

特 集

「第15回日本臨床環境医学会総会シンポジウム」

(臨床環境15:86~90, 2006)

室内環境におけるアレルギー疾患の現状
—真菌アレルギーを中心に—

秋 山 一 男

国立病院機構相模原病院臨床研究センター

Fungal allergy in indoor environment

Kazuo Akiyama

Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, NHO Sagamihara National Hospital

要約

真菌は、アトピー性疾患としての気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎においては、IgE抗体を介したI型アレルギー反応として、またアレルギー性気管支肺真菌症や過敏性肺炎等においては、IgG抗体やリンパ球を介したIII、IV型アレルギー反応として関与していることが知られているが、その頻度や重要性については、ダニほどに研究が進んでいない。これまでは、真菌アレルギーとしては、ヒト体内常在菌である *Candida*、*Malassezia* や屋外空中浮遊真菌として頻度の高い *Cladosporium*、*Alternaria*、*Penicillium*、*Aspergillus* がアレルギー疾患の診断用アレルギーとして商業ベースでIgE抗体価の測定が可能となっているが、最近では室内家塵中の好稠好乾菌である *Aspergillus restrictus* や *Eurotium* によるアトピー性気管支喘息症例の報告も見られ、またIgG抗体やT細胞抗原としての真菌関連アレルギー(抗原)の重要性も指摘され、今後の研究成果が期待されている。

《キーワード》真菌アレルギー、アレルギー、IgE抗体、気管支喘息、皮膚テスト

Abstract

Fungi are known as indoor allergens to cause IgE-mediated allergic diseases such as bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and also IgG-mediated and/or cell-mediated allergic diseases such as allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) and hypersensitivity pneumonitis. But, details about mechanisms or analysis of allergens in fungal allergy have not been fully understood unlike mite allergy. As an important fungal allergens, *Candida albicans* and *Malassezia* are known as normal flora in human body, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus* and *Penicillium* are known as frequently identified outdoor fungi. Allergen extracts of those fungi have been widely used for skin tests and detection of IgE antibody in sera for diagnosis of causative allergens. Recently the role of *Aspergillus restrictus* or *Eurotium* which prefer dry environment like house dust on the floor

別刷請求宛先：秋山一男

〒228-8522 相模原市桜台18-1 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

Reprint Requests to Kazuo Akiyama, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, NHO Sagamihara National Hospital, 18-1 Sakuradai, Sagamihara-shi, Kanagawa 228-8522

to wet condition such as bath room becomes attracting attentions to be causative allergens of allergic diseases in indoor environment. We need more studies to elucidate the importance of those fungal allergens.

《Key words》 fungal allergy, allergen, IgE antibody, bronchial asthma, skin test

I. はじめに

多くの疫学研究が示すように我が国のみならず諸外国においても近年のアレルギー疾患の有病率の増大は明らかである。現在我が国全人口の30%を超える人が何らかのアレルギー疾患に罹患していることが厚生労働科学研究班の報告でも示されている。これらアレルギー疾患の原因アレルゲンとしては、以前から、家塵ダニ、花粉、真菌、食物などが重要とされている。また、最近のアレルギー疾患の増加の原因としては、生活環境、生活様式の変化、特に風通しのよい和風住居から、マンションのような密閉した住宅への変化が挙げられている。すなわち、冷暖房の完備に伴う快適な環境の整備に伴って、室内環境中のダニ、真菌の増加、さらにはペットの屋内飼育の増加などがあり、これら動物、微生物由来のアレルゲンへの曝露の機会が増えてきたことがアレルギー疾患増加の原因として挙げられている。本稿では、室内環境におけるアレルギー疾患の現状の内、特に真菌アレルギーについて気管支喘息との関連で述べる。

II. 真菌アレルギーの特異性

真菌は前述のように家塵ダニ、花粉、ペット毛垢等と並んでアレルギー疾患の重要な原因アレルゲンとして知られている。特に吸入性アレルゲンとして気道系アレルギーすなわち気管支喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺炎(Hypersensitivity Pneumonitis; HP)さらにはアレルギー性気管支肺真菌症(Allergic Broncho-Pulmonary Mycosis; ABPM)の原因アレルゲン(抗原)として重要であり、また皮膚アレルギーとしてのアトピー性皮膚炎の病態と人体常在真菌である *Malassezia furfur*, *Candida albicans* との関わりについても注目されている。花粉、ペットア

レルギーの場合は、問診のみで原因アレルゲンが推定できる場合も少なくないが、真菌アレルギーにおいては患者さんの訴え、病歴から原因真菌を推定あるいは同定することは、容易ではない。真菌によるアレルギー疾患の場合は、感染症とは異なり、ほとんどの場合病巣局所に原因真菌は認められず、ABPMの場合のように痰中に真菌が認められてもそれは感染源としてではなく抗原物質として意味を持っているのである。従って組織学的な確定診断(生検)または菌学的な確定診断による感染症とは異なり、ホストの反応及び環境検索から診断を進め原因真菌の確定を行うといった間接的な方法に頼らざるを得ない。

III. 真菌アレルギーの歴史

1713年 Ramazzini らは“ill grain workers”として現在では、過敏性肺炎と考えられる症例の報告をしているが、真菌アレルギー感作例についての最初の記載は、1924年 JAMA に Cadham, FT が“Asthma due to grain rusts”として報告したものとされている¹⁾。我が国では、I型アレルギーとの関連では、1960年代に真菌感作例の報告が各種アレルギー疾患で報告され、同時期から屋外浮遊真菌相の報告も見られるようになった。しかし、アレルギーとの関連での室内浮遊真菌相や家塵中真菌分布等についての報告は、1980年代以降である。また、*Aspergillus fumigatus* によるI型+III, IV型アレルギー反応による疾患として知られているアレルギー性気管支肺アスペルギルス症初例は、1952年英国の Hinson, KFW により Thorax に報告されたが、我が国初例は1971年であり、その後は、*A. fumigatus* 以外の真菌による同様症例の存在も明らかになり、現在では、アレルギー性気管支肺真菌症(ABPM)として広く知れ渡ってきた。さらにIIIあるいはIV

型アレルギーによる疾患としての真菌による過敏性肺炎は、前述の Ramazzini の報告以来、主として放線菌を原因とした農夫肺、各種真菌や放線菌、細菌が原因と報告されている空調病等があるが、我が国特有の HP として夏型過敏性肺炎があり、安藤らの精力的な研究によりその原因として *Trichosporon* 属が同定されている。

IV. 屋外空中浮遊真菌相の推移

日常臨床検査に用いられる主要真菌アレルギーは、人体常在菌である *Candida* 以外は、いわゆる屋外空中浮遊真菌として頻度が高い為に通常用いられてきた。空中浮遊真菌相における優位菌種は地域により異なるが、当院では、病棟屋上（地上19.5m）において落下培養法で空中浮遊真菌数を過去30年以上にわたり、モニタリングをしている²⁾。1969-1970年においては現在皮膚テスト用抗原として鳥居薬品より発売されている真菌5種が上位を占めていたが、20年後の1989年、30年後の1999年には、*Cladosporium*、*Alternaria* は以前同様1、2位を占めているが、*Penicillium*、*Aspergillus* の検出頻度は激減し、代わって *Epicoccum*、*Curvularia*、*Fusarium* 等の検出頻度が増加してきている。

V. 室内環境家塵及び寝具塵中の真菌相

室内環境における真菌相は屋外の空中浮遊真菌相の影響を受けるが、最近のように密閉性が強い高層マンションなど住宅構造が変化している今日では、室内環境における真菌相をあらためて検討する必要がある。ダニについては室内環境における分布はじめ、ダニ数や抗原量と感作、喘息発症との関わりについての研究も進み、予防法も含めすでに公衆衛生学的研究の対象となっている。また抗原分析も主要抗原決定基の分子配列の決定のレベルまで進んでいる。それにひきかえ、真菌アレルギーについては未だアレルギーとしての重要真菌の同定が必ずしも確定していない。我々は、成人喘息および過敏性肺臓炎患者宅の家塵中の真菌相について一般真菌、好乾菌、放線菌、好脂菌等真菌のほぼ全体を検出できる各培地を用いて検

討した³⁾。検出真菌については各家庭により一定ではなかったが、頻度が高かった真菌は一般菌では *Cladosporium*、*Penicillium*、*Asp.versicolor* が半数以上の家庭で検出され、好乾菌では *Asp. restrictus*、*Wallemia* が多数の家庭で検出された。また放線菌も半数以上の家庭で検出された。ダニアレルギーは床上の家塵よりも寝具塵に多く認められることは、既に広く知られているが、我々は、真菌について同様家塵と寝具塵での検出率を比較検討した。多くの真菌は家塵、寝具塵ともに認められるか、湿気が多いと思われる寝具のみに認められるが、好稠好乾菌の代表である *Asp. restrictus* や *Wallemia* は寝具からは検出されず家塵からの検出率は高かった。

VI. 真菌アレルギーに対する即時型皮膚反応

気管支喘息の原因アレルギー確定のためのスクリーニング検査として皮膚試験が実施される。真菌以外の抗原に対する即時型皮内反応陽性率は、一般には、ハウスダスト、ダニに対して60-70%、スギが約50%、以下ブタクサ、カモガヤ、ヒメガマ等の花粉抗原に対して20-30%である。真菌アレルギーに対する即時型皮内反応陽性率は、*Candida* が40-50%、*Aspergillus*、*Alternaria* は10%前後の陽性頻度である。一方、空中浮遊真菌数として多数を占める *Cladosporium*、*Alternaria*、*Epicoccum* 等に対する即時型皮内反応陽性率が必ずしも高くはなく、空中浮遊真菌数としては少ないあるいは減少傾向にある *Aspergillus*、*Penicillium* に対する陽性率が相対的に高い。即ち、曝露抗原量と皮膚反応との結果が相関しない。この点は一般にスギやブタクサ等の花粉抗原やダニに対する皮膚反応陽性率は曝露抗原量と相関することを考えると真菌アレルギーの特殊性として興味深い問題である。また人体内在真菌（酵母）である *Candida* や皮膚糸状真菌である *Trichophyton* に対する反応が、各々40-50%、4-8%と高い事実は他の吸入性抗原と感作経路が異なる可能性を考えると非常に興味深い。我々は、前述の室内環境中の真菌調査で検出された真菌の内未だそのアレルギー性を検討してい

ない8種(一般菌5種、好乾菌3種)についても即時型皮内反応陽性率と血中IgE抗体価を検討した。皮膚反応では *Neurospora*、*Asp.restrictus* が非常に高い陽性率を示し、既知の屋外空中浮遊真菌以上の陽性率であった。また *Eurotium* も *Alternaria* に匹敵する陽性率を示した。さらに血中IgE抗体の検索では、*Neurospora* の陽性率が皮膚反応陽性者の64%と高く、また *Eurotium*、*Aureobasidium* もそれぞれ40%、37.5%と高かった。これらの事実はこれらの真菌アレルゲンがアトピー性抗原として重要である可能性を示唆する^{4,5)}。

当院において過去約20年間に実施した成人気管支喘息患者約8500名に対する即時型皮内反応の陽性率を受検者の年代別に見てみると、*Alternaria* や *Aspergillus* はハウスダストやスギなどのアトピー型抗原と同様陽性率は若年者で高く、年令と共に低下していく傾向にある。一方、*Candida* は年代による陽性率の変化はなく、どの年代でも40%以上の陽性率を示し、特に50才以降ではハウスダストやダニを抜いて即時型反応陽性率が最も高くなる⁶⁾。すなわち人体常在真菌である *Candida* に対する即時型皮膚アレルギー反応は、そのほかの吸入性真菌抗原に対する反応とは異なるようである。

Ⅶ. 真菌アレルゲンに対する血中IgE抗体価

真菌即時型皮膚反応陽性者における血中IgE抗体(RAST)陽性頻度はダニ、花粉等に比べると低いことが知られている⁷⁾。皮膚反応で真菌抗原に即時型陽性を示した患者のそれぞれの真菌抗原に対する血中IgE抗体の陽性率は、*Candida* で35%、以下 *Alternaria*、*Cladosporium* が31%、*Aspergillus*、*Penicillium* が25%前後と真菌以外の抗原と比べると明らかに低い。この原因としては、①真菌皮膚反応では非特異的反応が多い、②IgE以外の抗体が関与している可能性がある、③RASTのようなin vitro検査では、その行程中にlow affinityの抗体は消失してしまう可能性がある—などが考えられるが、未だ不明である。また、使用する抗原の側の問題として、真菌は培

養方法により分泌される物質等が異なることが知られているが、各種検査に用いられる抗原の標準化がされていないため、使用する抗原により抗原性が異なる可能性がある。さらには、真菌抗原間の交叉抗原性の存在等もあり、検討すべき課題は多い。

Ⅷ. 真菌アレルゲンによる眼反応

気管支喘息を起こすアレルギー反応の場合は気管支粘膜であるが、眼瞼結膜も同じ粘膜として原因抗原の診断に用いられる。特に真菌では眼反応陽性者での吸入誘発反応陽性率は95%以上と高く、眼反応陽性であれば吸入試験をしなくてもほぼ原因抗原と診断できる⁸⁾。そのため、最近では患者に苦痛を与えることのある吸入試験を省略することが多い。当院での最近の結果では皮膚反応陽性者での眼反応陽性率は *Candida* で10%、*Alternaria* で34%であった。

Ⅸ. 真菌アレルゲンによる吸入誘発反応

気管支喘息の原因アレルゲンの確定診断には現在のところは、最終的には抗原吸入による喘息反応の発現をみる抗原吸入誘発試験を実施しなければならない。当院で最近実施された真菌による吸入試験の結果では、当該真菌に対して即時型皮膚反応、RAST陽性患者での即時型吸入反応陽性率は、*Candida* 19% (10/53)、*Alternaria* 69% (9/13)、*Aspergillus* 50% (3/6)、*Cladosporium* 100% (1/1)であった。また陽性者の平均年令は、各々46才、25才、27才、15才であり、*Candida* では中高年者が多く、その他の抗原では若年者が多かった。

Ⅹ. 真菌アレルギーのまとめ

①真菌はアトピー型、非アトピー型アレルギー疾患の原因アレルゲン(抗原)となる。②真菌皮内反応陽性率は、ヒト常在菌である *Candida*、*Malassezia* が高い。③真菌による即時型皮膚反応陽性者での血中IgE抗体価陽性率は、典型的なアトピー性アレルゲンであるダニ・スギに比べると低い。④室内環境中の真菌アレルゲンとしては、好湿性、耐乾性真菌のみならず、好稠好乾菌

である *Aspergillus restrictus*, *Eurotium* 等も気管支喘息原因アレルゲンとして重要である。⑤好糲好乾菌は、家塵には多いが寝具には少ない。

XI. おわりに

真菌アレルゲンのアレルギー疾患の病態における役割を裏付けるには、明確な診断法の確立による臨床症例の発見が最も重要である。環境内の真菌の存在が、そのまま原因アレルゲンと確定できないことは勿論、たとえ皮膚反応や血中 IgE 抗体が陽性であってもそれがそのまま粘膜アレルギー反応の原因と確定できるわけではない。真菌アレルギーの研究はダニや花粉アレルギー研究と比べてまだまだその端緒についたばかりである。今後は、屋外、屋内環境といった体外環境中真菌のみならず、体内環境中の常在菌叢としての真菌のアレルゲンとしての役割についても研究が進展することが必要である。

文献

- 1) Feinberg SM: Allergy in General Practice. Lea & Febiger, Philadelphia, 1934, pp83-84
- 2) 高鳥美奈子、信太隆夫、他：最近10年間の相模原地区における空中飛散真菌. アレルギー 43 : 1-8, 1994
- 3) 秋山一男、安枝 浩、他：家塵中の真菌のアレルゲン性について. 公害健康被害補償予防協会委託業務、家庭環境の整備に関する調査報告書、1993
- 4) 坂本龍雄、伊藤浩明、他： *Aspergillus restrictus* のアレルゲンとしての意義 - *Aspergillus fumigatus* との共通アレルゲン性に関する検討 - . アレルギー 40 : 1320-1326 1991
- 5) 谷口正実、斉藤明美、他： *Aspergillus fumigatus* 吸入試験が陰性で、 *Aspergillus restrictus* 吸入で LAR が誘発された気管支喘息の2例. アレルギー 50 : 250 (抄録)、2001
- 6) 秋山一男、前田裕二、他：アレルギー反応から見た高齢者気管支喘息の特徴. アレルギー 43 : 9-15, 1994
- 7) 秋山一男：真菌と呼吸器アレルギー疾患. 臨床と微生物 20 : 192-197, 1993
- 8) 秋山一男、油井泰雄、他：真菌喘息の研究 - 皮内反応、radioallergosorbent test、眼反応、吸入誘発反応間の相関の検討. アレルギー 29 : 74-84, 1980