

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚の臨床 (2004.10) 46巻11号:1749～1752.

化学療法中の小児に発症した原発性皮膚アスペルギルス症の2例

本間大, 堀仁子, 高橋一郎, 高橋英俊, 山本明美, 橋本喜夫, 飯塚一, 吉田真



症 例

化学療法中の小児に発症した 原発性皮膚アスペルギルス症の2例

本間 大* 堀 仁子* 高橋 一朗* 高橋 英俊*
山本 明美* 橋本 喜夫* 飯塚 一* 吉田 真**

要約 症例1:4歳男児。主訴:右手掌の発赤, 腫脹。症例2:8歳女児。主訴:右手掌の発赤, 腫脹。それぞれ急性リンパ性白血病, 悪性リンパ腫に対する化学療法施行中, 点滴シーネ固定部位である右手掌に蜂窩織炎様症状を呈した。発症時の白血球数は症例1が $1250/\text{mm}^3$ (好中球数0), 症例2が $300/\text{mm}^3$ (好中球数0)。2例とも抗生剤, 抗真菌剤に抵抗性で進行性の潰瘍を生じたが白血球数の回復に伴い, 病変は縮小した。自験2例は相接した時期に発症し, いずれも *Aspergillus flavus* が同定された。同時期に当院は改築工事中であり環境因子の関与も示唆された。

I はじめに

原発性皮膚アスペルギルス症は高温, 多湿等の局所環境や全身的な免疫不全等に伴って生ずる比較的まれな皮膚真菌感染症である。健全な免疫状態の者に生じた場合は局所状態の改善に伴い急速に治癒するが, 重度の免疫不全者に生じた場合, 進行性の潰瘍を生じ, 時に難治となる。今回, われわれは化学療法中の小児白血病および悪性リンパ腫患者に生じた原発性皮膚アスペルギルス症の2例を経験したので, 若干の考察を加えて報告する。自験2例は時期的に相接して発症した点が注目された。

II 症 例

症例1 4歳, 男児
初診 2002年6月21日

主訴 手掌の疼痛, 発赤

家族歴 特になし。

既往歴 急性リンパ性白血病(2002年4月発症)

現病歴 急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法中(VCR, THP-ADR, DEX, L-Asp併用療法), 点滴固定部シーネ下の手掌に, 浸潤を触れる紅斑が出現した。蜂窩織炎が疑われ抗生剤が投与されたが, 病変は進行性で徐々に拡大する潰瘍を形成した。

初診時現症 右手掌中央に, 境界明瞭で手掌腱膜上に至る潰瘍を認めた。周囲には浸軟した鱗屑とともに一部で膿疱形成がみられた(図1)。

血液検査所見 白血球数 $1250/\text{mm}^3$ (好中球数0), 赤血球数 $300\text{万}/\text{mm}^3$, Hb $8.0\text{g}/\text{dl}$, 血小板数 $72000/\text{mm}^3$, 肝機能・腎機能は特記すべきことなし, CRP $50\mu\text{g}/\text{ml}$

苛性カリ検鏡像 病変周囲の膿疱部の苛性カリ直接検鏡像ではY字型に分岐する菌糸を認めた(図2-a, b)。

* Masaru HONMA, Masako HORI, Ichiro TAKAHASHI, Hidetoshi TAKAHASHI, Akemi YAMAMOTO, Yoshio HASHIMOTO & Hajime IIZUKA, 旭川医科大学, 皮膚科学講座(主任:飯塚 一教授)

** Makoto YOSHIDA, 同, 小児科学講座(主任:藤枝憲二教授)

[別刷請求先] 本間 大:旭川医科大学皮膚科学講座(〒078-8510 旭川市緑が丘東2-1-1)

[キーワード] 化学療法, 免疫不全, アスペルギルス

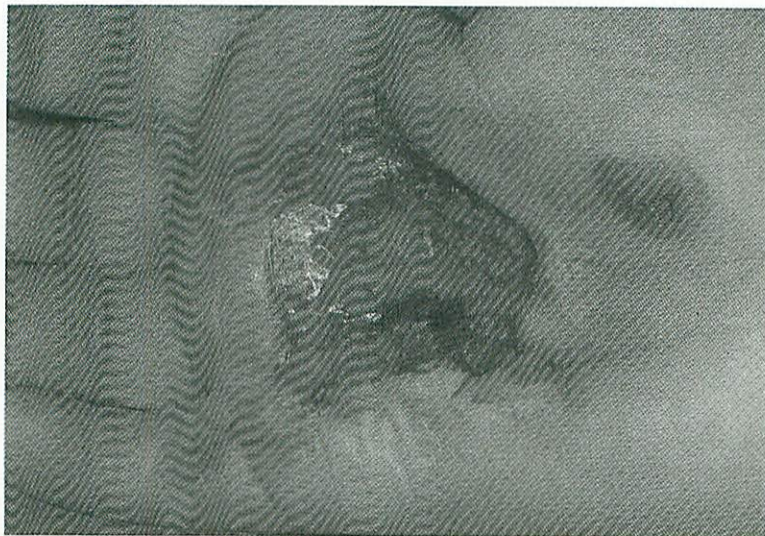


図1 手掌の潰瘍 (症例1)

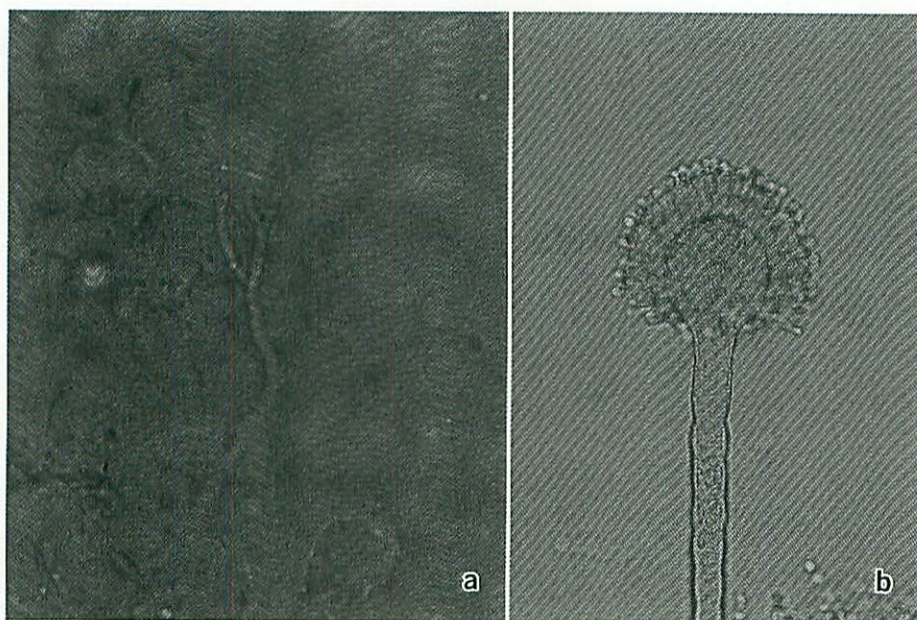


図2 病理組織像 (症例1)

- a: 苛性カリ直接検鏡像; Y字型に分枝する菌糸
- b: 分生子; 2段の phialide を有する球形の分生子頭

巨大培養所見 Czapek Dox 培地: 25°Cで発育良好で, 早期に白色, 次第に黄緑色を呈するコロニーを形成した。強拡大では球状の分生子頭で無色, 表面粗な分生子柄を有し, フィアライドは2段で放射状に単細胞性分生子が連鎖していた。

以上より, *Aspergillus flavus* による原発性皮膚ア

スペルギルス症と診断した。

経過 予防的にアンフォテリシンBシロップを内服していたが皮膚病変はさらに拡大した。病変の進行はイトラコナゾールの投与にも反応せず, 白血球数の回復に伴いようやく停止した。その後潰瘍は抗潰瘍剤の外用で癒痕治癒し, 現在明らかな拘縮は



図3 手掌の潰瘍 (症例2)

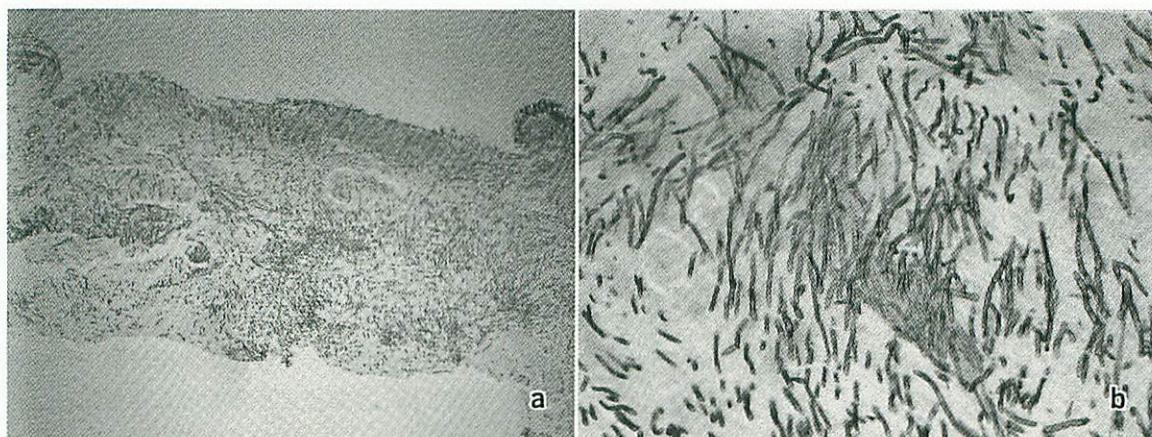


図4 a, b: 壊死組織の病理組織像 (症例2); 壊死組織内で密に増殖する菌糸 (Grocott 染色)

みられない。

症例2 8歳, 女兒

初診 2002年6月23日

主訴 手掌の疼痛, 発赤

家族歴 特になし。

既往歴 頸部悪性リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma)

現病歴 悪性リンパ腫に対する化学療法 (PSL, VCR, CPM, DNR, L-Asp 併用療法) のため, 当院小児科入院中であった2002年6月23日頃から点滴固定用のシーネに接する手掌に発赤・腫脹が出現した。当初, 細菌性の蜂窩織炎を考え抗生剤が投与さ

れたが, 潰瘍は進行性に拡大した。

初診時現症 右手掌から拇指球にかけて境界明瞭で黒色の壊死組織を伴う深い潰瘍を認める (図3)。

血液検査所見 白血球数 $300/\text{mm}^3$ (好中球数0), 赤血球数 $294 \text{万}/\text{mm}^3$, Hb $8.5 \text{g}/\text{dL}$, 血小板数 $25000/\text{mm}^3$, 肝機能・腎機能はほぼ正常, CRP $95.7 \mu\text{g}/\text{mL}$

病理組織学的所見 Grocott 染色: 壊死組織内全体に多数の菌糸が増殖する。強拡大では Y 字型に分岐する菌糸を含む多数の菌糸が壊死組織中に密に増殖する (図4-a, b)。

培養では症例1と同様に *Aspergillus flavus* が検出された。

以上より、*Aspergillus flavus* による原発性皮膚アスペルギルス症と診断した。

経過 症例1と同様、予防的にアンフォテリシンBシロップを内服していたが皮膚病変はさらに拡大した。病変の進行はイトラコナゾールの投与にも反応せず、最終的に手掌の屈筋および屈筋腱群に至る深い潰瘍を形成した。病変は白血球数の回復に伴いようやく改善したが、最終的に拇指の屈曲拘縮を生じた。

III 考 察

原発性皮膚アスペルギルス症は西本により表在型、瘡瘍様皮膚アスペルギルス症および原発性膿皮症様皮膚アスペルギルス症、深在性肉芽腫性病変、菌腫型に分類される¹⁾。原発性膿皮症様皮膚アスペルギルス症は福代らが提唱した疾患概念でギプス固定部位や臥床中の患者の背部などの局所の高湿多湿環境において発症し膿疱や浸潤局面を形成する病変を指す²⁾。猿田らはさらに病変が表皮から真皮上層にとどまり自然治癒傾向の強い浅在型と、組織破壊性に深部に至る病変を形成する深在型とに分けている。過去に自験例のような症例は原発性膿皮症様皮膚アスペルギルス症の深在型として主に報告されている²⁾³⁾。自験例も発症機序や初期病変については福代らの提唱する内容に合致しており、併発する免疫不全により修飾された原発性膿皮症様皮膚アスペルギルス症の概念に包含される病態と考える。しかしながら高度な免疫不全者に発症した場合、病変が進行性であることが多く、四肢の離断を含む広汎なデブリードマンを余儀なくされる場合があり注意が必要である⁴⁾⁵⁾。また、本来、原発性膿皮症様皮膚アスペルギルス症の経過は比較的良好で自然治癒傾向が認められることが多く¹⁾、自験例のような進行性の病変を同一疾患として扱うことには異論もある⁴⁾。予防的な抗真菌剤の投与は発症抑制に不十分な場合があること、発症はあくまでも局所の条件に依存することから局所の清拭等の処置が不可欠と考えられる。

本邦における原発性皮膚アスペルギルス症は以下のように特徴づけられる¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。原疾患として

は小児白血病が増加し、現在では最多である。点滴固定部では最近、*Aspergillus flavus* が起因菌として圧倒的に多く、点滴開始から2週間以内の発症がほとんどである。*Aspergillus flavus* が関与する病変は重症例が多いとされるが、個体の免疫能と関連するかもしれない。一般に抗真菌剤には反応が悪く、経過は患者の免疫状態、特に白血球数に依存する。自験例においても抗真菌剤は無効であり顆粒球数の回復により病変の改善がみられた。自験2例ではイトラコナゾールの有効性ははっきりしなかったが、最近使用可能となった *Funguard (micafungin sodium)* は *Aspergillus flavus* に対して、イトラコナゾールの1/16-50のMICを有するとされ効果が期待される⁷⁾。

Aspergillus は元来環境中に常在する菌種であるが病院の工事の際などには浮遊真菌が増加し、免疫不全者の深在性真菌症が増えることが報告されている⁸⁾⁹⁾。当院においても1999年11月から改築工事中であり、しかも2症例は時期的に連続して発症したことから、環境因子の関与も示唆される。なお、2症例の病室は同一ではないが同じ方向の窓側に面していた。

自験例のような進行性の病変を形成する *Aspergillus* 症はまれであるが今後白血病を含めた血液疾患などに対する化学療法の進歩により高度の免疫不全者において同様の症例が増加することが予想され、注意を要すると考え報告した。

(2004年5月7日受理)

文 献

- 1) 西本勝太郎: 皮膚科 Mook, 11 巻, 今村貞夫ほか編, 金原出版, 1988, 226-231 頁
- 2) 福代良一ほか: 真菌誌, 14: 127-142, 1973
- 3) 猿田隆夫ほか: 皮膚臨床, 27: 1237-1245, 1985
- 4) 鳥越利加子ほか: 皮膚臨床, 36: 1839-1842, 1994
- 5) 長谷川 稔ほか: 皮膚臨床, 36: 1541-1545, 1994
- 6) 木村久美子ほか: 皮膚臨床, 42: 2031-2034, 2000
- 7) Uchida K et al: J Antibiot, 53: 1175-1181, 2000
- 8) Yonemori K et al: Jpn J Infect Dis, 55: 126-127, 2002
- 9) Kwan KL: Am J Infect Control, 29: 333-337, 2001