

結核感染症の効率的な疫学調査と 感染予防についての共同研究

【スライド1】

今回「結核感染症の効率的な疫学調査と感染予防についての共同研究」について発表させていただきます。

【スライド2】

研究方針を発表する上で、結核菌の特徴が重要ですので、まずその特徴の一部をここに挙げています。

結核菌は、自然界の水系・土壌などでは増殖することができないため、宿主（生体の体内）が唯一の生存相であり、宿主を次々に乗り換えることによって生存してきているという、細菌の中では特殊で、なおかつ人類と共に生きているという言い方のできる菌だと思います。

また、細胞内で増殖する菌という特徴も重要です。一般細菌に比べ、薬剤感受性が悪くなる一つの要因ともなります。今現在、マクロファージ内での増殖を規定する結核菌の病原因子の研究も盛んにされています。

3番目に、マクロファージ内での菌の分裂時間は、抗酸菌の増殖に最も有効な人工培地の分裂時間に相当するとの報告もあります。このように、生体に適応したやっかいな菌であるということが言えます。

【スライド3】

このような特徴を持った結核菌について、現在の問題点と今後の方針について述べることにします。

【スライド4】

結核感染症の問題点を3つに分けて発表



国家公務員共済組合連合会
新小倉病院内科
内田 勇二郎

スライド1

結核感染症の効率的な疫学調査と 感染予防についての共同研究

国家公務員共済組合連合会
新小倉病院 内科 内田 勇二郎

スライド2

結核菌の特徴

- 宿主の体内が唯一の生存相
- 細胞内寄生菌
- 菌の分裂時間

スライド3

結核感染症の問題点

今後の方針

スライド4

結核感染症の問題点

- I. 世界的視野からみた問題
- II. 日本における問題
- III. 結核発症の変化

します。

【スライド5】

まず、世界的視野から見た結核の重要性からいきますと、現在、世界における患者の発生数が、2000年で推定で約1,000万人強、2005年くらいで約1,200万人とも言われています。これは東京都の人口にも匹敵する数であります。さらに成人の死亡数でいくと、年間300万人が死亡していることになり、これは他のいかなる感染症、つまりエイズや下痢性疾患、マラリアなど、他のすべての感染症の死亡数の合計よりも高い数となります。

このように、人類の病気における結核症の位置付けは重要なところでもあります。

また、さらなる問題が多剤耐性結核菌の出現です。世界的にも注目の発端となっている事例として、1988年～92年にかけてアメリカの大都市で相次いで発生した、多剤耐性結核菌の院内集団感染の事例もあります。その中で多剤耐性結核菌が、HIV陽性入院患者の90～100%を中心に院内集団感染し、多数の死者が出るという報告が、ニューヨークやフロリダ、サンフランシスコなどであります。この多剤耐性菌の問題を難しくしているのが、今述べたHIVの問題です。米国のHIV感染と結核の合併例が多い地域を見ると、サンフランシスコ、マイアミ、ニューヨークなどがありまして、1990年代前半では、結核患者の20～40%がHIV抗体陽性であったとの報告があります。

【スライド6】

そういう世界の中で、日本が抱える問題を見ますと、まず結核登録患者の年次推移において、それまで減少していた結核数が96年～97年にかけて38年ぶりに増加し、今現在平行線を辿っているような状況があります。結核による死亡数で見ると、年間約3,000人もあり、結核罹患歴の長い高齢者が大半を占めているということです。今後も高齢化社会が続くため、死亡患者が持続することが予想されます。

結核症は高齢者に多いのですが、若者と結核についても問題があります。毎年発生する結核患者（最近43,000人前後）の55%が60歳以上でありますので、逆に言うと、残りの45%は若者というか60歳未満の方ということになり、これは、高齢者の長期治療で生き残った結核菌が、若者に感染する可能性が出てくるということになります。ということは、若者は薬剤耐性の結核菌に感染する可能性が出てくると予想されます。

【スライド7】

医療環境、社会環境の変化に伴い、結核発症の様式も変化してきています。医学的なハイリスク集団（免疫抑制のかかった患者、つまり糖尿病、腎不全、ステロイドを使用した方な

スライド5

I. 世界的視野からみた問題

- 1) 患者の発生：2000年で約1000万人
- 2) 成人死亡数：年間300万人
- 3) 薬剤耐性菌の出現
- 4) エイズと結核

スライド6

II. 日本における問題

- 1) 結核菌新登録患者の年次推移
 - 38年ぶりに患者が増加
1996→1997 243人 (0.6%) 増加
 - 死亡者数 年3000人
結核罹患歴の長い高齢者が大半
- 2) 若者と結核
 - 毎年発生する約40000人の結核患者の55%が60歳以上
 - 若者における薬剤耐性結核感染の可能性

ど)の感染。

重複しますが、再興感染症としての結核として、世界的に問題となっていますHIV感染者、エイズ患者。

また、社会経済的リスクの要因として、貧困、ホームレスが上げられます。ここでは結核治療のドロップアウトが問題であり、また密接な接触による感染拡大の可能性もあるため、多剤耐性結核菌が発生する原因の一つとも考えられています。

また、注目すべき問題として感染経路があります。従来、初感染から発症する一次結核や内因性の再燃とされる二次結核が結核感染の様式と考えられていましたが、現在これも一部疑問視されるようになってきています。例として、ある地域の老人福祉施設の報告では、患者はいずれも過去に結核菌の初感染を受けていたにもかかわらず、喀痰から分離された結核菌は、遺伝子学的検査法で同一パターンであった、すなわち既感染の人が外因性に感染していることが証明されたわけです。今後再検討しなければならない点の一つと考えています。

また、先ほどから述べています多剤耐性結核菌についても、実例として、アメリカを震撼させたW株の存在が報告されています。それは、一人の患者から、4年足らずの間に350人近くを発病させ、ほとんどの抗結核薬に耐性のため、80%以上が短期間のうちに死亡したというもので、これも遺伝子解析で同一株と確認されています。

【スライド7】

結核に対する問題点は非常に多くありますが、それに基づき、結核に対する研究課題をまとめてみますと、まず、結核の予防として、遺伝子解析を利用した疫学的調査の再検討が必要であると考えられます。

その他に、多剤耐性結核菌に対する新しい治療法も研究対象となります。ここには挙げていませんが、結核の迅速診断、特に多剤耐性結核菌の迅速診断の開発も重要と考えています。

【スライド9】

今度留学を予定している先ですが、カリフォルニア大学の公衆衛生のLee W. Riley教授のところへです。この方はO-157の集団感染を世界で初めて発表された方でもあります。

【スライド10】

そこで研究されている内容としては、結核菌については、都市部での広がりや、それを遺伝子学的に解析して、同一菌かそうでは

スライド7

スライド8

スライド9

ないかということから、感染経路を調べたり、検査法の様々な方法を検討したりされています。それ以外に、HIV感染者についてとか、ここに女性収容者と書いてありますが、この中のHIV率と結核の感染についての研究もされていますし、外国生まれの結核感染者とニューヨーク生まれの結核感染者の結核菌に対する遺伝子学的解析をされて比較をされています。そういう疫学的な調査をされていますとともに、マクロファージ内で取り込まれても生き残るための、色々な病原因子の研究も同時にされています。

【スライド 11】

それ以外にも、こうした幅広い研究もされています。

【スライド 12】

研究予定としましては、まず疫学的調査法。より簡便な遺伝子型別の手法を研究したり、それを利用して感染経路を再検討することによって、結核患者の発生を減少させることに役立てていきたいと思えます。

また、結核菌の病原性の研究。特に、結核菌が細胞内で殺菌されないためのタンパクや遺伝子の研究をすることは、逆に、そのタンパク遺伝子をブロックすることによって、マクロファージの殺菌能を上げることにもなり、新しい治療のアプローチとも考えています。

スライド 10

留学先機関の主な研究内容

結核菌：

伝播・遺伝子学的解析検討
(米国、ブラジルなど)
HIV患者、女性収容者、外国人
多剤耐性結核菌、治療と再発

抗酸化遺伝子
polylysine による結核菌類の殺菌活性
細胞内侵入と寄生の決定因子

スライド 11

留学先機関の主な研究内容

サルモネラ : 病原性解析

病原性大腸菌 : 迅速診断方法、
症例検討 (ブラジル子供)

デング熱 : 迅速型別法 (ブラジル)
ウイルス 重傷デング熱 (ブラジル)

肺炎球菌 : 耐性菌と髄膜炎 (ブラジル)
小児慢性疾患施設

腸球菌 : 感染あるいは保菌者の危険因子

スライド 12

研究予定

1) 疫学調査手法
遺伝子学的型別方法
→感染経路の再検討

2) 結核菌の病原性の研究
→治療への応用