

生物学的側面と環境中の分布状況

●発育集落・色調

著しく速やか、綿状、灰色～煤色

●形態・胞子産生性

菌糸先端部からやや多量の大型胞子を産生

胞子は連鎖した紡錘形、多細胞性で大きさ(15～50 μm)

●発育条件

中温(10～35℃)、好湿性で最低発育湿度92%

●特記すべき事項

室内浮遊カビの中でやや多く、アレルゲンとして重要。

胞子は暗褐色で、発育すると黒色になる。

発生すると菌糸量が多く、胞子を多少産生する。

浮遊しても速やかに落下するほどの大きさである。

中温で発生するが、高温では多少発芽しても菌糸伸長はしない。

中長期(半年以上)にわたり生残する。

薬剤や紫外線に抵抗を示すことが多い。

●環境分布

*Alternaria*は約250種が知られているが、多くは植物病原性カビである。我が国の室内でみる主要種は1種(*Alternaria alternata*)である。生活環境でやや普遍的な分布をとり、湿性な環境、水環境や素材に多い。曇、結露、窓枠、木材、コンクリート、樹脂、浴室、洗面所、台所など。いったん発生すると胞子を飛散させ、湿性環境で発生しやすい。

臨床的側面

●*Alternaria*の感作率と感作成立

成人喘息における*Alternaria*皮内テスト陽性率は11.1%である。他のダニアレルゲン同様に、若年喘息で陽性率が高いが、高齢になるにしたがって陽性率は半減する。*Alternaria*特異的IgE抗体陽性率は成人喘息では5～10%で、皮内テストより感度は低い。小児喘息のIgE抗体陽性率は10～20%である。海外での感作率も数%～40%と様々である。

●*Alternaria*の抗原性と特異性

屋外に飛散している主要真菌であり、雷雨の直後にその胞子や壊れた胞子片がアレルゲンとなり飛散し、雷雨喘息に関連する(海外報告)。近年の大気中CO₂増加により、*Alternaria*などの屋外真菌の胞子飛散を増加させている可能性が指摘されている。屋内の浴室などの

水回りの主要真菌でもある。しかし好湿性であるため、*Cladosporium*と異なり、HD中に多くは検出されない。屋内の湿気、目に見えるカビ、換気不良、雨や水漏れなどは、真菌(*Alternaria*以外も含め)感作率を上昇させ、喘息悪化につながるとする海外での多くのエビデンスがある。

●喘息病態への関与

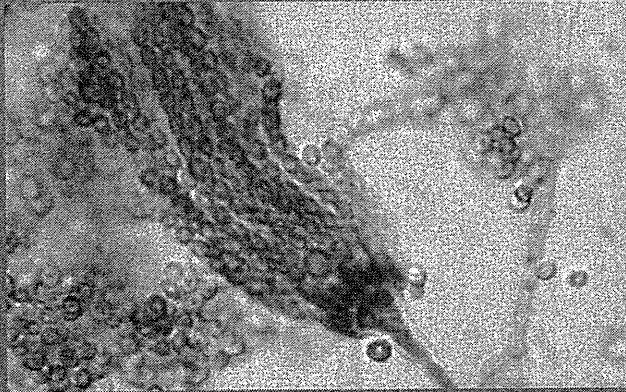
若年成人喘息において、特に*Alternaria*感作患者では、重症例や発作入院が多いことが欧米諸国で報告されている。中高齢喘息での難治化の報告はない。喘息患者で*Alternaria*感作例は、好酸球性副鼻腔炎の合併が多い。明らかなABPMの報告はない(体温で発育しないためと推定)。

真菌

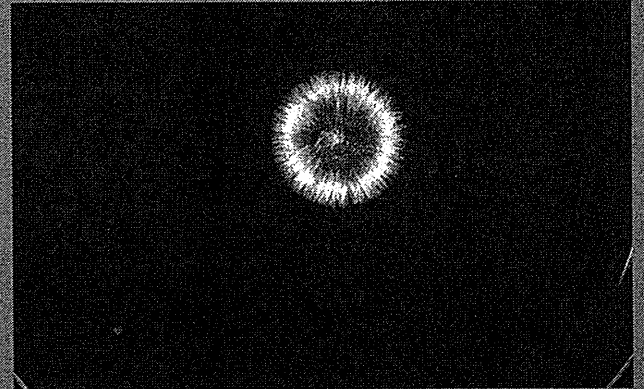
5

好乾性真菌

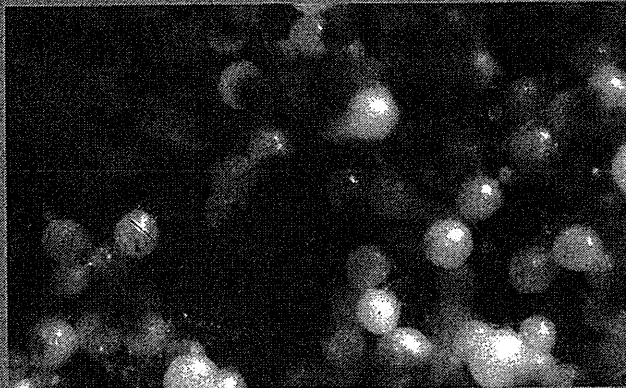
[主に*A. restrictus*、*Eurotium*(カワキコウジカビ)、*Wallemia*(アズネイロカビ)]



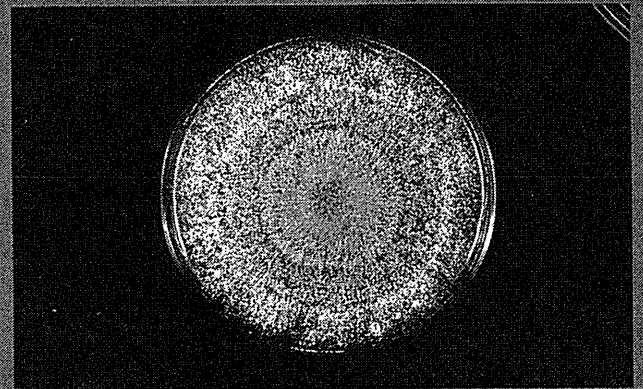
A. restrictus



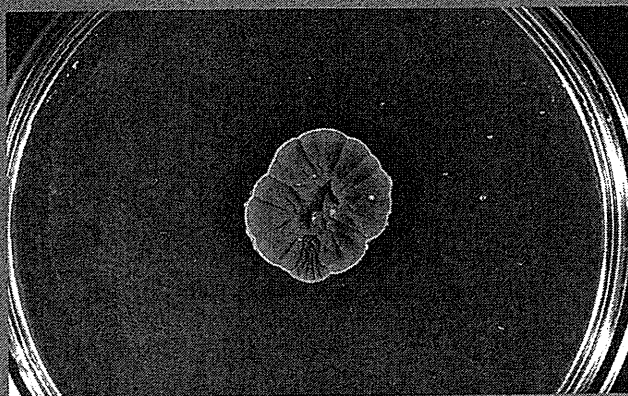
A. restrictus



Eurotium amstelodami



Eurotium chevalieri



Wallemia sebi

生物学的側面と環境中の分布状況

●発育集落・色調

やや速やか、粉状、緑色・黄橙色・褐色

●形態・孢子産生性

菌糸先端部から多量の孢子を産生

球状の有性世代組織(子のう果: *Eurotium*)

孢子は球形で単細胞の大きさ(3.5 ~ 6.5 μm)

●発育条件

中温(20 ~ 35℃)、好乾性で最低発育湿度70%

●特記すべき事項

湿性環境で発生することはない。

湿度70%前後で発生に数ヵ月を要す。

孢子は著しく多く産生し、室内各所に飛散しやすい。

長期(一年以上)にわたり生残する。

●環境分布

好乾性真菌には、主に *Aspergillus*、*Eurotium*、*Wallemia* が含まれる。生活環境で普遍的な分布をとり、乾燥した環境や素材に多い。空中、ダスト、畳、寝具、衣類など長期にわたり生残することから孢子を飛散させ、掃除の困難な場所や古いダストなど広域汚染していることが多い。

臨床的側面

●好乾性真菌の感作率

成人喘息における *A. restrictus* 皮内テスト陽性率は13.1%、*Eurotium* が6.9%である(*Wallemia* の成績はない)。しかしこれらの特異的IgE抗体は一般的には測定できない。

A. restrictus や *Eurotium* の年齢別の皮内テスト陽性率を検討すると、他のアトピー体質に関連しやすいダニや真菌アレルゲン(*Cladosporium*、*Alternaria*、*Penicillium* など)と異なり、*A. fumigatus* 同様に、若年喘息と中高齢喘息で陽性率に差がない。その理由は不明である。

●好乾性真菌の抗原性と特異性

好乾性真菌は、好湿性真菌(*Alternaria* など)と異なり、比較的乾いた環境でも生存するHD中の主要真菌である。通常の真菌培地では検出しづらいこともあり、現

在までアレルギー疾患や喘息における関与はほとんど報告されていない。好湿性真菌よりも皮膚テストの陽性率が高いことから、喘息や鼻炎などの気道アレルギーへの関与は少なくないと推定される。*A. fumigatus* 皮内テストや気管支吸入が陰性例でも、*A. restrictus* 陽性の喘息患者が存在することから、*A. restrictus* は他の真菌との交差抗原性だけでなく、独自の抗原性も有していると推定される。

●喘息病態や難治化への関与

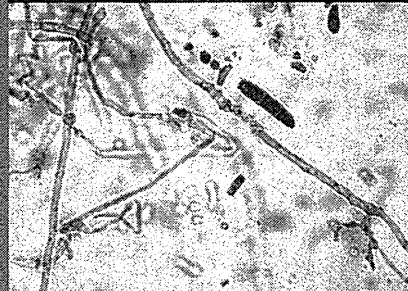
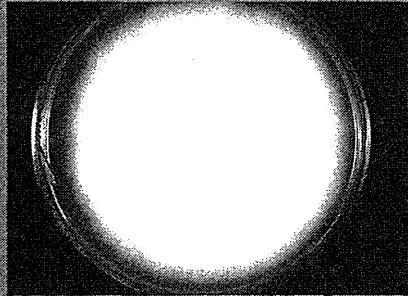
好乾性真菌の喘息病態への関与は未解明である。国立病院機構相模原病院データベース解析において、*A. fumigatus* や *A. restrictus* が成人喘息の独立した難治化アレルゲンであることが判明している(福富友馬ら / アレルギー学会2013発表)。

真菌

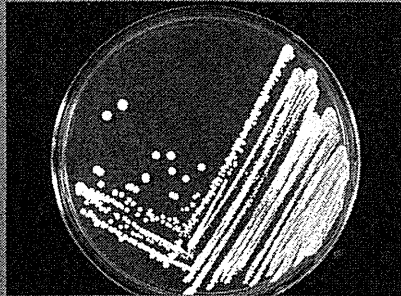
6 — その他(皮膚糸状菌と酵母)

皮膚糸状菌(主に *Trichophyton*)

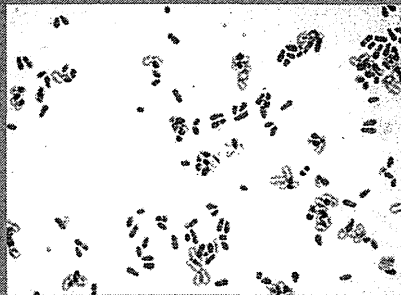
酵母(*Candida*、*Malassezia*、*Trichosporon*)



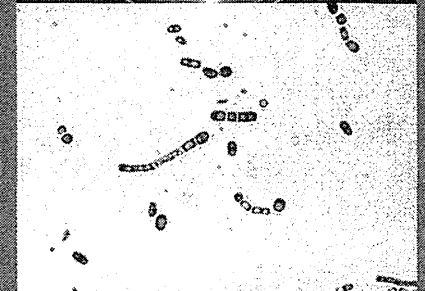
Trichophyton mentagrophytes



Candida albicans



Malassezia furfur



Trichosporon

生物学的側面と環境中の分布状況

皮膚糸状菌(主に *Trichosporon*)

●発育集落・色調

やや速やか、粉状、綿状、クリーム色・白色

●形態・孢子産生性

菌糸先端部から少量の孢子産生

紡錘形の大型孢子(長径15～55 μm)と洋梨形の小型孢子(3～8 μm)を産生する

●発育条件

やや高温(30～38℃)、最低発育湿度90%

●特記すべき事項

表在性の原発性病原真菌である。

生体の表皮や被毛の硬タンパク質(ケラチン)を利用して感染する。

培地上では少量の孢子を産生するが、生体では菌糸感染である。

生体では感染組織で長期(一年以上)にわたり生残する。

●環境分布

皮膚糸状菌のうち主要な菌種は2種(*Trichophyton mentagrophytes*、*Trichophyton rubrum*)が知られている。本来生体での皮膚、被毛、爪感染が主であり、生活環境での分布はないか、あるとすれば感染者がいる場合である。その場合、浴室周辺、寝具、スリッパ、靴下など。生体では長期にわたり生残するが、生体外での活性は短期である。

酵母(*Candida*, *Malassezia*, *Trichosporon*)

●発育集落・色調

湿性な小集落、小球状、クリーム色・白色

●形態・酵母細胞産生性

酵母母細胞から出芽により娘細胞産生

球形の酵母細胞を産生する(3～5μm)

●発育条件

中温～高温(25～38℃)、最低発育湿度95%

●特記すべき事項

真菌の中の酵母群である。

生体(体表や粘膜)および高湿性環境に分布する。

培地上では小集落を形成するが、生体では不定形形態をとる。

生体では*Candida*、*Malassezia*は常在真菌である。

●環境分布

酵母のうち、*Candida*と*Malassezia*の2属の多くは生体常在酵母として知られている。生体では長期にわたり表皮や粘膜上で出芽を繰り返して常在する。一方、*Trichosporon*は、水系など高湿性環境に分布する。湿性環境で増殖を繰り返すが、乾燥には弱く死滅しやすい。

臨床的側面

皮膚糸状菌(主に *Trichophyton*)

●*Trichophyton*の感作率

成人喘息における皮内テスト陽性率は6.9%である。足白癬を有する患者の多くで陽性化し、有しない患者では通常は陰性である。よって経皮感作が主体と考えられるが、吸入感作については職業的な吸入感作の報告などがある。

●*Trichophyton*の抗原性と感作成立

足白癬患者で皮膚テスト陽性率が高いが、その感作経路などは不明な点が多い。

●喘息やアレルギー病態への関与

重症喘息で多いとする報告と否定的な成績が報告されており、一定しない。気道アレルギー病態における意義は明らかでない。

酵母(*Candida*, *Malassezia*, *Trichosporon*)

●*Candida*

成人喘息における*Candida*皮内テスト陽性率はそれぞれ43.0%である。アレルギー患者における*Candida*は、その即時型皮内検査において、若年成人から高齢者まで40～50%と高い陽性率を示し、ダニやスギと並び高頻度に陽性反応を示す。また、ダニと異なり高年齢でも陽性率が低下しない点が特徴である。ただし血清の特異的IgE抗体陽性率は10%程度にとどまる。この乖離の原因は、IgG抗体や非IgE機序が推定されている。さらに*Candida*は、遅延型(24時間以上後)の陽性皮膚反応も示しやすい。*Candida*遅延型反応の強弱は以前から、ツベルクリン反応などととも、健全な細胞性免疫能の指標として用いられており、多くは常在真菌への正常な免疫反応を示している。皮膚や消化管粘膜の常在真菌であるが、感作経路や機序は不明であり、その意義も明らかでない。

*Candida*の酸性プロテアーゼの気管支吸入は、喘息反応を誘発することが報告されている(森 晶夫ら)。しかし喘息病態への関与は十分に明らかにされていない。*Malassezia furfur*に関してはアトピー性皮膚炎の病態の一部に関与しているが、気道アレルギーにおける意義は不明である。

●*Malassezia*

*Malassezia furfur*皮内テスト陽性率は21.8%である。*Candida*のように中高齢者での陽性率は高い。好脂質性酵母であり、ヒトの胸部前面や頸部、顔面などの脂漏部位に常在し、特にアトピー性皮膚炎患者の重症例ほど、*Malassezia furfur*に対するIgE抗体が陽性化しやすい。この高い陽性化は、皮膚バリアー破壊による経皮感作と考えられている。しかし、気道アレルギーについての意義は不明である。

第Ⅲ章

アレルギーQ&A

Q ABPA (アレルギー性気管支肺アスペルギルス症)と ABPM (アレルギー性気管支肺真菌症)とは？

A ABPA、ABPMの概念と原因真菌

ABPAは、*Aspergillus*に感作された(=IgE抗体陽性)喘息患者において、*Aspergillus*が下気道に腐生(colonization)することにより、次第にIgG抗体も産生され、喘息(I型アレルギー)だけでなくⅢ型アレルギー反応(粘液栓による無気肺、好酸球性肺炎、その後に中枢性気管支拡張や肺嚢胞形成と線維化)を来す疾患です。*Aspergillus*以外の真菌も稀に原因となるため、それらを総称してABPM(アレルギー性気管支肺真菌症)と呼びます。現在まで報告されているABPAを除くABPMの原因真菌は、*Aspergillus*、特に*Fumigatus*がABPM全体の90%以上を占めます。その理由は、*A.fumigatus*がヒト体温でも腐生・増殖しやすいこと、また多種の抗原性と組織侵入性の強いプロテアーゼ活性を有するからです。*A.fumigatus*以外の*A.flavus*、*A.niger*、*A.terreus*、*A.oryzae*によるABPAも時に経験されます。*oryzae*は味噌や醤油などの醸造に使用するため、職業性ABPAとして知られています。最近、特に国内ではスエヒロタケによるABPM報告も増加しています(後述)。その他の真菌によるABPMは症例報告程度で稀ですが、典型的ABPA症例がその進展とともに他の真菌(*A.fumigatus*以外の*Aspergillus*や*Cladosporium*、*Penicillium*など)も持続喀出することもあります。ただしABPMでは、喀痰から原因真菌が培養検出できる頻度は30%かそれ以下であり、あくまで血清学的な診断が主体です。

ABPAの頻度

成人喘息全体の約3%がABPA-seropositive(=血清学的なABPA)+典型的なABPAとなる。さらに画像で明らかな中枢性気管支拡張を認める典型的ABPAは、その約2分の1(成人喘息全体の1.5%)です。我が国での頻度は、英国や中国と同等です(インドでは10~20%)。

ABPAの機序・病態・病理

ABPAは健常者にはほとんど発症しません。発症機序として3つの要素が重要と考えられています。まず①*Aspergillus*が付着しやすい(喘息やcystic fibrosisなどに伴う)気道上皮障害が基礎疾患としてあること、さらに②HLA-DR2 geneのDRB1*1503や*1501を

有するなどの*Aspergillus*抗原に対するTh2反応が生じやすい遺伝的背景を有すること^{1,2)}、またさらに③環境における*Aspergillus*持続暴露です。①②③の背景によりABPAが発症・増悪すると考えられますが、①の背景が強い患者(cystic fibrosisなど)、③の環境暴露の影響が強い患者(職業性やアスペルギローマに伴うABPA)など、患者によってその背景の強弱は様々です。

ABPAが難治であるのは、*Aspergillus*そのものが組織破壊性蛋白である各種プロテアーゼを多種含んでおり、さらに気管支内腔に腐生することで気道上皮障害と抗原進入が促進され、Th2タイプの強い好酸球性炎症のみならず、気道上皮細胞からのIL-6やIL-8産生を介した好中球性炎症が同時に生じるからと考えられます^{1,2)}。この機序は、通常の喘息治療(吸入ステロイドなど)に反応しづらい難治化病態です。ABPAでは純粹の感染症と異なり*Aspergillus*菌糸そのものが組織深くに浸潤することはありませんが、抗真菌薬AzoleがABPAによる肺浸潤陰影の再燃を有意に抑制しIgE産生を低下させることが証明されています。

スエヒロタケ(*Schizophyllum* spp)によるABPM

Kameiらによる報告された*Aspergillus*以外の原因真菌によるABPMであり、最近その報告が増加し、2012年時点で20例以上の国内報告例があります³⁾。*Schizophyllum*がなぜABPMを起こしやすいかは明らかではありませんが、国内家屋周辺での環境で普遍的に認められる真菌であり、*Aspergillus*同様にヒト体温でも発育可能な好温菌であるためと推定されます。その臨床的特徴は、喘息症状が無いか軽度な例が多いこと、血清IgE上昇も軽度例が少なくないこと、肺浸潤陰影よりも粘液栓陰影のみのケースが半数程度あることです。

●参考文献

- 1) Tillie-Leblond I, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005; 60: 1004-13
- 2) Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 185-91
- 3) 増永愛子、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: 912-7

きゅうにゅうせい どうてい たいさく
吸入性アレルギーの同定と対策

定価 本体2,500円(税別)

2014年6月20日 初版第1刷発行©

監修 たにくち まさみ ふくとみ ゆうま
谷口 正実 / 福富 友馬

発行者 松岡 光明

発行所 株式会社 メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル

TEL : 03-3835-3041 (代)

デジタル編集企画部 TEL : 03-3835-3083

E-mail : meditor-1@m-review.co.jp

販売部 TEL : 03-3835-3049 FAX : 03-3835-3075

E-mail : sale@m-review.co.jp

〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町3-2-8 淀屋橋MIビル

TEL : 06-6223-1468 (代) 振替 / 大阪6-307302

URL : <http://www.m-review.co.jp>

●本誌に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信(送信可能化権を含む)・上映・譲渡に関する許諾権は(株)メディカルレビュー社が保有しています。

●【JCOPY記号】<(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話03-3513-6969、FAX 03-3513-6979、e-mail : info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

印刷・製本 株式会社ディグ

乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-7792-1195-9 C3047 ¥2500E

アレルギー性気管支肺真菌症*

西田 篤司¹ 亀井 克彦²アレルギー性気管支肺真菌症(ABPM)とは

アレルギー性気管支肺真菌症(ABPM; allergic bronchopulmonary mycosis, 複数-ses)とは, 真菌が下気道に定着し, これに対して気管支喘息をはじめとするアレルギー反応を繰り返す疾患である。いずれも下気道に定着した真菌に対してI型, III型あるいはIV型アレルギーが惹起される。このなかでも特に *Aspergillus* spp. を原因菌とするものをアレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA; allergic bronchopulmonary aspergillosis)と呼ぶ。ヒトの生活環境中には様々な菌種の真菌が無数に浮遊しており(主に胞子の形態と考えられている), その多くは胞子の直径が2~数ミクロンであり肺胞や下気道に容易に到達する。菌種別では大気中に漂っている真菌の多くは *Cladosporium* spp. のような黒色真菌および *Penicillium* spp. であるが, これに対しABPMの主たる原因となるアスペルギルスなどのような菌種は大気中の浮遊真菌のごく一部を占めるにすぎない。このことから, 環境中に浮遊するごく一部の菌が特殊な性質を持ち, これによりABPMの原因となっていることが推測される。アスペルギル

ス以外の原因真菌としては様々な報告があるものの, 近年, 真正担子菌(いわゆるキノコ)の1種である *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ)を原因とするABPMが数多く報告されるようになり¹⁾, 現在, *S. commune* はABPMの原因菌としてアスペルギルスに次いで重要な地位を占めるようになった。ABPMの発症機序に関しては不明の点が多いが, いずれの菌種の場合も菌側の要素と宿主側の要素の両方が発症に関与しているものと推測されている。そのなかでもABPAに関しては近年研究が進み, 新しい知見が蓄積されつつある。本稿ではABPMの病像や成立機序に関して紹介したい。なお, 真菌に対する強いアレルギーを示すものの菌の定着がみられない気管支喘息をSAFS(severe asthma with fungal sensitization)²⁾と呼びABPMとは別の概念である。

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)

1. 概念・疫学

アスペルギルス属菌によるABPMである。原因となる真菌は *Aspergillus fumigatus* を筆頭に, *A. flavus*, *A. niger*, *A. oryzae* などが報告されているが, 頻度的には *A. fumigatus* が圧倒的に多

* Allergic Bronchopulmonary Mycosis

¹ 千葉大学大学院薬学研究院薬品合成化学(〒260-8675 千葉市中央区亥鼻1-8-1) Atsushi Nishida: Department of Synthetic Organic Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University² 同 真菌医学研究センター臨床感染症分野 Katsuhiko Kamei: Division of Clinical Research, Medical Mycology Research Center, Chiba University

い。気管支喘息における ABPA の頻度は報告により異なっているものの、1~5%程度とする報告が多い。しかし本症は見過ごされている例や他疾患として治療されている例も少なくないと推測されており、実際の頻度はさらに多いものと思われる。なお、欧米では cystic fibrosis を基礎として発症する ABPA の症例が多く報告されている³⁾。

2. 症状, 検査所見, 診断法

気管支喘息としての諸症状に加えて、粘液栓に由来する褐色の気管支鑄型状の喀痰の咯出が時にみられる。必ずしも重症喘息を伴うわけではな

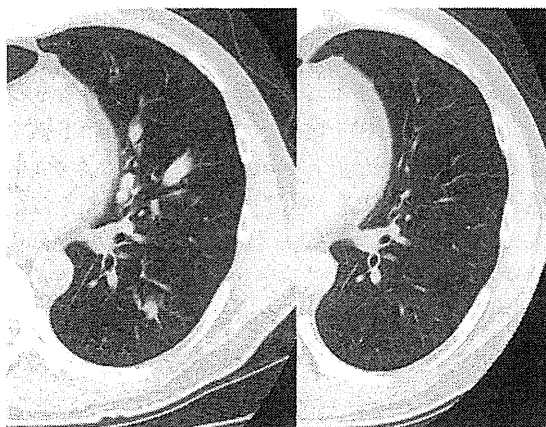


図1 ABPA の胸部 CT 像

特徴的な中枢性気管支拡張を認める。(千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 渡辺 哲先生提供)

い。検査では胸部画像にて、特徴的な中枢性気管支拡張症(肺野内側の約 2/3)(図 1)、拡張気管支内に蓄積した高輝度の粘液を反映した gloved-finger sign, 無気肺, 浸潤影などがみられる。進行すると線維化, 嚢胞形成を生じ, 呼吸不全に至る。血液検査では好酸球増多, 総 IgE やアスペルギルス特異的 IgE, IgG の増加, さらにアスペルギルス抗原皮内テスト陽性などがみられる。抗体検査のなかでも Asp fl や f2 に対する抗体は特に有用性が高い。気管支鏡では粘稠な気道分泌物による粘液栓子がみられるが, この栓子のなかにはアスペルギルスの菌糸が散在性に認められることが多い。診断では古典的には 1977 年の Rosenberg-Patterson による ABPA の診断基準⁴⁾が有名であるが, 必ずしも実情に合わないなど実用的でない部分があった。このため Greenberger が 2002 年に新しい診断基準を提唱した(表 1)⁵⁾が, 未だ問題点が多く, 現在, 厚労省研究班による検討が進んでいる。なお, ABPA の stage は I~V までの 5 段階に分けられる⁶⁾が, 症状は stage により異なり, stage が進行しているにもかかわらず一見すると症状が落ち着いたように見える場合がある点に注意する。

3. 治療・予後

基本的には進行性で放置すると線維化による呼吸不全で致命的となる疾患であるため, 可及的早

表 1 喘息患者における ABPA の Rosenberg の診断基準(文献⁵⁾より引用改変)

臨床所見	必要条件
ABPA-CB の診断基準	
1. 喘息	必須
2. 中枢性気管支拡張(CTにて縦隔側 2/3 以内)	必須
3. <i>Aspergillus</i> sp.(菌種を問わず)に対する即時型皮内反応陽性	必須
4. 血清総 IgE > 417 kU/l (1,000 ng/ml)	必須
5. <i>Aspergillus fumigatus</i> に対する血清 IgE 抗体または IgG 抗体の上昇	必須
6. 胸部 X 線写真上の浸潤影	必須でない
7. <i>Aspergillus fumigatus</i> に対する沈降抗体陽性	必須でない
ABPA-seropositive の診断基準	
1. 喘息	必須
2. <i>Aspergillus</i> sp.(菌種を問わず)に対する即時型皮内反応陽性	必須
3. 血清総 IgE > 417 kU/l (1,000 ng/ml)	必須
4. <i>Aspergillus fumigatus</i> に対する血清 IgE 抗体または IgG 抗体の上昇	必須
5. 胸部 X 線写真上の浸潤影	必須でない

ABPA-CB: ABPA central bronchiectasis