

南アフリカでの結核臨床研究のご紹介

ユニバーシティカレッジロンドン
国際保健研究所・博士課程

濱田 洋平

私は現在、英国のユニバーシティカレッジロンドン(UCL)で博士課程に在籍し、国内外での結核の臨床疫学研究に関わっています。今回は、南アフリカでの研究についてご紹介したいと思います。

南アフリカは世界の中でも結核の蔓延が特に著しい国で、年間患者数は328万人と推定され、人口当たりの結核患者数はレソトに次いで世界第二位です(人口10万当たり554人)。HIV感染症が結核蔓延の大きな一因となっており、結核患者の71%がHIV陽性です。

接触者検診での結核発見率を向上させる方法の検証

結核患者の家族や同僚などの接触者に対する結核検診は日本でも行われていますが、南アフリカなどの結核蔓延国では家庭内の接触者を主な対象に行っています。検診の方法として、日本を含む先進国では活動性のある結核を発見するために胸部レントゲンが主に用いられます。一方、南アフリカのような途上国では容易に胸部レントゲンは行えません。そのため、咳、発熱、寝汗や体重減少などの症状の有無を確認し、症状がある人から喀痰を採取して結核遺伝子検査(GeneXpert)を行います。しかし、過去の研究によると約半数の結核患者では症状がなく、有症状者での喀痰検査のみでは無症状の結核を見逃してしまいます。よって、症状の有無に関わらず喀痰検査を行うことで、どの程度結核の発見を増やせるかを検証する研究を行っています。

このような新たな戦略の効果を適切に調べるためには比較対象が必要です。そのため、結核患者の家庭を「症状の有無に関わらず喀痰検査を行うグループ(介入群)」と、「有症状者のみで喀痰検査を行うグループ(対照群)」にランダムに振り分けて、両グループでの結核発見率を比較します。このように、個人ではなくある集団(この場合は家庭)を複数のグループにランダムに振り分ける研究をクラスターランダム化比較試験(cluster randomized controlled trials)と言います。この研究はThe Aurum institute (<https://www.auruminstitute.org/>)という南アフリカの研究機関が主導し、南アフリカと隣国のタンザニア、レソトで行われ、UCLが疫学、統計面での協力を行っています。ところが!昨年末に南アフリカでは、国の政策として結核患者接触者からは症状の有無に関わらず喀痰検査を行う方針になりました。先述のような比較研究では通常、既存の政策に照らし標準的な介入を比較対象として用います。しかし、政策の変化により、検証しようとしていた介入が、すでに国の標準となってしまいました。新しい政策に照らすと非標準になった介入(症状を有する人にだけ喀痰検査)を研究参加者に与えることは倫理的に問題となります。したがって、新たな政策を踏まえた上で、さらなる政策改善・立案に資する検証を行うべく、急遽新たな研究デザインを構想しているところです。

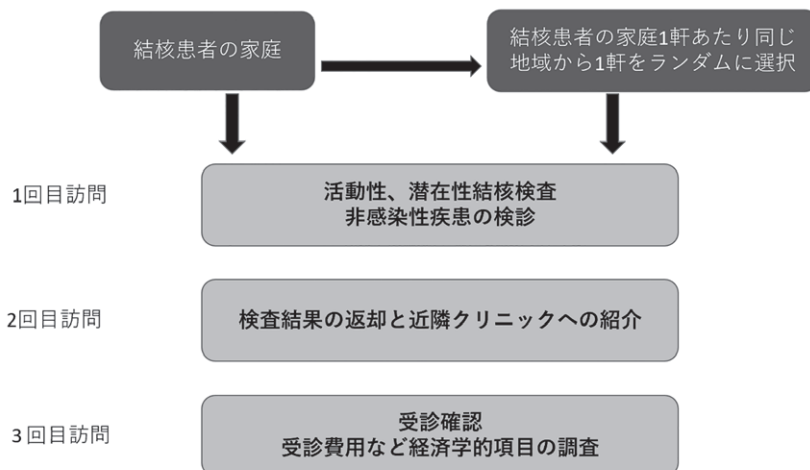


図1. 結核接触者の非感染性疾患に関する研究デザイン

結核接触者に対する非感染性疾患への介入

上記の研究プロジェクトではいくつかの副次研究が実施されており、私は非感染性疾患に関する研究を主導しています。非感染性疾患とは糖尿病、高血圧、腎臓病などのいわゆる慢性疾患の総称です。糖尿病や腎臓病など一部の非感染性疾患は結核の発症リスクを上昇させることが知られています。一方、結核は糖尿病などの非感染性疾患の増悪に寄与すると考えられています。さらには喫煙や過度の飲酒、貧困などは非感染性疾患、結核、両方のリスクとなります。途上国で結核の蔓延が多いことはよく知られていますが、非感染性疾患の患者数、それによる負担も増加しています。結核、非感染性疾患の二重負担、さらにHIV感染症も加えた三重の負担は、相乗作用でそれぞれの流行状況をさらに悪化させます。ただでさえ脆弱な保健システムを持つ途上国がこれらの病気に立ち向かうために、効率的な対策を行う必要があります。

そこで、結核接触者調査のための家庭訪問の際に、非感染性疾患も同時に検査、診断することで、サービスを効率化することができないかと考え、そのための基礎データを集めています。前述の研究に参加する結核接触者に糖尿病、高血圧などの検査を行い非感染性疾患の有病率を調査しています。喫煙や飲酒、糖尿病は結核のリスクを上げるため、結核患者はそれらのリスク因子や非感染性疾患を有する割合が健常者より多い傾向があります。さらに、過去の研究からこれらリスク因子や非感染性疾患は家庭内に集積する傾向があることが知られています。例えば、家族に一人喫煙者がいると、同居者も喫煙者である可能性が高くなるということです。以上のことから、結核患者の接触者では非感染性疾患を有する割合が、一般集団に比較して高いかもしれません。この仮説を検証するために、結核患者の家庭と同じ地域からランダムに別の家庭を比較対象として選び、非感染性疾患の有病率を比べることを計画しています。(図1)

糖尿病患者での潜在性結核治療

非感染性疾患の中でも結核との関連が特に多く研究されているのが糖尿病です。過去の研究によると糖尿病を有する人は糖尿病を持たない人に比べて、結核を

発症するリスクが1.53倍程度上昇すると推定されています。しかしながら、このリスク上昇の程度はHIVや免疫抑制薬によるリスクよりは低く、治療を行う強固なエビデンスがないことから、世界保健機関は潜在性結核治療を糖尿病患者には推奨していません。一方で、世界で422百万人が糖尿病を有するとされ、一人ひとりの発症リスクはHIV感染者ほど高くなくても、分母が大きければ多くの患者が発症することになり世界の流行に大きな影響を与えます。したがって、糖尿病患者の潜在性結核治療を行い結核発症を予防することで、世界の結核患者数の減少につながる可能性があります。

そこで、糖尿病患者への潜在性結核治療の効果、安全性を調べるために、臨床試験を南アフリカで行うための準備を行っています。この試験では潜在性結核を有する糖尿病患者を治療を受けるグループと受けないグループにランダムに振り分けて、結核の発症率と副作用の頻度を調べます。これによって、潜在性結核治療を受ける利益が副作用による不利益を上回るかを明らかにすることを目的としています。この研究の結果で糖尿病患者の潜在性結核治療が有益であることが明らかになれば、世界保健機関や国のガイドラインの推奨が変わるかもしれません。

南アフリカで進行中の3つの研究について紹介しました。これらの研究の結果が結核対策の前進に貢献することを願っています。🐼



写真1. The Aurum Institute の研究チームと