

マルホ皮膚科セミナー

2018年7月12日放送

「第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会 ⑤

シンポジウム3-2 ブルーリ潰瘍」

滋賀医科大学 皮膚科
高橋 聡文

はじめに

ここでは、第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会シンポジウムの内容に基づいて、ブルーリ潰瘍と、それに対して私たちが試みている手術療法について紹介いたします。ブルーリ潰瘍は、非結核性抗酸菌の一種である *Mycobacterium ulcerans* や、本邦においてはその亜種 *shinshuense* の感染により皮膚潰瘍を形成する疾患です。本疾患は西アフリカ、中央アフリカに多く、WHOが指定する「顧みられない熱帯病」にも含まれておりますが、熱帯地域だけでなく本邦も含めた世界30か国以上で報告されております。国立感染症研究所のホームページによりますと、本邦では2016年末までに60例が報告されており、滋賀県では、現在までに8例と都道府県別では岡山県に次いで多くの症例が報告されています。ブルーリ潰瘍はヒト-ヒト間では感染しないとされており、その感染経路は未解明ですが、湖・沼など水域での感染が疑われています。滋賀県は、中央に琵琶湖が位置し、多くの河川がこれに連なっている特徴的な地形を有しており、この地理的特性が、患者数が多いことと関連しているかもしれません。しかし、当科が行った調査では、ブルーリ潰瘍患者の居住地近隣の水源からは、菌は検出されませんでした。

ブルーリ潰瘍の病態

ブルーリ潰瘍の病態において最も特徴的なのは、菌が産生する脂質外毒素のマイコラクトンが大きな役割を果たしていることです。マイコラクトンは細胞傷害作用と免疫抑

制作用を有し、これらの作用が、ブルーリ潰瘍の病像の形成に深く関与するとされます。臨床的には、多くの場合壊死組織を伴う無痛性の深い潰瘍が、露出部を好発部位として生じます。病理組織学的には真皮、皮下組織に至る広範な壊死がみられ、毒素の免疫抑制作用により炎症細胞の浸潤が非常に少ないことが特徴的です(図1)。ただし、発症から時間が経過した症例、抗菌薬の投与が行われた症例などにおいては、真皮以下に肉芽腫形成も含む強い炎症細胞浸潤を生じ(図2)、さらに時間を経ると炎症細胞浸潤も徐々に消退傾向となります。この現象は、抗菌薬などにより菌が減少し、免疫抑制作用を有する毒素が減少する結果、宿主の免疫応答がはたらかはじめるために生じると推測されます。このような局所における宿主の免疫応答の立ち上がりの際に、臨床的な潰瘍および炎症徴候の悪化を認めることがあり、本疾患におけるparadoxical reactionと呼ばれています。ありますが、適切な手術療法を行う上で非常に重要になります。また、私たちは、病理組織学的に炎症細胞浸潤が生じてくることは宿主の免疫応答が回復していることを示唆する所見であり、このような病理所見の変化が、本疾患における病態把握の良い指標になると考えています(図3)。

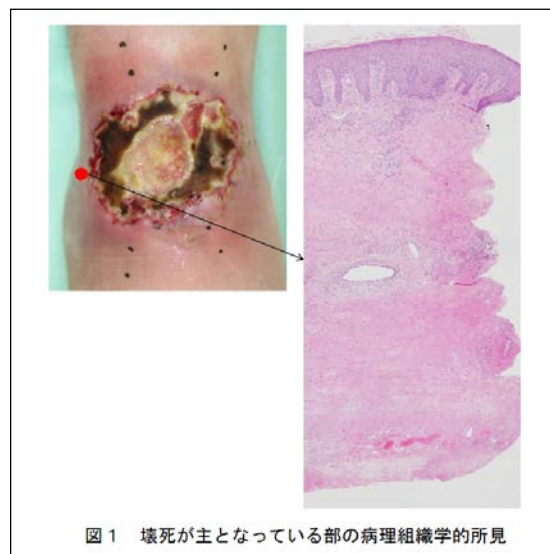


図1 壊死が主となっている部の病理組織学的所見

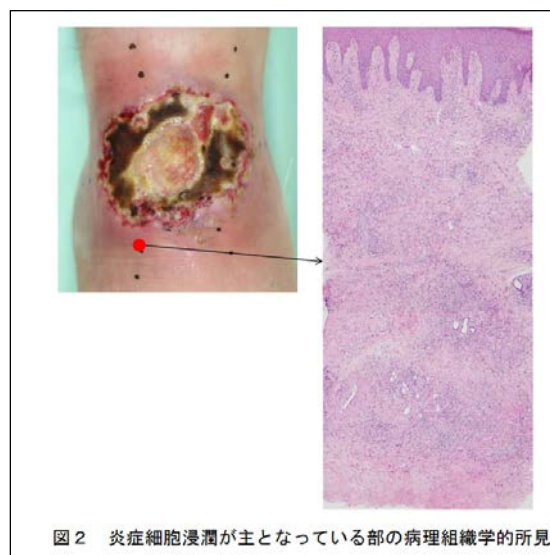
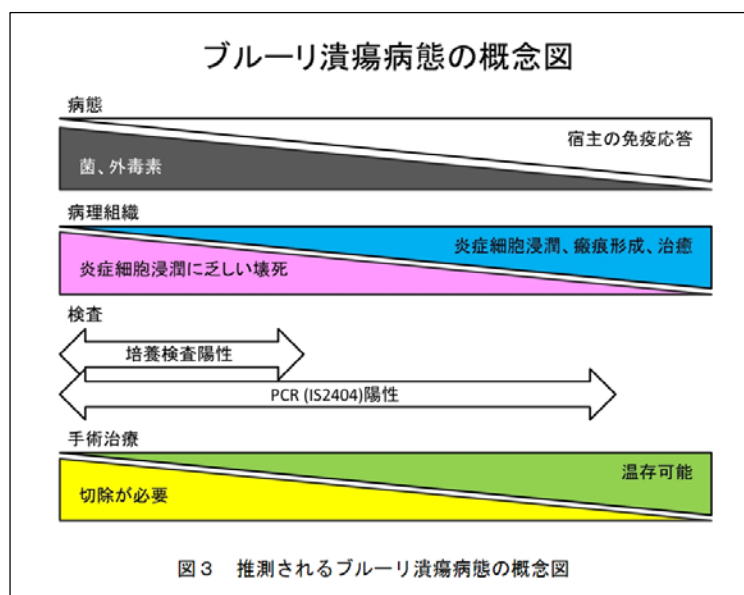


図2 炎症細胞浸潤が主となっている部の病理組織学的所見

ブルーリ潰瘍の診断

次に、診断についてお話いたします。本症は、浸潤性の紅斑、虫刺症様の紅色丘疹に始まるとされますが、この段階で診断をつけることは、本疾患が希少な本邦などにおいては困難と思われれます。ほとんどの場合、壊死組織を伴う深い潰瘍で、一般的な治療に抵抗性であり、皮膚生検で上述の特徴的な所見を認めることが診断への糸口になります。ブルーリ潰瘍も鑑別に含めながら、一般的な皮膚潰瘍の原因精査を十分に行うことが重要です。潰瘍は無痛性と記載されていますが、強い疼痛を伴う症例もしばしばみられます。深達



して局所の筋、骨、関節などを侵すことはありますが、内臓病変や全身症状を生じることはほぼありません。深部への病変の波及を疑う場合には、MRIなどの画像検査による評価を行います。塗抹、培養検査により抗酸菌を確認します。培養は至適温度 28℃～32℃で、菌の生育までには一か月以上を要します。DDH マイコバクテリア'極東'による DDH 法では、近縁種である *Mycobacterium marinum* のスポットに陽性所見を呈するため、診断を誤らないように注意が必要です。*Mycobacterium ulcerans* に特異的な DNA の塩基配列を増幅する PCR 法は、診断に極めて有力なツールです。IS2404 と呼ばれる塩基配列は、ヒトに感染症を起こす既知の抗酸菌の中では *Mycobacterium ulcerans* に特異的とされ、診断目的の PCR 法の増幅標的として一般的です。上述のように、培養検査は時間がかかるうえに不成功例も多いため、臨床症状、病理組織像が本疾患に合致し、皮膚組織から抽出した DNA を用いた PCR 法で IS2404 の増幅が認められれば、ブルーリ潰瘍と診断してよいと考えられます。

ブルーリ潰瘍の治療

治療については、WHO が提示したガイダンスが参考になります。本ガイダンスは、ブルーリ潰瘍を潰瘍の大きさなどの臨床症状により 3 つのカテゴリーに分類し、それぞれのカテゴリーの抗菌薬や手術療法について提案しています。比較的小さい病変は、抗菌薬投与のみや、切除と単純縫縮により治癒が期待できるとされていますが、多くの場合には手術前後の十分な抗菌薬投与と、植皮などによる再建を要する広範囲のデブリードマンが必要になります。抗菌薬は多剤併用で用いられ、本邦ではクラリスロマイシン、レボフロキサシン、リファンピシンの 3 剤併用治療などが行われています。

本疾患における手術療法では病変部周囲の健常皮膚まで含めた拡大切除が望ましいとされますが、その際の最大の問題は、切除範囲の決定が非常に難しいことです。本疾患は露出部に好発するため、顔面や関節部など十分な広範囲切除が難しい場合がしばしばあります。また、本疾患の臨床像は、原疾患による紅斑や浮腫や潰瘍、上述の paradoxical reaction、ときに一般細菌の二次感染による修飾などが併存して形成されています。後の二者を原疾患と見誤ると過剰な切除となりかねません。さらに、私たちがブルーリ潰瘍の潰瘍周囲の紅斑を複数カ所生検して検討した結果によると、数 cm 大の病変の中に、病理組織学的に壊死が非常に強く炎症細胞浸潤がほぼみられない部と、壊死が目立たず炎症細胞浸潤が前景に立っている部が混在していることが分かりました(図 1, 2)。したがって、潰瘍周囲における宿主免疫の再構築は不均一であり、視診上同じような紅斑であっても、菌量が多くデブリードマンが必要な壊死を来している部位と、宿主免疫が立ち上がり温存可能な部位が混在していることが推測されます。私たち

が最初に経験したブルーリ潰瘍の症例(図4)では、手背の発赤腫脹、潰瘍形成が病変の主座でしたが、発赤や腫脹は手指や手掌、手関節部、前腕遠位まで及んでいました。また、手という機能的予後が重視される部であり、デブリードマンを行う範囲の決定が極めて困難でした。ここで私たちは、手指・手背・前腕の各部よりパンチ生検を施行し、菌やそのDNAの有無に関わらず、病理組織学的に壊死が主である部位はデブリー



ドマンを行い、炎症細胞浸潤が主である部は温存して、病理組織学的所見に基づいて切除範囲を決定しました。これにより最小限の切除範囲で良好な術後経過が得られました。それ以降当科で経験したブルーリ潰瘍3例において術前の組織学的マッピングを行うことで、計4例全例で良好な成績が得られています。今後の症例の蓄積が必要ですが、本法は不要な拡大切除や、不適切な縮小切除による再発などを避けるために有効である可能性があると言えます。

おわりに

以上、ブルーリ潰瘍の診断治療に関する基本的な事項と、私たちが試みている手術療法についてお話いたしました。臨床的には、ブルーリ潰瘍は診察する皮膚科医が積極的に鑑別に挙げなければ診断が難しい点に注意が必要です。病態としては、菌が産生する毒素の特徴的な作用のために、原疾患自体による皮膚病変、paradoxical reaction、一般細菌の二次感染などによる修飾の総和として肉眼的な皮膚病変が形成されていることを強調したいと思います。この複雑な病態を理解するために、組織学的マッピングが有用であると考えています。