

表 2 ABPM の主な原因菌

糸状菌	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Schizophyllum commune</i> 黒色真菌 <i>Curvularia</i> spp. <i>Bipolaris</i> spp. <i>Alternaria</i> spp. <i>Cladosporium</i> (<i>Cladophialophora</i>)spp. <i>Stemphylium</i> spp. <i>Pseudallescheria boydii</i> <i>Fusarium vasinfectum</i> <i>Penicillium</i> spp. (<i>P. chrysogenum</i>) <i>Paecilomyces</i> spp.	酵母	<i>Candida</i> spp. <i>Trichosporon</i> spp. <i>Geotrichum</i> spp. <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
接合菌	<i>Rhizopus</i> sp. <i>Mucor</i> sp.		

期に積極的な治療を行う必要がある。経口ステロイド薬を中心とし、適宜経口抗真菌薬(主に itraconazole を用いるが、近年は voriconazole も試みられている)を用いる。米国感染症学会 (IDSA) では itraconazole と経口ステロイド薬の併用が積極的に推奨されている⁷⁾が、抗真菌薬をいつまで続けるか、全例に必要なのかなどについて不明の点が多く、欧州では itraconazole の使用については米国ほど積極的ではない。吸入ステロイド薬 (ICS) の使用に関してはその有用性、安全性に関して様々な意見がある。

その他の菌種による ABPM

アスペルギルス以外の真菌による ABPM として報告されている症例は非常に多いが、原因菌種としては *Curvularia*, *Bipolaris*, *Cladosporium* といった黒色真菌が多く、その他 *Penicillium*, *Candida* などの報告がある(表 2)。そのなかで近年、*S. commune*(和名:スエヒロタケ)が目立って多い。われわれが 1994 年に報告⁸⁾して以来、報告例が急速に増加しており、近年はわれわれの施設で扱う症例だけでも年間 10~20 例あまりに達する。興味深いことに欧米では本菌による ABPM の報告は少ない一方、副鼻腔で類似の病態を呈する AFS(アレルギー性副鼻腔真菌症: allergic fungal sinusitis)の報告は目立って多い⁹⁾。以下、ABPM の代表例として、*S. commune* による ABPM に関して概説する。

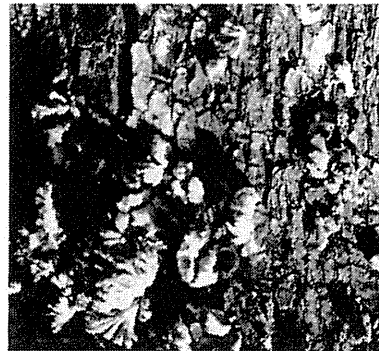


図 2 立ち枯れた桜に自生するスエヒロタケ (*Schizophyllum commune*)

1. 概念・疫学

S. commune は真正担子菌(いわゆるキノコ)の一種であり、極寒の地域を除いた地球上の各地で発育し、わが国では全国各地の朽ち木などで頻繁に見ることができる(図 2)。ヒトへの定着あるいは感染例が知られている真正担子菌は極めて少なく、本菌と *Coprinopsis cinerea*(*Hormographiella aspergillata*) (和名:ウシグソヒトヨタケ)など、ごく特定の菌種に限られているが、大部分は *S. commune* によるものである。本菌は培養しても形態学的には特徴のないごく平凡な白色のコロニーを形成するだけであるため(図 3)、本菌を疑っていることが検査技師に正しく伝わっていないと雑菌による contamination として処理されてしまう可能性が高い。最近、症例の報告が増加した理由として、これまでアスペルギルスや雑菌と



図3 子実体を形成した *Schizophyllum commune* のコロニー

本菌に子実体を形成させるには特殊な条件が必要で、一般的な培養でみられることはほとんどない。子実体を形成しなかった本菌の多くが、雑菌として処理されていると考えられる。(千葉大学真菌医学研究センター HP 真菌放線菌ギャラリーより)

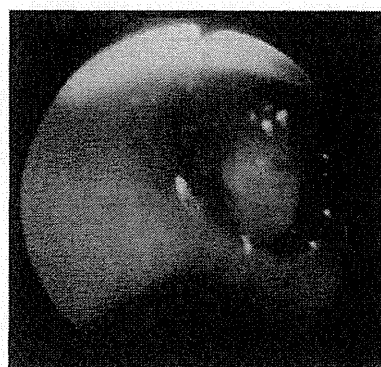


図5 *S. commune* による ABPM 症例にみられた mucoid impaction

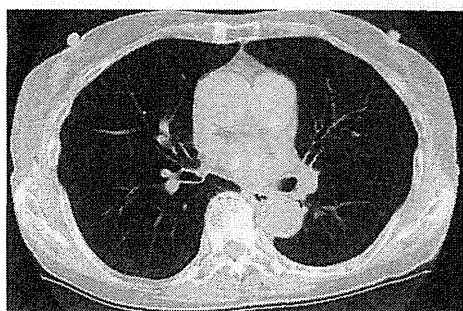


図4 *S. commune* による ABPM の胸部 CT 写真
両側性に著明な中枢性気管支拡張が認められる。

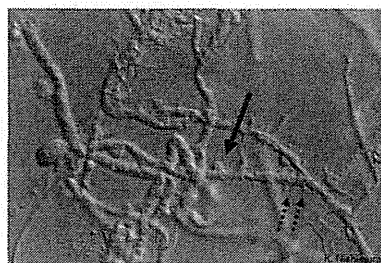


図6 *S. commune* の菌糸

真正担子菌の2核菌糸体に特徴的なかすがい連結 (clamp connection: 大矢印) が認められる。Spicula (小矢印) もみられる。(千葉大学真菌医学研究センター HP 真菌放線菌ギャラリーより)

して処理されてきた本菌が、正しく同定されるようになったことが一因と考えられる。

2. 症状、検査所見、診断法

本症の症状、所見は通常の ABPA に類似しているが、ABPA に比べると症状の軽度な例が多く、特に気管支喘息を伴わない症例も多くみられる。ABPA と同様の胸部異常影(図4)に加えて軽度の咳嗽、喀痰のみがみられるだけ場合も少なくない。気管支粘液栓子による無気肺は比較的高頻度に認められる(図5)。なお、ABPA がほとんど性差を認めないのに対して、*S. commune* による ABPM では中年以上の女性に多いという特長がある¹⁾。

診断は原因菌の培養・同定によるが、近年、特異抗体の検出が可能となった。培養・同定法では、一般に培養された糸状菌の同定を行うが、本

菌はアスペルギルスのように形態学的な特徴が表れにくいので、まずは雑菌と決めつけずにきちんと同定する習慣が大切である。慣れてくるとある程度まで形態学的にも疑うことは可能であるが(図6)、確定するためには独特な子実体(キノコ)の形成か、あるいは交配試験が必要となるため、実際には遺伝子解析で行われることが多い。ただし、遺伝子解析の結果は必ず形態学的所見と矛盾しないことを確認しておく必要がある。抗体検出法は近年発見された本菌の特異抗原物質に対する抗体を ELISA 法で検出するものであり¹⁰⁾、有力な補助診断法となる。本菌の同定や抗体測定はいずれも千葉大学真菌医学研究センター (<http://clinical-r.pf.chiba-u.jp/lab-examination.html>) に行っている。

3. 治療・予後

治療には itraconazole を中心とした抗真菌薬の

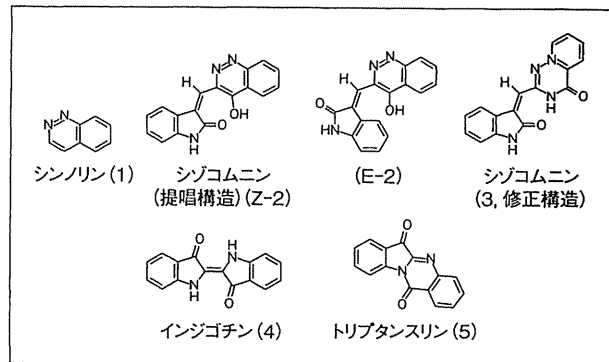


図7 *S. commune* の培養液から単離された色素の構造

内服が用いられるが、本菌における抗真菌薬の薬剤感受性は報告によってかなり異なっている。まずは気管支粘液栓子の除去と気道のクリーニングが第一で、これだけで症状が消失する場合もある。治癒したように見えてもしばしば再発するため慎重に経過観察を行う。

ABPM の成立機序

1. ABPA の成立機序

ABPM の発症機序に関しては未だに不明の点が多いものの、そのなかでは ABPA で最も良く研究されている。現時点では、原因となる菌のもつ性質と宿主側の遺伝的な疾患感受性の両方が関与していると考えられている。アスペルギルスの場合、菌に由来する要素としては、肺の奥深く、細気管支～肺胞まで到達できる胞子のサイズ(2～3 ミクロン)、菌の産生する組織破壊性のある活性物質 (gliotoxin に代表される mycotoxin, protease, phospholipase など)、炎症惹起性 (glucan, chitin など) などが挙げられる。一方、宿主側の疾患感受性因子としては MHC として HLA-DR2, DR5, また SP-A, TLR9, IL-15, TNF α など、あるいは嚢胞性線維症における IL-10 など、様々な遺伝子多型に関する報告があるものの不明な点が多い¹¹⁻¹³⁾。何らかの機序で感受性の高い宿主に吸入された菌体成分(主に胞子)は末梢気道の粘膜上に付着する。胞子はまもなく膨化し菌糸に形態を変換しつつ伸長を始めるとともに、これに対して Th2 優位の免疫反応がもたらされる。このとき粘稠度の高い分泌物が産生されることにより、發育してきた菌糸が病変部

に trap され、さらにその末梢の気道内に菌糸が散布されていく。末梢の嚢胞形成や気管支拡張には check valve の機序も関与していると考えられる。気管支を中心とした好酸球性炎症や病態の進行に伴う好中球浸潤に伴い、気管支壁の肥厚、内腔の狭窄から、肺の線維化へと進行する。気道内の壊死に陥った好酸球と周囲の気管支粘膜における肉芽腫形成により気管支中心性肉芽腫 (bronchocentric granuloma; BCG) も形成される。興味深いことに、原因となる真菌は気道内である程度まで發育、生息を続けているにもかかわらず気管支壁や肺実質に進入することはほとんどない。ABPM がアレルギー性疾患と感染症との境界領域にあるとされるのはこのためである。

2. *S. commune* による ABPM の成立機序

症例が多いにもかかわらず *S. commune* による ABPM の発症機序に関しては十分な知見が得られておらず、菌側、宿主側ともその因子に関しては不明の点が多い。*S. commune* は免疫賦活剤として知られるソニフィランの原料でもあり、その産生物は様々な生物活性をもつことが推測されていた。近年、次第に研究が進み、*S. commune* の産生するとしてシゾコムニンははじめとする以下のような物質の存在が明らかとなってきた。シゾコムニンは ABPM の患者より分離された *S. commune* の培養液からインジゴ系の色素とともに新規化合物として単離されたものである¹⁴⁾。得られたシゾコムニンの量はごく微量であったがオレンジ色の結晶性粉末と報告され、種々のスペクトル分析により図7、Z-2に示すように構造が決定された。シゾコムニンは2-オキ

ソインドリンと4-ヒドロキシシンノリンが二重結合を介して結合した構造と決定されたがシンノリン構造を有する天然物は大変珍しく、数例が報告されているに過ぎない。千葉大学薬学研究院薬品合成化学研究室ではこれまで、シンノリン化合物の合成法を開発しており、その研究の応用としてシゾコムニンの全合成研究を開始した。

シゾコムニンを合成するにあたり、特に二重結合の結合様式が問題となった。すなわち報告されたZ-2の構造に加え幾何異性体であるE-2の構造も考えられたが報告されていたデータからはそのどちらであるか明確な根拠は読み取れなかった。われわれはまずE-2を化学合成したがその機器データは天然物と一致しなかった。たまたま化合物E-2の溶液をフリーザー中で冷却したまま放置していたところ結晶が析出し、その構造をX線結晶解析により決定したところ二重結合の異性化が起こったZ-2であった。しかしZ-2の機器データも天然物とはかけ離れていた。

その後、われわれは天然物を単離したグループと連絡を取り、真のシゾコムニンの構造決定を目的として機器データの見直しを行い、新たなシゾコムニンの構造(3, 修正構造)(図7)にたどり着いた。新たなシゾコムニンの構造は市販されている化学薬品から1工程で合成され、その機器データは天然物の機器データと完全に一致した。合成されたシゾコムニンは弱いながらHela細胞に対し細胞毒性を示したが(IC₅₀ 15.2 μM)、シンノリン構造を有するE-2は全く活性を示さなかった¹⁵⁾。現在のところシゾコムニンが*S. commune*によるABPMの発症因子とは考えられず、さらに原因物質の探索研究が必要であるが、同時に単離された化合物のなかではトリプタンスリン(5)が抗菌活性、抗腫瘍活性、抗結核活性、抗炎症活性など多様な生物活性を示すと報告されている。今後はシゾコムニン以外の成分の作用についてもABPMとの関連を調べる予定である。

おわりに

ABPMについてはその原因、機序、治療法などの点が少しずつ明らかになってきたものの、未解決の問題も数多く残されている。原因となる菌

種にかかわらず、肺の破壊が進んでしまってからでは十分な治療は困難であり、早期に発見して対処することが必要であるが、アスペルギルス以外のABPMに関してはまだ原因菌に関する解明が十分でないこともあり、ABPMをすべて網羅できるような簡便な診断法の確率には至っていない。さらなる研究が求められていることはもちろんであるが、そのためには診療の現場でもアスペルギルス以外のABPMを常に意識して一つ一つの症例を確実に拾い上げていく姿勢が重要であり、これが新しい診断法、治療法の開発に結びついていくものと考えている。

文 献

- 1) 亀井克彦, 海野広道, 伊藤純子, 他: 臨床検体より *Schizophyllum commune* が分離された症例の検討. 真菌誌 40: 175-181, 1999
- 2) O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, et al: Comparison of skin prick tests with specific serum immunoglobulin E in the diagnosis of fungal sensitization in patients with severe asthma. *Clin Exp Allergy* 39: 1677-1683, 2009
- 3) Moreira AS, Silva D, Ferreira AR, Delgado L: Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Exp Allergy*, 2014 [Epub ahead of print]
- 4) Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al: Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 86: 405-414, 1977
- 5) Greenberger PA: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 110: 685-692, 2002
- 6) Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 96: 286-291, 1982
- 7) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 46: 327-360, 2008
- 8) Kamei K, Unno H, Nagao K, et al: Allergic bronchopulmonary mycosis caused by the basidiomycetous fungus *Schizophyllum commune*. *Clin Infect Dis* 18: 305-309, 1994
- 9) Ahmed MK, Ishino T, Takeno S, Hirakawa K: Bilateral allergic fungal rhinosinusitis caused by *Schizophyllum commune* and *Aspergillus niger*. A case report. *Rhinology* 47: 217-221, 2009
- 10) Toyotome T, Satoh M, Yahiro M, et al: Glucoamylase is a major allergen of *Schizophyllum commune*. *Clin Exp Allergy* 44: 450-457, 2014

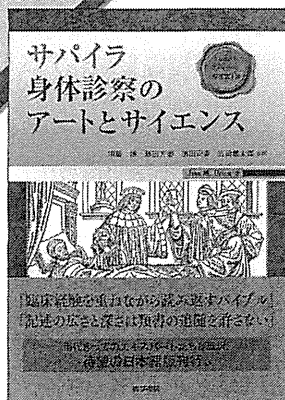
- 11) Saxena S, Madan T, Shah A, et al: Association of polymorphisms in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 111: 1001-1007, 2003
- 12) Pasqualotto AC, Pitzurra L, Romani L, et al: Polymorphisms in toll-like receptor genes and susceptibility to pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis* 197: 618-621, 2008
- 13) Brouard J, Knauer N, Boelle PY, et al: Influence of interleukin-10 on *Aspergillus fumigatus* infection in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 191: 1988-1991, 2005
- 14) Hosoe T, Nozawa K, Kawahara N, et al: Isolation of a New Potent Cytotoxic Pigment along with Indigotin from the Pathogenic Basidiomycetous Fungus *Shizophyllum commune*. *Mycopathologia* 146: 9-12, 1999
- 15) Uehata K, Kimura N, Hasegawa K, et al: Total Synthesis of Schizocommunin and Revision of Its Structure. *J Nat Prod* 76: 2034-2039, 2013

身体所見のバイブル、待望の日本語版!

サパイラ 身体診察の アートとサイエンス 原書第4版

原著 Jane M. Orient

監訳 須藤 博・藤田芳郎・徳田安春・岩田健太郎



身体診察は文化の違いや時代を超えた臨床医学のアート。筆者から直接回診で教わっているような語り口を通じて、本書にはPhysical Examinationを賢く経験するための英知、箴言がぎっしり詰まっている。「学生を含めすべての臨床医にマッチする教科書」「記述の広さと深さは類書の追従を許さないバイブル」と賛辞を集める名著を当代きってのエキスパートたちが監訳。待望の日本語版刊行。

● B5 頁888 2013年 定価:本体12,000円+税 [ISBN978-4-260-01419-9]



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



真菌と喘息

東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科

松瀬 厚人

Key words: allergic bronchopulmonary aspergillosis — *Aspergillus* — severe asthma with fungal sensitization

はじめに

気道の慢性炎症性疾患である気管支喘息は、呼吸によって気道に侵入する外来因子の影響を強く受ける。外来因子の中でも、環境中に無数に存在する真菌は、ウイルスや一般細菌とは異なり、病原微生物としての側面に加え、アレルゲンとしての側面を有する等特異な性格を有しており、喘息の発症、増悪、難治化というすべての病態に深く関連していることが示されてきた。本稿では真菌が喘息の気道炎症に与える影響について、自験例も交えながら、基礎、臨床の両面から述べてみたい。

Aspergillus について

真菌が呼吸器系に感染するためには、ヒトの体温下で生存できなければならない。酵母と一部の糸状菌 (*Aspergillus* や *Penicillium*) がそのような性格を有し、呼吸器感染症の原因となる。一方、元来植物の真菌である *Alternaria* や *Cladosporium* は孢子として下気道に到達し、吸入アレルゲンとしてアレルギー性気道炎症を惹起することがある。真菌の中には、感染症とアレルゲンの両方の性格を有するものもあり、その代表格が *Aspergillus fu-*

migatus (*Af*) である。我が国における真菌の関連するアレルギー性呼吸器疾患の正確な頻度は不明であるが、欧米からの報告では、後述する真菌感作重症喘息 (severe asthma with fungal sensitization: SAFS) やアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA) の発症頻度は、*Aspergillus* による肺感染症の発症頻度よりも高いことが示されている¹⁾。*Aspergillus* がなぜ、特にアレルギー疾患に関連するのかは明らかではないが、*Aspergillus* 自体がロイコトリエンを産生する酵素を有していたり²⁾、その菌体成分中に asperamide B といったアレルギーの発症に関連する糖脂質を有すること³⁾等が機序の一因と考えられる。生菌と死菌とでも生体の免疫反応は異なり⁴⁾、一緒に下気道に到達した場合、ダニや花粉など他のアレルゲンによる気道炎症を持続させることも報告されている⁵⁾。

喘息気道への真菌の定着

一旦吸入されても、健常人の気道からはすぐに排除される真菌が、免疫抑制状態にはない一部の喘息患者の気道に定着するのかは不明である。真菌の関連するアレルギー性呼吸器疾患である ABPA では、粘稠な喀痰中に真菌がトラップされ

ASSOCIATION BETWEEN FUNGI AND ASTHMA

Hiroto Matsuse

Department of Respiratory Medicine, Toho University Ohashi Medical Center

Abbreviations: ABPA "allergic bronchopulmonary aspergillosis", *Af* "*Aspergillus fumigatus*", SAFS "severe asthma with fungal sensitization"

松瀬厚人：東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科〔〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6〕

E-mail: hiroto.matsuse@med.toho-u.ac.jp

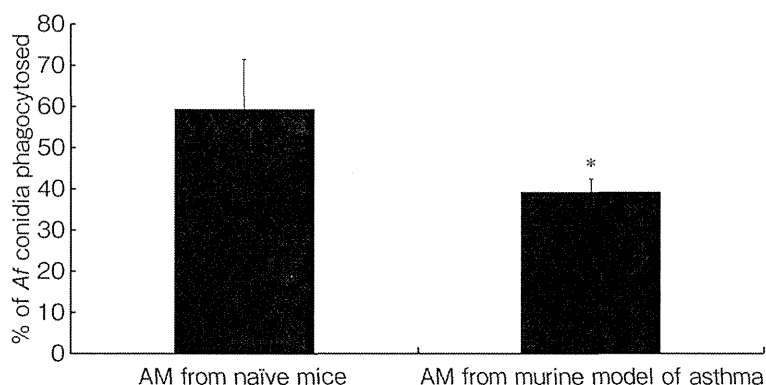


Fig. 1. Alveolar Macrophages (AM) phagocytotic activity against *Af* conidia. AM isolated from naïve and a murine model of asthma groups of mice were cultured with *Af* conidia. Number of phagocytosed conidia in each mouse was counted. Results are expressed as an index representing the percentage of phagocytosed *Af* conidia. Bars represent mean values (n=6) \pm SEM. * $p < 0.01$ vs. naïve mice. (文献7より引用)

るとされてきたが、我々のマウスモデルの検討では、*Af* 自体が痰を粘稠にする作用を有しており⁹⁾、更には Th2 優位のアレルギー性気道炎症が先行して存在する場合、マクロファージの貪食など感染防御能がやや減弱する (Fig. 1)⁷⁾ ことも喘息気道に真菌が定着する一序ではないかと考えられる。

真菌感作重症喘息について

真菌の関連する喘息の臨床像の特徴として、重症難治化しやすいことが挙げられる。これに関して、Dennigらは2006年に真菌感作重症喘息 (SAFS) という疾患概念を提唱した⁸⁾。SAFSは現在、臨床的に以下のように定義されている。

- 1) 高用量の吸入ステロイド/長時間作用型 β_2 刺激薬を使用しても症状が持続する重症喘息。
- 2) 真菌感作の存在
- 3) ABPA の除外

SAFS が重症化しやすい機序としては、真菌が気道のリモデリングを生じやすいこと⁹⁾、好酸球に加えてステロイド抵抗性の好中球性炎症を生じること¹⁰⁾等の可能性がある。

真菌関連喘息の治療

同じ感染性微生物であるウイルスによる喘息増

悪の場合、インフルエンザを除けば抗ウイルス薬は存在しないのに比較して、一般細菌に対する抗菌薬に比較すれば種類は少ないが、真菌に対しては複数の抗真菌薬が臨床的に利用可能であり、その使用が喘息に効果を有する場合がある。実際に、SAFS に対してイトラコナゾールを投与した臨床研究では、肺機能の改善は認められなかったが、QOLの一部が改善した¹¹⁾。しかし、SAFSの診断基準からもわかるように、重症化の原因として、真菌の感作が重要なか感染が重要なかは明らかでなく、我々の外来患者の検討においても、喀痰から真菌が培養されたSAFS患者は存在しなかった。さらにSAFSの患者は他の難治化要因 (鼻炎、アスピリン喘息、喫煙歴など) も併せて有していることも多く、SAFSを独立した疾患概念として、積極的に抗真菌薬投与を考慮するのは時期尚早であり、我が国における症例の蓄積が必要である。

SAFSと異なり、ABPAに対する抗真菌薬治療にはいくつかのエビデンスがあり、米国感染症学会による肺アスペルギルス症の治療ガイドラインでは、診断時からステロイドとイトラコナゾールの併用が推奨されている。ここで問題なのは、現在のABPAの診断基準では、頻用される

Table 1 Comparison of colonizing and sensitizing fungi.

No	Sex/Age (y)	Colonizing fungi	Sensitizing fungi	Sensitizing allergens excluding fungi
1	F/31	<i>A. niger</i> <i>C. albicans</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i>	HD, mites, food, cats, dogs
2	F/61	<i>S. commune</i> <i>A. sydowii</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i>	Mites
3	M/38	<i>A. fumigatus</i> <i>A. niger</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i>	HD
4	F/69	<i>S. commune</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i>	Food
5	F/46	<i>Penicillium spp.</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i>	Pollen
6	F/56	<i>A. fumigatus</i> <i>Rhizopus oryzae</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i> , <i>Mucor</i>	Food
7	M/88	<i>A. terreus</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i>	None
8	F/63	<i>A. niger</i>	<i>Asp.</i>	Mites, pollen
9	F/56	<i>S. commune</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i>	HD, mites, pollen
10	M79	<i>C. albicans</i>	<i>Asp.</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Candida</i>	HD, mites, food
11	M/46	<i>A. terreus</i> <i>S. commune</i>	<i>Asp.</i>	HD, mites, cats

F; female, M; male, *Asp.* *Aspergillus*; *A. fumigatus*, *Aspergillus fumigatus*; *A. niger*, *Aspergillus niger*; *A. sydowii*, *Aspergillus sydowii*; *A. terreus*, *Aspergillus terreus* *C. albicans*, *Candida albicans*; *S. commune*, *Schizophyllum commune*; HD, house dust.

(文献 12 より引用)

Rosenberg-Patterson によるものを含め、真菌培養は必須ではない。換言すれば、原因真菌を同定しなくても、ABPA は血清学、放射線学的に確定診断が可能であり、気道に定着している真菌の同定を行わずに、盲目的に *Af* を想定した抗真菌薬の投与が長期間行われる可能性があることである。我々の検討では、血清学、放射線学的に ABPA と確定診断された場合でも、気道の粘液栓中の真菌培養同定を行うと、*Af* 以外の真菌や我が国で多く報告されている *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) が同定される頻度が高かった (Table 1)¹⁹⁾。近年、全世界的にアゾール耐性真菌の頻度の増加が指摘されており、真菌の培養や同定を行わずに安易に診断当初からステロイドに抗真菌薬を併用する姿勢は問題である。

真菌関連喘息の新たな治療方針

ABPA に対しては、ステロイドと抗真菌薬以外

に、抗 IgE 抗体の有効性を示す報告が散見される。全例がステロイドを使用しており、75% に抗真菌薬が投与されている ABPA に対して、抗 IgE 抗体が喘息の増悪を抑制し、ステロイドの使用量を有意に減らしたことが報告されている¹³⁾。ABPA に対して抗 IgE 抗体を使用する場合、どのような症例に、どのタイミングで、何を目安として、どれくらいの量でどれくらいの期間投与を行うのかという指標は存在せず、今後本邦患者での前向き検討が望まれる。

真菌は、喘息気道の粘液産生を亢進させ、好酸球に加えて好中球性炎症の原因となることが問題である。これらの変化にはステロイドの効果が乏しい。一方、マクロライドは真菌による粘液産生亢進を抑制し、好中球性気道炎症に対する作用も有する。実際に、好中球性喘息の QOL を改善させたという報告もあり¹⁴⁾、ABPA や SAFS に対してステロイドの付加薬として有効な可能性がある。

終わりに

真菌は居住環境中に多数存在し、高温多湿な我が国においても喘息患者に少なからず影響を及ぼしていることは容易に推察される。しかしながら、未だに我が国の真菌関連アレルギー疾患の患者実態は不明であり、我が国独自の抗真菌薬投与の指針なども存在しない。今後は、真菌関連喘息についての全国レベルでの疫学調査や抗真菌薬、抗IgE抗体の前向き臨床試験が急務である。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：本論文の投稿時から遡って2年間以内に、講演料 (グラクソスミスクライン、杏林製薬、ノバルティス、アストラゼネカ) を受けました。

文 献

- Denning DW, Pashley C, Hartl D, Wardlaw A, Godet C, Del Giacco S, et al. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 14 [Epub ahead of print].
- Noverr MC, Noggle RM, Toews GB, Huffnagle GB. Role of antibiotics and fungal microbiota in driving pulmonary allergic responses. *Infect Immun* 2004; 72: 4996-5003.
- Albacker LA, Chaudhary V, Chang YJ, Kim HY, Chuang YT, Pichavant M, et al. Invariant natural killer T cells recognize a fungal glycosphingolipid that can induce airway hyperreactivity. *Nat Med* 2013; 19: 1297-304.
- Fukahori S, Matsuse H, Tsuchida T, Kawano T, Tomari S, Fukushima C, et al. *Aspergillus fumigatus* regulates mite allergen-pulsed dendritic cells in the development of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1507-15.
- Goplen N, Karim MZ, Liang Q, Gorska MM, Rozario S, Guo L, et al. Combined sensitization of mice to extracts of dust mite, ragweed, and *Aspergillus* species breaks through tolerance and establishes chronic features of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 925-32.
- Fukushima C, Matsuse H, Fukahori S, Tsuchida T, Kawano T, Senjyu H, et al. *Aspergillus fumigatus* synergistically enhances mite-induced allergic airway inflammation. *Med Sci Monit* 2010; 16: BR197-202.
- Fukahori S, Matsuse H, Tsuchida T, Kawano T, Nishino T, Fukushima C, et al. Clearance of *Aspergillus fumigatus* is impaired in the airway in allergic inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 180-6.
- Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006; 27: 615-26.
- Denis O, van den Brûle S, Heymans J, Havaux X, Rochard C, Huaux F, et al. Chronic intranasal administration of mould spores or extracts to unsensitized mice leads to lung allergic inflammation, hyper-reactivity and remodelling. *Immunology* 2007; 122: 268-78.
- Park SJ, Wiekowski MT, Lira SA, Mehrad B. Neutrophils regulate airway responses in a model of fungal allergic airways disease. *J Immunol* 2006; 176: 2538-45.
- Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Atherton GT, Vyas A, et al. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 11-8.
- Matsuse H, Tsuchida T, Fukahori S, Kawano T, Nishino T, Fukushima C, et al. Dissociation between sensitizing and colonizing fungi in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 190-3.
- Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, Tétu L, Girard F, Devouassoux G, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 2011; 66: 1254-6.
- Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 148-55.



Clearance of *Aspergillus fumigatus* is impaired in the airway in allergic inflammation



Susumu Fukahori, MD, PhD^{*}; Hiroto Matsuse, MD, PhD[†]; Tomoko Tsuchida, MD, PhD^{*}; Tetsuya Kawano, MD, PhD^{*}; Tomoya Nishino, MD, PhD^{*}; Chizu Fukushima, MD, PhD^{*}; and Shigeru Kohno, MD, PhD^{*}

^{*}Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan

[†]Division of Respiriology, Toho University Ohashi Medical Center, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received for publication February 15, 2014.

Received in revised form May 2, 2014.

Accepted for publication May 7, 2014.

ABSTRACT

Background: *Aspergillus fumigatus* (*Af*) sometimes colonizes and persists within the respiratory tree in some patients with asthma. To date, the precise reasons why the clearance of *Af* is impaired in patients with asthma remain unknown.

Objective: To characterize the effects of allergic airway inflammation on clearance of *Af*.

Methods: Control and *Dermatophagoides farinae* (*Df*) allergen-sensitized BALB/c mice were intranasally infected with *Af*. After 2 and 9 days of infection, the pathology, fungal burden, and cytokine profile in lung tissue were compared. In a different set of experiments, the phagocytotic activity of alveolar macrophages and the expression of their pathogen recognition receptors also were determined.

Results: The *Af* conidia and neutrophilic airway inflammation disappeared by day 9 after infection in control mice. In *Df*-sensitized mice, *Af* conidia and neutrophilic and eosinophilic airway inflammation persisted at day 9 after infection. Compared with control mice, *Df* allergen-sensitized mice showed significant increases in interleukin (IL)-5 and decreases in IL-12 and interferon- γ in lung tissues at day 2 after infection. Most importantly, compared with *Af*-infected non-*Df*-sensitized mice, IL-17 in lung tissues was significantly decreased in *Df* allergen-sensitized *Af*-infected mice at day 2 after infection but was significantly increased at day 9. Alveolar macrophages isolated from *Df* allergen-sensitized mice exhibited significant decreases in phagocytotic activity and expression of Toll-like receptor-4 and dectin-1 compared with those from control mice.

Conclusion: In the airway of patients with allergy, T-helper cell type 2–dominant immunity potentially affects the expression of pathogen recognition receptors and attenuates cellular defense against *Af*. Prolonged IL-17 production also could play an important role.

© 2014 American College of Allergy, Asthma & Immunology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Aspergillus fumigatus (*Af*) is a ubiquitous saprophytic mold¹ that forms airborne spores (conidia) that are ubiquitously found in the environment. Humans are thought to inhale hundreds of conidia daily. Inhaled conidia bind soluble receptors, for example, pentraxin-3 and lung surfactant protein-D, that enhance inflammatory responses and then are phagocytosed by pulmonary macrophages.^{2,3} Some swollen conidia expressing

more β -glucan on their surfaces are recognized by dectin-1 and Toll-like receptor (TLR) 2, resulting in the induction of the host T-helper type (T_H) 17 response. In consequence, recruited neutrophils and alveolar macrophages (AMs) kill the conidia.^{4–7} In this way, in immune-competent hosts, inhaled *Af* conidia are killed and cleared immediately by cells of the pulmonary immune system. However, in a subset of patients with asthma and those with cystic fibrosis, *Af* colonizes and persists within the respiratory tree and allergic bronchopulmonary aspergillosis occurs. To date, the precise reasons why the clearance of *Af* is impaired in patients with asthma remain unknown. Although many animal studies have indicated that innate immunity plays a critical role in the anti-*Af* response, several lines of evidence support T-cell participation in host defense. In addition, interleukin (IL)-4, a key cytokine in T_H2 differentiation, has been reported to inhibit T_H1 and T_H17 differentiation.^{8,9} Thus, the

Reprints: Hiroto Matsuse, MD, PhD, Division of Respiriology, Toho University Ohashi Medical Center, 2-17-6 Ohashi, Tokyo 153-8515, Japan; E-mail: hiroto.matsuse@med.toho-u.ac.jp.

Disclosure: Authors have nothing to disclose.

Funding: This study was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research (17607009 and 21590968) from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2014.05.011>

1081-1206/© 2014 American College of Allergy, Asthma & Immunology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.