

[症 例]

骨髄異形成症候群の経過観察中に発症し致死性の経過をたどった
Fusarium solani による壊死性筋膜炎の一例須々井尚子・若林里英・竹田裕美
市立三次中央病院臨床検査科

(平成 21 年 3 月 6 日受付, 平成 22 年 3 月 24 日受理)

骨髄異形成症候群を基礎疾患にもつ患者の壊死性筋膜炎患部より, *Fusarium solani* を分離した一症例を報告する。症例は 72 歳女性。水田にて左下腿を受傷し当院整形外科を受診した。初診時の血液検査における白血球数は 800 mm^3 と低下を認めた。創部擦過物の培養検査では *Aspergillus* 属様のコロニーの発育を認め, 1 週間培養後の形態観察では *Fusarium* sp. である可能性が示唆された。後日, rRNA の internal trans spacer 1 領域のドラフトシーケンスでは *F. solani* と同定された。患者は入院前より fluconazole の予防投与を受けていたが, 本菌株に対する fluconazole の薬剤感受性の MIC は $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ と高く, 本抗真菌薬の *F. solani* に対する予防および治療効果は認められなかった。

Key words: 骨髄異形成症候群, *Fusarium solani*, 壊死性筋膜炎, fluconazole

序 文

Fusarium 属菌は, 土壌または植物に生息する不完全糸状菌である¹⁾。主として角膜真菌症や爪真菌症などの表在性感染を起こすことが知られている²⁾。近年, 深在性真菌症の報告例が増加しており, そのほとんどが白血病などの血液疾患において化学療法を施行した症例である²⁾。本邦においても *Fusarium* による播種性真菌症の報告が散見され, 一般に予後不良である^{2~7)}。

今回われわれは, 骨髄異形成症候群(Myelodysplastic syndrome; MDS)の患者の壊死性筋膜炎患部より, 深在性真菌症の起原因菌としてはまれな *F. solani* が分離され, 2 週間で死の転帰をとった疾患の進行の速い症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 72 歳, 女性

著者連絡先: (〒728-8502) 広島県三次市東酒屋町字敦盛 531 番地
市立三次中央病院臨床検査科
須々井尚子
TEL: 0824-65-0101
FAX: 0824-65-0150
E-mail: h.susui4016@city.miyoshi.hiroshima.jp

主 訴: 左下腿腫脹, 疼痛

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 骨髄異形成症候群を 68 歳で発症後, sulfamethoxazole/trimethoprim (ST 合剤), fluconazole (FLCZ) を定期的に服用中であった。また, 平成 15 年 4 月より, prednisolone 10 mg/日を服用していた。平成 18 年 8 月 11 日, 水田で一輪車により左下腿外側に約 2 cm の創傷を受け, 当院を受診した。

臨床経過: (Fig. 1) 初診時より cefazolin (CEZ) 2.0 g/日の点滴および levofloxacin (LVFX) 300 mg/日の内服を開始したが, 徐々に腫脹が増強し, CRP 12.6 mg/dl と上昇を認めた。8 月 15 日, 当院に入院, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) 3.0 g/日の点滴を開始し, 8 月 18 日には sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) 2.0 g/日に変更されたが改善を認めなかった。8 月 22 日に大腿切断術を施行し, imipenem/cilastatin (IPM/CS) 1.0 g/日の投与に変更された。8 月 24 日に一時期 CRP の低下が認められたものの, 8 月 25 日に重症肺炎を合併し, 敗血症性ショックとなり同日永眠された。8 月 25 日の β -D-グルカン値は $1,720 \text{ pg/ml}$ であった。

初診時臨床検査成績: 血液検査は, WBC $800/\mu\text{l}$ (Se 68.0%, St 1.0%, Ly 16.0%, Mo 14.0%, Eo 0%, Ba 1.0%), RBC $169 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 5.4 g/dl, Ht 16.2% および Plt $106 \times 10^3/\mu\text{l}$ であった。生化学検査は, AST 61

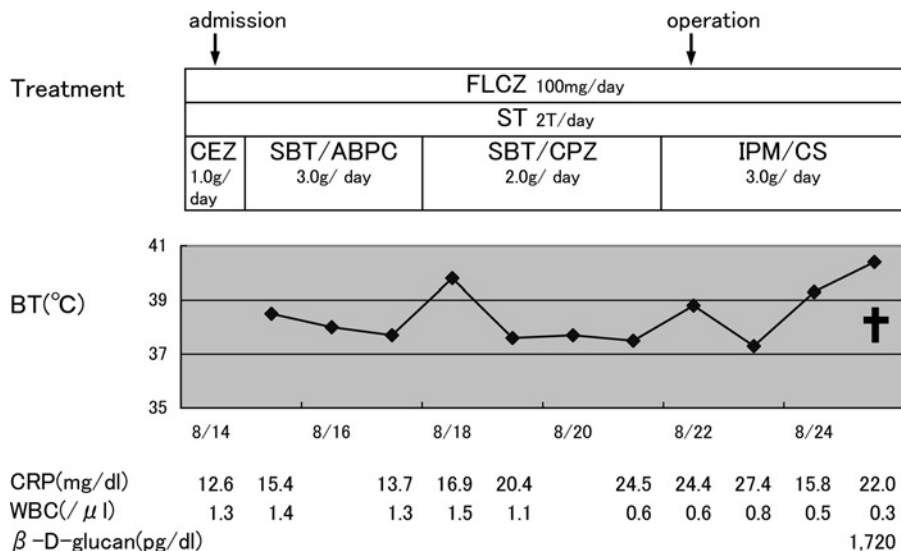
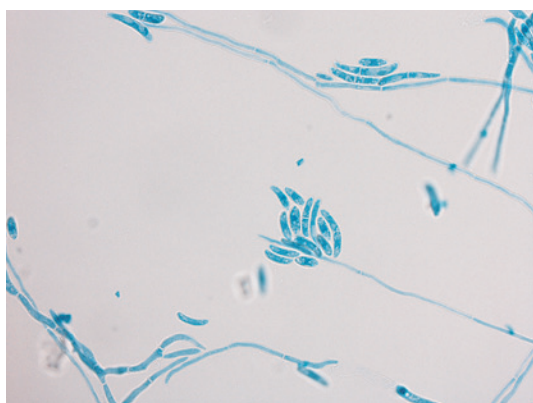


Fig. 1. Clinical course.

FLCZ: fluconazole, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, CEZ: cefazolin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Fig. 2. Macroconidium and microconidium of *Fusarium solani* (slide culture)×400.

IU/L, ALT 81 IU/L, BUN 18 mg/dl, Cre 0.8 mg/dl, CRP 4.7 mg/dl および血沈 (1 時間値) 74 mm/h であった。

II. 微生物学的検査

8月15日の入院前日に左下腿の創部擦過物の培養検査がシードスワブ2号(栄研化学)にて提出され、直ちに血液寒天培地(日本ビオメリュー)およびBTB乳糖寒天培地(日本ビオメリュー)に検体を塗抹し、35°Cで培養を行った。翌日、BTB乳糖寒天培地上に白色の糸状菌を認め、外部検査機関に分離菌の同定検

査を依頼し、8月24日、*Fusarium* sp.との報告を受けた。同時に、当検査室においてスライドカルチャーを行い、ラクトフェノールコットンブルー液(武藤化学)にて染色を行い、三日月型の分生子を確認した(Fig. 2)。また、サブロー寒天培地(日水製薬)に継代培養を行い、表は白色(Fig. 3)、裏面は淡い褐色のコロニー(Fig. 4)が観察された。さらに、分離菌の精査をファーストラボラトリーズ千葉ラボに依頼し、形態とrRNAのinternal trans spacer 1領域のドラフトシーケンスにより*Fusarium solani*と同定された。また当検査室にて、ASTY(極東製薬)を用いて、微量液体希釈法による薬剤感受性検査を施行した。amphotericin B, flucytocin, fluconazole, miconazole, micafungin, itraconazole および voriconazoleのMICはそれぞれ、0.25, ≥64, ≥64, 8, ≥16, ≥8および1μg/mlであった。8月18日に血液培養が提出され、1カ月の培養を試みたものの、培養結果は陰性であった。また、8月24日に喀痰培養が提出されたが、*α*-Streptococci, *Neisseria* spp.を少量認めたのみで、肺炎の起因菌となる病原菌および*Fusarium*は検出されなかった。

III. 考 察

今回、われわれはMDSの患者の壊死性筋膜炎患部より採取された臨床検体から*F. solani*を分離した。*F. solani*による深在性真菌症の本邦での報告例は、調

べた限り二十数例ほどであり、いずれも造血管腫瘍の治療中に日和見感染として発症している。侵入門戸は、一部症例では中心静脈カテーテルあるいは口腔粘膜の損傷部位が疑われたが、多くの症例では不明である²⁻⁴⁾。本症例では水田での作業中に受傷した後、壊死性筋膜炎を発症していることから、土壌中の *F. solani* が感染したものと考えられた。

本症例での *F. solani* の発育は培養の翌日にはコロニーが認められるほど、真菌の中でも比較的速かった。それゆえに、菌の属レベルでの迅速同定を行うことが可能な方法の一つとして形態学的な観察を用いることは有効であると考えられた。*F. solani* の形態的特徴としては、分生子柄が隔壁を有し、分枝が少ないこと、楕円形の小分生子と、鎌形で両端がわずかに湾曲した大分生子を有することが挙げられる^{2, 8)}。本症例においても培養の開始から1週間以内に、セロテープ法を用いた形態観察を行うことで、上記の特徴により本菌の推定同定を行うことが可能であった。種レベルでの同定では、遺伝学的手法が有効であるが、特殊な

機器や試薬を必要とするため⁹⁾、一般的な医療施設では実施することは困難である。また、外部への本検査の依頼は、同定までに数日から数週間を要するため臨床への報告が迅速に行われるとは言えない。したがって、本菌のように形態観察から属レベルでの推定同定を行うことが可能な菌は、少なくとも検査室の技術として維持することが必要であると考えられた。

本症例では、MDS の治療中より FLCZ が使用されており、創部より糸状菌が検出された後も投与は継続されていたが、後日行った感受性検査において本菌株に対する FLCZ の MIC は $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ と高く、臨床的な効果が乏しいことが推定された。一般的には *Fusarium* 属菌に対して FLCZ は感受性がないことが知られているが¹⁰⁾、本菌株に対して voriconazole および amphotericin B の MIC はそれぞれ、1 および $0.25 \mu\text{g/ml}$ と良好であり、これまでにこれらの薬剤を用いることにより治療が奏効した症例が報告されている (Table 1)。近年では、*Fusarium* 属菌による深在

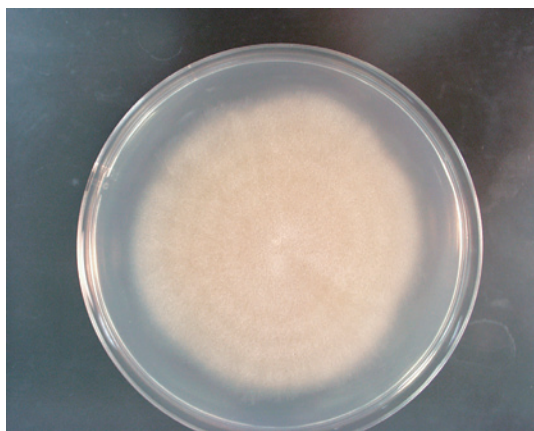


Fig. 3. Growth of *Fusarium solani* on Sabouraud dextrose agar (the surface).



Fig. 4. Growth of *Fusarium solani* on Sabouraud dextrose agar (the other side)

Table 1. Case reports of successful treatment of *Fusarium* infection^{5-7, 12, 13)}

No.	Age/sex	Underlying disease	Skin lesion	Other lesions	Treatment	Isolate
1	42/M	AML	+	Abcess in the muscle	AMPH-B+ITCZ	<i>Fusarium solani</i>
2	0.6/M	AL	+	Pneumonia	AMPH-B	<i>Fusarium moniliforme</i>
3	51/M	AML	+	None	AMPH-B+VRCZ	<i>Fusarium solani</i>
4	22/M	ALL	+	Pneumonia	Liposomal AMPH-B	<i>Fusarium verticilloides</i>
5	10/F	AML	+	None	AMPH-B	<i>Fusarium</i> sp.

AML: acute myeloid leukemia, AL: acute leukemia, ALL: acute lymphocytic leukemia, AMPH-B: amphotericin B, ITCZ: itraconazole, VRCZ: voriconazole

性真菌症を発症した患者に対して liposomal amphotericin B も推奨されている¹¹⁾。

本症例において患者の死因と *F. solani* との関連性は、死亡時の β -D-グルカン値が高値であった以外は不明であった。同時期に行われた血液培養および喀痰培養からは本菌が分離されていないこともその理由の一つである。そのなかで、本症例の経験において得られたことは、検査室が分離菌や薬剤感受性結果のみならず、臨床的に付加価値のある情報を含めて報告することの重要性である。創部より糸状菌が検出され、その中間報告が検査室から臨床担当医へ行われた際に、本分離菌に対して FLCZ の治療効果は期待できないであろうことおよびこれまでに報告された文献をもとに抗真菌薬の変更の考慮を同時に伝えるべきであったと考えられた。検査室が臨床と積極的なコミュニケーションを図ることは、より感染源の絞り込みおよび適切な抗菌薬の選択に寄与することが考えられ、感染症の迅速診断および治療につながると思われた。

文 献

- 1) Bushelman, S. J., J. P. Callen, D. N. Roth, et al. 1995. Disseminated *Fusarium solani* infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 32: 346-351.
- 2) 井上 靖, 福代良一, 池田重雄, 他. 1996. 播種状フザリウム感染. *西日皮膚* 58: 800-806.
- 3) 鐘野勝洋. 2003. 造血幹細胞と *Fusarium solani* 感染症. *真菌誌* 44: 187-191.
- 4) 西尾久明, 川村和子, 鈴木孝世, 他. 2002. 播種性 *Fusarium solani* 感染症を合併した Ph¹ 陽性急性リンパ芽球性白血病の 1 剖検例. *感染症誌* 76: 67-71.
- 5) 加地紀子, 田邊 洋, 田中俊宏, 他. 1999. 急性骨髄性白血病の経過中に発症した *Fusarium solani* 感染症の 1 例. *皮膚* 41: 690-694.
- 6) Okuda, H., S. Hamatani, M. Kondo, et al. 2000. Successful treatment of disseminated *Fusarium* infection in an infant with leukemia. *Int. J. Hematol.* 72: 494-498.
- 7) 村松 崇, 植木俊充, 大橋一輝, 他. 2006. ポリコナゾールが奏効した播種性 *Fusarium* 感染症を合併した急性骨髄性白血病. *臨床血液* 47: 753-757.
- 8) 山本和太郎, 大安範子, 滝川憲嗣. 1955. 蚕豆の立枯病に関する研究 (1). *兵庫農科大学研究報告* 2: 53-62.
- 9) 竹内香純, 長尾英幸. 2004. 植物病原菌の分子同定のための DNA シークエンス解析. *微生物遺伝資源利用マニュアル* 17: 5-22.
- 10) Uchida, K., Y. Nishiyama, N. Yokota, et al. 2000. *In vitro* antifungal activity of a novel lipopeptide antifungal agent, FK463, against various fungal pathogens. *J. Antibiot.* 53: 1175-1181.
- 11) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 2007. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007.
- 12) Viviani, M. A., et al. 1991. Eradication of *Fusarium* infection in a leukopenic patient treated with liposomal amphotericin B. *Mycoses* 34: 255-256.
- 13) Petit, A., M. D. Tabone, D. Moissenet, et al. 2005. Disseminated *Fusarium* infection in two neutropenic children. *Arch. Pediatr.* 12: 1116-1119.

A Case of *Fusarium solani* Necrotizing Fasciitis in Patient Undergoing Myelodysplastic Syndrome

Hisako Susui, Rie Wakabayashi, Hiromi Takeda

Department of Clinical Laboratory, Miyoshi Central Hospital

We report a rare case of *Fusarium solani* necrotizing fasciitis. The patient was 72-years-old woman with myelodysplastic syndrome (MDS). She got hurt on the leg in a rice field and was taken to our Miyoshi Central Hospital. Laboratory data revealed a decreased white blood cell count (800 mm³). The organisms isolated from culture of pus were fungus similar to *Aspergillus*. The isolated strain was finally identified as *Fusarium solani* by nucleotide sequencing analysis of rRNA. The MIC value of this strain against AMPH-B, VRCZ, and FLCZ were 0.25, 1, and more 64 μ g/ml by antibiotic susceptibility testing.