

座談会「結核対策の今とこれからの課題について」 —コロナ対策が浮き彫りにしたもの—（前編）

開催日時：2020年11月21日（土）

形式：オンライン会議

パネリスト：前田秀雄（東京都北区保健所長）、阿彦忠之（山形県健康福祉部医療統括監）

高鳥毛敏雄（関西大学社会安全学部教授）、加藤誠也（結核研究所所長）

慶長直人（結核研究所副所長）

司会：石川信克（結核予防会代表理事）

本シリーズは本号と次号で最終回を迎える。新型コロナウイルス感染症の世界的流行を境に、「今、なぜ結核の対策が必要か？」という問いの意味は、2019年7月号のシリーズ開始当初と比べてより幅広く深いものとなった。今回は公衆衛生の専門家の方々にZoomによるオンライン会議に休日にも関わらずご参加いただき、様々な切り口で結核対策の今とこれからの課題について話し合っていた。



石川信克先生

「石川」本誌は、このテーマを、公衆衛生、医療従事者、あるいはメディア、一般の人たちが結核に対して、まだ非常に重要だという意識を上げていただく目的で、シリーズとして取り上げてきた。一区切りとして、最後に、主に公衆衛生の現場で様々な課題の中で結核に取り組んでおられる方々から、述べていただくことにした。文面上、字数の関係で「COVID-19」は「コロナ」とさせていただきます。



前田秀雄先生

「前田」東京都の保健所にいる立場で、都市部における結核の今の課題を述べる。一つは、結核が低蔓延になりつつある中で高齢者の結核が大きな比重を占めている。従来、患者は結核の専門医療機関で専門性の高い治療を受けて頂き、治療完了を目指していた。しかし、そうした専門医療機関は減り、離れた多摩地区の医療機関に当初入院するという事態が増えている。そうした中で、高齢者のため、都内の自分の地域に戻った後での医療、生活に差し支えるということで、なるべく短期の入院を目指す。すると当然自分の地域に戻った時には、専門性の高い遠い病院への通院は困難なため、通常のかかりつけ医、あるいはそれに準じた形の医療機関で治療を行う。この専門医療機関と地域の医療機関のギャップ、結核の

治療の技術、あるいは経験のギャップが非常に大きくなってきている。

そうした中で、必ずしも地域の医療機関に、その結核の専門性のある治療が行われていないことが起こる。また入院治療に至らない場合、地域の医療機関に入院することもあり、そこでは専門性のある治療が必ずしも行われない。こうした専門医療機関と地域の医療機関の間で、いかに治療のコンセンサス、あるいはネットワークをつくっていくかが大きな課題になる。その時に一つの軸は、感染症診査会であり、そこで通院医療等の医療の適正化を図る。そして、その診査会で専門医から得られた知見を、地域の中でしっかり共有していくことが重要である。

外国人の結核という点では、若年者では外国出生の結核が多くなっている。増加している外国出生の方の結核治療、あるいは保健医療情報の提供が大きな課題で、言葉の壁や、医療アクセスの悪さがある。今回のコロナの感染拡大に伴って、地域の公衆衛生システムを改善していくことが必要である。



阿彦忠之先生

「阿彦」山形県という結核低蔓延地域の保健行政に関わっているが、結核罹患率は数年来、人口10万対6～7前後で、特徴は高齢者、特に80歳以上、最近では90歳以上の高齢者への偏在化が強まっている。2015年の年齢階級別人口10万対の

罹患率が40を超えているのは85歳以上だけで、2020年には罹患率の高い年齢層が5歳上にシフトし、90歳以上に限定される。この年齢層の人口割合は低いので、全国的には低蔓延状況が今後強まっていくのは確実であろう。

高齢者は合併症を持つ人が多く、入院入所中、あるいは介護保険サービス利用中の結核が多く、院内・施設内感染が目立つ。健診や医療機関受診ではなく、偶然、他の傷病での入院時、あるいは救急受診時の胸部レントゲンで異常があり結核の診断につながっている事例も増えている。

山形県内に結核病床は皆無であり、結核患者の入院先としては、拠点病院である国立病院機構山形病院（山形市内）の一般病棟内に整備した結核モデル病床6床が優先される。このほか、県内各二次医療圏に整備した感染症指定医療機関等に感染症病床や陰圧病床があり、ここに、呼吸器学会や結核・非結核性抗酸菌症学会の指導医・専門医が複数いるので、コロナの発生前は、感染症病床等でも結核患者の入院治療を行う体制であった。しかしコロナの流行拡大に伴い、結核患者の入院についてはフェーズ3までは山形病院と山形市立病院済生館（透析等合併症を有する結核患者を受け入れ）で対応するが、フェーズ4になったときは山形病院だけになり、感染症病床等がある病棟内の病床全てがコロナ専用病床として運用される。今年度は、コロナ専用病床の確保と診療連携の実践を通して呼吸器等の先生方の連携体制が強化された。この経験はポストコロナの結核医療にも活かせるはずである。拠点病院だけではなく、各地域で日頃から入院患者を診る体制をとることによって、地域の結核診療の質の向上が図れるのではないかと思う。

新技術ということでは、通常はVNTRと疫学調査を組み合わせることによって、院内・施設内感染、あるいは家族内感染を証明してきた。新たに全ゲノム解析を結核研究所にご指導いただいて行った事例がある。ある病院で、たった10分くらいの短時間の接触しかなかったが、VNTRが一致し、院内感染を指摘したが、病院から納得してもらえず、全ゲノム解析を行った結果、一致したということで、納得していただけたということがあった。また外部委託の検査室でのクロスコンタミネーション（交叉汚染）があった事例では、県外のラボでVNTRパターンが一致しただけでは説

得力がなく、全ゲノム解析の結果が全て一致したということに納得していただき、対応できた。そういう意味では、全ゲノム解析を含む分析・解析は、これから全国的に利用できるようになることが非常に重要と思う。

<大阪の労働者・路上生活者の対策から>



高島毛敏雄先生

〈高島毛〉私は研究者として、大阪の公衆衛生に関わっている立場で述べる。

大阪は、日本最大の日雇い労働者の寄せ場があり、結核問題が大きい。大阪での対策は、大阪社会医療センターが1970年に作られて診療が始まったが、健康づくりや疾病予防では、2000年代に野宿生活者が増加したということで始まっている。我々は野宿生活者の健康調査と健康相談を行って、生活習慣病の問題が一番大きいことは認識できたが、それを社会全体で取り組むには、組織化が難しく、有病率が高い結核を中心に公衆衛生対策を進めると、有効であった。

大阪市も結核研究所に研究委託をして、森亭先生やスタッフの支援で、独自に結核対策の基本指針を策定した。専門家の科学的な意見と行政の努力もあり、野宿者の結核対策を通じて、あいりん地域の公衆衛生対策が進められてきた。

実際、行政が民間の健診業者の車を借りて健診したが、大失敗だった。なら既存の行政の対策でやると失敗するので、その地域の実態に合わせて支援をすると、ほぼ脱落者ゼロという結果が得られた。それを受け、大阪市もやり方を変えてくれた。我々としても、それを行うための民間の団体を10年程度作って形を整えた。そうやって、大阪市独自にCR健診なり、NPOと一体となった結核対策を進めた。

今日のトピックスとしては、長年悲願であった、拠点となる医療施設を通じて、疾病の予防から治療と、結核を含めた医療体制と地域の健康づくりが、スタートする。あいりん地区にある大阪社会医療センターが50年ぶりに建て替えられた。そこに結核の外来診療と排菌患者を収容する病床4床があるが、ニューヨーク、サンフランシスコの結核センターをモデルとして、20年前から大阪市に働きかけてきた。大阪の郊外には結核病院があるが、一番中心のあいりん地区に結核のセ

ンターを作り、大阪の全ての交通の中心ということで、地域型の結核対策を進めるといことがようやく実現できるようになった。

これは今までの大阪の結核対策の歩みを一覽にしたものです。今豊橋市に行かれています撫井賀代先生、それから、巽陽一先生、下内昭先生等の強力な実践家がいる、ようやく療養型の結核対策ではなくて、DOTSに対応した医療システムで結核対策を展開する仕組みができてきた。行政だけでやる結核対策ではなくて、民間の公的医療機関を中心に展開するということが、今大阪では進めつつある。

〈石川〉それぞれの報告で共通しているところ、しかも他の先進諸国と違う課題の一つは、高齢者の結核と思われる。高齢者に関しては、今後、日常の高齢者の診療や保健医療の中で、結核の位置がどの程度あるのだろうか。

＜超高齢者のケアの中で重要な結核＞

〈石川〉90歳以上の方が結核を多く発病している国というのは多分世界的になく、逆に言えば、将来はアジア諸国の課題にもなっていく。超高齢社会の現実、医療やケアの中で、結核というのは非常に重要なのか、脇に置いておけるのか、この辺に関してどうでしょうか。

〈前田〉日本では非常に重要な課題。というのは、数がそれほど多くなくても、様々な高齢者の感染、罹患する疾患の中で社会的な影響が大きい。医療だけでなく、介護あるいは在宅医療等を受ける中でも、感染症が存在するという点については、関係者に与える影響が非常に大きい。しかも、高齢者の結核診断が非常ににくい状況の中で、かなり病状が進行していたり、周囲に感染させる状態になっていると、医療介護システムに対する影響が大きい。

一方、診療する側でも、結核への認識が弱くなりすぎてしまい、診断の遅れも目立っている。もう一度高齢者医療における結核対策の重要性を問題提起していく必要がある。

〈阿彦〉山形では死亡後の結核届出事例が非常に多くなった。高齢者施設や医療機関向けの研修会で喀痰(抗酸菌)検査の徹底を繰り返し行ったことが影響していると考えている。超高齢者の結核を日頃から積極的に発見する努力をしないと、生前、結核に気づかれないまま亡くなっている人が、実は全国で結構いるのでは

ないか。

村山保健所だけでも、年間全体の約1割が死亡後登録という年が最近あった。痰の検査をされずに肺炎等の診断で、結核と診断されないまま亡くなっている高齢者が多くなっていると思われる。今後5～10年は、院内・施設内感染で職員等(若い世代)に感染を引き継がないように、80、90歳代の高齢者結核の見逃しをなくすための対策を、しっかりやるべきと思う。

〈高鳥毛〉結核予防会にお願いしたいこと。80、90、100歳の人の発見動機で最近顕著なのは、従来の咳とか熱とか呼吸器症状で発見される患者は少なく、転倒とか認知症の発生とか、熱中症として搬送されたとか、食事がとれなくて衰弱したという理由で受診した人で重症な結核の患者を発見して、それを預かっていた高齢者施設では、ガフキー号数8号、10号と塗抹が強陽性の人が、症状が無い状態で発見されている。高齢者施設ないし高齢者のケアしている人に対し、従来の呼吸器症状を中心にしたキャンペーンでは駄目ではないかと強く感じている。

〈石川〉「長引く咳は赤信号」では、お年寄りの場合には通用せず、もっと積極的に高齢者の方々の発見に役立つ標語が必要ということになる。

＜外国出生者の結核＞

〈阿彦〉外国人の結核は、山形では実数としてはそれほど多くはないが、若い方、特に20代の結核は外国人が多い。問題は、生活様式の違い、宗教による食べ物の制限や言葉の問題もある。言葉については、サポートが充実してきたので、役立っている。

〈前田〉東京の都市部では、外国人の結核は、ある意味で当たり前で、外国人が入国される形態・方法等によって大分違ってきている。都市部では、かなり多くが留学や就学ビザを用いていて、日本語学校、あるいは大学での発症や感染が中心。通俗的には外国人の結核は、必ずしも日本人の結核罹患には影響しないと言われてきたが、現実には外国人が日本人と同じような生活環境、あるいは社会のシステムの中で働く状況の中で、外国人から日本人が感染することも明確になってきている。日本は島国ということで結核の低蔓延化を図ってきたが、これからはますます外国人の支えなしには日本社会が成り立たない状況の中で、国内の低蔓延化というよりは、国際的な感染症、結核の流行の中での日本という位置付けで考えるべきだろう。

そうした中で、今回のコロナの外国人の感染拡大が急増してきており、23区の中での感染者の患者の増加の状況では、国別ではネパールの方が急増している。結局、結核で培われ、明らかになってきた課題が、そのままこのコロナの外国人の問題にも当てはまっている。一番大きい課題は、医療アクセスの不良や、ディスコミュニケーション（コミュニケーションがうまくゆかない）ということ。そういう意味では、この外国人の結核の経験は、このコロナの問題を考えるにあたって、基盤、課題を事前に明確化するために非常に役に立っている。

ただ、結核あるいはエイズなどの慢性感染症では、いろんな形で連携を少しずつ図りながら対応していくことが可能だったが、コロナは急性の感染症で、こうしたことをより迅速に課題を解決しなければいけない。結核で作られた外国人の感染症対策という基盤の上で、それをなおスピーディにする努力というのが、今求められている。

在日外国人対応の課題

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ◆経済面からの医療アクセス不良 <ul style="list-style-type: none"> ・確定診断前の検査以外の区費負担には公費負担がないため、受診をためらう。 ・様々な事情で保険未加入者も多い。 ・医療機関を受診せず、市販薬で対応することが多く、診断が遅れる。 ・かかりつけ医はなく、また、受診できる近隣医療機関も知らない。 | <ul style="list-style-type: none"> ◆海外からの感染伝播 <ul style="list-style-type: none"> ・出入国規制の緩和により、無症状感染体保有者の入国が増加する懸念 ・2週間の待機への理解は不十分で、家族、同僚等への感染が増加 ・多言語での健康観察業務に保健所は十分対応できる体制にない。 ・全国的には検疫体制は脆弱 |
| <ul style="list-style-type: none"> ◆生活習慣、行動様式のリスク <ul style="list-style-type: none"> ・固有の宗教行事等による集会での感染機会の増加 ・民族コミュニティでの集会・会食等による感染機会の増加 ・密着や密生活での狭密な居室での接触等による感染機会の増加 ・手づかみでの食事、キス・ハグ等の生活習慣による感染機会の増加 | <ul style="list-style-type: none"> ◆リスクコミュニケーション <ul style="list-style-type: none"> ・日本の新型コロナ対策についての多言語での情報提供は不十分 ・COVID-19の多言語相談窓口設置自治体は少数 ・医療機関、自治体職員等は、多言語の外国人の利用困難。 ・医療通訳は高価で、一部医療機関では患者負担としているため利用少ない。 |

当面的な方策は多様なチャンネルでのリスコミの強化

〈石川〉非常に広い社会的に大きな課題が、このコロナでますますはっきりしてきた。今回のコロナの問題は今後解決していくと思われるが、結核問題はまだ数十年以上残るので感染症対策に役に立つ貴重な報告である。

公衆衛生の中で感染症が大きな課題であるという社会的な関心の盛り上がりは、このコロナの問題がある程度おさまると、喉元過ぎればみんな忘れてしまうのではないか。

〈前田〉まず一つは、行政的な課題としては、保健所を始めとした感染症の対策のシステムという点では、元々サーバランスは結核対策が非常に先行して行われてきたが、一定程度保健所の業務の中で、あるいは公衆衛生行政の中で役割を果たし、あるいは位置付けを

明確にしてきた。今回コロナの事で改めて思うのは、その位置付けがまだまだ弱かったということ。今現在も保健所にはそうした結核の発生動向調査システム、感染者発見動向調査システム等々あるが、業務としてはマイナーな部分であった。

今回のコロナの事で、改めてこうした保健医療の情報システムが非常に重要であるということが明らかになってきた。逆に、その情報機能の弱さが、今回の新型コロナウイルス感染症対策の弱点にもなっている。

しかも、結核では、先ほど阿彦先生からVNTRと分子疫学調査のシステムが紹介されたが、結核で非常に数多く経験を重ね培ってきたので、こうしたものが非常に重要であることが今回のコロナの流行で明らかになってきた。そうしたシステムを、もう一つ強化するということが必要である。

そうした機能の面と、もう一点マンパワーの面がある。今回大規模な感染症が流行しているが、いろんな形で外部から応援を入れて対応している。感染症対策の基本としては、サージキャパシティ（緊急対応の際に、迅速に動員することの出来る対応能力）ということによって、平時から大規模の感染症が行った際に対応できる人員体制を整えておくべきだったのに、なかなかそこまでいかない、最小限の人員で行われていたということによって、今回一つ混乱を招いている。ある程度余力を持った人員体制をとることが重要だったということが認識された。それによって、平時には結核対策と慢性感染症対策にもっと力を注ぐことができる体制が構築できると思う、その点も今回明らかになった今後の課題である。

〈石川〉今後改善される見通しはどうか。

〈前田〉今回はさすがに社会的に認識され始めた。2009年の新型インフルエンザが流行した際にそうした提言がなされていたのに、なぜ今回できていなかったかという批判も出ている。今回はさすがに、感染症が日常的な業務であり、また今後の公衆衛生対策上非常に重要なパーツを占めているということについて認識が深まったので、一定程度の改善が図れると期待する。

後編は、結核とコロナ対策の関りです。お楽しみに！



質量分析を用いた結核病巣の可視化

結核研究所生体防御部免疫科

科長 瀬戸 真太郎

質量分析イメージング (mass spectrometry imaging) と呼ばれる、生体試料における分子の分布を、質量分析計を用いて明らかにする方法が開発されている。近年、マウス、ウサギなどの実験動物やヒト結核患者からの手術検体を利用して、本法によって結核病巣における抗結核薬の分布を明らかにする報告が海外の研究者からなされている。抗結核薬がどのように結核病巣に浸透しているかを「見る」ことができるため、結核研究の進展に貢献している。本稿では、この質量分析を用いた結核病巣の可視化について解説する。

質量分析とは？

質量分析 (mass spectrometry, MS) とは、試料中の分子をイオン化し、イオンの質量と電荷に基づいて m/z (エム・オーバ・ジーと読む) を検出する分析法である。質量分析によって、横軸に m/z 、縦軸に検出強度をともなったマススペクトルと呼ばれる結果を得ることができる。試料中に含まれる分子の構造に関係する情報を得ることができるため、質量分析は既知物質の同定や新規物質の構造決定に利用されている。質量分析を行うためには、試料をイオン化する必要がある。イオン化されにくい分子をイオン化するためにエレクトロスプレーイオン化法 (electrospray ionization, ESI) や、マトリクス支援レーザー脱離イオン化法 (matrix-associated laser desorption ionization, MALDI) が開発されている。MALDI法を開発した島津製作所の田中耕一氏に対して、2001年にノーベル化学賞が授与されている。MALDI法は、様々な分子をイオン化するために最適化されたマトリクスが開発されていること、微量の試料から分析できること、試料の純度に対する要求性が低いことなどの理由で、大量の高純度試料を準備することが難しい生体由来試料の分析を容易にしている。

質量分析イメージングの原理

質量分析イメージングの原理を図1に示す。実験動物から採取した臓器、組織や患者から採取した生検や手術切除検体などの生体試料を凍結して、切片化する。測定対象分子の検出に適したマトリクスを選択して、切片化した標本上に塗布する。標本を質量分析イメージング装置 (一般的なMALDI-MS装置と専用ソフトウェアでも解析できる) で解析を行う。走査型電子顕微鏡のようにレーザーを標本全体を照射することによって、すべての位置におけるマススペクトルを取得する。マススペクトルから標的分子の m/z の検出強度を選択して、標本上における目的分子の分布を可視化する。可視化の標的となる分子は、ペプチド、タンパク質、脂質、糖、薬剤など非常に多彩である。開発当初は分解能が0.1-1 mm程度であったが、現在では、レーザー収束技術と装置制御能の技術革新によって10 μ mまで向上している。

結核病巣における抗結核薬の可視化

結核病巣における抗結核薬の質量分析イメージングの報告は、2011年にPrideauxらによってなされた (Anal Chem 2011 83:2112-2118)。Prideauxらはウサギに結核菌を感染させて、ヒト結核でも見られる乾酪壊

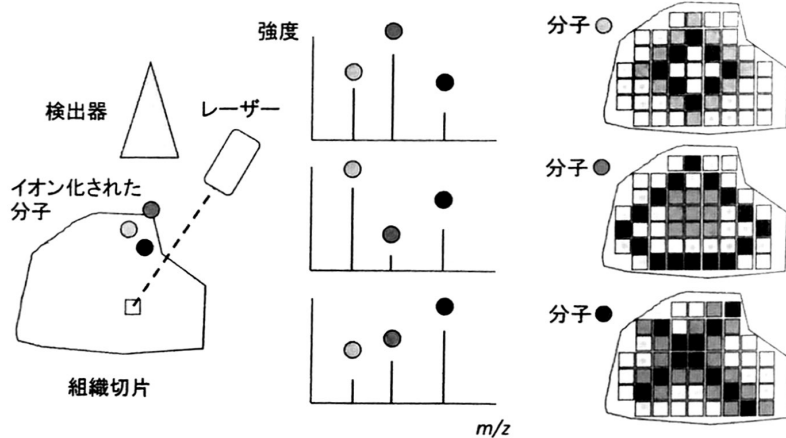


図1. 組織切片すべてのエリアをレーザーでスキャンして、マススペクトルを取得する特定の分子の m/z のみを抽出して、その強度で組織切片における分布を画像化する

死を伴う肉芽腫など、様々なタイプの肉芽腫を形成させた。ウサギを含む動物モデルの結核研究における有効性については、本誌No. 394「世界の結核研究の動向(19)」にて解説されている。結核菌を感染させたウサギにモキシフロキサシン (MXF) およびレボフロキサシン (LFX) を投与した。ウサギを安楽死させ、感染肺を取り出し、組織に含まれる結核菌をガンマ線照射で殺菌した後、質量分析イメージングを行った。薬剤は肺全体に均等に分布しているのではなく、特に感染によって生じた肉芽腫病巣に蓄積していることが明らかになった。また、病巣内でも均等には分布していなかった。細胞性の肉芽腫病巣に比べて、乾酪壊死への浸透が悪かった。MXF, LFXなどのフロロキノロン系抗菌薬はイソニアジド (INH), リファンピシン (RIF) が使用できない多剤耐性結核の治療に最も重要な抗菌薬であると位置づけられている。試験管内での実験でも、非常に高い殺菌活性を示すことや、生体内での結核菌の増殖の場であるマクロファージへの浸透性やマクロファージに感染している結核菌への殺菌活性も高いことが明らかになっている。しかし、ヒト結核におけるMXFの効果は前臨床研究結果よりも劣ること、治療期間短縮には貢献しないことなども以前は報告されていた。

また、Prideauxらはヒト結核病巣における抗結核薬の可視化も行っている (Nat Med 2015 21:1223-1227)。薬剤耐性結核のために肺切除手術を受ける患者に、手術前にINH, RIF, ピラジナミド (PZA), MXFを1回投与し、切除肺の質量分析イメージングを行った。INH, PZAは速やかに乾酪壊死の中心部まで浸透していた。対照的にMXFはウサギ結核と同様に乾酪壊死への浸透が悪いことが示された。次に、手術数か月前から抗結核薬を投与している患者の切除肺で質量分析イメージングを行った。非常に興味深いことに、INH, RIF, PZAは乾酪壊死に蓄積していることが明らかになった。特にRIFは、細胞性肉芽腫と比べても10倍以上、1回投与に比べて20倍以上、乾酪壊死に蓄積していた。このことは、結核患者におけるRIFの殺菌効果が非常に高いことを説明している。さらに、クロファジミン (CFZ) の結核病巣における分布も明

らかにしている。ハンセン病治療薬であるCFZは現在、多剤耐性結核の治療薬として使用されている。マウスを用いた研究では、CFZは単剤で使用した場合、Balb/cでは有効性を示すが、C3HeB/FeJでは弱い殺菌効果しか示さなかった。それは、Balb/cマウスでの結核病巣は細胞性の肉芽腫であるのに対し、C3HeB/FeJはヒト結核と同様の乾酪壊死を伴う肉芽腫を形成するためであると言われていた。質量分析イメージングによって、CFZはヒト結核の乾酪壊死にはあまり浸透しないことが示された。

以上の報告では、MXFやCFZは乾酪壊死への浸透がよくないことが示されている。しかし、国際的にはMXFは現在主流の多剤耐性結核の短期治療レジメンにおけるコアドラッグとして設定されている。また、CFZも国際的な多剤耐性結核治療レジメンにおいて最もよく使用される薬剤である。このことから、他の薬剤との組み合わせや服薬期間によって、両薬剤の乾酪壊死への浸透が変化することが考えられる。両薬剤を使用した現在主流の治療レジメンで、結核病巣への浸透を質量分析イメージングで解析することによって、両薬剤の結核治療における貢献をさらに評価できるのではないかと考えられる。

今後の展望

これまで、質量分析イメージングによる結核病巣の可視化は主に抗結核薬の分布を明らかにするために使用されてきた。質量分析イメージング技術の進歩により、抗菌薬などの低分子だけでなく、ペプチド、タンパク質などの高分子の分布も解析できる。私たちの研究グループは複十字病院との共同研究を行い、多剤耐性結核や肺MAC症患者の切除肺病理標本を用いて、レーザーマイクロダイセクション法とプロテオミクスを組み合わせて、抗酸菌症肉芽腫に含まれるタンパク質を網羅的に同定することができた (Front Microbiol 2020 10:3081)。質量分析イメージングを導入することによって、より詳細なタンパク質分布マップの構築を行うことができる。その成果が、多剤耐性結核などの難治性結核における免疫治療法や宿主タンパク質を標的とした化学療法の開発につながることを期待している。☺

日本の経験を世界に 全国結核有病率調査の推進 -2- 内戦後のカンボジアから

結核予防会

国際部付部長 小野崎 郁史

新型コロナウイルスへのワクチンの接種が開始されました。世界のほとんどの国・地域から感染者数、死亡数がほぼ毎日更新・報告されています。今回のパンデミックにおいて、捉えられている（診断されている）感染者数は、真の感染者数の一部であることや、感染者の多くがあきらかな症状を呈さないこと、症状が現れる数日前でも感染力があることなどが理解されてきました。パンデミックの現状をより理解するために、過去の感染を推定する抗体保有率の調査も実施されています。感染症対策の指針を立て、効果を評価するには、病気の拡がりの有様のより深い理解が必要です。

国あるいは地域の結核のまん延状態（疫学）やその推移を知るのにどんな指標が適切なのでしょう。結核症では、死亡率（人口当たりの年間結核死者数）、罹患率（人口当たりの年間結核患者発生数）が、歴史的に長らく捉えられています。双方とも多くは医療現場からの報告に依存しています。大多数の住民が医療を受けられる環境にあるという前提では、診断時に報告が義務付けられている結核症においては、年間の報告患者数が実際の罹患数に近似していると考えられています。医療のレベルが確保され診断が正しく行われており、人の誕生や死が必ず報告されるという仕組みの下では、結核の死者数・死亡率も国の結核の状況を示すよい指標です。しかし、まだまだ多くの国で、国民の大多数が世界標準となる結核の診断サービスを簡単に受けられる状態にないことは、国際協力の現場から報告してきました。診断・登録される患者さんが結核患者のすべてではなく、そのギャップの大きさは本誌の前々号、前号でも紹介しました。

では、いったいどれだけの結核患者がいるのか？今世紀初頭まで開発途上国での患者数の推定の多くは、ツベルクリン調査に依存していました。結核症ではなく、結核の感染率を測り、年間の感染危険率を割り出し、感染危険率1%あたり人口10万人では50人ほどが新たに塗抹陽性結核を発症するという経験則に基づいています。DOTSの生みの親ともいわれるスティプロ

博士の提唱した理論です。例えば結核の年間感染危険率が2%であると10万対100の塗抹陽性新規患者がいるということになります。私たちも1990年ごろ、ネパールの結核プロジェクトでは、さまざまな地域の学校を訪れ、ツベルクリン調査を実施し、その結果に基づき患者発見の目標を立てていました。

ところが、結核サービス・DOTSの普及が進むと、年間感染危険率による推測患者数よりもっと多くの患者がいるのではないかという疑問が出てきました。既感染率や感染危険率そのものは、結核の疫学状態を知る重要な指標ですが、BCGの普及や生活様式の変化からツベルクリン調査で真の感染率が得られるのかという手法に対する疑問と、人口の高齢化やHIV感染の拡大など様々な理由で感染危険率から発病者数を一律に推測することが適切かという理論に対する疑問です。感染危険率から算出された患者発見数の目標達成後にも期待された患者発見の低下を見ることができない、頑張れば頑張るほど患者が見つかってしまう。カンボジアをはじめWHOの推定の100%を超える患者発見を示す国も出てきたというのが2000年前後の観察です。これからの結核対策を進める方向はどう決めるのか？ボルボト支配という惨劇を伴った内戦の終結後のカンボジアで奮闘中であつた私たちが着目したのが、1950年代から日本の結核対策を見直し、またその進捗を追跡評価する手法であつた全国結核有病率調査です。開発途上国における結核の疫学が推定に推定を重ねたものに過ぎないのなら、いっそのこと患者の数を直接数えてしまおう。また、慢性の咳を持つ有症状者に喀痰塗抹検査を実施して患者を発見するという原則を拡大して、胸部X線直接撮影検査を用いたスクリーニングを実施し、診断には結核菌培養検査を用いようという試みです。当時、WHOの西太平洋事務局長に就任された尾身茂先生が、2010年までに結核の有病率、死亡率の半減をという目標を掲げてくださったことも私たちを後押ししました。住民の中に活動性の菌陽性肺結核症を持つものはどれだけいるのか、有病率調査

の強みは、日本の住民健診手法を応用した疫学調査で測定可能なことです。

とはいえ、開発途上国での全国調査の実施には、様々な課題がありました。まず試験的にカンボジア全国から40か所ほどの村落を人口比のみに基づき無作為に抽出してみましたが、爆撃や地雷で荒れ果てた悪路に阻まれ、結核予防会から寄贈された検診車が到達できそうなところは3分の一程度でした。ポータブル機器の採用が必須でした。培養検査ができるのも首都プノンペンのみで、その精度管理だけでなく、調査を実施する村落から喀痰検体を3日以内に冷蔵を保ったまま運ぶかも難問でした。また、調査には当時、日本のプロジェクトスタッフと公務員であるカンボジア人スタッフの給与を除き55万ドル（7,000万円余）がかかりましたが、世界銀行に調査運営費を、技術協力分野ではJICAの支援を受けました。カンボジアスタッフのトレーニングには、1990年代まで有病率調査を実施していた韓国の結核研究所の支援も受けています。また、科学的調査としての精度を保証するため、現場におけるX線の読影指導には、立石昭三先生、中川昭十先生に、中央判定には長尾啓一教授にご参加いただき

ました。薬剤感受性検査には、プノンペンのパスツール研究所の支援を受けています。カンボジア側では調査の重要性を理解し、スタッフを叱咤激励・鼓舞した故コンキンサン教授・国立結核センター前所長、マオタンイエン同所長、ピュオーサタ調査チーム主任の3人の貢献は忘れられません。

多くの努力の結集により、カンボジアにおける全国調査は2002年に実施され、10歳以上の菌陽性肺結核有病率10万対1208（997-1463）、うち塗抹陽性362（284-481）という驚くべき高い結核のまん延度が示されました。塗抹陰性培養陽性結核の有病者が塗抹陽性者の倍以上いることや、塗抹陽性の4割、菌陽性の6割の患者は、“長引く咳”を訴えていないなど、結核患者の大半は慢性の咳を訴え喀痰塗抹顕微鏡検査で診断できるはずと信じていた結核高まん延国の結核対策従事者にとってはショッキングな結果でした。調査の結果は、カンボジアの結核対策へのさらなる投資を促す根拠となり、結核対策の地方への拡大促進、X線検査の導入、高まん延地区での結核健診の開始などに繋がっていきます。

調査には多機関が準備段階から関わっただけでなく、調査のモニタリングや結果の確定にはWHO本部を含む第三者専門家を招請するなど情報の公開に努めました。2006年からのストップTB戦略の指標には有病率が採用され、WHOは結核の疫学推定に有病率調査を広く採用していくこととなります。カンボジアの経験をもとに有病率調査のハンドブックが作られました。最貧国のひとつであったカンボジアで可能なら我々もと多くの国が考えたことも実施の促進に一役買いました。その後実施された調査により、世界の結核の疫学推計が大きく変わったのは昨年11月号に記したとおりです。日本の経験と多くの機関・人たちの協力が実を結び、世界の結核対策に貢献できた一例と思われま。次の機会には、エチオピアをはじめとするアフリカにおける調査について記したいと思います。🐼



調査個所への移動はしばしば困難を極めた。村での調査拠点の多くは高床式住居の床下の土間に設けられた。(2002年カンボジア・筆者撮影)