

## 原著

## *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense* による 頸部皮膚潰瘍の一例

蓮見純平<sup>1)</sup> 深沢千絵<sup>1)</sup> 星野直<sup>1)</sup>  
浜田洋通<sup>2)</sup> 大楠清文<sup>3)</sup>

**要旨** 発熱と頸部リンパ節腫脹を呈した14歳男児。発症4カ月時に、腫脹した局所組織からPCR法で*Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense* が検出され、同菌による皮膚潰瘍と診断した。Rifampicin, clarithromycin, tosufloxacin の3剤併用療法と潰瘍切除術で良好な経過をとった。難治性皮膚潰瘍では本疾患を鑑別に入れた検索が必要である。

### はじめに

*Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense* (*M. shinshuense*) は有痛性の皮膚潰瘍をきたす微生物である。近年症例の報告数が増加傾向にあるが<sup>1)</sup>、診断に苦慮することが多い。今回、われわれは川崎病、細菌性リンパ節炎、亜急性壊死性リンパ節炎、頸部リンパ節結核などの診断名を経て、発症から4カ月後に*M. shinshuense* による皮膚潰瘍の確定診断に至った症例を経験したので、報告する。

### I. 症 例

14歳、男児。

**既往歴**：生後4カ月で血管性紫斑病に罹患。BCGは乳児期に接種しており、経過に異常はなかった。易感染性なし。

**現病歴**：11月中旬に左耳下の腫脹が出現。第3病日に発熱を認めた。第5病日に総合病院小児科

を受診し、左胸鎖乳突筋上に5×3cm大のリンパ節腫脹があり、WBC 10,400/ $\mu$ l, CRP 4.4 mg/dl と炎症反応の上昇も認め、cefditoren-pivoxil を処方された。しかし第8病日になっても解熱傾向がなく、同院再診し入院となった。入院2日目(第9病日)に、発熱7日目、眼充血、手や体幹の発疹、口唇紅潮、頸部リンパ節腫脹により、診断基準の5/6を満たしたため、川崎病と診断された。大量 $\gamma$ グロブリン療法やシクロスポリンAで治療されたが改善がなく、第23病日に施行した頸部造影CTで左顎下リンパ節に膿瘍形成を認めたため、細菌性リンパ節炎の診断で抗菌薬治療(meropenem, tazobactam/piperacillin)に変更された。しかし依然として解熱に至らず、第31病日の造影CT再検では左顎下膿瘍の拡大がみられ、右顎下および左鎖骨上窩にも膿瘍形成を認めた。リンパ節生検により亜急性壊死性リンパ節炎と診断され、第40病日にプレドニゾロン50 mg/dayを開始されたところ、漸く解熱し、リンパ節も縮小傾

**Key words** : *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*, 小児, 皮膚潰瘍, Buruli 潰瘍, PCR

1) 千葉県こども病院感染症科

[〒266-0007 千葉市緑区辺田町 579-1]

2) 東京女子医科大学附属八千代医療センター小児科

3) 岐阜大学大学院医学研究科病原体制御学分野

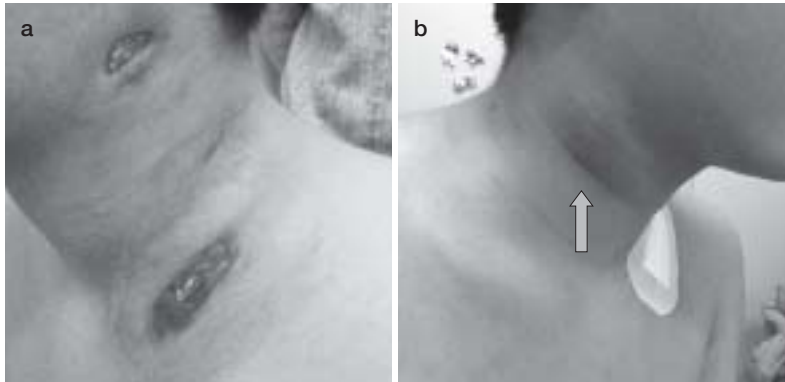


図 1 初診時頸部所見

- a : 左頸部, 顎下と鎖骨上に潰瘍形成を認める。  
 b : 右頸部, リンパ節は発赤腫脹しているが, 潰瘍形成には至っていない。

表 1 初診時検査所見

|     |                 |       |            |      |             |
|-----|-----------------|-------|------------|------|-------------|
| WBC | 4,700/ $\mu$ l  | TP    | 7.0 g/dl   | IgG  | 1,374 mg/dl |
| seg | 55.6%           | Alb   | 4.2 g/dl   | IgA  | 231 mg/dl   |
| lym | 36.6%           | T-bil | 0.3 mg/dl  | IgM  | 118 mg/dl   |
| eo  | 2.5%            | AST   | 21 IU/l    | IgE  | <20 IU/ml   |
| mo  | 4.9%            | ALT   | 13 IU/l    | C3   | 117.2 mg/dl |
| Hb  | 13.2 g/dl       | LDH   | 181 IU/l   | C4   | 26.0 mg/dl  |
| Hct | 40.8%           | BUN   | 8.3 mg/dl  | CH50 | 50.7 U/ml   |
| PLT | 20.1 万/ $\mu$ l | Cre   | 0.60 mg/dl |      |             |
|     |                 | Na    | 140 mEq/l  |      |             |
|     |                 | K     | 4.7 mEq/l  |      |             |
|     |                 | Cl    | 105 mEq/l  |      |             |
|     |                 | CRP   | 0.15 mg/dl |      |             |

向となった。第 45 病日に退院となったが、外来で第 59 病日にプレドニゾロンを漸減中止した約 10 日後に左鎖骨上窩に腫瘍が出現し、他部位のリンパ節も再度腫脹してきた。経過より頸部リンパ節結核の疑いが強いと判断され、第 92 病日より isoniazid, rifampicin (RFP), pyrazinamide, ethambutol による多剤併用療法が開始された。その後、左鎖骨上と左頸部のリンパ節が自壊したが、局所組織の抗酸菌染色、培養、結核菌群 PCR、および QuantiFERON-2G はすべて陰性であり、治療開始から約 1 カ月経過しても明らかな改善傾向がないため、第 135 病日に当院へ紹介された。

**初診時現症 (図 1) :** 体温 36°C 台, 発熱なし, 左顎下リンパ節 1×2 cm 大, 潰瘍形成, 左鎖骨上リンパ節 3×6 cm 大, 潰瘍形成, 右顎下リンパ節

3×5 cm 大, 発赤腫脹, 圧痛あり, 呼吸音異常なし, 肝脾腫なし, 皮膚発疹なし。

**検査結果 (表 1) :** 血液検査では特記すべき異常はなかった。

**当院での経過 (図 2) :** 初診時, 腫脹の強かった右顎下リンパ節を穿刺し, 少量採取された血性穿刺液の細菌培養, PCR 法による遺伝子検査を実施した。同時に Q 熱および猫ひっかき病の鑑別のため, 血清 *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae* 抗体検査を提出し, minocycline を開始した。しかし局所所見の改善はなく, 抗体検査や細菌培養も陰性であった。難治性潰瘍である点を考慮し, PCR 法では抗酸菌を中心とした検索を行ったところ, *M. shinshuense* が検出された。同菌による皮膚潰瘍と診断し, 第 149 病日より RFP 450 mg/day, clarithromycin (CAM) 400 mg/day, tosufloxacin (TFLX) 450 mg/day による 3 剤併用療法に変更した。第 163 病日に, 当院形成外科にて 3 カ所すべての潰瘍切除術を施行し, 切除組織の Ziel Neelsen 染色で 1 カ所に抗酸菌の集簇を認めたが, 抗酸菌培養は陰性であった。第 190~200 病日にかけて創部からの滲出液増加があり, CAM を 800 mg/day に増量して対応したが, その後の局所の経過は良好で, 第 331 病日に 6 カ月間の抗菌薬内服治療を終了した。治療終了後 3 カ月経過した現在も, 症状の再燃は認めていない。

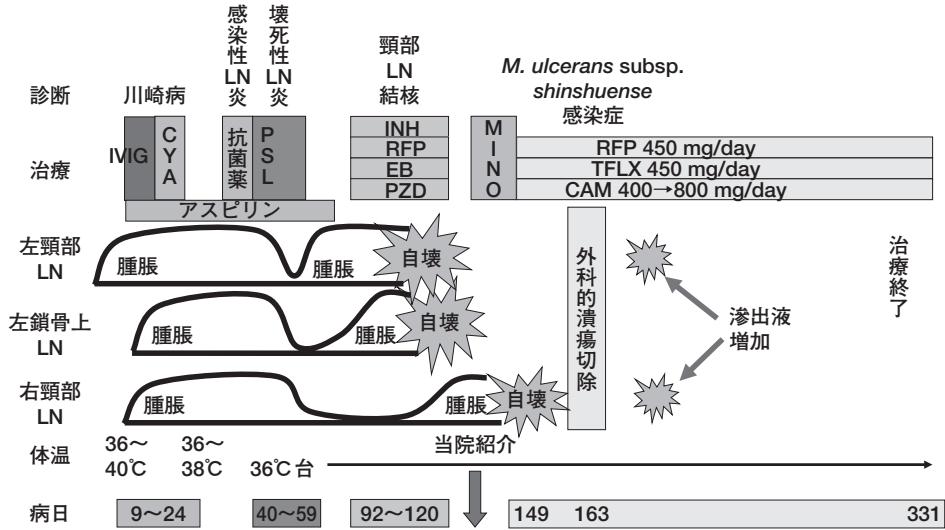


図 2 発症から治療終了までの経過

## II. 考 察

*M. ulcerans* は Buruli 潰瘍と呼ばれる皮膚潰瘍を形成する病原体で、Buruli 潰瘍は結核、ライ病に次いで世界で 3 番目に多い抗酸菌感染症である。患者の多くはアフリカに集中している。病変は無痛性の結節として始まり、数日～数週間自壊し潰瘍形成に至る。疾患自体は致死的ではないが、皮膚潰瘍や病変の深部への進展により、不可逆的な運動機能障害をきたすことがある<sup>2)</sup>。

一方、*M. shinshuense* は、1982 年に御子柴らにより、19 歳女性患者の左上肢皮膚潰瘍から分離された *M. ulcerans* 類似菌として症例報告されたのが第 1 例である<sup>3)</sup>。報告はわが国に集中しており、近年増加傾向にあるものの、石井らによると 2009 年 9 月時点での報告数は 14 例にとどまっている<sup>1)</sup>。Buruli 潰瘍に極めて類似した皮膚潰瘍を呈するが、Buruli 潰瘍が無痛性であるのに対して、*M. shinshuense* による皮膚潰瘍は有痛性であるなど、臨床的な相違点が存在する。

現在のところ、*M. shinshuense* は *M. ulcerans* の一亜種と考えられているが、*M. shinshuense* の正式な細菌学的位置づけはまだ確定していない。いずれの菌も mycolactone という毒素を産生し、これが局所の免疫を抑制して潰瘍形成の原因になる

が、両菌が産生する mycolactone には構造に違いがあることがわかっている<sup>4)</sup>。他にもいくつかの遺伝子に相違が確認されていることから<sup>5,6)</sup>、同一菌でない可能性が高い。

多くの患者がみられる Buruli 潰瘍に対して、*M. shinshuense* による皮膚潰瘍の認知度は低く、診断までに時間を要することが多い。他にも、本疾患の診断を難しくしている要因として、本菌が低温を好むため培養温度を 28～32°C に設定する必要がある、結核菌の至適温度である 37°C では発育しない点あげられる。本症例でも、抗酸菌培養は前医で何度か行われていたが、培養設定温度の問題などがあり、検出できなかったものと思われる。

Buruli 潰瘍の診断方法には表 2 のような検査があげられ、これらはいずれも *M. shinshuense* 感染症にも適応できる。抗酸菌染色、抗酸菌培養、病理学的検査には検体の採取部位や時期による陽性率への影響があり、適切な検体を採取できた場合でも感度は十分とはいえない<sup>2)</sup>。また、抗酸菌を検出できても菌種の同定まではできない。一方、PCR 法は *M. shinshuense* や *M. ulcerans* に共通、または片方のみがもつ蛋白の遺伝子をスクリーニングすることで (表 3) 菌種の同定まで可能であり、特異性は極めて高い<sup>4~6)</sup>。Buruli 潰瘍を対象

表 2 診断方法

|                                                  |                               |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1. 抗酸菌染色                                         | 陽性率 40%                       |
| 2. 抗酸菌培養                                         | 陽性率 60% (至適温度 28~33°C)        |
| 3. 組織学的                                          | 陽性率 82%<br>(病理学的特徴+細胞外抗酸菌の確認) |
| ※いずれも陽性率は Buruli 潰瘍のものを記載.                       |                               |
| 4. PCR ① (IS 2404, pMUM001, <i>esxA/esxB</i> など) |                               |
| PCR ② (16S rRNA sequencing)                      |                               |

(文献 2) より引用)

表 4 WHO による Buruli 潰瘍のカテゴリー分類と推奨治療

| カテゴリー | 定義                                    | 推奨治療                                |
|-------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| I     | 5 cm 未満の病変                            | 4 週間の抗菌薬+外科的治療<br>※1/3 は自然治癒することがある |
| II    | 5~15 cm の単独病変<br>頭部, 頸部, 顔面の病変        | 8 週間の抗菌薬<br>拡大傾向があれば外科的治療           |
| III   | 15 cm 以上の単独~多発病変<br>関節, 骨髄, 生殖器, 眼の病変 | 8 週間の抗菌薬<br>可能な部位は外科的治療併用           |

(文献 2, 7) より引用改変)

とした Herbingler らの報告では, 感度も 85% と高く, 条件により 90~94% に達した<sup>7)</sup>. さらに, 培養では菌の発育に数週間を要するが, PCR 法では検体処理を含めて当日中に結果が判明する. したがって, 現在のところ PCR 法は最も迅速かつ有用な検査であると考えられ, 難治性皮膚潰瘍の患者に対しては *M. shinshuense* 感染症を念頭に置き, 抗酸菌培養と PCR 法を並行して行うべきであろう. そして, PCR 法で *M. shinshuense* や *M. ulcerans* が検出された場合は, 培養の設定温度を調整することで検出率の向上が期待できる. 菌が分離されれば抗菌薬感受性検査が実施可能で, 治療に有用な情報が得られる. なお, 潰瘍から検体を採取する場合, 潰瘍の中心よりも辺縁から採取したほうが本菌を検出しやすいとされている<sup>2)</sup>. 潰瘍形成に至っていない場合は, 腫脹部位の中心を穿刺すればよい.

治療については, Buruli 潰瘍に対して, WHO

表 3 *M. shinshuense* と *M. ulcerans* の遺伝子の比較

|                       | <i>M. ulcerans</i> | <i>M. shinshuense</i> |
|-----------------------|--------------------|-----------------------|
| pMUM001 <sup>1)</sup> | ○                  | ○                     |
| MUP001 <sup>2)</sup>  | ○                  | ×                     |
| IS 2404 <sup>3)</sup> | ○                  | ○                     |
| <i>esxA/esxB</i>      | ×                  | ○                     |
| mycolactone の型        | A/B                | A/B                   |

1) mycolactone 産生遺伝子をコードするプラスミド.

2) pMUM001 上に存在する遺伝子の一つ.

3) 両菌のみにみられる塩基配列.

この他, 16S rRNA sequencing でも違いが認められている.  
(文献 4, 5) より引用)

が病変の大きさ, 性状, 部位に基づいて 3 つのカテゴリーに分類した推奨治療を公表している<sup>8)</sup>. それによると, 治療の基本は RFP をキードラッグとした抗菌薬療法と外科的治療の併用で, カテゴリーにより抗菌薬の投与期間や外科的治療のタイミングが異なっている (表 4). 一方, *M. shinshuense* による皮膚潰瘍に対してはいまだに推奨治療と呼べるものではなく, 各担当医が過去の報告を基に治療方針を決定していると思われる. 表 5 に示したように, 石井らによるわが国での 14 例の報告のまとめでは, 抗菌薬内服と外科的治療の併用が多かった<sup>1)</sup>. 抗菌薬は RFP, CAM, フルオロキノロン系薬の使用が目立つが, 症例間でばらつきがある. 抗菌薬の投与期間についても, 症例間で 3 カ月~約 1 年までの幅があり, 根拠とすべき治療指針が存在しないために, 各担当医が個別の判断を求められている状況が推測される<sup>1,9,10)</sup>. 本症例では, RFP, CAM, TFLX の 3 剤併用を 6 カ月間行い, 潰瘍切除術を併用して良好な経過をとった. 本疾患の治療を確立するためには, まず類似疾患である Buruli 潰瘍の推奨治療の適否を検討する必要がある. 本症例も, 推奨治療を応用すれば, より短期間で治療を終了できた可能性も考えられる.

上述のように, 本疾患の認知度が低い現状では症例ごとの治療方針が統一されにくく, 包括的な治療成績評価につながりにくい. 認知度の上昇は, 診断および治療の確立に不可欠であるため, 今後のさらなる症例の集積が望まれる.

表 5 わが国における *M. shinshuense* 感染症の報告例

| 症例  | 発症年  | 年齢 | 性別 | 部位       | 抗菌薬                            | 外科的治療 |
|-----|------|----|----|----------|--------------------------------|-------|
| 1   | 1979 | 19 | F  | 左肘       | RFP                            | 実施    |
| 2   | 2002 | 37 | F  | 右下腿      | LVFX, RFP, EB-SM               | 実施    |
| 3   | 2005 | 20 | F  | 右肘       | INH, RFP, EB, CAM, SM, GFLX    | 実施    |
| 4   | 2003 | 63 | F  | 左前腕, 大腿部 | RFP, LVFX, CAM                 | 実施    |
| 5   | 2007 | 73 | M  | 右耳介      | CAM                            | —     |
| 6   | 2007 | 59 | F  | 左上腕      | MINO, ITZ                      | 実施    |
| 7   | 2007 | 81 | M  | 左前腕      | CAM                            | —     |
| 8   | 2007 | 31 | F  | 右前腕      | LVFX, CPF, RFP, CAM, AZM, MINO | 実施    |
| 9   | 2007 | 8  | F  | 右下腿      | NFLX, CAM, MINO                | —     |
| 10  | 2008 | 10 | F  | 右下腿      | CFPN-PI, CAM, NFLX             | 実施    |
| 11  | 2008 | 73 | M  | 左上腕      | CAM, RFP                       | 実施    |
| 12  | 2008 | 46 | M  | 左足背      | LVFX, RFP, CAM                 | 実施    |
| 13  | 2006 | 49 | F  | 左大腿      | MINO                           | —     |
| 14  | 2008 | 23 | F  | 左足背      | LVFX, GRNX, MINO               | 実施    |
| 自験例 | 2010 | 14 | M  | 両側頸部     | TFLX, RFP, CAM                 | 実施    |

(文献 1) より引用, 一部改変)

なお, 本論文の要旨は, 第 42 回日本小児感染症学会 (仙台) において報告した。

謝辞: 患児の診断, 治療にご協力いただきました千葉県こども病院耳鼻咽喉科 仲野敦子先生, 有本友季子先生, 形成外科 鈴木啓之先生に深謝いたします。

## 文 献

- 石井則久, 他: 深い潰瘍を形成する新たな非結核性抗酸菌感染症. 臨皮 64 (増刊): 8-12, 2010
- van der Werf TS, et al: Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection) UpToDate. Last Literature review version 18.2
- 御子柴甫, 他: *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
- 岩本朋忠, 他: *Mycobacterium shinshuense* の分子遺伝学的解析. 感染症学雑誌 80 (5): 632, 2006
- 斎藤 肇, 他: *Mycobacterium shinshuense* と *Mycobacterium ulcerans* の異同性. 感染症学雑誌 81 (3): 334, 2007
- Nakagawa K, et al: "*Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*" isolated from a skin ulcer lesion: Identification based on 16S rRNA gene sequencing. J Clin Microbiol 45: 3840-3843, 2007
- Herbinger KH, et al: Comparative study of the sensitivity of different diagnostic methods for the laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease. Clin Inf Dis 48: 1055-1064, 2009
- World Health Organization: Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease, 2004
- 今田英明, 他: *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
- 鈴木智子, 他: "*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*" による皮膚潰瘍. 皮膚診療 30 (2): 145-148, 2008



---

**A case of cervical skin ulcers by *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense***

Junpei HASUMI<sup>1)</sup>, Chie FUKASAWA<sup>1)</sup>, Tadashi HOSHINO<sup>1)</sup>,  
Hiromichi HAMADA<sup>2)</sup>, Kiyofumi OHKUSU<sup>3)</sup>

- 1) *Division of Infectious Diseases, Chiba Children's Hospital*
- 2) *Department of Pediatrics, Tokyo Womens Medical University Yachiyo Medical Center*
- 3) *Department of Microbiology, Regeneration and Advanced Medical Science, Gifu University Graduate School of Medicine*

We reported a pediatric case of cervical skin ulcers caused by *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense* (*M. shinshuense*). The patient was a 14-year-old boy with his initial symptoms of high fever, cervical lymph node swelling, and skin rash which lead him to be diagnosed with Kawasaki disease. The diagnosis was then changed several times according to his symptoms and clinical findings to the most possible ones at each moment. Mycobacterial screenings were performed repeatedly but all showed negative. Despite several kinds of treatment, he failed to improve and was transferred to our hospital on his 135th day of the disease. PCR with exudate from his swollen lymph node detected *M. shinshuense* and the diagnosis was confirmed. A combination therapy of antibiotics (rifampicin, clarithromycin, tosufloxacin) and surgical incision showed a good course. Cases of *M. shinshuense* infection have increased recently in Japan, but the diagnosis is still difficult because of its rareness. We recommend that PCR should be included in one of the first line diagnostic methods because of its high sensitivity and fast detection time. In order to determine standard management of the disease, more case reports are earnestly required.

(受付：2011年4月21日，受理：2011年7月4日)

\* \* \*