

## 症 例

## Aspergillus niger の大量吸入によって発症した肺病変の 1 例

長井 桂<sup>1)</sup> 須甲 憲明<sup>1)</sup> 山本 宏司<sup>1)</sup> 鈴木 章彦<sup>1)</sup>  
井上 幹朗<sup>1)</sup> 渡辺 尚吉<sup>1)</sup> 黒田 練介<sup>1)</sup> 山口 悦郎<sup>2)</sup>

**要旨：**症例は 60 歳男性。H 8 年 7 月サイロの中で、3 カ月前に搬入されていたチップ（製紙材料の小木片）取り出し作業中に舞い上がった黒い粉塵を大量に吸入し、咳嗽、喀痰、呼吸困難、発熱が出現した。胸部 X 線写真では両側肺にびまん性の浸潤影を、血液ガスでは PaO<sub>2</sub> 55 Torr と低酸素血症を認めた。好酸球、IgE の増加は認めなかった。経気管支肺生検で、胞隔炎および菌糸・胞子を認めた。気管支肺胞洗浄及びチップ培養に共通して *Aspergillus niger* が検出された。特異抗原に対する沈降抗体（10 種類）および気管支肺胞洗浄で培養した真菌に対する沈降抗体はいずれも陰性であった。本例はいわゆる “Organic dust toxic syndrome” に相当すると考えられ、ここに報告する。

**キーワード：**オーガニック・ダスト・トキシック・シンドローム，肺マイコトキシコーシス，アスペルギルス・ニーゲル，農夫肺，サイロ充填病

Organic dust toxic syndrome, Pulmonary mycotoxicosis, *Aspergillus niger*, Farmer's lung, Silo-filler's disease

## 緒 言

Mycotoxicosis は真菌が産生する toxin を体内に取り込むことによって生じる毒性反応と定義付けられている<sup>1,2)</sup>。中でも Pulmonary mycotoxicosis は大量の真菌を経気道的に吸入して肺に起こる毒性反応に対してつけられた疾患名であり<sup>3)</sup>、最近では Organic dust toxic syndrome と呼ばれている<sup>4,5)</sup>。しかし本疾患の報告は少なく、今回若干の文献的考察も加えて報告する。

## 症 例

症例：60 歳，男性，トラック運転手。

主訴：発熱，呼吸困難。

現病歴：平成 8 年 7 月 24 日，朝 5 時 30 分頃よりサイロの中で，3 カ月前に搬入されていたチップ（製紙材料の小木片）の取り出し作業をしていた。その際チップから舞い上がる黒いほこりを大量に吸い込んだ。5 時 45 分頃より，咳嗽，喀痰，呼吸困難，悪心，嘔吐が出現し次第に増強した。11 時頃には症状の増悪が著明で動けないほどになり，夕方になって 38 の発熱も認めため翌日外来受診した。胸部 X 線写真上両肺に浸潤影を認め，入院となる。

既往歴：40 歳時，胃十二指腸潰瘍。

生活歴：喫煙（-），飲酒，ビール 500 ml/day。

現症：身長 168 cm，体重 69.1 Kg，血圧 130/60 mmHg，脈拍 70/分・整，体温 37.7，両下肺に吸気時わずかな coarse crackle を聴取，心雑音を認めない，表在リンパ節の腫脹なく，腹部に圧痛，腫瘤を触知しない

検査成績（Table 1）：白血球数増加 13,100/μl，分画は好中球が 97% と左方移動を認め，CRP 21.3 mg/dl と上昇，赤沈の亢進がみられたが，好酸球や IgE の増加はなかった。動脈血ガス所見は，PO<sub>2</sub> 55.0 Torr と低酸素血症を認めた。肺機能検査では，拘束性障害と拡散障害を認めた。

入院時（第 2 病日）の胸部 X 線写真（Fig. 1）では，両側肺全体の淡いスリガラス様陰影，特に両下肺に強い浸潤影を認めた。胸部 CT（Fig. 2）所見は，肺野全体のびまん性濃度上昇と，小斑状影，背部にやや強い浸潤影を認めた。胸部のガリウムシンチグラム（Fig. 3）では，両側肺びまん性の取り込み像を認めた。

入院翌日（第 3 病日）の気管支肺胞洗浄液（以下，BALF）所見（Table 2）は，総細胞数 73.1 × 10<sup>4</sup>/ml と増加し，細胞分画では好中球が 59.7% と増加しているものの，リンパ球は 6.8% と増加していなかった。CD 4/8 比は 3.80 と上昇していた。同日の BALF の培養からは *Aspergillus niger* が大量に検出され，その他ごく一部に *Penicillium rubrum* と *Penicillium rugulosum* が検出された。後日サイロ内のチップを培養したところ，やはり *Aspergillus niger* が大量に検出された。特異的沈

〒068 0029 岩見沢市 9 条西 7 丁目 2 番地

<sup>1)</sup>岩見沢市立総合病院内科

〒001 0015 札幌市北区北 15 条西 7 丁目

<sup>2)</sup>北海道大学医学部第 1 内科

（受付日平成 9 年 9 月 29 日）

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Serology		Spirogram	
WBC	13,100 / $\mu$ l	CRP	21.3 mg/dl	VC	1.51 L
neu	97.0 %	RF	0.5 U/ml	%VC	43 %
lym	2.4 %	IgG	1,621.2 mg/dl	FEV <sub>1</sub>	1.19 L
mono	0.1 %	IgA	335.0 mg/dl	FEV <sub>1</sub> %	78 %
eos	0.4 %	IgM	140.7 mg/dl	%DLco	40 %
RBC	445 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IgE	94.4 mg/dl	%DLco/VA	61 %
Hb	14.8 g/dl	HBs-Ag	Negative	Blood gas analysis	
Ht	41.8 %	HBs-Ab	Positive	pH	7.45
PLT	15.4 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	HCV-Ab	Positive	PCO <sub>2</sub>	33.1 mmHg
Biochemistry		HCV-RNA	< 1.0 K copy/ml	PO <sub>2</sub>	55.0 mmHg
TP	6.3 g/dl	CEA	2.0 ng/ml	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.2 mmol/l
BUN	19.9 mg/dl	AFP	3.0 ng/ml	BE	0.8 mmol/l
Cre	0.7 mg/dl	CA19-9	2.1 U/ml	Sputum	
T-Bil	1.3 mg/dl	ESR	40 mm/hr	culture	Aspergillus niger
GOT	21 IU/l	PPD	0 $\times$ 0/2 $\times$ 3 mm	Tb	Negative
GPT	17 IU/l			cytology class I	
LDH	390 IU/l			WBC	++
ALP	119 IU/l			fungus	+
-GTP	12 IU/l				
CK	50 IU/l				



Fig. 1 Chest X-ray film obtained on admission, showing bilateral ground-glass shadows, especially in both lower lung fields.

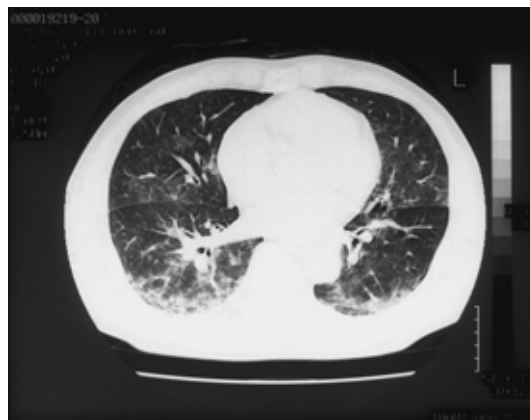


Fig. 2 Chest CT scan obtained on admission, showing bilateral ground-glass opacities and consolidation, especially in both lower lung fields.

降抗体 10 種及び, *Aspergillus niger* に対する沈降抗体, *Penicillium* genus (*Penicillium rubrum* 及び *Penicillium rugulosum* に対し, 共通抗原を有する) に対する沈降抗体はいずれも陰性であった (Table 3).

入院翌日(第3病日)の経気管支肺生検(以下, TBLB) (Fig. 4) では, 胞隔の肥厚と好中球, マクロファージなどの細胞浸潤を認めた. グロコット染色 (Fig. 5) では黒褐色に染まる菌糸・胞子を多数認めた.

臨床経過: 対処療法のみで第5病日には胸部 X 線写

真上のスリガラス状陰影, 下肺野の浸潤影が著明に改善し, 炎症反応も白血球数 9500/ $\mu$ l, CRP 1.8 mg/dl と改善した. 約1週間後の胸部 CT でも, 大部分の陰影は消失していたが, 真菌を大量に吸入しており, 経気管支肺生検で真菌の菌糸・胞子を多数認めたことから, イトラコナゾール 100 mg 内服を1週間後より4週間内服させた. その後, 再発なく一年を経過している.

## 考 察

本症例は3カ月保管されたチップを運び出す際に, 大

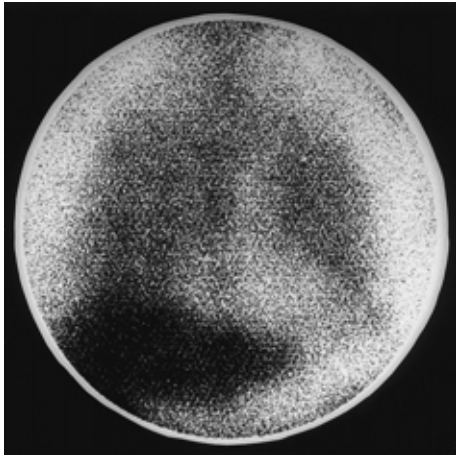


Fig. 3 Gallium scintigram obtained on admission, showing diffuse accumulation in both lungs.

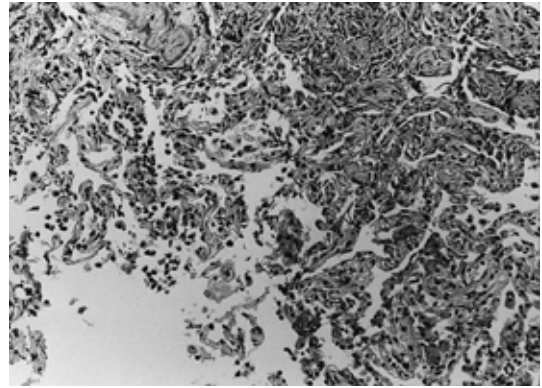


Fig. 4 Photomicrograph of a specimen obtained by transbronchial lung biopsy, showing infiltrative cells (chiefly neutrophils and histiocytes) in the surrounding interstitial tissues and alveolar spaces. (H.E. stain  $\times 50$ )

Table 2-a Results of analysis of bronchoalveolar lavage fluid

	July 26	August 12
Segment	Rt. B <sup>4</sup>	Rt. B <sup>4</sup>
Recovery( % )	70.0	64.0
Total cells( /ml )	$73.1 \times 10^4$	$13.2 \times 10^4$
Macrophages( % )	32.4	51.4
Lymphocytes( % )	6.8	37.3
Neutrophils( % )	59.7	11.2
Eosinophils( % )	1.0	0.0
Other cells( % )	0.1	0.1
CD4( % )	3.80	0.13

Table 2-b Culture of bronchoalveolar lavage fluid

Aspergillus niger	##
Penicillium rubrum	+
Penicillium rugulosum	+

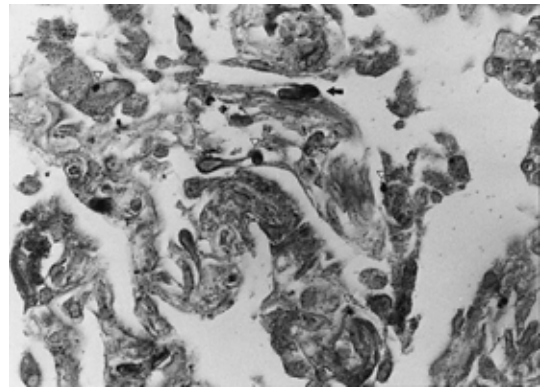


Fig. 5 Photomicrograph of a specimen obtained by transbronchial lung biopsy, showing fungal elements ( hypha, spore) scattered throughout the lung parenchyma. (Grocott stain  $\times 200$ )

Table 3 Results of precipitin antibody tests ( Ouchterlony's method )

<i>Micropolyspora faeni</i>	Negative
<i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	Negative
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Negative
<i>Cephalosporium acremonium</i>	Negative
<i>Sitophilus granarius</i>	Negative
<i>Trichoderma viride</i>	Negative
<i>Cryptostroma corticale</i>	Negative
<i>Pullularia pullurans</i>	Negative
Pigeon droppings	Negative
Pigeon serum	Negative
<i>Aspergillus niger</i>	Negative
<i>Penicillium genus</i>	Negative

量の黒い粉塵を吸い込んで発症した肺病変である。BALFで *Aspergillus niger* が大量に培養され、チップ培養と一致したこと、また TBLB 組織で真菌の菌糸・胞子が多数検出されたことから、この病変は *Aspergillus niger* が関与したものと考えられる。

サイロ内の作業後に発症する呼吸器疾患には、Silo-filler's disease, 農夫肺, Organic dust toxic syndrome の3つがあげられる。

Silo-filler's disease は、サイロ内に新しい牧草を詰め込んだ時に好氣的発酵により高濃度の二酸化窒素が発生し、それを吸い込むことによって肺水腫、閉塞性細気管支炎などの肺障害を起こす。したがって、その発症は牧草搬入より1~2週以内であり、本症例は3カ月保管されたかびの生えたチップを運び出す際に発症し、ガスが

赤褐色でなく特有の刺激臭もなかったことから, Silo-filler's disease は否定的と思われる。

農夫肺は III 型及び IV 型アレルギー反応の結果生ずるびまん性肉芽腫性間質性肺炎の一種で, かびた牧草を取り扱う農夫に発症する疾患である。原因真菌に対する沈降抗体と肉芽腫の存在がその特徴であるが, 本症例では考えられる真菌に対する沈降抗体は陰性で, TBLB で胞隔に肉芽腫を認めないことから, 農夫肺も否定的と考えられる。

Pulmonary mycotoxicosis という病名は, 1975 年に Emanuel らが 10 例を報告した際, 命名したのが最初といわれ, サイロ内の腐敗した物質内で増殖した真菌を大量に吸入し, その毒素によって発症すると考えられている疾患である<sup>3)</sup>。その後, 農業有機塵埃に関する国際ワークショップで, 本疾患を “Organic dust toxic syndrome” と呼ぶことが推奨された<sup>4)</sup>。この Organic dust toxic syndrome が農夫肺と異なる点として, ①小規模の流行, ②暴露された全員に発生, ③発生時期は農夫肺が 12~3 月, Organic dust toxic syndrome は 7~9 月に多い, ④肺病理組織学的に肉芽腫を認めず, リンパ球・形質細胞よりも多核白血球浸潤が優位, ⑤気管支肺胞洗浄液で多核白血球が優位, ⑥真菌に対する沈降抗体は陰性などが挙げられている<sup>5)</sup>。また, Silo-filler's disease と異なり, 牧草を取り出すときに発生することから, Silo-emptier's disease<sup>6)</sup>または Silo-unloader's syndrome<sup>7)</sup>ともいわれており, 本症例はこれに該当するものと思われた。

Organic dust toxic syndrome は, 前述のように 1975 年 Emanuel らによって Pulmonary mycotoxicosis と命名された疾患であるが, 同様の病態は 1960 年 Samsonov ら<sup>8)</sup>が, また, “Precipitin test negative farmer's lung” として 1974 年に Edwards ら<sup>9)</sup>が報告している。しかし, その後の報告は少なく, 本邦においても 1995 年の山本ら<sup>10)</sup>の報告をみるのみである。しかし, 本疾患は決して広く知られた疾患とはいえないため, May ら<sup>11)</sup>が推測するように実際にはもっと頻度が高い疾患かもしれない。

本疾患の胸部 X 線所見では, Emanuel ら<sup>3)</sup>は 10 例中 5 例が, May ら<sup>11)</sup>や Pratt ら<sup>12)</sup>は全例異常所見を認めなかったとしている。しかし Emanuel らの残り 5 例ではびまん性の間質陰影及び小粒状影を認めたとし, そのうち 2 例は下肺の陰影が強く, 本例でも同様であった。換気量の多い下葉は真菌の菌体や胞子を吸入する量も多いことを反映している可能性を示している。

病理組織所見を示している報告は少ないが, Emanuel らの一例では終末細気管支, 肺胞, 胞隔にマクロファージや好中球を中心とした急性炎症所見とメテナミン銀染色による真菌の存在が報告されている<sup>3)</sup>。本例においても同様の組織所見であった。

気管支肺胞洗浄液所見は Lecours ら<sup>13)</sup>により 2 例報告されている。一例目では第 1 病日に好中球 61%, リンパ球 7.5%, 第 40 病日に好中球 1.5%, リンパ球 31.5%, 二例目では第 3 病日に好中球 43.5%, リンパ球 7.5%, 第 32 病日に好中球 2.5%, リンパ球 24% と, いずれにおいても農夫肺に比べて急性期には多核白血球増加が著明でリンパ球増加がなかったと述べ, BALF が Organic dust toxic syndrome と農夫肺の鑑別の一助になるとしている。本例においても第 3 病日に好中球 59.7%, リンパ球 6.8%, 第 13 病日に好中球 10.5%, リンパ球 31.5% と Lecours らの結果と同様であった。

Organic dust toxic syndrome の原因真菌としては, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Aspergillus* 属, *Penicillium* 属, *Fusarium* 属など様々とされている。真菌の産生する毒素には mycotoxin やプロテアーゼが含まれ, *Penicillium* genus からは 97 以上, *Aspergillus* genus からは 64 以上の毒性代謝物が確認されており<sup>14)</sup>、中でも特に *Aspergillus fumigatus* による gliotoxin が有名である。一般に *Aspergillus niger* は, 酸性及びアルカリ性プロテアーゼと蓚酸を産生すると言われているが, 本疾患との関連は不明である<sup>15)</sup>。Mycotoxin を本疾患の原因と推測した Emanuel 一派も, いまだその推測を実証してはいない<sup>5)</sup>。また最近では Rylander ら<sup>16)</sup>と Olenchok ら<sup>17)</sup>が提唱するように本疾患の原因物質として吸入物質中のエンドトキシンの可能性も言われているが, 現時点では考え方は定まっていない。

本疾患はほとんどが無治療ないしステロイドの短期使用により軽快する予後良好な疾患と考えられている。また, マスク等の予防により大量の菌体の吸入をさけることによって再発は予防できると考えられ, 本症例においても平成 9 年 9 月現在まで再発を認めていない。

以上, Organic dust toxic syndrome と考えられた一例を文献的考察を加えて報告した。本疾患は除外診断的側面をもち, mycotoxin と病態との関係も十分に解明されているとはいえず, 今後の症例の蓄積を待ちたい。

## 文 献

- 1) Write DE: Toxins produced by fungi. *Ann Rev Microbiol* 1968; 22: 269-282.
- 2) Forgacs J, Carll WT: Mycotoxicosis. *Adv Vet Sci Comp Med* 1962; 7: 273-382.
- 3) Emanuel DA, Wenzel FJ, Lawton BR: Pulmonary mycotoxicosis. *Chest* 1975; 67: 293-297.
- 4) doPico GA: International Workshop on Health Effects of Organic Dusts in the Farm Environment. Skokloster, Sweden: 22-23 April 1985. *Am J Indust Med* 1986; 10: 261-265.

- 5) Kryda MJ, Marx JJ Jr., Emanuel DA : Farmer's lung disease and other hypersensitivity pneumonitides. In : Sarosi GA, Davies SF, eds, Fungal Diseases of the Lung, 2nd ed, Raven Press, Ltd.: New York 1993; 215-227.
- 6) Pladson TR : Silo emptiers' diseases. Minnesota Med 1984; 265-269.
- 7) Pratt DS, May JJ : Feed-associated respiratory illness of farmers. Arch Environ Health 1984; 39: 43-48.
- 8) Samsonov PF : Mycotoxicoses of Man and Agricultural Animals ( Bilai VI ed ) : Kiev, Izd Acad Nauk Ukr SSR 1960; 131-140.
- 9) Edwards JH, Baker JT, Davies BH : Precipitin test negative farmer's lung-activation of the alternative pathway of complement by moldy hay dusts. Clin Allergy 1974; 4: 379-388.
- 10) 山本宏司, 会沢佳昭, 上村 明, 他 : サイロ作業後に発症した Pulmonary mycotoxicosis の一例 . 日本胸部臨床 1995; 54: 65-68.
- 11) May JJ, Stallones L, Darrow D, et al : Organic dust toxicity ( pulmonary mycotoxicosis ) associated with silo unloading. Thorax 1986; 41: 919-923.
- 12) Pratt DS, Stallones L, Darrow D, et al : Acute respiratory illness associated with silo unloading. Am J Indust Med 1986; 10: 328.
- 13) Lecours R, Laviolette M, Cormier Y : Bronchoalveolar lavage in pulmonary mycotoxicosis. Thorax 1986; 41: 924-926.
- 14) Brook PJ, White EP : Fungal toxins affecting mammals. Ann Rev Phytopathol 1966; 4: 171-194.
- 15) 網谷良一, 田中栄作, 村山尚子, 他 : アスペルギルスから産生されるマイコトキシン, プロテアーゼ-病原性との関連 . 呼吸 1995; 14: 923-931.
- 16) Rylander R, Donham K, Petersen Y : Health effects of organic dusts in the farm environment. Am J Indust Med 1986; 10: 206-240.
- 17) Olenchock SA, May JJ, Pratt DS et al : Endotoxins in the agriculture environment. Prog Clin Biol Res 1987; 231: 475-487.

## Abstract

## Pulmonary Disease After Massive Inhalation of Aspergillus Niger

Katsura Nagai<sup>1)</sup>, Noriaki Sukoh<sup>1)</sup>, Hiroshi Yamamoto<sup>1)</sup>, Akihiko Suzuki<sup>1)</sup>,  
Mikio Inoue<sup>1)</sup>, Naoyoshi Watanabe<sup>1)</sup>, Rensuke Kuroda<sup>1)</sup>  
and Etsuro Yamaguchi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Internal Medicine of Iwamizawa Municipal General Hospital, Iwamizawa, Japan

<sup>2)</sup>First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

A 60-year-old man was admitted to the hospital because of fever, coughing, and dyspnea that developed after he entered a silo that had been filled with chips of wood in the preceding 3 months. A chest X-ray film revealed bilateral ground-glass shadows. Histologic study of the lung showed a multifocal acute process; the alveoli and interstitial areas contained many fungal hyphae and spores. Cultures from both bronchoalveolar-lavage-fluid and the chips in the silo revealed *Aspergillus niger*. Serologic reactions were negative to 10 antigens known to induce hypersensitivity pneumonitis. Furthermore, the patient's serologic reaction to the extracts of fungi obtained from the bronchoalveolar-lavage-fluid was negative. The patient recovered quickly without steroid therapy. We believe that this patient's disease was "organic dust toxic syndrome".