

stimulated *M. leprae*-infected DCs, through CD4<sup>+</sup> T cells' help produced increased amount of cytolytic effector molecules: perforin and granzyme B. Adequate production of these cytolytic proteins from CD8<sup>+</sup> T cells required direct contact with CD4<sup>+</sup> T cells. Recently, there are studies that certain types of CD4<sup>+</sup> T cells possess direct cytotoxic potential [25,37,38]. We observed a portion of CD4<sup>high</sup> T cells (activated T cells), have the capacity to produce cytotoxic granules. Bastian et al. demonstrated that native *M. tuberculosis* heterogenous lipopeptides are potent immunogens for primary human T cells, and those T cells were CD4<sup>+</sup> and MHC class II restricted, challenging the current concepts that cytotoxic T cells were restricted to CD8<sup>+</sup> T cell subset [25]. Another lytic molecule, present in cytotoxic granules of T cells, is granulysin, which is reported to have direct anti-bacterial activity. Reports have shown the ability of T cells to secrete granulysin at the site of *M. leprae* infection, which provides evidence that anti-microbial activity of granule containing T cells is a mechanism of host defense in leprosy [39,40]. We observed that LipoK stimulated, *M. leprae* infected DCs, highly enhanced the production of granulysin from CD8<sup>+</sup> T cells. Unexpectedly, we observed that the percentage of CD4<sup>+</sup> T cells producing granulysin was higher than CD8<sup>+</sup> T cells. But, this fact was in lines with the earlier data, which showed co-localization of granulysin and CD4<sup>+</sup> T cells in tuberculoid leprosy lesions [39,40]. Thus, granulysin release by LipoK-mediated activation process, may lead to a direct anti-microbial effector pathway of host defense. These data demonstrated that both CD4<sup>+</sup> T cells and CD8<sup>+</sup> T cells, contribute to the induction of intracellular killing of *M. leprae*. These speculations were further supported by the fact that 50% of the phagocytosed bacilli were killed when infected DCs stimulated with LipoK, were co-cultured with T cells. This is the first observation of killing of *M. leprae* in an *ex vivo* system using human DCs and T cells. To further provide evidence of the effector mechanism at work during *M. leprae* killing by CTL, the direct effect of granulysin on *M. leprae* killing *in vitro* was analyzed. Results indicated that about 40% of *M.*

*leprae* was killed by granulysin. Granulysin could probably lyse *M. leprae* by binding to the lipidic cell wall, through the same mechanism by which *M. tuberculosis* is destroyed by granulysin. Since, perforin is an essential molecule in the killing of intracellular *M. tuberculosis* [16], similar operation may be involved in intracellular *M. leprae* killing since perforin was effectively produced by T cells in our CTL culture system. On the other hand, direct killing of mycobacteria by granzymes is not known. But the viability of *M. leprae* was significantly lowered by granzyme B. Since granzyme B is one of the serine proteases that can target cytosolic and nuclear substrates to induce host cell death through mitochondrial perturbation, it may be involved in destroying the cell wall architecture of *M. leprae* by still unknown mechanism [41,42]. The contribution of the cytotoxic granules to killing of bacteria remains to be of interest for further investigation. Together, the results indicate that LipoK could contribute to protective host response against leprosy and eventually kill the bacteria, through the production of perforin, granulysin and granzyme B in T cells.

### Acknowledgments

We appreciate the helpful assistance of Drs. Masanori Matsuoka and Masaichi Gidoh for the *M. leprae* propagation and isolation. Technical help for ELISA was kindly provided by Yukie Harada, Mizuho Kujiraoka, and Kumiko Matsubara for the isolation of PBMCs. We also thank the Japanese Red Cross Society for kindly providing the whole blood cells from healthy donors.

### Author Contributions

Conceived and designed the experiments: YM TT YF MM. Performed the experiments: YM TT YF. Analyzed the data: YM TT TM MK MM. Contributed reagents/materials/analysis tools: YM TM MK. Wrote the paper: YM TT MM.

### References

- World Health Organization (2010) Global leprosy situation. Weekly epidemiological record 35: 337–348.
- Ridley DS, Jopling WH (1966) Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int J Lepr Other Mycobact Dis 34: 255–273.
- Kaplan G, Cohn ZA (1986) The immunobiology of leprosy. Int Rev Exp Pathol 28: 45–78.
- Maeda Y, Makino M, Crick DC, Mahapatra S, Srisungnam S, et al. (2002) Novel 33-kilodalton lipoprotein from *Mycobacterium leprae*. Infect Immun 70: 4106–4111.
- Yamashita Y, Maeda Y, Takeshita F, Brennan PJ, Makino M (2004) Role of the polypeptide region of a 33 kDa mycobacterial lipoprotein for efficient IL-12 production. Cell Immunol 229: 13–20.
- Tschumi A, Nai C, Auchli Y, Hunziker P, Gehrig P, et al. (2009) Identification of apolipoprotein n-acyltransferase (LNT) in mycobacteria. J Biol Chem 284: 27146–27156.
- Pecora ND, Gehring AJ, Canaday DH, Boom WH, Harding CV (2006) *Mycobacterium tuberculosis* LprA is a lipoprotein agonist of TLR2 that regulates innate immunity and APC function. J Immunol 177: 422–429.
- Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, Uematsu S, Ng YW, et al. (2003) Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. Nat Med 9: 525–532.
- Takeuchi O, Sato S, Horiuchi T, Hoshino K, Takeda K, et al. (2002) Cutting edge: role of Toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins. J Immunol 169: 10–14.
- Inaba K, Inaba M, Naito M, Steinman RM (1993) Dendritic cell progenitors phagocytose particulates, including bacillus Calmette-Guérin organisms, and sensitize mice to mycobacterial antigens *in vivo*. J Exp Med 178: 479–488.
- Makino M, Maeda Y, Mukai T, Kaufmann SH (2006) Impaired maturation and function of dendritic cells by mycobacteria through IL-1beta. Eur J Immunol 36: 1443–1452.
- Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, et al. (1993) An essential role for interferon gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. J Exp Med 178: 2249–2254.
- Stenger S, Modlin RL (2002) Control of *Mycobacterium tuberculosis* through mammalian Toll-like receptors. Curr Opin Immunol 14: 452–457.
- Gansert JL, Kiessler V, Engele M, Witte F, Rollinghoff M, et al. (2003) Human NKT cells express granulysin and exhibit antimycobacterial activity. J Immunol 170: 3154–3161.
- Kaufmann SH (1999) Cell-mediated immunity: dealing a direct blow to pathogens. Curr Biol 9: R97–99.
- Thoma-Uszynski S, Stenger S, Modlin RL (2000) CTL-mediated killing of intracellular *Mycobacterium tuberculosis* is independent of target cell nuclear apoptosis. J Immunol 165: 5773–5779.
- Makino M, Baba M (1997) A cryopreservation method of human peripheral blood mononuclear cells for efficient production of dendritic cells. Scand J Immunol 45: 618–622.
- Maeda Y, Mukai T, Spencer J, Makino M (2005) Identification of an immunomodulating agent from *Mycobacterium leprae*. Infect Immun 73: 2744–2750.
- Levy L, Ji B (2006) The mouse foot-pad technique for cultivation of *Mycobacterium leprae*. Lepr Rev 77: 5–24.
- McDermott-Lancaster RD, Ito T, Kohsaka K, Guelpa-Lauras CC, Grosset JH (1987) Multiplication of *Mycobacterium leprae* in the nude mouse, and some applications of nude mice to experimental leprosy. Int J Lepr Other Mycobact Dis 55: 889–895.
- Hashimoto K, Maeda Y, Kimura H, Suzuki K, Masuda A, et al. (2002) *Mycobacterium leprae* infection in monocyte-derived dendritic cells and its influence on antigen-presenting function. Infect Immun 70: 5167–5176.
- Hendry C, Dionne K, Hedgepeth A, Carroll K, Parrish N (2009) Evaluation of a rapid fluorescent staining method for detection of mycobacteria in clinical specimens. J Clin Microbiol 47: 1206–1208.
- Truman RW, Krahenbuhl JL (2001) Viable *Mycobacterium leprae* as a research reagent. Int J Lepr Other Mycobact Dis 69: 1–12.
- Kishida Y, Yoshikawa H, Myoui A (2007) Parthenolide, a natural inhibitor of Nuclear Factor-kappaB, inhibits lung colonization of murine osteosarcoma cells. Clin Cancer Res 13: 59–67.
- Bastian M, Braun T, Bruns H, Rollinghoff M, Stenger S (2008) Mycobacterial lipopeptides elicit CD4+ CTLs in *Mycobacterium tuberculosis*-infected humans. J Immunol 180: 3436–3446.

26. Murray RA, Siddiqui MR, Mendillo M, Krahenbuhl J, Kaplan G (2007) *Mycobacterium leprae* inhibits dendritic cell activation and maturation. *J Immunol* 178: 338–344.
27. Cella M, Scheidegger D, Palmer-Lehmann K, Lane P, Lanzavecchia A, et al. (1996) Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help via APC activation. *J Exp Med* 184: 747–752.
28. Yamauchi PS, Bleharski JR, Uyemura K, Kim J, Sieling PA, et al. (2000) A role for CD40-CD40 ligand interactions in the generation of type 1 cytokine responses in human leprosy. *J Immunol* 165: 1506–1512.
29. Sallusto F, Cella M, Danieli C, Lanzavecchia A (1995) Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: downregulation by cytokines and bacterial products. *J Exp Med* 182: 389–400.
30. Tailleux L, Schwartz O, Herrmann JL, Pivert E, Jackson M, et al. (2003) DC-SIGN is the major *Mycobacterium tuberculosis* receptor on human dendritic cells. *J Exp Med* 197: 121–127.
31. Geijtenbeek TB, Van Vliet SJ, Koppel EA, Sanchez-Hernandez M, Vandembroucke-Grauls CM, et al. (2003) Mycobacteria target DC-SIGN to suppress dendritic cell function. *J Exp Med* 197: 7–17.
32. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, et al. (2004) IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 202: 96–105.
33. Pearce EL, Shen H (2007) Generation of CD8 T cell memory is regulated by IL-12. *J Immunol* 179: 2074–2081.
34. Shibagaki N, Udey MC (2002) Dendritic cells transduced with protein antigens induce cytotoxic lymphocytes and elicit antitumor immunity. *J Immunol* 168: 2393–2401.
35. Brightbill HD, Libraty DH, Krutzik SR, Yang RB, Belisle JT, et al. (1999) Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. *Science* 285: 732–736.
36. Stenger S, Modlin RL (1999) T cell mediated immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Opin Microbiol* 2: 89–93.
37. van de Berg PJ, van Leeuwen EM, ten Berge IJ, van Lier R (2008) Cytotoxic human CD4(+) T cells. *Curr Opin Immunol* 20: 339–343.
38. Canaday DH, Wilkinson RJ, Li Q, Harding CV, Silver RF, et al. (2001) CD4(+) and CD8(+) T cells kill intracellular *Mycobacterium tuberculosis* by a perforin and Fas/Fas ligand-independent mechanism. *J Immunol* 167: 2734–2742.
39. Ochoa MT, Stenger S, Sieling PA, Thoma-Uszynski S, Sabet S, et al. (2001) T-cell release of granulysin contributes to host defense in leprosy. *Nat Med* 7: 174–179.
40. Dieli F, Troye-Blomberg M, Ivanyi J, Fournie JJ, Krensky AM, et al. (2001) Granulysin-dependent killing of intracellular and extracellular *Mycobacterium tuberculosis* by Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes. *J Infect Dis* 184: 1082–1085.
41. Heibein JA, Barry M, Motyka B, Bleackley RC (1999) Granzyme B-induced loss of mitochondrial inner membrane potential ( $\Delta\psi_m$ ) and cytochrome c release are caspase independent. *J Immunol* 163: 4683–4693.
42. Davis JE, Smyth MJ, Trapani JA (2001) Granzyme A and B-deficient killer lymphocytes are defective in eliciting DNA fragmentation but retain potent in vivo anti-tumor capacity. *Eur J Immunol* 31: 39–47.

# WHO Global Leprosy Programme による 薬剤耐性拠点監視事業における我々の役割

松岡 正典\*

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：2011年6月6日〕

キーワード：拠点監視事業、国際協力、ハンセン病、薬剤耐性

## ハンセン病の化学療法と薬剤耐性

今日の世界のハンセン病対策は WHO により推進され 1981 年に始まった多剤併用療法 (MDT) を基本としている<sup>1)</sup>。MDT の治療効果は高く、近年の世界のハンセン病有病率は顕著な減少を示している。しかしながら、化学療法とそれに使用される抗生物質に対する耐性の出現は、対象となる感染症の如何を問わず常に表裏一体の現象である。事実、1940 年代に Promin がハンセン病の治療に導入され、更に 1949 年に Dapsone が使用され始めてほどなく、再発症例あるいは難治症例での Dapsone 耐性例が報告された<sup>2,3)</sup>。その後 Dapsone 一次耐性の報告<sup>4)</sup>、Rifampicin に対する耐性<sup>5)</sup>、多剤同時耐性の報告がされた<sup>5-8)</sup>。WHO による MDT 後の再発例が少なからず報告されているが<sup>9)</sup>、それらにおける薬剤耐性、とりわけ強い殺菌作用を有し、MDT の中核をなす Rifampicin に対する耐性は、今後のハンセン病の治療を危うくすることが懸念されている。東南アジア 3 カ国での調査ではフィリピンのセブの症例からは Rifampicin 耐性は見出

されなかったが、インドネシア、ミャンマーではそれぞれ 3.3% および 1.3% の一次耐性がみられ、更に再発例では 20% および 8.3% の Rifampicin 耐性率が示され<sup>10)</sup>、rifampicin 耐性菌の存在が示された。

## WHO による薬剤耐性拠点監視事業の背景

このような状況下、前 Global Leprosy Programme (GLP) の Team leader であった Dr. Vijaykumar Panikar は薬剤耐性について多数の検体を調査することにより包括的データに基づく耐性菌の動向をモニターし、その伝播状況の把握に基づいて、MDT を主たる手段とするハンセン病対策に耐性菌が及ぼす影響を検討することの必要性を認識していた。彼は報告がないことは耐性菌が存在しないことではなく、ただ検査が行われていないが故のことと考えた。しかしながら、らい菌の薬剤感受性検査に用いられるマウス footpad 法では、技術的な煩雑さからそのような要求を満たすことはできないために、目的とするデータの集積はほとんどなかった。その一方、彼は当時すでに 1990 年代より日本で行われていた Dapsone, Rifampicin, Quinolone 耐性を *folP1*, *rpoB*, *gyrA* 遺伝子中の drug resistance determining region (DRDR) における変異の検索により判定する手法<sup>11,12)</sup> についての情報を持っていなかった。

\* 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: 042-394-9092  
E-mail: matsuoaka@nih.go.jp

## 事業開始までの経緯とその後の会議

そのような折に、2006年5月にスコットランドのアバディーンで開催された Technical Adviser Group (TAG) の会議において畑野久光明園長が、Dr. Pannikar から多数の例について検査可能な方法に基づいて、薬剤耐性菌の伝播を把握する簡易耐性菌検出技術について諮問された。これに対して、畑野園長は当時、筆者らが既に行っていた日本における難治例をはじめとするハンセン病治療薬に対する遺伝子変異に基づく薬剤耐性検査について具申した。その情報を受け、2006年11月にインドのアグラにおいて11カ国より16名が参加し、Informal Consultation on Rifampicin Resistance in Leprosy 会議が行われた。この迅速な対応からして、GLPあるいはDr. Pannikar が Rifampicin 耐性の問題をいかに重要視していたかがうかがわれる。松岡は DRDR における遺伝子変異とマウス footpad 法による耐性の関係、検体の保存・輸送方法、PCR Direct Sequencing 方法とその適応例について報告し、薬剤耐性を遺伝子解析により検討することの正当性を示した。また、PCR Direct Sequencing の国内および東南アジア3カ国での臨床サンプルへの適用実績とそれらにおける耐性菌の伝播状況について報告した<sup>10)</sup>。

上記会議において、下記事項が合意され、監視事業の開始が決定された。

1、調査対象国の事業実施可能な調査地点において継続的観察を行い、耐性菌の動向を把握する。

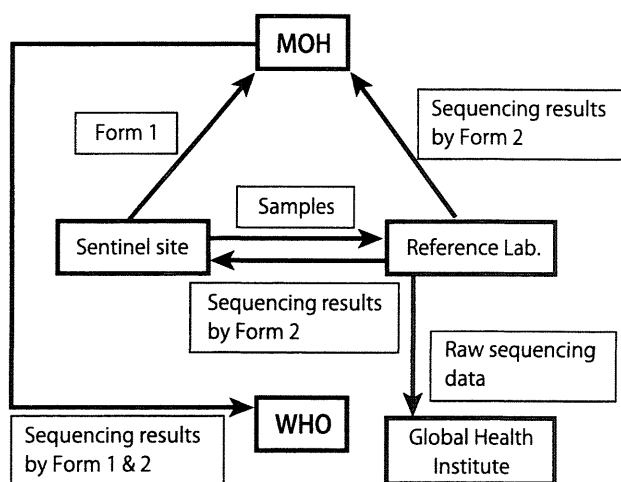


図1 WHOによる拠点監視事業体制の概要

2、WHOのMDT完了後、再発した症例について、Rifampicin、Dapsone、Quinolone耐性の有無を調査する。可能であれば新患例についても実施する。  
3、*rpoB*, *folP1*, *gyrA* 遺伝子のDRDRにおける遺伝子変異をPCR direct sequencingによって検索し、耐性の判定を行う。マウス footpad 法による検査は行わない。それらの方法についてはガイドラインに詳しく述べられている<sup>13)</sup>。組織体制を図1に示した。それぞれの監視拠点で採取された検体は検査を担当する Reference laboratory に送付され遺伝子変異の検索が行われる。得られたデータは監視拠点に送られ、治療薬の選択に反映させるとともに、関係機関に送付される。

その後、2008年には第1回のワークショップがハノイで開催され、WHO および12カ国より40名が参加し、ついで2009年にWHO および20カ国、59名の参加の下に第2回の会議がパリにおいて開催された。さらに2010年11月9日及び10日の両日、国立感染症研究所において第3回の会議が開催され、筆者がその運営を担当した<sup>14)</sup>。WHO および18カ国、42名の参加であった。それぞれの会議では各国のハンセン病対策の現状、再発症例の発生状況、それらの耐性検査の結果について報告され、合せて薬剤耐性に関する最新のトピックについての報告がされている。2011年現在の監視拠点はインド(3ヶ所)、ミャンマー(2ヶ所)、ベトナム(2ヶ所)、フィリピン(1ヶ所)、インドネシア(2ヶ所)、中国(1ヶ所)、コロンビア(1ヶ所)、ブラジル(5ヶ所)、マダガスカル(1ヶ所)、イエメン(1ヶ所)、エチオピア(2ヶ所)、マリ(1ヶ所)の12カ国に設定されている。収集された検体はインド、中国、インドネシア、ブラジルにおいてはそれぞれの国内の研究室において検査され、その他の国の検体については1) National Reference Center on Mycobacteria, Faculte de Madicine Pitie-Slpetriere, Paris, France 2) Department of Microbiology Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea 3) Colorado State University, Fort Collins, Colorado, USA 4) Department of Microbiology, Global Health Institute, Ecole Polytechnique Federal de Lausanne, Lausanne, Switzerland 5) ハンセン病研究センターのいずれかが検査を行い、当センターの甲斐室長

がミャンマー、ベトナムからの検体の検査を担当している。

松岡はこれら reference center の検査における Quality control を担当している。2009 年には 8ヶ所の reference center に対して検査における quality control を実施した。Negative control からの PCR 偽陽性結果はどこからも無かったものの、若干の検査室において PCR の低感度、誤った sequencing 結果の報告があり、是正を求めた。

2009 年中のブラジル、中国、コロンビア、インド、ミャンマー、ベトナムにおける調査結果が、WHO の weekly epidemiological report 85: 281-284 (2010) に報告された。そのデータは今のところ耐性菌の割合は高くなく、dapsone 耐性は 12%、rifampicin 耐性は 8%、quinolone 耐性は 1%であった。コロンビア、ミャンマーにおいてやや高い耐性率が示された。我々が行った調査では quinolone 耐性はミャンマー、フィリピンからは耐性例が見いだされず、監視事業でも低い耐性菌出現率であったことから、quinolone に対しては、いまだ耐性菌は問題とは考えられないが、今後その使用が普及することによりらい菌での耐性が増加することも予想される。本事業は監視拠点における耐性菌の経時的動向の調査を目的としており、今後の結果とともにその MDT への影響について注視していきたい。

### 研究と疾病対策の現場のかかわり

WHO による本事業は、図らずも我々の基礎研究成果が Global なハンセン病対策に直接貢献している例となった。これまでにらい菌の基礎的細菌学あるいは分子生物学の成果がハンセン病対策の貢献した例としては古くは Shepard によるマウス footpad でのらい菌の増殖、PGL-1 の抗原特異性、らい菌の全塩基配列の解明等々がある。これらは一見フィールドにおけるハンセン病対策と大きな隔たりがあるように思われるが、ハンセン病対策にその果たした役割は計り知れない。基礎研究者はややもするとこのような視点を失いがちであるが、疾病対策への貢献への道は遠くとも、最終的にはどのようなかたちでハンセン病に貢献できるのかを考えたうえでの研究が成されるべきである

う。その為には基礎研究者といえどもハンセン病対策の現場で何が問題となり、なにが求められているのかを絶えず注目していかなければならない。

### 文 献

- 1) WHO study group: Chemotherapy of leprosy for control programs. WHO Technical Report Series., 675, 1982
- 2) Wolcott RR, Ross H: Exacerbation of leprosy during present day treatment. Int J Lepr Other Mycobact Dis 21: 437-440, 1953
- 3) Pettit JHS, Ress RJW: Sulphone resistance in leprosy. An experimental and clinical study. Lancet 2: 673-674, 1964
- 4) Peason J M H, Haile GS, Rees R J W: Primary dapsone-resistant leprosy, Lepr Rev 48: 129-132, 1977
- 5) Jacobson RR, Hastings RC: Rifampin-resistant leprosy. Lancet 2: 1304-1305, 1976
- 6) Grosset JH, Guelapa-Lauras CC, Bobin P, Brucker G, Cartel JL, Conatsant-DesportesM, Flageul B, Frederic M, Guillaume JC, Millan J: Study of 39 documented relapses of multibacillary leprosy after treatment with rifampin. Int Lepr Other Mycobact Dis 57: 607-614, 1989
- 7) Cambau E, Perani E, Guillemin I, Jamet P, Ji B: Multidrug resistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in *Mycobacterium leprae*. Lancet 349: 103-104, 1997
- 8) Matsuoka M, Kashiwabara Y, Namisato Y: A *Mycobacterium leprae* isolate resistant to dapsone, rifampin, ofloxacin, and sparfloxacin. Int Lepr Other Mycobact Dis 68: 452-455, 2000
- 9) Jamet P, Ji B, Marchoux Chemotherapy Study Group: Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multi regimen. Int Lepr Other Mycobact Dis 63: 195-201, 1995
- 10) Matsuoka M, Budiawan T, Khin S A, Kyaw K, Tan E V, dela Cruz E C, Gelber R, Saunderson

- P, Balagon V, Pannikar V: The frequency of drug resistance mutations in *Mycobacterium leprae* isolates in untreated and relapsed leprosy patients from Myanmar, Indonesia and the Philippines. *Lepr Rev* 78: 343-352, 2007
- 11) Maeda S, Matsuoka M, Nakata N, Kai M, Maeda Y, Hashimoto K, Kimura H, Kobayashi K, Kashiwabara Y: Multidrug resistant *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy. *Antimicrob Agent Chemother* 45: 3635-3639, 2001
- 12) Matsuoka M: Drug resistance in Leprosy. *Jpn J Infect Dis* 63: 1-7, 2010
- 13) World Health Organization, Regional office for South-East Asia: Guidelines for global surveillance of drug resistance in leprosy
- 14) 松岡正典、甲斐雅規：WHO・薬剤耐性らい菌拠点監視事業に関する会議 報告 日ハンセン病会誌 80：71-77, 2011

# Our role in sentinel surveillance for drug resistance in leprosy by global leprosy programme

Masanori MATSUOKA \*

Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo

[Received / Accepted: 6 June, 2011]

**Key words :** drug resistance, leprosy, international cooperation, sentinel surveillance

Sentinel surveillance for drug resistance in leprosy by global leprosy programme has launched in 2006. Possible contribution of Japanese researchers to global leprosy control in the future were discussed on the base of circumstances of the project and our assignment in the surveillance.

---

\*Corresponding author :  
Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases  
4-2-1 Aoba-cho, Higashimurayama-shi, Tokyo 189-0002, Japan.  
TEL : +81-423-91-8211 FAX : +81-423-94-9092  
E-mail : matsuoka@nih.go.jp

# チンパンジーとハンセン病

石井則久\*<sup>1)</sup>、鵜殿俊史<sup>2)</sup>、藤澤道子<sup>3)</sup>、伊谷原一<sup>3)</sup>、  
谷川和也<sup>1)</sup>、宮村達男<sup>1)</sup>、鈴木幸一<sup>1)</sup>

1) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

2) 三和化学研究所チンパンジー・サンクチュアリ・宇土

3) 京都大学野生動物研究センター

[受付・掲載決定：2010年9月9日]

キーワード：チンパンジー、ハンセン病、野生動物、PGL-I、SNPs

## はじめに

ハンセン病は、乳幼児期にらい菌 [*Mycobacterium (M.) leprae*] に感染し、年余の潜伏期の後に発症すると推定されているが、不顕性感染を証明する方法が無いため、そのような仮説を検証することは出来なかった。今回、ヒトと最も近縁の霊長類として日本で肝炎ワクチン研究に用いられたチンパンジーに発症したハンセン病症例を経験した。ハンセン病に関する貴重な情報を提供する症例であると共に、実験動物の取り扱いや、チンパンジーとヒトとの関係などを含めて示唆に富む例であると考えられたので報告する。

### 1. チンパンジー・サンクチュアリ・宇土 (CSU) について

有明海をはさんで島原の雲仙普賢岳と対峙する熊本県宇土半島の熊本県宇城市にある三和化学研究所内に The Chimpanzee Sanctuary Uto (CSU) が2007年4月に誕生した。2007年8月から、京都

大学と三和化学研究所は京都大学霊長類研究所に寄附研究部門「福祉長寿研究部門」を設置した (URL: <http://cs-uto.org/>) (図1)。かつて医学感染実験に使われたチンパンジーの余生を安寧に過ごさせるための施設である。

1978年以降、三和化学は東京大学医科学研究所、東京都立臨床医学研究所、化学及び血清療法研究所などからチンパンジーを引き取っていた。最後に引き取ったのが2000年の13人(チンパンジー、ゴリラ、オランウータンはヒトとともに4属でヒト科を構成する。チンパンジーの数え方は「人」、「頭」などがあるが、本稿では名前のあるチンパンジーなので「人」とした)であった。引き取った総数は約70人であった。引き取ったチンパンジーは繁殖目的で飼育されていたが、2000年以降7年間ほどは、チンパンジーを使って医学・薬学試験を受託していた。2006年医学・薬学試験をやめ、2007年にCSUと名称を変えた。CSUの敷地は約3.3ヘクタールに57人(2010年3月現在)のチンパンジーが生活している。半数は、アフリカから連れてこられた。残りの半数は、その子孫たちである。年齢は11歳から40歳までであり、年齢を1.5倍すると人間の年齢にほぼ相当する。

チンパンジーは1980年から約150人が日本に輸入されたと推定されている。主としてB型肝炎ワクチンの安全性試験に使用された<sup>1,2)</sup>。当時、画

\* 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



期的であった第一世代B型肝炎ワクチン(ヒトキャリアの血漿由来)にB型肝炎ウイルスが残存する可能性を否定するためにはチンパンジーに接種することが不可欠だった。その後、非A非B型肝炎(C型肝炎)の研究にも使用されるようになった。現在は実験に使われているチンパンジーはいない。

ヒトとチンパンジーの遺伝的な違いは、DNAの塩基配列で約1.23%しかない<sup>3)</sup>。そのため、ヒトが罹患するほぼすべての病気が両者で共通であり、感染症であれば双方向に伝染する。HIV感染症<sup>4,5)</sup>やB型肝炎<sup>6)</sup>、C型肝炎<sup>7-9)</sup>など他に適当な実験動

物が存在しない疾患もヒトとチンパンジーの共通感染症である。このように、人間にきわめて近いが故に感染実験の対象になってしまったことは、チンパンジーにとって悲劇であった。

## 2. チンパンジー ハルナの出生地

CSUで生活しているチンパンジーの出生地はアフリカないし、日本であるが、今回の患者であるハルナについて述べる。

1980年ごろまで乳幼児のチンパンジーは先進国に高値で売れる商品だった。西アフリカ、シエラレオネ(Sierra Leone)では、森で狩り集められ、



図1：チンパンジー・サンクチュアリ・宇土(CSU)、(全景航空写真)



図2：シエラレオネにあるチンパンジーの檻(現在は使われていない)  
(樺沢氏提供)

小さな檻に入れられていた(図2)。親は散弾銃で射殺され肉として消費されていた。当時わが国には医学研究用として151人の乳幼児のチンパンジーが輸入されたが<sup>2)</sup>、ハルナはそのうちの1人であった。

### 3. ハルナの生活歴とハンセン病を鑑別するまで

ハルナは女性チンパンジー (*Pan troglodytes verus*) で、1980年3月(推定2歳)に日本に輸入されたが、体格から1978年出生と推定された(個体番号58番であったため、誕生日は1978年5月8日としている)。某大学でB型肝炎研究に使用された。1986年6月(推定8歳)には某企業にてC型肝炎研究に使用された。2000年3月(推定21歳)に実験から解放されCSUに移動し、その後は平穏に生活していた(図3a)。

2009年1月(推定30歳)、飼育者が顔面の腫脹、結節に気付いた。4月9日に「ハルナ左頬(鼻の横)腫れ」の報告があり、4月15日に観察したところ、眼瞼腫脹と口唇の変形を認めたが、食欲の変化などの異常を認めず、経過観察とした。5月に入ると、ハルナの顔の変形は顕著になった。明らかに異常と思える顔で、「獅子様顔貌」を連想させ、書物などに掲載されている「ハンセン病」の顔面に類似していた。他に鑑別する疾患として、菌状息肉症等いくつかリストアップし検討した。

### 4. ハルナの臨床所見および検査結果、診断

2009年5月(推定31歳)に全麻下で全身精査、採血、皮膚スミアおよび生検を施行した(図3b)。

体重46.7kg。胸部X線、血算、生化学的所見など異常なし。血中のHBsAg、HBsAb、HBcAb、

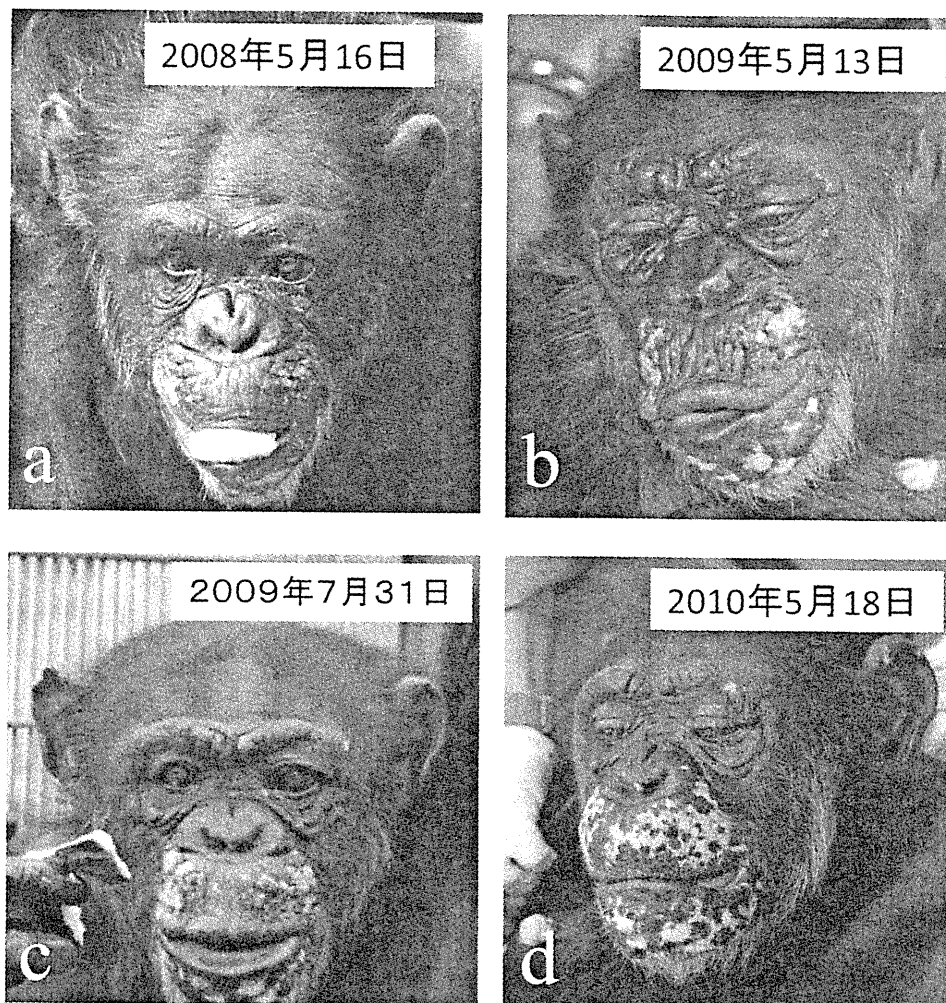


図3：ハルナの顔

- a：2008年5月16日(推定30歳)
- b：2009年5月13日(推定31歳) 眼囲、鼻部、額部などに多数の結節を認める
- c：2009年7月31日(治療2ヶ月後)、結節は縮小している
- d：2010年5月18日(推定32歳) 通常の顔に戻っている

HCV RNA 全て陰性。ツ反陰性。鼻腔スワブおよび左前腕部結節のスメア検査で抗酸菌を検出し、病理組織で泡沫細胞を多数認め、病理組織学的に LL 型ハンセン病と診断した（図 4）。皮膚組織を用いた結核菌 PCR は陰性。組織抽出 DNA を用いた PCR 検査によりらい菌 Hsp-70 陽性で、16S rRNA の塩基配列はらい菌 (*M.leprae*) DNA と 100% 一致した<sup>10,11)</sup>。これらの所見から、ヒトに感染するものと同一の *M. leprae* による感染症、すなわちハンセン病と確定診断した。

#### 5. 治療および経過

2009 年 6 月 1 日より WHO/MDT/MB 開始。果物やジュースに混ぜるなどして投与し、2 ヶ月後には皮疹は改善し（図 3c）、5 ヶ月後鼻腔スワブは陰性化した。治療期間は WHO の推奨している 1 年間で終了した（図 3d）。

#### 6. その他の検索結果

保存血清を用いた抗 PGL-I 抗体（セロディア®・レプラ）は、2001～2004 年は陰性、2008 年偽陰性、発症後に陽転しており、治療開始半年後には再び陰性化した（図 5）<sup>12-14)</sup>。2009 年の発症前に何らかの要因でらい菌が増殖しそれに伴って抗 PGL-I 抗体が陽転化し、治療によって菌が減少したことで陰性化したと考えられた。同時期に日本に輸入された同胞および同一ケージでの生活歴のある 13 人は全員陰性であった。また、鼻腔スワブの抗酸菌染色および PCR 検査でも菌は検出されなかった。また、全国の動物園などチンパンジーを飼育している施設に情報を提供し観察を依頼したが、ハルナ以外に皮膚症状からハンセン病を疑うチンパンジーはおらず、またサンクチュアリー飼育者達にも知覚低下を伴う皮疹などの異常は認められなかった。ハルナのらい菌 DNA から Monot

等の報告にある 3 ヶ所の SNP の塩基配列を決定したところ、西アフリカに特徴的で日本には存在しない Type 4 であることが判明した<sup>15,16)</sup>。このことから、ハルナは出生地である西アフリカで感染し、30 年近い潜伏期を経て、ハンセン病を発症したと判断した。

#### 7. チンパンジーに発症したハンセン病 — 世界の状況 —

これまでにチンパンジーのハンセン病はアメリカから 3 例の報告があるのみで（表 1）<sup>17-24)</sup>、本例が 4 例目である。何れも医学研究のためにアフリカから連れてこられた野生のチンパンジーで、4 例中 LL 型が 3 例、BL 型が 1 例であり、発症年齢も様々である。らい菌 DNA を証明し得たのは本例が初めてである。

#### 8. ハルナが教えてくれた事

ハルナは 1980 年に来日してからは医学研究施設で生活しており、厳重な監視と健康管理が行われていたと考えられることから、日本でハンセン病に感染した可能性は除外できる。ハンセン病は乳幼児期に感染者との濃厚接触などにより多量の菌に曝露されることによって呼吸器感染し、長い潜伏期間の後に発症すると考えられてきたが<sup>24)</sup>、ヒトの症例で実際の感染時期を特定することは困難であることから、この仮説を証明することは出来なかった。今回、ハルナの生活歴と SNP 解析の結果から、出生地である西アフリカ、シエラレオネで感染し、30 年近くの潜伏期を経て発症したものと断定することが出来た。

ハルナの感染経路としては、アフリカの野生チンパンジーにハンセン病が存在し乳幼児期に同胞

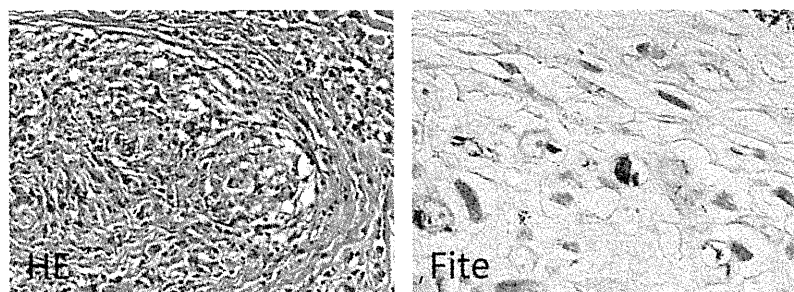


図 4：前腕部の皮膚の病理組織像

a：真皮に多数の泡沫細胞を認める（HE 染色、200X）

b：泡沫細胞には多数の抗酸菌を認める（Fite 染色、400X）

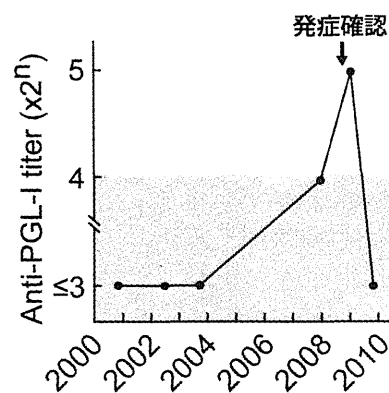


図 5：血清抗 PGL-I 抗体価の推移。ハンセン病発症時（2009 年 5 月）に一過性に陽性になった。

から感染した可能性と、捕獲後日本に連れてこられるまで数ヶ月過ごした現地農村の収容施設で飼育者などから感染した可能性の両方が考えられる。アフリカの野生チンパンジーにも鼻汁を垂らすなどハンセン病を含め他の感染症を疑う症例も存在するとのことであるが<sup>25)</sup>、彼らが常に人目に付くところに現れるわけではなく、詳細に診察することも出来ないために確定は困難である。もし末梢神経障害や足底潰瘍などを有する例がいたら、野生での生活そのものが困難で生命の危機に瀕するであろう事は想像に難くない。長年の潜伏期の後の発症誘因が何であるかという点については明確なものも存在しない。加齢による免疫能の低下や、比較的最近グループ再編成のためにケージの移動を行ったことがストレスとなり免疫能に影響した可能性など、考察は出来るが証明はし難い。

血清抗 PGL-I 抗体は多菌型ハンセン病で高値を示すとともに、患者家族や一部の健常人でも陽性を示すことからその特異性は疑問視されていた<sup>12-14)</sup>。しかしながら本例では血清抗 PGL-I 抗体価が発症時にのみ一過性に陽性となるという鋭敏な反応を示し、体内のらい菌の数と比較的良く相関しているのでは無いかと考えられた。この点については、ヒトの症例も含め、発症前から経過を追って観察する症例を蓄積して評価することが必要であると考えられる。

## 9. まとめ

世界で 4 例目のチンパンジーのハンセン病を経

験し、DNA 解析にてらい菌を初めて証明した。さらに、らい菌 SNP の同定により、生後 2 歳までに西アフリカで感染、約 30 年の潜伏期を経て発症したことが確認された。

発症直前まで血清抗 PGL-I 抗体価は陰性であり、発症時に一過性に陽転、病変の改善とともに陰性化した。なお、国内の他のチンパンジーについて感染は証明されなかった。

野生のチンパンジーにハンセン病が潜伏し、らい菌が維持されている可能性は否定できない。乳幼児期にアフリカから輸入され、実験動物として供用され、実験室のケージの中で長年肝炎研究に貢献してきたチンパンジー、ハルナが、ようやく束縛から解放され広々としたサンクチュアリで楽しく余生を過ごしていた時にハンセン病を発症し、潜伏期間の長さや血清抗 PGL-I 抗体価の推移など、これまでヒトの症例では明確に示すことが困難であった点に関して再び大きく貢献してくれた。幸い治療によりハンセン病は完治しており、この後は安寧に過ごすことを心から祈りたい。

本論文は、平成 22 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。

表 1 チンパンジーに発症したハンセン病の報告例

	Case 1	Case 2	Case 3	本症例
出生地	シエラレオネ	アフリカ	アフリカ	シエラレオネ
性別	♂	♂	♂	♀
診断された場所	アメリカ	アメリカ	アメリカ	日本
発症年齢(推定)	5-7歳	7歳	28歳	31歳
病理組織診断	LL	BL	LL	LL
抗酸菌の証明	あり	あり	あり	あり
血清抗PGL-I抗体	N.T.	陽性	陽性	陽性
らい菌DNAの検出	N.T.	N.T.	N.T.	陽性
治療	なし	MDT	MDT	MDT
その他	ハンセン病診断 33ヶ月後に死亡	高グロブリン血症	潰瘍性歯肉炎(原因不明)。麻酔回復時に死亡	感染30年後に発症
文献	17-20	21,24	22-24	(自験例)

## 文 献

- 1) 福井正信：医学・生物学研究・実験用チンパンジーの国内・国外における現況と将来について。厚生省肝炎研究連絡協議会霊長類検討委員会報告, pp1-9, 1987.
- 2) 松林清明：チンパンジーの実験医学への利用と飼育・繁殖をめぐる。霊長類研究 9: 145-149, 1993.
- 3) Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium : Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. Nature 437: 69-87, 2005.
- 4) Francis DP, Feorino PM, Broderon JR, McClure HM, Getchell JP, McGrath CR, Swenson B, McDougal JS, Palmer EL, Harrison AK, Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Montagnier L, Curran JW, Cabradilla CD, Kalyanaraman VS: Infection of chimpanzees with lymphadenopathy-associated virus [letter]. Lancet 2: 1276-1277, 1984.
- 5) Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, E, Takehisa J, Santiago ML, Bibollet-Ruche F, Chen Y, Wain LV, Liegeois F, Loul S, Ngole EM, Bienvenue Y, Delaporte E, Brookfield JFY, Sharp PM, Shaw GM, Peeters M, Hahn BH : Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. Science 313: 523 - 526, 2006.
- 6) Maynard JE, Berquist KR, Krushak DH, Purcell RH: Experimental infection of chimpanzees with the virus of hepatitis B. Nature 237: 514 - 515, 1972.
- 7) Tabor E, Gerety RJ, Drucker JA, Seeff LB, Hoofnagle JH, Jackson DR, April M, Barker LF, Pineda-Tamondong G: Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. Lancet 1(8062):463-466, 1978.
- 8) Yoshizawa H, Itoh Y, Iwakiri S, Kitajima K, Tanaka A, Nojiri T, Miyakawa Y, Mayumi M: Demonstration of two different types of non-A, non-B hepatitis by reinjection and cross-challenge studies in chimpanzees. Gastroenterology 81: 107-113, 1981.
- 9) 柄沢 勉、志方俊夫：非 A 非 B 型肝炎の感染実験（チンパンジー）。日本臨床 39: 3190-3200, 1981.
- 10) Kurabachew M, Wondimu A, Ryon JJ: Reverse transcription-PCR detection of *Mycobacterium leprae* in clinical specimens. J Clin Microbiol 36:1352-1356, 1998.
- 11) 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.
- 12) Ilangumaran S, Ramanathan S, Shankernarayan N, Ramu G, Muthukkarauppan V: Immunological profiles of leprosy patients and healthy family contacts toward *M. leprae* antigens. Int J Lepr Other Mycobact Dis 64: 6-14, 1996.
- 13) Cho SN, Cellona RV, Villahermosa LG, Fajardo Jr TT, Balagon MV, Abalos RM, Tan EV, Walsh GP, Kim JD, Brennan PJ: Detection of phenolic glycolipid I of *Mycobacterium leprae* in sera from leprosy patients before and after start of multidrug therapy. Clin Diagn Lab Immunol 8: 138-142, 2001.
- 14) Kampirapap K: Assessment of subclinical leprosy infection through the measurement of PGL-1 antibody levels in residents of a former leprosy colony in Thailand. Lepr Rev 79: 315-319, 2008.
- 15) Monot M, Honore N, Garnier T, Araoz R, Coppee JY, Lacroix C, Sow S, Spencer JS, Truman RW, Williams DL, Gelber R, Virmond M, Flaageul B, Cho SN, Ji B, Paniz-Mondolfi A, Convit

- J, Young S, Fine PE, Rasolofo V, Brennan PJ, Cole ST: On the origin of leprosy. *Science* 308: 1040-1042, 2005.
- 16) Monot M, Honore N, Garnier T, Zidane N, Sherafi D, Paniz-Mondolfi A, Matsuoka M, Taylor GM, Donoghue HD, Bouwman A, Mays S, Watson C, Lockwood D, Khamispour A, Dowlati Y, Jianping S, Rea TH, Vera-Cabrera L, Stefani MM, Banu S, Macdonald M, Sapkota-BR, Spencer JS, Thomas J, Harshman K, Singh P, Busso P, Gattiker A, Rougemont J, Brennan PJ, Cole ST: Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. *Nat Genet* 41: 1282-1289, 2009.
- 17) Donham KJ, Leininger JR: Spontaneous leprosy-like disease in a chimpanzee. *J Infect Dis* 136: 132-136, 1977.
- 18) Leininger JR, Donham KJ, Rubino MJ: Leprosy in a chimpanzee. Morphology of the skin lesions and characterization of the organism. *Vet Pathol* 15: 339 -346, 1978.
- 19) Leininger JR, Donham KJ, Meyers WM: Leprosy in a chimpanzee. Postmortem lesions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 48: 414-421, 1980.
- 20) Walsh GP, Meyers WM, Binford CH, Gerone PJ, Wolf RH, Leininger JR: Leprosy-a zoonosis. *Lepr Rev* 52(Suppl 1): 77-83, 1981.
- 21) Gormus BJ, Xu KY, Alford PL, Lee DR, Hubbard GB, Eichberg JW, Meyers WM: A serologic study of naturally acquired leprosy in chimpanzees. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 59: 450-457, 1991.
- 22) Hubbard GB, Lee DR, Eichberg JW: Diseases and pathology of chimpanzees at the Southwest Foundation for Biomedical Research. *Am J Primatol* 24: 273-282, 1991.
- 23) Hubbard GB, Lee DR, Eichberg JW, GormusBJ, Xu K, Meyers WM: Spontaneous leprosy in a chimpanzee (*Pan troglodytes*). *Vet Pathol* 28:546-548, 1991.
- 24) Alford PL, Lee DR, Binhazim AA, Hubbard GB, Matherne CM: Naturally acquired leprosy in two wild-born chimpanzees. *Lab Anim Sci* 46: 341-346, 1996.
- 25) Davey TF, Rees RJ: The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. *Lepr Rev* 45: 121-134, 1974.

# Leprosy in a chimpanzee

Norihisa ISHII \* <sup>1)</sup>, Toshifumi UDONO<sup>2)</sup>, Michiko FUJISAWA<sup>3)</sup>, Gen'ichi IDANI<sup>3)</sup>,  
Kazunari TANIGAWA<sup>1)</sup>, Tatsuo MIYAMURA<sup>1)</sup>, Koichi SUZUKI<sup>1)</sup>

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

2) The Chimpanzee Sanctuary Uto, Sanwa Kagaku Kenkyusho, Kumamoto, Japan

3) Department of Welfare and Longevity Research, Wildlife Research Center, Kyoto University, Kyoto, Japan

[Received / Accepted: 9 Sept. 2010]

**Key words** : chimpanzee, leprosy, wild animal, PGL-I, SNPs

Leprosy is suspected to develop after a long period of latency following infection with *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) during infancy, but definitive proof has been lacking. We found a rare case of leprosy in a chimpanzee (*Pan troglodytes*) born in West Africa (Sierra Leone) and brought to Japan around 2 years of age. At 31, the ape started exhibiting pathognomic signs of leprosy. Pathological diagnosis, skin smear, serum anti-phenolic glycolipid-I (PGL-I) antibody, and by PCR analysis demonstrated lepromatous leprosy. Single-nucleotide polymorphism (SNP) analysis verified the West African origin of the bacilli. This occurrence suggests the possibility of leprosy being endemic among wild chimpanzees in West Africa, potentially posing a zoonotic risk.

---

\*Corresponding author :

Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases  
4-2-1 Aoba-cho, Higashimurayama-shi, Tokyo 189-0002, Japan.

TEL : +81-42-391-8211 FAX : +81-42-391-8210

E-mail : norishii@nih.go.jp

# 2010年における世界のハンセン病の現況について

森 修一\*<sup>1)</sup>、鈴木幸一<sup>1)</sup>、スマナ バルア<sup>2)</sup>、石井則久<sup>1)</sup>

1) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

2) 世界保健機関南東アジア事務局地域アドバイザーハンセン対策プログラム

[受付・掲載決定：2010年10月5日]

キーワード：新規患者、世界保健機関、多剤併用療法、ハンセン病、ハンセン病制圧

世界のハンセン病の疫学は各国の保健担当の部署から世界保健機関（WHO）に報告される。報告されたデータはWHOによってまとめられ、速報的に週間疫学記録（weekly epidemiological record: WER）に掲載される。2010年初頭のデータが2010年9月にWERに掲載された（WER（No35）85:337-348, 2010）。世界のハンセン病制圧は着実に進行しているが、早期発見や早期治療が重要であることには変わりなく、また、患者や家族の困難を取り除くために、リハビリテーションや障害予防などの様々な支援が必要であることなどが述べられている。

## 2010年の世界ハンセン病状況

WHOによるハンセン病制圧計画は国際戦略2006-2010<sup>1)</sup>を確実に遂行してきた。この戦略は、新規患者の早期発見と多剤併用療法（MDT）による迅速な治療を基礎としており、多くの流行国において感染者数の減少に有効であった。WHOは今後5年間に備えるため、各国のハンセン病制圧計画や関係機関との協力によって更なる計画を策定した<sup>2)</sup>。新しい戦略は持続性で質の高い患者のケアや、患者数の減少という目標を単に新規患者の早期発見だけでなく、後遺症、スティグマや偏見をなくし、ハンセン病患者や回復者が社会的、経済的な復帰を促すことによって行おうとするもので

ある。

統合されたハンセン病制圧活動は、様々な流行国において診断、治療と後遺症予防のための医療サービスを継続的に提供するために重要な役割を担ってきた。一般保健システムに組み込まれている紹介センターは、合併症、後遺症の予防やリハビリテーションを提供するプライマリーケアにとって必須のものとなっている。

2010年第一四半期の終わりまでに、141の国と地域がWHOへハンセン病の現況報告を行った。内訳は、アフリカ地域38、アメリカ地域36、南東アジア地域10、東地中海地域22、西太平洋地域35となっている<sup>3)</sup>。登録された有病率や新患発

\* 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: 042-394-9092  
E-mail: s-mori@nih.gov.jp

<sup>1)</sup> *Global strategy for further reducing the leprosy burden and sustaining leprosy control activities (plan period 2006-2010)*. Geneva, World Health Organization, 2005.

<sup>2)</sup> *Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy (plan period 2011-2015)*. New Delhi, World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, 2009.

<sup>3)</sup> ヨーロッパ地域からの報告はない。



生数などの指標の比率計算には、国連人口部門による2009年の人口データ<sup>4</sup>を用いた。

Table 1は141の国と地域から報告された2009年の世界における新規ハンセン病患者数と2010年初頭における有病率である。全体として2009年に見い出された新規患者数は244,796人であり、2010年初頭の登録患者数は211,903人であった。

Table 2は2003-2009年の間のWHO地域別新規患者数を表している。2006-2009年における患者数減少の割合はそれ以前に比べるとゆるやかになっている。

Table 3は2009年に1,000人以上の新規患者数が報告された16カ国における新患数を示してい

る。これらの16カ国は2009年の世界新規患者数の93%を占めている。2008年には1,000人以上の新規患者が17カ国から報告されたが、2009年にアンゴラが1,000人以下となったため表から除外された。

Table 4は新規患者数が年間100人以上の国を対象として、WHO地域ごとの多菌型ハンセン病患者(multibacillary: MB)の割合、および幼児、女性、第2級障害者の割合のそれぞれ最高と最低の国々を示す。アフリカ地域では、MB患者の割合はコモロの32.70%からケニアの94.27%まで及ぶ。アメリカ地域では、この割合はボリビアの34.75%からキューバの81.82%まで、南東アジア

Table 1. Registered prevalence of leprosy and number of new cases detected in 141 countries or territories, by WHO region, 2009 and end of first quarter 2010

WHO region <sup>a</sup>	No. of cases registered and prevalence rate <sup>b</sup> , first quarter 2010	No. of new cases detected and case-detection rate, <sup>c</sup> 2009
African	30 947 (0.40)	28 935 (3.75)
Americas	43 370 (0.49)	40 474 (4.58)
South-East Asia	120 456 (0.68)	166 115 (9.39)
Eastern Mediterranean	8 495 (0.15)	4 029 (0.70)
Western Pacific	8 635 (0.05)	5 243 (0.29)
Total	211 903	244 796

<sup>a</sup> No reports were received from the European Region.

<sup>b</sup> The prevalence rate is the number of cases/10 000 population.

<sup>c</sup> The case-detection rate is the number of cases/100 000 population.

Table 2. Trends in the detection of new cases of leprosy, by WHO region, 2003-2009

WHO region <sup>a</sup>	No. of new cases detected						
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
African	47 006	46 918	45 179	34 480	34 468	29 814	28 935
Americas	52 435	52 662	41 952	47 612	42 135	41 891	40 474
South-East Asia	405 147	298 603	201 635	174 118	171 576	167 505	166 115
Eastern Mediterranean	3 940	3 392	3 133	3 261	4 091	3 938	4 029
Western Pacific	6 190	6 216	7 137	6 190	5 863	5 859	5 243
Total	514 718	407 791	299 036	265 661	258 133	249 007	244 796

<sup>a</sup> No reports were received from the European Region.

<sup>4</sup> World population prospects: the 2006 revision, vol. 1. New York, United Nations Department of Economics and Social Affairs, Population Division, 2007:578-586.

Table 3. Trends in the detection of leprosy in 16 countries reporting  $\geq 1000$  new cases during 2009, and number of new cases detected annually since 2003

Country	No. of new cases detected						
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Bangladesh	8 712	8 242	7 882	6 280	5 357	5 249	5 239
Brazil	49 206	49 384	38 410	44 436	39 125	38 914	37 610
China	1 404	1 499	1 658	1 506	1 526	1 614	1 597
Democratic Republic of the Congo	7 165	11 781	10 369	8 257	8 820	6 114	5 062
India	367 143	260 063	169 709	139 252	137 685	134 184	133 717
Ethiopia	5 193	4 787	4 698	4 092	4 187	4 170	4 417
Indonesia	14 641	16 549	19 695	17 682	17 723	17 441	17 260
Madagascar	5 104	3 710	2 709	1 536	1 644	1 763	1 572
Mozambique	5 907	4 266	5 371	3 637	2 510	1 313	1 191
Myanmar	3 808	3 748	3 571	3 721	3 637	3 365	3 147
Nepal	8 046	6 958	6 150	4 235	4 436 <sup>a</sup>	4 708 <sup>a</sup>	4 394 <sup>a</sup>
Nigeria	4 799	5 276	5 024	3 544	4 665	4 899	4 219
Philippines	2 397	2 254	3 130	2 517	2 514	2 373	1 795
Sri Lanka	1 925	1 995	1 924	1 993	2 024	1 979	1 875
Sudan	906	722	720	884	1 706 <sup>b</sup>	1 901 <sup>b</sup>	2 100 <sup>b</sup>
United Republic of Tanzania	5 279	5 190	4 237	3 450	3 105	3 276	2 654
Total (%)	491 635(96)	386 424(95)	285 257(95)	247 022(93)	240 664(93)	233 263(94)	227 849(93)
Global total	514 718	407 791	299 036	265 661	258 133	249 007	244 796

<sup>a</sup> New cases detected from mid-November 2008 to mid-November 2009.

<sup>b</sup> Includes data from southern Sudan.

Table 4. Profile of newly detected cases reported by countries with  $\geq 100$  new cases, by WHO region, 2009

WHO region <sup>a</sup>	% cases of multibacillary leprosy among new cases <sup>b</sup>	% of females among new cases of leprosy	% of children among new cases of leprosy	% of new leprosy cases with grade-2 disabilities
African	Comoros 32.70; Kenya 94.27	Ethiopia 6.50; Central African Republic 59.11	Niger 2.16; Comoros 31.76	Liberia 1.45; Burundi 20.71
Americas	Bolivia (Plurinational State of) 34.75; Cuba 81.82	Argentina 17.72; Brazil 44.84	Argentina 0.60; Dominican Republic 7.78	Venezuela 6.0; Bolivia (Plurinational State of) 14.9
South-East Asia	Bangladesh 42.89; Indonesia 82.43	Timor-Leste 33.13; Sri Lanka 43.52	Thailand 3.67; Indonesia 12.0	India 3.08; Myanmar 14.9
Eastern Mediterranean	Somalia 57.80; Egypt 88.00	Somalia 22.94; Sudan 45.86	Sudan 4.67; Yemen 16.50	Egypt 6.00; Sudan 19.80
Western Pacific	Micronesia 40.98; Philippines 95.04	Lao People's Democratic Republic 17.82; Papua New Guinea 40.69	Lao People's Democratic Republic 1.98; Papua New Guinea 30.30	Malaysia 4.28; China 22.80

<sup>a</sup> No reports were received from the European Region.

<sup>b</sup> Countries with highest and lowest proportions in each region are shown.

地域ではバングラデシュの 42.89% からインドネシアの 82.43% まで、東地中海地域ではソマリアの 57.80% からエジプトの 88.00% まで、西太平洋地域では、ミクロネシア連邦の 40.98% からフィリピンの 95.04% までに及ぶ。

新規ハンセン病患者の中で女性が占める割合は、アフリカ地域ではエチオピアの 6.50% から中央アフリカ共和国の 59.11% まで、アメリカ地域では、アルゼンチンの 17.72% からブラジルの 44.84% まで、南東アジア地域では、東ティモールの 33.13% からスリランカの 43.52% まで、東地中海地域ではソマリアの 22.94% からスーダンの 45.86% まで、西太平洋地域ではラオスの 17.82% からパプアニューギニアの 40.69% までである。

新規ハンセン病患者数の中の子供の割合は、アフリカ地域ではニジェールの 2.16% からコモロの 31.76% まで、アメリカ地域ではアルゼンチンの 0.60% からドミニカ共和国の 7.78% にまで、南東アジア地域では、タイの 3.67% からインドネシ

アの 12.00% まで、東地中海地域ではスーダンの 4.67% からイエメンの 16.50% まで、西太平洋地域ではラオスの 1.98% からパプアニューギニアの 30.30% までである。

新規ハンセン病患者中の第 2 級障害者数の割合は、アフリカ地域ではリベリアの 1.45% からブルンジの 20.71% まで、アメリカ地域ではベネズエラの 6.0% からボリビアの 14.9% まで、南東アジア地域ではインドの 3.08% からミャンマーの 14.90% まで、東地中海地域ではエジプトの 6.00% からスーダンの 19.80% まで、西太平洋地域ではマレーシアが最小の新規患者割合の 4.28% から中国の 22.8% に及ぶ。

Table 5 は 2004-2009 年の人口 10 万人あたりの新規患者数における第 2 級障害者の割合を表している。毎年、世界的に第 2 級障害を有する新規患者が 12,000-14,000 人程度発見されている。2009 年には人口 10 万人あたりの第 2 級障害罹患率は西太平洋地域の 0.04 からアフリカ地域と南東

Table 5. Number of cases of leprosy (rate/100 000 population) with grade-2 disabilities detected among new cases, by WHO region, 2004-2009

WHO region <sup>a</sup>	Year <sup>b</sup>					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
African	4 549 (0.69)	4 562 (0.62)	3 244 (0.46)	3 570 (0.51)	3 458 (0.51)	3 146 (0.41)
Americas	2 698 (0.33)	2 107 (0.25)	2 302 (0.27)	3 431 (0.42)	2 512 (0.29)	2 645 (0.30)
South-East Asia	6 995 (0.43)	6 209 (0.37)	5 791 (0.35)	6 332 (0.37)	6 891 (0.39)	7 286 (0.41)
Eastern Mediterranean	380 (0.09)	335 (0.07)	384 (0.08)	466 (0.10)	687 (0.14)	608 (0.11)
Western Pacific	754 (0.04)	673 (0.04)	671 (0.04)	604 (0.03)	592 (0.03)	635 (0.04)
Total	15 376 (0.29)	13 886 (0.25)	12 392 (0.23)	14 403 (0.26)	14 140 (0.25)	14 320 (0.25)

<sup>a</sup> No reports were received from the European Region.

<sup>b</sup> Values are numbers (rate/100 000 population).

Table 6. Number of relapsed cases of leprosy worldwide, 2004-2009

Year	No. of countries reporting	No. of countries relapses
2004	40	2 439
2005	44	2 783
2006	41	2 270
2007	43	2 466
2008	49	2 985
2009	122	3 120

Table 7. Global leprosy situation, by WHO region and country or territory, end of first quarter 2010 (blank cells indicate that no data were available)

Region and country or territory <sup>a</sup>	Registered prevalence <sup>b</sup>	No. of new cases detected (2009)	No. of new cases of MB leprosy	No. of females among new cases	No. of new cases among children	No. of new cases with grade-2 disabilities	No. of relapses (2009)	Cure rate (%)	
								PB <sup>c</sup>	MB <sup>d</sup>
<b>African</b>									
Algeria	0	0	0	0	0	0	0		
Angola	1 154	937	805	310	110	119	0		
Benin	185	248	170	127	16	47	0		
Botswana	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Burkina Faso	359	412	343		14	65	12		
Burundi	270	280	232		14	58			
Cameroon	530	453	339	108	53	16	2		
Cape Verde	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Central African Republic	309	247	167	146	68	41	0		
Chad	586	484		168	43	82			
Comoros	179	318	104	119	101	6	3		
Congo	366	45	114	66	12	9	0		
Côte d'Ivoire	790	884	630	208	81	171	0		
Democratic Republic of the Congo	4 348	5 062	3 001	2 450	594	509			
Equatorial Guinea	33	23	15	14	1	2	1		
Eritrea	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Ethiopia	4 859	4 417	3 909	287	302	408	312		
Gabon	37	26	25	14	4	8	0		
Gambia	34	34	27	9	6	2	0		
Ghana	646	623	502	302	20	16	0		
Guinea	535	636	435		48	63			
Guinea-Bissau	79	75	41						
Kenya	234	157	148	71	10	32	24		
Lesotho	4	5	3	2	0	0	0		
Liberia	1 259	415	307	138	43	6	0		
Madagascar	1 711	1 572	1 256	412	152	251	0		
Malawi	759	759							
Mali	405	346	242	90	17	24	0		
Mauritania	27	34	26	8	4	3	0		
Mauritius	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Mozambique	1 102	1 191	887		129				
Namibia	4	4	2	3	0	1	0		
Niger	457	555	389		12	86	1		
Nigeria	5 099	4 219	3 733	1 772	409	494	36		
Reunion	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Rwanda	31	28	22	19	2	4	3		
Sao Tome and Principe	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Senegal	332	271	218	118	37	48	14		
Seychelles	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Sierra Leone	344	462	277	192	39	36	1		
South Africa	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Saint Helena	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Swaziland	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Togo	138	162	129	83	13	23	0		
Uganda	410	346	275	177	29	67	0		
United Republic of Tanzania	2 614	2 654	2 138	1 068	260	292	45		
Western Sahara	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		