

しいたけ胞子喘息の1例

群馬大学医学部第1内科学教室(主任:七条小次郎教授)

近藤 忠徳

(受付:10月8日, 1968)

緒 言

しいたけ(椎茸)は主に日本, 中国で産生されるキノコであり, 本邦においては古くより食用に供されているが¹⁾²⁾, 栽培される様になつたのは今から二百数十年前と推定されている。

近年, しいたけの需要の急激な増加と農業経営の近代化の一つとして, 山林のみならず, 宅地や畑などを利用して全国的にその栽培が行なわれるにいたつている。

群馬県下においても戦後しいたけ栽培が年々盛んになり, 今日では推定1万1千世帯の農家でその栽培が行なわれている。

最近, このしいたけ栽培に従事すると呼吸困難発作を起こす症例のあることを知り, 種々検索した結果, その例がしいたけ胞子の吸入によるアレルギー性喘息であることを確かめたので報告する。

症 例

症例: 田○正○, 33才, 男, 農業。

家族歴: 母, 58才, 気管支喘息, 他に特記すべきことなし。

既往歴: 7才のとき耳下腺炎に罹患した以外著患なし。

主訴: 呼吸困難発作。

現症歴: 昭和32年(23才), 自宅にしいたけ栽培用のビニールハウスを作り, しいたけ栽培を始めた。昭和41年9月, このビニールハウスに入つたところ, 最初くしゃみ, 鼻閉塞を来し, 次いで喘鳴を伴う呼吸困難発作を起こした。以来日中このハウスに入ると, 多くはその日の夕刻または夜間に呼吸困難発作を起こす様になつた。そのため某医に受診し治療を受けていた。昭和42年, 2月, 前橋協立病院に受診したさい, しいたけが原因の気管支喘息ではないかと疑いをおかれ, たまたま同病院の喘息患者の診療に出張していた当科笛木講師の紹介で同年5月当科に入院した。

入院時所見: 入院時呼吸困難なく, 顔貌正常, 脈搏毎分64, 整, 血圧120/60mmHg, 眼瞼, 眼球結膜に貧血, 黄疸をみとめず, 咽頭に発赤腫脹なく, 胸腹部は理学的に異常所見なし。

腱反射は正常に保たれ, 下腿に浮腫を認めなかつた。

一般検査所見: 血色素量(Sahli) 103%, 赤血球数427万, 栓球数135,000, 白血球数4,800, 白血球百分率では桿状核9%, 分葉核69%, 塩基球なく, 好酸球6%, リンパ球14%, 単球2%であつた。検便, 検尿では異常所見なく, 肝機能検査, 血清蛋白分画像, 血清電解質値等はいずれも正常であつた。血清梅毒反応陰性, ツベルクリン反応陽性, 赤沈1時間値6mm, 胸部X線像および心電図には著変はみとめられなかつた。肺機能検査ではTiffeneauの1秒率62.7%, Ganslerの1秒率64.0%と1秒率の軽度減少をみとめた他は異常値はなかつた。

アレルギー学的検査

1. 使用抗原

a. しいたけ胞子は通常の抗原作製法のごとく, エーテルを用いたのでは脱脂が不十分なためか, その後の操作過程で帯黄白色の沈澱を生じてしまうので次のごとき操作で作製した。

1) しいたけ胞子量の4倍量(W/V)の酢酸アルコール(80%アルコール3容と氷酢酸1容)で上清が透明になるまで脱脂, 通常数回。

2) 蒸留水にて水洗。

3) 胞子量の20倍容量(W/V)のCoca液で48時間冷室で抽出。

4) 遠沈し, 上清を蒸留水で12時間透析。

5) Buffered saline pH9(Evans)または生食水で48時間透析。

6) 遠沈(10,000rpm)15分し, 上清をmillipore filterで滅菌。

以上の操作によつて作製したものを, しいたけ胞子の

20倍抗原液とした。この蛋白量は0.48mg/mlであつた。これを必要に応じて生食水で希釈して用いた。

b. 熟蚕尿：まぶし喘息⁴⁾の抗原である熟蚕尿の抽出液は当教室浦野⁵⁾の報告した方法にしたがつて作製した。

c. その他の抗原液：上記以外に本症例に使用したものはカンジダ、アルテルナリア、アスペルギルス、クラドスポリウム、ペニシリウム、室内塵、シイタケ（乾シイタケ）であり、いずれも市販の診断用アレルギー液（トリイ）である。

2. 皮内反応

皮内反応は Gottlieb-大沢ら⁶⁾の基準にしたがい、対照に比し発赤10mm以上、膨疹5mm以上を陽性と判定した。成績は表1に示したごとく、しいたけ胞子10,000倍

表1 皮内反応成績

		発 赤 mm	膨 疹 mm
しいたけ胞子	100×	37×47	(9×9)
	1,000×	35×35	(10×14)
	10,000×	29×34	(10×13)
カンジダ	100,000×	41×33	(11×10)
アルテルナリア	100,000×	33×28	(8×8)
熟蚕尿	10,000×	43×42	(13×10)
室内塵	1,000×	20×18	(7×8)
シイタケ（乾）		5×5	(5×5)
対照（生食水）		5×3	(2×2)

液、1,000倍液 100倍液に明らかな陽性を示した。真菌類ではカンジダ、アルテルナリアが陽性であつた。また熟蚕尿、室内塵も陽性を示した。しかし乾燥しいたけより抽出したシイタケ（トリイ）では陰性であつた。

3. 眼反応

しいたけ胞子 100倍液の点眼で結膜の充血、痒痒感が出現し明らかに陽性であつた。カンジダ、アルテルナリアおよび熟蚕尿では陰性であつた。

4. Prausnitz-Küstner 反応

本症例の血清を用いた Prausnitz-Küstner 反応（下PK反応と略記）は表2の如く、しいたけ胞子、カンジダ、アルテルナリア、室内塵について行なつたが、しいたけ胞子にのみ明らかな陽性を示した。さらに熱処理を加えた血清についての本反応は、表3に示した如く、陰性となつた。

表2 Prausnitz-Küstner 反応

		発 赤 mm	膨 疹 mm
しいたけ胞子	100×	32×35	(13×10)
	1,000×	34×20	(11×8)
カンジダ	100,000×	5×6	(5×5)
アルテルナリア	100,000×	5×3	(0×0)
室内塵	1,000×	6×6	(3×3)
対照（生食水）		4×4	(3×2)

表3 熱処理前後の Prausnitz-Küstner 反応

	前 mm	後 mm
しいたけ胞子 100×	37×37(8×8)	6×6(5×4)
対照（生食水）	7×7(3×3)	8×8(4×4)

5. 吸入誘発試験

あらかじめ呼吸困難がなく、胸部に聴診上異常所見のないことを確認してから1秒肺活量を測定し、各種抗原液を吸入せしめ臨床症状、理学的所見、1秒肺活量の減少の程度により本試験の判定をおこなつた。

まず患者にしいたけ胞子20倍液 2 ml をネブライザー

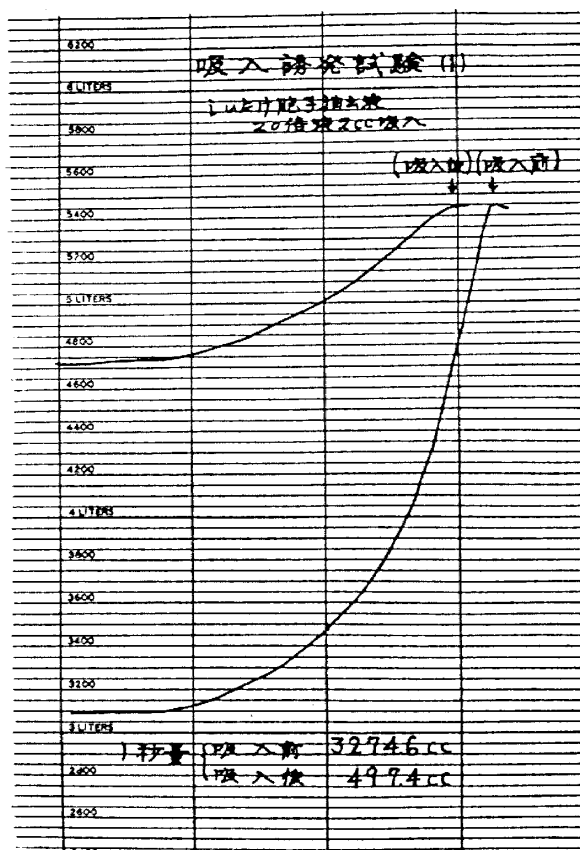


図1. 吸入誘発試験（1）しいたけ胞子抽出液吸入

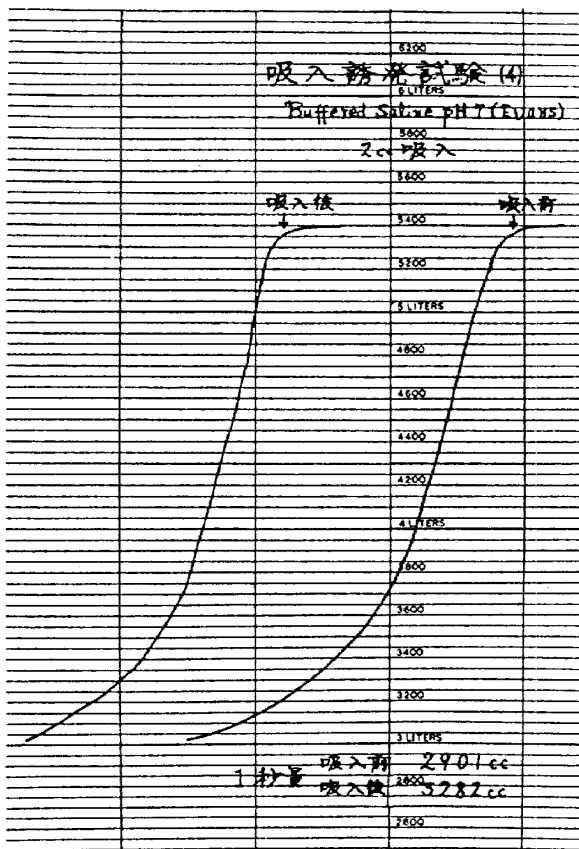


図2. 吸入誘発試験(2) Buffered saline 吸入

で約15分かけて吸入せしめたところ、吸入終了時強い呼吸困難を訴え、胸部に聴診上著明な乾性ラ音を聴取した。また図1の如く著明な1秒量の減少をみとめた。またこの抗原液の溶媒であるpH7 buffered saline (Evans)を同様に2ml 吸入せしめたが何らの臨床症状も出現せず、1秒量の減少もみとめられなかつた(図2)。

さらにカンジダ 1,000倍液 2mlの吸入を行なつたが、軽度の咽頭部の灼熱感および疼痛をきたしたのみで、聴診上胸部に異常所見をみとめず、また吸入前に比し1秒量の有意の減少を示さなかつた(図3)。同様にアルテルナリア 1,000倍液 2mlの吸入を行なつたが、特に自覚的に変化をみとめず、1秒量にも有意の減少をみとめなかつた(図4)。

上の成績から、本例はしいたけ胞子の吸入によるアレルギー性喘息と診断した。そして昭和42年6月より週1回漸増法による減感作療法を行ない、今日(昭和43年5月)ではビニールハウスに入っても呼吸困難発作を来すことが少くなり、本症には減感作療法がかなり有効との印象をもっている。

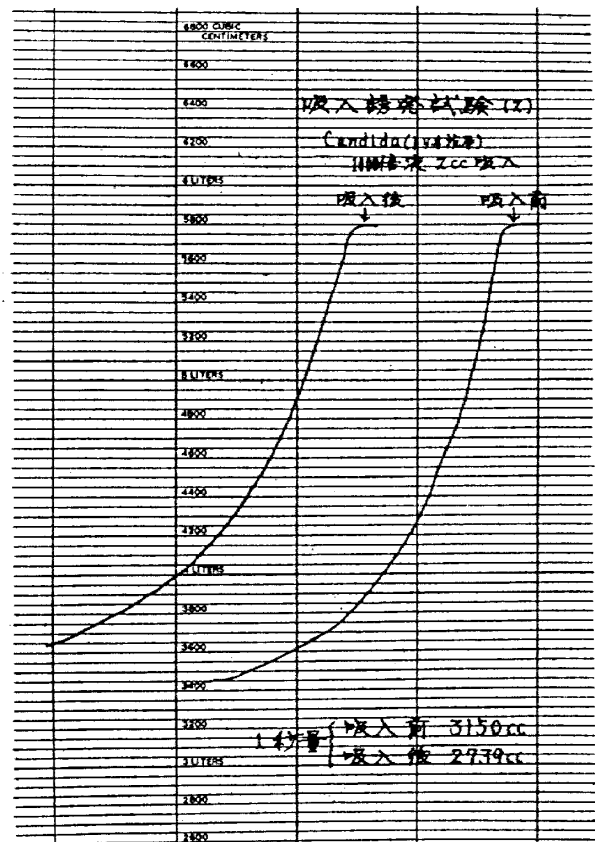


図3. 吸入誘発試験(3) カンジダ抽出液吸入

総括ならびに考案

群馬県は全国屈指の養蚕県であるが、養蚕の時期は5月から9月にかけてであり、その他の時期、すなわち9月から翌年の5月にかけてはしいたけの栽培の時期に一致するため、有利な副業として主に戦後このしいたけ栽培が県下一円で盛んに行なわれる様になつた。

さて、このしいたけ栽培用のビニールハウスに入ると、胞子の飛散により空気が濁つて見え、しいたけ特有の臭が充満している。ここに報告した症例はこのハウス内に入ると、鼻汁・鼻閉塞等の症状をきたし、ついで喘鳴を伴う呼吸困難を招来した。このことは明らかにこのハウス内にある物質によつて惹き起されたアレルギー性喘息であることを推定せしめるものである。したがつて、抗原として最も考えられるのはしいたけ胞子であるが、このハウス内は比較的高温多湿であり、カビ類の関与も否定できない。

本症例の皮内反応の成績では、室内塵、しいたけ胞子、カンジダ・アルテリア、熟蚕尿などに陽性を示した。症例の家業は農業であるため、養蚕も行なっている

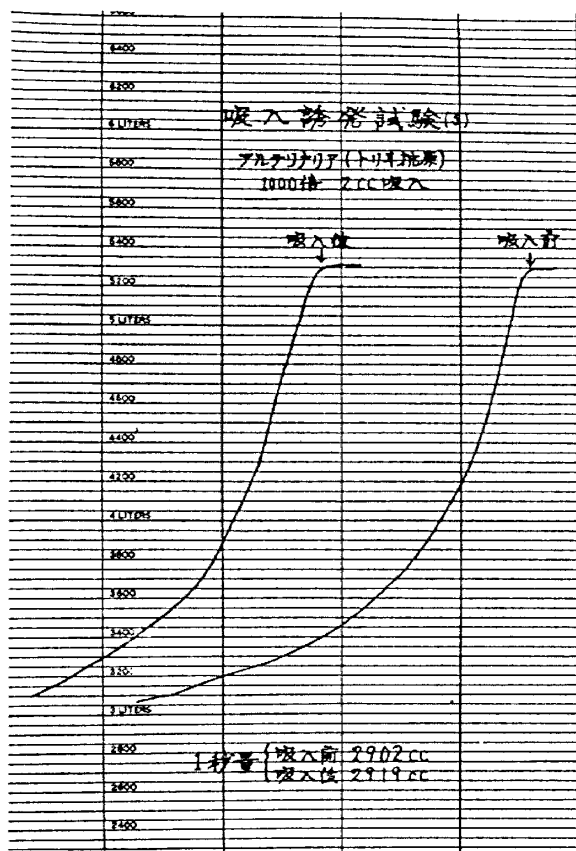


図4. 吸入誘発試験(4) アルテルナリア抽出液吸入

が、本例は養蚕を全く手伝ったことがなく、また発作の季節からみても、室内塵と同様 まぶし喘息の起因抗原である熱蚕尿⁹⁾はアレルギーとは考え難い。

また他の入手可能な真菌類について皮内反応を行なった成績では、カンジダ アスペルギルスに陽性を示した。しかしこれらによる眼反応、PK反応は陰性であつた。

気管支喘息のアレルゲンを決定するさいに、最も確実なのは吸入誘発試験であるが、カンジダ アルテルナリアの抽出液の吸入ではともに陰性であつたので本症例のアレルゲンとは考えられない。

最後にしいたけ胞子であるが、皮内反応 眼反応、PK反応および吸入誘発試験のすべてが明らかに陽性であり、発作との関係も密接であり、これらの成績から本症例はしいたけ胞子の吸入によるアレルギー喘息と診断した。

しいたけ胞子はしいたけの子実体(いわゆるキノコ)の傘の裏面のヒダ(菌褶)から多量に空中に飛散するが、子実体より抽出したアレルゲン液(シイタケ・トリイ)では皮内反応は陰性であつた。このことから、しいたけ胞子抽出液に含まれる本例の起因抗原は乾燥しいた

けから抽出した市販のシイタケアレルゲン液には含まれていないものと考えられる。

本例の血中に Prausnitz-Küstner 反応で検出した抗体は易熱性であり、したがって本症の血中にしいたけ胞子に対応する reagin が証明されたわけであるが、この血中抗体の免疫化学的性状については今後の検索により明らかにする予定である。またしいたけ胞子より抽出した抗原についてもさらに精製していきたいと考えている。

なお米国および英国では食用キノコ (*Agaricus hortensis*, *Psalliota bispora*) の栽培者に呼吸器症状等をきたすものがあり、“Mushroom worker's lung” の名で報告されている⁷⁾⁸⁾。このキノコは麦わらと新鮮な馬糞尿の混合物よりなる堆肥の上に発育する。この堆肥作りに従事すると、咳嗽、喀痰、発熱、嘔吐、呼吸困難、時に咯血等の症状を来すが、これらの症例は喘鳴を伴うことなく、各種抗原による皮内反応も陰性、好酸球増多もみられない。胸部レントゲン検査では慢性の粟粒大陰影、肺紋理の増強等の所見がみとめられる。そして Brighurst ら⁷⁾は farmer's lung および Silofiller's disease に類似していると述べ、Sakula⁸⁾はキノコやその胞子が原因ではなく、堆肥に発育している thermophilic actinomycetes が原因ではないかと推定し、この疾患は喘鳴がないこと、皮内反応陰性 胸部レ線上の肺野の異常陰影等の点から気管支喘息とは別の疾患であり、肺生検でこの病変の主体が肉芽腫であることを証明したことから、farmer's lung の1種であると述べている。したがって、この mushroom worker's lung は明らかにここに述べしいたけ胞子喘息とは異なるものである。

当教室においては1951年七条教授⁹⁾が発見命名したこんにやく喘息を始め、アレルゲンの明らかな喘息としてまぶし喘息⁴⁾⁵⁾、家蚕りん毛喘息¹⁰⁾等を報告してきたが、これらはいずれも職業性喘息といえるものである。この他本邦固有の職業性喘息としては光井教授ら¹¹⁾のはや喘息、勝谷 城ら¹²⁾のりようぶ喘息が知られている。ここに報告したしいたけ胞子喘息も明らかに職業性喘息であり、上述の本邦における代表的な職業性喘息に加えられるものと考えられる。

しいたけ栽培は今日全国的に盛んに行なわれており、今後の検索によりさらに多数の本症患者が発見できるものと思われる。

結 論

しいたけ栽培用のビニールハウスに入ると呼吸困難発

作をきたす症例について、その原因を検索し、次の成績を得た。

1) 皮内応反ではしいたけ孢子, カンジダ アルテルナリア, 熟蚕尿および室内塵に陽性であつた。乾シイタケより抽出した市販のアレルゲン液では陰性であつた。

2) 眼反応はしいたけ孢子のみに陽性を示し, カンジダ アルテルナリアおよび熟蚕尿には陰性であつた。

3) Prausnitz-Küstner 反応ではしいたけ孢子にのみ陽性を示し, これは血清に熱処理を加えることにより陰性となつた。

4) 吸入誘発試験でもしいたけ孢子にのみ陽性を示した。

以上の成績から, 本例はしいたけ孢子の吸入によるアレルギー性喘息と診断した。また本例に約1年間減感作療法を行なつた結果から, 本症には減感作療法がかなり有効と考えられた。

稿を終るに当り, 御指導ならびに御校閲を賜つた七条教授に感謝致します。御教示いただいた小林助教授,

御助力いただいた当科喘息研究班の各位に感謝致します。

本論文の要旨は第17回日本アレルギー学会総会において発表した。

文 献

- 1) 岩出玄之助：キノコ類の培養法，地球出版株式会社，1958.
- 2) 広江 勇：最新シイタケ栽培法，富民協会，1967.
- 3) 群馬県林産課：私信。
- 4) 中沢精二：北関東医学，10，497，1960.
- 5) 浦野 恭：アレルギー，15，881，1966.
- 6) 七条小次郎，大沢雄二郎，他：アレルギー，12：365，1963.
- 7) Brighurst, L.S. et al.: J.A.M.A., 171, 15, 1959.
- 8) Sakula, A.: Brit. med. J., 3, 708, 1967.
- 9) 七条小次郎，他：北関東医学，1，29，1951.
- 10) 七条小次郎，他：アレルギー，15，972，1966.
- 11) 光井庄太郎，他：日内会誌，55，621，1966.
- 12) 勝谷隆，他：アレルギー，15，228，1966.

may have some effects on complement which has properties of enzyme. It has been found that a small amount of Compound 48/80 inhibit hemolytic activity of guinea-pig complement.

The mechanism of the anticomplementary activity of Compound 48/80 has been investigated by its effect on the reaction of each component of guinea-pig complement mixed with Compound 48/80 to sensitized sheep erythrocyte-complement intermediates. Compound 48/80 has been found to inhibit selectively interaction of C'4 with EAC'1 cells. On the other hand, the interaction of guinea-pig or human C'1 with EAC'4 cells has been enhanced by Compound 48/80. It is interesting that Compound 48/80, histamine liberator, has enhanced C'1 activity.

Evans Blue also has been found to inhibit hemolytic activity of complement and both of anticomplementary activity have disappeared by mixing of Compound 48/80 and Evans Blue together. From these results, it is suggested that Compound 48/80 and Evans Blue do not denature components of complement irreversibly.

Compound 48/80 has most inhibited passive cutaneous anaphylaxis (PCA) of guinea-pig produced with rabbit antibody at combined injection of antibody with Compound 48/80 intradermally.

A Case of Bronchial Asthma Caused by Spore of *Lentinus Edodes* (Berk) Sing

Tadanori Kondo

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Gunma University

(Director: Prof. Dr. K. Shichijo)

Lentinus edodes (Berk) Sing is the most widely used edible mushroom in Japan. It is artificially cultivated on the wood planted the mushroom mycelium in a frame made from vinyl.

A man aged 33, farmer, has started the mushroom cultivation since 1957. Seven years after he had had a first attack of dyspnea with wheezing subsequent to sneezing and stuffing nose during his labor in the frame.

Since then, his attack has repeated almost always by the labor in the frame. It developed mostly within several hours after starting the job.

A number of allergic intracutaneous tests on the patient revealed positive reaction to the extract from spore of the mushroom, and also to the *candida*, *alternaria*, house dust and *Jukusan-Nyo*, urine from matured silk worm larva.

Eye tests as well as Prausnitz-Kustner tests, however, only positively reacted with the spore of the mushroom, but not with other above-mentioned allergens.

Provocative inhalation tests also indicated that the spore was sole offending allergen to the patient. His chest X-ray revealed no abnormality.

Hyposensitization therapy using the spore extract obtained excellent result so far.

These findings indicate that the kind of bronchial asthma is obviously different from "Mushroom worker's Lung" proposed by A. Sakula (1967), but a new kind of allergic asthma so far as I know.
