

第69回総会特別講演

らいの現況

大阪大学名誉教授 伊藤 利根太郎

受付 平成7年2月22日

The 69th Annual Meeting Special Lecture

PRESENT SITUATION OF LEPROSY

Tonetaro ITO*

(Received 22 February 1995)

Many leprosy patients have deformity or disability owing to the characteristics of *Mycobacterium leprae* i.e. *M. leprae* affects skin and peripheral nerve. Optimum growth temperature of *M. leprae* was estimated by clinical manifestations and animal experiments, and it was concluded that the optimum temperature is 33°C, and this characteristic of *M. leprae* may be one of the reason why *M. leprae* affects skin tissue.

There was no reliable treatment of leprosy before 1943, but effectiveness of promin against leprosy was proven in 1943, and chemotherapy of leprosy was gradually improved especially since 1960 after the discovery of mouse footpad inoculation of *M. leprae*.

In vitro cultivation technique of *M. leprae* is still unestablished, but susceptibility of ninebanded armadillo to *M. leprae* was discovered in 1970. Supply of *M. leprae* collected and purified from *M. leprae* infected armadillo tissue became available, then biochemistry, immunology and molecular biology of *M. leprae* was improved significantly.

Ridley-Joppling's classification of leprosy i.e. two types (tuberculoid and lepromatous) and two groups (indeterminate and borderline) classification is being adopted at present.

Rifampicin, DDS (dapson) and clofazimine (lamprene) are widely used for chemotherapy of leprosy. WHO is recommending Multidrug Therapy (MDT) of leprosy i.e. administration of rifampicin and DDS for paucibacillary group, administration of rifampicin, DDS and clofazimine for multibacillary group.

About 2.4 million leprosy patients are registered and under chemotherapy in the world at present, and about five hundred thousand new patients are being registered every year. Target of leprosy elimination by WHO is prevalence rate of leprosy should be less than one per ten thousand in every country. If all registered cases and all newly found cases can be covered by MDT, leprosy will be eliminated by the year 2000.

*From the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, Kanonji Institute 2-9-41 Yahata-cho, Kanonji City, Kagawa 768 Japan.

Key word : Chemotherapy, Animal experiment, Type classification, Multidrug therapy

キーワード : 化学療法, 動物実験, 病型分類, 多剤併用療法

らいは古来最も恐れられ忌み嫌われた疾患の一つであるということができよう。何故そのように恐れられたかという、この病気が進行すると外見が著しく損なわれ、かつ治療法が1943年までは全くなきに等しかったためであると考えられる。外見が損なわれるのは、病原体であるらい菌の至適増殖温度が33°C位であることから皮膚を強く侵すことと、末梢神経を侵して神経障害を起し、顔面や手足の変形が現れることによる。しかし不治という最悪の条件は1943年には解決の手掛りが得られた。そして近年におけるらいの化学療法の進歩に支えられて、現在では全世界的ならいの制圧も可能と思われるようになった。

らい菌の試験管内培養の研究は現在もたゆみなく続けられているが、らい菌を確実にかつ顕著に増殖させ継代培養のできる方法は発見されていない。しかしらい菌の動物移殖に関する研究には目覚ましい進歩が認められる。

1960年Shepardはマウスの足蹠(局所温度約33°C)に5,000個程度のらい菌を接種し、その菌数の推移を観察すると、接種後8-12カ月に菌数が約100倍増加し、それ以後は増加が止まり、むしろ菌数は減少していくことを知った。Shepardは、らい菌の増殖が100倍程度で止まるのは、らい菌の総数が 10^6 に達するとマウスに対する十分な抗原刺激となり、マウスがらい菌に対する細胞性免疫を獲得するからであろうと考察した。

1968年Reesは胸腺を摘出しX線照射を行って免疫能を抑制したマウスの足蹠内にらい菌を接種すると、菌数の増加は 10^6 にとどまらず 10^8 にまで達する個体があることを認め、上記のShepardの考察が正しいことを示した。

さらに1978年Colston & Hilson および高坂らは、先天性無胸腺マウス(nude mouse)の足蹠にらい菌を接種すると胸腺摘出X線照射マウスよりもさらに顕著な増菌を示し、菌数は 10^{10} に達しかつ全身感染を起こすことを知った。この研究によって、細胞性免疫を全く欠除するnude mouseでは、ヒトの重症型のらいと同様な症状が現れることが明らかになった。

以上に述べた一連のマウスを用いるらいの動物実験法は、らい菌の生死の判定、治らい薬のスクリーニングテストに広く応用され、らいの化学療法の研究を著しく進展させた。

らい菌のマウス足蹠内接種法とは別個に、1970年Kirchheimerは9帯アルマジロ(Nine-banded

armadillo)にらい菌を接種し全身感染を引き起こすことに成功した。アルマジロの体温は33-35°Cと低いので、らい菌は体表面のみならず内臓でもよく増殖する。この研究の結果、らい菌感染組織から大量にらい菌を分離精製することが可能になり、らい菌の生化学、免疫学、分子生物学的研究が急速に進歩したのである。

らいの病型分類は現在では2型2群の分類法が採用されている。極型(Polar type)とされる2つの型即ち類結核型(Tuberculoid type, TT)とらい腫型(Lepromatous type, LL)があり、TTはらい菌に対する細胞性免疫を保有しLLはらい菌に対する細胞性免疫を欠いている。両者とも他の型や群には移行し難い。この2つの型の他に2つの群があり、らいの初期症候群と考えられる未分化群(Indeterminate group, I)と、TTとLLの両方の性質を持つと考えられる境界群(Borderline group, B)がそれぞれである。BはTTとLLのどちらの特徴が強いかによってBorderline Tuberculoid (BT), Midborderline (BB), Borderline Lepromatous (BL)に細分される。未分化群、境界群共に不安定で、未分化群は自然治癒したり他の型や群に移行する傾向が強く、境界群は亜群間の移行がよく起こる。

らいの2型2群のうち未分化群の診断はしばしば困難である。そこでPCRによるらい菌の検出やらい菌に特異的な糖脂質 Phenolic Glycolipid (PGL I)による血清診断が応用されつつある。

らいの化学療法には現在 Rifampicin と DDS (Dapsone) と Clofazimine (Lamprene) の3剤が広く使用されている。Rifampicinのらい菌に対する殺菌効果は著しく、600 mg 1回投与だけでヒトの皮膚病巣のらい菌の99.9~99.99%を死滅させることが明らかにされている。併用するDDSおよびClofazimineはRifampicin耐性例の発生を防止するために用いられるものである。

らい患者の皮膚の真皮層の塗抹標本を鏡検して、らい菌を検出できなかった例は少菌群(Pauci-bacillary group)としてRifampicin 600 mg 毎月1回、DDS 100 mg 毎日の投与を6カ月間持続する。らい菌が検出できた例は多菌群(Multi-bacillary group)としてRifampicin 600 mg と Clofazimine 300 mg を毎月1回、DDS 100 mg と Clofazimine 50 mg を毎日投与することを2年間持続する。これが現在WHOが推

奨めているらいの多剤併用療法 (Multidrug Therapy, MDT) である。この多剤併用療法を完全に実施することができれば、再発率は非常に低く10年間の累積再発率は1%前後である。

Rifampicin, DDS, Clofazimine の他にも, Ofloxacin, Clarithromycin, Minocycline 等がらいに有効で, らい菌に対して殺菌的に働くことが明らかにされた。これらの薬剤をいかにらいの治療と制圧活動に応用

するかは, 現在の重要な研究課題の一つである。

現在化学療法を必要としている全世界のらい患者の数は240万人と推定される。さらに毎年60万人の新しい患者が発見されている。しかし前述のWHOによる多剤併用療法を全世界で実施することができれば, 西暦2000年までに, すべての地域で, らいの有病率を人口1万人あたり1人未満とするというWHOのらい制圧の目標は達成されるであろう。