

日本におけるアレルギー性気管支肺アスペルギルス/真菌症

東海大学医学部内科学系呼吸器内科学

浅野浩一郎

Key words: Aspergillus — eosinophils — extracellular traps — fungi — mucus plugs

真菌関連肺疾患スペクトラムにおけるアレルギー性気管支肺真菌症の位置づけ

ヒトは大気中に浮遊している真菌胞子を毎日数百～数万個、気道内に吸入している。健康人では吸入された真菌は粘液や上皮繊毛運動などの気道クリアランスシステムによって排除され、組織に侵入しても速やかに免疫細胞により排除される。しかし何らかの宿主因子の存在下では、アレルギーから感染症まで真菌に関連する多彩な病態が生じる。好中球数あるいは機能が低下している状況（血液腫瘍患者、悪性腫瘍化学療法中など）では重症感染症である侵襲性肺アスペルギルス症を発症するリスクがあり、慢性呼吸器疾患や空洞性病変など気道クリアランス機能が低下している状況では単純性肺アスペルギローマ、慢性空洞性肺アスペルギルス症、慢性線維性肺アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症（亜急性侵襲性肺アスペルギルス症）などに分類される慢性肺アスペルギルス症をきたしうる¹⁾。一方、真菌感作喘息では真菌アレルギーに対するI型アレルギーが主たる病態であり、気道内には必ずしも生きた真菌は存在していない。

アレルギー性気管支肺真菌症（Allergic bronchopulmonary mycosis, ABPM）は真菌感染症と真菌アレルギーの中間に位置し、真菌感作喘息と同様に真菌に対するI型アレルギー反応があるが、同時に気道内への真菌定着と発芽、それに伴う気道内粘液栓の形成と二次的な気管支・肺の組織破壊が病態を形成する。

気道内に定着しうる真菌の特性

アスペルギルス・フミガーツス（*Aspergillus fumigatus*）およびその他のアスペルギルス属真菌（アスペルギルス・フラバスなど）がABPMの原因真菌の大半

を占める。そのためアレルギー性気管支肺アスペルギルス症（Allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA）とよばれることも多い。アスペルギルス・フミガーツスは分生子（胞子）が3μmと小さく、かつ至適発芽温度は37-42℃とヒトの体温と同程度であるため、下気道内に吸引されてそこで発芽し、菌糸を形成しうる²⁾³⁾。一方で、屋外空中浮遊真菌としては圧倒的に多いクラドスポリウム属やアルテルナリア属の分生子は数十μmと大きく、かつ至適発芽温度は30℃未満であるため、ABPMの原因真菌とはなりえない。アスペルギルス属以外にペニシリウム、黒色真菌、真正担子菌の一部〔スエヒロタケ（*Schizophyllum commune*）など〕が稀にABPM病態を形成する⁴⁾。

真菌の気道内定着によって生じる生体応答

真菌の発芽過程に伴ってプロテアーゼやβグルカンなどの免疫賦活化作用をもつ分子が多く発現・分泌されるため、様々な免疫応答が誘導される。ABPMでは真菌が気道内に定着することで、さらに持続的な免疫応答が誘導される。プロテアーゼは気道上皮細胞からのIL-33, IL-25, TSLPなどのサイトカイン産生を促し、2型炎症を誘導する⁵⁾。人為的にAsp f 5（マトリックスメタロプロテアーゼ）やAsp f 13（セリンプロテアーゼ）などのプロテアーゼを欠損させたアスペルギルス菌株では、野生株と比較して好酸球性気道炎症誘導能が顕著に減弱する⁶⁾。βグルカンはDectin-1受容体を介してIL-17A, IL-17F, IL-22といったTh17サイトカイン産生を生じさせ、Th2反応を増幅するとともにステロイド抵抗性を誘導する⁷⁾⁸⁾。さらにアスペルギルス抗原への反復曝露は気道におけるリンパ組織（inducible bronchus-associated lymphoid tissues）の誘導を促し、気道の線維化にも関連する⁹⁾。

ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS/MYCOSIS IN JAPAN

Koichiro Asano

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Tokai University School of Medicine

Abbreviations: ABPA “Allergic bronchopulmonary aspergillosis”, ABPM “Allergic bronchopulmonary mycosis”, ETosis “Extracellular trap cell death”, ISHAM “International society for human animal mycology”

浅野浩一郎：東海大学医学部内科学系呼吸器内科学〔〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143〕

E-mail: ko-asano@tokai-u.jp

気道腔内に動員された好酸球が真菌と接触して強く活性化されると、細胞核から DNA とヒストン (extracellular trap) を放出して細胞死 [extracellular trap cell death (ETosis)] に至る。実際に ABPA 患者の粘液栓には、多数の崩壊した好酸球と細胞外の DNA およびシトルリン化したヒストンが観察される¹⁰⁾。好酸球から放出された extracellular trap は粘性が高く真菌を捕捉するが、殺菌することはできない。逆に extracellular trap は上皮細胞からの IL-33 や TSLP 産生を誘導し、さらに好酸球性炎症を悪化させる¹¹⁾。これらの結果、糸状菌の菌糸と多くの好酸球集塊を含む粘稠な粘液栓 (mucus plug) が中枢気管支内で増大し、炎症により脆弱化した気管支壁を外側に圧迫して中枢性気管支拡張 (central bronchiectasis) を引き起こす。好酸球性粘液栓の物性には次亜チオシアン酸産生を介したムチンの重合や凝固系活性化にともなうフィブリン析出なども関わっていると考えられている¹²⁾¹³⁾。

日本人における ABPM の臨床的特徴

遺伝素因の違いに加え、環境中真菌の質および量が湿度、湿度、住環境、衛生状態などの違いによって異なるため、日本における ABPM と海外、例えば多くの文献が発表されているインドの ABPM とは臨床像に違いがあると考えられる。そこで、2013 年に厚労省 (現在は日本医療研究開発機構) の補助を受けた ABPM 研究班が日本における初めての全国調査を行い、日本人における ABPM の臨床像を明らかにした¹⁴⁾。

まずわが国特有の ABPM の特徴として、スエヒロタケ ABPM が多いことが挙げられる。スエヒロタケは樹木などに生える真正担子菌で、培養した際には白色の非特異的なコロニーを形成するため「雑菌」として検査対象から除外されることが多かった。しかし、1994 年に千葉大学真菌医学研究センターの亀井ら¹⁵⁾がスエヒロタケによる ABPM を報告して以来、主に日本からスエヒロタケ ABPM の症例報告が相次いでいる。全国調査でも ABPM 患者 358 例中 6% で喀痰あるいは気管支洗浄液からスエヒロタケが同定されていた¹⁴⁾。最近われわれはアスペルギルス特異的 IgE・沈降抗体がいずれも陽性で当初 ABPA と診断したが、気管支鏡で採取した粘液栓の培養および真菌叢解析でいずれもスエヒロタケ優位であり、亀井らが開発した ELISA で測定したスエヒロタケ IgE・IgG も強陽性であったことからスエヒロタケ ABPM と診断した症例を報告しており¹⁶⁾、ABPA と診断された症例の中に多くのスエヒロタケ ABPM が存在する可能性がある。豊留、亀井らはスエヒロタケが産生する特有の匂い物質 (揮発性有機化合物) を特定しており¹⁷⁾、今後、

真菌培養時にスエヒロタケの存在を疑う上で有用なツールとなることが期待される。

また、同じアスペルギルスを原因真菌とする ABPA であっても、日本、韓国、中国など東アジア圏からの報告とインドからの報告には、臨床像にいくつか明白な違いがある²⁾。最も顕著な違いは年齢で、インド人患者の年齢中央値は 30 歳代、日本人患者の年齢中央値は 50-60 歳代である。これは発症年齢の違いを反映しており、全国調査では 50 歳以降で ABPA を発症した患者が全体の 2/3 を占める¹⁴⁾。高齢発症の ABPA 患者では先行する喘息の発症自体が遅く、全国調査では 50 歳以降発症の ABPA 症例における喘息発症年齢中央値が 52 歳であった。また、先行するアレルギー感作後に発症するという典型的なアレルギー疾患の経過と異なり、喘息患者のアスペルギルスアレルギーへの感作の多くが発症後かなり遅れて生じるという特殊性が、ABPA 発症の高齢化に寄与していると考えられる¹⁸⁾。

背景疾患については欧米と異なり嚢胞性線維症を背景とする ABPM は日本ではきわめて稀である。さらに、日本人では喘息の合併もない症例が約 20% に認められる¹⁴⁾。最近、インドからも喘息非合併 ABPA (ABPA sans asthma) が 7% に認められるとの報告があったが¹⁹⁾、国際間での比較は今後の課題である。また、ABPM 患者で診断のみならず、病勢の把握にも有用なバイオマーカーとなる血清総 IgE 値が比較的低い ABPM 症例がわが国には多く、本邦における ABPM 症例の 33% では、国際医真菌学会 ISHAM (International society for human animal mycology) の診断基準で血清総 IgE 値のカットオフ値としている 1000IU/mL を下回る¹⁴⁾²⁰⁾。

このように複数の指標で従来の報告やインドの報告と臨床像が異なることから、わが国の ABPM はより heterogeneous である可能性が示唆された。そこで全国調査のデータを用いてクラスター解析を行ったところ、3つのクラスターが同定された (表 1)²¹⁾。クラスター 1 は若年 (30-40 歳代) で発症し男性に多く、血清総 IgE 値も高く再発頻度が高い表現型であり、従来の報告と臨床像が類似している。一方、クラスター 2 は中年発症で女性に多く、血清総 IgE 値が他の 2つのクラスターの 1/10 程度と低い。クラスター 3 は最も高齢発症のタイプで、喘息の合併がないか合併していても軽症例が多いという特徴があった。このような、従来と異なるクラスター 2/3 の存在が高齢発症、低 IgE 値、喘息非合併というわが国特有の ABPA の臨床像をもたらしていると考えられる。

ABPM の新しい診断とその検証

ABPM の診断には、①喘息、②末梢血好酸球増多、

表1 本邦のアレルギー性気管支肺アスペルギルス症のフェノタイプ

クラスター	1	2	3
性別	男性優位	女性優位	女性優位
ABPA 発症年齢	30-40 歳代	50-60 歳代	60-70 歳代
喘息の合併 (%)	90% 弱	90% 弱	約 70%
末梢血好酸球数, / μ L	1000 前後	1000 前後	1000 前後
血清総 IgE, IU/mL	5000 前後	500 前後	3000 前後
再燃率	約 70%	約 40%	約 40%

全国調査でアスペルギルスに対する I 型アレルギーが陽性であり (即時型皮膚反応陽性または特異的 IgE 陽性), かつ気管支拡張または粘液栓のいずれかを有する症例 (n=349) を対象とした。

(文献 14 より引用)

表2 アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) の臨床診断基準

- 1) 喘息の既往あるいは喘息様症状あり
- 2) 末梢血好酸球数 (ピーク時) $\geq 500/\text{mm}^3$
- 3) 血清総 IgE 値 (ピーク時) $\geq 417 \text{ IU/mL}$
- 4) 糸状菌に対する即時型皮膚反応あるいは特異的 IgE 陽性
- 5) 糸状菌に対する沈降抗体あるいは特異的 IgG 陽性
- 6) 喀痰・気管支洗浄液で糸状菌培養陽性
- 7) 粘液栓内の糸状菌染色陽性
- 8) CT で中枢性気管支拡張
- 9) 粘液栓喀出の既往あるいは CT・気管支鏡で中枢気管支内粘液栓あり
- 10) CT で粘液栓の濃度上昇 (HAM)

6 項目以上を満たす場合に, ABPM と診断する。

- ・項目 4), 5), 6) は同じ属の糸状菌について陽性の項目のみ合算できる (例: アスペルギルス・フミゲータスに対する IgE と沈降抗体が陽性だが, 培養ではベニシリウム属が検出された場合は 2 項目陽性と判定する)。
- ・項目 7) の粘液栓検体を得られず 5 項目を満たしている場合には, 気管支鏡検査等で粘液栓を採取するように試みる。困難な場合は「ABPM 疑い」と判定する。

(文献 14 より引用)

- ③アスペルギルス抗原に対する即時型皮膚反応陽性, ④アスペルギルス抗原に対する沈降抗体陽性, ⑤血清総 IgE 値上昇, ⑥肺浸潤影の既往, ⑦中枢性気管支拡張, の 7 項目からなる一次基準全てを満たす場合に確実例, ①~⑥の 6 項目を満たす場合をほぼ確実例と診断する Rosenberg らの基準が長年用いられてきた²²⁾。2013 年には前述の ISHAM が, 喘息あるいは嚢胞線維症を有する症例で, ①アスペルギルス抗原に対する即時型皮膚反応陽性あるいは特異的 IgE 陽性, ②1000 IU/mL 以上の高 IgE 血症, の 2 つを必須項目とし, さらに③アスペルギルスに対する沈降抗体あるいは特異的 IgG 陽性, ④ABPA に合致する画像所見, ⑤末梢血

好酸球増多, の 3 項目中 2 項目を満たす, あるいは①と③~⑤を満たす場合に ABPA と診断するとの基準を提唱した²⁰⁾。

ABPM 研究班では, ABPM の 3 つの基本病態, (1) 真菌に対する I 型アレルギー反応, (2) 真菌の気道内への定着と発芽, (3) 粘稠な気道内粘液栓の形成, を重視した 10 項目からなる ABPM 臨床診断基準を作成した (表 2)²³⁾。この診断基準では, 真菌の定着をしめす所見として真菌特異的 IgG/沈降抗体に加えて真菌培養と粘液栓内糸状菌菌糸を, 粘液栓を反映する所見として画像・気管支鏡での粘液栓, CT での高輝度粘液栓の存在を加えたことが特徴である。従来の診断基準と新・診断基準の検証の結果, Rosenberg らの診断基準の特異度はほぼ 100% だが感度が 50% 以下と低く, ISHAM の診断基準では感度は 80% 前後まで向上するものの特異度は 90% 以下であるのに対し, 新しい診断基準では特異度 90% を維持しつつ感度 94-96% と, きわめて高い精度で ABPM を診断できることが明らかとなった²³⁾。アスペルギルス以外の真菌による ABPM 症例の診断感度も 90% 以上であり, Rosenberg らや ISHAM の診断基準が 50% 以下であるのと比べて顕著に高いことから, 新しい診断基準の臨床的有用性が明確となった²³⁾。

おわりに

ここ数年で ABPM については病態, 疫学, 臨床像の解明, より精度の高い診断基準の確立, 新しい治療としての抗体医薬の導入など, 様々な進展があった。しかしいまだにこの疾患を治癒させうる治療法は存在しておらず, 今後の環境温暖化に伴って患者数はさらに増加することが危惧される。ABPM の発症予防・増悪抑制には環境中の真菌のコントロールが必須であり, 医学的なアプローチのみならず, 建築学専門家や住宅・家電メーカー等とも連携し, よりクリーンな居住環境を整備する方策を明らかにすることが必須である

う.

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：研究費・助成金などの総額：日本医療研究開発機構

文 献

- Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47: 45–68.
- Asano K, Kamei K, Hebisawa A. Allergic bronchopulmonary mycosis - pathophysiology, histology, diagnosis, and treatment. *Asia Pac Allergy* 2018; 8: e24.
- Ueki S, Hebisawa A, Kitani M, Asano K, Neves JS. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis-A Luminal Hypereosinophilic Disease With Extracellular Trap Cell Death. *Front Immunol* 2018; 9: 2346.
- Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S, Gaur SN, Randhawa HS, Meis JF. Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than Aspergillus: a global overview. *Critical reviews in microbiology* 2014; 40: 30–48.
- Hiraishi Y, Yamaguchi S, Yoshizaki T, Nambu A, Shimura E, Takamori A, et al. IL-33, IL-25 and TSLP contribute to development of fungal-associated protease-induced innate-type airway inflammation. *Sci Rep* 2018; 8: 18052.
- Namvar S, Warn P, Farnell E, Bromley M, Fraczek M, Bowyer P, et al. Aspergillus fumigatus proteases, Asp f 5 and Asp f 13, are essential for airway inflammation and remodelling in a murine inhalation model. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 982–93.
- Zhang Z, Biagini Myers JM, Brandt EB, Ryan PH, Lindsey M, Mintz-Cole RA, et al. beta-Glucan exacerbates allergic asthma independent of fungal sensitization and promotes steroid-resistant TH 2/TH17 responses. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 54–65 e8.
- Ito T, Hirose K, Norimoto A, Tamachi T, Yokota M, Saku A, et al. Dectin-1 Plays an Important Role in House Dust Mite-Induced Allergic Airway Inflammation through the Activation of CD 11b+ Dendritic Cells. *J Immunol* 2017; 198: 61–70.
- Ichikawa T, Hirahara K, Kokubo K, Kiuchi M, Aoki A, Morimoto Y, et al. CD103(hi) Treg cells constrain lung fibrosis induced by CD 103(lo) tissue-resident pathogenic CD4 T cells. *Nat Immunol* 2019; 20: 1469–80.
- Muniz VS, Silva JC, Braga YAV, Melo RCN, Ueki S, Takeda M, et al. Eosinophils release extracellular DNA traps in response to Aspergillus fumigatus. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 571–85 e7.
- Choi Y, Kim YM, Lee HR, Mun J, Sim S, Lee DH, et al. Eosinophil extracellular traps activate type 2 innate lymphoid cells through stimulating airway epithelium in severe asthma. *Allergy* 2020; 75: 95–103.
- Takabayashi T, Tanaka Y, Susuki D, Yoshida K, Tomita K, Sakashita M, et al. Increased expression of L-plastin in nasal polyp of patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2019; 74: 1307–16.
- Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest* 2018; 128: 997–1009.
- Oguma T, Taniguchi M, Shimoda T, Kamei K, Matsuse H, Hebisawa A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Japan: A nationwide survey. *Allergol Int* 2018; 67: 79–84.
- Kamei K, Unno H, Nagao K, Kuriyama T, Nishimura K, Miyaji M. Allergic bronchopulmonary mycosis caused by the basidiomycetous fungus Schizophyllum commune. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1994; 18: 305–9.
- Okada N, Oguma T, Shiraishi Y, Nishimura T, Hattori S, Tanaka J, et al. Repeated exacerbation by environmental exposure and spontaneous resolution of allergic bronchopulmonary mycosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 558–60 e1.
- Toyotome T, Takino M, Takaya M, Yahiro M, Kamei K. Identification of Volatile Sulfur Compounds Produced by Schizophyllum commune. *J Fungi (Basel)* 2021; 7.
- Watai K, Fukutomi Y, Hayashi H, Nakamura Y, Hamada Y, Tomita Y, et al. De novo sensitization to Aspergillus fumigatus in adult asthma over a 10-year observation period. *Allergy* 2018; 73: 2385–8.
- Muthu V, Sehgal IS, Prasad KT, Dhooria S, Agarwal AN, Garg M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) sans asthma: A distinct subset of ABPA with a lesser risk of exacerbation. *Med Mycol* 2020; 58: 260–3.
- Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 850–73.
- アレルギー性気管支肺真菌症研究班. アレルギー性気管支肺真菌症の診療の手引き. 東京：医学書院；2019.
- Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405–14.
- Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, Takayanagi N, Nakamura Y, Suzuki J, et al. New clinical diagnos-

tic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin*

Immunol 2021; 147: 1261–8 e5.