

●症 例

酪農業者に発症した鳥関連過敏性肺炎の1例

石黒 卓 高柳 昇 米田紘一郎
宮原 庸介 柳澤 勉 杉田 裕

要旨：症例は酪農業に従事している48歳女性。咳嗽と労作時の息切れを自覚して当センターを受診した。動脈血酸素分圧（室内気）は58.4Torrであり、胸部CT検査で小葉中心性のすりガラス状陰影を認めた。入院後症状、画像所見とも改善した。自宅の負荷試験は陰性だったが、職場の環境負荷試験で再発を確認した。農夫肺を疑い、*Thermoactinomyces vulgaris*, *Saccharopolyspora rectivirgula* に対する抗体を測定したが陰性であり、病室内での牧草を用いた吸入負荷試験も陰性であった。牧場内には鳩を多数認めたことから鳥関連過敏性肺炎の可能性を考えた。鳩血清に対する沈降抗体、鳩糞に対するIgG, IgA抗体が陽性であることより鳥関連過敏性肺炎と診断した。牧場には鳥も多く、酪農業者に発生した過敏性肺炎をみた場合には農夫肺のみならず鳥関連過敏性肺炎も考慮する必要がある。

キーワード：鳥関連過敏性肺炎，鳥飼病，農夫肺，吸入誘発試験，酪農業者

Bird related hypersensitivity pneumonitis, Bird fancier's lung, Farmer's lung,
Inhalation provocation test, Farmer

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などの化学物質を反復吸入することにより産生された特異抗体が抗原と肺内で免疫反応を起こし、細気管支周囲や肺の間質に肉芽腫性病変を来す疾患である。本症にはかびた牧草を扱う酪農業者に発生しやすい農夫肺や、鳥に関連した抗原によって発生する鳥関連過敏性肺炎、キノコ栽培者に発生するキノコ栽培者肺（mushroom's lung）、高温多湿な住居環境で発症する夏型過敏性肺炎などが含まれている¹⁾。今回われわれは、酪農業者に発生した急性から亜急性に経過する鳥関連過敏性肺炎の1例を経験した。当初は職業歴より農夫肺を疑い、病室内での糞と牧草による吸入誘発試験を行ったが陰性であり、*Thermoactinomyces vulgaris* と *Saccharopolyspora rectivirgula* に対する抗体も陰性であった。職場環境の調査によって鳥関連過敏性肺炎を積極的に疑い、鳩血清に対する沈降抗体、抗鳩糞抗体が陽性だったことから鳥関連過敏性肺炎と診断した。これまで農夫肺と鳥関連過敏性肺炎を鑑別する必要性を示唆する報告はないため、貴重な症例と考えたので報告する。

症 例

48歳，女性。

主訴：乾性咳嗽，労作時呼吸困難。

現病歴：平成21年12月中旬より乾性咳嗽が持続していた。発熱はなかったが12月末から労作時の息切れが出現したため、平成22年1月中旬に近医を受診し、経皮的動脈血酸素飽和度94%と低値であり、胸部にはfine cracklesが聴取された。クラリスロマイシン400mg/日、ツロブテロール2mg/日を処方されたが、改善しなかった。同医院を再受診し、胸部CT検査で両肺野に異常陰影を指摘されたため、精査目的で当センターを受診した。

既往歴：特記すべきことはなかった。

生活社会歴：喫煙歴および飲酒歴はなかった。家族にも喫煙歴はなかった。自宅は木造築8年で風通し、日当たりは良好であった。加湿器やジャグジーバスの使用はなかった。鳥は飼育しておらず、家族に羽毛布団の使用はなかった。自宅周囲に神社や公園など鳥の飛来が多い施設はなかった。自宅から牧場までの距離は約500mであった。

職業歴：もともとは主婦であったが、5年前から夫の酪農業を手伝い始め、牛舎で一日数時間（仕事時間は5：30～8：30と16：30～19：00）働いていた。仕事内容は、主に子牛への餌やりと搾乳や牛舎の清掃であった。

家族歴：特記すべきことはなかった。

入院時身体所見：体温37.3℃，呼吸回数22回/分，表

〒360-0965 埼玉県熊谷市板井1696

埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

(受付日平成22年7月1日)

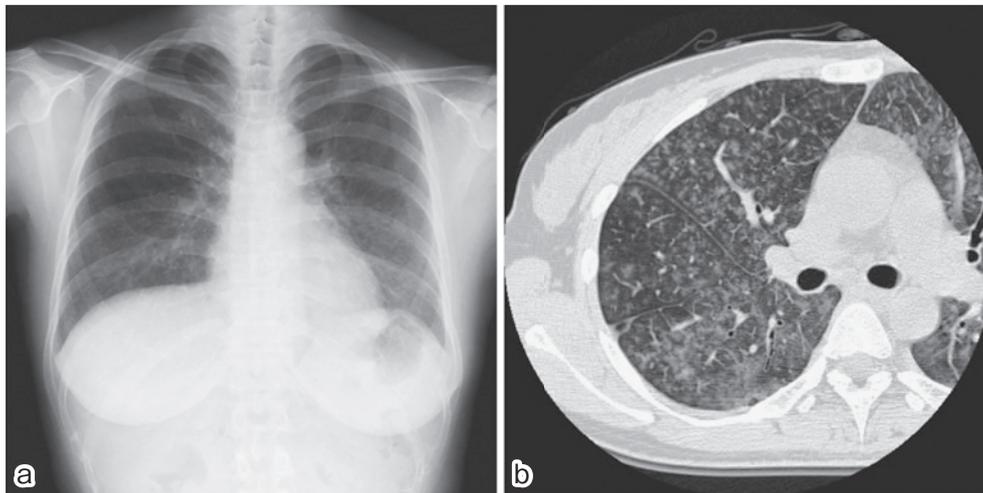


Fig. 1 Radiological findings on admission. A chest X-ray film shows consolidation and ground-glass opacities over bilateral lung fields (a). Chest computed tomography shows centrilobular ground-glass micronodules (b).

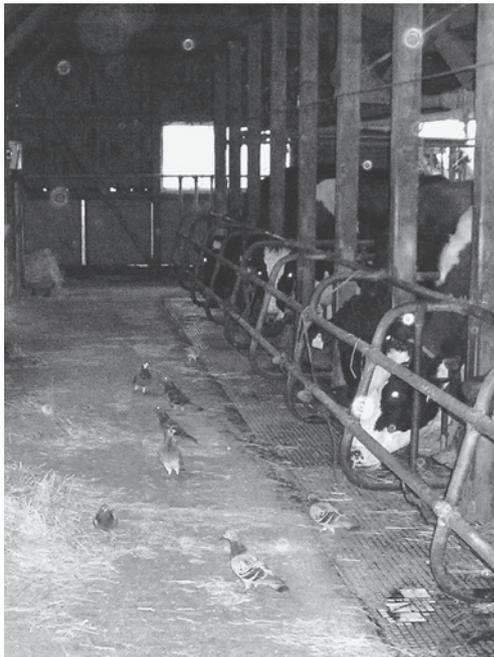


Fig. 2 Photograph taken at the patient's farm. Many pigeons can be seen in the cow feeding area.

在リンパ節の腫大はなく、心音純、整、両肺野に fine crackles を聴取した。腹部に異常はなく四肢に浮腫はなかった。

呼吸機能検査 (% 予測値) では、肺活量 2.2L (72.2%) と拘束性換気障害を認め、DLco (Lung diffusing capacity for carbon monoxide) 13.7mL/min/mmHg (75.2%), 1 秒量 2.0L (88.2%), 1 秒率 93.1% であった。

血液ガス分析 (室内気) は pH 7.42, PaCO₂ 40.0Torr, PaO₂ 58.4Torr, HCO₃⁻ 25.4mmol/L と I 型呼吸不全を呈

していた。血液検査では、WBC 5,900/μL, Hb 14.8g/dL, Ht 43.0%, Plt 30.6 × 10⁴/μL, CRP 0.19mg/dL であった。膠原病を示唆する疾患標識抗体は陰性であり、KL-6 2,272U/mL, SP-D 528.9ng/mL, *Trichosporon asahii* に対する抗体は陰性であった。

胸部 X 線写真 (Fig. 1a) では両下肺野を中心に網状影とスリガラス状陰影を認め、胸部 CT 検査 (Fig. 1b) では全肺野に小葉中心性の淡い粒状影を認めた。

入院後の経過

入院時の画像所見より過敏性肺炎を疑い、気管支鏡検査を行った。右 S⁵ より気管支肺胞洗浄を行い、回収は 82/150mL, 細胞数は 12.0 × 10⁵/mL (好中球 1.2%, 好酸球 0.1%, リンパ球 82.0%, マクロファージ 16.7%) であり、CD4/8 比は 0.5 と低値であった。右上葉で経気管支肺生検を施行し、明らかな肉芽腫は認めなかったが、肺胞壁への炎症細胞浸潤を認めた。気管支肺胞洗浄液の細菌および真菌培養は陰性であった。経過観察していたところ、入院してから 3 日間微熱を認めた後に解熱し、入院第 5 病日に酸素投与を中止した。入院第 12 病日には室内気で PaO₂ が 79.5Torr へ改善し、胸部 X 線写真、聴診所見ともに改善したため 5 日間自宅への外泊負荷試験を行った。発熱や咳嗽、息切れの出現はなく、PaO₂, WBC, CRP, 胸部 X 線写真に変動を認めなかったことから外泊負荷試験は陰性と判断した。そこで職場に抗原があると考え、職場を訪問したところ、牛舎内および倉庫には牧草のグラスバイルが積まれていた。牛舎内は鳩を多数認め (Fig. 2), 乳牛用の混合飼料に群がっていた。また、牛舎の床、柱には鳩の糞がいくつも付着していた。職業歴から農夫肺を疑い、患者の同意を得て職場で取り

Table 1 Precipitating antibodies against several antigens

	Precipitating antibodies
<i>Penicillium glaucun</i>	-
<i>Cladosporium</i>	-
<i>Aureobasidium pullulans</i>	-
<i>Trichosporon cutaneum</i>	-
<i>Penicillium luteum</i>	-
<i>Cephalosporium acremonium</i>	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-
<i>Aspergillus flavus</i>	-
<i>Aspergillus glaucus</i>	-
<i>Aspergillus nidulans</i>	-
<i>Aspergillus niger</i>	-
<i>Aspergillus restrictus</i>	-
<i>Aspergillus terreus</i>	-
<i>Aspergillus clavatus</i>	-
<i>Trichosporon asahii</i>	-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	-
<i>Candida albicans</i>	+/-
Mannan A	-
Pigeon serum	+
<i>Penicillium digitatum</i>	-
<i>Aspergillus versicolor</i>	-

扱っていた藁および牧草の吸入負荷試験を行った。吸入負荷試験は入院患者が使用していない個室を利用し、吸入負荷試験の当日に職場から藁や牧草を持参して行った。まずは藁の入ったポリ袋を傍らに置いて30分程度読書などをして過ごさせた後、1時間ごとに自覚症状(咳嗽、息切れ)、体温を観察するとともに血液検査(白血球数、CRP値、PaO₂)、呼吸機能検査、胸部X線写真、肺野の聴診を吸入後8時間、24時間の時点で評価した^{2)~5)}。試験終了後は室内の清掃と十分な換気を行った。上記試験終了後、いずれの項目も有意な変化を示さず、2日後に曝露時間を1時間に増やしたが、それでも有意な変化は認めなかった。さらに吸入負荷試験時間を2時間に増やしても同様に結果は陰性であったため、牧草を別の袋にうつしかえるなど直接牧草を扱うことで曝露レベルを上げたが、同様に反応を認めなかった。続いて牧場で使用している3種類の牧草について同様の方法で吸入負荷試験を行ったが、結果は全て陰性であった。入院第29病日には血液ガス分析(室内気)はpH 7.43、PaCO₂ 41.4Torr、PaO₂ 90.7Torr、HCO₃⁻ 27.1mmol/Lまで改善し、肺野の聴診所見は正常化していた。そこで、患者に自宅で2週間過ごしてもらい、自覚症状および血液、画像所見が悪化しないことを確認した後に仕事を再開させたところ、仕事再開後6日目から咳嗽、労作時息切れ、微熱が出現し、肺野にfine cracklesが聴取された。胸部X線写真では両下肺野にスリガラス状陰影が出現し、

過敏性肺炎の再発と判断した。職場が過敏性肺炎の原因と判断し、職場の落下真菌培養を行ったところ、*Aspergillus* sp.のみが培養された。農夫肺でしばしば原因微生物として認められる*Saccharopolyspora rectivirgula*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Aspergillus fumigatus*, その他の*Aspergillus* sp.に対する沈降抗体を岩手医科大学で測定したが陰性であった。次に牛舎内に鳩を多数認めたことから鳥関連過敏性肺炎の可能性を考えた。東京医科歯科大学病院にて鳩血清添加による末梢血単核球増殖反応(リンパ球刺激試験)を施行し、結果は陰性だったが、血清の抗鳩糞抗体はIgG 1.483 (>0.3が陽性)、IgA 0.312 (>0.3が陽性)であった。さらに、国立相模原病院にて血清中の各種真菌に対する沈降抗体の有無を調べたところ、真菌に対しては*Candida albicans*でわずかに沈降抗体を認めたのみである一方、鳩血清に対する沈降抗体は陽性であった(Table 1)。肺胞洗浄液中の抗鳩糞抗体は測定せず、鳥関連抗原を用いた吸入負荷試験は施行しなかったが、これまでに得られた検査結果から本症例を鳥関連過敏性肺炎と診断した⁶⁾。退院後は患者の希望で牧場での仕事は避け、代替りの従業員を雇うとともに患者は事務作業に専念することになった。それ以後当センターに通院しているが、再発はない。

考 察

鳥関連過敏性肺炎は、鳥由来の抗原により発症した過敏性肺炎であり、腸管由来のムチンを含む鳥排泄物や羽毛が主要な抗原と考えられ、本邦における過敏性肺炎の4.1%と報告されている¹⁾。一方、農夫肺はかびた牧草に発育する好熱性放線菌(*Thermoactinomyces vulgaris*)、*Saccharopolyspora rectivirgula* (以前は*Micropolyspora faeni*と呼ばれていた)、*Aspergillus* sp.などを吸入することで発症する過敏性肺炎であり、本邦における過敏性肺炎の8.1%を占めている¹⁾。

本症例では、当初は職業歴から農夫肺を疑い、藁や牧草を病室に持ち込んで吸入負荷試験を行ったが陰性であった。農夫肺の主な原因真菌である*Saccharopolyspora rectivirgula*, *Thermoactinomyces vulgaris*に対する沈降抗体は陰性であり、それ以外の真菌に対する沈降抗体も*Candida albicans*への弱い沈降抗体反応を除けば全て陰性であった。Hapkeら⁷⁾は、急性型の農夫肺と診断した11例は全例*Saccharopolyspora rectivirgula*に対する抗体が陽性であったと報告している。また、慢性型の農夫肺では*Saccharopolyspora rectivirgula*に対する抗体が陰性の症例もあることから農夫肺には*Saccharopolyspora rectivirgula*以外の抗原がある可能性を指摘しているが、それらの症例は少なくとも牧草に対する免疫反応を示したと報告している。本症例では*Saccharopolyspora rectivir-*

gula, *Thermoactinomyces vulgaris* に対する抗体が陰性であったことに加え、牧草を繰り返し取り扱っても自覚症状、炎症反応、画像所見の変化を示さなかったことから農夫肺とは診断できなかった。一方、自宅での生活では症状の再発はなく、職場での仕事を再開した後に再発を認めていることより、抗原が牛舎にあることは明らかであった。職場の環境調査を行った際に、牛舎内に多数の鳩と鳩糞を認めたことから鳥関連過敏性肺炎の可能性を考え、鳩血清に対する沈降抗体、抗鳩糞抗体を測定し、鳥関連過敏性肺炎と診断することができた⁴⁾。

過敏性肺炎における誘発試験には、環境負荷試験と精製した抗原液を用いた吸入誘発試験がある。本症例では環境負荷試験が陽性であったが、環境には牧草に加えて鳩や鳩の糞が認められたことから環境負荷試験のみで農夫肺と鳥関連過敏性肺炎を鑑別することは困難であった。農夫肺における吸入誘発試験に関しては、Edwardsら⁴⁾が二重透析法にて得た *Saccharopolyspora rectivirgula* 抗原を用いて農夫肺患者に吸入誘発試験を行っている。しかし陽性例は16例中3例のみと、感度が低かったことに加え、同方法は抗原の精製が必要であることから、どの施設でも容易に施行できる検査ではない。

一方、農夫肺の定義にあるように、本疾患はかびた枯草の取り扱いに関連して起こるとされている。そこで、枯草(藁や牧草)を実際に取り扱い、過敏性肺炎の病像を再現できないかと考えた。まず枯草で満たしたポリ袋を使用してない病室へ持ち込み、患者の傍らに置いて30分から1時間曝露して自覚所見および他覚所見(血液検査、呼吸機能検査、胸部X線写真)の変化を観察するといった受動的な曝露から開始し、それが陰性の場合には徐々に曝露の程度を増す方法をとった。この吸入誘発試験は定量性がないという問題点があるが、陽性の場合には「かびた枯草の取り扱いに関連しておこる」との定義に基づいて過敏性肺炎の病型を農夫肺と診断することが可能である。牧草を病室に持ち込んだ吸入誘発試験は農夫肺の診断に有用な可能性がある一方、現時点では標準化された方法はなく、今後症例を集積して安全かつ診断的な吸入誘発試験を確立する必要がある。

急性過敏性肺炎のBAL所見について、農夫肺ではCD4/8比が高く、鳥関連過敏性肺炎ではCD4/8比は1以下の例から2以上とばらつきがあり、平均すると2.5±2.9であったと報告されている⁸⁾⁹⁾。本症例のBAL CD4/8比は0.5と低値であり、農夫肺としては非典型的であった。CD4/8比の結果も本症例が農夫肺よりも鳥関連過敏性肺炎を示唆していると考えた。

鳥関連過敏性肺炎は近年報告が増加しており、その多くが慢性過敏性肺炎の症例である。鳥の飼育、近隣の鳩小屋、神社、公園、鳩の集まる駅前、庭に飛来する野鳥

や鶏糞肥料の使用、羽毛布団の使用など、鳥への曝露歴を問診することは過敏性肺炎とその原因を疑う上で重要である。今回われわれは、牛舎に鳥が多数飛来していることを環境調査によって確認した。乳牛用の混合飼料にはとうもろこし、大麦、小麦、米糠油粕、糖蜜などがふくまれ、鳩が飛来してそれらに群がっていた。牛舎内には鳩の糞も付着しており、酪農業者は絶えず鳥由来の抗原と接触する機会があると考えられる。環境調査によって牧場には鳥が多数生息することが分かり、鳥関連過敏性肺炎を積極的に疑うことができた。環境調査の重要性を再認識するとともに、農夫肺と診断されている症例には鳥関連過敏性肺炎が含まれている可能性があると考え、報告した。

謝辞：各種の抗体を測定して頂きました。国立病院機構相模原病院秋山一男先生、齋藤明美先生、東京医科歯科大学病院呼吸器内科角勇樹先生、岩手医科大学病院呼吸器内科山内公平先生に深謝申し上げます。また、本稿の内容に関して貴重なご意見を頂きました。東京医科歯科大学病院呼吸器内科稲瀬直彦先生に深謝申し上げます。さらに、本疾患の治療方針について貴重な意見を頂戴した当センター呼吸器内科の多田麻美先生、小林賢司先生、小田島丘人先生、太田池恵先生、鮫島つぐみ先生、林誠先生、鍵山奈保先生、徳永大道先生、倉島一喜先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Ando M, Arima K, Yoneda R, et al. Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis geographic distribution, home environment, and clinical characteristics of 621 cases. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 765—769.
- 2) Hargreave FE, Pepy J. Allergic respiratory reactions in bird fanciers provoked by allergen inhalation provocation tests: relation to clinical features and allergic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50: 157—173.
- 3) Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA, et al. Positive alveolar responses to antigen inhalation provocation tests: their validity and recognition. *Thorax* 1980; 35: 415—427.
- 4) Edwards JH, Davies BH. Inhalation challenge and skin testing in farmer's lung. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 58—64.
- 5) 牧野莊平. 気管支喘息および過敏性肺炎における吸入試験の標準法. *アレルギー* 1982; 31: 1074—1076.
- 6) Richerson HB, Berstein IL, Fink JN, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the subcommittee on hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;

- 84 : 839—844.
- 7) Hapke EJ, Seal RME, Thomas GO. Farmer's lung. A clinical, radiographic, functional, and serological correlation of acute and chronic stages. *Thorax* 1968 ; 23 : 451—468.
- 8) 宮崎泰成, 吉澤靖之. 過敏性肺炎. 日本呼吸器学会編. 気管支肺胞洗浄 [BAL] 法の手引き. 第1版. 克誠堂出版, 69—73.
- 9) Ando M, Konishi K, Yoneda R, et al. Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis, and bird fancier's lung : Report of a nationwide epidemiologic study in Japan. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 87 : 1002—1009.

Abstract

A case of bird-related hypersensitivity pneumonitis in a farmer

Takashi Ishiguro, Noboru Takayanagi, Koichiro Yoneda, Yousuke Miyahara,
Tsutomu Yanagisawa and Yutaka Sugita

Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 48-year-old female farmer presented to our hospital with shortness of breath and cough. Her partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) level on room air was 58.4Torr, and chest computed tomography (CT) showed centrilobular ground-glass micronodules. She was admitted for further evaluation. After admission, symptoms, PaO₂, and radiological findings improved without any treatment ; however, her symptoms recurred when she returned to work. Exposure to her house did not elicit any symptomatic response. We initially suspected farmer's lung, but inhalation provocation tests with hay showed no significant change in symptoms, laboratory data or radiological findings. Antibody tests for *Thermoactinomyces vulgaris* or *Saccharopolyspora rectivirgula* were negative. Because many pigeons were found roosting on her farm, we suspected bird-related hypersensitivity pneumonitis. Precipitating antibodies testing against pigeon serum and IgG and IgA antibodies testing against pigeon dropping extracts were all positive, and bird-related hypersensitivity pneumonitis was diagnosed. Because typically, many birds roost on farms, not only farmer's lung, but also bird-related hypersensitivity pneumonitis, should be included in a differential diagnosis when a farmer clinically suspected to have hypersensitivity pneumonitis is encountered.