

## 第79回総会特別講演

## 新たな結核対策の技術と展望

森 亨

**要旨：**結核予防法は1951年に施行されたが、その間結核の疫学的状況と対策を巡る環境（技術革新や諸制度の普及・向上）は大きく変わった。加えてEBM, 人権, 地方分権といった対策立案の基本理念への対応も新たな課題となっている。これに応えるための新たな結核対策の方向性は2002年3月に出された厚生科学審議会結核部会の「提言」に示されたが、これを受けて結核予防法の改正が行われ、2005年4月の実施に向けて政省令等の整備が進められている。本講演では新たな結核対策の内容とその背景を検討し、くわえて新しい対策の技術開発の展望について議論を加えた。

1. 患者発見：定期健康診断については従来の無差別健診を廃止し、特定対象を限定してふるい分けを行うこととした（選択的健診）。基本的には65歳以上の高齢者を中心に行われ、これに特定職業（医療職員など）を対象とする事業所での健診、市町村長の裁量での社会的ハイリスク者（ホームレスやスラム地域、零細企業など）への健診が行われるようになった。後者については実効性あるものにするための市町村の努力が決定的な意味を持つ。定期外健診は患者接触者に限定され、従来なかった強制力をもった健診として強化される。これを支援する技術として地域集団で行う結核菌 RFLP 分析（DNA 指紋法）と、感染診断のための免疫学的診断（特異抗原に対する全血 IFN- $\gamma$  応答測定法）が有力であろう。また患者発見の約 8 割を果たしている臨床の場での患者発見については、結核菌検査の精度管理、とくに外部精度管理が重要な課題である。

2. 化学予防：今回の予防法改定には含まれていないが、中高齢者が発生の大半を占めている日本の対策上は、一次予防の重大な課題として今後取り組まれなければならない。これについても感染診断の新技术は重要な技術的支えとなる。薬剤方式にも今後技術革新が望まれる。

3. 予防接種：既に再接種の廃止（小中学校入学時の BCG 接種の廃止）は一部前倒しで実施されているが、唯一の機会として残された乳幼児期の接種については先行するツベルクリン反応検査を廃止した「直接接種」方式の導入が定められた。それを安全かつ効果的に実施するために接種対象年齢は 1 歳に達するまでと政令で定められた。ただ 1 歳までに接種率が現在よりも下がらないように実施するためには市町村の大きな努力が必要と考えられる。また少数とはいえ必然的に発生する「既接種者への接種」の最大限の回避と接種後の反応（コッホ現象）に対する対応は行政上無視できない課題である。

4. 治療：今回の改定では、保健所と主治医が患者の治療完遂のために提携して具体的な努力をすべきこと（日本型 DOTS の推進）が明確にされている。また近未来にはより強い抗結核薬の開発も夢でなくなっている。その一方で日本の結核治療には、より質の高い標準治療の適用という医療側への課題、また未承認抗結核薬の早期採用や非結核性抗酸菌症への適正な対応といった行政の緊急課題が残されていることを忘れてはならない。

5. 都道府県結核予防計画：地域格差（疫学格差や様々な結核対策資源の格差）に対応した対策が行われるように、新結核予防法では都道府県に独自の対策計画を立案することを求めている。

あらたな結核予防法が効果をもたらすためには、強い政治的関与と技術革新が必要であり、そのために結核病学会は国民とともに世界規模の「ストップ結核運動」に積極的に参加する必要がある。

**キーワード：**結核予防法, 疫学, 将来予測, DOTS, 対策

はじめに

本講演の趣旨は、新しい結核予防法下で再出発が予定されている結核対策について、その背景を概観し、同時に関連の技術革新について検討をすることである。講演が行われた2004年4月の時点で法改正案は未だ国会審議もされていなかったが、その後6月には改正案がそのまま国会で可決成立し、それを受けた政令案も示されている。本稿では、あらたな対策体系の最新の公表内容に即して議論を進める。

1. 結核対策の包括的見直し

1999年の結核緊急事態宣言<sup>1)</sup>のあと、厚生労働省の諮問を受けて、厚生科学審議会結核部会は、日本の結核対策やそれを取り巻く状況を総括し、2002年3月に今後の対策について Fig. 1 のような提言<sup>2)</sup>を行った。結核の疫学的状況の変化、対策に関する知見の向上、対策実施の環境条件の変化、また対策の理念、人権やEBMといったものの変化を受けて、今後の対策はこのようなところを主たる焦点として進めるべきだといっている。

(1) 国および地方公共団体等の責務<sup>3)</sup>(2条,3条関係)

従来漠然としてそっけなかった総論にあたる部分が、改正案ではかなり拡充されている。まず「国・地方公共団体の責務」をこのように具体的に内容を箇条書で明示した。次に「国民の責務」をあらたに設け、国民が結核予防に適切に参画することを求めている。

(2) 結核予防基本指針(3条3 関連)

続いて国による「結核予防基本指針」の制定をうたっている。結核予防法は国際的にいわれる National Tuberculosis Program にあたるものといえると思われるが、そ

の具体的な運営のガイドラインとしての意味がある。

(3) 都道府県結核予防計画(3条4 関連)

結核問題の地域間格差の拡大(例:2002年の結核罹患率は大阪市で人口十万人対74.4、長野県で12.5<sup>4)</sup>)、対策に関する資源の不均衡などが進む今後、全国一律の対策では効果・効率が上がらない。地域に見合った対策のために、上記の地方版として都道府県が独自の結核予防計画をもつことが求められている。感染症法でも国の基本指針・都道府県計画のペアが規定されているが、結核の場合はそれよりもはるかに必要性は大きく、実質的なものが各都道府県で策定され、運用されなければならない。

2. 日本の結核問題の将来像

対策の目指すべき「結核問題低減」の基本的指標となる日本の結核罹患率の将来予測を、2つの方法を用いて試みた。

(1) コホート法による将来予測

ある年に生まれた人々—コホート—を、年齢を追って観察し、どのような結核罹患率の経過を示すかを見たものが、コホート罹患率曲線である<sup>5)</sup>。この曲線はどのコホートでも類似したものになるという原理にもとづき、より早い時代のコホートの曲線から若い世代の曲線を推定し、これから将来の時点の年齢別罹患率を推定し、これと将来推計人口から全年齢の罹患率を推定するという方法である。実際に見てみると(Fig. 2-1)、1990年前後からコホート曲線の基本的な形が変わってきている、つまり最近のコホートでは中高年齢で罹患率が横ばい傾向になるといった変化があり、このような一見不可解な変化が一過性のものか否か分かりかねることもあり、長期の推計をすることは危険だが、ここではひとまず2030

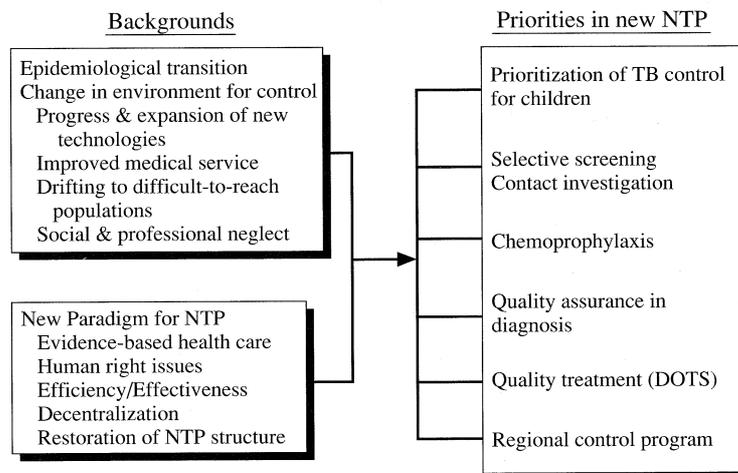


Fig. 1 Total revision of NTP, Japan (TB Panel, Council of Health Sciences, 2002)

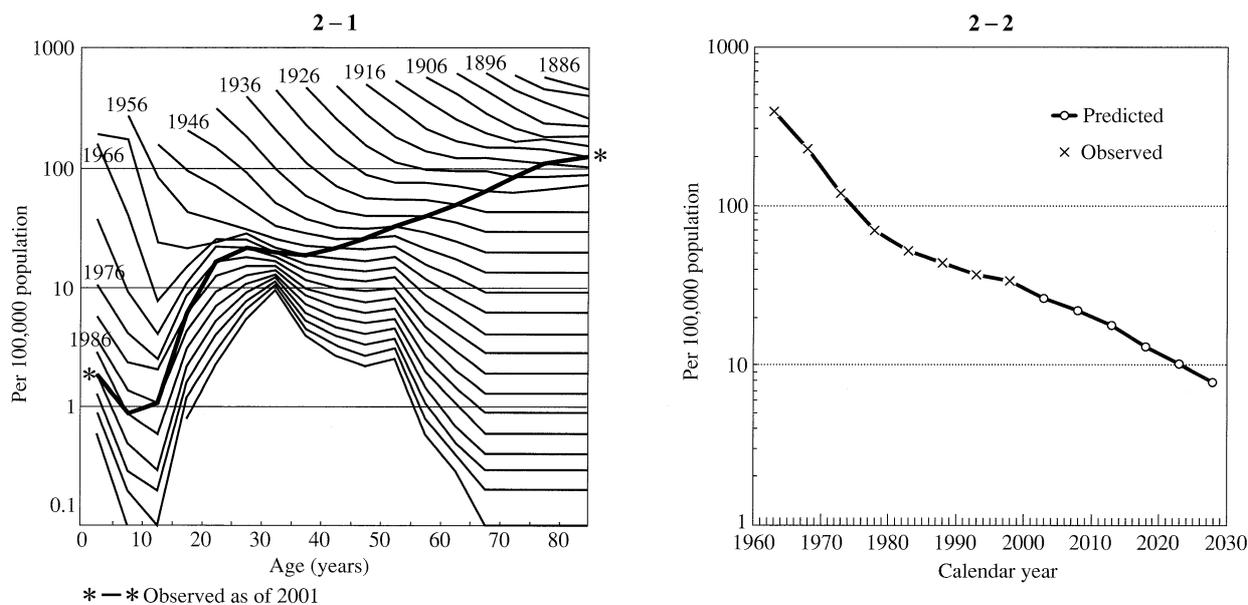


Fig. 2 Prediction of incidence rate with cohort method

年まで行った。このようにして得られた全年齢の罹患率の推計はこの Fig. 2-2 のようになり、2020年を越えるところに日本の罹患率は10を割ることになる。

(2) 結核既感染率にもとづく将来推計

1968年、1973年の沖縄県で行われた集団ツベルクリン反応検査の結果<sup>6)</sup>から導いた感染危険率の推移から計算した年齢階級別の結核既感染率の推定をすることができる。このような計算から各時代、各年齢階級で、感染を受けてから5年未満 (Recent infection)、5年以上 (Distant infection)、未感染の人の割合がそれぞれ求められ、各々からの結核発病率を観察データから推定し、これを将来に向かって推計した感染の状況に適用することによって罹患率を推定することができる。

結果は Fig. 3 のとおりで、最近の実測罹患率の傾向にあわせて感染危険率も年間3%ずつ低下しており、それがそのまま持続されると仮定した場合が実線に示す予測である。罹患率はさきのコホート法の場合よりもやや高めな推計となり、10を割るのは2030年頃となる。

下のもう1つの曲線は全人口中の既感染率を示すが、破線は、より悲観的に1980年から感染危険率が1%ずつ上昇した場合(全くの仮定として)計算したものである。興味深いことは、そのような仮定にもかかわらず、全人口の既感染率はしばらくは低下し続け、上昇に転ずるのは2040年も過ぎてからである。このことは、いまからしばらくの間、日本の結核の趨勢(全人口の感染、発病のベースライン傾向)を決めるのは、高率に感染を受けている高齢者の世代の淘汰であることを意味する。これはコホート法、感染危険率のいずれの方法で見ても

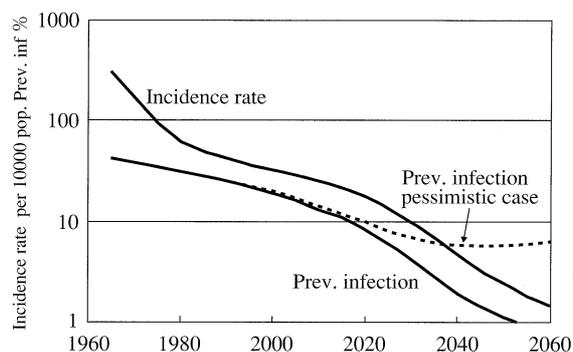


Fig. 3 Prediction of incidence rate based on risk of infection. It is assumed that the annual risk of infection declines at a speed of 3.5% per year after 1980. \*For prevalence of infection in a pessimistic case ARI is assumed to increase by 1% per year. (Abbreviation. Prev. infection: Prevalence of infection)

同様である。つまり今後20年くらいは現在の最大リスク世代である70歳以上の世代が淘汰されていくことが、全年齢で見た罹患率の推移を決定的に左右する。そして、その間はこの20年来のゆっくりした低下が続き、その後はやや急なスピードに転ずると予測される。こうしたベースラインの傾向の中で、患者発生の都市集中や思春期危機の顕在化、薬剤耐性結核の増加や集団感染といったことがさまざまな程度に起こっているのであって、1970年代以降の米国等の軌跡をたどっていくこともできよう。(なお、同じ予測から、結核患者中の高齢者割合は現在に比してそれほど増加せず、あと20年くらいは現状が維持されるもようである。)

このように予測される「自然経過」を、新しい結核予防法の下でできるだけ有利なものにしなければならないが、その対策の課題を大きく分けて、①全年齢での罹患率低下傾向の促進、そのための一次予防、つまり予防接種と化学予防、②高齢者およびそれ以外のリスク層への偏在化への対応のための早期発見、③リスク層への対応と薬剤耐性の予防のための治療の向上、といった面について検討する。

### 3. 予防接種

#### 3.1 接種機会の制限

BCG接種の効果<sup>7)</sup>はもっぱら子どもの結核だけに限定され、全年齢にはほとんど影響はない<sup>8)</sup>が、依然それなりに意味のある対策手段である。その効率的集約として、今回政令の改定によって再接種が廃止され、残る乳幼児期の接種を強化することが法改定後の課題となっている。

乳幼児期の早期の接種を進めるために、これまで法律で縛っていた「ツベルクリン反応陰性者への接種」という条件を廃止すること、つまり直接接種という方式が導入される。いくつの年齢まで直接接種が安全にできるか、ということが問題になるが、これは政令で「1歳に達するまでに」と決められている。いずれにせよ、従来の小中学校の接種は再接種という目的のほかに乳幼児期の接種もれや技術的に不十分な接種を補ってきた性格があり、これが廃止されたからには、接種率と技術の確保は非常に重大な課題となる。

#### 3.2 乳児での直接接種

BCG接種を行っている大部分の国では新生児期の直接接種がルーチンに行われているが、日本ではこれまでツベルクリン反応検査を行い、陰性者のみに接種してきた。それは、日本では元来年齢の高い子ども・若者を接種対象としており、そのような集団には既感染者が少なくないので、先行するツ反検査によって既感染者に対する接種による強い局所反応（コッホ現象）を回避し、同時に既感染者に対して行う精密検査で患者発見ができ、また化学予防で将来の発病のリスクを小さくできる、といったメリットがあった。しかし今の日本のゼロ歳では感染の機会は1歳で0.03～0.05%程度、全国では300～500人、その中から発病して現行のツ反検査がきっかけで発見される患者は2002年には4人であった。また既感染者への接種による局所反応（コッホ現象）は、恐れられるほど強くはなく、BCG既接種者への再接種における反応とさほど違わない、というのが多くの国々での観察である<sup>9)</sup>。それよりもツ反検査に伴う偽の陽性、そのため本来不要な精密検査や過剰な化学予防という不利益も無視できないだろう、ということから直接接種が

導入されることとなった。

#### 3.3 予防接種の展望

当面はこのような方式で1回だけの接種方式を行うわけだが、いずれ接種そのものの存廃を考える時期がくる。ちなみに、スウェーデンがBCG接種を中止した1975年の罹患率(10.5/10万)に日本が到達するのは2015年ころと予想されるが、それまではスウェーデン的リスク・便益分析は有利なバランスにあるということになる<sup>7)</sup>。その間に新しいワクチンでも開発されれば、また違った展開になるわけだが。

#### 3.4 新しい結核ワクチンへの期待

BCGをしのぐ強い安定したワクチンの開発が目下盛んに行われている。①現行のBCGのように環境中抗酸菌感染に影響されないもの、②追加免疫が可能、③感染後に接種して潜在結核感染症治療（化学予防）的に用いることができるもの、④活動性結核の治療にも効果があるもの、のようなワクチンを求める努力が行われている。そのようなワクチン設計の戦略として有望視されているのは以下のようなもののものである<sup>10)11)</sup>。①成分ワクチン(Mtb72f, Mtb84, ESAT-6などを発現させたもの)、②修飾BCG(rDNA, Auxotrophic BCGなど)、③弱毒化結核菌、④環境中抗酸菌(*Mycobacterium vaccae*, *M. microti*, *M. habana*など)、⑤DNAワクチン。

つい最近までは「ワクチン開発は理論と動物実験だけで、人間に使えるものはBCGどまり」といわれてきたが、近年開発が加速され、ついにヒトでも臨床治験が始まったというニュース<sup>12)</sup>も入っている。それらはMVA(Modified vaccina Ankara: 結核菌抗原Antigen 85を組み込む)、Mtb72f(融合蛋白)にアジュバントを結合した成分ワクチン、および*M. vaccae*の加熱死菌など、である。途上国での対策に実用化されるようになるのも決して夢ではないと思われる。

## 4. 今後の化学予防

#### 4.1 制度の拡充と強化

BCG接種と違って、化学予防は適切に行われれば、年齢にかかわらず、直接結核の発病を抑えることができる。日本のように既感染の高齢者が発生の中心となっている状況では、これこそが一時予防の決め手であり、結核根絶の唯一の方策ともいえる。いままでの日本の対策で化学予防の適用は小児・若者、いわば初感染者に限定されてきたが、今後は積極的に広く発病リスク者へ適用する、そのために年齢枠を廃止することなどが必要である。例えば糖尿病で陳旧性結核有所見者とか、抗TNF- $\alpha$ 製剤<sup>13)</sup>や副腎皮質ホルモン剤など免疫抑制剤治療患者で結核感染疑いのある者などである。これには後で述べるQuantiFERONの利用といった新たな感染診断の手段

を利用することも考えられる。この方策は法改正ではなく、大臣告示による「医療の基準」の改定で行える。

同時に今後議論をしなければならないのは、そのために用いる治療方式はINHの6カ月だけでいいのか(米国<sup>14)</sup>でいわれているように6カ月よりも9カ月のほうがいいのではないかと、RFP4カ月間や、RFPにPZAを加えて2カ月という治療方式、多剤耐性菌の感染を受けた者にはニューキノロン剤を用いる方式なども検討すべきである。

この方策を単に「運悪く発病しないように」という姿勢ではなく、既に進行中の「潜在結核感染症」を治療する、といった姿勢で臨むという米国の認識<sup>13)</sup>は意味が大きい。

#### 4.2 より強い発病予防のための研究

さらに強い発病予防のためには、潜在性感染・内因性再燃の機序の解明をさらに進める必要がある。これまでヒトの潜在性感染のいい動物モデルがないことが研究の障害となってきたが、大型の動物を用いるとか、またCornell Modelのようにいわば要因・機序の一部分だけを小型の動物でモデル化したものなどを用いることによって研究が進められることが期待される<sup>15)</sup>。その中で、最近結核菌の生残に関する菌細胞膜の変化<sup>16)</sup>や Isocitrate lyase<sup>17)</sup>が重要な役割を担っているということなどが唱えられており、特異的な予防薬の開発などに向けて今後の進展が望まれる。

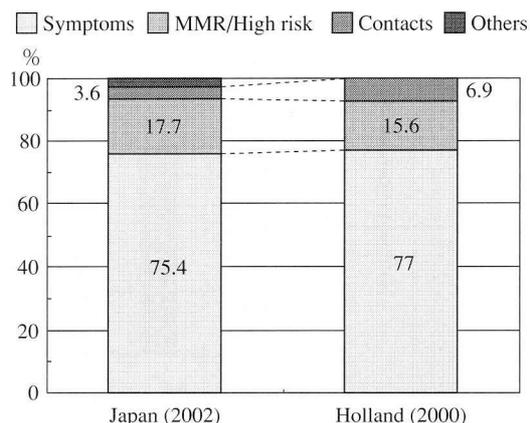
またこの方策の意義を強調して、DOPT<sup>18)</sup>、つまり直接観察下の化学予防(Directly observed preventive therapy)という強力な方策もまじめに議論されている。先にも述べた感染後ワクチンなどは、2020年時点でも国民の10%近くが既感染にとどまっている日本では、十分実用の意味ある方策と思われる。

また日本で化学予防が普及しない原因の1つだったツベルクリン反応検査の信頼性の低さから来る適応の困難性が後述5章の新たな結核感染診断方法の導入によって解決され、化学予防が自信をもって推進されるようになる可能性がみえてきた。

### 5. 早期発見対策の展望

#### 5.1 早期発見の意義と方策

患者発生がハイリスク集団に集中したことの重大な結果、最近の結核の「致命率」は7%にも及ぶ<sup>4)</sup>。これを低下させるため、またもちろん広く感染防止のためにも、患者の早期発見は依然重要な課題である。これへの効率的な対応としては、①無差別健診から選択的健診への転換、②接触者健診の強化、③有症状時の迅速な診断の確保・向上、④菌検査の精度管理、⑤個別リスク評価によるスクリーニング・診断などが考えられる。改定予防法



(see text)

Fig. 4 Modes of case detection, Japan (Pulmonary TB) and Holland (All forms of TB)

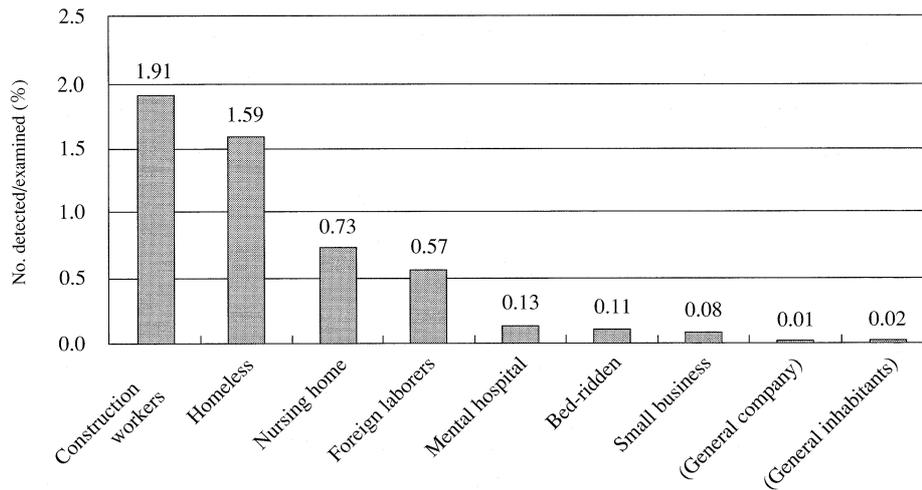
では最初の2項目が具体的に採り上げられた。

日本の結核患者がどのように発見されているか、これを日本より結核罹患率が4分の1に下がっているオランダと比較したのがFig. 4である<sup>19)</sup>。オランダでは定期健診は20年以上まえに廃止された。症状発見が8割近くというのは両国共通だが、残りのうち日本は大半を定期健診で発見しており、オランダでは代わりにハイリスク健診と接触者健診が占めている。このハイリスク健診としては外国人移民の健診、ホームレスや受刑者のふるい分けといったことで16%を発見し、また接触者健診で7%を見つけている。このようなパターンに近づくことが日本の今後の課題となる。先進的にこうした事業に取り組んでいる地域の成績を吉山<sup>20)</sup>がまとめたのがFig. 5で、建設現場、ホームレス、老人施設などの健診ではたしかに非常に高い割合で患者が発見されている。

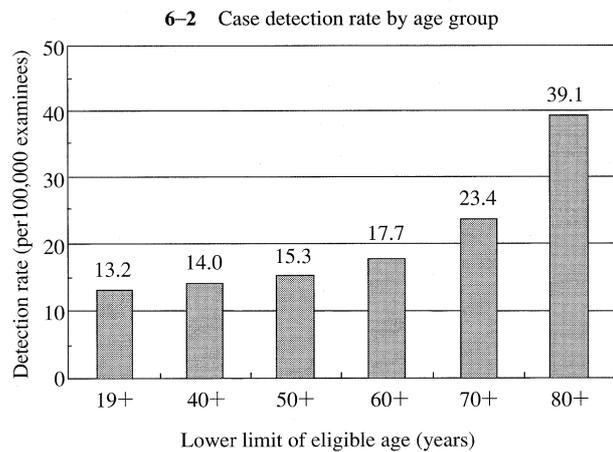
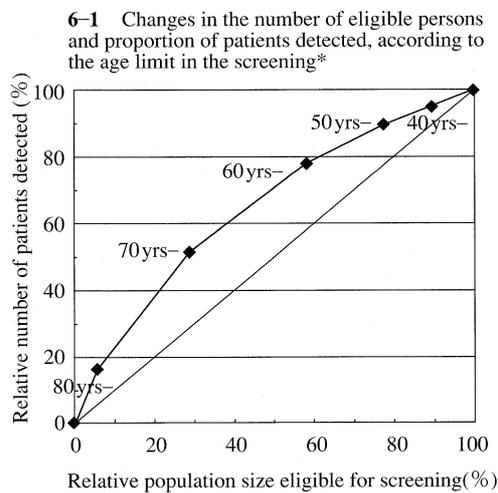
#### 5.2 健康診断の効率向上

健康診断については、前倒しの政令改定で実施に入った学校での結核健診の廃止に加えて、定期健診の考え方を大幅に変更して、「選択的健診」を導入することになった。定期健診は、従来市町村長、学校長、事業者、施設の長が実施主体となって所轄の人々に健診を受けさせる、となっていたが、その効率は極端に低くなっている(発見率は受検者10万対10前後)。新しい結核予防法案では、従来の無差別的な方針をいったん棚上げして、「選択的健診」という方式に置き換えるということをして、「市町村長等は、対象を定めて…」というような表現で唱えている。地域、職域でリスクの高い階層の人を指定して健診対象とするというものである。具体的には政令で内容を規定することとなる。

日本のハイリスク個人の典型例は高齢者である。そこで実際の健診受診者について、結核予防会の資料<sup>21)</sup>か



**Fig. 5** Case detection rate of screenings of high risk group (No. of patients detected out of examinees, 1995-1999)<sup>20)</sup>



\*Changes are relative to the situation under current scheme where those aged 19 years or older are eligible.

**Fig. 6** Effect of limiting age for MMR eligibility

ら健診年齢の引き上げがどの程度効率を改善するかを見た。Fig. 6-1は対象年齢下限を40歳、50歳…と引き上げるにつれて、対象者数、発見患者数は従来の何パーセントになるか、を見ている。年齢の引き上げが効率に何の効果ももたらさない場合は対角線になるが、実際の集団でも曲線はこの対角線からそれほど離れない。実際年齢階級別発見率はFig. 6-2のようにあまり変わらないが、これは「検診を受ける高齢者は一般よりも健康な人」という健診と臨床との競合の結果がでているものと見ることができる。

対象年齢下限の引き上げと一緒に節目健診—就職時、進学時、30歳や35歳といったタイミングの健診—も提言されている。しかし比較的経過の短い結核の自然史から見て、このアプローチは結核対策としてそれほど意味

があるわけではない。

そのほかに提言されているのは、長期収容施設の通所・入所者、特定地域居住者、その他ホームレス、外国人労働者等、さらに広範に零細企業労働者などが挙げられている。これを政省令等に規定して行政制度に実効性あるものとしてきちんと採り入れるのは容易ではないだろうが、なんとか実現させなければならない。

「提言」でデインジャー層（発病すると周囲に影響の大きい職種）として教育関係、医療従事者、福祉従事者が挙げられているが、後2者はハイリスク集団としても位置づけられる。これらの人々にも毎年の定期健診は必要とされる。

**5.3 定期外健診**

これまでの定期外健診は、ハイリスク集団、デイン

ジャー集団として業態者・蔓延集団・同居者などを含めていたが、新しい法案では「結核にかかっていると疑うに足りる正当な理由のある者」として事実上、接触者を中心とした、特にリスクの大きい人を対象として限定した。この健診を従来にも増してきちんと行うべく、従来は検診を受けることを義務とし、従わなければ罰則、としていたものを、今回は感染症法にならって、「まず受診を勧告し、従わない場合には保健所が強制的に受けさせるようにすることができる」とした。強制力をもったということで保健所が自信を持って健診を立案し、関係者を説得して実施にあたることが望まれる。

日本の接触者健診の実施状況を統計的に見ると、新登録患者中の定期外健診発見の割合は徐々に増加している。一部は集団発生のような最近の感染からの発病が増えたことによるものもあるかもしれないが、行政努力の表れによる部分が多いと思われる。しかし都道府県別に見たそのばらつきは大きく、広く用いられている「定期外健康診断ガイドライン」<sup>22)</sup>の実施が一様でない点、まだ努力が必要である。

行政努力の程度を見る指標として、新登録患者1人あたり定期外健診受検者数を見ると、これも徐々に上昇しており、嬉しいが、その水準としては後で見る欧米の状況と比してまだ落差がある。その都道府県別の比較でも、1人台から5人台までのばらつきがある。

米国の状況を最近の論文<sup>23)</sup>で見ると、塗抹陽性、培養陽性を初発患者とする接触者健診はそれぞれ9人、6人について行われており、その受診者から25%程度の陽転者を発見し、化学予防につなげている。

また米国では職場での接触者健診も積極的に行われ、被用者が発病すると、その3分の1の職場で健診が行われ、1件当たり平均9人が検査をされ、そのうち2割が陽転で化学予防を指示されている<sup>24)</sup>。

このような低蔓延国の実践を見ながら、いまや強制力をもとうとしている日本の接触者健診は、確実に原則的な計画・実施が望まれる。そのための、保健所による接触者の把握・患者と感染者への対応が重要であり、また多くの保健所にまたがる事例が増えるので、保健所間連携の強化が必要である。そしてその事後措置として、強化した化学予防制度を整備しなければならないし、後述の新技术(RFLP分析、QFTなど)の積極的な利用も必要になる。

#### 5.4 接触者健診の新たな技術 (1) RFLP分析

その1つの新技术としての結核菌DNA指紋分析(RFLP分析)は、病原体サーベイランスの一要素としてますます重要性が世界的に認識されるようになりつつある。その機能としてはまず感染経路の解明が重要な機能だが、これについては日本でも集団発生対策のために(2

人以上の患者が近くで相次いで発生した場合その間の感染関係を疑って持ち込まれる菌株のマッチング)かなり普及してきた。地方衛生研究所のレベルでも対応できるようになりつつあることは非常に嬉しい。

この後はさらに進めて、地域で発生する患者すべてに分析を行い、より積極的に地域の結核感染伝播をあぶり出そうという方向になってきている。この技術のふるさとでもいうべきオランダをはじめとして、スイス、ノルウェー、ドイツそれに米国の多くの州や地域でこのプログラムが始まっており、興味深い結果が出ている。

それと並行して、分析方法の確立と標準化も進んでいる。結核研究所抗酸菌レファレンスセンターでは多くの欧米の例と同様に、まずIS6110による分析を一次的に行い、バンド数が少ないものについて Spoligotyping でさらに分別するという方式をとっている<sup>25)</sup>。英国ではまずPCRによるRAPET法という迅速法を行っておき、続いて正規の方法としてのIS6110による最終判定を行い、この成績をデータベースに保存するという方式をとっている<sup>26)</sup>。一次分析としてVNTR法、続いてIS6110法を行うという方式も有力になりつつある<sup>27)</sup>。

またこのような活動を行うセンターが増えればセンター間のデータのやりとりが必要になるので、そのための技術の標準化、データ交換のための技術開発も重要である。こうして集積されたデータは、これまでの感染源の確定一人と人との間の感染伝播の確認や検査室内の交差汚染の確認、さらに隠された集団感染の発見を越えて、結核対策の評価にも様々に活用されるようになってきている。

Fig. 7-1は結核研究所が沖縄県、県内医療機関と共同<sup>28)</sup>で1996年4月から行ってきた全県下菌陽性患者の分析のプロジェクトで得られた成績の一部である。これまでに約7割程度の患者から菌株が収集され、そのうち37%がクラスターを形成しており、これからいくつかの集団感染が確認されている。一方、どうしても疫学的に説明のつかない大きなクラスターがあることから、endemic<sup>29)</sup>に有力なクラスターというものが存在することが疑われる。同様のことは国外の方々からも報告されている。そのためか、沖縄県ではクラスター形成は通常見られるように若年者で高いという明確な傾向を見せていない(Fig. 7-2)。

オランダでは、1997～2000年の症例中RFLPで得られたクラスター全例について、疫学的なリンクがRFLP分析をして初めて判明した例は11%(可能性例を含めると31%)になったとされる<sup>30)</sup>。オランダには接触者への対応が熱心な伝統があるので、クラスター分析後の利益はこの程度にとどまっているが、日本では、またとくに地域によっては、地域RFLP分析からより大きな感染伝

播把握へのメリットが期待される。

RFLP分析は今後さらに地域の結核対策の評価にも有力な方法として活用されるようになって考えられる。これまでに発表された地域 RFLP プロジェクトのそうした成果をいくつか挙げた。

①大阪ではホームレス患者の菌株のクラスター形成率は一般患者人口と変わらず、この集団内で結核の伝播が頻発しているわけではない<sup>31)</sup>。

②サンフランシスコの成績によれば、塗抹陽性患者とは別に塗抹陰性患者が感染源となったケースが新たな感染の17%にあった<sup>32)</sup>。

③カナダ Montreal 市内のハイチ生まれ患者とその他の患者との結核菌 RFLP パターンは類似しており、彼らの結核のなかに持ち込み例は少ない<sup>33)</sup>。

④また南アの高蔓延地域では結核感染の19%だけが家庭内で起こり、他は地域社会で起こっていると推定された<sup>34)</sup>。

**5.5 接触者健診の新たな技術 (2) 結核感染の診断の革新**  
定期外健診の次の新たな技術として、感染診断のための QuantiFERON-TB<sup>®</sup>第2世代 (以下 QFT2G とよぶ) についてわれわれの成績<sup>35)</sup>を中心に検討する。この方法はキットを用いたインターフェロン $\gamma$  (以下 IFN- $\gamma$ ) の簡易定量 (QuantiFERON-TB<sup>®</sup>) と結核菌特異蛋白 ESAT-6, CFP-10 の利用を原理<sup>37)</sup>とするもので、BCG 接種と結核菌感染の鑑別ができる点が日本での大きな魅力となっているもので、その利点は主として化学予防の推進・不要な化学予防の回避にある。

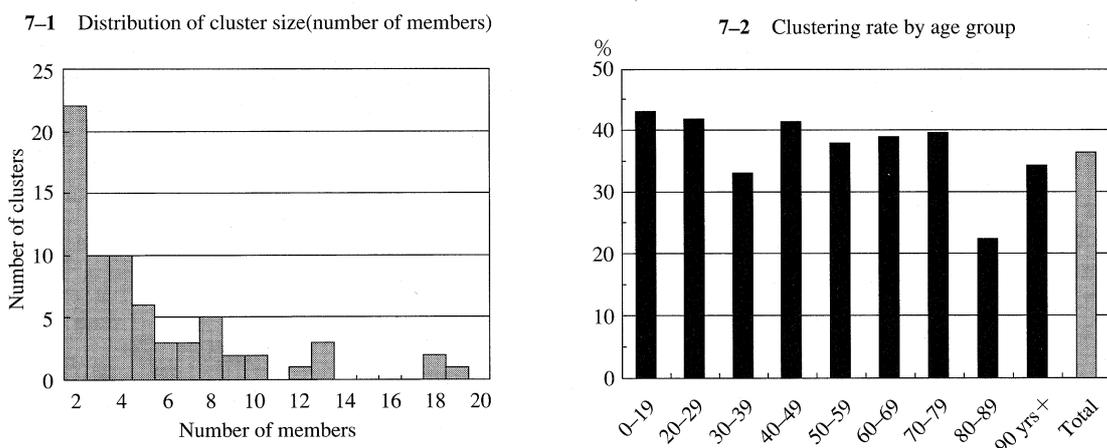
Fig. 8 は結核患者と健常者の、ESAT-6 と CFP-10 という特異抗原に対する IFN- $\gamma$  の応答の分布を示す。2つ

の亜集団の分布はこのようにきれいに分離する。結核患者の応答を結核既感染者の応答の代用と仮定して見た場合、このような分布の比較から設定したカットオフをもちいた感染診断の感度は89%、特異度は98%となる。

医療従事者において年齢別に見た QFT2G 陽性率は Fig. 9-1 のようになり、全体では陽性率は9.9%であった<sup>38)</sup>。1960~70年代の沖縄のツベルクリン・サーベイの結果に基づく日本全体の結核感染に関するモデル<sup>39)</sup>から推定したこの集団の既感染率は10.8%で、この集団の観察とほぼ一致し、結核患者に接触の多い医療職員にしては一般住民と比してあまり高くない。また Fig. 9-2 のように X 線上結核所見をもつ者の陽性率も低いので、古い感染の場合には感度が下がる可能性も否定できない。

一方集団感染が疑われるようなケースにも応用した。ある専門学校教師が発病した事例<sup>40)</sup>では接触の濃淡別に接触者を2群に分けて比較することができた。その結果ツベルクリン反応発赤の分布は両者の間にあまり違いはなかったが、IFN- $\gamma$  応答は Fig. 10 のように明瞭な分布の違いを示し、QFT2G 陽性率は群で明らかに異なっている。またある企業で患者発生があり、たまたまベトナム人の多い職場だったので、ベトナム人と日本人に分けて分析した<sup>41)</sup>。ベトナム人従業者の QFT2G 陽性率は27%、日本人は11%、これはベトナムの結核罹患率が日本の数倍の高さであることをよく反映している。

この方法は後述のように未解決の問題もあるが、今後の接触者対応や医療職員の結核管理に有力な方法になるであろう。その経費が問題になるが、これを仮定的に1件1万円あるいは5000円と想定し、これをツベルクリン反応検査と併用することによって、過剰な化学予防が



**Fig. 7** The community TB DNA fingerprinting project of Okinawa since April, 1996. A total of 1,005 *Mycobacterium tuberculosis* strains of new patients (73% of all notifications during the period) from all over the prefecture have been analyzed for RFLP patterns. Of them 367 (37%) were shown to belong to any of the 70 clusters.

省略され、感染者が正しく診断されることでどの程度医療費上のメリットがあるかをモデル計算した。これは対象とする集団が受けた感染の程度、BCGによるツベルクリン反応の強さ、それとわれわれが必ずしも十分知らない既接種者が感染を受けた場合のツベルクリン反応の分布、などの仮定によって結果は左右される。

分析結果の一部を Fig. 11 に示す。最もありそうな場合として、強い BCG 接種後ツ反をもった患者接触者 1,000 人が健診をうけ、①ツ反で 30 mm 以上には化学予防、② 30 mm 以上に QFT2G、陽性者に化学予防、③同 20 mm 以上に QFT2G、④同 10 mm 以上の比較を行う。接触による感染率は 10%、50% を想定した。また感染後ツ反は BCG の影響で結核患者よりもさらに強くなると

仮定する。この場合、感染が 10% 程度で収まっている場合には QFT 併用は絶対有利となる。

いくつかの問題は残されている。①感度をいっそう改善するために他の特異抗原やエピトープを追加することができるか。②診断特性、たとえば感染後陽転までの期間、発病リスクと応答の関連、結核治療との関係、「古い」感染における反応、ESAT-6 と CFP-10 の応答の違い等々、③手技の簡素化として非観血・少量検体での検査（幼児むけ）、④現行の抗原刺激のため新鮮全血の即日処理の問題、⑤経費。

5.6 新しい診断技術開発への課題

早期の正しい診断ということで議論をしてきたが、躍進めざましい菌検査とは別に、その他の話題として以下

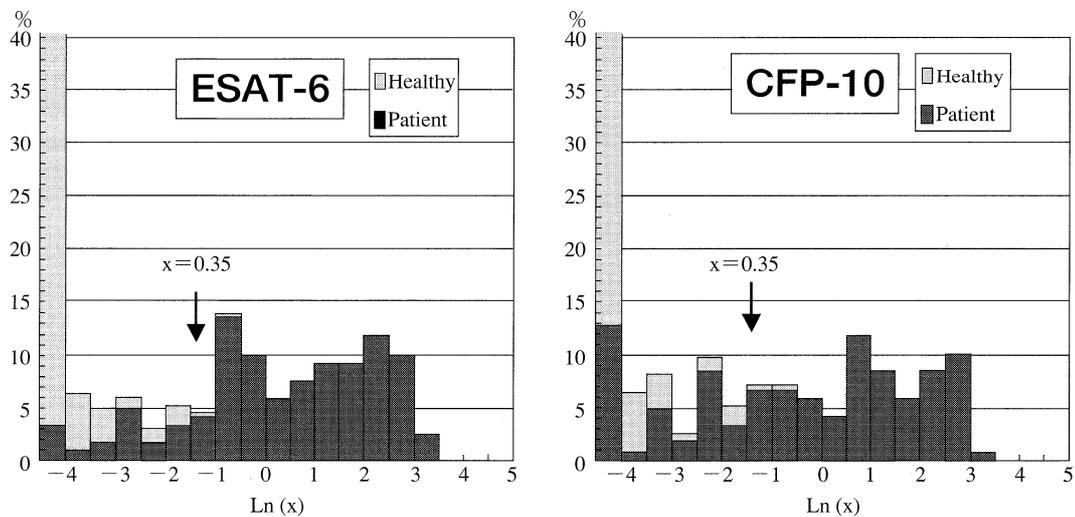


Fig. 8 Distributions of 119 TB patients and 217 healthy individuals according to IFN- $\gamma$  response to specific antigens (ESAT-6 and CFP-10).

Based on the cut-off of 0.35 for response to either ESAT-6 or CFP-10, the test sensitivity and specificity are determined as 89% and 98%, respectively. Ln(x) indicates a log-transformed value of x.

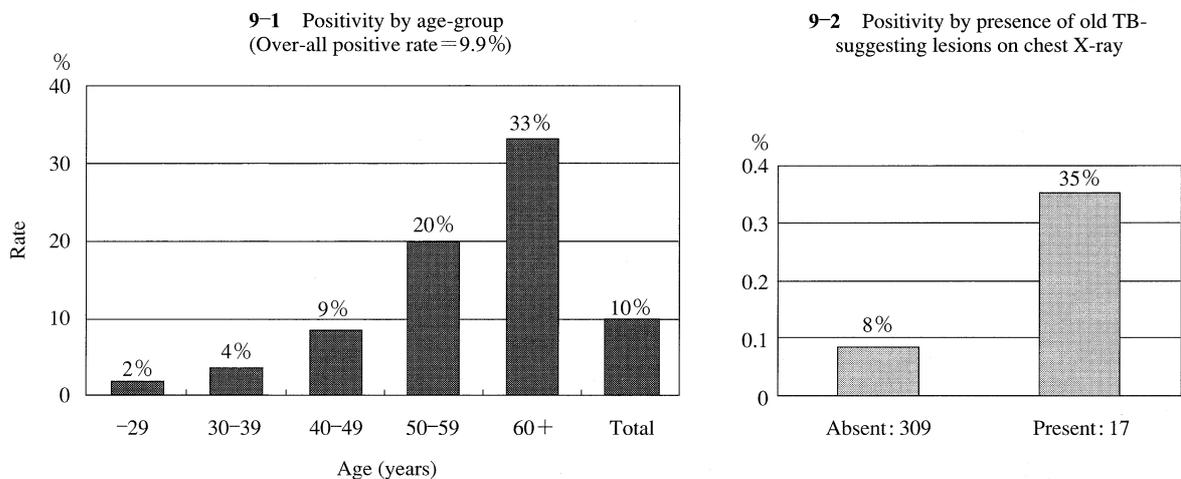


Fig. 9 Quantiferon test in health care providers

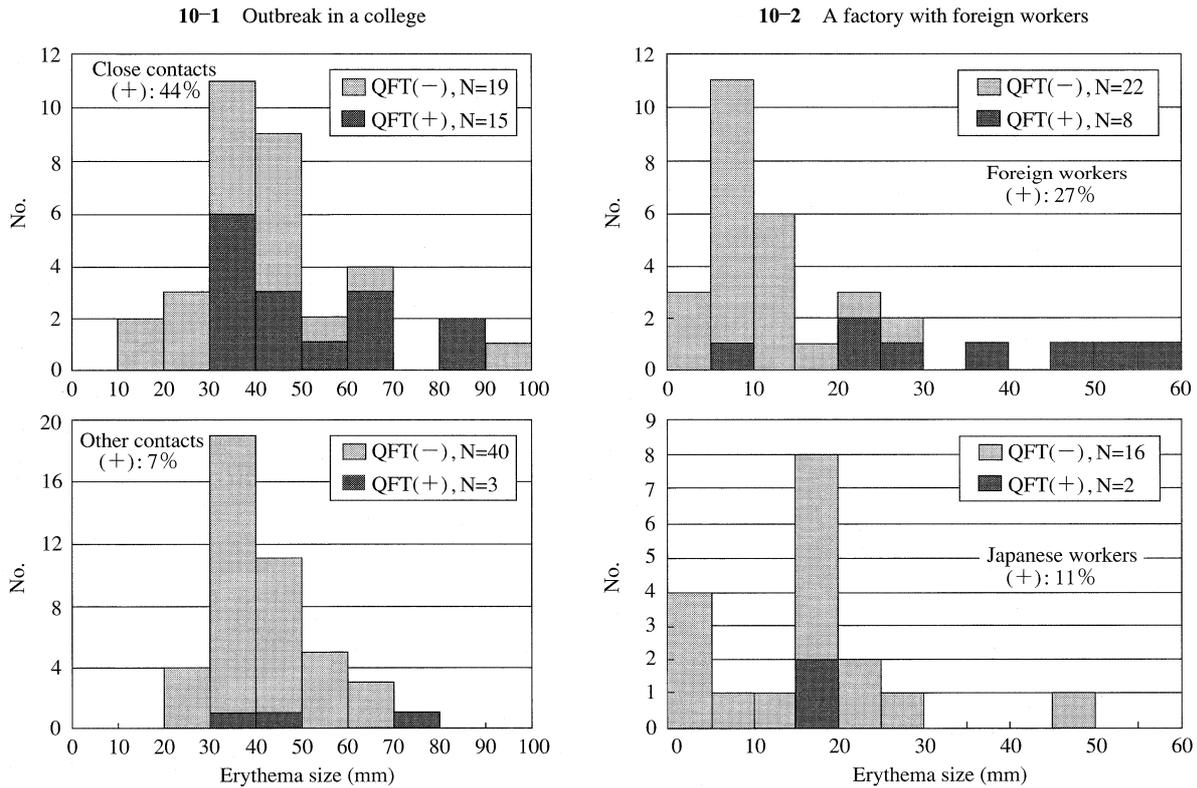


Fig. 10 Uses of QuantiFERON in contact investigations

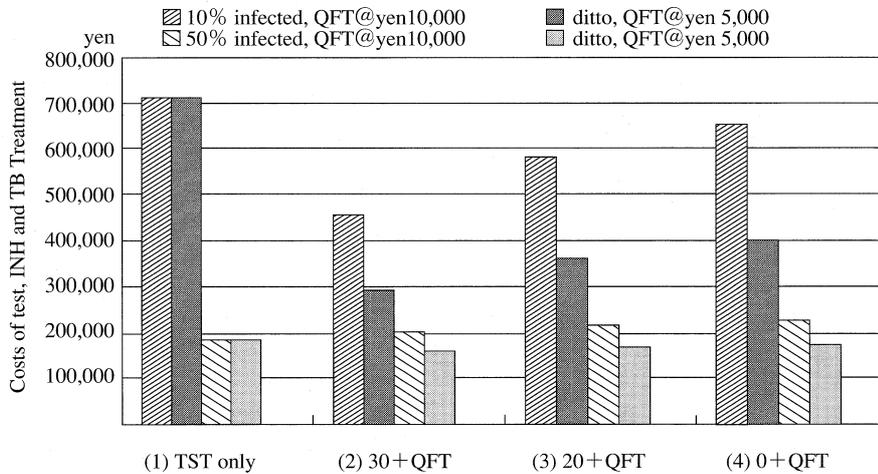


Fig. 11 Cost-effectiveness analysis on chemoprophylaxis with QuantiFERON-TB-2G (Example)

1,000 contacts having strong tuberculin reaction due to BCG vaccination are tested and given medication (INH) in one of the following ways; (1) test with TST only and give INH to those with 30 mm+ erythema, (2) test with QFT if TST is 30 mm+, give INH if positive to QFT, (3) test with QFT if TST 20 mm+, give INH as above, (4) test with QFT if TST 10 mm+, give INH as above. The risk of TB infection is assumed to be 10% or 50%. The tuberculin reaction is assumed to be further enhanced due to infection.

の3項を採り上げた。

(1) 血清診断

日本で結核の補助診断用に健保承認されている2つの血清診断法 (MycoDot®, デタミナー TBGL®) について

患者と健常者の集団で同時試験を行った<sup>42)</sup>。健常者の成績から特異度はともに88~89%だが、両者の一致性はκ係数=0.15と、あまりよくない。通常の一一致率(82%)は陰性者が圧倒的に多いということだけによって見る

**Table** Expected saving of medical costs by improvement of laboratory examination quality (A model analysis)

Examinations	Diagnosis			Rx monitoring		Identification	Drug sensitivity
	Smear	Culture	NAA	Smear	Culture		
	6	6	2	8	8	2	3
No. of tests	3 times at onset, repeated twice, with NAA once each			Rx for 6 months, with 2 months hospital Rx; 2 tests monthly in hospital, once a month outpatient		Once on diagnosis and in monitoring	Twice on diagnosis and in monitoring
Over-diagnosis Frequency <sup>a</sup>	0.005	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02
Outcome	Treating healthy subjects			Longer hospitalization, Readmission		Longer hospitalization, Readmission	Medication change, Longer hospitalization
Loss	¥87,900			¥54,600		¥11,300	¥88,900
Under-diagnosis Frequency <sup>a</sup>	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.05	0.05
Outcome	Aggravation, More infections			Rx failure, Aggravation		Rx failure, Aggravation	Rx failure, Aggravation
Loss	¥0			¥0		¥13	¥1
For all smear positive patients (12,600, as of 2002) total amount of loss is yen 2.23 ~ 3.99 billion (Median yen 3.07 billion) <sup>b</sup>							

<sup>a</sup> Median value. Assumed to follow uniform distribution with minimum and maximum at 20% of the median value on both sides.

<sup>b</sup> Interval is estimated with @Risk.

Abbreviations Rx: Treatment. NAA: Nucleic acid amplification.

かけの数値にすぎない。

結核患者で感度を見ると、肺結核では両者62~66%、肺外でも69%だが、やはりκ係数(それぞれ0.46, 0.28)は低く、特に肺外結核で低い。非定型抗酸菌症や非結核性疾患でも陽性がけっこういる(それぞれ10~30%, 42~64%)ことは特異性の問題を呈している。菌所見別に見ると、期待される菌陰性患者(このゴールドスタンダードとしての信頼性は議論の余地あり)では26~45%とかなり低い。

このように血清診断は塗抹陰性例に対して感度が低いことから、Chanら<sup>43)</sup>のレビューでも、より最近ではTalbotら<sup>44)</sup>の検討でも、この方法を批判的に評価している。ただし、菌陰性結核のもう一方の診断手技であるX線撮影と比較すると、客観性において優れたものがあり、現在は補助的に用いるにとどめるとしても、将来的にはいくつかの抗原の組み合わせ、あるいはよりよい抗原やエピトープの発見などさらに優れたものが開発される可能性はあり、研究のプライオリティが与えられるべき分野と考える。

#### (2) 薬剤感受性検査の外部精度管理

日本の結核対策でこれまで問題があることは指摘されながら<sup>45)</sup>、適切に対応されてこなかった分野の一つとして結核菌検査の精度管理がある。そのうちとくに薬剤感受性検査について、本学会抗酸菌検査法検討委員会と厚生科学研究班との共同研究の成績<sup>46)</sup>の一部を引用する。

結核研究所抗酸菌レファレンスセンターが保有するWHO/IUATLDの世界薬剤耐性結核サーベイランス<sup>47)</sup>の標準菌株20株を参加協力施設22カ所に配布して、ブラ

インドで主要4剤の感受性検査をしてもらい、それをあらかじめ知られている国際的な多数意見判定と比較した。RFPについて見ると、20株全部で標準と一致したのが15カ所、6株、3株、2株で不一致だった施設、1株だけ不一致が4カ所あった。おそらくはいつもより注意深く検査をしたであろう、一流検査センターの成績においてもこれだけの不一致があるということは重く受け止めるべきであろう。

そこで薬剤感受性に限らず、塗抹、培養、同定、感受性検査における過誤の影響を医療経済の面から評価した<sup>48)</sup>。ごく単純な分析であるが、それぞれの検査においてこれだけの読み過ぎ、見落としを犯した場合、検査の過誤(それによる過剰診療、見落としによる病気の重症化など)で医療費にどのくらい影響するか、という計算である。過誤の確率は数名の専門家の意見をもとにしたデルファイ法を用いて仮定し、この値の上下20%の幅を持たせて計算した。最終的には日本全体では毎年30億円程度の医療費のムダが起こるといった結果になった(Table)。結核医療費がほぼ1000億なので、その3%くらいが検査精度の問題でムダになっていることになる。このようなことも含めて、精度管理の問題(外部精度管理の導入)は今後の非常に差し迫った対策上の課題であり、米国の制度<sup>49)</sup>等も参考に早急に具体化すべきであろう。

#### (3) 宿主要因の解明と診断への応用

診断に関する研究の課題として最後に宿主要因—感染を受けた個体における発病リスクの決定要因<sup>50)</sup>—の研究について簡単に触れたい。疫学的に宿主要因は様々に記

述されてきた<sup>51)</sup>。最近は疫学的な観察に関する分子レベルの検討、あるいは分子遺伝学的な研究<sup>52)~57)</sup>が盛んに進められており、近未来のブレイクスルーが大いに期待できる。こういった研究が進めば結核の発病リスクや予後の予測が可能になり、治療に応用することも可能になる。

こうした個人の関連情報のデータベースをもとに年々結核発病リスクを計算し、リスクの大きい一部の人を健診に呼び出す方式の健診が、実は既に1960年代から最近までノルウェーで実施されていた<sup>58)59)</sup> (似たような様式はフィンランドでも実施していた)。今後はその変量として先に見たような要因を用い、さらに判別効率を上げることが可能になると思われる。しかしこれは、今後は健診よりは臨床上の参考所見として利用される可能性が大きい。

#### (4) 今後の診断技術研究の課題

最後にもう一度診断技術研究の今後の課題を下に列挙した。途上国条件下の問題としても、先進国でも決して無視できない問題として見るべきである。①菌陰性活動性の診断、②肺外結核・小児結核の診断、③薬剤感受性の迅速検査、④結核・非結核性抗酸菌感染の診断、⑤発病・再発リスクの評価、⑥接種後免疫の評価、⑦検体銀行。

最後に掲げた検体銀行やそれに関連する研究組織の設立・運営はまだ患者が少なくない今の日本のような場所・時期に喀痰、尿など臨床検体を臨床所見と共にプールしておき、開発研究に供するもので、この類の備蓄体制を早急に確立する必要性は患者の減少傾向を見れば明白であろう。国際的にはWHOを中心に活動が始まっている<sup>60)</sup>。

## 6. 結核治療の強化 (日本版 DOTS)

### 6.1 結核治療への公的責任

新たな結核対策の最後の方策として治療を採り上げる。結核予防法の改定のなかで、治療のうち命令入所など人権にかかることについては厚生科学審議会での議論が不十分であるとして、今回の改定からは切り離され、今後検討を重ねて次年度に法改正をすることになった。残りの部分を今回は以下のように改定した。

(1) 第25条：保健所の家庭訪問指導のなかで、現行では、保健所は保健師等に患者に対して「必要な指導を行わせる」とあるのを改めて、「処方された薬剤を確実に服用すること」を指導するとした。患者の治療に関する公的責務についてかなり明確な表明である。

(2) 第26条：患者に対する医師の指示についても、これまでの「消毒・隔離等について」を、「処方した薬剤を確実に服用するよう」患者や家族等に指示する、とき

わめて具体的に患者の治療完遂に対する医療側の責務をうたっている。

これはまさに確実な治療のための行政責任、いまのプログラムでいえば「日本版21世紀型DOTS」の法的基礎を示したものといえる。

### 6.2 日本版 DOTS

日本版DOTS<sup>61)</sup>については昨年以來、本学会でも様々な採り上げられているが、そのもとになっているのは1990年代初めにWHOが提唱し、全世界を席卷した強力な患者支援のプログラムパッケージ<sup>62)</sup>で、5個の必須要素からなっている(①強い政府関与、②有症状患者に対する塗抹検査による患者発見、③塗抹陽性患者に対する直接服薬確認治療、④薬剤の安定供給、⑤治療の経過観察と評価)。それを日本の状況に翻訳してみると次のようになる。

①強い行政の関与、あるいはより広く、政治的関与：今回の法改定のような動きはこれへの重要な基礎となる。

②確実な活動性結核の診断：日本版DOTSでは、その対象をとくに塗抹陽性肺結核にしようといっている。

③規則的な治療の確保：国際的プロトタイプでは毎日の直接観察下での服薬(DOT)だが、日本ではそれも含めて患者や地域の実用に適合した服薬の確認としている。

④薬剤・病床の確保。

⑤コホート分析とDOTS会議による個々の患者ならびに地域の患者集団に対するサービスの評価・検討。

このようなことを保健所と主治医・医療機関が緊密な連携のもとに進めよう、というのが日本版DOTSである。

Fig. 12に昨年からは厚生労働省が特別促進事業のメニューとして推奨している日本版DOTSの模式図を示す。いくつかの自治体、保健所が既にこれに取り組んでいるが、できるだけ早く日本中に普及することを期待したい。これまでの患者管理の制度は1961年、62年に導入されたが、そのころの保健所の雰囲気は日本版DOTSを迎えた今のようなものだったのかもしれない。

### 6.3 新抗結核薬の開発

このような治療への行政努力をいっそう効果的にする技術が新しい抗結核薬の開発<sup>63)</sup>であろう。Fig. 13のように抗結核薬の開発は1940年代のストレプトマイシンから1960年代のリファンピシンに到るまでの20年間に集中して起こっており、併せて描いた米国に代表される先進国の結核死亡率が下がりきってしまった後の40年間は実質的に何の決定的な開発もなかった。これにくさびを打ち込もうとして、主として米国のグループがWHOなどの後押しで立ち上げたのがGlobal Alliance for Tuberculosis Drug Development (GATB)である。ビル・

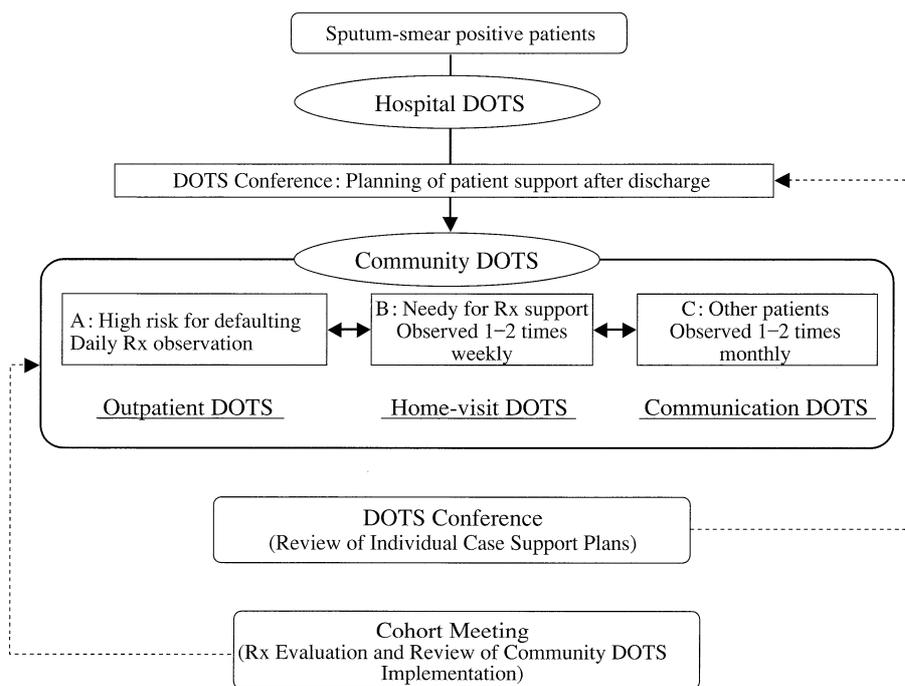


Fig. 12 Outline of DOTS Japan version

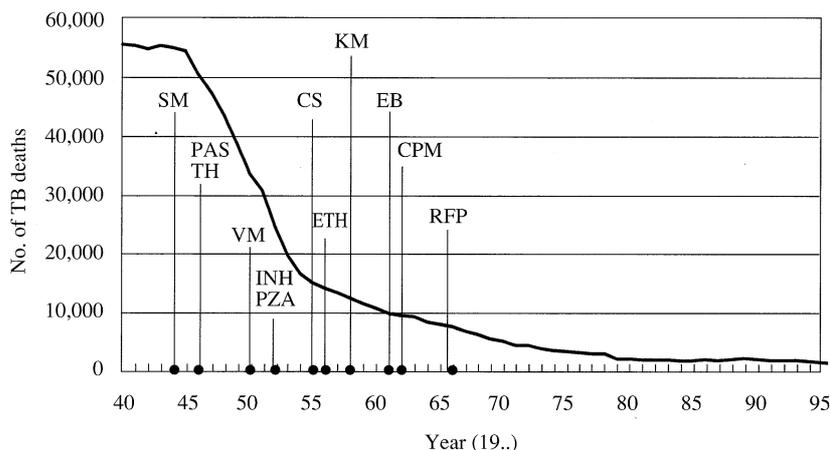


Fig. 13 Trends in development of new anti-TB drugs and the number of tuberculosis deaths of USA, 1940–1995

メリンダ・ゲーツ財団などから何十億円単位の資金を集め、抗結核薬の開発や治験を援助しようという運動が4年前から行われており、実績を上げてきている<sup>64)</sup>。その目標は、①治療の短期化、例えばいまの6カ月から3カ月で終了する化学療法のための薬剤、②既存の薬剤と交差耐性のない、多剤耐性結核に有効な薬剤、③潜在性結核に使う薬剤、の開発である。

そうした運動の中でとくに話題に上がっているのが PA824 (ニトロイミダゾピラン体)<sup>65)</sup>で、GATB 自身 が 実用に向けた試験を行っている。そのほか例えばニューキノロン剤では韓国のベンチャーが支援を受けている。

リファペンチンなどの治験では国際共同組織がやはり支援を受けている。

これとは別に米国では CDC が中心になって結核治験コンソーシアム<sup>66)</sup>という組織ができ、多施設共同での結核薬の治験を促進している。

#### 6.4 日本の緊急課題

これに対して日本の状況にはきわめて深刻な国際標準からの遅れが存在している。そのひとつ、多剤耐性結核等に対応する薬剤として国際的に推奨されている、ニューキノロン剤、Rifapentine、Rifabutine、Azithromycin などが正規に使用できないという問題は審議会でも問題

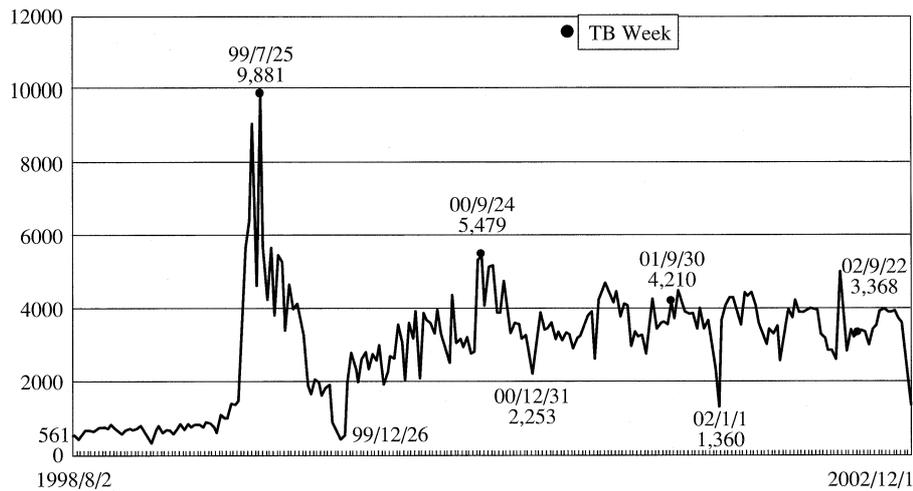


Fig. 14 Impact of Advocacy on Awareness of Tuberculosis Problem as seen in the number of visits to the Research Institute of Tuberculosis web-site (www.jata.or.jp), 1998–2002

とされてきたが一向に落ちがつかない。同様に、やはり国際基準である固定用量複合錠剤<sup>67)</sup>や注射用のRFPなどの承認、さらに非結核性抗酸菌症治療薬の健保承認も問題として残されている。これらを一日も早く解決しないことには結核予防法改定の精神にもとることになる。

#### 6.5 結核診査協議会 (48～50条関係)

付带的に、結核診査協議会に関する改正がある。主として行政全体の地方分権へ向けた動きであるが、①診査協議会という名称を国が法で規定せず、相当するものを都道府県で設置すればよい(例えば、保健所にある感染症法の組織に結核の部会を設けるようなあり方でもいい、とか)。②その構成(現行は保健所長を含む医師5人)は、人数は3人以上、保健所長(現行)は含まず、また人権に見識のある医療従事者以外のものを含む、としている。

### 7. より強力な対策の実施に向けて

#### 7.1 Advocacy

以上が改定結核予防法、そして関連する技術革新の話題であるが、このような動きが確実に効果を発揮するためには、関連の人や組織の動員が必要であり、そのためのアドボカシー(戦略的啓発活動)が欠かせない。私どもの結核予防会もそうした活動に存在をかけているが、Fig. 14はそのホームページへのアクセス状況の推移を示す。緊急事態宣言の際の爆発的状況が鎮静してこのところ少しダレ気味なのが気になる。日本結核病学会も含め、関連の機関・団体がそれぞれの立場でこのアドボカシー活動—自分たちの活動を効果的なものにするための戦略的啓発・情報活動を今後上手に展開していくことも重要

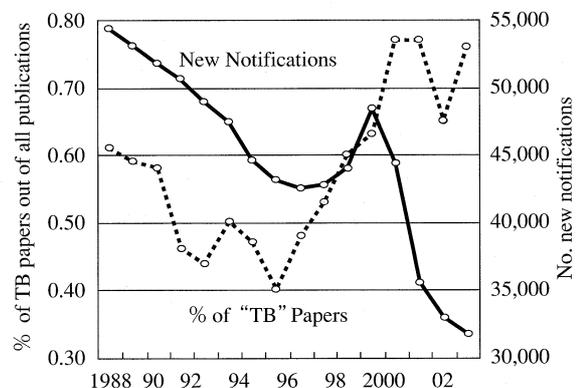


Fig. 15 U-shape phenomenon in TB research (?)

である。

医学中央雑誌の文献検索データベースのなかでキーワードとして「結核」を含む文献がどのように増減したかを見ると Fig. 15のような状況であった。近年上向きになっているようにも見えることは喜ばしいが、単に緊急事態宣言の影響がまだ残っているということにならないように念じている。

#### 7.2 21世紀の結核対策

Fig. 16に21世紀の結核対策の姿を描いてみた。めざす姿は、①時間からの解放、この表現は短期化学療法がでたあとの第53回本学会総会特別講演で島村喜久治<sup>68)</sup>が使ったものだが、いまでは治療のみならず診断・検査においてもそのようなことが促進されている。②次に「対応の個別化」であり、tailored medicineのキャッチフレーズのもとに対策・臨床共にその傾向が進んでいる。③「全地球的な広がり」は厳しい問題で、いろいろな原因から来る人口移動のために、先進国だけ、一国だけの

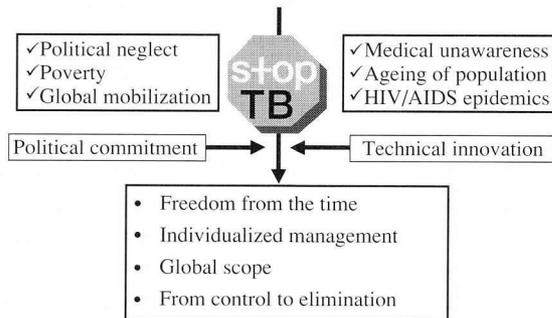


Fig. 16 Perspectives of TB control into the 21st century

結核根絶は不可能になりつつある<sup>69)</sup>。日本の対策のために、途上国を含めた世界的な対策をおのれの問題として取り組むことが必要である。④最後に「制圧から根絶へ」。21世紀のできるだけ早い時期にこれが達成されるようになるためには、様々な阻害要因を突破しなければならない。それを可能にするものは明確な政治的関与、そして技術革新である。「社会病」として結核蔓延は貧困と密接に関連していることは途上国、先進国を問わずますます厳しく認識されるようになってきている<sup>70)</sup>。上に見た新たな対策、新たな技術が世の中の貧困な階層に行きわたることを保障する政治的意思が今後はますます求められるようになる。結核専門家はそれぞれの立場でこの両方に積極的にかかわって、この目標の達成を目指すべきであり、今回の結核予防法改定がそれへの第一歩となることを望む。

## 謝 辞

本講演の機会を与えて頂いた本学会会長下方薫先生、座長の青木國雄先生に心から感謝申し上げる。この講演のもとになった研究の多くが、以下に掲げた組織の先生方との共同のものであることを申し添え、ご協力に感謝申し上げます。

日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会、厚生労働科学研究補助金新興・再興感染症研究森班（平成12～15年度）、QFT研究会（国立近畿中央病院・大阪府立羽曳野病院・国療千葉東病院・国療東京病院・結核予防会複十字病院・宮崎県立看護大学・国立広島病院付属看護学院・国立近畿中央病院付属看護学院・千葉大学医学部看護学部）、結核予防会/結核研究所

## 文 献

- 1) 厚生省：結核緊急事態宣言。1999年7月26日。
- 2) 厚生科学審議会感染症分科会結核部会：結核対策の包括的見直しについて（提言）。2002年3月。

- 3) 結核予防法改正案。2004年3月。
- 4) 厚生労働省結核感染症課監修：「結核の統計2003」。結核予防会，東京，2003。
- 5) Mori T: Role of tuberculosis control technologies in health transition of the productive population. In: High Technology, Population Wealth and Health. Perspectives of Advanced Technology Science 2, Furukawa T ed, 1995, Maruzen Planet, 73-92.
- 6) 森 亨：沖縄における結核の疫学的分析。結核。1971；46：357-364。
- 7) 森 亨：BCGワクチンのありかた。結核。2001；76：385-397。
- 8) Styblo K, Meijer P: Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. Tubercle. 1976；57：17-43。
- 9) 高松 勇：BCG接種の精度管理に関する研究。厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「再興感染症としての結核対策確立のための研究」（主任研究者 森 亨）平成14年度分担研究報告。2003；316-423。
- 10) Orme IM, McMurray DN, Belisle JT: Tuberculosis vaccine development: Recent progress. Trends in Microbiology. 2001；9：115-118。
- 11) Reed SG, Alderson MR, Dalemans W, et al.: Prospects for a better vaccine against tuberculosis. Tuberculosis. 2003；83：213-219。
- 12) Anonymous: First US Tuberculosis vaccine trial in 60 years begins. NIH News. National Institute of Health, January 26, 2004。
- 13) Centers for Disease Control and Prevention: Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha—California, 2002-2003. MMWR. 2004；53：683-686。
- 14) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Critical Care Med. 2000；161(4, Part 2): S221-S247。
- 15) Chan J, Flynn J: The immunological aspects of latency in tuberculosis. Clinical Immunology. 2004；110：2-12。
- 16) Seiler P, Ulrichs T, Bandermann S, et al.: Cell-wall alterations as an attribute of *Mycobacterium tuberculosis* in latent infection. JID. 2003；188：1326-1331。
- 17) McKinney JD, Honer zu Bentrup K, Munoz-Elias EJ, et al.: Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase. Nature. 2000；406：735-738。
- 18) White MC, Gournis E, Kawamura M, et al.: Effect of directly observed preventive therapy for latent tuberculosis infection in San Francisco. Int J Tuberc Lung Dis. 2003；7：30-35。
- 19) Netherlands Tuberculosis Register. KNCV Tuberculosis Foundation: Index Tuberculosis 2000. Nederland/The Netherlands, The Hague, The Netherlands, 2003。
- 20) 吉山 崇：結核患者発見の向上に関する研究。厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「再興感染

- 症としての結核対策確立のための研究」(主任研究者 森 亨)平成12年度分担研究報告. 2001; 74-77.
- 21) 結核予防会肺癌検診検討委員会: 肺癌検診評価成績 2002年. 結核予防会.
  - 22) 森 亨(編): 保健所における結核対策強化の手引き. 結核予防会, 2000.
  - 23) Jereb J, Etkind SC, Jogler OT, et al.: Tuberculosis contact examinations: outcomes in selected areas of the United States, 1999. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7 (suppl): s384-390.
  - 24) Davidow AL, Mangura BT, Wolman MS, et al.: Workplace contact investigations in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7 (suppl): s446-452.
  - 25) 高橋光良: 結核菌 DNA の RFLP 分析を用いた結核分子疫学の研究と実践. *結核.* 2003; 78: 641-651.
  - 26) Dubroniewski FA, Gibson A, Ruddy M, et al.: Evaluation and Utilization as a Public Health Tool of a National Molecular Epidemiological Tuberculosis Outbreak Database within the United Kingdom from 1997 to 2001. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 1861-1868.
  - 27) Barnes PF, Cave MD: Molecular epidemiology of tuberculosis. *N Engl J Med.* 2003; 349 (12): 1149-56.
  - 28) 沖縄県結核サーベイランス検討委員会: 沖縄県の結核患者管理における結核菌遺伝子型同定の有用性. *日本公衆衛生雑誌.* 2003; 50: 339-348.
  - 29) Braden CR, Templeton GL, Cave MD, et al.: Interpretation of restriction fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a state with a large rural population. *J Infect Dis.* 1997; 175: 1446-1452.
  - 30) Lambregts-van Weezenbeek CS, Sebek MM, van Gerven PJ, et al.: Tuberculosis contact investigation and DNA fingerprint surveillance in the Netherlands: 6 years' experience with nation-wide cluster feedback and cluster monitoring. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7 (Suppl): S463-470.
  - 31) 高島毛文雄: 社会経済弱者における結核対策の強化に関する研究. 厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「再興感染症としての結核対策確立のための研究」(主任研究者 森 亨)平成14年度分担研究報告. 2003; 49-213.
  - 32) Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al.: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet.* 1999; 353: 444-449.
  - 33) Kulaga S, Behr M, Nguyen D, et al.: Diversity of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in an Immigrant Population: Evidence against a Founder Effect. *Am J Epidemiol.* 2004; 159 (5): 507-513.
  - 34) Verver S, Warren RM, Munch Z, et al.: Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. *Lancet.* 2004; 363: 212-214.
  - 35) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific Detection of Tuberculosis Infection with an Interferon-gamma Based Assay Using New Antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 59-64.
  - 36) Streeton JA, Desem N, Jones SL: Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *International J Tuberculosis Lung Dis.* 1998; 2: 443-450.
  - 37) Andersen P, Munk ME, Pollock JM, et al.: Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet.* 2000; 356: 1099-1104.
  - 38) 中島由槻, 原田登之, 樋口一恵, 他: 結核診療施設職員における結核感染の状況. *結核.* 2004; 79: 197.
  - 39) 森 亨: 沖縄における結核の疫学的分析. *結核.* 1971; 46: 357-364.
  - 40) 原田登之, 森 亨, 宍戸真司, 他: 集団感染事例における新しい結核感染診断法の有効性の検討. (投稿中)
  - 41) 長坂裕二: ベトナム従業員集団での患者発生への QFT の応用. 第62回日本公衆衛生学会総会自由集会(結核集団感染). 2003年10月(京都).
  - 42) 森 亨, 山岸文雄, 佐々木結花, 他: 結核菌菌体成分に対する抗体による活動性結核の診断技術の評価. 厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「再興感染症としての結核対策確立のための研究」(主任研究者 森 亨)平成13年度研究報告書. 2002; 38-47.
  - 43) Chan ED, Heifets L, Iseman MD: Immunologic diagnosis of tuberculosis: a review. *Tubercle Lung Dis.* 2000; 80 (3): 131-140.
  - 44) Talbot EA, Burgess DC, Hone NM, et al.: Tuberculosis serodiagnosis in a predominantly HIV-infected population of hospitalized patients with cough, Botswana, 2002. *CID.* 2004; 39: e1-7.
  - 45) 阿部千代治: 結核菌検査の標準化と精度管理. *結核.* 2003; 78 (8): 541-551.
  - 46) 御手洗聡: 結核菌検査とくに薬剤感受性検査の信頼性に関する研究. 厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「小児結核及び多剤耐性結核の予防, 診断, 治療における技術開発に関する研究」(主任研究者 森 亨)平成15年度研究報告書. 2004; 164-190. (日本結核病学会菌検査法委員会との共同研究)
  - 47) WHO/IUATLD Global Working Group on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance: Guidelines for Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis, World Health Organization, International Union against Tuberc, 1977.
  - 48) 森 亨: 未発表.
  - 49) Commission on Laboratory Accreditation, Am College of Pathologists: Laboratory Accreditation Program, Microbiology Checklist. [http://www.cap.org/apps/docs/laboratory\\_accreditation/checklists/microbiology\\_june2001.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/microbiology_june2001.pdf)
  - 50) Lienhardt C: From exposure to disease: The role of environmental factors in susceptibility and development of tuberculosis. *Epidemiologic Reviews.* 2001; 23: 288-301.
  - 51) Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD, et al.: Tuberculosis in the United States. *JAMA.* 1989; 262: 385-389.
  - 52) 青木国雄: 肺癌の疫学における問題点—宿主要因の研究. 肺結核と肺癌の関係を中心として. *日本臨床.* 1968; 26: 1818-1822.
  - 53) Bellamy R, Beyers N, McAdam KPWJ, et al.: Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: A genome-wide scan. *PNAS.* 2000; 97: 8005-8009.

- 54) Delgado JC, Baena A, Thim S, et al.: Ethnic-specific genetic associations with pulmonary tuberculosis. *JID*. 2002 ; 186 : 1463-1468.
- 55) Abe T, Inuma Y, Yokoyama M, et al.: NRAMPI polymorphisms, susceptibility and clinical features of tuberculosis. *J Infect*. 2003 ; 46 : 215-220.
- 56) Rossouw M, Nel HJ, Cooke GS, et al.: Association between tuberculosis and a polymorphic NF $\kappa$ B binding site in the interferon  $\gamma$ . *Lancet*. 2003 ; 361 : 1871-1872.
- 57) Li CM, Campbell CM, Kumararatne DS, et al.: Association of a polymorphism in the P2X7 gene with tuberculosis in a Gambian population. *JID*. 2002 ; 186 : 1458-1462.
- 58) Waaler HT: Prinsippene for den selektive skjermbildeundersokese. *T norske Laegeforen*. 1975 ; 95 : 1072-1073.
- 59) Bjartveit K: Mass miniature radiophotography in Norway, today and in the future. *Scand J Respir Dis*. 1972 ; (suppl) 80 : 31-42.
- 60) <http://www.who.int/tdr/diseases/tb/specimen.htm>
- 61) 厚生労働省保健医療局結核感染症課長通知：結核対策の推進強化について。健感発第0220001号，平成15年2月21日。
- 62) Framework for effective tuberculosis control. WHO Global Tuberculosis Programme, 1994. WHO/TB/94.179.
- 63) 富岡治明：新しい抗結核薬開発の展望。結核。2002 ; 77 : 573-584.
- 64) <http://www.tb Alliance.org>
- 65) Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, et al.: A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*. 2000 ; 405 : 962-966.
- 66) [www.cdc.gov/nchstp/tb/tbtc](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tbtc)
- 67) WHO Communicable Disease Cluster: Fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. WHO/CDC/CPC/TB/99. 267.
- 68) 島村喜久治：結核研究の今昔—臨床面。結核。1980 ; 55 : 383-388.
- 69) Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, et al.: Tuberculosis *Lancet*. 2003 ; 362 : 887-899.
- 70) Stop TB Partnership: TB and Poverty. TB Resource Library. Version : 31 March, 2003.

## REFORM OF JAPAN'S NTP AND ITS TECHNICAL PERSPECTIVES

Toru MORI

**Abstract** The 1951 Tuberculosis Control Law of Japan is now faced with tremendous changes that have occurred during the last 50 years in tuberculosis epidemiology and in the environment in tuberculosis control implementation. The law is also challenged with the shift of the paradigm for the National Tuberculosis (TB) Programme. In order to respond properly to these changes, the Tuberculosis Panel of the Health Science Council of the Ministry of Health, Labor and Welfare submitted its report for the amendment of the law in March 2002. Based on this report, a new Tuberculosis Control Law was passed in Parliament last June, and related decrees of the Cabinet and the Ministry are now being revised in preparation for its enactment in April 2005. In this special lecture, the main points and framework of the revisions were discussed with the perspective of the development of new technical innovations relevant to each area of the revised TB control legislation.

1. Case detection. There will be a shift from the current "indiscriminate" screening scheme to a selective one regarding periodic mass health examination. Only subjects aged 65 or older will be eligible for the screening, supplemented with selected occupational groups who are considered to be at a higher risk of TB, or may be a danger to others if they develop TB, such as health-care providers and school teachers. In addition, local autonomies are responsible for offering screening to the socio-economic high-risk populations, such as homeless people, slum residents, day laborers, and/or workers in small businesses. This means that the efforts of the autonomies are critical for the new system to be effective. The extraordinary examination will be limited to only the patient's contacts, and will be mandatory for those contacts so they cannot refuse to be examined by the Health Center. The public services used in the contact investigations will be greatly facilitated by such new technologies as DNA fingerprinting of TB bacilli and a new diagnostic of TB infection using whole-blood interferon-gamma determination (QuantiFERON). The quality of clinical diagnosis and monitoring of treatment should also be improved by introducing an external quality assurance system of commercial laboratory services.

2. Chemoprophylaxis. Although not explicitly defined in the new legislation, the expansion and improvement of chemoprophylaxis to cover anyone with any risk of clinical development of TB would have a tremendous effect in Japan, especially since 90% of patients who developed TB were infected tens of years ago. These technical innovations in diagnosis of TB infection will be very helpful. Development of new drug regimens for the preventive treatment is also badly needed.

3. Immunization. Prior to the amendment of the Law, the BCG vaccination of students entering primary and junior high schools has been already abandoned. In order to encourage the early primary vaccination for infants, the new Law will adopt the direct vaccination scheme in which babies will be given the BCG vaccine without tuberculin testing. This program will be implemented safely, only if it is given to young babies, e.g., less than one year old, as defined by the decree. It is essential to maintain the high level of vaccination coverage under the new program. The autonomy may encounter difficulty mobilizing client babies shortly after their birth (only one year, as compared with the current four years). To avoid the possible, though very rare, adverse health effects due to the vaccination of infected babies, careful questioning should be conducted regarding the risk of exposure to infection prior to vaccination. A ready course of treatment and examinations for abnormal reactions after vaccination (Koch's phenomenon) is also warranted.

4. Treatment and patient care: The revised Law clearly states the governmental responsibility for treating TB patients in close cooperation with a doctor. This is an important legal basis for the expansion of the DOTS Japan version. While the development of new anti-tuberculosis drugs will be realized in the near future, Japan still has to overcome the issue of improper practice of treatment, as well as the government's slow process for approving new drugs to be used for multi-drug resistant TB and non-tuberculous mycobacterioses.

5. Prefectural TB Control Plan: In order to resolve the problems specific to the respective prefectures in terms of epidemiological parameters or available resources, the new Law requests every prefecture to develop its own TB control plan.

In order for the new TB Control Law to be effective, strong government commitment supported by technological innovation is mandatory. It is for that reason that the Japanese Society of Tuberculosis should aggressively join the global movement to stop TB along with the general public of Japan.

**Key words:** National Tuberculosis Programme, Epidemiology, Future prediction, DOTS, Disease control

Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Toru Mori, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: tmori@jata.or.jp)