

症例報告

Exophiala dermatitidis による カテーテル関連血流感染症の2歳女児例

鈴木 貴大¹⁾ 山中 崇之²⁾ 相澤 悠太²⁾ 堀越 裕歩²⁾

要旨 *Exophiala dermatitidis* は広く環境中に存在している黒色真菌であり、主に皮膚感染症の原因となる。免疫抑制者を中心に血流関連感染症の報告もあるが、小児における血流感染症の報告は、日本国内では存在しない。今回 *Exophiala dermatitidis* によるカテーテル関連血流感染症の小児例を経験した。

症例は2歳女児、後腹膜奇形腫術後に短腸症候群となり、中心静脈栄養を行っていた。入院3日前から発熱し、血液培養から酵母様真菌が陽性となり入院した。当初カンジダ血症を考えて治療を開始したが、時間経過とともにコロニーが黒色化したことや鏡検で菌糸を形成したことから *Exophiala* 属による感染が疑われ、シーケンスにより同定された。リポソーマルアムホテリシンBの投与と中心静脈カテーテルの抜去により軽快した。

Exophiala 属の同定は一般の医療機関では困難であるが、培養の過程で時間経過に伴うコロニーの黒色化や菌糸の形成がみられた場合には、*Exophiala* 属を鑑別にあげることが重要である。

はじめに

Exophiala 属はメラニンを病因物質にもつ黒色真菌の一種であり、土壌や食洗機、サウナ、浴室などの湿潤な生活環境に広く存在している¹⁾。ヒトへの感染は、多くが表皮や皮下の感染で、血流感染症の報告は少なく²⁾、検索し得た限りで本邦での小児の報告はない。

今回、*Exophiala dermatitidis* によるカテーテル関連血流感染症 (catheter-related bloodstream infection: CRBSI) を発症した2歳女児を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：2歳、女児

主訴：発熱

既往歴：後腹膜奇形腫に対して生後1か月で手術が行われ、術後短腸症候群に対して留置型中心静脈カテーテル (central venous catheter: CVC) による経静脈栄養を行っている。中心静脈栄養による肝障害を合併している。

現病歴：入院2日前に37.9℃の発熱があり、当院救急外来を受診した。受診時の心拍数は160回/分と頻脈であったが、そのほかに特記すべき身体所見は認めなかった。全身状態は良好であり、血

Key words : *Exophiala dermatitidis*, 真菌血症, 黒色真菌, カテーテル関連血流感染症, 小児

1) 東京都立小児総合医療センター総合診療科 2) 同 感染症科

連絡先: 鈴木貴大 〒183-8561 府中市武蔵台 2-8-29 東京都立小児総合医療センター総合診療科

表1 入院時検査所見

WBC	6,760/ μ L	Alb	3.7IU/L
Neu	32.5%	BUN	8.0mg/dL
Lym	57.1%	Cre	0.21mg/dL
Hb	14.3g/dL	T-Bil	0.3mg/dL
Plt	12.7万/ μ L	AST	108IU/L
		ALT	106IU/L
Na	133mEq/L	CK	33IU/L
K	4.2mEq/L	CRP	0.60mg/dL
Cl	110mEq/L		
		尿 WBC	<1/HPF

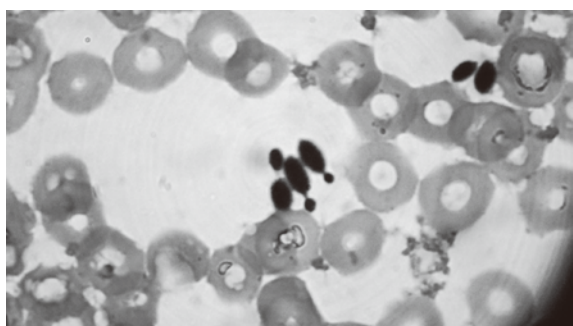


図1 入院時の血液培養グラム染色

液培養提出の上、外来で経過観察となった。入院当日に初診時の血液培養から酵母様真菌が陽性（陽性まで46時間）となったため、治療目的に入院した。

身体所見：意識清明，体温 36.0℃，心拍数 162 回/分，呼吸数 34 回/分，血圧 102/77 mmHg，頭頸部や胸腹部の診察で異常所見は認めなかった。四肢末端の冷感を認めたが，毛細血管再充填時間は1秒未満であった。皮疹はなく，カテーテル刺入部や皮下トンネルに発赤や滲出液などの感染徴候は認めなかった。

検査所見：軽度の肝逸脱酵素の上昇を認めたが，以前の結果と比べて著変はなかった。その他の血液検査・尿検査は特記すべき異常は認めなかった（表1）。陽性となった血液培養のグラム染色では酵母様真菌を認めた（図1）。

入院後経過：酵母様真菌によるCRBSIの診断で，カンジダを想定してミカファンギンの投与を開始した。CVCの抜去も検討したが，血管再確保

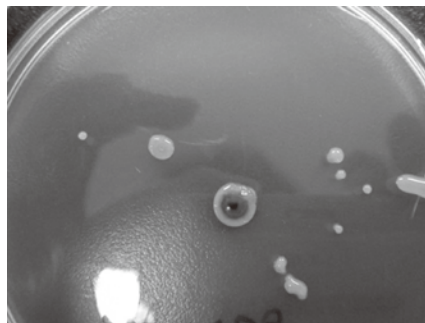


図2 ポテトデキストロス寒天培地におけるコロニー

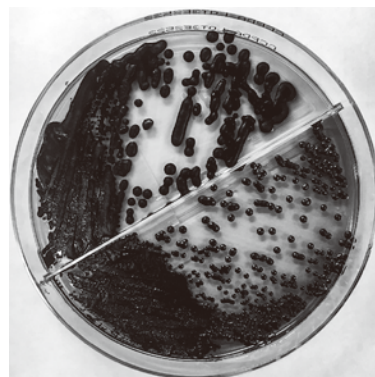


図3 黒色に変化したコロニー

が困難であったため，まずは抗真菌薬投与のみ行った。入院後，発熱は認めず全身状態も良好であったが，真菌血症は持続していた。

血液培養から検出された真菌はポテトデキストロス寒天培地でクリーム色，表面平滑で湿潤したコロニーであった（図2）。RapID Yeast plus（アムコ社）を用いて同定を行ったところ，*Cryptococcus neoformans*（99.9%）と判定されたが，グラム染色の形態やコロニー性状が一致せず，同定に難渋していた。培養開始3日目からコロニーが徐々に黒色に変化し始めたため（図3），黒色糸状菌を疑った。院内で行った薬剤感受性試験でミカファンギンに対する最小発育阻止濃度が>16 μ g/mLと高かったこともあり，入院6日目から抗真菌薬をリポソーマルアムホテリシンBへ変更した。検出された真菌は千葉大学真菌医学研究センターに同定を依頼した。後日，鏡検で分生子形成細胞から伸びる菌糸を認めた（図4）。

入院6日目に発熱があり，提出した血液培養か



図4 鏡検所見

分生子形成細胞から伸びる菌糸を認めた。

らグラム陽性球菌が陽性となったため、入院7日目からバンコマイシンを併用した。真菌血症が持続し、さらに菌血症も併発したため、入院7日目にCVCを抜去した。それ以降血液培養は陰性に転じた。抜去したCVC先端からも同様の酵母様真菌が検出された。入院8日目に血液培養から検出されたグラム陽性球菌がメチシリン感受性黄色ブドウ球菌と判明し、バンコマイシンをセファゾリンに変更した。その後も発熱は持続し、入院9日目に経胸壁心エコーと入院12日目に腹部エコーを行ったが、心内膜炎や膿瘍形成を疑う所見は認めず、入院12日目(CVC抜去後5日)に解熱した。

入院12日目に、同定を依頼していた真菌が、ITS (internal transcribed spacer) 領域の塩基配列同定によって *Exophiala dermatitidis* であることが判明した。本真菌は土壌やサウナ、浴槽などの湿潤な環境で広く検出される真菌であるが、追加問診でも疑わしい病歴はなく、患児の自宅内の調査は行わなかったため、患児がどのように曝露されたかは明らかではなかった。また、当院において過去に同真菌の検出はなかった。薬剤感受性試験の結果は未着であったが、臨床経過は良好で、過去の報告でもアムホテリシンBの使用経験が多かったため³⁻⁷⁾、リボソーマルアムホテリシンBを継続した。セファゾリンは血液培養陰性化から14日間、リボソーマルアムホテリシンBは血液培養陰性化から28日間の投与を行った。投与終了から9か月後まで再発なく経過している。

表2に、後日判明した千葉大学真菌医学研究センターで解析した薬剤感受性試験の結果を示す。

表2 薬剤感受性試験の結果

薬剤名	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
5-FC (flucytosine)	>16
ITCZ (itraconazole)	0.25
FLCZ (fluconazole)	4
AMPH-B (amphotericin B)	0.5
MCZ (miconazole)	0.25
MCFG (micafungin)	2
VRCZ (voriconazole)	0.12

MIC: minimum inhibitory concentration; 最小発育阻止濃度

当院では菌糸から少し分生子が出てきた程度の菌を用いたが、黒色真菌の薬剤感受性試験は分生子形成をさせて、分生子を感受性試験に用いるのが適切な方法のため、当院で行った検査結果とは一部異なる数値を示した。

II. 考 察

Exophiala 属は糸状菌であるが、培養初期には酵母様の形態を示すことが多く¹⁾、真菌の同定が困難な場合がある。*Exophiala* 属は既存の真菌同定キットでは同定することができず、本症例のように時間経過とともにコロニーが黒色に変化する二相性真菌では、*Exophiala* 属を考慮する必要がある。ただし *Exophiala* 属の最終的な同定については、形態や生物学的性状だけでは分類できず、リボソームRNAのITS領域の塩基配列で行う²⁾。

Exophiala 属のヒトへの感染は、古典的には表皮や皮下への感染が50%以上を占めているが²⁾、東南アジアを中心に中枢神経を含む深部感染症の報告がある⁸⁾。同報告では特に既往歴のない3歳男児が、*Exophiala dermatitidis* の脳膿瘍による神経症状で発症し、抗真菌薬治療を行ったにもかかわらず、受診から約2か月後に死亡している。明らかな免疫不全は認められず、副鼻腔炎の所見もなかったが、受診の4か月前に木の棒で左手を負傷しており、そこから血流感染症・脳膿瘍に至ったと考察されている⁸⁾。

このように免疫正常者であっても深部感染症を発症する可能性が指摘されている。その一方で、小児における *Exophiala dermatitidis* の CRBSI に

表3 *Exophiala dermatitidis* 菌血症の小児例：報告例と自験例（●）

年齢/性別	基礎疾患	CVC 有無	治療	治療期間	Outcome
1歳/不明	熱傷	有	CVC 抜去		生存 ³⁾
3歳/男	HIV	有	L-AMB→ITCZ CVC 抜去	4週→20週	生存 ⁴⁾
3歳/男	ALL	有	L-AMB+5-FC CVC 抜去	3週	生存 ⁵⁾
5歳/男	ALL	有	ITCZ CVC 抜去	8週	生存 ⁶⁾
●2歳/女	短腸症候群	有	MCFG → L-AMB CVC 抜去	4週	生存

CVC: central venous catheter, L-AMB: liposomal amphotericin B, ITCZ: itraconazole, 5-FC: flucytosine, MCFG: micafungin

関する報告は少なく、表3に示すように過去に4例報告があったが³⁻⁷⁾、本邦での報告は存在しなかった。過去の4例中3例はHIVや悪性腫瘍といった免疫抑制剤で、残りの1例は熱傷を受傷しており、免疫不全や皮膚のバリア機能の破綻が感染に寄与したと考えられていた。本症例では長期のCVCが留置されており、その点においては過去の症例と一致していた。しかし、本症例ではコアグラゼ陰性ブドウ球菌によるCRBSIを2回発症した既往があるが、そのほかに反復する感染症や臍帯脱落遅延、免疫不全の家族歴がないことから、明らかな免疫機能低下はないと考えた。短腸症候群が菌血症の独立したリスク因子であるという報告があり⁹⁾、今回の症例において、*Exophiala dermatitidis* 血症罹患のリスクとなった可能性がある。同報告はニューヨーク市内の病院における、小児菌血症のリスク因子を検討した症例対照研究であり、短腸症候群の患者では菌血症のリスクが19倍高かった。経腸栄養の低下が腸管の絨毛を萎縮させ、腸内細菌の増殖や炎症の増強が起こり、腸壁を越えて細菌が血管内へ侵入しやすくなる可能性が指摘され、メディエーターを明らかにしてエビデンスに基づく予防策を確立していくことが重要と述べられている⁹⁾。

Exophiala dermatitidis 血症の治療について確立された治療薬や投与期間はないが、過去の症例では、リボソーマルアムホテリシンBやイトラコナゾール、フルコナゾール等が使用されており、いずれの症例でも治療成績は良好であった⁴⁻⁷⁾。

本症例では感受性が良好で過去の報告も多かったリボソーマルアムホテリシンBを選択し、治療期間は血液培養陰性を確認してから4週間とした。また、CVC抜去が過去の全症例で行われており³⁻⁶⁾、CVC抜去のみで良好な経過をたどっている例もあるため、CVCの速やかな抜去が望ましい。本症例では血管確保の困難性から、入院当初は抗真菌薬のみで治療を行いCVC抜去は行わなかった。しかし保存的加療のみでは真菌血症が持続し、最終的にCVC抜去を要した。CVC抜去後から血培が陰転化したことから、CVC抜去の必要性が高いと考えられた。

結 語

Exophiala dermatitidis によるCRBSI小児例を経験した。*Exophiala* 属を同定可能な市販のキットはなく、一般の細菌検査室では同定が困難であるが、コロニーの黒色化や後に菌糸の形成がみられた場合には*Exophiala* 属を考慮する必要がある。

謝辞：*Exophiala dermatitidis* の同定と薬剤感受性試験を行っていただきました千葉大学真菌医学研究センター微生物資源分野の五ノ井透教授、同センター感染症制御分野の大楠美佐子先生、同センター臨床感染症分野の亀井克彦教授に深謝いたします。

発表に際し、御家族から論文掲載についての承諾を得ています。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Woo PC, et al : Clinical Spectrum of *Exophiala* Infections and a Novel *Exophiala* Species. *Exophiala hongkongensis*. J Clin Microbiol 51 : 260-267, 2013
- 2) Zeng JS, et al : Spectrum of Clinically Relevant *Exophiala* Species in the United States. J Clin Microbiol 45 : 3713-3720, 2007
- 3) Moissenet D, et al : Repeated isolation of *Exophiala dermatitidis* from catheter blood cultures. J Mycol Med 5 : 179-181, 1995
- 4) Nachman S, et al : Catheter-associated fungemia due to *Wangiella (Exophiala) dermatitidis*. J Clin Microbiol 34 : 1011-1013, 1996
- 5) Blashke-Hellmessen R, et al : Detection of *Exophiala dermatitidis* (Kano) De Hoog 1977 in septicemia of a child with acute lymphatic leukemia and in patients with cystic fibrosis. Mycoses 37 (Suppl 1) : 89-96, 1994
- 6) Kabel PJ, et al : Nosocomial intravascular infection with *Exophiala dermatitidis*. Lancet 344 : 1167-1168, 1994
- 7) Al-Obaid I, et al : Catheter-associated fungemia due to *Exophiala oligosperma* in a leukemic child and review of fungemia cases caused by *Exophiala* species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25 : 729-732, 2006
- 8) Chang X, et al : Phaeohyphomycosis of the Central Nervous System Caused by *Exophiala dermatitidis* in a 3-year-old Immunocompetent Host. J Child Neurology 24 : 342-345, 2009
- 9) Miko BA, et al : Epidemiologic Associations Between Short-Bowel Syndrome and Bloodstream Infection Among Hospitalized Children. J Pediatric Infect Dis Soc 4 : 192-197, 2015

Catheter-related bloodstream infection caused by *Exophiala dermatitidis* in a 2-year-old girl

Takahiro SUZUKI¹⁾, Takayuki YAMANAKA²⁾, Yuta AIZAWA²⁾,
Yuho HORIKOSHI²⁾

1) Department of General Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

2) Division of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

Exophiala dermatitidis is a black fungus that is widely present in the environment. For human infection, it causes mainly skin infections. Although rare bloodstream infections among immunocompromised adults were reported, those in children were not reported in Japan. We hereby reported a pediatric case of catheter-related bloodstream infection with *Exophiala dermatitidis*. The patient was a 2-year-old girl with short bowel syndrome after surgery of retroperitoneal teratoma. Intravenous hyperalimentation was required through a long-term central venous catheter. She was initially presented with fever and sent home after obtaining blood culture. She was called in for persistent 3 days fever and blood culture grew yeast-like fungi. Our assumption of diagnosis was candidemia at first. As the colonies gradually turned into black with mycelial formation by microscopic examination, *Exophiala* was suspected. Gene sequencing subsequently identified *Exophiala dermatitidis*. The patient was treated by administration of liposomal amphotericin B and removal of the central venous catheter. Identifying species of *Exophiala* is difficult in general laboratories by routine testing. Recognition of black colonies or formation of hyphae would trigger for further molecular investigation of *Exophiala* species.

Key words: *Exophiala dermatitidis*, fungemia, black fungus, catheter-related bloodstream infection, child

(受付 : 2017 年 7 月 27 日, 受理 : 2017 年 12 月 22 日)