

## 特集 皮膚感染症の最近の動向と対応

# ハンセン病

石井 則久\*

ハンセン病は主に皮膚と末梢神経に病変を生じる慢性抗酸菌感染症である。発症には乳幼児期の頻回で大量のらい菌曝露（呼吸器感染）が重要とされている。現在、日本では毎年十数名の新規患者がいる。治療はWHOの推奨する多剤併用療法に準じて行われている。治療薬のうち rifampicin はらい菌に対して殺菌効果が高く、治療薬の中心となるが、耐性を生じないように確実な内服が求められている。

ハンセン病は偏見と差別の歴史であった。さらに法律でそれらが増長された。医師、薬剤師等医療関係者は、ハンセン病の歴史を正しく認識し、啓発に努めていただきたい。

**Key Words** : 多剤併用療法 / 偏見・差別 / らい菌 / らい予防法 / WHO

## I はじめに

ハンセン病 (Hansen's disease, leprosy) は抗酸菌の一種であるらい菌 (*Mycobacterium leprae*) による慢性感染症で、主な病変は皮膚と末梢神経である<sup>1)</sup>。らい菌に対する個々人の細胞性免疫能の違いによって病像に差がみられる。治療が遅れると、治癒後も後遺症(手足などの変形等)を残すことがある。有効な治療薬のなかった時代には病状が進み、重症化し、住民から疎外され、宗教上も差別され、法律でも隔離などの対策がとられた。さらに日本では有効な治療薬の出現後も1996年まで「らい予防法」が存在し、偏見・差別の長い歴史が続いた<sup>2, 3)</sup>。

同義語として「らい」、「癩」などが用いられてきたが、現在は偏見・差別を助長するものとして使わない。

## II らい菌

らい菌は現在まで人工培地による培養に成功していない抗酸菌であるが、遺伝子はすべて解読さ

れたので<sup>4)</sup>、基礎的研究の進展が期待されている。らい菌の増殖は遅く、至適発育温度は31℃前後であり、毒素は無いと考えられている。またらい菌の膜表面にあるフェノール性糖脂質 (phenolic glycolipid-I : PGL-I) と末梢神経のシュワン細胞表面のラミニン2との親和性が高いため末梢神経の障害が起こる<sup>5)</sup>。

## III 疫学

発症に大きく関与する感染の機会は、免疫能が完全でない乳幼児期に大量、頻回らい菌を吸入する事(呼吸器感染)といわれている。発症に影響を与える因子としては、個々人のらい菌に対する特異的な細胞性免疫能の他、公衆衛生の程度、経済状態、栄養状態などの環境・社会的因子が論じられている。

日本における新規患者の動向をみると、日本人新規患者数は毎年6人程度で高齢者がほとんどである(表1)<sup>6, 7)</sup>。一方、在日外国人の新規患者は毎年9人程度であるが、現在世界的にはWHOのハンセン病制圧運動が展開されている<sup>8)</sup>。従って、

Hansen's disease, leprosy

\* Norihisa Ishii 国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部 部長

表1 ハンセン病新規患者数(2004年4月現在)

日本人			年	外国人			外国人の割合 (%)
計	女	男		男	女	計	
8	1	7	1993	9	1	10	55.6
9	7	2	1994	4	2	6	40
8	3	5	1995	9	1	10	55.6
6	2	4	1996	14	4	18	75
6	3	3	1997	6	2	8	57.1
5	2	3	1998	2	3	5	50
8	2	6	1999	7	4	11	57.9
6	4	2	2000	5	3	8	57.1
5	2	3	2001	5	3	8	61.5
7	3	4	2002	6	3	9	56.3
1	0	1	2003	6	1	7	87.5

日本人患者数

1993～1997: 7.4/y

1998～2002: 6.2/y

外国人患者数

1993～1997: 10.4/y

1998～2002: 8.2/y

日本での新規患者は減少していくと考えられる。

#### IV ハンセン病の鑑別

患者数の減少等で初診から診断までに時間を要する場合がある<sup>9, 10)</sup>。診療では出生地(国), 小児期生活歴, 家族歴などの問診, 自覚症のない皮疹や知覚異常による外傷や火傷, さらに神経肥厚などからハンセン病を鑑別にいれる。初診時の診断名で多いのは, 表2のごとくであり, これらの疾患との鑑別が必要となる。皮膚の病理組織検査で肉芽腫や泡沫細胞などから診断に近づくことが多い。なお, 診療や検査, 入院などでは通常の感染予防の対応で十分である。

#### V 臨床症状

生体内のらい菌の数, 皮疹の性状や数, 知覚障害, 神経肥厚, 運動障害, 病理組織所見などで患者間に多様性がみられるが, これはらい菌に対する生体の免疫能の差であり, 病型として分類される(表3)。発症初期のI群, その後らい菌に対し免疫能が高いTT型, 全く反応しないLL型, それらの中間のB群(BT型, BB型, BL型)に分類される(Ridley-Jopling分類)。またTT型などは

表2 ハンセン病患者の初診時の主な診断名

正しく「ハンセン病」
単純性秕糠疹
サルコイドーシス
皮膚結核
環状肉芽腫
Annular elastolytic giant cell granuloma
中毒疹
蕁麻疹
ジベルバラ色秕糠疹
スウィート病
神経痛
多発性単神経炎
慢性関節リウマチ

検査でらい菌を検出しにくいので少菌型 (paucibacillary: PB), LL型などはらい菌を検出できるので多菌型 (multibacillary: MB) とともに分類される(図1)。最近, 皮疹が1つのみの場合にはPBの中から独立してSLPB (single lesion of PB) に分類されている。このPBとMB, SLPBの分類は治療法の選択にも応用され, WHO分類として知られている<sup>8)</sup>。

ハンセン病の皮疹は紅斑, 丘疹, 結節, 環状斑など様々であり, ハンセン病に特異な皮疹はない。皮疹にはほぼ一致して知覚(触覚, 痛覚, 温度覚)の鈍麻や麻痺を認める。また末梢神経の肥厚や運動障害も認める。外国人の場合には, 皮膚色, 表現の違い, 会話能力の問題などから症状が分かりにくいこともある。

初期病状(I群)は軽度の知覚低下や過敏を伴う白斑や淡紅色斑であるが, 見逃されやすく, その後の経過は自然治癒することが多い。時に進行する場合がある。TT型では1ないし少数個の皮疹で, 乾燥傾向あり, 辺縁やや隆起した境界明瞭な紅斑や時に環状斑として認められることが多い(図2)。皮疹部の知覚障害, 発汗障害などを認める。LL型では皮疹は左右対称性に多彩で, 多数の紅斑, 黄褐色から淡紅色の丘疹から結節, 板状の結節や硬結などが全身に出現する(図3)。神経の障害は徐々に生じる。B群はTT型とLL型の中間の病像を示す。

表3 ハンセン病の病型分類

菌数による分類 (WHO 分類)	少菌型 (paucibacillary : PB)	多菌型 (multibacillary : MB)
免疫学的分類 (Ridley-Jopling 分類)	(I) TT	
細胞性免疫能 局所の免疫	良好 Th1, IL-2, IFN $\gamma$ , IL-12	低下 / なし(らい菌に対して) Th2, CD8 T細胞, IL-4, IL-5, IL-10
皮膚スミア検査	陰性	陽性
らい菌	少数 / 発見しがたい	多数
皮疹の数	少数	多数
皮疹の分布	左右非対称性	左右対称性
皮疹の性状	斑(環状斑), 境界明瞭	紅斑(環状斑), 丘疹, 結節
皮疹の表面	乾燥性, 無毛	光沢, 平滑
皮疹部の知覚異常	高度(触覚, 痛覚, 温度覚)	軽度 / 正常
病理所見	類上皮細胞性肉芽腫 巨細胞, 神経への細胞浸潤	組織球性肉芽腫 組織球の泡沫状変化
病理でのらい菌	陰性	陽性
主たる診断根拠	皮疹部の知覚異常	皮膚スミア検査等でのらい菌 の証明
感染性	なし	感染源になる

## VI らい反応

らい反応とはハンセン病の経過中に生じる急性の炎症である<sup>10)</sup>。免疫学的な機序によると考えられており、1型反応(境界反応)と2型反応(らい性結節性紅斑, erythema nodosum leprosum : ENL)がある。らい菌の菌体成分抗原に対して細胞性免疫反応が生じる場合(1型反応, B群に多くみられる), 免疫複合体によって生じる場合(2型反応, LL型, 時にBL型にみられる)に生じる。治療中に出現する事が多いが, 治療前後にも出現することもある。急速に末梢神経の障害(疼痛, 運動障害など)等が起こり, 後遺症を残すことがあるので早期の対処が必要である。

## VII らい菌検出の検査

らい菌は現在まで培養に成功していない。以下の検査を可能な限り複数施行する<sup>10)</sup>。抗酸菌染色については, 一般の検査室では結核に準じて行う

が, 抗酸性や抗アルコール性が弱いらい菌では染色されにくい欠点がある。

(1) 皮膚スミア検査; らい菌は皮膚(真皮)に多く存在するので, 皮疹部などにメスを刺し, 組織液を採取する。組織液をスライドグラスに擦り付け, 抗酸菌染色し, 検鏡する。

(2) 病理組織特殊染色; 病理組織を抗酸菌染色する。

(3) PCR 検査; 皮膚組織などかららい菌特異的なDNAを証明する。病変部皮膚の生標本を用いると感度が高くなる。

## VIII 診断

日本の場合, 皮疹(自覚症なし), 神経(知覚障害, 肥厚, 運動障害), らい菌検出, 病理組織検査の4項目を総合して診断する(図1)。ハンセン病と診断した場合, PB(SLPBも含む, 皮膚スミア検査陰性か, 皮疹が1~5個)か, MB(皮膚スミア検査陽性か, 皮疹が6個以上)かを判断す

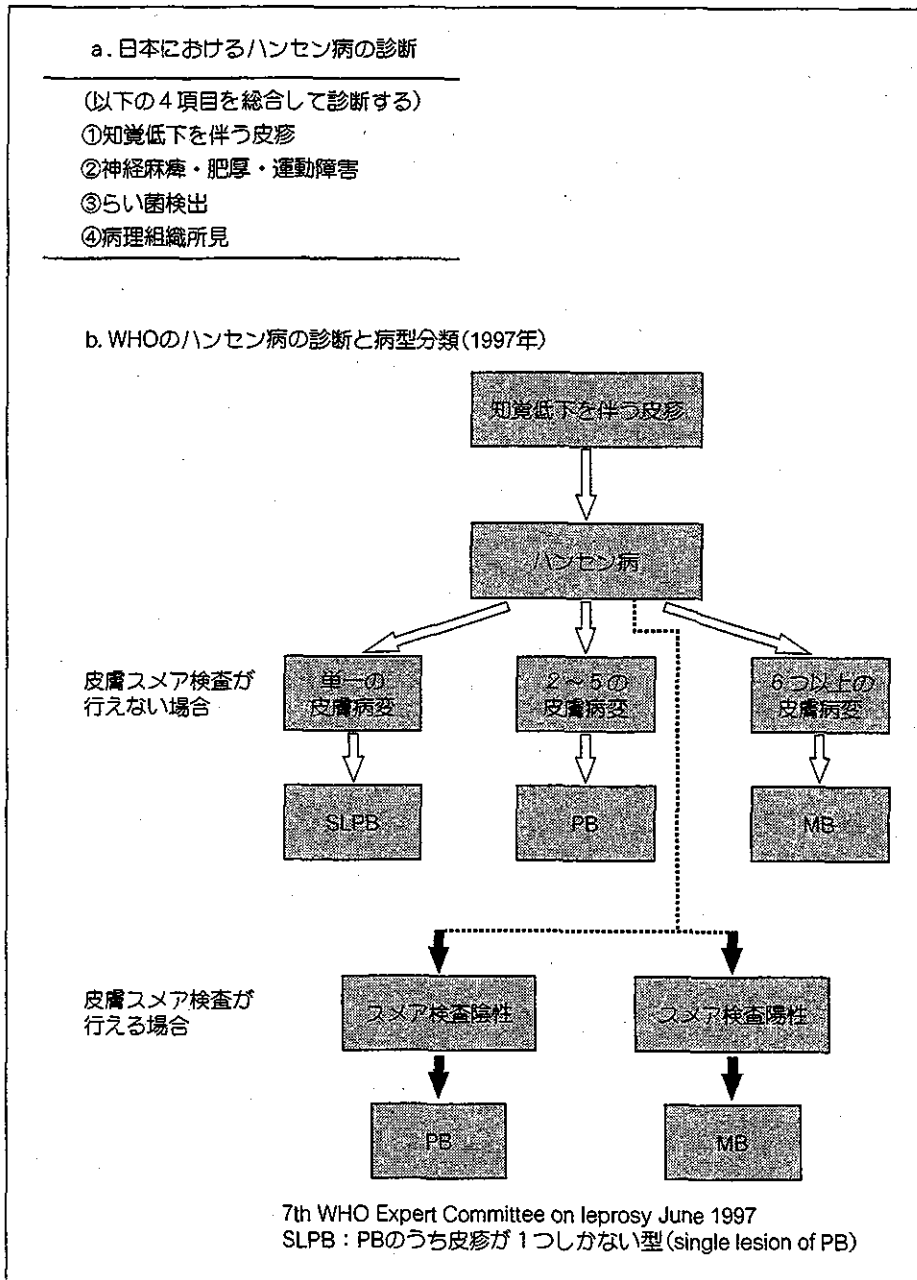


図1 ハンセン病の診断と、WHOの病型分類 (a : 日本の場合, b : WHOの場合)  
WHOでは医師以外の一定期間トレーニングを受けたスタッフが診断、及び病型分類可能な方法を提示している。また皮膚スミア検査は観血的に感染するHIVや肝炎ウイルスなどの予防のため、設備が整っている施設でのみ実施する。日本では正しい診断と病型分類を行う。

る。Ridley-Jopling分類も行う。なお発展途上国ではWHOは簡便な診断法(PB, MB, SLPB)を提示している(図1)<sup>8)</sup>。

### IX 治療

治療の基本は、神経症状(神経炎、らい反応、後遺症など)を起こさず、らい菌を生体から排除

する(皮膚スミアテストで菌が陰性)ことである。

WHOの推奨する多剤併用療法(multidrug therapy: MDT)を基本に行う(表4)<sup>8, 10, 13)</sup>。則ち、月1回のrifampicin(RFP, 殺菌作用)と毎日のdiaphenylsulfone(DDS, 静菌作用)。さらにMBではclofazimine(CLF, 静菌作用)を毎日内服する。PBでは6カ月間、MBでは12カ月間

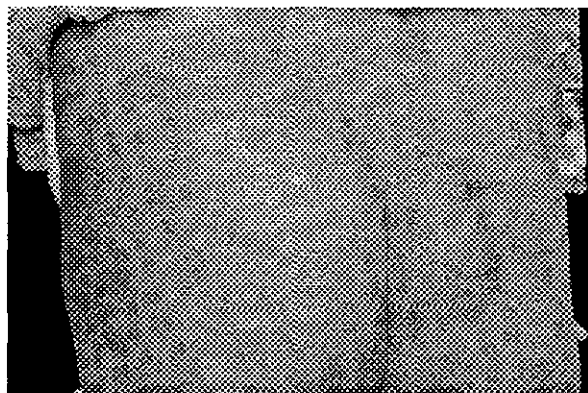


図2 TT型(PB)の臨床

中心部は多少治癒傾向が見られる境界明瞭な乾燥性の淡紅色斑局面。皮疹部に一致して知覚麻痺を認める。



図3 LL型(MB)の臨床

顔面は瀰漫性に腫脹し、結節等も認める。表面には光沢がある。

表4 ハンセン病の治療  
(WHO/MDTを基本にし、日本の実状に合わせてある)

		PB (少菌型)	MB (多菌型)
成人	毎日	DDS 100mg (分2, 食直後)	DDS 100mg (分2, 食直後) CLF 50mg* (分1, 食直後)
	月1回	RFP 600mg (朝食前)	RFP 600mg (朝食前) CLF 300mg (分3, 食直後)
小児 (10~14歳)	毎日	DDS 50mg (分1, 食直後)	DDS 50mg (分1, 食直後) CLF 50mg** (分1, 食直後)
	月1回	RFP 450mg (朝食前)	RFP 450mg (朝食前) CLF 150mg (分3, 食直後)
治療期間		6カ月間 遅れても9カ月以内に服用し終わる	12カ月間 遅れても18カ月以内に服用し終わる

- ・ 皮疹が1個のみの患者 (SLPB) には日本ではPBとして治療を行っている。
- ・ MBにおいては12カ月では不十分との意見があり、日本では臨床症状及び皮膚スミア検査を勧告して更に継続するかを判断する。
- ・ CLF 300mgを飲む日は飲まない。 \*\* CLF 150mgを飲む日は飲まない。
- ・ CLF: クロファジミン, DDS: ジアフェニルスルホン, RFP: リファンピシン

内服する。なおMBでは12カ月間内服での菌陰性化は困難な例もあるので、日本ではMDTを一部修飾して内服剤を追加、治療期間を延長するなどしている<sup>19)</sup>。SLPBではROM(RFP, ofloxacin: OFLX, minocycline: MINO)の1回投与を行うが、日本ではPBの治療法を行っている。重要なことは耐性菌出現防止のため確実に内服することである。

なお、フルオロキノロン(OFLX, levofloxacin:

LVFX, sparfloxacin: SPFX, gatifloxacin: GFLX等), MINO, clarithromycin (CAM) などもらい菌に対して有効である。

MDTを終了すれば治癒とする<sup>10)</sup>。しかし、治療終了後にもらい反応や神経障害、後遺症などのフォローのため経過観察を行う。

らい反応や神経炎に対してはsteroid内服を行う。ENLにはthalidomideが著効するが、日本では国立ハンセン病療養所内のみで使用可能で

表5 ハンセン病関連年表

1873 (M6)	ハンセンがらい菌を発見
1889 (M22)	テストウィード神父, 日本初のハンセン病療養所開設
1907 (M40)	「癩豫防ニ関スル件」制定
1909 (M42)	全国5カ所に公立療養所
1917 (T6)	患者懲戒・検束ニ関スル施行細則
1931 (S6)	「癩予防法」制定
1947 (S22)	日本でプロミン治療開始
1953 (S28)	「らい予防法」制定
1996 (H8)	「らい予防法廃止に関する法律」制定
2001 (H13)	「らい予防法」違憲国家賠償請求事件(熊本地裁)で原告勝訴
2001 (H13)	内閣総理大臣談話発表, 控訴せず

ある。

## X 最近のトピックス

ハンセン病を簡便な方法で早期発見・早期診断することが重要である。患者が多いのは発展途上国であるが、そこでは血液を介した感染症やサンプル運搬の困難さから、簡易検査法が模索されている<sup>3)</sup>。

治療では、WHOの推奨するMDTは再発は1%程度、耐性菌発現が稀であり、現在最も優れて、安価な治療である。しかし、耐性菌の出現、治療が長期間のため、新たな治療薬の開発とともに、治療期間を短縮し、らい反応を防ぐ方法を開発する必要がある。現在WHOでは病型分類を行わず、全ての患者にWHO/MDT/MBの6カ月間投与、また初診時に6カ月分の内服薬処方考慮している。

神経障害を起こさない、すなわち、らい菌と神経との親和性を低下させ、らい菌が神経で生存できない状態にする、らい菌を神経から排除するなどの研究も後遺症対策として必要である。

## XI ハンセン病と社会

ハンセン病は皮膚と末梢神経に病変を作るが、有効な治療薬がない時代には病状が進み、顔面、手足に皮疹および末梢神経麻痺(痛覚脱出、変形、運動障害)などを形成した。そのため外見上の問題と手足の不自由による就労の困難など、更に宗教上の問題などから、世界的に偏見・差別の対象

となった。日本においては明治時代になって救済から隔離に進む、「癩予防ニ関スル件」、「癩予防法」、更にハンセン病に有効な治療薬が開発されていた1953年には「らい予防法」が制定された(表5)。医学的進歩とかけ離れ、人権を無視した法律は1996年まで存続した。医療関係者は単に医学の進歩を追求するのみならず、病気に関連する法律や社会的状況などにも常に眼を開いていることが必要である。法律によってハンセン病療養所に強制的に入所させられた患者、ハンセン病故に職業、家庭、故郷を追われた患者や家族、彼らの「普通に生きる」権利について医療関係者は深く考えてみる必要がある。

## 文献

- 1) Sasaki S, Takeshita F, Ishii N, et al.: *Mycobacterium leprae* and leprosy: a compendium. *Microbiol Immunol* 45: 729-736, 2001
- 2) 石井則久: これからのハンセン病. *日皮会誌* 107: 943-948, 1997
- 3) 石井則久, 中永和枝, 杉田泰之: ハンセン病-最近のトピックス. *臨床皮膚科* 55(sup 5): 166-168, 2001
- 4) Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, et al.: Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 409: 1007-1011, 2001
- 5) Ng V, Zanazzi G, Timpl R, et al.: Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. *Cell* 103: 511-524, 2000

特集◎皮膚感染症の最近の動向と対応

- 6) Ishii N, Onoda M, Sugita Y, et al. : Survey of newly diagnosed leprosy patients in native and foreign residents of Japan. *Int J Lepr* 68 : 172-176, 2000
- 7) 石井則久, 小原安喜子, 尾崎元昭ほか: ハンセン病新規患者の統計解析(1993年-2000年). *日ハンセン会誌* 71 : 223-233, 2002
- 8) WHO : WHO のハンセン病ホームページ欄 ; <http://www.who.int/lep>
- 9) 石井則久: ハンセン病の臨床-皮膚症状の特徴と診断について. *日ハンセン会誌* 70 : 145-149, 2001
- 10) 石井則久: ハンセン病-診断・治療の現況-. *感染・炎症・免疫* 31 : 334-336, 2001
- 11) 熊野公子: らい反応について. *日ハンセン病会誌* 71 : 3-29, 2002
- 12) 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
- 13) 後藤正道, 石田 裕, 儀同政一ほか: ハンセン病治療指針. *日ハンセン病会誌* 69 : 157-177, 2000
- 14) 並里まさ子, 後藤正道, 儀同政一ほか: ハンセン病治癒判定基準. *日ハンセン会誌* 71 : 235-238, 2002