

## 症 例

健常人に発症した *Cunninghamella bertholletiae* による肺ムーコル症の 1 例

佐藤 雅樹<sup>1)</sup> 源馬 均<sup>1)</sup> 佐野 武尚<sup>1)</sup> 小野 貴久<sup>1)</sup>  
熱海恵理子<sup>1)</sup> 伊藤以知郎<sup>2)</sup> 千田 金吾<sup>3)</sup> 中村 浩淑<sup>3)</sup>

**要旨：**症例は 74 歳女性，農婦，検診にて左肺上葉の異常陰影を指摘された．胸部 X 線及び CT にて左 S<sup>1+2</sup> に気管支肺血管束の腫大とそれに連なる結節影が認められた．経気管支肺生検では確定診断が得られず，経過観察中に陰影の増大をみたため左上葉部分切除術を行った．拡張した気管支腔内に粘稠度の高い粘液塊状物が塞栓しており，細気管支や肺胞腔内にはリンパ球や形質細胞浸潤が認められた．粘液内には真菌を認め，*Cunninghamella bertholletiae* と同定された．健常人に発症したカニングハメラ肺感染症の報告はほとんどなくきわめて稀な症例と考えられた．また本症例は病変部の気管支拡張だけでなく，喘鳴の既往，末梢血好酸球増多，血清 IgE 値高値，ムーコルに対する IgE RAST 陽性などの所見を呈しており，臨床的にはアレルギー性気管支肺真菌症の不完全型と考えられた．

**キーワード：**肺ムーコル症，カニングハメラ・ベルトレチアエ，アレルギー性気管支肺真菌症

Pulmonary mucormycosis, *Cunninghamella bertholletiae*, Allergic bronchopulmonary fungus

## 緒 言

*Cunninghamella bertholletiae* は接合菌門，ムーコル目，カニングハメラ科に属する菌でいわゆるムーコル症の起原因菌の 1 種である．欧米では白血球病や臓器移植患者，糖尿病などの基礎疾患を有する患者の日和見感染症の原因菌として注目されているが，我が国におけるカニングハメラ感染症の報告はまだ少ない．我々は基礎疾患のない健常人に発症し，喘鳴や IgE 上昇などのアレルギー性機序の関与も示唆された *C. bertholletiae* による肺ムーコル症の 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する．

## 症 例

症例：74 歳，女性，農婦．  
主訴：胸部異常陰影．  
既往歴：特記なし．  
家族歴：特記なし．  
生活歴：喫煙歴なし．  
職業歴：温室メロン栽培．

現病歴：患者は 1995 年より 4 月と 11 月に労作時と就寝時に喘鳴や咳嗽を自覚するようになり気管支拡張剤を内服すると軽快していた．経口及び吸入ステロイド剤や  $\beta$  刺激剤の吸入は使用したことはない．1997 年秋の住民検診にて胸部異常陰影を指摘され精査加療目的にて当科入院となった．

入院時現症：身長 149 cm，体重 46 kg，血圧 130/70 mmHg，脈拍数 72/分整，体温 36.5℃．貧血，黄疸，浮腫，チアノーゼなし．表在リンパ節触知せず．胸部聴診上特記所見なし．腹部神経学的に異常なし．

入院時検査 (Table 1)：好酸球の増加，血沈亢進， $\gamma$  グロブリン増加，IgE RIST 高値が認められた．GOT 及び GPT の軽度上昇が認められたが，この 2 カ月後の時点では GOT 38 IU/l，GPT 32 IU/l と正常化した．腹部超音波検査やガリウムシンチグラフィーでは肝臓に異常を認めなかった．抗核抗体は陰性であり，腫瘍マーカーでは CEA は 1.1 ng/ml，シフラは 1.5 ng/ml と正常範囲にあった．後日の検討では IgE RAST ムーコル (抗原は *Mucor racemosus* で *Cunninghamella* と同じムーコル目に属する菌であり共通抗原性があると思われる) は 9.10 Ua/ml と陽性であり，PHA によるリンパ球芽球化試験は正常であった．肺機能では軽度の閉塞性換気障害を呈していた．入院時画像：胸部 X 線写真 (Fig. 1) では左上肺野に辺縁不明瞭な淡い結節影が，胸部 CT (Fig. 2) では左 S<sup>1+2</sup> に気管支血管束の腫大とそれに重なる結節が認められた．肺野には小葉中心性の粒状影が目立つが

〒437 0061 静岡県袋井市久能 2515 1

<sup>1)</sup>袋井市民病院呼吸器科

<sup>2)</sup>同 病理

〒431 3192 静岡県浜松市半田山 1 丁目 20 1

<sup>3)</sup>浜松医科大学第 2 内科

(受付日平成 12 年 12 月 1 日)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology	
WBC	4,620 /mm <sup>3</sup>	CRP	0.1 mg/dl
neut	52.4 %	IgE ( RIST )	842 IU/ml
lym	34.4 %	Urinalysis	
eos	7.6 %	Protein	( - )
mono	8.0 %	Sugar	( - )
RBC	396 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Occult blood	( - )
Hb	12.8 g/dl	Stool examination	
Ht	38.0 %	Occult blood	( - )
Plt	13.3 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Pulmonary function tests	
ESR	61 mm/hr	VC	1.92 L
Biochemistry		%VC	90.1 %
TP	7.9 g/dl	FEV <sub>1.0</sub>	1.31 L
Alb	54.1 %	FEV <sub>1.0%</sub>	68.2 %
α1	3.2 %	Blood gas analysis	
α2	9.7 %	pH	7.390
β	8.3 %	PaCO <sub>2</sub>	43.7 torr
γ	24.7 %	PaO <sub>2</sub>	88.3 torr
T.Bil	0.8 mg/dl	HCO <sub>3</sub>	26.4 mM/l
D.Bil	0.2 mg/dl	PPD ( 0.05 )	0 × 0 / 8 × 5 mm
GOT	81 IU/l		
GPT	82 IU/l		
LDH	504 IU/l		
ALP	302 IU/l		
-GTP	90 IU/l		
BUN	15.6 mg/dl		
Cre	0.7 mg/dl		
UA	5.4 mg/dl		
Na	144 mEq/l		
K	4.2 mEq/l		
Cl	106 mEq/l		



Fig. 1 Chest radiograph obtained on admission, showing a small nodular shadow in the left upper lung field.

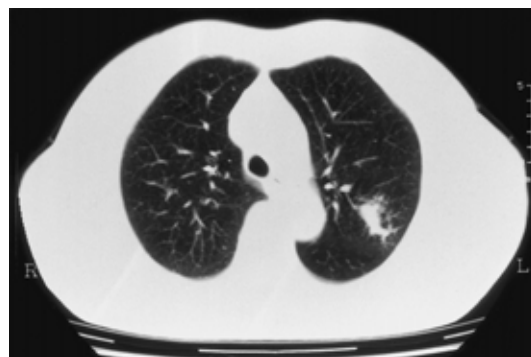


Fig. 2 Chest CT scan shows a nodular shadow on the bronchovascular bundle in the left upper lobe.

後に行った肺生検では特に所見は見られなかった。

入院後経過：入院後気管支鏡検査を行ったが確定診断が得られず、無症状であるため外来にて経過観察した。約10カ月後の胸部X線写真 ( Fig. 3 ) で陰影の増大傾向を認め、胸部CTでも左S<sup>1+2</sup>に気管支の走行に一致した不整形陰影の明らかな増大を認めたため胸腔鏡下肺生検を行った。左上葉S<sup>1+2</sup>に腫瘤があり、術中迅速診断では気管支腔内に粘稠な黄褐色物質が充満し粘膜及び周囲肺組織に強い形質細胞浸潤を認め、アスペルギルスなどの真菌感染が疑われ、左上葉部分切除術を行った。切除標本の病理組織HE染色像は、拡張した気管支腔内に粘稠度の高い粘液塊状物が詰まっていた。さらにこれが末梢の細気管支や一部の肺胞内に強いリンパ球や形質細胞浸潤とepithelioid cell granulomaをおこしており非特異的慢性炎症と考えられた ( Fig. 4a, b )。好酸球の浸潤は認めなかった。PAS染色及びグロコット染色 ( Fig. 5 ) にて粘液内に真菌が認められたが、気管支壁内には認められなかった。培養された真菌は、菌糸は幅が太く、菌糸壁が薄く隔壁も乏しいこと、孢子囊柄は直立し分岐

しながら先端に球形の頂囊を形成すること、頂囊の表面全体に棘がありその上に小孢子囊が1個ずつ形成されること、最高生育温度は43~44等の所見から*C. bertholletiae*と同定された ( Fig. 6 )。術後itraconazole 150 mg/日投与したが4カ月後に肝機能障害のため中止した。術後6カ月のIgEは479 IU/mlへ低下していた。その後は無治療で経過観察し、2年9カ月経過した2000年8月現在肺カニンギハメラ症の再発は認められず、加えて喘鳴や咳嗽もなく良好な経過を得ている。

### 考 察

*Cunninghamella* 属菌は接合菌門、ムーコル目、カニ

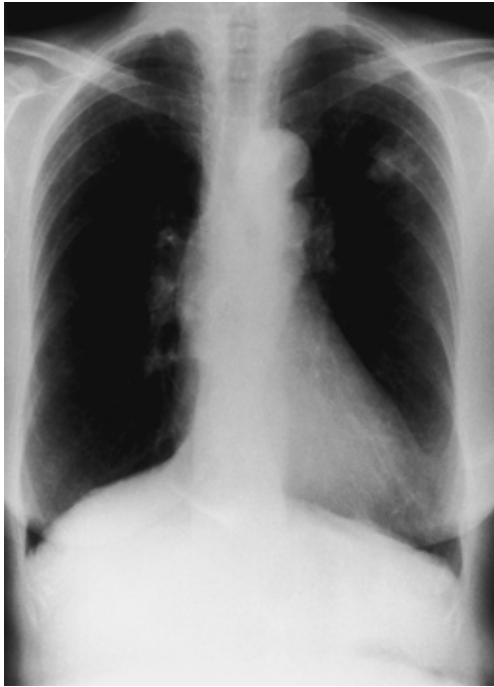


Fig. 3 Chest radiograph obtained 10 months after admission, showing a nodular shadow, enlarged.

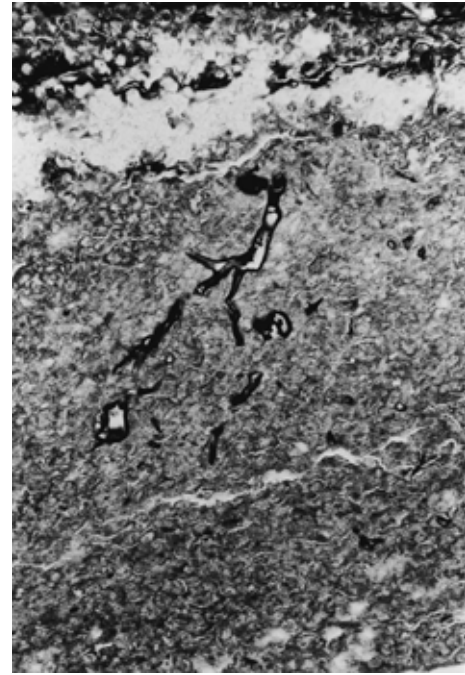


Fig. 5 The fungus can be in the mucus of the dilated bronchus . ( Grocott stain )

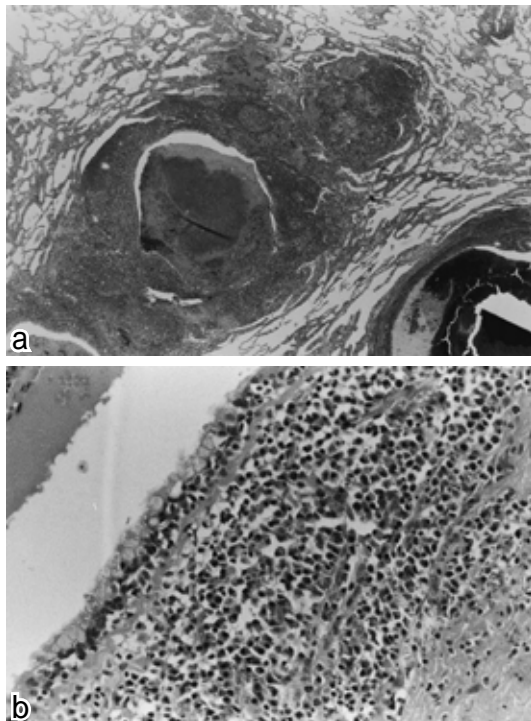


Fig. 4 Photomicrograph of the resected tumor showing mucus in the dilated bronchus ( a ) Lymphocytes and plasma cells have infiltrated into the bronchioles and the alveoli ( b ) ( HE stain )

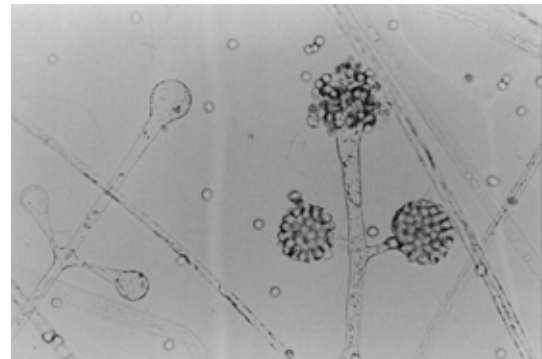


Fig. 6 The causative fungus has broad, nonseptate hyphae and right-angled branches ( sporangiohores ) with apical vesicles and unicellular sporangioles, characteristic of *Cunninghamella bertholletiae*.

ングハメラ科に属し、ヒトの病原菌としては *C. bertholletiae* が唯一とされている。本邦における *C. bertholletiae* 症の報告は我々の検索する限りでは3例であり<sup>1)-3)</sup>、白血病や経口ステロイド剤内服中、糖尿病、肺線維症といった基礎疾患をもつ日和見感染症例であった。欧米の報告でも血液疾患や臓器移植後、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) といった免疫抑制状態が発症に大きく関与していると考えられている<sup>4,5)</sup>。本例は健康人に発症した *C. bertholletiae* 症としては本邦第1例である。

次に広くムコール症として本例をとらえてみる。松島らは宿主の要因により肺ムコール感染症を健常人に発症した一次性、重篤な基礎疾患があり免疫抑制剤が使用されている患者に発症してくる二次性、肺内の空洞などの病的空間に菌が付着・増殖する腐生性の3つに分類した<sup>6)</sup>。一次性感染に関しては報告は少なく極めて稀である<sup>7)-11)</sup>。これらの一次性感染症例では胸部X線結節陰影を呈し、組織学的にムコールの感染による肉芽腫形成を認めたと報告されている。またムコール症に特徴的な血管侵襲所見を認めないことがある。本例は軽度肝機能障害を認めたが糖尿病等の特記すべき既往歴やステロイド剤の使用歴もなく、その後の経過で行った自己抗体や腹部の検索でも異常所見を認めないため、宿主の感染防御能はほぼ正常であると考えられ、病理組織学的にも肉芽腫形成が認められたが、血管侵襲や肺塞栓の所見はなかったことより一次性感染が疑われた。

他方、肺真菌症の中にはアトピー素因のある宿主に真菌が腐生してI型及びIII型アレルギーが引き起こされ、浸潤影や気管支拡張を来すアレルギー性気管支肺真菌症 (allergic bronchopulmonary fungusosis, 以下 ABPF) と称される病態がある。アレルゲンまたは起因真菌としてはアスペルギルスが最も多いが、カンジダやペニシリウム、スエヒロタケ等さまざまな真菌を起因抗原とする ABPF 症例が蓄積されつつあり<sup>12)-15)</sup>、ムコールによる ABPF も少数ながら報告されている<sup>16)17)</sup>。

本例を ABPF の観点から検討すると、真菌は拡張した気管支内の粘液の中にのみ証明されており、気管支や肺内には認められなかった。さらに、喘鳴の既往があり気管支拡張剤の内服で軽快していることや血清 IgE が高値であることなどのアレルギー性機序の関与を示唆する所見がみられた。松島らの報告における腐生性では気管支拡張病変や多発空洞などの陳旧性病変に真菌が腐生し喀血をきたしている。本症例も組織学的に真菌の腐生が疑われるが、臨床症状や画像所見は松島らの腐生性と分類された症例とはやや異なる印象がある。本症例は気管支に腐生した真菌 (*C. bertholletiae*) に対するアレルギー性機序により発症した *C. bertholletiae* 症であり、松島らの一次性、二次性、腐生性に対して第四の病型である ABPF 型が考えられる。Rosenberg<sup>18)</sup>らの allergic bronchopulmonary aspergillosis (以下 ABPA) の診断基準と照らし合わせると本例では沈降抗体と皮内反応は施行できていないが、喘息、末梢血好酸球増多、血清 IgE 高値、肺浸潤影の4項目を満たし、気管支拡張を認め、ムコールに対する IgE RAST 陽性であることから ABPF の不完全型と考えられた。

謝辞：菌の同定をしていただいた千葉大学真菌医学研究センター西村和子教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 橋口浩二, 二木芳人, 宮下修行, 他: *Cunninghamella bertholletiae* 肺感染症の1例. 感染症誌 1997; 71: 264-268.
- 2) 獅子原孝輔, 亀井克彦, 江渡秀紀, 他: ステロイド服用中の紅皮症患者に発症した *Cunninghamella bertholletiae* による肺ムコール症の1例 特に *Cunninghamella bertholletiae* の診断について. 呼吸 1997; 16: 967-971.
- 3) Iwatsu T, Udagawa S, Norizuki K, et al: *Cunninghamella bertholletiae* recovered from human disseminated zygomycosis in Japan. Trans Mycol Soc Japan 1990; 31: 259-270.
- 4) Maloisel F, Dufour P, Waller J, et al: *Cunninghamella bertholletiae*: an uncommon agent of opportunistic fungal infection Case report and review. Nouv Rev Fr Hematol 1991; 33: 311-315.
- 5) Mazade MA, Margolin JF, Rossmann SN, et al: Survival from pulmonary infection with *Cunninghamella bertholletiae*: case report and review of the literature. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 835-839.
- 6) 松島敏春, 溝口大輔, 加藤 収, 他: 肺ムコール感染症; 発症に際しての宿主要因と臨床像. 日胸疾会誌 1979; 17: 791-797.
- 7) Blankenberg HW, Verhoeff D: Mucormycosis of the lung. Am Rev Tuberc 1959; 79: 357-361.
- 8) Record NB, Ginder DR: Pulmonary phycomycosis without obvious predisposing factors. JAMA 1976; 235: 1256-1257.
- 9) Lake FR, McAleer R, Tribe AE: Pulmonary mucormycosis without underlying systemic disease. Med J Aust 1988; 149: 323-326.
- 10) 松島敏春, 副島林造, 栗田 啓, 他: 胸部集検にて発見された原発性肺 Zygomycosis (いわゆるムコール症) の1例. 日胸疾会誌 1980; 18: 197-201.
- 11) 塩澤伸樹, 稲葉 鋭, 伊藤 誠, 他: 健常人に発症し、組織学的に特異な像を呈した孤立性肺ムコール症の1手術例. 真菌 1992; 33: 37-45.
- 12) Lee TM, Greenberger PA, Oh S, et al: Allergic bronchopulmonary candidiasis: Case report and suggested diagnostic criteria. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 816-820.
- 13) Sahn SA, Lakshminarayan S: Allergic bronchopulmonary penicilliosis chest 1973; 63: 286-288.
- 14) Kamei K, Unno H, Nagao K, et al: Allergic Bronchopulmonary Mycosis Caused by the Basidiomycetous Fungus *Schizophyllum commune*. Clin Infect Dis 1994; 18: 305-309.
- 15) 藤本欣也, 佐藤篤彦, 源馬 均, 他: 多種真菌の関

- 与が考えられたアレルギー性気管支肺真菌症の1例 . 日胸疾会誌 1994 ; 32 : 48 - 53.
- 16 ) 木野稔也 , 山田安民 , 本田和徳 , 他 : *Mucor* 類似の真菌によるアレルギー性気管支肺真菌症の1例とその診断および治療 . 日胸疾会誌 1983 ; 21 : 896 - 903.
- 17 ) 源馬 均 , 小野貴久 , 増田昌文 , 他 : *Rhizopus microsporus var. rhizopodiformis* によるアレルギー性気管支肺真菌症の1例 . アレルギーの臨 1997 ; 17 : 928 - 931.
- 18 ) 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.

## Abstract

Pulmonary Mucormycosis Caused by *Cunninghamella Bertholletiae*  
in a Non-immunocompromised Woman

Masaki Sato<sup>1)</sup>, Hitoshi Gemma<sup>1)</sup>, Takehisa Sano<sup>1)</sup>, Takahisa Ono<sup>1)</sup>, Eriko Atsumi<sup>1)</sup>,  
Ichiro Ito<sup>2)</sup>, Kingo Chida<sup>3)</sup> and Hirotohi Nakamura<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2)</sup>Department of Pathology, Fukuroi Municipal Hospital,  
2515 1 Kuno, Fukuroi, Shizuoka 437 0061, Japan

<sup>3)</sup>Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine,  
1 20 1 Handayama, Hamamatsu, Shizuoka 431 3192, Japan

A 74-year-old woman was admitted for further examination because of an abnormal nodular shadow and thickening of the bronchovascular bundle in the left upper lobe on chest radiography and CT. The findings from a transbronchial biopsy specimen were not conclusive. A thoracoscopic lung biopsy specimen revealed a fungal infection, and partial resection of S<sup>1+2</sup> of the left upper lobe was carried out. In the dilated bronchus, mucus of high viscosity was seen. Lymphocytes and plasma cells had infiltrated into the bronchioles and alveoli. Fungus was cultured from the mucus, and the morphological characteristics showed *Cunninghamella bertholletiae*. Pulmonary mucormycosis caused by *C. bertholletiae* in a non-immunocompromised person is very rare. Furthermore, this patient also had a wheeze, eosinophilia, elevation of the serum IgE level, and was positive for specific IgE to *Mucor*. We therefore consider that this case was an incomplete type of allergic bronchopulmonary fungus ( ABPF )