

- CD4 and CD8 T cell clones. *Science* **254**, 279–282 (1991).
19. Maeda, Y. *et al.* Novel 33-kilodalton lipoprotein from *Mycobacterium leprae*. *Infect. Immun.* **70**, 4106–4111 (2002).
 20. Staeger, H., Schaffner, A. & Schneemann, M. Human toll-like receptors 2 and 4 are targets for deactivation of mononuclear phagocytes by interleukin-4. *Immunol. Lett.* **71**, 1–3 (2000).
 21. Sieling, P.A. *et al.* IL-12 regulates T helper type 1 cytokine responses in human infectious disease. *J. Immunol.* **153**, 3639–3647 (1994).
 22. Garcia, V.E. *et al.* IL-18 promotes type 1 cytokine production from NK cells and T cells in human intracellular infection. *J. Immunol.* **162**, 6114–6121 (1999).
 23. Flo, T.H. *et al.* Differential expression of Toll-like receptor 2 in human cells. *J. Leukoc. Biol.* **69**, 474–481 (2001).
 24. O'Brien, A.D. *et al.* Genetic control of susceptibility to *Salmonella typhimurium* in mice: role of the LPS gene. *J. Immunol.* **124**, 20–24 (1980).
 25. Anderson, G.W.J. & Osterman, J.V. Host defenses in experimental rickettsialpox: genetics of natural resistance to infection. *Infect. Immun.* **28**, 132–136 (1980).
 26. Cross, A. *et al.* The importance of a lipopolysaccharide-initiated, cytokine-mediated host defense mechanism in mice against extraintestinally invasive *Escherichia coli*. *J. Clin. Invest.* **96**, 676–686 (1995).
 27. Weinstein, D.L., Lissner, C.R., Swanson, R.N. & O'Brien, A.D. Macrophage defect and inflammatory cell recruitment dysfunction in *Salmonella* susceptible C3H/HeJ mice. *Cell. Immunol.* **102**, 68–77 (1986).
 28. Medina, E. & North, R.J. Resistance ranking of some common inbred mouse strains to *Mycobacterium tuberculosis* and relationship to major histocompatibility complex haplotype and Nramp1 genotype. *Immunology* **93**, 270–274 (1998).
 29. Takeuchi, O., Hoshino, K. & Akira, S. Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection. *J. Immunol.* **165**, 5392–5396 (2000).
 30. Wang, X. *et al.* Toll-like receptor 4 mediates innate immune responses to *Haemophilus influenzae* infection in mouse lung. *J. Immunol.* **168**, 810–815 (2002).
 31. Wooten, R.M. *et al.* Toll-like receptor 2 is required for innate, but not acquired, host defense to *Borrelia burgdorferi*. *J. Immunol.* **168**, 348–355 (2002).
 32. Kang, T.J. & Chae, G.T. Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **31**, 53–58 (2001).
 33. Aliprantis, A.O., Yang, R.B., Weiss, D.S., Godowski, P. & Zychlinsky, A. The apoptotic signaling pathway activated by Toll-like receptor-2. *EMBO J.* **19**, 3325–3336 (2000).
 34. Cole, S.T. *et al.* Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* **409**, 1007–1011 (2001).
 35. Cole, S.T. *et al.* Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* **393**, 537–544 (1998).
 36. Post, F.A. *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* 19-kilodalton lipoprotein inhibits *Mycobacterium smegmatis*-induced cytokine production by human macrophages *in vitro*. *Infect. Immun.* **69**, 1433–1439 (2001).
 37. Yermeev, V.V. *et al.* Deletion of the 19kDa antigen does not alter the protective efficacy of BCG. *Tubercle Lung Dis.* **80**, 243–247 (2000).
 38. Means, T.K. *et al.* Human Toll-like receptors mediate cellular activation by *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunol.* **163**, 3920–3927 (1999).
 39. Means, T.K. *et al.* The CD14 ligands lipoarabinomannan and lipopolysaccharide differ in their requirement for Toll-like receptors. *J. Immunol.* **163**, 6748–6755 (1999).
 40. Hirschfeld, M., Ma, Y., Weis, J.H., Vogel, S.N. & Weis, J.J. Cutting edge: repurification of lipopolysaccharide eliminates signaling through both human and murine toll-like receptor 2. *J. Immunol.* **165**, 618–622 (2000).
 41. Takeuchi, O. *et al.* Cutting edge: preferentially the R-stereoisomer of the mycoplasmal lipopeptide macrophage-activating lipopeptide-2 activates immune cells through a toll-like receptor 2- and MyD88-dependent signaling pathway. *J. Immunol.* **164**, 554–557 (2000).
 42. Bairoch, A., Bucher, P. & Hofmann, K. The PROSITE database, its status in 1997. *Nucleic Acids Res.* **25**, 217–221 (1997).
 43. Monney, L. *et al.* Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature* **415**, 536–541 (2002).
 44. Modlin, R.L. *et al.* *In situ* identification of cells in human leprosy granulomas with monoclonal antibodies to interleukin 2 and its receptor. *J. Immunol.* **132**, 3085–3090 (1984).
 45. Stenger, S. *et al.* An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science* **282**, 121–125 (1998).
 46. Ochoa, M.T. *et al.* T-cell release of granulysin contributes to host defense in leprosy. *Nat. Med.* **7**, 174–179 (2001).

症例報告

急性発症の疼痛をともなった上肢多発性単神経炎型

ハンセン病ニューロパチーの1例

中山 聡子¹⁾ 上坂 義和¹⁾ 國本 雅也¹⁾
 三方 崇嗣²⁾ 清水 潤²⁾ 石井 則久³⁾

要旨：31歳ミャンマー人男性例を報告した。疼痛をともない週の経過で左上肢筋力低下と感覚障害が進行し受診した。左尺骨・正中・橈骨神経運動麻痺と、左手指および前腕全体と上腕内側の感覚低下がみられた。急性発症の多発単神経炎と考えられ、左浅橈骨神経より神経生検を施行し、病理所見よりハンセン病ニューロパチーと診断した。ハンセン病の神経病変は、皮神経や神経幹の障害が慢性多発性に進行しあたかもポリニューロパチーのような所見を呈するものと、血管炎性ニューロパチーのように明瞭な多発単神経炎のタイプで急性発症するものがある。血管炎性ニューロパチー様の発症様式をとる末梢神経障害の鑑別の一つとしてハンセン病ニューロパチーを再認識する必要がある。

(臨床神経, 43: 265—269, 2003)

Key words : ハンセン病, ハンセン病ニューロパチー, 多発単神経炎, 浅橈骨神経生検

はじめに

ハンセン病は、日本で遭遇することはまれな疾患であるが、今回左上肢の筋力低下と感覚障害にて急性発症した多発単神経炎で、左浅橈骨神経生検によりハンセン病ニューロパチーと診断されたミャンマー人男性を経験したので報告する。

症例：31歳、男性(ミャンマー北部出身、10年前に来日)。

主訴：左手の痛みと筋力低下。

家族歴：祖父：ハンセン病うたがひ(小さい頃同居)・胃癌、母：気管支喘息。

既往歴：17歳時マラリア。

生活歴：アルコール：機会飲酒、喫煙：20本/日、職業：寿司職人。

現病歴：2001年8月から夜間左手小指の自発痛が出現した。8月下旬には同部位に軽度感覚鈍麻もみられた。9月上旬左の手根部付近に発赤、自発痛、腫脹が出現、約1週間で示指を除く左手掌、手背全体に自発痛・熱感が広がり、同部位から左前腕内側にかけては感覚鈍麻となった。温めると自発痛が軽減するため手関節部に熱湯をいれたビンをあてて加温したところ、同部に2~3箇所の熱傷ができた。同じ時期に左手指を屈曲するとこわばりが感じられるようになり、数日の経過で左握力が低下した。また左手母指と示指の対立が困難となった。そして、こわばりが出現してから約1週間で左手指は屈曲傾向となった。さらに10月には右手掌もしびれ感と動作

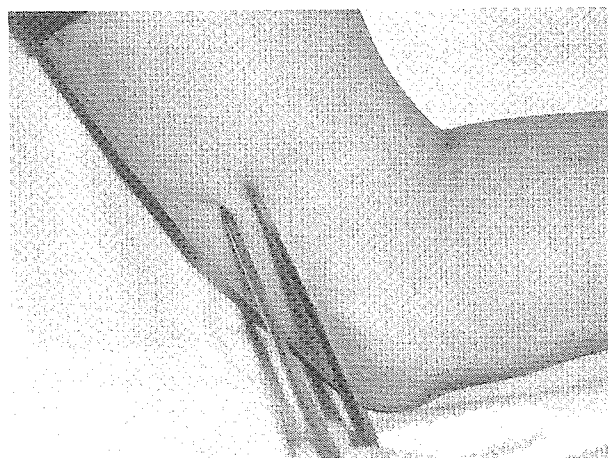


Fig. 1 The thickening of the left ulnar nerve in the course of supra-cubital region.

時疼痛が出現したが、これは月末に消失した。また同月両外踝周囲の感覚鈍麻が出現したが、これも12月に右側のみ消失した。2002年1月当科受診、精査入院した。

一般理学的所見：身長175cm、体重63kg、ひだりきき、頭部、胸腹部に異常なし。皮膚には左手関節部に2カ所熱傷の跡があるほか皮疹なし。左上腕で尺骨神経の肥厚を触知した(Fig. 1)。

神経学的所見：意識清明、脳神経系は正常。運動系では左短

¹⁾ 国立国際医療センター神経内科〔〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1〕

²⁾ 東京大学医学部神経内科

³⁾ 国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部

(受付日：2002年12月12日)

Table 1 Nerve conduction study before the chemotherapy (on January, 2002)

	Motor nerve			Sensory nerve	
	MCV (m/s)	DL (ms)	CMAP (mV)	SCV (m/s)	SNAP (μ V)
L median nerve	<u>ND</u>			53	<u>2.8</u>
L ulnar nerve	<u>ND</u>			<u>ND</u>	
L radial nerve	87	2.7	<u>3.3</u>	<u>ND</u>	
L lat. ant. cut.				<u>ND</u>	
L med. ant. cut.				<u>ND</u>	
R median nerve	50	<u>5.1</u>	<u>3.2</u>	43	<u>1.2</u>
R ulnar nerve	64	2.6	17.6	62	<u>3.2</u>

MCV : motor conduction velocity, DL : distal latency, CMAP : compound muscle action potential, SCV : sensory conduction velocity, SNAP : sensory nerve action potential, L : left side, R : right side, lat. ant. cut.: lateral antebrachial cutaneous nerve, med. ant. cut.: medial antebrachial cutaneous nerve, ND : not detected,

Abnormal data is underlined in the table. Lateral antebrachial cutaneous nerve and medial antebrachial cutaneous nerve were tested with the antidromic method, and their distal latencies were recorded as the onset distal latency.

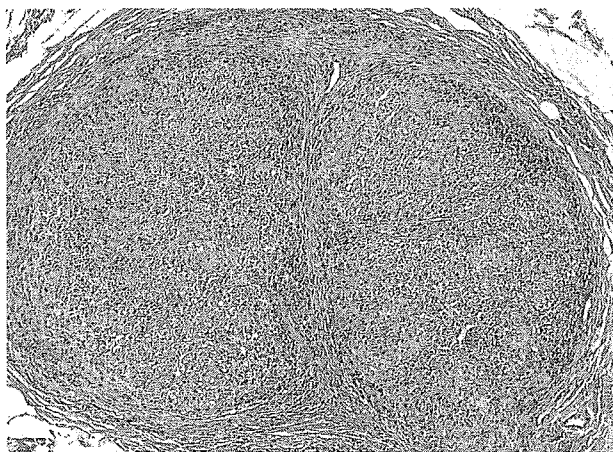


Fig. 2 Histological examination of the left superficial radial nerve, HE stain, 10 \times .

Massive lymphocytes infiltrated into the perineurium and the nerve fascicles. So the perineurium was destructed and myelinated nerve fibers were hardly recognized in the section.

母指外転筋, 手関節伸筋群, 橈側・尺側手根屈筋, 総指伸筋, 浅指屈筋, 深指屈筋で MMT 4/5, 掌側・背側骨間筋, 虫様筋, 母指対立筋で MMT 3/5, 小指外転筋で MMT 2/5 に低下していた。左尺骨, 正中, 橈骨神経麻痺と考えられ, その程度は尺骨, 正中, 橈骨の順に強かった。また左第 1 背側骨間筋の萎縮が軽度みられた。協調運動や筋トーンは正常。感覚系では表在感覚では触覚・温度覚・痛覚いずれも左上腕内側と前腕部の中枢側約 1/3 の領域にて低下, それより末梢側で消失がみられ, その範囲は左正中神経, 尺骨神経, 橈骨神経, 内側上腕～前腕皮神経, 外側前腕皮神経領域のほぼ全域に相当し, 前腕部より末梢側においてはすべての神経領域となるので全感覚脱失であったが, 中枢側においてはその健常部との感覚障害

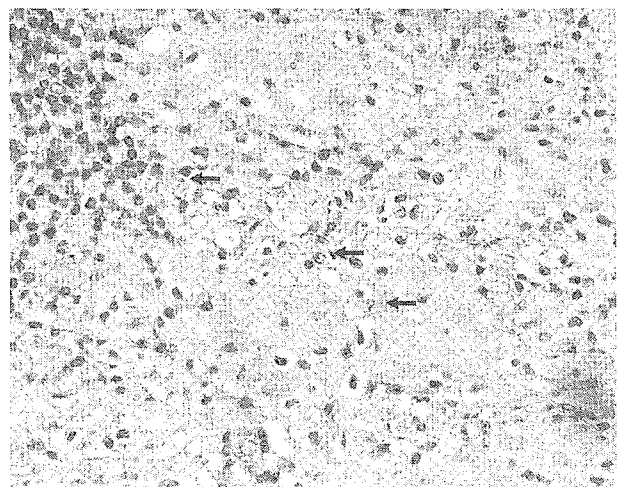


Fig. 3 The PGL stain, which contains the specific antibody of *Mycobacterium leprae*. *M. leprae* were shown with arrows. 60 \times .

の境界は明瞭であった。左小指の関節位置覚は低下していたが振動覚は正常。腱反射は正常で, 病的反射はなし。左手関節にて Tinel 徴候が陽性。自律神経系は異常なし。

検査所見 : 血液尿一般生化学的検査では異常なし。血清免疫学的検査では, HBs 抗原, HBe 抗体陽性, また抗 PGL-I 抗体 (らい菌は, 特異的な蛋白抗原として菌体外に分泌される脂質抗原 phenolic glycolipid-I (PGL-I) を持っておりハンセン病患者で PGL-I に対する抗体が検出される) が陽性。HIV-1 抗体, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, P-ANCA, C-ANCA, ループスアンチコアグラント, クリオグロブリン, ACE, ビタミン B1, 甲状腺ホルモンなどは正常範囲内。髄液検査は細胞数 1/ μ l (Ly 1), 蛋白 14mg/dl, IgG index 0.47 と正常。神経伝導検査では上肢については, 左側では

Table 2 Nerve conduction study 3-months after the beginning of the chemotherapy (on May, 2002)

	Motor nerve			Sensory nerve	
	MCV (m/s)	DL (ms)	CMAP (mV)	SCV (m/s)	SNAP (μ V)
L median nerve	ND			45	0.98
L ulnar nerve	ND			ND	
L radial nerve	55	2.5	5.6		
R median nerve	42	4.8	9.4	48	6.6
R ulnar nerve	66	3.2	14.9	68	11.5

正中神経は複合筋活動電位 (CMAP) は導出不能, 感覚神経活動電位 (SNAP) は低下. 尺骨神経は CMAP, SNAP とともに導出不能. 橈骨神経は CMAP は低下, SNAP は導出不能. 外側および内側前腕皮神経の SNAP も導出不能であった. 神経学的には異常をみとめなかった右側では, 正中神経で軽度遠位潜時が延長し, CMAP, SNAP が低下. 尺骨神経は SNAP が低下 (Table 1). 下肢は両側脛骨神経, 腓腹神経は正常に導出された. 針筋電図を左第1背側骨間筋, 尺側手根屈筋にて施行. 安静状態にて fibrillation, positive sharp wave をみとめ, 随意収縮時運動単位電位 (motor unit potential: MUP) の著明な減少と low amplitude, short duration, polyphasic の unit が少数みられた. High amplitude の MUP はみられなかった. 眼科的診察では正常. 皮膚科にて左耳朶, 鼻腔粘膜, 左前腕, 左外踝の皮膚スミア検査を施行, 抗酸菌染色陰性であった.

神経生検所見: 左橈骨遠位部にて左浅橈骨神経生検を施行. HE 染色にて神経周膜周囲に多数の炎症細胞浸潤をみとめ神経周膜の破壊が観察された. 神経束内にもリンパ球中心の炎症細胞の浸潤が集簇して肉芽腫様に見えるところもあった. 神経束内には有髄線維がほぼ完全に消失 (Fig 2). 浸潤している炎症細胞は免疫組織染色にて多種類であった. 抗酸菌染色にて各神経束に数個赤染する抗酸菌がみられ, これらはらい菌に対する抗体をもちいる PGL 染色で陽性であった (Fig 3). 凍結検体の PCR 検査ではらい菌特異的 DNA が検出された. 血管周囲には炎症細胞浸潤をみとめるものの, 血管の閉塞, 再開通像や血管壁の破壊像など血管炎の所見はみられなかった. 以上よりハンセン病ニューロパチー (急性軸索変性および神経周膜炎) と診断, 病型としてはリンパ球の反応がかなり強く, Ridley-Jopling 分類上⁹⁾の borderline~borderline-tuberculoid leprosy に相当すると考えられた.

経 過

2002年3月よりリファンピシシ 600mg/月, DDS (diaminodiphenylsulfone) 100mg/日, クロファジミン 100mg/日の内服を開始. 内服3カ月の時点で, らい反応の出現なく, 神経症状は左手掌の表在覚低下が若干改善し, 神経伝導検査上も右正中神経の CMAP, SNAP, 尺骨神経の SNAP, および左橈骨神経の CMAP の振幅が治療開始前の約2倍に改善していた (Table 2). WHO 分類⁹⁾の paucibacillary (以下 PB と記

載する)に近い病型と考えられるが, リファンピシシと DDS にクロファジミンを追加し, 3剤を6カ月間内服する予定である.

考 察

ハンセン病はらい菌の慢性感染症で皮膚と末梢神経が障害される疾患である. 本症例の特徴として, 皮疹がなく病変が末梢神経に局限していたこと, 疼痛をともなった急性多発単神経炎の発症様式を示したことが挙げられる.

ハンセン病の病型としては, Ridley-Jopling 分類, WHO 分類が汎用されているが, いずれも皮疹をもとにした分類であり, 末梢神経に局限したタイプに独自の項目はない. ただし皮疹がなく神経症状のみを呈するものは純神経型と呼ばれ, 病型の1つとして分類されることもある. こうしたタイプはこれまでの報告では全病型の5%前後であり³⁴⁾, 中国, バングラデシュ, インドで多く, 40歳以下の若年男性に多いといわれている. 病理学的には Ridley-Jopling 分類の tuberculoid (TT 型) から borderline-lepromatous (BL 型) までに相当する heterogeneous な病型と考えられている.

ハンセン病ニューロパチーには皮膚病変とともに皮神経の障害による感覚障害や神経幹の障害による感覚運動障害などが慢性に行進し, 一見ポリニューロパチーにみえるタイプと, 疼痛をともなって週の経過で麻痺が進行するような急性発症のタイプとがある. 本例は後者のタイプであるが, その機序として①ハンセン病に対する免疫能の変化, ②絞扼性神経障害の合併, ③血管炎による虚血性変化, などが考えられる. ①の例として, 2~3週の経過で紅斑の出現とともに左手の運動感覚障害が進行しハンセン病と診断された症例⁹⁾やインドのハンセン病クリニックで治療前患者の47.5%が“1型(らい)反応(らい菌の抗原に対する細胞性免疫の変動によって引き起こされる急性症状)”をおこしていたという報告⁹⁾がある. この際は急性の多発単神経炎の様相を呈しうる. 一般に1型反応は治療開始後におこることが多いが, 上記の症例のように治療に関係なくおこるばあいもある. 本例も神経生検の所見はリンパ球反応主体の強い炎症像を示しており, 自然経過中に何らかの理由で細胞性免疫の変化が生じたと考えられ, 1型反応としてもよいかもしれない.

ハンセン病は Ridley-Jopling 分類によって, 発症初期で特

有の所見を示さない intermediate (I 群) のほか、皮膚病変の数が少なく限局性の TT 型、皮膚病変が多数で瀰漫性の分布を示す lepromatous-leprosy (LL 型)、およびその中間の borderline (B 群) にわかれ、B 群はさらに TT 型に近い特徴を持つ borderline-tuberculoid (BT 型)、LL 型に近い特徴を持つ BL 型、その中間の mid-borderline (BB 型) にわかれる。TT 型は細胞性免疫が高く保たれ、B 群では中間、LL 型では低く、そのため神経病変も TT 型に近いほど局所の炎症や組織破壊は強いが病変分布は限局的となり、LL 型に近いほど組織構造は保たれやすいが瀰漫性かつ対称性に分布する。いわゆる 1 型反応は B 群に多く、Lockwood らによると B 群の 25% 程度が経過中に 1 型反応をおこすと報告されているが⁶⁾、これは B 群が免疫学的に TT 型と LL 型の中間に位置し不安定な病態であり、どちらかの病型に移行しやすいためと思われる。

②については左上腕で尺骨神経の肥厚があり、それより末梢での神経障害が考えられること、本例は寿司職人で手先をよく使っていたことから尺骨、正中神経については絞扼性末梢神経障害の要因もあると考えられる。ただし神経伝導検査では導出されないものが多く証明が困難であった。一般的には絞扼性末梢神経障害でこれほど急速に脱神経所見にいたることは稀と考えられる。③に関してこれまでハンセン病により血管炎をおこした症例報告が散見され^{7,8)}、本症例も現病歴から血管炎の関与がうたがわれたが病理学的検査で血管炎の病理像はなかった。

ハンセン病ニューロパチーの病態は解明されていない部分もあるが、その病理像は多彩で早期には Schwann 細胞の基底膜にあるラミニンとらい菌の最外層にある PGL-I との結合を介し Schwann 細胞の障害がおこる⁹⁾。光顕では TT 型に近いほど組織へのリンパ球の浸潤が強く、類上皮化、巨細胞化がみられるが、LL 型に近づくほど組織球、マクロファージの反応が主体となる。B 群は TT 型と LL 型の両者の特徴を兼ね備えている。神経周膜、上膜の炎症が特徴的だが内膜への浸潤もみられることがあり、神経障害のパターンとしては、本例のような軸索変性、もしくは脱髄のいずれもみられる。いわゆる 1 型反応の多くは細胞性免疫の高まりによって病型が急激に TT 型へ近づくものであり、組織学的にはマクロファージによるらい菌の破壊によって抗原が放出されることで、リンパ球の反応性が増し、局所の浮腫、リンパ球浸潤、巨細胞化といった激しい炎症所見がみられるものである。本例はハンセン病ニューロパチーの初期からの臨床経過、身体所見、非常に炎症の強い時期の病理組織像をとらえることができた貴重な症例である。

WHO のデータによると世界のハンセン病登録患者は 2000 年末で約 60 万人おり、年間新患者数は約 72 万人である。中でも東南アジアは多発地域である。日本では年間発生数は 20 人以下であるが、最近南アメリカや東南アジアからの労働者の中に新たな患者発生がみられるようになってきている。日常診療において、血管炎性ニューロパチーのような疼痛をともなう急性発症する多発単神経炎の鑑別の一つとして再認識する必要がある。

謝辞：神経生検を施行していただいた当センター形成外科 松林薫美医長、並びに本症例全体につきご助言いただきました東京女子医科大学神経内科 岩田誠教授に深謝します。

文 献

- 1) Ridley DS, Jopling WH: Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr* 1966; 34: 255-273
- 2) WHO study group: Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical Report Series 1982, 675
- 3) Ishida Y, Pecorini L, Guglielmelli E: Three cases of pure neuritic (PN) leprosy at detection in which skin lesions became visible during their course. *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi* 2000; 69: 101-106
- 4) Mahajan PM, Jogaikar DG, Mehta JM: A study of pure neuritic leprosy: clinical experience. *Indian J Lepr* 1996; 68: 137-141
- 5) Biedermann T, Degitz K, Schirren CG, et al: Leprosy type 1 reaction as the first manifestation of borderline lepromatous leprosy in a young native German. *Br J Dermatology* 1997; 137: 1006-1010
- 6) Lockwood DN, Vinayakumar S, Stanley JN, et al: Clinical features and outcome of reversal (type 1) reactions in Hyderabad, India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61: 8-15
- 7) 長澤俊彦: Hansen 病の末梢神経障害—血管炎の立場からの考察. *日本ハンセン病学会雑誌* 1999; 68: 67-70
- 8) Bowen JRC, McDougall AC, Morris JH, et al: Vasculitic neuropathy in a patient with inactive treated lepromatous leprosy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 496-500
- 9) Ng V, Zanazzi G, Timpl R, et al: Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. *Cell* 2000; 103: 511-524

Abstract

**The painful multiple mononeuropathy of acute onset in the left arm
which was diagnosed as leprous neuropathy**

Satoko Nakayama, M.D.¹⁾, Yoshikazu Uesaka, M.D.¹⁾, Masanari Kunimoto, M.D.¹⁾,
Takashi Mikata, M.D.²⁾, Jun Shimizu, M.D.²⁾ and Norihisa Ishii, M.D.³⁾

¹⁾International Medical Center of Japan, Department of Neurology

²⁾University of Tokyo, Department of Neurology

³⁾Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases

A 31-year-old man from Myanmar with leprous neuropathy was reported. The progress of the disease was subacute but the painful symptom at the time of the onset was acute. Multiple mononeuropathy was diagnosed by the biopsy findings of the left superficial radial nerve. He was admitted to our hospital with the complaint of the weakness of his left hand and fingers which were very painful and got worse in several weeks. Motor palsy was observed in his left ulnar, median, and radial nerves, and there was the hypesthesia or anesthesia in his left hand, forearm and the medial side of his left upper arm. On nerve conduction studies, the amplitudes of CMAP and SNAP severely diminished or not detected. The pattern was compatible with multiple mononeuropathy. The biopsy of the left superficial radial nerve was performed. The pathological findings were the destruction of nerve fascicles, replacement of nerve fibers with inflammatory cells, and *Mycobacterium leprae* was found with the specific stain. These findings confirmed the diagnosis of the leprous neuropathy. Leprous neuropathy is one of the commonest causes of infectious neuropathy in the world, especially in Southeast Asia. These days many foreign workers from that area are staying in Japan, and the chances to see the disease are increasing. We have to recognize leprous neuropathy as a candidate for the multiple mononeuropathy of acute onset with painful dysesthesia similar to vascular neuropathy.

(Clinica Neurol, 43 : 265—269, 2003)

Key words : Hansen's disease, leprous neuropathy, multiple mononeuropathy, superficial radial nerve

ハンセン病患者の2例

市川 栄子¹⁾ *、大塚 藤男¹⁾、堀井のり子²⁾、田中 未知³⁾、
石井 則久⁴⁾、杉田 泰之⁵⁾、小関 正倫⁶⁾

1) 筑波大学皮膚科

2) 県西総合病院

3) 国立水戸病院

4) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

5) 横浜市立大学

6) 国立療養所多摩全生園

〔受付：2003年8月4日〕

キーワード：BL型ハンセン病、少菌型ハンセン病、治療

はじめに

我々はBL型と少菌型ハンセン病の2例を経験したので報告する。

症例1：71歳、日本人男性。茨城県出身、在住で、外国渡航歴および沖縄在住歴はなく、家族歴にも特記すべきことなし。30年前より前頭部、眉毛の脱毛、眉がつりあがるなどの変化が出現した。10年前、左指の発汗低下を自覚、7年前より左手握力が低下したため初めて医療機関を受診し、原因不明の尺骨神経麻痺と言われ手術を受けるも症状は不変であり、その後通院は行わず、2～3年前より左手の変形や全身の紅斑、3ヶ月前より両側頬部が発赤腫脹し、左鼻部に小丘疹が多数出現したため再度医療機関を受診した。近医皮膚科で病理組織検査の結果atypical fibroxanthomaの診断で某耳鼻科を紹介され、同院で再度の生検

の結果malignant fibrous histiocytomaと診断された。しかし全身に紅斑があるため国立水戸病院皮膚科を紹介受診され、臨床像からハンセン病を疑われ、病理組織検査で多数の抗酸菌が証明されたため、当院に精査治療目的で入院となった。

入院時略全身に浸潤を伴う紅斑がみられ、特に左鼻翼には紅色の小丘疹が多発し、睫毛、眉毛は部分的に脱毛し、左下眼瞼は外反していた。躯幹、四肢にはほぼ左右対称性に浸潤を触れる紅斑がみられた。知覚検査では上肢で知覚障害が強く、特に四肢遠位で左側に強く知覚脱失がみられた。左手に尺骨神経と正中神経麻痺によると考えられる鷲手および猿手変形がみられた。眼窩上神経、大耳介神経の肥厚が触知された。

入院時検査所見では尿検査、血液像、生化学検査に特記すべき所見なく、CD4/CD8=2.5、ツベルクリン反応陰性、神経伝達速度では両側四肢の運動神経、感覚神経の伝達速度が高度に低下しており、MRI検査で右肘部の尺骨神経、左肘部の正中神経、尺骨神経、および左総腓骨神経の肥厚が認められた。サーモグラムでは上肢に左右差があり、左手関節部から末梢部の皮膚温度の著明な低下がみられた。病理組織像では真皮全層にリンパ

*Corresponding author :

筑波大学臨床医学系皮膚科

〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

Tel:029-853-3128 Fax:029-853-3217

球、組織球、形質細胞が密に浸潤し、泡沫細胞を混じていた。Ziehl-Neelsen染色標本で多数の抗酸菌が観察された。ハンセン病特異的検査では左鼻背丘疹部のBI (bacterial index) は4+であった。PCR法による菌学的検査では、末梢血液と左鼻背丘疹部の組織で陽性であった。抗PG-1抗体は64倍、レプロミン反応は陰性であった。以上の臨床像と検査所見からBL型ハンセン病と診断した。

治療はWHOのmulti-drug therapyに従ってジアフェニルスルフォン、リファンピシン、クロファジミンによる治療を開始し、3週間後より皮疹の改善がみられた。しかしクロファジミンの副作用と思われる色素沈着が増強してきたため同剤のみ10ヶ月で中止とした。内服開始後3年で皮疹は著明に改善し、知覚障害の軽度改善、またBIが陰性化したためハンセン病の治癒判定基準にのっとり他の2剤を中止とした。しかしその後の定期診察で薬剤中止後10ヶ月ころから顔面に浮腫性紅斑、全身に斑状の紅斑が散在性に出現し、皮膚スミア検査で菌は陰性であったが、再発病変を疑い、ジアフェニルスルフォン、リファンピシンによる治療を5ヶ月間行ったところ皮疹は消失した。

症例2：68歳、日本人男性。福島県出身で、24歳から64歳までブラジルに在住していた。初診の3ヶ月前に右前腕の環状紅斑に気付き、皮疹部位にしびれを自覚しており受診した。

初診時、右前腕に約5×6cm大の落屑性環状紅斑があり、皮疹部位に一致してわずかに知覚が低下していた。臨床像から非定型抗酸菌症、サルコイドーシス、環状紅斑、膠原病に伴う環状紅斑を疑い、検査施行した。一般検査では特記すべき異常値を認めず、抗核抗体陰性、ツベルクリン反応陽性、胸部レントゲン写真で異常所見を認めなかった。

病理組織では真皮内に大型の類上皮細胞性肉芽

腫が密に認められた。この類上皮細胞性肉芽腫は真皮内の小血管、神経終末、付属器を巻き込んでいた。組織の細菌、抗酸菌、真菌培養はいずれも陰性であった。以上の病理組織所見よりハンセン病の可能性を考え、Ziehl-Neelsen染色を行ったが陰性、BIも陰性であった。しかしPCRでハンセン病に一致するバンドが陽性であったため少菌型ハンセン病と診断した。その他、レプロミン反応は陽性、神経伝達速度は運動、知覚神経ともに正常であった。

治療はジアフェニルスルフォン、リファンピシンによる治療を開始した。皮疹は2ヶ月間経過したところほぼ消退し、しびれ感や知覚障害も改善したが、患者が家庭の事情でブラジルに帰国したためその後の経過は不明である。

考 察

症例1は茨城県在住で、ほとんど他の土地で過ごしたことがない日本人に発症した稀な症例であり、おそらく10年以上前にはハンセン病を発症していたことが推測されるが、患者が医療機関を受診しなかったこと、また受診したあとも茨城県が感染流行地でなく、医療機関にハンセン病の診療経験がない土地柄であったことから診断までに数年を要した。また治癒判定基準にのっとり3年間で治療を終了したあと10ヶ月後に皮疹再発を認め、多菌型ハンセン病の治療終了時期の見極めの難しさを実感した。症例2は初診患者で診断の難しい少菌型であったが、病理組織像で神経終末が巻き込まれていたという所見がみられたことと、1例目の経験をふまえてハンセン病の可能性を念頭において診療にあたったことが診断につながったと考えられた。

Two Cases of Hansen's Disease

Eiko Ichikawa^{1)*}, Fujio Otsuka¹⁾, Noriko Horii²⁾, Michi Tanaka³⁾,
Norihisa Ishii⁴⁾, Yasuyuki Sugita⁵⁾, Masamichi Koseki⁶⁾

1) Department of Dermatology, Tsukuba University, Ibaraki, Japan

2) Kensei Sogo Hospital, Ibaraki, Japan

3) National Mito Hospital, Ibaraki, Japan

4) Department of Bioregulation, Leprosy Research Center,
National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

5) Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine,
Yokohama, Japan

6) National Sanatorium Tama-Zenshoen, Tokyo, Japan

[Received: 4 August 2003]

Key Words : borderline lepromatous leprosy, indeterminate leprosy, multi-drug therapy

We report two cases of Hansen's disease. Case 1 was 71-year old Japanese man who developed left ulnar nerve palsy since 7 years ago, multiple erythema on his body since 2-3 years ago, and erythematous nodules on his face since 3 months ago. He had no history of living outside Ibaraki prefecture. The clinical feature, the skin biopsy, laboratory data showed that he had borderline lepromatous leprosy. He was treated with multi-drug therapy which was effective and was stopped 3 years after the bacterial index showed negative. Ten months later, erythema on his body and face appeared and the therapy was restarted. Case 2 was 68-year old Japanese man who developed 5 cm of nummular erythema with slight numbness on his right forearm since 3 months ago. He had lived in Brazil since he was 24 to 64 years old. The skin biopsy showed epithelioid cell granuloma in the dermis involving vessels and nerves. Polymerase chain reaction test showed the *M.leprae* DNA, and he was diagnosed as indeterminate leprosy. He was treated with dapson and rifampicin and 2 months later, erythema and numbness disappeared.

*Corresponding author :
Department of Dermatology
University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine
1-1-1 Tennodai Tsukuba Ibaraki 305-8575 Japan
Tel:029-853-3128, Fax:029-853-3217

多菌型ハンセン病の1例

杉田泰之¹⁾*, 吉仲 真、武川るみ、大沼すみ²⁾、石井則久³⁾、中嶋 弘⁴⁾

1) 横浜市大皮膚科、杉田皮フ科クリニック

2) 大沼皮膚科

3) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

4) 横浜市アレルギーセンター

[受付：2003年7月30日]

キーワード：ハンセン病、高齢発症、反応

症例：74歳、男。滋賀県出身、33歳時に移民としてボリビアに移住。家族に同症なし。

1996年7月頃より下腿の紅斑、しびれ感、残尿感の増強が出現したが同国内の医療機関で診断がつかず、これらの診断と治療目的で同年12月、68歳時に帰国し横浜市大病院を受診した。初診時は四肢に浸潤を伴う不整型の紅斑、体幹に浸潤を伴う紅斑と脱色素斑が多数みられた。皮疹部の知覚低下は明らかではなかったが、両手足のしびれ感と知覚鈍麻があり、尺骨神経と頸骨神経の肥厚がみられた。皮膚組織液スメア標本で抗酸菌を多数検出し、病理組織像では真皮全層にわたる肉芽腫性病変がみられ、多菌型ハンセン病と診断した。治療経過：ジアフェニルスルホン（DDS）1日100mg、リファンピシン（RFP）月1回600mg、クロファジミン（CLF）隔日100mgの三剤を併用して治療を開始した。治療開始後約6ヶ月でCLFによる色素沈着が増強したため、CLFを中止しスパルフロキサシン（SPFX）の併用を開始したが、約3ヶ月で光線過敏症状が出現したため併用を中止した。その後手足の急激な浮腫と疼痛、しびれ感の増強、四肢体幹の紅斑の増強などの境界

型反応を生じたため、入院してプレドニゾロン（PSL）1日50mgを併用して治療した。治療開始後約2年の時点で再び境界型反応を生じ再度PSL50mg、CLF1日50mg、DDS1日100mg、RFP月1回600mgを併用して治療を継続した。治療開始から2年3ヶ月を経過した時点でRFPを中止し、DDSとCLFの併用を継続したが、色素沈着の増強のためCLFを2年7ヶ月の時点で中止した。その後併用を試みたミノマイシン（MINO）とクラリスロマイシン（CAM）はいずれもめまいのため継続できなかった。2001年に4ヶ月間ボリビアに滞在した後、下肢の色素沈着の部位に暗紅色斑の出現があったが、スメア検査、組織学的検査で再発とは判断せず、2002年8月以降はDDSも中止し、その後皮疹は明らかに褪色し、経過観察している（図）。

考察：ハンセン病の感染は免疫機構の未熟な小児期であることが多いとされているが、本症例の感染時期が幼少期であったとすれば50年以上もの長期の潜伏期を経て発症したものと考えられる。一方、33歳でボリビアに移住しているため、流行地で成人での感染も否定できない。本症例は治療開始後約10ヶ月と2年の2回の時点で手足の著明な腫脹、疼痛を生じる境界型反応を生じたが、いずれも大学病院の皮膚科病棟に入院してステロイド剤1日50mgの内服をハンセン病治療薬と併用し

*Corresponding author :

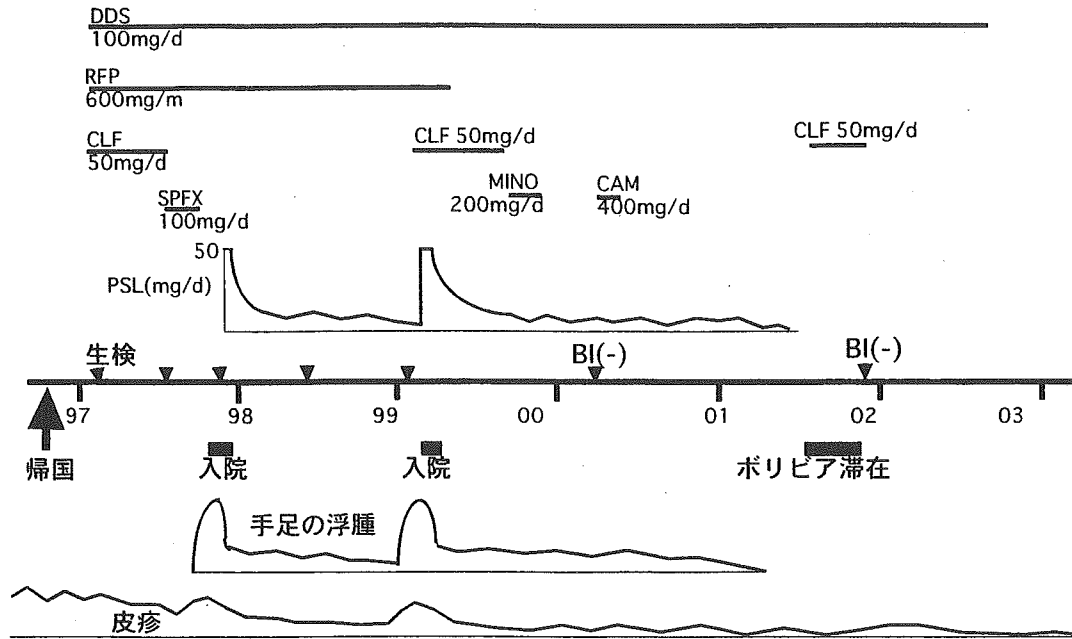
杉田皮フ科クリニック

〒240-0052 横浜市保土ヶ谷区西谷町893-10

Tel&Fax 045-383-1231

て用いて治療している。ステロイド剤は反応に著効したが、減量して中止を試みると手足の軽度の腫脹が出現し、ステロイド少量長期使用を必要とした。ハンセン病治療薬については、CLFは半年以上の内服で色素沈着が強く現れ、SPFXは光線

過敏を生じ、MINOとCAMはめまいを生じ、いずれも長期内服が困難で、治療薬の選択の余地が少ない症例であった。ハンセン病治療薬は治療開始後5年7ヶ月で中止し、その後約1年経過しているが、現在は再発に注意して経過観察中である。



図：治療経過

A Case of Multibacillary Leprosy

Yasuyuki Sugita ^{1)*}, Makoto Yoshinaka, Rumi Mukawa, Sumi Oonuma ²⁾,
Norihisa Ishii ³⁾, Hiroshi Nakajima ⁴⁾

- 1) Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine,
Sugita Dermatological Clininc
- 2) Oonuma Dermatological Clinic
- 3) Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases
- 4) Yokohama City Allergy Center

[Received: 30 July 2003]

Key Words : leprosy, elderly patient, reaction

We report a 74-year-old Japanese man who occurred leprosy at the age of 68. He moved to Bolivia at the age of 33 as an immigrant. He complained erythematous plaques on his trunk and extremities and dysuria. Skin biopsy specimen revealed granulomatous lesions and acid fast staining showed numerous number of positively stained bacilli.

He was diagnosed as multibacillary leprosy and MDT containing DDS, RFP, and CLF was started. During the treatment, he developed borderline reaction twice presenting severe pain and marked swelling on his hand and foot. The reaction was successfully treated with daily dose of 50mg prednisolone combined with anti-leprosy drugs. SPFX, MINO, and CAM were not able to be used due to the side effects. One year has been passed after the stop of treatment without relapse.

*Corresponding author :
Sugita Dermatological Clininc
893 Nishiya-cho, Hodogaya-ku Yokohama 240-0052, Japan
Tel&Fax 045-383-1231

多菌型ハンセン病として治療したが最終診断未定の症例

鈴木 陽子¹⁾ *、瀧川 雅浩²⁾、石井 則久³⁾

1) 静岡済生会病院皮膚科

2) 浜松医科大学医学部皮膚科

3) 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

〔受付：2003年8月26日〕

キーワード：ハンセン病、診断

はじめに

皮膚の抗酸菌感染症はまれな疾患ではあるが、多くは病巣部に菌が確認され分離培養されれば診断可能である^{1, 2, 3, 4)}。しかしハンセン病は病原菌の培養が不可能なため、その診断には菌の検出とともに、臨床像や病理組織所見に基づく総合的な判断が必要とされ、診療経験の無い医師にとっては非常な困難を伴う。多菌型ハンセン病と診断し治療したが、後に臨床像と病理組織所見を検討した結果、本疾患として確定できず診断未定の症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：69歳、日本人女性。

初 診：2000年12月5日。

家族歴：父（心筋梗塞で死亡）と妹に同様の皮疹がある（未診察）。

生活歴：静岡県で生まれ育つ。父も本人も海外渡航歴はない。

既往歴：1994年に顔面、頭頸部の痒み痛みのある

皮疹について、サルコイドーシス疑いとして皮膚生検を受けた。1996年に左頭部の発赤と痛みを生じ、水疱のない帯状疱疹として治療を受けた。慢性肺炎、高血圧、高脂血症で内科治療中。

現病歴：20歳代後半の妊娠中から左手、左大腿に皮疹が出現。20歳代末より全身に皮疹を生じるようになり、痒みの強いときはステロイド外用剤を使用していた。2000年10月、左顔面頸部が腫れて痛みを伴い、11月末、左耳の耳鳴りが生じた。12月1日、急性感音性難聴として耳鼻科で副腎皮質ステロイドホルモン大量投与が開始された。治療中、胸部痛を生じて狭心症が疑われ内科で治療を受けたところ、顔面の発赤腫脹と、全身に痒みを伴う皮疹が出現したとして、薬疹が疑われ皮膚科へ紹介された。

現 症：両前額部、体幹、四肢にほぼ左右対称に紅斑性地図状局面を広範囲に認め、扁平隆起性丘疹、浸潤、苔癬化を伴った。丘疹は多発融合し、白色の鱗屑を伴った。全体に皮膚表面は粗造で乾燥し、色素脱失、色素沈着、萎縮が混在して見られた。胸部では境界不鮮明に黄色調を呈する扁平黄色腫を伴った。顔面には頬部を中心に軽度の腫脹発赤を認めた。左頸部、右肘部尺側、左下腿外側に痛みを訴え、同部に圧痛を認めた。

病理組織学的所見：右胸部および左腓腹神経直上の皮疹部では、真皮上層に表皮に接してほぼ帯状に、真皮中層では血管付属器周囲に斑状に密な細

*Corresponding author :

静岡済生会病院 皮膚科

〒422-8527 静岡市小島1-1-1

Tel : 054-285-6171 Fax : 054-285-5179

胞浸潤を認めた。真皮上層ではラングハンス型巨細胞、類上皮細胞、組織球、リンパ球よりなる肉芽腫像を呈した。胸部中央の扁平黄色腫を伴う紅斑部では、表皮は薄く、真皮全体が浮腫状となり全体に泡沫細胞の浸潤を認め、Ziehl-Neelsen 染色標本で抗酸性菌体を1個認めた。いずれの皮膚組織でも末梢神経の変化は正常範囲内で、左腓腹神経の生検組織でも同様であった。

検査所見：WBC 7,100 RBC 365×10⁴↓ Hb 11.2 g/dl↓ Ht 33.7%↓ ESR 1時間値 31 mm, 2時間値 67 mm, ↑ CRP 0.12 IgG 1829 mg/dl ↑ IgA 516 mg/dl IgM 81 mg/dl C3 180 mg/dl ↑ C4 30 mg/dl ツベルクリン反応陰性 CD4 70.8%↑, CD8 10.4%↓ CD4/CD8 6.81↑ HCV抗体 (+) RNA (-) HLA DR-locus type DR8
神経学的検査：明らかな運動神経麻痺は見られない。左腓腹神経領域のしびれと温痛覚触覚低下、左背部の一部に温痛覚触覚低下を認めた。両側四肢の神経伝達速度検査では左腓腹神経で低下がみられた。

らい菌に関する検査：右胸部皮疹部および鼻粘膜滲出液スメアテスト BI 2+、血清抗PGL-I抗体 (-)。1994年の顔面の皮膚生検組織を含めた、皮膚および神経組織（パラフィンブロックおよび凍結標本）の7個の検体すべてからPCR法でらい菌特異的DNAが増幅された。

治療と経過：当初多菌型ハンセン病としてRFP、DDS、CLF、LVFXにより治療を開始したが、半年後貧血のため、DDSを中止した。1年後、痒みと神経痛の自覚症状、胸部のびまん性の扁平黄色腫は消失した。しかし全身の紅斑性皮疹には大きな変化がみられなかった。病理組織学的所見は感染性肉芽腫の像を示すにもかかわらず、肉芽腫の中にみられる末梢神経は損傷を受けていない、扁平黄色腫を伴う皮疹部の泡沫細胞浸潤部に抗酸性菌体は1個しかみられない、左下腿腓腹神経の生検でも変化が見られない、という臨床像と組織像の乖離から、本症例の診断に疑念が持たれ、RFP、CLFは1年間投与した後、中止した。2002年の日本ハンセン病学会にて臨床像、組織像ともにハンセン病との確定診断は不可能と結論された。万一本症であったとしても充分量の治療が行われたと考え、LVFXも20ヶ月で中止し、同年9

月までで治療は終了とした。その後胸部、腰腹部などの皮疹では癒痕を残し治癒した部位もみられたが、2003年2月、大腿部に残る紅色丘疹の病理組織標本では初診時と同様のラングハンス型巨細胞を伴う肉芽腫像を認めている。PCR法では、同標本のパラフィンブロック検体は陽性、同時に採取した凍結標本検体は陰性であった。

考案

ハンセン病では *Mycobacterium leprae* が *in vitro* で分離培養できないため、臨床像や病理組織所見に基づく一定の病型分類に従って診断されている¹⁾。しかしそれらは個々の患者の菌に対する細胞性免疫能によって幅広いスペクトルをもって現れるとされ²⁾、非典型的症例においての判断は困難を極める。本症例は病理組織内の1個の抗酸性菌体より始まり、末梢神経症状、皮膚スメアテスト、PCR検査結果を根拠に、多菌型ハンセン病と診断し1年以上治療したが、臨床像と病理組織所見の乖離、治療への反応が乏しいこと、病理組織内の抗酸性菌体の評価を含めた検査所見などからハンセン病の診断が正しかったか否かの判断に苦慮した。家族歴、神経症状、病理組織およびPCR検査所見を考慮すれば、本症例は過去にハンセン病に罹患し、初診時は疾患が治癒していたかほぼ治癒状態にあったと推測することも可能かもしれない。しかし現在も全身の広範囲に左右対称に残る皮疹は治療経過からも既知のハンセン病の皮膚症状とは合致しない。鑑別の必要な他の肉芽腫性疾患としてサルコイドーシスがあげられるが、今までに皮膚以外にサルコイドーシスを示唆する所見はみられていない。本症例の特異な皮膚病変の診断は不明のままであるが、その病像の形成においては、診断時に副腎皮質ステロイドホルモンの大量投与中であったことやCD4/CD8の高値など、患者側の細胞性免疫能の異常と何らかの関連があるかもしれない。

稿を終えるに当たり本症例について貴重なご意見をいただいた石原重徳（国立駿河療養所名誉所長）、中嶋 弘（横浜市立大学名誉教授）、尾崎元昭（国立療養所長島愛生園）、後藤正道（鹿児

島大学第二病理)、杉田泰之(杉田皮膚科クリニック)の各先生に深謝します。

文 献

- 1) 石井則久ほか:皮膚抗酸菌症(中嶋 弘 監修)、メジカルセンス、東京 1998.
- 2) 杉田泰之:皮膚抗酸菌症の診断. 皮膚抗酸菌症(中嶋 弘 監修)、メジカルセンス、東京 p66-74, 1998.
- 3) 第23回ハンセン病医学夏期大学講座、2000. 8月21日-25日.
- 4) 杉田泰之:PCR法を用いた感染症の診断. Monthly Book Derma. デルマ14: 9-18, 1998.

A Case Suspected Multibacillary Leprosy

Yoko Suzuki ¹⁾*, Masahiro Takigawa ²⁾, Norihisa Ishii ³⁾

1) Department of Dermatology, Shizuokasaiseikai Hospital, Shizuoka

2) Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

3) Department of Bioregulation, Leprosy Research Center,

National Institute of Infectious Diseases, Tokyo

[Received: 26 August 2003]

Key Words : leprosy, diagnosis

The presence of acid-fast bacilli in the lesion and its positive culture usually provide the diagnosis in cutaneous mycobacteriosis. But in diagnosis of leprosy, characteristic clinico-histopathological findings are so important as the demonstration of the organism, because of the failure to grow *Mycobacterium leprae in vitro*. It is classified in various forms along a spectrum of infectious and immunological symptoms supported by the pathogen-host relationship. The patient was a Japanese woman 69 years of age. She had been diagnosed as multibacillary leprosy with the positive results of slit-smear tests and the confirmation of the genomic sequence by PCR. Multidrug therapy had been started, but it was discontinued afterwards because an exact diagnosis of leprosy could not be determined by clinical, histological, and immunological assessment.

As its diminishing prevalence in Japan, where ordinary physicians cannot have opportunities to see leprosy patients and they are unfamiliar with protean manifestations of the disease, it can be very difficult to make accurate diagnosis in those cases with atypical findings.

*Corresponding author :

Department of Dermatology, Shizuokasaiseikai Hospital, Shizuoka

1-1-1 Oshika, Shizuoka 422-8527, Japan

Tel: 054-285-6171 Fax:054-285-5179

検査
診断
レビュー

皮膚感染症の検査と診断

いしいのりひさ
石井則久*

●皮膚感染症は外来での簡単な検査で診断可能なものが多い。

○はじめに○

皮膚感染症は、病原体を何らかの方法で確認をすることで診断に繋がり、治療も行える。皮膚科が内科と異なる点は、病変が皮膚にあるため、試料を簡単に入手でき、外来診療中に検査可能である場合が多い点である。本項では、皮膚科に特徴的で、診断に結びつく検査について述べる。

○感染症別の検査法○

感染症の原因を大きくウイルス、リケッチア・クラミジア、一般細菌、抗酸菌、スピロヘータ、真菌、医動物に分ける。これらの原因別に主な検査法を表1に示した。

ウイルスの検査法は血清学的検査が一般的

である¹⁾。皮膚科外来で行える検査は、ヘルペス感染症における水疱内容をスライドグラスに塗抹、染色してバルーニング細胞の確認検査（ツァンクテスト：Tzanck test）、伝染性軟属腫内容物をスライドグラス上で強めに圧して検鏡し、モルスクム小体（ウイルス感染細胞質内にある硝子様で好酸性の大きな封入体）を確認する検査などで、臨床所見とあわせて診断価値が高い。

細菌感染症の検査は検査室での検鏡と培養、薬剤感受性試験などが主である²⁾。皮膚科外来では、蛍光を発する紅色陰癬に対して紫外線を照射し、サンゴ紅蛍光を確認するWood灯検査があり、診断価値が高い。ニコルスキー現象は一見正常にみえる皮膚に軽微な摩擦を加えることで容易に皮膚剥離を生じ

表1 主な病原体グループ別の検査法

病原体グループ	検査法
ウイルス	血清抗体価、PCR検査、ツァンクテスト、等
リケッチア・クラミジア	血清抗体価、PCR検査、等
一般細菌	塗抹染色、培養、Wood灯検査、等
抗酸菌	塗抹染色、病理組織検査、培養、PCR検査、等
梅毒	血清抗体価、スピロヘータ検鏡、等
真菌	KOH法、ダブルスティックテープ法、培養、等
医動物	KOH法、免疫検査法、形態学、等

*国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 生体防御部 部長

- KOH 法（苛性カリ法）は外来で簡単に実施できる。
- KOH 法は真菌や疥癬虫などの検査に有力な手段である。

表 2 検査法別の方法と疾患名

検査法	方法	検査で判明する疾患
KOH 法 (苛性カリ法) パーカーインク-KOH 法 グラム染色法 ツァンクテスト(ヘマカラー等) Wood 灯検査	強アルカリで病原体を明らかにする KOH にインクを添加してコントラストをつける 細菌の検出 外来での簡易染色 紫外線で発光	真菌症, 疥癬, 毛虱, 頭虱, 等 真菌症(癬風, カンジダ症, 等) 一般細菌感染症 ヘルペス感染症, ノカルジア症, 放線菌症, 等 紅色陰癬(サンゴ紅色), 癬風(黄橙色), 頭部 白癬(<i>M. canis</i> : 青緑色)
病理組織検査 Ziehl-Neelsen 法 培養 遺伝子検査 免疫学的検査 ダブルスティックテープ法 墨汁法 パーカーインク法	生体標本を種々染色する 抗酸菌染色(検査室) 小川培地やサブロー培地など種々の培地を使用 PCR 検査, 等 種々 種々 一方に鱗屑, 他方をスライドグラスに 墨汁を滴下して検鏡 梅毒でトレポネーマを検出	抗酸菌症, 真菌症, 等 抗酸菌症, 真菌症, ノカルジア症, 等 一般細菌感染症, 抗酸菌症, 真菌症, 等 種々 種々 癬風, 紅色陰癬, カンジダ症(新生児, 乳児) 梅毒, クリプトコッカス症 梅毒

る現象で、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群では陽性になるが、これのみでは診断価値が低い。

抗酸菌の検査は通常の検査の他、培養も行う^{3,4)}。らい菌は培養不可能であるため皮膚スミア検査や病理組織検査、PCR 検査、さらに末梢神経の知覚・運動の検査が必要で、これらと臨床所見を総合して診断する。

梅毒は病巣から得られた漿液を墨汁ないしパーカーインクと混和し検鏡することでトレポネーマを観察でき、診断可能である。

真菌症は KOH 法（苛性カリ法）で検査を行えば、多くの場合は診断可能である⁵⁾。菌同定を行う場合はサブロー培地などを用いる。粉状（鱗屑）になる癬風ではダブルスティックテープを用いる検査法もある。

医動物はそれらを顕微鏡ないし肉眼で確認できれば診断に結びつく。しかし、寄生虫や

医動物の専門家に検査や診断を仰ぐことも多い。

○検査法別の感染症の診断○

皮膚科に特徴的な検査法があり、その方法と、検査法から判明する感染症について述べる（表 2）。

1. KOH 法（苛性カリ法）

15~20% KOH 溶液で角層など、生体のタンパク質を水解(10分程度保温する)し、その中に増殖している真菌の菌要素、虫体、虫卵、細菌の塊状物等を検出する方法である⁶⁾。

日常の皮膚科診療では、この検査で充分診断可能な疾患が多い。なお DMSO (dimethyl sulfoxide) 添加（短時間の待ち時間で検鏡できる）したものはズームとして市販されている。病原体を他のものから際立たせるためパーカーインクを添加する場合もある。

●ヘルペス感染症には塗抹染色法が有力な診断手段になる。

2. 塗抹染色法

病原体を簡単かつ迅速に顕微鏡下に観察し診断できるが、欠点として採取の手技、検鏡の方法で発見率に差がでる。また菌種の同定ができない。外来ではびらん・潰瘍等から直接、または綿棒などでスタンプする。また滲出液・膿汁を塗抹、生検組織片をスタンプし、グラム染色などを行う。抗酸菌症が疑われる時は、抗酸菌染色なども依頼する。ヘマカラーという、外来で簡単に染色できるキットが市販されている。これはライトギムザ染色と同様の染色性を1分以内で得ることができる。ヘルペス感染症のバルーニング細胞観察に多用されている。

3. Wood 灯検査

暗室等で病変部位に紫外線照射すると、病原体特有の蛍光を発することで、臨床所見とあわせて診断する。ハンディーな紫外線照射装置が市販されている。

4. 病理組織検査

病変部の皮膚などの生検。PAS 染色、ギムザ染色、グロコット染色、抗酸菌染色などの特殊染色も必要に応じて行い、検鏡する。

5. 培養

菌を肉眼で同定できるが、培養結果がでるまでに時間を要するのが欠点である。固形培地（抗酸菌：2%小川培地；真菌：サブロー培地、等）が一般的である。試料としてはびらん・潰瘍の滲出液、膿汁、生検組織細切片

などが用いられる。通常は37°Cで培養するが、至適温度を勘案して25°C、42°Cで培養する場合もある。

6. 遺伝子診断

迅速で特異性も高いが、死菌や保菌者試料でも陽性になる可能性があり、病気の経過や治癒判定などには現時点では適さない。疑陽性、疑陰性には常に細心の注意を払う必要がある。血液の他、皮膚組織（生、ホルマリンなど、パラフィン包埋組織は疑陰性が多い）、培養された菌などが用いられる。PCR法、DNA-DNA hybridization (DDH) 法などがある。また、大学や研究所等では特定の病原体の遺伝子診断を実施している施設もある。

文 献

- 1) 日野治子：皮膚科ウイルス感染症に関する検査。MB Derma 41：8-20, 2000
- 2) 多田譲治，秋山尚範，荒田次郎：細菌学的検査。MB Derma 41：1-7, 2000
- 3) 石井則久，杉田泰之：抗酸菌症に関する検査。MB Derma 41：140-146, 2000
- 4) 石井則久：結核菌・非結核性抗酸菌の検出と培養法。“今日の皮膚疾患治療指針” 斎田俊明，塩原哲夫，宮地良樹 他 編，医学書院，pp 129-132, 2002
- 5) 清 佳浩：皮膚科外来診療に必要な真菌学的検査。MB Derma 41：21-26, 2000
- 6) 中嶋 弘：皮膚疾患診断のための直接鏡検所見。メディカルトリビュン，pp 1-78, 1995

環状紅斑を主訴としたハンセン病(B群)のブラジル人女性例

県立岐阜病院皮膚科(主任:前田 学部長)

前田 学・山崎 隆治

荒木 麻里・遠渡 舞

国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部(主任:石井則久部長)

佐々木 津・石井 則久

症例は22歳、ブラジル人女性、外国人労働者(岐阜県在住)。1年前にブラジルより来日し、2カ月前より左耳介を中心に環状紅斑が生じたために2001年4月24日に当科を受診した。痒痒や疼痛などの自覚症状はなかった。血液検査では異常所見なし。病理組織検査の結果、真皮と皮下組織の血管周囲性に境界不鮮明な小型の単核細胞浸潤巣が多数みられ、極めて少数の組織球も散見されたが、小円形細胞の比率が高いことよりTT型に近い病態にあるものと考えられた。組織抗酸菌染色(Fite法)では真皮の毛細管静脈や組織球内に少数の抗酸菌が観察され、PCR法(パラフィン標本)による菌学的検討では*M. leprae*陽性であった。以上から病型は境界型(BTまたはBB型)が示唆された。以後受診せず経過をみることはできなかった。

はじめに

ハンセン病は「癩病」もしくは「レプラ」とよばれ、聖書にもその疾患の記載があるほど古くから知られている疾患の一つで、本邦では1953年制定の「らい予防法」に基づく療養所中心の医療を巡り、一連の社会問題¹⁾となり、大きくクローズアップされたいきさつがある。しかし、日常診療では遭遇する機会は極めて少ないために、時に鑑別診断として本疾患が重要²⁾であることを忘れてしまうこともありうる。本疾患は病型によっては診断・治療が遅れると後遺症を残すことがあり、稀ながらも鑑別疾患の一つとして念頭に置く必要があると考える。今回、診断が難しかったブラジル人女性例を経験したので、特に在日外国人例についての文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：22歳、ブラジル人女性、外国人労働者(岐阜県在住)

主訴：左耳介部付近の環状紅斑

初診：2001年4月24日

家族歴・既往歴：特記すべきことない

現病歴：1年前にブラジルより来日し、2カ月前より左耳介を中心に環状紅斑を生じたために当科を受診した。痒痒や疼痛などの自覚症状はなかった。

血液検査所見：血液検査ではIgG高値と抗核抗体40倍(homogenous & speckled types)陽性以外には特記すべきことはない。

現症：左耳介前部を中心に堤防状隆起した環状紅斑を認めた(図1a)。この紅斑には浸潤を触れたが、個々の紅斑は互いに独立して配列し、子細に観察するとより外側縁にその浸潤が強く、内側ほど紅斑が不明瞭になる傾向がみられた。なお、痒痒や圧痛などの自覚症状はなかった。知覚検査は未試行で、大耳介神経の肥厚は不明であった。

病理組織学的所見：耳介後部の紅斑部鱗屑のKOH法による鏡検では真菌要素はみられず、診断確定のために耳介後部の皮疹より皮膚生検を施行した。真皮と皮下組織の血管周囲性に境界不鮮明な小型の単核細胞浸潤巣が多数みられた(図1b)。図1cのように極めて少数の組織球も散見されたが、表皮内に細胞浸潤はなく、表皮直下の明帯(subepidermal clear zone)は明らかではなかった。炎症巣は神経や毛根・汗腺等を巻き込んでいたが、各々の構造は正常に保たれているものが大部分であった。組織抗酸菌染色(Fite法)では真皮浅層の毛細管静脈や組織球内に抗酸菌は少数みられ、後者は断裂しているものが多かった(図1d)。パラフィン切片をDEXPAT(宝酒造)と混和し、100°C10分間加熱溶解後12000rpm10分間冷却遠沈後水層分離回収した。遺伝子増幅法の鑄型とし、Sugitaら³⁾の方法で*Mycobacterium leprae*(*M. leprae*)の特異的な遺伝子配列の増幅を試みた結果、図2のように患者検体から陽性コントロールと同一のPCR産物(157bp)が検出され、*M. leprae*が含まれると分子生物学的に判断した。以上からハンセン病発症後、比較的早期の病変であり、病型はB群(borderline leprosy)のうち、類結核型(tuberculoid leprosy, TT型)に近いBT型またはBB型の病態にあると考えられた。

経過：当初深在性真菌症を疑い、再度の皮膚生検が必要な旨を説明したところ、母国医師への紹介状を依頼されたため英文紹介状を手渡した。以後来院せず経過不明であるが、会社の関係者に連絡したところ、帰国せずに日本に滞在中との話であった。

か ん が え

ハンセン病は1873年にノルウェーのGerhard Henrik Armauer Hansenが抗酸菌の一種であるらい菌(*M. leprae*)による感染症であることを発見したことより命名された疾患である。人への感染は乳幼児期に排菌患者に濃厚