

図3 らい反応時臨床像：平坦化した皮疹の中に隆起性紅斑が新生している



図5 プレドニゾロン投与後臨床像：皮疹は平坦化し、色素沈着を残している

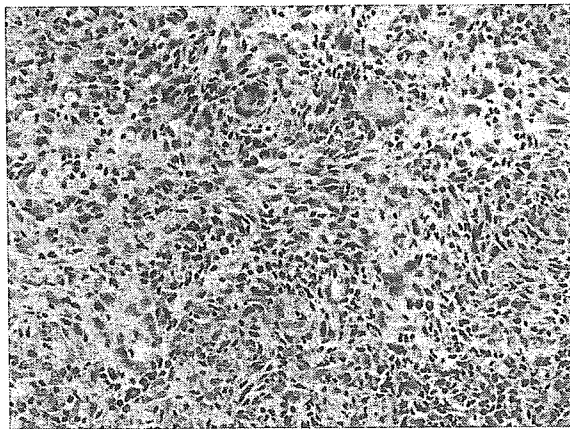


図4 らい反応時 HE 染色所見：初診時に比べて Langhans 型巨細胞，類上皮細胞が増加している

とする細胞浸潤がみられ，類上皮細胞，一部には Langhans 型巨細胞も認められた。また，泡沫細胞が多数みられたのが特徴的であった。泡沫細胞内には，Fite 染色にて陽性桿菌を認めた。脂肪織内の末梢神経は，形態は保っていたが，神経内とその周囲に，リンパ球及び組織球の浸潤を認めた(図 2 a~e)。

神経生検所見(眼窩上神経)：神経は著明に肥厚し，神経周膜は一部重層化していた。間質にはリンパ球と組織球の浸潤を認め，泡沫細胞もみられた。また，泡沫細胞内に Fite 染色で陽性桿菌を認めた。さらに，下顎部皮疹からの皮膚スミア検査にて，Bacterial Index (BI, 菌指数) 3+ が示された。

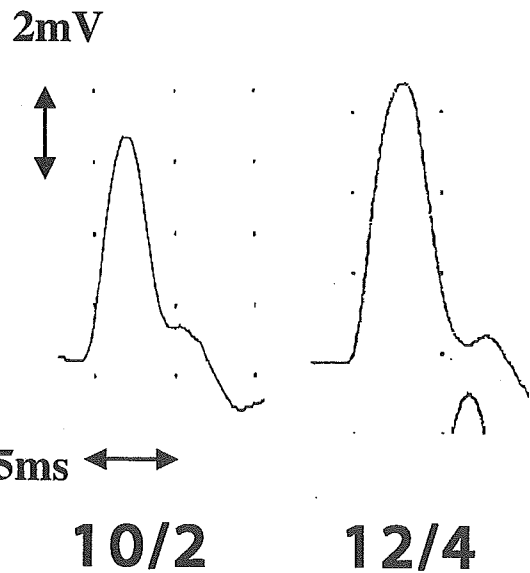


図6 神経伝導速度(右正中神経)：時間的分散，振幅の低下を認めたが，本所見はプレドニゾロン投与後の再検で，改善がみられた

診断：多菌型で，左右非対称に皮疹が多発しており，病理組織，神経学的所見より，Ridley-Jopling 分類の BL 型ハンセン病と診断した。

経過：高齢であったため，2001年8月8日より，DDS 75 mg/日，リファンピシン 450 mg/月の2剤で治療開始した。皮疹は徐々に平坦化し，暗赤色調となった。同年8

月末より、貧血が出現したため、溶血性貧血を疑い、DDSを50 mg/日に減量したが、その後Hbは7.6 g/dlまで減少した。正球形正色素性貧血であり、網状赤血球17%であったため、DDSによるものと考え、これを中止し、レボフロキサシン、その後スパルフロキサシンに変更したところ、貧血は改善傾向に転じた。

また、9月始めより、顔面、右上肢の暗赤色局面に新たな浸潤性紅斑が出現したため(図3)、9月10日よりクロファジミン50 mg/日を追加した。クロファジミンの投与後も、浸潤性紅斑の拡大が続いたため、下顎部の紅斑より生検を行った。HE所見(図4)では、治療前に比べ、Langhans型巨細胞が増加しており、リンパ球浸潤が顕著にみられた。また、右手指の屈筋、背側掌側骨間筋の筋力低下、筋萎縮がみられ、手足の疼痛の増強も認められたため境界反応と診断した。10月2日よりプレドニゾロン20 mg/日投与を開始したところ、10日間で皮疹は色素沈着を残して寛解した(図5)。

境界反応出現時(10月2日)に神経伝導速度を測定したところ、右正中神経の手根幹以下、右尺骨神経の運動、知覚神経、右腓骨神経、脛骨神経の末梢部の低電位、伝導速度遅延、波形の時間的分散があり、軸索変性を示した。なお、両踝以下の感覚神経の伝導速度は測定できなかった。プレドニゾロン投与後の12月4日の神経伝導速度では、右正中神経、右後脛骨神経の時間的分散、振幅低下の改善がみられたので、プレドニゾロンの減量を行った(図6)。

また、2003年4月10日に測定した血清抗PGL-1抗体は陰性であった。

かんがえ

自験例は、全身に多数の皮疹と知覚障害を認め、皮膚スメア検査にて抗酸性桿菌を確認された。これらの臨床症状、病理組織所見より、高齢で発症した多菌型、Ridley-Jopling分類BL型のハンセン病と診断した。

自験例では、初診時の病理組織標本で、リンパ球、類上皮細胞からなる肉芽腫性変化がみられたため、サルコイドーシスと診断された。しかし、境界反応の治療薬でもあるプレドニゾロンと、抗ハンセン病剤であるミノサクリンの投与で、一時皮疹の軽快がみられたものの、漸減に伴い皮疹の増悪がみられたことなどから、診断がみなおされ、BL型のハンセン病と分かった。

また、BL型ハンセン病は、未治療の症例でも境界反応をおこすことがあり、自験例では初診時の病理組織でup gradingを考えさせるマクロファージの類上皮細胞への分化がみられたことより⁴⁾、初診時に境界反応をともなっていたことも考えられた。

現在、本邦におけるハンセン病新規患者発生は、在日外国人が半数以上をしめ、日本人は毎年5名前後となっている¹⁾。そのうち日本人の患者では、沖縄県出身者が6割をしめている。その感染経路は、一般的に、乳幼児期における多菌型ハンセン病患者との濃厚接触が多いと考えられ、高齢となり、免疫力が低下して発症する例が多いと言われている⁵⁾。

自験例は、同症の家族歴を証明し得なかったが、戦前、

居住していた村内にハンセン病患者が在住し、当時は感染源となりうる未治療の多菌型の有病率が高かったことから、感染機会があったことは否定できない。

さて現在、ハンセン病治療はWHOの多剤併用療法(MDT)に準じて行われている(表1)⁶⁾。自験例は、皮膚スメア検査陽性、皮疹が6個以上であったことより、まずリファンピシン、DDSで治療を開始した。約1カ月後、顔面の皮疹の増悪、手足の神経痛の増強と筋力低下が出現した。発熱などの全身症状はなく、病理組織所見も併せて、らい反応の境界反応が出現したと診断した。

らい反応は、一定期間、抗菌剤による治療を受けた患者に起こりやすく、多菌型のWHO/MDT治療2年間コースを受けた患者についての報告では、治療開始3年間に49.9%の患者において何らかの反応が見られている⁶⁾。

BL型ハンセン病では、らい菌に対してある程度の細胞性免疫能があるが、同時に多菌型であるため、菌に対する大量の抗体をもつのが特徴とされる。そのため、治療によりマクロファージから破壊産物や菌抗原が放出されることで、らい菌で活性化されたT細胞の遅延型過敏反応と考えられる境界反応が起こりうる。なお、BL型ハンセン病では、免疫複合物に基づいた反応と考えられるらい性結節性紅斑も起こりうるが、境界反応のほうが起こしやすいと言われている⁶⁾。

また、境界反応は、B群の経過中のいろいろな時期に起こり、未治療の症例でもみられ、この反応で医療期間を受診するところがある。通常は、BL型ハンセン病患者の治療開始後2~12カ月の間に起こりやすく、自験例では、治療開始1カ月後に境界反応が出現し、クロファジミンを追加したが、皮疹、神経症状には効果がみられず、副腎皮質ホルモン投与が必要であった。

クロファジミンは副作用として色素沈着、魚鱗癬様変化があるため当初からの併用が躊躇されたが、長期投与で境界反応の反応性を低下させ、らい反応の紅彩炎やブドウ膜炎の治療や予防に効果があり、また、らい性結節性紅斑に予防的に働くことより、その後外来での投与を続けた。

自験例では、治療中にDDSによる貧血が出現したため、これを中止せざるを得なかった。近年、ニューキノロン系抗生剤がハンセン病に有効であるという報告があり⁷⁻⁹⁾、まず、レボフロキサシン、スパルフロキサシンでの治療に変更した。最近オフロキサシン耐性菌の増加の報告もみられるが、自験例では、境界反応に対しプレドニゾロン内服を行っていたため、保険上長期投与可能であるオフロキサシンを外来で投与し、リファンピシン、DDSを併用して加療した。

ハンセン病の長期コントロールには、神経障害を予防することが重要であり、境界反応の治療でも、神経炎をコントロールし、麻痺や拘縮を防ぐ必要がある。多くの場合、副腎皮質ホルモンが必要となり、コントロールができた後の減量は、神経症状の軽快を指標に行う。

今回、境界反応出現時と、プレドニゾロン投与後の神経伝導速度を経時的に検査した。当初、右正中神経の運動神経伝導速度は4.2 m/s(正常値3.5 m/s以下)と低下し、節性脱髄を示す時間的分散、軸索障害を示唆する振幅低下

表1 わが国におけるハンセン病化学療法の方法³⁾

	MBでBI>=3 あるいはBI不明例		MBでBI<3 あるいは発症後6カ月 以内でBI>=3		PB	
使用薬物と 投与方法	(WHO/MDT/MB) RFP 600 mg/月1回 CLF 300 mg/月1回 DDS 100 mg/毎日 CLF 50 mg/毎日		(WHO/MDT/MB) RFP 600 mg/月1回 CLF 300 mg/月1回 DDS 100 mg/毎日 CLF 50 mg/毎日		(WHO/MDT/PB) RFP 600 mg/月1回 DDS 100 mg/毎日	
標準投与期間	2年間		1年間		6カ月	
標準投与終了後 の状態	BI>=3 またはBI低下が 2段階未満 (例: 5→4) またはBI不明例	BI<3 またはBI低下が 2段階以上 (例: 5→2)	BI>0	BI=0	活動性病変(+)	活動性病変(-)
維持療法	BI=0で 活動性病変(-)まで MDT/MB	BI=0になるまで DDSとCLF	あと1年 MDT/MB	投薬中止 1年観察	DDSまたは CLFを活動性病変 (-)まで	投薬中止

MB:多菌型。PB:少菌型。BI:Bacterial Index。RFP:リファンピシン。CLF:クロファジミン

がみられた。プレドニゾロン投与後、2相性の改善、振幅の増加を認め、末梢神経の再生があったと判断し、副腎皮質ホルモンの減量を開始した。

自験例は治療開始前から、皮疹部の知覚低下や、四肢末梢の神経障害があり、ハンセン病ニューロパチーを伴っていた。ハンセン病ニューロパチーの病態は、早期にはSchwann細胞の基底膜にあるラミニンとらい菌の最外層にあるPGL-Iとの結合を介してらい菌が侵入することにより、Schwann細胞の障害がおこり、神経周膜、上膜の炎症が特徴的だが、内膜への浸潤もみられることがある¹⁰⁾。境界反応時には、炎症の惹起により、細胞浸潤や浮腫による神経線維の直接的障害と、圧迫による血流障害による神経障害がおこるが、その詳細は分かっていない⁶⁾。神経炎は臨床的に明らかな神経炎症状がなくても潜在的に起こっていることもあり、自験例のように、高齢で神経学的所見をとるのが難しい患者においては、他覚的評価として、電気生理学的検査が有用であったと思われる。

また、自験例では抗PGL-I抗体が陰性であったが、BL型ハンセン病では陽性の場合と陰性の場合があり、治療開始後であったことも関係していると思われる。

文 献

1) 日本ハンセン病学会ハンセン病新患調査班(石井則久ほか):ハ

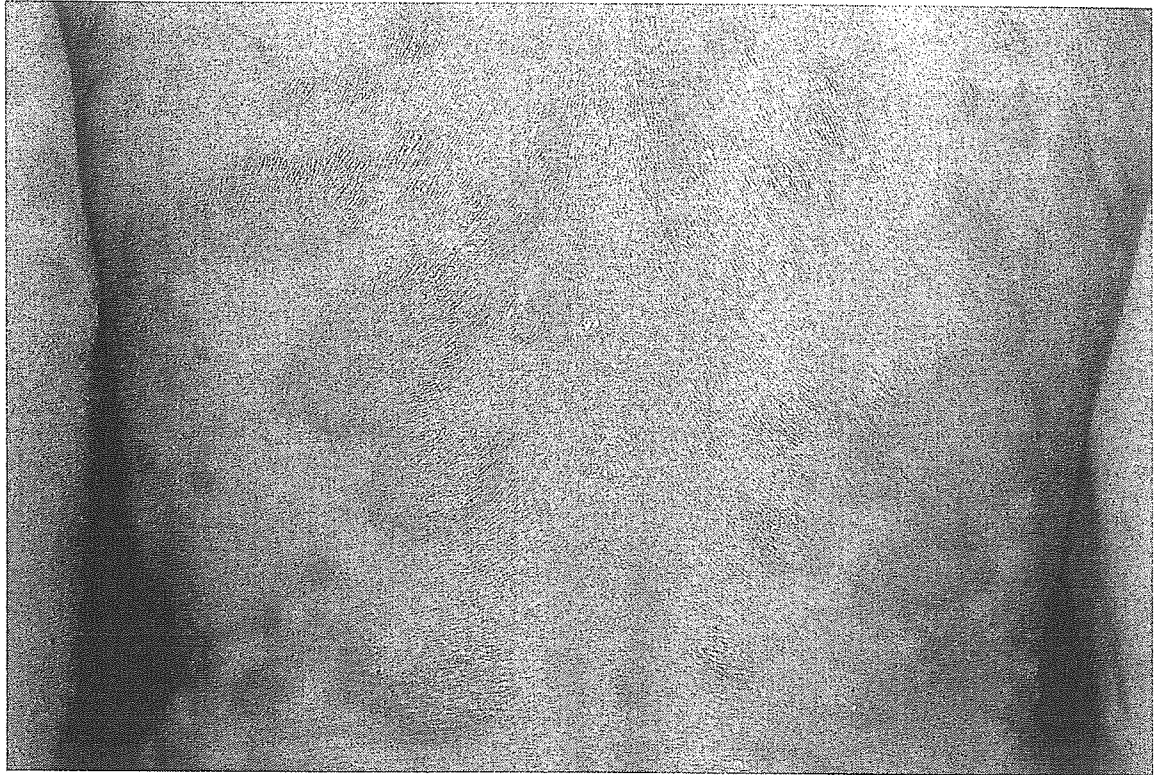
ンセン病新規患者の統計解析(1993-2000年). Jpn J Lepr 71: 223-233, 2002.
 2) 尾崎元昭ほか:らい新患発生の減少. 日皮会誌 103: 1867-1876, 1993.
 3) Sugita Y et al: Diagnosis of leprosy by the practical application of the polymerase chain reaction. Eur J Dermatol 6: 423-426, 1996.
 4) 後藤正道ほか:ハンセン病治療指針. Jpn J Lepr 69: 157-177 2000.
 5) 石井則久:これからのハンセン病. 日皮会誌 107: 943-948, 1997.
 6) 熊野公子:らい反応について. Jpn J Lepr 71: 3-29, 2002.
 7) 儀同政一ほか:ニューキノロン使用指針. Jpn J Lepr 73: 65-67, 2004.
 8) 布施暢子ほか:ニューキノロンが有効であったハンセン病の1例. 臨皮 53: 255-258, 1999.
 9) 田澤隆広ほか:レボフロキサシンが奏効したBL型ハンセン病の1例. 皮膚臨床 39: 1683-1687, 1997.
 10) 中山聡子ほか:急性発症の疼痛をともなった上肢多発性単神経炎型ハンセン病ニューロパチーの1例. 臨神経 43: 265-269, 2003.
 (2005年1月17日 受付・2005年3月25日 採用決定)

別刷請求先:〒860-8556 熊本市本荘1-1-1
 熊本大学大学院医学薬学研究部
 皮膚機能病態学
 小串 葉月

22. 皮膚の感染症

Hansen病

石井 則久



Hansen病(多菌型, MB)の症例
 ほぼ左右対称性の皮疹で, 中心治癒傾向のみられる隆起性環状紅斑。皮疹部は軽度知覚低下を認める。

■疾患の概説

皮膚と末梢神経が主病変で, 診断・治療が遅れると四肢・顔面などに変形を起し, 痛覚および温度覚低下による頻回の外傷・火傷を起こす。

■診断のポイント

以下の4項目を総合的に判断して診断する。①皮疹(触・痛・温度覚などの知覚低下を伴う), ②神経症状(知覚低下, 運動神経障害, 末梢神経肥厚), ③らい菌(*M. leprae*)検出, ④病理組織学的所見。なお, らい菌の多数検出される患者は多菌型(multibacillary; MB), 少数の患者は少菌型(paucibacillary; PB)と分類する。

■必要な検査

皮疹部およびその周辺の知覚検査(触・痛・温度覚)と, 四肢・顔面などの運動障

害の有無を検査する。また, 表在神経の肥厚を触診で検査する。らい菌検出のため, 皮疹部や耳朶・顔面・四肢などから皮膚スミア検査(皮膚にメスを刺して組織液を採取し, 抗酸菌染色<Ziehl-Neelsen染色>後検鏡)を行う。また, 皮膚病理組織学的検査では, 通常の染色のほか, 抗酸菌染色(Fite法)や神経染色をする。皮膚スミア検査や病理組織検査でらい菌を確認できない場合は, 皮膚切片などを用いてらい菌特異的DNA検査(PCR法)を行う。

■病気の原因

らい菌による慢性抗酸菌感染症である。らい菌の至適温度は約32℃前後で, Schwann細胞に親和性が高い。

■治療

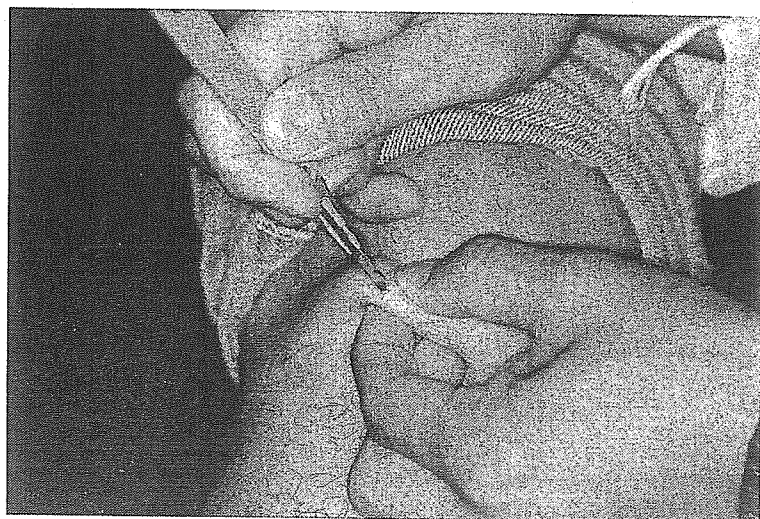
WHOの推奨する多剤併用療法(multidrug

II

22. 皮膚の感染症



Hansen病(少菌型, PB)の症例
皮疹は少数で, 環状紅斑の内側は知覚低下している。



皮膚スミア検査
皮疹部を摘み上げ, 円刃刀で刺し, 回転させ, 刃先に組織液を十分付着させる。

therapy ; MDT)を基本に行う。MDT薬剤は, ①リファンピシン(600mg)を月1回, ②ジアフェニルスルホン(DDS, 100mg)を毎日, ③クロファジミン(50mg)を毎日。MBの場合は3種類を皮膚スミア検査の陰性化と臨床症状の沈静化(1~数年間)まで内服する。PBの場合は①と②を6か月間内服する。

〈わが国におけるHansen病〉

Hansen病患者は外観が変形することなどによって, 古くから偏見・差別されてきた。またわが国では法律などでも偏見・差別が助長され, 人権侵害の歴史であった。1996年に「らい予防法」は廃止された。Hansen病は法律に規定されない普通の病気になったが, 現在でも偏見・差別は払拭されていない。新規患者の診療, およびHansen病が治癒した人々(回復者)の後遺症対策が必要である。同時に, 人権回復や, 医師・医療関係者・国民に対する啓発も重要である。

総説 2-3

在日外国人ハンセン病患者について

石井 則久

日本のハンセン病の現況

ハンセン病(以前は「癩」, 「らい」などと呼ばれていたが, 現在は「ハンセン病」が正式病名である)は, らい菌による慢性抗酸菌感染症で, 主な病変部位は皮膚と末梢神経である¹⁾。らい菌に感染(菌が生体内に入る)しても発病する(ハンセン病になる)ことはきわめて稀である。また感染から発病まで長期間を要し, さらに生体の免疫能, 菌の量, 環境など種々の要因が関与する。そのため感染源のほぼなくなった日本では, 新規患者は毎年数名で(表1), ほとんどが60歳以上である。

一方, 在日外国人の新規患者は毎年約8名である(表1)。母国で感染し, 日本で発症するものと考えられる。外国人患者については若い在日外国人労働者が多い。なお, ブラジル国内の新規患者数は年間5万人と多く, 日系ブラジル人はビザ取得が容易であるため, 近年では在日外国人患者の約半数をブラジル人が占めている(表2)。

今後の在日外国人ハンセン病患者数の推移は, 世界のハンセン病の動向および日本が必要とする外国人労働力に左右されると考えられる。WHOの強力なハンセン病制圧計画が成功し, 新規患者は減少し, 2004年には約41万人の新規患者数になってきている²⁾。一方, 日本の労働人口の減少は, 海外の労働力を必要としており, 外国人労働者が日本で働く機会が増加すると考えられる。2004年のブラジル本国および日本在住のブラジル人におけるハンセン病新規患者数の比較から(表3), 本国の新規患者数が減少すれば, 日本における外国人新規

患者数も減少すると考えられる。したがって, ハンセン病患者の多い国の努力とともに, 笹川記念保健協力財団をはじめ多くの関係機関がWHOのハンセン病制圧に協力することが, 日本における外国人患者数減少につながると考えられる。

表1 ハンセン病新規患者数

計	日本人		年	外国人		計	外国人割合 %
	女	男		男	女		
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
4	2	2	2004	7	1	8	66.7
0	0	0	2005	2	1	3	100

2005年は9月6日までのデータ

表2 全外国人患者に占めるブラジル人患者の割合

年	ブラジル人/全外国人	%
1981~1985	0/7	0.0%
1986~1990	1/10	10.0%
1991~1995	25/45	55.6%
1996~2000	23/50	46.0%
2001~2005	20/35	57.1%

2005年は9月6日までのデータ

表3 ブラジル人ハンセン病患者

ブラジル人	人口	患者数 (/年)	新規患者発生率 (/100,000)
ブラジル本国	1億8,352万人	49,384人	26.9
ブラジル本国日系人	約140万人	約21人	約1.5
日本国内ブラジル人	27万人	3~5人	1.1~1.9

2004年のデータを基に推計

在日外国人ハンセン病患者の問題点

「らい予防法」廃止(1996年)によってハンセン病が保険診療できるようになり、ほとんどすべての日本人および外国人新規患者は大学病院や一般病院、クリニックなどの皮膚科を受診して保険診療を受けている。

在日外国人患者診療の問題点としては、

- ①医師がハンセン病に対する知識がないために、初診から診断までに長期間を必要とすること(医師の教育)
- ②皮膚色の違い、症状表現の困難さ(所見をることの困難)
- ③本人および家族などに時として病気に対するいわゆる「偏見」があり、病名の告知やカルテへの病名記載等に十分な配慮が必要であること(啓発活動)
- ④家族検診(家族の理解)
- ⑤勤務先・雇用主との関係(解雇や帰国の可能性、約1/3は診断確定後、治療を受けずに帰国している)
- ⑥言葉の問題(意思の疎通が不十分)
- ⑦診療代金と交通費(低賃金のため、医療にかかる経費を払えない)
- ⑧受診のための休業(給料の減額)
- ⑨病気のサポート(種々の人の援助)
- ⑩オーバースティの問題(自費診療、生活の不安定)

などがある。現在は、各医療機関で診療を継続し、検査や治療等の不明点などについてサポートすることで、一般医療へのハンセン病の定着に努力している。

在日外国人および帰国子女ハンセン病患者の臨床および背景

在日外国人および帰国子女の症例を供覧し、問題点も提示する。

症例1:28歳,男性(図1)³⁾。日本人

日本人(日本名)であるが、出生時から10歳までブラジル在住。四肢・顔面の腫脹とその部位の知覚低下のため内科受診。症状出現から2年間経過していた。皮膚について皮膚科に併診。ブラジルでの生活歴、臨床所見、皮膚スミア検査等から診断。多菌型(MB, LL)。ブラジルで感染したと考えた。問診時、生活歴を聴取することでハンセン病を鑑別することが可能である。

症例2:32歳,女性(図2)^{4,5)}。日系ブラジル人

下顎部に紅色で軽度隆起性の紅斑局面あり。その他右膝部と右肘部にも皮疹あり。病理所見およびPCR検査からハンセン病と診断。少菌型(PB,BT)。姉(35歳)にも皮疹があるとのことで、受診させたところ、ハンセン病の皮疹を見出した(PB, TT)。受診時には家族を同伴させ、家族検診をすることが重要である。

症例3:31歳,男性(図3)⁶⁾。来日後10年経過(オーバースティ)

左手の痛みと筋力低下(多発性単神経炎、皮疹なし)のため神経内科受診。火傷の既往、神経病理所見、PCR検査等から診断(純神経型)。左手(利き手)は尺骨神経と正中神経障害で指の屈曲を認める。自費診療にて治療後帰国。後遺症が残るまで放置しないためにも、早期受診することが重要である。またオーバースティの患者に

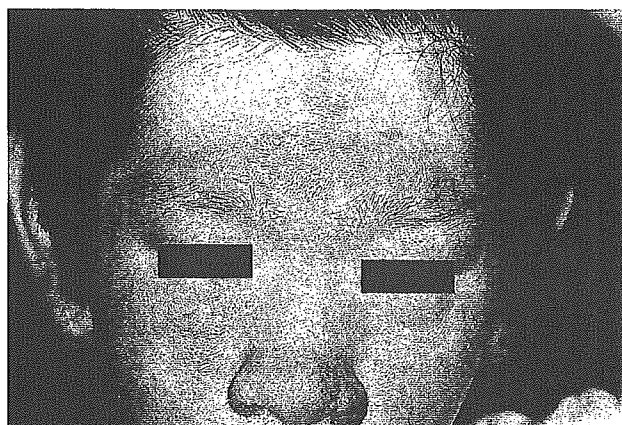


図1 28歳,男性(MB, LL)
顔面の浮腫と結節。耳朶も腫脹している。

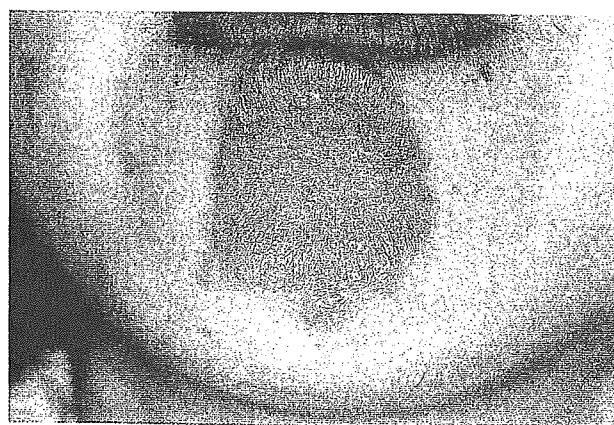


図2 32歳,女性(PB, BT)
下顎に境界明瞭な軽度隆起性の紅斑局面。衛星病巣も認められる。

総説 2-3 在日外国人ハンセン病患者について

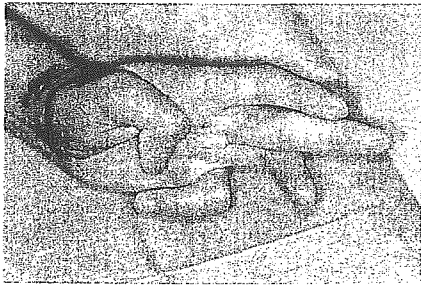


図3 31歳, 男性(純神経型)
左手の拇指, 薬指, 小指等の屈曲を認める。
握力低下し, 知覚(触覚, 痛覚, 温度覚)も
低下。橈骨神経生検の瘢痕を認める。

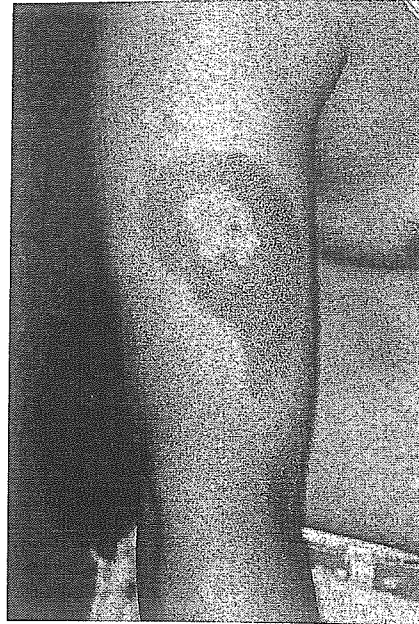


図4 29歳, 男性(MB, BT)
右上腕に知覚低下を伴う黒褐色斑を認める。

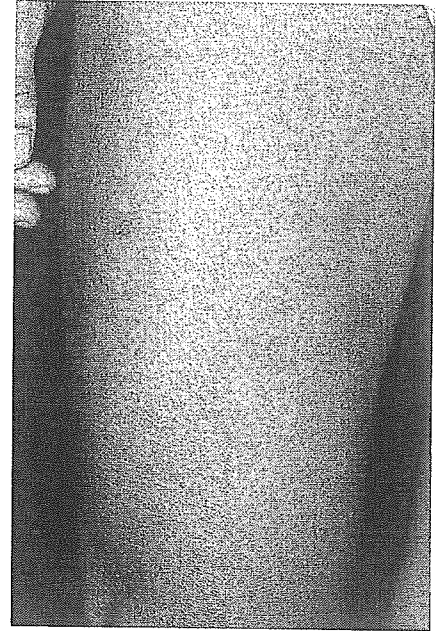


図5 24歳, 男性(MB, BL)
大腿の他, 顔面や背部, 四肢などに浸潤を伴う
紅斑局面あり。

対する診療費用の考慮が必要である。

症例4: 29歳, 男性(図4)

皮膚色が黒褐色のため皮膚症状の読み方がむずかしいが, 皮疹部に一致して知覚障害あり, 皮膚スメア検査, 病理所見, PCR検査で診断(MB, BT)。南太平洋諸国は人口が少ないが, 新規患者は発生しており, ハンセン病制圧対策は必要である。

症例5: 24歳, 男性(図5)

ハンセン病の疑いで紹介。患者の日本側受け入れ機関の希望で15日間入院し, 検査と治療。皮膚スメア検査, 病理所見で診断(MB, BL)。受け入れ機関の判断で帰国となった。

ハンセン病は原則外来で対応可能である。らい反応等の重症の時に一時的に入院が必要になることがある。その場合, 看護師, 同室の患者などへの対応が必要である。普通の感染症対策で十分である。

文献

- 1) 石井則久:ハンセン病, 日本皮膚科学会研修委員会(東京), p.1, 2005
- 2) WHO ハンセン病サイト: <http://www.who.int/lep/>
- 3) 石井則久: J Visual Dermatol 2: 1060, 2003
- 4) Ishii N, Sugita Y, Nakajima H: J Dermatol 20: 226, 1993
- 5) 和田秀文, 石井則久: J Visual Dermatol 4: 158, 2005
- 6) 中山聡子ほか: 臨床神経 43: 265, 2003

Key words

在日外国人, ハンセン病, ブラジル人

石井 則久 Ishii, Norihisa

国立感染症研究所ハンセン病研究センター 生体防御部
〒189-0002 東村山市青葉町4-2-1
E-mail: norishii@nih.go.jp