

[症 例]

肺膿瘍, 多発性脳膿瘍をきたした *Scedosporium apiospermum* 感染症の 1 例木村由美子¹⁾・齋藤若奈²⁾・川上健司³⁾・松尾秀徳⁴⁾・西本勝太郎⁵⁾¹⁾ 独立行政法人 国立病院機構長崎神経医療センター 臨床検査科²⁾ 独立行政法人 国立病院機構東京病院 呼吸器内科³⁾ 独立行政法人 国立病院機構長崎神経医療センター 呼吸器内科⁴⁾ 独立行政法人 国立病院機構長崎神経医療センター 臨床研究部⁵⁾ 社団法人 日本海員救済会長崎病院 皮膚科

(平成 16 年 7 月 14 日受付, 平成 16 年 10 月 12 日受理)

ステロイド剤, 免疫抑制剤および抗癌剤などの使用により免疫機能が低下した患者, すなわち易感染患者における深在性真菌症が増加傾向にある。その原因となる真菌は *Candida* 属, *Aspergillus* 属が大半を占めているが, 近年, 深在性真菌症の原因真菌として認識されていなかった真菌による症例の報告がなされている。患者は 82 歳女性, 2000 年 10 月より間質性肺炎でステロイド内服中であった。2001 年 1 月 12 日全身倦怠感と右上肺野の陰影の増大, 空洞形成を認め入院となった。入院後, 気管支鏡を施行したが結核菌を含めて病原菌は検出できなかった。その後, 左片麻痺が出現, 頭部 MRI にて脳膿瘍が疑われ, 血清学的検査より真菌の関与が示唆されたため, 抗真菌薬による治療を開始した。しかし, くも膜下出血を併発し, 2 月 1 日死亡した。病理解剖において脳膿瘍および肺膿瘍を認め, その膿の培養にて *Scedosporium apiospermum* を検出した。本菌が脳膿瘍および肺膿瘍を形成した報告はまれであり, 貴重な症例と考え報告する。

Key words: *Scedosporium apiospermum*, *Aspergillus*, 新興真菌感染症, 血清学的検査, ステロイド

序 文

Scedosporium apiospermum (以下 *S. apiospermum*) は子囊菌類に属する真菌で, 土壌などの自然界に生息し, 外傷あるいは吸入などを契機に生体に侵入, 病変を生じると考えられている。生育は速く, コロニーははじめ白色綿毛状, しだいに淡褐色, 灰褐色と変化¹⁾, 菌糸は隔壁をもち, 単純な長短の分生子柄には 1 個または少数個の分生子を形成する²⁾。また, 有性生殖の結果として大型で褐色の閉鎖子嚢果を形成した場合, *Pseudallescheria boydii* と呼ばれるが, 臨

床分離株の多くは無性世代の *S. apiospermum* である³⁾。元来, 本菌は菌腫の一病型である深在性皮膚真菌症の起因菌の一つとして知られていたが, 近年, 肺炎, 肺菌球症, 角膜炎, 髄膜炎, 脳膿瘍などを発症させる重要な日和見感染原因真菌として認識されてきた。特に, 好発部位である肺では病理学的に *Aspergillus* 属の菌糸に類似した菌糸を形成, また空洞内に菌球をつくるところから, アスペルギルス症と誤診されることがある⁴⁾。今回, ステロイド (プレドニゾロン) 内服中に *S. apiospermum* による肺膿瘍および多発性脳膿瘍を発症した 1 例を経験したので報告する。

著者連絡先: (〒859-3615) 長崎県東彼杵郡川棚町下組郷 2005-1

独立行政法人 国立病院機構長崎神経医療センター 臨床検査科

木村由美子

TEL: 0956-82-3121

FAX: 0956-83-3710

E-mail: ykimura@kwthp.hosp.go.jp

症 例

I 症例

患 者: 82 歳, 女性。

主 訴: 全身倦怠感。

既往歴: 1998 年 6 月からパーキンソン症候群で当院神経内科受診中。

現病歴：2000年9月検診で胸部異常陰影を指摘され、精査目的で当院呼吸器内科入院した。間質性肺炎の診断で10月よりステロイド（プレドニゾロン）内服中。その後一時退院となった。2001年1月12日全身倦怠感が強く、右上肺野の陰影の増大、空洞形成を認め再入院となった。

入院時現症：体温 36.2°C，脈拍 74/分整，血圧 100/74 mmHg，意識清明，結膜貧血，黄疸なし，呼吸音正常，心雑音なし，腹部異常なし，下肢浮腫なし，麻痺認めず。

経過：入院後，1月16日気管支鏡施行するも明らかな所見なし。1月22日左片麻痺が出現し，頭部MRIより脳膿瘍を疑い，meropenem (MEPM) 1 g/day の投与開始，その後，血清学

的検査より真菌の関与が考えられ，1月26日より fluconazole (FLCZ) と flucytosine (5-FC) の投与も開始したが，1月29日くも膜下出血を併発，2月1日永眠された。

II 検査結果

血液・生化学的検査：入院時，白血球の増多，CRPなどの炎症所見の上昇が認められた。また，1月22日においては(1→3)-β-D-グルカン（ファンギテック G テスト MK）が高値，クリプトコックス抗原陽性，アスペルギルス抗原は陰性であった (Table 1)。

細菌・真菌学的検査：気管支洗浄液，髄液からは明らかな病原菌は検出できなかった。

画像所見：入院時の胸部 X 線，胸部 CT において右上肺野の浸潤影の増大，空洞形成が示唆さ

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Blood chemistry	
WBC	16,300/ μ l	TP	6.9 g/dl
RBC	469×10^4 / μ l	GOT	28 IU/L
Hb	16.0 g/dl	GPT	13 IU/L
Hct	46.5%	LDH	669 IU/L
Plt	21.4×10^4 / μ l	ALP	265 IU/L
		ChE	206 IU/L
ESR	35 mm/h	GGT	87 IU/L
		TBil	0.8 mg/dl
Serology		BUN	20.8 IU/L
CRP	7.19 mg/dl	Cre	0.75 IU/L
KL-6	2,820 U/ml	Glu	125 mg/dl
β-D-glucan	398 pg/ml	Na	138 mEq/L
<i>Aspergillus</i> antigen	(-)	K	4.2 mEq/L
<i>Cryptococcus</i> antigen	$\times 128$	Cl	99 mEq/L

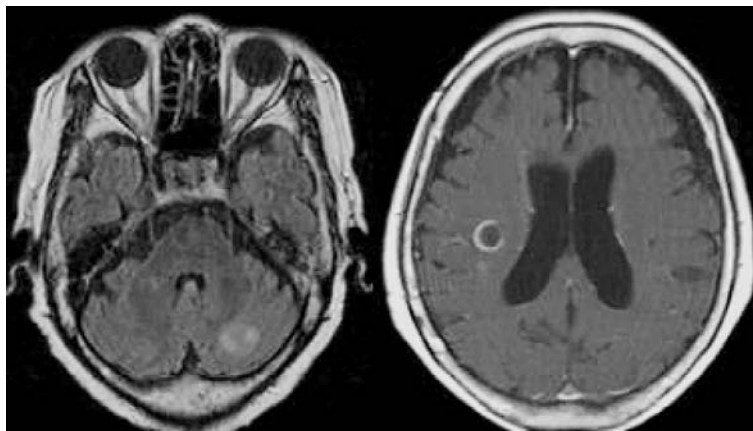


Fig. 1. Brain magnetic resonance images showing multiple brain abscesses with ring-enhancement.

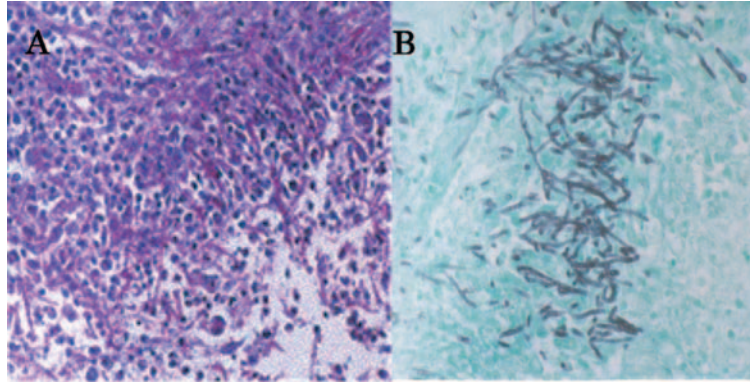


Fig. 2. Histopathological finding of the brain abscess showing many filamentous fungi. Periodic acid Schiff stain (A, $\times 200$) and Grocott stain (B, $\times 200$).

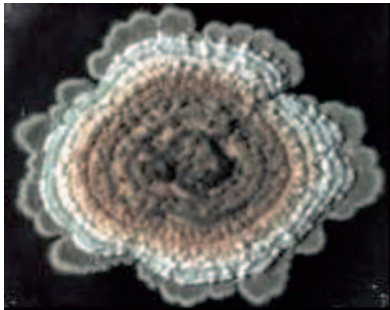


Fig. 3. A brownish grey, velvety colony characteristic of *S. apiospermum* (1/10 diluted sabouraud's glucose agar, 25°C, 21 days).

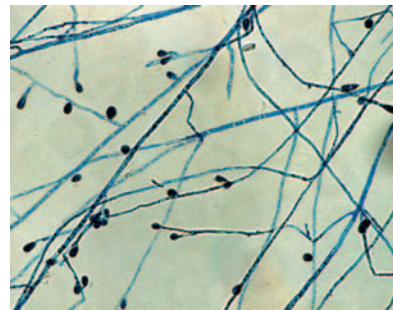


Fig. 4. *S. apiospermum* observed by the slide-glass culture (lactophenol cotton blue stain, $\times 400$).

れ, 左片麻痺出現時の頭部 MRI においては脳膿瘍を疑う陰影が脳, 小脳に認められた (Fig. 1)。また, くも膜下出血併発時の頭部 CT では, 脳幹部周囲に最も強い出血が見られた。

III 病理解剖所見

肉眼所見: 脳ではくも膜下出血, 多発性脳膿瘍, 肺では肺膿瘍, 肺うっ血を認めた。

病理組織所見: 膿瘍の中心に PAS 染色, GMS 染色で多数の菌糸形の菌要素を認めた (Fig. 2)。

細菌学的検索: 脳および肺から採取した膿の塗抹では *Aspergillus* 属に類似した糸状菌が多数見られ, これをサブロー寒天培地 (栄研化学株式会社) とウサギ血液寒天培地 (日本ベクトンデッキンソン株式会社) に接種, 室温で培養したところ, 2 日目より白色綿毛状のコロニーが認められた。その白色綿毛状コロニーを 1/10 希釈塩類加サブロー寒天培地 (自家製) へ接種,

室温で培養を試みると 14 日目頃より中央がしだいに淡褐色から灰褐色を帯び, 周辺は白色調のコロニーを形成した (Fig. 3)。また, スライド培養⁵⁾を行った結果, 隔壁をもった菌糸から分岐した分生子柄先端に 1~2 個の分生子の形成が見られた (Fig. 4)。その後の培養で, 閉鎖子嚢果形成は認められなかった。これらの形態学的特徴より *S. apiospermum* と同定した。

考 察

S. apiospermum によるヒトの病変は, 1889 年の小児慢性中耳炎を最初⁶⁾, その後, 多くの深在性皮膚真菌症の報告がなされている。肺の感染については 1955 年に第 1 例が報告されており, 発症には悪性腫瘍, 造血器疾患, ステロイド投与, 臓器移植後などの患者の免疫機能低下が関与していることが多い⁶⁾。病型としてはコロニゼーション, 菌球形成, 肺炎, アレルギー反応などさまざまであり⁶⁾, 近年の易感染患者

の増加に伴い、肺の病変からさらに全身へ播種し諸臓器に病巣をつくる、いわゆる侵襲性感染の傾向が高くなってきている。本邦において肺に感染を発症した報告は6例で⁷⁾、中枢神経系の感染は全世界でも40例ほどとまだまれな症例である⁸⁾。

治療は病変部が限局していれば外科的切除が必須となる。化学療法では再燃・再発が多く、菌株により抗真菌薬に対する感受性に差があるため、菌株ごとの最小発育阻止濃度 (MIC) 測定が必要である。これまでの報告によると、amphotericin B (AMPH) は無効とするものが多く、miconazole (MCZ) が MIC から、また臨床的にも最もよい成績を残している⁹⁾。ketoconazole (KTCZ), itraconazole (ITCZ) の有効例^{9, 10)}や、最近では posaconazole および voriconazole による脳膿瘍の治療例も報告されている^{8, 11)}。しかし、まだ十分に有効な治療法が確立されていないのが事実であり、予後は不良である。

今回の症例では、深在性真菌症のスクリーニング検査を行いクリプトコックスの血清学的検査結果が陽性であったため *Cryptococcus neoformans* (以下 *C. neoformans*) による感染を疑い FLCZ と 5-FC の投与を開始したが、クリプトコックス症では高値を示すことのない (1→3)-β-D-グルカンの上昇も見られた。このことより、はじめ *C. neoformans* と他の真菌の混合感染、あるいは、*C. neoformans* と共通抗原を有する *Trichosporon* 属^{12, 13)}の単独感染を疑った。その後の病理解剖において採取された膿の塗抹で隔壁をもった菌糸を多数認めたため、その形態から血清学的検査結果とは矛盾するが *Aspergillus* 属による膿瘍形成を疑った。しかし真菌培養において検出された真菌は *S. apiospermum* であった。我々は、この糸状菌が *Trichosporon* 属と同様に *C. neoformans* の莢膜抗原と共通の抗原を有し、血清中のクリプトコックス抗原検査で陽性反応を示していたのではないかと考え、セロダイレクト‘栄研’クリプトコックス (栄研化学株式会社) による検討を試みた。検体としてガラスビーズ法による抽出液とサブローブイヨン (日本ビオメリユー (株) 製) での培養上清の2種類を用いたが、当院で行った限りでは凝集反応は認められず、期待した陽性の結果は得られなかった。このことより、本症例は血清学的検査結果からは *C. neoformans* との混合感染を否定できなかった。

今日、深在性真菌症を発見する目的でさまざまな血清学的検査法が導入されている。このような検査法や病理組織診、画像診断といったあらゆる分野の情報を総合し真菌症と判断することは重要であるが、真菌培

養での真菌の同定は最も確定的な診断法である。真菌、特に糸状菌においては、大部分がいまだ形態学的特徴による同定法であるための確な判断を下すにはかなりの熟練を要するのは言うまでもない。さらに糸状菌の薬剤感受性検査となると一般の細菌検査室では難しく、特別な施設・機関に頼らざるをえない現状がある。しかし、これからますます増加が予測される新興真菌感染症¹⁴⁾を適切に診断・治療するためには一般の細菌検査室における真菌培養での真菌の検索が重要である。今後も真菌感染の可能性がある場合、培養における原因真菌の検出に力を注いでいきたいと考える。

引用文献

- 1) 宮治 誠, 西村和子. 1993. *Pseudallescheria boydii*. p. 215, 医真菌学辞典, 協企画通信株式会社, 東京.
- 2) Davis, H. Laron. 1996. シュードアレッシュェリアボイジィ; スケドスポリウムアピオスペルムム. p. 132-133, 医真菌同定の手引き, シュプリンガーフェアラーク東京株式会社, 東京.
- 3) 西村和子. 1996. 8. 糸状菌の同定. p. 324-329, 検査と技術, 医学書院, 東京.
- 4) 山口英世, 内田勝久. 1994. 真菌症診断のための検査ガイド 5. 病原性黒色真菌. p. 203-204, 栄研化学株式会社, 東京.
- 5) Bernward R., H. Gabriele. 1982. 6. 検査法. p. 18-19, MYCOLOGY ATLAS, 日本シェーリング株式会社, 大阪.
- 6) 福島孝吉. 1992. 第15章 スドアレッシュェリア症. p. 486-492, 真菌症, 金原出版, 東京.
- 7) Sawada, M., S. Isogai, S. Miyake, et al. 1998. Pulmonary Pseudallescherioma associated with systemic lupus erythematosus. *Int. Med.* 37: 1046-1049.
- 8) Mark, A. N., E. C. McDougal, T. E. Peacock, Jr. 2000. *Pseudallescheria boydii* brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical drainage: case report and literature review of central nervous system pseudallescheriasis. *Clin. Infect. Dis.* 31: 673-677
- 9) Nomdedeu, J., S. Brunet, R. Martino, et al. 1993. Successful treatment of pneumonia due to *Scedosporium apiospermum* with itraconazole: case report. *Clin. Infect. Dis.* 16: 731-733.
- 10) 齋藤好信, 三上正志, 中村清一, 他. 1998. 糖尿病とアルコール性肝硬変を基礎疾患とした肺シュードアレッシュェリア症の1例, 日呼吸会誌 36: 498-501.
- 11) Mellinghoff, I. K., D. J. Winston, G. Mukwaya, et al. 2002. Treatment of *Scedosporium apiospermum* brain abscesses with posaconazole. *Clin. Infect. Dis.* 34: 1648-1650.
- 12) 河野 茂. 1996. 深在性真菌症の菌体成分検出に

- よる診断法 (5) *Cryptococcus neoformans* の β -glucan および荚膜多糖抗原の検出. 臨床病理 44: 524-27.
- 13) 島津和泰, 安藤正幸, 坂田哲宣, 他. 1984. *Trichosporon cutaneum* による過敏性肺炎—いわゆる夏型過敏性肺炎の 1 原因としての提唱—. 日胸疾誌 22: 491-499.
- 14) 山口英世. 1999. IV. 主な真菌症の基礎知識. p. 116-120, 病原真菌と真菌症, 南山堂, 東京.

A Case of *Scedosporium apiospermum* Infection Presenting as Pulmonary Abscess and Multiple Brain Abscesses

Yumiko Kimura,¹⁾ Wakana Saitoh,²⁾ Kenji Kawakami,³⁾
Hidenori Matsuo,⁴⁾ Katsutarou Nishimoto⁵⁾

¹⁾ Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center of Neurology

²⁾ Department of Respiratory Disease, National Hospital Organization Tokyo Hospital

³⁾ Department of Respiratory Disease, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center of Neurology

⁴⁾ Division of Clinical Research, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center of Neurology

⁵⁾ Department of Dermatology, Japan Seafarers Relief Association Nagasaki Hospital

We report a case of cerebral and pulmonary abscess caused by *Scedosporium apiospermum*, a member of emerging pathogens. A 82-year-old female, suffering from interstitial pneumonitis and on corticosteroid therapy, was hospitalized for general malaise and increasing chest shadow with cavity formation. Multiple brain abscesses proved by cerebral MRI, and mycosis was strongly suggested by serological test. We treated the patient with antifungal drugs but she died due to subarachnoidal hemorrhage. Necropsy revealed lung abscess and multiple brain abscesses, and from both of which *S. apiospermum* was isolated. This was a rare case of cerebral and pulmonary infection of *S. apiospermum* in Japan.