

結核の今日的課題

森 亨

結核予防会結核研究所

(平成 12 年 8 月 30 日受付・平成 12 年 10 月 2 日受理)

Key words: tuberculosis, epidemiology, infection, risk factor, public health

1999 年 7 月 26 日に厚生省が結核緊急事態宣言を発表した。この背景には日本の結核率が非常に高い蔓延状況にとどまっており、しかもその改善は遅々として進まない、あるいは逆転上昇の兆しも見られるということがある。そのなかでやっかいな問題—薬剤耐性結核、院内感染、集団発生といったものが増えている。それに対応するための医療、あるいは行政にも問題がある。こういったことに厚生省が危機感を募らせて、このような宣言を行うに至ったということになる。

日本だけでなく世界を見ても、この 15 年くらいの間結核はそれまでとは多くの意味で違う様相を見せ始め、またこれまでとは違った認識での対応が始まっている。本講演ではこのような観点から、今日の日本の結核問題について世界的視野も交えて考えてみたい。

I. 日本の結核の低迷状況

まず日本の結核疫学の低迷状況を少し具体的に見てみたい。日本の結核の罹患率を世界の主要国のそれと比較をしてみると、日本の罹患率は人口 10 万人あたり 33.9 (1997 年) であるが、イギリス、スイス、オランダ、アメリカ、オーストラリア、ノルウェーといった欧米先進諸国では 10 あるいはそれ以下で、日本はそういう国の

3~4 倍、あるいはそれ以上の高いレベルにとどまっている (Fig. 1)。日本の結核はまず基本的に中進国のそれであり、先進国ではない。しかも日本の罹患率の動向は Fig. 2 にみるように、1980 年ごろまでは順調に下がってきたが、1980 年ごろから急に減り方が鈍くなった。そして 1996 年を境に増え出し、これは 2 年連続している。今後もしばらく続くであろう。感染源として重要な塗抹陽性肺結核に至ってはこの 20 年間ほとんど改善がない。過去 15 年くらいの間はじわじわと増え続けている。

そのなかで結核でも重症結核、たとえば菌陽性あるいは大量排菌する塗抹陽性肺結核の割合がじわじわと増えている。1975 年は肺結核の 19% が菌陽性であったが、一番新しい数字では 50% が菌陽性という状況になっている。この間に菌検査、とくにファイバースコープのようなアグレッシブな菌の証明の方法が普及したということもあろうが、基本的には重症で発病する結核、重症で発見される患者が増えたということであろう。

また、Fig. 3 ではさらに日本のいくつかの府県の罹患率を諸外国のそれを混せて比較した。日本でもっとも結

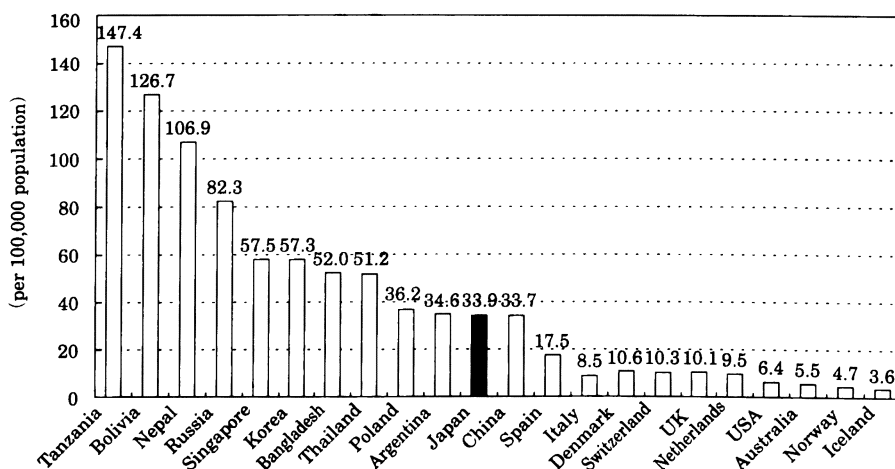


Fig. 1. TB case rates, Japan and other countries (WHO Statistics, 1997).

核罹患率の高い自治体が大阪市で、人口10万対103である。その隣にネパール、ロシアがある。大阪市の結核罹患率はまさに途上国のそれである。逆に日本で一番結核が少ないのが長野、山梨で人口10万あたり16とか17というレベルである。ゆえに国内で罹患率の最高と最低の格差は6倍にもなるのであって、日本の結核対策を全国一律のやり方で行うことの問題を提起している。これに対してわれわれは十分対応できているかどうかという問題となる。

結核対策の基礎であるサーベイランス情報、あるいは結核患者あるいはその周りの人たちに対する手だての公的な行政的なサービスの基本になる結核の発生届けというものが制度化されているが、これがどのくらい守られているだろうか。一般臨床家の結核に対する緊張の度合

いということを見る1つの指標になるかも知れない。これについて愛知県の保健所が先進的な調査を実施した。1992年～94年の3年間、愛知県内各保健所に結核死亡として死亡届が出された症例、その人たちの何%が生前、結核として届け出、登録がされていたかというものを調べたところ、わずか65%しか登録されていなかった。死亡するくらいの重症の結核患者の発生が公的機関に65%しか認識されていないことになる。日本の結核死亡者数は最近統計上約2,800人であるが、実は4,000人くらいいるのではないのかというような考え方も成り立つ。現実には逆に「過剰診断」もあるだろうから単純にそのようになるとは思わないが、こんな状態が進行すれば、対策もずい分やぶにらみのことをやってしまう。いずれにせよ、こういうことをきちんと見直さなければならぬであろう。

将来のことを考えるとさらに懸念すべきことがある。日本で結核の逆転上昇がはじまった基本的な理由は人口の高齢化である。終戦前、終戦直後、結核が非常に多かった時代に青春時代を過ごし、その間に結核の感染を濃厚に受けたいまの60歳、70歳以上の世代が長寿になったため、その人口中に占める割合が増えている。そのために全人口の結核罹患率が下がらなくなる、あるいは一部上昇するといったことは容易に考えられよう。しかし、高齢者を中心とする結核多発の影響は、感染症の特質として確実にその周囲、つまり若年階層にも影響をおよぼしている。Fig.4は罹患率傾向を年齢階級に見ているが、たしかに70歳以上で逆転上昇が、あるいは減り方が鈍いといったことが見られる。しかし同時に15歳、あるいは20歳代といった若いところにも減少傾向の鈍化がしっかりと移ってきているということも重視す

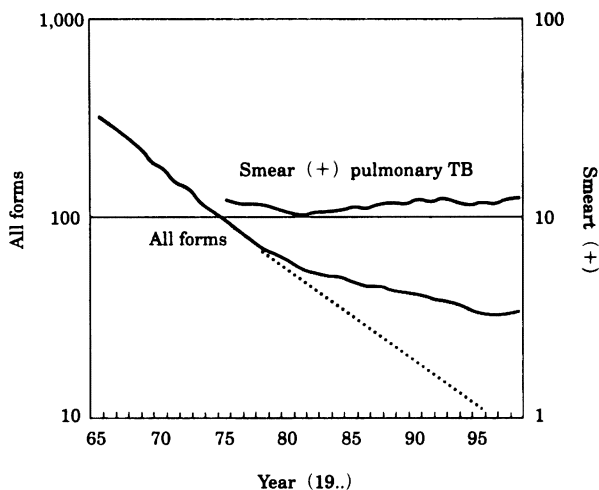


Fig. 2. Trend of tuberculosis case rate (Japan, 1965~1998).

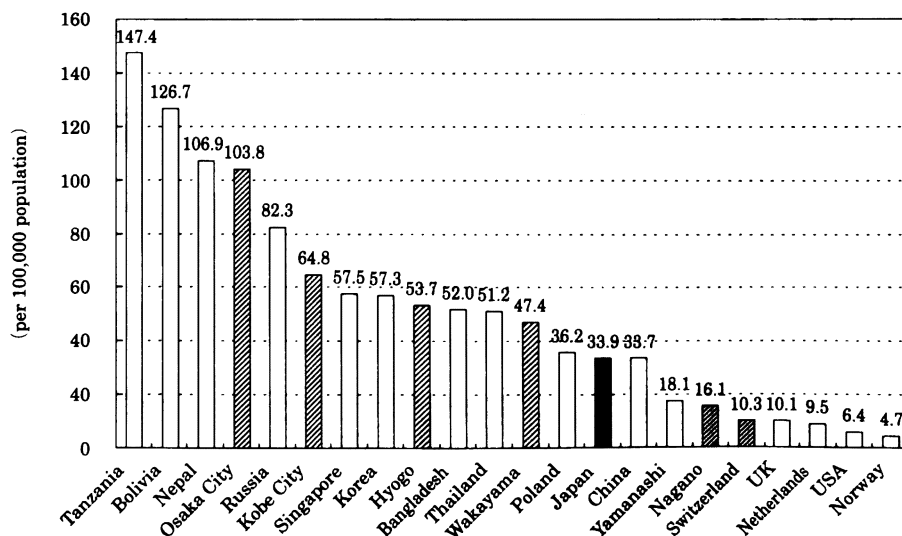


Fig. 3. Case rates, Japan's selected cities & prefectures, and other countries (WHO Statistics, 1997).

る必要がある。もしこのような傾向がずっと続くということであれば、日本の結核の根絶はおぼつかない。

II. 結核根絶の予測

これは日本人のなかで結核の感染を受けた人が何%いるか（結核既感染率）、あるいはそこから結核を発病する人がどのくらいいるか、を「感染危険率」（未感染の人が1年間に感染を受ける確率）という疫学的な基本的指標の傾向をもとにして計算をした。将来については一定の仮定の下に外挿して求めた。1980年から1990年ごろまでがそうだったように、もし感染危険率が年率3%ずつ低下すると仮定して、全人口の結核既感染率が今後どのように経過するかを推定した。西暦2000年ごろで日本人の約20%が結核の感染を受けているが、西暦2055年頃には1%になる。そうするとそこから発生する結核患者数は、人口10万あたり2~3というレベルになると推定される。

ところが、もし1990年ごろから結核感染危険率が最近の塗抹陽性患者発生動向と同じように3%くらい増えたと仮定したらどうということになるか。1980年以降しばらくの間は全人口中の結核感染を受けた人の割合は減りつづける。高率に感染を受けた世代の人たちが消滅していく（死亡）勢いの方が新たに感染を受ける者のわずかな増加より強いからである。罹患率もそれと並行してゆっくりとした割合で減ると予想される。そしてやっと2025年を過ぎて本格的な逆転上昇がはじまる。そうすると患者発生もこれに相前後して増える。日本の結核の根絶についてさきに述べたように希望的に2060年ごろに根絶すると推定しているが、そんなことは消し飛んでしまう。

したがってここ10年、15年くらいの結核対策—濃厚

に結核感染を受けてしまった旧世代から新世代への「置き土産」的な感染伝播をどれだけ効果的に食い止めることができるか—によって根絶の可能性が変わってくるであろう。そういう微妙な時点にわれわれはいる。

III. 世界の結核「再興」

世界全体の状況はどうか。グローバルに考えた場合、結核はまさに南北問題である。WHOとアメリカのCDCが世界中の結核患者の発生件数を推定した成績によれば、西暦2000年には1,000万人の患者が発生し、死亡が350万件くらい起こるとされている。1990年の推定がそれぞれ750万人、250万人だったから、この10年の間に地球上の結核が30%から40%増しになったことになる。

それぞれの国の様々な対策努力にもかかわらず、状況はまだこの程度にとどまっているのである。しかもHIV流行によって過剰に発生してしまった患者及び死亡が14%もあると推定されており、しかもこれも悪化しつつある。

アフリカ諸国とくにサハラ砂漠以南の国々では結核罹患率がこの10年間かなりの勢いで上昇中である。一部分は登録制度が整備され、また診断がよくなったために見かけ上届け出件数が増えている部分もあるかもしれないが、大部分の増加分はHIV流行によるものと考えられている。

このようなグローバルに見た結核再興の原因として、WHOは以下のように分析している。①基本的には、結核対策の軽視（十分な対策を行わなかった、行っても十分な効果をあげ得なかった）、②人口の世界的流動化（結核を持った人が政治、経済的に困難な状況で居住地を転々とする—Displacement—ことによる結核の持ち込

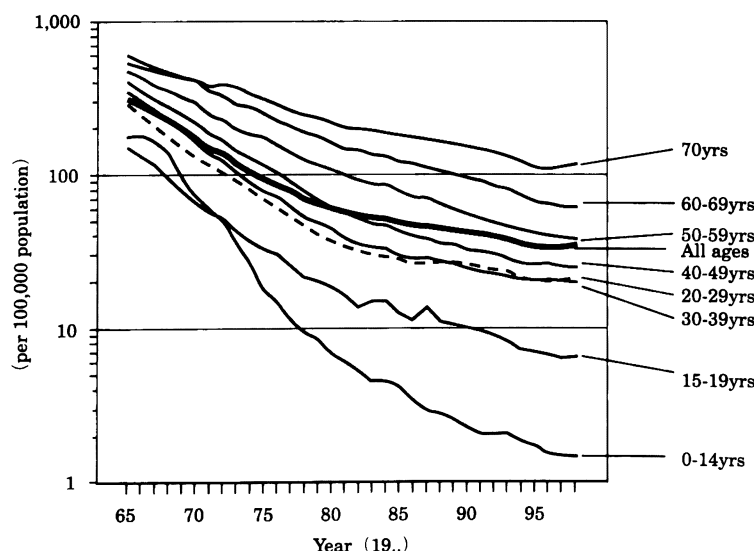


Fig. 4. Age-specific case rate, Japan, all forms, 1965~1998.

み、途上国から先進国への移民による結核の「あふれ出し—Spill-over—」、③人口爆発（過去20年間、部分的な保健衛生状態の向上によって乳児死亡率が下がった、そのために増加した人口がいま思春期にさしかかる、思春期は結核の非常にリスクの高い年齢階級なので結核増加に重要な役割を果たしている）、④HIV流行。アフリカの国々で一般成人人口中におけるHIV陽性率と結核患者のHIV陽性率の相関を見た。HIV感染を受けると結核の発病率が10倍程度になる、エイズにまで進行すると150～200倍になるというように言われている。そうすると一般人口のHIV陽性率が10%、15%になると患者ではそれが濃縮されて40%、50%になる。マラウイでは結核患者の70%がHIV陽性という状態になっていると聞く。

結核患者のHIV陽性率とHIVによる結核過剰発生の程度との関連を見ると、たとえば結核患者の60%がHIV陽性という地域では、結核患者はHIV流行がない場合の150%増しになると計算される。このようにサハラ砂漠以南のアフリカ、あるいはインドの一部、タイ、ミャンマー、そういったアジアの国々も含めて、HIVが結核の新たな大きな脅威になりつつある。

IV. 米国の結核再興の教訓

先進諸国でも結核の動きが不気味な様相を示している。これは、米国の結核患者登録数の推移を見ると、70年代は順調に年率7%くらいで下がっていたものが、80年代中ごろから逆転上昇をはじめた。そこで米国では大あわてで結核対策の巻き直しを図った。この逆転上昇の主たる原因は、60年代から70年代にかけての結核対策の手抜きである。「結核は惰性でこのまま消えていく」といった安易な考え方が流れ、連邦政府も州政府も結核対策からどんどん人手、予算を抜いていった。その間に結核は社会経済弱者を中心に、健康管理の機会に恵まれない階層にもぐり込むというかたちでじわじわと増えてきた。それが一挙にあからさまになったのが80年代の後半ということになる。

米国はその後結核対策の巻き直しを行った。その後結核対策や研究の予算も100倍以上に増やしたといわれている。そうした国をあげての結核に対する対応が成功して、93年以降やっと米国の結核は再び低下傾向を取り戻した。それにしても米国のこの状況は、日本の1/5くらいに低下した状態でも対策の手を抜けば結核は容易にぶり返すことができるのだということを如実に示している。

米国がこの間に抱えてしまった問題のひとつに薬剤耐性結核の増加がある。結核治療を以前にまったく受けたことのない人の中で、治療開始時にどのくらい薬剤耐性があるか、つまり耐性菌で結核感染を受けて発病した人の割合を米国についてみたところ1975～1982年7%、1982～1986年9%、1991年13%となっていた。これ

は以前に行われた化学療法の質を反映するものであるが、米国ではこのような明白な上昇傾向が見られる。日本はいまのところ6%くらいだが、米国では13%にまで増えている。しかも、そのなかでリファンピシンとヒドラジドという結核治療の基本になっている2剤が効かない「多剤耐性結核」がかなりの部分を占めている。

V. 今後の結核発生の Hot spots

しかし、日本でも米国でみられた、「攻めにくいところへの結核患者の集中」が確実に起こっている。米国のいまの姿は日本の10年、15年後の姿となる可能性がある、そうならないように米国を反面教師として見る必要がある。もう少し具体的に日本で起こりつつある、米国の傾向というものを見てみたい。

1) 医学的弱者への集中発生

今後結核の発生は、人口中にまんべんなく起こるのでなく、何か弱みをもった人に集中的に起こる傾向が強まるであろう。1953年、日本で本格的な結核対策がはじまって間もない時期に、第1回の全国結核実態調査が実施された。それによって明らかにされた日本の結核有病率は3.5%であった。その時代にはだれでも結核になり得たといえよう。それに対して最近は何か特定の弱みをもった階層に集中している。Fig. 5は最近、山形県のある保健所で行われた観察であるが、新たに結核として登録された患者に見られる結核関連の医学的問題をみたものである。結核患者の14%近くに糖尿病、胃切除を受けた者が12%…といった状況である。問題をもった人たちに集中しているということである。ここにあげなかった要因（喫煙、極端なやせ、長年の検診未受診など）も含めれば全体の60%くらいがこれらの何らかの問題をもっていることになろう。

2) 社会経済的弱者への集中

これは健康管理の機会に恵まれない人たちの問題ともいえる。「あいりん地区」を管内にもつ大阪の西成保健所管内の結核罹患率は全大阪の5倍、「山谷」のある東京の浅草保健所管内の罹患率は全東京の7倍もある。大都市にあるスラムとか簡易宿泊所街といわれる極端な社会経済ドロップアウトの人たちを抱えた地域に問題が集中している。新宿などにみられるホームレスの人びとの結核も同様である。

より広範な問題として接客業で感染性結核が上昇中であるが、おそらく中小零細企業の典型として、結核検診をはじめ健康管理全般に恵まれない階層に結核が残されていくことを示しているものと見るができる。ついでにもう1つ増えている職種は看護婦であるが、ここでは全結核の推移で顕著である。

3) HIV陽性の結核

医学的リスク要因の極端な例としてHIV感染/エイズがある。筆者は厚生省のエイズ研究班（厚生省HIV感染における日和見感染防止研究班：班長木村 哲）の分

担研究者として、結核と HIV の問題についてこの数年間全国的に実態を調べてきた。日本でもこの問題をもった症例が 100 例ほど収集されている。しかも年々そういう問題をもった人が増えている。国籍は 1/3 が外国だが、高年齢者を中心として日本人が徐々にめだつようになっている。診断時の CD 4 細胞数の分布を見ると、10 未満の人が 38%，また 50 未満の人が合計 70% というように、極端に HIV 感染病態の進行した人たちに起こった結核だけをみている可能性がある。またこのように HIV 感染と結核・非結核性抗酸菌症のどちらが先に診断がついているかを見ると、抗酸菌症の診断が先行している例が 43% に達する。これに「同時に診断した」という例を加えると、かなりの結核になるまで HIV 感染が気づかれなかったケースが半分以上になり、逆に軽い結核などの場合には、HIV 感染が気づかれていない人がかなりいることが懸念される。

幸いなことに日本では結核患者に占める HIV 陽性・エイズの患者の割合はまだ小さいが、これからの結核診療のなかではかなり気をつけていかなければならない問題になろう。もちろん、他への結核感染防止の立場から

は HIV 診療のなかではさらに気をつけなければならない。

HIV 感染・エイズほどあからさまな免疫抑制状態までとはいかないとしても、その一歩手前のいろいろな意味での免疫抑制状態の人のなかに結核が集中するという傾向は、さきほど来述べてきたハイリスク集団への集中とといったことから、十分重く考えるべきである。もともとは乳幼児結核の特徴的なものだった粟粒結核が、最近の日本では全体の発生例の 7 割を 40 歳以上の中高年が占めている。しかも、その数が全然減っていない。このことも象徴的にリスク集団への集中とといったことを示すものである。

VI. 最近の結核の発生病理

このようなことから、最近の結核の発生について以下のように理解できるのではないかと考える (Fig. 6)。まずはじめて感染を受け (初感染), 引き続いて発病すれば「初感染結核」である。これがさらに進展して慢性結核になるというのが戦争前、終戦直後の結核の主要な発病形式であった (初感染発病学説)。戦後しばらくするとこのような発病進展形式は少なくなり、「既往性発

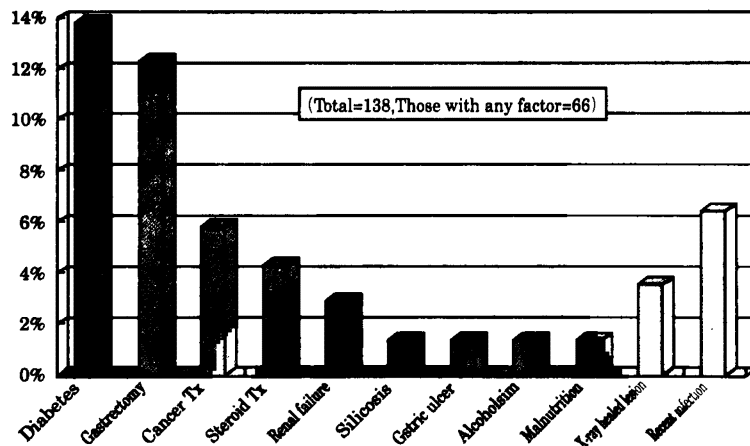


Fig. 5. Frequency of Risk factors seen in new TB patients (Ahiko, 1999).

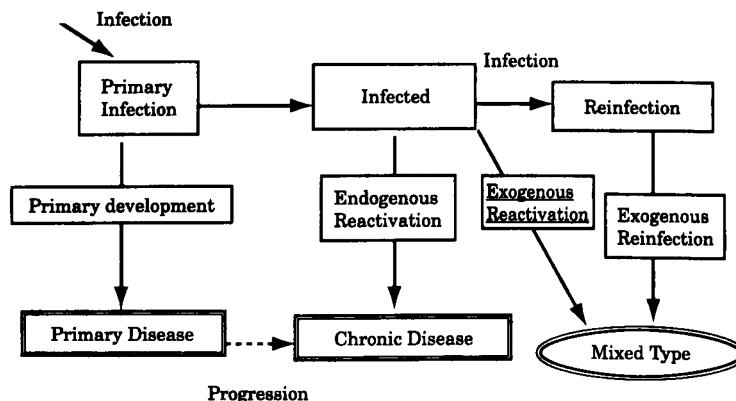


Fig. 6. Schema of pathogenesis of tuberculosis.

病」,つまり感染を受けてからしばらく時間をおいて,それらの人の中からぼつりぼつりと慢性結核が発展してくるケースが重要になってきた(内因性再燃)。今日でもこれがもっとも基本的なパスウェイである。しかし,最近はこの他に何らかの強いリスク要因(たとえば糖尿病であるとか HIV 感染),発病関連要因が加わっていわば強制的に発病させられるという,いうならば「外因性再燃」とでもいうべき発病様式が出てきた。

さらに既感染者が免疫抑制状態になって再度感染を受けると「外来性再感染」という機序で病気が起こることがだんだん問題になってくるであろう。このようにしてでき上がる結核は「混合型結核」,初感染と慢性結核の両方の性状を合わせもったような,非定型的な病像の結核と考えられる。HIV の結核にそれを見ることができ。このような新しい病理発生形式が徐々にクローズアップしつつある。

そのような中で集団発生が増えている。特にそれがわれわれの職場—病院・医療施設—で起こるということが顕在化しつつある。Fig. 7 は日本の看護婦が一般住民に比べて何倍くらい発病しやすいかを計算したものであるが,全体で 2.3 倍,20 歳代に限ってみると 3.3 倍,50 歳になっても一般の人たちとの格差が有意に残っている。このような問題も,まさにわれわれのど元に突きつけられた七首といった感じで,これから医療関係者として慎重に対応していかなければならない問題である。

VII. おわりに

このようななかで結核対策の機運も非常に高まっている。WHO は「DOTS 戦略」を強力に推進している。患者管理を強化の軸に,政治的な関与,管理的な努力を強

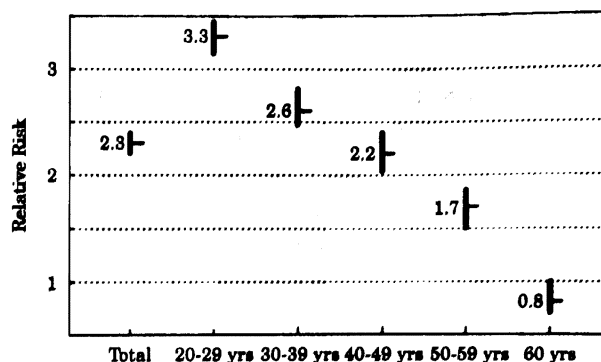


Fig. 7. TB risk of nurses relative to general female population's case rate, 1987~1997.

化した結核対策のパッケージである。これがもし西暦 2000 年までに世界の患者の 70% をカバーすれば人類史上初めて,西暦 2010 年以降は結核が減り出すと WHO はいっている。基礎研究も含めた結核研究も非常に高まっている。これによって編み出されるさまざまな結核対策の技術が DOTS プログラムのような強い政治関与のもとに結核対策のなかに組み込まれるならば 2010 年以降の早期の結核根絶も決して夢ではない。特に日本においてはそういうことが起こるよう,われわれは努力をしなければならない。

本稿は第 46 回日本化学療法学会,第 48 回日本感染症学会の関東地方会合同学会(1999 年,東京)の特別講演をもとに作成したものである。講演の機会を与えられた両学会長,座長の労をとられた国分教授に感謝する。