原 著

抗真菌剤内服療法で完治せず併用した温熱療法が 著効したクロモミコーシスの1例

工 藤 和 浩 富 田 靖* 田 上 八 朗

東北大学医学部皮膚科教室

*秋田大学医学部皮膚科学教室

[受付1月10日, 1996年. 受理5月29日, 1996年]

要 旨

73歳女性の左第3指背に生じた *Fonsecaea pedrosoi* によるクロモミコーシスの症例を報告した。治療としてテルビナフィン1日125mgを5カ月間、次にフルコナゾール1日200mgを4カ月間内服させた。温熱療法も併用するよう勧めたが実際には充分に行っていないかった。これらの治療である程度は改善したが完治せず、治療の中断により皮疹が再燃した。フルコナゾールの内服を再開するとともに、患者を説得して温熱療法を熱心に行わせたところ皮疹が劇的に改善した。具体的には使い捨てカイロを1日18時間以上、患部に当てさせた。治療を再開して2カ月で完治した。温熱療法は充分な温度で充分な時間行えば極めて有効であり、手術や薬物投与による負担が減る可能性があるため、積極的に行うべき治療法であると考えた。

Key words: クロモミコーシス (chromomycosis), *Fonsecaea pedrosoi*, 温熱療法 (topical heat therapy)

緒 言

クロモミコーシスはスポロトリコーシスと並んで本邦でみられる深在性皮膚真菌症の代表的疾患である。最近、内服可能なアゾール系あるいはアリルアミン系の抗真菌剤が開発され、本症に有効であった例が報告されている。私たちは薬物療法がある程度効いたが完治せず、温熱療法を熱心に行わせたところ劇的に皮疹が改善し治癒した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 73歳, 女性, 主婦, 仙台市在住

既往歴: 平成3年から、躯幹・上肢の痒疹で通院していた。

家族歴: 特記することはない。

現病歴: 平成4年10月から左第3指の皮疹に気付いており、痒疹としてステロイド外用、あるいは尋常性疣贅を考えて凍結療法を行ったが改善せず、平成5年1月に皮膚生検を行った。

現 症: 左第3指基節の背側に、中心にびらんを伴う径10mmの紅色結節があった (Fig. 1)。

病理組織所見: 真皮全層にわたって好中球を混えた肉芽腫性炎症性細胞浸潤があり、巨細胞内に“sclerotic cell”がみられた (Fig. 2)。

別刷請求先: 工藤 和浩

〒973 いわき市市郷御殿町久世原16

いわき市立総合磐城共立病院皮膚科

菌学的所見: 生検組織片の培養で、黒色で絨毛状のコロニーが得られた (Fig. 3)。顕微鏡的に *Cladosporium* 型の分生子が多数みられ、*Rhinoctidiella* 型の分生子も少数認められた (Fig. 4)。以上の所見から本菌を *Fonsecaea pedrosoi* と同定した。本菌の上限発育温度を検討するためにサブロー寒天培地に接種し25℃, 37℃および40℃で培養を行った。2週間後、37℃では25℃に比べてわずかに発育が遅かったが25℃の場合と同様のコロニーを形成したのに対して、40℃では全く菌の発育がみられなかった。

治療および経過: 温熱療法を併用してテルビナフィン1日125mgの内服を5カ月行った。これにより結節の大きさはわずかに縮小したが、鱗屑の培養で *Fonsecaea pedrosoi* が分離された。次にフルコナゾールに変更して1日200mgを4カ月内服した (Fig. 5) (この頃の温熱療法は、家事に差し支えるということで実際には充分に行っていないかった)。この時点で皮疹は平坦になったものの紅みが残っていて完治していない可能性があったが、患者の強い希望で治療を中止した。4カ月後に皮疹が再燃増悪して来院した。診断が確定した時と結節の大きさは同じであったが表面に厚い鱗屑と痂皮が付着していた。フルコナゾール1日200mgの内服を再開したが改善傾向に乏しいため患者を説得して温熱療法を熱心に行わせることにした。使い捨てカイロ1日1個を可能な限り長時間、患指に直接あてるようにしたところ (実際には1日18時間以上カイロがあたるようになった)、2週間で急速に皮疹の厚みが減るとともに表面の滲出傾向がなくなり、

Fig. 1. Clinical appearance. Erythematous nodule with central erosion on the dorsum of the third finger.

Fig. 2. Histologic appearance of lesion. Granulomatous inflammation in the dermis with giant cells including "sclerotic cells" (arrow). HE stain. (×400)

Fig. 3. Fungus strain isolated. Sabouraud's dextrose agar.

扁平な淡い紅斑がみられるだけになった。治療を再開して2カ月後には病変部の炎症所見（紅斑・鱗屑）が全く無くなったため治療を終了した。以後2年を経過した現在、再発はない。

Fig. 4. Slide culture on cornmeal agar. *Cladosporium*-type sporulation (a). *Rhinocladiella*-type sporulation (b). (×400)

Fig. 5. Clinical course.

考 按

クロモミコーススの治療で最も確実なものは外科的切除であるが、この患者は手術には消極的であった。薬物療法としては従来の Amphotericin B の局注・5-fluorocytosine の内服に加えてアゾール系抗真菌剤であるイトラコナゾール¹⁻³⁾ やフルコナゾール⁴⁾、あるいはアリルアミン系抗真菌剤であるテルビナフィン⁵⁾ による治療例が報告されている。本症例ではテルビナフィンもフルコナゾールもある程度効果があったが完治せず、温熱療法を本格的に行うようになって急速に皮疹が改善したことから温熱療法が決め手になったと考える。

深在性皮膚真菌症に対する温熱療法は、1962 年に Mackinnon ら⁶⁾ がスポロトリコーススを治療したのが最初である。クロモミコーススの治療に温熱療法が本格的に用いられるようになるのは 1978 年の梁瀬ら⁷⁾ の報告以来である。Tagami ら⁸⁾ は腎部の広範囲に亘った病変をもつ症例を本法を用い治癒せしめたあと、さらに温熱療法で完治したクロモミコーススを 4 例報告し、奏効機序についての実験を行った⁹⁾。患者から分離した *Fonsecaea*

pedrosoi が、温熱療法を最大限に行ったときの真皮の温度である 42.5℃ で 1 カ月以上も生存することから、クロモミコーシスに温熱療法が効くのは温熱の菌への直接の作用以外に何らかの要因が働いているのではないかと指摘した。高橋ら¹⁰⁾ も温熱療法で治癒したクロモミコーシスの 1 例について経時的に病理組織学的および免疫組織学的な検索を行い、温熱療法の作用機序には宿主の細胞性免疫、体液性免疫、非特異的反応などの亢進が複雑に関与しているのではないかと述べている。

本症例の場合も当初から温熱療法を併用することを勧めてはいたが、家事に差し支えるということで実際にはほとんど行なっていなかった。またテルビナフィン、フルコナゾールの内服がある程度効いていたことからそのまま経過を観察したため、治療開始から治癒まで 1 年 3 カ月を要した。私たちは本症例の経過から温熱療法はそれ自体クロモミコーシスに対して極めて有効な治療手段であることを再認識した。本症例のように抗真菌剤の全身投与によって一見すると病変が消退したかにみえても何カ月かおいて観察すると再発することもあり、早急な完治の診断はつづしまなければならない。瘢痕部の皮膚組織の検査、組織片の培養さらに注意深いその後の経過観察がなされてはじめて治療法の有効性が判断されるべきである。温熱療法の実際の実施は患者本人によってなされるため本法の成功は患者自身がどれだけ熱意をもって治療するかにかかってくる。本法の無効例は治療法自体の無効を表わすものではなく、十分患者を納得させなかった医師側の責任もある。従って低温熱傷を避けるよう指導しながらできるかぎり毎日温熱療法を行わせることはクロモミコーシスに対してもっとも確実性のある治療法であることを強調したい。

温熱療法を本症の患者に指導する際は、十分な温度で可能な限り長時間患部にあてることが重要であることを

熱意を持って話すことが必要であると考えた。

本論文の要旨は第 7 回東北真菌懇話会（平成 7 年 7 月 1 日）と第 39 回日本医真菌学会総会（平成 7 年 10 月 21 日）において発表した。

文 献

- 1) 大西 恵, 渡辺晋一, 大西誉光, 斉藤 明, 高橋 久, 長谷川篤彦: イトラコナゾールが奏効したクロモミコーシスの 1 例. 皮膚臨床 33: 755-758, 1991.
- 2) 奥田長三郎: イトラコナゾールが著効を呈したクロモミコーシスの 1 例. 皮膚臨床 33: 763-766, 1991.
- 3) 浅井寿子, 岩崎 雅, 田沼弘之, 西山茂夫, 高木千鶴, 阿部美知子: イトラコナゾールが奏効したクロモミコーシスの 1 例. 皮膚臨床 34: 807-811, 1992.
- 4) 大浦 一, 野本正志, 加藤昭二, 井坂 公: フルコナゾールが奏効したクロモミコーシスの 1 例. 皮膚臨床 36: 1523-1525, 1994.
- 5) 平松正浩, 龍野佐知子, 野口俊彦, 加藤一郎, 向井秀樹, 田沼弘之: テルビナフィンが有効と思われたクロモミコーシス. 西日皮膚 56: 538-541, 1994.
- 6) Mackinnon JE, Conti-Diaz IA: The effect of temperature on sporotrichosis. Sabouraudia 2: 56-59, 1962.
- 7) Yanase K, Yamada M: 'Pocket-Warmer' therapy of chromomycosis. Arch Dermatol 114: 1095, 1978.
- 8) Tagami H, Ohi M, Aoshima T, Moriguchi M, Suzuki N, Yamada M: Topical heat therapy for cutaneous chromomycosis. Arch Dermatol 115: 740-741, 1979.
- 9) Tagami H, Ginoza M, Imaizumi S, Urano-Suehisa S: Successful treatment of chromoblastomycosis with topical heat therapy. J Am Acad Dermatol 10: 615-619, 1984.
- 10) 高橋泰英, 黒沢伝枝, 毛利 忍, 家本亥二郎, 飯吉英里子, 中嶋 弘: 局所温熱療法により治癒したクロモミコーシスの 1 例—局所温熱療法による組織学的変化の経時的検討—. 真菌誌 30: 191-201, 1989.

A Case of Chromomycosis Successfully Treated with Topical Heat Therapy

Kazuhiro Kudoh, Yasushi Tomita*, Hachiro Tagami

Department of Dermatology Tohoku University School of Medicine,
1-1 Seiryomachi Aoba-ku, Sendai 980-77

*Department of Dermatology Akita University School of Medicine,
1-1-1 Hondo, Akita 010

A 73-year-old female had a flat nodule with erosion 10 mm in diameter on the dorsum of the third finger. *Fonsecaea pedrosoi* was isolated from the lesion. She was treated with oral terbinafine (125mg/day) for 5 months and then with oral fluconazole (200mg/day). We also instructed her to use topical heat therapy, but she was not compliant. Although the lesion seemed to shrink somewhat with these therapies, it deteriorated when treatment stopped. She then began intensive topical heat therapy in addition to oral fluconazole (200mg/day). The lesion dramatically improved 2 weeks after she began to cover her third finger with a pocket warmer at least 18 hours a day. Two months later the chromomycosis had been healed. We believe that heat therapy itself is a very satisfactory therapeutic modality for chromomycosis. We would like to stress that the patient must be informed about the importance of prolonged treatment at a high temperature if this modality is used.