Indoor Environment, Vol.10, No.1, pp.11-16, 2007

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
〒228-8522 神奈川県相模原市桜台18-1

Fungal allergy in the indoor environment

Kazuo AKIYAMA

Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology,
NHO Sagamihara National Hospital
18-1 Sakuradai, Sagamihara, Kanagawa 228-8522, Japan.

要　旨

室内環境中アレルゲンとしては，ハウスダスト中のダニが原因アレルゲンとして最も頻度が高く，重要なアレルゲンとして，現在もその位置づけは，変わらない。一方，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，真菌アレルゲンとしては，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ゲン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，最近は室内家塵中の好乾菌である*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ゲン(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。

Abstract

House dust mites are well-known as the most important major allergen that causes allergic diseases such as bronchial asthma and allergic rhinitis in the indoor environment. Fungi are known as indoor allergens that cause IgE-mediated allergic diseases such as bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis as well as IgG-mediated and/or cell-mediated allergic diseases such as allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) and hypersensitivity pneumonitis. However, details about the mechanisms of action and analyses of allergens in fungal allergies have not been as fully examined as in mite allergies. *Candida albicans* and *Malassezia*, which are normal flora in the human body, and *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, and Penicillium, which are frequently identified as outdoor fungi, are important fungal allergens. Allergen extracts of those fungi have been widely used for skin tests and detection of IgE antibodies in sera for diagnosis of causative allergens. Recently, the roles of the xerophilic fungi *Aspergillus restrictus* and *Eurotium*, which prefer dry environments such as house dust on the floor to wet conditions such as in the bath room, have been attracting attention as causative allergens of allergic diseases in the indoor environment. More studies are needed to elucidate the importance of those fungal allergens.

Key words: 真菌アレルギー(fungal allergy)，アレルゲン(allergen)，IgE抗体(IgE antibody)，気管支喘息(bronchial asthma)，室内塵(house dust)，皮膚テスト(skin test)

1．真菌アレルギーの特異性

Alternria，*Aspergillus*等の真菌はハウスダスト，ペット，花粉などと並んで気管支喘息の原因アレルゲンとしてよく知られている他に，アトピー性皮膚炎の原因あるいは増悪因子としての皮膚常在真菌である*Malassezia*等，アレルギー疾患との関わりが広く知られているが，その病態における役割については，必ずしも明確になっているわけではない。これまでの歴史を振り返ってみると，明確な真菌アレルギーとして報告されるようになったのは1930年代からである[1]。疾患としては，気管支喘息の他，PIE症候群(アレルギー性気管支肺真菌症等)，過敏性肺臓炎などが真菌アレルギーの関与する呼吸器疾患として知られているが，原因真菌の直接的な証明は必ずしも容易ではない。アレルギー疾患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が認められ

受付：2006年8月8日(Received：8 August 2006)
受理：2006年12月11日(Accepted：11 December 2006)

ず，アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)の場合のように痰中に*Aspergillus*が認められてもそれは病原真菌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，ホストの反応および環境検索から診断を詰めていくといった間接的な方法に頼らざるを得ない。

2．屋外環境中の空中浮遊真菌相

日常皮膚試験等の臨床検査に用いられる上記主要真菌アレルゲンは，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，当院屋上(地上19.5 m)においてPDA培地を用いて落下培養法で検索した空中浮遊真菌数を**表1**に示す[2]。1969～70年においては上記の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るが，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，*Aspergillus*の検出頻度は激減し，代わって*Ulocladium*, *Epicoccum*，*Curvularia*等の検出頻度が増加してきている。

3．屋内環境における家塵及び寝具塵中の真菌相

我が国の居住様式の西欧化に伴い，アレルギー疾患に関わる環境中のアレルゲンとして，最近はダニやペット等の屋内環境中のアレルゲンの重要性が指摘されている。屋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，屋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。ダニについては屋内環境における分布をはじめ，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，真菌アレルゲンについては未だアレルゲン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ハウスダスト中の真菌相について一般真菌(PDA培地)，(好稠性)好乾性真菌(M40Y寒天培地)，放線菌(Sabouraud培地)，好脂性真菌(Dixon培地)等のほぼ全体を検出できる各培地を用いて30℃7日間培養により検討した[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，好乾性菌では*Asp.restrictus*，*Wallemia*が多数

表1　相模原地区における空中飛散真菌分布

1969～70年		1989年		1999年	
(属名)		(属名)		(属名)	
Cladosporium	24.2	*Cladosporium*	26.4	*Cladosporium*	17.6
Alternaria	16.4	*Alternaria*	11.8	*Alternaria*	15.4
Yeasts	7.4	*Yeasts*	6.9	*Ulocladium*	9.9
Aspergillus	4.8	*Epicoccum*	5.6	*Yeasts*	5.0
Penicillium	3.9	*Curvularia*	4.0	*Penicillium*	3.8
Candida	3.0	*Arthrinium*	3.0	*Curvularia*	3.4
Cephalosporium	1.1	*Ulocladium*	2.4	*Fusarium*	3.1
Trichothecium	0.9	*Fusarium*	1.9	*Arthrinium*	1.5
Papullaria	0.6	*Botrytis*	1.8	*Nigrospora*	1.5
Sepedonium	0.5	*Penicillium*	1.3	*Aureobasidium*	1.4
		Aspergillus	0.5	*Phoma*	1.4
				Epicoccum	1.2
				Helminthosporium	1.2
				Trichoderma	1.2
				Aspergillus	1.1

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。ダニアレルゲンは床上のハウスダスト(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，真菌について同様に，家塵と寝具塵での検出率を比較検討した。**図1**に示すように，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，後述する好乾性菌の代表である*Asp. restrictus*や*Wallemia*は寝具からは検出されずハウスダストからの検出率は高かった。これらの菌は外気中での検出率が低く，家屋がこれらの菌により汚染されている可能性が示唆される。

4．好乾性真菌のアレルゲン性

最近は一般真菌検出の為のPDA培地に加えて，好乾性真菌検出培地であるDG18培地やM40Y培地による生活環境真菌相の分布調査が広く行われるようになってきた。特に最近は家塵中の好乾菌のアレルゲン性を示唆する報告がみられる。坂本らは喘息児において*Asp.restrictus*及び*Wallemia*による皮膚プリックテスト(皮膚に針でキズをつけ，キズから少量のアレルゲンを吸収させて反応を見る方法)およびRAST(Radioallergosorbent test；ラジオアイソトープを用いて，特定のアレルゲンと反応する血中のIgE抗体の量を測定する方法)を実施し，*Wallemia sebi*と*Asp.restrictus*が小児喘息児においてAsp.fumigatusに相当するアレルゲンとしての役割を有している可能性を示した[4]。しかしながら，これら好乾菌アレルゲンが直接小児喘息発症に関わっているかどうかはまだ十分には明らかになっていない。我々は，これまでに*Asp.restrictus*，*Eurotium*による気管支喘息症例を報告してきたが[5]，気管支喘息発症アレルゲン(抗原)としての重要性については，今後の症例発掘，病態機序についてのさらなる研究が必要である。

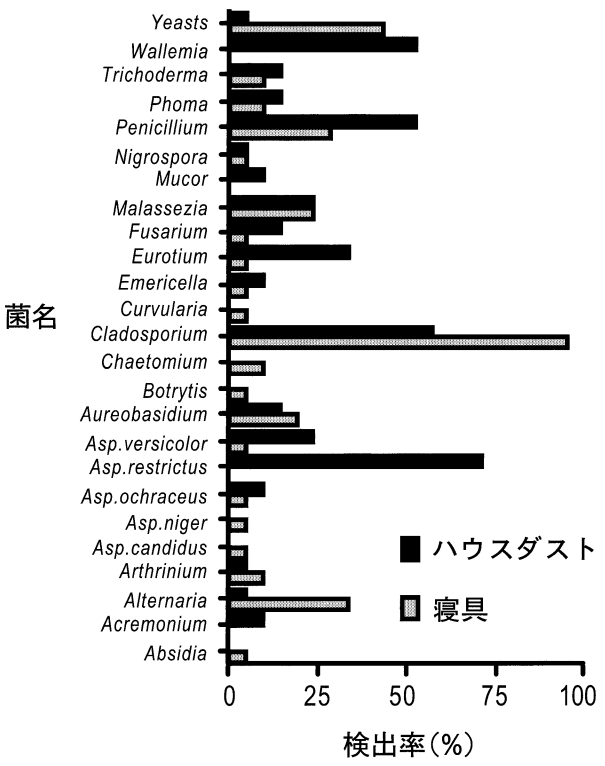

図1　ハウスダストと寝具塵中の真菌検出率

5．真菌アレルゲンに対する即時型皮膚反応※

表2に1987-1989の3年間及び10年後の1998における皮膚テスト受検者(成人気管支喘息を主としたアレルギー疾患患者)の真菌抗原に対する即時型皮内反応陽性率と屋外空中浮遊真菌数とを対比して示す。真菌以外の抗原に対する即時型皮内反応陽性率は，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%であり，従って*Candida*は全体で4位，*Aspergillus*，*Alternaria*は10位前後の陽性頻度である。この表で興味深い点は，空中飛散真菌数として多数を占める*Cladosporium*，*Alternaria*，*Epicoccum*に対する即時型皮内反応陽性率が必ずしも高くはなく，空中飛散真菌数としては少ないあるいは減少傾向にある*Aspergillus*，*Fusarium*，*Penicillium*に対する陽性率が相対的に高い点である。即ち，屋外気由来の暴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暴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。また人体内常在真菌である*Candida*や皮膚糸状真菌である*Trichophyton*に対する反応が，各々35～40%，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，前述の調査で検出された真菌の内で未だそのアレルゲン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膚反応陽性率と血中IgE抗体価を検討した。皮膚反応では*Asp.restrictus*が高い陽性率を示し，既知の空中浮遊真菌以上の陽性率であった。また*Eurotium*も*Aspergillus fumigatus*，

表2　年度別に見た即時型皮内反応陽性率と屋外空中飛散真菌数

	即時型皮内反応陽性率				空中飛散真菌数（コロニー）			
	1987	1988	1989	1998	1987	1988	1989	1998
Candida	35.2	41.3	35.3	46.6				
Aspergillus	11.1	10.5	10.6	17.1	13	8	10	17
Alternaria	6.8	9.1	19.0	12.3	982	433	247	163
Fusarium	6.3	4.1	7.4	-	41	50	39	44
Trichophyton	5.7	4.3	8.3	15.3				
Penicilium	5.4	5.1	10.7	20.2	61	54	27	53
Cladosporium	4.4	4.3	6.8	8.6	946	362	554	251
Mucor	3.5	1.3	2.8	-	2	5	3	1
Cephalosporium	3.3	2.4	5.2	-				
Cephalothecium	1.7	1.6	1.9	-				
Botrytis	1.2	1.3	1.7	-	33	33	37	0
Epicoccum	-	0.6	1.2	-	177	66	177	29

表3　各抗原の陽性頻度

順位	抗原	%	順位	抗原	%	順位	抗原	%
1	スギ	47	11	*Malassezia*	22	21	カモガヤ	10
2	ハウスダスト	46	12	ソバ，コメ，ムギ	20	22	エビ	10
3	カナムグラ	44	13	イヌ	20	23	ウサギ	9
4	*Candida*	43	14	ハンノキ	18	24	ゴキブリ	9
5	ダニ	42	15	シラカシ	15	25	*Aspergillus*	9
6	げっ歯類	40	16	ケヤキ	15	26	*Eurotium*	7
7	ブタクサ	37	17	*Penicillium*	14	27	*Trichophyton*	7
8	ヨモギ	33	18	ネコ	14	28	*Cladosporium*	7
9	Mannan	30	19	Asper.restrictus	13	29	*Aureobacidium*	6
10	キヌ	22	20	*Alternaria*	11	30	*Neurospora*	4

*Cladosporium*に匹敵する陽性率を示した（**表3**）。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。

図2には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示している。*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。

※即時型皮内反応：ツベルクリン注射針を用いて，アレルゲン抽出液を前腕屈側に皮内注射して15分～30分後に現れる膨疹と発赤の大きさを測ることで皮内に存在するマスト細胞上のIgE抗体とアレルゲンとの反応をみる検査法

6．真菌アレルゲンに対する遅延型皮膚反応

皮膚アレルギー反応には上記の即時型反応の他に6～8時間後の遅発型反応，24～48時間後の遅延型反応があるが，当院では注射24時間後の反応を遅延型反応として即時型反応と併せて検討している。遅延型反応は*Candida*に対して成人気管支喘息患者の71.8%が陽性と圧倒的に多く，以下*Cladosporium*，*Alternaria*と続いている。また即時型反応陽性例の中で遅延型反応も同時に陽性を示すいわゆる二相性

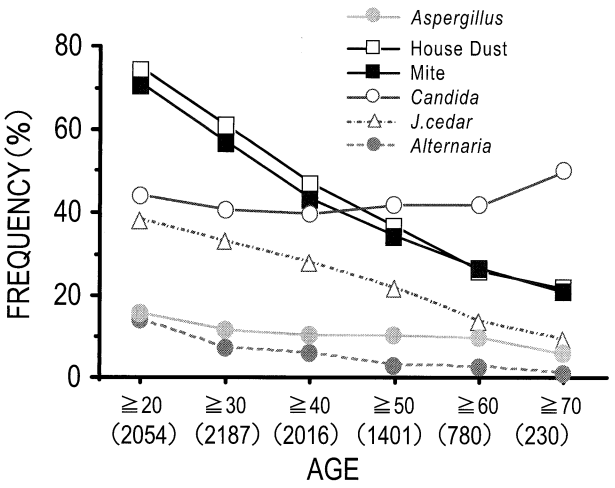

図2　年代別にみた主要アレルゲンに対する即時型皮膚反応陽性率

反応は*Candida*で即時型反応陽性者の74.2%，次いで*Alternaria*，*Cladosporium*，*Aspergillus*でそれぞれ31.3%，27.3%，12.3%であり，やはり*Candida*に対する反応が最も頻度が高い。

7．真菌アレルゲンに対する血中IgE抗体価

前述したように真菌即時型皮膚反応陽性者における血中IgE抗体陽性頻度はダニ，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，後述するように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。

8．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%(15/153)，*Alternaria*で34%(41/120)であった。

9．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する。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。

10．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，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。

引用文献

1）Feinberg S. E. : *Allergy in General Practice*, Lea & Febiger. Philadelphia, P83-84(1934).
2）高鳥美奈子，信太隆夫，秋山一男ら：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，高鳥浩介：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P(1993).

4) 坂本龍雄，伊藤浩明，山田政功ら：*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，安枝浩ら：*Aspergillus fumigatus*吸入試験が陰性で，*Aspregillus 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，田部一秋ら：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，信太隆夫：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).