

Basidiomycetes によると考えられたアトピー咳嗽の 1 例と その職場環境における真菌アレルゲンとしての重要性

石川県済生会金沢病院呼吸器内科

小川晴彦

金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科

藤村政樹

症例は 28 歳女性。慢性咳嗽を主訴に来院した。咳感受性が亢進し、気管支拡張薬による気道の可逆性はなく、メサコリン気道過敏性は正常範囲であった。咳嗽に対しては、 β_2 刺激薬による気管支拡張療法は無効であり、ヒスタミン H_1 拮抗薬の効果も不十分であった。職場に出勤すると咳嗽が増悪したため、職場の環境落下真菌を検索したところ Basidiomycetes (BM) が検出された。同真菌の抽出抗原による吸入負荷試験は陽性であった。環境に出現する BM のアレルゲンとしての重要性について検討するために、患者が勤務する職場の職員 19 名に対し、BM の抗原抽出液を用いた皮内テストを実施した。BM の即時型皮内反応は、職員では 19 名中 6 名 (31.6%)、健常者では 29 名中 1 名 (3.4%) が陽性となり、職員の陽性率が有意 ($P < 0.01$) に高かった。無症状であっても環境に BM が存在すれば、BM の即時型皮内反応の陽性率が高くなり、ひいては、アレルギー性気道疾患を惹起する可能性が示唆された。

Key words : atopic cough — Basidiomycetes — fungal aeroallergen — fungal culture from pharyngeal swab — skin test

はじめに

我々は、1992 年以来、慢性乾性咳嗽の原因疾患として「アトピー咳嗽 (atopic cough ; AC)」を提唱し¹⁾、通常の気管支生検と気管支肺胞洗浄に加えて気管生検を実施することにより、AC の基本病態が、eosinophilic tracheobronchitis with cough hypersensitivity であることを解明し、その咳嗽にヒスタミン H_1 拮抗薬およびステロイド薬が有効であることを報告した²⁾。また、長期予後においても、AC は喘息に移行せず、咳喘息 (cough variant asthma ; CVA) とは異なる新しい疾

患概念であることを確認した³⁾。

これまでに、*Trichosporon asahii*⁴⁾、*Pichia guilliermondii* (PG)⁵⁾、*Streptomyces albus*⁶⁾ *Humicola fuscoatra* (後に、Basidiomycetes (BM) と判明し修正した)⁷⁾ などの環境真菌が原因抗原と考えられた難治性 AC の症例を報告してきたが、PG が原因抗原であった症例では、抗真菌薬の少量投与が著効し⁵⁾、BM が原因抗原であった症例では、BM の環境への出現に伴い喀痰中の好酸球が増加した⁷⁾。

今回我々は、喀痰から繰り返し BM が培養され、職場で咳嗽が増悪する難治性 AC 患者を経験した。BM による気道アレルギーは生活環境との関連が強いことが予測されたので、患者の環境真菌調査を実施したところ、患者が勤務する職場から BM が検出された。

Received : October 28, 2003

Accepted : January 28, 2004

Abbreviations : AC atopic cough ; BM Basidiomycetes ; CVA cough variant asthma ; PG *Pichia guilliermondii*

小川晴彦 : 石川県済生会金沢病院呼吸器内科 [石川県金沢市赤土町ニ 13-6]

E-mail : saiseikh@po3.nsknet.or.jp

I. 本研究の動機となった症例 : 28 歳、女性。

(主訴) 乾性咳嗽

(現病歴) 平成 12 年 5 月 20 日頃から乾性咳嗽を認め

Table 1

	PRE	15min	8hr	24hr
Symptoms	Cough (－)	Cough (＋)	Cough (－)	Cough (＋)
Body temperature (°C)	36.7	36.4	36.8	36.2
WBC	4900			6100
CRP	0			0
Cough threshold	7.81			3.91

た。咽喉頭のイガイガ感があり、咳嗽は胸腹部に痛みを伴う程強く、とくに就寝時から夜間に多かった。咳嗽は、休日には軽減したが、出勤すると増悪した。(身体所見)呼吸音は正常。その他特記すべきことなし。

(アレルギー学的検査所見)

WBC 4900/ μ l (Eo 2.9%), IgE (RIST) 27U/ml, (AlaSTAT) HD6, Mite, *Candida*, *Aspergillus*, *Alternaria*; class 0.

(真菌学的検索)

喀痰培養から Basidiomycetes, 咽頭培養から Basidiomycetes, 環境落下真菌培養では寝室から *Penicilium thomii*, 職場から Basidiomycetes が同定された。皮内テストでは, BM 抗原が $4 \times 4/17 \times 22$ mm, *Penicilium thomii* 抗原が $0 \times 0/0 \times 0$ mm だった。BM 抗原に対する血清沈降抗体価は, $\times 16$ だった。

(各種呼吸機能検査)

1) 一般肺機能検査では, FVC は 3.66L (120.8%), FEV1.0 は 3.07L (101.3%), FEV 1.0% は 83.9% であり, 正常だった。

2) カプサイシン咳感受性測定⁸⁾では, 咳閾値は 7.81 μ M であり, 咳感受性亢進を認めた。

3) メサコリン気道過敏性測定⁹⁾では, メサコリン閾値は 20mg/ml より大であり, 気道過敏性は正常だった。

以上より, 慢性咳嗽の厳しい診断基準¹⁰⁾を満たすアトピー咳嗽と診断した。患者に同意を得た上で, 9月11日, Basidiomycetes の抽出粗抗原を用いた吸入誘発試験を実施したところ, 吸入 15 分頃から咳嗽が出現し, 24 時間後には咳閾値が低下した (Table 1)。

II. 職場環境真菌アレルゲンとしての Basidiomycetes の重要性に関する検討

【目的と方法】

環境に出現する Basidiomycetes (BM) のアレルゲンとしての重要性について検討するために, 患者が勤務する職場の職員 19 名に対し, 呼吸器症状についてのアンケート調査, 咽頭真菌培養, BM の抗原抽出液を用いた皮内テスト, 血清沈降抗体価測定を実施した。また対照として, 職場と無関係な健康人 29 名に対しても同抗原液を用いた皮内テストを実施した。それぞれの抗原には, 1% ペプトンおよび 2% グルコースの培地で 0.5% の酵母エキスとともに 20 日間培養後, 濾過して得られた沈澱物にアセトンを加えて乾燥した多糖体抗原を用いた。

【結果】

1) 職員の呼吸器疾患の内訳は, 気管支喘息が 1 名, アトピー咳嗽が 2 名であった。

2) 咽頭真菌培養の BM 陽性者は, アトピー咳嗽患者の 1 名であった。

3) BM の即時型皮内反応陽性者は, 職員では 19 名中 6 名 (31.6%), 健康人では 29 名中 1 名 (3.4%) であり, 職員の陽性率が有意 ($P < 0.01$) に高かった (Table 2)。

4) 職員では, BM に対する沈降抗体は 18 例中 7 例 (38.9%) において陽性を示したが, 沈降抗体陽性と皮内反応陽性は相関しなかった。

【考察】

アトピー咳嗽 (AC) の標準的な治療法は, 藤村によりほぼ確立されている²⁾が, 一部には治療に難渋する症例もあり, 過敏性肺臓炎や好酸球性肺炎¹¹⁾¹²⁾などと同様に, 原因抗原の追究¹³⁾が治療の糸口を見いだす手掛かりになる。

今回, 我々は, Basidiomycetes (BM) による AC の第 2 例目を経験した。本症例では一般的な AC の治療では改善が不十分であり, 喀痰および咽頭の真菌培養を行ったところ, BM が繰り返し培養された。そこで, サブロー培地を自宅の寝室に持ち帰り, 約 1 時間サンプリングを行ったが, 自宅の寝室から培養同定さ

Table 2

Colleague				Healthy volunteer	
	Skin test for BM	Culture	Serum titer		Skin test for BM
1	6 × 6/0 × 0	—	—	1	3 × 3/0 × 0
2	6 × 6/0 × 0	—	—	2	0 × 0/0 × 0
3	6 × 6/28 × 22	—	—	3	0 × 0/0 × 0
4	0 × 0/2 × 2	—	—	4	4 × 4/0 × 0
5	0 × 0/0 × 0	—	—	5	3 × 3/0 × 0
6	5 × 5/22 × 22	—	× 8	6	0 × 0/0 × 0
7	0 × 0/0 × 0	—	—	7	0 × 0/0 × 0
8	0 × 0/0 × 0	—	× 16	8	0 × 0/0 × 0
9	0 × 0/0 × 0	—	—	9	0 × 0/0 × 0
10	0 × 0/10 × 12	—	—	10	0 × 0/0 × 0
11	4 × 4/14 × 16	—	× 8	11	4 × 4/40 × 80
12	5 × 6/0 × 0	—	—	12	0 × 0/0 × 0
13	2 × 2/0 × 0	—	× 8	13	0 × 0/0 × 0
14	4 × 4/0 × 0	—	ND	14	0 × 0/0 × 0
15	0 × 0/0 × 0	—	× 8	15	0 × 0/0 × 0
16	0 × 0/0 × 0	—	—	16	0 × 0/0 × 0
17	4 × 4/0 × 0	—	× 8	17	4 × 4/0 × 0
18	4 × 4/17 × 22	BM	× 16	18	0 × 0/0 × 0
19	4 × 5/18 × 20	—	—	19	0 × 0/0 × 0
$P=0.006$				20	2 × 2/0 × 0
				21	2 × 2/0 × 0
				22	5 × 4/0 × 0
				23	0 × 0/0 × 0
				24	0 × 0/0 × 0
				25	0 × 0/0 × 0
				26	0 × 0/3 × 3
				27	0 × 0/0 × 0
				28	0 × 0/2 × 2
				29	4 × 4/4 × 4

BM = Basidiomycetes

Culture = pharyngeal culture for fungus

Serum titer = Serum titer for BM

れた真菌は *Penicilium thomii* であった。休日よりも、平日職場で増悪することが明らかになったため、職場の作業室で同様のサンプリングを実施したところ、BMが検出された。職場は、築7年の比較的新しい鉄筋コンクリート性であったが、ACを発症した患者が従事していた作業場の窓は閉鎖式で、極めて通気性が悪く、さらに絨毯が敷き詰められていた。

BMが、気道アレルギーを惹起する重要な環境真菌である可能性を検証するために、インフォームドコンセントの上、職場の同僚に対して実施したBMの即時型皮内反応陽性率は31.6%であった。これは、Manuelら¹⁴⁾が報告した、アトピー型喘息患者のBMに対する即時型皮内反応陽性率(42~68%)ほどではなかった

が、少なくとも健常人の陽性率(3.4%)よりも有意に高かったことより、無症状であっても環境にBMが存在すれば、BMの即時型皮内反応の陽性率が高くなり、ひいては、アレルギー性気道疾患を惹起する可能性が示唆された。

1952年GregoryとHirstは¹⁵⁾、空中浮遊真菌(環境真菌)としてBasidiomycetes(BM)の重要性を報告した。BMは、担子菌門に属する無性性真菌である。ラッカーゼ陰性でかすがい連結(clampconnection)を持たない。人体に病原性を有する担子菌門の真菌は、*Cryptococcus neoformans* や *Trichosporon* のような *Basidiomycetous yeast* などに限られ、担子菌門に属する他の真菌でも、亀井ら¹⁶⁾が *Schizophyllum commune* (スエヒロ

タケ)によるアレルギー性気管支肺真菌症を報告しているにすぎない。

これまで、環境真菌調査の実施に際しては、最も滞在時間が長いと考えられる寝室の枕元を中心に行ってきたが、居住環境に関する詳しい問診をもとに、住居、職場など広く実施することが重要であると思われた。とくに、職場で増悪するような症例では、とすると心因性咳嗽と誤診してしまう可能性があり、問診においては、同じような症状を呈する同僚がいないか留意すべきであると思われた。

我々は、抗真菌薬とカーエアコンの清掃が有効であった難治性のCVAを報告した¹⁷⁾が、難治性咳嗽の治療においては、職場や自家用車の空調も含めた居住環境についての十分な情報が必要であり、ステロイドの使用には慎重を要すると考えられた。本症例では、BMが検出された職場の作業室に空気清浄機を導入することにより、その後2年間いずれの職員にもBMによると思われるAC患者は見られていない。

尚、真菌学的同定に際しては、Dr. R.A. Samson (Centraal-bureau voor Schimmelcultures; CBS) および、国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部 高島浩介先生、宮崎大学農学部家畜微生物学教室 小管旬子先生に御助言をいただきましたことに深謝いたします。

文 献

- 1) Fujimura, M., Sakamoto, S. and Matsuda, T. : Bronchodilator-resistant cough in atopic patients; bronchial reversibility and hyperresponsiveness. *Intern. Med.* **31**, 447-452, 1992.
- 2) Fujimura, M., Ogawa, H., Yasui, M. and Matsuda, T. : Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough. *Clin. Exp. Allergy* **30**, 41-47, 2000.
- 3) Fujimura, M., Ogawa, H., Nishizawa, Y. and Nishi, K. : Comparison of atopic cough with cough variant asthma; is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* **58**, 14-128, 2003.
- 4) Ogawa, H., Fujimura, M., Amaike, S., Nishiura, Y., Nakagawa-Yoshida, K., et al. : Seasonal chronic cough with sputum eosinophilia caused by *Trichosporon cutaneum* (*Trichosporon asahii*). *Int. Arch. Allergy. Immunol.* **116**, 162-165, 1998.
- 5) 小川晴彦, 藤村政樹, 松本依小, 松田 保: *Pichia guilliermondii* によるアトピー咳嗽の一例. 日呼吸会誌 **37**, 209-213, 1999.
- 6) Ogawa, H., Fujimura, M., Myou, S., Kitagawa, M. and Matsuda, T. : Eosinophilic tracheobronchitis with cough hypersensitivity caused by *Streptomyces albus* antigen. *Allergology International* **49**, 83-87, 2000.
- 7) Ogawa, H., Fujimura, M., Tofuku, Y. : Isolated chronic cough with sputum eosinophilia caused by *Humicola fuscoatra* antigen: The importance of environmental survey for fungus as an etiologic agent. *J. Asthma* **39**, 331-336, 2002.
- 8) Fujimura, M., Sakamoto, S., Kamio, Y. and Matsuda, T. : Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects. *Eur. Respir. J.* **5**, 291-295, 1992.
- 9) Cockcroft, D.W., Ruffin, R.E., Dolovich, J. and Hargreave, F.E. : Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin. Allergy* **7**, 503-513, 1977.
- 10) 藤村政樹編: “慢性咳嗽を診る” 医薬ジャーナル社, 大阪, p223, 2002.
- 11) Ogawa, H., Fujimura, M., Amaike, S., Matsumoto, Y., Kitagawa, M., et al. : Eosinophilic pneumonia caused by *Alternaria alternata*. *Allergy* **52**, 1005-1008, 1997.
- 12) Ogawa, H., Fujimura, M., Tofuku, Y. : Allergic Bronchopulmonary Fungal Disease caused by *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Asthma* 2004 (in press).
- 13) Ogawa, H., Fujimura, M., Heki, U., Kitagawa, M., Matsuda, T. : Eosinophilic bronchitis presenting with only severe dry cough due to buccillamine. *Respir. Med.* **89**, 219-221, 1995.
- 14) Manuel, L., John, S. and Brian, B. : Allergenicity and immunogenicity of Basidiomycetes. *J. Allergy Clin. Immunol.* **57**, 480-488, 1976.
- 15) Gregory, P.H., Hirst, J.M. : Possible role of Basidiospores as airborne allergens. *Nature* **170**, 414, 1952.
- 16) Kamei, K., Unno, H., Nagano, K., Kuriyama, T., Nishimura, K. : Allergic bronchopulmonary mycosis caused by Basidiomycetous Fungus *Shiophyllum commune*. *Clin. Infect. Dis.* **18**, 305-309, 1994.
- 17) 小川晴彦, 藤村政樹: 抗真菌薬とカーエアコンの清掃が有効であった難治性咳嗽の一例. アレルギーの臨床 **310**, 57-60, 2003.

ATOPIC COUGH CAUSED BY BASIDIOMYCETES ANTIGEN ; THE IMPORTANCE
AS A FUNGAL AEROALLERGEN IN OCCUPATIONAL ENVIRONMENTHaruhiko Ogawa¹⁾ and Masaki Fujimura²⁾¹⁾*The Division of Pulmonary Medicine, Ishikawa-ken Saiseikai Kanazawa Hospital*²⁾*Pulmonary Medicine, Cellular Transplantation Biology, Kanazawa University Graduate School of Medicine*

We report here a 28-year-old woman with severe atopic cough in which Basidiomycetes antigen was an etiologic agent. She did not have bronchial hyperresponsiveness to methacholine or heightened bronchomotor tone. Bronchodilator therapy was not effective against her coughing. Her cough worsened in her office, suggesting the existence of some etiologic agents. Basidiomycetes was isolated from her office, and bronchoprovocation test with Basidiomycetes antigen was positive. 19 coworkers and 29 control subjects underwent skin test with Basidiomycetes extract. The rate of positive skin test to Basidiomycetes was significantly greater in coworkers than in control subjects ($P=0.0069$). These results indicate that a significant number of coworkers are sensitized to Basidiomycetes antigen and suggest that the Basidiomycetes may be an important fungal aeroallergen in occupational environment.
