

症例報告

Exophiala jeanselmei による皮膚膿瘍を合併した肺結核の1例

1 三田 佳伯 1 土橋 邦生 2 中澤 次夫 1 森 昌朋

1 群馬大学医学部附属病院第一内科, 2 群馬大学医学部保健学科

A CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS COMPLICATED WITH
SUBCUTANEOUS PHAEOHYPHOMYCOSIS

1*Yoshinori MITA, 1Kunio DOBASHI, 2Tsugio NAKAZAWA, and 1Masatomo MORI

1*First Department of Internal Medicine, Gunma University Faculty of Medicine,

2 Gunma University School of Health Sciences

A 78-year-old male was admitted to our hospital because of fever, sputum and cough. Chest X-ray showed infiltrative shadows in the right lung field. Smears of his sputum were positive for acid-fast bacilli. We found multiple subcutaneous abscesses on the right distal forearm. Microscopic examination of skin biopsy specimens revealed granulation tissues with the proliferation of epitheloid cells with the scattering infiltrations of neutrophils, giant cells and histiocytic cells. The examination of the PAS stained specimen revealed fungal elements and a black fungus, *Exophiala jeanselmei*, was isolated by the cultures of pus from the abscess. He was diagnosed as pulmonary tuberculosis complicated with subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei* and was successfully treated with anti-tuberculosis drugs and anti-fungal agent, 5-fluorocytosine.

Key words : Subcutaneous phaeohyphomycosis, Pulmonary tuberculosis

キーワード : 皮下黒色真菌症, 肺結核

緒 言

皮膚結核や黒色真菌症に肺結核症を合併することは比較的稀とされている。最近、本邦でも肺結核症が増加に転じており、今後、肺結核症に真菌症を合併する症例の増加が予想される。

今回われわれは、*Exophiala jeanselmei* による皮膚膿瘍の合併を認めた肺結核の1例を経験したので報告

する。

症 例

患者 : 78歳、男性。
主訴 : 発熱、咳嗽、喀痰。
既往歴 : 73歳時前立腺癌。75歳時悪性リンパ腫により胃部分切除。
家族歴 : 特記すべきことなし。

*〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15

* 3-39-15, Showa-machi, Maebashi-shi, Gunma 371-8511 Japan.

(Received 7 Sep. 1999/Accepted 13 Oct. 1999)

現病歴：1998年11月ころから、右前腕に皮下腫瘍があった。1998年12月ころから、咳嗽、喀痰、発熱があり、近医で肺炎として治療を受けていたが、発熱を繰り返すことから、別の病院を受診した。喀痰塗抹検査でガフキー8号を認めたため、当院へ紹介入院となった。

入院時検査：末梢血ではHb 9.0g/dlと軽度の貧血が認められ、血沈は125mm(1時間値)と亢進していた。生化学検査では、総蛋白6.6g/dlとアルブミン2.8g/dlと軽度低下していた。血清学的検査ではCRP4.3g/dlと軽度上昇し、空腹時血糖は219mg/dlで、HbA1cは7.8%と高値であった。ツベルクリン反応は、発赤が18mm×18mmで、硬結が認められず、弱陽性と判断した。喀痰の抗酸菌塗抹検査ではガフキー7号で、後に、PCR法による検査と培養検査で結核菌と同定された。

入院時胸部単純X線写真で、右中下肺野に強い浸潤影を多数認め、学会分類はrⅢ2であった(図1)。胸部CTでは、明らかな空洞は認めなかった。また、右前腕背面尺側寄りに小豆大から拇指頭大までの弾性硬の皮下腫瘍が4個集簇していた。最も大きな膿瘍からは中央に瘻孔の形成があり、漿液性の膿が排出していた。同部位を中心に小豆大の範囲は囊胞様で表皮には紫紅色の発赤を認めた。熱感や瘢痕はなく、頸部や腋窩のリンパ節の腫脹を認めなかった。皮膚生検で、巨細胞が混じる肉芽腫と膿瘍を認めた。類上皮細胞の増生や好中球、組織球、巨細胞のびまん性浸潤があり、巨細胞内外に淡褐色の類円形あるいは分芽した胞子様構造を多数認めた(図2)。皮下膿瘍の病理組織標本のZiehl-Neelsen染色では抗酸菌を認めなかったが、PAS染色によりその部位に類円形あるいは分芽した胞子様構造を多数認めた(図

3)。その膿瘍の培養から、*Exophiala jeanselmei*を認めた(図4)が、一般細菌や抗酸菌塗抹培養は陰性であった。Phialophore型、Cladosporium型、Rhinocladiella型の分生子形成を認めず、ゴツゴツし

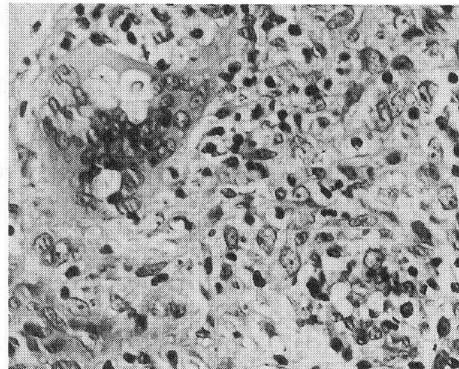


図2 皮膚生検組織ヘマトキシリソ-エオジン染色(×200)

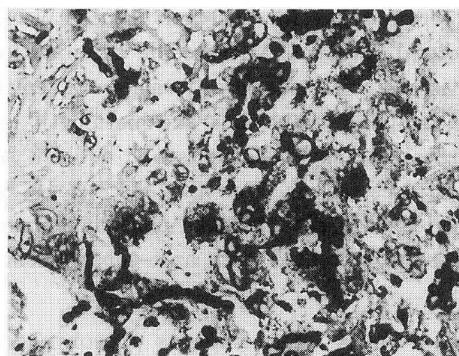


図3 皮膚生検組織PAS染色(×200)

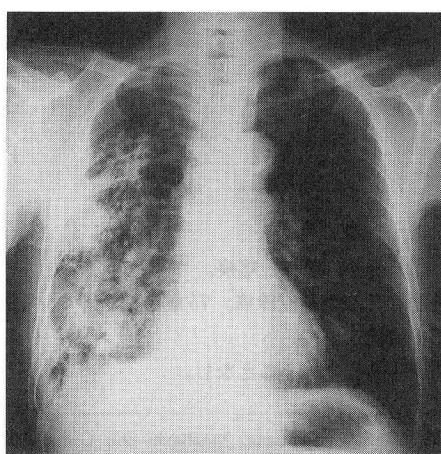


図1 胸部X線写真

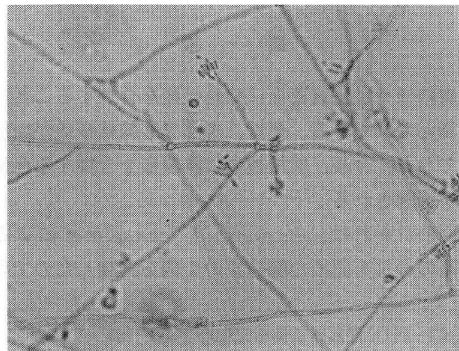


図4 スライド培養所見(×200)

た菌糸の先端が細くなつておつり、37℃で発育が抑制されことから、*Exophiala jeanselmei*と同定した。また、乾酪壊死は認められなかつた。以上のことから、その皮膚病変は、皮膚結核は否定しきれないが、主たる変化は、真菌性のものと判断した。

経過：肺結核に対して、イソニコチニン酸ヒドラジド300mg/日、リファンピシン450mg/日、エタントル500mg/日、ピラジナミド1.5g/日の投与を開始した。1カ月後には喀痰の塗抹検査でガフキー0号となつた。また、皮下膿瘍から*Exophiala jeanselmei*が検出され、深在性真菌症の活動性の指標である(1→3)β-D-グルカンが366pg/mlと高値であったことから、フルシトシン6gの内服を開始し、1カ月後には皮下膿瘍も改善した。糖尿病に対して、インスリン療法により、1カ月後にはHbA1c 6.6にまで改善した。ピラジナミドは2カ月間の内服で終了したが、胸部X線写真所見は明確な消退を示さなかつたので、引き続き現在は残る3種類の抗結核薬の内服にて加療中である。

考 察

黒色真菌症は単一の囊胞や膿瘍を四肢に形成することが多い。この感染症は単一な小結節から始まり、大きな囊胞や膿瘍を形成する^{1)~3)}ことが多いが、多発性に膿瘍を形成した症例も報告されるようになってきている⁴⁾。一方、皮膚結核では頸部が最も多く、腋窩や鼠蹊部にも発生する⁵⁾が、多発性に四肢のみに発生した症例の報告も見られるようになってきている⁶⁾。そこで、本症例の場合にも多発性に四肢のみに発生したことから、皮膚結核との鑑別を要した。

黒色真菌症の皮膚病理組織所見では、黒色色素を含有する菌糸、仮性菌糸、酵母様細胞は⁷⁾、膿瘍の壁や膿瘍中心部に観察される⁸⁾。仲ら⁹⁾の*Exophiala jeanselmei*の組織所見ではリンパ球、組織球、好中球、一部に形質細胞を混じる炎症細胞の浸潤している膿瘍が散見され、巨細胞を含む肉芽腫病変も混在していた。その巨細胞は暗褐色の厚壁を有する酵母様細胞を含んでいた。本症例でも同様の組織所見を示していた。さらに本症例では、PAS染色(過ヨウ素酸シッフ反応)を用いて、淡紅色から紅色に染まる酵母様細胞を明瞭に描出することができた。PAS染色は比較的簡単な手技で安定した染色結果が得られ¹⁰⁾、酵母様細胞の検出に有用な染色である¹¹⁾。本症例のように、炎症細胞の浸潤している膿瘍と巨細胞を含む肉芽腫病変が観察された場合には、Ziehl-Neelsen染色のみではなく、PAS染色を含めた検索が必要である。本症例の皮膚病変の場合は、皮膚結核を否定しきれないが、主に真菌性のものと考えた。

黒色真菌症の治療として、仲ら⁹⁾は、*Exophiala*

*jeanselmei*が40℃以上の条件下では発育できないことを利用して、局所温熱療法で軽快することができたと報告しているが、完治することができず、最終的に切除を要している。本症例では、深在性真菌症の活動性の指標である(1→3)β-D-グルカン¹²⁾が高値を示していたため、局所療法では治癒が期待できないと考え、抗真菌薬の全身投与を試みた。近年、*Exophiala jeanselmei*による皮下の黒色真菌症に対してアゾール系抗真菌薬により治療に成功した症例¹³⁾¹⁴⁾、効果がなかつた症例¹⁵⁾、さらに、副作用により投薬を中止せざるを得なかつた症例¹⁶⁾などが報告されてきている。アゾール系の抗真菌薬は比較的副作用が少ないとされるが、本症例のように、抗結核薬4剤を使用する症例には副作用の少ない薬剤を選択すべきではあった。しかし、本邦における肺結核症の初回化学療法において、イソニコチニン酸ヒドラジドとともに主軸とされているリファンピシン¹⁷⁾により、アゾール系の抗真菌薬の血中濃度の低下や半減期の減少が報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾ことから、抗真菌薬として非アゾール系抗真菌薬フルシトシン(5-FC)を選んだ。この5-FC単独により*Exophiala jeanselmei*による皮下の黒色真菌症の治療に成功した症例²⁰⁾があり、本症例も同様に、5-FCにより皮膚膿瘍を改善することができた。

肺結核症と*Exophiala jeanselmei*による皮下の黒色真菌症の合併の報告は少なく、Kin⁴⁾に次いで2例目であり、また、その両疾患の治療に成功した報告は初めてであり、本症例は貴重な症例と思われ報告した。

文 献

- 1) Matsumoto T, Matsuda T: Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis. Semin Dermatol. 1985; 4: 240-251.
- 2) Ikai K, Tomono H, Watanabe S: Phaeohyphomycosis caused by *Phialophora richardsiae*. J Am Acad Dermatol. 1988; 19: 478-481.
- 3) Woollons A, Darley CR, Pandian S, et al.: Phaeohyphomycosis caused by *Exophiala dermatisidis* following intra-articular steroid injection. Br J Dermatol. 1996; 135: 475-477.
- 4) Kin HU, Kang SH, Matsumoto T: Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei* in a patient with advanced tuberculosis. Br J Dermatol. 1998; 138: 351-353.
- 5) 小嶋理一, 三浦修, 清寺真:「基本皮膚科学(III)」, 医薬出版社, 東京, 1976.

- 6) 八木毅典, 山岸文雄, 水谷文雄, 他: 混合性結合組織病 (MCTD) のステロイド治療中に発症した真性皮膚結核の1例. 結核. 1998; 73: 557-562.
- 7) Pappagianis D, Ajello L: Dematiaceous-a mycologic misnomer?. J Med Vet Mycol. 1994; 32: 319-321.
- 8) McGinnis MR: Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis: new concepts, diagnosis, and mycology. J Am Acad Dermatol. 1983; 8: 1-16.
- 9) 仲 弥, 原田敬之, 西川武二: 顆粒形を有する *Exophiala jeanselmei* による chromoblastomycosis の1例. 日皮会誌. 1985; 95: 43-50.
- 10) McMaus JFA: Histological and histochemical uses of periodic acid. Stain Technol. 1948; 23: 99-108.
- 11) 加藤卓朗, 角田明子, 袋 秀平, 他: *Exophiala jeanselmei* による黒色真菌症. 西日本皮膚. 1990; 52: 256-259.
- 12) Obayashi T, Yoshida M, Mori T, et al.: Plasma (1 → 3)- β -D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet. 1995; 345: 17-20.
- 13) Whittle DI, Kominos S: Use of itraconazole for treating subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei*. Clin Infect Dis. 1995; 21: 1068.
- 14) Chuan MT, Wu MC: Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei*: successful treatment with itraconazole. Int J Dermatol. 1995; 34: 563-566.
- 15) Allred BJ: Subcutaneous phaeohyphomycosis due to *Exophiala jeanselmei* in an immunosuppressed patient: case report. N Z Med J. 1990; 103: 321-322.
- 16) Schwinn A, Strohm S, Helgenberger M, et al.: Phaeohyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei* treated with itraconazole. Mycoses. 1993; 36: 445-448.
- 17) 日本結核病学会教育委員会: 結核症の基礎知識. 結核. 1997; 72: 523-545.
- 18) Villikka K, Kivistö KT, Backman JT, et al.: Triazolam is ineffective in patients taking rifampin. Clin Pharmacol Ther. 1997; 61: 8-14.
- 19) Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ: Rifampin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. Clin Pharmacol Ther. 1996; 59: 7-13.
- 20) Hachisuka H, Matsumoto T, Kusuvara M, et al.: Cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei* after renal transplantation. Int J Dermatol. 1990; 29: 198-200.