

表5 ハンセン病関連年表

1873 (明治6)	Hansen がらい菌を発見
1889 (明治22)	Testwid 神父、日本初のハンセン病療養所開設
1907 (明治40)	「癩豫防二関スル件」(法律第11号)制定
1909 (明治42)	全国5か所に公立療養所開設
1917 (大正6)	患者懲戒・検束二関スル施行細則
1931 (昭和6)	「癩子防法」制定
1946 (昭和21)	日本でプロミン治療開始
1953 (昭和28)	「らい子防法」制定
1996 (平成8)	「らい子防法廃止に関する法律」制定
2001 (平成13)	「らい子防法」違憲国家賠償請求事件(熊本地裁)で原告勝訴
2001 (平成13)	内閣総理大臣談話発表、控訴せず
2008 (平成20)	「ハンセン病問題の解決の促進に関する法律」制定

炎がないのにもかかわらず、しばしば感覚脱失域に強い痛みを訴えることがある。特に、筋萎縮や深部感覚障害を伴い神経幹の破壊が高度な症例ではこのような現象がしばしばみられるが、これは求心路遮断痛 (deafferentation pain) であると考えられている。このような症例にはカルバマゼピンやメキシレチンなどのナトリウム・チャンネル遮断薬が効果を示すことがある⁷⁾。

ハンセン病の歴史

有効な治療薬がなかった時代(1940年代まで)には病状が進み、おもに顔面、手足などに皮疹および末梢神経障害等を形成した。そのため、世界中で外見上の問題と手足の不自由による就労の困難などから、患者そして家族・縁者まで住民から疎外され、宗教上も差別され、法律でも隔離などの対策がとられ、偏見・差別の歴史であった(表5)。さらに、わが国では有効な治療薬の出現後も1996年まで「らい子防法」が存在し、偏見・差別、人権無視の長い歴史が続いた。2001年の熊本地方裁判所での「らい

子防法」違憲国家賠償請求事件判決、その後の政府声明、内閣総理大臣談話、2008年の「ハンセン病問題の解決の促進に関する法律」などでハンセン病に対する国民の認識が高まったが、現在でもハンセン病に対する誤った認識が残っていることも事実である。

1996年からハンセン病は感染症法に記載されない普通の病気として一般医療機関で診療されているが、古くからの偏見・差別などから未だに一般医療機関での診療には慎重さが必要である。

ハンセン病回復者(ハンセン病が治癒している元患者)

ハンセン病療養所の入所者は13の国立ハンセン病療養所と2の私立の施設に約2,400名いる。ハンセン病は治癒しているが高齢(平均年齢81歳)で、長年にわたる入所生活のため、一般社会生活への順応が難しく、家族も少なく、後遺症が残って日常生活に介護が必要であるなどのために療養所で生活をしている。

療養所退所者、当初から外来通院している元患者などのハンセン病回復者約2,000人は一般社会で生活しているが、過去の“ハンセン病”歴が他人に知られることを避ける場合がある。彼らはハンセン病人所者の人々とは異なる重い人生を歩んできている。その理由として、①一般市民のハンセン病に対する偏見・差別、②医師・医療関係者のハンセン病あるいは後遺症、社会的背景等についての知識の不十分さ、③回復者の過去の経験等から“ハンセン病”既往歴を家族にまで秘匿すること、などがあげられる。さらに、回復者は高齢に近づき、ハンセン病の再発や後遺症に加えて一般の病気に対して大きな不安を抱いている。

社会で生活している回復者は、病気の場合、以前治療の場であった療養所、ハンセン病専門

表6 ハンセン病新規患者数(2010年12月末現在)

年	日本人			外国人		計	外国人割合 %
	計	女	男	男	女		
1993	8	1	7	9	1	10	55.6
1994	9	7	2	4	2	6	40
1995	8	3	5	9	1	10	55.6
1996	6	2	4	14	4	18	75
1997	6	3	3	6	2	8	57.1
1998	5	2	3	2	3	5	50
1999	8	2	6	7	4	11	57.9
2000	6	4	2	5	3	8	57.1
2001	5	2	3	5	3	8	61.5
2002	7	3	4	6	3	9	56.3
2003	1	0	1	6	1	7	87.5
2004	4	2	2	7	1	8	66.7
2005	0	0	0	5	1	6	100
2006	1	0	1	6	0	6	85.7
2007	1	0	1	10	1	11	91.7
2008	3	1	2	1	3	4	57.1
2009	0	0	0	1	1	2	100
2010	0	0	0	4	0	4	100

診療所、特定の大学病院などへ遠路であっても通院することもある。しかし、すでにハンセン病は“普通”の病気であり、一般社会で障害をもちながら普通の生活ができるノーマライゼーションを目指し、診療は一般医療へ統合(integration)して安心して診療できる体制作りが必要で、皮膚科のみならず内科医も協力いただきたい。

日本、世界のハンセン病患者数

わが国の新規患者数は毎年数名で、高齢者が多くなっている(表6)。新規患者は乳幼児期に感染機会があり、高齢になって発病したと考えられる。また、在日外国人は4名前後で、ブラジル人が多い。なお、わが国は衛生環境や栄養、経済などの向上により、国内で新たに感染・発病する心配はない。一方、世界には年間約25万人の新規患者がいる。インド、ブラジ

ル、インドネシア、ネパール、ミャンマーなどに多い。

おわりに

ハンセン病の臨床、歴史、回復者について述べた。ハンセン病の歴史は偏見・差別の歴史であり、人権が無視されてきた歴史でもある。これらの歴史を正しく認識し、ハンセン病を正しく理解していただき、回復者・患者の相談や治療をお願いしたい。

文献

- 1) 石井剛久: 皮膚抗酸菌症テキスト, 金原出版, 1-130, 2008
- 2) 小野友道, 他: ハンセン病アトラス, 金原出版, 1-70, 2006
- 3) Ng V, et al.: Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. Cell 103: 511-526, 2000
- 4) 岩田 誠: らい性ニューロバチー, 井村裕夫, 他(編), 最新内科学体系第70巻, 中山書店, 198-202, 1996

- 5) 石井則久, 他: ハンセン病の検査法. MBデルマ 151: 37-42, 2009
- 6) 後藤正道, 他: ハンセン病治療指針(第2版). 日ハンセン病会誌 75: 191-226, 2006
- 7) 岩田 誠: 総説現代ハンセン病医学. 東海大学出版会, 228-240, 2007

●著者連絡先

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

麻酔科研修ノート



A5判 624頁
 定価7,560円(本体7,200円)税5%
 ISBN978-4-7878-1722-8

シリーズ総監修

永井良三 東京大学教授

責任編集

稲田英一 順天堂大学教授

編集

上村裕一 鹿児島大学教授

土田英昭 金沢医科大学教授

村田雅洋 福島県立医科大学教授

麻酔科専門医を志す後期研修医・および指導医が対象。キーとなる麻酔手技、周術期合併症、危機管理、術式別麻酔ポイントなど、麻酔科医なら知っておきたい臨床現場のエッセンス 177 項目を収録。

Contents

第1章 基本事項	第8章 体液管理	第15章 全身麻酔の維持
第2章 術前回診と術前管理	第9章 血液凝固管理	第16章 麻酔からの覚醒
第3章 よくある術前合併症	第10章 危機管理	第17章 術後早期の管理
第4章 生理学的変化	第11章 区域麻酔	第18章 麻酔合併症への対応
第5章 手術室入室	第12章 全身麻酔の導入	第19章 術後鎮痛法と鎮痛薬
第6章 モニタリング	第13章 気道確保法	第20章 術式別麻酔ポイント
第7章 静脈路	第14章 術中呼吸管理	付 録 薬物の特徴と投与方法



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2山王グランドビル4F
 電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776
<http://www.shindan.co.jp/>
 E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

原著

高度な鼻閉を訴えたらいい反応患者の1例

服部 玲子*¹ 伊藤由紀子*¹ 日下 秀人*²
中西朝子*³ 中林 洋*⁴ 石井則久*⁵

I はじめに

らい反応とはハンセン病の経過中に起こる皮疹、末梢神経、眼や全身に起こる急性の炎症のことである。今回、ハンセン病治療中の出産直後の女性が高度な鼻閉を訴え受診し、らい反応であったことが判明した稀な症例を経験したので報告する。

II 症例

患者：26歳，女性

主訴：高熱，鼻閉

出身：フィリピン（2006年に日本人男性と結婚し2007年来日）

家族歴：父と兄，ハンセン病

既往歴：2008年6月にハンセン病が発症（WHO分類：MB，R-J分類：BL型）したため多剤併用療法中（①リファンピシン600mg，月1回面前服用，②ジアフェニルスルフォン100mg，毎日服用，③クラリスロマイシン400mg，毎日服用）であった。2008年9月上旬に第2子を自然分娩した。

現病歴：2008年9月下旬，出産後17日目頃より39°C台の高熱が持続し近医を受診したが原因不明であるため，当院産婦人科，内科を受診した。

同時に鼻閉が出現してきたため耳鼻咽喉科にも受診した。

初診時鼻内所見：両鼻とも下甲介が鼻中隔に接するほどの著しい腫脹を認め，肉芽様で，易出血性であり（図1），下甲介の生検を行った。ハンセル染色による鼻汁細胞診では好中球を多量に認めた。

産婦人科的所見：腹部，乳房に異常なし。

胸部X線所見：異常なし。

尿沈渣：異常なし。

血液生化学的検査：末梢血白血球数 21,540/mm³（好中球 80.1%，異型細胞なし），CRP は 21.56 mL/dL と上昇していた。PR3-ANCA は陰性であった。

微生物学的検査：インフルエンザウイルス迅速検査は，A抗原，B抗原ともに陰性であった。静脈血細菌培養，鼻汁細菌培養ともに菌は検出されなかった。

鼻・副鼻腔CT所見：両側下甲介の著しい腫脹を認めた。副鼻腔は主に右上顎に軟部陰影を認めたが軽度であり，白血球増加や高度なCRPの上昇をきたすような急性鼻・副鼻腔炎の所見とは明らかに違った（図2）。

入院後経過：細菌性感染症を疑いFMOXを投与開始したが発熱は続き，鼻閉は悪化した。鼻痛

受稿日：2010.11.11

*1 はっとり れいこ・いとう ゆきこ：NHO 三重中央医療センター耳鼻咽喉科

*2 くさか ひでと：NHO 三重中央医療センター産婦人科

*3 なかにし あさこ：NHO 三重中央医療センター皮膚科

*4 なかばやし よう：NHO 三重中央医療センター病理・臨床検査診療部

*5 いしい のりひさ：国立感染症研究所ハンセン病研究センター

〔連絡先〕服部玲子：NHO 三重中央医療センター耳鼻咽喉科（〒514-1101 三重県津市久居明神町 2158-5）

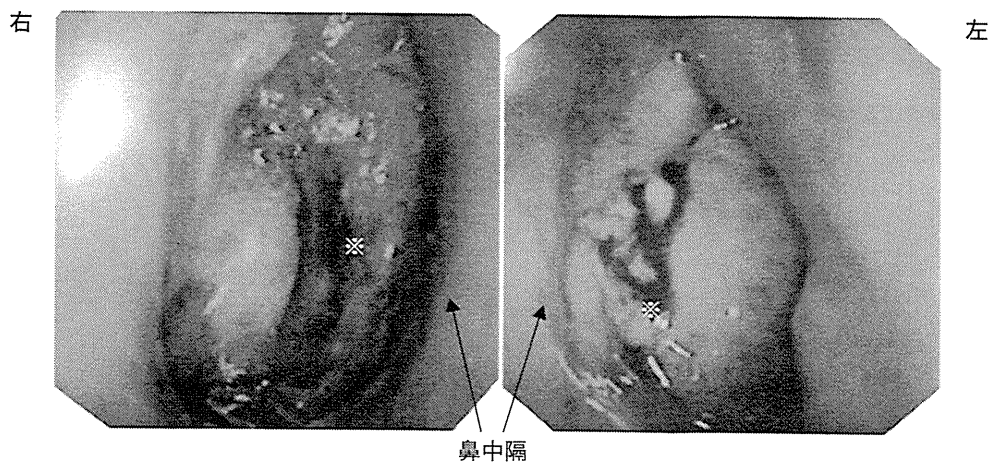


図 1 初診時鼻内所見
両鼻とも下甲介の著しい腫脹を認め、易出血性であった。下甲介(※)。



図 2 鼻・副鼻腔 CT
両側下甲介の著しい腫脹を認めた。副鼻腔病変は軽度であった。

も出現し入院 4 日目には鼻根部の発赤，腫脹を認めるようになった。入院 3 日目より腹部，両上肢に皮疹が出現した。しだいに両下肢，体幹にほぼ左右対称に皮疹は増加した。入院 6 日目に皮膚科を受診しハンセン病のらい反応であることが臨床的に判明した。

病理組織学的検査：臨床診断と同時に下甲介の生検結果が明らかになった。鼻粘膜下に大小の空胞を有する細胞が炎症性細胞とともに密在していた。空胞を有する細胞内は淡く染まっており泡沫状変化を認め、抗酸菌染色で赤染されるらい菌を多数認めた(図 3)。

治療経過：入院 7 日目よりプレドニゾロン 40 mg を投与開始したところ直ちに解熱し，入院 8

日目より鼻閉は改善傾向を認めた。入院 15 日目で退院となった。このときの鼻内所見は，鼻中隔，下甲介粘膜に痂皮が付着していたが，両側下甲介の腫脹は著明に改善した(図 4)。

III 考察

ハンセン病は，抗酸菌の一種であるらい菌による慢性細菌性感染症である。伝染力は非常に弱く，乳幼児期にらい菌を多量に排出している患者との濃厚接触によって，経気道的に感染してから数年から数十年の潜伏期を経て発症するといわれている。日本での新患数は，日本人は毎年数名，在日外国人は約 4 人で出身はブラジルやフィリピンが目立つ¹⁾。

らい反応とはハンセン病の経過中に死滅したらい菌の菌体成分に対する急性の免疫反応が惹起され，皮疹の出現，高度の末梢神経炎，眼症状などが起こる²⁾。らい反応による末梢神経障害の結果，身体の変形と機能障害が後遺症として起こるため速やかな対応が必要となる。らい反応の誘発の危険因子としてストレス，妊娠，分娩，産褥，感染症，外傷，外科手術などが挙げられる。

本症例の出身はフィリピンで，父や兄にハンセン病治療歴があることより，幼少時に感染して長期にわたり潜伏していたものと考えられる。妊娠経過中に発症し，ハンセン病(多菌型，BL)と診断された。多剤併用療法開始後 4 か月経過し，産褥期にらい反応が発症した。

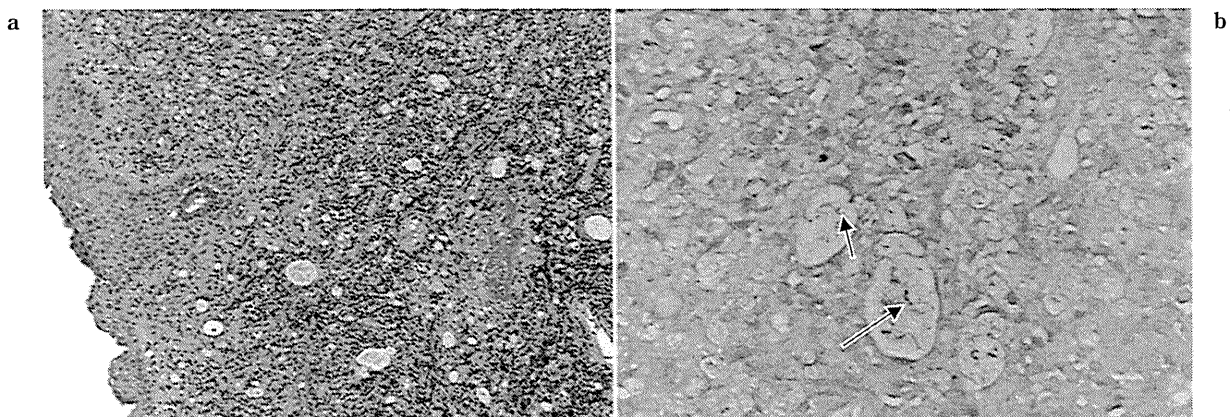


図 3 病理組織学的検査

a : HE 染色 (×200)

鼻粘膜下に大小の空胞を有する細胞が好中球を主体とした炎症性細胞とともに密生するような像を認めた。空胞を有する細胞内は淡く染まっており泡沫状変化を認めた。

b : 抗酸菌染色 (×1,000)

赤く染色されるらい菌 (→) を多数認めた。

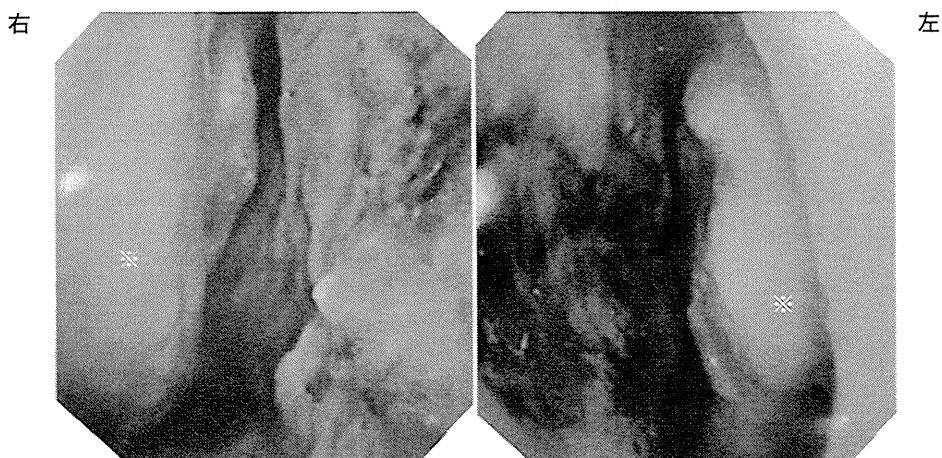


図 4 退院時鼻内所見

鼻中隔, 下甲介粘膜に痂皮が付着していたが, 両側下甲介の腫脹は著明に改善した。下甲介 (*).

らい反応は宿主のらい菌に対する免疫応答の違いで1型と2型に分けられ²⁾, 本症例は2型らい反応(らい性結節性紅斑: ENL)であった。2型らい反応は多量の免疫複合体がらい菌の存在する組織に沈着し多数の好中球浸潤を伴った炎症性反応である。皮膚症状, 末梢神経炎に加えて多臓器障害が起こり倦怠, 関節痛, 頭痛などの全身症状をきたす。本症例における下甲介病理組織像は, らい菌の存在と著しい好中球主体の炎症性細胞浸潤を認め, 2型らい反応の病態と判断した。

2型らい反応に対してサリドマイドは著効するが日本では使用が困難であるため, 2型らい反応の治療は, 投与中の抗ハンセン病薬を継続しながら,

プレドニゾロンを使用することが一般的である¹⁾。

本症例では, 夫, 第1子のハンセン病発症は認めていない。らい菌は毒性がきわめて弱く, 体内に侵入しても, ハンセン病を発病することはきわめて稀といわれている。現在ワクチンは開発されていないが, 根治可能な疾患として認識されており, ハンセン病に対し早期発見, 早期治療が基本となっている。院内感染対策としては, 特別な隔離を要したりせず, その他の感染症と同様に標準的な感染予防策で対応した。

らい菌の体内への侵入経路として, 鼻粘膜を中心とした経気道感染が重視されており, このため

鼻症状も起こりやすいといわれている³⁾。ハンセン病の多菌型では鼻閉、膿性鼻漏、鼻出血などの鼻症状をきたす。特に LL 型の活動期においては皮膚、鼻粘膜の病変が鼻翼や、鼻中隔軟骨に進展し鞍鼻となる。2 型らい反応においても鼻閉、鼻漏、痂皮、鼻中隔の萎縮が起こる。副鼻腔病変は少ないとされている^{2,3)}。

初診時、皮膚症状はなく、高熱と鼻症状のみであったため、ハンセン病の診療経験のない耳鼻咽喉科医にとって診断は非常に困難であった。日本ハンセン病学会 (<http://www.hansen-gakkai.jp/>) 内には診療のアドバイスのためのネットワークが構築されており、専門医による迅速な対応により良好な転帰を得た。

IV まとめ

ハンセン病治療中のフィリピン出身の 26 歳女

□ Abstract

A case report of lepra reaction with severe nasal obstruction

*Reiko Hattori, MD, et al.
Department of Otorhinolaryngology,
National Hospital Organization
Mie Chuo Medical Center, Tsu*

We report a 26-year-old woman presented with lepra

reaction. She is a Philippine living in Japan. Her father and brother were diagnosed of Hansen's disease. She had been diagnosed as having Hansen's disease (borderline lepromatous) at 6 months pregnancy and treated multi drug therapy for 4 months. On the 17th day after delivery, she complained of high fever and nasal obstruction. She was diagnosed as type 2 reaction which was successfully treated with daily dose of 40 mg prednisolone.

文献

- 1) 後藤正道・他：ハンセン病治療指針（第 2 版）. Jpn J Leprosy 75 : 191-226, 2006
- 2) 熊野公子：らい反応について. Jpn J Leprosy 71 : 3-29, 2002
- 3) 坂本邦彦：第 15 章 耳鼻咽喉科. ハンセン病医学—基礎と臨床, 斉藤 肇 (編). 東海大学出版会, 東京, 1997, pp265-270

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

CRCのための臨床試験スキルアップノート

編集 中野重行・中原綾子
編集協力 石橋寿子・榎本有希子・笠井宏委

●B5 頁248 2010年
定価3,990円(本体3,800円+税5%)
[ISBN978-4-260-00859-4]

CRCをはじめとする創薬育薬スタッフ向けに、治験チーム内の連携・調整やチーム間トラブルへの対処、より良いインフォームドコンセントの行い方、被験者保護への貢献、IRBのあり方、資料の作り方など日常の臨床試験（治験）の業務上でつまづきやすい問題に対する回答やヒントを満載した1冊。治験チーム内での自身のあり方の再確認、ならびに知識、技能、態度の修得に最適。

愛知県のハンセン病外来診療について

石井則久*¹⁾、四津里英²⁾、森 修一¹⁾

1) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

2) 国立国際医療研究センター皮膚科

〔受付：2011年2月10日、掲載決定：2011年2月23日〕

キーワード：愛知県、外来診療、家族検診、ハンセン病、療養所退所

愛知県において、1963（昭和38）年かららい予防法が廃止になる前年の1995（平成7）年まで33年間、ハンセン病の外来診療が行われていた。藤楓協会愛知県支部と愛知県衛生部、国立駿河療養所が協力して、延人数で療養所退所者3,877人、在宅者614人、患者家族など486人の計4,977人の診療が行われた。外来診療で発見された新規患者については、療養所入所をさせることなく外来診療を行った例もあった。

1996（平成8）年からは退所者に対する療養相談を行っており、2010（平成22）年までの15年間に延349人が相談に訪れた。

はじめに

日本のハンセン病の診療はハンセン病療養所（以下、療養所）が担ってきた。1953（昭和28）年に「癩予防法」は「らい予防法（以下、法）」に改正された。その当時、すでにスルホン剤が使用されていたが、患者の療養所隔離の基本は変更されなかった。さらに、治療が必要な場合は療養所入所が基本であった。その中で、1963（昭和38）年から愛知県で外来診療が行われていた¹⁻⁸⁾。

今回、愛知県で行われていた外来診療に注目し、その成り立ち、外来診療の内容、受診した患者、診療に関わった医療関係者、外来を支えた職員などについて詳細に検討を加え、法の下でこの外来

が果たした役割を考察する。なお、本論文は主に「らい予防法」時代の論考であることから、その時代の医療体制を考慮したと、「らい」という用語も適宜用いた。

調査方法

出版された文献などを検討するとともに、関係者からの聴取などを行った。特に愛知県の発行した「ハンセン病の記録」⁷⁾の中の「手記集発行に寄せて」という元国立駿河療養所所長、石原重徳氏の文書を参考にした。

結果

1. 愛知県と藤楓協会

ハンセン病は法の下に国が政策を実施していた。都道府県は患者発見の通知を受けた場合に、患者の収容などを行っていた⁹⁾。

1952年に国のハンセン病施策を支援する財団

* 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: 042-202-6003 FAX: 042-391-8210
E-mail: norishii@nih.go.jp

法人藤楓協会が発足したが、愛知県においても1953年9月に藤楓協会愛知県支部（支部長 愛知県知事）を設立し、入所者に対する見舞金の支給や慰問団の派遣等県行政の側面的な援助を行ってきた⁷⁾。また、1956年8月には、ハンセン病患者一時救護所（法19条、20条）を、愛知県立城山病院（名古屋市千種区）内に建設した。さらに、1971年には宿泊所兼診療所「藤楓荘」を同じく感染症を主に取り扱っていた県立尾張病院（現・愛知県立がんセンター尾張診療所、一宮市）の敷地内に設置し、ハンセン病患者の外来診療や社会復帰に協力してきた（表1、図1）。

県のハンセン病対応は衛生部保健予防課（現・健康福祉部健康担当局健康対策課）が行い、秘密保持を図るため専任職員が長期間一人で担当してきた。1966年からは保健師が担当するようになった。

2. らい予防法時代の医療体制

ハンセン病は保険診療が行われていなかった。ハンセン病疑いの患者についての連絡が県衛生部に入ると（法4条）、愛知県の「らい指定医」（国立駿河療養所長に依頼）が診断することになっていた（法5条）⁷⁾。

ハンセン病の外来診療は、京都大学等ごく一部の大学病院で実施しているのみで、療養所以外での治療はほとんど不可能な状況であった。そのため、「らい」と診断された場合、療養所に入所せざるを得なかった。

3. らい療養所の状況と「事故退所者」

らい予防法第6条には「らいを伝染させるおそれがある患者について、らい予防上必要があると認めるとき」は療養所入所ことになる。一方、外出規定はあったが（法15条）、正式な退所規定は無く、代わりに厚生省は内々で退所基準を設け、法の暫定運用という形で各療養所がある程度の自

由度を持って退所（「軽快退所」）することにした。年代が新しくなるとその自由度も高まった。

患者は療養所で治療を受け、十分な観察期間を経た後に退院していくのが建前（軽快退所）であって、そのようにして社会に帰っていく人が少なくなかった¹⁰⁾。しかし、厚生省の資料には「事故退所」²⁾と称する退所者が少なからずあった。この人達は、正式な退所許可を得ることなしに、一時帰省のまま自宅に留まったり、職場を得たことで療養所に戻ってこないために、施設側はその取り扱い上やむを得ず事故退所という方法で入所者の籍を除いていた。このことはいろいろな問題を提起していた。一時帰省したものが療養所に戻らない理由がいくつか考えられた。本人が家計を担う人であり、これに代わるものがなければ、たとえ療養所内で衣食住が保証され、県が親族援護（法21条）をしたところで療養所に長く留まれないものが少なくなかったと考えられる。また、療養所内での集団生活、自由度の低い生活などは社会での自由な生活を切望させた。一時帰省のままで療養所に戻らない者を事故退所として療養所が入所患者の籍を除いても、病気が治癒したわけではないので、実

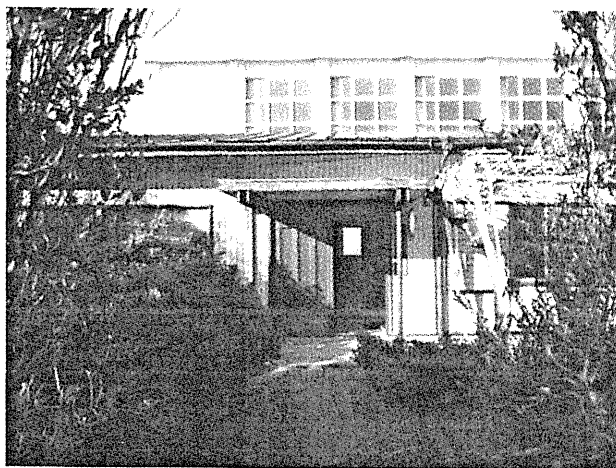


図1 藤楓荘（愛知県一宮市、2010年撮影）

表1 愛知県でのハンセン病外来診療施設

	1963(S38)年12月～1971(S46)年3月まで	1971(S46)年4月以降
名称	らい患者一時救護所	藤楓荘
設置場所	名古屋市千種区徳川山町 県立城山病院構内	一宮市大和町苅安賀 県立尾張病院(現・愛知県立がんセンター尾張診療所)構内
運営主体	藤楓協会 愛知県支部	藤楓協会 愛知県支部 (2003年からは愛知県藤楓協会)
建物等	鉄骨スレート葺平屋 54.55㎡ 板間(3間)内診療室及び検査室兼用	木造平屋建 169.28㎡ 診察室・検査室・日本間(4間) 浴室・炊事場等
目的	1. 患者の一時救護 2. 外来診療	1. 一時帰省患者及び郷土訪問患者の宿泊又は休息 2. 外来診療(1996年からは数年の移行期を経て療養相談のみ)

入所者数が正確になったということ以外には療養所は本来の業務を果たしていないことになる。

療養所の入所者が事故退所となれば、それがたとえ本人がやむを得ない事情であったにしても、治療・療養の道はなく、治療薬を入手することさえ出来なくなることになった。

事故退所患者の中にはらい菌陽性者もいて、他への感染の可能性もあり、また、らい反応や神経症状の悪化などの懸念もあった。

一方、事故退所として療養所から通知を受けた都道府県はその取り扱いに困惑すると考えられる。治癒したのでなければ当然何らかの対応をしなければならないが、理由があって療養所を出てきた人に、都道府県や療養所の職員が「早く療養所に帰るように」言っても戻ることは不可能に近かった。

4. 愛知県ハンセン病外来の稼働まで

1961年にWHOのハンセン病に関する教育が

マニラで開催され、石原重徳（当時、国立駿河療養所長）はその会に出席した。石原はここで療養所での治療のみでなく、在宅治療の必要性を学び、非常に強い刺激を受けた。藤楓協会（本部）の浜野規矩雄理事長が石原に外来診療実施のきっかけを思いつく、この教育機会を与えた。

1962年に入ってから、愛知県での外来診療の可能性について石原と県衛生部の関係者の間で検討が始まった。この折に厚生省の結核予防課の高部益男課長が愛知県の衛生部長として赴任して来た。高部は厚生省で国の結核対策に関わってきた経験と、マニラで行っているハンセン病の外来診療についても理解していて、外来診療に理解を示した。

加えて愛知県では「らい予防法」改正（昭和28年）に伴って患者の一時救護所施設がすでに県立城山病院の敷地内に建設されていた（表1）。この施設をそのまま外来診療所として県の責任において診

表2 愛知県のハンセン病外来診療状況

年	回数(回)	診療延日数(日)	診療延人数				
			計(人)	軽快退所者(再掲)	事故退所者(再掲)	在宅者(再掲、人)	患者家族その他(再掲)
1963(S38)年	1	1	13	6	4	1	2
1964(S39)年	4	20	85	48	33	4	0
1965(S40)年	4	20	193	83	60	29	21
1966(S41)年	4	20	210	81	76	42	11
1967(S42)年	4	20	209	81	68	37	23
1968(S43)年	4	20	258	98	74	36	50
1969(S44)年	4	20	239	98	79	29	33
1970(S45)年	4	20	215	94	77	34	10
1971(S46)年	4	20	224	79	76	36	33
1972(S47)年	4	20	193	86	64	28	15
1973(S48)年	4	20	148	65	54	23	6
1974(S49)年	4	12	138	79	35	17	7
1975(S50)年	4	12	159	91	38	15	15
1976(S51)年	4	12	157	81	43	18	15
1977(S52)年	4	12	152	80	47	14	11
1978(S53)年	4	12	159	67	55	19	18
1979(S54)年	4	12	187	92	55	25	15
1980(S55)年	4	12	171	91	51	18	11
1981(S56)年	4	12	158	83	46	17	12
1982(S57)年	4	12	147	72	54	15	6
1983(S58)年	4	12	154	71	61	12	10
1984(S59)年	4	12	152	64	62	11	15
1985(S60)年	4	12	147	61	61	10	15
1986(S61)年	4	12	131	61	56	8	6
1987(S62)年	4	12	129	61	47	10	11
1988(S63)年	4	12	123	50	50	12	11
1989(H 1)年	4	12	123	49	46	11	17
1990(H 2)年	4	12	112	47	35	14	16
1991(H 3)年	4	12	130	47	39	20	24
1992(H 4)年	4	12	112	45	37	13	17
1993(H 5)年	4	8	100	44	30	15	11
1994(H 6)年	4	8	80	32	26	11	11
1995(H 7)年	4	8	69	29	22	10	8
計	129	453	4,977	2,216	1,661	614	486

1966年から1973年まで：1回は5日間でその後半の2日間は巡回日を設けた。

療を開始することが出来、1963年に愛知県外来診療が開始された。

5. 外来診療の場所

1963年12月から開始された外来診療は、1971年に城山病院の拡充計画がはじまったため、一宮市にある県立尾張病院構内に移転することとなった(表1)。1971年には社会復帰の促進に役立てるために宿泊と診療が可能な藤楓荘が県立尾張病院の構内に新築され、外来診療が継続された(表2、図1)。

6. 外来診療の内容

当初の対象患者は主として駿河療養所を退所(軽快及び事故退所)した人たちとしたが、逐次、他の療養所からの退所者、在宅者(入所歴のない患者)、患者家族が対象となった(表3)。診療は皮疹、神経症状の観察、皮膚スミア検査である。検査の結果は暫時待たせることになるが、患者が帰る前にその結果についての説明と今後の指示を行った。これは後日結果を手紙などで知らせるより簡単であり、患者にも好都合であった。

7. 投薬について

診察・検査の結果に応じてDDSなどの投薬が行われたが、リファンピシン(RFP)、クロファジミン(CLF)なども有効性が明らかになり、入手が容易になるなどの状況の変化に応じて投薬された。また、ハンセン病の治療中にしばしば起こるらい

反応に対してもステロイド内服薬を投与する方法を採ることになった。これらの薬代はすべて藤楓協会愛知県支部の負担で、患者は無料であった。

8. 外来診療の歩み

1961年、愛知県出身の療養所入所者は12か所の療養所に453人おり、過去最高であった。

1963年には県出身の13人が療養所を退所していた。1963年12月から外来診療が開始されたが、この時の受診者は13人であった(表2)。このうち1人は療養所入所歴のない在宅者であった。

なお、外来診療数、療養相談数、皮膚スミア検査数(データのある1963～1976年について表4に示した)などについては、いくつかのデータがあるが、それらを総合し、最も適当な数値を用いた。

当初の外来診療は、駿河療養所の退所者を中心としたものであったが、徐々にそれ以外の在宅患者や家族も対象とし、隣県から受診することもあった。診療は、年4回(3、6、9、12月)、1回につき連続3～5日間実施した。

「らい予防法」が廃止される前年の1995年までに延4,977人(療養所退所者3,877人、在宅者614人、患者家族など486人)が受診した。この外来診療が、療養所退所者や在宅者、さらに患者家族に果たした役割には大きいものがあつた。

1996年に「らい予防法」が廃止された時、本

表3 愛知県の外来診療の概況(主にらい予防法廃止まで)

対象者	1. 在宅患者(未入所患者、事故退所者) 2. 軽快退所者 3. 患者家族・その他
診療内容	1. 診察 2. 皮膚スミア検査 ・検体は原則として6カ所から採取。 ・当日に検査結果を本人に知らせる。 3. 簡単な処置 4. 投薬 ①処方期間:3カ月分。ただし、経過良好者に対しては6カ月分。 ②薬品名:DDS、CIBA1906、RFP、CLF等(すべて無料)
診療担当者	医師-1人(国立駿河療養所長) 検査技師-1人(国立駿河療養所検査技師) 介助者-1人(県衛生部保健予防課 らい担当職員) ただし、臨時診療の場合は検査技師を除く
問題点	1. 診察間隔が長い為、足穿孔症や外傷、感染症、らい反応、神経炎などの治療はできない。 2. 解決には一般総合病院のスタッフの協力が必要である。

事業について国立駿河療養所の江川勝士所長等と愛知県は再検討を行った。1995年にも延69人の受診者があったこと、一般医療機関での外来診療では在宅者が十分に相談できる状況にないこと、などの判断から、療養所の理解も得て、医療相談を主にした療養相談として続けることとし、現在(2010年11月)まで継続され、今後行うこととしている(表5)。

2010年については春と秋に各1回実施し、合計2日間に延13人が相談に訪れているが、現在でも日程等の連絡は、専任の保健師から本人だけに直接行われている。

9. 社会で生活するハンセン病患者の医療の問題

ハンセン病患者が療養所に入所している場合でも、また在宅の場合でも、それが伝染性のものであり、治療の必要があれば何等かの対応をする必要がある。問題点を表6に示した。また、1965年頃では軽快退所しても、本人が健康管理に気をつけて定期的な皮膚スミア検査などのために受診する必要があった。しかし法の下では、ハンセン病には保険診療が適用されず、偏見・差別などのため近くの医院や病院での診察は不可能であった。療養所が居住地に近ければ、日帰りで受診可能であるが、遠方の場合には交通費も高額になる(表7)。まして受診のために1日仕事を休めば収入にも響く人では受診の決心もにぶる。さらに近所・周囲の口やかましい人に「ちょっとそこまで」と言い訳をし、さらに一晩泊まりということになれば、なかなか出かけられないのが普通である。このように一度療養所を離れると治療が中途の場合はもちろん、軽快者でも後療法を続ける道は全く

ないのが実情であった。もちろん、一部の大学では診療を行っていたが、その費用は安くはなく、生活に苦勞している人には近寄りたが施設であった。

療養所としては、中途半端な治療のために症状が悪化して、再入所する人を責めても何の解決にもならない。また、軽快退所者の経過を追跡することも困難であった。これらの問題の解決が外来診療であった。

10. その他について

受診者は近在から来る人もいるが、遠方から来る人もあり、高額な交通費を要する場合もあった。旅費(往復の交通費)を藤楓協会愛知県支部から支給することで交通費を心配することなく受診可能にした。受診者の中には「旅費まではいただけない」と辞退する人も少なくなかったが、必要な配慮ではないかと考えられ、現在まで継続されている。

考 察

藤楓協会愛知県支部と愛知県衛生部、国立駿河療養所が協力して行ってきたハンセン病の外来診療は「らい予防法」時代の1963年から廃止になる前年の1995年まで33年間に及び、その後は現在まで療養相談として継続されている。その間、在宅の患者達が入所せずに療養を続けることができた点は日本では画期的なことであった。特に患者家族検診で発見された軽症の人達は外来だけで治癒して社会生活を続けている。このように初期の目的が達せられたことは嬉しいことである。

表4 愛知県のハンセン病外来診療での皮膚スミア検査成績

年	検査延人数 (人)	検査結果延人数				
		陰性者	陽性者			
			小計	軽快退所者 (再掲、人)	事故退所者 (再掲、人)	在宅者 (再掲、人)
1963(S38)年	11	9	2	0	2	0
1964(S39)年	85	68	17	0	17	0
1965(S40)年	172	131	41	6	27	8
1966(S41)年	184	140	44	6	27	11
1967(S42)年	149	111	38	5	23	10
1968(S43)年	178	136	42	7	27	8
1969(S44)年	168	130	38	9	26	3
1970(S45)年	186	144	42	5	34	3
1971(S46)年	167	123	44	1	39	4
1972(S47)年	154	119	35	1	30	4
1973(S48)年	118	85	33	2	27	4
1974(S49)年	118	80	38	5	30	3
1975(S50)年	134	95	39	15	23	1
1976(S51)年	133	90	43	13	30	0
計	1,957	1,461	496	75	362	59

表5 愛知県の療養相談状況

年	回数(回)	相談延日数(日)	延相談者数(人)
1996(H8)年	4	8	56
1997(H9)年	2	4	33
1998(H10)年	2	4	34
1999(H11)年	2	4	27
2000(H12)年	2	2	29
2001(H13)年	2	2	27
2002(H14)年	2	2	21
2003(H15)年	2	2	22
2004(H16)年	2	2	18
2005(H17)年	2	2	20
2006(H18)年	2	2	12
2007(H19)年	2	2	15
2008(H20)年	2	2	10
2009(H21)年	2	2	12
2010(H22)年	2	2	13
計	32	42	349

愛知県は沖縄県、鹿児島県などに次いでハンセン病患者の多い県で、隣接する静岡県、岐阜県、三重県なども患者が多かった。

「らい予防法」には療養所退所規定は明記されていないが、実際には相当数の人が退所していることがわかる。退所については病状などが軽快したことで「軽快退所」の場合と、家庭などの都合で一時退所したまま戻らない「事故退所」があったが、いずれの場合も退所後の経過観察が必要である。多くの場合は DDS 単剤による治療が主であったため、再発の可能性があり、長期間の内服が必

要であった。

愛知県外来診療は年 4 回行われ、各回 3～5 日間であった。受診者は 1 日あたり 4～16 人程度であった。内容は軽快退所者と事故退所者が主で、入所歴のない在宅者や患者家族も少数ながら受診していた。

皮膚スミア検査結果は表 4 に示したが、延人数とはいえ 25.3% が陽性であった。1963 年から 1976 年までのデータであるが、当時はプロミン、DDS、そして 1970 年頃から少しずつ RFP と CLF が使用開始されてきたが、外来診療でも RFP と

表 6 外来診療の問題点（1996 年のらい予防法廃止まで）

ハンセン病対策	<ol style="list-style-type: none"> 1. 伝染の恐れのある者は療養所入所が原則。 2. 伝染の恐れのない者（その定義は一定していないが）は、治療が必要ではないとはいえない。しかし、治療するには療養所へ行かなければいけない。 3. 現実には療養所での治療が困難な人がいる（家庭的・経済的）。
軽快退所者に対して	<ol style="list-style-type: none"> 1. L 型は生涯 DDS 等の内服を勧めている（DDS 単剤治療の場合）。 2. 経過観察期間、受診回数などの実績がない。 3. 再発者がいるので経過観察の必要がある（特に DDS 単剤治療の場合）。
事故退所者の問題	<ol style="list-style-type: none"> 1. 一時帰省のまま、種々の理由により家庭から療養所に戻らない人がいる（そのまま治癒してしまう人、悪化する人）。 2. 再入所が必要な人は 1. に該当する患者に多い。 3. 療養所側は彼らを事故退所として入所者から削除しているが、県は、彼らへの対応を考えねばならない。 4. 以上の理由からも診療を県においても考えざるを得ない状況である。
患者家族の検診	<ol style="list-style-type: none"> 1. 家族の心配を取り除くため患者家族の検診を行い安心させる必要がある。 2. 家族検診で早期発見された事例がある。 3. 患者家族が「らい」について正しく認識し、理解する必要がある。これは将来患者の社会復帰するためにも必要である。（嫌われれば帰りにくい、長い治療が必要なので疎外されやすい）

表 7 愛知県の外来診療に対する患者の声

1. 遠隔地にある療養所まで行かずに、専門医の診療が受けられるから良い。
2. 周囲の者に何の遠慮することもなく同病者と話し合いをすることができる。
3. 皮膚スミア検査の結果が当日聞けて、次回の検診日まで安心して生活できる。
4. 仕事を 1 日休むだけで、家人や周囲の者に気兼ねすることなく診療を受けられる。
5. 外来診療を受けることにより、自分の健康状態もわかるので良い。

CLF が使用された。しかし菌陽性率が高くなっているのは DDS 耐性、DDS 内服中止などの可能性もある。

また表 2 と表 4 を比較すると、延人数での比較であるが、軽快退所者に菌陽性者が少なく、事故退所者に菌陽性者が多いことが明らかである。この点は表 6 にも記載したが、菌陽性である事故退所者の治療を外来診療所で行うことは必要な事であった。

また、外来で家族検診を行えた事は重要であった。一般医療機関がハンセン病の診断のみ、ハンセン病療養所は患者を診療するのみであったため、患者の早期発見等の家族検診は実施していなかった。家族検診で発見された患者のほとんどは外来診療で療養所入所はなかったと考えられる。

「らい予防法」時代は、医師はハンセン病を疑った場合は、各都道府県にいる「らい指定医」に最終診断を委ねた。患者と診断された場合はらい療養所に送致された。

「らい予防法」時代に一般医療機関で診療を行う場合もまれにはあったが、その場合は診断名を変える必要があり薬剤の購入に困難をきたした。横浜市立大学医学部附属病院皮膚科で診療した 1990 年代は、DDS を皮膚科学講座で購入、RFP は保険で処方、CLF はチバガイギー社から寄贈、キノロン剤のスパルフロキサシンは大日本製薬から寄贈、と入手に苦労したとともに、患者の薬剤費負担を軽減する努力をした。

現在の愛知県外来診療で療養相談に来る人は 60 歳以上の高齢者が多いが、相談者同志がなごやかに会話を交わしてから帰宅する。皮膚スミア検査希望者がいる場合には、居住地の近在にある皮膚科医を紹介し、一般医療へ移行する方針にしている。

今後、いつまで療養相談を行うかは施設の問題（年に 2 回のみでの使用）、資金面の問題などがある。また相談者の高齢化も進んでいるため、彼らの意向を聞きながら方向性を出していくことになると思われる。

謝 辞

本論文は平成 23 年度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

「ハンセン病の再発・再燃、難治症例に対する予防・診断・治療とハンセン病の啓発に関する研究」の分担研究「ハンセン病診療のネットワーク構築」の補助金を受けた。

平成 23 年 1 月、石原重徳先生の御自宅で多くの貴重な助言をいただきました。深謝いたします。

文 献

- 1) 高部益男、千種杏三、服部 光、石原重徳、萩原鐘一、福田豊司：愛知県における癩外来診療所について。レプラ 34: 249, 1965.
- 2) 稲葉俊雄、石原重徳、萩原鐘一、福田豊司、高部益男、千種杏三、服部 光：愛知県における“らい”の外来診療について。医療 20: 625-628, 1966.
- 3) 石原重徳、萩原鐘一、福田豊司、榎本わさ：愛知県における“らい”の外来診療 10 年のあゆみ。レプラ 43: 97-101, 1974.
- 4) 石原重徳：癩外来診療の現況と問題点。レプラ 44: 252-253, 1975.
- 5) 島田 晋：愛知県におけるらいの外来診療について。第 1 回らい医学夏期大学講座教本 pp95-98, 厚生省医務局国立療養所課・国立療養所長島愛生園, 岡山, 1977.
- 6) 愛知県衛生部, 国立駿河療養所：愛知県における“ハンセン病”の外来治療 20 年の歩み。公衆衛生情報 15: 6-10, 1985.
- 7) 愛知県：ハンセン病の記録（愛知県健康福祉部健康対策課編集）pp18-158, 愛知県, 名古屋, 2004.
- 8) 日弁連法務研究財団：療養所以外のハンセン病患者の処遇。ハンセン病問題に関する検証会議最終報告書（ハンセン病問題に関する検証会議編集）pp227-228, 東京, 2005.
- 9) 中嶋 弘、石井則久、杉田泰之：らい（ハンセン病）について。皮膚臨床 36: 1803-1809, 1994.
- 10) 石原重徳、成田 稔、高橋俊一郎、小林茂信、原田禹雄：社会復帰。らい医学の手引き（高島重孝監修）pp308-321, 克誠堂出版, 東京, 1974.

Leprosy outpatient clinic in Aichi Prefecture, Japan

Norihisa ISHII *¹⁾, Rie Roselyne YOTSU²⁾, Shuichi MORI¹⁾

1) Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

2) Department of Dermatology, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

[Received: 10 Feb. 2011 / Accepted: 23 Feb. 2011]

Key words : Aichi Prefecture, discharge from sanatorium, family medical examination, leprosy, outpatient clinic

Until the Japanese Leprosy Prevention Law was abolished in 1996, leprosy patients, regardless of their severity, had to be treated by accredited doctors. The majority of them had to be confined in a sanatorium to be treated, since only few hospitals/sanatoria had outpatient clinics for leprosy patients. This de facto confinement limited their occupational, social, financial, and family options, but no clear criteria/guidelines allowing discharge existed. The importance of leprosy outpatient clinics was almost never debated until 1962, when Tofu Association (a foundation established in 1952 to support the confined patients) and the National Suruga Sanatorium planned the opening of the clinic. This clinic looked after total of 4,977 patients until the abolishment of the Law. Since 1996, 349 persons consulted the clinic as of 2010. The importance of the continuation of these clinics is beyond dispute, even in low-endemic countries. However, the diminishing number of patients and demands in this country makes the management difficult. Thus, coordination with the local clinics and dermatologists is inevitable.

*Corresponding author :

Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases

4-2-1, Aoba-cho, Higashimurayama-shi, Tokyo 189-0002 Japan.

TEL : +81-42-202-6003 FAX : +81-42-391-8210

E-mail : norishii@nih.go.jp

らい性結節性紅斑 (ENL) に対する サリドマイド診療ガイドライン

石井則久*¹⁾、石田 裕²⁾、岡野美子³⁾、尾崎元昭⁴⁾、儀同政一¹⁾、
熊野公子⁵⁾、後藤正道⁶⁾、野上玲子⁷⁾、畑野研太郎³⁾、山田 暁⁸⁾、四津里英⁹⁾

- 1) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター、2) 天草市立牛深市民病院
3) 国立療養所邑久光明園、4) 京都大学医学部皮膚科、5) 兵庫県立がんセンター
6) 国立療養所星塚敬愛園、7) 国立療養所菊池恵楓園、8) 国立駿河療養所
9) 国立国際医療研究センター

[受付：2011年4月13日、掲載決定：2011年4月25日]

キーワード：ガイドライン、サリドマイド、ハンセン病、2型らい反応（らい性結節性紅斑）、TERMS®

ハンセン病の急性症状としての2型らい反応（らい性結節性紅斑、erythema nodosum leprosum: ENL）の治療薬としてサリドマイドがある。日本においては多発性骨髄腫に保険適用になっている。使用にはサリドマイド製剤安全管理手順（Thalidomide Education and Risk Management System: TERMS®）を適正に遵守することになっている。

今回サリドマイドを2型らい反応に使用するためにあたって診療ガイドラインを作成した。2型らい反応に対してのサリドマイド使用の経験や文献は多くない。そのため、TERMS®を適正に遵守し、サリドマイドを就寝前に50～100mg内服から開始し、症状の変化を観察しながら増減することで2型らい反応をコントロールすることとした。

はじめに

ハンセン病は、わが国においては、1996年にらい予防法が廃止されたのにもない、保険診療になり、一般病院で診療される時代になった¹⁾。このためハンセン病の診療中に生じることの多い反応である2型らい反応の診療も一般医療機関で行

うことになった。その治療として世界的視野で現時点で有用と考えられるサリドマイドの適正使用についてのガイドラインが必要であり、ここに作成するにいたった。

なお2型らい反応の病態が全て解明されていない現状で、またサリドマイドの使用経験も少なく、治験が実施されていない状況から、個々の症例の診療内容は診療に当たる医師が症例毎の事情を踏まえて組み立てるべきものであって、その内容が本ガイドラインに記載されていない診療を含むことを阻むものではない。しかし、サリドマイドの使用には「サリドマイド製剤安全管理手順（Thalidomide Education and Risk Management

*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: 042-202-6003 FAX: 042-391-8210
E-mail: norishii@nih.go.jp

System: TERMS®)」を適正に遵守しなければならない。さらにサリドマイドの薬害の歴史を教訓として、サリドマイドを使用する医師は本ガイドラインの最後に記載した「サリドマイド被害者からのメッセージ」を必ず読むべきである。

1) ハンセン病とらい反応

ハンセン病は *Mycobacterium leprae* による慢性抗酸菌感染症である。しかし、病気の経過中に急性の炎症症状を呈することがあり、らい反応 (lepra reaction) と呼ばれている²⁾。らい反応には 1 型らい反応 (type 1 reaction, 同義語として境界反応 borderline reaction, あるいはリバーサル反応 reversal reaction) と、2 型らい反応 (type 2 reaction, 同義語としてらい性結節性紅斑 erythema nodosum leprosum: ENL) がある。1 型らい反応は細胞性免疫反応を主体としたものであり、2 型らい反応は抗原抗体反応を主体としたものである。両者のらい反応は、年余にわたることがあり、末梢神経障害やそれに続く後遺症、視力障害と深く関係するので、早期に診断し適切な治療をおこなう必要がある。

2) サリドマイドについて

分子式は $C_{13}H_{10}N_2O_4$ 、化学名は 2-[(3*RS*)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]isoindoline-1,3-dione である。

サリドマイド (thalidomide) は、1953 年にスイスで合成され、1957 年から西ドイツで睡眠剤、精神安定剤として販売が開始された。1958 年にわが国でも発売された。

1961 年に、妊娠初期にサリドマイドを服用すると、新生児に重い先天異常を引き起こすことが明らかとなり、11 月に西ドイツのグリュネンター社が製品の回収を開始した。日本では 1962 年の 9 月に販売停止と製品の回収を開始したが、一部の製剤はその後も市中で出回っていた。日本でのサリドマイドによる被害者は 309 人とされている³⁾。なお、米国では、1960 年に販売許可の申請があったが、FDA のケルシー審査官が安全性に疑問を抱き、最終的に許可されなかった。

一方、たまたまハンセン病の 2 型らい反応をもつ患者がサリドマイドを服用したところ、その症状が治癒したことから、サリドマイドはハンセン病の 2 型らい反応に特異的に効果を示すことがわ

表 1 アメリカ合衆国におけるサリドマイドの 2 型らい反応 (ENL) に対する承認状況

効能・効果	中程度から重度の ENL の皮膚症状に対する急性期治療に適応される。中程度から重度の神経炎を伴う ENL に対する単独治療としての適応はない。ENL 再発時の皮膚症状の予防及び抑制のための維持療法としても適応される。
用法・用量	<p>ENL の皮膚症状には 100~300mg/日で開始し、1 日 1 回、就寝時又は夕食後 1 時間以上あけて水で投与する。体重が 50kg 未満の患者は用量範囲の最低用量で開始する。</p> <p>重度の皮膚 ENL 反応を示す患者又は以前に反応を抑えるために高用量を必要とした患者には、400mg/日までの高用量で開始し、1 日 1 回就寝時又は分割で食後 1 時間以上あけて水で投与する。</p> <p>重度の ENL 反応による中等度から重度の神経炎を示す患者には、コルチコステロイドとの併用で開始する。神経炎が改善すれば、ステロイドを漸減及び中止する。</p> <p>通常、ENL 反応の症状が緩和するまで投与を継続する (少なくとも 2 週間)。その後、2~4 週間ごとに 50mg ずつ漸減する。</p> <p>過去に皮膚 ENL の再発防止のため長期の維持療法を受けた患者、又は減量期間中に再発した患者には、症状を抑えるために最小限の用量を継続的に投与する。2~4 週間で 50mg ずつの減量を 3~6 ヶ月ごとに試みる。</p> <p>尚、小児の用法・用量の承認なし。</p>
承認年月	1998 年 7 月

かってきた⁴⁾。その後、1998年にハンセン病の2型らしい反応に対する治療薬として、米国で承認された(表1)。その後オーストラリアやニュージーランドなどでも、その承認が追随されてきている。

表2 2型らしい反応 (ENL) に対するサリドマイド使用文献

文献番号	試験の種類	被験者数	対象患者	試験薬, 対照薬	併用薬	用法・用量	投与期間	評価方法	有効性の結果	安全性の結果
6	二重盲検試験	12例 (男11例, 閉経後女1例)	・ENLを発症して少なくとも10ヶ月経過した患者 ・LL型 (11例は生検により確認)	THA錠, プラセボ	PSL, ステロイドモルボルは服用可能	1日3回各100mgを投与。但し、体重が35kg以下の場合1日2回各100mgを投与。	6週間投与後、THAとプラセボを入れ替えてさらに6週間投与	ENLの重篤度を評価。(体温、その他の抗ENL薬の処方状況、全白血球数)	THAはプラセボよりPSLの使用量を減少させた。パラセタモール及びステロイドの使用量はプラセボ投与患者でより多かった。	・眠気: 3例 (THA: 2例, プラセボ: 1例) ・軽度の皮膚炎: 1例 (THA)
7	二重盲検試験	52例 (男37例, 女15例; 17-58歳)	・らい腫型患者、皮膚症状、神経症状もしくはその他のらい反応の症状がある者 (ENL様症状もしくはEM様症状: ルネオ現象型の以前腫化した病変と壊死病変の神経痛、虹彩炎、虹彩毛様体炎もしくは虹彩毛様体炎もきむ。)、後の括弧に挙げる症状がある者 (発熱、アデノパシー、関節痛、筋肉痛、骨痛、腹痛、腎炎、肝脾腫、鼻炎、鼻血、摂食障害、嘔吐、不眠)	THA, プラセボ	スルホン系薬物 (試験前と同量で固定) 以外の併用薬は禁止。	・50kg以上の患者は1日4回各100mg服用。 ・50kg未満の患者は1日6mg/kgで1日4回。 ・一部の症状でも良好な反応が観察された場合、服用を中止。 ・新たならい反応 (発疹や神経痛) が生じた時にさらに7日間の服用を開始される	7-28日間		患者ごとに投与期間が異なった。期間と患者数は以下のとおりである。28日間: 25例, 21日間: 13例, 4日間: 13例, 7日間: 8例 ・試験期間中、173レジメンを施行した (1レジメンが7日間) ・全173レジメン (THA85レジメン, プラセボ88レジメン) 投与において、「完全回復」「著しい回復」及び「部分回復」の合計はTHAで78レジメン、プラセボで24レジメン有効であった (有意差あり)。	・重篤な副作用がなかった。 ・THAの投与によりめまい、吐き気があった。 ・口内乾燥、便秘、下痢のような副作用はTHAとプラセボで大きな差はなかった。
8	国際多施設共同無作為化二重盲検試験	92例 (男: 15歳以上)	・らい腫型 ・急性期らしい反応がある者 (EM様症状もしくはEM様症状) ・中等度の痛みの有無は不問、発熱外来患者も参加可能 ・触知により明らかでない神経痛がある者は参加可能 ・全体的な健康状態低下の者は除外	THA (100mg錠), アスピリン (400mg錠)	全て禁止	・50kg以上の患者は1日4回各1錠服用。 ・50kg未満の患者は1日1-3錠服用 (体重により用量を定める) ・全7日間投与。8日目に著明な改善を示し、重症性症状のみで歩行可能な患者の治療は、新たな急性期らしい反応が発現するまで休薬し、回復や未回復の場合、新たに7日間投与する。	7-28日間	新たな急性期らしい反応がみられなければ有効とする。8, 15, 22及び29日目に患者の症状を観察し、各有効率を算出。	7, 14, 21及び28日間服用の各有効率を平均すると、THAでは48%、アスピリンでは21%で急性期らしい反応が抑えられた。	・主な副作用はTHAとアスピリンの間で有意差はみられなかった。 ・白血球減少症はアスピリンにみられ、THAは1例であった。また、口内乾燥と嘔気はTHAに比べ、アスピリンによくみられた。
9	二重盲検試験、クロスオーバー比較試験	男10例 (19-56歳)	中等度あるいは重度の慢性ENLに罹患している男性患者	THA (100mg錠), プラセボ	・全患者、必要最小限のステロイド及びDSSを併用9例: PSL (15-52.5mg, 平均28mg), 1例: コルチコステロイド (20国際単位) ・平均1年間のステロイド服用経験あり (1-23ヶ月) ・ステロイドは使用禁止 ・弱い鎮痛剤 (アスピリン、アセトアミノフェン) は投与可能 ・DSSは週2回100mgを標準として経口投与。試験中は用量を変更しない	16週間及び24週間の2種類の試験が行われた。		THAとプラセボを各期間に服用し、ステロイドの減少量で判断。	・16週間試験 9例中8例で効果があった。 ・24週間試験 8例中8例で効果があった。 ・THA服用中止後、再発した例があった。	軽度なアレルギー性皮膚炎 (2例)、肥厚 (1例)、めまい (2例)
10	無作為比較試験、WHOの協力のもと世界中で実施	成人男72例	・LL型男性患者及び再発性LL型男性患者 ・中等度~重度の患者	CLF, THA		・被験者をCLF服用群とTHA服用群に分ける。 ・期間A (8週間) CLF: 1日300mg服用。THA: 1日300mg服用 ・期間B (52週間) CLF 1日100mg + DDS 10mg/kg投与、THA 1日50mg + DDS 10mg/kg投与		・らい反応を評価。 ・細菌学的評価。	・CLF, THA共にらい反応に有効した。 ・細菌学的評価はCLFの方が良い効果を示した。	
11	無作為二重盲検試験	22例 (18-46歳)	・らい腫型患者 ・10ヶ所以上の小結節が皮膚にある者 ・女性の場合、少なくとも24ヶ月の無月経もしくは外科的避妊措置を行っている者 ・日常生活に支障をきたす者 (壊たきり) 重症の神経炎、治療登録後30日以内にTHAを服用した者、治療登録後2週間以内に副腎皮質ステロイドを服用した者は除外	THA (50mg カプセル), プラセボ (THAと同じカプセル)	副腎皮質ステロイド、アスピリンもしくはNSAIDsは併用禁止。	・患者を2群に分けて同数のカプセル内服。 グループA: THA100mgを1週間投与。2-3週間目には50mg。4-7週間目にはプラセボを投与。 グループB: 300mgを1週間投与。2-3週間目には200mg。4-5週間目には100mg。6-7週間目には50mg。		完治 グループA: 12例中8例。 グループB: 10例中5例。 P=0.67 完治+部分回復 グループA: 12例中12例。 グループB: 10例中7例。 P=0.00 グループAとグループBで比較した場合、有効性に相違はなかった。	・グループAの全有患者数は41% (5/12例) で、めまい1例 (8%)、悪心1例 (8%)、眠気3例 (25%)、振戦1例 (8%)、発疹2例 (17%)、かゆみ1例 (8%) だった。 ・グループBの全有患者数は90% (9/10例) で、めまい2例 (20%)、頭痛2例 (20%)、眠気6例 (60%)、発疹3例 (30%)、かゆみ3例 (30%)、便秘1例 (10%) だった。 ・グループBの方がわずかに有患者の発現が高かった。	
12	無作為二重盲検試験	44例 (男18-60歳, 女49歳以上 (閉経))	・多菌型患者 ・2型反応が生じている患者 (ENL様症状もしくはEM様症状) ・急性神経炎によりコルチコステロイド治療を受けている患者は除外	ベントキシフィン, THA		1日ベントキシフィン 1.2g, THA 300mgを投与。	30日間	・体温、皮膚病変の有無、リンパ節腫大、他の症状 (悪心、嘔吐、脱力感、頭痛、関節痛、筋肉痛) を評価指標。 ・CRP白血球数を試験前後で測定する。 ・上記、評価項目を総合的に判断し、部分回復 (P1)、全体的な回復 (T1) 及び回復合計 (P1+T1=G1) と区分した。	・30日後の評価はP1: THA50%, ベントキシフィン 29.2%, T1: THA45%, ベントキシフィン 33.3%, G1: THA 95%, ベントキシフィン 62% であった (G1: P<0.02)。 ・サリドマイドは2型反応に有効した。	副作用の発現率は、1週間後THA 25%, ベントキシフィン 15.8%, 2週間後THA 15.8%, ベントキシフィン 11.1% であり、1週間後及び3週間後共に薬期間での有意差はなかった。
13	無作為比較試験	60例 (男49例, 女11例)	・MB患者 ・中等度から重度のENL患者	THA錠, PSL		・THA 1日300mgを1週間投与する。その後、2週間ごとに50mgずつ減量する。 ・PSL 1日40mgを2週間投与する。その後、2週間ごとに10mgずつ減量する。		・臨床的反応 (皮膚病変の消失、全身症状の消失、発熱期間)。 ・再発率	皮膚病変の消失はTHA: 5.54日, PSL: 13.23日で全身症状の消失はTHA: 2.04日, PSL: 4.37日、発熱期間はTHA: 10.92ヶ月, PSL: 2.23ヶ月、再発率はTHA: 6% (28例中2例), PSL: 67% (30例中22例) であった (P<0.0001)。	THAによる主な副作用は傾眠 (9例)、便秘 (5例)、かゆみ (6例) であった。

CLF: クロファジン、DSS: ダブソン、EN: 結節性紅斑、EM: 多形紅斑、PSL: プレドニゾン、THA: サリドマイド、アスピリン: アセチルサリチル酸

サリドマイドは、1998年には多発性骨髄腫にも有効であることが報告され⁵⁾、わが国においても、2008年に多発性骨髄腫に対して保険適応の承認を受けた。しかしその使用にあたっては、催奇形性作用があるので、薬剤の取り扱いや服用患者の限定を厳しく行っている。

3) 2型らい反応とサリドマイドに関する有効性や安全性について

現在のところ、前向き研究 (prospective study) はないので、後ろ向き研究 (retrospective study) による結果を利用して決定することになる (表2)⁶⁻¹⁴⁾。

2型らい反応に対するサリドマイドの適応は、米国で最初に承認された (表1)。ただし使用にあたっては、投与を担当する医師が、薬剤の安全性に関する教育を受けることが条件になっている。米国では System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (S. T. E. P. S.[®]) として¹⁵⁾、日本ではサリドマイド製剤安全管理手順 (Thalidomide Education and Risk Management System: TERMS[®]; 藤本製薬サレド[®] カプセル) として運用されている。サリドマイドには妊娠初期に内服すると明らかな催奇形性作用があるので、妊婦には絶対禁忌である。妊娠可能な年齢の女性には妊娠検査で陰性を確認し、男性には確実に避妊させ、これらの点についてあらかじめ文書で同意を得ておく。また保管管理上、譲渡は不可である。

わが国では、国立ハンセン病療養所施設長協議会で、「サリドマイドの取り扱いに関するガイドライン」(1999年、2005年一部改訂)を作成し、各療養所所長の責任のもとに、同剤の保管管理に係る規定に基づいて使用している。

4) 2型らい反応の診断

1. 2型らい反応を生じる症例の特徴

2型らい反応はハンセン病の多菌型 (multibacillary type, MB, Ridley-Jopling 分類では LL 型と BL 型に相当する) の患者に生じる。MB 患者の中でも高い菌指数 (bacterial index: BI) の患者に発生しやすい。ことに、ハンセン病の薬物治療開始数カ月後から生じることが多いが、治療の有無にかか

わらず、治療前、治療終了後にも発症することがある。

2. 2型らい反応の機序

MB 患者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ため、菌が増殖を続ける。抗菌薬治療あるいは菌自体の寿命によって菌体が破壊され、菌体からの多量の抗原が組織や血流中に放出される。その抗原に対する抗体が産生される。そこで抗原抗体の免疫複合物が形成され、補体の活性化を生じ、それらが組織や血管を障害するのが2型らい反応である。

病理組織学的には、真皮および皮下脂肪織に多数の好中球浸潤が認められる。蛍光抗体法で血管壁に免疫複合物の沈着が証明されることがある。

3. 2型らい反応の臨床症状

典型的な2型らい反応は、発熱を伴って発症する。39～41℃の高熱、全身倦怠、関節痛が生じる。菌抗原のあるところでは、皮膚・神経・眼・リンパ節・関節・精巣などどこでも急性炎症を起こす。四肢・体幹に好発するが、顔面にも生じる²⁾。経過は年余にわたることがある。

a. 皮膚症状：皮膚では発赤を伴う硬結を生じ、ENL と呼ばれ、この名称が2型らい反応の代名詞としても使われる。通常の結節性紅斑 (erythema nodosum: EN) の皮疹は下肢に好発するが、ENL は小豆大から鶏卵大の圧痛を伴う硬結や隆起性紅斑が一見正常の顔面、四肢、体幹など全身に生ずる。個疹は数日で消退することが多いが次々と新生する。重症の場合には水疱や膿瘍を形成し、さらにそれらが自潰することがある。病理組織学的には真皮から皮下脂肪織に多数の好中球の集積を認める。血管壁に多核球が浸潤し壊死性血管炎を認めたり、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。

b. 神経症状：末梢神経炎を起こし、耐え難い疼痛に苦しめられることがある。とくに尺骨神経に有痛性腫脹が起こりやすく、2型らい反応の経過中に手指変形を生じる例も少なくない。神経痛、急速な感覚異常や運動障害、筋力低下、目立たない形で徐々に起こる障害などへの注意が必要である。

c. 眼症状：眼では急性の虹彩毛様体炎、(上)強膜炎を生じる。充血・眼痛・羞明・視力低下を来す。

ENL を繰り返すと慢性虹彩毛様体炎を生じ、虹彩癒着・小瞳孔・併発白内障・続発緑内障そして失明にいたることもある。

d. 全身症状:発熱、全身倦怠感、リンパ節腫脹、手足の浮腫、関節痛、そのほかに精巣炎が随伴することがある。

4. 2型らい反応の臨床検査所見

末梢血の好中球数、血沈値、CRP、血清 TNF- α 値が上昇する^{16,17)}。血清 Zn 値は低下するといわれている¹⁸⁾。CRP 値は2型らい反応の病勢をよく反映する。

5. 2型らい反応の重症度

症状によって軽症、重症に分けて治療の方針を決める。

皮膚病変の ENL が主で、潰瘍もなく、浸潤性の紅斑が多発する程度のみの場合、軽症とする。軽症では患者の日常生活に支障をきたすことはない。

一方、皮膚病変の潰瘍化や、神経症状、眼症状、発熱などの全身症状などが認められれば、重症として扱う。これらの症状は患者の日常生活に支障をきたす。また皮膚潰瘍は治癒しても瘢痕として永く残存し、神経症状や眼症状は不可逆的な障害を残す可能性がある。これらの点から、早期にかつ十分に治療しなければならない。とくに神経障害を予防するように注意する。

重症度の判定に検査値で CRP 値も参考ができるが、とくに決まった基準値はない。

5) 2型らい反応の治療

1. 基本的な注意

安静を守らせる。仕事、学業などは無理のない程度に行う。飲酒をひかえ睡眠を十分にとる。多臓器症状を呈する場合には、入院安静も考慮する^{2,19)}。

2. 軽症の場合

軽症の場合は、特別の治療を必要としない。何らかの自覚症状を訴える場合には、対症的に治療を考慮する。たとえば疼痛に対して非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroid anti-inflammatory drugs: NSAIDs) や鎮静薬などを適宜投与する。

3. 重症の場合

重症の場合は、サリドマイドあるいはステロイ

ド内服薬の全身投与を行う。ただし、後述するように、妊娠中の女性へのサリドマイド投与は絶対禁忌である。さらに薬剤の管理を厳重に行う必要があり、医師への教育が義務化されている。

a. 2型らい反応のサリドマイドによる治療: サリドマイドは著効する^{6,14,20-24)}。なお、サリドマイドの使用に当たっては TERMS[®] を適正に遵守しなければならない。

サリドマイドの投与方法としては、就寝前に 50～100mg を内服する。有効である場合は、翌朝には2型らい反応の症状は軽快し始める。すなわち発熱、皮膚の硬結、神経炎症状は非常に早く消退する。サリドマイド内服により短時間で症状の軽快を見ることが2型らい反応の診断の根拠とさえなる。まったく無効であった場合は、2型らい反応でない可能性が高いので、1型らい反応などほかの疾患を鑑別する。

症状の軽快に合わせて減量してゆく。その減量方法は、ステロイドの減量ほどの注意深い漸減 (tapering) の必要はない。2型らい反応は年余にわたって繰り返し発症することもあるので、サリドマイド投与量の増減は、自覚症状や他覚的所見、および検査所見 (CRP 値) の推移に合わせて増減をする。なお現在入手可能な薬剤は 50mg カプセルと 100mg カプセルのみである。一方、血中半減期は約 5 時間であるが、ステロイド内服薬の例などから薬物の増減を隔日投与などの方法で調整することは可能かもしれない。さらにサリドマイドの隔日投与についての有効性のデータがないものの、年余にわたって内服することもあるため、増量する場合は、例えば毎日 50mg を 50mg と 100mg を隔日に投与する (1 日目に 50mg、2 日目に 100mg、3 日目に 50mg)。減量する場合は、例えば毎日 50mg を、50mg を隔日に投与する (2 日に 50mg を 1 回)。なお、サリドマイドの増減についての隔日投与などを実施した場合は、正確な記録を公表すべきである。また、サリドマイドの増減は必ず主治医が口頭と文書で指示し、患者の自主管理に任せず、薬剤管理を確実に行う。

なお、サリドマイドの隔日投与については、多発性骨髄腫においても少数例行われている (藤本製薬株式会社 HP、[http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/thalidopdf\(20110124-2\).pdf](http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/thalidopdf(20110124-2).pdf) の 3 ペー