

ハンセン病治療指針 (第4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⁾、北島信一⁶⁾、
山口さやか⁷⁾、阿戸 学⁸⁾、宮本友司⁸⁾、高橋健造⁷⁾、圓 純一郎⁹⁾
(日本ハンセン病学会・治療指針ワーキンググループ)

- 1) 国立病院機構鹿児島医療センター病理診断科
- 2) 国立療養所菊池恵楓園
- 3) 国立療養所大島青松園
- 4) 国立ハンセン病資料館
- 5) チュレーン公衆衛生熱帯医学学校熱帯感染症学科
- 6) 国立駿河療養所
- 7) 琉球大学病院皮膚科
- 8) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター
- 9) 新潟医療福祉大学作業療法学科

[受付：2024年1月22日、掲載決定：2024年7月4日]

キーワード：ハンセン病、ガイドライン、多剤併用療法、らい反応、神経障害

日本ハンセン病学会・治療指針ワーキンググループ（指針WG）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年と2013年に改訂を行った。今回の改訂では、この間の関連文献を調査し、接触者への化学予防などを新たに加えた。少菌型では世界保健機関（WHO）2018年の多剤併用療法（MDT）通りに6か月間のリファンピシン+ジアフェニルスルホン+クロファジミンの3剤併用（WHO/MDT）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か月以内）でBI（3+）以上の場合には、原則としてWHO/MDT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をあと1年間行うこととした。

*Corresponding author:

国立病院機構鹿児島医療センター病理診断科
〒892-0853 鹿児島市城山町8番1号
Tel：099-223-1151 FAX：099-226-9246
E-mail：masagoto@po4.synapse.ne.jp

本指針の概略： ハンセン病は、抗酸菌の一種であるらい菌 (*Mycobacterium leprae* あるいは *Mycobacterium lepromatosis*^{1,2)}) 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。診断は、知覚の障害を伴う皮疹、末梢神経の肥厚や運動障害、抗酸菌の検出と PCR による確認、病理組織検査の 4 つを組み合わせるが行うが、多菌型の初期には知覚障害は認められないこともある (第 1 章、資料 1)。診断確定後はリファンピシンを含む多剤併用療法が行われるが、菌に対する免疫状態に基づく病型 (少菌型と多菌型、Ridley-Jopling の TT ~ LL) によって、治療期間は半年～数年となる (第 2 章～第 5 章)。薬剤選択のための耐性検査は PCR で行う (資料 1)。また経過中に約半数の症例で急性症状として皮疹の増悪、神経痛、発熱などのらい反応がおこることがあり、発症時にもらい反応を併発していることがある。らい反応には細胞性免疫による 1 型反応 (境界反応) と、免疫複合体型アレルギーに相当する 2 型反応 (らい性結節性紅斑 ENL) があり、それらの診断と適切な治療は神経障害による変形や視力低下などの後遺症を起こさないために重要である (第 6 章、資料 3、4)。神経痛は慢性化することもあり、その場合には神経障害性疼痛としての対応が必要となる (第 11 章)。主として神経麻痺によって起こりうる後遺症や視力障害に対する予防やケアも大切である (第 8 ~ 10 章)。わが国では家族内での複数の発症はほとんどないが、多発地域では接触者健診と予防服薬が推奨されている (第 12 章)。最後に外国人患者への対応と新患登録について解説する (第 13 章)。

目次

この治療指針の目的、質問と回答

- 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方法
- 第 5 章 日本における化学療法法の標準的方法
- 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 接触者健診と予防服薬
- 第 13 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 皮膚科医向けのハンセン病マニュアル
- 資料 3 治癒判定後の指導票
- 資料 4 サリドマイド
- 資料 5 日本におけるハンセン病の標準的薬学療法 (図表) の英訳
- 資料 6 今回の改訂における文献評価の方法

この治療指針の目的 (第一版、2000 年)³⁾

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

なお、1997 年 (平成 9 年) 3 月に厚生省・藤楓協会から同様の目的で「ハンセン病診断・治療指針」⁴⁾ 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」⁵⁻¹⁰⁾ 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¹¹⁾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」¹²⁾ を、儀同が中心となって「ニューキノロン使用指針」¹³⁾ 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¹⁴⁾。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)¹⁵⁾ 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。

改訂第四版の作成にあたって

第三版作成後11年が経過した。WHOは2018年に「ハンセン病診断治療予防ガイドライン」¹⁶⁾を発行し、これまで2剤で治療することになっていた少菌型(PB)ハンセン病が、多菌型(MB)と同じ3剤併用に変更され、病型による服薬内容の違いがなくなった。また、標準治療薬の中のクロファジミンによる皮膚着色が治療の妨げになっていることから、WHOではクロファジミンを使用しないプロトコルを検討中である¹⁷⁾。今回、指針WGでは2013年から2023年の関連文献を委員で分担して評価し(資料6)、改訂に反映した。本指針は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】

指針WGは日本ハンセン病学会の委員により構成され、対面とメールによる審議を行い、日本ハンセン病学会のホームページに案を公開して意見を求め、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。

【質問と回答(Q&A)】

Q1. ハンセン病治療のポイントは何ですか？

A1. 治療中の約6割の患者さんに起こる「らい反応」を適切に診断・治療し、神経障害による変形や視力低下などの後遺症を起こさずに治癒させることです。

Q2. ハンセン病の治療薬と治療期間は？

A2. 結核にも使用されるリファンピシン、ハンセン病に対する初の特効薬であったジアフェニルスルホン、らい反応を抑える効果もあるクロファジミンの多剤併用療法が基本となりますが、治療前の検査で薬剤耐性がある場

合などには、他の薬も使います。

治療期間は臨床的特徴(病型)や発症時の菌量によって異なりますが、半年から数年かかります。その間は薬を飲み続ける必要があります。

Q3. 薬の副作用などはありますか？

A3. 肝障害、腎障害、貧血などの副反応が起こることがあり、治療中は定期的に血液検査を受ける必要があります。

また、治療薬によって菌が死滅すると免疫が働いて、急に皮膚の症状が悪化したり、神経痛が起こったり、発熱することがあります。これらを総称して「らい反応」と呼びます。治療を開始して1年以内に起こることが多いのですが、治療終了後にも起こることがあります。らい反応は身体の過剰な防衛反応ですので、菌を殺す治療薬は続けながら、免疫を抑える薬を使います。らい反応は初期から十分な治療を行わないと手足の変形などの後遺症が起きることがあるので、注意が必要です。

クロファジミンには皮膚の色素沈着が起こることがあります。重要な薬ですが色素沈着が生活上大きな問題となる場合には担当医とご相談下さい。

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

ハンセン病は、抗酸菌の一種であるらい菌(注1)によって引き起こされる感染症で、皮膚と末梢神経を主体に眼や精巣などにも病変の現れる慢性疾患である。

世界保健機関(WHO)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、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¹⁵⁾。

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

(注1) *M. leprae*の近縁菌である*M. lepromatosis*が、主にLL型のハンセン病患者より検出されている。病変や治療感受性は*M. leprae*と同様と推測されているが、症例数が少ないため詳細は未解明である²⁾。*M. lepromatosis*の和名が決まっていないため、今回の指針では、*M. leprae*、*M. lepromatosis*を総称して「らい菌」と記載する。

表1 ハンセン病の病型分類とそれらの特徴

分類	LL	BL	BB	BT	TT
皮疹	紅斑 小結節 局面 びまん浸潤	紅斑 環状紅斑 小結節 環状隆起疹	環状隆起疹 紅斑 環状宇紅斑 衛星疹	環状紅斑 浸潤の強 い紅斑 環状隆起疹	輪郭状紅斑 紅斑 環状隆起疹
皮疹の数・分布	多数 対称性	多数 やや非対称性	やや多数 非対称的	少数から多数 非対称的	少数一側性または非 対称性
皮疹の菌 (BI)	高い (3~6)	高い (3~5)	中等度 (2~4)	少数か陰性 (0~2)	陰性か一過性にごく 少数 (0~1)
らい反応	ENL	BR, ENL	BR	BR	—
末梢神経障害	両側性、多発末梢か ら上向性に徐々に進 行	両側性、多発 やや 非対称性 上向性に 進行	限局性ないし多発性 非対称性	限局性 非対称性	限局性 非対称性

ENL: erythema nodosum leprosum (らい性結節性紅斑、2型反応)

BR: borderline reaction (境界反応、1型反応)

引用一部改変 第11章 尾崎元昭: 病型分類. 総説現代ハンセン病医学, 東海大学出版会, pp260-274, 2007.

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. 病型の分類について (表1参照)

ハンセン病の症状は、らい菌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。

病理組織検査も可能な場合には、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¹⁹⁾ が使用されることが多い。らい菌に対する細胞性免疫の低いらい腫型 (Lepromatous type, L型)、細胞性免疫がある程度保持されている類結核型 (Tuberculoid type, T型)、およびその中間である境界型 (Borderline type, B型) をもとにして、免疫能の程度により LL, BL, BB, BT, TT および I (Indeterminate 未定型群) に分類している (表1)。

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²⁰⁻²³⁾、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¹⁸⁾ 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¹⁵⁾。

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がある。ハンセン病指針委員会は、わが

国においても、病型分類と治療法は 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、表3参照)、わが国の実状に最適な方法を検討した。

3. 臨床症状

らい菌に対する炎症と免疫反応による組織障害が、皮膚、神経、眼、精巣などに起こり、様々な病状を呈する。

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」 (第6章参照) 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、皮疹には進行するまで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。

LL から境界群 (BL, BB, BT)、TT はらい菌に対する免疫応答の差による連続したスペクトラムであり、症状も同様に連続したスペクトラムを示す。

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 24 を参照のこと。

4. ハンセン病の診断

前述の 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

多菌型の初期には知覚障害が明瞭でない場合がある。

(2) 末梢神経の肥厚や運動障害

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) らい菌の検出

皮膚組織液塗抹 (スメア) 検査、病理組織抗酸菌染色、PCR 検査など (資料 1)。菌陰性の場合には可能な限り複数の方法でらい菌検出に努める。

(4) 病理組織検査

皮疹部の生検を行い、HE, Fite 染色などを実施する (資料 1)。

【参考】 診断確定のための検査と薬剤耐性検査は、資料 1 を参照のこと。

第 2 章 ハンセン病治療の目的と注意点

1. ハンセン病の治療の目的は、次の 4 つである。

A. 殺菌と感染源対策

起因菌であるらい菌を病変内から殺菌し、耐性菌の出現を予防する事が治療目的である。そのため、複数の抗

ハンセン病薬を用いて治療する。生きてらい菌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. らい反応のコントロールと障害の予防

らい菌に対する生体の免疫反応の結果生じる肉芽腫性炎症や特異的ならい反応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

ハンセン病に起因した神経麻痺 (知覚、運動、自律神経麻痺) や神経索の線維化、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。

D. ハンセン病に対する差別・偏見への配慮

ハンセン病患者や家族への差別・偏見は世界中でみられ、日本国内でも完全に解消されているとはいいがたい。疾患の治療のみならず、差別・偏見への配慮も必要である。

【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³⁾ の資料 2) WHO/MDT の問題点 (第 1 版³⁾ の資料 3)

2. 抗ハンセン病薬による化学療法の意味

ハンセン病は感染症であるが、菌を急速に殺すことは臨床症状の軽快に直結せず、かえってらい反応を誘発して症状の悪化を来すことがある点に注意が必要である。体内からの死菌の除去には時間がかかり (ほぼ菌検査の菌指数 (BI) に等しい年数)、死菌の菌体成分は長く体内に留まる。急速な殺菌による菌体成分の急増や残留する死菌の菌体成分は、時としてアレルギー反応を更に賦活してらい反応 (第 6 章参照) を引き起こすことがある。らい反応が治療開始後 1 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。

治療の有無や期間に関係なくとも、起因菌に対する免疫反応が急激に変化すれば、たとえば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。らい反応をきっかけ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。

3. 反応性病変「らい反応」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により末梢神経、顔、手足、眼、精巣に機能障害を残すことがある。らい反応をコントロールし、後遺症を残さずに治癒させることが治療目標となる。化学療法開始後の 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が、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る。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。らい反応のコントロールには、ステロイドやサリドマイドの適切な使用が必要である。障害を残さずらい反応をコントロールすることは必ずしも簡単なことではなく、患者と治療者との十分な相互理解と協力が不可欠である。

4. 後遺症の発生を防ぐこと（第 8 章参照）

薬物療法開始後は、らい反応に対する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縮性神経障害を予防するために、神経幹開放術をも考慮する。らい性結節性紅斑（erythema nodosum leprosum: ENL）による皮膚の潰瘍化では、激しい場合には手指の皮膚の癒痕拘縮による関節の伸展屈曲制限を生じることもあるので、中間位を保持するように包帯を巻くようにする。視力障害を防ぐために、虹彩毛様体炎や顔面神経麻痺（兎眼となり、角膜潰瘍の原因になる）に注意する。

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。

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。

治療開始後数か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 か月間の MB 治療では、症状が落ち着いていないうちに治療が終了してしまうために、不安になる患者がいるかも知れない。現在の WHO/MDT を投与する場合は、4 週間に一

回外来受診し、リファンピシン等をできるだけ面前で服用させ、主治医が内服を確認する。自己服用薬は自分で服用する。

途中で治療を中断した場合は、MB では 18 か月以内、PB では 9 か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、最初から服用し直さなければならない。

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。ステロイド薬漸減時に症状が再発・再燃することもあり、症状にあわせた増減が必要となる。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」等として対応する事も検討される。

第 3 章 抗ハンセン病薬の特徴

はじめに

表 2 に示すように、現在、保険薬として認められている抗ハンセン病薬は、ジアフェニルスルホン(dapsone, DDS)、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²⁵⁾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。

表2 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 (dapsons, DDS)	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 (ノバルティスファーマ)	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

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)	スバラ (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)	ミコプティンカプセル (ファイザー)	殺菌的	150~300mg/日

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

1. 抗ハンセン病薬 (保険適用薬)

A. ジアフェニルスルホン diaphenylsulfone (dapsons, DDS)

通常、成人は1日75~100 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²⁶⁾。*M. leprae*に対する最小阻止濃度(MIC)は3 ng/mlである²⁷⁾。

非感染性皮膚炎に著効を示すなど抗炎症作用がある²⁸⁾。パラアミノ安息香酸(PABA)の拮抗剤で、*M. leprae*の葉酸合成を阻害して増殖を阻止するといわれ、その作用は静菌的である。耐性発現率は低い。

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

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

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

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

ヒトに200 mg単回経口投与で8時間後に最高血漿濃度(0.4 $\mu\text{g/ml}$)に達し、血中半減期は10.6日である²⁹⁾。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³⁰⁾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ことから²⁸⁾、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³¹⁾。ENLに対しては通常、成人1日1回100 mgを食後服用させる。ENLが安定したら週3回に減量する。ENLの場合の服用期間は3か月以内。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, ノバルティスファーマ株式会社) の名で販売されている。

C. リファンピシン rifampicin (RFP)

リファマイシン誘導体で半合成抗生物質である。

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

ヒト空腹時に RFP600 mg を単回経口投与した時の最高血漿濃度は、1.9 時間後に 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、血中半減期は 2.26 時間で肝・腎に多く分布する³²⁾。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)³³⁾

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

RFP, MINO との併用療法では、成人は 1 日 400 mg、小児は 1 日 200 mg を食後に服用する。ヒトに 300 mg を単回経口投与したときの最高血中濃度は 2.1 時間後に 2.81 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、血中半減期は約 4.6 時間であり、腎・肝に多く分布する³⁴⁾。DNA gyrase 抑制による DNA 複製阻害であり、その作用は殺菌的である。

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

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

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

E. ニューキノロン系抗菌薬

1) レボフロキサシン levofloxacin (LVFX)

ラセミ体である OFLX の一方の光学異性体 s(-) 体であり、抗菌活性は OFLX の 2 倍である。通常、成人は、250 mg 2 錠または 500 mg を 1 日 1 錠食後に服用する。LVFX500 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、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³⁵⁾。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)³⁶⁾

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

ヒトに 200 mg を単回経口投与時の最大血漿濃度は 4 時間後に 0.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、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³⁷⁾。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para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)³⁸⁾

キノロン骨格の 7 位にピロロピリジン、8 位にメトキシ基を導入することで光毒性を軽減するとともに抗菌

力を強めたニューキノロンである。通常、成人は1回400 mgを1日1回服用する。原則として他の抗ハンセン病薬と併用して使用すること。

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

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

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

4) ニューキノロン系抗菌薬の使用上の注意

- ①ニューキノロン系抗菌薬の使用にあたっては、単剤投与は行わず、他剤との併用療法を行うこと。またニューキノロン系抗菌薬はMIC付近で耐性を獲得しやすいため低用量投与は行わず、用量・用法を守り適正使用に留意すること。
- ②OFLXの抗らい菌活性は弱いので、少なくとも400 mg/日の毎日投与を行うか、抗らい菌活性の強いLVFX、MFLXまたはSPFXの使用が望ましい。
- ③治療開始後6か月で臨床症状の改善や菌指数の低下傾向が見られないと判断した場合は、キノロン耐性を疑い、キノロン耐性遺伝子検出の検査を依頼する。以降3~6月毎に再検討を加え、使用が2年を越えないことが望ましい。
- ④OFLX耐性が認められた場合は、DDS・CLF・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¹³⁾。
- 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)³⁹⁾

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

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

200 mgの単回経口投与時の最高血中濃度は、2.5時

間後に1.1 $\mu\text{g/ml}$ 、血中半減期は4.4時間で、肝・脾・肺に多く分布する⁴⁰⁾。

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, 大正製薬)、クラリシッド(ダイナボットー大日本製薬)などの名で販売されている。

G. ミノサイクリン minocycline (MINO)⁴¹⁾

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

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

ヒトに200 mgの単回経口投与時の最高血中濃度は4時間後に1.96 $\mu\text{g/ml}$ 、血中半減期は9.5時間で、肝・腎に多く分布する⁴²⁾。

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⁴³⁾。

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100 mgが、ミノサイクリン(Minocycline, 沢井製薬)の名で販売されている。

H. リファブチン rifabutin (RBT)⁴⁴⁾

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

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

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

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

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

3. 多剤併用療法

ハンセン病の治療では、相乗または相加作用による抗菌力の増強、治療期間の短縮、耐性発現の遅延または防止などを目的に、病型により 2 剤または 3 剤の多剤併用療法が行われてきたが、2018 年からは 3 剤併用療法に統一されている。

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 を含む併用は避けることが望ましい。

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。殺菌作用の強いリファンピシン (RFP)、静菌作用をもつジアフェニルスルホン (DDS)、静菌 (報告によっては殺菌) 作用かつ反応性病変を抑える効果もあ

るとされるクロファジミン (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 か月分の薬を日付入りでパックした製剤 (blister pack, プリスターパック) が、製薬会社ノバルティスにより WHO に寄付がされ、全世界の患者に無償で配布されている。プリスターパックが入手できない場合は、費用は患者負担での投薬 (一部は保険適応あり) が行われる。また、MDT に含まれない抗菌剤を用いる場合 (副作用回避のためなど) にも、患者負担での投薬となる。

MDT は 1982 年以来世界各地で実施され、特に 1995 年にプリスターパックが導入されて以後、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。治癒後の再発が少なく⁴⁵⁾、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⁴⁶⁾。

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^{15,16,18,20-23)} (表 3 参照)。したがって、MDT 実施や治療成績の検討などの際は、どの時期の WHO 報告書に沿った MDT かを (例えば、「MDT (1987 年)」のように) 明記する方がよい。

現在は 2018 年に発表された治療方法¹⁶⁾ が使用されているので、図 1、2 にその内容を掲げる。なお、2018 年からは全ての病型に対して 3 剤を併用することになった。リファンピシン 600 mg、オフロキサシン 400 mg、ミノサイクリン 100 mg を週 1 回投与する ROM 療法も試行されているが、従来の MDT 以上の効果は得られていない⁴⁷⁾。

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 5 参照)

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

WHO/MDT (3 剤併用)

(1) リファンピシン (RFP)

600 mg、月 1 回、面前服用 (確認)

表3 WHO/MDTと、その変遷(1981~2018年)

Year [§]	Multibacillary (MB) (多菌型)		Paucibacillary (PB) (少菌型)	
	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 ²⁰⁾	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 ²¹⁾	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 ²²⁾	菌陽性 病型疑問例はMB扱	3剤併用* 2年間	菌陰性	2剤併用** 6カ月間
1997年 ¹⁸⁾	皮疹が6個以上 あるいは菌陽性	3剤併用* 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 ¹⁸⁾			皮疹が1個だけで菌陰性 (SLPB)	ROM3剤併用*** 一回のみ (MDT/SLPB)
2010年 ¹⁵⁾	(変更なし)	(変更なし)	(SLPBは削除)	(SLPBは削除)
2018年 ¹⁶⁾	(変更なし)	3剤併用* 1年間	(変更なし)	3剤併用* 6カ月間

§ 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。

*3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
- (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)

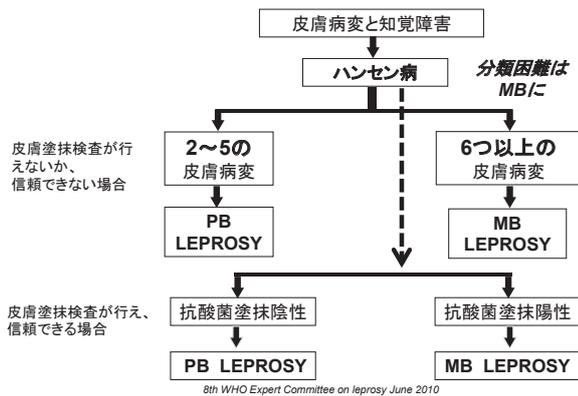


図1 WHO/MDT (2010) 診断フローチャート



図2 WHO/MDT (2018) の治療方法

- (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

MB, PBの分類法は、2010年の方法¹⁵⁾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(図1及び3参照)。

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⁴⁸⁾。これに基づけば、 10^6 または 10^7 以上の菌を、上記のいずれかが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³⁾の資料5を参照のこと。

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か月継続した場合の再発率は、十分低値であ

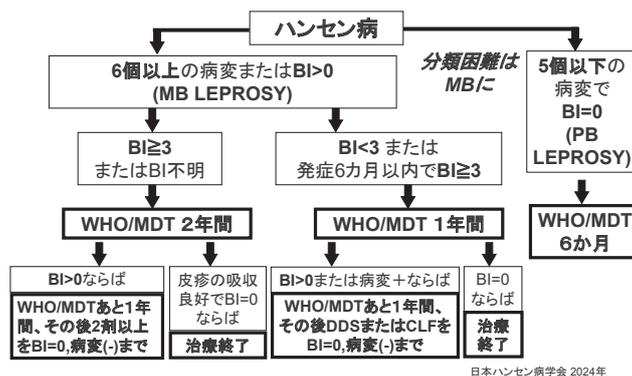


図3 日本におけるハンセン病の標準的薬学療法 (2024)

表4 わが国におけるハンセン病薬学療法の標準的方法

	MB で BI ≥ 3 あるいは BI 不明例		MB で BI < 3 あるいは発症後 6 か月以内で BI ≥ 3		PB	
使用薬剤と 投与方法	(WHO/MDT) RFP 600 mg/月 1回 CLF 300 mg/月 1回 DDS 100 mg/毎日 CLF 50 mg/毎日		(WHO/MDT) RFP 600 mg/月 1回 CLF 300 mg/月 1回 DDS 100 mg/毎日 CLF 50 mg/毎日		(WHO/MDT) RFP 600 mg/月 1回 CLF 300 mg/月 1回 DDS 100 mg/毎日 CLF 50 mg/毎日	
標準投与期間	2 年間		1 年間		6 か月	
標準投与終了後 の状態	BI > 0	BI = 0	BI > 0	BI = 0	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 = 0 で活動性 病変 (-) まで DDS+CLF などの 2 剤以上を投与。		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。

るとの報告²¹⁾、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^{49,50)}、12 か月の治療後にはらい菌の生存を反映する mRNA が陽性であること⁵¹⁾、PB を 3 剤で 6 か月治療した場合は PB を 2 剤で 6 か月治療した場合に比べて治療効果の改善が認められたとの報告⁵²⁾ などに基づき、表 4 (英文は資料 5 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⁵³⁾。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。

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

WHO/MDT 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 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) または治療前に BI (3+) 以上であるが発症後極めて早期の場合 (6 か月以内)

WHO/MDT 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 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 の 3 剤併用を 6 か月継続する。

6 か月終了時点で活動性病変がなければ終了。

6 か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

(1) CLF 50mg/day、OFLX 400 mg/day (LVFX 500 mg または MOFX 400 mg で代用可)、MINO 100 mg/day (CAM 500 mg で代用可) の 3 剤を、6 か月投与し、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 か月間) 続ける。

(2) CLF 50 mg/day と OFLX または MINO の 2 剤

B) PB の場合

CLF+DDS などの 2 剤以上の組合せを 6 か月間続ける。

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 100 mg/day を使用し²²⁾、期間は第 5 章 2-A、B と同様とする。

B) ROM(表 3 参照)を毎月 1 回、24 か月投与する²²⁾。

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 50 mg/day で使用し²²⁾、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²⁵⁾。
- 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 か月以上)、CLF 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 (表 5 参照)

1. らい反応とは⁵⁴⁾

慢性で緩徐に進行するハンセン病の経過において、らい反応では例外的にきわめて急激な炎症性変化が皮膚、末梢神経、虹彩毛様体などにおこる。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 型らい反応があり、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、2 型いずれの反応でも末梢神経炎が重度になると重篤な神経障害により不可逆的障害を残すことが最大の問題であり、障害予防の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視力低下は軽視できず、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。

らい反応は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。

WHO/MDT 治療におけるらい反応全体の発生率は約 45 ~ 50% といわれている^{55,56)}。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は低く抑えられる。

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) の症状

境界反応 (Borderline reaction)、リバーサル反応 (Reversal reaction) とも呼ばれる。らい菌抗原に対する細胞性免疫反応が急に賦活化して、境界群 (BL, BB, BT) や LL の一部に起こる。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。皮膚症状として紅斑、環状疹、局面が新生、または既存の皮疹が増悪し、炎症所見である紅潮、熱感、腫脹を呈する。疼痛、知覚過敏を

表5 らい反応とその治療

- ・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。

		ENL)
急性の炎症をともなう皮膚症状	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 	<ul style="list-style-type: none"> ・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： <ul style="list-style-type: none"> ・マクrofア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 	<ul style="list-style-type: none"> ・真皮～皮下組織（脂肪隔壁）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 <ul style="list-style-type: none"> ・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；突然の兔眼、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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・兔眼（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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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、 <ul style="list-style-type: none"> ・発熱、全身倦怠感、食欲不振 ・手、足、顔面の浮腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・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か月かけて離脱。神経学的所見の悪化時、反応の再燃時は十分量まで増量。	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、鎮痛薬による対症療法、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か月頃 BB、BTでは治療開始2週間～6か月、BLで2～12か月、LLに近づくとき遅く発生する傾向	抗ハンセン病薬による治療開始後数か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。	

訴えることがある。手、足に浮腫を来たすことがある。軽快時には搔痒感や落屑がみられる。

皮膚病変に近い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と関連することがある⁵⁷⁾。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1か月頃に発生しやすい。BB、BTでは治療開始2週間～6か月、BLでは2～12か月に好発、LLに近づくとともに遅い傾向にあるという。

エイズ(HIV/AIDS)患者に対して抗ウイルス療法(HAART療法)を行うと、免疫再構成症候群(IRIS)としてのハンセン病あるいはらい反応を発症することが報告されている⁵⁸⁾。

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) の症状

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⁵⁹⁾。LL、BLにみられる。

2型らい反応では皮膚、末梢神経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、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。

皮膚では発赤を伴う硬結、結節や紅斑(らい性結節性紅斑 Erythema nodosum leprosum, ENL)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、軀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。皮膚の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か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BI 4+以上の患者に発生しやすい⁶⁰⁾。

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⁶¹⁾

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支配領域に知覚麻痺、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、保温が重要である。

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型反応の治療

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40～50 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する。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。4～6週間で半量まで漸減し、さらに2～3か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

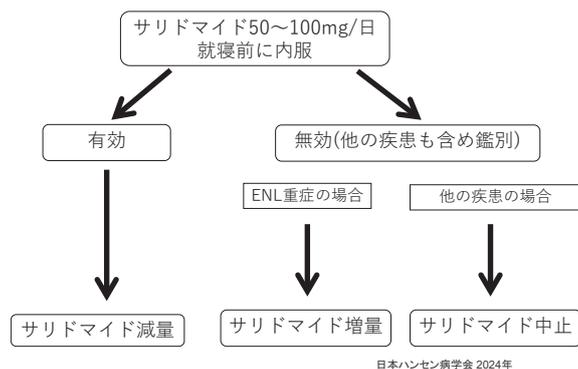


図4 サリドマイドの服用参考例

表7 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か月

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。
- c. ミノサイクリン：免疫調整作用と抗炎症作用により、1型反応に効果があったという報告がある⁶²⁾。
- d. その他の免疫抑制剤：メトトレキサートとステロイドの併用によって、ステロイドの維持量を減らせることが報告されている⁶³⁾。

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) が著効する。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50～100mg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7)。ただし、1日400mg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。

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[®]：資料4参照) を遵守することが必要

である。

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ぬ。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。

催奇形性があるのでサリドマイドを内服する女性患者、男性患者とも避妊を徹底し、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週間は授乳を避ける。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1～2mg/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。菌指数の高い患者では年余に及び症状の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^{15,64)}。

- 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。
- d. ミノサイクリン⁴³⁾：ステロイドとの併用では、クロファジミンより早期に効果がでて寛解期間も長いとの報告がある⁶⁵⁾。副作用も、クロファジミンに比べて少ない。
- e. その他の免疫調整剤：メトトレキサートとステロイドの併用によって、ステロイドの維持量を減らせることが報告されている⁶³⁾。アプレミラストはTNF- α 、INF- γ などの炎症性サイトカインを抑制する効果があり、ENLに効果があったとの報告がある⁶⁶⁾。

3) 末梢神経炎症状に対するリハビリテーション

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在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 治療判定基準¹²⁾

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療とみなして、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。

治療の定義：標準的薬学療法を受け、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療と判定する。

2. 治療判定時の注意事項

- 1) 病気が治ったことを患者に認識させるため、はっきりと治療を告げることが重要である。
- 2) 治療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²¹⁾も併記する。

WHOの後遺症評価法²¹⁾

- *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、治療後に進行する末梢神経障害などの可能性があるため、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療状態の場合、病名が「ハンセン病」だけでは治療が明確でないため、治療（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⁶⁷⁾。

3. 治療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

障害を持ったハンセン病患者には、活動制限や社会参加の制限が起こりうる。早期診断とリハビリテーションサービスの向上は活動制限の減少に役立ち、地域リハビリテーションは社会参加を改善する可能性がある⁶⁸⁾。

ハンセン病における身体障害は、それらの重症度が高いものであればあるほど治療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と
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、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か月以内は、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、知覚麻痺と運動麻痺に大別され、これにより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生じる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らない。

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。とくにあぐら座位を避ける。
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（たこ割り）
 - 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。
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（たこ割り）
 - 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. リハビリテーション

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自助具（スプリント等）の装着
 4. 日常生活活動（ADL）の方法の確認及び変更
 5. 環境調整
- がある。

C. 足底潰瘍の予防（患者教育、リハビリテーション、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、リハビリテーション、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 69 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⁷⁰⁾。

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では創傷治療理論に則った創底管理 (wound bed preparation) の考え方⁷¹⁾ に沿って創面の清浄化と滲出液のコントロールを適切に行い、細菌の過剰な繁殖を抑えて湿潤環境 (moist wound healing) を整える必要がある。難治化した創面では細菌とそれらが産生する菌体外粘性多糖体から成るバイオフィルムが治癒を妨げており、その対策を重要視した wound hygiene (創傷衛生) コンセプト⁷²⁾ では、洗浄、デブリドマン、創縁の新鮮化、創傷の被覆の 4 ステップを治癒促進の戦略としている。

(1) 洗浄は創底と創周辺の皮膚を広く、体温程度に温めた十分な量の水道水等、流水を用いて行う。海外の RCT では界面活性剤の有用性が示されている⁷³⁾。(2) 創底の壊死組織をデブリドマンする。(3) 同時に、創縁の新鮮化を行い過剰角化や胼胝を除去する。これらの前後で洗浄を行う。(4) 創傷の被覆：抗菌性外用薬 (銀、ヨード製剤) 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を考慮する。感染が制御された状態で肉芽形成促進作用のある軟膏や、塩基性線維芽細胞成長因子製剤の外用、滲出液の量に応じて選択した創傷被覆材の貼付等を行う。また、局所陰圧閉鎖療法 (NPWT)、さらに advanced wound therapy として羊膜製品や再生医療製品などの使用も検討される余地がある。

これらの局所処置が奏効するためには、患部の血流が十分であることに加え、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。末梢神経障害性足病変としての共通性を持つ糖尿病性足病変治療ガイドライン⁷⁴⁾、日本フットケア・足病医学会による重症化予防のための足病診療ガイドライン⁷⁵⁾ が参考になる。

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つて、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ことが多い。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腺機能低下症が考えられる。）

第9章 外科的治療

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かどうかによって、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、肘管、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、手術適応を十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十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 (Zannocolli)：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、十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、リハビリテーション・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⁷⁶⁻⁸⁵⁾。

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^{86,87)}。

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（兔眼）をおこす。また、三叉神経障害により角膜上皮創傷治癒遅延をおこす。それらに起因する角膜炎や角膜潰瘍が生じ、治癒後に瘢痕性角膜混濁を残す。
- B. 菌の直接侵襲ないし免疫反応による角膜、強膜、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 88-93 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 両眼角膜上部に三日月様の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、自覚症状を欠く。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 角膜実質浅層の大小不同の灰白色の点状混濁である。
- 3) 角膜実質炎 上強膜炎または角膜輪部のらい腫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 角膜輪部のらい腫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。組織学的にはハンセン病性肉芽腫で多数のらい菌を認める。
- 5) 兔眼性角膜症 顔面神経麻痺による眼瞼閉鎖不全のため角膜が乾燥することで生じる。角膜下方が障害をうけやすく、角膜上皮障害や角膜潰瘍によって血管侵入を伴う白色の混濁を生じる。角膜混濁の範囲が進行すると視力障害につながる。角膜潰瘍が悪化し、角膜穿孔に至ることもある。
- 6) 神経麻痺性角膜症 三叉神経第一枝障害を原因とし、角膜知覚低下・神経栄養因子の枯渇により、角膜上皮創傷治癒遅延による角膜混濁や角膜実質の菲薄化をおこす。重症例では遅延性角膜上皮欠損、角膜潰瘍から角膜穿孔に至ることもある。

虹彩病変：

- 1) 虹彩結節（虹彩真珠） ハンセン病に特有なもの

で虹彩表面、特に瞳孔周囲や隅角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

* 兔眼性角膜症

兔眼の管理・治療は、一生継続ける必要があり、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。

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、保護眼鏡・眼帯使用等により角膜、結膜の乾燥を防ぐ。特に就寝時は開眼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。治療用コンタクトレンズによる保護や瞼板縫合など手術介入が必要になることもある。顔面神経麻痺の程度により兔眼症の形成手術（第9章 外科的治療参照）を行うが、神経の麻痺や筋萎縮のため効果は一時的であることが多い。

* 神経麻痺性角膜症

角膜障害に対し、兔眼性角膜症と同様の対処療法が一般的である。唯一の治療薬として、海外で神経成長因子 NGF（nerve growth factor）の点眼薬が承認されているが、日本では未承認である⁹⁴⁾。

* 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。

全身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治療を行う。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。

全身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体的治療も必要である。

3. ハンセン病活動期の注意

全身の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。

約半年以内に全体的なステロイド薬による治療を開始すれば、神経麻痺が回復する可能性がある⁹⁰⁾。

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

兔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。

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

また、ハンセン病の再燃に起因して新たな顔面神経麻痺が発症することもあるので治療の時期を逸さないように留意する。

その他、全体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。

* 兔眼がある場合は、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

痛みは国際疼痛学会（IASP）の2020年の定義⁹⁵⁾によると「実際の組織損傷、もしくは組織損傷が起こり得る状態に付随する、あるいはそれに似た、感覚かつ情動の不快感体験」（日本疼痛学会訳）である。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、腫大した神経幹の絞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も長期にわたり痛みを訴えることがある。これらの痛みは「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛」と定義⁹⁶⁾される神経障害性疼痛（neuropathic pain）と考えてよい⁹⁷⁻¹⁰²⁾。体性感覚神経系の過敏性と下降性疼痛修飾系における抑制系の機能減弱が神経障害性疼痛の発症機序とされる^{103,104)}。神経障害性疼痛は、「疾患の治療に要すると期待される期間を超えて持続する痛み」である慢性疼痛¹⁰⁵⁾の原因となる代表的な病態でもある。慢性疼痛では繰り返しの刺激で神経機能の過敏状態が続く神経の可塑性や、末梢性および中枢性の疼痛感作の機序が指摘されており、痛みが長引くと心理社会的因子との相互作用により難治化、重症化する¹⁰⁶⁾。

ネパールのハンセン病紹介病院におけるMDT終了後85例の神経障害性疼痛の検討では、52%が痛みを訴え、うち68%が神経障害性疼痛と診断された。神経障害性疼痛の70%には過去あるいは持続するらい反応があり、47%にはG2の障害があった。神経圧痛と現在のらい反応は危険因子で、強い疼痛や日常生活の支障があった¹⁰⁷⁾。

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¹⁰⁸⁾。

EBM（evidence-based medicine）の考えに則って、国際疼痛学会¹⁰⁹⁾をはじめとして欧米諸国^{110,111)}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¹¹²⁾、定期的に改訂^{113,114)}を重ねている。また、厚生労働行政推進調査事業（慢性の痛み政策研究事業）として進められた研究班と慢性疼痛を取り扱う関連学会の協同により 2018 年「慢性疼痛治療ガイドライン」が作成され、2021 年にその改訂版¹¹⁵⁾が発刊された。以下では、これらの日本版治療ガイドラインを基に神経障害性疼痛の薬物治療について紹介する。神経障害性疼痛疾患の病態・疾患は多岐にわたり、治療効果に関する質の高い臨床研究が行われている疾患としては帯状疱疹後神経痛（postherpetic neuralgia: PHN）、有痛性糖尿病性ニューロパチー（painful diabetic peripheral neuropathy: PDPN）等があるが、ハンセン病などその他多くの疾患に対し個々に臨床試験を行うことは極めて困難であることから、これらのガイドラインでは神経障害性疼痛全般に対する推奨事項を示すことを目的として、複数の神経障害性疼痛疾患に鎮痛効果が示された薬剤で、本邦で鎮痛薬として承認されている薬物を、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して第一選択薬とし、1 種類の神経障害性疼痛疾患に対してのみ有用性が確認されている薬物を第二選択薬とした。また、オピオイド鎮痛薬は複数の神経障害性疼痛疾患に対して有効性が示されているが、長期使用による安全性への懸念があるため、第三選択薬とした。

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、Ca²⁺チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンドであるプレガバリン、ガバペンチン、ミロガバリンの3つと、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）のデュロキセチン、三環系抗うつ薬（TCA）のアミトリプチリン、ノルトリプチリン、イミプラミンである。Ca²⁺チャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド（ガバペンチノイド）は、中枢神経系において電位依存性Ca²⁺チャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合することにより、興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、鎮痛効果を発揮する。眠気、めまい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。添付文書上は 150 mg/日 朝・夕食後 2 回投与から開始となっているが、25～75 mg/日就寝前 1 回投与から開始することもある。SNRI の一つであるデュロキセチンの鎮痛効果は下降性疼痛抑制系の賦活化に起因し、抗うつ効果よりも低用量で早く発現する。添付文書には、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性などの精神症状の発現リスクを考慮し、投与の適否を慎重に判断することと記載されている。アミ

トリプチリンの副作用は多種であり、特に高齢者や心疾患がある患者には注意が必要である。三叉神経痛に対してはカルバマゼピンが第一選択薬である。ガバペンチン、プレガバリンも用いられる。

第二選択薬としては、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液、トラマドールが挙げられる。トラマドールは μ オピオイド受容体作動薬としての作用と SNRI 作用を持つ。医療用麻薬に指定されていないオピオイド鎮痛薬〔軽度〕に位置づけられ、用量依存性に鎮痛効果が得られ、他のオピオイド鎮痛薬よりも副作用が軽度である。精神異常の発現が非常に少ないとされるものの、比較的短期間の使用に留めることが望ましい。

第三選択薬のオピオイド鎮痛薬（フェンタニル、モルヒネ、オキシコドン、ブプレノルフィン）は短期間であれば痛みと身体機能を改善させるが、長期間の有用性を示すエビデンスは存在しない。長期使用では依存・乱用、過量内服による死亡のリスクを増加させるなど患者の不利益が大きくなる。したがって、投与を行う前に厳格な患者スクリーニングと投与開始後の厳重なモニタリングを実施できる疼痛治療専門医以外による治療は勧められない、としている。

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^{109,111)}。

慢性疼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 QOL を向上させることにある¹¹⁶⁾。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¹¹⁷⁾。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。慢性痛を訴える患者では、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はしばしばあるが、腫大して高度の圧痛を示す場合は活動性のらい反応を鑑別する。このように、一旦寛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。しかし、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ような「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 接触者検診と予防服薬

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)¹⁵⁾にもこの問題が取り上げられていた。また2018年のWHOのガイドライン¹⁶⁾では、接触者に対する予防内服を正式に推奨した。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、グローバルなハンセン病対策の観点から紹介する。

接触者健診 Contact surveillance

らい菌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らい菌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。

らい菌の感染リスクは、通常と比べMB患者と一緒に住んでいる場合で約5～10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^{118,119)}。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、患者が自分の罹患について公表を望まない場合には、接触者の特定やスクリーニングをWHOは推奨していない。

予防服薬 Chemoprophylaxis

ハンセン病に対する予防服薬は、長年にわたって試験錯誤が繰り返されてきた。1960年代～1970年代まではdapsoneまたはacedapsoneの投与が試験的にさ

れていた。しかし、長期的な投与による耐性菌の出現が懸念されたため中断され、最近ではリファンピシンrifampicin単剤投与(single dose rifampicin; SDR)が行われるようになってきている。バングラデシュで行われたcontact transmission and chemoprophylaxis in leprosy (COLEP)研究(ハンセン病接触者を対象にSDR予防服薬を検証した前向き無作為化比較試験)では、SDRは介入2年後の発症リスクを57%減らし、5～6年後の発症リスクを30%減らした¹²⁰⁾。また、接触者に対するSDRの長期予防効果をブラジルなど7か国のデータから計算すると、いずれの国でも最初の1年は既存プログラムよりも患者数が増えたが、その後は少なくとも6年間は発症が抑制されている¹²¹⁾。これらの結果から、WHOは蔓延国におけるハンセン病患者の接触者に対して、ハンセン病と結核が除外できて他の禁忌がない場合に、成人と2歳以上の小児の予防内服として、SDRを推奨している。

当初に述べたように、わが国では感染・発症のサイクルはなくなっているため、予防内服が必要な状況はほとんどないと考えられる。

第13章 外国人患者への対応と新規患者把握

1. 在日外国人ハンセン病の現況¹²²⁾(参考サイト2)

在日外国人の新規患者は毎年2～5名である(表6)¹²³⁾。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、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、ネパール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。

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、2000年代に新規患者は減少したが、その後年間約20万人の新規患者数で横ばい状態になっている¹²⁴⁾。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

表6 ハンセン病新規患者数

							55.6
							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	4	0	4	100
2	1	1	2011	2	1	3	60
0	0	0	2012	2	0	2	100
1	1	0	2013	3	0	3	75
1	0	1	2014	1	3	4	80
1	0	1	2015	4	2	6	85.7
0	0	0	2016	3	0	3	100
1	1	0	2017	1	0	1	50
0	0	0	2018	1	2	3	100
0	0	0	2019	2	3	5	100
1	0	1	2020	1	2	3	75
0	0	0	2021	2	0	2	100
0	0	0	2022	2	0	2	100

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患者がハンセン病に対する知識がなく、どこから情報（受診すべき医療機関、相談窓口、偏見・差別の状況）を得られるか不明（日本で母国語の情報源がない）②医師・ソーシャルワーカー等がハンセン病に対する知識がない乏しいことがあるために、初診から診断までに長期間を必要（医師の教育）、③皮膚色の違い、症状表現の困難さ（所見を取ることの困難）、④本人、家族、及びコミュニティ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）、⑤家族検診（家族の理解）、⑥勤務先・雇用主との関係（病気に対する理解、解雇や帰国のおそれに対する不安）、⑦言葉の問題（限られた診療時間内に意志の疎通が不足）、⑧診療代金と交通費（感染症法に定められた疾患ではなく公的扶助がないため、医療に係る経費負担が重い）、⑨受診のための休業（給料の減額）、⑩病気のサポート（種々の人の援助）、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、AMEDハ

ンセン病研究班 [問い合わせ：国立感染症研究所ハンセン病研究センター 阿戸学 (e-mail: ato@niid.go.jp)] または日本ハンセン病学会診療ネットワーク [http://www.hansen-gakkai.jp/network/] でハンセン病専門家に相談できる。また AMED ハンセン病研究班の依頼を受けて、公益財団法人 結核予防会 外国人医療相談窓口で、医療通訳サポートの利用が可能である。これらの対応により、一般医療へのハンセン病の定着に努力している。

3. 新患調査

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は日本を含む輸入新規症例のみの高所得国でもハンセン病の新患の登録を勧奨している。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 阿戸学 (e-mail: ato@niid.go.jp)]

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¹²⁵⁾

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、火焰固定を行っておく。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箇所。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、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	軽く火焰固定
フクシン染色	石炭酸フクシン染色液*を掛けて、室温で 30 分染色
水洗	スライドガ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	スライドガ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：武藤化学 No.41121 チールカルボールフクシン液など

4. 菌指数 (Bacterial Index, BI) の算出方法

100 × 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 10% 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 126,127 を参照のこと。

C. 皮膚組織からの *M. leprae* 及び *M. lepromatosis* 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)

- M. leprae* 及び *M. lepromatosis* のゲノム中には他の抗酸菌と交差しない特異的 DNA 配列 (RLEP 配列: *M. leprae*, RLPM 配列: *M. lepromatosis*) が存在する。現在、これらの配列をターゲットとした高感度の PCR 法 (リアルタイム PCR を含む) が開発され、患者皮膚組織を対象とした両菌種の検出が可能である¹²⁸⁻¹³¹⁾。

- 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、十分に高い。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は細断化されやすい。そのため、パラフィン切片を検体とするPCRでは、増幅が困難となり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。
- 菌のバ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¹³²⁾、Buddemeyer法¹³³⁾)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¹³⁴⁾。検体は、既出の理由により、ホルマリン固定したパラフィン切片はできるだけ避け、凍結新鮮皮膚組織或いはエタノール固定検体を用いることが望ましい。

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¹³⁵⁾。
- 多菌型患者では75～100%が陽性であるが、少菌型での陽性率は15～40%程度である¹³⁶⁾。

- 測定キット(商品名:セロディア・レプラ)は富士レジオより発売されていたが2023年終売し、現在は研究用試薬としてのみ供給可能であるため、国立感染症研究所ハンセン病研究センターにて、集約的に検査を実施している。

※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、E-mail: Hansen-kensa@nih.go.jp、<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-lab/489-lrc/9558-lrc-top.html>)。

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

ハンセン病の新規患者の殆どは、日頃ハンセン病患者に接することのない大学病院や一般病院、クリニックなどで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、診断までに長期間を必要とし、時として誤診されている事がある。②本人及び家族などに時として病気に対する偏見があり、十分な説明が必要である。③現在の日本では、在日外国人からの発症が大部分であり、コミュニケーション上の障壁や健康保険の有無等の社会的問題にも直面する、などがある。

診断や治療等の不明点は日本ハンセン病学会がサポートし、一般医療へのハンセン病の定着を目指している。

ハンセン病の診断

高齢の日本人やハンセン病流行地域の出身者に、知覚異常(触覚、痛覚、温冷覚の低下や脱失)を伴う皮疹が見られる場合、ハンセン病を強く疑う。知覚異常を伴わない患者でも、難治性で診断がつかない多様な皮疹が病理学的に肉芽腫を形成している場合は、ハンセン病も鑑別疾患として考える。

ハンセン病診断のフローチャートを図5に示す。PCR検査でらい菌が証明できれば診断確定となるが、少菌型のようにらい菌の存在が証明できない症例では、深在性

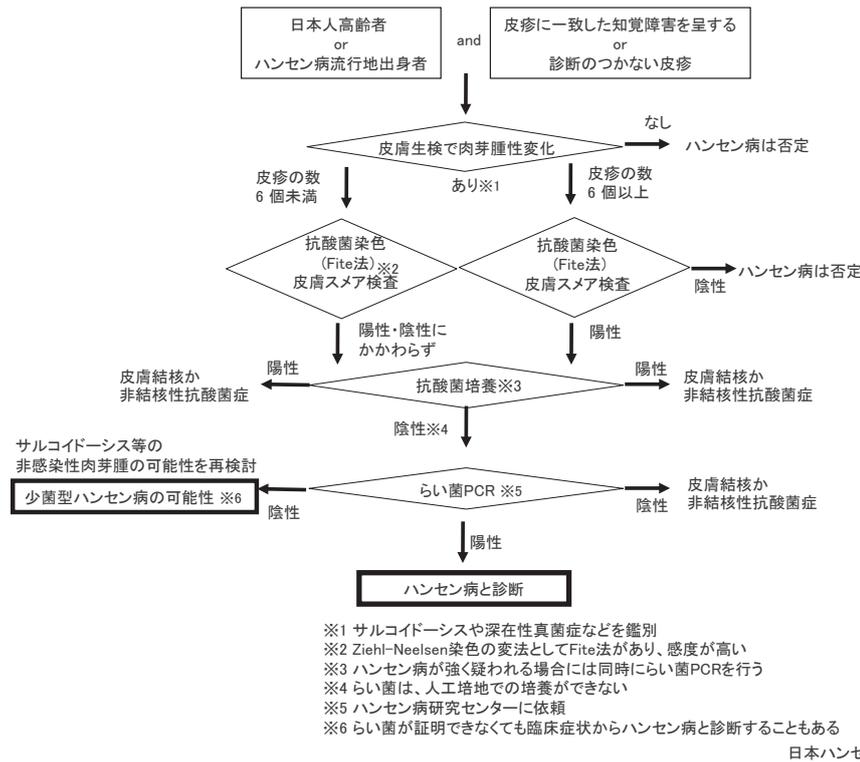


図5 ハンセン病診断のフローチャート

皮膚真菌症や皮膚結核、非結核性抗酸菌感染症などの感染性肉芽腫や、サルコイドーシスなどの非感染性肉芽腫などを鑑別した上で、出身地や臨床症状、病理所見などから総合的にハンセン病と診断することがある。

ハンセン病回復者に対する外来診療の現状

ハンセン病回復者（ハンセン病の治療を終了している方）は、再発や後遺症、さらに一般の病気に対する不安を抱いている。ハンセン病に対する偏見・差別を恐れて、また医師・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・経験の不十分さから、遠路であっても療養所やハンセン病専門診療所、特定の大学病院などに通院しているのが現状である。今後、他の疾患と変わらず、回復者が安心して診療を受けることができるよう、より多くの医療従事者がハンセン病の病態や歴史に対する理解を深めたい。

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、すぐに診察を受けてください。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、目に傷をつくらぬ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^{14,137}。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^{138,139}、好中球（白血球の一つ）の血管内皮細胞への接着を抑える¹⁴⁰。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¹⁴¹。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（https://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/patient/pdf/2_thaled-guide_supplement.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組織の要件

a. 医療機関

本剤を使用する医療機関は、以下の全てを満たすものとする。

- (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

b. 特約店

本剤の流通は、譲受・譲渡及び保管等について厳重な薬剤管理を求めることから、麻薬卸売業の免許を有する特約店とする。

3) ENL に対してサリドマイドを処方できる医師、調剤できる薬剤師の要件

登録対象者は、以下のとおりとする。医療機関は、患者の個人情報に関わる部分を登録する。

- a. 処方医師
- b. 責任薬剤師
- c. 患者
- d. 特約店責任薬剤師

a. 処方医師

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. 患者

以下の (1) ~ (3) の全てに該当することが必要。

ただし女性患者は (4) も満たすことが必要

- (1) 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。
- (2) TERMS® の遵守に同意が得られていること。
- (3) 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。
- (4) 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。

d. 特約店責任薬剤師

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® に関する教育を受け、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。

4) サリドマイドの服用参考例 (図 4、表 7)

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、少なくとも 2 週間に 1 回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) サリドマイドは精液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、投与開始から投与終了 8

週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底 (男性は必ずコンドームを着用) させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わないこと。サリドマイド投与開始から投与終了 8 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 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 4 の英訳を、Suppl. Fig. 1 及び Suppl. Table 1 として示す。

資料 6 今回の改訂における文献評価の方法

今回の改訂の基本方針として、これまでのようなエキスパートによる協議方法か、現在の診療ガイドラインの主流となっている GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システムにするかを議論した。その結果、GRADE システムは採用しないが、重要な文献を見逃さないために前回の治療指針改定 (2013) 以降の文献を検索して評価することになった。2018 年の WHO のガイドラインは GRADE システムを採用しているため、2013 年から 2018 年の文献は 2018 年の WHO のガイドラインの参考文献 93 件を分担してレビューし、2018 年以降については PubMed 検索を元にレビューを行うこととなった。

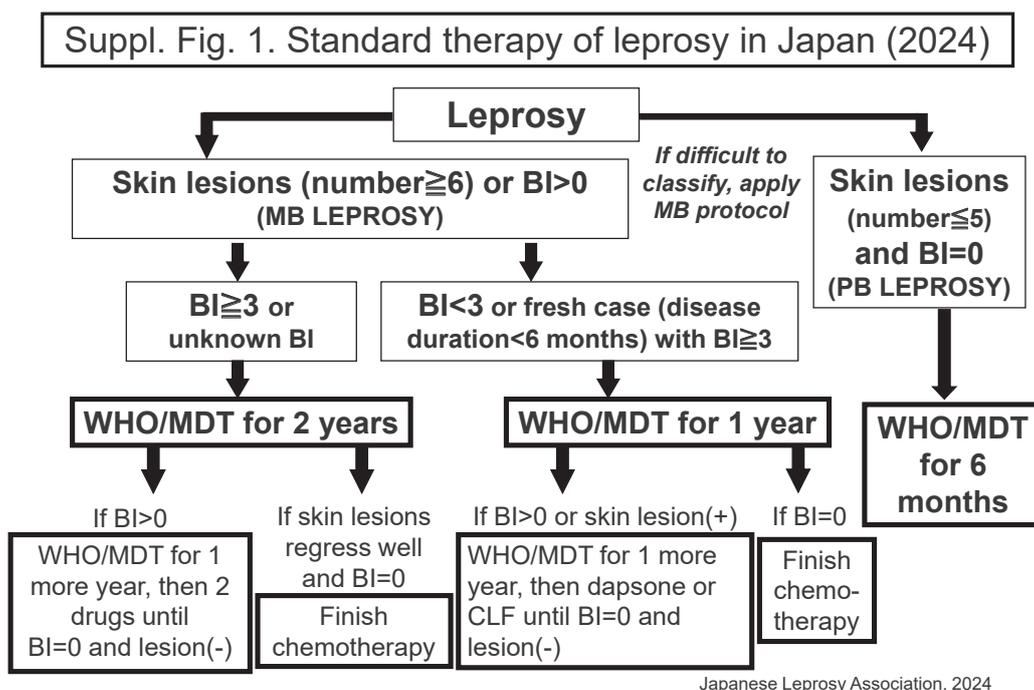
PubMed 検索に際しては、MeSH (Medical Subject Headings) に leprosy を含み、かつ Subheading に therapy を含む英文論文で、症例報告を除き、2018 年 1 月 1 日 ~ 2023 年 5 月 31 日に出版されたものを検索した。その結果は 413 件であった。

413 件中、chemoprophylaxis あるいは prophylaxis を含む 50 件、rehabilitation を含む 12 件、reaction を含む 49 件をレビューし、採択を判断した。

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

	MB with BI ≥ 3 or unknown BI		MB with BI < 3 or fresh MB (less than 6 months after the disease onset) with BI ≥ 3		PB	
Therapeutic drugs and administration methods	(WHO/MDT) Rifampicin 600 mg/Once a month Clofazimine 300 mg/Once a month Dapsone 100 mg/Every day Clofazimine 50 mg/Every day				(WHO/MDT) Rifampicin 600 mg/Once a month Clofazimine 300 mg/Once a month Dapsone 100 mg/Every day Clofazimine 50 mg/Every day	
Standard duration	2 years		1 year		6 months	
Condition after the completion of standard duration	BI > 0	BI=0	BI > 0	BI=0	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 (-)		MDT/MB for 1 year		Dapsone or Clofazimine until active lesion (-)	
	No drug, follow up		No drug, follow up		No drug	

BI: Bacterial Index, MB: Multibacillary leprosy, PB: Paucibacillary leprosy
 Definition of MB and PB cases is based on WHO/MDT (2010).
 Japanese Leprosy Association, 2024



413 件中から上記の文献を差し引いた 302 件についてタイトルなどを元に選択し、残った 104 件を複数の担当者がレビューし、採択を判断した。

以上まとめると、308 件 (93+50+12+49+104) についてレビューを行い、採択を判断した。採択された文献は今回の治療指針に反映されている。

本研究に関して、申告すべき利益相反 (COI) 状態はない。

謝 辞

本研究は日本医療研究開発機構 (AMED) 感染症実用化研究事業・ハンセン病対策等に資する総合的な研究 (2023 年度 JP23fk0108610、2024 年度 JP24fk0108705) の助成を受けた。

文 献

- 1) Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, Li W, Nair RG: A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am J Clin Pathol* 130: 856-864, 2008.
- 2) Collin SM, Lima A, Heringer S, Sanders V, Pessotti HA, Deps P: Systematic Review of Hansen Disease Attributed to *Mycobacterium lepromatosis*. *Emerg Infect Dis* 29: 1376-1385, 2023.
- 3) 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.
- 4) 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。厚生省・藤楓協会 1997.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Ishida Y, Pecorini L, 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 石井則久、石田 裕、岡野美子、尾崎元昭、儀同政一、熊野公子、後藤正道、野上玲子、畑野研太郎、山田 暁、四津里英：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.
- 15) WHO expert committee on leprosy, eighth report. Technical report series 968, WHO, Geneva, 2012.
- 16) World Health Organization, Regional Office for South-East Asia: Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. New Delhi, 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 17) World Health Organization, Global Leprosy Programme Meeting 2021.11（クロファジミン使用の是非について議論。報告書は未公開）
- 18) WHO expert committee on leprosy, seventh report. Technical report series 874, WHO, Geneva, 1998.
- 19) Ridley DS, Jopling WH: Classification of leprosy according to immunity - A five group system. *Int J Lepr* 54: 255-273, 1966.
- 20) Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical report series 675, WHO, Geneva, 1982.
- 21) WHO expert committee on leprosy, sixth report. WHO Technical report series 768, WHO, Geneva, 1988.
- 22) Chemotherapy of leprosy, Report of a WHO study group. WHO Technical report series 847, WHO, Geneva, 1994.
- 23) A guide to eliminating leprosy as a public health problem, 1st edition, WHO/LEP/95.1, WHO, Geneva, 1995.
- 24) 石井則久：皮膚抗酸菌症テキスト。金原出版、東京、2008.
- 25) WHO model prescribing information - drug used in leprosy, WHO/DMP/DSI/98.1, WHO, Geneva, 1998.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Schaad-Lanyi Z, Dieterle W, Dubois JP, Theobald

- W, Vischer W: Pharmacokinetics of clofazimine in healthy volunteers. *Int J Lepr* 55: 9-15, 1987.
- 30) Morrison NE, Marley GM: Clofazimine binding studies with deoxyribonucleic acid. *Int J Lepr* 44: 475-481, 1976.
- 31) Helmy HS, Pearson JMH and Waters MFR: Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with clofazimine-a controlled trial. *Lepr Rev* 42: 167-177, 1971.
- 32) 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.
- 33) Grosset JH, Ji BH, Guelpa-Lauras CC, Perani EG, N' Deli LN: Clinical trial of perfloracin and ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int J Lepr* 58: 281-295, 1990.
- 34) 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.
- 35) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hakusui H: Phase I study of levofloxacin,(s)-(-)-ofloxacin. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 23: 515-521, 1992.
- 36) Chan GP, Garcia-Ignacio BY, Chavez VE, Liveló JB, Jimenez CL, Parrilla ML, Franzblau SG: Clinical trial of sparfloxacin for lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 61-65, 1994.
- 37) 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.
- 38) Pardillo FE, Burgos J, Fajardo TT, Dela Cela Cruz 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.
- 39) Chan GP, Garcia-Ignacio BY, Chavez VE, Liveló JB, Jimenez CL, Parrilla ML, Franzblau SG: Clinical trial of clarithromycin for lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 515-517, 1994.
- 40) 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.
- 41) Fajardo TT, Villahermosa LG, Cruz EC, Abalos RM, Franzblau SG, Walsh GP: Minocycline in lepromatous leprosy. *Int J Lepr* 63: 8-17, 1995.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) Yoder LJ, Jacobson RR, Hastings RC: The activity of rifabutin against rifampicin-resistant *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev* 62: 280-287, 1991.
- 45) Jacobson RR, Krahenbuhl JL: Leprosy. *Lancet* 353: 655-60, 1999.
- 46) Becx-Bleumink M, Berhe D: Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 60: 173-184, 1992.
- 47) Ugarte-Gil C, Ponce OJ, Acuña-Villaorduña A, Domecq JP, De la Cruz-Luque C, Prokop LJ, Málaga G: World Health Organization (WHO) antibiotic regimen against other regimens for the treatment of leprosy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 20: 62, 2020.
- 48) WHO: The Final Push Strategy to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem, Questions and Answers, Second Edition, WHO, Geneva, 2003.
- 49) Jamet P, Ji B; Marchoux Chemotherapy Study Group: Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. *Int J Lepr* 63: 195-201, 1995.
- 50) Waters MFR: Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. *Lepr Rev* 66: 1-9, 1995.
- 51) Singh V, Sengupta U, Das L, Kumar A, Saini GB: Efficacy of fixed duration multidrug therapy for the treatment of multibacillary leprosy: A prospective observational study from Northern India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 89: 226-232, 2023.
- 52) Rao PN, Suneetha S, Pratap DV: Comparative study of uniform-MDT and WHO MDT in Pauci and Multibacillary leprosy patients over 24 months of observation. *Lepr Rev* 80: 143-155, 2009.
- 53) 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).
- 54) 熊野公子：らい反応について。 *日ハンセン病会誌*

- 71:3-29, 2002.
- 55) 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.
 - 56) 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.
 - 57) 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.
 - 58) Mouchard A, Blaizot R, Graille J, Couppié P, Bertin C: Leprosy as immune reconstitution inflammatory syndrome in patients living with HIV: Description of French Guiana's cases over 20 years and systematic review of the literature. *PLoS Negl Trop Dis* 16: e0010239, 2022.
 - 59) Bathula S, Sardana K, Mathachan SR, Khurana A, Ahuja A, Paliwal P: A real-world study of low-dose thalidomide in severe erythema nodosum leprosum highlighting its mechanistic rationale in a resource-constrained target population. *Int J Dermatol* 62: 48-55, 2023.
 - 60) Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW: Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 67: 270-278, 1999.
 - 61) Job CK: Pathology and pathogenesis of leprosy neuritis; a preventable and treatable complication. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 69(2 Suppl): S19-29, 2001.
 - 62) Narang T, Bishnoi A, Thakur V, Chatterjee D, Razmi T M, Kamat D, Dogra S: Persistent plaques after release from treatment in slit-skin smear negative leprosy patients: Wait and watch or adopt a proactive approach? *Dermatol Ther* 33: e14226, 2020.
 - 63) Jaime L, Hau E, Monsel G, Mahé A, Bertolotti A, Petit A, Le B, Chauveau M, Duhamel E, Maisonobe T, Bagot M, Bouaziz JD, Mougari F, Cambau E, Jachiet M; Groupe d'infectiologie en dermatologie et des infections sexuellement transmissibles (GrIDIST): Methotrexate as a corticosteroid-sparing agent in leprosy reactions: A French multicenter retrospective study. *PLoS Negl Trop Dis* 17:e0011238, 2023.
 - 64) 近藤晶子: Hansen 病性ぶどう膜炎. *眼科薬物治療ガイド*, 文光堂, 東京, 129, 2004.
 - 65) Hanumanthu V, Thakur V, Narang T, Dogra S: Comparison of the efficacy and safety of minocycline and clofazimine in chronic and recurrent erythema nodosum leprosum-A randomized clinical trial. *Dermatol Ther* 34: e15125, 2021.
 - 66) Narang T, Ashraf R, Kaushik A, Dogra S: Apremilast in multibacillary leprosy patients with chronic and recurrent erythema nodosum leprosum: a prospective single-centre pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35: e917-e919, 2021.
 - 67) 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.
 - 68) Abdela SG, van Henten S, Abegaz SH, Bayuh FB, Zewdu FT, Berhe FT, van Griensven J: Activity limitation and social participation restriction among leprosy patients in Boru Meda Hospital, Amhara Region, Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis* 14: e0008702, 2020.
 - 69) 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, 339-359, 2007.
 - 70) 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.
 - 71) 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: S1-28, 2003.
 - 72) Murphy C, Atkin L, Swanson T, Tachi M, Tan YK, de Ceniga MV, Weir D, Wolcott R, Černohorská J, Ciprandi G, Dissemmond J, James GA, Hurlow J, Lázaro Martínez JL, Mrozikiewicz-Rakowska B, Wilson P: Defying hard-to-heal wounds with an early antibiofilm intervention strategy: wound hygiene. *J Wound Care* 29(Sup3b): S1-S26, 2020.
 - 73) Bellingeri A, Falciani F, Traspardini P, Moscatelli A, Russo A, Tino G, Chiari P, Peghetti A: Effect of a wound cleansing solution on wound bed preparation and inflammation in chronic wounds: a single-blind RCT. *J Wound Care* 25: 160, 162-6, 168,

- 2016.
- 74) Bus SA, Lipsky BA, van Netten JJ, Schaper N, Monteiro-Soares M (editors): The current status of diabetic foot disease: International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) guidelines and International Symposium on the Diabetic Foot (ISDF) proceedings. *Diabetes Metab Res Rev* 36 (Suppl. 1): e3293, 2020.
 - 75) 日本フットケア・足病医学会編, 重症化予防のための足病診療ガイドライン. 南江堂, 東京, 2022.
 - 76) Renzo S, Panciera C: Early surgery for Hansen's neuritis. *Associazione Italiana <amici di Raoul Follereau>*, 1987.
 - 77) 津下健哉: 手の外科の実際. 南江堂, 東京, 1987.
 - 78) 津下健哉: 私の手の外科. 手術アトラス. 南江堂, 東京, 1995.
 - 79) Srinivasan H: Disability, deformity and rehabilitation. in Hastings RC ed. *Leprosy*, 2nd ed. Churchill Livingstone, London, 411-447, 1994.
 - 80) Fritschi EP: *Reconstructive Surgery in LEPROSY*. JOHN WRIGHT & SONS LTD. BRISTOL, 1971.
 - 81) 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, 216-277, 1979.
 - 82) 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.
 - 83) 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.
 - 84) 中谷親弘: 形成外科. ハンセン病医学, 東海大学出版会, 235-249, 1997.
 - 85) 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.
 - 86) Daniel E, Ffytche TJ, Sundar Rao PS, Kempen JH, Diener-West M, Courtright P: Incidence of ocular morbidity among multibacillary leprosy patients during a 2 year course of multidrug therapy. *Br J Ophthalmol* 90: 568-573, 2006.
 - 87) Daniel E, Ffytche TJ, Kempen JH, Rao PS, Diener-West M, Courtright P: Incidence of ocular complications in patients with multibacillary leprosy after completion of a 2 year course of multidrug therapy. *Br J Ophthalmol* 90: 949-954, 2006.
 - 88) Joffrion VC: *Ocular leprosy* in Hastings RC ed. *Leprosy*, 2nd ed. Churchill Livingstone, London, 353-364, 1994.
 - 89) 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.
 - 90) Hogeweg M: *Ocular leprosy*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 69: S30-35, 2001.
 - 91) 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, 260-274, 2007.
 - 92) Okano Y: Chapter 17 *Ocular Leprosy*. in Masanao Makino, Masanori Matsuoka, Masamichi Goto and Kentaro Hatano ed. *Leprosy Science working towards dignity*, Tokai University Press, Kanagawa, 199-208, 2011.
 - 93) Bala Murugan S, Mahendradas P, Dutta Majumder P, Kamath Y: *Ocular leprosy: from bench to bedside*. *Curr Opin Ophthalmol* 31: 514-520, 2020.
 - 94) Ruiz-Lozano RE, Hernandez-Camarena JC, Loya-Garcia D, Merayo-Llodes J, Rodriguez-Garcia A: The molecular basis of neurotrophic keratopathy: Diagnostic and therapeutic implications. A review. *Ocul Surf* 19: 224-240, 2021.
 - 95) <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>
 - 96) Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, Treede RD: A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152: 2204-2205, 2011.
 - 97) Haanpää M, Lockwood DN, Hietaharju A: Neuropathic pain in leprosy. *Lepr Rev* 75: 7-18, 2004.
 - 98) 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 from Hyderabad, India. *Lepr Rev* 78: 369-380, 2007.
 - 99) 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.
 - 100) 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.

- 101) 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.
- 102) 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.
- 103) Kuner R: Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med* 16: 1258-1266, 2010.
- 104) Leong ML, Gu M, Speltz-Paiz R, Stahura EI, Mottey N, Steer CJ, Wessendorf M: Neuronal loss in the rostral ventromedial medulla in a rat model of neuropathic pain. *J Neurosci* 31: 17028-17039, 2011.
- 105) Merskey H, Bogduk N: Classification of Chronic Pain. 2nd Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle, 1994.
- 106) 日本神経治療学会・監：日本神経治療学会治療指針作成委員会・編：標準的神経治療：慢性疼痛。日本神経治療学会，2010。
- 107) Toh HS, Maharjan J, Thapa R, Neupane KD, Shah M, Baral S, Hagge DA, Napit IB, Lockwood DNJ: Diagnosis and impact of neuropathic pain in leprosy patients in Nepal after completion of multidrug therapy. *PLoS Negl Trop Dis* 12: e0006610, 2018.
- 108) 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。
- 109) 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 recommendations. *Pain* 132: 237-251, 2007.
- 110) 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.
- 111) 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.
- 112) 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。
- 113) Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, Abe H, Yamaguchi S, Hosokawa T, Fukui S: Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *J Anesth* 32: 463-478, 2018.
- 114) https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/kaiin_guedeline09.html
- 115) 厚生労働行政推進調査事業費補助金(慢性の痛み政策研究事業)「慢性疼痛診療システムの均てん化と痛みセンター診療データベースの活用による医療向上を目指す研究」研究班・監：慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ・編：慢性疼痛診療ガイドライン。真興交易医書出版部，2021。
- 116) American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine: Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 112: 810-833, 2010.
- 117) Sumitani M, Miyauchi S, Yamada Y: Pharmacological treatment strategy and mirror visual feedback. *Brain and Nerve* 64: 1279-1286, 2012.
- 118) Fine PE, Sterne JA, Pönnighaus JM, Bliss L, Sauti 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.
- 119) Muliylil 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.
- 120) 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.
- 121) Blok DJ, Steinmann P, Tiwari A, Barth-Jaeggi T, Arif MA, Banstola NL, Baskota R, Blaney D, Bonenberger M, Budiawan T, Cavaliero A, Gani Z, Greter H, Ignotti E, Kamara DV, Kasang C, Manglani PR,

- Mieras L, Njako BF, Pakasi T, Saha UR, Saunderson P, Smith WCS, Stäheli R, Suriyarachchi ND, Tin Maung A, Shwe T, van Berkel J, van Brakel WH, Vander Plaetse B, Virmond M, Wijesinghe MSD, Aerts A, Richardus JH: The long-term impact of the Leprosy Post-Exposure Prophylaxis (LPEP) program on leprosy incidence: A modelling study. *PLoS Negl Trop Dis* 15: e0009279, 2021.
- 122) Yotsu RR, Miyamoto Y, Mori S, Ato M, Sugawara-Mikami M, Yamaguchi S, Yamazaki M, Ozaki M, Ishii N: Hansen's disease (leprosy) in Japan, 1947-2020: an epidemiologic study during the declining phase to elimination. *Int J Infect Dis* 125: 265-274. 2022.
- 123) 阿戸 学：2020年ハンセン病新規患者調査、再発・菌陽性患者調査報告。日ハンセン病会誌 91: 91, 2022。(毎年、日本ハンセン病学会誌に新規患者について報告されている)
- 124) WHO: Global leprosy (Hansen disease) update, 2022: new paradigm – control to elimination. *Wkly Epidemiol Rec* 98: 409-430, 2023.
- 125) The smear, in WHO. Laboratory techniques for leprosy, WHO/CDS/LEP/86.4, WHO, Geneva, 21-29, 1987.
- 126) 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, 中山書店, 東京, 327-338, 1995.
- 127) 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, 135-152, 2007.
- 128) 杉田泰之：ハンセン病とPCR。日ハンセン病会誌 70: 3-13, 2001.
- 129) Donoghue HD, Holton J, Spigelman M: PCR primers that can detect low levels of *Mycobacterium leprae* DNA. *J Med Microbiol* 50: 177-182, 2001.
- 130) 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.
- 131) Sharma R, Singh P, McCoy RC, Lenz SM, Donovan K, Ochoa MT, Estrada-Garcia I, Silva-Miranda M, Jurado-Santa Cruz F, Balagon MF, Stryjewska B, Scollard DM, Pena MT, Lahiri R, Williams DL, Truman RW, Adams LB: Isolation of *Mycobacterium lepromatosis* and Development of Molecular Diagnostic Assays to Distinguish *Mycobacterium leprae* and *M. lepromatosis*. *Clin Infect Dis* 71: e262-e269, 2020.
- 132) Franzblau SG: Drug susceptibility testing of *Mycobacterium leprae* in the BACTEC 460 system. *Antimicrob Agents Chemother.* 33: 2115-2117, 1989.
- 133) Truman RW and Krahenbuhl JL: Viable *M. leprae* as a research reagent. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 69: 1-12, 2001.
- 134) Williams DL, Gillis TP: Molecular detection of drug resistance in *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev* 75: 118-130, 2004.
- 135) 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, 119-134, 2007.
- 136) Oskam L, Slim E, Bühner-Sékula S: Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. *Lepr Rev* 74: 196-205, 2003.
- 137) 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.
- 138) Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, Ma X, Wahl L, Flockhart DA, Trinchieri G, Karp CL: Inhibition of IL-12 production by thalidomide. *J Immunol* 159: 5157-5161, 1997.
- 139) 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: 1885-1892, 1998.
- 140) Lee DJ, Li H, Ochoa MT, Tanaka M, Carbone RJ, Damoiseaux R, Burdick A, Sarno EN, Rea TH, Modlin RL: Integrated pathways for neutrophil recruitment and inflammation in leprosy. *J Infect Dis* 201: 558-569, 2010.
- 141) 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.

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.hansen-gakkai.jp/>
2. WHO ハンセン病：<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>

Guideline for the treatment of Hansen's disease in Japan (4th edition)

Masamichi Goto*¹⁾, Reiko Nogami²⁾, Yoshiko Okano³⁾, Masaichi Gidoh⁴⁾,
Rie Yotsu⁵⁾, Shinichi Kitajima⁶⁾, Sayaka Yamaguchi⁷⁾, Manabu Ato⁸⁾,
Yuji Miyamoto⁸⁾, Kenzo Takahashi⁷⁾, Junichiro En⁹⁾

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

¹⁾ NHO Kagoshima Medical Center

²⁾ National Sanatorium Kikuchi Keifuen

³⁾ National Sanatorium Oshima Seishoen

⁴⁾ National Hansen's Disease Museum

⁵⁾ Tulane School of Public Health and Tropical Medicine, U.S.A.

⁶⁾ National Suruga Sanatorium

⁷⁾ Department of Dermatology, Ryukyu University Hospital

⁸⁾ Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases

⁹⁾ Department of Occupational Therapy, Niigata University of Health and Welfare

[Received: 22 January, 2024 / Accepted: 4 July, 2024]

Key words: leprosy, guideline, multi-drug therapy, leprosy reaction, neuropathy

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, 2018). Combination of rifampicin, dapsone and clofazimine (WHO/MDT) is recommended to both paucibacillary (PB) and multibacillary (MB) leprosy. Six months treatment is enough for PB. 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 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 WHO/MDT 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 WHO/MDT 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.

*Corresponding author:

NHO Kagoshima Medical Center
Shiroyama 8-1, KAGOSHIMA 892-0853, Japan
E-mail: masagoto@po4.synapse.ne.jp