

- 9) 甲斐雅規, 中田 登, 松岡正典, 関塚剛史, 黒田 誠, 牧野正彦. SNPs 解析により示されたらい菌日本株ゲノムの特徴. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- 10) 向井 徹, 宮本友司, 福富康夫, 前田百美, 牧野正彦. 組換えらい菌株構築への基礎的検討. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- 11) 牧野正彦. 結核ワクチン作製の試み. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- 12) 田村敏生, 下袴田陽子, 牧野正彦. 新たな結核・ハンセン病ワクチン開発に向けて—Th1 分化誘導型ペプチドによる細胞障害性記憶 T 細胞の分化誘導機構の解析—. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- 13) 福富康夫, 前田百美, 松岡正典, 牧野正彦. 蛍光色素を利用したマクロファージの抗らい菌活性発現機構の解明. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- 14) 下袴田陽子, 田村敏生, Stephan Nutt, 牧野正彦. 抗酸菌感染における濾胞ヘルパー T 細胞の動態. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- 15) 鮫島朝之, 前田百美, 後藤正道, 牧野正彦. 皮疹の出現前後に MMP-II 血清抗体価の変化が観察できたハンセン病少菌型の 1 例. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- 16) 宮本友司, 松岡正典, 福富康夫, 向井 徹, 甲斐雅規, 前田百美, 牧野正彦. *Mycobacterium leprae* のメタボローム解析. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- 17) 鈴木幸一, 谷川和也, Yang Degang, 赤間 剛, 川島 晃, 石藤雄子, 牧野正彦, 石井則久. らい菌感染マクロファージ内の脂質維持機構とクロファジミンによる阻害. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- 18) 前田百美, 向井 徹, 福富康夫, 田村敏生, 牧野正彦. らい菌感染樹状細胞が細胞外放出するエキソソームを構成するタンパクの分析. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

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)

ハンセン病ワクチンの開発

平成25年度 分担研究報告書

研究分担者 向井 徹

(国立感染症研究所 ハンセン病研究センター)

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）
分担研究報告書

ハンセン病ワクチンの開発

研究分担者 向井 徹 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 感染制御部 第1室長
研究協力者 松岡 正典 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 感染制御部 主任研究官

研究要旨 *Mycobacterium bovis* BCG は、結核のみならずハンセン病のワクチンとして使用が試みられてきたが、効果の評価は様々である。しかし、BCG は長期使用され、安全性は非常に高いと考えられ、組換え DNA 技術による改変によりらい菌抗原を発現させ、ハンセン病ワクチンとしての能力向上を目的とした。抗原とした HSP70-MMP II 融合蛋白をファージ由来 3 種の promoter により発現するゲノム組込み型組換え BCG の構築を進めた。その結果、urease 活性陰性、抗原が発現・分泌し、薬剤耐性遺伝子の除去されたクローンを選択した。構築時は、plasmid 抗原発現と遜色ない発現量であったが、培養 90 日では、高い promoter 活性のクローンでは、その発現量が低下した。しかし、他のクローンでは、発現量は維持されハンセン病ワクチンとして使用が可能であると考えられた。また、ワクチンの効果・安全性評価のため、カニクイザルを用いたらハンセン病モデルの開発では、本年度、母仔接種群の 4 頭の鼻腔洗浄液にらい菌遺伝子が検出され、免疫抑制状態の菌接種で排菌時期が早まることが示唆された。さらに近年らい菌と非常に近縁である *M. lepromatosis* が報告されたため、当センターの分離株の精査を行い、全株が *M. leprae* であることを確認した。

A. 研究目的

Mycobacterium bovis BCG は、結核のみならずハンセン病のワクチンとして使用が試みられてきたが、効果の評価は様々である。しかし、BCG は長期使用され、安全性は非常に高いと考えられ、組換え DNA 技術による改変によりらい菌抗原を発現させ、ハンセン病ワクチンとしての能力向上を目的とした。

これまでに、plasmid 発現による BCG Hsp70 とらい菌 MMP II 融合蛋白は、マウスにおいてらい菌の増殖抑制に効果的であることを示してきた。

現実のワクチン使用では、plasmid の脱落、その防止のための耐性薬剤遺伝子に応じた薬剤添加など、安全性・安定性に疑問が残る。そのため、抗原発現遺伝子の維持を plasmid によらず、BCG ゲノムへの組込み型による組換え BCG が適していると考えられる。既存の promoter では組込み型遺伝子発現量は不十分なため、抗酸菌ファージより強力な promoter 領域を同定してきた。同定された領域から強い 3 種のプロモーター領域を用い BCG もしくはらい菌由来 Hsp70 とらい菌 MMP II 融合蛋白の組

込み型発現 BCG の構築を進めた。一方、ワクチン開発において、その効果と安全性の評価のため感染動物実験が必要になる。しかし、らい菌感染による神経症状等を示す動物は、ヒトとサルのみである。マウスとアルマジロは、菌の増殖は可能であるが発症はしない。そのため、幼若カニクイザル及び妊娠ザルとその新生仔へらい菌の接種を行い、らい菌感染モデル系の開発を進めた。

また、古くよりメキシコを中心としてその存在が知られていた Lucio 現象は脈管炎を主徴候とし、II 型らい反応の異型と考えられてきた。近年その原因菌として *Mycobacterium lepromatosis* が提唱された。その塩基配列は *M. leprae* と非常に高い相同性のため、*M. leprae* として供給されてきた分離株の検証を行った。

B. 研究方法

らい菌抗原発現 BCG の構築

抗酸菌ファージ由来 promoter と BCG もしくはらい菌 Hsp70 とらい菌 MMP II 融合蛋白遺伝子を pUC18 へ組み込んだ。その領域の上下流に BCG urease の上下領域配列を導入した。この plasmid を、抗酸菌ファージ由来 recombinase を発現する BCG へ遺伝子導入を行い Hygromycin 耐性、ウレアーゼ試験陰性 clone を選択した。選択された clone より pJV53 を脱落したクローンを選択し、resolvase を発現する pYUB870 を導入した。さらに Hygromycin 感受性の株を選択し、pYUB870 を脱落したクローンを選択した。各段階で菌体を可溶化し、抗 Hsp70 単抗体、抗 MMP II 単抗体によるウエスタンブロット法を用い発現の確認を行った。また発現安定性

検討のため、長期培養を行った。

カニクイザルによるらい菌感染系の構築

平成 16 年度に独立行政法人医薬基盤研究所・霊長類医科学研究センターで繁殖育成された 6~8 ヶ月齢の幼若カニクイザル 3 群に分け、らい菌を鼻腔内、鼻先端部、左手根部へ接種した。らい菌接種および感染動物の維持は、医薬基盤研究所 P2 感染実験施設内で行った。らい菌接種前、接種後 2 ヶ月間隔で血漿・鼻腔内洗浄液を採取し PGL-1 抗体及びらい菌特異 PCR 法によりモニターを行った。さらに、平成 20 年度に 1 組、平成 22 年度に 2 組の妊娠 4 週ザルへ菌接種後、その出生仔へ 1、4、8 週時に母ザル共に、鼻腔内・鼻尖へ菌接種を行い、経過観察を進めた。

分離継代株の検証

ハンセン病研究センターにおいて分離確立し、保存されているらい菌 27 株について *rpoT* 遺伝子、16 s rRNA 遺伝子の塩基配列を PCR direct sequencing により解読した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、各施設の動物実験委員会の承認を受け行った。研究の実施にあたっては、各施設の諸内規や作業方式に従い、動物愛護の精神で動物に与える苦痛の軽減と排除に努めた。

C. 研究結果

改変 BCG の構築

Promoter として P79, P85, P86 を、Hsp70 として BCG もしくはらい菌由来を、MMP II としてらい菌由来各遺

伝子を urease operon に組み込まれ、作製過程で使用された薬剤耐性遺伝子を除去された各種組換え BCG を構築した(図 1)。抗原発現量は 79, 85, 86 の順に多かった。また、らい菌由来 Hsp70 を用いたクローンでは、菌体内抗原産生量は、BCG 由来 Hsp70 を用いたクローンと同様であったが、菌体外分泌量では、BCG 由来 Hsp70 のクローン群が多かった。Plasmid は発現との比較では、P85 はやや低い、P86 では十分多量の抗原発現であった。抗原発現安定性では、P86 のクローンでは、培養 90 日で抗原量の発現低下が認められた。しかし、P79, P85 のクローンでは、十分量の抗原発現が観察された(図 2)。

カニクイザルのらい菌感染系構築

今年度は、複数のサルにおいて、鼻腔洗浄液から PCR 陽性個体が同定された。親新生仔接種群では、#13, (仔)の 53 月、#14, (親)の 39 月、#15 の 36 月、#16 の 38 月のサンプルよりらい菌遺伝子が検出された(図 3)。

分離継代株の検証

分離・継代株中 *rpoT* 遺伝子中に 6 塩基直列配列を 4 コピー有する 16 株、3 コピーを有する 11 株の全てが *rpoT* 遺伝子、16 s rRNA 遺伝子共に *M. leprae* 特異的塩基配列を示し、*M. lepromatosis* ではないことが示された。

D. 考察

改変 BCG の構築

安全かつ安定な組換え BCG を構築するために、これまで抗酸菌内で強

力に働く promoter 領域を抗酸菌ファージに同定してきた。本領域を用いハンセン病ワクチン抗原候補である Hsp70-MMP II 融合蛋白遺伝子を、BCG urease 遺伝子位に組み込み、各種クローンを得た。その *in vitro* での発現量はこれまで効果のあった plasmid 発現組換え BCG より多いものであった。しかし、強い promoter によるクローンは強すぎる能力のためか、安定性に欠けることが判明した。今後、2 番手の強さを持つクローンによりワクチン能解析を進めていく。

カニクイザルらい菌感染系の樹立

今年度は 4 頭のサルに菌の排泄が認められた。これまでも接種後半年間は散発的に菌検出が認められたが、4 年目に多数頭検出されたこととなる。若年サル接種群より明らかに早い菌検出であり、接種時の免疫状態が、その後の体内菌増殖に大きく影響することが示唆された。皮膚症状は未だ認められないが、今後のサンプル解析が期待された。

分離継代株の検証

M. lepromatosis は *M. leprae* と高い遺伝子の相同性を有し、我々が見出した *M. leprae* の *rpoT* 遺伝子中の VNTR である 6 塩基直列配列は *M. leprae* と同じ 4 コピー型遺伝子型を示す。ハンセン病研究センターでは 27 株のらい菌株を確立し、各種実験に用いてきたが、そのうち 16 株が 6 塩基直列配列を 4 コピー有する菌であることから、これらの *M. lepromatosis* との異同を明らかにすることが求められた。16s rRNA 遺伝子及び *rpoT* 遺伝子解析の結果 3 コピ

一を有する他の菌株も含め全ての分離株は *M. leprae* と同定され、これまでどおり、*M. leprae* として使用することに問題ないことが示された。

E. 結論

ワクチン抗原候補を安定・安全に分泌する組換え BCG を構築した。

らい菌接種サルにおいて接種後早期に母仔群サルの 4 頭に菌排泄を認めた。

当センターにおいて *M. leprae* とした菌株は全て *M. leprae* であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Veziris N., Chauffour A., Escolano S., Henquet S., Matsuoka M., Jarlier V. and Aubry A. Resistance of *M. leprae* to quinolones: a question of relativity? PLoS Neg Trop Dis. e2559 2013

2) Phetsuksiri B, Rudeeaneksin J, Srisungngam S, Bunchoo S, Roienthong D, Mukai T., Nakajima C, Hamada S, Suzuki Y. (2013) Applicability of in-house loop-mediated isothermal amplification for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex grown on solid media. Jpn. J. Infect. Dis. 66 (3):249-251

3) Mukai T., Y. Tsukamoto, Y. Maeda, T. Tamura, and M. Makino. 2013. Efficient Activation of Human T Cells of Both CD4 and CD8 Subsets by Urease Deficient-Recombinant BCG that Produced Heat Shock Protein 70-*Mycobacterium tuberculosis*- Derived Major Membrane Protein-II Fusion Protein. Clin. Vaccine Immunol., in

press.

2. 学会発表

1) Matsuoka M. Drug resistance in leprosy-an update. WHO, International leprosy Summit: overcomeing the remaining challenges. Bangkok, Thailand, July 2013

2) Matsuoka M., Budiawan T., Makai T. and Izumi S. *Mycobacterium leprae* in daily used water in endemic area; Its quantification and evaluation of the viability. 18th International leprosy congress. Brussels, Belugium, September 2013

3) Matsuoka M., Kai M and Fautis M. Identification of *M.lepromatosis* with the bacilli obtained from Mexican leprosy cases, and *M .leprae* isolates maintained in Leprosy Research Center. 1st Korea-Japan leprosy meeting, Seoul, November 2013

4) 松岡正典: ハンセン病研究センターにおいて確立されたらい菌株の *Mycobacterium lepromatosis* との異同について。第 86 回日本ハンセン病学会総会、大宮市、2013 年 5 月

5) Tsukamoto, Y., Y. Maede, T. Tamura, T. Mukai, and M. Makino. Development of recombinant *Mycobacterium bovis* BCG for the inhibition of *M. tuberculosis* multiplication in lung. US-Japan Cooperative Medical Science Program: Tuberculosis and Leprosy Panel Meeting in Japan. 17-18 August, 2013, Sapporo, Japan.

- 6) Mukai, T., Y. Miyamoto, M. Matsuoka, Y. Maeda, and M. Makino. Construction of stable recombinant BCG which secretes HSP70-MMP-II fusion protein by chromosomal integration of the gene for leprosy vaccine. US-Japan Cooperative Medical Science Program: Tuberculosis and Leprosy Panel Meeting in Japan. 17-18 August, 2013, Sapporo, Japan.
- 7) Maeda, Y., T. Tamura, T. Mukai, Y. Fukutomi, and M. Makino. Exosomes derived from *Mycobacterium leprae* infected dendritic cells stimulated with a lipopeptide participate in intercellular communication. US-Japan Cooperative Medical Science Program: Tuberculosis and Leprosy Panel Meeting in Japan. 17-18 August, 2013, Sapporo, Japan.
- 8) Miyamoto, Y., T. Mukai, M. Kai, Y. Maeda, and M. Makino. Biosynthetic characterization of glucuronic acid-containing glycopeptidolipid from *Mycobacterium avium* complex. US-Japan Cooperative Medical Science Program: Tuberculosis and Leprosy Panel Meeting in Japan. 17-18 August, 2013, Sapporo, Japan.
- 9) Maeda Y, Mukai T, Fukutomi Y, Tmaura T and M. Makino. Exosomes released from *Mycobacterium leprae* infected human dendritic cells can activate T cells. 18th International Leprosy Congress, 16th-19th September, 2013, Brussels, Belgium.
- 10) Y. Miyamoto, M. Matsuoka, Y. Fukutomi, T. Mukai, M. Kai, Y. Maeda and M. Makino. Metabolome analysis of *Mycobacterium leprae*. 18th International Leprosy Congress, 16th-19th September, 2013. Brusseru Belgium.
- 11) 向井 徹, 宮本友司, 福富康夫, 前田百美, 牧野正彦. 組換えらい菌株構築への基礎的検討. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- 12) 宮本友司, 松岡正典, 福富康夫, 向井 徹, 甲斐雅規, 前田百美, 牧野正彦. *Mycobacterium leprae* のメタボローム解析. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- 13) 前田百美, 向井 徹, 福富康夫, 田村敏生, 牧野正彦. らい菌感染樹状細胞が細胞外放出するエキソソームを構成するタンパクの分析. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2013 年 5 月 さいたま市
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

図 1. 各種構築した BCG の遺伝子MAP

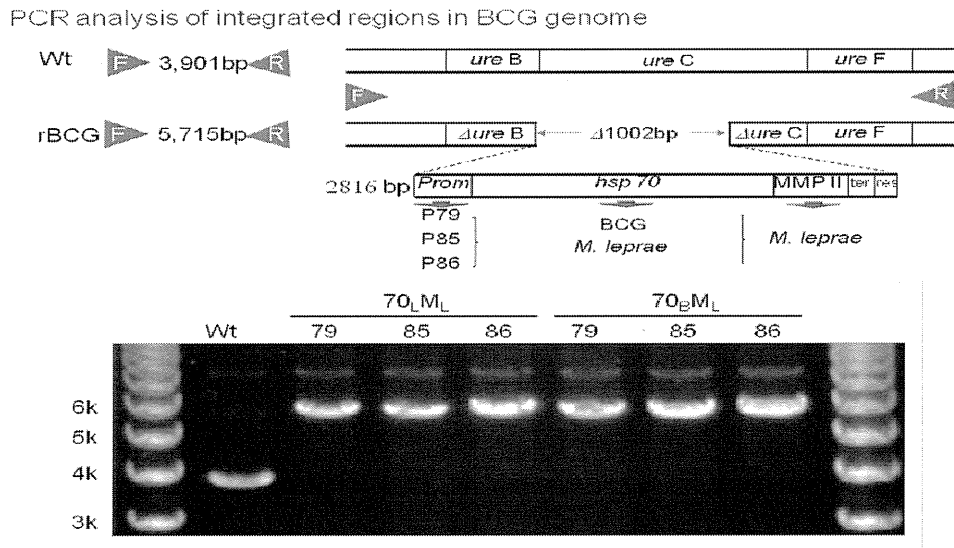


図 2. 抗原発現安定性検討

Sauton's 培地 静置培養 約90日

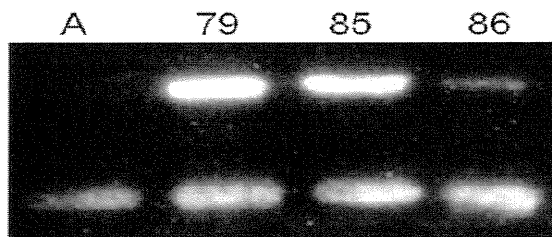
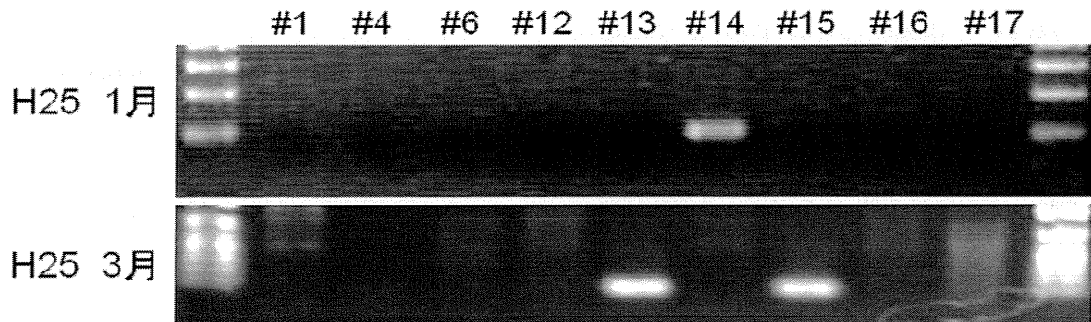


図 3. 25 年度の鼻腔洗浄液 PCR 陽性サルサンプル



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)

ハンセン病の診療ネットワークと啓発に関する研究

平成25年度 分担研究報告書

研究分担者 石井 則久

(国立感染症研究所 ハンセン病研究センター)

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）
分担研究報告書

ハンセン病の診療ネットワークと啓発に関する研究

研究分担者 石井 則久 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター長
研究協力者 森 修一 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 感染制御部 第7室長
鈴木 幸一 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 感染制御部 第8室長
中永 和枝 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 感染制御部 主任研究官
四津 里英 国立国際医療研究センター 皮膚科 フェロー

研究要旨 日本におけるハンセン病診療が偏見・差別なくスムーズに行われるようにネットワーク構築を目指した。20名の皮膚科医にハンセン病の講習会・実習（皮膚スミア検査、末梢神経検査、病理組織検鏡など）を行い、ハンセン病患者・回復者の診療体制を構築した。

A. 研究目的

日本におけるハンセン病診療が偏見・差別なくスムーズに行われるようにネットワークの構築を目指す。

B. 研究方法

ハンセン病診療に欠けている要素を抽出し、それらを補う資料や情報を提供し、講習会などを開催する。また、ハンセン病の新規患者については、実際に診療方法、鑑別方法、検査方法を指導し、主治医がハンセン病を理解し、自ら診療可能になるようにした。また、近年増加している抗酸菌感染症であるブルーリ潰瘍とハンセン病の鑑別を明確にした。

（倫理面への配慮）

患者情報については入手しないため、倫理上の問題はない。

C. 研究結果

ハンセン病患者の減少のため、皮膚科医が診療する機会が殆どない。そのため25名に対してハンセン病講習会

を実施した（参加者：皮膚科医20名、回復者3名、介護士1名、新聞記者1名）。ハンセン病の知識、回復者の心情、偏見・差別の歴史、皮膚スミア検査実習、末梢神経検査、病理組織検鏡などを実施し、知識・技術の伝達を行った。ハンセン病回復者から、医療面や生活面などの体験や要望、人権問題などをお聞きした。ハンセン病診療の座右の書として作成した「ハンセン病アトラス 診断のための指針」も配布し、当事者の他、医局員や若い皮膚科医の教育に活用するようにした。

ハンセン病回復者は、過去の偏見・差別の歴史から、なかなか一般医療機関に受診する勇気がない。一般医療機関受診のチャンスを広げるため、「ハンセン病診療の相談に応じる医師」と「ハンセン病の再発と皮膚病に気軽に対応する皮膚科医」の一覧が日本ハンセン病学会のホームページに掲載されているので、その活用をうながした。

2013年には3名の新規ハンセン病患者がいた。2名の新規患者について

は主治医に対して、実際の検査の実技指導、治療の指導を行い、ハンセン病を確実に診療できる体制を確立した。1名は沖縄県出身の患者であった。

顧みられない熱帯病 (neglected tropical diseases) としてハンセン病と共に挙げられているブルーリ潰瘍についても検討・研究を行った。すなわち、両者は末梢神経症状を呈すること、潰瘍をおこすこと、熱帯地域に多いことなどから極めて類似した所見を示すので鑑別が困難である。日本においてもブルーリ潰瘍が現在まで 47 例報告されており、ハンセン病との鑑別に困難をきたし、両疾患の異同が問題になっている。両疾患の臨床的、菌学的な検討を行い、臨床現場で鑑別がスムーズにできるように症例検討を行った。

D. 考察

ハンセン病患者が減少し、診療する機会が減少し、教育を受けていない、一度も診療機会がない皮膚科医が大多数を占めるようになってきている。またハンセン病とブルーリ潰瘍の鑑別ができない場合もおきている。また、ハンセン病の偏見・差別の歴史や、ハンセン病回復者の心情なども理解できていない。それらを解決するために、講習会を開催し、意識向上に努めた。皮膚科医は知識吸収の意欲はあり、講習会には 20 名の皮膚科医が参集した。講習会を実りあるものにするためにハンセン病回復者の方、3 名にも参加いただき、彼らの現状などについて講演いただいた。今後も講習会を通じて学習意欲を持続させるために、年に一回程度の継続した教育機会を設けることが必要である。

ハンセン病回復者を一般医療機関

に受診させる (インテグレーション) 事は難しいが、一歩でもそれに近づける努力は必要である。そのため、ホームページ上に医療機関名・医師名をひき続き掲載した。これらの医師を起点として他の診療科などに受診できることを期待したい。また、ハンセン病回復者などから生の声を聞いて、患者と医師とのあるべき関係を構築することも大切である。

ハンセン病の新規患者は減少しているが、外国人患者については鑑別にハンセン病が入っているので、診断に迷うことは多くないようである。一方、日本人患者については、ハンセン病とブルーリ潰瘍や他の皮膚病との鑑別は難しく、診断が遅れる場合がある。数年に 1 名程度は日本人新規患者も受診することがあり、必ず鑑別に「ハンセン病」を入れることが必要である。2013 年は 3 名の新規患者が登録されたが、日本人とネパール人、ブラジル人が各 1 名であった。

E. 結論

ハンセン病診療を皮膚科医が主体的に実施するためのネットワーク作りは、まだ始まったばかりであるが、皮膚科医の教育、ハンセン病回復者の一般医療機関への受診の動きを、引き続き行うことが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石井則久、四津里英：ハンセン病。誤診されている皮膚疾患 (宮地良樹編集), p80-83, メディカルレビュー社 (東京), 2013 年。
- 2) Otsuka A, Ozaki M, Horiguchi Y, Murata Y, Kumano K, Nogami R, Goto

- M, Walls AF, Ishii N, Miyachi Y, Kabashima K: Basophils Infiltrate the Skin Lesions in Lepromatous Leprosy. Acta Derm Venereol 93: 88-89, 2013.
- 3) 四津里英、石井則久：肉芽腫症としてのハンセン病の病態と臨床. MB Derma 204: 67-73, 2013.
- 4) 常深祐一郎、石井則久：抗酸菌感染症. MB Derma 206: 27-37, 2013.
- 5) 石井則久：ハンセン病. 内科学書改訂第8版(小川 聡総編集), p74-75, 中山書店(東京), 2013.
- 6) 後藤正道、野上玲子、岡野美子、儀同政一、四津里英、石田 裕、北島信一、甲斐雅規、石井則久、尾崎元昭、畑野研太郎：ハンセン病治療指針(第3版). 日本ハンセン病学会雑誌 82: 143-184, 2013.
2. 学会発表
- 1) 石井則久、熊野公子、野上玲子、畑野研太郎、細川 篤、四津里英: 2012年のハンセン病新規患者発生状況. 第86回日本ハンセン病学会総会・学術大会(さいたま), 2013年5月.
- 2) 後藤正道、野上玲子、岡野美子、儀同政一、石田 裕、四津里英、北島信一、甲斐雅規、石井則久、尾崎元昭、畑野研太郎：ハンセン病治療指針の改定(第3版)について. 第86回日本ハンセン病学会総会・学術大会(さいたま), 2013年5月.
- 3) 太田貴洋、伊藤博之、高橋喜久子、石井則久、朝戸 裕：全国ハンセン病療養所における慢性疼痛に対する薬剤の2年間の使用状況. 第86回日本ハンセン病学会総会・学術大会(さいたま), 2013年5月.
- 4) 鈴木幸一、谷川和也、Yang Degang、赤間 剛、川島 晃、石藤雄子、牧野正彦、石井則久：らい菌感染マクロファージ内の脂質維持機構とクロファジンによる阻害. 第86回日本ハンセン病学会総会・学術大会(さいたま), 2013年5月.
- 5) Ishii N: History of Hansen's disease in Japan. 1st International Hansen Forum, Sorokdo, Korea, Sep 2013.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石井則久 四津里英	ハンセン病	宮地良樹	誤診されている皮膚疾患	メディカルレビュー社	東京	2013	80-83
石井則久	ハンセン病	小川 聡	内科学書改訂第8版	中山書店	東京	2013	74-75

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mukai T., Tsukamoto Y., Maeda Y., Tamura T., Makino M.	Efficient Activation of Human T Cells of Both CD4 and CD8 Subsets by Urease Deficient-Recombinant BCG that Produced Heat Shock Protein 70- <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Derived Major Membrane Protein-II Fusion Protein.	Clin. Vaccine Immunol.		in press	2013
Nakanaga K., Sekizuka T., Fukano H., Sakakibara Y., Takeuchi F., Wada S., Ishii N., Makino M., Kuroda M., Hoshino Y.	Multiplex PCR discrimination of <i>Mycobacterium massiliense</i> from <i>M. abscessus</i> in clinical isolates.	J. Clin. Microbiol.		in press	2013
Wang H., Maeda Y., Fukutomi Y., Makino M.	An <i>in vitro</i> model of <i>Mycobacterium leprae</i> induced granuloma formation.	BMC Infect. Dis.	13 :279	Doi:10.1186/1471-2334-13-279	2013
K. Nakanaga, Y. Hoshino, R. R. Yotsu, M. Makino, N. Ishii.	Laboratory procedures for the detection and identification of cutaneous non-tuberculous mycobacterial infections.	J. Dermatol.	40	151 - 159	2013
Kai M., Nakata N., Matsuoka M., Sekizuka T., Kuroda M., Makino M.	Characteristic mutations found in the ML0411 gene of <i>Mycobacterium leprae</i> isolated in Northeast Asian countries.	Infect Genet Evol	19	200 - 204	2013
Nakanaga K., Yotsu R. R., Hoshino Y., Suzuki K., Makino M., Ishii N.	Buruli ulcer and Mycolactone-producing mycobacteria.	Jpn. J. Infect. Dis.	66	83 - 88	2013

Otsuka A, Ozaki M, Horiguchi Y, Murata Y, Kumano K, Nogami R, Goto M, Walls AF, Ishii N, Miyachi Y, Kabashima K	Basophils Infiltrate the Skin Lesions in Lepromatous Leprosy	Acta Derm Venereol	93	88 - 89	2013
Nakajima C, Tamaru A, Rahim Z, Poudel A, Maharjan B, Aye KS, Ling H, Hattori T, Iwamoto T, Fukushima Y, Suzuki H, Suzuki Y, Matsuba T.	Simple multiplex PCR Assay for identification of Beijing family <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Isolates with a lineage-specific mutation in Rv0679c.	J. Clin. Microbiol.	51 (7)	2025 - 2032	2013
Phetsuksiri B, Rudeeaneksin J, Srisungngam S, Bunchoo S, Roienthong D, Mukai T, Nakajima C, Hamada S, Suzuki Y.	Applicability of in-house loop-mediated isothermal amplification for rapid identification of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex grown on solid media.	Jpn. J. Infect. Dis.	66 (3)	249 - 251	2013
Poudel A, Maharjan B, Nakajima C, Fukushima Y, Pandey BD, Beneke A, Suzuki Y.	Characterization of extensively drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in Nepal.	Tuberculosis	93 (1)	84 - 88	2013
四津里英 石井則久	肉芽腫症としてのハンセン病の病態と臨床	MB Derma	204	67 - 73	2013
常深祐一郎 石井則久	抗酸菌感染症	MB Derma	206	27 - 37	2013
後藤正道、 野上玲子、 岡野美子、 儀同政一、 四津里英、 石田 裕、 北島信一、 甲斐雅規、 石井則久、 尾崎元昭、 畑野研太郎	ハンセン病治療指針（第3版）	日本ハンセン病学会雑誌	82	143-184	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

環状紅斑

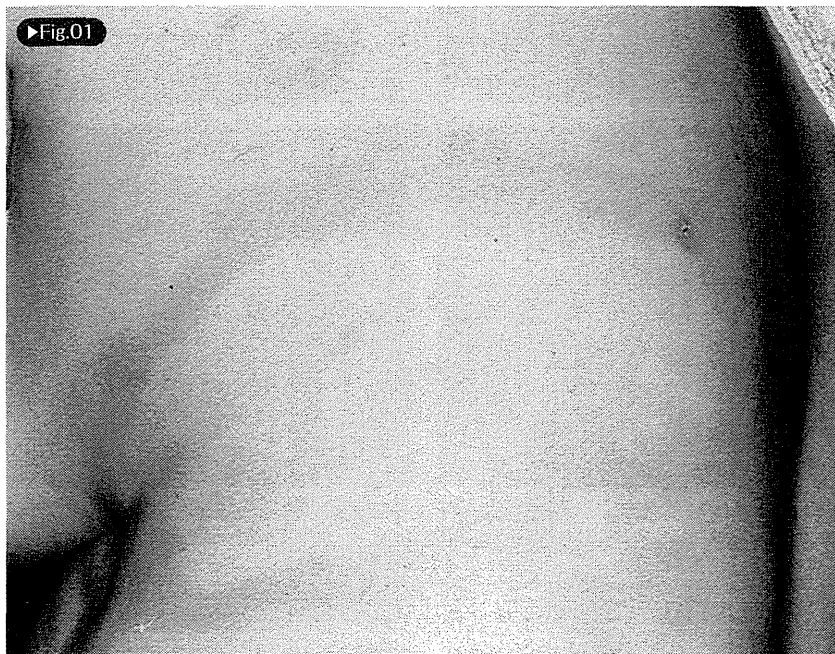
誤診？

本当は

ハンセン病

国立感染症研究所ハンセン病研究センター 石井則久

国立国際医療研究センター病院皮膚科 四津里英



! 誤診されやすい背景

皮膚所見が環状の紅斑であるため、そのまま「診断名」になりやすい。さらに、新規ハンセン病は年間数例であり、診療する機会がないために、環状紅斑の鑑別に挙げられることがなくなった。
Fig.01：少菌型(TT型)ハンセン病(女性)。

？ ハンセン病（環状の紅斑）とは

ハンセン病にみられる皮疹は、環状紅斑のほかに紅斑、白斑、結節など多彩である。そのなかで環状紅斑はらい菌に対して細胞性免疫能が働く少菌型 (paucibacillary ; PB), Ridley-Jopling 分類では TT 型, BT 型, BB 型などにみられることが多い。環状紅斑のサイズは大小さまざまであるが、TT 型では大きい傾向がある。また皮疹の数は TT 型では 1 個から数個である。また紅斑の外側縁は TT 型と BT 型では明瞭で、内側縁はなだらかに平坦になる。BB 型は外側縁と内側縁はともに明瞭でドーナツの様相を呈する。

■ ハンセン病の臨床像

PB(TT 型) ハンセン病患者にみられる環状紅斑。比較的大きな皮疹で、紅斑の目立つ部位では外側縁が明瞭である。紅斑部および環状皮疹の内側部は知覚 (触・痛・温度覚) が低下している。皮疹の拡大や縮小はあまり起こらず、治療によって紅斑が消退していく。

Fig.02 : 少菌型 (TT 型) ハンセン病 (女性)。

環状紅斑の内部は知覚 (触・痛・温度覚) が低下している



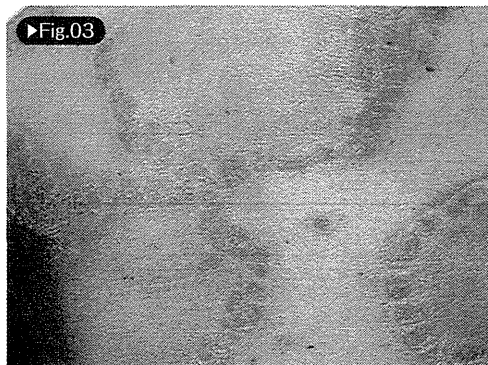
紅斑の外側縁は比較的明瞭

! 鑑別疾患

① 尋常性乾癬

尋常性乾癬による環状の紅斑。境界部には鱗屑を伴う紅斑が多数ある。

▶Fig.03



② 体部白癬

▶Fig.04

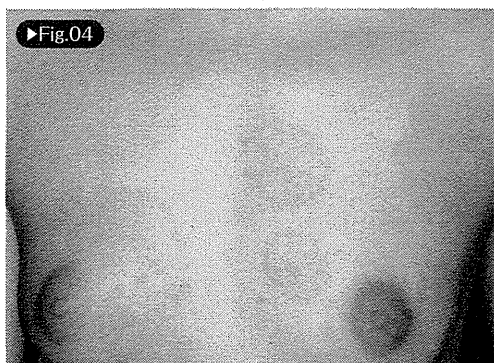
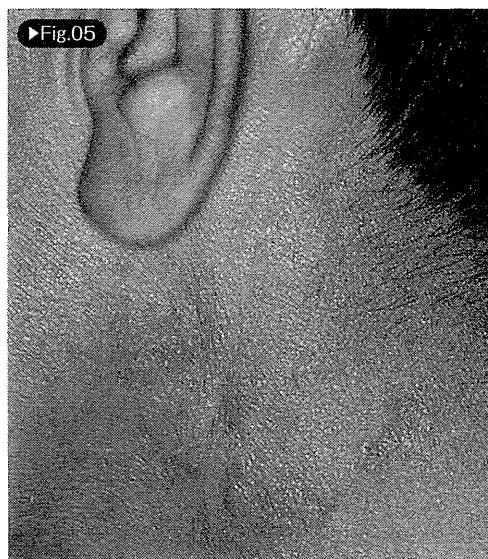


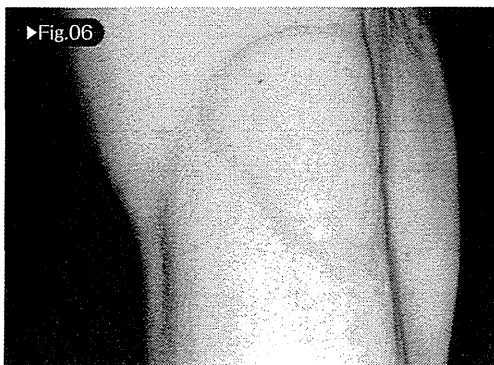
Fig.04：体部白癬による環状の紅斑。中心治癒性で、境界部の紅斑には鱗屑を付着している。
Fig.05：頸部の体部白癬でも環状の紅斑を形成する。

▶Fig.05



③ Annular elastolytic giant cell granuloma (AEGCG)

▶Fig.06



本症例では光線曝露との関与が考えられる。項部や上肢などにも認められる。

④ 蕁麻疹

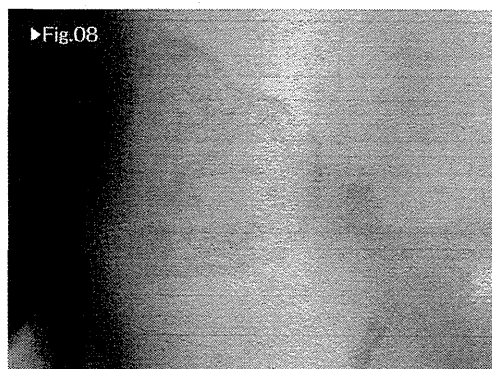
▶Fig.07



蕁麻疹でも環状の紅斑を形成するが、数時間で消退する。

⑤ 遠心性環状紅斑 (erythema annulare centrifugum)

40 歳代男性。自覚症状の乏しい、浸潤性の浮腫性紅斑。次第に周囲へ遠心性に拡大する。中心部は退色する。



! ほかのハンセン病の皮膚症状を探す

ハンセン病にみられる環状紅斑には種々ある。さらに紅斑局面の中心部が正常色になり環状に認められる。

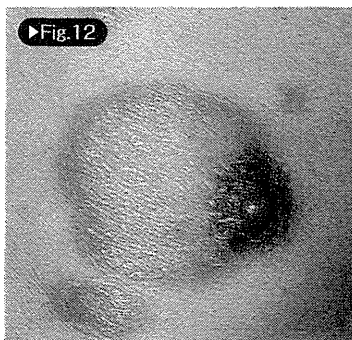
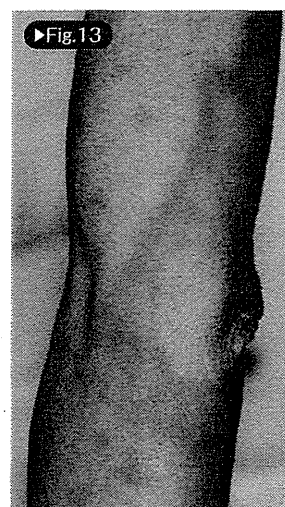
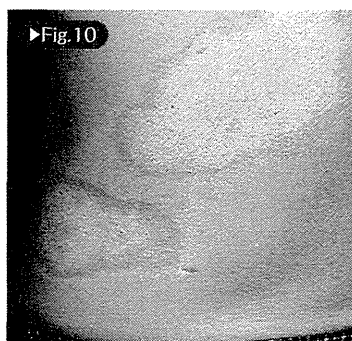
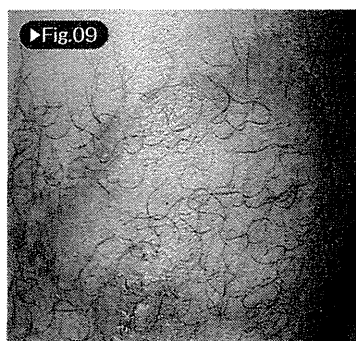


Fig.09 : 少菌型 (BT 型) ハンセン病 (男性), Fig.10 : 少菌型 (BT 型) ハンセン病 (ミャンマー人, 男性), Fig.11 : 多菌型 (BB 型) ハンセン病 (男性), Fig.12, 13 : 多菌型 (BL 型) ハンセン病 (男性).

! コアエッセンス

ハンセン病は皮膚科医でもまったく忘れ去られた病気である。しかし日本でもまだ新規患者が散発しており、皮膚科医が診るべき病気であることを忘れてはいけない。