



◆特集／必読！ 知っておくべき感染症
抗酸菌感染症

常深祐一郎* 石井則久**

Key words : 抗酸菌 (acid fast bacillus), 結核 (tuberculosis), 非結核性抗酸菌症 (non-tuberculous mycobacteriosis), ハンセン病 (Hansen's disease), BCG (Bacille Calmette-Guérin), ブルーリ潰瘍 (Buruli ulcer), クオンティフェロン (QuantiFERON®)

Abstract 抗酸菌感染症には結核, 非結核性抗酸菌症, ハンセン病が含まれる。抗酸菌感染症は臨床症状が多岐にわたり, 臨床像だけからの診断は困難である。そのため, 疑わなければ検査をせず, 検査をしなければ診断はつかない。必ず鑑別診断のなかに入れておかなければならない疾患群である。本稿では抗酸菌感染症を疑う臨床像とその際に行う検査について述べる。さらに最近のトピックスとして, BCG 接種後副反応と接種時期の問題, 難治性潰瘍を呈する抗酸菌感染症であるブルーリ潰瘍, 新しい結核診断法のクオンティフェロンの原理と解釈について解説する。抗酸菌感染症を頭の片隅にいつも置いておき, 見慣れない臨床像, 難治な皮膚病変に遭遇したときには思い出せるようにしておきたい。

はじめに

抗酸菌感染症に含まれる範囲は広く, 結核, 非結核性抗酸菌症, ハンセン病からなる^{1)~3)}。広く浅くすべてを述べることは本稿の意図するところではないため, まず最も基本となる抗酸菌感染症を疑う臨床像と検査方法について述べ, 加えて最近のトピックスを取り上げる。

抗酸菌感染症を疑う臨床像

皮膚結核では, 赤褐色丘疹, 鱗屑・痂皮を伴う中央萎縮性の局面, 疣状の局面, 結節, 潰瘍, 膿瘍, 瘻孔などがみられる。非結核性抗酸菌症では, 紅色丘疹, 結節, 膿瘍, 潰瘍, 瘻孔, 皮下結節, 疣状局面を呈し, リンパ管に沿った配列をとることがある。ハンセン病では, 境界明瞭または不鮮

明な紅斑, 環状の紅斑, 浸潤性紅斑, 丘疹, 結節, 脱色素斑, 知覚低下を伴う皮疹, 神経肥厚がみられる。神経障害の徴候として繰り返す熱傷や外傷も大切である。また, 皮疹の急激な発赤, 浮腫や末梢神経麻痺の増悪, 結節性紅斑にも注意する(らい反応)⁴⁾。ただし極言すると抗酸菌感染症に特異的な皮疹はないため, 常に鑑別診断に入れておくことが重要である。筆者の経験した抗酸菌感染症の臨床像を列挙するが, これをみてもさまざまな臨床像を呈することが分かる(図1~7)。難治な丘疹・結節や潰瘍, 通常の抗菌薬に反応しない発赤腫脹, 熱感を伴わない膿瘍などは要注意である。

抗酸菌感染症を診断するための検査^{1)~4)}

抗酸菌感染症を疑った場合に行う検査について述べる(図8)。特殊な検査も含まれるため, 検体を採取する前に, 検査室や検査会社, 依頼先の専門施設などにあらかじめ問い合わせ, 採取・保存条件や輸送容器などの情報を確認しておくことが大切である。

* Yuichiro TSUNEMI, 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学皮膚科, 講師

** Norihisa ISHII, 〒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, センター長



図 1. *Mycobacterium chelonae* 感染症

発赤を伴う大小の結節や膿瘍が多発している。(今井千恵, 常深祐一郎, 川嶋智彦ほか: 血液透析患者に生じた *Mycobacterium chelonae* による播種状皮膚非結核性抗酸菌症. 皮膚科の臨床, 51(4): 473-476, 2009 の図1より転載)



図 2.

Mycobacterium chelonae 感染症

手指に褐色の小結節が散在している. 一部は中央に痂皮をつけている.



a|b

図 3.

Mycobacterium marinum 感染症

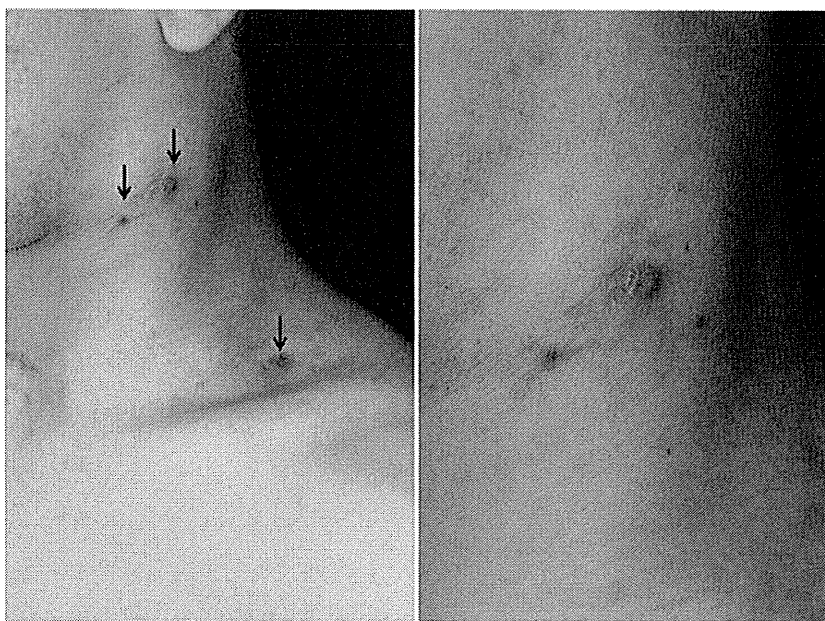
表面に痂皮と潰瘍を伴い扁平隆起した紅褐色結節(bはaの拡大図)(aは, 宮本明栄, 常深祐一郎, 菊池かな子ほか: 皮膚 *Mycobacterium marinum* 感染症. 皮膚科の臨床, 53(1): 3-4, 145-148, 2011 のクリニカラー1図より転載)



a|b 図 4. *Mycobacterium marinum* 感染症
 手指から上腕遠位にかけての広範囲に大小の潰瘍が多発している (b は a の拡大図).



図 5. 尋常性狼瘡
 紅色丘疹が多発し、中央で癒合して浸潤を触れる局面を形成している。痂皮をつけた潰瘍を伴う。

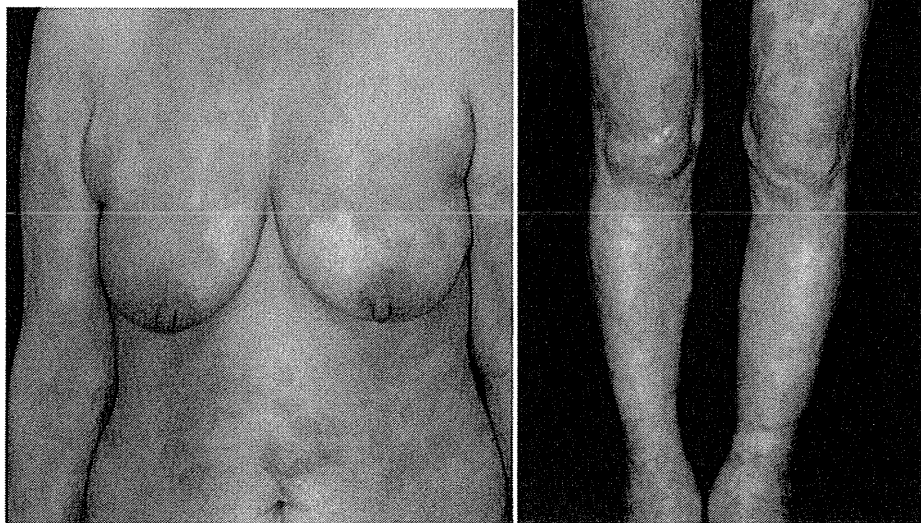


a|b

◀ 図 6.
 皮膚腺病
 頸部の 3 か所に皮下にまで触れる紅褐色結節があり、そこに瘻孔が形成されている (b は a の拡大像).

a|b

図 7.
 ハンセン病(らい反応)
 体幹四肢に浮腫性紅斑が多発している。四肢末梢は感覚低下を伴っている。



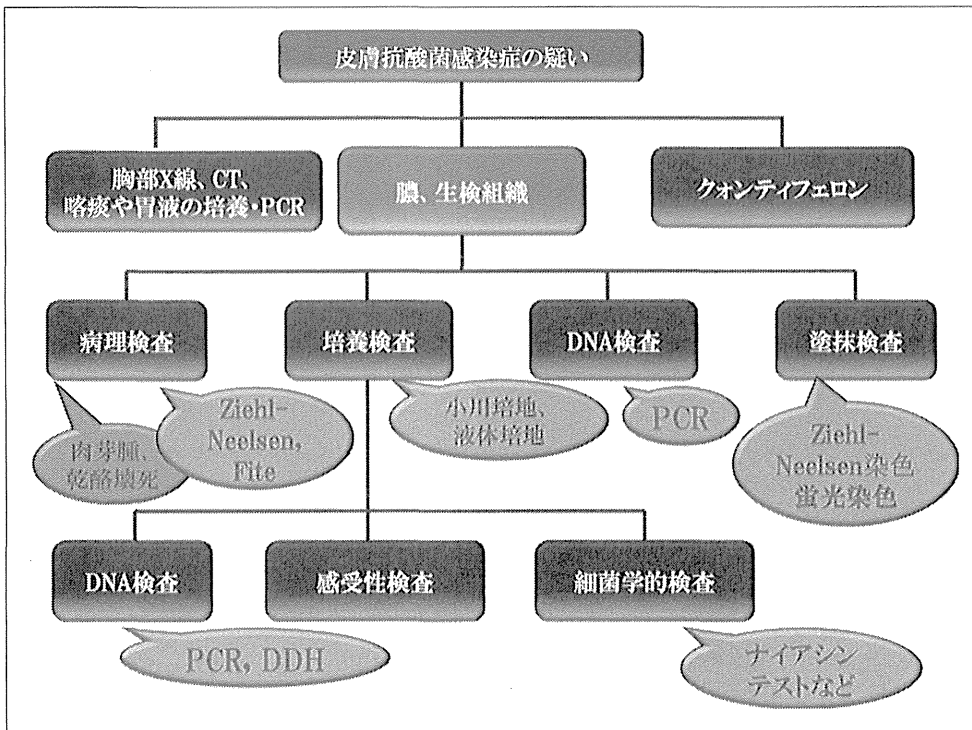


図 8. 抗酸菌感染症の検査

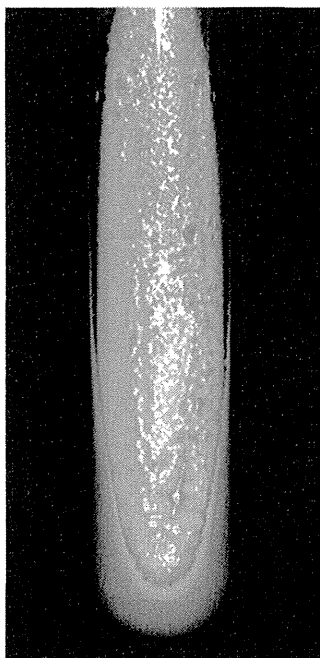


図 9. *Mycobacterium chelonae* 感染症(図 1)の膿の培養所見

小川培地にコロニーが発育している。この後 DNA-DNA hybridization 法により *Mycobacterium chelonae* と同定した。(今井千恵, 常深祐一郎, 川嶋智彦ほか: 血液透析患者に生じた *Mycobacterium chelonae* による播種状皮膚非結核性抗酸菌症. 皮膚科の臨床, 51 (4): 473-476, 2009 の図 3 より転載)

1. スメア検査

a) スメア検査

びらんや潰瘍面からのスタンプ標本, 膿汁の塗抹標本, 生検組織のスタンプ標本に Ziehl-Neelsen 染色や蛍光染色(オーラミン O・ローダミン B 染色など)を行い鏡検する。

b) ハンセン病診断における皮膚スメア検査

皮疹部や耳朶(皮疹がなくても菌が検出される可能性がある)の皮膚をつまみ上げ, 円刃刀(No. 15)メスを直角に突き刺し, 90°回転させてメス刃で組織液をかき出し, スライドガラスに塗りつける。この際出血させないように皮膚をしっかりとつまみ上げることが大切である。火炎固定する。らい菌の場合, 通常の Ziehl-Neelsen 染色よりも Fite 染色のほうが染まりやすい。油浸レンズで観察する。

2. 培養

びらんや潰瘍よりの滲出液, 痂皮, 膿汁, 生検組織などが材料となる。培養は小川培地(図 9)と液体培地の両方を用い, 室温と 37°C で行う。生検組織を培養に提出する際には細切してミンチ状にすることが重要であり, 大きな塊で培養に供すると失敗する。培養は最低でも 8 週間は行う。液体培地は菌の検出率と検出までの日数の両方で優れ

ているうえ、培養と同時に薬剤感受性試験用の懸濁液が得られるため、速やかに感受性試験が実施できる。液体培地試験管内に酸素に反応する化合物を含有させ、抗酸菌の増殖によって酸素が消費されると蛍光が生じることにより抗酸菌が検出できる MGIT (mycobacteria growth indicator tube) などの自動検査システムも使用される。

培養では発育温度や発育速度、コロニーの性状や色、生化学的性状や DNA 検査によって菌種同定を行い、さらに薬剤感受性試験を行う。結核菌群から分泌される MPB64 というタンパクに対する抗体を利用した同定試薬もあり、結核菌群と非結核性抗酸菌の鑑別に利用できる。なお、らい菌はいまだに培養に成功していない。

3. 病理組織検査

抗酸菌感染症では肉芽腫性病変がみられる。結核では乾酪壊死(図 10)が、非結核性抗酸菌症では好中球などの炎症細胞浸潤が、ハンセン病では神経を巻き込んだ肉芽腫(図 11-a)や泡沫細胞による肉芽腫がみられる。ただし、組織像にはかなりの幅がある。病原体検出には Ziehl-Neelsen 染色が用いられる(図 12)。ハンセン病では Fite 染色を行い詳細に観察する(図 11-b)。

4. 遺伝子診断

診断キットが市販され、外注検査や院内検査部検査も可能で、保険適応もある。膿汁や組織など臨床検体から直接検査が行えるものと、培養したコロニーから検査を行うものがある。ハンセン病に関しては専門の施設に依頼する。

a) 核酸増幅法

組織などの臨床検体や培養された菌が材料となり、DNA を抽出し、PCR により増幅し、目的とする菌に特異的配列を検出する。

b) 核酸ハイブリダイゼーション法

培養された菌から DNA を抽出し、一本鎖 DNA にして、各菌に特異的な DNA とハイブリダイゼーションさせることにより (DNA-DNA hybridization ; DDH), 相同性を比較する。DDH マイコバクテリア(極東製薬)が代表的である。

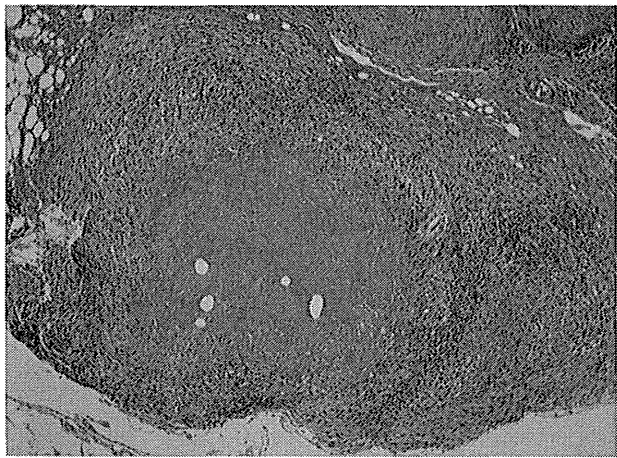


図 10. 尋常性狼瘡(図 5)の病理組織乾酪壊死を伴った類上皮細胞肉芽腫(HE 染色, 100 倍)

rRNA を抽出し(さらに増幅するものもある)、DNA プローブとハイブリダイゼーションさせる方法もある。

5. その他

a) ツベルクリン反応(ツ反)、クオンティフェロン検査(後述)

b) 内臓病変の検査

肺をはじめとした内臓に病変があり、そこから血行性に皮膚病変を生じていることや、皮膚病変から波及して内臓病変を形成することもある。特に結核では肺結核の検査が必須で、胸部 X 線や CT 検査を行う。喀痰や胃液の培養、PCR 検査も重要である。

c) 神経学的検査

ハンセン病では末梢神経が侵されるため、知覚や運動の障害、神経肥厚が観察される。

d) 抗 PGL-I 抗体

PGL-I (phenolic glycolipid-I) はらい菌の菌体外に分泌される抗原で、ハンセン病患者ではこれに対する抗体を検出することができる。

抗酸菌感染症に関するトピックス

1. BCG 接種後副反応⁵⁾⁶⁾

a) BCG による副反応

BCG (Bacille Calmette-Guérin) はウシ型弱毒結核菌であり、この接種は結核に対する免疫を成立させるために行う。BCG が上腕に接種されると、皮膚内で結核菌が増殖し、リンパ管経由で腋窩の所属リンパ節に達する。さらに血行性に全身に散

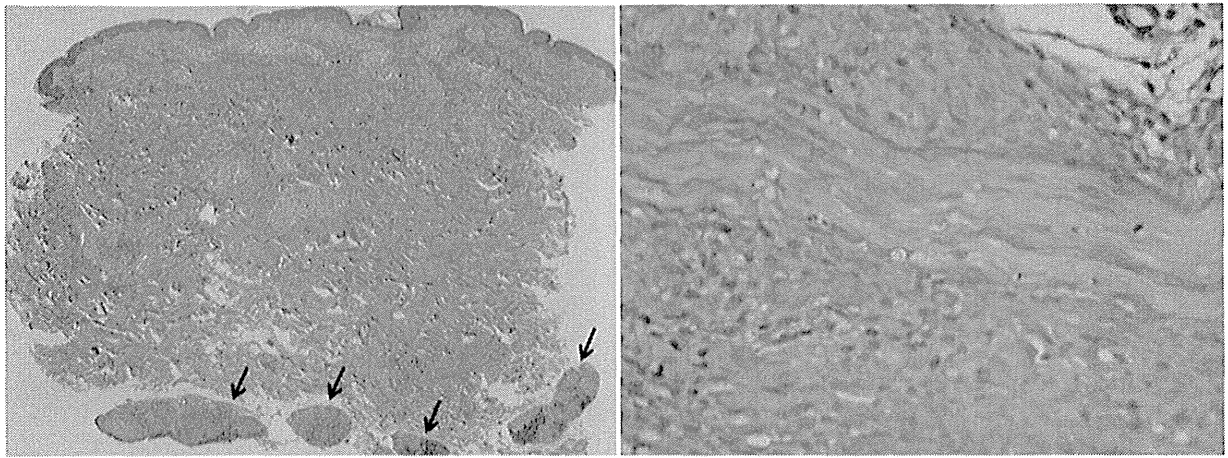


図 11. ハンセン病(図7)の病理組織

a|b

- a : 真皮に結節状に肉芽腫が多発しており，真皮深層の矢印で示す肉芽腫は神経に沿って形成されている(HE 染色，400 倍).
 b : この肉芽腫が形成された神経内に抗酸菌が検出される(Fite 染色，600 倍).

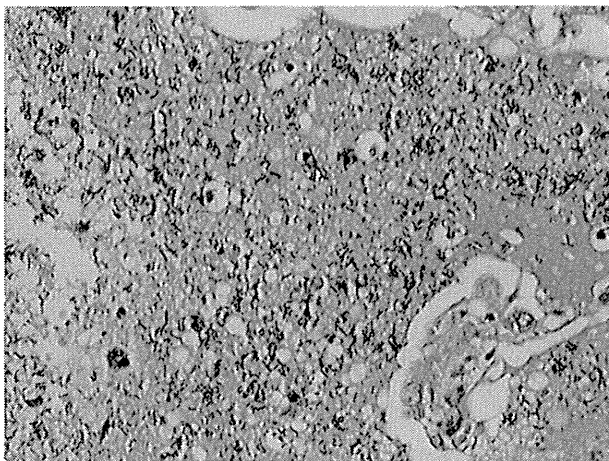


図 12. *Mycobacterium chelonae* 感染症(図1)の組織の Ziehl-Neelsen 染色

紫色に染色される多数の桿菌(今井千恵, 常深祐一郎, 川嶋智彦ほか: 血液透析患者に生じた *Mycobacterium chelonae* による播種状皮膚非結核性抗酸菌症. 皮膚科の臨床, 51(4): 473-476, 2009 の図2より転載)

布される。この過程で細胞性免疫が成立する。BCG 接種後の上腕に生じる針痕の発赤・腫脹は痂皮化を経て、3 か月ごろまでには癒痕治癒する。この通常の反応以外の症状を副反応という。接種部位では炎症が遷延し潰瘍や膿瘍を形成することがある。接種部位の所属腋窩リンパ節腫脹は比較的多くみられるが、無治療で消退することが多い。一部が膿瘍や瘻孔を形成し、治療対象となる。全身性に散布された後は、真性皮膚結核(結核菌が検出される)として尋常性狼瘡、皮膚腺病、皮下組織結核性肉芽腫を、結核疹(結核菌に対するアレルギー反応であり、結核菌が検出されない)とし

て腺病性苔癬(図13)、壊疽性丘疹状結核疹、丘疹状結核疹、Bazin 硬結性紅斑を起こすことがある。骨髄炎や骨膜炎もある。注意を要するものが全身性播種性 BCG 感染症であり、先天性免疫不全症候群の児に接種した際に生じる。BCG 接種後副反応の予後は通常おおむね良好で、1~2 か月後には自然消退することが多く、全身状態が良好な場合経過観察できる。自然消退傾向がある場合は治療は不要である。潰瘍化したり、膿瘍や瘻孔を形成したり、骨病変や播種状病変を生じた場合、発熱などの全身症状を伴った際には抗結核薬(isoniazid と rifampicin)による治療が行われる。

b) BCG の接種時期

乳幼児の結核性髄膜炎や粟粒結核など重症結核の防止のため、2005 年 4 月以降は BCG の定期接種が早期接種となり、接種対象年齢が従来の 4 歳未満から引き下げられ、生後 6 か月までに行うことになった。これにより小児結核は減少したものの、BCG 接種後副反応として皮膚結核や結核疹、骨膜炎・骨髄炎が増加するという問題が起きた。議論の結果、接種年齢を生後 1 歳未満としたうえで、生後 5~8 か月の間を標準接種期間にするように 2013 年 4 月から変更となった。

2. ブルーリ潰瘍⁷⁾⁸⁾

ブルーリ潰瘍(Buruli ulcer)は、*Mycobacterium (M.) ulcerans* およびその近縁種である *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* によって引き起こされる感染症である。結核、ハンセン病に次いで世界



図 13. BCG 接種後副反応
腺病性苔癬(荏原病院皮膚科 関根万里先生のご厚意による)

で3番目に多い抗酸菌症である。西アフリカ、メキシコ、オーストラリアを中心とした海外では *M. ulcerans* が、本邦では *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* が原因菌である。ちなみに Buruli というのは、本症の患者が多発したウガンダの地名である。四肢に好発し、紅斑や紅色丘疹で始まり浸潤性紅斑や皮下結節となり、その後自壊して穿掘性の潰瘍となる。*M. ulcerans* によるものは無痛であるが、*M. ulcerans* subsp. *shinshuense* によるものでは約半数に疼痛を伴う。

診断は、他の抗酸菌と同様でスメアや病理組織、培養(長期を要することがあるので半年は廃棄しない)によって抗酸菌を検出することである。注意すべきは DDH では *M. marinum* と同一のスポットに陽性を示すことである。生検組織やパラフィン切片、培養検体からの PCR により特異的 DNA である IS2404 を検出すれば、*M. ulcerans* または *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* であるといえる。つまり、ブルーリ潰瘍と診断できる。さらに、16SrRNA 遺伝子のシーケンス検査を行うと両者を区別できる。これらの菌の特徴は、マイコラクトンという毒素を産生することである。マイコラクトンは細胞障害性と免疫抑制作用がある。このため、組織の壊死を引き起こし、潰瘍を形成する。また、神経に親和性があるため、無痛性となる。

治療は、抗菌薬と外科的療法である。本邦では、リファンピシン、クラリスロマイシン、レボフロキサシンを併用して行われることが多い。1 cm

以上の潰瘍では外科的に切除することも併用したほうがよいとされる(図 14)。感染経路は不明であるが、川などの水のそばの住民に多く、水生生物が媒介するという推測もなされている。

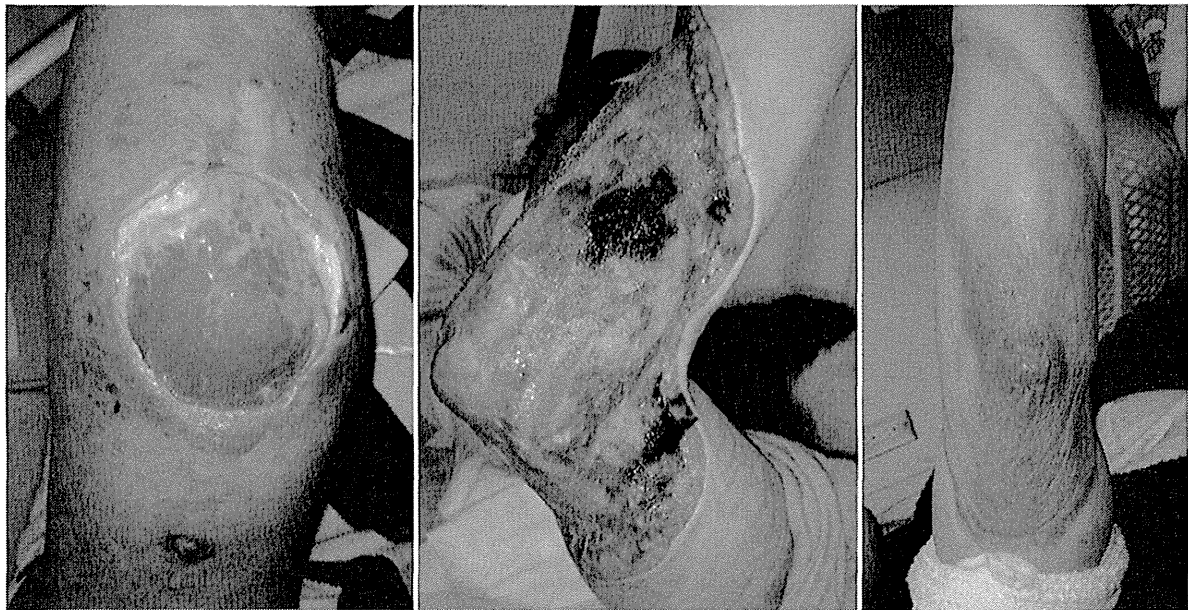
3. クオンティフェロン^{9)~13)}

a) クオンティフェロンとは

クオンティフェロン(QuantiFERON[®]; QFT)は結核感染の血液検査法である。結核菌に極めて特異的な抗原に対する細胞性免疫応答によって産生されるインターフェロン γ (IFN- γ)を測定するインターフェロン応答測定法(interferon- γ release assay; IGRA)の一つである。Cellestis社(QIAGEN社が吸収合併)が製造し、本邦では日本ビーシージー製造株式会社が販売している。改良が加えられて性能が向上し、現在第3世代に当たる QuantiFERON-TB Gold in-tube が発売されている。以下ではこの製品を QFT と表記する。

b) 原理(図 15)

生体が結核菌に曝露されると、菌に対する細胞性免疫が成立するが、ここに Th1 型の免疫反応が関与している。マクロファージが結核菌を貪食し、マクロファージの産生する IL-12 などにより菌特異的な Th1 細胞が増殖し、IFN- γ を産生する。これにより、マクロファージが活性化し、肉芽腫反応が起こる。ESAT-6, CFP-10, TB7.7 は結核菌群には存在するが、すべての BCG 亜株および大部分の非結核性抗酸菌*には存在しない。採血した血液にこれらの抗原を加えて培養すると、結核の既往がある人にはこれらの抗原に特



a. 肘の穿屈性の潰瘍 b. 手術的に切除後 c. 植皮術後

図 14. *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* 感染症(東広島医療センター整形外科 今田英明先生のご厚意による)

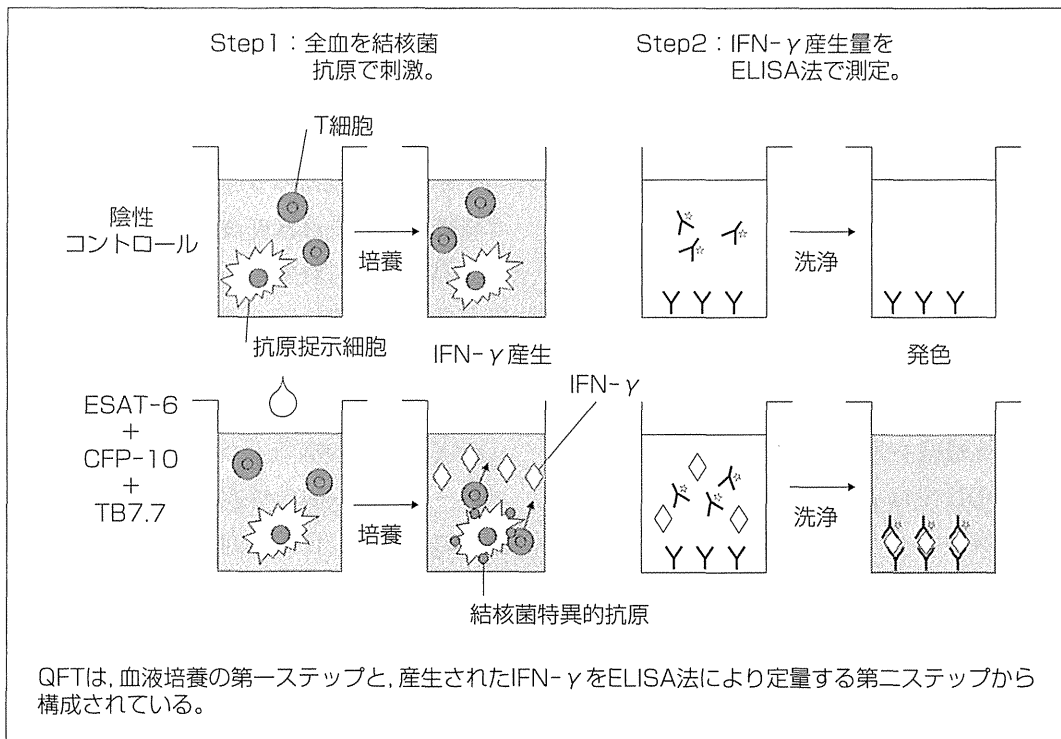


図 15. クオンティフェロンの原理(文献 13 の p.5 より図 2 を改変)

異質な T 細胞が存在するため、抗原に反応し IFN- γ を産生する。この IFN- γ を ELISA で測定する。これらの抗原は BCG 株には存在しないため、BCG を受けた人でも QFT 検査は陰性となる。

*例外的に *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. flavescens*, *M. gastrii* および *M. leprae* は ESAT-6, CFP-10 の抗原をもつ。TB7.7 はどの非結核性抗酸菌にも存在しない。

c) 使用方法(図 16)

QFT は、結核菌特異的抗原の入った結核菌抗原採血管、マイトジェンが入った陽性コントロール採血管、陰性コントロール採血管からなり、これら 3 本の採血管に全血 1 ml を採取し、混和する。既に抗原の入っている採血管を採用したことにより、専門の施設以外でも培養が行えるようになった。血液検体は $22 \pm 5^\circ\text{C}$ に保存し、採血から

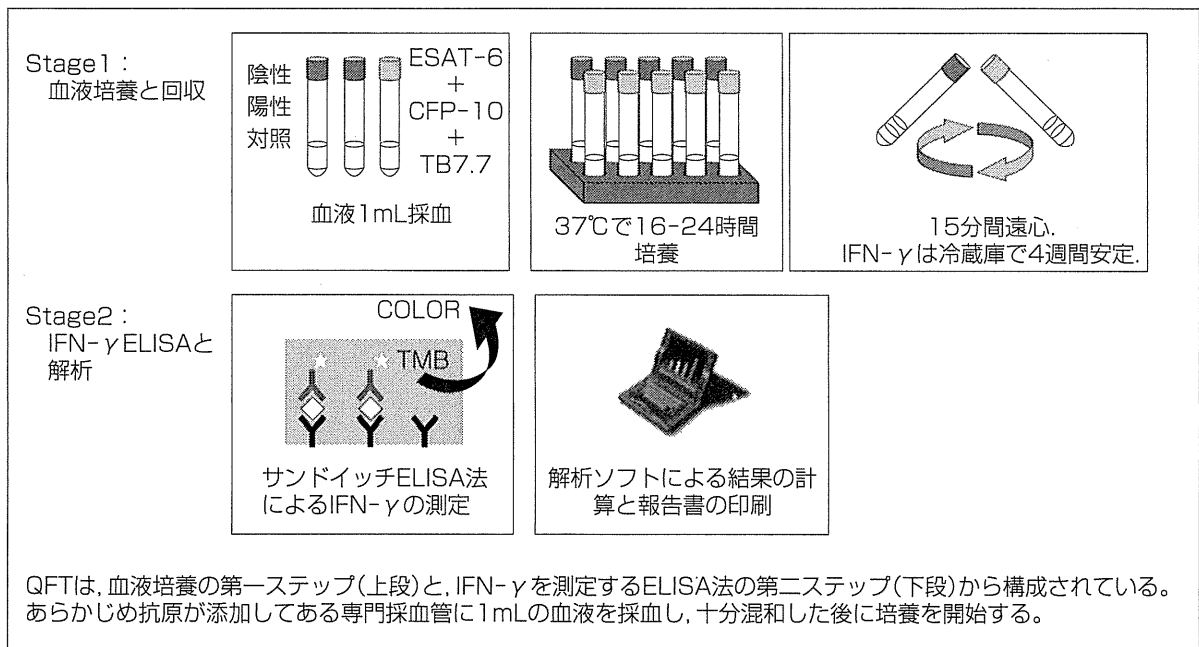


図 16. クオンティフェロンの検査手順(文献 13 の p.6 より図 3 を改変)

16 時間以内にこの採血管を 37℃で 16~24 時間培養する。培養後の採血管を遠心し、血漿を分離して、血漿中の IFN- γ 濃度を ELISA にて測定する。

マイトジェンは非特異的に細胞を刺激するため、これによる刺激で IFN- γ の産生が低い場合、リンパ球の活性が障害されていることを意味する。その場合結核菌感染の既往があっても結核菌抗原に反応しない可能性があるため、判定できない。この判定不可というカテゴリーを設けることにより、偽陰性による結核感染見逃しのリスクを下げることができる。

d) 判定

測定値は表 1 のように判定する。測定値 A が 0.35 IU/ml 以上の場合を「陽性」とする。測定値 M が 0.5 IU/ml 以上で、測定値 A が 0.1 IU/ml 未満であれば「陰性」、測定値 A が 0.1 IU/ml 以上 0.35 IU/ml 未満の場合は「判定保留」となる。「判定保留」は、通常の被験者では陰性と同等に扱うが、感染源との接触のあった場合など感染や発病のリスクの高い集団で使用するときには陽性と同等に扱う。「判定不可」は、測定値 A が 0.35 IU/ml を超えず、かつ測定値 M が 0.5 IU/ml 未満である場合を指す。細胞性免疫応答自体の低下が疑われ、たとえ結核菌の感染があっても抗原

表 1. クオンティフェロンの測定値の解釈
(文献 13 の p.11 表 1 より転載)

測定値 M (IU/ml)	測定値 A (IU/ml)	結果	解釈
不問	0.35 以上	陽性	結核感染を疑う
0.5 以上	0.1 以上 0.35 未満	判定保留	感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判断する
	0.1 未満	陰性	結核感染していない
0.5 未満	0.35 未満	判定不可	免疫不全等が考えられるので、判定を行わない

測定値 A = 結核抗原刺激血漿の IFN- γ 濃度 - 陰性コントロール血漿の IFN- γ 濃度
測定値 M = 陽性コントロール血漿の IFN- γ 濃度 - 陰性コントロール血漿の IFN- γ 濃度
これらの測定値を結果の解釈に用いる

への応答が低下し偽陰性となるため、結核菌特異抗原に対する反応結果に信頼性がないので、判定を行わない。

e) 特徴・臨床的有用性

ツ反に用いる抗原は purified protein derivative (PPD) で、結核菌の加熱滅菌培養液を粗精製したもので、さまざまな抗原の混合であり、結核菌以外の BCG や非結核性抗酸菌の抗原と相同性があり交叉するため、結核感染していなくても、BCG や非結核性抗酸菌症の既往があればツ反が陽性となる(結核感染からみると偽陽性となる)。日本人はほとんどが BCG 接種を受けているため、結核感染の有無に関わらずツ反が陽性になることが多

く、ツ反で結核感染の有無の判定をすることが困難である。一方、QFT に用いられる抗原は BCG 株には存在しないため、過去の BCG の影響を受けない。また、免疫抑制療法の影響を受けにくい。さらにツ反と異なりブースター効果がなく、定期的に検査が可能である。ツ反では皮内注射の技量差や紅斑や硬結の測定時の観測者間・観測者内変動が大きい。判定のための再診の煩雑さもある。一方 QFT は判定に主観的判断が入らないため再現性が高い。感度は 93.7%、特異度は 93.8% と高い。

QFT はツ反より潜在性結核感染症から活動性結核に進行するリスクをより正確に判定できる。患者の追跡研究では、抗 TNF- α 療法を受けたツ反陽性 QFT 陰性の乾癬やリウマチの症例のなかから結核を発症した症例はなかった¹⁴⁾¹⁵⁾。結核患者との接触機会があった集団における QFT とツ反を両方用いた追跡調査においても、結核を発症した人はすべて QFT 陽性であったが、ツ反では陰性の人からも発症した(QFT 陽性、ツ反陰性者よりの発症)。つまり、QFT 陰性の人の中から結核を発症した人はおらず、陰性的中率は 100% であった。ツ反陽性、QFT 陰性の人からの発症はないため、不要な治療を減らすこともできる。

ただし、QFT はあくまでも補助診断であり限界があることも忘れてはならない。潜在性結核感染症と活動性結核も区別できないため、塗抹、培養検査、胸部 X 線や CT などと組み合わせて総合的に判断する。また、反応が強い被験者が発症リスクが高いというわけでもなく、治療効果や治癒判定に用いることもできない。また、数は少ないものの前述の一部の非結核性抗酸菌は ESAT-6、CFP-10 をもつため、これらの感染症である可能性も否定はできない。

皮膚科領域では、皮膚結核や他の抗酸菌症で検討が行われており、内臓結核などとの関連も含めて症例の蓄積が必要である。なお、近年皮膚科領域でも生物学的製剤が治療薬として使用されているが、本剤を使用する際には潜在性結核感染症の

スクリーニングに QFT が用いられており、陽性の場合、抗結核薬による化学予防を行うことになっている。

保険適応であるが、診察または画像診断などにより結核感染が強く疑われる患者を対象とした場合に、「結核菌特異的インターフェロン産生能」630 点と「検体検査判断量」144 点が算定できる。

コンサルト先

国立感染症研究所ハンセン病研究センターではハンセン病やプルーリ潰瘍をはじめとして抗酸菌の診断や治療に関するコンサルトを受けつけている。
国立感染症研究所ハンセン病研究センター：〒189-0002 東京都東村山市青葉町 4-2-1 Tel 042-391-8211 FAX 042-394-9092 (<http://www0.nih.go.jp/niid/lrc/>)

文 献

- 1) 石井則久, 杉田泰之: 抗酸菌症に関する検査. *MB Derma*, **41**: 140-146, 2000.
- 2) 鈴木幸一, 石井則久: 抗酸菌検査. *皮膚臨床*, **48**: 1371-1375, 2006.
- 3) 大野貴司: 細菌, 抗酸菌の検査法. *MB Derma*, **151**: 1-10, 2009.
- 4) 石井則久, 朝比奈昭彦: ハンセン病の現状. *MB Derma*, **114**: 39-45, 2006.
- 5) 関根万里: BCG 接種後反応. *MB Derma*, **183**: 51-57, 2011.
- 6) 森 亨, 山内祐子: BCG 接種副反応としての皮膚病変の最近の傾向. *Kekkaku*, **84**: 109-115, 2009.
- 7) 石井則久, 四津里英, 浅野裕子ほか: プルーリ潰瘍. *日臨皮会誌*, **29**: 376-383, 2012.
- 8) 四津里英, 中永和枝, 石井則久: アフリカの抗酸菌症が日本にも—プルーリ潰瘍—. *MB Derma*, **183**: 41-49, 2011.
- 9) 石井則久, 鈴木幸一, 朝比奈昭彦: 新たな結核検査: クオンティフェロン®TB-2G. *皮膚臨床*, **48**: 1377-1380, 2006.
- 10) Diel R, Loddenkemper R, Niemann, S et al: Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med*, **183**: 88-95, 2011.

- 11) Matulis G, Jüni P, Villiger PM, et al : Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases : performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon γ assay. *Ann Rheum Dis*, **67** : 84-90, 2008.
- 12) Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A : Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state : a meta-analysis. *Chest*, **142** : 63-75, 2012.
- 13) 森 亨, 原田登之, 鈴木公典 : 平成 24 年改定版現場で役に立つクオンティフェロン TB ゴールド使用の手引き, 公益財団法人結核予防会, 2012.
- 14) Garcovich S, Ruggeri A, D'Agostino M, et al : Clinical applicability of Quantiferon-TB-Gold testing in psoriasis patients during long-term anti-TNF-alpha treatment : a prospective, observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **26** : 1572-1576, 2012.
- 15) Chang B, Park HY, Jeon K, et al : Interferon- γ release assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea. *Clin Rheumatol*, **30** : 1535-1541, 2011.

ハンセン病治療指針（第3版）

後藤正道^{*1)}、野上玲子²⁾、岡野美子³⁾、儀同政一⁴⁾、四津里英⁵⁾、石田 裕⁶⁾
北島信一⁷⁾、甲斐雅規⁸⁾、石井則久⁸⁾、尾崎元昭⁹⁾、畑野研太郎³⁾

（日本ハンセン病学会・医療問題委員会・治療指針と治癒判定基準に関する小委員会）

- 1) 国立療養所星塚敬愛園
- 2) 国立療養所菊池恵楓園
- 3) 国立療養所邑久光明園
- 4) 国立ハンセン病資料館
- 5) 国立国際医療研究センター
- 6) 天草市立牛深市民病院
- 7) 鹿児島大学病院病理部
- 8) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター
- 9) 京都大学医学部皮膚科

〔受付・掲載決定：2013年6月10日〕

キーワード：維持療法、ガイドライン、多剤併用療法、日本、ハンセン病

日本ハンセン病学会・医療問題委員会・治療指針と治癒判定基準に関する小委員会（指針委員会）では、学会としての標準的なハンセン病治療指針を2000年に作成し、2006年に改訂を行った。今回の改訂では、新しい抗菌薬、サリドマイドの保険適用、薬剤耐性の遺伝子検査、慢性疼痛・神経障害性疼痛の治療を新たに加え、他の部分にも手を加えた。治療の基本は変更なく、少菌型ではWHOの多剤併用療法（MDT）通りに6ヶ月間のWHO/MDT/PBを採用し、多菌型（MB）については、（A）MBで治療前に菌指数BI（3+）以上の場合、原則としてWHO/MDT/MBを2年間継続する。経過中の皮疹の吸収が良好で2年間終了時点で菌陰性であれば、維持療法なしで1年間の経過観察をする。2年間終了時点で菌陽性ならば、あと1年間すなわち計3年間のWHO/MDT/MBを行い、その後は菌陰性で活動性病変がなくなるまで、ジアフェニルスルホン＋クロファジミンなどの2剤以上の組合せで維持療法を行う。皮疹の吸収が遅ければ耐性菌の可能性を検討する。また、（B）MBで治療前にBI（3+）未満あるいは発症後極めて早期（6ヶ月以内）でBI（3+）以上の場合には、原則としてWHO/MDT/MBを1年間行う。治療開始後1年以内に菌陰性化して活動的臨床所見がなければ、維持療法なしで経過観察とする。菌陽性あるいは活動性臨床所見があれば、WHO/MDT/MBをあと1年間行うこととした。

*Corresponding author :

国立療養所星塚敬愛園
〒893-8502 鹿児島県鹿屋市星塚町4204
TEL:0994-49-2500 FAX:0994-49-2542
E-mail:masagoto@hoshizuka.hosp.go.jp

疾患の概略：ハンセン病は、抗酸菌の一種である *Mycobacterium leprae* によって引き起こされ、皮膚と末梢神経に主病変の現れる慢性疾患である。現在は非常に有効な治療法があり、外来で治療可能で、治癒する病気である。

目次

この治療指針の目的

- 第1章 治療のために必要な診断方法・分類の概略
- 第2章 ハンセン病治療の目的と注意点
- 第3章 抗ハンセン病薬の特徴
- 第4章 WHO/MDT の沿革と現在の治療プラン
- 第5章 標準的薬学療法
- 第6章 らい反応の早期発見とその治療
- 第7章 治癒判定基準
- 第8章 後遺症予防のためのケア
- 第9章 外科的治療
- 第10章 眼科的ケア
- 第11章 慢性疼痛・神経障害性疼痛の治療
- 第12章 外国人患者への対応と新規患者把握

- 資料1 ハンセン病診断確定のための検査
- 資料2 皮膚科医用の簡略なマニュアル
- 資料3 治癒判定後の指導票
- 資料4 サリドマイド
- 資料5 接触者健診と予防服薬
- 資料6 日本におけるハンセン病の標準的薬学療法（図表）の英訳

この治療指針の目的（第一版、2000年）¹⁾

1996年（平成8年）4月1日「らい予防法の廃止に関する法律」が施行され、わが国におけるらい予防法は廃止された。これに伴い、ハンセン病の新規患者については、一般医療機関で保険診療が行われるようになった。この「ハンセン病治療指針」は、ハンセン病の新患を初めて経験する臨床医にとって、役に立つガイドになることを目的として作成された。

なお、1997年（平成9年）3月に厚生省・藤楓協会から同様の目的で「ハンセン病診断・治療指針」²⁾が発行されているが、その後の治療法の進歩、学会シンポジウム「日本におけるハンセン病の基本

治療はどうあるべきか」³⁻⁸⁾なども踏まえ、日本ハンセン病学会としての現時点での到達点を明らかにした。この指針が、ハンセン病の診療関係者に有効に活用されることを希望する。

また、ハンセン病学会では、診断・治療を支援するためにネットワーク（コンサルト体制、参考サイト1）を組んでいるので、このネットワークも活用されたい。

改訂第二版⁹⁾の作成にあたって

第一版作成後6年が経過した。その間に、日本ハンセン病学会・医療問題委員会・治療指針と治癒判定基準に関する小委員会では、並里が中心となって「ハンセン病治癒判定基準」¹⁰⁾を、儀同が中心となって「ニューキノロン使用指針」¹¹⁾を作成した。これらの作業や国際協力の経験などに基づき、追加・改訂作業を行った。

今回あらたに追加した章と資料は、治癒判定基準、後遺症予防のためのケア、外科的治療、眼科的ケア、外国人患者の対応、皮膚科医用の簡略なマニュアルである。薬剤耐性検査、ニューキノロン、サリドマイド入手法などについても追加記載した。本指針は、日本ハンセン病学会のインターネットホームページ（参考サイト1）にも公開される。

改訂第三版の作成にあたって

第二版作成後7年が経過した。その間に石井らによって「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」が作成された¹²⁾。また、2010年のWHO専門家会議に基づくテクニカルレポート TRS 968（2012年）¹³⁾が公開されたのを機に、新しく登場した抗菌薬、サリドマイドの保険適用、薬剤耐性の遺伝子検査、慢性疼痛・神経障害性疼痛の治療、接触者健診と予防服薬を新たに加え、他の部分にも手を加えることとなった。日本ハンセン病学会のホームページ（参考サイト1）にも公開される。

【治療指針の位置付け】

本委員会は日本ハンセン病学会の委員により構成され、電子メールによる審議を行い、日本ハンセン

病学会の学術集会で発表して参加者の意見を求め、本治療指針を作成した。本治療指針は現時点におけるわが国のハンセン病の基本的、標準的治療の目安を示すものである。しかしながら、個々の症例の治療内容は、診察に当たる医師が、症例毎の特性を考慮して組み立てるべきものであり、その内容が本治療指針に記載されていない治療法を含むことを阻むものではない。

第1章 治療のために必要な診断方法・分類の概略

1. ハンセン病の定義

世界保健機関（WHO）は、以下の3項目を一つ以上満たし、かつ（WHOの方法による一定期間の）治療を完了していないものをハンセン病と定義している¹³⁾。

- 明らかな知覚脱失を伴う、脱色素あるいは紅色皮疹（単発あるいは多発）
- 末梢神経の障害で、知覚脱失を伴う明らかな末梢神経肥厚がある
- 皮膚からの抗酸菌塗抹検査が陽性

上述のWHOの定義（診断基準）は、主として途上国におけるフィールドワーカーによる簡易診断を目指したものであるが、我が国においては以下の4項目の総合判断によって診断がなされるべきである。

- (1) 知覚の障害を伴う皮疹
- (2) 末梢神経の肥厚や運動障害
- (3) *M. leprae* の検出
- (4) 病理組織検査

注

- (1) 多菌型の初期には知覚障害が明瞭でない場合がある。
- (2) 顔面・四肢の知覚障害、皮疹周囲の皮神経の肥厚と支配領域の知覚麻痺を含めて精査する。
- (3) 皮膚組織液塗抹（スメア）検査、病理組織抗酸菌染色、PCR検査など（資料1）。菌陰性の場合には可能な限り複数の方法でらい菌検出に努め

る。

- (4) 皮疹部の生検を行い、HE, Fite 染色などを実施する（資料2）。

WHOは、決まった期間の治療を終了した症例は「治癒した」とみなして、患者登録から外すことにしている。一方、本委員会では、後述する標準的化学療法を終了して症状が消失するまでは「治癒」とはせず、必要な経過観察を続けるべきであると考えている。わが国のハンセン病治癒判定基準については、第7章に記載する。

2. 臨床症状

初発症状としては、顔面・上下肢などの露出部位、特にその伸側などの低温温部位に起こる皮疹と、末梢神経炎の結果生じる知覚障害が多いが、運動障害を伴うこともある。四肢の温痛覚麻痺のために、気がつかないうちに火傷をして皮膚に水疱を形成することも稀ではない。また、顔面・四肢末梢部のシビレ感や異和感、皮膚の知覚過敏、日常動作困難、運動麻痺、顔面・四肢の変形や筋肉の萎縮など、神経症状を主訴として受診する例も見られる。

「病型」によって、症状とその組み合わせはかなり多様である。普通は徐々に発症するが、初発時に「らい反応」を伴っている場合には、皮疹や神経炎が急性に発症・拡大することもある。

典型的な多菌型（LL）の場合には、四肢と顔面を中心に境界不明瞭な淡紅色の斑が多発する。皮疹の表面は乾燥せず光沢を有している。病変が進行すると、びまん性に皮膚が肥厚して浸潤性となったり、褐色の丘疹や結節を形成したり、それらが混在したりする。LLの病変はおおむね対称性に生じ、皮疹には知覚障害を伴わないのが普通である。鼻閉、鼻出血、下腿浮腫、眉の脱落、発汗障害などがしばしば認められるが、末梢神経の肥厚や知覚麻痺は初期には軽度のことが多い。皮疹からの抗酸菌塗抹検査は陽性である。

典型的な少菌型（TT～BT）の場合には、1～数個の境界明瞭な低色素斑、紅斑、環状ないし輪郭状の紅斑などが出現する。小さな斑は円形のものが多く、手掌大より大きくなると、環状や地図状になることもある。これらの皮疹に一致して、知覚障害、発汗障害が認められる。限局性の末梢神経肥厚、そ

の支配域の知覚障害が認められる。皮疹や知覚障害は非対称性に現れる。皮疹からの抗酸菌塗抹検査はほとんどの場合に陰性である。

また、わが国では稀であるが、皮疹を伴わない純神経型 (pure neural type) もあり、複数の神経幹に症状があれば多菌型の治療を行う。

【参考】ほかの皮膚抗酸菌症との鑑別については、文献 15 を参照のこと。

3. 病型の分類について

ハンセン病の症状は、*M. leprae* に対する生体の免疫能によってかなり異なるために、病型を判断することは、治療法の選択や合併症に対処するためにも重要である。

病理組織検査が可能な場合には、治療中の合併症や反応の予測にも有用な、免疫能に基づいた Ridley&Jopling の分類¹⁶⁾ が使用されることが多い。

一方 WHO では、発展途上国などのフィールドで簡便に治療法 (MDT, multi-drug therapy 多剤併用療法) を決定するために、1981 年～1996 年までは MB (multibacillary, 多菌型) と PB (paucibacillary, 少菌型) の 2 種類¹⁷⁻²⁰⁾、1997 年からは SLPB (single-lesion paucibacillary, 単一病変少菌型) を加えた 3 種類の分類^{14,21)} を行っていたが、2010 年からは再び MB と PB の 2 種類となっている¹³⁾。

WHO/MDT にはいくつかの問題点はあるものの、非常に簡単であること、診断と治療が一体化されていること、世界の標準治療法として豊富な治療実績があること等の多くの利点から、ハンセン病指針委員会は、わが国においても、WHO/MDT を基本として採用することが最適であると判断した。

ただし、MB・PB の定義と治療方法は数回にわたって変更されているので (第 4 章参照)、わが国の実状に最適な方法を検討した。

【参考】診断確定のための検査と薬剤耐性検査は、資料 1 を参照のこと。

第 2 章 ハンセン病治療の目的と注意点

1. ハンセン病の治療の目的は、次の 3 つである。

A. 殺菌と感染源対策

起因菌である *M. leprae* を、耐性菌の出現を予防し、殺菌力を高めるため複数の抗ハンセン病薬を用いて殺し、生体がこれを除去することにより、病変を消退させる。同時に生きた *M. leprae* が消失することにより、他人への感染 (感染力は弱い) が阻止される。

B. 障害の予防

M. leprae に対する生体の免疫反応の結果生じる、特異的な肉芽腫やらい反応、それに引き続いて起こる線維化のために現れてくる諸臓器の病変 (特に皮膚、末梢神経、眼、精巣) を最小限に押さえ手足や眼の障害を予防する。

C. 合併症、後遺症の予防と治療

さらに、ハンセン病に起因した神経麻痺 (知覚、運動、自律神経麻痺)、諸臓器の機能障害の結果生じる二次的病変や後遺症を予防し、かつ治療する。

【参考】WHO によるハンセン病の定義・対策の意義と、国内における対策 (第 1 版¹⁾ の資料 2) WHO/MDT の問題点 (第 1 版¹⁾ の資料 3)

2. 抗ハンセン病薬による化学療法の意味

注意しなければならないことは、ハンセン病の場合は、菌を殺すことが自動的に臨床症状の軽快につながることである。多菌型のハンセン病 (MB) では、菌が死ぬことによって菌のさらなる増殖は停止するので、菌の増殖に伴う臨床症状の増悪も停止する。しかし、体内からの死菌の除去には時間がかかるため (ほぼ菌検査の菌指数 (BI) に等しい年数)、死菌そのものや菌体成分は、長く体内に留まり、時としてアレルギー反応を更に賦活することがある。らい反応が治療開始後一年以内に比較的起こりやすいのはそのためとされている。治療の有無、期間に関係なくとも、ハンセン病の起因菌に対する免疫反応が急激に変化すれば、らい反応が生じてくる。出産やほかの疾患を契機にらい反応を生じることもある。らい反応を契機にハンセン病の診断がなされる場合も稀ではない。また、神経炎、虹彩毛様体炎等は、化学療法が終了後何年も経ってから生じることもあり注意を要する。すでに恒久的な手足や眼の障害を持つ患者に対しては、通常 of 社会生活を送る妨げとなる後遺症の機能再建や、二次的な合併症による障害悪化の予防のために、ADL 上の指導や工

夫、理学療法、機能再建術を考慮する。

3. 反応性病変を押さえること（第6章参照）

ハンセン病の治療では、化学療法開始後に生じてくる「らい反応」をいかにコントロールし、末梢神経、顔、手足、眼、精巣に機能障害を残さないで治療させるかが問題となる。実際、抗ハンセン病薬により体内の *M. leprae* を殺菌したあとの1年前後はずっとらい反応が生じやすい時期であるので、定期的な診察はもとより、異常が生じたら直ちに受診してもらう。現在のWHO/MDTのMBへの多剤併用療法はらい反応を押さえる効果も有する。その主役を演じているのは、クロファジミンである。副作用である皮膚の色素沈着と乾燥、魚鱗癬様変化、胃腸障害のため使いにくいことがあり、予めその効果と副作用について十分な理解を得ることが大切である。障害を残さずらい反応をコントロールすることは、必ずしも簡単なことではなく、患者と治療者との十分な相互理解と協力が不可欠である。

4. 後遺症の発生を防ぐこと（第8章参照）

薬物療法開始後は、上記のらい反応に際してステロイド薬を中心とした薬物療法や理学療法で障害を最小限度に押さえて切り抜けることがもっとも重要である。神経幹レベルの神経炎による四肢の運動麻痺が生じた場合には、急性期には局所の安静のため、良肢位でのシーネやギプス固定を行う。また、亜急性期には関節拘縮を予防するための理学療法も必要となる。神経幹の肥厚による恒久的な拘扼性神経障害を予防するために、神経幹開放術をも考慮する。らい性結節性紅斑（erythema nodosum leprosum: ENL）による皮膚の潰瘍化では、激しい場合には手指の皮膚の癒痕拘縮による関節の伸展屈曲制限を生じることもあるので、中間位を保持するように包帯を巻くようにする。視力障害を防ぐために、虹彩毛様体炎や顔面神経麻痺（兎眼となり、角膜潰瘍の原因になる）に注意する。

5. 治療中断者を出さないこと

治療を開始するに当たっては、治療計画、副作用、治療開始後の予想される経過、特にらい反応の症状とその治療について良く説明し、長期にわたる医師と患者の良好な信頼関係を確立しておく必要が

ある。ほかの疾患以上に個人の秘密の保持には注意を払わなければならない。

治療開始後数ヶ月して皮疹等の症状が消退した後も、治療が完了するまで服用しなければならないことを理解してもらう。一方WHO/MDT（1997）の12ヶ月間のMB治療では、症状が落ち着いていない内に治療が終了してしまうために、不安になる患者がいるかも知れない。現在のWHO/MDTを投与する場合は、4週間に一回外来受診し、リファンピシン等をできるだけ面前で服用させ、主治医が内服を確認する。自己服用薬は自分で服用する。途中で治療を中断した場合は、MBでは18ヶ月以内、PBでは9ヶ月以内に全コースを服用するようにする。この期間を超えた場合は、始めから服用し直さなければならない。また、長期投与に関わる薬剤の副作用に注意し、服用を中断しないようにする。ジアフェニルスルホン（DDS）では貧血の副作用のため全身倦怠感やめまいを訴える場合がある。クロファジミンの副作用である皮膚の色素沈着と乾燥、魚鱗癬様変化は、黄色人種や白人にとっては大きな精神的負担になる可能性がある。このような場合は、二次選択薬で代替する。

抗ハンセン病薬はらい反応が起こった時でも継続して服用する。らい反応の原因を抗ハンセン病薬の副作用であると取られやすいので、服用を中止しないよう理解を得ることが大切である。

らい反応は、通常長くても1、2年間で収まるが、中には数年間に及ぶこともあり、その間、精神的サポートに注意を十分払う必要がある。上述したように、ステロイド薬漸減時に症状が再発・再燃し、治療やステロイド薬離脱に難渋することがある。長期投与に伴う副作用にも注意を要する。また長期にわたる神経痛で悩まされる患者が少なくないので、痛みのコントロールに注意を払いながら治療を完了し、その後もフォローアップを行う。

6. 適切な治癒判定を行うこと（第7章参照）

ハンセン病治療が終了した後は、明確な治癒判定を行い、診療記録にも「治癒」を明記する。経過観察の必要があれば病名を「末梢神経炎」等として対応する。

第3章 抗ハンセン病薬の特徴

はじめに

表1に示すように、現在、保険薬として認められている抗ハンセン病薬は、ジアフェニルスルホン (DDS, ダブソン dapsone)、クロファジミン (clofazimine, CLF, B663)、リファンピシン (rifampicin, RFP)、オフロキサシン (ofloxacin, OFLX) の4剤である。また保険薬適用外であるが、動物実験などで抗 *M. leprae* 活性が認められ現在臨床で使用されている薬剤²²⁾としてレボフロキサシン (LVFX)、スパルフロキサシン (SPFX)、モキシフロキサシン (MFLX)、ミノサイクリン (MINO)、クラリスロマ

イシン (CAM)、リファブチン (RBT) がある。

1. 抗ハンセン病薬 (保険適用薬)

A. ジアフェニルスルホン diaphenylsulfone (DDS, ダブソン dapsone)

通常、成人は1日75～100mg、小児は1日50mgを食後に服用する。原則として他の抗ハンセン病薬と併用すること。

ヒトに100mgを単回経口投与した場合、吸収は速く4時間後に最高血中濃度(1.9μg/ml)に達する。肝・腎をはじめ皮膚に多く分布する。本剤は組織中に長く残留し血中半減期は約30時間である²³⁾。*M. leprae*に対する最小阻止濃度(MIC)は3ng/mlである²⁴⁾。

表1 ハンセン病治療薬一覧

1. 保険適用薬

薬剤一般名 (略号)	商品名 (製薬会社名)	作用機序	用量
ジアフェニルスルホン (DDS, ダブソン)	レクチゾール (田辺三菱製薬)	静菌的	75～100mg/日
クロファジミン (CLF, B663)	ランプレン (サンド)	静菌的*	50mg/日
リファンピシン (RFP)	数社から発売	殺菌的	600mg/月1回、朝食前 空腹時
オフロキサシン (OFLX)	タリビッド (第一三共製薬) など	殺菌的	400mg～500mg/日

2. 保健適用外

薬剤一般名 (略号)	商品名 (製薬会社名)	作用機序	用量
レボフロキサシン (LVFX)	クラビット (第一三共) 他多数	殺菌的	500mg/日
スパルフロキサシン (SPFX)	スパラ (大日本住友製薬)	殺菌的	100～200mg/日 夕食後又は夜間
モキシフロキサシン (MFLX)	アベロックス (バイエル薬品)	殺菌的	400mg/日
クラリスロマイシン (CAM)	クラリス (大正富山医薬品) など	静菌的* (殺菌的)	400mg/日
ミノサイクリン (MINO)	ミノマイシン (ファイザー) 他多数	静菌的* (殺菌的)	100mg/日
リファブチン (RBT)	ミコプティンカプセル (ファイザー)	殺菌的	150～300mg/日

(注) *: 一般的には静菌的であるが、らい菌には殺菌的に作用するとの報告がある。

非感染性皮膚炎に著効を示すなど抗炎症作用がある²⁵⁾。パラアミノ安息香酸 (PABA) の拮抗剤で、*M. leprae* の葉酸合成を阻害して増殖を阻止するといわれ、その作用は静菌的である。耐性発現率は低い。

本剤の主な副作用は、DDS 症候群、溶血性貧血、頭痛、食欲不振、肝障害などがある。

1錠 25 mg の錠剤がレクチゾール (Lectisol, 田辺三菱製薬) の名で販売されている。

B. クロファジミン clofazimine (CLF, B663, G30320) イミノフェナジン系の染料である。

通常、成人は月 1 回 300 mg を治療者の面前で服用させ、他の日に毎日 50 mg を食後に自己服用する。小児には月 1 回 150 mg を面前で服用させ、他の日に 50 mg を隔日に自己服用する。原則として他の抗ハンセン病薬と併用すること。

ヒトに 200 mg 単回経口投与で 8 時間後に最高血漿濃度 (0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に達し、血中半減期は 10.6 日である²⁶⁾。本剤は皮膚を着色し、脂肪組織中および細網内皮系のマクロファージ中に蓄積することから血中濃度上昇および尿排泄速度は遅い。マクロファージのライソゾーム酵素の活性化、*M. leprae* の DNA 複製阻害をして静菌作用と弱い殺菌作用を示すとの報告²⁷⁾があるが、その正確な作用は明らかではない。服用により皮膚が茶褐色に変色すると同様に尿も着色する。

抗炎症作用を有する²⁵⁾ことから、らい性結節性紅斑 (erythema nodosum leprosum; ENL) 患者の治療にも用いられている²⁸⁾。ENL に対しては通常、成人 1 日 1 回 100 mg を食後服用させる。ENL が安定したら週 3 回に減量する。ENL の場合の服用期間は 3 カ月以内。DDS, RFP と交叉耐性を示さない。

本剤の主な副作用は、皮膚着色、腸閉塞、皮膚乾燥、下痢などがある。

1 カプセル 50 mg が、ランプレンカプセル (Lampren, サンド株式会社) の名で販売されている。

C. リファンピシン rifampicin (RFP)

リファマイシン誘導体で半合成抗生物質である。

通常、成人は月 1 回 600 mg、小児は月 1 回 450 mg を、治療者の面前で朝食前または空腹時に服用させる。原則として他の抗ハンセン病薬と併用

すること。

ヒト空腹時に RFP 600 mg を単回経口投与した時の最高血漿濃度は、1.9 時間後に 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、血中半減期は 2.26 時間で肝・腎に多く分布する²⁹⁾。主に胆汁中に排泄され腸肝循環をすることから比較的長い有効血中濃度を持続する。*M. leprae* に対する MIC は 300 ng/ml である。連続服用では薬物代謝酵素を誘導し併用薬物の薬理作用や体内動態に影響を及ぼす。単剤使用では耐性菌が出現しやすいが多剤併用により著しく減少する。RFP は、DNA 依存性 RNA polymerase に作用し、RNA 合成を阻害し作用は殺菌的である。後抗生物質効果が長いため MDT では月 1 回服用法を採用している。ハンセン病の併用療法の中の中心的薬剤である。RFP の服用により尿は橙赤色を呈する。

本剤の主な副作用は、肝障害、腎障害、貧血、併用薬の減弱などがある。アレルギー経験患者、または間欠投与による薬物アレルギーに注意を要する。

1 カプセル 150 mg (力価) がリファジンカプセル (Rifadin, 第一三共) などの名で数社から販売されている。

D. オフロキサシン ofloxacin (OFLX)³⁰⁾

ニューキノロン系抗菌薬で通常、単剤では 1 日 400 mg ~ 600 mg を食後に服用する。原則として他の抗ハンセン病薬と併用して使用すること。

RFP, MINO との併用療法では、成人は 1 日 400 mg、小児は 1 日 200 mg を食後に服用する。ヒトに 300 mg を単回経口投与したときの最高血中濃度は 2.1 時間後に 2.81 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、血中半減期は約 4.6 時間であり、腎・肝に多く分布する³¹⁾。DNA-gyrase 抑制による DNA 複製阻害であり、その作用は殺菌的である。

本剤の主な副作用は、非ステロイド消炎剤との併用で痙攣誘発、腎機能障害、めまいなどがある。小児に対する安全性は確立されていない。

1錠 100 mg がタリビット錠 (Tarivid, 第一三共) の名で販売されている。

2. 保険適用外の薬であるが動物実験などで抗 *M. leprae* 活性が確認され、現在ハンセン病の治療、特に併用療法で使用されている薬剤

E. ニューキノロン系抗菌薬

1) レボフロキサシン levofloxacin (LVFX)

ラセミ体である OFLX の一方の光学異性体 s-(−) 体であり、抗菌活性は OFLX の 2 倍である。通常、成人は、250 mg 2 錠または 500 mg を 1 日 1 錠食後に服用する。LVFX 500 mg 1 日 1 回投与は、100 mg 1 日 3 回投与と比較して高い殺菌効果と耐性菌抑制効果を示した。ハンセン病では検討はされていないが、薬物動態や他の細菌に対する効果などから、1 日 1 回の内服で有効と考えられる。原則として他の抗ハンセン病薬と併用して使用すること。

ヒトに 500 mg を空腹時単回投与時の最大血中濃度は、0.99 時間後に 8 μg/ml、血中半減期は約 7.89 時間であり、腎・肝に多く分布し、良好な組織移行性を示す³²⁾。作用機序は OFLX と同じ。

本剤の主な副作用は、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による痙攣誘発、めまい、ショック、急性腎不全、血管炎などがある。小児に対する安全性は確立されていない。

1 錠 250 mg、500 mg が、クラビット錠 (Cravit, 第一三共) の名で販売されている。

2) スパルフロキサシン sparfloxacin (SPFX)³³⁾

キノロン骨格の 6 位と 8 位にフッ素基、7 位にジメチルピペラジニル基を導入することで代謝安定性と抗菌力を高めたニューキノロンである。通常、成人は 1 日 100 ~ 200 mg を食後に服用する。但し光過敏症予防のためできるだけ日光曝露を避けるか夕食後に服用する。原則として他の抗ハンセン病薬と併用して使用すること。

ヒトに 200 mg を単回経口投与時の最大血漿濃度は 4 時間後に 0.62 μg/ml、血中半減期は約 17 時間であり、長時間血中濃度が維持される³⁴⁾。組織内濃度は血中濃度と同等あるいはそれ以上で、腎・肝に多く分布する。作用機序は OFLX と同じ。ニューキノロンの中で最も抗らい菌活性が強い。

本剤の主な副作用は、腎機能障害、光線過敏症、悪心などがある。小児に対する安全性は確立されていない。

1 錠 100 mg が、スパラ錠 (SPARA, 大日本住友製薬) の名で販売されている。

3) モキシフロキサシン moxifloxacin (MFLX)³⁵⁾

キノロン骨格の 7 位にピロロピリジン、8 位にメトキシ基を導入することで光毒性を軽減するとともに抗菌力を強めたニューキノロンである。通常、成人は 1 回 400 mg を 1 日 1 回服用する。原則として他の抗ハンセン病薬と併用して使用すること。

ヒトに 400 mg 単回経口投与時の最高血中濃度は 1.75 時間後に 4.13 μg/ml、血漿半減期は 13.9 時間で、高い血中濃度と長い血中半減期を有し、蛋白結合率 (31%) が低く、組織移行性が高い。ニューキノロンの中では、最も抗らい菌活性が強い。耐性発現率が低く、長い後抗生物質効果を示す。

本剤の主な副作用は、下痢、肝機能障害、悪心などがある。小児に対する安全性は確立されていない。ニューキノロンの中では光毒性・痙攣誘発などの副作用は低い。

1 錠 400 mg が、アベロックス (Avelox, バイエル薬品) の名で販売されている。

4) ニューキノロン系抗菌薬の使用上の注意

- ①ニューキノロン系抗菌薬の使用にあたっては、単剤投与は行わず、他剤との併用療法を行うこと。またニューキノロン系抗菌薬は MIC 付近で耐性を獲得しやすいため低用量投与は行わず、用量・用法を守り適正使用に留意すること。
- ②OFLX の抗らい菌活性は弱いので、少なくとも 400 mg/ 日の毎日投与を行うか、抗らい菌活性の強い LVFX、MFLX または SPFX の使用が望ましい。
- ③治療開始後 6 カ月で臨床症状の改善や菌指数の低下傾向が見られないと判断した場合は、キノロン耐性を疑い、キノロン耐性遺伝子検出の検査を依頼する。以降 3 ~ 6 月毎に再検討を加え、使用が 2 年を越えないことが望ましい。
- ④OFLX 耐性が認められた場合は、DDS・クロファジミン・RFP を基本に、MINO または CAM など作用機序の相違する薬剤の変更が望ましい。OFLX 耐性が確認できなかった場合は、抗らい菌活性の強い LVFX、SPFX または MFLX への変更が望ましい³⁶⁾。
- ⑤新規ニューキノロン系抗菌薬であっても抗らい菌活性が弱いか、ほとんど活性のない薬剤もあるので注意を要する。

F. クラリスロマイシン clarithromycin (CAM)³⁷⁾

エリスロマイシンのマクロライド環6位の水酸基をメトキシ基に置換することにより組織移行性と抗菌力を高めたマクロライド系抗菌薬である。

通常、成人は1日400 mgを、1～2回に分割して食後に服用する。原則として他の抗ハンセン病薬と併用して使用すること。

200 mgの単回経口投与時の最高血中濃度は、2.5時間後に1.1 µg/ml、血中半減期は4.4時間で、肝・脾・肺に多く分布する³⁸⁾。

細菌の70Sリボゾームの50Sサブユニットと結合して蛋白合成を阻害することで抗菌力を発揮し、その作用は静菌的であるが、*M. leprae*に対しては殺菌的に働くとの報告がある。炎症制御作用、免疫調節作用がある。

本剤の主な副作用は、肝機能障害、発疹、好酸球増多、胃腸障害などである。

1錠50,200 mgが、クラリス (Clarith, 大正富山製薬)、クラリシッド (ダイナボットー大日本製薬) などの名で販売されている。

G. ミノサイクリン minocycline (MINO)³⁹⁾

テトラサイクリン骨格の7位にジメチルアミノ基を導入することで組織移行性と代謝安定性を高め、抗菌力を増強したテトラサイクリン系抗菌薬である。

通常、成人は初回投与量を100 mg～200 mgとし、以後12時間または24時間ごとに食後に服用する。原則として他剤と併用して用いる。RFPまたはOFLXとの併用療法では、成人は1日100 mgを、小児(他剤無効時のみ)には1日あたり2～4 mg/kgを2回に分割して朝・夕の食後に服用させる。

ヒトに200 mgの単回経口投与時の最高血中濃度は4時間後に1.96 µg/ml、血中半減期は9.5時間で、肝・腎に多く分布する⁴⁰⁾。

アミノアシル t-RNA がリボゾームとの結合を阻害し、蛋白合成を抑制することにより抗菌力を発揮し、その作用は静菌的であるが、*M. leprae*には殺菌的に働くとの報告がある。抗炎症作用を有し、臨床使用でENLを抑制するとの報告がある⁴¹⁾。

本剤の主な副作用は、肝機能障害、発疹、ショック、めまい、胃腸障害などである。小児、妊婦への使用は避ける。

1カプセルまたは1錠50,100 mgが、ミノマイシン (MINOMYCIN, ワイスレダリー武田薬品) の名で販売されている。

H. リファブチン rifabutin (RBT)⁴²⁾

リファマイシンSからナフタレン環の3位と4位にスピロピペリジル基を導入した半合成アンサマイシン系抗生物質である。

通常、成人は150～300 mgを1日1回服用する。多剤耐性結核症には300 mg～450 mgを1日1回服用する。ヒト(欧米人)に300 mg空腹時単回経口投与時の最高血漿中濃度は、3.3時間後に0.374 µg/ml、血中半減期は19.5時間で、脂肪親和性が高く全身に分布し細胞内に多く取り込まれる。

抗らい菌活性はRFPの2～3倍強いがRFPとの間に交差耐性が高頻度に起こる。主代謝物25-O-desacetyl体(10%)は、RBTと同等の活性を示す。DNA依存性RNAポリメラーゼに作用し、RNA合成を阻害することにより殺菌作用を示す。

主な副作用は、皮疹、消化管障害、白血球減少症である。小児への安全性は確立されていない。

1カプセル150 mgが、ミコブティンカプセル (Mycobutin, ファイザー) の名で販売されている。

3. 多剤併用療法

ハンセン病の治療では、相乗または相加作用による抗菌力の増強、治療期間の短縮、耐性発現の遅延または防止などを目的に、病型により2剤または3剤の多剤併用療法が行われている。

強い殺菌作用を持つRFPは、多剤併用療法(MDT)に必要な不可欠な薬剤である。ハンセン病のMDTでは、RFP毎日服用でも月1回服用でも効果に差はないとの報告があることから、RFP月1回の服用法が実施されている。一般的にRFPは相手薬の代謝を促進して血中濃度や半減期を低下させるなど薬物代謝促進作用があるが、ハンセン病のMDTでは確認されていない。多剤併用の具体的な方法については第4章、第5章を参照のこと。

4. 薬剤耐性

過去にDDS単剤療法を受けたことのある患者は、耐性を考慮してDDSを含む2剤併用はなるべく避