部）

はじめに

結核は免疫学的疾患であるといっても過言ではない。結核において遅延型過敏反応が見出され、また結核空洞形成が宿主免疫応答によることも現代免疫学の確立以前に明らかにされた。結核でみられる肉芽腫や空洞、慢性持続性炎症が宿主免疫応答のなせる業であることは周知の事実である。一方、結核に対する感染防御免疫もマクロファージやTH１細胞に強く依存している。BCG ワクチンは確かに PPD 特異的な免疫応答を誘導するが、それがどこまで防御免疫に役立つかについては必ずしも明確ではない。CTL の関与についてもコンセンサスは得られていない。結核における病態形成と宿主防御には、サイトカインを中心とした T 細胞応答のどのような発現のバランスがからんでいるのであろうか？細菌学的にみると、結核菌がマクロファージの殺菌をエスケープする細胞内寄生菌であることには疑問の余地がない。しかし何故結核菌は活性化マクロファージ内でも簡単に殺菌されないのか、何故リソソームと食胞の融合を阻害できるのか、強毒結核菌 H37Rv の全ゲノムが明らかにされた今でも解明されていないことばかりである。

このシンポジウムは、結核に関わる免疫学的研究が現在どのような地点にあり、何が明らかで今後何が解明されなければならないかを明確にすることを目的として企画された。現在の我が国においてそれぞれ中心的立場で研究を推進している方々にお願いし、分担テーマに関連した新しい知見からそれらに迫って頂く予定である。

結核における強い細胞性免疫応答を規定する最も重要な因子として、他の細菌にはみられない特有の菌体成分があげられる。とくにミコール酸含有糖脂質は *Nocardia* や *Rhodococcus* にもみられるものの、結核菌特有の長鎖ミコール酸が肉芽腫や動物における致死活性を担うことはよく知られている。小林和夫氏（大阪市大医感染防御学）には、各種菌体成分が炎症惹起や宿主応答にどのように関与するかを新たな知見からまとめて頂く予定である。

結核の病態にも防御にも、各種サイトカインが必須の役割を果たしている。サイトカインネットワークは複雑であり、そのバランスや発現される局面に応じて病態形成にも防御にも作用する。菅原勇氏（結核研分子病理）からは、サイトカインやそのシグナル伝達因子のノックアウトマウスを駆使した実験成績から、防御免疫発現を中心にいくつかの主要なサイトカインの役割についての考え方を紹介して頂く。

結核感染防御で重要なものは、防御に働く TH１応答を効率よく誘導することである。TH１の誘導には初期サイトカインとして IL-12 と IL-18 の役割が重視されるが、これらのサイトカイン以外にも TH1 応答に関与するサイトカインが示唆されている。川上和義氏（琉球大医１内科）からは、新規サイトカインの関与の可能性についての最新の知見に加え、比較的研究が行いやすい動物実験の成績からどのような臨床への応用が可能かについても、臨床家の視点からの指摘が期待される。

抗酸菌による免疫賦活は現象的には古くから知られていたが.その責任分子としての細菌DNA(CpC motif, oligo DNA)の確定は我が国が誇る発見のひとつである。その発見グループのひとりである山本三郎氏（国立感染研細菌製剤）からは、結核菌 DNA による免疫賦活の機序と新たな応用について、発見の歴史も踏まえて紹介して頂く予定である。

現行 BCG の有効性については様々な議論が行われながらも、BCG に代わる新世代ワクチンの開発が進み、基礎研究の時代を過ぎて実用への候補ワクチン絞り込みの時代に入ろうとしている。リコンビナントワクチン、DNA ワクチンなどについて世界で１００種にものぼるといわれる新世代ワクチンが作製される現在、我が国でのワクチン開発はどのような現状にあるのか、どの程度の効果が期待されるかについては、最も多くのワクチンを手掛けている岡田全司氏（国立近畿中央病院臨床研究部）から、最新の成績が報告される予定である。

限られた時間ではあるが、各シンポジストによる講演を基盤に、結核免疫学の研究が、果たして予防、治療といった結核医療の現場に還元される何かを生み出すことができるのか、どこに焦点が当てられるべきか、などを含め、参加者全員で考える機会にしていきたい。

光山正雄：mituyama@mb.med.kyoto-u.ac.jp
赤川清子: akagawak@nih.go.jp

Ⅱ－2

結核菌菌体成分に対する炎症および免疫応答

小林　和夫（大阪市立大学大学院医学研究科感染防御学）

結核など抗酸菌感染は１）宿主抗菌防御および２）病変形成：肉芽腫炎症に帰結する。この過程は宿主-病原体関係を介して成立し、抗酸菌と宿主の壮絶な生存戦争を反映している。すなわち、菌因子と宿主因子の相互関係が防御や病変形成に重要な役割を演じ、その理解は結核／抗酸菌感染症の病態解明、新規治療および予防戦略の開発に寄与することが期待される。

結核菌／抗酸菌は細胞内寄生病原体であり、宿主に侵入後、マクロファージに貪食され、マクロファージ内で増殖し、病原性を発揮する。病原性機序は１）貪食マクロファージ内における殺菌機構からの逸脱（ escape ）と２）遅延型過敏反応（ delayed-type hypersensitivity ：DTH ）の誘導に集約される。

結核菌菌体成分で生物学的活性物質として、脂質／糖脂質や蛋白質が知られている。結核菌ゲノム解析から、脂質や脂肪酸代謝に関連する酵素は約２５０種存在し、大腸菌では約５０種であることを考慮すると、脂質／糖脂質は結核菌に特徴的である。とりわけ、結核菌／抗酸菌はミコール酸糖脂質を多く含有している。さらに、結核菌の構造的特性として、厚い細胞壁を有し、加えて、細胞壁は多量の脂質を含有している。脂質は蝋様、かつ、疎水性であるため、Gram 染色で難染色性、逆に、一旦、染色されると脱色され難い性状を示す。通常の細菌は塩酸アルコール処理により、容易に脱色されるが、結核菌／抗酸菌はこの処理に抵抗性、“抗酸性”を示し、また、疎水性であるため、内因性や外因性抗微生物物質の浸透に障害となる。本シンポジウムでは、結核菌／抗酸菌に特徴的な細胞壁脂質成分が惹起する宿主炎症・免疫応答を解析し、その分子機序を考察する。

結核菌／抗酸菌細胞壁由来糖脂質（ trehalose dimycolate ： TDM や sulfolipid ： SL ）を実験動物に投与し、宿主炎症・免疫応答（遅延型足蹠腫脹反応、肉芽腫炎症、血管新生や機能分子：サイトカイン／ケモカイン）を解析した。

TDM はマウスに遅延型足蹠腫脹反応を惹起し、かつ、免疫群において非免疫群に比し、増強していた。無胸腺マウスにおける足蹠腫脹反応は免疫群と非免疫群間で差異を認めなかった。TDM 静脈内投与は肉芽腫炎症を誘導したが、免疫群は非免疫群に比し、顕著であった。他方、無胸腺マウスでは免疫機作による肉芽腫炎症の増強を認めなかった。病変構成細胞として、免疫群で CD4 陽性細胞が増加していた。病変部サイトカイン解析では早期に単球走化性ケモカインおよび炎症惹起性サイトカイン、その後、1型ヘルパ-T （ Th1 ）/細胞性免疫誘導性サイトカイン（ interleukin-12 ： IL-12 や interferon-γ： IFN-γ）蛋白発現を認めたが、何れのサイトカイン発現も免疫群は非免疫群に比し、顕著であった。しかし、Th2 サイトカイン（ IL-4 ）は両群共に発現せず、実際、液性（ Th2 ）免疫応答の指標である抗 TDM 抗体を産生しなかった。すなわち、結核菌細胞壁由来糖脂質 TDM は炎症および細胞性（ Th1 ）免疫応答を選択的に誘導する。TDM は血管新生因子（ IL-8 や血管内皮増殖因子）を発現させ、その結果、肉芽腫炎症周囲血管新生を惹起した。家兎 TDM 誘導肉芽腫は類上皮細胞や多核巨細胞を多数含み、ヒト結核病変に類似し、かつ、免疫担当細胞（胸腺や脾）にアポト-シスを誘導した。他方、SL は肉芽腫や血管新生をほとんど誘導せず、SL の炎症惹起性は軽度であった。

結核菌由来糖脂質、特に、TDM は非特異的炎症応答、加えて、特異性および記憶を特徴とする Th1 細胞性免疫応答も惹起すること、さらに、T 細胞依存性抗原である。すなわち、結核性肉芽腫炎症は異物性および過敏性機序の関与した混合性病変である。TDM は、肉芽腫炎症に加えて、血管新生やアポト-シスも誘導し、結核菌―宿主関係における多機能分子である。TDM が抗結核免疫の主要な機能分子である Th1 関連サイトカイン：IL-12 や IFN-γを誘導したことは、TDM が防御抗原の側面も有し、ワクチンなど免疫介入療法の候補になる可能性を示している。結核菌由来糖脂質の医学応用には、その構造―活性連関を解明し、機能的に抗菌防御と病変形成誘導活性を分離することが今後の課題である。

E-mail ： kobayak@med.osaka-cu.ac.jp
http://www.med.osaka-cu.ac.jp/hostdefense

Ⅱ－3

結核感染防御免疫におけるサイトカインの役割

菅原　勇（結核予防会結核研究所）

結核菌感染肺組織から単核細胞を得、フローサイトメータで、経時的に、出現してくる細胞を同定するとCD4,CD8陽性細胞,NK細胞、顆粒球、肺胞マクロファージが様々な割合で現れる。結核菌で刺激されたこれらの細胞はサイトカインを分泌し、慢性特異性炎症である結核の病像を複雑にしている。結核菌が肺に感染すると、一定の割合で発病し滲出性炎―繁殖性炎―増殖性炎のパターンを形成する。繁殖性炎と増殖性炎について種々の研究報告がなされているが滲出性炎―繁殖性炎に至る病態については不明の点が多い。ヒト結核の診断が下されると、すでに繁殖性炎、増殖性炎になっているからである。結核に対する新規の治療法を見つけるためには、結核の初期病変の分子病理学的理解が必須である。本シンポジウムでは、結核の初期病変にサイトカインが、どのように関与しているかを解説したい。ヒト結核の初期病変標本は得難いので、マウス結核モデルを用いたデータを提示する。

1）結核の発病にはIFN-γ, TNF-αが重要である。IFN-γ，TNF-αをそれぞれ欠損したマウスに毒性の強い結核菌（黒野株）で吸入感染を施行したところ、結核菌誘導肉芽腫が誘導されずに多発性壊死病変が誘導された。灰白色の小結節でヒトの粟粒結核に対応すると考えられる。これらの病変からRNAを抽出し、IFN-γ，TNF-α以外の主要なサイトカインmRNA発現を調べても野生マウスと、発現レベルに有意差がなかったのでIFN-γ，TNF-α単独欠損で非常に重篤な結核病変を引き起こすことが明らかになった。IFN-γ, TNF-αが肺胞マクロファージを刺激し、一酸化窒素(NO)を産生させて結核菌を殺すと考えられる。事実、IFN-γ，TNF-α欠損マウス由来肺胞マクロファージを単離して結核菌を加えてもNOがほとんど産生されないことが証明できた。結核菌感染におけるTNF-αの重要性については、TNF-α欠損マウスを用いて我々が、初めて証明した。

（2）IL-1, IL-18も結核菌感染防御に、一定の防御的役割を演じている。IL-1，IL-18は活性化マクロファージより産生されるサイトカインである。これらの欠損マウスを使って結核菌感染を誘導させても、壊死病変は誘発されず,より大きな肉芽腫が認められた。培養上清中のTNF-α，IFN-γレベルも正常範囲内であるし、病変組織でもTNF-α，IFN-γ mRNA発現が野生株マウスと比べて、正常に保たれていた。従って、IL-1，IL-18欠損マウスで重篤な結核が誘導できないのは、IFN-γ，TNF-αレベルが正常だからと考えられる。IL-18は別名、IFN-γ誘導因子とも呼ばれる。このIL-18がTh1を刺激してIFN-γを出させるが、活性化マクロファージから産生されるIL-12も同様な作用を示す。IL-18欠損マウスではIL-12が正常に産生されていた。このことも、IL-18欠損マウスで結核が重篤化しない原因と考えられる。

（3）IFN-γ欠損マウスに少量のBCG Pasteurを吸入感染させると、初期空洞結核が誘導でき、ヒト結核に類似する。通常のマウスを用いて結核を誘導すると肉芽腫はできるが中心性壊死を欠いている。空洞性結核も誘導できないという弱点があった。このマウス結核研究における難点を克服すべく、我々は、IFN-γ欠損マウスに10,000cfuの少量BCG Pasteurを感染させて経過観察したところ、中心性壊死を伴う肉芽腫が作製できた。膠原線維に囲まれた初期結核空洞をも認めた。繁殖性炎の段階にある肉芽腫に、ヒト結核で認められるLanghans型多核巨細胞も認められた。多核巨細胞が形成される機序は不明である。IFN-γ欠損マウスに結核菌を感染させたときに認められたが、TNF-α，IL-1, IL-18欠損マウスに結核菌を感染させたとき、多核巨細胞は認められなかった。多核巨細胞形成にはIFN-γの低下が関係することは確かである。このように、IFN-γ欠損マウスを用いればヒト結核と類似した病変を誘導できる。

Ⅱ－4

結核感染とTH1応答：基礎実験成績から臨床への展開

川上和義（琉球大学医学部第一内科）

結核免疫研究の歴史は古く、Robert Kochがツベルクリンによる遅延型過敏反応、結核防御免疫誘導を観察した頃にさかのぼる。しかしながら、同現象の免疫学的基盤が明らかになるにはT細胞や各種サイトカインの発見を待たなければならなかった。

ツベルクリン反応を代表とする結核免疫の主体が細胞性免疫であることは周知の事実である。また、MosmannらによるTh1-Th2パラダイムの発見以来、細胞性免疫の分子基盤がTh1サイトカインであることもコンセンサスの得られているところであろう。しかしながら10年程前には、マウスと異なりヒトの結核防御におけるIFN-γの役割が混沌としていた時期があった。一連の研究では、ヒト末梢血単球あるいはin vitroで分化させたマクロファージを用いて殺菌作用に対するIFN-γの影響が検討され、影響ないかむしろこれを低下させるとの報告が相次いだ。

しかし近年になって、IFN-γ受容体遺伝子に変異を起こしIFN-γが上手く作用しない症例が見出され、この様な患者では抗酸菌感染に対する感受性が極めて亢進していることが明らかにされた。このことからIFN-γは、マウスのみならずヒトにおいても抗酸菌感染防御の中心的な役割を担うサイトカインであることが認識された。同様な現象は、IL-12受容体異常症の症例でも報告されている。

最近10年間に3つのIFN-γ誘導性サイトカイン、IL-12、IL-18、そしてIL-23が発見された。IL-12はTh1細胞の分化誘導において必須なサイトカインである。IL-18はそれ自体Th1細胞分化を誘導しないが、IL-12の作用を増強することで働くと考えられている。しかし、IL-18がTh2サイトカインの産生にも関与するとの報告もみられるようになり、その作用はもう少し複雑なようである。IL-23はIL-12とp40サブユニットを共有しており、両者間で生物活性の類似性が予測されているが詳細は今後の解析を待ちたい。また、骨や腎臓の分野で研究されてきたオステオポンチン（OPN）がIL-12の産生誘導能を有するとの報告がなされ注目されている。OPN遺伝子欠損（KO）マウスを用いた検討ではBCGやリステリア感染の悪化が観察されている。

我々は遺伝子欠損マウスを用いて結核感染防御における各種Th1関連サイトカインの役割を解析している。IFN-γ誘導サイトカインの中で、IL-12p40、IL-18遺伝子を単独（12p40KO、18KO）または同時に欠損（DKO）したマウスを用いて結核感染に対する感受性を比較したところ、野生型（WT）<18KO<<12p40KO<DKOの順であった。このことから、IL-12が最も重要であり、IL-18の役割はIL-12に比べると限定して考えざるを得ない。しかし、IFN-γ産生及びTh1細胞分化がWTマウスに比べ18KOで明らかに低下していること、IL-18トランスジェニックマウスでは感染防御能が亢進していることからIL-18を無視して考えることはできない。ここで、12p40KOマウスはIL-12のみならずIL-23も産生しないため、IL-23がどの程度関与してくるのかは今後の検討課題となる。BCG及びリステリアで報告のあったOPN-KOマウスでは、我々は今のところ結核感染の悪化を観察できていない。

結核症例ではIFN-γ、IL-12、IL-18の産生が亢進していることが知られている。我々の検討では、治療反応群と難治化群との比較で、後者においてIFN-γ産生が低下していた。また、血漿OPN濃度あるいはIFN-γによって産生誘導されるELR⁻CXCケモカインIP-10の濃度は健常群に比べ肺結核患者において有意に上昇しており、その値は病変の拡がりとよく相関していた。さらに、IP-10は化学療法によって有意な低下を示した。これらの結果は、ヒトにおいてもTh1関連サイトカインが結核の病態に深く関わっていることを強く示唆するものである。

基礎研究から得られた成果が臨床の場に盛んに取り入れられようとしている。IFN-γを用いたアジュバント療法が非結核性抗酸菌症や難治性結核症例で試みられ始めており有効とする報告もみられる。昨年には、IL-12がヒトの結核治療に有効であったとする報告がなされた。今後、Th1関連サイトカインが結核治療に応用される機会も増えてくるものと予想される。そのためにも安全な投与法がより一層模索されなければならない。

(E-mail: kawakami@med.u-ryukyu.ac.jp)

Ⅱ－5

結核菌DNAによる免疫賦活の機序と応用

山本三郎（国立感染症研究所）

カルメットとゲランがウシ型強毒結核菌から13年間に及ぶ長期培養を行なって弱毒化したBCGワクチンは、結核に対する唯一のワクチンとして80年近くにわたり使用されている。このBCG生菌を癌の免疫療法に用いる試みが60年代後半から世界的に行なわれたが、その結果、膀胱癌の治療剤として実用化された。一方、BCG菌体から抗腫瘍活性を持つ水溶性画分を得ようとの研究の中から、核酸画分（MY-1）が見出され、さらに核酸のうちCpGモチーフを持つオリゴDNAが活性の中心であることが解明されてきた。一方、動物や植物DNAは免疫活性がなく、またCpGモチーフもメチル化の頻度が高いことから、細菌DNAあるいは非メチル化CpG-DNAが免疫増強活性を持つDNAとして広く認知されることとなった。　たとえば5'-AACGTT-3'のような免疫増強性配列を遺伝子上流に組み込んだプラスミドを投与すると、有効配列が分子内アジュバントとしてTh1免疫応答の増強とTh2応答の抑制をもたらすことから、喘息や花粉症などではIgEの減少、IFN-γの誘導、IgG2a産生の増加が報告されている。また免疫増強性配列を含んだミコバクテリア抗原プラスミドでモルモットを免疫すると有毒結核菌噴霧感染に対し臓器内菌数の減少、モルモットIFN-γやTNF-α産生誘導等の感染抵抗性の増強がみられた。免疫増強性CpG-DNAがどのように細胞へ結合し、取り込まれ、エンドソームへ移行し、サイトカイン産生誘導をもたらすか、詳細なメカニズムはいまだに明らかではないが、オリゴDNAをリポフェクションによって細胞に取り込ませると、IFNα/βの産生を著しく増加させること、細胞上のMac-1分子やスカベンジャーレセプターへの結合は非活性なオリゴヌクレオチドを共存させると阻害されることより、細胞への結合と取り込みに塩基特異性はないことが示唆される。また取り込まれた免疫増強性DNAはNF-κBの活性化を起こしてサイトカインmRNAの転写が開始されるが、クロロキンなどのエンドソーム阻害剤は、免疫増強性DNAによるNF-κB活性化を完全に抑制することが見出されている。一方、いくつかの微生物関連分子パターン(PAMPs)がToll Like Receptor (TLR)によって認識されることが明らかとなり、CpG-DNAはTLR9のリガンドである可能性が示されている。このように免疫増強性DNAの作用機構解明に向け精力的な研究が進められていることから、今後、臨床医学へのさらに多くの応用が期待されている。

E-mail: saburo@nih.go.jp

Ⅱ－6

新しい抗結核ワクチン開発の現状

岡田全司（国立療養所近畿中央病院臨床研究センター）

1998年、米国CDCは結核に対する政府・学術機関・企業が一体となって新世代のワクチン開発の必要性を強く主張する発表をした。又、ACETは国民の健康に対する大敵である結核撲滅のためには、有効なワクチンが必要であることを示した。しかしながら、BCGに代わる結核ワクチンは欧米でも臨床応用には至っていない。我々はBCGよりも強力な新しいサブユニットワクチン、DNAワクチンやリコンビナントBCGワクチンの開発に成功した。したがって我々の研究成果を中心に、新しい抗結核ワクチン開発の現状について検討する。

[Ⅰ] 結核ワクチンの種類

（1）サブユニットワクチン、（2）DNAワクチン、（3）リコンビナントBCGワクチン（弱毒化結核菌を含む）に大別される。

DNAワクチンのベクターとして、①gene gun ②plasmid③adenovirus vector ④HVJ-lipposome ⑤改良型HVJエンベロープベクターも計画中。

ワクチンとしてα抗原[Antigen８５B]、ESAT-６、種々のサイトカイン（γ-IFN―多剤耐性結核患者に症例報告あり）、HSP65、38kd、19kd lipoprotein、Mtb-8.8,-9.9,-32,-39,MDP1等、サブユニット-、DNA-、rBCG-ワクチンの形で多くの報告が主にマウスの結核感染の系でなされている。マウスではBCGワクチンをはるかに凌駕する新しい結核ワクチンは極めて少ない。我々はHSP65DNA+IL-12DNA治療にてBCGワクチンの100倍強力なワクチンの開発に成功した。

[Ⅱ] サブユニットワクチン

Corixa研究所Dr.Reedらは72f fusion蛋白（Mtb39とMtb32のfusion蛋白）のサブユニットワクチンがカニクイザル（cynomolgus monkey、最もヒトの肺結核に近いモデル Nature Med.1996）のレベルでBCGよりもはるかに強力な予防ワクチン効果（生存率、血沈、体重、肺の組織）を示すことを明らかにした。ヒトのin vitro系でも72fを用いて免疫応答が増強し、ヒトへの臨床応用が最も近い、結核ワクチンの開発に成功した。種々の結核蛋白geneのクローニングに成功し、サブユニットワクチン（72f, Mtb-39, -32, -8.4, -11, -41,-9.9, -16, -40, 31f, 71f）でin vitro刺激し、多剤耐性結核患者のT細胞免疫能が増強した。

[Ⅲ] DNAワクチン

我々は①HVJ-liposomeをベクターに用いた場合Hsp 65DNA単独（HVJ-liposome/Hsp65）でBCGよりも有効であることをマウスの系で明らかにした。②IL-12 DNA+ Hsp65 DNAのワクチンは相乗効果を示し、gene gun投与によりBCGよりも強力な結核予防ワクチンであることを明らかにした。③アデノウイルスベクターに導入したIL-6関連遺伝子（IL-6 gene＋IL-6 レセプターgene＋gp130 gene）及び④γ-IFN DNAもBCGよりも強力な治療・予防ワクチン効果を示した。これらの効果はキラーT細胞の分化誘導を増強することによって発揮されることが示された。

[Ⅳ] リコンビナントBCGワクチン

BA51（Ag85A＋Ag85B＋MPB51）リコンビナントBCGはBCGよりも強力なワクチンであることを気道感染の系で明らかにした。また、IL-2 rBCG, IL-6 rBCG, γ-IFN rBCG,HSP65 rBCGの作製に成功した。

[Ⅴ] 新しいヒト生体内抗結核免疫解析モデルSCID-PBL/hu（ヒト結核ワクチン解析モデル）の作製：我々が世界に先駆けて開発したSCID-PBL/huの系で結核患者リンパ球をSCIDマウスに生着させ、ESAT-6のペプチドを免疫し、ESAT-6に特異的なヒトキラーT誘導を示す画期的な、生体内ヒト免疫解析モデル（ヒト結核ワクチン効果解析モデル）を開発した。

[Ⅵ]最も有力なものとして（1）Mtb72f fusion蛋白サブユニットワクチン（2）我々のHVJ-liposome/HSP65DNA+IL-12DNA（カニクイザルで解析計画）（3）85B-ESAT-6 fusion蛋白(Dr.Andersonら)が上げられる。臨床応用ワクチン候補の筆頭としてMtb72 fサブユニットワクチンがあげられ、1年以内に臨床応用phase I studyが計画されている。さらに、我々はMtb72f DNAをBCG又はHVJ-liposomeに組み込み、極めて強力なワクチン開発を目指している。

（自治医大吉田栄人博士、長崎大山田毅博士、大原直也博士、大阪大金田安史教授、東大医科研斉藤泉博士、Corixa研究所Reed博士らとの共同研究。厚生科学研究費新興・再興感染症研究事業の支援）

シンポジウムⅢ

アジアの結核

須知雅史（結核予防会結核研究所）
建野正毅（国立国際医療センター）

世界保健機関（WHO）によれば、1999年に届け出られた全結核患者数は369万人で、その内230万人、60%以上がアジアから届け出られている。また、世界の推計患者数の80%を占める23の結核高負担国には、インド、中国、インドネシア、バングラデシュ、フィリピン、ベトナム、タイ、ミャンマー、カンボディアの9カ国が含まれ、この地域の対策の進展が、世界の対策の進展に大きな影響を及ぼしている。

本シンポジウムでは、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を招き、各国における結核とその対策の現状、WHOの推奨する結核対策戦略である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る。

Dr Cristina B. Giangoには、DOTS戦略導入にあたって、フィリピンにおいて如何にパイロット地域を構築し、良好な成績を維持しているか、特にプライマリー・ヘルス・ケアと結核対策の関係、そして日本の協力の役割について述べていただく。

Dr Dirgh Singh Bamには、ネパールという山岳地帯を抱え、また医療施設へのアクセスも十分でなく、毎日の服薬確認が非常に困難な状況でのDOTS戦略、特に地域との連携について考察していただく。

Dr Tan Eang Maoには、急速に拡大するHIV/TBとそれに対する結核対策からの取り組み、そして保健医療改革の中で、如何に既存の結核対策の機能を維持していくのかを述べていただく。

Dr Hong Jin DuanMuには、13億人ともいわれる人口を抱える中国において、世界銀行の借款を活用し急速にDOTS戦略を普及させた経験、そして最近実施された全国実態調査において明らかにされた興味深い成績を紹介していただく。

そして最後に、Dr Le Ba Tungから、結核高負担国の中で2カ国だけのWHOの世界目標を達成した国の一つであるベトナムの、その経験と今後の方向性を示していただく。

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、DOTS戦略の導入と普及に成功している国々であり、また、高い治療成功率も維持している。本シンポジウムを通じ、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する。

（須知：suchi@jata.or.jp）

Ⅲ－1

Philippines: The development, expansion and maintenance of pilot area activities

Cristina B. Giango
(Technical Division, Cebu Provincial Health Office)

The National Tuberculosis Program (NTP) has been integrated into the general health service since 1968. However, program management was inadequate, making tuberculosis still one of the major health problems in 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.

The objective of the project was to reinforce implementation of the tuberculosis Control Program with emphasis on case-finding and treatment.

To test its feasibility and effectiveness, the new NTP policies were pretested in one city (Mandaue) and one Rural Health Unit (City of Dalaguete). The test showed a high rate of sputum collection (90%), high positivity rate (10%), and high cure rate (80%). Based on the result, the new NTP guidelines were implemented step by step in other parts of the province. 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 positivity rate have increased, and laboratory services have improved. Because of its successful implementation, the new NTP guidelines are now being used nationwide.

フィリピン：パイロット地域の構築と拡大、維持（抄訳）

フィリピンの結核対策は、1968年以来一般保健サービスの中で行われているが、その実施が不完全なため、結核はいまだ主要な健康問題の一つにとどまっている。1994年、フィリピン保健省はWHOの勧告をもとに新しい結核対策指針を策定し、日本の国際協力事業団（JICA）との協力のもと、セブ州においてその試行を行った。その新指針の実施可能性と有効性が一つの市と一つの保健所で試され、3回検痰の実施（90%）、被検者中の高い塗抹陽性率（10%）、高い治癒率（80%）が示され、その結果、新指針は同州の他地域に段階的に拡大された。新指針の導入に先立ち、各自治体への表敬と概要説明、基礎調査、機材の配置、研修が実施され、正確な報告を期すため記録・報告様式とその方法が策定された。効果的な実施を確実にするために重要な巡回指導を制度化した。検査室サービスは強化され、1995年には塗抹検査精度管理システムが導入された。服薬確認のために、地域の保健ボランティアが治療パートナーとして訓練された。また、私的医療機関との連携のもと、塗抹陰性レントゲン活動性結核の診断評価のために、結核審査会が形成された。治癒率などの指標や検査室サービスは向上し、セブ州における新しい結核対策指針の実施は満足のいくものであった。その成功により、新しい結核対策指針は、現在全国で実施されている。

Ⅲ－2

Nepal: The DOTS Strategy in the area with hard geographic situation

Dirgh Singh Bam
(National Tuberculosis Center, Nepal)

Tuberculosis is a major public health problem in Nepal. About 45% of the population is infected with TB. Every year, about 20,000 new infections occur and 8,000 to 11,000 people die of TB. DOTS has been successfully implemented in hard-to-reach populations in the hilly areas of the country. The DOTS strategy was introduced in 1996 by establishing four model centers. The encouraging result of over 90% cure rate was achieved by those centers. DOTS has so far expanded throughout Nepal, which means that the WHO's target has been attained two years earlier than the initially set 2003. DOTS is now implemented throughout 227 treatment centers with 784 sub-centers covering nearly 85% of the population of the country.

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. Successful implementation of DOTS in the mountainous kingdom of Nepal will reduce the tuberculosis mortality from 18,000 to 8,000. Community and social mobilization are key to success of DOTS in Nepal.

ネパール：交通困難な地域における DOTS（抄訳）

ネパールでは、結核は主要な公衆衛生問題の一つであり、年間 8,000～11,000 人が死亡している。1996 年、4 つのモデルセンターに DOTS が導入され、現在では全人口の 85%がカバーされている。DOTS の実施に際し、特に社会文化的（移民、貧困、言語など）ならびに環境（地理、気象など）因子が様々な形となって問題となるが、これら困難を克服するためいくつかの方策が採られた。その一つが、DOTS 委員会を通じての、積極的な住民参加である。この委員会は、ソーシャルワーカー、政治指導者、医療従事者、ジャーナリスト、教師、学生、そして地方自治体、医学教育機関、工場、開業医などの代表、ならびに結核患者などを含む、やる気のある人々から構成される。どの治療センターも DOTS 委員会を持ち、地域の問題を発見しその解決策を探ることを主な役割とし、結核と DOTS について住民に啓発し、服薬確認者の配置と治療に遅れた患者を追跡することによって地域の結核患者を支援し、医療施設、医療従事者、NGO、政治指導者間の協力を促進する。現在、患者発見率は 69%、新塗抹陽性患者の治療成功率は 90%に達したが、DOTS の成功には住民参加が肝要である。

Ⅲ－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. Its estimated incidence of TB is 540/100,000, which is the worst in Asia. Moreover, HIV/AIDS has been spreading rapidly since 1990s, which is worsening the tuberculosis epidemics. In the capital city of Phnom Penh, around 20 % of TB patients are HIV positive. The impact of HIV/AIDS on TB will be enormous in coming years.

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. Also, the DOTS by health centers was shown to give better access to TB services to the poor and isolated population in remote areas. 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.

Both internal and external partnership is essential to achieve NTP targets in Cambodia. We highly appreciate assistance from Japan including the government of Japan, JICA, Research Institute of Tuberculosis and various other NGOs.

カンボディア：HIV/TB と保健機構改革（抄訳）

カンボディアは23の結核高負担国の一つであり、推定罹患率は人口10万対540とされ、アジアで最悪である。さらに、1990年代以降HIV/AIDSが急速にまん延し、結核の状況を悪化させている。首都プノンペンでは、結核患者の約20%がHIV陽性であり、今後この影響は大きいものとなろう。これらに対し、1994年からDOTSが開始され、1998年には国中の殆どの公立病院に普及し90%以上の高い治癒率を誇っている。しかし、脆弱な社会基盤と貧困により多くの結核患者が受診できず、その結果として患者発見率が低いことが判明した。そこで、新しい保健システムのもと、DOTSをより地域に根ざした保健所レベルまで拡大する事になった。1999年以降、その試行が国際協力事業団（JICA）と世界保健機関（WHO）の協力のもとに実施され、高い患者発見率と治癒率を示す有望な結果が得られた。また、保健所レベルでのDOTSでは、貧しい人々や遠隔地の人々に対し結核対策サービスがより容易に提供されることも示され、2005年までに国中の900以上の保健所に広める予定である。TB/HIVとの戦いにおいて、国立結核対策センターはHIV感染者に対し無料健診を行い、訪問服薬確認を含むTB/HIVに対するケアの包括的計画を策定している。カンボディアにおける結核対策目標の実現には、国内および海外におけるパートナーシップが不可欠であり、我々は日本政府、JICA、結核研究所ならびに様々なNGOなど日本からの支援に感謝する。

Ⅲ－4

China: The World Bank Project and the Prevalence Survey in China

Hong Jin DuanMu
(National Tuberculosis Control Center, China)

Since1992, 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 on 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. The estimated number of active tuberculosis patients of all forms was about 5 million, the number of infectious tuberculosis patients was about 2 million. The number of tuberculosis deaths every year was about 130,000, which corresponds to the sum of total deaths from other communicable diseases.

中国：世銀プロジェクトと実態調査（抄訳）

中国は、1992年から13省、5億6千万人に対して結核対策を実施するため、世界銀行の借款を活用している。無料診断・治療が全ての患者に行われ、全ての結核患者に服薬観察下で標準短期化学療法が適用されている。1999年には、1992年の10倍にのぼる19万人以上の塗抹陽性患者が発見され、新患者の届出率は人口10万対30となった。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、全体の治癒率は93.6%であった。内、新患者は95.1%、再治療患者は89.6%であった。第4回全国結核実態調査が2000年に行われ、活動性結核有病率は人口10万対367、感染性結核有病率は同160、塗抹陽性結核有病率は同122、結核死亡率は同9.8であった。活動性全結核は約500万人と推計され、その内感染性は約200万人とされた。結核により毎年約13万人が死亡し、これは他の感染症全体の死亡数に相当する。

Ⅲ－5

Vietnam: The road to reaching the Global Target

Le Ba Tung
(Pham Ngoc Thach Tuberculosis and Lung Disease Center, Vietnam)
Nguyen Viet Co
(The National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases, Vietnam)

Vietnam has a population of 76.9 million (1999). GDP per capita is 420 USD, and 30% of its population lives in urban areas. TB remains the second major public health problem with a high annual risk of TB infection (1.7%). 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 positive 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. Foreign technical collaboration has been offered by KNCV, WHO, IUATLD, CDC, JATA, the Taiwan TB Association, and the Australian TB & Chest Association; external funding is from the Netherlands Government (1994-1998, 1999-2003), World Bank loan (1996-2001) and MCNV (for more than 25 years). 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.

Some actions are still needed to maintain effective TB control in urban areas. The first is to develop sustainable quality services with the emerging health sector reform process, including the private health sector in the fight against TB. The second is to maintain highly effective management of TB drugs even in the private sector to prevent multidrug resistance tuberculosis. The third is to cooperate with the AIDS program and maintain high-quality services in areas having increasing risk of HIV. The fourth is to apply special TB control measures for the homeless, immigrants and prisoners.

ベトナム：世界目標達成までの道のり（抄訳）

ベトナムでは、1957年から結核対策が始められ、1989年からはDOTS戦略が導入された。さらに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・治癒、結核対策従事者の管理能力、全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を利用でき、推計新塗抹陽性患者の80%が発見され、治癒率は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。今後は都市を中心として、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。

シンポジウムⅣ

困難な条件下での結核治療

座長　力丸　徹　（久留米大学）
座長　川城丈夫　（国立療養所東埼玉病院）

結核においては種々の合併症を有する患者が多く、治療をより困難にしている。健常人での発病が低下する一方、なんらかの問題を有する症例においては未だ高い罹患率を示している。社会的弱者や高齢者の増加など、社会状況も結核において治療を困難にしている要因の一つである。また、結核患者数の減少に伴って、個々の医者が特殊な状況下で結核の治療を行う機会も限られてきた。しかし一方、結核治療を行う施設が減少するにつれ、特殊な患者に対してや困難な条件下でも治療が行なえるということは医師にとってより重要になってきている。そこで今回、困難な条件下での治療経験が豊富な５人の先生方に発表をお願いした。

横山俊伸先生には高齢者、透析患者における結核治療の問題点をサイトカインなど宿主側の免疫能の検討から明らかにしていただく。山岸文雄先生には糖尿病合併肺結核症例という題で疫学的検討から患者の管理および家族の問題まで幅広い検討をお願いした。塩見哲也先生においては肝機能障害を伴う患者や副作用で肝機能障害が出現した時の対応も含め、我々が比較的多く経験し、なおかつ治療に困る事柄のお話しをしていただく。実際の症例の提示も含め、より実践的な発表になるものと考える。

新生児・乳児での結核ではツ反応が弱く診断が困難な場合が多い。しかも成人と比べ、診断の遅れが重大な後遺症となって現れる。このような観点に立って、近藤信哉先生には小児、特に０歳児結核の治療という演題ではあるが、治療のみならず診断についてもお話しいただく。豊田恵美子先生には妊娠中・授乳中の結核治療においての注意点、問題点などを提示していただき、その対処法もお願いした。最近の治療経験に基づいた話で、社会問題にも触れられると思われる。

実際の診療に直接役立つことをシンポジウムの目的とした。透析中の患者や妊婦および乳幼児などにおける結核治療においては、薬剤の種類や投与量の結定などに経験が必要である。また、高齢者は臓器の予備能が乏しく、副作用に充分注意する必要がある。肝機能障害は抗結核剤の主要な副作用であることより、肝機能障害を有する症例や種々の合併症を有することが多い糖尿病患者などの治療においては、常々その対応に苦慮する。これら我々が遭遇する種々の困難な状況を考慮し、今回のシンポジウムを組んだつもりである。臨床の場においては、これら以外にも種々の問題点が存在する。そのような点も総合討論においては検討したい。臨床に直結したシンポジウムを考えているので、フロアーからの活発な討議をお願いしたい。

E-mail 力丸：riki@med.kurume-u.ac.jp
川城：kawasirt@esaitama.hosp.go.jp

Ⅳ－1

高齢者、透析患者における結核治療

横山　俊伸（久留米大学第一内科）

今日、医療の進歩に伴い高齢者や透析患者の増加が認められるようになった。このことが高齢者結核の増加、また透析患者における結核発病者の増加つながっていると考えられる。今回、高齢者、透析患者における結核治療の問題点について検討した。透析患者においては従来より結核の発病率が高いことが知られている。しかし透析患者における結核発病の要因、細胞性免疫の低下の具体的内容についてはかならずしも明らかでない。透析は様々な体内状態の変動をもたらす。尿素窒素などの除去にとどまらず透析によって種々のhumoral mediatorが除去されるとする議論もあり、このことは疾病における生体反応上、必要なレベルのサイトカインさえ除去される可能性を有している。

今回、基礎的検討として、結核免疫にかかわる最も重要なサイトカインであるinterferon-γ(以下INF-γ)について透析の影響を検討した。すなわち、透析によってINF-γが除去されているのではないかという視点で透析の前後でINF-γを測定(ELISA法)した。その結果、透析の前後で血中INF-γ値は低下し、透析によってINF-γが除去されている症例が認められた。透析患者は透析のたびにINF-γが低下し、結核菌に対する殺菌能が低下している状態となっている可能性が示唆された。今回、5名の透析患者においてINF-γに関して透析の影響を検討した結果を提示して考察する。また、高齢者においてもこのINF-γの視点から基礎的検討を行った。最近、当科に入院した活動性結核患者40名について入院時の血中INF-γ値を測定し、若年者、高齢者における比較検討を行った。その結果、INF-γ値に関しては若年者でやや高い傾向がみられたものの若年者でも軽症例では低値であり、高齢者でも排菌量の多い重症結核患者では高値を示し、必ずしも高齢者で低値を示すとは限らなかった。臨床免疫学的には直近3年間の活動性結核患者143名についてツベルクリン反応の検討などを行い、ツ反に関しては65歳未満の非高齢者では陰性者7.0%であるのに対して、65歳以上の高齢者では陰性者が14.2%であった。透析患者においては陰性者が28.6%と高率であった。

臨床的検討では、透析患者に関して、当科で経験した結核を発病した透析患者17症例ならびに慢性腎不全非透析患者1症例について検討を行った。死亡退院は3名で、死亡はいづれも当科入院1ヶ月以内であった。死亡例は肺炎、真菌感染症、肺水腫を合併した79歳の症例、拡張型心筋症を伴った糖尿病性腎不全の症例、糖尿病性腎不全非透析患者で突然の心肺停止症例の3例である。その他は軽快退院した。治療について抗結核剤の投与法は「肝,腎障害時の抗結核薬の使用についての見解」(結核 vol.61, No.2)に基づいて行われ、排菌停止期間については概ね2ヶ月以内で良好であり、排菌停止が長引く症例はいづれも薬剤に耐性を有する症例であった。また副作用の出現も5例(うちPZAによるもの2例、SMによるもの1例)で、薬剤の変更などはあったものの対応可能であった。また高齢者においても、排菌停止期間については同様に概ね2ヶ月以内であった。上述したように透析患者ならびに高齢者いづれにおいても基礎的な細胞性免疫に関する問題はあるものの、最も重要なのは適切な化学療法ならびに薬剤耐性の有無と考えられた。

実際の対応上、透析患者における問題点としては、透析施行場所の制限とそれによって患者一人にかかる人的経済的負担などがあげられた。また高齢者においては、合併症の多さやいわゆる寝たきり等による介助負担等、performans status 不良であることが診療上の最大の問題点であった。

Email:yokoyama-t@nyc.odn.ne.jp

Ⅳ－2

糖尿病合併肺結核症例

山岸　文雄（国療千葉東病院呼吸器科）

結核が低蔓延化した今日、結核発病は特別な問題を持ったハイリスク集団に集中する傾向がある。
結核患者に接触して最近感染を受けた患者家族や友人、同僚などは発病の可能性が高い。また路上生活者や簡易宿泊所居住者、日雇い労働者、外国人労働者などの健康管理の機会に恵まれない人々からの発病も多い。一方、身体的弱者である免疫抑制宿主として、糖尿病や副腎皮質ステロイド剤投与例、悪性腫瘍、エイズ、人工透析などがあげられる。最近の少子高齢化、医療技術や治療法の進歩、食生活や社会生活の変化などにより免疫抑制宿主は増えつつあり、それに伴い免疫抑制宿主からの結核発病も増加している。結核を発病する免疫抑制宿主のうち最も頻度が高いものは糖尿病であり、肺結核発病における糖尿病の存在は重要である。

1．肺結核患者における糖尿病合併頻度

当院で入院治療を行った肺結核患者における糖尿病合併頻度は、1987年から1998年の12年間で4169名中 588名・14.1％と高率であり、 4年ごとの合併頻度は11.8％、14.5％、15.6％と、最近増加傾向であった。男性では16.0％、女性では 8.3％と男性は女性の約2倍であり、男性では40歳代で21.3％、50歳代で23.4％、女性では60歳代で18.5％と最も合併頻度が高かった。

2．糖尿病患者の管理状況

結核発病における糖尿病の存在は重要であるが、糖尿病の診療を行っている医師が結核を意識しているかどうかを知るため、結核を発病した糖尿病患者が定期的に胸部エックス線検査を受けていたかどうかを検討した。1997年12月 1日に当院に入院していた肺結核患者、およびそれ以降1998年12月31日までに入院してきた肺結核患者のうち、糖尿病合併例を対象とした。糖尿病合併肺結核症例は78例であり、そのうち肺結核との同時発見例14例、肺結核再治療例 7例を除き、糖尿病の治療が先行した初回治療肺結核症例は57例であった。このうち定期的に胸部エックス線検査を受けていたのはわずか15名・26％にすぎず、糖尿病を治療する医師に、糖尿病は結核を合併しやすいという意識があまりないことが明らかになった。

3．糖尿病合併例は肺結核が重症で家族に結核を感染させやすいか

糖尿病合併例は重症の肺結核例が本当に多いのかどうか、また同居している家族に結核を感染させていることが多いかどうかを調査・検討した。対象は、1997年から1999年の 3年間に千葉市保健所に登録された排菌陽性の糖尿病合併肺結核患者47例である。胸部エックス線学会分類、排菌状況、感染危険度指数、職業の有無および職種、同居家族の有無、29歳以下の同居家族の人数、同居家族の化学予防状況などについて千葉市保健所の協力を得てビジブルカードより検討を行い、糖尿病を合併しない対象群とのcase control studyを行い比較検討した。糖尿病合併例は胸部エックス線学会分類、排菌状況、感染危険度指数より進行例が多く、また29歳以下の同居家族の化学予防例が多いことから、重症で、家族に結核を感染させやすいと考えられた。

e-mail：yamagisf@chibae.hosp.go.jp

Ⅳ－3

肝機能障害を伴う肺結核症例の検討

塩見哲也（国立療養所東埼玉病院）

肝機能障害を有する結核患者の治療においては抗結核剤の種類および投与量を慎重に選択する必要がある。また、結核症の化学療法中に肝機能異常が出現する率は10．25%,臨床症状を示すほどの肝障害の発現率は3%程度と報告されている。肝障害時の抗結核薬使用についての日本結核病学会治療委員会の見解では、INH， RFP を併用投与すると約 10%の症例で血清GOT， GPT 値の上昇をみるが、その多くは一過性の異常であり、継続投与しても正常値に復することが多いので， GOT， GPT の値が 100 U/l 以下の場合は頻回に肝機能検査を行いながら治療を継続してよいとしている。今回我々は、肝機能障害を伴った肺結核症例の臨床経過につき検討を行った。

1. 2000年培養陽性肺結核患者での検討

2000年培養陽性肺結核患者177例で検討を行った。入院時肝機能障害（当院での基準値いずれか一つ以上をみたすもの；GOT 37 U/l 以上, GPT 35 U/l 以上, TB 1.2 mg/dl 以上）を認めた症例は43例（24%）であった。（平均値 GOT 64 U/l, GPT 61 U/l, TB 0.78 mg/dl）このうちHCV抗体陽性例は7例、HBs抗原陽性例は1例であった。

入院時肝機能障害を認めた症例のガフキー号数は平均5.6号であり、入院時肝機能正常例では平均5.1号であった。

治療については INH および RFP を常用量（INH 0.3g, RFP 0.45g）で開始した症例は入院時肝機能障害を認めた症例では 32 例（74%）であり、入院時肝機能正常例では113例（85%）であった。また、PZAの投与は肝機能障害を認めた症例に対しては 17 例（40%）であったのに対して、肝機能正常例に対しては80例（60%）であった。

入院時肝機能障害を認めた症例で治療開始後に肝機能障害の増悪を認めた症例は、22例（51%）であり、GOTあるいはGPTが100 U/l 以上に上昇した例は9例（21%）、GOTあるいはGPTが200 U/l 以上に上昇した例は6例（14%）であった。一方、入院時肝機能正常で治療開始後に肝機能障害を認めた症例は 46 例（35%）であり、GOTあるいはGPT が100 U/l 以上に上昇した例は14例（10%）、GOTあるいはGPTが200 U/l 以上に上昇した例は7例（5%）であった。

治療開始後に肝機能障害のために休薬を要した症例は、入院時肝機能障害を認めた例では 12 例（28%）であったのに対して、入院時肝機能正常例では 12 例（9%）であった。

培養陰性化までの日数は、入院時肝機能障害を認めた例では平均 76.9 日、入院時肝機能正常例では平均73.2日であり有意差は見られなかった（p=0.47）。

2. 肝硬変症例の検討

アルコール性肝硬変2例およびC型肝炎ウイルスによる肝硬変4例で検討を行った。6例中3例が治療中に死亡していた。（2例は肝不全の進行、1例は呼吸不全のため） 死亡例ではコリンエステラーゼが低値であり、治療によっても改善が見られなかった。

・症例1

60歳女性。C型肝炎ウイルスによる肝硬変で肺結核初回治療の症例。入院時ガフキー10号，腹水は認めなかった。病変の学会分類は bⅢ2 であった。入院時より GOT 80 U/l, GPT 50 U/l， TB 2.9 mg/dl と肝機能障害が見られたが，排菌量も多くINHおよびRFPを常用量（INH 0.3g, RFP 0.45g）で開始した。GOTおよび GPT の上昇を認めたものの、黄疸の進行は見られず、排菌も順調に陰性化した。

・症例2

57歳男性。アルコール性肝硬変（HCV抗体およびHBs抗原陰性）で肺結核再発の症例。入院時ガフキー 7号、著明な腹水を認めた。病変の学会分類は bⅡ2 であった。入院時より GOT 137 U/l, GPT 46 U/l, TB 2.07 mg/dl と肝機能障害が見られ、結核の治療開始後には、肝機能障害は一時増悪したが、INH, RFP の減感作を行い治療開始後198日目で排菌は陰性化した。

Ⅳ－4

妊娠中、授乳中の結核治療

○豊田恵美子（国立国際医療センター　呼吸器科）
箕浦茂樹　（　　同　　産婦人科）
宮澤廣文　（　　同　　小児科）

「妊娠と結核」については従来より検討されているが、妊娠、出産が結核の発病にリスクを増大するか、あるいは悪化または改善因子かは双方の報告があり、中絶を勧めた時代もあったようである。妊娠、出産によってもたらされる内分泌・免疫学的変化や生理的変化は宿主の環境やバランスに大きな影響を与え、結核症そのものが胎児に及ぼす影響も報告されている。結核症のあるいは結核感染した母体の治療については、抗結核薬のうちアミノグリコシド系とＴＨ以外は明らかな催奇性等の証拠はなく、一次薬に催奇性は示されていないが、RFP では四肢形成異常が高いとする 1 報告があり PZA では EBM を欠いている。INH、RFP、EB、PZA によるトライアルはなく、一般に WHO、BTS はスタンダードレジメンを、ATS は HRE を推奨している。通常の注意を怠らなければ結核治療には特別の問題はない。抗結核薬は母乳に移行するが、濃度が低いため児に対する毒性は問題にはならない。授乳中へ妊娠、出産、新生児という一連のイベントの課程で院内や家庭内での感染をいかに防止するかはもう一つの重要課題である。当センターでは、呼吸器科－産科－小児科の連携により治療を行っている。

（目的と方法）結核に関連した妊娠・出産の問題点を再検討し、治療や取り扱いの基準を検討する。

（対象と方法）1993 年 10 月から 2001 年 9 月に当センターで取り扱った妊娠・周産期に結核を合併した 17 例（妊娠中に結核を診断された 8 例、妊娠中に結核感染を診断された 3 例、結核治療中に妊娠した 2 例、周産期に結核を診断された 4 例）と出産後 6 ヶ月以内に結核を診断された 8 症例、トータル 25 例を対象としてレトロスペクティブにその臨床像を検討し、この時期の結核治療と付随する諸問題を明確にしてその対応を考案する。

（結果）対象とした 25 例は、20～35 才で 9 例が外国人であった。妊娠中に結核を合併あるいは結核治療中に妊娠が判明した 10 例は結核治療（4 剤 7 例、3 剤 3 例）を行ったうえで 7 例が妊娠を継続し分娩した。出生児には異常はなく母児分離などの感染防止策をとったが、1 例は感染発病した。治療開始と同時に妊娠 6 週と 8 週が判明した 2 例は、本人の意志で中絶術を実施した。菌陰性化後通院治療中に妊娠した 1 例は外国人で、言葉の問題があったか、ピルを服用していたかについては記載がなかった。濃厚接触者で結核感染と診断されていた 3 例は 20 週を過ぎて INH6 ヶ月の予防内服を行った。産褥期に結核と診断された 4 例では、結核性リンパ節炎、結核性腰椎炎、結核性腹膜炎、肺結核であった。1 例は抗結核薬のアレルギーのため標準治療が行えず再発して 4 剤治療が完遂、2 例は菌陰性化後に治療脱落した。出産後 6 ヶ月間に結核を発症した 8 例は、気管支結核 2 例、粟粒結核 1 例を含んでいた。貧血数例、切迫早産 2 例、帝切 2 例を除いて重大な妊娠合併症はなく、胎盤の病変、先天奇形、先天性結核は認めなかった。分娩後母体が排菌していれば新生児と隔離し、新生児、乳児には予防内服またはＢＣＧ接種が行われた。

（考案）当センターの症例では、外国人が多く、肺外結核が多い。結核治療や母児の予後には重大な問題は生じなかったが、感染防止の視点からは問題の多いグループであり、家族や新生児を含めた感染防止策が必要であった。積極的な検診対策が必要なグループと考えられる。

Email:etoyota@imcj.hosp.go.jp

Ⅳ－5

小児結核、特に0歳児結核の治療

○近藤　信哉、　伊藤　真樹　（都立清瀬小児病院呼吸器科）

先進国年齢階級別結核罹患率において5～14歳児は最低を示す一方、乳幼児の結核罹患率は依然として高い。なかでも0歳児の小児結核、重症例に占める割合は大きい。ここでは焦点を主として0歳児に当てて、小児結核治療の困難さは免疫学的・解剖学的未熟性に基づく結核の進行の早さと、診断の困難さに存在することを論じる。

（1）感染・発病防止能における未熟性

0歳児において、肺胞マクロファージの数は揃っているものの機能が未熟である[1]。また、リンパ球において結核細胞性免疫に重要な役割を果たすIFN-γ、TNF-αの産生能が未熟である[2]。したがって、感染は発病に至りやすいことが考えられる。成人では感染と発病とのに明らかな間隔をみるのが普通であるが、乳幼児では感染と発病とはほぼ連続し、希ではあるが数週の間隔で発病してくる迅速例を認める。また、免疫学的未熟性は菌の全身播種をきたす一因となる可能性を有し、しかも血行感染病巣は必ずしも粟粒大に留まらずに増大する傾向を有する。さらに、発病を見落とした例ばかりでなく、予防内服開始時に無症状、無所見であった例における単独薬剤投与が失敗に終わることもある。

（2）解剖学的未熟性、特に髄膜炎への関与

優れた抗結核剤が投与される現在でも、診断のやや遅れた乳幼児結核性髄膜炎の予後は不良である。免疫能の未熟性に加えて、解剖学的未熟性が不良な予後を招く一因として挙げられる。結核性髄膜炎における脳底部髄膜の粘稠増殖性浸出液は乳児の絶対径が狭く、軟弱な中脳動脈などを外側から絞縮して、動脈炎などと相まって支配領域の脳梗塞を迅速に、高い頻度で生じる。また、epituberculosis は気管支が狭く、軟弱な乳幼児患児により生じやすい。診断の遅れた例では気管支病巣による局所的な不可逆性気道閉塞と肺成熟不全が生じることがある。

（3）診断の困難さ

日常活動範囲の狭い乳幼児においても、約20％の結核患児に感染源が不明である[3]。非特異的な全身症状を有する児において、診断のきっかけは希ではあるが結核を考慮することである。また、結核菌の検出は診断を確定するが、0歳児における検出率は70％をこえるものの、多くは培養による時間的に遅れた時点においてなされる。1歳以上の児における菌検出率は約40％である。さらに、乳児では遅延型(ツベルクリン型)過敏性の発現は遅れ、新生児早期の感染ではツ反が6ヵ月まで陽転しないこともある。私どもの施設における発病0歳児45名中8名(18％)のツ反硬結は5mm未満であった[3]。加えるに、二次結核症と異なり、菌侵入門戸が呼吸器であっても胸腔内結核の主たる病巣は縦隔・肺門リンパ節に存在する。肺野病巣は小さく、0歳児では上葉、背部肺に好発するために正面単純レ線写真では縦隔と重なり見落とされやすい。疑わしい例では、造影CT検査が病初期における診断に役立つ。

（4）全身性、消化器親和性ウイルス重感染

乳幼児は成人と比較して全般的な感染防御能が低い。結核乳幼児患児であっても、肝機能障害を伴う全身性、消化器ウイルス感染を生じる頻度は健常児と同様であろう。これらの感染は抗結核薬との相加、相乗作用を生じて重篤な肝機能障害などをきたす。時に、薬剤投与をウイルス感染が終息するまでの数週間にわたって中止せざるをえないことがある。大部分の例においてウイルス感染前と同じ内容の投薬再開が可能である。

（5）再燃、あるいは晩期悪化？

これまで乳幼児結核の再燃は希である。再燃は思春期の女児に多く、好発部位は肺尖部であるとされてきた。典型例は私どもの施設において認められないものの、治療終了後1，2年して女児4名（5～18歳）に画像上局所性胸膜炎の発現を生じた。正確な診断は生検を行っておらず不明であるが、晩期悪化とも考えられた。

文献

1　Grigg J et al. Eur Respir J 14:1198, 1999
2　Wilson CB et al. Rev Infect Dis 12:5410, 1990
3　近藤　信哉、他。　結核　76：407、2001

shykondo@chp.kiyose.tokyo.jp

シンポジウムV

新しい結核診断技術とその臨床応用

座長　阿部千代治（結核予防会結核研究所）
座長　高嶋　哲也（大阪府立羽曳野病院）

ここ十数年の間に抗酸菌の細菌学的検査に大きな進歩がみられた。液体培地を用いる結核菌の分離培養，核酸の相同性を利用した分離抗酸菌の鑑別・同定や患者材料から直接結核菌遺伝子を検出する核酸増幅法などは既に日常検査に取り入れられている。本シンポジウムでは次の6つの話題を取り上げ，臨床応用の現状および問題点について議論していただく；(1)検査室で用いる検査法について，アンケート調査，(2)菌検査における精度管理のキーポイントー排痰指導から集菌操作まで，(3)液体培地の臨床的有用性と問題点，(4)MPB64 を用いる抗酸菌の鑑別同定キット“キャピリア TB”の臨床的有用性と問題点，(5)BACTEC MGIT 960 による迅速薬剤感受性試験の検討，(6)迅速診断法の有用性

新しい抗酸菌検査法の普及にあたり，病院または検査センターでどのような検査が行われているか，その現状を知ることは重要である。1996 年に「新しい抗酸菌検査法の診断治療における位置づけ」というタイトルでシンポジウムが組まれ，その際に抗酸菌検査法に関するアンケート調査成績が報告された。既に6年が経過し，その後状況がどのように変わったかについて報告していただく。この種の調査は精度管理研究を進める上でも参考となろう。

結核の約 85%は肺結核であり，診断のために日常喀痰検査が行われる。検査において提出された検体の善し悪しは検出率に影響する。唾液の多い検体では抗酸菌の検出率が低い。患者に対し喀痰検査の意義を説明，排痰の指導を行い良質の喀痰を提出してもらうことは適切な診断の上で重要である。

これまでにも液体培地の有効性を否定する研究者はいなかったが，同時に前処理後でも材料中に生残する抗酸菌以外の微生物の増殖も高めることが予想され，わが国では使われなかった。この間欧米諸国において選択培地の開発に力が注がれ，5 種の薬剤からなる抗菌補助剤を確立した。その結果寒天培地および液体培地の開発が可能となった。わが国では現在6種の液体培地の購入が可能であり，多くの施設で日常検査に使用しており，その有効性が報告されている。一方では前処理法についての問題も報告されている。

結核菌群と非結核性抗酸菌の早期の鑑別は重要である。ナイアシン試験と PNB 培地上の発育試験が古くから用いられてきたが特異性と迅速性の点で十分でなかった。近年核酸の相同性を利用した鑑別法が多くの施設で用いられ，その臨床的有用性が確かめられている。ごく最近，イムノクロマトグラフィー法を用いた結核菌群鑑別のためのキャピリア TB キットが開発された。今後主流となると予想される液体培養との組み合わせは早期の鑑別に有効である。

早期に感受性試験の結果を知ることは適切な治療を行う上で重要である。迅速培養システム，BACTEC MGIT 960 は検査材料からの菌分離および結核菌の薬剤感受性試験に有効であることが証明されている。今後，入院期間の短縮についての議論が高まるであろう。その際抗結核薬に対する感受性は条件の1つとなり，早期に感受性試験の結果を知る必要がある。

費用の高い検査を導入したとしても，それが入院期間の短縮に結び付けば全体の医療費の削減につながる。結核の細菌学的検査で対費用効果を調べた報告はない。年毎に医療費の高騰が問題になっている昨今，この種の研究は今後益々要求されるだろう。

結核 第77巻 第3号 2002年3月

V－1

検査室で用いている検査法について，アンケート調査

倉島篤行（国立療養所東京病院臨床研究部）

1994年米国CDCは、HIV合併結核の蔓延と抗酸菌検査における新しい技術革新の登場という状況を背景に、抗酸菌検査施設への勧告として以下の3項目を提起した。

1．抗酸菌染色での検鏡結果は検体が採取されてから24時間以内には、臨床医へ報告されなければならない。

2．結核菌の分離、同定成績は10~14日以内に報告されなければならない。

3．薬剤感受性試験の成績は15~30日以内に報告されなければならない。

この3項目は、コッホの結核菌発見以来約100年以上、基本的に変化の無かった抗酸菌検査法において画期的なものであり、新しい技術内容の導入なしには達成し得ない目標である。

わが国でも、抗酸菌検査への核酸増幅、同定など新しい検査技術の導入が行われ始め、1996年行われた第71回結核病学会総会シンポジウム「新しい抗酸菌検査法の診断治療における位置づけ」では、日本全国の病院、検査センターを含む447抗酸菌検査施設のアンケート調査結果が報告された。

この内容では、年間約200万件にのぼる抗酸菌検査が行われ、そのうち約57%が臨床検査施設で施行されていた。病院では、検体採取から室温保存、平均9時間以内に検査が開始されているが、検査施設では、冷蔵保存、平均32.9時間で開始されていた。

培養検査においては圧倒的多数が小川培地によっており、液体培地導入施設は2.7%にすぎなかった。核酸増幅法導入は全検体の11.6%に行われていた。

1996年当時の、この状況は、米国CDC勧告基準にはとうてい達し得ないレベルであった。

この後、わが国では核酸増幅法や自動化液体培養システム等の導入などが急速に進み、2000年には、日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会から「新結核菌検査指針2000」が刊行された。

これは1950年に第1版が刊行され1979年に最後の改訂が行われた「結核菌検査指針」以後、実に20年ぶりの新規改訂である。内容の更改は極めて多岐にわたるが、主要なポイントは、この間の新しい検査技術に対応したことと、国際標準との整合性である。

今回のシンポジウム本演題では、1996年のアンケート調査と同規模の調査により、「新結核菌検査指針2000」刊行約2年後の、わが国抗酸菌検査の実態と問題を把握し、CDC勧告基準へどれだけ接近したか、今後の課題は何かを検討しようとするものである。

V－2

菌検査における精度管理のキーポイント－排痰指導から集菌操作まで－

樋口　武史（結核予防会大阪府支部大阪病院）

2000年4月，本学会抗酸菌検査法検討委員会より「新 結核菌検査指針2000」（検査指針）が発行された。これに伴い，われわれ検査技師は従来の方法から新しい検査法へと大きな変革を迫られた。その中でも特に重視しなければならないことに，検査における精度管理が挙げられる。臨床検査の役割とは，患者の早期発見，早期治療，治療経過，予後などに関して，患者病態を正確に反映したデータを臨床医に情報提供することである。そのためには，近年急速に進歩した検査技術を導入することは必然のことである。しかし，当然のこととして見落とされやすい重要な問題がある。それは，『菌検査は検体検査である。』ということであり，患者病態を反映した検査材料をいかに提出させることが重要なキーポイントである。つまり，菌検査は患者の理解と協力なくしては意味をなさないということである。なぜなら血液検査などと異なり，通常，菌検査に用いられる検査材料としては喀痰が挙げられるが，これは患者の意思が重要な要素であるにもかかわらず，ほとんどの場合は説明もなく患者まかせで排痰させており，そのような場合には，しばしば唾液などが提出されることがあり，実際の患者病態を反映するどころか臨床側に正確な情報提供することができなくなる。これでは，たとえ新しい迅速検査法を駆使したとしてもその検査成績が必ずしも患者病態を反映した情報とは言い難く，臨床医が新しい迅速検査の成績に対する信頼性を誤解して判断される可能性もあり，このままでは従来の方法とあまり変わらないことになる。そこで当院では新しい検査法の精度向上を目的として，結核症を中心とした呼吸器疾患の外来患者，および入院患者を対象に排痰指導（平成13年8月より）を開始し，検査材料の品質管理と菌検査の精度管理に対する取組みを始めている。

本シンポジウムでは，当院における抗酸菌検査依頼発生時から，われわれがどのように臨床と関わって検査を進め，いかに菌の検出感度を効率よく上げるかということについて紹介したい。

【排痰指導】呼吸器疾患にて当院内科外来を受診した患者で，臨床医から喀痰細菌検査（一般細菌も含む）が依頼された時点で，外来看護婦より細菌検査室にTELにて排痰指導の要請がある。その時点で，細菌検査スタッフの中から一人が外来待合所横の排痰ブースに患者を引率し，専用のソファーに座らせて患者とコミュニケーションを取りながら説明をする。基本的な説明内容は，1）喀痰とは何か。2）なぜ，喀痰を出さなければならないのか。3）どのようにすれば喀痰が出やすいのか。4）感染予防対策など，を説明し，次いで実際にソファーに寝かせて排痰運動を指導する。最後に排痰ブースに入室させ，必要があればネブライザーを使用し，排痰させる。入院患者に関しては，入院時に患者ベットサイドで外来と同様に説明後，排痰させる。また，定期的に入院患者を集め，まず集団で説明を行い，数名の患者に協力を要請し，実際に排痰運動を実施させ必要に応じて指導を行う。

【検査材料品質管理】肉眼的にMiller & Jonesの分類を行い，M1なら再度提出をさせる。再提出困難な場合は何が原因で排痰できないのか病棟へ出向き調査する。いかに検査材料の品質管理が重要であるかを当院のデータを当日紹介する予定である。

【集菌操作】検査指針によれば，精度を保持するために菌検査に用いる検査材料はすべて均質化後，遠心濃縮したものを使用することになっている。推奨法としてN-アセチル-L-システイン・水酸化ナトリウム（NALC-NaOH）法が挙げられている。わが国の検査室の現状では，この方法は煩雑で時間がかかる上に高速遠心器が必要であり，一般的に普及するには至っていない。この障害を乗越えなければ本来目標とする菌検査が行えない。最近，国内メーカーにより高速遠心の問題を解消する集菌剤が発売された。集菌剤をうまく活用できれば今後の菌検査に大ききな影響を与える可能性がある。当日は当院での検討データを紹介し，その可能性について追求したい。

E-mail:MXL02557nifty.ne.jp

V－3

液体培地の臨床的有用性と問題点

川辺芳子（国立療養所東京病院）
国立療養所結核共同研究班参加施設

結核菌検査の迅速性と国際性を目的に２０００年に新結核菌検査指針が出された。培養検査に関しては液体培地の使用を勧告している。液体培地の特性は感度が優れていることと迅速性にあり、本学会でも液体培地の導入を強く勧めている。臨床での利用については、初回分離には液体培地と卵培地の両方を行うこと、治療中は卵培地で経過をみることが推奨されているが、実際にはそれぞれの施設の実情に合せて行われている。

当院では１９９９年１２月から原則としてすべての培養検査を液体培地ＭＧＩＴ法に切り換えた。今回、当院の成績と問題点、全国の国立療養所での液体培養の主として前処理についての現状と、取り組みについて述べる。

１　小川培地と液体培地の比較。

当院でのＭＧＩＴ960導入時におこなった1306検体の小川法と液体培養法（ＭＧＩＴ）の比較検討では、全体での検出率は小川法８８％、ＭＧＩＴ９４％であった。塗抹陽性検体では結核菌は小川法９３％、ＭＧＩＴ９２％に対して、非定型抗酸菌では小川法８４％、ＭＧＩＴ９２％であった。塗抹陰性検体では結核菌は小川法７４％、ＭＧＩＴ９１％に対して、非定型抗酸菌では小川法５３％、ＭＧＩＴ８０％であった。検出までの所要日数は結核菌では小川法１９．２日（１０～５２）に対してＭＧＩＴでは１３．５日（３～４１）であった。非定型抗酸菌では小川法１９．３日（７～３９）に対してＭＧＩＴでは９．３日（３～２５）であった。特に塗抹陰性検体や非定型抗酸菌で優れている。

２、東京病院法とＮＡＬＣ原法の比較

当院で行ってきた始めに３％ＮａＯＨで処理遠心の後ＮＡＬＣ－ＮａＯＨで処理遠心する方法（東京病院法とよぶ）と、指針に記されているＮＡＬＣ－ＮａＯＨで処理し遠心する方法（ＮＡＬＣ原法とよぶ）で１２０６検体について比較検討した。陽性率は東京病院法２５１検体（２４．５％）、ＮＡＬＣ原法２４４検体（２３．８％）であった。しかし両方法ともに陽性は１８８検体、東京病院法陽性ＮＡＬＣ原法陰性は３１検体で、ＮＡＬＣ原法陽性東京病院法陰性は５４検体と２つの方法で乖離が大きかった。また雑菌率は東京病院法２．２％、ＮＡＬＣ原法１３．９％であり東京病院法陽性ＮＡＬＣ原法雑菌が３２例あった。ＮＡＬＣ原法のままでは雑菌汚染が高かった。

３、国立療養所での液体培地の現状

２００１年２月に国立療養所の結核病棟を有する８４施設に対し抗酸菌検査に関するアンケート調査を行った。３９施設ですでに液体培地が使用されており、その後４施設で導入された。培養法として液体培地のみが６施設で、３３施設でなんらかの形で卵培地と併用していた。

前処理方法はＮＡＬＣ－ＮａＯＨのほかに喀痰溶解剤を使用しているところが２５施設、遠心操作回数は１回が１２施設、２回以上が２７施設であった。ＮＡＬＣ原法で行っているのは１１施設であった。液体培地は急速に普及しているが、その前処理方法に関しては、各施設で試行錯誤を行いながら独自の方法で行っているところが少なくないことが明らかになった。

４、前処理についての国立療養所の共同研究

１１施設で自施設の方法と、別の共通の方法で比較検討した。２％ＮａＯＨで処理し遠心後ＮＡＬＣ－ＮａＯＨで処理し遠心する方法である。陽性率は各施設の方法とほぼ同等で、雑菌率は平均３．１％であった。対象とした検体が違うので今後の検討を要すが勧められる一つの方法であると考えられた。

５、臨床上の問題点

①治療開始後も液体培地を使用する場合は見かけ上、培養陰性化が遅れることがある。②特に非定型抗酸菌の検出感度が高く、感染症としての判断が求められる。③前処理による差が少なくないことをみても、培養陰性が臨床的に疑問のある場合には他の培養法や前処理法を検討する。④液体培地陰性、小川培地陽性もある。⑤複数の抗酸菌が混在している場合など注意すべき点について提示する。

Email:kawabe@tokyo.hosp.go.jp

V－4

MPB64を用いる抗酸菌の鑑別同定キット“キャピリアTB”の臨床的有用性と問題点

長谷川　直樹（慶應義塾大学医学部　呼吸循環器内科）

近年我が国にもMycobacteria Growth Indicator Tube（MGIT）をはじめとする液体培地を用いた抗酸菌培養システムが導入され、抗酸菌の検出率、検出所要時間は従来の固形培地を用いた培養法に比べて有意に改善するが、最終的に菌の同定は必須である。1990年代に入り核酸プローベを用いたDNAプローブテスト（AccuProbe法）、マイクロプレートハイブリダイゼーション法（DDH法）が普及した。これらの方法は①菌体から核酸の抽出を要する、②検出機器を要する、③時間を要する、などの問題点がある。今回結核菌群がその増殖に伴い分泌する結核菌群特異タンパクであるMPB64を免疫クロマトグラフィー法にて検出することによる迅速同定法（キャピリアTB™）が発売された。本研究はキャピリアTBの臨床的有用性と問題点を検討することを目的とした。

1）試料と方法

臨床検体をNALC-NaOH法にて集菌処理を行い、0.5mlをMGIT Tube（Middlebrook 7H9培地）に接種した。培養および培養陽性の検出にはBACTEC MGIT960を用いた。培養陽性後のMGIT液にて塗抹標本を作成しはZiehl-Neelsen染色にて抗酸菌の存在と雑菌汚染、およびコード形成を鏡検した。抗酸菌培養陽性の場合には菌液100μLをキャピリアTBの試料滴下部に滴下した。室温で15分放置後、判定部に2本の赤紫色のラインを肉眼的に確認可能な場合を結核菌群陽性と判断した。さらにAccuProbe法あるいはDDH法にて同定を、ウェルパック法にて薬剤感受性試験を行った。

2）検討内容と結果

①キャピリアTBは結核菌群が同定された全検体（1年以上室温保存されたMGIT Tubeを含む）で陽性。液体培地中に結核菌群の増殖に伴い産生、分泌されたMPB64は室温で安定と考えられた。非結核性抗酸菌が同定された検体では結核菌群との混合感染を認めた1検体のみで陽性を示した。多剤耐性を示す結核菌群株も全検体陽性。②BACTEC MGIT960 が培養陽性を検出する同日あるいは1日早くキャピリアTBは陽性を示した。BACTEC MGIT960が培養陽性を感知する時点では培地中にキャピリアTBの検出感度を上回るMPB64が産生されていると考えられた。また抗結核療法にてダメージを受けかつ菌量の減少した治療経過中の検体でもBACTEC MGIT960で培養陽性を検出した時点で全検体キャピリアTB陽性であった。

3）キャピリアTBの有用性と問題点

①結核症は速やかな治療を要する感染性の高い疾患であり、培養陽性が判明後数十分で結核菌群か否かが判明することは極めて有用。また抗結核療法継続中や治療終了後に一旦培養陰性化後に抗酸菌培養が陽性化した場合、喀痰塗抹陰性で抗結核療法開始後に抗酸菌培養が陽性となった場合、などに結核菌群か否かの迅速同定は患者の管理上究めて重要である。②手技が非常に簡便であり、特別な機器は不要。手技的には安全キャビネットの中で陽性菌液をキットに100μL摘下するだけであり究めて安全である。院内感染対策の点から検査技師の安全を確保しながら労力の削減に寄与する。③本キットでは結核菌群と非結核性抗酸菌の混合感染を除外できない。また液体培地では非結核性抗酸菌の発育が迅速であるため培養陽性と感知されても培地中の結核菌群の発育が不十分で、MPB64濃度がキットの検出感度以下にとどまる可能性がありうる。④モノクローナル抗体のMPB64認識部位の変異やキットの不安定性などに起因する疑陰性の可能性に関する検討や、⑤本キットをコストも考慮しながら抗酸菌検査の中でどう位置付けるか、などは今後の検討課題。

hasegawn@sc.itc.keio.ac.jp

V－5

BACTEC MGIT 960による迅速薬剤感受性試験の検討

青野　昭男（結核予防会複十字病院）

1997年の結核療法協議会の調査によると、わが国の初回入院時における結核菌薬剤耐性状況は、INHが4.4%、RFPが1.4%、SMが7.5%、EBが0.4%で、INHとRFPの両者に耐性を示す、いわゆる多剤耐性結核菌（MDR-TB）の割合は0.8%であった。また再治療例ではINHが33%、RFPが21.6%、SMが24.2%、EBが15.2%で、MDR-TBは19.7%であった。これらの値は前回1992年の成績と比較した場合、検査法や薬剤濃度の変更があったことを考慮に入れても、耐性菌の割合は増加傾向にあると考えられる。こうした状況の中、治療に用いた抗結核薬の何れかが耐性であった場合、そのまま治療を継続すると、感受性を示していた薬剤も耐性化し、治療が複雑長期化する可能性が高くなる。こうした事態を避け、感受性を示す薬剤の耐性化を防ぎ、結核菌の薬剤耐性率の増加を防ぐためには、より迅速で精度の高い薬剤感受性試験の普及が望まれる。

WHOとIUATLDによる1994年の耐性菌サーベイランス調査から、PZAを加えた6ヶ月短期化学療法の普及率と薬剤耐性結核菌の発生頻度は反比例することが明らかとなった。わが国においても、1996年にPZAを加えた6ヶ月短期化学療法が標準化学療法として採用された。しかし1998年の“結核の統計”によればPZAを含む化学療法の普及率は約50%であり、さらなる普及が望まれている。また、ここ数年の間にPZA耐性菌の発生が報告されるようになった。こうしたことから、日常検査の中でPZAの薬剤感受性試験の必要性は今後さらに高くなると考えられる。

近年非放射性迅速培養システムで培養検出を自動で行うBACTEC MGIT 960（aMGIT）による主要4薬剤とPZAの薬剤感受性試験が可能となった。そこで今回、結核菌臨床分離株を用いて、主要4薬剤については、aMGITの成績とミドルブルック7H10寒天培地（7H10）、小川培地、レーベンシュタイン・イエンセン卵培地（L-J）を用いた比率法および手法MGIT（mMGIT）の成績を比較し、PZAについては、aMGITの成績と極東 結核菌感受性PZA液体培地（極東PZA）およびピラジナミダーゼ活性（PZase）の成績を比較した。

1．主要4薬剤について

試験は臨床分離株121株を用いてL-J、小川、7H10、aMGITおよびmMGITについて実施した。

米国のNCCLSで標準法としている7H10とaMGITの一致率はINHとRFPについて100%、SM97.5%、EB94.2%であった。また、わが国で用いている小川との一致率は4薬剤全て95.9%以上であり良好な成績であった。INHについては卵培地（小川とL-J）間とミドルブルック培地（7H10、aMGIT、mMGIT）間でみてみると完全に一致していた。

薬剤感受性試験に要する時間は7H10で14～21日、小川とL-Jで21～28日であった。これに対しaMGITでは5～12日で平均7日、mMGITでは3～11日で平均6日であった。

2．PZAについて

試験には臨床分離株100株を用いた。PZase、aMGITおよび極東PZAの3方法間の一致率は97.0%と高い値を示していた。成績の乖離した3検体のうち2検体はaMGITと極東PZAで耐性を示したがPZase陽性（PZA感受性）を示し、もう1検体はaMGITおよび極東PZAで感受性を示しPZaseは（±）で判定保留であった。

BACTEC MGIT 960は分離培養で陽性を示した時点で、培養液から直接に主要4薬剤およびPZAの薬剤感受性試験を実施可能であることから、薬剤耐性菌の迅速診断に有用であると考える。

blue@dj8.so-net.ne.jp

V－6

迅速診断法の有用性

高島　哲也（大阪府立羽曳野病院）

近年、結核菌検査に遺伝子工学的手法や液体培地を用いた方法が導入され、感度ならびに迅速性が大幅に改善された。中でも最も革新的な診断技術である核酸増幅法は 1994 年に保健適応となってから既に7年が経過した。本シンポジウムでは核酸増幅法を中心に、迅速診断法の有用性について費用対効果を踏まえて考察する。

結核対策のかなめは活動性肺結核患者をできるだけ迅速かつ正確に診断し、早期治療によって感染の拡大を防ぐことにある。核酸増幅法は 24 時間以内に「結核菌陽性」と報告可能である。しかも培養と同程度の感度があり、排菌量が少なく感染性リスクが小さい塗抹陰性・培養陽性も検出できる。この検査を開発した米国では喀痰塗抹陽性例での結核菌と非定型抗酸菌の鑑別に使用が限定されていた。一方、わが国では適応制限が付かなかったので一般的な結核診断法の一つとして普及した。その結果、現在世界中の核酸増幅法の 90% 以上が日本で行われている。

核酸増幅法の普及は医療機関における「届け出」への影響が予想される。「結核の統計」によれば、新分類の「その他の結核菌陽性」は旧分類の「培養陽性」より約 3,000 人増加している。その大部分は核酸増幅法のみ陽性の登録例が増加した結果と推定され、この検査は患者発見率の向上に貢献していると考えられる。さらに、医療機関受診から保健所への登録に1ヶ月以上を要した割合すなわち「診断の遅れ」は、核酸増幅法キットの出荷件数の増加に一致して 1994 年の 38.4% から 2000 年には 28.2% へ年々低下した。「診断の遅れ」の改善には、医療関係者の結核に対する関心の向上や「受診の遅れ」による重症化も影響するが、短時間に「結核菌陽性」と報告できる核酸増幅法の普及が大いに寄与したと考えられる。

この核酸増幅法は一回 5,600 円もしくは 6,500 円で、2000 年には 87 万 9 千テストが出荷され、約 50 億 9 千万円の医療費を要した。この年は 32,338 人の活動性肺結核患者が新たに登録されているので、単純に計算して患者1人を発見するのに約 15 万 7 千円を費やしたことになる。

ところで、活動性肺結核患者は受診後6ヶ月以内にほとんどが診断され、その累積診断率は指数方程式曲線を描く。上述の「診断の遅れ」の 10.2% 改善は累積診断率曲線下面積（＝延べ既診断患者数）の 4.2% 増加に相当する。そこで、塗抹陽性患者は月平均1人に、塗抹陰性患者は月平均 0.22 人に結核を感染させるとすると、（塗抹陽性；13,220 人×1＋塗抹陰性；19,118 人×0.22）×6×0.042＝4,391 人の新たな感染を防げた計算になる。そして、発病率を 20% とすれば 878 人の患者発生を阻止できたことになる。2 INH, RFP, PZA, EB／4 INH, RFP, EB の治療方式で入院3ヶ月を想定して試算すると、143 万円×878 人＝12 億 6 千万円の医療費節約となる。ただし、核酸増幅法によって培養陽性が判明するまでの時間（1.5 ヶ月）が短縮するだけであれば、その効果は（核酸増幅法のみ陽性の登録例；3,000 人×0.22）×1.5＝990 人の新たな感染を阻止できたにすぎない。しかし、その他にも感染者が減った分の予防内服にかかる費用が不要である。さらに核酸増幅法で診断が付けば気管支鏡や CT などの検査も不要となる。早期診断によって病初期に治療が開始できれば入院期間の短縮や後遺症の軽減なども考えられる。

わが国では核酸増幅法の普及によって、図らずも世界に先駆けて迅速診断法の結核対策における有用性が検証された。核酸増幅法は患者発見率の向上ならびに「診断の遅れ」の改善に寄与していると考えられ、その結果患者数の減少ならびに医療費の節約が期待されるなど、費用対効果の良い結核対策手段と評価できる。

tetsuya@hbk.pref.osaka.jp

シンポジウムⅥ

結核治療の成功のために

座長　桜山　豊夫（東京都　八王子保健所）
座長　山下　武子（結核予防会結核研究所）

はじめに

結核患者管理の目的は結核患者の治療を成功させ、この世から結核患者を無くすことにある。そのためには治療失敗や脱落中断を防止し、多剤耐性を作らない工夫が必要である。そのための効果的方策について現場の保健所と病院から問題提起していただき、フロアーの皆様と一緒に検討したい。

1）治療成績―わが国の現状―

WHO では「全ての患者に DOTS を」をスローガンに PZA を含む4剤の標準治療による肺結核喀痰塗抹陽性初回治療患者の治療成績をコホート観察調査で評価し、治療成功率８５％以上を目標にと推奨している。しかしわが国の治療成功率は平成3年～平成8年（6年間）の平均で 79.9%であり、WHO の目標に達していない。しかも年々治療成績は低下している。また、地域格差は益々増大し、結核患者の高齢化による治療中の死亡率の増加は治療成績の低下に大きく影響している。前記調査で、0～69 歳までの治療成功率は 84.3%、死亡率は 6.1%に比し、70 歳以上の治療成功率は 69.8%と低く、死亡率は 23.5%と高い。また、70 歳以上は結核患者の 30.2%を占めており、年々増加の傾向にある。

一方大都市においては中断率の増加が治療成績の低下に影響を及ぼしている。

平成8年の治療成功率を県別で見ると最高 86.7%、最低 54.4％と格差が大きい。治療失敗率では最高 13.6%、最低 1.3%、脱落中断率では最高 10.6%、最低０％と 10%の差が見られる。平成8年の肺結核喀痰塗抹陽性初回治療患者の脱落中断を０にした県は１１個所見られた。このような状況の中、結核対策で最も重要な「結核治療の成功のために」地域の特色を生かした効率の良いしかも質の高い施作の構築が急がれる。

2）「DOTS」について

直接監視下投薬を「DOT」と表現し、「DOTS」は WHO の DOTS 戦略（stopTB・・・・dots）と表現して、様々な論文で使用されてきたが、日本では 2001 年 3 月 2 日、東京において開催された「全国結核対策推進会議」において服薬支援活動に関する全ての事業について「DOTS」と書き「ドッツ」と表現していこうと統一された。今回病院内で行う服薬支援活動を「院内 DOTS」と、地域で行う服薬支援活動を「ふれあい DOTS」と表現して、それぞれのシンポジストに活動の実際を紹介していただくことにした。

3）シンポジウムの内容

① 結核菌陽性患者は 75%以上医療機関受診で発見されており殆ど入院治療が開始されているのが現状である。この入院中に確実な服薬の支援活動が実施され、患者が服薬の習慣を身に付けることが出来るようにする目的で全国各地の病院では様々な工夫がなされ始めた。結核予防会複十字病院の実際を「院内 DOTS の実際」と題して紹介して頂く。

② 結核患者が退院してからの服薬支援活動について大阪市保健所の先駆的活動「ふれあい DOTS の実際」を紹介いただき、保健所と病院の連携についても考えたい。

③ 保健所の患者管理業務として、治療失敗・脱落中断を防止し、多剤耐性予防が出来る業務の方法について「コホート観察簿の活用」について東京都板橋区保健所に報告いただき治療成功率を高める方法について検討したい。

④ 結核担当者間の質を保持しながら結核患者の治療成功率を高めるシステム化された業務「コホート検討会議」について神戸市保健所から報告いただく。

⑤ 追加発言（2名）

・「院内 DOTS」と「ふれあい DOTS」が治療成功率向上に及ぼす因子について結核研究所専門家の立場で解析証明を加える。

・結核患者治療成功の鍵を握っている病院看護婦に対して国立療養所兵庫中央病院から臨床医の立場でコメントを頂く。

結核対策関係者が連携というバトンタッチをいかにスマートにこなしていくか、熱い討論が出来ることを期待している。

S0000343@section.metro.tokyo.jp
yamashita@jata.or.jp

Ⅵ－1

院内 DOTS の実際

○斎藤ゆき子・津島　律子・小檜山祐子・金沢　富子・渡辺　契子・梅崎　美雪
（財団法人結核予防会複十字病院結核看護研究会）

1）はじめに

1993 年 WHO により結核緊急事態宣言が出され、直接監視下投与（DOT）は結核患者治療成功の鍵であると注目されてきた。当院においては 2000 年 11 月より、入院中の結核患者に対して「院内 DOTS」を実施している。

院内 DOTS の実際を紹介し、治療成功に向けて院内 DOTS が結核患者にどのように受け止められ、退院後の在宅での服薬状況にどのような影響を与えたかについてアンケート調査を行ったので報告する。

2）目的

入院中の結核患者に確実な服薬の支援活動を行い、患者が服薬習慣を身に付け服薬の自立が出来るようになること。また、結核治療を成功させることを目的とする。

3）院内 DOTS の実際

2000 年 11 月 1 日から当院に入院した結核患者全てに院内 DOTS を実施した。

「方法」

① 入院～3 週間（薬剤感受性が分かるまで）：全員に管理配薬を実施する。
- DOTS 及びその方法について患者に説明を行う。
- 内服開始時に薬剤師による服薬指導を行う。
- 抗結核薬は全て看護室に置き管理配薬とする。1 日 1 回内服の人は 13 時に配薬、DOTS を施行。2～3 回に分けて服薬する人は各勤務帯で配薬、DOTS を施行する。
- 看護婦は薬が患者の口に入るまで見届け、空のシートを回収する。
- 入院時・入院後 1 週間目・2 週間目の入院生活指導時に服薬状況をチェックして、薬の名前、副作用の理解度を評価する。

② 入院 3 週目以降：退院に向けて服薬自立への援助。服薬困難な人や自己管理が不十分な人を除き、2 週間分ごと患者に配薬を行い、患者管理で箱に薬と処方箋控えを入れておき、患者が自分で薬を準備して DOTS を退院まで施行する。
- 1 日 1 回の内服の人は 13 時の服薬放送により、患者がシートより薬を出して準備し看護婦を待つ。看護婦が病床を訪問し、処方箋控えと薬を照らし合わせ、薬が患者の口に入るのを確認して空になったシートを回収する。
- 看護婦は服薬チェック用紙にサインをする。
- 患者が外出、外泊する場合は空になった薬シートを持ち帰ってもらい看護婦が確認する。
- 副作用がある場合には、その都度報告してもらい確認する。
- 薬剤師による服薬指導は退院まで継続して行う。

③ 退院指導：

4）院内 DOTS の評価

院内 DOTS を実施した 2000 年 11 月 1 日から 2001 年 10 月 31 日までに当病院に入院した結核初回治療患者と院内 DOTS 開始前の 1998 年 11 月 1 日から 1999 年 10 月 31 日までに当病院に入院した結核初回治療患者に対して以下の項目についてアンケート調査を行い院内 DOTS の有効性に関する評価を行った。

① 入院中の薬の飲み忘れにについて。
② 退院後の在宅における（自己管理状況）飲み忘れについて。
③ 治療中断の有無。

5）考察

院内 DOTS 実施前には入院中の薬の飲み忘れが見られたが、院内 DOTS 実施群には入院中の薬の飲み忘れは 0 であった。また、院内 DOTS 実施群は退院後の自宅における服薬の自己管理も入院中に習慣がついており、薬の飲み忘れは少なかった。院内 DOTS 群の脱落中断率は低く、院内 DOTS は治療成功に必須であると思われる。

Ⅵ－2

『ふれあいＤＯＴＳ』の実際

○有馬　和代、撫井　賀代、中澤　秀夫　（大阪市保健所）

1）はじめに

大阪市の結核は、罹患率・死亡率が全国平均の３倍の高さとなっている。状況を悪化させている要因の１つとして住所不定者の問題が挙げられているが、一般患者においても、罹患率は全国平均の２倍を呈している。大阪市はこの現状を改善するために「大阪市結核対策基本指針」を策定し、住所不定者と喀痰塗抹陽性一般患者を対象とした「あいりんＤＯＴＳ・ふれあいＤＯＴＳ」および「コホート検討会」を最重要戦略として「結核患者の治療成功」の推進をはかっているところである。

2）「ふれあいＤＯＴＳ」の実際

【方法】「ふれあいＤＯＴＳ」は「院内ＤＯＴＳ」を実施している病院を退院した患者を条件とする。

《入院中》①服薬手帳を使用し、院内ＤＯＴＳを実施

②保健婦は患者と確実な治療終了を目的とした関係づくりを行うために病院訪問を行う。

③菌陰性化に伴い、カンファレンスを実施し退院後の服薬支援のため医療と保健の情報の共有化を行う。

④退院が予定となれば保健婦は患者面接を行い「ふれあいＤＯＴＳ」について患者の同意を得る。

《退院後》①通院医療機関への医師連絡

②保健婦と訪問服薬支援者（ＤＯＴＳ看護婦）の同伴訪問による服薬支援の開始（週４回～１回）

・保健所の役割⇨ＤＯＴＳカンファレンスのマネージメントと「ふれあいＤＯＴＳ」の患者同意を得る。

・保健センターの役割⇨通院医療機関への医師連絡と訪問服薬支援者との連携などの患者管理

・訪問服薬支援者の役割⇨患者の服薬支援

3）結果（実施期間Ｈ１３年３月１日～１１月１日）

・院内ＤＯＴＳは、大阪府下結核病床を有する１５病院中６病院で実施され、内短期入院後地域ＤＯＴＳに繋げている医療機関は２病院である。・ふれあいＤＯＴＳ対象者１０５名中、ＤＯＴＳ実施者８０名（実施率　７６．２％）・再治療、耐性結核および合併症有の患者は６７％を占め、ハイリスク患者が確実な内服治療へと繋がっている。・同意率は医療機関により差があり、ＤＯＴＳカンファレンスの実施など連携がとれている病院では同意率９３％と高い。・同意のとれなかった患者に対して、地域担当保健婦は患者管理の一環の中で患者支援を実施している。

【「ふれあいＤＯＴＳ」の波及効果】

①院内ＤＯＴＳ実施の医療機関が増加：行政が主体的に活動し始めたため、病院側の理解が深まり協力が得られた。

②医療機関との連携が充実：結核患者管理において医療機関と共通認識がはかられ、菌情報等の患者情報が容易に得られようになった。

③保健婦の結核対策活動が活性化：具体的な戦略と目標が出され、保健婦活動のあり方が明確となり・２週間以内の本人面接実施率が３５％から７０％に向上し・中断率は７．２％から５．３％へと改善が見られた。

④他の自治体への波及：ＤＯＴＳ事業（服薬支援事業）の重要性が認識され、他の自治体からの問い合わせやＤＯＴＳカンファレンスの見学をする自治体が出始めている。

4）考察

結核患者が確実に治療終了できるように支援することが目的の「ふれあいＤＯＴＳ」事業においては、患者本人の結核治療に対するアドヒアランスの高まりが重要となる。そのためには・患者教育と服薬確認の習慣づけの「院内ＤＯＴＳ」・患者支援を的確に行うための「医療・保健の連携会議」・保健婦による「患者支援の充実」がキーワードである。

5）「ふれあいＤＯＴＳ」のめざすべき姿

－普遍化するための今後の方針－

【「ふれあいＤＯＴＳ」の効果の評価】

①治療成績②再発率③入院期間の項目においてＤＯＴＳ実施者と未実施者のデーター比較にて検証する。

【「ふれあいＤＯＴＳ」の内容の評価】

①事業システムの評価　②援助計画の妥当性　③服薬支援者の力量　④他職種との連携状況　⑤利用者からの意見などの視点で今後、「ふれあいＤＯＴＳ」を検証していきながら、事業を普遍化していきたい。

Ⅵ－3

コホート観察簿を使った患者管理

○永田容子　玉木和美　大井　照（板橋区保健所）　土屋三紀（板橋健康福祉センター）
高橋洋子（上板橋健康福祉センター）　西尾弘美（赤塚健康福祉センター）
多田満美子（志村健康福祉センター）　安守亜樹（高島平健康福祉センター）
森　亨（結核予防会結核研究所）

はじめに

板橋区は東京23区の北西部に位置し、面積約32ｋ㎡、人口約50万人である。平成10年、11年、12年の板橋区の罹患率は、人口10万対32.6、48.7、34.0であり都内ではほぼ平均的な蔓延水準である。新登録患者本人への早期（２週間以内）初回面接実施率は、平成7年55.5%から平成11年76.7%となった。初回の早期患者面接は、本人との信頼関係を築き、毎月の服薬支援を行う上で極めて重要であるため100%実施が目標である。主治医との連絡強化も図られ、薬剤感受性試験結果が確認できた割合は、平成7年52.2%(24/46)から平成11年84.8%(67/79)となった。患者管理の強化対策として、毎月の菌検査結果や服薬中の薬剤を記録する服薬管理表を作成し積極的服薬支援を行うこととした。

平成12年の現状と問題

結核管理図をみると平成12年は肺結核喀痰塗抹陽性初回治療コホート中情報不明割合93.98%であり、登録者の治療状況における情報の入力が適切に行われていない現状であった。また、積極的服薬支援を行うための服薬管理表は、各健康福祉センター（5カ所）で結核患者登録票に添付しているが、その運用は担当保健婦任せとなっていた。

そこで、平成12年新登録患者の服薬管理状況を確認するため、結核患者登録票や服薬管理表からの情報をコホート観察簿（従来の服薬管理表に服薬状況,薬剤感受性結果,治療終了日等を加えた新しい帳票）へ転記してみると、必要な服薬状況の情報が少なく有効な面接や訪問が行えていない現状が明らかとなった。また健康福祉センター間の格差がみられ均等化された患者管理が行われていない問題点が表出された。

コホート観察簿の活用の目的

結核患者の治癒を目指し、均等化された質の高い患者管理の方法を確立するため平成13年新登録患者に対しコホート観察簿を活用した患者管理を試みる。

コホート観察簿の活用方法

・平成12年新登録患者の治療成績の評価
・平成13年新登録患者に対し、服薬の種類、喀痰検査結果、服薬状況、確認方法について患者と話し合い訪問、電話、手紙、など様々な方法を試みる。
・発生動向調査システムのコホート情報入力に対して、コホート観察簿使用により情報漏れをなくし入力担当者への的確な入力指示を行う。
・治療不成功者の症例検討および治療成績評価会議において脱落防止のための患者に合わせた服薬支援策を医療・保健・福祉の様々な角度から探る情報源とする。

結果

・平成12年1月～6月までの新登録喀痰塗抹陽性初回治療成績は、治療成功率79.4%、脱落・失敗0%、死亡率20.6%。今後12年と13年を比較予定。
・各健康福祉センターの平成13年新登録患者のコホート観察簿は月1回の保健婦結核班会議に持ち寄り、毎月の服薬確認状況を結核担当保健婦で再確認し、情報交換や創意工夫の共有を図り、均等化した患者管理が行えるよう取り組み始めた。
・コホート観察簿の情報から発生動向調査システムのコホート情報入力が短時間で行えるようになった。
・年2回の治療不成功者の症例検討および治療成績評価会議において医療機関職員、福祉事務所生活保護担当者等を交えた服薬支援策の検討が可能である。

まとめ

コホート観察簿の活用により①治療成績の評価を伴った患者管理の実施②地域間格差のない患者管理③脱落失敗防止④治療成績の改善⑤発生動向調査システムの情報漏れをなくし誰でも的確な入力が可能である。

今後の課題

結核患者登録票の改正及びコホート観察簿を普及活用することにより無駄のない、質の高い患者管理を均等化、標準化することが急務であり課題である。

Email：yotai@city.itabashi.tokyo.jp

Ⅵ－4

保健所におけるコホート検討会

白井　千香（神戸市保健所）

結核治療は標準的な医療基準に基づき行われるべきで、確実な服薬と菌所見の確認により薬剤耐性結核を除けば短期（6～12か月）で治癒することが可能である。結核の発生を減らすためには、治療の徹底と治療成績の判定を行い、結核対策を評価する必要がある。DOTS戦略の5要素のひとつとしてのコホート検討会について神戸市での実践をもとに述べる。

1. コホート検討会とは？

公衆衛生的視点から感染症をコントロールする役割は行政にあり、地域における結核患者の治療経過と効果の把握は結核対策の拠点である保健所が主体となる。コホート検討会は結核対策業務に関わるメンバーが集まり情報共有し治療成績の判定や対策の評価をする方法で患者管理の強化が期待できる。

2. コホート検討会の対象と方法

コホートの対象を、ある年の一年間に新規に発生した結核患者と設定する。国際的には初回治療と再治療の患者について Patient Review Approach (PRA)として、一人一人の経過を所定の用紙に記録し、プレゼンテーションを行い、菌所見を重視した治療判定を行う。神戸市では、新登録喀痰塗抹陽性肺結核患者を対象に、治療開始から6か月以上経過した患者の治療成績および6か月以内の治療中の患者について、服薬状況等を保健婦が報告し問題点を検討している。

3. 目標設定

WHOでは治療成功率の到達目標は、先進工業国で95%、発展途上国で85%としている。日本では、治療成功率80%（コホート観察調査のまとめによる全国平均）であるが、神戸市では70%台のため、当面の治療成功率を85%以上、中断＋失敗率は5%未満を目標とする。

4. 神戸市の治療成績

標準治療適用者を母数にして、山下（結核研究所）の基準により判定した。平成10年度からコホート検討会を行ってきたが、検討会を行う前の平成3～8年のコホート（平均）では治療成功率が68%、中断＋失敗率が 11%だった。平成12年のコホートでは成功率76%になり、中断＋失敗率は4%に減少した。死亡率は19%であるがそのうち6割は結核外死亡で高齢や悪性腫瘍の影響が多かった。

5. コホート検討会の効果

①医療中断の防止、②菌検査結果の把握向上、③効果的な本人面接、④職員の意識向上、⑤医療機関の現状把握、⑥対策の課題の明確化、が挙げられこれらから結核対策の通常業務が活性化され患者管理の強化につながる。

6. 推進の方法

日本版21世紀型DOTS戦略の評価方法（DOTSカンファレンス）として全国に普及させる。コホート検討会を通して医療機関と保健所の連携を進めていく。治療成績の評価を制度化するような議論も必要であろう。それぞれの地域で、結核対策の見直しをするときにはコホート検討会を利用した評価方法を試みてはどうか。

7. 課題

①発生動向調査上のコホート観察との連動、②服薬支援の強化（DOTS）、③記録の効率化、④医療機関への標準治療の普及、⑤患者支援における関係機関の連携、についてさらに改善を要する。患者管理の強化に加えて、正確な診断や必要十分な治療の確保には結核診査協議会の機能強化、医療機関への介入が不可欠である。

Email　dfbvv106@kcc.zaq.ne.jp

シンポジウムⅦ

結核の医学教育

座長　網谷　良一（大阪赤十字病院呼吸器内科）
座長　栂　　博久　（金沢医科大学呼吸器内科）

わが国の結核罹患率が欧米に比べて今日なお極めて高い水準にあり、減少のスピードも鈍化している原因としては、過去の結核蔓延時代に高率に結核に感染した世代の高齢化が続いていること、その高齢者人口が過去に例を見ない程多数を占めるに至っていること、結核菌に対する抵抗性の低い若年者の比率が高いこと等々が指摘されているが、忘れてはならない大きな要因の一つが医療従事者の結核に対する関心や知識の低下による診断・治療の遅れである。これがさらに新たな結核感染ひいては発病を生むことにつながっているであろうことは容易に想像できる。この問題の解決のためには、これまでも繰り返し指摘されてきたように結核に対する関心と知識を啓発し迅速で適切な結核の診断・治療が行えるように医学生や医師その他の医療従事者の結核教育・研修の有効なシステムをいかに構築するかが重要である。

しかしながらその具体的な方策となるとそれ程簡単ではない。現状を鑑みるに、わが国の大学での結核教育・研修、さらには臨床現場における結核診療には幾つかの不利な状況が内在している。例えば結核病棟（または病床）を持たない大学病院が少なくないこと、結核診療の教育・指導を適切に行えるスタッフの居ない大学病院も少なくないこと、また医学教育全体の中で結核教育にあてられる時間が乏しいこと、十分な結核教育・研修を経ないまま最前線の診療に従事している医師が一般病院では既に多数を占めていること等である。またかつての結核蔓延時代とは違って現在の呼吸器疾患の医療現場では甚だ多種多様な疾患を扱っており、それに伴って肺結核の相対的な比重が低下しているため、胸部異常陰影があれば直ちに肺結核を疑うといった単純な図式にはならない。ましてや第一線の診療所や一般病院で多彩な自他覚症状を呈する患者の中で結核をいかに迅速かつ的確に診断し治療するかは謂うは易く実際にはそれ程容易ではない。

以上のようなわが国の状況を踏まえたうえで、「結核の医学教育」を今後どのように構築していくかは重大な課題である。各方面で対策が検討され既に実行に移されているものもあるが、本シンポジウムでは今後の対応への一助になることを期待して、各シンポジストからの提言も交えて結核教育の現状を報告していただく。

Ⅶ－1

大学における結核教育の現状と課題

倉根 修二（日本医科大学第4内科）

医学教育の中で「結核」が蔑ろにされているとする考え方は、最近始まったことではない。 本学会では、過去十年以上前からこの議論が繰り返しなされてきている。

国を挙げての結核対策が功を奏し、戦後約４０年間に結核罹患率は急速な低下を示した。しかしこれにより本邦における結核医療は根本的な改革を迫られ、全国の結核関連施設では統廃合や、規模縮小が進んでいる。医学教育の根幹を担う大学付属病院も例外ではなく、結核病床を備えている施設は３割に満たず、今や結核の診療は専門施設へ委ねる構図ができあがっている。しかるに最近の十年間についてみれば、罹患率の低下は鈍化し、高齢者の結核や、大都市における結核の蔓延といった社会的状況の変化のみならず、癌・膠原病・糖尿病等の代謝疾患や HIV 感染など、複雑な基礎疾患を有する患者における結核の発症が問題となっており大学付属病院もその対応を迫られている。

大学病院における診療は臨床教育と表裏一体をなし、結核緊急事態宣言を待つまでもなく、本学会の諸先輩はこの問題にいち早く気付き、形骸化しつつある結核教育とともに、その状況を危惧されていたわけである。

医療の分野における新しい知見や、様々な進歩・改革は目覚ましく、医学部の６年間に学ぶべき事項は飛躍的に増加してきており、必然的に結核に十分な時間を費やすことは困難となっている。また卒後の研修を含め、専門性を重視する医療体制も、多くの医学部学生や医師の結核に対する認識を希薄にしている一因といえよう。いわゆる「診断の遅れ」による、集団感染の拡大等の事例を見るにつけ、結核教育の抜本的な改革の必要性を痛感するのは著者のみではないであろう。こうした状況が持続しているなかで、今、大学における結核教育の実態は？いかにあるべきか？問題点は？非常に複雑であり、かつ解決の困難な問題も多く含まれていると認識される。

前述のごとくこの問題は、折に触れ本学会の重要なテーマとして、取り上げられている。著者は第７３回の本学会のワークショップ：「一般病院での抗酸菌症の診療」の中での発表（演題：“抗酸菌症” 結核病床のない大学付属病院および基幹病院での対応）に際し、全国８０大学付属病院呼吸器科および地域の基幹病院にささやかなアンケート調査をお願いした。 その結果は、結核患者の収容施設を持たない大学附属病院には、結核の診療経験の豊富かつ結核に興味のある医師・看護士等が少ないこと。しかし、その内の多くの施設で、結核患者の診療と教育には支障があると感じていることであった。

以後微力ながら著者も大学に勤務する医師としてこの問題に取り組んで来たが、前回のアンケート調査から４年が経過し、状況がどのように変化しているか興味のあるところである。折しも平成１３年３月、文部科学省の諮問機関である医学・歯学教育の在り方に関する調査研究協力者会議から「２１世紀における医学・歯学教育の改善方策について」とするガイドラインが発表された。今後このガイドラインに沿って、各大学医学部に於いて、総ての分野で教育の見直しが始まるものと予想されるが、この中で、大学で行うべき結核教育とは何か。また新しいカリキュラムの基に、どのような改革が行われ、新機軸を駆使した教育をスタートさせようとしているか、またすでに開始しているか、再度各施設にアンケート調査をお願いし、これらの結果を基に、困難な現状を見据えた中でいかなる結核教育を目指すべきか、そのための問題点、改善していくべき事項について、検討し発表させていただく予定である。

Email: skurane@nms.ac.jp

Ⅶ－2

結核病棟を持つ療養所からみた結核教育への提言

鈴木克洋（国立療養所近畿中央病院臨床研究センター）

12 年間結核病棟のある大学病院に教官として勤務し、その後 2 年間結核病棟をもつ療養所で多くの患者の紹介を受けまた治療に従事した経験から、現在の結核教育の問題点と今後のあり方を考察してみたい。結核教育には医者に対するものとそれ以外の職種に対するもの、またそれぞれに卒前教育と卒後教育があるが、今回は主に医者に対する卒前と卒直後の教育を中心に述べたいと思う。

1.　全ての医者は大学病院を経験している。

自分の経験も含め、卒前・卒後の数年間の臨床経験が大変印象深くある意味でその後の医者としての人生をきめると言っても過言ではないであろう。全ての医者は大学付属病院で卒前教育を受けるし、大多数の医者はやはり大学付属病院で研修を受けるので、そこでの結核の扱われ方の実態が若い頭脳に刻み込まれる事となる（刷り込み現象）。

2. 患者は教科書や論文、まして試験管の中にいるわけではない。

医者としての技量を磨くためには体験する事が極めて重要である。結核の診断の遅れを無くし、結核の治療のポイントを理解するには結核の患者を診断し最後まで治療する事が不可欠である。基礎の細菌学や検査部が結核の講議をしても、結核の臨床を教育した事にはならない。まして結核は解決済みであるとか、結核では研究することがない等のネガティヴな講義をするのは百害あって一利なしである。

3.　大学病院に結核の患者がいなければ結核は特殊な病気として刷り込まれる。

国立療養所に体験に行くとかまた療養所の医者が講議をしても、それは特殊な病気としての認識が深まるばかりである。結核はありふれた呼吸器感染症の一疾患との理解が重要であり、少なくとも大学付属病院ではガフキー陽性だからといってむやみ患者を療養所に送る事は慎むべきである。空気感染対策を施した病室に収容し、確実な結核の診断と治療を実施し感染性が消失した段階で普通の病室に移して治療を継続する。この事でガフキー陽性が必ずしも感染性結核では無い事も経験するだろうし、最後まで治療する事で結核が身近なありふれた疾患と感じられるようになる。最も重要な事は、空気感染対策を身をもって体験できることである。

4.　排除の思想からの脱却が必要。

結核に限らず感染症は排除するのではなく、取り込んで管理することが重要である。日本では結核患者を結核療養所／病棟に排除したため、一般病棟のみならず結核病棟においても院内感染対策がなおざりにされる結果となった。今後は排除の思想を避けて、結核も含めた感染症を安全にまた的確に治療する体制の構築が大学病院の責務であると考えられる。そのためには感染症科の独立と感染症専門医の育成が急務である。

Ⅶ－3

結核病床をもたない一般総合病院における結核の医学教育

西坂泰夫（大阪赤十字病院呼吸器内科）

当科はかつては約50床の結核病床を有していたが1994年（平成6年）2月に廃止され，現在は病床数1080床の総合病院の一部門（94床）として日常業務に携わっている。従って積極的には結核患者を診察することは少なくなったが，日本一結核罹患率が高い大阪市内という土地柄や救命救急センターを有している地域の基幹病院としての性格からも結核患者の（紹介）受診は常にある一定の割合で認められ，結核病床をもたない施設としてその対応に苦慮する場合も少なくない。ここでは当院における結核の医学教育の現状や問題点を提示し，今後のあり方を含めて検討したい。

【現状】1996年10月から2001年9月までの5年間に当科で経験した新患肺結核患者239例のうち院内からの紹介は57（男性38，女性19）例で，内科系29例（一般内科13例），救急14例，耳鼻科5例，検診3例，泌尿器科2例，その他4例と過半数が内科系からの紹介であった。即ち，標榜科が多いのが総合病院の特徴ではあるものの結核診療にあたって初診医となる可能性が高いのは呼吸器科以外では内科系や救急部門であり，院内全体を対象にすることは勿論であるが，特にこれらの科を中心に結核教育を行うことが一つのポイントとなるであろう。具体的には，院内感染防止委員会が主体となって院内の全職員を対象に年2回講習会を開いているが，状況に応じて病棟単位での講義も行っている。「2週間以上咳嗽・喀痰が持続する患者は必ず胸部レントゲン写真と喀痰抗酸菌検査を実施すること」を合い言葉にしているが，呼吸器症状のある患者を診察した場合はなるべく早期に当科を受診させるようにも指導している。また，喀痰の抗酸菌塗抹検査の結果は小1時間で報告してもらうように日頃から検査室と綿密に連絡を取り合っている。

【問題点】初診医の対応は特に内科系を中心としてほぼ満足すべき現状であるが，陰影が中下肺野主体で浸潤影を呈したり陳旧性病変の認められる症例を中心として（呼吸器科医と言えども）診断の遅れる場合が少なからず認められる。また，医療従事者の中でも依然として感染と発病の違いやツベルクリン反応の解釈などに関して誤解が少なくなく過剰に対応している場合もあり，さらなる教育，啓蒙が必要であると考えられる。なお，喀痰塗抹陽性患者は原則として国立療養所などの結核病床をもつ施設へ紹介しているが，大阪市内のように結核病床のある公的医療機関が少ない地域では，アクセスのしやすさという点で患者，家族がやや不自由を強いられる場合もあり，結核＝隔離という印象を与えてしまう感は拭えないだろう。

【今後のあり方】以前から言われているように，病室単位の結核病床を設け結核患者を収容すれば医療従事者の結核教育には極めて有用であると思われるが，経営上の問題もありなかなか難しいと言わざるを得ない。そのためには，米国のように結核だけに限定せず「空気感染する感染症に対応したユニットをもつ総合病院」という考え方で対応するのも一つの方法であろう。現在の結核罹患率の推移や急速な高齢化社会の到来，治療や医療行為の進歩に伴う易感染宿主の増加などを考えると，結核はcommon diseaseの一つとして認識すべきであり，結核病床をもたない施設といえども常日頃から院内全体で結核に対する意識を高めておく必要がある。そのためには，結核を含めた総合的な院内感染対策という観点から感染防止教育を繰り返し実行することが重要であろう。また，結核病床を有する医療機関や保健所との綿密な連携が重要であることは言うまでもないが，さらに，これは既に当院でも行っていることだが，院外において初診医となる可能性の高い近隣地域の開業医を対象とした教育講演も病診連携を含めた啓蒙活動の一環として有効な手段であると思われる。

hospital@osaka-med.jrc.or.jp

VII－4

開業医,呼吸器科研修医,その他の医療従事者に対する結核教育

○高橋昌克・宗　愛麗・堂下　隆・藤田三樹夫・安田孝夫・松島昭廣（国立療養所七尾病院）

〔能登地区の結核の現状と課題〕

結核は戦後1950年頃より順調に減少を続けてきたが,次第に罹患率の減少速度が鈍化してきた.1997年には38年ぶりに前年に比較して新登録患者数が上昇し,また43年ぶりに罹患率も上昇した.そこで旧厚生省は1999年に結核の緊急事態宣言を行い,医療従事者のみならず,一般の人々に結核患者の増加の注意を促した.能登地区においても1998年に初感染患者がわずか３名であったのが,翌99年には10倍以上の36名と増加し,2000年には逆に５名と減少しました.この増減は、自然の増減とは言いがたく、地域社会の結核の注目度による影響が強いものと推測される.我々は、結核の予防・早期診断のためには能登地区にある医療機関および介護施設の結核の啓蒙活動が重要な課題であると考えた.また医学教育機関においても結核に関する教育が十分とはいえず,さらに卒後も最も結核に関連ぶかい呼吸器科医においても,結核患者を診察する機会も治療する機会も極めて少ない現状である.一般呼吸器疾患のみならず結核医療に習熟する呼吸器科医の養成が急務と考えられた.そこで当院は能登地区各医師会・金沢医科大学など医療機関の協力のもと,開業医,呼吸器研修医,看護婦（士）,介護士を対象とした,結核を含めた呼吸器疾患全般の医療水準向上のため定期的な呼吸器学習会を行うこととなった.

〔結核対策と啓蒙活動計画〕

2001年2月から初めて4ヶ月ごとに呼吸器学習会を七尾市にて開催した.学習会の講演テーマごとに能登地区の医師（開業医，病院勤務医），看護婦（士），介護施設の介護従事者を対象に参加を願った.講演は、教育病院・高度医療病院（金沢医科大学呼吸器内科，石川県立病院など）が呼吸器疾患一般，国立七尾病院が結核についてのテーマを分担して行うこととした.

〔具体的な活動内容〕

これまで（2001年11月現在）3回の呼吸器学習会を行い,次回は来年2月に行う予定になっている.内訳は,第1回呼吸器感染の診断と治療，結核の最新の検査と課題（医師のみ対象）,第2回は院内感染における呼吸器感染の対策と課題，能登地区の結核医療の現状と課題について医師，看護婦（士），介護従事者を対象に行った.第3回は呼吸器疾患（結核後遺症を含む）のおけるNiPPV療法の適応と限界,睡眠時無呼吸症候群の診断と治療についての学習会を医師，看護婦（士）を対象に開催した.第4回は2002年2月に行う予定になっている.厚生労働省が主催して金沢市にて石川県全域の医師を対象として，結核研究所の協力をいただき結核の疫学，検査，診断と治療，画像診断などの総合的な学習会を予定している.

〔活動の効果〕

第1回　医師約30名，第2回は全体で120名余り，第3回は70名余りの参加を得られた.3回の学習会を行って以下の変化が認められた.能登地区，とくに七尾市周辺を中心とした医療機関では診療において結核に対する意識の変化が見られた.その例として，結核を疑っての検査入院が99年には5件,2000年12件,学習会を始めた2001年では10月現在で36件と増加している.また,この学習会の後より呼吸器疾患を連携して他の医療機関と診療にあたる機会が増加した.特に,呼吸器科のない医療機関やここ数年紹介患者のなかった地域（金沢市周辺）の医療機関からの患者紹介が増えてきた。介護施設においても学習会の資料請求や相談が寄せられるようになった.この事は,能登地区において呼吸器学習会が効果的に活動している結果と考えられる.呼吸器研修医に関して教育の効果は早急に評価できないが,今後に期待したものである.

〔活動の課題〕

結核中心の講演会であるため,講演会のマンネリ化をきたし参加者の減少が問題になると予想される.そのためにも参加者からアンケートをとり呼吸器疾患の他に院内感染や慢性呼吸不全患者の看護の問題など,より地域医療に密着したテーマを取り上げてゆかなければならないと考える.また,医師のみならず,看護婦（士）,介護士,臨床検査技師,放射線技師,ケースワーカー等の幅広い職種を対象に結核医療のトッピクスを理解しやすい内容で取り入れて実施していきたい.

Ⅶ－5

結核集団感染発生を契機とした医療従事者への結核啓発

○豊田　誠（高知市保健所）・岡田耕輔（高知県窪川保健所）

結核の医学教育としては、医師への卒前教育が重要であるが、開業医やコメディカルを含めた第一線の医療従事者への教育も必要である。前者への教育ではコアカリキュラムに代表される系統的な内容が示されるのに対し、後者では地域の特性や関心の高い事例にスポットをあてた啓発的アプローチが必要になる。マスコミ報道された結核集団感染の発生を契機に、医療従事者への結核啓発を図ってきた高知県・高知市の取り組みを紹介し、医療従事者への効果的な結核の医学教育のあり方について検討する。

【経過】

1）高知県結核セミナーの開始

高知県は、医療従事者などを対象に結核対策の啓発を図る目的で、平成7年度に高知県結核セミナーを開始し、以降年1回の頻度で継続的に開催している。高知県結核セミナーは、専門家講師を招いた単なる講演会ではなく、保健所からの情報発信、医療機関と保健所、あるいは教育関係者と保健所の情報交換を意図しプログラムを企画した。具体的には、年毎にテーマを検討し参加対象にねらいを定めたり、事例発表をとおして保健所や各機関の活動が理解される様に工夫した。平成10年4月、中核市保健所として高知市保健所が設立され、高知県と結核セミナーを共催するとともに、高知市の医療従事者向けの研修会も新たに企画した。

2）中学校結核集団感染と結核啓発

平成11年3月に、高知市内の中学校で結核集団感染が発生し、マスコミにも大きく取り上げられた。最終的には患者31名、感染者153名にのぼる大規模な事例に発展した。予防内服の申請は高知市内外の27医療機関からあり、事例の対応について関係機関に広く周知する必要が生じた。そこで緊急研修会と結核セミナーを開催し、事例の具体的な経過や対応について高知市保健所から報告し、まん延防止や再発防止の具体的な方法については講師より解説するプログラムを企画した。中学校の事例の経過については、マスコミの取材依頼に応じたり、報告書を作成し高知市内の全結核指定医療機関へ配布するなど、研修会以外にも啓発を図った。

3）結核院内感染と結核啓発

平成12年2月に高知市内の精神科病棟で結核院内感染が起こり、平成13年3月には高知市内の老人病院で結核院内集団感染が起こり、それぞれマスコミで報道された。事例発生後に研修会や結核セミナーを開催し、マスコミ報道された事例の経過について高知市保健所から報告し、再発防止の具体的な方法についての講演を企画した。

【考察・課題】

高知県下では、1年間に喀痰塗抹陽性結核患者を一人も診察していない病院が7割を越えており、一般の医療従事者にとっては結核を身近な課題としてはとらえにくい。一方、高知市保健所では月1件程度、結核院内感染を疑い定期外集団検診実施する事例が起こっており、ハイリスクかつデインジャーグループである医療従事者への啓発は、結核対策上不可欠である。このギャップを埋めるために、高知県・高知市では集団感染事例、院内感染事例が発生し、マスコミに報道され、医療従事者の間でも結核に対する関心の高いうちに、事例の経過を研修会やセミナーで報告する機会を設けた。報告では医学的な課題だけではなく、マスコミや市民の反応など、結核集団感染がもたらす社会的な影響の大きさも伝えた。そして、再発防止については、結核専門家の講師より具体的に解説するプログラムを企画した。参加者数は年々増えており、県の医師会報にも定期的に「結核ニュース」が掲載されるようになるなど、一定の啓発普及効果があったと考えられる。

今後は、結核セミナーや研修会を、単発の研修事業から医療機関と保健所の連携を強化する場として位置づけを強化し、高知県の結核対策を関係機関で共有、発信する場になるよう展開を図って行きたい。

E mail　toyotamk@med.kochi-ms.ac.jp

〈特　別　展　示〉

結核療法研究協議会50年のあゆみ

結核療法研究協議会事務局
（結核予防会結核研究所）和　田　雅　子

特別展示

結核療法研究協議会50年のあゆみ

結核療法研究協議会事務局　和田　雅子（結核予防会結核研究所）

昭和23年国立予防衛生研究所が米国からストレプトマイシンの菌株を供与されたのを機に、昭和24年6月、ストレプトマイシン研究協議会が発足した。この協議会には製造部会と臨床部会が設けられた。昭和26年9月までに同研究協議会の研究が終了し、新たに結核治療の研究を遂行するために昭和26年4月、厚生省結核療法研究協議会（以下「療研」）が結成された。療研には化学療法、外科療法、後療法、細菌学的、病理学的研究の各科会とX線写真読影委員会、事務局がおかれた。初代委員長には熊谷岱蔵が就任し、各科会長にはそれぞれ大森憲太、河合直時次、上島三郎、柳沢謙、岡治道が名を連ねた。療研の研究課題としては、厚生行政に直結する結核治療に関係ある題目を選択すること、研究方法は共同研究であることが決められた。研究成果は主に、結核治療の評価第1集～第3集、日本医事新報、結核、日本胸部臨床、日本呼吸器外科学会雑誌、薬理と臨床、気管支学、Tubercle、International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 等に報告されている。大まかな各研究科会の仕事を科会別に紹介する。まず、化学療法科会ではイソニコチン酸ヒドラジドに関する臨床実験に始まり、PAS・INH併用療法、INH週2回単独療法等の臨床成績、肺結核患者に対するカナマイシンの効果、新スルファ剤の結核化学療法への応用ならびに協力3者併用療法に関する研究、重症肺結核患者に対するKM・CS・1314TH併用の治療効果に関する研究、EB・VM・INH3者併用療法の効果、再治療患者におけるKM・TH・CSとKM・TH・EBとの比較試験について、肺結核再治療例に対するRifampicinの治療効果、EBを含む多剤併用療法を1年間実施した肺結核初回治療患者の2年目までの追求、再治療結核患者に対するTuberactinomycin-N(TUM-N)およびViomycinの治療効果並びに耐性に関する研究、有空洞肺結核の治療期間短縮に関する研究（Ⅰ～Ⅳ）、肺結核の初期強化化学療法による適正な治療期間と副作用に関する研究、初回治療におけるINH・RFP・EB併用とINH・RFP・PZA併用の比較に関する研究、肺結核の短期治療における再発に関する研究、肺結核症の再治療例の治療方式に関する研究（Ⅰ～Ⅲ）、結核医療の総合的再評価と適正化に関する研究（Ⅰ～Ⅴ）など常に日本における結核の化学療法をリードする研究を行ってきた。次いで細菌研究科会の研究として、ニコチン酸ヒドラジドの効果に関する動物実験成績、Pyrazinamideに関する基礎的研究、肺結核患者の入院時における結核菌薬剤耐性に関する研究（昭和32、34、36、38、41、47、52、57、62、平成4、平成9年）等を行って来た。特に入院時薬剤耐性に関する研究は日本の結核対策を科学的に評価できる指標として、世界的にも重要な業績の積み重ねとなってきた。外科療法科会では初期の肺結核治療の一環としての胸郭成形術と化学療法、肺切除術と化学療法に始まり、難治性肺結核に対する外科療法、一連の膿胸に関する外科療法、肺アスペルギルス症に対する外科療法、非定型抗酸菌症に対する外科療法、結核性頸部リンパ節炎に対する外科療法、気管・気管支結核に対する気管支成形術などの数々の研究を行い、単に結核のみならず、結核合併症または後遺症として起こる病態に対する種々の外科療法に関する研究を行ってきた。病理学的研究科会の研究としては人体剖検材料に見られたSMの作用について、人体剖検並に切除標本に見られたINH及びSM・PAS併用療法等の効果、切除肺結核病巣の細菌学的病理解剖学的研究、結核長期入院患者の発生予防に関する研究Ⅲ.剖検例についてのアンケート調査等を行ってきた。　後療法研究科会では日本に於ける後保護施設の調査と作業療養所並に中間授産場入所条件、肺結核回復期の微量排菌に関する研究（第一報、第二報）、肺結核後遺症による肺機能障害、長期入院患者の入院長期化要因に関する研究（昭和50、51、56、63、平成5、10、11年）を行ってきた。またX線写真読影委員会ではINHとPAS並にINHとSM併用患者の胸部X線写真所見、結核長期化学療法のX線写真所見、肺結核の症状の軽快、増悪並に転帰の判定基準、胸部X線写真所見判定基準、肺結核症の病型分類を行った。

上述したように結核療法研究協議会の歩んできた道は結核医療の全ての分野を網羅しており、その歴史はまさに日本の結核研究の歴史でもあると言える。