

培養に長期間を要することと、耐性菌を出現させないため、短期に多剤抗抗酸菌薬を併用し治療に至らしめることが治療上必要である。単剤での治療をしてはならない。また、薬剤感受性試験の結果に従って、完全耐性の場合には感受性のある抗抗酸菌薬に変更する。不完全耐性では、他の検査成績や臨床経過などを勘案して同一薬剤の継続ないし変更を考慮する。特に毎日の確実な薬の内服が耐性菌出現予防にも重要である。抗酸菌症では内服を継続しても臨床症状が急速に改善することがなく、さらに疾患によっては6ヶ月以上の長期間毎日服用する煩雑さがある。DOTS (directory observed treatment, short course) は医療関係者の眼前で抗結核薬を確実に内服させる方法である。この方法は内服脱落者及び不規則内服者(治療しない、耐性菌を作る)をださないため外来患者、さらに入院患者にも実施すべき方法と認知されつつあり、他の抗酸菌感染症にもこれに準じた方法採用を考慮すべきである。

投与期間は皮膚結核では約1年間、ハンセン病で半年～約2年間、非結核性抗酸菌症で数ヶ月間が標準である。

キノロン系抗菌剤はオフロキサシン (OFLX) に対するハンセン病以外に保険適用ないものの、種々の抗酸菌に感受性を示す。

## 12. 疫学上のポイント

ポイントを表11にまとめた。

近年、結核の新分類による統計が行われている。しかし皮膚結核の内容は不明である。最近の学会報告などから、皮膚結核の病型は尋常性狼瘡、皮膚腺病、バザン硬結性紅斑が多く、他の病型は希であることがうかがえる。

ハンセン病では最近の新規患者は日本人が毎年約5名、在日外国人が毎年約10名である。

表11 皮膚抗酸菌感染症の疫学 (日本)

病名	年間の患者数	患者数累計	予防対策	備考
皮膚結核	約100名		内臓結核の治療	毎年の新患者数は皮膚結核として纏めてある、世界で1番多い抗酸菌感染症
ハンセン病	日本人約5名, 在日外国人約10名		早期治療で菌数減らす	新患者数は日本ハンセン病学会から毎年報告、世界で2番目に多い抗酸菌感染症
皮膚 <i>M. marinum</i> 感染症	約5-10名	約200名	熱帯魚飼育注意	
皮膚 <i>M. avium</i> 感染症	約5名	数十名	24時間風呂頻回洗浄	
皮膚 <i>M. fortuitum</i> 感染症	約5名	数十名		
ブルーリ潰瘍	0名	1名	アフリカ, オーストラリア旅行等に注意	日本では1979年発症の1例のみ、世界で3番目に多い抗酸菌感染症

日本人では高齢者，外国人では南米や東南アジア出身者に多い。

皮膚*M. avium*感染症では，24時間風呂との関連を示唆する報告が増加している．家庭内複数の発症例が多く，小児に多い傾向がある．また，患者及び24時間風呂から*M. avium*を検出した症例もあり，感染経路のひとつとして24時間風呂の関与が示唆されるので，定期的な掃除を行うことが必要である．

### 13. 問い合わせのポイント

皮膚抗酸菌感染症は稀であるため，外来で鑑別疾患に取り上げた場合の対応に戸惑うことが多い．表12に問い合わせのポイントを示した．なおハンセン病については毎夏に「ハンセン病医学夏期大学講座」が開催されている（国立感染症研究所ハンセン病研究センター，電話042-391-8211）．さらに東京都東村山市にはハンセン病資料館（電話042-396-2909）がある．

表12 皮膚抗酸菌感染症の問合せ先

病名	インターネット
皮膚結核	（財）結核予防会 <a href="http://www.jatahq.org/">http://www.jatahq.org/</a>
ハンセン病	国立感染症研究所感染症情報センター（トピックスを開ける） <a href="http://idsc.nih.gov.jp/index-j.html">http://idsc.nih.gov.jp/index-j.html</a> WHOのハンセン病サイト <a href="http://www.who.int/lep/">http://www.who.int/lep/</a>
皮膚 <i>M. marinum</i> 感染症	
皮膚 <i>M. avium</i> 感染症	24時間風呂のサイト <a href="http://www.cnet-ta.ne.jp/24furo/">http://www.cnet-ta.ne.jp/24furo/</a>
皮膚 <i>M. fortuitum</i> 感染症	
ブルーリ潰瘍	WHOのブルーリ潰瘍サイト <a href="http://www.who.int/gtb-buruli/">http://www.who.int/gtb-buruli/</a>

皮膚抗酸菌感染症全般の問合せ先：国立感染症研究所ハンセン病研究センター（石井則久）  
（tel：042-391-8211，FAX：042-391-8776，e-mail：norishii@nih.go.jp）

### 14. おわりに

早期菌検出，早期菌同定，早期診断，早期薬剤感受性判定，早期治療を心がける．多剤内服，確実な内服，そして内服中断や不規則内服を防止する．

### 文 献

#### 皮膚抗酸菌症の臨床と報告例

- 1) 中嶋 弘監修，石井則久，新井裕子，山田利恵，杉田泰之，長谷哲男編集．皮膚抗酸菌症－その臨床と本邦報告例．メジカルセンス（東京）；1998．

## 皮膚結核について

(全般)

- 2) 石井則久：皮膚結核．前実績研修講習会（日本皮膚科学会研修委員会編集），日本皮膚科学会（東京），1998.
- 3) 石井則久，佐々木 津：皮膚結核（症）．最新皮膚科学大系第14巻（玉置邦彦総編集），p130-142，中山書店（東京），2003.

(一般)

- 4) 杉田泰之，村上麻里．皮膚結核．皮膚科診療プラクティス 1 皮膚感染症治療戦略．（本田まりこ，宮地良樹，瀧川雅浩編集），p254-258，文光堂（東京），1998.

(統計)

- 5) 本田光芳，新見やよい．皮膚結核の最近の動向．皮の臨 1999；41：1011-1109.
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症課監修．結核の統計2002．結核予防会（東京）；2002.

## ハンセン病について

(全般)

- 7) 石井則久，尾崎元昭，長尾榮治，中嶋 弘：ハンセン病診断・治療指針（厚生省監修），藤楓協会（東京），1997.
- 8) 石橋康正，昆 幸市，中嶋 弘監修，石井則久，尾崎元昭編集：ハンセン病の外来診療，メジカルセンス（東京），1997.
- 9) 大谷藤郎監修，斎藤 肇，長尾榮治，牧野正直，村上國男編集：ハンセン病医学，東海大学出版会（東京），1997.

(一般)

- 10) 石井則久：これからのハンセン病．日皮会誌 107：943-948，1997.
- 11) 石井則久．ハンセン病．皮膚科診療プラクティス 1 皮膚感染症治療戦略．（本田まりこ，宮地良樹，瀧川雅浩編集），p250-253，文光堂（東京），1998.

(免疫学)

- 12) 石井則久，佐々木 津，杉田泰之：ハンセン病．やさしい皮膚免疫学（西岡 清編集），p250-260，医薬ジャーナル（大阪），2002.

(診療の現況)

- 13) 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.

(治療)

- 14) 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．日ハンセン病会誌，69：157-177，2000.

(外国人問題)

- 15) 石井則久：在日外国人のハンセン病．診断と治療（増刊号）87：s167-s171，1999.

(統計)

- 16) 石井則久，小原安喜子，尾崎元昭，熊野公子，杉田泰之，並里まさ子，野上玲子，細川 篤，牧野正直，佐々木 津：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.

## (トピックス)

- 17) 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.
- 18) 石井則久: ハンセン病. 医学の歩み 200 : 252-254, 2002.

## 非結核性抗酸菌症について

## (一般)

- 19) 伊藤 薫. 非定型抗酸菌症. 皮膚科診療プラクティス 1 皮膚感染症治療戦略. (本田まりこ, 宮地良樹, 瀧川雅浩編集), p259-262, 文光堂 (東京), 1998.
- 20) 石井則久: 非結核性抗酸菌症. 皮膚疾患診療実践ガイド (宮地良樹, 古川福実編集), p510-511, 文光堂 (東京), 2002.

## 治療

## (抗酸菌症の治療)

- 21) 石井則久: 抗・抗酸菌剤. 今日の皮膚疾患治療指針 (斎田俊明, 塩原哲夫, 宮地良樹, 渡辺晋一編集), p204-206, 医学書院 (東京), 2002.

*M. avium*感染症

## (24時間風呂)

- 22) 石井則久, 杉田泰之: 24時間風呂と *Mycobacterium* 感染症. MB Derma 42 : 1 - 6 , 2000.
- 23) 齋藤 肇, 村上和保, 石井則久, 権 赫僩: 「24時間風呂」からの *Mycobacterium avium* complex の検出. 結核 75 : 19-25, 2000.

## 抗酸菌症の検査

## (検査)

- 24) 石井則久, 杉田泰之: 抗酸菌症に関する検査. MB Derma 41 : 140-146, 2000.
- 25) 石井則久: 結核菌・非結核性抗酸菌の検出と培養法. 今日の皮膚疾患治療指針 (斎田俊明, 塩原哲夫, 宮地良樹, 渡辺晋一編集), p129-132, 医学書院 (東京), 2002.

# 抗酸菌感染症（皮膚結核とハンセン病）の 診断と治療

国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部

石井 則久

## I. はじめに

前実績研修講習会での抗酸菌感染症の話題は2003年（抗酸菌感染症）、2002年（ハンセン病・皮膚結核）、1998年（ハンセン病・皮膚結核）と豊富である。それぞれ、最新の知識と話題が盛り込まれている。そのため、今回の講習会においては視点を換え、臨床所見をどう読み、検査をし、診断し、治療し、さらに皮膚科医が本人・家族、あるいは社会といかに関われるか実例を挙げ、参加者と考えていきたい。さらに、2002年以後の新たな知見を最後に紹介する。

### 略語

CAM : clarithromycin, クラリスロマイシン (クラリス®, クラリシッド®)  
 CLF : clofazimine, クロファジミン (ランプレン®)  
 DDS : diaphenylsulfone, ジアフェニルスルホン (レクチゾール®, プロトゲン®)  
 EB : ethambutol hydrochloride, 塩酸エタンブトール (エサンブトール®等)  
 ENL : erythema nodosum leprosum, らい性結節性紅斑  
 INH : isoniazid, イソニアジド (イスコチン®等)  
 LVFX : levofloxacin, レボフロキサシン (クラビット®)  
 MB : multibacillary, 多菌型  
 MDT : multidrug therapy, 多剤併用療法  
 MGIT : mycobacteria growth indicator tube, 非放射性新規抗酸菌検出液体培地システム  
 MINO : minocycline, 塩酸ミノサイクリン (ミノマイシン®)  
 OFLX : ofloxacin, オフロキサシン (タリビッド®)  
 PB : paucibacillary, 少菌型  
 PGL-I : phenolic glycolipid-I, フェノール糖脂質  
 RFP : rifampicin, リファンピシン  
 PZA : pyrazinamide, ピラジナマイド (ピラマイド®)  
 ROM : single dose of RFP-OFLX- MINO therapy, RFP, OFLX, MINOの1回投与  
 SM : streptomycin sulfate, 硫酸ストレプトマイシン (硫酸ストレプトマイシン®)  
 SPFX : sparfloxacin, スパルフロキサシン (スパラ®)

## Ⅱ．症例からの教訓

以下に紹介する症例は各施設からの協力を得た。紙面をかりて深謝します。また参考のため発表学会や発表紙を記載した。

### 症例1．BCG後の肉芽腫で、結核菌が証明されない例（某大学症例）

50歳女。BCG接種部位から丘疹出現，拡大。スメア検査陰性やPCR検査陰性，培養陰性などで，結核菌を含めた抗酸菌の証明に至らず，ハンセン病の鑑別を行った。らい菌に対するPCR，血清抗体は陰性であった。病理所見はハンセン病に矛盾しなかったが，後日のPCR検査で結核菌が証明された。

問題点：結核を含め抗酸菌症は菌を速やかに検出することが診断の早道である（図1）。そのためスメア，PCR，病理，培養などで菌を執拗に検索することが必要である。また培養に関しては37℃のほか室温（25℃）で実施する。従来の固形培地（小川培地）から液体培地（MGIT培地等）に移行しつつあり，培養時間は前者が4－8週間必要であるが，後者は2週間程度と，迅速で高感度である。

### 症例2．両頸部の皮下膿瘍の症例（横浜市大症例）

39歳男。1992年にHIV陽性であることが判明，肺結核もありRFP, INH, PZAの不定期内服を行っていた。入院時，両頸部に膿瘍を認めた（図2）。CD4は4個/mm<sup>3</sup>，CD8は153個/mm<sup>3</sup>，HIV-RNAは1.3×10<sup>4</sup>コピー/mlであった。膿瘍の穿刺液の塗抹染色で抗酸菌，小川培地で結核菌を検出した<sup>1)</sup>。

問題点：AIDS患者は結核を発症しやすい。さらに耐性菌が容易に出現する。本例ではSM, INH, RFPに耐性，EBには感受性であった。

AIDS患者で皮膚結核が頻発するデータは無いが，注意深く観察する必要がある。

皮膚結核の治療はRFPとINH，EBの3剤が基本になりつつある（従来はRFPとINHが多かったが）。近年の耐性菌の出現もあり，多剤療法でも2剤より3剤を勧める傾向にある。もちろん，薬剤感受性試験の結果を参考にして変更も行う。

結核菌を扱うときは，家族や医療従事者に対する感染防御に努め，さらに接触者検診も必要である。また結核を診断した時は，2日以内に所轄の保健所に届ける（結核予防法22条）。

### 症例3．種々の検査で皮膚結核，ハンセン病が否定された例（大阪北野病院例）

53歳男。検査でCD4低値（12個/mm<sup>3</sup>），HIV陰性。左足背部のビランを伴うドーム状結節。塗抹抗酸菌染色で菌多数（BI=3+）。生検皮膚の病理では抗酸菌を多数認めハンセン病LL型と診断。また，末血とパラフィン切片を用いたPCR検査でらい菌特異的DNAを確認。多数のらい菌に曝露される機会は無かったものの，皮膚からのらい菌直接感染の可能性も考えた。潰瘍部皮膚の37℃及び25℃小川培地で陰性，TB-PCR陰性，ツ反陰性（0×0/6×5mm），胸部レ線正常。MGIT培養で陽性，血液添加培地で発育したため，ヘモグロビン要求抗酸菌を考えた。

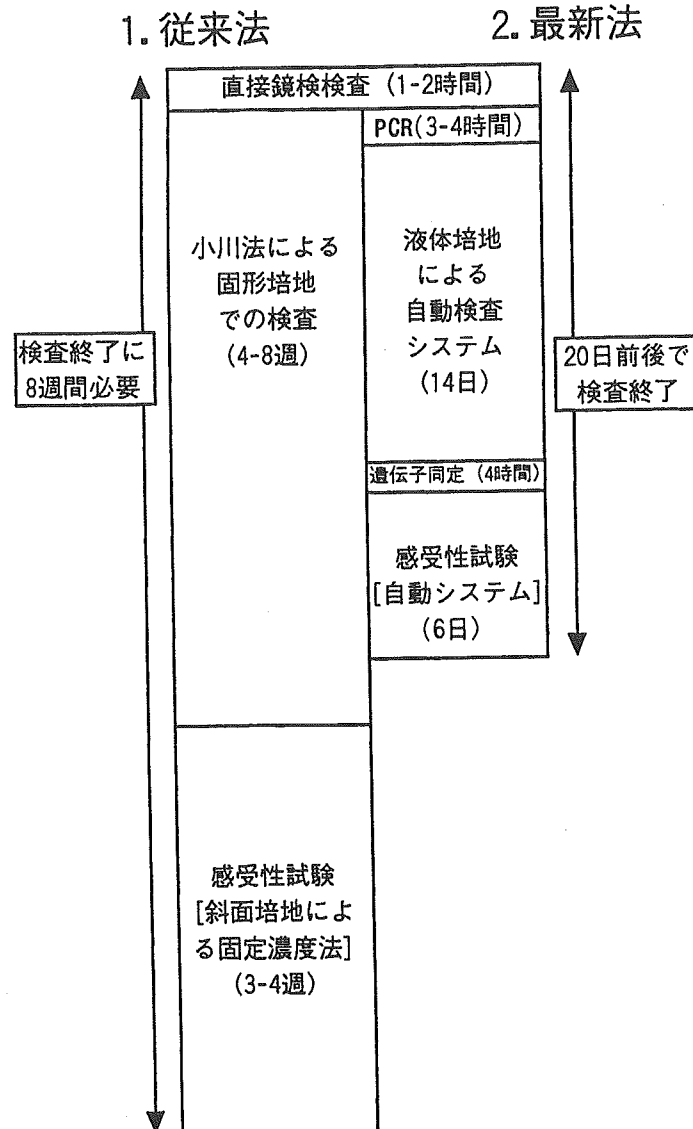


図1 結核菌の検査に必要な期間

問題点：小川培地で培養できず，真皮に多数の抗酸菌を認め，400倍検鏡にてらい菌に矛盾しない菌の形態像．細胞性免疫能低下していれば皮膚から直接感染したハンセン病の可能性も否定できない．しかし執拗に検査を行い診断に至った．抗酸菌の第一人者にも種々アドバイスを受けた．原因菌は *M. haemophilum* (免疫状態低下のヒトに病原性を示す)．らい菌特異的PCR検査陽性は，後日，*M. haemophilum*も同一バンドを示すことを確認した．病理診断を鵜呑みにせず，臨床や他の検査等も総合して診断を行うことが重要である．(第77回日本感染症学会総会発表，福岡，2003年4月)

#### 症例4．発見の遅れが後遺症を残す例 (東京医大例)

75歳女．某市 (ただし近在の専門医は，当地が以前ハンセン病患者の多い所であったと述べている) 出身であるが，仕事の関係で少女期に他県に転居．体幹の中心治癒傾向ある紅斑

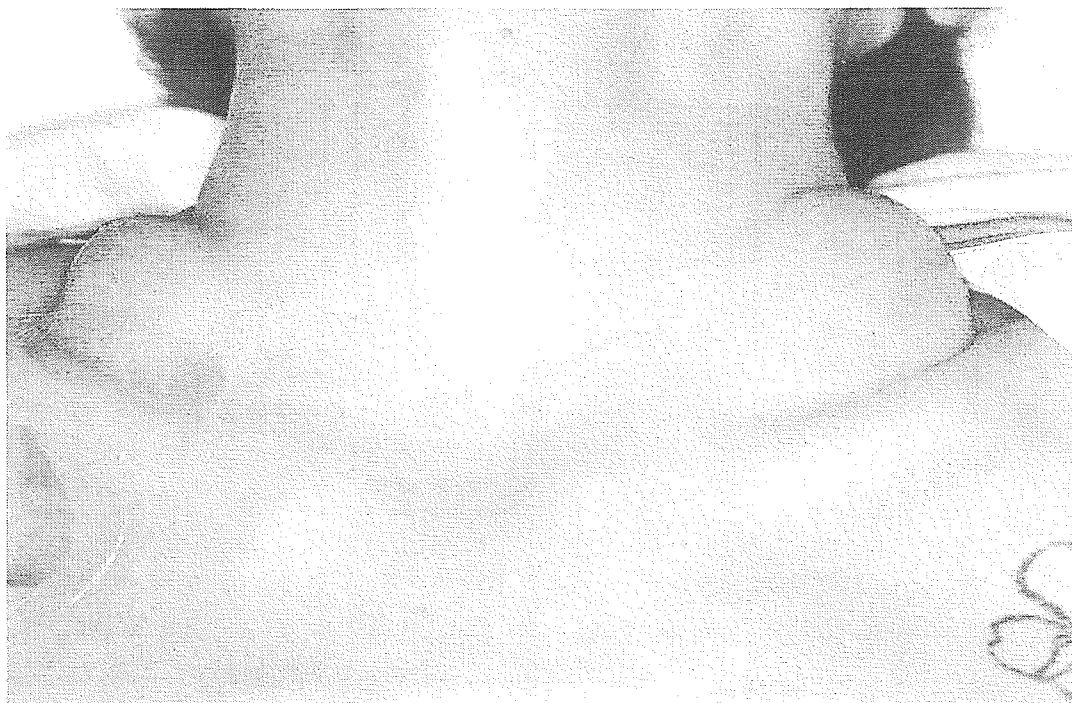


図2 39歳男(症例2). AIDS患者. 両頸部に表面淡紅色調, 波動を触れる隆起性膿瘍を認める(冷膿瘍).

を主訴に受診. 自覚症無く, 診断のため生検. 両指は35年前より屈曲していたが初診時には所見として取らず(図3). 病理所見(多核巨細胞, 泡沫細胞, 類上皮細胞肉芽腫, 菌陽性)から診断. WHO/MDT/MB {RFP: 600mg/M, DDS: 100mg/d, クロファジミン (CLF): 50mg/d (月1回のCLF300mgの投与は行わなかった)} にレボフロキサシン (LVFX) を加えて治療.

問題点: 本人の自覚無いものの, 指の変形をハンセン病と診断できなかった数十年を考えるべきである. 早期に診断していれば, 軽度の障害ですんだと考えられる. 早期診断, 早期治療の重要性を痛感する. 治療は多剤併用療法 (MDT) を用いており, 最近ではニューキノロン {オフロキサシン (OFLX) のみ保険適用} を追加投与する例などもある. (第53回日皮会西部支部学術大会発表例, 2001年10月, 長崎)

#### 症例5. 病理所見と問診から診断できた例(秋田湯沢症例)

76歳男. 頸部, 上腕, 背部に自覚症を欠く環状紅斑散在(図4). 病理診断は環状肉芽腫で矛盾しないが, ハンセン病を完全には否定できなかった. 抗PGL-I抗体は陰性であった.

問題点: 開業医の場合は, 相談する機会は少ないが, 疑問に感じた時は遠慮せずに電話, FAX, メールなどで問い合わせをする事が患者のためになる. 皮膚結核, ハンセン病を含め抗酸菌症は症例が少ないため, 鑑別診断のときに思い浮かばないと誤診を招く事がある. 本例では, 上腕屈側や背部にも皮疹あったが, 問診すると, 農作業時しばしば上半身裸になることがわかった. 最終診断はannular elastolytic giant cell granuloma.



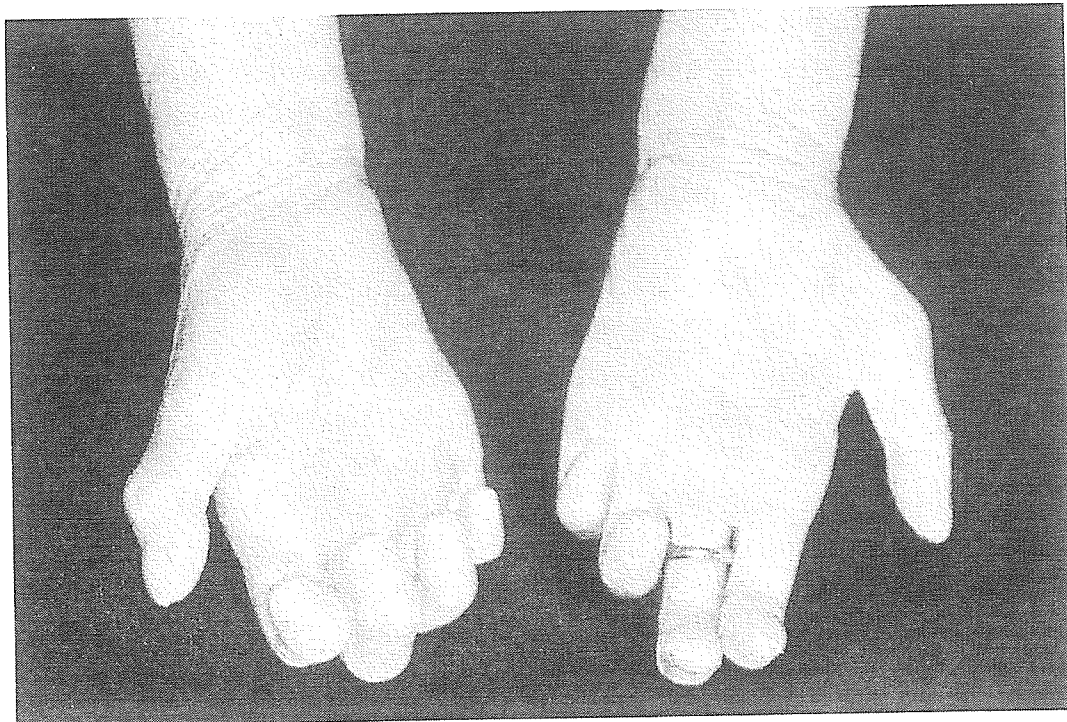


図3 75歳女（症例4）. 初診35年前より両手の変形が起こっていた. 本人, 周囲の者もハンセン病に気づいていなかった. 日常生活にさほど苦勞していないとのことであった.

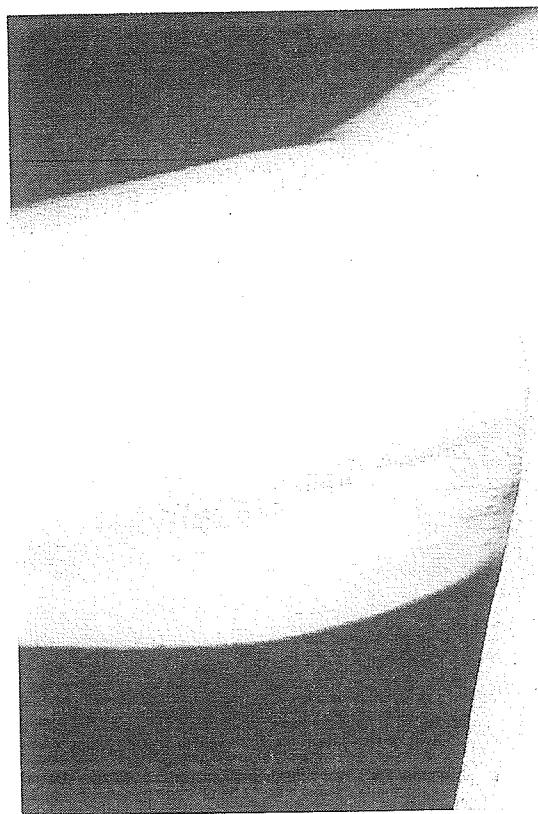


図4 76歳男（症例5）. 上腕に見られた中心治癒性の環状紅斑. 知覚障害は認められなかった. 病理所見と合わせて, annular elastolytic giant cell granulomaと診断した.

### 症例 6. 結節性紅斑様皮疹の診断例（聖マリアンナ医大症例）

43歳女。初診8年前から顔面、四肢に紅色皮疹が生じ、種々の医療機関を受診。SLE、サルコイドーシス、Sweet病などを疑われ、プレドニゾン内服等で加療されるも軽快しなかった。初診1年前からは高熱も伴うようになった。初診時現症は、両頬部にびまん性紅斑と、体幹・四肢に圧痛を伴うびまん性紅斑が散在。また発熱と四肢の温痛覚障害を認めた。病理組織所見で抗酸菌感染症が疑われた。

改めて問診すると、出生時から12歳まで、そして21歳から35歳までブラジル在住であることが分かった。病理所見は、真皮上層に組織球様細胞と形質細胞、リンパ球の密な浸潤と好塩基性顆粒を有する細胞があり、神経細胞内に炎症細胞浸潤を認めた。抗酸菌染色で多数の菌を認めた。血清抗PGL-I抗体陽性、らい菌特異的PCR検査陽性であった。

ハンセン病多菌型（MB）、ENL（erythema nodosum leprosum）と診断。ハンセン病の治療として、WHO/MDT/MB（RFP, DDS, CLF. 月1回のCLFは省略）にLVFXを加えた4剤の治療を行った。治療中、溶血性貧血のためDDSをクラリスロマイシン（CAM）に変更した。ENLには抗ハンセン病剤を継続しながらステロイド内服を行った。その後サリドマイドも追加内服し、ステロイド減量しながら経過観察中。

問題点：大病院の診断を鵜呑みにせず、主治医が臨床、検査などを総合して診断を下すことが必要である。問診を十分にとることと、他科の意見、同僚の意見などを謙虚に聞く。ただし最終判断は主治医がすべきである。サリドマイドはENLに著効するが、その他にベーチェット病や多発性骨髄腫などにも有効との報告もある。しかし日本では未承認である。（日皮会誌113：750, 2003.）

### 症例 7. 単剤治療の例（横浜市大症例）

28歳、フィリピン人男。26歳時に左上腕に浮腫性淡紅色斑が出現。最近、顔面、四肢、体幹に軽度浸潤性の隆起性紅斑が多発してきた。皮疹部には軽度の知覚障害あり、一部では脱毛と発汗障害も認めた。右橈骨神経の軽度肥厚を認めた。左上腕部皮膚生検で、表皮の平坦化、真皮最上層にfree zoneあり、その下には多数の泡沫細胞を認めた。ハンセン病（LL型、MB）としてスパルフロキサシン（SPFX）100mg/d投与。2週間後からは200mg/dで治療。治療1ヶ月で皮疹軽快、皮膚スメア検査で菌数の減少と菌の断裂・顆粒化を認めた（図5）<sup>2)</sup>。11週間治療後、患者来院せず。再度治療時らい反応出現。ステロイド内服と、RFP, DDS, CLF内服を行い、軽快。

問題点：ハンセン病は結核と同様、単剤投与は耐性菌の出現の可能性を高める。またハンセン病では殺菌効果のみを高めるとらい反応の危険性も増す。必ず多剤併用療法を行い、らい反応に注意を払う。CLFは色素沈着などの副作用あるが、らい反応（ENL）に効果があるので治療薬に用いる。またらい反応にはステロイド内服を行うが、抗ハンセン病薬は継続内服である。ハンセン病の治療期間はWHOの推奨する多菌型（MB）での1年間では短いので、1年経過後に継続投与するか判断する。

### 症例 8. 家族内感染の有無を判断する例（信州大学症例）

32歳、日系ブラジル人男。初診1年前に来日。半年前より自覚症のない小指頭大までの暗紅褐色斑が四肢、軀幹にほぼ対称性に出現。顔面にも結節が多数出現。初診時、右大腿部結

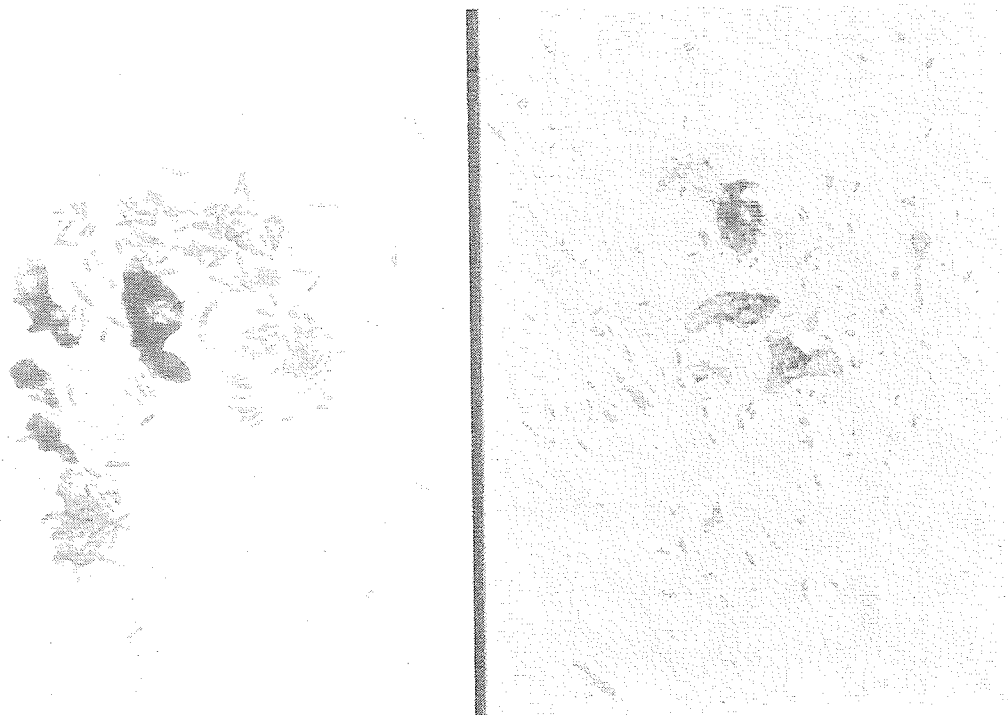


図5 28歳男（症例7）. ハンセン病MB型. SPFX内服1ヵ月後には皮膚スミア検査で、らい菌が桿状 (solid) (左側) から、死菌である断裂状 (fragmented), 顆粒状 (granular) になった (右側).

節の生検の病理組織では、真皮から皮下組織に泡沫細胞の稠密な浸潤を認めた。皮膚スミア検査で多数の抗酸菌を認めた。抗PGL-I抗体陽性、末血中のらい菌特異的なPCR検査陽性。ハンセン病多菌型 (MB, LL型) と診断し、WHO/MDT/MBの治療を開始した。家族から、感染/発症の検索の依頼あり。皮疹ないため、耳朶から皮膚スミア検査、血清抗PGL-I抗体、末血らい菌特異的PCR検査施行。PCR陽性の例にはROM (PFP, OFLX, MINO) を投与した。

問題点：らい菌を多数排菌しているLL型の例に於いては、家族などへの感染・発症が問題になる。接触者検診の場合、皮疹の有無、神経症状の有無等がポイントになるが、PCR検査陽性の場合の対応などには苦慮する。経過を注意深く観察する選択肢もあったが、この例ではWHOが皮疹1個のみのハンセン病に使用するROM療法（1回のみ投与で治療を終了する）を行った。

#### 症例9. オーバーステイの例 (某病院神経内科症例)

31歳男 (左利き)。10年前にハンセン病多発国から来日。オーバーステイ (ビザなし)。2001年8月から左小指自発痛、その後感覚鈍麻、握力低下。拇指一小指の対立困難になる (図6)。熱傷もあり。橈骨神経生検病理組織でらい菌陽性、神経凍結標本のPCR陽性。ハンセン病BT型 (PB) として、2002年3月よりWHO/MDT/PB (RFP : 600mg/M, DDS : 100mg/d) にCLF50mg/dを加えた治療を6ヶ月間行った。医療費は全額自己負担。MDT後は某医院で神経学的なfollow upを行っている。

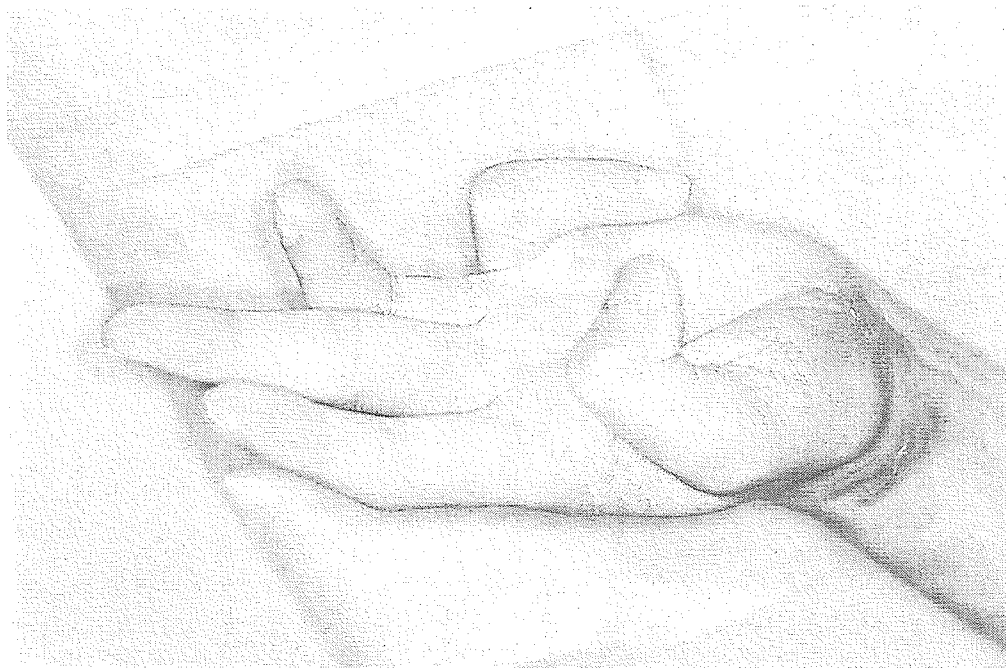


図6 31歳男（症例9）. ハンセン病PB型. 利き腕である左腕に後遺症が残った. 尺骨神経及び橈骨神経障害のため、拇指と小指で丸を作ることができない.

問題点：オーバーステイのため法律との関係が問題となる。また診断に至るまでの種々の検査や薬などの負担はすべて自費である。なお、PCR検査、血清抗PGL-I抗体、病理標本作製については感染研ハンセン病研究センターで行政検査（無料）として実施している。MDT治療後も定期的に診察を行い、再発や神経症状（麻痺、運動障害）のチェックを行う。日常、火傷に注意させることと、指のリハビリテーションを励行させる。

#### 症例10と11. 偏見と啓発の例

70歳代の女性. 教員時代にハンセン病の生徒を教えたことがあった. その後本などを読み、眉毛の薄いこと、紅斑などに気づき、自分はハンセン病に罹患していると悩み続けた. 家族と接すると感染の危険があると信じ、手洗いや入浴に細心の注意を払っていた. 「らい予防法」廃止（1996年）によってハンセン病療養所入所の必要がないことに勇気を得て、数軒の皮膚科を受診. 最後に「ハンセン病でない」という言葉を聞き、感激した.

もう一人の方も紹介する. 80歳代の女. 姉はハンセン病療養所に入所中の元患者. 皮疹が出ると「ハンセン病の症状か?」と、いつも不安であった. 特に下顎の鱗屑を伴う紅斑局面が気になった. 知覚異常なく、脂漏性皮膚炎であった. 安心して帰宅するも、1年後に再発し、不安になり、再度説明し、ようやく安心して帰宅.

問題点：ハンセン病は普通の感染症として認識されているが、今だ偏見・差別が完全には払拭されておらず、病気に対する恐怖も今だ一部にある。また患者、元患者にも病気を隠す、言い辛い、等の不安もある。これらに対して、正確な情報を提供するとともに、病気を治すのみでなく、周囲の環境整備も必要である。さらにハンセン病を主体的に診療するのは皮膚科医であり、ハンセン病の啓発に努めていただきたい。

### Ⅲ. BCGの接種法の変更

2003年4月から、BCGの接種法が変更になった。生後6ヶ月までにツ反検査を省略してBCG接種を行う。小学校1年生、及び中学校1年生で行っていたツ反とBCGは廃止。検診などでは胸部X線撮影を行う。

#### 文 献

- 1) Ishii N, et al : A case of cold abscess due to disseminated tuberculosis in an AIDS patient. Br J Dermatol 142 : 387-388, 2000.
- 2) Ishii N, et al : Sparfloxacin in the treatment of leprosy patients. Int J Dermatol 36 : 619-621, 1997.

# ハンセン病

Hansen's disease

## 概要

ハンセン病は感染症法には含まれない。また、「らい予防法」は1996年4月に廃止された。ハンセン病はらい菌 (*Mycobacterium leprae*) の感染により、皮膚表面に斑紋、結節などを生じ、また神経障害による知覚障害、運動障害、筋肉萎縮をきたし、外形的な変形などの後遺症を残す場合がある。現在、わが国での新患発生は年間20人以下である。多剤併用療法によるハンセン病対策がWHOにより推進されている。

## 【疫学】

「らい予防法」の廃止に伴い届出制度はなくなったが、日本ハンセン病学会ハンセン病新患調査班が、わが国のハンセン病の実態把握のための調査を行っている。国内における年間の新患発生数は過去10年以上20人以下であり、そのうち半数以上を在日外国人が占める。1993～2000年における国内患者の約60%は沖縄県出身者に見出された。外国人患者中、ブラジル人が45%、次いでフィリピン人が約20%であった。これらは、出身国におけるハンセン病の感染状況、およびわが国における在留者数を反映したものと推測される。

近年(1993～2000年)、日本人の患者は高齢者に多く、平均年齢は63.9歳であった。とりわけ、沖縄県以外でこの傾向が顕著である。国内の療養者は約4600人であるが、そのうち菌陽性は2001年末で46人であった(国立療養所邑久光明園、牧野の調査)。2000年の国外における新患はインド(55万9938人)、ブラジル(4万1070人)、ミャンマー(1万286人)、マダガスカル(8445人)、ネパール(8020人)、モザンビーク(6617人)に多数の発生がみられ、これら6カ国で世界における割合の88%を占める(図1)。その他、HIV感染がハンセン病に及ぼす影響については、結核におけるような明確な変化は報告されていない。

## 【病原体】

ハンセン病は、抗酸菌に分類されるらい菌 (*Mycobacterium leprae*) (図2) による感染症であ

る。いまだ人工培地での培養が不能であるが、マウス足蹠、アルマジロ、マンガベイサル、アカゲサルで実験感染系が成立している。世代時間は11～12日で32℃前後の低温を発育至適とし、ヒトにおける病変好発部位も低体温部に一致する。組織球性細胞内で増殖し、また神経親和性を有する。アルマジロ、霊長類での自然感染例が報告さ

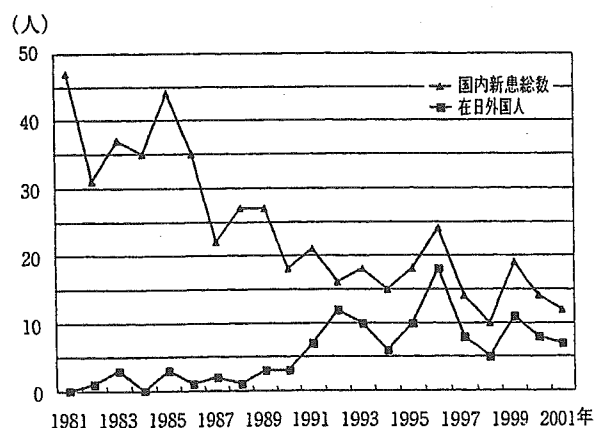
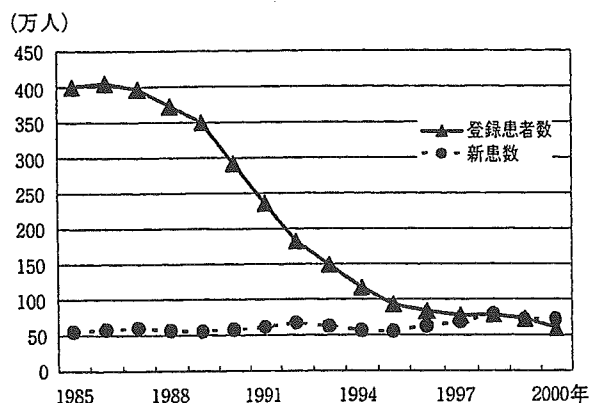


図1 世界(上)と日本(下)のハンセン病患者の推移



図2 *Mycobacterium leprae* の電子顕微鏡像

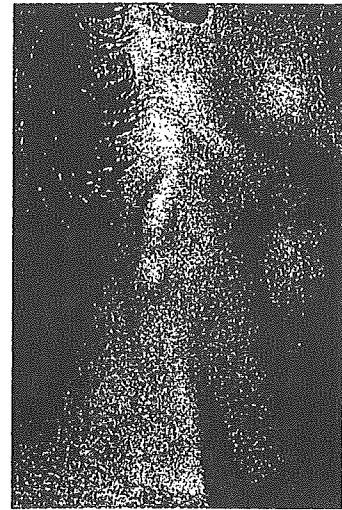


図3 大耳介神経の肥厚

れ、ハンセン病は人獣共通感染症と考えられている。

らい菌のゲノムDNAは326万8203 bpである。蛋白質をコードする遺伝子は1604である一方、1116の偽遺伝子が存在し、このことが、らい菌が*in vitro*において培養不能であることの原因ではないかと推測されている。菌体最外層にはフェノール性糖脂質 (phenolic glycolipid-I : PGL-I) が存在し、末端の3糖の構造はらい菌に特異なものとして血清診断に利用される。

らい菌は phenotype, genotypeともに多型性に乏しく、疫学解析に応用可能な手法はほとんどないが、近年 *rpoT* 遺伝子内の多型、TTC3塩基のリピート数の違いが報告され、分子疫学への応用が期待される。

未治療患者に存在するらい菌が感染源となり、鼻粘膜を介して感染が成立すると考えられている。血清疫学の結果から、発症に至る感染例は0.2%以下であることが示されている。潜伏期間は通常、2~4年とされているが、20年以上と推定される例も報告されている。

#### 【臨床症状・徴候】

ハンセン病は皮膚症状、神経障害を主な臨床症状とし、菌増殖に伴う一次的な組織の変形、破壊と、宿主応答により惹起された二次的病変が組み合わせられた病像からなる。らい菌に対する宿主の免疫能を反映したTT型（類結核型：tuberculoid

type), B群（境界群：borderline group), LL型（らい腫型：lepromatous type), およびI群（未定型群：indeterminate group）にわたる病型スペクトラムを呈する。

皮膚症状は病型により、またそれぞれの症例により多様である。各症状については参考文献を参照されたい。

神経症状は多くの場合、末梢神経の肥厚（図3）を伴い、知覚障害（触覚、痛覚、温度覚）、運動障害、自律神経障害として現れる。

ハンセン病の経過中に、らい反応と呼ばれる異なる2種類の急性の炎症反応が起こる場合がある。

①1型反応（または境界反応、リバーサル反応）：B群の病像の経過中に急に発赤が増強し、腫張をきたす。Th1型の免疫応答の増強の結果と考えられている。

②2型反応（らい性結節性紅斑：erythema nodosum leprosum ; ENL）：LL型およびBL型にみられる反応で、病変部や正常に見える皮膚に発赤と疼痛を伴う浸潤性紅斑が出現する。らい菌菌体成分とこれに対する抗体との免疫複合体が血管壁に沈着して起こる症候群である。

#### 【病原診断】

1) 抗酸菌染色によるらい菌の検出

皮下組織をメスでかきとり、これをスライドグラスに塗抹した材料をZhiel-Neelsen染色して抗

表 WHOの多剤併用療法

Multibacillary leprosy (多菌型)	
・ 皮疹が6個以上あるいは菌陽性	
3剤併用, 1年間	
リファンピシン (RFP) 600 mg 月1回, 眼前服用	
ジアフェニルスルフォン (DDS) 100 mg 毎日, 自己服用	
クロファジミン (CLF) 300 mg 月1回, 眼前服用および50 mg 毎日, 自己服用	
Paucibacillary (少菌型)	
・ 皮疹が2~5個で菌陰性	
2剤併用, 6カ月間	
リファンピシン (RFP) 600 mg 月1回, 眼前服用	
ジアフェニルスルフォン (DDS) 100 mg 毎日, 自己服用	
・ 皮疹が1個にのみで菌陰性	
3剤併用, 1回のみ	
リファンピシン (RFP) 600 mg	
オフロキサシン (OFLX) 400 mg	
ミノサイクリン (MINO) 100 mg	

酸菌を観察する。病理組織標本を Fite 染色し、抗酸菌を証明する。

### 2) PCRによるらい菌特異塩基配列の検出

らい菌に特異的に存在する繰返し配列, 65 kD 蛋白質遺伝子, 36 kD 蛋白質遺伝子, その他の遺伝子の一部を増幅する PCR が利用されている。

### 3) 抗 PGL-I 抗体の検出

PGL-I に対する抗体を検出する, ゼラチン粒子を用いた間接凝集反应用キット, セロディアレプラ (富士レビオ) が市販されている。

病原材料かららい菌を分離する場合は, マウスの足蹠に接種し, 25~30週の観察を行う。 $10^6 \sim 10^7$  の限定増殖であり, 全身化, あるいは接種局所の肉眼的変化は観察されない。

### 【治療・予防】

ハンセン病に対しては早期発見, 早期治療により後遺症を残さないことが治療の基本となっている。そのため, WHO の推奨する多剤併用療法 (MDT) (表参照) が広く適用され, わが国でもそれに準じた治療指針が日本ハンセン病学会により策定されている。

それぞれ定められた期間の治療完了をもって治療とみなされ, 登録から外される。このため, 図1に示したような急激な患者数の減少となったが, 新患発生は減少はみられず, MDT の感染源対策の意義は絶対的ではない。MDT 完了後の再発率は, 治療終了時の菌数が多く時間を経るとともに高くなり, 0.01~3.3/100人/年の結果が示されている。わが国の治療指針では, 菌陰性化および活動性臨床所見がみられなくなるまで治療を継続することを基本としている。

ジアミノジフェニルスルホン (DDS), リファンピシン (RFP), オフロキサシン (OFLX) に対する単剤, あるいは多剤薬剤耐性例が認められ, 特に再発例ではその割合が高い。近年, 上記3剤についてそれぞれ *folP*, *rpoB*, *gyrA* 遺伝子の特定塩基の1塩基変異により耐性を獲得することが示され, 治療薬選択に利用されている。

実験感染でらい菌の増殖阻止効果を示す例がいくつか報告されているが, ハンセン病に有効なワクチンは開発されていない。

### ◆参考文献

- 1) 後藤正道, 他: 日本ハンセン病学会誌 69: 157, 2000.
- 2) Hastings RC: Leprosy, 2nd ed, Churchill Livingstone, 1994.
- 3) 石井則久, 他: 日本ハンセン病学会誌 71: 223, 2002.
- 4) Maeda S et al: *Antimicrob Agents Chemother* 45: 3635, 2001.
- 5) 並里まさ子, 他: 日本ハンセン病学会誌 71: 235, 2002.
- 6) 大谷藤朗監修: ハンセン病医学 (基礎と臨床), 東海大学出版会, 1997.
- 7) WHO expert committee on leprosy, Seventh report. Technical report series 874, WHO, Geneva, 1998.
- 8) WHO: *Weekly Epidemiological Record* 77: 1, 2002.

[松岡正典]



## C 感染症

### 9 Hansen 病 (leprosy, Hansen's disease)

国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部 いしいのりこ 石井則久

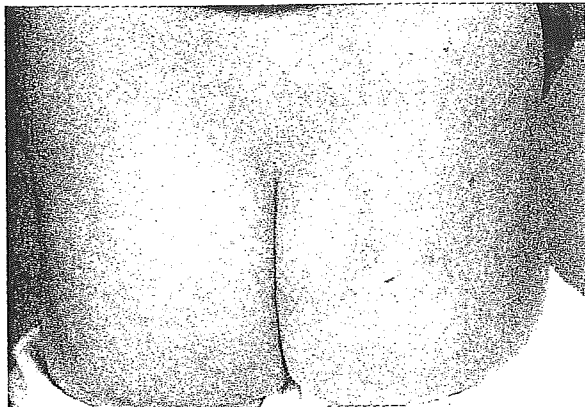


図1 少菌型(TT型)の臨床

中心治癒性の環状の淡い紅斑。乾燥傾向あり。皮疹部に知覚脱失あり。

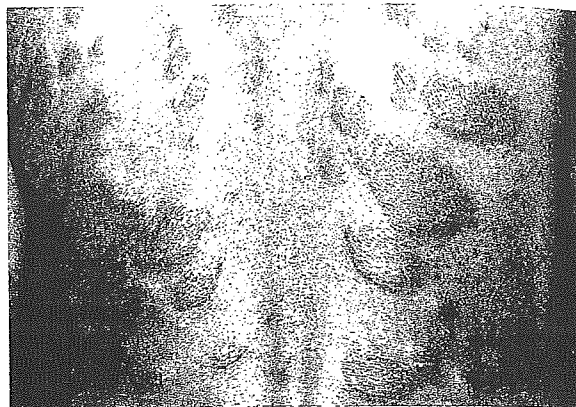


図2 多菌型(BL型)の臨床

環状紅斑は Hansen 病で比較的認められる皮疹である。知覚検査と皮膚スミア検査、病理検査が必要である。



図3 多菌型(LL型)の臨床

光沢のある浮腫性の丘疹や結節を認める。知覚は軽度低下。

#### a) 疾患概念

皮膚と末梢神経が主として侵されるらい菌による細菌(抗酸菌)感染症である。

#### b) 同義語

Hansen 病が正式病名で、らい、癩などを用いない。

#### c) 病 因

らい菌による慢性感染症である。らい菌の感染力は極めて弱い。乳幼児期におけるらい菌の大量かつ頻回気道感染以外はほとんど発病しない。感染から発病までには数年から数十年を要する。らい菌の至適温度は 31℃前後であるため、皮膚が主として侵される。またらい菌は Schwann 細胞への親和性が高いため、末梢神経

が侵される。遺伝病ではない。日本での新患者数は、日本人は毎年 5 名前後、在日外国人は 10 名前後である。

#### d) 皮膚症状

皮疹は紅斑、白斑、丘疹、結節、環状の紅斑など多彩である(図 1, 図 2, 図 3)。皮疹にはかゆみなく、知覚(触覚, 痛覚, 温度覚)の低下などを認め、気づかずの外傷や火傷, なども認められる。皮疹の数, 左右対称性, 表面の湿潤・乾燥, 衛星病巣, 環状疹の境界部の性状などに注目する(表 1)。

#### e) 全身所見

知覚低下, 神経肥厚, 運動神経麻痺などの末梢神経症状を呈する。全身症状はまれである。

#### f) 検査所見

神経学的検査(触覚, 痛覚, 温度覚, 神経肥厚など)や運動障害の検査を行う。次に皮膚スミア検査を実施し, らい菌の存在を検査する。皮膚や神経の病理組織学的検査(抗酸菌染色でらい菌の確認, S100 染色で神経病変の確認を含む)も行う。らい菌は現在まで培養に成功していない。皮膚組織や血液を用いて PCR 検査も行う。

#### g) 診 断

皮膚症状, 神経学的所見, 皮膚スミア所見, 病理組織学的所見を総合して診断する。Hansen 病と診断した場合, 多菌型(皮膚スミア陽性か,

## Hansen 病の病型と臨床症状

菌数による分類	少菌型 (paucibacillary ; PB)	多菌型 (multibacillary ; MB)
免疫学的分類 (Ridley-Jopling 分類)	(I) TT	<div style="text-align: center;">                     B                      / \                      BT BB BL                      LL                 </div>
細胞性免疫能	良好	低下/なし
局所の免疫	Th1, IL-2, IFN $\gamma$ , IL-12	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

## Hansen 病の治療

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

(WHO-MDTの原法とは異なり, 日本の実状に合せてある)

注1: 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。

注2: MBにおいては12か月では不十分との意見があり, 内服終了時に継続するかを判断する。

\*1: CLF 300 mg を飲む日は飲まない, \*2: CLF 150 mg 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。

皮疹が6個以上か少菌型(皮膚スミア陰性か, 皮疹が1~5個)かを判断する(図1, 図2, 図3, 表1)。なおらい菌に対する患者の免疫応答能の差によるRidley-Jopling分類も用いられている。

### h) 治療

WHOの推奨する抗Hansen病薬を用いた多剤併用療法(MDT)を基本にして内服を行う(表2)。治療の前・中・後にらい反応が出現する場合がある。反応は皮疹の増悪とともに, 神経の炎症が強度に出現し, ステロイド内服が必要である。

### i) 予後, 患者説明

指示通りに内服すれば治癒する。しかし, 治癒後も皮疹の再燃, らい反応, 神経障害などの

フォローのため定期的に通院させる。早期診断・治療を心がけ, 後遺症を残さないようにする。診断・治療は保険診療で行う。偏見・差別の長い歴史があったので, 患者や家族に病名を知らせるときには十分説明を要する。

現在日本にはHansen病療養所に約4,000人の元患者が生活している。Hansen病は治癒しているが, “らい予防法”の下, 収容・隔離され, 家族から引き裂かれ, 友人からも断絶し, さらに病名を隠したり, 実名を伏せる者もいる。人権に配慮しない“らい予防法”は1996年廃止になり, 2001年には“らい予防法”違憲国家賠償請求の判決並びに総理大臣談話が出された。

## 第31章

## 細菌性皮膚疾患

## A 抗酸菌感染症

## オリエンテーション

- 1) グラム陽性，好気性，抗酸菌染色で赤染される細菌感染症
- 2) 原因菌はらい菌，結核菌，非結核性（非定型）抗酸菌など(表 31・1)
- 3) 病理学的に肉芽腫形成傾向がある。

## I. ハンセン病(旧称はらい)

Hansen's disease (leprosy)

(図 31・1=口絵 196, 31・2=口絵 197)

## ポイント

- 1) 知覚(触・痛・温冷覚)の鈍麻や麻痺を伴う痒みのない皮疹(紅斑，丘疹，結節，環状斑など)
- 2) 末梢神経の肥厚があり，その支配領域に知覚障害ないし運動障害が認められる。
- 3) 皮疹部かららい菌が検出される。
- 4) 皮疹部の病理組織所見で類上皮細胞や肉芽腫を認める。

## 【本 態】

1996年に「らい予防法」は廃止され，2001年にハンセン病国家賠償訴訟裁判で国側が敗訴した。現在，国民はハンセン病に対する偏見や差別の解消に努力している。ハンセン病が正式な病名である。

ハンセン病はらい菌(*Mycobacterium leprae*)による感染症である。らい菌の毒力はきわめて弱く，ほとんどの人に対して病原性をもたない。増殖のための至適温度は約 33℃である。また末梢神経に対して強い親和性を有している。

感染経路は，らい菌を多数含む鼻汁などの飛沫感染(経気道感染)が主であると考えられている。

表 31・1 抗酸菌感染症の分類

疾患名	菌検出	菌の培養	検 査	治 療
ハンセン病 (少菌型, PB)	-	-	PCR法, 皮膚スミア検査(-)	MDT, フルオロキノロン
ハンセン病 (多菌型, MB)	+	-	皮膚スミア検査(+)	MDT, フルオロキノロン
真正皮膚結核	+	+(約2~4週間)	ツベルクリン反応(+)	INH, RFP, EB等
結核疹	-	-	ツベルクリン反応(±)	INH, RFP, EB等
非結核性抗酸菌症 ( <i>M. marinum</i> 感染症等)	-~+	+(約2週間)	DNA 相同試験	抗菌薬, 温熱療法等
非結核性抗酸菌症 (速育菌感染症)	-~+	+(約1週間)	DNA 相同試験	抗菌薬, 手術, 温熱療法等

MDT: 多剤併用療法, INH: イソニアジド, RFP: リファンピシン, EB: エタンプトール

感染の時期は、免疫系が十分機能していない乳幼児期がもっとも多く、感染の成立には多数のらい菌をもつ患者との濃厚で頻回の接触が深く関係している。また狭い住居や非衛生的な生活環境は感染の機会を増大させる。しかし、感染しても発病率はきわめて低い。成人してから感染し、発病にいたるケースはほとんど無い。また感染の成立から発病までにはらい菌に対する特異的細胞性免疫能が関与しており、らい菌特異的な免疫病ともいえる(表31・2)。

【統計】

日本人の新規患者は、毎年5名前後、在日外国人は10名前後である。

【分類】

ハンセン病の病型は、皮膚スミア検査でらい菌



図31・1 ハンセン病(少菌型, TT型)  
(口絵196参照)

殿部に知覚を欠く中心治癒傾向のある環状紅斑。皮膚スミア検査でらい菌陰性。病理組織学的に類上皮細胞や巨細胞を認めた。

を検出できない少菌型 paucibacillary (PB) と、らい菌を検出できる多菌型 multibacillary (MB) に二分する(表31・2)。しかし、個々人のらい菌に対する免疫応答の差による病型分類(I(indeterminate:未定型群), TT(tuberculoid:類結核型), B(borderline:境界群, BT, BB, BLに亜分類される), LL(lepromatous:らい腫型))も広く用いられている。

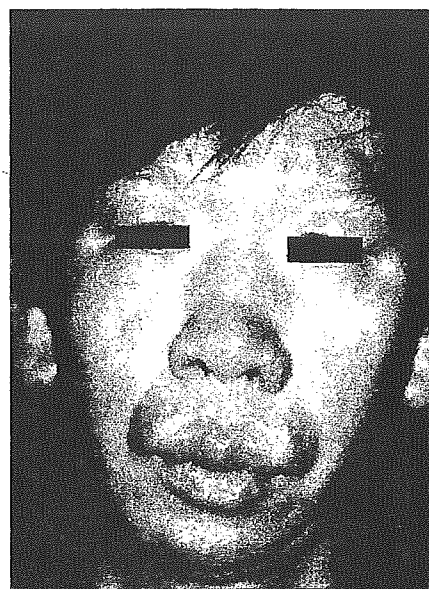


図31・2 ハンセン病(多菌型, LL型)  
(口絵197参照)

少年期までハンセン病多発地域で生活。顔面の他体幹、四肢に紅色の丘疹や結節が左右対称性に多発。知覚は皮疹部で軽度低下。皮膚スミア検査でらい菌陽性。病理組織学的にレプローマを認めた。

表31・2 ハンセン病の病型分類

菌数による分類	少菌型 (paucibacillary : PB)		多菌型 (multibacillary : MB)			
免疫学的分類 (Ridley-Jopling 分類)	I	TT	B / \ / \ BT BB BL			LL
細胞性免疫能	良好		低下/なし			
局所の免疫	Th 1, IL-2, IFN $\gamma$ , IL-12		Th 2, CD 8 <sup>+</sup> 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, 温冷覚)		軽度/正常			
治療	DDS, RFPを6か月間		DDS, RFP, クロファジミンを1~数年間			