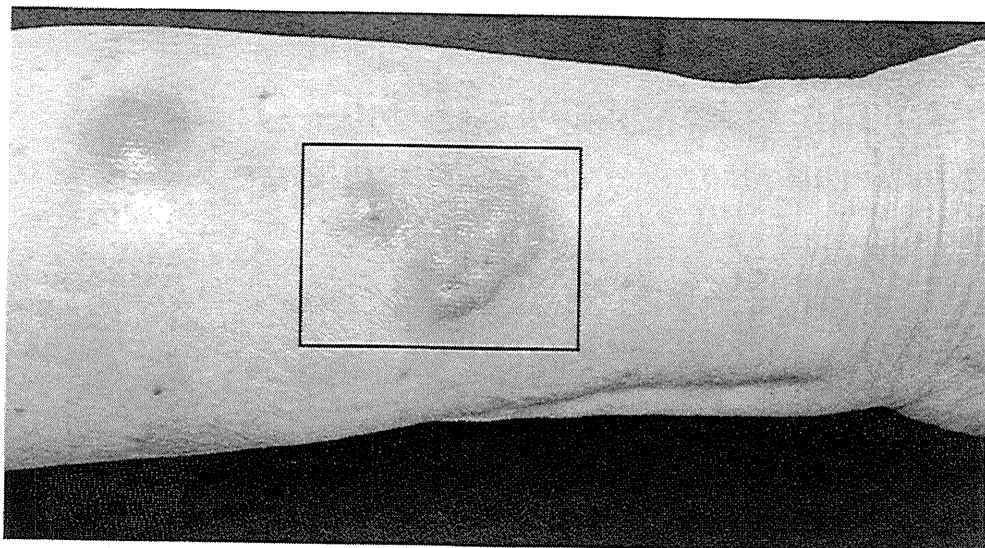


CLINICOLOR



1



2

症例解説

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*¹ 若狭 朋子*² 松村 由美*³ 中永 和枝*⁴
星野 仁彦*⁴ 石井 則久*⁴ 堀口 裕治*¹

患者 70 歳，女性
職業 主婦
主訴 右前腕の浸潤を触れる隆起性紅斑
既往歴 子宮筋腫。結核の既往はない。海外渡航歴はない。

生活歴 自宅の庭にドラム缶を置き，雨水をためて庭木に水撒きをする習慣がある。

現病歴 2010 年 4 月中旬より右前腕に浸潤を触れる紅斑が生じた。その後，皮疹は徐々に隆起して，表面が潰瘍化してきたため近医を受診した。リンパ腫の疑いで当科を紹介され受診した。

初診時現症 大小 3 つの不正形で盛り上がる紅斑を認める。大きさは最大のものが 3.5×2.0 cm，最小のものは 1.5×1.5 cm である。いずれも浸潤を触れ，中央には細長い潰瘍がみられる（クニカラー 1 図，2 図）。

病理組織学的所見 表皮真皮接合部には液状変性があり，表皮内にもリンパ球が浸潤している。

真皮全層に多数の組織球様細胞が増殖しており，類上皮細胞肉芽腫を形成する。一部には好中球が多数浸潤し，膿瘍を形成している。Ziehl-Neelsen 染色で抗酸菌を認める。

細菌学的検査 Polymerase chain reaction (PCR) 法により分離菌を *Mycobacterium ulcerans* subsp. *Shinshuense* と同定した。

治療および経過 クラリスロマイシン 800 mg/日とリファンピシン 450 mg/日，レボフロキサシン 500 mg/日を内服し，局所にはナジフロキサシンを外用した。治療開始とともに徐々に皮疹が縮小したため外科的切除術をせずに保存的に経過を見たところ，約 6 カ月間の治療で皮疹はわずかな癒痕を残すのみとなり，皮膚表面は色素沈着となった。

詳細は，本文 1301 頁参照

*¹ Haruka MINATO & Yuji HORIGUCHI, 大阪赤十字病院, 皮膚科 (主任: 堀口裕治部長)

*² Tomoko WAKASA, 同, 病理部

*³ Yumi MATSUMURA, 京都大学, 皮膚科

*⁴ Kazue NAKANAGA, Yoshihiko HOSHINO & Norihisa ISHII, 国立感染症研究所, ハンセン病研究センター

症
例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*¹ 若狭 朋子*² 松村 由美*³ 中永 和枝*⁴
星野 仁彦*⁴ 石井 則久*⁴ 堀口 裕治*¹

要 約

70 歳, 女性。右前腕に大小 3 つの浸潤を触れる不正形の隆起性紅斑を認めた。紅斑の中央には一部潰瘍がみられたが, 疼痛はなかった。ツベルクリン反応は陽性であった。皮膚組織の PCR 検査で *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense* の遺伝子を確認した。ブルーリ潰瘍の診断のもとにクラリスロマイシン 800 mg/日とリファンピシン 450 mg/日, レボフロキサシン 500 mg/日を内服し, 局所にはナジフロキサシンを外用したところ, 皮疹は徐々に縮小し, わずかな癒痕を残すのみとなった。*Mycobacterium ulcerans* 感染症でも早期診断と速やかな多剤併用療法を行えば外科的処置をしないで対応ができるものと思われた。
キーワード: ブルーリ潰瘍, 非結核性抗酸菌感染症, *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*

I. はじめに

ブルーリ潰瘍は *Mycobacterium ulcerans* (以下 *M. ulcerans*) 感染が原因で生じる無痛性の皮膚潰瘍であり, 1960 年代にこの潰瘍が蔓延したウガンダの地名 (Buruli County, 現在 Nakasongola District) にちなんで名付けられた。現在なお, この地方では疫学的に多発し, WHO によって積極的な対策事業が図られている。本症は結核, ハンセン病について多い抗酸菌感染症であり, 熱帯や亜熱帯の国々を中心に 30 カ国以上で報告されている¹⁾。最近, 本邦でも各地からの報告が散発し, 皮膚科医が遭遇する可能性がある感染症である。我々は, 本症の 1 例を経験し, 速やかな診断の

とに多剤併用療法を始めたところ, 外科的処置をしないで軽快に至ったので報告する。

II. 症 例

患 者 70 歳, 女性

職 業 主婦

体 重 62 kg

初 診 2010 年 4 月下旬

主 訴 右前腕の浸潤を触れる隆起性紅斑

既往歴 子宮筋腫。結核の既往はない。

生活歴 自宅の庭にドラム缶を置き, 雨水をためて庭木に水撒きをする習慣がある。

海外渡航歴 なし

現病歴 2010 年 4 月中旬より右前腕に浸潤を

*¹ Haruka MINATO & Yuji HORIGUCHI, 大阪赤十字病院, 皮膚科 (主任: 堀口裕治部長)

*² Tomoko WAKASA, 同, 病理部

*³ Yumi MATSUMURA, 京都大学, 皮膚科

*⁴ Kazue NAKANAGA, Yoshihiko HOSHINO & Norihisa ISHII, 国立感染症研究所, ハンセン病研究センター
別刷請求先 湊はる香: 大阪赤十字病院皮膚科 (〒543-0027 大阪市天王寺区筆ヶ崎町 5-30)

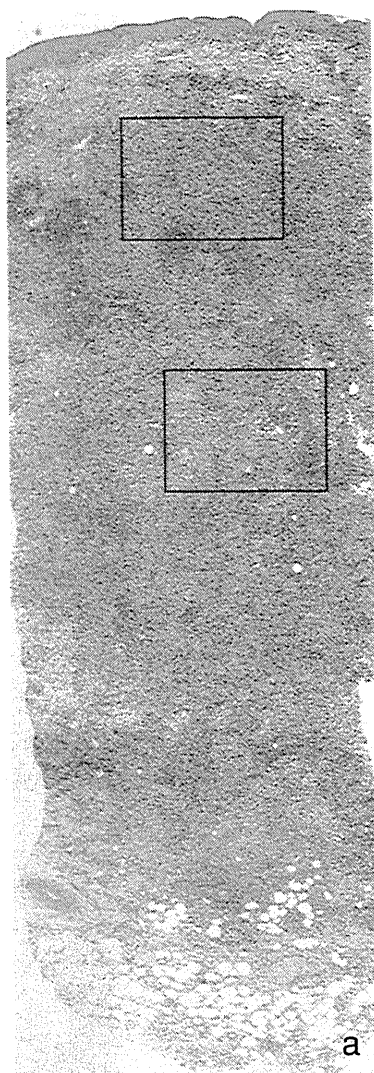
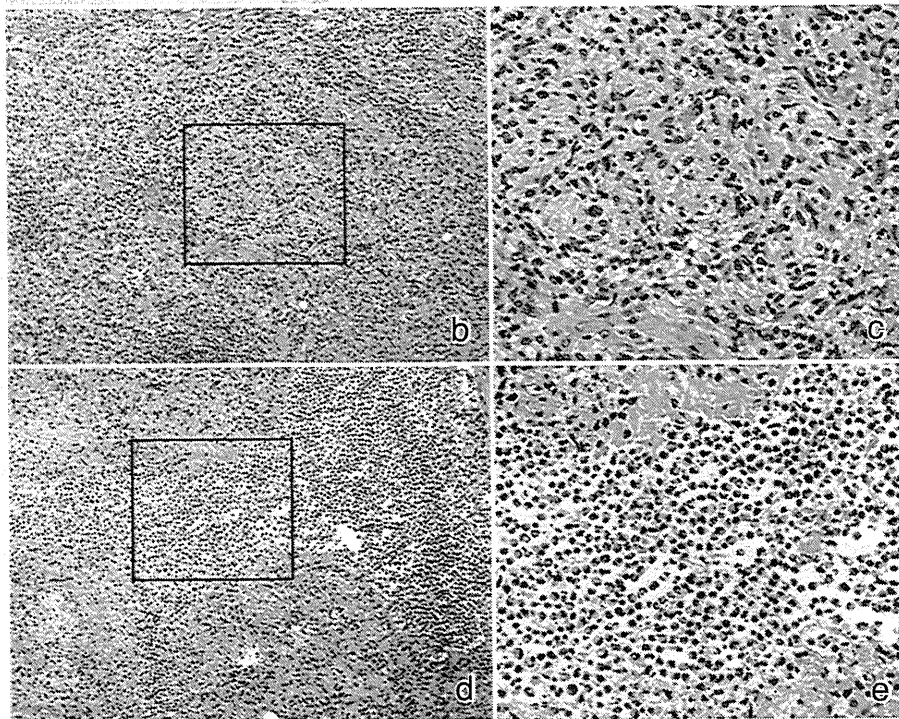


図1 病理組織像

- a : 表皮真皮接合部には液状変性を認め、真皮全層にわたって多数の細胞浸潤がみられる。
- b, c (bの拡大) : 真皮上層の拡大；多数の組織球様細胞の浸潤を認め、類上皮細胞肉芽腫を形成している。
- d, e (dの拡大) : 真皮中層の拡大；一部には好中球が多数浸潤し、膿瘍を形成している。



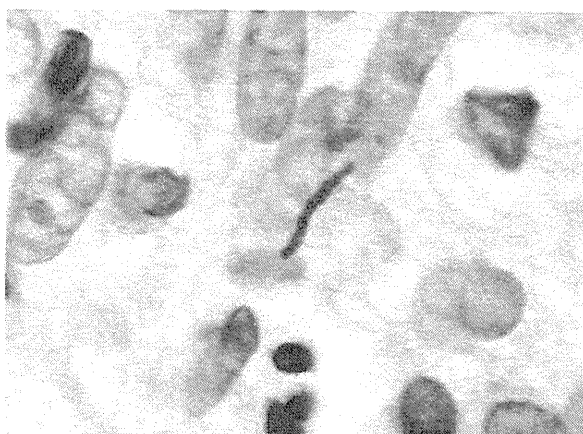


図2 Ziehl-Neelsen 染色：全視野で抗酸菌を4菌体認めた。



図3 内服治療を6カ月継続した時点の臨床像：色素沈着を伴う浅い瘢痕となっている。

触れる紅斑が生じた。その後皮疹は徐々に隆起して、表面が潰瘍化してきたため近医を受診した。リンパ腫の疑いで当科を紹介され受診した。

現 症 大小3つの不正形で盛り上がる紅斑を認める（クリニカラー1図参照）。大きさは最大のものが 3.5×2.0 cm, 最小のものは 1.5×1.5 cmである。いずれも浸潤を触れ、中央には細長い潰瘍がみられるが、疼痛や圧痛などの自覚症状は特にない（クリニカラー2図参照）。

検査所見 血算, 生化学に異常所見はない。胸部X線検査では異常陰影はない。ツベルクリン反応は陽性（ 25×19 mmで浸潤を触れたが、硬結は認めない）。クオンティフェロン® TB-2 Gは施行していない。創培養からは一般細菌, 抗酸菌ともに陰性であった。

病理組織学的所見 表皮真皮接合部には液状変性があり, 表皮内にもリンパ球が浸潤している（図1-a）。真皮全層に多数の組織球様細胞が増殖しており, 類上皮細胞肉芽腫を形成する（図1-b, c）。一部には好中球が多数浸潤し, 膿瘍を形成している（図1-d, e）。Ziehl-Neelsen染色で抗酸菌（全視野に4菌体）を認め（図2）, S100染色では膿瘍周囲および肉芽腫の組織球が陽性に染色された。PAS染色およびGrocott染色は陰性であった。また明らかな巨細胞はなかった。

皮膚組織の遺伝子検査 ブルーリ潰瘍を疑い, 治療開始時に再度皮膚組織を採取して遺伝子解析を行った²⁾。PhillipsらのPCR法に従い *M. ulcerans*

のインサーションシーケンス (IS) 2404 を検討したところ, 標的サイズ 154 bp の陽性バンドが検出された³⁾。さらに 16S rRNA のシーケンス解析で, 492, 1288 の位置が両者ともグアニン, グアニンであったため, アデニン, シトシンを示す *M. ulcerans* ではなく *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* を起因菌と判定した⁵⁾。

治療および経過 上記の検査結果より, *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* 感染によるブルーリ潰瘍と診断した。クラリスロマイシン（クラリス®）800 mg/日とリファンピシン（リファジン®）450 mg/日, レボフロキサシン（クラビット®）500 mg/日を内服し, 局所にはナジフロキサシン（アクアチム®）クリームを外用した。治療開始とともに徐々に皮疹が縮小したため外科的切除術をせずに保存的に経過をみたところ, 約6カ月間の治療で, 皮疹はわずかな瘢痕を残すのみとなり, 皮膚表面は色素沈着となった（図3）。

Ⅲ. 考 案

本邦では自験例を含め, 2010年末現在19例のブルーリ潰瘍の報告がある²⁾。本邦での報告例では, *M. ulcerans* との細菌学的性状の違いから *M. ulcerans* 類縁の新種として *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* という種名を用いており²⁾⁴⁾⁵⁾, 最初の報告は1982年である⁶⁾。*M. ulcerans* と *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* は遺伝子学的に相同性が高く, その違いはPCR法で16S rRNAのシーケン

ス解析をしたときに、*M. ulcerans* では 492 と 1288 の位置がアデニン、シトシンであるのに対し、*M. ulcerans* subsp. *shinshuense* ではグアニン、グアニンを示すことである。*M. ulcerans* 感染と *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* 感染ではほぼ同じ臨床症状を呈するため、両者は極めて近い亜種あるいは同一の種と考えられている⁵⁾。潰瘍は四肢に好発し、初期には紅斑や硬い皮下結節であるが、次第に中央部が自壊し、皮膚や軟部組織を破壊しながら徐々に大きな潰瘍を形成する。早期に治療を開始できれば抗菌薬が著効するが、治療が遅れると不可逆性の四肢の変形や機能障害を引き起こし、致死的な感染症が生じることもある¹⁾。

感染経路は特定されていないが、河川や土壌物からの感染あるいは昆虫の媒介が疑われている⁷⁾。自験例では雨水をためて庭に撒く習慣があったことが発症に関係しているかもしれない。

ブルーリ潰瘍は無痛性であることが多い。これは、*M. ulcerans* が産生するマイコラクトンという毒素の性質による。マイコラクトンは脂質の毒素であり、皮下脂肪織の壊死をきたすとともに Schwann 細胞を侵害し、変性させる。そのため疼痛を感じにくくなる⁷⁾。また、この毒素は抗原提示細胞に対して抑制的に作用し、単核球やマクロファージによる TNF- α 産生を阻止する⁷⁾。これにより局所に炎症細胞が浸潤しにくくなり自覚症状の乏しい潰瘍になると考えられる。*M. ulcerans* subsp. *shinshuense* もこの毒素を有している⁷⁾。マイコラクトンの種類は少なくとも 5 つあるとされ、*M. ulcerans* や *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* が持つマイコラクトンの毒性はそれらのなかで最も強い⁷⁾。

WHO が推奨するブルーリ潰瘍の治療は、リファンピシンとストレプトマイシンあるいはアミカシンを 8 週間投与する方法である。同時に壊死組織の除去や皮膚欠損部の被覆、変形した部分の修正を行う¹⁾。ブルーリ潰瘍は四肢に好発するため、機能障害をできるだけ少なくする工夫が必要である。

ブルーリ潰瘍は治療が遅れると患肢の切断が必要となることもある。著者らの一人は以前にこの疾患を経験したことがあり、正しい診断に至るまでに長い時間がかかった。そのため治療には極めて難渋した⁸⁾。その経験を生かし、自験例では初診時に抗酸菌感染症を疑い、抗酸菌染色と抗酸菌培養を試みた。菌の発育はみられなかったが、抗酸菌染色でごくわずかな数ではあったが菌体を確認した。そこで、国立感染症研究所ハンセン病研究センターに再度採取した皮膚組織を送り、起原菌の同定を依頼し、遺伝子検査で菌を同定することができた。このように自験例では発症早期に診断でき、速やかに抗菌薬の多剤併用療法をはじめたため、内服療法のみで皮疹は軽快し、患肢の切断は免れた。本邦における過去の報告では、抗菌薬の内服による保存的加療で治癒した例は 2 例のみで⁴⁾⁹⁾、外科的治療を要した例がほとんどである²⁾。現在本邦でのブルーリ潰瘍の報告はまだ少ないが、世界的にはまれな疾患ではない。自覚症状に乏しい皮膚潰瘍をみたときには、ブルーリ潰瘍の可能性を考え、専門施設に菌の同定を依頼するなどして早期に診断を確定することが重要である。

本症例は第 110 回日本皮膚科学会総会で発表した。

(2011 年 6 月 20 受理)

文 献

- 1) WHO のブルーリ潰瘍サイト (<http://www.who.int/gtb-buruli/>)
- 2) 石井則久ほか：臨皮，**64**：8-12，2010
- 3) Phillips R et al：J Clin Microbiol，**43**：3650-3656，2005
- 4) 鈴木智子ほか：皮病診療，**30**：145-148，2008
- 5) Nakanaga K et al：J Clin Microbiol，**45**：3840-3843，2007
- 6) 御子柴甫ほか：日皮会誌，**92**：557-565，1982
- 7) Demangel C et al：Nature Review Microbiology，**10**：50-60，2009
- 8) Matsumura Y et al：J Dermatol (印刷中)
- 9) Kondo M et al：Int J Dermatol，**48**：1330-1333，2009

