

症例報告

Exophiala jeanselmei による黒色菌糸症
— 免疫低下状態の患者に発症した2例 —

梅本 尚可, 出光 俊郎, 佐々木 薫,
加倉井真樹, 林 和*, 和田 由香*,
森口 正人**, 平塚裕一郎, 飯田 絵理,
東 隆一, 河崎 昌子***, 望月 隆***

要 約

症例1 75歳, 男性。前立腺癌の放射線治療と甲状腺癌手術の既往がある。多発性筋炎でプレドニゾン (PSL) とメソトレキセートの併用治療中に左下腿に紅斑を伴う皮下膿瘍が出現した。病理組織では真皮内膿瘍と巨細胞を混じる組織球からなる肉芽腫が認められ, 肉芽腫内に褐色の胞子と菌糸を確認できた。膿汁と組織の真菌培養では, 黒色真菌 *Exophiala sp.* を分離した。イトラコナゾール 1日100mgは無効であったが, ラノコナゾール軟膏と皮膚病変ポケットの切開開放により, 初診4ヵ月後には治癒した。症例2 76歳, 男性。自己免疫水疱症のために PSL とアザチオプリンを内服中, 手背の紅色結節が出現した。生検組織では肉芽組織内に, 淡褐色調の胞子状の真菌要素がみられた。真菌培養で黒色真菌 *Exophiala sp.* を分離した。テルピナフィン 1日125mgの内服4ヵ月後には結節は著明に縮小した。しかしながら, 患者は急性心不全により死亡した。リボゾーム RNA における ITS 領域の制限酵素分析法により, 症例1の菌株は *Exophiala jeanselmei* タイプ5の電気泳動パターンと一致し, 症例2はタイプ10のパターンと一致した。免疫抑制状態の患者に生じた膿瘍や結節をみた場合には本症の可能性を考える必要がある。

(キーワード: PCR-RFLP, 免疫不全, 膿瘍, 肉芽腫, 遺伝型)

はじめに

黒色真菌感染症は黒色真菌の感染により生じ, 組織内菌要素の形態により, クロモミコシス, 黒色菌糸症 (phaeohyphomycosis), 菌腫の3つに分類される¹⁾。このうち, 黒色菌糸症は免疫低下の個体皮膚に結節や膿瘍を生じる疾患で, 原因菌は弱毒真菌である *Exophiala jeanselmei* および *Wangiella dermatitidis* が最も多い²⁾。近年, 癌や自己免疫性疾患では, 強力な癌化学療法や免疫抑制治療を行うために日和見真菌感染症が増加している³⁾。今回, 免疫不全状態と考えられる患者に発生した下腿の皮下膿瘍および指背の紅色結節の臨床像を呈した黒

色菌糸症2例を報告する。

症例報告

症例 1

患者 75歳, 男性 (農業)

家族歴 特記すべき事項はない。

既往歴: 2004年に前立腺癌で放射線治療 (総線量74Gy) をうけた。2005年8月多発性筋炎の診断で, 精査の結果, 甲状腺癌が発見され手術をうけた。多発性筋炎に対して, プレドニゾン (PSL) 30mg/日とメソトレキセート2.5mg/週併用治療を行っている。

現病歴 初診の約1週間前から左下腿に無痛



図1 症例1 左下腿の膿瘍切開後の臨床像

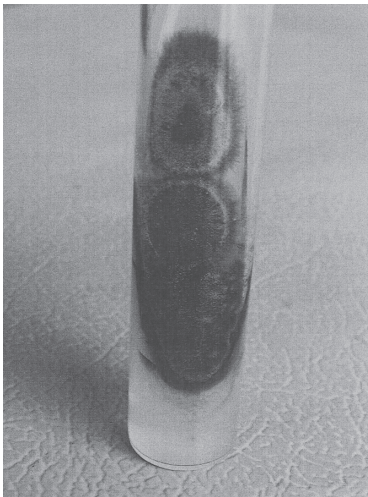


図2 a 症例1 膿汁のSabouraudブドウ糖寒天斜面培地培養
黒色絨毛状の集落が得られた。

性の限局性腫脹が出現し、当科に紹介された。同部に外傷をうけた記憶はない。

現症 左下腿に径55×50mm大の皮下膿瘍があり、表面に紅色斑を伴う。波動を触れる。膿瘍局面の中央に径7×5mmの潰瘍を伴っている。圧痛はない(図1)。

菌学的検査 膿汁のSabouraudブドウ糖寒天斜面培地培養では黒色の集落が得られた(図2a)。スライド培養では先端が細くなったフィアライドから分生子が産出されており、

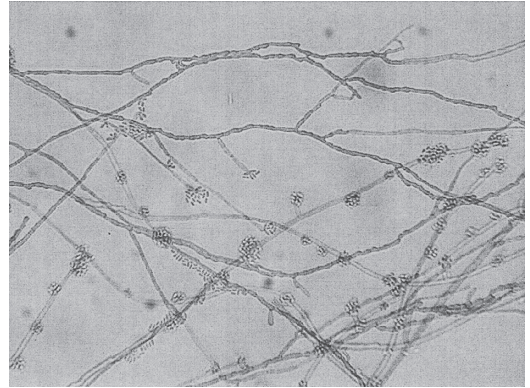


図2 b 症例1 スライド培養
先端が細くなったフィアライドから分生子が産出されている。

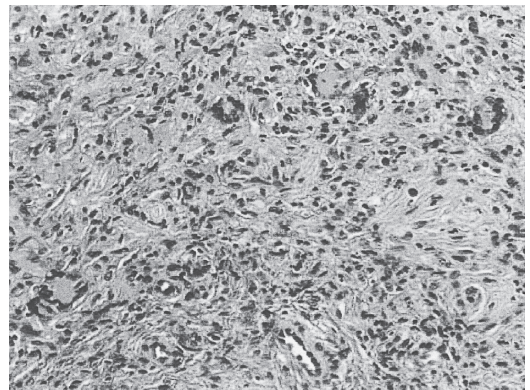


図3 a 症例1 組織像
多数の組織球が肉芽腫を形成しており、多核巨細胞も多数認められる。H.E.染色 ×100

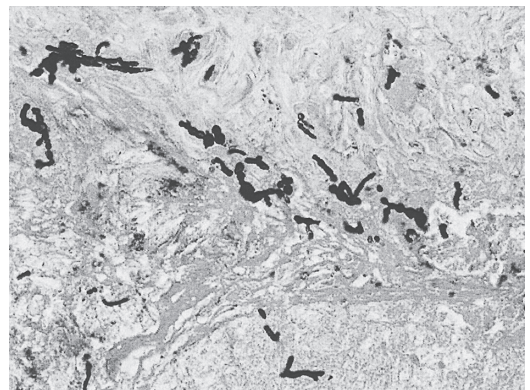


図3 b 症例1 組織像
多数の真菌要素および菌糸形成が観察される。Grocott染色 ×200



図4 症例1 治療4カ月後の臨床像
膿瘍切開とラノコナゾール軟膏の併用により、
著明に改善している。

Exophiala 属の菌と推定した (図2 b)。

病理組織 ポケット開放時に膿瘍の天蓋皮膚を生検した。真皮の感染肉芽腫の組織像 (図3 a) で、HE 染色で巨細胞内に褐色の菌要素が観察された。一方、PAS 染色および Grocott 染色では壊死部辺縁に多数の真菌要素が観察され、菌糸形成も認められる (図3 b)。

治療および経過 イトラコナゾール1日100mg 連日投与を行ったがほとんど無効で、膿瘍の切開とラノコナゾール軟膏の併用治療により、4か月後に潰瘍は著明に改善、治癒した (図4)。

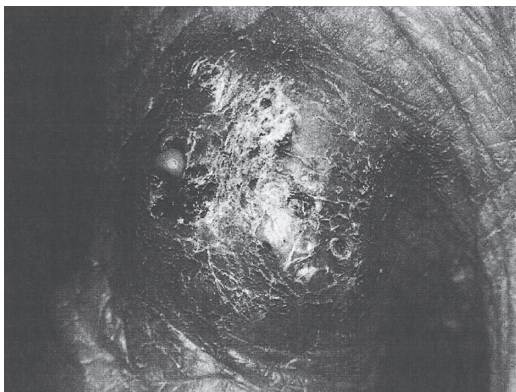


図5 症例2 治療前の皮膚病変
右手背小指MP関節背に示指頭大の紅色結節がある。波動を伴い、表面に鱗屑、痂皮を付着する。

症例 2

患者 76歳, 男性

既往歴 自己免疫性水疱症 linear IgG/IgA bullous dermatosis (Zone) で PSL12.5mg/日とアザチオプリン50mg/日を内服中である。

現病歴 約10カ月前から右手背に皮疹を生じたため、来院した。

現症 右手背小指MP関節背に示指頭大の紅色結節があり、波動を伴い、表面に鱗屑、痂皮を付着する (図5)。圧痛はほとんどないが、圧迫により膿汁の排出をみる。

菌学的検査 膿汁の Sabouraud ブドウ糖寒天培地における培養では黒色の集落が得られた。スライド培養では症例1と同様に先端が細く

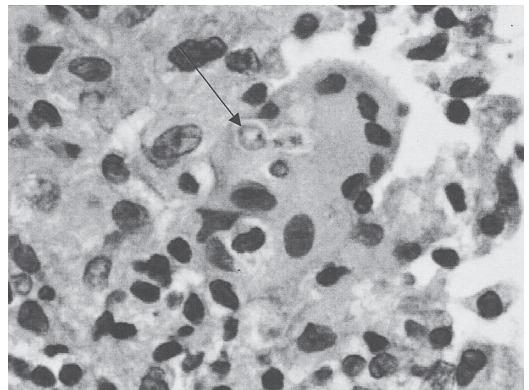


図6 a 症例2 病理組織像
多核の巨細胞内に淡褐色の胞子状真菌要素を認める (矢印)。H.E. 染色 ×400

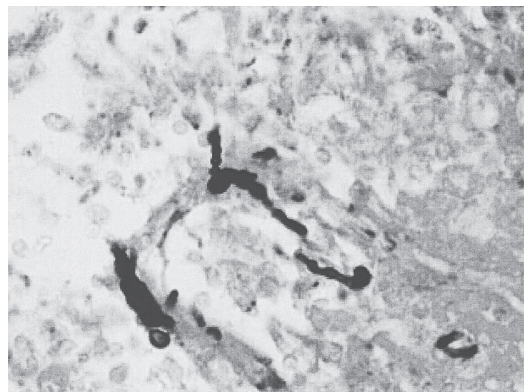


図6 b 症例2 病理組織像
連珠状の胞子と菌糸形成もみられる。Grocott 染色 ×200

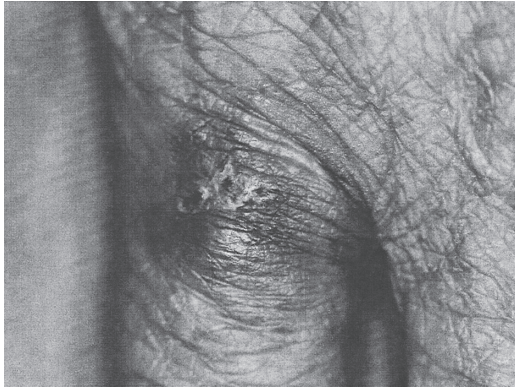


図7 症例2 治療4ヵ月後の皮膚病変
初診4ヵ月後、結節の縮小傾向が認められた。

なったフィアライドから分生子が産出されており、*Exophiala* 属の菌と同定した。

病理組織 HE染色では肉芽組織内の多核巨細胞内に褐色の円形細胞の連鎖が認められた(図6a)。Grocott染色でも、連珠状の胞子と菌糸形成が認められた(図6b)。

治療および経過 原疾患に対するイムラン50mg/日とPSL12.5mg/日の投与を継続するとともに、テルビナフィン125mg/日の内服を新たに開始した。4ヵ月後には結節に縮小傾向を認めた(図7)。初診から5ヵ月後に入浴中に心不全を発症し、死亡した。

分離株の分子生物型の解析

Exophiala jeanselmei においては核内リボソームRNA遺伝子のITS領域の制限酵素分析法(RFLP: restriction fragment length polymorphisms, 以下ITS-RFLP)により、分子多型を示すことが知られている⁴⁾。この領域の解析では症例1は*Exophiala jeanselmei* タイプ5 (*Exophiala jeanselmei* var. *jeanselmei*) 症例2は*E. jeanselmei* タイプ10の電気泳動パターンと一致した(図8a-c)。

考察

黒色菌糸症はヒトや動物の浅在性、皮膚、皮下および全身性の感染症で、その組織内の菌要素は基本的に有隔壁性菌糸を呈するものと定義される²⁾。細胞壁に色素を含む黒色真菌による感染症の診断は臨床像、KOH所見、病理組織

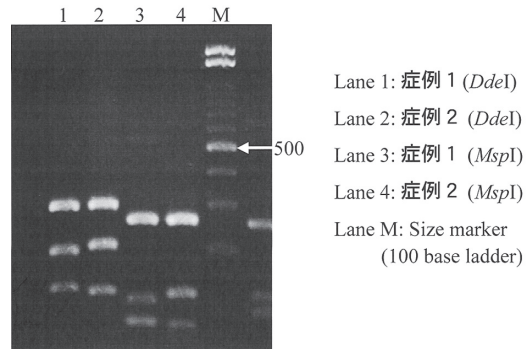


図8 ITS-RFLP解析

図8a 各株からDNAを抽出し、これよりrRNA遺伝子のITS領域をPCRで増幅した。

これにより得られた増幅断片を制限酵素*DdeI*または*MspI*で切断した後、6%アクリルアミドゲル電気泳動にかけて得られた制限酵素切断片長多型(RFLP)パターンを以下に示す。

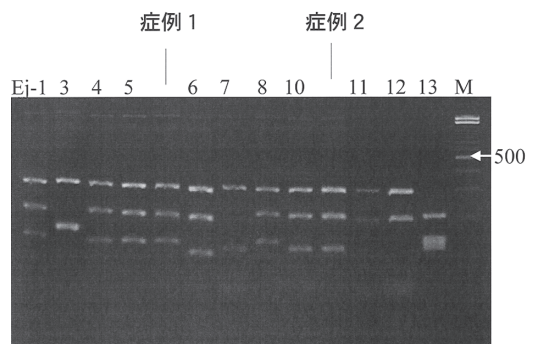


図8b *DdeI*で切断したITS-RFLPパターン

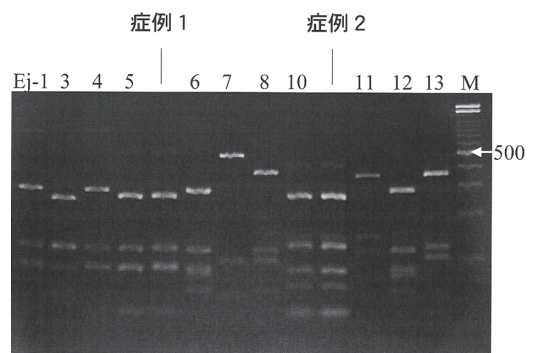


図8c *MspI*で切断したITS-RFLPパターン
症例1、症例2からの分離株はITS領域の制限酵素分析の結果、それぞれ、*Exophiala jeanselmei*のタイプ5およびタイプ10に一致していた。

所見, 真菌培養所見からなされる。黒色菌糸症は, 皮下嚢腫, 膿瘍の臨床病型を呈し, 組織内菌要素が菌糸型をとるのが特徴であり, 疣状, 結節性の病変を呈し, 菌の寄生形態が sclerotic body あるいは muriform cell を示す黒色分芽菌症と区別される。

本症の約半数は糖尿病やステロイドの外用, 内服などの immunocompromised host に日和見感染として生じる²⁾。

Exophiala jeanselmei は自然界に広く分布し, 土壌や朽ち木などから分離される。病原性は低い, 宿主側の防御能の低下があると皮膚の軽微な外傷部から侵入し, 発症する。我が国では2006年までに60余例の報告がある¹⁾。

本症の臨床所見は, 小結節, 膿瘍, 波動を触れる嚢腫であり, 内臓転移は稀とされる²⁾。発症部位は四肢がほとんどである。症例1は下腿の皮下膿瘍を形成しており, 症例2では手指の結節であった。

本症の病理組織像は, 慢性肉芽腫性病巣で, 複数の壊死巣が融合して, 小膿瘍となり, 膿瘍は融合して, 中央が液状化して, 嚢腫を形成するとされる¹⁾。自験例では Ajello⁵⁾ の述べるように組織内菌要素が, 褐色菌糸型, 孢子連鎖, 大型円形細胞を呈しており, 真菌培養により, *Exophiala sp.* が分離されたことから, 黒色菌糸症と診断した。

Exophiala jeanselmei は分子生物学的に種内変異に富む事が報告されている。現在ミトコンドリア DNA の RFLP 解析では本菌は15の分子型に分けられ, より簡便な ITS-RFLP ではほぼこれに対応する形で13の分子型が報告されている⁴⁾。このうちタイプ5は国内分離株ではもともと頻度が高く, タイプ10は比較的稀である。今回はこの2例が相次いで経験されたため院内感染も考えられたが分子型が異なっており, これを否定することができた。

治療は, 抗真菌薬の単独内服では長期的にみて, 効果が乏しく, 外科的治療の併用が有用とされる。テルビナフィン⁶⁾ や5-FC⁷⁾ の有効例も報告されている。イトラコナゾールの無効な例が知られており⁸⁾, 自験例でもイトラコナゾールはほとんど無効であったが, 200mg/日に増量すれば, 有効であったかも知れない。外

科的治療を併用することが多いと思われるが, 外科的摘出は好発部位が手指であることや大きさなどから必ずしも可能ではない。症例1では, ラノコナゾール軟膏により潰瘍部ポケットの縮小をみた。最終的にはポケットの開放, デブリードマンとラノコナゾール軟膏で治癒した。ラノコナゾールは黒色真菌にも抗菌活性があるとされている⁹⁾。症例2ではテルビナフィンの長期内服で軽快をみた。

<むすび>

本症では, 見逃されている症例も数多く, 抗癌剤使用中の患者や免疫抑制状態にある患者に, 新たに出現した嚢腫性病変では, 本症を疑うべきであろう。近年外来で癌化学療法を受けている患者も多く, こうした免疫不全状態の患者の膿瘍性病変をみた場合には, 細菌性の膿瘍以外に本症をはじめ真菌症の可能性を考慮して膿汁の真菌培養や生検を検討する必要がある。

文 献

- 1) 鈴木陽子: 我が国の黒色真菌感染症 MB Dermal14: 76-84, 2006.
- 2) 松田哲男, 松本忠彦: 黒色菌糸症 最新皮膚科学大系 第14巻 細菌・真菌性疾患 玉置邦彦 編集中山書店, 東京, p.273, 2003年
- 3) 佐藤良博, 高江雄二郎, 篠崎由里他: 日和見感染症としての深在性真菌症 MB Derma78: 69-74, 2003.
- 4) Kawasaki M, Anzawa K, Tanabe H et al.: Intra-species variation of genotypes of *Exophiala jeanselmei* isolated from patients in Japan. 日本医真菌学会雑誌46(4): 261-265, 2005.
- 5) Ajello L: The gamut of human infections caused by dematiaceous fungus. Jpn J Med Mycol 22: 1-5, 1981.
- 6) Rallis E & Frangoulis E: Successful treatment of subcutaneous phaeohyphomycosis owing to *Exophiala jeanselmei* with oral terbinafine Int J Dermatol 45: 1369-1370, 2006.
- 7) 仁熊利之, 鹿江裕紀子, 篠田勸他: *Exophiala jeanselmei* による黒色真菌症の1例

- 皮膚臨床45：87-90, 2003.
- 8) 常光龍輔, 中西元, 山崎修他：*Exophiala jeanselmei* による Phaeohyphomycosis の 1 例 臨床皮膚科56：821-823, 2002.
- 9) 原田敬之：黒色真菌感染症 MB Derma127：172-179, 2007.

Phaeohyphomycosis due to *Exophiala jeanselmei* in immunocompromised hosts – Report of two cases

Naoka UMEMOTO, Toshio DEMITSU, Kaoru SASAKI,
Maki KAKURAI, Mutsumu HAYASHI*, Yuka WADA*,
Masato MORIGUCHI**, Yuichiro HIRATSUKA, Eri IIDA,
Ryuichi AZUMA, Masako KAWASAKI***, Takashi MOCHIZUKI***

Abstract

Case 1: A 75-year-old man visited us with subcutaneous abscess on the left lower leg during therapy with prednisolone at 30 mg/day and methotrexate 2.5 mg/week for polymyositis. Skin biopsy specimen revealed mixed granuloma with multinucleated giant cells and dermal abscess. Brownish spores and hyphae were detected in the dermis. Topical application of lanoconazol ointment and surgical incision were effective. Case 2: A 76-year-old Japanese man presented with a 10-month history of solitary nodule on the right hand. The patient had suffered from linear IgG/IgA bullous dermatosis and had been treated with prednisolone at 12.5 mg/day and azathiopurine 50 mg/day. Physical examination revealed a solitary reddish nodule on the dorsum of the right hand. Histology identified granulomas including large numbers of epithelioid cells, giant cells, and neutrophils in the dermis. In addition, fungal elements consisting of numerous yeast-like cells and chains of cells with hyphae were seen in the histiocytic cells. Oral terbinafine at 125 mg/day for 4 months was effective and the lesion improved markedly. However, the patient died suddenly of acute cardiac failure. In mycological studies for both cases, cultures of discharges and biopsy specimens yielded *Exophiala jeanselmei*. Restriction fragment length polymorphism in internal transcribed spacer regions of ribosomal RNA genes in nuclear DNA demonstrated *E. jeanselmei* type 5 in Case 1, and Type 10 in Case 2, respectively. The number of immunocompromised patients with phaeohyphomycosis (PHM) is known to be increasing. Cases of PHM may be underreported, as the diagnosis is difficult. Physicians should be aware of the clinical features of PHM in patients receiving immunosuppressive therapies.

Key words: PCR-RFLP; immunodeficiency; abscess; granuloma; genotyping

Department of Dermatology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

*Division of Bacteriology, Department of Clinical Laboratory, Jichi Medical University Saitama Medical Center

**Department of Rheumatology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

***Department of Dermatology, Kanazawa Medical University