

●症 例

バラ温室栽培従事者における過敏性肺炎の1例

天野 陽介²⁾ 榎本 宗浩³⁾ 坂東 政司¹⁾ 川上 正敬²⁾ 杉山幸比古¹⁾

要旨：症例は54歳，女性．バラの温室栽培に従事していたが，慢性の湿性咳嗽を主訴に当科紹介受診した．胸部CTでは両側肺野にびまん性のすりガラス状陰影を認め，気管支肺泡洗浄液中のリンパ球優位の細胞数増加，経気管支肺生検での間質へのリンパ球浸潤と肉芽腫形成を認めたことから，過敏性肺炎と診断した．勤務先である温室の環境検査を施行し，得られた *Penicillium* species に対する沈降反応が陽性であったことから，バラ温室内の *Penicillium* species が原因抗原と考えられた．温室という高温多湿の閉鎖環境での従事においては，真菌を主とした抗原による過敏性肺炎の発症に注意する必要があると考えられた．

キーワード：過敏性肺炎，温室，*Penicillium* species

Hypersensitivity pneumonitis, Greenhouse, *Penicillium* species

緒 言

温室は一年にわたって高温多湿な閉鎖空間であるため，一般的に真菌の発育に適した環境である．温室従事者は真菌に高濃度で暴露する可能性があることから，真菌起因性の気管支喘息¹⁾や過敏性肺炎^{2)~4)}を発症するリスクが高いと考えられる．今回我々は，バラ温室栽培従事者に発症し，原因抗原を示唆した過敏性肺炎を経験したので報告する．

症 例

症例：54歳，女性．

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難．

既往歴：38歳 尿管結石で手術．

家族歴：父 心筋梗塞，母 胃癌．

生活歴：喫煙歴なし（受動喫煙あり），飲酒なし，アレルギーなし．

常用薬：なし．

職業：17年前よりバラ温室栽培（ビニールハウス）に従事．

現病歴：2007年1月ごろから湿性咳嗽が出現し，寛解・増悪を繰り返しながら経過していた．10月下旬から湿性咳嗽の悪化があり，11月初旬に38℃台の発熱を認めたため，近医を受診した．炎症反応の上昇と胸部CTで両側肺野にすりガラス状陰影が見られたため，抗菌薬

の内服投与を行ったが，画像上の改善が乏しく，12月中旬に当科紹介受診となった．外来での経過観察中，2008年1月から仕事を午前中のみとしていたが，長く働いた日は夕方に微熱を認めることがあった．また，すりガラス状陰影の残存を認めたため，精査目的に2008年2月入院となった．

身体所見：身長154cm，体重49.4kg，意識清明，体温35.9℃，血圧122/74mmHg，脈拍82回/分整，呼吸数19回/分，SpO₂ 96%（室内気），眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，表在リンパ節触知せず，呼吸音両側でラ音聴取せず，心雑音なし，腹部平坦かつ軟，下腿浮腫なし，ばち指なし，関節腫脹なし，四肢体幹に皮疹なし．

検査所見（Table 1）：血沈の促進と間質性肺炎マーカーの高値を認めるほかは，血液一般検査，生化学検査に明らかな異常は認めなかった．動脈血液ガス所見では明らかな低酸素血症は認めなかった．

画像所見（Fig. 1, 2）：胸部レントゲン写真では両側下肺野にわずかなすりガラス状陰影を認める以外に，明らかな異常を認めなかった．胸部単純CTではモザイクパターンを伴うびまん性すりガラス状陰影を認め，一部小葉中心性の粒状影も認めた．呼気CTではair trapping所見を認めた．

肺機能検査（Table 1）：%DL_{CO} 76.7%と軽度の拡散障害を認めるほかは，明らかな異常を認めなかった．6分間歩行試験では，SpO₂の低下は軽度であり，歩行距離485m，最低SpO₂ 94%であった．

入院後経過：臨床経過，間質性肺炎マーカー高値，画像所見から過敏性肺炎を第一に考え，帰宅試験を施行したが，軽度の咳嗽を認めたのみで，検査所見での変化を

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

¹⁾自治医科大学内科学部門呼吸器内科学講座

²⁾東京大学医学部呼吸器内科

³⁾協和中央病院内科

（受付日平成21年4月16日）

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Na	138 mmol/l	Arterial blood gas (ambient air)	
WBC	6,100/ μ l	K	3.8 mmol/l	pH	7.407
Neu	50.3%	Cl	106 mmol/l	PaCO ₂	34.7 Torr
Eos	1.6%	Ca	8.7 mg/dl	PaO ₂	78.0 Torr
Baso	1.4%	BNP	49.1 pg/ml	HCO ₃ ⁻	21.4 mmol/l
Mono	6.6%	Serology		Pulmonary function test	
Lym	40.1%	CRP	0.06 mg/dl	VC	2.72 L
RBC	433 $\times 10^4$ / μ l	ANA	$\pm$	%VC	107.5%
Hb	13.1 g/dl	RAPA	< 40 $\times$	FEV ₁	2.14 L
Plt	24.2 $\times 10^4$ / μ l	anti-ds-DNA	(-)	FEV ₁ %	79.0%
ESR	47 mm/hr	P-ANCA	(-)	%DL _{CO}	76.7%
Biochemistry		C-ANCA	(-)	%DL _{CO} /VA	76.6%
TP	7.6 g/dl	anti-SS-A	(-)	BALF (rt. B ³ b)	
Alb	3.6 g/dl	anti-SS-B	(-)	recovery	49.3%
BUN	12 mg/dl	anti-Jo-1	(-)	cell count	9.1 $\times 10^5$ /ml
Cre	0.63 mg/dl	anti-Scl-70	(-)	Macrophage	33.1%
T-bil	0.70 mg/dl	anti-Tricosporone	(-)	Lym	64.1%
AST	20 mU/ml	sIL-2R	756 U/ml	Neu	2.3%
ALT	14 mU/ml	KL-6	1,750 U/ml	Eos	0.4%
LDH	163 mU/ml	SP-A	179 ng/ml	CD4/CD8	1.20
ALP	234 mU/ml	SP-D	40.3 ng/ml		
CK	72 mU/ml				



Fig. 1 Chest radiograph on admission, showing slight ground-glass attenuation in bilateral lower lung fields.



Fig. 2 Chest CT scan on admission (expiratory phase), showing diffuse ground-glass attenuation with a mosaic pattern.

認めなかった。気管支鏡検査を施行し、気管支肺胞洗浄液はリンパ球優位の細胞数増加を認め、経気管支肺生検で間質へのリンパ球浸潤と肉芽腫形成を認めた (Fig. 3)。農夫肺スクリーニングの沈降抗体検査 (免疫二重拡散法；オクタロニー法) を施行したところ、*Aspergillus* 属 (混合) および *Aspergillus fumigatus* で陽性であったことから、診断基準⁵⁾より、過敏性肺炎が強く疑われた。発症要因として勤務先の温室との関連を疑い、環境検査を

施行した。

勤務先の温室は、温度が終日 18~22℃、湿度は 90% 程度で管理されており、高温時にのみ換気され、冬季は暖房を使用しほぼ密閉状態であった。また 4 年前に土耕栽培から水耕栽培に移行したのをきっかけに床はビニールシートで覆われており、腐敗した落葉が土に吸収されずにシート上に堆積していた (Fig. 4)。ハウス内の自然落下法および落葉の擦過から *Penicillium* species を検出した (Fig. 5) が、*Aspergillus* は検出されなかった。得られた真菌を抗原調整し、患者血清との免疫二重拡散法を施行した (Fig. 6)。具体的には、得られた真菌を PBS

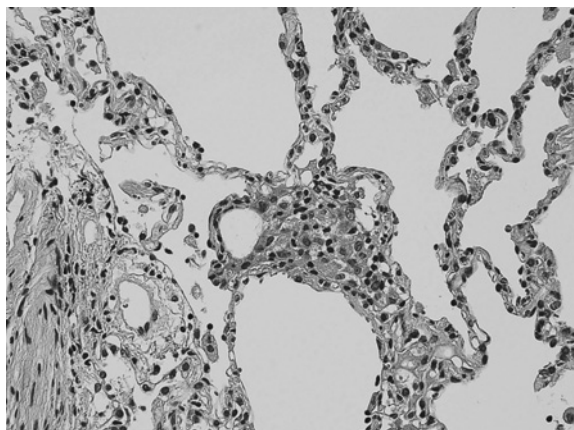


Fig. 3 Transbronchial lung biopsy specimen obtained from right B⁸b, showing lymphocyte alveolitis with granuloma.



Fig. 4 The greenhouse, showing piles of fallen leaves on vinyl sheets covering the floor of the greenhouses.

(Phosphate Buffered Saline) で懸濁し、超音波破碎し胞子構造を破壊し、40,000rpm, 15 分間遠心し不溶性物質を除去した後、限外濾過膜 (Centriprep YM-3) を用いて脱塩・濃縮したのちに室温で減圧乾固して抗原を調整した。結果、患者血清は同抗原に対して沈降反応陽性を示した。患者の希望より抗原の吸入誘発試験を行わなかったが、以上の結果からバラ栽培をしている温室内の *Penicillium* species による過敏性肺炎と診断した。

以上より、バラ温室栽培の従事が過敏性肺炎の誘因となったと判断し、勤務の中止を患者に説明したが、退院 1 カ月後より本人の強い希望で温室勤務を再開した。その後、一度改善したすりガラス状陰影の再燃を認め (Fig. 7)、環境誘発試験陽性と判断した。その後 2008 年 6 月より勤務中止し、以降明らかな増悪を認めずに経過している。



Fig. 5 *Penicillium* species obtained from the greenhouses.

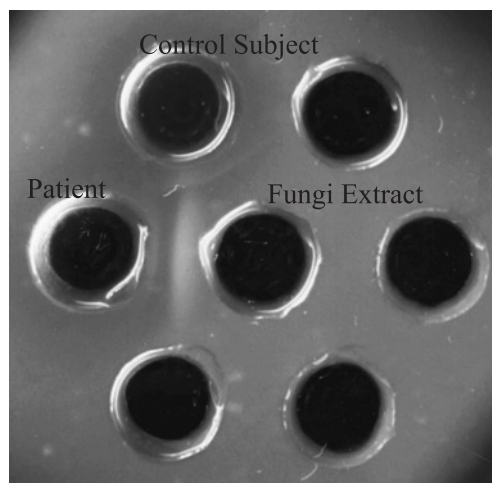


Fig. 6 Results of Ouchterlony's immunodiffusion technique, revealing a clear precipitin line between the fungi extract from the greenhouses (*Penicillium* species) and serum from the patient, although there was a faint line between the fungi extract and the serum from a control subject.

考 察

今回我々は、バラ温室栽培従事者における *Penicillium* species によると考えられた過敏性肺炎の 1 例を報告した。温室は高温多湿の閉鎖環境であり、*Cladosporium* species, *Penicillium* species, *Botrytis* species, *Acremonium* species, *Aspergillus* species, *Alternaria* species などの真菌が繁殖しやすい⁶⁾。温室関連の気管支喘息の報告は多く、前述した真菌やダニ、花粉などが原因抗原として考えられている¹⁾。温室従事者の過敏性肺炎は、昆虫学者の研究室で使用していた温室における *Penicillium casei* による 1980 年の報告⁷⁾が最初と考えられ、1993 年に

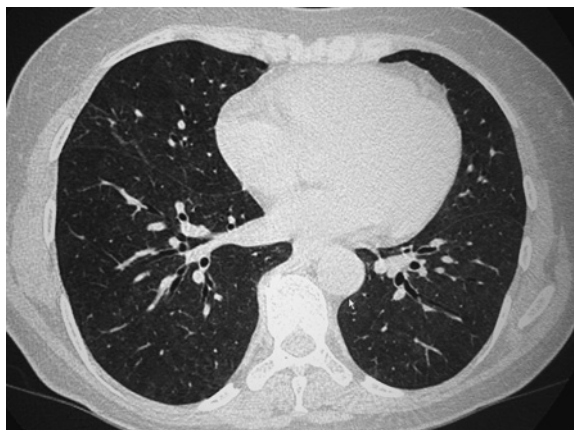


Fig. 7 Chest CT scan obtained at two months after return to work in the greenhouse. The ground-glass attenuation, which had resolved after suspension of work, appeared again after return to the work.

は農業関連で野菜の温室栽培従事者における *Aspergillus fumigatus* による過敏性肺炎の報告²⁾があるが、その報告例はまだ少ない。バラ温室栽培の従事と関連した過敏性肺炎はこれまで2例報告されており^{3,4)}、抗原が特定できたものはロックウール（水耕栽培用の人工繊維の土壌）に繁殖した *Aspergillus niger* による過敏性肺炎の1例のみであった。上記2症例は一方は夏季、他方は冬季に発症しており、このことは通年性に高温多湿の環境であることと関連しているかもしれない。なお、本症例における温室は土壌としてロックウールと類似したグラスウールを使用していたが、同部位から有意な菌は検出できなかった。

Penicillium species は最も広く認められる真菌の一つであり、200種類以上が報告されている。過敏性肺炎との関係については、古くはチーズ熟成に用いるカビによって生じる Cheese worker's lung（主な吸入抗原：*Penicillium casei*, *Penicillium roqueforti* など）⁸⁾やコルクの塵によって生じる Suberosis（主な吸入抗原：*Penicillium frequentans*）⁹⁾が知られている。そのほか、サラミ工場¹⁰⁾、えのき工場¹¹⁾の従事者、木の燃料チップの取扱い¹²⁾、加湿器や暖房などの空調^{13,14)}などで生じ、自宅環境での発症例¹⁵⁾も報告されている。これらの報告の多くは高温多湿の比較的閉鎖的な環境であり、温室という広く見られる環境においても同様に、*Penicillium* をはじめとする真菌による過敏性肺炎発症に注意する必要があると考えられた。

本症例において興味深い点として、*Penicillium* species による過敏性肺炎と考えられたが、*Aspergillus* の検出は見られなかったにもかかわらず、*Aspergillus fumigatus* に対しても免疫沈降反応陽性を示した点である。この点

に関しては、本症例の他にも、玉ねぎ・じゃがいもの振り分けの職場環境に見られた *Penicillium* species と環境中にない *Aspergillus fumigatus* の両方の特異的 IgG 抗体高値を認めた過敏性肺炎の報告があり¹⁶⁾、また、*Penicillium* に対する沈降抗体を有する患者では *Aspergillus* に対する反応をアスペルギローマの患者と同等に認めたという報告¹⁷⁾や、*Aspergillus* と *Penicillium* の交叉反応が19.6～21.0%に見られたというウサギ血清を用いた実験報告も見られる¹⁸⁾。両者は共通した免疫原性の galactofuranose 側鎖をもつ galactomannan を有しており、分類上でも両者は近い関係にある¹⁹⁾。以上のことから、アスペルギルス抗体陽性の原因として、*Aspergillus* を技術的に検出できなかった可能性以外に、両者の交叉反応をみていた可能性も考えられる。もっとも、抗原吸入誘発試験を施行しなかった本症例では、交叉反応の可能性を考慮すると、原因抗原を断定したとまでは言い切れない、という限界はある。ただし、いずれにせよ正しい原因抗原の同定には、本症例のごとく環境検査を行い、原因菌を検出することが重要であると考えられた。

謝辞：稿を終えるにあたり、本症例の診断に多大なご協力をいただきました岩手医科大学第三内科（農夫肺抗体スクリーニング）の山内広平准教授、新里美幸様、自治医科大学感染免疫学細菌学部門（環境真菌の分離、培養）の平井義一教授、下村裕史先生、株式会社ファーストラボラトリーズ（環境真菌の同定）の西村和子様に深謝いたします。

引用文献

- 1) Monso E. Occupational asthma in greenhouse workers. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 147—150.
- 2) Yoshida K, Ueda A, Yamasaki H, et al. Hypersensitivity pneumonitis resulting from *Aspergillus fumigatus* in a greenhouse. *Arch Environ Health* 1993; 48: 260—262.
- 3) 森 公介, 藤村直樹, 大脇祐治. バラ温室栽培者に見られた過敏性肺炎の1例. *日胸* 2003; 62: 734—740.
- 4) 宮崎洋生, 源馬 均, 上村桂一, 他. バラ温室栽培従事者に発症した *Aspergillus niger* による過敏性肺臓炎の1例. *日呼内会誌* 2004; 42: 676—680.
- 5) 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班. 過敏性肺炎診断の手引きならびに診断基準. 1990.
- 6) Monso E, Magarolas R, Badorrey I, et al. Occupational asthma in greenhouse flower and ornamental plant growers. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 954—960.
- 7) Solley GO, Hyatt RE. Hypersensitivity pneumonitis induced by *Penicillium* species. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 65—70.

- 8) Campbell JA, Kryda MJ, Treuhaft MW, et al. Cheese worker's hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 495—496.
- 9) Pimentel JC, Avila R. Respiratory disease in cork workers ('suberosis'). *Thorax* 1973; 28: 409—423.
- 10) Marchisio VF, Sulotto F, Botta GC, et al. Aerobiological analysis in a salami factory: a possible case of extrinsic allergic alveolitis by *Penicillium camembertii*. *Med Mycol* 1999; 37: 285—289.
- 11) Yoshikawa S, Tsushima K, Koizumi T, et al. Hypersensitivity pneumonitis induced by spores of *Penicillium citrinum* in a worker cultivating Enoki mushroom. *Intern Med* 2006; 45: 537—541.
- 12) van Assendelft AHW, Raitio M, Turkia V. Fuel chip-induced hypersensitivity pneumonitis caused by *Penicillium* species. *Chest* 1985; 87: 394—396.
- 13) Baur X, Behr J, Dewair M, et al. Humidifier lung and humidifier fever. *Lung* 1988; 166: 113—124.
- 14) Fergusson RJ, Milne LJR, Crompton GK. *Penicillium* allergic alveolitis: faulty installation of central heating. *Thorax* 1984; 39: 294—298.
- 15) Lee YM, Kim YK, Kim SO, et al. A case of hypersensitivity pneumonitis caused by *Penicillium* species in a home environment. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 1073—1075.
- 16) Merget R, Sander I, Rozynek P, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis due to molds in an onion and potato sorter. *Am J Ind Med* 2008; 51: 117—119.
- 17) Vojdani A. Cross-reactivity of *Aspergillus*, *Penicillium*, and *Stachybotrys* antigens using affinity-purified antibodies and immunoassay. *Arch Environ Health* 2004; 59: 256—265.
- 18) Brouwer J. Cross-reactivity between *Aspergillus fumigatus* and *Penicillium*. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 166—173.
- 19) van Bruggen-van der Lugt AW, Kamphuis HJ, De Ruiter GA, et al. New structural features of the antigenic extracellular polysaccharides of *Penicillium* and *Aspergillus* species revealed with exo- β -D-galactofuranosidase. *J Bacteriol* 1992; 174: 6096—6102.

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis in a greenhouse rose grower

Yosuke Amano²⁾, Munehiro Enomoto³⁾, Masashi Bando¹⁾,
Masanori Kawakami²⁾ and Yukihiro Sugiyama¹⁾

¹⁾Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

²⁾Department of Respiratory Medicine, the University of Tokyo Hospital

³⁾Department of Internal Medicine, Kyowa Chuo Hospital

A 54-year-old woman presented with chronic cough. She had been engaged in growing roses in plastic greenhouses. Chest CT scan showed bilateral diffuse ground-glass attenuation. Bronchoalveolar lavage fluid demonstrated the increase of total cell counts with predominant lymphocyte cells, and transbronchial lung biopsy specimen revealed lymphocyte alveolitis with granuloma. Precipitating antibody against the extract of the *Penicillium* species obtained in the greenhouses was detected by the double immunodiffusion test, which led to a diagnosis of hypersensitivity pneumonitis caused by *Penicillium* species. This case suggests the risk of hypersensitivity pneumonitis caused by fungi in closed spaces with high temperature and humidity such as greenhouses.