総説

難治性皮膚真菌症へのアプローチ

Treatment approaches for refractory dermatomycoses

加納 塁*

日本大学

Rui Kano*

Nihon University

Received June 23, 2015 and accepted January 25, 2016

キーワード：菌腫，クリプトコックス症，深在性皮膚真菌症，スポロトリクス症，難治性皮膚真菌症

Key words: cryptococcosis, deep dermatomycosis, mycetoma, refractory mycosis, sporotrichosis

(*Jpn J Vet Dermatol* 2016, 22 (2): 75–81)

諸言

難治性皮膚真菌症として，国内ではクリプトコックス症，スポロトリクス症，接合菌症，フサリウム症，黒色真菌症，菌腫，プロトテカ症などの深在性皮膚真菌症が散見されるようになっている。これは動物の寿命が延びたことや，抗癌剤や免疫抑制剤を使用するため，抗真菌剤に低感受性な真菌までもが感染する機会が増加したこと，愛玩動物として真菌に抵抗性の低い動物品種の存在，海外からの病原性の強い真菌の侵入などが考えられる。そのため，教科書で記載されているだけの一般的な治療法では，治療できない場合がある。そこで本総説では，これら難治性真菌症に遭遇した場合，どのように対処すれば良いか，各疾患の特徴，診断，治療について解説する。

総論

臨床所見

一般的な皮膚真菌症の臨床所見として，皮膚の

脱毛，紅斑，水疱，膿疱，丘疹，結節，びらん，潰瘍，痂皮，落屑，爪の変色や変形などが認められる。また真皮以下まで病巣が拡大すると，肉芽腫性病変を形成し，時には周囲の体表リンパ節も腫大することがある。これらの症状は，他の炎症性皮膚疾患と類似することが多いため，鑑別診断が必要である。

検査

真菌症に対する各特異的検査には，それぞれ利点と欠点がある。それらの理解を基に，組み合わせで検査する。例えば，押捺標本と分離培養を行う。または，押捺標本と病理診断を行うことによって，他疾患との誤診や真菌症を見落とすことなく確定診断に到達することができる。

直接鏡検および押捺標本

病変部位の直接鏡検として，滲出物，膿瘍，尿，乳汁，脳脊髄液，リンパ節穿刺法，内視鏡，腹腔鏡などによる生検試料を直接鏡検して菌体を確認する。菌体をはっきりしない場合は，スライドガラス上で塗抹標本作製し，簡易染色または，可能であればPAS染色標本も作製する。クリプトコックス症を疑う場合は，病原診断として，病変部位の生検材料や浸出液，膿汁，喀痰などを採取して，水で×2～3倍に希釈した墨汁中に懸濁させ直接鏡検する。クリプトコックスは，莢膜を産生するた

* 連絡先：加納 塁（日本大学）

〒252-0880 神奈川県藤沢市亀井野 1866

TEL 0466-84-3518 FAX 0466-84-3519

E-mail: kano@brs.nihon-u.ac.jp

* Correspondence to: Rui Kano (Nihon University) 1866 Kameino, Fujisawa-shi, Kanagawa 252-0880, Japan

表1 犬および猫の深在性皮膚真菌症に対する抗真菌剤投与法

薬剤	種	投与量
アムホテリシン B (AMB)	犬	0.5 mg/kg を週 3 回静脈内へ投与 ¹
	猫	0.25 mg/kg を週 3 回静脈内へ投与 ²
L-AMB	犬・猫	1–3 mg/kg を 2 日に 1 回脈内へ投与 ³
イトラコナゾール	犬・猫	5–10 mg/kg を 1 日 1–2 回経口投与
ケトコナゾール	犬・猫	5–10 mg/kg を 1 日 1–2 回経口投与
		重度全身性感染では 20 mg/kg を 1 日 2 回投与
フルコナゾール	犬・猫	5 mg/kg を 1 日 2 回経口または静脈内投与
		脳脊髄炎では 10 mg/kg を 1 日 1–2 回投与
ボリコナゾール	犬	6 mg/kg を 1 日 1 回経口投与
ポサコナゾール	猫	5–10 mg/kg を 1 日 1 回経口投与
フルシトシン	犬・猫	50–100 mg/kg を 1 日 3 回経口投与
カスポファンギン	犬	50 mg/m ² を 1 日に 1 回脈内へ投与 ⁴

¹ 犬で重篤な疾患または腎障害のある場合は静脈内へ点滴投与する。250–500 ml の 5%ブドウ糖液にアンフォテリシン B を加えて、4–6 時間以上かけて点滴する。腎傷害が認められず、状態が良好な場合は、30 ml の 5%ブドウ糖液にアンフォテリシン B を加え、5 分以上静脈内投与する。² 猫で腎傷害が認められない場合は、250–500 ml の 5%ブドウ糖液にアンフォテリシン B を加えて、3–6 時間以上かけて点滴する。³ 5%ブドウ糖液に L-AMB を加えて、1–2 時間かけて点滴する。⁴ 生理食塩水に溶解して、1–2 時間かけて点滴する。Green, E. and Calpin, J. 2012. Antimicrobial drug formulary. pp. 1207–1320. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat 4th ed. (Greene, C.E. ed), Saunders Elsevier, St. Louis. を参考に作成。

め菌体周囲は光線が通過して明るく見える。

治療

病理診断

病変部位の一部生検または全切除物を、適当な大きさに分割し（一部は分離培養検査を行う）、ホルマリン液で固定後、病理組織検査センターへ送る。送付先には真菌症の疑いがあることを伝え、HE 染色標本とともに PAS 染色またはグロコット染色標本も同時に作成できるので、診断が早くなる。一般的に感染病巣は、菌体とともに化膿性または肉芽腫性病変が見られる。

カンジタおよびアスペルギルスに対する特異抗体があるため、免疫化学染色が可能である。詳しくは検査センターへ問い合わせをする。

分離培養

分離培養の問題として、菌種によって常在菌（または腐生）または、現症の原因菌なのかどうか鑑別が必要な場合がある。その大まかな鑑別基準は、病巣から多数の集落として分離されるか、ごく少数分離されるかどうかである。前者であれば、病巣に多数の菌体が存在することから感染・増殖が考えられる。後者であれば、コンタミの可能性はある。

治療開始にあたって

深在性皮膚真菌症では内臓真菌症の治療法を同様に行い、表 1 を参考に罹患動物の状態に合わせて抗真菌剤を選ぶことになる。その時の要点として、病巣の位置や播種の状態が重要である。例えば、クリプトコックス症で網膜炎や中枢神経症状が認められる場合は、中枢神経へ到達しやすいフルコナゾールやボリコナゾールを選ぶが、イトラコナゾールを使用しなくてはならない場合は、最大投与量を用いるべきである。また一般状態がそれほど重篤ではない鼻腔炎、気管支肺炎や深在性皮膚炎の場合は、イトラコナゾールで内服治療を開始し、まずは治療に対する反応を確認することもある。しかしながら菌種によって薬剤に対する感受性が異なるため、原因菌の同定は必然的に必要となる。原因菌がどの抗真菌剤に対しても感受性が低い場合は、系統の異なる薬剤を併用することもある。

抗真菌薬の変更や終了する目安

治療に対する罹患動物の一般状態、画像検査、血液検査、病原検査、分離培養を総合して判断す

るが、深在性真菌症の場合は判定が難しい場合もある。そのためアスペルギルス症、クリプトコックス症の場合は、血液中の抗原を検査機関で定期的に測定すれば、抗真菌薬の変更や投与終了の目安となる。

各論

真菌性菌腫

菌腫は、真菌または放線菌感染による皮膚の腫脹、結節や腫瘤の病変部に瘻管が認められ、それから顆粒を含んだ膿汁が排出する（図1、2）。顆粒は菌体の塊（菌塊）である。真菌と放線菌の菌腫は鑑別が困難であるため特殊染色で鑑別するか、原因菌の培養同定が必要である。真菌性菌腫としてまず皮膚糸状菌による菌腫が挙げられる。原因菌は *Microsporum canis* と *Trichophyton mentagrophytes* である³⁾。原因は判明していないが、猫ではペルシャが好発品種である^{1,2)}。他に海外では、ごく稀に *Acremonium* spp, *Cladophialophora* spp, *Curvularia* spp, *Fusarium* spp, *Madurella* spp, *Scedosporium* spp, 接合菌などの糸状菌による菌腫が報告されている¹⁾。一方、瘻管を形成しないで、膿汁を排出せずに腫瘤を形成しているなど、上記3条件がそろわない場合は、「偽菌腫」³⁾として扱われるが、診断・治療法は同じである。

病変部の病理組織像では、真皮に多数の楕円状の菌塊を取り巻くように、マクロファージ、線維芽細胞が存在し、肉芽組織を形成する（図3）。また菌塊のPAS染色では、PAS陽性の多数の菌糸状構造物が認められれば、真菌性の肉芽腫と診断される（図4）。また放線菌であれば、グラム染色によって陽性の長桿菌が認められる。

診断は臨床的に行い、顕微鏡検査および培養によって確定する。治療法として原因菌に対して感受性のある抗菌薬の投与および外科的壊死組織切除などがある。肉芽腫に覆われていることから、薬剤が菌体まで浸透しにくいと考えられるため、治療には腫瘤の摘出と原因菌に感受性のある抗真菌剤の併用が必要である。飼い主には十分な検査、手術、長期の抗真菌剤投与の必要性を説明しないと、治療の失敗や再発する場合がある。

フサリウム症

フサリウム (*Fusarium*) は、土壌や植物に生息する糸状菌であるが、稀にヒトで真菌性角膜炎、爪、皮膚や皮下などの皮膚真菌症および上部気道感染、肺感染、腎臓、肝臓、骨などの深在性真菌症の原

図1 菌腫症例の背部

瘻管から血様膿汁が排泄されていた。

図2 血様膿汁

黄色の塊が菌塊である。

因菌となる。ただし、近年では免疫不全患者、免疫抑制患者が増加しているため、フサリウムによる日和見感染症が増加している。

小動物においても抗癌剤療法、免疫抑制剤療法が一般化しているため、以下に記載するようなフサリウム症に遭遇する危険性がある。

症例は、ビーグル 雄 2歳齢。5ヵ月前から左前肢に潰瘍が発生し、各種抗生剤投与に反応せずに拡大している。既往歴として、9ヵ月前から、免疫介在性溶血性貧血と診断され、プレドニゾン 1～2 mg/kg を1日2回内服していた。内服量を減らすと、貧血が進行するため減らせない状態が続いた。左前肢肘から肢端部まで腫脹し、皮膚は全て潰瘍化していた。表面は熱感が無く、血様の滲出液に覆われていた（図5）。皮膚病巣部の生検では、菌糸を取り巻くように肉芽腫性炎症が認めら

図3 腫瘍生検の HE 染色

菌塊を肉芽組織が取り巻く。

図4 腫瘍生検の PAS 染色

菌塊が PAS 陽性なため、真菌疾患だと同定できる。

図5 フサリウム症の皮膚症状

潰瘍化し、表面は熱感が無く、血様の滲出液に覆われていた。

図6 病変部の生検組織像

菌糸状の菌体を取り巻くように肉芽腫性病変が認められた。

れ（図6）、培養から *Fusarium solani* が分離されたためフサリウム感染症と診断した（図7）。治療はイトラコナゾール 5 mg/kg/day 内服およびアムホテリシン B を 0.15 mg/kg 静脈内投与をしたが、2週間後に死亡した。剖検で、皮膚、舌粘膜、腎臓に多数の糸状菌の病巣が確認された。

クリプトコックス症

本症は、犬よりも猫が多い。猫の皮膚クリプトコックス症は、びらん、潰瘍、皮下腫瘍などを呈し（図8）、肉芽腫性炎症を起こしやすい。本邦で原因菌として重要なのは *Cryptococcus neoformans* であったが、数年前から高病原性に変化したと考えられる *C. gattii* が北米で流行し、ヒト、家畜、野生動物へ猛威を振るっている。そのため本邦への侵入に対して要注意疾患となっている（国立感染症研究所 HP: <http://www.nih.go.jp/niid/index.php/ja/from-lab/476-bioact/485-bioact-cgattii.html>）。本菌

図7 生検物をサブローブドウ糖寒天培地上で培養し、生えてきた集落の顕微鏡像

菌糸とともにフサリウムの特徴である、三日月型の大分生子が認められた。

図8 猫の皮膚クリプトコックス症

紅斑，びらん，潰瘍が認められる．病巣部から多数の菌体が排泄されることに注意する．

は日本国内でも人の感染報告があるため，猫での流行および人への感染が懸念されている．他稀に *C. albidus*, *C. laurentii* に感染する^{2,7)}．

クリプトコックスの主な感染経路は塵埃と共に菌が気道に吸引され，肺，中枢神経，目，リンパ節，皮膚，頭部およびその他の組織へ拡散し，病変を形成する．または汚染物から創傷によって，皮膚に感染し，皮膚病変を形成する．一方，健康な猫の鼻腔内から数%の率で分離された報告があるため，本菌が常在している例があるとして考えた方がよい．長期のステロイド投与，抗癌剤や免疫抑制剤投与時には日和見感染症として発症しやすい．クリプトコックスは，産生した莢膜によって宿主の貪食細胞による殺菌，消化作用に対して抵抗性が強い．そのため，感染部位で菌体を貪食した免疫細胞が，生きた菌体を様々な組織へ運搬してしまうため，播種しやすいと考えられている．特に中枢神経系が侵された場合は，重篤で治療困難になりやすい．

皮膚病変から診断をする場合は，病巣部材料から墨汁標本を作製して直接鏡検行う（図9）．莢膜を有する酵母が多数検出されれば，迅速診断をすることができる（図10）．菌体の検出が困難な時や，莢膜が明白でない場合は，さらに病理診断および分離培養を行う．

一方，鼻腔内クリプトコックス症の場合は，鼻汁から菌体を検出することは困難である．また肺炎や中枢神経症状から診断する場合は，まず抗原検査を行い，陽性であれば生検試料の病理診断や分離培養で病巣部位を特定する．抗原検査が陰性の場合でも他の疾患が特定できない場合は，病理

図9 クリプトコックスの墨汁標本

図8の症例の鼻部の肉芽腫から採取して作成した．莢膜を有した酵母菌（←）．

図10 クリプトコックス症のリンパ節の針吸引物の塗抹標本

多数の莢膜を有した酵母菌が認められる（ライト染色）．

診断や分離培養を行う．

治療は，表1に従ってイトラコナゾールやケトコナゾールを投与するが，最近アゾール系抗真菌剤に低感受性を示す株も分離されているため，薬剤感受性試験を行い，適切な薬剤を選択する方が望ましい．また，中枢神経が感染している場合，薬剤によって菌が死滅すると，放出された菌体産物が炎症を惹起して脳圧が亢進してショックを起こす場合がある．そのため抗真菌剤とともにステロイド剤も治療開始数日間投与する．

スポロトリクス症

本邦では，*Sporothrix globosa*, *S.schenckii* による皮下腫瘍，びらん，潰瘍が認められる（図11）．またリンパ組織に沿って感染が拡大しやすいので，

図 11 スポロトリクスによる鼻梁部の潰瘍

リンパ管に沿って求心性に飛び石状に転移病巣の形成や、リンパ節の腫大が認められる。そのためクリプトコックス症、深在性膿皮症、腫瘍性疾患との鑑別が必要である。

土壌中や腐敗した植物に生息している。外傷部位が菌に汚染されると感染すると考えられる。本菌は2形性菌で、組織内で感染している場合と、33°Cで糖濃度の高い培地で培養すると酵母形態で増殖し、25°C以下で培養すると菌糸状形態となる。近年、ブラジルや東南アジアの猫の間で流行しているが、致死性で治療に抵抗性である^{4,6)}。また病巣部に多数の菌体が存在するため、人への感染例が多数報告されている。そのため人獣共通感染症として問題であり、高病原性株の国内への侵入が危惧される。

診断は、病巣部からの滲出物の塗抹標本を作製して酵母様の菌体を確認する(図12)。または生検試料の病理診断や分離培養によって原因菌を特定する。

治療は、表1に従ってイトラコナゾールやケトコナゾールを投与するか、テルビナフィン等を25～30 mg/kgの容量で一日一回内服投与が一般的である。しかし抗真菌剤に抵抗性のある株も存在するため、できれば薬剤感受性試験を行い、適切な薬剤を選択すべきである。

まとめ

最近の報告では動物の真菌症から薬剤低感受性菌種、薬剤耐性株が分離されることが意外に多いことから、真菌症の治療には、原因菌の菌種同定および薬剤感受性試験は重要である。これら検査結果を参考にして、最適な薬剤を選択するためにも、抗真菌剤の知識も必要である。他の難治性疾

図 12 スポロトリコーシスの病変部の塗抹標本

多数の酵母様菌体が認められる(ギムザ染色)。

患の場合にも当てはまるが、教科書に記載されているだけの治療のみでは不十分な場合がある。それを補うには、我々獣医師の知識と技術が必要である。本総説が実際に動物の難治性真菌症に遭遇した時に、適切な治療を行う一助になれば幸いである。

謝辞

本稿を報告するにあたって、平成26年度日本大学学術研究助成金および文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「グローバル化社会における動物由来感染症制御のための国際共同研究と若手研究者育成」からの奨学研究寄付を用いた。

引用文献

- 1) Grooters, A.M. and Foil, C.S. 2012. Eumycotic mycetoma. p. 688. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat 4th ed. (Greene, C.E. ed), Saunders Elsevier, St. Louis.
- 2) Kano, R., Kitagawa, M., Oota, S., Oosumi, T., Murakami, Y., Tokuriki, M. and Hasegawa, A. 2008. First case of feline systemic *Cryptococcus albidus* infection. *Med. Mycol.* 46: 75–77.
- 3) Kano, R., Edamura, K., Yumikura, H., Maruyama, H., Asano, K., Tanaka, S. and Hasegawa, A. 2009. Confirmed case of feline mycetoma due to *Microsporium canis*. *Mycoses*. 52: 80–83.
- 4) Kano, R., Okubo, M., Siew, H.H., Kamata, H. and Hasegawa, A. 2015. Molecular typing of *Sporothrix schenckii* isolates from cats in Malaysia. *Mycoses*. 58: 220–224.
- 5) Nuttall, T.J., German, A.J., Holden, S.L.,

- Hopkinson, C. and McEwan, N.A. 2008. Successful resolution of dermatophyte mycetoma following terbinafine treatment in two cats. *Vet. Dermatol.* 19: 405–410.
- 6) Rodrigues, A.M., de Melo Teixeira, M., de Hoog, G.S., Schubach, T.M., Pereira, S.A., Fernandes, G.F., Bezerra, L.M., Felipe, M.S. and de Camargo ZP. 2013. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. *PLoS. Negl. Trop. Dis.* 7: e2281.
- 7) Sykes, J.E. and Malik, R. 2012. Cryptococcosis. pp. 621–634. *In: Infectious Diseases of the Dog and Cat* 4th ed. (Greene, C.E. ed), Saunders Elsevier, St. Louis.