

別紙 2

厚生科学研究研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

ハンセン病の実態把握及びその予防（後遺症の予防を含む）・診断・治療法に関する研究

平成 12 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 松岡 正典

平成 13 年（2001）4月2日

## I. 総括研究報告書

ハンセン病の実態把握及びその予防（後遺症 の予防を含む）・診断・治療法に関する研究 松岡正典	-----	1
--	-------	---

## II. 分担研究報告

1. 薬剤耐性菌による難治例ならびに再発に対 する治療戦略に関する研究 尾崎元昭	-----	17
2. 薬剤耐性らい菌の検出に関する研究 甲斐雅規	-----	18
3. 難治性抗酸菌感染症に対する免疫介入療法 の開発 小林和夫	-----	21
4. 免疫環境是正法の開発 牧野正彦	-----	24
5. ハンセン病による末梢神経炎発症および制御 機構の解析 遠藤真澄	-----	28
6. 末梢神経機能障害の解明・予防・治療に 関する研究 -PGP 9.5陽性皮内神経の定量 的解析 後藤正道	-----	31
7. 流行国における神経炎の実態調査 畑野研太郎 (資料) ミャンマー国における障害度 年次推移	-----	33
8. 末梢神経機能障害の解明・予防・治療に関 する研究 岩田 誠	-----	35
9. ハンセン病剖検例のデータベース。作成法 と目的、抽出データ例 松尾英一	-----	38

10. らい菌の遺伝子型別	-----	40
松岡正典		
11. 再発に関する調査・解析	-----	45
長尾栄治		
12. ハンセン病患者（新規・既往者）データベース確立に関する研究	-----	48
石井則久		
（資料）2000年新規患者、		
平成12年（2000年）新患まとめ		
13. 病型スペクトラム成立機序の解析	-----	51
福富康夫		
14. ハンセン病に対する疾患感受性の個体差における免疫遺伝学的研究	-----	55
大山秀樹		
15. らい菌の脂質合成経路に関する研究		
ーホスファチジルセリン合成経路について	-----	59
前田伸司		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	62
IV. 研究成果の刊行物・別冊	-----	69

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

総括研究報告書

ハンセン病の実態把握及びその予防（後遺症の予防を含む。）・診断・治療法に関する研究

主任研究者 松岡 正典 国立感染症研究所ハンセン病研究センター  
生体防御部第1研究室 室長

研究要旨

目下のハンセン病対策上、その解明あるいは対策の構築が最も必要と考えられる諸問題、即ち難治例、神経障害、実態把握、再燃、発症機構などに対し、その解決を目指してハンセン病の臨床分野及び基礎研究分野からなる組織が構成され実施された。また国内の症例のみならず、東南アジアのハンセン病流行国における症例についても対象として実施された。

39例の菌陽性の活動性患者ではDDS、リファンピシン、ニューキノロンに対し、それぞれ13例、12例、3例の耐性が明らかとなった。新たなハンセン病治療指針を策定し、その普及を図った。免疫介入療法を開発するための基礎的検討が行われ、結核菌細胞壁のtrehalose dimycolateが血管新生、肉芽腫炎症及び細胞性免疫を惹起することが判明し、免疫介入療法への利用の可能性が示された。らい菌は樹状細胞(DC)に対し感受性を示したが、T細胞を容易には活性化しなかった。感染DC表面のPGL-1抗原の発現を抑制すると抗原提示能は増強し、抗らい菌免疫療法の開発に有用な結果であると考えられた。下腹部神経の神経組織の構造は治癒例の約半数において神経線維が加齢に伴って著明に脱落することが示された。らい菌感染シュワン細胞では各種産物の産生が認められ、それらが末梢神経炎の発生に関わる可能性が示唆された。痛覚脱失を指標として末梢神経の機能障害の長期における変化を追跡調査した結果、治癒例ではその変化は大きくはなかったが、難治性ハンセン病患者では感覚障害、運動麻痺の両者において明らかな進行が認められた。ミャンマー国において初診時障害率の推移をカルテ調査した結果、コントロールの進行に伴い平均初診時障害率の減少が確認された。ハンセン病剖検例をデータベース化することが可能となった。2000年の新発症は12名で、日本人は6名、外国人が6名であった。1993年から2000年までの日本人のハンセン病患者の年齢はほとんど60歳以上であった。在日外国人は20代から30代が多数を占め、南米、東南アジア出身者が目立った。らい菌には*rpoT*遺伝子に多型性が認められたが、南米より分離されたらい菌は全て6塩基配列を3コピー有するものであった。らい菌を貧食したマクロファージが産生するサイトカインの産生はマンノースレセ

プターを介して引き起こされ、過剰マンノースによりTNFやIL-12の産生が抑制される可能性が示された。ハンセン病に対する疾患感受性の違いは、活性化T細胞のIL-12存在下におけるIFN- $\gamma$ 産生性によって決定付けられること、さらにその産生性の違いはIL-12R $\beta$ 1遺伝子のcoding SNPsによって説明付けられる可能性があることが示唆された。

らい菌のホスファジチルセリン合成酵素を特定し、その性質は他の微生物の有する酵素とほぼ同一であり、抗らい菌剤の標的となる可能性が示された。

分担研究者名	ハンセン病研究センター
尾崎元昭 兵庫県立尼崎病院 皮膚科部長	室長 大山秀樹 岡山大学歯学部歯科保存学
甲斐雅規 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 室長	第2講座 助手 前田伸司 大阪市立大学大学院医学研究科 感染防御学 助手
小林和夫 大阪市立大学大学院医学研究科 感染防御学 教授	A. 研究目的
牧野正彦 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 部長	現在、ハンセン病は有効な化学療法が開発され、早期に適正な治療を行えば深刻な後遺症も伴わずに治癒する疾病と考えられる。しかしながら薬剤耐性菌が疑われる難治例、後遺症としての神経障害、治癒後の再燃、高齢者の発症、在日外国人での新患例が国内のハンセン病対策上問題となっている。また国外においてはWHOによる多剤併用療法による制圧対策にも拘らず、新規患者発生数には減少がみられず、1999年度においては世界で73万人の新たな発生が見られた。感染症であるハンセン病に関する対策は、原因菌であるらい菌及び宿主の面からの研究、疫学的解析などを総合した方策が必要である。
遠藤真澄 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 主任研究官	本研究は一層の効果的ハンセン病対策の確立のために、難治例と耐性菌、免疫療法の開発、神経障害の実態調査、その発生機序の解明、新患および再燃の実態把握、感染源ならびに感染経路を解明するための分子生物学的手法の開発、症例のデータ整理、病型進展の免疫学的解析、抗菌剤の標的となり得る代謝
後藤正道 鹿児島大学医学部病理学 第2講座 助教授	
畑野研太郎 国立療養所邑久光明園 副園長	
岩田 誠 東京女子医科大学脳神経センター センター長	
松尾英一 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター センター長	
長尾栄治 国立療養所大島青松園 副園長	
石井則久 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 部長	
福富康夫 国立感染症研究所	

機構の解明を目的として行われた。

## B. 研究方法

ハンセン病の難治例、再発に対する治療法の確立のために国内のハンセン病医療を行っている施設より菌陽性活動性患者について情報の収集を実施した。これまでにその変異が薬剤耐性を引き起こすことが明らかになっている *folP*、*rpoB*、*gyrA* 遺伝子中の変異の検出により治療薬(DDS、リファンピシン、ニューキノロン)に対する感受性を検査し、病歴と照合し薬剤耐性発生要因の解明を試みた。新たな治療指針を治療施設に配布し、この治療プランの実施と効果の評価について協力を求めた。

免疫療法の開発のための基礎的データを得るために、結核菌由来糖脂質(trehalose dimycolate:TDM)による宿主応答の修飾について、遅延型足蹠腫張反応、肉芽腫炎症、血管新生、機能分子発現などの変化をマウス、ラット、家兎を用いて解析した。らい菌感染の結果起こる宿主の免疫応答を賦活化する手段の開発のために正常健常者末梢単球より分化誘導した樹状細胞(DC)のらい菌感受性を調べ、その抗原提示能に及ぼす影響を検索した。DCのT細胞増殖刺激能、T細胞によるIFN- $\gamma$ 産生をらい菌と他の抗酸菌で比較した。

ハンセン病における末梢神経障害の治療例と難治例における、それぞれの状態の末梢神経障害発生に及ぼす影響が検討された。15年から20年を経た長期間の臨床像が比較され、当初調査された58例(LL24例、BL18例、BB4例、BT12例)中、6例について同一専門家によって感覚障害範囲を指標として比較検討された。末梢神経障害および神経炎発生の機序を明らかにするため

に病理学的な解析ならびにシュワン細胞を用いた細胞レベルでの解析がなされた。病理学的解析は治癒状態のハンセン病例と対照例について下腹正中神経の神経特異的マーカーのProtein Gene Product 9.5(PGP9.5)による免疫染色を行い、NIH imageを用いて陽性面積の計測を行った。シュワン細胞株にらい菌を感染し、RT-PCR法により、それらのレセプター、サイトカイン、ケモカインmRNAの発現を経時的に観察した。ハンセン病対策の適正な実行が障害の軽減にどのような効果をもたらすかについて解析するため、ミャンマー国における1958年から1998年に渡る128例のカルテ調査を行った。内訳は男性:69例、女性:59例、病型はMB:58例、PB:70例、年齢分布は4歳より73歳(平均29.4歳)。障害度はWHO障害度指数の合計点数で計算した。

国内療養所入所者について1996年から2000年までの5年間における再発について病歴経過表を作成し、その内容から再発に関する要因を分析した。ミャンマーおよびタイ国における再発率についても調査を行った。国内の発生動向を把握するために新規患者を診察した医師に調査協力を依頼し、1993年から2000年までの新規患者をデータベース化し、解析を行った。在日外国人の中では日系ブラジル人の発生の割合が高いことから、ブラジルより日系皮膚科医師を招聘し、情報交換と国内の日系ブラジル人を診察する機会の多い医師との情報交換を行った。神経炎その他の後遺症の発症メカニズムについて剖検結果から解析するために、日本病理学会が編集した日本病理剖検輯報よりハンセン病の剖検例の一部についてデータベース化を図り、そのデータの

有用性について適用された化学療法間における病理所見の相違をもって検証された。これまで明らかになっている *rpoT* 遺伝子多型により過去の民族とハンセン病の拡散について検討するため、南米のハンセン病の症例より得たらい菌の型別を行った。らい菌の型別法開発のために *rpoT* 遺伝子以外の新たな多型性を示す遺伝子部位の検索を行った。

ハンセン病の病型発現の機序を明らかにするために、L型(8例)のIL-12に対するINF- $\gamma$ 産生の非応答性の原因についてPHA刺激時にIL-12存在下でのINF- $\gamma$ 産生量、IL-12Rb1の多型性との関連から健常者(8例)、T型例(6例)を対照に検討した。INF- $\gamma$ 産生はELISAにより定量し、IL-12Rb1の多型はIL-12Rb1遺伝子の第1, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 13, 14および15番の各エクソン部のゲノムDNAを増幅して塩基配列を解析した。らい菌感染マクロファージが産生するTNF, IL-10 をELISAおよびRT-PCRによるmRNAの定量により測定し、mitogen-activated protein kinaseをウェスタンブロットによる定性及び<sup>35</sup>Sでラベルしたメチオニンの取り込みにより測定して、マンノースがマクロファージのサイトカイン産生に及ぼす影響を解析した。らい菌のホスファジチルセリン合成酵素(PS)の遺伝子を遺伝子データベースを利用して特定し、大腸菌と抗酸菌のシャトルベクターであるpMV261に挿入して発現ベクターを構築し、*Mycobacterium smegmatis*を宿主として発現させた後、その諸性状について検討した。

#### (倫理面への配慮)

研究の実施にあたってヒトからの材料を研究対象とする場合においては、使用目的と使用方法及び医学上の貢献予測を十分に説

明し、理解を得た場合においてのみ材料の提供を受けた。結果については守秘義務に基づいて知りたい権利と知りたくない権利を守り、研究結果の発表に際しては個人が特定されないよう十分注意し、ドナーのいかなる個人情報も漏出しないよう細心の注意を払った。

動物実験の実施にあたっては「動物の保護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼育および保管移管する基準」を遵守し、それぞれの施設の定める規則に従って実施された。

#### C. 研究結果

全国の9施設から39例の菌陽性活動性患者の調査結果が得られた。その内、24例についてDDS、リファンピシン、ニューキノロンに対する感受性が検査され、それぞれ13例、12例、3例の耐性が明らかとなった。これらの中には3剤に対して耐性である例もあり、国内の症例における薬剤耐性例の発生動向が初めて明らかとなった。新たなハンセン病治療指針を策定し、その普及を図るとともに全国の大学(医学部ないし医大の皮膚科)に配布し、その治療プランの実施と効果の評価について協力を求めた。ハンセン病の治療を化学療法のみによらず、特に難治性症例に対する免疫介入療法を開発するための基礎的検討が行われ、結核菌細胞壁由来糖脂質(TDM)が血管新生、肉芽腫炎症及び細胞性免疫を惹起することが判明し、免疫介入療法の開発に有望な基盤となることが示された。らい菌は樹状細胞(DC)に対し感受性を示したが、他の抗酸菌(*M.bovis* BCG 及び *M.avium*)と異なり、自己のT細胞を容易には活性化しなかった。さらにCD40リガンドのDC活

性化因子にも抵抗性を示したが、感染 DC 表面の PGL-1 抗原の発現を抑制すると抗原提示能は増強し、このことも抗らい菌免疫療法の開発に有用な結果であると考えられた。

ハンセン病の後遺症である末梢神経障害にいたる機構を解明するため、下腹部の皮内神経の神経組織の構造を観察した結果、治癒例の約半数において真皮上層における PGP9.5 陽性面積(%)は対照:0.20±0.05、T 型:0.15±0.09、L 型:0.10±0.08 であった。L 型の 5/12 では PGP9.5 陽性面積が 60 歳頃を出発点に直線的に減少し、神経線維が加齢に伴って著明に脱落することが示され、silent neuropathy の発生機序解明に新しい視点を加えられた。らい菌感染シュワン細胞では gliacell-derived neurotropic factor(GDNF), neurotrophin 3 (NT-3), regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES)が増強され、fractalkine の構成的発現が認められた。これらが末梢神経炎の発生に関わる可能性が示唆された。15 年～22 年を経過した症例(LL4 例、BL 2 例)の痛覚脱失を指標として末梢神経の機能障害の変化を追跡調査した結果、治癒例ではその変化は大きくはなかった。このうち 1 例では感覚障害域の部分的縮小が認められ、3 例では一部の感覚障害の縮小と他の部分での拡大が混在した。一方、難治性ハンセン病患者(LL 1 例)では感覚障害、運動麻痺の両者において明らかな進行が認められた。ミャンマー国において初診時障害率の推移をカルテ調査した結果、コントロールの進行に伴い平均初診時障害率の減少が確認された。

ハンセン病剖検例を日本病理剖検輯報よりデータベース化することが可能となり、

さらにそれを用いて各種解析が可能であることが化学療法と病変の相関から示された。日本におけるハンセン病の発生動向を把握するために新規患者の調査を行った。2000 年の新発生は 12 名で、日本人は 6 名、外国人が 6 名であった。1993 年から 2000 年までの日本人のハンセン病患者の年齢はほとんど 60 歳以上であった。在日外国人は 20 代から 30 代が多数を占め、南米、東南アジア出身者が目立った。1996 年から 2000 年の 5 年間に国内の再発は毎年 11 名以上であり、年間再発率は 0.26%であった。また特定の施設に集中する傾向が示された。不規則治療がその原因となっていると推察される例が多く、全入所者の治療暦の調査が必要であることがわかった。なお再発に先行して光田反応、末梢神経症状、抗 PGL 抗体に変化が見られている場合があり、注目すべき点であると考えられた。調査を行った範囲内では、タイ国の 2 施設では再燃例は 0%、ミャンマー国では DDS 単独治療した例からの 10 例が再発治療中であった。らい菌には *rpoT* 遺伝子に多型性が認められたが、南米より分離されたらい菌は全て 6 塩基配列を 3 コピー有するものであり、その伝播経路について特定することはできなかった。他の領域に 78 塩基を 2 個直列する株が見出され、その型別法への有用性が検討されたが、1 株においてのみ認められただけであった。

ハンセン病の病型形成の機序を解析するため、L 型、T 型、健常者について IL-12 レセプターの多型を比較した結果、Lys(259)-ASP の変異は LL 型においてのみ検出され、ハンセン病に対する疾患感受性は IL-12 に対する T 細胞からの IFN-gamma 産生性によって規定され、その産生性の違



いの一部は、IL-12 レセプター遺伝子の多型性によって規定されていた。らい菌を貧食したマクロファージが産生するサイトカインを追跡した結果、その産生はマンノースレセプターを介して引き起こされ、過剰マンノースにより TNF や IL-10 の産生が抑制された。またらい菌のホスファジチルセリン合成酵素を特定し、その酵素が膜分面に分泌されていることが明らかとなり、その性質は他の微生物のもつ酵素とほぼ同一であった。

#### D. 考察

国内においても薬剤耐性らい菌が存在することはこれまでに個別に検査された散発的な報告により示されていたが、今回本研究班により実施されるまで、ハンセン病の難治例におけるらい菌のハンセン病治療薬に対する薬剤感受性について大半の施設を網羅するような調査は実施されたことがなく、今回の調査によってはじめて体系的調査体制が整えられた。耐性獲得に関与する遺伝子変異が多数検出され、難治例においては多剤耐性も含めて薬剤耐性がその原因となっていることが示された。従って各難治性ハンセン病については耐性菌の出現を念頭に効果的薬剤の選択が必要と考える。新たに策定されたハンセン病治療指針の普及は不規則治療の防止に有効であると考え、目下進行中の各診療施設での評価が揃った段階で再考する。国内診療施設中、3施設では再燃が毎年見出され、全再燃例の2/3を占めたそれらの施設では難治例の症例も多く存在しており、適正な治療が必要と思われる。ミャンマー及びタイ国では多くの再燃例は見出されなかったが観察期間の不十分さが考えられた。

難治性患者では神経障害の進行が認められたこと、またハンセン病の治癒例においても神経線維の脱落が進行していることが明らかになったことから、障害の発生を予見した予防措置が要性であると考えられる。ミャンマー国における初診時障害度の40年間の推移はハンセン病対策の充実に伴い明らかな低下を示したことから、ハンセン病流行地域における患者の早期発見が一層進められることの重要性が示された。なお治療中および治療後の障害の進行については今後、解析を進めるべき点として残された。

らい予防法廃止後、厚生省による新患調査は廃止され、ハンセン病の動向調査の必要性が言われていた。本研究班による調査は日本における対ハンセン病施策構築のための基本となるものである。わが国のハンセン病の発生は南米、東南アジアを初めとする在日外国人が約半数を占めることから、これらの人々を診察する機会の多い臨床家へ情報を提供し、早期診断の一助とすることが必要であると考え。またその国々におけるハンセン病の実態について情報を得ることが必要であり、またそこでのハンセン病対策に対する協力も有意義であろう。国内においては、新患例のほとんどが60歳以上であったことから高齢者のハンセン病の新患を看過せぬよう医療関係者への注意の喚起が必要と思われる。結核菌細胞壁のtrehalose dimycolateにより細胞性免疫を惹起され、感染DC表面のPGL-1抗原の発現を抑制により抗原提示能が増強されたことは、これらの成分の調整により抗らい菌免疫療法が開発可能と考えられた。ハンセン病患者由来のT細胞から産生されるIFN- $\gamma$ 量は概して低いものであった。T細胞からのIFN- $\gamma$ 産生性が低い健常者と、患者群のIFN- $\gamma$ 産生パターンが類似することから考えると、IFN- $\gamma$

低産生性群の健常者群は、*M. leprae*感染に対する感受性が高く、*M. leprae*感染を受けた場合、発病する集団であるのかもしれない。またこの産生性の違いをIL-12Rb1遺伝子上の多型性に求めたところ、Val(5)-LeuおよびLys(259)-Asnのアミノ酸の変異がハンセン病に対する感受性および病型の成立機序に関わっている可能性が示された。らい菌において活性が明らかとなったホスファジチルセリン合成酵素は宿主が有しない代謝系であることから、この酵素を作用点とする新たな抗菌薬の標的として利用しうる可能性が示された。

#### 結論

1. 今後のハンセン病医療のために、治療指針の普及と更新、化学療法の改良、薬剤耐性の診断基準作成とルーチン化の必要がある。2. 遺伝子変異の検出が薬剤耐性の判定に非常に有効であることが示された。また、日本におけるらい菌の多剤耐性化が進んでいることが判明した。3. 抗酸菌細胞壁由来糖脂質:TDMはTh<sub>1</sub>細胞性免疫惹起物質であることが明らかとなり、難治性抗酸菌感染症に対する免疫介入療法の開発に有望な基盤と考えられた。4. らい菌は樹状細胞(DC)に感受性を示したが、他の抗酸菌と異なり自己のT細胞を容易には抗原特異的に刺激し得なかった。またDC活性化因子にも抵抗性を示した。しかし、感染DC表面のPGL-1抗原の発現抑制によりその抗原提示能は増強し、免疫療法開発に有望な情報であった。5. らい菌はラット坐骨神経由来シュワン細胞に侵入し、DGNF, NT-3, RANTISは特異的にupregateされた。ケモカインのうち、唯一の膜結合型蛋白であるfractalkineのシュワン細胞における構成的発現が明らかと

なった。6. L型治癒例の約半数において下腹部皮膚の神経線維が加齢に伴って脱落することが明らかになり、Silent Neuropathyの発生機序解明に新しい視点を加えた。7. 流行地においてはハンセン病対策の進行により新患の障害者率は減少し、障害度も軽度化した。しかしながら、治療中、治療後の障害の進行と神経炎に関しては今後、その防止策を早急に確立する必要がある。8. ハンセン病の治癒患者では15~22年にわたる長期間を経ても神経症状の変化はそれほど大きくない。これに対し、難治例においては感覚障害、運動麻痺の両者において明らかな進行が認められる。9. ハンセン病の発生動向把握システムの開発に関する研究の範疇で、化学療法の経験を剖検例のデータベース化により活用できる形にすることの可能性が示された。10. 南米地域に分布するらい菌の*rpoT*遺伝子型は6塩基繰り返しを3コピー有するものであった。78塩基の挿入配列による多型はその例が少なく型別には利用できなかった。11. 国内の国立療養所におけるハンセン病の再発例が年間11名以上あることが明らかとなった。年間再発率は0.23%であり、その2/3は3施設内に集中していた。またそれらの施設では難治性症例も多く存在していることが解った。再発前に光田反応、末梢神経症状、抗PGL-1抗体などのサインが出ていることも示された。海外でのMDT後の再発のデータに注目することが必要である。12. ハンセン病新患は年間約15名前後で、日本人は5名前後で、ほとんどは60歳以上である。在日外国人は10名前後で、20歳代から30歳代の若者が多くを占め、南米、東南アジアなどの出身者が目立った。13. マンノースレセプター

はらい菌貪食及びはらい菌認識時のマクロファージの反応に重要な役割を果たしており、TNF や IL-10 の発現誘導や MAPK のリン酸化に関わりを持っていることがわかった。このレセプター刺激が病型成立に関与している可能性が示唆された。14. IL-12 存在下における活性化 T 細胞の IFN- $\gamma$  産生能の違いは、ハンセン病に対する疾患感受性を規定する。しかし、ハンセン病患者の病型成立機序に対しては関係ないものであることが示唆された。15. らい菌のホスファチジルセリン合成酵素をコードする遺伝子を特定し、その酵素が膜画分に分泌される可能性が高いことを明らかにした。また、その性質を調べると、他の微生物で報告されている性質とほぼ同じであった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

後藤正道、石田 裕、儀同政一、長尾榮治、並里まさ子、石井則久、尾崎元昭：ハンセン病治療指針。日本ハンセン病学会雑誌 69: 157-177 (2000)

Jamal M. A., Maeda S., Nakata N., Kai M., Fukuchi K. and Kashiwabara, Y.: Molecular basis of clarithromycin resistance in *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Tuberc. Lung Dis.*, 80:1-4, (2000)

Matsuoka M., Maeda S., Kai M., Nakata N., Chae G.-T., Gillis T. P., Kobayashi K., Izumi S., and Kashiwabara Y.: *Mycobacterium leprae* typing by genomic

diversity and global distribution of genotypes. *Int. J. Lepr. Dis.*, 68:121-128, (2000)

Hanawa T., Kai M., Kamiya S., and Yamamoto T.: Cloning, sequencing, and transcriptional analysis of the *dnaK* heat shock operon of *Listeria monocytogenes*. *Cell Stress & Chaperons*, 5:21-29, (2000)

Yamaguchi H., Osaki T., Kai, M., Taguchi H., and Kamiya S.: Immune response against a cross-reactive epitope on the heat shock protein 60 homologue of *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.*, 68:3448-3454, (2000)

Desaki M., Takizawa H., Ohtoshi T., Kasama T., Kobayashi K., Sunazuka, T. Omura S., Yamamoto K. and Ito K: Erythromycin suppresses nuclear factor-kB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 267: 124-128, (2000)

Desaki M., Takizawa H., Kasama T., Kobayashi K., Morita Y. and Yamamoto. K.: Nuclear factor-kB activation in silica-induced interleukin 8 production by human bronchial epithelial cells. *Cytokine*, 12: 1257-1260, (2000)

Nishiuchi Y., Doe M., Hotta H. and Kobayashi. K.: Structure and properties of O-specific polysaccharide from *Citrobacter freundii* possessing cross-reactivity with *Escherichia coli* O157:H7. *FEMS Immunol.*

Med. Microbiol., 28: 163-171, (2000)

Naka T., Fujiwara N., Yabuuchi E., Doe M. Kobayashi K., Kato K. and I. Yano.: A novel sphingolipid containing galacturonic acid and 2-hydroxy fatty acid in cellular lipids of *Sphingomonas yanoikuyae*. J. Bacteriol., 182: 2660-2663, (2000)

Hamasaki N., Isowa K., Kamada K., Terano Y., Matsumoto T., Arakawa T., Kobayashi K. and Yano. I.: In vivo administration of mycobacterial cord factor (trehalose 6,6'-dimycolate) can induce lung and liver granulomas and thymic atrophy in rabbits. Infect. Immun., 68: 3704-3709, (2000)

Saita N., Fujiwara N., Yano I., Soejima K. and Kobayashi K.: Trehalose 6,6'-dimycolate (Cord factor) of *Mycobacterium tuberculosis* induces corneal angiogenesis in rats. Infect. Immun., 68: 5991-5997, (2000)

Kasama T., Kobayashi K., Yajima N. Shiozawa F., Yoda, Y. Takeuchi H.T., Mori Y., Negishi M., Ide H. and Adachi M.: Expression of vascular endothelial growth factor by synovial fluid neutrophils in rheumatoid arthritis (RA). Clin. Exp. Immunol., 121: 533-538, (2000)

Lu J., Kasama T., Kobayashi K., Yoda Y., Shiozawa F., Hanyuda M., Negishi M., Ide H. and Adachi M.: Vascular endothelial growth factor expression and regulation of murine collagen-induced arthritis. J. Immunol., 164: 5922-5927, (2000)

Yamagami H., Matsumoto T., Fujiwara N., Arakawa T., Kaneda, Yano I. and Kobayashi K.: Trehalose 6,6'-dimycolate (Cord factor) of *Mycobacterium tuberculosis* induces foreign-body- and hypersensitivity-type granulomas in mice. Infect. Immun., 69: 810-815, (2001)

Ueda S., Fujiwara N., Naka T., Sakaguchi I., Ozeki Y., Yano I., Kasama T. and Kobayashi K.: Structure-activity relationship of mycoloyl glycolipids derived from *Rhodococcus* sp. 4306. Microb. Pathog., 30: 91-99. (2001)

牧野正彦: HTLV-I 感染症 (ATL/HAM). 茂田士郎, 満屋裕明編, ウイルス感染症との戦い. 285-295, (2000)

牧野正彦: HTLV-I 関連脊髄症 (HTLV-I-associated myelopathy; HAM) 熱帯性痙性脊髄対麻痺 (tropical spastic paresis; TSP). 免疫症候群. 矢田純一編, 日本臨床, 9-12, (2000)

Makino M., Wakamatsu S., Shimokubo S., Arima N. and Baba M.: Production of functionally deficient dendritic cells from HTLV-I-infected monocytes: Implications for the dendritic cell defect in Adult T cell leukemia. Virology 70:376-382, (2000)

Shi L., Yajima M., Kawatsu K., Matsuoka M., Kashiwabara Y., Endoh M.: Comparison of polymerase chain reaction, immunohistochemistry and conventional histopathology in the diagnosis of early leprosy in Sichuan

Province of China. *Jap. J. Lepr.*, 69:147-156, (2000)

岩田 誠：辺縁系の症候学. 板倉徹、前田敏博 編, 大脳辺縁系. 神経科学の基礎と臨床 VIII, プレーン出版, 東京, 63-70, (2000)

植田美加、大田宏平、竹内恵、堤由紀子、岩田誠：慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーに対するインターフェロン・ $\alpha$  2a 治療. *臨床神経*, 40:155-159, (2000)

清水優子、大田宏平、竹内恵、岩田誠、余郷嘉明：高活性抗レトロウイルス療法が有効であった後天性免疫不全症候群にともなう進行性多巣性白質脳症の1例. *臨床神経*, 40: 821-826, (2000)

竹内 恵、近藤裕美、望月温子、竹宮敏子、岩田誠：血管炎性ニューロパチーの臨床病理学的検討. *東女医大誌*, 70:330-339, (2000)

近藤裕美、竹内恵、竹宮敏子、岩田誠：慢性炎症性脱髄性根神経炎における血液浄化療法の有用性について. *東女医大誌*, 70: 330-339, (2000)

望月温子、竹内恵、近藤裕美、竹宮敏子、岩田誠：多発脳神経麻痺を呈した症例の病因および臨床的特徴について. *東女医大誌*, 70:363-366, (2000)

海野聡子、竹内恵、清水優子、近藤裕美、山内真一郎、岩田誠、肥田野求実：血管炎性ニューロパチーを伴った原発性抗リ

ン脂質抗体症候群の1例. *東女医大誌*, 70:376-382, (2000)

丸山健二、竹内恵、近藤裕美、大田宏平、山内真一郎、竹宮敏子、岩田誠：上肢主体の非対称性筋力低下を呈した慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー. *東女医大誌*, 70: 417-422, (2000)

Sasaki S., Komori T. and Iwata M.: Excitatory amino acid transporter 1 and 2 immunoreactivity in the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.*, 100:138-144, (2000)

Sasaki S., Yamane K., Sakuma H. and Iwata M.: An unusual case of familial amyotrophic lateral sclerosis with extensive involvement and neuronal cytoplasmic inclusions. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 26:398-402, (2000)

Sasaki S., Shibata N., Komori T. and Iwata M.: iNOS and nitrotyrosine immunoreactivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett.*, 291:44-48, (2000)

Sawada T., Hashimoto S., Tohma S., Nishioka Y., Nagai T., Sato T., Ito K., Inoue T., Iwata. M. and Yamamoto K.: Inhibition of L-leucine methyl ester mediated killing of THP-1, a human monocytic cell line, by a new anti-inflammatory drug, T614. *Immunopharmacology*, 49:285-294, (2000)

松尾英一：ハンセン病とはいかなる病気か？病理学からみた現代の化学療法(そ

の2)化学療法が本病の主並びに随伴病変に及ぼす影響. 駿河 2000 秋号: 2-6, (2000)

Naito M., Matsuoka M., Ohara N., Nomaguchi H. and Yamada T.: The Antigen 85 complex vaccine against experimental *Mycobacterium leprae* infection in mice. *Vaccine*, 18:795-798, (2000)

Ohara N., Matsuoka M., Nomaguchi H., Naito M. and Yamada T.: Inhibition of multiplication of *Mycobacterium leprae* in mouse foot pads by recombinant bacillus Carumette-Guerin (BCG). *Vaccine*, 18: 1294-1297, (2000)

佐伯圭介、Teky Budiawan、松岡正典、和泉眞蔵：生活環境中に存在するらい菌の疫学的意義 —Polymerase Chain Reaction を用いたハンセン病濃厚流行地住民の鼻腔表面付着らい菌の検出—。日本皮膚科学会雑誌, 110:153-156, (2000)

杉浦典子、松本佳子、伊藤千佳、小塚雄民、河原邦光、倉田明彦、倉知貴四郎、伊藤利根太郎、和泉眞蔵、松岡正典、小林和夫：サリドマイドにより治療したらい性結節性紅斑の1例。皮膚, 42:430-436, (2000)

Ishii N., Onoda M., Sugita Y., Tomoda M., Ozaki M.: Survey of newly diagnosed leprosy patients in native and foreign residents of Japan. *Int. J. Lepr.*, 68:172-176, (2000)

石井則久：ハンセン病. 日本皮膚科学雑誌, 110:1983-1985, (2000)

石井則久、杉田泰之：抗酸菌症に関する検査. *Monthly Book Derma*, 41: 140-146, (2000)

Oyaizu K., Ohyama H., Nishimura F. et al.: Identification and characterization of B-cell epitopes of a 53kDa outer membrane protein from *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol. Immunol.*, 16:73-78, (2001)

Takahashi K., Ohyama H., Kitanaka M. et al.: Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with early-onset periodontitis. *J. Periodontol.*, in press, (2001)

大山秀樹：宿主細胞による歯周病病因因子に対する応答5. T細胞の歯周病性細菌の認識構造の動態. 監修：岡田宏、石川烈、村山洋二、先端医療シリーズ・歯科医学 2 歯周病新しい治療を求めて 寺田国際事務所/先端医療技術研究所 東京 309-315, (2000)

大山秀樹、村山洋二：歯周病予防ワクチンをめぐって 2 生体応答を利用する方法の可能性. 編集 奥田克璽、我孫子宣光、石川烈その他、歯周病学最前線 日本歯科評論社 東京 265-272

## 2、学会発表

橋本 研、前田百美、甲斐雅規、前田

伸司、中田 登、松岡正典：ダブソン耐性らい菌における葉酸合成酵素 DHPS の変異. 第 73 回日本細菌学会総会. 2000 年 5 月

前田伸司、中田 登、甲斐雅規、橋本研、前田百美、柏原嘉子：らい菌のフォスファチジルイノシトール合成酵素(PIS)の発現と性質. 第 73 回日本細菌学会総会. 2000 年 5 月

Jamal M. A., Maeda S., Nakata, N., Kai M., Kashiwabara Y., and Gopalakrishnakone P.: Characterization of macrolides drug resistant mutants of *Mycobacterium smegmatis* and *Mycobacterium fortuitum*. 7th Western Pacific Congress of Chemotherapy & Infectious Diseases, January 2000

原田登之、樋口一恵、小林和夫、関谷幸江、森下加奈：結核菌死菌のマウスに対する免疫効果. 結核、75：306、2000. 第 75 回日本結核病学会総会 2000 年 4 月

中 崇、藤原永年、小林和夫、藪内英子、加藤敬香、矢野郁也： *Sphingomonas yanoikuyae* から分離された新規スフィンゴ糖脂質. 第 73 回日本細菌学会総会 2000 年 5 月

小林和夫 有田斉：炎症疾患と肉芽腫（ワ-クショップ）. 第 21 回日本炎症学会総会

藤原永年、山上博一、濱崎尚子、斎田典夫、矢野郁也、小林和夫：抗酸菌性肉芽腫炎症の分子制御機構. 炎症疾患と肉芽腫（ワ-クショップ）. 21 回日本炎症学会

総会（東京、7月）.

山上博一、藤原永年、矢野郁也、小林和夫：結核菌由来 cord factor/trehalose 6,6'-dimycolate による肉芽腫炎症と分子機構. 炎症、20：494、2000. 第 21 回日本炎症学会総会 2000 年 7 月

牧野正彦、宇都宮與、下窪敏、出雲周二、馬場昌範：成人 T 細胞白血病における免疫不全症発症に及ぼす HTLV-I 感染 CD4 陽性 T 細胞上の CD40 リガンドの発現異常の影響. 第 48 回日本ウイルス学会学術集会総会. 2000 年 10 月

Maeda Y., Hoang B. V., Shrisungngam S., Maeda S., Brennan P. J., Kashiwabara Y., and Makino M. : Molecular and immunological analysis of a protein against leprosy. International Symposium on Mycobacterial Diseases: Pathogenesis, Protection and Control, Bose Institute, Calcutta, India, January 2001

Shi L., Yajima M., Kawatsu K., Matsuoka M., Kashiwabara Y., Endoh M.: Investigation of Polymerase Chain Reaction and immunohistochemical staining with Histopathology in the Diagnosis of Early Leprosy in Sichuan Province of China. 第 73 回日本ハンセン病学会総会、2000 年 3 月

Goto M., Matsuoka M., Kitajima S. and Sato E.: Animal model of leprous neuritis -Lymphocyte transfer into *Mycobacterium leprae* inoculated nude mice -. 14<sup>th</sup> International Meeting of Neuropathology

Birmingham, England, September 2000

後藤正道、野元三治、北島信一、米澤 傑：  
ハンセン病剖検例皮内神経の分布について。第90回日本病理学会総会、2001年5月

後藤正道：ハンセン病における Silent Neuropathy の発症機序 - 剖検例の PGP9.5 陽性皮内神経の解析。第42回日本神経病理学会総会、2001年5月

遠藤真澄：*Mycobacterium leprae* 感染ヒト神経細胞におけるアルツハイマー病関連遺伝子の発現。第43回日本神経化学会、2000年

Endoh M.: Alzheimer's disease-related gene expression in human neural cell following infection with *Mycobacterium leprae*. Joint meeting of the Australian Neuroscience Society and Asian Pacific Society of Neurochemistry. Brisbane, Australia, 29 January, 2001

竹内 恵、大澤美貴雄、岩田 誠：炎症性脱髄性ニューロパチーにおける馬尾伝導検査の有用性。第41回日本神経学会総会、2000年5月

近藤裕美、竹内 恵、望月温子、岩田 誠：慢性進行性外眼筋麻痺における末梢神経障害の合併と頭部 MRI についての検討。第41回日神経学会総会、2000年5月

Matsuoka M.: Leprosy, a possible

reemerging disease. 5<sup>th</sup> international conference on emerging infectious diseases in the Pacific Rim. Chennai, India, January 2000

Matsuoka M., Kashiwabara Y., Maeda S., Kai M., Nakata N., Chae G.-T., Yin Y.-P., Wu Q. and Agdamag A.: Distribution of *Mycobacterium leprae* with different genotype in China and Korea. 35<sup>th</sup> Research Conference on Tuberculosis and Leprosy, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Yokohama, July 2000

Kashiwabara Y., Maeda S., Kai M., Nakata N., Maeda Y., Hashimoto K., Agdamag A. and Matsuoka M.: Mutations in the genes involved in the drug resistance in *Mycobacterium leprae*. 35<sup>th</sup> Research Conference on Tuberculosis and Leprosy, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Yokohama, July 2000

Ohara N., Matsuoka M., Nomaguchi H., Nito M. and Yamada T.: Inhibition of multiplication of *Mycobacterium leprae* in mouse foot pads by recombinant BCG vaccination. 35<sup>th</sup> Research Conference on Tuberculosis and Leprosy, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Yokohama, July 2000

Kai M., Hashimoto K., Nakata N., Kashiwabara Y., Matsuoka M.: DDS Resistance and the mutation of *folp* gene in *M. leprae* isolates. 35<sup>th</sup> Research Conference on Tuberculosis and Leprosy, US-Japan



Cooperative Medical Science Program,  
Yokohama, July 2000

Williams D., Pittman T., Matsuoka M.,  
Kashiwabara Y. and Gillis T.: The  
simultaneous detection of *Mycobacterium  
leprae* and its resistance to dapson directly  
from clinical specimens. 35<sup>th</sup>

Research Conference on Tuberculosis and  
Leprosy, US-Japan Cooperative Medical  
Science Program, Yokohama, July 2000

Goto M., Nomoto M., and Matsuoka M.:  
Preservation of *Mycobacterium leprae* DNA  
in the nervous tissue of cured leprosy. 35<sup>th</sup>  
Research Conference on Tuberculosis and  
Leprosy, US-Japan Cooperative Medical  
Science Program, Yokohama, July 2000

松岡正典、前田伸司、甲斐雅規、中田登、  
川津邦雄、柏原嘉子、Chae G.-T.、Yin  
Y.-P.、Wu Q.、Agdamag A.T.: らい菌 *rpoT*  
遺伝子の多型性とその地理的分布. II  
韓国、中国におけるそれぞれの型の分布。  
第 73 回日本ハンセン病学会総会、2000  
年 3 月

中永和枝、義同政一、松岡正典、柏原嘉  
子: NASBA 法によるらい菌メッセジャ  
ーRNA 検出の試み. 第 73 回日本ハンセ  
ン病学会総会、2000 年 3 月

松岡正典、前田伸司、甲斐雅規、中田登、  
川津邦雄、柏原嘉子、Chae G.、Yin Y.、  
Wu Q.、Agdamag A.T.: らい菌 *rpoT* 遺  
伝子の多型性とその地理的分布. II 韓  
国、中国におけるそれぞれの型の分布。

第 73 回日本ハンセン病学会総会、2000  
年 3 月

中村昌弘、松岡正典: 無細胞系でのらい  
菌 ATP generation に影響する因子。  
第 73 回日本ハンセン病学会総会、2000  
年 3 月

福富康夫、木村博昭、虎谷聡、松岡正典:  
らい菌刺激マクロファージのサイトカイン  
産生に対する PGE2 の影響. 第 73 回  
日本ハンセン病学会総会、2000 年 3 月

柏原嘉子、松岡正典、甲斐雅規、前田伸  
司、中田登、前田百美、長尾栄治、後藤  
正道、北島真一、並里まさ、尾崎元昭、  
柳橋次雄、小原安喜子、Teraoka L.E.、  
Abbasi M. A.、Agdamag A.T.: 薬剤耐性  
に關与するらい菌の遺伝子変異. 第 73 回  
日本ハンセン病学会総会、2000 年 3 月

野間口博子、与儀ヤス子、遠藤真澄、松  
岡正典、岡村春樹、宮田昌之、佐藤由起  
夫: ハンセン病に対する DNA ワクチン  
の開発: らい菌熱ショック蛋白質の効果。  
第 73 回日本ハンセン病学会総会、2000  
年 3 月

松岡正典、和泉眞蔵、中田登: ハンセン  
病流行地域における生活用水からのらい  
菌遺伝子の検出と感染源としての意義。  
第 73 回日本細菌学会総会、ワークショッ  
プ「抗酸菌感染の疫学と対策」2000 年 5  
月

山田毅、大原直也、松岡正典、野間口博  
子、内藤真理子: 組換え BCG ワクチン

による *Mycobacterium leprae* の増殖抑制. 第 73 回日本細菌学会総会 ワークショップ「抗酸菌感染の疫学と対策」2000 年 5 月

石井則久:ハンセン病. シンポジウム「20 世紀皮膚科学の総括」. 第 99 回日本皮膚科学学会総会、2000 年 5 月

堀井のり子、望月太郎、市川栄子、藤澤裕志、今門純久、大塚藤男、田中未知、石井則久、杉田泰之、小関正倫: B L 型ハンセン病の 1 例. 第 99 回日本皮膚科学学会総会、2000 年 5 月

Ishii N., Matsuo E., Ozaki M., Kusakabe Y.: Survey of newly diagnosed leprosy patients in Japan. Asian Leprosy Congress, Agra, India, November 2000.

Ishii N., Sugita Y., Kusakabe Y., Okuda K.: Immunological characterization of vaccine. Asian Leprosy Congress, Agra, India, November 2000.

石井則久:ハンセン病. 第 104 回神奈川県皮膚科医会、2000 年 12 月

石井則久:感染症新法と皮膚感染症-抗酸菌と HIV を中心にして-. 教育講演. 第 64 回日本皮膚科学会東京支部総会、2001 年 2 月

堀井のり子、市川栄子、今門純久、大塚藤男、杉田泰之、石井則久:少菌型ハンセン病の 1 例. 第 64 回日本皮膚科学会東京支部総会、2001 年 2 月

木村博昭、虎谷聡、松岡正典、小林和夫、福富康夫:マクロファージにおける抗らい菌活性発現に関わる分子の解析. 第 30 回日本免疫学会総会、2000 年 11 月  
虎谷聡、木村博昭、松岡正典、福富康夫:らい菌感染マウス腹腔マクロファージにおける iNOS 蛋白質の TNF- $\alpha$  による活性化. 第 30 回日本免疫学会総会 2000 年 11 月

福富康夫、木村博昭、虎谷聡、松岡正典: PGE2 によるらい菌刺激マクロファージのサイトカイン産生調節. 第 30 回日本免疫学会総会、2000 年 11 月

Fukutomi Y., Kimura H., Toratani S., Matsuoka M., and Kobayashi K.: Regulation of cytokine production by prostaglandin E2 in *M. leprae*-stimulated macrophages: 35<sup>th</sup> Research Conference on Tuberculosis and Leprosy, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Yokohama, July 2000

Kimura H., Toratani S., Matsuoka M., Kobayashi K., and Fukutomi Y.: Analysis of *Mycobacterium leprae* infection in macrophages: 35<sup>th</sup> Research Conference on Tuberculosis and Leprosy, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Yokohama, July 2000

Ohyama H., Takashiba S., Oyaizu K. et al.: T-cell epitopes involved in immune responses of early-onset periodontitis patients. 78<sup>th</sup> International Association for Dental Research, 2000.

Ohyama H., Meguro M., Takeuchi K. et al.: Fibroblastic cells produce cytokines by signaling through HLA class II molecules without inducing T-cell proliferation. 第30回日本免疫学会、2000年11月

Ohyama H., Matsushita S., Hatano K. et al.: The assessment of T cell response to IL-12 in humans with leprosy. 35<sup>th</sup> Research Conference on Tuberculosis and Leprosy, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Yokohama, July, 2000

Ohyama H.: Immunogenetics of HLA class II polymorphism on the susceptibility to

periodontal disease. 48th Japanese Association for Dental Research, 2000

大山秀樹: 歯周病における免疫防御機構に果たす HLA クラス・分子の役割. 第43回秋季日本歯周病学会、2000年

前田伸司、中田登、甲斐雅規、橋本研、前田百美、柏原嘉子: らい菌のフォスファチジルイノシトール合成酵素 (PIS) の発現と性質. 第73回日本細菌学総会、2000年5月

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

薬剤耐性菌による難治例ならびに再発に対する治療戦略に関する研究

分担研究者 尾崎 元昭 兵庫県立尼崎病院皮膚科 部長

研究要旨 らい菌の遺伝子変異の検索による薬剤耐性の有無を国内の活動性患者について調査し、薬剤耐性例の発生動向を明らかにした。新たに設けたハンセン病治療指針（2000年）の普及を図るとともに、この治療法の臨床効果の追跡と評価のための方法を検討し、治療基準案を設定した。

A. 研究目的

薬剤耐性菌の実態を調査し、治療指針と治療基準の検討を行い、現在のリファンピシン（RFP）とDDS中心の化学療法を改良し、難治例の治療と再発予防に有効な治療法を確立する。

B. 研究方法

まだ菌陽性の活動性患者について、菌の遺伝子変異を検査し、治療歴と臨床経過と照合して、薬剤耐性の発生要因を明らかにする。新たな治療指針（2000年）の普及を図り、これまでの治療基準を改正して、治療終了後のフォローについて検討する。

調査に際しては、患者のプライバシーを尊重し、調査結果から個人が特定されないよう、また個人情報が出しないうち注意した。

C. 研究結果

全国の9施設（療養所7、大学1、公立病院1）から、39例の菌陽性の活動性患者の調査結果が集まった。菌の遺伝子変異検査は2001年1月末段階で24例実施され、中間報告でDDS13例、RFP12例、OFLXで3例の耐性が確認された。

さらに臨床的に耐性が疑われる例は、それぞれ24、12、4例であった。

2000年度の厚生省研究事業で作成した治療指針を全国の大学（医学部ないし医大の皮膚科）に配布し、この治療プランの実施と効果の評価について協力を求めた。新たな治療基準案を作成し、2001年度に専門医の討議を経て発表する運びとした。

D. 考察

現在の活動性患者の大半に治療の主薬となるRFP、DDSへの耐性が証明ないし疑われているとの結果は、今後の再発および新患の治療プランに重要な影響を与える。とくに新キノロン剤の使用指針を早急に作成する必要がある。

らい菌の遺伝子変異検査の確立は、化学療法の客観性、科学性を高めるので、さらに検査対象薬剤の増加と検査体制の充実を計る必要があると考えられる。

E. 結論

今後のハンセン病医療のために、治療指針の普及と更新、化学療法の改良、薬剤耐性の診断基準作成と検査のルーチン化を進める必要がある。

F. 文献

ハンセン病治療指針：日本ハンセン病学会誌、69巻157—177頁（2000）