

●症 例

冬季に再燃した抗 *Trichosporon asahii* 抗体陽性の過敏性肺炎の1例

高澤 聖子^a 白井 剛^a 河原 達雄^b
 岡本 師^a 立石 知也^a 宮崎 泰成^a

要旨：症例は73歳，女性。20XX年4月，咳嗽，労作時呼吸困難を自覚，同年6月の胸部CTで，びまん性粒状影，すりガラス陰影を認め，入院後無治療で改善したことから，急性過敏性肺炎と診断した。原因は血清抗 *Trichosporon asahii* 抗体が陽性であり，夏型過敏性肺炎が疑われたが，冬季にもかかわらず再燃した。問診で抗原を特定できず，12月に自宅の環境調査を行い，浴槽に汚染を認め，原因環境と考えられた。入浴の有無により2度の環境誘発試験を行い，入浴した場合のみ陽性となり，浴室内に原因抗原が存在することを特定した。

キーワード：血清抗トリコスポロン・アサヒ抗体，環境調査，環境誘発試験
 Anti-*Trichosporon asahii* antibody, Environmental investigation,
 Environmental provocation test

緒 言

*Trichosporon asahii*による過敏性肺炎は，原因抗原である *T. asahii*を反復吸入することで感作が成立し，Ⅲ型/Ⅳ型アレルギー反応により発症する¹⁾。*T. asahii*は，木造家屋の湿気や雨などで腐敗した木や畳，風呂場や水回りなど，高温多湿な環境で増殖しやすく夏季に発症が多い²⁾。

今回，我々は，冬季に再燃した血清抗 *T. asahii*抗体陽性の過敏性肺炎を経験した。

症 例

患者：73歳，女性。

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難。

既往歴：甲状腺機能亢進症，脂質異常症，クモ膜下出血。

家族歴：特記すべきものなし。

喫煙歴：40～41歳，5本/日×1年間。

アレルギー歴：なし。

職業歴：主婦。

粉塵曝露歴：なし。

住居および生活環境：住居は築2年10ヶ月の木造2階

建て，郊外の住宅地に位置し，日当たりは良好で雨漏りや浸水歴はない。自宅の庭に鳥の飛来を認めるが，鳥糞や羽毛は少ない。鳥飼育歴はない。発症2年前に自宅の家庭菜園で鶏糞肥料使用歴がある。ダウンジャケットは発症4年前より冬季のみ，羽毛布団は発症5年前より通年，加湿機能付き空気清浄機を冬季のみ使用している。エアコンは発症2年前に購入し，夏季と冬季に使用し定期的なクリーニングは行っていない。発症1年前に，浴槽にジェットバス機能を付加した。

現病歴：20XX年4月より乾性咳嗽が出現した。その後，労作時呼吸困難を認め，徐々に増悪したため6月に前医を受診した。胸部CTで上葉優位のびまん性粒状影，すりガラス陰影を認めた。入院後，無治療で症状，検査所見，画像所見とも改善し，経過から急性過敏性肺炎と診断した。気管支肺胞洗浄液の細胞分画は，マクロファージ6.9%，好中球67.6%，好酸球1.5%，リンパ球24%と，好中球とリンパ球比率の上昇を認め，CD4/CD8比は0.09と低下していた。また，培養で *Staphylococcus aureus*が検出されたが，抗酸菌は検出されなかった。経気管支肺生検では，小葉中心領域のリンパ球浸潤と胞隔炎を認め，過敏性肺炎を疑う所見であった (Fig. 1A)。7月に自宅に退院したが，9月より症状が再度出現，11月にかけて増悪したため，過敏性肺炎の再燃と診断し前医に再入院した。入院後は初回入院と同様，無治療で自覚症状，検査所見とも改善した。12月上旬に退院したが，まもなく咳嗽や労作時呼吸困難が再び出現した。急性症状を反復しており抗原への曝露の持続が推測され，原因抗

連絡先：高澤 聖子

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

^a 東京医科歯科大学病院呼吸器内科

^b 秀和総合病院呼吸器内科

(E-mail: takapulm@tmd.ac.jp)

(Received 26 Sep 2022/Accepted 1 Dec 2022)

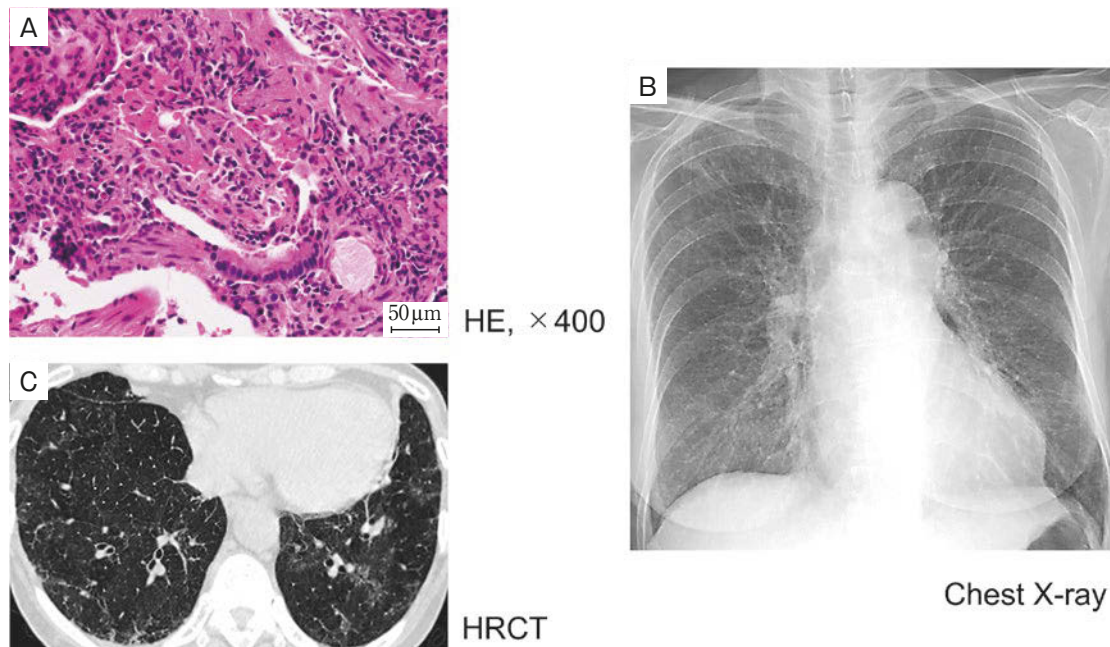


Fig. 1 Imaging findings on admission. (A) Histopathological findings of a transbronchial lung biopsy showed marked lymphocyte infiltration in the alveolar wall and parenchyma (hematoxylin-eosin [HE] staining, $\times 400$). (B) A chest radiograph obtained on first admission showing diffuse ground-glass opacities in both middle and lower lung fields. (C) A chest high-resolution computed tomography (HRCT) obtained on first admission showing centrilobular micronodules, ground-glass opacities, and mosaic attenuation in both lungs.

原の特定、回避目的に12月に当院を紹介受診した。

入院時現症：意識清明，体温 36.7°C ，血圧 $115/75$ mmHg，心拍数 73 回/分・整， SpO_2 93% （室内気）。胸部聴診では両側下胸部でfine cracklesを聴取した。

入院時検査所見：血清KL-6は高値，血清抗*T. asahii*抗体は陽性，抗ハト糞抽出物抗体は陰性，血清抗*Mycobacterium avium* complex (MAC)抗体は陽性であった。呼吸機能検査では，%VC 57.7% ， FEV_1/FVC 81.3% と拘束性障害を認めた（Table 1）。胸部単純X線写真では，両側中下肺野優位にびまん性すりガラス陰影を認め，胸部HRCTでは，びまん性粒状影，すりガラス陰影，網状影に加え，mosaic attenuationを認めた（Fig. 1B, C）。

入院後経過：過敏性肺炎の再燃と考え，無治療で経過観察したところ，入院2週間後には，咳嗽，労作時呼吸困難は消失，肺機能と血液検査所見も改善した。原因抗原を検索したところ，血清抗*T. asahii*抗体が陽性であり夏型過敏性肺炎が疑われたが，問診では真菌の曝露を疑う環境因子はなく，冬季にも再燃していることが非典型的であった。血清抗MAC抗体が陽性であり，喀痰の抗酸菌検査を施行したが，抗酸菌塗抹，PCR検査，培養いずれも陰性であった。

問診では原因抗原の特定に至らず，自宅の環境調査を行った。自宅周辺は住宅地で，鳥の飛来は少なかった。住居は換気，日当たりとも良好で，居室内には明らかな

カビの付着や腐木は認めなかった。リビングに加湿機能付きの空気清浄機があったが，注水口が軽度汚れているのみで清潔であった。一方，浴室は気密性の高い設計で，冬季にもかかわらず浴槽床に黄色の汚染を認めた（Fig. 2）。原因抗原が存在する場所として浴室を疑い，浴槽や浴室の給排水口，浴室の床をスワブで擦過し検体を採取した。培養の結果，浴槽から*Candida*属，ジェットバスの給水口から*Stenotrophomonas maltophilia*，浴室の給排水口から*Aeromonas*属，*Candida*属，*Stenotrophomonas maltophilia*が検出された。真菌ユニバーサルプライマーで増幅しシーケンスした結果，浴室の給排水口から*Cryptococcus magnus*と*Filobasidium magnum*が検出された。一方，*T. asahii*のITS領域を含む塩基配列のプライマーを用いたPCR検査では，*T. asahii*は検出されなかった。

原因抗原が浴室に存在することを検証するため，浴室使用の有無により2回に分けて環境誘発試験を施行した。帰宅時間は24時間とし，初回は浴室を使用しないよう指示し，2回目はジェットバスを使用し入浴するよう指示した。初回の環境誘発試験では，臨床症状や検査所見に変化は認めなかったが，2回目は入浴後に咳嗽や労作時呼吸困難が出現， SpO_2 低下を認めた。帰院後の検査で，WBC，CRPの上昇と肺活量の低下を認めた（Fig. 3）。以上の経過より，自宅浴室に原因抗原が存在することが確

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	6,800 / μ L	TP	7.7 g/dL
Neutrophil	57.1%	Alb	3.1 g/dL
Basophil	0.6%	AST	12 U/L
Eosinophil	6.6%	ALT	7 U/L
Monocyte	5.9%	γ -GTP	12 U/L
Lymphocyte	29.8%	LDH	235 U/L
RBC	465×10^4 / μ L	T-bil	0.5 mg/dL
Hb	14.1 g/dL	BUN	12 mg/dL
Ht	42.2%	Cr	0.45 mg/dL
Plt	26.5×10^4 / μ L	Na	137 mmol/L
		K	4.3 mmol/L
Serology		Pulmonary function tests	
CRP	2.96 mg/dL	VC	1.26 L
IgG	2,521 mg/dL	%VC	57.7%
IgA	490 mg/dL	FEV ₁	1.0 L
IgM	147 mg/dL	FEV ₁ /FVC	81.3%
KL-6	3,524 U/mL		
SP-D	356 ng/mL	Broncho alveolar lavage	
Anti- <i>Trichosporon asahii</i> antibody	CAI 2.73 (cut off 0.15)	Cell count	1.68×10^6 cells
ANA	40 \times	Macrophage	6.9%
Homogeneous	40 \times	Lymphocyte	24%
Speckled	40 \times	Neutrophil	67.6%
Anti-SS-A/Ro ab	(-)	Eosinophil	1.5%
PR3-ANCA	<1.0 U/mL		
MPO-ANCA	<1.0 U/mL	Lymphocyte subset	
Anti-pigeon dropping extract antibody	IgG 0.103 (cut off 0.30) IgA 0.006 (cut off 0.10)	CD4/CD8 ratio	0.09
Anti-MAC antibody	1.1 U/mL		

MAC: *Mycobacterium avium* complex.



Fig. 2 Environmental investigation. Yellow stains (red circles and arrows) were detected on the floor of the whirlpool bathtub. The patient uses the bathroom every day.

定し、浴室の改修を行い、以後、3年間再燃なく経過している。

考 察

本例では、血清抗 *T. asahii* 抗体が陽性であったことか

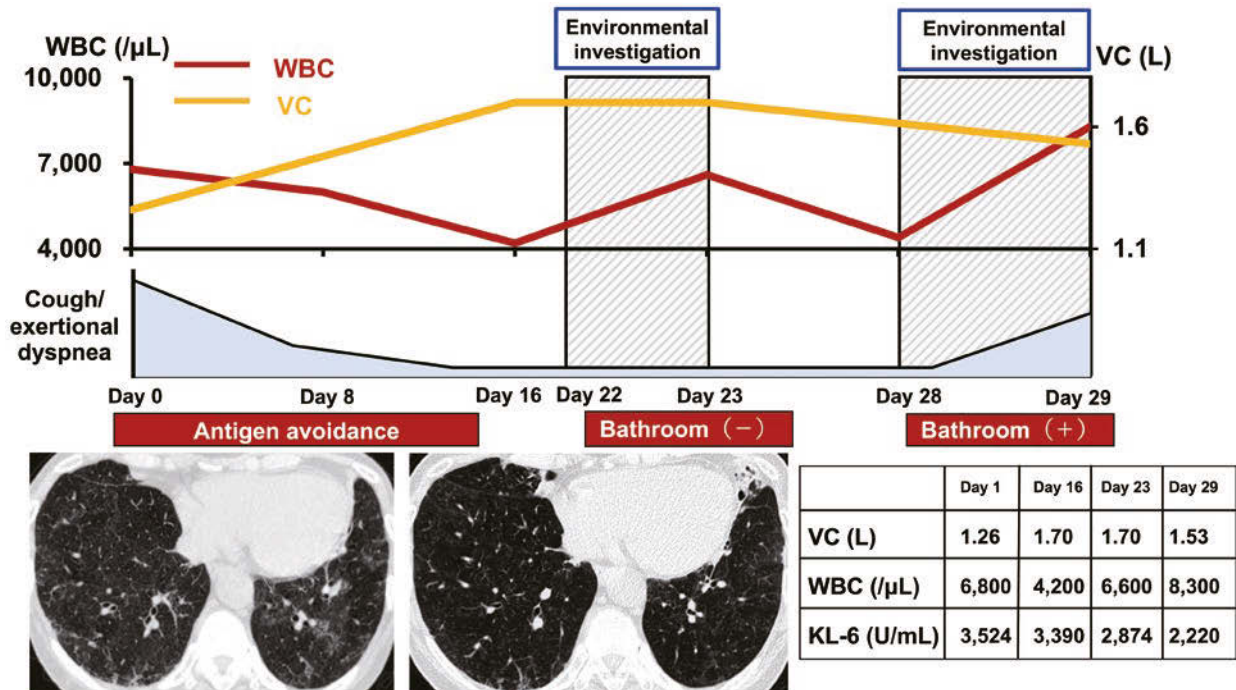


Fig. 3 Clinical course of the patient. The environmental provocation test using the bathroom induced cough, exertional dyspnea, increased white blood cell count, and decreased vital capacity (VC).

ら、夏型過敏性肺炎が疑われたが、冬季にも症状が再燃し、問診では曝露環境を特定できなかった。自宅の環境調査を行い、原因抗原が存在する場所として浴室が疑われ、2回に分けて環境誘発試験を行い曝露環境の特定に至った。

過敏性肺炎は、原因抗原の推定のため、職場や生活環境について詳細に問診することが重要だが、患者が無自覚に曝露されていることもあり、問診で十分に情報が得られない場合は、自宅や職場を直接訪問する環境調査が有用である³⁾。「過敏性肺炎診療指針2022」⁴⁾でも、環境調査を積極的に行うことを提案しており、本例も自宅の環境調査により初めて浴槽の汚染が確認され、曝露環境の推定に有用であった。

誘発試験は過敏性肺炎の診断、原因抗原の特定に信頼性が高い検査である⁵⁾。一方で、増悪のリスクを伴うため、標準化されたプロトコールはないが、誘発を行う時間は、症状出現に注意しながら10分から8時間程度が目安とされている⁴⁾。本例では、入浴の有無により24時間ごと、2回の環境誘発試験を行い、入浴後に一過性に症状が出現したが、増悪を起こさず実施できた。

過敏性肺炎では、原因抗原の特定と抗原回避が治療の要諦である⁶⁾⁷⁾。慢性過敏性肺炎では、原因抗原が同定された群は、抗原が不明であった群に比較し、有意に生存期間が長かったと報告されている⁸⁾。本例では、原因抗原の特定には至らなかったが、環境誘発試験の結果、原因

抗原が存在する環境が特定できたため、必要最小限の自宅改修で十分な抗原回避が達成できた。

本例は、血清抗MAC抗体陽性でジェットバス機能を付加した浴室を使用しており hot tub lungの可能性も考えられたが、気管支洗浄液や喀痰の抗酸菌検査はいずれも陰性であった。抗 *T. asahii* 抗体陽性であり *T. asahii* が原因抗原として疑われたが、浴室の複数箇所から採取した検体の培養やPCR検査では *T. asahii* は検出されなかった。

1980年から1989年にかけて実施したわが国の急性過敏性肺炎の疫学調査では、夏型過敏性肺炎が7割を占め、*Trichosporon* 属が最も頻度の高い原因抗原であった。高温多湿の環境で盛んに繁殖するため⁹⁾、発症時期は夏季に多く冬季は減少する²⁾。近年、本例と同様に夏型過敏性肺炎の冬季発症例が報告されており⁷⁾¹⁰⁾、気密性、断熱性に優れた住宅の増加、暖房設備の普及などにより、以前に比べ冬季にも真菌が繁殖しやすい環境が増えている。

これまで夏型過敏性肺炎と診断されても、環境中から *T. asahii* の検出に至らなかった例は多く報告されている¹¹⁾¹²⁾。培養技術や採取手技の限界、保存検体の質が検出感度に影響するため、*T. asahii* の検出は容易ではなく、本例でも環境中から検出された菌のほかに *T. asahii* が関与していた可能性も否定できない。

冬季に再燃した抗 *T. asahii* 抗体陽性の急性過敏性肺炎を経験した。近年の住宅環境の変化により、真菌が原因の過敏性肺炎は冬季にも生じる可能性があり注意が必要

である。

謝辞：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科人体病理学分野 山本くらら先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：岡本 師；研究費・助成金（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）、寄付講座（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）、立石 知也；寄付講座（フクダライフテック東京株式会社、株式会社フィリップス・ジャパン）。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 安藤正幸. 過敏性肺炎の病態と治療. 日内会誌 2000 ; 89 : 11-21.
- 2) Ando M, et al. Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis: geographic distribution, home environment, and clinical characteristics of 621 cases. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 765-9.
- 3) Johansson KA, et al. Exposure assessment tools for hypersensitivity pneumonitis: an official American Thoracic Society workshop report. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 1501-9.
- 4) 日本呼吸器学会 過敏性肺炎診療指針2022作成委員会. 過敏性肺炎診療指針2022. 2022. 13-22, 55-9.
- 5) Ohtani Y, et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000; 118: 1382-9.
- 6) Yoshida K, et al. Prevention of summer-type hypersensitivity pneumonitis: effect of elimination of *Trichosporon cutaneum* from the patients' homes. *Arch Environ Health* 1989; 44: 317-22.
- 7) 大西康貴, 他. 冬季発症の急性過敏性肺炎の特徴と抗原回避の有用性に関する検討. *日呼吸会誌* 2020 ; 9 : 425-31.
- 8) Fernández Pérez ER, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013; 144: 1644-51.
- 9) Ando M, et al. Summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Intern Med* 1995; 34: 707-12.
- 10) 石川利寿, 他. 職場環境が誘因となり, 冬季診断をふくむ夏型過敏性肺炎の家族内発症例. *アレルギー* 2017 ; 66 : 1236-9.
- 11) 小泉知展, 他. 長野県における夏型過敏性肺臓炎の2例. *日胸疾患会誌* 1997 ; 35 : 921-5.
- 12) 太田求磨, 他. 新潟県北部地域で経験した夏型過敏性肺臓炎の2例. *気管支学* 2000 ; 22 : 434-8.

Abstract

A case of recurrence of hypersensitivity pneumonitis positive for anti-*Trichosporon asahii* antibodies in winter

Seiko Takasawa^a, Tsuyoshi Shirai^a, Tatsuo Kawahara^b,
Tsukasa Okamoto^a, Tomoya Tateishi^a and Yasunari Miyazaki^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

^bDepartment of Respiratory Medicine, Shuuwa General Hospital

A 73-year-old woman presented with cough and exertional dyspnea in summer. Chest computed tomography (CT) showed diffuse centrilobular nodules with ground-glass opacities compatible with non-fibrotic hypersensitivity pneumonitis (HP). After admission, her symptoms and radiological findings improved without any treatment. Summer-type HP was suspected because of the presence of the serum-specific *Trichosporon asahii* antibodies; however, her symptoms recurred in winter. To identify causative antigens, we conducted an environmental investigation at her home, and yellow stains were detected on the bathtub.

According to the environmental investigation report, the provocation test was performed twice, including and excluding the bathroom. Her symptoms recurred only when she used the bathroom. Therefore, we confirmed the bathroom to be the causative environment of the disease. Her symptoms did not recur after the bathroom was renovated. Effective antigen avoidance was achieved with minimal home modifications.

In summary, we experienced a case of recurrence of HP that tested positive for anti-*T. asahii* antibodies in winter. Environmental investigation and environmental provocation tests were effective in determining the causative environment of the HP.