

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。治癒したのであ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」言っても戻ることに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にもぶる。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たい施設であった。

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。

皮膚スメア検査結果は表 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. 皮膚スメ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、キノロン剤のスバ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考えられる。

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	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。 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。 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。 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。 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。 尚、小児の用法・用量の承認なし。
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, ステロフェン及ビラセタモールは服用可能	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フェン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反応の症状がある者 (ENL様症状もしくはEM様症状: ルチオ現象型の以前鎮静化した病変と壊死病変の両性化、急性期の神経病変、虹彩炎、虹彩毛様体炎もしくは類鼻炎も含む。) ・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 (発疹や神経症状) 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、下痢のような胃腸障害も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 ・触知により明らかな神経性疼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、亜急性期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が2%に對し、THAは1%であった。また、口内と鼻出血は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的な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DDS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歴あり (1-23ヶ月) ・ステロフェンは使用禁止 ・弱い鎮痛剤 (アセチルサリチル酸/アセトアミノフェン) は投与可能 ・DDS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週10mg/kg投与, THA 1日50mg + DDS週10mg/kg投与		・らい反応を評価。 ・細菌学的な評価。	・CLF, THA共にらい反応に著効した。 ・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、重度の神経炎、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。		・服用開始7日後、炎症病変数を数え、以下の3つに分類する。①完治 (炎症病変なし)、②部分回復 (治療登録時より病変が50-99%減少)、③回復見られず (治療登録時より病変が50%未満の減少)	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=0.08 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%)、眩暈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30% (9/10例) で、めまい2例 (20%)、頭痛2例 (20%)、眩暈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 11.1% であった (G1: P=0.02)。 ・サリドマイドは2型反応に著効した。	副作用の発現率は、1週間後THA 25%, ベントキシフィン 30.4%, 3週間後THA 15.9%, ベントキシフィン 11.1% であり、1週間後及び3週間後共に薬剤間で有意差はなかった。
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: 6% (30例中2例) であった (P<0.0001)。	THAによる主な副作用は便秘 (9例)、便秘 (5例)、かゆみ (6例) であった。

CLF: クロファジン, DDS: 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値も参考にできるが、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、薬剤管理を確実にを行う。

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

ジ)。しかし、その有効性や安全性についての報告は無い。

b. 2型らい反応治療において、ステロイド内服がすでに始まっている症例での、サリドマイドの投与に関して：通常、サリドマイドとステロイド内服薬との併用は不要である。

2型らい反応の診断がついたが、もしサリドマイドの入手が遅れる場合には、ステロイド内服薬の投与を始める。その後サリドマイドが入手されれば、サリドマイドに切り替えを試みる。一方でステロイド内服薬の漸減を通常の方法に準じて行うが、2型らい反応はサリドマイドによってコントロールされているはずなので、ステロイド内服薬の漸減は急激な低下による副腎皮質不全を生じないように行う。

ステロイド内服薬の漸減の過程で、らい反応の症状の増悪や再燃を認めた場合は、サリドマイドの使用量を増量する。

c. 日本におけるサリドマイド使用例について：わが国では、ハンセン病の新発生数が少ないが、最近5年間（2005～2009年）に2型らい反応の治療にサリドマイドを用いた症例（15例）の集計が日本ハンセン病学会によってなされている（表3）。この集計は多施設による記録であり治療方針に差があるものの、わが国におけるサリドマイドの使用成績としてよい。

サリドマイドの一日使用量は、100mg/日ないし50mg/日である（表3）。日本人の場合は欧米人に比べて少ない量で、症状のコントロールが十分に得られていると考えられる。使用期間は平均2年5ヶ月と長期間内服を必要としている。なお、サリドマイドの効果は主治医の判定である。

d. サリドマイドの投与上限量に関して：サリドマイドの投与上限量は、欧米では300mg/日としているが、コントロール不能の場合400mg/日まで許容されている。わが国でもそれに準じて投与上限は400mg/日までとしている。なお、日本での投与上限（400mg/日）は、大柄な在日外国人でコントロール不能の患者にのみ使用するべきで、日本人患者については300mg/日を投与上限とすべきである。

e. サリドマイド投与中の抗ハンセン病薬の使用について：らい反応の治療にあたっては、基本的には投与中の抗ハンセン病薬を継続しながら、らい反応の治療も行う。その理由は、らい反応の原因はらい菌の存在であるので、次に起こり得るらい反応の予防のためにも、早期に原因となる菌の排除が望ましいからである。また、一度抗ハンセン病薬を中止すると、患者の心理的なもの、つまり、抗ハンセン病薬を服用することでらい反応が起こった、という思い込みで、抗ハンセン病薬の再使用を拒否することが往々にあり、原疾患の

表3 日本国内患者別 サリドマイド使用実態

番号	年代	性別	国籍	病型	サリドマイド以外の らい反応の治療	サリドマイド 使用期間	サリドマイド 最大使用量	サリドマイド 投与総量	サリドマイド の効果	副作用
1	50歳代	男	日本	BL/MB	シクロスポリン,PSL,CLF, イムラン	4ヶ月	300mg/日	8.3g	なし	深部静脈血栓症、肺塞栓症
2	40歳代	男	フィリピン	LL/MB	PSL,CLF	7ヶ月	100mg/日	約5.8g	有効	なし
3	70歳代	男	日本	LL/MB	PSL,CLF	2年10ヶ月	100mg/日	約36g	有効	なし
4	20歳代	女	フィリピン	LL/MB	ヒトコルチゾン静注、 PSL,CLF	1年3ヶ月 (継続中)	100mg/日	約15g (継続中)	有効	不明
5	60歳代	男	日本	LL/MB	PSL,CLF	4年9ヶ月	100mg/日	約43g	やや有効	不明
6	30歳代	男	ブラジル	LL/MB	PSL,CLF	10ヶ月	100mg/日	13g	有効	便秘
7	70歳代	男	日本	LL/MB	CLF	4ヶ月	50mg/日	4.6g	有効	なし
8	80歳代	男	日本	LL/MB	なし	5ヶ月	100mg/日	11.2g	有効	なし
9	70歳代	男	日本	LL/MB	PSL,CLF	6年8ヶ月	100mg/日	約95g	有効	なし
10	70歳代	男	日本	BL-LL/MB	なし	5年6ヶ月	100mg/日	約85.5g	有効	なし
11	70歳代	女	日本	BL-LL/MB	なし	1年7ヶ月	50mg/日	約1.5g	不明	なし
12	80歳代	男	日本	BL-LL/MB	なし	2年9ヶ月	75mg/日	約3.25g	有効	なし
13	50歳代	男	日本	LL/MB	PSL,CLF,NSAIDs	3年6ヶ月	100mg/日	約3.35g	有効	なし
14	80歳代	男	日本	BL-LL/MB	なし	5年	50mg/日	約101.4g	有効	なし
15	70歳代	男	日本	LL/MB	CLF,NSAIDs	1年	100mg/日	約46.6g	有効	なし

<薬剤略号>

CAM:クラリスロマイシン CLF:クロファジミン NSAIDs:非ステロイド性抗炎症薬 PSL:プレドニゾン

<病型略語>

BL:ハンセン病BL型 LL:ハンセン病LL型 MB:多菌型

治療が不可能となることがあるからである。

f. 2型らい反応のサリドマイド以外の治療薬：何らかの事情でサリドマイド治療が困難な場合、ステロイド内服薬の全身投与も有効である。投与量は0.5～1 mg/kg/日で開始する。欧米では、1～2 mg/kg/日の量が必要とされているが、わが国では、0.5～1 mg/kg/日の量で2型らい反応のコントロールは通常可能である。減量方法は通常の漸減方法と同様であるが、とくに少量になってからは漸減の間隔をのばす方がよい。

少数のENLが散発するだけの時期になれば、ステロイド内服薬の全身投与を中止してよい。しかし、BIの高い患者では年余にわたって2型らい反応の消長をくりかえすことがあり、ステロイド内服薬離脱が困難になる。

g. 2型らい反応における眼症状の治療：虹彩毛様体炎や（上）強膜炎に対するサリドマイド単独治療の有効性は不明である。そのためサリドマイドとステロイド薬の局所投与（点眼）の併用が必要である。点眼で消炎しない場合はステロイドの結膜下注射・全身投与を追加する。同時に瞳孔管理と眼圧管理も行う。

h. 患者のケアについて：2型らい反応は年余にわたり服薬指導の厳しいサリドマイド、副反応の起こりやすいステロイド内服薬を長期間内服し、さらに全身の痛みや発熱、失明の不安などもあるため精神的なケア（カウンセリング、抗うつ剤投与等）が重要である。

4. クロファジミンについて

クロファジミン (clofazimine: CLF, B663 (ラ

表4 サリドマイドの副作用

重大な副作用

1. 催奇形性(サリドマイド胎芽病)
2. 深部静脈血栓症
3. 末梢神経障害(手足のしびれ、うずき、痛み、灼熱感等)
4. 骨髓機能抑制(好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等)
5. 感染症(肺炎等の重篤な感染症)
6. 消化管穿孔
7. 虚血性心疾患
8. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)
9. 嗜眠状態、傾眠、鎮静
10. 痙攣
11. 起立性低血圧
12. 心障害(不整脈、徐脈等)
13. 甲状腺機能低下症

主な副作用(国内第Ⅱ相臨床試験)

1. 便秘
2. 眠気
3. 口内乾燥
4. しびれ
5. 発疹・皮疹
6. 好中球減少(臨床検査値の異常変動)
7. 白血球減少(臨床検査値の異常変動)

ンプレン[®]、サンド薬品))は、ハンセン病の標準的治療であるWHOの多剤併用療法(multidrug therapy, MDT)の一剤として、リファンピシン(rifampicin: RFP)、ダブソン(dapsone, DDS)とともに用いられている。MDTの場合は、CLFを月1回300mg、他の27日間は50mg/日内服する。副作用に、赤褐色調の皮膚の色素沈着、とくに皮疹部は黒褐色調になる。また、皮膚乾燥もよく知られている。マクロファージ内にCLFを蓄積すること、抗炎症作用を示すことで2型らい反応にも緩徐に有効性を示すと考えられる。

CLFは2型らい反応を抑制する効果がある。虹彩毛様体炎を抑制するともいわれている。したがって、2型らい反応が生じた場合に、あるいは神経痛などの症状があり、らい反応も疑われる様な時期にCLFの投与を行うことがある(表3)。しかし、ステロイド内服薬やサリドマイドに認められるような明らかな抗2型らい反応作用はないと考えられる。通常1日量50mg/日を100mg/日(外国では最大200mg/日処方する例もあり)にすることで、ステロイド内服薬やサリドマイドの投与量の減少を試みる。ただし100mg/日の投与で色素沈着が顕著になり、まれに下痢・腹痛もおこり患者が投与を嫌うことがある。

5. 2型らい反応に対するその他の治療薬

TNF- α の産生を抑制する薬剤や生物製剤、免疫抑制薬のサイクロスポリン²⁵⁻²⁷⁾などが期待されている。

6) サリドマイドの副作用

重大な副作用として、催奇形性、深部静脈血栓症、末梢神経障害、骨髄機能抑制、感染症、消化管穿孔、虚血性心疾患、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、嗜眠状態、傾眠、鎮静、痙攣、起立性低血圧、心障害、甲状腺機能低下症などが報告されている。また、治療抵抗性多発性骨髄腫患者における国内第II相臨床試験では、主な副作用として眠気、便秘、口内乾燥、しびれ、好中球減少、白血球減少などが認められている(表4)。これらの副作用が発現した場合は休薬・減量あるいは投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。なお、末梢神経障害にはビタミンB₆が有効とされている²⁹⁾。

7) おわりに

サリドマイドはハンセン病2型らい反応に著効するが、重大な副作用も示す。2型らい反応を診療する医師は、サリドマイドを使用するにあたっては、薬についての十分な知識をもって使用することで患者の症状の改善に向かわせることができる。サリドマイドの適正な使用とともに、さらに安全性と有効性の高い薬剤の登場を期待したい。

文 献

- 1) 中嶋 弘、長尾榮治、尾崎元昭、石井則久：ハンセン病診断・治療指針. pp1-48, 厚生省, 1997.
- 2) 熊野公子：らい反応について. 日ハンセン病会誌 71: 3-29, 2002.
- 3) 多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン(平成15・16年度厚生労働省関係学会医薬品等適正使用推進事業)日本臨床血液学会医薬品等適正使用評価委員会
- 4) Sheskin J: Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clin Pharmacol Ther 6: 303-306, 1965.
- 5) Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 341: 1565-1571, 1999.
- 6) Pearson JM, Vedagiri M: Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide- a double-blind controlled trial. Lepr Rev 40, 111-116, 1969.
- 7) 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.
- 8) Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, De las Aguas JT, Bechelli LM, Uemura K, Martinez Dominguez V, Sundaresan 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.
- 9) Waters MF: An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev* 42, 26-42, 1971.
 - 10) 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.
 - 11) Villahermosa LG, Fajardo TT Jr, Abalos RM, Balagon MV, Tan EV, Cellona RV, 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) Van Veen NH, Lockwood DN, Van Brakel WH, Ramirez J Jr, Richardus JH: Intervention for erythema nodosum leprosum. A Cochrane review. *Lepr Rev* 80: 355-372, 2009.
 - 15) 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.
 - 16) Parida SK, Grau GE, Zaheer SA, Mukherjee R: Serum tumor necrosis factor and interleukin 1 in leprosy and during lepra reactions. *Clin Immunol Immunopathol* 63: 23-27, 1992.
 - 17) Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, Nery JA, Miguel CP, Viana SM, Sarno EN: The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis* 168: 408-414, 1993.
 - 18) Chaudhary SD, Sen R, Jain VK, Dixit VB: Leukemoid reaction in erythema nodosum leprosum in a leprosy patient. *Indian J Lepr* 60: 572-576, 1988.
 - 19) 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.
 - 20) Latapi-Contreras F, Caire-Loyer P, Flores-Alonso O, Flores-Romero RM: Bacterial sampling using lymph node puncture-aspiration. A study of 50 patients with leprosy. *Acta Leprol* 6: 7-16, 1988.
 - 21) Parikh DA, Ganapati R, Revankar CR: Thalidomide in leprosy: study of 94 cases. *Indian J Lepr* 58: 560-566, 1986.
 - 22) 菅谷和江、新井春枝、藤田裕介、和泉眞蔵：熱瘰を生じたハンセン病 LLP 型の1例。皮膚科の臨床 39：1689-1693, 1997.
 - 23) 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.
 - 24) Kawakami T, Tsutsumi Y, Mizoguchi M, Ishii N, Soma Y: Leprosy with hepatic involvement. *Int J Dermatol* 46: 348-349, 2007.
 - 25) Uyemura K, Dixon JF, Wong L, Rea TH, Modlin RL: Effect of cyclosporine A in erythema nodosum leprosum. *J Immunol* 137: 3620-3623, 1986.
 - 26) Lockwood DN: The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. *Lepr Rev* 67: 253-259, 1996.
 - 27) Chin-A-Lien RA, Faber WR, Naafs B: Cyclosporin A treatment in reversal reaction. *Trop Geogr Med* 46: 123-124, 1994.
 - 28) Singhal S, Mehta J: Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother* 56: 4-12, 2002.

サリドマイド被害者からのメッセージ

私たちは薬害により障害を持って生まれ、今も日々の生活に様々な不自由を感じながら生きています。この薬がなければ、私たちは被害を受けることはありませんでした。そのような恐ろしい薬を二度と使ってほしくありません。

しかし、サリドマイドにより救われる人がいるなら、誤りなく使用されることを念じます。薬そのものが悪い訳ではなく、過去の出来事を知らず、十分な知識がないまま使用する側に責任があると思います。繰り返される薬害事件で製薬企業や役人が頭だけ下げる光景はもう見たくありません。同じ過ちを繰り返さないために、ひとりでも多くの人に関心を持ってもらいたい。義務教育で教え、すべての人が「自分の身にも起こり得る出来事」として認識してほしいと思います。

サリドマイドを使うのであれば、厳しいルールの下での使用に限定すべきです。医療機関・医師・薬剤師そしてサリドマイドを必要とする患者・家族のみなさんなど、この薬に関わるすべての人は正しい判断をしてください。ルールが守られないならば、全面禁止でない限り再発防止はできないと思います。こんな悲劇は自分たちだけでたくさんです。

私たちはサリドマイドによる新たな被害が発生しないことを願い、引き続きサリドマイドの適正使用について見守っていきたいと考えています。

(財) いしづえ (サリドマイド福祉センター)

Japanese guideline on thalidomide usage in the management of erythema nodosum leprosum

Norihisa ISHII *¹⁾, Yutaka ISHIDA²⁾, Yoshiko OKANO³⁾, Motoaki OZAKI⁴⁾, Masaich GIDOH¹⁾, Kimiko KUMANO⁵⁾, Masamichi GOTO⁶⁾, Reiko NOGAMI⁷⁾, Kentaro HATANO³⁾, Akatsuki YAMADA⁸⁾, Rie Roselyne YOTSU⁹⁾

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

2) Amakusa City Ushibuka Citizens' Hospital, Kumamoto, Japan

3) National Sanatorium Oku-Komyo-En, Okayama, Japan

4) Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

5) Hyogo Cancer Center, Hyogo, Japan

6) National Sanatorium Hoshizuka Keiaien, Kagoshima, Japan

7) National Sanatorium Kikuchi Keifuen, Kumamoto, Japan

8) National Suruga Sanatorium, Shizuoka, Japan

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

[Received: 13 April, 2011 / Accepted: 25 April, 2011]

Key words : erythema nodosum leprosum (type 2 reaction), guideline, Hansen's disease (leprosy), thalidomide, Thalidomide Education and Risk Management System (TERMS[®])

Treatment of erythema nodosum leprosum (ENL, type 2 reaction) using thalidomide provides effective alternative choice to steroid therapy. Yet, the Japanese National Health Insurance approves thalidomide prescription only for the treatment of multiple myeloma under the Thalidomide Education and Risk Management System (TERMS[®]). Benefit of thalidomide therapy for patients with ENL is already an established fact based on various reports from other countries, but limited experiences and standards in Japan have hindered application of the medication to our patients. This led us to compose a local guideline. Based on and following the TERMS[®], we suggest starting thalidomide from 50-100mg/day and then onwards adjusting the dose according to the symptoms of each patient, not to exceed the maximum recommended dose of 300mg/day, for the treatment of ENL.

*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



◆特集／皮膚科医のための感染症最新マニュアル
—アフリカの抗酸菌症が日本にも—ブルーリ潰瘍—

四津里英^{*1} 中永和枝^{*2} 石井則久^{*3}

Key words : 熱帯皮膚感染症, 非結核性抗酸菌, マイコラクトン, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*

Abstract ブルーリ潰瘍 (Buruli ulcer) は, *Mycobacterium*(*M.*) *ulcerans* ないしその亜種である非結核性抗酸菌を病原菌とする慢性感染症である。世界で3番目に多い抗酸菌症であり, 約30か国からの報告がある。日本でも散発的であるが, 1980年を始めとして2010年までに計19例が報告されている。これらすべてに渡航歴がなく, 12例から日本固有種とされる *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* が分離されていることから, 日本での感染が示唆されている。

ブルーリ潰瘍の感染経路ははまだ不明であるが, 病原菌は皮膚の損傷部などから感染・増殖するとされる。皮膚, 皮下組織, 筋膜を侵し, 大きな潰瘍を作ることの特徴とする。診断は, スメア検査, 病理組織検査で抗酸菌を確認し, 培養検査, PCR検査で *M. ulcerans* を同定することで行う。治療は, 抗菌剤の多剤併用療法で行うが, 拡大切除術を要することが多い。

はじめに

ブルーリ潰瘍 (Buruli ulcer) は, *Mycobacterium*(*M.*) *ulcerans* ないしその亜種である非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria ; NTM) を病原菌とする慢性感染症である。その感染経路ははまだ不明であるが, 皮膚の損傷部などからヒトに感染・増殖し, 皮膚, 皮下組織, 筋膜などに慢性の壊死・潰瘍を作ることの特徴とする。結核, ハンセン病に次いで多い抗酸菌症であるといわれ, 西アフリカを中心に約30か国から症例報告がされている。熱帯病であるというイメージが強いが, 日本でも2010年末までに19例報告されており, 渡航歴のないことから日本国内での感染で

ある。本稿では, 日本の症例の紹介を交えながら, ブルーリ潰瘍について概説する。

歴史と疫学

ブルーリ潰瘍は, 1897年にSir Albert Cookが「大きな皮膚の潰瘍」として報告したウガンダの症例がこれに相当すると考えられているが, NTM感染症との位置づけで初めて報告をしたのは1948年オーストラリアのMacCallumらである¹⁾。それ以後, さまざまな地域からの報告がされるようになり, 現在では日本を含め, 30か国以上からの報告がある(図1)。「ブルーリ」の名称は, 1960年代に患者が多発したウガンダのBuruli county (ブルーリ地方) という地名に由来する。

罹患率の地域差は大きく, またブルーリ潰瘍という疾患の知名度は低いため, その患者数の把握は困難である。世界保健機関(World Health Organization ; WHO)の医学専門家らは, アフリカにおけるこの病気の歴史を1980年以前と以後に分けて分析を行っており, 1980年以前はコンゴ,

*1 Rie YOTSU, 〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 国立国際医療研究センター皮膚科

*2 Kazue NAKANAGA, 〒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

*3 Norihisa ISHII, 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

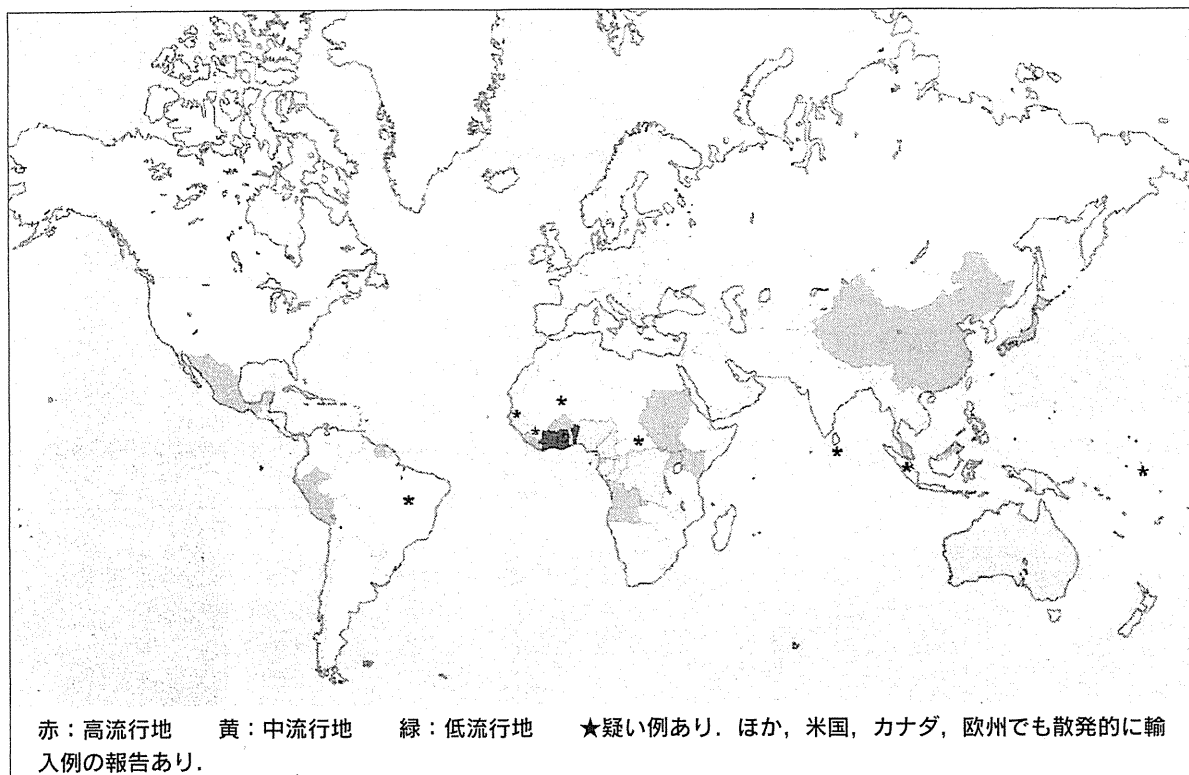


図 1. 世界のブルーリ潰瘍地図

ウガンダ、ガーナ、ナイジェリア、ガボンなどで感染がみられ、一方で1980年以後はこれらに加えて周辺諸国であるベナン、ブキナファソ、コートジボワール、ギニア、トーゴ、シエラレオネにまで感染地帯が拡大していると報告している²⁾。現在、ガーナの一部地域では「風土病」といわれ、罹患率は人口10万対150~280であるとされ³⁾⁴⁾、これは同地域のハンセン病の罹患率を上回る。

ブルーリ潰瘍の感染経路は、いまだ不明である。これまでの疫学調査では、川辺周辺に住む人に多いことが知られているが、水質調査でもPCRで菌DNAを検出可能であるが、媒介生物に関しては諸説あり、今後のさらなる調査が必要とされる⁵⁾。

潰瘍が特徴的であるが、これは菌が脂質毒素であるマイコラクトン(mycolactone)を産生することで組織の壊死を起し、あるいは局所の免疫反応を抑制するためと考えられている^{6)~8)}。

日本におけるブルーリ潰瘍

日本におけるブルーリ潰瘍は、1982年御子柴らによる19歳女性の左肘関節伸側に発生した慢性

壊死性皮膚潰瘍の報告が初めてである⁹⁾。本例は渡航歴がなく、日本国内での感染が示唆された。さらに、潰瘍部からは*M. ulcerans*に類似した暗発色性(scotochromogenic)の抗酸菌が分離されたことから、東村らは1982年に本菌を新種として発表した¹⁰⁾。さらに、1989年に*M. ulcerans*の亜型で“*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*”としての位置づけを提案し¹¹⁾、現在に至っている。

日本のブルーリ潰瘍は2010年末までに19例報告され(表1)、そのうち*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*の分離に成功した症例は12例である。本州を中心に分布し、岡山県に集中的に5症例の報告がある(図2)。女性が14例と男性に比べ多く、中高年に比較的多い傾向にある(表2)。秋と冬の発症例は6例と9例とともに多い(春と夏はともに2例)が、潜伏期間がいまだ分かっていないため、感染時期は不明である。いずれも渡航歴はない。

ブルーリ潰瘍の臨床

1. 症状

一般的な好発部位は、裸露部である。本邦例で

表 1. 日本のブルーリ潰瘍の概要(2010 年末現在)

症例番号 (WHO 登録年)	1 (1980)	2 (2003)	3 (2005)	4 (2004)	5 (2007)	6 (2007)	
患者生活場所 年齢(歳)・性別	長野県 19・女	新潟県 37・女	広島県 20・女	大阪府/京都府 63・女	岐阜県 73・男	新潟県 59・女	
患部	左肘伸側	右下腿	右肘伸側	左前腕, 大腿部	右耳介	左上腕	
皮疹	潰瘍	潰瘍, 皮下硬結	潰瘍	潰瘍	結節, 潰瘍	潰瘍	
手術	実施	実施	実施	実施	なし	実施	
抗菌剤	RFP	LVFX, RFP, EBSM	INH, RFP, EB, CAM, SM	RFP, LVFX, CAM	CAM	MINO, ITZ (ともに奏功せず)	
転帰(治癒の 場合, 発症 からの月数)	治癒	治癒(32 M)	治癒	治癒	治癒(3 M)	再発なし	
16S rRNA Sequence	<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	
菌の色調	黄色	黄色	黄色	黄色	黄色	黄色	
DDH 結果	<i>M. marinum</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. marinum</i>	
症例番号 (WHO 登録年)	7 (2007)	8 (2008)	9 (2008)	10 (2009)	11 (2009)	12 (2009)	
患者生活場所 年齢(歳)・性別	三重県 81・男	愛知県 31・女	岡山県 8・女	岡山県 10・女	岡山県 73・男	鳥取県 46・男	
患部	左前腕	右前腕	右下腿外果	右下腿	左上腕	左足背	
皮疹	潰瘍	潰瘍	潰瘍	潰瘍	潰瘍	発赤→潰瘍	
手術	なし	実施	なし	実施	実施	実施	
抗菌剤	CAM, Ointment, hyperthermia	LVF, MINO, AZM, CPFX, CAM, RFP	CAM, NFLX, MINO (頭痛で中止)	CFPN-PI, NFLX (発疹で中止), CAM	CAM, RFP	LVFX, CAM, RFP	
転帰(治癒の 場合, 発症 からの月数)	治癒	改善	治癒	治癒	改善	治癒	
16S rRNA Sequence	<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	} 菌なし	} 菌なし	} 菌なし	} 菌なし	
菌の色調	黄色	黄色					
DDH 結果	<i>M. marinum</i>	<i>M. marinum</i>					
症例番号 (WHO 登録年)	13 (2009)	14 (2009)	15 (2010)	16 (2010)	17 (2010)	18 (2010)	19 (2010)
患者生活場所 年齢(歳)・性別	岡山県 49・女	福島県 23・女	滋賀県 11・男	千葉県 58・女	岐阜県 52・女	大阪府 70・女	岡山県 49・女
患部	左大腿	左足背	右上腕	右顔面頬	左足関節部~ 下腿	左前腕	右下腿後面
皮疹	虫刺→紅斑 →潰瘍	潰瘍	結節→潰瘍	潰瘍, 肉芽	潰瘍	紅斑, 潰瘍	結節, 潰瘍
手術	なし	実施	実施	実施	実施	なし	今後予定
抗菌剤	MINO	MINO, LVFX, GRNX	RFP, CAM	MINO, LVFX, RXM, CFPNPI	MINO, CAM, RFP, LVFX, CPFV, PZFX	CAM, LVFX, RFP	MINO, LVFX
転帰(治癒の 場合, 発症 からの月数)	受診なし	治癒	再燃なし	治療中	治癒	軽快	治療中
16S rRNA Sequence	<i>M. shinshuense</i>		<i>M. shinshuense</i>		<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	
菌の色調	黄色				黄色		
DDH 結果	<i>M. marinum</i>	施行せず	—				未提出

M. shinshuense : *M. ulcerans* subsp. *shinshuense*

空欄については, 不明ないし報告なし.

データは学会発表や論文報告などをもとに作成した.