

らい性結節性紅斑 (ENL) に対する サリドマイド診療ガイドライン

石井則久*¹⁾、石田 裕²⁾、岡野美子³⁾、尾崎元昭⁴⁾、儀同政一¹⁾、
熊野公子⁵⁾、後藤正道⁶⁾、野上玲子⁷⁾、畑野研太郎³⁾、山田 暁⁸⁾、四津里英⁹⁾

- 1) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター、2) 天草市立牛深市民病院
3) 国立療養所邑久光明園、4) 京都大学医学部皮膚科、5) 兵庫県立がんセンター
6) 国立療養所星塚敬愛園、7) 国立療養所菊池恵楓園、8) 国立駿河療養所
9) 国立国際医療研究センター

[受付：2011年4月13日、掲載決定：2011年4月25日]

キーワード：ガイドライン、サリドマイド、ハンセン病、2型らい反応（らい性結節性紅斑）、TERMS®

ハンセン病の急性症状としての2型らい反応（らい性結節性紅斑、erythema nodosum leprosum: ENL）の治療薬としてサリドマイドがある。日本においては多発性骨髄腫に保険適用になっている。使用にはサリドマイド製剤安全管理手順（Thalidomide Education and Risk Management System: TERMS®）を適正に遵守することになっている。

今回サリドマイドを2型らい反応に使用するにあたって診療ガイドラインを作成した。2型らい反応に対してのサリドマイド使用の経験や文献は多くない。そのため、TERMS®を適正に遵守し、サリドマイドを就寝前に50～100mg内服から開始し、症状の変化を観察しながら増減することで2型らい反応をコントロールすることとした。

はじめに

ハンセン病は、わが国においては、1996年にらい予防法が廃止されたのにもない、保険診療になり、一般病院で診療される時代になった¹⁾。このためハンセン病の診療中に生じることの多い反応である2型らい反応の診療も一般医療機関で行

うことになった。その治療として世界的視野で現時点で有用と考えられるサリドマイドの適正使用についてのガイドラインが必要であり、ここに作成するにいたった。

なお2型らい反応の病態が全て解明されていない現状で、またサリドマイドの使用経験も少なく、治験が実施されていない状況から、個々の症例の診療内容は診療に当たる医師が症例毎の事情を踏まえて組み立てるべきものであって、その内容が本ガイドラインに記載されていない診療を含むことを阻むものではない。しかし、サリドマイドの使用には「サリドマイド製剤安全管理手順（Thalidomide Education and Risk Management

* Corresponding author:

国立感染症研究所ハンセン病研究センター
〒189-0002 東京都東村山市青葉町4-2-1
TEL: 042-202-6003 FAX: 042-391-8210
E-mail: norishii@nih.go.jp

System: TERMS®)」を適正に遵守しなければならない。さらにサリドマイドの薬害の歴史を教訓として、サリドマイドを使用する医師は本ガイドラインの最後に記載した「サリドマイド被害者からのメッセージ」を必ず読むべきである。

1) ハンセン病とらい反応

ハンセン病は *Mycobacterium leprae* による慢性抗酸菌感染症である。しかし、病気の経過中に急性の炎症症状を呈することがあり、らい反応 (lepra reaction) と呼ばれている²⁾。らい反応には 1 型らい反応 (type 1 reaction, 同義語として境界反応 borderline reaction, あるいはリバーサル反応 reversal reaction) と、2 型らい反応 (type 2 reaction, 同義語としてらい性結節性紅斑 erythema nodosum leprosum: ENL) がある。1 型らい反応は細胞性免疫反応を主体としたものであり、2 型らい反応は抗原抗体反応を主体としたものである。両者のらい反応は、年余にわたることがあり、末梢神経障害やそれに続く後遺症、視力障害と深く関係するので、早期に診断し適切な治療をおこなう必要がある。

2) サリドマイドについて

分子式は $C_{13}H_{10}N_2O_4$ 、化学名は 2-[(3*R*S)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]isoindoline-1,3-dione である。

サリドマイド (thalidomide) は、1953 年にスイスで合成され、1957 年から西ドイツで睡眠剤、精神安定剤として販売が開始された。1958 年にわが国でも発売された。

1961 年に、妊娠初期にサリドマイドを服用すると、新生児に重い先天異常を引き起こすことが明らかとなり、11 月に西ドイツのグリュネンタール社が製品の回収を開始した。日本では 1962 年の 9 月に販売停止と製品の回収を開始したが、一部の製剤はその後も市中で出回っていた。日本でのサリドマイドによる被害者は 309 人とされている³⁾。なお、米国では、1960 年に販売許可の申請があったが、FDA のケルシー審査官が安全性に疑問を抱き、最終的に許可されなかった。

一方、たまたまハンセン病の 2 型らい反応をもつ患者がサリドマイドを服用したところ、その症状が治癒したことから、サリドマイドはハンセン病の 2 型らい反応に特異的に効果を示すことがわ

表 1 アメリカ合衆国におけるサリドマイドの 2 型らい反応 (ENL) に対する承認状況

効能・効果	中程度から重度の ENL の皮膚症状に対する急性期治療に適応される。中程度から重度の神経炎を伴う ENL に対する単独治療としての適応はない。ENL 再発時の皮膚症状の予防及び抑制のための維持療法としても適応される。
用法・用量	ENL の皮膚症状には 100~300mg/日で開始し、1 日 1 回、就寝時又は夕食後 1 時間以上あけて水で投与する。体重が 50kg 未満の患者は用量範囲の最低用量で開始する。 重度の皮膚 ENL 反応を示す患者又は以前に反応を抑えるために高用量を必要とした患者には、400mg/日までの高用量で開始し、1 日 1 回就寝時又は分割で食後 1 時間以上あけて水で投与する。 重度の ENL 反応による中等度から重度の神経炎を示す患者には、コルチコステロイドとの併用で開始する。神経炎が改善すれば、ステロイドを漸減及び中止する。 通常、ENL 反応の症状が緩和するまで投与を継続する (少なくとも 2 週間)。その後、2~4 週間ごとに 50mg ずつ漸減する。 過去に皮膚 ENL の再発防止のため長期の維持療法を受けた患者、又は減量期間中に再発した患者には、症状を抑えるために最小限の用量を継続的に投与する。2~4 週間で 50mg ずつの減量を 3~6 ヶ月ごとに試みる。 尚、小児の用法・用量の承認なし。
承認年月	1998 年 7 月

かってきた⁴⁾。その後、1998年にハンセン病の2型らしい反応に対する治療薬として、米国で承認された(表1)。その後オーストラリアやニュージーランドなどでも、その承認が追随されてきている。

表2 2型らしい反応 (ENL) に対するサリドマイド使用文獻

文献番号	試験の種類	被験者数	対象患者	試験薬, 対照薬	併用薬	用法・用量	投与期間	評価方法	有効性の結果	安全性の結果
6	二重盲検試験	12例 (男11例 閉経後女1例)	・ENLを発症して少なくとも10ヶ月経過した患者 ・LL型 (11例は生検により確認)	THA錠, プラセボ	PSL, スチボフェン及びパラセタモールは服用可能	1日3回各100mgを投与。但し、体重が35kg以下の場合1日2回各100mgを投与。	6週間投与後、THAとプラセボを入れ替えてさらに6週間投与	ENLの重篤度を評価。(体温, その他の抗ENL薬の処方状況, 全白血球数)	THAはプラセボよりPSLの使用量を減少させた。パラセタモール及びスチボフェンの使用量はプラセボ投与患者でより多かった。	・嘔気: 3例 (THA: 2例, プラセボ: 1例) ・軽度の皮膚炎: 1例 (THA)
7	二重盲検試験	52例 (男37例 女15例: 17-68歳)	・らい腫型患者、皮膚症状、神経症状もしくはその他のらい反応の症状がある者 (ENL様症状もしくはEM様症状; ルチオ現象型の以前顕性化した病変と壊死病変の再活性化、急性期の神経病変; 虹彩炎; 虹彩毛様体炎もしくは精巣炎も含む。) ・後の症型に移行する症状がある者 (発熱, アデノパニー, 関節痛, 筋肉痛, 骨痛, 腰痛, 腎炎, 肝障害, 鼻炎, 鼻血, 摂食障害, 嘔吐, 不眠)	THA, プラセボ	スルホン系薬物 (治験前と同量で服用) 以外の併用薬は禁止。	・50kg以上の患者は1日4回各100mg服用。 ・50kg未満の患者は1日60mg/kgで1日4回。 ・一部の症状でも良好な反応が観察された場合、服用を中止。 ・新たならい反応 (発疹や神経症状) が生じた場合には7日間の服用が開始される。	7-28日間		患者ごとに投与期間が異なった。期間と患者数は以下のとおりである。28日間: 25例, 21日間: 19例, 4日間: 13例, 7日間: 8例 ・試験期間中、173レジメンを施行した (1レジメンが7日間) ・全173レジメン (THA85レジメン, プラセボ88レジメン) 投与において、「完全回復」、「著しい回復」及び「部分回復」の合計はTHAで78レジメン, プラセボで24レジメン有効であった (有意差あり)。	・重篤な副作用がなかった。 ・THAの投与によりめまい, 吐き気があった。 ・口内乾燥, 便秘, 下痢のような副作用患者はTHAとプラセボで大きな差はなかった。
8	国際多施設共同無作為化二重盲検試験	92例 (男: 15歳以上)	・らい腫型 ・急性期らしい反応がある者 (ENL様症状もしくはEM様症状) ・中度度の痛みのある無熱は不明・発熱外未定患者 (発熱, 鼻炎, 触知により明らかな神経性疼痛がある者は参加可能, 全体的な健康状態低下は除外)	THA (100mg錠), アスピリン (400mg錠)	全て禁止	・50kg以上の患者は1日4回各1錠服用。 ・50kg未満の患者は1日1-3錠服用 (体重により用量を決定する)。 ・全1日間投与。8日目に著しい改善を示し、重症急性期らしい患者の急性期の治療は、新たな急性期らしい反応が再発するまで休薬し、回復や未回復の場合、新たに7日間投与する。	7-28日間	新たな急性期らしい反応がみられなければ有効とする。8, 15, 22及び29日目に患者の症状を観察し、各有効率を算出。	7, 14, 21及び28日間服用の有効率を平均すると、THAでは48%, アスピリンでは21%で急性期らしい反応が抑えられた。	・主な副作用はTHAとアスピリンの間で有意差はみられなかった。 ・白血球減少症はアスピリンが2%に対し、THAは14%であった。また、口内と嘔気はTHAとアスピリンによりみられた。
9	二重盲検試験, クロスオーバー比較試験	男10例 (19-56歳)	中等度あるいは重度の慢性的なENLに罹患している男性患者	THA (100mg錠), プラセボ	・全患者, 必要最小限のステロイド及びDSSを併用99例: PSL (15-52mg, 平均28mg), 1例: コルチコステロイド (20国際単位) ・平均1年間のステロイド服用経歴あり (1-23ヶ月) ・スチボフェンは使用禁止 ・弱い鎮痛剤 (アセトアミノフェン) は投与可能 ・DSSは 週2回100mgを標準として経口投与。試験中は用量を変更しない	16週間及び24週間の2種類の試験が行われた。		THAとプラセボを各期間に減少してステロイドの投与量を判断。	・16週間試験 9例中8例で効果があった。 ・24週間試験 8例中8例で効果があった。 ・THA服用中止後, 再発した例があった。	軽度なアレルギー性皮膚炎 (2例), 肥満 (1例), めまい (2例)
10	・無作為比較試験 ・WHOの協力中である施設	成人男72例	・LL型男性患者及び再発性LL型男性患者 ・中等度~重度の患者	CLF, THA		・被験者をCLF服用群とTHA服用群に分ける。 ・朝服 (3週間) CLF: 1日300mg服用, THA: 1日300mg服用 ・期間B (52週間) CLF 1日100mg+DSS 20mg/kg投与, THA 1日50mg+DSS 20mg/kg投与		・らい反応を評価。 ・細菌学的評価。	・CLF, THA共にらい反応に著効した。 ・細菌学的評価はCLFの方が良い効果を示した。	
11	無作為二重盲検試験	22例 (18-46歳)	・らい腫型患者 ・10ヶ所以上の小関節が皮膚にある者 ・女性の場合, 少なくとも24ヶ月の無月経もしくは外科的避妊措置を行っている者 ・日常生活に支障をきたす者 (寝たきり) 重篤な神経炎, 治療後30日以内にTHAを服用した者, 治療後2週間以内に副腎皮質ステロイドを服用した者は除外	THA (50mg カプセル), プラセボ (THAと同じカプセル)	副腎皮質ステロイド, プラセボもしくはNSAIDsは併用禁止。	・患者を2群に分けて同数のグループA: THA 100mgを1週間投与し, 2-3週間目には50mg, 4-7週間目にはプラセボを投与。 グループB: 300mgを1週間投与。2-3週間目には200mg, 4-5週間目には100mg, 6-7週間目には50mg。		完治グループA: 12例中8例, P=0.67 完治+部分回復グループB: 10例中12例, P=0.00 グループAとグループBで比較した場合, 有効性に相違はなかった。	・グループAの全有患者数は41% (5/12例) で, めまい1例 (8%), 悪心1例 (8%), 嘔気3例 (25%), 振戦1例 (8%), 発熱2例 (17%), かゆみ1例 (8%) だった。 ・グループBの全有患者数は90% (9/10例) で, めまい2例 (20%), 頭痛2例 (20%), 嘔気6例 (60%), 発熱3例 (30%), かゆみ3例 (10%) だった。 ・グループBの方がわずかに有患者数の発現が高かった。	
12	無作為二重盲検試験	44例 (男18-60歳, 女49歳以上 (閉経))	・多発型患者 ・2型反応が生じている患者 (ENL様症状もしくはEM様症状) ・急性神経炎によりコルチステロイド治療を受けている患者は除外	ベントキシフィン, THA		1日ベントキシフィン 1.2g, THA 300mgを投与。	30日間	・体温, 皮膚病変の有無, リンパ節腫大, 他の症状 (悪心, 嘔吐, 発熱, 頭痛, 関節痛, 筋痛) を評価 ・CRP血球数を試験前後で測定する。 ・上記評価項目を総合的に判断し, 部分回復 (TR) 及び回復合計 (P1+T1=g1) と区分した。	・30日目の評価はP1: THA50%, ベントキシフィン25%, ベントキシフィン+THA 29.2%, T1: THA45%, ベントキシフィン30.4%, 3週間後THA 33.3%, G1: THA 95%, ベントキシフィン62%であった (G1 P=0.02) ・サリドマイドは2型反応に著効した。	副作用の発現率は, 1週間後THA 25%, ベントキシフィン30.4%, 3週間後THA 15.8%, ベントキシフィン11.1%であり, 1週間後及び3週間後に差がなかった。
13	無作為比較試験	60例 (男49例, 女11例)	・軽患者 ・中等度から重度のENL患者	THA錠, PSL		・THA 1日300mgを1週間投与する。その後, 2週間ごとに50mgずつ減量する。 ・PSL 1日40mgを2週間投与する。その後, 2週間ごとに10mgずつ減量する。		・臨床的反応 (皮膚病変の消失, 全身症状の消失, 発熱期間), ・再発率	皮膚病変の消失はTHA: 5.54日, PSL: 13.23日で全身症状の消失はTHA: 2.04日, PSL: 4.37日, 発熱期間はTHA: 10.92ヶ月, PSL: 2.23ヶ月, 再発率はTHA: 6% (28例中2例), PSL: 67% (30例中22例) であった (P<0.0001)	THAによる主な副作用は嘔吐 (9例), 便秘 (5例), かゆみ (6例) であった。

CLF: クロファジミン, DSS: ダブソン, EN: 結節性紅斑, EM: 多形紅斑, PSL: プレドニゾン, THA: サリドマイド, アスピリン: アセチルサリチル酸

サリドマイドは、1998年には多発性骨髄腫にも有効であることが報告され⁵⁾、わが国においても、2008年に多発性骨髄腫に対して保険適応の承認を受けた。しかしその使用にあたっては、催奇形性作用があるので、薬剤の取り扱いや服用患者の限定を厳しく行っている。

3) 2型らい反応とサリドマイドに関する有効性及安全性について

現在のところ、前向き研究 (prospective study) はないので、後ろ向き研究 (retrospective study) による結果を利用して決定することになる (表2)⁶⁻¹⁴⁾。

2型らい反応に対するサリドマイドの適応は、米国で最初に承認された (表1)。ただし使用にあたっては、投与を担当する医師が、薬剤の安全性に関する教育を受けることが条件になっている。米国では System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (S. T. E. P. S.[®]) として¹⁵⁾、日本ではサリドマイド製剤安全管理手順 (Thalidomide Education and Risk Management System: TERMS[®]; 藤本製薬 サレド[®] カプセル) として運用されている。サリドマイドには妊娠初期に内服すると明らかな催奇形性作用があるので、妊婦には絶対禁忌である。妊娠可能な年齢の女性には妊娠検査で陰性を確認し、男性には確実に避妊させ、これらの点についてあらかじめ文書で同意を得ておく。また保管管理上、譲渡は不可である。

わが国では、国立ハンセン病療養所施設長協議会で、「サリドマイドの取り扱いに関するガイドライン」(1999年、2005年一部改訂)を作成し、各療養所所長の責任のもとに、同剤の保管管理に係る規定に基づいて使用している。

4) 2型らい反応の診断

1. 2型らい反応を生じる症例の特徴

2型らい反応はハンセン病の多菌型 (multibacillary type, MB, Ridley-Jopling 分類では LL 型と BL 型に相当する) の患者に生じる。MB 患者の中でも高い菌指数 (bacterial index: BI) の患者に発生しやすい。ことに、ハンセン病の薬物治療開始数カ月後から生じることが多いが、治療の有無にかか

わらず、治療前、治療終了後にも発症することがある。

2. 2型らい反応の機序

MB 患者ではらい菌抗原に対する細胞性免疫が十分に作動しないため、菌が増殖を続ける。抗菌薬治療あるいは菌自体の寿命によって菌体が破壊され、菌体からの多量の抗原が組織や血流中に放出される。その抗原に対する抗体が産生される。そこで抗原抗体の免疫複合物が形成され、補体の活性化を生じ、それらが組織や血管を障害するのが2型らい反応である。

病理組織学的には、真皮および皮下脂肪織に多数の好中球浸潤が認められる。蛍光抗体法で血管壁に免疫複合物の沈着が証明されることがある。

3. 2型らい反応の臨床症状

典型的な2型らい反応は、発熱を伴って発症する。39～41℃の高熱、全身倦怠、関節痛が生じる。菌抗原のあるところでは、皮膚・神経・眼・リンパ節・関節・精巣などどこでも急性炎症を起こす。四肢・体幹に好発するが、顔面にも生じる²⁾。経過は年余にわたることがある。

a. 皮膚症状：皮膚では発赤を伴う硬結を生じ、ENL と呼ばれ、この名称が2型らい反応の代名詞としても使われる。通常の結節性紅斑 (erythema nodosum: EN) の皮疹は下肢に好発するが、ENL は小豆大から鶏卵大の圧痛を伴う硬結や隆起性紅斑が一見正常の顔面、四肢、体幹など全身に生ずる。個疹は数日で消退することが多いが次々と新生する。重症の場合には水疱や膿瘍を形成し、さらにそれらが自潰することがある。病理組織学的には真皮から皮下脂肪織に多数の好中球の集積を認める。血管壁に多核球が浸潤し壊死性血管炎を認めたり、免疫組織化学染色で免疫複合体が沈着したりすることもある。

b. 神経症状：末梢神経炎を起こし、耐え難い疼痛に苦しめられることがある。とくに尺骨神経に有痛性腫脹が起こりやすく、2型らい反応の経過中に手指変形を生じる例も少なくない。神経痛、急速な感覚異常や運動障害、筋力低下、目立たない形で徐々に起こる障害などへの注意が必要である。

c. 眼症状：眼では急性の虹彩毛様体炎、(上)強膜炎を生じる。充血・眼痛・羞明・視力低下を来す。

ENLを繰り返すと慢性虹彩毛様体炎を生じ、虹彩癒着・小瞳孔・併発白内障・続発緑内障そして失明にいたることもある。

d. 全身症状:発熱、全身倦怠感、リンパ節腫脹、手足の浮腫、関節痛、そのほかに精巣炎が随伴することがある。

4. 2型らい反応の臨床検査所見

末梢血の好中球数、血沈値、CRP、血清TNF- α 値が上昇する^{16,17}。血清Zn値は低下するといわれている¹⁸。CRP値は2型らい反応の病勢をよく反映する。

5. 2型らい反応の重症度

症状によって軽症、重症に分けて治療の方針を決める。

皮膚病変のENLが主で、潰瘍もなく、浸潤性の紅斑が多発する程度のみの場合、軽症とする。軽症では患者の日常生活に支障をきたすことはない。

一方、皮膚病変の潰瘍化や、神経症状、眼症状、発熱などの全身症状などが認められれば、重症として扱う。これらの症状は患者の日常生活に支障をきたす。また皮膚潰瘍は治癒しても瘢痕として永く残存し、神経症状や眼症状は不可逆的な障害を残す可能性がある。これらの点から、早期にかつ十分に治療しなければならない。とくに神経障害を予防するように注意する。

重症度の判定に検査値でCRP値も参考にできるが、とくに決まった基準値はない。

5) 2型らい反応の治療

1. 基本的な注意

安静を守らせる。仕事、学業などは無理のない程度に行う。飲酒をひかえ睡眠を十分にとる。多臓器症状を呈する場合には、入院安静も考慮する^{2,19}。

2. 軽症の場合

軽症の場合は、特別の治療を必要としない。何らかの自覚症状を訴える場合には、対症的に治療を考慮する。たとえば疼痛に対して非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroid anti-inflammatory drugs: NSAIDs) や鎮静薬などを適宜投与する。

3. 重症の場合

重症の場合は、サリドマイドあるいはステロイ

ド内服薬の全身投与を行う。ただし、後述するように、妊娠中の女性へのサリドマイド投与は絶対禁忌である。さらに薬剤の管理を厳重に行う必要があり、医師への教育が義務化されている。

a. 2型らい反応のサリドマイドによる治療: サリドマイドは著効する^{6-14, 20-24}。なお、サリドマイドの使用に当たってはTERMS[®]を適正に遵守しなければならない。

サリドマイドの投与方法としては、就寝前に50～100mgを内服する。有効である場合は、翌朝には2型らい反応の症状は軽快し始める。すなわち発熱、皮膚の硬結、神経炎症状は非常に早く消退する。サリドマイド内服により短時間で症状の軽快を見ることが2型らい反応の診断の根拠とさえなる。まったく無効であった場合は、2型らい反応でない可能性が高いので、1型らい反応などほかの疾患を鑑別する。

症状の軽快に合わせて減量してゆく。その減量方法は、ステロイドの減量ほどの注意深い漸減 (tapering) の必要はない。2型らい反応は年余にわたって繰り返し発症することもあるので、サリドマイド投与量の増減は、自覚症状や他覚的所見、および検査所見 (CRP値) の推移に合わせて増減をする。なお現在入手可能な薬剤は50mgカプセルと100mgカプセルのみである。一方、血中半減期は約5時間であるが、ステロイド内服薬の例などから薬物の増減を隔日投与などの方法で調整することは可能かもしれない。さらにサリドマイドの隔日投与についての有効性のデータがないものの、年余にわたって内服することもあるため、増量する場合は、例えば毎日50mgを50mgと100mgを隔日に投与する (1日目に50mg、2日目に100mg、3日目に50mg)。減量する場合は、例えば毎日50mgを、50mgを隔日に投与する (2日に50mgを1回)。なお、サリドマイドの増減についての隔日投与などを実施した場合は、正確な記録を公表すべきである。また、サリドマイドの増減は必ず主治医が口頭と文書で指示し、患者の自主管理に任せず、薬剤管理を確実にを行う。

なお、サリドマイドの隔日投与については、多発性骨髄腫においても少数例行われている (藤本製薬株式会社 HP、[http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/thalidopdf\(20110124-2\).pdf](http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/thalidopdf(20110124-2).pdf)) の3ペー

ジ)。しかし、その有効性及び安全性についての報告は無い。

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

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

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

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

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

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

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

表3 日本国内患者別 サリドマイド使用実態

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

<薬剤略号>

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

<病型略語>

BL: ハンセン病BL型 LL: ハンセン病LL型 MB: 多菌型

治療が不可能となることがあるからである。

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

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

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

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

4. クロファジミンについて

クロファジミン(clofazimine: CLF, B663 (ラ

表4 サリドマイドの副作用

重大な副作用

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

主な副作用(国内第Ⅱ相臨床試験)

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

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

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

5. 2 型らい反応に対するその他の治療薬

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

6) サリドマイドの副作用

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

7) おわりに

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

文 献

- 1) 中嶋 弘、長尾榮治、尾崎元昭、石井則久：ハンセン病診断・治療指針。pp1-48, 厚生省, 1997.
- 2) 熊野公子：らい反応について。日ハンセン病会誌 71: 3-29, 2002.
- 3) 多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン (平成 15・16 年度厚生労働省関係学会医薬品等適正使用推進事業) 日本臨床血液学会医薬品等適正使用評価委員会
- 4) Sheskin J: Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clin Pharmacol Ther 6: 303-306, 1965.
- 5) Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 341: 1565-1571, 1999.
- 6) Pearson JM, Vedagiri M : Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide- a double-blind controlled trial. Lepr Rev 40, 111-116, 1969.
- 7) Sheskin J, Convit J: Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. Int J Lepr 37, 135-146, 1969.
- 8) Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, De las Aguas JT, Bechelli LM, Uemura K, Martinez Dominguez V, Sundaresan T: WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment

- of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ* 45: 719-732, 1971.
- 9) Waters MF: An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev* 42, 26-42, 1971.
 - 10) Iyer CG, Ramu G: An open trial with clofazimine in the management of recurrent lepra reaction using thalidomide as a control drug. *Lepr India* 48, 690-694, 1976.
 - 11) Villahermosa LG, Fajardo TT Jr, Abalos RM, Balagon MV, Tan EV, Cellona RV, Palmer JP, Wittes J, Thomas SD, Kook KA, Walsh GP, Walsh DS: A randomized, double-blind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. *Am J Trop Med Hyg* 72: 518-526, 2005.
 - 12) Sales AM, de Matos HJ, Nery JA, Duppre NC, Sampaio EP, Sarno EN: Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. *Braz J Med Biol Res* 40: 243-248, 2007.
 - 13) Kaur I, Dogra S, Narang T, De D: Comparative efficacy of thalidomide and prednisolone in the treatment of moderate to severe erythema nodosum leprosum: a randomized study. *Australas J Dermatol* 50: 181-185, 2009.
 - 14) Van Veen NH, Lockwood DN, Van Brakel WH, Ramirez J Jr, Richardus JH: Intervention for erythema nodosum leprosum. A Cochrane review. *Lepr Rev* 80: 355-372, 2009.
 - 15) Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME: S.T.E.P.S.: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther* 21: 319-330, 1999.
 - 16) Parida SK, Grau GE, Zaheer SA, Mukherjee R: Serum tumor necrosis factor and interleukin 1 in leprosy and during lepra reactions. *Clin Immunol Immunopathol* 63: 23-27, 1992.
 - 17) Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, Nery JA, Miguel CP, Viana SM, Sarno EN: The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis* 168: 408-414, 1993.
 - 18) Chaudhary SD, Sen R, Jain VK, Dixit VB: Leukemoid reaction in erythema nodosum leprosum in a leprosy patient. *Indian J Lepr* 60: 572-576, 1988.
 - 19) 後藤正道、野上玲子、畑野研太郎、岡野美子、石井則久、儀同政一、石田 裕、尾崎元昭：ハンセン病治療指針 第2版。日ハンセン病会誌 75: 191-226, 2006.
 - 20) Latapi-Contreras F, Caire-Loyer P, Flores-Alonso O, Flores-Romero RM: Bacterial sampling using lymph node puncture-aspiration. A study of 50 patients with leprosy. *Acta Leprol* 6: 7-16, 1988.
 - 21) Parikh DA, Ganapati R, Revankar CR: Thalidomide in leprosy: study of 94 cases. *Indian J Lepr* 58: 560-566, 1986.
 - 22) 菅谷和江、新井春枝、藤田裕介、和泉眞蔵：熱瘤を生じたハンセン病 LLP 型の 1 例。皮膚科の臨床 39：1689-1693, 1997.
 - 23) 杉浦典子、松本佳子、伊藤由佳、倉知貴志郎、小塚雄民、河原邦光、倉田明彦、伊藤利根太郎、松岡正典、小林和夫、矢島幹久、和泉眞蔵：らい性結節性紅斑 (ENL) を伴った LL 型ハンセン病の 1 例。皮膚科紀要 93：658, 1998.
 - 24) Kawakami T, Tsutsumi Y, Mizoguchi M, Ishii N, Soma Y: Leprosy with hepatic involvement. *Int J Dermatol* 46: 348-349, 2007.
 - 25) Uyemura K, Dixon JF, Wong L, Rea TH, Modlin RL: Effect of cyclosporine A in erythema nodosum leprosum. *J Immunol* 137: 3620-3623, 1986.
 - 26) Lockwood DN: The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. *Lepr Rev* 67: 253-259, 1996.
 - 27) Chin-A-Lien RA, Faber WR, Naafs B: Cyclosporin A treatment in reversal reaction. *Trop Geogr Med* 46: 123-124, 1994.
 - 28) Singhal S, Mehta J: Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother* 56: 4-12, 2002.

サリドマイド被害者からのメッセージ

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

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

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

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

(財) いしづえ (サリドマイド福祉センター)

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

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

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

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

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

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

5) Hyogo Cancer Center, Hyogo, Japan

6) National Sanatorium Hoshizuka Keiaien, Kagoshima, Japan

7) National Sanatorium Kikuchi Keifuen, Kumamoto, Japan

8) National Suruga Sanatorium, Shizuoka, Japan

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

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

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

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

*Corresponding author :

Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases

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

TEL : +81-42-202-6003 FAX : +81-42-391-8210

E-mail : norishii@nih.go.jp