Survey of Therapy-resistant Leprosy Cases and Designs for Treatment (Report I)

HIROSHI HŌKIBARA

(National Leprosarium Kuryu-Rakusen-en)

A survey was made of the so-called resistant-leprosy cases and these cases were treated under close supervision. The results after 6 months of treatment suggest that the number of truly resistant cases is much smaller than has been reported if the causal factors in the so-called resistant cases are carefully screened.

In the present investigation the number of so-called resistant cases was less than 1.0% of all the patients in the institution.

Treatment by various combinations of antileprosy agents of 6 months resulted in an improvement of the skin manifestation in 60%.

It is impossible to comment on the fate of bacilli after only 6 months treatment in these chronic cases. The standard utilizing the Mitsuda reaction also requires further investigation in view of the increasing rise in sensitization. It is regretted that there were about 20 patients who refused to cooperate in conducting this study and the need for close cooperation of the patient and determined efforts of the doctor was acutely felt in the case of diseases such as leprosy which take an extremely chronic course.

Though the search for new therapeutic agents is important, the results of this study suggest that treatment should be designed to meet the requirements of each case and the relation between the host and the bacillus should be examined anew from the aspect of therapy.

治療に抵抗を示すらい患者の調査並に 治療の工夫に就いて(第1報)

寶 木 原 浩

(国立療養所栗生楽泉園)

(受付 1966年12月14日)

緒 論

D.D.S 系統その他の治らい剤が輸入されてから20年の歳月が過ぎ、その間多くの患者に著効を示し社会復帰が云々される様になったことは事実であるが、その蔭に尚治療成績が挙らないで日々呻吟する患者があり、毎日の診療に手を拱く者のあることも見逃すことの出来ないことである。ここに当園における該当者を抽出して諸調査を実施してその原因を追究すると共に、これらの症例に対し更に治療を種々工夫して今日迄経過を観察し、その多くのものが6ヶ月に達したのでその治療成績、並に前記諸原因を報告して大方諸賢の御批判を仰ぐ次第である。

調 査 事 項

発病年齢が11才より30才の間に多く、現在の年令が50才から70才の間に多い点は現在日本のらいの発病年令、並に生存年令の老齡化に依る一般らいの傾向と異なる点はない。(表1, 2, 3, 4)

発病は昭和初期より昭和20年の間に70%, 特に昭和11年より昭和20年に48%を示すことは戦争下の諸条件によることも考えられ、その後漸減していることは一般の傾向と一致する。入所年次の昭和11年より昭和30年の間に94%を占めることは所謂強制収容を含めてらいの一斉検診が普及された結果と考える。(表5)

最近の発病者ほど入所迄の期間が短いことを示し、療養所に対する理解、並にらいの治癒性が一般に普及したものと考える。最近5ヶ年の入所者は3ヶ年以内の期間であるが、古いものを含むこの調査では5ヶ年以内と5ヶ年以上の比は大約60%対40%であり10ヶ年以上も荏苒社会生活を送ったもの20名20%に及ぶことを示す。

患者の供述による調査では晨に余が発表した高齢発病者の諸調査統計¹⁾、その他過去の諸文献に照してもこの

表1 性 別

男	73	女	23	計	96
---	----	---	----	---	----

表2 年 令

～20才	～30才	～40才	～50才	～60才	～70才	～80才	～90才	計
0	6	6	20	38	22	3	1	96

表3 発 病 年 令

～10才	～20才	～30才	～40才	～50才	～60才	～70才	～80才	計
10	47	25	9	4	0	0	1	96

表4 発病年次と入所年次との関係

発病年次 入所年次	～1926 大15	～1935 昭10	～1945 昭20	～1955 昭30	～1965 昭40	計
～1926	0	0	0	0	0	0
～1935	1	0	0	0	0	1
～1945	3	18	29	0	0	50
～1955	1	4	17	18	0	40
～1965	0	0	0	3	2	5
計	5	22	46	21	2	96

位の数値にとゞまるものと思われ、家族歴その他の感染経路共にない25名26%が疫学上問題になる処である。(表6, 7, 8, 9)

過去の諸文献²⁾に照して特異の差はない。

菌陰性化の時期を過去に有するもの80名83.3%あることは、これら症例の治療上に問題があり、治癒の可能性を示すものとする。因に前述表4, 表5に見る如く86名中94名は治療歴10年以上のものである。(表10)

表11の成績から光田反応の陽性基準 5×5 mm では

病状の経過、並に菌の消長と平行しない点が多く、更に感作頻度の重なる現在及び将来においては少くも 7×7 mm 以上を要し、この数値は改めて検討する必要があるものとする。

表12の成績の示す様に連続規則的治療を現在迄続けて尚症状の改善を見ないものは9名、9.3%に過ぎない。これらを所謂難治らいと考えるが抵抗を示すらいにおいても1割に満たない。因に現在当園入所患者894名に対する比率を考えると所謂難治らい患者は1.0%にすぎない。尚連続規則的治療期間10年乃至12年のものに6名の再燃不治を認めるが、これらは治療期間、並に治療による菌陰性化の連続期間、レプロミン反応陽転後の経過期間等を考慮に入れた場合、中断の時期が尚早きに過ぎた感がある。

表13及び表14に示した治療意欲なきもの20名を除き76名に治療を開始し、途中死者4名、中途脱落者2名を出

し、6ヶ月終末観測迄(3ヶ月のものを含め)更に事故者3名あり、残り67名について以下治療内容を示す。(表15, 16, 17, 18, 19, 20, 21)

表7 感染経路

家族歴	有	無	不詳	計
	39 40.6%	56 58.3%	1 1.1%	96

その他 軍隊生活

近所にあり	外地生活	友人にあり	姻戚にあり	らいの世話する	らいと結婚す	不詳	計
交あり、なし 3 10	7	5	4	2	1	1	32
家族歴, その他共になし							25
家族歴, その他共にあり							3

表5 発病年次と入所迄の期間との関係

発病年次 期 間	~1926 大15	~1935 昭10	~1945 昭20	~1955 昭30	~1965 昭40	計
~1年	0	0	11	9	0	20
2	0	1	7	3	1	12
3	0	0	7	5	1	13
4	0	0	4	1	0	5
5	0	3	3	1	0	7
6~10	1	8	9	1	0	19
11~20	3	9	5	1	0	18
20~	1	1	0	0	0	2
計	5	22	46	21	2	96

表6 病 型

L _p	24	}	L	95
L _r	71			
A _p	1		A	1
T	0		T	0
計				96

表8 初 発 部 位

顔面	頸	胸	腹	背	上肢	下肢	各所 (2ヶ所以上)	計
15	1	3	1	5	33	33	4	96

表10 菌 の 消 長

a) 調査時点の菌の状況

(-)	1 +	2 +	3 +	4 +	5 +	6 +	計
8	7	7	19	28	21	6	96

b) 過去の消長 陽性(+)陰性(-)と記載す

治療開始時	(+)~(+)	16
"	(+)~(-)~(+)	7
"	(+)~(-)~(+)-(-)~(+)	1
"	(-)-(+)-(-)~(+)	40
"	(-)-(+)	30
"	(-)-(+)-(-)~(+)	1
"	(-)-(+)-(-)	1
"	(-)-(-)	91

表9 初 発 症 状

斑 紋	結 節	浸 潤	し び れ	知覚麻痺 水疱合併	浮 腫	神 経 痛	眉 毛 脱	屈 (指 趾)	曲 趾)	水 泡	計
紅・白 40 8 48	3	3	1	3・(1)	3	1	1	1		2	96

表11 レプロミン反応

光田反応	(-)~(-)	(-)~(+)	(+)~(-)	(-)~(+~(-)	(+)~(-)~(+)	(+)~(-)~(+~(-)	(-)~(+~(-)~(+)
5×5 mm 以上 (+)	48	4	6	22	2	4	1
7×7 mm 以上 (+)	87	2	1	3	0	0	0
ダルメンドラ 反 応	0	1	1	2	0	1	0

レプロミン反応と菌の消長との関係

光 田 反 応	平 行 する (菌 陰 性)	平 行 しない (菌 陽 性)
5×5 mm 以 上 (+)	8	31
7×7 mm 以 上 (+)	2	11
ダルメンドラ反応	2	3

表12 治 療 経 過

a) 治療規則的なもの

現在迄連続規則的 再燃或は中断後規則的	9 11	20
菌 の 消 長	連 続 菌 陽 性 4 途中陰性化の時期あり 16	20
再 燃 の 原 因	規則的で再燃 8 治療量不足 5 治療量を減量して 1 薬物変更 (プロミン注 不能となる) 1 大酒を嗜む 2 訴えが疑わし 3	20
再燃迄の治療期間	6~7年 5 10年 2 12年 1	8

b) 治療不規則なもの

菌 の 消 長	連続菌陽性 12 陰性化の時期あり 14	76
原 因		
副作用 (反応, 頭痛, 倦怠, 胃障害等)		39
疾 病	肝 炎 4 心 疾 2 腎 炎 1 肋 膜 炎 1	8
怠 慢	帰 省 4 安 堵 し た 4 そ の 他 21	29
計		76

c) 規則的に治療した期間

連 続 規 則 的	9	
1 年 以 内	14	
2 年 以 内	9	
3 年 以 内	15	
4 ~ 5 年	16	
6 ~ 8 年	13	
10 年	2	
12 年	4	
は じ め か ら 不 規 則	14	
計	96	

表14 非協力者は治療意欲のないもの及び、その理由

1 医師の指示を希望しない	7
2 副 作 用 の 為	1
3 合 併 症	
a) 肝 炎	5
b) 貧 血	2
c) 腎 炎	1
d) 分 裂 症	2
e) 癌	1
f) 脳 軟 化 症	1
計	20
以上の理由の詳細	
1. 反応を恐れる	6
2. 失明を恐れる	1
3. 腎疾患の増を悪恐れる	2
4. 新薬えの変更を嫌う	3
5. 理由判然とせず (なんとなく)	2
6. 怠 慢	6
計	20

表 13 治 療 区 分

	協 力 者	非協力者	中途脱落	死 亡 者	計
無 治 療	0	4	0	1	5
D. D. S. 持 続	2	11	0	0	13
D. D. S. 増 量	10	0	0	0	10
Ciba 持 続	1	2	1	0	4
Ciba 増 量	9	0	0	0	9
レ ダ キ ン 持 続	2	1	0	0	3
レ ダ キ ン 増 量	4	0	0	1	5
メ リ ア ン 持 続	1	0	0	0	1
プ ロ ト ゲ ン 注 射	0	2	0	1	3
K. M. 注 射	1	0	0	0	1
D.D.S. Ciba 併 用	2	0	0	0	2
D.D.S. S.M. 併 用	12	0	0	0	12
D.D.S. K.M. 併 用	1	0	0	0	1
Ciba S.M. 併 用	1	0	0	0	1
Ciba レ ダ キ ン 併 用	1	0	0	0	1
Ciba プ ロ ミ ン 注 併 用	1	0	1	0	2
Ciba, K.M. 併 用	2	0	0	0	2
レダキン・プロトゲン注併用	2	0	0	0	2
レ ダ キ ン S.M 併 用	9	0	0	0	9
D.D.S. プロトゲン注 S.M. 併用	1	0	0	0	1
リ ン コ シ ン	2	0	0	1	3
パ ロ チ ン	1	0	0	0	1
D.D.S. パ ロ チ ン 併 用	3	0	0	0	3
レダキン・カイモラル併用	1	0	0	0	1
プロトゲン注・豊田ワクチン併用	1	0	0	0	1
計	70	20	2	4	96

以上表13及び表15以下を綜合するに治療剤の組合せは多数あり、これに余の創意に依るリンコシン、パロチン、

表15 未使用治らい剤の有無

製 剤 品 数	組 合 せ 数	人 員
な し	0	5
1	4	4
2	9	15
3	10	33
4	6	25
5	6	13
6	1	1
計	36	96

一般に使用されている D.D.S. プロミン注、プロトゲン注 Ciba レダキン（メリアン）S.M.（ストロイ）注、K.M.（カナフイ）注の範囲による。

カイモラル、豊田ワクチンを加え、又31例では S.M. M.K. 等短期間使用治らい剤の期限切れを含めて、治療の変更を余儀なくされた。治療の結果40名に多少の差はあるが皮疹の改善が見られ、4名に悪化を見た。菌検査成績は採菌技術の巧拙は勿論のこと、指数差をどの程度に採るかも問題あり、かつ皮疹と菌指数の消長との関係を見るとき表17cの如く両者必ずしも平行せず、6ヶ月の治療で菌の消長を云々することは、これら慢性化した症例では尚早の感がある。悪化の症例は医師の治らい剤選択

表16 途中治療変更の理由

無 効	6
副 作 用	10
期 限 切 れ（耐 性 考 慮）	14
単 独 使 用 え（経 過 順 調）	1
計	31

表17 治 療 成 績

a) 皮膚所見

	改 善	悪 化	不 変	計
3 ケ 月 後	4 8	0	19	67
6 ケ 月 後	4 0	4	14	58

両期を通して

	不変	改善	改善	不変	悪化	改善	不変	計
3 ケ 月 後	不変	改善	改善	不変	悪化	改善	不変	計
6 ケ 月 後	不変	改善	改善	改善	改善	悪化	悪化	計
	7	7	30	9	1	2	2	58

b) 菌検査成績改善

	悪 化	不 変	計
	(年間最高)		
3 ケ 月 後 13	12 (3)	42	67
6 ケ 月 後 6	7 (1)	45	58

両期を通して 基準差を2十以上とし、従而(一)から1十1十から(一)は不変に該当する

	不変	改善	悪化	改善	不変	悪化	改善	不変	計
3 ヶ月後	不変	改善	悪化	改善	不変	悪化	改善	不変	計
1 ヶ月後	不変	改善	悪化	改善	改善	改善	悪化	悪化	計
	28	7	10	2	3	1	5	2	58

治療前と6ヶ月後本年度菌数1十差による

改善	悪化	不変(一)のまゝ	(十)のまゝ	計
33	13	5	16	67

c) 皮膚所見と菌検査成績との関係

菌	不変	悪化	改善	不変	改善	悪化	改善	不変	悪化	計
皮 疹	改善	改善	改善	不変	不変	不変	悪化	悪化	悪化	計
3 ヶ月後	26	10	12	16	1	2	0	0	0	67
1 ヶ月後	31	6	3	12	2	0	1	2	1	67

菌の判定は2十以上の差による

表18 成績不変の理由

皮 疹 吸 収 の まゝ	色 素 沈 着 の み の まゝ
菌 陰 性 の まゝ	治療量不足 1. 漸増中のもの
不適合(効なきもの)	2. 短期間のもの

表19 悪 化 の 理 由

無 効	耐 性	使用中止	薬剤変更
4	1	3	1

表20 レプロミン反応

陽 転	ダ ル メ ン ド ラ 反 応	2
疑 陽 転	ダ ル メ ン ド ラ 反 応 12×12 mm	2
	光 田 反 応 5×5~7×6 mm	5
陰 転	光 田 反 応 疑 陽 性 より	1
	ダ ル メ ン ド ラ (十) より 光 田 反 応 (一)	1

表21 規則的治療者と家族歴の有無

	あ り	な し
菌 連 続 陽 性	2	2
菌 陰 性 化 の 時 期 あり	4	3
治療初期規則的、その後中断菌陰性の時期あり	8	22

の誤り4名の他それぞれ一応の理由が挙げられ、更に検討を要すると共に患者の協力を期待するものである。レプロミン反応についても更に追究して結論を出す段階と考えられ、最後に試みに規則的治療を継続した症例につき家族歴の有無との関係拾って見たが有意の差を見出すことが出来なかった。

考 按

所謂難治らいと思われる患者86名について詳細に検討した結果、性別、年令、発病年令、発病年次と入所年次の関係、発病年次と入所迄の期間との関係、病型、感染経路、初発部位、初発症状の各項に関しては、既に発表された諸統計と変る処がない。これらの症例において表10の菌の消長に見られる如く既往の治療過程に於て菌陰性化の時期のあったもの83.3%の数字は治癒の可能性を示すものと思われる。又その原因を追究するに真に規則的治療に専念して尚且つ改善を見られないものは96名中9.3%に過ぎない。86名中治療に対する協力を得られたもの67名に種々の工夫を試み6ヶ月後の治療成績は皮膚所見において約60%に改善を見た。その方法は各個人別に既往の治らい剤を検討し、未使用のものがあり、その症例に適合するものがあれば切換え、又は既使用剤に他の併用を試み、未使用剤のない場合は既往治療量の検討中断の原因等を考慮して再使用又は併用、更には創意による薬剤の使用を実施したものである。6ヶ月の治療期間においては慢性化したこれらの症例では菌の消長に見るべきものがないと思われる。レプロミン反応の光田反応については発赤値少くも7×7 mm以上を陽性と判断するを妥当と考える。20名の非協力者のあったことは

医師への不信感も考え遺憾とする処である。

結 論

世上所謂難治らい患者と思われるものを調査し且つ治療を施し6ヶ月の治療効果より判断するに、難治らい患者は当園入所患者の1.0%であり、今迄考えていたよりも遙かに少数であり、どの程度以上を難治らいとするかにも問題があることゝは思われるが、その原因を詳細研究するならば、今迄発表され、又日常考えられていた10%~15%の数値は多きに過ぎると考える。治療に抵抗する患者には夫々原因があり、医師の努力と共に患者の協力が必要であり、且つ治癒の判定投薬中止の時期など甚だ難しい問題ではあるが、治療による皮疹の吸収、菌陰性化の時期より少くも10年、而もレプロミン反応陽性化が望ましく、らいの治療は治療開始後15年の長きに及ぶ

ものとする。猶経過を観察し、工夫をこらしてゆくならば、これら症例の多くに改善を見るものとするが、期限の限られた治らい剤の使用法等研究を要すると共に新しい治らい剤の出現を望むものである。更に化学療法一辺倒でなく宿主と菌の関係は治療の上においても改めて検討する必要があるものと思われる。

終りに御校閲を頂いた小林茂信医務部長に深甚の感謝の意を表する。

文 献

- 寶木原浩：高令発病者の諸調査統計について レプラ
33巻 4号 318, 1964
武田正之ほか：難治らいに関する研究(1) レプラ
34巻 4号 379, 1965