蝶形骨洞から進展したスエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) による中枢神経系真菌症例

大塚 康司¹⁾, 矢富 正徳¹⁾, 岡吉 洋平²⁾,
武田 淳雄³⁾, 服部 和裕⁴⁾, 丸山 諒²⁾,
平澤 一浩¹⁾, 塚原 清彰¹⁾

¹⁾東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²⁾戸田中央病院耳鼻咽喉科

³⁾東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⁴⁾厚生中央病院耳鼻咽喉科

はじめに：近年，スエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) による感染の報告が増加してきており新興病原菌の一つとして注目されつつある。今回，蝶形骨洞から進展したと考えられるスエヒロタケによる中枢神経系真菌症を経験したので報告する。症例：69歳女性，20XX年11月より右顔面の違和感を自覚した。その後，右三叉神経第2，3枝領域の疼痛が出現し，次第に第1枝領域にも広がり，ふらつき・右難聴も出現した。発症1ヵ月後に近医脳神経外科にて頭部MRI施行したところ右小脳橋角部と右蝶形骨洞に占拠性病変を認めた。脳腫瘍を疑われ当院脳神経外科に紹介され，精査のために発症2ヵ月後に入院した。穿頭手術による小脳橋角部の生検を検討されたが，より侵襲の少ない右蝶形骨洞病変の生検を先行させる方針となり当科で内視鏡下副鼻腔手術を施行した。蝶形骨洞を開放したところ乾酪様物質を認め除去したが，髄液漏や硬膜の露出は認めなかった。病理組織結果からはアスペルギルスが疑われた。その後も症状が続くため脳神経外科で穿頭術施行したところ，小脳橋角部の硬膜下に膿瘍を認め，やはり病理組織検査でアスペルギルスが疑われた。確定診断のため遺伝子シーケンスを他施設に依頼したところスエヒロタケと判明した。以上から，蝶形骨洞から進展したスエヒロタケによる中枢神経系真菌症例と診断した。アムホテリシンBで効果を認めず，ポリコナゾール投与で効果を認めたものの有効血中濃度の管理が重要であった。

キーワード：スエヒロタケ属，真正担子菌，副鼻腔真菌症，中枢神経系真菌症

A Case of Central Nervous System Infection Due to *Schizophyllum commune*

Koji Otsuka¹⁾, Masanori Yatomi¹⁾, Yohei Okayoshi²⁾, Atsuo Takeda³⁾, Kazuhiro Hattori⁴⁾,
Ryo Maruyama²⁾, Kazuhiro Hirasawa¹⁾, Kiyoaki Tsukahara¹⁾

¹⁾Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Tokyo Medical University

²⁾Department of Otolaryngology, Toda Chuo Hospital

³⁾Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

⁴⁾Department of Otolaryngology, Kosei Chuo Hospital

Introduction: Central nervous system (CNS) infections due to filamentous basidiomycetes are extremely rare. We encountered a case of subdural abscess and hypertrophic pachymeningitis due to *Schizophyllum commune* that developed from sinusitis.

Case presentation: A 69-year-old woman visited our hospital with complaints of headache, right trigeminal neuralgia, dizziness, and right hearing loss. Magnetic resonance imaging revealed a mass in the right sphenoidal sinus and cerebellopontine angle. She initially underwent endoscopic sinus surgery (ESS), in which the mass lesion was removed from the right sphenoid sinus. The pathological specimens showed findings indicative of filamentous fungi on Grocott staining. However, her symptoms did not improve after ESS, and neuroendoscopic biopsy of intracranial lesions was performed as a secondary procedure. These specimens showed the same findings of filamentous fungi on Grocott staining. DNA sequencing of the sinus specimen revealed *Schizophyllum* as the causative pathogen, consistent with the diagnosis of fungal sinusitis and CNS infection. Treatment with liposomal amphotericin B drip infusion was started, but this resulted in no improvement and the treatment was switched to voriconazole drip infusion. Improvements in both radiological findings and symptoms were then observed. However, the symptoms exacerbated again when the trough level of voriconazole decreased. A subsequent increase in the voriconazole dose resulted in a higher trough level and improvement of symptoms.

Conclusions: This is a rare case report of CNS infection due to *Schizophyllum*. This case suggests that when these symptoms do not improve with liposomal amphotericin B, voriconazole administered at high trough levels can improve the symptoms.

Key words: *Schizophyllum commune*, Filamentous basidiomycete, Fungal sinusitis, Central nervous system infection

(2020年8月24日受稿, 2021年1月14日受理)

はじめに

スエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) は、世界中に分布し朽木などに発生する真正担子菌、すなわちキノコ的一种である。1950年に初めてヒトの感染例が報告され¹⁾、以後きわめて稀に感染例の報告がなされてきたが、基本的に非病原菌とみなされてきた。しかし近年、本菌による感染の報告が増加してきており新興病原菌の一つとして注目されつつある。今回、蝶形骨洞から進展したと考えられるスエヒロタケによる中枢神経系真菌症を経験したので報告する。

症 例

症例：69歳 女性

主訴：右顔面の違和感

現病歴：20XX年11月より上記を自覚した。その後、右三叉神経第2, 3枝領域の疼痛が出現し、次第に第1枝領域にも広がり、ふらつき・右難聴も出現した。発症1ヵ月後に近医脳神経外科にて頭部MRI施行したところ右小脳橋角部と右蝶形骨洞に占拠性病変を認めた。脳腫瘍を疑われ当院脳神経外科に紹介され、精査のために発症2ヵ月後に入院した。穿頭手術による小脳橋角部の生

検を検討されたが、より侵襲の少ない内視鏡下副鼻腔手術 (ESS) による右蝶形骨洞病変の生検を先行させる方針となり当科紹介となった。

既往症：子宮癌にて子宮全摘、陳旧性脳梗塞

初診時所見：耳内異常なし、鼻内異常なし、咽頭～喉頭異常なし、右三叉神経第1-3領域知覚鈍麻あり、注視眼振なし、頭位・頭位変換眼振なし

血液検査所見：末血、生化学特記すべきことなし。
β-D-グルカン6.0 pg/mL未満 (正常値:11.0 pg/mL未満)、
アスペルギルス抗原陰性、カンジダ抗原陰性、クリプトコッカス抗原陰性であった。

聴力検査所見：純音聴力検査にて平均聴力 (4分法) 右45.0 dB左31.3 dBの右優位の感音難聴を認めた。語音聴力検査にて 右MCL80 dBにて24%, 左MCL70 dBにて88%であった。右純音聴力に比べ語音聴力が乖離しているため右後迷路性難聴と判定した。

造影MRI (図1)：右側の小脳橋角部に造影効果を伴う占拠性病変あり。右蝶形骨洞にも占拠性病変を認めるが、頭蓋内との連続性は認めなかった (図1a)。前橋槽にも造影効果を伴う病変があり、左方にも進展していた (図1b)。

単純CT (図2)：右蝶形骨洞の中～後方に占拠病変あ

図1 初診時脳MRI (T1造影)

a. 右側の小脳橋角部に造影効果を伴う占拠性病変あり (矢頭)。右蝶形骨洞にも占拠性病変を認めるが、頭蓋内との連続性は認めない。b. 前橋槽まで進展する占拠性病変 (矢頭) も認められる。

図2 副鼻腔CT (a. 水平断 b. 冠状断 c. 矢状断)

右蝶形骨洞の中～後方に占拠病変あり、わずかに石灰化を伴う (c: 矢印)。頭蓋底の骨破壊は認めないが、頭蓋内にもわずかに石灰化を認める (c: 矢頭)。

り、わずかに石灰化を認めた。頭蓋底の骨破壊は認めないが、頭蓋内にもわずかに石灰化を認めた。

手術所見：発症2.5ヵ月後に右ESS III型施行した。篩骨洞を開放し、篩骨洞経由で蝶形骨洞を開放した。蝶形骨洞底部にはまり込んでいる淡緑黄色の乾酪様物質を認めた (図3a)。洗浄を繰り返して乾酪様物質を除去し病理へ提出した。洞内を観察するも、髄液漏や硬膜の露出は認めなかった (図3b)。蝶形骨洞後壁からの粘膜生検については視診上粘膜病変がなかったことと視神経や内頸動脈損傷、髄液漏惹起のリスクを考え施行しなかった。

乾酪様物質病理組織所見：PAS染色およびGrocott染色 (図4) で陽性を示した。隔壁を有する分岐した糸状菌を認めた。形態的にアスペルギルスをも最も疑った。

経過1：手術所見および病理組織所見から蝶形骨洞の病変に関しては寄生型アスペルギルス真菌症と考えた。しかし、頭蓋内病変との関連も考え、頭蓋内の診断確定のための穿頭術による生検が必要と説明したが承諾が得られなかった。そのため頭蓋内病変については、脳神経外科外来にて厳重に経過観察を行っていた。しかし、画像所見で病変の拡大を認め、複視も出現したことから、発症7ヵ月後に脳神経外科に再入院し診断目的で穿頭術

図3 手術所見

a. 蝶形骨洞内の淡緑黄色の乾酪様物質 (矢印), b. 乾酪様物質の除去後に髄液漏や硬膜の露出は認めなかった (▲: 視神経管隆起)。

図4 蝶形骨洞病理組織 (Grocott染色, ×400)
有隔分岐性糸状菌を多数認める。菌糸の分岐 (矢印) は90°程度のものが多かった。

図5 小脳橋角部病理組織 (Grocott染色, ×600)。
蝶形骨洞の標本と類似した有隔分岐性糸状菌を認める。菌糸の分岐 (矢印) は90°程度のものが多かった。

施行した。小脳橋角部で硬膜下に膿瘍を認め、排膿後に硬膜を病理へ提出して終了となった。

硬膜病理組織結果: Grocott染色 (図5) で蝶形骨洞検体と同様の分岐した糸状菌が認められた。

遺伝子シーケンス結果: 国立感染症研究所に依頼してパラフィン切片よりDNAを抽出して行った。蝶形骨洞からは *Schizophyllum sp* (スエヒロタケ属) と判明した。硬膜からは検体量が不足のため検出されなかった。

経過2: 遺伝子シーケンスでスエヒロタケの診断であったため、病理を再検討したところ分岐の角度は不規則で90°程度も多いことが判明した。アスペルギルスよりスエヒロタケに合致するとの結果であった。以上からスエヒロタケによる中枢神経系真菌症と診断され、発症8ヵ月目に抗真菌薬による治療目的で脳神経外科から感染症科に転科となった。抗真菌薬としてアムホテリシン

Bリボソーム製剤200 mg/日の点滴投与を開始した。しかし、症状の軽快が見られなかったことから、発症9ヵ月目にボリコナゾール (VRCZ) 400 mg/日の点滴投与へ変更した。目標血中トラフ値は2 $\mu\text{g/mL}$ 以上に設定したところ、投与開始後1ヵ月でトラフ値が2.13 $\mu\text{g/mL}$ となった。徐々に頭痛や三叉神経痛、ふらつきが改善し、VRCZ400 mg/日の内服へ切り替え、発症10ヵ月目に退院となった。しかし、発症14ヵ月目の脳造影MRIにて右小脳橋角部の病変が増大し、左中小脳脚に新規病変を認め (図6a), 症状も再燃してきた。VRCZの血中トラフ値は1.49 $\mu\text{g/mL}$ とやや低下していたため、再入院して投与量を再検討した。目標血中トラフ値を4 $\mu\text{g/mL}$ 以上と前回より高値に設定し、点滴投与として徐々に増量していったところ、580 mg/日でトラフ値は4.06 $\mu\text{g/mL}$ となった。それに伴い、三叉神経領域の鈍麻は改善したの

図6 脳MRI (T1 造影) の変化

- a. 発症14ヵ月後：右小脳橋角部の病変は変化なし，左中小脳脚に新規病変を認めた。
- b. 発症26ヵ月後：左中小脳脚の病変は縮小した。

でVRCZ 600 mg/日の内服に切り替えて発症16ヵ月目に退院となった。発症26ヵ月目の造影MRIでは左新規病変の縮小を認めている（図6b）。現在，発症32ヵ月経過しており，症状の増悪は認めていない。またVRCZ投与による肝障害も認めていない。

考 察

今回，我々は蝶形骨洞から進展したと考えられるスエヒロタケによる中枢神経系真菌症を経験した。原因となったスエヒロタケは，担子菌門（*Basidiomycota*），ヒダナシタケ目（*Aphyllphoreles*），スエヒロタケ属（*Schizophyllum*）のいわゆるキノコである。白い毛に覆われた傘と，二重に重なるように見えるひだを認める。針葉樹・広葉樹問わず幅広い樹種の材から1年中生え，乾燥にも強い。海外の一部の地域では食用にもされている^{2,3)}。スエヒロタケは形態学にかすがい連結（clamp connection）が形成され，独特の子実体（キノコの傘，basidiocarp）が形成されるとその二核菌糸体と同定される。アスペルギルスと形態学的に酷似しており，病理標本やスメアにおける本症の診断は容易でない。実際，本菌を形態学的に*Aspergillus spp.*と誤認した例が，国内外ともに認められた^{4,5)}。本症例においても病理組織検査でPAS染色とGrocott染色において隔壁を有する分岐した真菌成分を認め，アスペルギルスを第一に考えるとのことであった。確定診断のため国立感染症研究所に依頼して病理パラフィン切片より遺伝子シーケンスを行ったところスエヒロタケと判明した。病理組織を再検討したところ，90°程度の分岐も多く見られた。木村ら⁶⁾は，アスペルギルスの菌糸では45度程度の鋭角でY字状に規

則的に2分岐するが，スエヒロタケでは方向性のない分岐が多いと報告している。

亀井ら²⁾は，原因菌検出を目的として本邦の医療施設から依頼のあった菌株を対象とし，通常の形態学的検討に加え，交配試験を適宜併用して同定を行い，スエヒロタケが分離された12例の検討を行った。全例が気管支鏡で採取された検体や喀痰などで，気道由来の検体であった。また10例がアレルギー性気管支肺真菌症で，大半を占めたと報告した。しかし，海外報告の10例の検討では，病変部位は副鼻腔が7例，肺を含む下気道が2例，その他に口蓋潰瘍が1例認められたが，我が国で圧倒的多数を占めたアレルギー性気管支肺真菌症は全く見られなかったと報告した。

本症例のようなスエヒロタケによる中枢神経系真菌症は海外も含めて3例の報告がある^{5,7,8)}。1例は糖尿病，1例はステロイド治療中で免疫不全の可能性があったが，1例は健常人であった。つまり免疫不全の状態になくともスエヒロタケによる中枢神経真菌症が発症する可能性はある。また部位別では，1例は肺原発から脳膿瘍が生じ，2例は副鼻腔原発で前頭洞由来，蝶形骨洞由来でそれぞれ脳膿瘍，硬膜外膿瘍が生じた症例である。本症例と同様に蝶形骨洞由来の症例では頭痛が主訴で蝶形骨洞炎と診断され抗菌薬を投与されたが，その後に意識障害が生じ中頭蓋窩に硬膜外膿瘍を認めた。ESSおよび開頭術を行い，検体から遺伝子シーケンスを行ったところスエヒロタケと診断されたとのことである。本症例と同様に頭蓋底の骨欠損は認めず，血行性に進展したと考察している。骨欠損がなくとも血行性に副鼻腔から頭蓋内にスエヒロタケが進展することがあることが示された。

鼻性頭蓋内合併症は前頭洞由来が多いが蝶形骨洞由来も稀でない。釵持ら⁹⁾によると蝶形骨洞炎が鼻性頭蓋内合併症を起こす解剖学的特徴として、蝶形骨洞の上外側には視神経管隆起があり、また外側壁には海綿静脈洞があり、その中を内頸動脈、三叉神経（一枝、二枝）、動眼神経、滑車神経、外転神経が走行していることがあげられる。そのため洞骨壁に菲薄部分があり、蝶形骨洞炎が遷延化すると骨欠損をきたして頭蓋内へ感染しやすい。また、蝶形骨洞の血行としては、洞内粘膜の静脈叢は自然口を通り鼻腔、咽頭へ達するが、骨壁を貫いて後部篩骨洞静脈、上眼静脈を経由して海綿静脈叢へ交通する経路があり、蝶形骨洞炎の起炎菌が脈管系を通して頭蓋内に波及しやすいと報告されている。今回、蝶形骨洞と頭蓋との間には骨欠損がなかったことから、感染は穿通静脈を介して血行性に橋角槽に進展し、小脳橋角部に広がったと考えられた。

スエヒロタケに対しての第一選択薬は決まっていない。本邦ではスエヒロタケによるアレルギー性気管支肺真菌症に対し、アムホテリシンBとステロイドの治療をすることで治癒した例¹⁰⁾や、ステロイドを使わずにドレナージとアムホテリシンBで改善した例も報告されている^{10, 11)}。しかし、本症例ではアムホテリシンBの投薬を行ったが症状および画像所見で改善は認められなかったため、VRCZに変更したところ改善が見られた。VRCZは2005年に国内で承認された新規アゾール系薬剤で、侵襲性肺アスペルギルス症に対してアムホテリシンBに勝る治療結果が示されており¹²⁾、さらに髄液移行性が高く、2008年のIDSAガイドラインでは中枢神経系アスペルギルス症に対して第1選択薬に定められた¹³⁾。スエヒロタケはアスペルギルスと構造が酷似しており、薬剤感受性も似ている可能性がある。海外の報告でも前頭洞から脳膿瘍を引き起こしたスエヒロタケによる中枢神経系真菌症に対してアムホテリシンBが効果なかったため、VRCZと同じアゾール系抗真菌薬のボサコナゾールを使用して改善した報告がある⁷⁾。またVRCZの効果については濃度依存性があるので、有効血中濃度を維持していく必要がある。有効濃度域はトラフ値 $\geq 1\sim 2\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、安全性の面から $\geq 4\sim 5\text{ }\mu\text{g/mL}$ の場合に肝障害に留意すべきと勧告されている¹⁴⁾。本症例ではVRCZ 600 mg/day内服で血中トラフ値を $4\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以上を維持しているが、肝障害は起きていない。症状の増悪は認めておらず、日常生活には支障はない。しかし、画像上の病変部位が消滅したわけではなく、今後も定期的な通院による症状の把握と画像検査によるフォローアップが必要である。

ま と め

- ・蝶形骨洞から進展したスエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) による中枢神経系真菌症例を経験した。
- ・病理組織検査ではアスペルギルスと鑑別が困難で、遺伝子シーケンスを行いスエヒロタケと判明した。
- ・アムホテリシンBで効果を認めず、VRCZ投与で効果を認めたものの有効血中濃度の管理が重要であった。
- ・免疫不全の状態になくてもスエヒロタケによる中枢神経真菌症が発症する可能性があることが示唆された。

参考文献

- 1) Klingman AM: A basidiomycete probably causing onychomycosis. J Invest Dermatol 1950; 14: 67-70.
- 2) 亀井克彦, 海野広道, 伊藤純子, 他: 臨床検体より *Schizophyllum commune* が分離された症例の検討. 真菌誌 1999; 40: 175-181.
- 3) Chowdhary A, Randhawa HS, Gaur SN, et al: *Schizophyllum commune* as an emerging fungal pathogen: A review and report of two cases. Mycoses 2013; 56: 1-10.
- 4) 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.
- 5) Rihs JD, Padhye AA, Good CB: Brain abscess caused by *Schizophyllum commune*: An emerging basidiomycete pathogen. J Clin Microbiol 1996; 34: 1628-1632.
- 6) 木村雅友: 副鼻腔真菌症の病理診断と原因菌種の多様性. Medical Mycology Journal 2017; 58: 127-132.
- 7) Hoenigl M, Aspeck E, Valentin T, et al: Sinusitis and frontal brain abscess in a diabetic patient caused by the basidiomycete *Schizophyllum commune*: Case report and review of the literature. Mycoses 2013; 56: 389-393.
- 8) Tone K, Fujisaki R, Hagiwara S, et al: Epidural abscess caused by *Schizophyllum commune*: A rare case of rhinogenic cranial complication by a filamentous basidiomycete. Mycoses 2018; 61: 213-217.
- 9) 釵持 睦, 岡田智幸, 岩沢 寛, 他: 髄膜炎を併発した原発性蝶形骨洞炎. 耳鼻臨床 補 1991; 48: 175-179.
- 10) 増永 愛, 森本 耕, 安藤 常, 他: 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 2010; 48: 912-917.

- 11) 雨宮 由, 白井 亮, 時松 一, 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.
- 12) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347: 408-415.
- 13) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327-360.
- 14) 抗菌薬TDMガイドライン作成委員会 編. 抗菌薬TDMガイドライン2016改訂版. 杏林舎, 2016; 114-132.