

Fig. 5. (A) Therapeutic efficacy of HVJ-envelope/HSP65 DNA + IL-12 DNA vaccine using cynomolgus monkey. Five cynomolgus monkeys were treated with HVJ-envelope/HSP65 DNA + IL-12 DNA vaccine 9 times after 5×10^2 MTB intratracheal instillation. Stimulation index of the proliferation of PBL from these monkeys and that from five control monkeys (saline injected) were assessed by the stimulation with HSP65 antigen. G1: HVJ-envelope/HSP65 DNA + IL-12 DNA treatment (▨), G2: saline (control) (■). Tukey–Kramer's HSD tests were used to compare proliferative responses of PBL between groups (G1–G2; $P < 0.05$). (B) Survival periods of 5 monkeys treated with HVJ-envelope/HSP65 DNA + IL-12 DNA vaccine 9 times after TB challenge were shown (▨). Survival periods of 5 monkeys treated with saline (control) were shown (■).

envelope/HSP65 DNA + IL-12 DNA vaccine was demonstrated in mice. Anti-CD8 antibody alone or anti-CD4 antibody alone treatment during the whole immunization period induced the increase in the number of TB in the mice immunized with the vaccine (Fig. 1). Both anti-CD8 antibody and anti-CD4 antibody treatment increased in the number of TB synergistically.

Fig. 2 shows the survival of vaccinated mice after XDR-TB (extremely drug resistant TB). All mice in the control group died of TB within 160 days after XDR-TB infection. In contrast, mice treated with HVJ-envelope/HSP65 DNA + IL-12 DNA prolonged the survival periods significantly by statistical analysis ($P < 0.05$). It was demonstrated that this vaccine had a therapeutic activity against XDR-TB.

At 5 and 10 weeks after intravenous challenge of MDR-TB, the CFU in the lungs, spleen, and liver were counted and therapeutic efficacy of HVJ-envelope DNA vaccine was evaluated.

As shown in Fig. 3, HVJ-Env/HSP65 DNA + IL-12 DNA vaccine treatment significantly reduced the bacterial loads as compared to saline control group ($P < 0.05$).

Therapeutic efficacy of HVJ-envelope/HSP65 DNA + IL-12 DNA was also observed, using in vivo humanized immune models of IL-2 receptor γ -chain disrupted NOD-SCID mice constructed with human PBL (SCID-PBL/hu) [7,8].

Fig. 4 shows the results of bacterial loads 5 weeks after TB infection. Therapeutic vaccination with HVJ-Env/HSP65 DNA + IL-

12 DNA group resulted in significantly therapeutic activity even in SCID-PBL/hu mice which exerted human T cell immune responses.

Furthermore, the therapeutic activity of this vaccine was evaluated in a nonhuman primate model infected with *M. tuberculosis*.

Fig. 5A shows the results of immune responses of cynomolgus monkey at 11 weeks after challenge of *M. tuberculosis* Erdman strain (5×10^2) by intratracheal instillation. The proliferation of PBL in therapeutic vaccination of monkeys in the group with HVJ-Env/HSP65 DNA + IL-12 DNA was augmented. This vaccine also improved the survival of monkeys, compared to the saline (control) group, during the period between 0 weeks and 19 weeks after TB challenge (Fig. 5B).

4. Discussion

The HSP65 + hIL-12/HVJ vaccine exerted a significant therapeutic effect against TB, as indicated by: (1) extension of survival of mice infected with XDR-TB, (2) decrease in the CFU of TB in lungs, liver and spleen of mice infected with MDR-TB as well as drug-sensitive TB (H37RV), (3) decrease in the CFU of TB in these organs of mice challenged with TB in the *in vivo* humanized immune model of SCID-PBL/hu and (4) augmentation of immune responses, in a cynomolgus monkey model which closely mimics human TB disease. It is important to evaluate the survival of monkey [6,7]. During the period between 0 weeks and 19 weeks after TB challenge, increase in the survival rate of the monkeys treated with this vaccine were observed, compared to the control monkeys treated with saline.

MDR-TB and XDR-TB are becoming big problems in the world. About 500,000 new patients with MDR-TB are shown every year. However, the effective drugs against MDR-TB are few.

The HVJ-envelope/HSP65 DNA + IL-12 DNA vaccine exerted the therapeutic activity even against XDR-TB, which is resistant to RFP, INH, SM, EB, KM, EVM, TH, PAS, LEFX and PZA and only sensitive to CS. Thus, our results with the HVJ-envelope/HSP65 DNA + IL-12 DNA vaccine in the murine therapeutic model and cynomolgus monkey therapeutic model should provide a significant rationale for moving this vaccine into clinical trial. Furthermore, we have established chronic TB disease model using mouse infected with TB in the aerosol chamber (data not shown) [9]. By using this model, therapeutic efficacy of this vaccine was also observed.

Thus, we are taking advantage of the availability of multiple animal models to accumulate essential data on the HVJ-envelope DNA vaccine in anticipation of a phase I clinical trial.

Acknowledgements

This study was supported by a Health and Labour Science Research Grant from MHLW (H11-shinko-2, H14-shinko-1, H17-shinko-5, H20-shinko-14), international collaborative study grants from Human Science foundation and Grant-in-Aid for Scientific Research(B) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Japan, and Grant of Osaka Tuberculosis Foundation.

References

- [1] Yoshida S, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Kanamaru N, Muraki 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;24:1191–204.
- [2] Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa 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(16):2990–3.
- [3] Walsh GP, Tan EV, dela Cruz EC, Abalos RM, Villahermosa LG, Young LJ, et al. The Philippine cynomolgus monkey provides a new nonhuman primate model of tuberculosis that resembles human disease. *Nat Med* 1996;2(4):430–6.

- [4] Kita Y, Tanaka T, Yoshida S, Ohara N, Kaneda Y, Kuwayama S, et al. Novel recombinant BCG and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. *Vaccine* 2005;23:2132–5.
- [5] Saei Y, Matsumoto N, Nakano Y, Mori M, Awai K, Kaneda Y. Development and characterization of cationic liposomes conjugated with HVJ (Sendai virus). *Hum Gene Ther* 1997;8(17):2133–41.
- [6] Okada M, Yoshimura N, Kaieda T, Yamamura Y, Kishimoto T. Establishment and characterization of human T hybrid cells secreting immunoregulatory molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78(12):7717–21.
- [7] Okada M, Okuno Y, Hashimoto S, Kita Y, Kanamaru N, Nishida Y, et al. Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models. *Vaccine* 2007;25:3038–40.
- [8] Tanaka F, Abe M, Akiyoshi T, Nomura T, Sugimachi K, Kishimoto 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(7):1335–43.
- [9] Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001;19:93–129.

連載

わが国の結核対策の現状と課題(7)

「結核予防ワクチンの開発状況とその応用の可能性」

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター長 岡田 全司

I はじめに

いまだに世界の1/3の20億人が結核菌に感染しており、その中から毎年880万人の結核患者が発症し、200万人が毎年結核で死亡している、最大の感染症の一つである(WHOレポート2007年)^{1,2)}。結核症に対する宿主の抵抗性細胞性免疫といって過言ではない。とくに獲得免疫(キラーT細胞とTh₁ヘルパーT細胞)が重要である。1998年、米国CDCは結核に対し、政府・学術機関・企業が一体となって新世代の結核ワクチン開発の必要性を強く主張する発表をした。また、ACETは国民の健康に対する大敵である結核撲滅のためには、BCGに代わる有効なワクチンが必要であることを示した。しかしながら、BCGに代わる結核ワクチンは欧米でも臨床応用には至っていない。我々はBCGよりもはるかに強力なDNAワクチンやリコンビナントBCGワクチンの開発に成功した(図1)^{3~6)}。新しい抗結核ワクチン開発状況とその応用の可能性について述べる⁷⁾。

II 結核と免疫

1. マクロファージ (Mφ)

結核菌の増殖場所はMφ内である。一方、Mφは異物貪食能と細胞内殺菌能及び抗原提示能をもつ。したがって結核菌が優位に立つか、ヒト(生体)が優位に立つかの戦争でもある。(詳細は岡田結核文献⁸⁾参照)

2. キラーT細胞 (CD8陽性T細胞)

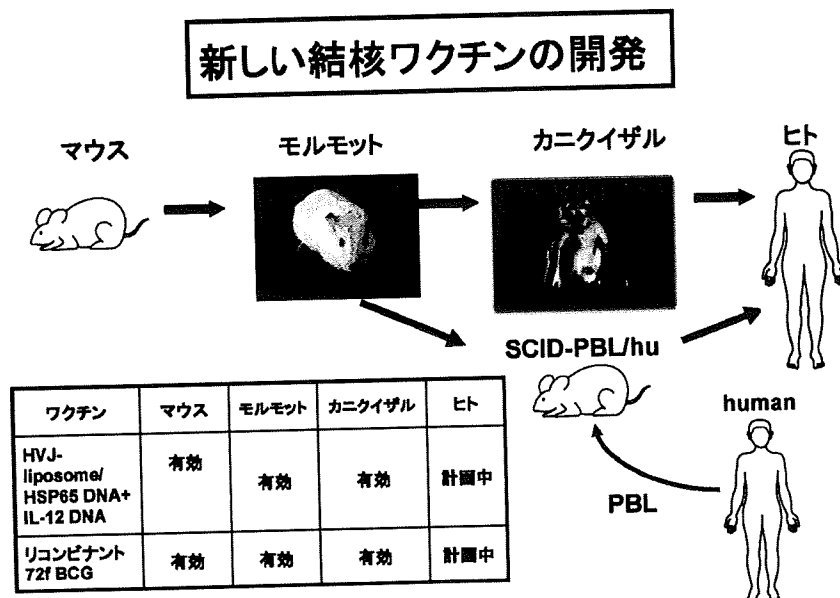
CD8陽性T細胞はマウスで抗結核免疫に重要である^{1,2,9-11)}。

キラーTの一つの役割としてIFN-γを分泌して抗結核免疫に寄与するが、結核感染Mφを殺して、結核菌の増殖の場をなくし結核菌を殺す役割の方が重要である。CD8陽性T細胞が結核菌で感染したMφをFas-independent, granule (granulysin)-dependentの機構で溶かし、最終的には結核菌を殺すことが報告されている。

3. キラーT細胞分化とサイトカイン (キラーT細胞分化因子)

筆者らはCD8陽性キラーT細胞(Tc)の誘導に

図1



はヘルパー T 細胞 (Th 細胞) から産生されるサイトカインが必要であることをはじめて明らかにした。IL-6, IFN- γ がキラー T 細胞分化因子として強力なキラー T 分化を誘導することを明らかにした¹¹⁾。

III BCG ワクチン

1940年代後半から BCG の結核予防効果に関する野外調査の報告がみられる⁷⁾。とくに10万人を超える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、全く有効性が否定される結果となった。この結果を元に WHO は BCG ワクチンは成人の結核に無効であると世界中に勧告した。日本も WHO の勧告に従った。一方、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 BCG は十分な予防効果がある。

IV 新しい結核ワクチンの開発状況

1. 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, ② DNA 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。

1) DNA ワクチン

(1) BCG ワクチンより1万倍強力な結核予防ワクチン

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極めて少ない。我々は 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。このワクチンでマウスを免疫して結核菌を投与すると、マウス肺の結核菌数が BCG ワクチン投与の1万分の1以下となった。これを1万倍強力という。

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⁴⁾。

この新しい結核ワクチンの開発研究が高く評価され、WHO STOP TB Partnership および WHO STOP TB WGND (Working Group on New Drugs) に選出された。

一方、Huygen らは、Ag85A の DNA ワクチンを用い、BCG 免疫と同等の防御効果が得られることを明らかにした。

(2) リコンビナント BCG ワクチン

BCG 東京菌に、遺伝子を導入しリコンビナント BCG を作製した。我々は 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明らかにした⁵⁾。さらに、サブユニットワクチンの Mtb72f 融合タンパク質の¹³⁾ DNA を導入し72f リコンビナント BCG の作製に成功した。この72f rBCG はサルでも結核予防効果を示した (図1)⁸⁾。

2. 新しいヒト生体内抗結核免疫解析モデル SCID-PBL/hu

我々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、画期的な、ヒト結核ワクチン効果解析モデルを開発した^{4,5)}。

3. Stop TB Partnership

Stop TB Partnership (WHO) は2008年に現在進行中で、しかも臨床应用到有望な新しい結核ワクチン開発のリストを発表した。

我々の HVJ/Hsp65DNA + IL-12DNA ワクチンも候補の一つとしてその中に推奨されている (表1, 2, 3)。表内で太字で示したワクチンが評価されている。

2006-2015年 Global Plan to Stop TB として新しい有効な結核ワクチン開発。

2050年までに結核撲滅。が WHO の目標である。

表 1

A. Priming, Pre-Exposure	
1. Phase I : 現在-2008年	特徴
a. rBCG30	リコンビナント 85B BCG
b. rBCG30 Δ ureC : Hly (VPM1002)	リコンビナント listeriolyisin BCG
c. AERAS-407	リコンビナント perfringiolysin
d. rBCG30ARMF, rBCG Mtb B30, rBCG h IFN γ	リコンビナント 85B BCG
e. Nas L3 / Htk BCG	鼻粘膜ワクチン/heat killed whole BCG コペンハーゲン株
f. mc ² 6220, mc ² 6221, mc ² 6222, mc ² 6231	non-replicating, M. Tuberculosis strain (Δ lys A Δ pan CD)
g. mc ² 5059	replicating pro-apoptotic M.bovis BCG 株 (Δ nuoG)
2. Phase I 2009 or Later	
a. HBHA (heparin-binding haemagglutinin)	メチル化21-K Da 蛋白
b. Attenuated Live Vaccine based on Phop	弱毒化ヒト結核菌 (virulence gene の pho P の不活性)
c. paBCG (pro-apoptotic BCG)	anti-apoptotic 酵素活性を減弱

表2

B. BOOSTING, PRE-Exposure	
1. Phase I : 現在-2008年	特徴
a. MVA85A	リコンビナント MVA (Ag85A を発現した)
b. M72	Mtb32+Mtb29 の fusion 蛋白
c. AERAS-402	Replication-incompetent adenovirus 35 vector expressing M. Tuberculosis antigens Ag85A, Ag85B, and TB 10.4.
d. SSI Hybrid-1	
e. SSI HyVac4/AERAS-404	fusion 蛋白 (Ag85B-ESAT-6)
f. AERAS-405	fusion 蛋白 (Ag85B-TB10.4)
g. r30	Shigella-delivered recombinant double-stranded RNA nucleocapsid (Ag85A, 85B, Rv3407, latency antigen)
h. Nas L3/Htk BCG	リコンビナント Ag85B 蛋白
2. Phase I : 2009 or Later	
a. Hsp C TM TB Vaccine	Heat shock protein antigen complexes (Hsp Cs)
b. HBHA (heparin-binding haemagglutinin)	Nasal vaccine/Man capped
c. NasL3/AM85B conjugate	Arabinomannan oligosaccharide
d. PP1, PP2, PP3	BCG boosting
f. AC ₂ SGL Diacylated Sulfoglycolipids	AC ₂ SGL Mycobacterial lipids
g. HVJ-liposome/Hsp65 DNA + IL-12 DNA	M.Okada, 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

表3

C. POST EXPOSURE-Immunotherapy	
1. Phase I : 現在-2008年	特徴
a. Mycobacterium vaccae Heat-Killed	
b. MVA85A	
c. RUTI	Fragmented M.Tuberculosis cells
d. Nas L3/Htk BCG	
2. Phase I : 2009 or Later	
a. NasL3/AM85B conjugate	
b. hspDNA vaccine	naked hsp 65 DNA vaccine
c. HG856A	Chimeric ESAT6/Ag 85A DNA ワクチン
d. HBHA (heparin-binding haemagglutinin)	
e. HG856-BCG	Recombinant BCG overexpressing chimeric ESAT6/Ag85A fusion protein
f. HG856-SeV	Recombinant Sendai virus overexpressing chimeric ESAT6/Ag85A fusion protein
g. TB Vax	Epitope-based DNA-prime/peptide-boost vaccine. (liposome と CpG アジュバント)
h. F36, F727	
i. Mycobacterium vaccae Heat-Killed	
j. Ac ₂ SGL Diacylated Sulfoglycolipid	

これらのワクチンについて概略する。

1. 結核ワクチンの方法

① Prevent infection, ② Prevent disease, ③ Prevent reactivation of latent TB infection④Shorten the course and improve the response to chemotherapy

2. 三つのカテゴリーに結核ワクチンは分類される

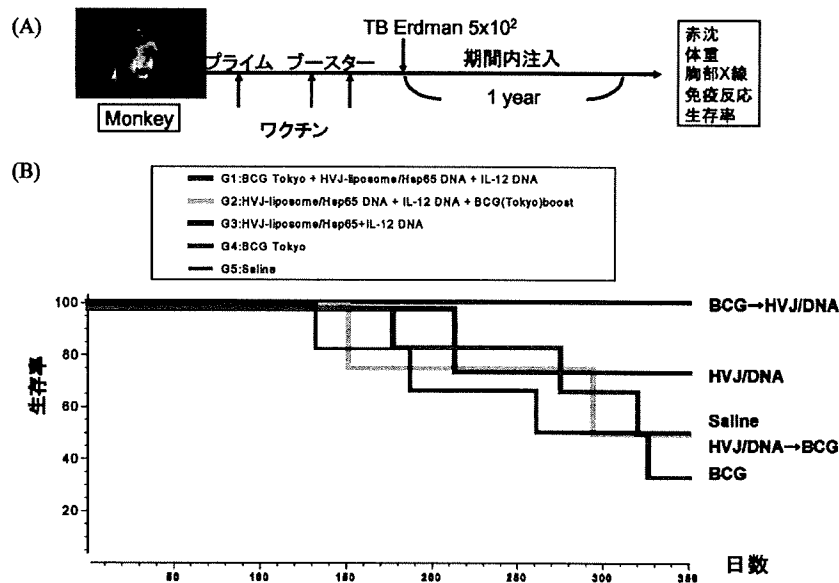
①Priming, Pre-Exposure, (表1) ②Boosting, Pre-Exposure, (表2) ③Post Exposure-Immunotherapy (表3)

VI 結核ワクチンの応用の可能性

1. 新しい結核ワクチンの臨床応用

カニクイザル (cynomolgus monkey, 最もヒトの肺結核に近いモデル, Nature Medicine 2, 430, 1996 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) を示すワクチン二種を開発した⁸⁾。すなわち, 現在最も有力なものとして HVJ リポソーム/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチンおよび, r72f BCG ワクチンが

図2 ヒトの結核感染に最も近いカニクイザルを用いた HVJ-リボソーム/HSP-65 DNA + IL12 DNA ワクチンの結核予防効果

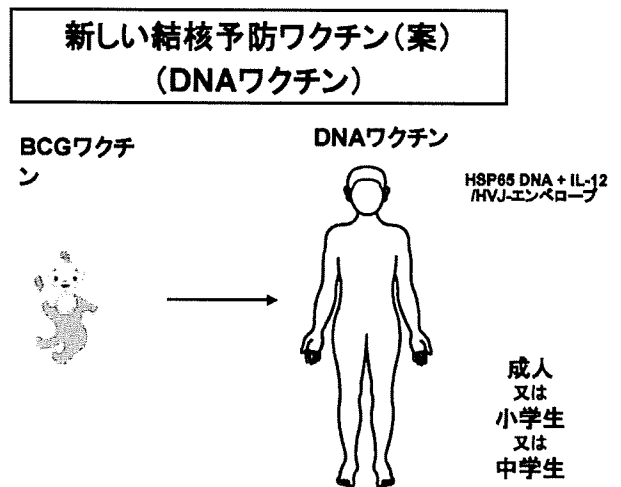


あげられる。事実、我々はカニクイザルで結核感染後1年で、コントロール群（生食投与群）では0%生存。HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン投与群は50%生存、r72f BCG ワクチンで75%生存を認めた。Ag85B-ESAT-6 融合タンパク質（Anderson 博士ら）も報告されているが、モルモット、サルでは効果は不明である。一方 Huygen の Ag85A DNA ワクチンはマウス・モルモットで有効であったがサルの結核感染予防に対し有効でなかったという。72f 融合タンパクサブユニットワクチン、ワクシニアウイルスに 85A DNA を導入したワクチンや r85B BCG (Horowitz ら) は第 I 相 clinical trial となっている¹⁴⁾。A. Hill Dr. 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 蛋白に対する免疫応答増殖が認められた。

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³⁾（図2）。一方、BCG ワクチン単独投与群は33%の生存率であった³⁾。このように、ヒトの結核感染に最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我々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とにより、プ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）としてこの DNA ワクチンをブースター

図3



ワクチンとして用いる結核ワクチンの臨床応用案である（図3）。

VII おわりに

HSP65DNA + IL-12DNA/HVJ エンベロープワクチンが優れていることより、このワクチンが結核の発症予防や治療に役立つ日を夢見ている。厚生科研、文部科研、大阪結核予防会研究費等により支援を受けた。

文 献

1) 岡田全司. 結核“分子予防環境医学：生命科学研究の予防・環境医学への統合”（分子予防環境医学研究会編）. 東京：本の泉社，2003，pp. 150-161.

- 2) Flynn JL, Chan J. Immunology of Tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 93-129.
- 3) 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: 2990-2993.
- 4) 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: 1191-1204.
- 5) 岡田全司. 新しい結核ワクチンの開発. *Jpn J Clin Immunol* 2008; 31(5): 356-368.
- 6) Kita Y, Tanaka T, Yoshida S, et al. Novel recombinant BCG- and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. *Vaccine* 2005; 23: 2269-2272.
- 7) 岡田全司. 結核ワクチン. 泉 孝英, 網谷良一, 編. 結核 第4版. 東京: 医学書院, 2004.
- 8) Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al. Novel prophylactic and therapeutic vaccine against Tuberculosis. *Vaccine* (in press).
- 9) 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: 1335-1343.
- 10) 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: 7718-7721.
- 11) 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: 583-590.
- 12) 岡田全司. 平成20年度厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究)統括研究報告書 輸入感染症としての多剤耐性結核の対策・制御に関する研究(主任研究者 岡田全司), 2009; 1-250.
- 13) Skeiky YA, Alderson MR, Ovendale PJ, et al. Differential immune responses and protective efficacy induced by components of a tuberculosis polyprotein vaccine, Mtb72F, delivered as naked DNA or recombinant protein. *J Immunol* 2004; 172(12): 7618-7628.
- 14) 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(11): 1240-1244.

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

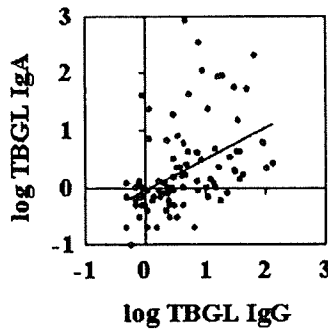


FIG. 1. Correlation between anti-TBGL IgG (TBGL IgG) and anti-TBGL IgA (TBGL IgA) ($r = 0.551$; $P < 0.0000005$).

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.

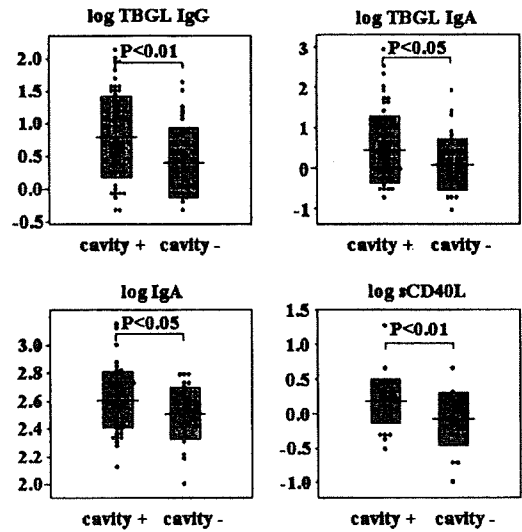


FIG. 2. Anti-TBGL IgG (TBGL IgG), anti-TBGL IgA (TBGL IgA), IgA, and sCD40L levels in cavity⁺ and cavity⁻ groups.

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

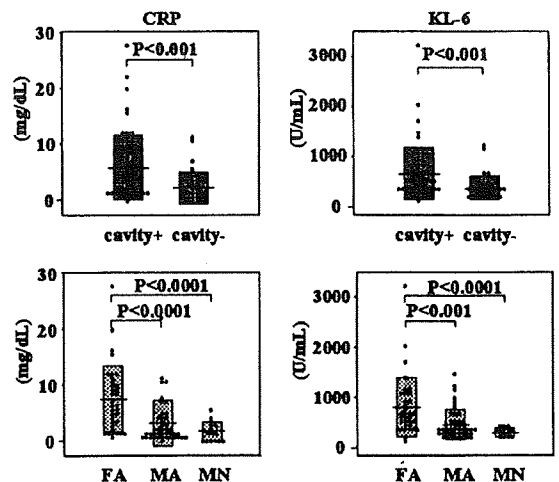


FIG. 3. CRP and KL-6 levels in cavity⁺ and cavity⁻ groups and NTA classification groups. FA, far advanced; MA, moderately advanced; MN, minimal.

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 $P < 0.00005$, 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 $\alpha 281^-$ 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, I., Y. Takahama, C. Belmont, T. Kawano, M. Huerre, G. Marchal, J. Cui, M. Taniguchi, H. Nakauchi, J. J. Fournie, 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. Lipoarabinomannan, 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. Alcaide, 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-diacetylglucosylated 2,3,6-triacetylglucosylated 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.* 31:7025-7028.
- Mempel, 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 parias to parvenus. *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 lipoarabinomannan 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 to S alpha and sequential S mu to S gamma S gamma to 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.

連載

わが国の結核対策の現状と課題(9) 「結核対策の及ばない人々に対する対策 あいりん地区における実践活動から」

大阪大学大学院医学系研究科 特任教授 高鳥毛敏雄

1. はじめに

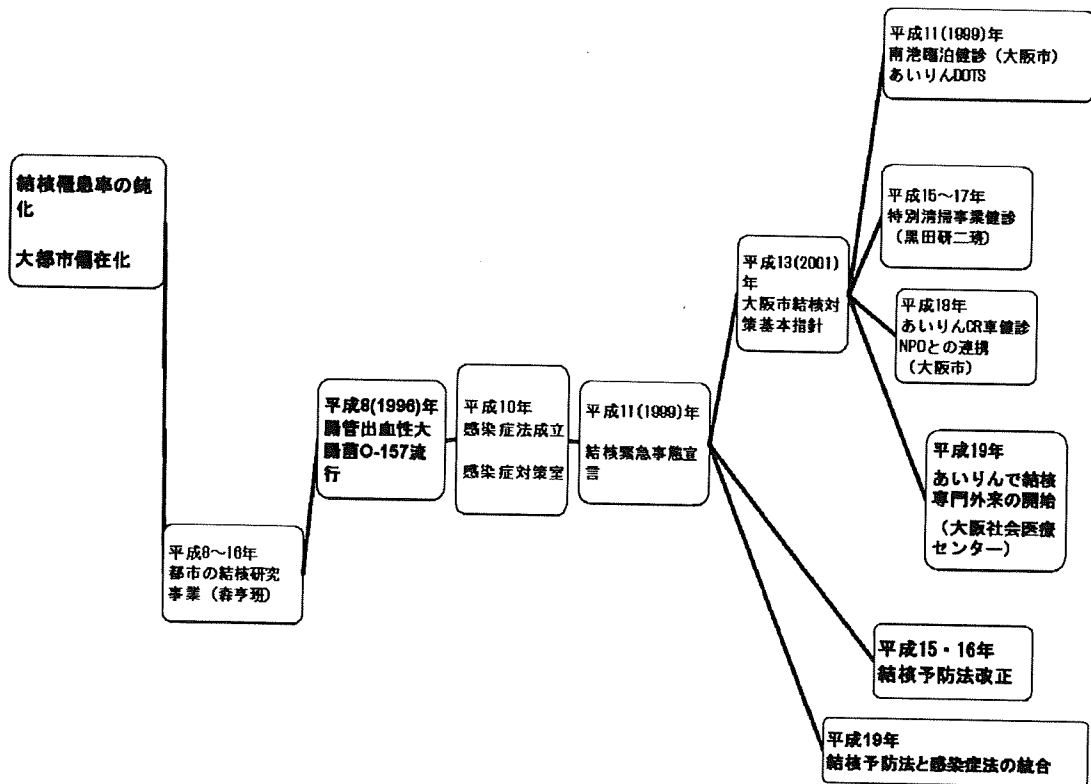
国民病であった結核は社会の総力を上げた結核対策が進められた結果、順調に減少してきていた。ところが、1970年代に入り、減少傾向が乏しくなり社会的な偏在化が生じてきている。東京や大阪などの大都市に結核が偏在化し、不安定生活者の結核問題が解決しなくなっている。この結核問題の疫学動向は大きな研究課題とされ、1996年から7年余り分担研究(主任研究者森亨)をさせていただいたことが、全国一罹患率の高い「あいりん(釜が崎)」地区の結核対策に今日まで係らせていただく契機となった。ニューヨーク、ロンドン、ベルリンなどの海外の結核対策の状況も視察する機会が与えられ、それらを踏まえてあいりん地区の結核対策を世界的な視点で進めたいと考えてこれまでにやってきている現

状について紹介させていただく。

2. 大阪市の結核対策の転換点(図1)

大阪市の結核罹患率が全国一高いこと対して、財団法人結核予防会の島尾忠男会長が大阪市長宛に書簡を出されたことが出発点となったように思われる。地域保健法の成立に伴い大阪市では24保健所が1保健所に集約された一方で、堺市で発生した腸管出血性大腸菌 O-157問題に対するために行政組織の中に感染症対策室が設置され、兼務ではあるが医師が配置された時期であった。ニューヨーク市の結核対策部長であったポーラ・フジワラ氏が来阪しあいりん地区を視察し、我々に結核対策について提言をしていただいた。大阪市の結核担当医師がニューヨーク市の結核対策の現状視察する機会も提供され

図1 あいりん地区を取り巻く結核対策の変遷



た。そのようなことがあり、大阪市において結核対策のあり方を検討するワーキング委員会が結核研究所の先生方を含めて立ち上げられ、結核対策基本指針案が作成された。平成13年に最終的に「大阪市結核対策基本指針」が公表され、全国平均の3倍の高罹患率を改善し、10年間で結核罹患率を現状の数値の半分以下にする目標が打ち立てられ、あいりん地区の結核問題を含めた結核対策が動き始めた。

3. ホームレス者の結核罹患状況

ホームレス者は、結核罹患率が高く、健診機会に乏しく、健康保険がない者も多い。しかも経済的困窮しているため、有症状時受診を中心とした結核対策だけでは結核問題は解決できない。あいりん地域では、ホームレス者の中高年齢者に対し、公的就労対策として特別清掃事業が行われている。就労者に対し、研究事業（主任研究者黒田研二）として平成15～17年の3年間、血圧、血液検査とあわせて胸部X線検査を実施した。各年度とも要医療者は約2%存在していた。胸部レントゲン検査では結核有所見者の割合が高く、平成16年度の実績では、結核有所見者34.6%であった。要治療者と判定された者25人（1.6%）、要フォロー者13人（0.8%）、結核治療・登録歴者73人（4.7%）、しかも治療歴がない結核有所見者は413人（26.7%）であった。複数回受検した者の胸部レントゲン写真を比較読影したところ活動性結核と考えられない有所見者からも発症者が出ていた。野宿者の結核の有所見者に対しては治療を行うことが必要と考えられた。

4. 社会医療センター付属病院受診者の結核罹患状況

社会福祉法人大阪社会医療センター付属病院は結核高罹患地域であるあいりん地域に位置し、日雇い労働者やホームレス者を主な対象とする無料低額診療施設である。整形外科および内科の外来受診者に対して結核健診を行った。平成17年3月31日から平成18年6月15日まで整形外科単科外来初診患者1,673人中健診同意者（健診受診群）538人（男性523人、女性15人）に対し胸部レントゲン検査を行った。また同時期に内科受診した2,000人（内科受診群）についても分析した。健診受診群のうち要医療者率は2.4%（13人）であった。一方、内科受診群2,000人における要医療者率は4.3%（85人）であった。結核高罹患者が受診する当院には今後健診体制を強化するとともに非排菌患者に対する外来診療体制を整備するなど、この地域の結核患者の保健医療対策に大きな役割があることが明らかとなった。

これを契機に平成19年から病院受診患者に対する結核健診が行われるようになった。

5. ニューヨーク市、ロンドン市における結核対策からの教訓

1) ニューヨーク市

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置して、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たためにおこったものである。結核対策の拠点とした結核センター（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。結核センターに、アウトリーチ・ワーカーが配置され、拠点型のDOT（Directly Observed Therapy）とともに訪問型のDOT事業が行われている。入院患者には市内の総合病院の陰圧病室に収容される。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4半期ごとに行なわれている。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、医療保険を持たない移民、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可能となっている。ニューヨーク市の結核対策の特徴は、一般医療制度から結核対策を切り離し、結核対策の難しい人々に対することができる新たな理想的な保健医療組織の設置したことにある。

2) ロンドン

英国（イングランドとウエールズ）における結核は1988年から増加し続けている。ロンドンにおいては結核患者の75%が外国人で占めていた。また、年齢構成では15-44歳の割合は1998年50%から2006年には62%に増加していた。ロンドンの患者数は最近10年間に倍増している。ロンドンは多様な文化的、人種的な人々で構成されており、使われている言語は300以上である。ロンドンの人口は720万人であ

る。人口の3分の1はマイノリティの人種で占められている。住民の52%は過密な住環境の中で生活している。また、薬物を使用している者は7万人であり、近年、“crack houses”が増えている。このような多様な問題を抱える結核患者が多くいる。結核患者に対する医療サービスは結核診療所（TB Clinic）によって提供されている。ロンドンではNorth Central (NC), North East (NE), North West (NW), South East (SE), South West (SW)の5つの地域に分けて結核対策が進められている。地域により結核患者の抱えている問題が異なっている。困難な結核対策は前線の看護職の専門性を高めることで対応されている。英国政府は結核問題は放置のできない重大な事態となっていると考えて、保健省の首席医務監を中心として新たな結核対策の行動計画として“Stopping Tuberculosis in England: An Action Plan”を2004年10月に出している。2003年には、感染症などの健康危機管理体制を強化するために新たな保健組織である Health Protection Agency が設けられている。

6. あいりん地区における結核対策の及ばない人々に対する対策の現状（図2）

1) NPO・ヘルスサポート大阪の設立

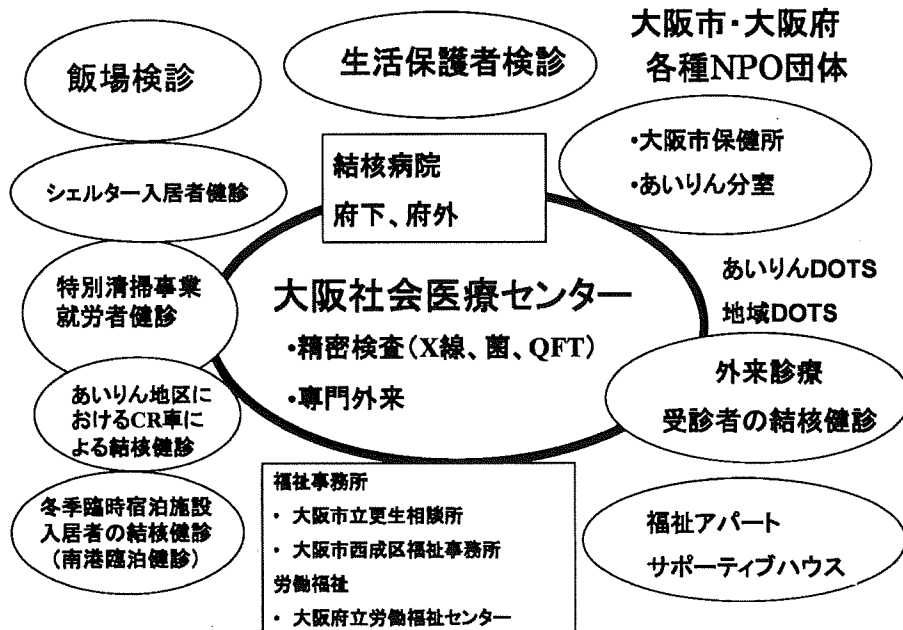
2006年に、あいりん地域のホームレス者に対する健康支援事業を3年間実施してきたことを踏まえて、保健、福祉、医療の関連組織や機関、関連団体、多くの大学の研究者、学生が参加するホームレスの健康支援活動を発展させ、ホームレス者の健康

支援活動として安定的で、社会の力を結集し、発展させていくためにNPOを設立した。ホームレス者の健康支援活動には行政の果たすべき役割は大きい。行政に依存するだけでは解決するものではない。「公」の立場と「専門職」の視点と民間の柔軟性を兼ね備えた団体・組織の結成が必要と考えたためである。結核対策の推進のハブとなり、関係機関・関係組織との連携体制を強固なものとしていくことをめざした活動をはじめている。大阪市のCR健診車による結核健診の支援、地域の結核患者の服薬支援、保健医療関係者の研修活動を行っている。

2) ホームレス者に対するCR車による結核健診

ホームレス者の結核健診は、単に健診を行うだけでは成果が上がらないことが明らかになった。CR健診車を使うことにより、即判定して対応できるという長所がある。しかし、医療機関受診や、入院治療を拒否する者も出てくる。これにも臨機応変に対応することも必要である。要医療と判定がされた患者に対しその場で即刻、結果の説明を行い、治療の必要性を納得してもらい、医療につなげる、いわば健診の場でワンストップサービスを行うことが求められる。行政だけでは実施が難しいために、NPO団体等との協働による実施体制が構築されて実施されている。大阪市内より平成18年度からCR健診車を用いた結核健診が月3回実施されるようになった。平成18, 19, 20年度の受診者数はそれぞれ3,683, 4,151, 4,454人であり、発見患者は63, 62, 62人であり患者発見率は約1.4%である。

図2 あいりん地区の結核対策の及ばない人々に対する結核対策の現状



3) 大阪社会医療センター付属病院における結核外来診療の開始

これまで地区の中には結核の精密検査や外来診療を行う施設がなかった。結核を疑われた者は民間の結核病院に搬送されて精密検査や治療が行われていた。ホームレス者は精密検査や医療機関受診は健康保険証や経済的な負担能力がないので出来なかったのであるが、大阪社会医療センター付属病院は医療費は「ある時払い」の大阪市による立て替え払い方式をとっているユニークの病院である。排菌が止まった患者や、当初から菌陰性の患者に対し外来治療を行える施設が必要と考えられ、平成19年秋より週1回の結核外来を設け、平成20年度から週2回の結核外来を行いはじめている。通院治療中に生活支援を行うサポーター・ハウスも登場している。

7. おわりに

結核患者の中でホームレス者、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いる。これらの者は、健康保険証を持っていないために健診機会が乏しく、有症状受診による患者発見も現実的でない。また結核と診断され治療ルートにのったとしても、治療継続には様々な支援が必要な人も多くいる。ニューヨーク市やロンドン市においては、わが国では想像できないような、言語、宗教、薬物、HIV問題を有する対策の難しい人々に対する結核対策が行われている。その基本的な理念は、制度に人を当てはめるのではなく、人に制度や仕組

みをあわせるということであるように思われる。両市ともに、患者発見、外来治療、DOTSを行うための結核センターを設けて、健診、外来治療、生活支援、服薬支援を一元的に行っている状況にあった。我々もあいらん地区にニューヨーク市に存在する結核センター（Chest Center）を超えるものを実現したいと考えて関係各位の協力を得て挑戦を続けている。わが国の公衆衛生は全国画一な活動から、社会の健康問題に対し現実的に対応した活動をつくりあげていくことが求められてきている。あいらん地区の結核対策はその試金石であると考えている。

文 献

- 1) 高鳥毛敏雄, 青木美憲, 谷掛千里, 他. 大阪市の結核罹患率の低下速度の鈍化要因に関する分析. 結核 2000; 75(9): 533-544.
- 2) 逢坂隆子, 高鳥毛敏雄, 黒川 渡, 他. 大阪におけるホームレスへの健康支援. 社会医学研究 2007; 25: 15-28.
- 3) 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わる研究—結核検診の3年間の実践から. 結核 2007; 82(1): 19-25.
- 4) 中田信昭, 袴史 明, 中村夫左央, 他. 結核高罹患地域における医療施設外来受診者に対する結核検診の意義の検討. 結核 2007; 82(5): 455-458.
- 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) 井戸武實. あいらん地域における健康支援活動. 公衆衛生 2009; 73: 244-245.

モデル病床は一般病床で結核患者を収容できる病床であるが必ずしも十分に活用されていない。伊藤らが2008年に実施したアンケート調査によると、経営の問題として、高い空床率、低い診療報酬、感染対策設備のコスト、結核患者受け入れ態勢（ユニット化した病室の効率）、超過労働や人件費がある。施設上の問題として、易感染患者がいる場合の感染リスク、モデル病室の配置が看護室から遠い場合が多いため、重症患者の受け入れの問題となる場合が指摘されており、小さい部屋に長期間入院するにあたってのアメニティの不足も問題である。さらに、医療・看護の問題として、看護職の知識面での負担増大、感染対策手技の手間、最も重要なこととして、結核診療に十分な経験をもつ医師を確保することが難しいため、診療の質の確保をどのようにするかという大きな課題もある。

今後の課題

以上の議論を踏まえて、今後の課題には以下のようなことがある。

まず、必要病床の確保が重要であり、都市部では既に不足になっている可能性がある一方、地方においては結核病床をもつ医療機関へのアクセスの問題が生じている。このために、著しい不採算性の解消のため診療報酬の適正化、公的な補助の検討や看護職の確保が必要であろう。

必要病床数は今後とも減少していくものと予想されることから、結核患者が入院する病床を病室単位で設定する必要がある。必要病床数は入院期間によって大きく影響を受けるため、さらなる入院期間短縮化の可能性の検

討もあわせて進める必要がある。

合併症対応のためには、地域の基幹病院において結核患者の診療を行うことが必要であり、アクセスの改善のためにも、医療法の「結核病床」の区分を越えて、感染症病床、一般病床、精神病床でも結核患者を管理できるようにする必要がある。また、モデル病床の施設基準の再検討も課題である。同時に、結核の診療経験の少ない医療従事者に対して、米国CDCが設置している地域結核研修相談センターのように、いつでも対応可能な相談体制が必要になるものと考えられる。

結核医療に対する技術的適正性の確保は今後、さらに大きな問題となると考えられる。結核研究所では、厚労省事業として実施している指導者養成研修修了者のネットワーク化と活用を試みており、日本結核病学会も結核診療医および指導医制度の検討を行っている。また、多剤耐性結核など高度の専門性を要する結核医療の充実・集約化・相談体制の構築も必要と思われる。

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成19年医療施設(動態)調査・病院報告の概況(平成20年12月).
- 2) 吉山 崇: 結核病床の今後のあり方に関する研究. 平成20年度厚生労働科学研究新興・再興感染症研究事業「結核菌に関する研究」(主任研究者: 加藤誠也) 総括・分担研究報告書. 平成21年3月. 19-30.
- 3) 竹下隆夫: 結核医療提供体制をめぐる課題と展望. 日本胸部臨床. 2009; 68(5): 383-388.
- 4) 伊藤邦彦, 吉山 崇, 加藤誠也, 他: アンケート調査に基づく結核患者収容モデル病床の運営上の問題点. 結核. 2009; 84: 9-14.

2. 米国, イギリス, ドイツにおける結核医療の提供体制

大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学教室 高鳥毛敏雄

はじめに

わが国の結核医療提供の体制は結核が国民病であった高蔓延時代につくられたものである。結核はかつては不治の病であり、大気、安静、栄養が療養に不可欠と考えられ、療養施設は街から離れた郊外につくられた。結核の患者数が減るにつれ、結核病院、結核病床は減り続けている。患者に対する医療提供のためには対応できない状況となってきている。そこで、わが国より以前に結核の罹患率が低下している国、つまり米国、イギリス、ドイツを中心に、結核患者に対する医療提供をどのようにしているのかを調査し、わが国の結核医療提供体制のあ

り方への参考点はないか検討してみた。

調査方法

2000年の米国・ニューヨークから、これまでにイギリスに3回、ドイツに2回訪問し調査する機会があった。米国はニューヨークのみである。イギリスは、ロンドンとリーズが中心である。ドイツはブレーメンとベルリンである。これまでに訪問して見聞してきた内容をもとに検討を行った。

欧米の結核医療提供体制

(1) 米国

米国は、地方分権型の社会である。公衆衛生事業の実施主体は州政府やわが国の市町村にあたるカウンティ (county) である。連邦政府レベルには、CDC (米国疾病管理予防センター) が設けられ、州政府やカウンティにおける疾病管理や感染症予防の技術的、専門的な支援が行われている。米国の医療保障制度については公的保険と民間の保険会社による保険の混合で提供されている。しかし、保険に加入していない無保険者が多い状況にある。公的保険としては、高齢者および障害者を対象にしたほとんど自己負担のない「メディケア」と低所得者を対象にした「メディケイド」がある。結核に関わる医療費などは結核対策費の中から支出され、移民であったり、無保険者であっても結核の医療が費用負担の心配がなく受けることができる状況とされている。

米国の基礎的自治体はカウンティであり、カウンティは歴史的には州の下部組織として州が決定した政策を州政府の機関として実施している単位である。ニューヨーク州内には62のカウンティが存在している。ニューヨーク市は5つのカウンティからなるが、警察、消防、上下水道、図書館、公営住宅、公園、都市計画、廃棄物処理など住民生活に密着したカウンティのすべての事務もやっている。ニューヨーク市は自ら自治憲章を制定し、5つのカウンティの境界を超えて組織された強力な権限をもった地方自治体である。わが国の都道府県内の指定都市と似た存在である。ニューヨーク市の結核の疫学状況については、結核罹患率が30以下となった1972年から結核が再興してきていた。ニューヨーク市で1986年から1990年の間の保健局長を担当した Stephen C. Joseph 氏の論文の記述から結核対策の内容を見てみる。結核の異変を感じたのは1986年であった。1986年は結核患者の報告が2,223例あり、罹患率は31.4となっていた。1978年の患者数1,307人からほぼ倍増していた。結核患者のプロフィールは、移民や高齢のホームレス者から、若年から中年にかけての黒人やヒスパニック系の男性へと変化していた。HIV感染者が3分の1を占めていた。そのために、1987年にCDCの結核分野の専門チームに対策プログラムの見直しと提言を行ってもらうことにした。CDCの専門チームからニューヨーク市に対し11の提言が出された。その主な内容は、結核対策のための市の計画を作成する、結核対策に関する市長に対する諮問委員会を設置する、結核の治療ケアの提供に対する市の役割を明確化する、結核対策のための指導者を募集する、職員に対する研修・訓練と兵站学的支援を行う、患者管理について監視下治療の導入や新たな方法を導入する、結核情報システムを近代化する、結核とHIVの対策の連動性を強化する、治療に従わない患者に対する長期ケア施設を設置する、などである。

AIDSや結核、性感染症の予算が増やされ、現場の人員の数を増やし、監視下治療のプログラムの拡大に着手されるようになった。しかし、結核対策のためには公衆衛生と臨床上の機能面の協力が必要であるが、不十分な状況にあった。そのために、保健局が運営していた胸部クリニックを立て直し設備投資が行われ、DOTの拠点とすることになった。結核対策を公衆衛生と医療の関係者が一体となって進めるために、開業医、病院関係者、公衆衛生、研究施設を代表した専門家からなる諮問会議が立ち上げられた。1988年には、HIVと再興する結核という2つの流行には密接なつながりがあるということが明らかとなり、結核とHIVの双方に公衆衛生活動を組み合わせる体制とされた。

2000年にニューヨーク市を訪問した折には結核対策の拠点として Chest Center を設けていた。マンハッタン島の北部にあり、ハーレムに近い Washington Heights Chest Center とハーレム病院を訪問した。2000年時には Chest Center は10カ所あったが、2007年現在では9カ所になっていた。Chest Center で提供されているサービスは、結核の診断検査、外来診療、看護ケア、LTBI の治療、Social Work Service、HIV の相談と検査、患者教育などである。2006年のニューヨーク市の報告で見ると Chest Center では全結核患者の9%が発見され、結核患者の半数以上の人々に対する外来医療を提供している。結核患者の入院は限定的であり、必要な患者は市立の総合病院に陰圧空調病室を設けて受け入れている。ニューヨーク市の結核患者数は1992年の3,811人から2007年には914人に減少してきている。そのために、結核の医療提供を一般の医療機関で行える体制として Field Service が強化されてきている。2009年には9つの Chest Center とは別に、市中の医療機関における結核診療を支援するため、4つの Field Office が設けられていた。さらにニューヨーク市内の公立病院グループ (The New York City Health and Hospitals Corporation: HHC) に属する15の医療施設においても結核の検査と診療を低額または無料で受けることができるように結核医療提供体制の整備が行われている。米国全体では、2007年の結核患者数は13,299人、結核罹患率は4.4であり、結核の医療提供体制と医療現場への支援と質の維持は重要な課題となっていた。さらに全米を4つの地域に分けて、医療関係者を支援するために国立の結核センターとして Regional Training and Medical Consultation Center (RTMCC) が設けられていた。

(2) イギリス

イギリスの医療提供体制は基本的には一般医により初期医療が提供され、病院は一般医の紹介により受診する仕組みになっている。税金をもとに国民に対する医療サービスが提供されている制度 (National Health Service:

NHS) となっている。病院では救急患者以外の外来診療は原則として行っていない。そのため、結核患者に対する診療サービスは Chest clinic (または TB clinic) により提供されている。イギリスで訪問した Chest clinic はいずれも NHS 病院の建物の中に設置されていた。結核患者数の減少により Chest clinic ではぜんそく、慢性気管支炎や肺がんなどの呼吸器疾患の診療も行われていた。結核患者の診療は一般呼吸器科医師により担われていた。イギリスでも結核患者の管理や接触者健診は公衆衛生行政の重要な仕事であり、そこに属している看護職 (TB specialist nurse) により担われている。NHS 病院の中に TB office を設けて患者登録と患者管理を行ってきっていたが、近年イギリスでは、保健医療制度の改革が続いている。訪問した 2005 年と 2008 年の間でもロンドンにおける結核対策の仕組みが変化していた。イギリスでは基本的な保健医療サービスはブレア政権下で設置された「プライマリケアトラスト」(PCT: Primary Care Trust) によって担われるようになってきている。結核を含む感染症対策については 2003 年に HPA (Health Protection Agency) が設置され中央ならびに地方に新たな組織が設けられた。2009 年現在 9 カ所の Health Protection Agency Regional Offices が設けられており、地方には 26 カ所の HPU (Health Protection Unit) が設けられている。イギリスの保健医療制度の特徴は、保健師、地域看護師などの看護職を要の職員として位置づけていることにある。イギリスにおいては TB specialist nurse を位置づけ、公衆衛生対策の医師、呼吸器臨床医師の間に入り、結核患者支援および結核対策のマネジメントを担ってもらうことにより質と体制の維持を行っている状況にあった。近年は、結核患者に対する継続処方、さらに結核患者の診断治療支援にも看護職を位置づけている。結核対策のガイドラインは政府系の専門機関である National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) によって作成されており、医療現場の誰しもがアクセスできるようにしていた。

(3) ドイツ

ドイツの医療保障は医療保険制度により行われている。医療の提供体制では、病院と開業医の役割分担が明確にされている。開業医がすべての患者を最初に診て、重症であれば病院に転送する体制となっている。病院では診療後は患者の主治医に結果を報告し、患者を開業医に戻さなくてはならないようである。結核患者についても同様となっている。ドイツの病院について水野肇は、①診療所、いわゆる家庭医で、内科、小児科を主としている。②特殊診療所、放射線の機械をもっている診療所、産婦人科の診療のできる診療所。③一般病院、いわゆる総合病院で、いちおうすべての診療ができる。④大学病院、高度の診療ができる。医療機関がある程度システム

化されているとしている。ドイツには、2004 年 9 月にブレーメン、および 2007 年 9 月にベルリンを訪問して調査を行うことができた。ドイツでは保健所が存在している。医師、ソーシャルワーカー、放射線技師が配置され、患者管理、接触者健診が行われていた。結核の医療提供体制については、市中の開業医師の階層性、病院は診断と入院治療のみを担当し、外来治療は診療所に任せている状況にあった。したがって、患者が家庭医を受診して呼吸器疾患が疑われると、呼吸器科診療所に紹介され胸部エックス検査を受け、精査が必要と判断されると専門病院に紹介され、画像診断検査や気管支鏡検査などが行われる。確定診断がつけば診療所に戻されそこで外来治療を受けることになっているとのことであった。つまり、結核の医療提供体制は、市中の呼吸器専門の診療所において対応され、確定診断の役割を呼吸器専門病院が果たしており、保健所は患者管理・接触者健診を担当している状況であった。ドイツでは、州政府や医療関係者に対する結核対策や結核診療に関する指針やアドバイスは DZK (ドイツ中央結核予防会) の専門家組織が行っていた。

まとめと考察

結核の医療提供体制は、各国の結核の疫学状況、保健医療制度などにより異なる状況にある。米国、イギリス、ドイツの各国に共通していたのは、結核患者の初期の受療機関は一般医療機関であったが、その医療機関を支えるための専門組織を設けている点にあった。ニューヨークでは 1990 年代の緊急事態時には地域の前線に結核対策の拠点として Chest Center を整備して医療の提供を行っていたが、近年は市中の公的医療機関を主とし、これを後方から支援する体制に移行しようとしていた。イギリスは国営の医療制度を有しているが結核対策については前線に結核専門看護師をコーディネータと位置づけて、後方で Chest clinic の呼吸器科医師と HPA の感染症専門の公衆衛生医師がこれを支える仕組みが構築されていた。ドイツは、わが国同様に保健所を設置し医師を配置しているが結核医療には関与しておらず、結核の医療は、市中の呼吸器開業医師と呼吸器専門病院との連携によって提供されていた。これらの国の状況からすると、わが国でも、結核患者の医療は、結核療養所に依存する体制から、将来は一般医療の中で提供される体制に移行することが現実的であるように思われる。そのためには、呼吸器科医師が結核の診療も行っていくことが必要となる。また、市中の医療機関の医療従事者の結核診療を支援するための専門組織や専門職を配置していくことが不可欠である。わが国では市中の医療機関の結核診療を行える制度づくりとそれを支援する組織づくりが課題

であると考えられる。

文 献

- 1) 高鳥毛敏雄：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—. 第83回総会シンポジウム「低まん延に向けた結核対策のあり方」. 結核. 2009; 84: 94-97.
- 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：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.

- 4) 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.
- 5) 水野 肇：「ヨーロッパの病院」. 東京書籍, 東京, 1982, 72-91.
- 6) Joseph SC: New York City, Tuberculosis, and the Public Health Infrastructure. The Journal of Law, Medicine and Ethics. 1993; 21: 372-375.
- 7) New York City Department of Health and Mental Hygien: 2007 TB Annual Summary. 2009.

3. 経営面からみた結核医療

独立行政法人国立病院機構札幌南病院 飛世 克之

はじめに

昭和25(1950)年には、結核は国民死亡率第1位の疾患であり、死亡者数は12.1万人に及んだ。その当時60万人前後の結核患者を抱えており、罹患率にすると人口10万人対698と高蔓延国であった。これは戦後復興には大きな打撃であり、昭和26(1951)年制定の結核予防法に基づき、①予防(健康診断と予防接種)、②患者管理、③医療を三本の柱とした結核撲滅対策が開始された。戦前から昭和40(1965)年頃までは、有効な抗結核薬がなかったため胸郭形成術や肺切除術等の外科療法が結核医療の第一選択であった。そのため、患者1人1日当たりの一般医療に対する結核医療の診療報酬点数の比率(b/a)は、昭和35(1960)年で85.6%、昭和40(1965)年で84.6%と少差であった(Fig. 1)。しかし、昭和38(1963)年の第三次結核医療の基準でストレプトマイシン(SM)、パラアミノサリチル酸塩(PAS)、イソニアジド(INH)等の抗結核薬が、公費負担で使用できるようになり、昭和48(1973)年にはリファンピシン(RFP)も採用となった。これらの抗結核薬が著効して外科療法は衰退、昭和40(1965)年頃から結核患者は死亡数・罹患数とも劇的に減少していった。結核が化学療法で治るようになり、昭和45(1970)年代には現在の短期化学療法(標準治療)の基礎が固まった。昭和50(1975)年には死亡者数は1万人、結核患者数も10万人にまで減少、その後も緩やかに減少している。しかし、この患者数の減少ということは経営面から考えると大きな打撃であり、結核病棟の稼働率は低下し、不採算性が表面化した。平成19(2007)年の結核医療の診療報酬点数は、一般医療の57.5%まで低下していた。

結核罹患率は順調に減少してきているが、塗抹陽性患者数は昭和52(1977)年から1.2万人前後で推移し、平

成19(2007)年でも依然1万人が登録されている。一方、平成9(1997)年に2.9万床あった結核病床数は、平成19(2007)年には1万床と集約されてきてはいるが、塗抹陽性患者約1万人に対して1万床前後あることになり、机上で考えれば塗抹陽性患者1人に1床、1年間確保されていることになる。仮に平均在院日数を90日とすると、病床稼働率は約25%と算出される。すなわち、結核病床数の過剰は明らかであり、不採算性を招いていることになる(季節的な変動、地域的な偏在などは、ここでは考慮していない)。

結核入院患者数が減少すれば、病床稼働率は低下し、病棟単位の経営は非効率となり赤字を抱えることとなる。病棟を集約する必要が生ずるが、そのスピードは医療法や都道府県単位の地域医療計画で制定された結核基準病床数が足枷となり、結核病床数は常に必要数をオーバーし続けた。経営母体が国公立の結核病棟の多くは、一般会計等で赤字が補填されていたため、顕在化しな

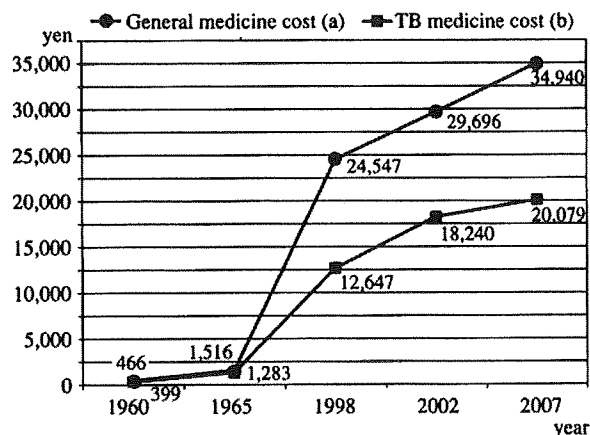


Fig. 1 Annual changes in tuberculosis medicine cost per person per day compared with general medicine cost