

ストップ結核パートナーシップ
日本

〒101-0061

東京都千代田区三崎町

1-3-12 結核予防会内

Tel 03 5282 3010

Fax 03 5980 8267

www.stoptb.jp

info@stoptb.jp

～結核予防週間に向けて～ 国内外の結核事情と結核対策の革新

結核は、世界で年間約 880 万人が新たに発病し、一日に約 3,800 人が亡くなる世界 3 大感染症の 1 つです。そして、日本とビジネスの上でも関係が益々深くなる中国をはじめとするアジアの新興国や途上国では、結核は深刻な社会問題となっています。国内においても、未だ 22,000 人以上が、新たに発病する注意の必要な国内最大の感染症である結核、9 月 24 日～30 日は、厚生労働省が定めた結核予防週間です。結核について正しい知識と、予防の重要性を訴える 1 週間です。

記

日時： 9 月 20 日（木） 14:00～

場 所： 厚生労働記者会見室

<内 容>

1. 国内結核の概況 ～集団感染を中心に～ 石川信克（結核研究所所長）
2. 海外結核最新事情 森 亨（結核研究所名誉所長、STBJ 代表理事）
 - ・新興国・途上国での結核
 - ・結核対策の革新
3. 結核対策の革新
 - ・日本発の世界で 50 年ぶりの結核新薬（デラマニド） 大塚製薬（株）
 - ・日本発の結核検査法（LAMP 法） 栄研化学（株）

<問い合わせ先>

認定 NPO 法人 ストップ結核パートナーシップ日本（STBJ）

（担当）宮本、下谷

T E L / 03-5282-3010 F A X / 03-5980-8267

国内結核の概況

～H23 年結核登録者情報調査年報より～

発表者：(公財)結核予防会結核研究所所長 石川 信克

国内の結核の概況

- 2011 年、新規結核患者数は 22,681 人。

結核罹患率は引き続き減少傾向にあるが、減少率は鈍ってきている(18.2→17.7)。

半分以上は 70 歳以上の高齢者(過去の感染)、39 歳以下でも 3376 人の発病がある(最近の感染)。

- 現代の結核の特徴

① 結核患者は都市部で集中している。

- ・大阪市(41.5)、名古屋市(28.1)、東京都特別区(25.6)、神戸市(24.6)の罹患率は、最も低い長野県(10.1)のそれぞれ、4.1倍、2.8倍、2.5倍、2.4倍である。
- ・特に都市部では、若い人々や社会・経済的弱者の人々に患者発生が目立っている。(新登録結核患者のうち、無職臨時日雇い等の患者の割合は、27.5%)
- ・ネットカフェ、ゲームセンター、カラオケ、パチンコなど、不特定多数の人が集まるところでの感染の報告が相次いでいる。

② 高齢化が進む

- ・70歳以上が全体の53.8%を占める。
- ・80歳以上が全体の32.3%を占め、罹患率は10万対85.6で、実数も増加(7329人)。高齢者の多くは過去に結核菌の感染した人。
- ・80歳以上の人は8割以上が感染している可能性があり(発病予備軍)、毎年一定の割合で発病してくる。
- ・高齢になって悪性腫瘍、糖尿病などの生活習慣病などの病気が免疫を低下させ、休眠していた結核菌が活動を再開して発病する可能性が高い。また、免疫を抑制する薬剤の使用機会が増え、これらの免疫抑制が休眠していた菌の活動を再開させる。
- ・結核の他に余病を持った高齢者は診断・治療が困難。
高齢者自身だけでなく、医師をはじめとする医療従事者も結核について意識して注意をする必要がある。
- ・診断が遅れると、介護者、看護師始め、若い医療従事者に感染させる可能性が高い。

③ 医療従事者の感染

- ・医療従事者の感染は増加傾向にある。

医療従事者の新規結核患者数

(看護師・保健師・医師・理学療法士・検査技師・放射線技師等の合計)

H20	H21	H22	H23
597	617	564	673

(人)

④ 外国人の結核は増加傾向

- ・ 外国籍の結核患者は、921 人で増加。全患者に対する割合(4.1%)は増加傾向にある。
20 歳代の新登録結核患者の約 3 人に 1 人は外国籍結核患者である。
- ・ アジア諸国では結核は依然社会問題であり、アジア諸国からの入国が多い日本にとって、これらの国々の結核対策も日本の結核問題を左右する新たな課題。

⑤ 働き盛りに受診の遅れが多い

- ・ 働き盛り (30-59 歳) で感染性の高い結核患者の受診の遅れ (2 か月以上) の割合は依然として大きい。 その場合、他への感染期間が長く、重症化する。

発病から初診までの期間(咳をしている期間)が 2 カ月以上の割合

全年齢有症状肺結核 18.6% (H21 17.9、H22 18.3)

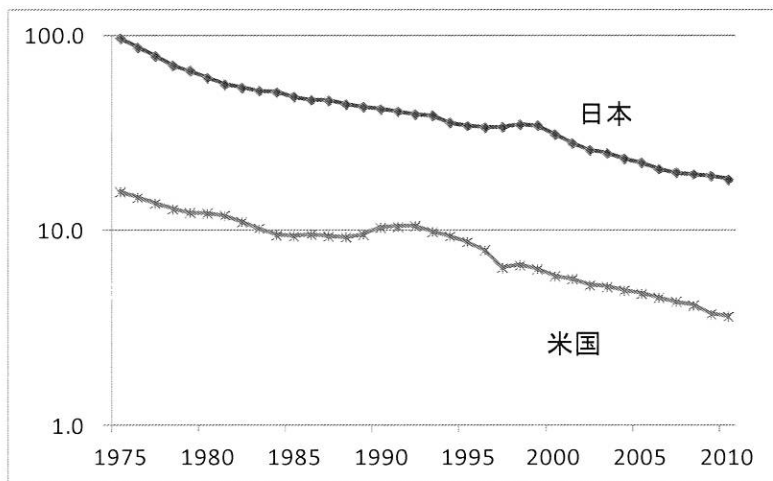
30-59 歳 全年齢有症状肺結核 32.9% (H21 30.7、H22 32.6)

⑥ 糖尿病、リウマチなど、免疫抑制剤を使用する方の結核

- ・ 新登録結核患者のうち、糖尿病を持っている患者の割合は、約 14%である。

結核罹患率の推移 日米比較

日本は米国の30-40年後ろを進んでいる



各地で相次ぐ結核集団感染：結核は現代の流行病（最近の事例より）

1. 2010年 広域に展開する飲食チェーン店における集団感染

30歳代男性（飲食チェーン店に勤務、従業員寮に住んでいた）、2009年6月に発熱、咳等の症状だった。7月に職場健診で異常を指摘され、8月に専門病院にて肺結核の診断を受けた。頻りに多数の店舗を移動、深夜までの長時間労働が続いていた。兵庫県保健所が中心に接触者健診をし、京都、大阪、兵庫の各県のチェーン店舗の接触職員・友人に対し各保健所に健診を依頼、1年後には7人の発病者、8人の感染者、48人の経過観察者が出た。

2. 2012年7月 入院患者の徘徊で拡大 東京都下の精神病院の結核集団感染

東京都下の某精神科病院で、入院患者と職員が結核に集団感染し、このうち3人が死亡した。2月に結核と判明した1人の入院患者の徘徊行為などで感染が広がった可能性がある。同病院では今年2月、入院患者2人が結核と判明。このうちの1人から感染が広がったとみられる。患者には徘徊行為があったほか、入院患者が病室ではなくホールで過ごすことが多かったこと、認知症のため発病に気づきにくかったことなどが拡大の要因と思われる。今回、集団感染した78人のうち発病したのは認知症病棟に入院する60~80代の男女7人と、20代と40代の女性職員3人、このうちいずれも60代の男性入院患者3人が死亡したが、死因は1人が結核で、2人が誤嚥性肺炎だった。

3. 2012年8月 沖縄県内で19人が集団感染、初発患者の30歳代妊婦は死亡

沖縄県は、中部保健所管内の医療機関の職員や患者ら19人が結核に集団感染していると発表した。沖縄県としては11年ぶりである。初発患者であった妊娠中の30代女性は発見時既に重症で、結核の診断が遅れ、4月に咯血のために死亡した。女性は昨年11月ごろに発症し、今年1月から妊婦検診で通院していた。咳と微熱はあったが、風邪とみなされていた。3月、切迫流産で入院した際、咳症状のため、胸部X線撮影をし、結核と診断された。その後、家族や医療機関で接触した200人が検査を受け、発病者は患者の家族の4人、感染者は19人であった。保健所は、女性が妊婦検診で通院していた医療機関等に対して、「妊婦でも結核を強く疑う場合は内科の受診案内、必要な検査を実施するよう指導助言を行った。

結核集団感染の定義： 同一の感染源が、2家族以上にまたがり、20人以上に結核を感染させた場合をいう。ただし、発病者1人は6人が感染したものとして感染者数を計算する。

【最近の結核集団感染】

結核は徐々に減少しつつあるが、集団感染事例は引き続いて発生している。即ち、結核は現代の流行病である。

結核集団感染事例の発生要因

○結核の既感染率が減少している

結核は一度感染すると通常は再感染は起こらないとされていた。多くの人が若年の中に感染したころは、若年集団が結核菌に暴露しても、容易に集団感染には至らなかった。

○多くの排菌患者（感染源となる患者）がいる

2011年の塗抹陽性患者は8,654人（塗抹陽性患者比率 38.2%）

○結核が忘れられているために、受診の遅れ、診断の遅れが目立つ

菌を広範囲に撒き散らす結果になり、集団感染につながる。大規模な集団感染事例はほとんどの場合、診断の遅れに関与している。

最近の集団感染事例の傾向

○学校の集団感染事例は減少（QFTの普及のため）

○高齢者施設・医療機関における感染・発病は持続

・高齢者でも既感染率が低下（初感染発病）

・外来性再感染による発病：明らかな既感染者が結核菌遺伝子型一致したため再感染と判明

→免疫機能に問題のある人（糖尿病合併、高齢者等）

○飲食店／娯楽施設（不特定多数が集まる場）は増加・・・（遺伝子タイピングの普及）

○大規模集団感染事例・・・感染力の強い菌の存在しているか？

○外国人、小児科・産科、多剤耐性結核などの複雑な背景の感染事例

図1 集団感染事例：発生件数・発生場所の推移（H14-23年）

図2 集団感染事例：発生場所（H14-23年）

図1. 集団感染事例 (全495件)
発生件数・発生場所の推移

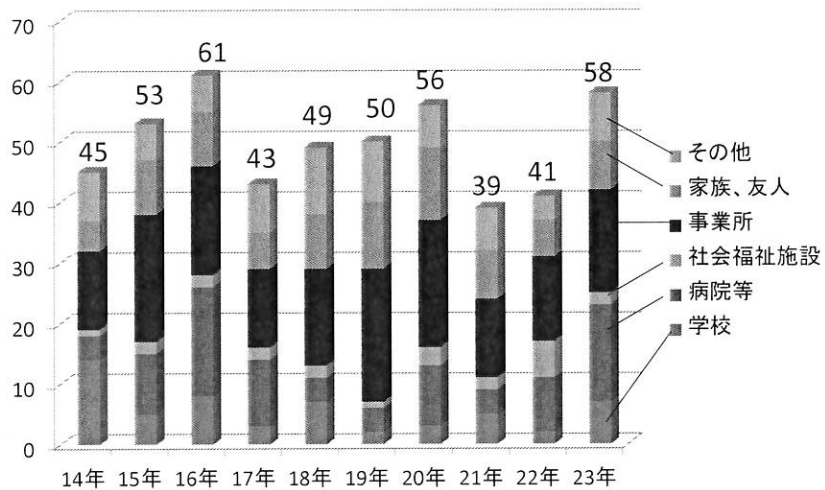
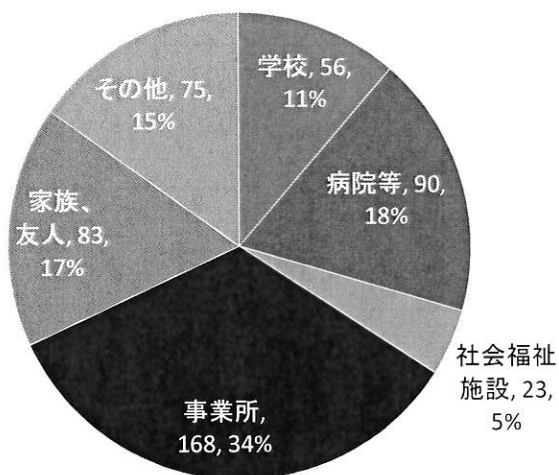


図2. 集団感染事例:発生場所(平成14~23年)



世界の結核の現状・新たな対策技術の開発

ストップ結核パートナーシップ日本

森 亨

(結核予防会結核研究所)

tmoori-rit@jata.or.jp

090-3065-6819

1. 世界の結核の現状と対策

- 2010年の推計で、年間発生患者数880万人（10万対128）、結核死亡がHIV陰性で110万件（10万対21）、HIV陽性で35万件。
- 罹患率は2002年以降（年率1.3%）、発生患者数は2006年以降、それぞれ減少傾向を続けている。
- WHO地域別にみると、新発生患者の分布は南西アジア40%、アフリカ26%、西太平洋19%、東地中海7%、欧州5%、米州3%。罹患率（人口十萬対）は、アフリカ276、南西アジア193、東地中海109、西太平洋93、欧州47、米州29。
- これらの推定の精度はこの数年間「WHO結核影響測定タスクフォース」による結核実態調査を中心とした調査や情報の向上に負うところが大きい¹。
- 世界はMDG（ミレニアム開発目標）の達成に向けて歩みを続けている。
 - ・ 「結核罹患率を減少傾向に向かわせる」 -- 2015年に向かって低下傾向持続
 - ・ 「2015年までに結核死亡率を1990年の水準の半分に」 -- 世界全体、アフリカ以外の5地域で達成しつつある。
 - ・ 「2015年までに有病率を1990年水準の半分に」 -- 米州と西太平洋地域では達成まぢか、それ以外では達成は困難
- HIV/結核の二重流行の対策の拡大
 - ・ 新発生結核の13%がHIV陽性者。アフリカは39%、米州13%。
 - ・ 2010年で結核患者のHIV検査実施率が世界で34%に達した（アフリカでは59%。75%以上が68カ国もある。）
 - ・ HIV陽性と診断された結核患者の80%にコトリモキサゾール治療、46%にエイズ治療（ART）
 - ・ 結核未発病のHIV陽性者に対するツベルクリン反応検査、INH予防投薬も南アなどで開始
- 非感染性疾患に対する世界的政治課題としての取り組み²（国連高級レベル会談2011年9月）のなかでの結核対策
 - ・ 世界の結核の15%が糖尿病、12%が喫煙に起因する過剰発生だと推定されている

2. 結核対策の新しい技術の開発

- 診断技術：従来の塗抹検査を超える（培養検査に匹敵する）技術の開発
 - ・ 2010年のGeneXpert MTB/RIFの承認、そのほかにもLAMP法（栄研化学）を含むPOC診断技術が出番を待っている。
- 治療期間の短縮、MDR治療のための新薬・新治療方式の開発
 - ・ 薬剤は10個の新薬、適応拡大薬が、治験中。
 - ・ 薬剤感受性結核の4ヶ月治療の第3相試験は3種類が2012～13年に行われる。
 - ・ MDR結核治療には2012年に2種類について第2相治験が行われる。
- BCGワクチンをしのぐ結核予防ワクチン
 - ・ 9種類が第1相、第2相治験中、1-2年のうちには第3相に進むものも。2020年の承認を目指している。

¹ 国別では中国の改善（発生、死亡）が著しい。1990年から2010年にかけて有病率は半減、死亡率は80%減、罹患率は年間3.4%減。これら実態の把握には、実態調査および日常の統計（患者登録や死亡統計、ウェブを用いた患者発生届けなど）の改善が効果を上げている。

² 心血管疾患、がん、糖尿病、慢性呼吸器疾患など世界死亡の63%の原因となる非感染性疾患の対策に関し、各国が政治課題として取り組むことを国連の高級レベル会議で討議し、政策を打ち出した。これらの病気の主要な原因として、たばこ、不適正な食生活（脂肪、糖、塩分）、不適正飲酒、運動不足などとし、その是正を目指す。民間では、国際対がん連合、国際糖尿病連合、世界心臓連合、国際結核肺疾患予防連合が、非感染性疾患連合（NCD Alliance）を結成して運動を展開している。

FIGHTBACK

大塚製薬(株)
医薬品事業部 抗結核プロジェクト
グローバルプロジェクトコーディネーター

木下 明督

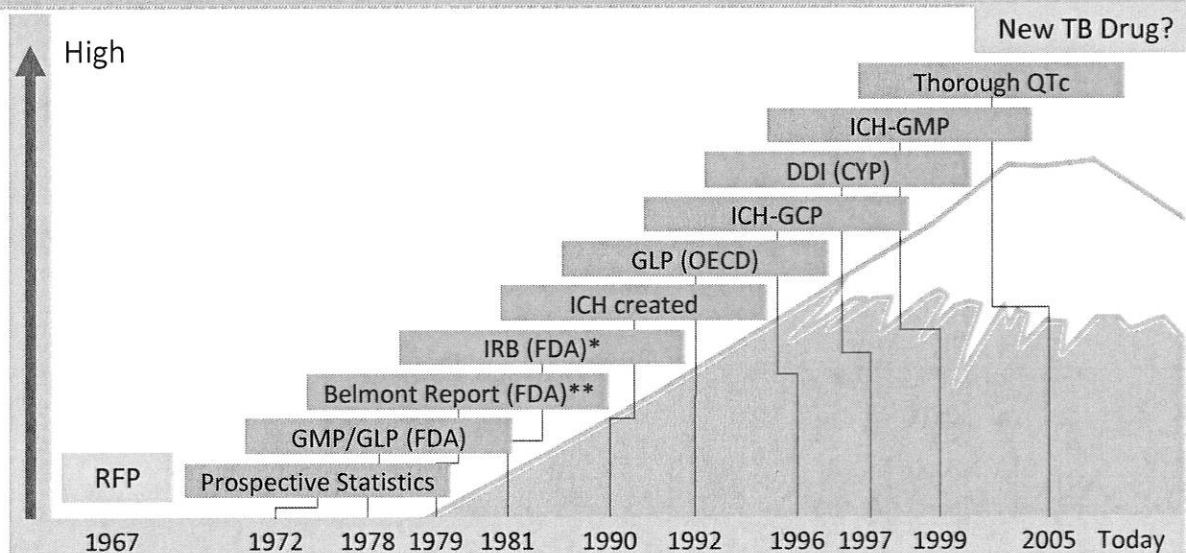
新規抗結核薬 デラマニド

2012年9月20日

TB innovation for tomorrow.



新規結核薬は現在の国際基準となっている薬事行政のハードルをクリアしなければならない



RFP: Rifampicin (FDA approval)

DDI: Drug-drug interaction

ICH: International Conference on Harmonization

* US-FDA adopted IRB based on Declaration of Helsinki

GCP: Good Clinical Practice

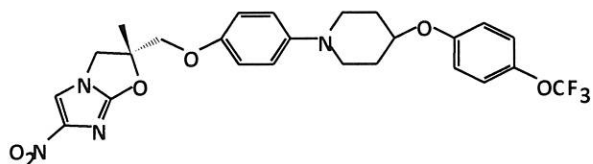
GMP: Good Manufacturing Practice

GLP: Good Laboratory Practice

**Ethical guidelines for clinical research

Proprietary and Confidential

デラマニド：ICH-GMP & GLPに準拠した製造と包括的な前臨床プログラムを実施



- デラマニドの錠剤はGMPに則って日本で製造され、ヨーロッパの専門家(Qualified Person)によってその品質が確認された後に各国の臨床試験施設に送られた
- 非臨床試験はICHガイドラインに則って包括的に行われた

試験内容	試験数
毒性試験	76
安全性薬理試験	12
吸収・分布・代謝・排泄に関する試験	119
薬効や薬試験	99

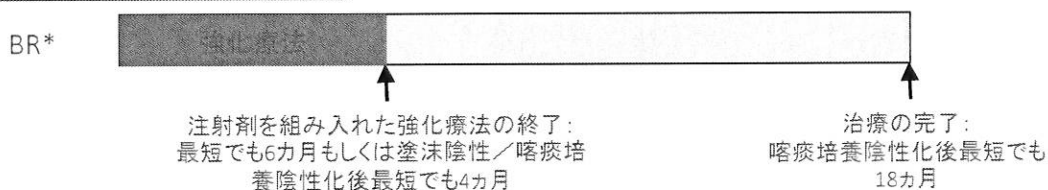
Proprietary and Confidential

FIGHTBACK

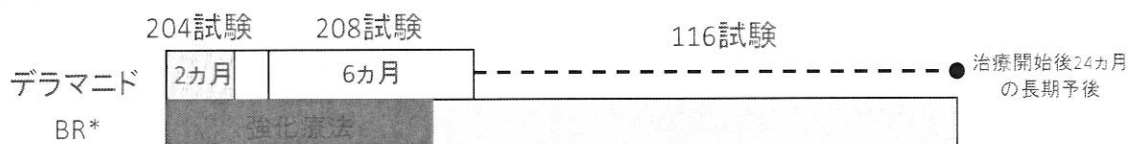


デラマニド：多剤耐性結核を対象にICH-GCPに準拠した臨床開発プログラムを実施

WHO推奨の多剤耐性結核治療



デラマニドの臨床開発プログラム



* BR: Background Treatment Regimen (標準治療法)

Proprietary and Confidential

FIGHTBACK



デラマニド：臨床開発プログラムで確認された、多剤耐性結核患者に対する短期的及び長期的効果

短期的効果

- ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌に掲載されたように、204試験でデラマニドを既存の標準治療に2カ月間上乘せ投与することにより喀痰中結核菌消失患者数が53%増加ことが確認された
- 治療開始2カ月以内に喀痰中の結核菌が消失した患者は、最終的な治療転帰が良好となる可能性が非常に高くなる

長期的効果(解析中)

- 3試験(204試験+208試験+116試験)の統合解析により、デラマニドを長期投与したグループは、短期投与したグループに比べて、MDR-TB患者の良好な治療転帰が示唆された

Proprietary and Confidential

FIGHTBACK



デラマニド：ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌に臨床開発プログラムの短期効果成績が掲載

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

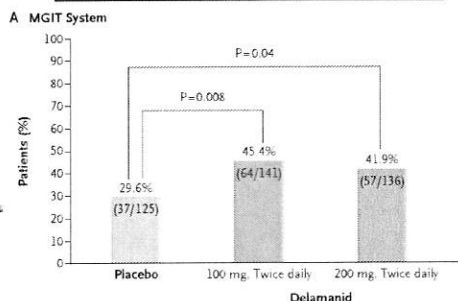
JUNE 7, 2012

VOL. 366 NO. 23

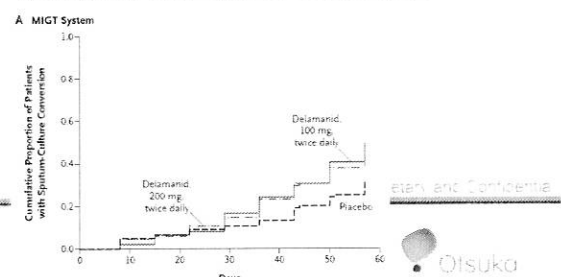
Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Maria Tarcela Gler, M.D., Vija Skripconoka, M.D., Epifanio Sanchez-Garavito, M.D., Heping Xiao, M.D., Jose L. Cabrera-Rivero, M.D., Dante E. Vargas-Vasquez, M.D., Mengqiu Gao, M.D., Ph.D., Mohamed Awad, M.B., B.Ch., M.D., Seung-Kyu Park, M.D., Ph.D., Tae Sun Shim, M.D., Ph.D., Gee Young Suh, M.D., Manfred Danilovits, M.D., Hideo Ogata, M.D., Anu Kurve, M.D., Joon Chang, M.D., Ph.D., Katsuhiro Suzuki, M.D., Thelma Tupasi, M.D., Won-Jung Koh, M.D., Barbara Seaworth, M.D., Lawrence J. Geiter, Ph.D., and Charles D. Wells, M.D.

デラマニド投与(2カ月)により喀痰中結核菌消失患者数が53%増加



デラマニド投与により喀痰中結核菌のより早い消失を実現



Proprietary and Confidential



デラマニド：世界初、最大規模の多剤耐性結核開発プログラム

- ICH-GMP/GLP基準に準拠した製造・前臨床プログラム
- ICH-GCP基準に準拠した世界最大の多剤耐性結核に対する臨床開発プログラム
- 611名の患者をスクリーニング：WHOガイドラインに基づく質の高い治療を受ける全世界の多剤耐性結核患者さんの5%以上にあたる
- 9カ国17医療機関および13の細菌検査ラボ
 - 9カ国（中国、エジプト、エストニア、日本、韓国、ラトビア、ペルー、フィリピン、米国）
 - 感染コントロールを厳密に遵守
- 詳細な細菌検査ラボ・マニュアルとその遵守徹底により、質の高い細菌学的データを確保
- 包括的な安全性のモニタリング

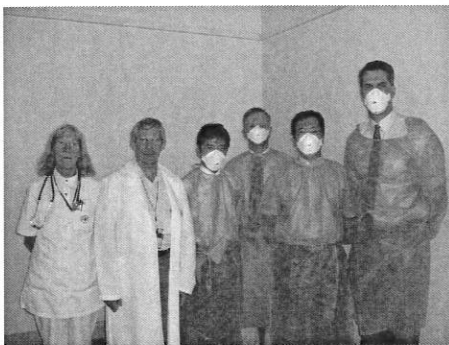
Proprietary and Confidential

FIGHTBACK



世界初、最大規模の多剤耐性結核臨床試験

準備編



Proprietary and Confidential

FIGHTBACK



世界初、最大規模の多剤耐性結核臨床試験

実施編



準備から実施まで、
グローバルチーム
メンバー全員で地球
を延べ350周以上！



FIGHTBACK



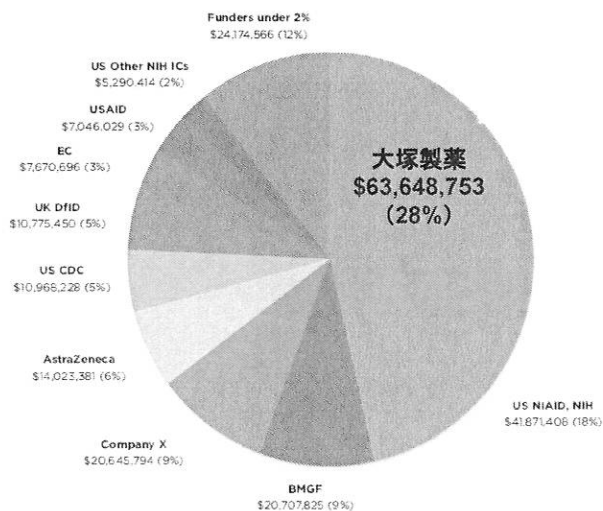
2010年 大塚の抗結核薬 研究開発投資は世界第1位*

TAG
Treatment Action Group

結核に関する研究開発

Rank	Organization	Amount
1	US NIAID, NIH	158,030,390
2	Gates Foundation	115,259,533
3	大塚製薬	63,648,753
4	US Other NIH ICs	52,363,578
5	European Commission	25,381,045
6	Company X	20,645,794
7	US CDC	19,865,178
8	USAID	19,791,027
9	DFID	16,912,267
10	AstraZeneca	14,023,304

抗結核薬への研究開発投資



*2011 Report on Tuberculosis Research Funding Trends, 2005 – 2010, Treatment Action Group, October 2010

FIGHTBACK

Drugmaker: US Confidential



国産技術「LAMP法」が 世界の結核菌検査を変える

2012年9月20日

- 1 -

 栄研化学株式会社

概要

 Loopamp

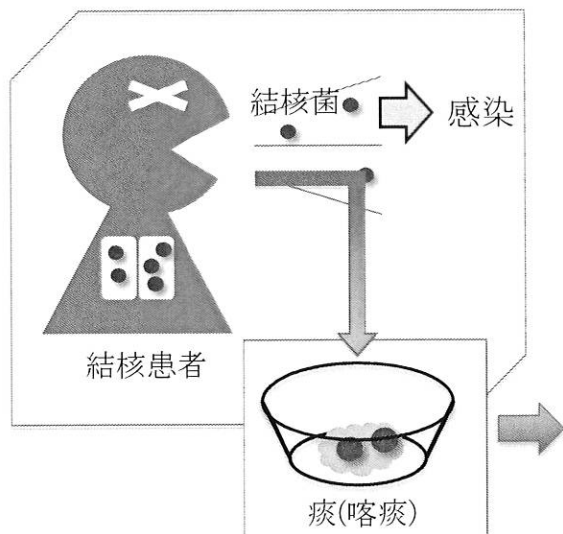
世界における結核のほとんどはアジア、アフリカを中心とした途上国に集中しており、さらにHIV/AIDSとの重複感染も多く、深刻な問題としてクローズアップされている。こういった背景から結核の蔓延を防ぐために、結核の原因である結核菌を早く正確に検査する方法が必要とされている。

結核菌の検査では、塗抹検査、培養検査、遺伝子検査などが行われているが、途上国では設備や技術、検出までの時間などの理由によって塗抹検査だけを実施するのが現状である。塗抹検査は約半数の見逃しがあるとも言われており、このような状況の中で、塗抹検査にかわる新しい結核菌の検査はとても重要となる。

そこで我々は、途上国での革新的かつ新たな検査法の開発を目標とする FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) と共同研究を進め、国産遺伝子増幅技術「**LAMP法**」を用いた新たな結核菌検査システムの開発に成功した。

LAMP法を用いた結核菌検査は、これまで遺伝子検査が行えなかった途上国施設においても十分使用可能であることが確認されており、今後、世界の結核菌検査を変えていくと考えられる。

結核菌の検査方法

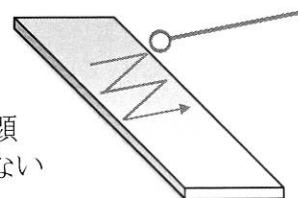


結核は「結核菌」が原因で起こる病気。咳などによって周りにいる人に感染が広がる。結核菌の検査では患者の痰(喀痰)の中に結核菌が含まれているかを調べる。

現在、結核菌の検査方法としては、塗抹検査、培養検査、遺伝子検査などが用いられている。

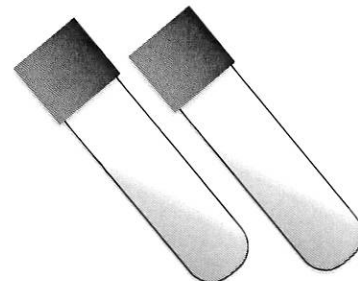
〔塗抹検査〕

簡単な検査方法。痰をガラス板に塗りつけ染色し、顕微鏡で調べる。結核菌の数が少ないと検出できない。



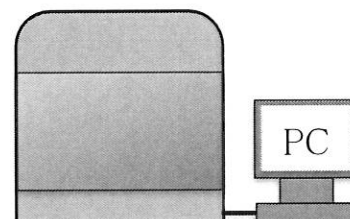
〔培養検査〕

感度の良い検査方法。痰に含まれる結核菌を培養し増殖させて調べる。検出までに4~8週間と長い時間がかかる。



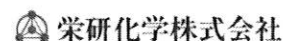
〔遺伝子検査〕

感度の良い検査方法。結核菌の遺伝子を増幅して調べる。数時間以内に検出できるが、高度な技術や高価な装置が必要。

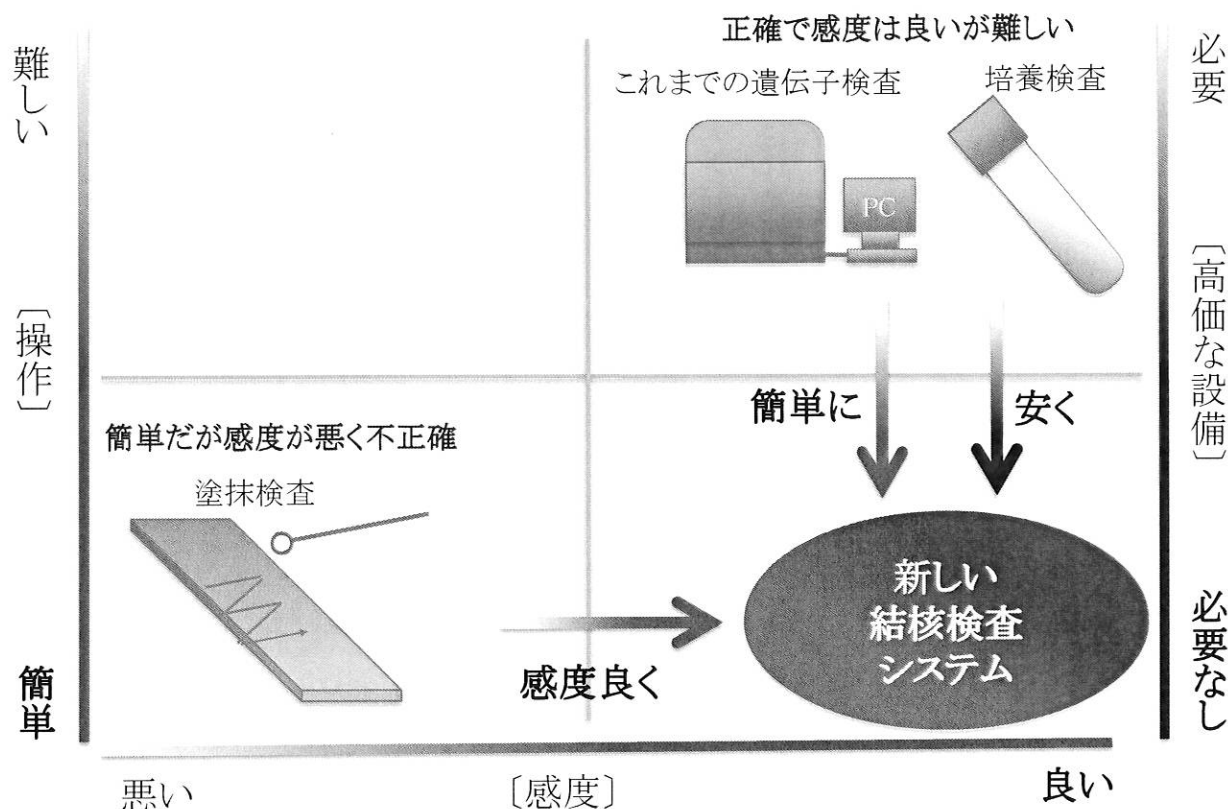


→ 途上国などで検査するためには今の検査方法では不十分

- 3 -

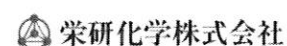


新しい結核菌検査システム開発に向けて

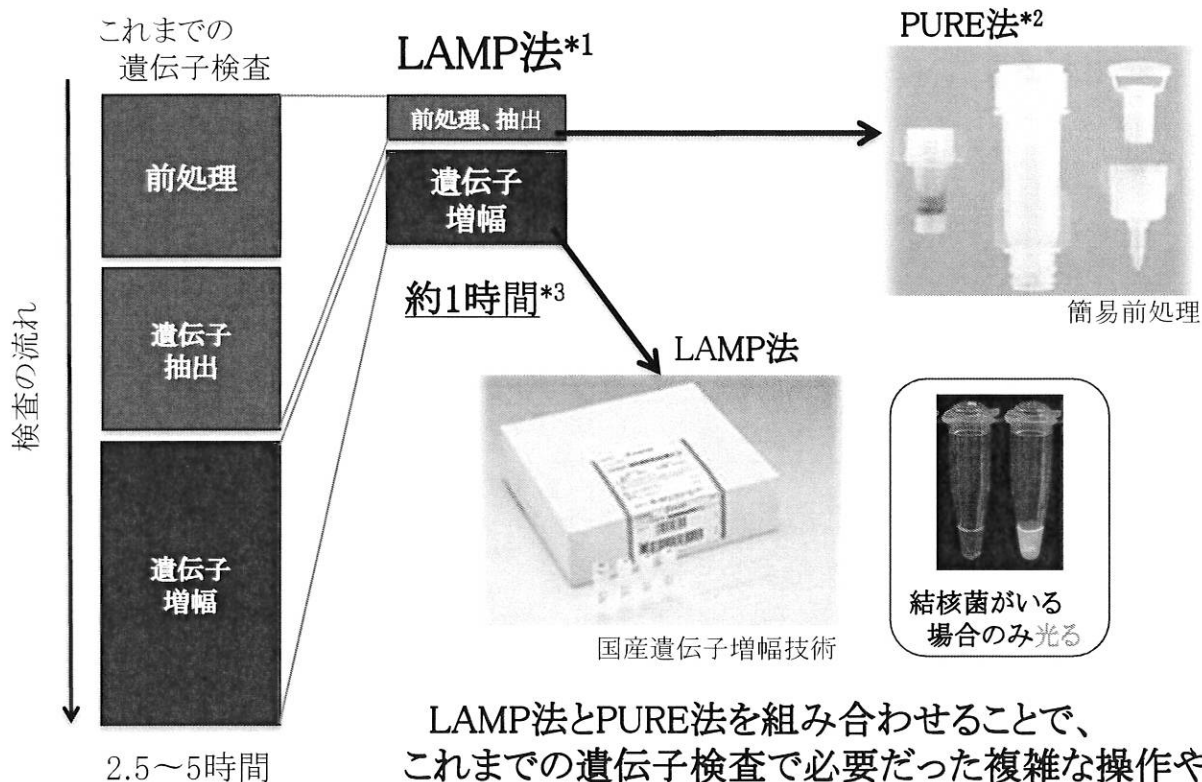


→ 国産技術である「LAMP法」を用いて途上国などでも使用可能な新しい結核菌検査システムを実現

- 4 -



LAMP法を用いた新しい結核菌検査



LAMP法とPURE法を組み合わせることで、これまでの遺伝子検査で必要だった複雑な操作や高価な装置などが不要で、より短時間で高感度、正確な結核菌検査が実現可能に。

- 5 -

途上国の結核菌検査環境

地方結核菌検査施設
(ウガンダ, 2011年)



室温: 30～45℃
湿度: 50～90%RH

乏しい設備の検査室
(インド, 2012年)



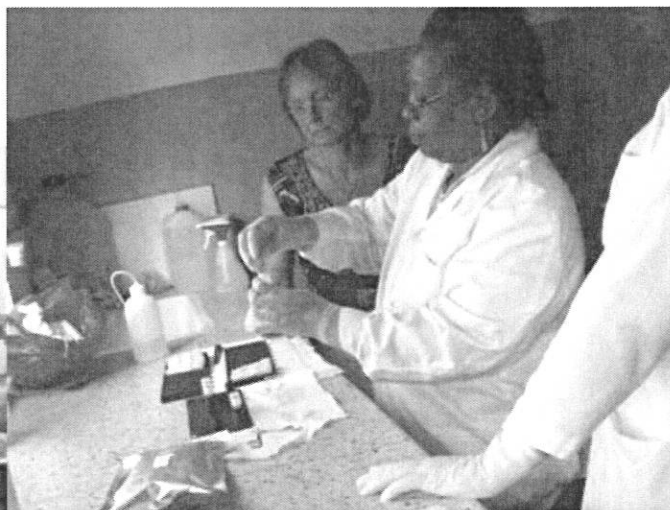
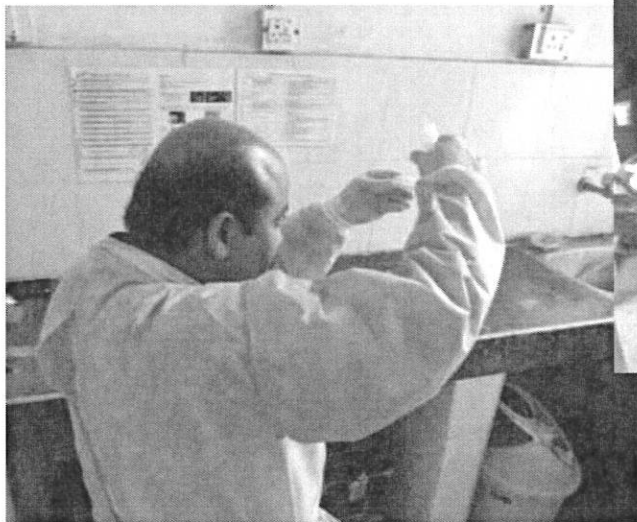
窓ガラス、網戸は無い
(インド, 2012年)



LAMP法はこのような環境でも使える「タフ」な検査法
停電の場合でも、簡易な電源装置のみで対応が可能に。

- 6 -

インド(2012年)



ウガンダ(2011年)

塗抹検査しか行ったことが無い人でもLAMP法は実施可能

- 7 -

栄研化学株式会社

代表的な活動: 日本リザルツ

Loopamp

2010年に発生したハイチ大地震後、
復興支援を続けている日本リザルツの行った活動

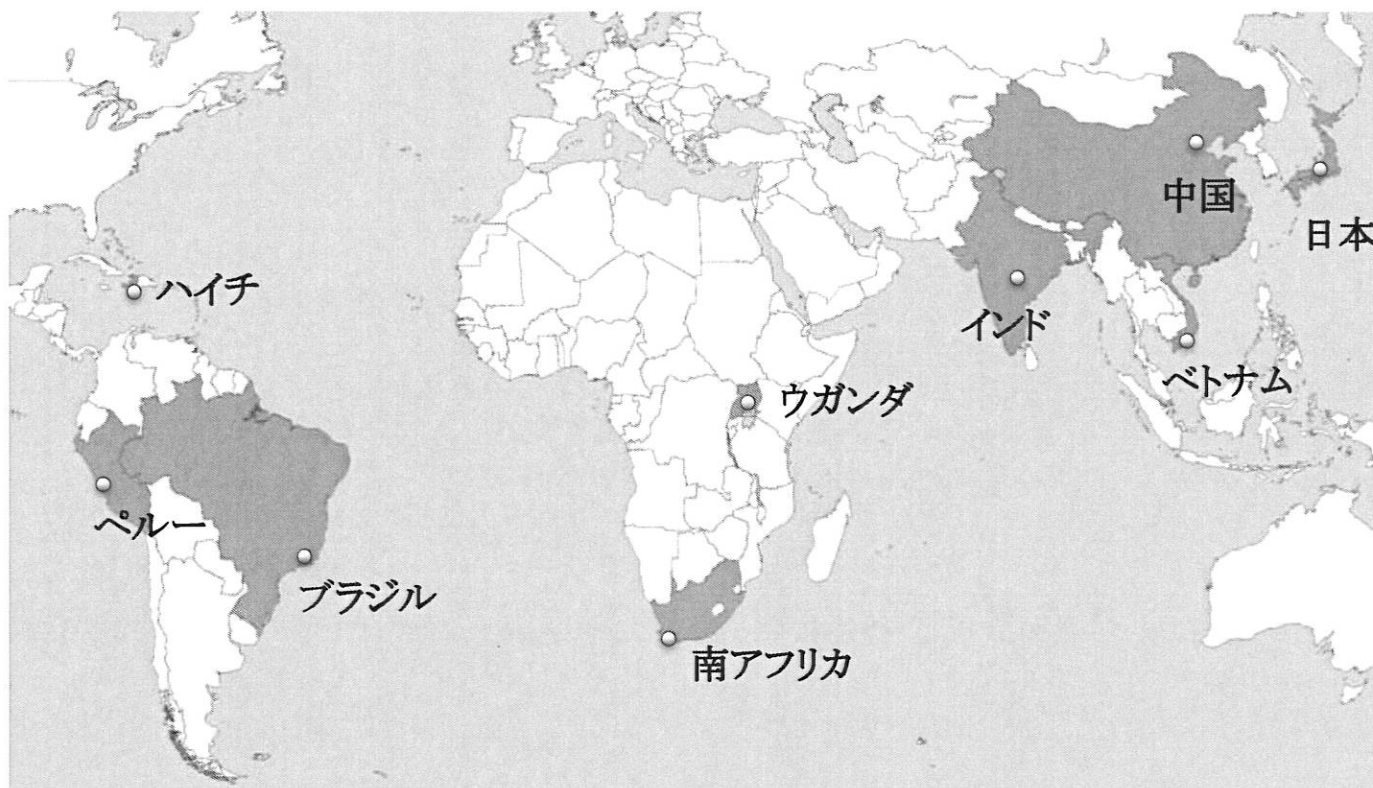


テント村での結核菌検査風景(2011-2012年)

ハイチでもLAMP法を用いた結核菌検査が可能

- 8 -

栄研化学株式会社



今後も国内外を問わず、さらに活動範囲を広げていく予定

- 9 -

おわりに

LAMP法は


これまで遺伝子検査ができなかった
途上国、地方検査室で使用可能

→見逃していた結核感染者の早期発見が可能

→結核の蔓延を防ぐことが可能

国産の技術であるLAMP法を用いることで
国際貢献を実現し、世界の結核菌検査を変える

【参考資料】

 栄研化学株式会社



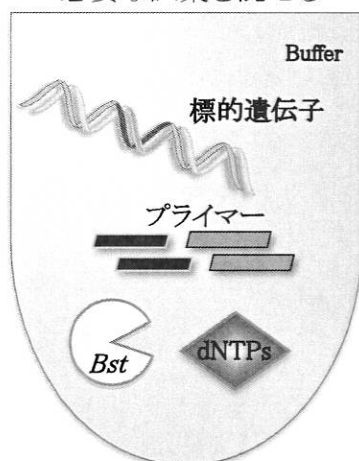
LAMP法とは

Loop-mediated isothermal amplification法の略。

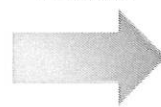
2000年に栄研化学が独自に開発した、迅速、簡易、精確な「純国産」の遺伝子増幅法です。

2003年にはSARSコロナウィルス検査キット(体外診断薬)を開発

必要な試薬を混ぜる

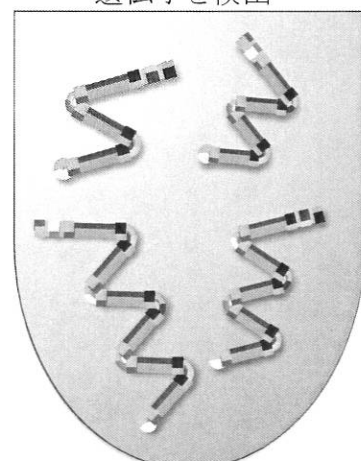


一定温度



簡易
迅速
精確

遺伝子を検出



LAMP法の特徴

高感度(極微量の遺伝子を検出)

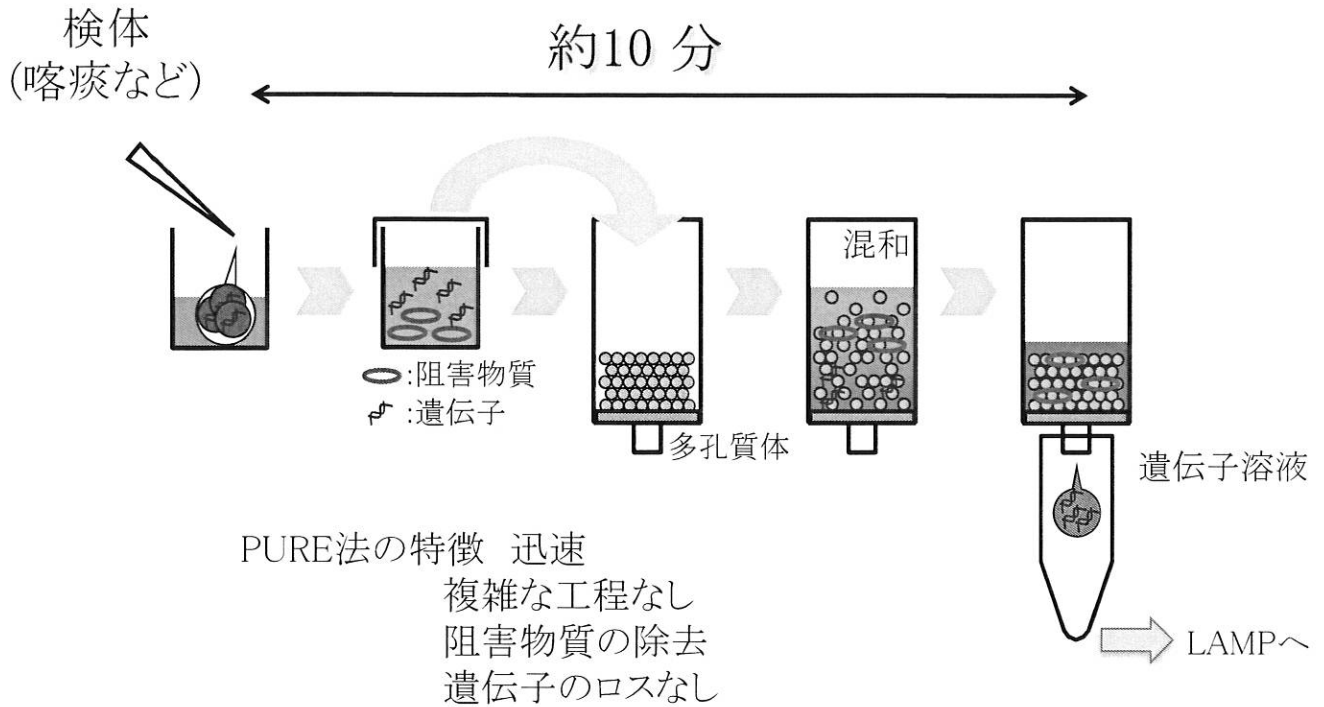
高特異性(狙った遺伝子のみを検出)

*定温反応(高価な装置必要なし)

*一般的な遺伝子増幅法であるPCR法では
(95℃→55℃→72℃)等の温度サイクルが必要

PURE法とは？

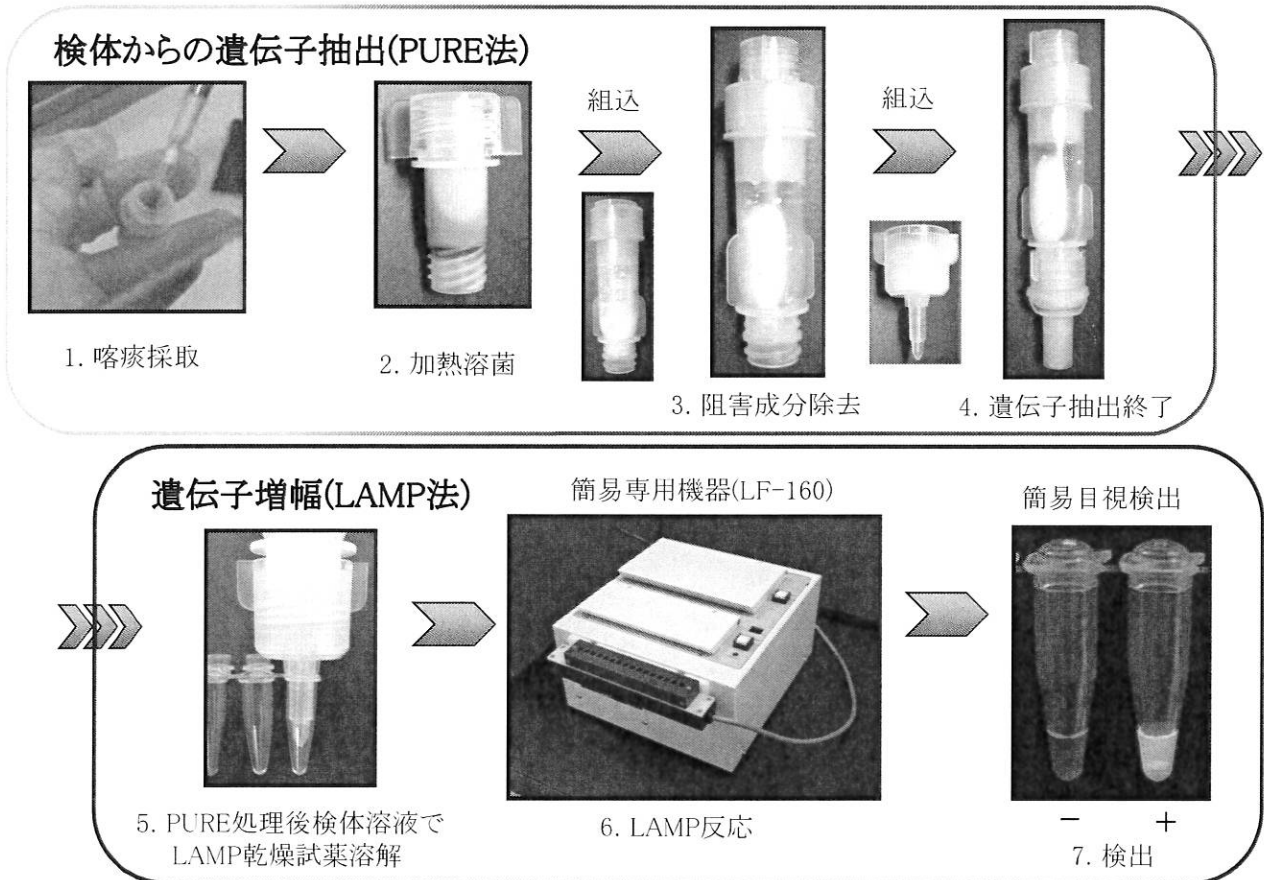
Procedure for Ultra Rapid Extraction 法の略。
 2008年に栄研化学が独自に開発した、
 検体中の遺伝子を素早く簡単に抽出する簡易前処理技術。



参考2

栄研化学株式会社

LAMP法を用いた結核菌検査の流れ



参考3

喀痰採取から検出までおよそ1時間

栄研化学株式会社

【本件に関するお問い合わせ先】

栄研化学株式会社 広報部

TEL: 03(5846)3379

FAX: 03(5846)3474

〒110-8408

東京都台東区4-19-9 山口ビル7

e-mail: koho@eiken.co.jp

ホームページ <http://www.eiken.co.jp>