

[症 例]

Scedosporium属が分離された津波肺の3症例

島山裕司¹⁾・山田友紀¹⁾・古川希代子¹⁾・成田和也¹⁾・石藤克典¹⁾
 黒田牧子¹⁾・昆 浩¹⁾・鎗田響子²⁾・亀井克彦²⁾・諏訪部 章^{1,3)}

¹⁾ 岩手医科大学附属病院中央臨床検査部

²⁾ 千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

³⁾ 岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

(平成24年7月3日受付, 平成24年10月25日受理)

東日本大震災において津波肺から *Scedosporium* 属が分離された3症例を経験した。3症例とも津波による溺水後に病院に搬送された。症例1は、重症肺炎を発症した33歳の女性。喀痰から *S. apiospermum* (*Pseudallescheria apiosperma*) と *S. prolificans* が分離された。症例2は血痰と胸痛が出現した68歳の女性。喀痰から *S. aurantiacum* が分離された。症例3は、両肺野に浸潤影を認めた59歳の女性。気管支肺胞洗浄液から *S. apiospermum* (*P. apiosperma*) が分離された。血中 (1→3)-β-D-グルカン濃度 (pg/ml) は、それぞれ48.4, 47.8, 94.5と高値であった。スマトラ島沖地震後の溺水患者から *Scedosporium* 属が分離された報告を踏まえ、津波肺や溺水に伴う感染症では、スケドスポリウム症も念頭に置くことが重要である。

Key words: *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria apiosperma*), *Scedosporium prolificans*, *Scedosporium aurantiacum*, 津波肺, 溺水

序 文

Scedosporium 属は、子囊菌門、ミクロアスクス目、ミクロアスクス科に属し、*Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria apiosperma*), *S. prolificans*, *S. aurantiacum*, *S. dehoogii*, *S. frequentans* などが、腐生菌として土壌、沼地、汚泥など自然界に広く分布する土壌真菌である。温帯地域での外傷からの真菌性菌腫の原因菌などとして知られてきたが、近年、血液悪性腫瘍患者における好中球減少時や、臓器移植での免疫抑制治療時で免疫不全状態の患者などの日和見感染症としてのスケドスポリウム症が重要となっている^{1)~3)}。

今回、2011年3月11日に発生した東日本大震災(以下、震災)による津波で溺水した津波肺患者から *S. apiospermum* (*P. apiosperma*), *S. prolificans*, *S. aurantiacum* が分離された3症例を経験したので報告する。

I. 症 例

1. 症 例1

患 者：33歳，女性

既往歴：特記事項なし

現病歴：震災による津波に巻き込まれ溺水し、重油まみれで救助され前医に搬送された。重症肺炎，呼吸不全のため人工呼吸管理を開始し，3月12日に当院救急センターに搬送となった。

臨床経過(図1)：溺水による細菌性肺炎と重油による化学性肺炎の疑いで，meropenem 0.5 g×3/日を開始した。3月17日，(1→3)-β-D-グルカン(ファンゲテックGテストMK II) 48.4 pg/mlと高値を示し真菌感染を疑い，fosfluconazole 504.5 mg×1/日(fluconazoleとして400 mg×1/日)を追加した。3月22日，気管支肺胞洗浄を行い黄色でやや粘調な砂混じりの洗浄液が吸引された。その後，胸部X線検査や血液ガス所見の改善は認められなかった。3月26日，粘調な黄褐色の喀痰が吸引され培養検査を行った。後日，色調の異なる2種類の糸状菌が培養され形態とリボソームRNA遺伝子のITS1-5.8S-ITS2領域のDNA配列(以下，遺伝子解析)により，*S. apiospermum* (*P. apiosperma*) と *S. prolificans* と同定された。しかし，呼吸状態の改

著者連絡先：(〒020-8505) 岩手県盛岡市内丸19-1
 岩手医科大学附属病院中央臨床検査部
 島山裕司
 TEL: 019-651-5111
 FAX: 019-653-6640

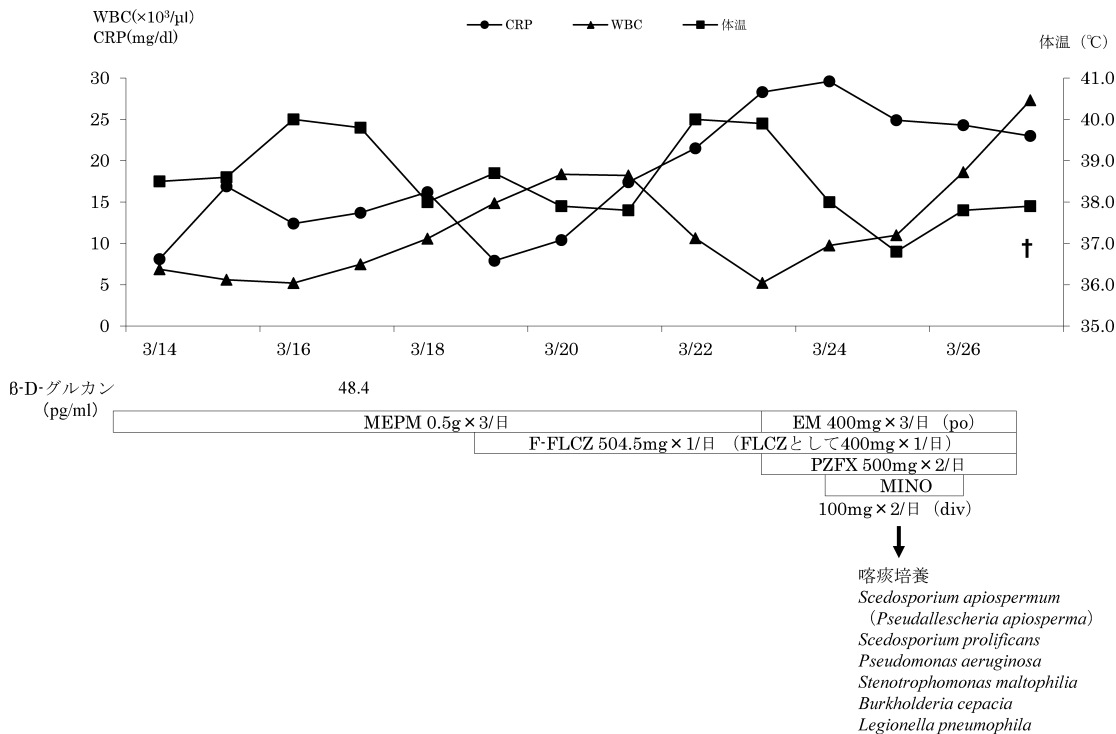


図1. 入院後の臨床経過 (症例1)

MEPM: meropenem, EM: erythromycin, F-FLCZ: fosfluconazole, PZFX: pazufloxacin, MINO: minocycline
 po: 経口投与, div: 点滴静注投与

善なく3月27日に大量に咯血し永眠された。

2. 症例2

患者: 68歳, 女性

既往歴: 肺結核, 糖尿病, 白内障

現病歴: 震災による津波で1時間程流されたが救出された。その後38℃台の発熱と呼吸不全が出現し, 血痰, 黒色痰, 胸痛があり前医に入院となった。胸部CTにて両側胸水, 両側性多発小結節が認められたため4月21日に当院に紹介転院となった。

臨床経過 (図2): 紹介入院後から溺水による細菌性肺炎, 真菌感染症の疑いで sulfamethoxazole/trime-thoprim (ST) 4g × 1/日, micafungin (MCFG) 150mg × 1/日の投与を開始した。入院当日に喀痰が採取され培養検査を行った。後日, 糸状菌が培養され形態と遺伝子解析により *S. aurantiacum* と同定された。その後, 治療経過中に頭痛が出現し, 5月6日の頭部MRIにて脳梗塞と脳膿瘍を認めた。また, (1→3)-β-D-グルカンが47.8 pg/ml と高値を示し, 5月12日から MCFG を voriconazole (VRCZ) 200mg × 2/日に, ST を doripenem

0.25g × 3/日に変更した。髄液の培養検査は陰性であったが, 細胞数の増加 (127/μl: 単核102/μl, 多核25/μl), 蛋白の増加 (138 mg/dl), 糖の減少 (23 mg/dl) を認めた。喀痰培養から *Scedosporium* 属様の真菌が培養されており, 髄液中の (1→3)-β-D-グルカンが20.0 pg/ml と高値であったことから脳膿瘍は糸状菌による可能性が, 脳梗塞の原因として糸状菌の菌塊による脳血管圧迫もしくは血管浸潤が考えられた。6月4日から VRCZ 14mg × 1/日の髄腔内投与を開始, 7月5日からは liposomal amphotericin B (L-AMB) 100mg × 1/日の併用投与を開始した。その後, 四肢麻痺が出現したため, 頭部MRI を定期的に撮影し加療を継続したが, 検査結果や全身状態の著明な変化がなく病状は安定していたため, 12月27日に他院へ転院となった。

3. 症例3

患者: 59歳, 女性

既往歴: 子宮筋腫

現病歴: 震災で津波に巻き込まれ自力で脱出後, 悪寒, 呼吸困難が出現し前医に搬送された。搬送時は海

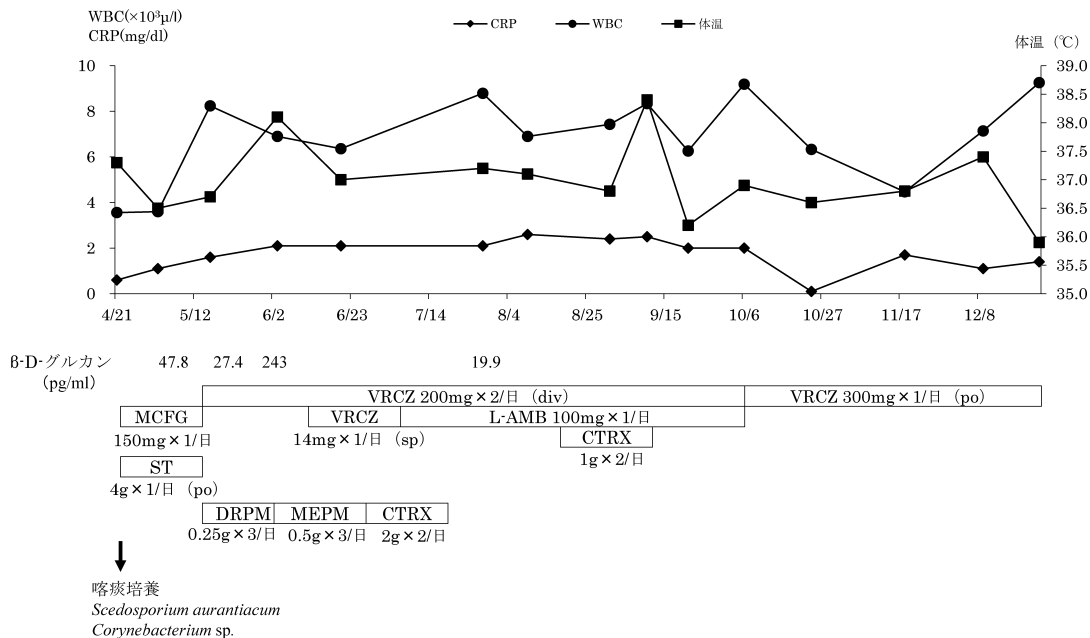


図2. 入院後の臨床経過 (症例2)

VRCZ: voriconazole, MCFG: micafungin, L-AMB: liposomal amphotericin B, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, CTRX: ceftriaxone, DRPM: doripenem, MEPM: meropenem, po: 経口投与, div: 点滴静注投与, sp: 髄腔内投与

水で全身が濡れており砂まみれで油臭があった。胸部X線検査で両肺野に浸潤影を認め、3月14日と15日の気管支肺胞洗浄では砂粒が数個認められた。しかし、徐々に呼吸困難、血液ガス所見が悪化したため3月16日当院に入院となった。

臨床経過(図3): 溺水による細菌性肺炎、肺水腫、重油による化学性肺炎の疑いで panipenem/betamipron 500 mg \times 3/日, pazufloxacin 500 mg \times 2/日, prednisolone 30 mg/日を開始した。3月18日の喀痰培養から methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が検出され vancomycin 500 mg \times 2/日を追加投与した。その後、浸潤影は改善したが3月29日に突然両肺野に1.0~2.0 cm大の粒状影が多発し一部空洞を伴っていた。(1 \rightarrow 3)- β -D-グルカン94.5 pg/mlと上昇し真菌による肺炎、敗血症性塞栓症を疑いVRCZ 200 mg \times 2/日を追加した。4月27日、気管支肺胞洗浄が行われ、得られた洗浄液の培養検査を行った。後日、糸状菌が培養され形態と遺伝子解析により *S. apiospermum* (*P. apiosperma*) と同定された。5月2日、(1 \rightarrow 3)- β -D-グルカン80.9 pg/mlと高値であったがアスペルギルスガラクトマンナン抗原値は0.2 (基準値: 0.5未満陰性)で陰性であった。また、頭部CTで脳膿瘍を認め真菌感染症を疑い、5月4日からL-AMB 50 mg \times 2/日の併

用投与を開始した。その後、脳膿瘍の縮小が確認され、6月10日に他院へ転院となった。

II. 微生物学的検査

1. 培養検査

各症例で培養検査として採取された検体を、ポアメディア羊血液寒天培地M58 (血液寒天培地, 栄研化学), ポアメディアマッコンキー寒天培地 (栄研化学), クロムアガーカンジダ寒天培地 (日本BD), ポアメディアマンニット食塩培地 (栄研化学), クロモアガーMRSAスクリーン培地 (関東化学)を35°C好気環境下で2日間培養を実施した。ヘモフィルスチョコレート寒天培地 (シスメックス・バイオメユール)は35°C炭酸ガス環境下で2日間培養を実施した。3日目以降は培地を廃棄するまでの約10日間室温で保存した。また、レジオネラ肺炎も疑われた症例1ではポアメディアBCYE α 寒天培地 (栄研化学), ポアメディアWYO α 寒天培地 (栄研化学)を追加して培養した。培養4日目から6日目、保存していた血液寒天培地に糸状菌の発育が認められ、発育した糸状菌をポテトデキストロース寒天平板培地 (PDA, 日水製薬), サブロー寒天平板培地 (SDA, 日水製薬)に1点接種し、30°C10日間培養し巨大コロニーを作成した。また、

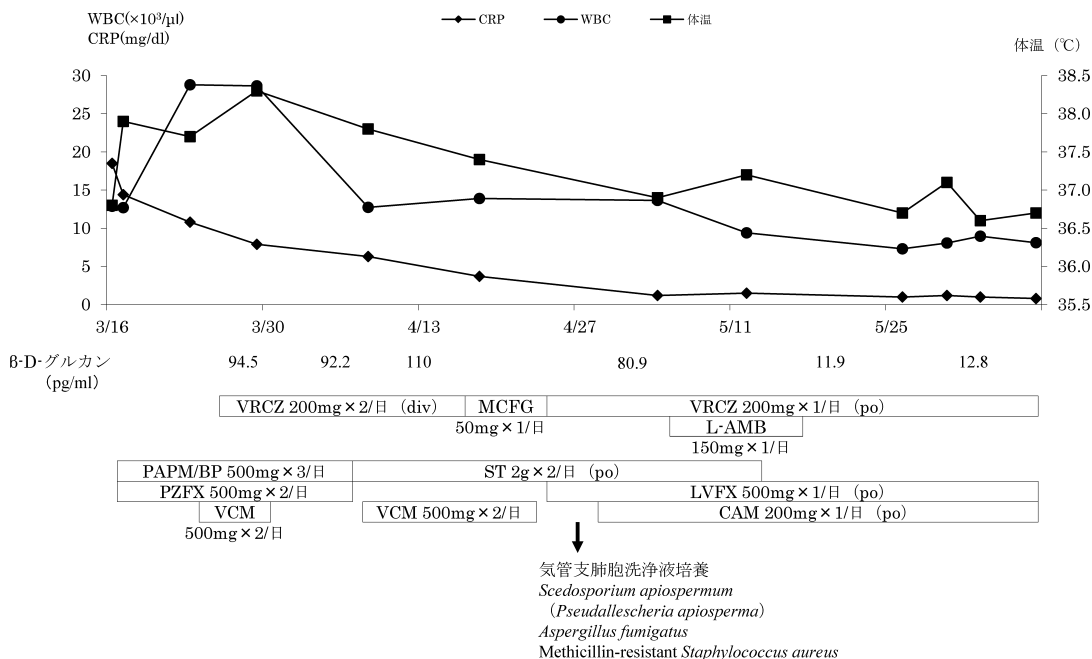


図3. 入院後の臨床経過（症例3）

VRCZ: voriconazole, MCFG: micafungin, L-AMB: liposomal amphotericin B, PAM/BP: panipenem/betamipron
ST: sulfamethoxazole/trimethoprin, PZFX: pazufloxacin, LVFX: levofloxacin, CAM: clarithromycin, VCM: vancomycin, po: 経口投与, div: 点滴静注投与

顕微鏡による形態の観察を目的にPDAを用いてスライドカルチャーを作成し、30°C 5日間培養しラクトフェノールコットンブルーで包埋した。

2. 同定検査

症例1では、*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Legionella pneumophila*とともに色調の異なる2種類の糸状菌が認められた。その1株はPDAでは灰色綿毛状の集落を形成し、SDAでは白色綿毛状の集落を形成した。PDAによるスライドカルチャーでは、菌糸に隔壁を有し、分生子柄先端には1~2個の卵円形の分生子が見られたが、閉子嚢殻は認めなかった（図4）。分離菌の形態と遺伝子解析により *S. apiospermum* (*P. apiosperma*) と同定された。もう1株はPDAでは濃緑色の集落を形成し、SDAでは淡褐色の集落を形成した。PDAによるスライドカルチャーでは、菌糸に隔壁を有し、菌糸側壁あるいは短い分生子柄先端に円~卵円形の分生子が見られた（図5）。形態と遺伝子解析により *S. prolificans* と同定された。

症例2では、*Corynebacterium* sp.とともに糸状菌の発育が認められた。PDAでは灰黒色綿毛状の集落を

形成し、SDAでは表面がクリーム色綿毛状で裏面は黄橙色の集落を形成した。PDAによるスライドカルチャーでは、菌糸に隔壁を有し、分生子柄先端には単細胞性分生子が見られた（図6）。形態と遺伝子解析により *S. aurantiacum* と同定された。

症例3では、MRSAとともに色調の異なる2種類の糸状菌が認められた。その1株はPDAでは灰色綿毛状の集落を形成し、SDAでは白色綿毛状の集落を形成した。PDAによるスライドカルチャーでは、菌糸に隔壁を有し、分生子柄先端には1~2個の卵円形の分生子が見られたが閉子嚢殻は認めなかった（図7）。形態と遺伝子解析により *S. apiospermum* (*P. apiosperma*) と同定された。また、もう1株は *Aspergillus fumigatus* と同定された。

3. 薬剤感受性検査

分離された *Scedosporium* 属の薬剤感受性検査は、酵母様真菌DP‘栄研’（栄研化学）を用いてClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M38-A2に基づいた微量液体希釈法で、MCFG, amphotericin B (AMPH), flucytosine (5-FC), fluconazole, itraconazole (ITCZ), VRCZ, miconazole について最小発育阻止濃度 (MIC)

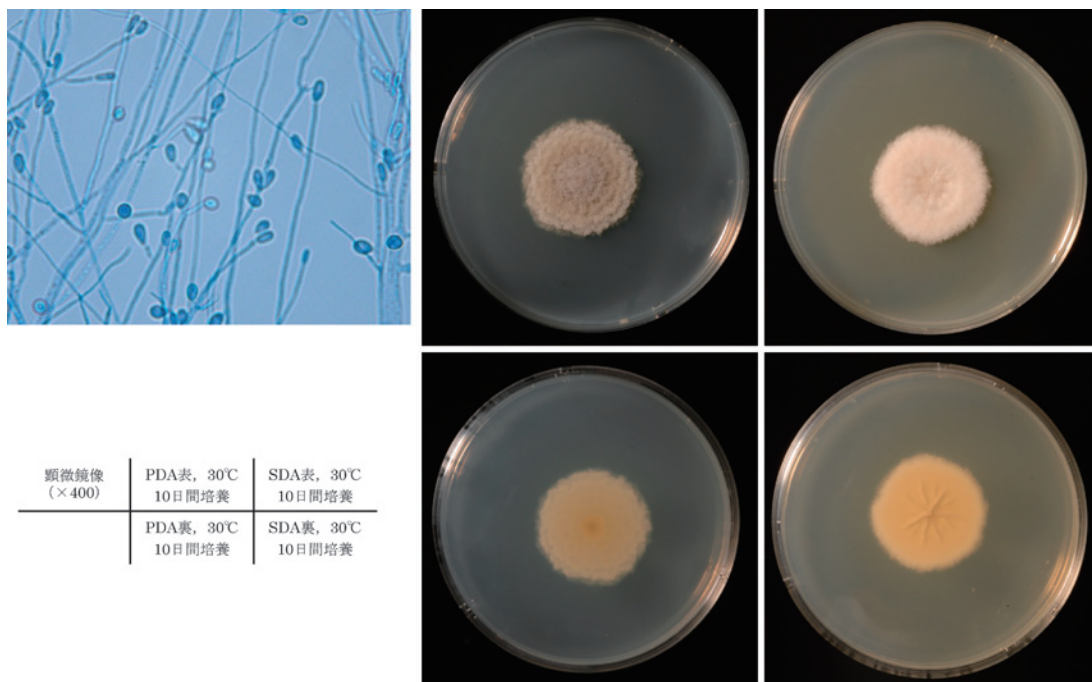


図4. 症例1の *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria apiosperma*)
PDA: potato dextrose agar, SDA: sabouraud dextrose agar

を測定した(表1)。すべての菌株で, MCFG, 5-FC, ITCZに高度耐性であった。また, 症例1の *S. prolificans*はAMPHを除いてMICが高値であった。

III. 考 察

スケドスポリウム症は, *Scedosporium*属の分生子の吸入または貫通性外傷を受けた局所から感染を引き起こし, 眼, 耳, 中枢神経, 内臓とくに肺に病巣を形成する新興真菌症の一つとして増加傾向にある⁴⁾。ヒトに感染する主な *Scedosporium*属は *S. apiospermum* (*P. apiosperma*) と *S. prolificans* であるが⁵⁾, その中でも *S. apiospermum* (*P. apiosperma*) は最も分離頻度が高く, 肺炎, 髄膜炎, 関節炎, 人工弁置換術後の心内膜炎, 角膜真菌症などの報告がある^{6)~8)}。これらの原疾患から, 血行播種により脳, 甲状腺, 肝臓, 腎臓などに二次病巣を形成する。*Scedosporium*属による肺炎では中枢神経系への播種が多く, 播種性感染症は症状が悪化ししばしば予後不良となる。今回の症例2と症例3では肺以外に明らかな進入門戸は確認されず, 肺の病変から播種したと推測される脳膿瘍を認めた⁹⁾。スケドスポリウム症の多くは宿主の免疫能低下が発症に関与し日和見感染症の原因となるが, 基礎疾患がない場合

でも溺水による *Scedosporium*属の感染が報告されており^{10), 11)}, 2004年のスマトラ島沖地震後の溺水患者から *S. apiospermum* (*P. apiosperma*) が分離された報告もある¹²⁾。本邦での分離はまれな *S. prolificans*は Ohashiら¹³⁾や西尾ら¹⁴⁾などの報告があり, *S. aurantiacum*の感染は河合ら¹⁵⁾などの報告があるものの極めて症例数は少ない。

糸状菌は環境中からも低頻度ながら分離されることがあるため, 当初われわれは, 汚染菌ではないかと考えていた。しかし, 症例1に引き続き, 症例2, 症例3と津波肺患者から同様の菌が繰り返し培養された。そこで巨大コロニーと顕微鏡形態から *Scedosporium*属を疑ったが種レベルまで同定することは困難であったため遺伝子解析を行った。*Scedosporium*属の集落の発育は中速からやや速いが *A. fumigatus*に比べて遅く, コロニーは綿毛状で白色からしだいに淡い褐色となり, 菌糸は有隔壁で, 分生子柄には1~2個の卵円形の分生子を形成する¹⁶⁾。培養されたコロニーの色や性状による肉眼的な観察と, スライドカルチャー法での顕微鏡による形態から, 属レベルまでは通常の細菌培養が行える施設では同定が可能と思われる。しかし, *Scedosporium*属はヒトに対する病原性糸状菌としての

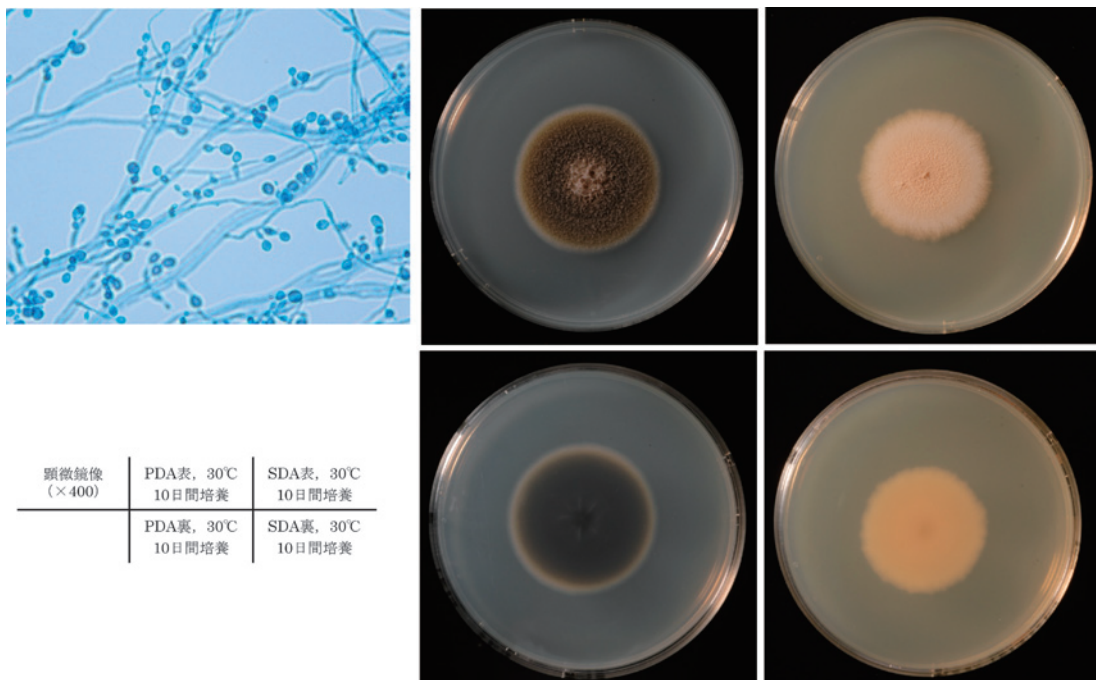


図5. 症例1の *Scedosporium prolificans*
PDA: potato dextrose agar, SDA: sabouraud dextrose agar

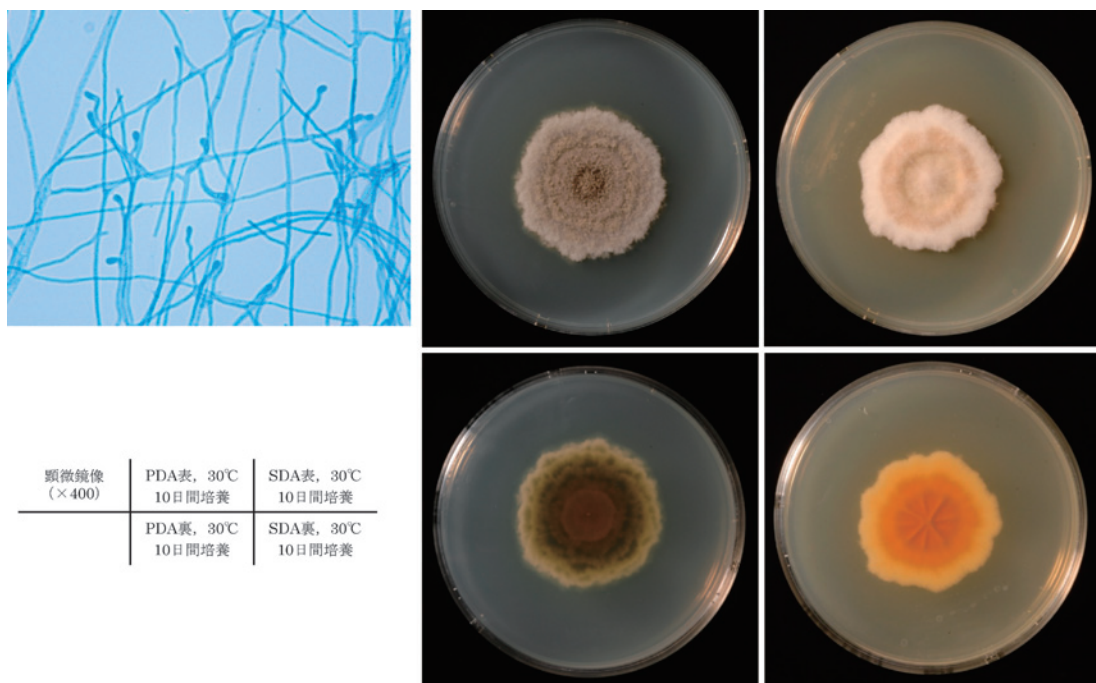


図6. 症例2の *Scedosporium aurantiacum*
PDA: potato dextrose agar, SDA: sabouraud dextrose agar

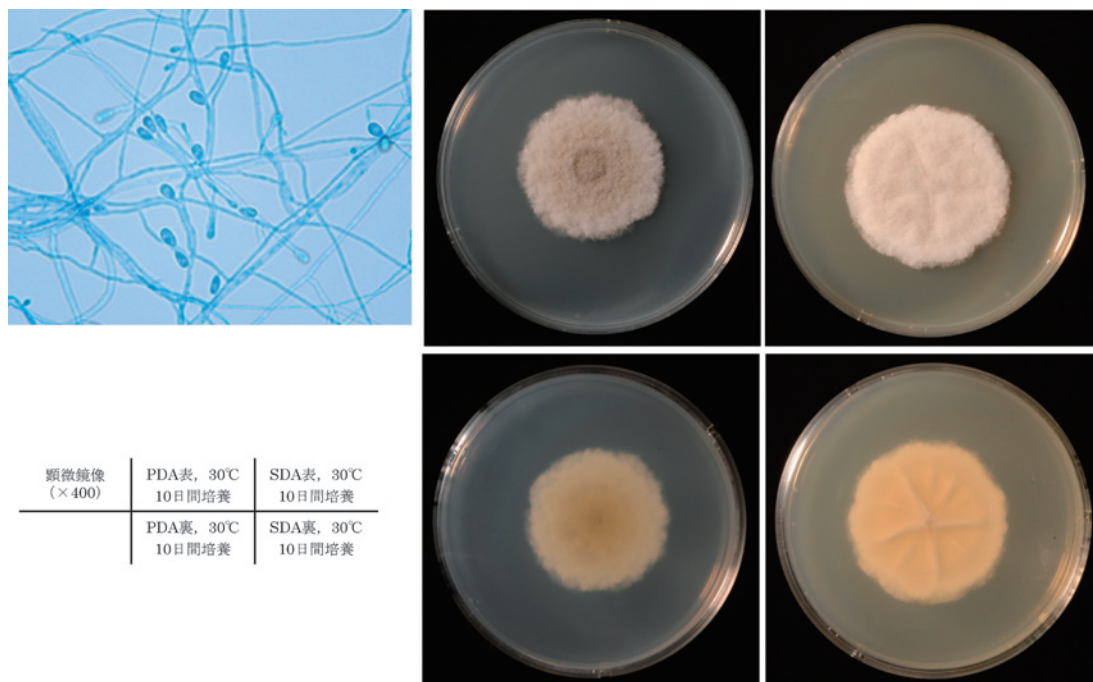


図7. 症例3の *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria apiosperma*)
PDA: potato dextrose agar, SDA: sabouraud dextrose agar

表1.

薬剤名	症例1		症例2	症例3
	<i>S. apiospermum</i> (<i>P. apiosperma</i>)	<i>S. prolificans</i>	<i>S. aurantiacum</i>	<i>S. apiospermum</i> (<i>P. apiosperma</i>)
Micafungin	>16	>16	>16	>16
Amphotericin B	4	8	>16	1
Flucytosine	>64	>64	>64	>64
Fluconazole	>64	>64	64	64
Itraconazole	> 8	> 8	> 8	> 8
Voriconazole	2	> 8	1	2
Miconazole	2	>16	1	4

MIC (μg/ml)

認知度が低いことに加え、菌種の同定は難しく多くの施設においては同定不能菌、あるいは汚染菌と見逃されている可能性がある。

今回、症例1では *Scedosporium* 属と *P. aeruginosa* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌とともに *L. pneumophila* が分離された。*L. pneumophila* は分離されたコロニーから後日血清型1と判明したが、胸部X線などからこれらの菌が今回の病態に関与があった可能性が示唆された。また今回、症例3では *S. apiospermum* (*P. apiosperma*) 以外に、*A. fumigatus* や MRSA が分離

された。しかし、アスペルギルスガラクトマンナン抗原値が0.2と低値であったことから *A. fumigatus* が病態に関与した可能性は低いと考えられたが、MRSA の関与については不明であった。真菌感染症の補助診断法である (1→3)-β-D-グルカンがスクエドスポリウム症でも高値を示すことが知られている^{6), 8), 13), 14)}。真菌の定着だけでは (1→3)-β-D-グルカンが上昇しないことから¹⁷⁾、今回の3症例は (1→3)-β-D-グルカンが高値を示したため、*Scedosporium* 属が本病態に関与した可能性が示唆された。

スケドスポリウム症はVRCZが第一選択薬であり¹⁸⁾、今回の症例2の*S. aurantiacum*ではMICが $1 \mu\text{g/ml}$ 、症例1と症例3の*S. apiospermum* (*P. apiosperma*)ではMICが $2 \mu\text{g/ml}$ であった。また、種々の抗真菌薬に低感受性であるが、そのなかでも*S. prolificans*は通常多くの抗真菌薬に自然耐性を示す株が多い¹⁹⁾。今回の症例1の*S. prolificans*でもアゾール系、カンディン系、ピリミジン系は高いMIC値であった。菌種による抗真菌薬の感受性の違いからも、種レベルまで同定することで適切な抗真菌薬の選択に役立つ。

今回、溺水した津波肺患者3名から*Scedosporium*属を分離することができた。スケドスポリウム症の診断には、臨床検体から原因菌である*Scedosporium*属を分離することが不可欠である。溺水や津波肺に伴う感染症の中で、真菌感染症は忘れられがちだが、これまでの報告からスケドスポリウム症も念頭に置くことが重要である。

利益相反：申告すべき利益相反なし。

文 献

- 宮治 誠, 西村和子, 宇野 潤. 1992. 病原真菌一同定法と感受性試験一. p. 180-181, 廣川書店, 東京.
- 山口英世. 1999. 病原真菌と真菌症. p. 202-203, 南山堂, 東京.
- 宮治 誠, 西村和子. 1991. 医真菌学辞典. p. 215-231, 株式会社協和企画通信, 東京.
- 山口英世. 2007. その他の深在性真菌症. p. 202-203, 病原真菌と真菌症, 南山堂, 東京.
- Cortez, K. J., E. Roilides, F. Quiroz-Telles, et al. 2008. Infections caused by *Scedosporium* spp. Clin. Microbiol. Rev. 21: 157-197.
- 栗屋禎一, 長尾之靖, 村上 功, 他. 2007. ポリコナゾールが著効した肺*Pseudallescheria*症の1例. 日本呼吸器学会雑誌 45: 788-792.
- 渡辺健寛, 小池輝元, 今給黎尚幸, 他. 2006. *Scedosporium apiospermum*による肺感染症の2症例. 日本呼吸器外科学会雑誌 20: 620-625.
- 木村由美子, 齋藤若菜, 川上健司, 他. 2004. 肺膿瘍, 多発性脳膿瘍をきたした*Scedosporium apiospermum*感染症の1例. 日臨微誌 14: 223-227.
- Nakamura, Y., Y. Utsumi, N. Suzuki, et al. 2011. Multiple *Scedosporium apiospermum* abscesses in a woman survivor of a tsunami in northeastern Japan: A case report. J. Case Reports 25: 526.
- A. Katragkou, J. Dotis, M. Kotsiou, et al. 2007. *Scedosporium apiospermum* infection after near-drowning. Mycoses 50: 412-421.
- Tintelnot, K. N. Wagner, M. Seibold, et al. 2008. Re-identification of clinical isolates of the *Pseudallescheria boydii*-complex involved in near-drowning. Mycoses 51: 11-16.
- Kao, A. Y., R. Munandar, S. L. Ferrara, et al. 2005. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 19-2005. A 17-year-old girl with respiratory distress and hemiparesis after surviving a tsunami. N. Engl. J. Med. 23: 2628-2636.
- Ohashi, R., M. Kato, Y. Katsura, et al. 2011. Breakthrough lung *Scedosporium prolificans* infection with multiple cavity lesions in a patient receiving voriconazole for probable invasive aspergillosis associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Med. Mycol. J. 52: 33-38.
- 西尾久明, 内海貴彦, 中村由紀子, 他. 2012. *Scedosporium prolificans*による真菌血症を起こした骨髄異形成症候群の1症例. 感染症学雑誌 86: 22-26.
- 河合浩樹, 佐野文子, 岩堀裕之, 他. 2006. 肺の菌球から分離された*Scedosporium aurantiacum*. 日本医真菌学会雑誌 47: 59.
- 佐子 肇, 菅原 純, 吉川耕平, 他. 2011. 接合菌および*Scedosporium*属の簡易同定法. Medical Technology 39: 468-473.
- Obayashi, T., M. Yoshida, T. Mori, et al. 1995. Plasma (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet 345: 17-20.
- 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. 真菌症フォーラム.
- 山口英世, 亀井克彦, 渋谷和俊, 他. 2008. 非アスペルギルス性糸状菌感染症の動向と対策～接合菌症を中心として～. 深在性真菌症 4: 4-14.

Three Cases of Tsunami Lung in which Genus *Scedosporium* was isolated

Yuji Hatakeyama,¹⁾ Yuki Yamada,¹⁾ Kiyoko Furukawa,¹⁾ Kazuya Narita,¹⁾ Katsunori Ishifuji,¹⁾
Makiko Kurota,¹⁾ Hiroshi Kon,¹⁾ Kyoko Yarita,²⁾ Katsuhiko Kamei,²⁾ Akira Suwabe^{1),3)}

¹⁾ Department of Central Clinical Laboratory, Iwate Medical University Hospital

²⁾ Division of Clinical Research, Medical Mycology Research Center, Chiba University

³⁾ Department of Laboratory Medicine, Iwate Medical University School of Medicine

We reported three cases in which genus *Scedosporium* was isolated from tsunami lung in the Japan Earthquake and Tsunami (2011). Three cases were transferred to the hospital after being nearly drowned. The case 1 was a 33 year old woman who suffers from severe pneumonia and *S. apiospermum* (*Pseudallescheria apiosperma*) and *S. prolificans* were isolated from her sputum. The case 2 was a 68 year old woman who complained about bloody sputum and chest pain and *S. aurantiacum* was isolated from her sputum. The case 3 was a 59 year old woman who suffers from bilateral infiltrative pneumonia and *S. apiospermum* (*P. apiosperma*) was isolated from her bronchoalveolar lavage fluid. Their blood levels of (1→3)- β -D-glucan (pg/ml) were high at 48.4, 47.8, and 94.5, respectively. Based on the reports that genus *Scedosporium* was isolated from the nearly drowned patients in the Sumatra earthquake, it is important to keep scedosporiosis in mind in the patients with tsunami lungs or infections after nearly drowning.