

侵襲性真菌症の皮膚病変

松本 忠彦¹ 西本 勝太郎²

¹東芝病院 皮膚科

²長崎市立市民病院 皮膚科

要 旨

侵襲性真菌症の部分症状のひとつとして皮膚病変が診断と治療に役立つことが少なくない。免疫不全患者に発症する播種性真菌症において皮膚病変が最初の症候であることもある。皮疹は様々であるが、一部は播種性真菌症とその原因菌を示唆し早期診断の手がかりとなりうる。本邦で問題となる侵襲性真菌症のうちカンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症、接合菌症、無色菌糸症、黒色菌糸症の皮膚症状について記述した。

Key words: 侵襲性真菌症 (systemic mycoses), 皮膚病変 (skin manifestations), カンジダ症 (candidiasis), クリプトコックス症 (cryptococcosis), アスペルギルス症 (aspergillosis), 接合菌症 (zygomycosis), 無色菌糸症 (hyalohyphomycosis), 黒色菌糸症 (phaeohyphomycosis)

はじめに

真菌症の臨床スペクトルは皮膚および粘膜の限局性、表在性感染から生命を脅かす系統的感染まで幅広い。皮膚、皮膚付属器 (毛髪と爪甲)、皮下組織の感染が唯一の感染部位である場合もあれば、皮膚症状が播種性感染の部分症状のひとつである場合もある。後者の場合には、皮膚症状を発生直後に認識することによって早期診断と適切な治療の開始が可能となることがある。免疫不全患者に発症する播種性真菌症において皮膚病変が最初の症候であることも少なくなく、皮膚はしばしば重篤な感染の“early warning system”¹⁾としての務めを果たす。

皮疹は紅斑、丘疹、小結節、板状硬結、皮下膿瘍、潰瘍など様々であるが、一部は播種性真菌症とその原因菌を示唆する特徴的なもので早期診断の手がかりとなりうる。本邦で主に問題となる侵襲性真菌症の皮膚症状の発生頻度、臨床的特徴、病理組織像について考察する。

1. カンジダ症 Candidiasis

起因菌は *Candida albicans* が主であるが、その他に *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata* (*Torulopsis glabrata*) などがある。皮膚病変は紅斑、丘疹、結節、紫斑 (特に血小板減少時に多い)、壊死 (壊疽性膿瘡 *ecthyma gangraenosum*) で単発性より多発性のことが多く、しばしば有痛性である。特徴的病変としてピンクないし赤色の直径 0.5~1.0 cm の紅斑と丘疹ないし小結節が挙げられる²⁾。ただし播種性 *Trichosporon* 感染症でも

類似の病変が見られるので注意が必要である³⁾。

皮膚病変は播種性カンジダ症の 10~15% に認められる。*C. tropicalis* では 23% と少し高い。血液、リンパ系悪性腫瘍に見られる播種性カンジダ症では約 15% と報告されている²⁾。

播種性カンジダ症の皮膚症状の 3 主徴は発熱、筋痛、有痛性小結節 (clinical triad: fever, myalgias, and tender nodules) である²⁾。また皮膚病変の出現が血液培養 (陽性) に先行することが多い (約 65%)。稀であるが広範囲に深い潰瘍を形成する肉芽腫性カンジダ脂肪織炎の報告⁴⁾もある。

診断は病理組織、培養 (血液、組織) による。病理組織所見では真皮特に血管中心性に浮腫と菌要素 (円形胞子、仮性菌糸、菌糸) が認められる。炎症細胞の種類と浸潤の程度は宿主の免疫状態によって異なる。

2. クリプトコックス症 Cryptococcosis

起因菌は *Cryptococcus neoformans* (*Filobasidiella neoformans*) である。肺感染から中枢神経系と皮膚に病変を作る。播種性クリプトコックス症の 10~20% に皮膚病変が生じる³⁾。

皮膚病変は丘疹、水疱、膿疱、小結節、板状硬結 (蜂巣炎)、潰瘍で単発性または多発性である。軀幹にも生じることが特に頭頸部に多く、疼痛はない⁵⁾。皮膚病変が他の診断根拠に先行することが多い。特徴的病変はにきび様丘疹、中央の陥凹した軟属腫様小結節である。

診断は病理組織、培養 (血液、組織) による。病理組織所見では莢膜に包まれた菌要素 (円形胞子、分芽像) が真皮に豊富に認められ、炎症細胞浸潤は概ね軽度である。

別刷請求先: 松本 忠彦

〒140-8522 東京都品川区東大井6-3-22
東芝病院 皮膚科



Fig. 1. Molluscum-like nodules on the face of systemic cryptococcosis involving lungs and central nervous system.

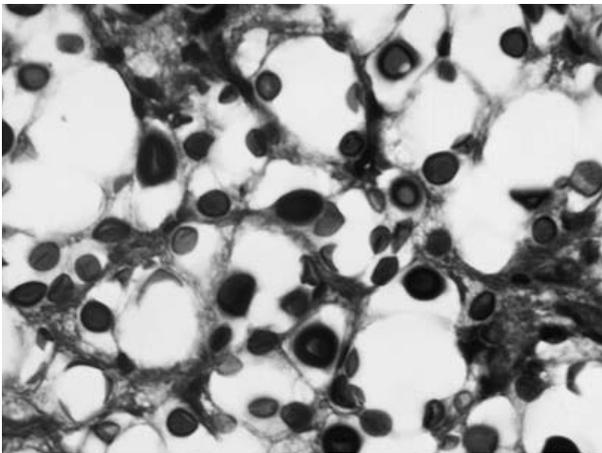


Fig. 2. Yeast-like cells of *Cryptococcus neoformans* (skin, periodic acid-Schiff, original magnification $\times 600$).

3. アスペルギルス症 Aspergillosis

起因菌は *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* などである。肺感染から血行性に皮膚へ散布され、侵襲性アスペルギルス症の5~6%に皮膚病変が生じる。稀に点滴静脈注射あるいは中心静脈栄養の部位から侵入し血行性に内臓と皮膚へ拡大する。白血病、悪性リンパ腫、臓器移植、免疫不全患者に多く、特に化学療法による好中球減少症に併発しやすい。播種性アスペルギルス症は基礎疾患の状態悪化に伴って発症するため致死率が高い(ほぼ100%)³⁾。

皮膚病変は中心が急速に壊死に陥る紅斑(壊疽性膿瘍 *ecthyma gangraenosum*)、皮下膿瘍で単発性または多発性である。

診断は病理組織、培養(組織)による。血液培養の陽性率は低い。播種性アスペルギルス症の剖検前診断は50%未満である。類似の組織内菌要素の形態は無色菌糸症の一部でも認められるので、菌要素の形態のみによる診断は慎重にすべきである。病理組織所見では微小膿瘍とY字型に分岐した有隔壁性菌糸が見られる。



Fig. 3. Fluctuant subcutaneous nodule on forehead of disseminated hyalohyphomycosis caused by *Fusarium solani* in an acute myeloblastic leukemia patient.

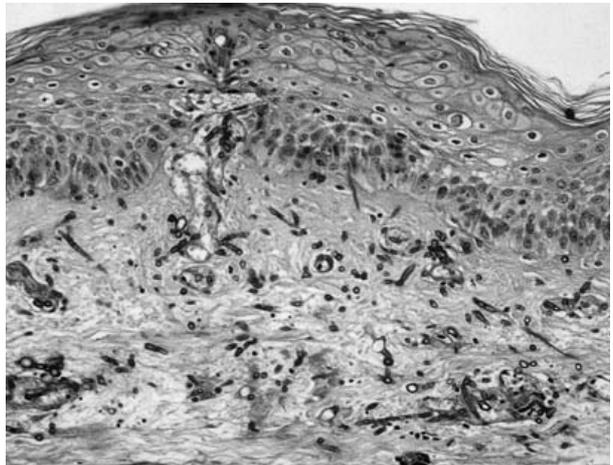


Fig. 4. Branched, hyaline, septate, and thick-walled hyphae of *Fusarium solani* within lumen and walls of blood vessels and surrounding tissue (skin, periodic acid-Schiff, original magnification $\times 40$).

4. 接合菌症(皮下接合菌症を除く) Zygomycosis

起因菌は *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Cunninghamella* などである。肺感染から血行性に皮膚へ散布される。稀に点滴静脈注射あるいは中心静脈栄養の部位から侵入し血行性に内臓と皮膚へ拡大する。重症糖尿病、白血病、悪性リンパ腫、臓器移植患者に多く、特に化学療法による好中球減少症に併発しやすい。播種性接合菌症は播種性アスペルギルス症と同じく致死率は非常に高い。

皮膚病変は紅斑と浮腫を伴う板状硬結(蜂巣炎)から急速に梗塞と皮膚の黒色化(壊疽性膿瘍 *ecthyma gangraenosum*)を生じる⁶⁾。

診断は病理組織、培養(血液、組織)によるが困難な場合が多い。播種性接合菌症の剖検前診断は50%未満である。病理組織所見では分岐した広幅(6~20 μ m)の無隔壁性菌要素が見られる。

5. 無色菌糸症 *Hyalohyphomycosis*

起因菌は *Fusarium*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Scopulariopsis*, *Pseudallescheria*, *Scedosporium* などである。メラニン色素を持たない菌による日和見真菌感染の総称で、原因菌の属と種は増加している⁷⁾。肺感染から血行性に皮膚へ散布される。

皮膚病変は紅斑、丘疹、結節、紫斑、壊死、皮下膿瘍で、単発性より多発性が多く、時に筋痛を伴う⁸⁾。

Fusarium による播種性無色菌糸症は抗白血病療法、骨髄移植後の顆粒球減少症に多い。基礎疾患と原因菌種にもよるが、一般に臨床的特徴は播種性アスペルギルス症に類似する。皮膚、皮下病変を持つ *Fusarium* による播種性無色菌糸症の血液培養陽性率は播種性アスペルギルス症より高い（陽性率：50～70%）⁹⁾。

診断は病理組織、培養（血液、組織）による。病理組織所見では微小膿瘍と血管への無色透明の有隔壁性菌要素（円形孢子、仮性菌糸、菌糸）侵入が見られる。炎症細胞の種類と浸潤の程度は基礎疾患、原因菌種、宿主の免疫状態によって異なる。

6. 黒色菌糸症 *Phaeohyphomycosis*

起因菌は *Exophiala jeanselmei*, *Wangiella dermatitidis* などである。メラニン色素を持つ菌による日和見真菌感染の総称で、原因菌の属と種は増加している^{7, 10)}。感染経路は様々であるが、皮膚から血行性に播種性病変を起こすことは少ない（黒色分芽菌症の血行性転移を除く）。無色菌糸症と同じく肺感染から血行性に皮膚を含め播種性病変を作ることが多いと推察される。重症糖尿病、白血病、悪性リンパ腫、臓器移植患者、特に化学療法による好中球減少症に併発しやすい。

皮膚病変は紅斑、丘疹、結節、紫斑、壊死、皮下膿瘍で、単発性より多発性が多い。

診断は病理組織、培養（血液、組織）による。病理組織では黒褐色の有隔壁性菌要素（円形孢子、仮性菌糸、菌糸）が認められる¹¹⁾。炎症細胞の種類と浸潤の程度は基礎疾患、原因菌種、宿主の免疫状態によって異なる。

おわりに

医療環境の変化に従って真菌症を含む感染症全体の臨床像が徐々に変貌している。内科（特に血液内科）をはじめ、臨床に携わる各科で深在性真菌症の発生の可能性

がある。感染免疫防御機構が破綻した患者の診療に当たっては常に深在性真菌症の可能性を考慮し、皮膚病変の出現時には信頼できる専門医とともに迅速に対応すべきである。早期診断と早期治療は患者の予後を良くする唯一の手段である。

文 献

- 1) Wolfson JS, Sober AJ, Rubin R: Dermatologic manifestations of infections in immunocompromised patients. *Medicine* **64**: 115-133, 1985.
- 2) Nahass GT, Rosenburg SP, Leonardi CL *et al*: Disseminated infection with *Trichosporon beigeli*. Report of a case and review of the cutaneous and histologic manifestations. *Arch Dermatol* **129**: 1020-1023, 1993.
- 3) Myskowski PL, White MH, Ahkami R: Fungal diseases in the immunocompromised host. *Dermatol Clin* **15**: 295-305, 1997.
- 4) Ginter G, Rieger E, Soyer P, Hoedl S: Granulomatous panniculitis caused by *Candida albicans*: A case presenting with multiple leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* **28**: 315-317, 1997.
- 5) Meyer RD: Cutaneous and mucosal manifestations of the deep mycotic infections. *Acta Dermatovenereologica (Stockholm)* **121** (Suppl): 57-72, 1986.
- 6) Chapman SW, Daniel CR III: Cutaneous manifestations of fungal infection. *Infect Dis Clin of North Am* **8**: 879-910, 1994.
- 7) Matsumoto T, Ajello L, Matsuda T, Szanislo PJ, Walsh TJ: Developments in hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis. *J Med and Vet Mycol* **32** (Suppl 1): 329-349, 1994.
- 8) Matsuda T, Matsumoto T: Disseminated hyalohyphomycosis in a leukemic patient. *Arch of Dermatol* **122**: 1171-1175, 1986.
- 9) Nelson PE, Dignani MC, Anaisse EJ: Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clin Microbiol Rev* **7**: 479-504, 1994.
- 10) Matsumoto T, Ajello L: Agents of phaeohyphomycosis. *In: Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 9th Ed. (Collier L, Balows A, Sussman M ed), Vol. 4: Medical Mycology (Volume Editors: Ajello L & Hay RJ). pp. 503-524, Arnold, London, 1998.
- 11) Matsumoto T: Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis. *In: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. (Guerrant RL, Walker DH, Weller PF ed), pp. 621-625, Churchill Livingstone, Philadelphia, 1999.

Cutaneous Manifestations of Systemic Mycoses

Tadahiko Matsumoto¹, Katsutaro Nishimoto²

¹Department of Dermatology, Toshiba Hospital,
6-3-22 Higashi-oi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8522 Japan

²Department of Dermatology, Nagasaki Municipal Hospital,
6-39 Shinchi-machi, Nagasaki 850-8555 Japan

The systemic mycoses are increasing in importance as opportunistic infections. Cutaneous lesions resulting from systemic mycoses may first alert clinicians to the presence of a life-threatening disorder, or even the presence of an unsuspected immunodeficiency state. Skin involvement is generally uncommon in disseminated aspergillosis, zygomycosis but is more common in systemic candidiasis (candidemia) and cryptococcosis. The blanket terms, hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis, cover the infections caused by diverse fungal opportunists. A variety of manifestations of skin lesions of the systemic mycoses are reviewed. These specific and/or non-specific lesions require early recognition, diagnosis, and aggressive antifungal treatment.

この論文は、第46回日本医真菌学会総会の“シンポジウム I : 今後、注目すべき深在性真菌症”
において発表されたものです。