

超多剤耐性結核との闘いに関する計画

Federal TB Task Force の勧告

要約

全世界の人口の約3分の1が結核に感染しており、毎年およそ900万人の結核患者が発生する。結核は主に途上国の問題だが、米国でも発生している。

米国は、1985年-1992年の間に思いもよらない結核の再興を経験した。この再興は、多剤耐性結核（結核の治療上最も効果的なINHとRFPに耐性）を伴っていた。加えて、治療が不可能な結核菌が世界に広がっている。超多剤耐性結核とは、HR耐性かつ多剤耐性結核の治療に用いる多くの効果的な2次薬（フルオロキノロンと注射薬（アミカシン、カナマイシン、カプレオマイシン）の内の1剤）にも耐性の結核と定義されている。超多剤耐性結核は、米国を含めて世界の全ての地域で発見されている。

米国では、超多剤耐性結核患者一人当たり医療費が483000ドルであり、多剤耐性結核の治療費の約2倍に達する。超多剤耐性結核に有効な治療薬の効果が限られているので、超多剤耐性結核の死亡率は化学療法のない時代に近い。1992年の1月CDCは、米国の薬剤耐性結核対策の改善計画案を作るための会議を行った（MMWR 1992;41 No RR-11）。2006年の11月にCDCは再度会議を開き多剤耐性と超多剤耐性結核に対する計画を更新した。参加者は9つの分野に分かれて、問題の特定、改善を阻む課題の特定、そして超多剤耐性結核の予防と治療に関する対応策の勧告を担当した。

2006年の会議の最優先課題は多剤耐性および超多剤耐性結核の対応策を検討することであったが、参加者は世界の結核対策担当者と連携する必要性を認識していた。結核は経済的に低いか中等度の国の公衆衛生上の問題になっており、米国の支援が役にたっている。付け加えると、世界の結核蔓延状況が米国に直接影響を与えている。なぜなら、米国で発生する結核患者の多く（多剤耐性結核の80%）は外国出生だからである。これらの理由から、行動計画は米国政府が世界の超多剤耐性結核問題への対応策を支援する手順を示している。米国ないし世界における多剤耐性結核と超多剤耐性結核の根本的な原因は解明されていないが、治療や予防が難しい多剤耐性ないし超多剤耐性結核の患者数が増加傾向にある。

この報告にある勧告では、効果的に内外の結核対策を進めるために、それに必要な手順や予算や組織（公私）を示している。Federal TB Task Forceは、米国内や海外の超多剤耐性結核対策について関係機関間の調整を行う。

はじめに

結核の世界的状況

結核はよく見られる感染症であり、死亡原因として頻度が多い（1）。結核症は結核菌により生じ、空気感染により広がる。結核菌はどの臓器にも病巣を作りうるが、頻度は肺が最も多い。肺結核を有する患者は、通常咳症状があり、結核菌を含む飛沫核（数時間空中を浮遊する）が空中に飛ぶ。感受性のある者が結核菌に暴露すると、感染する可能性がある。感染者の大半は感染性がなく無症状である。これらの者は潜在結核感染の状態であり、発病予防のためにINHを9ヶ月服用する。

発病リスク因子がない者で予防内服しなかった場合には、生涯に発病するリスクは5—10%である（2）。しかし、発病リスクは、免疫抑制状態（HIV感染や免疫抑制剤の使用）では上昇する（2）。肺結核症は、6ヶ月療法（初期2ヶ月間はINH,RFP,PZA,EB）で治療できる。米国では、結核の診断検査と治療が利用可能である（3）。しかし、多くの途上国では結核診療のための資源は限られている。世界では20億人（世界人口の3分の1）が潜在結核感染であると推定されている。毎年900万人近くが結核発症し、200万人近くが結核死している（1）。米国内では、毎年13000人結核発症し、650人結核死している（4）。結核はHIV感染者の死因の第1位である（5）。

薬剤耐性結核の出現

1985-1992年の間に、米国は想定外の結核の増加（特に治療に反応せず死亡する結核患者の出現）を経験した（6）。臨床医や疫学者により、多剤耐性結核（INHとRFPの両剤に耐性）の存在が特定された（7）。多剤耐性結核は2次薬（アミカシン、カナマイシン、カプレオマイシン）で治療可能であるが、2次薬は、1次薬に比して副作用が多く、より高価で効果は弱く、治療期間は18—24ヶ月かかる（3）。加えて、多剤耐性結核の治療率は50-60%（全剤感性結核では治療率は95-97%）である（3）。1988-1991年にニューヨークやフロリダの病院や刑務所において多剤耐性結核の集団感染が生じ、CDCは多剤耐性結核への対応策をFederal TB Task Forceで検討した。1992年6月にFederal TB Task Forceは対応策に関する行動計画を発行した（7）。行動計画は以下の9つの分野に分かれ

ている(1)サーベイランスと疫学、2)検査診断、3)患者管理、4)スクリーニングと予防内服、5)感染予防策、6)集団感染対策、7)対策評価、8)情報の普及、研修と教育、9)研究)。1993年と1994年に緊急予算が認められて、Federal TB Task Forceと連邦および州政府が対策を施行した。CDCの調査チームが派遣され、多剤耐性結核集団感染への適切な対応を支援した(CDC、私信2007)。州や地方政府は、検査室の能力を向上させ、サーベイランスを強化し、感染予防策を改善し、多剤耐性結核の発生予防のために結核症の適切な治療の重要性について再度強調した。他の州機関は計画の実施に協力した。

NIH(National Institute of health)は1992年の活動計画の一部として、研究の必要性を認識した。NIAID(National Institute for Allergy and Infectious Diseases)は、基礎および臨床的な結核研究と宿主と結核菌の関係に関する動物およびヒトにおける研究に関するプログラムを設立した。2007年の6月に、NIAIDは薬剤耐性結核の出現への対応策として、研究課題を発表した(10)。NHLBI(National Heart Lung, and Blood Institute)は肺結核の研究(HIVとの合併感染を含む)を支援し、保健医療従事者向けの研修カリキュラムを作成した(11, 12)。FIC(Fogarty International Center)は、途上国の科学者に対して、結核研究と研究研修を支援した(13)。NICHDはHIV感染を合併する小児や女性の最適な結核治療に関する国際的な臨床研究に焦点を当てている(14)。最近設立されたNIBIB(National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering)は、画像診断学の進歩による結核診断の進歩に投資をしている(15)。

1994年の5月に、FDA(Food and Drug Administration)は多剤併用による治療遵守を促進するために、Rifater(RFPとINHとPZAの合剤)を認可した(16)。加えて、FDAはrifapentineを新薬の検討リストの上位に置き、1998年7月に結核治療について認可した(17)。1993年にUSMS(United States Marshals Service)は囚人の結核に関する公式医療プログラムを作った(私信、2007年)。この作業の一部として、USMSは同機関の事務所に対して、職員や囚人に対する結核スクリーニングを行うための研修情報やガイダンスを提供するための助言案を作った。また、USMSはテキサスの保健省と連携して、留置施設の結核対策(囚人の移動における結核患者の追跡と事後対応)を実施した。HUD(Department of Housing and Urban Development)は、AIDSと結核に関する情報と研修活動をweb上に作成した(私信2007)。

1998年以降、国際的な結核対策(DOTS、調査研究、研修、結核とHIVの合併感染)の取り組みに伴って、USAIDは世界の結核対策の技術的ないし財政的な支援を行ってきた(18)。USAIDは、2年毎に世界規模の報告を出している薬剤耐性調査、と多剤耐性結核の治療に関するパイロット研究、そしてGLC(Green Light Committee: 質の良い二次結核薬の提供を受けて多剤耐性結核を治療することを支援する)を支援している(19)。最近では、2007年10月にHRSA(Health Resources and Services Administration)の中のDIHS(Division of Immigration Health Services)は、米国DHS(Department of Homeland Security)内のICE(Immigration and Customs Security)により拘束され、治療終了前に退去させる者への治療プログラムを実施した。DIHSはHRSAからICEに移動した。加えて、米国政府はメキシコとの国境において対策の連携を進めている(21)。1993-2007年の間に、1992年の行動計画により、米国の多剤耐性結核の罹患率は75%低下し、1993年の485例から2007年の119例に減じた(4)。

超多剤耐性結核の出現

1993年以降米国の結核罹患率と総数は減少してきたが2000年以降は減少が鈍化した。世界的には、結核患者数は増加しているが、2003年以降罹患率は低下している。最近、高度薬剤耐性の結核は世界中で発生している。2006年にCDCとWHOとIUATLDは、25箇所のreference laboratoryで薬剤耐性結核の調査を行った(22)。調査結果によると、結核菌株の20%は多剤耐性であり、2%は複数の2次薬に耐性だった。高度耐性の結核は世界の全ての地域に見られ、米国(多剤耐性結核の4%は複数の2次薬に耐性)も含まれる。2006年の報告において、高度薬剤耐性結核は超多剤耐性結核と命名された(22)。超多剤耐性結核は、多剤耐性結核の一部であり、INHとRFPに耐性で、かつフルオロキノロンのどれかと二次注射薬(アミカシン、カナマイシン、カプレオマイシン)のどれかに耐性のものである(23)。

超多剤耐性結核の出現は、治療できない結核の蔓延の可能性を想定させる。そのような蔓延は、過剰な死亡と財政的そしてインフラ上の負荷が公衆衛生と結核対策に加わる。超多剤耐性結核は治療に費用がかかり、一人当たり平均で約483000ドルかかる。米国における超多剤耐性結核の大規模な集団感染は、公衆衛生における資源を消費し、州や地方の結核予算を減じさせ、結核撲滅にマイナスの影響を及ぼす。連邦政府でも州でも地方でも結核対策の資源が減少している時代にあることは明らかである(6)。治療失敗や死亡は超多剤耐性結核ではより多く見られ、超多剤耐性結核の治療薬は重大な副作用と関連している。HIV感染者や他の免疫抑制状態の者(例 糖尿病)は結核症になりやすいので、超多剤耐性結核の感染は特に関心事である。HIV感染率が高く保健医療資源も限られている

国では、超多剤耐性結核もある程度存在する。2007年4月の時点では、南アフリカ（2005年における HIV 陽性率は 10.8%。）では、超多剤耐性結核は 352 例報告された。しかし、培養検査や薬剤感受性検査は限られた数の結核患者にしかできないので、多くの薬剤耐性結核患者が未発見であろう。

方法

南アフリカの Kwazulu Natal において HIV 感染者の中で超多剤耐性結核の集団感染が発生（2006年8月に報告された）した後、2006年の9および10月に南アフリカ医学調査 council と WHO が、緊急的に専門家の助言体制を組織した（25）。その結果、2007年に世界的な多剤耐性結核と超多剤耐性結核への対応策（8個の目的を持つ）の計画の出版に至った（26）。CDC を含めて複数の政府機関が専門家による相談に協力した。米国の Federal TB Task Force は、超多剤耐性結核に対する対応策を行う適切な場と考えられた。2006年の11月には、SAMRC と WHO XDR TB の参画後、CDC は超多剤耐性結核の出現について議論し、米国政府機関がこの問題の対応策に取り組むための調整を行った。何回かの電話会議の後、Task Force は米国政府機関の行動計画を書くことに合意した。多剤耐性結核に対する行動計画（1992年発行）は、超多剤耐性結核への対応計画の素案になった（7）。2006年の Task Force のメンバーの一部は、1992年の多剤耐性結核への対応計画作成にもかかわっていた。この多剤耐性結核の専門家らは、超多剤耐性結核の対応策に関する討議と行動計画の作成に貢献した。1992年の行動計画作成と同様に、Federal TB Task Force のメンバーは、重要な分野に分散した。1992年の行動計画は、9つの分野（1）サーベイランスと疫学、2）検査診断、3）患者管理、4）スクリーニングと予防内服、5）感染予防策、6）集団感染対策、7）対策評価、8）情報の普及、研修と教育、9）研究）と 38 個の問題について、目的と実施手順を示した。1992年の行動計画と広く重なるが、超多剤耐性結核対応策における検討分野は、1）診断用検査施設、2）サーベイランス、疫学と集団感染調査、3）感染予防策、4）臨床またはプログラム上の介入、5）倫理と法上の事項、6）コミュニケーションと教育、7）研究、8）パートナーシップ、9）費用分析、である。これらの分野は WHO が示した Global Action Plan to combat XDR TB(26)に密接に関連しており、公衆衛生機関に対して、1）超多剤耐性結核に関する迅速的な調査の実施、2）検査施設における迅速的な薬剤感受性検査の実施能力、3）超多剤耐性結核の集団感染への効果的な対応のための能力、4）感染予防策の実施、5）抗結核薬の開発研究の支援、6）迅速的な検査開発の研究支援、7）結核と HIV の連携による抗ウイルス療法へのアクセス促進、を求めている。加えて、実施の手順は action steps と改名された。

2007年の1月には、各小グループが 1992年版の改定（各項の内容について削除、更新、修正の必要性の検討）の責任を負った。特に 1992年版は米国国内の多剤耐性結核に焦点を当てていたが、今回の検討では超多剤耐性結核への国際的な対応について取り組んだ。この方針が反映され、新しい計画では目的は国内と国外の両方について言及した。1992年版に比して各項の内容はより豊富で詳細になった。例えば、課題数は 38 個から 67 個に増えた。連邦機関や外部団体との連携も強調している。改定するにあたり、1992年以降に出された論文や報告（特に薬剤耐性結核）を集めて検討した。各項の文案が作成された後に、全項を1つにまとめて Federal TB Task Force 全員に配布して内容の検討をした。2007年の6月に Federal TB Task Force は Rockville（Maryland 州）に集まって追加の修正を行った。9月に関係機関に配布して、内容の確認を行った。

超多剤耐性結核との戦いにおける勧告

診断のための検査

超多剤耐性結核の診断は検査により行われる。正確で、信頼性があり、迅速的な結核菌検査サービスが、結核の診療や対策従事者に提供されねばならない。臨床医が患者管理上の判断を迅速に行うことができる時間内に、検査結果を出さねばならない。この目標を達成するために、結核診断と薬剤感受性検査の検査機能は、米国でも世界的にも、迅速的に拡充しなければならない。それがないところはインフラを拡充し、よく訓練されたスタッフを揃えかつ維持し、効果と効率を最大限に得るためにシステムアプローチを行うべきである（27）。検査方法と報告様式（特に2次薬に関する結果）は、専門家の統一見解により標準化すべきである。結核診断と薬剤感受性検査に関する分子学的方法による迅速的な検査は、急いで利用可能性を検討し（特に資源が限られた状況では）、もし可能ならば導入すべきである。国際的には、依頼された検体の検査について、信頼できて質の良い検査サービスと適切な形で報告する能力が、必要ならば利用できるようにしなければならない。

サーベイランス、疫学、集団感染への対応

地域の超多剤耐性結核サーベイランスは、2次抗結核薬の感受性検査結果について正確かつ完全で、遅れのない報

告と能動的な患者発見を含む。多剤耐性結核と超多剤耐性結核の中央政府における登録は、管区を越えた課題の特定に必要であり、必要ならば連邦政府の迅速的な支援が得られる。国際的には、迅速的な薬剤感受性検査サーベイとその情報の継続的な把握は、超多剤耐性結核への包括的な対策の一部として特記される。遺伝子学的な方法を用いた疫学的な研究は、超多剤耐性結核のリスク因子や感染状況の把握をするのに推奨される。国内外の超多剤耐性結核の集団感染には迅速に対応する必要がある。

感染予防策

効果的な感染予防策は、保健医療施設や他の人口密度の高い施設（例 留置場や住所不定者用宿泊施設）における多剤耐性結核および超多剤耐性結核の感染と拡大を予防するには必須である。CDC の感染予防ガイドラインは2005年に改訂され、今後も必要があれば改訂されるべきである（28）。様々な状況下における感染予防策の効果と実行可能性について研究を進めるべきである。様々な施設状況下で就労者の結核健診を行うことは、結核感染者の特定と見落とされた感染の特定には重要な戦略である。

臨床と対策上の介入

米国における結核対策を行うには、大規模な公衆衛生インフラ（結核の予防、診断、治療、患者管理に関する研修を受けた医療従事者を含む）が必要である。患者の一部は結核の症状を認識しないので、病初期には医療機関受診しないことがよくある。加えて、結核の症状や所見や検査方法に不慣れた医療従事者の場合は、結核を疑わず効果的な治療の開始が遅れる。包括的で実施可能な結核臨床サービス（すなわち結核の予防、診断、治療、患者管理）を、結核患者および結核疑い患者に行うべきである。結核のスクリーニングを行う医療従事者は、結核の診断治療に関する最も新しいガイドラインを用いるべきである。より多くの保健医療従事者が、DOT 実施による治療成功と薬剤耐性結核の発生予防のために必要である。

倫理上と法上の事項

超多剤耐性結核の感染を予防するためには、厳格な感染予防策が必要になる。超多剤耐性結核患者は、他者への感染を予防するために、初期治療の効果を評価するまでは、空気感染予防のために隔離が必要である。超多剤耐性結核患者の診療に携わる者には、倫理上と法上の事項に関するガイダンスが必要である。薬剤耐性結核に対応するにあたって米国の公衆衛生法の妥当性は、1993年以降包括的な検討はされていない（29）。全ての州は、感染性結核患者を強制的に隔離する法律を持つが、法律は州により違い、その対象者も患者の治療遵守状況や同意による治療の失敗により違いがある。公衆衛生の責任者は、公衆の利益と個人の権利のバランスをとらねばならない。さらに超多剤耐性結核では治療を遵守しても長期間の隔離が必要なので、倫理や法上の課題はより複雑である。加えて、一部の患者では、隔離を終了するために有効な薬剤が全くない。加えて状況を複雑化させるのは、米国外出生の超多剤耐性結核患者が、母国にもどろうとすることである。米国の公衆衛生担当官は他国の公衆衛生法に詳しくはない。

コミュニケーションと教育

米国における結核罹患率の低下とともに、保健医療従事者の結核に関する研修の機会が減り、その結果として結核の所見や症状を見落とし、診断や治療が不適切になり、結果として地域の結核感染が続いてしまう（30, 31）。保健医療従事者は、結核症の所見や症状、診断方法、予防、治療について教育を受けるべきである。加えて、多剤耐性結核と超多剤耐性結核に関する教育教材を、一般市民、結核リスク者（地域の状況に基づく）、結核患者、結核予防団体、政策決定者（法制定者含む）向けに作成すべきである。教育教材には、情報パンフレット、治療の注意事項、感染予防方法、医学的注意事項、結核対策の内容を含むべきである。これらの教材の配布は、連邦や州政府と連携し、必要があれば更新する。アドボカシーは重要であり、公衆の結核の重要性に関する認識を高めるとともに、政策決定者に対してこのまま結核対策費を削減すると問題が大きくなることを教育すべきである。

研究

結核研究活動における薬剤耐性結核による挑戦は、以前にも記されている（10）。知識のギャップが、結核菌の遺伝学と増殖の特徴、感染と発病における宿主と病原体の関係、そして結核（感染、発病、薬剤耐性）診断のためのマーカーの推移の関係、に存在する。基礎医学は、これらの事項に関する解明に助力し、診断と治療の新しい方法の開発を助けるべきである。薬剤耐性結核の出現は、結核治療について新しく効果的な治療方法（多剤耐性結核

や超多剤耐性結核に有効な薬剤を含む) と、薬剤耐性結核に感染した者の発病予防方法の開発の必要性を示している。患者の治療遵守の低さが多剤耐性結核と超多剤耐性結核の発生原因の一つなので、患者の治療遵守と治療完了率を改善する方法を見つけることを目的として、患者行動や社会的因子に関する研究を行うべきである。新しく、迅速的で費用効果の高い診断方法が必要であり、特に農村地帯や途上国が必要である。究極的には、効果的な予防接種が結核撲滅には必要である。

パートナーシップ

超多剤耐性結核対策の活動を調整するために、現行のパートナーシップを強化し、国家間や官民の間の新しいパートナーシップが必要である。パートナーシップは現行の資源(予算と人材)を最も重大な地域に振り向け、活動(調査研究、教育、検査、プログラム)間の調整を行い、問題とその経緯について啓蒙すべきである。

費用分析

超多剤耐性結核の予防を目的とした治療と実行プログラムの費用に関する包括的な情報は、分からない状況にある。超多剤耐性結核の治療と予防の費用に関する研究が、超多剤耐性結核と戦うための介入方法や戦略の費用対効果や便益を計算するために、必要である。

超多剤耐性結核に対する対応計画(行動計画) (省略します。)