—臨床および実験報告—

剖検にて高頻度にらい菌 (*M. LEPRAE*) を確認し得た
ハンセン病 (極性らい腫型) の 1 例矢島 幹久¹⁾ 成田 稔¹⁾ 山田 宣孝²⁾ 浅野 伍朗³⁾¹⁾国立療養所多磨全生園²⁾日本医科大学付属病院病理部³⁾日本医科大学病理学第 2 教室An autopsy case of Hansen's disease (LLp)
with numerous *M. LEPRAE*Mikihisa Yajima¹⁾, Minoru Narita¹⁾, Nobutaka Yamada²⁾ and Goro Asano³⁾¹⁾National Leprosarium Tama-Zenshouen²⁾Division of Surgical Pathology, Nippon Medical School³⁾Department of Second Pathology, Nippon Medical School**Key words:** Hansen's disease, mycobacterium leprae, skin, peripheral nerve, pathology

緒 言

1996 年 11 月現在, 本邦のハンセン病療養所 (国立 13 カ所, 私立 2 カ所) には約 5,400 名の入所者がいるが, その中の菌陽性者は約 2% に過ぎない¹⁾.

ハンセン病と診断され, 長期の化学療法を経て, 臨床的に消退期 3 期 (Lr₃) と診断され, 大葉性肺炎にて死亡したが, 剖検にて広範な皮膚および末梢神経にらい菌の存在を確認した症例を経験した.

化学療法, 特にジアフェニルスルフォン (DDS) リファンピシン (RFP) によるらい菌の耐性化および菌陰性化の判定基準の問題点を踏まえ, より正確な病型・病期の決定やらい菌の検出法および治癒判定に, 従来の病巣部生検, 血清学的検査に加え, 近年開発された PCR 法, 免疫組織化学的手法などを行い, 総合的に判定する必要がある.

以上につき若干の考察を加え, 報告する.

症 例

症例: 61 歳, 男性. 出身地: 長崎県.

家族歴: 両親, 兄弟 (6 名) にハンセン病と診断された者はいない.

病歴: 1952 年 (19 歳時), 右下腿外側皮膚火傷時に疼痛がなく, その後, 同部に皮疹が出現した. 近医に

て約 1 年間, 治療されたが改善なく, 1954 年, 国立療養所菊池恵楓園 (ハンセン病療養所) に紹介され, 入所となる. 約 2 年の加療後社会に復帰し, 農業に従事していたが, 1977 年頃より口唇下垂が出現し, 次第に口唇周囲のしびれ感, 右側頭部・下顎の違和感が増強し, 摂食時むせるようになってきた. 1979 年 (46 歳時) には皮疹が出現し, 菊池恵楓園に再度入所した. 入所当初は菌指数 (bacterial index: 以下 BI) においてらい菌は陰性であったが, 1981 年, 左右前腕伸側皮疹部においてらい菌は陽性で, リファンピシン (RFP), ジアフェニルスルフォン (DDS) を投与され, 1982 年には菌陰性となる. これらの一連の症状は末梢神経麻痺の進行と考えられ, 1992 年には国立療養所多磨全生園に転園となる. 1994 年 10 月, それまで園内住宅で生活を送っていたが, らい性神経炎増悪のため摂食拒否, 極度の栄養障害となり治療棟に入室した.

入室時現症: 身長 164.5 cm, 体重 49.4 kg, 体温 36.8°C, 脈拍 74/分 整, 呼吸数 20/分, 血圧 128/90 mmHg, 意識は清明. 神経学的には軀幹部を除く頭頸部・顔面・上下肢皮膚に知覚麻痺があり, 特に口唇周囲のしびれ感, 右側頭部および下顎の違和感が増強し, 左下眼瞼下垂, 左下口唇および上口唇方形筋の機能低下が認められた. 味覚異常も確認された.

入室時検査所見: 末梢血液所見では赤血球 211, Hb. 5.5, Ht. 17.6, MCV 83.4, MCH 26.1 と小球性低色素性貧血が認められた. 生化学的検査にて総蛋白 5.1

g/dl, 電解質ではカリウム値が 2.3 mEq/l と低値を示し, 低栄養状態が疑われた。また, 血清検査にて CRP が 13.7 mg/dl と高値を示した。胸部 X 線写真では両側の肺上葉に局限して結節状の石灰化を伴い収縮傾向を示す陳旧性結核巣が認められた。他には尿検査にて軽度の潜血 (赤血球 1~2/毎) 以外に異常所見はみられなかった。

入室後経過: 入室後, 輸液などにより低栄養状態は改善した。その間, 実施した心電図検査では上室性期外収縮と v1~3 に QS pattern が認められ陳旧性前壁中隔梗塞が疑われた。低カリウム血症, 末梢神経痛は改善したが, 顔面, 手足の腫脹は持続し, 酒臭, 喫煙後には喘鳴の増強が認められた。入室 9 日目, 右膝部の表皮の剥離があり, 膿性滲出液を認めた。次第に臥床の時間が長くなり, 呼吸性アシドーシスがみられるようになり, 呼吸不全にて 1994 年 11 月 19 日永眠 (入室後約 1 カ月)。

主要剖検所見

皮膚組織は足底部, 左右膝部, 手背部から採取されたが, そのいずれにも真皮に泡沫様の胞体を示すファゴソーム (らい細胞) の集簇がみられた。これらのらい腫性肉芽腫は足底部でもっとも顕著であり, 表皮と真皮のらい腫性肉芽腫との間の細胞浸潤の乏しい膠原線維のみの菲薄な層 (subepidermal clear zone) も消失し, 比較的良好に保たれた皮膚付属器周囲や小血管, 毛細血管の周囲, 血管壁内および内皮細胞にも同様のらい細胞が多数確認された。小血管では血管炎の像を呈していた。抗酸菌染色 (FITE) では, 組織球が桿菌であるらい菌を貪食し, 胞体内で多数増殖する像を認めた (写真 1, 2, 3)。真皮および皮下組織内の末梢神経は萎縮を示しているが, らい菌は確認できなかった。

皮膚のもどし標本を用いた電子顕微鏡による観察では, 真皮内の小血管の反応性に腫大した内皮細胞の細胞質内に菌球状のらい菌の集簇像 (写真 4) やマクロファージのらい菌の貪食像を認めた。

その他の部位では, 精巣上体の血管壁に血管炎を伴うらい菌の局在と同部の末梢神経内にもらい菌の局在が確認された (写真 5, 6)。

左右肺臓 (左 660 g, 右 450 g) は肺胞内への線維素の滲出, 好中球の浸潤, 肺胞壁の充血, 肺胞内への漏出性出血を認め, 大葉性肺炎赤色肝変期を示した。肉眼的にも確認された右肺上葉結核巣は著しい石灰化を示すが, 肉芽腫の形成はなく, 抗酸菌 (FITE) 染色も陰性であった。

写真 1 足底部皮膚。表皮直下の subepidermal clear zone が消失し, 真皮乳頭部以下の真皮全層に菌の増殖および菌球形成も認められる (FITE 染色, ×40)。

写真 2 足底部皮膚。真皮動脈壁全体の菌球形成を伴う菌の増殖が認められる (FITE 染色, ×200)。

写真 3 足底部皮膚。真皮小動脈および毛細血管には内皮細胞の腫大と内皮細胞内およびその周囲の菌の増殖を確認できる (FITE 染色, ×1,000)。

肝臓 (1,850 g) ではグリソン鞘と小葉中心性の線維化を伴う脂肪肝をみるが, アルコール性硝子体は認められなかった。また, 心臓 (350 g) の右室の拡張・肥大に伴う諸臓器鬱血と腔水症が高度に認められた。

写真4 電子顕微鏡的に真皮内の血管において反応性に腫大した内皮細胞の細胞質内に菌球状のらい菌の集簇像が認められる。E：内皮細胞，L：血管内腔，MR：細胞質内のらい菌の集簇。

写真5 精巢上体。皮膚と同様に動脈壁全体の菌球形成を伴う菌の増殖が認められる (FITE 染色, ×1,000)。

写真6 精巢上体。末梢神経束内に少数の菌が認められる (FITE 染色, ×1,000)。

考 察

ハンセン病は Ridley & Jopling の分類で個体のらい菌に対する免疫能低下の程度により、らい腫型 (le-

promatous type : L)，類結核型 (tuberculoid type : T) と前記2型の間である境界群 (borderline group : B)，初期の未定型群 (indeterminate group : I) の2型2群に大きく分類されている²。

本症例は皮疹と知覚麻痺により発症を自覚、臨床的に極性らい腫型 (lepromatous leprosy polar type) と診断され、その後、RFP, DDS をはじめとする複数の抗ハンセン病薬を病初期より持続的に投与された。その結果、死亡前には消退期 (retrogressive) の3期と診断され、浸潤や斑紋はよく吸収され、神経の腫脹はほとんど消退するか、または残存していても疼痛はほとんどなく、菌指数 (BI) は1ないし0であった。

しかし、剖検時に採取した足底部、左右膝部、手背部のすべての皮膚にらい菌は局在し、血管壁内にも菌体が存在し、らい性血管炎の様相を呈していた。これは抗ハンセン病薬、特に DDS, RFP を長期にわたり持続的に投与していたことに起因する耐性菌の出現と思われる³。

ハンセン病の化学療法には2つの流れがある。ひとつは WHO の提唱する multi drug therapy (MDT) であり、短期間に集中的な化学療法を行う治療プランで、世界中で推進されている。MDT は患者数が多く詳細な診療が無理な地域でハンセン病の専門医がいなくても化学療法を推進できるように考案された処方であり耐性菌の出現も少ないが、長くても3年の投薬の後、異常があれば受診するように患者に説明し、積極的なフォローアップを必要としていない。そのためか数少ないながらも再発例が報告されている。

もう一つの方式はわが国を中心に行われてきた臨床症状の消失と菌陰性化を目標とする従来からのやり方である。この方式は臨床症状の消失と菌陰性化のあと、少なくとも2年から5年間の DDS の内服が必要となる。しかも、らい腫型の場合は菌に対する免疫不全があるので再発への注意が必要であり、arrest になった後も標準治療量の半量を一生服用し続けなければならない。DDS, RFP はどの病型においても耐性菌の出現が大きな課題を残している。詳細な観察による薬剤の適宜増減、急性の反応性病変や神経炎、後遺症とそれらに対する患者の理解とを考慮しながら治療を進める必要がある¹。

本症例では、病初期に DDS の誘導体であるプロミンを単独投与され、その後、約30年を経て RFP を併用されている。DDS に耐性を有したらい菌に新たに RFP を併用しても単独投与と同じことになり、らい菌はさらに RFP に耐性を生じる可能性が高くなる。RFP を併用する段階で同時に殺菌作用のあるオフロ

キサシン (OFLX) や静菌作用と弱い殺菌作用のあるクロファジミン (CLF) の併用投与も考えられた。

もう一つの問題点は菌の陰性化の判定である。皮膚からの SLIT-SMEAR 法により採取した塗抹標本を抗酸菌染色を施し、100 倍の油漬レンズにて検鏡し、+1 から +6 までの菌指数として表示する bacterial index が広く用いられているが、皮膚生検材料による切片標本に比べて、塗抹標本では菌濃度が明らかに小さい⁴。特に菌が皮膚深部にのみ存在した場合には塗抹標本だけで菌の存在を確認することはほとんど不可能である。

近年、菌の同定の精度をより高めるため、皮疹部の生検およびその一部を用いた PCR 法が以前にも増してより推奨されている。また、局所の菌の同定だけではなく血清学的検査が開発されてきている。

阿部ら^{5,6}は 1980 年、ハンセン病分野で初めて、蛍光抗体法 (FLA-ABS) を用い、ハンセン病を不顕性感染の段階でコントロールすることを試みた。この研究が契機となりモノクローナル抗体を活用した抗原検索に関する数多くの研究が開始された。

Brennan ら^{6,7}は 1980 年、らい菌種の特異的な糖脂質抗原 (PGL-I; phenolic glyco-lipid I) の存在を報告した。また、PGL-I に対するモノクローナル抗体が他の 19 種の抗酸菌種と交差しないことが確認された。PGL-I は単なる菌体成分ではなく、らい菌の感染組織からも多量に精製される。菌の活発な分裂増殖に際して多量に産生分泌され、菌の生死と深い関わりをもつ分泌型抗原と考えられ、らい菌にきわめて特異性が高いことは広く認められている⁷。また、抗酸菌がつくる多糖体である LAM-B (lipoarabinomannan-B) は抗酸菌感染者の体内で特異抗原を産生するとされている。この血中抗体の測定はハンセン病に特異な反応ではなく、結核や非定型性抗酸菌が否定できる場合にはハンセン病の特異血清診断として意味がある⁸。

また、アンギオテンシン I を活性型のアンギオテンシン II に変換するアンギオテンシン I 変換酵素 (ACE) がハンセン病においても高値を示すことが報告されている⁹。

治癒と判定された後、本症例のように数年を経ずして再燃する例は後を絶たなかった。それはハンセン病の診断、病型分類には、レプロミン反応、菌指数 (BI) の検査、皮疹の性状、知覚障害の程度、末梢神経の肥厚という臨床的所見が優位な診断基準として行われてきたからであり、治癒判定もそれらの改善・消失のみを指標としてきた。しかし、著者は治癒と判定され、他疾患で死亡したいくつかの剖検症例において、末梢

神経内や諸臓器に菌の存在を確認している。

真の病型・病期の決定および治癒判定のためには従来の臨床的所見の改善と消失に重点をおいた判定基準に加え、皮疹部および末梢神経生検にてらい菌および組織球浸潤の有無の確認、生検組織の一部を材料としての PCR 法における抗原量 (約 6 カ月の治療経過で消失)、血清学的に PGL-I、LAM-B の抗体価 (約 6 カ月の治療経過で検出下限)、アンギオテンシン I 変換酵素測定 (ACE カラー法: 正常平均値; 20.7, 上昇傾向; 25.4, 上昇確実; 31.2 U/ml) などを積極的に行い、総合的に判定する必要があると考える。

結 論

42 年前にハンセン病と診断され、陳旧性肺結核症に大葉性肺炎を併発、死亡時、消退期 3 期 (Lr₃) と診断されたが、皮膚および一部の末梢神経に広範ならい菌の存在を確認した剖検例を経験したので若干の考察を加え報告した。

文 献

1. 厚生省・財団法人藤楓協会編: ハンセン病診断・治療指針. 1997.
2. Classification Committee of Madrid Congress: Madrid Classification of leprosy. Draft report of Classification committee. Memoria del VI congreso internacional de leprologia. Octubre de 1953; pp75—80, Madrid.
3. 中村一成: マウス足蹠法でみられた治らい剤耐性菌、主として DDS 耐性菌について. 日らい会雑誌 1970; 39: 120.
4. Sugiyama K, Izumi S: Electron microscopic basis of the morphologic index. Int J Lepr 1973; 41: 1—6.
5. Abe M, Minagawa F, Yoshino Y, Ozawa T, Saito K, Saito T: Fluorescent leprosy antibody absorption (FLA-ABS) test for detecting subclinical infection with Mycobacterium leprae. Int J Lepr 1980; 48: 109.
6. 皆川文重: 広範囲血液・尿化学検査. 免疫学的検査 (下巻): その数値をどう読むか: らい菌. 日本臨床 1995; 53: 224—226.
7. Brennan PJ, Barrow WW: Evidence for species-specific lipid antigens in M. leprae. Int J Lepr 1980; 48: 109.
8. Butt KL, Kawatsu K, Wang T, Maeda Y, Izumi S: Immunopathological stain of lipoarabinomannan-B (LAM-B) for diagnosis of leprosy. Jpn J Lepr 1993; 62: 13—20.
9. Lieberman J, Rea TB: Serum angiotensin-converting enzyme in leprosy and coccidioidomycosis. Annals Int Med 1977; 87: 422—425.

(受付: 1998 年 1 月 29 日)

(受理: 1998 年 3 月 10 日)