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・治療指針と治療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 標準的化学療法
- 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化学療法 (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、役にた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。

- 一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)
- 一末梢神経の障害で、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体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いが、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 $^{1421)}$ 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

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 ながらないことである。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 いのはそのためと言われている。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、通常の社会生活を送る 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 癒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 もっとも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とが不可欠である。

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 指の皮膚の瘢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では、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、ジアフェニルスルフォン (DDS, ダプソン 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. ジアフェニルスルフォン diaphenylsulfone (DDS, ダプソン dapsone)

通常、成人は1日75 \sim 100 mg、小児は1日50 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すること。

ヒトに 100 mg 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 $(1.9 \mu\text{g/ml})$ 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 3 ng/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, ダプソン) | レクチゾール (田辺三菱製薬) | 静菌的 | 75~100 mg/ 日 |
| クロファジミン (CLF, B663) | ランプレン (サンド) | 静菌的* | 50 mg/ 日 |
| リファンピシン (RFP) | 数社から発売 | 殺菌的 | 600 mg/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 | 400 mg~500 mg/ 日 |

2 保健適用外

| 2. 体性地用力 | | | |
|---------------------|-----------------------|---------------|------------------------------------|
| 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 | 500 mg/ 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 ~ 200 mg/ 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 | 400 mg/ 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) | 400 mg/ 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) | 100 mg/ 日 |
| リファブチン (RBT) | ミコブティンカプセル (ファイザー) | 殺菌的 | $150\sim300\mathrm{mg/}$ \exists |

⁽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($0.4 \mu g/ml$)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100mg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600mg、小児は月1回450mg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 µg/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 $2.81 \, \mu g/ml$ で、血中半減期は約 4.6 時間であり、腎・肝に多く分布する 311。 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-(一)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 $8\mu g/ml$ 、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位にフッソ基、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100~200mg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400mg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。
- ② OFLX 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。
- ④ OFLX 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 $1 \ominus 400 \text{ mg}$ を、 $1 \sim 2 \text{ 回に分割}$ 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 $1.1 \mu g/ml$ 、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-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 $100 \text{ mg} \sim 200 \text{ mg}$ 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 $2 \sim 4 \text{ mg/kg}$ 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 $1.96 \mu g/ml$ 、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50,100mg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。

抗らい菌活性は RFP の $2 \sim 3$ 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-Odesacetyl 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

けて、3 剤または DDS 以外の薬剤による 2 剤以上の併用が望ましい。

薬剤耐性化は、抗ハンセン病薬の低用量投与、単 剤長期投与、不規則服用、服用中断などが原因と考 えられる。耐性化を防止または遅延するためハンセ ン病治療指針に基づいた抗菌薬の適正使用が重要で ある。

5. らい反応 (第6章参照)

化学療法開始後に出現する「らい反応」を制御するため、免疫機能の調節を目的にステロイド薬、クロファジミンやサリドマイド等による治療が行われている。

第4章 WHO/MDT の沿革と現在の治療方法

ハンセン病の多発地域で、効率よく治療し、感染源を抑えて新患発生を減らしていくという構想から生まれたのが WHO の MDT (multi-drug therapy、

多剤併用療法)である。殺菌効果の強いリファンピシン(RFP)と、静菌作用をもつジアフェニルスルホン(DDS)を組みあわせ、反応性病変や耐性が生じやすい型の患者にはさらにクロファジミン(CLF)が併用される。月に1回、直接保健担当者等の面前で服用する分と、毎日自分で服用する分がある。1ヶ月分の薬を日付入りでパックした製剤(blister pack, ブリスターパック)が用いられるが、日本では発売されていない。

MDT は 1982 年以来世界各地で実施され、めざましい成果をあげてきた。とくに、医療体制の整っていない地域でも、同じ質の治療を進めることができた意義は大きい。日本でも RFP の使用法、治療期間、病型区分などに強い影響を与えている。

この治療法を終了した患者は治癒とみなされ、患者登録から外される。このため MDT の普及とともに、患者数と有病率(一定の期日における登録されている患者、つまり MDT 治療中の患者の数の10,000 対率)が著しく低下してきた。治癒後の再

表 2 WHO/MDT と、その変遷

| | Multibacillary | (MB)(多菌型) | Paucibacillary (PB) (少菌型) | | |
|------------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--|
| Year ^{\$} | 診断基準 | 治療方法・期間 (MDT/MB) | 診断基準 | 治療方法・期間 (MDT/PB) | |
| 1981年 ¹⁷ | LL,BL,BB で BI ≧ 2 | 3 剤併用* 最低 2 年間 可能なら菌陰性化まで | TT,BTでBI<2 | 2 剤併用 ** 6 カ月間 | |
| 1987年18 | LL,BL,BB 菌陽性であれば MB | 3 剤併用* 最低 2 年間 可能なら菌陰性化まで | TT,BT で菌陰性 | 2 剤併用 ** 6 カ月間 | |
| 1993年19 | 菌陽性 病型疑問例は MB 扱 | 3 削併用 * 2 年間 | 菌陰性 | 2 剤併用 ** 6 カ月間 | |
| 1997年14 | 皮疹が 6 個以上 あるいは菌陽性 | 3 削併用 * 1 年間 | 皮疹が 2 ~ 5 個で 菌陰性 | 2 剤併用 ** 6 カ月間 | |
| 1997 年 新規追加 ¹⁴ | | | 皮疹が 1 個だけで 菌陰性 (SLPB) | ROM3 剤併用 *** 一回のみ(MDT/SLPB) | |
| 2010年13 | (変更なし) | (変更なし) | (SLPB は削除) | (SLPB は削除) | |

^{*}決定された年を示す。文献の発行は翌年または翌々年となっている。

(1) リファンピシン (RFP) 600 mg、月1回、面前服用(確認)

(2) ジアフェニルスルホン (DDS) 100 mg、毎日、自己服用

(3) クロファジミン (CLF) 300 mg、月1回、面前服用(確認)並びに、50 mg、毎日、自己服用

**2 剤併用

(1) リファンピシン (RFP) 600 mg、月1回、面前服用(確認)

(2) ジアフェニルスルホン (DDS) 100 mg、毎日、自己服用

***ROM3 剤併用

RFP 600 mg、オフロキサシン 400 mg、ミノサイクリン 100 mg、面前服用(確認)

^{*3} 剤併用

発が少なく、らい性結節性紅斑(ENL)の発生が減ることが明らかになっている。

MDT 実施の拡大に伴って問題点も現れてきたため、治療内容、病型、治療期間が数回にわたって改訂された12.14.17-20)(表2参照)。したがって、MDT実施や治療成績の検討などの際は、MDT (1987)のようにどの段階の MDT かを明記する方がよい。

現在は 2012 年に発表された治療方法 13 が使用されているので、図 1、2 にその内容を掲げる。なお、すべての病型に対して後述する WHO/MDT/MB を 6 ヶ月行う方法が試行され、良好な経過であるが、まだ最終結論は得られていない 13 。一方、リファンピシンとオフロキサシンを毎日 4 週服用させる方法も試みられたが、再発率が高く中止された 13 。

第5章 日本における化学治療の標準的方法 (図3、英文は資料6参照)

ここに示す「WHO/MDT」は、単一皮膚病変に 用いられる ROM 以外の 2種の治療組み合わせを 指し、継続期間には言及しない。それぞれ WHO/ MDT/MB, WHO/MDT/PB と記し、具体的内容は以 下の通りである。

WHO/MDT/MB (3 削併用)

(1) リファンピシン (RFP) 600 mg、月1回、

面前服用(確認)

- (2) ジアフェニルスルホン (DDS) 100 mg、毎日、自己服用
- (3) クロファジミン (CLF) 300 mg、月1回、 面前服用(確認)並びに、50 mg、毎日、自 己服用

WHO/MDT/PB (2 削併用)

- (1) リファンピシン (RFP) 600 mg、月1回、 面前服用(確認)
- (2) ジアフェニルスルホン (DDS) 100 mg、毎日、自己服用

MB, PBの分類法は、2010年の方法 ^{10b} を用いる。 すなわち、MB は菌陽性あるいは皮疹が 6 個以上、 PB は菌陰性かつ皮疹が 5 個以下とする(表 2 参照)。 1. 多剤併用治療の必要性

WHO/MDT で使用される抗菌薬のうち、DDS と CLF に対する耐性菌の出現頻度はどちらも約 10^{-6} 程度、RFP では約 10^{-7} と考えられている $^{43)}$ 。これに基づけば、 10^{6} または 10^{7} 以上の菌を、上記のいずれか単剤で殺菌することは理論上不可能であり、十分な殺菌力を期待するには 2 剤以上の併用が望まれる。

【参考】多剤併用治療の必要性の詳しい理論的根拠は、第1版¹⁾の資料5を参照のこと。

表 3 わが国におけるハンセン病化学療法の標準的

| | MB で BI ≧ 3 あるいは BI 不明 | MB で BI<3 あるいは発症後 6 カ 月以内で BI ≧ 3 | | PB | | |
|----------------|---|---|---|---------------|---|--------------|
| 使用薬剤と 投与方法 | (WHO/MDT/MB) RFP 600 mg/ 月 1 回 CLF 300 mg/ 月 1 回 DDS 100 mg/ 毎日 CLF 50 mg/ 毎日 | | (WHO/MDT/MB) RFP 600 mg/月1回 CLF 300 mg/月1回 DDS 100 mg/毎日 CLF 50 mg/毎日 | | (WHO/MDT/PB) RFP 600 mg/ 月 1 回 DDS 100 mg/ 毎日 | |
| 標準投与期間 | 2 年間 | | 1 年間 | | 6 カ月 | |
| 標準投与終了後 の状態 | BI>0 | BI=O | BI>O | BI=O | 活動性 病変(+) | 活動性 病変(-) |
| 維持療法 | あと1年MDT/MB、そ の後はBI=Oで活動性病 変(一)までDDS+CLF などの2剤以上を投与。 | 投薬中止し 1 年観察 | あと1年 MDT/MB | 投薬中止 1 年観察 | DDS または CLF を活動 性病変(-) まで | 投薬中止 |

MB, PBの「診断基準」は WHO/MDT (2010年) を用いる。

2. 治療期間と経過観察

WHO/MDT を、MB(1981年)で2年間、PB(1981年)で6ヶ月継続した場合の再発率は、十分低値であるとの報告 $^{18)}$ 、ならびに菌数の多い MB (1981年)に対しては短期間の治療では再発率が高いとの報告 $^{44.45)}$ に基づき、表3(英文は資料6参照)に示す治療・観察期間が適当と考えられる。菌数の多い MB に対して治療を1年以上継続することは、最近 WHO も容認している $^{46)}$ 。なお、菌指数 (BI)については資料1を参照のこと。なお、BI (3+)とは1視野に菌が平均1~10個の場合である。

<u>A.MB のうち、治療前に BI(3+)以上の場合</u>(LL, BL と BB の一部を含む)

WHO/MDT/MB の3剤併用を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、DDS+CLF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。

B.MB のうち、治療前に BI (3+) 未満の場合 (主に BB,BT で、初期の LL/BL を含む) または<u>治療前に BI (3+) 以上であるが発症後極めて早期の場合 (6 ヶ月以内)</u>

WHO/MDT/MB を 1 年間継続する。

1年間終了時点で、菌陰性または活動的臨床所見がなければ、維持療法なしで1年間の経過観察をする。

1年間終了時点で菌陽性ならば、WHO/MDT/MBを2年間続ける。2年間終了時点で菌陰性かつ活動性病変が無ければ、維持療法なく終了とする。菌陽性ならば耐性菌の可能性を検討する。菌陰性であるが活動性病変があれば、活動性病変が消失するまで定期的に受診させ、菌検査も実施する。抗炎症作用のある上記薬剤(DDS、CLF)のうち1剤を使用しつつ、活動性病変が消失するまで維持療法を行う。

C.PB (TT と BT の一部、I 群を含む)
WHO/MDT/PB の 2 剤併用を 6 ヶ月継続する。

6ヶ月終了時点で活動性病変がなければ終了。

6ヶ月終了時点で活動性病変があれば、活動性病 変が消失するまで定期的に受診させる。抗炎症作用 ある薬剤(DDS、CLF)のうち1剤を継続しつつ、 活動性病変が消失するまで維持療法を行う。

D. 標準薬剤が使用できない特殊な場合について

1) RFP が使用できない場合、または RFP 耐性の場合。

A) MB の場合

- CLF 50 mg/day、OFLX 400 mg/day (または 600 mg)、MINO 100 mg/day の3 剤を、6ヶ月投与し、その後、下記の(2)を菌検査が陰性化し活動的病変が消失するまで(最低 18ヶ月間)続ける。
- (2) CLF 50 mg/day と OFLX または MINO の 2 割。
- B) PB の場合CLF+DDS などの2剤以上の組合せを6ヶ月間続ける。
- 2) CLF が使用できない場合 (MB)。
 - A) 代替として OFLX 400 mg (600 mg) /day または MINO 100mg/day を使用し¹⁹⁾、期間は 第5章 2-A、B と同様とする。
 - B) ROM (表 2 参照) を毎月 1 回、24 ヶ月投与 する ¹⁹⁾。

3) DDS が使用できない場合

- A) MB の場合には、DDS の代わりに OFLX または MINO を使用し(共に毎日)、期間は第5章2-A と同様とする。
- B) PB の場合は、DDS の代わりに CLF を 50mg/day で使用し 19 、期間は、第 5 章 2-C と同様とする。CLF も使用できない場合は、OFLX または MINO を使用(共に毎日)する。

【付記】

1. 病型が確定できない場合は、MBの治療を採用する。

- 2. 小児量は、WHO からの推薦に準じる²²⁾。
- 3. OFLX の長期使用は、15歳以下の小児と妊娠中、 授乳中の女性には投与しない。ただし ROM の 1 回投与では、これまでのところ問題は出ていない。
- 4. 現在、ニューキノロン系抗菌薬で保険適用は OFLX だけである。なお、LVFX は OFLX の光学 異性体であり 2 倍の抗菌活性がある。
- 5. らい反応等の治療でステロイド薬の使用が長期 続く可能性がある場合(4ヶ月以上)、clofazimine 50 mg/day を追加併用(1日量として100 mg)す る。

第6章 「らい反応」の早期発見とその治療

1. らい反応とは ⁴⁷⁾

慢性で緩徐に進行するハンセン病の経過において、例外的にきわめて急激な炎症性変化を示すのがらい反応である。ハンセン病の治療開始後に経験することが多いが、初診時に既にらい反応を伴っていることもある。治療終了し皮膚塗抹検査で菌が陰性となった後に発生することもまれに認められる。診断や治療の遅れは回避しうる障害をも不可逆的にし、患者のQOLを著しく損なうことになるので、らい反応についてよく理解し、迅速に対応しなければならない。患者にも十分理解させ、兆候に気付いたら直ちに受診する必要性を説明する。

宿主のらい菌に対する免疫応答の違いで、細胞性 免疫を主体とする1型らい反応と、免疫複合体形 成による2型らい反応を区別し、それぞれに特徴 的な症状を呈す。どちらの反応が起こりうるかは もとの病型による。1型らい反応では皮膚症状と末 梢神経炎が主症状であるが、2型らい反応において はそれらに加えて眼における虹彩毛様体炎をはじめ 肝、腎、骨、精巣、筋、リンパ節等の多臓器が侵さ れうる。また、2型らい反応では発熱、頭痛、関節 痛、全身倦怠など炎症に伴う全身症状がしばしば見 られる。手足の浮腫は1型らい反応でもみられる ことがある。1型、2型いずれの反応でも末梢神経 における急激な炎症に伴い重篤な神経障害を来たす ことが最大の問題であり、不可逆的障害を残さない ために迅速な治療の開始が求められる。2型らい反 応における虹彩毛様体炎に対する眼科的に迅速な対 処も、薬剤の全身投与と並行してなされなくてはな らない。このエピソードによる視力低下は軽視できないからである。

WHO/MDT 治療におけるらい反応全体の発生率は約 $45 \sim 50\%$ といわれている $^{48.49)}$ 。MDT に含まれるクロファジミンの反応抑制作用により、DDS 単独よりも MDT で治療したときの方が発生率が低く抑えられる。

反応の誘因となる危険因子としては、患者の健康 状態や免疫機能の低下をもたらすような身体的・精 神的ストレス、妊娠、分娩、産褥、外科的治療、結 核のような併発感染症などが知られている。

2. 1型らい反応(type 1 reaction)

(境界反応 Borderline reaction)

境界(B)群やLL型の一部に起こる。らい菌抗原に対する細胞性免疫反応が急に変動して、境界型の皮膚症状である紅斑、環状疹、局面が新生、または既存の皮疹が増悪し、炎症所見である潮紅、熱感、腫脹を呈する。疼痛、知覚過敏を訴えることがある。手、足に浮腫を来たすことがある。軽快時には掻痒感や落層がみられる。

皮膚病変に近いところの末梢神経に神経炎をみることが多い。顔面の腫脹は顔面神経麻痺のしるしのことがある⁵⁰⁾。顔面神経麻痺は閉瞼不能をおこし(兎眼)、角膜潰瘍の原因となる。

抗ハンセン病薬による治療開始後6ヵ月頃に発生しやすい。BB、BT型では治療開始2週間~6ヵ月、BL型では2~12ヵ月に好発、LL型に近づくともっと遅い傾向にあるという。

軽症:皮膚症状のみ

重症:なんらかの神経症状、疼痛、神経の腫脹、 新たな感覚異常や筋力低下、浮腫、顔面の 腫脹、皮疹の潰瘍化。多菌型に重症化の危 険性が高い。

3. 2型らい反応(type 2 reaction)(らい性結節性 紅斑 Erythema nodosum leprosum, ENL)

LL、BLにみられる。これらの病型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一方で多量の抗体産生があり、抗原、抗体と補体による免疫複合体が形成され、組織や血管壁に沈着し病変を起こす。皮膚では発赤を伴う硬結、結節や紅斑(らい

性結節性紅斑)を生じ、2型反応の代名詞ともなっている。通常の結節性紅斑が下肢に好発するのに対し、顔面、上肢、躯幹などにも発生する。組織学的に真皮から皮下脂肪織に多数の好中球の集積をみることが多い点も通常の結節性紅斑と異なる。血管壁に多核球が浸潤し壊死性血管炎を示したり、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。膿瘍形成や自潰をみることがある。

神経炎は皮膚病変の発生部位とは無関係に起こる。

また、眼症状も、皮膚病変の部位に関係なく、虹彩毛様体炎、上強膜炎の急性発症をみる。慢性虹彩毛様体炎の急性増悪の形をとることもある。眼痛(毛様痛)があり、前房内への線維素析出を伴う強い炎症は併発白内障、続発緑内障の原因となり、視力障害をきたす。

2型反応は抗ハンセン病薬による治療開始数ヵ月後から生じることが多いが、未治療の時期にもMDT終了後にも発生しうる。BLよりもLLに起こりやすく、皮膚の浸潤が強くBI4+以上の患者に発生しやすい 51 。

軽症:皮膚病変のみ、疼痛や潰瘍形成はない

重症:神経痛、感覚障害、筋力低下など運動麻痺の兆候のあるもの、手足の浮腫、関節痛、全身性の炎症性熱性症状、精巣炎、虹彩毛様体炎、リンパ節腫大などの合併。

4. らい反応における末梢神経炎 52)

末梢神経幹や皮神経が急に腫大し、疼痛を伴う。 重篤な例では侵された神経の機能障害として支配領域の知覚麻痺、運動麻痺、自律神経障害が起こる。 皮膚症状に変化がないまま神経炎だけがみられることや、圧痛や自発痛を伴わずに神経炎に由来する機能障害が起こることもある。早期の治療で可逆的に改善しうるので、治療開始時期を逸しないことが重要であり、神経内科との連携が望ましい。

全身的薬剤投与に加えて、患部の安静、保温が重要。

筋力テスト、graded nylon monofilaments 法による感覚テストを参考に、神経学的変化をみていく。

5. らい反応の治療

- 投与中の抗ハンセン病薬はそのまま継続する。
- ・安静を守らせる。虹彩毛様体炎や多臓器症状を 呈する場合など、入院安静も考慮する。
- ・疼痛に対し消炎鎮痛薬、鎮静薬等を適宜投与する。

1) 1型反応

軽症:2~3週間の鎮痛消炎薬投与 重症:

a. ステロイド薬投与:早期に適応を決め、十分な初期量を投与する。

中等量以上の副腎皮質ステロイドの全身投与が第一選択で、効果がみられたら漸減していく。初回の投与量は、症状の程度、年齢、体重、合併症の有無などで増減を考慮する。神経炎が重篤な場合、大量を要することがある。また、減量に従い反応を繰り返すために長期間の投与を余儀なくされることもある

プレドニゾロン 1 mg/kg として $40 \sim 50$ mg/日から開始、急性症状が 24 時間以内に鎮静化することを目標に。神経症状が完全に消褪するまで十分量を維持し、その後徐々に漸減する。通常 1 週間後に減量し始めることができる。 $4 \sim 6$ 週間で半量まで漸減し、さらに $2 \sim 3$ カ月以上かけて離脱する。

神経学的所見の悪化や反応の再燃がみられる時は、十分に症状を抑制できる量まで増量する。

b. クロファジミン: ステロイド薬が使用できない場合、クロファジミンにも効果があると報告されているが、即効性は期待できない。

2) 2型らい反応の治療

軽症:非ステロイド性抗炎症薬、鎮静薬 重症:

a. サリドマイド (Thalidomide):著効する。通常、本剤を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして $50 \sim 100$ mg より投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する(図 4、表 6)。ただし、1 日 400 mg を超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。

カプセルは飛散事故を防ぐため、開けて服用しないこと。また飲み忘れた場合は忘れた分は飲まず

表 4 らい反応とその治療

らい反応の治療の原則

- ・ハンセン病の治療中に、あるいはハンセン病と診断したときに、皮疹、末梢神経炎、眼症状、全身症状に急性 の炎症所見がみられた時は、「らい反応」を起こしていると判断して迅速に対応する必要がある。
- ・ハンセン病の病型を参考に、1型か2型かを区別し、末梢神経炎、眼合併症の有無をもとに重症度を判定し、全身的薬剤投与、局所療法(眼科的治療、神経炎に対する安静、リハビリなど)の両面から治療方針をたてる。
- ・らい反応が起こったときや、らい反応の治療中に、抗ハンセン病薬による治療は中断しない。

| 病型 | BT、BB、BL、LL | BL、LL |
|--------------------|---|---|
| 起こりうるらい 反応 | 1型らい反応(境界反応) | 2型らい反応(らい性結節性紅斑、ENL) |
| 急性の炎症をと もなう皮膚症状 | ・一旦軽快しつつあった皮疹がフレアアップした・新たな皮疹が出現。 ・境界群に特徴的な環状の皮疹 ・皮疹部に圧痛、疼痛、異常知覚、知覚過敏、発汗障害が突然おこる。 | ・圧痛のある皮下硬結、隆起性紅斑 ・結節性紅斑に似るが、下肢に好発するとは限らず、顔面にも好発。 ・膿疱形成、膿瘍形成もある。 ・紅斑に囲まれた紫斑、中心臍窩をもつもの、水疱形成、自潰して潰瘍化するものもある。 |
| 皮膚病離組織所見 | 類上皮肉芽腫を形成する傾向が顕著: ・マクロファージの類上皮細胞への分化、 Langhans 細胞、異物型巨細胞形成、リンパ球浸潤の顕著な肉芽腫病巣を形成 ・既存の肉芽腫の構築が失われる。 ・急性期では浮腫が著明 ・BL では、組織内の菌が減少~消失 | ・真皮〜皮下組織(脂肪織隔壁)に泡沫化した組織球と多核好中球の密な浸潤 ・壊死性血管炎(好中球の核塵)、免疫複合体の沈着がみられることもある。 ・好中球の浸潤程度はさまざま |
| 神経炎症状 | 急激な末梢神経炎 ・末梢神経の腫脹、圧痛、神経壊死 ・侵された神経領域の急速な知覚麻痺、運動神経麻痺による機能喪失;突然の兎眼、口角下垂(顔面神経麻痺)、垂手(橈骨神経麻痺)、垂足(総腓骨神経麻痺)、咽頭部の知覚脱失による嚥下困難 | ・末梢神経の腫脹、疼痛・徐々に進行する機能障害、鷲手変形(尺骨神経麻痺) |
| 眼症状 | ・兎眼(顔面神経麻痺)・角膜の知覚障害(三叉神経麻痺)による角膜の外傷性病変 | ・急性の虹彩毛様体炎、上強膜炎;充血、眼痛、羞明、視力低下 ・慢性虹彩毛様体炎の急性増悪 ・併発白内障、続発緑内障 ・視力障害 |
| 全身症状 | 時に、 ・発熱、全身倦怠感、食欲不振 ・手、足、顔面の浮腫 | ・高熱、間欠熱(夕刻)によるうつ状態、全 身倦怠、関節痛、食欲不振 ・精巣炎、陰嚢水腫 |
| 重症度 | 軽症:皮膚症状のみ 重症:なんらかの神経症状、疼痛、神経の腫 脹、新たな感覚異常や筋力低下、浮腫、顔面 の腫脹、皮疹の潰瘍化 多菌型に重症化の危険性が高い。 | 軽症:皮膚症状のみ、疼痛や潰瘍化はない 重症:神経痛、感覚異常、筋力低下などの運 動麻痺の兆候、手足の浮腫、関節痛、発熱、 精巣炎、虹彩毛様体炎 |

| 治療 | 軽症:非ステロイド性抗炎症薬 重症:中等量以上のステロイド薬;プレドニ ゾロン1 mg/kg、神経症状の消褪まで十分量 で、その後徐々に漸減、4~6週間で半量、 さらに2~3ヵ月かけて離脱。 神経学的所見の悪化時、反応の再燃時は十分 量まで増量。 神経炎に対する安静、保温、消炎鎮痛薬、鎮 静薬による対症療法 場合により観血的徐圧術 | 軽症:非ステロイド性抗炎症薬 重症:サリドマイドが著効;100 mg/日から 開始し、減量。ただし、虹彩毛様体炎には単 独の効果は少なく、ステロイド薬の併用が必 要 ステロイド薬;プレドニゾロン 0.5~1 mg/ kg から開始し漸減。 クロファジミン;緩徐に奏効。100 mg/日から開始、50 mg/日で長期使用が可能。 神経炎に対する安静、保温、鎮静薬による対症療法、場合により観血的徐圧術 虹彩毛様体炎で、ステロイド薬の全身投与困 難例では結膜下注射 その他必要に応じて、眼科的治療、泌尿器科 的治療など | |
|---------------|---|---|--|
| 反応誘発の危険 因子 | BCG 接種、妊娠、産褥、結核、HIV 感染、経口避妊薬、外傷、精神的ストレス | ツベルクリン強陽性、妊娠、分娩、感染症の 併発、外傷、外科手術、精神的、肉体的スト レス | |
| 反応の好発時期 | 抗ハンセン病薬による治療開始後6ヵ月頃 BB、BTでは治療開始2週間~6ヵ月、BL で2~12ヵ月、LLに近づくと遅く発生する 傾向 | 抗ハンセン病薬による治療開始後数ヵ月後から生じることが多いが、未治療の時期でも高率に、治療終了後にも発生しうる | |
| 予後 | 二重の□で囲んだ症状は QOL を著しく損ねるので、特に早期の対応が必要。 | | |

表 6 サリドマイドの服用参考例

| 薬 物 | 服用参考例 |
|-----------------------|--|
| ステロイドの内服をしている場合 | 通常、サリドマイドとステロイドの併用は不要である |
| ステロイドからサリドマイドに切り換える場合 | サリドマイドを併用しながら、ステロイド内服薬の漸減を通常の方法 に準じて行う ENL はサリドマイドにより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減量による副腎皮質不全を生じないよう に行う |
| サリドマイド投与中の抗ハンセン病薬 | 投与中の抗ハンセン病治療薬を継続しながら、ENL の治療も行う |
| サリドマイド以外の治療薬 | 何らかの要因により、サリドマイド治療が困難な場合、ステロイド内 服薬やクロファジミンも有効である なお、虹彩毛様体炎については、サリドマイド単独で有効であるとい う症例報告や総説があるが、国内外のガイドラインや教科書上では、 サリドマイドの効果は低いためステロイドと併用すべきであるとして おり、同症状に対するサリドマイドの有効性は不明である |
| その他 | 日本人の場合、欧米に比べて低用量で症状がコントロールされている 国内における平均投与期間:2年5ヶ月 |

に残し、その旨をカプセルシート(薬局から配布)に記載する。次回から指示通りに服用し、絶対に2回分を一度に飲んではいけない。誤って多く飲んだ場合は医師または薬剤師に相談すること。さらに医師の指示なしに、自分の判断で飲むのを止めない。

胎児への曝露を避けるため、サリドマイド製剤安

全管理手順(TERMS®: 次項参照)を遵守すること。 また、催奇形性があるので避妊を徹底し、妊娠する 可能性のある女性が服用する場合は、定期的に妊娠 検査を受けること。服用中および服用中止後4週 間は授乳を避け、男女とも避妊を遵守すること。眠 気が強くなることがあるので、アルコール飲料は控 える。眠気、しびれ、めまい、立ちくらみや意識の 低下が起こることがあるので、車の運転、高い所で の作業など危険を伴う機械類を動かす操作をしない こと。

なお、サリドマイドについては資料 4 を参照。 b. ステロイド薬;プレドニゾロン 1 ~ 2 mg/kg/日で開始、1 型反応より少ない量で開始することや早期の減量が可能であるが、菌指数の高い患者では年余に及び消長をくりかえすこともあり、離脱が困難なこともある。

虹彩毛様体炎はサリドマイド単独の効果は少なく、ステロイド薬の点眼併用が必要である。内服や 結膜下注射を追加することもある^{13,53)}。

c. クロファジミン: 抗ハンセン病薬としての効果と ともに、緩徐であるが2型らい反応にも奏効する。 100 mg/日から開始し50 mg/日で長期使用が可 能。

3) 末梢神経炎症状に対する理学療法

急性期は安静、保温。急性期を過ぎたら、リハビリを開始する。詳細は第8章(後遺症予防のためのケア)を参照。

手術療法:

ステロイド薬による効果がはかばかしくないとき、炎症性浮腫による神経の圧迫を解除するため、神経鞘の切開による減圧を試みる。詳細は第9章(外科的治療)を参照。

4) 眼合併症に対する治療

急性期は無論のこと、皮膚や神経症状が鎮静化しても潜行性に症状が進行することがあるので、専門的なフォローを要する。詳細は第10章(眼科的ケア)を参照。

第7章 治癒判定基準10)

1. 定義

WHOのMDTでは、規定の治療が終わると活動性病変や菌検査成績とは無関係に治癒とみなして、患者登録から外される。日本では、「ハンセン病治療指針」に基づいて活動性病変が消失するまで治療を行うことになっているので、治療終了時には合併症・後遺症を除いて要治療の病変はないことになる。

治癒の定義:標準的化学療法を受け、治療指針の維持療法を終えた時点で、皮膚や末梢神経に活動性病変を認めず、菌検査も陰性の場合に治癒と判定する。

2. 治癒判定時の注意事項

- 1) 病気が治ったことを患者に認識させるため、はっきりと治癒を告げることが重要である。
- 2) 治癒判定時の末梢神経障害(知覚・運動)の部位や程度、眼や皮膚の状態を記録して、本人にも記録を渡しておくことが望ましい。下に示すWHOの後遺症評価法¹⁸⁾も併記する。

WHO の後遺症評価法 18)

- *手、足:0/1 肉眼的な変形、障害なし。麻痺不 明。
 - 0 肉眼的な変形、障害なし。麻痺なし。
 - 1 肉眼的な変形、障害なし。麻痺あり。
 - 2 肉眼的な変形、障害あり。
- *眼: 0 ハンセン病による視力障害なし。
 - 1 ハンセン病による視力障害あり。矯 正視力 0.1 以上
 - 2 ハンセン病による視力障害あり。矯 正視力 0.1 未満
- 3) 知覚障害のある部分、とくに足底を1日1回は 自己点検するよう指導する。運動神経障害があれ ば、日常生活のなかで実施できる簡単な理学療法 を指導し、家庭や職場で実施できるようにする。
- 4) 新たに皮疹や神経症状が生じたときは、再発、 治癒後に進行する末梢神経障害などの可能性があ るので、なるべく早く診察を受けるよう説明して おく。
- 5) 女性は妊娠中や出産後に異常が生じやすく、出産に際してはハンセン病診療担当医と連絡できるようにしておくことが望ましいことを説明する。
- 6) ハンセン病療養所入所者で治癒状態の場合、病 名が「ハンセン病」だけでは治癒が明確でないた め、治癒(C=cure)前の病型に応じて「ハンセ ン病 CL」「ハンセン病 CBT」などと表記する⁵⁴⁾。

3. 治癒した患者への説明書(資料3)

第8章 後遺症予防のためのケア

ハンセン病における身体障害は、もし、それらが 重症度の高いものであればあるほど治癒後の生活の 質に大きく影響する。これらの障害は、1) ハンセン病そのものとハンセン病に伴う免疫反応であるらい反応の結果生じるもの。2) ハンセン病による知覚・運動麻痺から二次的に生じるものの2種類に分類できる。1) については、ハンセン病とらい反応の早期発見と適切な治療によって、障害と悪化のかなりの部分が予防可能である。また、恒久的な末梢神経麻痺を残して治癒した場合は、2) については、以下に述べるような日常生活上の注意が必要である。

A. 麻痺を持つ手足と目のセルフケア:

ハンセン病は、主に手足と目に恒久的な末梢神経 麻痺を残すことがある。このため末梢神経麻痺の 発生を予防すること(prevention of nerve function impairment) が非常に重要となる。ハンセン病の 早期発見と多剤併用療法による適切な治療と特にら い反応の早期診断と適切な治療により、神経機能の 損傷を最小限度に止めることである。神経麻痺が生 じてから6ヶ月以内は、早期治療の機会を逸した 場合でも、ステロイド薬による治療を試みる必要が ある。末梢神経障害は、知覚麻痺、運動麻痺に大別 され、手足や目の機能を正常に維持することができ なくなる。これらの障害を無視して生活を続けると 二次的に障害をさらに悪化させ、日常生活に一層の 困難を生じる場合があるので、以下のような点に注 意をしながら生活を送ることが必要である。また、 神経麻痺に関する機能再建外科(ハンセン病外科を 参照)後であっても、知覚障害がある場合は、セル フケアや履き物の重要性は変わることはない。

足のセルフケア:知覚、運動麻痺のために生じた防御力低下から二次的な外傷を予防し足を守ることが必要である。

- 1. 足底の点検(発赤、水疱、胼胝、傷、潰瘍)の 習慣化
- 2. 足への負担の軽減
 - ①長距離歩行、長時間の歩行を避ける。

- ②大股歩行を避ける。
- ③ゆっくり歩行する。
- ④長時間の立位を避ける。
- ⑤座位でも長時間同じ姿勢を取らない。とくにあ ぐらを避ける。
- 3. 神経障害のために起きてくる皮膚の防御力低下を予防する。
 - ①足浴(保湿と皮膚の硬化防止のため)
 - ②肥厚した皮膚を除去(たこ削り)
 - ③軟膏塗布

手のセルフケア:足と同様に知覚、運動麻痺のため に生じた防御力低下から二次的な外傷を予防し手を 守ることが必要である。

- 1. 手の点検(発赤、水疱、胼胝、傷、潰瘍)の習 慣化
- 2. やけどの予防
- 3. 手への負担の軽減
 - ①麻痺手で握る部分にかかる圧力を分散させるため、軟性のカバーをかける。(ハンドル、柄、取手) ②自助具の使用。
- 4. 神経障害のために起きてくる皮膚の防御力低下を予防する。
 - ①手浴(保湿と皮膚の硬化防止のため)
 - ②肥厚した皮膚を除去(たこ削り)
 - ③軟膏塗布

目のセルフケア:角膜の知覚麻痺、兎眼による閉瞼障害のために生じた角膜の露出、乾燥から外傷を受けやすい。また、虹彩毛様体炎の早期発見も重要である。(第10章を参照)

B. 理学療法

運動麻痺による筋力低下の結果、筋力のアンバランスが生じ関節での運動が固定してしまったり、関節可動域が減少したりする(関節拘縮)と日常生活に困難を来すことがある。これらの予防として:

- 1. 関節可動域訓練:手指では、屈曲拘縮の予防、 下垂足では、アキレス腱の短縮予防方法:能動 的、受動的関節可動域訓練、ワックスバス
- 2. 筋力強化訓練
- 3. 関節の位置を矯正するスプリントの装着がある。

C. 足底潰瘍の予防(患者教育、理学療法、補装具) とその治療

ハンセン病による神経麻痺が存在すると、治りにくい足底潰瘍を生じることがあるので注意を要する。この状態は日常的なセルフケアを実施することで予防することが出来る。また、いったん生じてしまった場合でも適切な治療とその後、日常的なセルフケアを実施することで足の変形の悪化を予防することが大切である。

1. 足底潰瘍の予防(患者教育、理学療法、補装具) 最初の足底潰瘍を防止することが最も大切であ る。潰瘍を繰り返せば繰り返すほど、状況は次第に 悪化して行くので注意が必要である。

ハンセン病による足底の知覚麻痺、および運動麻 痺による足指の変形を持った患者には、足底潰瘍を 予防するための履き物が必要である。同じ状態は糖 尿病性知覚障害のような他の原因でも起こり得る。 足底にかかる圧力が異常に高いと突出部皮下の軟部 組織の挫滅を生じ足底潰瘍の原因になる。これは、 知覚麻痺のために防御機能が低下して足底が危険な 状態にあるという信号が感じられないことや、運動 神経の障害のため足や下腿の筋肉のアンバランスか ら特定部位にかかる圧力が過剰になることによる。 このため、早足や長距離、長時間歩行を避けること は基本であるが、足底を守るには、特殊な履き物を 使用することによって足底にかかる圧力を出来るだ け足底全体に分散させておく必要がある。このよう な装具・履き物作製の理論と実際については、文献 55を参照のこと。

2. 潰瘍治療・予防のためのフットウェア

従来のハンセン病への装具の役割は、下垂足に対しての短下肢装具が主流であったと思われる。しかし近年、ハンセン病の足潰瘍の予防や治療といった目的を持った専門的なフットウェアの導入が行われるようになった。その背景として、ハンセン病と類似した末梢神経障害を有する糖尿病性足病変の治療に適切なフットウェアの必要性・有効性が確立されてきていることがある⁵⁶⁾。

適切なフットウェアはハンセン病患者の QOL の維持に大きく貢献する。

ここでのフットウェアは足底装具・靴型装具のような足部に装着するものから下肢全体の機能を補う

装具も指す。

フットウェアの主な目的を下記に記す。

- ・足の保護や傷の予防
- ・ 疼痛の軽減
- ・ 潰瘍治療中の免荷
- 治癒後の再発予防
- QOL の維持など

フットウェアに必要な処方・アセスメント:

医師の診断をもとに足の関節可動域や神経障害な ど適切な検査を行い、病態を評価したのちフット ウェアを製作する。

ハンセン病の足は末梢神経障害により関節可動域低下、クロウトウ、ハンマートウ変形や足底脂質の減少などが見られる。そのため足底の局所に高い圧が生じ、その局所的な高い圧の部分に潰瘍が生じやすくなる。適切なフットウェアは局所的に生じた高い足底圧を再分散する役割がある。

マネジメント・アフターフォロー:

フットウェアを処方する上で足の状態とフットウェアの役割を十分に理解してもらう必要がある。 正しい理解がフットウェアの適切な装着につながり効果が現れる。さらに継続的な装着により効果が維持される。

適切なフットウェアは装着後も必ず定期的なフォローアップが必要である。衝撃吸収材や形状保持に使用している材質などの劣化や磨耗により免荷の効果が減少するためである。

D. 足底などの潰瘍の処置法

足底などの潰瘍の処置法を選択する上で基本となるのは創傷治癒の考え方である。創傷治癒の理解は、近年著しい変化をとげた 57)。創傷治癒に適した環境は、従来行われていた乾燥ではなく湿潤環境 (moist wound healing) であることが明らかになり、そのための環境を整備する創底管理(wound bed preparation)の考え方 58)が普及しつつある。消毒薬の使用の是非が、その生体細胞に及ぼす影響の面から問い直されており、創面の細菌を減らすには消毒よりも大量の温めた(生理食塩)水を用いて洗浄することが推奨されている 59)。

足底潰瘍などの慢性創傷⁵⁹⁾には、創底管理(wound bed preparation) の理論に基づき、次の4項目についてアプローチしていく。

- (1) 壊死組織をデブリードマンする。
- (2) 抗菌作用のある外用薬(銀、ヨード含有軟膏) を用いるなどして創面のバクテリアバランスを 制御する。感染症状があるときは抗菌薬の全身 投与が望ましく、細菌の薬剤耐性化や感作を惹起しないよう、局所投与は避けるべきである。
- (3) 創面の過度の乾燥や多量の滲出液の貯留は 好ましくなく、適切な湿潤環境を整える。感染 が制御された状態で肉芽形成促進作用のある軟 膏の外用や、塩基性線維芽細胞成長因子製剤を 使用する。創傷被覆材を滲出液の量に応じて選 択し貼付する方法は優れている。ただし、今の ところ創傷被覆材の保険適応は2~3週間に 限られている。
- (4) 潰瘍辺縁が肥厚して過角化している状態では表皮細胞は創面へ遊走できない。創底の環境が細胞の遊走に適すよう(1)、(2)、(3) を見直すとともに肥厚した部分をデブリードマンすることも考慮する。

これらの局所処置が奏効するためには、創部の安静が保たれていることや、装具や履物で免荷が十分に行われていることが必要条件であることは言うまでもない。しかし、それらを整えた上でさらに難治性であった足底潰瘍に対し、突出した骨性の部分を外科的に削り、せん断応力による深部の組織損傷を防ぐことによってはじめて良好な創の治癒と再発の予防が可能となる場合もある⁶⁰⁾。

E. 麻痺を持った足におけるその他の病態

- 1. 足関節における神経症性関節の発生:知覚麻痺を有する足の場合、痛みのない足の保護が不十分となって、徐々に足関節の破壊がおこる。このような関節は保存的な治療が可能でない場合が多く、関節固定術の適応となることが多い。
- 2. 足関節における骨折の発生:ハンセン病の麻痺 足では足部の骨折を起こす場合が多い。痛みのな いことを理由に足を乱暴に使った結果、または、 足の変形や下垂足(drop foot)が存在するなど の理由が考えられる。さらに、足部の骨の骨粗鬆 症も骨折の誘因となる。(特に、高齢の女性の場

合は閉経後の骨粗鬆症、またハンセン病 L型の 男性の場合は精巣の機能低下による性線機能低下 症が考えられる。)

第9章 外科的治療(神経鞘剥離など)

ハンセン病に関わる外科手術は、大きく分けると 二種類である。一つは機能再建術(主に整形外科、 形成外科、眼科)であり、もう一つは化膿性創傷に 対する手術(主に皮膚科、形成外科)である。しかし、 これらのすべての外科手術は、ただ一つの目的を目 指すものであることを決して忘れてはならない。そ の目的とは、不幸にして起こってしまった後遺症(末 梢神経障害由来)に必然的に続く障害進行を防止す るということである。いかなる手術も、小さな処置 から機能再建手術までのすべてが、手術適応の決定 に当たって「患者の一生にわたって、障害進行防止 という目的にかなったものであるかどうか」という 問いに適切に答えうるものでなくてはならない。

以下、ハンセン病領域で実施される代表的な手術について述べるが、ここではその実施の詳細についてではなく、可能なメニューの提示とその手術適応の概要に限ることとする。

1. 機能再建術

機能再建術には、神経そのものへの手術、腱移行術を中心とする眼・手・足の機能再建術、それに形成手術がある。これらの手術はすべて、ハンセン病による末梢神経障害と更なる身体的・精神的な障害進行防止のために、それぞれ組み合わせて適用されるべきものである。

1) 神経手術(主に整形外科、形成外科):ハンセン病において傷害されやすい神経部位を考えると、すべてがエントラップメント(entrapment)を起こしやすい部位であることが分かる。また、末梢神経はたとえ切断されても、適切に縫合されれば再生するものであることが知られている。しかし、ハンセン病においては、運動神経のみならず、知覚神経の再生も起こさない症例が多い。神経障害の原因は複合的なものと考えられるが、entrapmentに起因する部分も少なくない。すべてのケースではないにしても、神経除圧術により、知覚喪失の予防や防御知覚の再生を得られる

ことが知られている。防御知覚が存在するどうかによって、手足をより健全に維持すること、あるいは下記で述べる機能再建術の長期予後も大きく影響されることを考えると、もっと試みられよい手術手技であると考える。

- ①神経除圧術:かつては神経上膜摘除術が多く行われた時代があったが、短期予後は良好であっても、長期予後が不良であったためにこの術式は廃れてしまった。現在は、一般に行われている神経除圧術に selective meshing of the epineurium を加えることを推奨する。ハンセン病の場合神経上膜が肥厚して内圧が高くなっている場合が多いからである。手術時期に関しては、より予防的な急性期におこなう場合と、すでに知覚が失われて数年がたってしまった鎮旧期に行う場合がある。手術部位は、肘菅、手根管、足根管などの各部位である。
- ②神経膿瘍切開:TT、BTの一部に乾酪壊死(caseous necrosis)による神経膿瘍の見られることがある。軽度で神経障害症状が見られない場合は、ハンセン病治療のみで経過を見ても良いが、末梢神経症状が見られる場合には切開排膿が必要となる。
- 2)機能再建術(主に整形外科、形成外科、眼科) 腱移行を主とする機能再建術には以下に記すようなものがある。いずれも実施するにあたっては、①神経症状が固定していること。つまり回復が望めないことがはっきりしていること。②今後神経炎等が起こらず、移行腱が新たに傷害されることのない時期を選ぶこと。③拘縮等の無い状態であること。④職業や日常動作、注意深く協力的であるかどうか、防御知覚の有無など、手術適応を充分に考える必要がある。

①兎眼

- 1. 側頭筋筋膜移行術 (TMT): 現在では変法が主 に施行される。強く矯正し過ぎないこと、移植 筋膜が眼瞼エッジを正しく通過することが重要 である。
- 2. 耳軟骨移植術:軽度の兎眼の場合、下眼瞼に 耳軟骨を移植することでも充分に眼裂を縮小し うる。
- 3. その他: 兎眼の形成手術にはさまざまな方法があり、個々の症状にあわせて適応するのがよ

いと思われる。

②手

- 1. Lasso 変法 (Zanncolli): 低位正中・尺骨神経 麻痺の場合、示指から小指の骨間筋・虫様筋の 筋力喪失を矯正するために、現在は最も広く施 行されている術式である。4の拇指対立術と同 時に施行できるメリットがある。
- 2. Brand の four tailed graft 法:低位正中・尺骨神経麻痺の場合、示指から小指の骨間筋・虫様筋の筋力喪失を矯正するために、広く施行されている術式である。移行腱が手背側を通過する原法と手掌側を通過する変法とがある。
- 3. 小指固有伸筋腱移行術 (Fowler 法): 低位尺骨神経麻痺が単独で起こった場合に有用な術式である。ただし、小指固有伸筋の見られない場合もあるので注意が必要である。示指固有伸筋も使用して四指の手術に用いられることもあるが、その場合には特別の理由がない限り1か2の術式を用いるべきである。
- 4. 拇指対立術:正中神経麻痺により、拇指対立 位をとることが不能となった時に用いられる術 式である。力源として現在では主に環指の浅指 屈筋を移行する術式がもっとも一般的である。
- 5. Riorden 法 Tsuge 変法:橈骨神経麻痺で、垂手 に対して用いる術式。ハンセン病の場合、橈骨 神経麻痺がみられる場合は、三神経麻痺となっていることが普通であるので、困難な症例である。

③足

- 1. 後脛骨筋腱移行術(Tibialis posterior muscle transfer):腓骨神経麻痺による垂足に対して施行される術式である。移行腱の経路によって脛骨・腓骨骨間を通過させるものと、脛骨を迂回するものがあるが、骨間を通過させる方法が一般的である。
- 2. flexor extensor transposition: 後脛骨神経麻痺 による claw toe の矯正に用いる術式である。
- 3. その他、関節固定術等様々な工夫がなされてきた。
- 3) 形成手術(主に形成外科、皮膚科): 形成手術 が必要なケースは、早期発見と化学療法の進歩に より減少してきている。しかし、これらの手術は、 社会復帰やスティグマの解消に必要なばかりでは

なく、機能的にも重要な手術であることを認識する必要がある。

- ①眉毛脱落:単一毛植毛術と、遊離頭皮移植がある。単一毛植毛術の方が好ましい結果を得やすい。かつては毛髪を一本ずつ植毛するために太い針状の特殊手術器具が工夫されたといわれているが、各療養所においてもこの技術は失われてしまっている。側頭動脈を栄養血管とするisland flap (島状皮弁)で良好な成績が得られたとの報告もある。
- ②外鼻変形:造鼻術、隆鼻術、
- ③口唇下垂:挙上術には、動的なものと静的なも のがある。
- 2. 創傷処置:いったんハンセン病で末梢神経障害が起こってしまうと、傷をつくらずに生活することは本当に難しいことであり、様々な原因から手足に傷があることが常態となることすらある。長く傷が続くと、傷のあることがあたりまえのようにすら感じるようになる。しかし、傷のない生活は可能なのだと治療者も治療を受ける者も確信する必要がある。そのためには、なぜその傷ができるのか、充分にアセスメントし、生活全体を見直すことによって、傷のできる本当の理由を把握することが重要である。安静の大切さや、理学療法・装具等を用いた予防の重要性については、いうまでもない。

その上で、創傷処置手術に関しても、可能な限り保存的におこない、処置の予後を見通していく努力が必要である。例えば、切断術が必要と判断されても、切断後に起こってくる次の障害の可能性まで視野に入れて、どの術式を選択するのかが決定されるべきである。これらの手術は、先に述べた機能再建術以上に一例一例が独特な状況を考えに入れた独特のものとならざるを得ず、それだけ創造性が求められるものである。

先に述べたように、ハンセン病の創傷処置手術は、 失っていく過程を早めるものではなく、失っていく 過程を止めるものであるべきという原則を常に念頭 においたものでなくてはならない。ハンセン病診断 と共に障害進行防止の努力は始まるのである。

参考文献として、代表的な教科書を挙げる61-70)。

第10章 眼科的ケア

手足の運動・知覚障害をもつ人にとって、視力は 日常生活をおくるうえで最も大切な感覚になるの で、できる限り視力障害を残さないようにする必要 がある。

眼科領域における疾患の早期発見と治療のために、自覚症状がなくてもハンセン病と診断した時点で眼科医の診察をうける必要がある。また、化学療法中ないし終了後にも眼症状は発症、進行することがあるので定期的に眼科受診する連携体制をつくるのが望ましい。

1. 眼症状

眼球の主な病変は、大別して次の二つに分けられる

- A. 顔面神経麻痺により眼瞼に変形(外反・内反) や眼瞼閉鎖不全(兎眼)をおこし、それに起因す る角膜炎や角膜潰瘍が生じる。そして、角膜炎や 角膜潰瘍治癒後に角膜混濁を残す。
- B. 菌の直接侵襲ないし免疫反応による角膜、上強膜、 虹彩、毛様体の炎症病変。

これらによって二次的に緑内障、白内障をおこす こともある。重篤な場合を除いて眼底の一次性病変 はまれである。

これらは病型と密接な関係がありAは、いずれの病型でも発症するが、Bは、主に多菌型に認められる。

特に角膜・虹彩の病変が重要なので簡単に述べる。 (詳しい眼症状は参考文献71-75を参照)

角膜病変:初期変化として角膜神経肥厚が見られることがある。

- 1) パンヌス様角膜混濁 両眼角膜上部に新月様に 灰白色の点状微細混濁として認められ、血管侵入 はなく表面平滑であり、自覚症状も欠く。病勢の 進行によって微細混濁がお互い連絡して濃度を増 し下方に進行する。
- 2) 表層点状角膜炎 表在性の大小不同の灰白色の 混濁である。
- 3) 角膜実質炎 強膜炎または角膜輪部のL型病変 に続発する濃い白色の混濁である。パンヌス様角

膜混濁や表層点状角膜炎が進行して生じることも ある。

- 4) 角膜らい腫 角膜輪部の L 型病変が次第に角膜 内に拡大し、角膜実質内に白色の混濁を生じる。
- 5) 兎眼性角膜炎 顔面神経麻痺による眼瞼閉鎖不 全のため角膜は乾燥し、外傷を受けやすくなる。 角膜下方に血管侵入を伴う白色の混濁を生じ、細 菌感染によって角膜潰瘍をおこしやすい。

虹彩病変:

- 1) 虹彩真珠 ハンセン病に特有なもので虹彩表面 特に瞳孔周囲に見られる粟粒大の白色塊で、らい 菌の集団である。
- 2) 虹彩毛様体炎に起因する症状
 - ・角膜後面沈着物…房水中の炎症細胞が角膜後面 に付着する。
 - ・前房蓄膿…前房底に細胞性滲出物が沈着する。
 - ・虹彩前・後癒着…虹彩が隅角部の角膜後面や水 晶体表面に癒着する。
 - ・虹彩萎縮…色素上皮の脱落と虹彩実質の欠落によって虹彩が薄くなり破れ傘状・車軸状になる。
 - ・小瞳孔…瞳孔散大筋の萎縮や自律神経の障害に よって強度の縮瞳を生じ、散瞳薬に反応しない。

2. 治療

* 兎眼性角膜炎

兎眼の管理・治療は、一生涯続ける必要があり、 ハンセン病の眼症状の管理・治療の中で一番重要で あると考えられる。

保護眼鏡、ドライアイ治療薬(人工涙液、ヒアルロン酸ナトリウム、ジクアホソルナトリウム、レバミピド)、眼軟膏、下眼瞼の絆創膏による挙上、眼帯使用等により角膜、結膜の乾燥を防ぐ。(特に就寝時は開瞼したままで寝ている状態になるので、眼軟膏や眼帯などが必要である。)角膜潰瘍時には有効な抗生物質点眼薬・眼軟膏を使用する。

顔面神経麻痺の程度により兎眼症の形成手術を行う。

* 上強膜炎とその他の角膜炎

ステロイド薬などの抗炎症薬の点眼治療を行う。 L型病変やらい性結節性紅斑に併発する場合は抗ハンセン病薬による全身的治療も必要である。

* 虹彩毛様体炎

一般のぶどう膜炎に準じてステロイド薬などの抗

炎症薬・抗菌薬・瞳孔管理のための散瞳薬の点眼が 治療の基本である。続発緑内障や併発白内障をおこ すことがあるのでその治療が必要になることもあ る。また、ステロイド緑内障にも留意して経過観察 を行う。

L型病変やらい性結節性紅斑に併発する場合は抗 ハンセン病薬による全身的治療も必要である。

3. ハンセン病活動期の注意

全身治療が主体となるが、らい反応時は眼症状を おこしやすいので留意する。

1) 1型らい反応(境界反応)

境界反応を伴う眼周囲の皮疹を見た時には顔面神 経麻痺に注意する。三叉神経も障害され、角膜知覚 低下をおこすこともある。

約半年以内に全身的なステロイド薬による治療を 開始すれば回復する可能性がある⁷³⁾。

2) 2型らい反応(らい性結節性紅斑)

上強膜に小豆大の発赤隆起する圧痛を伴う結節が 生じたり、前房蓄膿を伴う強い虹彩毛様体炎をおこ すことがある。同時に、続発緑内障をおこすことが ある。

4. ハンセン病治癒後の注意

兎眼による角膜障害の予防と早期発見・早期治療 に気をつける必要がある。

角膜知覚低下が合併している場合は、痛みの自覚症状が軽いために角膜潰瘍の発見が遅れ重篤化する場合がある。

また、ハンセン病の再燃のために新たな顔面神経 麻痺が発症することもあるので全身治療の時期を逸 しないように留意する。

その他、全身的には緩解状態にあると考えられる 患者において、上強膜炎や虹彩毛様体炎を認めるこ とがある。これらは再発を繰り返したり、自覚症状 を欠く軽微な慢性炎症が持続するもので、結果とし て視機能を障害していく。

患者に眼に関する訴え(充血、疼痛、視力低下など)があった時は眼科医に紹介する必要がある。また、症状がなくても定期的に眼科医の診察を受けることが望ましい。

5. 患者の自己管理

- * 眼に異常を感じた時(疼痛、霧視感、羞明感など) は必ず眼科医を受診する。
- * 鏡を見て眼の点検(閉瞼可能か、逆まつげ、充血、 異物混入等の有無)をする。
- * 兎眼がある場合は、乾燥・外傷予防を習慣化。
 - 人工涙液の頻回点眼。
 - ・下眼瞼の絆創膏による挙上。
 - 外出時の帽子、眼鏡の使用。
 - 就寝時の眼軟膏使用。
 - ・衣服の着脱時や布団の縁で眼を傷つけないような注意。
 - ・洗顔時に眼を傷つけないような注意。

第11章 慢性疼痛・神経障害性疼痛の治療

末梢神経の慢性感染症であるハンセン病においては、らい菌のシュワン細胞への感染により惹起される脱髄性変化や、肉芽腫形成、1型・2型らい反応による神経組織の損傷、腫大した神経幹の紋扼性障害などが起こり、適切な治療によってハンセン病が治癒した後にも長期にわたり疼痛を訴えることがある。これらの痛みは、神経障害性疼痛(neuropathic pain)と考えられる 76-81)。

国際疼痛学会⁸²⁾では、痛みを「実質的または潜在的な組織損傷に結びつく、あるいはこのような損傷を表わす言葉を使って述べられる、不快な感覚・情動体験である」と定義し、通常の治癒期間を超えても治らない痛みを慢性痛とした。神経障害性疼痛は、「体性感覚系に対する損傷や疾患の直接的結果として生じている疼痛」と定義され、大きく中枢性と末梢性に分けられる。前者の原因には脳血管障害、脊髄損傷、多発性硬化症などがあり、後者には糖尿病などの代謝性疾患による多発性ニューロパチーや、圧迫・絞扼による単ニューロパチー、帯状疱疹後神経痛など多彩な病態が含まれ、ハンセン病でみられる慢性痛も末梢性の神経障害性疼痛と考えられる。

痛みは、灼けるような、うずくような、切り裂かれるような、ひきつるような、あるいは、ちくちく、ひりひり、じりじりなどと表現されたり、電激痛であったりする。これらの特徴的な痛みが、日単位から週、月単位で増強・軽快をくり返し、知覚過

敏、アロディニア、知覚鈍麻を伴うことがある。気 圧の低下する雨の前や寒冷時によく経験され、損傷 した神経内の血流低下が引き金になると考えられて いる⁸³⁾。

神経障害性疼痛における痛覚の異常は、末梢神経 損傷後に痛覚受容機構が変化することによると考え られている⁸⁴⁾。すなわち、一次性には末梢神経障 害後の Na+ チャネル強発現による痛覚線維の自発 発射により始まり、慢性経過の中で感作が中枢に向 けて後根神経節感覚ニューロン、脊髄後角、大脳辺 縁系へと拡大する複雑な病態が知られるようになっ た。疼痛関連脳部位(pain matrix)の脳機能画像 研究など病態解明に向けての研究が展開されつつあ る。

EBM (evidence-based medicine) の考えに則って、国際疼痛学会 $^{85)}$ をはじめとして欧米諸国 $^{86,87)}$ では神経障害性疼痛の薬物療法治療指針や推奨が提案されており、わが国でも 2011 年 7 月、日本ペインクリニック学会から「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」が発行された $^{88)}$ 。

ここで、神経障害性疼痛に対する第一選択薬とし て推奨されているのは、三環系抗うつ薬(ノルトリ プチリン、アミトリプチリン、イミプラミン)とカ ルシウムチャネル α2δ リガンドであるプレガバリ ンとガバペンチンである。これらは、複数の神経障 害性疼痛疾患に対する鎮痛効果が無作為プラセボ対 照試験 (randomized controlled trial: RCT) で示さ れた薬剤で、有効性が実際に示されていない神経障 害性疼痛疾患に対しても有効性が期待できるところ から第一選択薬に位置づけられた⁸⁹⁾。ガイドライ ンに示された薬剤の中でわが国で唯一、神経障害性 疼痛に保険適用となっているのはプレガバリンであ る。Ca2+チャネルはシナプスでの神経伝達物質の 放出を制御しており、プレガバリンは過敏化した脊 髄後角の鎮静化に働くこと、さらに、下行性疼痛調 節系のノルアドレナリン経路およびセロトニン経路 に対する作用が示唆されている。眩暈、傾眠などの 副作用があり、転倒のリスクの高い高齢者や腎障害 患者には注意を要する。少量から開始して、必要最 小量の維持量を設定する。三叉神経痛に対しては、 カルバマゼピンが第一選択薬となっているが、その 他の神経障害性疼痛に対するエビデンスは確立して いない。また、多くの薬剤との相互作用が報告され ており注意を要する薬剤である。三叉神経痛には、 プレガバリンも広く使われている⁹⁰⁾。

次に、第二選択薬としては、帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia: PHN) または有痛性糖尿病性ニューロパチー (painful diabetic neuropathy: PDN) の一方に鎮痛効果が示された薬剤として、ワクシニアウイルス接種家兎皮膚抽出液含有製剤 (PHN)、デュロキセチン、メキシレチン (PDN) が挙げられている。三環系抗うつ薬や第四世代抗うつ薬でセロトニンーノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin-noradrenarine reuptake inhibitor: SNRI)であるデュロキセチンを鎮痛補助薬として用いる際には、患者の精神症状、精神状態を把握し少量から開始し、急な増量を避ける、急な中断はしない、離脱症候群に注意するなどの注意点が指摘されている 911。

第三選択薬にはオピオイド鎮痛剤(フェンタニル、モルヒネ、オキシコドン、トラマドール、ブプレノルフィン)が挙げられているが、慢性痛に対するオピオイドは必要に応じて投与し、他薬や他の治療による終了を常に考慮して適正使用することが求められる⁸⁹⁾。それぞれの薬剤の選択、使用にあたっては、参考文献、添付文書等を参照してほしい。なお、海外のガイドラインにおいては、局所用リドカインがPHN または局所の末梢性神経障害性疼痛において第一選択薬となっている^{85,87)}。

慢性痛の治療目標は痛みを消失させることでな く、患者の ADL と OOL を向上させることにあると いわれる。神経障害に伴って知覚される疼痛の認知 は、痛みの破局的思考、不眠、不安・恐怖、抑う つなどの陰性因子によって修飾を受ける⁸⁹⁾。また、 かつてらい反応を併発した際の疼痛の記憶や、療養 所内での他人の疼痛を疑似体験する共鳴現象によっ ても苦痛が増幅され、痛みの悪循環となって疼痛の 遷延化を引き起こすのではないかと考えられる。ハ ンセン病の慢性痛においては、痛みを感じる部位の 神経幹が線維化して硬く触れ、軽度から中等度の圧 痛を示すことがあるが、腫大して高度の圧痛を示す 場合には、活動性のらい反応が起こっていると考え、 らい反応の治療を行う(第6章参照)。このように、 一旦實解状態にあったときに急な神経症状、知覚異 常、疼痛などが現れた時は、稀ではあるがらい反応 を伴う再発も考慮し、迅速な診断、加療と密な経過 観察を必要とするが、慢性に経過する疼痛で、抗ハンセン病薬や抗炎症薬による治療を要する「神経炎」が否定できれば、神経障害性疼痛と考えて対応し、いたずらに再発・再燃への不安をいだくことのないように援助することが肝要である。

第12章 外国人患者の対応と新規患者把握

1. 在日外国人ハンセン病の現況 ⁹²⁾ (参考サイト 2) 在日外国人の新規患者は毎年 3~5名である (表 5)⁹³⁾。仕事を求めて来日した若い外国人労働者が多い。母国で感染し、日本で発症するものと考えられる。なお、ブラジル国内の新規患者数は年間約 3.4万人 (2011年) と多く⁹⁴⁾、日系ブラジル人はビザ取得が容易であるため、2007年頃までは日系ブラジル人が日本における外国人患者の 1/3 程度占めていた。しかし、最近ではフィリピン人やインドネシア人などのアジア諸国からの患者の割合が増加している。

表 5 ハンセン病新規患者数

| 日本人 外国人 外国人割合 計 女 男 年 男 女 計 % 8 1 7 1993 9 1 10 55.6 9 7 2 1994 4 2 6 40 8 3 5 1995 9 1 10 55.6 6 2 4 1996 14 4 18 75 6 3 3 1997 6 2 8 57.1 5 2 3 1998 2 3 5 50 8 2 6 1999 7 4 11 57.9 6 4 2 2000 5 3 8 57.1 5 2 3 2001 5 3 8 61.5 7 3 4 2002 6 3 9 56.3 1 0 1 2003 6 1 7 87.5 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 5 1 6 100 1 0 1 2006 6 0 6 85.7 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 2 2 0 2 100 | | | | | | | | |
|--|-----|---|---|------|----|---|-------|------|
| 8 1 7 1993 9 1 10 55.6 9 7 2 1994 4 2 6 40 8 3 5 1995 9 1 10 55.6 6 2 4 1996 14 4 18 75 6 3 3 1997 6 2 8 57.1 5 2 3 1998 2 3 5 50 8 2 6 1999 7 4 11 57.9 6 4 2 2000 5 3 8 57.1 5 2 3 2001 5 3 8 61.5 7 3 4 2002 6 3 9 56.3 1 0 1 2003 6 1 7 87.5 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 5 | 日本人 | | | 外国人 | | | 外国人割合 | |
| 9 7 2 1994 4 2 6 40 8 3 5 1995 9 1 10 55.6 6 2 4 1996 14 4 18 75 6 3 3 1997 6 2 8 57.1 5 2 3 1998 2 3 5 50 8 2 6 1999 7 4 11 57.9 6 4 2 2000 5 3 8 57.1 5 2 3 2001 5 3 8 61.5 7 3 4 2002 6 3 9 56.3 1 0 1 2003 6 1 7 87.5 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 <td< td=""><td>計</td><td>女</td><td>男</td><td>年</td><td>男</td><td>女</td><td>計</td><td>%</td></td<> | 計 | 女 | 男 | 年 | 男 | 女 | 計 | % |
| 8 3 5 1995 9 1 10 55.6 6 2 4 1996 14 4 18 75 6 3 3 1997 6 2 8 57.1 5 2 3 1998 2 3 5 50 8 2 6 1999 7 4 11 57.9 6 4 2 2000 5 3 8 57.1 5 2 3 2001 5 3 8 61.5 7 3 4 2002 6 3 9 56.3 1 0 1 2003 6 1 7 87.5 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 5 1 6 100 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 | 8 | 1 | 7 | 1993 | 9 | 1 | 10 | 55.6 |
| 6 2 4 1996 14 4 18 75 6 3 3 1997 6 2 8 57.1 5 2 3 1998 2 3 5 50 8 2 6 1999 7 4 11 57.9 6 4 2 2000 5 3 8 57.1 5 2 3 2001 5 3 8 61.5 7 3 4 2002 6 3 9 56.3 1 0 1 2003 6 1 7 87.5 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 5 1 6 100 1 0 1 2006 6 0 6 85.7 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 | 9 | 7 | 2 | 1994 | 4 | 2 | 6 | 40 |
| 6 3 3 1997 6 2 8 57.1 5 2 3 1998 2 3 5 50 8 2 6 1999 7 4 11 57.9 6 4 2 2000 5 3 8 57.1 5 2 3 2001 5 3 8 61.5 7 3 4 2002 6 3 9 56.3 1 0 1 2003 6 1 7 87.5 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 5 1 6 100 1 0 1 2006 6 0 6 85.7 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 | 8 | 3 | 5 | 1995 | 9 | 1 | 10 | 55.6 |
| 5 2 3 1998 2 3 5 50 8 2 6 1999 7 4 11 57.9 6 4 2 2000 5 3 8 57.1 5 2 3 2001 5 3 8 61.5 7 3 4 2002 6 3 9 56.3 1 0 1 2003 6 1 7 87.5 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 5 1 6 100 1 0 1 2006 6 0 6 85.7 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 < | 6 | 2 | 4 | 1996 | 14 | 4 | 18 | 75 |
| 8 2 6 1999 7 4 11 57.9 6 4 2 2000 5 3 8 57.1 5 2 3 2001 5 3 8 61.5 7 3 4 2002 6 3 9 56.3 1 0 1 2003 6 1 7 87.5 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 5 1 6 100 1 0 1 2006 6 0 6 85.7 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 | 6 | 3 | 3 | 1997 | 6 | 2 | 8 | 57.1 |
| 6 4 2 2000 5 3 8 57.1 5 2 3 2001 5 3 8 61.5 7 3 4 2002 6 3 9 56.3 1 0 1 2003 6 1 7 87.5 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 5 1 6 100 1 0 1 2006 6 0 6 85.7 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 4 0 4 100 2 1 1 2011 2 1 3 60 | 5 | 2 | 3 | 1998 | 2 | 3 | 5 | 50 |
| 5 2 3 2001 5 3 8 61.5 7 3 4 2002 6 3 9 56.3 1 0 1 2003 6 1 7 87.5 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 5 1 6 100 1 0 1 2006 6 0 6 85.7 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 4 0 4 100 2 1 1 2011 2 1 3 60 | 8 | 2 | 6 | 1999 | 7 | 4 | 11 | 57.9 |
| 7 3 4 2002 6 3 9 56.3 1 0 1 2003 6 1 7 87.5 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 5 1 6 100 1 0 1 2006 6 0 6 85.7 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 4 0 4 100 2 1 1 2011 2 1 3 60 | 6 | 4 | 2 | 2000 | 5 | 3 | 8 | 57.1 |
| 1 0 1 2003 6 1 7 87.5 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 5 1 6 100 1 0 1 2006 6 0 6 85.7 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 4 0 4 100 2 1 1 2011 2 1 3 60 | 5 | 2 | 3 | 2001 | 5 | 3 | 8 | 61.5 |
| 4 2 2 2004 7 1 8 66.7 0 0 0 2005 5 1 6 100 1 0 1 2006 6 0 6 85.7 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 4 0 4 100 2 1 1 2011 2 1 3 60 | 7 | 3 | 4 | 2002 | 6 | 3 | 9 | 56.3 |
| 0 0 0 2005 5 1 6 100 1 0 1 2006 6 0 6 85.7 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 4 0 4 100 2 1 1 2011 2 1 3 60 | 1 | 0 | 1 | 2003 | 6 | 1 | 7 | 87.5 |
| 1 0 1 2006 6 0 6 85.7 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 4 0 4 100 2 1 1 2011 2 1 3 60 | 4 | 2 | 2 | 2004 | 7 | 1 | 8 | 66.7 |
| 1 0 1 2007 10 1 11 91.7 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 4 0 4 100 2 1 1 2011 2 1 3 60 | 0 | 0 | 0 | 2005 | 5 | 1 | 6 | 100 |
| 3 1 2 2008 1 3 4 57.1 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 4 0 4 100 2 1 1 2011 2 1 3 60 | 1 | 0 | 1 | 2006 | 6 | 0 | 6 | 85.7 |
| 0 0 0 2009 1 1 2 100 0 0 0 2010 4 0 4 100 2 1 1 2011 2 1 3 60 | 1 | 0 | 1 | 2007 | 10 | 1 | 11 | 91.7 |
| 0 0 0 2010 4 0 4 100 2 1 1 2011 2 1 3 60 | 3 | 1 | 2 | 2008 | 1 | 3 | 4 | 57.1 |
| 2 1 1 2011 2 1 3 60 | 0 | 0 | 0 | 2009 | 1 | 1 | 2 | 100 |
| | 0 | 0 | 0 | 2010 | 4 | 0 | 4 | 100 |
| 0 0 0 2012 2 0 2 100 | 2 | 1 | 1 | 2011 | 2 | 1 | 3 | 60 |
| | 0 | 0 | 0 | 2012 | 2 | 0 | 2 | 100 |

今後の在日外国人ハンセン病患者数の推移は、世界のハンセン病の動向及び日本が必要とする外国人

労働力に左右されると考えられる。日本の労働人口の減少は、海外の労働力を必要としており、外国人労働者が日本で働く機会が増加すると考えられる。WHOの強力なハンセン病制圧計画が成功し、新規患者は減少し、2011年には約22万人の新規患者数になってきている940。本国の新規患者数が減少すれば、日本における外国人新規患者数も減少すると考えられる。

2. 在日外国人ハンセン病患者診療の問題点

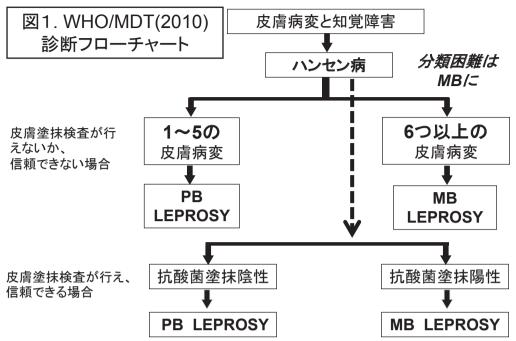
「らい予防法」廃止(1996年)によってハンセン病が保険診療可能になり、殆ど全ての外国人新規患者は大学病院や一般病院、クリニックなどの皮膚科を受診して保険診療を受けている。在日外国人患者診療の課題としては、①医師がハンセン病に対する知識がないために、初診から診断までに長期間を必要(医師の教育)、②皮膚色の違い、症状表現の困難さ(所見を取ることの困難)、③本人及び家族などに時として病気に対するいわゆる「偏見」があり、病名の告知やカルテへの病名記載等に十分な配慮が必要(啓発活動)、④家族検診(家族の理解)、

⑤勤務先・雇用主との関係(解雇や帰国の可能性、約1/3は診断確定後、治療を受けずに帰国している)、⑥言葉の問題(意志の疎通が不十分)、⑦診療代金と交通費(低賃金のため、医療に係る経費を払えない)、⑧受診のための休業(給料の減額)、⑨病気のサポート(種々の人の援助)、⑩オーバーステイの問題(自費診療、生活の不安定)などがある。現在は、各医療機関で診療を継続し、検査や治療等の不明点などについてサポートすることで、一般医療へのハンセン病の定着に努力している。

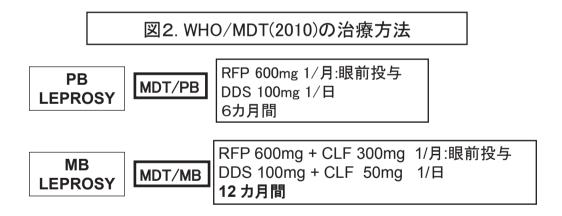
3. 新患調查

1996年にらい予防法が廃止になり、ハンセン病は「普通」の感染症になった。そのため、ハンセン病は感染症法で規定されない疾患になった。しかし、WHO はハンセン病の新患の登録を実施している。そのため、新患を診断したときは登録をお願いしたい。

[登録の問い合わせ:国立感染症研究所ハンセン 病研究センター 石井則久 (e-mail: norishii@nih. go.jp)]

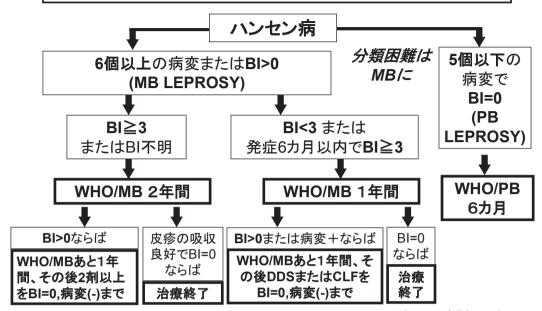


8th WHO Expert Committee on leprosy June 2010

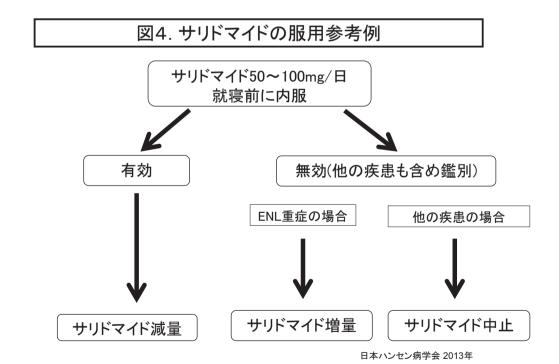


8th WHO Expert Committee on leprosy June 2010

図3. 日本におけるハンセン病の標準的化学療法 (2013)

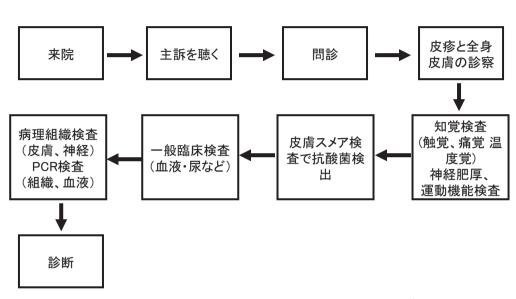


日本ハンセン病学会 2013年



168

図5. ハンセン病診断の手順



日本ハンセン病学会 2013年

資料 1. ハンセン病診断確定のための検査

A. 皮膚組織液の抗酸菌塗抹検査 95)

- 1. 皮膚組織液の採取方法
- ・皮膚をアルコール綿で拭いてから、周囲をつまんで持ち上げ、中心部を長さ約5 mm,深さ約2 mm にメスで切開する。血液が出来るだけ混合しないように組織液をメスですくい上げ、ガラス板(プレパラート)の上に均一に円形に(直径約5-7 mm)塗りつける。
- ・1 枚のプレパラートに、等間隔(できれば円形の マーク付のプレパラート)に 6 カ所分まで塗抹 できる。
- ・ 塗抹後は空気乾燥させ、出来るだけ早く固定・染 色を行う。
- ・染色まで時間がかかる場合には、火焔固定を行っておく。あるいは、空気乾燥させたプレパラートを、底に新しいホルマリン原液(37% ホルムアルデヒド)が少量入った蓋付きの小型染色ビン(Coplin jar)の中に入れて、ホルマリン蒸気で3分間固定後、約80度で2~3分間加熱する。

2. 採取部位

| 多菌型(MB) が疑われる場合 | 活動性病変を含む複数個所。耳朶 を含むことが望ましい。 |
|--------------------|-----------------------------|
| 少菌型(PB) が疑われる場合 | 活動性病変。環状紅斑や斑の場合は、その辺縁部から採取 |

治療効果を確認するために定期的に菌検査を行う 場合には、前回と同じ部位から採取すること。

3. 固定・染色方法

| 固定 | 軽く火焔固定 |
|----------|---|
| フクシン染色 | 石炭酸フクシン染色液*をかけて、 室温で30分染色 |
| 水洗 | スライドグラスの裏面を流水で洗う |
| 脱色(分別) | 塩酸アルコール (70% エタノール に塩酸を 1% の割合で加える) で、 過剰な染色を脱色(約 30 秒) |
| 水洗 | スライドグラスの裏面を流水で洗う |
| 対比染色 | メチレンブルーで 30 ~ 60 秒染色 |
| 水洗·乾燥·検鏡 | |

^{*} 国内市販の染色液:片山化学 Code No.37-0060 チール 石炭酸フクシン溶液など

4. 菌指数 (Bacterial Index. BI) の算出方法

| 100x の対物レンズ視野中の抗酸菌数 | BI |
|---------------------|----|
| 0/100 視野 | 0 |
| 1-10/100 視野 | 1+ |
| 1-10/10 視野 | 2+ |
| 1-10/ 視野 | 3+ |
| 10-100/ 視野 | 4+ |
| 100-1000/ 視野 | 5+ |
| 1000/ 視野 | 6+ |

- ・BI は、採取部位の中の最大値と、採取部位全体 の平均値で表す方法がある。
- ・6 カ所採取して、各々の部位で BI が 0、3、3、2、4、2 の場合には、最大値は 4、平均値は 14/6=2.3 となる。
- ・治療開始時に治療方針を決める場合には最大値を 用いるが、治療効果を判定する場合 (BIの減少 を見る)には、平均値のほうが適している。

B. 皮膚病理組織学的検査

(国立感染症研究所ハンセン病研究センターに行政検査として依頼可能)

- ・皮膚病変の生検によって、ハンセン病の確定診断と病型の決定を行う場合には、病変部と正常皮膚の境界部から検体を採取することが望ましい。パンチ生検でも良いが、皮内神経と皮下組織が含まれる必要がある。また、次に述べる PCR の目的のために、組織の一部を 70% エタノール液中もしくは凍結して保存することが望ましい。
- ・組織の固定にはバッファーホルマリンを用いる。
- 病理組織診断の詳細は、文献 96, 97 を参照のこと。

C. 皮膚組織からの M. leprae 特異的 DNA の遺伝子 増幅法 (PCR) による検出

(国立感染症研究所ハンセン病研究センターに行政検査として依頼可能)

- 現在、M. leprae に特異的でほかの抗酸菌と交差 しない DNA 配列を標的とした、遺伝子増幅法 (PCR) がいくつかの施設で施行されている⁹⁸⁾。
- ・いずれの標的の場合にも高い特異性が得られており、陽性の場合には M. leprae が存在すると考えて良い。また高感度法として、ゲノム中に 37コピー存在する RLEP 配列を標的に用いる方法 99)、

リアルタイム PCR 法等 100) が開発されている。

- ・一方、PCR の感度については、未固定新鮮組織や凍結組織の場合には抗酸菌数として 10 個以下であっても検出可能であり、充分に高い。凍結が出来ない場合には、生検組織の一部を純 70% エタノールで固定して送付することが望ましい。
- ・生検組織のパラフィン切片からも PCR は実施可能であるが、一般的にはホルマリン固定・包埋の過程で DNA は細断化されやすく、200 base pair あるいは場合によっては 100 base pair 程度まで断片化されることも稀ではない。そのために、パラフィン切片からの場合には、長い塩基配列を増幅する PCR では偽陰性になることもあるので、注意が必要である。

D. 薬剤耐性検査

(国立感染症研究所ハンセン病研究センターに行政検査として依頼可能)

- ・古典的な方法として、マウスの足蹠で検査対象の 菌を増殖させた後に、一定量の菌をマウスに接種 し、同時にマウスに抗菌薬を投与して菌の増殖が 抑制されるかどうかを見る方法があるが、結果を 得るまでに長期間を要する。
- ・菌のパルミチン酸代謝をアイソトープを用いて 比較的短期間に測定する方法 (BACTEC 法 ¹⁰¹⁾、 Buddemeyer 法 ¹⁰²⁾)が開発されているが、放射 線取扱いなどの問題から、実施できる機関は限ら れている。
- ・菌の遺伝子の特定部位が突然変異することによって抗菌薬耐性が生ずることが明らかになり、この変異を塩基配列決定(シーケンス)法により比較的簡単に検出することが可能となった。この検査のためには、生検材料からの DNA 抽出及び PCR法による各標的遺伝子上の薬剤耐性決定領域(耐性変異箇所が集中する部位)を増幅しシーケンスして耐性変異の有無を調べる 1030。

E. 血清検査

(国立感染症研究所ハンセン病研究センターに行政検査として依頼可能)

・糖脂質である PGL-I の末端 3 糖構造は、らい菌 に特徴的である。ハンセン病患者の血清には抗 PGL-I 抗体が含まれており、血中抗 PGL-I 抗体価 はらい菌特異ゼラチン粒子凝集反応や ELISA によって測定できる 104)。

- ・多菌型患者では 75-100% が陽性であるが、少菌型の陽性率は 15-40% 程度である 1050。
- ・測定キット(商品名:セロディア・レプラ)は、 富士レビオより発売されている。

※ハンセン病の行政検査

ハンセン病の検査は検体数が少ないため、一般検査機関では実施していない。ハンセン病研究センターでは、病理検査(作成、染色、診断)、PCR検査(組織、血液等)、血清PGL-I 抗体検査、薬剤耐性遺伝子変異検査などを行政検査として無料で実施している。検査依頼は都道府県衛生主管課を通して行い、検体はハンセン病研究センターに送付する。

(問い合わせ先: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 電話 042-391-8211、http://www0.nih.go.jp/niid/lrc/)。

資料 2. 皮膚科医向けハンセン病マニュアル

新規患者に対する外来診療の現状

ハンセン病は保険診療になり、新規患者の殆どは 大学病院や一般病院、クリニックなどの皮膚科を受 診して保険診療が行われている。現在の課題として は、①医師がハンセン病に対する知識がないために、 初診から診断までに長期間を必要とする。②日本人 患者の場合は、本人及び家族などに時として病気に 対するいわゆる「偏見」があり、病名の告知やカル テへの病名記載等に十分な配慮が必要である。③在 日外国人患者の場合は、言葉の問題(意志の疎通が 不十分)、診療代金(高価で払えない)、雇用主との 関係(解雇や帰国の可能性)などがある。各医療機 関では患者の診療を行って頂き、検査や治療等の不 明点などについて日本ハンセン病の定着をお願い したい¹⁰⁶⁾。

ハンセン病の診断

日本では時間をかけて患者を診察でき、検査も十分行えるため、図5のように皮疹、神経、らい菌、病理組織の4項目を総合して診断する。ハンセン病研究センターでは、病理検査、PCR検査、血清

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(上記の資料 1 を参照)。

知覚異常を伴う皮疹、治りにくい皮疹、末梢神経障害などの主訴で皮膚科や、神経内科に受診し、主治医が日常見かけない皮疹、はっきりしない症状などで、疑診、診断名不明のもとに病院・大学の皮膚科へ紹介する事が多いので、これらの症状の場合は必ずハンセン病を鑑別に入れる。

皮膚症状からは、乾癬、白癬、癜風、単純性粃糠疹、脂漏性皮膚炎、尋常性白斑、サルコイドーシス、環状肉芽腫、環状紅斑、結節性紅斑、梅毒、皮膚結核、皮膚非結核性抗酸菌症などが鑑別にあがる。神経症状からは糖尿病性ニューロパチー、末梢神経炎などがあがる。

医療機関で注意して頂きたい点

未だに一部に病気に対する偏見があるため、患者に病名を告げる時には家族、職場などを含めて十二分な説明を要する。また、カルテに病名を記載する場合にも患者に説明する。

外国人においては、言語の問題もあり、意を十分に尽くせたかを繰り返し確かめる必要がある。長期間の治療のため医療費負担も増加するが、特に外国人(オーバーステイもいる)には医療費負担増、交通費、通院のための休暇などのために治療継続が不可能にならぬように工夫や支援を要する。

ハンセン病回復者に対する外来診療の現状

療養所退所者、当初から外来通院している元患者 などのハンセン病回復者は、過去の「ハンセン病」 歴が、他人に知られることを避ける場合がある。そ の理由として、①一般市民のハンセン病に対する偏 見・差別、②医師・医療関係者のハンセン病あるい は後遺症、社会的背景等についての知識・経験の不 十分さ、③回復者の過去の経験等から「ハンセン病」 既往歴を秘匿すること、などが挙げられる。しかし 回復者は高齢に近づき、再発や後遺症、さらに一般 の病気に対して大きな不安を抱いている。回復者は 病気の場合、以前治療の場であった療養所、ハンセ ン病専門診療所、特定の大学病院などに遠路であっ ても通院することもある。しかし、すでにハンセン 病は「普通」の病気であり、一般社会で障害を持ち ながら普通の生活ができるノーマライゼーション (normalization) を実現すべきであり、診療を一般 医療へ統合 (integration) し、安心して診療できる

体制作りに取り組んでいただきたい107)。

資料 3. 治癒を告げるときに患者に渡す指導 票として、治癒後の生活への説明書 を例示

治療を終えた患者さんへ

あなたの病気は治りましたので、ここで治療は終 了します。

治ったあとも、治癒を確実にしていくために、しばらくの間は定期的に診察を受けてください。あとに書かれた注意事項のような症状に気づいたら、すぐに診察をうけてください。そうすることで、起こりうる障害を少なくして治していくことができます。すでに障害のある方は、これ以上悪化しないよう、注意事項の自己点検を心がけてください。

何か心配なことがあったとき、あるいは体に何か変化があったときに相談できる医師や看護師、または病院や療養所を必ず決めておいてください。家族や知り合いに、あなたが治る前のような症状の人がいたら、診察を受けるよう勧めてください。

注意事項

1. 皮膚の症状

発病したときのような症状がいつのまにか出てくるときと、急に赤い斑点やしこりが出てくるときがあります。新しい皮膚の変化に気づいたら、ハンセン病の症状なのかどうかをなるべく早く確かめてもらってください。

2. 神経の症状

顔や手足に、ピリピリ、ムズムズ、チカチカなどの変わった感じが続いたり、じんじんするしびれ感、痛み、感じが鈍くなるといった変化が出てきたら、麻痺が起こっていく可能性があり、診察を受ける必要があります。

目や口が閉じにくい、食べ物が口からこぼれやすい、しゃべりにくい、手足に力が入りにくい、物をつかみにくい、足を引きずる、タタミにつまずく、といった症状が出たらすぐに診察をうけてください。

3. 現在の麻痺

現在(

の部分で感じが鈍くなっていますので、やけどや傷ができていないかどうか、毎日確かめてください。 とくに足の趾、足の裏に注意してください。

の部位で、筋肉を動かす力が低下しています。これ 以上悪くならないよう、運動療法を続けてください。 装具を使っている方は、傷をこしらえていないかど うかを調べてください。

4. 目の症状

目に異常を感じたら、すぐに診察を受けてください。たとえば、目が痛む、まぶしい、涙が多い、涙がこぼれやすい、視力の低下、まぶたが閉じにくい、目が赤い、目やにが出る、さかまつげ、など。

まぶたが閉じない方は、目に傷をつくらないよう 保護メガネを使用し、医師の指示に従って目薬(点 眼薬)や目の軟膏を使ってください。

資料 4. サリドマイド

ENL に保険適応になっているサリドマイドはサレド®カプセル(藤本製薬)のみである $^{12,108)}$ 。 50 mgカプセルと 100 mg カプセルがある。

炎症を起こすサイトカインというタンパク質の産生を抑えたり 109,110)、好中球(白血球の一つ)の血管内皮細胞への接着を抑える 111)。また、抗体の産生を抑えることにより、免疫複合体(抗体、抗原、補体)が誘起する炎症反応を抑制する作用があると考えられている 112)。これらの作用で ENL に対して効果が出現するとされている。

1) サリドマイド使用にあたって

サリドマイド製剤安全管理手順(Thalidomide Education and Risk Management System: TERMS®)への登録が必要である。サリドマイドは、過去に妊娠中の女性が服用することにより胎児に重大な障害又は死産、流産を引き起こした。胎児への暴露を避けるため、本剤の使用については TERMS®を遵守する必要がある。TERMS®を遵守できない場合には本剤を使用することはできない。

TERMS は処方医師や責任薬剤師などの規定があり、産科婦人科医師との連携など、サリドマイド使用にあたっての遵守が定められている。詳しくは

TERMS についてのホームページ (http://www.fu-jimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/thalido/TERMS-3. pdf) を参照されたい。

- 2)ENL に対してサリドマイドが使用できる患者の 要件
- a. サリドマイドの催奇形性及び TERMS® に関する 教育を受け、理解度が確認されていること。
- b. TERMS®の遵守に同意が得られていること。
- c. 原則として、薬剤管理者より TERMS® の遵守に同意が得られていること。
- d. 妊娠する可能性のある女性患者は、本剤服用開始予定日の4週間前及び2週間前の妊娠検査が陰性であること、又は同意日の4週間前から性交渉をしていないことの確認がされていること。
- 3) ENL に対してサリドマイドを処方できる医師、 調剤できる薬剤師、医療機関の要件

a. 医師

以下の全てに該当することが必要。

- (1) サリドマイドの催奇形性及び TERMS® に関する情報提供を受け、理解度が確認されていること。
- (2) TERMS® の遵守に同意が得られていること。
- (3) 産科婦人科医師と連携を図ることに同意が得られていること。
- (4) 研修医ではない(ただし、日本皮膚科学会認 定皮膚科専門医は除く)こと。
- (5) 次のいずれかに該当すること。
- ・日本皮膚科学会認定皮膚科専門医又は国立ハンセン病療養所に勤務する常勤医師
- ・日本皮膚科学会認定皮膚科専門医又は国立ハンセン病療養所に勤務する常勤医師と連携が可能である医師
- ・過去に TERMS® に登録の上、本剤の ENL に対する処方経験を有する医師
- ・上記以外にあっては、TERMS 委員会にて評価し、 藤本製薬株式会社が登録して差し支えないと判断 した医師

b. 責任薬剤師

以下の全てに該当することが必要。

- (1) サリドマイドの催奇形性及び TERMS® に関する情報提供を受け、理解度が確認されていること。
- (2) TERMS® の遵守に同意が得られていること。

c. 対象医療機関

以下の全てに該当することが必要。

- (1) 本剤投与に関して、緊急時に十分対応できる 設備を有する医療機関。
- (2) 本剤を院内にて調剤することが可能である医療機関。
- 4) サリドマイドの服用参考例(図4、表6)
- 5) 使用上の注意
- a. 次の患者には慎重に投与する
- (1) 深部静脈血栓症のリスクを有する患者。サリドマイドにより症状が発現、増悪することがあるため。
- (2) HIV に感染している患者。(サリドマイドにより HIV ウイルスが増加することがあるため。

b. 重要な基本的注意

- (1) サリドマイドには催奇形性(サリドマイド胎芽病)があるので、妊娠する可能性のある女性に投与する際は、少なくとも投与開始予定の4週間前、2週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、間隔が4週間を超えないよう妊娠検査を実施する。
- (2) サリドマイドの安全管理を確実に実施するため、1回の最大処方量は12週間分を超えない。
- (3) サリドマイド投与開始から投与終了4週間までは、精子・精液の提供をさせないこと。
- (4) サリドマイドの抗血管新生作用が創傷の治癒を阻害する可能性があることから、外科手術等を 実施した場合、適切な期間サリドマイドの投与を 中止すること。
- (5) 傾眠、眠気、めまい、徐脈、起立性低血圧が 起こることがあるので、サリドマイド投与中の患 者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従 事させないように注意すること。
- (6) サリドマイドの ENL に対する使用にあたっては「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」を参照の上治療を行うこと。

資料 5. 接触者検診と予防服薬について

ハンセン病の新規患者報告の多い国においては、 以下に述べる接触者検診と予防服薬が疾病対策のひ とつとして議論されており、WHO のテクニカルレ ポート TRS 968 (2012年)¹³⁾ にもこの問題が取り上げられている。わが国ではハンセン病の新規発生はほぼゼロとなり、感染・発症のサイクルはなくなっているため、ほとんどの場合にこれらは不要と考えられるが、参考のために紹介することとした。

接触者健診 Contact surveillance

M. leprae の宿主となり得るのは、主にヒトである。そのためハンセン病は、ハンセン病患者との直接的・間接的接触があって初めて発症すると考えられている。しかし、感染していても無症候性の場合、長い潜伏期間があることから、感染源を同定するのは容易でない。

これまでの接触者健診は、患者の家族・同居者を中心に行われてきた。同じ屋根の下に住むことで感染そのもののリスクが高まる他、患者と類似した遺伝的要因があれば M. leprae に対する抵抗力が低下あるいは欠損している可能性、生活習慣・住宅環境を共有していることで感染機会も高まっていることがその背景としてある。

M. leprae の感染リスクは、通常と比べ MB 患者と一緒に住んでいる場合で約 $5\sim10$ 倍、PB 患者と一緒に住んでいる場合で約 2 倍に上昇するといわれている $^{113.114}$ 。 さらに、大人よりも子供の方がそのリスクが高くなる。しかし、一方で、新規患者の約 70% には、特に家族歴はないといわれている。まだ診断を受けていない未治療の MB 患者や無症候性の菌保有者との接触が、いまだにハンセン病蔓延地域での新規発症がなくならない主な要因と考えられている。

そこで、最近の動向として、ハンセン病の新規発症があった場合、接触者健診を患者の家族・同居者から、患者の家族・同居者との接触者と範囲を拡大して行うといった動きがある。しかし、この場合、どこまでを接触者とするか、どこまで予防服薬をさせるか、また患者のプライバシーの侵害などの複雑な問題をはらむため、未だ一致した見解は得られていない。今後、きちんとした議論がなされ、国際的な基準の確立が待たれる分野である。

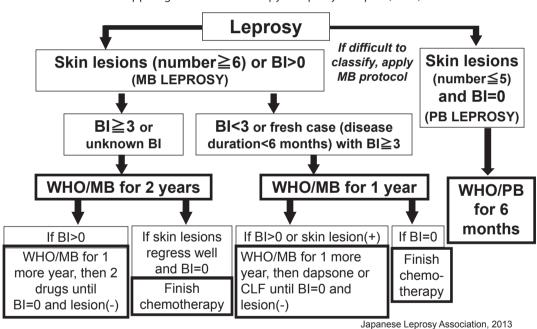
予防服薬 Chemoprophylaxis

ハンセン病に対する予防服薬は、長年にわたって 試行錯誤が繰り返されてきた。1960年代~1970 年代まではダプソン dapsone またはアセダプソン acedapsone の投与が試験的にされていたが、耐性菌の出現が懸念されたため、最近ではリファンピシン rifampicin 単剤投与が行われるようになっている。バングラデシュで行われた 2002 年から 4年間の追跡調査では、リファンピシン単剤 1 回投与で、新規発症は始めの 2 年間は 57% [95% CI: 33-72%] に減少したが、その後 2 年と 4 年では発症に差が認められなかったと報告している $^{115)}$ 。他の調査も総合すると、予防服薬をすることで約 60% 程度の新規発症の減少が認められるが、往々にしてその効果は中程度に留まり、期間も限定的であるとされている $^{116)}$ 。

よって、現在のところ、予防服薬は家族・同居者への個人レベルの予防としては適しているといえるが、地域住民にまで行うにはいまだエビデンスに欠ける。低~中蔓延国では、その医学的効果ならびに費用対効果も懸念される。また、家族・同居者に対しても、強制するものではなく、あくまで個人の意志に基づいて行われるべきである。

資料 6. 日本におけるハンセン病の標準的化 学療法(図表)の英訳

図3と表3の英訳を、Suppl. Fig. 1及びSuppl. Table 1として示す。



Suppl. Fig. 1. Standard therapy of leprosy in Japan (2013)

Suppl. Table 1. Standard treatment protocol of leprosy in Japan

| | MB with BI ≥ or unknown l | months after | h BI < 3 (less than 6 or the disease of the BI \geq 3 | РВ | | |
|---|---|--|--|--|---|-------------------------|
| Therapeutic drugs and administration methods | Rifampio Clofazimi Dapso | MB) ace a month ace a month very day Every day | | (WHO/MDT/PB) Rifampicin 600mg /Once a month Dapsone 100mg /Every day | | |
| Standard duration | 2 years | | 1 year | | 6 months | |
| Condition after the completion of standard duration | BI > 0 | BI=O | BI > 0 | BI=O | Active lesion (+) | Active lesion (-) |
| Maintenance therapy | MDT/MB for 1 year and follow up with 2 drugs or more until BI=0 and active lesion (-) | No drug, follow up | MDT/MB for 1 year | No drug, follow up | Dapsone or Clofazimine until active lesion (-) | No drug |

BI: Bacterial Index, MB: Multibacillary leprosy, PB: Pausibacillary leprosy

Definition of MB and PB cases is based on WHO/MDT (2010).

Japanese Leprosy Association, 2013

文 献

- 1)後藤正道、石田 裕、儀同政一、長尾榮治、並 里まさ子、石井則久、尾崎元昭:ハンセン病治療 指針、日ハンセン病会誌 69:157-177, 2000.
- 2) 中嶋 弘、長尾栄治、尾崎元昭、石井則久:ハンセン病診断・治療指針、厚生省・藤楓協会、1997
- 3) 尾崎元昭:ハンセン病化学療法の今後の課題. 日ハンセン病会誌 67:297-303, 1998.
- 4)後藤正道、宮城茂樹、瀧澤英夫、北島信一:日本におけるハンセン病化学療法の現状. 日ハンセン病会誌 67:305-311,1998.
- 5) 細川 篤: 琉球大学医学部附属病院におけるハンセン病の治療. 日ハンセン病会誌 67:313-327.1998.
- 6) Ishida Y, Pecorini L and Guglielmelli E: Experiences in implementing WHO/MDT in the south west of Bangladesh. 日ハンセン病会誌 67: 329-343, 1998.
- 7) 小原安喜子: WHO/MDT の実施地域の素顔と、 そこで考えたこと. 日ハンセン病会誌 67:345-351, 1998.

- 8) 畑野研太郎、松木孝之、牧野正直:末梢神経障 害防止を最重要課題としたハンセン病治療の 方向性. 日ハンセン病会誌 67:353-360, 1998.
- 9)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.
- 10) 並里まさ子、後藤正道、儀同政一、細川 篤、 杉田泰之、石井則久、長尾榮治、尾崎元昭:ハ ンセン病治癒判定基準. 日ハンセン病会誌 71: 235-238, 2002.
- 11) 儀同政一、並里まさ子、熊野公子、後藤正道、 野上玲子、尾崎元昭:ニューキノロン使用指針. 日ハンセン病会誌 73:65-67, 2004.
- 12) 石井則久、石田 裕、岡野美子、尾崎元昭、儀 同政一、熊野公子ら: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. 日ハ ンセン病会誌 80: 275-285, 2011.
- WHO expert committee on leprosy, eighth report. Technical report series 968, WHO, Geneva. 2012.
- 14) WHO expert committee on leprosy, seventh report. Technical report series 874, WHO, Geneva, 1998.

- 15) 中嶋 弘(監修)、石井則久、新井裕子、山田 利恵、杉田泰之、長谷哲男(編集)、皮膚抗酸 菌症、メジカルセンス、東京、1998.
- Ridley DS, Jopling WH: Classification of leprosy according to immunity - A five group system. Int J Lepr 54: 255-273, 1966.
- 17) Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical report series 675, WHO, Geneva, 1982.
- 18) WHO expert committee on leprosy, sixth report. WHO Technical report series 768, WHO, Geneva, 1988.
- Chemotherapy of leprosy, Report of a WHO study group. WHO Technical report series 847, WHO, Geneva, 1994.
- 20) A guide to eliminating leprosy as a public health problem, 1st edition, WHO/LEP/95.1, WHO, Geneva, 1995.
- 21) 中嶋 弘、他: 非結核性抗酸菌症、ハンセン病 の最近の動向. 皮膚病診療 41(6)特集 39: 1021-1035, 1999.
- 22) WHO model prescribing information drug used in leprosy, WHO/DMP/DSI/98.1, WHO, Geneva, 1998.
- 23) Ahmad RA, Rogers HJ: Plasma and salivary pharmacokinetics of dapsone estimated by a thin layer chromatographic method. Eur J Clin. Pharmacol 17: 129-133, 1980.
- 24) Peters JH, Gordon GR, Murray JF, Levy L: Minimal inhibitory concentration of dapsone for *Mycobacterium leprae* in rats. Antimicrob Agents and Chemother 8: 551-557, 1975.
- 25) Gidoh M, Tsutsumi S, Funazu T, Koide S, Narita S: On characteristic antiinflammatory effects of several antileprosy drugs. Jap J Lepr 48: 7-18, 1979.
- Schaad-Lanyi Z, Dieterle W, Dubois JP, Theobald W, Vischer W: Pharmcokinetics of clofazimine in healthy volunteers. Int J Lepr 55: 9-15, 1987.
- 27) Morrison NE, Marley GM: Clofazimine binding studies with deoxyribonucleic acid. Int J Lepr 44: 475-481, 1976.

- 28) Helmy HS, Pearson JMH, Waters MFR: Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with clofazimine-a controlled trial. Lepr Rev 42: 167-177, 1971.
- 29) 河野晴一,羽田文四郎,土屋俊晶,久保博昭, 小林良江: Rifampicin の体内動態. 臨床薬理 13:403-412,1982.
- 30) Grosset JH, Ji BH, Guelpa-Lauras CC, Perani EG, N'Deli LN: Clinical trial of perfloxacin and ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. Int J Lepr 58: 281-295, 1990.
- 31) 一原規方, 立澤春夫, 津村光義, 采 孟, 佐藤敬喜: DL-8280の第一相臨床試験. Chemotherapy 32 (S-1): 118-149, 1984.
- 32) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hakusui H: Phase I study of levo-floxacin, (s)-(-)-ofloxacin. Jpn J Clin Pharmcol Ther 23: 515-521, 1992.
- 33) Chan GP, Garcia-Ignacio BY, Chavez VE, Livelo JB, Jimenez CL, Parrilla ML, Franzblau SG: Clinical trial of sparfloxacin for lepromatous leprosy. Antimicrob Agents Chemother 38: 61-65, 1994.
- 34) 中島光好,金丸光隆,植松俊彦,滝 祥令:ピリドンカルボン酸系抗菌剤 Sparfloxacin の臨床第一相試験.臨床医薬 7:1639-1684,1991.
- 35) Pardillo FE, Burgos J, Fajardo TT, Dela Cela Crux E, Abalos RM, Andata CE, Gelber RH: Rapid killing of *M. leprae* by moxifloxacin in two patients with lepromatous leprosy. Lepr Rev 80: 205-206, 2009.
- 36) 儀同政一, 並里まさ子, 熊野公子, 後藤正道, 野上玲子, 尾崎元昭:ニューキノロン使用指針. 日ハンセン病会誌 73:65-67, 2004.
- 37) Chan GP, Garcia-Ignacio BY, Chavez VE, Livelo JB, Jimenez CL, Parrilla ML, Franzblau SG. Clinical trial of clarithromycin for lepromatous leprosy. Antimicrob Agents Chemother 38: 515-517, 1994.
- 38) 諏訪俊男, 浦野英俊, 児玉智子, 中村方人, 渡辺 輝邦: TE-031 の体内動態(第8報) ヒトにおけ る吸収および排泄(bioassay). Chemotherapy 36:921-932, 1988.

- 39) Fajardo TT, Villahermosa LG, Cruz EC, Abalos RM, Franzblau SG, Walsh GP: Minocycline in lepromatous leprosy. Int J Lepr 63:8-17, 1995.
- 40) 日本レダリーインタビューフォーム: ミノマイシンの人における吸収、排泄について. 1992.
- 41) Gelber RH, Fukuda K, Byrd S, Murray LP, Siu P, Tsang M, Rea TH. A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy. Brit Med J 304: 91-92, 1992.
- 42) Yoder LJ, Jacobson RR, Hastings RC. The activity of rifabutin against rifampicin-resistant *Mycobacterium leprae*. Lepr Rev 62: 280-287, 1991.
- 43) WHO: The Final Push Strategy to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem, Questions and Answers, Second Edition, WHO, Geneva, 2003.
- 44) Jamet P, Ji B and Marchoux Chemotherapy Study Group: Relapse after long-term follow up of multibacillary patientss treated by WHO multidrug regimen. Int J Lepr 63: 195-201, 1995.
- 45) Waters MFR: Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. Lepr Rev 66: 1-9, 1995.
- 46) Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy 2011-2015: Operational Guidelines. WHO Regional Office for South-East Asia, 2009 (SEA-GLP-2009.4).
- 47) 熊野公子: らい反応について 日ハンセン病会 誌 71: 3-29, 2002.
- 48) Shaw IN, Natrajan MM, Rao GS, Jesudasan K, Christian M, Kavitha M: Long-term follow up of multibacillary leprosy patients with high BI treated with WHO/MDT regimen for a fixed duration of two years. Int J Lepr Other Mycobact Dis 68: 405-409, 2000.
- 49) Scollard DM, Smith T, Bhoopat L, Theetranont C, Rangdaeng S, Morens DM: Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. Int J Lepr Other Mycobact Dis 62: 559-567, 1994.
- 50) Hogeweg M, Kiran KU, Suneetha S: The significance of facial patches and type I reaction

- for the development of facial nerve damage in leprosy. A retrospective study among 1226 paucibacillary leprosy patients. Lepr Rev 62: 143-149. 1991.
- 51) Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW: Risk factors for erythema nodosum leprosum. Int J Lepr Other Mycobact Dis 67: 270-278, 1999.
- 52) NB Baktha Reddy, Prema Gethsi Doris: Reactions in Leprosy. Karigiri Leprosy Education Programme, 2000.
- 53) 近藤晶子:Hansen 病性ぶどう膜炎.眼科薬物 治療ガイド p129 文光堂、東京、2004.
- 54) らいの病型表示に関する国立らい療養所共同研究班: 病型表示に関する共同研究の決定事項. 日本らい学会誌 58:137-139,1989.
- 55) 木野井 猛:後遺症障害に対する装具. 総説 現代ハンセン病医学 東海大学出版会 pp339-359, 2007.
- 56) 大平吉夫:糖尿病足病変における医療目的のフットウェアの作成と効果.糖尿病フットケア Update. 医学のあゆみ 240:922-926, 2012.
- 57) 波利井清紀監修、森口隆彦編著: 創傷の治療 最近の進歩 第2版. 克誠堂出版、東京、2005.
- 58) Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W: Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen 11 Suppl 1: S1-S28, 2003.
- 59) Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL, Campbell K, Keast D, Krasner D, Sibbald D: Preparing the wound bed--debridement, bacterial balance, and moisture balance. Ostomy Wound Manage 46: 14-35, 2000.
- 60) 原田正孝、平野真子、野上玲子:ハンセン病 における皮膚潰瘍の治療. 医療 60:324-328, 2006.
- 61) Renzo S, Panciera C: Early surgery for Hansen's neuritis. Associazione Italiana <amici di Raoul Follereau>, 1987.
- 62) 津下健哉:手の外科の実際. 南江堂, 東京, 1987.
- 63) 津下健哉:私の手の外科.手術アトラス.南江堂,東京,1995.

- 64) Srinivasan H: Disability, deformity and rehabilitation. *in* Hastings RC ed. Leprosy, 2nd ed. Churchill Livingstone, London pp411-447, 1994.
- 65) Fritschi EP:Reconstructive Surgery in LEP-ROSY. JOHN WRIGHT & SONS LTD. BRISTOL, 1971
- 66) 合併症の治療、外科・整形外科・形成外科. 高 島重孝 監修: らい医学の手引き. 克誠堂出版, 東京 pp216-277, 1979.
- 67) Pannikar VK, Ramprasad S, Reddy NR, Andrews P, Ravi K, Fritschi EP: Effect of epicondylectomy in early ulnar neuritis treated with steroids. Int J Lepr Other Mycobact Dis 52: 501-505, 1984.
- 68) Rao KS, Siddalinga Swamy MK: Sensory recovery in the plantar aspect of the foot after surgical decompression of posterior tibial nerve. Possible role of steroids along with decompression. Lepr Rev 60: 283-287, 1989.
- 69) 中谷親弘: 形成外科. ハンセン病医学, 東海大学出版会, pp235-249, 1997.
- 70) 畑野研太郎: 外科・整形外科. ハンセン病医学, 東海大学出版会, pp215-233, 1997.
- 71) Joffrion VC: Ocular leprosy in Hastings RC ed. Leprosy, 2nd ed. Churchill Livingstone, London pp353-364, 1994.
- 72) 井上慎三、上甲覚:眼科. ハンセン病医学, 東 海大学出版会, pp251-264, 1997.
- Hogeweg M: Ocular leprosy. Int J Lepr Other Mycobact Dis 69: S30-35, 2001.
- 74) 岡野美子:第15章 眼科領域におけるハンセン病. 総説現代ハンセン病医学, 東海大学出版会, pp260-274, 2007.
- 75) Okano Y: Chapter 17 Ocular Leprosy. in Masanao Makino, Masanori Matsuoka, Masamichi Goto and Kentaro Hatano ed. Leprosy Science working towards dignity, Tokay University Press, Kanagawa, pp199-208, 2011.
- 76) Haanpää M, Lockwood DN, Hietaharju A: Neuropathic pain in leprosy. Lepr Rev 75: 7-18, 2004.
- 77) Lund C, Koskinen M, Suneetha S Lockwood DNJ, Haanpää M, Haapasalo H, Hietaharju A:

- Histopathological and clinical findings in leprosy patients with chronic neuropathic pain: a study form Hyderabad, India. Lepr Rev 78: 369-380, 2007.
- 78) Saunderson P, Bizuneh E, Leekassa R: Neuropathic pain in people treated for multibacillary leprosy more than ten years previously. Lepr Rev 79: 270-276, 2008.
- 79) Lasry-Lew E, Hietaharju A, Pai V, Ganapati R, Rice ASC, Haanpää M, Lockwood DNJ: Neuropathic pain and psychological morbidity in patients with treated leprosy; A cross-section prevalence study in Mumbai. PLoS Negl Trop Dis 5: e981, 2011.
- 80) Haroun OMO, Hietaharju A, Bizuneh E, Tesfaye F, Brandsma JW, Haanpää M, Rice ASC, Lockwood DNJ: Investigation of neuropathic pain in treated leprosy patients in Ethiopia: A cross-sectional study. Pain, 153: 1620-1624, 2012.
- 81) Chen S, Qu J, Chu T: Prevalence and characteristic of neuropathic pain in the people affected by leprosy in China. Lepr Rev 83: 195-201, 2012.
- 82) IASP task Force on Taxonomy: Pain Terms. IASP Taxonomy. In IASP website. http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResource Links/PainDefinitions/default. htm#Pain
- 83)後藤正道:ハンセン病における神経障害について.総説現代ハンセン病医学、東海大学出版会, 2007.
- 84) Yamanaka H, Noguchi K: Pathophysiology of neuropathic pain: Molecular mechanisms underlying central sensitization in the dorsal horn in neuropathic pain. Brain and Nerve 64: 1255-1265, 2012.
- 85) Dworkin RH, O' Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommen-

- dations. Pain 132: 237-251. 2007.
- 86) Tan T, Barry P, Reken S, Baker M; Guideline Development Group: Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. BMJ 340: c1079, 2010.
- 87) Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 17: 1113-1123, 2012.
- 88) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ (編),神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 東京、真興交易医書出版部、1-102,2011.
- 89) Sumitani M, Miyauchi S, Yamada Y: Pharmacological treatment strategy and mirror visual feedback. Brain and Nerve 64: 1279-1286, 2012.
- 90) 渡邉恵介、橋爪圭司: 痛み治療薬としての抗て んかん薬の使い方. ペインクリニック 34:173-183, 2013.
- 91) 池田知史、濱口眞輔、山口重樹: 痛み治療薬としての抗うつ薬の使い方. ペインクリニック, 34:185-194,2013.
- 92) 石井則久、小原安喜子、尾崎元昭、熊野公子、 杉田泰之、並里まさ子、他:ハンセン病新規患 者の統計解析(1993年-2000年). 日ハンセン病会誌 71:223-233, 2002.
- 93) ハンセン病新患調査班:2011年(平成23年) のハンセン病新規患者発生状況. 日ハンセン病 会誌 81:241-242,2012.(毎年、学会誌に新 規患者について報告されている)
- 94) WHO: Global leprosy situation, 2012. Weekly Epidemiological Record (No.34), 87: 317-328, 2012. (http://www.who.int/wer で閲覧可能)
- 95) The smear, *in* WHO. Laboratory techniques for leprosy, WHO/CDS/LEP/86.4, WHO, Geneva, pp21-29, 1987.
- 96)後藤正道:らい. 現代病理学体系総論第5巻・ 炎症と感染、飯島宗一ら編集、pp.327-338、中 山書店、東京, 1995.

- 97) 北島信一、後藤正道:ハンセン病の病理学. 現代ハンセン病医学,東海大学出版会,pp135-152,2007.
- 98) 杉田泰之: ハンセン病と PCR. 日ハンセン病会 誌 70: 3-13, 2001.
- 99) Donoghue HD, Holton J, Spigelman M: PCR primers that can detect low levels of *Myco-bacterium leprae* DNA. J Med Microbiol 50: 177-82, 2001.
- 100) Truman RW, Andrews PK, Robbins NY, Adams LB, Krahenbuhl JL, Gillis TP: Enumeration of Mycobacterium leprae using real-time PCR. PLoS Negl Trop Dis 2: e328, 2008.
- 101) Franzblau SG: Drug susceptibility testing of *Mycobacterium leprae* in the BACTEC 460 system. Antimicrob Agents Chemother. 33: 2115-2117, 1989.
- 102) Truman RW, Krahenbuhl JL: Viable *M. leprae* as a research reagent. Int J Lepr Other Mycobact Dis 69: 1-12, 2001.
- 103) Williams DL, Gillis TP: Molecular detection of drug resistance in *Mycobacterium leprae*. Lepr Rev 75: 118-130, 2004.
- 104) 甲斐雅規: ハンセン病における血清学. in 総説現代ハンセン病医学 東海大学出版会 pp119-134, 2007.
- 105) Oskam L, Slim E, Bührer-Sékula S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. Lepr Rev 74: 196-205, 2003.
- 106) 石井則久: ハンセン病. p1-20, 日本皮膚科 学会研修委員会(東京), 2005.
- 107) 石井則久、森 修一、中嶋 弘:横浜市医師 会員並びに大学医学部付属病院診療科におけ るハンセン病患者の診療に関するアンケート 結果. 日ハンセン病会誌 73:207-215,2004.
- 108) 石井則久: 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. 日ハンセン病会誌 79: 275-279, 2010.
- 109) Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, Ma X, Wahl L, Flockhart DA, et al.: Inhibition of IL - 12 production by thalidomide. J Immunol 159: 5157-61, 1997.

- 110) Haslett PA, Corral LG, Albert M, Kaplan G: Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. J Exp Med 187: 1885-92, 1998.
- 111) Lee DJ, Li H, Ochoa MT, Tanaka M, Carbone RJ, Damoiseaux R, *et al.*: Integrated pathways for neutrophil recruitment and inflammation in leprosy. J Infect Dis 201: 558-569, 2010.
- 112) Shannon EJ, Sandoval F: Thalidomide inhibited the synthesis of IgM and IgG whereas thalidomide+dexamethasone and dexamethasone alone acted as co-stimulants with pokeweed and enhanced their synthesis. Int Immunopharmacol 10: 487-492, 2010.
- 113) Fine PE, Sterne JA, Pönnighaus JM, Bliss L, Saui J, Chihana A, Munthali M, Warndorff DK: Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. Am J Epidemiol 146: 91-102, 1997.

- 114) Muliyil J, Nelson K, Diamond E: Effect of BCG on the risk of leprosy in an endemic area: a case control study. Int J Lepr Other Mycobact Dis 59: 229-236. 1991.
- 115) Moet FJ, Pahan D, Oskam L, Richardus JH; COLEP Study Group: Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. BMJ 336: 761-764, 2008.
- 116) 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: 137-142, 2000.

参考となるインターネットサイト

- 1. 日本ハンセン病学会: http://www.hansengakkai.jp/
- 2. WHO ハンセン病 : http://www.who.int/lep/

Guideline for the treatment of Hansen's disease in Japan (Third edition)

Masamichi Goto*1), Reiko Nogami²⁾, Yoshiko Okano³⁾, Masaichi Gidoh⁴⁾, Rie Yotsu⁵⁾, Yutaka Ishida⁶⁾, Shinichi Kitajima⁷⁾, Masanori Kai⁸⁾, Norihisa Ishii⁸⁾, Motoaki Ozaki⁹⁾, Kentaro Hatano³⁾

(ad hoc committee on treatment guideline and judgment of cure, Japanese Leprosy Association)

- 1) National Sanatorium Hoshizuka-Keiaien
- 2) National Kikuchi Keifuen Sanatorium
- 3) National Sanatorium Oku-Komyoen
- 4) National Hansen's Disease Museum
- 5) National Center for Global Health and Medicine
- 6) Amakusa City Ushibuka Hospital
- 7) Department of Pathology, Kagoshima University Hospital
- 8) Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases
- 9) Department of Dermatology, Kyoto University

[Received/Accepted: 10 June, 2013]

Key words: guideline, Japan, leprosy, maintenance therapy, multi-drug therapy

ad hoc committee of Japanese Leprosy Association recommends revised standard treatment protocol of leprosy in Japan, which is a modification of World Health Organization's multidrug therapy (WHO/MDT, 2010). For paucibacillary (PB) leprosy, 6 months treatment by rifampicin and dapsone (MDT/PB) is enough. However, for high bacterial load multibacillary (MB) leprosy, 12 months treatment seems insufficient. Thus, (A) For MB with bacterial index (BI) > 3 before treatment, 2 years treatment by rifampicin, dapsone and clofazimine (MDT/MB) is necessary. When BI becomes negative and active lesion is lost within 2 years, no maintenance therapy is necessary. When BI is still positive, one year of MDT/MB is added (3 years in total), followed by maintenance therapy by dapsone and clofazimine until BI negativity and loss of active lesions. (B) For MB with BI < 3 or *fresh* MB (less than 6 months after the onset of the disease) with BI > 3, 1 year treatment by MDT/MB is necessary. When BI becomes negative and active lesion is lost within one year, no maintenance therapy is necessary. When BI is still positive or active lesion is remaining, additional therapy with MDT/MB for one more year is recommended. Brief summary of diagnosis, purpose of therapy, character of drugs, and prevention of deformity is also described.

E-mail: masagoto@hoshizuka.hosp.go.jp

^{*}Corresponding author:

National Sanatorium Hoshizuka-Keiaien

⁴²⁰⁴ Hoshizukacho, Kanoya city, Kagoshima 893-8502, JAPAN