総 説

皮膚アルテルナリア症について

福 士 堯

青森県立中央病院 皮膚科

要 旨

皮膚アルテルナリア症の本邦、外国例について、文献的に検討し、また、自験例については概要をのべた。

名称は皮膚アルテルナリア症 cutaneous alternariosis として異論はないようである。病型は浅在性と深在性の2つがみられる。

発症部位は、顔、手、上腕等の露出部位に多くみられ、原因的には外傷、ステロイド外用剤が指摘されたものもあるが、不明なものもあった。

臨床症状は、深在性の病型では、皮疹の単位は丘疹、膿疱と推察されそれらが融合して、浸潤性紅斑の局面を形成するものと考えられた。

組織学的に、浅在性は急性炎症で、菌は角質層と膿瘍にあった。深在性は、慢性肉芽腫性炎症で、菌は巨細胞内外に胞子型で、時に菌糸型で存した。

治療に抵抗例もあった。

Key words: アルテルナリア属 (alternaria Sp.), 皮膚アルテルナリア症 (cutaneous alternariosis), 宿主と菌との相関 (host-parasite relation-ship), 溶血性貧血 (hemolytic anemia), 外傷 (trauma), 副腎皮質ステロイド外用剤 (corticosteroid tropical ointment)

はじめに

本邦において、アルテルナリア属の菌による皮膚の感染に関する最初の記載は、1938年に高槻¹⁾が行っている。同じような報告は途絶えていたが、1970年に至り、川崎²⁾らが、皮膚アルテルナリア感染症の1例として、顔と前腕の深在性の例を、同時に名嘉真³⁾らが、浅在性皮膚アルテルナリア症として、鼻の例を発表している。その後、この菌による皮膚の感染について関心が持たれるようになり、症例の発表がみられるようになり、現在迄に、本邦においては13例が報告されている⁴⁻²¹⁾。

今回は、第36回日本医真菌学会総会(平成4年10月23日~24日、於 福岡市)のシンポジウムで本症について検討する機会を与えられたので、本邦の13例について臨床的、組織学的事項を中心に、外国の11文献²²⁻³²⁾についてはその概要を、既に報告した自験例^{5,6)}については、その後の経過を含めて述べてみたい。

本邦の症例

1. 名称: 表1に示すように、それぞれに異なる名称で報告している。しかし、1例を除いては、皮膚アルテルナリア症であり、形容の語句が、その前に来るか、後にあるかの違いであり、その表現は概ね妥当なものと評価できる。

次に、形容の語句つまり、病型の表現は病変の深さの程度を現しているが、その際、浅在、深在

別刷請求先: 福士 堯

〒030 青森市造道字磯野 33-2

青森県立中央病院 皮膚科

を用いており、その後に「性」或いは「型」の両者がみられるが、この場合、炎症の存在する深さを示すものと考え、何れを使用してもよいと思われる。

2. 浅在性の症例

表2に示すように現在までに5症例¹⁶⁻²⁰⁾が報告されている。

年齢：8カ月、6歳、55歳、56歳、80歳と、ばらついている。

性別：女性が4例、男性は1例で女性に多くみられている。

発症部位：鼻、頬がそれぞれ2例、手掌が1例であり、これらは何れも露出部位であり、猿田¹⁹⁾の例は外傷を指摘している。他の例については、外因は推測されるが、病歴上では明らかでなかった。

臨床症状：部位別にみたものが表3である。即ち、鼻においては、浸潤を伴う紅斑と落屑がみられ、頬では、同様の所見の他に丘疹、小潰瘍に痂皮の付着をみた症例があり、手掌の場合、辺縁が隆起する潰瘍で、潰瘍面は凹凸不平で顆粒状、疣贅状、虫蝕状との記載がみられた。

Table 1. Diagnostic terms used

Cutaneous arternariosis :	
	Pedersen, N. B. et al. (1976)
	Iwatsu, T. (1988)
Alternaria Infection of the Skin &	
Cutaneous Alternariosis :	Matunaka et al. (1979)
superficial cutaneous alternariosis :	
	Nakama, T. (1970)
	Saruta, T. et al. (1981)
profound cutaneous alternariosis :	
	Fukushi, G. et al. (1977)
	Kawaguchi, T. et al. (1982)
	Namiki, H. et al. (1986)

組織学的所見及び菌の寄生形態：表皮の変化は、角質層の軽度の増殖、肥厚、角層下膿瘍形成であり、菌は、菌糸型で、角質層内と膿瘍内にみられていた。真皮では、好中球、リンパ球の浸潤はみられるが、巨細胞や真菌要素はみられていない。

3. 深在性の症例

症例は、表4に示すように8例^{2-15,21)}が報告されている。この中で、江川²¹⁾の症例は皮下膿瘍で上肢にみられるが、他の例は顔の限局性の病巣であり、川崎等の例^{2,4)}は同様のものが前腕にもみられていた。

年齢：10歳代に2人みられているが、70歳代は半数の4人と多く、30歳代、40歳代はそれぞれ1人ずつであった。つまり、子供と高齢者に多く生じていたとの印象がある。

性別：全例女性となっていた。このことの意味はよく説明し得ない。

発症部位：表5に示すように、前腕に2例みられた。他は7例が顔で、しかも、全て「頬」であった。このことは、本症の発症に関わる要因として外因が強く推察される。

臨床症状：表6にみるように、数種の表現がみられ、なかでも虫蝕状とするものが3例^{2,5,6,9)}みられたのは注目される。それは、松中、川崎、西村⁴⁾が「将来、臨床診断は視診上可能であろう」とした彼らの症例の臨床所見の表現は、「虫蝕状」であったからである。自験例^{5,6)}も同じ表現を用いたが、後述するように、再発時の所見をみると

Table 3. Clinical features of superficial cutaneous alternariosis

Nose : erythema, infiltration
Cheek : erythema, papule, infiltration, ulcer
Hand : ulcer (irregular condition)

Table 2. Cases of superficial cutaneous alternariosis reported in Japan

Case No.	Reference	Age	Sex	Site of lesions	Clinical features
1	3	56	F	nose	erythema with infiltration
2	16	8m	F	cheek	papule, ulcer
3	18	6	F	cheek	erythema with infiltration
4	19	80	M	hand	ulcer
5	20	55	F	nose	erythema with infiltration

Table 4. Cases of profound cutaneous alternariosis reported in Japan

Case No.	Reference	Age	Sex	Site of lesions	Clinical features
1	2, 4	13	F	cheek	vermicular plaque
2	5, 6	10	F	cheek	vermicular plaque
3	7, 8	78	F	cheek	papule, pustule
4	10	37	F	cheek	vermicular plaque
5	11	77	F	cheek	papule, erythema, infiltration
6	13	78	F	cheek	granulomatous plaque
7	14, 15	77	F	cheek	pustule, infiltration, erythema
8	21	48	F	forearm	subcutaneous abscess

必ずしもその様に言えないと思えてきている。

つまり、病初は、丘疹或いは浸潤性紅斑であり、その後、膿疱、小結節となりそして肉芽性局面を形成するように思推される。その上で、炎症が落ち着いているときに「虫蝕状」を呈するとの考えが妥当なように思える。

組織学的所見：(表7) 共通する所見は、真皮における慢性の肉芽腫性炎症であり、それに急性期の炎症要素がどれくらい加味されているか、また、巨細胞がみられるかどうかの差であった。

組織内菌要素：(表8) 多くの症例の場合、大小の胞子として存在しているが、それらは、巨細胞の中のみ例、内外にみられる例、真皮内にのみみられる例などで、症例により異なるように見受けられるが、本質的な相違とは思われない。趣の異なる例として、福代らの場合は真皮内に多数の菌糸をみていた。また、胞子が連鎖を示した例もあった。これらの所見の相違は、炎症の強弱、組織の抵抗の程度、つまり、菌と宿主との相関によるものと考えられる。

感染を誘発する因子：基礎疾患として記載されていたものは、溶血性貧血²¹⁾、心筋梗塞^{14,15)}があるが、直接の因果関係については定かでない。

直接的な要因としては、外傷¹⁹⁾、副腎皮質ステロイド外用剤^{12,18,20)}があげられており、発症に直接に関与する因子として留意する必要がある。治療：症例の報告された年代により、使用された抗真菌剤に差があるので、方向づけはむづかしい。アンホテリシンBの局注、クロトリマゾールの内服が有効とされていた。反面、5FCは無効とするものがあつた。また、自験例(後述)のように10数年後に再発し、数種類の抗真菌剤を用いながら

Table 5. Site of lesions (Profound type)

face (cheek)	7
foreaem	2

Table 6. Clinical features of profound cutaneous alternariosis

Vermicular plaque	3
Papule	2
Pustule	2
Erythema with infiltration	2
Granulomatous plaque	1
Subcutaneous abscess	1

Table 7. Histological findings

Common findings: chronic granulomatous inflammation in dermis
Others: include or do not include giant cells

Table 8. Fungus element in dermis

Rund spore within giant cell
without giant cell
chain spore
in dermis
sometimes showing septate hyphae
in dermis

も苦慮している例もあり、深在性のこの疾患の治療は尋常ではないように思われる。

深在性の症例の臨床診断：先にも述べたが、松中、川崎、西村⁴⁾らは、「病変進展部では、周囲が不規則に出入りし境界が明瞭な淡紅色局面からな

Table 9. 31 cases in West Germany³¹⁾

Endogenous : multiple lesion-
Hypercorticism in base
Exogenous : Single lesion-Trauma
Corticosteroid topicals

り、拡大側周縁は軽度隆起し堤防状である。表面は、虫蝕状に粗に凹凸不平で、陥凹部に黄色痂皮乃至鱗屑を付着し小数の膿疱も認める。全体にはやや扁平に隆起し浸潤に触れる。」として、「将来、臨床診断は視診上可能であろう」と言っていた。この記載にみられる所見は正確であり且つ重要である。著者も同様の表現で報告し、その可能性を考えた事もあった。しかし、自験例の再発後の経過をみていると、虫蝕状の状態は、病勢が比較的落ち着いているときにみられる所見ではないかと考えている。つまり、組織と菌との関係が臨床所見に反映されているものとの考えに至るのである。更に言えば、経過中に菌と宿主との Relationship の状態如何により表現されるものと言えるのかも知れない。

外国 11 文献の 13 例²²⁻³²⁾について

年齢：14 歳～67 歳とばらついていた。

臨床症状：浸潤性病巣が 7 例で多く、次は潰瘍が 4 例、丘疹、結節が各 2 例で膿疱は 1 例であった。この点は、本邦のそれとは趣を異にしている。しかし、初発は、丘疹或いは膿疱とみうけられた。

発生部位：手に 5 例と多く、足、膝がそれぞれ 3 例で、前腕 2 例、上腕、胸が各 1 例で露出部位に多くみられた点は、本邦のそれと共通するところであった。つまり、本症の発症に外因の関与が強く推察される。

基礎疾患：腎移植が 3 例、心不全が 1 例であり、明らかな外傷の記載が 2 例みられた。腎移植例は、免疫抑制剤を用いており、組織抵抗の減弱は免れないので、発症に関わる要因としては十分に説明し得る。

外傷は、必ずとは言えないまでも、菌を体内に移植する手段としては最も確かなことであり、発症に関わる要因としては重要なものである事は論を待たない。

ドイツの 31 例の集計のコメント³¹⁾：表 9 にみ

るように、多発性のものは、内因として多くは、hypercorticism が基礎に存在し、単発性のものは、外傷、ステロイド外用にその原因を求める事ができるとしている点は注目してよいものと考ええる。

自験例^{5,6)}とその後の経過

患者：当時 10 歳、女兒、青森県六ヶ所村。

初診：昭和 47 年 2 月。

主訴：左頬部の凹凸不平の病巣。

初診時所見：左頬に、直径約 4 cm、凹凸不平、辺縁は軽度隆起、淡い黄色を帯び紅色調を呈する不規則な病巣で、その中央は瘢痕性萎縮状態で、全体としては一見「虫蝕状」にみえた（写真 1）。

組織学的所見：主な所見は、真皮の肉芽腫性の炎症で、巨細胞内に PAS 陽性に染まる半月状の物質をみた（写真 2）。この時点で、この物質が何であるかは判断できなかった。

真菌学的検査：サブロー・ブドウ糖寒天培地に組織片を移植すると、灰白色の絨毛と裏面が黄褐色に着色する発育の速い集落を分離した（写真 3）。この集落の顕微鏡学的所見は、写真 4 に示すようにアルテルナリア属に特徴的な分生子形成を示した。

以上の事から、アルテルナリア属の菌による感染症を疑った。

経過 (1)：当初、治療に困惑しているうちに、来院しなくなり、昭和 49 年 1 月に来院した時には皮疹増悪し、炎症症状がめだっていた。その時の、組織所見は従来の肉芽腫性炎症に加えて、急性期の炎症性の変化がみられ（写真 5）、巨細胞の内外に PAS 陽性に染まる大型の円形胞子が数多くみられた（写真 6）。

治療に、BAY b 5097 1000～1500 mg/day の内服を約 6 カ月間おこない、ほぼ治癒状態を得た（写真 7）。少なくとも、その後 1 年半は、再発は無く、以後来院しなくなった。

経過 (2)：昭和 63 年 5 月 12 日に 10 余年ぶりに来院した。その時の所見は、左頬に、8.5 cm×5.5 cm の大きさで、不規則な浸潤を伴う紅斑性病巣があり、表面は凹凸不平をなし、その境界は明瞭である。中央部は不規則な瘢痕となっていた（写真 8）。

組織学的所見は、基本的には、慢性肉芽腫性の炎症で巨細胞をもみるが、小円形細胞も多くみ

れた。真菌要素は、PAS陽性の円形胞子が巨細胞の内外にみられた（写真9）。組織免疫学的検査として、UCHL-1とリゾチームの染色を行った結果、組織球、マクロファージ共にその機能は保たれていた。

培養でも、従来と同じ菌が分離された。

この間の生活歴は、昭和56年9月、昭和62年9月にそれぞれ出産、平成元年1月に妊娠、流産があった。

治療、KW 1414、イトラコナゾール、アンコチル等の内服を試みたが、患者の都合もあり何れの場合も治療にまで持つて行く事ができなかった。

ま と め

アルテルナリア属の真菌による皮膚感染症について、自験例の経過と、内外の文献について検討した結果は、概ね次のようである。

1. 名称は、皮膚アルテルナリア症 cutaneous alternariosis として定着しているものと考えられ、このことに特に異論は無いようである。

2. この感染症には、浅在性のものと、深在性の2病型がみられる。

3. 年齢に、特定の傾向はないが、若年者と高齢者に多い傾向がみられる。

4. 性別では、女性に多発していた。

5. 発症部位は、2病型共に、顔、手、上肢などの露出部位に多かった。

6. 臨床症状は、浅在性の場合、症例、部位での差異が目立つ。発症からの経過、修飾のされかた等による可能性が考えられる。一方、深在性の症例では、皮疹の単位は丘疹、膿疱に始まり、それらが融合して浸潤性紅斑の局面形成をし、病勢経過の或る時期に虫蝕状を呈するものと推察される。

7. 組織学的所見・組織内菌要素も、浅在性と深在性との差異がみられた。前者（浅在性）は、角質層が厚くなり、その下に膿瘍形成をみ、真皮は、小円形細胞の浸潤はあるが、巨細胞は無い。菌は、角質層と膿瘍内に菌糸型として存在する。

他方、後者（深在性）は、基本的には、慢性の肉芽腫性の炎症で、多くは巨細胞をもみている。時期により、小円形細胞の多少の差がみられる。菌要素は、大小の円形の胞子で巨細胞の内外にみられるが、時に連鎖、或いは菌糸型としてもみられる。

8. 基礎疾患は、溶血性貧血、糖尿病がみられたが、直接的な関与は明らかではないが、組織抵抗の減弱は想像に難くない。

9. 直接的誘因では、外傷、副腎皮質ステロイド外用剤が指摘されていた。

10. 菌学的に同定されたものは、*alternaria alternata* が6例で、*tenuissima* が1例であった。

11. 治療は、浅在性の例では、抗真菌外用剤、放置で容易に治っており、深在性の多くの症例も、抗真菌剤の内服、外用剤で良かったようであるが、自験例は治療に苦慮している。

12. 深在性の症例の臨床診断は、その可能性はある。

13. 外国の13例では、年齢、性別、部位等では差異は無いが、症状では炎症症状が強いように受け取られた。腎移植例があり何れも免疫抑制剤が用いられていた。はっきりした外傷の例もあった。

14. ドイツの31例では、内因として、hypercorticismがあるものは多発し、外因としては、外傷、副腎皮質ステロイド外用剤を挙げ、それらは単発であるとしていた。

15. 自験例のその後の概要を含めて紹介した。

文 献

- 1) 高槻吉次：一皮膚疾患より獲たる *alternaria* の一種に就いて。日皮会誌 43: 633-634, 1938.
- 2) 川崎平和、赤木正志、西村長応：皮膚アルテルナリア感染症の1例。真菌誌 11: 218, 1970.
- 3) 名嘉真武男：浅在性皮膚アルテルナリア症。真菌誌 11: 218, 1970.
- 4) 松中成浩、川崎平和、西村長応：皮膚アルテルナリア症。皮膚 21: 103-104, 1979.
- 5) 福士 堯、道部 乗、野口 允：皮膚アルテルナリア感染症例。日皮会誌 86: 162, 1976.
- 6) 福士 堯、亀田忠孝、花田勝美、野口 允：皮膚アルテルナリア症（深在型）の1例。皮膚臨床 19: 227-232, 1977.
- 7) 福代良一、藤田幸雄、伊予 進：皮膚アルテルナリア症。真菌誌 17: 246, 1977.
- 8) 福代良一：アルテルナリア症。臨床医 11, 504-505, 1985.
- 9) 御子柴甫、大久保正巳、若松勝雄、二条貞子：皮膚アルテルナリア症。日皮会誌 86: 158, 1977.
- 10) 御子柴甫、大久保正巳、若松勝雄、二条貞子：皮膚アルテルナリア症。西日皮膚 39: 691-695, 1977.
- 11) 川口俊夫、中山英俊、島雄周平、大畑 博：深在

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

- Fig. 1. Clinical feature in Feb. 1972
- Fig. 2. Histological findings in Feb. 1972, showing PAS positive matter within giant cells.
- Fig. 3. Colony of the causative agent cultured on Sabouraud dextrose agar for 10 days.
- Fig. 4. Microphotograph of the causative agent showing macroconidia, characteristic of *Alternaria* sp.
- Fig. 5. Histological findings in Feb. 1974, showing massive infiltration of round cells in the dermis.
- Fig. 6. Showing PAS positive round spore within giant cells in Feb. 1974.
- Fig. 7. Showing on almost healed condition in Jan. 1975.
- Fig. 8. Clinical feature in a relapse in May, 1988.
- Fig. 9. Histological findings in May, 1988.

- 型皮膚アルテルナリア症. 真菌誌 23: 84, 1982.
- 12) 行木弘真佐, 斉藤義雄: 皮膚アルテルナリア症の1例. 日皮会誌 96: 53, 1986.
 - 13) 行木弘真佐, 斉藤義雄: 深在性皮膚アルテルナリア症. 皮膚病診療 8: 641-642, 1986.
 - 14) 岩津都希雄: 皮膚アルテルナリア症の1例. 日皮会誌 97: 86, 1987.
 - 15) Tokio Iwatsu: Cutaneous Alternariosis. Arch Dermatol 124: 1822-1825, 1988.
 - 16) 東 禹彦, 島津 隆, 朝田康夫: 皮膚カンジダ・アルテルナリア混合感染症. 真菌誌 13: 124, 1972.
 - 17) 東 禹彦, 島津 隆, 朝田康夫: アルテルナリア・カンジダ混合感染症の1例. 臨床皮膚科 37: 329-334, 1973.
 - 18) 西本勝太郎: 皮膚アルテルナリア症の1例. 真菌誌 20: 148-152, 1979.
 - 19) 猿田隆夫, 大隈貞夫, 中溝慶生: 浅在性皮膚アルテルナリア症. 皮膚臨床 23: 1965-1701, 1981.
 - 20) 岡 吉郎: 皮膚アルテルナリア症. 皮膚病診療 11: 601-604, 1989.
 - 21) 江川政昭, 津島弘文, 片岡和洋, 矢村卓三, 今中文雄, 嶋本文雄, 小田咲き子: 自己免疫性溶血性貧血にクロモミコーシス, クリプトコックス髄膜炎アルテルナリア皮下膿瘍を合併した一例. 日皮会誌 92: 965-970, 1982.
 - 22) Borsock ME: SKIN INFECTION DUE TO ALTERNARIA TENUIS. Canad J Med 29: 497-482, 1933.
 - 23) Pdersen NB, Mardh PA, Hallberg T, Jonson N: Cutaneous alternariosis. Brit J Dermat 91: 201-209, 1976.
 - 24) Morgas JM, Prats G, Verger G: Cutaneous Alternariosis Treated with Miconazole. Arch Dermatol 117: 292-294, 1981.
 - 25) Verret JL, Gaborieau D, Chbasse D, Rohmer V, Avenel M, Smulevici A: ALTERNARIOSE CUTANÉE RÉVÉLATRICE D'UNE MALADE DE CUSHING. Ann Dermatol Venereol 109: 841-846, 1982.
 - 26) Hernanz ADP, Code-Zurita JM, Pecharroman SR, Noriega AR: A case of Alternaria (Fr.) Kaissler infection of knee. Clin Exp Dermatol 8: 641-646, 1983.
 - 27) Mitchell AJ, Solomon AR, Beneke ES, Mi AA: Subcutaneous alternariosis. J Am Acad Dermatol 8: 673-676, 1983.
 - 28) Bourlond A, Alexandre G: Dermal Alternariosis in a Kidney Transplant Recipient. Dermatologica 168: 152-156, 1984.
 - 29) Laudren A, Chevrant-Breton J, Pichard J-P, Boisseau-Lebreuil M-T, Guiguen C: Alternariose Cutanee chez Transplante Renal: Un Nouveau Cas. Ann Dermatol Venereol 112: 255-257, 1985.
 - 30) Galgoczy J, Simon G, Valyi-Nagy T: Human cutaneous alternariosis. Mycopathologia 92: 77-80, 1985.
 - 31) Male O, Pehammberger H: Sekundaere Kutanmykosen durch Alternariaarten. Der Hautarzt 37: 94-104, 1986.
 - 32) 張 致中, 李 哲, 蘇 霄漢: 深在型皮膚アルテルナリア症. 皮膚病診療 28: 1351-1353, 1986.

Cutaneous Alternariosis in Japan

Gyou Fukushi

Department of Dermatology, Aomori Prefectural Central Hospital

Tsukurimiti-Isono 33-2, Aomori, 030, Japan

Japanese and foreign cases of cutaneous alternariosis were reviewed and one case is summarized in this presentation. The case is one of a 10 years old girl (in 1972)⁶⁾.

The diagnostic term cutaneous alternariosis is now acceptable for this skin disease which is divided into superficial and profound types. It is clinically most of the manifested on exposed areas, including face, hands and forearms.

In some cases, injury or corticosteroid ointment is responsible of the pathogenesis of the disease, but in other cases full identification has not been possible. The profound type first develops small papules or pustules and these subsequently group together to form macular erythema with infiltration.

Histologically, the superficial type shows acute inflammatory abscess, while the profound type shows chronic granulomatous inflammation and spores and occasional hyphae are observed inside or outside of giant cells in the dermis.

この論文は、第36回日本医真菌学会総会の“シンポジウム 2: 最近注目されているまれな真菌症”において発表されたものです。