

目次

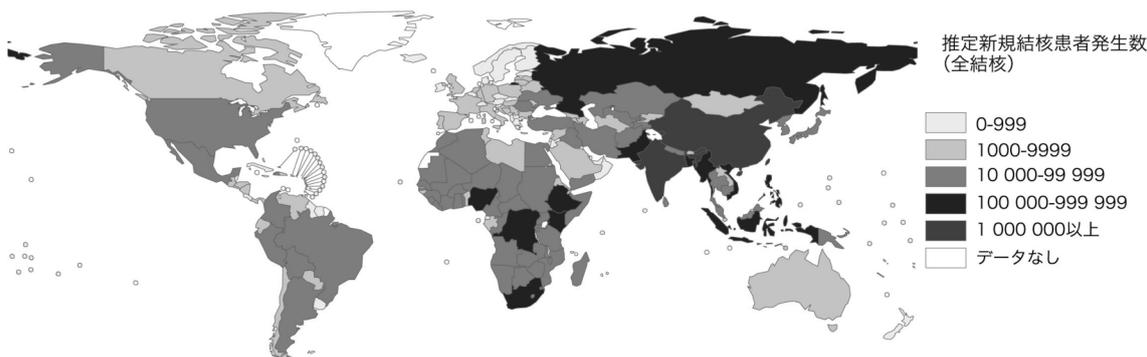
オーバービュー	2
パート1 対策の実行	21
1. DOTS の拡大と充実	22
2. 薬剤耐性結核	30
3. 結核 /HIV	38
4. 検査部門の強化	47
パート2 研究開発	54
1. 基礎的科学研究	55
2. 新規診断法	60
3. 新薬	67
4. 新ワクチン	76
5. オペレーショナルリサーチ	84
略語表	92

オーバービュー

1. 前書きと背景

結核は国際保健の領域における主要な課題である。毎年約 900 万人が新規に結核を発症し、死者はほぼ 200 万人に達している。世界のすべての国で患者が発生しているが、症例の大部分(85%)は、アフリカ地域(30%)とアジア地域(55%)に集中しており、特にインドと中国だけで 35%を占めている。(図 1、図 2 参照) 世界の結核症例の 80%を占める、いわゆる結核高蔓延国(HBCs)は 22 ヶ国であり、2000 年以降の結核対策において、これらの国々には特に対策が強化されてきた。地球規模で見ると、結核罹患率(人口 10 万人対の新登録結核患者数)は毎年 1%ほどの割合で減少しているが、症例の絶対数は徐々に増加している。結核は、低中所得国における死亡要因の中で 8 位に入っており (男性では 7 位、女性では 9 位)、15 歳から 59 歳の成人人口においては、HIV/エイズ、虚血性心疾患に次いで 3 位である。

図 1 2008 年国別推定結核患者数



しかし、結核は多くの場合が治療可能である。1950 年代から 1980 年代にかけて治療に導入された一次抗結核薬を組み合わせることにより、これらの薬が有効な結核の患者のうち約 90%は 6 ヶ月で治療可能である。しかし、毎年 40 万~50 万人が発症する多剤耐性結核(MDR-TB)の治療は、より困難となっている。治療には、より費用がかかり副作用も激しい二次抗結核薬(注射剤を含む)を必要とし、推奨される治療期間は 2 年間にも及ぶ。多剤耐性結核の治癒率は低く、50%から 70%程度である。HIV 陽性者は、HIV 陰性者と比べて結核の診断が難しく、死亡率も高い。年間の結核症例の 10%強は HIV 陽性者の結核症例によって占められており、そのうちの約 80%がアフリカに集中している。(アフリカでは、結核症例の約 3 分の 1 が HIV 陽性者である。) 1980 年代と 1990 年代に、HIV の流行がアフリカにおける結核症例の急激な増加をもたらし、10 万人当たりの発症例は 200 人未満から 350 人を超えるに至った(図 3)。症例数は 2004 年に頂点を迎え、その後は HIV 流行の減少傾向にしたがって減少を始めたが、HIV 減少傾向との間に 6 年のタイムラグがある。

図2 2008年地域別結核患者数

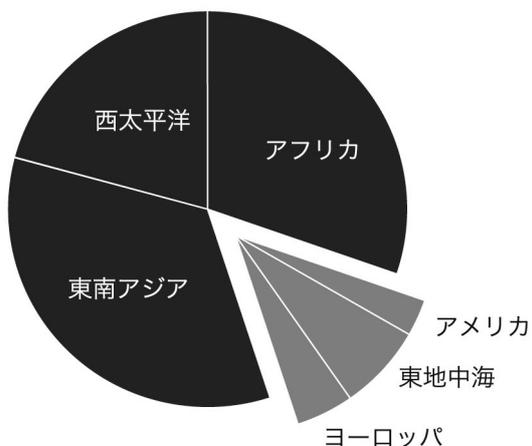
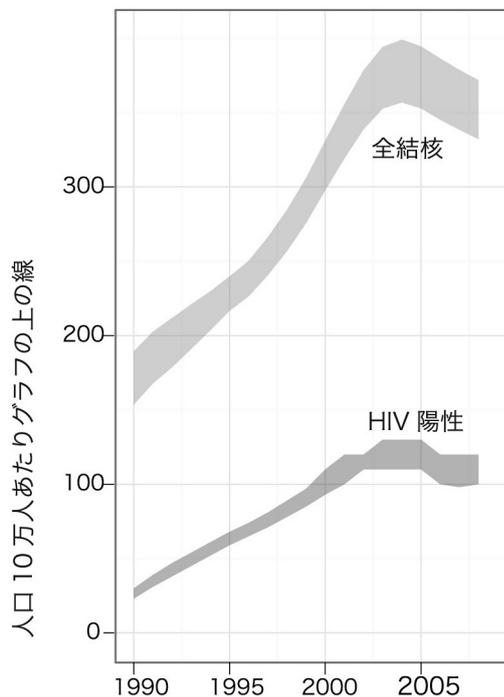


図3 1990-2008年アフリカ地域推定結核罹患率



グラフ中の色付け部分は未確定幅を示す。

1.1 世界目標、ストップ結核戦略、ストップ結核世界計画 2006-2015

問題の大きさを認識し、結核による病気負担(罹患率、有病率、死亡率などで測定される)の削減に対する世界目標が、ミレニアム開発目標(MDGs)を背景として、ストップ結核パートナーシップによって設定された(表 1)。MDGs の枠組み内で設定された目標は、2015 年までに結核発生率の上昇を阻止し、その後減少させることである。加えて、MDGs には結核対策の進展を測定する 3 つの指標が含まれる。3 つの指標とは、有病率、死亡率、DOTS プログラムによって診断・治療された症例の割合である。

ストップ結核パートナーシップは MDGs を支持している。また、パートナーシップは 2015 年までの追加達成目標を 2 つ設定している。1990 年の水準と比較し 2015 年までに有病率と死亡率を半減すること、および、その後 2050 年までに結核を根絶することである。

ボックス1 目標、ターゲット、結核対策に関わる指標、2015 年および 2050 年

ミレニアム開発目標における結核対策の記述内容(2015 年目標)
ゴール 6 : HIV/エイズ、マラリア、その他の疾病の蔓延の防止 ターゲット 6C:マラリア及びその他の主要な疾病の発生を 2015 年までに食い止め、その後発生率を減少させる。 6.9 結核の有病率及び結核による死亡率 6.10 DOTS により発見され、治療された結核患者の割合
ストップ結核パートナーシップによる達成目標(2015 年および 2050 年)
2015 年 : 1990 年のレベルと比較して、有病率と死亡率を 50%削減する。 2050 年 : 公衆衛生の課題としての結核の根絶。定義は年間の 100 万人当たりの結核発生人数が 1 人未満となること。

2006 年に世界保健機関(WHO)が、2015 年に向けて結核負担軽減を目的とし、国際的に推奨されるアプローチとして、ストップ結核戦略(ボックス 2)を立ち上げた。戦略の最終目標は「ミレニアム開発目標とストップ結核パートナーシップの目標に沿って結核による被害を大幅に減少させる」ことと定義されている。戦略における 6 つの主要項目は以下のとおりである。

- ・ 質の高い DOTS の展開と強化を追求する。
- ・ 結核/HIV および多剤耐性結核に対処し、貧しく脆弱な人々のニーズに応える。
- ・ プライマリヘルスケアに基づく医療制度の強化に貢献する。
- ・ すべての医療提供者を巻き込む。
- ・ パートナーシップを通じてコミュニティと結核患者に対するエンパワーメントを行う。
- ・ 研究の実現と促進を行う。

ストップ結核戦略は DOTS 戦略の後継として作成された。DOTS 戦略はストップ結核戦略を支える 5 つの基本的項目(ボックス 2)から成り、1990 年代から 2006 年にかけて、結核対策に関わる基本的アプローチとして国際的に推奨された。

ストップ結核戦略の実行およびその実行と資金調達に必要な基準を設定するために、ストップ結核パートナーシップは第二の重要な文書：結核根絶のための世界計画 2006 年-2015 年、を作成した。計画には、結核対策における主要な項目(当時のパートナーシップの作業部会がカバーした題目の観点から定義された)それぞれの目標と指標およびそれぞれに対する資金調達要求額が概要(ボックス 3)と共に含まれている。計画は 2006 年 1 月のダボスにおける世界経済フォーラムで公表された。

ボックス 2 ストップ結核戦略概観

ビジョン	結核のない世界
ゴール	ミレニアム開発目標とストップ結核パートナーシップの目標に沿って、2015 年までに結核による被害を大幅に減少させる。
オブジェクト イブ	<ul style="list-style-type: none"> ・すべての結核患者に対し、誰もが利用できる質の高い治療を提供する。 ・結核に関連した人的被害及び社会経済学的負担を軽減する。 ・社会的に脆弱な人々を結核、結核/HIV、薬剤耐性結核から守る。 ・新規の手段の開発と適宜かつ効果的な使用を支援する。 ・結核予防・治療・対策において、人権を保護し促進する。
ターゲット	<ul style="list-style-type: none"> ・MDG6, Target 6.c : 2015 年までに結核の発生を抑制し、その後罹患率を減少させる。 ・MDGs に関連し、ストップ結核パートナーシップが支持する目標 <ul style="list-style-type: none"> -2015 年:1990 年のレベルと比較して、有病率と死亡率を 50%削減する。 -2050 年:公衆衛生問題としての結核の根絶。
構成項目	
<p>1. 質の高い DOTS の展開と強化を追求する。</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 適切かつ持続的な資金調達と共に、政治的関与を確実に行う。 b. 質の高い細菌学による診断と早期発見を確保する。 c. 管理され標準化された治療と患者へのサポートを供給する。 d. 効果的な薬物供給と管理を保証する。 e. 実績と影響を監視・評価する。 <p>2. 結核/HIV および多剤耐性結核に対処し、貧しく脆弱な人々のニーズに応える。</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 協力的な結核/HIV 対策活動を拡大する。 b. 多剤耐性結核の予防と管理を拡大する。 c. 結核患者および貧しく社会的に脆弱な人々のニーズに応える。 <p>3. プライマリヘルスケアに基づく医療制度の強化に貢献する。</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 保健政策、人材開発、資金調達、援助物資、サービス提供、情報の改善を促進する。 b. 医療サービス、その他の集団的状況、世帯内における感染予防対策を強化する。 c. 施設のネットワークを強化し、肺の健康に対する実践的なアプローチを実行する。 <p>4. すべての医療提供者を巻き込む。</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 官民共同(PPM)アプローチを通じて、公的、ボランティア、企業、個人の提供者全員を巻き込む。 b. 結核治療の国際基準の使用を促進する。 <p>5. パートナーシップを通じてコミュニティと結核患者に対するエンパワーメントを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> a. アドボカシー、コミュニケーション、社会的動員を追求する。 b. 結核治療、予防、健康増進に対するコミュニティレベルでの参加を促進する。 c. 結核治療における患者の権利憲章の使用を促進する。 <p>6. 研究の実現と促進を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> a. プログラム型のオペレーショナルリサーチを実施する。 b. 新規の診断方法、治療薬、ワクチンの開発のための研究のアドボカシーと参加を行う。 	

1.2 結核根絶のための世界計画 2006 年-2015 年：2010 年中旬までの成果

2010 年中旬における、計画実現のための目標と資金調達という観点からの進展は以下のとおりである。

- ・すべての種類の結核における患者発見率は 55~67%に到達し、最も近いと思われる推定値は 61%である。
- ・肺結核における新規喀痰塗抹陽性症例の治療成功率は 86%に達し、高蔓延国では 87%となった。
- ・HIV 検査を受けた結核患者の割合は 22%に達し、アフリカ地域では 45%に達した。アフリカの 11 ヶ国を含む世界 50 ヶ国の結核患者の 75%以上が自分の HIV ステータスを認識しており、計画の目標が実現可能であることを示している。
- ・コトリモキザゾール予防投与 (CPT)を開始した HIV 陽性の結核患者の割合は 71%に達し、毎年約 10 万人の HIV 陽性の結核患者が抗レトロウイルス療法(ART)に加わった。
- ・2010 年における多剤耐性結核予測患者数は 5 万人であり、そのうちの約 3 万人が国際ガイドラインにしたがったプロジェクトやプログラムに参加した。
- ・結核対策実施のために 2006 年から 2010 年の 5 年間の間にヨーロッパ外で必要とされる 210 億ドルのうち、約 140 億ドルが集められた。
- ・ヨーロッパ地域では、15 億ドル以上が必要とされ、集められた。

2010 年中旬における、研究開発のための目標と資金調達という観点からの進展は以下のとおりである。

- ・新たな一連の診断検査がさまざまなレベルの保健システムにおいて入手可能となり、地方または一次検査センターでの結核および多剤耐性結核の診断を改良かつ迅速化した。これらの検査は、液体培養、分子アッセイ(ラインプローブアッセイと自動カートリッジによる遺伝子増幅検査)、商品化されていない培養法を含む。加えて、発光ダイオード(LED)蛍光顕微鏡が、最末端のレベルの保健システムにおいて検出率向上に役立つようになった。
- ・新規治療薬の流通ルートは大幅に進歩した。フェーズⅢ治験において、2 種類の既存の治療薬で、薬剤感受性結核に対するより短い投薬計画(4 ヶ月)の安全性と効果について調査がなされた。また、フェーズⅡ治験において 6 種類の化合物が検査され、その中に 2 種類の新しい多剤耐性結核治療薬が含まれていた。
- ・9 種の新規結核ワクチンの治験が実施され、フェーズⅠで 5 種類、フェーズⅡで 4 種類の治験が実施された。
- ・計画の前期 5 年間に研究開発費として必要となる 40 億ドルのうち、24 億ドルが集められた。

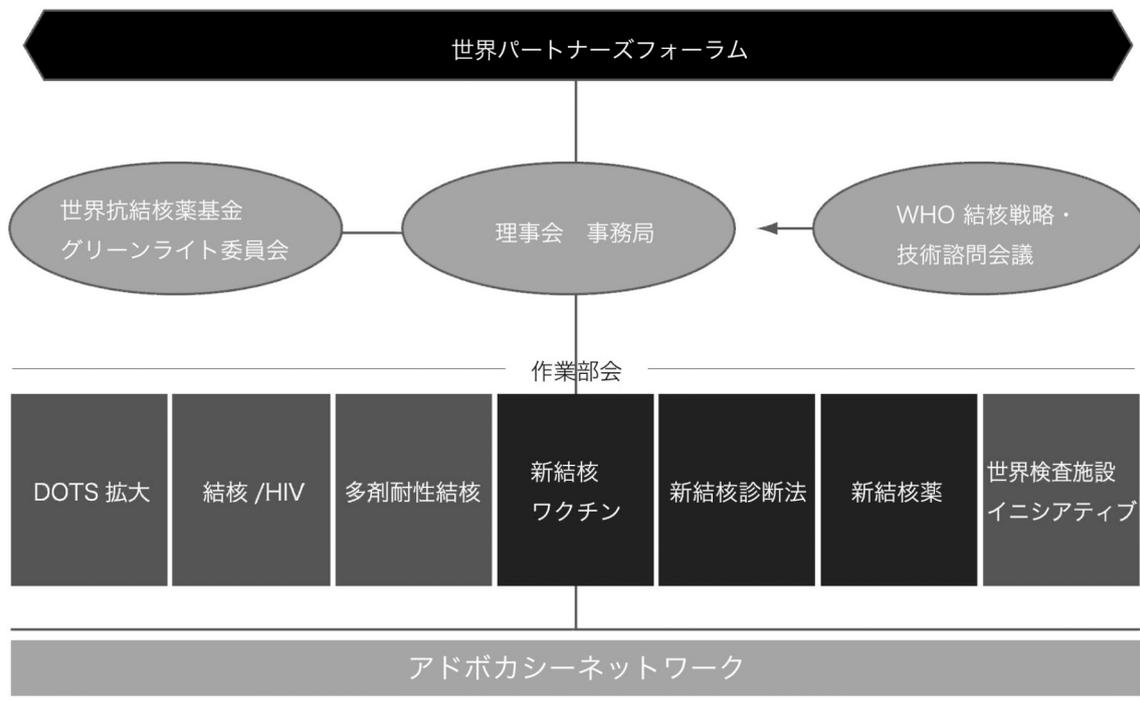
ボックス 3 結核根絶のための世界計画 2006 年-2015 年要旨

<p>A. ゴールと主要なターゲット</p> <p>全体的なゴール</p> <p>2015 年期限の MDGs およびストップ結核パートナーシップの目標を達成する。</p> <p>個別ターゲット(計画の主要な項目より)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ DOTS : 2015 年までに患者発見率(CDR)を 84%(すべての症例、特に喀痰塗抹陽性)、治療成功率を 87%とする。CDR は、報告された結核症例件数を同年の推定新規発生件数で除いたものである。治療成功率は、治癒率に治療過程は終了したが治癒が確認されていない患者の割合を足したものである。 ・ 結核/HIV : 2010 年までに以下を達成する。結核患者の HIV 検査受診率を 85%とする。HIV 陽性の結核患者の 95%に対し CPT を普及させる。年間約 30 万人の HIV 陽性の結核患者に ART を受けさせる。定期的に HIV 治療施設にいるほぼ 100%の患者に結核検査を行う。世界中の HIV 陽性者の約 10%にイソニアジド化学予防(IPT)を受けさせる。 ・ 多剤耐性結核 : 2015 年までに、110,00 人の多剤耐性結核患者に診断と治療を受けさせる。確認事例の 100%が国際ガイドラインにしたがったプログラムに沿って治療されること。 ・ 新規診断方法 : 2010 年までに、ポイント・オブ・ケア検査を結核にも普及させる。2015 年までに、潜在結核感染を発見する検査を行い、活動性結核に発展する可能性を予測する。 ・ 新規治療薬 : 2010 年までに新規結核治療薬を発表する。薬剤感受性結核の治療期間を 2010 年までに 3-4 ヶ月、2015 年までに 1-2 ヶ月に短縮する。治療方法は多剤耐性結核に有効かつ ART と併用可能なものとする。 ・ 新規ワクチン : 2010 年までに、2 種類のワクチンに対して「概念実証」治験を行う。2015 年までに安全かつ効果的なワクチンを 1 種類利用可能とする。
<p>B. 資金需要</p> <p>概略</p> <p>10 年間で 560 億ドルを要し、内訳は実施に 470 億ドル、研究開発費に 90 億ドルである。2007 年に多剤耐性結核/超多剤耐性結核に対応するより意欲的な計画が作成されたのを受け、資金需要は 670 億ドルに見直され、内訳は実施に 560 億ドル、研究開発費に 110 億ドルとなった。この資金需要額には、推奨される国家レベルの医療介入の実施に必要な資金、国際機関による技術支援に必要な資金、新しい方法(発見からプログラムへの導入まで)の開発に必要な資金が含まれる。</p> <p>個別の資金需要(計画の主要 7 項目について)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ DOTS : 289 億ドル ・ 多剤耐性結核 : 当初 58 億ドル、のちに 150 億ドルに修正 ・ 結核/HIV : 67 億ドル ・ ACSM : 29 億ドル ・ 新規診断方法 : 当初 5 億ドル、のちに 15 億ドルに修正 ・ 新規治療薬 : 当初 48 億ドル、のちに 58 億ドルに修正 ・ 新規ワクチン : 36 億ドル <p>29 億ドルの技術支援予算も含まれる。</p>

1.3 なぜ 2011 年-2015 年結核根絶の世界計画の改定が必要なのか？

結核根絶のための世界計画は、2010 年の終わりに中間地点を迎えるため、目標である 2015 年に向けた後半 5 年間の計画を改定するよい機会である。そのほかにも改定が必要な理由がいくつかある(ボックス 4)。最も重要な理由は、2006 年からの実際の進捗状況を考慮する必要性、すなわち ART に関連する政策と費用の大幅な変更、計画中の多剤耐性結核対策に関わる項目の 2 度の改定(2007 年と 2009 年)、疫学的状況の最新の評価、検査部門の強化の重要性、すべての研究領域(基礎的研究からオペレーショナルリサーチまで)に取り組む必要性、である。さらに、2010 年中旬にストップ結核パートナーシップにおける作業部会の体制が変わったことも、改定の理由となる(図 4)。

図 4 ストップ結核パートナーシップの組織図



ボックス 4 なぜストップ結核世界計画 2011 年-2015 年が必要なのか？

2006 年からの実際の進捗状況を考慮する必要性
計画は 2006 年からの実際の進捗に応じて改定する必要がある。これは、基準値を再設定し 2015 年までの 5 年間に必要となる治療介入を拡大することを意味する。

HIV 陽性の結核患者を対象とした ART に関連する政策と対策費用の大幅な変更
当初の計画が立ち上げられた 2006 年には、およそ 50% の HIV 陽性の結核患者が ART を受けることができるとみなされていた。2009 年以降、すべての HIV 陽性の結核患者が ART を始めるべきという政策提言がなされている。費用の面では、現在 6 ヶ月の ART に 1 人あたり約 500 ドルかかると見積もられる。最初の計画が作成された 2005 年当時には、費用(抗レトロウイルス薬だけでなく、すべての投薬を含む)は約 1,000 ドルであった。

計画中の多剤耐性結核関連項目の改定
計画中の多剤耐性結核関連項目の大きな改定が 2007 年に行われ、より意欲的な目標が結核高負担国 27 ヶ国に対して設定された。2009 年 4 月に中国の北京で開催された閣僚級会合においてこの 27 ヶ国の目標に対して更なる改定が行われた。

疫学的な予測
疾病負担と傾向の予測の更新に伴い、疫学的な予測の見直しが必要となっている。2008 年に HIV 陽性者の結核負担に関わる更新、2010 年に多剤耐性結核負担の更新があった。

検査部門の強化と診断方法の発展
当初の計画は、2005 年パートナーシップの作業部会に沿って、7 つの項目で組織されていた。当初の計画の中では検査部門の強化は重視されていなかった。2008 年に世界検査部門イニシアティブ(GLI)が新たな作業部会として設立され、あらゆるタイプの結核診断に不可欠な検査部門の強化に重要性が置かれるようになった。改定により、2005 年以降に起こった新しい診断方法の発展を反映するものでもある。

基礎的研究から実践的研究までの幅広い結核研究の必要性
すべての研究領域に明解かつ調和した方法で取り組みがなされ、研究の実施または資金調達に断絶がないことを保証するために、研究の全範囲について考慮すべきである。

基礎的研究を重視する必要性
新たな診断方法・治療薬・ワクチンの発見と開発を促進するためには、基礎的結核科学に対する理解を広めることが緊急の課題である。基礎的研究は計画の項目に含まれるべきである。

プログラムに基づいたオペレーショナルリサーチの必要性
オペレーショナルリサーチ(OR)は、結核対策が有効性を発揮するための新たな手法を含む最適な実施方法と治療介入のモニタリングを決定するために不可欠である。

2. ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

2.1 仕組みと内容

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年は、MDGs およびストップ結核パートナーシップが設定した 2015 年までの目標(ボックス 1)を達成するために何をすべきかを示すものである。計画の実施に関する部分(パート 1)には、2015 年までの結核対策を変えて行く方法—既存の診断および治療の拡大に加え、特に新規診断法の導入など新技術の導入—について記されている。さらに、2015 年までの目標の先を見据えて、計画の研究開発に関する部分(パート 2)では、将来の結核根絶に向けた基礎として、結核の予防・診断・治療の革新につながる新規の診断法・治療薬・ワクチンを開発するために必要な項目が記されている。

計画の実施に関する部分(パート 1)は 4 つの主要項目から成り立っている。4 つの主要項目

とは、DOTS の普及と強化、薬剤耐性結核対策、結核/HIV 二重感染対策、検査部門の強化である。これらの 4 項目は、ストップ結核パートナーシップの作業部会の構造(表 4)を反映している。計画の項目のいくつかは密接に関連し合っており、同じ指標や目標がそれぞれの項目の中で使用されていることもある(特に、検査部門の強化は他の項目と重なる指標や目的を持つ)。計画の研究開発に関する部分(パート 2)は 5 つの主要項目から成り立っている。5 つの主要項目とは、基礎的研究、新規の診断方法、新薬、新ワクチン、オペレーショナルリサーチである。新規の診断方法、新薬、新ワクチンを扱う項目は、ストップ結核パートナーシップにおいて新たな結核対策手段を扱う 3 つの作業部会(表 4)と対応している。基礎的研究というテーマは計画に新たに加えられたものであり、これは基礎的研究がすべての技術開発(診断、治療薬、ワクチン)の支えになるという事実を反映している。また、オペレーショナルリサーチも明確なテーマとして新たに追加された。なぜなら、オペレーショナルリサーチは新しい手段の開発とそれらの政策への取り込み及び国家結核対策計画における実践をつなぎ合わせるものであり、既存の方法による結核対策を改善できるものでもあるからである。

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年は、2006 年に開始された計画に基づいてはいるが、異なる部分もある。更新した計画における従来通りの部分と新しい部分の要約をボックス 5 に示す。

2.2 主要な指標とターゲット

計画の実施に関する部分に含まれるもっとも重要な指標とターゲットは表 1 に要約されている。詳細はパート 1 の 2 ページに亘る戦略的枠組みに記されており、そこには、4 つの補助的項目それぞれに対するゴール、オブジェクティブ、主要な活動、指標、基準値、ターゲットが要約されている。これらの指標とターゲットはグローバルな視点を持つが、個別の国家レベルの計画を作成する際の指針となるように考案されている。

強調すべきは、2006 年計画と比較すると、患者発見率(CDR)という指標が DOTS 項目に含まれていない点である。CDR は登録患者数を同年の推定新規患者数で除して算出される。1990 年代半ばから CDR 向上のモニタリングに大きな注意が払われた。これは、当時の結核対策で設定されていた 2 つの主要なターゲットを反映している。それらは、世界保健総会が 1991 年に設定したもので、塗抹陽性結核の毎年の発見率を 70%以上にする事、および発見された患者の 85%の治療に成功することである。ターゲットは当初 2000 年までに設定されたが、後に 2005 年までに設定された。2005 年が過ぎると、ターゲットに対する進捗状況を測定する方向に変化し、負担の低減(罹患率、有病率、死亡率などで測定される)をターゲットとするようになった。ストップ結核戦略(ボックス 2)は、70/85%のターゲットを含まず、MDG のターゲットも含まない。CDR に関連するターゲットを含めないさらなる理由は、結核症例における CDR の不確実性による。多くの国、そして世界の大部分で、CDR は 10-15%の幅を持ってしか推定できない(例えば、60-75%)。したがって、本計画では結核患者発見の改善を測る指標として DOTS プログラムにおいて診断、報告、治療が行われた件数を採用する。この指標は最新の報告に基づいたより正確な予測となりうる。詳細は、結核対策に関わる 2010 年の WHO 報告書に記されている。

ボックス 5 ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年 従来との同一部分と新たな部分

同一部分

・2015 年ターゲットへの集中

計画の中心は MDGs とストップ結核パートナーシップが設定した 2015 年のターゲット達成に置かれている。

・資金需要は全体および結核対策の主要項目ともに 2015 年まで設定されている

・国家レベルでの計画策定の指針

計画の実施に関する部分で示されている指標とターゲット、および関連する目的や活動は、国家レベルの計画策定の指針を提供している。

・低/中所得国への集中

高所得国は考慮に入れない。2005 年には低/中所得国は 171 ヶ国であり、2010 年には 149 ヶ国である。

・ストップ結核パートナーシップの作業部会に沿った構造

計画の主要項目はストップ結核パートナーシップの作業部会の構造にしたがって定義される。

新たな部分

・グローバルな視点

計画は世界全体に対するものであり、個別の地域に対する計画はない(2006 年の計画と同様)。

・検査部門の強化

これは計画の実施に関する部分の 4 つの主要項目の 1 つに含まれる。

・基礎的研究とオペレーショナルリサーチ

これらの研究はストップ結核パートナーシップの作業部会には含まれていないが、計画の研究開発に関する部分に含まれ、より優れた結核対策のためには広範囲の研究が重要であることを強調している。

・アドボカシー・コミュニケーション・社会動員(ACSM)のための個別計画の削除

2006 年の計画では、ACSM は作業部会の存在を反映して計画の主要項目となっていた。しかし ACSM の作業部会は既に存在しないため、ACSM は他の項目の中に取り込まれた。

・計画の主要項目を明確かつ一貫して展開するための戦略的枠組

個々の計画は 2 ページの戦略的枠組に要約されている。それぞれの枠組は同じ構造を持ち、主要項目に対するゴール・オブジェクティブ・指標・基準値・ターゲットを明確かつ簡潔に定義している。

・疫学的予測と費用予測

これらは最新のデータに基づいて更新されている。

・実施と研究開発のターゲット

2008 年と 2009 年のデータを考慮して、ターゲットは適宜更新されている。

・必要不可欠な情報のみを含む簡潔な文書

計画は 2006 年の計画の約半分の分量である。

表1 ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年の実施項目における指標・基準値・ターゲットの要約

計画項目と指標	基準値(2008/2009)	ターゲット(2015)
DOTS/検査部門の強化		
DOTS アプローチにより報告・治療をされた診断件数(年間)	5,700,000	6,900,000
治療成功率(年間コホート)	86%	90%
喀痰塗抹診断設備を有する検査施設数が人口 100,000 人に対して 1 施設以上の国の数	75 以上	149
LED 顕微鏡を使用した喀痰塗抹陽性結核診断を提供する検査施設の割合	1 %未満	20%
薬剤耐性結核/検査部門の強化		
既治療結核患者への多剤耐性結核検査実施割合	5 %	100%
新規結核患者への多剤耐性結核検査実施割合	2 %	20%
結核高負担国 22 ヶ国と多剤耐性結核高負担国 27 ヶ国のうち、5,000,000 人に対して 1 件以上の培養検査を行っている国の数	18-21	36
国際ガイドラインにしたがった多剤耐性結核治療の実施割合	28%	100%
国際ガイドラインにしたがった多剤耐性結核治療の実施件数	11,000	約 270,000
確認済みの多剤耐性結核の治療成功率	60%	75%以上
結核/HIV/検査部門の強化		
培養/分子診断で発見された新規発症抗酸菌 (AFB)塗抹陰性結核の割合	1 %未満	50%以上
結核患者の HIV 検査実施率	22%	100%
CPT 治療を受けた HIV 陽性結核患者の割合	71%	100%
ART 治療を受けた HIV 陽性結核患者の割合	32%	100%
HIV 治療施設を訪れた HIV 陽性者のうち最終来院時に結核検査を受けた患者の割合	25%まで	100%
HIV 治療施設を訪れた HIV 陽性者のうち IPT 対象者であって IPT を受けた患者の割合	1 %未満	100%
検査部門の強化(その他)		
国際基準にしたがった品質マネジメントシステムを実施している国家レファレンスラボの割合	5 %未満	50%以上

計画の研究開発に関する項目に含まれる最も重要な指標とターゲットは表 2 に要約されており、詳細はパート 2 に示されている。特に、新たな手段(診断、治療薬、ワクチン)に対するゴール、オブジェクティブ、主要な活動、指標、基準値、ターゲットが要約され、戦略的フレームワークに明記されている。基礎的研究とオペレーショナルリサーチに関しては、ゴール、オブジェクティブ、主要な活動が設定されているが、指標、基準値、ターゲットは設定されていない。このため、表 2 においてこれら 2 つの項目に関しては資金増加に重点が置かれている。

表2 ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年の研究開発項目における指標・基準値・ターゲットの要約

計画項目と指標	基準値(2008/2009)	ターゲット(2015)
基礎的研究		
基礎的研究のための新たな資金調達、年間(100万ドル)	98	450
新規診断法		
地方の検査施設でも実施可能な活動性結核の新規診断法の数	1	2
末端レベルの検査施設での活動性結核の新規診断法の数	1	2
地方の末端レベルのヘルスセンターにおける活動性結核の新しい簡易迅速検査の数	0	2
地方の検査施設における薬剤耐性結核の新規診断法の数	0	2
末端レベルの検査施設における薬剤耐性結核の新規診断法の数	0	1
ヘルスセンターにおける薬剤耐性結核の新規診断法の数	0	1
新規治療薬		
フェーズ I 治験における新規/既存薬の数	3	21
新規/既存薬を検査する単独または混合のフェーズ II 治験の件数	6	34
薬剤感受性結核の新規レジメンのフェーズ III 治験件数	2	3
薬剤耐性結核の新規レジメンのフェーズ III 治験件数	0	2
潜在性結核感染の治療期間	4・6ヶ月	2・3ヶ月
新ワクチン		
フェーズ I 治験に入った新ワクチン候補数	5	20
フェーズ II 治験に入った新ワクチン候補数	2	9
フェーズ II b 治験に入った新ワクチン候補数	2	3
フェーズ III 治験に入った新ワクチン候補数	1	4
オペレーショナルリサーチ		
オペレーショナルリサーチのための新たな資金調達、年間(100万ドル)	35	86

2.3 資金需要

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年の完全な実施に必要な資金は表 3 に要約されている。最も正確な見積りは、5 年間の計画に総額 470 億ドルが必要であり、そのうち 370 億ドル(79%)が計画の実施に関する部分で、約 100 億ドルが計画の研究開発に関する部分である。単独で最も大きな項目は DOTS 実施(全体の 48%)であり、次が薬剤耐性結核に対応する治療介入(15%)である。研究開発に関する部分では、新治療薬の開発が最も資金を必要とする項目となっている。

資金需要は徐々に増加している(図 5)。実施に関しては、2011 年の 60 億ドル強から 2015 年には約 85 億ドルに増加している。また、研究開発に関しては、2011 年の 19 億ドルから 2015 年には 22 億ドルに増加している。総額では、2011 年の 80 億ドルから 2015 年には 110 億ドルに増加している。

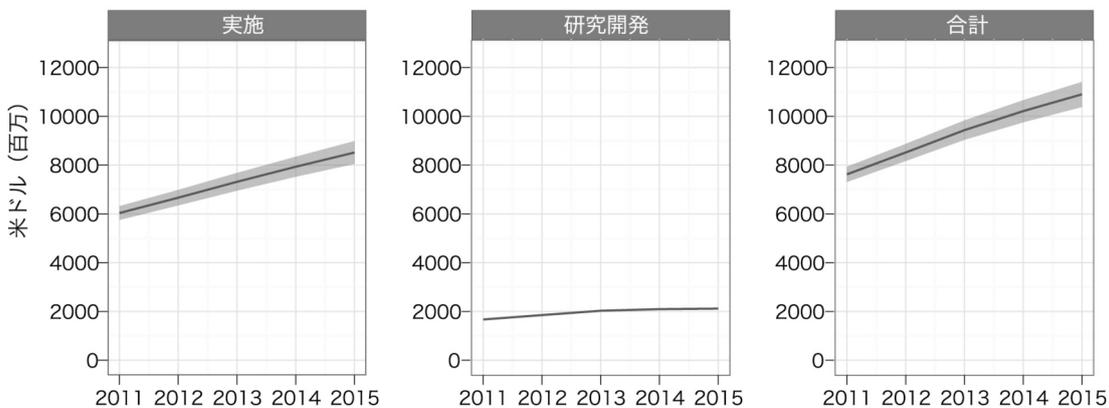
資金需要の見積りは、提供されたサービスの数(例えば、診断検査の件数、薬剤感受性結核および薬剤耐性結核患者の治療数、ART 治療に入った HIV 陽性の結核患者数、検査施設建設数、治験件数)とそれぞれの単価によってなされた。単価は必要とされるあらゆるもの(例えば、国家結核対策計画(NTP)を管理するスタッフと実際に患者を介護したり施設で検査を行う多目的スタッフ、第一次および第二次治療薬、検査施設の機材や消耗品、施設の拡大、トレーニング・管理・監視活動、病院や外来施設で発生する諸経費)が、入手可能な最良のデータを利用して見積られている。情報源には以下のものが含まれる。WHO の世界結核データベース(WHO のストップ結核対策部が運営するもので、NTP 予算と支出および一般保健サービス - 入院患者と外来患者の両方 - の利用数の 2002 年以降のデータを含んでいる)、入院および外来治療の単価を含む WHO の保健財務局のデータベース、費用研究(特に多剤耐性結核の治療費用)、国連合同エイズ計画(UNAIDS)(ART 費用に関して)、最近または実施中の治験の責任者、主要なパートナーシップのスタッフ(例えば、革新的新規診断法に関する基金 (Foundation for Innovative New Diagnostics : FIND)、結核治療薬開発のための世界同盟(Global Alliance for TB Drug Development: GATB)、アエラス世界結核ワクチン基金 (Aeras Global TB Vaccine Foundation))と研究開発に携わる学界や政府機関や企業である。

表 3 ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年の資金需要見積りの要約

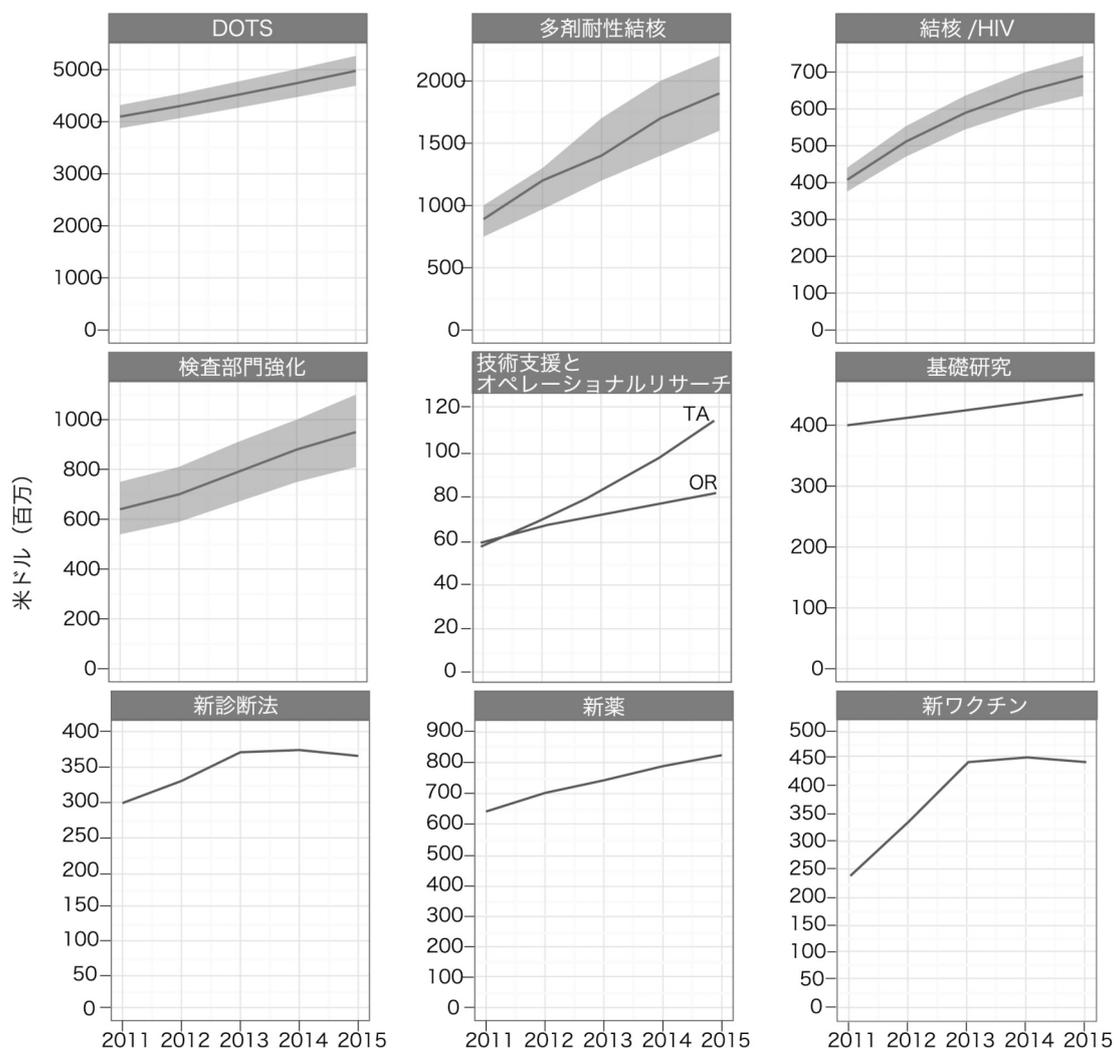
計画項目	資金需要総額 単位：10 億ドル	妥当な推測幅 単位：10 億ドル	
実施	36.9 (79%)	36.1-37.7	
DOTS	22.6 (48%)	6.6-7.7	
薬剤耐性結核	7.1 (15%)	2.7-2.9	
結核/HIV	2.8 (6%)	3.7-4.2	
検査部門の強化	4.0 (8%)	見積りなし	
技術的支援	0.4 (1%)		
研究開発	9.8 (21%)		
基礎的研究	2.1 (5%)		
新規診断法	1.9 (4%)		
新治療薬	3.7 (8%)		
新ワクチン	1.9 (4%)		
オペレーショナルリサーチ	0.4 (1%)		
合計	46.7 (100%)		45.9-47.5

図5 ストップ結核世界計画 2011年-2015年実施に必要なとされる資金額

a) 実施、研究開発と合計



b) 計画の主要素



グラフ中の色付け部分は未確定幅を示す。

2006 年にまとめられた資金需要および実際の金額との比較をボックス 6 に示す。

ボックス 6 資金需要と実際の資金導入：2006 年の計画

ストップ結核世界計画 2006 年-2015 年は、10 年間で 560 億ドルの資金需要を見込んだ。この金額は 2007 年に多剤耐性結核に対する項目修正に伴い、実施に 560 億ドルと研究開発に 110 億ドルとなる総額 670 億ドルに修正された(ボックス 3 も参照)。2006-2015 計画の最初の 5 年間で、実施に 210 億ドル、研究開発に 40 億ドルが見込まれていた。世界的に、この時期に実際に使用された金額はより少なかった。実施において約 70 億ドル、研究において約 20 億ドルが不足した。例外のヨーロッパ地域では使用された金額が見積りを上回った。

2006 年の当初の計画では、2011 年-2015 年の期間には総額で 310 億ドルが必要とされた。260 億ドルが実施に、50 億ドルが研究開発に必要とされた。ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年は資金需要が 470 億ドルと見積もられ、この額は 2006 年の計画よりも 160 億ドル多い。資金需要の増加の要因の一部は、2006 年-2010 年に必要とされた資金がその時期に全額導入されなかったことである。この時期の資金不足 90 億ドルの埋め合わせが必要である。追加的理由は、多剤耐性結核の治療拡大計画と、研究開発への投資が 2 倍必要であるという認識に至ったことである。

計画の実施に関する項目に必要なサービスを提供するために、NTP(または同等のもの)と診断および治療がなされる保健システム両方に対する資金が必要である。ほぼすべての国で、結核患者の診断と治療は一般的な治療サービス施設において多目的スタッフが行う。資金は保健関連省庁(そしてその中の NTP または一般保健予算)、NGO、その他のメカニズムに導入される。

現状に対して最も適切な手段がどれであろうと、結核対策への資金増加は保健システム全体の強化につながる。例えば、WHO が定義した保健システム強化の 6 つの土台(資金調達、人材、保健情報、治療提供者全員の協力、医療機器・ワクチン・技術、リーダーシップと管理)の観点から、ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年は以下の分野への追加資金を投入している。それらの分野は、保健サービスとスタッフ、検査部門の強化、よりよいモニタリングと評価への投資、PPM アプローチを通じた治療従事者全員との協力、必需品の管理体制の改善、第一次・第二次治療薬の提供能力の増加と新治療薬・新ワクチンの研究開発の強化である。また計画は、結核対策の改善には保健システムの強化が必要との認識を持っている。例えば、計画には末端レベルの保健施設の人員不足率をターゲットに定め、保健資金の増加の必要性を明言している。より広範には、結核またはその他による死亡率の算出をより正確に行うための登録システムの強化の必要性を主張している。

計画の研究開発に関する項目における資金の受取候補は、大学、研究機関、新薬・新規診断方法・新ワクチンの開発を行う官民パートナーシップ、オペレーショナルリサーチに関わる国際機関や NGO である。もし現在の結核対策に対する国内資金レベルが維持されるとすると(インフレ率のみ調整)、実施に必要な 370 億ドルのうち 57%に相当するおおよそ 210 億ドルが、計画で想定されている 149 ヶ国からの財政負担により投入可能である。210 億ドルのうち、110 億ドルが経済大国のブラジル、中国、インド、ロシア、南アフリカから提供されるだろう。40 億ドルがヨーロッパの中所得国からである。

もしロシアを含むヨーロッパ諸国の国内資金が DOTS と多剤耐性結核の治療費用を負担できるほどに増加すれば、10 億ドル追加される。もしブラジル、中国、インドの結核対策に対する国内資金が、国際通貨基金(IMF)の一人当たりの GDP 増加率と同じ割合で増加すれ

ば、追加で5億ドルが導入できる。さらに、その他の国の国内資金が一人当たりの GDP 増加率と同じ割合で増加すれば、新たに5億ドルが結核対策の実施に使用できる。

このことは、総額で230億ドルが国内資金から導入することが可能であることを示している。残り140億ドルの資金不足(平均で年間28億ドル)は、高所得国の寄付によって賄うことが必要である。年間では、2010年の結核対策に対する資金の6倍が必要である。ちなみに、HIV 予防と治療に対する国際的な資金は2008年に85億ドルであり、全体の55%に及ぶ。

研究開発に関する投資(約100億ドル)は、多くが先進国によるものと予測される。しかし、BRIC 諸国は既に技術革新を示し、研究開発分野に関して過去の実績以上の貢献を果たす気配がある。

全体としては、高所得国が、ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年の実施と研究開発に必要な資金の半分近くを提供することになるだろう。蔓延国、特に BRIC 諸国・南アフリカ・ヨーロッパの中所得国が残りの部分を負担することを期待されている。世界的な結核根絶活動には、蔓延国およびドナー国両方の資金提供を裏付けとした政治的なコミットメントが不可欠である。

2.4 資金需要が満たされた場合に期待される効果

計画の実施に関する項目に必要な370億ドルが導入されたなら、成果は相当なものになる。5年間の計画は以下の内容を含む。

- ・ DOTS(検査部門の強化を含む)
DOTS アプローチによる約3,200万人の結核患者の診断及び治療。そのうち2,800万人の治療成功。
- ・ 薬剤耐性結核(検査部門の強化を含む)
700万人に多剤耐性結核検査を実施。うち多剤耐性結核と確定した100万人は国際ガイドラインにしたがった診断と治療。
- ・ 結核/HIV(検査部門の強化を含む)
約3,000万人の結核患者に対する HIV 検査の実施。約400万人の HIV 陽性結核患者に対し CPT および ART を実施。約7,100万人の HIV 陽性者に対する結核検査の実施。
- ・ 全体
約500万人の生命を救う。うち、200万人以上は女性と子供。

2010年以降に結核対策の改善がなされない場合、約1,000万人が結核で死亡するだろう。そのうち350万人以上が女性または子供である。

計画の研究開発に関する項目が完全に実施された場合、以下の成果が期待できる。

- ・ 基礎的研究
宿主病原体相互作用の重要な分子特性の識別を伴う結核の解析。これは、新薬や新ワクチン候補だけでなく、新たなバイオマーカーの発見に繋がりうる。
- ・ 新たな診断方法
多剤耐性結核および潜在性結核を含めて、すべての年齢層に対する新規かつよりよい診断検査が可能となる。検査は、保健システムの末端において短時間かつ信頼できる結核の診断方法として使用できるような単純で丈夫で価格が手頃な診断方法を含む。検査は、結核が発生する大きな危険を抱える潜在性結核患者を発見し、保健システムの末端における多剤耐性結核の診断に使用できる。

- ・新薬
薬剤感受性結核に関しては、少なくとも一種類の新薬または再目的薬を含む期間 4 ヶ月の新たな投薬方法が、規制当局の許可を得て、WHO の推奨のもとに使用可能となる。少なくとも一種類の薬剤耐性結核用の新薬が使用可能となる。期間 9 ヶ月の多剤耐性結核投薬方法(新薬を一種以上含む)がフェーズⅢ治験まで進む。潜在性結核に対するより安全・短期間・効果的な投薬方法が利用可能となる。
- ・新ワクチン
新たな 4 種の結核ワクチン候補が安全性と有効性を検査するためにフェーズⅢ治験に入る。バイオマーカーと免疫性を決定する分析が治験で統一される。十分な生産能力とライセンス合意により新ワクチンが妥当な価格で供給される。
- ・オペレーショナルリサーチ(OR)
OR は NTP の評価計画において十分な役割を果たし、計画の業績を管理かつ改善するのに役立つ。新たな対策手段の導入に必要な証拠を集めるためのオペレーショナルリサーチは国内レベル・国際レベルの両方で実施される。

表 4 診断と治療に期待される成果：2011 年-2015 年合計 (単位：百万人)

計画項目	最も正確な見積り	妥当な推測幅
DOTS/検査部門の強化		
薬剤感受性結核の診断及び治療報告数	32.5	32.1-32.9
薬剤感受性結核の治療成功件数	27.9	27.8-28.1
薬剤耐性結核/検査部門の強化		
既治療結核患者の多剤耐性結核検査実施数	4.5	3.9-5.1
新規結核患者中の多剤耐性結核検査実施数	2.6	2.4-2.9
国際ガイドラインに従った多剤耐性結核治療数	1.1	0.9-1.2
多剤耐性結核治療成功数	0.8	0.7-0.9
結核/HIV/検査部門の強化		
結核患者の HIV 検査実施数	29.9	29.7-30.0
HIV 陽性結核患者の CPT 実施数	4.1	3.9-4.2
HIV 陽性結核患者の ART 実施数	4.0	3.8-4.1
HIV 陽性者の最新受診時の結核検査実施数	71.1	64.7-77.5

2.5 2015 年の世界ターゲットに向けて期待される進歩

もし計画に十分な資金が供給されれば、2010 年の予測によると、2015 年までに結核罹患率を減少させるという MDG ターゲットは世界的に実現可能である。このターゲットは WHO 指定の 6 地域—アフリカ、東南アジア、ヨーロッパ、東地中海、西太平洋—においても達成されるだろう。世界的に、2004 年以降の罹患率は減少しており(図 6)、計画における結核対策改善は最近の減少を支える、さらには加速させているだろう。さらに予測によると、結核による死亡率を半減させるというターゲットは世界レベルで実現可能となる(図 7)。結核有病率の予測は不安定であるが、2010 年から 2015 年に実施される結核有病率調査により、しっかりとした評価が 2015 年には可能となるだろう。現在の予測によれば、結核有病率を半減するというターゲットはアフリカと東南アジアを除いた全地域で達成可能である(図 8)。

計画の研究開発に関する項目に対し十分な資金が供給されれば、結核根絶への土台が築かれるだろう。

図6 推定結核罹患率1990年-2009年 図7 推定死亡率1990年-2008年及び2015年までの予想

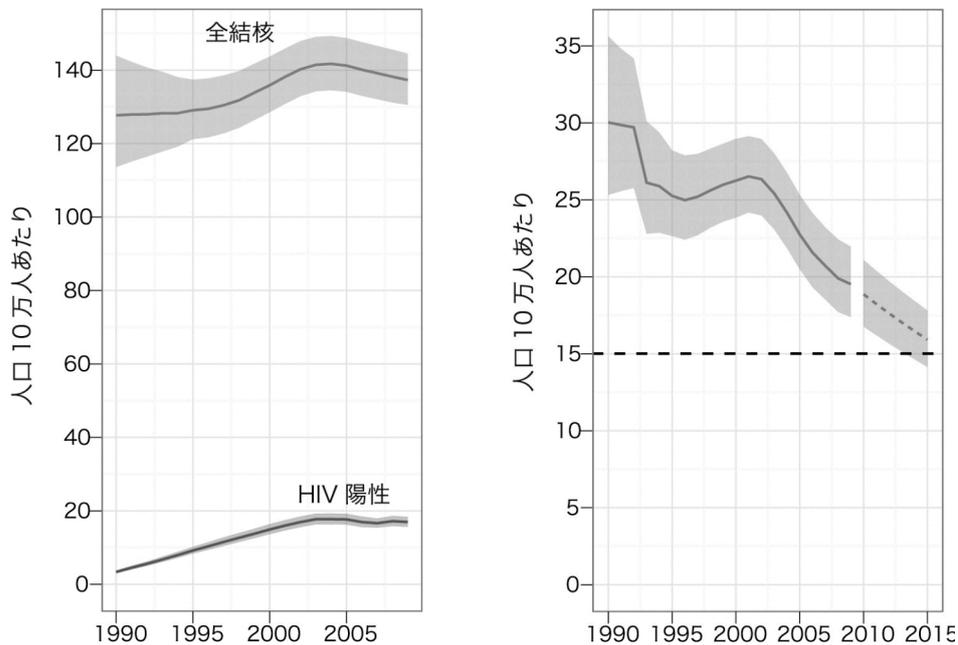
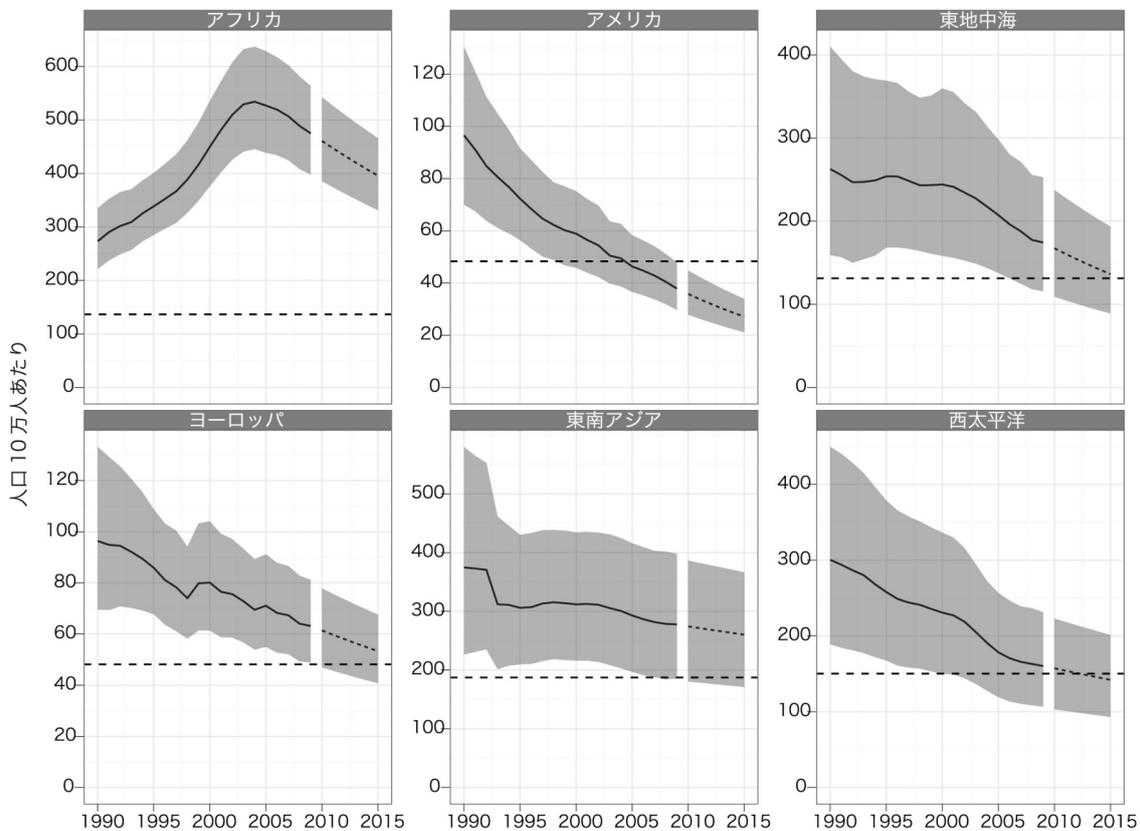


図8 地域別推定結核有病率



グラフ中の色付け部分は未確定幅を示す。

パート 1

対策の実行

結核との戦いを強化する最も重要な理由

「全ての結核患者には顔があり、我々と同じようにかけがえの無い名前と人生がある。」

結核を患うということは当人にとって何を意味するのだろうか。迅速な診断治療へのアクセスは、治療と高い確率での治癒とを意味する。一方、迅速な治療へのアクセスが無い場合、結核を患うということは一般的に何週間、何ヶ月、又は何年間も著しく病気になり、常に咳をし、体力が低下し、発熱し最終的には死に至ることを意味する。

母親又は父親が結核に罹り体調を崩しているにもかかわらず適切な診断と治療を受けられない場合、それは家族にとって何を意味するだろうか。稼ぎ手が働くことが出来ず、恐らく家庭は貧困に落ち込むだろう。働いたり、病気の親を看病するために子供は学校を休まなければならないかも知れない。そして、もし親が死亡した場合、子供達は孤児になるかも知れない。

もし結核患者が多剤耐性結核や HIV に感染している場合、問題は更に深刻になる。結核を発症した HIV と共に生きる人々が適切な結核と HIV の治療を受けていない場合、10 人中 1 人の確率でしか 3 ヶ月以上の生存を見込むことが出来ない。多剤耐性結核患者は最長で 2 年間の間、嘔吐やめまい、手足のしびれを含む激しい副作用をもたらす薬剤の治療を受ける必要が生じる。

結核による被害が大きい事は国にとって何を意味するのだろうか。結核は多くの労働力を奪う為、国の経済全体に強く影響する。しかし結核と闘うことは費用対効果が大変高いことを示す有力なデータがある。2007 年の世界銀行の研究によると、結核の被害が最も深刻な 22 カ国は、もしストップ結核世界計画 2006 年-2015 年を忠実に実行するならば結核の診断と治療に費やす対策資金の平均 10 倍の収入を見込めるであろうと報告している。

この他にも結核対策に早急に力を入れる理由は沢山ある。結核は空気感染性の潜在的な致死性の有る感染症であり、世界中で何百万人もの人々が国境はおろか大陸間を毎日行き来している今、薬剤耐性結核(中には殆ど治療不可能な結核もある)は更なる脅威でありその発生は防がなければならない。

しかし我々の意見では、結核と闘う最も切実な理由は、全ての結核患者には顔があり、我々と同じようにかけがえの無い名前と人生を持っているということである。結核の診断と治療を必要とする全ての女性と男性と子供達は誰であってもどこに住んでいても診断と治療を受ける権利があり、人間の尊厳を尊重する無料の結核サービスへのアクセスが無くてはならない。

このストップ結核世界計画は、かつてない数の人々に対し、結核の正確な診断と効果的な治療を提供する大規模な対策目標を示すものである。現在から 2015 年までに目標を達成する為には、現時点で実に最低 100 億ドルの資金が不足しているが、目標に満たなかった場合の人的損失を考えて頂きたい。

この予防と治療が可能な病気により 1000 万人以上の人々が命を失うだろう。そのうち約 300 万人が女性で約 200 万人が HIV とともに生きる人々となる。何百万人もの子供達がいたずらに孤児となるだろう。200 万人以上の多剤耐性結核患者が発生するだろう。

質の高い結核サービスへのアクセスが無いおよそ 300 万人の人々に、毎年サービスを提供するに当たっては、いくつも障壁がある。特に、薬剤耐性結核及び HIV と二重感染している結核の正確で迅速な診断を多くの国々が提供出来ないという最も困難な問題の一つに、当計画は取り組んでいる。

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年は検査施設の建設および改修、施設職員の訓練、そして最近開発された迅速結核診断法の導入の為に具体的な目標を設定している。当計画は更に、2008 年に設立された新しいストップ結核パートナーシップ作業部会(GLI)について報告する。GLI は各国が効率的かつ効果的に結核サービスだけでなく他の疾病の治療を行う検査施設を建設又は拡大する手助けをするため適切な検査技術、政策ガイダンス、ベストプラクティス、そして世界的なイニシアチブを提供する。

結核の診断と治療を必要としながらサービスが行き届いていない何百万人もの人々にサービスを提供する為には、質が高く利用し易い検査施設と効果的な抗結核薬と将来的には効果的なワクチンが必要だということは誰の目にも明らかである。しかしこれだけでは不十分である。

結核は感染症ではあるが、克服するためには医学的治療以上の介入が必要である。当新計画のタイトル「戦いを変換させる」はこの挑戦について述べている。結核は社会問題であり、主として世界で最も貧しく疎外されたコミュニティに影響を与えている。結核との戦いに勝利するために、結核に苦しむコミュニティへの新しいレベルのエンパワーメントと取り組みが必要であり、国際コミュニティの深い関与が必要である。

1. DOTS の拡大と充実

はじめに：定義、ターゲット及び現在までの進捗状況

毎年推定 940 万人が新たに結核を発症している。結核は世界のどこでも起こり得るが 22 の高負担国が世界の結核患者の 80%を占めている。世界的には、人口当たり結核罹患率が最も高い地域はアフリカ地域である(図 1.1 参照)。結核患者の殆ど(世界の結核患者の 95%)が薬剤感受性(薬剤が有効な)結核に罹患していることから、結核はいわゆる「一次抗結核薬」で 6 ヶ月間の化学療法により治療と治癒が可能である。

いわゆる「DOTS」(直接監視下短期化学療法)戦略は、国際的に推奨されている結核対策である包括的な治療法として 1990 年代半ばに開発され、その後世界中に広められた。

この包括的な対策戦略は、1980 年代後期にアフリカ諸国で開発されたモデルプログラムを基に開発され、5つの要素により構成されている。

1. 政治的関与

政治的関与はこの戦略の根幹である。政治的関与を示す指標として、結核対策資金の国内からの出資比率が挙げられる。

2. 質の高い診断による早期の結核患者発見

当初は喀痰塗抹顕微鏡検査による、最も感染力の高い結核(喀痰塗抹陽性肺結核)の診断に重点が置かれていた。近年では、世界計画の診断部門増強のパートで示されているように、塗抹標本検査に加えて培養テストに基づく診断に重点が置かれつつある。

3. 監視下における標準治療、及び患者支援

薬剤感受性の結核に推奨される治療法は 4 種類の薬剤による 6 ヶ月の短期間投薬レジメンであり、結核に対する最も強力な一次抗結核薬イソニアジドとリファンピシンに加えピラジニアミドとエタンブトールを使用する。投薬レジメンに完全に従った上で良質の薬剤を服用した場合、薬剤感受性の結核患者の約 90%がこのレジメンで治癒する。治療と患者のサポートは一般的に通院で行われ、入院の必要が無く基本的保健医療サービスの範囲内で提供できる。

図 1.1 2008 年国別推定罹患率



4. 薬剤供給とマネジメント体制

質の高い一次抗結核薬の安定した供給は質の高い治療の基礎である。世界抗結核薬基金 (GDF) は高品質な薬剤を低価格で入手可能にする為にストップ結核パートナーシップにより 2001 年に設立された。

5. モニタリングと評価

結核対策の定期的実績評価は不可欠である。DOTS の実施状況の主な指標は、診断され、治療登録された患者数と治療が成功した患者数の割合である。

オランダのアムステルダムで 2000 年に行われた閣僚級会合は DOTS 実施の上でとても重要な節目となった。この会議で 22 の高負担国は DOTS の戦略を採用し、結核対策の 2005 年の世界的な目標達成に努力すると誓約した。世界的な目標は (i) 新たな喀痰塗抹陽性肺結核患者の内 70%を発見する(毎年新たに発生する推定喀痰塗抹陽性肺結核患者数の内 70%を診断すること。この診断率を CDR と呼ぶ)。

そして (ii) 診断された患者の 85%の治療に成功することである。この目標は 1991 年の第 44 回 WHO 総会で 2000 年を目標に初めて設定され、2005 年を目標として再設定された。この誓約と目標に基づき第 1 期ストップ結核世界計画 2001 年-2005 年は 22 カ国の高負担国に於ける DOTS の実行と 70%・85%の達成に特に重きを置いていた。

DOTS 戦略の成功を元に、又 DOTS の範囲拡大の必要性を認識したことから WHO は 2006 年ストップ結核戦略に着手した(本書のオーバービューを参照)。

DOTS はストップ結核戦略の 6 個の要素の先頭であり基盤である。ストップ結核世界計画 2006 年-2015 年はストップ結核戦略と同年に開始され、DOTS(及び当該戦略の他の要素)がどの時点で実行されるかの目標基準を定義した。主要な目標は 2015 年までに CDR84%と治療成功率を 2015 年までに 87%にすることであった。

過去 15 年間 DOTS の実行には飛躍的な進歩が見られた。DOTS を実行する国は 2003 年に 180 カ国に達し(1995 年の 70 カ国からの増加)それからこのレベルに安定している。22 の

高負担国の全てが DOTS 戦略を 2000 年より実行している。2008 年には 国家結核対策計画 (NTP) より WHO に報告のあった結核患者の内 99% が DOTS 戦略に基づいた治療を受けた。570 万人の結核患者(新たに感染した患者と再発した患者)が NTP で治療を受けたが、その内 260 万人(46%)は新たに感染した喀痰塗抹陽性肺結核患者であり、200 万人(36%)は塗抹陰性肺結核患者であり(喀痰塗抹検査結果不明も含む)、80 万人(14%)が新たに感染した肺以外の結核患者であり、30 万人(5%)が再発した患者であった。

2008 年に新たに感染し発見された塗抹陽性結核患者(CDR)は 56-68%であり、最も正確な推測では 62%である。世界的には 2007 年の(結核患者)治療成功率は 86%に達し、HBCs(高負担国)での治療成功率も 87%に達した。

1995 年から 2009 年までの 15 年間で 4900 万人の結核患者が DOTS 戦略に基づいて治療され、4100 万人の治療が成功した。結核罹患率(人口 10 万人あたり)は 2004 年がピークであり以後毎年減っている。2009 年には世界の死亡率は基準年である 1990 年から 35%低下した。

過去 15 年の成果を背景に、ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年における DOTS 部門は、結核対策をいかに改善し、より多くの結核患者にサービスを提供し、より高い治療成功率を達成するためにする為の方針を打ち出した。これは保健システム強化(HSS)に更に広く貢献する領域における結核対策の施行も含んでいる。

WHO の定義による HSS の 6 つの構成要素は次のとおりである。①保健資金負担、②保健人材、③保健情報システム、④全てのケア提供者との協力、⑤医療機器、ワクチンと技術、⑥リーダーシップとガバナンスである。

DOTS 計画の目的とターゲットは次のとおりである。人材育成、ヘルスケア施設の感染予防、モニタリングと評価(感染の届出、及び重要な登録システムの強化も含む)、公的・私的医療機関の協力(PPM)方式による全てのケア提供者の動員、そして国内からの出資である。

2011 年-2015 年の計画のゴール、オブジェクティブ、ターゲット、及び活動の概要
世界計画における DOTS 部門の主目的はミレニアム開発目標(MDGs)とストップ結核パートナーシップによって定められた 2015 年までの目標に沿って結核の早期診断の実行、全ての患者に対して良質な治療の提供、そして結核感染の防止により結核の世界的な負担軽減である。この計画の概要で説明されているように、MDGs における目標は新たに結核に罹患する患者数を 2015 年までに減少に転じさせることであり、ストップ結核パートナーシップにより設定された目標は、死亡率と罹患率を 2015 年までに 1990 年の 50%に減少させることである。

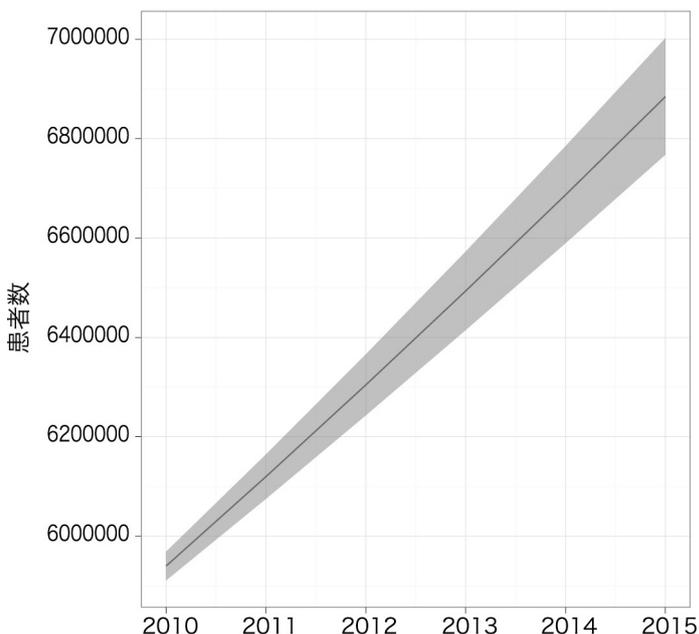
この目標を達成するためには以下の 6 つの不可欠な目標とそれに関連する目的を達成しなければならない。

オブジェクティブ 1 : 全ての結核患者に早期診断を保証する

2015 年までに、およそ 700 万人の患者は結核の正確な診断と効果的な治療を受ける必要がある(図 1.2)、これは 2008 年と比べ 100 万人以上の増加である。これらの活動を実施するためには、診断サービスが安価に提供され、ケアに対しての金銭的・地理学的障壁がゼロもしくは最小限に留められるべきである。全ての国には喀痰塗抹顕微鏡検査が行える施設を最低でも人口 10 万人あたり 1 つ有るべきであり(世界計画の検査施設増強部分も参照のこと)、ケアへのアクセスは基礎的ヘルスケアサービスの増強と拡大により改善すべきである。(特に、TBREACH プロジェクトはケアの提供が困難な地域の人々が対象となる)。妊

婦と幼い子供、都会の貧困者、結核患者と接触のある者、移住者、囚人、麻薬常用者、難民、喫煙者及び糖尿病患者を含む脆弱な人々の中から結核を見つけるのには一層の努力が必要である。更に、NTP は広い意味でのケア提供者と PPM アプローチにより繋がりを確立し協力する必要がある。PPM アプローチが、結核の診断を受け質の高い治療を受けている患者の割合を 4 分の 1 から 3 分の 1 へ増やし得るという有力な証拠がある。薬剤師、伝統的治療師、あるいは開業医が結核症状を持つ人々と最初に接触する機会が多い。肺の健康への実践的アプローチ(PAL)について医療従事者を教育することは一般レベルの結核に対する意識を高めるため結核症状の発見に繋がる。

表 1.2 DOTS : 治療を受ける患者数 2011-2015 年



グラフ中の色付け部分は未確定幅を示す。

オブジェクティブ 2 : 結核と診断された全ての患者に対して質の高い治療を確実に提供すること

世界の治療成功率は 2015 年までに 90%に達するべきである。このレベルは数国の高負担国などで既に達成されている。この成功率達成には薬剤管理及び全ての患者に対して(小児患者の調剤も含めて)国際ガイドラインに基づき WHO が定める事前認定基準を満たした抗結核薬の適切な使用を必要とする。GDF による調達是一次抗結核薬がこれらの基準を満たすための優れた方法である。固定用量複合剤(FDC)の使用が推奨されるべきであり、又薬剤供給の中断は何としても防がねばならない。高い治療成功率はケアの提供とヘルスケア施設と地域社会でのサポートに依存する。これには、支援者の活用と適切であればインセンティブの提供、効果的なプログラム管理と監督、そして PPM を通じ結核治療の国際基準 (ISTC)に基づいて全てのケア提供者を巻き込むことを含む。

コミュニティを巻き込むことにより直接の患者支援を通じたケアの質を改善する可能性があり、また積極的で即効性のある影響を患者の結核治療の継続性に与える可能性がある。

オブジェクティブ 3 : 効果測定を含む監督と評価の強化。

モニタリングと評価は DOTS 戦略の 5 つ目の項目であり、進捗を記録し結核対策が結核の被害に対し期待されている成果を挙げているかを示すことは不可欠である。2015 年までに全ての国は全ての結核患者についての情報を管理する状況にあるべきである(1990 年代中旬に実施された DOTS 戦略は喀痰塗抹陽性肺結核患者の記録と報告に重点を置いたが今回はそれだけでなく他の症例も含む)。記録と報告は可能な限り電子システムを使用すべきである。

WHO の結核治療効果測定タスクフォースが合意したガイダンスに従い、タスクフォースが開発した枠組みとそれに伴う手段を使い、全体の質のアセスメントと患者の届出及び重要な登録データの質と対象範囲に関する組織的評価が定期的に行なわれる必要がある。重要な登録システムを開発又は増強する必要があり、結核有病率調査はいくつかの国々で行われる必要がある(タスクフォースは調査が行われることを強く奨励する 21 の所謂「グローバルフォーカス」国を定めた)。

オブジェクティブ 4：医療労働人口全般の中での結核対策の人材の育成強化

結核治療を拡大することは、十分な訓練を受けた医療従事者がプライマリーヘルスケアシステムにいるかどうか大きく依存している。NTP は各国保健省の人事部局(又はそれに準ずる部署)と協力し結核対策にフルタイムで(又はほぼフルタイムで)従事する職員と多目的な医療従事者の十分な確保の為に調整を行うべきである。殆どすべての国で結核の診断と治療はフルタイムで NTP に従事する職員を含め一般的な医療サービスに統合されている(多くの場合このスタッフは直接のケアでなく政策決定、監督・モニタリング・評価を行っている)。

オブジェクティブ 5：適切な感染防止対策の拡大

保健医療の場で結核の感染を防ぐためには国は推奨された感染予防戦略プログラムを実行しなくてはならない。このプログラムは医療従事者のマスクの着用、管理対策(例えば外来の待合室で)、そして換気装置等の環境整備である。このプログラムの中には単純ながら効果的なものもある。例えば外来で自然換気の活用や感染を広げる可能性がある患者を他の人々から隔離することである。感染予防の質を示す最も良い指標は医療従事者と一般の人口の結核罹患率の対比である。この比率はおおよそ 1 でなくてはならない。感染対策は HIV 感染率が高い場所や薬剤耐性結核感染の危険がある場所で特に重要である。

オブジェクティブ 6：DOTS 拡大作業部会の世界規模の取り組みの調整

主な活動は作業部会の作業を継続すること、アドボカシー、適切な技術支援提供の促進(TBTEAM と他のメカニズムを通じて)及び資源動員である。

更なる詳細は対応する戦略的枠組みに示されている。

更に、新しい診断法及び短期の治療方式の導入が現在視野に入っている(当計画の第 II 部新しい診断法と新薬の部分参照)。迅速な対応と使用の拡大はより早い診断を助け、結核治療と治療成績の改善に貢献するだろう。

資金需要

先述した目標達成にむけた DOTS 戦略施行に必要な総費用は 2011 年-2015 年の 5 年間で 226 億ドルと算出されている。この数字は結核対策に必要なとされる総額の 3 分の 2 を占める(すなわち世界計画における DOTS、結核/HIV、薬剤耐性結核、そして検査施設増強の項目の実施費用総額の 3 分の 2 を必要とする)。年間に必要な資金は 2011 年の 40 億ドルから 2015 年の 50 億ドルに増加するだろう(表 1.3)。

合計 226 億ドルは DOTS による患者治療に必要な全ての資源の費用を含む。

診断対策資金は検査部門増強の部門に組み込まれており、DOTS 実施単体にかかる費用は 17 億ドルである。診断と治療にかかる対策資金に関しては以下を考慮する必要がある。

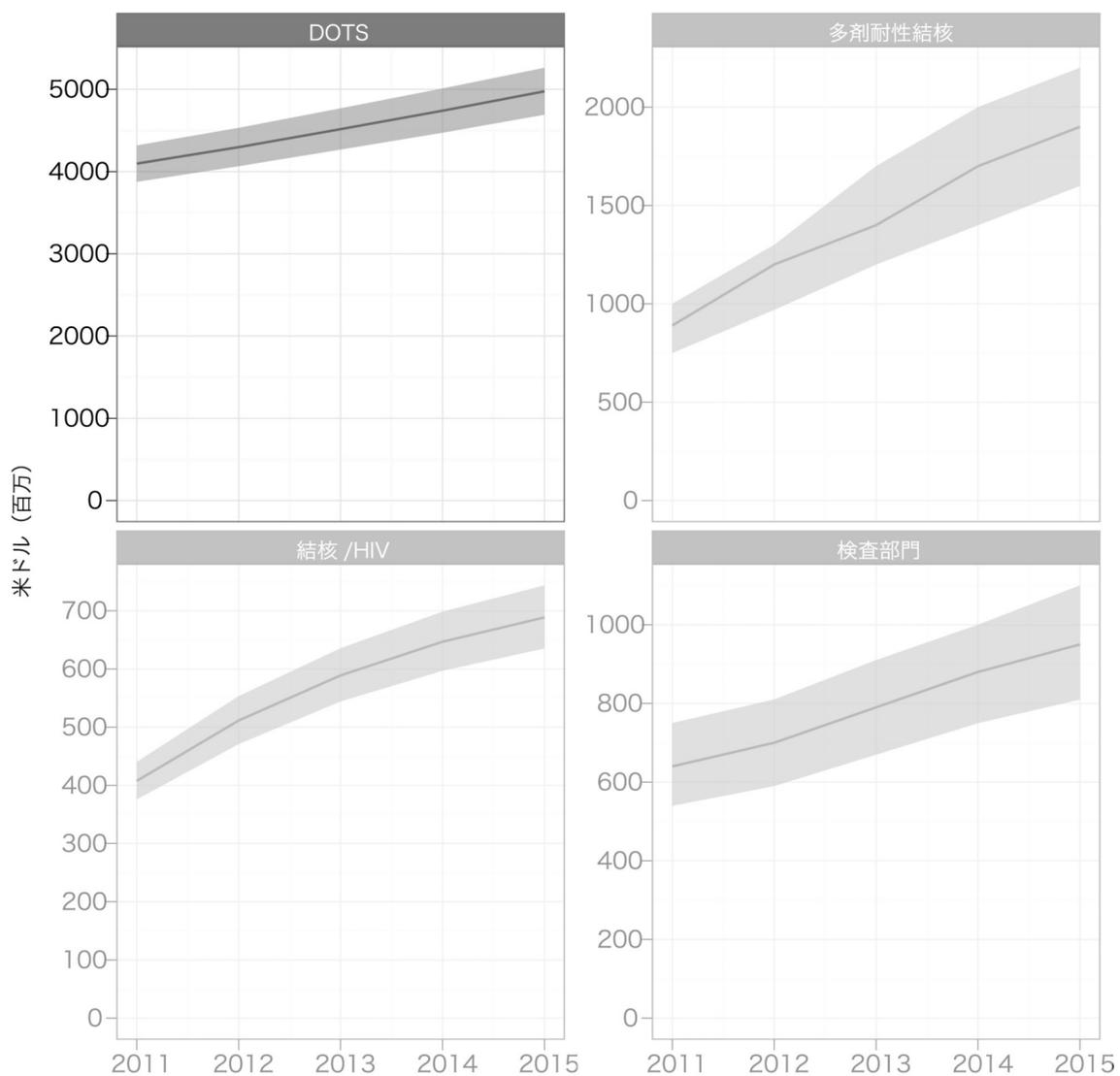
- ・その国の NTP によって直接管理されている諸活動。これらは、結核の被害が大きい又は結核罹患者数が多い国においては、多くの場合 NTP の予算から支払われている。これらは一次抗結核薬、国又は準国レベルでフルタイムで結核対策にあたる職員の費用、プログラムマネジメントと監督活動、施設の物品と塗抹顕微鏡検査の機材、顕微鏡、そして PPM を含む。

- ・一般のヘルスケアシステムの費用—特に、病棟と外来のクリニックの多目的な職員で結核の診断と治療及び患者のマネジメントに時間を費やす職員、そしてこのようなケアに必要なインフラの対策資金と諸経費。

DOTS 実施必要予算総額のおよそ 25%が NTP 職員にあてられており、別の 25%は一般のヘルスケアシステムでの入院時と外来時のリソース使用に係わる対策資金である(多目的スタッフとインフラ)。

目標は必要経費の内最低でも 70%は国内からの出資でまかなうことであり、これは 2006 年-2009 年の世界的平均値である。国内からの出資は政府予算や融資や社会保険システムを含む複数のプログラムから集めることが出来る。

図 1.3 DOTS 施行に関わる資金需要と他の計画施行項目の比較



グラフ中の色付け部分は未確定幅を示す。

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

DOTS : 戦略的フレームワーク 2011 年-2015 年

ビジョン : 質の高い結核治療と予防へのユニバーサルアクセスを通じ結核根絶へ大きく貢献する

ゴールとオブジェクト	主要な活動	指標	ベースライン (2008/2009 年)	2015 年の目標
ゴール: 2015 年 MDG とストップ結核パートナーシップのターゲットに基づき結核の早期診断、全ての患者に質の高い治療、そして結核感染予防を提供する		世界の結核患者死亡率の 1990 年との比較による割合毎の減少	35%	50%
		年ごとの出資ニーズに占める国内出資の割合	70%	70%以上
オブジェクト 1: 全ての結核患者を確実に早期診断する(肺結核、喀痰塗抹陽性/陰性、肺以外の結核、成人と小児)	結核の徴候や症状を呈している患者に対し、質の高い検査部門で行う喀痰塗抹検査、分子解析、及び培養検査のみの診断サービスの供給(喀痰塗抹又は培養検査と必要に応じ胸部 X 線検査); これらのサービスを地方へ広げてアクセスを向上; 利用者の費用負担を無くしケアへのアクセスとタイムリーなケアの向上; 小児結核患者マネジメントのガイドライン使用の奨励; プログラムマネジメントと監督; 接触者検診; PPM を通じ又結核治療国際基準(ISTC)を活用して全てのケア提供者を巻き込む; PAL(肺の健康への実践的アプローチ)と ACSM の拡大。	世界の新規結核診断数	570 万人	690 万人
		結核の診断が無料で提供または健康保険で完全にカバーされている HBC 数(N=22)	4	22
		AFB 顕微鏡検査を提供する施設が人口 10 万当たり 1 か所以上の国	75 以下	149
		22 の HBC 国と 27 の多剤耐性結核の負担が大きい国の内人口 500 万あたり 1 箇所以上の培養検査施設を持つ国数	18-21	36
		選択された国のうち NTP 関係者以外により診断された患者の割合。	不明	15-20%
オブジェクト 2 : 診断された全ての結核患者に質の高い治療を確実に提供する(肺結核、喀痰塗抹陽性/陰性、肺以外の結核、成人と小児)	全ての患者に国際ガイドラインによる薬剤管理と抗結核薬の適切な使用(小児調剤を含む); 支援者と報奨の用意、併存疾患のマネジメントも含めたヘルスケア施設及びコミュニティでの治療; プログラムマネジメントと監督; PPM を通じ又結核ケア国際基準(ISTC)を活用して全てのケア提供者を巻き込む; ; ACSM。	肺結核喀痰塗抹陽性患者の治療成功率(世界)	86%	90%
オブジェクト 3 : 効果測定を含むモニタリングと評価の強化	WHO における結核被害測定タスクフォースとそれに類する測定方式に基づいた患者発見と必要登録データの質と対象範囲に関するアセスメント; 必要不可欠な患者登録制度(VR)の開発と強化; いくつかの国々での有病率調査。	患者発見と必要登録データの質と対象範囲に関するアセスメントを実施した国の数	63	119
		患者発見と登録登録制度に関する要件を満たした国の数	46	60
		結核有病率全国調査が強く奨励されている 21 カ国のうち、2008 年から 2015 年の間に完了に成功した国の数	3	21
		全ての患者の治療結果を報告している国の数(喀痰塗抹陽性患者のみでなく)	116	149
		電子システム及び患者別記録と報告を導入している国の数	55	119
オブジェクト 4 : 医療労働人口の中での結核対策人材育成強化	結核対策に関わる全ての医療従事者(コミュニティヘルスワーカーも含む)の訓練; 人材配置、欠員補充、及び人材流失を防ぐベネフィットプランについて NTP と保健省の人事部(及びそれに準ずる部署)間の調整; 支援的監督; 医療従事者(コミュニティヘルスワーカーを含む)の結核検査。	末端レベルのヘルスケア施設の欠員率 15%未満である HBC 数(N=22)	5	22
		末端レベルのヘルスケア施設に於いて、結核対策に関連する業務に 100%専念し過去 5 年間に NTP の訓練を受けた医療従事者の居る国	10 以上	149
オブジェクト 5 : 適切な感染予防が確実に行われるための拡大策	国際及び各国ガイドラインに基づき結核病棟、結核が診断され治療される外来、集会での管理、個人保護、環境対策を含む感染対策(IC)の実地。	医療従事者の罹患率と一般人口の罹患率の割合	不明	およそ 1
オブジェクト 6 : DOTS 作業部会 拡張に関わる調整	DEWG(DOTS 拡大作業部会)計画の開発と監督; 会議; 電話会議; アドボカシーの取り組み。	DEWG 参加国数	22	30

2. 薬剤耐性結核

はじめに：定義、ターゲットと今日までの進捗状況

多剤耐性結核(MDR-TB)と超多剤耐性結核(XDR-TB)は全ての国々が危険にさらされる、結核対策の重大な脅威である。多剤耐性結核は結核治療において最も重要な2つの一次抗結核薬イソニアジドとリファンピシンに耐性があると定義される。超多剤耐性結核は多剤耐性結核の持つ耐性に加え他の薬剤、(幅広い菌に有効な)フルオロキノロン剤に加えて最低でも1つの二次抗結核薬に対する耐性があると定義される。第一選択薬の抗結核剤による6ヶ月間の標準的な治療は多剤耐性結核と超多剤耐性結核患者には効果が無い。かわりに、多剤耐性結核と超多剤耐性結核患者は効果が薄く毒性は高く高価な(一般的に患者1人あたり2,000-5,000ドル)薬剤治療を受けなくてはならない。この場合の治療は最長2年間がかかる。

WHOは2008年には44万人の多剤耐性結核患者が発生し、多剤耐性結核により15万人の患者が死亡したと試算している。すべての結核患者のうち多剤耐性結核は東ヨーロッパとアジア中央部が最も高く(図2.1)世界の約半分の多剤耐性結核患者は中国とインドで発生している。2010年8月現在、59カ国が最低でも一人の超多剤耐性結核罹患者を報告している。状況によっては四分の一以上の初回結核患者が多剤耐性結核と診断されている。

検査施設の処理能力の不足は、多剤耐性結核の診断、治療の急激な拡大に対する最も深刻な足枷となっている。2008年に行われた新規発生結核患者の抗結核薬剤感受性検査(DST)は、ほぼヨーロッパ地域と北アメリカ地域に限定されていた。過去に治療を受けた患者に対し、その他の地域では10%以下しかDSTが行われない中、北アメリカでは17%、ヨーロッパ地域では13%のケースでDSTが行われた。

多剤耐性結核の診断と効果的な治療の拡大の必要性はストップ結核世界計画2000年-2015年の中で明確に述べられている。この計画が発行された時点では、年間僅か2,3千人の人々がプログラムあるいは国際ガイドラインに基づいて多剤耐性結核と診断され治療されるにすぎない状況であった。計画はこの数値を2015年までに約10万人に増やし、診断された全ての患者が国際基準に基づいたプログラムに参加することを目標としている。この目標は2007年に開始した世界多剤耐性結核/超多剤耐性結核対策計画において更に野心的に再設定された。

表 2.1 2008 年の新規結核患者数において多剤耐性結核が占める推定割合



この更新された世界計画においては、診断と治療に関わる取り組みを拡大し、2015 年までに 85% の多剤耐性結核患者が診断と治療を受けることを目標とする。多剤耐性結核と超多剤耐性結核の問題へ今まで以上に取り組もうとする機運が、2009 年に示されている。2009 年 4 月に北京で開かれた閣僚級会議で、多剤耐性結核の負担が深刻であり、世界の多剤耐性結核患者のうち合計 85% を占める 27 カ国のハイレベルな代表者が集まり、各国政府と国際機関に対策実施を呼びかけた。この北京での会議から 2 ヶ月経たないうちに、多剤耐性結核問題の解決案が 2009 年 5 月の第 62 回世界保健総会で採択された。この解決案は、2015 年までに基礎的な結核対策の強化、検査施設の処理能力拡張、包括的な患者の管理とケアプログラム、HIV プログラムとの効率的な連携、健康情報と監視システムの強化、そして予防・診断・治療に関わる研究開発の加速を含む、多剤耐性結核の診断と治療へのユニバーサルアクセスの実施を全ての国に呼びかけた。多剤耐性結核、超多剤耐性結核の診断は世界的に進歩している。2010 年中旬の最新データによれば、2008 年に 3 万人が多剤耐性結核と診断され、その殆どがヨーロッパとアフリカ諸国内であった。治療プロジェクトあるいは国際基準に沿った治療プログラムに登録した患者数も増加しており、2008 年には 5 千人に達した。各国の計画によれば、登録数は 2010 年に 3 万人に増加すると見込まれている。他にも数種、たとえ多剤耐性結核発生率が高い状況においても円滑に実施される可能性を持つモデルプランがある。多剤耐性結核発症レベルが数年間上昇していたが現在は下がっているエストニア、ラトビア、ロシアのオリョール州とトムスク州では上記のモデルプランを採用している。

2009 年の対策に関する機運と参加の高まりを背景に、相当なレベルかつ迅速な多剤耐性結核の診断と治療の拡大が、今後 5 年間に必要とされている。

2011 年-2015 年の計画のゴール、オブジェクティブ、ターゲット、及び活動の概要
 当計画のゴールは、薬剤耐性結核による世界的な負担を減少させることである。当計画の

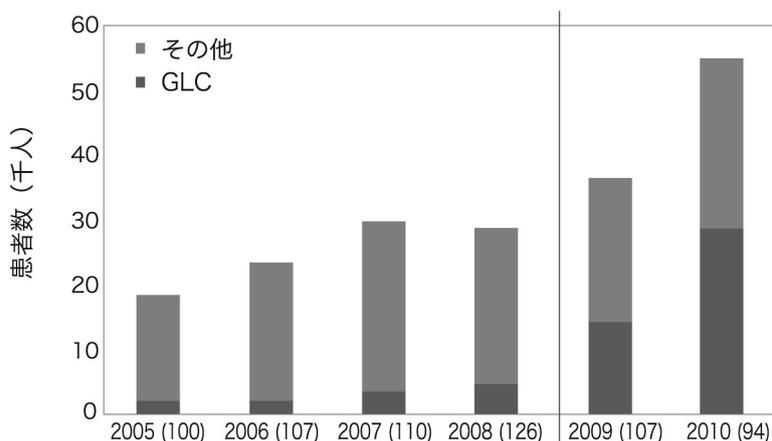
ターゲットは多剤耐性結核が 2015 年までに減少に転じることである。このゴールを達成するために、6 つのオブジェクティブが設定された。以下にオブジェクティブと関連するターゲットと活動について説明する。

オブジェクティブ 1：結核患者の一次抗結核薬耐性検査へのアクセスを拡大させる

第一・二次抗結核薬への感受性検査の規模を増大することは殆ど全ての国において基礎的で初歩的なステップである。検査施設の処理能力不足は、2008 年に推定 44 万人の人々が多剤耐性結核に罹患し体調を崩したにも拘わらずそのうち多剤耐性結核と診断されたのが僅か 5 %であったことの主な原因である。

図 2.2 報告された多剤耐性結核患者数、2005-2008 年及び 2009-2010 年の間に治療を受けると予想される患者数

各グラフの下に記載されている数は報告した国数を表す



グリーンライト委員会 (GLC) 認可事業により治療を受けた患者は国際ガイドラインに則って対処される。

2015 年までに、既治療の結核患者(すなわち多剤耐性結核に罹患している可能性が高い)全員が従来の方法あるいは分子的手法を用いた新診断方法による多剤耐性結核の検査を受けなければならない。初めて結核に罹患した新規登録患者が、多剤耐性結核の確定診断を受けた患者との接触がある等ハイリスクである場合は、同様に多剤耐性結核の検査を受けるべきである。多剤耐性結核検査を受けるべき人は合計で 2011 年の 80 万人から 2015 年には 190 万人に増加する(図 2.3)。この増加は新しい分子的診断法により、薬物耐性を検出することを含む検査施設の処理能力の大幅な強化を必要とする(当計画の検査施設強化部分も参照)。

オブジェクティブ 2：結核患者の二次抗結核薬に対する感受性検査のアクセスの拡大、及び多剤耐性結核 罹患が確定した患者の HIV 検査のアクセスの拡大

多剤耐性結核と診断された全ての患者は超多剤耐性結核の除外診断(罹患の可能性を排除する)を受けるために二次抗結核薬に対する感受性の検査を受けるべきである。多剤耐性結核罹患患者は HIV テストも受ける機会が提供されるべきである。

オブジェクティブ 3 : 薬剤耐性結核に有効な治療に対するアクセスの拡大

多剤耐性結核を診断された患者は全員国際基準に基づいた治療を受けるべきである。2015 年には多剤耐性結核の治療を受ける患者は 27 万人に増加すると見込まれる。治療を受ける患者の 2011 年-2015 年間の総計はおよそ百万人になると考えられる(図 2.4)。

多剤耐性結核の診断を受けた患者の治療成功率は 2006 年の 60%から 2010 年には 75%以上に上昇するべきである。治療規模を拡大するために行う主要な活動は二次抗結核薬の調達と供給、病院での治療の準備、外来のクリニックとコミュニティプログラム、副作用の管理、研修を含む人材育成、プログラムマネジメントと監督、データ管理、そして技術支援である(可能な限り TBTEAM を通じて行う)。

オブジェクティブ 4 : 多剤耐性結核病棟と外来のクリニックで結核感染対策を拡張する

感染対策は多剤耐性結核が人から人へ拡散するのを防ぐ為に不可欠である。多剤耐性結核の被害が大きい国々は、推奨されている感染予防の戦略パッケージを、多剤耐性結核患者が治療を受けている病棟と外来のクリニックで施行するべきである。

オブジェクティブ 5 : 記録と報告を含む薬剤耐性結核監視の強化

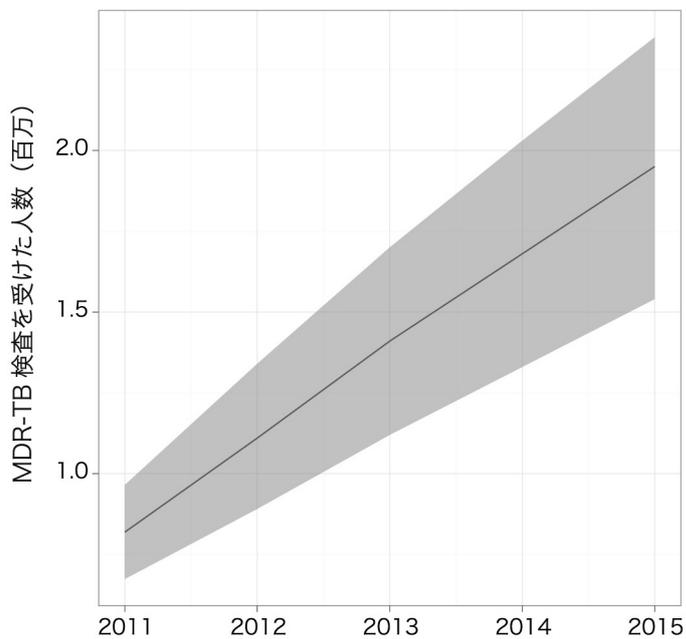
薬剤耐性サーベイランス (DRS) データの質とカバー範囲は 2015 年までに向上拡大しなくてはならない。2009 年に 78 カ国であったデータ獲得国は 110 カ国に増加し、DRS によって高品質なデータが提供されるよう取組みなければならない。その為には結核患者を定期的に検査することによる薬物耐性の監視だけでなく、調査、電子記録と報告システムの開発と投入、国際的な技術的・経済的パートナーへの国レベルのアドボカシー、ワークショップ研修、そして定期的な更新とガイドラインと標準業務手順書(SOP)の導入が必要である。多くの国はおそらく定期検査または調査を行う為の薬剤耐性結核の監視システムの構築に技術支援を必要とするだろう

オブジェクティブ 6 : 世界のアドボカシーと政策ガイダンスを通じ各国の薬剤耐性結核対策の能力を拡大する

主な活動は多剤耐性結核作業部会の運営維持、薬剤耐性結核の効果的な治療へのアクセスの為のアドボカシー、適切な技術支援の準備拡大、及び資源動員を含む。更なる詳細は該

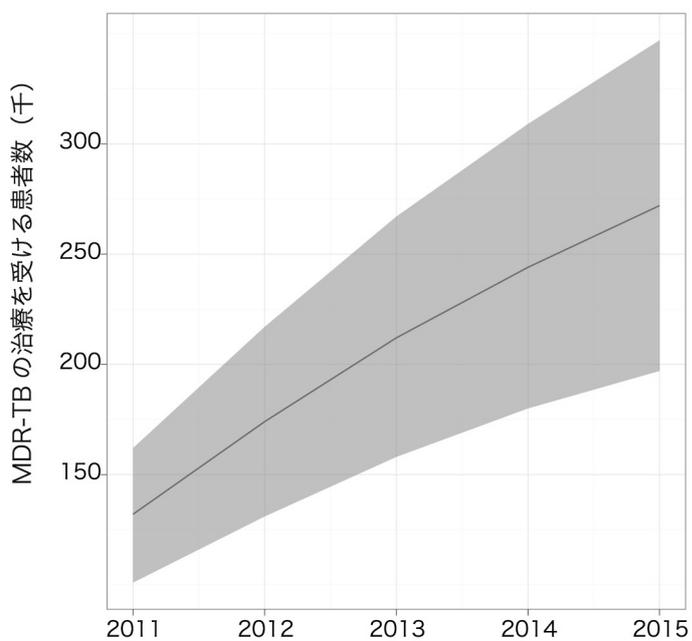
当の戦略的枠組みに示されている。

図 2.3 結核患者の薬剤感受性検査、2011-2015年



グラフ中の色付け部分は未確定幅を示す。

図 2.4 多剤耐性結核の治療を受ける患者数 2011-2015年



グラフ中の色付け部分は未確定幅を示す

資金需要

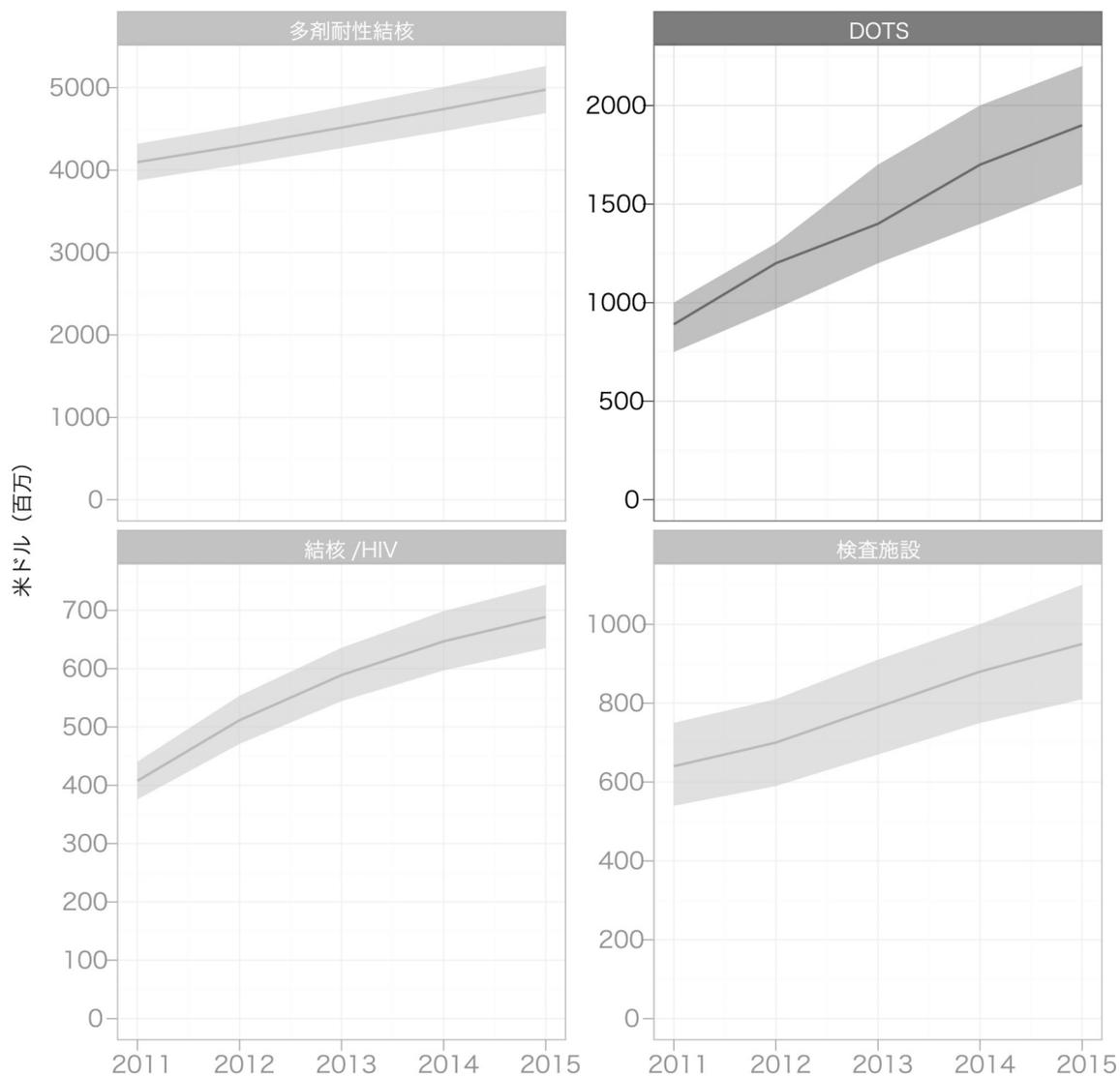
多剤耐性結核および超多剤耐性結核に関する計画の実施に必要な対策資金の総額は、2011 年から 2015 年の 5 年間で 71 億ドルにのぼる。年間の資金需要は、2011 年の 9 億ドルから 2015 年には 19 億ドルに増加する(図 2.5)。

必要とされる資金に関するこのような概算は、治療に必要とされるすべてのリソースを含んでいる。計画の検査施設強化部門には、さらに診断に必要な 3 億ドルが追加で含まれる。

これとともに、診断および治療のための対策資金には、NTP が直接管理する情報や活動も含まれ、これは基本的に NTP 予算から資金を調達する(例えば、多剤耐性結核の被害が大きい国では、二次抗結核薬、プログラム管理および監督活動、検査施設への物品供給と培養および DST 用の検査設備、または同等の分子検査などが含まれる)。またここには、総合保健システムの一部となるリソース(例えば多剤耐性結核の治療中の患者が入院している病棟で従事するスタッフ、また外来診療部門で従事し、就業時間の一部を結核診断および患者管理にあてる多目的スタッフ、ならびに入院および外来治療に必要な基盤およびその他の間接費の割り当てなど)の使用に関する対策資金も含まれる。

二次抗結核薬の対策資金は、必要な資金総額の約 50~60%を占める。これらの対策資金は製造の規模の増大にともなって低減され、また推奨される治療方針の対策資金に大きく影響する特定の薬剤の対策資金が低くなることによっても低減される(特に、アミノサリチル酸[PAS])。

図 2.5 計画の“実施”部門に関連する多剤耐性結核対策の資金需要



グラフ中の色付け部分は未確定幅を示す

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

薬剤耐性結核：戦略的フレームワーク 2011-2015

ビジョン：世界、地域および国レベルの脅威である薬剤耐性結核の根絶

ゴールとオブジェクト	主要な活動	指標	ベースライン (2008/2009年)	2015年の目標
ゴール：薬剤耐性結核の世界的負担の軽減		多剤耐性結核発症の傾向	n/a	減少
オブジェクト1：結核患者における一次抗結核薬に対する耐性の検査に対するアクセスの拡大	培養および DST ならびに LPA などの分子解析を用いた多剤耐性結核検査	一次抗結核薬への耐性検査を実施した新規の細菌学的に陽性結核患者の割合 一次抗結核薬への耐性検査を実施した既に治療を行った結核患者の割合	2.4% 5%	20% 100%
		HBC22 カ国および多剤耐性結核による被害の大きい 27 カ国中の人口 500 万人あたりの培養検査施設数 1 カ国以上の国の数	18~21	36
オブジェクト2：多剤耐性結核が確認された症例における二次抗結核薬の感受性検査および HIV 検査に対するアクセスの拡大	培養および DST を用いた二次抗結核薬に対する感受性検査、HIV 検査	二次抗結核薬に対する感受性検査の結果を有する、多剤耐性結核が確認された患者の割合	15%	100%
オブジェクト3：薬剤耐性結核に対する有効な治療に対するアクセスの拡大	二次抗結核薬の調達および供給、入院患者および外来患者に対する治療の準備（該当する場合、誘引および実現	国際ガイドラインに則ったプログラムにおける治療を開始した、多剤耐性結核が確認された症例の割合	28%	100%
	者を含む）、副作用の管理、研修、プログラム管理および監督、データ管理、技術支援	多剤耐性結核が確認された患者における治療成功率	60%	≥75%
オブジェクト4：多剤耐性結核入院部門および外来診療部門における結核感染対策の拡大	多剤耐性結核に対する国家計画の一部として国家による感染対策計画の開発、感染対策の現状調査、研修、調査結果に基づく個人レベルの管理的予防および環境対策の実施	母集団における結核罹患率に対する医療従事者における結核罹患率の比	n/a	約 1
オブジェクト5：記録および報告を含む、薬剤耐性結核の監視の強化	患者に対する定常的な検査および調査による結核症例における薬剤耐性サーベイランス (DRS) の監視、DRS に対する国際的技術支援の準備ならびに記録/報告システムの開発および実施、国レベルおよび国際的な技術的/財政的パートナーによる支援、研修ワークショップ、電子機器ならびに関連ガイドラインおよび標準操作手順の開発および実施	薬剤耐性調査および Class A 継続監視の結果を報告する国の数 国レベルでの治療を行っている多剤耐性結核患者に関する症例に基づく電子的データベースを有する、多剤耐性結核の被害が大きい国の数 結核症例全体に対し予想される多剤耐性結核発生数のうち 50%以上を報告する国の割合 確認されたすべての多剤耐性結核症例の治療結果を報告する国の割合 確認されたすべての多剤耐性結核症例の治療結果を報告する、多剤耐性結核の被害が大きい国の数	78 10 25% 21% 2	110、HBC22 カ国および多剤耐性結核による被害の大きい 27 カ国を含む 27 100% 100% 27
オブジェクト6：アドボカシーと政策ガイダンスによる薬剤耐性結核対策の拡大に関する各国の能力拡大	多剤耐性結核作業部会の運営の維持（ミーティング、薬剤耐性結核に対するアクセスおよび有効な治療に対する補助）、リソースの結集	作業部会のミーティングに参加するパートナー数 多剤耐性結核の被害が大きい国に対するハイレベル・ミッションの数	15 1	30 10

3. 結核/HIV

はじめに：定義、ターゲットと今日までの進捗状況

HIV と共に生きる人々が生涯のうちに結核を発症する可能性は、HIV 陰性の人々と比較して 20~37 倍になる。HIV と結核は緊密に関係しており、その関連性の説明には“共感染”または“二重感染”という用語がしばしば用いられ、結核/HIV（または HIV/結核）とも表記される。

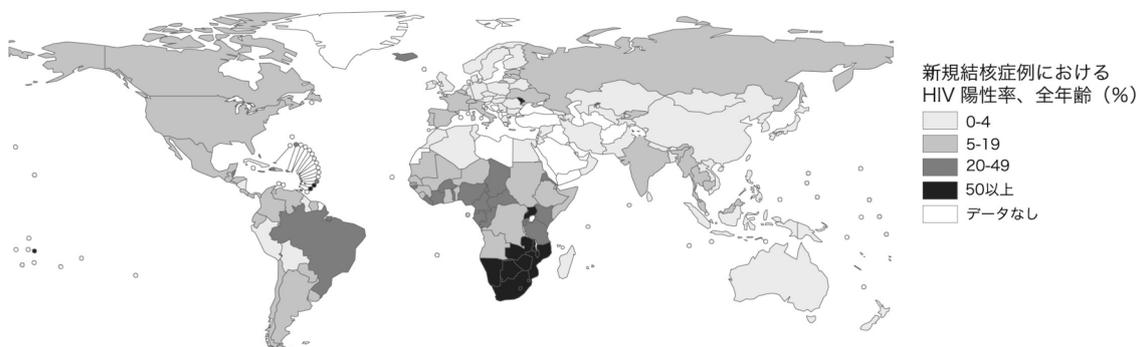
2009 年に結核を発症した患者 940 万人のうち、推定 100~120 万人（11~13%）が HIV 陽性であり、最適推定値は 110 万人（12%）である。HIV 陽性の結核患者のうち、約 80% がアフリカ地域に集中している。1990 年代から 2004 年にかけて HIV の流行はアフリカ地域の結核症例数の劇的な増加を誘発しており、10 万人あたり 200 例から 10 万人あたり 350 例以上に増加している。すなわちアフリカ地域は、HIV 陽性者における結核予防のための介入が最も必要とされ、また HIV 陽性結核患者における HIV 感染にともなう発病率および死亡率の低減が最も必要とされている地域なのである。アフリカ地域のうち結核患者に占める HIV 感染率が最も高いのがアフリカ南部および東部の諸国であり、この地域では結核患者の 50%以上が HIV に感染していると推定されている（図 3.1）。

2009 年には HIV 陽性者のうち 40 万人が結核で死亡したと推定されており、これは HIV 陽性者の 4 人に 1 人が毎年死亡していることになる。

2004 年、WHO は HIV 陽性の結核患者を確実に特定し、適切に治療して、HIV 陽性者における結核を予防するために必要不可欠な一連の結核/HIV 対策活動について定義した。これらの活動には以下のものが含まれる：結核および HIV 対策プログラムの共同のメカニズム構築、ヘルスケアおよび集団生活施設における感染防止、結核患者に対する HIV 検査、HIV 感染が認められた結核患者の病状悪化および死亡率を低減するための CPT および ART、ならびに HIV 陽性者における結核の発見と、これらの患者のうち活動性結核でない患者に対するイソニアジド予防療法（IPT）など。ART 提供に関する最新の WHO ガイドラインによると、HIV 陽性結核患者はすべて ART を受けることが適切とされている。

現在、結核患者に対する HIV 検査や HIV 陽性の結核患者に対する CPT の提供は、基本的には NTP の責任とされる。国家 HIV プログラムは、HIV 陽性者における集中的な結核患者の発見、ならびに活動性結核を有さない者に対する IPT の提供に対して責任を負う。HIV 陽性結核患者に対する ART の提供は、しばしば国家の HIV プログラムの責任とされている。将来的には、これらのサービスはすべて、ケアに関する統合パッケージの一部として、可能な限り同時期に同地域で提供されるべきである。

図 3.1 新規の結核症例における推定 HIV 感染率、2008 年

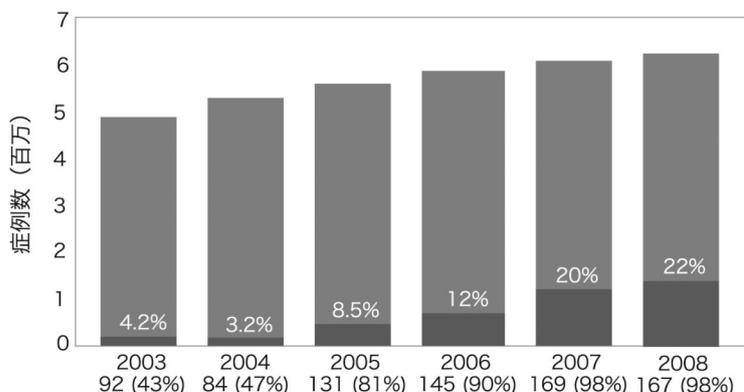


ストップ結核世界計画 2006 年-2015 年は、2010 年までに治療に関わるユニバーサルアクセスを実現するというゴールに則り、結核/HIV 対策に関わる施行基準を設定した。主要な目標は以下の通りである。2010 年までに結核患者の 85%に対して HIV 検査を実施すること、そしてこの検査レベルを 2015 年まで継続すること、2010 年までに HIV 陽性結核患者の 95%に CPT を提供すること、ならびに 2010 年までに HIV 陽性結核患者約 30 万人を ART に登録すること。HIV 陽性者に対する結核検査ならびに活動性結核のない HIV 陽性者に対する IPT の提供という、意欲的な目標も設定した。これは結核患者に対する定常的な HIV ケア・サービスにおいて 100%近い患者を検査し、また世界の HIV 陽性者の約 10%を IPT に登録するというものである。

2003 年に開始した結核/HIV 対策活動の拡大の進捗状況をモニタリングすると、これまでに大幅な進捗がみられている。2008 年には 140 万人の結核患者について HIV に感染しているか否かが判明した。これは報告された症例の 22%に相当し、2003 年から 4%増加している (図 3.2)。アフリカ地域では、2008 年に結核患者の 45%について HIV 感染の有無が判明した。この年、50 カ国で結核患者の 75%以上に HIV 感染の有無が判明し、ここにはアフリカ諸国 11 カ国も含まれ、世界計画の目標が達成されうることを示していた。HIV 陽性であることが判明した結核患者のうち、70%を若干超えるほぼ 25 万人が CPT に登録され、約 1/3、すなわち 10 万人が ART に登録された(図 3.3、図 3.4、図 3.5 参照)。

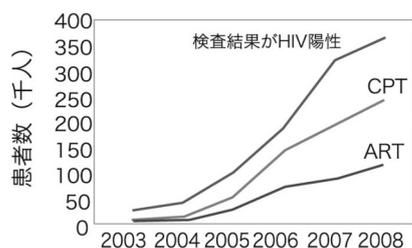
図 3.2 すべての国における結核患者に対する HIV 検査、2003～2008 年

新規および再登録結核症例数は茶色で示され、結核治療登録の際に HIV 検査結果も記録された症例数は赤色で示されている。HIV 検査結果が判明している結核患者の割合は赤色部分の上に数値が示されている。



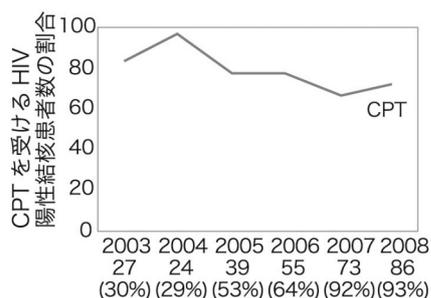
各年の下に示されている数はHIV検査に関する報告を行っている国数と、パーセントはそれらの国々の推定HIV陽性結核患者数の（世界全体の推定HIV陽性結核患者数に占める）割合を示す。

図 3.3 HIV 陽性結核患者に対する CPT および ART、2003～2008 年



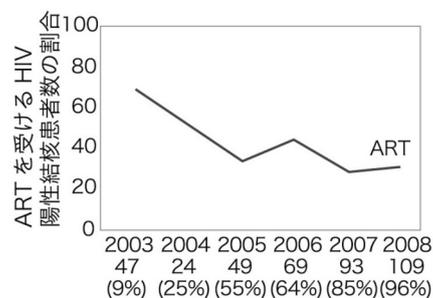
各年の下に示されている数はHIV検査に関する報告を行っている国数と、パーセントはそれらの国々の推定HIV陽性結核患者数の（世界全体の推定HIV陽性結核患者数に占める）割合を示す。

図 3.4 HIV 陽性結核患者に対する CPT、2003～2008 年



各年の下に示されている数はHIV検査に関する報告を行っている国数と、パーセントはそれらの国々の推定HIV陽性結核患者数の（世界全体の推定HIV陽性結核患者数に占める）割合を示す。

図 3.5 HIV 陽性結核患者に対する ART、2003～2008 年



各年の下に示されている数はHIV検査に関する報告を行っている国数と、パーセントはそれらの国々の推定HIV陽性結核患者数の（世界全体の推定HIV陽性結核患者数に占める）割合を示す。

HIV 陽性者における結核の検査、及び活動性結核を有さない HIV 陽性者への IPT の提供は、2007 年から 2008 年の間に 2 倍以上となった。結核の検査を受けた HIV 陽性者の数は 60 万人から 140 万人に増加し、IPT の提供を受けた人数は 2007 年の 3 万人未満から 2008 年には約 5 万人に達した。このような改善にもかかわらず、進捗状況は必要なレベルに達していない。検査を受けた患者数は ART を受けた患者数の約 1/3 相当であり、ART の必要性が推定されている患者数の約 10%にとどまっている。IPT を開始している HIV 陽性者の数は、世界の HIV 陽性者の 1%に満たない。

過去数年間の達成結果をもとに、ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年の結核/HIV 部門は、介入をさらに拡張および改善して、より多くの HIV 陽性者や、より多くの結核の診断をより早期に受け、また同時に予防が可能な HIV 陽性者に届ける方法の検討を開始した。

2011 年-2015 年の計画のゴール、オブジェクティブ、ターゲット及び活動の概要

2015 年に向けた計画のゴールは、HIV 陽性者における結核による死亡を 2004 年の水準の 50%まで低減することである。そしてこれにより、2015 年までに結核による死亡を 1990 年の水準に対して半減させるというストップ結核パートナーシップの目標の達成も促進される。HIV 陽性者における結核死亡率低減の目標は 2004 年を基準にしているが、これはこの年に HIV に関連した結核の罹患率および死亡率がピークを迎えたことによる。

このゴールを達成するため、結核/HIV 計画は 8 つの主要なオブジェクティブ及びこれともなうターゲットと活動を有している。内容は以下の通りである。

オブジェクティブ 1：結核患者への HIV 検査のアクセスの拡大。2015 年までの目標は、100%の結核患者が HIV 検査を受けることである。すなわち、2011 年～2015 年の間に約 30 万人の結核患者が検査を受ける必要があると推定されている。各国は活動性結核患者および結核が疑われる者の HIV 検査に関する国の方針を定め(これが存在しない場合)、HIV 検査に関する研修およびカウンセリングを確実に提供する必要がある。

オブジェクティブ 2：国際ガイドラインにしたがった HIV 陽性結核患者に対する CPT のアクセスの拡大。2015 年までにすべての HIV 陽性結核患者が CPT 治療を受ける必要があり、これは同年で約 90 万人に相当する。

オブジェクティブ 3：国際ガイドラインにしたがった HIV 陽性結核患者に対する ART のアクセスの拡大。ART の提供を拡張し、2015 年にはすべての HIV 陽性結核患者(2009 年でほぼ 100 万人と推定)を ART に登録する必要がある。ART は HIV 陽性者における結核の

発病率を個人レベルで最高 90%まで、人口レベルで 60%まで低減させることができる。国の政策を改正し、すべての HIV 陽性結核患者への ART 提供を適切とし、最も危険な状態にある人々に結核および HIV サービスへのアクセスを確実に促進する必要がある。

オブジェクティブ 4 : 国際ガイドラインにしたがった HIV 陽性者における結核検査の拡大。症状に基づく臨床アルゴリズムを用い、2015 年までに HIV 治療を受けている患者の 100% が結核の検査を受けるようにすること。

オブジェクティブ 5 : 国際ガイドラインにしたがった、HIV 陽性で活動性結核を有さない患者に対する IPT のアクセスの拡大。結核の検査を受け、活動性結核を有さない患者はすべて、IPT に適格である。2015 年までに、HIV ケアを受け活動性結核を有さないすべての患者に対して IPT を実施すること。

オブジェクティブ 6 : HIV 陽性者にサービスを提供するヘルスケア施設における結核感染予防対策の実施の拡大。HIV 陽性者は、結核発症のリスクがより高い。HIV 陽性者が治療を受けているヘルスケア施設では、結核予防対策がきわめて優先される。HIV 陽性者にサービスを提供するヘルスケア施設における結核感染予防対策のスケールおよび効果は、母集団における結核発症率に対する医療従事者 10 万人あたりの新規症例の比から評価できる。比は 1 前後でなければならない。ヘルスケア施設における結核拡大を防止する対策には、医療従事者に対する年 1 回の結核調査および感染予防計画の実施を含まなければならない。

オブジェクティブ 7 : 結核/HIV 患者モニタリング・システムと HIV 陽性者の結核による死亡の記録の相互リンク実施の拡大。相互リンクしたモニタリング・システムの開発は、進捗の測定と戦略的計画にとって重要である。特定の目標は、世界レベルで結核/HIV の優先順位が高いと確認された全 63 ヶ国による、2015 年までの HIV 陽性者の結核による死亡の報告である。

オブジェクティブ 8 : HIV に関連する結核の被害低減のための世界的取り組みの調整。結核/HIV 作業部会は、結核/HIV の流行に対する世界的な対応の調整機能の提供を継続する。これにより、最良の治療法と現場での経験の共有が促進され、2015 年の目標達成のためのエビデンスに基づく戦略の確立の助力となる。また、結核/HIV 対策活動の補助および促進を通じた結核/HIV の可視性の拡大にも有効である。

2015 年の目標達成のための主要な介入に必要とされる拡大を図 3.6 および図 3.7 に示す。

すべての HIV 陽性者に対する結核の予防、治療およびケア・サービスの提供を補助する HIV 対策関係者および影響を受けるコミュニティの動員、ならびに結核診断に関する検査施設および放射線学的能力の強化は、すべての目的の達成のために重要である。技術支援も対策拡大のサポートに必要と考えられ、TBTEAM を通じて他のパートナーおよび実現可能な機構と調和する必要がある。

さらなる詳細を対応する戦略フレームワークに示す。

図 3.6 結核/HIV 対策に必要な拡大

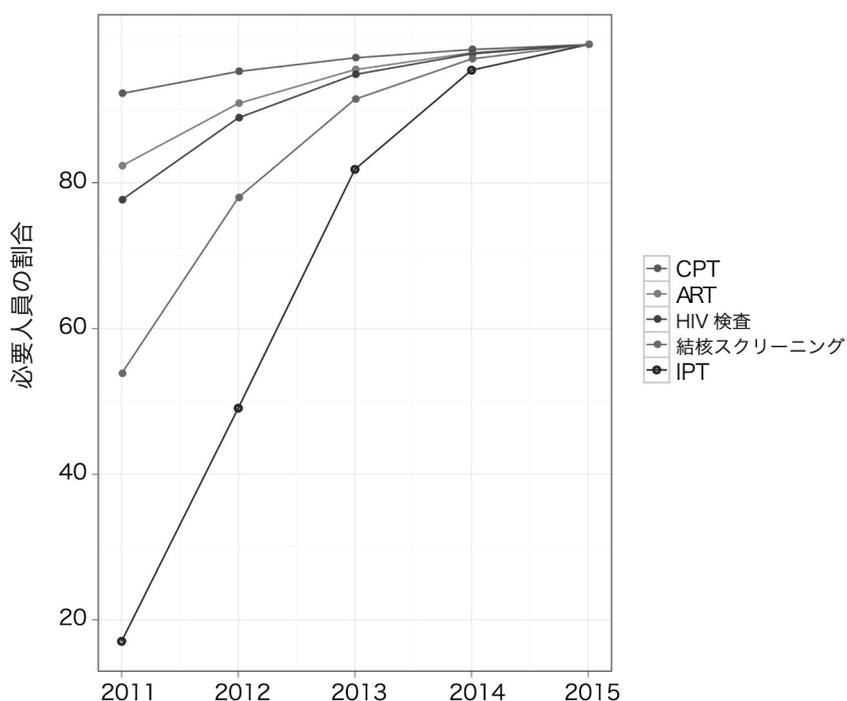
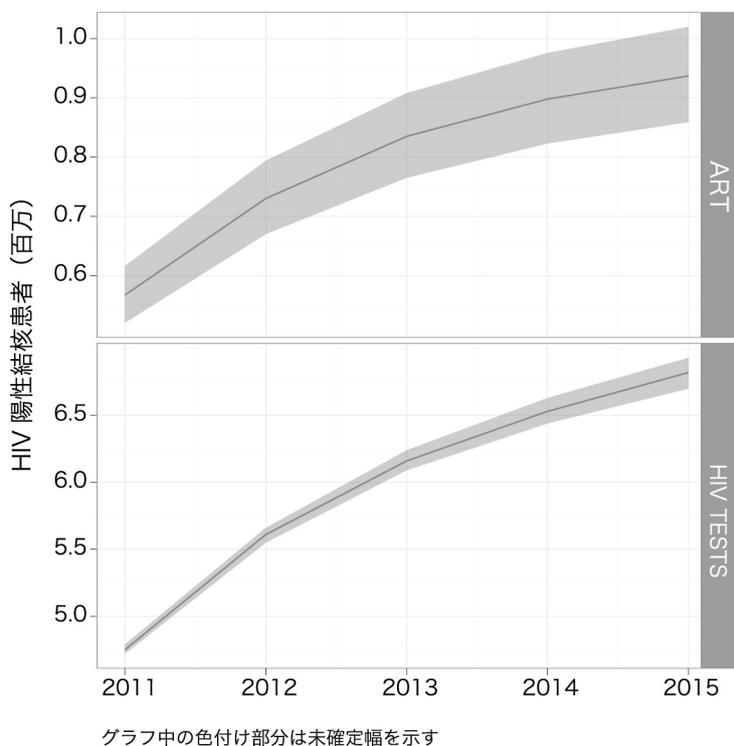


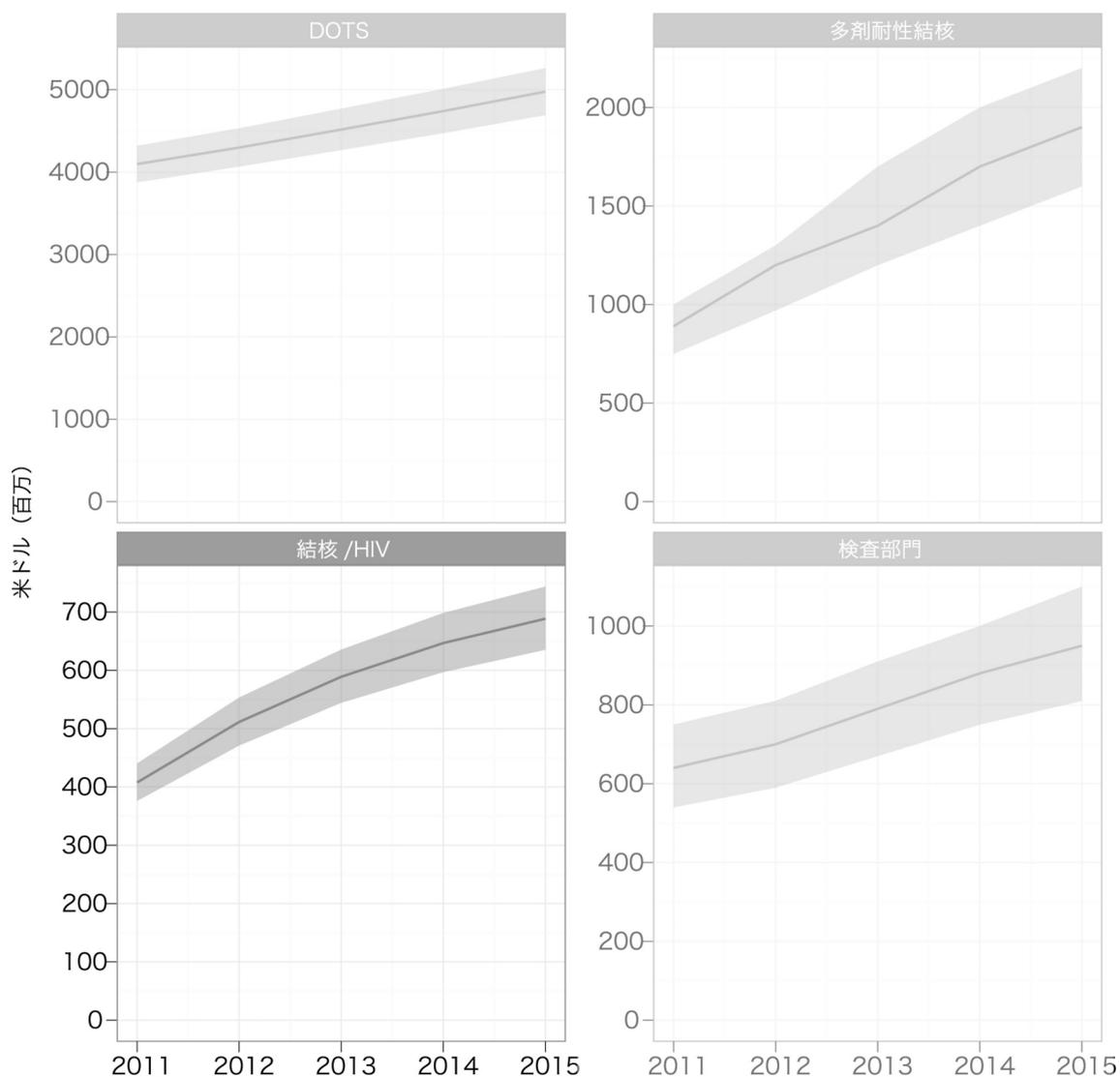
図 3.7 HIV 検査を受け、ART に登録された患者数、2011～2015 年



資金需要

結核/HIV 対策に必要とされる総資金は、2011 年から 2015 年の 5 年間で 28 億ドルと推定されている。年間必要額は、2011 年の 4 億ドルから 2015 年にはほぼ 7 億ドルに達する (図 3.8)。資金の大部分が、ART の提供に必要とされ (計画の全年度で 85%以上)、これには薬剤、栄養サポート、サービス提供 (スタッフ時間ならびに基盤のための対策資金および運営対策資金を含む)、医療従事者の研修およびその他の対策資金が含まれる。ART の対策資金は 6 ヶ月間の ART のみに基づくものであり (結核治療と重複する治療期間)、HIV 陽性者の一生の間の ART 対策資金ではないことに注目する必要がある。HIV 検査、CPT、HIV 陽性者の結核検査および IPT を含むその他の介入にともなう対策資金は、比較的低い。

図 3.8 計画のその他の実施部門に関連する結核/HIV に対する資金需要



グラフ中の色付け部分は未確定幅を示す

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

結核/HIV：戦略的フレームワーク 2011 年-2015 年

ビジョン：HIV と共に生きる人々の結核による死亡を根絶する

ゴールとオブジェクト	主要な活動	指標	ベースライン (2008/2009)	2015 年の目標
ゴール:HIV にもなる結核の世界的被害の低減		2004年の基準値との比較による 2015年までの HIV 陽性者における結核による死亡の低減率	約 10%	50%
オブジェクト1:結核患者における HIV 検査へのアクセスの拡大	結核患者および該当する場合には結核が疑われる者に対する HIV 検査に関する国の政策の改正、HIV 検査およびカウンセリングに関するカウンセラーおよび医療従事者の研修、物資の調達および分配、迅速な HIV 検査の実施	HIV 状態が既知となっている結核患者の割合	22%	100%
オブジェクト2:国際ガイドラインにしたがった HIV 陽性結核患者における CPT へのアクセスの拡大	結核/HIV 対策活動および HIV にもなる結核の処置に関する医療従事者の研修、CPT の提供	結核治療中に CPT を開始（または過去に開始して継続）した、HIV 陽性と診断された結核患者の割合	71%	100%
オブジェクト3:国際ガイドラインにしたがった HIV 陽性結核患者における ART へのアクセスの拡大	国の政策を改正してすべての HIV 陽性結核患者を ART に適格とする、結核/HIV 対策活動および HIV にもなる結核の処置に関する医療従事者の研修、最も高リスクの人々における結核および HIV サービスに対するアクセス促進のためのスティグマおよび差別に対する対応、ART のモニタリングに必要な検査施設の能力の強化、ART の提供	ART を開始（または過去に開始して継続）した、HIV 陽性と診断された結核患者の割合	32%	100%
オブジェクト4:国際ガイドラインにしたがった HIV 陽性者における結核検査の拡大	ICF に関する国の政策の改正、すべての HIV 陽性者に対して結核の予防、治療およびケア・サービスを提供するための HIV 事業出資者の動員、結核/HIV 対策活動および HIV にもなる結核の処置に関する HIV サービスを提供する医療従事者（コミュニティの医療従事者を含む）の研修、結核の診断に必要な検査施設の能力の強化（培養、DST、病理組織学）、結核診断に関する放射線学的能力（胸部 X 線、超音波）の強化	HIV ケア・サービスのための通院時に結核の検査を受けた、HIV および PMTCT ケアに登録したすべての HIV 陽性者の割合	約 25%	100%
オブジェクト5:国際ガイドラインにしたがった HIV 陽性で活動性結核を有さない患者に対する IPT のアクセスの拡大	IPT に関する国の政策の改正、すべての HIV 陽性者に対して結核の予防、治療およびケア・サービスを提供するための HIV 事業出資者の動員、結核/HIV 対策活動および HIV にもなる結核の処置に関する HIV サービスを提供する医療従事者（コミュニティの医療従事者を含む）の研修、イソニアジドおよびピリドキシリン剤の提供	IPT に適格とされた HIV 陽性者のうち、IPT を開始する治療に登録された患者の割合 (注：HIV 陽性者の約 50% が IPT 対象と推定されている)	0.2%	100%
オブジェクト6:HIV 陽性者にサービスを提供するヘルスクエア施設における結核感染予防対策の実施の拡大	医療従事者（コミュニティの医療従事者を含む）に対する年 1 回の結核調査の実施、施設レベルの運営活動に対する感染予防計画、運営管理、環境対策および人員に対する予防対策の策定ならびにこれらの対策の実施、HIV 陽性者における結核感染予防に関するケアを提供する医療従事者の研修	母集団における結核感染率に対する医療従事者の結核感染率の比 HIV 陽性者に対するサービスを提供する保健施設における感染予防計画を有する結核/HIV の HBC 数	n/a n/a	約 1 63
オブジェクト7:結核/HIV 患者モニタリング・システムと HIV 陽性者の結核による死亡の記録の相互リンク実施の拡大	HIV/TB 対策に関わる共同活動ならびにモニタリングおよび評価に関する医療従事者の研修、相互リンクした患者モニタリングの記録および報告用フォーマットの提供、HIV/TB 共同活動（監督を含む）のモニタリングおよび評価の能力の強化	HIV 陽性者のうちで結核による死亡が報告されている結核/HIV の HBC 数	n/a	63
オブジェクト8:HIV に関連する結核の被害低減のための世界的取り組みの調整	結核/HIV 作業部会のミーティングの開催、ICF、IPT および感染予防に特に注意を払った結核/HIV に関する世界的政策ガイダンスの普及	結核/HIV 作業部会のミーティングに参加する国際パートナー数 ICF および IPT に関する国の政策を国際ガイドラインにしたがって改正した国の数	10 2	10 63

4. 検査部門の強化

はじめに：定義、ターゲットと今日までの進捗状況

AFB の有無に関する喀痰の顕微鏡検査による検査施設での結核の診断は、依然として結核の罹患が疑われる人々に対する診断プロセスの基本である。したがって、品質が保証された AFB 鏡検による信頼性の高い結核診断が可能な検査施設の確保は、有効な結核の予防のために重要である。このことは多くの国における基本的な検査部門サービスの強化を必要とし、それが結核予防に貢献するだけでなく、保健システム全体の強化をすすめる要因ともなる。

結核診断における AFB 鏡検の使用は、DOTS 戦略の最初のポイントであり(本計画の DOTS 部分参照)、これは痰塗抹による肺結核の陽性症例(すなわち最も感染力の高い症例でありコミュニティ内における結核感染の可能性も最も高い)の検出および治療に重点をおいている。

しかしストップ結核戦略(概要も参照のこと)で十分認識されているように、AFB 鏡検のみでは全結核患者を診断するには不十分である。AFB 鏡検では塗抹陰性形態の結核を有する患者を識別できず、薬剤耐性結核の検出にも用いることができない。塗抹陰性肺結核は、特に HIV 陽性者で一般的にみられる。このような症例を診断するには、検査施設で痰を培養する必要があり、その後結核の診断または除外が可能となる。過去には、培養は固体の培地上で行われ、結果を得られるまで 4~6 週間を要した。近年では診断の遅れを大きく減少させることが可能なことから、液体培地および分子解析が推奨されている。薬剤耐性結核の診断は、臨床標本における結核菌の検出ならびに耐性の確認または除外のために薬剤感受性試験(DST)の実施からなっている。近年では、薬剤耐性に関する迅速な検査が使用可能になっている。しかし、世界的な検査部門のキャパシティが足りないため、多剤耐性結核を有する結核患者の約 12%、また超多剤耐性結核を有する患者ではより低い割合の者が診断を得るに留まっている。リソースに限界がある既存の培養および DST 検査施設の大部分が、検査部門のバイオセーフティまたは技術的熟練度に関する最低限の規準に適合していない。

結核の予防に関する 2015 年の目標達成には、検査部門の強化に世界および国レベルでの高く緊急性を持ったプライオリティを与えた改革が必要とされており、新しい診断検査およびバイオセーフティに関する最新の WHO 検査部門ガイダンスおよび政策を、検査部門サービスの拡張およびグレードアップのための具体的な計画の開発、資金調達および実施に転換することが求められている。正確な結核の診断を必要とする人々がそれを利用できるようにするための活発なキャンペーンには、検査部門の規範および基準の設定、新しい

診断法の実施、要求に適い十分に調整された技術支援 (TBTEAM およびその他のパートナーによって調和がとられたもの)、リソースの動員および治験の促進などに関する新しいアプローチが必要とされる。

検査部門の品質とサービスを世界的に拡大する必要に対する認識のもと、ストップ結核パートナーシップ理事会は、2008 年 10 月に新規の作業部会として世界検査部門イニシアティブ(GLI)を設立した。GLI は、適切な検査技術に関する政策ガイダンスと最良の実施手順を提供し、検査施設の建設、拡大およびグレードアップに関する各国への援助を目的とした世界的イニシアチブをとる。

2011 年-2015 年の計画のゴール、オブジェクティブ、ターゲット及び活動の概要

検査施設強化計画は、世界計画のその他の部門ときわめて明確に関連するものと定義づけられている。全体的なゴールは、特に結核の被害が大きい国において、結核診断のための検査部門のサービスの利用可能性と品質を十分に改善し、結核治療をモニタリングすることである。

最初の 3 つのオブジェクティブは喀痰および塗抹培養検査において陽性となる結核の診断に直接関連し、ここには HIV 陽性者における塗抹陰性結核の診断に対する特に重点的な注意 (本計画の DOTS および結核/HIV 部分も参照のこと)、ならびに多剤耐性結核および超多剤耐性結核の迅速な診断 (本計画の薬剤耐性結核の部分を参照のこと) が含まれる。指標と目標は、該当するすべての本計画の関連部分 (例えば、薬剤耐性結核に関する計画に記載されている薬剤耐性の検査に関するオブジェクティブ、ならびにこの部分における検査部門の強化) の指標およびオブジェクティブと調和をはかっている。第 4 および第 5 のオブジェクティブは、GLI による検査部門強化の取り組みに関する精度管理および世界的な調整に関する分野横断的な問題を扱っている。

計画のゴールならびにこれにともなうオブジェクティブおよび活動は以下の通りである。

オブジェクティブ 1 : 有効な外部精度評価 (EQA) を経た、精度が保証された AFB 鏡検に対するアクセスの増加。2015 年末までに、世界計画に参加が期待される 149 ヶ国すべてが、AFB 鏡検実施可能な有効な EQA を経た検査部門を少なくとも人口 10 万人あたり 1 施設保有すること。精度保証評価を受けた AFB 検査施設の 90%以上が国際基準に適合すること。現在新規のテクノロジーが使用可能となっているという認識にしたがい、AFB 検査施設の 20%が従来の明視野観察法を発光ダイオード (LED) 照明による鏡検に置きかえること。このような LED 鏡検によって、検査部門のスタッフがより容易に結核菌を可

視化できるようになることで診断の正確性を向上させること（また、結核の塗抹陽性症例の検出も増加させること）が可能となる。

オブジェクティブ 2：特に HIV 陽性者における、AFB 塗抹陰性結核症例の結核診断の改善。最も重要な目標は、培養および/または分子に基づいた検査の使用による塗抹陰性症例の診断の改善である。2015 年までに 22 の高被害国および 27 の多剤耐性結核高被害国のリストの一方または双方に挙げられている国のうち 36 ヲ国が、人口 500 万人あたり少なくとも 1 つの培養検査施設を保有すること。

オブジェクティブ 3：多剤性及び超多剤耐性結核のリスクが高いと考えられる結核患者における薬剤耐性結核の迅速な診断へのアクセスの増加。2015 年までに、過去に結核治療を受けたすべての患者が多剤耐性結核の検査を受けること。さらに、新規の結核症例（すなわち過去に結核が認められなかった例）もすべて、高リスク（例えば多剤耐性結核の既知の症例と接触がある、または多剤耐性結核の有病率が高いことが既知となっている環境下で診断を受けた）と考えられる限り多剤耐性結核の検査を受けること。迅速な検査が利用可能という認識の下、2015 年までに新規結核患者に対する薬剤耐性検査の 50%以上、および過去に治療を受けた患者の検査の 90%以上が迅速な検査法を用いて行われること。多剤耐性結核と確認された症例のうち、少なくとも 90%がフルオロキノロンおよび二次抗結核薬に関する DST 検査の結果を得ていること。

オブジェクティブ 4：検査部門の精度管理システムの確立。2015 年までに、国家標準検査施設（NRLs）の半数以上が国際基準に適合する精度管理システムを実用化、少なくとも 95%が適切な生物学的安全性対策を実施し、可能な限り半数が承認された品質管理システムが運用されていること。

オブジェクティブ 5：GLI を通じてすべての形態の結核を診断するための検査部門の能力強化に向けた世界的な取り組みの調整。計画の本体部分に必要とされる拡大率を図 4.1 に示す。

検査部門の能力を適切なものとするため、複数の必要不可欠な要素を包括的戦略および国家検査部門強化計画に同時に明示する必要がある。この作業の基礎となるのが、以下の領域における国レベルの結核予防プログラムと公衆衛生検査部門システムの協調である。

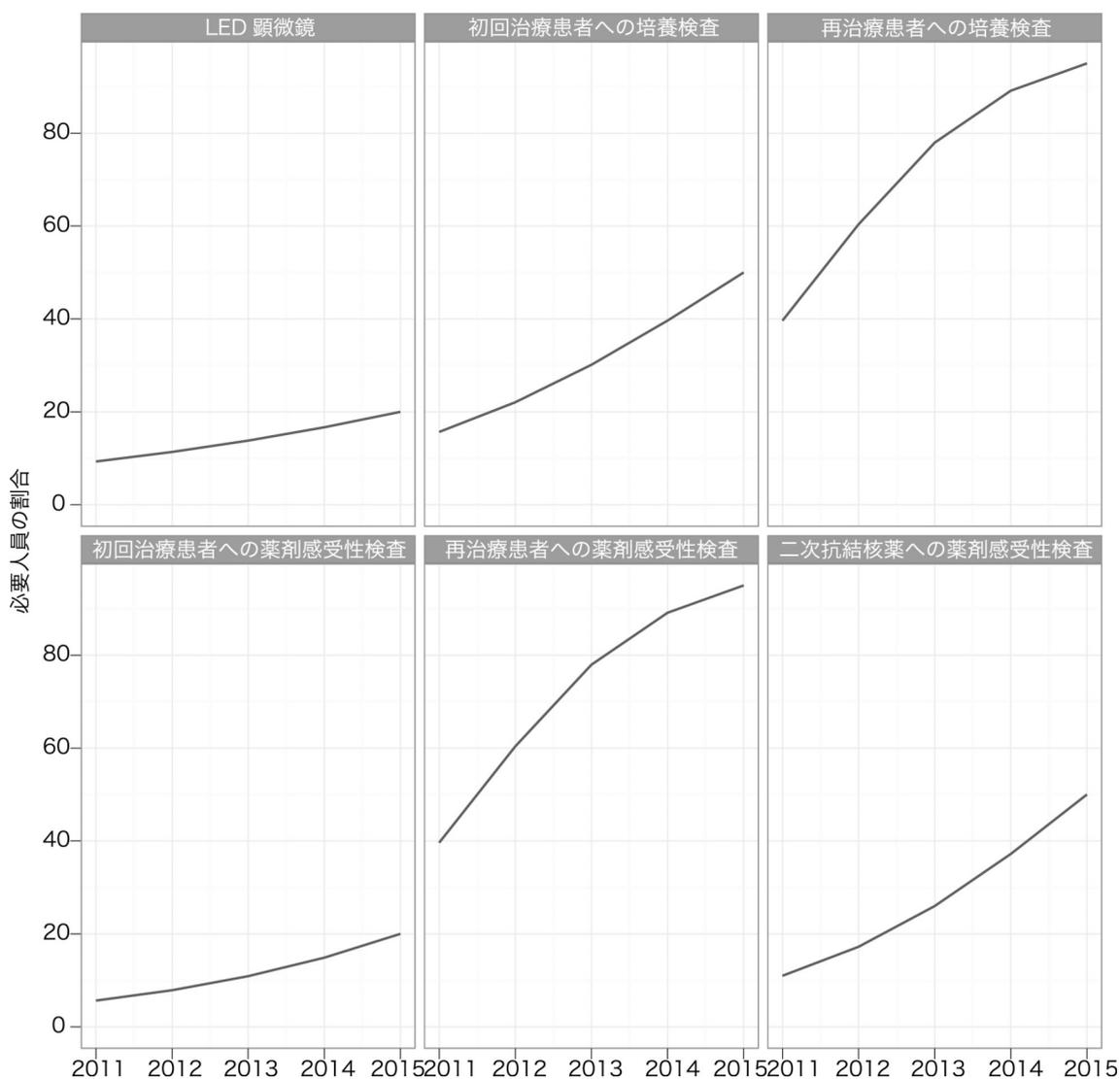
- ・ インフラ、生物学的安全性および実用性
- ・ 人的リソースの開発（研修および人材の保有を含む）
- ・ 標本の照会、サプライチェーン管理およびロジスティックス

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

- ・ 機器およびメンテナンス
- ・ 技術的手順（個別毎疾病）
- ・ 品質保証
- ・ データ管理

さらなる詳細は、対応する戦略フレームワークを参照のこと。

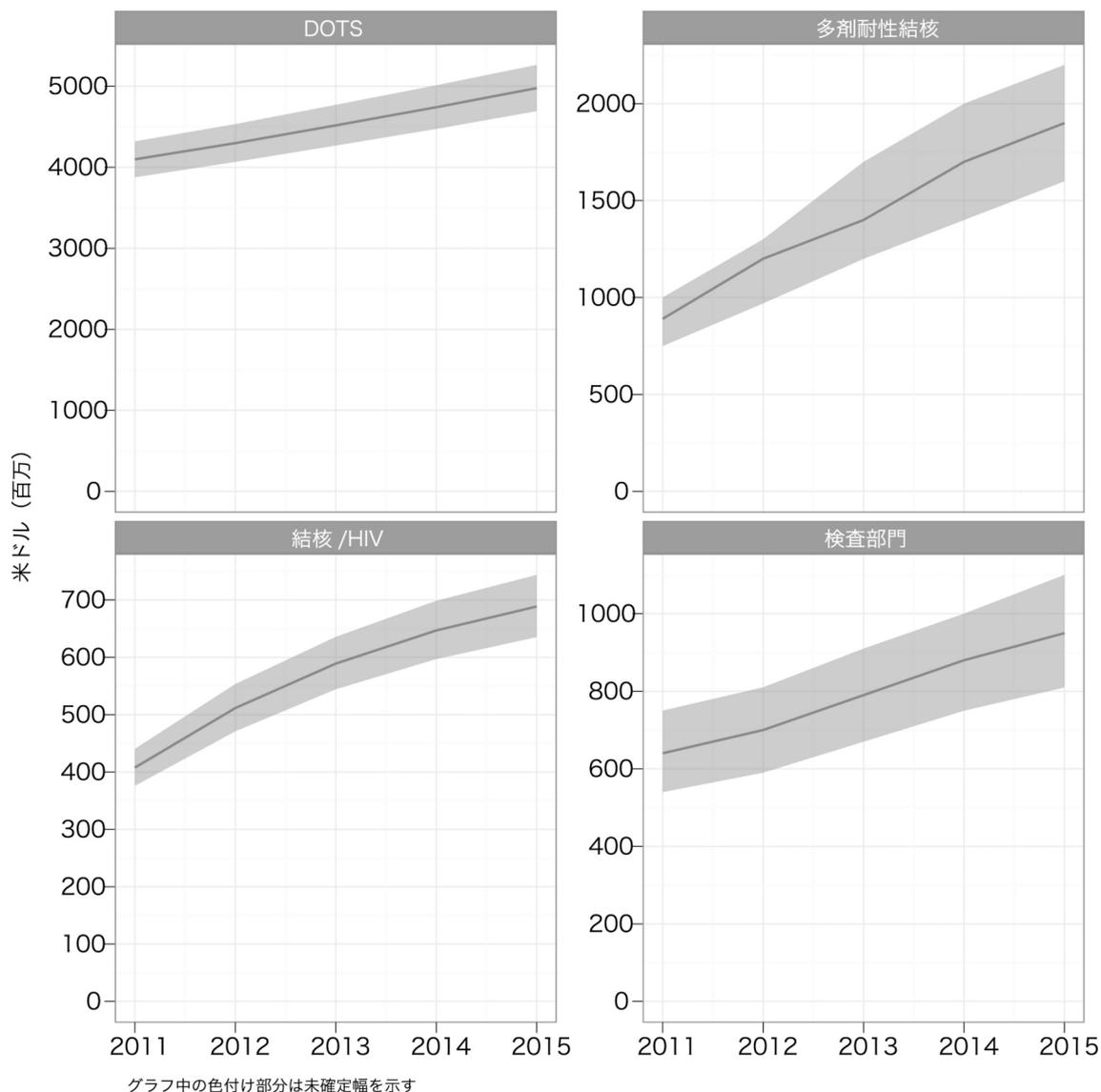
図 4.1 検査部門サービスに必要な拡大



資金需要

上記に定義した目標に適合するには、2015 年には推定で 9 億件の喀痰塗抹標本による検査、1300 万件の培養検査および 700 万件の薬剤耐性検査（分子解析に基づく迅速な検査の使用を含む）が必要とされる。これを可能にするためには、少なくとも 2000 ヲ所の新規の培養および DST 検査施設の設置と 2 万人以上の新規の検査技術者の育成および配置が必要とされる。必要となる総資金は 2011 年から 2015 年の 5 年間で 40 億ドルと推定され、2011 年の 6 億ドルから 2015 年の 10 億ドルまで毎年増加する（図 4.2）。さらに、検査施設強化に必要とされる総資金のさらに 10%が技術支援のために必要となると予想されている。

図 4.2 計画のその他の“実施”部分に関連して検査施設の強化に必要とされる資金



ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

結核/HIV：検査施設の強化 2011 年-2015 年

ビジョン：迅速かつ品質保証された統合的診断が認可された検査施設のネットワークにより必要な患者すべてに提供される

ゴールとオブジェクト	主要な活動	指標	ベースライン (2008/2009)	2015 年の目標
ゴール：特に結核の被害が大きい国において、結核診断のための検査施設のサービスの利用可能性と品質を十分に改善し、結核治療をモニタリングすること		診断し登録された結核症例数	570 万例	690 万例
		診断された多剤耐性結核症例数	3 万例	27 万例
オブジェクト 1：有効な EQA を得た、品質が保証された AFB 鏡検に対するアクセスの増加	既存の検査施設のネットワークの管理および運営、既存の検査施設とより多くの検査施設とのネットワークの強化（必要があれば）、外部品質保証および LED 鏡検の導入	人口 10 万人あたりの AFB 鏡検検査施設が 1 施設以上の国の数	≥ 75	149
		品質が保証された AFB 鏡検検査施設の割合	n/a	≥ 90%
		LED 鏡検を使用する AFB 鏡検検査施設の割合	< 1%	20%
オブジェクト 2：特に HIV 陽性者における、AFB 塗抹陰性結核症例の結核診断の改善	塗抹陰性結核診断に関する検査施設の能力の拡大、新規の分子に基づくテクノロジーの導入、検査実施	HBC22 カ国および多剤耐性結核高負担国 27 カ国中の 500 万人あたりの培養検査施設数 1 施設以上の国の数	18~21	36
		AFB 塗抹陰性の新たに登録された結核症例のうち培養および/または分子検査法を用いて検査された割合	< 1%	≥ 50%
		AFB 塗抹陰性の過去に治療された結核症例のうち培養および/または分子検査法を用いて検査された割合	< 1%	≥ 90%
オブジェクト 3：M/超多剤耐性結核のリスクが高いと考えられる結核患者における薬剤耐性結核の迅速な診断へのアクセスの増加	第一次および二次抗結核薬耐性に関する検査の検査施設の能力の拡張、多剤耐性結核のリスクが高いと考えられるすべての新規症例および過去に治療した結核症例に関する第一次および二次抗結核薬に対する耐性の迅速な検査の段階的導入	薬剤耐性について検査した新規の結核症例の割合	< 1%	20%
		過去に治療した結核症例のうち薬剤耐性検査を行った割合	< 5%	100%
		新規症例のうち迅速検査により薬剤耐性検査を行った割合	< 5%	≥ 50%
		迅速な検査を用いて過去に治療した症例に対して行った薬剤耐性検査の割合	5%	≥ 90%
		フルオロキノロンおよび二次抗結核薬抗結核注射薬の DST の結果によって確認された多剤耐性結核症例の割合	15%	≥ 90%
オブジェクト 4：検査施設品質管理システムの確立	検査施設認可スキームの導入、生物学的安全性ガイドランスの普及、品質保証および品質管理活動の強化	国際基準にしたがって品質管理システムを実施する NRLs の割合	< 5%	≥ 50%
		適切な生物学的安全性対策を設けている NRLs の割合	< 5%	≥ 95%
		承認された精度管理システムを設けている NRLs の割合	< 5%	≥ 50%
		GLI の検査施設強化の取り組みに前向きに参加しているパートナーの数	30	100
オブジェクト 5：GLI を通じてすべての形態の結核を診断するための検査施設の能力強化に向けた世界的な取り組みの調整	GLI 作業部会のミーティング、政策ガイドランスの開発および世界的イニシアチブ実施の監視、補助およびリソースの動員、世界レベルのワークショップ、結核 SRNL ネットワークの拡大	年間に開催される GLI コア・グループのミーティングの数	12	12
		機能している SNRLs の総数	29	≥ 50

パート 2

研究開発

結核対策に関わる研究の大きな前進

「新たな技術（ツール）を組み合わせることで、結核負担全般に対して劇的な効果をもたらすことができる、という十分な証拠がある。」

結核を根絶させる、すなわち結核罹患率を 100 万人あたり 1 例に減少させることはただの願望ではない。結核根絶を 2050 年までに実現させることは可能である。しかしそのためには、結核に関わる診断、治療、および予防の方法に大きな変化をもたらす必要がある。結核根絶を達成するには、結核に関わる研究をまったく新しい方法で強化すること、さらに結核研究にまったく新しい発想を取り込むことが必要であるといえる。基礎的研究（基本的な理解を強化するための研究）からオペレーショナルリサーチ（最適な形での実現を目指す研究）への連続という視点で結核根絶を考える必要がある。

HIV と共に生きる人々を含むあらゆる年齢の人々におけるあらゆる形態の結核を最適な形で予防し、診断し、治療するために、新技術が求められている。そのような新しい方法は、より迅速に成果がもたらされ、貧しい人々も利用可能な形で、結核による負担の抑制を累積的にもたらし、かつ結核対策をより簡単に実現するために使用されなくてはならない。これらの進展に必要なのは、基本的な結核対策に関わる科学的知識への理解を大きく向上させることである。それが新しい診断法、薬品、およびワクチンの発見に、そして開発に繋がるのである。

新しい技術について評価し、またその効果を国家結核対策プログラムにて実証するための治験基盤は不可欠である。公衆衛生の保護および新技術の利用促進を実現する創造的な知的所有権メカニズムも同様に重要である。さらに、新技術の採用と普及を促進する新たな医療制度の立案が必要となる。

近年の飛躍的な進歩により、結核対策に関わる新技術が今後 5 年以内に市場に導入されるであろう。診断の領域では、最近導入されたラインプローブアッセイにより、週単位ではなく数日で多剤耐性結核を検出できるようになる。4 件の新たな、または改良された結核診断技術およびアプローチが先ごろ WHO により認められ、現在導入が進められている。喀痰培養検査および薬剤感受性検査の反応時間をさらに短縮する新しい診断法がまもなく利用可能となる。また新しい抗結核薬の開発が進められ、38 の化合物が前臨床開発や臨床開発の段階にあり、その中の 9 種類の結核候補薬は後期臨床試験の段階にある。これにより薬剤感受性結核の治療期間が 3~4 ヶ月に短縮されることが期待できる。新しい化学成分と既存薬、適応変更薬との配合で生じる新たな化合物により、薬剤耐性結核の治療期間も短縮されるであろう。現在、9 種類の結核ワクチン候補が治験段階にあり、2020 年までに新世代の結核ワクチンが利用可能になると予想されている。

2015 年以降には、新たな技術を組み合わせることで、結核がもたらす負担全般に対して劇的な効果もたらされるであろう、という十分な証拠がある。

WHO による東南アジア地域での最近の研究は、結核に感染していない新生児への結核ワクチン、薬剤感受性結核菌株ならびに薬剤耐性菌株に対して有効な 2 ヶ月の治療方法、および DNA の増幅をベースとした新しい診断検査を組み合わせることで、結核の潜在的発生率が 71%減少することを示唆している。しかし、結核を根絶するには、このような組合せと新たな普及戦略（大規模な予防接種キャンペーンなど）および潜在性結核感染に有効な新たな治療方法を連動させる必要がある。

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年には、2015 年までの研究目標を達成するための詳細なロードマップが含まれている。2006 年に発表された原案とは異なり、この計画には新たな診断法、治療薬、およびワクチンという重要課題に関する詳細に加えて、基礎的研究およびオペレーショナルリサーチに関する詳細が含まれている。内容が充実したこのロードマップは、ストップ結核パートナーシップが謳う、より発展的で野心的な研究課題を反映している。

結核研究のための資金増加と取組拡大が急務であったため、ストップ結核パートナーシップは「研究運動 (Research Movement)」を 2006 年に開始した。この運動には、3 つの包括的目標がある。結核研究のためのリソース増加に率先して取り組むこと、結核研究者および結核研究に資金を提供する人々のための討論会を開催し、優先取組課題および行動を調整すること、そして、首尾一貫した包括的な世界結核研究ロードマップを推進することである。さらにこの運動は、新しい治療薬、診断法、ワクチンの開発にたずさわる研究者、結核対策の普及促進に関わるオペレーショナルリサーチを行う研究者、および基礎研究者からなる重層的コミュニティの強化を目指している。

研究運動に連動し、新診断法、新治療薬、新ワクチンの作業部会は、協力して今後も結核患者、活動家、医師、その他医療従事者、研究科学者、ドナー、政府、国家結核プログラム、製薬会社、および製造メーカーとの連携を続ける。

結核に関する研究開発に対して世界で投資される額は、ストップ結核世界計画 2006 年-2015 年の発表以降 3 年間で鈍化傾向にある。2006 と 2007 年の間に投資額は 5600 万ドル増額され、総額 4 億 7400 万ドルとなった。しかし 2007 年から 2008 年の間の増加額は 3600 万ドルに留まり、総額は 5 億 1000 万ドルとなった。

ストップ結核世界計画 2011 年 - 2015 年は、ストップ結核パートナーシップの 2015 年の研究開発目標を達成するために、98 億ドルの総投資額を必要とする。研究開発のための十分な資金が調達できれば、結核根絶へさらに前進するであろう。そうでない場合、次世代、そしておそらくその子孫の期待を裏切ることになるだろう。

1. 基礎的科学研究

はじめに

結核に対する新たな診断法、治療薬、およびワクチンの開発は、本質的に時間を要する先の見えない作業であり、可能性のあった技術を各段階でふるい落としながら進められる。効果のある製品が各段階で合格し結核の治療や抑制に用いられるチャンスを増やすため、検討の対象となる高品質の候補薬剤を多数用意しておく必要がある。

結核を診断、治療、および最終的に予防するための技術を開発するには、結核を引き起こす病原体 (結核菌)、およびヒト結核の段階や病理学に関して、しっかりした知識基盤が必要である。新技术を製品化に向けて絶えず供給し、候補となる多数の新製品や新戦略が臨床開発の段階に達し、それらが最終的に結核根絶に役割を果たすために、基礎科学に対して継続的で十分な関心を払うことが必要である。

ストップ結核世界計画 2006 年-2015 年においても、新しい診断法、治療薬、およびワクチンを開発する上で、基礎的研究に力を注ぐことが必須であると考えられていた。薬剤開発および結核による被害の大幅抑制の牽引役としての基礎科学の重要性を提唱するために、2010 年に世界会議が開かれ、科学者や関係者が参加した。この会議はストップ結核パートナーシップ研究運動が米国国立衛生研究所 (US National Institutes of Health : NIH) の 1 部門である国立アレルギー・感染症研究所 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases : NIAID)、および治療行動グループ ((Treatment Action Group : TAG) と共同

で開催した会議であり、生物医学科学と結核治療および結核対策とのさらなる融合を目的としていた。結核対策に関わる科学研究に関し、重要な問題とギャップがこの会議で明らかになった。これらの問題やギャップは、必要な技術革新を推し進める上で、また出資者や他のパートナーの関心を引く上で、重要である。

結果として生じる結核研究のゴールおよび目的をこれ以降に記載する。これらのゴールや目的の狙いは、研究領域間の協力を緊密化することで恩恵を受けるであろう多様な研究分野を明らかにすることである。その研究領域には、基礎的研究、トランスレーショナルリサーチ (Translational Research : 基礎的な研究成果を臨床の場へと効果的に応用、橋渡ししていく研究)、製品開発科学、臨床研究、および疫学が含まれる。記載する多様な研究分野は、2015 年までに大きな前進を遂げるであろうと期待されている。これらのゴールおよびオブジェクトが示しているのは、何よりもまず注目されるべき研究分野である。既に多くの側面に関して、科学的専門分野、科学的機関、そして個々の科学者による取組が行われている。さらに、重要なデータも得られており、そのデータは現在から 2015 年までの間にさらに大きな結核研究ロードマップに統合される。

オブジェクトの概要

基礎科学は、結核に対する積極的なトランスレーショナルリサーチに絶対に必要な要素である。基礎科学が新しい診断法、治療薬、およびワクチンの開発を支えるのである。2015 年までにストップ結核世界計画 2006 年-2015 年のゴールと MDGs のゴールを達成する上で、このアプローチが大変重要である。

今後 5 年間の基礎的研究に向けた 3 つの大きな目標を以下に定義し説明する。

オブジェクト 1 : 現代の生物医学的、疫学的、臨床的アプローチを用いてヒト結核に対する解析を向上させること

ヒトや動物モデルに対して多数の研究が行われてきたが、ヒト結核の段階や病理学的機構に対する我々の理解は依然として不十分である。オブジェクト 1 を達成するために、多様な科学的専門分野の研究者が協力し、結核菌の性質、ヒトの結核菌に対する反応、結核発症の機序、および他者への伝染機序への理解を深める必要がある。結核は慢性感染症であり、すべての感染者が同じように活動性結核を発症するということはない。そのため、曝露から感染に至る段階、感染から活動性結核に至る段階、および感染者と病原体がこれらのプロセスにどのように関与するのかを明らかにすることが重要である。これを明らかにすることで、ヒトにおける、そして HIV 陽性者や他の感染性疾患患者における結核の発生および感染に対する理解が深まるであろう。

結核の包括的範囲を明らかにすること、およびヒト結核が主要段階でどのように変化するのかを明らかにすることは、結核進行を理解ならびに予測し、そして処置の可能性を判断する上で大変重要である。

結核菌が結核を引き起こすということは知られているが、細菌が正確に身体のどこに存在するのか、そして細菌の位置と数が結核の発症にどのように影響するのか、についてはまだ分かっていない。

これらを解明することは、より効果的な結核薬をデザインする上で重要である。結核菌は特定の方法で栄養分を利用し、これがヒト細胞および肺病変での増殖に関与しており、結核発症の機序に影響を及ぼし、さらに結核菌が抗結核薬に、そして恐らく結核ワクチンに示す反応にも影響を及ぼしているというエビデンスが次々に発見されている。それに加えて、身体が感染を排除できるか、感染状態が続くか、あるいは活動性疾患を発症

するのか、ということに対して結核菌の遺伝子構造が与える影響も分かってきている。しかし、これに関してはさらなる研究が必要である。

ヒトの身体では、結核の特徴的な症状および病変は、この病原菌による感染に対して身体が反応することで発生する。一部の患者では肺病変が細菌を囲んで発症を防ぐのに対し、他の患者では肺病変が開いて細菌が増殖し伝染する。これらの原因を理解することがとりわけ重要である。このような肺病変の役割と特性をすべて人体で研究することができないため、検証可能な仮説を導くための動物モデルが不可欠である。

最後に、母集団のレベルで、結核の主要な疫学的特性を定めることが重要である。風土病という枠組みの中で結核の特性の多様性を評価し、最小の疫学的単位を識別することにより、研究を深めて最も関連性の高い区分（コミュニティ、地域、国）を把握する必要がある。

このように、2015年までに重要な革新を達成する上で、以下の領域でのさらなる努力を行うことが結核対策に関わる科学研究に大きなメリットをもたらす。

- ・ヒト結核で最も重大な段階、つまり潜在性感染から活動性疾患に移行する段階を明らかにする。
- ・結核の各段階で、結核菌増殖の特性とそれに対する免疫系の反応の間にある関係を明らかにする。
- ・病期および疾患の転帰と細菌数との間に関連があるのか、またどのように関連するのかを明らかにするために、患者の組織内のどこに細菌が存在するか確認するための精度の高い方法を開発する。
- ・結核病変が時間と共にどのように発達するか、そして結核病変が結核の特性にどのように影響するのか、詳細に把握する。
- ・関連するあらゆる科学的専門分野を巻き込んだ共同研究を通じ、結核の疫学に関する既存の情報を集めて評価し、対象とすべき重要分野を確認する。

オブジェクティブ2：宿主と病原体との相互作用における重要な分子的特徴を明らかにすること

結核の動的性質を考慮すると、宿主と病原体との相互作用を分子レベルで詳細に理解するには、まず病原菌と宿主それぞれの作用、次にそれらの間の相互作用を定義することが必要となる。

結核の様々な段階で人体に結核菌の様々な亜集団が存在し、これらの亜集団が薬物療法に対して示す反応がそれぞれ異なるために、疾患の最終的な転帰に影響を受ける、ということが提唱されているが、確認はされていない。薬物療法の開始から2ヵ月後に残っている細菌が薬物療法集中治療期に排除された細菌とまったく異なるのかどうかは、分かっていない。

これらが分かれば、細菌をおそらくあらゆる病期で排除するのに最適な投薬計画を策定することも可能になるであろう。生存可能な細菌が患者から完全に排除された時点、または患者が治癒したと考慮される程度にまで細菌数が減少した時点を判断するには、非常に感度の高い方法が必要となる。

患者の観点から結核を完全に理解するために、潜在的感染者の多くで免疫系がどのように結核菌を排除し、一方で他の潜在的感染者ではこの機序が機能せず活動性結核が発現したのかに関して、さらに明らかにする必要がある。人体、細菌遺伝学、細菌の特異的な位置、

および全般的な免疫状態や健康状態の組み合わせが重要な役割を果たしている可能性がある。

したがって、2015 年までに重要な革新を達成するには、以下に関してさらなる努力が必要である。

- ・増殖特性が異なる結核菌集団が結核病変に存在するかどうか確認する。
- ・結核菌株の特定の遺伝子は世界の地域に応じて異なるが、それが結核感染や疾患発症と関係があるか確認する。
- ・研究者が使用する共通の方法やデータセットについて定義および同意し、高負担国で発見される結核菌が疾患を引き起こす可能性を記録し分類する。
- ・高負担国のコミュニティで研究を実施し、ヒトの遺伝子が結核発症ならびに最終転帰、および活動性疾患とどのように関係しているのか確認する。
- ・結核の各段階で最も重要な、または機能しない免疫反応を詳細に確認し、その特徴を把握し、そしてその発生部位を特定する。
- ・身体からの結核菌の排除に影響を与える免疫系と細菌成分を特定する。

オブジェクト 3：対処が必要な重要な問題を確認し、結核対策に関わる新規技術の開発を促進すること

オブジェクト 1 および 2（上述）の一部で提起された根本的問題に答えることは、結核対策に関わる新規技術の開発に繋がり、さらに理解に関する特定のギャップを浮き彫りにするであろう。その結果新製品の開発がさらに促進される。

新しい診断法および診断戦略の鍵となる要件は、可能な限り早い段階でハイリスクの状態にある患者を発見し、結核の予防または治療に最適な治療を提供することである。結核菌に感染しているが活動性結核を発症していない人々を特定するには、結核菌の成分や、宿主の免疫反応の特性を必ず確認する。その結果、感染部位や免疫系の状態に関係なく、生きている結核菌の存在を確認できる。

したがって、2015 年までに重要な革新を達成するには、以下に関してさらなる努力が必要である。

- ・活動性結核患者、潜在的感染者、および結核に感染していない人々の間で差異が認められる細菌の分子および宿主の分子を特定する。
- ・結核病変で結核菌の増殖特性を確認する方法を決定する。
- ・患者サンプル中で生きている結核菌の存在を示す微量の結核菌成分を検出するための精度の高い方法を開発する。

個々の患者の結核感染の段階をより深く理解することが、新薬と治療戦略の鍵となる。そのために、微生物学のあらゆる分野の研究結果を系統立てて結合し、結核菌の寿命に関する詳細を個々のデータセットからまとめる必要がある。この包括的観点（「システム生物学」と定義されている）により、結核菌の弱点（新薬はその状態を標的とする）を確認できるようになるであろう。さらに、この包括的観点によって、現行の治療方法がどのようにして結核菌を排除するのか、および現行の治療方法の新たな組み合わせにより効果を高めることが可能なのかに関する理解が深まるであろう。

したがって、2015 年までに重要な革新を達成するには、以下に関してさらなる努力が必要である。

- ・患者の体内に増殖特性が異なる結核菌集団の存在を確認し、それらが現行の薬物療法の

効果にどのように影響を与えているかを確認する。

- ・結核菌の寿命の中で結核菌の最大の弱点（薬品の成分はその状態を標的とする）を確認する。
- ・既存結核薬と新たな結核薬をどのように組み合わせれば結核菌の排除に最大の効果をもたらすのか研究する。

最後に、ワクチンに関しては、宿主免疫系が結核菌感染および発症に対しどのような準備状態になるかを理解することが重要目標である。結核菌にさらされる人々の大多数は活動性結核を発症しないが、1度発症した患者が何度も発症する場合がある。この状況が示唆しているのは、免疫系は結核菌を十分に認識せず、その結果、身体を再感染や結核の第2段階から守れない、ということである。これは、効果的なワクチンの開発は非常に難しい、ということの意味する。

以前に結核に感染し発症してもそれが結核の再発防止に繋がらない原因を十分に完全に解明しなくてはならない。さらに、宿主の免疫系の中で結核菌の排除に重要な役割を果たす構成要素を特定する必要がある。新しいワクチンの開発を進めるために、現行のワクチンであるカルメットゲラン桿菌（BCG）ワクチンのメリットや限界、およびその有効性を改善できるかどうか理解する必要がある。

したがって、2015年までに重要な革新を達成するには、以下に関してさらなる努力が必要である。

- ・自然状態で感染しない人々、免疫機能が低下した人々、および結核治療薬を投与されている人々を対象に、結核に対する免疫反応の特性、種類、および相違について確認する。
- ・結核を発症したことがある患者において、活動性結核の再発に繋がる、または活動性結核の兆候を示す免疫変化を確認する。
- ・免疫系が結核菌を排除できない場合でも、免疫系は通常、結核菌のどのような成分を認識するのか確認する。

必要資金

最新のTAGによる報告によれば、2008年に結核の研究開発に投資された総額5億1000万ドルの中で、基礎的研究への投資は9900万ドル（19%）であった。その年の全研究投資額の40%は米国のNIHによるものである。その1部門であるNIAIDは、世界の結核研究をリードする研究所である。

公式報告によると、NIHは2008年に1億8800万ドル、2009年に2億1600万ドルを結核研究のために投資し、2010年の投資額は約1億9900万ドルと予想されている。ビル・アンド・メリンダ・ゲイツ財団は2007年に1億2400万ドルを、そして2008年に1億6500万ドルを結核研究開発に提供した。それらの金額には、結核研究に対する年間の基礎的研究への投資額の500万ドルおよび240万ドルがそれぞれ含まれている。

重要な革新を達成するには、基礎的研究およびトランスレーショナルリサーチに対してより多くの注意と投資を振り向ける必要がある、ということが現在広く認識されている。近年の投資は最小必要要件である、と考へなくてはならない。結核の基礎的研究に実際に必要な金額を予測するには、新しい診断法、薬、ならびにワクチン開発の基本的な重要性、および現在の研究投資額を十分に検討する必要がある。ストップ結核世界計画2011年-2015年の構成部分としての基礎的研究では、ヒト結核に関する重要な課題を明らかにし調査している。そのような課題に対して、基礎科学、トランスレーショナルリサーチ、臨床科学、

免疫科学の分野で取り組む。これは基礎的研究に対する新しいアプローチである。製品開発よりも知識生成に焦点を当てる生物医科学活動を金額に換算するのが難しいこと、および NIH や NIAID は統合的な結核基礎研究（基礎的研究、トランスレーショナルリサーチ、および臨床研究により構成）に関して世界の有力なリーダーであり支援者であることを踏まえて、結核研究に対して NIH や NIAID が年間に投資する平均額は資金需要の代理指標とみなされ、さらに他の主要な投資者が結核の基礎的研究に投資する額の代理指標とみなされる。TAG が基礎的研究を「統制されない、研究者主導の研究であり、その目的は結核菌および結核菌と密接な関係がある病原体に関する基本的な知識を明らかにすることである」と定義する一方、基礎的研究は、結核に関する基礎科学に対する人々の知識を高める様々な学問分野の 1 つに過ぎない。NIH や NIAID の予算は、基準値とみなされていた。その理由は、本質的には、その予算は基礎科学、トランスレーショナルリサーチ、臨床科学、および免疫科学における活動をカバーする一方で、ここで提案されている基礎的研究活動のゴールを達成するべく生み出される高レベルの共同研究を必ずしもカバーしないためである。高度に統合されたこれらのプログラムに対して予算をどのように組むか、という不確実性に対応するために、NIH や NIAID が結核に関する生体臨床医学研究に支出する額を 2 倍以上にすることが第 1 段階の見積りとして適切であると思われた。これらに基づいて、年間総推定額として 4 億ドルが決定した。この金額は、ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年の 5 年間に基礎的結核研究に投資される 21 億ドルの 1 年分に相当する。

2. 新規診断法

はじめに：ターゲットと現在までの進展

結核菌検出には余り有効でないにもかかわらず、喀痰顕微鏡検査は依然として高負担国の多くで結核診断の唯一の手段として利用されている。薬剤感受性検査（DST）を実施できる場合でも、DST は通常は治療失敗の後でのみ実施されるため、薬剤耐性についての診断を遅らせ、感染防止を遅らせてしまう。結核治療成功率が着実に上昇する一方で、患者発見率（CDR）は多くの地域で横ばいである。例えばアフリカ諸国では、DOTS プログラムで発見される症例は推定の半分以下である。薬剤耐性結核および結核/HIV 二重感染の広がりに加えて、効果的で品質の高い診断法がないため、近年は成功していた結核対策の今後が危ぶまれている。ストップ結核世界計画 2006 年-2015 年は、結核対策を向上させ、同時に患者ケアの質を改善するために、新しい、より精度の高い、より簡単で費用効率が高い診断法の開発と使用を提唱した。

世界計画の開始以来、新しい診断法の研究開発に関して大きな進展があった。そして、最近の 3 年間で潜在的に有望な新技術が数多く開発されている。新しい診断法の一部に関しては、それらの実用化を後押しする明確な証拠が存在する。その証拠に基づいて、WHO は（その諮問機関である結核戦略・技術諮問会議/Strategic and Technical Advisory Group on TB :STAG-TB を通して）2007 年以降、少なくとも 10 件の新しい診断技術および診断法の使用を承認した。承認された方法の 1 つに迅速な薬剤感受性検査のための結核菌液体培養溶液内結核菌培養がある。この方法は迅速菌種同定法と組み合わせて使用され、2007 年に WHO によって承認された。

多剤耐性の迅速なスクリーニングを行うためのラインプローブアッセイ（LPA）も同様に 2008 年に承認され、この方法を採用する国の数が増えている。薬剤感受性検査を迅速に行うため、非営利的な培養方法も 2009 年に WHO によって承認された。「塗抹陽性」および「塗抹陽性結核」のさらに明確な定義、および塗抹顕微鏡検査の改善のための塗抹検査の減少が 2007 年に WHO によって推奨された。塗抹顕微鏡検査の精度を上げるために推奨されている発光ダイオード（LED）蛍光顕微鏡検査法（2009 年に承認）の実施、および初期の診断漏れを減らすための同日喀痰回収検査（「初期強化」顕微鏡検査とも呼ばれ、2009

年に承認)の実施と組み合わせることで、このアプローチは、医療制度の末端での症例発見の可能性を大きく高める。

最後に、結核診断法の開発と評価にする詳細な手順や方法を出版することにより、開発中の結核診断技術に関する詳細な最新状況が提供されている。

この詳細により、結核対策に向けた新しい診断法の効果を評価するための影響評価の枠組みも開発できるようになった。

それにもかかわらず、結核症例発見数は目標には遠く及ばず、WHO は 2008 年の発見率を 61%と予想した。治療現場の段階で活動性結核を発見するための方法、疾患進行を予測する方法、および多剤耐性結核や超多剤耐性結核、結核/HIV 二重感染、ならびに小児結核を検査する方法が今も明らかに不足している。さらに、新しい診断法の開発や導入に関して多くの進展があった一方で、新しい技術の多くは生物災害管理上の複雑で高価な基礎設備を必要とする。その結果、地方の施設や国のレファレル施設でそれらの技術を用いるには制限が伴う。

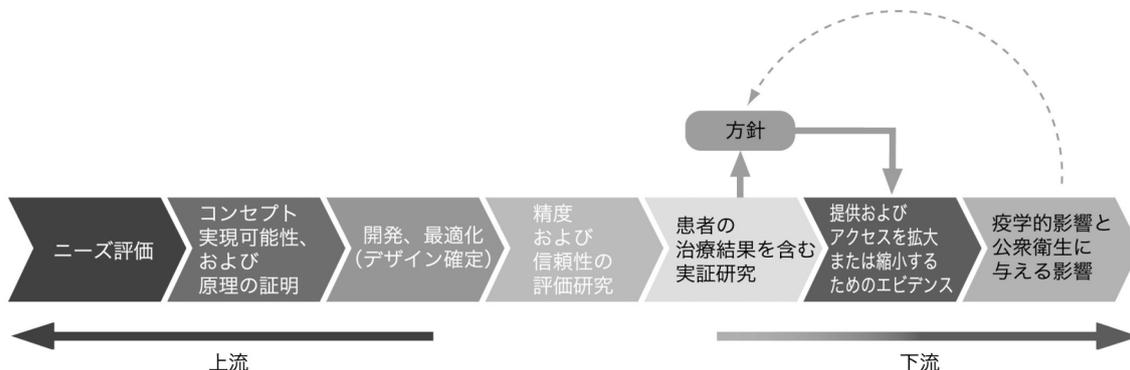
最後に、新しい診断法の有効性が必ずしもその採用と利用に直結しないため、方針を実地に適用するには、実現の前に横たわる障壁、および反復検証アプローチに対する理解を深め、障壁を克服する必要がある。

計画のゴール、オブジェクティブ、ターゲット、及び活動の概要

世界計画 2011 年-2015 年が謳う新しい診断法のゴールは、潜在性結核感染の治療現場の段階で活動性結核の発見を増やすこと、疾患進行を予測すること、および MDR や超多剤耐性結核、結核/HIV 二重感染、ならびに小児結核に対する検査に力を入れることである。適切な治療に向けてあらゆる結核症例を正しく発見すること、および(活動性結核防止のため)潜在性結核を発見することは、世界計画の目標を達成するための鍵であり、2050 年までに結核を根絶するために必要不可欠である。ストップ結核パートナーシップの新診断法開発作業部会は、臨床研究が研究全体の枠組(発見から実証、そして影響評価まで)の中で横断的に実施され、その結果ヘルスケアのあらゆるレベル(図 1)で適切で手頃な診断法が適用されるように尽力している。臨床研究および開発活動が本格的に実施された場合、2015 年までに以下の事柄が実現できると期待されている。

- ・潜在性結核感染、結核の進行、活動性結核、および一次抗結核薬や二次抗結核薬に対する耐性を判断するための新しい指標を確認し実証する(合計約 75 の指標を実証)。
- ・必要なターゲットを達成するため、技術基盤の改良や新技術基盤の開発を実現する(合計 9 件の単一または複合的技術基盤を改良もしくは開発)。
- ・ターゲットとする疾患特性やデザインが確定した検証済みの製品に対応する新しい診断検査法および改良された診断検査法のポートフォリオを開発する(約 17 件の検査を検証)。
- ・評価および実証に関する研究を、特に小児結核および結核/HIV 二重感染患者グループに対して実施する(約 4 件の検査の実証に成功)。
- ・結核発見率、治療へのアクセス、患者利益、費用効果、および公平性と貧困(数学的モデル化による研究を含む)の点から、新しい診断法および改良診断法の影響を評価する(約 20 件の研究を評価)。
- ・オペレーショナルリサーチ研究を実施し、通常に対結核プログラムの枠組みで最適な診断サービスを提供する方法を評価し、さらに国家結核プログラム(NTP)が使う関連費用やその他のリソースを予測する(約 20 件の研究について実施)。
- ・有効性が認められた結核診断法の登録およびそれに対する規制を促進し整合を取る(少なくとも 25 カ国で)。

図 1 診断技術開発フロー



新しい診断法の主要目的を 4 点、以下に定義し説明する。

オブジェクトィブ 1：新しい診断法の開発を妨げている既存の知識のギャップに対処すること

新しい診断法の開発は、科学界にとって大きなチャレンジである。その理由は、人々は根底にあるプロセスの多くを十分に理解しておらず、適切なバイオマーカーが未だに確認されていないからである。結核診断法の開発が今後進展するかどうかは、適切なバイオマーカーの確認および特性評価に向けた「上流」の発見をめざした基礎研究の発展プログラム次第である、という認識が一層高まっている。

オブジェクトィブ 2：新しい診断検査のポートフォリオを開発すること

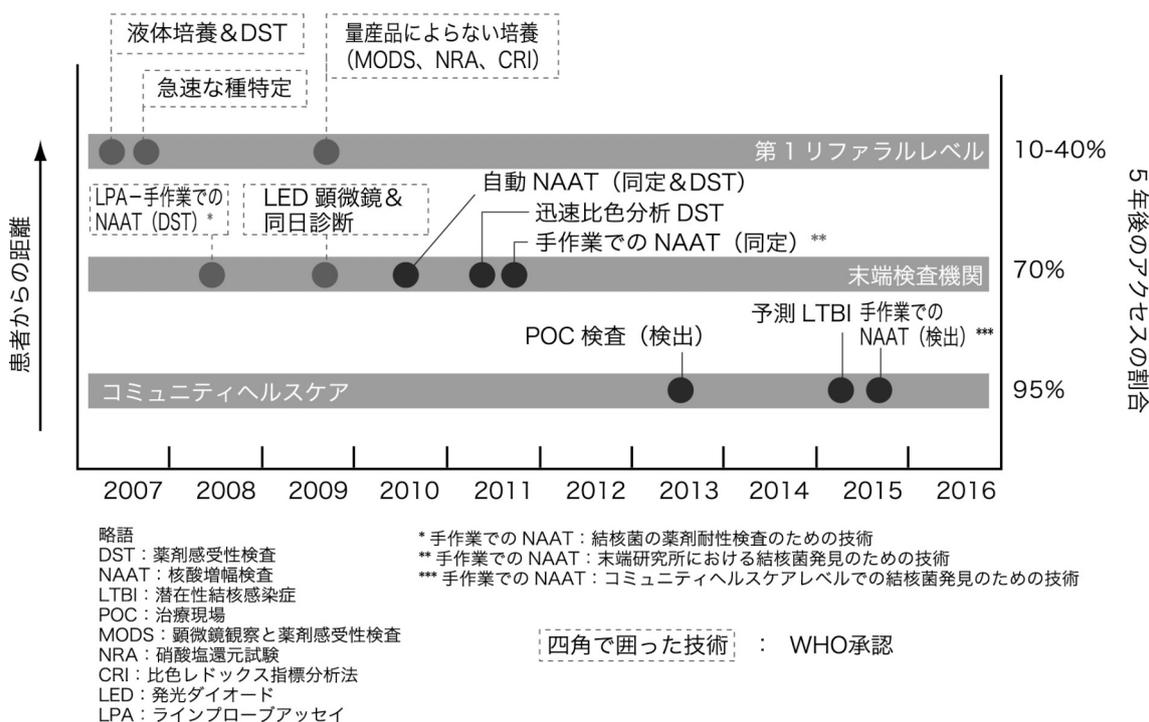
すべての年齢層におけるあらゆる形態の結核の発見、さらに多剤耐性結核感染および潜在性結核感染の発見に焦点を当てたプロジェクトのポートフォリオを確立し、そのポートフォリオの基盤をオブジェクトィブ 1 で確認したバイオマーカーおよびオブジェクトィブ 1 で開発した基盤に置く。プロジェクトは、目的を持って確認および/またはデザインされ、高負担国の公衆衛生システムの様々なレベルで特定の診断ニーズ（例えば、第一レフェラルレベル=末端より 1 つ上位のまたは地区の検査施設、末端の検査施設または顕微鏡検査所、および治療現場または地方のヘルスポスト）に応える。様々なレベルでの製品導入のための重要ターゲットを図 2 に示す。

オブジェクトィブ 3：新しい診断ツールのポートフォリオを評価し、患者利益を検証し、発生し得る影響を予測すること

精度評価や有効性調査によって技術的評価が完了した後に、あらゆる新診断法の有効性、およびその診断法がその診断法を必要とする医療サービスレベルで役立つ可能性を適正に評価する必要がある。これを行うために、高負担国での評価研究が必要である。評価研究に含まれるのは活動性結核検査、潜在性結核検査、結核/HIV 二重感染検査、および薬剤耐性結核検査に関する研究であり、特に小児患者や HIV が蔓延する地区の患者を対象とした評価研究が必要である。

実証プロジェクトでは、新しい方法の価値を評価し、潜在的なアルゴリズムを検討し、患者の転帰を評価する必要がある。新しい診断法が結核発見率に与える影響、および適切な治療へのアクセスに与える影響を予測するために、公平性や貧困に関連する分析も含めた研究が必要である。

図 2 2006 年-2015 年の検査導入目標 (以降も持続的な採用を目指す)



オブジェクトブ 4: 検証が完了した新しい診断法が結核負担国で利用可能となり広く使用されるようにすること

新しい診断法の出現、関連する政策の策定、そして国家レベルでの採用の間に重要なタイムラグが生じることが頻繁にある。運用評価および影響評価に関する研究を実施し、このタイムラグを減らして、さらに患者と医療制度にもたらす利点を伝える必要がある。検証が済んだ診断法の登録をリソースが十分ではない国々で進め、さらに検査部門の能力も向上させて、必要に応じて新しい検査の実施を可能にする。これを実現するには、結核診断に関する法的要件を整備する必要がある。そのために関係者（規制機関、メーカー、および公衆衛生当局）による広い協議と支援調査を通じて、そのような法的要件整備に対する合意を形成する。

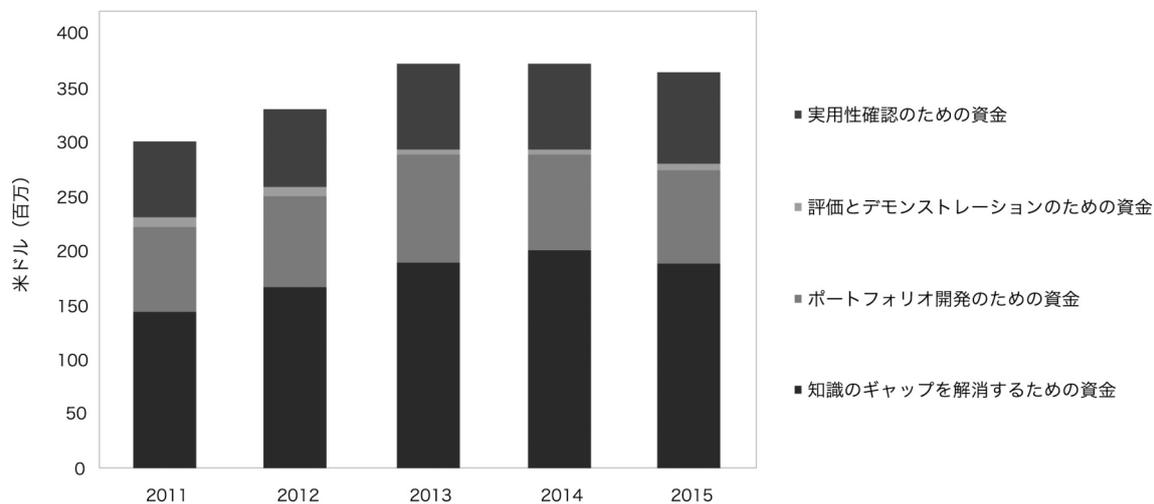
対応する戦略的フレームワーク 2011 年-2015 年にこの詳細が掲載されている。

資金需要

世界規模で結核対策を進めるのに必要な新しい診断法を発見するために、さらなる資金調達が必要である。2011 年-2015 年の 5 年間で、合計 17 億ドルが必要になると予測されている。2011 年には 3 億ドルで、2015 年には 3 億 6400 万ドル以上にまで増加する予定である (図 3)。今日までの経験が示しているのは、開発の間口を候補となる診断法のために広げておく (「オミクス」とバイオマーカー識別) ためには、さらに上流の発見をめざした基礎研究が必要であるということである。選択プロセスと評価プロセスの間で減少があるため、確認済みで、後に十分な検証がなされる検査を必要な数だけ供給するには、実際にはより多くの候補を確認する必要がある。そのために、質の高いバイオバンクのより広範なリソースが必要となる。そして、質の高いバイオバンクの維持は高額である。方針およびガイドライン策定には、現在、より実質的な証拠基盤 (例えば患者の転帰の評

価、医療サービスのニーズおよび影響に対する評価) が必要であり、その基盤が変化を支える。

図 3 新しい診断法に必要な資金



ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

新しい診断法：戦略的なフレームワーク 2011 年-2015 年

ビジョン：費用対効果が高く適切な新しい診断法により、世界での結核負担の抑制および質の高い患者ケア実現に貢献する。

説明	主要な活動	指標	ベースライン (2008/2009 年)	2015 年の目標
全般的なゴール：治療現場の段階で活動性結核の発見を増やし、潜在性結核感染を診断し、病気進行を予測し、そして多剤耐性結核、超多剤耐性結核、結核/HIV 二重感染、および小児結核の検査を実施すること。		培養検査法と同様の精度があり、1 週間以内に結果が判明し、地方の検査施設や場合によっては末端の検査施設で利用できる検査方法によって活動性結核と診断された適格な症例の割合	0%	10%
		塗抹顕微鏡検査よりも感度が高く簡単だが同程度の利便性がある簡易迅速検査によって診断された活動性結核の適格な症例の割合	0%	1%
		培養検査と同程度の精度だが、数週間ではなく数時間、または数日で結果が判明する検査による薬剤耐性に関する診断の結果、多剤耐性結核が疑われる症例の割合	5%	70%
		検査により結核感染が診断され、潜在性結核感染から活動性結核を発症する可能性がある高リスク集団（小児、家庭内接触者、および結核/HIV 二重感染患者）の割合	<1%	5%
オブジェクトブ1：新しい診断法の発展を妨げている既存の知識ギャップに対処すること。	1. 発見科学に力を入れ、活動性結核に対する識別能を高めた新たな指標、活動性結核の将来の進行、そして一次抗結核薬選択薬ならびに二次抗結核	確認される新しい診断用指標の数	~100	325
		以下に関する新しい診断用指標の数 1) 活動性疾患 2) 疾患進行の危険性、および	無し	25 25
薬に対する耐性に関する新たな指標を確認し、さらにこのような発見研究のための対応力を構築し向上させる。 2. 必要な検査要件に対応する特定の技術基盤の開発を支援する。		3) 確認された薬剤耐性		
		発見研究や基礎的研究のために立証される試料数およびバイオバンク数	~2	6
		技術的、臨床的パフォーマンスが向上した既存の技術基盤（化学的標識あり）*の数	無し	3
		技術的、臨床的パフォーマンスが向上した無標識の技術的基盤**の数	0	2
		技術的、臨床的パフォーマンスの向上によって発展する治療現場技術基盤の数	0	2
		結核と HIV を同時に検出することができる複合的基盤の数または指標の組み合わせの数	0	2
オブジェクトブ2：新しい診断検査のポートフォリオを開発すること。	1. 活動性結核の診断に向け、改善された検査方法を導入する。その検査方法は喀痰塗抹顕微鏡検査および培養検査に基づくものとする。 2. 活動性結核の診断のための新しい検査方法を開発する。 3. 潜在性結核感染に対して、改良された検査方法を開発する。 4. 疾患進行の危険性を予測するため	活動性結核の診断に向けて改善され、地方の検査施設で利用できる検査方法の数	1	2
		活動性結核の診断に向けて改善され、末端の検査施設で利用できる検査方法の数	1	2
		地方の検査施設で活動性結核の診断に利用できる新しい検査方法の数	1	2
		末端の検査施設で活動性結核の診断に利用できる新しい検査方法の数	1	2
		医療センターで使用可能な、活動性結核診断	0	2

ストップ結核世界計画 2011年-2015年

オブジェクト3：新しい診断法のポータルサイトを評価し、患者利益を証明し、起こり得る影響を予測すること	<p>1. 評価試験の能力を向上させ、治療で、評価を実施（薬投与群とワクチン投与群とのシナジーにて）する。</p> <p>2. 特に小児集団および結核/HIV 二重感染の集団に対して評価を実施する。</p> <p>3. 実証プロジェクトを実施する。その内容には検査、アルゴリズム、および患者転帰に関する価値を含める。</p> <p>4. 改善された診断法の使用が結核発見率にもたらす影響、および適切な治療へのアクセスにもたらす影響を、公平性と貧困に関する分析も交えて予測する。</p> <p>5. 関連市場およびニーズに関する最新状況を分析する。</p>	高負担国で治療の枠組みで実施される評価（活動性結核、潜在性結核、結核/HIV 二重感染、薬剤耐性結核のための検査を含む）の数	~7	3
		評価試験のために確立または維持される治療の数	無し	60
		小児人口および結核/HIV 二重感染患者に対する評価の数	無し	6
		高負担国で、治療の枠組みで実施される実証プロジェクトの数	8	12
		小児対象のプロジェクトを含めた実証プロジェクトの数	0	2
オブジェクト4：十分に検証された新しい診断法が広く利用可能となり、負担国での適切な使用を確実にすること	<p>1. 新しい検査方法の展開を通じて、十分に検証された検査方法の登録を進め、より多くの集団への適用を進め、そして検査部門の対応能力拡大を支援する。</p> <p>2. 新しい診断法の効果実証を背景に、国内および国際的な政策変化を引き起こす。そして関係者（NTP、MOH、技術機関、調達機関、資金提供機関など）への啓蒙活動を通じて、新しい検査方法や推奨事項に関する情報をさらに普及させる。</p> <p>3. 啓蒙活動や社会的動員を通じて、新しい診断法を関係者に気付かせる。</p> <p>4. 現行の政策に沿った形で診断サービスを提供するにはどうするのが最適なのかに関するオペレーショナルリサーチを実施する。そしてNTPが使用する経費とリソースを予測する。</p> <p>5. デモと実地採用に向けて、製造を拡大する。</p>	新しい診断法に対する規定が整備されている（調整されている）国の数	~5	25
		地区レベルや末端レベルで使用される新しい診断法に関する政策変更が国家結核プログラム（NTP）によって推奨されている国の数	無し	25
		新しい診断法に関連する品質保証手続きが実施されている国の数	無し	25
		高負担国でNTPにより実施される、結核診断法に関する新しいWHO政策の数	4	8
管理：作業部会の作業	<p>事務局、会議、啓蒙活動、アドボカシー、研究プロジェクト、活動の調整</p>	新しい、十分に検証された診断法を含めた調達方法の数	無し	30
		その国に特有のプログラムの枠組みで行われる、普及と実施に関するオペレーショナルリサーチの数	無し	20
		新しい診断法に関して十分な知識をもつNTPマネージャの数	無し	100%
		製造のスケールアップにより実現される、NTPによる推定ニーズの数	無し	50%

*インジケータシステムがある診断基盤（たとえば酵素や金指標など）

**インジケータシステムを必要としない基盤（たとえばセンサーなど）

3. 新薬

はじめに：ターゲットと現在までの進展

現在の結核治療は、40 年以上前の薬が基本となっている。

6 ヶ月間の化学療法が標準化され薬剤感受性の活動性結核に適用されており、その有効性は治験で実証されているが、治療効果の持続および薬剤耐性防止のため、その療法は厳密な管理を必要とする。

さらに、開発途上国では結核が HIV 陽性者の主な死因となっているにもかかわらず、結核/HIV 二重感染患者に対する治療は困難である。その理由は、リファンピシンと一部の抗レトロウイルス療法 (ART)、特に HIV 感染症の治療に用いられるプロテアーゼ阻害薬との間に潜在的な重度の薬物相互作用があるからである。薬物耐性の結核に有効な薬は、効果がやや劣り、毒性が強く、長期間 (少なくとも 18 ヶ月間) 服用する必要がある。安全で、耐容性が良好で、薬剤感受性結核や薬剤耐性結核に対して効果的で、ART との併用治療に適しており、小児に弊害が少なく、日常的な治療プログラムで利用可能な、期間が短くよりシンプルな療法が緊急に必要である。世界計画は、新薬、可能ならば新しい作用機序を持つ新薬の開発と導入に向けたさらなる協力を提唱している。これが実現すれば、薬剤感受性結核や薬剤耐性結核に対して、現在の療法よりも期間が短く、現場での実施および管理が容易な結核療法の開発が期待できる。

ストップ結核世界計画 2006 年-2015 年における新薬開発の主な目標は、新しい結核薬を 2010 年までに導入すること、そして、薬剤感受性結核の治療期間を 2010 年までに 3・4 ヶ月に、2015 年までに 1・2 ヶ月に短縮することであった。

過去 5 年間で重要な進展がみられ、この 40 年間で初めて、有望な新化合物の統合されたポートフォリオの可能性が見えてきた。それらの化合物の一部は、結核対策の標準薬となる可能性があり、結核根絶を可能にするかもしれない。現在、少なくとも 11 種類の結核用の新薬または適応変更薬に対して臨床試験が実施されている。

それら (図 4) の中で、3 種類が第 I 相 (安全性) 試験中、6 種類が第 II 相 (初期の殺菌活性および喀痰陰性化) 試験中であり、2 種類が第 III 相 (有効性) 試験中である。「上流」でも進展がある。現在、少なくとも 5 種類の結核候補薬が前臨床開発段階にあり、さらに別の結核候補薬や、新しい対象を特定するために選別された化合物が少なくとも 23 種類、発見段階にある。

大規模な多施設治験を国際基準で実行するために、幾つかの負担国で、能力強化や基盤開発のための同時並行的な取組が行われている。

図 4 薬剤開発の流れ（最新状況）



この取組が行われているのは、アフリカ諸国の多く（ベナン、カメルーン、ギニア、ケニヤ、モザンビーク、セネガル、南アフリカ、タンザニア、ザンビアなど）、中国、インド、メキシコ、ペルー、韓国、その他の国々である。

アクセスと普及に関し、結核 NGO である TB Alliance は 2009 年 8 月に「新結核治療レジメン：国が求めるもの」という表題をつけた分析結果を発表した。これに述べられているのは、新しい結核治療レジメンを評価する際に、意思決定者が様々な要因にどのように優先順位を付けるか、ということである。

ストップ結核パートナーシップの DOTS 拡大ワーキンググループに新規アプローチ・ツール導入 (Introducing New Approaches and Tools : INAT) サブグループが新たに設立され、この作業に取り組んでいる。このサブグループは、国々に関連情報、最新情報、技術支援が確実に提供され、結核対策および結核対策のための新しい方法やアプローチの導入が促進されるよう支援を提供している。

新結核薬処方のためのクリティカルパス (Critical Path to New TB Drug Regimens : CPTR) イニシアティブが最近設立されたことは、結核薬開発における重要な進展である。多様な関係者によるこの連合は、ビル・アンド・メリнда・ゲイツ財団、TB Alliance、およびクリティカルパスイニシアティブが主導しており、さらに実質的には、結核の治験に使用する化合物を製造するすべての製薬会社を巻き込んでいる。この連合は、薬剤感受性および薬剤耐性結核の治療期間短縮に大きく貢献する新しい療法の開発を促進することを主な活動とする。

計画のゴール、オブジェクティブ、ターゲット、及び活動の概要

新抗結核薬に関わるストップ結核世界計画 2011 年-2015 年のゴールは、従来よりも期間が短く、安全性が高く、効果が高く、アクセスも容易な治療方法に繋がる新しい結核薬および複合薬の開発と導入である。そうした結核薬および薬の組み合わせはあらゆる種類の結核を治癒し、ART と適合性があり、小児に適合し、潜在性結核感染に効果があり、入手可能で、医療現場での管理も容易な薬であるべきである。

1 種類の新しい結核薬が 2010 年までに医療現場に導入されるであろうと当初予想されていた。この予想は実現できなかったが、最近 5 年間で以下の重要な進展があった。4 つ以上の新薬、およびそれに対応する従来よりも短い投薬療法が後期臨床試験の段階にある。そ

して、前臨床や臨床開発段階に入っている新化合物の数が増加している。新しい結核治療に関する研究開発が著しく強化、拡大されるならば、以下の目標を 2015 年までに達成できると予想されている。

- ・ 1 つの新しい、4 ヶ月間の結核療法（薬剤感受性結核に向けて規制当局が承認した 1 種類の新薬または適応変更薬を含む）が WHO により推薦され、利用可能となる。
 - ・ 薬剤感受性結核に関して、2 種類の新薬が規制当局に承認される。
 - ・ 薬剤耐性結核治療のための新薬が少なくとも 1 種類、市場に導入される。
 - ・ 薬剤耐性結核の治療用に、9 ヶ月間の結核療法（少なくとも 1 種類の新薬を含む）が第 III 相試験の段階に入る。
 - ・ 潜在性結核感染の治療用に、安全性および効果をさらに高めた療法が利用可能となる。
 - ・ 一次抗結核薬（新薬を含む）用の固定用量複合剤が利用可能となり使用される。
 - ・ 小児に弊害が少なく、第一選択薬として使われる結核薬製剤の開発が進む。
- さらに、2020 年までに以下の目標を達成するために、取組みが進められている。
- ・ 少なくとも 1 種類の 1-3 ヶ月間の療法（1 種類以上の、承認された新薬または適応変更薬を含む）の臨床開発。
 - ・ 進行中の薬剤感受性結核に向けた、3 種類の新しい結核薬物療法（1 種類以上の新薬または適応変更薬を含む）のための治験。
 - ・ 進行中の薬剤耐性結核に向けた、2 種類（承認された 1 種類の新薬または適応変更薬を含む）の新しい結核薬物療法。
 - ・ ART と適合性を持つ結核療法の後期臨床試験。

新薬に関する 8 つの主な目的を次に定義し説明する。

オブジェクティブ 1：新しい結核候補薬の間口を大幅に拡大するために、発見研究を増やすこと

予測では、治験に入る 10 種類の候補薬の中で登録に至るのは多くても 1 種類であろう。さらに、現在の結核候補薬とレジメンを新しく組み合わせることで十分な効果を発揮するという保証もない。新しい候補薬のための流通ルートの確保や維持、および二次的な発見プログラムは、まったく新しい療法を供給する上で必須であり、堅実でありながら革新的な分子研究を基盤にする必要がある。すでに述べているように、結核菌、人体での結核の段階、および結核の症状に関する確かな知識基盤は、新薬候補の発見に重要である。治療方法の期間を大幅に短縮するという目的を達成するために、持続性の結核菌に関連する有効な薬剤の標的を明らかにすることが必要である。治療活動で代理マーカを確認することも、治験の期間短縮に貢献する。

オブジェクティブ 2：薬剤感受性結核、薬剤耐性結核、および潜在性結核感染に対する治療を支援するのに必要な治験現場の処理能力を構築し維持すること

結核薬開発の際の主要な課題の 1 つは、臨床開発中の化合物の登録を支援する後期臨床試験に関して、世界的に治験能力が不足していることである。

新しい化合物や療法の安全性および有効性を評価し、地域による差異を検討するために、十分な数の治験を登録する必要がある。そのために複数の治験現場が必要である。結核薬発見の進展に伴い治験に進む候補薬の数が増えるにつれて、知識移転、構造改善、および能力強化に対する幅広い投資が必要となる。その投資により、良好な臨床・検査業務の国際基準（GCLP）に従い治験を実施するための施設を負担国で増やす。施設の多くが中所得や低所得国にあり、それらの国々では施設に対する支援が十分でないことが多いため、既存の治験能力を維持することも重要である。多種多様な投薬療法や薬の組み合わせの有効性および安全性を様々な集団（ART を受けている HIV 陽性者、多剤耐性結核患者などを含む）

で検査する必要があるため、能力の高い治験現場が多く、多くの国で緊急に必要とされている。この目的のために、HIV に焦点を当てた既存の治験現場を評価し、それらの施設を含める可能性がある。その理由は、最小限の調整で結核薬に対する治験を実施できるか判断するためである。最後に、コミュニティ諮問委員会は治験が実施されるコミュニティに十分な周知を行い、そのコミュニティが治験の準備や実施に関与することが必須である。

オブジェクトィブ 3：薬剤感受性結核に対して、HIV 治療と併用可能で従来よりも短期間で済む薬物療法を開発すること

11 種類の新薬が現在臨床開発段階にある。2015 年までには、その中の 2 種類が新薬として承認される見込みである。

前臨床の段階から最終的な承認に至るまでに脱落する薬物の割合がとても高いこと、およびその期間内に必然的に発生するタイムラグにより、2020 年までに新薬または適応変更薬を 5 種類、および 1-3 ヶ月間の療法を最低 1 種類生み出すには、2015 年までにさらに 21 種類の新薬を臨床開発の段階に進めることが必要であろうと予測されている。

結核治療は薬の併用が基本になるため、薬剤開発の初期の段階で新薬や適応変更薬を含めた新しい療法の安全性および有効性の調査を始めることが重要である。その結果薬剤開発の期間が短縮され、新しい薬物療法の導入が加速されるのである。

新薬に関する前臨床データや初期の臨床データは、人体に安全で有効な特性を新薬が示すかどうか判断するための材料となる。

単一薬および複合薬の早期殺菌活性 (EBA) を研究すること、そして、併せて第 II 相喀痰顕微鏡検査を実施することで、複合薬候補を次の臨床開発段階 (図 5) に進めるべきか判断が可能となる。同時に、新しい結核薬と ART の間の薬物相互作用の研究を薬剤開発の初期の段階で開始する必要がある。

オブジェクトィブ 4：薬剤耐性結核に対し、HIV 治療と併せて実施可能で、安全性と効果がさらに高く、より短期間で済む療法を開発すること

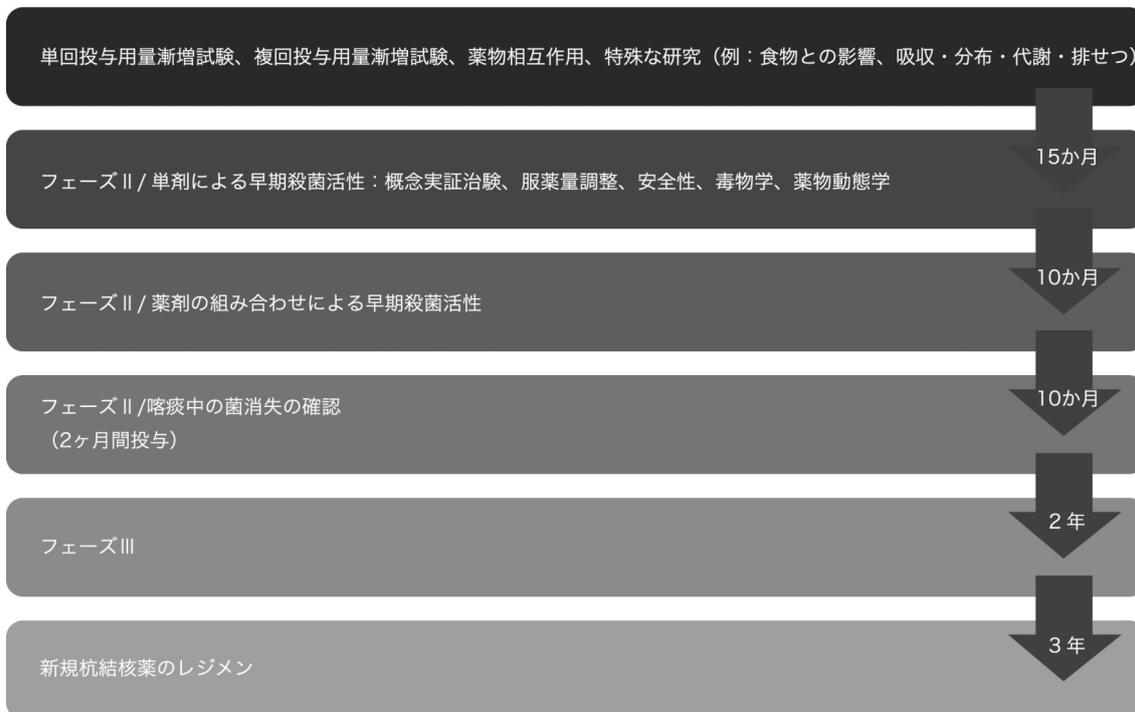
新薬、特に新しい作用機序を持つ新薬は、治療期間を短縮した新しい薬剤耐性結核治療方法の中心となる可能性がある。

多剤耐性結核患者に対する優越性試験で新薬候補が研究される一方、複合薬に対するフェーズ II 治験を早期に実施し、薬剤の適切な組み合わせを確認する必要がある。現行の療法に勝るメリットがある組み合わせであれば、フェーズ III 治験でさらに研究されるべきである。

これらの治験を複数の地域で、そして多剤耐性結核が蔓延している地区で大規模に実施し、十分なデータをタイムリーに記録する必要がある。

適切な併用療法を決定するには、薬物動態 (PK) および薬物相互作用に関する多様な研究が必要である。

表 5 治療薬開発フェーズ



オブジェクトィブ 5：子供のあらゆるタイプの結核に適用できる、安全で信頼性が高く、患者にやさしく、かつ HIV 治療とも両立できる投薬レジメンを開発する。

通常成人に使用されるあらゆる治療薬の試験は子供に対しても行われるべきである。子供は頻繁に成人とは異なる方法で治療薬を代謝する。したがって、治療薬が完全に子供に適用可能であること（可能であれば、固定用量複合剤方式にも適用可能であること）を確かめるために、PK 研究にはさまざまな薬剤投与試験や子供への処方試験が求められる。さらに、効能が見込まれた新治療薬や ART 治療薬のみならず、最新の一次抗結核薬や二次抗結核薬を使用した場合における薬剤間相互作用に関する研究についても行う必要がある。

オブジェクトィブ 6：より安全で、より有効な、且つ HIV 治療や子供への使用に適した潜在性結核向け投薬レジメンを開発する。

結核対策は有効な初期治療によって人から人への感染を食い止めることを主要目的とする。しかしながら、結核菌に感染した人や、子どもや HIV 陽性者のように今後症状が進行する危険のある人の結核発症を阻止することをさらなる目的とする。今日の臨床ガイドラインでは、少なくとも 6 ヶ月間イソニアジド予防方法を実践することが推奨されている。この予防方法は、特に高負担国に対して数多くの実践的な課題をもたらすものである。したがって、臨床試験には新治療薬の安全性や有効性を評価したり、潜在感染した人々の間での活動性結核を阻止するための投薬レジメンを評価したりすることが求められている。

オブジェクトィブ 7：新結核治療薬の開発から登録に至るまで、新結核治療薬や治療方法を承認するのに必要とされる明確かつ有効な規制ガイドラインを保証する。

結核が蔓延している国々の多くは、臨床試験時に実施される新薬テストを再検討・承認するのに適切な規制能力を欠いている。これは高負担国において必要不可欠と考えられてい

る実証試験に対し深刻な課題をもたらす。新たな戦略として、適正な審議や国家管理当局への技術的支援のもと、新結核治療法の再検討や承認において有効な規制プロセスを確立する必要がある。

オブジェクティブ 8 : 国レベルでの新結核治療薬の採用や新結核治療方法の採択を保証する。

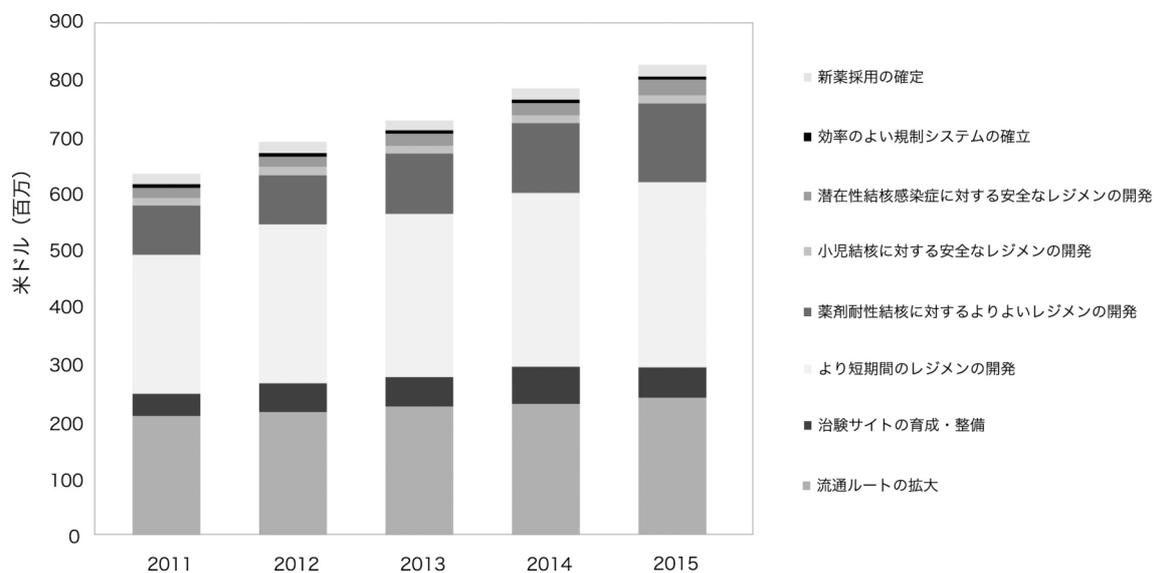
最終使用者による新結核治療薬の需要は世界的支援や投資を増やすための取り組みにおいて極めて重要である。新結核治療薬やその計画案が国家政策やガイドラインに採択され使用されるよう、新結核治療薬の開発支援する国際組織、国、そしてコミュニティは、結核研究のための投資の増大や、臨床試験設定支援を行うことが必要である。そのためには新治療薬の採用又はその投薬レジメンの採択、流通経路、市場構造、コミュニティの関与等、これらに対する国家レベルでの意思決定への影響について研究する必要がある。さらに、製薬市場分析において新結核治療薬やそのレジメンを承認擁護する姿勢が求められているとともに、新結核治療薬が手頃な価格にて購入可能であるよう保証する必要がある。この点において、国際的な政策アドボカシーの取り組みは高負担国の公正なアクセスや結核治療薬の確かな品質保証にとって重要な役割を担っている。

詳細に関しては、これに対応する『戦略的枠組 (2011-2015)』に記載されている。

必要資金

2011 年から 2015 年の 5 年間で必要とされる合計予算は、ドルに換算した場合、37 億ドルに及ぶとされ、年別に見た場合 2011 年に 6 億ドルであったものが 2015 年には 8 億ドルへと増加する見通しである (詳細は図 6 参照)。結核治療薬の開発に関わる特徴や要件とえば、新結核治療薬や新結核治療レジメンを市場に導入に要するコストが重要であるが、以上の合計金額は製薬業界の基準に基づき控え目に見積もられている。結核治療薬の有効性を調べるバイオマーカー又は結核治療に有効なバイオマーカーを欠く場合、比較的膨大な量の患者コホートを含む、長期にわたる臨床試験が必要となる。これは特に多剤耐性結核や潜在性結核の治療試験に該当する。現在の結核治療薬やそのレジメンを使用している場合には、多剤耐性結核患者は少なくとも 18 ヶ月間 (その後、長期間経過観察される) の治療を受ける必要がある。高価な薬剤・患者ケア・フォローアップ・高価な抗酸菌検査のため、比較臨床試験は長期間に及び、費用がかかる。国際的に認可された基準の臨床試験の実施には、患者を受け入れケアしたり、大量の臨床サンプルやデータを収集・保管・分析したりするのに十分設備が整った治験現場が必要である。結核は疫学的かつ環境学的状況の多様な変化とともにもたらされるグローバルな病気である。したがって、臨床試験の設定が広範囲に及び、コストが追加され、臨床開発プログラムが複雑に組み込まれているなかで、臨床試験を実施する必要がある。

図 6 新薬開発への資金需要



ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

新薬：戦略的なフレームワーク 2011 年-2015 年

ビジョン：あらゆる型の結核に有効であり、且つ結核根絶に最も貢献可能な新治療法が広く提供される

説明	主要な活動	指標	ベースライン (2008/2009 年)	2015 年の目標
全体的なゴール：子供の治療に適し、ART 治療薬と併用可能であり、現場での導入と管理が可能な、あらゆる型の結核の治療のための短期の投薬計画を纏める。		1) 4 カ月のレジメンが WHO によって承認・推奨され、利用可能となる 2) 2 種類の新規の薬物感受性結核治療薬が承認される 3) 少なくとも 1 種類の新規の薬物耐性結核治療薬が承認される 4) 薬物耐性結核のための 9 ヶ月投薬計画が後期臨床試験にかけられる 5) より安全で、より有効な、潜在性結核のための投薬計画 6) 一次抗結核薬（使用可能な新治療薬および使用中の薬剤を含む）の固定用量組み合わせ処方 7) 小児結核用の一次抗結核薬処方の開発		
オブジェクトブ 1：薬物感受性結核、薬物耐性結核、潜在性結核の感染テストにおいて求められる治験能力を向上・維持する。		薬物感受性結核・薬物耐性結核・潜在性結核治療に対して有効と認められた信頼性の高い治療薬が管理当局による承認、WHO による推奨を受ける数 生体指標により治療の有効性が特定される数		5 5
オブジェクトブ 2：薬物感受性結核、薬物耐性結核、潜在性結核の感染テストにおいて求められる治験能力を向上・維持する。	GCP/GLP 準拠治験箇所を増加。	GCP/ GLP 準拠治験現場の数	~60	100
オブジェクトブ 3：HIV 治療と併用可能な薬物感受性結核治療のための短期結核レジメンを纏める。	フェーズ I 治験 フェーズ II 初期段階における単剤による殺菌作用に関する研究 (early bactericidal activity: 以下 EBA) フェーズ II EBA フェーズ II 2 ヶ月間の連続痰コロニー総数 (serial sputum colony counts: 以下 SSCC) に関する研究 フェーズ III 治験 標準 ARV との併用レジメンに関する薬剤間相互作用研究 FDC 処方の開発 非臨床的開発 (PK/PD, Tox) 規制に関わる活動 その他の支援活動、その他のコスト (ビジネス・戦略・プロジェクト管理に要するコストを含む)	フェーズ I 治験に用いられる新規/再利用治療薬適応変更薬の数 EBA 研究に用いられる新規/適応変更薬の数 EBA 研究における治療薬の組み合わせの数 新規/再利用治療薬をテストした SSCC 研究の数 フェーズ III 治験における新投薬計画の数 フェーズ I 治験における治療薬候補の数 フェーズ 2a 治験における治療薬候補の数 フェーズ 2b 治験における治療薬候補の数 フェーズ III 治験における治療薬候補の数 承認後の治療薬候補の数	3 6 0 0 2 該当なし 該当なし 該当なし 該当なし	21 15 10 8 3 21 8 10 2 2
	安全監視体制とその実行後 化学・製造および品質管理 (Chemistry, Manufacturing, Control: 以下 CMC) 工程			

ストップ結核世界計画 2011年-2015年

<p>オブジェクトィブ4：HIV治療と併用可能な、より安全で、より有効な薬物耐性結核治療のための短期レジメンをまとめる。</p>	<p>フェーズII 治療薬の組み合わせに関する治験 フェーズII 治療薬の組み合わせに関する疫細菌学的研究 フェーズIII 治験 フェーズIII 症状がかなり進行している耐性結核患者向け短期一体型治療計画のための治験 2010年以降の後期臨床試験に用いられる多剤耐性結核治療薬による薬剤間相互作用に関する研究(その他少なくとも3種類の結核第二次選択薬を使用) CMC工程</p>	<p>フェーズII 治験における組み合わせ要素のうち新規治療薬の数 SSSC研究における組み合わせ要素のうち新規治療薬の数 フェーズIII 治験における新治療計画の数 フェーズIII 治験における短期治療計画の数</p>	<p>該当なし 該当なし 該当なし 該当なし</p>	<p>10 3 2 2</p>
<p>オブジェクトィブ5：子供のあらゆるタイプの結核に適用できる、安全で信頼性が高く、患者にやさしく、かつHIV治療とも両立できるレジメンを開発する。</p>	<p>PK研究 薬剤間相互作用研究 臨床試験 FDC開発</p>	<p>一次抗結核薬・二次抗結核薬・新薬に関するPK研究の数 薬剤間相互作用に関する研究の数 臨床試験の数 使用可能および使用中のFDCの数</p>	<p>該当なし 該当なし 該当なし 該当なし</p>	<p>13 23 10 1</p>
<p>オブジェクトィブ6：より安全で、より有効であり、且つHIV治療や子供への使用に適した潜在性結核向けレジメンを開発する。</p>	<p>フェーズIII DS-LTBIのための臨床試験</p>	<p>治療レジメン期間(月単位)</p>	<p>4-6</p>	<p>2-3</p>
<p>オブジェクトィブ7：新結核治療薬の開発から登録に至るまで、新薬およびその計画案の承認に必要な明確かつ有効な規制ガイドラインを保証する。</p>	<p>規制当局による承認プロセス 国家管理当局への技術的支援</p>	<p>薬剤規制当局による承認—WHOによる新レジメンの是認 公開、議会報告書/国別の政府報告書数</p>	<p>該当なし</p>	<p>3</p>
<p>オブジェクトィブ8：国レベルでの新結核治療薬と投薬計画の採択を保証する。</p>	<p>新結核薬の採用又はレジメンの採択、流通経路、市場構造、PPM等といった基礎事項の決定に繋がる国家関連課題に関する研究 実証プロジェクト/地域に適した調査 事前承認審査：国際的規模ガイドライン、規制(必須医薬品リスト)；アドボカシー；ヘルスケアスタッフのトレーニング；ブランディング</p>	<p>国家政策およびガイドラインに含まれる新結核治療薬/レジメンの数 新結核治療薬/レジメンにより治療された結核の症例数</p>	<p>該当なし</p>	<p>3</p>
<p>管理：作業部会の作業</p>	<p>事務局、会議、アドボカシー、出版物、研究プロジェクト、活動の調整</p>			

4. 新ワクチン

はじめに：ターゲットと現在までの進展

今日使用されている結核ワクチン（BCG）は約 90 年前に開発されたものであり、世界中の多くの地域の乳幼児たちに与えられている。BCG は重症型小児疾患性結核に対して予防方法を提供する一方、肺疾患性結核の予防には不確かである。さらに、播種性 BCG 疾患を発症する危険があるため、HIV に感染した乳幼児による BCG 使用は推奨されていない。現在、全年齢層や HIV 陽性者に適用可能であり、あらゆる結核タイプを阻止する安全かつ有効なワクチンが最も必要とされている。過去 5 年間で結核ワクチン研究は大幅に進歩し、結核ワクチン候補を供給する流通ルートの強化や、結核ワクチン開発に関する情報提供を行ってきた。最近のモデリング研究によると、新規に開発される有効な結核ワクチンの導入とワクチン接種戦略は、「2050 年までに世界的な結核罹患率を 100 万人につき 1 症例以下にまで減少させる。また結核を予防する新規ワクチン開発は勢いを十分に得てきている。」というストップ結核パートナーシップの目標達成のために重要な貢献を果たすことになるだろう。

抗酸菌の遺伝子操作技術の利用可能性や結核菌内のゲノム配列の完成に由来する新結核ワクチン開発のための歴史的チャンスは 2000 年に到来した。これらの進展は、遺伝子操作を行った新しい生菌ワクチンやウイルスベクター・ワクチン、組み換え抗原から成るサブユニットワクチンの作成に重要な役割を担ってきた。同時に、結核の動物モデルや免疫学的検定の進化に関する理解のみならず、ヒト感染防御免疫の基盤に働く細胞分子学的メカニズムに関する理解を深めるにつれて進化が進んでいた。過去 10 年間における結核ワクチン開発の進展には、新結核ワクチンに対する認知と支援の高まりのほか、結核ワクチン候補を臨床試験に導入したこと、結核ワクチン候補を供給する大きな流通ルートの維持、大規模な試験において求められる能力やワクチン生成能力の向上が含まれる。

ストップ結核世界計画 2006 年-2015 年によって挙げられているワクチン開発の主要なターゲットは、2 種類のワクチンに対して実施されていた概念実証試験を 2010 年まで継続させるとともに、安全性が認められた新規ワクチン 1 個を 2015 年まで有効にすることであった。

2009 年、12 個のワクチン候補が臨床試験に使用された。これら 12 個のワクチン候補のうち、9 個のワクチンが現在試験中である（そのうち、5 個のワクチンはフェーズ I（安全性）治験、2 個はフェーズ II 治験、残りの 2 個はフェーズ II（b）治験「概念実証試験」を実施中である）。ターゲットである HIV 感染集団では、ワクチンは安全かつ有効と見なされてきた（図 7 参照）。少なくとも 6 個の結核ワクチン候補は前臨床開発段階にあり、さらなる次世代候補として少なくとも 21 個はワクチン発見段階にある。新規の結核ワクチン候補に加え、資源が乏しい環境に適した注射の不要なワクチン、新規の供給プラットフォームの評価に関しても研究中である。

次世代候補とは、前臨床試験によって予防が可能であることが示されていて、現在、研究開発が進められている結核ワクチン候補として規定されている。

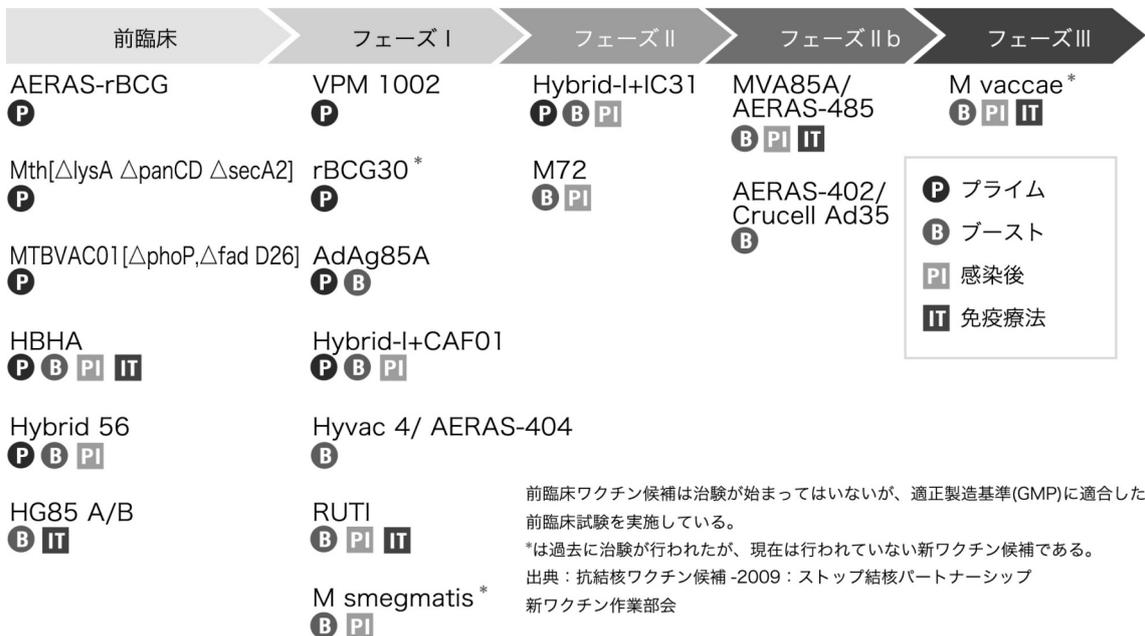
大規模な臨床試験が可能となる能力およびインフラは、流行国のさまざまな場所にて開発中である。なかでも最も開発が進んでいるのは南アフリカにある結核ワクチン治験現場である。南アフリカの結核ワクチン治験現場では数種類のワクチン候補に対して臨床試験が実施されており、2009 年 7 月には、乳幼児に使用される予防ワクチンに対し、まずフェーズ II（b）治験「概念実証試験」を開始させた。同時に、重要な基準値として結核罹患デー

タを提供するとともに、大規模な有効性試験の実施場所の適切性の決定を助ける数ヶ国において、乳幼児や青少年を対象にした疫学的コホート研究が現在行われている。

質の高い臨床試験において用いられる候補ワクチンの十分な供給を保証し、認可と世界的配分との間のタイムラグを最小限に抑えるために、ワクチン製造能力に投資を行わねばならない。現在、ワクチン製造能力は民間部門と非民間部門の双方が有しているが、新規の結核ワクチンに対する将来的需要を満たすためにも、さらなる投資が必要であり、新興経済国はワクチンの製造・販売において重要な役割を果たすことになるだろう。現在、新規に結核ワクチンを製造・販売するべく、新興経済国の製造業者数社と交渉中である。

結核ワクチンの配分方法、規制措置、アクセス戦略（ワクチンの最高級の品質を落とすことなく検査時間を短縮する上で有効な規制、方法の開発）を改善するための努力が進行中である。経済および製品概要委員会とは新規の結核ワクチンを迅速に開発・販売するうえでその支援役として設立された機関であり、希望する製品の特徴や大規模な結核プログラムにおいて見込まれ得る経済効果に対して明白な助言を行うことにより、新規の結核ワクチンにライセンスが付与されると同時に、製品の開発・販売に対して迅速な対応を行う。ターゲット国において潜在的な結核ワクチン市場に関する情報提供を行ったり、国内の政策立案者の「新規の結核ワクチンの調達・統合」に対する考え方を理解したりするのに重要な市場調査プロジェクトは現在実行中である。多国にまたがって実施される臨床試験において用いられる結核ワクチンの規制審査を一致させるための戦略もまた開発中である。

図 7 新ワクチンのための流通ルート（更新後）



計画のゴール、オブジェクティブ、ターゲット、及び活動の概要

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年における新ワクチンに関わる項目では、安全かつ有効であり、容易に購入可能であるとともに、HIV 陽性者もまた安全に使用できるワクチンの開発を通じて、全年齢を対象に、あらゆる結核タイプを阻止することを主要目的としている。

過去5年間における結核ワクチン研究の進展に伴い、新結核ワクチンの開発に関わる情報を発信するとともに、結核ワクチンを供給する流通ルートの強化を行ってきた。2006年に期待したようには、新結核ワクチンの開発は、生物学的製品の開発特有の複雑性により迅速に行われなかったが、進行中の開発スケジュールは、新たに開発されたワクチン3個が2015年までにフェーズ II (b) 治験「概念実証」を終了すること、もし成功すれば大規模なフェーズ III 治験（安全性および有効性）に入れられるようになることを示唆している。また、新ワクチン1個以上が2020年までに利用可能となり得ると考えられる。したがって、後述される資金的支援があれば、提示された研究開発を実施し、安全かつ有効であるとともに、流行国にとって入手可能な価格での販売が可能な結核ワクチンが生産可能となる。最終目標に向け、ストップ結核パートナーシップ・新ワクチン作業部会は、2015年までに以下の内容が達成されることを期待している。

- ・ 4種類の新ワクチン候補においてフェーズ III 治験（安全性および有効性）が実施される。
- ・ バイオマーカーや免疫防御との相関性を決定するための検査方法が臨床試験に組み込まれる。
- ・ 大規模臨床試験用に豊富に新結核ワクチンを提供することを保証するとともに、ライセンスが付与された時点で、適正な価格で新ワクチンを導入するための、十分な製造能力並びにライセンスに関する契約が実現する。
- ・ 国際基準に沿った大規模な臨床試験を実施するために、高い結核罹患率を呈する流行国のさまざまな治験現場において、世界中のいたるところにおいて、それに見合ったインフラや能力を整備する。
- ・ 新ワクチンの免許交付と供給とのタイムラグを最小限に抑えるために、規制・アクセス・供給戦略が改善される。
- ・ 結核ワクチン開発に際し、さらなる公共支援および投資の増大が保証される。

ストップ結核世界計画における新ワクチンに関わる7項目の詳細は、以下に説明される通りである。

オブジェクティブ1：研究・開発への支援を通じて、結核ワクチンを供給するしっかりした流通ルートを維持する。

免疫学や分子生物学分野にて行われている基礎研究は新規の結核ワクチンの開発にとって重要である。ヒトの臨床試験はすでに開始されているが、結核防御のためワクチンによって誘導されなければならない免疫反応タイプは概して不明確なままである。現在挙げられているヒトの臨床試験に用いられる結核ワクチン候補が有効であると証明される保証はない。そのため、革新的な分子免疫学的研究に基づき挙げられたワクチン候補のための「第二世代」流通ルート全体を維持することが必要である。

オブジェクティブ2：プロジェクトの相関性を特定する研究や、新結核ワクチン候補を非同定するための前臨床試験を実施する。

結核ワクチンについての発見的トランスレーショナルな研究を拡大する必要がある。現在の臨床ワクチン候補による進展は発見的研究の終了を示唆するものではなく、むしろヒト

に関わる研究のなかでもその基礎研究と関係づける機会を提供している。現在の結核ワクチン候補が臨床試験に進むと、獲得されたその経験は相互作用的手法によって新たな候補の開発のために貢献し得る。それと並行して、新結核ワクチンのために標準化された前臨床/非臨床的評価を改善したり、フェーズ III 治験において使用される防御の相関性を特定したりするために更なる免疫学的研究が求められる。BCG は多くの国で新生児に接種され、また、世界計画にカバーされた期間中、結核ワクチンプログラムの根幹であり続けるので、一つの可能なアプローチは、新ワクチンは、BCG によって生じた免疫反応を補強するものという考え方である。このプライム・ブースト戦略においては、新ワクチンは、結核菌にさらされる前の乳幼児期に BCG と共に接種されるか、若年成人に対して単独にブースターとして接種されるか、更には、化学療法が付加物として接種される、という方法が考えられる。「改良された」BCG や弱毒化された生結核菌ワクチンは現在開発段階にあり、プライム・ブースト戦略に基づき使用可能な置換ワクチンとして研究される必要がある。これらの新たな「第一級の」ワクチンは HIV に感染した乳幼児によって使用される場合に、BCG よりもより有効かつ安全に働くよう意図されたものである。プライム・ブースト免疫付与化戦略と新ワクチン供給プラットフォームに関する前臨床的研究、安全性および有毒性に関する前臨床的評価はヒトの臨床試験を用意するうえで重要な前提条件である。

オブジェクティブ 3：結核ワクチン製造施設を広げることにより、ワクチン生産能力の利用可能性を保証する。

何万人もの参加者が関与している大規模な有効性試験に用いられる治験用ワクチンの品質や着実な生産を保証するために、適切な製造能力を有していなければならない。実際、ワクチン製造施設を建設し、商業用ワクチンを用意するのに 4～5 年の期間を要する。ワクチンを最も必要とする地域においてワクチンが利用可能であることを保証するために、認可後できるだけ早く、適切なワクチン製造を可能にする必要がある。なかにはワクチン製造能力が既に存在している場合もあるが、国際規制基準を満たし、適度な生産能力と世界的分布を確保すべくワクチンが製造可能であることを保証するには投資が必要になる。結核生菌ワクチン（修飾された BCG、弱毒化された結核菌を含む）の製造には献身的な施設やスタッフが必要であり、それゆえ大きな困難を伴う。この課題を達成するために、新興経済国の施設ならではの強みを利用し、新規の結核ワクチンを生産している既存の製造施設に対し、ワクチン生産能力を伸ばすための活動を行っていく必要がある。新興経済国に存在するワクチン製造施設へのワクチン技術の移転は低中間所得層へのワクチン接種を促し得る。それと並行して、高まりつつあるワクチン供給プラットフォーム（エアロゾル、カプシド、エアジェットを等）の生産能力について探求する必要がある。

オブジェクティブ 4：結核負担国において、結核ワクチン候補の大規模な試験（フェーズ II 治験・フェーズ III 治験）に必要な能力形成を行う。

大きな人口集団でワクチンの有効性と安全性を確立するためには、疾患の罹患率が十分高くないといけないので、大規模なワクチン試験は結核の高負担地域において実施される必要がある。したがって、疫学的研究は乳幼児や青少年、HIV 陽性者等といった、新結核ワクチンにおける重要なターゲット集団を対象に行われる必要がある。複数の治験現場は免許交付試験に際し個人登録を十分確保したり、地域によって異なる免疫学的反応およびその他の応答を扱ったりするのに必要である。製品が登録された時点で、複数集中型試験は国ごとに受容性を改良する。大規模な有効性試験と免許交付試験には、ハイレベルな参加をはじめ、登録・モニター・診断・フォローアップを行うのに相応しい能力およびインフラの形成が求められる。さらに、正式的に認可された抗酸菌や免疫学の実験室へのアクセス、医薬品の臨床試験の実施基準（Good Clinical Practice: GCP）・試験を伴う臨床経験・

結核診断を通じて鍛錬されたスタッフ、放射線学の専門知識、品質管理機構を必要とする。
オブジェクト5：結核ワクチン候補にフェーズ I、II、III の治験を実施する。

進行的に安全性や免疫原性、最終的に有効性を評価するために、ワクチン候補の同定にはサイズ・複雑性・コストを増大させながら、一連の臨床試験を実施することが必要である。臨床試験、特に大規模なフェーズ III 有効性試験はワクチン研究において最もコストのかかる治験である。臨床試験における安定した投資は結核ワクチン研究にとって最大の課題である。治験では、乳児と小児（曝露前）においてプライム及びブースト両方のワクチン候補の安全性・有効性を評価する必要があり、これは青年・成人及び HIV 感染者（曝露後）においても同様である。治験には新ワクチン流通戦略や結核ワクチン用のプラットフォーム（エアロゾル、経口接種、経鼻接種手段を含む）、新製造技術（噴霧型乾燥ワクチン；現在開発中）も必要である。これらのプラットフォームを用いて開発されたワクチンは手頃価格にて購入可能であり、したがって、限りある資源のなかでもワクチン供給関連の課題は回避されるだろう。また、結核ワクチンに関わる関係者は、BCG ワクチン接種の有効性について、実施を継続している国々の状況分析を続けている。特に重要なのは、HIV やエイズを発症するリスクの高いコミュニティにおいて結核生菌ワクチンを投与する場合に生じるリスクである。したがって、開発時において多くのブースター・ワクチンにとっての最高品質でもある BCG についてより理解を深めるために、研究や試験を実施することが重要である。

オブジェクト6：新結核ワクチンのための提供・規制・アクセス戦略を開発する。

多くの高負担国では、臨床試験において実施される新製品テストを検討・承認するのに適切な規制能力を欠いており、それは発展途上国でのワクチン試験のタイムリーな承認に対しての課題である。新たな戦略は新結核ワクチンに有効な規制措置を必要とする。研究には新結核ワクチンの経済学的効果や公衆衛生効果もまた必要である。新結核ワクチンのアドボカシーをしたり、新結核ワクチンの手頃な価格での提供を維持したりするためにも、ワクチン市場分析が求められている。

オブジェクト7：アドボカシー、コミュニケーション、資源動員を通じて結核ワクチン開発のための支援体制を整える。

国際的、国家間、およびコミュニティによる新規結核ワクチン開発への支援は、結核対策における研究開発への増資において、また臨床試験が実施されている国々への支援においても不可欠である。エンドユーザーによる新結核ワクチンへの需要は、国際的支援や投資を増大する取り組みにおいて重要である。臨床試験が実施されるコミュニティは臨床試験についてよく理解するべきであり、コミュニティ諮問委員会などを通じて、活動に関わる機会を得るべきである。これらの支援や理解は、ハイレベルな会合や関連会議、イベントへの参加や、関係者へのアウトリーチ、また結核ワクチンの果たす重要な役割が包括的な結核対策の一環として、ハイレベルな国際的、国家間、およびコミュニティによる、行動計画策定やメディア対策などを通じて示される際に形成される。

また、ストップ結核パートナーシップの新規結核ワクチン作業部会が活動を継続するための支援が必要とされている。詳細は「戦略的なフレームワーク 2011年-2015年」に示される通りである。

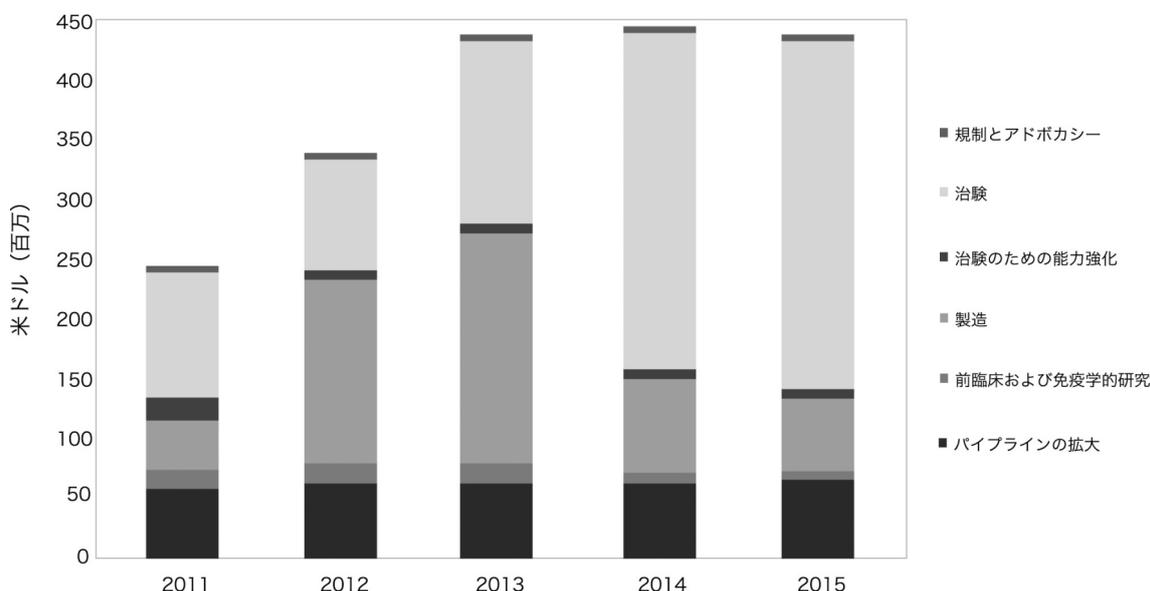
必要資金

結核ワクチン開発は決して容易ではなく、コストのかかるプロセスである。また、比較的

新しいプロセスでもあり、80 年以上前に最初の開発が行われて以来、近年まで新結核ワクチン開発は行われてこなかった。より有効な新結核ワクチンを開発すべく、多くの結核ワクチンは過去 10 年以上かけて必要な技術を習得してきた。この知識と経験に基づいて、新結核ワクチン開発コストと、結核ワクチンを最も必要とする患者への利用可能性の保証に要するコストは本来予期していたもの以上に高額であると考えられている。2011～2015 年の 5 年間に必要とされる総額は 19 億ドルであり、年別に見た場合 2011 年の約 2 億 5000 万ドルから、2015 年にはほぼ 4 億 4000 万ドルまで増加する見通しである(図 8 参照)。

多くの要因がコストの増加と関係している。結核への免疫防御にとって最適な相関性の欠如とは、多くの参加者がおり、長期にわたるような試験が、さまざまなターゲット集団やさまざまな地理的状況下において新たなワクチンの候補に試験を実施し認可するのに必要とされていることを意味する。最近の疫学研究は重要な基準値として、必要なサイズやコストの見積もり、極めて重要なフェーズ III 試験に求められるインフラや適切な能力を決定するのによりよい罹患データを提供している。前臨床開発での大きな経験、大規模な臨床試験領域での知識習得、製造はこの作業を実施するうえでより効率の良いコスト見積もりを可能にしてきた。結核ワクチンの開発や最終的な接種を支援するワクチン供給、規制・アクセス・アドボカシーに関わる戦略といったワクチン製造終了段階に生じる問題が今この計画全体において説明される。プログラムは完全に資金調達され、結核ワクチン開発コストに影響を及ぼさないため、本来世界計画に含まれていた BCG プログラムを維持するのに要するコストは今回の更新から除外されることを特記すべきである。

図 8 新ワクチン開発の必要資金



ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

新ワクチン：戦略的なフレームワーク 2011 年-2015 年

ビジョン：改良されたワクチンとワクチン接種戦略が 2050 年までの結核の根絶という最終目標の達成に重要な貢献を果たす。

詳細	主要な活動	指標	現状 (2010 年)	2015 年に向けた目標
全体的ゴール：より安全かつ有効であり、購入可能であるとともに、HIV 陽性者も安全に使用できるワクチンを開発することで、全年齢層のあらゆる結核タイプを阻止する。				
オブジェクトィブ 1：研究開発の支援を通じて、結核ワクチンを供給するしっかりした流通ルートを維持する。	第二世代結核ワクチン候補の研究開発を支援する。 結核負担国において新結核ワクチンに関する研究を推奨・コーディネートする。	結核の発症を発見するための免疫マーカー（結核ワクチンと免疫との相関性について研究可能）の数 結核ワクチン開発のための新バイオマーカーの数 第二世代結核ワクチンに用いられ得る新抗原の数		4 2 4
オブジェクトィブ 2：免疫防御との相関性を特定する研究を進めるとともに、新結核ワクチン候補を同定するための前臨床的研究を実施する。	結核ワクチンと免疫との相関性を特定するために臨床試験での使用を目的として標準化された免疫学的検定を開発。 新結核ワクチンのために標準化された前臨床/非臨床的免疫学的検定を開発。 プライム・ブースト戦略に基づきプライムワクチンとして使用され得る、改良済み BCG 置換ワクチンに対し実施される前臨床的試験。 新ワクチン供給プラットフォーム（エアロゾル、カプシド、パッチを含む）に対し実施される前臨床的試験。	現地向けに設定可能な標準化された免疫学的検定の数 臨床試験の代用として有効な検定の数 生物学的潜在性を測定するために開発された検査の数 有毒性を測定するために開発された検査の数 コホ反応に基づき安全性を測定するために開発された検査 免疫抑制された動物モデルにおいて安全性試験が実施されたプライムワクチン；動物モデルに見られる免疫防御作用、免疫原性の数 免疫抑制された動物モデルにおいて安全性試験が実施されたブースター・ワクチン；動物モデルに見られる免疫防御作用、免疫原性の数 ヒトの臨床試験に適した新規のワクチン供給プラットフォームの数		3 1 1 1 1 2 10 0 5 13 4
オブジェクトィブ 3：結核ワクチン製造施設を広げることにより、ワクチン生産能力の利用可能性を保証する。	新興経済国を含め、ワクチンを頒布する準備が整っている既存の新結核ワクチン生産施設が有する能力を開拓。 新興経済国を含め、新結核ワクチン製造能力を有する新施設を発展させる。 新規に開発されたワクチン供給プラットフォーム（エアロゾル、カプシド、パッチを含む）生産能力。 治験ロット/製品を製造。	高所得国や新興国にあるアップグレードした施設の数 高所得国や新興国にある新施設の数 生ワクチンを製造するために建設された献身的な施設の数 新興国にある施設への供給プロセスの数 新ワクチン供給プラットフォームにとって良い製造法の数	0 1 0 0 0	2 2 1 2 1
オブジェクトィブ 4：結核負担国にて実施される結核ワクチンのための大規模な臨床試験（フェーズ II 治験、フェーズ III 治験）能力を構築する。	高負担国（HIV 感染・流行率の高い地域を含む）において臨床試験を支援するインフラを確保。 幼児・青少年・HIV 感染集団に対する疫学的研究を実施。	臨床試験の支援を必要とする場所の数 実施された幼児に対する疫学的研究の数 実施された青少年に対する疫学的研究の数 実施された 20 歳以上の HIV 陽性者に対する疫学的研究の数	5 2 2 0	9 6 4 2

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

オブジェクトィブ5:結核ワクチン候補を見つけるための臨床試験（フェーズ I 治験、フェーズ II 治験、フェーズ III 治験）を実施する。	プライム・ブースト戦略に基づき、BCG 接種を受けるに相応しい結核ワクチン候補を選出するために、臨床試験（暴露前の乳幼児・子供；暴露後の青少年、成人に対する安全性治験、有効性治験）を実施。 臨床試験用に新規に開発されたワクチン供給プラットフォーム（エアロゾル、カプシド、パッチを含む） 開発段階において多くのブースター・ワクチンにとってプライムワクチンである BCG についてより理解を深めるために、研究および臨床試験を実施。	フェーズ I 治験の段階に入った結核ワクチン候補の数	12	20
		フェーズ II 治験の段階に入った結核ワクチン候補の数	4	9
		フェーズ II (b) 治験「概念実証」の段階に入った結核ワクチン候補の数	2	3
		フェーズ III 治験の段階に入った結核ワクチン候補の数	1	4
		# 臨床試験（フェーズ I 治験、フェーズ II 治験）の段階に入った新ワクチン供給プラットフォームの数	0	4
		# 獲得された防御有効性のための BCG 接種に対する菌・投与量・投与手段・投与年齢	2	13
オブジェクトィブ6:新結核ワクチンのための供給・規制・アクセス戦略を開発する。	新結核ワクチンの経済的効果（公衆衛生効果を含む）理解。 規制方法の開発	実施されたマーケティング研究（コスト分析、経済的効果）の数 結核のためのプライム・ブースト戦略に基づき開発されたワクチン	4 2	
	新結核ワクチンへのグローバルアクセス、新結核ワクチン開発推進戦略の作成	チンの提出と免許交付；発展途上国での規制当局の能力構築数 WHO による事前承認、戦略的諮問委員会（SAGE）が推奨する国家ワクチン接種プログラムを経由した結核ワクチンの導入数		
オブジェクトィブ7:アドボカシー、コミュニケーション、リソースの流動化を通して、結核ワクチンの開発やその理解のために支援を構築する。	国際的、国家、コミュニティレベルでの意識喚起と支援	ウェブサイト、パンフレット、その他の刊行物・メディア、コミュニケーション活動、臨床試験・会議・イベントを通じた啓蒙活動を越えたコミュニティに密着した推奨、ハイレベルなイベント、報告書、関係者による推奨等		
管理:ワーキンググループの作業	事務局、会議、啓蒙活動、出版物、研究プロジェクト、			

5. オペレーショナルリサーチ はじめに

プログラムに準拠したオペレーショナルリサーチ（効率的なサービス提供方法、政策立案の改善、よりよい医療システムの企画・運用をもたらす介入方法の改善を具体的目標とする研究として定義される）は、結核対策を最適化し、対策の実施とモニタリングを行う上で必要不可欠である。オペレーショナルリサーチは正確な診断法や有効な結核治療数がどのようにして増やしていくのか、そして薬物耐性や HIV との二重感染へ対応する上で DOTS がどのように実施されるべきかを決定するのに重要な役割を担っている。

オペレーショナルリサーチの実施に向けた能力向上のため、資金のおよび技術的支援が必要とされており、国家結核対策計画は、予算をつけてオペレーショナルリサーチを組み込むべきである。オペレーショナルリサーチには (a) 医療制度・サービス提供に関わる問題の性質や度合を評価した状況分析研究、(b) 継続中又は新たな医療介入、プログラムの実行について評価した研究、(c) 医療サービス提供による医療介入が特別に意図された有効性をテストする研究、(d) 新たな介入がもたらす効果およびコストパフォーマンスを評価した記述的研究が含まれる。

広義的な意味では、オペレーショナルリサーチは結核対策全般を改善するための新たな介入による評価方法の研究（新たなツールの有効かつ効率的な使用、新ツールが有効に実行され得る場合の状況/必要条件等）を含め、結核対策プログラムの実行を改善するための各国の事情に応じた方針の研究から国際政策指針に関する研究までを網羅している。オペレーショナルリサーチのタイプや規模は概ね、質問のタイプ、関与するケアやユーザーのレベル、予想された一般的な結果との関連性による。国レベルでは、結核対策プログラムは地域的な問題を解決するオペレーショナルリサーチ・プロジェクトを進めるべきであり、あらゆるステップにパートナーを巻き込む適切な解決策を推奨すべきである。国際的なレベルにおいては、証拠に基づく根拠が政策立案（体系的レビューや GRADE 評価の使用を含む）指導においてますます推奨されるようになり、それに伴い複数のセンターがあるオペレーショナルリサーチ・プロジェクトは世界中に広まるようになり、国際政策の変更に繋がるよりよい結核対策のニーズとギャップに取り組むために必要とされる。

これまでパートナーシップは以下の 5 つの分野を特定してきた。これらの分野では、そのギャップは結核対策の妨げとなり、革新的技術や新サービス供給モデルの適切な利用を阻止してきた。新サービス供給モデルには、(1) 結核や多剤耐性結核のアクセス・スクリーニング・診断、(2) あらゆる医療提供者との協調関係の継続、(3) HIV 陽性者を対象にした結核対策と HIV・結核治療の一体化、(4) 薬物感受性結核（一次抗結核薬による治療に失敗した症例に対する再治療を含む）や薬物耐性結核（感染対策を含む）の治療法へのアクセスおよびその治療法の発見、(5) 能力構築が含まれる。これらの分野において、世界の結核対策方法を改善し、2015 年までに果たすべき世界計画の目標を達成するために、適切に取り組むべき優先的課題が明確となってきた。

計画のゴール、オブジェクティブ、ターゲット、及び活動の概要

ストップ結核世界計画 2011 年 - 2015 年が掲げているオペレーショナルリサーチの最終目標とは、結核対策プログラムを改善し、地域、国家および国際的なレベルでプログラムを設定する際、新たなツールを導入するのに必要な証拠に基づく根拠を究明することにより、結核を根絶することである。ストップ結核世界計画 2011 年 - 2015 年における各々のオペレーショナルリサーチに共通した 7 つの主な目標は以下において定義・説明される通りで

ある。

オブジェクト 1：早期における結核の発見を増やすほか、薬物感受性や薬物耐性結核、結核・HIV 二重感染の診断法を改善するために、診断へのアクセスを改善する。

ほとんどの国において、結核対策は直接喀痰塗抹顕微鏡検査法に基づいた受動的な症例の発見への依存度が高い。あらゆる感染性結核の症例のうち 60%のみが現在この検査法によって発見されており、診断を受けた患者のうち一部の人々は最初の検体出後再びクリニックに姿を現すことはなかったとされている。毎年世界中で発生している多剤耐性結核は、推定 50 万症例のうち、適確に特定され、適切な治療を受けた者はほんのわずかである。プログラムの見方からすると、この主な原因は、調査され、適切に対処する必要があるが、サービスが患者の所まで十分に届かないことである。2007 年以降、WHO はうまく利用すれば結核対策を改善可能と考えられている新診断技術やアプローチの使用を承認してきた。但し、これには慎重な状況分析に基づいた結核診断や関連サービスに関するオペレーショナルリサーチの実施が必要である。結核診断の最適化や陽性症例発見を円滑に行うために、診断の妨げとなる障害はコミュニティレベルや医療提供者者（公私を問わず）のレベルで特定される必要がある。きっとコミュニティに密着した結核診断サービスの最善の方法が明らかになるだろう。適切なアルゴリズム分析や検査法を明確にしたり、高リスク集団（HIV 陽性者、受刑者、社会的弱者、多剤耐性結核の疑いのある者、患者に接触した者を含む）をスクリーニング対象にしたりすることにより、積極的な患者発見活動を強化すべきである。

WHO によって承認された新診断技術やアプローチにはさまざまな最適化された塗抹標本顕微鏡検査法、分子診断テスト、培養や薬物感受性検査のための商業的/非商業的オプションが含まれる。これらのサービス提供は機能的かつ相互連携した医療制度の存在による。オペレーショナルリサーチは公共医療サービスのあらゆるレベルに立脚したこれらの手法の最適な利用と統合の仕方を明確にする。これらの診断手法は全て、新診断ツールを活用した、アクセス可能な、有効かつ効率のよい診断サービスの構築のために貢献すべきである。

オブジェクト 2：結核ケア・対策に関与する持続可能な官民パートナーシップのために、オペレーショナルリサーチを促進する。

多くの国々では、結核の疑いのあるかなりの割合の患者が国家結核プログラムとは無関係のさまざまな官民ヘルスケア提供団体に姿を現している。これらには、刑務所や軍事的医療サービスのほか、非公式的/公式的、営利的/非営利のおよび個人的/組織的な民間の医療提供者、従業員の公共医療サービス、公立の総合/専門病院、学術機関が含まれる。利用可能な証拠は多くのそのような「非プログラムのな」医療提供者によって実施される結核診断・治療の実践は不適切であり、患者に対し資金的負担を与えている。これまで官民連携（Public-Private Mix; PPM）プロジェクトに含まれる数例は、非プログラムの医療提供団体によるケアの実現可能性・有効性・コストパフォーマンス・規模拡大の可能性を論証してきた。その結果、WHO は PPM の実施やスケールアップのためのニーズや実施規模を決めるための基準作りや国による定期的な状況評価を行うよう、世界中の国々に対し勧めている。

規模が拡大された PPM プロジェクトは、いくつかの例があるが、国レベルで PPM を拡大していくための適当なモデルやアプローチについては、知識の不足は非常に大きい。例えば、国やプロジェクトがどのようにしてヘルスケア提供者に優先順位をつけているかどうか

かに関しては知られておらず、したがって私たちはスケールアップに必要な特定のモデルやアプローチ（動機や実施要因、規制的アプローチ、社会的マーケティング、フランチャイズを含む）についてより知識を深める必要がある。結核ケア・対策を目的とした PPM への貢献を図るべく、スケールアップに必要なリソース要件を理解するために、詳細に関してはより幅広い視点から患者発見を促す PPM の役割について知る必要がある。

オブジェクトィブ 3 : 国際、地域および国家レベルで統合型結核/HIV 対策活動を推進する。

HIVと共に生きる人々（People Living with HIV ; PLHIV）の全てが結核スクリーニング検査を受けること、結核でないとされた場合には、イソニアジド予防投与（IPT）を結核の発症を阻止するために提供されるべきであることがWHOによって推奨されている。しかしながら、この推奨にもかかわらず、WHO（2008）の報告によると、2008年にイソニアジド予防投与を受けたのはPLHIVの1%以下であると見積もられている。結核にまで症状が発展したPLHIVの死亡率は依然として高いままである。コトリモキサゾール予防投与や抗レトロウイルス療法による早期治療開始により死亡率を低下させることが可能であるが、結核とHIVの二重感染患者のための治療には幾つかの壁があり、難しいことが判明している。これらの理由により、オペレーショナルリサーチは、HIVおよび結核の高負担国において、PLHIVを対象とした結核対策の最適化のために至急必要とされている。また、オペレーショナルリサーチには、PLHIVのためのイソニアジド化学予防やHIVに感染した結核患者のためのARTを含め、コミュニティと医療施設の双方のレベルで、結核とHIVの同時治療を可能にする医療介入を提供するために最善の戦略や最適なモデルを決定すること、さらには結核発見や早期におけるHIV発見を高めるべくコミュニティの参加に必要な最善モデルを規定することで、結核やHIVケアの開始の遅延を減らし、コミュニティに立脚したアプローチや医療施設を通じて提供される統合型結核・HIV治療による医療介入のコストパフォーマンスを評価することも求められている。

イソニアジド化学予防やPLHIVの結核患者の治療に関わるWHOによって推奨される政策の実施は結核へと症状が発展したPLHIVの比率への影響、結核治療中におけるPLHIVの死亡率への影響を評価するために調査する必要がある。結核とHIVの感染といった異なる状況においてこれらの問題の追及に対して特定の注意が支払われる必要がある。イソニアジド化学予防とARTといった双方の治療法が適したPLHIVにおいて、イソニアジド化学予防の最適期間・安全性・有効性・コストパフォーマンス、活動性結核の発症リスク低下時におけるイソニアジド化学予防の役割（特に、プログラム条件下でのその役割）について調査する必要がある。HIV治療現場でイソニアジド化学予防を拡大するために最も実行しやすいモデル（これには、症状をスクリーニングする頻度、患者や医療従事者が治療を継続するためのモニタリング方法が含まれる）が明確にされ、試行されるべきである。

最後に、PLHIVへの結核感染を減らすための最適な予防法は、最適なオペレーショナルモデル（実践的、実行可能、有効かつ容易に再現可能なモデル）を特定しつつ、HIVケアの医療施設や家庭、コミュニティでの研究を通じて評価されるべきである。

オブジェクトィブ 4 : 薬物感受性、多剤耐性および超多剤耐性結核の治療へのアクセスと治療の提供を改善し、コミュニティの参加を推奨する。

医療ケアへのアクセスは結核対策プログラム（発見された全ての患者が適切な治療を終始一貫して受けられるよう確保されたプログラム）における基本事項である。治療に対してのアクセス制限や治療継続性の悪さは相変わらず国際的に結核と戦ううえで重大な障害となり得る。2008年、世界の新規塗抹陽性肺結核患者の87%が治癒または治療完了として報

告されたが、全結核症例のうち 3 分の 1 以上の患者が報告・発見されておらず、HIV との二重感染の患者のうち 90%以上の患者が ART による治療を開始しなかった。多剤耐性結核治療へのアクセス状況は相変わらず非常に悪い。2008 年、世界で 440,000 人と推定される多剤耐性結核患者のうち、わずか 30,000 人（7%）が発見され、6,000 人（1.4%）が治療を受けた。さらに、利用可能な多剤耐性結核治療の成功は保証されてはいない。2004 年から 2006 年のプログラム条件に基づき処置された多剤耐性結核患者 4,500 人のコホート調査によると、治療成功率は 60%、死亡率は 12%であった。

オペレーショナルリサーチはあらゆる結核患者のケア・治療法へのアクセスを改善する手段を特定するべく実施されなければならない、疫学的かつ地理的条件に依存したさまざまな方法を調査する必要がある。例えば、戸別訪問による慢性的な咳のスクリーニング検査、移動用ヴァン、喀痰試料を収集・送付するための HIV 診断と一体化した痰収集といった方法がある。結核治療と関連して、治療の失敗を予想する予測因子が特定されるべきであり、さまざまな治療を維持させるための方法が試されるべきである。1つの可能性は、結核の疑いのある患者を特定・登録する時に「患者の位置を示すための装置」（患者または親族の携帯電話、アクセスしやすい住所）を活用するということである。研究はこれらのアプローチが患者の状況を改善し、治療の不履行をなくすかどうかを評価する必要がある。同様に、HIV に感染した結核患者は分散的、かつ全体的に統合された治療へのアクセスを有する必要がある。結核治療薬や ART 治療薬はどちらも同じ施設や場所にて提供される必要がある。研究は保健センターにおいて統合型治療を提供したり、伝統的な社会システムと繋がる手段を明確にする必要がある。

最後に、薬物耐性結核管理の統合・スケールアップに最適な戦略が、結核対策プログラムの範囲内で規定・評価されるべきと考えられている。例えば、薬物感受性検査に適した患者を選択するアルゴリズム分析、二次抗結核薬（二次治療に対する評価方法・戦略の開発、多剤耐性結核治療のスケールアップしたアクセスのための障害の特定、あらゆるレベルの結核感染予防を行うための戦略の考案）といった評価方法がある。

オブジェクティブ 5：国家レベルのオペレーショナルリサーチ能力を強化する。

オペレーショナルリサーチにおいて国際的関心が高まりつつあるにもかかわらず、今までのところリソースの限られた環境により発表された研究の数は比較的限定されている。同時に、世界基金のような機関は予算の 10%はオペレーショナルリサーチも含むモニター・評価にあてるべきであるとしている。オペレーショナルリサーチは国家レベルでプログラムの性能を改善したり、国際的なレベルの政策形成のうえで重要であるという、コンセンサスもある。しかしながら、研究を進めていくうえで必要な能力をどのように形成すればよいかといった問題が残っている。

しばしば国家的な結核対策プログラムではオペレーショナルリサーチに取り組むために、専門知識、インフラ、スタッフ、資金が不足している。このような課題に取り組むために、オペレーショナルリサーチの能力は国レベルで構築されるべきであり、公的研究機関や大学、NGO との協力体制が作られる必要がある。この目標を成し遂げるために、オペレーショナルリサーチ（トレーニングを含む）の能力を構築する既存のアプローチは批判的に評価される必要がある。トレーニングは研究方法に関わる理論的バックグラウンド（手順の進め方・データ収集・分析・論文執筆を含む）、フィールドワークによる実践的経験、量的・質的研究といった両方の研究を網羅する必要がある。メンタープログラムは実地トレーニングおよび実践的体験とともにトレーニングレベルによって必要な人に援助する強みがある。最後に、国家レベルでのオペレーショナルリサーチに有効な能力構築に求められるリ

ソースは、スタッフを保持し研究の持続可能性を保証するために、研究見習い用モデルやキャリア開発に対し細心の注意を払いつつ慎重に設計される必要がある。詳細に関しては、『戦略的枠組み (2011-2015)』に示されている。

必要資金

最新の TAG 報告書によると、オペレーショナルリサーチは 2008 年の世界各国での研究開発に費やされる投資総額 5 億 1,000 万ドルのうち 3,450 万ドル (6.8%) を占めると見積もられている。しかしながらこの報告は、新規又は既存の医療的介入による、既存の診療行為や標的にされた評価に関する無作為に制御された研究をオペレーショナルリサーチの一部としていない。さらに、報告書の試算は主要なドナーである世界基金からの拠出を含んでいない。

オペレーショナルリサーチは現在の戦略を改善したり、既存のツールを最適化したりするためだけでなく、プログラムに新たなツールを導入するのになくはない証拠に基づく根拠を構築するのに重要な役割を担っている。32 ヶ国の低所得国および 67 ヶ国の中所得国によって WHO に報告された財政的データによると、2007 年および 2008 年の全国家結核プログラム経費 (受け取った資金) に占めるオペレーショナルリサーチ経費の割合は約 1 % であった。2009 年および 2010 年のオペレーショナルリサーチに割り当てられた同じ国々の見積もり総額とほぼ同額である。このデータを踏まえ、高負担国においてオペレーショナルリサーチを実施するには 2011~2015 年の 5 年間を通した総額は 4 億ドル必要である。

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

オペレーショナルリサーチ：戦略的なフレームワーク 2011 年-2015 年

ビジョン：地方、国家および国際的に結核対策活動を拡大・改善し、2050 年までの結核根絶に寄与する。

説明	主要な活動	指標
ゴール：結核対策プログラムを改善し、地方、国家および国際的な立場に立脚したプログラムに新ツールを導入することにより、結核根絶のために貢献する。		
オブジェクトブ1：早期における結核症例発見を促し、薬物感受性結核、薬物耐性結核、結核・HIV 二重感染に対する診断法を改善するために、診断サービスへのアクセス・利用方法を変更する。	患者およびヘルスケアのレベルにおいて結核診断に影響をもたらす社会経済学的かつ質的バリアを特定し、これらのバリアをなくすのに最も有効な医療的介入を開発する。 コミュニティに密着した結核・HIV 診断サービスの提供方法、結核・HIV 診断サービスの医療システムへの統合方法を調査する。 スクリーニングされるべき個体群/高リスク集団を特定する。尚、スクリーニング対象やスクリーニング検査法を明確にすること。	既存のシステムを効率よく使用することで（あらゆるタイプの）結核患者集団（到達困難な集団を含む）および特定のリスク集団の診断を可能にすることを目的とし、結核診断アクセスのローカルバリアを特定する研究の数 コミュニティに密着した診断サービスの提供方法、およびそのサービスの一般的な医療システムへの統合方法に関する研究の数 徹底した症例発見（PLHIV、囚人、社会的弱者、多剤耐性結核の疑いのある者、患者接触者）を目的とし、さまざまな結核タイプ患者を対象とした高リスク集団を特定するために実行された研究 # 適切なスクリーニング検査に基づくアルゴリズム分析および検査方法を規定する研究の数
	現在の医療制度への新ツール導入方法を見出すためのサービス提供に関する研究	新たに定義された国家プログラムのアプローチ（効果を最大限に引き出すために、特定の母集団のもので適切な診断用ツールの使用を明確にした改訂版結核診断用臨床アルゴリズムを含む）の数
	医療制度に導入すべき理想的な診断用ツールの組み合わせを特定し、与えられた国家プログラム/医療サービスに対して何が妥当な組み合わせかを明確にする。	最近承認された技術を含め、結核用の喀痰塗抹顕微鏡検査サービスの改善された技術的な性能に関する記述的研究と、アプローチのコストパフォーマンス及び、診断登録された結核患者と治療患者数への影響の評価研究数。 塗抹陰性例のアルゴリズム解析を通じての、塗抹陰性結核（HIV 陽性結核含む）の推定的（非細菌学的）検出に関する記述的研究数と、結核患者発見と治療アクセスを増やすためにそれらを日常診療の中で応用することへの評価研究の数。 迅速培養かつまたはラインプロブアッセイを用いた塗抹陰性結核の検出を増やすための手段に関する記述的研究数と、日常診療でのアプローチのコストパフォーマンス及び、新規発見患者比率と治療アクセスへの影響の評価研究数 迅速培養かつまたはラインプロブアッセイを用いた多剤耐性結核の検出を増やすための手段に関する記述的研究数と、日常診療でのアプローチのコストパフォーマンス及び、新規発見多剤耐性結核患者比率と二次抗結核薬治療へのアクセスへの影響の評価研究数
	新診断テストと特に公衆衛生および社会的結果に対するスケールアップ後の効果を評価する。	新診断テストのスケールアップ後の効果を評価した量的研究・質的研究の数 コストパフォーマンス研究の数

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

<p>オブジェクトィブ2：結核ケア・予防に関与する持続可能な官民パートナーシップのためにオペレーショナルリサーチを促進する。</p>	<p>あらゆるヘルスケア提供者が関わる既存のスケールアップ・アプローチを改善する。</p> <p>さまざまなヘルスケア提供者グループによる結核ケア・対策のための貢献を測定する。</p> <p>まだ活動に参加していないヘルスケア提供者の関与を推奨する。</p> <p>常に変化している結核ケア・対策に従事する多様なヘルスケア提供者の関与を評価する。</p>	<p>成功/失敗理由に関する文脈に基づいた分析を含む、スケールアップする証拠に基づく PPM 政策モデル・アプローチの数</p> <p>異なる医療提供者の実現要因および動機について評価した質的研究の数</p> <p>異なる医療提供者の実現要因および動機について評価した医療的介入コホート研究の数</p> <p>日常のコホート報告数と、国際結核治療基準をベンチマークとして用いた結核のケアと感染制御の質を評価している、医療提供者と患者の観察的・質的研究の数</p> <p>異なる医療提供者による結核対策への貢献度を評価した状況分析の数</p> <p>十分なサービスを受けていないグループにおいてユーザーアクセス・症例発見・成果を高め、診断の遅延およびケアに要するコストを減らすために、異なる医療提供者の能力を評価した状況分析の数</p> <p>スケールアップのためのリソース条件を理解するための統合型コスト研究およびコストモデリング研究の数</p> <p>さまざまなモデル・アプローチに関する状況分析研究の数</p> <p>アクセス可能かつ有効なサービスを提供可能な、見込まれる新規の医療提供者を特定したマッピング研究の数</p> <p>民間企業において新診断・薬剤の使用に携わる医療提供者の実践に関する理解を深めるために、既存のアプローチを構造化した評価の数</p>
<p>オブジェクトィブ3：国際、地域および国家レベルで統合型結核/HIV 対策活動を推進する。</p>	<p>結核・HIV プログラム間の関係を最適化する方法を決定する。</p> <p>異なる設定において結核スクリーニングアルゴリズムの妥当性を評価する。</p> <p>結核・HIV 二重感染患者の死亡率を低下する方法を決定する。</p> <p>特殊なモデルが使用されているなかで、ART 治療薬や、イソニアジド化学予防の遵守を改善する最適な方法に関して、イソニアジド予防投与を適用すべき最適なタイミングを決定する。</p> <p>結核感染を減らすために感染予防を最適化する。</p>	<p>成功/失敗理由に関する文脈に基づいた分析を含む、規制的アプローチの証拠に基づく根拠を進展させるために既存のアプローチを構造化した評価の数</p> <p>医療提供者の診療と規定に準拠する医師をよりよく理解するための状況分析と民族学的マッピング研究の数</p> <p>コミュニティレベルおよび医療部門レベルにおいて 20 歳以上、子供および家庭の抗 HIV 感染結核患者に適用される抗レトロウイルス療法を含む、統合型結核・HIV 介入を一体化・提供する最善の戦略および最適モデルを決定する研究の数</p> <p>医療施設でのコミュニティに密着したアプローチによる統合型結核・HIV 介入に関するコストパフォーマンス研究の数</p> <p>比較研究へくさび状デザインの導入前後を例に〜の数</p> <p>介入計画に使用される因子を特定した記述的（横断的）研究の数</p> <p>観察的前向き（および後ろ向き）コホート研究の数</p> <p>比較研究の数</p> <p>医療施設での感染予防の実施・監視方法としての最善のオペレーショナルモデル（例 実践的、実行可能、容易に再現可能および有効なモデル）を規定した介入研究の数</p>
<p>オブジェクトィブ4：薬剤感受性結核、多剤耐性結核および超多剤耐性結核治療へのアクセス・治療提供方法を改善</p>	<p>報告されたギャップを特定する。</p>	<p>異なる症例登録リスト（疫検査登録リスト、結核患者登録リスト、年 4 回刊行される報告書）に掲載された新塗抹陽性結核の治療成果の比較を通してギャップを特定・報告した研究の数</p>

ストップ結核世界計画 2011 年-2015 年

し、コミュニティの参加を推奨する。	治療脱落の理由や治療脱落を減らす可能性を調査することにより、不規則な治療を回避し、治療継続性を改善する。	地理学的かつ社会経済的因子が果たす役割を理解するために、最初の治療脱落をマッピングした研究の数 薬剤の在庫切れと治療不履行/治療の失敗/死/付加抵抗の獲得との関係性に関する調査研究の数 症例保持の改善方法や治療不履行の回避方法に関する調査研究の数
	分析的かつ全体的に統合された結核・ART に繋がるようアクセスを改善する。	統合型結核・ART 治療を提案した状況分析研究又は比較研究の数
	治療レジメンの役割と薬物耐性の問題	再投薬計画において仮定された臨床試験の安全性および有効性の数
	PPM 協力研究	民間部門で治療された患者数とその治療成果を表した状況分析研究の数 薬剤感受性結核および薬剤耐性結核の症例数・成果数二関する現実的データを捉えた民間部門との関わり方に関する調査研究の数 患者が公共施設より民間施設の利用を好む理由について調査した質的研究の数
	結核対策プログラムへの薬物耐性結核の管理に必要な統合・スケールアップ戦略を規定・評価する。	異なる設定において薬剤感受性テストおよび第二選択治療の適した患者を選出するためのアルゴリズム的調査研究の数 二次治療の提供を目的とした戦略に関する調査研究（動機・実施要因/コミュニティに密着した外来ケア支援を含む）の数 異なる設定において多剤耐性結核治療へのアクセスをスケールアップする障害を特定した研究の数 コミュニティ、家庭および医療施設における感染予防法の改善を目的とした、既存の感染予防法・戦略の有効性に関する調査研究の数
	薬物耐性結核のリスク因子を特定する。	観察的研究の数
オブジェクトiv5：国家レベルでのオペレーショナルリサーチ能力を強化する。	オペレーショナルリサーチ能力構築および習得した実践的知識の既存モデルを描写する。	さまざまなモデルに関する記述的研究の数
	製品の生産やその成果に関して、既存のトレーニングモデルの効果を記述する。	効果評価調査の数
	プログラムに基づいてトレーニングを受けた研究スタッフを持続・保持する可能な方法を特定する。	評価+アンケート調査の数
	進行役・助言者・標準カリキュラム・持続した指導といった実践の国際的/組合のコミュニティを活用して、国家レベルに基づく OR 能力構築を目的として有効に利用可能な資金メカニズムを特定する。	評価+アンケート調査の数

略語集

ACSM advocacy, communication and social mobilization : アドボカシー・コミュニケーション・社会動員
AFB acid-fast bacilli : 抗酸菌
ART antiretroviral therapy : 抗レトロウイルス療法
BCG Bacille Calmette-Guerin : カルメットゲラン桿菌 BCG
CDR case detection rate : 患者発見率
CPT co-trimoxazole preventive therapy : コトリモキサゾール予防投与療法
CPTR Critical Path to New TB Drug Regimens (Initiative) : 新結核療法薬投薬計画におけるクリティカルパスイニシアチブ
DEWG DOTS Expansion Working Group : DOTS 拡大作業部会
DOTS the internationally-recommended approach to TB control : 直接監視下短期化学療法
DRS drug-resistance surveillance : 薬剤耐性調査サーベイランス
DST drug susceptibility testing : 抗結核薬剤感受性検査
EBA early bactericidal activity : 早期殺菌活性
EQA external quality assurance : 外部品質保証
FDC fixed-dose combinations : 多剤混合薬固定用量複合剤
GCLP good clinical and laboratory practice : 臨床試験や医療を正しく検査機関が、優れた業務を実践するための適切な基準 (優良臨床・検査実施基準)
GDF Global Drug Facility : 世界抗結核薬基金
GLC Green Light Committee : グリーンライト委員会
GLI Global Laboratory Initiative : 世界検査施設イニシアチブ
GDP gross domestic product : 国内総生産
HBC high-burden [TB] country : 結核高負担蔓延国
HIV human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
HSS health system strengthening : 保健システム強化
IC infection control : 感染予防活動対策
ICF intensified case-finding : 強化された患者症例発見
IMF International Monetary Fund : 国際通貨基金
INAT Introducing New Approaches and Tools (subgroup of the Partnership DOTS Expansion Working Group) : 結核対策技術革新 (ストップ結核パートナーシップ DOTS 拡大作業部会サブ和部グループ)
IPT isoniazid preventive therapy : イソニアジド化学予防予防療法
ISTC International Standards for TB Care : 結核医治療の国際基準
LED light-emitting diode : 発光ダイオード
LPA line probe assay: 分子線精密分析法ラインプローブアッセイ
LTBI latent TB infection : 潜在性結核感染症
MDG Millennium Development Goals : ミレニアム開発目標
MDR-TB multidrug-resistant TB : 多剤耐性結核
NGO nongovernmental organization : 非政府組織
NIAID National Institute of Allergy and Infectious Diseases [US] : 米国国立アレルギー・感染症研究所
NIH National Institutes of Health [US] : 米国国立衛生研究所
NRL national reference laboratory : 国家レファレンス標準検査施設
NTP national TB programme : 国家結核対策計画プログラム
OR operational research : オペレーショナル・リサーチ (実践研究)
PAL Practical Approach to Lung Health : 肺の健康への実践的アプローチ
PAS aminosalicylic acid : パラアミノサリチル酸、パス
PK pharmacokinetic : 薬物動態力学
PLHIV people living with HIV : HIV と共に生きる人々
PMTCT prevention of mother-to-child transmission [of HIV] : (HIV) 母子感染予防
PPM public-private mix : 官民連携
TA technical assistance : 技術支援
SNRL supranational reference laboratory : 超国家レファレンスの標準検査施設
STAG-TB WHO' s Strategic and Technical Advisory Group on TB : WHO 結核 戦略・技術諮問会議
TAG Treatment Action Group : 国際 NGO 「治療アクション行動グループ」
TB tuberculosis : 結核
TBTEAM TB Technical Assistance Mechanism : 結核対策技術支援メカニズム
UNAIDS Joint United Nations Programme on HIV/AIDS : 国連共同エイズ計画
VR vital registration : 必要不可欠な患者登録制度
WG Working Group : 作業部会
WHA World Health Assembly : 世界保健総会
WHO World Health Organization : 世界保健機関
XDR-TB extensively drug-resistant TB : 超多剤耐性結核