

結核対策の革新

発表者：(公財)結核予防会結核研究所名誉所長 森 亨

世界の結核の現状 2008年 (WHO)

- ・ 新発生全結核患者数：940万（人口10万対139、対前年比1%低下）
同左塗抹陽性患者数：410万人
- ・ 新患者中 HIV 陽性者の割合：15%
- ・ 結核死亡者数：130万（人口10万対20）ほかに HIV/結核死亡者数：52万人

背景

1990年代に入ってから世界はやっと結核が途上国を中心にいまだに最大の感染症として増加を続けていることを改めて認識し、本格的な対策に乗り出した。世界保健機関 (WHO) を中心とした DOTS (ドッツ、短期化学療法を用いた服薬確認治療方式) の展開、対策を当事国と援助国や援助機関の連携で進めるための世界協調的運動体としての「ストップ結核パートナーシップ」の設立、それを資金面で強力に支えるメカニズムとしての「エイズ・結核・マラリア対策世界基金」の発足などによって結核対策は歴史的にはじめて世界的連帯の中で進められるようになった。

そのなかで結核対策の現有の技術が、全般的に旧態依然としたもので、かつその能力も限られたものであり、いまの途上国で効果を発揮するにはあまりにも非力であることが痛感されるようになった。ことに HIV 流行や多剤耐性結核の広がりには旧来の対策技術の不備を如実に見せつけるものとなった。そのような中で結核対策の新技术の開発にむけた努力がさまざまな形で具体的に行われるようになり、近年やっと成果が挙げられつつある。

従来の対策支援の問題点とそれを克服する新技术

① 結核感染の診断

目的： 結核の感染を早期に発見し、病気の早期発見や発病予防につなげる。

対策評価のために結核感染の起こり方をモニターする。

従来の技術	問題	新技术	現状
ツベルクリン反応検査 1892年コッホが発見。結核菌体成分を皮内に注射、細胞免疫反応を皮膚の変化	BCG 既接種者では未感染でも陽性にでる。1回検査するとその影響が被験者に残ってしま	クオンティフェロン 発見された結核菌の特異抗原を用い、細胞免疫反応をインターフェロン γ で定量する。BCG の影響を受	2005年ごろから世界的に実用化、日本でも2006年健保収載。徐々に普及。ツベル

で判定。	う。測定誤差が大きい。 2回受診する必要がある。	けない。	クリン反応検査に置き換わりつつある。
------	-----------------------------	------	--------------------

② 結核の細菌学的診断

目的： 治療に必要な結核をできるだけ早期（軽症）のうちに発見する。

治療中の経過判定を正確に行う。

従来の技術	問題	新技術	現状
結核菌塗抹検査 1882年コッホの結核菌発見に始まる。痰をスライドグラスに塗って結核菌だけを染め出して顕微鏡で観察する。	大量に菌がいることが必要（低感度）。現在途上国で使える唯一の技術。	発光ダイオード光源顕微鏡検査 これと蛍光染色法を組み合わせることで感度を向上させることが可能。	途上国でも普及が図られている。
結核菌培養検査（固形培地） 歴史は同上。結核菌だけを生育させる栄養分を含む培地の上で培養。	判定までに最長8～9週間が必要。感度は塗抹検査に勝る。但し設備、技術的にいまの途上国では不可。検査室内感染防止にも問題あり。	核酸増幅法（LAMP法） 第一世代の核酸増幅法で用いられる高度の装置や技術が必要としない核酸増幅原理（Loop-Mediated Isothermal Amplification）を用いる。結核以外の感染症にも応用可能。途上国条件でも使用可能な仕様を確立。感度は塗抹と培養の中間。日本・栄研化学の開発による。	多くの途上国で治療済み。近い将来WHOで承認、各国に採用勧告の運び。
結核菌培養検査（液体培地） 1990年代以降。菌微量の生育を感知する系を装着した。	最終判定までに3週間が必要。設備、技術的にいまの途上国では使えない。		
核酸増幅法（第一世代） 1990年代以降。結核菌のDNAを増幅する。数時間で結果が判明する。	設備、技術的にいまの途上国では使えない。		

③ 薬剤感受性試験

目的： 発見した個々の患者の菌株に対してどの抗結核薬が効くかを調べて、その患者に最も効果的な薬剤組み合わせを決定する。

従来の技術	問題	新技術	現状
培養法(固形・液体培地) 歴史は同上。 対象の薬剤を含んだ培地の上での菌の生育をみる。	培養に要する時間が、分離培養に上乗せされる(最終結果がでるまで4~8週間)。技術的には培養よりもさらに困難で、途上国では実施不可能。	核酸増幅法(ラインプローブアッセイ) : 薬剤耐性遺伝子を検知する。結果は数時間で判明。現在実用化されているのはイソニアジドとリファンピシン耐性のみ。イソニアジドについては感度不十分	欧米では実用化。 日本でも一部承認。 設備、技術的に途上国では実施困難。
		核酸増幅法(拡張ラインプローブアッセイ) : 上記に加えてピラジナミド、キノロン剤も同時に判定。イソニアジド耐性の感度を改良。ニプロ社が開発中。	先進国・国内向けシステムの治験実施中。 途上国向けのキットも開発中。

④ 抗結核薬

目的： 活動性結核をより確実に、より短期間に、よりやさしく治癒し、さらにより確実に発病予防をする。具体的に今後の抗結核薬に望まれることは以下のとおり。

1. 多剤耐性結核を治療する。
2. HIV 結核を強力に治療する。
3. 通常の結核の治療期間をさらに短期化、または超間歇化（例. 週 1 回服薬など）する。
4. 化学予防を短期化する。

従来技術	問題	新技術	現状
既存の 10 薬剤 イソニアジド、ストレプトマイシン、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミド、カナマイシン、エチオナミド、サイクロセリン、エンビオマイシン、パス。最も新しいのが 1960 年代に開発されたリファンピシン、それ以降の実質的な開発は皆無。	短期化されたといっても最低治療期間は 6 ヶ月。とくにエイズ結核患者では治療が困難。薬剤耐性結核が少なくない。 さらに、日本では国際的に広く用いられている薬剤が承認されていない(キノロン剤その他)、使える剤型がない(静注用リファンピシン)、などの問題がある。	OPC67683 (大塚製薬) イソニアジドやリファンピシンに匹敵する強力な効果が期待されている。	世界9カ国 17 施設で 500 人近い多剤耐性結核患者に対する治験が行われ終了間近。
		TMC207 (J&J)	後期第二相治験を終了、第三相に移行中。
		PA824 (Global Alliance)	後期第二相治験実施中
		リファブチン リファンピシンと同類、ただし抗 HIV 治療薬との薬剤間相互作用がより少ない利点がある(結核、非結核性抗酸菌症に適応)。	欧米では以前から用いられていたが、日本では 2008 年、抗抗酸菌治療薬としての 38 年ぶりに承認(ファイザー社)。