

「日本医真菌学会 50 周年記念シンポジウム」教育シンポジウム講演の記録
(日本医真菌学会雑誌第48巻 3 号及び 4 号に分けて掲載)

教育シンポジウム 7

癩 風 関 連 疾 患

清 佳 浩

帝京大学医学部附属溝口病院皮膚科

真の癩風感染症としては、癩風、マラセチア毛包炎、マラセチア敗血症があり、癩風関連疾患としては脂漏性皮膚炎、アトピー性皮膚炎などがある。

癩風菌は、皮膚の常在真菌であり、部位によりその数や種類は異なっている。*Malassezia furfur*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia sympodialis*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia restricta* と *Malassezia slooffiae*, *Malassezia dermatis*, *Malassezia yamatoensis*, *Malassezia japonica*, *Malassezia nana* の 11 菌種が認められている。さらに近々 1~2 菌種が追加されるようである。

私は癩風関連疾患の臨床面について述べさせていた

癩風

癩風とは、慢性に経過する表在性真菌症のひとつであり、主として体幹に細かい鱗屑を有する褐色から淡紅色、さらには白色の斑として認められ、自覚症状はほとんどない。写真 1 には褐色の癩風病変を示した。熱帯地方では、人口の 20~30% が罹患しているとの報告が見られるように、高温、多湿の環境で発症してくる。直接鏡検にて丸い胞子と短く太い菌糸が大量に認められることで、容易に診断できる。外用抗真菌薬にて短期間で治癒するが、再発しやすい。2 年後までに 50% 程度が再発してくる。

マラセチア毛包炎

臨床症状は瘡瘡に類似しており、症例によっては躯幹・頸部・上腕などの尋常性瘡瘡とはいささか異なる部位に認められることもある。その他の特徴として、瘡瘡があることが挙げられる。尋常性瘡瘡との鑑別法としては、ズームブルーや酸性メチレンブルー、PAS などの染色を施して鏡検することにより、大型の球状の胞子集団 (5 個以上) が認められることで、本症と診断できる。本菌は皮膚の常在真菌であることより、培養されても本症と診断できない。治療には外用抗真菌薬やイトラコナゾールの内服が有効である。

癩風関連疾患として、まず脂漏性皮膚炎について述べ

る。

脂漏性皮膚炎と癩風菌のかかわりについては、脂漏性皮膚炎病巣に癩風菌が存在し、脂漏性皮膚炎病巣から本菌が培養され、菌の感染実験にて脂漏性皮膚炎様病変を生じるというコッホの 3 原則を満たすことから、癩風菌は脂漏性皮膚炎の重要な悪化因子とみなされている。このマラセチアが原因であるとする考えは、抗真菌作用があるナイスタチンを頭の半側に塗布すると、外用側のフケ症が改善し、さらにナイスタチン抵抗性の菌を再感染させると、ナイスタチンの外用を継続していてもフケ症が再発するという実験結果からも支持される。さらに細胞抑制効果はなく、ただ抗真菌効果のみを有する数種の抗真菌剤が本症に有効であるという報告も、この原因説を支持している。

診断:

頭部接触性皮膚炎、尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎、頭部白癬、化粧品皮膚炎、膠原病など多くの鑑別すべき疾患があるが、脂漏性皮膚炎に特徴的な検査法はないため、除外診断にならざるを得ない。

臨床症状のうちで、一番大切なのは皮疹の性状と分布で、鼻唇溝に皮疹が見られることは、本症の特徴のひとつである。写真 2 に本症の臨床像を示した。脂漏性皮膚炎病巣中の菌要素を検出するためには、酸性メチレンブルー染色、Hemacolor 染色セット、ギムザ染色、PAS 染色、ズームブルー染色液などを用いて染色しないとけない。写真 3 には酸性メチレンブルー染色で染色したフケ中の胞子を示した。写真のごとく、フケ中の胞子は癩風で見られる胞子に比べて小さくて、形も楕円形である。

治療:

他に皮膚疾患のないフケ症では、癩風菌に効果のある硝酸ミコナゾールを配合した医療用シャンプーなどを用いて規則的、かつ丁寧な洗髪が治療の第一選択である。

脂漏性皮膚炎の治療には外用ステロイド剤、外用非ステロイド性抗炎症剤、ケトコナゾール外用剤が用いられる。このうち外用ステロイド剤は脂漏性皮膚炎の症状を



写真1 褐色の癬風病巣



写真2 脂漏性皮膚炎の臨床症状

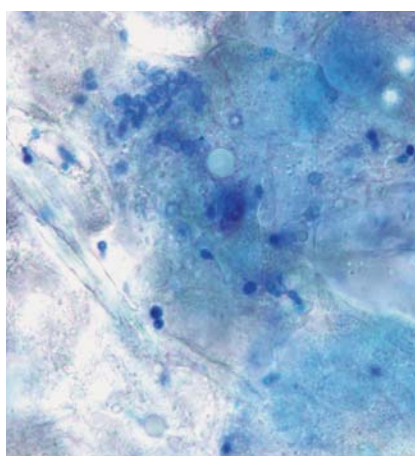


写真3 酸性メチレンブルー染色で染色されたフケ中の癬風菌胞子

ほぼ全例で速やかに軽減させるが、使用中止後に再発、再燃を繰り返すため治療期間が長期間になる。そのため皮膚萎縮やステロイド潮紅等の局所の副作用を生じることが治療上で問題になる。一方ケトコナゾール外用剤はわが国において行われた臨床試験で、70～90%の有効率が報告されている。しかし、効果発現までの期間が2～3週間程度必要なことより、高森や杉浦は2～4週間はステロイドとケトコナゾールクリームを併用し、その後はケトコナゾールクリームを1日2回塗布にて治療する方法が単独治療よりも効果が高いことを報告している。また、抗真菌剤治療群はステロイド外用治療群に比べ、再発までの期間が長いとの報告があることより、その使用が推奨される。

アメリカ皮膚科学会の脂漏性皮膚炎患者用パンフレットには、ステロイドの外用療法と2%ケトコナゾールシャンプーを併用するとよいと書かれている。本疾患の悪化因子にはさまざまなものがあり、年余にわたって症状が続くことより、長期間使用しても副作用の少ない治療を選択することがより良い治療法と言える。

アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は、角層の異常に起因する皮膚の乾

燥とバリア機能異常という皮膚の生理学的異常を伴い、多彩な非特異的刺激性反応および特異的アレルギー反応が関与して生じる、慢性に経過する炎症と掻痒をその病態とする湿疹皮膚炎群の1疾患である。真菌の中でも皮膚常在真菌であるマラセチアが頭頸部に皮疹の認められるアトピー性皮膚炎の増悪因子の一つとして注目されている。

検査:

現在世界中で用いられている抗癬風菌抗体は現在の新分類された菌種のうち *M. sympodialis* を抗原とした抗体である。

菌種が違う場合、当然ながら生体の反応はその抗原により異なってくるが、それぞれの抗原に対するIgE抗体には交差反応があるため、ある程度は病変の機序の解明に有用である。

Kiefferらは55例のアトピー性皮膚炎患者、19例の脂漏性皮膚炎患者、19例の健常人においてマラセチアにたいするIgEや皮内反応、ヒスタミンの放出などについて検討し、抗癬風IgE RAST陽性例は2/3のアトピー性皮膚炎患者に見られたが、脂漏部位に皮疹を有する症例ではその頻度はいっそう高かったと報告している。

自験例の抗癬風菌RAST抗体検査の結果、スコア3以上の症例ではすべてIgEは1,000以上であった。脂漏性皮膚炎や尋常性乾癬、蕁麻疹などアトピー性皮膚炎以外の症例では特異抗体はすべて陰性であった。

治療:

経口抗真菌剤によるアトピー性皮膚炎の治療成績がこれまでにいくつか報告されている。そのうち二重盲検法を用いた報告は3件あり、いずれの報告でも *M. furfur*/*Pityrosporum orbiculare* と *Candida albicans* に対する特異抗体と総IgEは治療後に減少し、臨床症状も比例して減少したと報告している。癬風菌がアトピー性皮膚炎の増悪にどのように、どの程度に関与するかについての詳細はまだ十分には解明されていない。しかし本菌は悪化因子のひとつとして今以上に認識されるべきであろう。

教育シンポジウム 8

Malassezia の菌学

杉田 隆

明治薬科大学微生物学教室

I はじめに

Malassezia は環境中には存在せず、ヒトや動物の皮膚に常在する担子菌系の酵母である。増殖に脂質を要求することから皮脂の多い部位に定着しやすく、癬風や脂漏性皮膚炎等の各種皮膚疾患の原因となる。*Malassezia* の研究は、ここ10年の間に飛躍的に進歩した。

本シンポジウムでは、*Malassezia* の分類・同定・系統を中心に、またこれらが医真菌学領域に与えたインパクトについて述べたい。

II 形態

Malassezia pachydermatis のみ脂質非要求性である。LNA培地上では、クリーム色から淡黄色を呈する (Fig. 1)。細胞の大きさは (2-8) × (2-12) μm 位で、卵形、長円形、円筒状を示す (Fig. 2)。菌種によっては菌糸形も示す。癬風患者の鱗屑を直接顕鏡すると菌糸形が認めることができる。癬風の原因菌は *Malassezia globosa* と考えられるが、本菌は適当な培養条件で菌糸形を誘導することができる。

III 分類

Malassezia の分類学的研究は、1846年に Eichstedt が癬風患者から菌株を分離したことから始まる。後の1853年に Robin によりこの分離株に対して種名 *Microsporion furfur* が与えられたが、1889年に Baillon により *Malassezia* 属に移行された。一方、フケ症に関連する菌種として

1904年に Sabouraud により *Pityrosporum* も記載された。両属は分類学的に同一であること、また属名の優先権 (記載年) は *Malassezia* にあることから、現在では *Pityrosporum* 属は *Malassezia* 属に統合されている。今日でも論文に属名 *Pityrosporum* を目にするが、分類学上用いることは出来ないので注意が必要である。

Malassezia の分類学的変遷を説明する上で最も重要な点は、*Malassezia furfur* の不均一性 (heterogeneity) の問題である。*M. furfur* が複数の菌種から構成されていることは以前から示唆されていたが、Guého ら¹⁾ の DNA-DNA 交雑実験および rRNA 遺伝子の塩基配列の解析結果から、本菌は5菌種に細分類できることが明らかにされ、各々の菌種に対して新しい種名も与えられた。その後、我が国から新たに4菌種が分離・記載された。著者らは、2002年にアトピー性皮膚炎患者 (順天堂大)、2003年に健康人 (本学学生)、2004年に脂漏性皮膚炎患者 (東京医大) から分離した菌株に対してそれぞれ *Malassezia dermatis*²⁾、*Malassezia japonica*³⁾ および *Malassezia yamatoensis*⁴⁾ の種名を与えた。2004年には、日本大の Hirai ら⁵⁾ が動物から *Malassezia nana* を分離した。現在では11菌種が存在する (Fig. 3)。更に2~4菌種の存在が示唆されており、今後も *Malassezia* 属は拡大すると予想される。

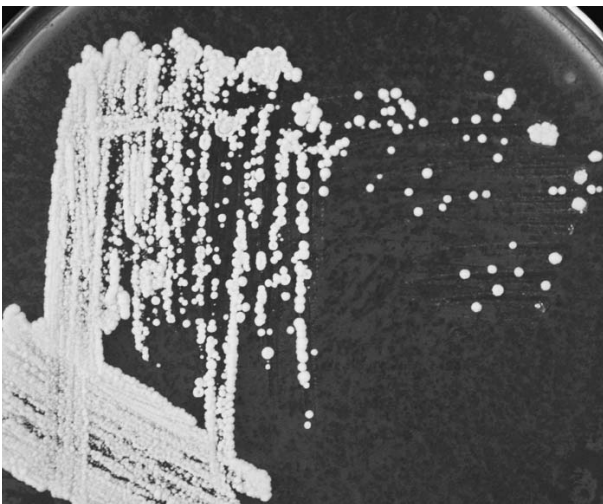


Fig. 1 mLN培地上の *Malassezia* の培養形態。32°Cで5日間培養。

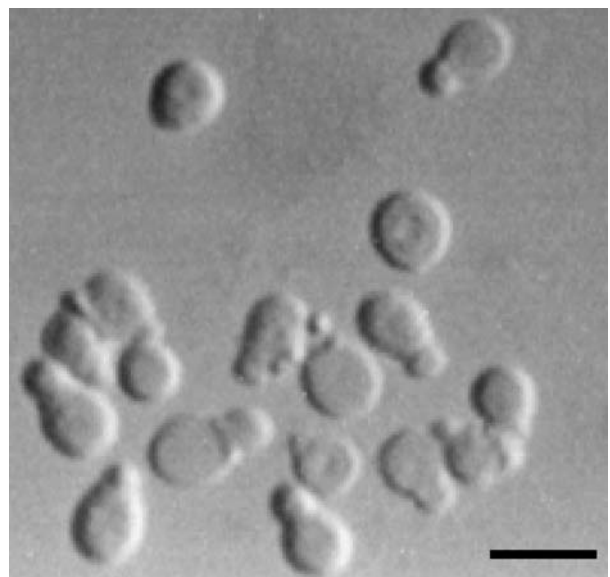


Fig. 2 *Malassezia* の栄養細胞。スケールは10 μm

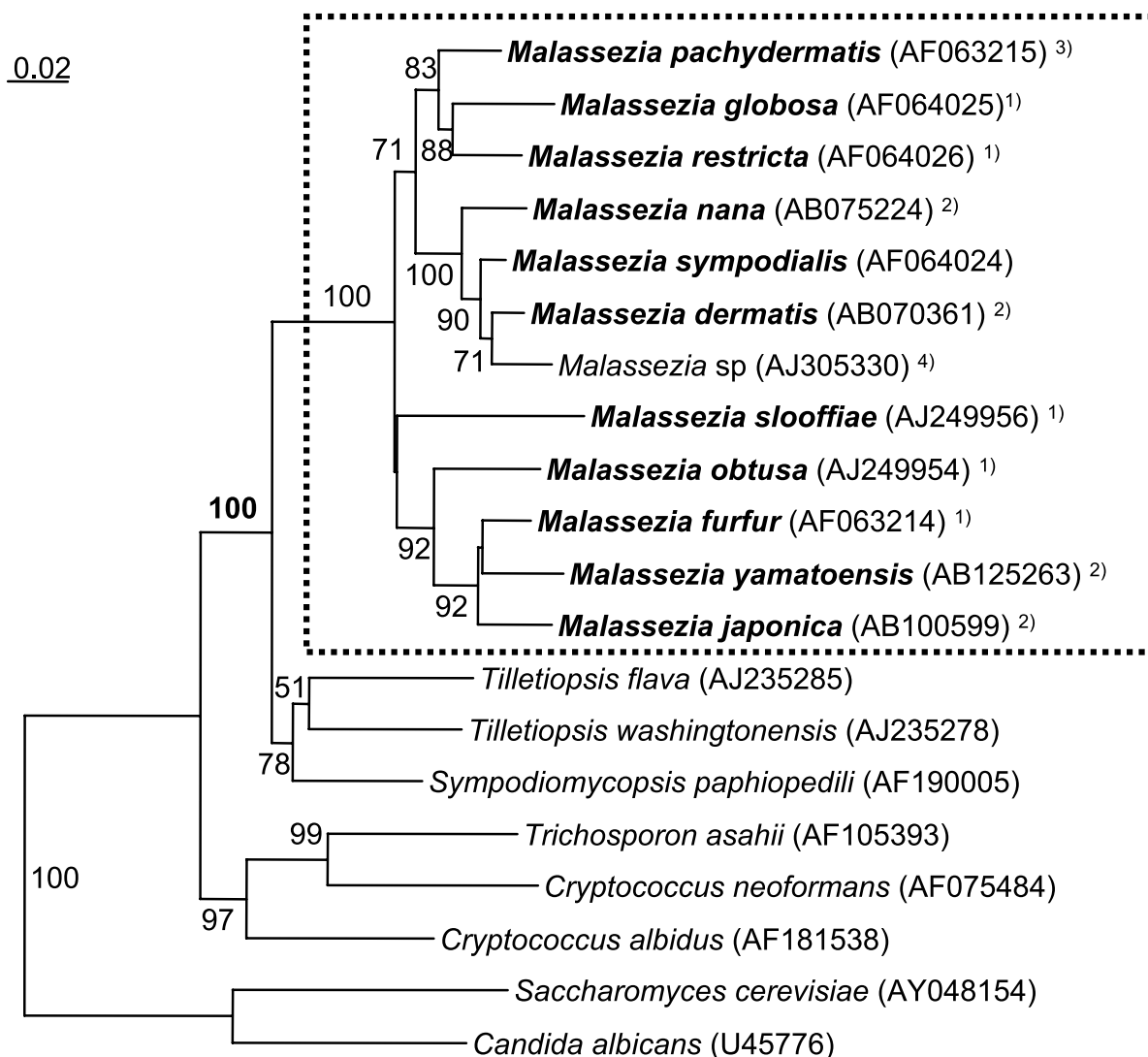


Fig. 3 *Malassezia* および関連菌種の分子系統樹

D1/D2 26S rDNA の約 600 bp の塩基配列から近隣結合 (NJ) 法で作成した。

- 1) 1996年までは *M. furfur* として分類されていた菌種；
- 2) 1996年以降, 新種として分離・記載された菌種；
- 3) 脂質非要求性菌種；
- 4) 新種として記載予定

Table 1. *Malassezia* 属菌種の生理学的性状

菌種名	SDA培地上での増殖能(32 °C)				カタラーゼ反応	Tweenの利用能			
	32 °C	37 °C	40 °C	増殖能(32 °C)		10% Tween 20	0.5% Tween 40	0.5% Tween 60	0.1% Tween 80
<i>Malassezia yamatoensis</i>	-	+	+	-	+	+	+	+	+
<i>Malassezia dermatis</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Malassezia sympodialis</i>	-	+	+	+	+	-	+	+	+
<i>Malassezia furfur</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Malassezia nana</i>	-	+	+	+/-	+	+/-	+	+	±
<i>Malassezia slooffiae</i>	-	+	+	+	+	± or +	+	+	-
<i>Malassezia japonica</i>	-	+	+	-	+	-	±	+	-
<i>Malassezia globosa</i>	-	+	± or -	-	+	-	-	-	-
<i>Malassezia obtusa</i>	-	+	± or +	-	+	-	-	-	-
<i>Malassezia restricta</i>	-	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>Malassezia pachydermatis</i>	+	+	+	+	± or +	-	+	+	+

+, 陽性; -, 陰性; ±, 弱陽性.

IV 系統

Malassezia は、担子菌系酵母である。多くの病原菌種を有する *Cryptococcus* 属や *Trichosporon* 属も担子菌系酵母であるが、これらの菌種が菌蕈綱 (class *hymenomycetes*) に属するのに対して、*Malassezia* 属はクロボキン綱 (class *ustilaginomycetes*) に属することから系統的には遠い距離に位置している (Fig. 3)。

V 同定

Malassezia の培養には、Tween, オリーブ油やグリセリン等が添加された Dixon と LNA あるいはその変法培地を用いるのが一般的である。オランダの菌株保存機関である CBS (Centraalbureau voor Schimmelcultures) が推奨する modified LNA 培地はすべての菌種の増殖に良好な結果が得られる。また、クロモアガーカンジダを *Malassezia* 用に改良した培地が市販されている (関東化学)⁶⁾。

Malassezia は、増殖に脂質を必要とすることから病原性酵母の日常的な検査で汎用されている API キットを用いることは出来ない。Tween の利用能, カタラーゼ反応や増殖温度から同定する方法がいくつか考案されている。Table 1 に各菌種の生化学的性状を示す。*Malassezia* に限らず非典型的な性状を示す菌株はしばしば経験する。

この場合、rDNA 塩基配列の解析による同定が確実である。一般に rRNA 遺伝子中の ITS (Internal Transcribed Spacer) あるいは D1/D2 26S rDNA 領域の類似度が 99% 以上であれば同一種と判断される。しかしながら、*Malassezia* の ITS 領域は種内多様性が著しくこの基準には合致しないため、D1/D2 26S rDNA 領域も解析する方が良い (Fig. 4)。

VI 各種皮膚疾患の菌叢解析

1. 非培養法による菌叢解析

Malassezia は癬風, 脂漏性皮膚炎, 毛包炎やアトピー性皮膚炎の原因あるいは増悪因子となる。*Malassezia* が 1996 年に再分類されるまではこれらの皮膚疾患の原因菌種は、*M. furfur* と考えられていた。しかし本菌の不均一性が解明されて以来、菌叢解析が飛躍的に進歩した。*Malassezia* は菌種によって増殖能が異なるため、菌叢解析に培養法は適さない。著者らは、培養を介さない非培養検出法を新たに開発し、各種マラセチア関連皮膚疾患の菌叢を解析してきた⁷⁾。被験者の皮膚に OpSite を貼付し、そこから直接真菌 DNA を抽出する。次に rRNA 遺伝子の IGS (intergenic spacer) あるいは ITS 領域に設計した種特異的プライマーを用いて PCR を行う。本法は、30 例程の菌相解析でも PCR の述べ回数を超え

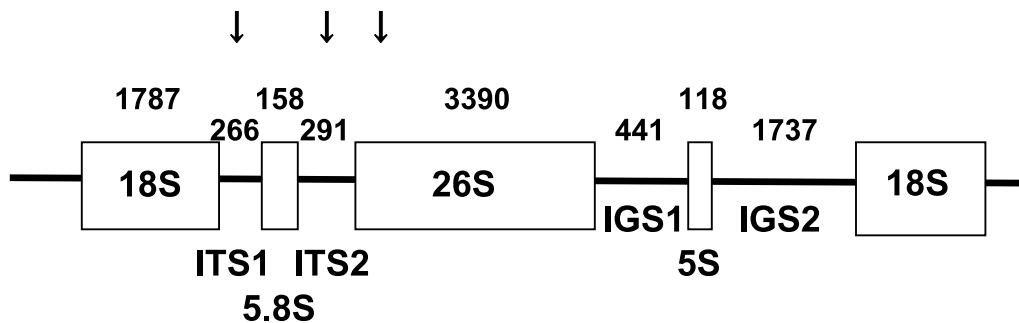


Fig. 4 *Malassezia* の rDNA 遺伝子の構造

ITS, internal transcribed spacer; IGS, intergenic spacer.
↓, 同定に用いる領域。
数字は bp を示す。本構造は、*M. globosa* CBS 7966 である。

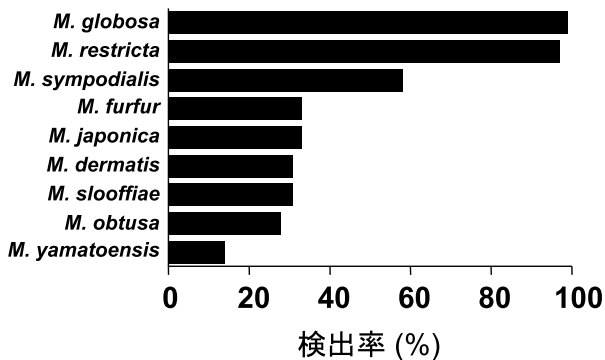


Fig. 5 アトピー性皮膚炎患者鱗屑中からの *Malassezia* の検出率
特異 PCR primer を用いた nested PCR で検出した。癬風および脂漏性皮膚炎患者の菌叢もほぼ同じである。

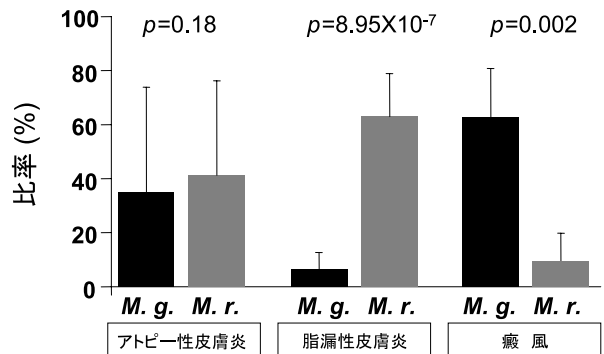


Fig. 6 各種 *Malassezia* 関連疾患患者鱗屑中の *M. globosa* と *M. restricta* の構成比率

M. g, *M. globosa*; M. r, *M. restricta*.

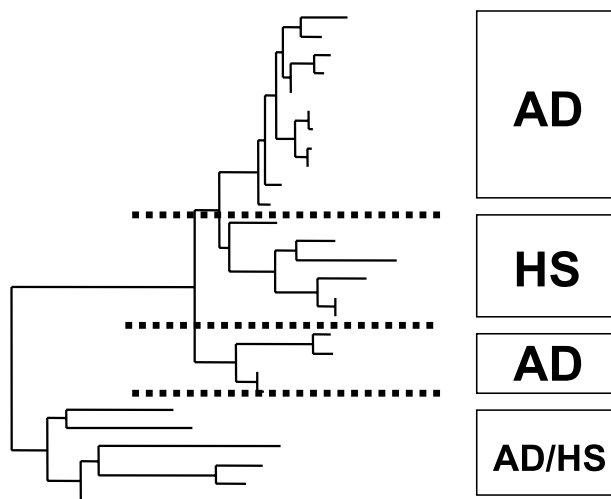


Fig. 7 *Malassezia globosa* の IGS1 領域の DNA 塩基配列から作成した分子系統樹

AD, アトピー性皮膚炎患者; HS, 健康人.

る極めて煩雑な手法ではあるが、正確に菌叢を解析するためには現時点で考える最良の方法である。

癬癩、脂漏性皮膚炎およびアトピー性皮膚炎患者の皮脂組成は異なることから疾患特異的な菌叢を形成すると考えられたが、いずれの疾患でも *M. globosa* と *M. restricta* が主要構成菌種であり、他の菌種の検出率は、10～60%程度である (Fig. 5)⁷⁻⁹⁾。更に、real-time PCR を用いて定量すると、癬癩は *M. globosa* が優位であるのに対して、脂漏性皮膚炎では *M. restricta* が優位である。アトピー性皮膚炎ではほぼ同等である。つまり質的にはいずれの疾患も同一の菌叢であるが量的には大きく異なっている (Fig. 6)。アトピー性皮膚炎患者では、*Malassezia* に対する特異 IgE 抗体が産生されるが抗体値は、菌叢の結果を反映していた。

2. 種内多型解析

主要構成菌種である *M. globosa* および *M. restricta* の rRNA 遺伝子中の IGS 領域には、(CT)_n、(GT)_n の繰り返し配列 (SSR, short sequence repeat) が存在する。アトピー性皮膚炎患者と健康人に定着する菌株では、その繰り返し回数が異なる。これをもとに分子系統樹を作成すると、患者と健康人では異なるクラスターを形成している (Fig. 7)^{10, 11)}。特定の遺伝子型を有する菌株がよりアトピー性皮膚炎の増悪に関与していると考えられる。

VII 薬剤感受性

マラセチア関連疾患の治療には抗真菌薬が用いられるが、特にケトコナゾール (KTZ) とイトコナゾール (ITZ) が優れた感受性を示す。両薬剤ともに *Malassezia* の全菌種に対して 0.016～0.25 μg/ml 濃度で発育を阻止する^{12, 13)}。アトピー性皮膚炎治療薬であるカルシニューリン阻害薬タクロリムスとピメクロリムスも臨床濃度以下で発育を阻止する^{12, 14)}。さらに KTZ と ITZ はカルシニューリン阻害薬と相乗効果を示し、*Malassezia* に対する MIC を低下させることができる。タクロリムスは抗真菌作用以外にも、マラセチアアレルギー遺伝子発現を抑制させるなどユニークな作用を示す。

文 献

- 1) Guého E, Midgley G, Guillot J: *Antonie Van Leeuwenhoek* **69**: 337-355, 1996.
- 2) Sugita T, Takashima M, Shinoda T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Nishikawa A: *J Clin Microbiol* **40**: 1363-1367, 2002.
- 3) Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi R, Nishikawa A: *J Clin Microbiol* **41**: 4695-4699, 2003.
- 4) Sugita T, Tajima M, Takashima M, Amaya M, Saito M, Tsuboi R, Nishikawa A: *Microbiol Immunol* **48**: 579-583, 2004.
- 5) Hirai A, Kano R, Makimura K, Duarte ER, Hamdan JS, Lachance MA, Yamaguchi H, Hasegawa A: *Int J Syst Evol Microbiol* **54**: 623-627, 2004.
- 6) Kaneko T, Makimura K, Onozaki M, Ueda K, Yamada Y, Nishiyama Y, Yamaguchi H: *Med Mycol* **43**: 699-704, 2005.
- 7) Sugita T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Shinoda T, Nishikawa A: *J Clin Microbiol* **39**: 3486-3490, 2001.
- 8) Morishita N, Sei Y, Sugita T: *Mycopathologia* **161**: 61-65, 2006.
- 9) Tajima M, Sugita T, Nishikawa A, Tsuboi R: submitted
- 10) Sugita T, Kodama M, Saito M, Ito T, Kato Y, Tsuboi R, Nishikawa A: *J Clin Microbiol* **41**: 3022-3027, 2003.
- 11) Sugita T, Tajima M, Amaya M, Tsuboi R, Nishikawa A: *Microbiol Immunol* **48**: 755-759, 2004.
- 12) Sugita T, Tajima M, Ito T, Saito M, Tsuboi R, Nishikawa A: *J Clin Microbiol* **43**: 2824-2829, 2005.
- 13) Sugita T, Tsuboku H, Tajima M, Tsuboi R, Nishikawa A: *Microbiol Immunol* **50**: 625-627, 2006.
- 14) Sugita T, Tajima M, Tsuboku H, Tsuboi R, Nishikawa A: *Antimicrob Agents Chemother* **50**: 2897-2898, 2006.

教育シンポジウム 9

内 臓 真 菌 症

前 崎 繁 文

埼玉医科大学感染症科・感染制御科

深在性真菌症は免疫不全患者に発症する日和見感染症の一つであり、予後不良の感染症である。近年、医療の高度化に伴って悪性腫瘍における抗癌剤の投与、骨髄移植や臓器移植における免疫抑制剤の投与、また血管内留置カテーテルなどさまざまな医療デバイスの使用など深在性真菌症を発症する患者が多くなっている。深在性真菌症には原因となる真菌によってカンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコックス症、ムーコル症などがある。しかし、一般の臨床の場では原因真菌を菌学的あるいは病理組織学的に証明し、診断することは困難な場合が多い。そのため、さまざまな補助診断法が用いられている。血清診断法は補助診断法として最も有用な診断法である。現在、わが国では(1,3)- β -D-グルカンあるいはそれぞれの真菌の抗原検出法が広く行われている。(1,3)- β -D-グルカンはわが国で開発された血清診断法であり、真菌細胞の構成成分である(1,3)- β -D-グルカンを血清中から検出する。感度および特異性に優れた検査法として臨床使用可能となったが、その後さまざまな非特異的な反応による偽陽性例が認められおり、特異性の判断が必要となっている。また、真菌の抗原を検出する診断法は原因真菌別にカンジダ症ではマンナン抗原、アスペルギルス症ではガラクトマンナン抗原、クリプトコックス症では莢膜多糖抗原などそれぞれの原因真菌に特異的な診断法である。

深在性真菌症の治療には抗真菌薬が投与されるが、細菌感染症の治療薬である抗菌薬に比して極めて限られており、臨床効果は十分とは言えなかった。最も古くから

ある抗真菌薬であるアムホテリシン B からフルシトシンさらには初期のアゾール系抗真菌薬であるミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾールなど3系統5薬剤によって数十年に渡って深在性真菌症の治療が試みられてきた。特にフルコナゾールの登場によって深在性真菌症なかでも酵母状真菌であるカンジダ属やクリプトコックスによる感染症の治療効果は格段に向上した。しかし、その反面、糸状菌であるアスペルギルス属による深在性真菌症には無効であり、免疫不全患者に発症するアスペルギルス症の治療成績は全く向上せず、予後不良の疾患のままであった。そのため、ここ数年の間にアスペルギルス症に対して有効な抗真菌薬が開発され、本邦においても臨床使用可能となりつつある。2002年にはエキノカンジン系抗真菌薬であるミカファンギン、2005年にはトリアゾール系抗真菌薬であるボリコナゾール、さらに2006年にはアムホテリシン B 脂質製剤であるアンビゾームがそれぞれ臨床使用可能となり、さらにその他イトラコナゾールの剤型変更による静注用製剤と内用液が加わり、深在性真菌症の治療はまさに新しい時代に突入したと考えられる。しかし、どの薬剤を見てもアスペルギルス症に対する臨床効果は60~70%前後であり、いまだ30~40%の症例では無効であることも事実である。そのため、今後はこのような新たな抗真菌薬がそれぞれの持ち味を十分に発揮できる病態を見極め、さらに十分に発揮できる投与計画で、さらに十分に発揮できないときの方策を考えることが極めて重要な課題として残されている。

教育シンポジウム 10

真菌症の病理

渋谷 和 俊

東邦大学医学部病院病理学講座

我が国における深在性真菌症の大半は、日和見感染症として発症し、重篤な転帰をもたらすもので、その発症には複雑な宿主感染防御能の低下が関与している。感染巣の病理組織学的所見も感染防御能の低下の程度や機序が強く反映され、症例ごとに様々な組織像が観察される。この事実が多彩な臨床像の形成に反映され、診断を困難にする場合も少なくない。さらに複雑化する因子として、同一の生物学的活性を示す真菌であっても菌株間で著しく病原性が異なるという真菌の特徴が挙げられる。

本講演では、病理学的見地からクリプトコックス症と侵襲性肺アスペルギルス症における宿主の易感染状態に深く関わる発症の病態について考えてみたい。

この日和見感染症が発症する重要な因子としては、宿主免疫能の低下や顆粒球減少症に代表される感染防御能の低下がある¹⁾。一方、形態的あるいは生理機能的な変化が生じた場合にも深在性真菌症が発症し易い環境が成立する。陳旧性肺結核における浄化空洞や気管支拡張症などは、菌球型肺アスペルギルス症の重要な発症因子であるし、前立腺肥大症による排尿障害は、逆行性感染である腎・尿路系のカンジダ症発症に深く関わっている。しかし多くの場合、生理的な状態から逸脱した機能的あるいは形態的な変化のみが存在する場合には、局所への真菌の腐生にとどまり、病理組織学的に真菌要素の組織侵襲を前提とする感染症の成立には至らない。深在性真菌症の原因真菌に対する主たる防御機構は菌の種類によって異なるが、その大部分は、1) 顆粒球やマクロファージの直接的な殺真菌作用に依存する非特異的な防御機構と2) MHC クラス II 分子拘束性の細胞性免疫に依存する防御機構の2者に分けられる²⁾。カンジダ属やアスペルギルス属の感染では前者が主体であり、クリプトコックス属では後者が主な役割を演じている。発症機序の解析を目的とした動物実験ではこれらの防御機構の詳細が解明されつつあるが、人体例では使用する免疫抑制剤と深在性真菌症の原因菌との詳細な関係は不明確な場合が多く、臨床例における感染防御能の低下自体の複雑さを物語っている。HIV 感染者群で特異的に高率な発症を示す全身性クリプトコックス症のように、感染防御能の障害機序と特定の病原真菌との明瞭な関係を示す例は、むしろ例外的な事象と思われる。悪性腫瘍に対する化学療法によって引き起こされる顆粒球減少症は、アスペルギルスやカンジダに対する防御担当細胞である顆粒球の絶

対数の減少のみならず、貪食能や殺真菌能の低下を伴うことが多く、急激な経過をたどる侵襲性肺アスペルギルス症や全身性カンジダ症などの発症に関与する極めて重要な危険因子である^{1,2)}。特に侵襲性肺アスペルギルス症の発症には、顆粒球減少症がステロイド剤やシクロスポリンの投与と比較して、より深く関与している可能性が指摘されている²⁾。しかしその一方で、ステロイド剤投与、とくに長期大量の投与を余儀なくされた場合が、深在性真菌症の発症に関与する重要な危険因子であることについては異論のないところである。ステロイド剤による感染防御能の抑制機序は複雑であり、顆粒球のみならず大食細胞の接着や殺真菌などの機能、ならびに細胞性免疫能の低下を惹起することが知られている。さらにステロイド剤投与によって減弱した顆粒球の機能が、ステロイド拮抗剤によって回復する事実も実験的には証明されている。従って、ステロイド剤を投与された症例では、全身性カンジダ症やアスペルギルス症、接合菌症、ならびに細胞性免疫に主たる防御を依存しているクリプトコックス症などのすべての深在性真菌症が発症する可能性を考慮すべきである。さらには吸入剤の使用時にも食道カンジダ症の発症に注意を払わねばならない³⁾。

クリプトコックス症

本症は、易感染患者のみならず特定の免疫能の低下のみられない健常者にも発症する。感染経路としては経気道感染が一般的であり、多くの場合肺に感染巣を形成する⁴⁾。この後に、血行性に菌が散布され髄膜炎を惹起するといわれている。健常者に発症する肺クリプトコックス症では、多くの場合肺に菌要素を被包した肉芽腫が形成される。一方、易感染患者に発症した場合には、肺組織内での著しい菌の増殖に対し組織の反応はほとんどない、いわゆる嚢胞病変が成立することが一般的である。また、易感染患者、なかでも後天性免疫不全症候群患者に発症した場合には、菌の高度の増殖と血管侵襲ならびに様々な程度の組織球反応が病理学的な特徴であり、中でも細胞質内での菌増殖を伴う不整形の多核巨細胞の出現は、MHC クラス II 分子に拘束された細胞間相互作用が障害された場合の本症の重要な特徴である⁴⁾。後天性免疫不全症候群患者では、深在性真菌症の中でもクリプトコックス症、特に全身性クリプトコックス症の発症が特異的に増加する⁴⁾。健常者の肺に侵入したクリプトコックスに対しては、CD4+T 細胞を介した MHC クラス

II 分子拘束性の細胞間相互作用の働きにより菌を取り囲む肉芽腫が形成され、全身播種は成立しない。これに対し、CD4+T 細胞および一部のマクロファージの選択的な障害を来す HIV 感染者では、感染巣に肉芽腫は形成されず急激な経過を辿って全身感染に移行する。HIV は、その gp120 蛋白によって CD4 分子に粘着し、CD4 分子を表出している細胞に感染し、主に CD4+T 細胞の機能障害ならびに感染細胞自体の破壊が進行する。このために MHC クラス II 分子拘束性の細胞間相互作用に依存した感染防御機構が著しく障害される。実験病理学的にもマウスのクリプトコックスの感染病巣で肉芽腫が成立する場合、菌に接する組織球表面の Ia 抗原の発現と L3/T4+ 細胞の集簇が観察され、さらに CD4+T 細胞の障害時には、一度菌に対して遊走した肺胞大食細胞からなる幼若な肉芽腫が菌の増殖に伴って分散・離開し、全身性クリプトコックス症を惹起することが確認されている¹⁾。これらの実験結果は、クリプトコックス症が他の深在性真菌症と比較して、特に後天性免疫不全症候群患者で発症頻度が増加していたという報告を支持するものである⁴⁾。しかし、1996 以来、Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) の導入により後天性免疫不全症候群患者における劇的な CD4+ 細胞の回復が可能となってきた¹⁾。この一方、HAART 開始前に宿主に侵入し、増殖を遂げた病原体に対する生体反応が顕在化し、重篤な炎症反応を惹起することが報告され、免疫再構築症候群として注意を要する病態が提唱された。進行した HIV 感染患者の初診時に既に発症しているクリプトコックス症では、体内に生息していた夥しい数の菌に対する急激な Th-1 優位細胞反応により、正常圧水頭症や急性呼吸不全など来す恐れが指摘されている。

侵襲性肺アスペルギルス症

アスペルギルス症は、空中に飛散したアスペルギルス属の分生子を吸入することで肺に感染巣が形成される⁵⁾。本症の病変の特徴は菌の増殖部周囲の壊死と著明な出血であり、組織内の菌は既存の組織構築とは無関係な菌糸性発育を示す²⁾といわれている。本菌の侵入門戸である肺では、宿主の免疫能低下の程度や先行する解剖学的変化の有無により、侵襲性肺アスペルギルス症ならびにアスペルギローマに代表される非侵襲性肺アスペルギルス症の二者の病型に大別され、菌の侵襲の視点からその中間型として慢性壊死性肺アスペルギルス症あるいは半侵襲性肺アスペルギルス症が認知されている⁶⁾。

侵襲性肺アスペルギルス症の剖検肺に認められる感染病巣は、主に 2 種類の特徴的な病変形態が存在する。すなわち肺胞内に好中球を主体とした著明な滲出反応を特徴とする気管支肺炎様の病変 (lobular consolidation) と凝固壊死と極めて乏しい炎症細胞浸潤を特徴とした境界

明瞭な結節性病変 (discrete nodule) の 2 者である。前者は小葉単位で病変が拡大し、菌の増殖巣は肺胞に一致するものから複数の小葉あるいはそれ以上に連続的に広がるものまで、同一症例に様々な大きさの病変が認められる。中でも大型の病変では、中心に融解壊死が認められ、その一部では空洞が形成されている。一方、後者では胞隔や気管支、脈管などの既存の構造とは無関係な均等かつ放射状の菌糸の伸長とともにこれに一致した組織の凝固壊死をみるが、好中球を含むすべての炎症細胞浸潤がほとんど認められない。また、凝固壊死巣の中では多数の血管内ではしばしば菌塞栓が認められる。前者は非白血病例に、また後者は白血病例により多く観察された。しかし、基礎疾患を問わず末梢血白血球数でおよそ 1,500/cm を境界として、これを越えるものでは気管支肺炎様病変が、またこれ以下の症例では結節性病変が形成される傾向があり、以上のような形態の相違は宿主の持つ好中球反応の程度によって規定されている²⁾。従って無顆粒球時に発症し、後に好中球数が回復した場合、結節性病変の辺縁に好中球浸潤が認められ、組織の融解壊死と共に壊死物質の排出に伴う三日月状の空洞が形成されることがある⁷⁾。

文 献

- 1) Shibuya K, Hirata A, Omuta J, Sugamata M, Katori S, Saito N, Murata N, Morita A, Takahashi K, Hasegawa C, Mitsuda A, Hatori T, Nonaka H: Granuloma and cryptococcosis. *J Infect Chemother* **11**: 115-122, 2005.
- 2) Shibuya K, Ando T, Hasegawa C, Wakayama M, Hamatani S, Hatori T, Nagayama T, Nonaka H: Pathophysiology of pulmonary aspergillosis. *J Infect Chemother* **10**: 138-145, 2004.
- 3) Simon MR, Houser WL, Smith KA, Long PM: Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* **79**: 333-338, 1997.
- 4) Shibuya K, Coulson WF, Wolman JS, Wakayama M, Ando T, Oharaseki T, Takahashi K, Naoe S: Histopathology of cryptococcosis and other fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Infect Dis* **5**: 78-85, 2001.
- 5) Paris S, Wysong D, Debeaupuis J, Shibuya K, Philippe B, Diamond R, Latge J: Catalases of *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* **71**: 3551-3562, 2003.
- 6) Aikawa N, Kohno S, Shibuya K, Takesue Y, Maesawa S, Yoshida M, Tokimatsu I: Current status of diagnosis and treatment of invasive fungal infections in Japan: the influence of the new Japanese guidelines. *J Infect Chemother* **11**: 278-287, 2005.
- 7) Shibuya K, Paris S, Ando T, Nakayama H, Hatori T, Latge J: Catalases of *Aspergillus fumigatus* and inflammation in aspergillosis. *Jpn J Med Mycol* **47**: 249-255, 2006.

ノカルジア症、放線菌症

三 上 襄

千葉大学真菌医学研究センター

放線菌 (Actinomycetes) は真核微生物である真菌とは異なり、細菌と同じ原核微生物に属し、分類同定は *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* に基づいて行われる。しかし、病原性の放線菌は菌糸状の微生物であり、その性状が同じ菌糸状微生物のカビ (真菌) と類似しており、さらに感染様式が真菌症と共通点が多いこと等から、慣例的に医真菌学分野で取り扱われている。

ヒトに病原性を示す病原性の放線菌には、嫌気性放線菌と好気性放線菌があり、前者の代表は *Actinomyces* で、後者は *Nocardia* である¹⁾。 *Actinomyces* による感染症が放線菌症 (actinomycosis) で、 *Nocardia* による感染症が nocardiosis (ノカルジア症) である。好気性の病原性放線菌の代表的な菌種としては、 *Nocardia* があるが、その他 *Rhodococcus*, *Tsukamurella*, *Gordonia*²⁾ がある。これらの放線菌は、抗酸性菌と呼ばれ、 *Mycobacterium* (結核菌を含む) の特徴的な性質である抗酸性の染色性を示し、検査室等では、染色により他の微生物と区別できる。臨床的に重要な *Corynebacterium* の一部の菌種も同じグループに属するが抗酸性の程度はそれぞれの菌種によって異なり、 *Mycobacterium* が最も強い染色性を示し、 *Nocardia* は弱く、また部分的である。放線菌の分類には、化学分類学的手法が最も早く導入されたが、他の細菌と同様に、現在ではリボゾーム RNA 遺伝子の解析情報に基づいた系統学的な分類体系が導入されている。これらの好気性の放線菌の多くは、抗酸性染色とも関連してミコール酸を含む放線菌であることから、ミコール酸含有放線菌とも呼ばれている。

好気性放線菌

(1) 取り扱い

好気性放線菌で病原性があるのは、 *Mycobacterium* を別としては、ミコール酸を含む *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia* 及び *Tsukamurella* とミコール酸を含まない *Actinomadura*, *Rothia* 及び *Nocardiosis* であるが、最も感染症例が多いのは *Nocardia* であるので、このシンポジウムでは主に *Nocardia* とその疾患について述べる。ノカルジア症は亜急性ないし慢性の化膿性肉芽腫性疾患で、皮膚および皮下組織に病原巣を作る皮膚ノカルジア症と、経気道的に肺に感染して、血行性に全身臓器に播種する内臓ノカルジア症に大別される。一般にはステロイド剤等の免疫抑制剤の使用により免疫能の減弱したヒトへ感

染する例が多いが、本邦では高齢者への感染例も多い。 *Nocardia* (*Actinomyces*) は危険度 2 に属する細菌であることから、取り扱いには注意が必要である。また、ある種の *Nocardia* は植物防疫の立場から問題となるので、国外への移動に制限があり注意が必要である。

皮膚や喀痰からの *Nocardia* の分離には通常の細菌の分離に用いられる血液寒天やサブロー寒天培地 (クロマイ非含有) が用いられているが、結核菌の培養に用いられる小川培地でも良く分離されている。重要な点は、通常の細菌と比べて生育が極めて遅く、1-2週間程度まで観察すると分離できる例が多いことである。培養が長期間におよぶとコロニーの表面が白色系の気菌糸で覆われることが多い。さらに培養コロニーの周辺を低倍率の顕微鏡下で観察すると、菌糸状発育が観察される。一般に培養時間の経過に伴い、コロニーは *Nocardia* に特徴的な“土臭”を発するので、それも一つの診断の助けとなる。 *Nocardia* の抗酸性は弱い (部分的である) ので、Ziehl-Neelsen 染色では、脱水に 0.5% の硫酸水が用いられる。

(2) 分類と同定

好気性の放線菌の菌属の鑑別には、細胞の構成成分である特殊なアミノ酸の存在やその異性体の有無、さらには糖成分、メナキノンやミコール酸組成の解析が必要であるので、本シンポジウムでは解析法を簡単に説明する。 *Nocardia* の種の同定は、生理生化学的な性状の比較で行うので、筆者らの研究室で行っているそれらの簡単な方法について説明する。また、臨床的に重要な種の鑑別を薬剤の感受性で調べる方法を筆者らはこれまで報告してきたので、その方法についても概説する。

最近の遺伝子解析技術の進歩には目覚ましいものがあり、 *Nocardia* の分類と同定にもその技術が取り入れられている。 *Nocardia* は、一般細菌と同様に 16S-rRNA 遺伝子の解析による系統分類に基づいて種が決定され、実際の同定にも遺伝子解析は必要であることから、実際の解析方法についても簡単に説明する。 *Nocardia* の種の基準が明確になった結果、 *Nocardia* の新種の提案も多くなり、現在、菌種数は 60 種にも達している。筆者らも、60 種の 4 分の 1 以上の菌種である 17 種の新種を提案しているので (図 1)、それらについてもそれぞれの菌種の特徴を述べる。なお、筆者らは世界に先駆けて *Nocardia farcinica* のゲノム解析を完了して報告 (Ishikawa *et al*, PNAS, 2004)³⁾ したので、その情報に基

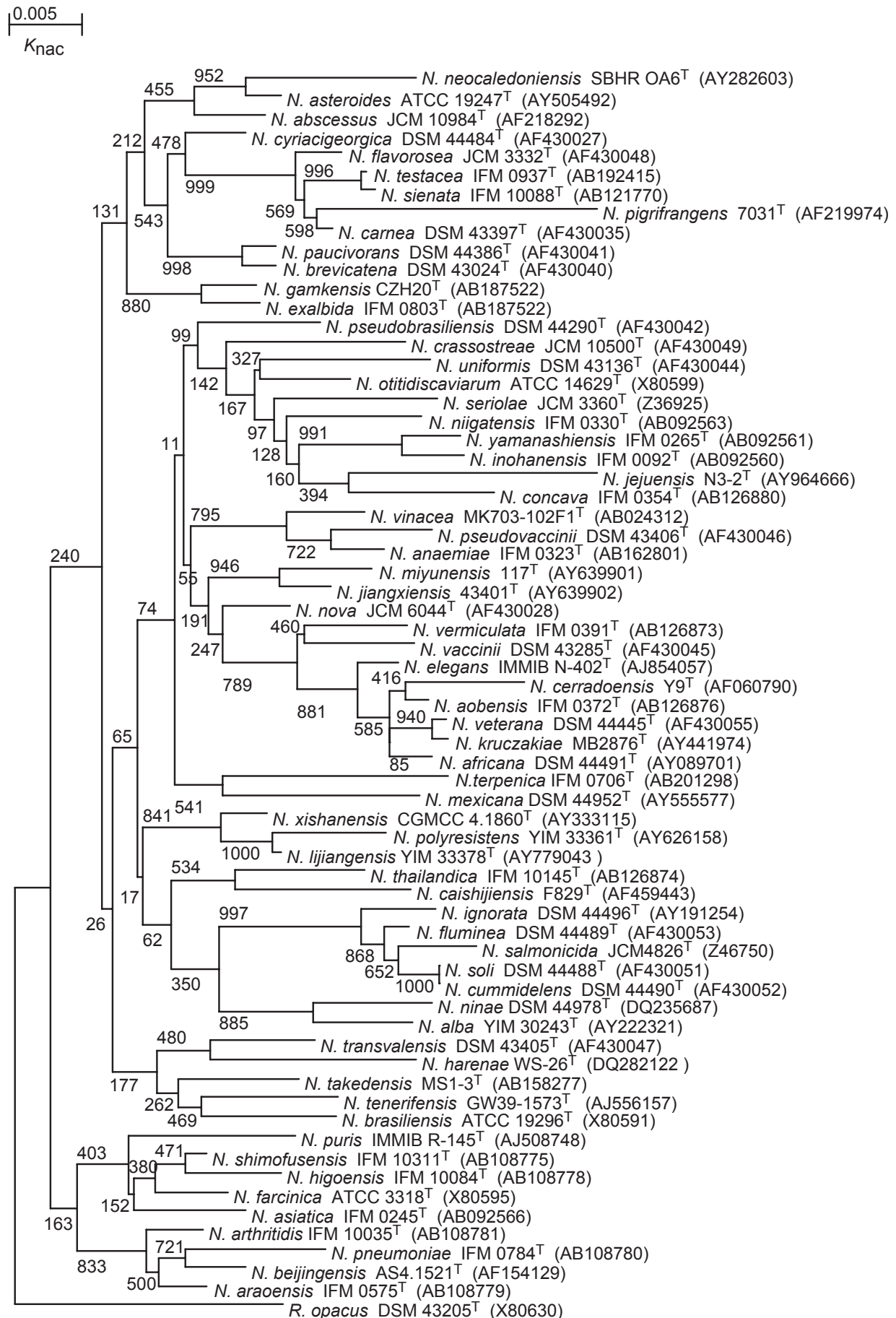


図 1. 千葉大学で提案した 18 種の新種を含む全 *Nocardia* の菌種の系統図

づいた *Nocardia* のゲノムの特徴を概説する。

Nocardia 以外の好気性放線菌で、本邦の臨床材料からの分離例が多い *Actinomadura*⁴⁾, *Nocardidopsis* 及び *Rothia* についても概説する。

嫌気性放線菌

(1) 取り扱い

嫌気性で主に病原性を示す放線菌は Family *Actinomycetaceae* Rainey *et al* (1997) に属する。本科に属する放線菌属の中で最も多いのは、*Actinomyces* 属の菌種であり、他に *Mobiluncus*, *Archanobacterium* 及び *Actinobaculum* 属の菌種があるが、病原性菌として問題となるのは主に *Actinomyces* 属の放線菌である。*Actinomyces* 属の放線菌は、非運動性、非孢子形成性のグラム陽性菌であり、分岐した短桿菌から繊維状の桿菌様の形態を示すことが特徴で気菌糸は形成しない。好気性の放線菌に存在する細胞壁の構成成分であるジアミノピメリン酸を含まないことも特徴である。嫌気性の放線菌では、病巣から、菌糸の固まりである特徴的な“黄色顆粒 (sulfur granule)”が観察されることがあり、診断の助けとなる。最も感染症例が多い放線菌症の原因菌は *Actinomyces israelii* である。本菌種は培養の初期にいわゆる“スパイダーフォーム”を示すので、それらの形態を観察結果を示して、本菌種の特徴を解説する。

(2) 分類と同定

嫌気性菌の同定については、多くの市販のキットがあるが、確実には同定できない例が多く、好気性菌の場合

と同様に 16S-rRNA 遺伝子の解析が必要であり、それについても説明する。菌糸状の性状を示して、*Actinomyces israelii* に類似している嫌気性の菌種として、*Propionibacterium propionicus* があり、混乱するが、細胞壁の成分を解析することにより、両者は容易に区別できる。

参考文献

- 1) Iida S, Kageyama A, Yazawa K, Uchiyama N, Toyohara T, Chohnabayashi N, Suzuki S, Nomura F, Kroppenstedt RM, Mikami Y: *Nocardia exalbida* sp. nov., isolated from Japanese patients with nocardiosis. *Int J Syst Evol Microbiol* **56**: 1193-1196, 2006.
- 2) Kageyama A, Iida S, Yazawa K, Kudo T, Suzuki S, Koga T, Saito H, Inagawa H, Wada A, Kroppenstedt RM, Mikami Y: *Gordonia araii* sp. nov. and *Gordonia effusa* sp. nov. isolated from patients in Japan. *Int J Syst Evol Microbiol* **56**: 1817-1821, 2006.
- 3) Ishikawa J, Yamashita A, Mikami Y, Hoshino Y, Kurita H, Hotta K, Shiba T, Hattori M: The complete genome sequence of *Nocardia farcinica* IFM 10152. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**: 14925-14930, 2004.
- 4) Hanafy A, Ito J, Iida S, Kang Y, Kogure T, Yazawa K, Takashi Yaguchi T, Mikami Y: Majority of *Actinomadura* clinical isolates from sputa or bronchoalveolar lavage fluid in Japan belongs to the cluster of *Actinomadura cremea* and *Actinomadura nitritigenes*, and the description of *Actinomadura chibensis* sp. nov. *Mycopathologia* **164**: 281-287, 2006.

教育シンポジウム 12

スポロトリコーシスと黒色真菌感染症

仲 弥

仲皮フ科クリニック

I スポロトリコーシス

原因菌は *Sporothrix schenckii* で、自然界に広く腐生しており、人から人への感染は原則としてない。病変組織中では分芽胞子として存在する。培養条件により、酵母形と菌糸形の集落を形成することから二形性真菌といわれている。その *S. schenckii* が小外傷などを介して皮内に侵入し、亜急性ないし慢性肉芽腫性の病変を形成する。本邦においては代表的な深在性皮膚真菌症で、皮膚あるいは皮下に慢性の結節や潰瘍を生じる。

高温・多湿の地方に多く、本邦では北関東や九州・四国、特に河川流域からの報告が多いが、最近都市化や農作業従事者の減少に伴い、その数は減少している。世界的にも報告例は減少傾向にある。晩秋から冬に好発するが、下肢発症例では下肢を露出する春～夏に多い。

主な病型に皮膚リンパ管型と皮膚固定型がある。日本では両者の割合はほぼ同じであるが、近年固定型の報告が多い。両型とも受傷部など病原菌の接種部位に、数週～数ヶ月の潜伏期間をおいて、初発病巣が形成される。丘疹～結節ないし皮下結節で、次第に増大し、中央が破れて潰瘍化する。痛みなどの自覚症状はない。

皮膚リンパ管型では、指、手首などの初発病巣出現後、数ヶ月以内にリンパ管の走行に沿って飛び石状に同様の結節性病変が数個次々に出現する。皮膚固定型では、病巣が初発部位に局限したまま慢性に経過し、転移巣を作らない。時に自家接種により近くに小さな衛星病変を生じ、リンパ管型と区別がつきにくいことがある。その他、主に免疫不全の宿主において原発巣から血行性に皮膚に播種性病変を生ずる播種型や骨・関節や肺など皮膚以外の臓器に発症する本症もあるが、きわめて稀である。

10歳以下の小児と50～70歳の中老年に多く、女性にやや多い傾向がある。成人では土に触れる機会の多い農夫などの戸外労働者に多くみられる。

擦過傷や切り傷などの小外傷を介して原因菌が接種されることが多いことから、病変は露出部に多い。小児では顔面に好発する。成人では上肢に多いが、顔面や下肢にも生ずる。

病理組織学的には、初期には好中球浸潤、次第にリンパ球、組織球や多核巨細胞の浸潤からなる非特異的な慢性肉芽腫性炎症像を呈する。菌要素はPAS染色陽性の円形ないし類円形細胞として、組織の間質や巨細胞内に認め

られるが、その数は通常少なく、容易に検出できないことが多い。ときに本症に特徴的な星芒体 (asteroid body) を認める。外用ステロイドの誤用などにより、大小の多数の菌要素が見出されることもある。

KOH直接鏡検では菌を証明することができないので、病巣分泌物の塗抹標本をPAS染色または蛍光染色し、菌を証明する。病巣分泌物、痂皮、生検組織片などをサブロー・ブドウ糖寒天培地に植え、培養する。25℃で、約5日後に灰色～黒褐色の湿性やや絨毛状の集落が高率に観察される。スライド培養では分生子柄の先端に花弁状に生じる分生子および菌糸側壁に直接生じる褐色厚壁球形の分生子を認める。スポロトリキン皮内反応は特異性が高く、早期診断に役立つ。近年、組織あるいは分離菌のDNA診断が迅速正確な菌同定法として用いられている。

鑑別すべき疾患としては、皮膚リンパ管型では、同じように外傷部に初発しリンパ管に沿って病変を形成する疾患として非定型抗酸菌症、リンパ管型皮膚ノカルジア症などがあり、臨床的に鑑別できないことがある。皮膚固定型では、クロモミコーシス、皮膚結核などの難治性の肉芽腫性疾患と、また小児の眼囲に生じた場合には霰粒腫との鑑別を要する。

治療としては、ヨウ化カリウムが以前より第一選択薬として用いられているが、本剤には苦味があり、胃腸障害を生じやすいという欠点もある。経口抗真菌剤が最近ではよく用いられる。中でもイトラコナゾールは本症に対し5～12週の投与で90%近い有効率を示すため、頻用されている。有効率はやや低いもののテルビナフィンやフルコナゾールで治癒した例も報告されており、経口抗真菌剤の登場で治療の選択肢が増え、治療が容易になってきたといえる。局所温熱療法は *S. schenckii* が39℃以上では発育しないことを利用して、使い捨てカイロなどを1日数時間、患部に圧抵する方法で、種々の理由で内服できない場合に用いられるが、子供や老人など年齢により、また部位により圧抵しにくいという欠点がある。また経口剤と併用することにより治療期間を短縮することができる。

稀に自然治癒もみられる。一般に予後は良好である。

II 黒色真菌感染症

黒色真菌 (集落が黒色調を呈し、培地の種類や継代培養の影響を受けず、この色調を保つもの) による感染症で、

皮膚に局面状ないし乳嘴腫状に隆起した慢性肉芽腫性病変を生じるクロモミコーシスのほか、黒癬などの皮膚の浅在性病変、皮下の膿瘍または膿腫、さらには脳をはじめとする内臓病変も含まれる。原因菌の種類は多く、その大部分を占める *Fonsecaea pedrosoi* の他に、*Exophiala jeanselmei*, *E. dermatitidis*, *Phialophora verrucosa*, *Cladosporium trichoides* などが知られていたが、最近では医療の進歩とともに抵抗力の減弱した患者が増加し、従来見られなかった種類の黒色真菌の感染例が相次いで報告されており、本症は日和見感染症の一つとしても新たに注目されている。熱帯・亜熱帯（中南米）に多いが、温帯（日本・米国）にも好発する。本邦では性差はなく、中年に多い。

クロモミコーシスは外傷部位より菌が侵入するといわれ、農夫・工員・主婦などの四肢・顔面など露出部に好発する。臨床的には通常単発で局面状または腫瘤状病変を呈する。本邦では局面状病変がよくみられる。局面性病変では中心部は自然治癒による癒痕化、辺縁は堤防状隆起する。腫瘤状病変が顕著な場合にはカリフラワー様の外観を呈することもある。通常自覚症状は無く、時に痒みがある。経過はきわめて慢性である。全身状態は一般に良好であるが、稀にリンパ節、中枢神経系、関節、腎臓などに転移性の病変を生じることがある。

またこれらの病型の他に黒色真菌が皮下または皮内に単発性の結節や膿瘍を形成することがある。この病型は

免疫機能の低下した host に多く、主な原因菌として *E. jeanselmei* が報告されている。

病変部の鱗屑・痂皮・膿汁の KOH 標本で、暗褐色・厚壁・大型・球形の sclerotic cell や菌糸などの菌要素を確認する。組織切片の HE 染色でも容易に sclerotic cell を認めることができる。培養にてサブロー培地上に黒色集落が観察される。*F. pedrosoi* ではスライド・カルチャーにて *Cladosporium* 型、*Rhinoctadiella* 型、*Phialophora* 型の分生子形成が認められる。

年齢、基礎疾患の有無、病巣の大きさ、部位により治療法も異なる。病変が小さく、術後の醜形が予想されなければ外科的切除が有用である。また局所温熱療法も副作用少なく有用だが、小児や老人には施行しにくい。薬物療法としてはフルシトシン内服が有効であるが、耐性が生じやすく、最近ではイトラコナゾールが好んで用いられ、本邦では 100~200 mg/日の投与で 60% の有効率、菌消失率が得られている。イトラコナゾールの投与量と投与期間は病変の範囲と重症度に加えて原因菌種や宿主の免疫状態などから総合的に考えていく必要がある。フルコナゾールやテルビナフィンも本症に用いられ、有効例も報告されている。本症では再発も多く、長期にわたる観察が必要である。難治例ではこれらの併用療法が必要となるが、完治に至らない例も多く、新しい経口抗真菌薬の更なる開発が期待される。