

図4 Prophylactic efficacy of HVJ-liposome/HSP65 DNA+IL-12 DNA vaccine on TB-infected mice (5 weeks after TB infection)

クチンは予防効果がないという結論がWHOによって報告された。10万人を越す南インド農民を対象として実施された大規模なcontrolled trial (Chingleput study)では、まったく有効性が否定される結果となった(上記WHOの報告)¹⁰⁾(ただし、小児における結核性髄膜炎や粟粒結核など播種性のものには十分な予防効果がある)。したがって、成人の結核に対し有効な新しい結核ワクチンの開発が必須である。事実、1998年米国政府・ACET, CDCが政府、研究所、大学・企業の3者が一体となって新しい結核ワクチン開発が必須であることを表明した¹¹⁾。

2. BCGワクチンより1万倍強力な結核予防ワクチンを開発

われわれ国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センターが、画期的な結核の新しいワクチンを開発した。マウスの実験で現行のBCGワクチンを超えるきわめて強力な有効性(1万倍の効果)を確認した。マウスの結核感染系ではBCGワクチンをはるかに凌駕する新しい結核ワクチンはきわめて少ない。われわれは、HSP65 DNA+IL-12 DNA(HVJ-エンベロープベクター)のワクチンはBCGワクチンよりも1万倍強力な結核予防ワクチンであることを世界に先駆けて明らかにした。これらの研究が国内外よりきわめて高く評価され臨床研究センターはWHOよりWHO Stop TB Partnershipに選ばれた(表1)。また、大阪大学大学院(医学系研究科)・連携大

学院にも選ばれた。

3. 新しい結核ワクチン

結核ワクチンは、①サブユニットワクチン、②DNAワクチン、③リコンビナントBCGワクチン(弱毒化結核菌を含む)、その他に大別される(表2)。

マウスではBCGワクチンをはるかに凌駕する新しい結核ワクチンはきわめて少ない。われわれは、HSP65 DNA+IL-12 DNA予防ワクチンによりBCGワクチンの100倍強力なワクチンの開発に成功した(表1, 図4)⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁷⁾。

(1)DNAワクチン

われわれは、IL-12 DNA+HSP65 DNAのワクチンが相乗効果を示し、gene gunを用いた遺伝子投与でBCGよりもきわめて強力な(約100倍)結核予防ワクチンであることを明らかにした(自治医科大学・吉田博士との共同研究)。IL-12のp35およびp40をCMVプロモーター下流域に挿入した発現プラスミドを作製した。さらに、ヒト型結核菌H37RV由来HSP65 DNAワクチンの作製に成功した(表1)¹⁷⁾。

HVJリボソームをベクターに用いた場合、HSP65 DNA単独(HVJリボソーム/HSP65)でBCGよりも有効であることをマウスの系で明らかにした(大阪大学医学部・金田博士との共同研究)。

さらに、HSP65 DNAとIL-12 DNA両者のDNAワクチンを投与した、HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンマウスでは、BCG東京ワクチンマウス

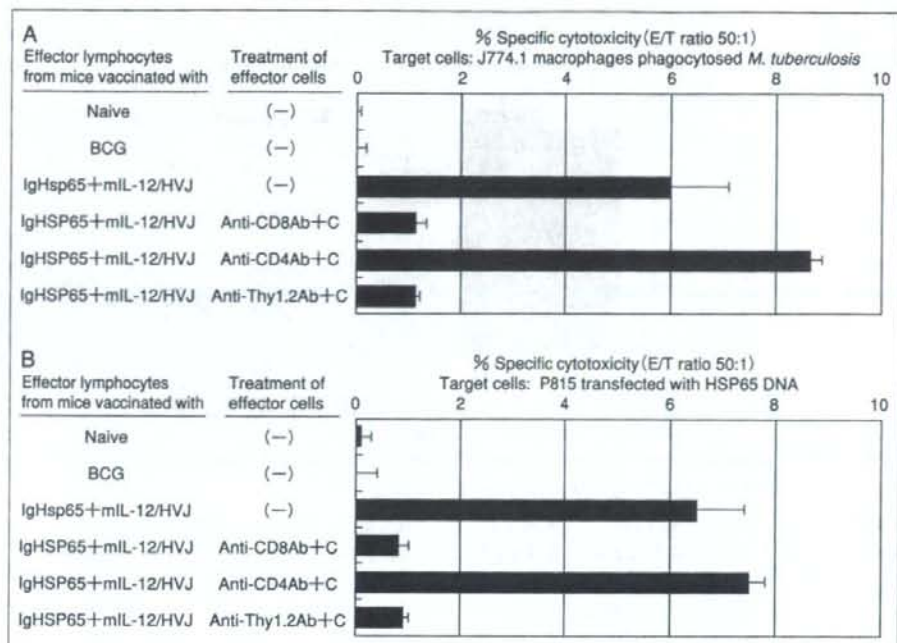


図5 Induction of CD8⁺ CTL against *M. tuberculosis* in the spleen cells from HVJ-liposome/HSP65 DNA+IL-12 DNA vaccine

の肺、肝、脾の結核菌数の100倍以上の減少が認められた。すなわち、HSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチンはBCGに比較して100倍以上強力な結核予防ワクチン効果を示した。さらに、このHSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチンはHSP65蛋白抗原に対する脾リンパ球増殖反応を著明に増幅した (BCG ワクチンよりはるかに強い増殖反応)。また、KS-Elispot Assay 自動計測器 (ELISA Assay の200倍以上の感度) を用いて、HSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチンは脾臓のIFN- γ 産生細胞数の増強とIFN- γ 産生細胞の著しい分化増強を誘導することを明らかにした¹⁷⁾。さらに、結核菌に対するCD8陽性キラー T細胞の分化誘導を増強した。また、結核菌抗原の主要な抗原蛋白であるHSP65蛋白抗原に対するCD8陽性キラー T細胞の分化誘導を著明に増強した。一方、BCG ワクチンは結核菌に対するキラー T細胞やHSP65蛋白に対するキラー T細胞誘導活性はほとんど認められなかった (図5)¹⁷⁾。

このように、HVJ-リポソーム/HSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチンは結核菌に対するキラー T細胞分化誘導、IFN- γ 産生細胞分化誘導、T細胞増殖反応増強を介して、BCG ワクチンより100倍以上強力な結核予防ワクチン効果を発揮することが示された⁶⁾⁷⁾⁹⁾。

アデノウイルスベクターに導入したIL-6関連遺伝子 (IL-6遺伝子+IL-6レセプター遺伝子+gp130遺伝子) ワクチンは、BCGよりも強力な治療ワクチン効果を示した。

以上のワクチン効果は、キラー T細胞やTh1細胞の分化誘導を増強することによって発揮されることが示された (表1)。

新しい結核ワクチンの開発研究が高く評価され、WHO STOP TB VACCINE GROUP MEETINGに選出された。

(2) リコンビナントBCGワクチン

遺伝子をPNN2シャトルベクター (大腸菌好酸菌) に組み込みBCG東京菌に、遺伝子を導入し

た。われわれは、BA51 (Ag85A+Ag85B+MPB51) リコンビナントBCGはBCGよりも強力なワクチンであることを静脈感染の系および気道感染の系で明らかにした^{61,71,91}。さらに最近、サブユニットワクチンのMtb72f融合蛋白質の^{18S}DNAを導入した72f rBCGコンビナント (r)BCGの作製に成功した。この72f rBCGはBA51 rBCGと同程度のきわめて強力な結核菌に特異的なIFN- γ 産生T細胞数の増強を誘導することをElispot Assayで明らかにした。

4. 新しいヒト生体内抗結核免疫解析モデル SCID-PBL/hu

われわれが、世界に先駆けて開発したSCID-PBL/huの系で結核患者リンパ球をSCIDマウスに生着させ、結核菌蛋白質に特異的なヒトキラーT細胞誘導を示す画期的な、生体内ヒト免疫解析モデル(ヒト結核ワクチン効果解析モデル)を開発した^{61,71,91}。

結核ワクチンの展望

1. 新しい結核ワクチンの臨床応用

カニクイザル (cynomolgus monkey, もっともヒトの肺結核に近いモデル, 文献²¹参照) を用い BCG よりもはるかに強力な予防ワクチン効果(生存率, 血沈, 体重, 肺の組織)を示すワクチン2種を開発した⁸¹。すなわち, 現在もっとも有力なものとしてHVJ-リボソーム/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンおよび, 72f rBCGワクチンがあげられる(図1)。すなわち, カニクイザルに3回ワクチン投与を3週間隔で行った。最終免疫より4週間後に, ヒト結核菌エルドマン株 5×10^6 CFUを気道内注入した。事実, われわれはカニクイザルで結核感染後1年で, コントロール群(生食投与群)では4匹中4匹死亡(0%生存)したが, HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチン投与群は, 4匹中2匹生存(50%生存), 72f rBCGワクチンで4匹中3匹生存(75%生存)を認め, これらのワクチン効果をサルレベルで認めた⁸¹。すなわち, HVJ-リボソーム/HSP65 DNA+IL-12 DNA予防ワクチン投与による結核感染カニクイザル生存率改善効果を得た。また, HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンは血沈改善効果を有意差をもって示した。さらに, このワクチンを投与したカニクイザルでは, コントロール群に依存し有意差($P <$

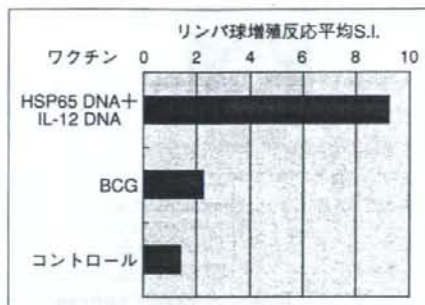


図6 ワクチン投与カニクイザルの末梢リンパ球増殖反応

0.01)をもって, HSP65抗原に対し, 増殖増強反応を示した(図6)。Ag85B-ESAT-6融合蛋白質 (Anderson博士ら)も報告されているが, モルモット, サルでは効果は不明である。一方, HuygenのAg85A DNAワクチンはマウス・モルモットで有効であったがサルの結核感染予防に対し有効でなかったという。72f融合蛋白質サブユニットワクチン, ワクシニアウイルスに85A DNAを導入したワクチンやr85B BCG (Horowitzら)は第I相clinical trialとなっている¹⁹。Hillらのワクシニアウイルス—85A DNAワクチンは, アフリカでの第I相clinical trialでは, 85A DNA蛋白質に対する免疫応答増殖が認められた。もっとも切れ味のするとい臨床応用ワクチン候補の筆頭としてHSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンがあげられる。72f rBCGも有効である。さらに, われわれはHSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンや72f rBCGワクチンを組み合わせ, きわめて強力なワクチン開発を目指している⁵¹⁻⁷¹。

2. プライミング—ブースター法(乳幼児BCG—成人HVJ/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチン)

さらに, BCGワクチンをプライムし, 新しいワクチンをブースターする方法を用いた。このプライミング—ブースター法で100%の生存を示した²⁰(図7)。一方, BCGワクチン単独投与群は33%の生存率であった²⁰。このように, ヒトの結核感染にもっとも近いカニクイザルを用いた実験系で, 強力な新しい結核ワクチンをわれわれは世界に先駆けて開発した。すなわち, 本邦では乳幼児にBCG接種が義務づけられているこ

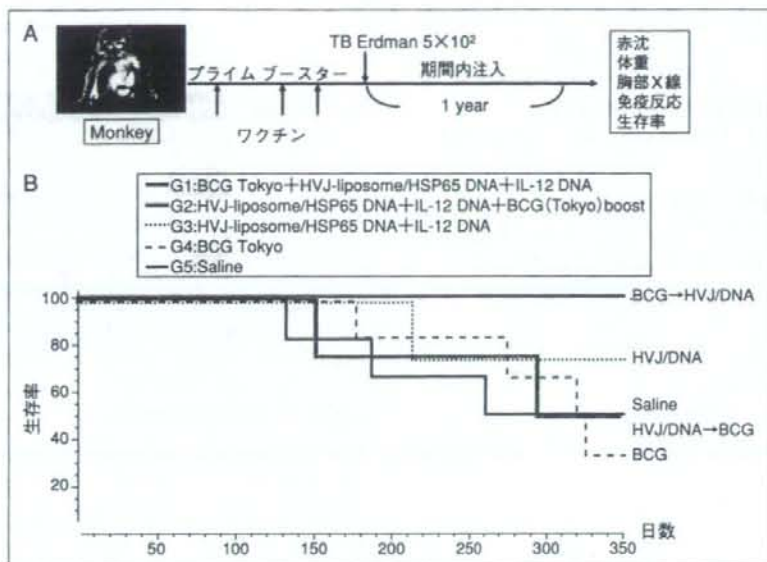


図7 ヒトの結核感染にもっとも近いカンクイザルを用いたHVJ-リボソーム/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンの結核予防効果

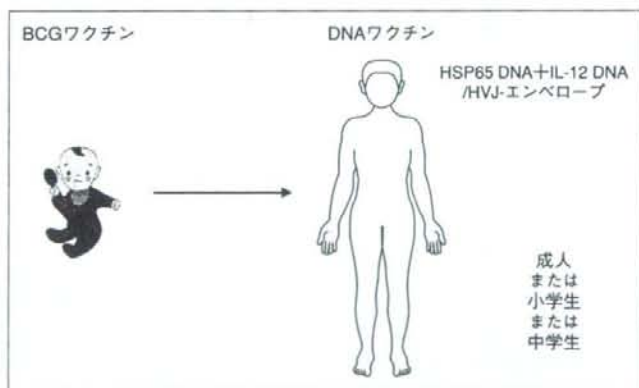


図8 新しい結核予防ワクチン(案)(DNAワクチン)

とにより、ブライミングワクチンとしてBCGワクチンを用い、成人ワクチン(中学生、成人、老人)として切れ味のするといわれわれが開発したこのDNAワクチンをブースターワクチンとして用いることにより、強力な新しい結核ワクチンの臨床応用が可能となる案を計画中である(図8)。

WHO Stop TB Partnership (WHO)

TB VACCINE PIPELINE (New TB Vaccine Working Group, November 2007) として、Stop TB Partnership (WHO) は2008年2月7日に現在進行中で、しかも臨床応用に有望な新しい結核ワクチン開発のリストを発表した。

われわれのHVJ/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンも候補の一つとしてその中に推奨されている。

おわりに

HSP65 DNA+IL-12 DNA/HVJ-エンベロープワクチンが明らかにすぐれていることより、このワクチンが結核の発症予防や治療に役立つ日が来るであろう。

文 献

- 岡田全司. 結核. In: 分子予防環境医学研究会・編. 分子予防環境医学: 生命科学研究所の予防・環境医学への統合. 東京: 本の泉社; 2003. p. 150.
- 岡田全司, 田中高生, 喜多洋子. 結核感染・新しい結核ワクチンの開発「感染症発症の分子機構—宿主と病原体の分子の攻防」. *Molecular Medicine* 2002; 39: 144.
- Flynn JL, Chan J. *Immunology of tuberculosis*. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 93.
- Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 679.
- 岡田全司. 新しい結核ワクチン. *最新医学* 2002; 57: 1942.
- 岡田全司. 厚生労働科学研究費補助金実績報告書 研究報告書, “結核菌症の病態解明に基づく新たな治療法の開発に関する研究: [抗結核キラーTリンパ球・結核殺傷蛋白による病態解明に基づく結核ワクチン(サブユニット・DNA—リコンビナントBCG—ワクチン)・化学療法剤の開発による新しい治療・予防・診断法]”. 2004. p. 1.
- Okada M, Tanaka T, Inoue Y, et al. Novel (recombinant BCG- and DNA-) vaccination against tuberculosis. *Thirty-Seventh Tuberculosis and Leprosy Research Conference* 2002: 171.
- Kita Y, Tanaka T, Yoshida S, et al. Novel recombinant BCG- and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. *Vaccine* 2005; 23: 2269.
- 岡田全司. 結核感染とサイトカイン. In: 宮坂信之, 宮島 篤・編. 医学の歩み: サイトカイン—state of arts. 東京: 医歯薬出版; 2004. p. 209.
- 岡田全司. 結核ワクチン. In: 泉 孝英, 網谷良一・編. 結核. 第4版. 東京: 医学書院; 2006. p. 50.
- Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393: 537.
- Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, et al. An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science* 1998; 282: 121.
- Tanaka F, Abe M, Akiyoshi T, et al. The anti-human tumor effect and generation of human cytotoxic T cells in SCID mice given human peripheral blood lymphocytes by the *in vivo* transfer of the interleukin-6 gene using adenovirus vector. *Cancer Res* 1997; 57: 1335.
- Okada M, Yoshimura N, Kaieda T, et al. Establishment and characterization of human T hybrid cells secreting immunoregulatory molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7718.
- Okada M, Sakaguchi N, Yoshimura N, et al. B cell growth factors and B cell differentiation factor from human T hybridomas. Two distinct kinds of B cell growth factor and their synergism in B cell proliferation. *J Exp Med* 1983; 157: 583.
- Okada M, Kitahara M, Kishimoto S, et al. IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the *in vitro* induction of cytotoxic T cells. *J Immunol* 1988; 141: 1543.
- Yoshida S, Tanaka T, Kita Y, et al. DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against *Mycobacterium tuberculosis* by T cell activation. *Vaccine* 2006; 24: 1191.
- Skeiky YA, Alderson MR, Owendale PJ, et al. Differential immune responses and protective efficacy induced by components of a tuberculosis poly-protein vaccine, Mtb72F, delivered as naked DNA or recombinant protein. *J Immunol* 2004; 172: 7618.
- McShane H, Pathan AA, Sander CR, et al. Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing antigen 85A boosts BCG-primed and naturally acquired antimycobacterial immunity in humans. *Nat Med* 2004; 10: 1240.

- 20) Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al. Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome/HSP65 DNA+IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. *Vaccine* 2007 ; 25 : 2990.
- 21) Walsh GP, Tan EV, dela Cruz EC, et al. The Philippine cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) provides a new nonhuman primate model of tuberculosis that resembles human disease. *Nat Med* 1996 ; 2 : 430.

* * *

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
服部俊夫	AIDSとはどういう 病気か	井村裕夫	わかりやすい 内科学 (第3 版)	文光堂	東京	2008	441-443

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Min Zhuang, Hong Jiang, Yasuhiro Suzuki, Xiaoguang Li, Peng Xiao, Takashi Tanaka, Hong Ling, Baofeng Yang, Hiroki Saitoh, Lianfeng Zhang, Chuan Qin, Kazuo Sugamura, Toshio Hattori.	Procyanidins and butanol extract of Cinnamomi Cortex inhibit SARS-CoV infection.	Antiviral Research			In press
Jing Zhang; Osamu Yamada; Kenji Kawagishi; Hiromasa Araki; Shoji Yamaoka; Toshio Hattori; Kunitada Shimotohno.	Human T-cell leukemia virus type 1 Tax modulates interferon-alpha signal transduction through competitive usage of the coactivator CBP/p300.	Virology	379(2)	306-313	2008

Peng Xiao, Osamu Usami, Yasuhiro Suzuki, Hong Ling, Nobuaki Shimizu, Hiroo Hoshino, Min Zhuang, Yugo Ashino, Hongxi Gu and <u>Toshio Hattori</u>	Characterization of a CD4-independent clinical HIV-1 that can efficiently infect human hepatocytes through CXCR4.	AIDS	22	1749-1757	2008
A. Theo, T. Masebe, Y. Suzuki, H. Kikuchi, S. Wada, C. L. Obi, P. O. Bessong, M. Usuzawa, Y. Oshima, <u>T. Hattori</u>	<i>Peltophorum africanum</i> , a traditional South African medicinal plant that contains an anti HIV-1 constituent, betulinic acid	<i>The Tohoku Journal of Experimental Medicine,</i>	In press		
Masako Mizusawa, Mizuoho Kawamura, Mikio Takamori, Tetsuya ,Kashiyama, Akira Fujita, Motoki Usuzawa, Hiroki Saitoh, Yugo Ashino, Ikuya Yano and <u>Toshio Hattori</u>	Increased synthesis of anti-TBGL IgG and IgA with cavity formation in pulmonary tuberculosis.	Clinical Vaccine and Immunology	15(3)	544-8	2008

Increased Synthesis of Anti-Tuberculous Glycolipid Immunoglobulin G (IgG) and IgA with Cavity Formation in Patients with Pulmonary Tuberculosis[†]

Masako Mizusawa,^{1¶} Mizuho Kawamura,² Mikio Takamori,³ Tetsuya Kashiya,³ Akira Fujita,³ Motoki Usuzawa,¹ Hiroki Saitoh,¹ Yugo Ashino,¹ Ikuya Yano,⁴ and Toshio Hattori^{1*}

Division of Emerging Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Miyagi 980-8574,¹ Fuji Research Laboratories, Kyowa Medex, Co., Ltd., Shizuoka 411-0932,² Department of Respiratory Diseases, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital, Fuchu, Tokyo 183-8524,³ and Japan BCG Central Laboratory, Kiyose, Tokyo 204-0022,⁴ Japan

Received 23 August 2007/Returned for modification 24 September 2007/Accepted 19 December 2007

Tuberculous glycolipid (TBGL) antigen is a cell wall component of *Mycobacterium tuberculosis* and has been used for the serodiagnosis of tuberculosis. We investigated correlations between the levels of anti-TBGL antibodies and a variety of laboratory markers that are potentially influenced by tuberculous infection. Comparisons between patients with cavitory lesions and those without cavitory lesions were also made in order to determine the mechanism underlying the immune response to TBGL. Blood samples were obtained from 91 patients with both clinically and microbiologically confirmed active pulmonary tuberculosis (60 male and 31 female; mean age, 59 ± 22 years old). Fifty-nine patients had cavitory lesions on chest X-rays. Positive correlations were found between anti-TBGL immunoglobulin G (IgG) and C-reactive protein (CRP) ($r = 0.361$; $P < 0.001$), between anti-TBGL IgA and soluble CD40 ligand (sCD40L) ($r = 0.404$; $P < 0.005$), between anti-TBGL IgG and anti-TBGL IgA ($r = 0.551$; $P < 0.0000005$), and between anti-TBGL IgM and serum IgM ($r = 0.603$; $P < 0.0000005$). The patients with cavitory lesions showed significantly higher levels of anti-TBGL IgG ($P < 0.005$), anti-TBGL IgA ($P < 0.05$), white blood cells ($P < 0.01$), neutrophils ($P < 0.005$), basophils ($P < 0.0005$), natural killer cells ($P < 0.05$), CRP ($P < 0.0005$), KL-6 (sialylated carbohydrate antigen KL-6) ($P < 0.0005$), IgA ($P < 0.05$), and sCD40L ($P < 0.01$). The observed positive correlations between the anti-TBGL antibody levels and inflammatory markers indicate the involvement of inflammatory cytokines and NKT cells in the immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis.

There were an estimated 8.8 million new tuberculosis (TB) cases in 2005. TB incidence reached a peak worldwide, but the total number of new TB cases is still rising. The numbers of human immunodeficiency virus (HIV)-positive and multidrug-resistant TB patients diagnosed and treated are increasing (22). To develop new drugs and vaccines against TB, it is essential to study its immunopathogenesis. Lipoarabinomannan (LAM), a complex glycolipid, is a major cell wall component of *Mycobacterium tuberculosis*. It has been researched extensively as an immunomodulator (4, 7, 9, 24, 26). LAM has also been used as a glycolipid antigen in the serodiagnostic method for TB. In addition to LAM, there are many glycolipids constituting the mycobacterial cell wall, such as trehalose 6,6-dimycolate (TDM). We used TDM, a glycolipid antigen purified from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, in an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and reported that its sensitivity was 81% and its specificity was 96% (14). Subsequently, by combining TDM with more hydrophobic glycolipids, a new tuberculous glycolipid (TBGL) antigen was designed and a more sensitive serodiagnostic kit for TB, an

anti-TBGL immunoglobulin G (IgG) test, was developed (11). Although TBGL has been used as a serodiagnostic antigen for TB and its clinical evaluations have been reported in several studies, how TBGL is involved in tuberculous pathogenesis has not been studied. Since TBGL is one of the cell wall components of *Mycobacterium tuberculosis*, like LAM, it may have some important roles in the immunopathogenesis of TB, as does LAM. In order to determine the mechanism underlying the immune response to TBGL, we measured plasma IgA, IgM, and IgG titers specific for TBGL and investigated correlations between those antibody titers and laboratory markers potentially influenced by TB infection in patients with active pulmonary TB. The measured markers were the numbers of white blood cells with differential counts, CD3-positive lymphocytes (T cells), CD20-positive lymphocytes (B cells), and CD56-positive lymphocytes (natural killer cells) and levels of serum IgG, serum IgA, serum IgM, serum albumin, serum creatinine, serum C-reactive protein (CRP), plasma soluble CD40 ligand (sCD40L), and plasma KL-6 (sialylated carbohydrate antigen KL-6). KL-6 is a mucinous high-molecular-weight glycoprotein expressed on type II pneumocytes, and it was reported to be elevated in the sera of patients with interstitial pneumonia (13). We used plasma samples, but the level of KL-6 is known to show no significant difference between serum and plasma. We measured KL-6 because TB patients with extensive radiographic changes were also reported to have higher KL-6 values (8).

* Corresponding author. Mailing address: Division of Emerging Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, Tohoku University, 1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan 980-8574. Phone: 81-227178220. Fax: 81-227178221. E-mail: hattori.t@rid.med.tohoku.ac.jp.

† Present address: Jichi Medical University Hospital, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke-shi, Tochigi 329-0498, Japan.

¶ Published ahead of print on 9 January 2008.

CD40L is expressed on the surfaces of activated CD4⁺ T cells, basophils, and mast cells. The binding of CD40L to its receptor, CD40, on the surfaces of B cells stimulates B-cell proliferation, adhesion, and differentiation. A soluble isoform of CD40L has been shown to exist in the circulation, exhibiting full activity in B-cell proliferation and differentiation assays (16). It was reported that the treatment of wild-type CD40 mice with sCD40L fusion protein elicited a pulmonary inflammatory response that was not observed in identically treated CD40 knockout mice (21). Based on these reports, we measured sCD40L as a possible marker of pulmonary inflammation.

Furthermore, it was reported that the positive rate and the titers of anti-TBGL IgG were higher in pulmonary TB patients with cavitory lesions than in those without cavitory lesions (15). Considering this result, we subdivided the patients into two groups, those with cavitory lesions (cavity⁺ group) and those without cavitory lesions (cavity⁻ group), and compared multiple laboratory markers to determine associations.

In addition, we categorized the patients into three groups based on chest X-ray findings, namely, minimal, moderately advanced, and far advanced, according to the classification of the National Tuberculosis and Respiratory Disease Association of the USA (NTA) (6), and compared all the measured laboratory markers, including anti-TBGL antibodies, among the three groups to determine if there were any parameters related to disease progression and severity.

MATERIALS AND METHODS

Subjects. We designed a cross-sectional study using 121 patients at Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital between May 2004 and August 2005. These patients were clinically diagnosed as having active TB and admitted to the hospital for treatment. Medical histories were taken from the enrolled patients, and all of them underwent physical examination, chest X-rays, blood test and culture test for acid-fast bacilli, and/or TB-PCR test of sputum samples. Ninety-one subjects were selected (60 males and 31 females; mean age [\pm standard deviation], 59 \pm 22 years old) for analysis according to the following criteria: (i) diagnosed as having pulmonary TB by positive culture or positive PCR for *Mycobacterium tuberculosis* in sputum, (ii) untreated or undergoing less than 2 weeks of TB treatment, (iii) negative for *Mycobacterium avium* complex infection, (iv) negative for HIV infection, (v) no malignancy, and (vi) no other active pulmonary diseases. The remaining 30 patients were excluded for the following reasons: 4 for both negative culture and a negative PCR test for *Mycobacterium tuberculosis* in sputum, 5 for more than 2 weeks of TB treatment, 2 for *Mycobacterium avium* complex infection, 4 for HIV infection, 3 for malignancy, 2 for interstitial pneumonia, and 10 for insufficient data collection. We enrolled patients with less than 2 weeks of treatment based on a report that anti-TBGL IgG did not decrease until 1 month after the commencement of chemotherapy (15). The study was approved by the Ethics Committee of Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital. We obtained written informed consent from all the enrolled patients.

TBGL antibody. Anti-TBGL antibodies were measured using a Determiner TBGL antibody ELISA kit (Kyowa Medex, Tokyo, Japan), an in vitro ELISA for the quantitative measurement of anti-TBGL IgG antibody in serum or plasma. This assay employs glycolipid antigens purified from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (TBGL antigen) coated on a 96-well plate. The details of the assay were described in our previous studies (2, 11), but briefly, plasma was diluted 41-fold and added to wells that bound TBGL antigen. The wells were washed, and horseradish peroxidase-conjugated rabbit anti-human IgG, IgA, and IgM, all of which are specific to each heavy chain (Dako Japan, Kyoto, Japan), were added, followed by 60 min of incubation at room temperature. The plates were washed three times with washing buffer, 100 μ l of TMBZ (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) solution was added to each well, and the plates were incubated for 15 min at room temperature. To stop the enzyme reaction, 100 μ l of 1 M H₂SO₄ was added, and the absorbance at 450 nm was measured with an MTP-120 plate reader (Corona Electric Co., Tokyo, Japan). The antibody titer was expressed according to a cutoff index. We scored the sample as positive when the titer was

TABLE 1. Health status of patients in the study

Parameter	Value for group		
	Total	Cavity ⁺	Cavity ⁻
No. of patients	91	59	32
Age (yrs [mean \pm SD])	59 \pm 22	56 \pm 21	64 \pm 22
Gender (no. of males/no. of females)	60/31	42/17	18/14
No. of patients with history of:			
TB	20	14	6
Gastrectomy	3	3	3
Diabetes mellitus	14	7	7
Chronic renal failure	5	2	3
Diabetes mellitus and chronic renal failure	1	0	1

above the cutoff index for anti-TBGL IgG of 2.0 U/ml, the cutoff point proposed by Kishimoto et al. for the screening of patients with TB based on the diagnostic efficiency by receiver operating characteristic curve analysis (12). The cutoff values for anti-TBGL IgA and IgM are not available.

Measured laboratory markers. We investigated the correlations between anti-TBGL antibodies and laboratory markers of TB infection, including immunocompetent cells. We measured the number of white blood cells with differential counts and the numbers of lymphocytes positive for CD3, CD20, and CD56 by FACSCalibur flow cytometry (Becton Dickinson and Company, NJ), using phycoerythrin-conjugated Leu-4 monoclonal antibody (MAb), fluorescein isothiocyanate-conjugated Leu-16 MAb, and phycoerythrin-conjugated Leu-19 MAb, respectively (Becton Dickinson and Company, NJ). Serum albumin and serum creatinine were measured because malnutrition and chronic renal failure are major risk factors for TB infection. We also measured IgA, IgG, IgM, and CRP by using serum and sCD40L and KL-6 by using plasma. The rationales for measuring sCD40L and KL-6 were stated in the introduction. sCD40L and KL-6 ELISA kits were purchased from Medsystems Diagnostics (Vienna, Austria) and from Sanko-Junyaku (Tokyo, Japan), respectively. The titers were measured according to the manufacturers' protocols.

Radiographic classification. We subdivided the patients into two groups, the cavity⁺ group and the cavity⁻ group. We also categorized the patients into three groups based on chest X-ray findings, namely, minimal, moderately advanced, and far advanced, according to the classification of the NTA. Minimal lesions include those that are of slight to moderate density but do not contain demonstrable cavitation. They may involve a small part of one or both lungs, but the total extent, regardless of distribution, should not exceed the volume of lung on one side which is present above the second chondrosternal junction and the spine of the fourth or the body of the fifth thoracic vertebra. Moderately advanced lesions may be present in one or both lungs, but the total extent should not exceed the following limits: disseminated lesions of slight to moderate density may extend throughout the total volume of one lung or the equivalent in both lungs; dense and confluent lesions must be limited in extent to one-third the volume of one lung; and the total diameter of cavitation, if present, must be less than 4 cm. Far advanced lesions are more extensive than moderately advanced lesions (6).

Statistical analysis. Laboratory data were analyzed using Stat Flex, version 5 (Artec, Osaka, Japan), and Statcel 2 (OMS Publishing Inc., Saitama, Japan). Correlations between levels of each parameter were evaluated by Spearman's rank correlation coefficient. The significances of differences were evaluated by the Mann-Whitney test. *P* values of <0.05 were considered significant. Bonferroni adjustment was used for multiple comparisons.

RESULTS

Health status of patients and positive rate. The health status of the included patients is shown in Table 1. Among the 91 patients in this study, there were 20 patients with histories of TB, 3 patients with histories of gastrectomy, 14 patients with diabetes mellitus, 5 patients with chronic renal failure, and 1 patient with both diabetes mellitus and chronic renal failure. Fifty-nine patients had cavitory lesions on chest X-rays. The positive rate for the anti-TBGL IgG test, a commercialized

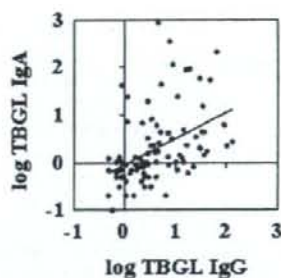


FIG. 1. Correlation between anti-TBGL IgG (TBGL IgG) and anti-TBGL IgA (TBGL IgA) ($r = 0.551$; $P < 0.0000005$).

diagnostic test for TB, was 79.7% (47/59 patients) for the cavity⁺ group, 50% (16/32 patients) for the cavity⁻ group, and 69.2% (63/91 patients) overall. No patient was on steroid therapy.

Correlations between anti-TBGL antibodies. We sought correlations between each of the anti-TBGL antibodies. Anti-TBGL IgG had a positive correlation with anti-TBGL IgA ($r = 0.551$; $P < 0.0000005$) (Fig. 1). No other correlations were shown between the anti-TBGL antibodies.

Correlations between anti-TBGL antibodies and influential laboratory markers. Anti-TBGL IgG had positive correlations with IgA ($r = 0.228$; $P < 0.05$), CRP ($r = 0.361$; $P < 0.001$), and KL-6 ($r = 0.275$; $P < 0.01$) and negative correlations with creatinine ($r = -0.249$; $P < 0.05$) and albumin ($r = -0.240$; $P < 0.05$). Anti-TBGL IgA had positive correlations with IgG ($r = 0.285$; $P < 0.01$), IgA ($r = 0.300$; $P < 0.005$), KL-6 ($r = 0.225$; $P < 0.05$), and sCD40L ($r = 0.404$; $P < 0.005$). Anti-TBGL IgM had positive correlations with IgM ($r = 0.603$; $P < 0.0000005$) and albumin ($r = 0.251$; $P < 0.05$).

TABLE 2. Measured parameters (mean \pm SD) and comparison between cavity⁺ group and cavity⁻ group

Parameter	Value for group			P value*
	Total	Cavity ⁺	Cavity ⁻	
TBGL-IgG (U/ml)	13.2 \pm 23.5	17.1 \pm 27.6	6.0 \pm 9.9	<0.005*
TBGL-IgA (U/ml)	22.6 \pm 95.4	32.0 \pm 117.2	5.3 \pm 15.7	<0.05*
TBGL-IgM (U/ml)	6.0 \pm 5.6	5.9 \pm 5.8	6.2 \pm 5.3	NS
IgG (mg/dl)	1,518 \pm 471	1,523 \pm 510	1,509 \pm 395	NS
IgA (mg/dl)	416 \pm 213	451 \pm 236	348 \pm 140	<0.05*
IgM (mg/dl)	106 \pm 57	103 \pm 58	111 \pm 55	NS
White blood cells/ μ l	7,236 \pm 2,706	7,830 \pm 3,020	6,141 \pm 1,513	<0.01*
Neutrophils/ μ l	5,567 \pm 2,532	6,192 \pm 2,798	4,415 \pm 1,362	<0.005*
Monocytes/ μ l	397 \pm 223	424 \pm 243	347 \pm 172	NS
Eosinophils/ μ l	115 \pm 119	126 \pm 135	94 \pm 80	NS
Basophils/ μ l	24 \pm 45	22 \pm 46	29 \pm 43	<0.0005*
Lymphocytes/ μ l	1,128 \pm 740	1,061 \pm 766	1,253 \pm 685	NS
CD3 ⁺ cells/ μ l	751 \pm 509	715 \pm 517	815 \pm 496	NS
CD20 ⁺ cells/ μ l	131 \pm 115	114 \pm 93	161 \pm 143	NS
CD56 ⁺ cells/ μ l	208 \pm 197	197 \pm 223	231 \pm 140	<0.05*
CRP (mg/dl)	4.5 \pm 5.2	5.7 \pm 5.8	2.2 \pm 2.9	<0.0005*
KL-6 (U/ml)	564 \pm 459	662 \pm 518	382 \pm 241	<0.0005*
sCD40L (ng/ml)	1.8 \pm 2.5	2.1 \pm 3.0	1.2 \pm 1.0	<0.01*
Creatinine (mg/ml)	1.0 \pm 1.5	0.8 \pm 0.6	1.5 \pm 2.4	NS
Albumin (g/dl)	3.4 \pm 0.8	3.3 \pm 0.7	3.6 \pm 0.8	NS

* Asterisks show significant differences between the cavity⁺ group and the cavity⁻ group. NS, no significant difference. The significances of differences were evaluated by the Mann-Whitney test. P values of <0.05 were considered significant.

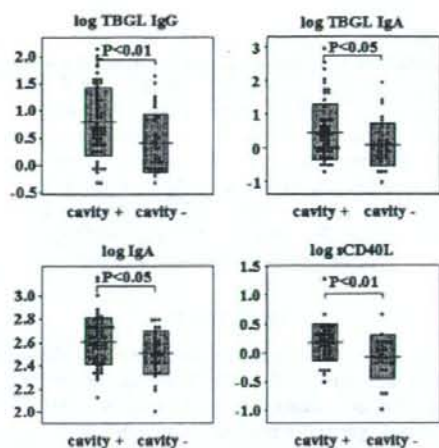


FIG. 2. Anti-TBGL IgG (TBGL IgG), anti-TBGL IgA (TBGL IgA), IgA, and sCD40L levels in cavity⁺ and cavity⁻ groups.

Comparison between patients with and without cavitory lesions. We compared all the measured laboratory markers between the patients with cavitory lesions (cavity⁺ group) and those without cavitory lesions (cavity⁻ group) in order to determine new differences apart from that of the anti-TBGL IgG level (15). As shown in Table 2, both anti-TBGL IgG and anti-TBGL IgA levels were significantly higher in the cavity⁺ group ($P < 0.005$ and $P < 0.05$, respectively), but the anti-TBGL IgM titers showed no difference between the two groups. The numbers of white blood cells ($P < 0.001$), neutrophils ($P < 0.005$), basophils ($P < 0.0005$), and natural killer cells (CD56⁺) ($P < 0.05$) were significantly higher in the cavity⁺ group. The levels of CRP ($P < 0.0005$), KL-6 ($P < 0.0005$), IgA ($P < 0.05$), and sCD40L ($P < 0.01$) were also significantly higher in the cavity⁺ group (Table 2; Fig. 2 and 3).

Radiographic changes and inflammatory markers. We compared the levels of the inflammatory markers CRP and KL-6

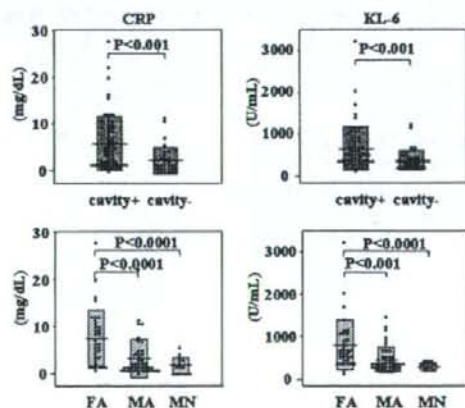


FIG. 3. CRP and KL-6 levels in cavity⁺ and cavity⁻ groups and NTA classification groups. FA, far advanced; MA, moderately advanced; MN, minimal.

among the three groups and found that the far advanced group had significantly higher levels of CRP and KL-6 than did the moderately advanced group ($P < 0.0001$ and $P < 0.0005$, respectively) or the minimal group ($P < 0.0001$ and $P < 0.0005$, respectively). Although no statistical significance appeared, CRP and KL-6 had a tendency to be higher in the moderately advanced group than in the minimal group (Fig. 3). However, there was no correlation between the levels of CRP and those of KL-6. No other parameters, including anti-TBGL antibodies, showed significant differences between the groups.

DISCUSSION

We report for the first time that the anti-TBGL IgG level correlates with the CRP level. This may not be surprising because CRP is a well-known inflammatory marker and inflammation is generally involved in antibody synthesis. However, the mechanism underlying the association between the anti-TBGL IgG level and CRP was not readily understandable. Trehalose 6,6'-dimycolate ("cord factor") is one of the principal antigens in TBGL, and cord factor has mycolic acid side chains. Mycolic acids are long-chain fatty acids that constitute the lipid-rich cell wall framework of mycobacteria, and their recognition is known to be mediated by CD1. Enomoto et al. discovered a CD1-restricted human T-cell line specific for glucose monomycolate, a glycosylated species of mycolic acids (5), and most CD1-restricted T cells are known to be natural killer T cells (NKT cells). Historical studies showed granuloma formation in the lungs of mice after intravenous administration of emulsified trehalose-6,6'-dimycolate ("cord factor") (23). The role of NKT cells in granuloma formation was also confirmed by the fact that granulomas were actually formed in wild-type mice injected with cell walls from *Mycobacterium tuberculosis* but not in J α 281⁻ mice, which lack NKT cells (1). On the other hand, Mempel et al. demonstrated that NKT cells migrate to and accumulate at inflammatory sites and behave like inflammatory cells independently of the CD1 molecules (17), which could lead to the production of inflammatory markers such as CRP. The possibility of NKT-cell involvement in anti-TB immunity was also suggested in a recent study describing that NKT cells are selectively lower in the peripheral blood mononuclear cells of individuals with pulmonary TB (19). More extensive studies are necessary to clarify the relationship between TBGL and NKT cells in tuberculous granuloma formation.

The anti-TBGL IgA level was correlated with sCD40L. Wiley et al. reported that the treatment of wild-type CD40 mice with sCD40L fusion protein elicited a pulmonary inflammatory response that was not observed in identically treated CD40 knockout mice and that CD40 ligation could play an important role in the establishment of the inflammatory response (21). On the other hand, the expression of CD40L was reported to have a direct correlation with *Mycobacterium tuberculosis*-stimulated gamma interferon production by peripheral blood mononuclear cells (18). Since sCD40L is involved in both pulmonary inflammation and TB infection, it could play a role as an inflammatory marker in pulmonary TB. The correlation between the anti-TBGL IgA level and sCD40L may also reflect the following immunopathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. In the cavity⁺ group, sCD40L and IgA

were significantly elevated. It is known that CD40 engagement by CD40L induces the production of endogenous transforming growth factor beta (TGF- β) and IgA secretion (25) and that TGF- β may be involved in the development and/or consequences of tuberculous granuloma formation (3). Therefore, the higher levels of sCD40L and IgA in the cavity⁺ group may reflect the intense granuloma formation in cavitary lesions, and these immune responses may have led to the correlation of anti-TBGL IgA level and the sCD40L level.

The level of anti-TBGL IgG had a correlation with that of anti-TBGL IgA. This correlation was not due to cross-reaction of the secondary antibodies because unwanted antibodies had been removed by solid-phase absorption. Julián et al. conducted a comparative study of IgG, IgM, and IgA antibody responses to four trehalose-containing glycolipids, including cord factor, purified from *Mycobacterium tuberculosis* in the sera from 92 TB patients. They concluded that IgG antibody was more sensitive, IgA antibody was more specific, and IgM reactivity was negligible for all the glycolipid antigens used (10). Since TBGL is a glycolipid antigen containing cord factor, anti-TBGL IgA may yield a higher specificity than does anti-TBGL IgG, and the detection of both anti-TBGL IgG and anti-TBGL IgA may improve the diagnostic value. A prospective controlled study on anti-TBGL IgA will be necessary to confirm this possibility.

There was a strong correlation between the levels of anti-TBGL IgM and serum IgM. However, we concluded that this did not reflect specific immunity in TB infection because IgM has a low affinity and cross-reactivity in addition to its pentameric structure (20).

Inoue et al. reported that the serum levels of KL-6 in 57 patients with active pulmonary TB rose significantly according to the increase in the extent of radiographic findings based on the classification of the NTA, but there was no significant difference between those with cavities and those without cavities (8). In our study, the far advanced group had significantly higher levels of KL-6 than did the moderately advanced group and the minimal group, and although the difference was not statistically significant, the moderately advanced group had higher levels of KL-6 than did the minimal group. In contrast to Inoue's data, KL-6 was significantly higher in the cavity⁺ group. The same results were shown for the level of CRP (Fig. 3), but no correlation was seen between KL-6 and CRP. Based on these findings, the level of KL-6 or CRP may reflect a different component of disease progression and could be used to evaluate the severity of pulmonary TB.

Although we found interesting correlations between anti-TBGL antibody levels and inflammatory markers, suggesting the involvement of inflammatory cytokines and NKT cells, confirmatory experiments have not been done, which is a major limitation of this study. Demonstrating specific immune responses to glycolipid antigens by using T cells from TB patients and their characterization would help to elucidate the immunopathogenesis of pulmonary TB.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a special educational grant from the Ministry of Education, Culture Sports, Science and Technology and by a grant-in-aid from the Scientific Expenses for Health and Welfare

Program from the Ministry of Education, Culture Sports, Science and Technology.

We are grateful to T. Masunari for statistical analysis.

REFERENCES

- Apostolou, L., Y. Takahama, C. Belmont, T. Kawano, M. Huerre, G. Marchal, J. Cui, M. Taniguchi, H. Nakauchi, J. J. Fourmie, P. Kourilsky, and G. Gachelin. 1999. Murine natural killer T (NKT) cells [correction of natural killer cells] contribute to the granulomatous reaction caused by mycobacterial cell walls. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:5141-5146.
- Ashino, J., Y. Ashino, H. Guio, H. Saitoh, M. Mizusawa, and T. Hattori. 2005. Low antibody response against tuberculous glycolipid (TBGL) in elderly gastrectomized tuberculosis patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 9: 1052-1053.
- Aung, H., Z. Toossi, S. M. McKenna, P. Gogate, J. Sierra, E. Sada, and E. A. Rich. 2000. Expression of transforming growth factor-beta but not tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma and interleukin-4 in granulomatous lung lesions in tuberculosis. *Tuber. Lung Dis.* 80:61-67.
- Chan, J., X. Fan, S. W. Hunter, P. J. Brennan, and B. R. Bloom. 1991. Liparabinomannan, a possible virulence factor involved in persistence of *Mycobacterium tuberculosis* within macrophages. *Infect. Immun.* 59:1755-1761.
- Enomoto, Y., M. Sugita, I. Matsunaga, T. Naka, A. Sato, T. Kawashima, K. Shimizu, H. Takahashi, Y. Norose, and I. Yano. 2005. Temperature-dependent biosynthesis of glucose monomycolate and its recognition by CD1-restricted T cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 337:452-456.
- Falk, A., J. B. O'Connor, and P. C. Pratt. 1969. Classification of pulmonary tuberculosis, p. 68-76. In *Diagnostic standards and classification of tuberculosis*, 12th ed., vol. 6. National Tuberculosis and Respiratory Disease Association, New York, NY.
- Hunter, S. W., H. Gaylord, and P. J. Brennan. 1986. Structure and antigenicity of the phosphorylated lipopolysaccharide antigens from the leprosy and tubercle bacilli. *J. Biol. Chem.* 261:12345-12351.
- Inoue, Y., K. Nishimura, M. Shiode, H. Akutsu, H. Hamada, S. Fujioka, S. Fujino, A. Yokoyama, N. Kohno, and K. Hiwada. 1995. Evaluation of serum KL-6 levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuber. Lung Dis.* 76: 230-233.
- Juffermans, N. P., A. Verbon, S. J. H. van Deventer, W. A. Buurman, H. Van Deutekom, P. Speelman, and T. van der Poll. 1998. Serum concentrations of lipopolysaccharide activity-modulating proteins during tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 178:1839-1842.
- Julián, E., L. Matas, A. Perez, J. Alcáide, M. A. Laneelle, and M. Luquin. 2002. Serodiagnosis of tuberculosis: comparison of immunoglobulin A (IgA) response to sulfolipid I with IgG and IgM responses to 2,3-diacetylthreose 2,3,6-triacetylthreose and cord factor antigens. *J. Clin. Microbiol.* 40:3782-3788.
- Kawamura, M., N. Sueshige, K. Imayoshi, I. Yano, R. Maekura, and H. Kohno. 1997. Enzyme immunoassay to detect antituberculous glycolipid antigen (anti-TBGL antigen) antibodies in serum for diagnosis of tuberculosis. *J. Clin. Lab. Anal.* 11:140-145.
- Kishimoto, T., O. Moriya, J. Nakamura, T. Matsushima, and R. Soejima. 1999. Evaluation of the usefulness of a serodiagnosis kit, the determiner TBGL antibody for tuberculosis: setting reference value. *Kekkaku* 74:701-706.
- Kobayashi, J., and S. Kimura. 1995. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. *Chest* 108:311-315.
- Maekura, R., M. Nakagawa, Y. Nakamura, T. Hiraga, Y. Yamamura, M. Ito, E. Ueda, S. Yano, H. He, and S. Oka. 1993. Clinical evaluation of rapid serodiagnosis of pulmonary tuberculosis by ELISA with cord factor (trehalose-6,6'-dimycolate) as antigen purified from *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148:997-1001.
- Maekura, R., Y. Okuda, M. Nakagawa, T. Hiraga, S. Yokota, M. Ito, I. Yano, H. Kohno, M. Wada, C. Abe, T. Toyoda, T. Kishimoto, and T. Ogura. 2001. Clinical evaluation of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin G antibody assay for rapid serodiagnosis of pulmonary tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 39:3603-3608.
- Mazzei, G. J., M. D. Edgerton, C. Losberger, S. Lecoanet-Henchoz, P. Graber, A. Durandy, J. Gauchat, A. Bernard, B. Allet, and J. Bonnefoy. 1995. Recombinant soluble trimetric CD40 ligand is biologically active. *J. Biol. Chem.* 270: 7025-7028.
- Meempel, M., C. Ronet, F. Suarez, M. Gilleron, G. Puzo, L. V. Kaer, A. Lehuen, P. Kourilsky, and G. Gachelin. 2002. Natural killer T cells restricted by the monomorphic MHC class Ib CD1d1 molecules behave like inflammatory cells. *J. Immunol.* 168:365-371.
- Samten, B., E. K. Thomas, J. Gong, and P. F. Barnes. 2000. Depressed CD40 ligand expression contributes to reduced gamma interferon production in human tuberculosis. *Infect. Immun.* 68:3002-3006.
- Snyder-Cappione, J. E., D. F. Nixon, C. P. Loo, J. M. Chapman, D. A. Meiklejohn, F. F. Melo, P. R. Costa, J. K. Sandberg, D. S. Rodrigues, and E. G. Kallas. 2007. Individuals with pulmonary tuberculosis have lower levels of circulating CD1d-restricted NKT cells. *J. Infect. Dis.* 195:1361-1364.
- Vollmers, H. P., and S. Brändlein. 2006. Natural IgM antibodies: from parasitology to parvenas. *Histol. Histopathol.* 21:1355-1366.
- Wiley, J. A., R. Geha, and A. G. Harmsen. 1997. Exogenous CD40 ligand induces a pulmonary inflammation response. *J. Immunol.* 158:2932-2938.
- World Health Organization. 2007. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2007. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Yarkoni, E., and H. J. Rapp. 1977. Granuloma formation in lungs of mice after intravenous administration of emulsified trehalose-6,6'-dimycolate (cord factor): reaction intensity depends on size distribution of the oil droplets. *Infect. Immun.* 18:552-554.
- Yu, W., E. Soprana, G. Cosentino, M. Volta, H. S. Lichenstein, G. Viale, and D. Vercelli. 1998. Soluble CD14₁₋₁₅₂ confers responsiveness to both liparabinomannan and lipopolysaccharide in a novel HL-60 cell bioassay. *J. Immunol.* 161:4244-4251.
- Zan, H., A. Cerutti, P. Dramitinos, A. Schaffer, and P. Casali. 1998. CD40 engagement triggers switching to IgA1 and IgA2 in human B cells through induction of endogenous TGF-beta: evidence for TGF-beta but not IL-10-dependent direct S mu->S alpha and sequential S mu->S gamma S gamma->S alpha DNA recombination. *J. Immunol.* 161:5217-5225.
- Zhang, Y., M. Doerfler, T. C. Lee, B. Guillemin, and W. N. Rom. 1993. Mechanisms of stimulation of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha by *Mycobacterium tuberculosis* components. *J. Clin. Invest.* 91:2076-2083.

第83回総会シンポジウム

I. 低まん延に向けた結核対策のあり方

座長¹高鳥毛敏雄² 加藤 誠也

キーワード：低まん延、結核対策、保健医療体制、ハイリスク者対策、病原体サーベイランス

シンポジスト：

1. 低まん延状況下の課題—日本の現状との対比
加藤誠也（結核予防会結核研究所）
2. 低まん延国における結核対策の保健医療組織—米国、英国、ドイツ
高鳥毛敏雄（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学）
3. 低まん延下の医療について
伊藤邦彦（結核予防会結核研究所研究部）
4. 結核ハイリスク者への対策
成田友代（東京都福祉保健局少子社会対策子ども医療課）、吉田道彦（東京都品川区保健所保健サービス課）
5. 結核菌サーベイランス体制の構築
御手洗聡（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）

わが国の結核罹患率は1980年以後低下速度が鈍化し、一時期増加に転じ、厚生省、日本医師会、結核予防会が合同で1999年に結核緊急事態宣言を発令したが、その後は順調に減少してきている。一部の都道府県ではすでに罹患率は11台にまで低下している（2006年）。今後、10以下になる地域が多くなり、概ね10年先にはわが国も低まん延国に仲間入りするものと推測されている。

ところで、わが国より先に低まん延状況になった欧米諸国はいずれも結核の再興に見舞われている。それは結核に対する関心が急速に低下し、保健・医療組織も弱体化してきたためである。米国ニューヨーク市、英国ロンドン市で再興したことは有名なことである。そのため両国とも結核対策の再構築を行い、制圧に努力してきてい

る。結核対策は、公衆衛生、保健医療制度の土台の上に成り立っているものであり、その再構築の形はそれぞれ異なっているように見える。しかし各国に共通している点も多い。まず基盤となる保健組織、医療組織を再構築していることである。また、DOTS、結核菌検査体制およびサーベイランス体制など感染症としての結核対策を強化していた。ニューヨークやロンドンでは、ホームレス者や移民における結核問題が大きな課題となっていた。そのためこれらのハイリスク者に対する健診を重視していた。また接触者健診にも力が注がれていた。ロンドンにおいてはオランダからCR健診車を借りた結核の早期発見対策にも力を注いでいた。

本シンポジウムでは、これまで英国（ロンドン、リーズ）、米国（ニューヨーク、サンフランシスコ）、オランダ、ドイツ（ベルリン）における結核対策の現状を視察し、分析してこられた方々から、低まん延国における結核対策の現状についてご報告いただき、低まん延下に向かっているわが国の結核対策の方向性についてお示しいただいた。わが国の課題として考えられる点としては、結核対策の技術レベルをどう維持していけるのか、また現在保健所が行っている接触者健診や患者管理の専門性が維持できるのか、さらに、わが国では結核の医療は元結核療養所で担われてきているが、将来、結核医療はどこが担うことになるのかなど、考えていかなければならない課題は多くある。

本シンポジウムで発表された研究は、厚生科学研究新・再興感染症研究事業「効果的な結核対策（定期健診やBCGに関する費用対効果分析等）に関する研究」（主任研究者：石川信克）の補助金によるものである。

¹大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学、
²結核予防会結核研究所

連絡先：高鳥毛敏雄、大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学、〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
(E-mail: takatorige@pbhel.med.osaka-u.ac.jp)
(Received 10 Nov. 2008)

1. 低まん延状況下の課題—日本の現状との対比—

結核予防会結核研究所 加藤 誠也

低まん延状況になっている欧米先進国では罹患状況やそれぞれの保健医療制度に応じた新たな対策を講じている。欧米先進国の経過とわが国の現状を対比しながら、わが国の今後起こりうる状況の変化とそれに伴う対策上の課題について検討した。

罹患状況

(1) 罹患率の推移：わが国の2006年の新登録患者罹患率は人口10万対20.6であるが、欧米先進諸国がこの罹患率になったのは1970年代で、わが国は30~40年程度遅れている。現在の減少傾向が持続するとしても、低まん延状況（罹患率が10以下）になるには、さらに10年程度かかるものと推定される。ただし、1980年に米国が経験したように、高まん延国からの移民、HIV/AIDSの増加、アルコール・薬物依存等のハイリスク者の増加、人々の無関心や予算削減による対策の後退の影響を受ける可能性がある。

(2) 外国生まれ患者の増加：欧米のほとんどの国で結核患者の中の外国生まれ患者の比率は近年増加傾向を示しており、2006年の統計ではアメリカ57%、オランダ63%、イギリス64%、スウェーデン72%、オーストラリア85%と半数以上になっている。日本では外国人患者割合は1998年から2006年の間に2.1%から3.8%に増加しており、年代別に見ると20歳代では既に20%を超えている。日本では諸外国に比べると外国人労働者が少ないが、それでも1998年19万人から2006年39万人と2倍以上に増加しており、今後、少子化のために外国人労働者に依存しなければならなくなることが予想され、外国人患者が罹患率の推移に影響を与える可能性が考えられる。

(3) 結核患者の年齢構成：英国では15~44歳の割合は1998年50%から2006年には62%と増加しているのは、外国人患者割合の増加のためである。日本では現在、結核患者の半数以上を高年齢者が占めているが、高年齢者の既感染率の減少とそれに伴う罹患率の減少、さらに20~30歳代が多い外国人患者の増加によって高年齢者割合は減少することが考えられる。

(4) 都市の結核：都市で結核の罹患が高いのは低まん延状況に限ったことではないが、英国、米国、日本で、最も罹患率が高い都市では全国平均の3倍程度になっている。これは結核のハイリスクグループである移民、ホームレス等の社会経済的弱者が集まり、都市において

は人口が密集して感染が広がるためと考えられる。都市結核は低まん延状況になって特に対策が必要な課題として残る。

対策上の課題

1. 政府の関与

政府の関与 (governmental commitment) はWHOのDOTS戦略の要素の一つになっていることに示されるように重要であり、具体的には、国が政策を策定し、組織的に進めるために、予算・人員を確保することである。米国では1970年代結核の罹患が低下する中で、人々の結核に対する関心が低下し、予算が著しく削減されたことが、80年代の結核の再興の原因の一つとなったとされており、「政府の関与」は低まん延状況下で対策を適切に進めるためにも重要と考えられる。米国はその後、連邦政府機関であるCenters for Disease Control and Prevention (CDC) に大きな予算を配分し、DOTSを中心に結核対策を再構築し、罹患率の減少に至った。2006年のCDCの予算は約170億円、その70%以上が予防・対策協力合意に基づく地方への配分で、一部の地域ではこの配分予算が結核対策予算の全額になっているところもある。地方分権が確立している米国で注目すべきことである。また、CDCはサーベイランス、ガイドラインの策定、研修教材の制作、啓発普及、対策現場への技術支援、分子疫学的調査、研究・開発、国際協力など、あらゆる面で結核対策の中心になっている。

英国ではもともと保健医療はNational Health Service、すなわち国営事業として実施されている。2002年に感染症に関連した2つの組織と、放射性物質と化学物質とに関連した2つの組織を統合して、健康危機管理を一元的に所管する健康保全局Health Protection Agency (HPA) が設立された。HPAの組織である感染症サーベイランスセンターCommunicable Disease Surveillance Centre (CDSC) は、スコットランドを除く全英国内の結核登録患者に関する情報収集およびその解析を行っており、中央の感染症サーベイランスセンターの下には、全国9カ所に健康保全局 (HPA) の地域事務所があり、さらにその下に全国39カ所のHPU (Health Protection Unit) が現場での対策策定から患者管理に至るまで、技術的な支援を行っている。結核対策は感染症を含めた健康危機管理として中央からのコントロールのもとに展開されている。また、2006年The National Institute for Health and Clinical Excellence

(NICE)が結核に関しても新しいガイドラインを策定した。以上のように、米国、英国とも国の関与は大きく、英国では結核対策を健康危機管理の一つとして位置づけて対策を進めていることに注目したい。

日本の結核対策予算に占める医療費の額は患者の減少と入院期間の短縮に伴って減少を続けている。結核予防法が感染症法に統合されて政府の関与が小さくなる懸念があったが、平成18年度までは削減されてきた地方自治体への結核対策特別推進事業費は、平成18年度3億円→19年度3億5000万→20年度は4億2000万と増加している。研究・開発、技術支援などについてCDCと同様の役割を担っている結核研究所に対する補助は徐々に削減されている。この他に、結核に関する予算として、接触者健診等の負担金、施設整備費、発生動向調査、結核患者登録システムの開発・維持、厚生科学研究など合わせると概ね数十億円となると推定されるが、患者数が日本の約半分である米国に比べ、少ない予算と言わざるをえない。また、地方分権の推進の流れの中で、都道府県の権限が大きくなるものと思われるが、結核対策の格差の拡大や後退が起こることがないような対応が望まれる。

2. 技術的適正性の確保

低まん延状況下では患者や事例の経験が減少するため、適正な技術を維持することが難しくなる。このために、以下のような方策がとられている。

(1) 対策実施組織の集約化

オランダでは1990年代に全国の感染症対策組織を8地域に再編成して集約化し、結核対策もこれに含められた。ドイツのベルリン市では保健所8カ所の中で、結核対策を3カ所に集約し、結核対策を担っている保健所では複数の医師が接触者健診を中心とした対策に関わっている。日本では、感染症診査協議会を複数の保健所の合同で実施している地域もあるが、今後、さらに結核対策業務の集約化も検討課題になるものと思われる。

(2) 中央からの技術的支援

米国CDCは、地方への専門家派遣、研修の実施・教材の制作、ホームページからの情報提供、地域研修センターの運営などを行っている。集団感染発生時には地方からの求めに応じて、現場あるいは電話等での相談、専門家派遣、人員/資金の支援を行っている。英国では中央政府機関であるHPAが技術的適正性の維持を責務としており、全国39カ所の出先機関であるHPUを通して、対策現場を直接技術支援している。オランダではオランダ結核予防会(KNCV)が患者サーベイランス、技術支援、国際協力などの中心になっている。ドイツではNGOであるドイツ中央結核対策委員会(DZK)がガイドライン策定時の調整や対策に関する問い合わせの対応な

どの役割を果たしている。

わが国では結核予防会結核研究所が研究、政策策定、研修や対策の相談などの技術支援の中心となっており、次のような事業を実施している。①Web siteからの最新情報提供、②都道府県等への研修講師/対策委員会等への職員の派遣、③電話、FAX、メールによる各種相談・問い合わせ、④研修：医師、保健師・看護師・診療放射線技師、臨床検査技師、事務担当者を対象に合計19コースを実施。

以上のように、低まん延状況下では、政府機関あるいは民間(NGO)にかかわらず、専門機関からの技術支援の必要性は大きくなることから、わが国においても今後さらなる充実が必要である。

(3) 専門家の養成・資格制度

オランダでは公衆衛生医の研修2年間の後に、専門研修(1年間)を受けた人、あるいは呼吸器科医で結核を専門としている医師が結核の専門家として約40人確保されている。英国ではTB nurseが健康教育、接触者健診、患者のDOTS、ナースによるクリニック、薬の処方まで、予防から治療まですべての業務を行っている。また、Consultant in Communicable Disease Control (CCDC)は公衆衛生の研修を受けた後に、さらに感染症の研修を受けた感染症対策専門家として、HPAに所属し、現場での技術支援を担っている。

結核研究所では平成4年から国の委託を受けて、結核対策全般にわたって精通し、地方自治体等に対しても指導的な役割を果たせる専門家の育成を目的に、結核対策指導者養成研修を実施しており、これまでの16年間に91人が受講・修了している。

(4) 専門家のネットワーク

米国では州の結核対策官のネットワークであるTB Controllers' Associationの研修と対策に関する会議が毎年行われる。この会議はもとも州の結核対策官の任意の集まりであったが、現在はCDCが予算を確保して実施している。結核研究所では上記の結核対策指導者養成研修修了者のネットワーク化を検討している。

3. 医療提供体制の再編

患者数の減少および入院期間の減少のため、必要病床数が減少し、病棟単位での結核病床の確保は困難になっている。一方、結核の入院医療機関が減少しているために、患者のアクセスは悪くなっており、一部の地域では結核患者が自宅からかなり遠方の医療機関に入院せざるをえなくなっている。家族の面会が容易でない高齢者の認知症が進行する、といった様々な問題が発生している。

患者がさらに減少していく中で、一般医療における結核診療の質の確保は大きな課題である。多剤耐性患者にかかわる多剤耐性結核といった専門性が高い結核医療の

質の確保と共に、院内感染対策のために陰圧個室の整備等の問題もある。

4. 病原体サーベイランス体制の構築

低まん延状況下の各国では患者サーベイランスと別に病原体サーベイランス体制が構築されている。オランダでは菌陽性になったすべての検体について、国立公衆衛生環境研究所 (RIVM) において薬剤感受性検査および遺伝子タイピングが実施されている。英国は医療機関から HPA の出先機関である地域リファレンスセンターに検体が送られて、薬剤感受性検査が行われている。また、全国的な遺伝子タイピング実施も準備が進んでいる。米国では遺伝子タイピングについて MINU-VNTR と spoligo-typing 法が実施されており、2005 年の段階で全国の 65% 程度の結核菌の検査が実施される体制になっていた。ドイツでは、医療機関の検査室は結核菌を検出した場合は、感受性検査の結果も含めて、患者情報とは別途保健所への報告が義務付けられている。また、検査機関は自己負担で外部精度管理を受けることが義務付けられており、国のリファレンスセンターが外部精度管理を実施している。

日本でも患者の減少とともに、結核の根絶に向けて病原体サーベイランスの必要性が増している。また、患者

数が減少したことにより、全国的な規模での実施が可能になりつつある。結核研究所では 2008 年に設置された結核菌検査・保管施設 (通称: 菌バンク) を活用しながら、結核菌サーベイランス体制の構築に向けて検討を進める予定である。

ま と め

わが国が低まん延状況になるには、さらに 10 年程度かかるものと推定されるが、高まん延国からの移民、HIV/AIDS の増加、アルコール・薬物依存等のハイリスク者の増加、人々の無関心や予算削減による対策の後退の影響を受ける可能性がある。

欧米先進国における対策から、政府の関与、特に、国における対策予算の確保の必要性と健康危機管理としての結核対策が注目される。また、技術的適正性の確保のために、対策組織の集約化、中央からの技術支援、専門家の養成と資格制度、専門家のネットワーク形成が行われている。医療提供体制については医療の質の確保とともに患者のアクセスの観点を考えながら検討が必要である。さらに、薬剤感受性検査および遺伝子タイピングを含めた病原体サーベイランス体制の構築が必要である。

2. 低まん延国における結核対策の保健医療組織—米国, 英国, ドイツ—

大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学 高鳥毛敏雄

1. はじめに

結核のまん延は、社会経済状態、人々の就労形態などの社会的な影響を受けてきた。結核対策は保健医療制度ができあがる前から進められてきた。急速な近代化の中で高まん延状況となった大正、昭和初期の頃は保健医療制度が十分に整っていない状況であった。国民病となった結核問題の克服のために、厚生省、保健所の公衆衛生制度の構築、結核予防会などの民間組織の整備、公的療養所の整備、すべての患者を治療するための医療費公費負担制度の創設など、可能なかぎりの社会資源が投入されて対策が進められてきた。結核対策の基本的なフレームワークはこの時代につくられたものである。低まん延化、患者の高齢化、社会的偏在化など、結核の疫学的状況が大きく変貌してきている。これまでの結核対策のフレームワークが次第に通用しなくなっている。そこで、低まん延国における結核対策の保健医療組織の現状を検討し、今後のわが国の結核対策に関わる保健医療組織の今後のあり方について提言させていただくことに

する。

2. 方法

平成 12 年米国・ニューヨーク、平成 15 年ドイツ・ブレーメン、平成 16 年英国・ロンドン、平成 17 年英国・リーズ、平成 19 年ドイツ・ベルリンを訪問し、結核対策に関わる保健・医療・行政組織の状況を視察調査してきた。これらの訪問調査は、結核研究所 森亨前所長、および石川信克所長、加藤誠也副所長など財団法人結核予防会結核研究所の支援により行うことができた。

3. 低まん延国の結核対策の保健医療組織について

(1) 米国

米国の医療保障制度は、公的な医療保障制度としてメディケア、メディケイドがつくられている。一般の人は民間医療保険会社の保険に加入している。また企業勤務者はわが国のように企業保険に加入している。しかし、保険未加入者は国民の 2 割を占めている。国民皆保険体制が確立できない状況にある。また、わが国のような保

健所は存在していない。また州政府により保健医療制度は異なっており、結核業務を行う組織や職種の名称や形態も異なっている。ニューヨーク市において、結核が増加し始めた1980年代には結核問題に対応する保健医療組織やスタッフがなくなっていた。そのため、ニューヨーク市は再興してきた結核対策の推進のために連邦政府に属する専門組織 CDC に専門家の派遣を求めた。結核対策の専門家を市の結核対策部長として招聘し、市当局の中に結核対策を担当する部局を設け、強いリーダーシップのもとに結核対策が進められた。地域には結核対策を行う拠点を設け、人的、物的な資源を集中させ、対象者に対するアウトリーチサービスを中心とした地域の中で結核対策を進める体制を作り上げた。ニューヨーク市における結核の再興は、HIV 感染症の流行、MDR-TB の流行、移民の結核問題などにより生じたものであり、これに対する結核対策の保健医療資源が弱体化していたためにおこったものであった。結核対策の拠点とした Chest center は、健診、患者教育、患者登録、患者管理、菌検査、外来診療、HIV 検査を担っている。Chest center に、Outreach worker が配置され、拠点型の DOT とともに訪問型の DOT 事業が行われている。Outreach worker は、対象者の言語や宗教や文化背景に対応できる人材を公募し、数カ月間研修し、実務業務を行う中で、その実務能力に応じて権限を与えた患者支援業務を行う中心スタッフと位置づけられている。注射などの業務に対しては訪問看護師を雇用している。入院が必要な患者には市内の中心部にある総合病院に陰圧病室を設けて対応している。全体の結核対策のマネジメントと結核対策の評価を重視し、評価会議にはすべてのスタッフが参加して地域ブロックごとに四半期ごとに行われている。結核対策に必要な費用は結核対策予算から支出されているために、医療保険をもたない移民、お金のない結核患者などすべての結核患者を対象とした結核対策を行うことができていた。ニューヨーク市の結核対策の特徴は、一般医療と結核対策は切り離されて独立した、新たな保健医療組織をつくって対応することにしたことにより、理想的な結核対策を行える仕組みを実現していたことである。このことが可能であった背景には、多剤耐性結核流行に対し社会が脅威と感じ結核予算を大幅に増やすことができたためである。今後は予算が削減される可能性が高く、その時に結核対策の保健医療組織が維持できるのかどうか不安定な状況にあることが課題である。

(2) 英国

英国は公衆衛生制度の発祥の地である。結核対策は、保健医療と公衆衛生に関連する職種と組織が複雑に結びついて進められている。公衆衛生組織としては、NHS (National Health Service) 病院の中に結核登録、患者管

理を行うための TB office が設けられ TB nurse が配置されている。医療組織としては、結核患者の診断治療は NHS 病院内にある Chest clinic において呼吸器科専門医が配置されている。TB office の TB nurse と Chest clinic の呼吸器科専門医が連携して結核患者管理を行っていた。近年、保健医療サービスは National Health Service 制度改革に伴い Primary Care Trust (PCT) という保健医療組織が設けられた。また、公衆衛生サービスについては、NHS とは独立して Health Protection Agency (HPA) が設置され、結核を含めた感染症に関する専門職が配置されていた。結核患者に対する保健医療サービスは PCT によって提供されているが、公衆衛生対策としての結核対策は HPA に担われる体制になっている。英国の結核対策の特徴は、結核対策を担う看護職を位置づけていることにある。英国における TB nurse の専門性は高く、患者の継続処方処方箋を発行できる権限も与えられている。新たに設置された HPA には感染症専門の公衆衛生医師 Consultant in Communicable Disease Control (CCDC) が配置されている。HPA は結核菌のサーベイランスを行うとともに、専門技術的な指導を行っていた。結核の診断や治療指針、および結核対策の指針の作成は National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) が担っている。英国において結核問題が解決できない最大の理由は、発展途上国からの流入してくる人口が大きいためである。ロンドンの結核患者が増加しているのは外国人の患者が増加しているためで、患者の75%を占めている。この移民の結核問題を解決するためには、HPA などの新たな組織の設置と、対象者に対応する専門性の高い看護職を地域に配置し、関連する保健医療組織や社会サービス部門との連携により、どのような結核患者にも対応できる体制づくりに努力されていた。

(3) ドイツ

ドイツにはわが国と似たような保健所が存在している。保健所は、結核患者の登録管理、接触者の健診を行っている。結核業務のスタッフとして、結核専任の医師、放射線技師が配置されている。わが国と異なるのは、保健師が存在せず、ソーシャルワーカーが対人保健サービスを担っていたことである。保健所は州政府に属している。ブレーメン、ベルリンは都市州であるために、各々の都市州は保健所を設置、管理運営している。患者発見、診断は地域の医療機関、開業医であり、呼吸器疾患が疑われると呼吸器専門病院に患者が紹介され、呼吸器専門病院は積極的に気管支鏡検査を行い結核の確定診断を行っている。わが国と異なるのは診断された結核患者の治療は病院の外来で行うのではなく、呼吸器専門の開業医で行われていた点であった。わが国とは、医療保障は保険制度で行っていること、保健所があること、医

療サービスの提供の主体が開業医であることなどの表面的な体制や制度の形態は類似している。しかし、保健医療組織間の業務分担のあり方、機能分担の状況、地域の看護職のあり方などの状況については大きく異なっている。ドイツの結核対策の統一性を保つために結核対策に関わる専門組織としてドイツ中央結核対策委員会(ZDK)が存在し、結核対策の標準化を担っていた。

4. わが国の結核対策の現状について

初期医療は開業医や市中の一般病院が担い、結核が疑われた患者は結核病床を有する医療機関に紹介され診断治療が行われている。外来治療も結核病床を有する病院が担っている。また、患者の登録および管理、接触者健診は保健所が担っており、保健所の患者管理を担っているのは看護職の保健師である。わが国は結核がまん延していた時代の体系の中で結核問題に対応している状況にある。しかし、結核患者数の減少に伴い、結核病院・病床も減少傾向にあり、地域保健法施行に伴い保健所数も減少傾向にある。プライマリーケアの場においても結核を診断治療できる医師が少なくなってきている。近年、統合された保健所においては胸部レントゲン検査、喀痰検査などの結核診断機器や検査施設を有するところは少なくなってきている。地方においては結核患者数が少なくなり結核対策のための施設や職員を配置することは難しい状況になってきている。結核患者が少なくなってくるにつれ、ホームレス者などの社会経済弱者の割合が増え、合併症を有する人、さらに外国人、HIV問題など複合的な問題を有する人々の割合が増加していくと考えられる。地域的な偏在、社会経済弱者への偏在、高齢者への偏在に対応していくためには、今まで以上に多くの地域の関係機関が連携した専門性の高い援助が必要になってきている。患者数の減少にあわせて保健所や病院・病床を一律的に減少させてきていることは結核問題の社会的偏在傾向に歯止めをかけることを難しくしていくものと考えられる。地方分権の流れの中で保健医療問題に対する国や都道府県の関与が弱くなってきているが、このことはホームレス者や外国人などの広域的な問題を解決できない状況となる可能性がある。

5. 低まん延下の結核対策の将来方向

(1) 結核専門組織と専門職のあり方の検討

低まん延の状況に対応するためには米国のようにすべての機能を集約した結核対策の拠点も設けることも必要になっている。結核対策を担う職種として、英国と同様に保健師が位置づけられている。地域医療を担う医療機関の医療職の結核問題の対応能力が低下していく方向にあり、また結核患者は社会的に多くの問題を有する者が

多くなっていくことが予想される。そのため、英国の結核対策のように看護職の中でTB nurseとした職種を位置づけていくことも検討する必要がある。また、ドイツで進んでいるように結核対策を行う保健所を集約化し、結核業務を行う保健所には医師や結核担当職員を重点的に配置し、検査体制を強化することも必要である。

(2) Chest center方式の導入

結核の患者の診断治療方法は確立されており、医療も標準化されている。しかし、患者が少なくなるにつれ結核治療を行える医療機関を維持することが難しくなっている。また結核患者の中には、ホームレス者、日雇い労働者、外国人など社会経済弱者の割合が高くなってきており、これらの者は健康保険証を持っていないために医療機関受診が困難であり、健康診断の機会がない者もいる。さらに結核が発見された時にも生活保護が適応されなければ治療ルートにのせることができず、またDOTSなどの患者支援対策がなされなければ治療中断率の高さにつながっていくことになる。このために結核罹患率の高い地域においては患者発見、外来治療、DOTSなども行うニューヨーク市で実現していたChest center方式の公的な施設を整えていく検討をしておくことが必要ではないかと考えている。医療資源の乏しい地域においては保健所で結核治療を行っていくことも必要になっていくと思われる。ニューヨーク市やロンドン市の事例からは、保健医療資源が多くあっても複雑な結核問題に対しては一般の医療施設では対応できない状況であったことから、わが国も外来治療も行う総合的に結核対策を行う公的な拠点施設を設けて対応することも検討しておくかなければならない。保健所等の公的な結核対策の総合的な保健医療施設を設けることは、結核対策の推進につながるだけでなく、結核対策を担う専門職を育成し、研修していくためにも必要である。

文 献

- 1) 高鳥毛敏雄, 逢坂隆子, 山本 繁, 他: ホームレス者の結核の実態とその対策に関する研究—結核検診の3年間の実践から. 結核. 2007; 82: 19-25.
- 2) 高鳥毛敏雄: ドイツにおける一般対策の及びにくい人々に対する保健所活動. 公衆衛生. 2006; 70: 106-109.
- 3) 高鳥毛敏雄: 格差社会に対応する公衆衛生活動. 保健師ジャーナル. 2006; 62: 174.
- 4) 高鳥毛敏雄: 英国リーズスタディツアー報告 英国公衆衛生制度改革. 複十字. 2006; 308: 19.
- 5) 高鳥毛敏雄: 英国, ロンドンで再興する結核とその対策. 公衆衛生. 2005; 69: 203-208.
- 6) 加藤誠也, 小林典子, 永田容子: 結核対策における保健師・看護師の役割—ロンドンのTBナースの活動から—. 公衆衛生. 2005; 69: 199-202.
- 7) 高鳥毛敏雄, 青木美憲, 谷掛千里, 他: 大阪市の結核罹

英国における公衆衛生人現任教育の現状

Faculty of Public Health プログラム

高鳥毛 敏雄

公衆衛生制度の基本構造

リバプールで、1848年にWilliam Duncanがはじめて保健医官(Medical Officer of Health: MOH)に就任し、生活環境改善などの予防的な公衆衛生施策の実施により貧困地域における乳幼児の死亡率を大幅に改善する著名な功績を上げたことから、1871年に自治体に保健医官を置くことが制度化されるようになった。1875年の公衆衛生法改正により全国の自治体に波及していった。公衆衛生の担い手は「自治体」とし、「保健医官」が存在する形が整えられた。この制度の特徴は、「自治体」とそこに「専門職」を位置づけたということにある。これ以後、自治体の中の専門職を専門職らしくどのように育て、仕事をさせていくかが、公衆衛生対策の重要な課題として今日まで大きな命題として存在し続けている。

公衆衛生のアイデンティティ喪失

英国では1948年NHS(National Health Service)が成立し、税金を財源とする国営の保健医療サービスの制度がはじまった。地域において病院医療、一般医などのプライマリケア、そして保健行政の3つの組織が統合され、地域の階層で積み上げられる制度が1974年の改革によりできあがった。

この改革に併せて自治体の保健医官(公衆衛生医)はNHS組織の中に組み込まれた。公衆衛生活動の要であった保健医官が自治体から離れてし

まい、公衆衛生体制の基本形が崩れてしまった。1972年には英国王立内科医学会の中で公衆衛生専門医の資格要件を担当する部の名称が「地域医療部」とされ、1974年には保健医官(MOH, Public Health Doctor)の名称も、Public Healthの言葉もなくなり、「地域医療医(Community Physician)」と改められた。「地域(Community)」という言葉は、病院施設以外の地域の意味に理解され、NHS保健局の医師は病院の外で提供されるサービスのみに関与すべきである、一般医のような地域の医療サービスの担い手であるという誤解を与えることになった。保健医官自身も公衆衛生の医師であることの自覚が乏しくなっていた。自治体を基盤とした公衆衛生体制が弱体化し、社会の中における公衆衛生のアイデンティティも消失していくことになる。

1980年代に入り、1984年8月にウエイクフィールドの病院で起こったサルモネラ食中毒、また1985年4月にスタフォードで起こったレジオネラ感染症の大発生という2つの大きな感染症の流行があったことなどから、英国社会において公衆衛生専門職と専門組織のあり方が問われはじめることになった。

公衆衛生再興への歩み

社会の中で公衆衛生に関わる組織と人材が喪失していく一方で、公衆衛生問題の多様化、複雑化に対応していかなければならない事態も生じてき

たかとりげ としお：大阪大学大学院医学系研究科・特任教授 連絡先：☎ 565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 F2