

●症 例

病室内での牧草吸入負荷試験が診断に有用であった農夫肺の1例

石黒 卓^a 高柳 昇^a 米田絏一郎^a
 青木 史暁^a 杉田 裕^a 河端 美則^b

要旨：症例は7年間酪農業に従事している70歳男性。咳嗽，労作時の息切れを自覚して当センターを受診した。動脈血酸素分圧は71.2 Torr，胸部コンピュータ断層検査では小葉中心性のスリガラス状陰影，浸潤影を認め，入院後に改善した。自宅への帰宅負荷試験は陰性だった。病室を利用した牧草吸入誘発試験にて発熱，咳嗽，息切れが出現し，動脈血酸素分圧の低下，白血球数およびCRP値の上昇，呼吸機能検査にて肺活量および一酸化炭素拡散能の低下，X線での陰影の出現を認め，農夫肺と診断した。牧草から *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* が培養され，*A. niger* に対する沈降抗体が陽性であった。一方，*A. fumigatus*, *Saccharopolyspora rectivirgula*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon mucoides*, 鳩血清に対する血清沈降抗体は陰性であった。牧草を病室内に持ち込んで行う吸入誘発試験は，農夫肺の診断に有用な可能性がある。

キーワード：農夫肺，吸入誘発試験，酪農業者，診断，過敏性肺炎

Farmer's lung, Inhalation provocation test, Farmer, Diagnosis, Hypersensitivity pneumonitis

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を抗原とし，それらを反復吸入して感作された個体内に起こるアレルギー性疾患である。発症には環境に存在する抗原の種類や量，曝露時間や抗原に対する個体の感受性が関与し，本邦では高温多湿な住居環境で発症する夏型過敏性肺炎の頻度が高い¹⁾。今回我々は，病室に牧草を持ち込んで行う吸入誘発試験が診断に有用であった農夫肺の1例を経験した。これまでに病室で牧草の吸入誘発試験を行った報告はないため，報告する。

症 例

患者：70歳男性。

主訴：労作時の呼吸困難，咳嗽。

職業歴：23～62歳までは金属加工業（金属の板をカットする仕事），63歳から畜産業（畜産農場に勤務，黒毛和牛と赤毛和牛への餌やり）に従事していた。

既往歴，家族歴：特記すべきことはなかった。

連絡先：石黒 卓

〒360-0965 埼玉県熊谷市板井 1696

^a埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b同 病理診断科

(E-mail: ishiguro.takashi@pref.saitama.lg.jp)

(Received 9 Jun 2011/Accepted 9 Aug 2011)

生活歴：飲酒歴は，日本酒2合/日，週7日，喫煙歴は，10本/日（20～21歳まで），ペット飼育歴はなかった。入浴施設やサウナ，自宅でのジャグジー使用歴はなかった。

現病歴：2008年10月下旬から労作時の呼吸困難が出現し，近医を受診，チオトロピウム18μg/日，ツロブテロール2mg/日を処方された。6日間自宅療養したところ症状が改善したため11月初旬に仕事復帰したが，再び労作時の呼吸困難と咳嗽が出現した。症状は牧場での餌やりの作業に従事した日の夜に強い傾向があった。11月中旬に近医を受診，胸部computed tomography (CT) 検査にて異常陰影を指摘され，当科を紹介受診，病歴や画像所見から急性過敏性肺炎が疑われ，精査と加療を目的に当センターに入院した。

入院時身体所見：身長162cm，体重55kg，体温36.1℃，血圧98/56mmHg，脈拍数84回/分，呼吸回数22回/分，経皮的酸素飽和度93%，胸部は心音純，整。肺音は吸気時に両側性のfine cracklesを聴取した。腹部および神経学的所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見：血液ガス分析（動脈血，室内気）はpH7.43，PaCO₂38.8 Torr，PaO₂71.2 Torrであった。白血球7,100/μl（好中球4,900/μl，リンパ球1,500/μl，好酸球200/μl），ヘモグロビン15.6g/dl，血小板36.3×10⁴/μl，CRP値は0.28mg/dlと上昇していなかった。抗核抗体や膠原病疾患標識抗体はすべて陰性であった。KL-6 12,030 U/ml，サーファクタント蛋白Dは898.5

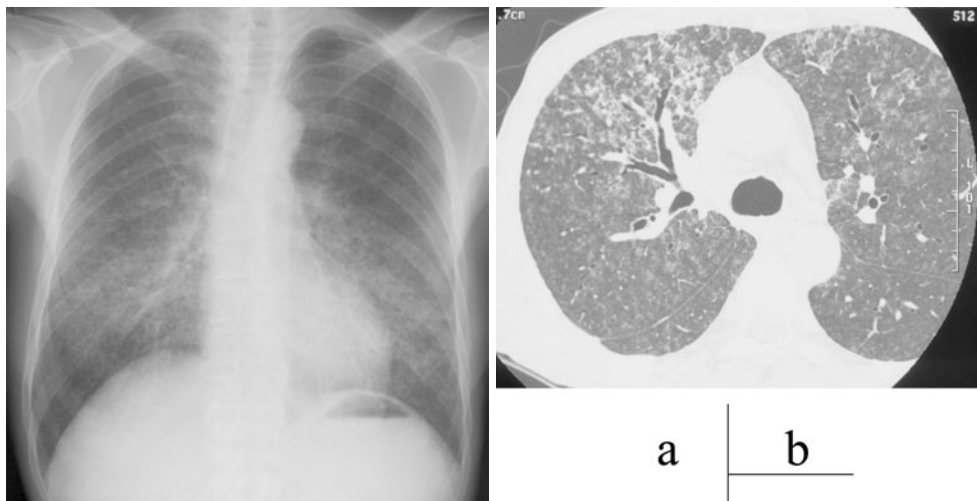


Fig. 1 Radiological findings. (a) Chest X-ray showed consolidation and ground-glass opacities over the bilateral lung fields. (b) Chest computed tomography showed centrilobular ground-glass opacities, indicating hypersensitivity pneumonitis.

ng/ml と高値であった。呼吸機能検査 (%予測値) では、肺活量 3.45 L (93.2%), 1 秒量 2.92 L (128.6%), 1 秒率 (1 秒量/努力肺活量) 82.9%, 一酸化炭素拡散能 (DLco) は 12.95 ml/min/mmHg (80.4%) であった。

胸部 X 線では両側びまん性のすりガラス状陰影を認め (Fig. 1a), 胸部 CT 検査では両側性に小葉中心性のすりガラス状陰影, それらが融合した浸潤影を認めた (Fig. 1b)。

入院後の経過: 入院第 3 病日に気管支鏡検査を施行した。気管支肺胞洗浄液の細胞数は 4.0×10^5 /ml, 細胞分画ではリンパ球 74.6%, マクロファージ 19.2%, 好中球 5.6%, 好酸球 0.6% とリンパ球比率が増加しており, CD4/8 比は 2.9 であった。一般細菌, 抗酸菌, 真菌はいずれも培養されず, 細胞診はクラス II であった。経気管支肺生検では過敏性肺炎に矛盾しない組織所見 (肉芽腫の形成) を認めた (Fig. 2)。入院後は投薬をせずに経過を観察していたところ, 入院第 11 病日に施行した胸部 X 線検査にて肺野の透過性が改善し, PaO₂ は 82.7 Torr まで改善した。入院第 11 病日に自宅での外泊負荷試験を行ったところ, 発熱や咳嗽を認めず, PaO₂ の低下や CRP の上昇もなかったため, 外泊負荷試験は陰性と判定した。入院第 15 病日の血液ガス分析 (室内気) は pH 7.42, PaCO₂ 41.6 Torr, PaO₂ 88.7 Torr に改善した。

これらの経過から職場が原因と考えたが, 職場での環境曝露試験は雇用主の許可が得られなかった。牧場の環境調査は許可が得られたことから職場を訪問したところ, 牛舎内に置いてある牧草 (川の周りに生えているものを集めている。雨の日に採集したものも含まれている) にはかびが生え, 牛舎内, および周辺には鳩や雀を多数認

めた。

入院第 17 病日, 患者の同意を得て職場で取り扱っていた牧草の吸入誘発試験を行った。吸入誘発試験は入院患者が使用していない個室を利用し, 吸入誘発試験の当日に職場から牧草を持ち込んで行った。10 分間, 牧草を別の袋に移し替える作業をして過ごさせた後, 牧草は室外へ移し, 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 時間に評価した^{2)~5)}。その結果, 誘発 6 時間後から咳嗽や息切れを自覚し, 誘発 8 時間後には自覚症状に加えて fine crackles の出現, 39.2°C の発熱の出現, 肺活量および DLco の低下, PaO₂ の低下 (59.3 Torr), 画像所見の悪化 (すりガラス状陰影の出現) を認めた (Fig. 3)。以上より吸入誘発試験陽性と判定⁶⁾し, 牧草の取り扱いに関連して過敏性肺炎が再現されたことから本症例を農夫肺と診断した⁷⁾。試験終了後は室内の清掃と十分な換気を行った。

なお, 牧草からは *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* が分離された。牛舎の落下真菌培養では *Mucor* sp. が分離された。

さらに, 患者の血清と抗原液を用いて沈降抗体の有無について検討したところ, *A. niger*, *Aspergillus glaucus*, *Aureobasidium pullulans* に対する沈降抗体は陽性であった。一方, *A. fumigatus*, *Saccharopolyspora rectivirgula*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon mucoides*, 鳩血清に対する血清沈降抗体は陰性であった。*Mucor* sp. に対する沈降抗体は調べなかった。退院後, 本症例は職場を退職し, 以後当センターに通院

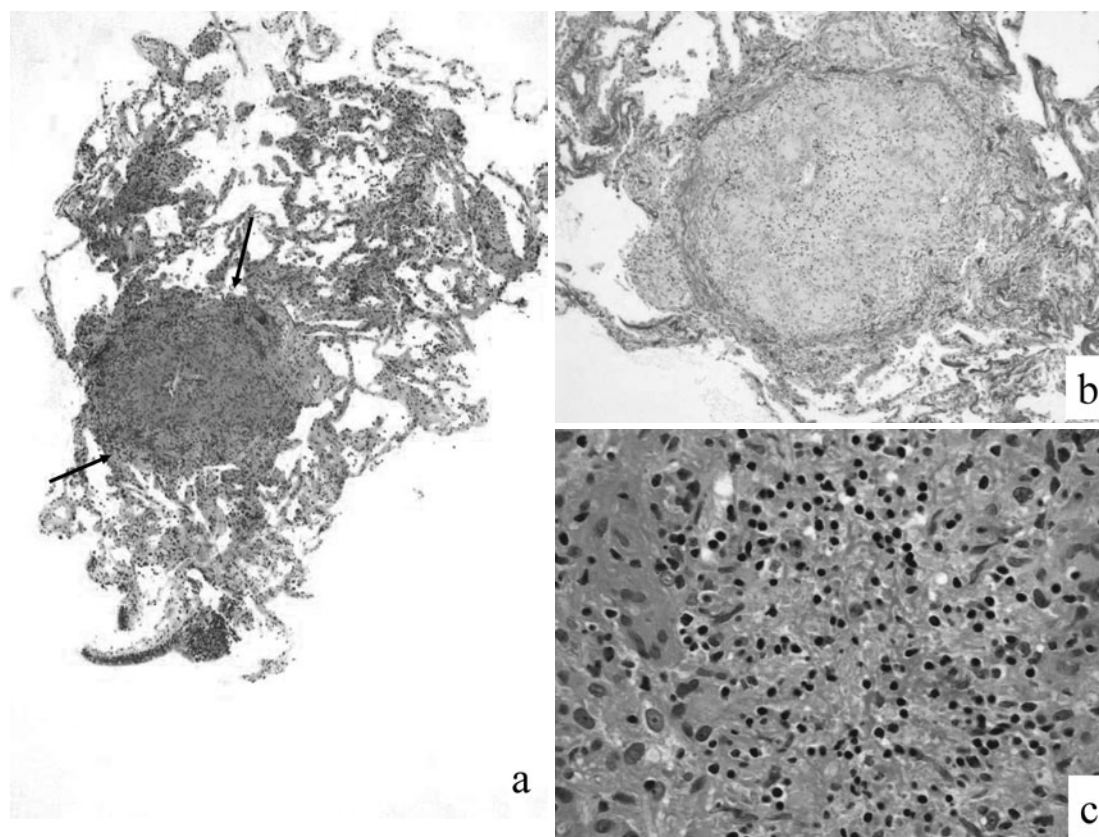


Fig. 2 Histological features of transbronchial lung biopsy specimen. (a) Alveolitis and a 500- μ m well-defined nodular lesion were noted (arrow, $\times 40$, hematoxylin and eosin staining). (b) The nodular lesion was in the alveolar space and surrounded by a fibrous rim ($\times 100$, Elastica van Gieson staining). (c) The nodular lesion was composed of epithelioid cell granuloma with central degeneration or necrosis ($\times 40$, hematoxylin and eosin staining).

しているが、再発はない。

考 察

農夫肺は、かびた枯草を取り扱う農夫畜産業者、グリーンハウス従事者に多い過敏性肺炎であり、本邦における過敏性肺炎の8.1%を占めている¹⁾。

本症例は農夫肺の原因真菌として知られている *S. rectivirgula*, *T. vulgaris* が牧草および環境から分離されず、同真菌に対する血清沈降抗体は陰性であった。Hapkeら⁸⁾は、急性型の農夫肺と診断した11例は全例 *S. rectivirgula* に対する抗体が陽性であったと報告しているが、慢性型の農夫肺では *S. 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 *S. rectivirgula* 以外の抗原がある可能性を指摘している。

本症例では、牧草から *A. fumigatus*, *A. niger* が培養され、*A. niger* に対する血清沈降抗体が陽性であったため、*A. niger* が原因真菌であった可能性がある。一方、本症例では *A. glaucus* と *Au. pullulans* に対する血清沈降抗体も陽性であった。フィンランドの農夫肺例では、*T. vul-*

garis と *A. glaucus* に対する血清沈降抗体の陽性例が多いことが報告されており^{9)~11)}、英国においても *A. glaucus* は農夫肺の原因真菌と考えられている¹²⁾¹³⁾。さらに本邦ではきのこ栽培者肺の原因真菌としての報告例がある¹⁴⁾。一方、*Au. pullulans*による農夫肺例の報告はないが、セコイア症、サウナ使用者肺の原因真菌として知られている⁵⁾。いずれも過敏性肺炎の原因となりうる真菌であり、これらの真菌が本症例の原因真菌である可能性は否定できなかった。

本症例では、病室に牧草を持ち込んで施行した吸入誘発試験が陽性であった。過敏性肺炎における誘発試験には、精製した抗原液を用いた吸入誘発試験と環境誘発試験がある。農夫肺における、精製した抗原液を用いて施行する吸入誘発試験に関しては、Edwardsら⁴⁾が二重透析法にて得られた培養濾液抗原を用いて16例の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3例と、感度が低かった。また、同方法は精製した抗原液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、農夫肺はかびた枯草の取り扱いに関

	Pre exposure	Post exposure
Cough, Dyspnea	(-)	(+)
BT	36.2	39.2
VC	3.86 (104.0)	3.00 (80.9)
DLco	10.97 (67.9)	7.55 (46.7)
PaO ₂	88.7	59.3
WBC	5100	16900
CRP	0.01	11.9






Fig. 3 Results of the inhalation provocation test with hay performed in the patient's hospital room. Cough and dyspnea developed. Fever, decreases in VC, DLco, and PaO₂, and increases in white blood cell count and CRP level also occurred 8 h after the inhalation test. Chest X-ray performed 8 h posttest showed an increase in ground-glass opacities. BT, body temperature (°C); VC, vital capacity (L, % predicted); DLco, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (ml/min/mmHg, % predicted); PaO₂, partial pressure of oxygen in arterial blood (Torr); WBC, white blood cell count (/μl); CRP, C-reactive protein (mg/dl).

連して起こるとされているため、枯草（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。牧草で満たしたポリ袋を使用していない病室へ持ち込み、患者に10分間牧草を別の袋に移し替えてもらったところ、PaO₂の低下、胸部X線での陰影出現、呼吸器症状および発熱、呼吸機能検査所見の悪化を認めた。吸入誘発試験は陽性と判定し、本症例を農夫肺と診断した。室内に牧草を持ち込んで行う吸入誘発試験は定量性がないが、陽性の場合には定義に基づいて農夫肺と診断することが可能であり、有用と考えた。また、本症例では職場での環境誘発試験が施行できなかったが、環境誘発試験の陽性結果は、その環境中に原因抗原があることを証明しているに過ぎない。牛舎での環境誘発試験が陽性であっても必ずしも農夫肺とは診断できない¹⁵⁾ため、農夫肺における環境誘発試験の解釈には慎重を要する。

過去に我々は酪農業者に発症した鳥関連過敏性肺炎を経験した¹⁵⁾。本症例も、環境調査にて牛舎内、周辺に多数の鳩、雀と鳥糞を認め、酪農業者は絶えず鳥と接触する機会があると考えた。本症例は鳩血清に対する沈降抗体が陰性だったため、鳥関連過敏性肺炎とは診断しなかった。さらに、急性過敏性肺炎の気管支肺胞洗浄液所

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¹⁶⁾¹⁷⁾。本症例のBAL CD4/8比は2.9と高値であり、CD4/8比の結果も農夫肺として矛盾しないと考えた。

本症例における吸入誘発試験には問題点があった。過敏性肺炎の診断のために行われる吸入誘発試験では、PaO₂の低下（10 Torr以上の低下）、肺活量の低下（15%以上）、DLcoの低下（20%以上）、胸部X線の変化（新たな陰影が出現）のいずれかを認めれば診断は確実とされ、それらを満たさなくても体温の上昇（37°C以上）または呼吸器症状（呼吸困難、咳嗽など）の出現と白血球数（30%以上あるいは $11,000/\text{mm}^3$ 以上）、CRP、血沈上昇のいずれかの項目が陽性であれば過敏性肺炎の可能性が高いと判定される⁶⁾。吸入誘発試験は危険を伴い、安全に実施するためには必要最低限の曝露レベルで実施する必要がある。本症例では39.2°Cの発熱と29.4 TorrのPaO₂低下を認めた（Fig. 3）が、病室内の閉鎖された空間で牧草を別の袋に移し替える行為は、曝露のレベルが高かったのかもしれない。当センターでは本症例の反省をもとに、室内での牧草吸入誘発試験を行う際は、

牧草で満たしたポリ袋を患者の傍らに置いて30分から1時間曝露するような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ように方法を変更した¹⁵⁾。現時点では牧草を病室に持ち込んだ吸入誘発試験の方法は標準化されておらず、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。

謝辞：各種の沈降抗体を測定していただきました。岩手医科大学病院呼吸器内科の山内広平先生、(独)国立病院機構相模原病院臨床研究センターの秋山一男先生、斎藤明美先生に深謝申し上げます。また、本疾患の治療方針について貴重な意見を頂戴した埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科の山川英晃先生、加藤栄助先生、栗田裕輔先生、太田池恵先生、高久洋太郎先生、宮原庸介先生、鍵山奈保先生、倉島一喜先生、柳澤 勉先生、病理診断科の清水禎彦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: 765-9.
- 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: 157-73.
- 3) Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA, et al. Positive alveolar responses to antigen inhalation provocation tests: their validity and recognition. *Thorax* 1980; 35: 415-27.
- 4) Edwards JH, Davies BH. Inhalation challenge and skin testing in farmer's lung. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 58-64.
- 5) Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: Schwarz MI, King TE. ed. *Interstitial Lung Disease*. 5th ed. Shelton: PMPH-USA. 2003; 597-635.
- 6) 牧野荘平, 小林節雄, 宮本昭正, 他. 気管支喘息および過敏性肺臓炎における吸入試験の標準法. *アレルギー* 1982; 31: 1074-6.
- 7) 米田良蔵. 過敏性肺炎診断の手引きと診断基準. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成2年度報告書. 1990; 13-15.
- 8) Hapke EJ, Seal RME, Thomas GO, et al. Farmer's lung. A clinical, radiographical, and serological correlation of acute and chronic stages. *Thorax* 1968; 23: 451-68.
- 9) Terho EO, Lacey J. Microbiological and serological studies of farmers' lung in Finland. *Clin Allergy* 1979; 9: 43-52.
- 10) Terho EO, Husman K, Vohlonen I, et al. Serum precipitins against microbes in mouldy hay with respect to age, sex, atopy, and smoking of farmers. *Eur J Respir Dis* 1987; 71 (Suppl 152): 115-21.
- 11) Kotimaa MH, Husman KH, Terho EO, et al. Airborne molds and actinomycetes in the work environment of farmer's lung patients in Finland. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10: 115-9.
- 12) Gregory PH, Lacey M. Mycological examination of dust from mouldy hay associated with farmer's lung disease. *J Gen Microbiol* 1963; 30: 75-88.
- 13) Wardrop VE, Blyth W, Grant IWB. Farmer's lung in a group of Scottish dairy farms. *Br J Ind Med* 1977; 34: 186-95.
- 14) Yoshida K, Ando M, Ito K, et al. Hypersensitivity pneumonitis of a mushroom worker due to *Aspergillus glaucus*. *Arch Environ Health* 1990; 45: 245-7.
- 15) 石黒 卓, 高柳 昇, 米田紘一郎, 他. 酪農業者に発症した鳥関連過敏性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 985-9.
- 16) 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. 東京: 克誠堂出版. 2008; 69-73.
- 17) 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: 1002-9.

Abstract

Farmer's lung diagnosed by inhalation provocation test performed in hospital room

Takashi Ishiguro^a, Noboru Takayanagi^a, Koichiro Yoneda^a, Fumiaki Aoki^a,
Yutaka Sugita^a and Yoshinori Kawabata^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^bDepartment of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 70-year-old man who had been a farmer presented to our hospital with a cough and shortness of breath. Partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) was 71.2 Torr, and chest computed tomography showed centrilobular ground-glass opacities and consolidation. After admission, symptoms, PaO₂, and radiological findings showed improvement without drug treatment. Exposure of the patient to his house environment elicited no adverse response. However, an inhalation provocation test performed in the patient's hospital room using hay from his workplace resulted in recurrence of symptoms, reduction in PaO₂, elevation of white blood cell count and C-reactive protein level, reduction of vital capacity and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide on pulmonary function testing, and development of infiltration as revealed by chest X-ray. We diagnosed him as having farmer's lung. *Aspergillus niger* was cultured from moldy hay, and the patient was positive for precipitating antibodies against this fungus. Precipitating antibodies against *Thermoactinomyces vulgaris*, *Saccharopolyspora rectivirgula*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon mucoides*, and pigeon serum were all negative. The performance of an inhalation provocation test in a hospital room using hay from the patient's workplace can be a useful method for establishing a diagnosis of farmer's lung.