

对我国目前麻风防治策略的思考

沈建平

【关键词】 麻风; 短程化疗; 化学预防

Thinking about the present strategy of China leprosy control SHEN Jian-ping. Department of Leprosy Control, Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences, Nanjing 210042, China

Corresponding author: SHEN Jian-ping, Email: jianping_shen2@yahoo.com.cn

【Key words】 Leprosy; Short-term chemotherapy; Chemical prophylaxis

1949—2008 年我国累计登记麻风患者 48 万余例, 主要分布在北纬 38° 以南的东南沿海和长江流域省份。新中国成立后, 经过积极防治, 至 20 世纪 80 年代初, 以氨苯砜单疗治愈的患者达 31 万余例; 1986 年在全国普遍推广 WHO 联合化疗方案, 至 2008 年底全国累计接受联合化疗的麻风患者近 8 万例。近 10 多年每年始终还有 1500 例左右的新病例^[1]。2007 年全国发现新麻风病例 1526 例(发现率 0.115/10 万), 其中传染性较强的多菌型病例为 1026 例(67.2%), 年龄 < 15 岁儿童 34 例(2.2%), II 级畸残 347 例(22.7%)。2007 年共发现复发病例 161 例。2007 年底尚有活动性病例 6637 例。

自 1981 年 WHO 推荐麻风联合化疗以来, 我国在麻风控制上的主要策略基本是早期发现、规则联合化疗、健全防治队伍、培训各级医务人员及健康教育。依靠这些策略, 我国在 20 世纪 80 年代的麻风控制方面取得了一些成绩, 然而为何在近十多年麻风发病率不再继续明显下降, 是值得思考的问题。

1. 关于在高危人群中采取预防服药减少麻风发病的策略。麻风是一个慢性传染病, 其传播方式是密切接触, 患者家属及其他密切接触者发病的高危人群。在 20 世纪 60 年代开始, 全球和我国一些地区开展口服氨苯砜预防发病的研究, 已有很多文献报道, 氨苯砜预防服药可以减少麻风发病。在最初开展麻风联合化疗时, 曾期望高效的联合化疗将迅速切断麻风传染源, 从而导致麻风发病率的迅速自然下降, 因此氨苯砜预防服药的策略渐渐淡化。但是到目前为止, 还未看到发病率的明显下降。

在实施联合化疗战略多年后发病率没有明显下降的形势下, 是否继续坚持原来的防治策略? 2009 年 2 月, 卫生部陈竺部长曾到我国麻风高流行区贵州省考察麻风防治, 提出在今后 5~10 年内使麻风病新发病例数减少 2/3 以上的目

标, 为此必须调整现有的麻风防治策略。

由于麻风病早期发病体征和症状隐匿, 尤其是在患者和医务人员对疾病都不太了解的情况下, 要在早期阶段确诊麻风病和给予治疗有相当大的难度。日前的早期发现和治疗策略从解放初期就已经开始实施, 在实施多种方法(包括实验室检测、广泛健康教育等)促进早期发现, 但是我国麻风患者的疾病延误期仍然长达 3 年。正是由于疾病有很长的潜伏期, 导致许多当年发病的患者未在当年发现, 而作为传染源继续进入麻风传播的循环过程, 这是在我国麻风高流行地区常见的现象。

目前我国麻风防治策略的缺陷是未建立针对阻止疾病传播的强力干预环节。根据 2007 年的调查, 采用早期发现策略对当年发病、当年确诊的麻风病例只占 13.6%, 这意味着有 86.4% 的麻风患者进入疾病传播链, 这其中未包括一小部分进入疾病传播链的复发患者(图 1)。

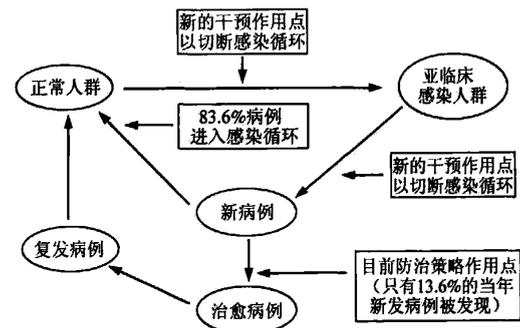


图 1 我国麻风防治策略中阻止疾病传播的干预切入点

国际上很多麻风防治专家已经看到这个问题, 近几年开展了针对阻止疾病传播的干预研究。2008 年缅甸学者报告应用血清学方法检测 829 名麻风接触者, 并将 300 例血清学阳性的接触者分成两组, 分别给予单剂利福平和安慰剂治疗, 1 年后复查, 发现成年人治疗组预防治疗前后血清抗体有很大差别, 治疗后血清抗体明显下降^[2]。美国学者发现在麻风新病例的家庭接触者中麻风血清阳性率显著高于无新病例的家庭接触者^[3]。荷兰专家发现距病例居住 75 m 以内的接触者麻风抗体阳性明显增高^[4]。由于麻风患者的家庭接触者公认为麻风发病高危人群, 国际上一些学者直接将这些人作为干预疾病发病的研究。有学者在太平洋岛国法属波利尼西亚对 2751 名居民给予单剂量利福平预防治疗麻风, 10 年后只发现 5 例患者, 与原来根据流行病学模式推测的将发生 17 例新病例相比减少了 12 例, 预防有效率达到 70%。即使考虑到在当地没有预防服药的人群中发病率也下

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.010.026
作者单位: 210042 南京, 中国医学科学院皮肤病研究所
通信作者: 沈建平, Email: jianping_shen2@yahoo.com.cn

降了 50%，该预防服药的有效率还是达到了 35%~40%^[5]。另一个比较出色的研究是荷兰学者 2008 年报告的应用单中心、双盲、随机和安慰剂对照的方法对 21 711 名麻风接触者进行单剂量口服利福平预防麻风发病，并随访 4 年的研究。结果在安慰剂组的 9452 名接触者中发现 91 例新病例，在利福平预防治疗的 9417 名接触者中发现 59 例新病例。在预防的 1~2 年内，治疗组接触者发病减少 57%，但是在 2~4 年内治疗组和安慰剂组接触者的发病无差别^[6]。

文献显示，对高危人群采用口服利福平预防和减少麻风发病十分有效，关键是掌握好服药的间隔时间，比如每 1 年或 2 年服药一次，可能会有效地预防或减少麻风发病。这一阻止于预麻风发病的策略可以在我国麻风高流行区应用，将对减少高流行区新病例的发生，阻止传染源向低流行区扩散有重要的作用。只有采取这样主动干预的措施，才能打断麻风感染的传播链，加快每年新发病例数的明显减少。建议在我国部分麻风高流行区的较大样本量麻风家庭内接触者中开展随机双盲，安慰剂对照的口服利福平干预发病的研究。

2. 关于缩短部分病例联合化疗疗程的策略。WHO 于 1981 年推荐对麻风患者采取联合化疗。最初的推荐方案是将查菌阴性以及查菌阳性但任何一个部位涂片细菌密度指数(BI)最高不超过 2+ 的病例分类为少菌型病例，给予利福平和氨苯砒治疗 6 个月。其他查菌阳性病例均分为多菌型病例，给予利福平、氨苯砒和氯苯吩嗪三种药物治疗 2 年，有条件者可治疗到查菌阴转。1987 年 WHO 改变了以上分类定义，将查菌阳性病例一律归为多菌型病例，给予三种药治疗 2 年。1994 年 WHO 在分类上越来越严格，将查菌阴性但皮损数超过 5 块或神经损害超过 2 条的病例分类为多菌型病例，也给予三种药治疗 2 年。以后 WHO 鉴于全球联合化疗的疗效和低复发率，在实施麻风联合化疗的策略上，WHO 于 1998 年召开的第七次麻风专家委员会上推荐多菌型麻风的治疗方案有可能缩短到 12 个月，而无利福平耐药的危险^[7]。目前大多数国家，特别是每年新登记病例数超过 1000 例的国家都根据 WHO 的推荐对多菌型麻风病例采用 12 个月的治疗方案。

(1) 关于多菌型病例治疗 1 年的疗效和复发率：中断治疗的患者在临床和细菌学的改善可说明短于 2 年联合化疗疗程的疗效。301 例联合化疗平均只有 7 个月的患者，在中断联合化疗 1~6 年后，有 41 例患者在临床上有改善，其中 29 例皮肤查菌阴转，只有 5 例 BI 与治疗前相同。在另一项独立回顾的研究中，234 例多菌型麻风病例在中断联合化疗平均 7.5 年后(其中 139 例中断治疗前采用联合化疗治疗 ≤ 12 个月)，皮肤细菌检查阳性率与完成 24 个月全部疗程的患者并无差别。这一发现使 WHO 麻风专家委员会在 1998 年第七次会议上提出了一个看法，即多菌型麻风患者用联合化疗治疗的疗程有可能缩短至 12 个月而并不会增加对利福平耐药的危险^[7]。

在以后的研究中，较多文献证实了关于联合化疗 1 年的疗效，菲律宾学者 Balagon 等^[8]报告 300 例患者(大部分为重症麻风治疗患者)，治疗前平均 BI ≥ 4+。联合化疗(MDT)

后患者随访的时间 1~7 年(平均随访 3.5 年)，总随访 1059 人年。到目前为止，只有 1 名患者在治疗后 7 年复发。复发前已连续几年涂片查菌阴性。这一远期复发个案提示其复发原因可能是由于持久菌的存在，而非疗程的问题。

Fajardo 等^[9]采用 WHO 的 1 年和 2 年方案(包括四种不同多菌型联合化疗方案)治疗麻风患者，并观察远期复发率。发现在随访第 9 年和第 12 年时，应用 WHO 方案治疗 1 年和 2 年的病例其远期复发率没有差别。Kyaw 等^[10]报告随机选择 200 例多菌型病例，用 WHO 多菌型方案治疗 1 年，停药随访时间从数月 8 年不等，总复发率为 0.5%。Arriessgado-Maghanoy 等^[11]报告一项随访时间更长、采用联合化疗 1 年的复发率调查，发现 64 例多菌型患者经联合化疗方案治疗 1 年后，在停药随访 10 年时，只有 1 例复发，复发率为 1.6%。而采用联合化疗 2 年的 65 例多菌型病例，在停药 10 年时有 2 例复发，复发率为 3.1%。结果证明采用 12 个月的联合化疗方案其疗效令人满意，与联合化疗治疗 2 年的远期复发率并无显著差别。

(2) 我国麻风联合化疗的方案和疗程的变化：我国于 1981 年开展麻风联合化疗的试点，当时除云南、四川和贵州省外，大部分省份都采用将多菌型病例联合治疗到查菌阴转，一般疗程 4~5 年。1986 年全国普及和推广麻风联合化疗，由于发现多菌型病例治疗 24 个月和治疗到查菌阴转的复发率无显著差别。1994 年我国根据 WHO 麻风专家委员会第二次会议的推荐，统一对多菌型病例采取治疗 2 年的策略。同时在分类上根据 WHO 的推荐，对原来查菌很少或查菌阴性的病例(以往归类为少菌型且用 2 种药治疗 6 个月)归为多菌型病例，并用 3 种药物治疗 24 个月(表 1)。

表 1 我国不同时期麻风联合化疗方案和疗程的变化

| 年份 | 6 个月少菌型联合化疗方案 | 24 个月多菌型联合化疗方案 |
|------|-------------------------------|-------------------------------------|
| 1981 | 任一部位皮损 BI < 2+ 者 | 任一部位皮损 BI ≥ 2+ 者 |
| 1987 | 所有皮损(皮损数量不限) | 所有皮损查菌阳性者 查菌阴性者 |
| 1994 | 所有皮损细查菌阴性，但皮损 < 6 块或神经损害 1 条者 | 所有皮损细查菌阴性，但同时皮损数量 ≥ 6 块或神经损害 2 条以上者 |

2008 年世界上有 17 个国家报告年新登记麻风病例数超过 1000 例，我国是惟一仍然对多菌型病例采用 24 个月治疗方案的国家(表 2)^[12]。如果考虑到少菌型病例多的国家如印度，应用 12 个月治疗方案治疗风险小，但是新病例临床类型和我国相似的周边国家如菲律宾、老挝、越南、柬埔寨、缅甸对多菌型麻风患者都采用了 12 个月的方案治疗(表 3)。

我国每年约 20%~25% 的病例是临床少菌型，查菌阴性，但却采用 24 个月多菌型方案治疗。加上我国 65% 查菌阳性的新病例中又有 10%~15% 为低菌量病例，最高 BI 低于 2+。这样总共有 30%~35% 的病例属于可以用 12 个月治疗方案者，而无高复发的危险。2005 年我国临床多菌型病例只占 65% 左右，但使用多菌型方案治疗的新病例却达 89%，几乎所有的病例都采用 2 年治疗方案。考虑到我国麻风高流行省份的社会经济和地理条件及患者临床的特点，不具体情况仍然采用 24 个月联合化疗的防治策略，将使我国麻风防治资源过度耗费，也会影响到早期发现患者的工作。

表2 2008年初全球年新发现麻风患者超过1000例的国家及其联合化疗疗程情况^[21]

| 国家 | 2007年新发病例数 | 2007年底登记病例数 | 联合化疗疗程(月) |
|-------|------------|-------------|-----------|
| 安哥拉 | 1 269 | 1 218 | 12 |
| 孟加拉 | 5 357 | 4 463 | 12 |
| 巴西 | 39 125 | 45 847 | 12 |
| 中国 | 1 526 | 3 192 | 24 |
| 象牙海岸 | 1 204 | 1 165 | 12 |
| 民主刚果 | 8 820 | 6 502 | 12 |
| 苏丹 | 1 706 | 9 40 | 12 |
| 埃塞俄比亚 | 4 187 | 4 611 | 12 |
| 印度 | 13 7685 | 87 228 | 12 |
| 印度尼西亚 | 17 723 | 21 430 | 12 |
| 马达加斯加 | 1 521 | 1 591 | 12 |
| 莫桑比克 | 2 510 | 1 830 | 12 |
| 缅甸 | 3 637 | 2 892 | 12 |
| 尼泊尔 | 4 436 | 3 329 | 12 |
| 尼日利亚 | 4 665 | 5 381 | 12 |
| 菲律宾 | 2 514 | 2 279 | 12 |
| 斯里兰卡 | 2 024 | 1 494 | 12 |

表3 2008年初我国周边国家麻风患者多菌型比例和疗程比较^[21]

| 国家 | 新发病例数 | 多菌型患者比例(%) | 儿童患者比例(%) | 2级畸残患者比例(%) | 联合化疗疗程(月) |
|-----|---------|------------|-----------|-------------|-----------|
| 中国 | 1 526 | 89.0 | 3.0 | 23.0 | 24 |
| 菲律宾 | 2 514 | 90.0 | 6.0 | 5.0 | 12 |
| 老挝 | 125 | 79.0 | 6.0 | 20.0 | 12 |
| 越南 | 588 | 65.0 | 5.0 | 17.0 | 12 |
| 柬埔寨 | 315 | 68.0 | 11.0 | 15.0 | 12 |
| 缅甸 | 3 637 | 60.0 | 6.0 | 10.0 | 12 |
| 印度 | 137 685 | 40.0 | 13.0 | 2.0 | 12 |
| 尼泊尔 | 4 436 | 54.0 | 7.0 | 3.0 | 12 |

3. 关于对发生麻风反应的考虑。我国每年新登记病例中,查菌阳性病例占65%以上。由于麻风杆菌在体内被消除很慢,抗原的存在增加了发生麻风反应的风险。对发生麻风反应的病例在应用皮质类固醇治疗时应使用MDT。因此联合化疗疗程的长短应尽量覆盖发生反应的危险期。但BI≤2+时,往往是结核样型(TT)或界线类偏结核样型(BT)患者,其治疗1年后发生反应的概率基本可以忽略,另外发生1型反应的严重程度也不像中间界线类(BB)或界线类偏瘤型患者(BL)那样高。在这一类型的病例中一般不发生2型反应。因此1年治疗方案可以实施,即节约医疗资源,又可缩短疗程,利于减少对麻风恐惧和歧视。

4. 建议对部分病例的疗程给予调整。回顾全球和我国麻风联合化疗的治疗史,以及目前对治疗1年的多菌型病例低复发率的资料,对多皮损查菌阴性或查菌量很少的患者,可否根据1998年WHO的推荐,对疗程做一些调整,采用三种药物治疗12个月的方案。因此建议:

- (1)多菌型病例(MB)高菌量病例:凡是6处常规查菌部位中任一部位BI>2+者,采用WHO推荐的MB方案治疗24个月。
- (2)MB低菌量病例:凡是6处常规查菌部位中最高部位BI≤2+者,采用WHO推荐的MB方案治疗12个月。
- (3)少菌型病例(PB)多皮损病例:凡是皮肤查菌阴性,即

使皮损数量≥6块或神经损伤≥2条者,采用WHO推荐的MB方案治疗12个月。

但在目前不具备开展查菌工作的少数基层单位,仍可暂时按照临床分型。对面部有浸润,双肩对称完全或部分脱落的病例应采用WHO推荐的MB方案治疗24个月。在我国麻风防治现场,鉴于皮肤查菌仍然是诊断麻风的一项常规检查,建议在当地卫生主管部门和上级业务单位的支持下尽快创造条件开展查菌工作。为保证细菌检查的质量,不将高菌量MB病例错误划分为低菌量病例,导致疗程过短,建议将区分高菌量和低菌量病例的标准定位在BI 2+为界。凡任一部位BI≤2+或阴性者为低菌量病例,其他为高菌量病例。患者在完成治疗后转入现症监测,执行每年随访。

根据WHO的推荐和我国实际情况,对我国部分细菌阴性和菌量很少的病例采用12个月联合化疗方案的策略,对我国麻风防治工作有极大的意义。尽管这一策略与麻风发病率明显下降不直接相关,但可避免对部分患者过度治疗,节约大量资源,并减少对麻风的恐惧,对防治工作有促进作用。

参 考 文 献

- [1] 沈建平, 张国成, 陈祥生, 等. 中国1949—2007年消除麻风病的历程及其流行特征. 中华流行病学杂志, 2008, 29(11): 1095-1100.
- [2] Oo KN, Yin NN, Han TT, et al. Serological response to chemoprophylaxis in extended contacts in leprosy — a randomized controlled trial. Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi, 2008, 77(1): 3-10.
- [3] Douglas JT, Cellona RV, Fajardo TT Jr, et al. Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. Clin Diagn Lab Immunol, 2004, 11(5): 897-900.
- [4] Goulart IM, Bernardes Souza DO, Marques CR, et al. Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. Clin Vaccine Immunol, 2008, 15(1): 101-105.
- [5] Nguyen LN, Cartel JL, Grosset JH. Chemoprophylaxis of leprosy in the southern Marquesas with a single 25 mg/kg dose of rifampicin. Results after 10 years. Lepr Rev, 2000, 71 Suppl: S33-36.
- [6] Moet FJ, Pahan D, Oskam L, et al. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. BMJ, 2008, 336(7647): 761-764.
- [7] WHO Expert Committee on Leprosy. Seventh Report. WHO Technical Report Series, No. 874. World Health Organization, Geneva, 1998.
- [8] Balagon MF, Cellona RV, Abalos RM, et al. Relapse in MB leprosy after one-year WHO-MDT. Report of 17 International Leprosy Congress, 2008: 176.
- [9] Fajardo TT, Pardillo EF, Abalos RM, et al. A comparative clinical trial in multibacillary leprosy with long-term relapse rates of four different multidrug regimens. Report of 17 International Leprosy Congress, 2008: 81.
- [10] Kyaw K, Tsoh TM, Swe SY, et al. Clinical analysis of multibacillary leprosy patients after 1-year fixed World Health Organization recommended multidrug therapy at Yangon General Hospital, Myanmar. Dermatol, 2008, 35(5): 264-269.
- [11] Arriego-Maghanoy A, Fajardo T, Villahermosa L, et al. Ofloxacin containing drug regimens in MB leprosy. Report of 17 International Leprosy Congress, 2008: 65.
- [12] World Health Organization. Global leprosy situation, 2007. Wkly Epidemiol Rec, 2007, 82(25): 225-232.

(收稿日期: 2009-05-12)
(本文编辑: 张林东)