

総 説

## 造血幹細胞移植と *Fusarium solani* 感染症

鐘 野 勝 洋

千葉大学医学部内科学第二講座

### 要 旨

造血器悪性疾患患者は immunocompromised host の典型例の一つであり、その治療に際しては真菌感染症等の重篤な日和見感染の合併が稀ならず認められる。代表的な真菌感染症であるカンジダ症やアスペルギルス症についてはその重要性が広く認識され、予防と治療において大きな進歩が達成された。しかし、造血器悪性腫瘍の治癒を目的とした同種造血幹細胞移植の普及により、フザリウム感染症等の新興真菌感染症の増加が報告されている。*Fusarium* 属菌は土壌や植物に生息し、従来皮膚科・眼科領域における表在性感染の原因菌として知られていた。深在性・播種性感染の報告は血液疾患や臓器移植等の immunocompromised host にみられ、近年増加傾向を示している。播種性フザリウム症は広域抗生剤に対する不応性の発熱、呼吸器症状で発症することが多く、高率に真菌血症を合併、肺、肝臓・脾臓、腎臓、心臓等の臓器を障害する致死的な感染症である。血液培養での菌検出率が高く、アスペルギルス症や接合菌症などに比べると生前診断率が高い。

同種造血幹細胞移植後、抗真菌薬の予防内服中に播種性フザリウム感染症を発症し死亡した2症例を提示した。これらの症例は血液培養により確定診断されたが抗真菌薬による治療効果が得られなかった。フザリウム感染症に対しては既存の抗真菌剤の有効性が低く、治療成績向上のためには早期の診断と共に新たな抗真菌剤の開発が望まれる。

**key word:** *Fusarium solani*, immunocompromised host, 造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation)

### はじめに

造血器悪性疾患に対する化学療法後には様々な日和見感染症が経験されるが、真菌感染症は其中最も警戒すべきものの一つである。また、同種造血幹細胞移植は、造血器悪性疾患の治癒を志向した治療において中心的位置を占めるに至り、その症例数は増加の趨勢にある。

同種造血幹細胞移植は、移植前処置による骨髄抑制から重度の好中球減少を来すだけでなく、移植片対宿主病 (Graft-versus-host-disease: GVHD) の予防及び治療目的で投与される免疫抑制剤の作用により、通常の化学療法時より重度かつ長期間の免疫不全状態を招来する。移植関連毒性を軽減し治療成績の向上・適応の拡大を図る試みとして、細胞毒性の少ない前処置を用いた同種ミニ移植 (non-myeloablative stem cell transplant: NST) も開発されているが、移植細胞の拒絶を防ぐためにより強力な免疫抑制療法を必要とするため、真菌感染症の危険性は依然として高い。

同種造血幹細胞移植症例数の伸びと共に、従来より重要視されてきた *Aspergillus* 属菌、*Candida* 属菌に加え、それ以外の菌種による重篤な日和見感染症の報告が血液疾患領域においても増加しつつあるが、その対策は未だ充分とは言えない。

本稿では、同種造血幹細胞移植後に発症した *Fusarium*

*solani* 感染症の自験例2例を紹介し、その対策の重要性について述べることにする。

### 播種性フザリウム感染症

フザリウム属菌は世界中の土壌に分布する糸状菌で、栽培植物の病原菌として知られるが動物、ヒトに対しても病原性を有する。角膜・爪等の表在性感染の報告は従来から多くみられるが、近年は immunocompromised host における播種性感染症の増加が問題となっている<sup>1, 2)</sup>。

#### 1. 感染様式

主として強力な化学療法、骨髄移植を施行された免疫抑制状態の患者に発症し、1973年に最初の報告がなされた<sup>1)</sup>。近年、アスペルギルス症、カンジダ症以外の重篤な播種性真菌症の原因菌として報告例が急速に増加している<sup>1, 2)</sup>。Boutani等は血液疾患を基礎疾患とする43例の播種性フザリウム感染症を報告しているが、好中球減少期の発症が84%と大部分を占めている (Table 1)<sup>2)</sup>。本邦における過去10年間の報告例 (5例) は、すべて急性白血病の化学療法後好中球減少期における発症であり、抗真菌剤の予防的内服がなされていた (Table 2)<sup>4-8)</sup>。播種性感染症の原因菌としてヒトから分離された菌種としては *Fusarium solani* が最も多く、*F. oxysporum* がそれに次ぐ。感染の侵入門戸としては副鼻腔、上気道、皮膚だけでなく血管内留置カテーテルも考えられ、一年を通して発症する<sup>1, 2)</sup>。

別刷請求先：鐘野 勝洋

〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1  
千葉大学医学部内科学第二講座血液研究室

Table 1. Characteristics of patients with hematologic cancer and invasive or disseminated fusarial infection\*

		n=43 (%)
Age (yr)	Median	43 (14~78)
Neutropenia (<1000/ $\mu$ l)		36 (84)
	(< 100/ $\mu$ l)	28 (65)
Culture-documented sites of involvement		
	Skin	39 (91)
	Blood	18 (42)
	Eye	3 (7)
	Bone	3 (7)
Symptoms fever		
	sinusitis	11 (26)
	painful skin lesion	6 (14)
	pneumonia	6 (14)
Radiologic evidence in lung		
		36 (84)
Outcome		
	resolution	13 (30)
	death by disseminated infection	30 (70)

\* from reference<sup>2)</sup>2. 臨床像と診断 (table 1)<sup>2)</sup>

播種性フザリウム感染症の初発症状は、持続的で広域抗生剤不応性の高熱および呼吸器症状であることが多い<sup>2)</sup>。 *Aspergillus* 属菌と同様に血管侵襲性を有するため血栓や組織の壊死を来し、肺、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、時に脳など全身臓器に病変を形成し、臓器症状を呈するに至る。84%に胸部レントゲン異常影を認めるが、非特異的で多彩な陰影を呈する<sup>2)</sup>。骨髄抑制状態からの回復により感染症は改善するが、再度化学療法を行い好中球が減少すると再燃することも多い<sup>2)</sup>。

高頻度で真菌血症を来すため、血液培養による検出率は50~70%に達する<sup>2)</sup>。皮膚病変の頻度も高く、病変部の生検と標本を用いた培養や病理組織学的検査も診断に有用である<sup>2)</sup> (ただし、後者ではアスペルギルス症との鑑別は通常困難である)。したがってアスペルギルス症や接合菌症などに比べると生前の診断率は高い。現時点で特異的な血清学的診断法はないが、 $\beta$ -D-glucanは診断上有用とされている<sup>3)</sup>。遺伝子診断は未だ研究途上で実用化されていない。

Table 2. Summary of reports of disseminated *Fusarium* infection in Japan (for the years 1997 to 2002)<sup>4-8)</sup>

No.	Age/sex	Underlying disease	Neutropenia	Fever	Skin lesion	Other lesions	CV line	Isolated location	$\beta$ -D-glucan (pg/ml)	Treatment	Outcome
1	56/F	ALL	+	+	+	endophthalmitis · pneumonia	+	blood	491.7	AMPH-B	died
2	6m/M	AL	+	+	+	pneumonia	+	blood	ND	AMPH-B G-CSF	resolved
3	43/M	AML	+	?	+	abcess in the muscle	-	skin	>300	AMPH-B resection and debridement	resolved
4	20/F	ALL/BMT	+	+	+	multiple brain abcess	+	skin	ND	AMPH-B	died
5	19/M	ALL	+	+	+	none	-	skin	ND	AMPH-B G-CSF	died

ALL: acute lymphoblastic leukemia, AL: acute leukemia, AML: acute myeloid leukemia, BMT: bone marrow transplanation

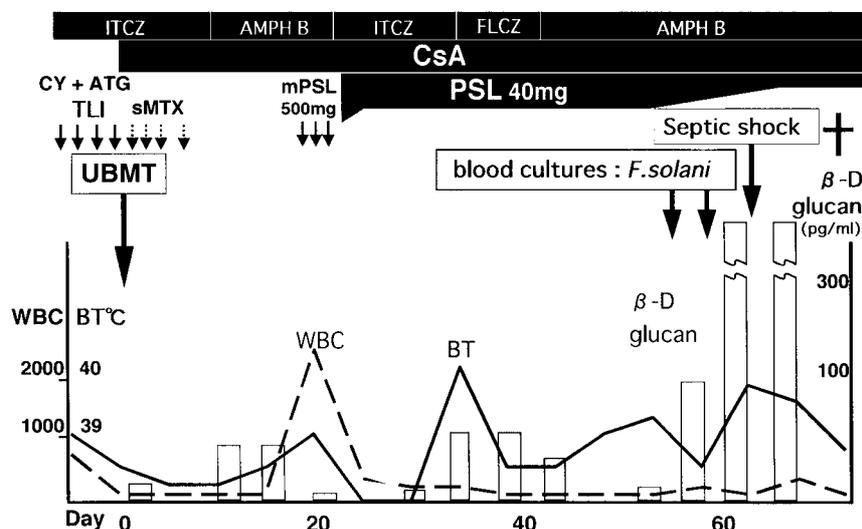


Fig. 1. Clinical course: Case 1

### 3. 治療と転帰

播種性フザリウム症に対する治療として、現時点では限局した感染巣には外科的切除を行い、抗真菌剤としてアンホテリシン B (AMPH-B) の全身投与を行う<sup>2)</sup>。好中球減少期間を短縮させる顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF) の投与も有効である<sup>2)</sup>。しかし治療成績は不良で、前述した 43 例の播種性感染症の報告では、抗真菌薬の投与にもかかわらず 70% の症例が死亡している<sup>2)</sup>。予後を左右するのは、免疫抑制の程度と感染症の進展度とされている<sup>1)</sup>。

#### 同種造血幹細胞移植

同種造血幹細胞移植は、造血器悪性疾患に治療をもたらす強力な治療法である。患者由来の造血細胞を可能な限り死滅させ、健常ドナーに由来する造血幹細胞の生着を促す目的で、前処置として大量の抗腫瘍薬の投与、全身放射線照射などが施行され、結果として長期の汎血球減少期間が生じる。ドナー細胞の生着後は、ドナー由来の免疫担当細胞と、患者組織との間に移植片対宿主病 (GVHD) が発症するが、重症化すれば致命的な合併症になるため、GVHD 予防もしくは治療としてサイクロスポリン (CsA)・タクロリムス (FK506) 等の免疫抑制剤が長期間投与される。すなわち、同種造血幹細胞移植においては、生着までの好中球減少状態だけでなく、GVHD に対する強力な免疫抑制療法が細胞性免疫の回復を遅延させ、日和見感染の素地となっている。結果、通常の化学療法に比し日和見感染症の頻度・重症度が増加すると考えられる。一般的に、ドナー由来の正常免疫機構が構築されるには約 2 年を要するとされている。

同種造血幹細胞移植後に発症した播種性フザリウム症の 2 例を以下に提示する。

#### 症例 — 1

27 歳、女性。1981 年発症の非ホジキンリンパ腫の治療後に汎血球減少が出現し進行、再生不良性貧血と診断された。1998 年ウイルス感染を契機に重症化し、各種治療に反応せず 2000 年 7 月非血縁者間同種骨髄移植を行っ

た。GVHD 予防として CsA とメソトレキセート (MTX) を使用し、真菌感染予防にイトラコナゾール (ITCZ) 200mg/日を内服していた。前処置後の好中球減少期間に高熱が出現、 $\beta$ -D-glucan も高値を呈し、抗生剤が無効であったため真菌感染が疑われた。ITCZ を AMPH-B に変更し、移植後 20 日で白血球が増加するとともに解熱、 $\beta$ -D-glucan も正常化した。しかし移植細胞が拒絶され、再び白血球数  $100/\mu\text{l}$  まで減少するに伴い、再度発熱、 $\beta$ -D-glucan 上昇がみられた。AMPH-B を再開したが発熱は持続、 $\beta$ -D-glucan は  $300\text{pg/ml}$  以上と著明高値となり、血液培養より複数回にわたり *F. solani* が検出された。AMPH-B を増量したが効果なく敗血症性ショックとなり死亡した (Fig. 1)。

#### 症例 — 2

52 歳、男性。1999 年 2 月に多発性骨髄腫 (IgA- $\lambda$  type)、臨床病期 IIIA (Dulie-Salmon) と診断された。多剤併用化学療法、局所への放射線照射等の治療に反応なく、2001 年 1 月 24 日に HLA 一致同胞をドナーとして同種末梢血幹細胞移植を施行した。GVHD 予防に FK506, MTX を、真菌感染予防にフルコナゾール (FLCZ) を使用。造血回復は速やかであったが、皮膚の急性 GVHD を発症、prednisolone (PSL) 2 mg/kg により改善した。その後 PSL の減量により GVHD が再燃するため 10mg/day の PSL が以降長期にわたって投与された (Fig. 2)。移植後 153 日で呼吸苦、発熱が出現、画像所見・各種培養にて、感染巣、起炎菌は同定されず、広域抗生剤、抗真菌剤 (ITCZ または FLCZ) の投与を行なったが症状は改善増悪を繰り返した。移植後 184 日の  $\beta$ -D-glucan が  $228\text{pg/ml}$  と高値となったため、AMPH-B の経静脈的投与を開始し漸増したが、 $\beta$ -D-glucan の低下を認めず、196 日には真菌性眼内炎を発症。5-FC 1000 mg も追加したが  $\beta$ -D-glucan は更に上昇し  $2000\text{pg/ml}$  以上となり、意識障害、播種性血管内凝固症候群、血球貪食症候群が出現、眼内炎も進行し失明した。この時点で血液培養から *F. solani* が複数回検出され、治験中のポリコナゾール (VCZ) に感受性を認めたため移植後 212 日から

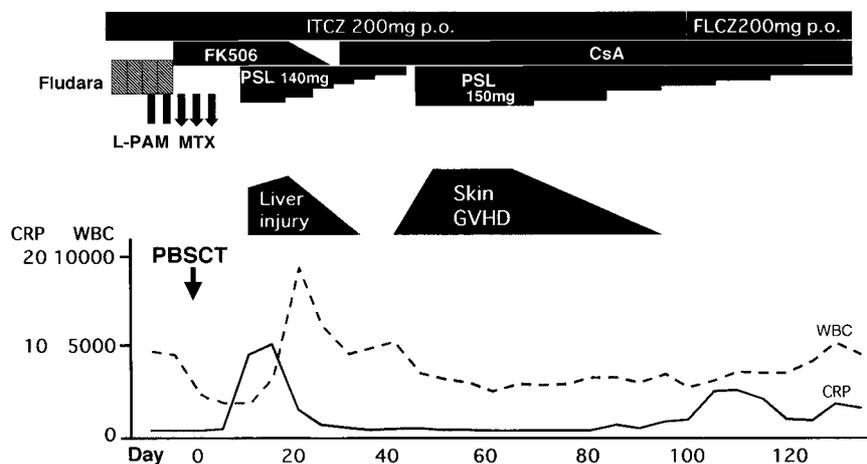


Fig. 2. Clinical course: Case 2-1

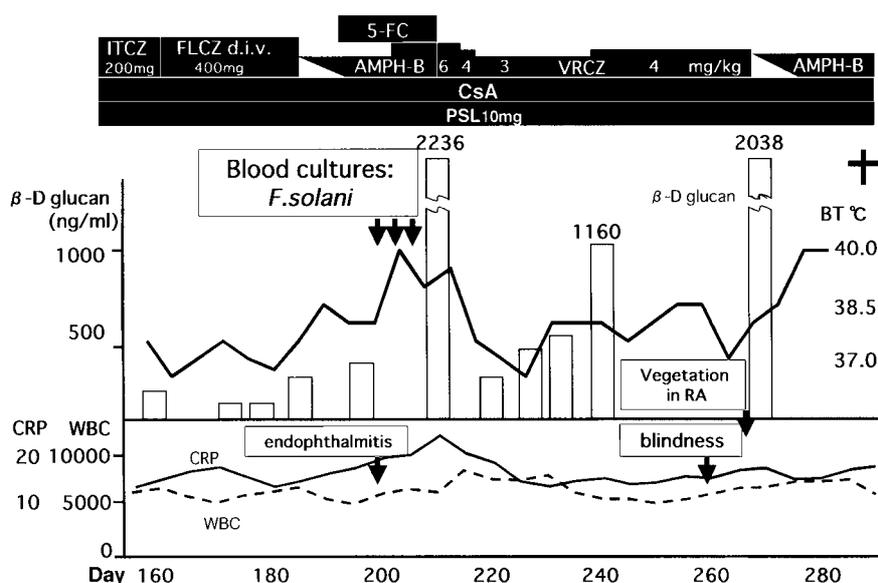


Fig. 3. Clinical course: Case 2-2

VCZの投与を開始。投与後一時的に全身状態は改善し、 $\beta$ -D-glucanも100pg/ml台に低下した。しかし移植後270日頃より再びCRPの上昇、発熱、意識障害などの症状が増悪した。心エコー上三尖弁に、最大径40mmの巨大疣贅を認める感染性心内膜炎も併発、 $\beta$ -D-glucanは2038pg/mlまで再上昇し、移植後291日で死亡した(Fig. 3)。

#### 症例の考察

症例1は造血回復前の好中球減少期、症例2は移植後GVHDに対する強力な免疫抑制療法下であり、両症例とも真菌感染予防としてアゾール系薬剤(FLCZ, ITCZ)の投与を受けていた。侵入門戸については、症例1では前処置によって高度に傷害された口腔粘膜が疑われ、症例2では中心静脈カテーテルと考えられた。診断は発熱時の血液培養から複数回*F. solani*が検出されたことで確定できたが、AMPH-B, VCZ等の投与にもかかわらず感染のコントロールがつかず救命し得なかった。病棟内からは*F. solani*は検出されず、移植前の患者からも検出されていない。従来行われてきたアゾール系抗真菌薬の予防投与とAMPH-Bを中心とした治療だけでは*F. solani*感染症への対処が十分ではないことが示唆される。

#### おわりに

造血管悪性疾患の治療中に発症する真菌感染症への対策は、従来アスペルギルス症やカンジダ症を主たる対象として行われてきた。しかし近年、同種造血幹細胞移植の普及により、以前より長期にわたり強い免疫抑制状態におかれる症例が増え、その結果重篤な新興真菌感染症の発症が増加している。従来の抗真菌薬の予防的投与下で発熱などの症状が改善せず、 $\beta$ -D-glucanが高値を示す症例では、フザリウム感染症も念頭に置いて対処すべきであろう。診断確定のための頻回の血液培養、皮膚病

変を認めた場合の皮膚生検の重要性は言うまでもない。

しかしながら、現時点ではフザリウム感染症に対して有効な薬剤がAMPH-Bのみであり、この効果も絶対的なものでなく、かつ腎障害などの重篤な副作用があり、充分量の投与が行えない場合もある。lipid formulation AMPH-BやVCZのような新たな抗真菌剤の導入や、新規抗真菌剤の開発が強く望まれる。

#### 文 献

- 1) Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ: Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. Clin Microbiol Rev 7: 479-504, 1994.
- 2) Boutani EI, Anaissie EJ: *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: Ten years' experience at a cancer center and implication for management. Blood 90: 999-1008, 1997.
- 3) Obayashi T, Yoshida M, Mori T, Goto H, Yasuoka A, Iwasaki H, Teshima H, Kondo S, Horiuchi A, Ito A, Yamaguchi H, Shimada K, Kawai T: Plasma (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet 345: 17-20, 1995.
- 4) 西尾久明, 川村和子, 鈴木孝世, 内海貴彦, 木下承皓: 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 76: 67-71, 2002.
- 5) Hitoshi Okada, Shizuka Hamatani, Mayumi Kondo, Tadashi Imai, Susumu Itoh, Kenichi Isobe, Shoju Onishi: Successful treatment of disseminated *Fusarium* infection in an infant with leukemia. Int J Hematol 72: 494-498, 2000.
- 6) 加地紀子, 田邊 洋, 田中俊宏, 田中由香, 佐山重敏: 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 14: 690-694, 1999.
- 7) Toshiaki Saito, Masue Imaizumi, Kazuhiro Kudo, Masao Hotchi, Syuji Chikaoka, Miyako Yoshinari, Naruyoshi Suwabe, Atsushi Sato, Hoshiro Suzuki, Kazuie Inuma: Disseminated *Fusarium* infection identified by the

immunohistochemical staining in a patient with a refractory leukemia. *Tohoku J Exp Med* **187**: 71-77, 1999.

8) 遠藤一博, 柏村琢也, 吉田勝彦, 半田敦史, 坂田 亨,

伊東克郎, 福田正高, 陣内逸郎, 室橋郁生, 別所正美, 齋藤昌信, 平嶋邦猛, 井上 靖 : 急性リンパ性白血病に *Fusarium* による深在性真菌症を合併した一例. *真菌誌* **38**: 81-85, 1997.

## Disseminated *Fusarium solani* Infection in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Katsuhiro Shono

The 2nd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University,  
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8673, Japan

A patient with a hematological malignancy is one example of a type of immunocompromised host, and critical opportunistic infections such as mycosis are not rare during medical treatment for such malignancy.

Candidiasis and aspergillosis are typical mycoses and their importance has been recognized widely and great progress attained in their prevention and medical treatment. However, allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) to treat hematological malignancy has spread, and the increase in emerging mycoses such as *Fusarium* infection is reported.

*Fusarium* spp. are common soil organisms and important plant pathogens, and have been conventionally known as a causative fungus of superficial mycosis in the dermatology and the ophthalmology domain. Reports of profound or disseminated *Fusarium* infection are found in immunocompromised hosts with such condition as a hematological malignancy or organ transplant, and have shown an upward tendency in recent years.

The symptoms of disseminated *Fusarium* infection are shown in many cases with persistent fever refractory to antibiotics and pneumonia, and this is a highly fatal infection which merges fungemia with multiple organ injury such as that in the lung, liver, spleen, kidney, and the heart. Disseminated *Fusarium* infection has a high rate of isolation in blood cultures, and the rate of diagnosis while a patient is alive is high compared with aspergillosis, zygomycosis, etc.

Despite the administration of anti-fungal drugs following allo-HSCT, two reported cases showing the symptoms of disseminated *Fusarium* infection finally died. Although definite diagnosis of these cases was made by blood cultures, no medical treatment effect with the anti-fungal drugs was determined. Since the existing antifungals are not expected to cure disseminated *Fusarium* infection certainly, an early diagnosis and the development of a new antifungal are desired to improve the medical treatment results.

---

この論文は、第46回日本医真菌学会総会の“シンポジウムI:今後、注目すべき深在性真菌症”において発表されたものです。