

## ●症 例

*Curvularia lunata* によるアレルギー性気管支肺真菌症の1例

西本真由美<sup>a</sup> 山口 充洋<sup>a</sup> 幸前 朱厘<sup>b</sup>  
 藤井 啓嗣<sup>b</sup> 上田 章人<sup>a</sup> 亀井 克彦<sup>c</sup>

要旨：症例は38歳，女性．乾性咳嗽で受診．胸部X線写真では左中肺野に浸潤影，胸部CTでは左舌区に粘液栓で充満し拡張した気管支による棍棒状陰影を認めた．気管支鏡では左B5入口部の狭搾と粘液栓を認め，血清IgE高値，アスペルギルス特異的IgE高値よりアレルギー性気管支肺アスペルギルス症が疑われた．しかし気管支洗浄液から *Curvularia lunata* が検出され，本真菌によるアレルギー性気管支肺真菌症と診断した．ステロイド内服治療のみでは効果なくポリコナゾールの併用にて改善を認めた．

キーワード： *Curvularia lunata*，アレルギー性気管支肺真菌症，アレルギー性気管支肺アスペルギルス症，ポリコナゾール  
*Curvularia lunata*, Allergic bronchopulmonary mycosis,  
 Allergic bronchopulmonary aspergillosis, Voriconazole

## 緒 言

アレルギー性気管支肺真菌症 (allergic bronchopulmonary mycosis: ABPM) は下気道において真菌に対するアレルギー反応を原因として生じる疾患である．頻度的にはアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA) が多いが，実際に菌体が同定されずに診断されている場合も多い．一方，アスペルギルス以外の真菌での報告例も増えている．今回我々は，当初 ABPA が疑われたが気管支洗浄液より環境真菌で黒色真菌に属する *Curvularia lunata* が検出され，本真菌によると考えられた ABPM の症例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：38歳，女性．  
 主訴：乾性咳嗽．  
 既往歴：気管支喘息・アレルギー疾患の既往なし．  
 家族歴：特記事項なし．

職業歴：教師．  
 渡航歴：なし．  
 喫煙歴：なし．

現病歴：2010年11月頃咽頭痛あり．その後乾性咳嗽が持続するため2011年7月箕面市立病院を受診．

入院時現症：身長152cm，体重50kg，血圧，132/42mmHg，脈拍78/min・整，体温37.1℃，SpO<sub>2</sub>98%，呼吸音清．心雑音なし．

入院時検査所見（表1）：白血球数は正常で好酸球増多認めず，炎症反応も認めなかった．CEAは6.8ng/mlと軽度上昇．血清IgEは2,611IU/mlと高値で，アスペルギルス特異的IgEも1.52UA/mlと高値であった．一方，アスペルギルス抗原，抗体は陰性であった．

画像所見：胸部X線写真では，左中肺野に一部結節様の不均等な浸潤影が認められた（図1）．胸部CTでは，左舌区の気管支領域に棍棒状陰影およびその周囲に卵円形陰影を認め，中枢性気管支拡張および内部に充満する粘液栓が疑われた（図2）．

気管支鏡検査：左B5入口部は狭搾し内部に粘液栓を認めた．気管支洗浄液の所見からは好酸球の増加，Charco-Lyden結晶および真菌の菌糸成分が認められた．また培養検査では *Curvularia* 属の真菌が検出され，アスペルギルスを含む他の真菌は検出されなかった（図3）．その後の遺伝子検索により検出された真菌は *C. lunata* と同定された．

経過：特徴的な画像所見，内視鏡所見，血清IgEおよびアスペルギルス特異IgE高値よりABPAが強く疑わ

連絡先：西本 真由美  
 〒562-8562 大阪府箕面市萱野5-7-1

<sup>a</sup>箕面市立病院内科

<sup>b</sup>同 中央検査部細菌検査室

<sup>c</sup>千葉大学真菌医学研究センター

(E-mail: m.nishimoto@minoh-hp.jp)

(Received 8 Oct 2013/Accepted 3 Mar 2014)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	6,900/ $\mu$ l	T.Bil	0.95 mg/dl	CRP	<0.1 mg/dl
Neu	84%	AST	15 U/L	CEA	6.8 ng/ml
Lym	11%	ALT	9 U/L	IgE	2,611 IU/ml
Mono	3%	$\gamma$ GTP	127 U/L	<i>Aspergillus</i> IgE	1.52 UA/ml
Eo	2%	LDH	178 U/L	<i>Aspergillus</i> antigen	0.2
RBC	$472 \times 10^3$ / $\mu$ l	TP	7.4 g/dl	<i>Aspergillus</i> antibody	-
Hb	13.7 g/dl	Alb	4 g/dl	$\beta$ -D-Glucan	<6.0 pg/ml
Plt	$15.3 \times 10^3$ / $\mu$ l	Na	139 mEq/L		
		K	3.9 mEq/L		
		BUN	8 mg/dl		
		Cr	0.65 mg/dl		
		BS	100 mg/dl		
		CK	60 U/L		

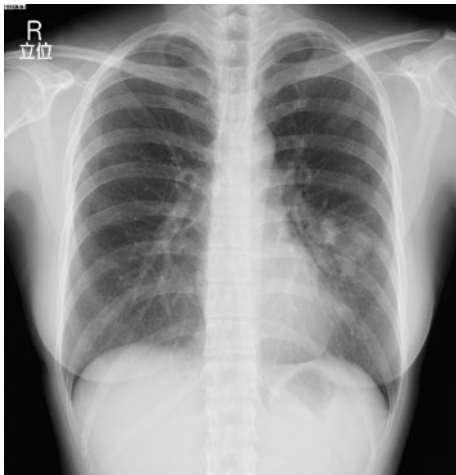


図 1 入院時胸部単純 X 線写真. 左中肺野に一部結節様の不均等な浸潤影が認められた.



図 2 入院時胸部 CT 写真. 左舌区の気管支領域に棍棒状陰影およびその周囲に卵円形陰影を認め、中枢性気管支拡張および内部に充満する粘液栓が疑われた.



図 3 左気管支 B5 の洗浄液塗抹培養では、淡褐色で、3 個以上の隔壁をもつ紡錘型の胞子を特徴とする、真菌が検出された. その後の遺伝子検索にて *Curvularia lunata* と同定された.

れた. しかし気管支洗浄液の塗抹培養ではアスペルギルスは検出されず *C. lunata* が検出されたことから, *C. lunata* による ABPM と診断した. プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 25 mg/日 で治療を開始したが改善なく, 11 日目より *Curvularia* 属の真菌に対して有効と考えられるボリコナゾール (voriconazole : VRCZ) 300 mg/日 (静脈内投与 1 週間, 以後内服投与に変更) を併用し自覚症状の改善が認められたため 4 週間の投与後に VRCZ を終了とした (図 4). その後 PSL 2.5 mg/日まで漸減したところで症状の悪化を認めたためステロイド吸入を追加したが効果なく, 喀痰培養検査で再度 *Curvularia* 属の真菌を認めたことより VRCZ の内服を再開した. しかしその後も症状は変化なく VRCZ は 4 週間にていったん中止とし, PSL 20 mg/日まで増量経過を行って経過をみていたが, 症状, 画像所見の悪化傾向を認めた.

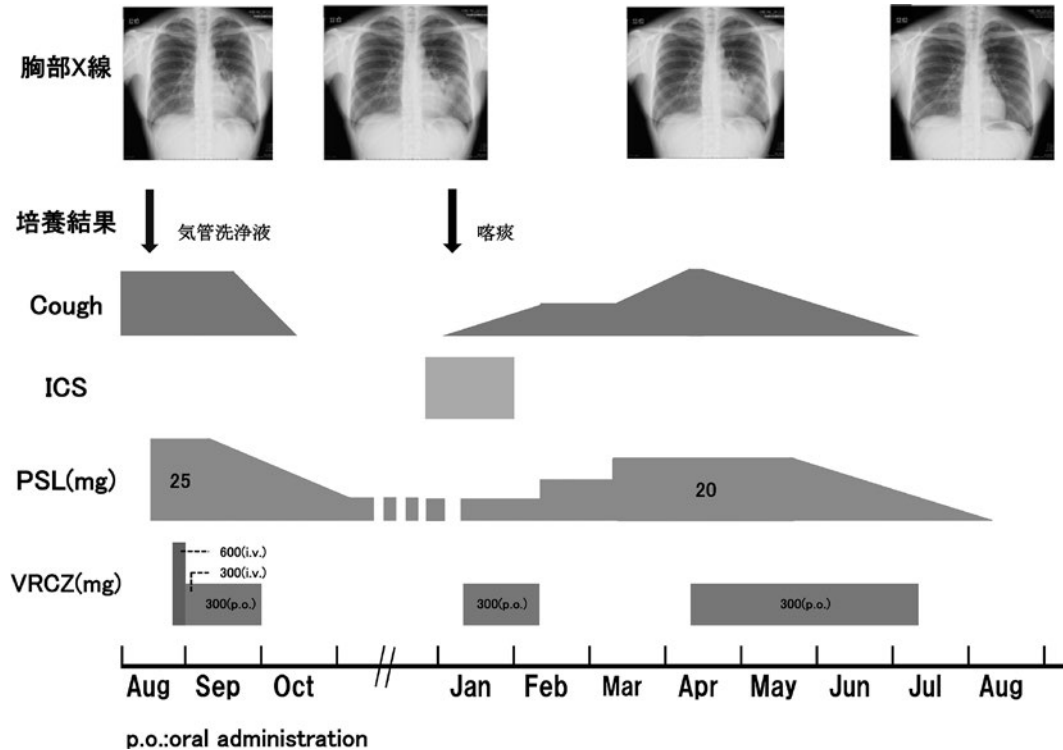


図4 臨床経過. ICS : inhaled corticosteroid (furuticasone propionate), PSL : prednisolone, VRCZ : voriconazole.

このため VRCZ を再開し併用したところ、症状は次第に改善、胸部 X 線写真上も陰影の消失を認めた。12 週間内服を継続したのち中止としたが、再燃は認めていない。

## 考 察

これまで ABPM の診断については、臨床所見、画像所見、血清学的所見を合わせた Rosenberg の診断基準<sup>1)</sup>や、より簡略化した Greenberg の診断基準<sup>2)</sup>など、ABPA に対するものが用いられてきたが、症例によっては好酸球増多や気管支喘息の既往は必ずしも認められるわけではないことが示されている<sup>3)</sup>。これは ABPM がアレルギー素因をもつ者により起こりやすいが、アレルギー素因が明らかでない者にも起こりうることを示唆している。本症例では、気管支喘息の既往がない点や好酸球増多を伴わない点は Rosenberg の診断基準に合致しなかったが、血清 IgE 高値であること、画像にて特徴的な中枢性気管支拡張や粘液栓を認めていること、また気管支洗浄液中で好酸球増多や Charco-Lyden 結晶が認められたことから下気道におけるアレルギー反応の関与が示唆されたこと、さらに気管支洗浄液中に菌体成分を認め、培養にて *C. lunata* が同定され、他の真菌が認められなかったことから、本症例は *C. lunata* を原因真菌とする ABPM

の症例と考えた。本症例では原因真菌に対する直接のアレルギー反応については検査できなかったが、過去の報告では *Curvularia* 属についての即時型皮膚反応が陽性になる症例が示されており<sup>3)</sup>、抗原は商業ベースに入手可能であることから、施行できていれば真菌に対するアレルギー反応を証明するのに有効であったと考えられた。一方、本症例でアスペルギルス特異的 IgE が上昇していた点については、*Curvularia* 属との交差反応はないとされており<sup>4)</sup>、アスペルギルスに対するアレルギー反応については存在したと考えられるが、塗抹培養、抗原、抗体ともに陰性であったことから今回の病態への直接的な関与は否定的と考えられた。なお、本症例における CEA 高値については、ABPM に伴って CEA が上昇する例が報告されており<sup>5)</sup>、本症例でも治療後に低下を認めていることから ABPM に伴うものと考えられた。

これまでアスペルギルス以外の原因真菌については、*Candida* 属や *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ)、その他さまざまな真菌が報告されている<sup>6)7)</sup>。今回検出された *Curvularia* 属は黒色真菌に属し、土壌中や植物に付着して存在する環境菌であり、病原性は必ずしも高くないが皮膚感染症、角膜感染症、髄膜炎などさまざまな疾患の原因として報告がなされており<sup>8)</sup>、ABPM 同様真菌に対するアレルギー反応が原因とされるアレルギー性

真菌性副鼻腔炎の、主要な原因菌の一つとしても知られている<sup>9)</sup>。一方、ABPMについて我が国での報告例はないが、海外では原因菌の一つとして報告され、*Curvularia* 属のなかでは *C. lunata* が最も多く報告されている<sup>3)10)11)</sup>。Chowdhary らはアスペルギルス以外の真菌による ABPM に注目し、これまでに報告された 143 症例をまとめているが、*Curvularia* 属は全体の 8% であり、その頻度は *Candida albicans* (60%)、*Bipolaris* 属 (13%)、*Schizophyllum commune* (11%) に次いで多いことが示されており<sup>4)</sup>、本真菌が環境真菌として日常的に存在していることも考えれば、必ずしもまれな原因菌ではないと考えられる。

ABPA の治療については、ステロイド内服治療および抗原量を減らすことによってアレルギー反応を抑える目的で抗菌薬の併用の有効性が示されており、抗真菌薬についてはイトラコナゾール (itraconazole : ITCZ) の投与が推奨されているが VRCZ も代替薬として有効とされている<sup>12)13)</sup>。一方、ABPM に対しても ABPA に準じた治療が行われている。今回感受性検査については実施できていないが、*Curvularia* 属に対しては VRCZ や ITCZ などアゾール系の抗真菌薬が有効であることから<sup>14)</sup>、我々は VRCZ による治療を行った。推奨される抗真菌薬の投与期間については一定していないが、ABPA に対しては 16 週間の投与が有効との報告があり<sup>15)</sup>、本症例での再燃については投与期間が短かったことが要因であると考えられた。また治療効果については、ステロイド (PSL 20 mg 以上) との併用の時期に最も効果が認められており、これまでの報告にもあるように併用療法は有用であったと考えられた。

以上、我々は、ABPA が疑われたが *C. lunata* による ABPM と診断した症例を経験した。特異的 IgE より ABPA と診断され治療が行われる場合もあるが、本症例のようにアスペルギルス以外の真菌が原因である可能性についても考慮しなければならない。*C. lunata* などアスペルギルス以外の環境真菌に対する ABPM の存在については、認識が低いことや、即時型皮膚反応や特異抗体検査も一般的でなく過少評価されている可能性があり、原因真菌の同定しステロイドに抗真菌薬も含めた治療を考慮していくことは重要であると考えられた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Rosenberg M, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-14.
- 2) Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 685-92.
- 3) Chowdhary A, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than *Aspergillus*: a global overview. *Crit Rev Microbiol* 2014; 40: 30-48.
- 4) Lake FR et al. Allergic bronchopulmonary fungal disease caused by *Bipolaris* and *Curvularia*. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 871-4.
- 5) 関谷充晃, 他. アスペルギルスの不顕性感染を認め、血清腫瘍マーカーが高値を示した肺分画症の 1 例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 433-7.
- 6) Akiyama K, et al. Allergic bronchopulmonary candidiasis. *Chest* 1984; 85: 699-701.
- 7) Kamei K, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis caused by the basidiomycetous fungus *Schizophyllum commune*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 305-9.
- 8) Rinaldi MG, et al. Human *Curvularia* infections. Report of five cases and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987; 6: 27-39.
- 9) Schubert MS, et al. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 387-94.
- 10) Rose M, et al. Allergic bronchopulmonary disease caused by *Curvularia lunata* and *Drechslera hawaiiensis*. *Thorax* 1981; 36: 228-44.
- 11) Halwig JM, et al. Allergic bronchopulmonary curvulariosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 135: 186-8.
- 12) Walsh TJ, et al. Treatment of aspergillosis; clinical practice guidelines of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
- 13) Erwin GE, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and allergic fungal sinusitis successfully treated with voriconazole. *J Athma* 2007; 44: 891-5.
- 14) Gilbert DN, et al (ed). *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2012. Sperryville: Antimicrobial Therapy, 2012.
- 15) Stevens DA, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-62.

## Abstract

**A case of allergic bronchopulmonary mycosis caused by  
*Curvularia* species**

Mayumi Nishimoto<sup>a</sup>, Mitsuhiro Yamaguchi<sup>a</sup>, Akari Kouzen<sup>b</sup>,  
Hirotsugu Fujii<sup>b</sup>, Akihito Ueda<sup>a</sup> and Katsuhiko Kamei<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, Minoh City Hospital

<sup>b</sup>Department of Microbiology Laboratory, Minoh City Hospital

<sup>c</sup>Medical Mycology Research Center, Chiba University

The patient was a 38-year-old woman who had experienced a sore throat of eight months duration. Although the soreness had soon disappeared, a dry cough appeared, which made her to visit our hospital. Chest X-ray examination revealed some nodular opacities and a consolidation in the left middle lung. Chest computed tomography (CT) revealed the bronchiectasis filled with mucoid impactions in the left lingular segment. Bronchoscopy demonstrated a narrowing in the entrance of left B5 as a result of mucoid impaction. The levels of total-serum IgE and *Aspergillus*-specific IgE were high; therefore our tentative diagnosis was allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Curvularia lunata* was then isolated from her bronchial lavage fluid. Moreover, neither antigen nor antibody of *Aspergillus* was positive. Thus our final diagnosis was allergic bronchopulmonary mycosis caused by *C. lunata*. We started the treatment with prednisolone (25 mg/day), but it did not work well. Consequently, we added voriconazole (300 mg/day). With these therapies, her symptoms and radiological findings improved.