

[症例報告]

Schizophyllum commune (スエヒロタケ) によるアレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) の 1 例

藤田美津子¹⁾・上村梨恵¹⁾・中村洋之²⁾・谷本清隆³⁾

井上卓哉⁴⁾・根ヶ山清⁵⁾・亀井克彦⁶⁾

¹⁾ 坂出市立病院臨床検査科

²⁾ 坂出市立病院内科

³⁾ 坂出市立病院小児科

⁴⁾ 香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科学

⁵⁾ 香川大学医学部附属病院検査部

⁶⁾ 千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

(令和元年 12 月 25 日受付, 令和 2 年 4 月 14 日受理)

今回我々は *Schizophyllum commune* によるアレルギー性気管支肺真菌症の 1 症例を経験したので報告する。症例は 60 代男性, 現病歴は糖尿病, 前立腺肥大。発熱, 咳嗽のため受診, 胸部単純 X 線写真にて右上肺野に浸潤影が認められ, 抗菌薬が処方されたが改善しないため, 呼吸器内科に紹介された。気管支鏡にて粘液栓が認められ, グラム染色では糸状真菌を確認した。培養では白い綿毛状のコロニーが発育, 質量分析装置, 遺伝子解析により *S. commune* と同定された。また血清学的検査にて ELISA 法による *S. commune* に対する IgG 抗体, IgE 抗体ともに強陽性であり, *S. commune* による ABPM と診断した。itraconazole (ITCZ) とステロイドによる治療を 6 ヶ月間行い軽快した。

Key words: *Schizophyllum commune*, スエヒロタケ, アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) かすがい連結, 棘状突起

序 文

アレルギー性気管支肺真菌症 (allergic bronchopulmonary mycosis: ABPM) は, 特定の真菌が気道内に頻回に侵入または定着することにより, I 型アレルギーのみならず, IgG 抗体も産生され, III 型アレルギーが引き起こされ発症するとされている。原因菌として最も頻度が高いのは, *Aspergillus fumigatus* に代表される *Aspergillus* 属である。しかし近年担子菌類 (キノコ類) に分類される *Schizophyllum commune* による報告も散見されている^{1)~4)}。*S. commune* は担子菌門ハラタケ目のスエヒロタケ科の代表菌種である。本菌は全国各地に分布し, 枯れ木や倒木などに腐生している。今回我々は *S. commune* による ABPM と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

臨床経過

60 代男性。糖尿病, 前立腺肥大症にて当院内科, 泌尿器科に通院中。海外渡航歴はなく, 喫煙歴は 20-35 歳まで 20 本/day であった。2 週間以上続く発熱, 咳嗽のため内科受診, 胸部単純 X 線写真にて右上肺野に浸潤影が認められ,

levofloxacin (LVFX) が処方されたが改善しないため呼吸器内科に紹介された (図 1)。

呼吸器内科受診時, 体温 36.8°C, SpO₂ 95% (room air), 血液検査は白血球数 10,590/μL, 好酸球分画 15.9%, CRP 10.8 mg/dL, IgE 4,038 IU/mL, アスペルギルス抗体 (IgE FEIA) 1.81 IU/mL, アスペルギルス抗原 (-), HbA1c 値は 10.5% と糖尿病コントロールは不良であった (表 1)。また CT 検査にて右肺上葉 S2, 左肺下葉 S10 に浸潤影が認められた (図 2)。呼吸機能検査にて気道可逆性を認めないものの, FeNO 128 ppb と高値であり, 気管支喘息を合併していると診断され, 吸入ステロイド薬と抗菌薬: amoxicillin/clavulanate acid (AMPC/CVA) が処方された。しかしその後も浸潤影は残存しているため入院, 気管支内視鏡検査が施行された。

気管支鏡検査にて右上葉入口部に粘液栓が認められ (図 3), その粘液栓は顕微鏡検査にて Charcot-Leyden 結晶と多数の分岐のある菌糸を認めたため ABPA (allergic bronchopulmonary aspergillosis) を疑い, itraconazole (ITCZ) 200 mg/day と prednisolone (PSL) 30 mg/day の投与が開始された。後日, *S. commune* と同定され, 抗 *S. commune* 抗体 (ELISA 法) IgG 強陽性 (測定値: 1.305), IgE 強陽性 (測定値: 2.602) であった⁵⁾。この結果により *S. commune* による ABPM と診断した。

治療開始後, 症状は改善し, 胸部単純 X 線写真でも改善傾向を示した。その後 PSL を漸減しながら 2 週間投与, 経口 ITCZ 200 mg/day, 16 週間投与を行った。治療終了後 2 年が経過したが再燃は認められていない。

著者連絡先: (〒762-8550) 香川県坂出市寿町 3-1-2

坂出市立病院臨床検査科

藤田美津子

TEL: 0877-46-5131

FAX: 0877-46-2377

細菌学的検査

気管支鏡検査で右上葉入口部に認められた粘液栓が提出された。粘液栓は黄色く膿性、硬い質感であった。グラム染色液・neo-B&M ワコー（富士フイルム和光純薬）を用いてグラム染色を行ったところ、分岐のある糸状真菌、Charcot-Leyden 結晶を認めた（図4）。また、偏光下にて重屈折性を示す菌糸にまわりつく結晶が認められた（図5）。

培養検査は血液寒天培地（極東製薬）、チョコレート寒天培地（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて 35℃、5% CO₂ 条件下にて行った。クロモアガーカンジダ培地（関東化学）、サブローデキストロース CG 培地（日本ベクトン・ディッキンソン）を 2 日目までは 35℃ 好気条件下にて、3

日目より室温にて培養を行った。サブローデキストロース CG 培地に 4 日目ごろより白色綿毛状のコロニーを形成した。そのコロニーをラクトフェノールコットンブルー（武藤化学）にて染色を行ったが、胞子形成は認めなかった。質量分析装置 MALDI Biotyper（ブルカーダルトニクス）では *S. commune* の Score Value 1.967 となり、*S. commune* の可能性が示唆された。

その後、サブローデキストロース CG 培地にて 7 日目には白色綿毛状の巨大コロニーを形成した。ラクトフェノールコットンブルーにて染色を行うと、かすがい連結、棘状突起を認めた（図6）。培養 30 日目には子実体の形成を認めた（図

表 1. 呼吸器内科紹介時血液検査所見

RBC	388 × 10 ⁴ /μL
Hb	12.3 g/dL
Ht	36.5 %
PLT	29 × 10 ⁴ /μL
WBC	105.9 × 10 ² /μL
Seg	61.9 %
Lymph	16.2 %
Mono	5.8 %
Eosino	15.9 %
Baso	0.2 %
IgE 抗体	4038 IU/mL
アスペルギルス (IgE-FEIA)	1.81 IUA/mL
アスペルギルス抗原	(-)
CRP	10.8 mg/dL
HbA1c	10.5 %

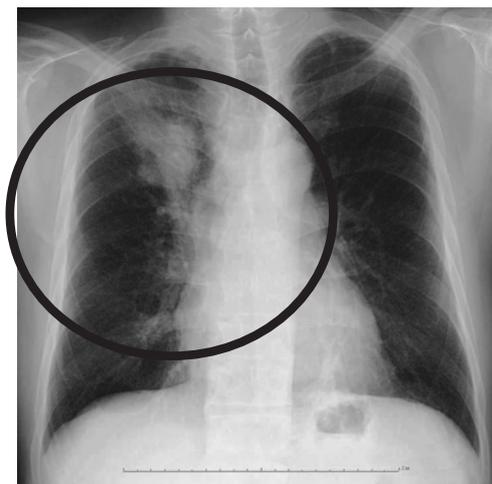


図 1. 初診時胸部単純 X 線画像
右上肺野に浸潤影を認める



図 2. 呼吸器内科紹介時 CT 検査画像
右肺上葉 S2, 左肺下葉 S10 に浸潤影を認める

7)。後日 26S rDNA D2 領域にて解析を行い、*S. commune* (一致率 100%) と同定された。



図3. 気管支鏡所見
右上葉入口部に粘液栓を認める

考 察

本邦での ABPM に関する全国調査では、479 例中アスペルギルス以外 59 例中、*S. commune* は 16 例と最も多かった⁶⁾。しかし、ABPA と違ってまとまった報告は少なく、多くはケースレポートにとどまる。ABPM の明確な診断基準はなく、Rosenberg や Greenberger らが提唱した ABPA に対する診断基準⁶⁾に照らし合わせ、総合的に診断されることが多い。診断においては、特異抗体や培養での原因菌の同定が重要である。本症例では一次基準である気管支喘息、末梢血好酸球増多、血清総 IgE 高値、肺浸潤影を満たし、また二次基準である菌体の検出、粘液栓子の検出など多くの基準を満たしている。気管支拡張症は認められず、抗原に対する沈降反応、皮膚反応は行えなかったが、粘液腺の培養で *S. commune* が同定され、*S. commune* に対する特異的 IgG、IgE 抗体価も高値であることより *S. commune* を原因菌とする ABPM と診断した。

当初、主治医は *Aspergillus* 属が原因菌の ABPM を疑っていたが、グラム染色像、発育した白色綿毛状のコロニーが *Aspergillus* 属を肯定できないため、他の糸状菌を考えた。4 日目に白色綿毛状のコロニー発育が認められたが、分生子が

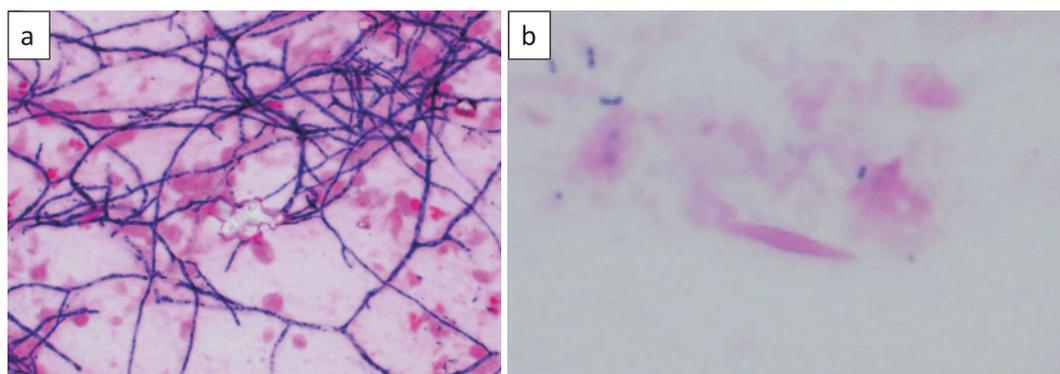


図4. 粘液栓のグラム染色像 (×1000)
a, 結晶とともに低染色性の菌糸を認める
b, Charcot-Leyden 結晶を認める

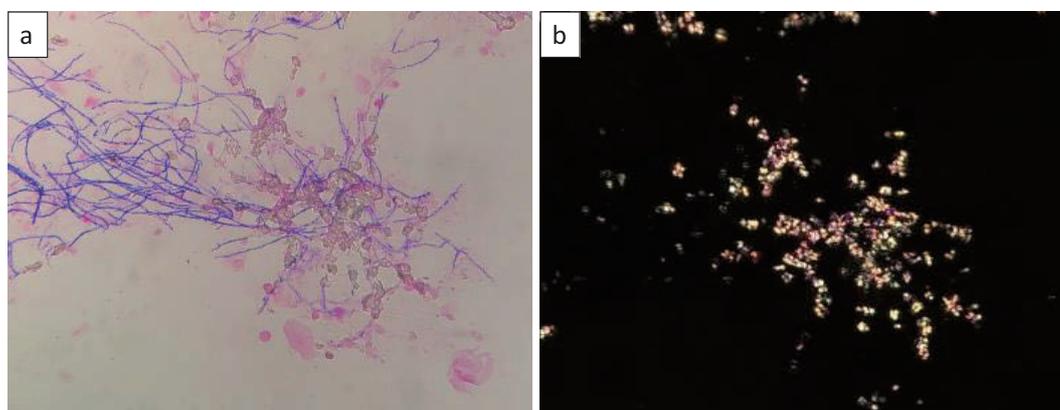


図5. 粘液栓のグラム染色像及び偏光顕微鏡像 (×100)
a, 菌糸にまわりつく結晶が認められる
b, a と同じ視野で偏光顕微鏡下にて観察すると重屈折性を示した

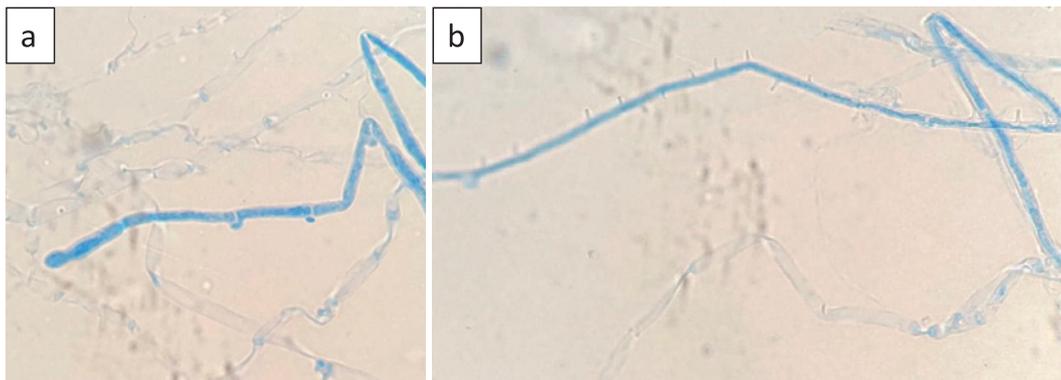


図6. コロニーのラクトフェノールコットンブルー染色像 (×1000)

- a, かすがい連結
b, 棘状突起

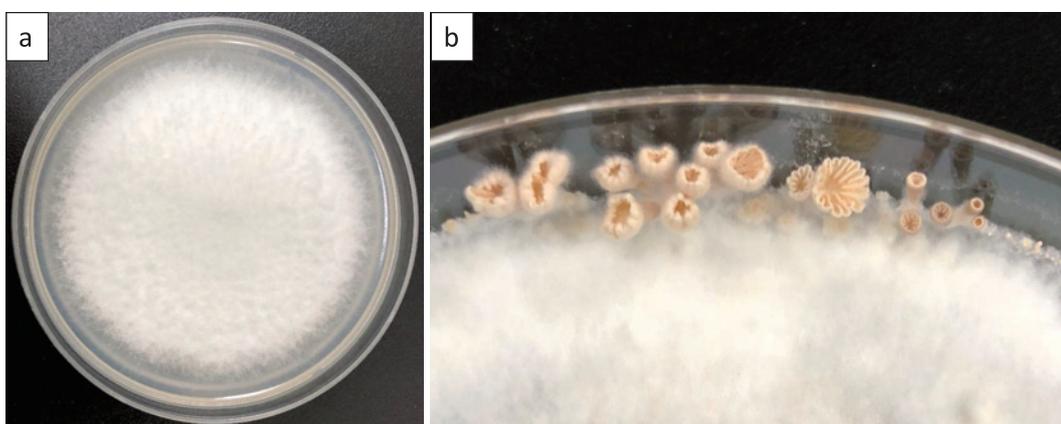


図7. サブローデキストロース CG 寒天培地のコロニー所見

- a, 常温にて培養7日後のコロニー
b, 常温にて培養30日後のコロニー辺縁部の拡大写真
子実体の形成を認めた

認められなかったため菌同定には至らなかった。しかし、かすがい連結、棘状突起を認めたため担子菌類を推定、質量分析装置で *S. commune* を強く疑い、遺伝子解析で確認した。本症例は、培養を長く続けることで子実体を形成したことにより、*S. commune* の二次菌糸体であったと考えられる。形態的な特徴が乏しいといわれている一次菌糸体では担子菌類を疑うことも困難であり、分生子の産生の悪い *Aspergillus* 属や *Mucor* 等の接合菌と誤って同定されることもある³⁹⁾。一般に糸状菌の同定には時間を要することがあるが、近年、質量分析装置による同定法の研究が進んでおり、本例でも迅速に有力な手がかりを得ることができた。本法は今後、糸状菌の同定を迅速に行う有用な方法となることが期待される。

本症例において標本を偏光下にて観察を行うと重屈折性を示す菌糸にまわりつく結晶が認められた。正八面体の結晶もあることによりシュウ酸カルシウムが推定される。一般に、真菌感染症におけるシュウ酸カルシウム結晶の形成は、菌糸から放出されたシュウ酸と体内にあるカルシウムと結合によるものと考えられている。担子菌の子実体中には普遍的に認められる有機酸としてシュウ酸、リンゴ酸、コハク酸などが

挙げられる¹⁰⁾。シュウ酸カルシウム結晶が病巣より認められる菌体としては *Aspergillus niger* がよく知られている¹¹⁾¹²⁾が、*S. commune* によりシュウ酸カルシウム結晶が認められたという症例は私達が今回検索した範囲では報告はなかった。*S. commune* はシュウ酸を産生するかどうかは知られていないが、本例はその可能性を示唆した症例であり、標本中におけるこれらの結晶の存在は今後の *S. commune* 感染症の診断に有用な可能性が示唆される。今後同様の疾患で検討されることが望ましい。

米国感染症学会のアスペルギルス診療ガイドラインでは ABPM の治療にステロイドとアゾール系抗真菌薬併用が推奨されている¹³⁾。日本の深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 では、ABPA 治療の基本はステロイド療法であり、アスペルギルス属が培養検査で検出された確定診断例では抗真菌薬の併用を推奨するが、原因真菌が違う場合注意が必要とされている¹⁴⁾。*S. commune* の治療例を見てみるとステロイド剤の使用中止で再燃した例¹⁾、抗真菌薬の投与のみで改善した例²⁾、ステロイド剤の投与のみで改善した例⁴⁾など様々な報告がある。ABPM に関する全国調査では、経口ステロ

イド剤が70%以上で投与され（初期投与量はPSL換算で平均25 mg/日）、40%で1年以上継続して服用していた。また、抗真菌剤は約半数で使用され、主にITCZが、少数例でvoriconazoleが投与されていた⁶⁾。本症例では、薬剤感受性試験は行っていないものの、経口ITCZ 200 mg/dayを16週間投与、PSLを漸減しながら2週間併用し改善した。治療終了2年間で再燃は認められないが、S. communeの治療経過は多様なため、今後も経過観察を要する。S. communeを原因菌とするABPMの症例が集まることにより、より良い治療法の確立を期待したい。

本項の要旨は第51回中四国支部医学検査学会（2018年11月24日～25日 高松市）にて発表した。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) 兩宮由佳, 白井 亮, 時松一成, 他. 2009. *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) によるアレルギー性気管支肺真菌症の1例～本邦報告例の臨床的検討～. 日呼吸会誌 47 (8): 692-697.
- 2) 増永愛子, 森本耕三, 安藤常浩, 他. 2010. スエヒロタケによるアレルギー性気管支肺真菌症の3症例. 日呼吸会誌 48 (12): 912-917.
- 3) 村山由美子, 安藤昭子, 飯塚麻理, 他. 2016. 喀痰のグラム染色所見より *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) 感染症によるアレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) が、最も疑われた1症例. 厚生連医誌 25 (1): 107-111.
- 4) 山崎 章, 西村和子, 佐野弘幸, 他. 2002. *Schizophyllum commune* 原因真菌と考えられた Allergic Bronchopulmon-

- ary Mycosis の1例. アレルギー 51: 439-442.
- 5) Toyotome, T, M Satoh, M Yahiro, A Watanabe, F Nomura, K Kamei. 2014. Glucoamylase is a major allergen of *Schizophyllum commune*. Clin Exp Allergy 44 (3): 450-457 doi: 10.1111/cea.12260.
- 6) 小熊 剛. 2015. アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) の現状と問題点. 呼吸 34 (2): 149-154.
- 7) Rosenberg, M, R Patterson, R Mintzer, et al. 1977. Clinical immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Intern Med 86: 405-414.
- 8) Greenberger, PA, R Patterson. 1986. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann allergy 56: 444-448.
- 9) 川端大輔, 長野貞昭, 大石 毅. 2011. スエヒロタケと担子菌類. 臨床と微生物 38: 87-91.
- 10) 田畑真理子, 福田祥子, 大杉匡弘, 他. 2008. スエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) の発酵による豆乳の成分および機能性の変化について. 日本きのこ学会誌 6 (4): 159-163.
- 11) Nime, F.A., G.M. Hutchins. 1973. Oxalosis caused by Aspergillus infection. Johns Hopkins Med. J 133: 183-194.
- 12) Farley, M.L., L. Mabil, L.A. Munoz, et al. 1985. Crystal Occurring in pulmonary cytology specimens. Association with Aspergillus infection. Acta cytological 29: 737-744.
- 13) Patterson, TF, GR Thompson 3rd, DW Denning, et al. 2016. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 63 (4): e1-e60.
- 14) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 2014. 深在性真菌症の診断・治療のガイドライン 2014, p. 146-147.

A case with suspected allergic bronchial pulmonary mycosis by *Schizophyllum commune*

Mitsuko Fujita¹⁾, Rie Uemura¹⁾, Hiroyuki Nakamura²⁾, Kiyotaka Tanimoto³⁾,
Takuya Inoue⁴⁾, Kiyoshi Negayama⁵⁾, Katsuhiko Kamei⁶⁾

¹⁾Division of Clinical Laboratory Medicine, Sakaide City Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Sakaide City Hospital

³⁾Department of Pediatrics, Sakaide City Hospital

⁴⁾Department of Internal Medicine Division of Hematology, Respiratory Medicine Faculty of Medicine, Kagawa University

⁵⁾Division of Clinical Laboratory Medicine, Kagawa University Hospital

⁶⁾Division of Clinical Research, Medical Mycology Research Center, Chiba University

We experienced a case of suspected allergic bronchial pulmonary mycosis (ABPM) by *Schizophyllum commune*. The male patient was in his 60s, with a history of diabetes mellitus and an enlarged prostate. He was admitted to our hospital because of fever and cough, and a chest radiograph showed an infiltrative shadow in the right upper lung field. Antimicrobial agents were prescribed but his condition did not improve, so he was referred to the Respiratory Medicine department. A mucoid impaction was found by bronchoscopy, and a filamentous fungus was found by gram stain of the mucoid impaction. In the culture, growth of white fluffy colonies was observed, and it was identified as *S. commune* by mass spectrometry and genetic examination. In serological examination by ELISA, both IgG and IgE antibodies against *S. commune* were strongly positive. As a result, it was diagnosed that ABPM by *S. commune* was strongly suspected, and treatment with itraconazole and steroid was performed for 6 months.