

●症 例

椎茸栽培が原因と考えられた慢性過敏性肺炎の1例～本邦報告例の臨床的検討～

甲斐 直子¹⁾ 石井 寛¹⁾²⁾ 岩田 敦子¹⁾ 梅木 健二¹⁾
 白井 亮¹⁾ 森永亮太郎¹⁾³⁾ 岸 建志¹⁾ 時松 一成¹⁾
 平松 和史¹⁾ 山形 英司²⁾ 門田 淳一¹⁾

要旨：症例は72歳の男性，長年椎茸栽培に従事していた。持続する乾性咳嗽と労作時呼吸困難が主訴で，胸部CTでびまん性間質性陰影を認めた。気管支肺胞洗浄液中のリンパ球増多がみられ，環境誘発により増悪し，椎茸の抽出物に対するリンパ球刺激試験が強陽性であった。ステロイド治療に反応がみられたものの画像上の改善は乏しく，経過観察中である。椎茸栽培所では大気中に舞う椎茸胞子の吸入により過敏性肺炎を発症することがあるが，慢性型の症例の報告はまだ少ない。自験例を含めた5例の検討では，本症は長年のビニールハウス栽培者に多く，気管支肺胞洗浄液ではリンパ球比率が上昇し，CD4/CD8比が高い傾向にあった。診断に沈降抗体やリンパ球刺激試験は有用であるが，画像所見や臨床経過などを併せた総合的な判断を要する。ステロイド治療は概ね効果があるが，他の原因による過敏性肺炎と同様に抗原回避が最も重要である。

キーワード：きのこ栽培者肺，椎茸，慢性過敏性肺炎

Mushroom worker's lung, Shiitake mushroom, Chronic hypersensitivity pneumonitis

はじめに

きのこ栽培者肺は，大気中に舞う径4～8 μ mのきのこ胞子，もしくは堆肥中に発育した好熱性放線菌の吸入に起因する過敏性肺炎である¹⁾。慢性過敏性肺炎は小葉中心性の炎症と線維化から始まって，進展すると肺胞構造の改築や蜂巢肺を呈するが，臨床的に特発性肺線維症と診断される可能性がある²⁾。今回われわれは，慢性の経過で発症した椎茸栽培によると思われる慢性過敏性肺炎の1例を経験したので，本邦報告例の臨床的検討と併せて報告する。

症 例

患者：72歳，男性。

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難。

既往歴：幼少時に肺炎，65歳時に肺寄生虫症（以後，健康診断は受けていなかった）。

家族歴：特記事項なし。

職業歴：50数年来の椎茸栽培業（屋外）。

生活歴：喫煙歴なし，機会飲酒。ニワトリ10数羽，

牛5頭を飼育。羽毛布団の使用なし，健康食品の摂取歴なし。

現病歴：平成16年頃より慢性的な咳嗽があり，平成19年に入り次第に労作時呼吸困難（Fletcher-Hugh-Jones分類II³⁾）を自覚するようになった。同年3月に近医を受診し間質性肺炎を疑われ，約1カ月間農作業を中止したうえで，4月に精査目的にて当科に入院となった。

身体所見：身長153cm，体重45kg，脈拍80/分，呼吸数18/分，血圧125/70mmHg。表在リンパ節腫脹を認めず，ばち状指なし。胸部聴診上，左肺下部に軽微なfine cracklesを聴取した。

入院時検査所見（Table 1）：血液生化学所見に異常はなく，各種膠原病関連の自己抗体は陰性で，血清KL-6，SP-Aは正常範囲内，SP-Dは軽度高値を示していた。抗トリコスポロン抗体は陰性であった。低酸素血症はなかったが，呼吸機能検査では著明な拘束性障害と拡散能の低下を認めた。

入院時画像所見：胸部X線写真（Fig. 1）では，両肺の軽度の容量減少と，両肺野びまん性の網状陰影を認めた。胸部CT（Fig. 2）では，病変は両側の上肺野から下肺野まで広がり，気道周囲に区域性に分布する間質性変化，牽引性の気管支拡張，胸膜下の嚢胞性変化がみられた。スリガラス影はごく一部でみられ，小葉中心性粒状影は認めなかった。また，縦隔リンパ節には軽度の腫大を認めた。

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

¹⁾大分大学医学部感染分子病態制御講座（内科学第2）

²⁾ごとうJ呼吸器・アレルギークリニック

³⁾大分大学医学部臨床腫瘍医学講座

（受付日平成19年9月21日）

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		Arterial blood gases (room air)	
WBC	6,200/ μ l	CRP	0.29 mg/dl	pH	7.37
Neut	61.4%	KL-6	394 U/ml	PaO ₂	89.7 Torr
Eosin	7.1%	SP-D	<u>123</u> ng/ml	PaCO ₂	47.6 Torr
Lymph	23.9%	SP-A	37.4 ng/ml	SaO ₂	97.2%
Mono	7.6%	sIL-2R	423 U/ml	AaDO ₂	0.8 Torr
RBC	417 \times 10 ⁴ / μ l	IgG	1,480 mg/dl	Pulmonary function tests	
Hb	13.2 g/dl	IgA	458 mg/dl	VC	<u>1.82</u> L
Plt	30.3 \times 10 ⁴ / μ l	IgM	67.0 mg/dl	%VC	<u>59.7</u> %
Biochemistry		ANA	<u>\times40</u>	FEV ₁	1.80 L
TP	7.3 g/dl	RF	< 20 IU/ml	%FEV ₁	95.2%
AST	16.7 IU/L	anti SS-A Ab	< 5.0	FEV _{1%}	100%
ALT	7.6 IU/L	anti SS-B Ab	< 5.0	%DLco	<u>58.2</u> %
ALP	204 IU/L	anti Scl-70 Ab	5.2	DLco/VA	<u>2.90</u> ml/min/mmHg/L
γ -GTP	13.9 IU/L	anti Jo-1 Ab	< 5.0	BALF analysis	74.2%
LDH	162 IU/L	MPO-ANCA	< 10 EU	Total cell count	<u>6.7\times10⁵</u> /ml
BUN	21.5 mg/dl	PR3-ANCA	< 10 EU	AM	74.2%
Cr	0.84 mg/dl	anti-Trichosporon	(-)	Neut	1.7%
		PPD skin test	(-)	Lymph	<u>24.0</u> %
				Eosin	0.04%
				CD4/CD8	<u>3.01</u>



Fig. 1 Chest radiograph obtained on admission, showing reticulo-nodular shadows in both lung fields.

入院後経過：右中葉で施行した気管支肺胞洗浄液は、細胞密度の増加とリンパ球比率の上昇を呈し、CD4/CD8比は軽度高値であった (Table 1)。右上葉からのTBLB組織像では、気管支周囲へのリンパ球浸潤、軽度の線維化や胞隔炎がみられたが、明らかな肉芽腫や多核巨細胞はみられなかった。生活歴より、農夫肺や鳥関連慢性過敏性肺炎を鑑別に挙げ各種沈降抗体について検討したが、好熱性放線菌を含めていずれも陰性であった (Table 2)。次に椎茸の抽出物による末梢血リンパ球刺激試験 (LST) をおこなったところ、全く椎茸孢子曝露のない

健常者5名と比較して約10倍の反応を示した (Table 2)。なお実際に栽培していた椎茸とは別の品種でも検討したが、同様に強い反応がみられた。確定診断に至らぬまま退院したため、その後農作業を再開したところ、4週後の外来受診時、胸部レントゲンでは明らかな悪化はみられなかったものの、労作時呼吸困難の増強とともに動脈血酸素分圧の低下 (83.2Torr)、肺機能の低下 (VC 1.50L, %VC 49.2%) を認めた。血清 SP-D 値は横ばいであったが (114ng/ml)、KL-6 値の上昇 (490U/ml) を認めた。したがって、環境誘発に対して反応を示したと判断し、LSTの結果と併せて、椎茸栽培が誘因となった慢性過敏性肺炎と診断した。農作業の中止を指示し、外来にてプレドニゾン 0.5mg/kg/日の投与を開始したところ、胸部レントゲン上の変化は乏しいものの徐々に症状は改善し、2カ月後の検査所見では、動脈血酸素分圧 87.8Torr、血清 SP-D 値 73.9ng/ml、KL-6 値 359U/ml と改善傾向がみられている。

考 察

本症例は、画像上線維化所見や嚢胞性変化が主体でシリガラス状陰影は目立たず、特発性間質性肺炎なかでも特発性肺線維症との鑑別を要した。しかし椎茸栽培という長年の抗原曝露環境下であり、椎茸の抽出物に対するLSTが陽性で、気管支肺胞洗浄液では総細胞数の増加とリンパ球比率の上昇がみられた。また、入院前の約1カ月間農作業をせずに療養しており、完全ではないものの抗原から回避していた可能性があり、このことが入院

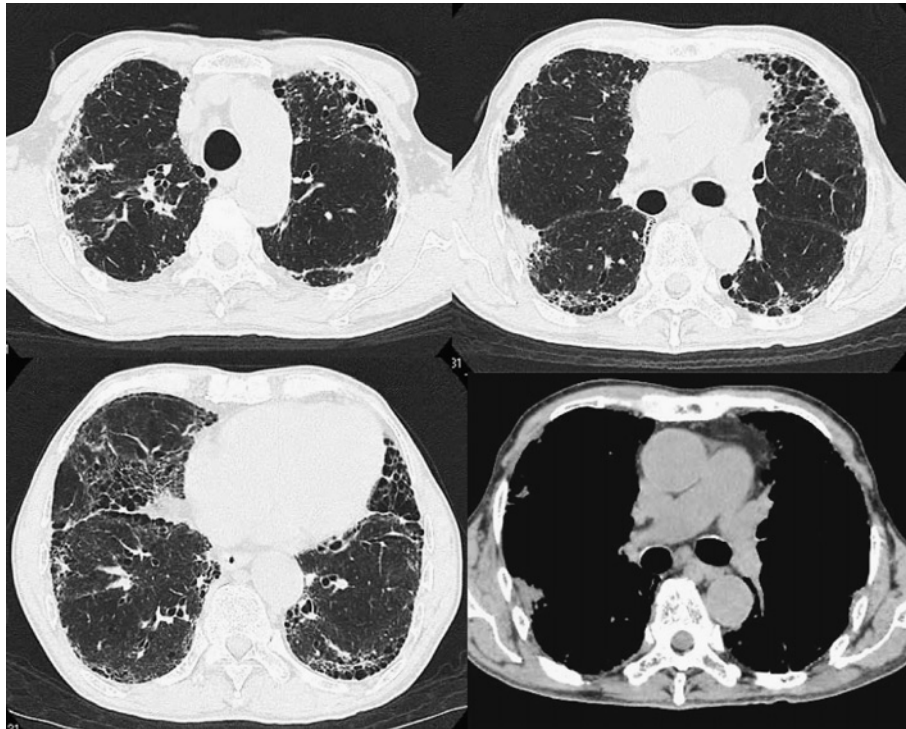


Fig. 2 Chest computed tomography, showing traction bronchiectasis, subpleural micro-cystic changes and partial ground-glass opacities in both lungs, and mild mediastinal lymphadenopathy.

時の検査所見にも影響し、結果的に退院後の環境誘発による増悪をもたらしたと考えられた。ただし慢性過敏性肺炎の診断におけるLSTは、例えば同症を発症していないきのこ栽培従事者においても陽性になることがあり、LST陽性だけでは診断に至らないとされている¹⁾。これは沈降抗体についても同様である¹⁾。本症例では全く椎茸孢子曝露のない健康者5名と比較してLSTが約10倍の反応を示したが、これが椎茸による過敏性肺炎全般の特徴であるかどうかは不明であり、今後の検討課題である。したがって慢性過敏性肺炎の診断は、何らかの抗原曝露歴、臨床症状、画像所見、検査所見などから総合的におこなう必要がある。

現在本邦では、吉澤ら³⁾⁴⁾が提唱した以下の基準が用いられることが多い。すなわち、(1)環境誘発あるいは抗原吸入誘発試験で陽性、(2)組織学的に線維化が観察される(肉芽腫の有無は問わない)、(3)HRCTで線維化所見とhoneycombが観察される、(4)肺機能の拘束性障害が1年以上に亘って進行性である、(5)過敏性肺炎と関連した症状が6カ月以上続く、(6)当該抗原に対する抗体かあるいはリンパ球増殖試験が陽性か、両者が陽性、のうち(1)か(6)および(2)か(3)、および(4)か(5)の3項目以上を満足させれば診断する。さらに付記として、環境誘発あるいは抗原吸入誘発試験では検査所見の変化だけでも陽性と判定すること、病理学的所

見では肉芽腫はほとんどみられず、リンパ球主体の胞隔炎や限局性のhoneycombがみられることなどが記されている。本症例はこれらの診断基準を満たしており、急性症状を欠く潜在性発症型に該当すると考えられた。労作時呼吸困難を主とした症状および検査所見の悪化がみられたため、ステロイド薬による治療を開始した。これにより症状や検査所見はやや改善し現在も継続しているが、画像上は不可逆性変化に近いと考えられ、今後も抗原曝露の回避をしながら、間質性陰影の進行について慎重に経過観察する必要がある。

きのこ栽培業者にみられる過敏性肺炎は、欧米ではmushroom worker's lung(きのこ肺)として知られており、従来その原因の多くは堆肥中に発育した好熱性放線菌とされてきた⁵⁾⁶⁾。しかし近年本邦を中心に、シメジ、エリンギ、ナメコなどさまざまな種類によるきのこ肺の報告があり、それら全てはきのこ孢子、もしくはきのこのそのものが原因とされ、外国誌にもまとめられている⁷⁾。椎茸栽培者にみられた過敏性肺炎の報告例は、1981年の中沢らの報告⁸⁾に始まりその後も散見されるが⁹⁾¹⁰⁾、それらの症例は急性ないし亜急性の過敏性肺炎であった。椎茸による過敏性肺炎で慢性型と明記された症例報告は、検索しえた範囲では1998年の野田らの報告¹¹⁾から、本症例を含めて4例あり¹²⁾¹³⁾、画像で線維化所見を有すると記載されていた症例¹⁴⁾を含めると5例となる(Table

Table 2 Results of precipitation test for inhaled antigen and lymphocyte stimulation test for Shiitake mushroom extract

Precipitation test		Lymphocyte stimulation test for Shiitake mushroom extract		
Aspergillus fumigatus	(-)		(cpm) [control (cpm)]	Stimulation index (%)
Aspergillus mix	(-)	present case	3,404 (206)	1.652
Thermoactinomyces vulgaris	(-)	healthy volunteer 1	1,025 (763)	134
Saccharopolyspora rectivirgula	(-)	healthy volunteer 2	1,209 (693)	174
Pegeon serum	(-)	healthy volunteer 3	4,415 (2,523)	174
Parakeet serum	(-)	healthy volunteer 4	783 (572)	136
Sawdust	(-)	healthy volunteer 5	467 (240)	194
Nameko mushroom	(-)			

Table 3 Clinical features of chronic hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom reported in Japan

report No.	year	age/sex	Shiitake exposure period (years)	Shiitake cultivation place	BAL lymphocyte (%) (CD4/8 ratio)	precipitation test	lymphocyte proliferation (LST)	steroid therapy (efficacy)
1 ⁴⁾	1997	58/F	20	small building	53 (1.63)	positive	positive	done (effective)
2 ¹⁾	1998	52/F	30	vinyl tent	14 (2.13)	positive	not done	done (unknown)
3 ²⁾	2000	73/F	50	vinyl tent	69.3 (6.49)	positive	positive	done (temporarily effective)
4 ³⁾	2001	61/M	12	vinyl tent	not described	positive	positive	not described
present case	2007	72/M	50	outdoor	24 (3.01)	not done	positive	done (effective)

M: male, F: female

3). 年齢は52歳～72歳(平均63.2歳)と比較的高齢で、これは椎茸栽培従事期間が12年～50年(平均32.4年)と長期であるためと思われる。4例で気管支肺胞洗浄が施行されているが、リンパ球比率が14%～69.3%(平均40.1%)と上昇し、CD4/CD8比は1.63～6.49(平均3.3)と高値を示す傾向にあった。またいずれの症例も環境誘発により増悪し、椎茸抗原に対する沈降抗体もしくはLSTが陽性であった。本例を除く4例でビニールハウスまたは小さな建物内で椎茸栽培がおこなわれており、大量の胞子の浮遊が予想されるが、本例も採取された椎茸の仕分け作業は屋内だったことから、持続的な抗原曝露があったと考えられた。多くの症例である程度ステロイド薬の効果はみられるものの、線維化の進んだ症例での効果は一時的であり、抗原回避しても進行性の場合がある。なおやむを得ず作業をおこなう場合はN95マスクの着用が推奨されている¹⁾。

以上、椎茸栽培者に発症し、椎茸そのものが原因抗原と考えられた慢性過敏性肺炎の症例を報告した。報告例はまだ少ないものの、椎茸は本邦で広く産生されているきのこ種であるため、特発性肺線維症をはじめとする間質性肺炎のなかに本症が含まれる可能性を考慮すべきで

ある。慢性過敏性肺炎の診断には抗原吸入誘発試験を施行することが最も有用であるが、病院内で施行できる施設は限られているため、とくに急性症状を欠く潜在性発症型と特発性肺線維症を鑑別する際は、本症例のように長期間の環境誘発試験の結果を慎重に検討することが望ましいと考えられた。

謝辞：沈降抗体の測定にご協力いただきました岩手医科大学第3内科代謝研究室に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 伊東理子, 津島健司, 久保恵嗣. きこの肺. 日胸 2005;64:617—624.
- 2) 吉澤靖之, 澤田めぐみ. 過敏性肺炎. 日本医事新報 2000;3982:33—36.
- 3) Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. J Allergy Clin Immunol 1999;103:315—320.
- 4) 吉澤靖之, 宮崎泰成, 稲瀬直彦, 他. 慢性過敏性肺炎. 日内会誌 2006;95:1904—1911.
- 5) Bringhurst LS, Byrne RN, Gershon-Cohen J. Respi-

- ratory disease of mushroom workers; farmer's lung. JAMA 1959; 171: 15—18.
- 6) Sakula A. Mushroom-worker's lung. Br Med J 1967; 3: 708—710.
- 7) Moore JE, Convery RP, Millar BC, et al. Hypersensitivity pneumonitis associated with mushroom worker's lung: an update on the clinical significance of the importation of exotic mushroom varieties. Int Arch Allergy Immunol 2005; 136: 98—102.
- 8) 中沢次夫, 金谷邦夫, 梅枝愛郎, 他. しいたけ栽培者肺—しいたけ胞子に起因する過敏性肺臓炎—. 日胸 1981; 11: 934—938.
- 9) Matsui S, Nakazawa T, Umegae Y, et al. Hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom spores. Intern Med 1992; 31: 1204—1206.
- 10) 山本宏司, 須甲憲明, 野村智昭, 他. シイタケ栽培者に発症した過敏性肺炎の1例. 日胸 1996; 55: 560—563.
- 11) 野田康信, 権田秀雄, 大石尚史, 他. 椎茸胞子吸入による慢性過敏性肺臓炎の1例. アレルギーの臨床 1998; 18: 55—58.
- 12) 藤原慶一, 佐藤利雄, 米井敏郎, 他. 椎茸栽培者に発症した慢性型過敏性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2000; 38: 908—913.
- 13) Suzuki K, Tanaka H, Sugawara H, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom spores associated with lung cancer. Intern Med 2001; 40: 1132—1135.
- 14) Murakami M, Kawabe K, Hosoi Y, et al. Decreased pulmonary perfusion in hypersensitivity pneumonitis caused by Shiitake mushroom spores. J Intern Med 1997; 241: 85—88.

Abstract

Chronic hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom cultivation: case report and review of literature

Naoko Kai¹⁾, Hiroshi Ishii¹⁾²⁾, Atsuko Iwata¹⁾, Kenji Umeki¹⁾, Ryo Shirai¹⁾, Ryotaro Morinaga¹⁾³⁾, Kenji Kishi¹⁾, Issei Tokimatsu¹⁾, Kazufumi Hiramatsu¹⁾, Eiji Yamagata²⁾ and Jun-ichi Kadota¹⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases, Oita University Faculty of Medicine

²⁾Goto-J Respiratory and Allergy Clinic

³⁾Department of Clinical Oncology, Oita University Faculty of Medicine

A 72-year-old man, a Shiitake mushroom grower over fifty years, was admitted to our hospital because of bilateral chest interstitial shadow with chronic cough and breathlessness. Chest computed tomography showed traction bronchiectasis, subpleural micro-cystic changes and partial ground-glass opacities in both lungs, and mild mediastinal lymphadenopathy. A diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushrooms was comprehensively confirmed by occupational history, radiological findings, and positive findings of an incidental environmental provocation test and lymphocyte stimulation test for Shiitake mushroom extracts. We reviewed the clinical features in five patients with chronic hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushrooms reported in Japan. There was a tendency toward increasing lymphocytes and high CD4/CD8 ratio in bronchoalveolar lavage fluids. Treatment with steroids seems to have a limited effect, while avoidance of the antigen is important.