

厚生科学研究研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

再興感染症としての結核対策確立のための研究

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森 亨

平成 13 (2001) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書	
再興感染症としての結核対策確立のための研究	1
森 亨	
資料：日本の結核対策に関する合同レビュー報告	13
II. 分担研究報告書	
1. 国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に 対する標準治療作製	41
森 隆	
2. 社会経済弱者における結核対策の強化に関する研究	48
高島毛 敏雄	
3. 社会経済弱者における結核対策の強化に関する研究	60
(その2) 大都市の結核患者の治療支援に関する研究	60
桜山 豊夫	
4. 患者発見の向上に関する研究	74
吉山 崇	
5. 結核治療の向上に関する研究	77
山岸 文雄	
資料1) 日本の治療成績に関する研究	85
山下 武子	
2) 標準的国立療養所における喀痰菌陽性初回治療患者における 結核治療の現状	99
佐々木 結花	
3) 国立療養所東京病院における喀痰菌陽性初回治療の成績	108
川辺 芳子	
4) 当センターにおけるH9年の結核治療成績	114
豊田 恵美子	
5) 結核患者のアメニティー/QOLに関する研究	118
豊田 恵美子	
6) 結核患者の入院環境・入院生活に関する研究	122
山岸 文雄	

7) 治療終了後の管理検診の評価に関する研究	129
犬塚 君雄	
6. 結核患者管理制度・発生動向調査事業に関する研究	135
山下 武子	
資料：平成12年度療研研究報告書	139
7. BCG接種の精度管理に関する研究	186
高松 勇	
資料1) BCG接種副反応モニタリングシステムの確立に関する調査	190
関本 美穂, 林 敬次, 山本 英彦, 入江 紀夫, 森 国悦, 伊集院 真知子	
2) 集団感染事例の中での小児結核発病の実態に関する調査	194
豊田 誠	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	197
IV. 研究成果の刊行物・別冊	199

I 総括研究報告書

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
総括研究報告書

再興感染症としての結核対策確立のための研究

主任研究者 森 亨 結核予防会結核研究所所長

研究要旨

近い将来の結核対策計画の抜本的な改定を想定してその基礎となる所見を得るための総合的な研究である。結核問題とその対策を包括的にとらえ、以下のような6分担課題に分けて実施した。①社会経済弱者における結核対策の強化に関する研究：大都市を中心として増加中の社会経済弱者患者の治療成績は非常に悪かったが、DOTSが一定の成果を取めることが明らかにされた。またこれらの患者からの感染を疫学的に明らかにするための分子疫学的観察を開始した。②患者発の向上に関する研究：社会経済的ハイリスク集団に対する健康診断は一般定期検診に比し非常に対経費効果的であることを明らかにした。③結核治療の向上に関する研究：日本の結核の治療成績は必ずしもよくなく、標準外の治療が少なくない。施設も隔離・入院施設としては設備・体制が十分とは言いがたい。また治療終了後の管理検診についてはその必要性が小さい。④結核患者管理制度・発生動向調査事業の今後のあり方に関する研究：上記と同様に全国の結核専門施設における治療の実態から、治療成績はやはり意外に不良である(死亡・治療脱落がかなり多い)。PZA使用・長期治療など世界的標準にもとる治療も多い。上と同じ結核施設で検査した薬剤感受性検査の精度は一部でかなり問題がある。治療の向上のためにも、病原体サーベイランスの精度向上のためにも体系的な精度管理の導入が必要と思われた。⑤BCG接種の精度管理に関する研究：BCG接種の副反応は接種の利益のわりに多くなっていることが知られた。大半は軽微なものであるが、皮膚結核・骨病変など中等～重度のものも皆無ではない。⑥国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した剤耐性結核に対する標準治療方式の確立に関する研究：このネットワーク施設群では188例と多数の多剤耐性結核症例の診療を打っており、多くが治療管理の不備が原因であることが明らかになった。RFP耐性に関して結核菌 *rpo B* 遺伝子アミノ酸変異を検出し、この耐性の早期診断の可能性を明らかにした。多剤耐性結核患者ではリンパ球 *granulysin* 蛋白異常による免疫機能低下のあることが遺伝子レベルで知られた。治療については1本では未だ未承認のニューキノロン剤 *Ofloxacin* が多剤耐性結核治療剤として有望であることを明らかにした。

分担研究者

森 隆	国立療養所近畿中央病院 院長
高島毛敏雄	大阪大学医学部 講師
吉山 崇	結核予防会結核研究所疫学 研究部疫学科 科長
山岸 文雄	国立療養所千葉東病院 副 院長
山下 武子	結核予防会結核研究所対策 支援部 部長
高松 勇	大阪府立羽曳野病院 小児 科医長

A. 研究目的

本研究は結核緊急事態宣言を受けて日本の21世紀前半に向けて施行されるべき結核対策計画の立案の基礎となる所見を得るための総合的な研究である。結核問題の現状と近未来に想定される状況、それに対するあらたな対策の立案の必要性に応じて以下のような目的を持った6分担課題に分けて実施した。

①社会経済弱者における結核対策の強化に関する研究：ホームレス結核患者においてみられる大都市を中心とした社会経済弱者の結核問題の動向とその治療等の問題を明らかにし、DOTSの導入普及について検討する。これらの患者の他への感染の影響を分子疫学的に明らかにする。②患者発見の工場に関する研究：社会経済的ハイリスク集団に対する健康診断について、一般の定期検診に比した場合の効果、とくに対経費効果を評価する。サイトカインを応用した結核感染診断の可能性について予備的に検討する、③結核治療の向上に関する研究：研究協力者の属する有名施設における結核の治療成績や内容を評価する。ほかに隔離・入院の施設としてのアメニティ

などについても検討する。外来治療についても成績を評価し改善の方途をさぐる。④結核患者管理制度・発生動向調査事業の今後のあり方に関する研究：上記と同様に全国の結核専門施設における治療の実態を調べる。上と同じ結核施設で検査した菌株を結核研究所で検査した成績と比較して薬剤感受性検査の精度を検討する。⑤BCG接種の精度管理に関する研究：BCG接種の効果の分析のうち今年度はその負の側面である副反応について、発生頻度の動きやその内容等を、文献調査を中心に明らかにする。⑥国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する標準治療方式の確立に関する研究：多剤耐性結核および同様に難治の抗酸菌症であるMAC症についてその頻度・治療成績・関連要因、可能な治療方法を明らかにし、さらに菌の側、患者の側について診断方法などを追求する。

B. 研究方法

さしせまっている結核対策の全面的見直しに向けた基礎資料づくりという目的から、結核対策にかかる研究者をできるだけ広い分野から求めて班を構成した。分担研究者・研究協力者の所属は、研究機関、大学、国公立病院・療養所・保健所・自治体にわたり、職種も臨床、基礎、行政と多様である。また本研究はヒューマンサイエンス振興財団による「新興・再興感染症研究推進事業」の助成を受けて外国人専門家チームと研究者の合同レビューを実施することができたこれにより研究で得られた所見を国際的な視野から批判してもらい、日本の今後の対策のあり方に貴重な助言を得ることができた（本総合研究報告「資料」に添付）。本年の研究方法は以下の通り。

①社会経済弱者における結核対策の強化：既に実施されているいくつかの大都市の対策担当者を含めたDOTSのプログラム評価、未実施地域におけるDOTS導入の可能性の検討、および分子疫学（大阪、神戸地区における問題地域の結核菌株の収集とそのRFLP分析）の分析。②患者発見の向上：全国自治体に対する質問か未調査およびモデル分析による社会経済リスク集団に対する検診の評価を行う、活動性結核および結核感染の血清診断に関する予備的研究。③結核治療の向上：いくつかの標準的結核施設における治療内容および成績の精密な観察（チャートレビュー）、入院患者のアメニティについての検討、某県内保健所における管理検診評価を行う。④結核患者管理制度・発生動向調査事業の今後のあり方：全国主要結核施設における結核患者の治療内容と治療成績の評価（質問紙調査）、および同施設の薬剤感受性検査の評価（結核研究所とのクロスマッチ）、都内のいくつかの保健所における外来治療の成績の評価など。⑤BCG接種の精度管理：文献調査を中心に日本のBCG接種の副反応に関する分析を行う。⑥国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する標準治療方式の確立：全国主要国立療養所における多剤耐性結核の頻度、背景要因の調査（チャートレビュー）、患者標本における免疫能など検討、長期生存症例の検討、キノロン剤の有効性の治験を行う。

C. 研究結果

①社会経済弱者における結核対策の強化に関する研究：ホームレス結核患者にみるように現在大都市を中心として社会経済弱者における結核が著明に増加していること、治療成績は非常に悪いことを明らかにし、これへ強

力な患者管理（DOTSの導入普及）が様々に試みられ、一定の成果を収めることが明らかにされた。またこれらの階層における患者発生が階層内部および一般人口に感染を通じた影響をどのように及ぼすかについて分子疫学的観察を開始した。②患者発見の向上に関する研究：社会経済的ハイリスク集団（外国人労働者、工事飯場、精神病院、路上生活者など）に対する健康診断体制の強化について、先進的にこれを実施している自治体の実績を分析し、この主の検診は一般の定期検診に比し非常に対経費効果的であることを明らかにした。③結核治療の向上に関する研究：日本の結核の治療成績は、全国の成績をみても、また研究協力者の属する有名施設においても必ずしもよくない。治療内容も標準外が少なくない。同時にそれらの病院も隔離・入院施設としては設備・体制が十分とは言い難い。また治療終了後の管理検診についてはその必要性が小さいと考えられた。④結核患者管理制度・発生動向調査事業の今後のあり方に関する研究：上記と同様に全国の結核専門施設における治療の実態を調べ、治療成績は死亡が多く、同時に治療脱落もかなり多いなど、楽観できないことが知られた。同時にPZAの不使用、基準を超えた長期治療が多いことなど世界的標準にもとる治療の多いことも問題である。上と同じ結核施設で検査した菌株を結核研究所で検査した成績と比較して薬剤感受性検査の精度を検討した。一部でかなり精度に問題のある検査が実施されていることが知られ、治療の向上のためにも、病原体サーベイランスの精度向上のためにも体系的な精度管理の導入が必要と思われた。⑤BCG接種の精度管理に関する研究：BCG接種効果の分析のうち今年度はその負の側面である副反応について検討した。調査対象とした1987年～

2000年の間に報告件数は増加し、その3/4は乳幼児でみられた。内容的には局所の強い変化やリンパ節腫大が大多数であるが、まれに皮膚結核様病変、骨髄炎を含む骨関節病変、多発性リンパ節炎・肝脾腫などもあった。播種性病変・致死例も1例あった。小児結核の少なくなった今日、今後はこの問題をより慎重にみていく必要がある。⑥国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する標準治療方式の確立に関する研究：このネットワーク施設群では188例と多数の多剤耐性結核症例の診療を行っており、その半数以上が既治療の不完全による耐性化が原因であることが明らかになった。そのなかには治癒の可能性のある症例もあることが知られた。年々増加中の肺非定型抗酸菌症の中でも難治性のMAC症が75%を占め、全国で年間5,000例弱が発生していると推計され、診断基準と治療処方をも早急に策定する必要がある。RFP耐性に関して結核菌 *rpo B* 遺伝子アミノ酸変異を検出し、この耐性の早期診断の可育自性を明らかにした。多剤耐性結核患者ではリンパ球granulysin蛋白異常による免疫機能低下のあることが遺伝子レベルで知られた。治療についてはニューキノロン剤Ofloxacinが多剤耐性結核治療剤として有望であることを明らかにした。

D. 考察

緊急事態宣言によって国として結核問題の動向に重大な関心が表明され、これに関連して結核緊急実態調査が実施されて、今後は結核対策を抜本的に見直す必要のあることがますます明らかになった。本研究の成果はまさにこの目的のために直接・間接に活用され、提供されるものと考えられる。①社会経済弱者における結核対策の強化に関する研究：

ホームレス結核患者対策およびその外延にあると考えられる一般の生活困窮者、社会的弱者の結核対策は今後の結核対策の焦点のひとつとなることは米国の例を見れば明らかである。本研究班の前身の研究班で行われた大都市ホームレスの研究は日本版21世紀型DOTS戦略の基礎知見を提供したが、現研究班はこれにもとづくDOTSの実践を批判的に研究しており、その知見はこの戦略の拡大に資するところは大きいであろう。②患者発見の向上に関する研究：低効率と放射線被曝に関して批判の多い一般定期検診に代わる積極的患者発見として接触者検診とならんで重要な社会経済リスク集団に対する検診について初めての全国的な分析となった。③結核治療の向上に関する研究：かつてに比すれば飛躍的に向上した日本の結核治療体制であるが、いまだに世界標準にもとめることは遺憾である。この所見は結核病床・外来治療・公費負担医療・保健所における診査制度、管理検診のあり方などに対して具体的かつ重大な警鐘としなければならない。④結核患者管理制度・発生動向調査事業の今後のあり方に関する研究：医療機関（主治医）と保健所の連携による患者管理の強化の必要が確認された。昨年厚生省から発表された「日本版21世紀DOTS戦略」を各地域に適合させた形で肉付けする上で有用な所見となろう。また薬剤感受性検査の精度管理に対しては民間検査所についてはなおさら体系的な精度管理を導入することが求められる。⑤BCG接種の精度管理に関する研究：BCG接種から期待される結核予防効果と副反応のバランスを考えさせる。とくに小学校、中学校での再接種の存廃を考えるにうえて重要である。⑥国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核に対する標準的治療方式の確立に関する研究：結核の入院

医療、とくに重症・難治例への系統的な対応の上で国立療養所とそのネットワークの役割は今後大きい、その効果的な運営の基礎となる知見が得られた。

E. 結論

日本の結核の発生が集中している社会経済リスク集団の患者発見、治療管理の向上の方策について具体的な知見が得られた。日本の結核治療はさまざまな点で未だに世界標準にもとる面があり、早急の改善が必要である。結核菌の薬剤耐性検査についてはその精度管理を体系的に導入する必要がある。BCG接種についてはその実施体制を考える上で今後は今まで以上に副反応について考慮する必要がある。多剤耐性結核の治療について高度専門医療機関のネットワークを適切に運用することが必要である。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

森 亨：わが国における結核の蔓延。臨床と研究 77(4)：668-672, 2000

森 亨：結核流行の変遷と問題点。日本内科学会雑誌 89(5)：834-840, 2000

森 亨：結核緊急事態宣言の背景とその後。感染・炎症・免疫 30(2)：157-159, 2000

成田友代・藤田利治・松本まり・中橋猛・森亨：東京・横浜地区における結核の接触者検診の実施状況とその関連要因。日本公衆衛生雑誌 47(3)：245-263, 2000

須田明・鈴木公典・志村昭光・中谷達廣・森亨・原間登之・種ロー恵・栗山喬之：高齢者における結核診断法の検討。ツベルクリン反

応二段階試験とインターフェロングammaアッセイ。結核 75(8)：511-516, 2000

Yamanaka K, Ishii M, Akashi T, Mori M, Iinuma Y, Ichiyama S, Mori T Severe disseminated BCG infection in an 8-year-old girl : Nagoya J Med Sci 63 (3-4) : 123-8, 2000

森 亨：BCG接種と新しい結核ワクチン。化学療法の領域 17 (増刊号)：132-136, 2001

森 亨：BCGワクチンのありかた。結核 76(4)：385-397, 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし

(資料)

日本の結核対策に関する合同レビュー

〔平成 12 年度新興・再興感染症研究推進事業〕

—外国人研究者招へい事業—

日本国国家結核対策合同評価（要約）

日本の結核対策に関する国際的な視野からの批判的総括（レビュー）が2001年1月15日から20日の6日間にわたり結核研究所で開催された。このレビューはWHOがしばらく前から行っている国家結核対策計画の向上のための戦略的なプロセスで、外国の専門家と国の責任者が合同で参加することによって、強い国の関与のもとで対策の具体的な向上を目指すというものである。厚生省厚生科学研究費新興再興感染症研究事業「再興感染症としての結核対策確立のための研究」班（主任研究者 森 亨）が、同研究推進事業（ヒューマンサイエンス振興財団）の助成を受けて開催したもので、実施に当たっては厚生省保健医療局結核感染症課、結核研究所、研究班分担研究者等の協力と参加を得た。

レビューの中心的な役割を担うレビューアーとしては以下の4氏を招聘した。（ ）にその人にとくに期待される役割などを述べた。Dr Lee B. Reichman（米国ニュージャージー大学国立結核センター、先進国で再興した結核問題への新たな取り組みの経験、その日本への適用可能性）、Dr Young-Pyo Hong（韓国大韓結核協会、世界と同様に日本国内事情に精通）、Dr Michael Forssbohm（ドイツ・ピースバーデン市衛生局、結核治療の方式が比較的日本に類似した国での行政経験）、Dr Jacob Kumaresan（世界保健機関 Stop TB Initiative 事務局、レビューの方法論に精通）。

また日本側レビューアーとしては結核研究所から石川副所長と森が加わった。また厚生労働省中谷課長もオブザーバーであるが積極的に討論に参加した。結核予防会本部から島尾顧問、青木会長もオブザーバーとして参加した。日本の状況の説明には結核研究所および研究班から以下の方々が参加した。以下討論項目と基本報告担当者を記す。

日本の結核対策の歩みと厚生労働省からみた展望（中谷）、保健システム（石川）、結核対策の概略と歴史（森）、サーベイランス（大森）、患者発見（吉山）、治療（国療千葉東病院佐々木・山岸）、患者管理・コホート分析（山下）、薬剤耐性（和田）、一次予防方策（森）、都市問題（大阪大学高島毛、練馬区桜台保健相談所成田）、全体進行（須知）。

また合間には実情視察として2班に分かれて以下のような施設を訪問し、訪問先で説明と関係者との討論の機会を持った。複十字病院結核病棟、国立国際医療センター結核病棟、指定医療機関（朝霞市新谷医院）、新宿保健所、朝霞保健所。

目 次

- ・ Joint Review of National TB Control Programme of Japan
- ・ 日本国国家結核対策合同評価（翻訳・注釈）
- ・ Annex [Plan of Operation, Agenda, List of Participants]
- ・ 関連図表

Joint Review of National TB Control Programme of Japan

15–20 January 2001, Kiyose, Japan

1. Introduction

In July 1999, the Ministry of Health and Welfare (recently the Ministry of Health, Labour and Welfare (MOHLW)) declared a state of emergency concerning tuberculosis (TB) in Japan. This was due to a sudden increase in the number of new cases of the disease in 1997 and subsequent years after a steady decline of incidence and infection during the previous 43 years. Such a resurgence of the disease, as was witnessed in the early 1990s in New York City, prompted an appropriate response from the Government of Japan. What was previously considered the “national disease” was steadily declining due to Government efforts in disease control measures and a general improvement in the standards of living in Japan during the postwar years. This response was timely since the World Health Organization (WHO) had declared TB a global emergency in 1993 and the Western Pacific Regional Committee of WHO made TB control the top priority for the Region in 1999. All Member States in the Region, including Japan, are committed to accelerate efforts to control TB to reach global targets by 2005* and to prevent the emergence of multidrug-resistant TB (MDR-TB).

A team of six external and national TB experts supported by researchers from the Research Institute of Tuberculosis (RIT), the research project “Tuberculosis as one of the emerging and re-emerging diseases” (Principal Investigator: T. Mori), academic and medical institutions in the country, and TB control personnel from a variety of levels of the system conducted an intense study on the epidemiology of the disease, policies related to disease control and the National TB Programme (NTP), and key factors influencing the current situation in Japan. The study included a review of the available data and trends, and visits and interviews with personnel in hospitals, Public Health Centres (PHCs), Community Health Clinics, General Practitioners, and patients. Details on the objectives of the review, agenda, list of institutions visited and list of participants can be found in Annex 1. Based on these observations and discussions with the various TB experts and health personnel in the country, the team made recommendations on the future direction, policy, and strategy for TB control in Japan.

The achievements of the NTP in Japan during the postwar years that resulted in a steady decline of TB are notable and deserve praise. The reversal of this trend prompted the Government to declare a state of emergency from TB and to take measures to review and revise current approaches to TB control. Today, an internationally approved intervention—the WHO-recommended TB control strategy (DOTS)—is available and successfully applied in over 120 countries. With the infrastructure and resources already available in the country, it is entirely possible to reverse the TB situation in Japan by

application of these interventions with virtually no additional costs.

In the past, the NTP of Japan brought about remarkable improvements in the TB situation. Introduction of change into any programme, however, brings resistance and/or pain, especially when the programme in question has once functioned very well. It is therefore very timely to drastically review the NTP and change policies, taking into account the present epidemiology, health services environment and, most importantly, new TB control interventions including DOTS. It is for this purpose that the review team submits the following set of recommendations to the Japanese authority for consideration.

2. TB Burden and Epidemiology

Approximately 20% of the population of Japan is infected with TB. In 1999, a total of 48,430 cases of TB were notified, a rate of nearly 40 per 100,000 population. One third of these cases were infectious TB cases, and the detection rate is more than 70% of the estimated number for the country. Regional variations in notifications are considerable—ranging from over 110 per 100,000 in Osaka City to 17 per 100,000 in Nagano prefecture. Analysis of trends by age groups over a 40-year period provides a striking feature in the epidemiology of the disease. The proportion of patients in the elderly age group (>70 years) increased from 15% in 1969 to just over 40% in 1999. This phenomenon will likely continue as the proportion of elderly persons in the population is projected to increase from the current 12% to 25% by 2050. Additionally, incidence is concentrated in specific risk groups of the population such as the homeless and foreign-born individuals from TB endemic countries. Systematic nationwide surveys on prevalence of drug resistance and HIV prevalence in TB patients are not routinely conducted. Available data on initial drug resistance indicate that MDR levels are 0.9% in 1997. The number of HIV-positive TB patients through voluntary reporting to RIT was 133 until 1999, one third in foreign-born individuals. While MDR-TB and HIV/TB are not serious problems today, it is important to implement an effective TB programme in order to address the changing epidemiological situation in the country, especially when these conditions may rise. Figures and tables are attached in Annex 2.

3. Health System and TB Services

The NTP is served by extremely diligent and experienced personnel, and supported by an excellent infrastructure of health services and generous funding. In analyzing the policies for TB control, however, the team recognized that the core of current national efforts and activities of the NTP is based on a TB Prevention Law passed in 1951. It is therefore a profound paradox that in an era of evidence-based science, medicine and health care, TB control activities are constrained by legislation and traditional practices introduced prior to the discovery of most major anti-TB drugs and all modern,

internationally accepted TB control strategies.

There is therefore a need for a forum of experts on TB and disease control to advise the Government on policies and strategic direction in Japan. Such a forum may be constituted as a sub-committee of the Health and Science Council or the National TB Council. The forum should be responsible for developing policies and strategy to address the TB emergency, and to advise the MOHLW.

Implementation of the approved policy and guidelines for TB control is by prefectural governments/metropolitan administrations under the oversight of the MOHLW. Since the TB epidemiology and cultural situation varies considerably between urban areas, prefectures, and local health districts, the policy may be suitably adapted. This is in line with Government policy on decentralization, with central government providing basic guidelines on policy. A strategic plan for TB control with the aim of reaching national targets needs to be developed by responsible authorities.

The management unit of TB control activities within a defined administrative area is the Public Health Centre (PHC). The functions of the PHC include convening the TB Advisory Committee periodically, investigation of contacts of TB patients, health education to TB patients and their family, organizing ambulatory DOT to ensure cure or completion of treatment, and monitoring and evaluating TB control based on surveillance. The role of the Public Health Nurse (PHN) is crucial for the functions of the PHC. TB advisory committees may oversee the activities conducted in each PHC and their functions should be defined. Allocation of sufficient human resources and adequate budget and authority to TB advisory committees is needed to support the enhanced functions in the strategic plan.

Recommendations

- *The National TB Council shall review the TB Control Act 1951 (under which the present NTP operates) and provide recommendations to the Minister to fundamentally revise this law to the 21st century with due regard to the evidence-based globally accepted policies and strategy for TB control.*
- *MOHLW shall empower the TB advisory committees of PHCs to ensure implementation of the revised law and Council's TB guidelines. The National TB Council shall restructure the function and design of the TB advisory committees accordingly.*
- *Central government shall support prefectural government in developing TB control plans based on targets and guidelines set by the National TB Council.*
- *Prefectural government shall have responsibility for planning TB control activities and ensuring implementation of TB activities at PHC level. They shall provide sufficient support to the PHC to ensure implementation of the plan.*

- *The PHC Director shall designate sufficient PHNs, based on workload, for the coordination and management of TB control activities for the catchment population. The PHN shall be given the authority and responsibility to organize treatment delivery mechanisms for each patient (patient centered care to ensure that the patient and family are well supported to complete treatment).*

4. NTP Activities (Strengths and Challenges)

a) Case-finding

Current policy is based on passive screening of symptomatics and random indiscriminate screening of various population groups by radiography (MMR). The effectiveness of such indiscriminate methods is questionable. In 1998, for example, the yield of TB from 25 million MMR was 0.009%. In order to interrupt the chain of transmission, focus must be placed on the detection of infectious cases of the disease, namely sputum smear positive individuals. The review team noted that while much effort was put on the detection of new cases of TB, no mechanisms are in place to ensure the quality of case detection.

Recommendations

- *Priority shall be given to the detection of infectious TB cases by sputum smear examination accompanied by systematic quality control. RIT shall be designated the national reference laboratory and shall establish and manage an appropriate quality control programme for TB bacteriology.*
- *Targeted screening of selected population groups (i.e. homeless persons, foreign-born individuals from high TB endemic countries, the elderly, contacts of infectious cases, inmates of correctional institutions, etc.) shall be introduced in place of indiscriminate screening.*

b) Treatment

Although standard treatment guidelines and regimens for the treatment of TB patients are available, in practice patients are placed on several treatment combinations and durations depending upon the medical officer and institution. Of the 290 TB patients treated in International Medical Centre of Japan (IMCJ), Tokyo, only 57% were placed on the preferred four-drug combination and all were treated for more than six months. Fixed dose combinations (FDCs) are not available in the country. Pyrazinamide is provided in powder formulation and in divided doses, which is contraindicated. All infectious TB patients are hospitalized by the enforcement of a 1951 law and discharged only on confirmation of negative sputum culture results. The average duration of stay per TB patient in 1999 was 109 days—an unnecessary, costly, and dangerous practice. It has been well documented since the 1950's that transmission of TB occurs before hospitalization of patients. Modern drugs now available for the

treatment of TB are highly effective in reducing bacterial loads quickly (two weeks) and virtually assuring inability to transmit infection to the community. Ambulatory care of even smear positive TB patients is thus safe and usually advantageous for the patient, family, and community. Directly observed therapy (DOT) and support to the patient/family for completion of the treatment regimen have recently been introduced in only a few institutions as pilot projects. Interviews with patients and personnel are very encouraging, and preliminary results are outstanding. A patient centered approach to provision of care needs to be encouraged with the aim of making TB treatment easier and simpler to suit each patient's needs. Introducing FDCs, for example, would make it possible to reduce the number of tablets to 8 from 15 per day (which is the current intake of an adult patient placed on a four-drug combination).

Recommendations

- *Use of standard TB treatment regimens (six months' short course regimen) as promulgated by National TB Council is mandatory unless specific exclusions are justifiably provided by treating physician. Dosage of anti-tuberculosis drugs shall be adjusted by body weight and age of patients.*
- *DOT is considered as the standard care. Place and mechanism of DOT shall be individually tailored with patients' convenience in mind. Hospitalization is required only if the patient's condition requires nursing care (i.e. critically ill, requiring intensive care, MDR-TB, or social factors such as homelessness). After successful six months' chemotherapy with negative sputum results, patients shall be invited to return only if they become symptomatic.*

c) Preventive Activities

BCG

Current coverage of primary BCG vaccination to infants is nearly 100%. Re-vaccination is given to negative tuberculin reactors for primary and junior high school entrants. In 1998, 2.5 million BCG vaccinations were given, of which 1.4 million were re-vaccinations to about 60% of primary school entrants and 30% of junior high school entrants. While evidence suggests protection against tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis in infancy and early childhood through BCG vaccination, there is no protective value in re-vaccination of schoolchildren and older age groups. BCG vaccination is not an appropriate intervention to reduce the incidence of source cases (mainly smear positive cases of pulmonary TB) and, as a consequence, no measure to reduce the risk of infection in the community. Experiences from other countries with a similar burden and age distribution of TB, for example Finland, suggest that stopping re-vaccination with BCG did not result in a measurable increase of TB incidence in the respective age groups.

Recommendations

- *BCG vaccination shall be continued in infants until TB incidence is reduced and the risk of infection in infancy and early childhood is lowered.*
- *Tuberculin pre-testing prior to BCG vaccination in infants shall be discontinued, unless a contact to a bacillary case of pulmonary TB is documented.*
- *Re-vaccination with BCG shall be discontinued and the National TB Council shall prepare a plan for phasing out vaccination and re-vaccination.*
- *BCG vaccination shall be given to unvaccinated persons with a risk of infection that is significantly above the average risk, if appropriate diagnosis and treatment is not available, e.g. health care workers having contact with MDR-TB cases, or individuals transferring to countries with high TB prevalence.*

Tuberculin testing and treatment of latent infection

Tuberculin testing is carried out prior to BCG vaccination as well as for identifying individuals for treatment of latent infection. A total of 1.8 million tests were conducted in 1999; traditionally measurement is based on the size of erythema. In situations with high BCG coverage, interpretation of tuberculin testing becomes difficult. Tuberculin testing shall be targeted at groups of persons having an enhanced risk of being infected with tubercle bacilli. It may be considered, as recommended by WHO, to measure the size of induration and not erythema.

Recommendation

- *Tuberculin testing and treatment of latent infection with tubercle bacilli shall be limited to persons with close contact to bacillary tuberculosis, health care workers, and HIV infected persons.*

d) Surveillance

Japan has carried out pioneering work in improving TB surveillance, especially in computer-assisted collection of a uniform set of characteristics for each TB patient. Information is derived from a variety of sources, such as the Notification Form and Case Card which are completed by personnel from clinics/hospitals and the PHCs. The link of patient information between hospitals and PHCs needs to be strengthened in order to monitor and evaluate patients during the treatment period and take appropriate action.

The current system can be further strengthened by standardizing case definitions, regularly reporting on treatment outcomes by cohorts of patients, and introducing a laboratory surveillance system to obtain data on bacteriologically positive cases, a pharmacy surveillance system to obtain data on TB prescriptions, and a surveillance system for drug resistance and HIV prevalence in TB patients.

Recommendations

- *Mandatory notification of laboratory and pharmacy data on detection and treatment of TB patients as well as mandatory notification of interruption of treatment and all final treatment outcome results by treating physicians shall be implemented by law.*
- *National TB Council shall prepare standard TB case definition, and develop and manage systematic surveillance of drug resistance and HIV/TB based on WHO/IUATLD guidelines.*

e) TB Training and Advocacy

Change in TB policies will require substantial inputs into the training and re-training of all medical personnel dealing with TB control. In addition, significant efforts will be needed to mobilize the community to benefit from the strengthened services and to sustain and increase political will and public opinion on TB. RIT is globally recognized as an international repository for TB control, research, and education. RIT supports and trains many global and domestic leaders in TB control internationally as well as throughout Japan. The team notes that RIT is poised to take on the challenge of preparing a strategic plan to train and bring awareness about the revised TB control policies to medical personnel, public opinion and decision-makers in the country.

Recommendations

- *RIT shall be responsible for planning and ensuring implementation of training and re-training of staff of PHC, and clinical and public health professionals as recommended in this review.*
- *MOHLW may consider collaboration with medical universities/academic institutions to introduce TB control in their curriculum.*
- *Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA) will embark on a campaign to create demand for effective TB services for the citizens of Japan.*
- *JATA, in collaboration with the Japanese Society for Tuberculosis, shall increase the effort to mobilize and sustain political will and public interest for TB control.*

f) Operational Research

Nationwide implementation of a number of the proposed recommendations requires relevant operational research studies aimed at making action-oriented recommendations to the programme implementers. Japan is universally recognized for its technical and scientific superiority. There are several competent organizations that may undertake such participatory action research, for example the National Institute of Public Health, National Institute of Health Administration, National Institute of Infectious Disease, Japanese Society for Tuberculosis, and RIT. The research agenda for TB needs to be defined. Potential areas for research include patient centered care and mechanisms of directly

observed therapy, social factors affecting special groups and possible interventions, economic benefits of implementing a new TB control strategy, and feasibility studies on FDCs. Research efforts require sufficient resources, and must be well-coordinated and linked to programme implementation.

Recommendation

- *MOHLW shall secure the budget to develop the agenda for TB research, and shall coordinate, fund, and contract research activities to various competent institutions.*

Conclusion

Japan has made tremendous strides in reducing TB notification rates more than ten-fold during the past 40 years. Following a reversal of this trend in 1997, the MOHLW declared a state of emergency from TB and is taking steps to revise TB control policies to redress the situation. TB incidence is concentrated in specific groups such as the elderly (>70 years) and in socially deprived population groups such as the homeless and foreign-born immigrants from high TB endemic countries. While this trend will likely continue due to increasing life expectancy, rapid urbanization, and a decreasing workforce in the country, adequate and effective measures can be taken to control the situation. These measures include targeted screening of selected risk groups, standardized treatment and case management, a patient centered approach to care and ensuring completion of treatment, strengthened surveillance systems, and action-oriented research to define policy. The above efforts will require a change in policy and strategy for TB control and a revision of the TB Prevention Law of 1951. The attached recommendations are submitted with the sincere hope that they will strengthen and build a strong TB programme that will achieve TB elimination goals and contribute to regional and global efforts in the fight against tuberculosis. We are confident that adoption of these recommendations as a high priority will go a long way towards alleviating the current and any future TB emergencies. We thank all those who have contributed in various ways to make this review successful, and in particular the staff and personnel involved in the care and management of TB patients, including RIT and other supporting institutions.

1. 序文

1999年7月、厚生省（現厚生労働省）は日本における結核に関して緊急事態を宣言した。これは、43年間にわたって続いた発生と感染の着実な減少の後、新発生患者数が1997年から突然増加し始めその後も続いているということによるものである。このような結核の復活は、1990年代初頭にニューヨークで見られたように、日本政府の適切な対応を促した。かつて「国民病」と言われた結核は、疾病対策における政府の努力と戦後の日本における生活水準の全般的な向上により着実に減少した。この対応は、1993年に世界保健機関（WHO）が結核世界非常事態を宣言し、1999年にはWHO西太平洋地域委員会が結核対策を地域における最優先課題としたことから、時宜にかなうものであった。日本を含む地域の全ての加盟国は、2005年までに世界目標〔訳注：WHOはDOTSによって世界の患者の70%を発見し、その85%を治癒させることを目指している〕を達成し、多剤薬耐性結核（MDR-TB）の出現を予防するために、結核を制圧する努力を加速させることを自ら約束した。

国内外6名の結核専門家のチームは、結核研究所、「新興・再興感染症としての結核」研究班（主任研究者 森亨）、国内の大学ならびに医学研究機関の研究者、そして対策システムの様々なレベルの従事者とともに、この疾病の疫学、疾病対策と国家結核対策に関連する政策、そして日本の現状に影響する主な要因について詳細な検討を行った。この検討は、入手可能な資料と推移の評価、そして病院、保健所、診療所、医院の職員や患者への訪問と面接が含まれた。評価の目的、日程、訪問先、そして面接者の詳細は添付資料1〔訳注：省略〕に示されている。これらの観察と、国内の様々な結核専門家や保健従事者との協議をもとに、評価チームは日本における結核対策の今後の方向性、政策、そして戦略に関して勧告を行った。

結核の一貫した減少をもたらした戦後の日本における国家結核対策の成功は、顕著であり称賛に値する。この傾向の逆転は、政府に結核緊急事態を宣言し、結核対策のための現在のアプローチを評価、再検討する処置をとることを促した。今日、国際的に認められた介入であるWHOの推奨する結核対策（DOTS）が存在し、これは120カ国以上で成功裏に採用されている。この国で既に利用可能な基盤と資源をもってすれば、これらの方策を採用することにより、事実上経費をこれ以上追加することなく日本の結核の状況を逆転させることは全く可能である。

過去において、日本の国家結核対策は結核の状況について目覚ましい改善をもたらした。しかし、どのような対策にも変革の導入は、特に対象となる対策が過去に非常によく機能していたとなれば、抵抗と痛みを伴う。従って、現在の疫学、保健サービスの環境、そして最も重要なことであるが、DOTSを含む新しい結核対策介入を考慮しつつ、国家結核対策を徹底的に評価し、政策を変更することは非常に時宜にあったものである。評価チームが以下に示された勧告を日本の当局に配慮を求めため提出するのは、この目的のためである。

2. 結核問題の大きさや疫学

日本の人口の約20%が結核に感染している。1999年には総計48,430人、人口10万対率40近くの結核患者が届け出られた。これら患者の1/3は感染性〔訳注：喀痰塗抹陽性肺結核〕の結核患者で、そして発見率は国内の推計数の70%以上である。届出