**Studies of Clinical Course and Prognosis of Hansen's Disease
during Chemotherapy 3. Acute Infiltration Reaction
(Tajiri) in Lepromatous Leprosy**

Hideo TAKIZAWA

(Leprosy Research Laboratory, Kyoto University)

This is a report of lepromatous cases with acute infiltration reaction (Tajiri) in his clinical course under chemotherapy. They were all males, among whom one case showed localized skin lesions and other two cases had generalized lesions upon admission. Skin biopsies revealed all borderline-lepromatous features (Ridley-Jopling's classification). This reactions developed one and half to 4 months after the start of treatment, and lasted 9 months to two years intermittently. After this reaction the Mitsuda reaction test gave the same result as before in one case, but other two cases became weakly or moderately positive. Bacterial Clearance Time (Takizawa) was 2.7, 4.3 and 5.9 years, respectively.

The nomenclature and the nature of this reaction was discussed, especially with relation to chemotherapy.

化学療法によるハンセン病の臨床経過と予後の研究

III らい腫型における急性浸潤反応

滝 沢 英 夫

(京都大学皮膚病特別研究施設)

(受付 1976年12月14日)

田尻が急性浸潤(反応)を詳細に研究して学会に発表したのは1931年である¹⁾。彼はさらにいくつかの学会報告を行い、1954年にこれらをまとめて論文として発表した²⁾。この頃より急性浸潤反応やこれに類する反応が多くの臨床家の注目をひき、いくつかの論文が発表されている³⁾。Ridley (1969) はハンセン病における反応を4つに分け、その中で田尻の急性浸潤反応の originality を認めた上で、reversal reaction の名称でこれと呼んでいる⁴⁾。

すでに第一報で述べたように⁵⁾、らい腫型の治療経過中にみられる本反応は BCT に関する限りは、患者を早期の臨床的治癒に導くようにみえるし、またハンセン病、とくにらい腫型の免疫療法にみられる本反応類似の

現象の出現は興味深い。

第一報では京大症例52例中5例(9.6%)、全生園症例123例中8例(6.5%)に急性浸潤反応が認められたが、これらの対象の選ばれた時期におけるわが国の病型分類には問題が少くないことも前に触れた⁷⁾。

本稿の目的はわれわれが近年経験した急性浸潤反応(以下 AI 反応と略す)の3例の症例を中心に、化学療法によるハンセン病の臨床経過と予後における AI 反応の影響を検討することにある。

症 例

以下の3症例はすべて第一報の対象には含まれていない。

Table 1 Muscle Assessment of Both Feet

Date	'69.3		'69.7		'69.8		'69.9	'69.10	'69.11	'70.2	
Side	R	L	R	L	R	L	R	R	R	R	L
Ant. tid.	5	5	3 ⁻	4 ⁺	1	4 ⁺	2 ⁻	3	3 ⁺	5	5
Ext. hall (1+b)	5	5	3 ⁻	5	0	4	0	1	3 ⁺	5	5
Ext. digit (1+b)	5	5	3	5	0	4	0	2	3	5	5
Peroneales	5	5	3	5	0	4 ⁻	0	3	3	5	5
Post. tib.	5	5	5	5	5	5 ⁻	5	5	5	5	5

(Checked by Dr. A. Obara)

症例 1 初診時56歳の男。平生から顔が赤かったが、高血圧で通院中の昭和40年春頃より顔面の発赤が増強し、左の小指のシビレに気付いた。近医の電気治療の効果なく、同年秋から翌年春にかけて顔の発赤腫脹、左環指のシビレ、左拇指球の萎縮が目立った。42年5月より他医で治療をうけ、発赤腫脹が一時的軽快したが、同年12月頃よりまた強くなり、これらをくり返していた。

昭和44年2月の初診時所見は、眉毛睫毛ともに疎であり、顔面とくに前額・頬・下顎部にらいた腫性浸潤を認める。これらのビマン性浸潤中にとくに浸潤の強い部位もある(写真1)。左手背から前腕伸側はほぼ3分の1にかけて軽度の浸潤、また右臀部、左大腿、右膝に径数cmの境界不鮮明の紅斑があり、右臀部のそれは皮面よりやや隆起している。両大耳神経、両尺骨神経(肘部)、両総腓骨神経の肥厚あり、左尺骨神経の肥厚圧痛は著明で手関節部でも圧痛を認めた。左手背の尺骨側、右小指背、左足外側部に知覚麻痺。右口角下垂と左の虫様筋・骨間筋の筋力低下が著明である。

入院時の検査所見; BI mean (max)=4.5 (5), 光田反応0×0(3週間), 血圧は正常, 心電図で左室肥大を示したほかはとくに異常を認めない。

既往歴は31歳で肺結核のため1年療養。51歳高血圧(両親ともに高血圧で死亡)

治療と経過; DDSの少量(5mg/日)よりの漸増療法開始後4カ月頃に(DDS150mg/週), 血圧上昇をきっかけとして、それまで順調に吸収が続いていた顔、左手の浸潤がやや腫脹し、赤色調を増してきた。またほとんど消失していた両大腿の紅斑も再び出現。さらに1週間後にはこれらの症状はさらに増強し(写真2), 右足の背屈が著減した。2週間後には唇音(パペプペ)の発音が軽度に障害され、嚥下が多少困難となり、咽頭に粘液が固着したような異和感を感じようになった。これまで肥厚の認められなかった両小後頭神経、大耳神経、同頸

枝、橈骨神経に肥厚圧痛を認めるようになる。顔や四肢の知覚障害範囲は拡大され、顔面神経マヒも増悪した。

副腎皮質ホルモンによる治療で上記諸症状は徐々に改善され、治療開始後6カ月では両手足の足袋、手袋状のシビレ感とときおりのツツパリやコワバリを残すのみとなった。右足の背屈障害の回復過程を表1に示す。

その後の経過は順調で昭和45年7月退院した。以後外来通院をつづけ、初診より4.3年(BCT=4.3)で皮疹の菌は陰転化した。光田反応はAI反応出現後陽転し、以後は陽性を持続していた。 $\left(44年9月, \frac{7 \times 6}{10 \times 8}, 47年5月, \frac{4 \times 5}{5 \times 5} (24 \times 22)\right)$ 。50年6月に脳血栓のため死亡した。

症例の検討: 発症後治療開始までの期間は約4年。皮疹は顔と手が主で他に僅かな皮疹が散在する比較的限局型で、浸潤と紅斑を主とするもの。神経筋症状が比較的初期より著明。治療開始後4か月でAI反応をおこし、その前後で光田反応は陽転化している。BCT(=4.3)より急速減少群(RA群)⁷⁾に分類される。初診時とAI反応時の病理組織写真を示す(写真3, 4)。初診時の皮疹では真皮中下層に多量に浸潤せる細胞は泡沫構造を示す組織球性細胞とリンパ球を主としているが、ところによりリンパ球の浸潤の強きところや、泡沫構造を欠く細胞質に富む類上皮細胞を混じている。泡沫構造内には抗酸菌が多数認められるが、上記の類上皮細胞内にも抗酸菌が散在している。AI反応時の皮疹は反応前のそれに比べてリンパ球の浸潤がさらに強く、抗酸菌が著減しているのが特長である。

症例 2 昭和45年2月初診時68歳の男。2年前より手足のシビレ感があり、近医で肝腎疾患として治療をうけていた。昭和44年春に顔が腫れ、同年夏より眉毛が脱落し、歩行時に履物がしばしば脱げた。その頃から胸腕に広い帯紅色、平らな紅斑があり、半年前より両上肢に多

数の結節が出現した。

既往歴は50歳肺炎，家族歴は特に記すことはない。

初診時の症状；顔はらい腫性のビマン性浸潤を示し，潮紅がやや強く，結節性隆起が散在する。左頬，両耳朶に強い浸潤性硬結があり，左耳垂は大きく垂れ下っている。左頬の硬結の一部は潰瘍化している。頭髪はほぼ正常，睫毛はうすく，眉毛は内3分の2ほど抜けている。前胸，腹，上肢に帯赤褐色のビマン性浸潤を認め，両上肢に大豆大までの硬い結節を多数みる（結節は浅いもの，皮下や神経内のものなどさまざまである）。下肢は全面にビマン性浸潤があり，大腿を中心に比較的平坦な結節が多数ある。両下腿から両足にかけて腫れているが，指痕を残さない。

両上眼窩神経，両大耳神経，両尺骨神経，両総腓骨神経，左橈骨神経浅枝，尺側前腕皮神経に肥厚を認めるが圧痛はない。右手は手袋状に，左手は手掌から指腹に，手背の一部から指背にかけて，また両足から下肢にかけて靴下状に知覚鈍麻を認める。四肢の運動障害はない。

入院時の検査所見；BI mean (max)=4.9 (6)，MI=32.5~80%，光田反応3×2.5mm (3週間)，STS陽性，RPCF (+)，TPHA (-) その他に異常を認めない。病理組織の成績は後述。

治療の経過；DDSの少量療法（週10mgより漸増）にて皮疹の吸収が徐々に始ったが，治療開始後1か月半頃より，手足の浮腫，シビレ感の増強，手掌のビリビリ感と前駆として発熱(38~39℃)をみた。同じ頃より四肢軀幹のビマン性浸潤が増した。Thalidomide無効，DDSを止め，副腎皮質ホルモン剤でこれらの症状は軽減したが，背部の潮紅を伴う浸潤は局面を形成しだした（写真5）。副ホ剤を中止し，DDSを再開して350mg/週にいたる頃（治療開始約5か月）に食思不振，足背の浮腫，しばらくして全身の皮疹の潮紅増加，消退傾向を示していた結節の充実をきたした（写真6）。やがて発熱(38.3℃)，胸部のつかえる感じ，飲水も一時的に不能になった。対症療法で皮疹を除き他の症状は軽快した。以後DDSなどの治らい剤の短期使用により皮疹の潮紅増加と時折の発熱をしばしばくり返し，46年1月には前腕に大豆大までの皮下結節の新生をみた。皮疹の潮紅には副ホ剤が著効を示す。入院以後2年後よりDDS週300mgでも潮紅出現せず，BI=2.4 (4)となり退院した。その後は在宅治療を続け，初診時より5年11か月(BCT=5.9)で皮疹の菌が陰転化した。

症例の検討；発症後治療開始までの期間は約2年。皮疹は全身にわたるらい腫性浸潤と多発せる結節を主とす

る典型的な浸潤結節型。神経の肥厚は認められるが神経筋症状は著しくない。治療開始後1か月半で皮疹の浸潤が増強する形でAI反応を起した。くり返されたAI反応前後のレブロン反応の成績は光田抗原では変化せず(47年7年，3×3mm (3週間))，ダルメンドラ抗原では(-)→(±)に変化した。(45年2月0×0，45年8月4×4mm，7月5×5mm)。BCT(=5.9)より標準減少群(ST群)⁷⁾分類される。

初診時およびAI反応時の病理組織写真を示す（写真7，8，9，10）。初診時は右上腕結節は真皮全層を覆う典型的ならい腫型結節である。浸潤細胞は組織球性細胞とリンパ球が主である。両者は混在しているが，皮膚付属器，とくに汗腺周辺などに密なリンパ球浸潤が認められる。組織球性細胞は泡沫構造の形成が著しくないところもある。抗酸性染色では泡沫構造内にも，他の細胞質内にも菌が多数認められる。AI反応時の浸潤の強い背部の生検では真皮に島状に細結合で囲まれた細胞浸潤を認める。浸潤細胞は組織球性細胞を主とし辺縁部にリンパの浸潤が強い。細胞内および細胞内に間隙があるが，抗酸性菌は極めて僅かである。真皮上層の血管拡張が著明である。

症例3 症例の要約のみを記すことにする。

初診時（昭和44年2月）37歳の男で沖縄県某島出身。症状出現より治療開始までの期間は約2年。皮疹はビマン性浸潤と結節を主とする全身散布型。神経肥厚は認められるが，知覚，運動障害は乏しい。初診時BI mean (max)=5.5 (6)，光田反応0×0mm (3週間値)，コバルト反応が軽度の右側反応を示すほかは一般検査所見に異常を認めない。

治療開始後4カ月でリンパ腺腫脹のENLが出現した。同じ頃より軽度のAI反応をおこした。ENLは数カ月の経過で止み，その後は皮下結節，紅斑，局面の出現などのAI反応をくり返した。4年8カ月で皮疹の菌は陰転化した(BCT=2.7)。その後もときに顔面や四肢に菌陰性の紅斑が数回出現している。光田反応は初診時0×0，7カ月で3×3mm，1年は4×5mmと陽性方向へ動いている。

AI反応前の組織像は組織球性細胞とリンパ球からなる密な細胞浸潤で，リンパ球の混在の程度は一樣でない。組織球性細胞の泡沫構造も一樣ではない。らい菌はところにより密に，粗に染め出されている。その粗密はリンパ球浸潤の粗密には関係がなく，泡沫構造の粗密とも必しも一致しない（写真11）。

腹部にみられたAI反応時の皮疹の組織像は真皮上層

Table 2 Summary of Three Cases with Acute Infiltration Reaction

Case No.	4401	4502	4403
Age & Sex	56 M	68 M	37 M
Type of lesion	Infiltration & erythemas	Diffuse Inf. & nodules	Diffuse Inf. & nodules
Histology ¹⁾	BL-I	BL-II	BL-I
BI mean(max)	4.5(5)	4.9(6)	5.5(6)
BCT ²⁾	4.3	5.9	2.7
AI reaction			
Start	4	1.5	4
End	13	13	28
(mos.after chemotherapy)			
Lepromin (mm)			
Before	0(?) ³⁾	2.8(0)	0
After	6.5(4.5)	3 (4)	3
(AI reaction)			

1) Based on Ridley-Jopling's LL-TT scale.

2) Bacterial Clearance Time (yrs.).

3) () : Results with Dharmendra antigen.

の血管拡張を伴った細胞浸潤で、リンパ球を多数混じっている(写真12)。

第2表に上記3例の要約を示した、年齢は37歳—68歳で、すべて初診の男性である。皮疹は第1例が浸潤と紅斑を主とする比較的限局型、他の2例のビマン性浸潤は結節を主とする全身散布型であった。初診時の病理組織像はRidley-Joplingの提案せる分類⁹⁾に従えばBLに相当する(リンパ球の散布の仕方により比較的ビマン性をI型、集簇の目立つものをII型と仮称した)。

初診時のBIは最高5~6、平均は4.5~5.5である。BCTは治療開始から皮疹の菌陰転化までの期間を指し、らい腫型の予後を示す一つの指標⁷⁾であるが、症例により2.7~5.9(年)とかなりばらついている。

AI反応の開始は治療開始後1.5~4カ月頃で、反応はくり返されて13~28カ月頃で終っている。AI反応前後のレプロミン反応は光田抗原では1例で不変、他の2例は陽性方向へ動いている。光田抗原で不変を示した症例でもダルメンドラ抗原で陽性方向へ多少の動きも示しているのは興味深い。

病初より神経筋症状の比較的著しかった第1例では、AI反応時に軽度の球麻痺様症状や垂足を含む神経筋症状の増強発現をみた。

討 論

すでに述べたように、いわゆるAI反応はSouza Lima, Wade, Hirako, Ridley らによりさまざまな名称で呼

ばれているが、最近ではWade-Ridleyの reversal reaction が一般的である。しかし近年Ridleyは reversal reaction をも、さらに包括的に Borderline reaction と呼んでいる⁹⁾。

らい腫型の治療経過との関連でAI反応が問題となるのは次の諸点である。(1) どのような症例に、(2) どの程度の割合で、(3) いつごろAI反応が出現するか。そして(4) その治療と予後はどうか。

RidleyはDDSで治療した患者のうちで、reversal reactionは治療開始後6カ月間にBLの33%LLs(sub-polar-LL)では7.5%に認められたが、LLp(polar-LL)では0%だという。当然のことながら組織内の菌の減少は反応をおこした患者の方が早い⁹⁾。

Souza Limaは治療開始後多くは数カ月で出現する(ときには12~16カ月後のこともあるが)。そして反応は3~6ヶ月間持続する。反応後のレプロミン皮内反応は光田抗原では不変、ダルメンドラ抗原で68例中2例に僅かに弱陽性を認めた。

田尻はAI反応は結節型(現在のらい腫型にほぼ相当)の吸収期(resorbed stadium)におこることが多いが、結節型に移行後間もなくおこることもあるという。彼の論文では田尻・林の9例中、前者が8例、後者は僅かの1例に過ぎない。このようならい腫型の吸収期にみられる反応についての報告は少い。われわれの3症例もすべてBLであり、治療の初期に反応をおこしたものである。純ならい腫型(RidleyのLL)にこのような反

応がおこるか否かは重要な点であるが、現在のところは否定的な見解が強い。田尻の「らい腫型への移行後間もなく」、あるいは Fernandez らの症例報告¹⁰⁾、また Rodriguez の臨床経験¹¹⁾などを総合すると、らい腫型の中で「辿りついたらい腫型の戻り現象」(滝沢)という表現がふさわしい。しかし現在のところこうした症例を初診時に適確につかむ方法はない。本来不安定な要素を持つB群では、たとえBLであってもBの要素を重視して、治療(とくに初期の化学療法)を慎重にすすめるほかに方法がない。反応時における神経筋症状を不可逆な状態に固定しないためにも。とくに第1例にみられたようなAI反応に伴う球麻痺様症状についてはすでに田尻の報告がある¹²⁾が、らい腫に限らず消退期あるいは吸収期にみられる球麻痺様症状¹³⁾や急性多発神経症候群(acute polyneuritic syndrome)とAI反応との関連も、今後の重要な研究課題となろう。

第2表にみられるように、初診時およびAI反応後の臨床像、レプロミン反応の成績、BIの動きについては症例によってかなりの差異があり、また初診時の臨床像とレプロミン反応の成績のように一見矛盾した成績もみられる。第2例のようにBCTに関する限りではAI反応が予後によいともいえない症例もある。この意味ではSouza Limaの完全移行群(第I群)と部分的(不完全)移行群(第2群)という分け方も極めて実用的(臨床的に)でありうる。

ま と め

田尻のいわゆる急性浸潤反応を示した3例の症例報告である。

症例はすべて男で、初診時の皮診は比較的限局型(1例)、全身散布型(2例)。初診時の組織像はRidley-JoplingのBLに相当する。反応は治療開始後1.5~4カ月頃に始まり、13~28ヶ月頃までくり返された。反応後のレ反は光田抗原で1例が不変(Dh抗原では多少陽性方向へ動く)、2例が陽性方向へ動く。BCT(治療開始から菌陰転化までの期間)は2.7~5.9(年)と症例によりかなり差異を示す。

本論文の一部は第21回日本癩学会東部地方会(昭和47年10月、仙台および第24回同東部地方会(昭51年11月、東京)で発表した。

症例の治療および経過観察に協力された諸先生に謝意を表します。

文 献

- 1) 田尻 敢：癩の急性浸潤の組織学的研究。皮泌誌，41，464-466 (1931)。
- 2) 田尻 敢：癩の急性浸潤に就て。レブラ，23，262-268 (1954)。
- 3) 田尻 敢：癩の急性浸潤における光田反応，レブラ，23，119-121 (1954)。
- 4) DE Souza Lima, L.: The "Pseudoexacerbation" reactional state, Internat. J. Leprosy, 23, 429-434 (1955)。
- 5) Wade, H. W.: A. tuberculoid-like reaction in lepromatous leprosy; a reactional reversal phenomenon, Internat. J. Leprosy, 23, 443 (1955)。
- 6) Ridley, D. S.: Reaction in leprosy, Lepr. Rev. 40, 77-81 (1969)。
- 7) 滝沢英夫：化学療法によるハンセン病の臨床経過と予後の研究。1. らい腫型の菌の消長。レブラ，43，276-283 (1974)。
- 8) D. S. Ridley and W. H. Jopling: Classification of leprosy according to immunity, A five group system, Internat. J. Leprosy, 34, 255-373 (1966)。
- 9) D. S. Ridley: Histological classification and the immunological spectrum of leprosy, Bull. World Health Organ., 51, 451-465 (1974)。
- 10) José M. M. Fernandez et al, Transformation of two borderline-lepromatous leprosy cases to tuberculoid, with healing, Internat. J. Leprosy, 30, 254-265 (1962)。
- 11) J. N. Rodriguez; "Pseudoexacerbation" and "borderline" cases, Internat. J. Leprosy, 18, 95 (correspondence) (1950)。
- 12) 田尻 敢：癩性延髄球麻痺を伴える結節癩の急性浸潤の1例。皮泌誌，43，368-369 (1938)。
- 13) 石原重徳：らいに見られた球症状について。レブラ，36，200-206 (1967)。

Plate (1)

- Fig. 1 Lepromatous infiltration on face in Case 1 upon admission (before reaction).
- Fig. 2 Clinical aspect of acute infiltration reaction. Infiltrated erythematous plaques superimposed on the lesions of face. Note severely enlarged nerve of neck.
- Fig. 3 Macrophage granuloma with numerous lymphocytes before reaction. Immature foamy changes in macrophages.
- Fig. 4 Photomicrograph of a biopsy specimen taken from forehead during reaction. Dense infiltration of lymphocytes. The number of bacilli in the granuloma with oedema diminished.
- Fig. 5-6 Clinical aspects of reaction in Case 2. Infiltrated erythematous plaques developed on back and flat nodules on arms became elevated again.

Plate (2)

- Fig. 7-8 Photomicrographs of biopsy specimen taken from lepromatous nodule on upper-arm in Case 2 upon admission (before reaction). The granuloma is composed of histiocytic cells and lymphocytes, which are often seen as dense infiltration around nerves or sweat glands, etc. Some histiocytes show immature foamy changes with numerous bacilli.
- Fig. 9 Prominent infiltration of lymphocytes and epithelioid cells with giant cells in reaction.
- Fig. 10 Mild reaction with pathy cell infiltration and capillary ectasis in upper dermis.
- Fig. 11-12 Photomicrographs of biopsy specimens before and after acute infiltration reaction in Case 3. The histological characteristics of this reaction are 1) an influx of lymphocytes 2) Oedema in granuloma and 3) diminution of acid fast bacilli in granuloma.

Plate 1

Plate 2