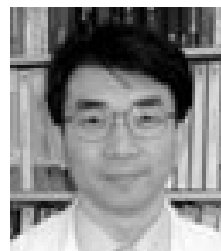


# IUATLD報告



結核予防会結核研究所  
抗酸菌レファレンスセンター細菌検査科長

御手洗 聡

今年(2006年)も国際肺疾患予防連合(IUATLD)の年次総会がフランス・パリにあるパレ・デ・コングレ・ド・パリ会議場にて、10月31日から11月4日までの5日間開催された。今回のテーマは「よりよい肺の健康のための人材育成強化」であり、基礎科学、公衆衛生、対策などの面で発表や意見交換が行われた。

初日は主に各種委員会の会合が行われ、一般発表は翌日からであった。11月1日には各種ワークショップが開催されたが、検査の観点からは途上国で検査を実施する際の具体的問題点に関するワークショップが興味深かった。問題のひとつは、人材育成にも関連して、如何に国際的な標準に適合する喀痰塗抹検査を実施するかであり、このためにトレーニングの方法を資料も含めて標準化しようとする動きが進んでいる。実際に結核研究所の藤木研究員が中心となって、国際的に認知された結核研究施設とともに既にトレーニングの資料を作成して配布しており、今回は「Training in a box」という考えから、米国CDCが中心となってトレーニングの要点から必要な資料までをひとつにまとめたキットを作製していた。これは培養や感受性試験を含めて引き続き標準化活動が期待される領域である。また、結核菌の検出感度を増すために培養や新しい塗抹法の実施の拡大が図られつつあるが、コスト対利益や検査精度保証の問題が残されている。

翌11月2日にはポスター展示をはじめ一般の発表が行われ、午前中基礎研究のポスターディスカッションに発表を含めて参加した。今回我々はBCG-Tokyo株の安全性について、治療の面から検討した発表を

行った。HIV感染者や先天性の免疫不全患者においては、ワクチン目的で接種したBCGが全身感染を引き起こす場合があり、治療が必要となることがある。ある種のBCGワクチン株でイソニアジド耐性が報告されたことから、BCG-Tokyo株の主要抗結核薬に対する感受性を測定したものである。結果としてイソニアジド、リファンピシン、エタンブトール及びストレプトマイシンに対してBCG-Tokyo株は感受性と考えられたことを報告した。同一のセッションでは、ノルウェーのグループが肺結核と肺外結核の患者から分離した結核菌について、トロピズム(細胞親和性)の違いを示すと思われる遺伝子マーカーに関する発表を行った。これは肺結核と肺外結核を臓器への結核菌の親和性の違いから説明しようとするもので、興味深いものであった。結果としてトランスメンブレン蛋白を含むいくつかの機能蛋白の違いが認められていたが、肺細胞への親和性を失うことによって肺外結核となるのか、それとも肺外臓器への親和性が高いことによって肺外結核となるのかは不明とのことであった。

二日目の午後には、今回の学会テーマとも関連する「結核検査室の人材育成」に関するシンポジウムに座長として参加した。ここでは主にサハラ砂漠以南のアフリカ地域における結核検査室の人材不足について、ジンバブエ、マラウイ、ウガンダ等の実例を踏まえてテーマが検討された。これらの地域では1990年代からHIVの流行に伴って結核患者数が急増したことから、検査件数も増加しており、特に対応が遅れている。まず何故検査室の人材確保・育成が遅れているのかが示されたが、その主な理由として①National TB Programme(NTP)と検査システムの連携不足、②人材の海外や民間への流出、③トレーニング施設不足、④安い給料、⑤検査室の代表が不適切であること、⑥低いモチベーションなどがあることが、複数の演者から報告された。例えばマラウイでは検査室ポストの40%が空席であり、多くの人材流出(Brain-Drain)も認められている。これらに対して、いくつかの解決策が示され、まず検査室とNTPとの連携に関して、NTPがプログラムを作成する段階で検査室からも代表を参加させ、実情を反映したプログラムを作るべきであるという意見があった。これはグローバルファンドに対する予算申請を意識したもので、検査技師育成の十分な予



ポスター展示



パレ・デ・コングレ・ド・パリ会議場

算確保のためにグローバルファンドを活用すべきであるというものである。このためには日頃からNTPと検査システムの連携が必要であり、共同ワークショップ等を通じたアクションプランの作成などが具体的方法となる。例えば、既に世界保健機関(WHO)西太平洋地域では2002年より共同でワークショップを開催し、NTPにおける結核検査室の役割に関する認識は高いと思われる。トレーニング施設(専門学校等を含む)についても、グローバルファンドを活用する方法が示された。

不足している人員を確保するひとつの手段として、他国から技術者を採用するという案も示された。これは人的医療資源が先進国に集中し、不均等に分布していることから考えられたものと思われるが、給与格差等の問題を解決するのは容易ではないであろう。また、ジンバブエやマラウイでは検査技師のほとんどが男性であるので、女性技師を増やすことも案として示された。さらに検査室の代表が必ずしも検査技師や微生物学の専門家でないため、意見がNTPレベルに反映されない、あるいは予算があっても正しく使われない等の意見もあった。

同一セッションでは結核研究所の藤木研究員による培養検査に関する発表も行われたが、複数の途上国の検査室で行われている培養検査では一般に雑菌汚染率が高く、現在WHOが急速に拡大しようとしている培養検査に対して、段階的で確実な基礎技術の確立が必須であることを示していた。検査室機能がNTPにおいて重要視される様になったのは最近のことであり、長く人材育成を怠ったことが現状に影響している。トレーニングプログラムも短期的なものではなく、ある程度遠い将来を考えて策定実施する必要が有ることを示したシンポジウムであった。

もうひとつ挙げておきたいのは、二次抗結核薬の感受性検査に関するシンポジウムである。これは最終日の午後で開催され、Supra-national Reference Laboratory(SRL)関係者が多く参加していた。具体的には鶏卵固型培地(レーベンシュタイン・イエン

セン培地)、人工寒天培地(ミドルブルック7H10培地)およびBACTEC MGIT 960による二次薬感受性検査の標準化実験の報告である。これは二次薬の感受性検査の際、薬剤標準濃度がまちまちであることを統一しようとする試みであり、カプレオマイシン、サイクロセリン、エチオナミド、カナマイシン、パラアミノサリチル酸及びオフロキサシン(日本では未承認)について実施された。方法としては、抗結核薬による治療を受けたことがない患者から分離された結核菌群(Probable Susceptible:PS)と当該薬剤を含む6カ月以上の治療を受けた患者から分離された結核菌群(Probable Resistant:PR)を世界中から収集し、対象菌群のそれぞれの薬剤に対する最小発育阻止濃度を測定して、累積百分率グラフを描き、それら二群(PRとPS)を最も効率的に区別できる(Discrimination Powerが最大である)ポイントを基準濃度とするものである。これによって示されたデータはカプレオマイシンとエチオナミドで40 $\mu$ g/ml、カナマイシンで20 $\mu$ g/ml、パラアミノサリチル酸で1.0 $\mu$ g/ml、オフロキサシンで3.0 $\mu$ g/mlであり、現行の基準とはやや異なるものもあった。特にサイクロセリンではDiscrimination Power最大となるポイントがなく、基準濃度は決められなかった。対象となる結核菌の選定方法に問題があることを指摘するコメントが多かったが、今後二次薬の感受性検査を世界的に統一したり、感受性検査の精度保証を行ったりする上では重要な研究であると思われる。

今回のIUATLD総会ではあまり新しい内容はなかったものの、結核対策への意識を新たにするには良い機会であった。次回(2007年)は南アフリカの観光地・ケープタウンで11月8~12日での開催が決まっており、学会のみならず地域的にも興味深いところである。日本からも数多く参加されることを期待する。



# IUATLDに参加して——その他の参加メンバーからもコメントが寄せられました!

## ■結核予防会の役割を確信(金子 洋)

初めてIUATLDの総会に出席して、多くを学ばせていただきました。世界各国から約2000人の研究者、行政官、結核団体代表、患者団体代表、NGO等が参加し、熱気に包まれた中で、国連のミレニアム開発目標、その具体化である新10ヵ年戦略を実現するために今後の結核研究、結核対策をどう進めていこうかが議論されました。厚生省国際課長の時、度々WHOの会議に政府代表として出席しましたが、今回の会議はWHOの会議に通じるものがあると強く感じました。その重要な会議で結核研究所、結核予防会が大きな存在感を示していました。私は秩父宮妃記念結核予防功労賞世界賞の贈呈を第一義的な役割として出席しました。シンポジウムや分科会の議長など結核研究所のスタッフが重要な役割を担っていました。石川結核研究所長は、会場の所々で多くの元研修生に囲まれ尊敬を集めていました。会議には結核研究所で国際研修を受けた方々も多く参加しており、同窓会パーティーがにぎやかに開かれました。元研修生の方々は、いまや国を代表する重要な立場で来ていました。また、CDCやWHOの講師の方々も参加されました。結核研究所、結核予防会には世界に強力なネットワークがあることに驚嘆しました。今後の国際協力の発展に大きく資するでしょう。感動を覚えたのは、カンボジアの杉山医師など、途上国の現場に派遣されている結核予防会スタッフと会うことができたことです。パキスタンからは塚本医師のほかWHOの江上医師が乳飲み子を抱えながらたくましく参加していました。結核予防会が果たしてきた大きな役割を実感し、今後も国際協力を力強く推進する決意を新たにしています。

## ■明るくなった雰囲気(小野崎 郁史)

第一に困難の中での闘いに大きな希望が見え始め、会場の雰囲気が明るくなったことを感じました。塗抹陽性だけでなく「全ての結核患者に治療の恩恵を」、「多剤耐性結核にも適切な治療を」などの課題を実現していく方針が出され、治療期間を短縮する新薬やより簡易な新診断法などの数年内の登場が期待されていることが発表されました。現場の状況を十分に理解し患者・住民の声に耳を傾けた施策を進めて行くことが一層重要でしょう。

## ■エイズに似てきた国際会議(大菅 克知)

結核会議もエイズ会議に似てきたという感じです。1993年ベルリンの国際エイズ会議に出席した私は、基礎研究の発表会場にだれだれで来たエイズ人権活動家団体の行動に度肝を抜かれました。その後、欧米の活動家達の圧力によって、エイズ治療薬の価格が下がり、アフリカで貧困層にもエイズ治療が可能になりました。アドボカシーとロビーイングが公衆衛生にとって如何に大切かが示されたわけです。今年4月に始まる南アフリカの“XDR結核”事件については、米国CDCの結核対策部長によるWHO作業部会での“予告編”に始まり、本会議の特別セッションでも取り上げられました。カストロ博士の“ニュー

ヨークのデジャヴュ”という表現が印象的でした。液体培地などの米国で開発された新技術の途上国への投入、新薬の開発の加速が示唆されています。このうねりを反映してか、結核診断の新たな開発の作業部会は非常に活気付けていました。

## ■新しい診断法(伊藤 邦彦)

QFT-Gold/T-SPOT Tbのワークショップが特に印象的でした。多くの参加者があり、世界的な関心の高さを伺わせました。Peter Andersenの講演では、BCGに無く結核菌にはあつてしかも抗原性が高く特異度も高い抗原を探し求めた結果、QFT-Gold IT (in tube)に使用されている3つの抗原に辿り着いたという内容でした。同様な抗原が他にもいくつかあるのだろうと想像をしていたがそうでもないようです。実際の使用に関してはやはり感度と特異度に関心が集中しており、QFT-Gold ITを使用して現在世界中でいくつかの大きなコホート研究が進行中とのことです。

## ■人工痰の発表をして(山田 博之)

一昨年(2004年)から連続で参加し、人工痰に関するポスター発表を行い、今年(2006年)8月に内容をまとめた論文がIJTLDに掲載されました。学会場でS.J.Kim先生から声をかけていただき、また「結核検査室の人材育成」のセッションでは藤木、御手洗両先生がそれぞれ演者と座長を務められ、光栄に思いました。他から私たちの人工痰に続く新規人工痰の発表は見当たりませんでした。塗抹検査だけでなく培養にも応用可能な第二世代人工痰の開発を急ぎたいと考えています。

## ■技術中心主義?(カンボジア結核対策プロジェクト 杉山 達朗)

2年前に参加した会議では、結核とエイズ問題などヒューマニティが前面に出て直接語りかけてくるような演題が多かったように思います。今回はXDRや診断方法など新たな問題、テクノロジーを主題としたものが脚光を浴びていました。全世界で結核対策が進み、エイズ治療ARTが広く利用可能になったのもかなり影響しているのかもしれない。その分、「受益者は結核患者であり、そのための結核対策である」という焦点が多少ぼやけた感じがしました。

## ■新抗結核薬を取り巻く状況(土井 教生)

IUATLDと同時期にパリで開催されたGATB (TB-Alliance) Stakeholder Meeting, Stop TB Partnership Working Groupの会議で注目を集めたのは、化学療法の治療経過の定量的モニタリングを可能にするバイオマーカー候補物質が見出されたという報告だった。新抗結核薬の候補化合物PA-824, OPC-67683, MFLX, GFLX, R207910, SQ109, LL-3858の経過報告ではR207910とリファンピシンが併用不可という発表が波紋を呼んだが、候補化合物は何れも順調に或は無難に臨床治験を経過しつつある。