Treatment of Therapy-resistant Leprosy
(II) Course after Treatment, Including the Shift
in Immunological Activity Method

HIROSHI HOKIBARA

(National Leprosarium Kuryu Rakusen-en)

A total of 67 cases of leprosy, resistant to therapeutic agents heretofore available, were treated by various method over a period of one year and a definite shift in the condition from p to r, and an improvement in 86.5 % of the skin eruptions were found and 30 of the cases became bacteria-negative. All 9 cases treated by homogeneous, healthy skin grafts (including 2 cases of follow-up test) showed improvement in the skin eruptions and a trend for reduction in the rate of isolation of bacillus was observed. The delay in rejection of the skin grafts is believed to be due to the depressed immunological activity in leprosy. Though various problems, such as the effect of repeated skin grafts as revealed by the lepromin reaction, still must be clarified, it is considered that a shift in immunological action takes place by this method. The results suggest that not only chemotherapy but also treatment of the host should be studied in the future. In the treatment of leprosy, detailed investigation of prior therapy is required, especially in old cases and though individual differences are great arise in therapeutic effect may be anticipated by close cooperation between the patient and the doctor. This will be further accelerated by measures, such as shift in immunological activity, in the host. At the present stage, it is felt that the term, therapy resistant leprosy; is not entirely acceptable.

難治らい治療経過のその後について

(免疫力移動法による治療を含む) II

宝 木 原 浩

(栗 生 楽 泉 園)

(受付 1967年11月1日)

緒 言

曩にレプラ誌36巻1号に報告した治療に抵抗を示すらい患者67名の治療期間が1カ年を経過し、また同誌に掲載された免疫力移動法(皮膚移植術)による治療患者が9カ月乃至10カ月となり、第2回実施症例が2カ月を経たので、その成績を纏めてらいの治療に対して種々の検討を加え、将来の参考とすると共に諸賢のご批判ご教導を得たく報告する次第である。

成 績

I. 治療に応じた67名は男53名、女14名、病型はL65名、T1名、A1名であり、この中悪性腫瘍1名、神経痛、E. N. L. 発症者1名、胃腸障害者1名、計3名の中断者を見たが、その中断期間が短く、また再治療を施したのもあるので終末成績はこれらを含んで報告する。病勢の推移は表1の如く、明らかにPよりr₃に移行している。皮疹と菌号数の推移に関しては表2の示す如く、皮疹と菌号数共に改善を認めたもの58.2%、皮疹軽快、菌号数不変のもの28.3%で、計86.5%に皮疹の改善を見ており、両者共に不変7名、増悪1名、計8名、11.9%が無効であり、これらの症例はいずれも現時点における種々の治らい剤の無効、あるいは速かに耐薬性を生ずるものであり、所謂難治らいと称する症例とも考えられ、これらの症例の一部に後述する免疫力移動法を実施し、その効果を追究中である。菌号数の推移は表3の数字に見られる如く明らかに減少傾向を示し、1年後菌陰性者30名の中13名(43.3%)は連続2回以上菌陰性であり、17名(56.7%)は今回初めて菌陰性となったものである。この号数は各個人の数カ所より採菌した最高価値を現わすものである。治療剤の変更理由と実数は表4に示す。副作用についてはCiba 6名に食思不振、薬疹を、SM 5名、KM 3名に聴力障害、眩暈を、Lederkyn 1名Acetamin 1名、Protogen 1名にそれぞれE. N. L. 神経痛

を生じて他剤への変更、あるいは休薬を余儀なくされた。有効薬物、無効薬物についてはおのおの表5、表6の通りである。両表に同一薬名が重複するのは患者の薬に対する個人差を表わし、Lincocin はいづれも3カ月位は皮疹の吸収傾向を見たが、1名を除きその後再燃の型を採り、Acetamin は別の機会に報告される予定であるが、当園の成績では余り期待すべき成績を得られなかった。この間の事情はらいの治療に際して、過去幾多の治療性を報ぜられた治らい剤がその後姿を消したことと併せ考えると、治らい剤の効果判定はその判定基準にも問題はあると思われるが、長期の観察と慎重さが必要であ

表1 病 勢 の 推 移

	P	r ₁	r ₂	r ₃	計
開始前	14	23	19	11	67
一年後	6	15	12	34	67

表2 皮疹と菌指数の推移

	6カ月の成績と 1年後の成績	開始前と 1年後の成績
皮疹 共に良	34	39
菌 良	19	19
不変	1	1
増	1	0
悪	11	7
著 効	1	1
	17	20

摘要 菌号数の良否は指数±2以上とす。従而(1+)が(−)のものは不変に入るといふ症例が含まれる。著効は皮疹が良くなり菌指数が(−)乃至(1+)となったもので重複する。

表3 菌指数の推移

菌指数	6	5	4	3	2	1	(-)
開始前	7	12	17	13	9	3	6
6カ月後	5	8	13	9	7	9	16
1年後	1	9	3	3	9	12	30

開始前	19	30	12	6
6カ月後	13	22	16	16
1年後	10	6	21	30

%

開始前	28.3	44.8	18.0	9.0
6カ月後	19.4	32.8	23.8	23.8
1年後	14.9	8.9	31.3	44.7

開始前	49	12	6
6カ月後	35	16	16
1年後	16	21	30

%

開始前	73.0	18.0	9.0
6カ月後	52.2	23.8	23.8
1年後	24.0	31.3	44.7

菌陰性者30名中13名(43.3%)は連続2回以上菌陰性であり, 17名(56.7%)は初めて菌陰性となったもの。

表4 治らい剤変更の理由と実数

理 由	実 数
無 効	28
副 作 用	17
耐性前変更(短期使用剤)	23
単独使用(経過順調)	4

ることを示すものと考える。

有効薬物中, SM, KM. と他剤の併用, 並びに D.D.S. 単独増量法に比較的多くの改善例を見る他に, 併用療法にての改善例を見ることは, らいの治療においても

表5 有効薬物

S.M. あるいは K.M. と他剤併用	11
Ciba と D.D.S. 併用	2
D.D.S. と Lederkyn 併用	1
Ciba と Lederkyn 併用	1
Ledeikyn と Protogen 併用	2
D.D.S. 増量(最高1日150mg)	8
Lederkyn	4
Ciba	2
Acetamin	1
Lincocin	1

表6 無効の薬

Lincocin	7
Acetamin	5
Ciba	4
D.D.S.	4
Lederkyn	3
S.M.	1
K.M.	3
Melian	1
Protogen	1

併用薬物療法を考える段階に来ており, 且つまた薬物耐性問題を考えるとき, 殊に短期使用薬物にあっては結核と同様に耐性問題の解決に併用療法を初期から症例に応じて用いることも, 更に検討する必要があるものと考える。

II. 免疫力移動法によるらい治療のその後

前回報告した冷凍皮膚移植の5例については5カ月後の成績として, 健康者皮膚片を移植した3例(前回症例のI, II, III)は, いずれも皮疹の吸収, 褪色化, 皰形成あり, 菌号数も減少し, D.D.S. 系統治らい剤の使用により再燃の徴候なく, 一例において頭毛の著明な増生を見ている。Lq, レ反応, ツ反応共に陽性皮膚片移植の一例(前回症例のIV)は皮疹の吸収, 皰形成を見たが色素沈着尚中等度であり, 更に引続き E.N.L. の発生をつづけて, 6月26日 E.N.L. の爆発的発症を見るにおよび, 一応治療を中断するの止むなきに至った。TMq, レ反応, ツ反応共に陽性皮膚片移植の一例(前回症例のV)はその後治らい剤の投与を試みた処, 再び E.N.L. の発症を見て, その後無治療のまま経過しており, 顔面

の潮紅、丘疹の新生あり、冷凍移植術不成功の例と思われる。ここにおいて症例Ⅳは体力の回復後再移植を希望のため今回の追試を延期し、症例Ⅴと頭毛増生を見た症例Ⅲの本人の希望により、この 2 例に追加移植を施し、更に残余の所謂難治らい 2 例にも、昭和 42 年 7 月 14 日健康者皮膚片の冷凍移植術を施行した。今回は移植皮膚片の免疫力の差を考えて、全部健康者の皮膚片を用い、再移植拒絶促進現象を考慮して同一皮膚片を避けたことはいうまでもないことである。皮膚片の大きさ、冷凍時間、術式等は第一回の場合と同じであるが、拡散因子のヒアルロニダーゼを注射併用したものもある。第一回移植例は 9 カ月乃至 10 カ月、第 2 回移植例は 2 カ月を経過した現時点における成績をそれぞれ表 7 と表 8 とに示して、次に検討することとする。追加移植の 2 例を除き、第 1 回移植の残り 3 例は E. N. L. に悩む症例を含み、いずれも皮疹の吸収、並びに菌検出率の減少傾向を示しており、引続き順調に経過しているが、追加移植の 2 例も含めて光田反応晩期成績において陰転化の傾向のあるのは問題である。第 2 回移植の 4 例は 第一回 移植症例Ⅴが

やはり E. N. L. を発生し、移植片が 28 日目に脱落した他は 3 例とも 40 日以後に移植片の脱落を見ており、追加移植の 2 例に再びレ反応陽転化の傾向が見られる。第一回移植のⅣ症例 L₃q 移植片とⅤ症例 TM₂q 移植片および第 2 回のⅡ症例で第一回のⅤ症例の健康者移植片が 28 日目で脱落した外は 33 日目より 48 日目に脱落しており、今回使用した拡散物質ヒアルロニダーゼ使用の有無と関係なく、組織適合性の問題も考えなければならないが、やはりらい患者の場合移植拒絶反応の遅延があることは事実と思われる。臨床的には皮疹の吸収傾向と菌検出率の減少傾向を示し、その後 D. D. S 系統治らい剤の投与を始めて経過を観察中である。

考 按

67 名の治らい剤に抵抗を示す患者のうち治療歴において 83. 3% に菌陰性期間のあることに期待をかけながら、1 年間種々の工夫をこらして治療した結果、86. 5% に皮疹の改善を見た。また始めの陰性 6 名を除く 66 名の菌陽性者が 1 年後に 30 名が菌陰性となり、増悪 1 名、不変 7

表 7 第 1 回

症 例 実施項目	I	II	III	IV	V	
移 植 片	1) Non 2) L ₃ q	Non	Non	L ₃ q	TM ₂ q	
実 施 年 月 日	1) 41. 12. 1 2) 42. 1. 10	42. 1. 9	42. 1. 9	42. 1. 9	42. 1. 12	
化 学 療 法	D. D. S 4 T	D. D. S 2 T Lederkyn 0. 75	再 移 植	Ciba $\frac{1}{2}$ T 3×1	再 移 植	
判 定 日	10 カ 月	9 カ 月	9 カ 月	9 カ 月	9 カ 月	
皮 膚 症 状	結節引続き萎縮 扁平化新生なし	皮疹褪色 ごく うすい沈黄褐色		皮疹褪色しつつあ るも E. N. L 断続		
菌 検 査	結節 6 + を除き 他は減少傾向	1 + となる		最高 4 + で減少 傾向		
光 田 反 応						
実 施 前						
実 施 後						
7 カ 月 後	$\frac{4 \times 5}{4 \times 5}$ $\frac{4 \times 4}{4 \times 4}$ $\frac{5 \times 5}{5 \times 5}$ $\frac{3 \times 3}{6 \times 5}$ $\frac{5 \times 5}{5 \times 5}$ 0	$\frac{3 \times 3}{5 \times 5}$ $\frac{3 \times 3}{4 \times 5}$ $\frac{3 \times 4}{3 \times 4}$ 0	$\frac{4 \times 4}{4 \times 4}$ $\frac{0}{1 \times 1}$ 0 $\frac{3 \times 3}{4 \times 4}$			

表 8 第 2 回

氏 名	山 〇 実 第 1 回のⅢ	中 〇 只 〇 第 1 回の V	高 〇 安 〇	金 〇 光 〇
病 型	$L_3r_1n_2(F_2H_2D_0)$	$L_3Pn_3(F_3H_2D_0)$	$L_3Pn_3(F_3H_2D_0)$	$L_3r_1n_2(F_0H_2D_0)$
移 植 片	Non (接触30年)	2×3cm		
冷 凍 時 間	72 時 間			
移 植 年 月 日	42. 7. 14			
皮 膚 症 状	右腹部の丘疹を残して他吸収傾向, 前額部頭髮再生中等度	E. N. L を残し 皮疹は全般に吸収傾向	皮疹は全般によく吸収す	褐色皰形成 皮疹良好
レ 反 応 実 施 前 2 カ 月 後	$M \frac{4 \times 4}{4 \times 4} \quad \frac{2 \times 2}{2 \times 2}$ $\frac{6 \times 6}{6 \times 5} \quad \frac{4 \times 4}{4 \times 4}$	$Dn \frac{2 \times 2}{8 \times 8} \quad M \frac{5 \times 3}{5 \times 3}$ $M \frac{3 \times 2}{2 \times 2} \quad \frac{5 \times 3}{5 \times 3}$	$M \frac{7 \times 7}{8 \times 7} \quad \frac{3 \times 3}{3 \times 3}$ $\frac{4 \times 3}{4 \times 3} \quad \frac{3 \times 3}{3 \times 3}$	$M \frac{4 \times 4}{4 \times 4} \quad \frac{4 \times 4}{0}$ $\frac{0}{3 \times 3} \quad \frac{3 \times 3}{3 \times 3}$
移 植 片 脱 落	40 日 目	28 日 目	41 日 目	48 日 目
菌 検 査 実 施 前 2 カ 月 後	5+ 5+ 5+ (-) (-) 3+G	6+ 4+ 5+ 4+ 5+ 3+	4+ 4+ 3+ 4+ (-) (-)	2+ 1+ 1+ 1+ (-) (-)
化 学 療 法	8. 23 D. D. S 25mg 9. 1 D. D. S 50mg	8. 19 D. D. S 25mg 8. 27 D. D. S 12. 5mg	7. 10 D. D. S 50mg 3×1	8. 18 D. D. S 25mg
反 応	な し	25日目より高度発生	な し	な し

名, 計 8 名の他はいづれも菌検出率減少の傾向を示している。不変並びに増悪の 8 名は Fanasil Thiozamin の投与に移行して経過観察中であり, また希望者には追加移植も含めて, 新たに皮膚移植術の実施を考慮中である。次に免疫力移動を目的とした治らい剤に抵抗を有すると考えられる者の皮膚移植法は第一回症例, 並びに今回の第二回症例とも, E. N. L の発生を見た症例を含み, 9 カ月乃至 10 カ月の成績および 2 カ月後の成績はいづれも皮疹の吸収傾向と菌検出率減少の傾向を示しており, 未だ再燃をみることなく順調に経過している点は有意義に作用しているものと考えられるが, 第一回症例のすべてにレ反応の陰転化があり, その後 11 カ月にして一例に再燃を見たことを附言する。第二回追加移植症例の I, II 症

例に軽度ながら陽転化の傾向が見られることから免疫持続期間の問題, 移植片の大きさの問題等更に追究すべき多くの宿題を残している。今回使用したヒアルロニダーゼは有意の反応を示さなかったが, 将来は移植免疫抑制剤の使用も考慮しなければならないものとも考える。一方すべての症例において 28 日以上移植片の定着のあった事実は, らい患者の免疫力の低下を示すものと思われ創意による同種健康者皮膚移植が単なる刺戟療法に終るか, 目的とする免疫力移動による治療として成立するか, 更に種々の方法を検討し, また症例を重ねて追究してゆくつもりである。

以上を総合して, らいの化学療法においては薬物に対する感受性の個人差, 治療量の相異, 階段的治療経過の

検討, 併用療法, 治療による反応の防止策等検討すべき多くの事項を有するが, 古い患者の場合において各個人の治療歴の把握が重要であり, 同種健康者皮膚移植においても免疫持続期間, その実施方法等に幾多の問題を残しているが, 医師と患者の積極的な協力が得られるならば, 極く一部の症例を除いては, 現在の治らい剤に抵抗を示すと思われる患者においても, その治療歴の詳細な検討と対策, 更には免疫賦与の方法を講ずることによりその治療効果は向上するものと思われ, 化学療法と共に宿主に対する研究が将来やはり必要であると考ええる。

今回初めて難治らいという表現を用いたが, 一般疾病の治療の解釈も含めて, 現在のらいの治療基準にもいろいろと問題のある時点において, ここに所謂難治らいと思われる症例を考えて見ても, この論文にある現在の治らい剤に抵抗を示すもの, 断続性に少量の排菌のあるもの, 限局性に持続的に排菌し, しかも他の所見の良好なもの, 皮疹は鎮静期の様相を呈しながら, 神経症状, 眼症状を繰返すもの等, いろいろの症例があり, これらを一括して, 難治らいとすることにも問題があり, 治療基準, 並びにこれらに対する治療手段等, 併せ考えるとき難治らいと呼称することに疑問があり, 所謂難治らいとするか, 全く別の表現を以て現わすか, 全くこれらの表現を用いないか, 検討されるべきものと考えられる。

結 論

現在の治らい剤に抵抗を示すと考えられる67名の症例の1カ年間の治療の結果, 8名11.9%無効の他はいつでも軽快しつつあり, 同種健康者皮膚移植の追試の2例を含む9例において, いずれも軽快しつつあり, 初めに述べた83.3%の菌陰性期間のあった症例は第1回論文に述べた諸因子によるもので, 積極的な治療により軽快し得るものであり, 所謂難治らいと思われる8名も, 化学療法の工夫, 免疫賦与の方法, いずれも検討すべき多くの問題を持っているが, 医師と患者の緊密な連繫, 並びに努力によっては更に治療の効果が期待出来るものと結論する。

なお現時点においては前項に述べた理由により, 難治らいという表現には何か抵抗を感じて, 適切な表現と思われないが如何なものであろうか。

終りにこの研究に当り種々ご援助戴いた多くの人々に感謝の意を表し, 且つまた今後のご援助ご協力を願うものである。この内容は日本らい学会第16回東部地方会において発表したものである。

文 献

宝木原浩 治療に抵抗を示すらい患者の調査並びに治療の工夫に就いて (第1報) レプラ36.1 (1967)