

な国際規約で、PAL を含む全ての障害者の権利の追及を重要視し、発展させていくこととなる。

PAL の状況を向上させ、2008 年 6 月の国連人権理事会で合意された彼らの生活の質を維持する権利などについて、さらに特別な出来事は 'PAL やその家族への差別の排除' の決議に示されている。この決議は、国連人権高等弁務官事務所 (OHCHR) へこの決議実行のためのガイドライン制定を依頼し、政府、関係する国連団体、専門機関やプログラム、NGO、医療専門家や PAL との情報交換を行っている。

4.4 PAL の役割

PAL はハンセン病サービス、特に支援運動、啓発やリハビリの分野での大きな役割を担っている。PAL の組織化は、肯定的な認知と病気への公衆の姿勢を改善させ、差別を内在する法律を根本的に変え、ハンセン病制圧活動を確実にして、各国の医療政策に重要な位置を占めるという点において重要である。PAL は有能なトレーナーとなり、セルフケア活動を促進するために積極的な役割を担うことができる。個人や NGO、CBO はこれらの活動に協力すべきである。この協力的な努力の計画は、支援者を変革の担い手、支持者、そして社会の認識を変化させるためのハンセン病運動組織に変化させる決め手になる。PAL が地域で社会活動を行うために、明確な社会の役割と責任がある。ハンセン病患者の積極的な参加は、認知、政策、プログラム、優先権などへの継続的で具体的な変革をもたらすことができる。この関係は国別に細かな定義や提供されるサービスの質の基準を設けることにつながり、プログラムの最低基準を維持することの助けともなる。これによりサービスの質の標準に関する情報を提供することもできる。彼らの評価への参画により、利便性を含めた需要を割り出すことになる。彼らはハンセン病サービスの再構築へも参加することができる。彼らは他の人では分からない差別やスティグマの問題へも目を向けることが期待されている。ロールモデルでは、彼らは積極的な姿勢を培うための貢献への大きな役割を担った。

4.5 薬剤耐性サーベイランス

最新の WHO 推奨の MB、PB ハンセン病に対する MDT 治療は、近い将来に大きな変化はおきないだろう。しかし、RFP 耐性のらい菌の増加と感染は、様々な脅威のなかで最も深刻で、ハンセン病流行国でのハンセン病減少の努力を妨げる可能性がある。マウス foot pad inoculation という限られた技術では、最近まで薬剤耐性の情報はわずがしか得られなかった。最新の DNA 塩基配列法の確立により、RFP や、ダプソン (DDS)・オフロキサシン耐性に関する報告が発表されており、組織的なモニタリングを行う重要性が強調されている。薬剤耐性の問題は現在では、まだ深刻ではないかもしれないが、適宜、データを組織的に収集し、耐性のデータを慎重にモニタリングして、この問題に立ち向かうことが重要である。

4.6 ハンセン病予防

4.6.1 免疫予防

ハンセン病がどのように感染するのかの理解、効果的なワクチンや、他の治療法の開発など、科学的に確実な方法が、未だ解明されていないという事実は重要である。BCG ワクチン単独、もしくは他のワクチン (らい菌の死菌や他の抗酸菌) との併用による治験では、28%から 60%と効果判定に差がみられる。高い BCG 接種率はハンセン病発症の減少に重要な役割を担っている。

4.6.2 化学予防法

結核などの慢性感染症への化学予防法は、ハンセン病のリスクが高い人に対しても利益がある。特に MB ハンセン病患者との直接の接触者は、一般に比べて病気への高いリスクがあることが分かっている。そのため、家族間接触によるハンセン病の発生を防ぐために可能な介入を考えることが重要となる。

しかしながら、化学予防法で使われる薬が安全で、効果的、また新患者を減少させる点から見ても費用対効果が高いことを示すため、確かな知見を集めなければならない。

様々な薬 (DDS、アセダプソン、RFP) を使った様々な研究では、まだ検討期間が短くて、公衆衛生面での化学予防法を提言することは時期尚早である。さらなる研究が病気の予防のために必要とされて

いる。

4.7 研究

ハンセン病流行の減少がみられるが、研究の努力は減らすべきではない。ハンセン病制圧活動へ新たな取組みと費用対効果を結びつけることが重要となる。最新の研究はインテグレーション・質・公平・持続性の4つの重要な事柄と、疫学・治療管理・化学療法を含む患者管理の3つの主要領域へ注目をすべきである。感染発見と伝染パターン検出方法は、病気発生の種々の要因の理解のために必須である。同時に家族間接触による新患の発生予防のための抗ハンセン病薬の研究が必要になる。アクセスやサービス利用への障害の除去、地域の意思決定参加への力は、その他の進んだ領域からの援助によって研究へはずみがつく。患者管理の分野での研究の優先事項には、早期発見・予防・神経障害とらい反応のタイムリーな治療・化学療法の改良促進が含まれている。

ハンセン病発症の高リスクがある地域での診断方法の向上は、研究における優先事項の一つである。RFPへの耐性または毒性による内服の禁忌の状況に対応するために、新薬や新たな治療法の開発が重要となる。RFP耐性問題は現在顕著ではないが、将来の耐性菌増加を過小評価するべきでない。

ハンセン病世界戦略には、現在進行中か将来の研究からのインプットが必要で、それは有効なツールの質とその量を高め、ハンセン病コントロールに利用出来る方法などの改善に寄与する。

4.8 パートナーシップ

パートナーシップは個人、政府機関、CBO、NGO、私立機関、国際機関、専門機関（皮膚科医など）、PALにより構成される。それらの機関とのパートナーシップはプログラムの中身を充実させ、国家的に資源を増加させ、利便性が増すことになる。

パートナーシップは公式・非公式、強制・任意どちらでもかまわない。ハンセン病制圧は、様々なレベルや種類の機関とのパートナーシップを持っているので幸運である。全ての分野でのサービス提供、特に障害予防や再建手術を含むリハビリ

リへのNGOの参加は、流行国でのハンセン病サービス提供を強固にした。地域とCBOのパートナーシップによる連携は地域のメンバーのハンセン病制圧活動への活動的な貢献を可能にし、積極的な影響を与えることができる。国家努力には、ハンセン病制圧プログラムへの皮膚科医の参加が必要とされ、特に都市部などでの質の高いハンセン病サービスを維持するために重要な役割を果たすことになる。

5. 監視と評価のための指標

指標とは、ハンセン病問題の重大さとプログラムの目的達成に向けての進捗状況を測るための手段である。これらはプログラムの質の向上を定める時などに利用することができる。国によって状況が異なることから、質の面での目標は、最新の現状に基づく各国固有のものであるべきである。

5.1 監視の進展に関する主な指標

1. 毎年の新患数と人口100,000人あたりの新患発見率。
2. 毎年の人口100,000人あたりのG2Dの新患発見率。
3. 治療完了率および治癒率。

5.1.1 毎年の新患数とその割合

任意の地域で発見される新患の特徴（病型や障害の程度など）や人数は、主に以下の4つの要素によって影響される。

- ▶ 宣伝や自己受診を推進するためのIEC活動の有効性。
 - ▶ 医療スタッフが正確で適切な診断を行うことができる能力。
 - ▶ プログラム責任者による監視と監督の質。
 - ▶ すべての住民にサービスが行き届くことを確実にするプログラムの完遂性。
- 新患発見の質を向上するためには、プログラムは以下のことを確実に実行すべきである。
- ▶ 患者調査作業は、自己受診を促進することに主眼を置き、さらに誤診や再登録を避けるために適切な臨床検査と問診の併用。
 - ▶ 患者の定義は各国の基準を遵守する。

▶過去において一時的にせよ、治療歴のある症例は新患としての登録はしない。しかし、十分な治療が行われていない症例には治療を行うべきである。

全ての国家プログラムは、PB か MB か、また患者が成人か子供か（MDT の用量を計算する時に重要）を区分した上で、この情報を集計し報告すべきである。

5.1.2 人口 100,000 人あたりの G2D 新患発見率

その他の指標を共に見直した時、この指標から以下の事が分かる

1. 未発見症例の予測
2. 身体的・社会的リハビリの需要の測定
3. 障害予防のための広報活動
4. その他の機関との協力の促進

さらに、それらの指標の使用が PAL、政府、NGO、ドナーやその他のパートナーにとって重要な事柄を強調することにつながる。

5.1.3 治療完了率と治癒率^{注9}

ハンセン病制圧プログラムでは次の 2 つの要素が最も重要である。

1. 新患の早期発見。
2. MDT を開始する全ての新患が、一定の期間内に全ての治療を完了すること。

申し分のない治療完了率の高さは、効率的な症例の掌握、カウンセリング、サービスに対する患者の満足度などを反映する。治療の完了とは、PB 患者の場合 6 カ月分の PB-MDT 投与量を 9 カ月以内に終了することであり、MB 患者の場合は 12 カ月分の MB-MDT 投与量を 18 カ月以内に終了することである。

すべての国家プログラムは、PB と MB 両方の治療完了率に関するコホート分析を少なくともサンプルベースでは行うべきである。治療完了率に満足できない場合、プログラム責任者や監督者は報告のあった診療所や地区の治療結果についてより詳細な情報を得るべきである。医療施設を定期的

に訪れることができない一部の患者には、MDT に適切な修正措置をとることが必要である。

5.2 症例発見の評価に関する主要な指標

以下の指標は、症例発見活動評価と MDT の必要量を計算するために集められるべきである。

1. 新患中の G2D 患者の割合
2. 新患中の小児の割合
3. 新患中の女性の割合
4. 新患中の MB の割合

5.3 サービスの質評価に関する指標

プログラムはサービスの質を評価するために、統合された監督業務の一部として以下の指標をサンプルとして収集すると良い。

1. 正確に診断された新患の割合
2. 治療離脱者の割合
3. 再発患者数
4. MDT 治療中に新たな障害が発生した患者数

6. 2015 年までに期待される成果

強化された世界戦略は、あらゆる環境とハンセン病流行国の大部分において国家保健システムが実行される状況において、ハンセン病コントロールプログラムの制度上および管理上の変革をもたらし、その実行能力を強化することを目的としている。これらはハンセン病制圧活動と病気の減少、専門家や科学的興味の緩やかな縮小、その他の主な公衆衛生との競合、政治介入の減少などを考慮した、一般保健サービスへの統合の必要性が含まれている。

その上、世界戦略は、ハンセン病管理サービスの費用対効果と持続性を確実なものにするため、考えやアプローチを変化させて行くことが期待される。全てのパートナーとの協力により重複を防ぎ、費用対効果が上がることが必須となる。さらなる国家プログラムやパートナーと WHO との協力体制が以下の結果を導くと予想されている。

注9 「治癒率」を計算するためには、患者が推奨の治療を完了すると共に、増悪や新たな病変の出現がないことを確認するために追加検査を受ける必要がある。このためには、患者のより詳細な検査と長期の経過観察が必要となる。実際には、治療完了率は治癒率に変わる指標として用いて支障はない

- ▶新規 G2D 者数の減少。
- ▶診断の質と、無償の MDT 供給持続による患者管理の質の向上。
- ▶効率的な統合的紹介ネットワークの支援を受け、一般保健システムを通じた良質なサービスの供給。
- ▶男女平等と人権問題への注視。
- ▶サービスが行き届いていない地域や都市部、高い障害が見られる地域でのハンセン病サービスの提供。
- ▶自己受診促進のための地域での理解の向上。
- ▶障害予防と CBR のための活動を拡大する。
- ▶全てのパートナーとの強いパートナーシップと協力活動。

我々は、ハンセン病問題や患者とその家族への身体的・社会的・経済的な負担が減少すること、満足できる生活状態を望んでいる。地域が差別やスティグマを減らす努力をする責任を持ち、PAL への不公平を撤廃し、共通の価値のための強固なパートナーシップを築くことにより、彼らの自立を実現し、責任を分担する。最後に、我々は‘ハンセン病なき世界 (A world without Leprosy)’の夢の実現に近付いていると考えている。

参考文献

- 1) Cairncross S et al.: Vertical health programmes. *Lancet*, 349 (Suppl. iii):20-22, 1997.
- 2) Campbell SM, Roland MO, Buetow SA: Defining quality of care. *Soc Sci Med* 51:1611-25, 2000.
- 3) Canadian Public Health Association: Sustainability and equity: primary health care in developing countries (position paper sponsored by the Task Force on Sustainable Development of Primary Health Care Services in Developing Countries). Ottawa, 1990.
- 4) Clapton J, Kendall E: Autonomy and participation in rehabilitation: time for a new paradigm? *Disabil Rehabil* 24 897-991, 2002.
- 5) Culyer AJ: Equity some theory and its policy implications. *J Med Ethics* 27:275-283, 2001.
- 6) Dept. of Health, Republic of South Africa: The Clinic Supervisor's Manual, version 3. Section 6. Referral system guidelines, 2003.
- 7) Dowle WR: The principles of disease elimination and eradication. *B World Health Organ* 67:22-25, 1998.
- 8) Elizabeth Kendall and Anne Rogers: Extinguishing the social: State sponsored self-care policy and chronic disease self-management programme. *Disabil Soc* 22: 129-143, 2007.
- 9) Feenstra P, Visschedijk J: Leprosy control through general health services: revisiting the concept of integration. *Lepr Rev* 73:111-122, 2002.
- 10) Feenstra P: Elimination of leprosy and the need to sustain leprosy services, expectations, predictions and reality. *Int J Lepr* 71:248-256, 2003.
- 11) Grown C, Gupta GR and Pande R: Taking action to improve women's health through gender equality and women's empowerment, *Lancet* 365: 541-543, 2005.
- 12) Guyatt H: The cost of delivering and sustaining a control programme for schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. *Acta Trop* 86:267-274, 2003.
- 13) Helander Einar: Prejudice and dignity: An introduction to Community-Based Rehabilitation, 1999.
- 14) Hensher M, Price M, Adamkoh S: Referral Hospitals. In disease control priorities in developing countries, 2nd ed. Ed. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claes M, Evans DB, Jha P, Mills A, Musgrove P, 1229-1243, NY: Oxford University Press, 2006.
- 15) International Federation of Anti-Leprosy Associations: A guide to the integration of leprosy services within the general health system (ILEP Technical Guide). London, 2003.
- 16) International Leprosy Association Technical

- Forum: The current leprosy situation, epidemiology and control and the organization of leprosy services. *Int J Lepr* 70 (Suppl.), 2002.
- 17) Johannes Moet F, Pahan D, Oskam L, Richards JH: Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. *Bmj.com*, 10 March 2008.
 - 18) Joint position paper by ILO, UNESCO and WHO called Community-Based Rehabilitation, CBR, for and with people with disability, 1994.
 - 19) Kadushin A: *Supervision in social work* (3rd Ed), New York; Columbia Univ. Press, 1992.
 - 20) Leonardi M, Bickenbach J, Ustun TB et al.: The definition of disability: what is in a name? *Lancet* 368: 1219-1221, 2006.
 - 21) Lockwood DNJ, Suneetha S: Leprosy: too complex a disease for simple elimination paradigm. *B World Health Organi* 83:230-235, 2005.
 - 22) Madhavan K, Vijayakumaran P, Ramachandran L, Manickam C, Rajmohan R, Mathew J, Krishnamurthy P: Sustainable leprosy related disability care within integrated health services: findings from Salem district, India. *Lepr Rev* 78: 353-361, 2007.
 - 23) Manderson L: Applying medical anthropology in the control of infectious disease. *Trop Med Int Health* 3:1020-1027, 1998.
 - 24) Morgan LM: Community participation in health: perpetual allure, persistent challenge. *Health Policy Plan* 16:221-230, 2001.
 - 25) Nishtar S: Public-private partnerships in health- a call to action. *Health Res Policy Syst* 28,2:5, 2004.
 - 26) Noordeen SK: Eliminating leprosy as a public health problem ? Is the optimism justified? *World Health Forum* 17:109-118, 1996.
 - 27) Oliver A, Mossialos E: Equity of access to health care: Outlining the foundations for action. *J Epidemiol Community Health* 58:655-658, 2004.
 - 28) Olsen IT: Sustainability of health care: a framework for analysis. *Health Policy Plan* 13:287-295, 1998.
 - 29) Pfeiffer J: International NGOs and primary health care in Mozambique: The need for a new model of collaboration. *Soci Sci Med* 56:725-738, 2003.
 - 30) Phillips Susan P: Defining and measuring gender: A social determinant of health whose time has come. *Int J Equity Health* 4:11, 2005.
 - 31) Proctor B: *Supervision: A cooperative exercise in accountability* in Marken M and Payne M (Eds). *Enabling and ensuring. supervision in practice*, Leicester: National Youth Bureau, 1987.
 - 32) Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW: The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 6:162-170, 2006.
 - 33) Shediak-Rizkallah M, Bone LR: Planning for the sustainability of community-based health programs: Conceptual frameworks and future directions for research, practice and policy. *Health Educ Res* 13:87-108, 1998.
 - 34) Smith CM, Smith WC: Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: a systematic review and meta-analysis. MILEP2 study group. *Mucosal immunology of leprosy, J infect* 41: 137-42, 2000.
 - 35) Stephenson R et al.: Measuring family planning sustainability at the outcome and programme level. *Health Policy Plan* 19:88-100, 2004.
 - 36) Swerissen H, Crisp B: The sustainability of health promotion interventions for different levels of social organizations. *Health Promot Int* 19:123-130, 2004.

- 37) UN-HABITAT: Defining slums: Towards an operational definition for measuring slums. Background paper 2, Expert Group Meeting on Slum Indicators, October. Nairobi, United Nations, 2002.
- 38) United Nations Human Settlements Programme: The challenge of slums: global report on human settlements 2003. London and Sterling, Earthscan Publications Ltd: 310, 2003.
- 39) United Nations Population Division. World Urbanization prospects: The 2003 revision. 2003.
- 40) Unger JP, Paepe PD, Green A: A code of best practices for disease control programmes to avoid damaging health care services in developing countries. *Int J Health Plann Manage* 18:S27-S39, 2003.
- 41) Unger A and Riley LW: Slim Health: From Understanding to Action. *PloS Med* 4:295.
- 42) Visschedijk J et al.: Leprosy control strategies and the integration of health services: an international perspective. *Cad saude publica* 19:1567-1581, 2003.
- 43) World Health Organization: Primary health care: Report of the International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978 (Health for All Series, No. 1). Geneva, 1978.
- 44) World Health Organization: Chemotherapy of leprosy for control programmes: report of a WHO Study Group (WHO Technical Report Series, No.675). Geneva, 1982.
- 45) World Health Organization: Epidemiology of leprosy in relation to control: report of a WHO Study Group (WHO Technical Report Series, No. 716). Geneva, 1985.
- 46) World Health Organization: Report of a consultation on implementation of leprosy control through primary health care (document WHO/CDS/LEP/86.3). Geneva, 1986.
- 47) World Health Organization: Community-based rehabilitation, Geneva, 1994
- 48) World Health Organization: Leprosy disabilities: magnitude of the problem. *Weekly Epidemiological Record* 70:269-275, 1995.
- 49) World Health Organization: Integration of health care delivery: report of a WHO Study Group (WHO Technical Report Series, No. 861). Geneva, 1996.
- 50) World Health Organization: WHO Expert Committee on Leprosy: Seventh report (Technical Report Series, No. 874). Geneva, 1998.
- 51) World Health Organization: Guide to eliminate leprosy as a public health problem, 1st ed. Geneva, 2000.
- 52) World Health Organization: The final push towards elimination of leprosy: strategic plan 2000-2005 (WHO/CDS/CPE/CEE/2000.1). Geneva, 2000.
- 53) World Health Organization: Leprosy elimination campaigns: impact on case detection. *Weekly Epidemiological Record* 78:9-16, 2003.
- 54) World Health Organization: The final push strategy to eliminate leprosy as a public health problem: questions and answers, 1st ed. Geneva, 2003.
- 55) World Health Organization: Leprosy Elimination Group: Report on the fifth meeting of the WHO Technical Advisory Group on Elimination of Leprosy, Yangon, Myanmar. (WHO/CDS/CPE/CEE/2003.36). Geneva, 2003.
- 56) World Health Organization: Leprosy Elimination Group. Report on the sixth meeting of the WHO Technical Advisory Group on Elimination of Leprosy, Geneva, Switzerland. (WHO/CDS/CPE/CEE/2004.41). Geneva, 2004.
- 57) World Health Organization: ILO, UNESCO, WHO. CBR: a strategy for rehabilitation, equalization of opportunities, poverty reduction and social inclusion of people with dis-

- abilities. Joint Position Paper, Geneva, 2004.
- 58) World Health Organization: Global Strategy for Further Reducing the Leprosy Burden and Sustaining Leprosy Control Activities Plan Period 2006-2010. WHO/CDS/CPE/CEE/2005.53. Geneva, 2005.
- 59) World Health Organization: Operational Guidelines: Global Strategy for Further Reducing the Leprosy Burden and Sustaining Leprosy Control Activities (WHO-SEA-GLP-2006.2), 2006.
- 60) World Health Organisation: Innovative Care for Chronic Conditions (ICCC) Framework. 2006.
- 61) World Health Organization: Innovative Care for Chronic Conditions (ICCC) Framework. 2006.
- 62) World Health Organization: Report on the seventh meeting of the WHO Technical Advisory Group on leprosy control, Geneva, (WHO-SEA-GLP-2006.1), 2006.
- 63) World Health Organization: Report on the eighth meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control, Aberdeen, Scotland, (WHO-SEA-GLP-2006.3), 2006.
- 64) WHO/ILEP: Technical guide on community-based rehabilitation and leprosy, 2007.
- 65) World Health Organization: Report on the ninth meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control, Cairo, (WHO-SEA-GLP-2008.3), 2008.
- 66) World Health Organization: Report of the Informal consultation on rifampicin resistance in leprosy. Agra, India (SEA-2007.1 and SEA-GLP-2007.1 Add.), 2007.
- 67) World Health Organization: Workshops for health service managers in charge of leprosy control programmes: From Global Strategy to national Action. Facilitators guide (SEA-GLP-2008.1) and Participants guide (SEA-GLP-2008.2), 2008.
- 68) World Health Organization: Report of the Workshop on sentinel surveillance for drug resistance in leprosy, Hanoi, (SEA-GLP-2009.1), 2008.
- 69) World Health Organization: Guidelines for global surveillance of drug resistance in leprosy (SEA-GLP-2009.2), 2009.

謝 辞

本論文は、平成 21 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。

Future strategies for global leprosy control, 2011-2015

Shuichi MORI¹⁾ * , Koichi SUZUKI¹⁾ , Sumana BARUA²⁾ ,
Yuzuru NAGAOKA³⁾ , Norihisa ISHII¹⁾

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

2) Regional Adviser, Leprosy Elimination Programme, WHO-Regional Office for South East Asia, New Delhi, India

3) Department of Dermatology, Tama-Zensho Leprosy Hospital, Tokyo, Japan

[Received / Accepted: 16 Nov. 2009]

Key words : elimination, leprosy, multidrug therapy, WHO

The main principles of leprosy control, based on timely detection of new cases and their treatment with effective chemotherapy in the form of multidrug therapy, will not change over the coming years. The emphasis will remain on sustaining the provisions for quality patient care that are equitably distributed, affordable and easily accessible.

The Enhanced Global Strategy for Further Reducing the Disease Burden due to Leprosy: 2011-2015 together with the updated Operational Guidelines of the Enhanced Global Strategy. The Strategy will require endorsement and commitment from everyone working towards the common goal of reducing the disease burden due to leprosy and its detrimental physical, social and economic consequences in order to move closer to achieving the common dream of “world without leprosy”.

*Corresponding author :

Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases

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

TEL : +81-42-391-8211 FAX : +81-42-394-9092

E-mail : s-mori@nih.go.jp

検査法

9

Hansen病の検査と末梢神経検査

石井 則久*

Key words ●運動神経, 知覚神経, 皮膚スミア検査, らい菌, PCR法

はじめに

Hansen病 (leprosy, Hansen's disease) の原因菌であるらい菌 (*Mycobacterium leprae*) の検出検査と、らい菌が末梢神経のSchwann細胞に感染することによって生じる神経症状の検査について述べる^{1,2)}。

1. らい菌の検出

らい菌は、現在も培養不可能な抗酸菌である。主ならい菌の増殖の場は皮膚(主に真皮)と末梢神経(Schwann細胞)である。また、診断に有用な血清学的診断法はない。

皮膚スミア検査、病理組織抗酸菌染色検査、PCR検査の3つの方法が用いられており、可能なかぎり複数の検査を行う(表1)。

1. 皮膚スミア検査(slit skin smear test)

らい菌は真皮に多く存在するため、皮疹部に円刃刀メスを刺し、組織液を掻き出す(図1)。皮疹部のほか、耳朶や眉毛上部、前腕伸側部なども検査する。メスに付着した組織液をスライドグラスに塗りつけ、乾燥させ、抗酸菌染色(Ziehl-Neelsen染色の変法)を行う。その後、1,000倍(油浸)で検鏡する。

皮膚スミア検査は手技にある程度の熟練を必要とする。初心者ではメスの皮膚への刺し方が不十分で組織液を十分に採取できないことが多く、陰性と判断されることが多い。

2. 病理組織検査

皮疹辺縁部の皮膚、肥厚した神経などを採取する。抗酸菌染色(Fite染色)を行い、400倍で検鏡してらい菌を検索する。

3. PCR検査

PCR検査は、らい菌特異的な遺伝子を証明する方法である。試料は皮膚組織、皮膚スミア検査で用いたメス刃などを用いる。検出率の高いのは生検皮膚・神経組織、メス刃である。生検組織(数

表1 らい菌検出検査の種類と特長

らい菌検査の種類	皮膚スミア検査	病理組織検査	PCR検査(遺伝子検査)
サンプル	皮膚スミア, 滲出液(生検皮膚の付着組織液)	生検組織(皮膚, 末梢神経)	生検皮膚, メス刃付着組織液, 滲出液,
サンプルの処理	Ziehl-Neelsen染色(変法)	Fite染色(Z-N染色では染色されないことあり)	ハンセン病研究センターへ送付
何がわかるか	菌の有無(抗酸菌染色)	菌の有無と特異的な病理組織学的変化	菌由来核酸成分の有無
長所	準備が簡単(メスとスライドグラス), 数時間で判定	病態の把握や治療効果判定	短時間, 高感度
短所	菌種の同定不可能, 菌少数の場合は見落としの可能性, 採取の手技によって偽陰性の可能性あり	侵襲的検査法	死菌でも検出される可能性あり, 検査中の汚染に注意

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

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

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

II. 末梢神経の検査

知覚・運動神経と神経肥厚を検索する³⁾。

1. 触覚検査

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

2. 痛覚検査

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

3. 温度覚検査

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

4. 運動神経の検査

顔面、手足などの変形や傷害の有無を検査する。

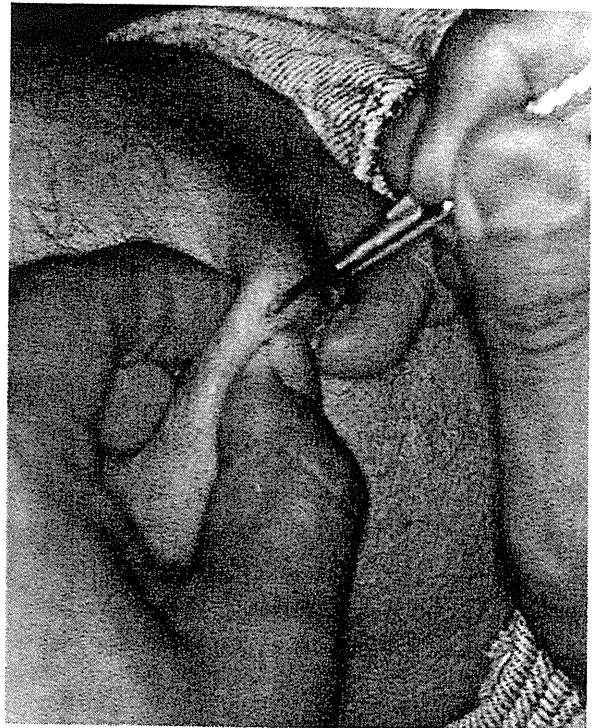


図1 皮膚スミア検査の手技。皮膚を拇指と示指で強くつまみ上げ(血液の混入を防ぐ)、メス(15号円刃刀など)を皮膚面に真皮深層まで刺し込み、そのまま90°回し、メスを跳ね上げ、メス面に組織液を十分につける。組織液が付着したメスをスライドグラスに塗りつけ、染色する。

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

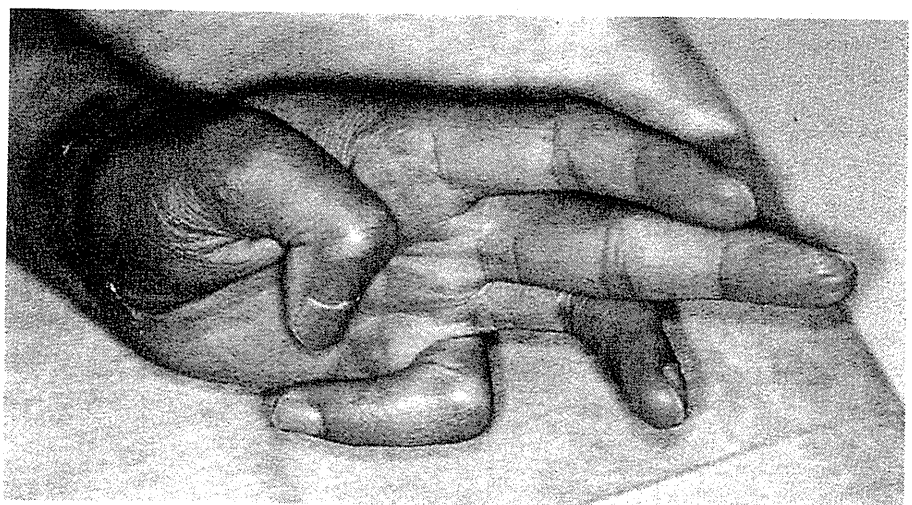


図2 正中神経と尺骨神経の運動神経麻痺。拇指、示指、中指の屈曲(正中神経)、小指と薬指の屈曲(尺骨神経)

表2 Hansen病の検査サポート

実施施設

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

実施検査

病理検査 : 未染プレパラートの染色, 病理コンサルタント
PCR検査 (らい菌特異的DNA検出) : 試料については事前に問合せ
薬剤感受性検査 : リファンピシン, DDS, フルオロキノロンに対する薬剤耐性遺伝子変異検索 (PCR陽性例のみ)
血清抗PGL-I抗体検査 : 凍結血清

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

5. 神経肥厚の検査

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

Ⅲ. 検査のサポート体制

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

<文献>

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

IX. 免疫学的検査 E. 感染症関連検査(抗原および抗体を含む)

IX

非ウイルス性感染症

らい菌

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

1. 概 説

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

2. 検査の目的

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

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

3. 試料の採取方法, 保存条件, 検査法

a. 皮膚スメア検査(slit skin smear test)

らい菌は皮膚(真皮)に多く存在するため、皮

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

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

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

表 1 らい菌の検出法

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

b. 病理組織検査

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

c. PCR 検査

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

室温保存する.

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

d. 培養検査

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

4. らい菌検査に影響を及ぼす因子

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

表2 ハンセン病の検査サポート

IX

E

感染症関連検査(抗原および抗体を含む)

実施施設

国立感染症研究所ハンセン病研究センター

〒189-0002 東京都東村山市青葉町4-2-1

Tel: 042-391-8211 Fax: 042-391-8210

e-mail: norishii@nih.go.jp(担当: 石井則久)

詳細は国立感染症研究所のHP(<http://www.nih.go.jp/niid/index.html>)から「研究所の紹介(組織体制)」へ進み、ハンセン病研究センターを検索**実施検査****病理組織検査**: 未染プレパラートの染色, 病理診断**PCR検査**(らい菌特異的DNA検出): 試料(注: 事前に問合せ): 生の皮膚組織, 皮膚スミア検査で用いたメス刃, ホルマリン試料, パラフィンブロックなど**薬剤感受性検査**: DDS, リファンピシン, フルオロキノロンに対する薬剤耐性遺伝子変異検索(PCR陽性例のみ)**血清抗PGL-I抗体検査**: 凍結血清

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

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

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

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

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

する。

5. 臨床的意義

らい菌による疾患はハンセン病のみである。

6. 関連検査項目

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

7. 検査機関

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

文献

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

ハンセン病の医療充実に向けた取り組み

石井 則久¹⁾ 小野 友道²⁾

はじめに

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

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

らい予防法廃止後の日皮会の取り組み

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

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

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

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

ハンセン病医療の対象者

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

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

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

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

¹⁾国立感染症研究所ハンセン病研究センター

²⁾熊本保健科学大学

別刷請求先：(〒189-0002)東村山市青葉町4-2-1
国立感染症研究所ハンセン病研究センター 石井
則久

表 1 ハンセン病問題に関するシンポジウム

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

表 2 ハンセン病の協力医療施設の充実に向けた講習会参加者

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

勤務の皮膚科医が対応している。

ハンセン病診療への対応

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

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

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

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

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

サリドマイドのらい性結節性紅斑に対する 保険適用に向けて

石井 則久

国立感染症研究所ハンセン病研究センター

〔受付・掲載決定：2010年6月4日〕

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

1. はじめに

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

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

2. 日本におけるサリドマイド使用での対応

a. ハンセン病療養所での対応

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

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

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

b. 一般医療機関での対応

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

c. 日本ハンセン病学会および厚労省・製薬業界の対応

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

* Corresponding author:

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

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

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

3. 国内のハンセン病新規患者数における ENL 患者数

国内のハンセン病新規患者数と ENL 患者数について、調査を行った。

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

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

4. 国立ハンセン病療養所などでのサリドマイドの使用調査

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

今回、国立ハンセン病療養所及び大学病院でサリドマイド使用調査を行った。

a. 調査内容

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

表 1 ハンセン病新規患者数と ENL 患者数及び ENL 患者の使用薬

調査期間：1993-2009 年

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

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

※1：PSL及びCLFも服用， ※2：PSLも服用， ※3：CLFも服用

b. 調査結果

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

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

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

副作用には、便秘があったが、重大なものは無かった。

表2 施設別サリドマイド使用状況

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

5. まとめ

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

ENLを起こすと、高熱、紅斑、潰瘍の他、虹彩炎や神経炎などのため、視力低下、容貌変化や運動麻痺なども起こす。また、らい反応に対する診断や治療の遅れは、回避しうる障害をも不可逆的にし、後遺症として患者のQOLを著しく損なうことになる³⁾。

表3 患者別サリドマイド国内使用状況

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

	8	9	10	11	12	13	14	15
1 年齢/性別	80歳代 / M	70歳代 / 男	70歳代 / 男	70歳代 / 女	80歳代 / 男	50歳代 / 男	80歳代 / 男	70歳代 / 男
2 病型	LL	LL	BL-LL	BL-LL	BL-LL	LL	BL-LL	LL
3 らい反応の治療		PLS, CLF			なし	PSL, CLF, ポンタール®, インダシン®	なし	CLF, ダーゼン®, ロキソニン®, ボルタレン®, インダシン®
4 サリドマイド使用期間	5か月	6年8か月	4年10か月	1年7か月	2年9か月	3年6か月	5年	1年
5 サリドマイド最大使用量	100mg/d	100mg/d	100mg/d	50mg/d	75mg/d	100mg/d	100mg/d	100mg/d
6 サリドマイド合計使用量	11.2g	約95g	約85.5g	約1.5g	約3.25g	約3.35g	約101.4g	約46.6g
7 サリドマイドの効果	有効	有効	有効	不明	有効	有効	有効	有効
8 副作用	なし	なし	サリドマイド依存症※	なし	なし	なし	なし	なし

CLF: クロファジミン, PSL: プレドニゾロン

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

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

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

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

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

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

文 献

- 1) 宮地良樹：抗炎症剤としてのサリドマイドの再検討。皮膚科紀要 80: 219-223, 1985.
- 2) 尾崎元昭：サリドマイドとハンセン病。日本医事新報 No 3942: 112-113, 1999.
- 3) 熊野公子：らい反応について。日ハンセン病会誌 71: 3-29, 2002.
- 4) Sheskin J: Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clin Pharmacol Ther 6: 303-306, 1965.
- 5) Pearson JM, Vedagiri M : Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide- a double-blind controlled trial. Lepr Rev 40, 111-116, 1969.
- 6) Sheskin J, Convit J: Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. Int J Lepr 37, 135-146, 1969.
- 7) Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, De las Aguas JT, Bechelli LM, Uemura K, Martinez Dominguez V, Sundarasan T: WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. Bull World Health Organ 45: 719-732, 1971.
- 8) Waters MF: An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum. Lepr Rev 42, 26-42, 1971.
- 9) Iyer CG, Ramu G: An open trial with clofazimine in the management of recurrent lepra reaction using thalidomide as a control drug. Lepr India 48, 690-694, 1976.
- 10) Villahermosa LG, Fajardo TT Jr, Abalos RM, Balagon MV, Tan EV, Palmer JP, Wittes J, Thomas SD, Kook KA, Walsh GP, Walsh DS: A randomized, double-blind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. Am J Trop Med Hyg 72: 518-526, 2005.
- 11) Sales AM, de Matos HJ, Nery JA, Duppre NC, Sampaio EP, Sarno EN: Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. Braz J Med Biol Res 40: 243-248, 2007.
- 12) Kaur I, Dogra S, Narang T, De D: Comparative efficacy of thalidomide and prednisolone in the treatment of moderate to severe erythema nodosum leprosum: a randomized study. Australas J Dermatol 50: 181-185, 2009.
- 13) Van Veen NH, Lockwood DN, Van Brakel WH, Ramirez J Jr, Richardus JH: Intervention for erythema nodosum leprosum. A Cochrane re-