

【短 報】 小動物

猫の鼻腔から *Schizophyllum commune* が検出された 1 症例松井 李穂¹⁾ 大橋 英二¹⁾ 松本高太郎²⁾ 豊留 孝仁³⁾

1) あかしや動物病院 (〒089-0535 中川郡幕別町札内桜町118-3)

2) 帯広畜産大学畜産学部 臨床獣医学研究部門 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)

3) 帯広畜産大学畜産学部 基礎獣医学研究部門 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)

要 約

推定10歳齢、未避妊の雑種猫が、流涙と鼻汁を主訴に来院した。鼻梁部の腫脹、左側鼻孔からの出血と鼻汁、歯周炎がみられ、X線検査で鼻骨の骨吸収、前頭洞と鼻腔の不透過性亢進、鼻中隔の不明瞭化が認められた。抗生剤投与で症状は軽減していたが、第82病日に再び腫脹した鼻梁部内部から大量の真菌菌糸を認め、分子生物学的に *Schizophyllum commune* (和名：スエヒロタケ) が同定された。イトラコナゾールの投与を開始したところ、鼻梁部の腫脹は沈静化した。

キーワード：猫、イトラコナゾール、*Schizophyllum commune* (スエヒロタケ)

-----北獣会誌 64, 180~184 (2020)

Schizophyllum commune (和名：スエヒロタケ) は、スエヒロタケ科スエヒロタケ属の真菌で、日本を含む世界中で見られ、森林内倒木の樹皮や切り株の断面などに群生する^[1]。ヒトに感染する深在性真菌症の原因真菌として知られ、アレルギー性気管支肺真菌症^[2]、アレルギー性真菌性副鼻腔炎^[3]、および気管支粘液栓^[4]などの疾患の原因菌となる。犬では頸部皮下の肉芽腫性病変^[5]および骨髄炎^[6,7]から、動物園のチーター (*Acinonyx jubatus*) では好酸球形質細胞性結膜炎を伴った歯肉の瘻孔から、*S. commune* が検出された症例が報告されている^[8]。しかし、猫において *S. commune* 感染例を詳細に報告したものは見あたらない^[9]。

今回、慢性副鼻腔炎を呈する猫の鼻腔内から採取した検体で遺伝子検査を行った結果、*S. commune* が検出され、イトラコナゾール投与が効果的であった。

症 例

雑種猫、推定10歳齢、体重2.9 kg、未避妊雌で室内飼育されていた。1カ月前からの流涙と鼻汁を主訴に来院した (第1病日)。既往歴として、1年5カ月前から現在に至るまで歯周炎を呈している。また、同時期に糖尿

病を発症して2週間インスリン治療を受けたが、インスリン治療からは離脱できた。猫白血病ウイルスと猫免疫不全ウイルスはともに陰性であった。

初診時の身体検査にて鼻梁部の腫脹、左側鼻孔からの出血と鼻汁、くしゃみ、中等度の歯石付着と歯周炎が観察された。腫脹した鼻梁部を切開したところ血様膿液が排出し、同部の圧迫により左鼻孔からも血様膿液が流出した。アモキシシリン (アモキクリア錠100：共立製薬、東京) を20 mg/kg、PO、BIDで投与開始したが、第5病日に再び鼻梁部が腫脹し、左側鼻孔から漏出する鼻汁には変化がみられなかった。X線検査では鼻骨の骨吸収、前頭洞の不透過性亢進、鼻腔の不透過性亢進 (左側>右側)、鼻中隔の不明瞭化が認められた (図1)。腫脹した鼻梁部のFNAでは変性好中球とマクロファージが検出された。症状の改善が乏しかったため、アモキシシリンに加えクリンダマイシン (ビルデンタマイシン75：ビルバックジャパン、大阪) を5 mg/kg、PO、BIDで投薬した。第24病日には、3日前からの食欲不振、元気消失、多飲多尿を主訴に来院した。身体検査では体重が2.5 kgに減少し、中等度脱水、消化管内のガス貯留、左側鼻孔から鼻汁がみられたが、鼻梁部の腫脹は改善していた。

連絡責任者：大橋 英二 (あかしや動物病院)

〒089-0535 中川郡幕別町札内桜町118-3

TEL 0155-21-5116 FAX 0155-21-5119 E-mail : tino-mero-coro@netbeet.ne.jp

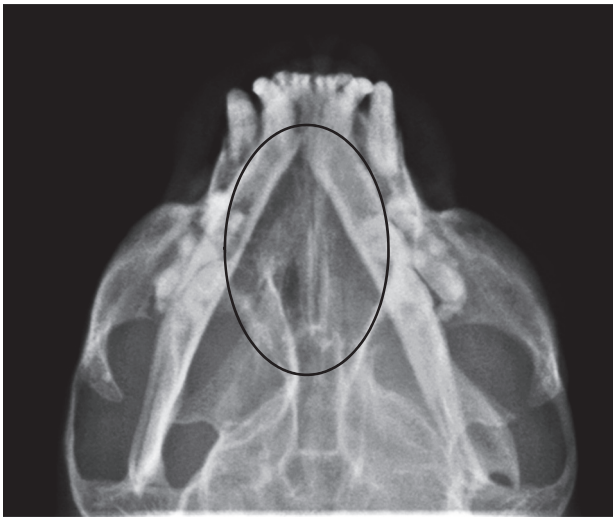


図1. X線像
 DV像(写真上) : 鼻腔の不透過性亢進(左側>右側)、鼻中隔の不明瞭化が認められる
 LL像(写真下) : 鼻骨の骨吸収、前頭洞の不透過性亢進が認められる



図2. 鼻梁自潰部深部から採取した検体のディフクイック染色
 大量の真菌菌糸が認められる

血液化学検査において高血糖(557 mg/dl)を示したので、既往歴と同様に歯周炎と慢性副鼻腔炎を要因とする2型糖尿病様の病態と判断し、プロタミン硫酸および酸化亜鉛インスリン(プロジック:ペーリンガーインゲルハイム アニマルヘルスジャパン、東京)を0.2 U/kg、SC、BIDで投与開始した。その後全身状態は安定していたが、第45病日から鼻梁部が再び腫脹してきた。第82病日に自潰部深部から採取した検体のディフクイック染色により大量の真菌菌糸を認めた(図2)。同時に行った好気性および嫌気性培養で細菌は検出されなかった。

真菌分離、同定検査

鼻梁自潰部深部から分離した真菌の培養では、サブロウ寒天培地およびポテトデキストロース寒天培地で白色コロニーが生育し、37℃条件下でも生育した。生育は早く良好であった(図3)。スライドカルチャー培養でラクトフェノールコットンブルー染色した標本では、寒天平板上で観察したのと同様な単純な菌糸が観察されたが、菌糸の途中にかすがい連結の可能性が高い構造が多く見られた(図4)。検体から抽出したDNAを用いてITS領域の増幅(使用プライマー:ITS4 & ITS5^[10])を行い、得られた塩基配列に対してNCBI BLASTによる配列相同性解析(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)を行った。その結果、最も相同性の高い菌種は*S. commune*であった。さらに、近縁の*S. radiatum*と明確に区別するため、部分EF1α遺伝子増幅プライマー(使用プライマー:SchTeF1a-F & SchTef1a-R)および部分RPB2遺伝子増幅プライマー(使用プライマー:SchRPB2-F & SchRPB2-R)により塩基配列を決定した^[11]。その結果からも、本真菌株は*S. commune*と同定された。

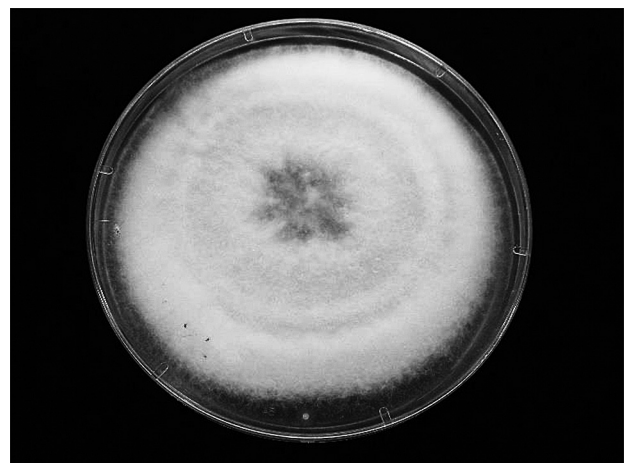


図3. 平板上の形態
 集落は白く、これといった特徴は肉眼的に見られない

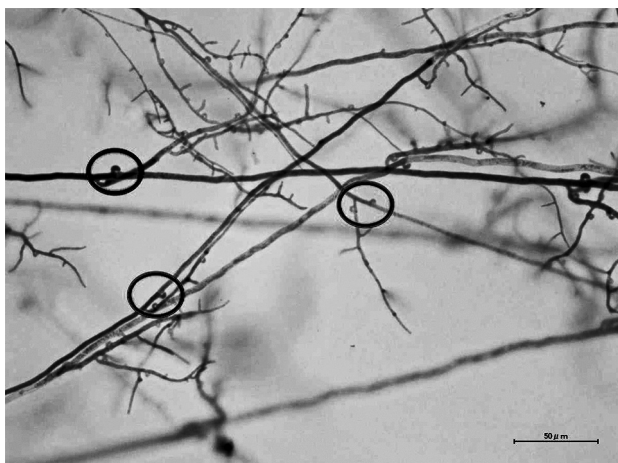


図4. 菌糸の途中に、かすがい連結（円で囲んだ部分）と思われる構造が観察される

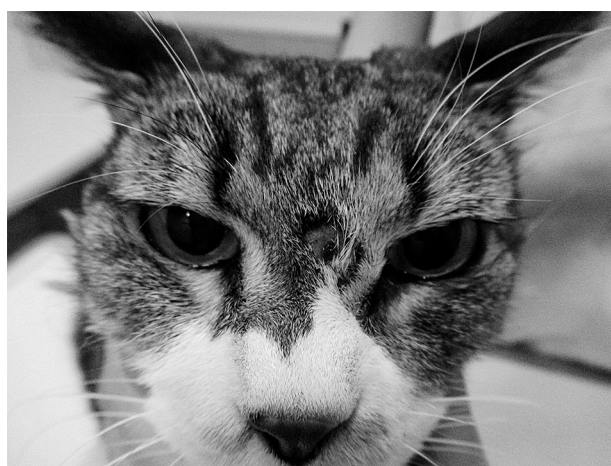


図5. イトラコナゾール投与前（写真上）
鼻梁部の腫脹が認められる
イトラコナゾール投与開始28日後（写真下）
鼻梁部の腫脹が消失している

真菌同定後の治療経過

第82病日からイトラコナゾール（イトラコナゾール錠 50 mg：日医工、富山）の投与を開始した。イトラコナゾールは肝毒性を生じる可能性が報告されている^[12,13] ことに加えて、本疾患への投与は長期間になることが予測された。本症例は、投与開始時（第82病日）の血液検査でALTが軽度高値（87 IU/l）およびALPが中等度高値（540 IU/l）を示し、インスリン投与に伴い体重が2.54から3.4 kgへ回復したことを考慮して、イトラコナゾール投与量は5～10 mg/kg/dayの範囲内で設定した（25 mg/頭、PO、SID）。イトラコナゾール投与開始後、鼻梁部の腫脹は沈静化し、自潰部の軽度の痂皮形成は繰り返されていたが、3カ月後の第183病日時点で小康状態を維持している（図5）。なお、今回の糖尿病に対するインスリン投与は離脱できず継続中である。

血液検査の推移を図6に示す。総白血球数は、第24病日に高値（ $26.7 \times 10^9/l$ ）を示した後改善したが、第82病日に再度軽度高値を示し、その後改善した。ALTは第24病日の軽度高値が持続した。ALPは、第24病日に

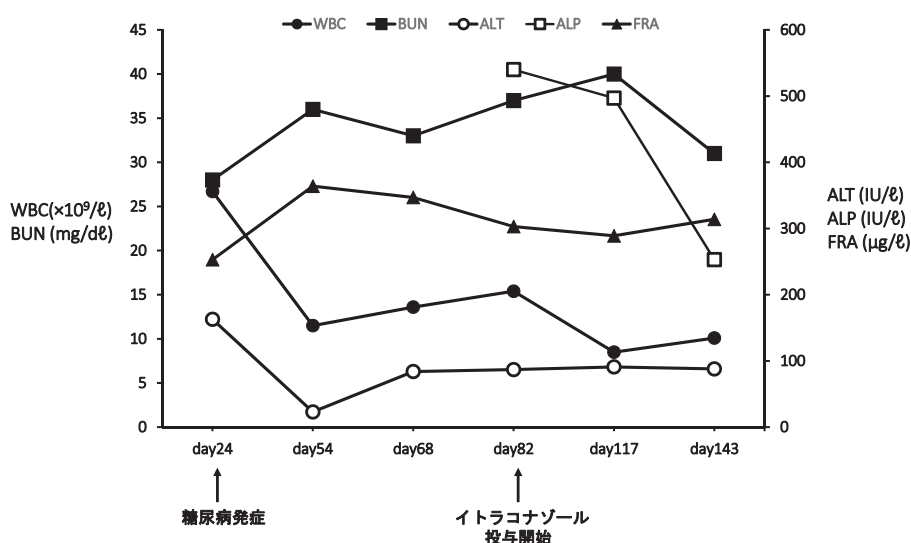


図6. 血液検査の推移

中等度高値であったが、その後改善傾向を示した。フルクトサミンは第68病日に364 $\mu\text{g}/\text{l}$ まで増加したが、第82病日には303 $\mu\text{g}/\text{l}$ へ低下していた。BUNは第24病日以降、軽度高値 (28~41 mg/dl) を継続した。

考 察

本症例は、慢性細菌性副鼻腔炎に対する抗生剤治療で病勢を制御できず、第82病日に自潰部深部から採取した検体から多量の真菌菌糸が観察された。好気性および嫌気性培養では細菌が検出されなかったが、真菌培養検査で *S. commune* が検出された。さらにイトラコナゾール投与に好反応性であったことから、本症例の鼻症状は *S. commune* に起因すると判断された。

本症例は、鼻梁部の再腫脹時 (第24病日) に糖尿病を発症していた。猫の糖尿病は、膝炎に続発するもの、ヒトの2型糖尿病に相当するもの^[14]、および医原性のいずれかであることが多い。これらの病態ではインスリン抵抗性が強いことが特徴である。病状が改善してインスリン抵抗性が軽減すると、インスリンが完全には枯渇していないので、インスリン投与が不必要となることがある。本症例においても、既往歴にある糖尿病発症時には2週間でインスリン投与が不必要になったこと、慢性副鼻腔炎症状が継続し、膝炎を明確に疑う所見は観察されなかったこと、副腎皮質ホルモン製剤不使用であることなどから、2型糖尿病が疑われた。今回発症した糖尿病ではインスリン投与を継続中であるが、既往歴同様に2型糖尿病の可能性が推察された。ヒトの糖尿病患者における易感染性の要因について、貪食細胞機能低下、免疫担当細胞機能低下、血行障害あるいは神経障害があげられる。糖尿病患者の真菌感染症では、鼻脳型ムーコル症が知られている。それはムーコルの胞子を吸いこむことによって起こる真菌症で、病態が急速に進行するため早期の抗真菌薬投与が必要とされる^[15,16]。*S. commune* も、免疫能の低下したヒトにおいて主として呼吸器に真菌症を引き起こす原因のひとつとされている^[1,2]。本症例は室内飼育であったが、飼い主の着衣などに付着した *S. commune* が室内に持ち込まれ、その胞子を罹患猫が吸入したことで体内に侵入したと考えられた。さらに糖尿病の発症による免疫能の低下が *S. commune* の感染と副鼻腔炎の発症に寄与したのではないかと考えられた。

猫の慢性鼻疾患77例の報告では真菌感染症例はない^[17]が、まれな疾患として副鼻腔~眼窩内アスペルギルス症が知られている^[18,19]。*S. commune* の感染症例はこれまで報告されていない。今回の症例から猫でも *S.*

commune に起因する副鼻腔炎が発症する可能性があることが示唆された。

今回は抗真菌薬としてイトラコナゾールを使用し、治療効果が認められた。犬の *S. commune* による皮下の肉芽腫病変にケトコナゾールが効果を示さなかった^[5]が、骨髄炎の報告^[6,7]ではイトラコナゾールが有効であった。チーターの結膜炎および歯肉瘻孔に対してはイトラコナゾール投与とピマリシン点眼が有効だった^[8]。ヒトの *S. commune* による気管支粘液栓塞症^[4]においてもイトラコナゾールが奏功している。また、その他の深在性真菌症に関して、ヒトにおける一般的なアスペルギルス症の原因菌である *Aspergillus fumigatus* では、ポリコナゾールとアムホテリシンBは有効であることが多い^[18,19]のに対して、猫の副鼻腔-眼窩内アスペルギルス症から検出された *A. felis* においては、ミカファンギンとイトラコナゾールに感受性が認められるものの、ポリコナゾール、アムホテリシンB、ミコナゾールおよびフルコナゾールの感受性は低かった^[20]。猫の皮膚の肉芽腫から検出された *Cryptococcus neoformans* に対しては、イトラコナゾールが有効であった^[21]。深在性真菌症に対するイトラコナゾール投与量は一般に10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ が推奨される。本症例では肝酵素値が高値であったことから5~10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ (25 $\text{mg}/\text{頭}$) を投与としたところ、肝酵素値の悪化は認められず、臨床症状の改善が見られた。ALPが改善傾向を示したことは、肝機能の良化ではなく、鼻骨や副鼻腔の炎症が沈静化したことによると推察された。ヒトの深在性真菌症の診断と治療経過の指標として、血中 β -D-グルカン値の測定が行われている^[22]が、本症例では実施しなかった。猫の *S. commune* 感染症に対する各種抗真菌薬の有効性と、猫における深在性真菌症に対する血中 β -D-グルカン値の測定の意義について、今後の症例の蓄積が必要と思われる。

引用文献

- [1] 亀井克彦、海野広道、伊藤純子、西村和子、宮治誠：臨床検体より *Schizophyllum commune* が分離された症例の検討、日医真菌会誌、40、175-181 (1999)
- [2] Ito A, Ishiguro T, Takaku Y, Kagiya N, Kamei K, Takayanagi N: Allergic bronchopulmonary mycosis caused by *Schizophyllum commune*; a special interest in positive culture of other basidiomycetes fungi, Intern Med, 58, 3569-3572 (2019)
- [3] Liu X, Zou H, Chen QJ, Lu CM: Allergic fungal sinusitis caused by *Schizophyllum commune*, World J

- Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 3, 59-63 (2017)
- [4] 石黒 卓、高柳 昇、原澤慶次、吉井 悠、松下文、米田紘一郎、宮原庸介、鍵山奈保、徳永大道、青木史暁、斉藤大雄、生方幹夫、倉島一喜、柳澤 勉、杉田 裕、河端美則、亀井克彦他：イトラコナゾールの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、日呼吸誌、47、296-303 (2009)
- [5] Kano R, Oomae S, Nakano Y, Minami T, Sukikara M, Nakayama T, Hasegawa A: First report on *Schizophyllum commune* from a dog, J Clin Microbiol, 40, 3535-3537 (2002)
- [6] Tanaka H, Takizawa K, Baba O, Maeda T, Fukushima K, Shinya K, Kosuge J: Basidiomycosis; *Schizophyllum commune* osteomyelitis in a dog, J Vet Med Sci, 70, 1257-1259 (2008)
- [7] Mori T, Seki A, Kano R, Sakai H, Nakagawa M, Hasegawa A, Maruko K: Mycotic osteomyelitis caused by *Schizophyllum commune* in a dog, Vet Rec, 165, 350-351 (2009)
- [8] Yoshizawa M, Kawarai S, Torii Y, Ota K, Tasaka K, Nishimura K, Fujii C, Kanemaki N: Eosinophilic plasmacytic conjunctivitis concurrent with gingival fistula caused by *Schizophyllum commune* in a captive cheetah (*Acinonyx jubatus*), Med Mycol Case Rep, 18, 34-39 (2017)
- [9] 村田佳輝：小動物領域で見られる真菌感染症（Ⅲ）－今後注目すべき真菌症、特に人獣共通真菌症を中心に－、日獣会誌、68、8-11 (2015)
- [10] White TJ, Bruns T, Lee S, Taylor J: PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications, Innis MA, et al eds, 315-322, Academic Press, New York (1990)
- [11] Siqueira JP, Sutton D, Gené J, García D, Guevara-Suarez M, Decock C, Wiederhold N, Guarro J: *Schizophyllum radiatum*, an emerging fungus from human respiratory tract, J Clin Microbiol, 54, 2491-2497 (2016)
- [12] Hann SK, Kim JB, Im S, Han KH, Park YK: Itraconazole-induced acute hepatitis, Br J Dermatol, 129, 500-501 (1993)
- [13] Lou HY, Fang CL, Fang SU, Tiong C, Cheng YC, Chang CC: Hepatic failure related to itraconazole use successfully treated by corticosteroids, Hepat Mon, 11, 843-846 (2011)
- [14] Gilor C, Niessen SJ, Furrow E, DiBartola SP: What's in a name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters, J Vet Intern Med, 30, 927-940 (2016)
- [15] Schuetz P, Castro P, Shapiro NI: Diabetes and sepsis: preclinical findings and clinical relevance, Diabetes Care, 34, 771-778 (2011)
- [16] 藤田次郎、比嘉 太：特集 糖尿病と関連する内科疾患：診断と治療の進歩、I 病態解明・診断・治療、4. 感染症、日内会誌、102、856-861 (2013)
- [17] Henderson SM, Bradley K, Day MJ, Tasker S, Caney SM, Hotston Moore A, Gruffydd-Jones TJ: Investigation of nasal disease in the cat; a retrospective study of 77 cases, J Feline Med Surg, 6, 245-257 (2004)
- [18] Asano M, Kano R, Makimura K, Hasegawa A, Kamata H: Molecular typing and in-vitro activity of azoles against clinical isolates of *Aspergillus fumigatus* and *A. niger* in Japan, J Infect Chemother, 17, 483-486 (2011)
- [19] Toyotome T: Causative agents of aspergillosis including cryptic aspergillus species and *A. fumigatus*, Med Mycol J, 57, 149-154 (2016)
- [20] 樋笠正晃、宇野理恵、宇野雄博、山田茂夫、安澤数史： *Aspergillus felis* による猫の副鼻腔－眼窩内アスペルギルス症の1例、日獣会誌、71、649-653 (2018)
- [21] 大橋英二、宇塚雄次、古岡秀文：イトラコナゾールによる猫のクリプトコックス症治療の1例、日獣会誌、51、197-199 (1998)
- [22] 大林民典：日本発血中 (1→3)- β -D-グルカン測定法：その誕生からグローバル化までの足跡と今後の展望、日医真菌会誌、58、141-147 (2017)