

March 2005

21 世紀における結核治療は 息切れしたか？

国境なき医師団
必須医薬品キャンペーン

2005 年 3 月、ジュネーブ

目次

1. 緒言
2. 現在の世界的な結核制圧対応策の限界
3. 結核の検査方法
4. 結核治療薬
5. 多剤耐性結核
6. 結論および推奨案

1. 緒言

1.1. 本レポートの目的

結核患者の治療に当たっている他の組織や医療提供者同様、国境なき医師団(MSF)は、現在の世界保健機関(WHO)推奨の結核制圧策である直接監視下短期療法(DOTS)の実地の経験がある。MSF および他組織の専門家の多くが、DOTS は「現時点で最良のアプローチ」であることに同意しているが、DOTS が登場してからはほぼ 10 年が経ち、特に HIV/エイズの蔓延が完全に結核治療の様相を変化させてからは、深刻な限界が見えてきている。ここ 3 年 MSF は、最も資源が不足している環境においてさえ、抗レトロウイルス薬(ARV)による治療を、治療プロトコル、カウンセリング、モニタリング方法のそれぞれを適合させることにより、治療を必要とする個人に対し供給している。HIV と結核の重感染は DOTS の制限を増幅させ、結核患者に対する治療法を改善する可能性について MSF の考えを変化させている。

本レポートでは、現在の結核制圧に対する努力、すなわちプログラム戦略(DOTS)、検査方法、治療、研究開発の必要性に批判的な目を向ける。これにより、結核に苦しむ人々を救う最良の方法、そして特に医学的、実践的、政治的レベルで MSF が果たせる役割についての議論が発展することが望まれる。第 6 章では推奨案を提示する。

1.2. 結核の背景

結核は何千年も人々を苦しめてきた。結核の痕跡はエジプトのミイラに認められる。19 世紀には、欧州の成人人口の 1/4 が結核により死亡したと推定される。生活水準の向上と 20 世紀における抗生物質の発見により、結核は 1950 年代までに先進工業国においては根絶されたも同然であった。

しかし今日、結核は復活している。世界で 3 人に 1 人が結核菌に感染している。潜伏結核である。通常はそのうちわずかの割合、およそ年間 8 百万人が臨床的に顕在化し、その症例の大部分が肺への感染を特徴とする活動性結核である。活動性肺結核患者は、結核菌を他者に広げる可能性が高い。

結核による死亡は概算で毎年 2 百万人である。活動性結核患者のうち約 95%が発展途上国に住んでおり、そこに結核による死亡者の 99%が集中している。

1.3. 19、20 世紀の検査方法・治療薬の継続使用

結核は世界で最も研究された疾病である。しかし結核の検査方法・治療薬は、効果が薄いことが認識されているにもかかわらず、何十年も改善されていない。

基本的な活動性結核の検査 — 抗酸菌に対する喀痰塗抹顕微鏡検査 — は、1882 年に結核菌を発見したロベルト・コッホにより開発された。顕微鏡検査による喀痰検体検査が陽性であれば、塗抹陽性と呼ばれ、活動性結核であり、感染性である。この検査は肺結核の検出のため開発されているため、患者の 20%である肺外結核患者を検出できない。小児の肺結核検出率は、5%とさらに低い。小児は検出可能な菌数を含む喀痰検体を排出できないためである。全体として、塗抹顕微鏡検査では最善の場合でも、活動性結核患者の約 45~60%しか検出できない。

潜伏結核のスクリーニング検査の基本であるツベルクリンも、1890年にコッホにより開発された。しかし過去に結核ワクチンを接種した、あるいは他のマイコバクテリアに感染した患者についての検査結果は、信頼性が低い。重篤な免疫不全患者はツベルクリン反応陰性を示すため、エイズ患者の場合はスクリーニング検査の有用性が制限される。

既存の結核ワクチン、BCGは1921年に初めて使用された。小児向けワクチンとして世界中で広く使用されているが、成人に対しては限定的な予防でしかなく、全体的な効力はわずかであるとされている¹。

最初の結核治療薬、ストレプトマイシンは1944年に開発され、その後、1949年にパラアミノサリチル酸(PAS)、1952年にイソニアジド、1955年にサイクロセリン、1965年にリファンピシン、1968年にエタンブトール、1970年にピラジナミドが開発された²。PASおよびサイクロセリンは毒性があるため、すぐに使用されなくなったが、その他の薬剤は現在に至るまで標準的な結核治療の主軸となっている。理想的な環境(すなわち機能的なインフラがあり、HIV感染率が低い国)において、薬剤感受性結核に対し最高95%の治癒率という、優れた結果が出ている。この成功は正確な診断と、患者が6~8ヵ月の治療に従うことが前提となる。

1.4. 耐性菌の出現

結核治療は根気が必要のため、中断する人も多い。正確なデータを提示することは困難だが、少なく見積もって世界中の全結核患者の4%、東欧の一部においては半数近くが、最低でも、現在の第1選択薬のひとつに対して耐性がある。多剤耐性結核は、少なくともリファンピシンとイソニアジド、2つの最も強力な結核治療薬に対する耐性と定義され、毎年25万~40万の新規症例が出現する速さで拡大していると思われる³。それらの治療は、(第1選択薬に比して)効力が低く、より長期の投与期間(18~24ヵ月)が必要で、より高価で、副作用がより高率で生じる「第2選択」薬に依存している。

多剤耐性結核は保健衛生施設が不十分な国において影響を及ぼすと同時に、先進工業国において発生しないとも限らない。1980年代後半から1990年代前半にかけて、北米および欧州で発生した多剤耐性結核により、感染者の80%以上が死亡した⁴。具体的には1993年に、米国において合計488例の多剤耐性結核が報告されている⁵。

1.5. MSF と結核

MSFは設立以来30年以上にわたり、結核に取り組んできた。2004年には、24カ国、50のプロジェクトにおいて、1万6,500人の結核患者の治療に当たった⁶。

¹ Colditz GA et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis; JAMA 1994 Mar 2; 271 (9):698-702.

² Duncan K. Progress in TB Drug development and what is still needed; Tuberculosis (2003) 83, 201-207

³ Dye C, Williams B et al. Erasing the World's Slow Stain: Strategies to Beat Multidrug-Resistant Tuberculosis; Science, 15 Mar 2002, Vol 295: 2042-46; www.tballiance.org/2_1_2_MDR_TB.asp

⁴ www.tballiance.org/2_1_2_MDR_TB.asp

⁵ Bulletin of the World Health Organization, 2000, 78 (2), p. 239.

⁶ アンゴラ、アフガニスタン、アフハジア/グルジア、ブルンジ、カンボジア、チェチェン、チャド、中国、コンゴ共和国、コートジボワール、DRC、エチオピア、ギニア、ケニア、リベリア、マラウイ、ミャンマー、ネパール、ナイジェリア、スーダン、ソマリア、タイ、ウガンダ、

MSF の診療所では多数の患者の治療に当たっているが、MSF は治療範囲の拡大に消極的であった。これは、MSF の医療的援助活動は一時的なものであり、治療中の患者の追跡ができずに、薬剤耐性の集団となる可能性があることを懸念していたためである。原則として、紛争地域や難民キャンプにおいては、少数の患者しか結核治療を受けてこなかったことの原因である⁷。

しかしここ数年は、より多くの患者を治療するために結核治療を拡張し、重点を疾病制圧から患者の治療へと移してきた。追跡が著しく困難な移住者あるいは遊牧民を治療するための代替モデルも見出されている⁸。例えば、カンボジアにおける家庭での治療や、タイにおける工場での治療のように、診療所への来訪回数を減少させることにより、患者の生活を容易にする努力がなされている。現在 MSF の 15 のプロジェクトにより、アブハジア、アフガニスタン、南スーダンなどの長期紛争地域における結核患者の治療が実施されている。アフガニスタン、南スーダン、アンゴラなどでは、保健センターで MSF によって治療を受ける患者が増加している。MSF は結核治療薬のより使いやすい固定用量の配合剤 (FDC) の確実な入手元を確保し、プロジェクトにおけるそれら薬剤の使用を拡大するため活動している。

しかし MSF が活動している国々では、患者の多くは、いまだに結核治療へアクセスすることができないでいる。例えば、結核は HIV/エイズ患者を脅かす最も重要な日和見感染症であるが、合計 25 以上の MSF の HIV/エイズプログラム中 4 つしか、サハラ以南の国において結核治療を直接提供していない⁹。患者のほとんどは、重複感染患者の効果的な治療ができないことが多い国家結核対策プログラム (NTP) に差し向けられる。加えて、極めて少数の患者しか多剤耐性結核に対する第 2 選択薬治療へのアクセスを持たない。MSF は旧ソ連 (FSU) における 6 プログラムで薬剤耐性が高率であるという事実を報告書にまとめたが、現在のところ多剤耐性結核の治療を受けている患者は 60 人のみである¹⁰。3 プロジェクトでは、集中栄養治療センター (TFC) においてのみ結核患者を治療しており、うち 2 プロジェクトは刑務所における治療 (アブハジア/グルジア、アビジャン/コートジボアール) を提供している。もうひとつのプロジェクト (ケメロボ/ロシア) は、MSF の提示した治療策が WHO ガイドラインに基づいていたにもかかわらず、国内当局の同意が得られなかったため 2003 年 9 月に中止された。結局、小児向けの FDC 処方箋は MSF が活動している国において広く利用可能とはなっていない。

⁷ 「戦闘状態および/または極めて不安定な状態の紛争中の地域において、結核プログラムは妨げられ、長期にわたる継続は保証できず、活動はいつ何時でも中断せられる場合がある。比較的低強度の紛争地域では、許容できるレベルで安定しているだろう。MSF はそのような地域で長期間活動することも多い。基本的な保健衛生の必要性が適切に対処されていると想定して、例外的な環境においてのみ結核プログラムの初期は価値があるだろう。」 MSF Medical News: MSF and Tuberculosis. Policy Paper. Vol 4, 1, April 1995.

⁸ 南スーダンの結核の村 (Manyatta)、エチオピア、タイの工場におけるビルマ人の違法移民への治療の提供。

⁹ マラウイの Tyholo では、全結核患者が VCT、すなわちコトリモキサゾール予防法および ARV による治療法にアクセスできる。ケニアのマサレ (Mathare) では HIV 患者は結核治療を受けられるが、ほとんどの HIV/エイズプログラムで、患者が結核感染の確証または疑いがあれば、その患者は通常 NTP と見做される。

¹⁰ 多剤耐性の発生率は以下のとおり。シベリアのケメロボ刑務所 31%、カラカルパクスタン (ウズベキスタン) 27%、ダショグズ行政区 (Dashoguz Veylat : トルクメニスタン) 11%、アルマトイ州 (Almaty Oblast : カザフスタン) 24%、アブハジア (グルジア) 12%、カラバフ (Karabagh : アゼルバイジャン) 6%。カラバフ、アブハジアにおいて患者は治療を受けており、2003 年 9 月から、結核治療はウズベキスタンで行われている。

MSF スタッフは日ごろから、プロジェクトが行われている多くの環境で DOTS が有効ではなく、安定した環境を除けば DOTS の実行が困難であることを確認している。次章以下では、DOTS 対応策と検査方法・治療薬の主要な欠陥、およびいくつかの変化の可能性について、詳細を述べる。

2. 現在の世界的な結核制圧対策の限界

2.1. DOTS の導入

1990年代までは、結核の治療法は混乱しており、効果的ではなかった。治療法は多岐にわたり、外来で非監視の治療が一般的であり、報告システムは全く欠如していた。WHOも含め結核に対する関心はほとんどなく、1992～93年のWHOの結核に対する予算は、わずか1千万ドルであった。

1991～93年のニューヨークにおける多剤耐性結核の発生、および結核とHIV/エイズの関連の症例増加など、様々な要因により、状況は変化し始めた。WHOおよび国際結核肺疾患予防連合(IUATLD¹¹)は、世界的な緊急事態としての結核の概要および、結核に対する新たな世界的アプローチの開発を提起し始めた。DOTS、すなわち直接監視下短期療法を1994年に導入した。これは公衆衛生に基づいた対応策であり、最も感染力の強い(塗抹陽性)患者に焦点を当てることにより結核の制圧を目的としている。

DOTSは5つの基本原則に基づいている。¹²

- 政府は結核制圧活動の維持に責任を持って取り組む。
- 医療保健施設への自己申告がある症候的な患者に対し、喀痰塗抹顕微鏡検査による症例検出を行う。
- 少なくとも全喀痰塗抹陽性症例に対する標準化した6～8ヵ月治療法、最低開始後2ヵ月間は直接監視下療法(DOT)を行う。
- すべての必須抗結核薬を、定期的にかつ中断しないように供給する。
- 標準化した記録・報告システムにより、各患者の治療結果および結核制圧プログラム全体を評価する。

DOTSアプローチは部分的には、塗抹陽性すなわち最も感染力の強い患者の70%を検出し、その85%を治療することにより結核発生率を年間6%減少させることが可能となり、つまり10年間で結核を半減できるという科学的根拠に基づいている。資源が優先的に感染性の患者に確実に向けられるよう、DOTSは患者を優先度の高い塗抹陽性患者(カテゴリI)から、優先度の低い(多剤耐性結核)および慢性の症例(カテゴリIV)まで4つのカテゴリに分類し¹³、「少なくともすべての」カテゴリI患者の治療を行い、資源が許す限り他のカテゴリの治療を行うことを推奨する。¹⁴

DOTSの治療薬:結核治療の第1選択薬は、イソニアジド、チアセタゾン、リファンピシン、ピラジナミド、ストレプトマイシン、エタンブトールの6つである。これら治療薬は相補的に多様な配合剤として使用される。これらは安価なジェネリック薬が入手可能であり、処方どおりに服用すれば効果的である。残念ながら、滅菌作用が弱いため、治療には6～8ヵ月間服薬しなければならない。また、患者は開始後2ヵ月間、医療従事者等の監視下で服薬しなければならない。治療が完了しない場合、耐性が急速に発現するためである。

¹¹ IUATLDは140の国と、結核および他の肺疾患について中・低所得国で活動している100のボランティア科学団体とで構成される科学統轄団体である。

¹² www.who.int/gtb/dots/whatisdots.htm

¹³ Treatment of TB: Guidelines for National Programmes. WHO/CDC/TB 2003.313: p. 33

¹⁴ カテゴリIは新規塗抹陽性肺結核患者およびカテゴリIIIからの重篤な症例、カテゴリIIは治療歴があり再発、治療失敗、脱落した塗抹陽性患者、カテゴリIIIは新規塗抹陰性肺結核および肺外結核患者、カテゴリIVは慢性患者および多剤耐性結核症例(監視下での再治療後も塗抹陽性である場合)である。

WHOによればDOTSは、医学的なアプローチとしてだけでなくブランドとして考案され、単純で明瞭なメッセージを西側援助国および発展途上国の政策立案者に提供するため開発された。¹⁵ そのメッセージは、世界的な結核制圧を実現可能にするDOTSの5原則であり、その5原則しかないということである。

DOTS支持者は、DOTSが最も現実的なアプローチであると考えている。既存の検査方法・治療薬を使用しているも、最も感染力の強い結核患者を発見し、治療することで、世界的な結核制圧が実現可能となると考えている。これは、低治癒率や非DOTSアプローチに結びついた多くの薬剤耐性の発生に比べて進歩であった。

図 1. DOTS による検出および治癒率の目標

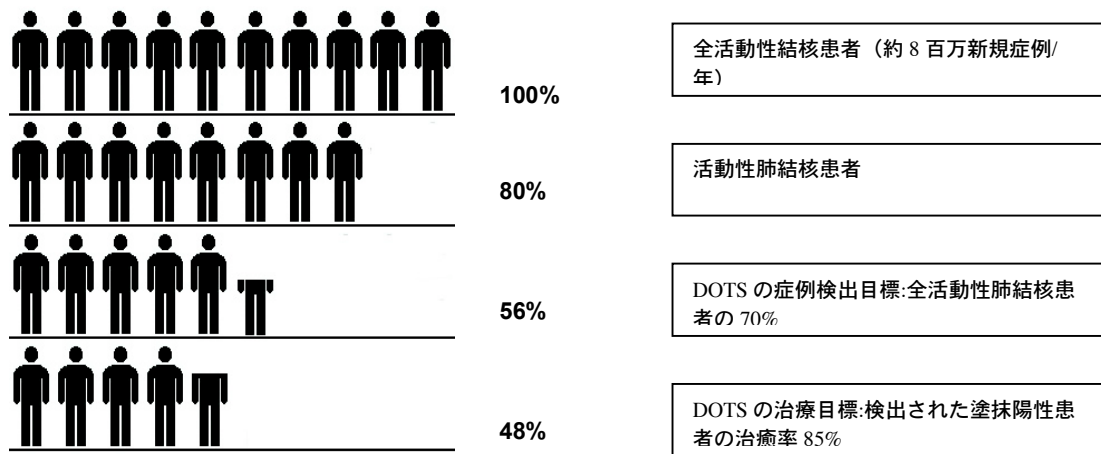


図 1 は、もし、目標である全活動性肺結核患者の 70%を検出する信頼性 100%の検査方法が存在したとしても、DOTS のノルマが多数の結核患者を除外していることを示している。現実の状況下で、症例検出率は極めて低くなる。最も一般的に用いられている既存の検査、塗抹顕微鏡検査は、全肺結核症例のうち 45~60%(全結核患者の 36~48%)しか検出しない。

エイズの流行以前には、塗抹陽性患者に焦点を絞るという決定は、今日ほど問題にはならなかった。非感染性である塗抹陰性患者が致死的な結核へと進行することは少なく、死亡率も低かった(2年以内で全体の約 40~50%)ためである。¹⁶ 多くの塗抹陰性患者を治療対象から除外することの危険性が、より多くの感染性結核患者を治療することによる公衆衛生全体の有益性を上回るということについては議論されていた。いずれにせよ、塗抹陰性患者を診断し、監視し、追跡する手段はないのである¹⁷。

2. 2. 無視された懸念

DOTS を結核の対応策とする WHO の決定を、医療、学問、科学団体は疑問視していた。より効果的な検査方法、ワクチン、治療薬を開発するより、既存の結核検査方法・治療薬を使用した結核対応策を講じるという、WHO の保守的な決定に対し、先

¹⁵ Ogden J et al. The politics of "branding" in policy transfer: the case of DOTS for TB control; *Social Science & Medicine* 57 2003, pp.179-188

¹⁶ Bedell R. Tuberculose, sida, ethique; *Utopies Sanitaires* 2000, p.153

¹⁷ For an excellent critique on the ethics of these policies, see Bedell R, op.cit; pp.147-164

進工業国では広範囲に異論があった¹⁸。一方で WHO とその支持者は、「非先進工業国による新技術の適応における抑制」¹⁹ すなわち「新技術は高価であり、その導入は実際の問題から注意をそらし、支出を増やす危険性がある……結核に対する世界的な課題は、旧来の十分試験された技術の実行である」²⁰ということについて議論している。

DOTS の単純化された「ひとつのサイズですべての人に」という戦略に悩まされている者もいる。この戦略は 9 つの発展途上国における試験的研究に基づいているが²¹、その結果は、特に失敗例(セネガル、マリ、イエメン)において、適切に分析されていない。

DOTS 治療および報告プロセス(14~15 ページ参照)における患者のプライバシーの権利についての倫理上の問題同様に、異なる社会的および経済的事項において、直接監視を指示する根拠の欠如に関しても問題は提起されている。MSF と他団体との間で、疾病蔓延の可能性という点に関して、患者が治療を受ける権利を評価し、個々の患者の権利より公衆衛生を優先する構造について懸念があった²²。この議論は、エイズが蔓延する時代において一層反響が大きくなっている。

2.3. DOTS の成果

DOTS に関する議論は、ここ 5 年間沈静化している。批判者は DOTS の長所を正しく認識し、WHO は DOTS の実行、特に直接監視に関しての融通の利かないアプローチを和らげた。²³ DOTS の支持者と新たなより良い検査方法・治療薬を推進する者は、妥協点を見出した。²⁴ DOTS の塗抹陽性患者重視の姿勢も和らげられ、「ストップ結核」とともに現在 DOTS プログラムは塗抹陽性患者の約 60% を目標とすべきであると述べている。1990 年代後半に WHO は、公衆衛生活動としての多剤耐性治療を含む DOTS+ を開発した。

およそ 10 年経過し、DOTS は 210 カ国中 155 カ国で実施されている。1 千万人以上の患者が 1995~2001 年の間に DOTS プログラムにより診断された²⁵。これは成功を個別に考察する場合、特に 3 つの領域において、以前の無秩序な結核管理に比して重要な利点があることを立証している。

1. DOTS は一貫して、非 DOTS 結核プログラムより良い結果を出している。新規塗抹陽性肺結核症例の報告の割合は、非 DOTS 下では 36 であるのに

¹⁸ 1994 年に *Lancet* の編集者が記したところによると、「新技術は非先進工業国に対しても遅滞なく利用可能にするべきである。(…) 結核によって引き起こされた健康に対する脅威の複雑さは、単純な解答では解決できない」。現在の HIV/結核重感染患者治療における困難さを見越した先見性のあるコメントである。(Editorial: Tuberculosis in HIV infection; *Lancet*, 1994, 344, 277-278.)

¹⁹ Kochi A, Global challenge of tuberculosis control (Letter); *Lancet*: 1994, 344, p.608-9

²⁰ Maher D. (Letter); *Lancet*: 1994, 344, p.610

²¹ マラウイ、モザンビーク、タンザニア、ケニア、ベニン、セネガル、マリ、ニカラグア、イエメン、その後、ベトナム、中国。Personal correspondence with Donald Enarson, IUATLD, August 18th 2003.

²² Brauman R. (conference proceeding) in "Human Rights Dialogue", review of the Carnegie Council on Ethics and International Affairs, Spring/Summer 2001, series 2 number 6.

²³ Ogden J et al. Op. cit., pp.179-188

²⁴ 「DOTS は唯一の解決策であるという 1990 年代前半の発表は大きな失敗であった。現在我々は DOTS および新しい検査方法・治療薬の競争ではなく、2 種類のアプローチ双方が必要であるといえる。」 Dr Raviglione, Director, Stop TB. Meeting, July 3rd 2003.

²⁵ WHO Global TB Control report 2003, pp.1, 37

www.who.int/gtb/publications/globrep/pdf/tb_reprint_final.pdf

対し(喀痰顕微鏡検査が DOTS の基軸のひとつであるため)DOTS 下では 60 である。新規塗抹陽性患者全体の治癒率は、DOTS 下で 77%、非 DOTS 下で 52%であり、治療の成功(治癒あるいは治療の完了)は DOTS 下で 82%、非 DOTS 下で 67%である。²⁶ 非 DOTS プログラムでは、脱落(14%)および転帰の未評価(8%)も高率である。

2. DOTS により結核の管理および監視は改善された。結核プログラムの管理者は、結核治療体制の構築や治療品質を追跡するために、塗抹陽性発生率を用いることができると同時に、WHO/「ストップ結核」は、世界あるいは各国における結核の経過追跡に、より信頼性の高い DOTS 統計を使用可能である。塗抹顕微鏡検査の使用が一貫していない非 DOTS プログラムでは、診断・治療の双方が臨床所見のみに基づいている頻度が高いため、個々の患者の転帰を追跡することは不可能である。
3. DOTS のブランド設定プロセスは、特に DOTS 治療の 69%に資金提供する発展途上国において、注目が高まり結核に対する資源を獲得している。多くの貧困な国々が結核への適切な支出に失敗しているが、カンボジア(9%)、ジンバブエ(8%)、ケニア、ウガンダ、ナイジェリア(すべて 6%)などは、国家の保健予算の十分な割合を結核対策に割り当てている。

多角的な財政支援も増加しており、新たな世界基金および世界銀行の資金(中国への助成)により、推定結核資金の不足は 2001~2005 年において 14 億ドル(2002 年 WHO による概算)から現在の 12 億ドルと減少している。²⁷ にもかかわらず、多くの国は DOTS 実行拡大に必要な資金の縮小を続けており、高負担国における報告された国家レベルの不足は 2 億 1 千 9 百万ドル、2001~2005 年に想定される不足は 8 億 3 千 8 百万ドルであると WHO は報告している。オペレーションズ・リサーチおよび、新たな結核検査方法・治療薬の研究資金も最適な状態ではない。

DOTS 実施の成功例は、ペルー、ニカラグア、スーダン、中東諸国(イラン、シリア、モロッコ)、北京の 1978DOTS 型プログラムが挙げられる。

専門家は、DOTS が「通常的环境」においては有効であることに同意している。HIV あるいは多剤耐性結核が存在せず、最も感染力の強い患者を対象とする場合、結核発生率を毎年 6~10%減少させることができる。

2.4. DOTS では実現していないこと

DOTS は依然として目標に到達していない。2 つの感染率が高い国のなかで、ベトナムおよびペルーの 2 カ国だけが、検出率 70%および治癒率 85%という DOTS の目標を達成できた。治療の成功は、治癒率・完了率で判断され、世界的に DOTS 下では現在 82%(およそ患者 5 人中 4 人)、治癒率は 74%である。アフリカはそれより低率で、治療成功率はわずか 72%(患者 4 人中 3 人未満)である。²⁸

DOTS の柱である 3 つの重要性、政治的関与、医薬品の安定供給、体系的な報告については、議論の余地がない。技術的、医学的ではなく、管理上の視点からであるが、結核に対する有用な構造を提供している。

²⁶ WHO Global TB Control report 2003, pp. 19, 22 and 23.

²⁷ All statistics from WHO Global TB Control report 2003; p. 33

²⁸ All statistics from WHO Global TB Report 2003; pp. 22-23, 37

しかし、本来の DOTS 試験、最終的な DOTS の開発双方とも、特定の重要な限界を容認することに基づいている。つまり、各国レベルでも世界レベルでも、結核に対する資金は不十分であり続けるだろうから、各国は感染性患者を優先すべきであると考えられていたということである。患者全体の 45~60%に相当する塗抹陽性患者しか検出できない、既存の喀痰塗抹顕微鏡検査に基づいた診断および報告も容認されていた。結局開発は、結核菌を根絶し、耐性の発現を予防するために長い治療期間を必要とする旧来の治療薬に依存している。

次章以降で、DOTS の限界および改善方法を見出す試み、言い換えれば、DOTS の構造をより良い手段を用いて、公衆衛生同様に個人にとってもより良い結果に到達するよう支援する方法についてより詳細に検証する。

返答に窮する質問と研究の必要性は無視された

「我々は、有効でない方法はわかっているが、いまだに最良の方法がわかっていません。」

MSF 結核プロジェクトを支援する臨床医

DOTSの主義、プロトコル、推奨案には、大規模臨床試験において実証されておらず、わずかな経験に基づいているだけというものもある。DOTSの治療薬は30~60年にわたって使用され、DOTS自体も開始から10年近く経過しているが、患者は集中的な監視、数ヶ月におよぶ長期治療、あるいは経験的証拠がわずか、あるいは全くない特定の配合剤による治療を受ける。

例:

- 8ヶ月のエタンブトールを中心とした療法は、6ヶ月のリファンピシン療法の失敗および再発率3%に対し、最近、失敗および再発率12%を示したにもかかわらず²⁹、今日まで広く推奨され、使用されている。
- WHOによると、エタンブトール・イソニアジドの小児向け用量は、「成人を対象とした研究に基づいており (...)小児を対象とした研究はされていない」³⁰。
- IUATLD は中枢神経系結核の最適な治療期間について、「未知であるが、限定的な情報に基づき、7ヶ月の継続期間を支持している」と述べている³¹。

DOTS は、アフリカおよびアジアにおける 2、3 の比較試験に基づいているが³²、DOTS の根拠や方針の精査および試験の通常の科学的プロセスは、ブランドあるいは支持する手段としての DOTS や、WHO が推進する結核の解決策としての DOTS の導入により短縮された。例えば、1997年にWHOは、「6000年におよぶ結核の歴史において、初めて我々は世界中の伝染病を克服する検査方法、方法、治療薬を手にし

²⁹ Treatment of Tuberculosis. Guidelines for national programmes. WHO, 2003. p. 34: Results of a clinical trial comparing 6- and 8-month rifampicin regimens.

³⁰ WHO guidelines, op.cit. p.64

³¹ Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. IUATLD, 2002. p.74
http://www.iatld.org/pdf/en/guides_publications/interventions.pdf

³² Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:S231-S279.

た」と発表した³³。臨床医が DOTS ブランドの基本(特に直接監視)に疑問を投げかけることは困難であり、NTP は返答に窮する質問により結核資金援助を危うくすることをしようとはしなかった。

DOTS に関するオペレーションズ・リサーチは軽視されている³⁴。これは、欧州および発展途上国の臨床試験パートナーシップを通じて、臨床試験へ新たな多額の資金援助がされるより、改善されるであろう。TDR (WHO の熱帯病の研究と教育に対する特別プログラム)および IUATLD の両者は、既存の検査方法・治療薬に対するオペレーションズ・リサーチの「全く取り組まれていない」領域に、より一層注目するよう推進している。³⁵

パイは小さすぎる: 「優先度の低い」患者の除外

結核の制圧が主たる目標であるという信念により、「少数(実際は全結核患者のほぼ 50%)」の個別の必要性より、「多数」の公衆衛生が優先されるということが容認されていた。既存の検査方法・治療薬は不十分であるが、結核制圧実現のための感染性患者の検出と治療には十分であり、「低優先度」患者に対するより良い検査方法・治療薬や対策の開発にはあまり関心がなかった。すなわち塗抹陽性でない者は感染性とは見做されなかった。

NTP に対する WHO の最新(2003 年)のガイドラインは小児、肺外、慢性の症例管理に対する重要性をより認めているが、WHO の NTP に対する勧告では、いまだ「NTP における最優先事項は、感染性症例、すなわち塗抹陽性の肺結核患者の検出と治療である」、症例検出の役割のひとつは「喀痰塗抹陽性症例の治療を優先」すること、「公衆衛生の見地から、肺外結核患者は非感染性であるため、さほど重要ではない」と明示している。慢性および多剤耐性結核患者の治療は、「DOTS が十分に実行されたとき」にのみ行うべきであり、さらなる多剤耐性結核の発生を予防するため、また貧困国における多剤耐性結核の治療は「許容できない資源の流出となることがある」という「ストップ結核パートナーシップ」の勧告により、阻止されている。³⁶

状況は WHO の強力な対象者主導のアプローチのために悪化している。「良い」結核プログラムの判断基準は、陽性対陰性の比率 60:40 を達成すること同様、塗抹陽性患者検出率 70%、その治癒率 85%という WHO の目標への継続した向上を、実現する力である³⁷。

その結果、結核プログラムに対する進行中の国際的、または二国間の資金援助を確保しようとしている中、相当数の国で「非対象」患者の排除が続いている。表 2 は、塗抹陽性患者の割合が信じ難いほど高い国、特に HIV 陽性患者に対しては感受性が低い塗抹顕微鏡検査以外の診断方法に対してアクセスがほとんどない、資源不足の国を示している。これは、相当数の塗抹陰性および肺外結核患者が、おそらく治療されないことを意味する³⁸。

³³ Ogden J et al, op cit, p.185

³⁴ All statistics from WHO Global Plan to Stop TB, 2001; p.98 www.stoptb.org/GPSTB/default.asp

³⁵ Conversation w. Mark Perkins, Head of Diagnostics, TDR, WHO Geneva; March 10th 2003

³⁶ Treatment of TB: Guidelines for National Programmes 2003. WHO/CDS/TB 2003.313; p.39 & 43

³⁷ Meeting w. Dr Raviglione, WHO Geneva, July 3rd 2003; Global TB Report 2001, p. 16

³⁸ A view confirmed by Dr R Colebunders, Institute of Tropical Medicine, Antwerp. Teleconference July 2nd 2003.

表 2³⁹

国	HIV 感染率 (情報源: UN エイズ 2003)	DOTS プログラムにおける 全症例中の新規塗抹陽性率 (%) ⁴⁰
貧困な国における想定される塗抹陽性率 %(HIV 感染率が高い場合は、低下する)		45-60%
カンボジア	2.7%	75
コートジボアール	9.7%	71
マダガスカル	0.3%	67
ガーナ	3.0%	65
ブルキナファソ	6.5%	65
ナイジェリア	5.8%	64
コンゴ民主共和国	(資料なし)	63
モザンビーク	13%	63
バングラデシュ	<0.1%	62
ベトナム	0.3%	59
インドネシア	0.1%	58
ウガンダ	5%	47
ブルンジ	8.3%	47

MSF スタッフは、いくつかの国において、特に資源に制約がある場合、塗抹陰性患者が故意に治療されていない事実と直面している。例えばホンジュラスでは、国家結核対策プログラム(NTP)に治療拒否された塗抹陰性症例の治療を MSF が行った。最終的に、MSF は全国レベルで塗抹陰性症例の治療へのアクセスを交渉した。また、以前に非 DOTS 療法の治療歴がある患者は、患者全体の 10~50%を占めている場合でも、国がこれら患者を除外する⁴¹、体の不自由な患者は最善の治療から除外される⁴²という例もある。

全体的に、塗抹陰性、肺外、小児の結核患者は依然、結核の管理上、優先度の低い患者とされている。感染性および非感染性患者が対象と成り得るよう、資源が増加されなければならない。

低品質の検査方法・治療薬

³⁹ WHO Global TB Control report 2003 Country Profiles, pp. 54-125

⁴⁰ これらの国の大半では塗抹陽性患者の割合が、ここ 5 年わずかに低下する傾向がある。これが HIV 症例の増加のためか、顕微鏡検査の基準低下のためか、より寛大な治療方針のためかは、不明である。

⁴¹ Cox H & Hargreaves S. To treat or not to treat? Implementation of DOTS in Central Asia; *Lancet*, 2003, Vol 361, p. 715. Reported cases in Kazakhstan, China and India.

⁴²

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12167096&doct=Abstract: Singh V. et al. TB control, poverty, and vulnerability in Delhi, India, in *Trop Med Int Health*. 2002 Aug;7(8):693-700. ニューデリーの試験地 2 カ所における 1996~1998 年のオペレーションズ・リサーチによると、医療従事者が患者を直接監視に従う能力を判断するために審査したことが、示されている。医療従事者は、患者が従う、および/または、「脱落」しても集団内で追跡が容易であると確信した場合、患者らには改訂された NTP(RNTCP)のもと短期治療が行われた。以前の NTP は、他の患者、絶対的貧困にあり、社会的に無視された者の多くを、標準的な結核治療に振り分けていた。NTP は明らかに多くの弱者を最善の治療から除外していた。

WHO および CDC スタッフは「DOTS でカバーされる範囲は拡張しているため、既存の検査方法・治療薬の診断・治療能力が、DOTS のより有効な実施を制限していることが明らかになった」と 2001 年の論文で述べている。特に、検査方法の不足、旧来の治療薬の長い治療期間、「煩雑で、労働力を必要とする、高価な」DOTS による投与の保健衛生システムの負担を挙げている。⁴³

結核診断の問題および想定される解決策、新たな結核治療薬の必要性については、別の章でより詳しく議論されている。

患者および保健施設の重い負担

WHO によると、DOTS の不十分な結果は外部要因、特に人材不足、不十分な保健施設、組織、管理、民間による治療、保健施設の再建の影響、地方分権、政治的関与の欠如に起因している。

さらに DOTS は、直接監視が必要であるため、長期入院や治療センター内もしくは近隣での滞在が要求されることがある患者に対し多大な社会的、経済的負担を強いる。

直接監視は DOTS において、最も議論の的となり続けている。40 年以上前に開発され、インドにおいて最初に導入された直接監視法は、患者が長期の結核治療を完了し、治療の効果や 想定される副作用を適切に管理することの徹底を目指していた。1990 年代前半に、直接監視は DOTS の基礎のひとつとなった。しかし直接監視は時間と労働力を必要とし、効果を上げるためには、動機の継続と医療従事者の訓練も必要とする。結核に苦しむ患者は、直接監視の必要性を、自身の健康に関して無能あるいは無責任であること意味していると考えることがあり、直接監視は屈辱的あるいは懲罰的とさえ感じる患者もいる⁴⁴。

直接監視は体系的に治療アドヒアランスを改善しない。コンプライアンスは文化的、社会的、経済的要因全般に依存しており、アドヒアランス向上について他の対応策の効果は、直接監視と同等と思われる^{45 46}。結核の自己管理と直接監視療法との無作為化比較臨床試験では、両者の転帰に差がなかったことが報告されている⁴⁷。

直接監視の課題は HIV/エイズの蔓延により、強調され、より深刻になっている。11,000 人以上の患者に対し、20 以上の発展途上国において抗レトロウイルス薬 (ARV) による治療を行い、より多くの治療を行えるよう活動している MSF は、併発が多い 2 疾病の治療に対するアプローチの矛盾をいち早く認識している。多くの MSF の ARV プログラムでは、HIV/エイズ患者は追跡と来月分の治療薬受取りのため、月に一度だけ診療所へ来る。標準的な結核プログラムでは、患者は週に数回、または

⁴³ O'Brien R & Nunn P. The need for new drugs against tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med*, 2001;163:1056. See also Perkins M, New diagnostic tools for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: S182-188.

⁴⁴ CDC. Patient adherence to tuberculosis treatment. Self-study modules of tuberculosis 1999, p. 49.

⁴⁵ Pope DS, Chaisson RE. TB treatment: as simple as DOT? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003 7(7): 611-5

⁴⁶ Volmink J, Garner P. Intervention for promoting adherence to tuberculosis management. *Cochrane library*, Issue 3, 2000.

⁴⁷ Zwarenstein M et al. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet* 1998; 352:1340-43.

毎日医療従事者への報告が必要とされている。双方とも、1日に数種・数回の服薬が必要であり、服薬の中断は生命を脅かす結果となるのであるが。

この問題は、多くの HIV 感染率の高い地域で NTP が、取り扱い件数の増加のため、推奨される levels の直接監視は継続できないので、急を要する。監視を減らす(リファンピシン耐性発現の危険性をともなう)か、徹底した直接監視を行う資源の不足のため患者を除外するか、アドヒアランスを確保・向上させる代替策を開発するか、選択しなければならない。

熟練した検査スタッフと資源集約的な報告を必要とするシステムの実行は、資源不足の環境において常に問題を含んでいる。結核の第1選択薬は安価であると同時に、高価で煩雑な投与システムが必要とされる。表3は、推奨される方法による投与費用が、薬剤そのものよりかなり高価であることを示している。これら費用は、特に結核/HIV に対する高負担環境において、DOTS 拡張の主要な障害である。

表 3: 感染性結核の治療症例あたりの推定公的保健システム費用(US\$)*

国	医薬品	合計
インド	\$7	\$57-\$201
中国	\$18	\$61-\$75
ウガンダ	\$32	\$430-\$541
タイ	\$43	\$219-\$280
ロシア	\$83	\$1,115-\$1,395

* Executive Summary for the Economics of TB Drug Development, Global Alliance for TB Drug Development, Oct 2001, p.8 から一部抜粋

DOTS 拡張のさらなる障害は、各国が WHO の塗抹陽性症例検出目標に達することの困難さである。DOTS により 100%カバーされたとしても、70%の症例検出目標には到達せず、根本的なプログラムの変化がない限り、ほとんどの国では塗抹陽性患者の 40~50%で安定水準に達するであろう⁴⁸。

DOTS と HIV/エイズ

「HIV 感染率の高い地域では結核の制圧は効果がありません。」

IUATLD スタッフ

結核制圧の最大の難関は HIV/エイズであるが、DOTS は HIV/エイズと結核の特有の状況に対処するためには開発されていない。

HIV/エイズと結核

推定 1 千 2 百万人が現在 HIV と結核に重複感染しており、その 2/3 以上はサハラ以南のアフリカに、22%は東南アジアに暮らしている。1995 年には、HIV 関連の結核は世界的な結核負担の 4%のみであったが、2000 年までに 3 倍の 12%となった。⁴⁹

⁴⁸ Dye C et al; What is the limit to case detection under the DOTS strategy for TB control? *Tuberculosis*, 2003 Vol 83, Issues 1-3, pp.35-43

⁴⁹ WHO Global Plan to Stop TB 2001, p.53

なぜ結核制圧は、HIV/エイズ感染率の高い環境において困難なのか?

疫学および生理病理学上の理由: 感染性塗抹陽性患者の検出および治療では、免疫不全患者の潜伏結核発現率が高いため、結核を制圧できない。さらに、治療後の再発は HIV 陽性患者の場合、より頻度が高い。マラウイでは、2000 年、2001 年に再発率 9%と NTP は報告している⁵⁰。

結核の検査方法も HIV 陽性患者にとって、信頼性が低い。

塗抹顕微鏡検査はエイズ環境において検出率が低い。HIV 陽性患者はエイズの経過により、次第に塗抹陰性となる傾向があるためである。複数の研究が、塗抹顕微鏡検査は HIV 陽性患者の 35~38%に対してのみ有効であることが示唆されている^{51 52}。国家結核統計は、アフリカのエイズ被害の大きい国のほとんどで、塗抹陰性症例の割合増加を示している⁵³。例えば、1998 ~2001 年の間、ケニア(42%から 53%)、南アフリカ(10%から 15%)、ウガンダ(39%から 48%)、ジンバブエ(47%から 53%)において塗抹陰性率は上昇した。タンザニアでは 1985 ~1995 年の間に、塗抹陽性症例の 2.5 倍の割合で塗抹陰性症例が増加した⁵⁴。

結核の臨床診断は、歴史的に塗抹陰性検出の主たる方法であるが、体重減少、リンパ節腫脹、HIV 重複感染患者に見られる様々な感染が引き起こす肺の感染など、重複感染患者の場合は困難でもある。

一方で胸部 X 線病変は、HIV 陽性患者の標準的な結核診断の方法ではない。診断を著しく改善する唯一の方法は、新たな検査方法の導入である。

治療関連の理由:

予防的治療は、HIV/エイズ陽性患者が活動性結核であるかを確認する信頼できる方法がないにもかかわらず、潜伏結核が活動性となることを阻止するため、推奨されている。ProTEST イニシアチブを通して、WHO は「塗抹陰性である症候性 HIV 陽性患者」に対し、INH の 6 ヶ月間投与による予防の実施を提案している⁵⁵。MSF プログラムでは通常、この推奨案を実施しない。塗抹陰性の症候性 HIV 陽性患者が、活動

⁵⁰ AD Harries et al. Preventing recurrent tuberculosis in high HIV-prevalent areas in sub-Saharan Africa: what are the options for tuberculosis control programmes? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7: 616-22

⁵¹ Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, Luo N, Tembo G, Machiels L et al. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg* 1993; 96(1): 1-11.

⁵² Harries AD, Nayngulu DS, Banda H, Kang'ombe C, Van Der Paal L, Glynn JR et al. Efficacy of an unsupervised ambulatory treatment regimen for smear negative pulmonary tuberculosis and tuberculosis pleural effusion in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(5): 402-8.

⁵³ Bruchfeld J et al, *Trans R Soc Trop Med Hyg*; Nov-Dec 2000. Hawken et al, *Int J TB Lung Dis*, Apr 2000. Samb B et al, *Int J TB Lung Dis* Apr '99. Samb は「この現象は現在、報告がある様々な HIV 罹患率のサハラ以南の 8 ヶ国中 7 ヶ国で認められている」と述べている。これら研究の患者は治療を求めており、すでにエイズの進行した段階の場合があるため、これら報告は警告であると解釈しなければならない。

⁵⁴ All stats from WHO Global TB Control Report 2003, Country Profiles, pp. 54-125. この増加は、顕微鏡検査精度の低下、あるいは検査不足による塗抹陰性診断の過多が影響していると考えられる。

⁵⁵ WHO の ProTEST イニシアチブはアフリカ 6 ヶ国において 1998 年から試験的に行われている。目的は、今後の予防(上述のとおり)のためエイズ検査(VCT)を通しての結核症例検出の増加、塗抹陽性あるいは症候性結核の HIV 陽性患者の結核プログラムへの紹介である。

性結核か、潜伏結核か、感染していないか、確認する方法がなく、予防投与による薬剤耐性発現に関連した危険性は小さいという専門家もいるが、薬剤耐性を発現させる可能性もあるためである⁵⁶。

前述のとおり、HIV感染率の高い環境においては死亡率が高い(7%)こともあり、**治療の成功率は実質的に低い**(世界全体で82%に対し、アフリカでは72%)⁵⁷。リファンピシンの効果は低く、中止後2カ月の再発率も高いことを示す研究もあるが⁵⁸、アフリカのNTPによっては、リファンピシン中心の6ヵ月療法ではなく、8ヵ月療法をエタンブトール・イソニアジドの6ヵ月療法継続段階に併用している。

ARV治療には課題もある。同時治療の問題点は複数あり、薬剤負担の増加、認容性の低下、毒性の累積(肝臓、皮膚、血液)、コンプライアンスの困難さ、薬剤、特にリファンピシンとの相互作用である。

⁵⁶ Meeting with Peter Godfrey-Faussett, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London (WHO adviser on TB), July 8th 2003.

⁵⁷ All stats from WHO Global TB Control Report 2003, p.23

⁵⁸ AD Harries et al. Op. cit, pp. 616-22

3. 結核の検査方法

「現在、予想される年間の結核症例およそ 8 百万の 20%未満が、塗抹陽性である。」⁵⁹

3.1. 現在の結核検査: 喀痰塗抹顕微鏡検査

活動性肺結核の診療は、直接顕微鏡検査による喀痰中の結核菌単離、培養、PCR (Polymerase Chain Reaction、喀痰中の結核菌の DNA を検出する分子法)などの新技術に基づいている。肺外結核の診断は、体液中の細菌の診断率が低いため、新技術 (PCR)あるいは臨床、放射線、組織病理学所見に基づいていることが多い。

資源不足の環境で活動中の MSF や他団体は、肺結核に対しては手作業での培養や胸部 X 線で補完することもあるが、依然、著しく塗抹顕微鏡検査に依存しており、肺外結核に対しては臨床所見に依存している。

塗抹顕微鏡検査は安価で、現場では維持が困難なものもあるが、基本的な検査器具しか必要としない。熟練者であれば、肺結核の感度 75%になるが、現実には 45～60%に低下する。

結核検出には、喀痰 1ml あたり 5,000～10,000 の菌が必要であるため、喀痰中の菌が少ない初期の肺結核患者、HIV 重複感染患者、小児患者の検査の感度は低下する。喀痰以外の検体では、感度がたいへん低い。脳脊髄液では 10%未満、尿、血液、リンパ節吸引など他の体液ではほとんど意味がない⁶⁰。HIV 重複感染患者および小児は、他の患者より肺外結核に感染しやすい。

喀痰顕微鏡検査は感度が低いため、再検査が必要となることも多く、結果の受領、治療開始の遅れに繋がる。患者が追跡できなくなることもある。

塗抹顕微鏡検査の限界のため、患者の 50%(塗抹陰性、肺外、小児)は臨床所見に基づいて、治療開始している。多くの HIV 陽性患者は、潜伏結核だけでなく活動性結核でさえ正確に診断することは不可能なため、予防、治療とも複雑になる。

さらに、この検査の有効性は検査技師の技術に依存しているため、日常的な訓練および品質管理が必須であり、全体の費用が極めて増加する。

3.2. より新しい結核の検査方法

結核診断および薬剤耐性検査双方に対し、(治療薬と比較して)開発費用が低いこと、結核の検査方法が比較的発展した段階であること、先進国市場が停滞していることを反映して、極めて高レベルの商業的関心が寄せられている。

結核の検査方法の主たる新たな方法には以下が挙げられる。

⁵⁹ Perkins MD. New diagnostic tools for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(12):S182-S188.

⁶⁰ M Hale Y, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (6):834-46

- 血清検査 (抗体検査)
- フェージをベースにしたシステム (例: FastPlaque TB)
- 分子法 (PCR、非 PCR プローブ等の核酸増幅法)。

18 カ国 50 団体以上がより新しい結核検査を開発中で、既に市場調査も実施している⁶¹。これら団体は、主にバイオ企業であり学術的研究機関は少ない。その一方、極めてわずかな企業が検査方法 部門を保持している。ベクトン・ディッキンソン、ロシュ、アボットは DNA をベースにした検査を保持している。グラクソ・スミスクライン、アストラゼネカ、アベンティス⁶²、イーライリリーなど他の製薬企業は、検査方法に対する投資を減らしている。

これら新たな検査は、著しく改善された結核診断を行う先進国で使用されている。例えば英国政府は、地域の結核スクリーニングに新たな DNA をベースにした検査を用いることを含めた、2003 年の結核アクション・プランを発表した。⁶³

これら検査の大半は結核の流行国ではなく、先進国における使用を想定しており、そのため訓練された技師と適切な細菌検査施設が必要であり、また比較的高価である。WHO の概算によれば、資源不足の環境で検査できるよう適合させるには \$5~1 千 5 百万必要であるが、企業は投資に消極的である。しかし、新たな検査の一部は適合可能であると思われる。特に、1 年以内に使用可能となるであろう 2 種類の新たな検査に注目している。皮膚上のプロテインを利用し活動性結核を検出する MPB64 Patch Test⁶⁴、および結核の迅速固体培養の「TK medium」⁶⁵である。FastPlaque TB などのフェージをベースにした検査は熟練した検査技術を必要とせず、塗抹陰性・培養陽性症例の 54%を検出可能である⁶⁶。

DST (薬剤感受性試験) は、結核菌が医薬品に対して反応するかを確認する試験であり、これも裕福な国では一般的に使用されている。これらには MGIT や Bactec などの迅速自動化システムが含まれる。

手動の MGIT 迅速培養検査は、最近 MSF のロシアのケメロボ刑務所プロジェクト(現在は中止されている)で使用された。既存の、改良された検査室で検査が実施された。結果は良好であった。直接および間接 MGIT システムの結果は、従来の培養および DST と比較して、精度 95~97%であった。利点は結果が出るまでの速さである。培養では 2~3 ヶ月必要であるが、MGIT では、わずか 9~15 日でよい。⁶⁷

⁶¹WHO/TDR は結核検査に関わる全団体の機密データベースを構築した。TDR は MSF がどのようにこのデータベースを利用できるかについての話し合いを準備している。

⁶²アベンティス・パスツールはツベルクリンの製造を継続する。

⁶³Scientists develop faster TB test; BBC News Online, Jonathan Amos, reported by Stop TB, October 9th 2002

⁶⁴Nakamura R.M. et al. MPB64 mycobacterial antigen: a new skin-test reagent through patch method for rapid diagnosis of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(7):541-546.

⁶⁵Mark Perkins (TDR/FIND) in a brainstorming on laboratory tests organised by the MSF Access Campaign, Brussels, September 23rd 2003.

⁶⁶Albert H, Heydenrych A et al. Performance of a rapid phage-based test, FASTPlaqueTB, to diagnose pulmonary TB from sputum specimens in South Africa; *Int. J Tuberc Lung Dis* 2002 6(6):529-537. Also presentations at UIATLD 2002.

⁶⁷Goloubeva V, Lecocq M, Lassowsky P, Matthys F, Portaels F, Bastian I. V, Lecocq M et al. Evaluation of mycobacteria growth indicator tube for direct and indirect drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis from respiratory specimens in a Siberian prison hospital. *J Clin Microbiol.* 2001;39(4):1501-5

一般的に、既存の検査方法を検証する緊急の必要性がある。治療薬やワクチンと違い、検査方法は、臨床試験および登録段階において極めて規制が緩いためである。検査方法に対する臨床試験標準の欠如は、開発者/製造者が「日常的に臨床試験結果の重要性を誇張しているか、データには臨床的影響が示されていないことを含意」し、臨床試験は「市場調査の手段、学術的実習より少々上のもの」という程度であることを意味する。⁶⁸しかし、これら臨床試験結果は極めて主観的であるにもかかわらず、貧困な国の市場調査において公表され使用されている。内科医が検査の真価を知ることは困難である。例えば、臨床試験に基づく申請では **MycoDot** の肺結核に対する感度は **79%** であるが、その後の独自の研究によると、塗抹陽性で感度はわずかに **26%**、塗抹陰性では **7%** と、正確ではなかったことが示されている^{69 70}。南アフリカで新たな **FASTPlaque TB** を使用した臨床試験初期の陽性結果に対しても疑いが持たれている。

資源不足の環境に適した最も有望な検査方法の優先度が高く、その開発が適切に投資されることも重要である。

これらの新検査方法を価格から見ると、1 検査あたり、手動 **MGIT** は **3~8** ドル、**FastPlaque TB** は **2** ドル、ジェン・プローブの増幅マイコバクテリウム直接検査は **25** ドルである。^{71, 72}

3.3. 資源不足の環境に適した検査の開発に対する新たなイニシアチブ

米国の NIH など⁷³いくつかの公的団体は、新たな現場向けの結核検査の開発を支援している。最も有望な新ベンチャーはゲイツ基金による革新的な新検査方法のための基金(**FIND**)で、**2003** 年 **5** 月に導入された。**FIND** は貧困な国向けの新たな検査方法開発を目的としており、当初は結核に焦点を絞る。

FIND は、前身である熱帯病研究開発 **TDR** 結核診断イニシアチブ(**TBDI**)から発展した。**TBDI** の目的は、既存の業界と学術的研究との調整および促進であり、主要な業績は以下のとおりである。

- a) 開発中の全検査方法データベースの構築
 - 商業的な守秘義務についての同意が得られていないため、データベースは公開されていない。
- b) 新たな診断検査の評価に積極的な研究者や製薬企業が使用する **12,000** 検体以上の検体バンク設立。
 - 小児および肺外の検体は含まれていない

68 Perkins, M & Kritski A. Diagnostic testing in the control of tuberculosis; Bulletin of the WHO; 2002, 80(6), 512-513

69 Small, PM & Perkins MD. More rigour needed in trials of new diagnostic agents for tuberculosis. *Lancet*. 2000. Vol 356, pp. 1048-1049.

70 Letsatsi P et al. Tuberculosis serodiagnosis in HIV infected persons, Botswana, 2002. First National HIV/AIDS/STI/Other Related Infectious Diseases Research Conference, Gaborone, Botswana, abstract WBT53-9.

71 Tassie J-M. Diagnosis of smear-negative and extra-pulmonary TB (in context of HIV/AIDS); draft report by Epicentre, Paris.

72 Review of TB Diagnostics by Martine Guillermin, MSF Access Campaign, Geneva

73 NIH/NIAID は研究機関あるいは業界の募集に応じ、結核検査の研究に年間 2 百万ドルを提供している。

- c) 衛生の専門家および製薬業界と協議し、新たな診断検査の性能ガイドラインの設定。
- d) パッチテスト(MPB64)など、新検査の臨床試験の開発および実施。

十分な資金がなく、業界が検査の適合への出資に消極的であったため、TBDIの進展には限界があった。一方で FIND には、初期の 5 年分として 3 千万ドルの資金援助がなされている。これにより、資源不足の結核流行地域において使用するため最適化、あるいは開発された有望な結核診断候補の最終リストが作成されている。ゲイツ基金は、これら検査の業界との共同開発、続いてこれら製剤の検査室および現場での臨床試験による公式の評価、現場での(WHO、他の機関、国家プログラムと協力して)調査・実証研究に資金援助するため使用される。FIND は最初の開発プロジェクトが 2005～2008 年の間に完了すると予想している。

4. 結核治療薬

「研究開発をより一層強調する必要がある。将来の投資は DOTS に対してではなく、新たな手段に対して行われます。(…)今後 20 年で DOTS より良い結果が出なければ、それでおしまいです。」

IUATLD スタッフ

4.1. 新たな治療薬が必要である理由

既存の結核治療薬の主たる欠点は、滅菌作用が弱いため、最低 6 ヶ月間の服用が必要となることである。世界的な結核制圧のためのおそらく唯一最大の障害である治療期間は、短縮されていない。先進国における結核発生率の低下を反映し、新しい抗結核治療薬の公的・私的探究は、緩徐となり、事実上足踏み状態であるためである。1990 年代後半の米国における多剤耐性結核発生以降、新たな抗結核薬発見に再び関心が寄せられている。研究者は、既存の科学技術で、結核治療期間を 2~5 ヶ月程度に短縮することが可能であると確信している^{74 75}。治療コンプライアンスの向上により、結核治療は著しく改善され、従ってプログラム費用の低下および治癒率の上昇が見込める。

結核治療薬は様々な組み合わせで服用しなければならず、これら薬剤の固定用量での処方成人向けであるが、小児向けに適合させた処方、広く利用可能ではない。

4.2. 誰が結核治療薬を研究開発しているか?

「ストップ結核」の医薬品開発に関する活動グループは 2003 年に、基礎研究から薬事問題まで、結核治療薬開発に関わる 40 以上の様々なイニシアチブおよびプロジェクトのリストを更新した⁷⁶。しかし、10~15 年以内に、新薬を上市できると見込まれているのは、これらのごく一部に限られている。

結核治療薬の開発は、民間セクター、官民のパートナーシップにより実行されており、結核治療薬開発世界連合(GATB)、公共機関、これら数団体の共同などが、その例である。

民間セクター

結核治療薬に対する業界の投資不足は、世界的な結核治療薬市場の特殊な動態に関連している。GATB の概算では、2000 年に市場は 4 億 5 千万ドルになり、2010 年には約 6 億 4 千万ドルに拡大⁷⁷、と予想以上に成長する。しかし 2 つの要素により、この市場は国際的な製薬企業にとって魅力がない。売上の大半は、発展途上国においてであり、通常は入札により購入される。結核治療薬の民間セクターにおける期待

⁷⁴ Jacques Grosset によるエタンブトールの代用としてガチフロキサシンを用いた初期の動物実験によると、2 ヶ月で好結果が得られている(10 月 30 日の結核出資者連合会議で発表)。

⁷⁵ Shortening short course chemotherapy: a randomized clinical trial for treatment of smear positive pulmonary tuberculosis with regimens using ofloxacin in the intensive phase. Indian Council of Medical Research. *Ind J of Tuberc.* 2002; 49,27.

⁷⁶ Global Plan to Stop TB: Update 2003 (submitted Sept 16, 2003).

⁷⁷ Economics of TB Drug Development, Executive Summary, Global Alliance for TB Drug Development, October 2001, p.12

される売上高は、全世界でわずか1億1千3百万ドルであり、今後10年は横ばい状態となるよう計画されている。

「致命的な不均衡」⁷⁸ (MSF、2001年) で公表された製薬業界の概観によれば、世界の製薬企業上位20社中、5社が結核治療薬研究を、3社が抗結核作用を有する新化合物のスクリーニングを、実施しているという申告があった。

企業主導の結核ベンチャー/プロジェクト:

ノバルティスは、2003年1月、シンガポールに新しい熱帯病研究所を開設した。結核とデング熱に対する新薬およびワクチンの開発に焦点を絞っている。同時に、新化合物を開発後は、GATBと協力しこれら化合物のさらなる開発を行い、また、流行国での販売については特許権使用料を課さないと発表した。

グラクソ・スミスクラインは、1993年に結核治療薬開発に専念する結核アクションを設立し、当初5年間の資金援助を行った。本ユニットは現在スペインのトレス・カントス(Tres Cantos)の結核を含む治療薬研究開発ユニットに吸収された。結核アクション傘下のプロジェクトは、2003年までに限り資金援助される。

アストラゼネカは、2003年6月、インドのバンガロールに新しい感染症研究センターを開設した。結核治療薬開発および発展途上国での販売に焦点を当てている。研究センター設立に1千万ドルが割り当てられ、3千9百万ドルが2002年の結核ワクチン研究に費やされた。

利益の多い先進国市場の他の臨床領域と比較して、多国籍製薬業界における現在の結核に対する努力は最小である。

比較的「小規模な」結核市場は、大手製薬企業には魅力的ではないであろうが、開発能力を有している小規模なバイオ企業やジェネリック薬製造企業(例、カイロンやLupin)にとっては、関心があるであろう。有望で新たな対象を見出している企業もあるが、自社で医薬品開発を行うには不十分な資源しかなく、開発を進めるためGATBのようなパートナーが必要である。

官民のパートナーシップおよび基金

結核治療薬開発世界連合(GATB)は結核に関する唯一の有効な官民のパートナーシップである。2000年10月に発足し、国際機関(WHO/TDR、「ストップ結核」)、公的研究機関(CDC、NIAID、南アフリカ医療研究審議会)により支援され、基金(ゲイツ、ロックフェラー)、一握りの援助国政府(オランダ、米国)、ブリストル・マイヤーズスクイブ(BMS)の少額の単回寄付により、経済的に援助されている。

GATBの目標は、開発ルート、すなわち製薬業界の専門技術と公的セクターのノウハウおよび資金援助との協力により、2010年までに少なくとも1つの新結核治療薬を開発することである。この編成で、製薬業界の医薬品ライブラリへの迅速なアクセスが可能になることにより、「忘れられた」化合物を発掘し、新結核治療薬へと

⁷⁸ Fatal Imbalance: The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases. MSF and the Drugs for Neglected Diseases working group, 2001, p. 12.

開発することを GATB は大いに期待している。この活動は、公的・学術的セクターで研究されている有望な化合物が、募集により追加される⁷⁹。

GATB は業界と密接に活動しなければならないので、知識/化合物の潜在的な蓄積へのアクセスを得るため、より大きな業界の協力を強く要求することについて、たいへん慎重になっている。多国籍の製薬業界は GATB との協力にわずかな関心しか示していない。わずか 1 社が GATB に寄付しており (BMS から 15 万ドル)、多国籍製薬業界からの GATB ルートの治療薬はない。最初の GATB の募集は 2000 年 11 月で、寄せられた 103 の化合物はすべて、公的あるいは学術的機関からであった。⁸⁰ 2 回目、2003 年の募集でも同様の傾向がみられた。ほとんどの申し出は、公的および学術的研究からであり、発見直後や開発の前臨床段階であった。すなわち、これら化合物から最終的な製剤が 2010 年より前に登録される見込みがないということである。

セクエラ基金(Sequella Foundation)は、エタンブトール誘導体について結核開発活動を行っている。さらに、多くの公的団体が、開発中の新たな化合物についての臨床試験(第 I~IV 相)実施に援助を申し出ている。⁸¹

公的/国際的セクター

WHO/TDR の結核治療薬開発についての活動は、現在ほとんど GATB の活動に吸収されている。米国国立衛生研究所(NIH)、特に NIAID と CDC は民間セクター、学術的結核治療薬の研究双方に、化合物の抗結核作用を試験するスクリーニングの無償提供などの支援を続ける⁸²。民間および公的結核研究活動双方に関与している大学および医学学校は少数である。加えて、最近、欧州委員会は EDCTP という、流行国の臨床試験能力の育成・発展を目指すプログラムを設立した。

2000 年に WHO/TDR は、新結核治療薬発見における優先事項は「業界と協力し、利用可能な抗生物質や既存薬を評価する」こと、および「小規模 DC 製薬企業による製剤を奨励する」ことであると述べている。第一線の科学者を精選した GATB 科学諮問委員会により、参加した科学者の団体が、さらなる探究を行う多数の有望な化合物の同族を選択した。

4.3. 有望な医薬品

潜在的な新しい結核治療薬は 2 種に分類される。ひとつは、強化可能な抗結核作用を有する既存薬である。これらは、開発期間は短期でよいが、多剤耐性結核に対し有効ではない場合がある。ふたつ目は結核専用開発された新たな化合物である。これらは開発が長期間になる。第 I 相臨床試験の開始から患者に処方できるように

⁷⁹ GATB website: Catalyzing R&D; A portfolio of drug candidates
http://66.216.124.114/3_1_C_CatalyzingRandD.asp

⁸⁰ Teleconference w. Joelle Tanguy and Giorgio Roscigno, GATB, March 2003.

⁸¹ 臨床試験は次の団体により援助されている。a) 新薬あるいは新療法の米国あるいはカナダにおける臨床試験のための CDC 結核臨床試験コンソーシアム、b) 米国外の臨床試験のための NIH 結核研究ユニット、c) 結核治療薬の充実した臨床試験能力を有するブラジル、インド、南アフリカ医療研究審議会、d) 新欧州委員会 DC 臨床試験プラットフォーム、e) 「ストップ結核」および TDR も発展途上国における臨床試験対応能力の構築のためのイニシアチブを有している。

⁸² NIAID の無償スクリーニングは極秘扱いであり、所有権は保護されている。有望な抗結核作用が発見されれば、所有者と協力し、動物実験などさらなる試験を実施する。また、企業の新たな結核化合物開発における費用と危険性を減らすよう、NIH 経由で臨床試験も支援可能である。

なるまで、およそ6~7年必要である。ほとんどの新薬は、第I相から数年ないし数カ月は待機することになる。

既存薬

フルオロキノロン

既に多剤耐性結核患者の治療に使用されており、治療期間を4ヵ月以下に短縮できる可能性があるため最も有望である。この種には、ガチフロキサシン(BMS)、他のフルオロキノロンに比べ4倍以上強力な抗結核作用を有するモキシフロキサシン(バイエル)などがある。「古く」て安価なフルオロキノロン(レボフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン等)は既に多剤耐性結核の治療に使用されており、発展途上国の医師も新たなフルオロキノロン、特にモキシフロキサシンの使用を開始している。モキシフロキサシンは原資産所有者からしか入手できないため比較的高価であるのに対し、ガチフロキサシンとオフロキサシンは、安価なジェネリック薬が入手可能である。

- チェンナイの結核研究センターにおいて、患者416人、4ヵ月間あるいは5ヵ月間のコホート研究により4種のオフロキサシン含有療法を比較したところ、2種の療法において治癒率95~97%、再発率2~4%と報告された。⁸³
- バイエルAGおよびCDC結核臨床試験コンソーシアム(TBTC)は、新規結核患者の初期治療に対するモキシフロキサシン含有療法の受容性および短期間の効力を確認するため、北米、ブラジル、ウガンダにおいて第II相の大規模臨床試験を実施した。⁸⁴ GATBはバイエルに対し、モキシフロキサシンをCDC TBTC臨床試験に提供するよう説得した。予備段階の結果は良好である。
- WHO/TDRおよびEUコンソーシアムは、アフリカの患者2,000人に対し、FDCにおいてエタンブトールの代用となるガチフロキサシンのジェネリック薬を使用して、4ヵ月および6ヵ月間の多施設共同試験を開始している。本研究は、固定用量配合の基礎の準備を目的とする。Lupin (インド)が製造協力をしている。第I相臨床試験は2003年末に予定されている。第III相は2004年中盤に開始され、最終的な製剤は2006~2007年に予定されている。

リファンピシン以外のリファマイシン

リファブチン (ファルマシア/ファイザー)は、既に多剤耐性結核に対し使用されており、リファンピシン耐性症例の30%には有効な場合があるため、米国においてARV療法の結核HIV重複感染患者治療の選択薬である。リファンピシンより優れているわけではなく、症例の70%にリファンピシンとの交叉耐性が認められる。

リファペンチン (アベンティス、1998年FDA承認)は、リファマイシンより長期作用型である。治療期間の短縮化はしないが、投与頻度を減らせるため、直接監視の必要性が減る。既に上市されており、600mgでの試験は成功している。HIV陰性患者、空洞なしの患者に優れた抗結核作用を示す。⁸⁵ ⁸⁶2002年の患者150人に対するCDC

83 Ibid 75, pp. 27-38.

84結核における初期殺菌作用の研究は現在タンザニアで進行中である。

85 Teleconference with Giorgio Roscigno (GATB) who supervised development of rifapentin while at Aventis.

86 Weiner M et al. Low isoniazid concentrations and outcome of tuberculosis treatment with once-weekly isoniazid and rifapentin. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 : 1341-7

臨床試験はリファペンチン 900mg 週 1 回の投与により「優れた安全性と受容性」を示しており⁸⁷、CDC によると、患者は週 1 回療法、モキシフロキサシンの併用薬として「さらに開発中のリファペンチンに対しても強い関心を持っている」。

CDC は現在、ブラジルにおいて潜伏結核に対するリファペンチンの大規模臨床試験 (患者 2,000 人) を実施しており、さらにアフリカの地域で試験予防および治療を行う。

他の長期作用型リファマイシン 2 種(rifalazil、rifametane)は rifalazil 誘導体などの既存の古い化合物として開発中である。

オキサゾリジノン:

リネゾリド (ファルマシア/ファイザー): 広域スペクトラムの抗生物質として販売されており、抗結核作用も有している⁸⁸。しかし、オキサゾリジノンは毒性があり高価なため、一般的に有望ではないと見做されている。

前述の既存薬化合物は特許下である^{89 90}。結核に対する既存の分子開発の進行は緩徐である。試験が必要なこれら結核治療薬の厳格な大規模臨床試験実施のための政治的、協力姿勢および資金援助の欠如のためである。^{91 92} 加えて、公衆衛生当局は、これら治療薬(特にフルオロキノロン)の多剤耐性結核患者への使用を確保したいと考えている。

新たな化合物

GATB はポートフォリオ作成を開始し、現在数種の所有している化合物が前臨床段階から最適化段階である。:

ニトロイミダゾピラン PA-824 は、もっとも新型で有望である。これは新しく、殺菌力、滅菌力を有する⁹³。最適化段階で待機していた本薬は現在、順調に前臨床試験へと移行している⁹⁴。本来は、1990 年代の癌研究の副産物であり、PA-824 とその誘導

87 Bock NN, Sterling TR et al; A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600,900 and 1,200mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment; CDC, Atlanta; *Am J Resp Crit Care Med* 2002 Jun 1; 165(11):1526-30

88 Alcalá et al., In vitro activities of Linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agent Chem* 2003; 47:416-7

89 Telecon with Tom Kanyok, Director of New Drugs at WHO/TDR, 25 Jul 03. WHO/TDR はまず 2 つの製薬企業に対し、1990 年代初頭に、臨床試験のためオフロキサシンおよびレボフロキサシンの利用許可を申請したが、拒否された。

90 Telecon with Dr Ken Duncan, head of Action TB, GSK, Stevenage, UK; March 03. これら治療薬の試験自体にはわずかな関心を寄せるものの、製薬企業はそれらの GATB との共同開発や、臨床試験への提供に消極的である。西側において、一般的な抗生物質としてより大きな潜在利益のある医薬品に対し、結核の適応は「波紋を投じる」ことになりかねない。

91 Telecon with Rick O'Brien, CDC, Atlanta, 21 Jul 03 このような臨床試験の費用は、先進国で実施した場合、第 II 相試験で 2~3 百万ドル、第 III 相で 2 千 2 百~2 千 5 百万ドル以下、発展途上国で実施した場合、第 I 相で 160 万ドル、第 III 相で 820 万ドル必要と推定される。

92 GATB "Economics and Drug Development" estimate, op.cit., 2001.

93 Stover et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000; 405: 962-6

94 開発段階は次のように分類される。 a) 基礎研究: 結核菌に関する有望な開発対象化合物やアプローチを見出す、b) 発見および前臨床: 検定、スクリーニング、最適化(優れた抗結核作用を有すると思われる化合物を最適化する)、c) 臨床試験第 I 相から第 III 相: 結核治療薬開発のプロセスで最も支援を受ける

体は、2002年1月にGATBにより結核薬としてカイロンからライセンスを取得した。順調にいけば、2010年までに登録される。カイロンは「発展途上の経済環境下」では最終的な治療薬販売の特許権使用料を放棄することに同意した。裕福な国における医薬品の販売ライセンスを返却するというオプションもあるが、その場合は、GATBにすべての費用、研究開発投資、特許権使用料を返済しなければならない。GATBは発展途上国におけるライセンス権を保有している。

ニューキノロン(後期発見段階)のグループを合成し最適化する2年のプロジェクトが、韓国化学研究所と共同で実施されている。ニトロイミダゾピラン族のPA-824の誘導体についての活動も開始されている。

ウェルズリー大学により発見された化合物は、2003年初頭GATBに取り上げられ、現在後期発見から前臨床への段階である。

傾向がある部分。主たる問題点は、この部分に入る化合物が少ないことである、d) 登録および市販後調査(第IV相ともよばれる)。これらの目的は、実際の使用環境において、治療薬の最適な使用法を決定することである。比較的十分に支援もされている(例：欧州DC臨床試験プラットフォーム；TDR)。

5. 多剤耐性結核

正確な**多剤耐性結核**の発病率は未知である。しかし、WHO/IUATLD の 2000 年のサーベイによると、多剤耐性の発病率が最も高い地域は、旧ソ連(FSU)、ラトビア、中国の一部、エストニアであることを示している⁹⁵。

MSF の経験によっても裏付けられている。MSF は FSU において、6 薬剤の耐性に関するサーベイを実施した⁹⁶。多剤耐性結核の割合は深刻である。例えば、

- ケメロボ(刑務所、シベリア)では 20%であった。
- カラカルパクスタン(Karakalpakstan : 一般住民、ウズベキスタン)において、新規症例で 13%、過去に治療した症例で 40%であった。

ウズベキスタンにおける問題の拡大を解明するため、MSF はドイツにある WHO 公認の超国家的リファレンスラボ(SRL)へ検体を空輸し、サーベイに 3 万 9 千ドル支払った。同様に国家的に援助されている 20 の SRL のネットワークが、DST サーベイ支援のために準備されている。しかしこれら施設は、発展途上国に対するこれらの活動を実施するには、現在 WHO による十分な資金援助がされてない⁹⁷。これら施設は、結核治療の 2 次選択薬に対する耐性を評価する標準化した方法がないため必要である。

資源不足の環境において唯一、容易に利用可能な**多剤耐性結核検査**は、固体レーベンシュタイン・ヤンセン培地を用いた手動の培養および薬剤感受性試験である。検査費用は 1.5 ドルと安価であるが、結果を得るには 6~9 週間必要である。加えて、検査には国家的リファレンスラボ(NRL)でのみ利用できるような安全キャビネットの使用など厳重な予防措置、高価な材料、熟練した技師が必要とされる。これら設備がない多剤耐性結核の高罹患率環境は、MSF がラボを設立あるいは共同開発することを必要としており⁹⁸、FSU の 6 つの MSF プロジェクト中 5 ヲ所では、多大な費用を使って検体を欧州の SRL へ送付しなければならない。

ラボにおける手動の培養および DST が可能になれば、液体培地を用いた迅速 DST 検査の使用に、高度な専門技術は必要とされない。しかし、DST の費用は 1 検査あたり 10 ドル超と非常に高価である(比較としては、効果的なマラリア検査費用が 1 ドル未満である)。

⁹⁵ 2000 年の WHO/IUATLD サーベイによると、対象となった 54 地域中 46 で多剤耐性結核がみられ、旧ソ連の一部(12-14%)、ラトビア(12%)、中国のいくつかの省(9-15%)、エストニア(18%)において罹患率 9%以上であった。多剤耐性は広範にわたっており、20%以上は中国の一部、エストニア、ラトビア、ロシア地域、比較的高率な地域はイタリア(9.9%)、イラン(9.5%)、モザンビーク(10%)、インドの一部(13%)、中国の広範な地域(12-13%)、イスラエル(14%)であった。

<http://www.who.int/gtb/publications/drugresistance>

⁹⁶ Tuberculosis programmes and drug resistance in 6 Newly Independent states. MSF Presentation at the European Respiratory Society Conference, 2002

⁹⁷ Hargreaves S. Time to prioritise tuberculosis laboratory services. *Lancet Inf Dis*, Vol 3, October 2003.

⁹⁸ 2 つの細菌ラボが設立された: シベリアのケメロボ(MSF-B)とウズベキスタンのヌクス(Nukus : MSF-H)である。前者はベルギーのアントワープ熱帯医学研究所、後者はドイツ、ボルシュテル(Borstel)の国立マイコバクテリアル・リファレンスラボが指導している。

現場における多剤耐性結核の検査方法の評価を目的とした大規模臨床試験は進行中である⁹⁹。

ほとんどの多剤耐性結核患者は、NTP 内で治療を受けられる望みがない。これら患者は治療するために **5 医薬品を混合**で服用しなければならない。その薬品のうち 4 つは、副作用と弱い殺菌効果のため、すでに使用されなくなっている。これが、多剤耐性は治療期間が長く (**18~24 ヶ月**)、治癒率が低い (**約 60%**)理由である¹⁰⁰。

これら第 2 選択薬は**高価**で、治療完了までの費用は **2,500~3,500** ドルである。MSF は **2000** 年に、主要な多剤耐性結核治療薬の価格を著しく低下させるため、WHO および医薬品の供給者との活動を開始した。特に安価な入手経路がなく、単独で治療費用の **80%**以上を占めるサイクロセリン、カプレオマイシン、PAS の **3** 種に対してである。交渉の結果、価格は **8,000~1 万 3 千**ドルから **2,500~3,500** ドルへと下げられた。多剤耐性結核療法に用いられるエチオナミド、オフロキサシン、シプロフロキサシンなど他の医薬品は、安価なジェネリック薬として入手可能である。

WHO は結核治療プログラムを検証し、より安価な第 2 選択薬を供給するため承認委員会を設立した。WHO は現在、第 2 選択薬を多剤耐性結核罹患率が新規症例の **3%** 超のプログラムに追加することを推奨している¹⁰¹。しかし、この目的の達成は、適切な検査方法へのアクセスが欠如しているため、困難である。

MSF は現在、タイ、ウズベキスタン、カラバグ、アブハジア、コートジボアールにおいて少数の多剤耐性結核患者の治療に当たっている。

⁹⁹ WHO/TDR は、治療の各段階における DST に最適な時期と塗抹陽性の予測的価値を決定する視点から、ペルーにおける DST 4 種類の方法を比較する臨床試験を実施している。

EU が資金援助しているアントワープの研究は、中南米の 7 ヶ国において様々な DST を検証している。結果は 2005 年以降に明らかになる。

¹⁰⁰ Sizaire, V. First results of MDR-TB worldwide. Literature review. MSF. 2002

¹⁰¹ Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, Baez J, Kochi A, Dye C, Raviglione MC. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 Countries. *JAMA*. 2000 May 17;283(19):2537-45

6. 結論および推奨案

DOTS の拡張だけが結核の解決策ではない。増加する結核患者の効果的な治療には、DOTS の改善も重要である。

WHO は結核に対するアプローチを変革中のようにあり、国への勧告中の矛盾がそれを示している。「ストップ結核」の専門家は、いまだ DOTS は正しいアプローチであるが、同時に「すべてが変わらなければいけない」と述べている。¹⁰² WHO は出版物の中で、費用効率が高い塗抹陽性重視を奨励し続けているにもかかわらず、同時に、全患者の治療を擁護している。また、「世界的な結核制圧は、DOTS により可能である」と主張している¹⁰³一方でアフリカにおける DOTS の適用範囲が広がり治療率が上昇しているにもかかわらず、結核発生率が上昇し続けている。¹⁰⁴

また、「ストップ結核」は新しい検査方法・治療薬の開発に対し、同等の注意を払う必要性を確信すると述べている。しかし「ストップ結核」の出版物では、新しい検査方法・治療薬の研究開発ではなく、保健システム研究を重視するべきであると述べられている。「ストップ結核」のグローバル・プラン中で、新薬およびワクチンの開発には何年もの期間が必要であり、「十億ドル」の投資が必要であるが、保健政策や保健システムに対する代替研究は「より短時間・低予算で多大な利益を約束する」と述べている。「本アプローチが成功する十分な証拠がある。既存の検査方法・治療薬は非常に効果的なためである」と付け加えている。¹⁰⁵

改善されたより包括的な DOTS、および結核に対する新たな対抗手段を開発する資源のための積極的活動が必要である。

MSF は以下の改善策を推奨する。

1. 世界的な結核対応策の改訂

WHO は、HIV/エイズの蔓延およびその結核治療への影響について適切に周知する、世界的な結核対応策の改訂を主導すべきである。

- 塗抹陰性患者の治療へのアクセスが確保されなければならない。患者の一部を対象とする、逆効果をもたらす奨励措置を排除するため、プログラムの目的を改訂する必要がある。
- 直接監視の必要性低下を含め、治療アドヒアランス改善の革新的方法を見出さなければならない。
- 資源不足の環境に適した、結核に対する新薬開発のため、より多くの資源が早急に必要である。

2. 新たな検査方法の開発および認可の支援

- 有望な検査薬の認可を迅速化するため、緊急プランが必要である。

¹⁰² Meeting with Dr Raviglione, Director of Stop TB, July 3rd 2003

¹⁰³ WHO Guidelines op. cit., p.11

¹⁰⁴ WHO Global Plan op.cit., p.54

¹⁰⁵ WHO Global Plan op. cit., p.98

- 既存の検査および薬剤感受性試験(例：MGIT 法)の安価供給を確保する。
 - 全く新しい結核の検査方法(例：抗原検出)に対し、さらなる研究開発を実施する。
- 3. 簡便な新薬の開発を迅速化し、安価で利用可能にする。**
- WHO および各国政府は、臨床試験実施の必要性を保証し、必要な結核臨床研究計画の開発および資金提供のため、協力しなければならない。計画には結核の新薬開発を盛り込まなければならない。特に以下の2点である。
 - 既存薬の結核への適応。
 - 新たな化合物。
 - 各国政府は、結核に対し効力のある化合物の製品化を、化合物から医薬品開発を行う企業に要請すべきである。商業的利益が、潜在的な結核治療薬の開発に障害となっているのであれば、各国政府の介入が必要である。
 - 結核の新薬は、必要とする人々にとって安価でなければならない。



Médecins Sans Frontières
Campaign for Access to Essential Medicines
Rue de Lausanne 78
CP 116
1211 Geneva 21
SWITZERLAND
Tel ++41-22-8498 405
Fax ++41-22-8498 404
access@geneva.msf.org
www.accessmed-msf.org