



2011年世界保健デーのテーマ薬剤耐性の脅威のバナー。薬剤耐性微生物の脅威の原因となる6つの主因(本文参照)をターゲットとする取り組みを推進するためのイメージとなっている

多剤耐性結核の制圧のために

WHOインターン 檜野 亘
WHOストップ結核部 小野崎 郁史



Wataru KASHINO

1980年、新潟県上越市出身。
2007年、徳島大学医学部卒。札幌・手稲深仁会病院、総合内科コースで初期研修後、2011年、タイ・マヒドン大学で臨床熱帯医学修士課程を修了。同年8月よりWHO本部結核対策部インターン。



Ikushi ONOZAKI

1958年 さいたま市生まれ。
1984年 千葉大学医学部卒。
1997年 ポストン大学修士課程修了。
2007年12月よりWHO本部結核対策部(新薬・新診断技術・ワクチンなどの途上国への迅速な普及を目指すRetooling タスクフォースを担当後、結核有病率・実態調査の世界的な実施のためのタスクフォースのリーダー。)
千葉大学付属病院、千葉市立海浜病院などで内科、呼吸器科、麻酔科で研修。1990年からのネパール結核対策プロジェクトを皮切りに結核予防会、JICA、WHOを通じ、アジアを中心に各国の結核対策に従事。1999年より2003年カンボジア結核対策プロジェクトのチーフアドバイザー。ネパールでの短期化学療法の普及。カンボジアではDOTSの拡大やHIV合併結核医療などで、オペレーショナル研究・パイロット調査から実際の普及・実施に至るまでのプロセスを指揮(国際的にも高く評価される成果をあげた)。国内で結核予防会千葉県支部診療部長、厚生省成田空港検疫所検疫課長、結核研究所国際協力部長等を経て、WHO本部に。

人類の歴史は感染症との闘いの歴史でもある。多大な犠牲を払いながらも、我々人類は、抗生物質という強力な武器を発見・発明し、その後の更なる開発により数多くの命が救われてきた。しかしながら、現在、私達はこの貴重な武器を失う瀬戸際に立たされている。世界とわが国の実情を踏まえながら、世界保健デーと2011年のテーマについて概説するとともに、結核医療・対策に働く者の立場から多剤耐性結核の現状を紹介する。

1. 世界保健デー World Health Day

世界保健デーは、1948年4月7日に世界保健機関 World Health Organization (以下WHO) が設立されたことを記念し、1949年に制定された国際デーである。例年、特に重要な健康テーマが選ばれ、全ての人

にその意義を知ってもらい、健康と福祉の増進を目指すイベントの開催が呼びかけられている。2011年のテーマは、薬剤耐性ととの戦いであった。

2. 世界の薬剤耐性菌の実情

薬剤耐性 Antimicrobial Resistance (以下AMR) とは、バクテリア(細菌)・ウィルス・カビ(真菌)・寄生虫といった微生物に対し、これまで治療効果があった抗菌薬が、効力を失うことを指す。AMRは、以前から問題とされてきているが、近年、特にその重要性を増している。今、なぜ、このテーマが取り上げられ、私達がこの問題に対して目を向ける必要があるのだろうか。WHOは、AMRが人類に及ぼす大きな影響として、以下の6つの要因を挙げている。

- 1) AMRは感染症を難治化・重症化させ、死亡率を上昇させる；薬剤耐性菌に対し、標準的な抗菌薬での治療が困難となった結果、治療期間が長期化・重症化し、死亡リスクが高まる。
- 2) AMRは感染症のコントロールを難しくする；感染が長期化することにより、周囲の人々への耐性菌の感染を広げる。
- 3) AMRは現代社会を、感染症によって数多くの命が奪われていた抗生剤のなかった時代へ逆戻りさせてしまう可能性がある。
- 4) AMRは医療費を増大させる；治療が長期化したり、標準的な薬剤が使用できなくなるにより概して高価な代替薬を使用する必要が出てくるため、患者個人・家族・社会全体の医療コストが増加する。
- 5) AMRは医学の進歩の恩恵を損う；臓器移植、がんの化学療法、大手術後のような免疫が低下した患者が、耐性菌に感染することで、それら先進医学的治療の成功はおぼつかなくなる。
- 6) AMRは健康の安全保障を複雑化し、貿易や経済にもダメージを与える；国際貿易や、海外旅行の発達、グローバルライゼーションにより、耐性化した微生物が遠く離れた国や大陸へと数時間で素早く移動するようになった。

以上の事柄から理解できることは、私達が目の前にあるAMRに対する対策を行わなければ、私達自身が多大な害を被ると同時に、地球上の他の地域に住む人々

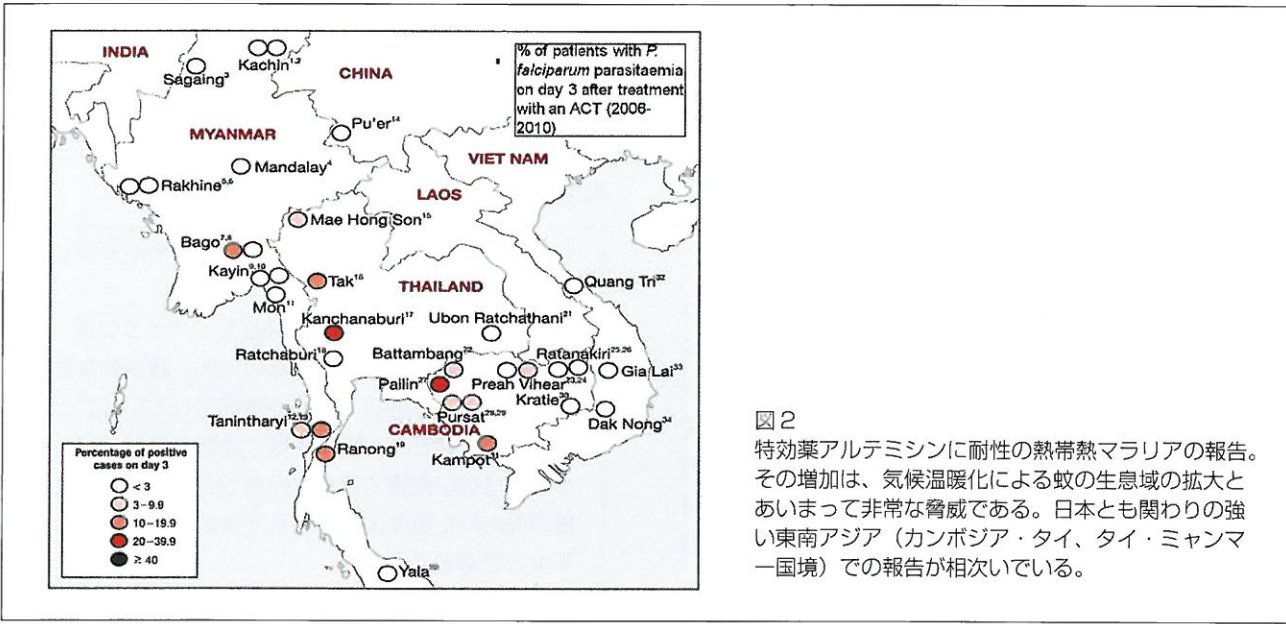


図2 特効薬アルテミシンに耐性の熱帯熱マラリアの報告。その増加は、気候温暖化による蚊の生息域の拡大とあいまって非常に脅威である。日本とも関わりの強い東南アジア（カンボジア・タイ、タイ・ミャンマー国境）での報告が相次いでいる。

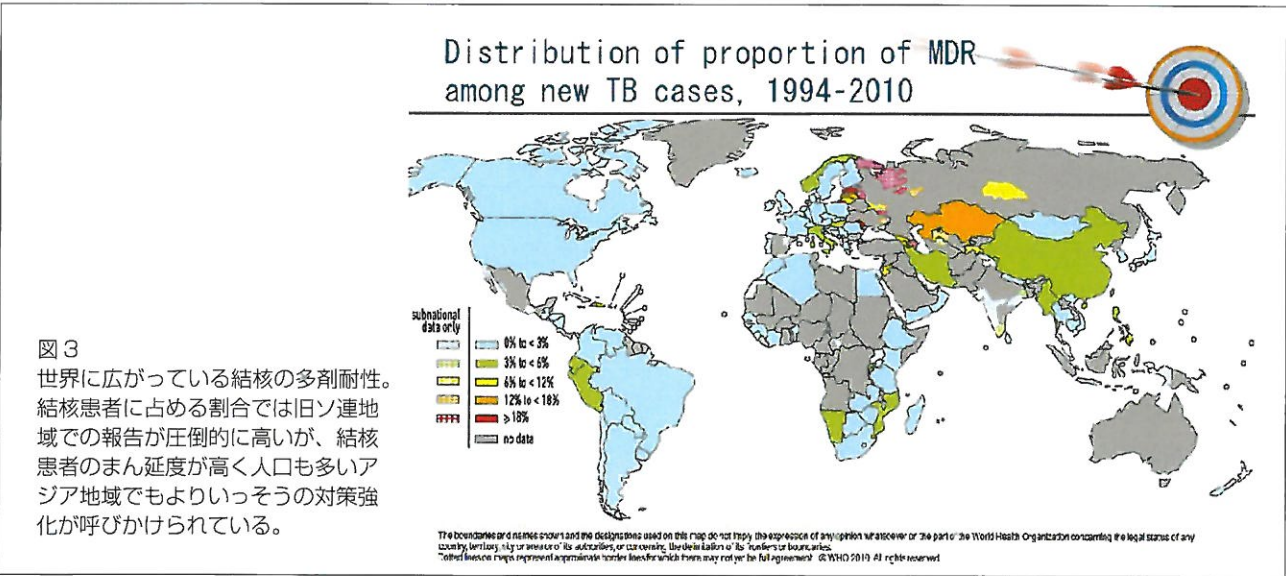


図3 世界に広がっている結核の多剤耐性。結核患者に占める割合では旧ソ連地域での報告が圧倒的に高いが、結核患者のまん延度が高く人口も多いアジア地域でもよりいっそうの対策強化が呼びかけられている。

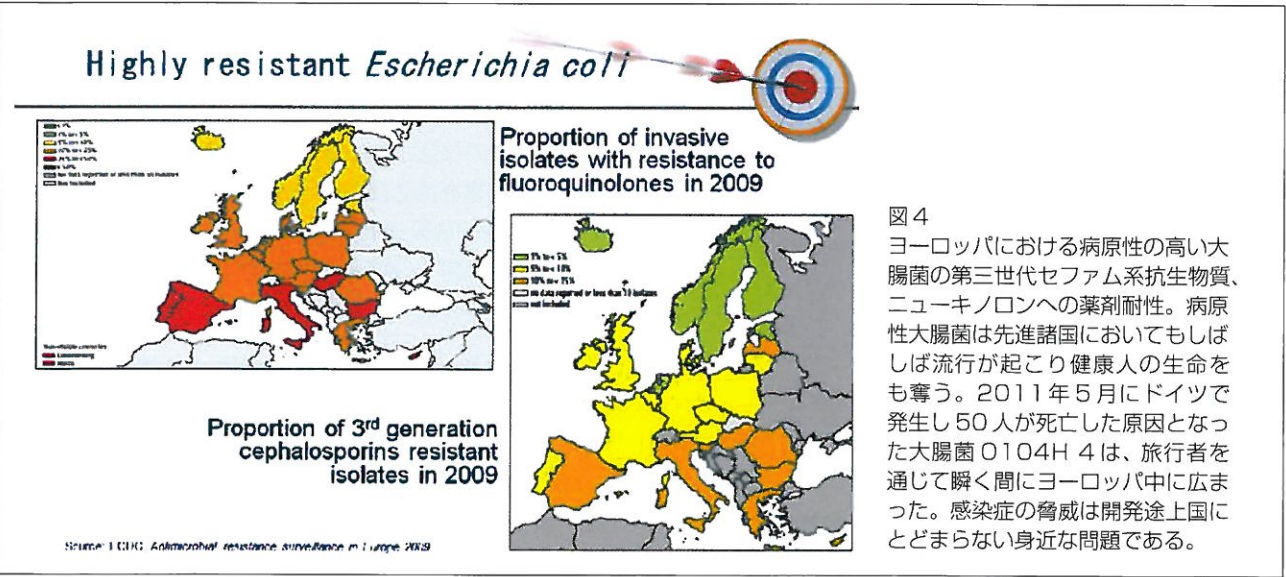


図4 ヨーロッパにおける病原性の高い大腸菌の第三代セファム系抗生物質、ニューキノロンへの薬剤耐性。病原性大腸菌は先進諸国においてもしばしば流行が起こり健康人の生命をも奪う。2011年5月にドイツで発生し50人が死亡した原因となった大腸菌O104H4は、旅行者を通じて瞬く間にヨーロッパ中に広まった。感染症の脅威は開発途上国にとどまらない身近な問題である。

をも危険に晒す可能性がある、まさにグローバルヘルスの問題だということである。従って、AMRは我々が世界の人々の健康と安全を守るために、国や組織の垣根を越え、共に向き合わなければならない喫緊の課題だといえる。

3. 世界とわが国における AMR の事例

多剤耐性結核については後述するが、結核と同様に年間百万人以上の生命を奪うマラリアの薬剤耐性化は、気候の温暖化による媒介蚊の生息域の拡大とあいまって非常な脅威となる。とくに東南アジアでは、感染すると重症化しやすい熱帯熱マラリアに対し、その即効性と効果の高さから特効薬的な存在であったアルテミシニンに対する耐性が出現し始めており、それに続く新薬開発の必要性が強く叫ばれている。

人免疫不全ウイルス（HIV）によるエイズに対しては、近年、世界的な努力により、途上国においても抗 HIV 薬を使用できる環境が急速に整ってきた。しかし、治療の普及に伴い、薬剤耐性の出現・増加が懸念されており薬剤耐性をモニタリングするための調査が実施されている。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）や、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）など高度耐性菌による病院内感染の数が、世界中で急速に増加しており、しばしば致死的な感染症となっている。病気を治すための病院が危険な場所になりかねない。

また大腸菌・肺炎桿菌・エンテロバクター属などいくつかの腸内細菌では、ほぼ全ての抗生剤の効力を無効とする酵素 NDM-1（New Delhi metallo-beta-lactamase-1）の産生遺伝子を保持した株の出現が問題となっており、このような新たなメカニズムによる多剤耐性化が進んでいる。

わが国においても、これら薬剤耐性菌の出現・増加は、より深刻な問題となりつつある。近年の事例を挙げると、前述の NDM-1 酵素産生遺伝子を持つ多剤耐性菌は、これまでに国内ですでに 3 例報告されている。また、2011 年 4 月には佐賀県において治療困難な超多剤耐性結核 XDR-TB の集団感染が起こっている。また、全国の複数の病院では、MRSA や VRE よりもさらに広域に薬剤耐性を獲得した多剤耐性緑膿菌（MDRP）の集団感染が起こった報告などがある。

4. AMR が生み出され、蔓延する 6 つの原因

それでは、いったいどのような要因が、この多剤耐性菌が出現と蔓延を促進しているのだろうか。まず、よく知られた事実として、医薬品の不適正使用が挙げられる。具体的には、医療従事者による不必要な抗生物質の乱用

や、必要量に満たない用量での治療（処方量が足りない、あるいは医薬品そのものの質の問題など）、患者がきちんと決められた期間の内服を怠ることなどがある。WHO は、AMR が増加している原因として、6 つの要因を挙げている。

- 1) AMR に対し、各国の包括的な対策が欠如していること。
- 2) 検査体制の不足不備、感染症サーベイランス（調査監視）の脆弱性による情報の欠如、経済的な理由などにより、不適切な治療が選択されていること。
- 3) 抗生物質の不必要な使用（過剰使用）、または、十分ではない用量で治療を行なうこと（過少使用）。質の保たれた医薬品を安定して供給するシステムが不十分であること。
- 4) 畜産業において、疾病予防や成長促進のために、不必要に抗生物質を使用すること。
- 5) 病院やコミュニティにおいて、感染症制御、予防のための実践が不十分であること。
- 6) 新薬や新たな診断法、ワクチンのための研究・開発が不十分であること。

以上より AMR は、様々な要因が絡み合う複雑な問題なのだということが理解できる。

5. AMR と戦うために、私達ができること

- WHO と世界の対応 -

2011 年の世界保健デーにおいて、WHO は、AMR の問題と戦うための責任を持った行動を全世界に呼びかけた。具体的な行動指針として、6 つの点からなる総合的政策を提唱している。

- 1) 市民社会の参加による透明性のある包括的な国家計画とその予算化
- 2) サーベイランス（調査監視）体制と診断検査機能の強化
- 3) 品質の保証された基本薬剤の不足なき供給
- 4) 畜産業を含めた薬剤の適切な使用とその法的な規制、適切な医療の促進
- 5) 医療機関での感染予防制御の実施
- 6) 新たな技術の開発の推進

グローバルイゼーションによって、世界は急速な勢いで繋がり、どこへでも手軽に短時間で移動することが可能となった。しかし、その恩恵は同時に、世界的な AMR の隆盛をもたらしている。AMR は社会構造の変化により出現した新たな問題という見方もできる。人類に突きつけられた大きな課題だが、世界の健康と安全の

ために、また、私達の後の世代のために、新しい時代の大きな難題の解決に向けて、世界中で人々が手を取り合い、共に立ち向かっていくことが求められている。

6. 多剤耐性結核とその対策

この9月にはヨーロッパでの多剤耐性結核 (MDRTB) の流行が報じられ日本でも若干の関心と呼んだ。多剤耐性結核とは、結核薬物治療 (化学療法) での主要薬剤であるリファンピシンとヒドラジニドの両方に耐性の結核をいう。多剤耐性結核になると通常6カ月で済む結核の治療期間が2年以上に及ぶことになるだけでなく、副作用も多くまた高額な薬剤の組み合わせを余儀なくされる。薬剤の耐性を正確に知るには高度なラボにおける試験が必要なため患者数を正確に把握することは困難であるが、WHOは現在世界には65万人程度の多剤耐性結核患者がいると推測している。結核菌がさらに他の薬にまで耐性を獲得した超耐性結核 (XDRTB) の報告も相次いでおり、昨年末までに日本を含む68カ国・地域より患者が報告されている。結核は患者が咳やくしゃみをして飛び散ったあと空気中に漂う菌を呼吸により吸い込むことにより感染するため、混雑する公共交通機関や医療施設などでの感染リスクも軽視できずその拡大は公衆衛生上の脅威となる。結核患者中の多剤耐性菌の割合の高さでは旧ソ連を中心とする東欧諸国が、またいったん流行した際に急速に死に至るということでアフリカでのエイズ合併耐性結核への関心が高いが、結核患者の絶対数では日本の周辺国であるアジアが群を抜いており、結核薬が市中の薬局で処方箋なしに手に入ってしまうような現状や人口密度の高さからもアジアでの多剤耐性結核まん延のリスクは高い。

前世紀にはこれらの多剤耐性結核のほとんどは不十分な治療や不規則な服薬のなれの果えと考えられていた。多くの開発途上国では高額となる治療費の捻出は困難であり、一般の結核薬以上の薬剤が手に入りにくいことや薬剤耐性検査が普及していないことから患者は慢性結核として見捨てられていたと言っても過言ではない。ところが近年毎日の服薬の直接監視を含む結核対策の包括的パッケージであるDOTSの普及により多くの地域で結核の検査、治療、サーベイランス体制が整って来ると、多剤耐性結核は決して不規則治療や治療に非協力的な態度による治療失敗のなれの果えではなく、むしろ多剤耐性結核そのものの伝播が社会で起こっており、一度も治療を受けていないのに耐性結核にかかってしまっている患者の方が多岐ともわかってきた。ふだんからきちんとした服薬支援を行い通常の薬の効く結核患者を確実に治し耐性菌を作らないことがその予防として最も肝心では

あるが、同時に多剤耐性菌に罹ってしまった患者を放置せずに治すことも人道的な意義だけでなくその流行拡大防止の観点からも大切である。国際社会は2000年台後半になってようやく本格的に多剤耐性結核との戦いに挑む決意を固め、新型インフルエンザ拡大の最中に開催された2009年のWHO総会では、多剤耐性結核対策に各国が立ち向かうことが決議されている。多剤耐性結核であるかをいち早く知ることは、病気が重症化する前の適切な治療や周囲への感染予防につながる。空調など大がかりな設備を備えた細菌培養検査室の普及や技術的に高度な検査を実施する技師の確保が困難な開発途上国では、分子生物学の技術を利用した簡易迅速検査の普及が先進国以上に待たれている。また結核の治療には少なくとも3つの異なった有効な薬剤の組み合わせが望ましいことから新薬の開発も切望されている。またせっかくきちんと薬を服用してもその薬の品質に問題があれば元も子もない。成分はきちんとしていても硬すぎて患者のお腹の中で溶けない薬というのも笑い話ではない。結核対策では、日本には世界に類をみない速度で結核の発生を低下させた経験の蓄積がある。診断面でも薬剤の開発でも優れた技術を持つ日本の国際貢献への期待が大きい分野でもある。産学、政府が協力・協調した貢献が望まれる。

参照

WHOのホームページは<http://www.who.int/en/>です。
Global Tuberculosis Control 2011は
http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.htmlをご覧ください。



エチオピアにおける結核の疫学調査の現場より。WHOやグローバルファンドの協力でアフリカでは50年ぶりとなる国家レベルでの本格的疫学調査がエチオピアで完了した。家庭訪問、聞き取り調査、胸部レントゲン写真による疑い者の発見と病状評価、喀痰検体の首都アジスアベバの中央検査センターへの送付がフィールドでの主な活動である。培養・薬剤耐性を含む診断検査の普及が望まれる。(右下写真の中央が筆者)