

症 例

Trichosporon 抗体と HLA 抗原を検索した夏型過敏性肺炎の家族内発症例

田中 徳子¹⁾ 峠岡 康幸¹⁾ 藤高 一慶²⁾ 坂本 直子³⁾

要旨：3 人家族で全員 *Trichosporon cutaneum* に対する抗体を有し、両親 2 人が夏型過敏性肺炎を発症した症例を経験した。症例は 45 歳女性と 51 歳の男性で男性がまず前年の 9 月末に発症し、間質性肺炎との診断でステロイド治療を受け寛解していたが、翌年 7 月ごろより前年と同じ症状を自覚していた。男性の妻は同年 8 月より感冒症状を自覚し当科を受診し、夏型過敏性肺炎と診断された、ついで夫も初めて同疾患と診断された。両親の *Trichosporon mucoides*, *asahii* 抗体は陽性でその 15 歳の娘も発症はしていないが抗体は有意に高かった。HLA 抗原は母親と娘の検索を行い、両者に発症に関係していると思われる HLA-DQ8, 9 (3) を保有していた。

キーワード：夏型過敏性肺炎，HLA 抗原，家族内発症，*Trichosporon mucoides*，*Trichosporon asahii* Summer-type hypersensitivity pneumonitis，HLA-antigen，Familial occurrence，*Trichosporon mucoides*，*Trichosporon asahii*

緒 言

過敏性肺炎は真菌孢子，細菌，異種蛋白などの有機塵埃やイソシアネートや無水フタル酸などの化学物質を反復吸入することによって起こるアレルギー疾患である。過敏性肺炎の 74.4% を占める夏型過敏性肺炎はわが国でとくに西日本を中心に，高温多湿な夏季に一般の居住環境において発生する。居住空間をともにする家族発生の報告も見られているが，環境因子以外に患者の HLA 抗原も関係すると言われており特定されている HLA 抗原もある^{1,2)}。今回我々は 3 人家族で両親に夏型過敏性肺炎が発症し，発症していないその子供にも，*Trichosporon* 抗体が陽性であり，HLA 抗原の検索も施行した症例を経験した。

症 例

症例 1：45 歳，女性。

主訴：発熱，咳嗽，耳鳴り，不眠，動悸。

家族歴：夫が昨年同時期に急性間質性肺炎の診断でステロイドパルスを受けている。

居住歴：木造，築 30 年 地盤は元はず畑。

ペット歴 喫煙歴：なし。

現病歴：2004 年 8 月 15 日より感冒様症状が出現し，咳嗽が持続していた。耳鳴りで耳鼻科に通院しており，咳嗽の治療も受けていたが軽快がないため 10 月 1 日当科を受診した。4 日の胸部 CT より夏型過敏性肺炎を強く疑われ，確定診断，自宅からの隔離，加療のため同日入院した。

入院時現症：身長 168 cm 体重 49 kg 動脈血酸素飽和度 95% 体温 37.2 脈拍 128 回/分 口唇にチアノーゼあり。呼吸音は背部に fine crackle を聴取した。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数 9,630/μl，CRP 6.32 mg/dl と炎症所見は高値であった。また動脈血ガス分析では軽度の低酸素症がみられ呼吸性のアルカローシスを呈していた。LD (LDH) は 404 IU/l，KL-6 は 1,150 U/ml，SP-D 297.9 ng/ml でともに高値を示し，肺障害の存在が疑われた。トリコスポロン沈降抗体では *T. mucoides* が 256 倍，*T. asahii* が 128 倍と高値を示していた。また HLA 抗原は DQ8，DQ9 が陽性であった。

画像所見：胸部単純写真 (Fig. 1)：全肺野にスリガラス陰影を認めた。

胸部 CT (Fig. 2)：ほぼ肺野全体にわたり，びまん性のスリガラス状陰影を認めた。所々病変が spare されたところもあるが，全体に小葉中心性の微細粒状影が主体であった。

気管支鏡検査にて TBLB を施行し，肺胞腔内には器質化物を認めた。また間質には慢性炎症細胞の中等度の浸潤と線維化を認めたが，特異的炎症像はなかった。

BAL の結果は急性炎症に矛盾しない結果であった。

〒735 8585 広島県安芸郡府中町青崎南 2 15

¹⁾マツダ株式会社マツダ病院呼吸器科・アレルギー科

²⁾テキサス大学 MD アンダーソン癌センター胸部/頭頸部臨床腫瘍科

³⁾国立病院機構大竹病院呼吸器科

(受付日平成 17 年 3 月 18 日)

Table 1 Laboratory data on admission (Case 1)

Hematology		T-Cho	189 mg/dl	Bronchoalveolar lavage fluid	
WBC	9,630/ μ l	TG	75 mg/dl	Cell counts	2,390/ μ l
(Eos 1.5%, Lym 6.0%, Mono 2.5%, Myelo 1.0%, Meta 0.5%, Seg 89%)		Na	138.4 mEq/l	Histiocyte	0.5%
RBC	481 \times 10 ⁴ / μ l	K	3.46 mEq/l	Segmented	71.0%
Hb	14.4 g/dl	Cl	101.2 mEq/l	Eosino	1.5%
PLT	41.9 \times 10 ⁴ / μ l	Serology		Lymphocyte	27.0%
Biochemistry		CRP	6.32 mg/dl	CD4	29.2%
TP	8.2 g/dl	KL-6	1,410 U/ml	CD8	62.8%
ALB	3.8 g/dl	SP-D	297.9 ng/ml	CD4/8	0.5
AST	46 IU/l	Anti- <i>Trichosporon</i> antibodies		Arterial blood gases	
ALT	34 IU/l	<i>T. mucoides</i> \times 256		pH	7.471
LDH	404 IU/l	<i>T. asahii</i> \times 128		PaCO ₂	33.7 Torr
ALP	227 IU/l	Pulmonary function tests		PaO ₂	72.7 Torr
γ -GTP	21 IU/l	VC	2.51 L	BE	1.6 mmol/l
T-BIL	0.59 mg/dl	%VC	86.6%		
BUN	12.2 mg/dl	FEV _{1.0}	2.02 L		
CRE	0.57 mg/dl	FEV1.0%	80%		



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing ground-glass opacities in both lung fields.

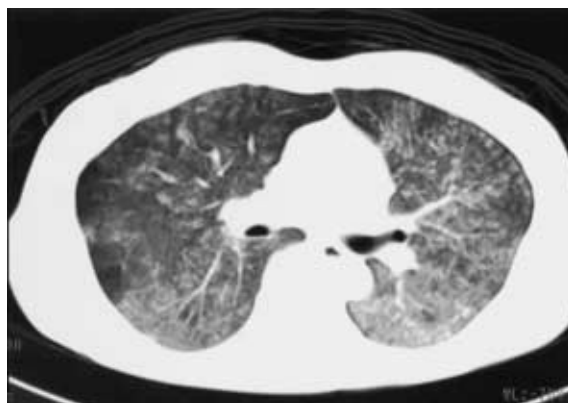


Fig. 2 CT scan shows diffuse centrilobular small nodules in both lung fields.

入院後経過：入院日の翌日よりプレドニンの内服を30 mg から開始した。それを3日間、20 mg を服用し、10 mg を9日間服用した。1週間内服治療を行った後の胸部CTで両肺野のびまん性スリガラス影は改善傾向にあったが、スリガラス影・小葉中心性の粒状影は明らかに残存していた。入院時見られた呼吸性アルカローシスと低酸素血症は退院時にはpH 7.415 PaCO₂ 43.6 torr PaO₂ 88.4 torr まで改善し、呼吸困難も消失し、ついで耳鳴りや不眠も自覚しなくなった。

症例2：51歳、男性。

主訴：息切れ、発熱、乾性咳嗽。
 ペット歴、居住歴は症例1と同様。
 喫煙歴：なし。

既往歴：2003年9月30日から10月20日まで間質性肺炎で入院した。

現病歴：2004年7月7日より発熱、咳、息切れが出現した。9月18日に高熱があり、当院救急外来を受診し、点滴を受けた。胸写上間質陰影があると指摘されたが放置していた。妻が当科を受診し、夏型過敏性肺炎を疑われ、本人の病歴も去年の同時期に同様の症状で入院し、ステロイドパルス療法にて完治したことから同疾病を疑われ、同日入院となった。

入院時現症：体温 36.9 血圧 127/89 mmHg 脈拍

Table 2 Laboratory data on admission (Case 2)

Hematology		T-Chol	145 mg/dl	Bronchoalveolar lavage fluid	
WBC	7,850/ μ l	TG	83 mg/dl	Cell count	2,590/ μ l
(Baso 1.0%, Eos 1.5%, Lym 10.5%, Mono 3.5%, Seg 83.5%)		Na	142.5 mEq/l	Histiocyte	0.5%
RBC	423 \times 10 ⁴ / μ l	K	3.63 mEq/l	Segmented	98%
Hb	13.1 g/dl	Cl	107.0 mEq/l	Eosino	0.5%
PLT	30.8 \times 10 ⁴ / μ l	Serology		Lymphocyte	1.0%
Biochemistry		CRP	2.86 mg/dl	CD4	19.4%
TP	6.7 g/dl	KL-6	3,200 U/ml	CD8	61.6%
ALB	3.5 g/dl	SP-D	445.3 ng/ml	CD4/8	0.3
AST	22 IU/l	Anti-Trichosporon antibodies		Arterial blood gases	
ALT	11 IU/l	<i>T. mucoides</i> \times 128		pH	7.489
LDH	289 IU/l	<i>T. asahii</i> \times 128		PaCO ₂	38.3 Torr
ALP	172 IU/l	Pulmonary function tests		PaO ₂	62 Torr
γ -GTP	21 IU/l	VC	2.65 L	BE	1.9 mmol/l
T-BIL	0.52 mg/dl	%VC	71.0%		
BUN	8.5 mg/dl	FEV _{1.0}	1.90 L		
CRE	0.70 mg/dl	FEV _{1.0} %	71.6%		



Fig. 3 Chest radiograph on admission showing slight ground-glass opacities in both lung fields.

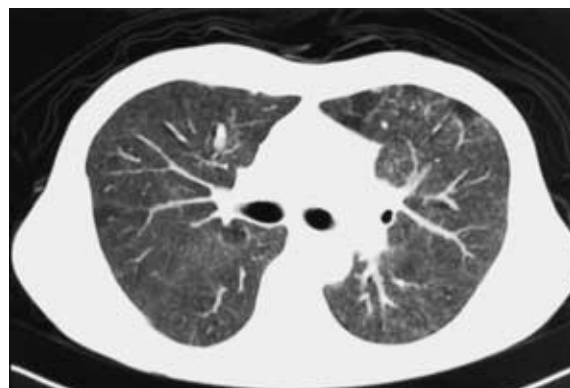


Fig. 4 CT scan shows diffuse centrilobular small nodules in ground-glass opacities in both lung fields.

T. mucoides が 128 倍，*T. asahii* が 128 倍と陽性を示していた。

画像所見：胸部単純写真（Fig. 3）：両肺野に淡いスリガラス陰影を認めた。

胸部 CT（Fig. 4）：両側肺野ほぼ全域にスリガラス状陰影が広がっており，このスリガラス陰影の内部に小葉中心性の粒状影が広範に認められた。また，反応性腫大を疑う小リンパ節が縦隔に認められた。

入院後経過：入院翌日気管支鏡検査を行い組織検査，および BAL を行った。気管支鏡検査（TBLB）での末梢肺組織では，症例 1 と同様であった。BAL は CD4 19.4%，CD8 61.6%，CD4/8 0.3 で過敏性肺臓炎の BAL 所見として矛盾しない結果だった。

入院後経過：プレドニンを 30 mg 内服から開始し，1

75 回/分 口唇にチアノーゼを認め，呼吸音では fine crackle を全肺野に聴取した。

入院時検査所見（Table 2）：白血球数は異常なく，軽度の貧血を認めた。血液ガス分析では著明な低酸素血症を示していた。CRP は 2.86 mg/dl と軽度上昇していた。KL-6 は 3,200 U/ml，SP-D 445.3 ng/ml と著増しており肺障害は高度と思われた。トリコスポロン沈降抗体では

Table 3 Serological Tests for *Trichosporon*

	Father	Mother	Daughter
Indirect immunofluorescent antibody test			
<i>Trichosporon mucoides</i>	× 128	× 256	× 64
<i>Trichosporon asahii</i>	× 128	× 128	× 64

Table 4 HLA type

Locus	Mother (Case1)	Daughter
A	A2, A24	A24
B	B62 (15) B48	B62 (15) B61 (40)
DR	DR4, DR9	DR4, DR9
DQB1	DQ8 (3) DQ9 (3)	DQ8 (3) DQ9 (3)

(allele)

週間後には PaO₂ 90.1 torr まで改善した。徐々に呼吸困難感はなくなり、2週間後に退院となった。

同居している娘のトリコスポロンの沈降抗体は *T. mucoides* が 64 倍、*T. asahii* が 64 倍と陽性を示していた。家族の沈降抗体価の結果を Table 3 にまとめた。また、夏型過敏性肺炎の発症には HLA 抗原と関係があるといわれており、この 3 人のうち同意の得られた母親と娘の HLA 抗原検索を施行した (Table 4)。

考 察

夏型過敏性肺炎は本邦特有の疾患といわれていたが、海外においても高温多湿な地域には起こり得る疾患で韓国、南アフリカなどでの報告例も散見されるようになっている^{3,4)}。

月単位では最も患者数が多いのが 8 月でついで 7 月、9 月である。本例も男性が 7 月、女性が 8 月とやはり気温が高い時期に発症している。疫学上、女性のほうが男性より 2 倍発症するのは自宅で暴露される時間と、喫煙に関係があるとの見解もある⁵⁾。本例では夫が早く発症したが、夜勤などで高温多湿の日中に自宅で休む事が多かったためと考えられる。臨床的には週単位から 1 カ月位の間体調不良感、咳嗽、発熱などが持続する。本例も来院時は長期にわたる感冒様症状を主訴にしていた。

原因となる抗原はトリコスポロンであり、従来は *T. cutaneum* (= *T. beigeli*) とされていたが、分子生物学的分類によって *T. asahii*、*T. mucoides* および *T. montevidense* と考えられている⁶⁾。*T. asahii* は土壌などの環境中に広く存在し、飛散した菌株が家屋に定着、増殖し、患者はその分生子・菌糸を反復吸入して発症する。

今回我々が経験した症例は 3 人家族で両親が夏型過敏性肺炎を発症し、またその娘は発症こそはしていないが両親と同様に *T. asahii*、*T. mucoides* に対する抗体を有し

ていた。同居家族でも発症の有無で分けられるのは HLA 抗原が異なることによって宿主の反応性が異なること⁷⁾。また坂田らによれば発症には抗原量の多さよりも一定の閾値以上の抗原量への暴露が必要であるとされている⁸⁾。後者の根拠については両親と子供の居住空間が異なったことである。本例の居住は北東に娘の部屋、南西に両親の部屋の 2 部屋がある。両親の部屋は布団が年中畳を覆い、カーテンも締め切れ家具も多く、また日当たりも悪く、風通しも悪い。その点、娘の部屋はフローリングで窓も 2 方向にあり風通しは良好である。家族がそろうのは台所のみで娘は両親の部屋にほとんど立ち入ることがなかった。また後の引越し時にわかったことだが、両親の部屋にあった家具の後面、底面はカビが大量に発生しており、湿度、換気、温度ともにカビの生えやすい環境であったと考えられる。ただこのカビに関しては破棄されたあとだったためトリコスポロンであったかどうかは不明である。

夏型過敏性肺炎が発症しやすい特定の HLA 抗原は HLA-DQw3 との報告²⁾があるが、HLA-DQw3 は 1990 年代に記載が変わり、その後 3 つに分類され HLA-DQ7, DQ8, DQ9 とそれぞれ命名されている。この症例 1 の母親と娘に関しては双方とも DQ8, DQ9 を有し、過敏性肺炎を発症する素因があると推察される。娘には喫煙歴はないが、トリコスポロン抗体を持ち、さらに発症しやすいとされている HLA 抗原をも保有しているのになぜ発症していないのかは抗体の量が問題なのか、一定の閾値以上の抗原暴露がなかったためか疑問の残るところであり、今後の課題である。

過敏性肺炎の治療の第一選択は抗原からの隔離であるがそれを実行するにはまず患者の居住環境、職業環境などの調査が必要である。前述のように自宅訪問を行い、居住環境を調査し、様々な場所から抗原採取を実行してみたがアスペルギルスのみを検出でトリコスポロンの検出はできなかった。治療は鉄筋の住居に転居することで対処し、その後症状は消失しており疾病の再燃はみられていない。他の報告では換気設備を整えたりして対処している事が多いが慢性化することもある⁵⁾。

結 語

3 人家族で両親に夏型過敏性肺炎が発症し、発症して

いないその子供にも, *Trichosporon* 抗体が陽性であり, 報告されていた HLA 抗原と一致した HLA 抗原を母親と娘に検出した.

夏型過敏性肺炎は患者の身体のみでなく, 周囲の環境なども考え一歩踏み込んだ治療, 対処が必要である.

参考文献

- 1) Ando M, Sakata T, Yoshida K, et al: Serotype-related antigen of *Trichosporon cutaneum* in the induction of summer-type hypersensitivity pneumonitis; correlation between serotype of inhalation challenge-positive antigen and that of the isolates from patients' home. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 36-44.
- 2) Ando M, Hirayama K, Soda K, et al: HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 948-950.
- 3) 安藤正幸: 夏型過敏性肺臓炎. 日内会誌 1996; 85: 227-231.
- 4) Swingler GH: Summer-type hypersensitivity pneumonitis in southern Africa; A report of 5 cases in one family. *S Afr Med J* 1990; 77: 104-107.
- 5) 菅 守隆: 夏型過敏性肺炎とその周辺. 日胸 2003; 62: 97-106.
- 6) Nishiura Y, Nakagawa-Yoshida K, Suga M, et al: Assignment and serotyping of *Trichosporon* species, the causative agent of summer-type hypersensitivity pneumonitis. *J Med Vet Mycol* 1997; 35: 45-52.
- 7) 榎本 晃, 梶本和宏, 猪木篤弘, 他: 家族内発症を認めた過敏性肺臓炎 4 家族 8 症例の検討. 日内会誌 1991; 80: 1132-1133.
- 8) 坂田哲宣, 坂田和子, 山崎寿人, 他: *Trichosporon cutaneum* による夏型過敏性肺炎の吸入誘発試験に関する臨床的検討. 日胸疾会誌 1992; 30: 1931-1936.

Abstract

Trichosporon antigen and HLA-antigen in summer-type hypersensitivity pneumonitis in a family

Noriko Tanaka¹⁾, Yasuyuki Taooka¹⁾, Kazunori Fujitaka²⁾ and Naoko Sakamoto³⁾

¹⁾Department of Respiratory Disease and Allergology Division, Mazda Hospital

²⁾The University of Texas MD Anderson Cancer Center,
Department of Thoracic/Head & Neck Medical Oncology

³⁾Department of Respiratory Medicine, Ohtake National Hospital

We encountered a family in which all of the three members (the parents, a 45-year-old woman and 51-year-old man, and their 15-year-old daughter) had *Trichosporon cutaneum* antigen, and two (the parents) suffered from summer-type hypersensitivity pneumonitis in the late summer. The husband complained of dry cough, fever and dyspnea on exertion from July after severe interstitial pneumonitis and was treated with steroid pulse in September 2004. His wife visited our hospital and complained of a common cold-like symptom which progressed in August 2005. The couple were given diagnoses of summer-type hypersensitivity pneumonitis because they were positive for serum anti-*Trichosporon mucoides* antigen and *asahii* antigen. Their asymptomatic daughter was positive for these antigens. Both wife and daughter had HLA-DQ 8 (3) and 9 (3) that are suggested to be important HLA antigens related to the occurrence of summer-type hypersensitivity pneumonitis.