

mm角程度)とメス刃の保存は70%エタノール入りのスクリーキャップ付きプラスチック小チューブに入れ室温で保存する。PCR検査は現在国立感染症研究所ハンセン病研究センターのみで受け付けている。

PCR検査で陽性の場合、得られたらい菌DNAを用い、リファンピシン、ジアフェニルスルホン(DDS, ダブソン), フルオロキノロンの3種の抗菌薬の薬剤感受性遺伝子の変異検査が可能である。それぞれの感受性遺伝子は*rpoB*, *folP*, *gyrA*である。

## II. 末梢神経の検査

知覚・運動神経と神経肥厚を検索する<sup>3)</sup>。

### 1. 触覚検査

乾燥した綿球または脱脂綿をちぎってばらして数本の綿にしたもの、または柔らかい筆の先などで軽く触れる。閉眼させ、皮疹部と反対側の正常部を交互に軽く触知し、正常(たとえば10として)に比較してどの程度低下しているかを数値で患者に答えさせる(5.0などと)。

### 2. 痛覚検査

虫ピン、あるいは楊枝などを用いる。針先で軽くはねるか突いて痛覚を調べる。強すぎると圧覚と混同する場合がある。所見は触覚と同様に記載する。

### 3. 温度覚検査

試験管に温水(40℃の風呂水程度)と水(4℃～10℃程度)を入れ、皮膚に接触させ、感じ方を聞く。

### 4. 運動神経の検査

顔面、手足などの変形や傷害の有無を検査する。



図1 皮膚スミア検査の手技。皮膚を拇指と示指で強くつまみ上げ(血液の混入を防ぐ)、メス(15号円刃刀など)を皮膚面に真皮深層まで刺し込み、そのまま90°回し、メスを跳ね上げ、メス面に組織液を十分につける。組織液が付着したメスをスライドガラスに塗りつけ、染色する。

眼輪筋については、患者に強く閉眼させておき、医師が拇指と示指で開眼させられるかの検査をする。薬指と小指の屈曲(尺骨神経麻痺)、拇指と小指でものを握めない(正中神経麻痺)、drop hand(橈骨神経麻痺)、drop foot(腓骨神経麻痺)などの検査も行う(図2)。

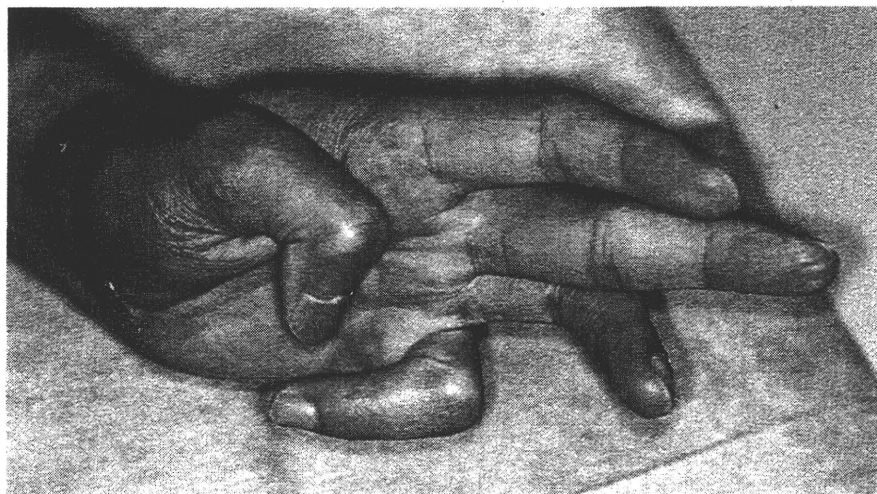


図2 正中神経と尺骨神経の運動神経麻痺。拇指、示指、中指の屈曲(正中神経)、小指と薬指の屈曲(尺骨神経)

表2 Hansen病の検査サポート

実施施設

国立感染症研究所ハンセン病研究センター  
〒189-0002 東京都東村山市青葉町4-2-1  
Tel : 042-391-8211 Fax : 042-391-8210  
e-mail : norishii@nih.go.jp (担当 : 石井則久)  
詳細は感染研ハンセン病研究センターのHP  
(<http://www.nih.go.jp/niid/lrc/>) を参照

実施検査

病理検査 : 未染プレパラートの染色, 病理コンサルタント  
PCR検査(らい菌特異的DNA検出) : 試料については事前に問合せ

薬剤感受性検査 : リファンピシン, DDS, フルオロキノロンに対する薬剤耐性遺伝子変異検索(PCR陽性例のみ)

血清抗PGL-I抗体検査 : 凍結血清

検査は行政検査として無料で実施しており, 必要書類に記載する。皮膚スミア検査の染色, 指導も行っている。

5. 神経肥厚の検査

表在の神経の肥厚を検査する。Schwann細胞にいるらい菌によって炎症がおこり, 肥厚が生じる。とくに尺骨, 正中, 橈骨, 総腓骨, 大耳などの神経を触診する。なお, 神経に触れると激痛をおこすことがあるので, 慎重に触診を行う。

Ⅲ. 検査のサポート体制

国立感染症研究所ハンセン病研究センターでは, 病理検査, PCR検査, 薬剤耐性遺伝子変異検査などを無料で実施している(表2)。

<文 献>

- 1) 小野友道ほか責任編集 : ハンセン病アトラス, 金原出版, 東京, p.1, 2006
- 2) 石井則久 : 皮膚抗酸菌症テキスト, 金原出版, 東京, p.61, 2008
- 3) 石井則久ほか : 最新皮膚科学大系 18, 中山書店, 東京, p.298, 2003

## 非ウイルス性感染症

## らい菌

*Mycobacterium leprae*石井則久<sup>1</sup> 森 修一<sup>1</sup> 朝比奈昭彦<sup>2</sup>**Key words** : ハンセン病, 皮膚スミア検査, 病理組織検査, らい菌, PCR検査

## 1. 概 説

らい菌(*Mycobacterium leprae*)は抗酸菌であり, ハンセン病(Hansen's disease, Leprosy)の原因菌である。らい菌を検出することはハンセン病を診断するうえで重要である。しかし, 検査でらい菌確認が不可能な場合もあり, そのときは皮疹の性状, 末梢神経症状, 病理組織所見を総合してハンセン病と診断する<sup>1,2)</sup>。

## 2. 検査の目的

らい菌は, 現在も培養不可能な抗酸菌であるが, ゲノムDNAの全配列は決定されている。世代時間は約12日と非常に遅く, 菌の至適温度は31℃前後と低い。主ならい菌の増殖の場は皮膚(主に真皮のマクロファージ内)と末梢神経(シュワン細胞内)である。

らい菌の確実な同定は難しく, 皮膚スミア検査での菌の検出, 病理組織検査(抗酸菌染色), PCR検査でのらい菌DNAの検出, 以上3つの検査方法を用い, 可能なかぎり複数の検査を行う(表1)<sup>3-5)</sup>。

## 3. 試料の採取方法, 保存条件, 検査法

## a. 皮膚スミア検査(slit skin smear test)

らい菌は皮膚(真皮)に多く存在するため, 皮

疹部, 耳朶(皮疹がなくてもらい菌が存在する場合あり)などに円刃刀メスを刺し, 組織液をかき出す。メスに付着した組織液をスライドグラスに塗りつけ, 自然乾燥させ, 抗酸菌染色(Ziehl-Neelsen染色変法)する。その後1,000倍(油浸)で検鏡する。知覚低下を伴う皮疹部から実施した皮膚スミア検査で抗酸菌陽性の場合には, 検出した菌をらい菌としてよい。なお, 鼻腔はらい菌の侵入経路と考えられているので, 鼻腔に綿棒を入れ, 鼻腔粘膜を擦過し, 同様に検査する。しかし, 鼻腔には他の抗酸菌も認められるので, 菌陽性のみでらい菌と同定することはできない。結核菌とらい菌の形態的な差は, 前者は松葉状で細長い。後者は桿菌に混じって短い桿状や顆粒状の菌(菌の染色性にムラができるため)が多かったり, 時に菌塊(グロービー: globi)を認めることがあるのが特徴である。しかし, 日常両方を見慣れていないと判別は困難である。皮膚スミア検査はらい菌の存在をみる検査であるが, 可能ならば菌の数(菌指数: bacterial index: BI)を記載しておくことは, 病態・病型決定, 治療効果判定などに有効である。

未染のプレパラートは数日以内に染色する。染色したプレパラートを保存する場合はカバーグラスをかけて保存する。

## E

感染症関連検査(抗原および抗体を含む)

<sup>1</sup>Norihisa Ishii, Shuichi Mori: Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター <sup>2</sup>Akihiko Asahina: Department of Dermatology, National Hospital Organization Sagami National Hospital 国立病院機構相模原病院 皮膚科

表 1 らい菌の検出法

- 
1. **皮膚スメア検査**: メスで病変皮膚の組織液をかき出し, 塗抹標本を作製し, 抗酸菌染色 (Ziehl-Neelsen 染色の変法) して検鏡する.
- a) 採取部位: 皮疹部, 耳朶など
- b) 皮膚のつまみ方: 拇指と示指で強くつまみあげ, 皮膚が白くなるまで挟む (末血の混入を防ぐ).
- c) メスの使い方: 円刃刀メスを皮膚面に直角に刺す.  
真皮深層まで入れる. 90° 回してからメスをはねあげる (メスに十分量の組織液をつける).
- d) スライドグラス: メス刃面に付着した組織液をスライドグラスに薄く塗りつけ, 乾燥し, 染色する.  
染色は検査室に依頼, 検鏡は技師ないし医師. 判定までに数時間, 抗酸菌染色が不可能な施設では検査機関に依頼する.  
多菌型 (LL 型, BL 型, BB 型, BT 型の一部) はらい菌検出率が高いが, 少菌型 (I 群, TT 型, BT 型の一部) では低い.
2. **病理組織検査**: 病変部と, 可能なら肥厚している神経を生検する. 通常ホルマリン固定, パラフィン切片を抗酸菌染色 (Fite 法) して, 400 倍で検鏡.  
作製は検査室に依頼, 検鏡は病理医ないし皮膚科医.  
判定までに 1 週間前後.
3. **PCR 検査**: 組織 (生の組織, エタノール漬けの組織, ホルマリン固定標本, パラフィン切片など), メス刃などから DNA を抽出し, らい菌特異的 DNA を検出する.  
感度は高い. 少菌型 (I 群, TT 型, BT 型の一部) でも陽性になることが多い.  
死菌でも陽性に出ることと, false positive, false negative に注意が必要.  
判定まで数日, 検査可能機関が限定されている.
- 

#### b. 病理組織検査

皮疹部の皮膚, 肥厚した神経などをメスなどで採取する. 通常の HE 染色のほか, 抗酸菌染色 (Fite 染色) を行い, 400 倍で検鏡してらい菌を検索する.

#### c. PCR 検査

PCR 検査は, らい菌特異的な遺伝子の検出によってらい菌を証明する方法である. 試料は皮膚組織や皮膚スメア検査で用いたメスなどが用いられる. 検出率の高いのは生 (なま) の皮膚・神経組織である<sup>6)</sup>. 生の組織 (数 mm 角程度) の保存はシャーレないしスクリーキャップ付き 1-2 mL セラムチューブに入れ -70°C に保つ. また, 試料の運搬の利便性から 70% エタノール入りのセラムチューブに入れ室温保存してもよい. 皮膚スメア検査で用いたメス刃を 70% エタノール入りセラムチューブ内でリンスし, キャップする (メス刃は不要). 部位別に遺伝子の有無を検討する場合にはメス刃ごとにチューブを用意する. ホルマリン固定された組織は数 mm 角程度に切りホルマリンに漬け, パラフィンブロックは病理組織用に細切 (薄切) したものの 20 枚程度を 1-2 本のセラムチューブに入れ,

室温保存する.

PCR 検査は一定の部位の DNA 領域がらい菌と同一であるかの検査であるが, 検査領域がらい菌に 100% 特異的ではない (157 bp のらい菌 *dnaK* 遺伝子断片を用いた場合は *M. haemophilum* でも陽性になる)<sup>7)</sup>. そのため, 他の検査や臨床症状からハンセン病ではない可能性がある場合には nested PCR などで特異性を高めて再検する必要がある. また死菌の場合でも陽性になることがあるため, PCR 検査は治療効果判定には用いられない.

#### d. 培養検査

抗酸菌感染症を鑑別した場合や, 抗酸菌を検鏡で確認した場合には, 鑑別のため培養を行う. 試料は生検した皮膚を細切し, 小川培地や液体培地 (MGIT など) で培養する (37°C と室温). らい菌は人工培地で培養が不可能なため, 培養に成功した場合は, らい菌を否定できる.

---

#### 4. らい菌検査に影響を及ぼす因子

---

らい菌に感受性のある抗菌剤 (リファンピシン, フルオロキノロン, ミノサイクリン, クラリスロマイシンなど) を処方されている場合に

表2 ハンセン病の検査サポート

IX

**実施施設**

国立感染症研究所ハンセン病研究センター  
〒189-0002 東京都東村山市青葉町4-2-1  
Tel: 042-391-8211 Fax: 042-391-8210  
e-mail: norishii@nih.go.jp(担当: 石井則久)  
詳細は国立感染症研究所のHP(<http://www.nih.go.jp/niid/index.html>)から「研究所の紹介(組織体制)」へ進み、ハンセン病研究センターを検索

**実施検査**

**病理組織検査**: 未染プレパラートの染色, 病理診断  
**PCR検査**(らい菌特異的DNA検出): 試料(注: 事前に問合せ): 生の皮膚組織, 皮膚スミア検査で用いたメス刃, ホルマリン試料, パラフィンブロックなど  
**薬剤感受性検査**: DDS, リファンピシム, フルオロキノロンに対する薬剤耐性遺伝子変異検出(PCR陽性例のみ)  
**血清抗PGL-I抗体検査**: 凍結血清

検査は行政検査として無料で実施しており, 必要書類を提出する。皮膚スミア検査の染色, 指導も行っている。

は, 検鏡検査で陰性になる場合があるので, 問診をしっかりと行うとともに, PCR検査を行う。

皮膚スミア検査は手技にある程度の熟練を必要とする。初心者ではメスの皮膚への刺し方が不十分で組織液を十分に採取できず, 陰性の判定になりやすいので注意が必要である。

皮膚スミア検査や病理組織検査で抗酸菌染色する際は, 検査室内のマイクロトーム, 染色壺, 染色液, 水道水, 水回りなどに混在している抗酸菌の汚染に注意する。また, らい菌は結核菌を含めた他の抗酸菌に比較して抗酸性が弱く, Ziehl-Neelsen染色では染色されにくい。そのため, 脱色液は通常用いられる3%塩酸70%エタノールではなく, 1%塩酸70%エタノールを使用し, 脱色時間も短時間ですませる。更に後染色(対比染色)のメチレンブルー液では過染色に注意する。検鏡時は, らい菌が少ない場合には見落とすことがあるので, じっくり腰を据えて検査する。

PCR検査においてホルマリン漬け試料, パラフィンブロック試料を用いる場合は, 生の試料を使用する場合に比べ検出感度・特異性が低下

する。

**5. 臨床的意義**

らい菌による疾患はハンセン病のみである。

**6. 関連検査項目**

血清抗PGL-I(phenolic glycolipid-I)抗体検査とレプロミンテスト(lepromin test)の検査はハンセン病関連であるが, 一般には実施されていない。また, 末梢神経の知覚や運動機能も検査することでハンセン病の病態を評価できる。

**7. 検査機関**

日本ではハンセン病患者は少なく, 検査検体数も少ないため, 医師および検査技師にとってらい菌検出には困難が伴う。また, 一般検査機関では検査を実施していない。そのため, 検査のサポートを目的として, 国立感染症研究所では, 病理組織検査(染色, 診断), PCR検査(組織など), 血清抗PGL-I抗体検査, 薬剤耐性遺伝子変異検査などを無料で実施している(表2)。

**文献**

- 1) 小野友道ほか(責任編集): ハンセン病アトラス, p1-70, 金原出版, 2006.
- 2) 石井則久: 皮膚抗酸菌症テキスト, p1-130, 金原出版, 2008.
- 3) 石井則久, 杉田泰之: MBデルマ 41:140-146, 2000.
- 4) 鈴木幸一, 石井則久: 皮膚科の臨床 48(Suppl 46): 1371-1375, 2006.
- 5) 石井則久, 永岡 譲: MBデルマ 151: 37-42, 2009.
- 6) 石井則久ほか: 日ハンセン病会誌 75: 261-264, 2006.
- 7) 中永和枝ほか: 日ハンセン病会誌 76: 245-250, 2007.

E 感染症関連検査(抗原および抗体を含む)

## ハンセン病の医療充実に向けた取り組み

石井 則久<sup>1)</sup> 小野 友道<sup>2)</sup>

### はじめに

ハンセン病と皮膚科医・日本皮膚科学会(日皮会)との関わりは、1897年(明治30年)当時ドイツ留学中の土肥慶蔵が第1回国際癩会議(ベルリン)に出席したことが始まりと考えられる。また日皮会第1回総会(1901年(明治34年)4月)の第1席はハンセン病の演題(光田健輔発表)であり、土肥慶蔵らがハンセン病に関する論文を学会誌などに投稿していた。しかし、1927年(昭和2年)に日本癩学会創設後からは、ハンセン病は皮膚科から徐々に離れていき、皮膚科外来では診断が主な診療行為となり、治療はハンセン病療養所が中心となった。

日皮会がハンセン病に目を向け直したのはらい予防法の廃止以後である。ハンセン病が保険診療可能な疾患になり、皮膚科医が主に診療に関わるべき疾患であることから、日皮会はハンセン病診療への積極的な関与と、若い皮膚科医への教育・指導・研修活動に力を注いできた。さらにその活動を継続するために、Ad hoc 委員会を設置した。

### らい予防法廃止後の日皮会の取り組み

日皮会は、らい予防法が廃止された翌年の1997年の第96回日皮会総会(岡山市)では、「ハンセン病 その診断と治療」と題する小冊子を作製し会員に配布し、ハンセン病の知識の普及と啓発に努めた。2001年の第100回日皮会総会(東京)では、高松宮記念(現在国立)ハンセン病資料館から資料の貸与を受け、ハンセン病関係の展示を行った。さらに2002年の第101回日皮会総会(熊本市)では、ハンセン病関係資料展を2日間にわたり熊本県・肥後医育振興会・国立療養所菊池恵楓園などとの共催で開催した。また、ハンセン病に関する病態や治療・社会的問題などの講演や講習会、生

涯教育セミナーを1998年から日皮会が主催あるいは後援する会で実施しており、今後も継続して行うことになっている。

厚労省が主催している市民向けの「ハンセン病問題に関するシンポジウム」(日本皮膚科学会、新聞社など後援)にも日皮会では司会者、講演者として会員が参加して協力してきた(表1)。

2006年に「ハンセン病アトラス(金原出版)」を小野友道、尾崎元昭、石井則久が責任編集となり、多くの日皮会会員の協力を得て作成出版した。このアトラスは研修医、皮膚科医、一般医師向けで、皮膚科診察室に置いて、鑑別診断の一助になるように全国大学皮膚科学講座等に無料配布した。

### ハンセン病医療の対象者

いわゆる「ハンセン病患者」とは、新規患者と、ハンセン病既往歴のある人(再発のチェック、後遺症の診療)である。既往歴のある人は、「ハンセン病回復者」、「ハンセン病元患者」などとも呼ばれ、生活の場はハンセン病療養所(入所者とも呼ばれる)と、一般社会に分けられる。

日本人の新規患者は激減し、最近では在日外国人を含めて年間5人程度までになった。新規患者のほとんどは皮膚科医によって診断されている。診断後も継続して治療を受けている。

社会に暮らす回復者は、過去に療養所に入所して現在社会で生活している人、また療養所入所歴が無く、外来で治療を受け、社会で生活している人がいる(2,000人~2,500人程度)。彼らの多くは静菌剤であるDDSの単剤のみで治療終了している場合が多く、再発は数%程度と考えられる。彼らは過去の辛い経験などから、ハンセン病の既往歴を話さないことも多く、受診施設はハンセン病療養所の事が多い。彼らも高齢に近づき、近在の皮膚科で再発のチェックや皮膚科関係の後遺症の治療をすべきである。

ハンセン病療養所(国立13施設、私立2施設)に入所している約2,400人(平均年齢81歳)は施設内で医療・看護・介護・福祉などを受けており、主に療養所

<sup>1)</sup>国立感染症研究所ハンセン病研究センター

<sup>2)</sup>熊本保健科学大学

別刷請求先：(〒189-0002)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 石井

則久

表 1 ハンセン病問題に関するシンポジウム

	日時	場所	会場	参加した皮膚科医
第1回	2005年3月14日	東京都千代田区	都道府県会館	1(小野)
第2回	2006年1月25日	愛知県名古屋市中村区	愛知県中小企業センター	1(小野)
第3回	2006年11月7日	福岡県福岡市中央区	都久志会館	1(小野)
第4回	2007年1月12日	宮城県仙台市太白区	仙台市太白区文化センター	2(小野・石井)
第5回	2007年12月14日	沖縄県名護市	名護市民会館大ホール	1(石井)
第6回	2008年1月31日	札幌市中央区	ホテルポールスター札幌	1(石井)
第7回	2008年9月20日 2008年9月21日	岡山県瀬戸内市 岡山県岡山市	保健福祉センターゆめトピア長船 岡山県西大寺市民会館	1(石井) 1(石井)
第8回	2009年2月7日	大阪府大阪市阿倍野区	大阪市立阿倍野区民センター	0
第9回	2010年2月13日	香川県高松市	サンポートホール高松	1(石井)

表 2 ハンセン病の協力医療施設の充実に向けた講習会参加者

	第1回	第2回	第3回	第4回
会場	東京都中央区	名古屋市中村区	大阪市北区	福岡市博多区
日時	2006/11/19	2007/11/18	2008/10/26	2009/10/18
皮膚科医	57	51	10	27
皮膚科以外の医師	0	3	0	1
資料での参加皮膚科	5	4	0	0
ハンセン病回復者	2	1	7	6
ソーシャルワーカー	1	0	0	0
県ハンセン病担当職員	0	3	0	0
弁護士	0	0	1	0
マスコミ(新聞社)	0	0	0	1
合計	65	62	18	35

勤務の皮膚科医が対応している。

### ハンセン病診療への対応

「ハンセン病の協力医療施設の充実に向けた Ad hoc 委員会」は平成 18 年 7 月 11 日に日皮会より設置の許可を得た。この委員会でハンセン病診療に対応できる皮膚科医を養成するための講習会を開催し、ハンセン病を「普通の皮膚病」として新規患者もハンセン病既往歴のある人も「一般の医療機関で診療する」(integration) 努力を行っている。

講習会の主催は厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)、日本皮膚

科学会、日本ハンセン病学会である。表 2 に示すように 2006 年から毎年 1 回開催してきた。受講対象は皮膚科医であるが、その他内科医や行政からの参加者なども受け付けた。ハンセン病回復者にも協力を得て講義や実習に参加していただいた。実習では末梢神経の所見の取り方、皮膚スミア検査、病理検鏡などを行った。

ハンセン病を悩む患者や回復者が気軽に相談できる医師としての登録を講習会参加者に依頼し、一覧表を作成して、公表した。

ハンセン病は皮膚科医が主体になって診療を行うものである。若い皮膚科医が積極的に関わっていくことを期待したい。

# サリドマイドのらい性結節性紅斑に対する 保険適用に向けて

石井 則久

国立感染症研究所ハンセン病研究センター

〔受付・掲載決定：2010年6月4日〕

キーワード：国立ハンセン病療養所、サリドマイド、胎児毒性、保険適用、らい性結節性紅斑

## 1. はじめに

ハンセン病の急性症状であるらい反応のうち、らい性結節性紅斑 (erythema nodosum leprosum: ENL) (2型らい反応) の治療には、ステロイド内服薬の他にクロファジミン (clofazimine: CLF)、サリドマイド (thalidomide) が用いられる<sup>1-3)</sup>。

サリドマイドは胎児毒性の重篤な副作用のため世界的に市場撤去されたが、ENLに対し著効を示すことが1960年後半から知られるようになった<sup>4-13)</sup>。米国FDAは1998年サリドマイド使用に対してSTEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) というシステムを作り、医師・薬剤師・患者を登録して、副作用を防止する管理を徹底し、ENLに適用できるようにした<sup>14-16)</sup>。

## 2. 日本におけるサリドマイド使用での対応

### a. ハンセン病療養所での対応

日本でのハンセン病は、ハンセン病療養所中心の医療の中で、未承認薬にかかわらずすべての治

療薬を国が購入し、処方されてきた背景がある。その中でサリドマイドも療養所内で使用されていた。

らい予防法廃止後もENLの治療を目的として、未承認薬のサリドマイドは使用されてきた。1999年11月に、国とドイツのグリュネンタール社が協定(無償供与)を結び、国立療養所(ハンセン病療養所)所長連盟が「サリドマイドの取り扱いに関するガイドライン」を定め、国立療養所多磨全生園が一括入手して各国立療養所に供与するシステムが発足した。2005年2月に、サリドマイドの供給経路に関するガイドラインが改訂され、各療養所が個別に輸入業者から購入し、ガイドラインに沿って使用する形になった。

### b. 一般医療機関での対応

一般医療機関でのENL患者の治療はステロイド内服薬やCLFで対応している例が多い。その他、医師が個人輸入する、患者をハンセン病療養所に受診させるなどして、サリドマイド治療をする例もあった。

### c. 日本ハンセン病学会および厚労省・製薬業界の対応

日本ハンセン病学会は2003年2月、サリドマイドをENLに使用できるよう坂口力厚労相(当時)に要望書を提出した<sup>17)</sup>。「ハンセン病治療指針(第2版)」<sup>18)</sup>においては、重症のENLの治療にサリドマイドを第1選択薬に挙げた。日本では多発性

\* Corresponding author:

国立感染症研究所ハンセン病研究センター  
〒189-0002 東京都東村山市青葉町4-2-1  
TEL: 042-391-8211 FAX: 042-391-8210  
E-mail: norishii@nih.go.jp



骨髄腫に対しては STEPS を参考にした「サリドマイド製剤安全管理手順」(Thalidomide Education and Risk Management System : TERMS) と呼ばれるリスク管理体制のもとで 2008 年 10 月に販売が承認され、2009 年 2 月に「サレド®カプセル 100」として藤本製薬から発売された。この新たな状況のもとで、日本ハンセン病学会は 2009 年 4 月に改めて ENL にも保険適応拡大するよう外添要一厚労相(当時)に要望書を提出した<sup>19)</sup>。しかし、ENL については 2010 年 8 月時点で未承認である。

患者数は少ないが、患者のために不可欠な薬剤を早期に市場に登場させようとする動きは、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」という厚労省の検討会があり、その会議において、医療上の必要性が高いものとして、企業に開発を要請するものと認定された(2010 年 4 月)。

### 3. 国内のハンセン病新規患者数における ENL 患者数

国内のハンセン病新規患者数と ENL 患者数について、調査を行った。

1993 年から 2009 年における新規ハンセン病患者のうち、ENL を発症する可能性のある多菌型(LL 型、BL 型)の患者は 96 名(45%)であった(表 1)。

その中で ENL を発症した患者は年間数名であった。それらのうちサリドマイド治療が行われた症例は、1993 年に 1 名<sup>20)</sup>、1997 年に 1 名<sup>21)</sup>、2002 年に 1 名<sup>22)</sup>、及び 2008 年に 2 名の合計 5 名であった。

### 4. 国立ハンセン病療養所などでのサリドマイドの使用調査

サリドマイドは既に 1960 年頃から ENL に対する特効薬として認められ、諸外国でも、また日本の国立ハンセン病療養所でも使用されていた。

今回、国立ハンセン病療養所及び大学病院でサリドマイド使用調査を行った。

#### a. 調査内容

- ・調査目的：現在、ENL に対して保険適用されていないサリドマイドを保険適用にするための臨床データ集積
- ・調査主体：日本ハンセン病学会
- ・調査内容：国立ハンセン病療養所(13 園)及び 1 大学での、サリドマイドの使用状況(患者数、病型、入所・外来、治療効果等)を過去 5 年間(2005 年～2009 年)について調査
- ・調査方法：各施設にアンケート用紙を送付し、記載後、メールまたはファックスにて返送
- ・調査期間：2009 年 11 月から 12 月末日まで

表 1 ハンセン病新規患者数と ENL 患者数及び ENL 患者の使用薬

調査期間：1993-2009 年

年	ハンセン病新規患者(人)	BL (人)	LL (人)	BL+LL (人)	ENL (人)	サリドマイド使用(人)	PSL 使用(人)	CLF 使用(人)	不明(人)
1993	18	1	4	5	2	1			1
1994	15	4	2	6	1		1		
1995	18	2	4	6	1			1	
1996	24	2	4	6	0				
1997	14	7	1	8	2	1 <sup>*1</sup>	2	1	
1998	10	2	2	4	0				
1999	19	3	2	5	2				2
2000	14	4	2	6	1				1
2001	13	2	2	4	1				1
2002	16	6	3	9	1	1 <sup>*2</sup>	1		
2003	8	4	0	4	0				
2004	12	6	3	9	2		2		
2005	6	0	4	4	2		1		1
2006	7	4	2	6	1		1 <sup>*3</sup>	1	
2007	12	6	3	9	1		1 <sup>*3</sup>	1	
2008	7	3	1	4	2	2 <sup>*1</sup>	2	2	
2009	2	1	0	1	0				
合計	215	57	39	96	19	5	11	6	6

ENL:らい性結節性紅斑, PSL:プレドニゾロン, CLF:クロファジミン

※1:PSL及びCLFも服用, ※2:PSLも服用, ※3:CLFも服用

b. 調査結果

回答のあった13施設(12療養所及び1大学病院)中半数以上の7施設でサリドマイドの使用経験があった(表2)。サリドマイドを使用したENL患者の合計は15名(男:13名、女:2名)であり、15名中2名が現在もサリドマイドによる治療を受けていた。なお各施設でのENLの患者数は調査しなかった。

各患者のサリドマイドの投与実態を表3に示す。15名中13名(87%)が有効、2名(13%)が不明であった。サリドマイド使用量は1日300~50mg(合計量として101.4~1.5g)と幅があった。

主な併用治療薬(サリドマイドを使用しない時の内服も含む)はプレドニゾロン、CLF及び非ステロイド性消炎鎮痛薬等が用いられていた。

副作用には、便秘があったが、重大なものは無かった。

表2 施設別サリドマイド使用状況

施設	サリドマイド 使用歴(例)	サリドマイド 服用中例(再掲)
大学	1	1
療養所A	2	0
療養所B	0	0
療養所C	0	0
療養所D	6	0
療養所E	3	1
療養所F	未報告	未報告
療養所G	1	0
療養所H	0	0
療養所I	1	0
療養所J	1	0
療養所K	0	0
療養所L	0	0
療養所M	0	0
合計数	15	2

5. まとめ

現在、日本では新規ハンセン病患者は年間4名程度で、らい菌が多数体内に存在する多菌型(LL型、BL型など)の患者は約71%(最近5年間)に達する。また、ハンセン病療養所に多菌型のらい菌陽性者が数名おり、これらの患者にはENL発症が危惧される。

ENLを起こすと、高熱、紅斑、潰瘍の他、虹彩炎や神経炎などのため、視力低下、容貌変化や運動麻痺なども起こす。また、らい反応に対す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、後遺症として患者のQOLを著しく損なうことになる<sup>3)</sup>。

表3 患者別サリドマイド国内使用状況

	1	2	3	4	5	6	7
1 年齢/性別	60歳代 / 男	40歳代 / 男	70歳代 / 男	20歳代 / 女	60歳代 / 男	30歳代 / 男	70歳代 / 男
2 病型	BL	LL	LL	LL	LL	LL	LL
3 らい反応の治療	シクロスポリン	PSL, CLF	PSL, CLF	PSL	PSL, CLF	PSL, CLF	
4 サリドマイド使用期間	4ヵ月	7ヵ月	1年10ヵ月	6ヵ月	4年9ヵ月	10ヵ月	4ヵ月
5 サリドマイド最大使用量	300mg/d	100mg/d	100mg/d	100mg/d	100mg/d	100mg/d	50mg/d
6 サリドマイド合計使用量	8.3g	約5.8g	約36g	約15g	約43g	13g	4.6g
7 サリドマイドの効果	現在のところ不明	有効	有効	有効	やや有効	有効	有効
8 副作用	なし	なし	なし	なし	なし	便秘	なし

	8	9	10	11	12	13	14	15
1 80歳代 / M	70歳代 / 男	70歳代 / 男	70歳代 / 女	80歳代 / 男	50歳代 / 男	80歳代 / 男	70歳代 / 男	
2 LL	LL	BL-LL	BL-LL	BL-LL	LL	BL-LL	LL	
3	PLS, CLF			なし	PSL, CLF, ポンタール®, インダシリン®	なし	CLF, ダーゼン®, ロキソニン®, ボルタレン®, インダシリン®	
4 5ヵ月	6年8ヵ月	4年10ヵ月	1年7ヵ月	2年9ヵ月	3年6ヵ月	5年	1年	
5 100mg/d	100mg/d	100mg/d	50mg/d	75mg/d	100mg/d	100mg/d	100mg/d	
6 11.2g	約95g	約85.5g	約1.5g	約3.25g	約3.35g	約101.4g	約46.6g	
7 有効	有効	有効	不明	有効	有効	有効	有効	
8 なし	なし	サリドマイド依存症*	なし	なし	なし	なし	なし	

CLF: クロファジミン, PSL: プレドニゾロン

※ENL改善後も他の症状にサリドマイドが効くと患者が主張、サリドマイドの処方中止すると他の内服薬のコンプライアンスが低下した為、服用を継続していた。

ENL に対する治療では、ステロイド内服薬が用いられるが、大量かつ長期に亘るため、ステロイド内服薬による副作用が必発である。さらに社会で生活しているハンセン病療養所退所者はサルファ剤（プロミン、DDS など）単剤治療者が多いため、ハンセン病を再発する可能性があり、その場合は多菌型であることが多いため、ENL を発症することもありうる。

米国では、1998 年に ENL に対してサリドマイドの使用が承認されており、ENL に対するサリドマイドの使用成績は有効性が高く、副作用も少ないと報告されている<sup>10-13)</sup>。

日本では ENL に著効する治療方法が存在しないため、日本の国立ハンセン病療養所は、厚生労働省医政局政策医療課の指導を受けて作成された「サリドマイドの取扱いに関するガイドライン」に基づきサリドマイドを管理し、使用している。しかし、その使用は国立ハンセン病療養所内に限られているため、一般医療機関での ENL の治療はステロイド内服が主で、サリドマイドはもっぱら主治医の責任による個人輸入で対応されている。その後、ハンセン病が 1996 年から一般医療に組み込まれ、療養所外での診療が基本とされているため、一般医療機関でのサリドマイド使用が切望されている。

日本ハンセン病学会が行った国内の使用状況の調査より ENL 患者に対するサリドマイドの治療効果は有効（13/15 例、87%）である。現在も 2 例が ENL の治療にサリドマイドを使用している。

以上より、サリドマイドが ENL の治療薬として早期に承認されることは、ENL に苦しむ患者にとって福音になる。

## 文 献

- 1) 宮地良樹：抗炎症剤としてのサリドマイドの再検討。皮膚科紀要 80: 219-223, 1985.
- 2) 尾崎元昭：サリドマイドとハンセン病。日本医事新報 No 3942: 112-113, 1999.
- 3) 熊野公子：らい反応について。日ハンセン病会誌 71: 3-29, 2002.
- 4) Sheskin J: Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clin Pharmacol Ther 6: 303-306, 1965.

- 5) Pearson JM, Vedagiri M: Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide- a double-blind controlled trial. Lepr Rev 40, 111-116, 1969.
- 6) Sheskin J, Convit J: Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. Int J Lepr 37, 135-146, 1969.
- 7) Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, De las Aguas JT, Bechelli LM, Uemura K, Martinez Dominguez V, Sundarasan T: WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. Bull World Health Organ 45: 719-732, 1971.
- 8) Waters MF: An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum. Lepr Rev 42, 26-42, 1971.
- 9) Iyer CG, Ramu G: An open trial with clofazimine in the management of recurrent lepra reaction using thalidomide as a control drug. Lepr India 48, 690-694, 1976.
- 10) Villahermosa LG, Fajardo TT Jr, Abalos RM, Balagon MV, Tan EV, Palmer JP, Wittes J, Thomas SD, Kook KA, Walsh GP, Walsh DS: A randomized, double-blind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. Am J Trop Med Hyg 72: 518-526, 2005.
- 11) Sales AM, de Matos HJ, Nery JA, Duppre NC, Sampaio EP, Sarno EN: Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. Braz J Med Biol Res 40: 243-248, 2007.
- 12) Kaur I, Dogra S, Narang T, De D: Comparative efficacy of thalidomide and prednisolone in the treatment of moderate to severe erythema nodosum leprosum: a randomized study. Australas J Dermatol 50: 181-185, 2009.
- 13) Van Veen NH, Lockwood DN, Van Brakel WH, Ramirez J Jr, Richardus JH: Intervention for erythema nodosum leprosum. A Cochrane re-

- view. Lepr Rev 80: 355-372, 2009.
- 14) News: サリドマイド 難治性疾患治療薬としてよみがえる. JAMA (日本語版) 42-44, 1997(Dec).
  - 15) FDA 情報; 癩性結節性紅斑の治療にサリドマイドが承認される. JAMA (日本語版) 61, 1998(Nov).
  - 16) Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME: S.T.E.P.S.: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. Clin Ther 21: 319-330, 1999.
  - 17) 日本ハンセン病学会: サリドマイド内服剤のハンセン病治療薬としての措置願い. 日ハンセン病会誌 72: 293-294, 2003.
  - 18) 後藤正道、野上玲子、畑野研太郎、岡野美子、石井則久、儀同政一、石田 裕、尾崎元昭: ハンセン病治療指針 第2版. 日ハンセン病会誌 75: 191-226, 2006.
  - 19) 日本ハンセン病学会: 要望書. 日ハンセン病会誌 78:303, 2009.
  - 20) 菅谷和江、新井春枝、藤田裕介、和泉眞蔵: 熱瘤を生じたハンセン病 LLP 型の 1 例. 皮膚科の臨床 39: 1689-1693, 1997.
  - 21) 杉浦典子、松本佳子、伊藤由佳、倉知貴志郎、小塚雄民、河原邦光、倉田明彦、伊藤利根太郎、松岡正典、小林和夫、矢島幹久、和泉眞蔵: らい性結節性紅斑 (ENL) を伴った LL 型ハンセン病の 1 例. 皮膚科紀要 93: 658, 1998.
  - 22) Kawakami T, Tsutsumi Y, Mizoguchi M, Ishii N, Soma Y: Leprosy with hepatic involvement. Int J Dermatol 46: 348-349, 2007.

編集委員会注: 「医師等のサリドマイド個人輸入の取扱いに関する留意事項について」(厚労省、平成 22 年 3 月 29 日)は日本ハンセン病学会ホームページに掲載しました。

# 第1回日本癩学会の開催日について

石井則久\*、森 修一

国立感染症研究所ハンセン病研究センター

[受付・掲載決定：2010年6月4日]

キーワード：日本ハンセン病学会、日本癩学会、林 芳信、光田健輔、レプラ誌

先日、国立療養所菊池恵楓園長 原田正孝先生から、『恵楓園の年史で「研究業績」<sup>1)</sup>をみていたら「昭和3年9月、第1回、東京」とありましたが、学会誌の総会開催年次では第1回が昭和2年となっています<sup>2)</sup>。どちらが正しいか確認願います』というメールが届きました。

最近、「第1回・第2回癩学会に於ける発表論文」の冊子<sup>3)</sup>を入手したので、開催年の齟齬について記載したい。

学会誌「レプラ」は昭和5(1930)年に第1巻が発行された<sup>4)</sup>。そのため、それ以前の総会についての記載や抄録などの記載は無い。そのため、第1回と第2回の発表論文の冊子<sup>3)</sup>が昭和7年に癩予防協会の補助を得て発刊された。

冊子の序文は長島愛生園長 光田健輔 {全生病院長と愛生園長の兼任から、昭和6年3月16日付(文献5では26日となっている)で愛生園長として長島に転任<sup>6-11)</sup>} が執筆しているが、「…昭和参年9月24日東京帝国大学医学部法医学講堂に於いて第壹回癩学会を開き…」となっている<sup>3)</sup>。第1回総会の記録はこの冊子しかないため、この序文に記載された開催年が以後引用されることになった。

第1回の開催年が昭和3(1928)年である記載は、原田先生の指摘した「研究業績」<sup>1)</sup>のほか、光

田先生が文化勲章を受章する際の履歴・功績などにある<sup>12)</sup>。また藤楓協会編「光田健輔と日本のらい予防事業」の附録としてある「らい年表<sup>6)</sup>」やその他のものでも昭和3年である<sup>13-15)</sup>。

この混乱の解決は林 芳信著「回顧五十年」<sup>5)</sup>である。その「26、日本癩学会の思い出 その1」(1967年8月発表の論文)に詳しい。昭和2(1927)年に第1回総会が開催されたこと、また、光田先生が昭和3年と間違っただけで記載したことなども書かれている。第1回総会の案内状も載せている。昭和2年開催であることは、医事雑誌医海時報昭和2年10月1日号の記事(第1回癩学会総会の記事)にも言及している。「冊子」の光田先生が「開催年を思い違い」したことも記載されている。この思い違いは、光田先生の「癩学会30年を回顧して」にも「…その始まりが昭和3年9月と思ったが、林 芳信君が、それは昭和2年9月だといって訂正して戴いたんです。」と記載されている<sup>16)</sup>。この記載などを参考に、光田健輔先生の弔辞では、昭和2年に日本癩学会が発足されたことが記載されている<sup>17)</sup>。その他、昭和2年が第1回癩学会総会であることは文献18, 19, 20にも認められる。

したがって毎年の総会号に掲載されている「日本ハンセン病学会総会開催年次と会場および会長」の表<sup>2)</sup>は、第1回は昭和2年となっているので正しい記載である。なお、「日本ハンセン病学会宛て申し入れ書に対する調査報告」には初期の学会や学会誌などについて記載してある<sup>4)</sup>。

\* Corresponding author:

国立感染症研究所ハンセン病研究センター  
〒189-0002 東京都東村山市青葉町4-2-1  
TEL: 042-391-8211 FAX: 042-391-8210  
E-mail: norishii@nih.go.jp

謝辞：調査に協力いただいた宇野公男先生（多磨全生園）、高野弘之氏（国立ハンセン病資料館）に深謝します。

## 文 献

- 1) 国立療養所菊池恵楓園：研究業績（日本らい学会発表分）。菊池恵楓園 50 年史（国立療養所菊池恵楓園編集）pp156-165, 国立療養所菊池恵楓園, 熊本, 1960.
- 2) 日本ハンセン病学会：日本ハンセン病学会総会開催年次と会場および会長。日ハンセン病会誌 79:232-233, 2010.
- 3) 光田健輔：序文。第 1 回・第 2 回癩学会に於ける発表論文（日本癩学会編集）p1, 日本癩学会, 東京, 1933.
- 4) 伊崎誠一、石井則久：日本ハンセン病学会宛て申し入れ書（ハンセン病違憲国家賠償訴訟全国原告団協議会、同全国弁護士連絡会並に全国ハンセン病療養所入所者協議会による）に対する調査報告。日ハンセン病会誌 73:273-291, 2004.
- 5) 林 芳信：日本癩学会の思い出 その 1。回顧五十年（林 芳信先生遺稿記念出版会編集）pp150-155, 林 芳信先生遺稿記念出版会, 東京, 1979.
- 6) 藤楓協会：らい年表。光田健輔と日本のらい予防事業（藤楓協会編集）pp1-91, 藤楓協会, 東京, 1958.
- 7) 国立療養所多磨全生園：50 年史年表。創立 50 周年記念誌（国立療養所多磨全生園編集）pp98-112, 国立療養所多磨全生園, 東京, 1959.
- 8) 国立療養所多磨全生園：職員異動表。創立 50 周年記念誌（国立療養所多磨全生園編集）pp141-147, 国立療養所多磨全生園, 東京, 1959.
- 9) 国立療養所長島愛生園：光田健輔と長島愛生園。長島愛生園 30 年の歩み（国立療養所長島愛生園編集）pp41-44, 国立療養所長島愛生園, 岡山, 1960.
- 10) 国立療養所長島愛生園：歴代幹部職員名簿。長島愛生園 30 年の歩み（国立療養所長島愛生園編集）p59, 国立療養所長島愛生園, 岡山, 1960.
- 11) 岡山県ハンセン病問題関連史料調査委員会：長島愛生園の開園と諸規程。長島は語る 岡山県ハンセン病関係資料集・前篇（岡山県ハンセン病問題関連史料調査委員会、ハンセン病問題関連史料調査専門員編纂）pp28-81, 岡山県, 岡山, 2007.
- 12) 林 芳信：光田健輔先生の功績。レプラ 21: 71-74, 1952.
- 13) 内田 守：黎明期のライ研究者と日本ライ学会。回春病室：救ライ五十年の記録（光田健輔著）。pp238-239, 朝日新聞社, 東京, 1950.
- 14) 国立療養所史研究会：らい百年史年表。国立療養所史（らい編）（国立療養所史研究会編集）, p17, 厚生省医務局国立療養所課, 東京, 1975.
- 15) 財団法人藤楓協会：年表。創立三十周年誌（藤楓協会編集）, p234, 藤楓協会, 東京, 1983.
- 16) 光田健輔：癩学会 30 年を回顧して。レプラ 26:186-188, 1957.
- 17) 占部 薫：弔辞。レプラ 33:228, 1964.
- 18) 国立療養所多磨全生園：開院以来の研究業績。創立 50 周年記念誌（国立療養所多磨全生園編集）pp113-135, 国立療養所多磨全生園, 東京, 1959.
- 19) 林 芳信：日本らい学会の歩み。らい医学の手引き（高橋重孝監修）pp8-10, 克誠堂出版, 東京, 1970.
- 20) 大西基四夫：まなざし一癩に耐え抜いた人々一, p177, みずき書房, 大分, 1986.

**case 5** PART.I 頭頸部からみつかる感染症

# ハンセン病

## —発熱と浸潤性紅斑を呈した1例



26歳、フィリピン人女性。再診（2008年9月）時の増悪時の臨床像

前胸部のほかに、全身に散在性に、小豆大から拇指頭大までの、圧痛を伴う浸潤の強い紅斑、隆起性紅斑、漿液性紅斑、硬結を多数認めた。



初診時（2008年6月）の耳介の皮疹  
常色からわずかに紅色を呈する痛覚低下を伴う結節。皮疹は顔面、上下肢にも散在していた。結節部の皮膚スメア検査陽性（菌指数：5+）。

妊娠中に発症した多菌型 (multibacillary : MB) ハンセン病患者。ハンセン病の治療は継続。初診の3カ月後に出産、その後に高熱と鼻閉感を伴い、有痛性の浸潤性紅斑が出現した。プレドニゾロン (PSL) 投与で軽快するが、その減量およびハンセン病治療薬の投与サイクルに伴い皮疹は悪化をくり返すため、当科再診。父と兄がハンセン病の既往あり。

### 鑑別疾患

発熱を伴う浸潤性の紅斑で、PSLを40～50 mg/day内服で軽快するという経過から、Sweet病が鑑別に入る。また二重環（虹彩状）の漿液性紅斑からは、多形滲出性紅斑が考えられる。また、浸潤性の紅斑から結節性紅斑を鑑別に入れるべきである。薬疹も考慮して内服歴などを問診する。

これらの疾患の場合、病因の検索が必要で、既往歴や臨床経過、臨床検査、皮膚病理組織学的検査などを検討すべきである。

### 臨床診断

2008年6月の初診時、顔面、両耳、四肢に軽度癢痒

を伴う常色からやや紅色の光沢を帯びた隆起性の小結節が散在していた。皮疹部は痛覚低下を認めた。皮膚スメア検査で多数の抗酸菌を検出した。

病理組織学的検査では泡沫細胞と少数のリンパ球の細胞浸潤を認め、巨細胞は認めなかった。皮膚スメア検査に用いた組織液付着のメス刃から、らい菌特異的なDNAを検出した。以上からMB (LL型に近いBL型) ハンセン病と診断した<sup>1,2)</sup>。妊娠6カ月であることから、色素系抗菌薬クロファジミン (CLF) 内服は、生まれてくる児の皮膚色が褐色になることが危惧された。

また薬剤耐性遺伝子変異検査でジアフェニルスルホン (DDS)、リファンピシン (RFP)、キノロンに対して変異を検出しなかったことから、RFP、DDS、クラリスロマイシン (CAM) で治療を開始するとともに、らい反応に注意を払った。

出産17日後に39℃台の発熱、鼻閉感を生じ、その6日後に圧痛を伴う小型の浸潤性紅斑、一部漿液性の紅斑を認めたことから、2型らい反応（らい性結節性紅斑、erythema nodosum leprosum : ENL）と診断した<sup>1-3)</sup>。



皮疹再燃時の腕の臨床像  
らい反応 (ENL) で認めた紅斑は水疱化, 潰瘍化を来した.



ステロイド内服後の両腕の経過  
らい反応 (ENL) の潰瘍はステロイド内服で癒着化していった.

### 治療と経過

皮疹は経過とともに水疱や潰瘍を形成するが, PSL内服 (40 ~ 50 mg/day, 約 0.7 mg/kg/day) で鱗屑と癒着を残し軽快した. しかし, PSLを漸減していくと, 容易に再燃する傾向がみられた.

### 本症例のポイント

ハンセン病においては常にらい反応に対する警戒が必要である. 体内のらい菌の多くは死菌であるため, らい反応はハンセン病治療前にもおこりうる. したがって, らい反応の病像を主訴に初診することもある. 近年の例では Sweet 病, 蕁麻疹などの初診時診断を経験している.

今回の例は, すでにハンセン病と診断がついていたため, らい反応の診断は容易であったが, 鼻閉塞感もらい反応の症状であることにあらためて気づかされた. また, 妊娠や出産を契機にらい反応が出現することは知られているが, その場合のハンセン病とらい反応の治療には難渋する. 授乳の問題, 色素沈着をおこす CLF の内服 (臍帯, 母乳を通し乳児に色素沈着をおこす), RFP 内服時は PSL の代謝が促進されるため一時的に ENL が悪化

すること, PSL 大量投与による副作用などである. またサリドマイドは ENL には著効するが, 現在は保険適用になっていない.

### 文献

- 1) 小野友道, 尾崎元昭, 石井則久: ハンセン病アトラス, 金原出版, 東京, p.1, 2006
- 2) 石井則久: 皮膚抗酸菌症テキスト, 金原出版, 東京, p.61, 2008
- 3) 熊野公子: 日ハンセン病会誌 71: 3, 2002

### Key words

サリドマイド, らい性結節性紅斑, らい反応

前田 吉民 Maeda, Yoshitami

尾鷲総合病院皮膚科  
〒519-3693 尾鷲市上野町 5-25  
FAX: 0597-23-3285

石井 則久 Ishii, Norihisa

国立感染症研究所ハンセン病研究センター  
〒189-0002 東村山市青葉町 4-2-1



## 顔面神経麻痺を伴った多菌型 Hansen 病の 1 例\*

松本 悠子\*<sup>1</sup>・安岡 英美\*<sup>1</sup>・加茂真理子\*<sup>1</sup>・大内 健嗣\*<sup>1</sup>  
石河 晃\*<sup>1</sup>・石井 則久\*<sup>2</sup>・天谷 雅行\*<sup>1</sup>

**要 約** 29 歳，男性。インドネシア人。初診 3 か月前から左頬部に紅色結節が出現した。初診時，左顔面に弾性硬，境界明瞭な隆起性紅色結節が連なり，結節周囲の知覚鈍麻を認めた。病理組織学的には真皮に組織球性肉芽腫形成，多数の抗酸菌を認めた。スメア検査では菌指数 4+~5+ で，多菌型 Hansen 病と診断した。治療直前に急速な皮疹の悪化と顔面神経麻痺が出現した。1 型らい反応と考え，WHO の多剤併用療法（ジアフェニルスルホン，クロファジミン，リファンピシン）に加えプレドニゾロン 1 mg/kg/日 内服を併用し，皮疹および顔面神経麻痺は改善した。Hansen 病では，らい反応による神経障害が永久的な後遺症を残し，偏見・差別につながることもあるため速やかで適切な対応が必要となる。神経症状を注意深く観察し，らい反応による急激な末梢神経炎がみられたら早期にステロイド投与を開始することが重要である。

**キーワード** Hansen 病，らい反応，ステロイド

松本悠子，他：臨皮 64：337-341，2010

### はじめに

Hansen 病は，*Mycobacterium leprae* による慢性感染症であり，主に皮膚と末梢神経が侵される。1982 年に提唱された WHO の多剤併用療法により，最近 5 年間の新規患者数は毎年日本人 1.8 人，在日外国人 7.0 人とわが国ではきわめて稀な疾患となった<sup>1)</sup> [国立感染症研究所感染症情報センターホームページ欄 (<http://idsc.nih.gov/disease/leprosy/page01.html>)]。一方で，治療が遅れると運動障害などの後遺症が生じ患者の QOL (quality of life) を著しく下げするため，皮膚科医には早期の診断・治療が要求される。今回，

らい反応による急激な顔面神経麻痺を伴った Hansen 病患者を経験したので報告する。

### 症 例

#### 患 者

患 者：29 歳，男性。インドネシア人。

主 訴：顔面の紅色結節

家族歴および既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：28 歳までインドネシアに居住していた。初診 10 か月前に来日した。

現病歴：初診 3 か月前から顔面左側に紅色隆起性結節が出現し，徐々に増数・増大した。前医にてサルコイドーシスが疑われ，当科を紹介受診し

\* A case of multibacillary type Hansen's disease associated with facial palsy

<sup>1)</sup> Yuko MATSUMOTO, Emi YASUOKA, Mariko KAMO, Takeshi OUCHI, Akira ISHIKO and Masayuki AMAGAI: 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 (主任: 天谷 雅行教授) Department of Dermatology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan (Director: Prof M AMAGAI)

<sup>2)</sup> Norihisa ISHII: 国立感染症研究所ハンセン病研究センター Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

(論文責任者) 天谷 雅行: 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 (〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35)

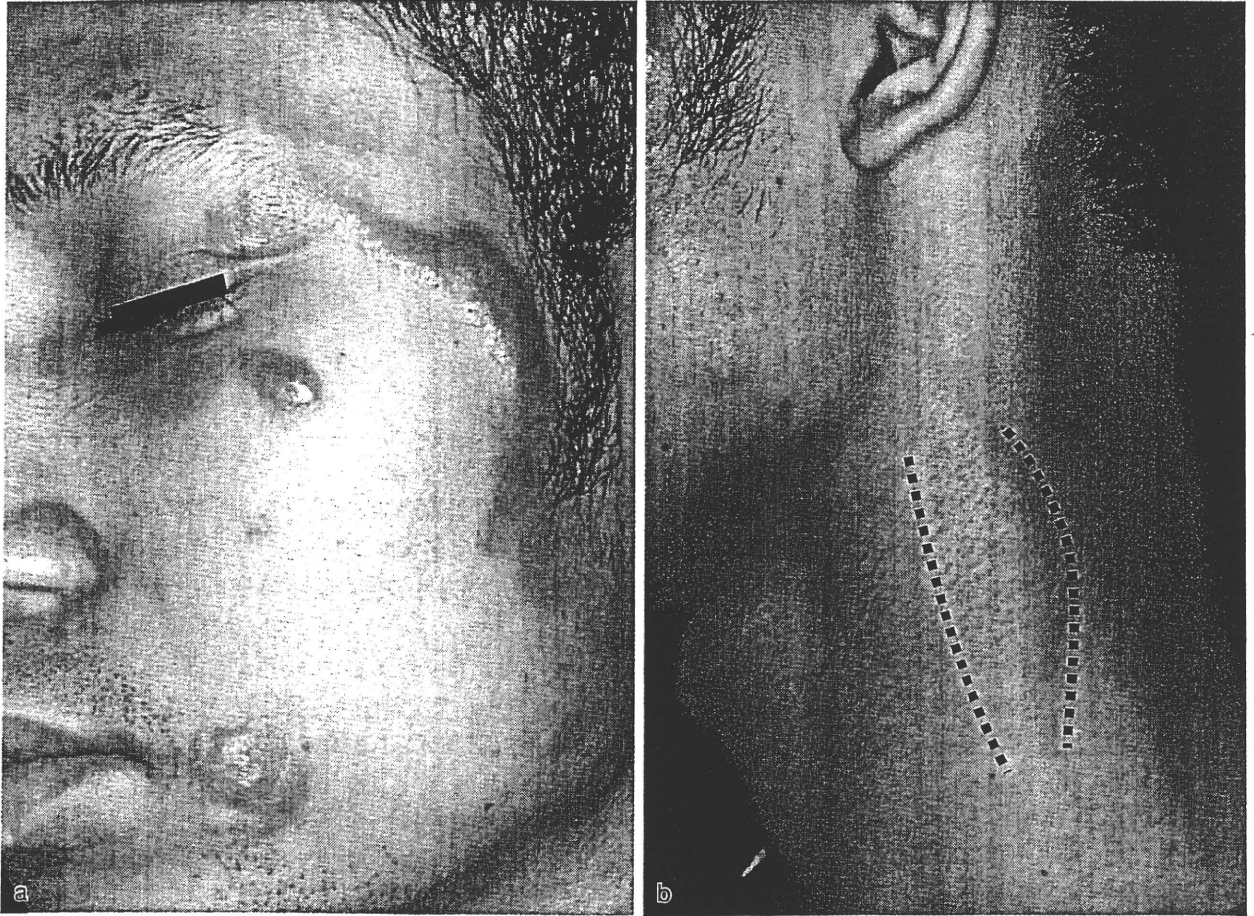


図1 初診時臨床像

a：左の上・下眼瞼，側頭部，頬部，口角に弾性硬，境界明瞭な隆起性紅色結節が多発し，上眼瞼から耳前部にかけてC字状を呈していた。

b：左側頸部に大耳介神経の肥厚を認めた。

た。

現 症：初診時，顔面左側に弾性硬，境界明瞭な隆起性紅色結節が多発していた(図1 a)。左側頭部と頬部の一部に触覚・温痛覚の鈍麻を認め，左大耳介神経の肥厚を側頸部皮下に触知した(図1 b)。閉眼可能で，顔面神経の圧痛はなかった。初診2週間後に皮疹部の腫脹の増強，疼痛が出現し，閉眼困難，口角下垂などの神経障害を認めた(図2，初診3週間後)。

病理組織学的所見：左頬部の紅色結節から生検した。真皮浅層から深層にかけて大型の泡沫状の細胞からなる組織球性肉芽腫がみられ，周囲に少数のリンパ球が浸潤していた(図3)。巨細胞や細胞中心壊死像はなかった(図4 a)。抗酸菌染色(Fite法)にて赤色に染まり塊状となった多数の抗酸菌(桿菌)を認めた(図4 b, c)。

臨床検査所見：血液検査に異常所見はなかった。

皮膚スミア検査：Ziehl-Neelsen染色にて菌指数は4+~5+と判定された。

治療および経過：以上の所見より Hansen 病(WHO分類では多菌型，Ridley-Jopling分類ではBL型)と診断した。初診時には神経の圧痛はなく，病理組織学的にもリンパ球浸潤は軽度だったことから，らい反応の所見を呈していないと判断した。しかし，生検後に，眼瞼周囲の違和感や疼痛が出現し，らい反応による急激な顔面神経麻痺が出現したと考えた。初診3週間後にWHOの多剤併用療法(ジアフェニルスルホン，クロファジミン，リファンピシン)の開始とともに，らい反応の抑制のためプレドニゾロン(PSL)1 mg/kg/日内服を開始した。PSLは40 mgまでは1週間に5 mgずつ，その後は2週間に5 mgずつ

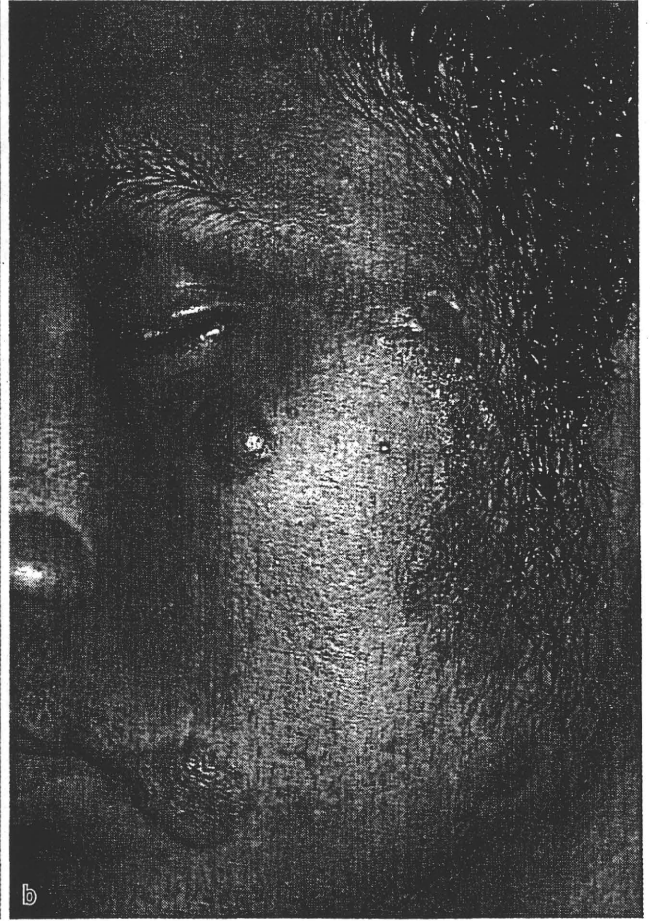


図2 臨床像

a: 治療開始前(初診3週間後, らい反応出現時). 皮疹は隆起し, 顔面神経麻痺により閉眼困難であった.  
 b: 治療開始3か月後. 皮疹は平坦化し, 閉眼可能となった.

減量した。治療開始3か月後には結節は平坦化し, 閉眼も可能となった(図2b)。PSLを15mgまで減量したところ(治療開始15週間後), 皮疹が再び隆起し, 顔面神経麻痺が再発したため, 現在もPSLを併用しながら加療している。



### 考 按

*M. leprae* は抗酸菌の一種で, 菌の倍增時間は約13~14日と長く, 毒力は弱いと考えられている<sup>1)</sup>。感染経路としては未治療の多菌型Hansen病患者の鼻腔粘膜からの飛沫感染が有力視されており<sup>2)</sup>、免疫系が未熟な乳幼児期に感染し, 数か月~数十年の潜伏期間を経て発症すると考えられている。*M. leprae* は生体に侵入後, マクロファージ, Schwann細胞などの細胞質内に入り, 緩徐に増殖する。Hansen病における神経障害は通常は極めて慢性に経過する知覚障害を中心とした

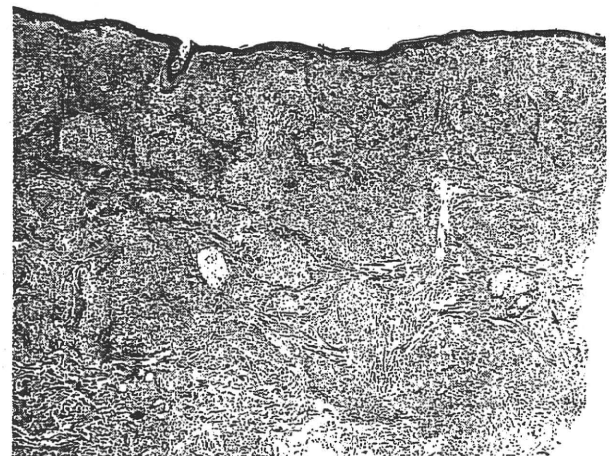


図3 病理組織弱拡大像(HE染色)

真皮浅層から深層にかけて結節状の細胞浸潤を認める。

末梢神経障害であるが, 一方でらい反応と呼ばれる急性の知覚・運動神経障害を生じることがある。らい反応とは, 免疫状態が変動し, *M. leprae*・

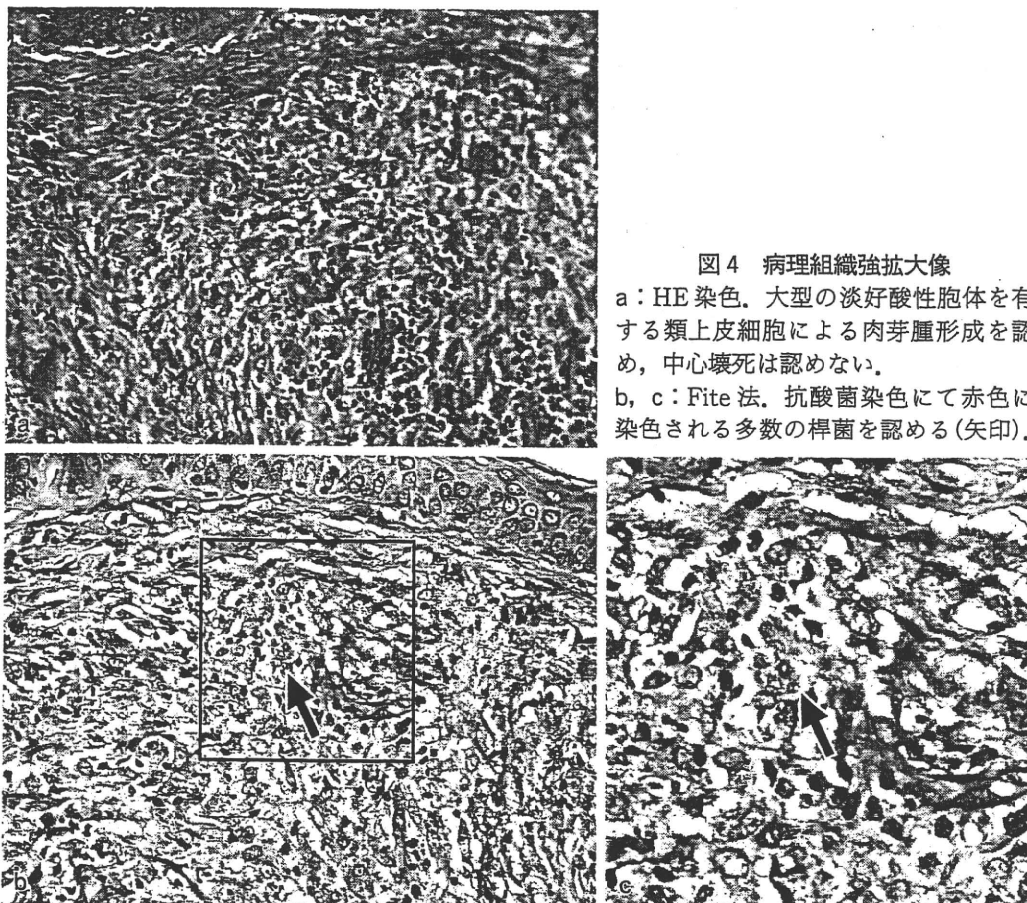


図4 病理組織強拡大像

a: HE 染色. 大型の淡好酸性胞体を有する類上皮細胞による肉芽腫形成を認め, 中心壊死は認めない.  
b, c: Fite 法. 抗酸菌染色にて赤色に染色される多数の桿菌を認める(矢印).

死菌に過剰に反応し、急激に炎症性変化が生じ組織障害をきたすものである。Hansen 病の経過中に全患者の 30~50%がらい反応を経験する<sup>3)</sup>。治療開始後 6 か月頃に発生することが多いが、治療開始前から数か月後まで発生時期には幅がある。抗 Hansen 病薬投与やストレス、BCG 接種、妊娠・分娩などもらい反応の契機となりうる。

らい反応には 2 つのタイプがある。1 型らい反応は、主に Ridley & Jopling 分類の境界群(BT, BB, BL)、時に LL 型の患者においてらい菌の存在部位などに急激な炎症症状が起こり、元の病変における紅斑や浸潤の増強、急激な知覚・運動障害がみられる。2 型らい反応は、LL, BL 型の患者において免疫複合体が組織・血管壁に沈着し、元の病変とは関係ない部位に有痛性紅色結節が多数出現する。2 型も急激に神経炎症状を伴うが、全身症状や眼合併症を伴うことが多いのが特徴である。

本症例は元々みられていた紅斑の浸潤が増強し顔面神経麻痺が出現したため、1 型らい反応と考

えた。1 型らい反応の危険因子として、顔面の皮疹の存在、3 か所以上の body area の存在、antiphenolic glycolipid 抗体陽性が挙げられる<sup>4)</sup>。本症例では顔面に皮疹があり、かつ免疫状態が不安定な境界群のうち菌数の多い BL 型であり、反応を起こしやすい状態であった。

らい反応の治療では、*M. leprae* への免疫反応抑制のためにステロイドを内服する。2 型らい反応ではサリドマイドも有効であるが、わが国では催奇形性の問題から使用が難しく、1 型・2 型ともステロイド治療が基本となる。作用機序は、早期の浮腫軽減、免疫抑制、炎症後の癢痕形成抑制が考えられている。投与量と期間に関しては 30~60 mg/日を 20 週間かけて漸減するレジメンが推奨されている<sup>5)</sup>が、途中で再燃を繰り返す症例も多い。本邦では 1 mg/kg/日程度から開始することが多く、症状に応じて投与量を増減する必要がある、2~3 年と長期投与になることもある。

自験例においても、PSL 投与により一時は皮疹が平坦化し閉眼可能になるまで回復したが、投