



2021年3月8日放送

「第84回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ②

教育講演4 皮膚感染 up to date」

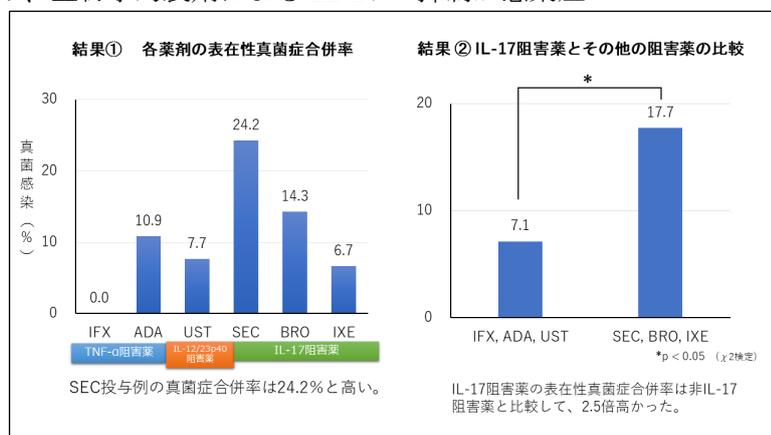
東京医科大学 皮膚科  
講師 阿部 名美子

真菌感染

本日の内容ですが、皮膚感染 up to date と題しまして、日々の臨床にお役立ていただける内容をお話できればと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

まず1番目は、真菌感染についてです。真菌感染はみなさま日常診療でも接することが多い疾患です。なかでも乾癬に対して、高い臨床効果を示す生物学的製剤投与中に表在性真菌症を認めることがあります。乾癬の発症に関与する IL-17 は細菌・真菌感染防御に関わっています。皮膚糸状菌に対しては様々な細胞とサイトカインが反応し、感染防御に関わっていますが、カンジダに対する免疫応答は、パターン認識受容体 PRPs による真菌の認識により、免疫応答が開始します。皮膚のランゲルハンス細胞などの抗原提示細胞がリンパ節に移動し、ナイーブ T 細胞を Th1 や Th17 陽性細胞に分化させます。そして好中球誘因サイトカインの IL-17/AF を産生します。そのほかデフェンシンや S100 タンパクなどを誘導する IL-22 を産生します。そのため、生物学的製剤による IL-17 の抑制が感染症を悪化させる可能性があります。

当院で 2015 年から 2018 年の間に生物学的製剤を投与した乾癬患者における表在性真菌症の合併頻度を検討しました。2018 年までですので、製剤は抗 TNF  $\alpha$  製剤 2 種、抗 IL-12/23/p40 製剤、抗 IL-17 製剤 3 種、症例数は 188 例でした。製剤間での患者背景にはほとんど差はありませんでした。表在性真菌症はインフリ



キシマブを除く全てで認められました。IL-17 製剤とそれ以外で分けて検討した結果、有意差をもって IL-17 製剤の表在性真菌症合併割合が高かったです。

乾癬皮疹と皮膚表在性真菌症の臨床所見は一見似ていることもあり、真菌検査などを積極的にいき、診断することが大切です。そして外用薬使用により軽快します。そのほか、来院時には口腔内を診察し、口腔カンジダの有無も確認する必要があります。陽性である場合、胃部不快感などがある場合は喉頭ファイバースコープや内視鏡を行います。食道カンジダは軽微であれば治療対象とならず経過観察するため、生物学的製剤使用前から食道カンジダを有している患者がいることを念頭に治療にあたる必要があります。我々皮膚科医にとって非常に身近な真菌感染症ですが、様々な薬剤で誘発されますので、しっかり診断していくことが重要です。



### 皮膚感染症

2 番目は皮膚感染症についてです。ここでは、我々を悩ませる市中型 MRSA、その中で Panton-Valentine-Leucocidin (以下 PVL) 産生 MRSA についてお話しさせていただきます。MRSA はβラクタム薬に耐性の黄色ブドウ球菌です。メチシリン耐性遺伝子を運ぶカセット SCC mec を持ち、その

中にβラクタム系抗菌薬に親和性が低いペニシリン結合蛋白産生遺伝子の mecA 遺伝子を持っています。この型によって、従来の院内型 MRSA と市中型 Community Associated MRSA(以下 CA-MRSA)と分けられます。院内感染型は入院患者から分離され、SCCmec は主に type II (I と II)であり、高齢者などに多く、多剤耐性であり難治性です。市中感染型は健康人から分離され、SCCmec はIVが主なタイプでクローンは USA300 型が多いです。毒素は PVL と皮膚剥離毒素 (exfoliative toxin 以下 ET) を認め、接触で感染するため、学校・家庭などで流行し、若年者にも発症します。比較的多くの抗菌薬に感性があり治療経過は反応良好です。抗菌薬の感受性パターンである程度 CA-MRSA は推測できま

### MRSAのなかで CA-MRSAと考える有効抗菌薬パターン

| 薬剤       | 感受性   |
|----------|-------|
| MR       | R≒8   |
| ABPC     | R≒8   |
| ABPC/SBT | R16   |
| CEZ      | R≒8   |
| IPM/CS   | ≦1    |
| GM       | S≦2   |
| ABK      | S2    |
| EM       | R≒4   |
| CLDM     | S≦0.5 |
| MINO     | S≦2   |
| LZD      | S1    |
| VCM      | S1    |
| TEIC     | S≦2   |
| DAP      | S0.5  |
| LVFX     | R≒4   |
| ST       | S≦1   |

#### ・無効

- ・ペニシリン系・セフェム系
- ・レボフロキサシン

#### ・有効

- ・ゲンタマイシン・クリンダマイシン
- ・ミノサイクリン
- ・ST合剤 (株によるが有効なことが多い)

す。ペニシリン系、セフェム系、レボフロキサシンが無効で、ゲンタマイシン、クリンダマイシン、ミノサイクリン、ST合剤が有効なことが多いです。産生毒素のうち、PVLは白血球溶解毒素で、好中球に作用し、高濃度では組織のネクロシスを誘導し、感染の重症化を引き起こします。小児・若年者の深在性の皮膚軟部組織感染症や肺炎に関与することがあります。日本のCA-MRSAはPVL産生能がなかったのですが、近年は増加傾向であり、特にUSA300株の報告が増加しています。当院感染症科の先生に調べていただいたところ、2018年から2020年3年間で当院全体での培養件数中のMRSA陽性率は0.7%程度でした。血液・喀痰培養を含む皮膚科での培養件数になると4-5%に上昇します。この中で皮膚の培養に限りますと陽性率は11%になりました。そのうち薬剤感受性からCA-MRSAと考えられた割合は83%でした。MRSA陽性症例のうち、SCCmec typeで比較すると、2015年までは院内型であるII型が多かったのに対し、2016年から市中型で多く見られる4型が上昇してきました。このことからCA-MRSAが院内に入り込み菌血症の原因となっていることがわかりました。

日常診療でも多発毛嚢炎を診察することがあります。培養にてMRSA陽性であり、感受性からCA-MRSAを疑う症例でした。繰り返すことがあり、そのたびに培養でMRSAを検出しました。このことから、入院歴がなくてもMRSA感染症の可能性があり、健康人の繰り返す多発毛嚢炎、癬や皮下膿瘍を診察した際

## 症例：外来で見る多発毛嚢炎



- 60代女性 尋常性白斑で加療中  
(3ヶ月に1回の受診)
- 病歴：
  - 腰部 腹部に散在する紅色丘疹、近医で加療するも軽快しないため、併せて受診。
- 所見：
  - 毛孔一致性の紅色丘疹、先端に一部膿を認める。
- MINO内服 1週間で軽快
- しかし、半年に1回再発
  - 培養で再びMRSA
  - ・感受性パターンは同じCA-MRSA

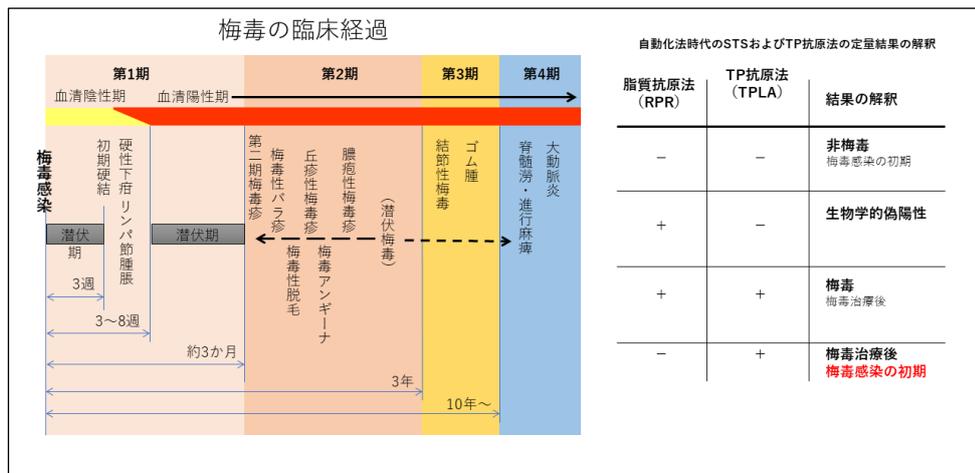
|              | 初回   | 3回目  |
|--------------|------|------|
| PCG          | >8   | >8   |
| MPIPC        | >2   | >2   |
| ABPC         | >8   | >8   |
| ABPC/S<br>BT | ≒8   | ≒8   |
| CEZ          | ≒8   | ≒8   |
| IPM/CS       | ≒1   | ≒1   |
| GM           | >8   | >8   |
| ABK          | 2    | 4    |
| EM           | >4   | >4   |
| CLDM         | ≒0.5 | ≒0.5 |
| MINO         | ≒2   | ≒2   |
| TEIC         | ≒2   | ≒2   |
| LZD          |      | 2    |
| VCM          | 1    | 1    |
| DAP          |      | <0.5 |
| LVFX         | >4   | >4   |
| ST           | ≒1   | ≒1   |

にはCA-MRSA感染症の可能性を考える必要があると思います。

また、皮膚軟部組織感染症にも関与します。当院で経験した症例は43歳男性。前医で顔面の蜂窩織炎に対してレボフロキサシンを投与されるも無効で受診された患者さんです。糖尿病治療中でした。入院時敗血症であり、すぐに呼吸状態の悪化があり、ICUに転床し、敗血症性肺塞栓症・DIC・眼静脈血栓を認め、各種抗菌薬・抗凝固療法を用い集学的治療により救命できましたが、右目の視力低下は改善しませんでした。血液培養と顔面の創部培養からMRSAを検出、感受性パターンはCA-MRSAでしたが、その後PVL産生MRSAであることが判明しました。このように、重症軟部組織感染症を見たときには、PVL産生株の可能性と敗血症性肺塞栓症や腸腰筋膿瘍などを念頭に置く必要があると考えられます。

## 梅毒

最後に梅毒についてお話をいたします。梅毒は2000年代新規報告数が500人程度でしたが、2010年代、特に2013年から上昇を認め、最近ではかつての10倍程度6-7,000人の新規患者が発生しています。臨床経過はみなさまご存知かと思



いますが、感染から約3週間で第1期 感染部位の病変です。初期硬結を認め、その後、硬性下疳やリンパ節腫脹を認めます。その頃より血清陽性期となります。その後、臨床症状は消退し、感染から約3ヶ月後、全身への血行性移行から多彩な皮膚症状を呈する2期疹を認めるようになります。現在では第3期を見ることはほとんどありませんが、時にいらっしゃいます。

検査方法についてですが、従来 RPR が先に陽性になることが通常でしたが、検査法、抗体が新しくなったことにより TP 抗原の window period が短縮され、より早期に陽転化することがあります。以前 RPR 陰性 TPLA 陽性は 梅毒治療後でしたが、最近では梅毒感染の初期である可能性もあり、注意が必要です。

当院でも1ヶ月前から陰茎の発赤を認め、2週間前の梅毒検査で陰性。その後、陰茎部の紅斑部位が潰瘍となり、鼠径リンパ節の腫脹をみとめ受診されました。採血で TPLA 陽性、RPR 陰性でしたが、梅毒の1期疹と考え、2週間のアモキシシリン内服加療。2週間後に再度採血検査を行ったところ TPLA の低下を認め、RPR は陽性化を認めませんでした。その後、症状の出現はなく治癒と判定しました。このような症例もあるため、臨床症状からしっかり診断することが大切です。



梅毒の治療は RPR を陰性化させることではなく、トレポネーマを死滅させることです。当院では、アンピシリン 1500mg（6 カプセル）内服を 4 週間、セカンドチョイスとしてドキシサイクリンを 4 週間、内服治療を行っています。その際忘れてはならないのが、トレポネーマ死滅による反応であるヤーリッシュヘリックスハイマーです。発熱が起り得ることを説明してください。

また、梅毒感染を何度も繰り返す患者がいます。このような患者を診察する際に、パートナーが特定なのか、不特定なのかを伺い、特定であれば、同時に治療を勧めることを忘れてはなりません。不特定の場合は残念ながら、同時治療ができず、さらなる感染の拡大が考えられます。

全例届け出疾患ですので、診断したら 7 日以内に届け出てください。検査法の変更により初期の血清抗体価の評価には注意が必要です。梅毒と HIV 合併症例は数多くあります。梅毒症状から HIV 感染が判明する症例も経験しますので、注意が必要です。新宿という土地柄かもしれませんが、以前はほとんど男性しか診察していませんでしたが、最近は女性の患者が増加しています。

## おわりに

本日お話をさせていただいた内容のまとめです。

真菌感染症では生物学的製剤投与中、免疫抑制状態の患者では注意が必要です。細菌感染症では CA-MRSA が増加傾向。入院歴なく多発する毛囊炎や膿瘍、重症蜂窩織炎を認めたら疑い、入院であればバンコマイシン、外来ではミノサイクリンや ST 合剤、クリンダマイシンが有効です。梅毒は増加傾向です。皮疹は多彩であり見逃さないことが大切です。

みなさまの診療の一助になれば幸いです。ありがとうございました。

## 梅毒の治療

- 治療の目的は RPR を陰転化させることではなく トレポネーマを死滅させること！！
- 本邦ではペニシリンの筋注が行えない特殊な状況にあり、推奨される治療に十分なエビデンスがない。
- 東京医科大学病院で行われている主な治療法
  - AMPC 1500mg/day : 4weeks( or 30days )
  - DOXY 200mg/day : 4weeks( or 30days )

## 梅毒 問題点と今後の課題

- 全例届け出疾患です！！ 診断したら7日以内に最寄りの保健所に！
- 特に初期の血清抗体価の判断に注意が必要
- HIV合併のリスク
- 特に若者への啓発活動
- 最近 は 女性も増加傾向あります