熱帯アジアの濃厚流行地におけるハンセン病の現状 —血清学的手法を用いた一般住民のらい菌感染状況の疫学調査—

和泉眞藏¹⁾, Teky Budiawan²⁾, 松岡正典³⁾, 佐伯圭介¹⁾, 川津邦雄³⁾

1) 国立療養所大島青松園

2) Rumah Sakit Kusta Ternate

3) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

〔受付：1998年9月28日、受理：1998年11月17日〕

キーワード：血清疫学、らい菌感染、ハンセン病の蔓延、生活環境中のらい菌

ハンセン病の疫学に関する研究における最も重要な未解決課題の1つは、病気の不均一な地理的分布である。流行国には"pocket"と呼ばれる濃厚流行地域があるが、なぜその地域でハンセン病が多発するのかはほとんど解明されていない。われわれは、血清学的手法と分子生物学的技術を用いて、pocketにおける一般住民のらい菌感染状況と生活環境中のらい菌の分布に関する疫学調査を行い、地理的不均一分布の原因の解明と、ハンセン病の予防対策に必要な基礎資料の収集を試みた。その結果、濃厚流行地においては、生活環境中にらい菌が存在し、多数の一般住民がらい菌の感染を受けている事実を発見した。これらの事実は、地球の規模でハンセン病を制圧するためには、患者のみを対象とした多剤併用療法の普及では不十分で、発病危険感染者に対する予防投薬などの新しい原理に基づく予防対策が不可欠であることを示唆している。

はじめに

ハンセン病は、今日でもなお、アジア、ラテンアメリカ、アフリカの開発途上国に蔓延する重要な細菌感染症であるが、とりわけ、熱帯アジア諸国にとっては、保健衛生上の重要な疾病の1つである。世界保健機関（WHO）によると、1997年末現在、全世界で828,803人の活動期のハンセン病患者が登録されているが、その74.1%が、熱帯アジアが属するWHOの「南東アジア地域」および「西太平洋地域」に分布している。また、総数

684,998人にのぼる新患登録数の84.5%もこの地域から発見されており、熱帯アジアにおいては、ハンセン病が重要な感染症であることを裏付けている¹⁾。しかし、さらに重要で興味深いことは、これらの地域内でも国別患者数や有病率に著しい差があり、また、それぞれの流行国の国内においても、ハンセン病の地理的分布は極めて不均一で、"pocket"と呼ばれる濃厚流行地が存在する事実である。なぜハンセン病がこれらの地域で多発するのかについては、ほとんど分かっていない。

そこでわれわれは、pocketでハンセン病が多発する理由を解明し、制圧に必要な予防手段の開発に必要な疫学的基礎資料を収集する目的で、1997年2月、インドネシア共和国Maluku州北Maluku県に調査フィールドを開き、血清学的手法を用い

*Corresponding author :

〒761-0198 香川県木田郡庵治町 6034-1

国立療養所大島青松園

Tel: 087-871-3131 Fax: 087-871-4821

て、一般住民のらい菌感染状況に関する疫学調査を行った。その結果、この地域では多数の住民が、本人が気づかないうちにらい菌に感染している事実を見出した。

フィールドと研究方法

調査対象となったフィールドは、世界第3位の流行国であるインドネシアにおいて、2番目に患者が多いMaluku州の北部に位置する北Maluku県Jailolo郡のGamtala、Toboso、Loloriの3か村である。人口学的状態を表1にまとめて示すが、総人口1417人、平均年齢26歳の村で、丁字などの香料を主な産物とする農村である。

Table 1: The Demographic Situation of Research Field. The research field was a typical agricultural villages with the mean age of 26.0. We selected villagers with age of more than 5 and less than 60 for our study.

Name of Village	Gamtala	Toboso	Lolori	Total
Population	509	474	434	1417
Mean Age	27.1	25.6	25.2	26.0
Age 5-60	438	381	374	1193
Number of Examined	353	306	277	936
% of Examined	80.6	80.3	74.1	78.5

調査方法：それぞれの村の衛生行政機関の協力を得て、家族単位でコード番号をつけると共に、家族の構成員全員にそれと関係づけたID番号をつけ、個人を識別できる名簿を作成した。この名簿をもとに、5歳以上60歳未満の全村民を調査対象として、皮膚科学的検診を行い、採血と鼻腔表面からの塗抹標本（鼻腔スワブ）を採取した。ハンセン病の病型は、調査地の事情にあわせて、少菌型（PB）と多菌型（MB）の2型に分類した。

血清標本の採取：静脈穿刺により1mlの血液をFisherチューブに採取し、凝固後3000xgで2分遠心して血清を分離し、窒化ソーダ0.4mgを含む500μlのエッペンドルフチューブに移し、使用まで

凍結保存した。

血清抗体価の測定：血清抗体価は、らい菌種特異フェノール性糖脂質（PGL-I）抗原に対するIgGおよびIgMクラス抗体、抗酸菌の共通抗原であるリポアラビノマンナンB（LAM-B）抗原に対するIgGクラス抗体についてELISAで測定したほか、IgMクラスの抗PGL-I抗体については、富士レビオ（株）製のセロディアレプラを用いて、ゼラチン粒子凝集反応でも測定した。ELISAは、文献²⁾の条件に従って行い、標準血清を用いて、測定日間およびプレート間のばらつきを補正した。

結 果

調査フィールドにおけるハンセン病の状態：調査終了時点でのハンセン病患者数は、今回の調査で発見した新患24人（PB18人、MB6人）と既登録患者11人（PB9人、MB2人）の合計35人（PB27人、MB8人）で、この数を検診数で割って求めた有病率は、3.7%であった。各村についてみると、Gamtala村では14人（PB10人、MB4人）で4.0%、Toboso村では12人（PB8人、MB4人）で3.9%、Lolori村では9人（PB9人）で3.3%であった。また、検診患者数を検診率で割って求めた患者数を推定患者数とし、これを全村民数で除して求めた推定有病率は、Gamtala村では3.4%、Toboso村では3.2%、Lolori村では2.8%で、3村の平均では3.2%であった（表2）。

一方、家族内接触者についてみると、表2に示すように、Gamtala村では164人、33.9%、Toboso村では117人、25.4%、Lolori村では61人、14.4%、合計342人、24.1%であった。

抗PGL-I抗体陽性率：一般住民中のIgMクラス抗体の陽性率は、Gamtala村では36.3%、Toboso村では35.6%、Lolori村では44.2%であった。また、年齢階層別に見た陽性率は、図1に示すように、3村とも若年層に高く、加齢と共に減少する傾向が見られ、最も高いLolori村の10代では、53.7%に達した。一方、陽性率の性差を検討すると、女性の3村平均陽性率は43.7%、男性のそれは33.8%で、女性の陽性率がすべての年齢階

層で有意に高かった (図2)。I g Gクラスの抗 PGL - I 抗体については、発病者では陽性率が高かったが、健康住民では低く、7.9%であった。

抗LAM - B抗体陽性率：健康住民の年齢階層別抗LAM - B抗体陽性率を図3に示す。Gamtala村の陽性率は24.7%、Toboso村では17.5%、Lolori

Table 2: Situation of leprosy in North Maluku, 1997. The prevalence rate was calculated by dividing observed patients by examined number. Number of estimated patients was calculated by dividing observed patients by the rate of examination. The estimated prevalence rate was calculated by dividing the number of estimated patients by total population of the village. There were extremely large number of household contacts in the villages, suggesting that leprosy is a common infectious disease in this area.

Name of Villages	Gamtala	Toboso	Lolori	Total
Examined patients (PB/MB)	14 (10/4)	12 (8/4)	9 (9/0)	35 (27/8)
Prevalence in %	4.0 (14/353)	3.9 (12/306)	3.3 (9/277)	3.7 (35/936)
Number of estimated patients	17	15	12	45
Estimated prevalence in %	3.4 (17/509)	3.2 (15/474)	2.8 (12/434)	3.2 (45/1417)
Number of household contact	164	117	61	342
% of household contact	33.9	25.4	14.4	24.1

Figure 1: Age specific distribution of anti-PGL-I IgM antibody in North Maluku, 1997. The positive rates in Gamtala, Toboso, and Lolori were 36.5%, 35.6% and 44.2% respectively. The positivity rates in younger generation are relatively higher compared to elder generation, suggesting that active transmission of leprosy bacilli are still going on in this area.

Figure 2: Age specific distribution of anti-PGL-I IgM antibody in male and female inhabitants. The positive rates were significantly higher in female than male in all age groups.

Figure 3: Age specific distribution of anti-LAM-B IgG antibodies in Gamtala, Toboso, and Lolori. The positive rates were increase according to the ageing.

村では17.6%で、3村平均の陽性率は20.2%であった。興味深い事実は、本抗体の陽性率は、加齢と共に上昇することで、Gamtala村の40代住民の陽性率は41%に達した。性差については、男性の陽性率が22%、女性の陽性率が18.1%で、両群間に統計的有意差は認められなかった。

抗抗酸菌抗体陽性率：抗酸菌に対する液性免疫応答には大きな個体差があり、また感染後の時間的経過によって変動する可能性があるため、PGL-I または LAM-B のいずれかのに対する抗体が陽性の者を陽性とした場合の比率について検討した。その結果、Gamtala 村の陽性率は55.5%、Toboso村とLolori村の陽性率はそれぞれ50.3%と56.6%、平均54.1%であった。性差については、男性の陽性率53.2%に対し、女性の陽性率は55.1%で有意差は認められなかった。年齢階層別陽性率を図4に示すが、3村の間に著明な差はなく、ほ

ぼ全ての年齢層で陽性率は高かった。

患者における抗体陽性率：今回の検診で確認された35例の血中抗体の陽性数を表3にまとめて示す。PBの新患18例についてみると、3例(17%)がI g Gクラスの抗PGL-I抗体陽性、6例(33%)がI g Mクラスの抗PGL-I抗体陽性、4例(22%)が抗LAM-B抗体陽性であり、いずれかの抗体が陽性であった例は10例(56%)であった。新患のMBについては、PBより抗体保有率が高く、いずれかの抗体陽性者は、83%であった。

考 察

1991年、世界保健総会は、患者の早期発見とWHO方式による多剤併用療法の普及により、西

Figure 4: Age specific anti-AFB antibodies in Gamtala, Toboso, and Lolori. It was found that more than half of the general inhabitants were infected with Mycobacteria.

Table 3: The number of positive cases in anti-PGL-I and anti-LAM-B antibodies in leprosy patients.

Antigens / Antibody Class	New PB	New MB	Registered PB	Registered MB	Total
PGL-I / IgG	3	1	1	0	5
PGL-I / IgM	6	4	1	0	11
LAM-B / IgG	4	2	3	0	9
PGL or LAM / IgG or IgM	10	5	4	0	19
Number of patients	18	6	9	2	35

暦2000年までに公衆衛生問題としてのハンセン病を地球規模で制圧できる可能性が出てきたと宣言した。WHOによると、制圧とは、地球上のすべての地域で有病率は人口1万人につき1人以下、新患発生は人口10万人につき1人以下となった状態をいうと定義されている。今回調査した3か村の調査後の有病率は、この基準の300倍から400倍にも達した。また、936人の検診によって発見された新患は3か村の合計で24人あり、新患発見率は、人口10万人あたり2564人で、制圧とはほど遠い状態にあった。患者は6歳から65歳の広い年齢層に分布し、新患の平均年齢は31.5歳、既登録患者のそれは33.2歳で差なかった。また、男女比はほぼ1:1であった。

今回の調査では、異なる2つの方式で有病率を推定した。1つは、検診で確認した患者数を受診者数で割って求めた有病率で、もうひとつは、患者数を受診率で割って得た推定患者数を人口で割って求めた推定有病率である。前者の有病率は、全ての年齢層でハンセン病の有病率が同じとの前提で求めた有病率であり、後者は、5歳以下と60歳以上に患者はいないとの仮定で計算した有病率である。一般にこの地方では、低率ながら5歳以下と60歳以上からも発病者が出ているので、真の有病率は両者の中間にあると考えるのが妥当である。

今回の調査で明らかになったもうひとつの興味ある事実は、家族内接触者率の高さである(表2)。現在家族内に患者を有しているか治療終了者のいる家族は、全住民の24%に達した。また、発病者の家族内集積性について検討すると、35人の患者は29家族から発生しており、2人以上の患者が出ている4家族を除き全て孤発例であり、この地域では、ハンセン病は特定の家族に集中して発生する疾病ではないことを示していた。

血清抗体の陽性率については、IgMクラスの抗PGL-I抗体の陽性率が最も高く、健康住民の30から40%に達した。流行度の異なる地域の一般住民血清中の本抗体の陽性率については、80年代後半に多くの調査結果が報告されており、有病率と陽性率の間には正の相関があることが明らかになっているが^{3), 4), 5)}、その疫学的意味づけについての詳しい解析は行われなかった。

そこでわれわれのグループは、1990年代のはじめに、抗PGL-I抗体の陽性率は、その地域の生活環境中に存在するであろうらい菌の量と住民のらい菌感染状況を反映していると考え、インドネシア共和国南Sulawesi州Maros県の有病率約1%の2か村において、血清抗体陽性率の調査と同時に、生活環境中のらい菌の分布に関する疫学調査を行った。用いられた方法は、PBSで湿らせた滅菌綿棒で鼻腔表面に付着している塵埃粒子を採取し、PCR法によってらい菌遺伝子の特異塩基配列を増幅する方法(鼻腔スワブ-PCR法)である。その結果、7.8%の健康住民の鼻腔表面かららい菌遺伝子が検出されることが明らかになった^{6), 7)}。今回の疫学調査でも、同様の方法で鼻腔表面からのらい菌遺伝子の検出を試み、Gamtala村では28%、Toboso村では27.2%、Lolori村では26%で、平均27.1%の陽性率であった。

IgGクラスの抗PGL-I抗体の陽性率は、IgMクラス抗体に比して著しく低く、887例中70例、7.9%に過ぎなかった。同様の結果は、南Sulawesiでの疫学調査でも得られているので⁶⁾普遍的現象と思われるが、本抗体の臨床免疫学的意義は不明である。ハンセン病発病者での陽性率が高いことから推察すると、発病危険者の予測診断に用いる可能性がある。この点は今後のフォローアップ調査で明らかにしたい。

今回の調査では、IgGクラスの抗LAM-B抗体についても解析した。3村の平均陽性率は20.2%で、南Sulawesiでの調査結果の11.2%と比較するとやや高かった⁶⁾。また、加齢と共に上昇する傾向が見られたが、その免疫学的意味は明らかでない。ただ、本抗体は治療によってもほとんど減少しないことから推定すると、らい菌感染者が時間と共に蓄積して行く過程を反映しているのかもしれない。

これと対照的な年齢階層別分布を示すのがIgMクラスの抗PGL-I抗体で、年齢と共に陽性率は減少する(図1)。その理由については不明であるが、患者の抗体価が、化学療法の効果と共に低下する⁸⁾事実から推察すると、IgMクラスの抗PGL-I抗体は、体内の菌量の増減と共に変動している可能性があり、感染初期に増加したら菌が、正常な防御免疫の発動とともに減少すると考

えると一応の説明はつきそうである。

抗LAM-B抗体の疫学的意義について考察するに際しもうひとつ重要なことは、本抗原が結核菌や非定型性抗酸菌との共通抗原であり特異性が低いことである。これまでのわれわれの研究で、BCG接種のみでは本抗体は検出限界以下であるが、排菌陽性の未治療の肺結核患者では76%が陽性であることが分かっている。この地域での結核に関するデータがないため詳細は不明であるが、一般に途上国での結核有病率が1%前後であることから推定すると、抗LAM-B抗体陽性者の中には、らい菌感染者がかなりの率で含まれている可能性が高い。

抗PGL-I抗体陽性者341名中の抗LAM-B抗体陽性率は21.4%、陰性の546名中の陽性者は19.4%で、両群間に統計的に有意な相関は認められなかった。そこで、いずれかの抗原に対する血清抗体が陽性の者をらい菌感染者として感染率を求めると、3村の平均感染率は54.1%となり、南Sulawesiでの陽性率45.9%より高率で、有病率と正の相関が見られた。

血清抗体陽性率が、家族内接触者と非家族内接触者で異なるかどうかについて検討したが、全ての抗原について両群の陽性率はほとんど同じで、統計的検定をするまでもなく有意差がなかった。また、血清抗体陽性率と鼻腔スワブの結果も全く相関しなかった。その理由は明らかで、われわれが用いた方法で検出される菌は、検査時にたまたま外鼻孔近くの鼻腔表面に付着していた菌であり、感染の有無や鼻腔粘膜のらい性病変とは無関係だからである。

らい菌感染の血清診断法を開発する実用的意義の1つは、地域のらい菌感染状況とその変動を推定することであるが、らい菌感染により引き起こされる液性免疫応答にはかなり大きな個体差があり、また、時間的経過によっても、抗体のプロフィールは変化するため、現在のところ1つの方法のみで目的を達することは不可能である。今回われわれは、らい菌特異PGL-I抗原と抗酸菌に共通するLAM-B抗原を組み合わせることで、濃厚流行地であるpocketにおいては、多数の住民がらい菌の感染を受けている事実を明らかにすることができ、鼻腔スワブ-PCR法の結果を

加えて総合的に分析することで、生活環境中のらい菌が感染源として重要な役割を果たしている可能性が明らかになり、pocketにおいてハンセン病が多発する理由の1つが明らかになったと考えている。

らい菌感染の血清診断のもうひとつの実用的意義は、らい菌感染者の中から発病危険者を事前に特定して予防投薬に道を開くことである。この目的のためには、固定したコーホートを数年にわたり継続観察する必要があるが、今回調査したフィールドのような濃厚流行地は、そのような目的のためにも極めて貴重な地域である。今後の継続的調査研究によってハイリスクグループを特定する疫学的指標が見つければ、予防投薬による発病予防の研究を進めたいと考えている。

謝 辞

本研究は、平成8年度および9年度の国立国際医療センター委託研究課題「開発途上国のハンセン病対策に関する研究」として、国際医療協力研究委託費を用いて行われました。ここに深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) WHO Weekly Epidemiological Record 22 May 1998, No73,21
- 2) Izumi, S. et al.: Novel gelatin particle agglutination test for serodiagnosis of leprosy in the field. *J.Clin.Microbiol.*28:525-529 (1990)
- 3) Agis, F. et al.: Use of anti-*M. leprae* phenolic glycolipid-I antibody detection for early diagnosis and prognosis of leprosy. *Int.J.Leprosy*.56:527-536 (1988)
- 4) Baumgart, K. et al.: Use of phenolic glycolipid 1 for serodiagnosis of leprosy in a high prevalence village in Papua New Guinea. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 81:1030-1032 (1987)
- 5) Buchanan, T.M. et al.: Serodiagnosis of infection with *Mycobacterium leprae*. *Int.J.Leprosy*.51:

- 524-530 (1983)
- 6) van Beers, S.M. et al.:An epidemiological study of leprosy infection by serology and polymerase chain reaction. *Int.J.Lepr.*62:1-9 (1994)
- 7) Klatser, P.R. et al.:Detection of *Mycobacterium leprae* nasal carriage in leprosy endemic populations. *J.Clin.Microbiol.*31:2947-2951 (1993)
- 8) 和泉眞藏ら：血中らい特異抗体検出のための新しいゼラチン粒子凝集反応，*皮膚科紀要*，83，141-146 (1988)

Present situation of leprosy in highly endemic area of tropical Asia

-A seroepidemiological study of *Mycobacterium leprae* infection in general inhabitants-

Shinzo Izumi¹⁾, Teky Budiawan²⁾, Masanori Matsuoka³⁾,
Keisuke Saeki¹⁾, and Kunio Kawatsu³⁾

1) National Leprosarium Oshima Seisho-En

2) Rumah Sakit Kusta Ternate, Ternate, Maluku Utara, Maluku, Indonesia

3) Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases

[Received 28 Sep 1998/ Accepted 17 Nov 1998]

Key words: Seroepidemiology, *M. leprae* infection, Transmission of leprosy,
M. leprae in residential environment

Abstract

One of the most important unsolved problems in epidemiology of leprosy is the heterogeneous geographic distribution of the disease. There are highly endemic area called "Pocket" in the endemic countries. Little is known why leprosy is so endemic in the area. We conducted, therefore, an epidemiological study on *M. leprae* infection and distribution of leprosy bacilli in the environment by using serological and molecular biological techniques. It was found that considerable number of general inhabitants in the pocket are infected with leprosy bacilli and more than 20% of the villagers are carrying *M. leprae* on the surface of the nasal cavity; suggesting that leprosy bacilli in the residential environment play an important role in high prevalence of leprosy in the endemic area. New preventive measures such as chemoprophylaxis, in addition to MDT, will be needed for global elimination of the disease.

*Corresponding author :
National Sanatorium, Oshima Seisho-En,
6034-1, Aji-cho, Kida-gun,
Kagawa, 761-0198, JAPAN
Tel: 087-871-3131 Fax: 087-871-4821