

症例 2

鼠頸部・下腹部に有痛性丘疹を認めた臍帯血幹細胞移植後の 40 歳代男性

京都大学医学部附属病院 感染制御部

高倉 俊二

症例：49 歳男性

病歴：3 年前に悪性リンパ腫（lymphoplasmacytic lymphoma）の診断を受けた。化学療法後 SD（stable disease）となった。1 年前に汎血球減少となり、リンパ腫への治療関連急性骨髄性白血病（M2）と診断された。寛解導入化学療法（イダルビシン・シタラビン）にて完全寛解となり、地固め化学療法（ミトキサントロン・シタラビン，エノシタビン・エトポシド・ダウノルビシン・6-メルカプトプリン）後，臍帯血移植目的にて入院した。

既往歴：虫垂炎（18 歳），鼠頸ヘルニア（27 歳，47 歳時に手術）

家族歴：特記事項なし

生活歴：会社員。飲酒・喫煙なし，アレルギーなし。

入院後の経過：

全身放射線照射・シクロフォスファミドで前処置療法を行い，移植片対宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）予防にタクロリムス投与，肝中心静脈閉塞症（veno-occlusive disease, VOD）予防にヘパリン，ウルソデオキシコール酸の投与を行いながら，臍帯血移植（cord blood stem cell transplantation, CBT）（2 座不一致）を実施した。CBT 後の免疫抑制はタクロリムス，プレドニゾロンで行った。CBT 後 9 日目：hyperacute GVHD を発症したが，メチルプレドニゾロン投与にて症状は軽快した。CBT 後 64 日目に生着（完全ドナー型）を確認したものの，以後も汎血球減少（WBC 200~800/ μ L，好中球 $<100/\mu$ L）は持続し，G-CSF 投与と輸血を繰り返していた。CBT 後 100 日目サイトメガロウイルス（CMV）腸炎（ガンシクロビル，ホスカルネットで軽快），125 日目，140 日目にはメチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌によるカテーテル関連血流感染（TEIC，VCM 投与にて軽快）を発症した。その他，感染症の診断がつかない発熱性好中球減少症（febrile neutropenia, FN）にて，TAZ/PIPC，CFPM，PZFX，MEPM 等が断続的に投与されていた。CBT 後 145 日目には，抗菌薬不応の FN 時に測定したアスペルギルス抗原が 0.1 から 2.6 に上昇し，侵襲性アスペルギルス症（possible case）として，VCRZ を投与し，アスペルギルス抗原は 0.3 まで低下した。この間，タクロリムスは血中トラフ濃度 5~8ng/mL 程度でコントロールされていた。移植後の ADL は断続的に続く感染症および FN エピソード

により徐々に悪化（発熱，倦怠感，抑鬱，傾眠）していた。CBT 後 172 日目より 38℃ 台，172 日目（発症日）には 39℃ を超える高熱と頻脈が出現した。同時に右下腹部痛の訴えを認めた（Fig. 1）。

身体所見（発症日）：38.8℃，脈拍 120/min.，呼吸数 30/min.，血圧 102/66mmHg，意識レベル E3V5M6（JCS 10），心音・呼吸音：正常，消化管蠕動音正常，圧痛なし。右下腹部外側と鼠頸部に径 1cm 強の有痛性紅斑。極軽度の柔らかな隆起，表皮のびらんあり。

血液所見（発症日）：WBC 200/ μ L（Neut 20%，Lymph 80%），Hb 5.9g/dL，Plt $4 \times 10^4/\mu$ L，TP 3.5g/dL，Alb 1.9g/dL，AST 57IU/L，ALT 33IU/L，LDH 176IU/L，ALP 1073IU/L，T-Bil 8.2mg/dL，Crea 1.7mg/dL，Na 133mEq/L，K 4.3mEq/L，CRP 15.9mg/dL

胸部 X 線写真（発症日）：肺野は正常，両側に少量の胸水

投薬内容（発症日）

- ・タクロリムス顆粒 0.4mg，1 日 2 回
- ・ポリコナゾール錠 150mg，1 日 2 回
- ・アシクロビル錠 200mg 1 日 1 回
- ・ロラゼパム錠 0.5mg 1 日 1 回
- ・ST 合剤 1 錠 1 日 1 回
- ・フィルグラスチム 300 μ g/日
- ・即効性インスリン 25 単位/日

Fig. 1 経過図

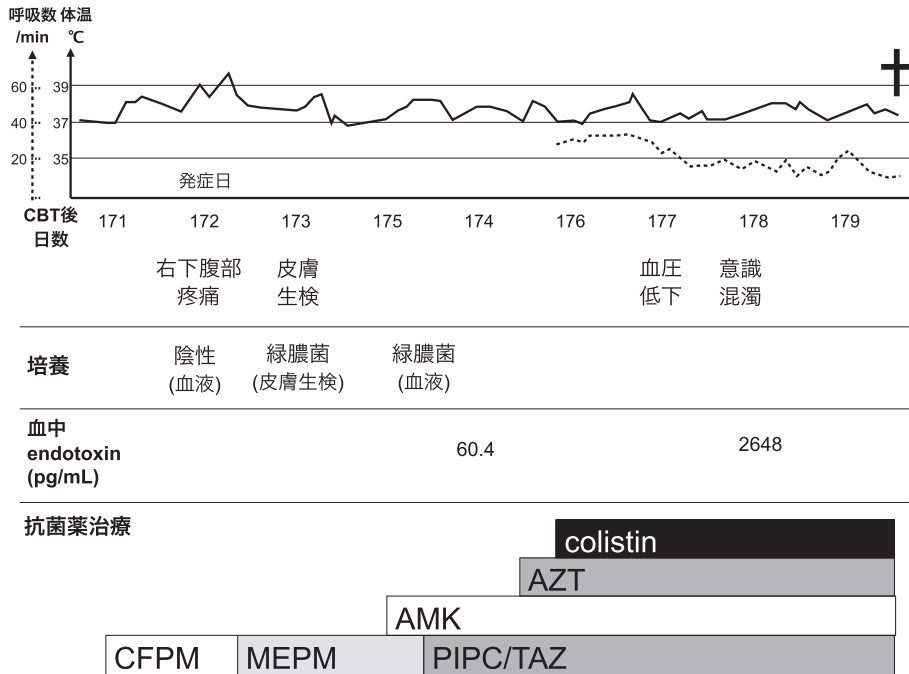


Table 1 検出された緑膿菌の薬剤感受性

薬剤	MIC	判定
PIPC	≥256	R
TAZ/PIPC	128	R
CAZ	≥128	R
CFPM	≥64	R
AZT	16	I
IPM	≥32	R
MEPM	≥32	R
CPFX	≥8	R
GM	≥32	R
TOB	≥32	R
AMK	≥64	R
MINO	≥32	R
ST	≥160	R

MIC 測定は微量液体希釈法, 判定は CLSI S22 にてのブレイクポイントにて判定

発症後の治療経過:

前日に開始したセフェピム (CFPM) をメロペネム (MEPM) に変更した。皮膚所見からはスイート症候群, 壊疽性膿皮症, 皮膚アスペルギルス症等が疑われ, 発症翌日, 皮膚生検を実施した。生検組織の塗抹所見でグラム陰性桿菌を認めため (発症3日目に緑膿菌と判明), 血液培養を再度採取し (発症に緑膿菌を疑うグラム陰性桿菌が発育), アミカシン (AMK) を追加した。皮膚生検および血液培養からの検出菌は緑膿菌であり, 感受性試験の結果, 多

剤耐性緑膿菌 (MDRP) で, SMA ディスク法にてメタロβ-ラクタマーゼ産生菌と判明した (Table 1)。右下腹部外側と鼠頸部の2箇所 of 皮疹は発症2日目 (発見から24時間後) には黒色化し, 中心部からの壊死, 潰瘍化してきた。発症4日目にタゾバクタム/ピペラシリン, アズトレオナム, アミカシンに変更し, 5日目より colistin を追加した。しかし, 解熱は認めず, 発症6日目には血圧低下, 意識混濁も出現。昇圧剤に反応せず, 発症から8日目の未明 (CBT 後179日目) に永眠した (Fig. 1)。家族の希望により剖検は実施されなかった。

皮膚生検の病理所見 (Fig. 2 a, b, c):

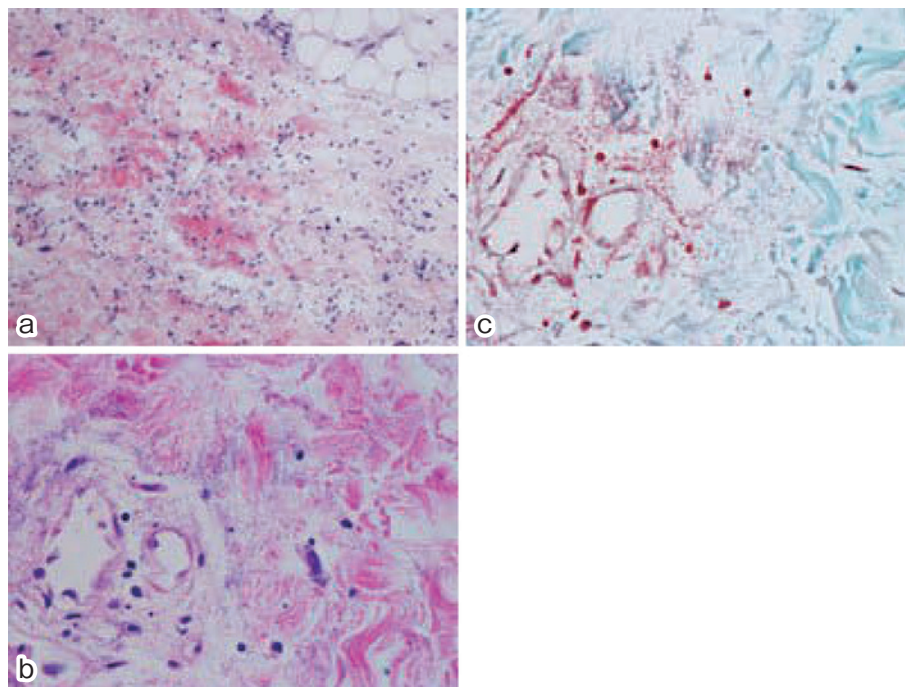
皮下組織の血管周囲を中心とした出血性壊死。炎症細胞の浸潤は認めるが相対的に乏しい。グラム染色では血管周囲を中心に多数のグラム陰性桿菌を認めた。

症例のまとめ:

CBT 後長期にわたる免疫抑制と汎血球減少の状態で, カテーテル関連血流感染, CMV 感染症, 侵襲性アスペルギルス症を発症した。各々は治療にて軽快したが, これらの治療薬以外にも, 感染フォーカスの明らかでない FN が間欠的に起こり, 断続的に広域抗菌薬の投与を要していた。その過程において, MDRP の定着・増殖が起こっていたと考えら

Fig. 2 皮膚病変の病理組織所見

- a. 皮下組織に比較的少数の炎症細胞が浸潤し、出血性壊死に陥っている (Hematoxylin-Eosin 染色), b. 炎症性変化は血管の周りに目立つが、炎症細胞の数は少ない (Hematoxylin-Eosin 染色), c. グラム染色では血管周囲に著しい数のグラム陰性桿菌を認める



れ、最終的に菌血症を発症。高度の遷延する好中球減少、および、感受性のある治療薬の投与が6日間遅れたことにより、MDRP感染症のコントロールができず、救命しえなかった。皮膚所見からは、スウィート症候群、壊疽性膿皮症、皮膚アスペルギルス症、菌血症に伴う血管炎、敗血症性塞栓、皮膚炭

疽が鑑別に挙げたが、速やかな皮膚生検と生検組織の細菌検査にて緑膿菌による病変であることが判明した。血液培養所見、皮膚病変の病理組織診により、最終診断は、① *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) 菌血症、②①による壊疽性膿瘡 (ecthyma gangrenosum) と判明した。

“本症例の疑問点”から”研究的考察”へ

京都大学医学部附属病院 感染制御部

高倉 俊二

1. 緑膿菌感染で壊疽性膿瘡の合併頻度は？

敗血症には、さまざまな皮膚所見が合併する。DICや病原微生物の直接血管障害による点状出血や紫斑、免疫学的機序によって起こる血管炎、塞栓、毒素による血管障害などである¹⁾。特に緑膿菌による敗血症に伴う皮疹としては、水疱・ブラ形成、壊疽性蜂窩織炎、斑状丘状疹、壊疽性膿瘡が知られている¹⁾。

壊疽性膿瘡は1897年にBarkerらが初めて報告している²⁾。緑膿菌敗血症に合併した、円形で中心に壊死を伴う硬結、周囲の紅斑を伴う潰瘍病変で、部位は肛門や会陰部、腋窩に多く、通常、造血器悪性腫瘍に合併する¹⁾³⁾。

緑膿菌敗血症における壊疽性膿瘡の合併頻度ははっきりしない。緑膿菌血症の小児、15例中3例(20%)に皮疹を認めたとする報告がある一方⁴⁾、癌患者384例、410エピソード中9例(2.3%)との報告もある⁵⁾。いずれの報告も抗緑膿菌作用のある抗菌薬が極めて限られていた時代の報告であり、抗緑膿菌ペニシリン系、広域セフェム系、カルバペネム系、キノロン系などの優れた抗緑膿菌薬が広く臨床で使用されてきた昨今においては、その発症頻度はかなり減少していると推測されるものの、90年代以降にそのような臨床研究報告はない。本症例では、多剤耐性緑膿菌であったことから、80年代までと同様に有効な抗緑膿菌薬剤の使用ができなかったことが壊疽性膿瘡の合併に関与していた可能性は十分にあると考えられる。

2. 壊疽性膿瘡の病態は？

緑膿菌は健常人の10~15%、入院患者では30~35%で腸管細菌叢内に定着していると考えられている⁶⁾。そしてその割合は、皮膚バリアの障害に加えて、抗菌薬(全身投与または皮膚への軟膏・クリームの塗布)または皮膚の過湿潤状態があることによって増加するとされる⁷⁾。壊疽性膿瘡の症例をレビューした論文によると、菌血症を伴う例でも³⁾、菌血症のない例でも⁸⁾、ともに壊疽性膿瘡の発症部位は、会陰部・鼠頸部・腋窩が多い(Table 2)。菌血症による血行性播種によって皮下組織に到達して形成されるのであれば、基本的に身体の中のどの部位に起こってもよいし、緑膿菌は至適発育温度が30℃未満

の菌なので四肢の先端などの比較的低温部位に好発する方が自然である。会陰部・鼠頸部・腋窩という過湿潤状態になりやすい場所が好発部位であるという点は、同部の皮膚から直接侵入する可能性を示唆している。

ただし、本例は鼠頸部と右下腹部の2箇所にはほぼ同時に病変が出現しており、既報告でも多くの例で病変が多発している。このことはむしろ血行性播種を示唆する所見である。また、病理組織学的には、血管に沿って求心性の進行を示すとされる。また、基礎疾患のない乳幼児例、下痢の先行例、虫垂穿孔に合併した例などの報告もみられ、腸管内定着菌のトランスロケーションによる菌血症からの血行性播種と考えられる。

本症例での壊疽性膿瘡は血行性播種によるものと推察されるが、皮膚からの侵入、腸管を含め他の侵入門戸からの血行性播種のいずれも起こりうると考えるのが妥当のようである。

3. 壊疽性膿瘡はなぜコンプロマイズド・ホストに起こるのか？

壊疽性膿瘡の病理組織学的所見の特徴は、皮下組織内の血管の壊死像と、比較的炎症細胞の浸潤が乏しい点にあり、これらはおそらく互いに関係している。つまり、炎症細胞の数あるいは機能の低下により、皮下組織に侵入した緑膿菌が血管を侵すのを抑止できず、出血性壊死を起こすということである。したがって、好中球減少、あるいは、好中球の動員、遊走、貪食が起こりにくいような基礎疾患がリスクになっていると推察される。造血器悪性腫瘍以外の発症リスク因子には、遷延する高度の好中球減少、臓器移植後、低 γ -グロブリン血症、熱傷など、細菌感染防御機構の低下する背景があるものが挙げられているが、基礎疾患のない乳児での発症例の報告もある^{9)~11)}。緑膿菌血症そのものがこれらのようなコンプロマイズド・ホストに発症する感染症であり、さらに進行を抑止する機構が高度に低下している状況のために壊疽性膿瘡に至るといえることであろう。

Table 2 緑膿菌感染に合併した壊疽性膿瘡のケースレビュー

歳・性	基礎疾患	菌血症	出現部位	転帰
49, M#	急性骨髄性白血病, 好中球減少, 造血幹細胞移植後	+	下腹部, 鼠頸	死亡
26, M	全身性エリテマトーデス, 好中球減少	+	肩, 腕, 臀部	死亡
52, M	慢性骨髄性白血病, 好中球減少, ステロイド投与	+	腋窩, 臀部	死亡
63, M	薬剤性好中球減少	+	手首	生存
73, F	急性骨髄性白血病, 好中球減少	+	前腕	生存
53, F	急性骨髄性白血病, 好中球減少	+	会陰, 肛門	死亡
61, M	薬剤性好中球減少	+	臀部	生存
45, M	夜間発作性ヘモグロビン尿症, 骨髄増殖性疾患, 好中球減少, ステロイド投与	+	顔, 腕, 臀部	死亡
62, M	急性白血病, 好中球減少	+	口唇, 腕, 手指	生存
73, F	骨髄線維症	-	乳房下, 鼠頸, 会陰	死亡
70, F	急性骨髄性白血病	-	下腹部, 足背	生存
65, F	急性骨髄性白血病, 好中球減少	-	頸, 乳房, 肩, 鼠頸, 大腿	生存
69, F	骨髄異型性症候群	-	肘, 下腿	死亡
51, F	急性骨髄性白血病, 好中球減少	-	腋窩	生存
68, M	悪性リンパ腫	-	眼瞼, 陰囊, 陰茎	生存
30, F	急性骨髄性白血病, 好中球減少	-	足	生存
47, M	急性骨髄性白血病, 好中球減少	-	陰囊, 会陰	生存
0.5, M	結核	-	顔	死亡
28, M	多巣性白質脳症, 好中球減少	-	腋窩, 会陰	生存
38, F	悪性リンパ腫	-	会陰	生存
63, F	急性骨髄性白血病, 好中球減少	-	会陰	生存
31, F	慢性骨髄性白血病, 好中球減少	-	会陰	生存

*文献3, 8に基づいて作成.

#本症例

4. 壊疽性膿瘡を合併した緑膿菌感染症の予後因子は？壊疽性膿瘡の合併例には患者背景, 病像, 菌株に特性はあるか？

ケースレビュー論文によると, 菌血症, 複数病変, 外科的切除・デブリドマンなし, 好中球減少の遷延が予後不良因子である³⁸⁾. 前項で述べたように, 菌血症と複数病変は互いに関係している可能性が高い. 緑膿菌は抗菌薬抵抗性の細菌であるため外科的切除・デブリドマンが可能だった例が予後良好となることは理解しやすい. また発見されたときの全身状態, 病変の大きさや部位によって外科的切除やデブリドマンの可能か否かが決まる. 早期に発見・診断された例ほど外科的切除やデブリドマンが実施しやすいため, このことがさらに予後良好に関わっていると推察される.

先に述べたように, 1990年代以降の緑膿菌の壊疽性膿瘡の発症頻度や予後を検討した論文はなく, ケースレビューしか存在しない³⁸⁾. そのため, 病態と微生物学的因子(薬剤耐性, 血清型, 毒素と発症の関連性)は不明な点ばかりである. 抗緑膿菌抗菌薬の普及により, 壊疽性膿瘡の発症率や頻度は減少している可能性が高いが, それを検証した論文も存

在しない. 本症例では, すみやかな皮膚生検とその培養検査により診断が確定したが, 緑膿菌以外にも, 敗血症の原因微生物や合併症が皮膚所見より推定できる場合もある. 皮膚は直接目視できる臓器であり, 敗血症時の全身皮膚の入念な観察は早期診断と治療介入に欠かせない. 緑膿菌菌血症のフォーカス, 合併症と微生物学的因子の関連について解析を行うためにも臨床において遭遇しうるこのような病態を正確に診断し, 集積していく必要がある. また, 薬剤耐性緑膿菌の感染制御が不十分な場合, 有効な治療が遅れやすくなることで壊疽性膿瘡の合併が増加する可能性がある点にも注意を払わねばならないだろう.

文献

- 1) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th eds. Ch 52. The Acutely Ill Patients with Fever and Rash. Churchill Livingstone, 2010.
- 2) Barker LF: The clinical symptoms, bacteriologic findings and postmortem appearances in cases of infection of human beings with *Bacillus pyocyaneus*. JAMA. 1897; 29: 213-6.

- 3) Greene SL, Su WP, Muller SA : Ecthyma gangrenosum : Report of clinical, histopathologic, and bacteriologic aspects of eight cases J Am Acad Dermatol. 1984 ; 11 : 781—7.
- 4) Greif Z, Merzbach D, Freundlich E : Pseudomonas septicemia in childhood. Isr J Med Sci. 1983 ; 19 : 977—9.
- 5) Bodey GP, Jadeja L, Elting L : Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med. 1985 ; 145 : 1621—9.
- 6) White PM : Pseudomonas aeruginosa in a skin hospital. Br J Dermatol. 1971 ; 85 : 412—7.
- 7) Hojyo-Tomoka MT, Marples RR, Kligman AM : Pseudomonas infection in superhydrated skin. Arch Dermatol. 1973 ; 107 : 723—7.
- 8) Huminer D, Siegman-Igra Y, Morduchowicz G, Pitlik SD : Ecthyma Gangrenosum without bacteremia, Report of Six Cases and Review of the Literature. Arch Intern Med. 1987 ; 147 : 299—301.
- 9) Dorff GJ, Geimer NF, Rosenthal DR, Rytel MW : Pseudomonas septicemia. Illustrated evolution of its skin lesion. Arch Intern Med. 1971 ; 128 : 591—5.
- 10) El Baze P, Thyss A, Caldani C, Juhlin L, Schneider M, Ortonne JP : Pseudomonas aeruginosa O-11 folliculitis. Development into ecthyma gangrenosum in immunosuppressed patients. Arch Dermatol. 1985 ; 121 : 873—6.
- 11) Berger M, Sorensen RU, Tosi MF, Dearbom DG, Döring G : Complement receptor expression on neutrophils at an inflammatory site, the Pseudomonas-infected lung in cystic fibrosis. J Clin Invest. 1989 ; 84 : 1302—13.

メシル酸イマチニブ併用化学療法中に壊疽性膿瘡を合併した フィラデルフィア染色体陽性急性混合性白血病

¹⁾ 松阪中央総合病院内科, ²⁾ 三重大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

鈴木 圭¹⁾²⁾ 関根 隆夫¹⁾

(平成 21 年 6 月 12 日受付)

(平成 21 年 8 月 11 日受理)

Key words: ecthyma gangrenosum, *Pseudomonas aeruginosa*, imatinib mesylate

緒 言

造血器悪性疾患治療中の感染症コントロールは生命予後を規定する重要な問題である。特に緑膿菌感染症は治療に難渋し、診断は培養を中心とした微生物学的検査に依存するが、好中球減少患者では突然の敗血症で発症し致死的経過をたどることもまれでなく、血液培養の結果が治療に生かされないことも時に経験する。一方で緑膿菌敗血症に関連した皮膚症状として壊疽性膿瘡 (ecthyma gangrenosum: EG) が知られているが、EG は一般的な敗血症症状に先行して出現することもあり¹⁾²⁾、来るべき敗血症に早期に対応するためにはその疾患概念を理解することが肝要である。今回、フィラデルフィア染色体陽性 (Ph+) 急性混合性白血病に対してメシル酸イマチニブ (imatinib mesylate: IM) 併用化学療法中、眼窩周囲に EG を発症し救命できなかった症例を経験したため報告する。

症 例

患者は 67 歳の女性。糖尿病で通院中 (HbA1c 6.7%, 合併症なし)、急激な白血球増加を指摘され入院した。初診時には特殊染色検査、表面マーカー検索の結果、急性混合性白血病と診断され骨髄性白血病に準じた寛解導入療法が施行されたが十分な効果は得られなかった。後日返却された骨髄細胞の染色体検査、RT-PCR 検査より、Ph+ 急性混合性白血病と最終的に診断されたが、同疾患に対する標準的治療は存在しなかったことから、文書による同意の下に Ph+ 白血病に対して効果の期待できる IM (400mg/日) および IM 投与後第 15 病日 (day15) より 7 日間化学療法の併用療法が施行された (Fig. 1)。Day 18 より軽度の眼窩周

囲浮腫が認められたが、IM による薬剤性浮腫と考えられたため、少量の利尿剤を追加し、WBC が 2,500/ μ L と低下した day21 まで IM を休業することなく継続した。しかし、day 36 より一旦軽快傾向となっていた眼窩周囲浮腫が急激に悪化し、開眼が不可能となった。この際 WBC 900/ μ L と低値で、38.5°C の発熱がみられたためメロペネム (2.0g/日) の経験的投与を開始した。同時に採取された 2 セットの血液培養は陰性で、全身 CT でも明らかな感染症のフォーカスは指摘できなかった。Day40 には眼窩周囲浮腫はさらに増悪し、水疱を伴い一部黒化が認められた (Fig. 2)。眼窩周囲浸出液からグラム陰性桿菌が多数認められたためセフトジジム (4.0g/日)、アミカシン (400 mg/日) を投与したが意識レベル低下を伴うショックとなり day 43 に死亡した。死亡直前に採取された血液及び眼窩周囲浸出液から緑膿菌が検出され、EG および緑膿菌による敗血症性ショックと診断された。分離された緑膿菌はイミペネム、アミカシン、シプロフロキサシンに対する MIC (μ g/mL) がそれぞれ ≥ 16 , ≥ 32 , ≥ 4 と高度耐性であり多剤耐性緑膿菌であることが判明した。

考 察

EG は緑膿菌敗血症に関連した皮膚症状で、緑膿菌敗血症の約 2% に認められ、EG 合併は敗血症の予後不良因子とされている^{1)~4)}。好発部位は肛門周囲、腋下、四肢であるが、頻度は高くないが眼窩周囲でも EG の報告がみられる²⁾。特徴的な所見は出血を伴う小膿疱や浮腫性紅斑に囲まれた壊死性潰瘍で、初期には無痛性の浮腫性紅斑として発症することが多いが、好中球減少などの免疫不全患者では急激な進行をみる。病態は血管周囲や皮下組織に細菌が侵入して生じる壊死性血管炎であり、血管周囲の壊死が血管からの血流低

別刷請求先: (〒514-8507) 三重県津市江戸橋 2-174

三重大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学
鈴木 圭

Fig. 1 Clinical course. MEPM: meropenem; CAZ: ceftazidime; AMK: amikacin; BHAC: enocitabin; ACR: aclarubicin; WBC: white blood cell count; Neut: neutrophil count; HGB: hemoglobin; Alb: albumin; LDH: lactate dehydrogenase; BUN: blood urea nitrogen; Cr: creatinine; CRP: C-reactive protein

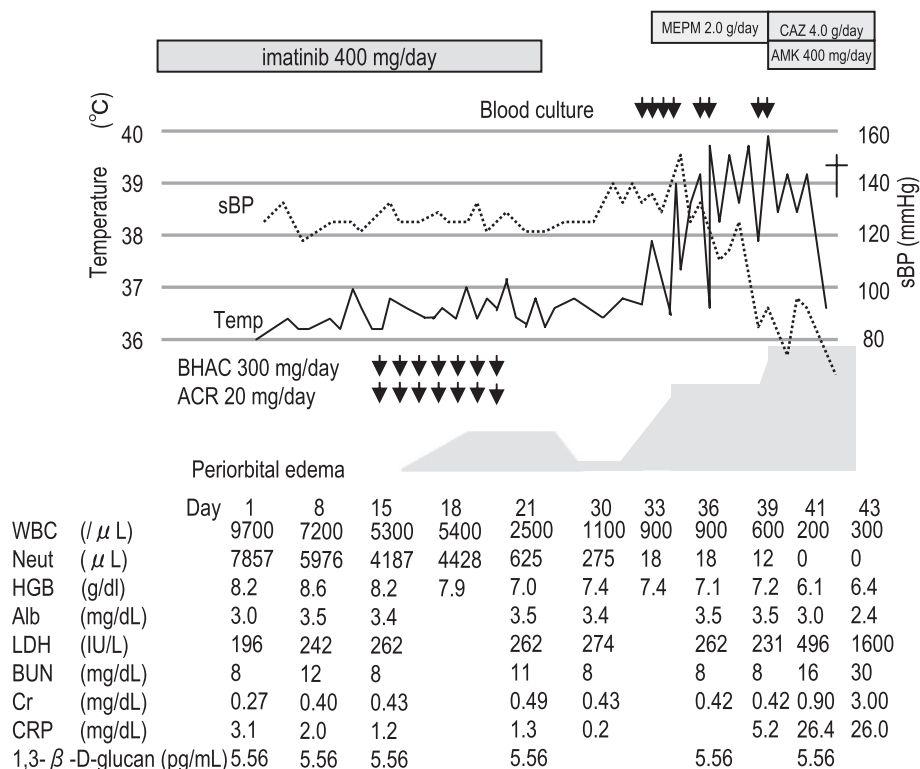


Fig. 2 Bilateral periorbital ecthyma gangrenosum occurring following to mild edema on chemotherapy day 40. A primary cutaneous lesion initially appearing as a painless round erythematous macule rapidly became pustular in surrounding erythema.



下を来し、皮膚壊死、虚血性変化を来し発症する¹⁾。EGで重要なことは、敗血症症状に先行してEGが出現する場合があるという点¹⁾²⁾、黒色皮膚病変の出現を認めた場合には重症敗血症の合併を念頭に速やかに治療を開始することが必要となる。一方、Ph+白血病ではPhによりキメラ遺伝子であるBCR-ABL1が形成され、この結果高いチロシンキナーゼ活性を示すBCR-ABL1蛋白が産生されることが白血病発症に重要な役割を果たしている。IMはこのBCR-ABL1によっ

てもたらされるチロシンキナーゼを選択的に阻害する分子標的治療薬であり、現在ではPh+白血病治療においてIMの有用性は広く認められている。近年本邦でも慢性骨髄性白血病のみならずPh+急性リンパ性白血病においても適応が認可された。IMによる非血液学的有害事象は10%以下で重篤なものはまれである。軽度の浮腫は約半数の患者に見られる最も頻度が高い有害事象のひとつで、限局性に眼瞼周囲や下肢に見られることが多い。この浮腫は通常利尿剤に反応し大部分はIMの継続投与が可能である⁵⁾⁶⁾。IMが皮膚のPDGF受容体を阻害することで間質圧の低下を招き、毛細血管から体液が移動し、浮腫が生じるという機序が考えられている⁷⁾⁸⁾。本例ではday 18より眼窩周囲浮腫が生じているが、1) 浮腫出現からしばらくは慢性的に経過している、2) day 18の時点では好中球減少は見られていない、3) 利尿剤に一旦反応した、という理由よりday 18の時点でEGが生じていたとは考えにくい。しかし、好中球減少を来したday 36以降眼窩周囲浮腫が急速に増悪しており、この際にEGが発症したものと思われる。本例ではエノシタピン、アクラルビシンによる骨髄抑制に加え、IMにより生じた薬剤性浮腫による局所循環障害並びに皮膚の菲薄化がEG発症を助長させた可能性が考えられる。

本例では分離された緑膿菌は、過去に広域抗生剤に暴露したことで誘導されたとと思われる多剤耐性緑膿菌であったため、緑膿菌を標的とした抗菌化学療法を施行していたが効果は不十分で、予後改善には直接結びつけることはできなかった。一方で、現在ではIMの適応拡大に伴い、Ph+急性リンパ性白血病を中心に化学療法とIMが併用される症例が増加しているが、IMは多くの薬剤との相互作用があり、本例のごとく抗癌剤との併用で副作用が相乗的に重篤になる可能性がある。本邦からもPh+急性リンパ性白血病に対するIM併用化学療法の臨床試験の結果が報告された現在では⁹⁾、本例におけるIM併用化学療法の投与方法の是非について検討の余地は大いにあるが、IM投与中の好中球減少時に紅斑を伴った浮腫などの皮膚病変が出現した場合、IMによる薬剤性浮腫なのか、敗血症の前兆としてのEGであるかの鑑別は、早期診断による予後改善の可能性の点から極めて重要であると考えられ報告した。

文 献

- 1) 小原陽子, 永井 正, 森 政樹, 大嶺 謙, 外島正樹, 小松則夫, 他: 壊疽性膿瘡を伴う緑膿菌敗血症を合併した急性骨髄性白血病. 臨血 2004; 45: 1138—40.
- 2) Maccheron LJ, Groeneveld ER, Ohlrich SJ, Hilford DJ, Beckingsale PS: Orbital cellulitis, panophthalmitis, and ecthyma gangrenosum in an immunocompromised host with pseudomonas septicemia. Am J Ophthalmol 2004; 137: 176—8.
- 3) Greene SL, Su WP, Muller SA: Ecthyma gangrenosum: report of clinical, histopathologic, and bacteriologic aspects of eight cases. J Am Acad Dermatol 1984; 11: 781—7.
- 4) Fergie JE, Shema SJ, Lott L, Crawford R, Patrick CC: Pseudomonas aeruginosa bacteremia in immunocompromised children: analysis of factors associated with a poor outcome. Clin Infect Dis 1994; 18: 390—4.
- 5) Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Giles F, *et al.*: High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood 2004; 103: 2873—8.
- 6) Breccia M, Carmosino I, Russo E, Morano SG, Latagliata R, Alimena G: Early and tardive skin adverse events in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. Eur J Haematol 2005; 74: 121—3.
- 7) Pietras K, Ostman A, Sjöquist M, Buchdunger E, Reed RK, Heldin CH, *et al.*: Inhibition of platelet-derived growth factor receptors reduces interstitial hypertension and increases transcapillary transport in tumors. Cancer Res 2001; 61: 2929—34.
- 8) Heuchel R, Berg A, Tallquist M, Ahlen K, Reed RK, Rubin K, *et al.*: Platelet-derived growth factor beta receptor regulates interstitial fluid homeostasis through phosphatidylinositol-3' kinase signaling. Proc Natl Acad Sci 1999; 96: 11410—5.
- 9) Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, *et al.*: High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2006; 24: 460—6.

A Patient with Acute Philadelphia-chromosome-positive Mixed Phenotype Leukemia Developing Ecthyma Gangrenosum While Undergoing Combined Imatinib Mesylate Chemotherapy

Kei SUZUKI¹⁾²⁾ & Takao SEKINE¹⁾

¹⁾Department of Internal medicine, Matsusaka Chuo Hospital,

²⁾Department of Hematology and Oncology, Mie University Graduate School of Medicine

A 67-year-old woman with acute Philadelphia-chromosome-positive mixed phenotype leukemia developed bilateral periorbital ecthyma gangrenosum (EG) subsequent to periorbital edema while undergoing combined imatinib mesylate (imatinib) chemotherapy. Although initial periorbital edema was considered an imatinib side effect, the lesion deteriorated rapidly with high fever in the neutropenic phase, and the woman died of septic shock. Cultures from blood and exudative fluid grew *Pseudomonas aeruginosa*, after which EG was diagnosed. EG is a well-recognized emergent cutaneous infection most commonly associated with *Pseudomonas aeruginosa* bactremia. Because some patients present with EG a few days prior to developing life-threatening septicemia, it is important that EG be diagnosed correctly. Imatinib side effects such as edema are usually tolerable, and imatinib is widely used to treat Philadelphia-chromosome-positive leukemia, particularly in those with acute lymphoblastic leukemia, and neutropenic patients undergoing imatinib therapy are expected to increase in number. Delay in initiating appropriate therapy is correlated with poor outcome, so drug side effects and EG must be carefully differentiated when skin edema with surrounding erythema is noted in neutropenic patients undergoing imatinib therapy.

[J.J.A. Inf. D. 83 : 669~672, 2009]

Ecthyma gangrenosum caused by *Pseudomonas aeruginosa* in a patient with astrocytoma treated with chemotherapy

Filip Yves Francine Léon De Vos ·
Tom Alexander Middelburg ·
Caroline Seynaeve · Maja J. A. de Jonge

Received: 27 May 2009 / Accepted: 23 October 2009 / Published online: 7 January 2010
© Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases 2010

Abstract Ecthyma gangrenosum, presenting as embolic lesions caused by *Pseudomonas aeruginosa* infection, has distinct pathognomonic features and a high mortality rate in patients with bacteremia, but when recognized early is easily treated. In this case report we describe this disseminated infection in an adult patient treated with chemotherapy for an astrocytoma.

Keywords Ecthyma gangrenosum · *Pseudomonas* · Hemorrhage · Bullous

Introduction

Lesions of the skin are common in cancer patients, usually occurring in the context of paraneoplastic skin events such as erythema nodosum and dermatological alterations due to allergic reactions or the side effects of systemic antitumor therapy, or in the context of erysipelas or cellulitis caused by either *Streptococcus* or *Staphylococcus*. However, in patients with chemotherapy-induced neutropenia (defined as <500 functional polymorphonuclear leukocytes/ μ l), innocent-looking macules or papules may be the first signs of sepsis with uncommon organisms.

Ecthyma gangrenosum is a rare cutaneous infection with painless, round, necrotic lesions consisting of a central black or gray-black eschar with surrounding erythema. The lesions are usually localized in nonpressure areas (in contrast to ischemic lesions), such as the extremities and gluteal and perineal regions. Solitary lesions have a better prognosis than multiple lesions, the latter being commonly related to life-threatening *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Further, the prognosis is determined by an early diagnosis, the duration of neutropenia, and the start of appropriate antibiotic treatment. Predisposing factors, such as chemotherapy, extensive burns, hypogammaglobulinemia, hematological malignancies, and comorbidities (e.g., diabetes mellitus and malnutrition), contribute to the severity of the immunodeficient status, and thus negatively to the outcome [1]. Mortality rates of *Pseudomonas* sepsis in immunocompromised persons range from 38 to 96%, whereas the mortality rate in nonbacteremic patients is 15.4% [2]. The reported high mortality rate could be diminished by timely recognition of the early occurring pathognomonic characteristics of ecthyma gangrenosum, so that appropriate systemic antibiotic therapy can be initiated.

Case report

A 37-year-old Caucasian man with a history of low-grade oligo-astrocytoma in the right temporo-parietal lobe presented in October 2008 with epileptic insults, sensory neuropathy in the left hand, and coordination dysfunction of the left leg. Computed tomography (CT) of the brain showed progressive disease with an increase in size of the known lesion. As radiation therapy had previously been given, with a total dose of up to 50 Gy on the tumor site,

F. Y. F. L. De Vos (✉) · C. Seynaeve · M. J. A. de Jonge
Department of Medical Oncology, Daniel den Hoed Center,
Erasmus University, Groene Hilledijk 301,
3075 EA Rotterdam, The Netherlands
e-mail: f.devos@erasmusmc.nl

T. A. Middelburg
Department of Dermatology, Daniel den Hoed Center,
Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands

this was not an option anymore. Therefore, chemotherapy was opted for, and PVC chemotherapy, consisting of lomustine 110 mg/m^2 on day 1, procarbazine 60 mg/m^2 on days 8–21, and vincristine 1.4 mg/m^2 on days 8 and 29, to be repeated every 6 weeks, was started in November 2008. Further relevant comedication consisted of dexamethasone 2 mg, levetiracetam 1500 mg, valproate 1500 mg, and clobazam 10 mg, all twice daily. On the evening of day 40 of the first course, he was admitted with febrile neutropenia and cold chills. He had no worsening of his neurological symptoms. There were no localizing complaints. At physical examination blood pressure measured 139/69 mmHg with a pulse of 109 beats per min and a temperature of 38.5°C . On his arms, legs, abdomen, and pubic area several hemorrhagic bullous lesions with surrounding erythema were observed, some with central black necrosis (Figs. 1, 2). There were no other physical signs of possible infection found. Laboratory results showed 6.6 mmol/l hemoglobin (normal values $8.6\text{--}10.5 \text{ mmol/l}$), less than $0.05 \times 10^9/\text{l}$ neutrophils (normal values $1.4\text{--}8 \times 10^9/\text{l}$), and $63 \times 10^9/\text{l}$ thrombocytes (normal values $150\text{--}370 \times 10^9/\text{l}$), with 60 mg/dl C-reactive protein (maximum value in hospitalization period 170 mg/dl ; normal values $0\text{--}9 \text{ mg/dl}$). Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion by central nervous malignancy was observed, with 125 mmol/l sodium (normal values $136\text{--}145 \text{ mmol/l}$) and 260 mOsm/kg serum osmolality (normal values $270\text{--}300 \text{ mOsm/kg}$). After several pictures of the skin lesions had been put on a secure intranet link, a dermatologist was consulted by phone, and suggested sampling bacterial cultures of skin and bullous fluid. Bacteriological sampling was taken from blood, urine, skin, and bullous fluid. Because of the patient's neutropenic fever, we started imipenem/cilastatin 500/500 mg four times daily, intravenously, after the sampling. A day later, the consulted dermatologist examined the patient. At that time, the clinical picture, combined with positive culture of *Pseudomonas aeruginosa*, was typical for the diagnosis of ecthyma gangrenosum caused by disseminated *Pseudomonas* infection, and therefore histology of the skin lesions was not obtained. The antibiotic treatment was switched from imipenem/cilastatin to ceftazidime 1 g six times a day and tobramycin 7 mg/kg according to tobramycin blood levels, given intravenously [3, 4]. The clinical condition improved after 3 days of hospitalization, the fever subsided after 1 day of this antibiotic treatment, and the neutrophils were restored to a normal level in 9 days. After 1 week, the antibiotics were switched to ciprofloxacin 750 mg bid for 1 week, given orally, and the patient could be discharged. In the second chemotherapy course, lomustine and procarbazine were reduced to 75% of the original dose, and the patient remained without a recurrent neutropenic episode.



Fig. 1 Lesion with central black necrosis and surrounding erythema in pubic area



Fig. 2 Hemorrhagic bullous lesion with surrounding erythema on the wrist

Discussion

Ecthyma gangrenosum is a cutaneous entity that is classically associated with septicemia and gram-negative bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* in immunocompromised patients. Usually, this disseminated cutaneous infection presents with embolic lesions with the formation of bullae. The exact mechanism of pathogenesis of this disease in a neutropenic patient is poorly understood. The *Pseudomonas* organism releases a variety of proteases in outer-membrane derived vesicles, regulated by a quorum sensing system. The virulence of these pathogenic factors leads to invasion of the medial and adventitial layers of the vascular wall of nearby blood vessels, resulting in septicemia, bacteremia, embolization, and dissemination [5, 6]. After invasion of the subcutaneous tissue, the bacilli are usually found in the collagen bundles of the dermis and panniculus [7]. Proliferation of the

organisms leads to the production and release of exotoxin A and proteases, resulting in the formation of bullae and ulceration. As the diagnosis in our patient was already clear from the positive bacterial culture of the bullous fluid, histology was not performed, but would typically show necrotizing hemorrhagic vasculitis with bacterial infiltration into the media and adventitia of vessels resulting in skin necrosis. The lesions are usually situated in the gluteal and perineal region, but can spread to the trunk and extremities and in extreme cases even to the face. Differential diagnosis includes pyoderma gangrenosum, other forms of vasculitis, and the presence of cryoglobulins or septic emboli from other microorganisms (*Escherichia coli*, *Aeromonas hydrophilia*, *Pseudomonas cepacia*, *Candida*, *Fusarium species*, and *Aspergillus species*).

Major risk factors for the development of ecthyma gangrenosum, such as chemotherapy, extensive burns, hypogammaglobulinemia, hematological malignancies, and comorbidities (e.g., diabetes mellitus and malnutrition), are all associated with an immunocompromised condition [2]. The combination of these different risk factors contributes to a life-threatening situation with a high mortality rate in the case of a systemic infection. Mortality rates vary from 38 to 96% in patients with bacteremia, and are approximately 15% in patients with a nonbacteremic condition. Multiple skin lesions predict a worse prognosis and can be diagnosed in both septicemic and nonsepticemic patients. However, ecthyma gangrenosum caused by *Pseudomonas aeruginosa* can develop in only a small number of cases in the absence of bacteremia [8, 9]. The recommended treatment for both bacteremic and nonbacteremic ecthyma gangrenosum combines an anti-*pseudomonas* β -lactam antibiotic or a third-generation cephalosporin with an aminoglycoside, sometimes even with surgical debridement [3, 4].

The diagnosis in our patient was made within less than 48 h. This, in combination with an early alert of the patient concerning the febrile episode, may have explained the fact that blood cultures remained negative. Another explanation may be the small number of bacilli present in the bloodstream needed to induce a systemic infection. As ecthyma gangrenosum has a distinctive presentation, a favorable outcome can be achieved when it is treated in a timely fashion with appropriate antibiotics.

As far as we know, ecthyma gangrenosum has mostly been reported in leukemic patients or children with solid tumors. In one study of a small series of women with breast cancer, and in another retrospective study of 111 patients

with various solid tumors, ecthyma gangrenosum was described in patients being treated with chemotherapy [10, 11]. The retrospective study revealed a declining incidence of ecthyma gangrenosum in these patients over the course of years. Our case report reminds the reader of this disseminated infection in an adult patient being treated with chemotherapy for an astrocytoma. A number of risk factors, i.e., a combination of chemotherapy and dexamethasone leading to a neutropenic period of 1 week, culminated in this case of ecthyma gangrenosum. As in our case, timely recognition is important; in our patient this was possible by early culturing and recognition of the clinical picture so that adequate measures could be taken subsequently.

References

1. Ng W, Tan CL, Yeow V, Yeo M, Teo SH. Ecthyma gangrenosum in a patient with hypogammaglobulinemia. *J Infect.* 1998; 36:331–5.
2. Huminer D, Siegman-Igra Y, Morduchowicz G, Pitlik SD. Ecthyma gangrenosum without bacteremia. Report of six cases and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1987;147:299–301.
3. Puthuchery SD, Goldsworthy PJ. Cefotaxime and ceftazidime—a clinician's choice. *Clin Ther.* 1989;11:186–204.
4. Rolston KV, Bodey GP. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cancer patients. *Cancer Invest.* 1992;10:43–59.
5. Bomberger JM, Maceachran DP, Coutermarsh BA, Ye S, O'Toole GA, Stanton BA. Long-distance delivery of bacterial virulence factors by *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane vesicles. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000382.
6. Girard G, Bloemberg GV. Central role of quorum sensing in regulating the production of pathogenicity factors in *Pseudomonas aeruginosa*. *Future Microbiol.* 2008;3:91–106.
7. Greene SL, Su WPD, Muller SA. Ecthyma gangrenosum: report of clinical, histopathologic, and bacteriologic aspects of eight cases. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:781–7.
8. Singh TN, Devi KM, Devi KS. Ecthyma gangrenosum: a rare cutaneous manifestation caused by *Pseudomonas aeruginosa* without bacteraemia in a leukaemic patient—a case report. *Indian J Med Microbiol.* 2005;23:262–3.
9. Song WK, Kim YC, Park HJ, Cinn YW. Ecthyma gangrenosum without bacteraemia in a leukaemic patient. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:395–7.
10. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med.* 2000;160:501–9.
11. el Baze P, Thyss A, Vinti H, Deville A, Dellamonica P, Ortonne JP. A study of 19 immunocompromised patients with extensive skin lesions caused by *Pseudomonas aeruginosa* with or without bacteremia. *Acta Derm Venereol.* 1991;71:411–5.