

## ●症 例

## 無治療の特発性肺線維症に合併した肺フサリウム症の1例

児玉 秀治 吉田 正道 寺島 俊和  
前田 光 藤原 篤司 油田 尚総

要旨：症例は70歳，男性．特発性肺線維症を無治療で画像経過追跡中．胸部単純CTでair-fluid levelを伴う陰影が出現し気管支洗浄を施行．洗浄液培養で*Fusarium solani*が検出され，再検でも*Fusarium sp.*を確認．炎症所見があり，治療反応をみるためアムホテリシンBリポソーム製剤を使用したに変化なく慢性感染症と判断．しかし，後に患者は発熱胸痛，陰影悪化で入院．抗菌薬への反応は乏しく，ポリコナゾール投与で軽快したため肺フサリウム症と最終診断した．フサリウムによる呼吸器感染症はきわめてまれで治療報告も乏しく，貴重な症例と考えた．

キーワード：肺フサリウム症，特発性肺線維症，ポリコナゾール

Pulmonary fusariosis, Idiopathic pulmonary fibrosis, Voriconazole

## 緒 言

空気中には多くの真菌が浮遊しており，肺は深在性真菌感染症における侵入門戸となっていることから，慢性呼吸器疾患症例ではアスペルギルスなどの真菌による感染をしばしば併発する．フサリウムは血管侵襲性が強い真菌で，免疫不全患者においてよく重篤な全身感染をきたすことが知られているが<sup>1)</sup>，慢性肺真菌症の起炎菌としてはまれで，報告例は少ない．今回我々は，無治療で経過追跡を行っていた特発性肺線維症に合併した肺フサリウム症の1例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：70歳，男性．

主訴：右胸部痛．

既往歴：狭心症，肺扁平上皮癌（右上葉切除）．

職業歴：電気整備．

嗜好歴：喫煙20本/日×43年，機会飲酒．

現病歴：患者は2006年に肺癌で右上葉切除術を受けたが，その際に画像上の間質性肺炎（肺線維症）を指摘され，以後画像経過追跡されていた．緩徐な線維化および嚢胞性変化の進行を認めていたが，20XX年Y月Z日

（第1病日）の胸部X線写真（図1a）でniveau形成があり，単純CT（図1b）で嚢胞内の液体貯留を認め，嚢胞内感染の併発が疑われた．第17病日に右B8より気管支洗浄を施行したところ，培養から*Fusarium sp.*が検出され，千葉大学真菌医学研究センターで*Fusarium solani*と同定された．肺フサリウム症が疑われ，再現性確認のため第52病日に再度気管支洗浄を施行した．

診断時現症：身長162cm，体重53kg，意識清明，体温35.8℃，呼吸数14/min，脈拍68/min，血圧129/81mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度98%（室内気吸入下）．心音異常なし．右下肺でfine crackleを聴取．ばち指なし．眼内炎なし．皮疹なし．その他，身体所見に特記すべきことなし．

診断時検査所見（表1）：血液検査では白血球5,800/μlで好中球比率が59.5%，好酸球比率が3.9%と正常，C反応性蛋白（CRP）も0.43mg/dlとほぼ正常であった．β-D-グルカンの上昇を認めず，血清アスペルギルス抗原およびアスペルギルス沈降抗体も陰性であった．間質性肺炎のマーカーであるKL-6は933U/mlでSP-Dは246ng/mlと，それぞれ上昇を認めた．

治療経過：第54～61病日の約7日間，アムホテリシンBリポソーム製剤（liposomal amphotericin B：L-AMB）250mg/日（5mg/kg/日）点滴静注投与を行ったが腎障害の出現あり，また慢性感染症と判断したため治療を中止した．第74病日に，第52日目の気管支洗浄液から*Fusarium sp.*が検出された．同時期の検体の組織培養は陰性であった．第144病日に右胸痛で受診し，炎症反応（表2）の上昇や単純CT（図2a）で浸潤影拡大と右胸水

連絡先：児玉 秀治

〒510-8561 三重県四日市市大字日永 5450-132

三重県立総合医療センター呼吸器内科

(E-mail: sogohos@mie-gmc.jp)

(Received 11 Apr 2015/Accepted 20 Oct 2015)



図1 (a) 胸部X線写真. 右中肺野のniveau. (b) 胸部単純CT. 嚢胞内の液体貯留.

表1 血液検査 (第1病日)

血算		LDH	213 IU/L
WBC	5,800 cells/ $\mu$ l	ALP	229 IU/L
Neu	59.5%	Na	140 mEq/L
Lymph	29.3%	K	4.3 mEq/L
Mono	7%	Cl	103 mEq/L
Eos	3.9%	BUN	17.2 mg/dl
Baso	0.3%	Cr	0.85 mg/dl
Hb	13.6 g/dl	Glu	108 mg/dl
Plt	$23.1 \times 10^4$ cells/ $\mu$ l	CRP	0.43 mg/dl
生化学		KL-6	933 U/ml
TP	6.9 g/dl	SP-D	246 ng/ml
Alb	3.9 g/dl	$\beta$ -D-glucan	<6.0 pg/ml
T.Bil	0.49 mg/dl	Bacteriological	
AST	25 IU/L	<i>Aspergillus</i> antigen	(-)
ALT	13 IU/L	<i>Aspergillus</i> antibody	(-)

表2 血液検査 (第144病日)

血算		LDH	234 IU/L
WBC	9,700 cells/ $\mu$ l	ALP	277 IU/L
Neu	69.6%	Na	136 mEq/L
Lymph	18%	K	4.7 mEq/L
Mono	9%	Cl	99 mEq/L
Eos	3.1%	BUN	19.9 mg/dl
Baso	0.3%	Cr	0.98 mg/dl
Hb	12.3 g/dl	Glu	94 mg/dl
Plt	$29 \times 10^4$ cells/ $\mu$ l	CRP	13.9 mg/dl
生化学		KL-6	714 U/ml
TP	7.3 g/dl	PCT	0.054 ng/ml
Alb	4.2 g/dl	$\beta$ -D-glucan	<6.0 pg/ml
T.Bil	0.8 mg/dl		
AST	20 IU/L		
ALT	10 IU/L		

増加を認めたため、翌日に入院となった。メロペネム (meropenem : MEPM) 1 g, 12時間ごと点滴静注投与, あわせてシプロフロキサシン (ciprofloxacin : CPFX) 800

mg/日経口投与を行ったが、炎症所見の改善が得られなかった。肺の病理所見はないが、気管支洗浄液の結果・症状・画像や治療経過から肺フサリウム症と考え、入院7日目(第151病日)からボリコナゾール (voriconazole : VRCZ) の内服を600 mg/日 (6 mg/kgを1日2回) で開始, 400 mg/日 (1回200 mgを1日2回) で継続した。炎症反応・画像所見 (図2b) や胸痛症状が改善傾向となり (図3), 入院35日目 (第179病日) に退院となった。その後は外来にて治療を継続し, VRCZは計1年間投与を行った。肺浸潤影の軽減が得られた一方で, 肺の嚢胞性変化が進行し, 第1病日からの約10ヶ月で肺活量が1.87 Lから1.20 Lに激減した。現在患者は修正 British Medical Research Council (MRC) グレード4の息切れで日常生活が大きく損なわれている。

## 考 察

*Fusarium* sp. は土壌中や植物内, 大気中に広く分布している真菌で, 通常温暖な地域に多いとされるが, 北極圏でも見つかっており, 世界中に分布しているものと思

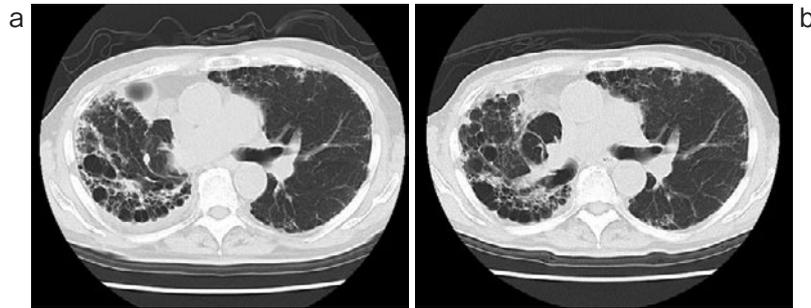


図2 胸部単純CT. (a) 浸潤影の拡大と右胸水の増加. (b) 右胸水の減少.

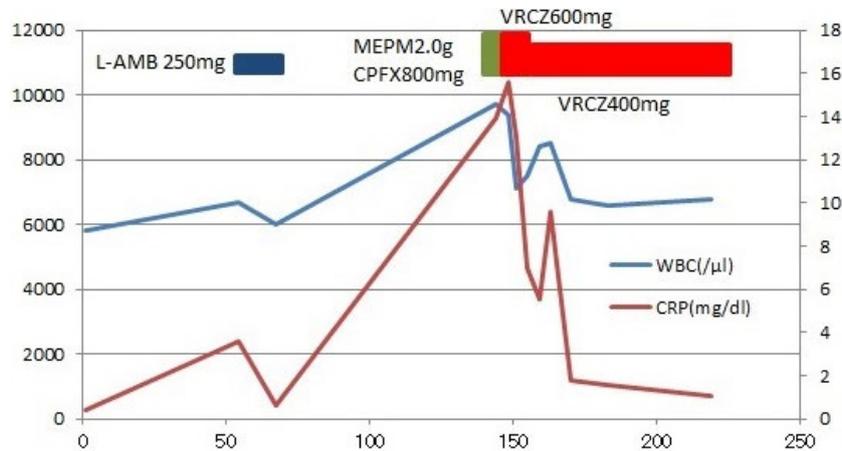


図3 経過表. 再上昇した炎症反応は一般抗菌薬に反応なく VRCZ 投与にて改善した.

われる<sup>2)</sup>. 米国における空中浮遊真菌のサーベイランスではアスペルギルスより多かった<sup>3)</sup>. 健康成人 27 名の咽頭ぬぐい液の調査では 17% でフサリウムが発見されており<sup>4)</sup>, 人間の生活環境中に広く生育しているのみならず, 一部ではヒトの体に定着しているものと考えられている.

ヒトに対しては局所感染や播種性感染を引き起こす<sup>1)</sup>. 局所感染としては角膜炎が有名であるが, そのほか, 眼内炎, 爪真菌症, 皮膚真菌症をしばしば引き起こす. まれな感染症としては骨髄炎, 関節炎, 耳炎, 副鼻腔炎, 脳膿瘍がある. 播種性感染は血液悪性疾患や臓器移植患者などの, 免疫抑制患者において報告が散見される<sup>5)~8)</sup>. その病状は侵襲性肺アスペルギルス症に似るとされるが, 皮膚病変をきたす頻度と菌血症をきたす頻度の高いことが異なる. 我々の症例では血液培養を採取することができていなかったが, 副鼻腔炎・眼内炎・腹膜炎・皮膚症状などの播種性フサリウム症を疑う所見に乏しかったことから, 局所感染と判断している.

今回我々は, 免疫抑制状態にない特発性肺線維症患者に発症した肺フサリウム症を経験した. Gorman らは 2006 年に, 慢性閉塞性肺疾患と肺非結核性抗酸菌症をも

つ 69 歳の女性に発症した肺フサリウム症を報告しているが, これが免疫抑制状態にない患者に発症した肺フサリウム症として初報告である<sup>9)</sup>. 文献検索したかぎりではほかに報告はなく, 我々の報告が 2 例目であると思われる. Gorman らの症例では *F. oxysporum* が同定され, VRCZ 200 mg/日, 4ヶ月投与で軽快に至っている. 我々の症例は *F. solani* 感染であったが, VRCZ が有効であった.

前述のように, 米国においては空気中の浮遊真菌としてはアスペルギルスを上回る頻度で検出されており, 咽頭への定着率も高いが, 慢性肺真菌症の起炎菌としては報告がない. フサリウムと下気道は親和性が悪く, 播種性フサリウム症でみられる肺病変では菌の侵入門戸は気道以外の可能性が考えられる.

*Fusarium* sp. に対する薬剤感受性については, 2013 年に Guarro が報告している<sup>10)</sup>. フサリウムの菌種により薬剤感受性には違いがあり *F. solani* に対しての平均最小発育阻止濃度 (MIC) は, AMPH が 2.39 mg/L に対して VRCZ は 9.82 mg/L と不良であったと報告されている. しかし VRCZ は *in vitro* では *F. solani* に対して活性が低いものの, 腹膜炎・肺炎・皮膚感染症・固形癌にお

ける播種などの局所感染症の場合には有効な事例があるとしており、我々の症例でも有効であった。

下気道との親和性の低いフサリウムによる呼吸器感染症を報告した。免疫抑制状態にない患者でのフサリウム感染症は非常にまれである。今回の症例や今までの報告から、フサリウム感染症に対しての治療としてVRCZが一つの選択肢になりうると考えられた。

謝辞：稿を終えるにあたり、原因真菌の菌種同定にご尽力賜りました千葉大学真菌医学研究センター 亀井克彦先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) Dignani MC, et al. Human fusariosis. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (Suppl 1): 67-75.
- 2) Nelson PE, et al. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 479-504.
- 3) Caplin I, et al. Molds on the Southern California deserts. Ann Allergy 1983; 50: 260-3.
- 4) Cohen R, et al. Fungal flora of normal human small and large intestine. N Engl J Med 1969; 280: 638-41.
- 5) 西尾久明, 他. 播種性 *Fusarium solani* 感染症を合併した Ph<sup>1</sup> 陽性急性リンパ芽球性白血病の1剖検例. 感染症誌 2002; 76: 67-71.
- 6) Nucci M, et al. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 695-704.
- 7) Lortholary O, et al. International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 4446-50.
- 8) Muhammed M, et al. *Fusarium* infection: report of 26 cases and review of 97 cases from the literature. Medicine (Baltimore) 2013; 92: 305-16.
- 9) Gorman SR, et al. *Fusarium oxysporum* pneumonia in an immunocompetent host. South Med J 2006; 99: 613-6.
- 10) Guarro J. Fusariosis, a complex infection caused by a high diversity of fungal species refractory to treatment. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013; 32: 1491-500.

### Abstract

#### A case report of no-treatment idiopathic pulmonary fibrosis in the merger pulmonary fusariosis

Shuji Kodama, Masamichi Yoshida, Toshikazu Terashima, Hikaru Maeda,  
Atsushi Fujiwara and Hisamichi Yuda  
Pulmonary Department of Mie Prefectural General Medical Center

A 70-year-old man had been undergoing image-based clinical observation without treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. A bronchial wash was performed because computed tomography imaging revealed a shadow with an air-fluid level during a regular checkup. *Fusarium solani* was detected in the culture from the bronchial washing fluid, and *Fusarium* sp. was detected at the reexamination that was performed about one month later. Therefore he was diagnosed with pulmonary fusariosis. Subsequently, he was hospitalized for pyrexia, chest pain, and aggravated pulmonary shadow. The patient was discharged after oral administration of voriconazole resulted in improvement of his condition. We believe that this case provides valuable information because chronic respiratory infection caused by *Fusarium* is extremely rare, and few reports have described treatment for this condition.