

●症 例

製パン職人に発症した自家製パン酵母による過敏性肺炎の1例

汐谷 心 大塚 満雄 錦織 博貴
北田 順也 山田 玄 高橋 弘毅

要旨：症例は39歳，男性．発熱，咳嗽，呼吸困難と胸部異常陰影で近医より紹介された．胸部単純CTで両側肺野の淡い濃度上昇と粒状影，肺生検では胞隔炎と非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，過敏性肺炎が疑われた．患者は製パン職人で，発症直前から自家製パン酵母を使用していた．その酵母液から *Saccharomyces cerevisiae* が単離され，患者血清との沈降抗体反応は陽性であり，同酵母が原因と考えられる過敏性肺炎と診断した．パン製造に使用した *S. cerevisiae* を原因とする過敏性肺炎の報告は本症例が初である．

キーワード： *Saccharomyces cerevisiae*，パン酵母，過敏性肺炎

Saccharomyces cerevisiae, Baker's yeast, Hypersensitivity pneumonitis

緒 言

過敏性肺炎は，有機塵埃などの吸入抗原に対するIII型やIV型アレルギー反応によって引き起こされる間質性肺疾患である．今回，我々はパン生地の発酵に用いられる酵母 *Saccharomyces cerevisiae* が原因抗原と考えられた過敏性肺炎を経験した．これまで同酵母を原因とする過敏性肺炎の報告はあるが¹⁾，食品製造に用いられて発症した症例は，我々の検索しえた範囲でこれまでに報告がない．

症 例

患者：39歳，男性．

主訴：発熱，咳嗽，労作時呼吸困難．

職業歴：パン製造販売（29歳より）．

既往歴，家族歴：特記すべき事項なし．

喫煙歴：20本/日×12年（20～32歳）．

現病歴：半年前から37.0℃前後の発熱を繰り返していたが，1ヶ月前から咳嗽と労作時呼吸困難も伴うようになり近医を受診した．胸部X線写真で異常陰影を認めたため，ただちに精査目的に当科紹介入院となった．

入院時身体所見：身長180cm，体重84kg，体温36.1℃，呼吸数25回/min，脈拍91回/min・整，血圧112/62



図1 入院時胸部高分解能CT (high-resolution CT : HRCT)．両肺野にすりガラス影と小葉中心性粒状影を認める．すりガラス影の中に気腫性変化を認める．

mmHg．経皮的動脈血酸素飽和度88%（室内気）．胸部の聴診では両側に広範な捻髪音を聴取した．心雑音なし．表在リンパ節を触知しない．皮疹なし．ばち指なし．チアノーゼなし．下腿浮腫なし．

入院後経過：入院第1病日の胸部X線写真では，両肺野のすりガラス様陰影と粒状影を認め，胸部単純CTでは，両肺野の淡い濃度上昇と小葉中心性の粒状影を認めた(図1)．血液検査所見では，surfactant protein (SP)-A 58.7 ng/ml，SP-D 591 ng/ml，KL-6 1,778 U/mlと異常高値を示した．動脈血ガス分析では経鼻酸素3.0 L/min吸入下でPaO₂ 70.2 Torrと低下を認めた．呼吸機能検査では%DL_{CO} 34.3%と拡散能の低下を認めた(表1)．ツベルクリン反応は陰性であった．

画像所見と臨床経過からは過敏性肺炎が疑われた．入

連絡先：汐谷 心

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座
(E-mail: ushioya0816@yahoo.co.jp)

(Received 15 Mar 2015/Accepted 27 Apr 2015)

表1 入院時検査所見

Hematology		Serology		HbA1c (NSGP)	6.3%
WBC	4,000/ μ l	CRP	0.43 mg/dl	ACE	6.1 U/L
Neu	66.4%	sIL-2R	1,328 U/ml	SP-A	58.7 ng/ml
Lym	26.3%	CH50	48.1 U/ml	SP-D	591 ng/ml
Mon	4.0%	C3	135 mg/dl	KL-6	1,778 U/ml
Eos	3.0%	C4	21 mg/dl	Aspergillus Ag.	(-)
Bas	0.3%	RF	97 IU/ml	Mycoplasma Ab.	$\times 40$
RBC	550×10^4 / μ l	ANA	(-)	Cytomegalovirus Ag.	(-)
Hb	15.8 g/dl	Anti-CCP	0.6 U/ml	β -D-glucan	<6.0 pg/ml
Ht	49.3%	Anti-DNA	4.7 IU/ml	Arterial blood gas	
Plt	28.4×10^4 / μ l	Anti-RNP	<7.0 U/ml	(O ₂ 3.0 L/min, Nasal)	
Biochemistry		Anti-SS-A	<7.0 U/ml	pH	7.41
T.P.	8.6 g/dl	Anti-SS-B	<7.0 U/ml	PaO ₂	70.2 Torr
Alb	3.5 g/dl	Anti-Scl-70	7.6 U/ml	PaCO ₂	36.6 Torr
T.Bil	0.8 mg/dl	Anti-Jo-1	<7.0 U/ml	HCO ₃ ⁻	22.9 mmol/L
AST	17 IU/L	PR3-ANCA	<10 EU	Pulmonary function test	
ALT	11 IU/L	MPO-ANCA	<10 EU	VC	5.57 L
LDH	165 IU/L	IgG	3,041 mg/dl	%VC	132.9%
BUN	10 mg/dl	IgA	390 mg/dl	FEV ₁	3.38 L
Cr	0.7 mg/dl	IgM	474 mg/dl	FEV ₁ /FVC	61.5%
Na	137 mEq/L	IgE	300 IU/ml	DL _{CO}	11.39 ml/min/mmHg
K	4.1 mEq/L	IgG4	13.5 mg/dl	%DL _{CO}	34.3%
Cl	106 mEq/L	Specific IgE		Urinalysis	
BNP	45.0 pg/ml	Egg white	class 2	Legionella Ag.	(-)
		Cow's milk	class 0		
		Wheat	class 0		
		Baker's yeast	class 0		

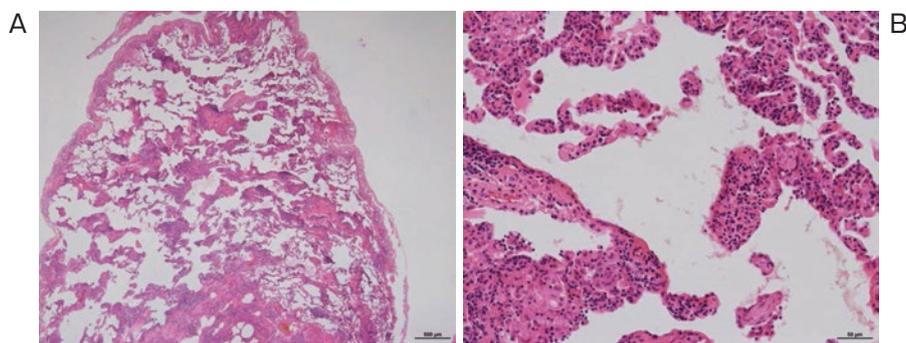


図2 病理組織所見 [hematoxylin-eosin 染色 : (A) $\times 20$, (B) $\times 200$]. 左S⁶の肺生検で、リンパ球と形質細胞を主体とした高度の胞隔炎と微小な非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫の散在を認める。

院第5病日に気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) と経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) が予定されたが、キシロカイン® (Xylocaine®) 吸入による局所麻酔時にショック状態となり中止された。第13病日に左肺S⁶とS⁹より胸腔鏡下肺生検を施行し、胞隔炎、非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫、Masson体と判断しうる構造を認め、過敏性肺炎に矛盾しない所見であった (図2)。

入院後、臨床症状と画像所見は徐々に改善したため、

患者の同意の下、環境曝露試験を計画した。まず、自宅への試験外泊を行ったが再燃を認めず、パン製造や職場環境が発症に関与していると推定された。そこで職場で使用している小麦と市販のパン酵母を用いて、パン製造を院内で行わせたが再燃を認めなかった。次に、職場で同様の作業を行わせたところ、開始数時間後に発熱、全身倦怠感、呼吸困難が出現した。詳細な問診から、発熱が出現した前月よりレーズンを材料に作製された自家製パン酵母を使用していることが判明した。発症時期と自

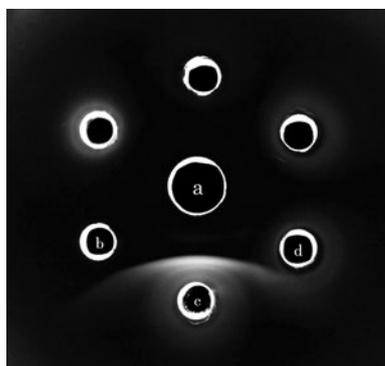


図3 沈降抗体反応. aとcとの間に沈降線を認める. a: 患者血清. b, d: 生理食塩液. c: 自家製酵母から分離培養した *S. cerevisiae* より作製した抗原.

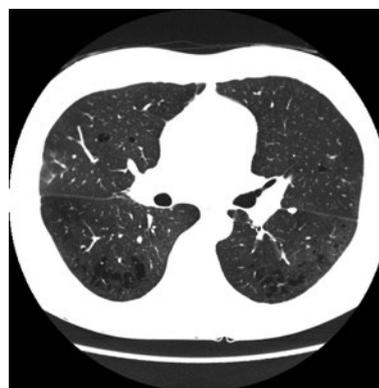


図4 第88病日の胸部HRCT. 両肺野のすりガラス影と小葉中心性粒状影はほぼ消失している. 気腫性変化には明らかな変化を認めない.

家製パン酵母の使用開始時期がほぼ一致していたことから、自家製パン酵母が原因抗原であると推定された。自家製パン酵母液の沈殿物を真菌培養し遺伝子解析を行った結果、*S. cerevisiae* と同定された。また、培養した *S. cerevisiae* から作製した抗原と患者血清との沈降抗体反応は陽性であった(図3)。同様の反応を市販のパン酵母から作製した抗原でも行ったが陰性であった。以上の臨床経過と検査結果は過敏性肺炎の診断基準³⁾に合致し、本症例は *S. cerevisiae* が原因抗原と考えられる過敏性肺炎と診断した。

入院による抗原隔離のみで、臨床症状、画像所見(図4)はともに改善し、血清マーカーも第88病日でSP-A 39.5 ng/ml, SP-D 176 ng/ml, KL-6 538 U/mlへと低下した。職場復帰に向けて職場の清掃を行った後で、自家製パン酵母の非使用下にパン製造を試験的に行わせたが、再び発熱を認めた。職場環境中の同酵母を完全に除去できていないと考え、サージカルマスクを着用してパン製造を行わせたところ、症状の再燃を認めなかったため、パン製造時の同マスク着用を指導し退院とした。現在、退院後約3年を経過したが再燃を認めていない。

考 察

S. cerevisiae は、菌界・子囊菌門に属する酵母の一種である。多くの株が存在し、その特性に応じてパンや酒類の発酵過程などに利用されており、パンの発酵に適した *S. cerevisiae* 株は一般にパン酵母と呼称される。一般にヒトに対する病原性は乏しいが、日和見感染症の原因菌³⁾のほか、アトピー性皮膚炎⁴⁾⁵⁾、気管支喘息⁶⁾⁷⁾との関連が報告されている。クローン病との関連も指摘されており⁸⁾、抗 *S. cerevisiae* 抗体検査は診断補助に用いられている。*S. cerevisiae* と過敏性肺炎との関連については、農夫肺の症例報告が1例あるのみで¹⁾、パンや菓子の製造に

関連した過敏性肺炎の原因抗原としての報告は本症例が初である。上記のように広く利用されていることから、同酵母は過敏性肺炎の原因抗原として鑑別に入れる必要があると考えられる。

パンや菓子の製造に関連した過敏性肺炎としては、小麦や、小麦に混入した *Aspergillus fumigatus* とコナダニが原因抗原であった症例が報告されている⁹⁾¹⁰⁾。本症例においても、*S. cerevisiae* のほかに、小麦や小麦に混入している他の真菌類などが原因抗原である可能性も考えられた。しかし、院内で行った環境曝露試験で、職場で使用している小麦と市販のパン酵母を用いたパン製造では再燃を認めなかったことと、市販のパン酵母から作製した抗原を用いた沈降抗体反応は陰性であったことから、本症例の原因として小麦、小麦に混入している微生物、市販のパン酵母が原因である可能性は低いと考えられた。*S. cerevisiae* の菌体抗原としては文献的に糖蛋白や enolase などが報告されており^{4)11)~13)}、菌株間における抗原性の違いが本症例の発症に関係していると推定された。

本症例では、自家製酵母の使用を中止し清掃を行った後も、職場でのパン製造による再燃を認めたが、サージカルマスクを着用することにより再燃を予防できた。米国食品衛生局 (Food and Drug Administration: FDA) ではサージカルマスクの基準を細菌濾過効率(平均粒子径 4.0~5.0 μm のブドウ球菌を含む粒子が除去された割合) 95%以上と規定している¹⁴⁾。日本では法的な規制はないが、市販されているサージカルマスクはその多くが FDA の基準を満たしている。*S. cerevisiae* は1倍体の径が約 5 μm であるため¹⁵⁾、サージカルマスクをほぼ通過せず、職場清掃によっても除去困難であった原因抗原への曝露を抑えることが可能であったと考えられた。

謝辞: 本症例の培養菌株の遺伝子解析により菌同定を行っ

ていただきました千葉大学真菌医学研究センター 矢口貴志先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 山本泰司, 他. 酪農従事者に発症した酵母 *Saccharomyces cerevisiae* による過敏性肺臓炎の1例. 日呼吸会誌 2002; 40: 484-8.
- 2) 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と診断基準 1990; 13-5.
- 3) Aucott JN, et al. Invasive infection with *Saccharomyces cerevisiae*: report of three cases and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 406-11.
- 4) Kortekangas-Savolainen O, et al. IgE-binding components of baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) recognized by immunoblotting analysis. Simultaneous IgE binding to mannan and 46-48 kD allergens of *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans*. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 179-84.
- 5) Nenoff P, et al. IgG and IgE immune response against the surface glycoprotein gp200 of *Saccharomyces cerevisiae* in patients with atopic dermatitis. *Mycopathologia* 2001; 152: 15-21.
- 6) 荒井康男, 他. 成人気管支喘息と食品アレルギー (第1報) 食物アレルギーによる皮膚反応と食物アレルギー. *アレルギー* 1998; 47: 658-66.
- 7) Belchi-Hernandez J, et al. Baker's asthma caused by *Saccharomyces cerevisiae* in dry powder form. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 131-4.
- 8) Main J, et al. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease. *BMJ* 1988; 297: 1105-6.
- 9) 千田金吾, 他. 小麦が原因と推定された慢性型の過敏性肺炎の1例. 日胸疾患会誌 1985; 23: 1472-9.
- 10) Gerfaud-Valentin M, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis in a baker: a new cause. *Chest* 2014; 145: 856-8.
- 11) Baldo BA, et al. Inhalant allergies to fungi: reactions to baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) and identification of baker's yeast enolase as an important allergen. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 86: 201-8.
- 12) Ito K, et al. Detection of IgE antibody against *Candida albicans* enolase and its crossreactivity to *Saccharomyces cerevisiae* enolase. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 522-8.
- 13) Nittner-Marszalska M, et al. Skin prick test response to enzyme enolase of the baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) in diagnosis of respiratory allergy. *Med Sci Monit* 2001; 7: 121-4.
- 14) 大久保 憲. マスク, レスピレータの着用で感染防御は可能か. *INFECT CONTROL* 2009; 18: 113-4.
- 15) 宮治 誠, 他. 医真菌学辞典. 東京: 協和企画通信. 1991; 228.

Abstract

A case of hypersensitivity pneumonitis induced by homemade baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*)

Makoto Shioya, Mitsuo Otsuka, Hiroataka Nishikiori, Junya Kitada,
Gen Yamada and Hiroki Takahashi

Department of Respiratory Medicine and Allergology, School of Medicine, Sapporo Medical University

A 39-year old man presented with fever, cough, and dyspnea on exertion. High-resolution computed tomography showed diffuse ground-glass opacities and centrilobular nodules in bilateral lung fields. Video-assisted thoracic surgical biopsy specimens revealed noncaseating epithelioid granulomas with lymphocytic alveolitis. Hypersensitivity pneumonitis was suspected according to these results. He had worked as a baker for 10 years, and he had begun making bread with homemade baker's yeast just before the onset. *Saccharomyces cerevisiae* was isolated from cultures of the homemade yeast. Precipitating antibodies against the extract of the *S. cerevisiae* were present in his serum. An environmental provocation test using original homemade baker's yeast yielded a positive result. He was diagnosed as hypersensitivity pneumonitis induced by *S. cerevisiae*. After he cleaned up his bakery, started using a surgical mask, and stopped using homemade baker's yeast, he was able to restart making bread without recurrence. This is the first case of the hypersensitivity pneumonitis of a baker induced by *S. cerevisiae*.