

ジ)。しかし、その有効性や安全性についての報告は無い。

b. 2型らい反応治療において、ステロイド内服がすでに始まっている症例での、サリドマイドの投与に関して：通常、サリドマイドとステロイド内服薬との併用は不要である。

2型らい反応の診断がついたが、もしサリドマイドの入手が遅れる場合には、ステロイド内服薬の投与を始める。その後サリドマイドが入手されれば、サリドマイドに切り替えを試みる。一方でステロイド内服薬の漸減を通常の方法に準じて行うが、2型らい反応はサリドマイドによってコントロールされているはずなので、ステロイド内服薬の漸減は急激な低下による副腎皮質不全を生じないように行う。

ステロイド内服薬の漸減の過程で、らい反応の症状の増悪や再燃を認めた場合は、サリドマイドの使用量を増量する。

c. 日本におけるサリドマイド使用例について：わが国では、ハンセン病の新発生数が少ないが、最近5年間（2005～2009年）に2型らい反応の治療にサリドマイドを用いた症例（15例）の集計が日本ハンセン病学会によってなされている（表3）。この集計は多施設による記録であり治療方針に差があるものの、わが国におけるサリドマイドの使用成績としてよい。

サリドマイドの一日使用量は、100mg/日ないし50mg/日である（表3）。日本人の場合は欧米人に比べて少ない量で、症状のコントロールが十分に得られていると考えられる。使用期間は平均2年5ヶ月と長期間内服を必要としている。なお、サリドマイドの効果は主治医の判定である。

d. サリドマイドの投与上限量に関して：サリドマイドの投与上限量は、欧米では300mg/日としているが、コントロール不能の場合400mg/日まで許容されている。わが国でもそれに準じて投与上限は400mg/日までとしている。なお、日本での投与上限（400mg/日）は、大柄な在日外国人でコントロール不能の患者にのみ使用するべきで、日本人患者については300mg/日を投与上限とすべきである。

e. サリドマイド投与中の抗ハンセン病薬の使用について：らい反応の治療にあたっては、基本的には投与中の抗ハンセン病薬を継続しながら、らい反応の治療も行う。その理由は、らい反応の原因はらい菌の存在であるので、次に起こり得るらい反応の予防のためにも、早期に原因となる菌の排除が望ましいからである。また、一度抗ハンセン病薬を中止すると、患者の心理的なもの、つまり、抗ハンセン病薬を服用することでらい反応が起こった、という思い込みで、抗ハンセン病薬の再使用を拒否することが往々にあり、原疾患の

表3 日本国内患者別 サリドマイド使用実態

番号	年代	性別	国籍	病型	サリドマイド以外の らい反応の治療	サリドマイド 使用期間	サリドマイド 最大使用量	サリドマイド 投与総量	サリドマイド の効果	副作用
1	50歳代	男	日本	BL/MB	シクロホリン,PSL,CLF, イムラン	4ヶ月	300mg/日	8.3g	なし	深部静脈血栓 症、肺塞栓症
2	40歳代	男	フィリピン	LL/MB	PSL,CLF	7ヶ月	100mg/日	約5.8g	有効	なし
3	70歳代	男	日本	LL/MB	PSL,CLF	2年10ヶ月	100mg/日	約36g	有効	なし
4	20歳代	女	フィリピン	LL/MB	ヒドロコルチゾン静注, PSL,CLF	1年3ヶ月 (継続中)	100mg/日	約15g (継続中)	有効	不明
5	60歳代	男	日本	LL/MB	PSL,CLF	4年9ヶ月	100mg/日	約43g	やや有効	不明
6	30歳代	男	ブラジル	LL/MB	PSL,CLF	10ヶ月	100mg/日	13g	有効	便秘
7	70歳代	男	日本	LL/MB	CLF	4ヶ月	50mg/日	4.6g	有効	なし
8	80歳代	男	日本	LL/MB	なし	5ヶ月	100mg/日	11.2g	有効	なし
9	70歳代	男	日本	LL/MB	PSL,CLF	6年8ヶ月	100mg/日	約95g	有効	なし
10	70歳代	男	日本	BL-LL/MB	なし	5年6ヶ月	100mg/日	約85.5g	有効	なし
11	70歳代	女	日本	BL-LL/MB	なし	1年7ヶ月	50mg/日	約1.5g	不明	なし
12	80歳代	男	日本	BL-LL/MB	なし	2年9ヶ月	75mg/日	約3.25g	有効	なし
13	50歳代	男	日本	LL/MB	PSL,CLF,NSAIDs	3年6ヶ月	100mg/日	約3.35g	有効	なし
14	80歳代	男	日本	BL-LL/MB	なし	5年	50mg/日	約101.4g	有効	なし
15	70歳代	男	日本	LL/MB	CLF,NSAIDs	1年	100mg/日	約46.6g	有効	なし

<薬剤略号>

CAM:クラリスロマイシン CLF:クロファジミン NSAIDs:非ステロイド性抗炎症薬 PSL:プレドニゾロン

<病型 略語>

BL:ハンセン病BL型 LL:ハンセン病LL型 MB:多菌型

治療が不可能となることがあるからである。

f. 2型らい反応のサリドマイド以外の治療薬：何らかの事情でサリドマイド治療が困難な場合、ステロイド内服薬の全身投与も有効である。投与量は0.5～1 mg/kg/日で開始する。欧米では、1～2 mg/kg/日の量が必要とされているが、わが国では、0.5～1 mg/kg/日の量で2型らい反応のコントロールは通常可能である。減量方法は通常の漸減方法と同様であるが、とくに少量になってからは漸減の間隔をのばす方がよい。

少数のENLが散発するだけの時期になれば、ステロイド内服薬の全身投与を中止してよい。しかし、BIの高い患者では年余にわたって2型らい反応の消長をくりかえすことがあり、ステロイド内服薬離脱が困難になる。

g. 2型らい反応における眼症状の治療：虹彩毛様体炎や(上)強膜炎に対するサリドマイド単独治療の有効性は不明である。そのためサリドマイドとステロイド薬の局所投与(点眼)の併用が必要である。点眼で消炎しない場合はステロイドの結膜下注射・全身投与を追加する。同時に瞳孔管理と眼圧管理も行う。

h. 患者のケアについて：2型らい反応は年余にわたり服薬指導の厳しいサリドマイド、副反応の起こりやすいステロイド内服薬を長期間内服し、さらに全身の痛みや発熱、失明の不安などもあるため精神的なケア(カウンセリング、抗うつ剤投与等)が重要である。

4. クロファジミンについて

クロファジミン(clofazimine: CLF, B663 (ラ

表4 サリドマイドの副作用

重大な副作用

1. 催奇形性(サリドマイド胎芽病)
2. 深部静脈血栓症
3. 末梢神経障害(手足のしびれ、うずき、痛み、灼熱感等)
4. 骨髄機能抑制(好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等)
5. 感染症(肺炎等の重篤な感染症)
6. 消化管穿孔
7. 虚血性心疾患
8. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)
9. 嗜眠状態、傾眠、鎮静
10. 痙攣
11. 起立性低血圧
12. 心障害(不整脈、徐脈等)
13. 甲状腺機能低下症

主な副作用(国内第Ⅱ相臨床試験)

1. 便秘
2. 眠気
3. 口内乾燥
4. しびれ
5. 発疹・皮疹
6. 好中球減少(臨床検査値の異常変動)
7. 白血球減少(臨床検査値の異常変動)

ンブレン[®]、サンド薬品))は、ハンセン病の標準的治療であるWHOの多剤併用療法(multidrug therapy, MDT)の一剤として、リファンピシン(rifampicin: RFP)、ダブソン(dapsone, DDS)とともに用いられている。MDTの場合は、CLFを月1回300mg、他の27日間は50mg/日内服する。副作用に、赤褐色調の皮膚の色素沈着、とくに皮疹部は黒褐色調になる。また、皮膚乾燥もよく知られている。マクロファージ内にCLFを蓄積すること、抗炎症作用を示すことで2型らい反応にも緩徐に有効性を示すと考えられる。

CLFは2型らい反応を抑制する効果がある。虹彩毛様体炎を抑制するともいわれている。したがって、2型らい反応が生じた場合に、あるいは神経痛などの症状があり、らい反応も疑われる様な時期にCLFの投与を行うことがある(表3)。しかし、ステロイド内服薬やサリドマイドに認められるような明らかな抗2型らい反応作用はないと考えられる。通常1日量50mg/日を100mg/日(外国では最大200mg/日処方する例もあり)にすることで、ステロイド内服薬やサリドマイドの投与量の減少を試みる。ただし100mg/日の投与で色素沈着が顕著になり、まれに下痢・腹痛もおこり患者が投与を嫌うことがある。

5. 2型らい反応に対するその他の治療薬

TNF- α の産生を抑制する薬剤や生物製剤、免疫抑制薬のサイクロスポリン²⁵⁻²⁷⁾などが期待されている。

6) サリドマイドの副作用

重大な副作用として、催奇形性、深部静脈血栓症、末梢神経障害、骨髄機能抑制、感染症、消化管穿孔、虚血性心疾患、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、嗜眠状態、傾眠、鎮静、痙攣、起立性低血圧、心障害、甲状腺機能低下症などが報告されている。また、治療抵抗性多発性骨髄腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験では、主な副作用として眠気、便秘、口内乾燥、しびれ、好中球減少、白血球減少などが認められている(表4)。これらの副作用が発現した場合は休薬・減量あるいは投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。なお、末梢神経障害にはビタミンB₆が有効とされている²⁹⁾。

7) おわりに

サリドマイドはハンセン病2型らい反応に著効するが、重大な副作用も示す。2型らい反応を診療する医師は、サリドマイドを使用するにあたっては、薬についての十分な知識をもって使用することで患者の症状の改善に向かわせることができる。サリドマイドの適正な使用とともに、さらに安全性と有効性の高い薬剤の登場を期待したい。

文 献

- 1) 中嶋 弘、長尾榮治、尾崎元昭、石井則久：ハンセン病診断・治療指針。pp1-48, 厚生省, 1997.
- 2) 熊野公子：らい反応について。日ハンセン病会誌 71: 3-29, 2002.
- 3) 多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン(平成15・16年度厚生労働省関係学会医薬品等適正使用推進事業)日本臨床血液学会医薬品等適正使用評価委員会
- 4) Sheskin J: Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clin Pharmacol Ther 6: 303-306, 1965.
- 5) Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Robertson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 341: 1565-1571, 1999.
- 6) Pearson JM, Vedagiri M: Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide- a double-blind controlled trial. Lepr Rev 40, 111-116, 1969.
- 7) Sheskin J, Convit J: Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. Int J Lepr 37, 135-146, 1969.
- 8) Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, De las Aguas JT, Bechelli LM, Uemura K, Martinez Dominguez V, Sundaresan T: WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment

- of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ* 45: 719-732, 1971.
- 9) Waters MF: An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev* 42, 26-42, 1971.
- 10) Iyer CG, Ramu G: An open trial with clofazimine in the management of recurrent lepra reaction using thalidomide as a control drug. *Lepr India* 48, 690-694, 1976.
- 11) Villahermosa LG, Fajardo TT Jr, Abalos RM, Balagon MV, Tan EV, Cellona RV, Palmer JP, Wittes J, Thomas SD, Kook KA, Walsh GP, Walsh DS: A randomized, double-blind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. *Am J Trop Med Hyg* 72: 518-526, 2005.
- 12) Sales AM, de Matos HJ, Nery JA, Duppre NC, Sampaio EP, Sarno EN: Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. *Braz J Med Biol Res* 40: 243-248, 2007.
- 13) Kaur I, Dogra S, Narang T, De D: Comparative efficacy of thalidomide and prednisolone in the treatment of moderate to severe erythema nodosum leprosum: a randomized study. *Australas J Dermatol* 50: 181-185, 2009.
- 14) Van Veen NH, Lockwood DN, Van Brakel WH, Ramirez J Jr, Richardus JH: Intervention for erythema nodosum leprosum. A Cochrane review. *Lepr Rev* 80: 355-372, 2009.
- 15) Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME: S.T.E.P.S.: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther* 21: 319-330, 1999.
- 16) Parida SK, Grau GE, Zaheer SA, Mukherjee R: Serum tumor necrosis factor and interleukin 1 in leprosy and during lepra reactions. *Clin Immunol Immunopathol* 63: 23-27, 1992.
- 17) Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, Nery JA, Miguel CP, Viana SM, Sarno EN: The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis* 168: 408-414, 1993.
- 18) Chaudhary SD, Sen R, Jain VK, Dixit VB: Leukemoid reaction in erythema nodosum leprosum in a leprosy patient. *Indian J Lepr* 60: 572-576, 1988.
- 19) 後藤正道、野上玲子、畑野研太郎、岡野美子、石井則久、儀同政一、石田 裕、尾崎元昭：ハンセン病治療指針 第2版。日ハンセン病会誌 75: 191-226, 2006.
- 20) Latapi-Contreras F, Caire-Loyer P, Flores-Alonso O, Flores-Romero RM: Bacterial sampling using lymph node puncture-aspiration. A study of 50 patients with leprosy. *Acta Leprol* 6: 7-16, 1988.
- 21) Parikh DA, Ganapati R, Revankar CR: Thalidomide in leprosy: study of 94 cases. *Indian J Lepr* 58: 560-566, 1986.
- 22) 菅谷和江、新井春枝、藤田裕介、和泉眞蔵：熱瘤を生じたハンセン病LLP型の1例。皮膚科の臨床 39: 1689-1693, 1997.
- 23) 杉浦典子、松本佳子、伊藤由佳、倉知貴志郎、小塚雄民、河原邦光、倉田明彦、伊藤利根太郎、松岡正典、小林和夫、矢島幹久、和泉眞蔵：らい性結節性紅斑（ENL）を伴ったLL型ハンセン病の1例。皮膚科紀要 93: 658, 1998.
- 24) Kawakami T, Tsutsumi Y, Mizoguchi M, Ishii N, Soma Y: Leprosy with hepatic involvement. *Int J Dermatol* 46: 348-349, 2007.
- 25) Uyemura K, Dixon JF, Wong L, Rea TH, Modlin RL: Effect of cyclosporine A in erythema nodosum leprosum. *J Immunol* 137: 3620-3623, 1986.
- 26) Lockwood DN: The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. *Lepr Rev* 67: 253-259, 1996.
- 27) Chin-A-Lien RA, Faber WR, Naafs B: Cyclosporin A treatment in reversal reaction. *Trop Geogr Med* 46: 123-124, 1994.
- 28) Singhal S, Mehta J: Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother* 56: 4-12, 2002.

サリドマイド被害者からのメッセージ

私たちは薬害により障害を持って生まれ、今も日々の生活に様々な不自由を感じながら生きています。この薬がなければ、私たちは被害を受けることはありませんでした。そのような恐ろしい薬を二度と使ってほしくありません。

しかし、サリドマイドにより救われる人がいるなら、誤りなく使用されることを念じます。薬そのものが悪い訳ではなく、過去の出来事を知らず、十分な知識がないまま使用する側に責任があると思います。繰り返される薬害事件で製薬企業や役人が頭だけ下げる光景はもう見たくありません。同じ過ちを繰り返さないために、ひとりでも多くの人に関心を持ってもらいたい。義務教育で教え、すべての人が「自分の身にも起こり得る出来事」として認識してほしいと思います。

サリドマイドを使うのであれば、厳しいルールの下での使用に限定すべきです。医療機関・医師・薬剤師そしてサリドマイドを必要とする患者・家族のみなさんなど、この薬に関わるすべての人は正しい判断をしてください。ルールが守られないならば、全面禁止でない限り再発防止はできないと思います。こんな悲劇は自分たちだけでたくさんです。

私たちはサリドマイドによる新たな被害が発生しないことを願い、引き続きサリドマイドの適正使用について見守っていきたいと考えています。

(財) いしづえ (サリドマイド福祉センター)

Japanese guideline on thalidomide usage in the management of erythema nodosum leprosum

Norihisa ISHII *¹⁾, Yutaka ISHIDA²⁾, Yoshiko OKANO³⁾, Motoaki OZAKI⁴⁾, Masaich GIDOH¹⁾, Kimiko KUMANO⁵⁾, Masamichi GOTO⁶⁾, Reiko NOGAMI⁷⁾, Kentaro HATANO³⁾, Akatsuki YAMADA⁸⁾, Rie Roselyne YOTSU⁹⁾

- 1) Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan
- 2) Amakusa City Ushibuka Citizens' Hospital, Kumamoto, Japan
- 3) National Sanatorium Oku-Komyo-En, Okayama, Japan
- 4) Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
- 5) Hyogo Cancer Center, Hyogo, Japan
- 6) National Sanatorium Hoshizuka Keiaien, Kagoshima, Japan
- 7) National Sanatorium Kikuchi Keifuen, Kumamoto, Japan
- 8) National Suruga Sanatorium, Shizuoka, Japan
- 9) Department of Dermatology, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

[Received: 13 April, 2011 / Accepted: 25 April, 2011]

Key words : erythema nodosum leprosum (type 2 reaction), guideline, Hansen's disease (leprosy), thalidomide, Thalidomide Education and Risk Management System (TERMS[®])

Treatment of erythema nodosum leprosum (ENL, type 2 reaction) using thalidomide provides effective alternative choice to steroid therapy. Yet, the Japanese National Health Insurance approves thalidomide prescription only for the treatment of multiple myeloma under the Thalidomide Education and Risk Management System (TERMS[®]). Benefit of thalidomide therapy for patients with ENL is already an established fact based on various reports from other countries, but limited experiences and standards in Japan have hindered application of the medication to our patients. This led us to compose a local guideline. Based on and following the TERMS[®], we suggest starting thalidomide from 50-100mg/day and then onwards adjusting the dose according to the symptoms of each patient, not to exceed the maximum recommended dose of 300mg/day, for the treatment of ENL.

*Corresponding author :

Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases
4-2-1, Aoba-cho, Higashimurayama-shi, Tokyo 189-0002 Japan.
TEL : +81-42-202-6003 FAX : +81-42-391-8210
E-mail : norishii@nih.go.jp



◆特集／皮膚科医のための感染症最新マニュアル
—アフリカの抗酸菌症が日本にも—ブルーリ潰瘍—

四津里英^{*1} 中永和枝^{*2} 石井則久^{*3}

Key words : 熱帯皮膚感染症, 非結核性抗酸菌, マイコラクトン, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*

Abstract ブルーリ潰瘍 (Buruli ulcer) は, *Mycobacterium*(*M.*) *ulcerans* ないしその亜種である非結核性抗酸菌を病原菌とする慢性感染症である. 世界で3番目に多い抗酸菌症であり, 約30か国からの報告がある. 日本でも散発的であるが, 1980年を始めとして2010年までに計19例が報告されている. これらすべてに渡航歴がなく, 12例から日本固有種とされる *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* が分離されていることから, 日本での感染が示唆されている.

ブルーリ潰瘍の感染経路はいまだ不明であるが, 病原菌は皮膚の損傷部などから感染・増殖するとされる. 皮膚, 皮下組織, 筋膜を侵し, 大きな潰瘍を作ることと特徴とする. 診断は, スメア検査, 病理組織検査で抗酸菌を確認し, 培養検査, PCR検査で *M. ulcerans* を同定することで行う. 治療は, 抗菌剤の多剤併用療法で行うが, 拡大切除術を要することが多い.

はじめに

ブルーリ潰瘍 (Buruli ulcer) は, *Mycobacterium*(*M.*) *ulcerans* ないしその亜種である非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria ; NTM) を病原菌とする慢性感染症である. その感染経路はいまだ不明であるが, 皮膚の損傷部などからヒトに感染・増殖し, 皮膚, 皮下組織, 筋膜などに慢性の壊死・潰瘍を作ることと特徴とする. 結核, ハンセン病に次いで多い抗酸菌症であるといわれ, 西アフリカを中心に約30か国から症例報告がされている. 熱帯病であるというイメージが強いが, 日本でも2010年末までに19例報告されており, 渡航歴のないことから日本国内での感染で

ある. 本稿では, 日本の症例の紹介を交えながら, ブルーリ潰瘍について概説する.

歴史と疫学

ブルーリ潰瘍は, 1897年にSir Albert Cookが「大きな皮膚の潰瘍」として報告したウガンダの症例がこれに相当すると考えられているが, NTM感染症との位置づけで初めて報告をしたのは1948年オーストラリアのMacCallumらである¹⁾. それ以後, さまざまな地域からの報告がされるようになり, 現在では日本を含め, 30か国以上からの報告がある (図1). 「ブルーリ」の名称は, 1960年代に患者が多発したウガンダのBuruli county (ブルーリ地方) という地名に由来する.

罹患率の地域差は大きく, またブルーリ潰瘍という疾患の知名度は低いとため, その患者数の把握は困難である. 世界保健機関 (World Health Organization ; WHO) の医学専門家らは, アフリカにおけるこの病気の歴史を1980年以前と以後に分けて分析を行っており, 1980年以前はコンゴ,

*1 Rie YOTSU, 〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 国立国際医療研究センター皮膚科

*2 Kazue NAKANAGA, 〒189-0002 東村山市青葉町4-2-1 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

*3 Norihisa ISHII, 国立感染症研究所ハンセン病研究センター

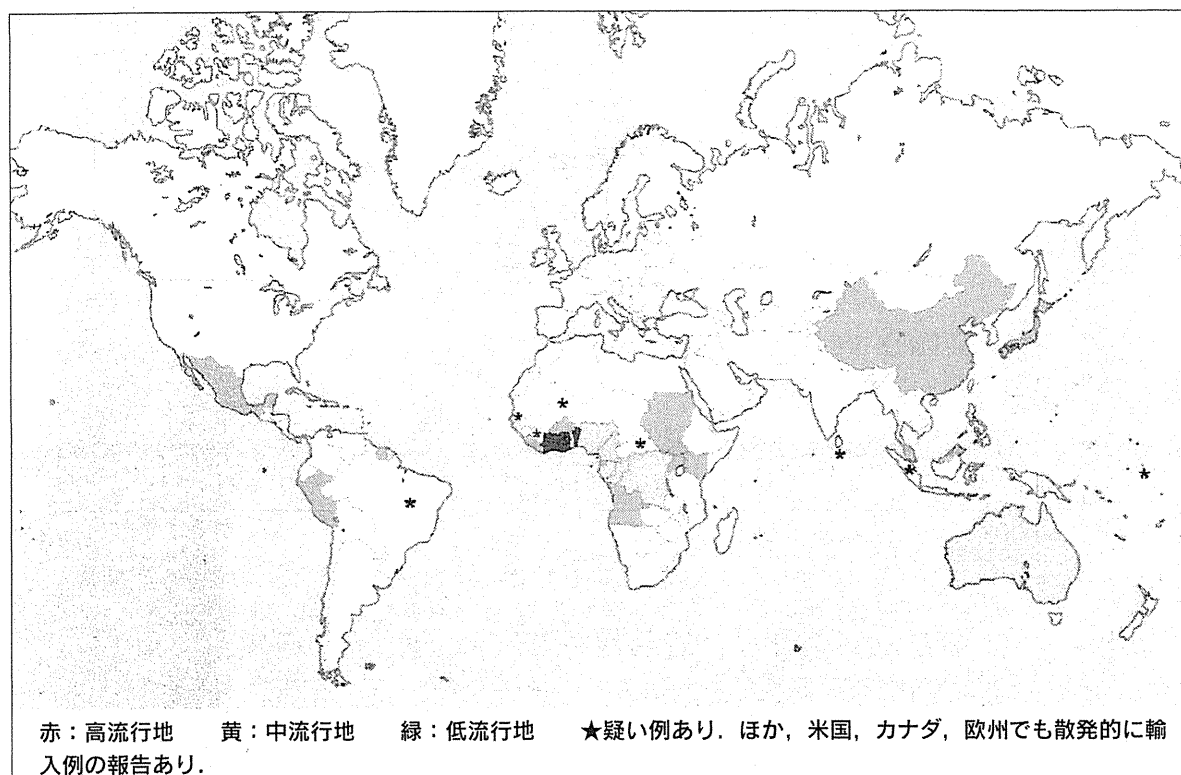


図 1. 世界のブルーリ潰瘍地図

ウガンダ、ガーナ、ナイジェリア、ガボンなどで感染がみられ、一方で1980年以後はこれらに加えて周辺諸国であるベナン、ブキナファソ、コートジボワール、ギニア、トーゴ、シエラレオネにまで感染地帯が拡大していると報告している²⁾。現在、ガーナの一部地域では「風土病」といわれ、罹患率は人口10万対150~280であるとされ³⁾⁴⁾、これは同地域のハンセン病の罹患率を上回る。

ブルーリ潰瘍の感染経路は、いまだ不明である。これまでの疫学調査では、川辺周辺に住む人によくことが知られているが、水質調査でもPCRで菌DNAを検出可能であるが、媒介生物に関しては諸説あり、今後のさらなる調査が必要とされる⁵⁾。

潰瘍が特徴的であるが、これは菌が脂質毒素であるマイコラクトン(mycolactone)を産生することで組織の壊死を起こし、あるいは局所の免疫反応を抑制するためと考えられている^{6)~8)}。

日本におけるブルーリ潰瘍

日本におけるブルーリ潰瘍は、1982年御子柴らによる19歳女性の左肘関節伸側に発生した慢性

壊死性皮膚潰瘍の報告が初めてである⁹⁾。本例は渡航歴がなく、日本国内での感染が示唆された。さらに、潰瘍部からは*M. ulcerans*に類似した暗発色性(scotochromogenic)の抗酸菌が分離されたことから、東村らは1982年に本菌を新種として発表した¹⁰⁾。さらに、1989年に*M. ulcerans*の亜型で“*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*”としての位置づけを提案し¹¹⁾、現在に至っている。

日本のブルーリ潰瘍は2010年末までに19例報告され(表1)、そのうち*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*の分離に成功した症例は12例である。本州を中心に分布し、岡山県に集中的に5症例の報告がある(図2)。女性が14例と男性に比べ多く、中高年に比較的多い傾向にある(表2)。秋と冬の発症例は6例と9例とともに多い(春と夏はともに2例)が、潜伏期間がいまだ分かっていないため、感染時期は不明である。いずれも渡航歴はない。

ブルーリ潰瘍の臨床

1. 症状

一般的な好発部位は、裸露部である。本邦例で

表 1. 日本のブルーリ潰瘍の概要(2010 年末現在)

症例番号 (WHO 登録年)	1 (1980)	2 (2003)	3 (2005)	4 (2004)	5 (2007)	6 (2007)	
患者生活場所 年齢(歳)・性別	長野県 19・女	新潟県 37・女	広島県 20・女	大阪府/京都府 63・女	岐阜県 73・男	新潟県 59・女	
患部	左肘伸側	右下腿	右肘伸側	左前腕, 大腿部	右耳介	左上腕	
皮疹	潰瘍	潰瘍, 皮下硬結	潰瘍	潰瘍	結節, 潰瘍	潰瘍	
手術	実施	実施	実施	実施	なし	実施	
抗菌剤	RFP	LVFX, RFP, EBSM	INH, RFP, EB, CAM, SM	RFP, LVFX, CAM	CAM	MINO, ITZ (ともに奏功せず)	
転帰(治癒の 場合, 発症 からの月数)	治癒	治癒(32 M)	治癒	治癒	治癒(3 M)	再発なし	
16S rRNA Sequence	<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	
菌の色調	黄色	黄色	黄色	黄色	黄色	黄色	
DDH 結果	<i>M. marinum</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. marinum</i>	
症例番号 (WHO 登録年)	7 (2007)	8 (2008)	9 (2008)	10 (2009)	11 (2009)	12 (2009)	
患者生活場所 年齢(歳)・性別	三重県 81・男	愛知県 31・女	岡山県 8・女	岡山県 10・女	岡山県 73・男	鳥取県 46・男	
患部	左前腕	右前腕	右下腿外果	右下腿	左上腕	左足背	
皮疹	潰瘍	潰瘍	潰瘍	潰瘍	潰瘍	発赤→潰瘍	
手術	なし	実施	なし	実施	実施	実施	
抗菌剤	CAM, Ointment, hyperthermia	LVF, MINO, AZM, CPFX, CAM, RFP	CAM, NFLX, MINO (頭痛で中止)	CFPN-PI, NFLX (発疹で中止), CAM	CAM, RFP	LVFX, CAM, RFP	
転帰(治癒の 場合, 発症 からの月数)	治癒	改善	治癒	治癒	改善	治癒	
16S rRNA Sequence	<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	} 菌なし	} 菌なし	} 菌なし	} 菌なし	
菌の色調	黄色	黄色					
DDH 結果	<i>M. marinum</i>	<i>M. marinum</i>					
症例番号 (WHO 登録年)	13 (2009)	14 (2009)	15 (2010)	16 (2010)	17 (2010)	18 (2010)	19 (2010)
患者生活場所 年齢(歳)・性別	岡山県 49・女	福島県 23・女	滋賀県 11・男	千葉県 58・女	岐阜県 52・女	大阪府 70・女	岡山県 49・女
患部	左大腿	左足背	右上腕	右顔面頬	左足関節部～ 下腿	左前腕	右下腿後面
皮疹	虫刺→紅斑 →潰瘍	潰瘍	結節→潰瘍	潰瘍, 肉芽	潰瘍	紅斑, 潰瘍	結節, 潰瘍
手術	なし	実施	実施	実施	実施	なし	今後予定
抗菌剤	MINO	MINO, LVFX, GRNX	RFP, CAM	MINO, LVFX, RXM, CFPNPI	MINO, CAM, RFP, LVFX, CPFEX, PZFX	CAM, LVFX, RFP	MINO, LVFX
転帰(治癒の 場合, 発症 からの月数)	受診なし	治癒	再燃なし	治療中	治癒	軽快	治療中
16S rRNA Sequence	<i>M. shinshuense</i>		<i>M. shinshuense</i>		<i>M. shinshuense</i>	<i>M. shinshuense</i>	
菌の色調	黄色				黄色		
DDH 結果	<i>M. marinum</i>	施行せず	—				未提出

M. shinshuense : *M. ulcerans* subsp. *shinshuense*

空欄については, 不明ないし報告なし.

データは学会発表や論文報告などをもとに作成した.

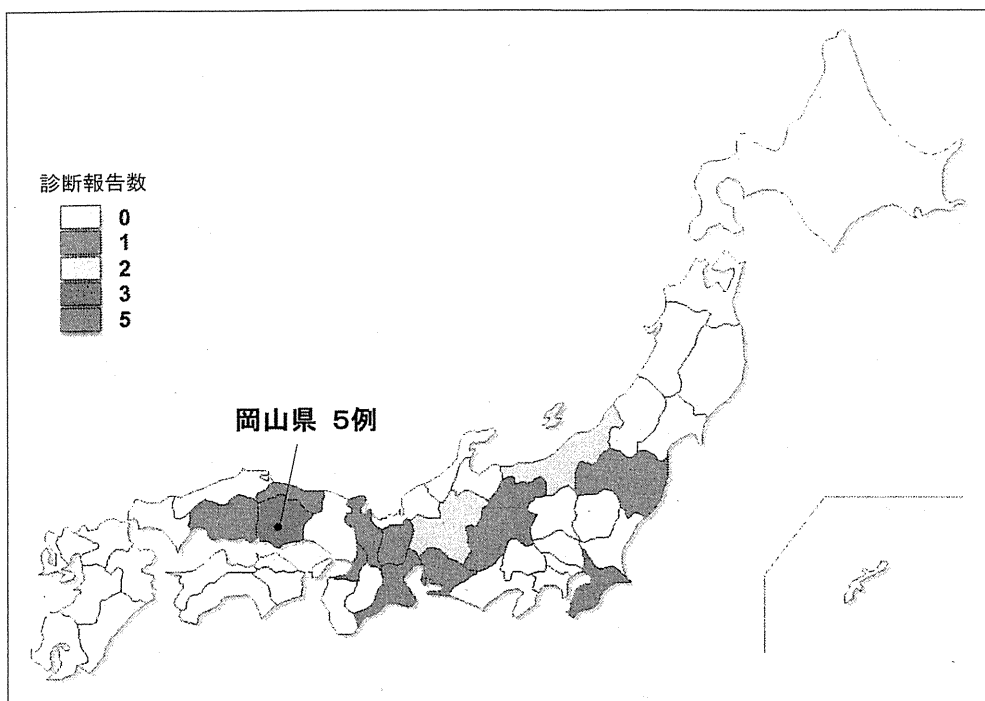


図 2. 日本のブルーリ潰瘍の分布

表 2. 日本のブルーリ潰瘍のまとめ

診断年 (WHO 登録年)	新患数	性別		年 齢								
		男	女	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~
1980	1		1		1							
2003	1		1				1					
2004	1		1							1		
2005	1		1			1						
2007	3	2	1						1		1	1
2008	2		2	1			1					
2009	5	2	3		1	1		2			1	
2010	5	1	4		1			1	2		1	
合計	19	5	14	1	3	2	2	3	3	1	3	1

も顔面2例，上肢と下肢はともに9例(重複例あり)に及ぶ(表1)。しかし，体幹などにも病巣を作ることがあり，その限りではない。

初期には，紅斑～紅色丘疹であるが，徐々に直径数 cm 大の無痛性の皮下結節に進行する(図3-a)。その後，数日～数週間でその中心部が自壊し，潰瘍化し拡大する。潰瘍底は白黄苔に覆われることが多い(図3-b)。進行すると大きな潰瘍になるが，筋肉にまで及ぶことは稀である。全身状態は良好なことが多く，ブルーリ潰瘍が死因となることは稀であるが，開発途上国では抵抗力が弱い幼児・免疫不全患者などで2次的に敗血症や破傷風に罹患し，死亡する例がみられる。

2. 検 査

a) スメア検査

潰瘍底や潰瘍側面などを綿棒で擦過して標本としたものや，生検組織をスタンプ標本としたものを検体とする(図4)。Ziehl-Neelsen(Z-N)染色して1000倍(油浸)で検鏡し，抗酸菌を検出する。

b) 培養検査

生検組織を細切，あるいは膿や潰瘍底を擦過した綿棒を用いる。液体培地と小川培地を用いるが，25℃と37℃で培養し，小川培地については6か月間は廃棄しない(11か月後の培養成功例あり)。

c) PCR 検査，分子生物学検査

生検組織，病理組織パラフィン切片などから

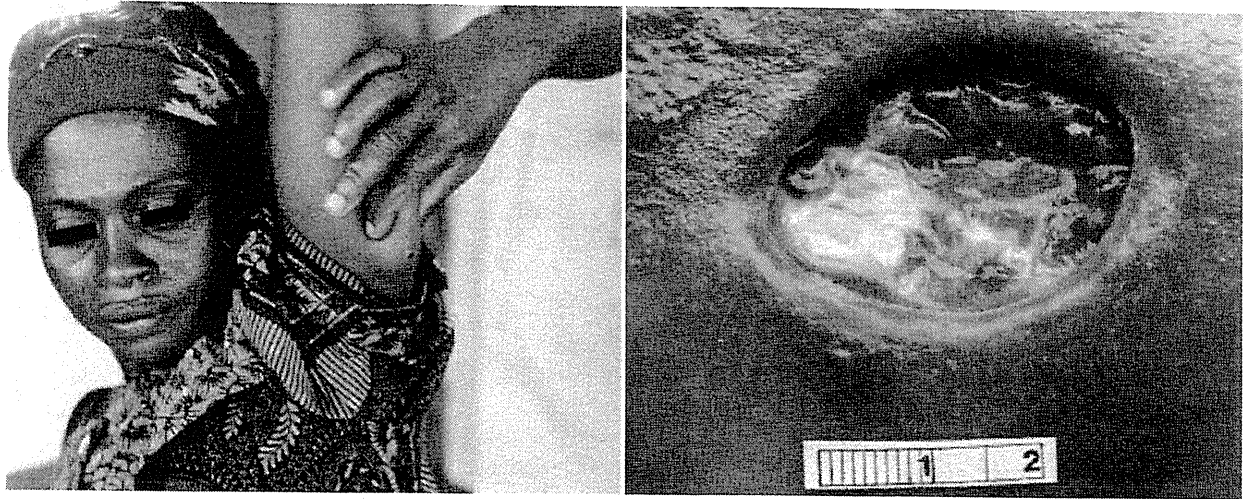


図 3. ブルーリ潰瘍の臨床(文献2より許可を得て抜粋)

- a : 皮下結節
 b : 数日~数週間で, 結節が自壊・潰瘍化し, 潰瘍は拡大する. 潰瘍底は二次感染などで白黄苔に覆われることが多い.

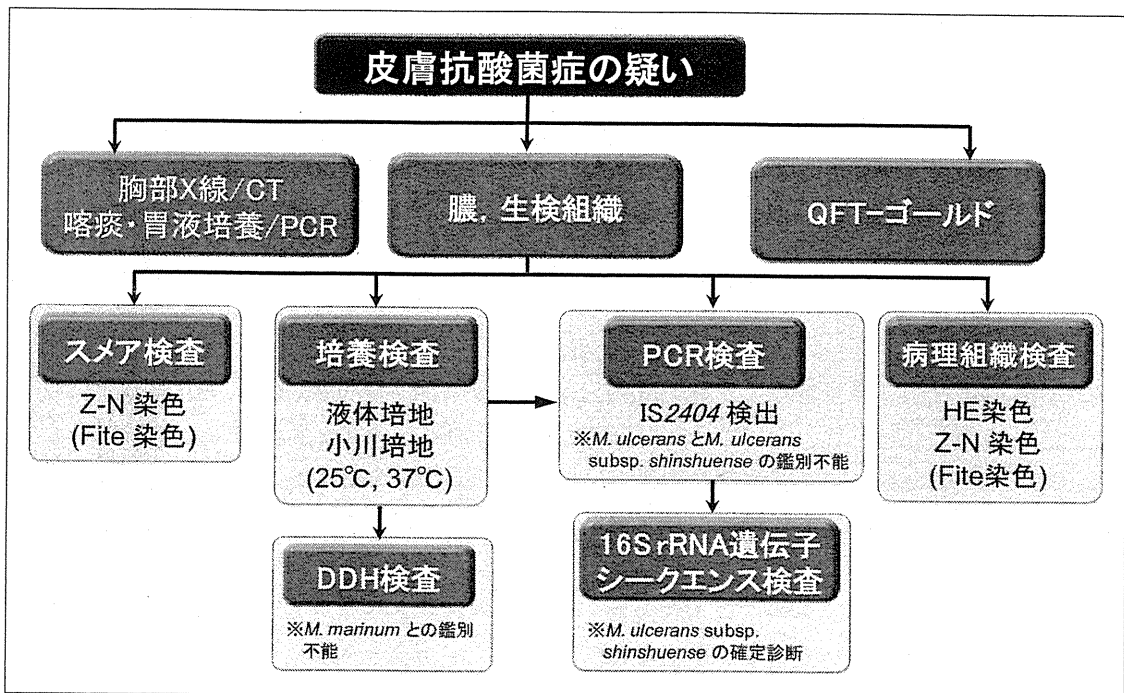


図 4. ブルーリ潰瘍診断のための検査フローチャート

PCR 検査で菌特異的な DNA 断片である IS2404 が検出されれば, *M. marinum* など他の NTM は否定され, *M. ulcerans* と診断できる(図 5). *M. ulcerans* と subsp. *shinshuense* を鑑別するためには, 16S rRNA 遺伝子シーケンス検査が必要である(表 3). 培養成功例での DNA-DNA hybridization (DDH) 検査(極東製薬)では *M. marinum* と *M. ulcerans*, subsp. *shinshuense* がすべて同一スポットになり, 各々の鑑別はできない. その他, 病原性プラスミド pMUM001 上の遺伝子を標的

とした PCR 法や薬剤感受性検査などがある.

d) 病理組織検査

結節部, 潰瘍境界部などから生検する. HE 染色では真皮, 脂肪織, ときには筋膜に及ぶ壊死が認められる. 真皮から脂肪織にかけてリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認める. 肉芽腫や類上皮細胞は認めにくく, 乾酪壊死の所見も認めにくい. 脂肪織には浮腫を認める. Z-N 染色では壊死部の周辺や真皮深層~脂肪織に抗酸菌を認めることが多い.

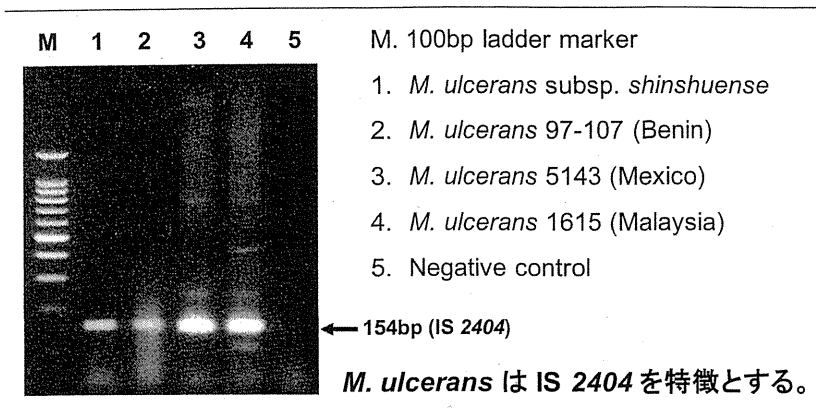


図 5.
Mycobacterium ulcerans の PCR 検査結果
(検体：生検組織，病理組織パラフィン切片
など)

表 3. *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* と他の NTM における 16S rRNA 遺伝子シーケンスの比較

Strain	Pt. No.	Country	Underlined residue indicate following positions*			
			492	1247	1288	1499-1451
" <i>M. shinshuense</i> " ATCC 33728	1	Japan	GG <u>GG</u> GA	GT <u>G</u> CA	AA <u>G</u> GC	ACCC---TTT <u>G</u>
" <i>M. shinshuense</i> " 753	2	Japan	GG <u>GG</u> GA	GT <u>G</u> CA	AA <u>G</u> GC	ACCC---TTT <u>G</u>
" <i>M. shinshuense</i> " 0501	3	Japan	GG <u>GG</u> GA	GT <u>G</u> CA	AA <u>G</u> GC	ACCC---TTT <u>G</u>
" <i>M. shinshuense</i> " 0401	4	Japan	GG <u>GG</u> GA	GT <u>G</u> CA	AA <u>G</u> GC	ACCC---TTT <u>G</u>
" <i>M. shinshuense</i> " 0701	5	Japan	GG <u>GG</u> GA	GT <u>G</u> CA	AA <u>G</u> GC	ACCC---TTT <u>G</u>
<i>M. ulcerans</i> 98912		China	GG <u>GG</u> GA	GT <u>G</u> CA	AA <u>G</u> GC	ACCC---TTT <u>G</u>
<i>M. ulcerans</i> Agy99		Ghana	GG <u>A</u> GA	GT <u>G</u> CA	AA <u>C</u> GC	ACCC <u>T</u> TTTTTTG
<i>M. ulcerans</i> ATCC 19423 ^T		Australia	GG <u>A</u> GA	GT <u>G</u> CA	AA <u>C</u> GC	ACCC---TTT <u>G</u>
<i>M. ulcerans</i> 1615		Malaysia	GG <u>A</u> GA	GT <u>G</u> CA	AA <u>C</u> GC	ACCC---TTT <u>G</u>
<i>M. ulcerans</i> 5143		Mexico	GG <u>A</u> GA	GT <u>G</u> CA	AA <u>A</u> GC	ACCC---TTT <u>G</u>
<i>M. ulcerans</i> ATCC 927		USA	GG <u>A</u> GA	GT <u>A</u> CA	AA <u>A</u> GC	ACCC---TTT <u>G</u>

M. shinshuense : *M. ulcerans* subsp. *shinshuense*

Pt. No. は日本の症例番号

**E. coli* 16S rRNA 遺伝子を基準とした位置

3. 鑑別診断

皮膚結核，ハンセン病，リーシュマニア症などの熱帯皮膚感染症，糖尿病性潰瘍，リポイド類壊死など。

診 断

裸露部の潰瘍を伴う皮疹において，菌検査で *M. ulcerans* を同定できれば，診断は確定する。菌の同定には，スメア検査あるいは病理組織検査で抗酸菌を確認し，培養検査，PCR 検査を行う必要がある。しかし，培養には長期間を要し，成功率も低いのが現状である。16S rRNA 遺伝子シーケンス検査は時間と費用がかかるので，*M. ulcerans* との鑑別を明確にしたい場合に行う。ブルーリ潰瘍の検査についての問い合わせは国立感染症研究

所ハンセン病研究センターが行っている(中永和枝：nakanaga@nih.go.jp, 石井則久：norishi@nih.go.jp)。

治 療

内服例としてはリファンピシン (RFP) : 450 mg/日 (保険適用外)，クラリスロマイシン (CAM) : 800 mg/日 (非結核性抗酸菌症として保険適用)，レボフロキサシン (LVFX) : 500 mg/日 (深在性皮膚感染症として保険適用) から 2~3 剤併用を行う。その他，ストレプトマイシン (SM) : 15 mg/kg/日 (筋注) なども考慮する。なお，WHO は RFP と SM の 8 週間投与を推奨しているが¹²⁾，日本では RFP, CAM, LVFX の 3 剤投与を勧めたい。マイコラクトンが潰瘍拡大に関係す

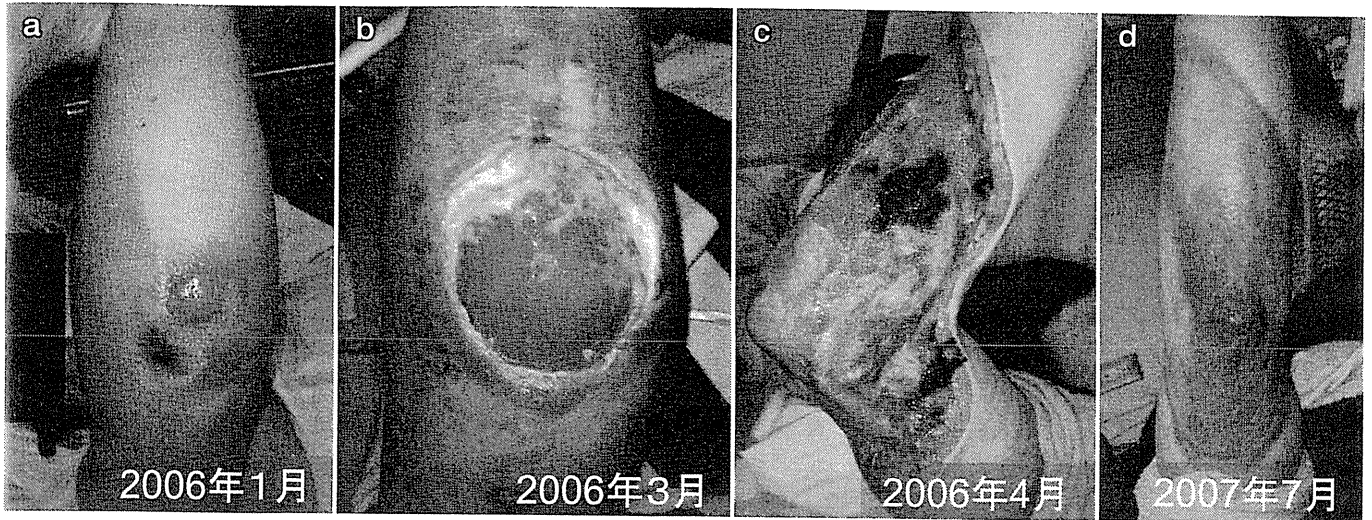


図 6. 広島例の臨床

るため、内服だけでは多くの場合治療は不十分であり、小さな病変の場合でも、外科的に病巣を潰瘍から 5 cm 程度十分に離して切除する。必要な場合は、その後皮膚移植を行う。

予後と予防

本疾患の予後については不明点が多いため、学会や論文などで公表し、今後の治療の資料とすることが大切である。BCG の効果についてははっきりとしていないが、接種後 6~12 か月間は予防効果があるとする報告や、乳児接種を受けている者では骨髄炎に進展するのを予防するという報告がある¹³⁾¹⁴⁾。

症例紹介

国立病院機構東広島医療センター整形外科の症例を、許諾のもと提示する(表 1 の症例 3)¹⁵⁾。

患者：20 歳，女性，学生。

既往歴・生活歴：特記すべきことなし。

渡航歴：なし。

現病歴：2005 年 12 月下旬より誘因なく右肘頭部に発赤・腫脹・疼痛が出現した。翌年 1 月上旬に皮膚科を受診した。蜂窩織炎の診断で種々の抗生剤で加療したが改善せず、1 月下旬に整形外科を受診した。

現症：右肘頭を中心に上腕後面から前腕尺側にかけて発赤・腫脹・熱感を認め、肘頭部の一部は壊死に陥っていた(図 6-a)。強い自発痛・圧痛を

伴っていた。

臨床検査成績：血液一般，生化学，胸部単純 X 線像に異常なし。

病理組織所見：真皮から脂肪織まで全層にわたり凝固壊死を認め、壊死組織内には好中球，泡沫細胞の集簇，好酸球や多核巨細胞の浸潤を認めた。Langhans 型巨細胞は認められなかった(図 7-a)。皮下壊死組織部のスタンプ標本の Z-N 染色では、散在ならびに集塊をなした多数の抗酸菌を認めた(図 7-b)。

細菌学的所見：病巣部の膿を 2%小川培地，液体培地，血液寒天培地で 27℃ および 37℃ で培養を行ったところ，27℃，2%小川培地で 11 週後に黄色のコロニーを認めた。菌の遺伝子診断では，パラフィン切片および凍結皮膚を用いた PCR 検査で陽性，16S rRNA 遺伝子シーケンス検査で *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* と同定した。

経過：初診後よりピペラシリン(PIP)に変更したが肘頭部の発赤は拡大し，MRI にて皮下膿瘍が疑われたため，1 月下旬に病巣郭清術を施行した。その後も潰瘍の拡大が続き，2 月上旬に行ったスタンプ標本の結果より抗酸菌感染が疑われたため，イソニアジド(INH) 300 mg/日，RFP 450 mg/日，エタンブトール(EB) 750 mg/日，CAM 500 mg/日の内服ならびに SM 750 mg×2/週の筋注を開始したが，無効であった。PCR 結果から *M. ulcerans* あるいは *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* が疑われたことから RFP 450 mg/

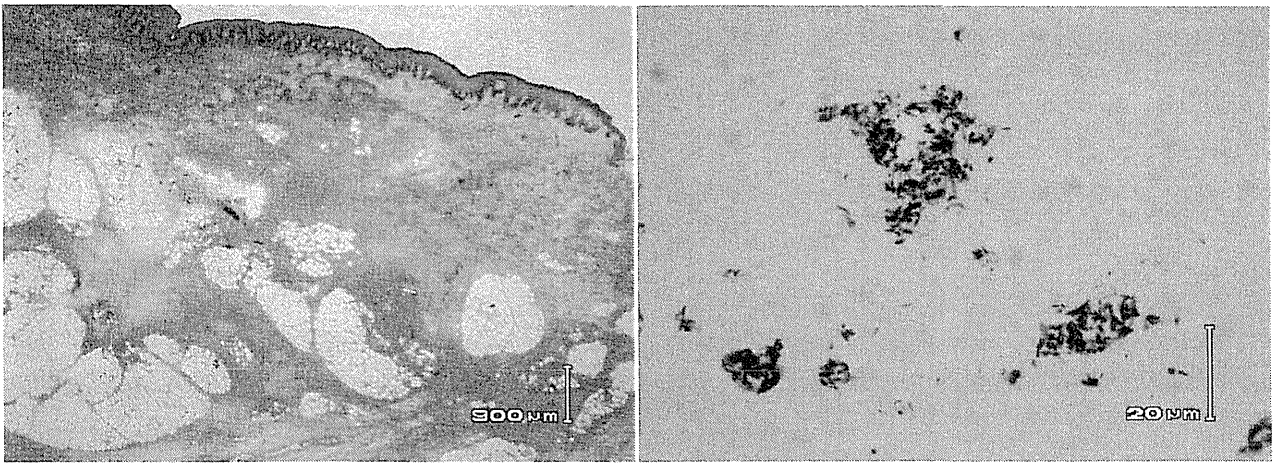


図 7. 広島例の病理組織所見

- a : 真皮中層から脂肪織にかけ凝固壊死を認め、その周囲の細胞浸潤や肉芽腫反応は乏しい。
 b : Z-N 染色にて真皮深層～脂肪織に抗酸性の菌塊を認めた。

a | b

日、ガチフロキサシン (GFLX) 200 mg/日の内服ならびに SM 750 mg×2/週の筋注に変更した。投薬変更にもかかわらず、潰瘍は直径 10 cm にまで拡大したため(図 6-b)、同年 4 月上旬に広範囲病巣切除術を施行した(図 6-c)。術後の経過は良好で、術後疼痛は著明に改善し、5 月上旬に分層植皮を行い、治癒した(図 6-d)。RFP+GFLX+SM は、術前 4 週間、術後 12 週間投与した。

症例のまとめ：本症例は、海外渡航歴や特記すべき既往歴のない若い健常女性であった。動物、魚、土壌に接触する機会がなく感染経路は不明である。しかし、発症部位が裸露部であることから、蚊などのベクターの介在は否定できない。

本症例の特徴は、抗酸菌に対する抗菌剤投与にもかかわらず皮膚潰瘍が拡大し、壊死局面を形成したことである。病理組織所見でも真皮から脂肪織にかけて広範囲に壊死を認めた。これらはマイコラクトンによる症状と考えられた。潰瘍が肘関節を含み直径 10 cm にまで進展したこと、約 8 週間 RFP と SM の投与を行ったにもかかわらず症状が悪化していたことから、発症から約 4 か月後に手術的治療に至った。切除範囲の決定においては、明らかな圧痛や発赤のある部位にはマイコラクトンの存在を考慮し、辺縁の正常部位も含めて皮膚、脂肪織ならびに筋膜を一塊として切除した。その結果、切除範囲は 12×22 cm と広範囲になったが、感染の鎮静化に伴い分層植皮を行えた。治癒の判定が困難なため、術後 12 週間化学療法を

継続した。その後、再燃や肘関節の拘縮・可動域制限は認めていない。

世界の動向

ブルーリ潰瘍は、ハンセン病などとともに「顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases : NTDs)」(WHO) に位置づけられる。10～15 歳の若年者の四肢に好発し、機能的、美容的に大きな障害を残すことからその対応は急務であるが、その多くが開発途上国を中心に発症してきたため、十分な対応がされてこなかった。

WHO は 1998 年に Buruli Ulcer Global Initiative を発足し、日本でも国立感染症研究所ハンセン病研究センターを中核的検査センターとし、症例の集積や疫学的検討、治療法、潰瘍の治療法などの検討を行っている。

おわりに

ブルーリ潰瘍は、日本にも存在する感染症である。診断に迷うとき、鑑別診断の場合、ハンセン病研究センターに問い合わせをする。

文 献

- 1) MacCallum P, Tolhurst JC, Buckle G, et al : A new mycobacterial infection in man. *J Pathol Bacteriol*, **60** : 92-122, 1948.
- 2) Kingsley A, Scherpbier R, Nyarco E, et al : Buruli

- ulcer : *Mycobacterium ulcerans* infection. World Health Organization, Global Buruli Ulcer Initiative, 2000.
- 3) Amofah G, Bonsu F, Tetteh C, et al : Buruli ulcer in Ghana : results of a national case search. *Emerg Infect Dis*, **8** : 167-170, 2002.
 - 4) Raghunathan PL, Whitney EA, Asamoah S, et al : Risk factors for Buruli ulcer disease (*Mycobacterium ulcerans* infection) : Results from a case-control study in Ghana. *Clin Infect Dis*, **40** : 1445-1453, 2005.
 - 5) Merritt RW, Walker ED, Small PLC, et al : Ecology and transmission of Buruli ulcer disease : A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*, **4**(12) : e911, 2010.
 - 6) Pimsler M, Sponsler TA, Meyers WM : Immunosuppressive properties of the soluble toxin from *Mycobacterium ulcerans*. *J Infect Dis*, **157** : 577-580, 1988.
 - 7) George KM, Chatterjee D, Gunawardana G, et al : Mycolactone : a polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. *Science*, **283** : 854-857, 1999.
 - 8) George KM, Barker LP, Welty DM, et al : Partial purification and characterization of biological effects of a lipid toxin produced by *Mycobacterium ulcerans*. *Infect Immun*, **66** : 587-593, 1998.
 - 9) 御子柴甫ほか : *Mycobacterium ulcerans* 類似菌による非定型抗酸菌症の1例. 日皮会誌, **92** : 557-565, 1982.
 - 10) Tsukamura M, Mikoshiba H : A new *Mycobacterium* which caused skin infection. *Microbiol Immunol*, **26** : 951-955, 1982.
 - 11) 東村道雄ほか : 日本人女性に皮膚潰瘍を作った *Mycobacterium ulcerans* 類似菌. 結核, **64**(11) : 691-697, 1989.
 - 12) World Health Organization : Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). Geneva (Switzerland), 2004.
 - 13) Portaels F, Aguiar J, Debacker M, et al : *Mycobacterium bovis* BCG vaccination as prophylaxis against *Mycobacterium ulcerans* osteomyelitis in Buruli ulcer disease. *Infect Immun*, **72** : 62-65, 2004.
 - 14) Nackers F, Dramaix M, Johnson RC, et al : BCG vaccine effectiveness against Buruli ulcer : a case-control study in Benin. *Am J Trop Med Hyg*, **75** : 768-774, 2006.
 - 15) 今田英明ほか : *Mycobacterium shinshuense* により生じた Buruli 潰瘍に類似した難治性肘頭部潰瘍の1例. 整形外科, **59**(12) : 1440-1445, 2008.

特集 肉芽腫性疾患—その横断的理解—

case 4 Part1. 感染性肉芽腫

J Visual Dermatol 10:1034-1037,2011

非結核性抗酸菌症

—肉芽腫を作る例と作らない例

石井 則久, 四津 里英

Key words: ブルーリ潰瘍, *M. avium*, *M. haemophilum*, *M. marinum*, *M. massiliense*, *M. peregrinum*

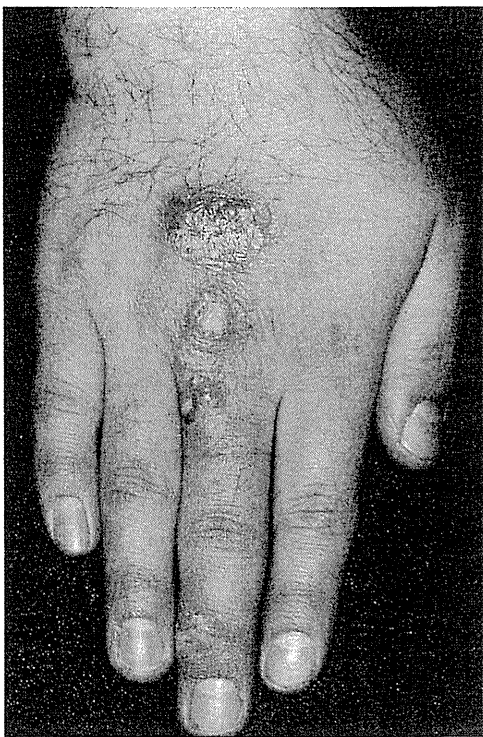


図1 成人, 男性. *M. marinum* 感染症
手指, 手背部の痂皮と紅斑を伴う結節 (皮膚リンパ管型)
(横浜市立大学 中嶋 弘 名誉教授例).

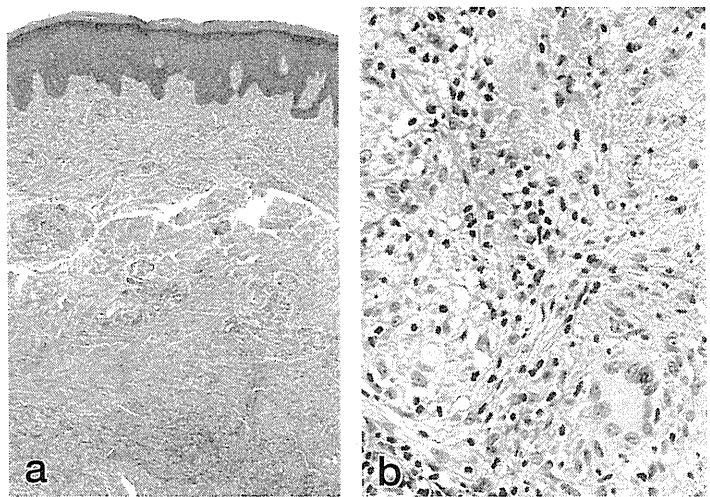


図2 *M. marinum* 感染症 (図1) の病理組織学的所見
真皮, とくに下層に炎症性細胞が浸潤している. 下層には巨細胞を伴う類上皮細胞性肉芽腫を認める (a: 弱拡大, b: 強拡大, HE 染色).

はじめに

結核とハンセン病を除いた抗酸菌感染症を非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacterioses : NTM 症) という. 皮膚 NTM 症の原因菌は 20 種類以上あると考えられる. 主な原因菌は *Mycobacterium (M.) marinum*, *M. avium*, *M. haemophilum*, *M. ulcerans* subsp. *shinshuense*, *M. peregrinum*, *M. kansasii*, *M. abscessus* などである. 最近日本で初めて同定された *M. massiliense* などもある.

皮膚 NTM 症に対する生体防御の主たるものは細胞性免疫能である. しかし, 病理組織像では肉芽腫を作るものと, 作らないものがある. 病理組織像の形成には, 菌数, 抗酸菌の生体に対する異物性, 病期 (感染・発病からの期間), 生体の免疫能, 抗酸菌を排除する能力などさまざまな要因が関係する. 実際の病理組織像でも, 非特異的な急性/慢性炎症像, 化膿/膿瘍形成, 乾酪性/非乾酪性肉芽腫など多彩であり, また同一症例で複数の病理組織像を観察できる場合もある.

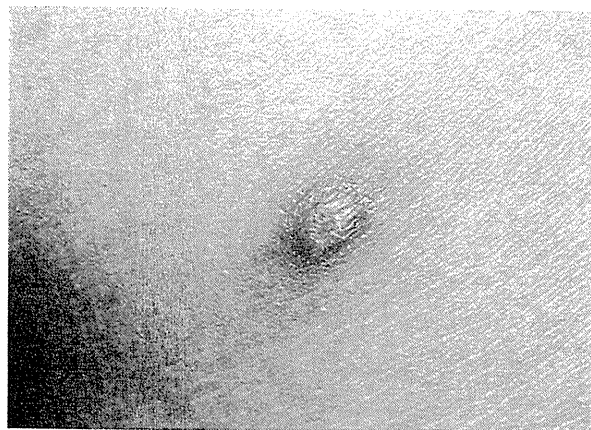


図3 45歳, 男性, *M. avium* 感染症
 臀部に表面褐色調で隆起し, 皮下に及び結節. 24時間風呂使用.
 息子(14歳), 娘(11歳)にも同様の皮疹あり(横浜市立大学例).

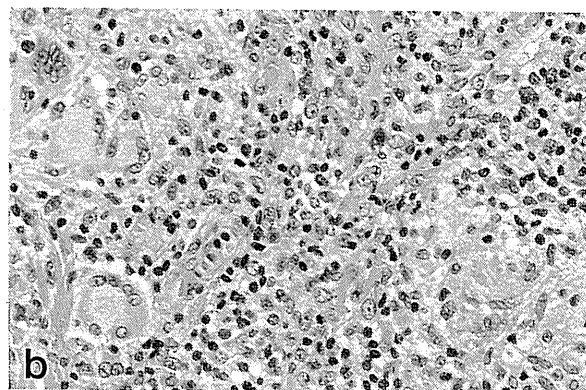


図4 *M. avium* 感染症(図3)の病理組織学的所見
 真皮に巨細胞を伴う類上皮細胞性肉芽腫を認める(a:弱
 拡大, b:強拡大, HE染色).

■ *M. marinum* 感染症(図1, 2)

本邦で症例が一番多い皮膚NTM症である。菌は汽水域(河口などの淡水と海水が混在した水域)に主に生息しているため, 魚を扱う人(漁業関係者, 熱帯魚飼育者, 水族館職員等)などに多くみられる。好発部位は手指, 手背などである。感染から受診までは1~数カ月経過することが多く, 結節などの所見が多い(図1)。

病理組織像は真皮全層に細胞浸潤を認めるが, とくに真皮下層に類上皮細胞性肉芽腫を認める(図2)。

健康成人への感染であり, *M. marinum* の発育至適温度が22~33℃であること, 感染してから数カ月経過していることが多く, 病理組織像では慢性炎症像とともに巨細胞を伴う肉芽腫を形成することが多い。

■ *M. avium* 感染症(図3, 4)

毎年数例報告されている。24時間風呂利用者での発症例も報告されている。

自験例においても健康成人で, 発症から受診までに2カ月経過しており(図3), 病理組織像では, 類上皮細胞

性肉芽腫を認める(図4)¹⁾。

■ *M. haemophilum* 感染症(図5, 6)

免疫不全患者に発症し, 本邦では2010年末現在で3例報告されている²⁾。菌に対する細胞性免疫が機能しないため, 病態としてはハンセン病のLL型に類似する(図5)。

病理組織像では, 菌がマクロファージ内に取り込まれ, 泡沫細胞になり, 黄色腫と鑑別を必要とする組織像になる(図6)。抗酸菌染色すると泡沫細胞内に多数の抗酸菌が存在し, LL型ハンセン病と同様の像を示す。

菌学的にも, らい菌と *M. haemophilum* は近縁で, らい菌の同定に用いる通常のプライマーを用いたPCR検査では, 両者が同一のバンドに表示される。そのため nested PCR や抗酸菌の16S rRNA 遺伝子配列検索などでの同定が必要である。

■ ブルーリ潰瘍

■ (*M. ulcerans* subsp. *shinshuense* 感染症)(図7, 8)

NTM症のなかでは唯一, 菌名と異なる病名をもっている。これはブルーリ潰瘍が世界で3番目に患者が多いこと, 病気

特集 肉芽腫性疾患—その横断的理解—

case 4 非結核性抗酸菌症—肉芽腫を作る例と作らない例

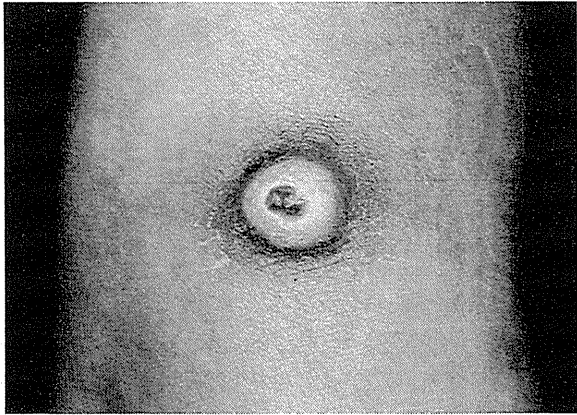


図5 53歳, 男性. *M. haemophilum* 感染症
HIV陰性の免疫不全がある. 左足背部の疼痛のある中央潰瘍を伴う紅色ドーム状結節 (北野病院 戸田憲一先生例).

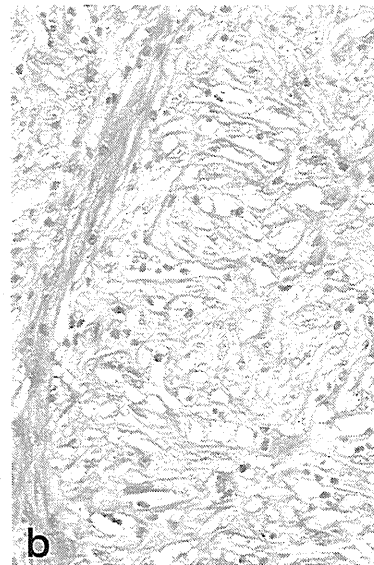
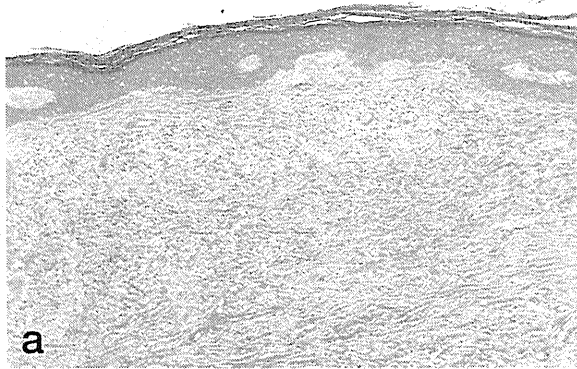


図6 *M. haemophilum* 感染症 (図5) の病理組織学的所見
泡沫細胞がびまん性に認められる. LL型ハンセン病類似の所見 (a: 弱拡大, b: 強拡大, HE染色). 抗酸菌染色を行うと泡沫細胞内に多数の抗酸菌を認める.

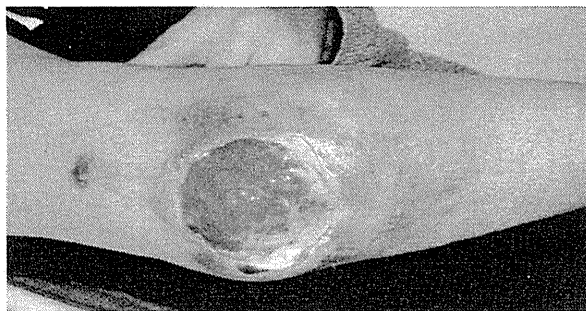


図7 20歳, 女性. 右肘部のブルーリ潰瘍 (*M. ulcerans* subsp. *shinshuense* 感染症)
発赤, 腫脹し, その後潰瘍になり拡大する (国立病院機構 東広島医療センター整形外科 今田英明先生例).

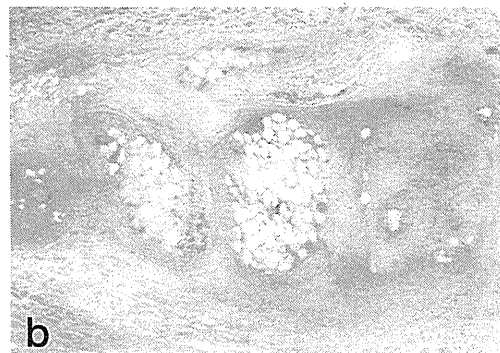
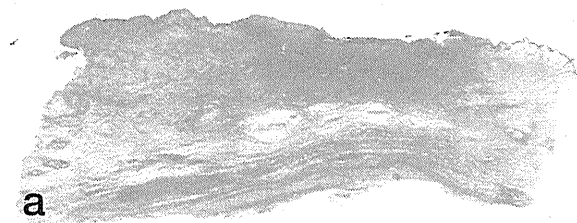


図8 ブルーリ潰瘍 (図7) の病理組織学的所見
一部表皮を欠損している. 細胞浸潤は少なく壊死像を認める. 巨細胞は認めない. 皮下組織にも壊死像を認める (a: 弱拡大, b: 強拡大, HE染色).



図9 45歳, 男性. *M. peregrinum* 感染症
熱帯魚飼育が趣味. 皮疹が出現した約6カ月後に受診. 前腕屈側部に小結節が環状に配列している.

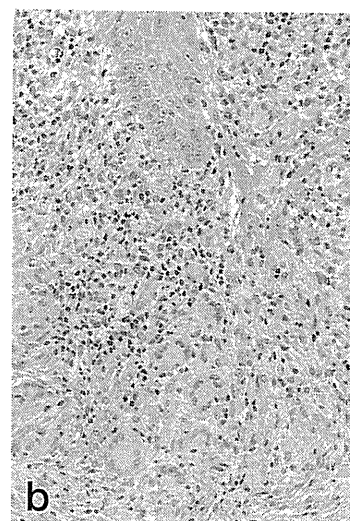
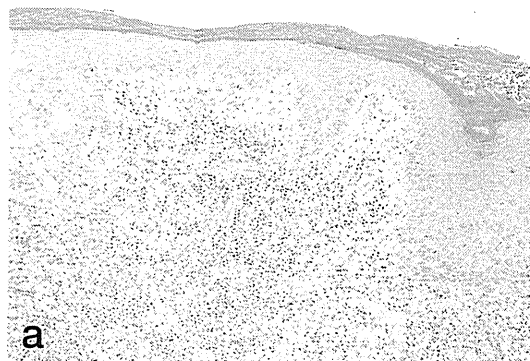


図10 *M. peregrinum* 感染症 (図9) の病理組織学的所見
角質層肥厚と不全角化, 表皮内細胞浸潤を認める. 真皮には巨細胞を認める類上皮細胞性肉芽腫がみられる (a: 弱拡大, b: 強拡大, HE染色).

が病原菌よりも先に世界に知られたためでもある (図7)³⁾.

ブルーリ潰瘍の特徴は, 菌自体は *M. marinum* の近縁であるが, mycolactone (マイコラクトン) という脂質毒素を分泌することである. mycolactone は免疫抑制作用と細胞壊死作用 (アポトーシス) を示すため, 病理組織像でも壊死が目立ち, 細胞浸潤は軽度である (図8). 肉芽腫形成もほとんど認められない.

■ *M. peregrinum* 感染症 (図9, 10)

速育菌であり, 皮疹も急性から慢性の経過をたどる.

臨床では結節となり (図9), 病理組織像では巨細胞を混じる類上皮細胞性肉芽腫が認められる (図10)⁴⁾.

■ ポイント

M. haemophilum のように正常のヒトには感染・発病しない抗酸菌から, 菌を異物として排除する細胞性免疫能が働く *M. marinum* など, 菌に対する生体の反応はさまざまである. さらにブルーリ潰瘍では毒素の作用で病理組織像が修飾される. また, 感染から発病あるいは受診までの期間も, 皮膚 NTM 症における肉芽腫の病態形成の大きな要因となる.

文献

- 1) Sugita Y et al: Br J Dermatol 142: 789, 2000
- 2) 齋藤 肇ほか: 感染症誌 78:389, 2004
- 3) 今田英明ほか: 整形外科 59: 1440, 2008
- 4) Ishii N et al: Acta Derm Venereol 78: 76, 1998

石井 則久 Ishii, Norihisa

〒189-0002 東村山市青葉町4-2-1
国立感染症研究所ハンセン病研究センター
E-mail: norishii@nih.go.jp

四津 里英 Yotsu, Rie

国立国際医療研究センター病院皮膚科
〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

多剤併用療法が奏効したブルーリ潰瘍
(*Mycobacterium ulcerans* subsp. *Shinshuense* 感染症) の1例

湊 はる香 若狭 朋子 松村 由美 中永 和枝
星野 仁彦 石井 則久 堀口 裕治