

マルホ皮膚科セミナー

2016年3月24日放送

「第59回日本医真菌学会②

シンポジウム1-4 深在性皮膚真菌症診療の実際」

北里大学北里研究所病院
皮膚科部長 佐藤 友隆

はじめに

感染症を専門とする医師、臨床検査技師、研究者にとって深在性皮膚真菌症は、抗がん剤治療、分子標的薬、糖尿病、膠原病、炎症性腸疾患など様々な医原性または、原疾患による免疫不全患者が増えている現代医療において、今後さらに重要な領域であり、その臨床症状を理解するためには、多くの臨床スライドを見て経験を積むことが必要とされます。

その診断に至る過程は一定であり、診断に必要な検査を定型的に行うことが大切です。鏡検、生検、培養、病理組織のPAS、グロコット染色による詳細な検討が四本柱です。

今回提示した症例は Aspergillus, Cryptococcus, Phaeohyphomycosis, Protothecosis, Pseudoallescheriosis, Sporotrichosis, Mycetoma (Nocardia), Dermatophytosis であり、頭文字をとって AC PPS MD と記憶して頂けると幸いです。

皮膚深在性真菌症

Subcutaneous and Deep mycoses

- Aspergillosis
- Cryptococcosis
- Phaeohyphomycosis
- Protothecosis
- Pseudallescheriasis
- Sporotrichosis
- Mycetoma (Nocardia)
- Dermatophytoses

定型的に行う

- 臨床症状から疑う:
 - 結節, 潰瘍, 皮下膿瘍, 紅斑, 紫斑
- 鏡検
- 生検
- 培養
- 病理組織をPAS, グロコット染色などで検討

臨床的に明らかに皮膚真菌症を疑って診断に至る症例もありますが、今回はむしろ腫瘍などを疑い、生検、切除などを行った症例を中心に供覧しました。これらの症例では、術中所見が予想と反しているとき、細菌培養のみではなく真菌培養も試みた点が診断への近道でした。腫瘍の手術のつもりが膿瘍で膿の流出をみたとき、真菌培養を行うことが重要です。培養することができれば原因菌同定への道のりは近くなります。組織で真菌の存在を疑い後から原因菌を同定することは、不可能ではないものの近道ではありません。分子生物学的手法による組織から真菌遺伝子の同定はまだまだ安定したものではありません。

- ・皮膚腫瘍手術においても、術中に疑わしい所見があれば培養する。
- ・免疫不全患者においては十分に注意する。

具体的な症例

それでは具体的に症例を紹介していきます。

Aspergillus は 67 歳女性、大動脈炎症候群で免疫抑制剤内服中患者に生じた左腰部帯状疱疹後神経痛に対するブロック注射部位に拇指爪甲大までの 3 つの結節を認めました。粉瘤などを疑い切除生検を施行。術中所見で、膿瘍であると診断し、培養および、組織の検討から糸状菌を検出。培養集落より検出した糸状菌の遺伝子検索から *Aspergillus calidoustus* と診断した症例を提示しました。Aspergillus の同定は特徴的なアスペルジラ（頂囊）の存在からスライド培養を観察すると比較的容易ですが、菌種の同定には遺伝子解析を要します。

切除を試みたが完治に至らない
*Aspergillus calidoustus*による
皮下膿瘍



同一真菌 (*Aspergillus calidoustus*) が
頻回に培養される



Cryptococcus は 66 歳女性の透析患者のマンシエット圧迫部に生じた左上腕の浸潤性紅斑で、排膿がありました。悪性リンパ腫なども疑う左上腕の胡桃大の結節性紅斑で生検、組織の検討、培養にて酵母を検出。Cryptococcus neoformans serotype A と同定し全身感染

症を疑い、皮膚科からすすめた胸部CTで肺野にも結節を認めて、全身性クリプトコックス症と診断した症例です。皮膚病変が、全身感染症の診断根拠になることもあり、免疫抑制患者における、皮膚生検の有用性を示す症例と考えます。

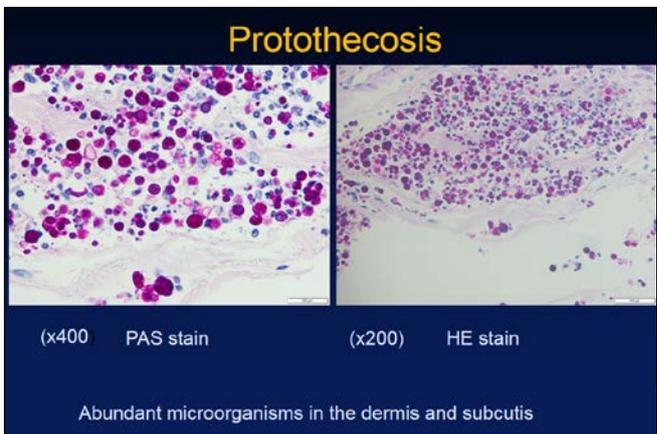
Phaeohyphomycosis は 80 歳女性の右頬部の丘疹で臨床的に日光角化症などを疑い切除生検を施行したところ、異物巨細胞を伴う肉芽腫性病変で、異物巨細胞内部に黒色の真菌要素を認め、縫合部からの培養で黒色真菌の集落を認め、さらに、再度の拡大切除の組織からも同一の黒色真菌を検出し、培養集落からの抽出した真菌 DNA の塩基配列の相動性から、*Exophiala oligosperma* と診断した症例を提示しました。このように組織学的



検討から改めて真菌感染症を疑う症例では再切除生検時、定型的に生検しさらに、同時に組織の一部をミンチにした上でサブロー培地に培養することで、真菌症の診断に至ることがあり、培養の具体的方法についての経験とコンタミネーションのない培養への注意が必要です。



Protothecosis は今後注目すべき感染症で、73 歳女性の前腕の蜂窩織炎とその後の皮膚潰瘍の症例を提示しました。プロトテカはクロレラなどと同じ藻類ではあるものの葉緑素を持たない藻類です。真菌ではありませんが、培養所見が酵母様で、培養集落の所見はカンジダなどと鑑別が難しい感染症であ



り、また、サブロー培地など真菌培養に用いる培地で発育することから、真菌を疑い培養していけば、診断にたどり着くことができる感染症です。国際医真菌学会 International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)2015 でも本邦を中心にワーキンググループが立ち上がり、免疫抑制患者の皮膚潰瘍、牛の乳腺炎の原因微生物として、今後注目すべき皮膚感染症です。本邦では九州からの報告が多く、スクリーニング診断では細菌検査室で頻用されている API のキットが役に立ちます。細菌検査室と連携して診断をしていくことが大切です。

Pseudoallescheriosis も今後注目される感染症です。*Pseudallescheria boydii* は有性世代の菌名です。今回はステロイド内服中の 79 歳男性の外傷後の左膝の膿瘍から培養し得た症例を提示しました。真菌の有性世代/無性世代の菌名については有性世代が優先されますが、塩基配列を考慮した菌名の決定については、菌学者の間で one fungus one name のスローガンのもとにコンセンサスを作る仕事が現在進行中です。

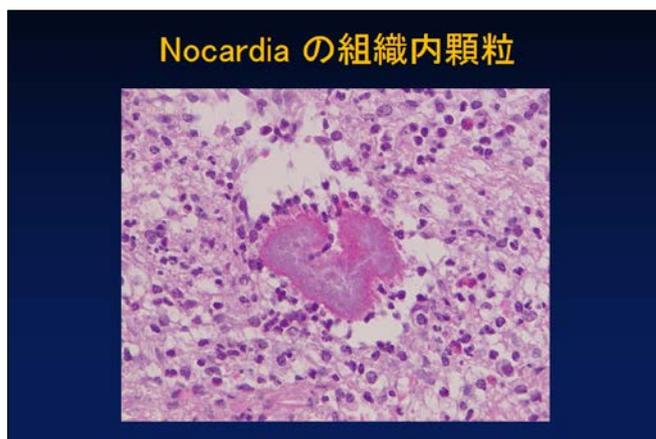
Sporotrichosis は国内でもっとも高頻度に報告される深在性皮膚真菌症です。84 歳農夫、4 か月前から生じた皮疹で、約 1 か月の抗生剤内服治療に反応しない左手背の潰瘍です。有棘細胞癌やスポロトリコーシスを疑い皮膚生検と同時に検体の一部をミンチにてサブローブドウ糖寒天培地に培養し、培養真菌の形態および、rDNA の ITS 領域塩基配列から *Sporothrix shenckii* と同定した症例を提示しました。皮膚固定型の 1 例です。



好発部位は成人では上肢、および顔面。小児では顔面です。土壌中や木材・植物表面に腐生的に生育するため、農夫などが鑑別診断のキーワードになります。培養が基本ですが、臨床はスポロトリコイドな臨床と表現されるほど、潰瘍とそこからリンパ管を介した転移所見として拡大するリンパ管炎の症例もあり、臨床が重要です。皮膚固定型、リンパ管型、播種型に大別されますが、培養陽性率が高い感染症であり、抗生剤やシクロヘキシミドなど雑菌発育抑制剤の入らない培地で培養することがポイントです。深在性皮膚真菌症を疑う際には培養は純粋なサブロー培地とマイコセル培地のようにクロラムフェニコール、シクロヘキシミドなどの雑菌の発育を抑制する培地の 2 種類に初めから培養しておくといえます。白癬菌狙いであれば、マイコセル培地でよいですが、発育しない真菌もあり注意が必要です。

Mycetoma (Nocardia) は菌腫とも言われ、下肢に多く、結節、瘻孔、潰瘍などを呈します。抗生剤投与に反応しない交通外傷後の 27 歳男性の右膝の結節から *Nocardia brasiliensis* を培養した症例を供覧し、慢性の結節、潰瘍では何度も生検、培養を試みることが大切である点を強調しました。この症例では 10 年前にオートバイ事故による転倒外傷縫合術の既往があり、初診の約 3 年前から右膝周囲の腫脹と排膿がありました。

ノカルジアは真菌の培地である SDA に培養可能な好気性細菌であり、真菌ではないものの細菌に分類される放線菌の仲間ですが、皮膚潰瘍の原因菌として重要であり、鑑別診断に入れるべき感染症である点を強調しました。菌腫すなわち Mycetoma の原因菌はノカルジアのみでなく真菌であることもあります。瘻孔など持続性の炎症がある際には、培養を施行すること。一般細菌培養のみでなく、サブロー培地への培養を試みることで、診断につながる可能性があります。



Dermatophyte は白癬菌であります。ケルスス禿瘡をはじめとして、皮膚深在性真菌症の原因となることもあり、免疫不全患者では鑑別診断に挙げる必要があります。58 歳女性の Castleman 病患者であり、左臀部に生じた臨床的には粉瘤を疑った腫瘍で、切除時の培養と病理の検討から嚢腫型深在性白癬と診断した症例です。

おわりに

深在性皮膚真菌症を診断するにはまず疾患を疑い、生検し培養することが重要です。排膿をともなう皮膚病変で、一般的抗生剤への反応が悪いときには真菌症などを疑い改めての生検、培養を施行することが大切です。酵母ではスワブでの培養も可能ですが、糸状菌では皮膚科医自身が、培地に接種することが大切で臨床を考慮して、培養された菌が環境中の浮遊などのコンタミネーションなのか、病勢に強く連携した原因菌なのかを総合的に判断できる臨床医の視点が重要です。多忙な臨床業務の中で、

いかにして真菌症を疑い、診断に至るかを自験例を供覧しつつ理解していただくことと、今まで見逃されており、今後問題となってくる感染症について、国際医真菌学会

まとめ

1. 自験例を中心に皮膚深在性真菌症をまとめた。菌種によっては皮膚原発性か否かの判断が重要となる。
2. 深在性真菌症を疑う際には真菌培養が必要となるが、コンタミネーションの可能性を評価する臨床医の判断が必要となる。
3. 培養の方法に注意するとともに、頻回に培養して同一菌が培養されることが必要である。
4. 臨床における鏡検・培養・生検の重要性を強調した。

International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)2015 での話題を織り交ぜて発表しました。明日からの日常診療に役立つ医真菌学の普及に少しでもお役に立てれば幸いです。

文献

- 1) 佐藤 之恵, 筋野 和代, 鈴木 亜紀子, ほか: 神経ブロック注射部位に生じた原発性皮膚 *Aspergillus calidoustus* 感染症の 1 例. *Medical Mycology Journal* 52(3) : 239-244, 2011.
- 2) 佐藤 友隆, 森本 亜玲, 川上 麻弥子, ほか: 皮膚病変から肺クリプトコックス症の診断に至った 1 例. *皮膚科の臨床* 45(9) : 1021-1024, 2003.
- 3) 大内 健嗣, 佐藤 友隆, 吉澤 奈穂, ほか: 外傷後に生じた皮膚 *Pseudallescheria boydii* 感染症の 1 例. : *日本医真菌学会雑誌* 49(2) : 119-123, 2008.
- 4) Sato T, Yaguchi T. A case of phaeohyphomycosis of the face caused by *Exophiala oligosperma* in an immunocompromised host. *J Dtsch Dermatol Ges.* 11(11):1087-1089, 2013
- 5) 佐藤 友隆: Photo Quiz Superficial mycosis スポロトリコーシス(固定型). *Medical Mycology Journal* 53(2) : 91-92, 2012.
- 6) 佐藤 友隆, 森本 亜玲, 松尾 隼朗, ほか: *Nocardia brasiliensis* による菌腫の 1 例. *臨床皮膚科* 59(4) : 382-385, 2005.
- 7) 吉田 和恵, 佐藤 友隆, 畑 康樹, ほか: 【皮膚真菌症】 臨床例 囊腫型深在性白癬 Castleman 病患者の臀部に生じた例. *皮膚病診療* 31(4) : 423-426, 2009.