

●症 例

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

増永 愛子^{1)*} 森本 耕三²⁾ 安藤 常浩¹⁾
 生島壮一郎¹⁾ 武村 民子³⁾ 折津 愈¹⁾

要旨：当院で経験したスエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) によるアレルギー性気管支肺真菌症の3例につき報告する。症例1 82歳・女性。左上葉無気肺にて発症し気管支鏡にて左主気管支に粘液栓を認め、喀痰から *S. commune* を検出した。症例2 53歳・女性。画像上、移動性浸潤影および右中葉無気肺を認め、気管支鏡下に粘液栓を検出し組織で *S. commune* を同定した。症例3 49歳・女性。左中肺野に浸潤影を認め喀痰より *S. commune* を検出した。肺化膿症の診断で左舌区切除術を施行したが、後に手術標本の再検討にてアレルギー性気管支肺真菌症と診断した。アレルギー性気管支肺真菌症の診断基準、治療法は十分に確立されていないため自験例でも確定診断までに時間を要した症例もあった。今後症例の蓄積により診断基準や治療法が確立されることが望まれる。

キーワード：スエヒロタケ、アレルギー性気管支肺真菌症、気管支粘液栓子、ステロイド剤、抗真菌剤
Schizophyllum commune, Allergic bronchopulmonary mycosis,
 Mucoid impaction of bronchi, steroid, antimycotic agent

諸 言

アレルギー性気管支肺真菌症 (Allergic bronchopulmonary mycosis, 以下 ABPM) は1952年にHinsonらがアスペルギルスによるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (Allergic bronchopulmonary Aspergillosis, 以下 ABPA) を報告したことに始まる。ABPMの原因真菌はアスペルギルス属の他にカンジダ属やペニシリウム属等が報告されているが¹⁾、スエヒロタケによるABPMの報告も散見される^{2)~12)}。当院において経験したスエヒロタケによるABPMの3症例について報告する。

症 例

症例1：82歳，女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：25歳 肋膜炎，50歳 気管支喘息。

喫煙歴：なし。

現病歴：2006年8月呼吸困難を主訴に当院受診され、

胸部X線写真で左上葉無気肺および左中下肺野の透過性低下を認めたため (Fig. 1) 入院。

検査所見：身体所見は聴診上、両肺野で wheeze を聴取。画像所見は胸部CTにて左上葉の無気肺および下葉に気管支拡張像や浸潤影を認めた。血液検査では白血球 8,700/μl、好酸球 1.4% と上昇はなかったが IgE 14,222 IU/ml と異常高値を認めた。また気管支鏡検査にて左上葉入口部に粘液栓子による閉塞を認めた。

経過：呼吸困難および wheeze が著明であったため気管支喘息発作と判断し、prednisolone (PSL) 40mgを開始した。治療開始後に粘液栓子の細胞診で糸状菌を認めたため (Fig. 2)、ABPMを疑い粘液栓子の培養同定を行ったところ *S. commune* が検出されたため確定診断とした。PSL開始後高度の不穏等の精神症状が出現したため早期のPSL漸減が必要と判断し、治療開始1週間後より itraconazole (ITCZ) 内服およびフルチカゾン吸入を併用し PSL の漸減を開始した。自覚症状、画像所見が改善したため、PSLを漸減し6カ月後に一旦中止とした。PSL中止1年後に呼吸困難および左上葉無気肺が再燃したため、PSLを再開し再度改善が得られた。現在は ITCZ 内服およびフルチカゾン吸入にて治療継続中である。

症例2：53歳，女性。

主訴：咳嗽，喘鳴。

既往歴：37歳，40歳，47歳 肺炎，52歳 気管支喘息。

〒860-8556 熊本市本庄1-1-1

熊本大学大学院生命科学研究部呼吸器病態学分野

¹⁾日本赤十字社医療センター呼吸器内科

²⁾複十字病院呼吸器内科

³⁾日本赤十字社医療センター病理部

*現 熊本大学大学院生命科学研究部呼吸器病態学分野

(受付日平成21年11月6日)



Fig. 1 A chest X-ray film on admission showing atelectasis of the left upper lobe and permeability decay in the left middle and lower lung fields of case 1.

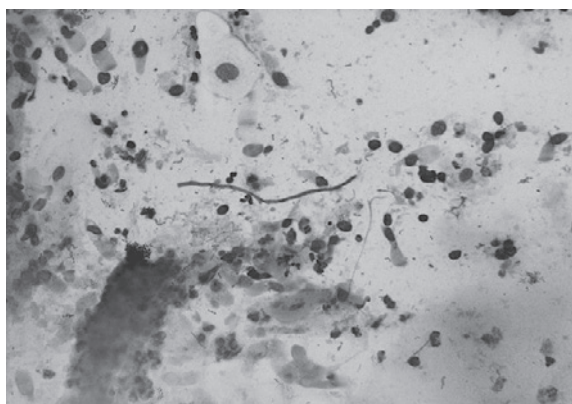


Fig. 2 Cytology of the mucous plug in case 1 reveals septate hyphae surrounded by eosinophils. (Giemsa stain × 40)

喫煙歴：なし。

現病歴：1993年2月咳嗽，喘鳴を主訴に受診され胸部X線写真で右中肺野に浸潤影を認めた。喀痰の培養検査で真菌が培養されたが菌種の同定が困難であったため，他施設へ依頼したところ *S. commune* と同定された。真菌感染症と判断し fluconazole (FLCZ) を開始するも改善得られず，amphotericin B (AMPH-B) の吸入および気管支内注入にて改善が得られた。2年後，咳嗽，喀痰が増悪し胸部X線写真で右中葉無気肺を認め入院となった。

検査所見：血液検査では白血球 7,600/μl，好酸球 16%，IgE 242IU/ml と軽度上昇を認めた。画像上は右中葉無気肺を認め (Fig. 3)，気管支鏡検査で右中葉支に粘液栓子を認め，粘液栓子の病理所見で好酸球や真菌を認めた (Fig. 4)。経過より *S. commune* による ABPM を疑い，



Fig. 3 A chest CT scan in case 2 reveals atelectasis and bronchiectasis of the right middle lobe.

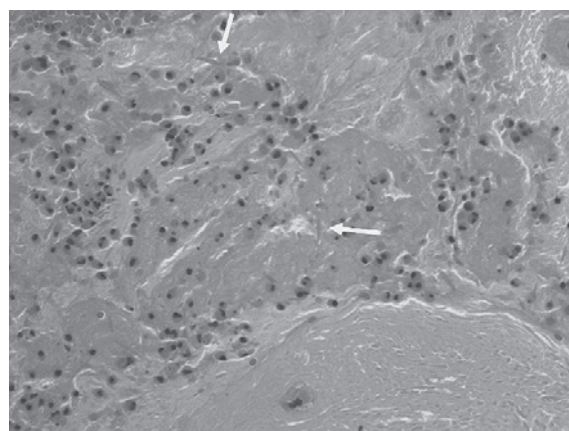


Fig. 4 Histological findings of the mucous plug in case 2 show numerous eosinophils and Charcot-Leyden crystals (arrows). (Hematoxylin-eosin stain × 40)

粘液栓子の培養同定を行ったところ *S. commune* と同定され，ELISA 法による同菌に対する血清特異的 IgM も陽性であった。

経過：ABPM と診断し，治療については当初はご本人がステロイドの全身投与に抵抗を示されたため，吸入ステロイドを開始するも改善が得られず，PSL30mg を開始し改善が得られた。その後 PSL の漸減を試みるも 5mg 程度まで減量すると再燃するため，PSL 開始から約 13 年経過した現在も PSL を継続している。

症例 3：63 歳，女性。

主訴：咳嗽，喀痰，喘鳴。

既往歴：27 歳 肋膜炎，37 歳 慢性副鼻腔炎，41 歳 肺炎。

喫煙歴：なし。

現病歴：1989年咳嗽，喀痰，喘鳴が出現。画像上，左舌区の気管支拡張所見を認めた (Fig. 5A)。喀痰培養で真菌が培養されたが菌種が同定出来なかったため，他施設へ依頼し *S. commune* と同定された。肺化膿症の診断で左舌区切除術を施行した。以後問題なく経過してい

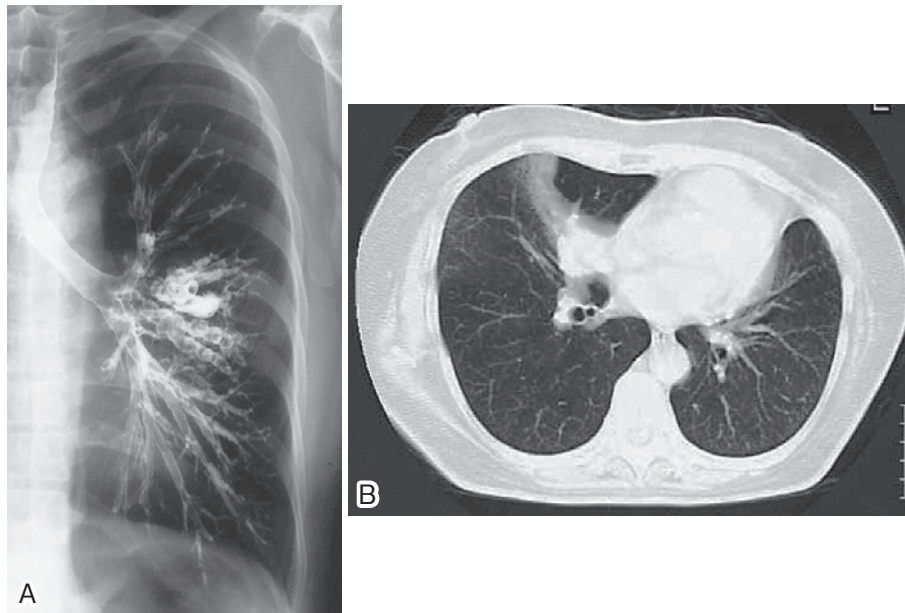


Fig. 5 Radiological findings of case 3. Bronchography before the operation reveals bronchiectasis of the left lingula (A). A chest CT scan at diagnosis shows atelectasis of the right middle lobe (B).

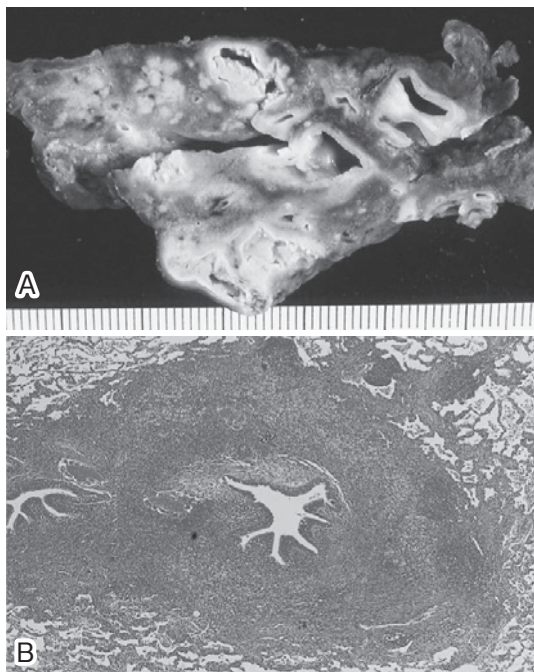


Fig. 6 Histological findings of the left lingula of case 3. The macroscopic specimen was bronchiectatic with accumulated necrotic tissue (A). Bronchiolocentric inflammation of the left lingula and marked thickening of the bronchiolar wall with infiltration of mononuclear cells, macrophages, histiocytes, and granulomas can be seen (B). (HE stain $\times 10$)

たが、1993年咳嗽、喀痰が出現し胸部X線写真で右中肺野に浸潤影を認めたため入院となった。

検査所見：画像所見は右中葉無気肺および気管支拡張所見を認めた (Fig. 5B)。血液検査では白血球 $6,800/\mu\text{l}$ 、好酸球 15%、IgE $4,350\text{IU/ml}$ と高値を認めた。気管支鏡検査では右中葉入口部に喀痰粘液を認め、培養同定を行ったところ *S. commune* が検出された。

経過：ABPM を疑い以前の手術標本を再検討したところ肉眼所見で内部に壊死物質の貯留を伴う気管支拡張像を認め (Fig. 6A)、組織所見でも気管支中心性肉芽腫、好酸球性壊死、泡沫状のマクローファージや組織球の集簇を認めた (Fig. 6B)。ELISA 法による *S. commune* に対する血清特異的 IgG も陽性であったため確定診断とした。本症例は以前の手術標本の組織所見で気管支中心性肉芽腫や細気管支壁の破壊および周囲の好酸球性壊死、炎症細胞浸潤を認め、壊死組織内には糸状菌を認めており、これらの所見は真菌感染とそれによる高度の組織破壊であると考えられたため、本症例の病態は感染症としての側面が大きいと考えた。当時は *S. commune* の病原性の報告は真菌感染症としての報告が多かったこと、ABPA に対する抗真菌剤の有効例の報告があったこと、ステロイド剤を使用して感染症としての側面が前面に現れた場合に選択しうる抗真菌剤も限られていたこと等から、治療は抗原の除去を優先に考え抗真菌剤を選択した。AMPH-B 吸入および気管支内注入を行い改善が得られたが、再燃を繰り返し約2年間の治療継続が必要であった。4年後に膵臓癌で死亡した際の剖検所見では活動性の ABPM の所見は全く消失し気管支拡張を残すのみであった。

Table 1 Previous reports of ABPM/MIB caused by *Schizophyllum commune* in Japan

Ref. No.	Year	Author	Age	Sex	BA	Eosinophils (/ μ l)	IgE (IU/ml)	S. <i>Commune</i> -IgG	Diagnosis	Therapy
2	1994	Kamei	57	F	-	492	4,286	+	ABPM	ITCZ
3	1996	Amitani	67	F	+	636	normal	+	MIB	bronchial toilet, procaterol
4	1996	Tomita	72	F	-	1,202	8,089	+	ABPM	ITCZ, AMPH-B
5	1997	Yamashina	44	F	+	1,100	4,702	+	ABPM	AMPH-B, BDP, PSL
6	2000	Miyazaki	51	F	-	normal	normal	+	MIB	ITCZ, AMPH-B
7	2001	Ito	51	F	-	930	1,090	+	MIB	m-PSL, ITCZ
8	2002	Yamasaki	79	F	-	282	3,440	+	ABPM	PSL
9	2003	Kawano	27	F	+	1,079	2,844	+	ABPM	PSL, FP
			33	F	+	207	10,184	+	ABPM	PSL, FP
10	2007	Ishiguro	54	F	-	323	normal	N.D	MIB	ITCZ
11	2009	Ishiguro	75	F	-	392	6,448	N.D	MIB	ITCZ
12	2009	Amamiya	55	M	+	1,653	3,592	N.D	ABPM	PSL, ITCZ
		Present case 1	49	F	+	2,040	2,750	+	ABPM	AMPH-B
		Present case 2	53	F	+	2,295	98	+	ABPM	FLCZ, ITCZ, AMPH-B, PSL
		Present case 3	82	F	+	122	14,222	N.D	ABPM	PSL, FP, ITCZ

BA: bronchial asthma, N.D: not done,

ABPM: Allergic bronchopulmonary mycosis, MIB: mucoid impaction of the bronchi,

ITCZ: itraconazole, AMPH-B: amphotericin B, FLCZ: floconazole,

PSL: prednisolone, m-PSL: metyleprednisolone, BUD: budesonide,

FP: fluticasone propionate

なお本報告における本菌の最終同定と特異的 IgG 検査は千葉大学真菌医学研究センターに依頼して確定診断に至った。

考 察

ABPM の診断は Rosenberg の提唱した *Aspergillus fumigatus* による ABPA の診断基準に準じて行われることが多い¹³⁾。しかしこの診断基準には免疫血清学的検査が含まれており、アスペルギルス属以外の真菌による ABPM においては診断を確定することは困難である。よって臨床的に ABPM が疑われるが *Aspergillus fumigatus* に対する免疫学的反応が陰性の場合や組織で *Aspergillus fumigatus* とは異なる形状の菌糸が認められる場合は、他の真菌による ABPM の可能性を疑い原因菌を検索する必要がある¹⁴⁾。しかし今回報告した *S. commune* は一般の細菌培養検査では同定されないため、本菌による ABPM の場合は真菌の病態への関与に気付かず確定診断に至らない場合もあると考えられる。本菌の培養検査や免疫血清学的検査を施行できるのは現在限られた施設のみで、実際我々も本菌の培養同定や特異的 IgG の測定はそれら施設へ依頼する必要があった。今回の自験例では喀痰の細胞診や培養検査で真菌の存在を疑ったが、菌種の同定が困難であったため特殊な真菌の可能性を考えた。よって臨床背景や喀痰細胞診、培養検査で真菌の関与を疑うが菌種の同定が困難な場合には、本菌も

含めた特殊な菌種の可能性を考慮し積極的に専門機関と連携を行う必要があると考える。また本症を的確に診断へ導くには、細菌学的検索や免疫血清学的検索が容易に施行できる環境が整えられると同時に、これらの方法に頼らなくても確定診断に結びつくように、補完的に気管支中心性肉芽腫や粘液栓子等の組織所見も取り入れた診断基準が確立されることが望ましい。

組織学的な観点からみると Bosken らは ABPA の組織学的診断基準として、好酸球浸潤を伴う気管支中心性肉芽腫や粘液栓子による気管支嵌頓像および組織学的な真菌の確認を挙げている¹⁵⁾。同様に Katzenstein も組織所見で好酸球浸潤を伴う気管支中心性肉芽腫は ABPM を示唆する所見で、真菌の菌糸が確認されれば ABPM の診断が確定すると提唱している¹⁶⁾。蛇沢は病理学的に ABPM と診断した 5 例のうち Rosenberg の診断基準に合致するものは 1 例のみであり、Rosenberg の診断基準が完全ではないことを示唆している¹⁷⁾。以下に本邦におけるスエヒロタケによる肺病変の報告を示す (Table 1)^{2)~12)}。これらのうち ABPM と報告されている 10 例を Rosenberg の診断基準と照らし合わせると、本菌に対する特異的抗体や即時型皮膚反応が不明のものもあり評価は困難であるが仮に全例で陽性であったと仮定すれば、Rosenberg の診断基準に合致するものは山科による 1 例⁵⁾、河野らによる 2 例⁹⁾、雨宮らによる 1 例¹²⁾ および自験の 3 例の 7 例である。一方、喀痰の細胞診や粘液

栓子や気管支生検の組織学的検査は15例全例で検討されており、ABPMの所見に矛盾しない結果が報告されている。よって臨床的にABPMを疑った際に、組織学的所見が診断の補助となる可能性があると考えられる。現に我々の症例3においても、臨床所見や検査所見からABPMを疑い以前の手術標本を再検討したところ気管支中心性肉芽腫や好酸球性壊死を認めたためABPMと確定診断したが、手術の時点で既にABPMの病態であったと考えられこの時点で診断が確定していれば治療方法や臨床経過が異なった可能性もある。

しかし診断が確定されても現時点では確立されたABPMの治療法はない。本症の治療は基本的にステロイド剤と抗真菌剤が使用されるが、今までの報告と自験例を合わせた15例の治療の内訳は、ステロイド剤単独治療が4例、抗真菌剤単独治療が6例、両者の併用が5例である^{2)~12)}。治療期間については数カ月から1年間程度のもので多く、効果はほとんどの例で改善が得られているが、ステロイドの漸減中に再燃する例や¹²⁾、初回治療が終了した数カ月や数年後に再燃する報告もあった⁴⁾⁷⁾¹¹⁾。我々の症例では症例1および症例2はステロイド剤と抗真菌剤を併用し、症例3は抗真菌剤のみでの治療であった。症例1に関しては精神症状によりステロイド剤の全身投与が困難であったが、抗真菌剤と吸入ステロイド剤の併用によりステロイド剤の内服を漸減し得た。また症例3に関しては抗真菌剤のみの治療であったが剖検時の病理所見ではABPMの所見は消失していたことから、本症の治療に真菌の除去も有用であることが示唆された。実際、本症の報告で抗真菌剤単独での治療成功例や²⁾⁴⁾、ABPAにおいてもステロイドの減量効果等からステロイド剤と抗真菌剤の併用が望ましいとの報告もある¹⁸⁾。しかし同時に本症例2のようにステロイド剤の全身投与が必要であった例やステロイド単独での治療成功例もあり、本症の治療を真菌抗原の除去のみで説明するのは困難である。また再燃を来たした例を検討してみても、初回治療がステロイドのみで再燃後に抗真菌剤で治療に成功している例では真菌抗原が病態に関与している可能性が示唆されるが⁷⁾、本症例1および2も含めてステロイドの漸減中や中止後に再燃している例では患者側のアレルギー素因が関与している可能性が考えられる¹²⁾。以上よりABPMの治療には真菌感染症とアレルギー疾患の両者の観点から個々の病態に応じた治療法を選択する必要がある。近年新たな抗真菌剤も開発されており、抗真菌剤の役割も含めたABPMの治療については今後更なる検討が必要である。

スエヒロタケによるABPMの3例を経験した。本症の診断においては細菌学的検索や免疫学的検索が困難な場合には、組織学的検索が有用になる可能性もあると考

えられた。また治療については真菌感染症とアレルギー疾患の両者の観点からアプローチする必要があると考えられた。今後は更なる症例の集積により本症の診断や治療法が確立されることが望まれる。

本稿の要旨は第48回日本呼吸器学会総会(2008年6月15日~17日/神戸)において発表した。

謝辞：本原稿の執筆にあたり培養同定、抗体測定にご協力頂いた千葉大学真菌医学研究センター病原真菌研究部門 亀井克彦教授に深謝致します。

引用文献

- 1) Sahn SA, Lakshminarayan S. Allergic Bronchopulmonary Penicilliosis. *Chest* 1973; 63: 286—288.
- 2) Kamei K, Unno H, Nagano K, et al. Allergic Bronchopulmonary Mycosis Caused by the Basidiomycetous Fungus *Schizophyllum commune*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 305—309.
- 3) Amitani R, Nishimura K, Niimi A, et al. Bronchial Mucoid Impaction Due to the Monokaryotic Mycelium of *Schizophyllum commune*. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 146—148.
- 4) 富田和弘, 橋爪一光, 笠松紀雄, 他. *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) による Allergic bronchopulmonary mycosis (ABPM) の1例. *日胸疾会誌* 1996; 34: 804—809.
- 5) 山科俊平. スエヒロタケによる ABPM の1例. *Jap J Antibiotics* 1997; 50: 51—54.
- 6) Miyazaki Y, Sakashita H, Tanaka T, et al. Mucoid Impaction Caused by Monokaryotic Mycelium of *Schizophyllum commune* in Association with Bronchiectasis. *Intern Med* 2000; 39: 160—162.
- 7) 伊藤 稔, 佐々木信, 渡邊茂樹, 他. *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) による mucoid impaction of bronchi の1例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 266—270.
- 8) 山崎 章, 西村和子, 佐野博幸, 他. *Schizophyllum commune* が原因真菌と考えられた Allergic Bronchopulmonary Mycosis の1例. *アレルギー* 2002; 51: 439—442.
- 9) 河野哲也, 松瀬厚人, 飯田桂子, 他. 気管支喘息の若年女性に発症したスエヒロタケによるアレルギー肺気管支真菌症の二例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 233—236.
- 10) Ishiguro T, Takayanagi N, Tokunaga D, et al. Pulmonary *Schizophyllum Commune* Infection Developing Mucoid Impaction of the Bronchi. *Yale J Biol Med* 2007; 80: 105—111.
- 11) 石黒 卓, 高柳 昇, 原澤慶次, 他. イトラコナゾール中止後に再発したスエヒロタケによる気管支粘液栓の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 296—303.

- 12) 雨宮由佳, 白井 亮, 時松一成, 他. *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 2009; 47: 692—697.
- 13) Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405—414.
- 14) Travis WD, Colby TV, Koss MN, et al. *Non-Neoplastic Disorders of the lower Respiratory Tract*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2002; 415—419.
- 15) Bosken CH, Myers JL, Greenberger PA, et al. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 216—222.
- 16) Rolf Ewald Katzenstein. *Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease*. Fourth edition. Philadelphia: WB SAUNDERS, 2006; 168—169.
- 17) 蛇沢 晶, 田村厚久, 倉島篤行, 他. 手術例から見たアレルギー肺気管支アスペルギルス症・真菌症の病理形態学的研究. 日呼吸会誌 1998; 36: 330—337.
- 18) Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756—762.

Abstract

Three cases of allergic bronchopulmonary mycosis due to *Schizophyllum commune*

Aiko Masunaga^{1,2)}, Kozo Morimoto³⁾, Tunehiro Ando¹⁾, Soichiro Ikushima¹⁾,
Tamiko Takemura⁴⁾ and Masaru Oritsu¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

²⁾Department of Respiratory Medicine, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

³⁾Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hosital

⁴⁾Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

We report 3 cases of allergic bronchopulmonary mycosis (ABPM) due to *Schizophyllum commune*. The first patient, an 82-year-old woman, presented with atelectasis of the left upper lobe with mucoid impaction due to *Schizophyllum commune*. The second patient, a 53-year-old woman, presented with atelectasis of the right middle lobe with mucoid impaction due to *Schizophyllum commune*. The last patient, a 49-year-old woman, underwent a left lingular lobectomy with a diagnosis of lung abscess, but the diagnosis was retrospectively changed to ABPM in a later review of the findings of the surgical specimens. The diagnosis and treatment of ABPM are not well defined, and this considerably delayed our diagnosis in these three cases. We hope to establish a more definitive diagnosis and treatment for ABPM through ongoing encounters with patients.