

## ●症 例

## スケドスポリウム属によるステント腐生により喘息様症状を呈した1例

大江 崇 平野 泰三 小荒井 晃  
市川 朋宏 佐藤 輝幸 一ノ瀬正和

要旨：症例は気道ステント留置歴のある76歳女性。繰り返す喘鳴発作から喘息と診断され、全身ステロイドによる加療が行われてきた。20XX年-2ヶ月より、喘鳴が頻回となった。気管支鏡検査にて左主気管支に、粘膜に覆われたステントと複数の白色物質の付着を認めた。培養検査にて *Scedosporium apiospermum* が同定され、同菌によるステント腐生と診断した。スケドスポリウム属は、多彩な病型を呈することが知られているが、中枢気道に発症した報告は稀であり、ここに報告する。

キーワード：スケドスポリウム属、気道ステント、喘息、*Scedosporiosis*

*Scedosporium* spp., Airway stent, Asthma

## 緒 言

真菌症は侵襲・非侵襲性真菌症等の感染性疾患、喘息やアレルギー性気管支肺真菌症等のアレルギー性疾患、腐生や菌球等の非感染性疾患等、さまざまな病態を呈する<sup>1)2)</sup>。スケドスポリウム属は土壌や汚水等に存在する腐生真菌であり、アスペルギルス属と同様に多彩な病型を呈することが知られているが、中枢気道内に発症した報告は稀である<sup>3)</sup>。今回、我々は *Scedosporium apiospermum* が気管支ステントに腐生し喘息様発作を繰り返した1例を経験したため、報告する。

## 症 例

患者：76歳、女性。

主訴：呼吸困難。

現病歴：20XX-20年に気管支結核後遺症に伴う左主気管支の閉塞に対し、金属ステントが留置された。その後も、年1~2回の喘鳴を伴う呼吸困難を認め、喘息発作の臨床診断にて、全身ステロイド加療が行われていた。20XX-5年より、体動時の呼吸困難が増加したため、チオトロピウム (tiotropium)・オロダテロール (olodaterol) 配合剤、およびブデソニド (budesonide) の吸入療法が

開始された。20XX-2ヶ月より喘鳴発作の頻度が増加し、経口プレドニゾロン (prednisolone) が導入されたが症状の改善を認めなかったため、20XX年Y月Z日に精査目的に当科紹介となった。

既往歴：20XX-48年 肺結核、気管支喘息。20XX-45年 膿胸。

生活歴：喫煙歴：なし。アレルギー：CT造影剤、ピリン系解熱鎮痛薬により皮疹の既往あり。

内服薬：プレドニゾロン5mg、テオフィリン (theophylline) 400mg、カルボシステイン (carbocisteine) 1,500mg、ブロムヘキシシン (bromhexine) 4mg、ビルダグリプチン (vildagliptin) 100mg、メトホルミン (metformin) 500mg、レボセチリジン (levocetirizine) 5mg。

入院時身体所見：身長152cm、体重51kg、Japan coma scale (JCS) 0、体温36.3℃、血圧119/69mmHg、脈拍105回/分、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 97% (室内気)、左肺野優位にwheeze聴取 (Jónsson分類 grade 2)。

血清学・血液所見：Hb 14.6g/dL、白血球10,900/μL (好中球92.3%、リンパ球3.4%、好酸球0%)、血小板14.3 × 10<sup>4</sup>/μL。

生化学所見：AST 14U/L、ALT 33U/L、BUN 17mg/dL、Cr 0.49mg/dL、TP 5.8g/dL、Alb 3.5g/dL、C反応性蛋白 (CRP) 0.1mg/dL、Na 135mmol/L、K 3.9mmol/L、Cl 98mmol/L、HbA1c 9.4%、総IgE 15IU/mL、β-D-グルルカン 4pg/mL。

胸部単純X線写真 (図1A)：右上肺野に不整形陰影、右下肺野の透過性低下、右胸水および石灰化を有する胸膜肥厚を認めた。

呼吸機能検査：VC 1.25L (53.9%)、FEV<sub>1</sub> 0.56L (38.1%)、

連絡先：平野 泰三

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野

(E-mail: taizou2001@gmail.com)

(Received 2 Dec 2017/Accepted 8 Feb 2018)

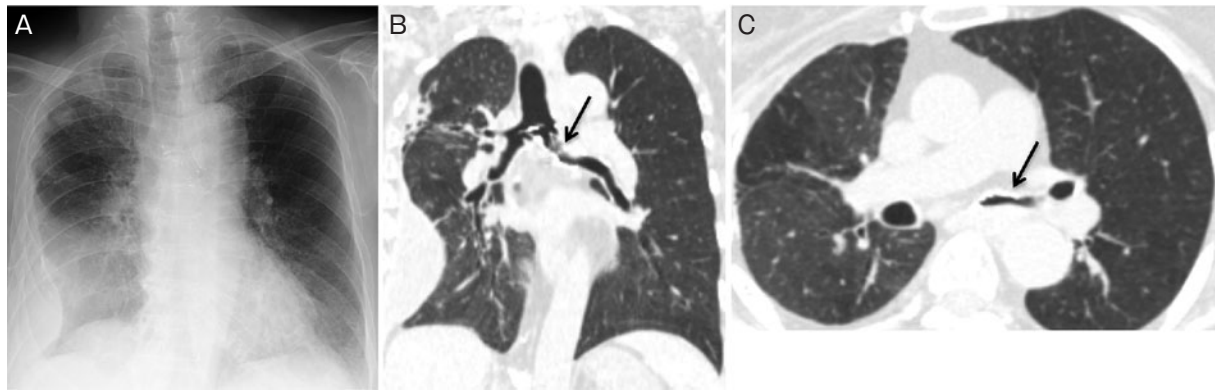


図1 入院時画像所見。(A) 胸部X線写真。(B) 胸部CT (冠状断). 内腔に突起する陰影を認める (矢印)。(C) 胸部CT (体軸断). 左主気管支の閉塞を認める (矢印).

FVC 0.67L (83.5%), %FEV<sub>1</sub> 33.5%, DL<sub>CO</sub> 9.92 mL/min/mmHg (70.6%), %DL<sub>CO</sub>/VA 124%.

気道可逆性試験: 短時間作用性β<sub>2</sub>刺激薬吸入後FEV<sub>1</sub>が60mL, 10%の増加を認めた.

呼気一酸化窒素 (nitric oxide: NO) 濃度測定: 6ppb.

入院後経過: まず喘息診断の正当性を評価するため, 吸入ブデソニドおよび経口ステロイドを中止後, 呼吸機能検査と呼気NO濃度測定を施行した.

%FEV<sub>1</sub> 38.1%と閉塞性障害を認めましたが, 気道可逆性は陰性で好酸球性気道炎症を示す所見は認めず気管支喘息は否定的であった. 次に気管支内の器質的狭窄の評価のため, CT検査を施行した. 肺結核後遺症に伴う右肺尖部の石灰化を伴う不整形陰影, 胸水貯留および石灰化を伴う胸膜肥厚等の所見に加え, 左主気管支の閉塞およびステント内腔に突起する腫瘤様の陰影を認めた (図1B, C). Z+14日, 上記精査目的に気管支鏡検査を施行した. 気管分岐部から左主気管支に留置されたステントはそのほとんどが粘膜に覆われ, 内腔への露出はわずかであった. また, ステントの一部は右主気管支に達しており, 気管分岐部から左主気管支背側付近にかけては白色物質が複数, ステントに付着していた (図2A). 病理細胞診検査にて45度の分岐を示す隔壁を有する糸状菌が同定された (図2C). 当初, その疾患頻度からアスペルギルス属によるステント腐生を疑い, Z+15日よりボリコナゾール (voriconazole: VRCZ) 400mg/dayにて内服治療を開始した. 後日, 気管支鏡下に採取した白色物質の培養検査および遺伝子検査より *S. apiospermum* が同定され, 同真菌によるステント腐生と診断した (図2D, E). その後もVRCZ加療を継続し呼吸器症状は改善した. Z+28日に治療効果の評価のために施行した気管支鏡検査では白色物質の消失が確認された (図2B).

## 考 察

ステドスポリウム属は子囊菌門, ミクロアスクス目, ミクロアスクス科に属し, 土壌, 沼地, 汚泥など自然界に広く分布する腐生真菌であり, 血液悪性腫瘍の化学療法などに伴う好中球減少症患者や造血幹細胞移植後, 免疫抑制薬を投与されている患者に発生する日和見感染症の原因となる<sup>1)3)</sup>. 多くは *S. apiospermum* と *S. prolificans* による感染であり, 1993~1998年の担癌患者における感染頻度が10万人あたり0.82人であったのに対し, 1999~2005年では1.33人と増加傾向を示している<sup>4)</sup>. 主な感染経路は分生子の吸入または皮膚からの局所侵入であり, 肺炎, 角膜炎, 副鼻腔炎, 髄膜炎, 脳膿瘍, 骨髄炎, 関節炎等の原因となる<sup>3)</sup>. また, アスペルギルス属に比べ, 侵襲傾向が高く多臓器へ播種しやすいことが報告されている<sup>4)</sup>. ステドスポリウム属に特異的な血清学的診断は一般的に普及しておらず, その形態学的特徴がアスペルギルス属と酷似することから, 病理学的検査での鑑別も事実上困難である. 稀にレモン様の菌糸末端の分生子頭の形成や“H”状に菌糸が分岐する等の特徴的所見から推定されることがある<sup>1)5)6)</sup>. したがって, 確定診断には培養検査や遺伝子検査が重要となる<sup>3)</sup>. ステドスポリウム属はアスペルギルス属と薬剤感受性が異なり, ポリエン系抗真菌薬やキャンディン系抗真菌薬およびイトラコナゾール (itraconazole: ITCZ) には低感受性を示し, VRCZのみに十分な感受性を有する<sup>3)7)</sup>. ステドスポリウム感染症に対する大規模臨床試験は未施行であるが, 107例の後方視的検討では, 平均治療期間103日間のVRCZ加療にて57%の治療効果を認めた<sup>8)</sup>.

肺はステドスポリウム属の最も好発しやすい臓器であり, 血痰・咳嗽・微熱・体重減少等の症状を呈する<sup>3)</sup>. 吸入されたステドスポリウム属の分生子は, 線毛などの機械的機能やマクロファージ・多核白血球により除去さ

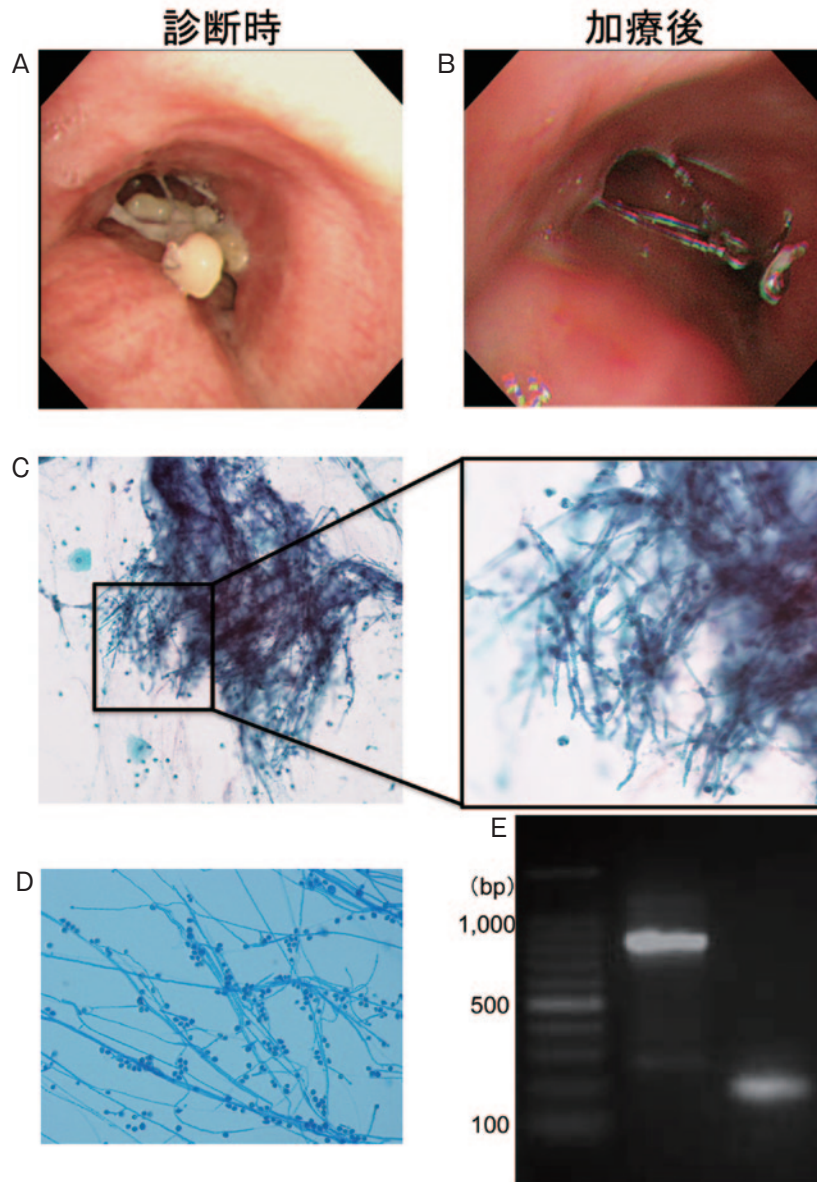


図2 気管支鏡検査・病理組織検査所見。(A)入院時気管支鏡所見(気管分岐部)。気管分岐部から左主気管支にステントが留置されており、一部は右主気管支に達していた。気管分岐部から左主気管支背側付近にかけて白色物質が複数付着していた。(B)加療後気管支鏡所見(気管分岐部)。入院時に観察された白色物質は認められなかった。(C)白色物質の病理所見(Papanicolaou染色)。ライトグリーン好染性を有する45度の分岐を示す隔壁を有する真菌塊を認めた。背景には多数の好中球を認めた(右図, ×60)。(D)真菌の形態学的所見。スライドカルチャーを作成し、ラクトフェノールコットンブルー染色を施行した。分生子柄先端には1~2個の卵円形の分生子がみられた(×400)。(E)遺伝子同定検査。*S. apiospermum*に特異的な遺伝子配列をPCR法にて確認した。NS7(5'-GAGGCAATAACAGGTCTGTGATGC-3'), Pbo1(5'-TTACTACGCAGAAGGCAA-3'), PboSP1(5'-AATCTTTGAACGCACATTG-3')のプライマーを用い、得られた増幅産物[左:800 base pairs (bp) (NS7, Pbo1), 右:197 bp (Pbo1, PboSP1)]はアガロースゲル電気泳動を用いて確認した<sup>15)</sup>。

れるが、免疫不全患者では、定着した菌糸が組織および血管に浸潤する。また、*S. apiospermum*は、セリンプロテアーゼ、ペプチダーゼを有しており、フィブリノーゲンを融解することで組織の炎症や障害を誘導する<sup>3)</sup>。ス

ケドスポリウム属に伴う肺疾患の病型は多彩であり、浸潤性肺真菌症、気道への定着・腐生および菌球形成、アレルギー性気管支肺真菌症等が報告されている<sup>3)</sup>。しかし、本症例のように、*S. apiospermum*が気道内異物に腐

生した報告はない。

スケドスポリウム属は、嚢胞性線維症の気道検体や肺移植後の肺胞洗浄液の検体から検出され、慢性的に定着していることが報告されている<sup>3)9)</sup>。気管支拡張症・慢性閉塞性肺疾患や嚢胞性線維症などの既存の呼吸器疾患を有する患者は、線毛機能・粘膜障害および局所の免疫機能の低下により、吸入したスケドスポリウム属が除去されず、粘膜に定着し、組織に永続的に定着する<sup>3)</sup>。また、結核感染後やサルコイドーシス等の嚢胞や空洞を有している患者において、scedosporiosisと呼ばれる菌球を形成することが報告されている。同様に、副鼻腔に菌球を形成した例も報告されている<sup>10)</sup>。

本症例は気管支結核に対して気道ステント留置の既往に加え、全身ステロイド加療およびステロイド糖尿病による細胞性免疫の低下を併発していた。気道ステントは良性および悪性疾患に伴う中枢気道の狭窄に対して有効な治療法であるが、一方で線毛機能障害、気道の組織融解や肉芽腫の形成等を合併し、細菌や真菌等の腐生の原因となることが知られている<sup>11)12)</sup>。そのため、本例では、吸入された*S. apiospermum*が気道ステントに腐生し、中枢気道に腫瘍を形成したものと推定された。また、スケドスポリウム属は少数ではあるが、アレルギー性気管支肺真菌症の原因となることが報告されている<sup>3)</sup>。しかし、本症例では好酸球性の気道炎症を示唆する所見は認めなかったことから、その関与は否定的と考えられる。

本症例は、*S. apiospermum*感染に伴うステント狭窄による気道閉塞症状を喘息と臨床診断され、全身ステロイド投与が繰り返し施行されていた。喘息の診断は時に困難であり、カナダで行われた前向き多施設共同コホート研究にて、5年以内に喘息と臨床診断された患者の診断の正否を検討したところ、33%の患者で診断が否定された<sup>13)</sup>。また、喘息予防・管理ガイドラインにおいても、治療によっても良好なコントロールが得られない場合には、最初に「喘息診断の正否」を検討し、気管支結核などの中枢気道の感染症を含め、喘息と誤診しやすい疾患を鑑別することが推奨されている<sup>14)</sup>。

本症例のように、肺に基礎疾患を有し、かつ免疫抑制状態である患者に治療抵抗性の喘鳴を認めた際には、気管支結核や気管支内アスペルギルス症以外にも、稀ではあるが、スケドスポリウム属の関与も鑑別に挙げて精査する必要があると考える。

謝辞：病理診断を施行していただいた東北大学病理診断学分野 笹野公伸先生、東北大学病院診療技術部検査部門 勝見真琴先生に深謝します。

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) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 2014.
- 2) Hirano T, et al. Invasive pulmonary mucormycosis: Rare presentation with pulmonary eosinophilia. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 1-6.
- 3) Cortez KJ, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 157-97.
- 4) Lamaris GA, et al. *Scedosporium* infection in a tertiary care cancer center: A review of 25 cases from 1989-2006. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1580-4.
- 5) Guarner J, et al. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 247-80.
- 6) Kimura M, et al. Unique histological characteristics of *Scedosporium* that could aid in its identification. *Pathol Int* 2010; 60: 131-6.
- 7) Hirano T, et al. Two cases of endobronchial aspergilloma complicated with primary and metastatic lung cancer: A case report and literature review. *Respir Investig* 2016; 54: 211-5.
- 8) Troke P, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: Clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1743-50.
- 9) Defontaine A, et al. Genotyping study of *Scedosporium apiospermum* isolates from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2108-14.
- 10) Sateesh CS, et al. Chronic sino-naso-orbital fungal infection due to *Pseudallescheria boydii* in a nonimmunocompromised host — a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2001; 44: 359-61.
- 11) Nouraei SA, et al. Bacterial colonization of airway stents: A promoter of granulation tissue formation following laryngotracheal reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 1086-90.
- 12) Agrafiotis M, et al. Infections related to airway stenting: A systematic review. *Respiration* 2009; 78: 69-74.
- 13) Aaron SD, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017; 317: 269-79.
- 14) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修. 喘息予防・管理ガイドライン. 2015.
- 15) Hagari Y, et al. Cutaneous infection showing sporotrichoid spread caused by *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*): successful detection of fungal DNA in formalin-fixed, paraffin-embedded sections by seminested PCR. *Arch Dermatol* 2002; 138: 271-2.

## Abstract

**A case of asthma-like symptoms caused by stent colonization with *Scedosporium apiospermum* in the left main bronchus**

Takashi Ohe, Taizou Hirano, Akira Koarai, Tomohiro Ichikawa,  
Teruyuki Sato and Masakazu Ichinose

Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

As with the *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp. can cause various types of pulmonary disease such as invasive mycosis, non-invasive mycosis (colonization and scedosporiosis), and allergic diseases. However, no case of colonization by *Scedosporium* spp. in the tracheobronchus has been reported. A 76-year-old Japanese woman who had undergone an airway stent insertion for stenosis of the left main bronchus caused by bronchial tuberculosis suffered from recurrent dyspnea and wheeze. She was diagnosed with an exacerbation of asthma and treated with prednisolone during each exacerbation. However, her symptoms worsened and she was referred to our hospital. On admission, chest computed tomography revealed a tumor-like shadow attached to the airway stent in the left main bronchus. We performed a bronchoscopy for evaluation purposes and found a white necrotic substance attached to the stent. Culture of the necrotic substance reduced the *Scedosporium apiospermum*, and we finally diagnosed her with stent colonization by *Scedosporium apiospermum* in the left main bronchus. Treatment with voriconazole diminished the stent infection and improved her symptoms. Although a rare case, infection caused by *Scedosporium apiospermum* should be considered when a patient with structural abnormalities in the lungs involving an airway stent who is in an immunocompromised condition presents with recurrent dyspnea and wheezing.