

笹 弥生¹⁾ 尾崎 敬治¹⁾ 石橋 直子¹⁾ 原 朋子¹⁾
 後藤 哲也¹⁾ 藤井 義幸²⁾ 山下 理子²⁾

1) 徳島赤十字病院 血液科

2) 徳島赤十字病院 病理部

要 旨

播種性トリコスポロン症は死亡率の高い真菌感染症であり、近年ミカファンギン(MCFG)投与によるブレイクスルー(breakthrough)感染が問題となっている。当科で経験した本症2例について検討した。症例1, 51歳男性, Diffuse Large B cell Lymphoma (DLBCL)。自家末梢血幹細胞移植を施行し、真菌感染予防にMCFGを投与後、全身真菌感染症を併発し死亡した。剖検にて本症と診断された。症例2, 53歳男性, acute myeloid leukemia (AML)。臍帯血移植を施行し、真菌感染予防としてMCFGを投与中に散布性の皮疹が頭部や体幹に出現した。血液培養で酵母様真菌を認め、本症を疑いVRCZへ変更したが、症状の改善がみられず死亡した。後にTrichosporon asahiiが同定された。造血幹細胞移植症例において高度の好中球減少が遷延した場合には、本症を疑い、MCFG単独投与による予防を行うのではなく、早い段階で他剤の追加や変更を考慮すべきであったと思われる。

キーワード：播種性トリコスポロン症，ミカファンギン，造血器腫瘍，ブレイクスルー感染

はじめに

血液疾患や造血幹細胞移植において深在性真菌症対策は臨床的に重要な課題である。なかでもトリコスポロン感染症は稀であるが、非常に難治性で致死的な経過を取ることが多い。近年、造血器腫瘍患者などにおいてmicafungin (MCFG)による深在性真菌症の発症予防効果が報告された^{1),3)}。しかし一方で、骨髄移植や好中球減少患者におけるMCFGの投与によって、本剤が本来感受性を有していない真菌の感染症、いわゆるbreakthroughが問題となっている²⁾。

今回、播種性トリコスポロン症を来した造血器腫瘍患者2症例を経験し、その剖検所見を含め検討した。

症 例 1

患 者：50歳代 男性

主 訴：頸部腫瘍の増大

現病歴：2006年10月、左扁桃、左頸部リンパ節腫大を自覚した。同年11月、前医にて頸部リンパ節生検を施行し、Non-Hodgkin's lymphoma (Diffuse Large B

cell Lymphoma) Stage II A と診断された。R-CHOP療法を施行し、5コース終了後のCTでは部分寛解であった。2007年4月、同部位に再燃を認め、サルベージ化学療法、左頸部に放射線照射 (total 50Gy) を施行し、病変は縮小したが8月には同部位の再腫大を認めた。治療抵抗性であり、同種移植も検討されたが、HLA ドナーがない等の理由により10月当科に紹介入院となった。

入院時現症および検査所見：

身長179cm, 体重53.6kg, 血圧119/87mmHg, 脈拍100/分, 体温36.6℃, 眼瞼結膜軽度貧血様, 左頸部に9×6cm程度の硬結・発赤を伴う腫瘍あり, 耳介やや後下部に圧痛あり, 右頸部・腋窩・鼠径リンパ節等他のリンパ節は触知せず。血液検査では、汎血球減少, 軽度の耐糖能異常, γグロブリン低値を認めた。またLDH 347U/L, IL-2レセプター723U/mlと上昇を認めた。頸部造影CTでは、左頸部に一塊となった長径10cm大の腫瘍を認めた。内部には壊死を伴っており、小さな結節もいくつか認めた。他のリンパ節腫大や異常陰影は認めなかった(図1)。

臨床経過：

当院入院後、リツキシマブ併用CHASE療法により

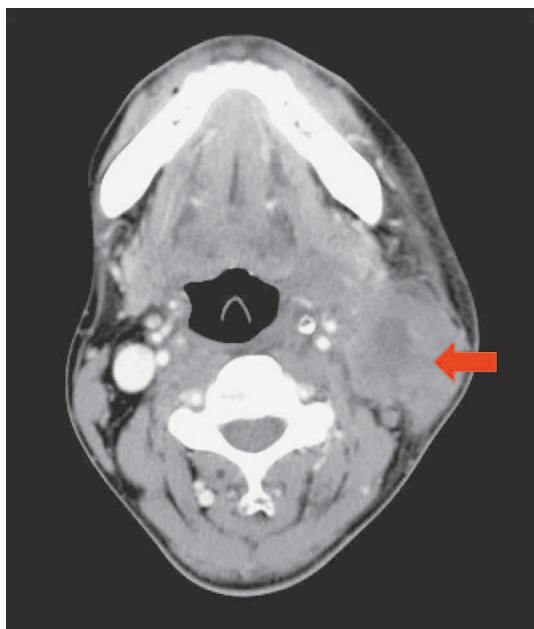


図1 症例1 頭頸部造影CT (2007年10月17日撮影)
左頸部に約10cm 大のリンパ節腫脹あり．同部位生検にて Stage II A の DLBCL と診断された．

自家末梢血幹細胞を採取した．DeVIC 療法等のサルベージ療法を施行したが改善せず，LEED 療法を前処置とした自家末梢血幹細胞移植を行った．移植後20日で生着し，頸部の腫瘍は縮小した状態であった．移植時には真菌感染予防に MCFG を50mg/day 投与していたが，経口摂取開始後は itraconazole (ITCZ) 150 mg の内服に変更した．移植後30日頃より，頸部腫瘍は再度増大し，化学療法を追加したが，高度の骨髄抑制を生じ敗血症の状態となって死亡した (図2)．

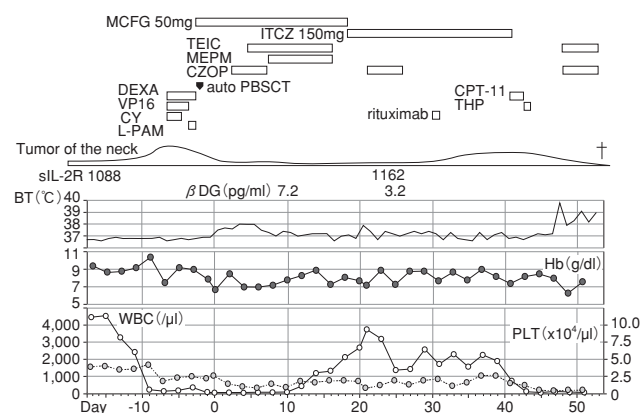


図2 症例1 臨床経過

病理解剖所見：

肺，腎臓，肝臓，脾臓と全身に多発性に真菌感染巣を認めた．本症例では培養はできていなかったが，図に示すような菌糸様の構造を呈する酵母様真菌を認め，グロコット染色で三日月型の胞子を有する特徴的な形態からも，病理学的にトリコスポロン症と診断された (図3)．

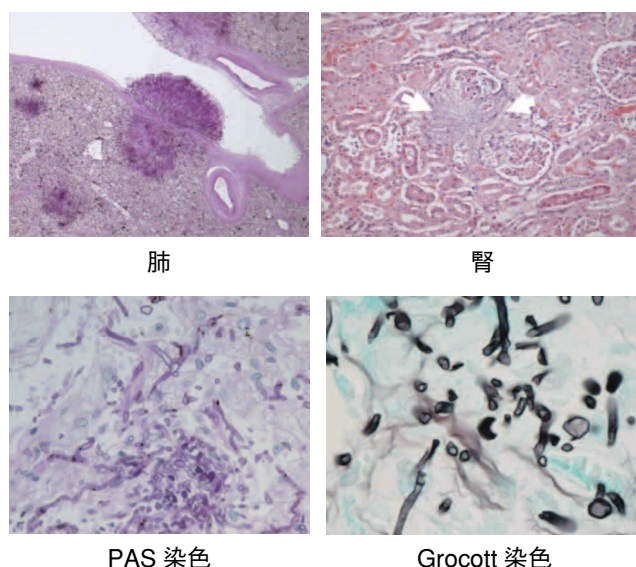


図3 症例1 病理解剖所見：肺，肝，腎，脾等に多発性に真菌の感染を認めた．

症例 2

患者：50歳代，男性

主訴：心窩部痛，発熱，倦怠感

現病歴：2007年3月より心窩部痛，同年4月より発熱を認め，近医を受診した．脾腫と白血球の増多を認め，急性白血病の疑いで当院に紹介入院した．

入院時現症および検査所見：

体温37.4度．眼瞼結膜に軽度の黄疸．腹部は膨隆し，肝臓を季肋下で2 cm，脾臓を8 cm 触知した．その他，表在リンパ節は触知しなかった．

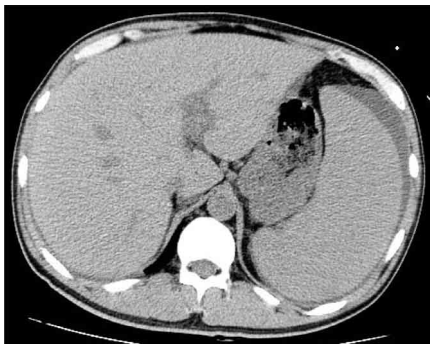
腹部CTにて肝脾腫，胸水，腹水を認め，さらに縦隔，心嚢周囲，肝門部，傍大動脈領域，腸間膜のリンパ節が腫大していた (図4 A)．

骨髄検査では，有核細胞数960,000/μl，巨核球数10/μl，またMPO陽性の顆粒を持った芽球が著増し，急性骨髄性白血病 (FAB分類 M2) と診断した (図

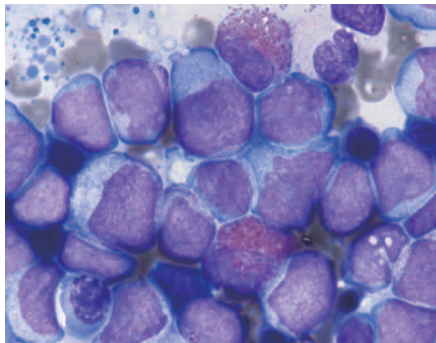
4 B).

臨床経過：

IDA+Ara-C 療法等の標準化学療法に抵抗性で、臓器浸潤、中枢神経への浸潤を認め、難治性で治療抵抗性の状態であった。非寛解状態で、同種臍帯血移植を施行した。G-CSF を併用した Ara-C、Cyclophosphamide、TBI 療法を前処置に用いた。移植後、一過性の発熱性好中球減少症 (FN) を発症したが、抗生剤 (CZOP) 投与により軽快した。また、真菌感染予防には MCFG 50mg を投与した。移植後15日後より全身散布性の多発性皮疹を認めた。(図 4 C) さらに、20日目から39℃



A：症例 2 腹部 CT 所見：肝脾腫、腹水を認める。



B：症例 2 骨髄塗沫所見：急性骨髄性白血病 (M2) と診断した。



C：症例 2 皮膚所見：全身に散布する皮疹を認めた。
図 4

の発熱が出現。β-D グルカンは96.1pg/ml と上昇していた。血液培養で酵母様真菌を認め、トリコスポロン症を疑った。これは後に *Trichosporon asahii* と同定された。抗真菌薬を AmBisome (L-AMB) 及び voriconazole (VRCZ), fluconazole (FLCZ) と変更し治療を続けたが、症状の改善は見られなかった。生着不全を来したため48日目に2回目の臍帯血移植を施行したが、56日目に死亡した(図 5)。

病理解剖所見：

肺実質内に微細顆粒状の結節が散布しており、肺胸腔の縮小を認めた。また、心筋内、腎実質内にも感染巣を認めた。また、PAS 染色, Grocott 染色では酵母状に発育する菌糸を認め、トリコスポロン症に相違ないことが確認された(図 6)。

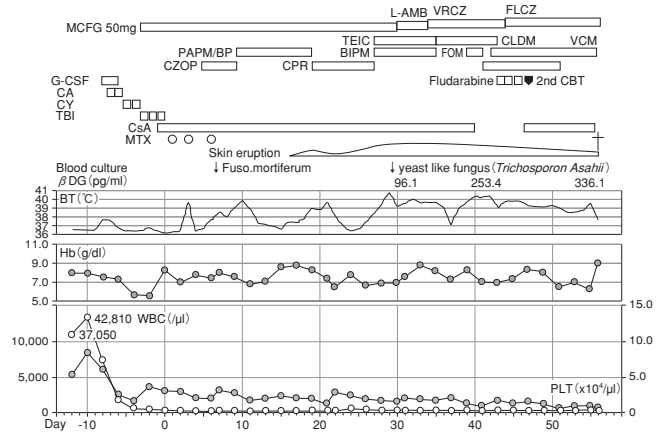
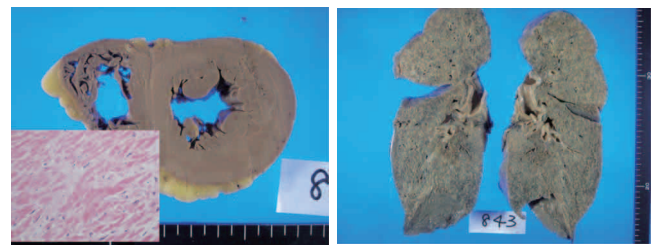
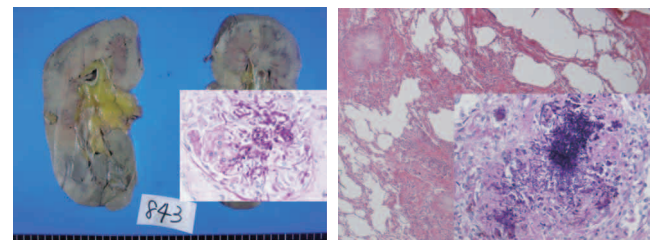


図 5：症例 2 臨床経過



心臓

肺



腎臓

肺

図 6：症例 2 病理解剖所見：肺、心筋、腎に微細顆粒状の結節を認めた。

考 察

症例1では、自家末梢血幹細胞移植時にMCFGを予防投与していた。その後は、ITCZを内服していたが、後の化学療法後に本症を発症した。また、症例2では、臍帯血移植後のMCFG予防投与中に本症を発症しており、L-AMB、VRCZ、FLCZに変更するも治療効果は乏しかった。

MCFGはEchinocandin系抗真菌薬であり、Candida属、Aspergillus属に抗菌活性を有する。造血幹細胞移植患者を対象にした、MCFG50mg/dayとFLCZ400mg/dayの比較試験では、真菌感染症の予防成功率はMCFGの方が高かったと報告されている³⁾。また有害事象による薬剤中止例はMCFG群で低く、安全性の高さも示されている。しかしながら本邦を中心に、骨髄移植や好中球減少患者におけるMCFGの投与によるbreakthroughが注目されている^{4),5)}。上記患者では、治療薬の抗菌域を外れた耐性真菌による感染症が起りやすい。中でも、トリコスポロンに対してMCFGは無効であるため、トリコスポロン症の発症には十分に注意が必要であり、我が国での報告が多くみられるようになってきた。

トリコスポロン症の病態はカンジダ症と酷似している。急性型と慢性型があり、または播種型と限局型にわけることもある。急性に発症・進行する播種性病型の感染が最も多くみられる。好中球減少を来した白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、再生不良性貧血、骨髄・臓器移植、固形がん等の患者に好発し、抗菌薬による経験的治療に反応しない急性発熱性疾患として発症する。感染は急速に進行し、多臓器不全及び敗血症症状を呈するようになり、特に播種性病変では肺と腎臓に最も生じやすい。肺を侵された患者では、呼吸困難や血痰を伴う咳嗽等を主症状とする。また、腎臓に病変が生じると、肉眼的または顕微鏡的血尿を伴った腎不全の症状を呈する。その他、肝臓、脾臓、腸管、眼(脈絡膜、網膜)等にも病変を作ることがある。また約1/3の症例は皮膚病変を伴い、体幹や四肢に多発性丘疹または硬結性紅斑がみられるといわれている⁶⁾。

侵襲性トリコスポロン症は、播種型、限局型を問わず特徴的な臨床症状や画像所見を欠くため、血液、尿、喀痰、生検組織等から原因菌の分離培養を行って診断の確定に努めなければならない。また、皮膚病変から

採取した生検組織の培養検査および病理組織学的検査が診断の確定に役立つ⁷⁾。診断が確定しない場合や早期診断には血清学的検査の結果が参考になることもあり、 β -Dグルカン反応が陽性となる。また、クリプトコッカスの莢膜抗原と共通するグルクロノキシロマンタン抗原を有しており、クリプトコッカス抗原が陽性化することもある⁸⁾。本例でもクリプトコッカス抗原が陽性であった。

本症においても、MCFG投与とトリコスポロン症の発症への影響は否定できない。症例2では本症を考えて治療したが、生着不全をきたし不幸な転帰となった。いずれの症例においてもGrade4の高度の好中球減少が続いた間に本症を発症したと考えられる。基礎疾患、臨床経過、特に散布性の皮疹をみた場合、 β -Dグルカン、クリプトコッカス抗原等の検査を行い、トリコスポロン症を考え早期に対応にあたる必要がある。

造血幹細胞移植症例等において、高度の好中球減少が遷延した場合にはあらかじめ本症を念頭において、真菌症になる前の早い段階での抗真菌剤の変更等の対応をすべきと考えられる。

文 献

- 1) Luse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA et al: Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidemia and invasive candidosis: a phase III randomized double-blind trial. *Lancet* 369: 1519-1527, 2007
- 2) Kosei M, Hidetaka U, Mihoko K et al: Breakthrough Trichosporonosis in patient with hematologic malignancies receiving Micafungin. *Clin Infect Dis* 42: 753-757, 2006
- 3) Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE et al: Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 39: 1407-1416, 2004
- 4) 谷口修一: 造血器細胞移植領域における真菌感染症. *臨床血液* 49: 1349-1357, 2008
- 5) 吉田 稔: 血液疾患における深在性真菌症. *臨床血液* 49: 567-575, 2008

- 6) 手島博文：真菌感染症の予防．血液フロンティア 17：1327-1334, 2007
- 7) 遠山峰子, 金子正彦, 市村佳彦, 他：Trichosporon asahii が血液及び皮膚から検出された白血病患者の1症例．医学検査 57：854-858, 2008
- 8) Yasuo M, Masahiko K, Masatoshi N et al: Breakthrough Infection of Trichosporon asahii in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia. Int J Hematol 85：177-178, 2007

Disseminated Trichosporonosis in Patients with Hematological Malignancies : Analysis of Two Autopsy Cases

Yayoi SASA¹⁾, Keiji OZAKI¹⁾, Naoko ISHIBASHI¹⁾, Tomoko HARA¹⁾, Tetsuya GOTO¹⁾,
Yoshiyuki FUJII²⁾, Michiko YAMASHITA²⁾

1) Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

Disseminated trichosporonosis is caused by fungal infection and has a high mortality rate. Administration of micafungin (MCFG) for the treatment of trichosporonosis may cause breakthrough infections. We report hematological malignancies in 2 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Case 1: The patient was a 51-year-old man with refractory diffuse large B-cell lymphoma. The patient underwent autologous peripheral blood stem cell transplantation and was administered MCFG to prevent fungal infection. However, the patient developed a systemic fungal infection and died. On the basis of autopsy findings, the underlying cause of death was determined as disseminated trichosporonosis. Case 2: The patient was a 53-year-old man with acute myeloid leukemia. The patient underwent umbilical cord blood transplantation along with myeloablative conditioning. MCFG was administered to prevent fungal infection. The patient developed scattered rash on the head and body trunk on day 15 after the therapy. Blood culture revealed yeast-like fungi, and disseminated trichosporonosis was suspected. Although MCFG was switched with voriconazole, the symptoms did not improve and the patient died. Autopsy findings revealed *Trichosporon asahii* infection. The possibility of the occurrence of disseminated trichosporonosis at early stages should be considered in hematopoietic stem cell transplantation patients with prolonged neutropenia, and antifungal drugs should be switched or combined therapy should be administered as per requirement.

Key words: disseminated trichosporonosis, micafungin, hematopoietic malignancy, breakthrough infection

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 15:65-69, 2010
