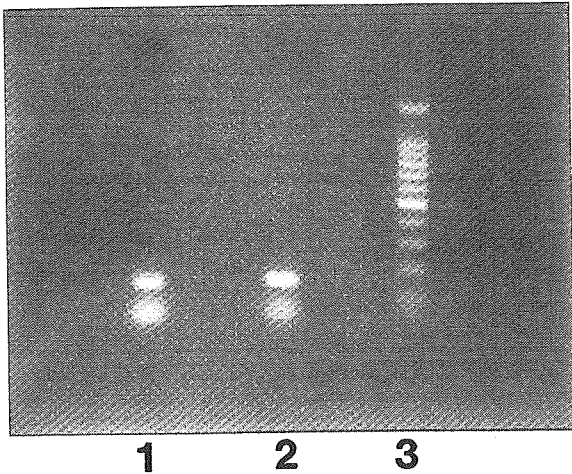


図1 a: 初診時の耳介部臨床像, b: 皮疹部から生検した病理組織所見(弱拡大, H & E 染色), c: 細胞浸潤巣拡大像(PAS 染色), d: 抗酸菌染色陽性像(Fite 法染色)(矢印)

に接することにより、経気道的に進入して、数年から十数年間の潜伏期を経て発症するとされ、病型は宿主のらい菌に対する特異的な免疫能の差により形成され、発病初期は未定型群(indeterminate leprosy, I 群)で、らい菌に対して免疫能が高い TT 型(tuberculoid leprosy)と免疫能がない LL 型(lepromatous leprosy)とその両者の中間の境

界群(borderline leprosy, B 群)に移行するとされている。さらに B 群は BT, BL 及び BB 型に細分される。

病型とその特徴に関して、TT 型はサルコイドーシスや結核に類似し、周辺にリンパ球の浸潤を伴う類上皮細胞性肉芽腫が主体で、神経細胞の破壊も伴い、らい菌に対する細胞性免疫反応は亢進しているが、臨床的には限局性で非



Lane 1 患者検体
 Lane 2 陽性コントロール
 Lane 3 サイズマーカー(100 bp DNA ladder)
 図2 自験例のパラフィン切片組織を用いたPCR法：陽性コントロールと同一サイズのPCR産物(157 bp)を検出した

対称性に分布し、知覚神経麻痺を伴い、少数の表面平滑ないしやや隆起した中心治癒傾向のある淡紅斑状局面がみられるのが特徴である。一方、LL型は組織球性の肉芽腫が主で、らい菌に対する細胞免疫反応は低く、皮疹は全身性に分布し、淡紅色の光沢ある丘疹・結節ないし浸潤、境界不明瞭な光沢をもつ紅斑⁴⁾が左右対称性に多発することが多く、諸末梢神経障害は少ないとされる。B群の特徴は、このTT型とLL型の両者の中間に位置するとされ、顔面・体幹・四肢に好発する多彩な境界鮮明な平坦あるいはやや隆起性の紅斑性局面でしばしば環状を呈し、体部白癬⁵⁾や環状肉芽腫などの鑑別を要する例もある。

自験例では堤防状隆起性の浸潤を触れる環状紅斑の臨床像であったが、外側縁にその浸潤がより強く、内側ほど紅斑が不明瞭になる傾向がみられた。Ridley-Jopling定義⁶⁾では、BT型は外観および知覚脱失はTT型に類似しているが、病巣はさして大きくなく、数が多く、表面は乾燥せず、外側縁は大部分が明瞭で内側縁はやや不明瞭であるのが特徴である。一方、BB型は、数の多さと大きさはTTとLL型の中間にあり、不規則な多数の辺縁明瞭な輪状隆起性または扁平斑で外側縁が不明瞭で中央部が色素脱失性の抜き打ち像を有するものと、楕円形、円周状の外側および内側縁共に境界明瞭な隆起性紅斑を呈するものが知られている。よって、自験例では皮疹の状態はむしろBT型に近いものと考えられた。

なお、病理組織検査の結果では、真皮と皮下組織の血管周囲性に境界不鮮明な小型の単核細胞浸潤巣が多数みられ、極めて少数の組織球も散見されたが、小円形細胞の比率が高いことよりTT型に近い比較的早期のB群(BTまたはBB型)に相当すると考えられたので、病理と臨床像共に合致する結果といえよう。本邦では、最近同病型の占める割合が大きくなっている⁷⁾。

WHOの報告では2000年12月31日における世界のハンセン病患者の登録は約60万人であり、その約4分の3

は東南アジア及び南米地区に住んでいる。石井ら⁸⁾⁹⁾の報告によると1993年から1997年までの5年間に日本人では35名の新患が発見されている。そのうち沖縄県出身が24名を占め、その平均年齢は61.4歳と比較的高齢であった。一方、在日外国人は53名と多く、うちブラジル人が23名と最多であり、その平均年齢が35.5歳と若年であることを特徴としている⁸⁾⁹⁾。その後の1998年、1999年及び2000年度の新規ハンセン病患者の日本人：在日外国人比は各々5：5、8：11及び6：7と報告され、うち沖縄県出身：ブラジル人比は各々2：2、5：4及び3：3であり、依然として沖縄県出身とブラジル人が多い傾向がみられ、自験例もブラジル白人女性で22歳と若く、石井らの報告と一致している。

90日以上滞在する在日外国人数は2000年末では168万6444人で、うち在日ブラジル人は25万4394人(15.1%)を占めている。2002年3月6日現在、2001年に報告のあった新患12名のうち、日本人は5名(沖縄県出身3名、佐賀県・神奈川県出身各1名)でブラジル人3名とインドネシア人2名、カンボジア人とミャンマー人各1名であり、在日外国人ではブラジル人が多く、世界で2番目にハンセン病患者が多い背景が窺える。ブラジル人患者¹⁰⁾の中では、日系ブラジル人が多数を占めている¹¹⁾¹²⁾。日系人は3世まで日本での単純労働分野の就労も可能でビザ取得が容易¹³⁾なため、訪日する機会が増えているのが現状である。この海外渡航現象が日系以外のブラジル人にも影響したか否かは不明であるが、日常診療においてこのような症例に遭遇した際には、ハンセン病の鑑別診断を欠くことのないように配慮すべきであろう。

本症の診断・確定に当たり貴重なコメント・ご指導を賜りました前横浜市大皮膚科教授・中嶋 弘先生並びに杉田皮膚科クリニック院長・杉田泰之先生に深謝致します。

文 献

- 1) 昆 宰市：ハンセン病と人権らい予防法廃止に至る道のり。皮膚臨床 40：573-579, 1998.
- 2) 小原安喜子：国外のハンセン病：怖くない、それでも軽くみてもならない病気ハンセン病。皮膚 39：660-669, 1997.
- 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) 名嘉真武男：癩；皮膚科診断治療大系 5, (鈴木啓之, 神崎保編), 講談社, 東京, 1985, 80-85.
- 5) 細川 篤, 上里 博, 野中薫雄：体部白癬との鑑別が必要であったらいの2例。西日皮膚 58：73-78, 1996.
- 6) 西占 貢：らいの臨床像；現代皮膚科学大系 第6B巻, (山村雄一ほか編), 中山書店, 東京, 1983, 20-47.
- 7) 中嶋 弘：Hansen 病；標準皮膚科学, 第6版, (荒田次郎, 西川武二編), 医学書院, 東京, 2001, 395-401.
- 8) 石井則久, 杉田泰之, 中嶋 弘：ハンセン病新患動向：1993年から1997年まで。日皮会誌 109：763-767, 1999.
- 9) 石井則久：ハンセン病, 結核：まず疑わなければならないが、あわてることはない。皮膚病診療 21：275, 1999.
- 10) 石川晶三ほか：皮膚所見を認めず、神経生検でハンセン病と診断したブラジル人男性の1例。臨神経 38：371, 1998.
- 11) 加藤正俊：在日日系ブラジル人に発症したハンセン病の1例。医薬の門 37：310-311, 1997.

- 12) 杉本恭子ほか：ハンセン病の日系ブラジル人姉弟例。皮膚臨床
39：1679-1682, 1997.
- 13) 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。臨皮 55(増)：166-168, 2001.
(2002年3月28日 受付・2003年3月4日 採用決定)

別刷請求先：〒500-8226 岐阜市野一色4-6-1
県立岐阜病院皮膚科
前田 学

A Brazilian Female Case of Leprosy with Annular-bordered Erythema

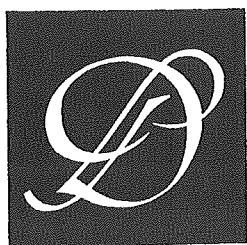
Manabu MAEDA, Takaharu YAMAZAKI, Mari ARAKI, Mai ENDO

Division of Dermatology, Prefectural Gifu Hospital
Gifu 500-8717, Japan (Chief: Dr. M. Maeda)

Shin SASAKI and Norihisa ISHII

Department of Bioregulation, Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases
Higashimurayama 189-0002, Japan (Chief: Dr. N. Ishii)

A Brazilian female case of leprosy with an annular-bordered erythema around left ear was reported. A 22-year-old female, who had come from Brazil to work one year ago, visited our division because of the occurrence of an annular-bordered erythema around her left ear of two months duration. A histopathological examination revealed small mononuclear cell infiltration nests around the blood vessels in the whole dermis with few histiocytes. A few bacillus materials with positive Fite staining were seen in the deep dermis. The PCR method using biopsied specimen showed a 157bp band, revealing an infection by *M. leprae*. The clinical and histopathological features showed leprosy with a borderline group. Unfortunately, the patient stopped coming to our division for treatment and was lost to the follow-up.



◆特集/見逃してはならない感染症
熱帯医学の動向と輸入感染症

石井則久* 佐々木 津**

Key words : 外国人 (foreigners), 感染症 (infectious diseases), 感染症法 (The Infectious Diseases Control Law), 国際交流 (international exchange), 熱帯医学 (tropical medicine), 輸入感染症 (imported infectious diseases)

Abstract 外国に出かける日本人は年間約1700万人, 来日する外国人は年間約500万人にのぼる。加えて感染源となりうる輸入動植物, 輸入品も多岐にわたる。このような現況から日本国内でも熱帯病, 特に感染症が発症することが危惧される。国内で診療する医師も海外由来の感染症に対する診断, 治療, 予防の知識をもつことが必要である。また輸入品を経由する感染症にも注意する必要がある。未経験の感染症については, 関係機関や経験ある医師に積極的に問い合わせして, 早期診断, 早期治療に心掛ける。

はじめに

近年の国際交流の隆盛は, 国際間の人や動物, 物(食品など)の移動の活発化, 航空機による輸送の迅速化に伴い, 外国から新たな感染症が持ち込まれる危険性も生じている¹⁾²⁾。海外でみられる風土病的な皮膚病, 特に熱帯地方の皮膚病などに外地で感染したり, 人や物を介して日本国内にそれらが持ち込まれる事例も散見されている。海外由来の感染症についても知識を持った皮膚科医が求められる時代になっている。

感染症法

平成11年(1999年)4月1日に「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(通称「感染症法」)が公布され, 日本の新たな感染症対策が始まった。この法律の主旨は人権に配慮しつつ感染症の拡散予防, 患者の治療, 情報の提供などを行うことである。なお「伝染病予防法」, 「性病予防

法」, 「後天性免疫不全症候群の予防に関する法律(いわゆるAIDS予防法)」は「感染症法」に統合, 廃止された。別途「結核予防法」は存続している。

感染症法には新興・再興感染症として近年話題になっているエボラ出血熱や, マラリア等への対策などが盛り込まれている。なお皮膚科医にとっても診療の機会のあるデング熱やコクシジオイデス症なども含まれている。

本項では, 皮膚科に関連のある熱帯医学と輸入感染症について, 情報の入手などを含めて述べる。

海外に出かける日本人, 在日外国人の動向 (データは2001年のもの)

熱帯感染症や輸入感染症の基礎となる, 日本人の海外渡航と, 来日外国人についての統計は毎年法務省から公表されている³⁾。

2001年7月1日以降日本人出帰国記録が廃止され, 日本人の渡航先及び渡航目的の統計は得られなくなった。海外に出かける日本人(出国日本人)は年間約1700万人(2001年は16,215,657人, 2001年9月の米国同時多発テロの影響で減少)である。出国日本人を年齢及び男女別にみると, 男性では30歳代が22.1%, 女性では20歳代が

* Norihisa ISHII, 〒189-0002 東京都東村山市青葉町4-2-1 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

** Shin SASAKI, 同, 室長

表 1. 平成 13 年(2001 年)に日本へ入国した外国人

外国人入国者	5,286,310(100%)	
地域国籍別		
アジア	3,280,514(62.1%)	
韓国	1,342,987	
中国(台湾)	838,001	
中国	444,441	
フィリピン	186,262	
ヨーロッパ	817,035(15.5%)	
北アメリカ	862,392(16.2%)	
米国	715,036	
南アメリカ	114,007(2.1%)	
ブラジル	81,800	
オセアニア	189,336(3.6%)	
アフリカ	21,289(0.5%)	
無国籍	1,737(0.0%)	

第 41 出入国管理統計年報(平成 14 年版, 文献 3)より

30.1%とそれぞれ最も多く、総数では 20 歳代が 21.9%で最多であった。男女別構成比は男性 54.8%であった。渡航先はアメリカ合衆国を筆頭にほぼ全世界に及んでいる。観光では定型的な企画旅行のみならず熱帯、亜熱帯の農山村の探訪、僻地への冒険旅行、グルメ旅行、遺跡探訪、野生動物の生態観察、少数民族の訪問などもブームとなっている。さらに国際協力事業、経済活動、建設、農水産、林業、医療活動、学術調査、布教などで、苛酷な気候や衛生環境の悪い辺境の地へ訪れることも珍しくなくなった。

一方日本に来る外国人(外国人入国者)は年間 500 万人を越え、2001 年は 5,286,310 人と、過去最高を前年に引き続いて更新した(表 1)。在日期間によって短期と長期に分けられ、短期滞在は観光や商用などで、入国者全体の 9 割以上を占めている。入国者の国籍別では韓国、台湾、米国などの他、フィリピン、ブラジルなどの発展途上国などからも多数入国している。近年増加傾向にあるのは韓国、中国、中国(香港)、フィリピンなどである。

入国日より 90 日以上滞在する人は外国人登録の必要がある(一部外国人入国者と重複する)。登録者(2001 年末)は 1,778,462 人(日本の総人口の 1.4%)で、33 年間連続して過去最高記録を更新している。国籍別にみると韓国・朝鮮が 632,405 人(35.6%)で最も多く、次いで中国 381,225 人(21.4%)、ブラジル 265,962 人(15.0%)、フィリピン 156,667 人(8.8%)、ペルー 50,052 人

表 2. 渡航先別皮膚感染症(主に皮膚に症状をきたすもの)

〈アジア〉	
短期旅行者	B 腸チフス C パラチフス A 梅毒 C HIV 感染症
長期滞在者, 放浪派	B バンクロフト糸状虫症 C マレー糸状虫症
	C メジナ虫症 C 皮膚リーシュマニア症(中近東を含む) C HIV 感染症
〈アフリカ〉	
短期旅行者	A 腸チフス B パラチフス B 梅毒 C HIV 感染症
長期滞在者, 放浪派	C 皮膚リーシュマニア症 B バンクロフト糸状虫症
	B メジナ虫症 B オンコセルカ症 C ロア糸状虫症
	C 砂ノミ症 C 毒蛇咬傷 C HIV 感染症
〈北アメリカ〉	
	C ロッキー山紅斑熱 A ライム病 C 梅毒
	C 毒蛇咬傷 C ウエストナイル熱
〈南アメリカ〉	
短期旅行者	B 腸チフス B パラチフス C アルゼンチン出血熱
	C ポリビア出血熱 B 梅毒
長期滞在者, 放浪派	C 東洋瘤腫 C リーシュマニア症 C バンクロフト糸状虫症
	C 毒蛇咬傷 C 砂ノミ症 C シャーガス病
〈ヨーロッパ〉	
	C 腸チフス C パラチフス B 梅毒 B ライム病

文献 2 に初出、一部改変した。主に厚生労働省のデータによる

A: 多発傾向, 重要感染症 B: 中程度発生 C: 発生は希, あるいは限局性

長期滞在者, 放浪派は提示疾患のほか, 短期旅行者の提示疾患にも気を付けること

(2.8%), 米国 46,244 人(2.6%)の順となっている。これらの中には戦前戦中より日本に居住している中国(台湾)人、韓国・朝鮮人とその子孫も含まれている。

また在留期間が過ぎても不法に滞在している者(不法残留者, オーバーステイ, 在留期間超過)も 224,067 人(2002 年 1 月 1 日現在, 法務省入国管理局データ)いる。

熱帯医学の必要性と出国日本人の罹患する感染症

日本人は前述した如く全世界にあまねくその足跡を残し、さらに全世界の人々、動植物、物品も日本にやってくる。このことは日本国内でも海外由来の感染症が発生することを意味している。地球規模の人、動植物、物品の移動に伴い、日本の皮膚科医にとって不足し、かつ必要な知識は熱帯

表 3. 在日外国人，海外旅行者にみられる皮膚疾患

病名	皮疹・症状	地域(感染源)
<ul style="list-style-type: none"> ■ 汚染飲食物 ・ 顎口虫症 ・ 回虫症 ・ マンソン孤虫症 ・ 有鉤囊虫症 	<p>皮膚爬行疹</p> <p>蕁麻疹，好酸球増多</p> <p>移動性皮膚腫脹(腫瘤)</p> <p>皮下結節</p>	<p>東南アジアなど(雷魚，ドジョウ，フナ，ボラ，ニワトリなどの生食)</p> <p>東南アジアなど(生野菜)</p> <p>東南アジアなど(ヘビ，カエル摂取)</p> <p>中国，韓国，ロシア，タイなど(豚肉などの生や不完全調理)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ 経皮感染 ・ 糞線虫症 ・ 鉤虫症 ・ 水田皮膚炎(セルカリア皮膚炎) ・ 住血吸虫症(日本，ビルハルツ，マンソン) 	<p>痒痒，紅斑，線状皮膚炎</p> <p>線状皮膚炎</p> <p>下腿・前腕などに痒痒性丘疹・水疱</p> <p>虫刺様</p>	<p>東南アジアなど(裸足で田畑に入る)</p> <p>東南アジア，北米，中南米，アフリカなど(裸足で田畑に入る)</p> <p>東南アジアなど(淡水に浸る)</p> <p>中国，東南アジアなど世界中(淡水に浸る)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ 動物の刺咬など ・ 恙虫病 ・ 紅斑熱 ・ 皮膚リーシュマニア症 ・ 皮膚粘膜リーシュマニア症 ・ 皮膚蠅蛆症 ・ 砂ノミ症 ・ デング熱 ・ 糸状虫症(バンクロフト，マレー) ・ オンコセルカ症 ・ ロア糸状虫症 ・ ドクイトグモ ・ ゴケグモ ・ ウエストナイル熱 	<p>刺し口，高熱</p> <p>刺し口，高熱</p> <p>皮膚結節，潰瘍</p> <p>皮膚粘膜潰瘍，組織欠損，瘢痕性萎縮</p> <p>幼虫が皮膚に入り成虫になる</p> <p>圧痛を伴う中央に黒点を有する小結節</p> <p>解熱後発疹</p> <p>象皮病，陰嚢水腫</p> <p>強い痒痒，搔破痕，皮下結節</p> <p>遊走性皮膚腫脹(腫瘤)</p> <p>出血斑—潰瘍</p> <p>咬症，神経毒</p> <p>約半数に胸・背・上肢に皮疹</p>	<p>アジア，太平洋諸島(ダニ)</p> <p>ダニの分布に従って世界各地(ダニ)</p> <p>旧世界(地中海沿岸，小アジア，インド)など(サシチョウバエ)</p> <p>ブラジル，メキシコなど(サシチョウバエ)</p> <p>アフリカ，中南米など(洗濯物にハエが産卵する)</p> <p>アフリカ，中南米，インドなど(ノミ)</p> <p>東南アジア，カリブ海など(ネッタイシマカ)</p> <p>東南アジア，アフリカなど(カ)</p> <p>アフリカ中央部，中南米など(川にいるブユ)</p> <p>アフリカ中西部(アブ)</p> <p>北米，中南米など</p> <p>世界各地</p> <p>北米，アフリカ，西アジア，中東，ヨーロッパ</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ STD ・ HIV 感染症 ・ 陰部ヘルペス ・ 尖圭コンジローマ ・ 疥癬 ・ モジラミ症 ・ 梅毒 ・ 膣カンジダ症 	<p>陰部，肛門に多発</p> <p>強い痒痒</p> <p>治療すれば完治するが抗体価の陰性化は微妙</p> <p>陰部の痒痒，違和感</p>	<p>東南アジア，アフリカなどの外国人，自分だけは大丈夫だと考える旅行者</p> <p>帰国後ピンポン感染する</p> <p>不潔な交際</p> <p>不潔な交際</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ 不潔な医療行為 ・ HIV 感染症 ・ 梅毒 		<p>抗体検査未実施の輸血など</p> <p>抗体検査未実施の輸血など</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ 外傷 ・ <i>M. marinum</i> 感染症 ・ コクシジオイデス症 ・ ヒストプラスマ症 ・ パラコクシジオイデス症 	<p>結節，潰瘍</p> <p>肺症状，結節，紅斑</p> <p>肺症状，丘疹</p> <p>リンパ節腫脹，粘膜皮膚の丘疹，潰瘍</p>	<p>海で外傷，熱帯魚水槽(非結核性抗酸菌)</p> <p>中南米，北米など(土壌の真菌)</p> <p>中南米，アフリカ，東南アジアなど(土壌の真菌)</p> <p>(南米など植物の真菌?)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ その他 ・ ハンセン病 ・ 輸入ペットからの真菌症，寄生虫感染症 ・ 輸入食物からの寄生虫感染症 		<p>在日外国人(南米，東南アジア出身者など)</p>

文献2に初出，一部改変した。

由来感染症である。熱帯由来の疾患には多くの皮膚病変が認められ，それらが輸入感染症として，国内でも皮膚科診療の現場にあらわれてきている。表2に渡航先別の主な皮膚感染症を示した。

これは厚生労働省が旅行者に注意を喚起する冊子などから抜粋した。冊子には地域別の疾患がでており，その頻度や病原体，症状なども示されている。

行動	皮膚疾患
動物との接触	虫刺咬症, 動物咬症
裸足での歩行	鉤虫症, 糞線虫症, 砂ノミ症
生水との接触	セルカリア皮膚炎, <i>M. marinum</i> 感染症
海水での行動	ウニ刺症, 珊瑚皮膚炎, クラゲ皮膚炎, 海水浴皮膚炎, 海草皮膚炎, <i>M. marinum</i> 感染症
地面に服を置く	蠅蛆症 (myiasis)
皮膚のけが	スポロトリコーシス, <i>M. marinum</i> 感染症, 皮膚リーシュマニア症, クロモミコーシス, ミセトーマ (mycetoma)
生 (調理不十分) の魚や魚介類の飲食	顎口虫症
人との接触	結核, ジフテリア, フランベシア (yaws), ピンタ (pinta), HIV 感染症, 梅毒, 疥癬
丈の高い草地の歩行 (虫)	ダニ刺咬症, 蛇, マダニ症
サンショウバエ (田舎の多雨森林や乾燥地帯)	リーシュマニア症
ブユ (流れの急な河川)	オンコセルカ症
ツェツェバエ (河川, サバンナ)	睡眠病
アブ (田舎の多雨森林)	ロア糸状虫症
イエカ, ヤブカ	ウエストナイル熱
蝶蛾	蝶蛾皮膚炎
サシガメ	アメリカトリパノソーマ症 (シャーガス病)
イエカ, ヤブカ	ウエストナイル熱

表 4. 熱帯地域での皮膚疾患の疫学

文献 2 に初出, 一部改変した。

渡航先では水分をとり, 食事をし, 遊び (海, 川, 叢, 山, 昼, 夜, 等), 寝泊まりし, 徒歩を含めた色々な交通手段で移動する。それらの行動で種々の病気に感染する機会がある。表 3 に感染経路と皮疹, 地域別の分類を示した⁴⁾。また表 4 には行動別の主な皮膚感染症を示した。皮膚感染症は熱帯地域に多く, その地域への渡航には感染症に対する知識と予防対策が重要であることがわかる⁵⁾。さらに現地の衛生状態, 医療事情, 公衆衛生なども重要で, 現地と日本の差を十分認識し予防対策を講ずる必要がある (表 5)。

短期間の旅行者では主に食事や夜間の行動などでの感染症が多い (表 3)。一方, 長期間滞在者や放浪派では短期間旅行者の感染症に加えて地域密着型の風土病が目立つ。

日本人の場合は海外で感染し, 発症して帰国する場合や, 帰国後に発症する例がある。主に熱帯地域から帰国した旅行者が来院した場合の皮疹からみた鑑別診断を表 6 に示した。

来日外国人が日本に持ち込む皮膚感染症

日常診療でみかける皮膚感染症であれば, 患者が外国人であっても皮膚色や言葉, 医療費の問題を除けば, 皮膚科医は診断, 治療に困難をきたさない。しかし, 日本には本来無い皮膚病, 稀な皮

膚病, 感染経路が特殊な皮膚病などは診断の遅れ, 治療の遅れなどのために患者を重症化させたり, 死亡させることもある。

外国人の場合, 本国で感染し, 本国で発症して来日, 潜伏期間後に日本で発症する例などがある。外国人が皮膚症状などを主訴に来院した場合には, 表 2~7 を参考にして出身地域, 生活状況, 感染源, 行動, 皮膚症状などから診断をしていく。

輸入品からの感染症

我が国の海空港においては, 検疫法に基づき国内に常在しない感染症の病原体が船舶または飛行機を介して国内に侵入することを防止することを目的として検疫が行われている^{6)~8)}。しかし, 検疫感染症はコレラ, ペスト, 黄熱, エボラ出血熱, クリミア・コンゴ出血熱, マールブルグ病, ラッサ熱のみで, 皮膚感染症に係わる病原体はほとんど検疫対象外である。従って輸入動物 (後述), 輸入食品, 輸入品などに付着した病原微生物などから感染し発症する例などもある。また輸入血液製剤などにおけるウイルスなどの混在にも注意が必要である。表 7 に主な皮膚感染症を示した⁹⁾。これらの中には日本では発症していないものも含まれているが, 今後発症する可能性もあり注意が必要である。

表 5. 熱帯地域での予防対策

媒介, 方法	予防法
水	生水(水道水など)を飲まない. 水道水から作った水も注意(アルコール入りでも駄目)
魚介類, 肉類	十分に火の通ったものを熱いうちに食べる.
野菜	生野菜は避け, 火や熱を通したものを食べる.
乳製品, 卵製品	衛生状態の悪いものや, 調理後時間の経過したものは避ける.
果物	皮をむいたらすぐ食べる.
蚊	防虫スプレー, 長袖・長ズボン, 網戸. 熱帯流行地域を把握する. マラリア(夜間), テング熱(昼間), 日本脳炎(ワクチン).
犬, 猫, 等	咬まれないようにする(狂犬病). 他にキツネ(ヨーロッパ), アライグマ(米国), コウモリ(アメリカ).
性行為	不特定の相手と性行為を行わない. コンドームを正しく使用する.
血液	血液に触れない(ウイルス性肝炎, HIV 感染症, 等).
麻薬(注射器)	麻薬に手を出さない. 注射器の使い回しをしない.
川・湖沼, 海	安全を確認できない場所で裸足で歩いたり泳がない.
太陽	直射日光に肌を露出しない. 水分補給. 高地では紫外線強い事を認識.

一部, 皮膚感染症以外の予防対策も記載した.

表 6. 熱帯皮膚病の鑑別診断

〈斑〉	ハンセン病, オンコセルカ症, ピンタ, 体部白癬, ウエストナイル熱
〈丘疹〉	セルカリア皮膚炎, 白癬, 虫刺症, 疥癬, 海草皮膚炎
〈水疱〉	昆虫線状皮膚炎, 蝶蛾皮膚炎, クリーピング病, 単純ヘルペス,
〈線状〉	昆虫線状皮膚炎, クリーピング病(顎口虫症を含む), リーシュマニア症, 糞線虫症
〈皮下腫脹, 皮下結節〉	顎口虫症, 糸状虫症(マレー, バンクロフト, ロアなど), マツラ菌症, <i>M. marinum</i> 感染症, 蟻蛆症, オンコセルカ症, パラコクシジオイデス症, ウニ皮膚炎, 砂ノミ症
〈潰瘍〉	炭疽熱, ジフテリア, 膿瘍, リーシュマニア症, <i>M. marinum</i> 感染症, 梅毒, ダニ症, 結核, フランベシア, メジナ虫症, ブルーリ潰瘍
〈瘤状〉	バルトネラ症, クロモミコーシス, ヒストプラスマ症, リーシュマニア症, マツラ菌症, <i>M. marinum</i> 感染症, パラコクシジオイデス症, ピンタ, 梅毒, 結核, フランベシア
〈痒疹〉	セルカリア皮膚炎, クリーピング病, 蟻虫症, 顎口虫症, 虫刺症, 糸状虫症(オンコセルカ症も含む), 疥癬, 海水浴皮膚炎, 海草皮膚炎, 等

文献 2 に初出, 一部改変した.

表 7. 輸入動物, 輸入品からの皮膚感染症

皮膚病	主な皮膚症状	主な輸入動物, 輸入品
白癬	紅斑, 鱗屑, 脱毛	ネコ, イヌ, モルモット, ウサギ, ウシ
動物からの疥癬	小水疱, 丘疹, 膨疹, 痂皮	ネコ, イヌ
ノミ刺咬症	膨疹, 丘疹	ネコ, イヌ
幼虫移行症	硬結, 索状物	ネコ, イヌ
ネコひっかき病	紅斑, 丘疹, 所属リンパ節腫脹	ネコ
クリプトコックス症	にきび様皮疹	ハト
オウム病	トリ	
<i>M. marinum</i> 感染症	発赤, 腫脹, 結節, 膿瘍	熱帯魚
トキソプラズマ症	非特異的皮疹	ネコ
ブルセラ症	紅斑, 丘疹, 小水疱	イヌ
野兎病	有通性丘疹・潰瘍, 所属リンパ節腫脹	米国プレーリードッグ(日本での報告無し)
顎口虫症	発赤腫脹, 索状硬結	フナ, ドジョウなどの淡水魚
クモ刺咬傷	疼痛, 紅斑, 浮腫	輸入貨物に紛れて
ダニ症	紅斑, 丘疹	輸入貨物, 衣料品に紛れて

文献 2 に初出, 一部改変した.

輸入動物からの感染症

日本には, 家畜, ペット(コンパニオンアニマル), 実験動物, 展示動物等が多種, 多数, 世界各国から輸入されている. しかし, 検疫対象になっている家畜やその他一部の動物を除いて輸入動物を対象とした統計が無かった. 輸入感染症の中に

は動物由来感染症も含まれている. そのため, 2001年1月より, ほ乳類について初めて細分を設けた集計が開始され, 2002年1月からは鳥類, 爬虫類, 両生類についても新たに統計が始まった. ハムスターは年間100万匹以上, リスは7万匹程度, プレーリードッグ(米国ではペストや野兎病の感染例あり)は1万匹程度などである. 輸入に当たって

表 8. インターネットによる感染症情報の入手法(主なもの)

<p>http://www.who.int/ WHO の熱帯病の病原体, ベクター, 病像などについての情報 (Health topics へ)</p> <p>http://www.who.int/wer/ WHO の疫学週報</p> <p>http://www.amda.or.jp/ アジア医師連絡協議会 (AMDA, アジアを中心とした NGO 団体) のサイトで, 日本語もある 詳しい</p> <p>http://www.cdc.gov/travel/ 米国 CDC のサイトで, 疾患全般, 地域ごと, 国ごとに記載</p> <p>http://www.travelhealth.com/ 見やすい表や国ごと, ベクター(蚊など)ごと, 旅行一般について多彩な情報</p> <p>http://www.tripprep.com/ 国の政治状況, 治安, 地理, など多彩な情報</p> <p>http://www.mhlw.go.jp/ 厚生省のサイト, 念のためみてる</p> <p>http://www.nih.go.jp/ 国立感染症研究センターのサイト, 感染症情報センターをみる</p> <p>http://www.forth.go.jp/ 海外感染症情報</p> <p>http://www.imcj.go.jp/ 国立国際医療センターのサイト, 関係機関の一覧がある</p>
--

文献 2 に初出, 一部改変した。

第三国を経由することもあることから, 輸入元を特定するのが困難な場合もある。日本以外の先進国は生きている動物の輸入を原則禁止にし, 例外的に犬や猫等を認めている。日本でも規制強化を急ぐべきである。

帰国日本人を診察するときの注意

厚生労働省は検疫を実施しているが, 皮膚感染症は一般に感染性が低く全身症状を欠くことも多いため帰国時の検疫で異常を発見されることはほとんど無い。皮膚科外来において, 患者から渡航について申告があれば診断のきっかけとなる。しかし, 患者が申告しない場合が多いので, いかなる疾患も見逃さない心構えで, 渡航歴の有無を問診することが重要である。可能ならば問診票に渡航歴を問う項目を作ることが望ましい。その他表 4 に示す行動についての問診をし, 可能なかぎり全身をくまなく診ることが重要である。

在日外国人を診察するときの注意

コミュニケーションを取る上で一番の障壁は言葉である¹⁰⁾。日本国内には英語で問診できる医師は多い。しかし, 現在増加している外国人には中国語, タイ語, タガログ語, スペイン語, ポルトガル語, ペルシャ語など, 日本の多くの皮膚科医に馴染みのない外国語しか理解できないことも珍しくない。彼らとの会話では身振り手振りを交えた日本語や, 通訳を介しての会話になることもある。これらの外国人は院内表示, 医療保険制度, 日本の風俗習慣などを全く理解できないこともある。従って診察内容, 診断名, 治療と予後について懇切丁寧に説明する必要がある。また患者の経済的負担に関する考慮も重要である。日本は世界でも有数の物価が高い国であり, 在日外国人の中には生活を切り詰めている者も多い。そして検査, 投薬, 通院回数などを必要最少限とする配慮が求められる。可能ならば, 事前に必要金額の概算を示すことが望ましい。特に医療保険に加入していない患者についてはこのような配慮は重要である。また病気によっては, 仕事上で不利益を被る事もあるので, 病気の説明, 雇用主への報告, 診断書の書き方について慎重を期する。なお不法滞在外国人を診察する場合においても, 医師は患者を診察し, 治療し, 正当な医療費を受領すれば良いのであって, 在留の資格については通常関与する必要は無い。

在日外国人についての医療, 医療費, 医療機関などについて困った時の相談窓口もある²⁾¹⁰⁾。また院内や, 近在の医療相談窓口, メディカルソーシャルワーカーなどにも問い合わせをする。

熱帯病や輸入感染症を疑ったときの問い合わせ先

日本で遭遇することが稀な皮膚感染症の場合, 検査や治療に困難をきたすことがある。そのような際には躊躇なく感染症に詳しい医師に問い合わせることが重要である。見慣れない皮疹だと感じながら確定診断が得られないまま, 漫然と投薬を

続けることは厳に慎まなければならない。治療については保険薬であれば問題ないが、それ以外の薬剤を使用する場合は患者からインフォームドコンセントをとり、注意深い経過観察を要する。表8には諸外国における感染症の情報を入手できるインターネットのサイトを示した²⁾¹¹⁾。さらに熱帯病の治療にあたり稀少薬剤が必要になることも多い。そのような場合は熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究班に問い合わせる(<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/>)。

最近注目されている輸入感染症

輸入感染症として近年注目されているものは結核¹²⁾、ハンセン病¹³⁾、HIV感染症¹⁴⁾、ウエストナイル熱などである。結核はHIV感染症に合併する肺結核が注目されている(外国人患者、多剤耐性結核菌、高齢発症など)が、皮膚結核を見ることは殆どない。ハンセン病は乳幼児期に感染し、本国で発症後に来日、あるいは来日後に発症する在日外国人例などがある。HIV感染症は日本人が海外で感染して帰国する場合、感染外国人が来日する場合、国内で感染する場合など種々ある。ウエストナイル熱は約半数で胸部や背部、上肢に発疹を認める。

日本において少数の報告しかないが、診断の遅れが予後の悪化につながる可能性が高い感染症として、リーシュマニア症¹⁵⁾¹⁶⁾、コクシジオイデス症、パラコクシジオイデス症¹⁷⁾¹⁸⁾等が挙げられる。これらについては成書を参照して診断のポイントを把握しておいて頂きたい。特にコクシジオイデス症は感染症法の4類感染症に指定されている。

おわりに

人類は感染症を征服したかにみえたが、現実には新興・再興感染症の脅威に曝されており、さらに国際交流の興隆とともに、海外の感染症も日本人に影響を及ぼしてきている。グローバルな皮膚病診療に対応できるよう、皮膚科医の国際化が求められている。

文 献

- 1) 中嶋 弘：輸入感染症. 皮膚病診療, 18:201-207, 1996.
- 2) 石井則久：国際交流と感染症. 皮膚臨床, 41:870-880, 1999.
- 3) 法務大臣官房司法法制部編集：概説, 第41 出入国管理統計年報(平成14年版)財務省印刷局, 東京, 2002, I-XIV.
- 4) 石井則久：在日外国人, 海外旅行者にみられる皮膚疾患, 皮膚診療クイックリファレンス, メジカルビュー社, 東京, 1998, 386-387.
- 5) 猪狩 淳：海外旅行者の感染予防対策. メビオ, 13:32-36, 1996.
- 6) 新村和哉：わが国の輸入感染症対策—行政の立場から. メビオ, 13:24-31, 1996.
- 7) 宮本彦四郎：検疫所における病原体検出実績. メビオ, 13:44-51, 1996.
- 8) 北村治志, 鈴木莊介：輸入食品の病原微生物検出状況. メビオ, 13:52-62, 1996.
- 9) 田沼弘之：ペットと皮膚病. 皮膚病診療, 19:409-415, 1997.
- 10) 小林米幸：医師・医療関係者のための外国人患者診療ガイドブック, ミクス, 東京, 1993, 1-158.
- 11) 木村幹男：マラリア. 臨床と微生物, 27:148-151, 2000.
- 12) 石井則久：皮膚結核, 日本皮膚科学会研修委員会編, 東京, 1998, 1-15.
- 13) 石井則久：これからのハンセン病. 日皮会誌, 107:943-948, 1997.
- 14) 石井則久：HIV感染症と皮膚科医. 皮膚臨床, 39:1771-1775, 1997.
- 15) 大友弘士：輸入原虫症. メビオ, 13:73-79, 1996.
- 16) 大友弘士, 片倉 賢：輸入寄生虫症, 皮膚科診療プラクティス1. 皮膚感染症治療戦略, 文光堂, 東京, 1998, 271-273.
- 17) 山口英世, 内田勝久：地域流行型深在性真菌症起因菌, 真菌症診断のための検査ガイド, 栄研化学, 東京, 1994, 134-166.
- 18) 宮治 誠：いわゆる輸入真菌症の皮膚病変. 臨床と微生物, 24:59-65, 1997.

CORRESPONDENCE¹

This department is for the publication of informal communications that are of interest because they are informative and stimulating, and for the discussion of controversial matters. The mandate of this JOURNAL is to disseminate information relating to leprosy in particular and also other mycobacterial diseases. Dissident comment or interpretation on published research is of course valid, but personality attacks on individuals would seem unnecessary. Political comments, valid or not, also are unwelcome. They might result in interference with the distribution of the JOURNAL and thus interfere with its prime purpose.

Active Surveillance of Leprosy Contacts in Country with Low Prevalence Rate²

ABSTRACT

For advanced control of leprosy in Pakistan where the World Health Organization leprosy elimination goal was achieved in 1996, we conducted surveillance of *Mycobacterium leprae*-seropositive patients and their contacts and drug resistant strains of *M. leprae*.

We measured anti-PGL-I antibody level in sera from leprosy patients and their contacts for early detection of *M. leprae* infection. Out of 34 leprosy patients undergoing treatment, 4 lepromatous leprosy patients were antibody positive, and 6.8 to 23.7 percent of occupational or household contacts were seropositive. Furthermore, three cases (1.2%) had a high antibody titer. For surveillance of drug resistant strains of *M. leprae*, dapsone and rifampin were targeted. Four out of 18 polymerase chain reaction (PCR) positive samples had mutation in *folP* gene, and among 10 PCR positive samples, one had a mutation in the *rpoB* gene.

These results indicate that serological analysis of patient contacts might be useful to find out high risk individuals, and there are *M. leprae* strains resistant to chemotherapeutic agents in Pakistan.

RÉSUMÉ

Dans le cadre du contrôle avancé de la lèpre au Pakistan où le programme de l'Organisation Mondiale de la Santé a atteint son but d'élimination en 1996, nous avons mené une étude d'épidémiologie-surveillance des patients séropositifs contre *Mycobactérium leprae*, de leurs contacts et des souches résistantes de *M. leprae* aux médicaments.

Nous avons mesuré les niveaux d'anticorps anti-PGL-I dans le sérum de patients lépreux et des personnes en contact avec ces derniers afin d'effectuer une détection précoce de l'infection par *M. leprae*. Parmi 34 patients actuellement sous traitement, 4 patients lépromateux étaient positifs à l'examen sérologique, et 6,8 à 23,7 pour cent des personnes en contact, soit professionnel, soit domestiques, furent séropositifs. De plus, 3 cas (1,2%) présentaient un titre élevé. La résistance à la dapsonne et la rifampicine furent évaluées pour la surveillance des souches résistantes de *M. leprae*. Quatre des 18 échantillons positifs par PCR présentaient des mutations du gène *folP* et, parmi 10 échantillons positifs par PCR, une avait une mutation du gène *rpoB*.

Ces résultats indiquent que l'analyse sérologique des contacts proches de patients hansenieniens pourrait bien être utile pour découvrir les individus à haut risque et qu'il existe des souches de *M. leprae* résistantes aux médicaments chimiothérapeutiques au Pakistan.

RESUMEN

Se hizo un estudio en Pakistán, donde la meta de la OMS de eliminación de la lepra se logró en 1996, para evaluar la evolución de los pacientes sero-positivos a *Mycobacterium leprae* y sus contactos, y para detectar cepas de *M. leprae* resistentes a las drogas antileprosas.

¹ Received for publication 27 May 2003. Accepted for publication 11 October 2003.

² Reprint requests to Dr. Masanori Kai, Dept. of Microbiology, Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, 4-2-1 Aoba-cho, Higashimurayama, Tokyo, 189-0002, Japan. E-mail: mkai@nih.go.jp

Se midió la presencia de anticuerpos anti-PGL-I en los sueros de los pacientes y sus contactos para detectar la infección temprana por *M. leprae*. De los 34 pacientes en tratamiento, 4 pacientes con lepra lepromatosa (11.7%) tuvieron anticuerpos anti-PGL-I, además de que 6.8% de los contactos ocupacionales y 23.7 % de los contactos convivientes también fueron sero-positivos. Tres casos (1.2%) tuvieron anticuerpos anti-PGL-I a títulos elevados. También se estudió la resistencia de las cepas a dapsona y rifampina. Cuatro de 18 muestras positivas por la reacción en cadena de la DNA polimerasa (PCR) tuvieron una mutación en el gene *folP*, y una de 10 muestras positivas por PCR tuvo una mutación en el gene *rpoB*.

Estos resultados indican que el análisis serológico de los pacientes puede ser útil para detectar a los individuos de alto riesgo, y que en Pakistán hay cepas resistentes a la quimioterapia.

TO THE EDITOR:

In Pakistan, the multi-drug therapy (MDT) program against leprosy conducted by the World Health Organization (WHO) to eliminate the disease was quite successful, and the present prevalence rate is 0.1 per 10,000 inhabitants. However, there are "hot spot areas" where the prevalence rates are still as high as 3.4 per 10,000. Although a significant reduction of the total number of cases registered was observed, no apparent reduction of new cases was achieved⁽⁹⁾, and the WHO has now recognized a necessity of a serious concern for leprosy control. One of the ways to achieve disease elimination is an active epidemiological surveillance of patient contacts in highly endemic "hot spot areas," which will be directly associated with detection of leprosy patients at an early stage.

On the other hand, although MDT was designed to prevent the emergence and spread of drug resistant strains, resistant *Mycobacterium leprae* strain have emerged. A strain showing resistance to both dapsona and rifampin was reported in 1993⁽³⁾ and, at present, there are even reports indicating the emergence of a strain resistant to multi-

ple drugs⁽⁶⁾. These drug resistant strains provide another serious problem and should not be ignored, especially in countries where the leprosy elimination goal has been achieved. Therefore, the development of a useful tool for early detection of leprosy and drug resistant strains is necessary for the prompt initiation of better medication.

In this study, we conducted serological surveillance of household and occupational contacts, and detected drug resistant strains in Karachi, a representative endemic area in Pakistan.

Serological test for leprosy. A total of 300 sera from various individuals, including in-and-out patient of CDGK Leprosy hospital, were obtained with informed consent. These sera were donated by 34 leprosy patients under treatment, 193 household contacts, 59 occupational contacts, and 14 non-contact healthy individuals living in Karachi (Table 1). Infection with *M. leprae* was assessed by using SERODIA[®]-leprae kit (Fuji Rebio Inc., Tokyo, Japan), which detects antibody against phenolic glycolipid-I (PGL-I)⁽¹⁾. Four leprosy patients under treatment were still found to be anti-PGL-I antibody positive (Table 1), and they were

TABLE 1. Detection of anti-PGL-I antibody in sera from leprosy patients and their contacts.^a

Group	No. of sera examined	No. of positive sera	Percent positivity	No. of positive sera at each serum dilution				
				1:32	1:64	1:128	1:256	1:>512
Lepromatous leprosy patients	20	4	20	0	2	0	0	2
Borderline leprosy patients	8	0	0	0	0	0	0	0
Tuberculoid leprosy patients	6	0	0	0	0	0	0	0
Household contacts (children)	61	7	11.5	0	3	0	3	1
Household contacts (adults)	132	9	6.8	4	2	1	2	0
Occupational contacts	59	14	23.7	2	5	3	2	2
Non contacts	14	3	21.4	0	1	1	1	0
Total	300	37	12.3	6	13	5	8	5

^a Detection of anti-PGL-I antibodies in serially diluted sera by ELISA using NT-P-BSA antigen coated gelatin particles.

Serum dilution of more than 1:32 showing agglutination was taken as positive.

TABLE 2. Detection of drug resistant associated gene mutations of clinical isolates of *M. leprae*.*

Place	No. of samples	<i>folP</i> gene		<i>rpoB</i> gene	
		No. amplified [†]	Mutation	No. amplified	Mutation
Karachi	24	8	1	5	1
Peshawar	5	5	1	5	0
Balakot	10	5	2	0	0
Total	39	18	4	10	1

*Drug resistance related-genes, *folP* and *rpoB* were amplified by PCR, sequenced, and compared with control *M. leprae* strain, Thai 53.

[†]Number of samples successfully amplified by PCR.

all lepromatous leprosy patients. However, borderline or tuberculoid leprosy patients had no antibodies against PGL-I. We then examined 193 household and 59 occupational contacts. Among household contacts, 11.5% of children had the antibody as did 6.8% of adult contacts (Table 1). Furthermore, 23.7% of occupational contacts had the antibody. Three out of 14 non-contacts were antibody positive. Further studies should be conducted with a larger number of non-contacts, but presently, we could not obtain informed consent from them. The titers among child contacts and occupational contacts are surprisingly high, which may indicate that some individuals were exposed to *M. leprae*. This is in accordance with a report that the seroprevalence rate was 26 to 28% in the high endemic area, and 7% in the low endemic area in Sulawesi, Indonesia (7). When we measured the antibody in a semi-quantitative fashion, individuals having high antibody titer were found in household and occupational contacts. The titers of antibody varied from low (1:32) to high (1:>512) values. Three cases out of 252 (1.2%) samples showed quite high (1:>512) antibody titer. These individuals should have a clinical examination to monitor the leprosy manifestation. It has been reported that anti-PGL-I antibody level can reflect the disease activity (2). Therefore, it might be reasonable to speculate that the antibody production was suppressed by successful MDT treatment.

Detection of drug resistant *Mycobacterium leprae*. Multi-bacillary (MB) type leprosy patients, either under or after MDT treatment, were targeted to obtain bacilli in the biopsy specimen. *M. leprae* genomic DNA was extracted from the specimens as described previously (5).

To detect drug resistant *M. leprae*, based on the previous studies (4, 6, 8), we targeted mutations of the *folP* gene encoding dihydropteroate synthase (DHPS) for dapsone (5), and the *rpoB* gene for rifampin resistance (4, 8). The polymerase chain reaction (PCR) conditions and primers for *folP* and *rpoB* are as described previously (5, 6). The amplified products from each primer pair were sequenced by using the ABI Prism 310 Genetic Analyzer (Perkin-Elmer Applied Biosystems, Norwalk, CT, U.S.A.).

Thirty-nine skin samples were taken from leprosy patients in endemic areas of Pakistan such as Karachi, Peshawar, and Balakot, to detect gene mutations relating to drug resistance (Table 2). The number of samples successfully amplified using primers for *folP* gene from 39 biopsy specimens was 18. Among amplified samples, four samples showed *folP* mutations (22.2%). The *folP* gene mutations were found at position 158th (the numbering system following that of reference 5) in three samples, and position 164th in one sample. These mutations induce amino acid changes from threonine to isoleucine at position 53rd of DHPS and from proline to arginine at 55th, respectively (not shown). These mutations have most commonly been observed in dapsone resistant strains (5). Although a larger number of samples should be analyzed, these observations may indicate that there are dapsone-resistant *M. leprae* in Pakistan. In contrast to *folP* gene, primer pair for *rpoB* less frequently amplified the DNA. The possible reason for the failure might be the presence of less than detectable level of *M. leprae* bacilli. In our hands, the detection limit is approximately ten bacilli per biopsy sample. Also the different amplification efficiency between *folP*

and *rpoB* might depend on a difference of the specificity of primers for each gene. Among ten *rpoB* gene samples amplified from the 39 biopsies, one sample showed the gene mutation at position 550th of the *M. leprae* β subunit gene of RNA polymerase. This position was not a so-called "hot spot" of *rpoB*-associated resistant mutations (8); however, it induced a change of amino acid residue from aspartic acid to glycine (not shown). There was no relationship among the resistant samples, and no double mutation encoding both *folP* and *rpoB* genes was observed.

It is not easy to determine whether the resistant strain developed before or after introduction of MDT. However, there might be some patients who are inadequately treated with MDT due to economical or other social reasons. These patients have a higher risk to produce multidrug-resistant strain than patients adequately treated. Active surveillance is required for control of the spread of drug resistant *M. leprae*.

Taken together, we showed that some leprosy patient contacts have been infected with *M. leprae*. Also, dapsone resistance has been detected in Pakistan.

Acknowledgment. We thank Dr. Akira Kobayashi and Dr. Tetsu Nakamura (Peshawar-Kai Hospital, Peshawar, Pakistan) for supplying clinical samples. This work was supported in part by a Health Science Research Grants-Research on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

—Masanori Kai, Ph.D.,
Yumi Maeda, Ph.D.,
Shinji Maeda, Ph.D.,
Yasuo Fukutomi, Ph.D.,
Kazuo Kobayashi, M.D., Ph.D.,
Yoshiko Kashiwabara, Ph.D.,
Masahiko Makino, M.D., Ph.D.

Department of Microbiology, and Department of Host Defense
Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases

—Mohammad Ali Abbasi, M.D.
CDGK (Ex-Karachi Metropolitan Corporation) Leprosy Hospital
Manghopir, Karachi-26, Pakistan

—Muhammad Zubair Khan, M.D.

Department of Dermatology and
Venerology
Leprosy Post Graduate Medical Institute
Government Lady Reading Hospital,
Peshawar, Pakistan

—Pervez Ali Shah, M.D.

Balakot Leprosy Hospital, Balakot,
Pakistan

REFERENCES

1. BRENNAN, P. J., and BARROW, W. W. Evidence for species specific lipid antigens in *Mycobacterium leprae*. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* **48** (1980) 382–387.
2. CHO, S. N., CELLONA, R. V., VILLAHERMOSA, L. G., FAJARDO, T. T., JR., BALAGON, M. V., ABALOS, R. M., TAN, E. V., WALSH, G. P., KIM, J. D., and BRENNAN, P. J. Detection of phenolic glycolipid I of *Mycobacterium leprae* in sera from leprosy patients before and after start of multidrug therapy. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **8** (2001) 138–142.
3. GONZALEZ, A. B., MAESTRE, J. L., HERNANDEZ, O., COLUMBIE, Y., ATRIO, N., MARTIN, M., FERNANDEZ, A. M., AND RODRIGUEZ, J. Survey for secondary dapsone and rifampicin resistance in Cuba. *Lepr. Rev.* **64** (1993) 128–135.
4. HONORE, N., and COLE, S. T. Molecular basis of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37** (1993) 414–418.
5. KAI, M., MATSUOKA, M., NAKATA, N., MAEDA, S., GIDOH, M., MAEDA, Y., HASHIMOTO, K., KOBAYASHI, K., and KASHIWABARA, Y. Diaminodiphenylsulfone resistance of *Mycobacterium leprae* due to mutations in the dihydropteroate synthase gene. *FEMS Microbiol. Lett.* **177** (1999) 231–235.
6. MAEDA, S., MATSUOKA, M., NAKATA, N., KAI, M., MAEDA, Y., HASHIMOTO, K., KIMURA, H., KOBAYASHI, K., and KASHIWABARA, Y. Multidrug resistant *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45** (2001) 3635–3639.
7. VAN BEERS, S., HATTA, M., and KLATSER, P. R. Seroprevalence rates of antibodies to phenolic glycolipid-I among school children as an indicator of leprosy endemicity. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* **67** (1999) 243–249.
8. WILLIAMS, D. L., WAGUESPACK, C., EISENACH, K., CRAWFORD, J. T., POSTAELS, F., SALFINGER, M., NOLAN, C., ABE, C., STICHT-GROH, V., and GILLIS, T. P. Characterization of rifampin resistance in pathogenic mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38** (1994) 2380–2386.
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leprosy—global situation. *Wkly. Epidemiol. Rec.* **77** (2002) 1–8.

らい菌のダブソン耐性変異

甲斐 雅規*

国立感染症研究所ハンセン病研究センター

〔受付：2004年7月12日〕

キーワード：ダブソン、点突然変異、ハンセン病、薬剤耐性、葉酸合成酵素

サルファ剤に耐性を示す種々の細菌が葉酸合成系酵素であるDihydropteroate synthase (DHPS) をコードする遺伝子 *folP* に変異を持つことから、ハンセン病の原因菌であるらい菌のダブソン耐性が疑われる臨床分離株を用いてそれぞれの *folP* の塩基配列を決定し解析を行った。その結果、耐性らい菌の DHPS のアミノ酸位置53位と55位に特徴的な変異を発見した。同変異位置の少なくとも一方の55位は他のサルファ剤耐性細菌でも変異が見られることから、ダブソン耐性と *folP* のこの両部位における点突然変異には強い相関があるものと考えられた。

はじめに

Diaminodiphenylsulfone (DDS) (別称ダブソン) は、ハンセン病の主要治療薬で最も古くからある薬剤の1つであり、現在もリファンピシン、クロファジミンとともに、ハンセン病流行国で行われている多剤併用療法に用いられている^{1,2)}。

ダブソンはリファンピシンやクロファジミンといった他の優れた薬剤が開発、使用され始める前から使用されてきた薬剤である^{3,4)}。そのため長期間単剤で使用されてきた例が多数あることも事実である⁵⁾。また、らい菌の増殖速度は非常に遅くその世代時間 (generation time) は、大腸菌の約20分に対し、らい菌は約11~13日という非常に遅い増殖速度であり、従って薬剤投与期間も長期

にわたることは避けられない。さらに、医療設備や制度あるいは医師、医薬品の不十分な開発途上国などでは決められたレジメに従えず、不適切な薬剤使用例も決して少なくないと考えられる⁶⁾。そのようなことが要因になって発生すると思われる耐性菌はこの薬剤の使用が始まった初期の頃から確認、報告されてきている^{7,8)}。World Health Organization (WHO) の推進している多剤併用療法が効を奏し⁹⁾、薬剤投与期間も短縮され、個々の耐性菌は一見問題ではないような感を与えるが、やはり過去にダブソンの単剤投与例が多かったこと、抗らい菌薬として選択できる薬剤の種類が少ないこと、多剤に耐性を獲得した菌の報告もあること¹⁰⁻¹²⁾、さらには新しい抗ハンセン病治療薬開発の手掛かりとするためにも、耐性機構の解明は重要なことと考えられる。また、耐性菌を扱う上で欠かせない薬剤感受性試験は人工培養できないらい菌では大変困難な作業となっており¹³⁾、耐性機構が解明されることにより簡易耐性菌検出法の確立が期待されるころでもある。ここでは、ダブソン耐性とそれに関わる遺伝子変異

*Corresponding author :

国立感染症研究所ハンセン病研究センター病原微生物部
〒189-0002 東京都東村山市青葉町4-2-1
Tel : 042-391-8211 Fax : 042-394-9092
E-mail : mkai@nih.go.jp

について得られた知見を述べたい。

ダブソンの作用とサルファ剤の耐性機構

ダブソンの化学構造はサルファ剤と類似している¹⁴⁾。本剤の標的は、構造的に類似した他のサルファ剤と同様にハンセン病の原因菌であるらい菌が持っている葉酸合成系であると考えられている。葉酸合成系はヒトなどの動物細胞は持っていない代謝系であり、そのためいわゆる選択毒性があり比較的副作用も少ない薬剤となっている。標的である葉酸合成系には種々のステップがあり、それぞれのステップで異なる酵素が関与し中間物質が合成されているが、その中の1つのステップに作用しその中間産物の合成を阻害して、結果として増殖を抑制するものと考えられている^{15, 16)}。

らい菌以外の細菌でサルファ剤に耐性を獲得した例は多数あり、そのような耐性菌を用いた耐性機構の解析の報告も多数存在する^{17, 18)}。それらの報告からサルファ剤耐性機構として次の4つが考えられる。第一に前述の葉酸合成系の酵素の1つであるDihydropteroate synthase (DHPS) (EC 2.5.1.15) をコードする遺伝子 *folP* の変異^{17, 18)}、第二に主にプラスミド性のDHPSをコードする遺伝子 *sul1*, *sul2* の有無¹⁹⁾、第三にDHPSが作用する基質である *para*-aminobenzoic acid (PABA) の産生量の増加による耐性、第四に、薬剤の透過が減退するような膜の変化による耐性が考えられている²⁰⁾。これらのうち一、二、三の耐性様式が主流であると考えられている。二番目の *sul1* と *sul2* (最近 *sul3* も見つかっている)²¹⁾ では、*sul* 遺伝子にコードされたDHPSは薬剤親和性が低いことからこの遺伝子を持つ菌は耐性を獲得する。*sul* 遺伝子は主にグラム陰性菌で見られ、プラスミドを介することがほとんどであるのでらい菌のダブソン耐性機構には当てはまらないものと考えられる。

しかし、この研究を行った1998年当時、らい菌のリファンピシン耐性と *rpoB* 変異の関連はすでに報告されていたもの^{22, 23)}、ハンセン病の主要薬剤であるダブソン耐性についての報告は皆無であった。そこでらい菌のダブソン耐性と葉酸合成系酵素の変異の相関について調べた。

ダブソン耐性臨床分離株の遺伝子変異とダブソン耐性機構

らい菌は国内のハンセン病療養所から薬剤耐性が疑われる例を中心として供給を受けた生検サンプルからハンセン病研究センターで松岡が分離した。ダブソン感受性は Shepard らの方法に従い¹³⁾、 1×10^4 個のらい菌を後肢足蹠に感染させた BALB/c マウスを菌接種4週間後よりダブソン含有飼料で約30週飼育した後の増加菌数で決定した。薬剤量を低度、中度、高度と3つに分け、それぞれで増菌が確認されたものを低度耐性、中度耐性、高度耐性とした。対照菌はダブソン感受性である Thai53 株を用いた。

らい菌のDHPSをコードする遺伝子 *folP* の塩基配列をデータベースより²⁴⁾ 調べプライマーを設定 (FP-F: 5'-GCTTCTCGTGCCGAAGCGCTCG-3'、FP-R: 5'-CGCAACTCCATTCGGTCAGCCATC-3') し、遺伝子全域をPCR法にて増幅した。ここで *folP* にはゲノムデータベース上に2種類のものがあり、後に Gillis らはそれを *folP1*, *folP2* と称している²⁵⁾。ここで我々が解析した *folP* は *folP1* と同一のものであるが、ここでは単に *folP* と記載する。遺伝子内に数種のプライマーを設定し各分離株由来遺伝子のダイレクトシーケンスを行い、薬剤感受性である対照の Thai53 株の配列と比較した (図1)。

		158 ¹⁾	164	
Thai-53	CGTCGGTGGC	GAATCGA ¹⁾ CC	GGCCCGGT	} DDS 感受性菌
Kanazawa	CGTCGGTGGC	GAATCGA ¹⁾ CC	GGCCCGGT	
Zensho-2	CGTCGGTGGC	GAATCGA ¹⁾ CC	GGCTCGGT	} DDS 耐性菌及び耐性が疑われた菌
Zensho-5	CGTCGGTGGC	GAATCGA ¹⁾ CC	GGCTCGGT	
Airaku-2	CGTCGGTGGC	GAATCGA ¹⁾ CC	GGCTCGGT	
Airaku-3	CGTCGGTGGC	GAATCGA ¹⁾ TCC	GGCCCGGT	
Zensho-4	CGTCGGTGGC	GAATCGA ¹⁾ TCC	GGCCCGGT	
Shinsei-1	CGTCGGTGGC	GAATCGG ¹⁾ CC	GGCCCGGT	

¹⁾ *folP* 遺伝子の塩基番号
* 太字は変異箇所

図1 らい菌分離株から増幅した *folP* 遺伝子の部分塩基配列

その結果ダブソン耐性株で *folP* 遺伝子の塩基番号157, 158, 164位が変異していることがわかった。この変異はミスセンス変異でありアミノ酸の変異を伴うものであった。すなわちアミノ酸配列で53位のトレオニンがイソロイシンもしくはアラニンに、55位のプロリンがロイシンにそれぞれ変異するものであった (表1)。

同様の報告はWilliamsらが示している²⁵⁾。さらにその後の前田や松岡らによる研究からもこの部分がダブソン耐性変異のホットスポットであることが裏付けられている^{11, 12)}。因みに*folP2*についてはやはりWilliamsらがDHPSに変異がないことを報告している²⁵⁾。

ここで、他のサルファ剤耐性菌の持つDHPS遺伝子変異部位を比較してみると、表2で示すように大腸菌やナイセリア菌でも同様にらい菌の55位に相当する部位のアミノ酸変異が見られている²⁶⁾。

サルファ剤はDHPSの基質となるPABAの代わりにDHPSに結合し拮抗阻害をおこすことで葉酸合成を停止させ菌の増殖を阻害するが、そのDHPSとPABAの結合部位の1つは大腸菌のX線結晶構造解析からDHPSの63位アルギニン(らい菌での54位アルギニン)であることが分かった²⁶⁾。その位置と我々の発見したアミノ酸変異位置と照らし合わせてみると、まさにその変異はDHPSとPABAの結合位置54位の両隣であることがわかった。このことはその後さらに結核菌を用いたDHPSのX線結晶構造解析からも裏付けられた²⁷⁾。ダブソン耐性らい菌ではDHPSの53位もし

くは55位アミノ酸に変異が生じ、立体構造に変化をきたし本来の基質であるPABAは結合するが、ダブソンは結合できなくなっていることが示唆された。

考 察

以上はダブソン耐性が疑われる臨床分離株を用いた解析から得られた結果であり、DHPSの53位あるいは55位の変異とダブソン耐性の間の強い相関を示すものであることは事実であるが、ではその部分に変異がなければ100%ダブソン感受性かどうかとなるとそうとは言えないようである。前述のようにマウスを用いたダブソン感受性試験で使用される薬剤濃度には0.01%、0.001%、0.0001%と3種類を用い、耐性度の異なる分離株が存在するわけである。例えば、0.0001%のダブソン含有飼料を食べているマウスでは増殖が見られるが0.001%では増殖しない、このようないわゆる低度耐性菌の中にはこのホットスポットに変異が認められない可能性もある。また、ダブソン耐性がDHPSの立体構造の変化によるものならば、まだ見つかってはいないような他の部位の変異に伴う立体構造の変化が耐性化をもたらすという可能性も否定できない。さらに前述の4つの耐性機構の中のDHPSの変異以外のものの関与も当然検討すべきことと考えられる。そのような他の変異もしくは耐性機構の存在、あるいはそれら耐性機構のいくつかのコンビネーションによって耐性度の違いが表現型となって現れてきていると考えることも可能である。

また、耐性菌と遺伝子の持つ変異との相関について、実験生物学的には、耐性と変異の相関をさらに証明するためには逆に実験的に作成した遺伝子変異が菌の耐性化をもたらすかどうかが決定的な裏付けとなる。これに関してはウプサラ大学のFernerらによる大腸菌の*folP*遺伝子破壊株を用いた研究²⁸⁾およびWilliamsらによる同様の報告があり²⁵⁾、確かに53位の変異がダブソン耐性をもたらすことが証明されている。ただし、この実験は大腸菌を用いたものであるためそのままらい菌に当てはめるのは危険である。しかし、らい菌では人工培養できないことから変異株の作成ができない

表1 らい菌臨床分離株の*folP*遺伝子の変異

菌株	DDS感受性	53位アミノ酸と塩基		55位アミノ酸と塩基	
		塩基	アミノ酸	塩基	アミノ酸
Thai53	感受性	ACC	Thr	CCC	Pro
Kanazawa	感受性	ACC	Thr	CCC	Pro
Airaku-2	低度耐性	ACC	Thr	CTC	Leu
Airaku-3	高度耐性	ATC	Ile	CCC	Pro
Shinsei-1	不明	GCC	Ala	CCC	Pro
Zensho-2	高度耐性	ACC	Thr	CTC	Leu
Zensho-4	高度耐性	ATC	Ile	CCC	Pro
Zensho-5	不明	ACC	Thr	CTC	Leu

表2 種々のサルファ剤耐性株におけるDHPSの変異位置

アミノ酸残基 番号(<i>M. leprae</i>)	<i>M. leprae</i>	<i>E. coli</i>	<i>N. meningitidis</i>
18	S ¹⁾	- ²⁾	-
19	F	-	F→ ³⁾ L
20	S	-	-
52	S	-	-
53	T→I, A	-	-
54	R	-	-
55	P→L	P→S	P→L, S
56	G	-	-

1) アミノ酸は一文字表

2) -はらい菌と同一アミノ酸

3) 矢印は変異によるアミノ酸置換

のは周知のことである。そこでらい菌と同じ抗酸菌の*M. smegmatis*で同様の欠損変異株を作成し、変異と耐性の相関を厳密に調べようという試みをハンセン病研究センターの中田が精力的に行っている。そのような変異株が作成できれば、各種変異と耐性化の関係を直接知ることができるようになる上、耐性度の違いをもたらす変異あるいは変異のコンビネーションの解明にも結びつくだろう。今後の研究の発展を期待したいところである。

謝 辞

らい菌分離株並びに組織試料のご提供を頂いた全国の療養所の提供者並びに療養所の先生方そして共同研究者の皆様深く感謝致します。また、名誉ある日本ハンセン病学会賞を授けて下さった選考委員並びに関係諸氏の方々に心より感謝致します。

文 献

- 1) World Health Organization: Chemotherapy of leprosy for control programmes. Report of a WHO Study Group, WHO Technical Report Series No. 675, 33, 1982.
- 2) De Oliveira CR, De Alencar Mde J, De Sena Neto SA, Lehman LF, Schreuder PA: Impairments and Hansen's disease control in Rondonia state, Amazon region of Brazil. *Lepr Rev* 74: 337-348, 2003.
- 3) Garrett AS, Corcos MG: Dapsone treatment of leprosy. *Lepr Rev* 3-4: 106-108, 1952.
- 4) Garrett AS: Mass treatment of leprosy with D.A.D.P.S. (dapsone). *Lepr Rev* 3-4: 47-53, 1951.
- 5) Barton RP, Rees RJ, McDougall AC, Ellard GA: The nose in lepromatous leprosy; bacteriological and histopathological studies of patients treated with dapsone monotherapy for varying periods of time. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 50: 58-67, 1982.
- 6) Ishii N: Recent advances in the treatment of leprosy. *Dermatol Online J* 9: 5, 2003.
- 7) Pettit JHS, Rees RJW : Sulphone resistance in leprosy. An experimental and clinical study. *Lancet* 2:673-674, 1964.
- 8) Shepard CC, Ree RJW, Levy L, Pattyn SN, Baohong J, Dela Cruz EC: Susceptibility of strains of *Mycobacterium leprae* isolated prior to 1977 from patients with previously untreated lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 54: 11-15, 1986.
- 9) World Health Organization: Leprosy-global situation. *Wkly Epidemiol Rec* 77: 1-8, 2002.
- 10) Cambau E, Perani E, Guillemin I, Jamet P, Ji B : Multidrug-resistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in *Mycobacterium leprae*. *Lancet* 349:103-104, 1997.
- 11) Maeda S, Matsuoka M, Nakata N, Kai M, Maeda Y, Hashimoto K, Kimura H, Kobayashi K, Kashiwabara Y: Mutidrug resistant *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 3635-3639, 2001.
- 12) Matsuoka M, Kashiwabara Y, Liangfen Z, Goto M, Kitajima S: A second case of multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* isolated from a Japanese patient with relapsed lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 71: 240-243, 2003.
- 13) Shepard CC : A kinetic method for the study of drugs against *Mycobacterium leprae* in mice. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 35:429-435, 1967.
- 14) 儀同政一、斎藤 肇：ハンセン病医学—基礎と臨床—第7章 治療薬、東海大学出版会、113-133, 1997
- 15) Richey DP, Brown GM: The biosynthesis of folic acid. IX. Purification and properties of the enzymes required for the formation of dihydropteroic acid. *J Biol Chem* 244: 1582-1592, 1969.
- 16) Baumstark BR, Spremulli LL, RajBhandary UL, Brown GM: Initiation of protein synthesis without formylation in a mutant of *Escherichia coli* that grows in the absence of tetrahydrofolate. *J Bacteriol* 129: 457-471, 1977.

- 17) Huovinen P, Sundstrom L, Swedberg G, Skold O: Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 279-289, 1995.
- 18) Vinnicombe HG, Derrick JP: Dihydropteroate synthase from *Streptococcus pneumoniae*: characterization of substrate binding order and sulfonamide inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 258: 752-757, 1999.
- 19) Kerrn MB, Klemmensen T, Frimodt-Moller N, Espersen F: Susceptibility of Danish *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections and bacteraemia, and distribution of sul genes conferring sulphonamide resistance. *J Antimicrob Chemother* 50: 513-516, 2002.
- 20) Anand N: Sulfonamides and sulfones. In *Burgey's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (Wolff ME, ed), pp 527-573, John Wiley & Sons, New York, 1996.
- 21) Guerra B, Junker E, Helmuth R: Incidence of the recently described sulfonamide resistance gene *sul3* among German *Salmonella enterica* strains isolated from livestock and food. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 2712-2715, 2004.
- 22) Ramaswamy S, Musser JM : Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tuber Lung Dis* 79:3-29, 1998.
- 23) Williams DL, Waguespack C, Eisenach K, Crawford JT, Postaels F, Salfinger M, Nolan C, Abe C, Sticht-Groh V, Gillis TP: Characterization of rifampin resistance in pathogenic mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 2380-2386, 1994.
- 24) GenBank accession number AL023093
- 25) Williams DL, Spring L, Harris E, Roche P, Gillis TP: Dihydropteroate synthase of *Mycobacterium leprae* and dapson resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1530-1537, 2000.
- 26) Achari A, Somers DO, Champness JN, Bryant PK, Rosemond J, Stammers DK: Crystal structure of the anti-bacterial sulfonamide drug target dihydropteroate synthase. *Nature Struct Biol* 4: 490-497, 1997.
- 27) Baca AM, Sirawaraporn R, Turley S, Sirawaraporn W, Hol WGJ: Crystal structure of *Mycobacterium tuberculosis* 6-hydroxymethyl-7, 8-dihydropteroate synthase in complex with pterin monophosphate: new insight into the enzymatic mechanism and sulfa-drug action. *J Mol Biol* 302: 1193-1212, 2000.
- 28) Fermer C, Swedberg G: Adaptation to sulfonamide resistance in *Neisseria meningitidis* may have required compensatory changes to retain enzyme function: kinetic analysis of dihydropteroate synthases from *N. meningitidis* expressed in a knockout mutant of *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 179: 831-837, 1997.

Diaminodiphenylsulfone Resistance of *Mycobacterium leprae* due to Mutations in the Dihydropteroate Synthase Gene

Masanori Kai*

Department of Microbiology, Leprosy Research Center,
National Institute of Infectious Diseases

[Received: 12 July, 2004]

Key words : dapsone, DHPS, drug-resistance, leprosy, point mutation

The relation between diaminodiphenylsulfone (called dapsone)-resistance and point mutations of the dihydropteroate synthase (DHPS) gene was analyzed using dapsone resistant *Mycobacterium leprae* isolates derived from Japanese leprosy patients. The mutation was found at amino acid residues 53 or 55 of the DHPS. This finding suggests that two specific mutations in the DHPS gene involved in dapsone resistance of *M. leprae*.

*Corresponding author :

Department of Microbiology, Leprosy Research Center,
National Institute of Infectious Diseases, 4-2-1,
Aoba-cho, Higashimurayamashi, Tokyo 189-0002, Japan
TEL: 042-391-8211 FAX: 042-394-9092
E-mail: mkai@nih.go.jp