

国際保健機関 (WHO) とわが国の多剤併用療法 (MDT)

儀同 政一

ハンセン病は、1981年以降、多剤併用療法 (Multidrug therapy,MDT)⁽¹⁾ の導入と普及によって、その有病率は急速に低下してきたが、インドを除き新患発生は依然として減少傾向を示さず、今なお熱帯・亜熱帯地域における重要な慢性感染症の一つである。

化学療法薬が登場する前に使用されていた大風子油の効果には疑問も多く、1943年にFagetらによるプロミン (promin) がハンセン病の治療に用いられ、その効果は「カービルの奇跡」と言われた。しかし、プロミンの有効成分はダプソン (dapsone,DDS) であること、その濃度では低用量であることから現在はDDS⁽²⁾ そのものが用いられている。

その後、強い抗炎症作用と抗らい菌活性を持つクロファジミン (clofazimine,B663)⁽³⁾ と強い殺菌作用を持つリファンピシン (rifampicin,RFP)⁽⁴⁾ が開発され、ハンセン病治療の選択肢が広がった。

このRFPを含む2剤または3剤併用の相加・相乗効果による抗らい菌活性の増強、治療期間の短縮、副作用の軽減、耐性化防止または遅延のため多剤併用療法が導入された。

1. ハンセン病の診断^{(5) (6)}

WHOのガイドラインでは、明らかな知覚脱失を伴う脱色素あるいは紅色皮疹、末梢神経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の陽性の3項目中1つ以上の所見が認められ、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。

またWHOは、1981年～1996年までは菌陽性者を多菌型 (multibacillary,MB)、菌陰性者を少菌型 (paucibacillary,PB) と定義してきたが、皮膚スミア及び顕微鏡検査の精度の低さ、また皮膚の切開による肝炎、HIV感染の拡大の危険性から1997年に皮膚病変の個数でMBとPBを分類することになった。

わが国では、知覚障害を伴う皮疹、末梢神経の肥厚や運動障害、らい菌の検出、病理組織検査の4項目の所見を総合判断して診断する。

2. WHOとわが国のMDT

(1) WHOの多剤併用療法 (MDT)⁽⁷⁾

WHOは、治療法が簡便で殺菌効果が強く、再発率が低い、らい反応が少ないなどの理由から1981年にMDTを採用し、有病率の飛躍的な低下に貢献した。

1981年、LL (lepromatous type,らい腫型)、BL,BB (borderline type,境界型) でBI (bacterial index,菌指数) ≥ 2 であれば多菌型 (MB) で、最低2年間3剤併用療法 (リファンピシンRFP 600mgとクロファジミンB663 300mgを月1回面前服用、ダプソンDDS 100mg毎日とB663 50mg毎日を自己服用) を、可能なら菌陰性化まで治療を継続する。TT,BTでBI <2 であれば少菌型 (PB) で6ヶ月間2剤併用療法 (リファンピシンRFP 600mg月1回面前服用とダプソンDDS 100mg毎日自己服用) を行う。

1987年、LL,BL,BBで菌陽性であればMBで、最低2年間3剤併用療法を、可能なら菌陰性化まで治療を継続する。TT (tuberculoid type,類結核

(1) Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical report series 675,WHO, Geneva (1982) .

(2) Cochrane RG, Ramanujam K, Paul H ,Ressell D : Two-and a-half year's experimental work on the group of drugs. Lepr Rev 20:4-64 (1949) .

(3) Barry VC, Belton JG, Conalty ML, Denney JM, Edward DW, O'Sullivan JF, Twomey D and Winder F : A new series of phenazines (rimino compounds) with high antituberculosis activity. Nature 179:1013-1015 (1957) .

(4) Rees RJM, Pearson JMH, Waters MFR : Experimental and clinical studies on rifampicin in treatment of leprosy. Brit Med J 1:89-92 (1970) .

(5) 中島 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・財団法人藤楓協会 (1997) .

(6) 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)、日本ハンセン病学会雑誌 75, 191-226 (2006) .

(7) 前掲 (6) 文献

型) ,BTで菌陰性であればPBで6ヶ月間2剤併用療法を行う。

1993年、菌陽性であればMBで、2年間3剤併用療法を行う。菌陰性であればPBで6ヶ月間2剤併用療法を行う。

1997年⁽⁸⁾、皮疹が6個以上または菌陽性であればMBで、1年間3剤併用療法を行う。皮疹2～5個で菌陰性であればPBで6ヶ月間2剤併用療法を行う。皮疹が1個で菌陰性の場合、ROM3剤併用(リファンピシンRFP 600mg+オフロキサシンOFLX 400mg+ミノサイクリンMINO 100mg)を1回面前服用で患者登録から外す。

(2) 厚生省・藤楓協会が作成した

「ハンセン病診断・治療指針」⁽⁹⁾

この治療指針では、「WHO/MDT」、「MDT変法例」、「わが国でこれまで用いられてきたMDT」を示し、これから初めて治療する医師には、WHO/MDTまたはMDT変法を推薦している。

「MDTの変法例」では、WHO分類に従って菌検査が陽性であればMBとし、陰性ならばPBとする。MBでは、RFP 600mgとB663 300mgを月1回服用、B663 50mgとDDS 100mgを毎日服用する。治療期間は原則として菌陰性になるまでとするのが望ましく、その後は定期的に経過をフォローする。MBかPBか不明のときにはMBとして治療する。PBでは、RFP 600mgを月1回服用、DDS 100mgを毎日服用し、6ヶ月で終了とする。治療期間は原則として皮疹が消失するまで(1～2年)とし、その後は定期的にフォローする。

(3) 日本ハンセン病学会・医療問題委員会・治療指針と治癒判定基準に関する小委員会で作成した「ハンセン病治療指針(第2版)」⁽¹⁰⁾

この治療指針の標準的薬学療法では、MBで、

治療前でBIが3+以上の場合、WHOの3剤併用を2年間服用する。治療終了時点で菌陰性であれば、治療は終了し1年間の経過観察を行う。治療終了時点で菌陽性であれば更に1年間WHOの3剤併用を服用し、菌陰性で活動性病変がなくなるまでDDS+B663など2剤併用以上の薬剤で維持療法を行う。MBで、治療前でBIが3+未満の場合、または治療前にBIが3+以上であるが発症が極めて早い(6ヶ月以内)場合は、WHOの3剤を1年間服用し、治療終了時点で菌陰性ならば1年間の経過観察を行う。治療終了時点で菌陽性であれば更に1年間WHOの3剤併用を服用し、菌陰性で活動性病変がなければ治療を終了する。

PBは、WHOの2剤併用を6ヶ月間服用する。治療終了時点で活動性病変がなければ治療を終了し、活動性病変があれば消失するまでDDSまたはB663を活動性病変が消失するまで維持療法を行う。皮疹が1個で菌陰性の場合であってもROM3剤併用は適用せずWHOのPB2剤併用を6ヶ月間服用することを推奨する。

3. WHOとわが国の治療期間と

治癒判定基準^{(11) (12)}

WHOでは、簡便に治療法を決定するため、1981年からMBは3剤を2年間、PBは2剤を6ヶ月間治療の2種類、1997年からMBは3剤を1年間、PBは2剤を6ヶ月間、SLPBはROMの1回治療の3種類に分類している。

日本ではWHOのMDTを基本に、BIの高いMBは再発率が高いとの報告⁽¹³⁾があることから、BI3+以上は3剤で2年間、BI3+未満は3剤で1年間治療、PBはWHO/MDTと同じ2剤で6ヶ月間治療の3種類に分類している。皮疹が1個で菌陰性の場合であってもROM3剤併用は適用せずWHOのPB2剤併用を6ヶ月間服用することを推奨している。

またWHO/MDTは、WHOが決めた規定の治

(8) WHO expert committee on leprosy, seventh report series 874, WHO, Geneva (1998) .

(9) 前掲 (5) 文献

(10) 前掲 (6) 文献

(11) 前掲 (6) 文献

(12) 前掲 (8) 文献

(13) Jamet P, Baohong Ji and the 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) .

療期間が終了すれば、活動性病変や菌検査とは無関係に治癒とみなして患者登録から外すことにしているが、治療期間が終了すれば治癒と判定して治療を打ち切ることには疑問も多い。

わが国では標準的化学療法を受け、治療指針の維持療法を終えた時点で、皮膚や末梢神経に活動性病変を認めず、菌検査も陰性の場合に治癒と判定する。BI>0の場合は、菌陰性で活動性病変がなくなるまで治療を継続することを提唱している。

4. ハンセン病治療薬の特徴⁽¹⁴⁾

ハンセン病治療薬は、服用後速やかに感染組織に移行し、らい菌に対し殺菌的または静菌的に作用する濃度に達し、かつその濃度が一定期間持続することが重要である。そのためハンセン病治療薬は、脂溶性薬剤で血中半減期が長い、代謝安定性が高い、腸肝循環を行う、組織移行性が高い、後抗生物質効果が長い、抗炎症作用を持つなどの特徴を持っている。

5. 多剤併用療法 (MDT) の今後の課題

現在のWHO/MDTは、MBで1年、PBで6ヶ月と治療期間が長く、服薬方法も複雑であることから患者の身体的負担が大きい。患者の身体的負担軽減のため、簡便な併用療法の開発、治療期間を短縮するため新しく開発された強い抗らい菌活性を持つ抗菌薬モキシフロキサシン (moxifloxacin, MFLX)⁽¹⁵⁾、またはリファブチン (rifabutin, RFB)⁽¹⁶⁾ などを含めた多剤併用療法

の開発、月1回～週1回の服用でも治療効果の変わらない間欠併用療法の開発、薬剤耐性化を防止するため数ヶ月毎に多剤併用の薬剤の組み合わせを変えるサイクリング療法の開発、らい反応（菌に対する宿主の免疫反応で急激な炎症性反応）の防止ため免疫療法薬と化学療法薬の併用療法の開発などがハンセン病の制圧のため重要な課題と考える。

6. 要 旨

ハンセン病の治療は、殺菌作用が強く、再発率が低く、らい反応が少ないなどの理由からDDS、クロファジミン、リファンピシンを用いた多剤併用療法 (MDT) を採用し、その有病率は飛躍的に低下した。

しかし国際保健機関 (WHO) のMDTと日本のMDTは、治療期間と治癒判定基準に相違がある。多菌型 (MB) では、WHOは3剤併用で1年間治療するのに対し、日本は治療前に菌指数BI (3+) 以上の場合は、3剤併用を2年間、BI (3+) 未満の場合は3剤併用を1年間治療としている。

またWHOは、WHOが決めた治療期間が終了すれば治癒とみなして患者登録から外すことにしているが、日本では標準的化学療法を受け、治療指針の維持療法を終えた時点で、皮膚や末梢神経に活動性病変を認めず、菌検査も陰性の場合に治癒と判定することになっている。

今後、患者の身体的負担軽減のため治療期間の短縮、多剤耐性菌対策、簡便な治療法の開発などがハンセン病の制圧に必要な課題と考える。

(ぎどう まさいち)

(14) 大谷藤郎監修：総説現代ハンセン病医学（第17章ハンセン病の治療薬）東海大学出版会（2007）。

(15) 儀同政一：Moxifloxacinとgarenoxacinの抗らい菌活性、日本ハンセン病学会雑誌76,11-17（2007）。

(16) Yoder LJ, Jacobson RR, Hastings RC : The activity of rifabutin against *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev* 62:280-287（1991）。