

鳥特異的IgG抗体～過敏性肺炎診断における イムノキャップ特異的IgG鳥測定の意義～

Serum-specific IgG antibody to bird antigen with ImmunoCAP® in bird-related hypersensitivity pneumonitis.

しら い つよし みや ざき やす なり
白 井 剛：宮 崎 泰 成
Tsuyoshi SHIRAI Yasunari MIYAZAKI

はじめに

過敏性肺炎は、抗原を繰り返し吸入することにより生じるアレルギー性のびまん性肺疾患である。好熱性放線菌などの細菌、トリコスポロン・アサヒに代表される真菌、鳥などの動物由来タンパク、イソシアネートを含む低分子化合物など、様々な物質が原因となる。なかでも鳥抗原は、世界中で報告されている頻度の高い原因抗原である¹⁾。

1965年に、ハト飼育者に発症した過敏性肺炎症例が報告され、当初は鳥飼病（とりかいびょう）と呼ばれていたが、鳥の飼育のみならず羽毛布団やダウンジャケットなどの羽毛製品の使用、公園や神社など野生の鳥が多く生息する環境での曝露によっても発症する。

慢性過敏性肺炎では、患者が無自覚に抗原に曝露されていることが多く、長期にわたり抗原曝露が続くと肺の線維化が生じ、最終的に呼吸不全から死に至る。原因抗原が特定できれば除去や回避により改善する期待があるが、同様に肺線維化を来す他の肺疾患（特発性間質性肺炎など）と症状や画像、検査所見が類似しており診断自体が難しく、誤診されてしまうケースも少なくない。

本疾患はGell and Coombs分類Ⅲ型アレルギーが発症に関与し、患者血清中には原因抗原に対する特異抗体が検出される。原因抗原に対する特異抗体の検出は、過敏性肺炎の診断や原因抗原の特定に有用である。2021年6月1日にImmunoCAP®法による血清中のハト、セキセイインコに対する特異的

IgG抗体測定（イムノキャップ特異的IgG鳥）が保険収載された。本稿では疾患について実際の症例を提示し、具体的な検査方法、測定の意義について概説する。

なお、過敏性肺炎は従来、臨床経過により、急性と慢性に病型が分けられていたが、2020年8月にATS/JRS/ALAT（アメリカ胸部医学会/日本呼吸器学会/ラテンアメリカ胸部医学会）による初の国際診療ガイドラインが発表²⁾された。本ガイドラインでは予後に最も影響する肺線維化の有無により、非線維性、線維性という2つに分類している。新たな分類法について、国内ではまだ整理されていないため、本稿では従来通り、臨床経過による病型分類を主体に解説する。

I. 鳥関連過敏性肺炎とは

過敏性肺炎は、1932年に農作業で扱う牧草に生えたカビが原因で生じた症例で、初めて報告された。その後、サトウキビの搾り粕を扱う業者や、キノコ栽培業に従事して発症した例も報告され、一般に広く知られるようになった。特定の職業に従事する労働者に発症したことから、当初は職業曝露が主な原因と考えられていた。

しかし、1960年代にハト、インコ飼育者に発症した症例が報告され、趣味による鳥飼育も過敏性肺炎の原因となることが判明し、あらたに鳥飼病と呼ばれ、以後、職業に限らず趣味など、日常生活環境における抗原曝露によっても発症することが知られるようになった。2000年代になると、隣家の鳥

飼育、自宅庭やベランダなどへの鳥飛来による曝露、鶏糞肥料使用、羽毛布団やダウンジャケットなど羽毛製品使用によっても発症することが判明し、現在はこういった飼育以外の間接的な曝露によって発症した例をまとめて鳥関連過敏性肺炎（とりかんれんかびんせいはいえん）と総称している。

1. 疫学

鳥類はあらゆる環境に適応し、特にドバトは、元々アフリカ北部や中近東、中央アジアに生息していたが、通信用やペットとして人の手により飼育、繁殖され、現在は野生化したものが世界中に広く分布している。本邦でも1960年代の半ば頃から都市部を中心に、駅のホームや高架下など建物の隙間に巣をつくり、フンによる汚染が社会問題となっている。

欧米では古くから伝書鳩やレース鳩文化があり、鳥関連過敏性肺炎の報告が多い。*Hanak* ら³⁾による過敏性肺炎85例の検討では全体の34%が、*Lacasse* ら⁴⁾による168例の検討でも、67%が鳥抗原が原因であった。鳥飼育者における過敏性肺炎の有病率は、地域や診断基準によって数値にばらつきがあるが、1.6～21%と報告されている^{5～7)}。

本邦で1990～1999年に実施した急性過敏性肺炎835例を対象とした全国調査では、夏型過敏性肺炎69.8%に対し、鳥飼病は全体の4%であった⁸⁾。一方、2000～2009年にかけて実施した慢性過敏性肺炎222例を対象とした全国調査では、60%が鳥関連過敏性肺炎で、鳥が最も多い原因抗原であった⁹⁾。

2. 臨床像

過敏性肺炎の症状や臨床経過は、病型により大きく異なるが、鳥関連過敏性肺炎でも同様である。鳥飼病86例を対象とした*Morell* らの報告¹⁰⁾では、83%が急性であり、鳥と接触して4-8時間後に呼吸困難、咳嗽などの症状が出現した。発熱は約半数(52%)の症例に認められ、発症までの飼育期間の平均は9.9年であったが、50年に及ぶ飼育者もいた。急性の場合、一度に多量の抗原を吸入することが誘因となることが推測され、飼育環境から離れるとすみやかに症状は消失する。

一方、慢性の場合は、抗原曝露と症状との関連が薄くなり、患者は無自覚に抗原を吸入していることが多い。慢性的な咳嗽に加え、徐々に増悪する呼吸困難を特徴とする。呼吸困難は、病初期は階段や坂道などの労作時にのみ自覚されるが、抗原曝露が持

続し、肺の線維化が進行すると、平地歩行や着替えなどの軽労作でも呼吸困難を自覚するようになり、生活の質が著しく低下する。

3. 診断

2020 ATS/JRS/ALAT ガイドラインが提唱している診断アルゴリズムでは、画像所見で過敏性肺炎らしさを“typical (典型的)”、“compatible (矛盾しない)”、“indeterminate (鑑別困難)”の3段階で区分したのち、環境中の曝露要因の有無（頻度の高い原因抗原に対する特異的IgG抗体測定を含む）、気管支肺胞洗浄液中のリンパ球増多の有無/肺の病理組織所見に基づいて評価する。また、肺線維化を伴う場合（慢性）の他疾患との鑑別の難しさを考慮し、診断の確からしさ（確診度）についても、“definite (確実)”～“not excluded (否定できない(他の原因の可能性も考慮すべき))”の4段階に分けて評価している。今後、本邦でも国際ガイドラインに準拠した診断アプローチが必要であるが、実際の臨床の現場では、従来通り臨床経過による区別が診断の上でも理解しやすく、以下、急性と慢性の典型的な症例を提示し解説する（診断に重要な部分を下線で示す）。

➤急性鳥関連過敏性肺炎

症例：56歳、女性

主訴：咳嗽、労作時呼吸困難

現病歴：X年4月から慢性的な咳嗽、労作時の呼吸困難を自覚、その後2か月間で徐々に増悪した。6月に近医を受診したところ、胸部単純X線で両肺に異常影を認め、びまん性肺疾患を疑われ同月当科を紹介受診した。

ペット飼育歴：発症10年前より室内でセキセイインコ1羽を飼育

現症：身長159cm、体重43kg、体温36.9℃、脈拍95回/分、血圧132/87 mmHg、胸部聴診では両前胸部にfine cracklesを聴取する。

初診時検査所見：白血球4,900/ μ L、LDH 268 U/L、CRP 0.14 mg/dLといずれも正常、KL-6 5,821 U/mL（正常<500 U/mL）、SP-D 424 ng/mL（正常<110 ng/mL）と著増。

鳥特異的IgG抗体（イムノキャップ特異的IgG鳥）ハト210.0 mgA/L (24.7)、インコ210.0 mgA/L (8.7)、カッコ内はカットオフ値。

画像所見：胸部X線で両側びまん性粒状影（図1A）、

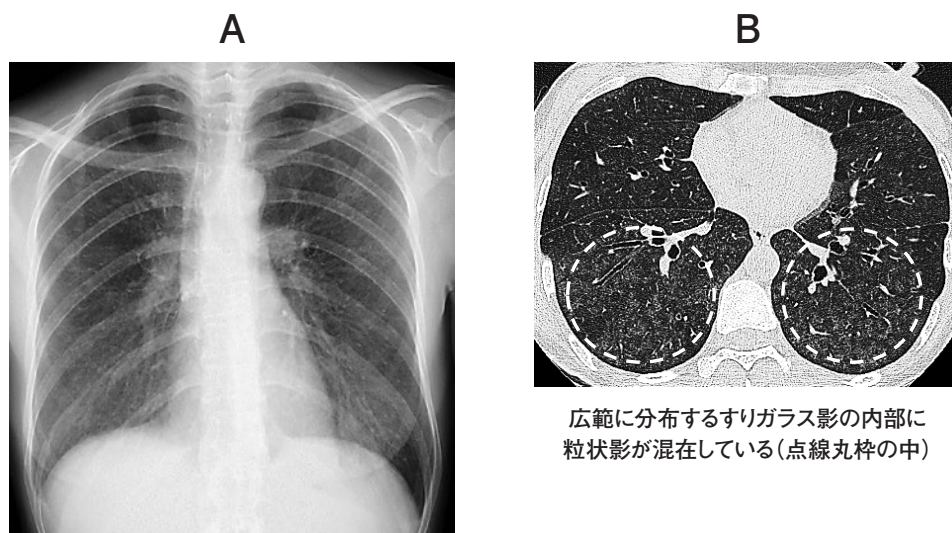


図1 急性鳥関連過敏性肺炎の画像

胸部 HRCT では両肺びまん性にすりガラス陰影と、小葉中心性に分布する淡い粒状影を認めた(図1B)。経過：急性経過の発症に加え、胸部 HRCT 所見とセキセイインコを飼育していたことから急性鳥関連過敏性肺炎が疑われた。入院で自宅環境から離れ、無治療で経過観察したところ、約1週間で症状、画像所見ともに改善した。気管支肺泡洗浄では細胞数増加とリンパ球分画が82%と上昇(正常：約10～15%)しており、経気管支肺生検では肺動脈・膜性細気管支への炎症細胞浸潤と、一部の肺動脈壁に多核巨細胞を認め急性過敏性肺炎に合致する所見であった。

●症例のポイント、鳥特異的 IgG 抗体測定意義

急性鳥関連過敏性肺炎では、患者が鳥を飼育していることが多く、問診で飼育歴を確認する。画像所見では、高分解能 CT (high-resolution computed tomography; HRCT) で両肺びまん性にすりガラス影と粒状影を認め、粒状影は解剖学的な肺の構成単位である二次小葉の中心部に分布(小葉中心性分布)しているのが特徴的な所見である。鳥との接触歴があり、環境変化による症状の出現や消失があることに加え、画像所見が合致すれば、診断はほぼ間違いない。急性過敏性肺炎に共通した所見として、血液検査では KL-6、SP-D が著増し、気管支鏡検査では気管支肺泡洗浄液のリンパ球増多、肺生検では非乾酪性肉芽腫が検出される。血清中の鳥特異的 IgG 抗体は著しい高値を示し、診断に加えて、原因抗原の同定に役立つ。

➤慢性鳥関連過敏性肺炎

症例：64 歳、女性

主訴：労作時呼吸困難

ペット飼育歴：なし

住居環境：築 25 年、戸建て木造家屋に居住。風通しはよく、日当たり良好。羽毛布団を冬季のみ使用している。

自宅周辺環境：自宅から 30m の所に鳩小屋があり 100 羽程のハトが飼育されている。

現病歴：X-3 年頃より労作時呼吸困難を自覚していた。X-1 年 8 月頃から呼吸困難の悪化と咳嗽が出現した。その後 2 か月で労作時呼吸困難が増悪し、同年 10 月 A 病院を受診し胸部 CT で間質性肺炎と診断された。X 年 1 月 外科的肺生検を施行し、胞隔炎と類上皮細胞肉芽腫を認め、過敏性肺炎が疑われた。鳥特異的 IgG 抗体陽性で鳥関連過敏性肺炎を疑われ、同年 5 月に当院を紹介受診した。

現症：身長 152cm、体重 56.2kg、体温 36.6℃、脈拍 88 回/分・整、血圧 126/74 mmHg、胸部聴診では両背部で fine crackles を聴取する。

検査所見：白血球 6,300/ μ L と正常、LDH 225 U/L と軽度上昇、CRP 0.15 mg/dL と正常、KL-6 3,310 U/mL、SP-D 934 ng/mL と上昇していた。

鳥特異的 IgG 抗体(イムノキャップ特異的 IgG 鳥ハト 75.3 mgA/L (24.7)、インコ 8.0 mgA/L (8.7)、カッコ内はカットオフ値。

画像所見：胸部 X 線で両側末梢優位にすりガラス

影を認め、両肺の容積が軽度減少していた（図 2A）。胸部 HRCT では両側びまん性すりガラス影と末梢優位の網状影を認めた（図 2B）。

入院後経過：血清中の鳥特異的 IgG 抗体が陽性であり、鳥は飼育していなかったが、羽毛布団を使用しており、また自宅から 30m の所に鳩小屋があることが判明した。精製したハトフン抽出物による吸入誘発試験を施行したところ、吸入 6 時間後に 38℃ の発熱が出現、白血球 12,900/ μ L と上昇、24 時間後に CRP 3.3 mg/dL と上昇を認め陽性と判定、慢性鳥関連過敏性肺炎と診断した。羽毛布団を破棄し、管理者の協力を得て鳩小屋を撤去したところ KL-6、SP-D は低下し、その後呼吸困難の悪化なく経過した。

●症例のポイント、鳥特異的 IgG 抗体測定の意義

慢性鳥関連過敏性肺炎では、持続的な抗原曝露の結果、進行性の肺線維化を生じるが、特発性肺線維症など肺の線維化を来す他疾患と明確に区別することは難しい。そのため、線維化を伴うびまん性肺疾患の診療では、常に慢性過敏性肺炎の可能性を考慮し、環境についての問診や質問票で広くスクリーニングを行い、頻度の高い他の抗原に関する事項とあわせて鳥抗原への曝露の有無を評価する必要がある。具体的には、鳥飼育の有無のほか、羽毛布団やダウンジャケットなど羽毛製品使用の有無、自宅の庭、近所の公園や神社など鳥が多く飛来する環境の有無についても、発症の原因となるため確認する。HRCT では、急性とは異なり他疾患とはっきり区別することはできないが、三段階の濃度差のすりガラ

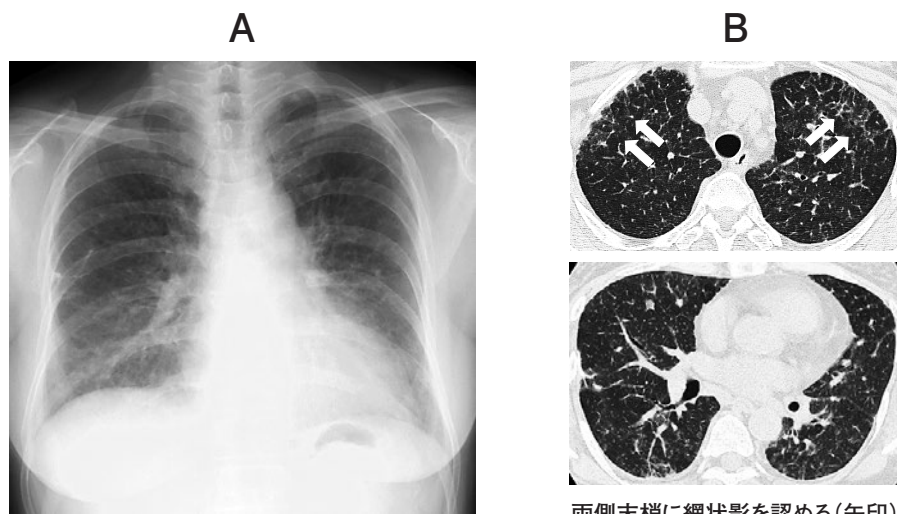
ス影が混在する three-density pattern や呼気 CT での air trapping は慢性過敏性肺炎に比較的特徴的な所見と報告されている。

過敏性肺炎の原因となる頻度の高い抗原に対する特異抗体測定は、慢性過敏性肺炎を疑う契機ともなるため、初診時に血清中の鳥特異的 IgG 抗体、トリコスポロン・アサヒ抗体をチェックする。また、他の間質性肺疾患と同様に KL-6、SP-D の上昇が認められ、ワンポイントでは区別が難しいが、過敏性肺炎ではこれらのバイオマーカーの季節性変動が認められ、鳥が原因の場合、冬季に上昇を認めることが多い¹¹⁾。

生活環境中に鳥抗原が存在し、鳥特異抗体が陽性で、画像所見も慢性過敏性肺炎に矛盾しないのであれば、症状・検査所見の季節性変動など過敏性肺炎に特徴的な変化がないか経過をみながら、2 週間程度の入院で、症状や検査所見の改善の有無をみる抗原回避試験や、原因抗原を使った吸入誘発試験で診断を確定する。

4. 治療

自宅や職場での抗原の吸入が原因であることから、過敏性肺炎の治療は抗原の除去・回避が優先される。鳥飼育が原因の場合は、飼育を中止すれば再燃することは少ないが、環境中には鳥抗原が長期的に残留する可能性も示唆されており、室内を十分にクリーニングすることが重要である。また、羽毛製品が原因の場合、同居家族の使用で再燃した症例が報告されており¹²⁾、住居内の羽毛製品はすべて破棄



両側末梢に網状影を認める(矢印)
上葉から下葉にかけ広範なすりガラス影を認める。

図 2 慢性鳥関連過敏性肺炎の画像

するよう指導する。自宅の庭や自宅周辺の公園・森など、鳥が多く生息する環境が原因の場合は、抗原の室内への流入を避けるため窓を開け放たないようにし、リビングや寝室には空気清浄機を設置して、曝露を低減する工夫を徹底して行う。抗原の除去・回避のみでは改善しない場合に、副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制薬や抗線維化薬の投与を検討する。

II. 鳥関連過敏性肺炎におけるイムノキャップ特異的 IgG 鳥の臨床性能

筆者らは、鳥関連過敏性肺炎 75 例（急性 29 例、慢性 46 例）、対象疾患患者 64 例、健常者 146 例を対象に、イムノキャップ特異的 IgG 鳥の有用性について検討を行った¹³⁾。抗原曝露に関連した発熱や咳、呼吸困難などの症状を伴う患者群（急性と慢性の再燃症状軽減型）では、対象疾患群や健常者よりも有意に高い値を示し、カットオフ値をハト 24.6 mgA/L、オウム 14.0 mgA/L、インコ 8.7 mgA/L と設定し、これら三種の鳥抗原に対する特異抗体のうち、いずれかが陽性であった場合を陽性と判定した場合、感度 85-91%、特異度 73-80% と優れた診断指標となることを報告した。

一方で、慢性鳥関連過敏性肺炎では感度 48-61%、特異度 73-80% となり、特に抗原曝露と症状の関連が薄く、慢性経過で肺の線維化が進行する病型（慢性の潜在性発症型）では感度 35% と低下する。そのため、臨床経過や他の免疫学的検査を含めて総合的に診断する必要があるが、特異度は高く、鳥特異的 IgG 抗体が検出された場合には鳥抗原への曝露を疑うきっかけとなるため、こうした検査の特性を理解した上で、慢性過敏性肺炎が鑑別となるびまん性肺疾患では積極的に測定することが望ましい。

おわりに

特異的 IgG 抗体測定は、過敏性肺炎の診断に加え、原因抗原の同定にも寄与することから臨床上極めて重要である。今回紹介した鳥抗原のほか、細菌や真菌、低分子化合物など多くの物質が過敏性肺炎の原因となるにも関わらず、現在利用できるものは一部の抗原に限られている。国際ガイドラインでは頻度

の高い原因抗原に対する特異的 IgG 抗体を網羅的に評価できる検査系の確立を課題として掲げており、本邦でも頻度の高い原因抗原を対象に、エビデンスの構築と、商業利用可能な検査法の確立が今後の取り組むべき課題である。

文 献

- 1) 宮崎泰成. アレルギー. 2020; **69**: 329-333.
- 2) Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020; e36-e69.
- 3) Hanak V, Golbin JM, Ryu JH et al. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. Mayo Clin Proc. 2007; **82**: 812-816.
- 4) Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. Int Arch Allergy Immunol. 2009; **149**: 161-166.
- 5) Uzun O, Yilmaz DK, Sunter AT, et al: The prevalence of "pigeon breeder's disease" in a Turkish city and review of the literature. Lung. 2011; **189**: 243-250.
- 6) Charitopoulos K, Gioulekas D, Sichletidis L, et al: Hypoxemia: an early indication of pigeon breeders' disease. Clinical and laboratory findings among pigeon breeders in the Salonica area. J Investig Allergol Clin Immunol. 2005; **15**: 211-215.
- 7) Christesen LT, Schmidt CD, Robbins L, et al: Pigeon breeder's disease: a prevalence study and review. Clin Allergy. 1975; **5**: 417-430.
- 8) 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**: 765-769.
- 9) Okamoto T, Miyazaki Y, Ogura T, et al : Nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan. Respir Investig. 2013; **51**: 191-199.
- 10) Morell F, Roger A, Reyes L, et al : Bird fancier's lung: a series of 86 patients. Medicine (Baltimore). 2008; **87**: 110-130.
- 11) Okamoto T, Tsutsui T, Suhara K, et al. Seasonal variation of serum KL-6 and SP-D levels in bird-related hypersensitivity pneumonitis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2015; **31**: 364-367.
- 12) 原田智也, 渡部悦子, 唐下泰一ら, 日本呼吸器学会雑誌. 2010; **48**: 328-332.
- 13) Shirai T, Tanino Y, Nikaido T, et al. Screening and diagnosis of acute and chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis by serum IgG and IgA antibodies to bird antigens with ImmunoCAP®. Allergol Int. 2021; **70**: 208-214.