

変異あるいはアミノ酸の挿入によることが示された^{6-8), 12-17)}。

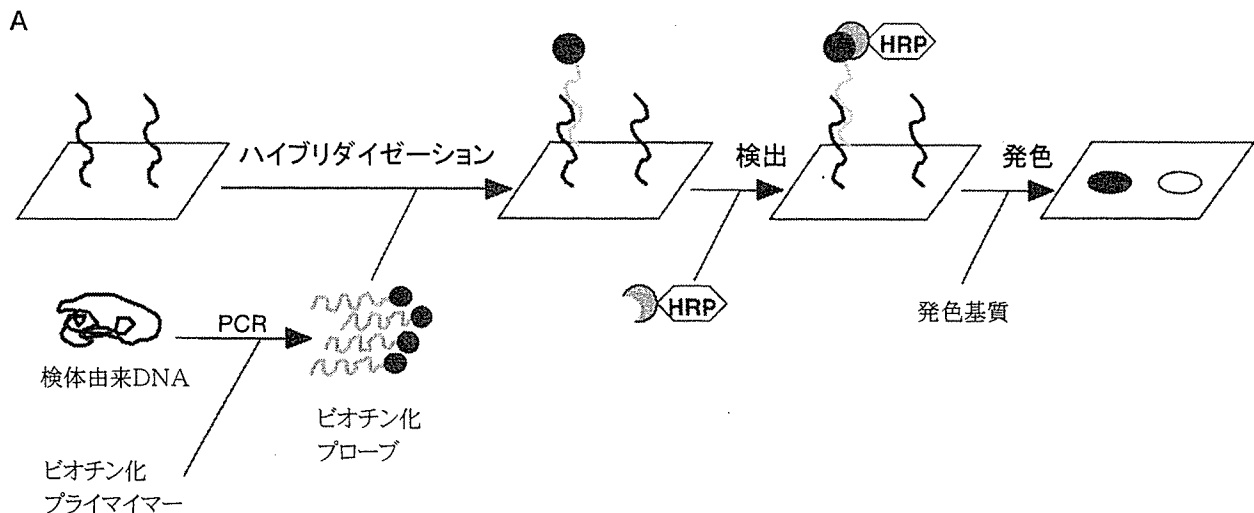
オフロキサシン：*M. leprae*における本薬剤の作用機序を明らかにした報告はないが、結核菌を含む他の細菌において本薬剤がDNAジャイレースに作用してDNA複製を阻害することが知られている。また、DNAジャイレースAサブユニット上のオフロキサシンの作用点として知られている領域のアミノ酸配列が*M. leprae*のDNAジャイレースAサブユニットにおいても高度に保存されていることから、*M. leprae*におけるオフロキサシンの標的もDNAジャイレースAサブユニットと考えられた。本薬剤に対して耐性を示す*M. leprae*におけるDNAジャイレースAサブユニットをコードする遺伝子*gyrA*のキノロン耐性決定領域(QRDR)にはミスセンス変異が見られている^{5, 7-9, 12, 15)}。

クロファジミン：本薬剤はグアニンとシトシンに富んだ抗酸菌のゲノムに好んで結合することが知られているが、作用機序が解明されているという訳ではない。現在のところ本薬剤に対する耐性の獲得機構に関する報告はない。

現在までに報告されている*M. leprae*の薬剤耐性獲得機序および耐性獲得に関与する遺伝子変異を表1にまとめた。

5. *M. leprae*の薬剤感受性の遺伝子診断

現在様々な手法を用いて*M. leprae*の薬剤感受性判定の迅速化が試みられている。それらの中に*M. leprae*の代謝活動を指標とした薬剤感受性判定法がある。Buddemeyer法および菌体ATP測定法がそれであるが、どちらの方法も多量の生菌が必要



B

標的薬剤	ダブソン耐性検出		リファンピシン耐性検出		オフロキサシン耐性検出	
対象遺伝子	<i>folP</i>		<i>rpoB</i>		<i>gyrA</i>	
アミノ酸番号	51	55	423	427	86	93
感受性オリゴヌクレオチド	CGAATCGACCCGCGCCCG		GCCGACTGTTCGGCGCTGTT		CCATCCGCACGGCGACGCAATCGATTTT	
耐性オリゴヌクレオチド	CGAATCGATCCGCGCCCG		GCCGACTGTTGGCGCTGTT		CCATCCGCACGGCGACGTATCGATTTT	
塩基置換	↑		↑		↑	

図1：DNAマイクロアレイを用いた *Mycobacterium leprae* の迅速薬剤感受性試験実施手順

- A) 試験手順を示した。実際には1) 臨床検体より抽出したDNAを鋳型としてビオチン化プライマーを用いてマルチプレックスPCRによりプローブを合成、2) プローブをDNAマイクロアレイに対してハイブリダイズ、3) ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンと反応、4) 発色反応、の4ステップで実施する。得られたシグナルはOA用スキャナー(300dpi程度)にて取込みを行い画像として保存する。
- B) ダブソン、リファンピシン、オフロキサシン耐性*M. leprae*検出用キャプチャーオリゴヌクレオチドの例を示した。上段は感受性型キャプチャーオリゴヌクレオチド、下段は耐性型キャプチャーオリゴヌクレオチド。矢印の部分の1塩基が感受性型キャプチャーオリゴヌクレオチドと耐性型キャプチャーオリゴヌクレオチドの間で異なっている。

であるという欠点を有している。

少量の*M. leprae*菌体からの迅速薬剤感受性判定を可能にするためには、ハンセン病治療薬の作用メカニズム、*M. leprae*の薬剤耐性獲得機序およびそれに関連する遺伝子変異について解析を進め、遺伝子診断へと応用することが重要であると考えられる。上述の様にダブソン、リファンピシン、オフロキサシンそれぞれに対する耐性に関与する遺伝子変異が明らかとなっている。これらの変異を検出することにより迅速な薬剤感受性判定が可能となる。遺伝子変異の検出は、PCR産物を用いて行われている。主なものとして直接塩基配列決定法⁷⁾、1本鎖DNA二次構造多型法¹⁸⁾、ヘテロデュプレックス法^{10, 17)}、ハイブリダイゼーション法¹⁶⁾等が報告されているが、それぞれ固有の短所を有している。われわれは、各々の方法の短所を補うことのできる方法の構築を目指して、

DNAマイクロアレイを用いた薬剤感受性判定法の開発を試みた。薬剤耐性に関与する遺伝子上の変異をハイブリダイゼーションにより検出する事ができれば迅速な薬剤感受性判定が可能となる。この方法は、感受性型と耐性型の配列をもつオリゴヌクレオチドを結合させたDNAマイクロアレイを作製し、これに対して、PCR法にて増幅させた*folP*、*rpoB*、*gyrA*遺伝子断片をハイブリダイズさせ、1塩基置換を検出するものである(図1A)。図1BにはDNAマイクロアレイにより1塩基置換を検出するためのキャプチャーオリゴヌクレオチドのデザイン例を示した。*folP*、*rpoB*、*gyrA*遺伝子断片のPCR法による増幅は同一チューブ内でのマルチプレックスPCRで実施する。結果として図2Aに見られる様に感受性菌(レーン1)、耐性菌(レーン2)共に同様な遺伝子増幅が確認される。筆者らが開発したDNAマイクロア

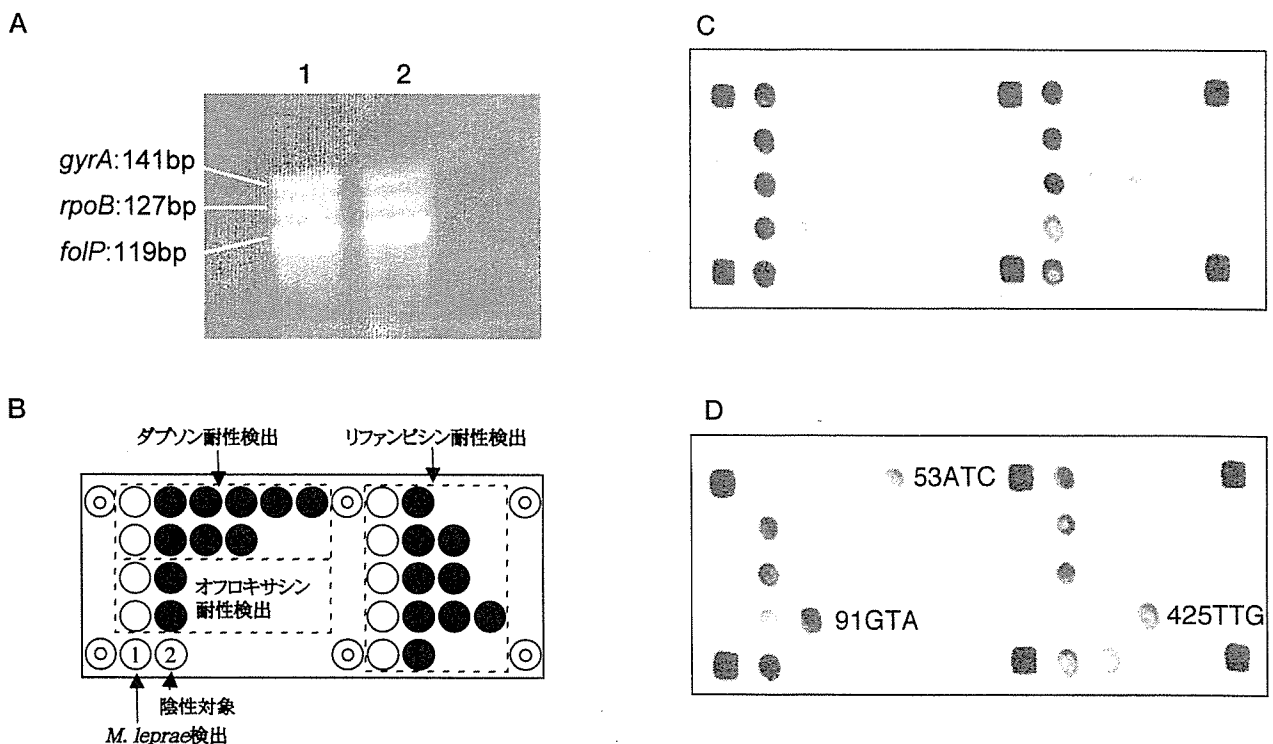


図2：DNAマイクロアレイを用いた*Mycobacterium leprae*の迅速薬剤感受性試験成績
 A) マルチプレックスPCRにより得られるDNA断片の電気泳動像、レーン1：Thai-53株、レーン2：Zensho-4株
 B) 本研究に用いたDNAマイクロアレイ。○：感受性型キャプチャーオリゴヌクレオチドを配したスポット、●：耐性型キャプチャーオリゴヌクレオチドを配したスポット、◎：ビオチン-アビジン反応の陽性対象、①：*M. leprae*確認用キャプチャーオリゴヌクレオチドを配したスポット、②：①の陰性対象。
 C) Thai-53株より得られたパターン。最も濃いスポット全てが各ブロックの最左列に見られることからダブソン、リファンピシン、オフロキサシンに感受性であると判定できる。
 D) Zensho-4株より得られたパターン。*folP*:ACC53ATC、*rpoB*:TCG531TTG、*gyrA*:GCA91GTAが確認できることからダブソン、リファンピシン、オフロキサシンに耐性であると判定できる。

レイ (図 2 B) では薬剤ごとに1つのブロックとして、それぞれの左端1列には感受性型 (○)、その右側には耐性型キャプチャーオリゴヌクレオチド (●) を配置してある。マウスフットパッドより回収した *M. leprae* を検体として実施した DNA マイクロアレイ解析の結果を図 2 C、D に示した。全ての抗ハンセン病薬に対して感受性の Thai-53 株では最も強いシグナルが全て最左端1列に検出された (図 2 C)。一方、ダブソン、リファンピシン、オフロキサシンの3剤に耐性の型質を有する Zensho-4⁶⁾ では各ブロックにおいて1つのスポットの右側へのシフトが見られた。更に、DNA マイクロアレイ解析の結果より類推された塩基置換は、塩基配列のデータと一致していた。また、様々なマウスフットパッド由来 *M. leprae* を検体として同様な解析を実施し、良好な結果を得ている。更に、臨床検体を用いた DNA マイクロアレイ解析においても薬剤感受性判定が可能であるという結果を得ている。以上のことより、DNA マイクロアレイを用いた方法は *M. leprae* の迅速薬剤感受性試験法として有用であり、簡易検査法として利用されうるものと考えられた。

6. 結 語

筆者らの技術は低密度 DNA マイクロアレイを用いる事にその主眼を置き、迅速薬剤感受性試験を可能にしている。この事は薬剤感受性試験のコストの低減と結果解析の簡便化を意味している。今後、多くの臨床検体についてデータの蓄積を行い、実用化を目指してゆきたいと考えている。

7. 謝 辞

本研究に多大なご協力を頂いた 邑久光明園・牧野正直先生、鳥取大学医学部名誉教授・田中吉紀先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Wolcott RR, Ross H: Exacerbation of leprosy during present day treatment. *Int J Lepr* 21: 437-440, 1953.
- 2) Pettit JHS, Rees RJ: Sulphone resistance in leprosy. An experimental and clinical study. *Lancet* 2: 673-674, 1964.
- 3) dela Cruz E, Cellona RV, Balagon MV, Villahermosa LG, Fajardo TT Jr, Abalos RM, Tan EV, Walsh GP: Primary dapsone resistance in Cebu, The Philippines; cause for concern. *Int J Lepr* 64: 253-256, 1996.
- 4) Grosset JH, Guelpa-Lauras CC, Bobin P, Brucker G, Cartel JL, Constant-Desportes M, Flageul B, Frederic M, Guillaume JC, Millan J: Study of 39 documented relapses of multibacillary leprosy after treatment with rifampin. *Int J Lepr* 57: 607- 614, 1989.
- 5) 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.
- 6) Matsuoka M, Kashiwabara Y, Namisato M: A *Mycobacterium leprae* isolate resistant to Dapson, rifampin, ofloxacin and sparfloxacin. *Int J Lepr* 68: 452-455, 2000.
- 7) Matsuoka M, Kashiwabara Y, Zhang L, Goto M, Kitajima S: A second case of multidrug resistant *Mycobacterium leprae* isolated from a Japanese patient with relapsed lepromatous leprosy. *Int J Lepr* 71: 240-243, 2003.
- 8) Maeda S, Matsuoka M, Nakata N, Kai M, Maeda Y, Hashimoto K, Kimura H, Kobayashi K, Kashiwabara Y: Multidrug resistant *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 3635-3639, 2001.
- 9) Kai M, Matsuoka M, Nakata N, Maeda S, Gidoh M, Maeda Y, Hashimoto K, Kobayashi K, Kashiwabara Y: Diaminodiphenylsulfone resistance of *Mycobacterium leprae* due to mutations in the dihydropteroate synthase gene. *FEMS Microbiol Lett* 177: 231-235, 1999.
- 10) Williams DL, Pittman TL, Gillis TP, Matsuoka M, Kashiwabara Y: Simultaneous detection of *Mycobacterium leprae* and its susceptibil-

- ity to dapsona using DNA heteroduplex analysis. *J Clin Microbiol* 39: 2083-2088, 2001.
- 11) Williams DL, Spring L, Harris E, Roche P, Gillis TP: Dihydropteroate synthase of *Mycobacterium leprae* and dapsona resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1530-1537, 2000.
 - 12) You EY, Kang TJ, Kim SK, Lee SB, Chae GT: Mutations in genes related to drug resistance in *Mycobacterium leprae* isolates from leprosy patients in Korea. *J Infect* 50: 6-11, 2005.
 - 13) Zhang L, Namisato M, Matsuoka M: A mutation at codon 516 in the *rpoB* gene of *Mycobacterium leprae* confers resistance to rifampin. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 72: 468-472, 2004.
 - 14) Cambau E, Bonnafous P, Perani E, Sougakoff W, Ji B, Jarlier V: Molecular detection of rifampin and ofloxacin resistance for patients who experience relapse of multibacillary leprosy. *Clin Infect Dis* 34: 39-45, 2002.
 - 15) Honore N, Cole ST: Molecular basis of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 414-418, 1993.
 - 16) Honore N, Roche PW, Grosset JH, Cole ST: A method for rapid detection of rifampicin-resistant isolates of *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev* 72:441-448, 2001.
 - 17) Williams DL, Waguespack C, Eisenach K, Crawford JT, Portaels F, Salfinger M, Nolan CM, Abe C, Sticht-Groh V, Gillis TP: Characterization of rifampin-resistance in pathogenic mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 38:2380-2386, 1994.
 - 18) Honore N, Perrani E, Telenti A, Grosset J, Cole ST: A simple and rapid technique for the detection of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 61:600-604, 1993.

DNA microarray based rapid drug susceptibility test for *Mycobacterium leprae*

Yasuhiko SUZUKI*¹⁾, Masanori MATSUOKA²⁾

1)Department of Global Epidemiology, Hokkaido University Research Center for Zoonosis Control

2)Department of Bioregulation, Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases

[Received & Accepted: 19 June, 2006]

Key words : Drug susceptibility tests, DNA microarray, Gene diagnosis, leprosy

Antibiotic susceptibility test of *Mycobacterium leprae* still relies on the time consuming methods based on the growth of *M. leprae* in the mouse footpad. Thus, the establishment of a rapid, simple and reliable method for the detection of drug-resistant *M. leprae* is one of the most urgent subjects in the treatment of leprosy patients. Recently, many data on the mutation of specific genes correlating with drug resistance have been accumulated. Application of these data permit the establishment of new gene diagnostic methods for drug susceptibility test of leprosy.

In this paper, the method using the low density oligonucleotide array that enables the detection of base substitutions involved in resistance against anti-leprosy drugs on a single platform was discussed. The low density oligonucleotide array described in this paper will open the new perspectives in terms of patient management for leprosy with low cost requirement.

*Corresponding author :

Hokkaido University Research Center for Zoonosis Control, N18W9,
kita-Ku, Sapporo city, Hokkaido, 001-0021, Japan
TEL: 011-706-7327, FAX: 011-706-7310
E-mail: suzuki@czc.hokudai.ac.jp

ハンセン病治療指針（第2版）

後藤正道^{*1)}、野上玲子²⁾、畑野研太郎³⁾・岡野美子⁴⁾、
石井則久⁵⁾、儀同政一⁵⁾、石田 裕⁶⁾、尾崎元昭⁷⁾

(日本ハンセン病学会・医療問題委員会・治療指針と治癒判定基準に関する小委員会)

- 1) 鹿児島大学大学院人体がん病理学
- 2) 国立療養所菊池恵楓園皮膚科
- 3) 国立療養所邑久光明園
- 4) 同・眼科
- 5) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター
- 6) 国立国際医療センター国際医療協力局
- 7) 国立療養所長島愛生園皮膚科

[受付・掲載決定：2006年6月30日]

キーワード：ハンセン病、日本、ガイドライン、多剤併用療法、維持療法

日本ハンセン病学会・医療問題委員会・治療指針と治癒判定基準に関する小委員会（指針委員会）では、学会としての標準的なハンセン病治療指針を2000年に作成したが、その後の治療法の発達や国際協力の経験に基づき、改訂作業を行った。今回の改訂では、薬剤耐性検査、ニューキノロン薬の使用法、治癒判定基準、外科的治療、眼科的ケア、外国人患者の対応を新たに加え、他の部分にも手を加えた。治療の基本は2000年の治療指針と同じく、少菌型ではWHOの多剤併用療法（MDT）通りに6ヶ月間のWHO/MDT/PBを採用し、多菌型（MB）については、（A）MBで治療前に菌指数BI（3+）以上の場合、原則としてWHO/MDT/MBを2年間継続する。経過中の皮疹の吸収が良好で2年間終了時点で菌陰性であれば、維持療法なしで1年間の経過観察をする。2年間終了時点で菌陽性ならば、あと1年間すなわち計3年間のWHO/MDT/MBを行い、その後は菌陰性で活動性病変がなくなるまで、ジアフェニルスルホン+クロファジミンなどの2剤以上の組合せで維持療法を行う。皮疹の吸収が遅ければ耐性菌の可能性を検討する。また、（B）MBで治療前にBI（3+）未満あるいは発症後極めて早期（6ヶ月以内）でBI（3+）以上の場合には、原則としてWHO/MDT/MBを1年間行う。治療開始後1年以内に菌陰性化して活動的臨床所見がなければ、維持療法なしで経過観察とする。菌陽性あるいは活動性臨床所見があれば、WHO/MDT/MBをあと1年間行うこととした。

*Corresponding author :

〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科人体がん病理学
TEL : 099-275-5270 FAX : 099-265-7235
E-mail : masagoto@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

疾患の概略：ハンセン病は、抗酸菌の一種である *Mycobacteria leprae* によって引き起こされる、皮膚と末梢神経を中心とする慢性疾患である。現在は非常に有効な治療法があり、外来で治療可能で、治癒する病気である。

目次

この治療指針の目的

- 第1章 治療のために必要な診断方法・分類の概略
- 第2章 ハンセン病治療の目的と注意点
- 第3章 抗ハンセン病薬の特徴
- 第4章 WHO/MDTの沿革と現在の治療プラン
- 第5章 標準的薬学療法
- 第6章 らい反応の早期発見とその治療
- 第7章 治癒判定基準
- 第8章 後遺症予防のためのケア
- 第9章 外科的治療
- 第10章 眼科的ケア
- 第11章 外国人患者の対応
- 資料1 ハンセン病診断確定のための検査
- 資料2 皮膚科医用の簡略なマニュアル
- 資料3 治癒判定後の指導票

この治療指針の目的（第一版、2000年）¹⁾

1996年（平成8年）4月1日「らい予防法の廃止に関する法律」が施行され、わが国におけるらい予防法は廃止された。これに伴い、ハンセン病の新規患者については、一般医療機関で保険診療が行われるようになった。この「ハンセン病治療指針」は、ハンセン病の新患を初めて経験する臨床医にとって、役に立つガイドになることを目的として作成された。

なお、1997年（平成9年）3月に厚生省・藤楓協会から同様の目的で「ハンセン病診断・治療指針」²⁾が発行されているが、その後の治療法の進歩、学会シンポジウム「日本におけるハンセン病の基本治療はどうあるべきか」³⁻⁸⁾なども踏まえ、日本ハンセン病学会としての現時点での到達点を明らかにした。この指針が、ハンセン病の診療関係者に有効に活用されることを希望する。

また、ハンセン病学会では、診断・治療を支援するためにネットワーク（コンサルト体制）を組

んでいるので、このネットワークも活用されたい。

改訂第二版の作成にあたって

第一版作成後6年が経過した。その間に、日本ハンセン病学会・医療問題委員会・治療指針と治癒判定基準に関する小委員会では、並里が中心となって「ハンセン病治癒判定基準」⁹⁾を、儀同が中心となって「ニューキノロン使用指針」¹⁰⁾を作成した。これらの作業や国際協力の経験などに基づき、追加・改訂作業を行った。

今回あらたに追加した章と資料は、治癒判定基準、後遺症予防のためのケア、外科的治療、眼科的ケア、外国人患者の対応、皮膚科医用の簡略なマニュアルである。薬剤耐性検査、ニューキノロン、サリドマイド入手法などについても追加記載した。本指針は、日本ハンセン病学会のインターネットホームページ（参考サイト1）にも公開される予定である。

【治療指針の位置付け】

本委員会は日本ハンセン病学会の委員により構成され、2005年5月から会議および電子メールによる審議を行い、日本ハンセン病学会のホームページに案を公開して意見を求め、本治療指針を作成した。本治療指針は現時点におけるわが国のハンセン病の基本的、標準的治療の目安を示すものである。しかしながら、個々の症例の治療内容は、診察に当たる医師が、症例毎の特性を考慮して組み立てるべきものであり、その内容が本治療指針に記載されていない治療法を含むことを阻むものではない。

第1章 治療のために必要な、診断方法・分類の概略

1. ハンセン病の定義

世界保健機関（WHO）は、以下の3項目を一つ以上満たし、かつ（WHOの方法による一定期間の）治療を完了していないものをハンセン病と定義している¹¹⁾。

- 明らかな知覚脱失を伴う、脱色素あるいは紅色皮疹（単発あるいは多発）
- 末梢神経の障害で、知覚脱失を伴う明らかな末梢神経肥厚がある
- 皮膚からの抗酸菌塗抹検査が陽性

上述のWHOの定義（診断基準）は、主として途上国におけるフィールドワーカーによる簡易診断を目指したものであるが、我が国においては以下の4項目の総合判断によって診断がなされるべきである。

- (1) 知覚の障害を伴う皮疹
- (2) 末梢神経の肥厚や運動障害
- (3) *M. leprae*の検出
- (4) 病理組織検査

注

- (1) 多菌型の初期には知覚障害が明瞭でない場合がある。
- (2) 顔面・四肢の知覚障害、皮疹周囲の皮神経の肥厚と支配領域の知覚麻痺を含めて精査する。
- (3) 皮膚組織液塗抹（スメア）検査、病理組織抗酸菌染色、PCR検査など（資料1）。菌陰性の場合には可能な限り複数の方法でらい菌検出に努める。
- (4) 皮疹部の生検を行い、HE, Fite染色などを実施する（資料2）。

WHOは、決まった期間の治療を終了した症例は「治癒した」とみなして、患者登録から外すことにしている。一方、本委員会では、後述する標準的薬療法を終了して症状が消失するまでは「治癒」とはせず、必要な経過観察を続けるべきであると考えている。わが国のハンセン病治癒判定基準については、第7章に記載する。

2. 臨床症状

初発症状としては、顔面・上下肢などの露出部位、特にその伸側などの低体温部位に起こる皮疹と、末梢神経炎の結果生じる知覚障害が多いが、

運動障害を伴うこともある。手足の温痛覚麻痺のために、気がつかないうちに火傷をして皮膚に水疱を形成することも稀ではない。また、顔面・四肢末梢部のシビレ感や異和感、皮膚の知覚過敏、日常動作困難、運動麻痺、顔面・四肢の変形や筋肉の萎縮など、神経症状を主訴として受診する例も見られる。

「病型」によって、症状とその組み合わせはかなり多様である。普通は徐々に発症するが、初発時に「らい反応」を伴っている場合には、皮疹や神経炎が急性に発症・拡大することもある。

典型的な多菌型（LL）の場合には、四肢と顔面を中心に境界不明瞭な淡紅色の斑が多発する。皮疹の表面は光沢を有している。病変が進行すると、びまん性に皮膚が肥厚して浸潤性となったり、褐色の丘疹や結節を形成したり、それらが混在したりする。LLの病変には知覚障害を伴わないのが普通である。鼻閉、鼻出血、下腿浮腫、眉の脱落、発汗障害などがしばしば認められるが、末梢神経の肥厚や知覚麻痺は軽度のことが多い。皮疹からの抗酸菌塗抹検査は陽性である。

典型的な少菌型（TT～BT）の場合には、数個の境界明瞭な低色素斑、紅斑、環状ないし輪郭状の紅斑などが出現する。小さな斑は円形のものが多いが、手掌大より大きくなると、環状や地図状になることもある。これらの皮疹に一致して、知覚障害、発汗障害が認められる。限局性の末梢神経肥厚が認められる。皮疹からの抗酸菌塗抹検査はほとんどの場合に陰性である。

また、わが国では稀であるが皮疹を伴わない純神経型（pure neural type）もあり、複数の神経幹に症状があれば、多菌型の治療を行う。

【参考】ほかの皮膚抗酸菌症との鑑別については、文献12を参照のこと。

3. 病型の分類について

ハンセン病の症状は、*M. leprae*に対する生体の免疫能によってかなり異なるために、病型を判断することは、治療法の選択や合併症に対処するためにも重要である。

病理組織検査が可能な場合には、治療中の合併症や反応の予測にも有用な、免疫能に基づいた

Ridley&Joplingの分類¹³⁾が使用されることが多い。

一方WHOでは、発展途上国などのフィールドで簡便に治療法(MDT, multi-drug therapy 多剤併用療法)を決定するために、1981年~1996年まではMB(multibacillary, 多菌型)とPB(paucibacillary, 少菌型)の2種類¹⁴⁻¹⁷⁾、1997年からはSLPB(single-lesion paucibacillary, 単一病変少菌型)を加えた3種類の分類^{11, 18)}を行っている。

WHO/MDTにはいくつかの問題点はあるものの、非常に簡単であること、診断と治療が一体化されていること、世界の標準治療法として豊富な治療実績があること等の多くの利点から、ハンセン病指針委員会は、わが国においても、WHO/MDTを基本として採用することが最適であると判断した。

ただし、MB・PBの定義と治療方法は数回にわたって変更されているので(第4章参照)、わが国の実状に最適な方法を検討した。

【参考】診断確定のための検査と薬剤耐性検査は、資料1を参照のこと。

第2章 ハンセン病治療の目的と注意点

1. ハンセン病の治療の目的は、次の3つである。

A. 殺菌と感染源対策

起因菌である*M. leprae*を、耐性菌の出現を予防し、殺菌力を高めるため複数の抗ハンセン病薬を用いて殺し、生体がこれを除去することにより、病変を消退させる。同時に生きた*M. leprae*が消失することにより、他人への感染(感染力は弱い)が阻止される。

B. 障害の予防

*M. leprae*に対する生体の免疫反応の結果生じる、特異的な肉芽腫やらい反応、それに引き続いて起こる線維化のために現れてくる諸臓器の病変(特に皮膚、末梢神経、眼、精巣)を最小限に抑さえ手足や眼の障害を予防する。

C. 合併症、後遺症の予防と治療

さらに、ハンセン病に起因した神経麻痺(知覚、運動、自律神経麻痺)や諸臓器の機能障害の

結果生じる二次的病変や後遺症を予防し、かつ治療することである。

【参考】WHOによるハンセン病の定義・対策の意義と、国内における対策(第1版¹⁾の資料2)

WHO/MDTの問題点(第1版¹⁾の資料3)

2. 抗ハンセン病薬による化学療法の意味

注意しなければならないことは、ハンセン病の場合は、菌を殺すことが自動的に臨床症状の軽快につながることでないことである。多菌型のハンセン病(MB)では、菌が死ぬことによって菌のさらなる増殖は停止するので、菌の増殖に伴う臨床症状の増悪も停止する。しかし、体内からの死菌の除去には時間がかかるため(ほぼ菌検査の菌指数(BI)に等しい年数)、死菌そのものや菌体成分は、長く体内に留まり、時としてアレルギー反応を更に賦活することがある。らい反応が治療開始後一年以内に比較的起こりやすいのはそのためと言われている。治療の有無、期間に関係なくとも、ハンセン病の起因菌に対する免疫反応が急激に変化すれば、らい反応が生じてくる。出産やほかの疾患を契機にらい反応を生じることもある。らい反応を契機にハンセン病の診断がなされる場合も稀ではない。また、神経炎、虹彩毛様体炎等は、化学療法が終了後何年も経ってから生じることもあり注意を要する。また、すでに恒久的な手足や眼の障害を持つ患者に対しては、通常の社会生活を送る際に障害となる後遺症の機能再建や、二次的な合併症による障害悪化の予防のために、ADL上の指導や工夫、理学療法、機能再建術を考慮する。

3. 反応を押さえること(第6章参照)

ハンセン病治療の注意点は、化学療法開始後に生じてくる「らい反応」をいかにコントロールし、末梢神経、顔、手足、眼、精巣に機能障害を残さないで治癒させるかが問題となる。実際、抗ハンセン病薬により体内の*M. leprae*を殺菌したあとの1年前後はもっともらい反応が生じやすい時期であるので、定期的な診察はもとより、異常が生じたら直ちに受診してもらう。現在のWHO/

MDTの多剤併用療法はらい反応を押さえる効果も有する。その主役を演じているのは、クロファジミンである。副作用である皮膚の色素沈着と乾燥、魚鱗癬様変化、胃腸障害のため使えないことがあるが、予めその効果と副作用について十分な理解を得ることが大切である。障害を残さずらい反応をコントロールすることは、必ずしも簡単なことではなく、患者と治療者との十分な相互理解と協力が不可欠である。

4. 後遺症の発生を防ぐこと（第8章参照）

薬物療法開始後は、上記のらい反応に際してステロイド剤を中心とした薬物療法や理学療法で障害を最小限度に押さえて切り抜けることがもっとも重要である。神経幹レベルの神経炎による四肢の運動麻痺が生じた場合には、急性期には局所の安静のため、良肢位でのシーネやギプス固定を行う。また、亜急性期には関節拘縮を予防するための理学療法も必要となる。神経幹の肥厚による恒久的な拘縮性神経障害を予防するために、神経幹開放術をも考慮する。らい性結節性紅斑（erythema nodosum leprosum: ENL）による皮膚の潰瘍化では、激しい場合には手指の皮膚の瘢痕拘縮による関節の伸展屈曲制限を生じることもあるので、中間位を保持するように包帯を巻くようにする。視力障害を防ぐために、虹彩毛様体炎や角膜潰瘍に注意する。

5. 治療中断者を出さないこと

治療を開始するに当たっては、治療計画、副作用、治療開始後の予想される経過、特にらい反応の症状とその治療について良く説明し、長期にわたる医師と患者の良好な信頼関係を確立しておく必要がある。ほかの疾患以上に個人の秘密の保持には注意を払わなければならない。

治療開始後数ヶ月して皮疹等の症状が消退した後も、治療が完了するまで服用しなければならないことを理解してもらう。一方WHO/MDT（1997）の12ヶ月間のMB治療では、症状が落ち着いていないうちに治療が終了してしまうために、不安になる患者がいるかも知れない。現在のWHO/MDTを投与する場合は、4週間に一回外来受診し、リファンピシン等をできるだけ面前で

服用させ、主治医が内服を確認する。自己服用薬は自分で服用する。途中で治療を中断した場合は、MBでは18ヶ月以内、PBでは9ヶ月以内に全コースを服用するようにする。この期間を超えた場合は、始めから服用し直さなければならない。また、長期投与に関わる薬剤の副作用に注意し、服用を中断しないようにする。ジアフェニルスホン（DDS）の副作用である貧血のため全身倦怠感やめまいを訴える場合がある。クロファジミンの副作用である皮膚の色素沈着と乾燥、魚鱗癬様変化は、黄色人種や白人にとっては大きな精神的負担になる可能性がある。このような場合は、二次選択薬で代替する。

抗ハンセン病薬はらい反応が起こった時でも継続して服用する。らい反応の原因を抗ハンセン病薬の副作用であると取られやすいので、服用を中止しないよう理解を得ることが大切である。

らい反応は、通常長くても1、2年間で収まるが、中には数年間に及ぶこともあり、その間、精神的サポートに注意を十分払う必要がある。上述したように、ステロイド漸減時に症状が再発・再燃し、治療に難渋することがある。長期投与に伴う副作用にも注意を要する。また長期にわたる神経痛で悩まされる患者が少なくないので、痛みのコントロールに注意を払いながら治療を完了し、その後もフォローアップを行う。

6. 適切な治癒判定を行うこと（第7章参照）

ハンセン病治療が終了した後は、明確な治癒判定を行い、診療記録にも「治癒」を明記する。経過観察の必要があれば「末梢神経炎」等として対応する。

第3章 抗ハンセン病薬の特徴

はじめに

表1に示すように、現在、保険薬として認められている抗ハンセン病薬は、ジアフェニルスホン（DDS, dapsone）、クロファジミン（clofazimine, CLF, B663）、リファンピシン（rifampicin, RFP）、オフロキサシン（ofloxacin, OFLX）の4剤である。また保険薬適用外であるが、動物実験

で抗*M. leprae*活性が認められ現在臨床で使用されている薬剤¹⁹⁾としてレボフロキサシン (LVFX)、スパルフロキサシン (SPFX)、ガチフロキサシン (GFLX)、ミノサイクリン (MINO)、クラリスロマイシン (CAM)がある。

1. 抗ハンセン病薬 (保険適用薬)

A. ジアフェニルスルホン

(diaphenylsulfone, DDS, dapsone)

*M. leprae*に対して静菌的に作用する。抗炎症作用も示す。通常、殺菌作用のある薬剤との併用療法で用いられ、成人には1日75~100mg、小児には1日50mgを1日1回朝食後に服用させる。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ヒトに100mgを単回経口投与した場合、吸収は速く4時間後に最高血中濃度(1.9 μ g/ml)に達する。肝・腎をはじめ皮膚に多く分布する。本剤は組織中に長く残留し血中半減期は約30時間である²⁰⁾。*M. leprae*に対する最小阻止濃度(MIC)は3ng/mlである²¹⁾。

パラアミノ安息香酸(PABA)の拮抗剤で、*M. leprae*の葉酸合成を阻害して増殖を阻止するといわれ、その作用は静菌的である。耐性発現率は低い。非感染性皮膚炎に著効を示すなど抗炎症作用がある²²⁾。

本剤の主な副作用は、DDS症候群、溶血性貧血、頭痛、食欲不振、肝障害などがある。

1錠25mgの錠剤がレクチゾール(Lectisol, 三菱ウエルファーマ)の名で販売されている。

B. クロファジミン clofazimine

(CLF, B663, G30320)

*M. leprae*に対して静菌作用と弱い殺菌作用を示す。イミノフェナジン系の染料で、通常、併用療法で用いられ、成人には月1回300mgを治療者の面前で服用させ、他の日に毎日50mgを朝食後に自己服用させるか、1日1回50mg、または100mg/日を週3回食直後に服用させる。小児には月1回150mgを治療者の面前で服用させ、他の日に50mgを隔日、朝食後に自己服用させる。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ヒトに200mg単回経口投与で8時間後に最高血

漿濃度(0.4 μ g/ml)に達し、血中半減期は10.6日である²³⁾。本剤は皮膚を着色し、脂肪組織中および細網内皮系のマクロファージ中に蓄積することから血中濃度上昇および尿排泄速度は遅い。マクロファージのライソゾーム酵素の活性化、*M. leprae*のDNA複製阻害をして静菌作用と弱い殺菌作用を示すとの報告²⁴⁾があるが、その正確な作用は明らかではない。服用により皮膚が茶褐色に変色すると同様に尿も着色する。

抗炎症作用を有する²²⁾ことから、らい性結節性紅斑(ENL)患者の治療にも用いられている²⁵⁾。ENLに対しては通常、成人1日1回100mgを食直後に服用させる。ENLが安定したら100mgを週3回に減量する。ENLの場合の服用期間は3カ月以内。DDS, RFPと交叉耐性を示さない。

本剤の主な副作用は、皮膚着色、腸閉塞、皮膚乾燥、胃腸障害などがある。

1カプセル50mgが、ランプレン(Lampren, ノバルティスファーマ)の名で販売されている。

C. リファンピシン rifampicin (RFP)

*M. leprae*に対して殺菌作用を示す。リファマイシンの誘導体で、半合成抗生物質である。通常併用療法で用いられ、原則として成人には1回600mgを月1回、または1日1回450mg毎日を、朝食前空腹時に、胃腸障害などの副作用が認められる場合は、朝食後に服用させる。小児には原則として月1回450mgを、治療者の面前で朝食前空腹時に、胃腸障害などの副作用が認められる場合は、朝食後に服用させる。なお、年齢、症状により適宜増減する。

なお、RFPの確実な服薬はハンセン病治療にとってきわめて重要であるので、耐性菌の出現を防止する観点からも、学会としては治療者の面前での服用を推奨する。

ヒト空腹時にRFP 600mgを単回経口投与した時の最高血漿濃度は、1.9時間後に10 μ g/ml、血中半減期は2.26時間で肝・腎に多く分布する²⁶⁾。主に胆汁中に排泄され腸肝循環をすることから比較的長い有効血中濃度を持続する。*M. leprae*に対するMICは300ng/mlである。連続服用では薬物代謝酵素を誘導し併用薬物の薬理作用や体内動態に影響を及ぼす。単剤使用では耐性菌が出現しやすい

が多剤併用により著しく減少する。RFPは、DNA依存性RNA polymeraseに作用し、RNA合成を阻害し作用は殺菌的である。ハンセン病の併用療法の中の中心的薬剤である。RFPの服用により尿は橙赤色を呈する。

本剤の主な副作用は、肝障害、腎障害、貧血、併用薬の減弱などがある。アレルギー経験患者、または間欠投与による薬物アレルギーに注意を要する。

1カプセル150mg(力価)が数社から販売されている。

D. オフロキサシン ofloxacin (OFLX)

ニューキノロン系抗菌薬で通常、成人には1日400mg~600mgを2~3回に分けて食後に服用させる。原則として他剤と併用して使用する。

ヒトに300mgを単回経口投与したときの最高血中濃度は2.1時間後に2.81 $\mu\text{g/ml}$ で、血中半減期は約4.6時間であり、腎・肝に多く分布する²⁷⁾。DNA-gyrase抑制によるDNA複製阻害であり、その作用は殺菌的である。

本剤の主な副作用は、非ステロイド性抗炎症薬との併用で痙攣誘発、腎機能障害、めまいなどがある。小児に対する安全性は確立されていない。

1錠100mgがタリビッド錠(Tarivid, 第一三共製薬)の名で販売されている。

2. 保険適用外の薬であるが動物実験で抗*M. leprae*活性が確認され、現在ハンセン病の治療、特に併用療法で使用されている薬剤

E. ニューキノロン系抗菌薬

1) レボフロキサシン levofloxacin (LVFX)

ラセミ体であるOFLXの一方の光学異性体s(-)体であり、抗菌活性はOFLXの2倍である。通常、成人には1回100mgを1日2~3回(2回が望ましい)食後に服用させる。ヒトに100mgを単回投与時の最大血中濃度は、0.92時間後に1.22 $\mu\text{g/ml}$ 、血中半減期は約4時間であり、腎・肝に多く分布し、良好な組織移行性を示す²⁸⁾。作用機序はOFLXと同じ。

本剤の主な副作用は、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による痙攣誘発、めまい、ショック、急性腎不全、血管炎などがある。小児に対する安

全性は確立されていない。

1錠100mgが、クラビット錠(Cravit, 第一三共製薬)の名で販売されている。

2) スパルフロキサシン sparfloxacin (SPFX)

通常、成人には1日100~300mgを1~2回(1回が望ましい)食後に服用させる。但し光過敏症予防のためできるだけ日光曝露を避けること。

ヒトに200mgを単回経口投与時の最大血漿濃度は4時間後に0.62 $\mu\text{g/ml}$ 、血中半減期は約17時間であり、長時間血中濃度が維持される²⁶⁾。組織内濃度は血中濃度と同等あるいはそれ以上で、腎・肝に多く分布する。作用機序はOFLXと同じ。ニューキノロン系抗菌薬の中で最も抗らい菌活性が強い。

本剤の主な副作用は、腎機能障害、光線過敏症、悪心などがある。小児に対する安全性は確立されていない。

1錠100mgが、スpara錠(SPARA, 大日本住友製薬)の名で販売されている。

3) ガチフロキサシン gatifloxacin (GFLX)

通常、成人には1回200mgを1日2回朝・夕の食後に服用させる。ヒトに200mg単回経口投与時の最大血漿濃度は1.4時間後に1.7 $\mu\text{g/ml}$ 、血中半減期は7.1時間で、腎・膵・肝に多く分布する。作用機序はOFLXと同じ。

キノロン骨格の8位にメトキシ基を導入し光毒性等の副作用を軽減した薬剤である。

本剤の主な副作用は、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による痙攣誘発、低血糖症、高血糖症、ショック、アナフィラキシー様症状、急性腎不全などがある。小児に対する安全性は確立していない。

1錠100mgが、ガチフロ錠(GATIFLO、杏林製薬、大日本住友製薬)の名で販売されている。

4) ニューキノロン系抗菌薬の使用上の注意

- ①ニューキノロン系抗菌薬の使用にあたっては、単剤投与は行わず、他剤との併用療法を行うこと。またニューキノロン系抗菌薬はMIC付近で耐性を獲得しやすいため低用量投与は行わず、

用量・用法を守り適正使用に留意すること。

- ②OFLXの抗らい菌活性は弱いので、少なくとも400mg/日の毎日投与を行うか、抗らい菌活性の強いLVFX、GFLXまたはSPFXの使用が望ましい。
- ③治療開始後6カ月で臨床症状の改善や菌指数の低下傾向が見られないと判断した場合は、キノロン耐性を疑い、キノロン耐性遺伝子検出の検査を依頼する。以降3～6月毎に再検討を加え、使用が2年を越えないことが望ましい。
- ④OFLX耐性が認められた場合は、DDS・クロファジミン・RFPを基本に、MINOまたはCAMなど作用機序の相違する薬剤の変更が望ましい。OFLX耐性が確認できなかった場合は、抗らい菌活性の強いLVFX、SPFXまたはGFLXへの変更が望ましい¹⁰⁾。
- ⑤新規ニューキノロン系抗菌薬であっても抗らい菌活性が弱いか、ほとんど活性のない薬剤もあるので注意を要する。

F. クラリスロマイシン clarithromycin (CAM)

マクロライド系抗菌薬で、通常成人には1回200mgを、1日2回朝・夕の食後に服用させる。小児には1日あたり10～15mg/kgを2回に分割して朝・夕の食後に服用させる。原則として他剤と併用して用いる。

200mgの単回経口投与時の最高血中濃度は、2.5時間後に1.1 μg/ml、血中半減期は4.4時間で、肝・脾・肺に多く分布する³⁰⁾。細菌の70Sリボゾームの50Sサブユニットと結合して蛋白合成を阻害することで抗菌力を発揮し、その作用は静菌的であるが、*M. leprae*に対しては殺菌的に働くとの報告がある。炎症制御作用、免疫調節作用がある。

本剤の主な副作用は、肝機能障害、発疹、好酸球増多、胃腸障害などである。

1錠50,200mgが、クラリス (Clarith, 大正富山製薬)、クラリシッド (ダイナポット-大日本製薬) などの名で販売されている。

G. ミノサイクリン minocycline (MINO)

テトラサイクリン系抗菌薬で、通常成人には100mgを、12時間または24時間ごとに食後に服用

させる。小児には1日あたり2～4 mg/kgを2回に分割して朝・夕の食後に服用させる。原則として他剤と併用して用いる。

ヒトに200mgの単回経口投与時の最高血中濃度は4時間後に1.96 μg/ml、血中半減期は9.5時間で、肝・腎に多く分布する³¹⁾。アミノアシル-tRNAがリボゾームとの結合を阻害し、蛋白合成を抑制することにより抗菌力を発揮し、その作用は静菌的であるが、*M. leprae*には殺菌的に働くとの報告がある。抗炎症作用を有し、臨床使用でENLを抑制するとの報告がある³²⁾。

本剤の主な副作用は、肝機能障害、発疹、ショック、めまい、胃腸障害などである。小児、妊婦への使用は避ける。

1カプセルまたは1錠50,100mgが、ミノマイシン (MINOMYCIN, ワイスレダリー-武田薬品) の名で販売されている。

3. 多剤併用療法

ハンセン病の治療では、相乗または相加作用による抗菌力の増強、治療期間の短縮、耐性発現の遅延または防止などを目的に、病型により2剤または3剤の多剤併用療法が行われている。

強い殺菌作用を持つRFPは、多剤併用療法 (MDT) に必要不可欠な薬剤である。ハンセン病のMDTでは、RFP毎日服用でも月1回服用でも効果に差はないとの報告があることから、RFP月1回の服用法が実施されている。一般的にRFPは相手薬の代謝を促進して血中濃度や半減期を低下させるなど薬物代謝促進作用があるが、ハンセン病のMDTでは確認されていない。多剤併用の具体的な方法については第4章、第5章を参照のこと。

4. 薬剤耐性

過去にDDS単剤療法を受けたことのある患者は、耐性を考慮してDDSを含む2剤併用はなるべく避けて、3剤またはDDS以外の薬剤による2剤以上の併用が望ましい。

薬剤耐性化は、抗ハンセン病薬の低用量投与、単剤長期投与、不規則服用、服用中断などが原因と考えられる。耐性化を防止または遅延するためハンセン病治療指針に基づいた抗菌薬の適正使用

が重要である。

5. らい反応 (第6章参照)

化学療法開始後に出現する「らい反応」を制御するため、免疫機能の調節を目的にステロイド、クロファジミンやサリドマイド (日本では発売されていない) 等による治療が行われている。

第4章 WHO/MDTの沿革と現在の治療方法

ハンセン病の多発地域で、効率よく治療し、感染源を抑えて新患発生を減らしていくという構想から生まれたのがWHOのMDT (multi-drug therapy、多剤併用療法) である。殺菌効果の強いリファンピシン (RFP) と、静菌作用をもつジアフェニルスルホン (DDS) を組みあわせ、反応性病変や耐性が生じやすい型の患者にはさらにクロファジミン (CLF) が併用される。月に1回、直接保健担当者等の面前で服用する分と、毎日自分で服用する分がある。1ヶ月分の薬を日付入りでパックした製剤 (blister pack, プリスターパック) が用いられるが、日本では発売されていない。

MDTは1982年以来世界各地で実施され、めざましい成果をあげてきた。とくに、医療体制の整っていない地域でも、同じ質の治療を進めることができた意義は大きい。日本でもRFPの使用法、治療期間、病型区分などに強い影響を受けている。

この治療法を終了した患者は治癒とみなされ、患者登録から外される。このためMDTの普及とともに、患者数と有病率 (一定の期日における登録されている患者、つまりMDT治療中の患者の数の10,000対率) が著しく低下してきた。治癒後の再発が少なく、らい性結節性紅斑 (ENL) の発生が減ることが明らかになっている。

MDT実施の拡大に伴って問題点も現れてきたため、治療内容、病型、治療期間が数回にわたって改訂された^{11, 14-17)} (表2参照)。したがって、MDT実施や治療成績の検討などの際は、MDT (1987) のようにどの段階のMDTかを明記する方がよい。

現在は1997年に発表された治療方法¹¹⁾ が使用さ

れているので、図1、2にその内容を掲げる。一方、オフロキサシン (OFLX) を加えた治療法の臨床試験が進められており、その成果によって、今後MDTの内容が大幅に変わっていく可能性がある。

第5章 日本における化学治療の標準的方法 (図3)

はじめに、ここで、「WHO/MDT」は、単一皮膚病変に用いられるROM以外の2種の治療組み合わせを指し、継続期間には言及しない。それぞれWHO/MDT/MB, WHO/MDT/PBと記し、具体的内容は以下の通りである。

WHO/MDT/MB (3剤併用)

- (1) リファンピシン (RFP) 600mg、月1回、面前服用 (確認)
 - (2) ジアフェニルスルホン (DDS) 100mg、毎日、自己服用
 - (3) クロファジミン (CLF) 300mg、月1回、面前服用 (確認)
- 並びに、50mg、毎日、自己服用

WHO/MDT/PB (2剤併用)

- (1) リファンピシン (RFP) 600mg、月1回、面前服用 (確認)
- (2) ジアフェニルスルホン (DDS) 100mg、毎日、自己服用

MB, PBの分類法は、1997年の方法¹¹⁾ を用いる。すなわち、MBは菌陽性あるいは皮疹が6個以上、PBは菌陰性かつ皮疹が5個以下とする (表2参照)。

1. 多剤併用治療の必要性

WHO/MDTで使用される抗菌薬のうち、DDSとCLFに対する耐性菌の出現頻度はどちらも約 10^{-6} 程度、RFPでは約 10^{-7} と考えられている³³⁾。これに基づけば、 10^6 または 10^7 以上の菌を、上記のいずれか単剤で殺菌することは理論上不可能であり、十分な殺菌力を期待するには2剤以上の併用が望まれる。

【参考】多剤併用治療の必要性の詳しい理論的根

扱は、第1版¹⁾の資料5を参照のこと。

2. 治療期間と経過観察

WHO/MDTを、MB (1981年) で2年間、PB (1981年) で6ヶ月継続した場合の再発率は、十分低値であるとの報告¹⁵⁾、ならびに菌数の多いMB (1981年) に対しては短期間の治療では再発率が高いとの報告^{34, 35)}に基づき、表3に示す治療・観察期間が適切と考えられる。なお、菌指数 (BI) については資料1を参照のこと。なお、BI (3+) とは1視野に菌が平均1~10個の場合である。

A. MBのうち、治療前にBI (3+) 以上の場合 (LL, BLとBBの一部を含む)

WHO/MDT/MBの3剤併用を2年間継続する。

経過中の皮疹の吸収が良好で2年間終了時点で菌陰性であれば、維持療法なしで1年間の経過観察をする。

2年間終了時点で菌陽性ならば、あと1年間すなわち計3年間のWHO/MDT/MBを行い、その後は菌陰性で活動性病変がなくなるまで、DDS+CLFなどの2剤以上の組合せで維持療法を行う。皮疹の吸収が遅ければ耐性菌の可能性を検討する。

B. MBのうち、治療前にBI (3+) 未満の場合 (主にBB,BTで、初期のLL/BLを含む) または治療前にBI (3+) 以上であるが発症後極めて早期の場合 (6ヶ月以内)

WHO/MDT/MBを1年間継続する。

1年間終了時点で、菌陰性または活動的臨床所見がなければ、維持療法なしで1年間の経過観察をする。

1年間終了時点で菌陽性ならば、WHO/MDT/MBを2年間続ける。2年間終了時点で菌陰性かつ活動性病変が無ければ、維持療法なく終了とする。菌陽性ならば耐性菌の可能性を検討する。菌陰性であるが活動性病変があれば、活動性病変が消失するまで定期的に受診させ、菌検査も実施す

る。抗炎症作用のある上記薬剤 (DDS, CLF) のうち1剤を使用しつつ、活動性病変が消失するまで維持療法を行う。

C. PB (TTとBTの一部、I群を含む)

WHO/MDT/PBの2剤併用を6ヶ月継続する。

6ヶ月終了時点で活動性病変がなければ終了。

6ヶ月終了時点で活動性病変があれば、活動性病変が消失するまで定期的に受診させる。抗炎症作用ある薬剤 (DDS, CLF) のうち1剤を継続しつつ、活動性病変が消失するまで維持療法を行う。

* 1個の低色素斑以外に、何ら臨床症状を認めないことが確実である場合には、ROMが適応できるが、見落としの可能性もあるので、WHO/MDT/PBが推奨される。

D. 標準薬剤が使用できない特殊な場合について

1) RFPが使用できない場合、またはRFP耐性の場合。

A) MBの場合

(1) CLF 50mg/day、OFLX 400mg/day (または600mg)、MINO 100mg/dayの3剤を、6ヶ月投与し、その後、下記の(2)を菌検査が陰性化し活動的病変が消失するまで (最低18ヶ月間) 続ける。

(2) CLF 50mg/dayとOFLXまたはMINOの2剤。

B) PBの場合

CLF+DDSなどの2剤以上の組合せを6ヶ月間続ける。

2) CLFが使用できない場合 (MB)。

A) 代替としてOFLX 400mg (600mg) /dayまたはMINO 100mg/dayを使用し¹⁶⁾、期間は第5章2-A、Bと同様とする。

B) ROM (表2参照) を毎月1回、24ヶ月投与する¹⁶⁾。

3) DDSが使用できない場合

A) MBの場合には、DDSの代わりにOFLXまたはMINOを使用し (共に毎日)、期間は第5章

2-Aと同様とする。

B) PBの場合は、DDSの代わりにCLFを50mg/dayで使用し¹⁶⁾、期間は、第5章2-Cと同様とする。CLFも使用できない場合は、OFLXまたはMINOを使用(共に毎日)する。

【付記】

1. 病型が確定できない場合は、MBの治療を採用する。
2. 小児量は、WHOからの推薦に準じる¹⁹⁾。
3. OFLXの長期使用は、15歳以下の小児と妊娠中、授乳中の女性には投与しない。ただしROMの1回投与では、これまでのところ問題は出ていない。
4. 現在、ニューキノロン系抗菌薬で保険適用はOFLXだけである。なお、LVFXはOFLXの光学異性体であり2倍の抗菌活性がある。
5. らい反応等の治療でステロイド薬の使用が長期続く可能性がある場合(4ヶ月以上)、clofazimine 50mg/dayを追加併用(1日量として100mg)する。

第6章「らい反応」の早期発見とその治療 (表4)

1. らい反応とは³⁶⁾

慢性で緩徐に進行するハンセン病の経過において、例外的にきわめて急激な炎症性変化を示すのがらい反応である。ハンセン病の治療開始後に経験することが多いが、初診時に既にらい反応を伴っていることもある。治療終了し皮膚塗抹検査で菌が陰性となった後に発生することもまれに認められる。診断や治療の遅れは回避しうる障害をも不可逆的にし、患者のQOLを著しく損なうことになるので、らい反応についてよく理解し、迅速に対応しなければならない。患者にも十分理解させ、兆候に気付いたら直ちに受診する必要性を説明する。

宿主のらい菌に対する免疫応答の違いで、細胞性免疫を主体とする1型らい反応と、免疫複合体形成による2型らい反応を区別し、それぞれに特徴的な症状を呈す。どちらの反応が起こりうるかはもとの病型による。1型らい反応では皮膚症状と末梢神経炎が主症状であるが、2型らい反応に

おいてはそれらに加えて眼における虹彩毛様体炎をはじめ肝、腎、骨、精巣、筋、リンパ節等の多臓器が侵されうる。また、2型らい反応では発熱、頭痛、関節痛、全身倦怠など炎症に伴う全身症状がしばしば見られる。手足の浮腫は1型らい反応でもみられることがある。1型、2型いずれの反応でも末梢神経における急激な炎症に伴い重篤な神経障害を来すことが最大の問題であり、不可逆的障害を残さないために迅速な治療の開始が求められる。2型らい反応における虹彩毛様体炎に対する眼科的に迅速な対処も、薬剤の全身投与と並行してなされなくてはならない。このエピソードによる視力低下は軽視できないからである。

WHO/MDT治療におけるらい反応全体の発生率は約45~50%といわれている^{37, 38)}。MDTに含まれるクロファジミンの反応抑制作用により、DDS単独よりもMDTで治療したときの発生率の方が低く抑えられる。

反応の誘因となる危険因子としては、患者の健康状態や免疫機能の低下をもたらすような身体的・精神的ストレス、妊娠、分娩、産褥、外科的治療、結核のような併発感染症などが知られている。

2. 1型らい反応 (type 1 reaction) (境界反応 Borderline reaction)

境界(B)群やLL型の一部に起こる。らい菌抗原に対する細胞性免疫反応が急に変動して、境界型の皮膚症状である紅斑、環状疹、局面が新生、または既存の皮疹が増悪し、炎症所見である潮紅、熱感、腫脹を呈し、疼痛、知覚過敏を訴えることがある。手、足に浮腫を来すことがある。軽快時には掻痒感や落屑がみられる。

皮膚病変に近いところの末梢神経に神経炎をみることが多い。顔面の腫脹は顔面神経麻痺の徴と考える³⁹⁾。

抗ハンセン病薬による治療開始後6ヵ月頃に発生しやすく、BB、BT型では治療開始2週間~6ヵ月、BL型では2~12ヵ月に好発、LL型に近づくともっと遅い傾向にあるという。

軽症：皮膚症状のみ

重症：なんらかの神経症状、疼痛、神経の腫脹、新たな感覚異常や筋力低下、浮腫、顔面の腫脹、皮疹の潰瘍化。多菌型に重症化の危険性が高い。

3. 2型らい反応 (type 2 reaction)

(らい性結節性紅斑 Erythema nodosum leprosum, ENL)

LL、BLにみられる。これらの病型ではらい菌抗原に対する細胞性免疫が十分に作動しない一方で多量の抗体産生があり、抗原、抗体と補体による免疫複合体が形成され、組織や血管壁に沈着し病変を起こす。皮膚では発赤を伴う硬結、結節(らい性結節性紅斑)を生じ、2型反応の代名詞ともなっている。通常の結節性紅斑が下肢に好発するのに対し、顔面、上肢、躯幹などにも発生する。組織学的に真皮から皮下脂肪織に多数の好中球の集積をみることが多い点も通常の結節性紅斑と異なる。血管壁に多核球が浸潤し壊死性血管炎を示したり、免疫組織化学染色で免疫複合体が沈着したりすることもある。膿瘍形成や自潰をみることがある。

神経炎は皮膚病変の発生部位とは無関係に起こる。

また、眼症状も、皮膚病変の部位に関係なく、虹彩毛様体炎、上強膜炎の急性発症をみる。慢性虹彩毛様体炎の急性増悪の形をとることもある。眼痛(毛様痛)があり、前房内への線維素析出を伴う強い炎症は併発白内障、続発緑内障の原因となり、視力障害をきたす。

2型反応は抗ハンセン病薬による治療開始数ヵ月後から生じることが多いが、未治療の時期にもMDT終了後にも発生しうる。BLよりもLLに起こりやすく、皮膚の浸潤が強くBI 4+以上の患者に発生しやすい⁴⁰⁾。

軽症：皮膚病変のみ、疼痛や潰瘍形成はない

重症：神経痛、感覚障害、筋力低下など運動麻痺の兆候のあるもの、手足の浮腫、関節痛、全身性の炎症性熱性症状、精巣炎、虹彩毛様体炎、リンパ節腫大などの合併。

4. らい反応における末梢神経炎⁴¹⁾

末梢神経幹や皮神経が急に腫大し、疼痛を伴う。重篤な例では侵された神経の機能障害として支配領域の知覚麻痺、運動麻痺、自律神経障害が起こる。皮膚症状に変化がないまま神経炎だけがみられることや、圧痛や自発痛を伴わずに神経炎に由来する機能障害が起こることもある。早期の治療で可逆的に改善しうるので、治療開始時期を逸しないことが重要であり、神経内科との連携が望ましい。

全身的薬剤投与に加えて、患部の安静、保温が重要。

筋力テスト、graded nylon monofilaments法による感覚テストを参考に、神経学的変化をみていく。

5. らい反応の治療

- ・投与中の抗ハンセン病薬はそのまま継続する。
- ・安静を守らせる。虹彩毛様体炎や多臓器症状を呈する場合など、入院安静も考慮する。
- ・疼痛に対し消炎鎮痛薬、鎮静薬等を適宜投与する。

1) 1型反応

軽症：2～3週間の鎮痛薬投与

重症：

a. ステロイド薬投与：早期に適応を決め、十分な初期量を投与する。

中等量以上の副腎皮質ステロイドの全身投与が第一選択で、効果がみられたら漸減していく。初回の投与量は、症状の程度、年齢、体重、合併症の有無などで増減を考慮する。神経炎が重篤な場合、大量を要することがある。また、減量に従い反応を繰り返すために長期間の投与を余儀なくされることもある。

プレドニゾロン1 mg/kgとして40～50 mg/日から開始、急性症状が24時間以内に鎮静化することを目標に。神経症状が完全に消褪するまで十分量を維持し、その後徐々に漸減する。通常1週間後に減量し始めることができる。4～6週間で半量まで漸減し、さらに2～3ヵ月以上かけて離脱する。

神経学的所見の悪化や反応の再燃がみられる時は、十分に症状を抑制できる量まで増量する。

b. クロファジミン：ステロイド薬が使用できない場合、クロファジミンにも効果があると報告されているが、即効性は期待できない。

2) 2型らい反応の治療

軽症：非ステロイド消炎鎮痛薬、鎮静薬

重症：

a. サリドマイド：著効する。米国ではFDAにより2型らい反応に認可されているが、使用に当たっては医師の教育が必要である。日本ではらい反応に対する使用が難しい。現在、個人輸入に必要な「薬事監視証明書」の申請には「サリドマイド使用登録システム (SMUD, Safety Management System for Unapproved Drugs, <<http://square.umin.ac.jp/pe/smud/smud.htm>><http://square.umin.ac.jp/pe/smud/smud.htm>)」の登録済みデータを添付することが検討されている。個人輸入および使用法のアドバイスは可能。国立ハンセン病療養所では施設長協議会による「サリドマイドの取り扱いに関するガイドライン」に基づき、同剤の保管管理に係る規定を整備し、各療養所長の責任のもとに個人輸入したサリドマイドを使用している⁴²⁾。催奇形性があるので妊婦には禁忌。妊娠可能年齢の男女には、確実に避妊させ、これらの点について予め文書で同意を得る。保管管理上、譲渡は不可である。ステロイドの使いづらい症例や長期投与による合併症が問題になる症例では適用となる。100mg/日 (1日1回就眠前) から開始。漸減して0.5~1.0mg/kgを3~4週投与。

b. ステロイド；プレドニゾロン1~2mg/kg/日で開始、1型反応より少ない量で開始することや早期の減量も可能であるが、菌指数の高い患者では年余に及び消長をくりかえすこともあり、離脱が困難なこともある。

虹彩毛様体炎はサリドマイド単独の効果は少なく、ステロイドの併用が必要である。全身投与が困難な場合は結膜下注射として用いられる⁴³⁾。

c. クロファジミン：抗ハンセン病薬としての効果とともに、緩徐であるが2型らい反応にも奏効する。100mg/日から開始し50mg/日で長期使用

が可能。

3) 末梢神経炎症状に対する理学療法

急性期は安静、保温。急性期を過ぎたら、リハビリを開始する。詳細は第8章 (後遺症予防のためのケア) を参照。

手術療法：

ステロイドによる効果がかばかしくないとき、炎症性浮腫による神経の圧迫を解除するため、神経鞘の切開による減圧を試みる。詳細は第9章 (外科的治療) を参照。

4) 眼合併症に対する治療

急性期は無論のこと、皮膚や神経症状が鎮静化しても潜行性に症状が進行することがあるので、専門的なフォローを要する。詳細は第10章 (眼科的ケア) を参照。

第7章 治癒判定基準⁹⁾

1. 定義

WHOのMDTでは、規定の治療が終わると活動性病変や菌検査成績とは無関係に治癒とみなして、患者登録から外される。日本では、「ハンセン病治療指針」に基づいて活動性病変が消失するまで治療を行うことになっているので、治療終了時には合併症・後遺症を除いて要治療の病変はないことになる。

治癒の定義：標準的薬学療法を受け、治療指針の維持療法を終えた時点で、皮膚や末梢神経に活動性病変を認めず、菌検査も陰性の場合に治癒と判定する。

2. 治癒判定時の注意事項

- 1) 病気が治ったことを患者に認識させるため、はっきりと治癒を告げることが重要である。
- 2) 治癒判定時の末梢神経障害 (知覚・運動) の部位や程度、眼や皮膚の状態を記録して、本人にも記録を渡しておくことが望ましい。下に示すWHOの後遺症評価法¹⁵⁾も併記する。

WHOの後遺症評価法¹⁵⁾

- *手、足：0 / 1 肉眼的な変形、障害なし。
麻痺不明。
- 0 肉眼的な変形、障害なし。
麻痺なし。
- 1 肉眼的な変形、障害なし。
麻痺あり。
- 2 肉眼的な変形、障害あり。
- *眼：
0 ハンセン病による視力障害なし。
- 1 ハンセン病による視力障害あり。視力0.1以上
- 2 ハンセン病による視力障害あり。視力0.1未満

- 3) 知覚障害のある部分、とくに足底を1日1回は自己点検するよう指導する。運動神経障害があれば、日常生活のなかで実施できる簡単な理学療法を指導し、家庭や職場で実施できるようにする。
- 4) 新たに皮疹や神経症状が生じたときは、再発、治癒後に進行する末梢神経障害などの可能性があるため、なるべく早く診察を受けるよう説明しておく。
- 5) 女性は妊娠中や出産後に異常が生じやすく、出産に際してはハンセン病診療担当医と連絡できるようにしておくことが望ましいことを説明する。

3. 治癒した患者への説明書（資料3）

第8章 後遺症予防のためのケア

ハンセン病における身体障害は、もし、それらが重症度の高いものであればあるほど回復者の生活の質に大きく影響する。これらの障害は、1) ハンセン病そのものとハンセン病に伴う免疫反応であるらい反応の結果生じるもの。2) ハンセン病による知覚・運動麻痺から二次的に生じるものの2種類に分類出来る。1) については、ハンセン病とらい反応の早期発見と適切な治療によって、障害と悪化のかなりの部分が予防可能である。また、恒久的な末梢神経麻痺を残して治癒した場合は、2) については、以下に述べるような

日常生活上の注意が必要である。

A. 麻痺を持つ手足と目のセルフケア：

ハンセン病は、主に手足と目に恒久的な末梢神経麻痺を残すことがある。このため末梢神経麻痺の発生を予防すること（prevention of nerve function impairment）が非常に重要となる。ハンセン病の早期発見と多剤併用療法による適切な治療と特にらい反応の早期診断と適切な治療により、神経機能の損傷を最小限度に止めることである。神経麻痺が生じてから6ヶ月以内は、早期治療の機会を逸した場合でも、ステロイド剤による治療を試みる必要がある。末梢神経障害は、知覚麻痺、運動麻痺に大別され、手足や目の機能を正常に維持することができなくなる。これらの障害を無視して生活を続けると二次的に障害をさらに悪化させ、日常生活に困難を生じる場合があるので、以下のような点に注意をしながら生活を送ることが必要である。また、神経麻痺に関する機能再建外科（ハンセン病外科を参照）後であっても、知覚障害がある場合は、セルフケアや履き物の重要性は変わることはない。

足のセルフケア：知覚、運動麻痺のために生じた防御力低下から二次的な外傷を予防し足を守ることが必要である。

1. 足底の点検（発赤、水疱、胼胝、傷、潰瘍）の習慣化
2. 足への負担の軽減
 - ①長距離歩行、長時間の歩行を避ける。
 - ②大腿歩行を避ける。
 - ③ゆっくり歩行する。
 - ④長時間の立位を避ける。
 - ⑤座位でも長時間同じ姿勢を取らない。とくにあぐらを避ける。
3. 神経障害のために起きてくる皮膚の防御力低下を予防する。
 - ①足浴（保湿と皮膚の硬化防止のため）
 - ②肥厚した皮膚を除去（たこ削り）
 - ③軟膏塗布

手のセルフケア：足と同様に知覚、運動麻痺のために生じた防御力低下から二次的な外傷を予防し

手を守ることが必要である。

1. 手の点検（発赤、水疱、胼胝、傷、潰瘍）の習慣化
2. やけどの予防
3. 手への負担の軽減
 - ①麻痺手で握る部分にかかる圧力を分散させるため、軟性のカバーをかける。（ハンドル、柄、取手）
 - ②自助具の使用。
3. 神経障害のために起きてくる皮膚の防御力低下を予防する。
 - ①手浴（保湿と皮膚の硬化防止のため）
 - ②肥厚した皮膚を除去（たこ削り）
 - ③軟膏塗布

目のセルフケア：角膜の知覚麻痺、兎眼による閉瞼障害のために生じた角膜の露出、乾燥から外傷を受けやすい。また、虹彩毛様体炎の早期発見も重要である。（第10章を参照）

B. 理学療法

運動麻痺による筋力低下の結果、筋力のアンバランスが生じ関節での運動が固定してしまったり、関節可動域が減少したりする（関節拘縮）と日常生活に困難を来すことがある。これらの予防として；

1. 関節可動域訓練：手指では、屈曲拘縮の予防、下垂足では、アキレス腱の短縮予防方法：能動的、受動的関節可動域訓練、ワックスバス
2. 筋力強化訓練
3. 関節の位置を矯正するスプリントの装着がある。

C. 足底潰瘍の予防（患者教育、理学療法、補装具）とその治療

ハンセン病による神経麻痺が存在すると、治りにくい足底潰瘍を生じることがあるので注意を要する。この状態は日常的なセルフケアを実施することで予防することが出来る。また、いったん生じてしまった場合でも適切な治療とその後、日常的なセルフケアを実施することで足の変形の悪化を予防することが大切である。

1. 足底潰瘍の予防（患者教育、理学療法、補装具）

最初の足底潰瘍を防止することが最も大切である。潰瘍を繰り返せば繰り返すほど、状況は次第に悪化して行くので注意が必要である。

ハンセン病による足底の知覚麻痺、および運動麻痺による足趾の変形を持った患者には、足底潰瘍を予防するための履き物が必要である。同じ状態は糖尿病性知覚障害のような他の原因でも起こり得る。足底にかかる圧力が異常に高いと突出部皮下の軟部組織の挫滅を生じ足底潰瘍の原因になる。これは、知覚麻痺のために防御機能が低下して足底が危険な状態にあるという信号が感じられないことや、運動神経の障害のため足や下腿の筋肉のアンバランスから特定部位にかかる圧力が過剰になることによる。このため、早足や長距離、長時間歩行を避けることは基本であるが、足底を守るには、特殊な履き物を使用することによって足底にかかる圧力を出来るだけ足底全体に分散させておく必要がある。このような履き物作製の基本的な考え方、処方については、専門家によるガイドラインを作成中である⁴⁴⁾。

D. 足底などの潰瘍の処置法

足底などの潰瘍の処置法を選択する上で基本となるのは創傷治癒の考え方である。創傷治癒の理解は、近年著しい変化をとげた⁴⁵⁾。創傷治癒に適した環境は、従来行われていた乾燥ではなく湿潤環境（moist wound healing）であることが明らかになり、そのための環境を整備する創底管理（wound bed preparation）の考え方⁴⁶⁾が普及しつつある。消毒薬の使用の是非が、その生体細胞に及ぼす影響の面から問い直されており、創面の細菌を減らすには消毒よりも大量の温めた（生理食塩）水を用いて洗浄することが推奨されている⁴⁷⁾。

足底潰瘍などの慢性創傷⁴⁶⁾には、創底管理（wound bed preparation）の理論に基づき、次の4項目についてアプローチしていく。

- (1) 壊死組織をデブリードマンする。
- (2) 抗菌作用のある外用薬（銀、ヨード含有軟膏）を用いるなどして創面のバクテリアバランスを制御する。感染症状があるときは抗菌薬の全身投与が望ましく、細菌の薬剤耐性化