壊疽性膿皮症様の潰瘍を形成した *Cryptococcus neoformans* 感染症

柳瀬正平・井上卓也
田中佳世・杉田和成

Cryptococcus Neoformans Infection Presenting as Pyoderma Gangrenosum-like Ulcers

Shohei YANASE, Takuya INOUE, Kayo TANAKA and Kazunari SUGITA

80歳台，女性。4年前より当院で壊疽性膿皮症にて治療中だった。プレドニゾロン（Prednisolone：PSL）20 mg/日を内服中に左側前胸部，右前腕や両側下腿に多発する血疱とびらん，潰瘍が出現した。その翌日より感冒症状が出現しCorona virus infectious disease emerged in 2019（COVID-19）感染を確認した。壊疽性膿皮症の急性増悪と考え，PSL 40 mg/日へ増量したが症状は改善しなかった。血液検査，創部/血液/髄液培養検査，病理組織像にて播種性クリプトコックス感染症と診断した。壊疽性膿皮症様の潰瘍を呈したクリプトコッカス感染症は，自験例を含めて10例の報告がある。いずれも免疫異常を背景とした症例であり，死の転帰をとった症例もある。加えて，自験例のように壊疽性膿皮症患者に合併した報告例はこれまでに2例のみであった。クリプトコックス感染症の皮膚症状と壊疽性膿皮症とを肉眼所見のみで鑑別することは困難であり，病変部からの培養検査や病理組織診断，血液検査，全身の画像診断を駆使して早期診断と治療を行うことが重要である。

Key words：*Cryptococcus neoformans* 感染症，壊疽性膿皮症様の潰瘍，壊疽性膿皮症

はじめに

Cryptococcus には38種類以上の種がありそのうち *Cryptococcus neoformans*（*C. neoformans*）と *Cryptococcus neoformans gattii*（*C. gattii*）の2種が病原性の可能性があるとされている。稀に外傷を契機として皮膚より直接侵入する（皮膚クリプトコックス感染症）場合もあるが，一般に侵入門戸は肺である[1]。経気道的に侵入し肺で病変を形成した後の感染成立には宿主の免疫状態が大きく関与する[1]。十分な免疫応答が起これば肺に限局性の肉芽腫性病変を形成するが，高度の免疫不全者では全身播種の危険性がある[1]。稀に一見免疫異常を伴わない健常人でも肺炎型の病態を示すことがあるが，その原因が宿主の免疫応答によるものか，菌側の原因であるかの機序は明らかではない[1]。播種性クリプトコックス感染症の10～20%に皮膚症状の合併を認め，ざ瘡様丘疹，水疱，膿疱，結節，肉芽腫，腫瘍，潰瘍，皮下腫瘍，壊疽性膿皮症様などの臨床所見を伴う[2]。壊疽性膿皮症様の臨床所見を呈したクリプトコックス感染症の報告は非常に稀であり既報告例も含め文献的考察を含めて考察する。

佐賀大学医学部内科学講座皮膚科
Division of Dermatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University
（2024年1月18日　受付・2024年3月15日　採用決定）
別刷請求先：〒843-0393　佐賀県嬉野市嬉野町大字下宿甲4279-3
NHO嬉野医療センター皮膚科
柳瀬　正平
e-mail　ksjkosr0402@gmail.com

症　例

患者：80歳台，女性

主訴：左側胸部の皮下硬結と潰瘍，両側下腿の血疱と潰瘍

現病歴：4年ほど前より腹部や足部に繰り返し潰瘍を形成し壊疽性膿皮症に対して，プレドニゾロン（Prednisolone：PSL）の内服にて治療されていた。最終増悪は今回の症状が出現する4カ月前であり，その際には右足背や左膝関節に排膿を伴い壊死を付す潰瘍を生じた。入院しPSL 60 mg/日へ増量後に壊死や潰瘍は縮小した。その後PSL 30 mg/日まで減量し転院した。転院後に潰瘍は上皮

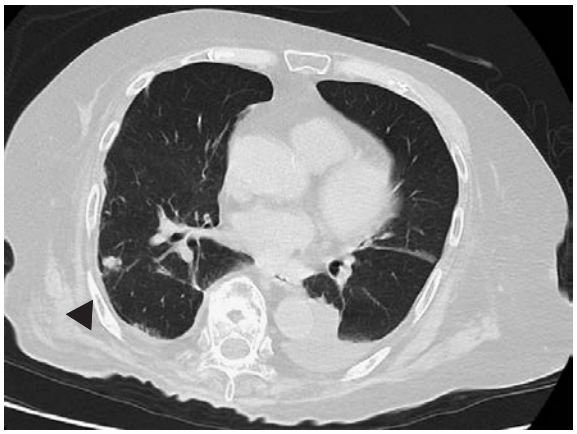


図1　胸部CT検査所見
右下肺葉胸膜直下に辺縁やや不整な径1 cm程の結節（▲）を認める



図2　初診時現症
a：左側胸部に，悪臭伴う表面に軟らかい白色壊死を付す，周囲が暗紅色調で軽度隆起した有痛性の潰瘍を2カ所認める
b：潰瘍の拡大像

化し，PSL 12.5 mg/日まで減量されていた。3カ月経過時に左側胸部に皮下硬結が出現し，その翌日より感冒症状が出現しCoronavirus Pisease-2019（COVID-19）陽性を確認した。胸部CT検査では右下葉外側胸膜直下に辺縁の不整な径1 cmの結節を認めたが炎症性の変化と考えられた（**図1**）。15日間の隔離解除後に左側前胸部，右前腕や両側下腿に多発する血疱とびらん，潰瘍の新生を認めた。壊疽性膿皮症の増悪が疑われPSLを12.5 mg/日から20 mg/日へ増量したが改善がみられず，他疾患の鑑別や治療強化目的に当院へ転院した。

既往歴：高血圧，骨粗鬆症，逆流性食道炎

初診時現症：左側胸部に悪臭を伴い，表面に軟らかい白色壊死付す，周囲が暗紅色調で軽度隆起した潰瘍を2カ所認めた（**図2**）。右前腕と両側下腿に血疱を認め，その一部はびらんと潰瘍を伴っていた（**図3**）。

血液検査所見（下線は異常値を示す）：WBC 8800（3300～8600）/μl（neut 85.7（41.8～73.8）%，lympho 10.1（18.3～41.5）%，mono 4.2%，eosino 0.0%），RBC 3.56×10^6（3.86～4.92×10^6）/μl，Hb 10.6（11.6～14.8）g/dl，Plt 24.2×10^4/μl，BUN 15.6 mg/dl，Cr 0.63 mg/dl，eGFR 65.5（90～）ml/min/1.73 m^2，AST 9（13～30）U/l，ALT 17 U/l，T-Bil 0.6 mg/dl，γ-GTP 12 U/l，CRP 0.54（0.00～0.14）mg/dl，抗デスモグレイン1抗体 陰性，抗デスモグレイン3抗体 陰性，CMV 陰性

経過：当院へ転院後，症状は壊疽性膿皮症の急性増悪によるものと考えPSL 40 mg/日へ増量し，潰瘍部にクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏の外用を行った。その後，右下腿潰瘍からの創部培養にて*C. neoformans*が検出された。そのため，肺の結節影もクリプトコックス感染症が示唆された。精査のため，他部位の創部培養（右下腿，左下腿，左側前胸部），血液培養，髄液培養，頭部CT検査，クリプトコックス抗原検査（血液）を施行した。

クリプトコックス抗原：256倍（基準値：陰性）

培養検査（創部，血液，髄液）：創部（左側前胸部，右下腿，左下腿），血液，髄液培養ともに*C. neoformans*を検出した。菌の同定は質量分析装置（MALDI Biotyper-sirius）を用いて行った（遺伝子同定は行っておらず，保存株として専門機関へ贈与は行っていない）。

頭部CT検査所見：膿瘍などの頭蓋内病変はなかった。

病理組織学的所見（左側前胸部潰瘍，HE染色）：潰瘍部では表面に壊死組織を認め，出血と炎症細胞浸潤を伴っていた。真皮には膿瘍と炎症性肉芽組織を認めた（**図4，5**）。PAS染色では小型類円形の真菌要素を認めた（**図6**）。

Gram染色：核周囲に莢膜構造を認めた（**図7**）。

墨汁染色：莢膜形成を認める小型類円形の真菌要素を認めた（**図7**）。

診断：各種培養検査，血液検査，画像所見，病理組織学的所見より，今回の症状は壊疽性膿皮症の急性増悪ではなく播種性クリプトコックス感染症と診断した。とくに自験例では表面に壊死を付す辺縁不整な深い潰瘍を形成し，壊疽性膿皮症様の臨床所見を呈したため，当初壊疽性膿皮症の増悪を疑った。

治療および経過：PSLを20 mg/日へ減量し，フルシトシン3000 mg/日の内服とアンホテリシンB 200 mg/日×



図3 初診時現症
右前腕，右下腿，左下腿
両側下腿と右前腕に血疱（▲）を認め，その一部にはびらんと潰瘍を伴っている。左下腿内側は以前病変を認めた部分であり，瘢痕上皮化している（ ）

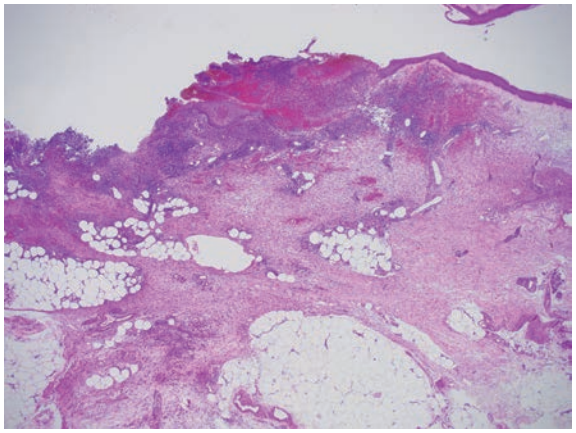


図4 病理組織学的所見（H-E染色；×20）
潰瘍部では表面に壊死組織を認め，出血と炎症細胞浸潤を伴っている

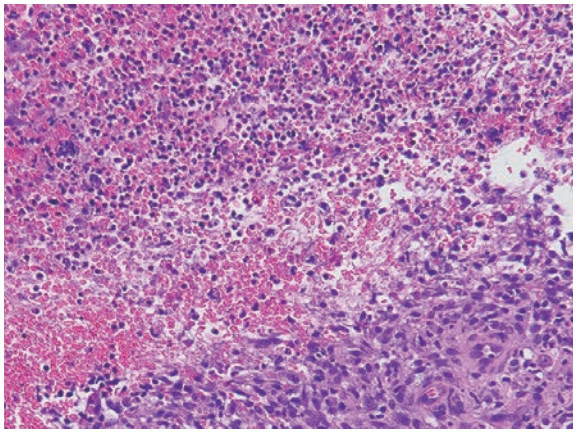


図5 病理組織学的所見（H-E染色；×200）
真皮内に膿瘍と炎症性肉芽組織を認める

1の点滴を開始した。外用はクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏からポビオンヨード配合軟膏へ変更した。その後，両下腿と右前腕の潰瘍やびらんは上皮化し，左側前胸部の潰瘍は縮小傾向を示した。フルシトシンの内服とアンホテリシンの点滴を約1カ月間行った後，フルコナゾール800 mg/日の内服へ変更し，リハビリ目的に他院へ転院した。

かんがえ

自験例では元々の診断は壊疽性膿皮症で今回二次的にクリプトコックス感染症に罹患したと考えた。

壊疽性膿皮症様の臨床所見を呈したクリプトコックス感

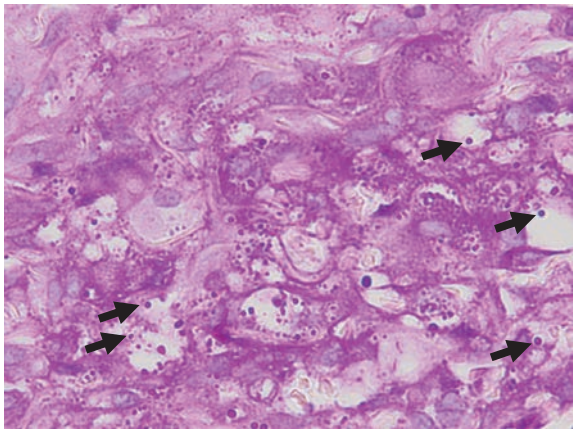


図6　病理組織学的所見（PAS染色，×400）
小型類円形の真菌要素を認める

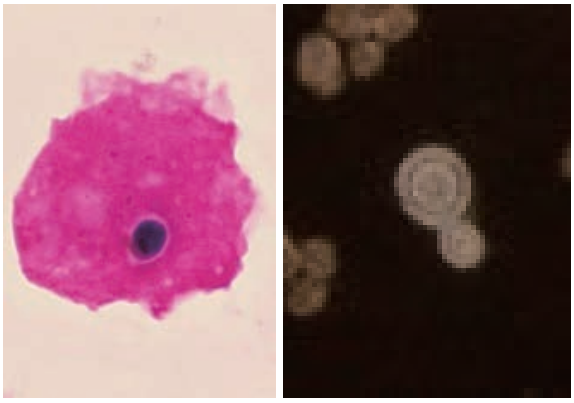


図7　Gram染色：核の周囲に莢膜形成を認める
墨汁染色：莢膜形成を認める小型類円形の真菌要素を認める

表1　壊疽性膿皮症様所見を呈したクリプトコックス感染症に関する報告例のまとめ[2)〜7)]

著者	年齢／性別	既往歴	治療	臨床所見	転帰	報告年
Massa M C et al[3)]	33／男	潰瘍性大腸炎 喘息 甲状腺癌 巣状分節性糸球体硬化症	PSL	紅斑 壊死を伴う辺縁不整な多発性潰瘍 茶黒色痂皮性病変 紫色の硬結	死亡	1981
Jasch K C et al[4)]	66／男	尋常性白斑 SLE	PSL：5 mg／日	腫瘤	軽快	2008
Kikuchi N et al[2)]	85／女	紅皮症	PSL：20 mg／日	潰瘍 紅斑 結節性病変 血疱	死亡	2016
Kikuchi N et al[2)]	74／女	糖尿病 慢性腎臓病 気管支喘息	記載なし	壊死を伴う不整形潰瘍	死亡	2016
Kikuchi N et al[2)]	93／女	記載なし	記載なし	紅斑と壊死が付着し，悪臭を伴う不整形潰瘍	死亡	2016
Kikuchi N et al[2)]	79／女	関節リウマチ	MTX，PSL	壊死を伴う不整形潰瘍	軽快	2016
Lopez M F et al[5)]	59／男	潰瘍性大腸炎 壊疽性膿皮症	IFX，AZT	潰瘍	軽快	2019
Oppenheimer A R et al[6)]	53／男	痛風関節炎	コルチコステロイド	壊死と膿瘍に覆われ境界が明瞭で隆起した潰瘍	軽快	2020
Inoue N et al[7)]	81／男	RS3PE症候群	PSL：15 mg／日	潰瘍	軽快	2021
自験例	89／女	COVID-19， 壊疽性膿皮症	PSL：12 mg／日	結節 血疱 壊死を伴う不整形潰瘍	軽快	2024

PSL：prednisolone　SLE：systemic lupus erythematosus　MTX：Methotrexate
RS3PE syndrome：remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome
IFX：infliximab　AZT：azathioprine

染症は，これまで自験例を含め10例報告されている（**表1**）[2)〜7)]（Pubmedにて Pyoderma Gangrenosum Cryptococcosis と検索 1981〜2021年）。年齢は33歳〜93歳と幅があり，いずれもステロイドや免疫抑制剤内服治療中，糖尿病，慢性腎不全，高齢者など免疫抑制状態を背景にもつ症例であった。自験例は長期ステロイド内服に加えて，COVID-19に罹患しており，易感染状態にあったものと考えられる。壊疽性膿皮症様の皮膚所見を呈するクリプトコックス感染症には，原発性と播種性の両方の症例が存在した。クリプトコックス感染症が壊疽性膿皮症様の潰瘍を伴った場合，壊疽性膿皮症との鑑別が臨床所見のみでは困難である。壊疽性膿皮症患者に合併したクリプトコックス感染症の報告は自験例と Lopez ら[5)]の合わせて2例であった。

クリプトコックス感染症を疑わずに，壊疽性膿皮症の増悪と判断し，ステロイド内服量を増量した際には，クリプトコックス感染症を増悪させることが懸念される。またクリプトコックス感染症であれば早期に治療を開始する必要があり，そのため早期の鑑別診断が重要である。自験例では胸部単純レントゲンやCT検査にて肺の結節影を認めたが，炎症性変化と判断し経過をみられていた。積極的に画像検査を行うことは重要であるが，クリプトコックス感染症の可能性を念頭に置いておくことが早期診断に重要である。またTzanck塗抹標本でもクリプトコックスを確認できたとの報告[8]もあり，培養検査や病理組織検査のみならず，自身で検体を採取し，顕微鏡で確認することは早期診断の一助になるかもしれない。

クリプトコックス感染症の皮膚病変は多種多様な像を呈し臨床的所見のみでの診断は極めて困難である。自験例のように，壊疽性膿皮症で加療中の症例に新たな潰瘍病変を認めた場合には，壊疽性膿皮症の増悪と判断しかねない。したがって，壊疽性膿皮症の増悪を疑った際には，クリプトコックス感染症を念頭に精査する必要がある。またLopezらの症例のように同時期に壊疽性膿皮症と壊疽性膿皮症様所見を呈したクリプトコックス感染症の発生した報告[5]もあり，病変が多発している際には複数の場所から皮膚生検や培養検査を行う必要がある。

文　　献

1） Kakeya H, Kohno S : Cryptococcosis. *Med mycol J*, 2011 ; 52 : 183–191.
2） Kikuchi N, Hiraiwa T, Ishikawa M et al : Cutaneous Cryptococcosis Mimicking pyoderma Gangrenosum : A report of Four Cases. *Acta Derm Venereol*, 2016 ; 96 : 116–117.
3） Massa MC, Doyle JA : Cutaneous cryptococcosis simulating pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*, 1981 ; 5 : 32–36.
4） Jasch KC, Hermes B, Scheller U, Harth W : Pyoderma gangrenosum-like primary cutaneous cryptococcosis. *Acta Derm Venereol*, 2008 ; 88 : 76–77.
5） Lopez MF, Francisco RD, Perez-Martinez I et al : Pyoderma gangrenosum and primary cutaneous cryptococcosis in an ulcerative colitis patient. *Gastroenterol Hepatol*, 2019 ; 42 : 107–108.
6） Oppenheimer AR, Valente NYS, Silva DHM : Cutaneous ctyptococcosis simulating pyoderma gangrenosum. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2020 ; 53 : e20200120.
7） Inoue N, Endo Y, Kabashima K : Extensive leg ulcer caused by primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompromised patient. *Eur J Dermatol*, 2021 ; 31 : 657–658.
8） Schupbach CW, Wheeler CE Jr, Briggaman RA, Warner NA, Kanof EP : Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *Arch Dermatol*, 1976 ; 112 : 1734–1740.