

結核

最近の動向と
新しい対策技術

森 亨 もり とおる

国立感染症研究所ハンセン病研究センター長
結核予防会結核研究所名誉所長

1967年 東京大学医学部 卒業
1968年 (財)結核予防会結核研究所
1975年 茨城県水海道保健所長
1980年 (財)結核予防会結核研究所
1990年 同研究所 副所長
1996年 同研究所長
2006年より現職

結核の現状

わが国は結核については中進国で、蔓延は欧米の数倍、罹患率はアメリカの5倍で、アメリカでの40年前の水準となっています。また、改善のスピードも15～16年間は“もたつき”がみられます。1996年頃に結核が逆転上昇に転じ、1999年には緊急事態宣言が発令され、その後罹患率は少しよくなりましたが、実は以前の“もたつき”状態に戻ったに過ぎません。結核に関しては、このような量的問題だけでなく、質的にも難題が浮上してきました。その1つが集団感染や院内感染の問題です。つまり、対応が困難な“集団生活の場”での結核の発生です。さらに発症した際、重症例でないと感じられないため、結果として治癒率の低下につながって

ます。加えて多剤耐性結核の増加も懸念されています。

このような事態に対して、わが国は1999年に結核緊急事態宣言を発令して結核への注意の喚起と対策の見直しを講じ、2005年には改定結核予防法を施行し、低蔓延化への適合、集団感染から個別感染へ、予防から治療へと対策をシフトしてきました。今後は結核予防法を廃止し、感染症法への統合によって、バイオテロや病名立法による差別問題、患者の強制入院への対応が行われていくものと思われます。

それに加えて、結核の推移に影響する要因を考えてみますと、①対策方針(行政の関与)としてはアメリカが反面教師となります。アメリカでは1970～1980年前半に結核はこのまま消滅するという楽観論が出て、対策を怠っていました。その結果、10～15年後に結核が逆転上昇して大騒ぎとなりました。同じことが他の先進国でも起こっています。そして、結核が沈静化しないうちにAIDSが登場しました。要は対策を実施するうえでは行政の関与が重要であるといえます。②社会経済的要因としては結核高蔓延国からの移民があります。先進諸国、例えば欧米の国々の結核患者の50～80%はそのような国からの移民者で占められています。また、生活貧困者間での結核の発症・蔓延化は依然深刻です。さらにわが国では考えられませんが、旧社会主義国で起こったように、結核の蔓延による社会サービスの崩壊なども生じています。③その他の健康問題として、アフリカでは結核患者にAIDSが発症し、結核患者の30%以上がそれによって死亡し、さらに結核が蔓延しています。また、古い話ですが、日本ではスペイン風邪流行時に結核が増加して多くの人が亡くなっています。わが国が結核患者で最高の死亡者を出したのは1918年です。最近では結核患者の10～20%が糖尿病を合併しており、糖尿病がある場合、免疫力が低下するため結核は重症化しやすくなります。

これらを総合しますと、今後のわが国の対策としては、まず従来は巨大健康問題、すなわちcommon diseaseとして対応されてきましたが、今後は感染症としての結核対策が重要になると考えられます。特に接触者の検診、化学療法により完璧に治療して蔓延化を防ぐことが大切です。さらに健康不平等への対応として社会経済

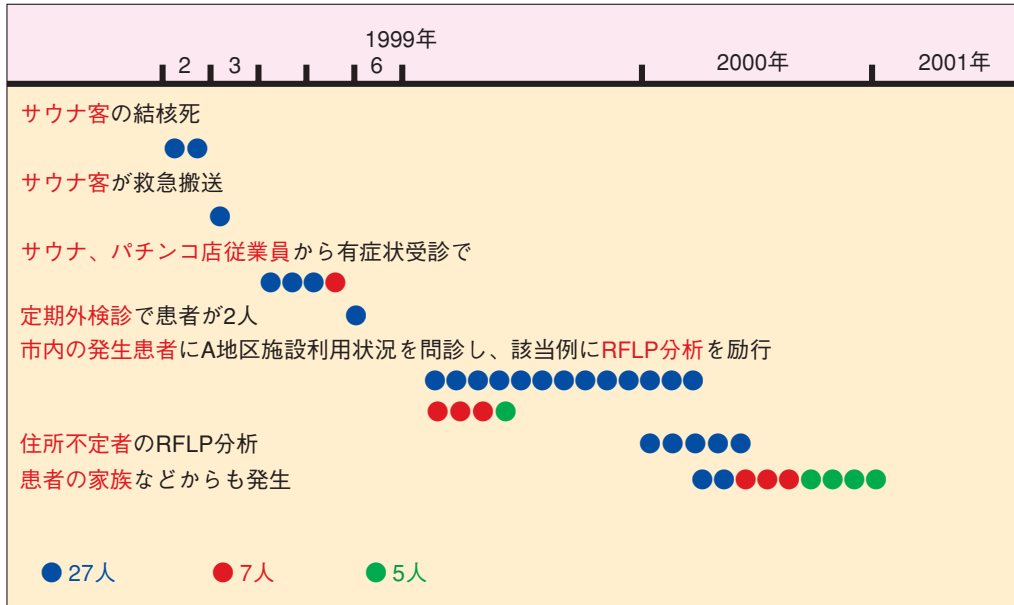


図1 レジャー施設での集団感染経路
 (高島毛文雄：平成14年度厚生労働科学研究費新興再興感染症研究森班分担研究報告)

的弱者への対策が求められます。また、④結核への積極的対応策としては新技術の開発・導入、そして普及があります。それによつては結核の推移を大きく変化させることができると考えています。

感染症対策としての結核への対応強化

まず初発患者が発生した場合、感染源と二次患者の早期発見が重要です。つまり、感染者と周囲の人たちへの対応の強化が必要です。と同時に、まだ発病はしていないものの、感染を受けた人の同定と発病予防も必要です。そして、感染環境の検討と将来の発生予防にも重点を置かなければなりません。そのために、対象は従来の家族検診といった感染者の家族だけでなく、接触者、ときには不特定者へと広げる必要があります。

図1に中部地方で生じた事例を示します。1階にパチンコ店、2階にサウナ、3階にカラオケ店のある繁華街のレジャー施設に出入りする人たちが相次いで結核で死亡しました。その後、同じ施設から救急車で患者が搬送され、従業員にも患者が出ました。○の色は結核菌のDNAタイプを示します。最初の患者7人のうち6人が同じタイプ、1人に新しい株が分離されました。保健所による従業員の検診で、さらに2人

の患者が発見されます。そこで、保健所は市内の10数か所の保健所に呼びかけ、その施設に出入りしている人たちの菌株を調べたところ、同じ菌株が12株、赤の○印で示す新しい株が3株、さらに緑の○印で示す株が1株確認されました。加えて、住所不定者からも5株の同じ株が分離されました。また、三次発生として患者家族からも結核が見つかっています。結局、この施設と関係する人たちから3種類の菌株と39名の患者が発生したことになります。

この事例から学ぶべきことは、①今後の集団発生は不特定多数の人たちが出入りする施設で起こることもあり、それへの対応を積極的に行うこと、②このような事実がわかったのは、新しい技術としての結核菌DNAのgenotyping、すなわち遺伝子型別が調べられるようになったからであり、今後はこのような技術を駆使して対応すべきであるということです。

結核診断の技術的進歩

結核菌のDNAタイピングは1980年代に登場し、当初はRFLP(restriction fragment length polymorphism；制限酵素切断片長多型)で行っていました。しかし、RFLPは相当量のDNAを必要とするため結核菌を培養しなければならず、検体が得られてから結果が出るまで約1か月を要しました。そこで、迅速な方法として

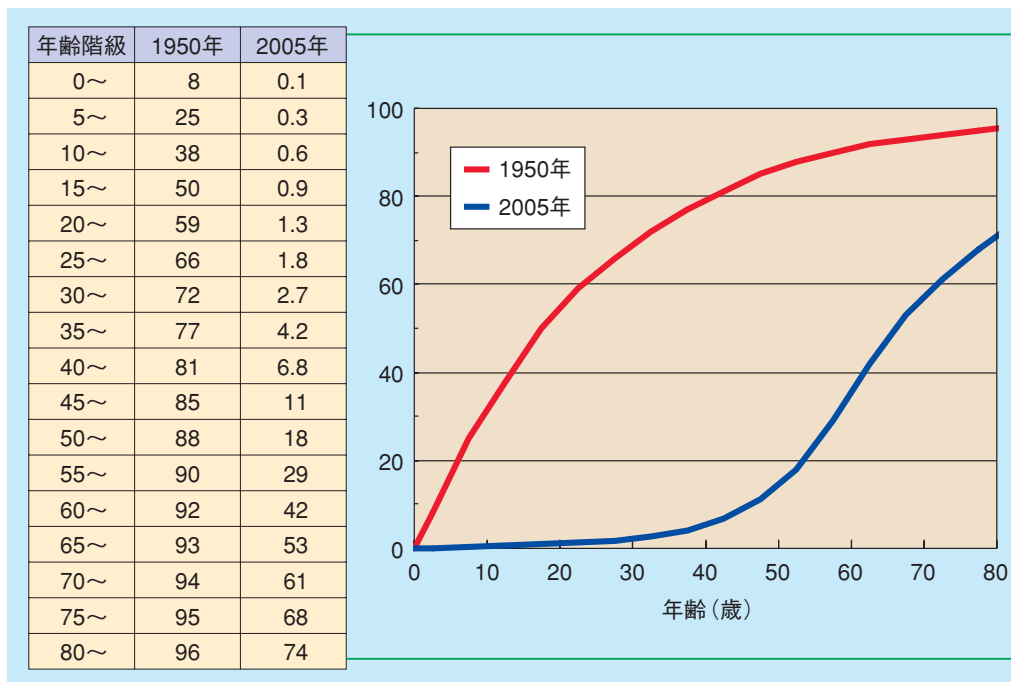


図2 時代・年齢別にみた結核感染率(推定)

PCR(polymerase chain reaction ; ポリメラーゼ連鎖反応)法による核酸増幅技術を応用する遺伝子マーカーを用いるようになりました。現在ではスポリゴタイピング(sporigotyping) , VNTR(variable number of tandem repeats)によるタイピング技術が普及しています。

これらの技術は同一感染源との接触(リンク)が疑われた患者の判定に用いられていましたが、最近では地域に発生した全患者の菌株を収集して分析し、保健所や関係者が気づかなかった疫学的リンクを調べる分析も行われています。北欧、特にオランダなどでは10年以上前から国を挙げて疫学的な分析に着手していますし、アメリカでも数州が実施しています。結核研究所では沖縄県と提携して、7～8年前から沖縄県で発生した患者の7割以上を調査・分析しています。札幌市、大阪市の一部、神戸市、岡山県などが先進的に同じ分析を行っています。これは今後全国的に広まることでしょう。

分析結果が蓄積されれば、感染予防の評価も行いやすくなります。例えば、院内感染の発生や検査室汚染の確認も可能となります。日本では結核菌培養陽性患者の100人中3人は偽陽性といわれています。これは検査室で菌の操作中に拡散した菌が他の培養中のサンプルに混じった結果として陽性と出たものです。つまり、ク

ロスコンタミネーション(cross contamination)による偽陽性です。これらもDNAフィンガープリンティングを行えば判定が可能です。

Global characterizationという世界的規模での結核に関する情報収集の試みも行われています。現在、世界中で問題になっているのは北京株と呼ばれる株で、中国が発生源と思われるDNAパターンを示し、それがヨーロッパに広まっています。日本の結核も40%以上が北京株で占められています。1990年代初頭、アメリカでW株という多剤耐性株による結核が流行し、何百人もの犠牲者を出しましたが、その株も北京株の1つです。このように、多数の菌株が発見されており、病源体サーベイランスの観点からも新技術の応用は欠かせません。

潜在的結核感染者の同定

接触者対応で次に大事なものは、感染を受けたものの、まだ発病していない患者の把握です。その予備知識として、日本での患者数の推計を図2に示します。2005年現在、日本では20代で1%台、30代では3%台、しかし60代以上では40%以上にのぼります。このように、半数近くが感染を受けている60代以上と、ほとんど受けていない30代以下のgeneration gapが特徴です。

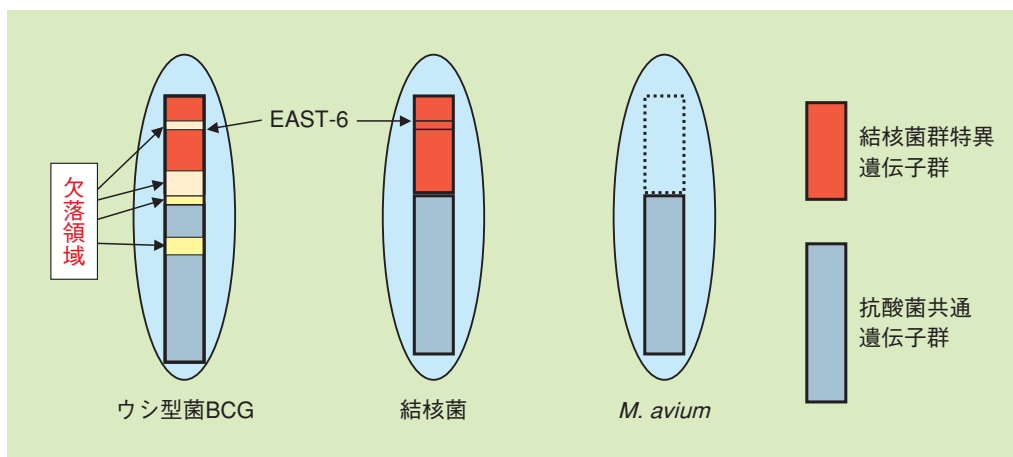


図3 抗酸菌種での遺伝子の有無 (Anderson P : Lancet, 2000)

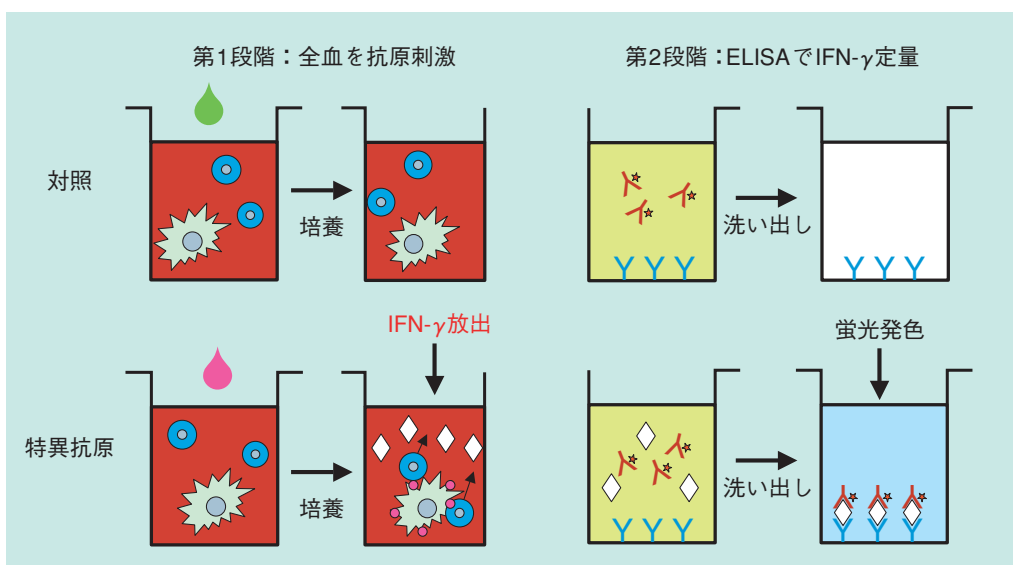


図4 QuantiFERON(QTF)による測定法

感染者の同定は、従来はツベルクリン反応(ツ反)が主流でした。しかし、日本の場合、ツ反では感染者の正確な同定はできません。その理由は、日本は結核菌の一種であるBCG接種に取り組んできたため、BCGによる人工的感染があるからです。ツ反はPPDという抗原への抗体反応ですが、PPDに含まれる蛋白はBCGと結核菌の混合物のため、BCGによる人工的感染か、実際の結核の感染かの判別は不可能です。そこで、PPDを精製して結核菌に特異的な蛋白を抽出する試みがなされましたが、BCGと結核菌は近縁で、遺伝子配列も99%以上似ているため実現しませんでした。

1. QuantiFERON(QTF)の登場

1990年代になってBCGと結核菌の遺伝子配

列の比較から、RD(region of difference)という異なった部位が明らかになりました(図3)。ESAT-6と呼ばれる蛋白で、結核菌にのみ存在します。それを抗原として用いる方法が試みられましたが、皮内反応では結果が出ませんでした。そこで、血液を採取して抗原を刺激し、その反応をみる、実際には特異抗原による刺激によって放出されたインターフェロン- γ (IFN- γ)を測定するQuantiFERON(QTF)という方法がオーストラリアで開発されました(図4)。オーストラリアではウシの結核の判定に開発されたのですが、ヒトの結核感染の診断技術として応用できないかと考え、まず日本で治験が行われました。その結果、結核患者では89%の陽性率、BCG既接種でツ反陽性の健常者では98%が陰性と、感度、特異度ともに優れていました。

大学生がG7で発病，同級生が7人二次発生．同級の濃厚接触者，非濃厚接触者にツ反とQTFを実施した．

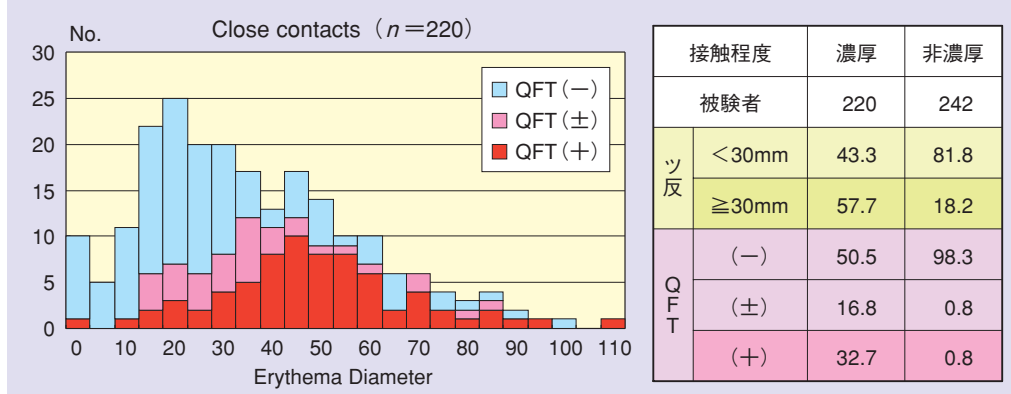


図5 BCG既接種者の結核感染の診断(ツ反から全血特異インターフェロン- γ 応答定量へ)
(船山ら, 2005)

しかし，問題は，感染は受けたものの発病していない患者，潜在的結核感染者の同定が可能か否かにあります．図5に事例を示します．大学生が結核を発病，同級生7人に二次発生が起きました．そこで，濃厚接触者にQTFとツ反を実施したところ，強いツ反陽性を示した者が多く，その分布はばらばらでしたが，QTF陽性者のツ反分布は正規分布を示しました．ツ反の結果はBCG接種の影響によるものであり，QTF陽性は結核感染者を万遍なく見つけ出しているものと考えられます．一方，非濃厚感染者ではツ反30mm以上が18%もあったのに対して，QTFの陽性率は0.8%でした．この結果から，QTFはまだ発病していない潜在的結核感染者の同定でも感度，特異度ともに高いといえます．

また，横浜市立大学医学部附属病院で小児のQTFの有効性を調べたところ，臨床的に結核の疑いが濃厚な5人全員が陽性を示し，感染の疑いが濃厚な小児も陽性，単なる接触者で感染の有無が不明な小児は陰性でした．結核感染者と接触のある病院職員にもQTFを実施したところ，一般の住民では1%台である20代の看護師では2%とやや高いものの，60代は33%と，予想どおりの結果でした．ただ，X線写真で確認された結核既感染者では，QTFの陽性率は35%でした．この意味するところは，QTFは新しい感染には反応するものの，過去の感染では陰性化するものと思われる．結核の発生が多い精神病院で調査した結果，一般人

口の既感染率に比して40代では4倍以上の高い陽性率を示し，実際に患者の発生もみられました．試みに陽性者に予防的に抗結核薬を投与したところ，結核の発生は減少しました．

2. 接触者の健診方式の転換

結核患者との接触者の健診ですが，従来のツ反に替えて，個別적으로는接触者全員にQTFを行い，集団的にはスクリーニングとしてツ反を実施して，発赤が20mm以上の陽性者にQTFを行い，陽性者が多数現れた場合には，発赤10mm以上の者にQTFを行うという2段階の方法が考えられます．また，医療職員には従来行っていた2段階ツベルクリン反応を廃止し，新職員の採用時および結核患者との接触時には職員全員にQTFを実施すべきでしょう．なお，QTFはツ反に替わって鑑別診断にも有用性は高いと思われます．

3. ツ反とQTFの比較

ツ反と比較した場合のQTFの特徴ですが，長所としては①感度，特異度が高い，②ツ反のように注射・測定時のバイアスがからず再現性が高い，③1回の採血で済む，④プースター現象がないことです．短所は①1回の費用が5,000円程度と高価，②採血，特に小児でも5mLが必要，③採血後12時間以内の処理が必要で，技術・設備を要するといった点です．

一方，課題もあります．現在はESAT-6やCFP-10といった抗原が用いられていますが，

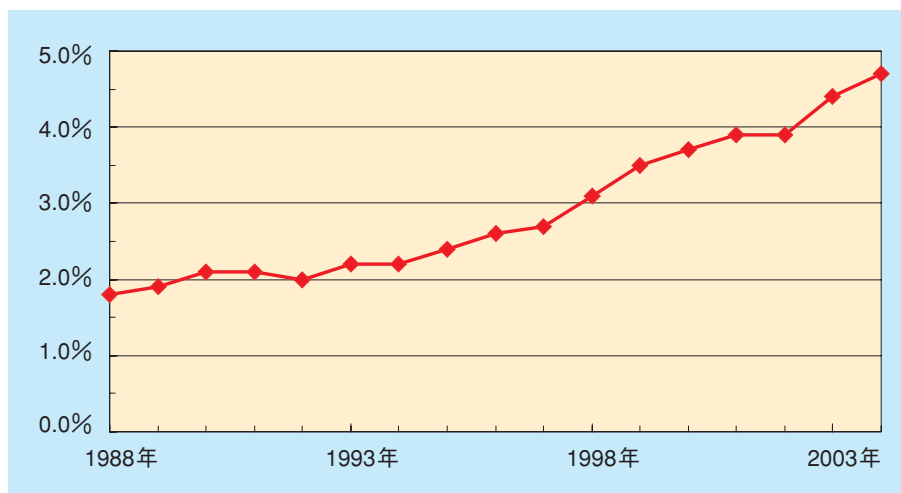


図6 致死率の推移(登録1年以内の結核死亡率)

さらに診断性能を高めるために新たな抗原の追加が必要かもしれません。また、感染後陽転までの時期や、発病リスクと応答との関連、結核治療との関連、古い感染での反応性などの診断特性に関する不明点もあります。手技の簡素化に関しては、非観血的ならびに少量検体での検査への改良、抗原刺激を強めて処理時間の短縮化などを図らなければなりません。現在、第3世代のQTFが登場し、さらに改良が進むと思われま。コスト面ですが、偽陽性が少ないため予防的な抗結核薬の服用を必要とせず、また他の検査を要さないの、結果的には経費対効果はよいと思います。

今後の化学予防

従来はツ反による判定の不確実性のため、結核感染予防対策にはあまり積極的ではありませんでしたが、QTFの登場により今後は積極的な対応が可能になると思います。まず29歳までであった化学予防の対象年齢の枠を外し、年齢に関係なく、感染者ならびにその接触者、X線写真上に硬化巣のある者、HIV/AIDSや糖尿病あるいは免疫抑制剤治療などで発病リスクのある者には積極的に化学予防をすべきであると、結核病学会・リウマチ学会が共同で声明を出しています。化学予防の方策としては、INH(isoniazid)6か月でいいのか、9か月か、あるいはRFP(rifampicin)4か月か、RFP+PZA(pyrazinamid)2か月か、RPT(rifapentine)+INH3か月、週1回かなど、いろいろな工夫が

あってもよいと思います。また、潜在感染、つまり冬眠状態にある静止菌(dormancy)の機序には脂肪酸代謝酵素であるisocitrate lyase 1, 2の関与が考えられますが、その解明が進み、それに対する薬剤が開発されれば、より効果的に化学予防を行うことが可能になります。

結核治療の現状

治療の問題ですが、日本の治療成績は低下傾向にあります。結核と診断された人の1年以内の死亡率は上がってきています(図6)。1988～2003年の間で死亡率は2%から5%に上昇しています。その原因として、高齢者が多い、基礎疾患を持つ者が多いといったバックグラウンドはありますが、その人たちが結核で死亡するのは治療に関わる医療体制に問題があるといえます。

また、薬剤耐性結核の問題がありますが、日本の場合、他国と比較して深刻ではありません。未治療患者で何らかの耐性がある人は8.2%、多剤耐性(multi-drug resistance; MDR)は0.7%です。ただし、再発した人、治療が失敗した人では当然増加します。何らかの耐性がある人は23%、MDRは10%にもなっています。再治療患者は全患者の1割程度なので全体的にはさほど問題はありませ。しかし、年齢別にみますと、若い人たちほど何らかの耐性を持つ頻度が高くなります。その理由は、高齢者は治療薬がなかった時代の結核菌で発病しており、ナイーブな菌が多いのに対して、若い人は化学

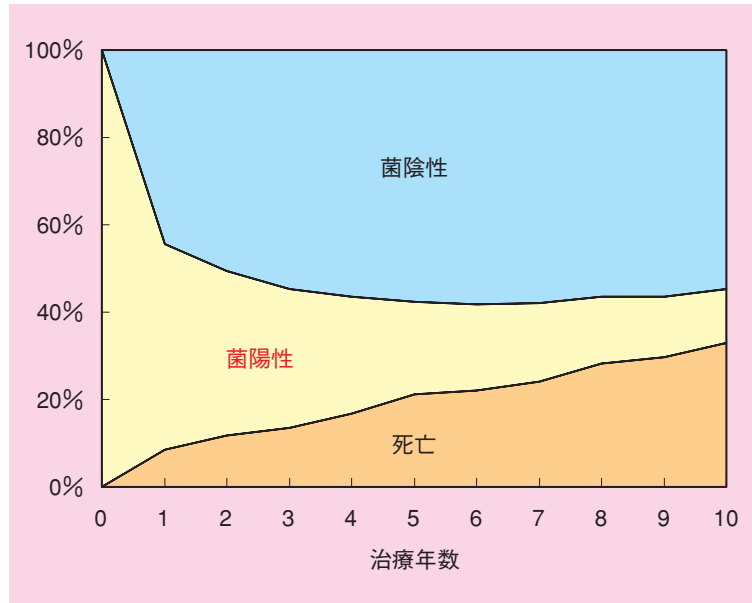


図7 多剤耐性結核の治療成績 (複十字病院, n = 373, 吉山, 1998)

療法が普及してから発病しているため、耐性菌の感染を受けている確率が高いと考えられます。耐性は一度獲得されると後世にわたって問題を積み残していきます。

図7はMDRの患者の10年間の治療成績ですが、治癒は6割で、1/3は死亡しています。現在も同じような状況です。MDR患者への対応としては、①質の高い薬剤感受性検査、②有効薬剤の開発が必要です。①に関して、20数か所の検査センターに薬剤感受性検査の結果が明白な標準菌株20株を送付して感受性検査を行ったところ、あるセンターでは20株中6株で誤った結果を出してしまいました。このように、耐性と出たために本来感受性を持つ薬剤が使われないでいたり、「感受性あり」と出たのに効果のない薬剤を使って新たな耐性を生み出したりしていました。残念ながら日本では薬剤感受性検査の外部精度管理は行われていません。良心的な検査機関が内部精度管理を行っているのみです。ですから、外部精度管理を制度化する必要があります。

試みに結核に関する診断・治療観察のための検査、感受性検査などにエラーが出た場合の医療費の損失を計算してみますと、30億円以上にのぼります。結核の診断・治療に要する総額が約300億円ですから、1割が検査のエラーで浪費されることとなります。それを防ぐには誤差を出さない検査法の確立が望まれます。現在、

genotypeを用いた核酸増幅法、phageを用いた検査法など、着実に技術革新は進んでおり、5年後には大きな変化を遂げると思います。

新しい抗結核薬の開発

RFP以来40年間、抗結核薬の開発はありませんでしたが、アメリカで結核が増加して以後、再興感染症という観点から結核に対する薬剤開発が始まりました。また、MDRの結核の存在、さらにはHIV/AIDS合併結核の登場という面からも新しい抗結核薬の開発が急がれています。現在、先頭を切っているのは開発が進行しているmoxifloxacinとgatifloxacinの2剤で、すでにphase IIIの段階に入っています。この2剤ができますと、これまで6か月を要していた治療期間が3か月で済みます。3番目には日本の大塚製薬が開発しているnitroimidazo-oxazole OPC67683があります。本剤は*in vitro*でMIC (minimum inhibitory concentration; 最小発育阻止濃度)がRFPに比べて1桁低く、実験動物による*in vivo*の試験でもかなり低い濃度で有効性が認められています。現在、phase IIの段階で、2012年の上市を目指しています。これらの薬剤はMDRの結核にも有効で、治療期間も2~3か月と短縮でき、予防の面でも期待されています。数年後にはアメリカには及ばないまでも、近いところまで結核の治療・予防は進むと思われる。