

値の60%以上のプローブを有する領域をRNAが高発現している陽性領域として抽出し、既知の遺伝子や偽遺伝子領域と比較した。

まず、遺伝子、偽遺伝子、あるいは非翻訳領域のそれぞれで高発現することが明らかとなった領域に対し、Thai-53株由来cDNAを鋳型としてRT-PCRを行って検証したところ、いずれもPCR産物が増幅された。しかしcDNAの材料として用いたRNAを加えてPCRを行った際には全てPCR産物を検出することができなかった(data not shown)。従ってタイリングアレイで示された高発現領域はゲノムDNAの混入による偽陽性でないと考えられる。

タイリングアレイから得られた結果の中でも、total RNAの8割以上がrRNAであることとよく一致して16S、26S、5Sの3種のrRNAをコードする領域が全域にわたり最も強いシグナルを示した(Fig. 3A)。また偽遺伝子領域に高発現領域が重なっている結果も得られたが、この偽遺伝子を解析するとORF全域にわたり終止コドンが挿入されていた(Fig. 3B)。さらに、遺伝子や偽遺伝子のいずれにも該当しない領域にだけ高発現領域が存在する結果も得られた(Fig. 3C)。このようらい菌ゲノムからは多数の偽遺伝子や非翻訳領域から

RNAが高発現していることが明らかとなった。

偽遺伝子から機能的なタンパク質が翻訳される可能性は非常に低いため、そもそもORFを有さない非翻訳領域とともに、転写されたRNAが重要であることを示唆している。いずれの領域からもmicroRNAなどの低分子RNAが生成され、他の遺伝子に働きかけて遺伝子からのタンパク質翻訳を制御する機能を有することが他の生物種での解析により知られている⁹⁾。従ってらい菌でも偽遺伝子や非翻訳領域から発現するRNAはそのような遺伝子発現調節を担っている可能性が考えられる。他の微生物と比較した中でもらい菌は多数の偽遺伝子と非翻訳領域を有するため²⁾、RNAによる遺伝子発現制御機構を体系的に解析するために有用と考えられる。

今後の展望

タイリングアレイによりRNAの発現する領域がゲノム全体で網羅的に明らかにされた。RNAはゲノムDNAと比較して安定性が低く発現量が制御されているので、らい菌のゲノムDNAをPCRにより増幅すると生菌と死菌の総数に比例して検出されると考えられるが、らい菌RNAは病態や治療

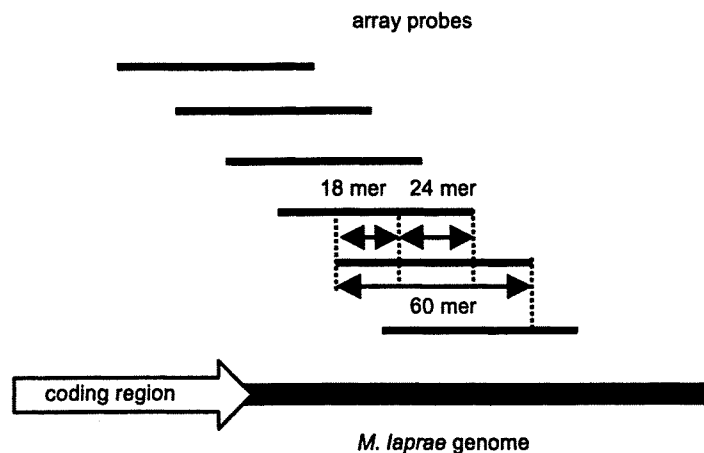


Fig. 2 タイリングアレイの設計

長さ60merのプローブをらい菌ゲノム配列に対して18merずつずらして設計し、隣り合ったプローブが42merずつ重なるように設計する。約36万種類のプローブを設計して全ゲノムをカバーし、アレイ上にランダムに配置する。

過程により変動することが期待された。実際 MDT 治療前後の同一患者から採取したスミア検体から DNA と RNA を検出し PCR を行うと、DNA を鋳型とすると治療前後のいずれの検体からも PCR 産物が検出されたが、RNA を材料に RT-PCR を行うと

治療前に検出された PCR 産物が治療後には検出されなくなった (data not shown)。

そこで本研究の結果得られた発現情報をもとにプライマーを設計して RT-PCR を行い、様々な領域から転写される RNA の発現パターンを解析する

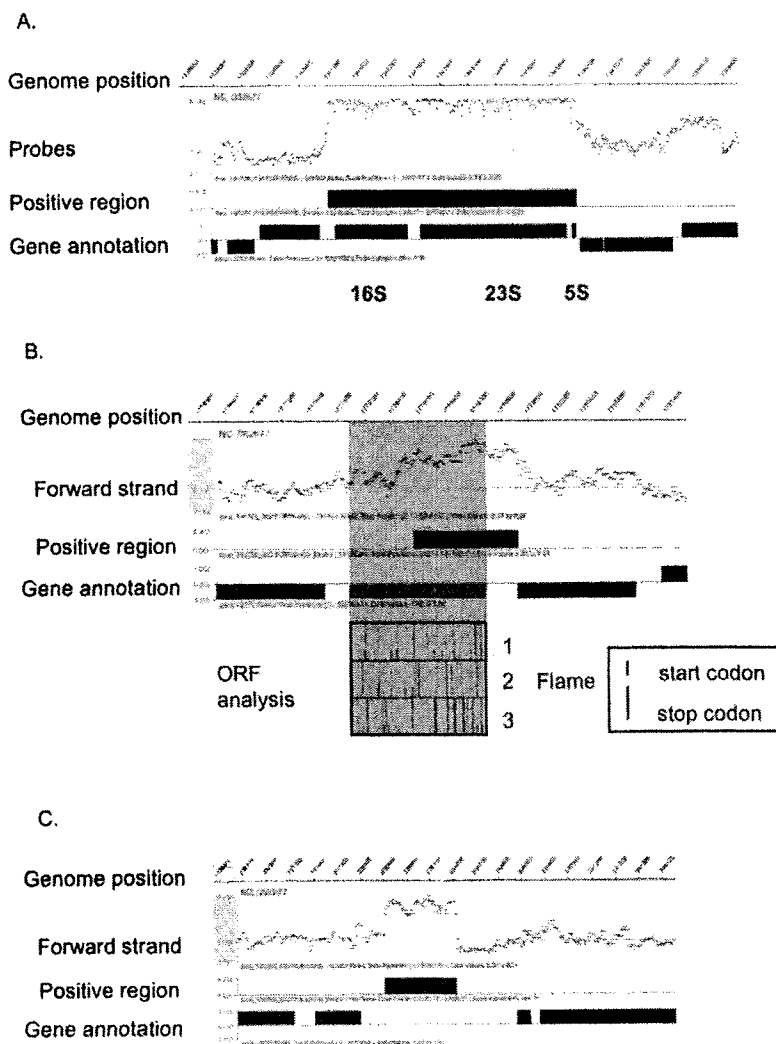


Fig. 3 タイリングアレイの解析によって同定された高発現領域

横軸のらい菌ゲノム上の位置に対して対応するプローブが配置されている。各プローブ位置の高さはシグナル強度を表す。その下には高発現領域として同定された部分と、遺伝子あるいは偽遺伝子の領域が示されている。A. 16S、23S、5Sの各rRNAをコードする領域ではほとんどのプローブが非常に強いシグナルを示した。B. 偽遺伝子の領域に重複して高発現領域が検出された。この偽遺伝子 ML1476 の構造を解析すると、多数の終止コドンが挿入されて ORF が分断されていた。C. 遺伝子、偽遺伝子のいずれの領域からも外れた非翻訳領域でのみ高発現が検出された。らい菌ゲノム上で 238,514-239,455 bp に同定されたこの領域に対し BLASTN による相同性検索を行ったが、相同性を有する配列は検出できなかった。

ことでハンセン病の病態や治療効果の判定への応用が期待される。従来のゲノム DNA 検出法と比較してより正確な治療効果の判定が期待できる。

文 献

- 1) Cole ST, Eglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, Honore N, Garnier T, Churcher C, Harris D, Mungall K, Basham D, Brown D, Chillingworth T, Connor R, Davies RM, Devlin K, Duthoy S, Feltwell T, Fraser A, Hamlin N, Holroyd S, Hornsby T, Jagels K, Lacroix C, Maclean J, Moule S, Murphy L, Oliver K, Quail MA, Rajandream MA, Rutherford KM, Rutter S, Seeger K, Simon S, Simmonds M, Skelton J, Squares R, Squares S, Stevens K, Taylor K, Whitehead S, Woodward JR, Barrell BG: Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 409: 1007-1011, 2001.
- 2) Liu Y, Harrison PM, Kunin V, Gerstein M: Comprehensive analysis of pseudogenes in prokaryotes: widespread gene decay and failure of putative horizontally transferred genes. *Genome Biol* 5: R64, 2004.
- 3) Suzuki K, Nakata N, Bang PD, Ishii N, Makino M: High-level expression of pseudogenes in *Mycobacterium leprae*. *FEMS Microbiol Lett* 259: 208-214, 2006.
- 4) Kampa D, Cheng J, Kapranov P, Yamanaka M, Brubaker S, Cawley S, Drenkow J, Piccolboni A, Bekiranov S, Helt G, Tammanna H, Gingeras TR: Novel RNAs identified from an in-depth analysis of the transcriptome of human chromosomes 21 and 22. *Genome Res* 14: 331-342, 2004.
- 5) Weile C, Gardner PP, Hedegaard MM, Vinther J: Use of tiling array data and RNA secondary structure predictions to identify noncoding RNA genes. *BMC Genomics* 8: 244, 2007.
- 6) Yogi Y, Endoh M, Banba T, Kobayashi M, Kato H, Suzuki K, Nomaguchi H: [Susceptibility to *Mycobacterium leprae* of congenic hypertensive nude rat (SHR/NCrj-rnu) and production of cytokine from the resident peritoneal macrophages]. *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi* 71: 39-45, 2002.
- 7) O'Geen H, Squazzo SL, Iyengar S, Blahnik K, Rinn JL, Chang HY, Green R, Farnham PJ: Genome-wide analysis of KAP1 binding suggests autoregulation of KRAB-ZNFs. *PLoS Genet* 3: e89, 2007.
- 8) Tam OH, Aravin AA, Stein P, Girard A, Murchison EP, Cheloufi S, Hodges E, Anger M, Sachidanandam R, Schultz RM, Hannon GJ: Pseudogene-derived small interfering RNAs regulate gene expression in mouse oocytes. *Nature* 453: 534-538, 2008.

Detection of RNA expression on whole genome analysis of
Mycobacterium leprae by tiling array

Takeshi AKAMA * , Koichi SUZUKI, Kazunari TANIGAWA, Akira KAWASHIMA,
Huhehasi WU, Kazuaki NAKAMURA, Moyuru HAYASHI, Norihisa ISHII
Department of Bioregulation, Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

[Received / Accepted: 26 Aug. 2008]

Key words : genome, *Mycobacterium leprae*, non-coding region, pseudogene, tiling array

Completion of *Mycobacterium leprae* genome sequence revealed that there are many pseudogenes and non-coding regions, but rather small numbers of protein-coding genes. Although it was thought that pseudogenes and non-coding regions were silent and junk, our previous studies indicated that RNA expression was detected from these regions. To elucidate comprehensive RNA expression pattern on *M. leprae* whole genome, tiling array was designed and total RNA of *M. leprae* Thai-53 strain was analyzed. As a result, highly expressed regions were detected among not only the gene regions but also pseudogenes and non-coding regions. Since some of the RNA expression levels were modulated by MDT, evaluation of RNA expression pattern might be a good indicator for the treatment of leprosy.

*Corresponding author :
Department of Bioregulation, Leprosy Research Center, National
Institute of Infectious Diseases
4-2-1 Aoba-cho, Higashimurayama, Tokyo 189-0002, Japan.
TEL : +81-42-391-8211 FAX : +81-42-394-9092
E-mail : akama@nih.go.jp

らい菌ゲノム由来 RNA 発現の網羅的解析と その意味するもの

鈴木幸一*、中村和昭、谷川和也、川島 晃、Huhehasi Wu、赤間 剛、
林 もゆる、関村 慎、Pham Dang Bang、石井則久

国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部

〔受付・掲載決定：2008年9月16日〕

キーワード：ゲノム、偽遺伝子、非翻訳領域銀、マイクロアレイ、らい菌

らい菌ゲノム全塩基配列の決定は、らい菌において蛋白質をコードする遺伝子数は少なく、一方で偽遺伝子の数は多い、極めて特異な菌であることを示した。我々は、らい菌の偽遺伝子を含むゲノム領域において、RNAとして高レベルで発現する領域を同定し、菌の生物学的特性を見い出そうと試みた。その中で、高レベルで発現し、かつ感染によって発現量が大きく変化する遺伝子領域を同定し、上位12個中6個が偽遺伝子由来であることを明らかにした。さらに、多数の非翻訳領域からも高レベルでRNAが発現していることを示した。これら偽遺伝子および非翻訳領域由来RNAの発現レベルはハンセン病の症例によって異なり、一部のRNAは治療後早期に消失していた。このことから、らい菌においては偽遺伝子や非翻訳領域が感染などに関連した機能を持ち、これらRNAの発現変動を解析することにより、病型や予後の予測、治療効果の判定が可能になると考えられた。

ハンセン病患者数は減少傾向にあるとはいえ、2007年における世界での新患発症数は20万人を超える重要な感染症である。起因菌であるらい菌は、結核菌に先立って発見され、その後の長い研究の歴史があるにもかかわらず、未だ試験管内培養法が確立されていない為に、菌の病原性や発症機構などの基礎研究が進んでいない。らい菌ゲノム全塩基配列が2001年に決定された結果、機能遺伝子が少なく、全ゲノムの40%近くが偽遺伝子として淘汰されることなく残存しており、この点

において、あらゆる生物種の中でも最も特異な存在であることが明らかになった¹⁾(Fig.1)。

生物の多様性や複雑さは、ゲノム上にコードされる遺伝子の数やそれらの機能によって厳密に規定されると長い間考えられてきたが、様々な生物のゲノム塩基配列が明らかとなった結果、むしろ遺伝子をコードしない非翻訳領域の長さとの相関性が高いことが示された。また、偽遺伝子を含む非翻訳領域由来RNA(non-coding RNA)が様々な作用を持っている例が明らかになり²⁻⁴⁾、これらの発現状態とその機能解析が、感染症を引き起こす病原微生物研究においてもポストゲノム時代の大きな課題として浮上してきた。

らい菌は試験管内培養が出来ず、菌の機能研究を行うことが困難であることから、我々は感染に

*Corresponding author:
国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部
〒189-0002 東京都東村山市青葉町4-2-1
TEL:042-391-8211 FAX:042-394-9092
E-mail:koichis@nih.go.jp

よるらい菌遺伝子発現変化を網羅的に評価する試みを行った。すなわち、らい菌 Thai53 株ゲノム断片を大腸菌・抗酸菌シャトルコスミドベクターに組み込むことで DNA ライブラリーを構築し、その中から、全ゲノムの 98% 以上をカバーする 137 クローンを選び、PVDF 膜にスポットしてアレイを作製した。宿主であるマクロファージに感染前後のらい菌から mRNA を抽出し、逆転写して cDNA とした後に subtraction 法により感染前後に特異的に発現量が増加するものを enrich した。これを ³²P-dCTP で標識して cDNA プローブとしてハイブリダイズさせた (Fig. 2A, 2B)。発現量変化の大きいクローンを選び出し (Fig. 2C)、8 種類の制限酵素処理後、サザン法にてハイブリダイズした DNA 断片を得て、最終的に、らい菌において高レベルで発現し、かつ感染によって発現量が大きく変化した遺伝子を同定した (Fig. 2D)。その結果、発現量の高い上位 12 個中 6 個が偽遺伝子由来の RNA

であることが判明した⁵⁾。

この結果は、これら偽遺伝子が感染や細胞内寄生に関連した未知の作用を持つ可能性を示唆するとともに、培養できないために研究対象となりにくかったらい菌が、偽遺伝子研究の格好のモデルとなりうる可能性をもたらした。

しかしながら、1つのクローンで約 30kb のゲノム領域を含むライブラリーを用いる限り、分解能の良い検討を行うことは出来ない。より分解能が高い方法として、らい菌ゲノム全域にわたるタイリングアレイを作製し、らい菌に発現する全 RNA を網羅的に解析してゲノム上にマッピングし、機能解析を行うことを計画した。現在までにらい菌ゲノム全域をカバーするタイリングアレイをプローブ長 29 nt および 60 nt の 2 種類で作製し、複数回の発現解析を行っている。アレイの結果は既知の ORF アレイと良く一致したことから精度的には充分信頼に足るものと判断された。

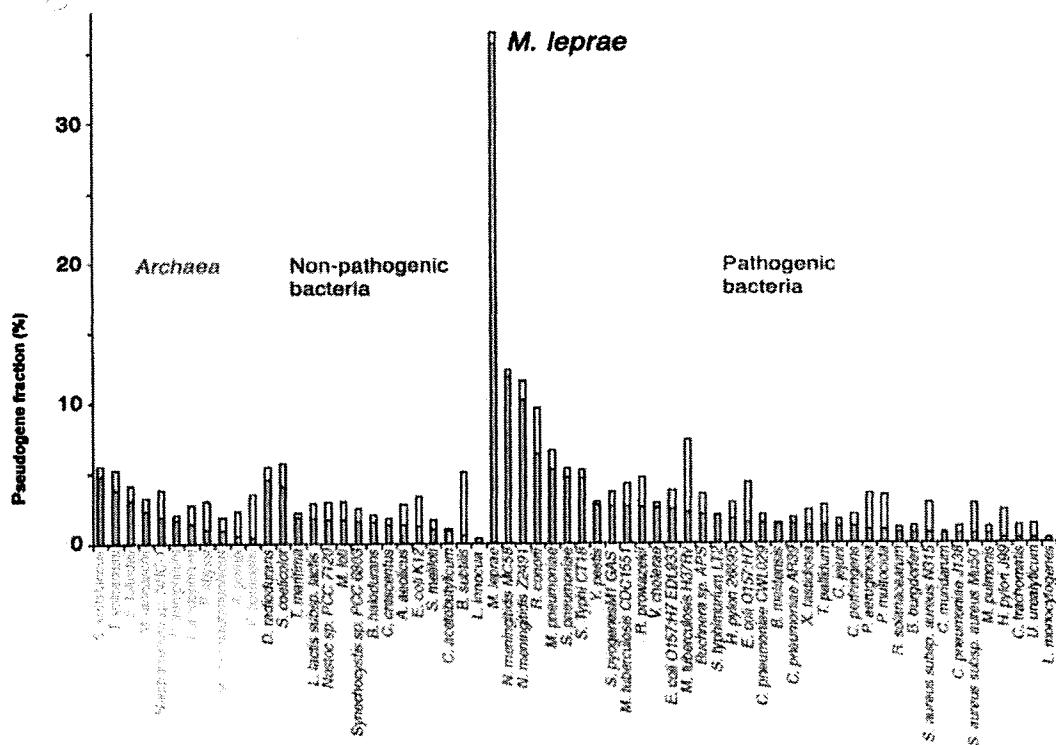


Fig. 1 らい菌ゲノムにおける偽遺伝子の割合
全ゲノムが解読された結果、らい菌のゲノム中には多数の偽遺伝子が存在し、全体の約 40% が偽遺伝子であることが明らかとなった。この偽遺伝子の割合は他の細菌と比較して著しく高い。

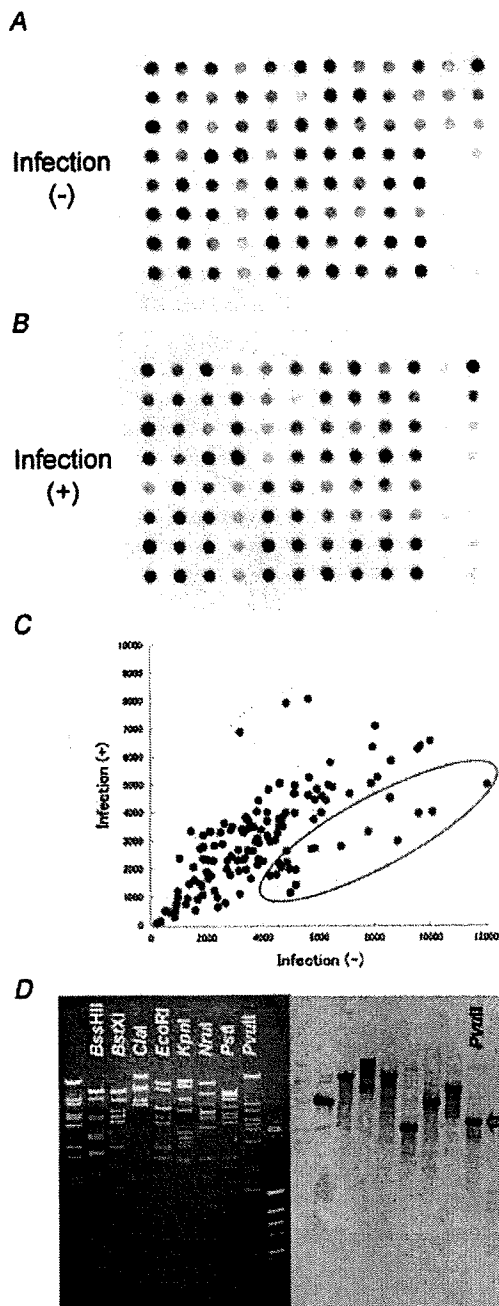


Fig. 2 らい菌ゲノムアレイによる高発現領域の同定

(A, B) らい菌 Thai53 株ゲノム断片をコスミドベクターに組み込み PVDF 膜上にアレイを作成し、マクロファージ感染前後のらい菌 mRNA を用いて作成した ^{33}P -dCTP ラベル cDNA プロープによりハイブリダイゼーションを行った。(A) 感染前のらい菌より得た mRNA によりプロープを合成しハイブリダイゼーションを行った。(B) 感染後のらい菌より得た mRNA によりプロープを合成しハイブリダイゼーションを行った。(C) 両者のシグナルを比較し、感染前後で発現量に変化するゲノム断片を含むコスミドベクターを同定した。横軸は A から得られた感染前の結果を示し、縦軸は B から得られた感染後の結果を示す。(D) 得られたコスミドベクターを 8 種類の制限酵素で処理し、サザン法にてプロープとハイブリダイズする DNA 断片を同定した。

これらのタイリングアレイで得られた RNA 発現情報の統計的解析の結果、60 nt のプロープで検出される短鎖 RNA の発現頻度や強度は遺伝子と偽遺伝子および非翻訳領域由来 RNA の多くが高レベルで発現していることが明らかとなった (投稿中)。すなわち、らい菌においては、ゲノム全体から多数の短鎖 RNA が比較的高いレベルで発現することが明らかとなった。

これまでの解析の結果、らい菌ゲノム中に約 170 箇所の RNA 高発現領域を同定しており、これらに RT-PCR 用のプライマーを設計した。検討の対象として、らい菌を試験管内で種々の薬剤の単剤あるいは併用により処理し、1日から数ヶ月の間経時的に RNA を抽出してその発現変化をこれらのプライマーを用いた RT-PCR により明らかにし、これによって、治療開始後任意の時点に採取した検体で効果判定を行うための基準を確立するための検討を行った。

同時に、臨床検体を用いた検討を、国内では新規症例が少ないために海外のハンセン病流行国との共同研究で進めている。MDT 治療前後の患者から皮膚スミア検体を採取し RNA を抽出し、上記プライマーを用いた RT-PCR によってらい菌由来 RNA の発現レベルを評価する方法に関する検討を行うとともに、治療後任意の時間経過後の検体に関しても同様に発現解析を行っている。得られたデータを基にして、最小のプライマーの組合せで効率的に治療効果や薬剤耐性の有無などを評価可能な RT-PCR プロトコルを作製することを最終的な目標としている。

これにより、らい菌遺伝子の初めての網羅的発現解析を可能としたとともに、他の生物種における non-coding RNA の発現と機能を探索するための重要なデータとなるものと期待された。また、一連の研究成果は、偽遺伝子や非翻訳領域由来 RNA

が、感染や細胞内寄生に関連した未知の作用を持つ可能性を示唆するとともに、らい菌という研究対象となりにくかった特殊な菌が、短鎖 RNA 研究の格好のモデルとなり得る可能性を示すと考えられた。

以上の知見に基づいて、現在さらに多くのハンセン病症例において偽遺伝子や非翻訳領域由来遺伝子の発現パターンを調べることで、病型や予後の関連を明らかにし、少ない数のプライマーの組合せを用いた RT-PCR 法で病型や予後の予測が可能になるようなパネル化した方法を作製すべく検討を進めている。最終的には、流行国でも簡便に行うことができる検査方法として確立することを目指している。また、薬剤耐性の早期診断などの治療効果の判定や再燃の予測に有用な RNA 検出用プライマーに関しても、同様に多くの臨床検体を調べることによって、その方法を確立したいと考えている。

文 献

- 1) Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, Honore N, Garnier T, Churcher C, Harris D, Mungall K, Basham D, Brown D, Chillingworth T, Connor R, Davies RM, Devlin K, Duthoy S, Feltwell T, Fraser A, Hamlin N, Holroyd S, Hornsby T, Jagels K, Lacroix C, Maclean J, Moule S, Murphy L, Oliver K, Quail MA, Rajandream MA, Rutherford KM, Rutter S, Seeger K, Simon S, Simmonds M, Skelton J, Squares R, Squares S, Stevens K, Taylor K, Whitehead S, Woodward JR, Barrell BG: Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 409:1007-1011, 2001.
- 2) Eddy SR: Non-coding RNA genes and the modern RNA world. *Nat Rev Genet* 2:919-29, 2001.
- 3) Erdmann VA, Barciszewska MZ, Hochberg A, de Groot N, Barciszewski J: Regulatory RNAs. *Cell Mol Life Sci* 58:960-977, 2001.
- 4) Tam OH, Aravin AA, Stein P, Girard A, Murchison EP, Cheloufi S, Hodges E, Anger M, Sachidanandam R, Schultz RM, Hannon GJ: Pseudogene-derived small interfering RNAs regulate gene expression in mouse oocytes. *Nature* 453:534-538, 2008.
- 5) Suzuki K, Nakata N, Bang PD, Ishii N, Makino M: High-level expression of pseudogenes in *Mycobacterium leprae*. *FEMS Microbiol Lett* 259: 208-214, 2006.

Comprehensive analysis of RNA expression of *Mycobacterium leprae* and clinical and biological significance

Koichi SUZUKI * , Kazuaki NAKAMURA, Kazunari TANIGAWA,
Akira KAWASHIMA, Huhehasi WU, Takeshi AKAMA, Moyuru HAYASHI,
Shin SEKIMURA, Pham Dang BANG, Norihisa ISHII

Department of Bioregulation, Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

[Received / Accepted: 16 Sept. 2008]

Key words : genome, microarray, *Mycobacterium leprae*, non-coding region, pseudogene

Completion of *Mycobacterium leprae* genome sequence revealed that there are many pseudogenes and non-coding regions, but rather small numbers of protein-coding genes. This result indicates that *M. leprae* is a very unique organism, and this future is important to understand the biological nature and/or pathogenicity of *M. leprae*, which remain unclear. We attempted to find the biological nature of *M. leprae* by detecting the gene and pseudogene regions transcribed at high level. We detected the genomic regions including pseudogenes and demonstrated that six out of twelve high expression regions were pseudogenes. In addition, its transcription level was changed when *M. leprae* infects macrophage. RNA was detected from genes, pseudogenes and non-coding regions. The expression levels of these regions were different among patients and a part of them is disappeared just after treatment. These results suggested that RNA derived from pseudogene and non-coding region have some function concerning the infection and/or intracellular parasitism and that the analysis of pseudogene and non-coding region expression pattern of *M. leprae* is available as a criterion for therapeutic effect and disease type of leprosy, and a prognostic marker.

*Corresponding author :
Department of Bioregulation, Leprosy Research Center, National
Institute of Infectious Diseases
4-2-1 Aoba-cho, Higashimurayama, Tokyo 189-0002, Japan.
TEL : +81-42-391-8211 FAX : +81-42-394-9092
E-mail : koichis@nih.go.jp

WHO 第9回ハンセン病制圧のための技術勧告 (Technical Advisory Group: TAG) 会議報告

石井則久^{*1)}、森 修一²⁾、永岡 譲³⁾、鈴木幸一¹⁾

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

2) 福島県立医科大学医学部微生物学講座

3) 国立療養所多磨全生園皮膚科

[受付・掲載決定：2008年11月17日]

キーワード：制圧、世界保健機関、多剤併用療法、ハンセン病

世界保健機関 (WHO) は 2008 年 3 月 6～7 日にエジプトのカイロで、第 9 回ハンセン病制圧のための技術勧告会議 (Ninth Meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control) を開催し、その内容が報告書としてまとめられ、WHO 南東アジア局から出版された。会議では、世界のハンセン病の状況が報告されるとともに、今後のハンセン病制圧活動の課題が討議されている。

今回、世界保健機関 (WHO) が、2008 年 3 月 6～7 日にエジプトのカイロで開催した第 9 回ハンセン病制圧のための技術勧告会議 (Ninth Meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control) の報告を許可を受け、日本語訳を行った (原著の著作権は WHO にある)。表については原文のまま記載した。世界のハンセン病の現状と WHO の制圧戦略を理解して頂き、大いに活用して頂きたい。

WHO 第9回ハンセン病制圧のための技術 顧問会議 (Technical Advisory Group: TAG) 報告

目次

1. 序論
2. WHO 東地中海地域 (EMRO) 事務局長 (Regional Director) Dr. Hussein A. Gezairy のメッセージ
3. 第 8 回 TAG 会議の報告
4. 世界及び各地域のハンセン病状況
 - 4.1 現在の世界のハンセン病状況
 - 4.2 アフリカ地域 (AFRO) のハンセン病状況
 - 4.3 アメリカ地域 (AMRO) のハンセン病状況
 - 4.4 東地中海地域 (EMRO) のハンセン病状況
 - 4.5 南東アジア地域 (SEARO) のハンセン病状況
 - 4.6 西太平洋地域 (WPRO) のハンセン病状況
5. タイの新規患者状況
6. ハンセン病制圧プログラム担当の保健機関管理者のための講習会
7. 自分で出来る (I can do it myself) : 自己管理

* Corresponding author:
国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部
〒189-0002 東京都東村山市青葉町 4-2-1
TEL: 042-391-8211 FAX: 042-391-8776
E-mail: norishii@nih.go.jp

(self-care) 冊子

8. ハンセン病と HIV-1 の重複感染
9. 多施設での Uniform-Multidrug Therapy (U-MDT) 研究の進行状況の報告
10. ブラジルの 12 ヶ月 MB-MDT 研究の進行状況
11. より良いハンセン病制圧のための新しい多剤併用計画の必要性
12. ハンセン病薬剤耐性の世界的サーベイランスのガイドライン：レビューのためのドキュメント
13. スティグマ (stigma)、差別 (discrimination) そしてハンセン病対策 (leprosy control)
14. ハンセン病の根絶 (leprosy eradication) – 意味、実行可能性、および合意の議論
15. ハンセン病研究の優先順位と今日的意味
16. 結論と勧告

補遺 (翻訳省略)

1. 序論

ハンセン病制圧における WHO Technical Advisory Group (TAG) の第 9 回目の会議が 2008 年 3 月の 6 日と 7 日にエジプトのカイロで開催された。この会議は W. C. S. Smith 教授が議長を勤め、ブラジル、コンゴ民主共和国、カンボジア、エジプト、イラン、インド、ナイジェリア、およびタイからの国家ハンセン病プログラム管理者が出席した。さらに、International Federation of Anti-Leprosy Associations (ILEP) の Technical Commission から数人の専門家とメンバーが会議に出席した。(訳注：日本からは TAG メンバーとして畑野研太郎先生 (邑久光明園)、専門家として神美知宏氏 (全療協) と松岡正典先生 (感染研)、オブザーバーとして鈴木定彦先生 (北大) が参加した。)

2. WHO 東地中海地域 (EMRO) 事務局長 (Regional Director) Dr. Hussein A. Gezairy のメッセージ

Gezairy 博士は彼のメッセージ (WHO エジプト代表 Dr. Zuhair Hallaj により発表) の中で、この会議の実現のために、地域事務局と優れた連携を

行った世界ハンセン病プログラムのスタッフに謝意を表した。彼は、新規患者発見数の継続的な減少と、ハンセン病制圧サービスの高い人口カバー率を国家プログラム、国内外のパートナー、そして WHO 間の実り多い協力による結果だと述べた。彼は、いくつかの国、特に東地中海地域のインフラストラクチャーに厳しい損害を与える内戦と経済混乱を改善すべきであると述べた。彼はハンセン病制圧とプライマリーヘルスケアシステムとの共同努力が感染地域でのサービス再建につながるという明るい見通しを示すとともに、偏りなく分配され、手頃な費用で、容易に利用しやすい患者への良質なケアを供給することを強調し、ハンセン病問題をさらに減少させ、制圧活動を維持するために、WHO 世界戦略を実行する必要性を再確認した。

3. 第 8 回 TAG 会議の報告

2006 年 4 月 21 日にスコットランドのアバディーン (Aberdeen) で行われた第 8 回 TAG 会議の報告が承認された。議題を承認後、メンバーは会議のための報告担当者として、イエメンの Dr. Yasin Al-Qubati を共同議長、そしてウガンダの Dr. H. J. S. Kawuma を報告者 (rapporteur) に任命した。

4. 世界及び各地域のハンセン病状況

4.1 現在の世界のハンセン病状況

世界の概要は、世界ハンセン病プログラム (Global Leprosy Programme) の V. Pannikar 博士によって発表された。2007 年の始めに報告された世界のハンセン病登録患者数は 231,361 人だった。2006 年に発見された新規患者数は 265,661 人 (Table 1) だった。この数は 2005 年と比べると、33,375 人 (11.2%) 減少した。

16 ケ国 (アンゴラ、バングラデシュ、ブラジル、中国、コンゴ民主共和国、インド、インドネシア、マダガスカル、モザンビーク、ミャンマー、ネパール、ナイジェリア、フィリピン、スリランカ、タンザニア、およびエチオピア) は 1,000 人を超える新規患者が登録され、さらにこれら 16 ケ国で

2006年の世界新規患者数の94%を占めた。

新規患者の詳細に関して、新規患者中のMBの割合は、ケニアの90.5%からコンゴ民主共和国の56.1%の範囲であった。新規女性患者の割合は、ウガンダの60%からソマリアの16%の範囲であった。小児の割合は中央アフリカ共和国の19.2%からキューバの1%未満までであり、第2度障害者(grade 2)の新規患者の割合は中国の23.0%からミクロネシアの0.66%まで及んだ。これは、全ての国々と地域において、指標が幅広くばらついていることを示し、また、その傾向をつかむことが重要であるとともに、それぞれのプログラムの中において種々の指標を解釈することの重要性を示すものであった。

国家レベルでのハンセン病制圧活動の主な課題は以下の通りである。

- ▷質を維持すること。サービスの質を維持することと、障害を 방지、リハビリテーションを提供するために患者への良質なケアを行うこと。
- ▷ハンセン病問題を減少させること。ハンセン病問題の一層の減少を確実にするために、いくつかの地域でのハンセン病制圧活動サービスの範囲を維持、そして改善すること。ハンセン病問題は障害、小児患者、そしてハンセン病に関するスティグマと差別の観点から見るべきである。
- ▷能力向上。特に発病者数が比較的低い国における保健職員の専門的技術の維持。
- ▷紹介システム。統合された紹介施設を設立し、

統合サービスをサポートするため、紹介ネットワークの強化。

▷薬剤耐性。WHOは、リファンピシン(RFP)とダブソン(DDS)耐性という脅威の出現に対して、世界規模での監視システムを確立し、その状況をモニターする取り組みを行う。これは様々な国家プログラム、研究所、およびパートナーとの共同で実行される。

▷責務(Commitment)。ハンセン病を保健上の課題として残し、成功が自己満足にならないようにするために、パートナーからの継続的サポートが不可欠である。

TAGのメンバーは、特に新規患者数が大きく変動する国(急激に増加している状況のみならず、急激に減少する場合においても)の疾患の傾向を注意深く監視する必要性を強調した。国家プログラムは疾患の動向に焦点を合わせて、各々のデータを再検討するよう奨励されている。その疾患の動向を解釈する際に必要となる各国の状況を調査するため、すなわち実践的そして疫学的要素を理解するためのサポートが国家プログラムに提供されている。WHOは、プログラムレビューを行うに際して、報告されたデータを確認すると共に、ハンセン病制圧サービスの質が維持されていることを確実にするため、これからも国家プログラムに技術的サポートを提供し続けるべきである。

ケアの質の指標となる「治療率」の情報を集めるためにも国家プログラムの奨励の必要性が強調された。

Table 1 : Leprosy situation by WHO region at the beginning of 2007 (excluding Europe)

WHO Region	No. of countries/ areas reporting	Registered Prevalence at beginning of 2007	Cases detected during 2006
Africa	38/46	36 124	34 480
Americas	26/35	64 715	47 612
Eastern Mediterranean	17/21	3986	3261
South-East Asia	10/11	116 663	174 118
Western Pacific	33/37	9 873	6190
TOTAL	124/150	231 361	265 661

4.2 アフリカ地域 (AFRO) のハンセン病状況

Dr. L. Bide はアフリカ地域におけるハンセン病状況について以下のことを発表した。

- ▷新規患者数は当地域で減少している。国家プログラム管理者は、実際の減少と診断未確定の違いの判断の難しさと、診断を確定するシステムを開発する必要性を表明した。
- ▷2つの国、すなわち、コンゴ民主共和国とモザンビークは2008年の始めにハンセン病制圧目標に達していなかった。
- ▷7つの国が毎年、1,000人以上の新規患者を登録している。それらは、アンゴラ、コンゴ民主共和国、エチオピア、マダガスカル、モザンビーク、ナイジェリア、およびタンザニアである。
- ▷各国は地区レベルにおけるハンセン病問題の減少を図る年間計画を設定した。その必要性は "pockets" と呼ばれる、例えば中央アフリカのピグミーの人々のコントロールを集中的に行うことであると指摘された。
- ▷当地域の国々は、ハンセン病問題のさらなる減少と制圧活動維持のための戦略を実行する際に、まだ多くの課題に直面している。特に、政治的関心と資金を維持するために、ハンセン病関連の公的支援を再定義する必要性が大いにある。

地域の状況はTable 2にまとめられている。また、地域事務局は国の公式政府を通して集めた情報を発表しているが、場合によってこれらの地域に提出される報告は時期が異なり、一貫していないことも強調されていた。

4.3 アメリカ地域 (AMRO) のハンセン病状況

この地域の報告は提示されなかった。代わりに、国家プログラムマネージャーである Dr. M. Leide によって、現在のブラジルのハンセン病状況の簡単な紹介が行われた。それには以下の項目が含まれていた。

- ▷ハンセン病は保健省の計画の中の重要な病気の一つである。
- ▷ブラジルは世界で2番目に新規患者数の多い国と格付けされた。
- ▷ブラジルは年間平均47,600人の新規患者がここ5年間、毎年発見されている。
- ▷新規患者の8%が子供である。
- ▷新規患者の約53%がMBであった。
- ▷新規患者のうち、6%が第2度障害者であった。

4.4 東地中海地域 (EMRO) のハンセン病状況

Dr. N. Neouimine は報告の中で、この地域の新規患者数は2000年の5,565人から2006年の3,261に減少し、これに対応して新規患者発見率もそれぞれ人口100,000人当たり1.21から0.6に減少したことを示した。5つの国（エジプト、パキスタン、ソマリア、スーダン、イエメン）は当地域で最も大きなハンセン病問題を抱える。他の17ヶ国はごく僅かであるか、全く新規患者がいなかったことを報告した。

2000年から2006年の間、報告された新規患者の大部分がMBであり、5%から8%が子供、そして約1/3が女性であった。また、新規患者の第2度障害者の数も2000年の新規患者の20.1%から2006年11.7%と減少傾向にあることが観察さ

Table 2: Summary of leprosy situation in the African Region at the end of 2007

	Number of cases	Rate/proportion
Prevalence	35 852	0.54 / 10 000
Detection	34 703	5.3 / 100 000
New MB	24 750	71%
New cases disabled grade 2	3185	10%
New cases in children	3061	9%

れた。多くの新規患者は南スーダンから報告されている。ハンセン病制圧活動は、この地域で活動する様々な NGO からのサポートを得て、徐々に南スーダンに拡大している。現在、定期的に報告を受け、これらのデータの質は向上している。Table 3 は当地域の主な国々の 2003 年から 2007 年の新規患者数をまとめている。

ハンセン病制圧活動の大部分は一般保健サービスに統合され、残されたハンセン病センターや診療所は主に紹介や監視機能を持つ。場合によっては、ハンセン病制圧活動は他の病気のプログラムに、たとえば皮膚科学（エジプト、モロッコ、およびパキスタンにおける）や TB コントロール（サウジアラビア）に統合されている。

国家プログラムとして成果を維持し、ハンセン病問題をさらに減少させられるかの大きな課題に直面している。

発表者はハンセン病制圧活動の主要部分を既存のプライマリーヘルスケアシステムへ統合し維持する必要性と、特にハンセン病が比較的まれな病気となった国において、統合した紹介施設の開発の重要性、そしてこれらを行うにあたって生じる課題を強調した。

4. 5 南東アジア地域（SEARO）のハンセン病状況
Dr. S. Barua の発表はハンセン病状況に関する最新情報、制圧後の戦略と今後の課題を含んでいた。

▷新規患者発見率は 1998 年の人口 100,000 人につき 47.8 から 2006 年には 10.51 と減少した。

▷当地域の 11 ヶ国の中 2 ヶ国（ネパールと東ティモール）は制圧目標を未だ達成していない。

▷6 つの国が毎年 1,000 人以上の新規患者数を報告した（バングラデシュ、インド、インドネシア、ミャンマー、ネパール、およびスリランカ）。ネパールはインドに隣接している地域において、比較的多くの患者がいた。

当地域での 2007 年初頭のハンセン病状況は Table 4 にまとめられている。

以下の残された課題が強調された。

▷ネパールと東ティモールでハンセン病制圧目標を達成すること。

▷政治の関与の維持と、確実で十分な財源。

▷ハンセン病の一般保健システムへの統合強化。

▷現在サービスの行き届いていない人々への、より広い範囲のハンセン病サービスの確立。

世界戦略とガイドラインを実行する国を支援するために、南東アジア地域事務局は他の地域事務局

Table 3: Detection of new leprosy cases in Eastern Mediterranean Region selected countries in 2003–2007

Country	Year				
	2003	2004	2005	2006	2007
Afghanistan	15	20	31	21	26
Egypt	1412	1216	1134	945	887
Iran	51	73	79	64	25
Morocco	50	62	43	62	38
Pakistan	751	655	551	476	496
Somalia	300	183	62	390	414
Sudan	906	722	782	884	777
Southern Sudan	2139	1944	1498	1060	929
Yemen	413	415	395	358	434

局と共に、低流行国のハンセン病管理者たちのために、WHOとパートナーによって開発されたモデルに従って、2国間あるいは多国間のワークショップを企画する計画を立てている。実施ガイドラインは各国語に翻訳され、広く頒布される予定である。

4.6 西太平洋地域 (WPRO) のハンセン病状況

Dr. Arturo Cunanan Jr. の発表は地域の最新のハンセン病状況、将来の計画、そして今後の課題について情報を提供した。

▷ 2007年初頭の登録患者数は9,873人であった。2006年の1年間で5,959人の新規患者が発見された(新規患者発見率:100,000につき0.34)。これらの82%がMB患者であり、7.7%が子供であった。新規患者の11.3%は第2度障害を持っていた。

▷ ハンセン病の制圧は2ヶ国(ミクロネシアとマーシャル諸島)以外全ての国家レベルで達成された。6ヶ国(カンボジア、中国、ラオス、パプアニューギニア、フィリピン、ベトナム)で2006年の新規患者数の90.1%を占めた。

▷ 多くの国(37地域のうち20)は1人から100人の新規患者数で、2ヶ国(中国とフィリピン)は1,000人以上の新規患者が発見された。一方、5ヶ国は新規患者数をWPROに報告しなかった。

▷ 実行ガイドラインはカンボジア語(クメール語)、中国語、日本語、およびベトナム語に翻訳された。

当該地域のハンセン病の状況はTable 5にまとめられている。

主な課題は以下の通りである。

▷ 残りの2ヶ国(ミクロネシアとマーシャル諸島)において公衆衛生問題としてのハンセン病をなくすこと。

▷ 以前の流行国でハンセン病問題をさらに減少させるための技術的そして資金的サポート。

▷ 末端医療機関でのハンセン病サービスの質の維持。

▷ ハンセン病サービスの一般保健サービスへの統合を強化。

▷ 紹介システムの確立。

▷ 有病率の低い状況でのマネジメント情報シ

Table 4: Leprosy situation in SEA Region at the beginning of 2007

Country	Registered prevalence	No. of newly detected cases	No. of new MB cases	No. of new female cases	No. of new cases among children	No. of new cases with Gr 2 disability
Bangladesh	4969	6280	2393	2661	493	523
Bhutan		16				
DPR Korea	0	0	0	0	0	0
India	82 801	139 252	62 652	47 969	14 071	3130
Indonesia	22 175	17 682	14 232	311	1775	1388
Maldives	6	8	2	5	0	0
Myanmar	2790	3721	2345	1328	253	421
Nepal	3951	4253	2095	1968	225	127
Sri Lanka	1382	1993	874	885	205	107
Thailand	1157	665	454	253	30	95
Timor-Leste	222	248	161			
SEA Region	116 663	174 118	85 208	55 107	17 088	5791

システムの確立。
▷政治の関与とサポートの維持。

5. タイの新規患者状況

タイの新規患者状況の発表は Dr. Krisada Mahotarn により行われた。それは 20 世紀の初めから今日までのタイのハンセン病制圧プログラムの歴史を網羅した。ハンセン病制圧サービスの一般保健サービスへの統合は 1970 年代の早い段階にハンセン病制圧プログラムとして実行され、それはハンセン病制圧サービスの範囲をより改善するのにつながった。プログラムには 1984 年以降の、新規患者の一貫した詳細データがある。使用した MB レジメは 24 ヶ月の期間のものである。

1981 年以来、新規患者の発見（絶対数と比率の両方において）は減少している。第 2 度障害者を持つ新規 MB 患者の割合は 16% と 18% の間で留まっている（20 年間以上）。しかし、ハンセン病新規患者数、特に MB 患者数は年々減少している。発表者は減少している傾向を、BCG が幅広く行われるようになったこと、改善された生活水準に伴う社会経済的発展、および診断と MDT 治療が容易になったことを含む複数要因の結果とみている。しかしながら、現在の状況（低い有病率）は、医療関係者や一般住民のハンセン病への意識を低下させ、その結果診断と治療の遅れを増加させるという性格も持っている。

6. ハンセン病制圧プログラム担当の保健機関管理者のための講習会

講習会の指針は Dr. H.J. Kawuma によって発表さ

れ、講習会は統合プログラム管理者（マネージャー）たちが新しい戦略を詳細情報に基づき、それぞれの国で実行するのを可能にするために、WHO と協力者たちによって企画されたと説明された。対象のマネージャーは、ハンセン病制圧担当者であり、ハンセン病が彼らの責務の一部でしかなく、ハンセン病研修スケジュールに参加する時間が限られ、ハンセン病診療の経歴が限られていた。

講習のスケジュールは、世界戦略と実行上のガイドラインに基づいた二冊のマニュアル、参加者用のガイドブックと担当者のガイドブックであった。トレーニング目的の簡潔な概説、期待される成果、および各セッションで使用される教育方法論が提示されている。

2008 年にはアメリカ地域（AMR）、南東アジア地域（SEAR）、およびアフリカ地域（AFR）でも講習が行われる予定である。講習はいくつかの対象グループのニーズに対処するための適切なツールであるという合意があった。短期的および長期的な影響を評価するために体系を組み込む必要性が強調された。

7. 自分で出来る (I can do it myself) : 自己管理 (self-care) 冊子

Dr. Hugh Cross はハンセン病に罹患した人々 (person affected by leprosy: PAL) のために、WHO によって製作された自己管理冊子を紹介した。患者によるセルフケアを主な意図とする小冊子で、考慮されるべき基本的事実が提示された。行動上の変化は主に個人が自己管理 (control) しているという自覚をもつべきで、なぜ患者がアドバイスに対して応答しないかなどについて論じている。「自

Table 5: Western Pacific Region: leprosy situation at the beginning of 2007

	Number of cases	Rate / proportion
Prevalence	9873	0.056 /10 000
New case detection	5959	0.34/100 000
MB among new cases	4886	82.0%
New cases with grade 2 disabilities	674	11.3%
Children	459	7.7%

己効力 (self-efficacy)」の概念に加え、高い自己効力と行動的变化 (自己管理を行おうとする個人) の関係性も紹介された。各地の実情に合うようにこの冊子を改定しようとする場合には、簡単な図表のレイアウトで文字は最小限にとどめ、カラーで印刷するように助言された。

自己管理で予想される行動に内在する複雑な状況のため、最初の6カ月は患者に適切なサポートを与えることを勧める。

以下は自己管理教育に重要な要素である。

▷人々は、自らの視点で理解するために役立つ問題解決能力を学ぶ支援を受ける。この能力は人々が持つ3つの側面：医学的、社会的、感情的、に取り組むために発達させ、他へも伝達すべきである。

▷人々は、目標を困難度に応じて設定するのを助けられるべきである。(簡単で達成可能な目標から始めて)

発表者は精神的サポートの形成のためにコミュニティの参加の重要性とその強い推奨を強調した。このようなサポートの擁護は自己管理に関わる際に考慮されるべきである。

8. ハンセン病と HIV-1 の重複感染

Diana Lockwood 教授はその発表の中で、HIV 感染の臨床病理学についてレビューを行い、以前予想されていた HIV とハンセン病の相互作用の可能性に関しての情報について議論した。

得られている証拠は以下のことを示唆している。

▷ HIV 陽性であることは、ハンセン病発症の危険性を増加させない。

▷皮膚生検所見からは、HIV 感染はらい菌に対する通常の免疫反応を妨げない。

▷ HIV/ハンセン病重複感染者にあらゆるハンセン病の病型が認められているという報告から、HIV に感染した患者がよりらい腫型になりやすいであろうという予想は成り立たにくい。

▷現在の MDT 療法は HIV に感染したハンセン病患者に対しても極めて適切であろう。

▷ハンセン病/HIV 患者は、より1型らい反応のリスクが高いように見える。

▷長期間の免疫抑制状態になるハンセン病/HIV

患者ではらい反応の管理が必要かもしれない。
▷らい菌/HIV の重複感染が存在可能となる状態の一つが免疫再構築症候群 (Immune Reconstitution Syndrome: IRS) である。

また発表者は、HAART 療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy: HAART) 開始後のハンセン病の進展について、いくつかの論文になった報告をレビューした。このような症例におけるらい反応の発症と治療を含む HIV/ハンセン病相互作用に対して、より多くの情報収集が必要であることが述べられた。

9. 多施設での Uniform-Multidrug Therapy (U-MDT) 研究の進行状況の報告

報告は M.D. Gupte 教授によって発表された。発表された大部分の情報は 2007 年 11 月までの期間に関するものであった。研究の目的は、全ての型のハンセン病患者に 6 ヶ月間 MDT を提供し、治療成績 (5 年後再発率が 5% の最大許容累積レベルを超えないという) を評価することであった。

この研究には全部で 7 つのセンターが参加している (インドで 5 つと中国で 2 つ)。2007 年 11 月現在の登録状況は、2,960 人の患者のうち、1,806 人が PB であると発表された。規定された試行例は、大部分の PB 症例で終了した。MB 症例ではインドの 1 ヶ所のセンターのみで終了した。

また、発表は研究対象患者の特性、治療完了時、治療完了 1 年後と 2 年後の臨床症状、追跡調査期間中の特別な出来事 (調査から除外された症例も含む) の中間総括もなされた。2 年目の追跡調査情報は合計 2,960 例のうち 1,098 例しか入手できなかった。これらのうち 53% は「改善 (improved)」、46% は「非活動性 (inactive)」と記載された。病型ごとにもみると PB と MB でそれぞれ 58% と 30% が「非活動性 (inactive)」であることを示した。

Uniform MDT の定義の簡潔な要約に加え、調査の過程で用いられる、「非活動性 (inactive)」、「改善 (improved)」、「不変 (static)」、「増悪 (deterioration)」および「再発 (relapse)」などの意味を含む臨床的評価のために用いられる特徴についての説明があった。Dr. Gupte は、標準的 MDT 後に体系的に追跡調査されていた異なる国、たとえば中

国、エチオピア、インド、マラウィ、およびタイにおけるPB、MB療法の場合に報告された再発率に関するいくつかの既存文献について簡潔に話した。これに関する議論では、バングラデシュとブラジルにおける同様の研究グループの一層の協力が求められている。これは、データベースを拡大し、特にトライアルを続けていくかどうかという決定のための当面のデータ分析の有用性を高める一助になるかもしれない。

10. ブラジルの12ヶ月MB-MDT研究の進行状況

Dr. Maria Cunhaによる発表は、(a)12ヶ月のMB-MDT研究と(b)MBに対するオフロキサシン(OFLX) multicentric trialの2つについて説明した。

12ヶ月MB-MDT前向き研究の目的は、12ヶ月間と24ヶ月間のMB WHO/MDTレジメの有効性を比較することであった。研究は皮膚スミア検査陽性の未治療MBハンセン病患者を2つのグループに分け、追跡調査するものであった。第1群は1998年から2000年の間に集められ、12ヶ月MB-MDTで治療された128人の患者である。第2群は1995年から1997年の間に集められ、24ヶ月MB-MDTで治療された85人のMB患者である。36ヶ月間の追跡調査では、2つの群間で菌指数(BI)の減少、らい反応、および障害者等級の間で有意な統計的差はなかった。治療終了(RFT)8年後に、4例の再発(第1群に1例と第2群に3例)が観察された。

Tropical Disease Research (TDR)によって支持されているOFLX multicentric trialは、OFLXを含

む2つのレジメにおける再発、実行可能性、および耐性などの治療効果について調査を行い、1年と2年の標準MB WHO/MDTレジメと比較するために実行された。それは、二重盲検法であり、8ヶ国の15のセンターで実施し、治療終了から少なくとも7年の追跡調査期間を設けることとなっていた。

発表は、実施された4つの異なるレジメについて説明し、ブラジルの2つのセンターの情報提供された。センターは(1993年から1994年の間)合計198人を対象とし、そのうち183人が治療を完了し、114人が7年間追跡調査を受けた。臨床分類とレジメの割り当ての概要が述べられた。全体で23例の再発があった(平均的追跡調査期間である5年後に)。そのうち9例はマウス足蹠に接種を行い、7例でらい菌の増殖が見られた。MB研究による再発状況の概要はTable 6に示した。

両方の研究に示された結果によると：

- ▷12ヶ月と24ヶ月のMB-MDTを比較すると、統計的に有意な違いはない。
- ▷菌指数(BI)は治療完了時には依然として陽性であったが、これは追跡調査している期間に次第に減少した。
- ▷再発と初期BIの高値との間には密接な相関関係を示した。

TAGメンバーは以下に同意した。すなわち、(a)高い再発率が観察されたことから、“C”グループ(OFLXとRFPの4週間連日投与)に属する全ての検索可能な患者に標準のMDTコースを提供すべきであり、(b)WHOはOFLXトライアルに参加する15の全てのセンターから今後も情報を収集し、それを公表する作業を継続すべきである。

Table 6: Relapse prevalence by MB regimens

Regimens	f1/n	%	IC 95%
WHO MDT 12 months (A)	2/46	4.3	0.8-16.0
WHO MDT 12 months + Ofloxacin (B)	2/40	5.0	0.8-18.2
Ofloxacin + Rifampicin (C)	19/49	38.8	25.5-53.8
WHO MDT 24 months (D)	-/24	-	-
Total	23/169	13.6	8.9-19.9

11. より良いハンセン病制圧のための新しい多剤併用計画の必要性

この発表のイントロダクションとして、Baohong Ji 教授は、新しいMDT レジューメ（特にMB型ハンセン病のための）が必要であるとのいくつかの理由を以下に提起した。

▷現在のMDT レジューメは2種類の投薬法、すなわち毎月、そして毎日の服用があり、日々の服用は自己管理であることなどから、未だ複雑であるという事実。万一患者が日々の自己管理治療に応じなかった場合、患者は事実上RFP単剤療法で治療される。従って、現在のMBレジューメはRFP耐性患者には有効でない。

▷治療期間が相対的に長すぎる。

▷病原体に対する多くの感染症患者の治療は、いかなる場合においても薬剤耐性の出現を実質的に避けることができない。RFP耐性および多剤耐性ハンセン病の患者は既に報告されている。RFP耐性の患者やRFP内服が不可能な患者のために、安全で効果的な別のレジューメを開発すべきである。

彼は、治療を簡略化し、薬剤投与の監視を容易

にして、RFP耐性を持つハンセン病患者やRFP内服が不可能な患者を治療するために新しいレジューメを開発すべきと提案した。目的が何であっても、らい菌に対する強力な殺菌作用を持つ、より新しい抗菌薬を新しいレジューメに組み入れるべきである。

彼はらい菌に対して殺菌効果がある新しい薬剤の概要をTable 7にまとめた。

多くの新しい薬剤の殺菌作用 (bactericidal activity) に関する科学的データはあったが、再発を防ぐための決定要因の指標である滅菌効果 (sterilizing effect) に関する情報がないことが指摘された。

トライアルベースでMB治療を簡素化するために提案されたレジューメは以下の通りである。

リファペンチン (rifapentine) 900mg (または、RFP 600mg) - モキシフロキサシン (moxifloxacin: MFLX) 400mg - クラリスロマイシン (CAM) 1000mg (または、ミノサイクリン (MINO) 200mg) を監督下に月1回、12ヶ月投与。

同様に、RFP耐性ハンセン病の治療のために、彼は完全に管理された二段階レジューメをトライアルベースで行うことを勧めた。

初期6ヶ月の集中期とそれに続く18ヶ月の継続期。

Table 7: Newer drugs displaying bactericidal activity against *M. leprae*

Drugs	Class	Bactericidal activity in mice*	Bactericidal activity in humans*	Unit cost
Pefloxacin	Fluroquinolone	++	++	Moderate
Ofloxacin		++	++	Moderate
Moxifloxacin		+++	+++	High
Clarithromycin	Macrolide	++	++	Moderate
Minocycline	Tetracycline	++	++	Moderate
Rifapentine	Rifamycin	+++	Not done	High
R207910	Diarylquinoline	+++	Not done	Not commercially available
Linezolid	Oxazolidinone	+	Not done	High

* Based on the activity of (+) for dapsone and (+++) for Rifampicin

集中期: MFLX 400mg— CLF 50 mg— CAM 500mg— MINO 100mg 全て連日投与。

継続期: MFLX 400mg— CAM 1,000mg— MINO 200mg 全て月1回投与。

発表者は、上で説明されたどのレジメも MB 型ハンセン病患者で慎重に行われた治験でその効果と安全性が確立されるまでは、通常プログラムに使用されるべきでないと警告した。彼はそのような治験の重要な要素について説明した。

また、新しい MDT レジメの開発を加速させるために、以下のことが重要であるとも述べた。

- ▷らい菌に対して強力な殺菌作用を持つ新しい化合物を検査する迅速かつ簡潔な手段を開発。
- ▷マウス足蹠法よりもより迅速で正確ならい菌に対する抗菌活性を測定するテストを見つけ、そして、
- ▷使用された薬剤のらい菌に対する殺菌活性を測定する簡便かつ信頼できる指標を特定すること。これは治療期間が短縮することを理由づける重要な指標となる。

12. ハンセン病薬剤耐性の世界的サーベイランスのガイドライン：レビューのためのドキュメント

Dr. M. Matsuoka は薬剤耐性ハンセン病患者発見のための現在の方法論を発表した。そして彼はインドネシア、ミャンマー、およびフィリピンから受け取ったサンプルから、RFP、DDS 耐性のハンセン病患者が彼の研究室から報告されたことを再度確認した。

薬剤耐性があるらい菌株発生を綿密に監視することは、化学療法の有効性の評価と薬剤耐性変異株の蔓延を防ぐためにも続ける必要がある。

マウス足蹠法を用いた薬剤感受性パターンでのモニタリングは、非常に限られたサンプルしか扱えず、12ヶ月後にならないと結果が得られないため実用的ではない。DDS、RFP、および OFLX の薬剤耐性を検出する分子生物学的技法が現在利用可能であり、マウス足蹠法と同じくらい信頼できることが受け入れられている。

MDT のフルコース完了後に再発した MB 患者の薬剤耐性を検出するのを目的とする監視管理シス

テムは様々な国家のプログラム、レファレンス・ラボラトリー、および WHO との協力により計画された。この分野の監視サイトから集められたサンプルに分子生物学的分析を行い、その結果は系統的に監視サイトおよび WHO の世界ハンセン病プログラム (Global Leprosy Programme) に返送される。

発表者は MDT に基づく現在のハンセン病制圧戦略が有効であり続けるのを確実にするために、薬剤耐性の傾向を長期的にモニターすることを推奨した。

13. スティグマ (stigma)、差別 (discrimination) そしてハンセン病対策 (leprosy control)

「支持への道のり (The Road to Advocacy)」と題された発表で、Mr. Jose Ramirez, Jr. 氏は、スティグマとは、拒絶、悪評、あるいは特定の個人に対する説明のつかない恐怖などの反応であると定義した。Ramirez 氏は、30 世紀に及ぶスティグマを振り返り、スティグマがハンセン病に罹患した人々 (PAL) の生活の質にいかにか打撃を与えたかを説明した。これらの中には、全ての社会において沈黙 (不快で旧態依然とした言葉を PAL に使うことに反対しないこと)、排除、そして彼らの治療状況や治療に関係なく、「患者」という言葉を使うことなどが含まれていた。国家ハンセン病対策プログラムやそれらの組織がスティグマを防ぐための対策を講じることを、彼は提案した。WHO および他の政府機関は PAL に前向きな姿勢をもたせるためのあらゆる機会を作るべきである。

結語として、以下の提案を述べた。統一した世界ハンセン病デーを設けること。政治の力によって (トレーニング、パートナーシップ、ハンセン病関連のプログラム / 報告書のコンサルタント、および理事会や顧問団への取り決め) スティグマに対処し、スティグマの統一された定義を設け、口述歴史 (oral histories) で示されるように、PAL の成功を示すことで、ハンセン病についての根拠の無い説に対処すること。

関連する議論で、スティグマによるハンセン病制圧への負の影響、例えば、患者発見の遅れや、