

症例報告

日本酒醸造の従事者に生じた麹菌 (*Aspergillus oryzae*) が原因と考えられる 気管支喘息の1例

福島県立医科大学会津医療センター感染症・呼吸器内科

久米 裕昭 富田ひかる 福原 敦朗

55歳男。28歳から日本酒の醸造元に勤務。42歳時から麹菌 (*Aspergillus oryzae*) を扱う作業を開始すると呼吸困難感、咳、喘鳴が出現し、作業から離れると症状は消失した。症状は次第に増強し、防塵マスクを着用しても作業を中断するようになり、2019年6月に当科外来を受診。血清学的検査では、アスペルギルス特異的IgE抗体陽性、アスペルギルス沈降抗体陰性、Asp f 1 (*Aspergillus fumigatus* の主要抗原) 特異的IgE抗体陰性。肺機能検査は正常で可逆性陰性であったが、経過中にFEV₁は400mL、15.9%変動した。PEFの測定では、麹菌の作業直後に20.8%低下した。吸入ステロイド薬 (Budesonide)、吸入長時間作用性β₂刺激薬 (Formoterol) の配合剤を用いたSMART療法で症状は軽減した。これらの症状、肺機能から、麹菌によるアトピー性気管支喘息で、III型アレルギーの関与は証明されなかった。これまでに、日本酒醸造の従事者に発症した報告は無く、新たな職業性喘息と考えられる。

Key words: *Aspergillus oryzae* — Asp f 1 — Japanese rice wine — occupational asthma — Sake

はじめに

麹菌 (*Aspergillus oryzae*, 以下, *A. oryzae*) は、日本の伝統的な発酵産業界で最も広く使用されている糸状菌で、日本酒だけでなく、味噌、醤油などの醸造工程で用いられている。我が国の食習慣において千年を超す使用の歴史があるので高い安全性が裏付けられており、2006年10月12日、日本醸造学会大会で“国菌”に認定されている。*Aspergillus fumigatus* (以下, *A. fumigatus*) と異なり病原性を有することはないが、1979年に醤油醸造元(製造場)、1982年に味噌醸造元の敷地内に同居する家族に*A. oryzae* が原因で発症したアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) の症例が初めて確認されて以来¹⁾²⁾、きわめてまれにアレルギー疾患を発症することが示されている。一方、今日に至るまで日本酒醸造の関係者におけるアレルギー疾患の発症例は報告されていなかったが、このたび、麹菌を扱う作業により、呼吸困難感、咳、喘鳴が出現する1症例を気管支喘息 (以下, 喘息) と診断したので、文献的考察を加え報告する。

症例: 55歳. 男

主訴: 呼吸困難感. 喘鳴.

既往歴: 特記すべき事項はない。喘息、副鼻腔炎を指摘されたことはない。

家族歴: 特記すべき事項はない。

喫煙歴: なし。ペット飼育歴: なし。

薬物アレルギー: ペニシリン。

併存症: 53歳からスギ、ヒノキによるアレルギー性鼻炎が出現している。

現病歴: 28歳の時から日本酒の蔵元(醸造元、酒造場)に勤務し酒造業に従事していた。当初から、醸造工程のなかで製麹(麹室と呼ばれる専用の部屋で広げた蒸米に麹菌をふりかける作業)をおこなっていたが、43歳時に製麹の作業時に麹菌を吸うと15分以内に呼吸困難、咳が出現し、喘鳴がともなうようになった。日本酒は伝統的に寒造り(秋に収穫した米を温度管理が容易で雑菌が繁殖しにくい環境で醸造する)のため麹菌に曝露される期間は毎年12月から翌年2月までの約3カ月間である。その期間中に作業を終えて酒造場から離れると症状は軽減し消失した。その後も、麹菌を扱う作業をすると同様の症状が必ず生じるが、その他の日常生活で現れることはなかった。医療機関を

Received: December 2, 2021, Accepted: February 14, 2022

Abbreviations: Asp f 1 “a major allergen of *Aspergillus fumigatus*”, FEV₁ “forced expiratory volume in one second”, ICS “inhaled corticosteroid”, LABA “long-acting β₂-adrenergic receptor agonist”, PEF “peak expiratory flow”, SABA “short-acting β₂-adrenergic receptor agonist”, SMART “single inhaler maintenance and reliever therapy”

久米裕昭: 福島県立医科大学会津医療センター感染症・呼吸器内科 [〒969-3492 福島県会津若松市河東町谷沢字前田 21-2]

E-mail: h-kume@fmu.ac.jp

Table 1 Laboratory data

Peripheral Blood		Serological Test	
WBC	4900 / μ L	IgG	915 mg/dL
Neut	52.5 %	IgA	223 mg/dL
Eosino	0.8 %	IgM	79 mg/dL
Lymph	39.5 %	CH50/mL	37.2
Eosino	39 / μ L	CRP	0.08 mg/dl
RBC	5019×10^4 / μ L	β -D-Glucan	2.6 pg/mL
Hb	16.5 g/dL	Aspergillus	
Ht	46.8 %	antigen (COI)	3.6
PLT	16.5×10^4 / μ L	precipitating antibody	negative
Blood Biochemical Test		Allergy Test	
AST	32 IU/L	Total IgE	478 IU/ml
ALT	25 IU/L	Specific IgE	U _A /mL (class)
T-Bil	0.6 mg/dL	Dust mite	0.75 (2)
BUN	16.4 mg/dL	House dust	0.65 (2)
Cre	0.75 mg/dL	Japanese cedar	54.2 (5)
Na	142 mmol/L	Dactylis	12.2 (3)
K	4.2 mmol/L	Cypress	4.49 (3)
Cl	107 mmol/L	Aspergillus	0.48 (1)
TP	6.8 g/dL	Pnicillium	<0.10 (0)
Alb	4.3 g/dL	Alternaria	<0.10 (0)
		Asp f 1	<0.10 (0)

Asp f 1: a major allergen of *Aspergillus fumigatus*

受診したところ、アレルギーと言われ内服薬が処方されたが、これらの症状の軽減はなかった。54歳になってから麴菌を扱うことにより生じる症状が増強し、作業を中断するようになった。麴菌の吸入を防止する目的で防塵マスクを着用すると、これらの症状はある程度軽減したが、作業を最後まで継続することが困難であった。作業時の症状の改善が必要となり、精査、加療を受けるため2019年6月13日に当科外来を受診した。

初診時身体所見：意識清明。身長167.5cm。体重81.0kg。血圧121/70mmHg。脈拍67/min。体温36.5℃。SpO₂ 97% (room air)。

胸部：強制呼気時に wheeze を聴取。心音清，心雑音なし。

腹部所見：特記すべき事項はない。

神経学的所見：特記すべき事項はない。

採血検査 (Table 1)：WBC 4900/ μ L，Eosinophil 0.8%。総IgE値478IU/mL。特異的IgE抗体(蛍光酵素免疫測定法：FEIA法)は、アスペルギルス，ダニ，ハウスダスト，スギ，ヒノキ，カモガヤに陽性。アスペルギルス沈降抗体(オクタロニー法)陰性。Asp f 1特異的IgE抗体陰性。

胸部X線写真 (Fig. 1)：肺野，肺門に特記すべき所見はない。

肺機能検査 (Fig. 2)：一秒率 (FEV₁/FVC) 70%

未満。可逆性陰性であったが、気管支拡張薬吸入後のPEF，Vdot 25/HTの改善率はそれぞれ22.6，23.5%であった。

FeNO 15ppb。

臨床経過：臨床症状，身体所見，検査所見から，好酸球性気道炎症の関与は乏しい成人発症のアトピー性喘息と判断した。2019年6月よりBudesonide(吸入ステロイド薬：ICS)，Formoterol(吸入長時間作用性 β_2 刺激薬：LABA)の配合剤の連日吸入を開始した。そして、症状出現時にもこのBudesonide/Formoterol配合剤を頓用使用するSMART療法(single inhaler maintenance and reliever therapy)を導入した(Fig. 3)。初診時の肺機能検査では、閉塞性肺障害は軽度で、一秒量(FEV₁)の値は予測値の80%を超えており、可逆性試験陰性であった。その後に定期的に肺機能検査を実施すると、FEV₁の値は2510から2910mLの間で変動した(Fig. 3)。SMART療法を開始してから6カ月が経過した2019年12月—2020年2月に防塵マスクを装着して麴菌を扱う作業をしたところ、作業中の胸苦しさ，喘鳴，咳は著明に減少したが、1—2回/週の頻度でBudesonide/Formoterol配合剤を頓用で使用した。その後もSMART療法を継続し、翌年の2020年12月—2021年2月に防塵マスクを着用して麴菌を扱う作業をしたところ、これらの症状の出現はほとんど起こらなくなり作業を中断することはなかった。このた

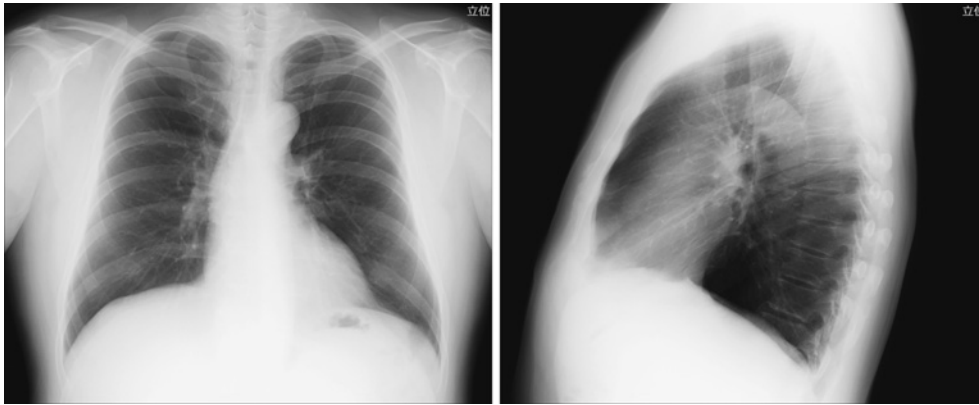


Fig. 1. Chest X ray. There is no abnormal shadow in the bilateral lung fields and hila.

Lung Function Test			
	before SABA	after SABA	improvement (%)
VC	4760 mL (132.2%)		
FVC	4590 mL (127.5%)	4740 mL (130.8%)	3.3
FEV ₁ /FVC	57.3%	59.90%	
FEV ₁	2650 mL (89.8%)	2840 mL (96.2%)	7.4
PEF	7.04 L/S	8.63 L/S	22.5
Vdot 50	1.39 L/S	1.56 L/S	14.2
Vdot 25	0.28 L/S	0.35 L/S	25.0
Vdot 25/HT	0.17 L/S	0.21 L/S	23.5

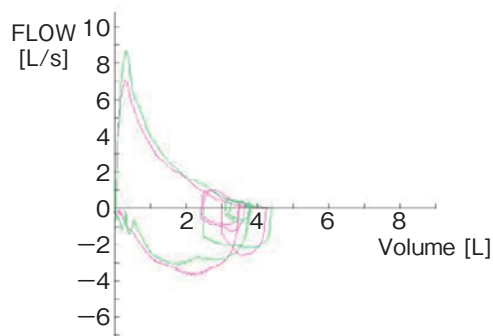


Fig. 2. Spirometry before and after inhalation of SABA.

め、Budesonide/Formoterol 配合剤の頓用使用の必要はなくなった。臨床症状、肺機能ともに安定してきたので2021年3月からは、Ciclesonide (ICS) 単剤の定期吸入にステップダウンした。作業時の症状が軽度で継続可能であった場合にピークフローメーターを用いて麴菌を扱う前後で最大呼気流量 (PEF) を測定してもらったところ (合計9日)、作業前 474.4 ± 21.7 L/min から、作業終了直後 375.6 ± 19.5 L/min に低下した (Fig. 4)。今日に至るまでに麴菌を扱う作業をする時以外でこれらの症状の出現はなく、定期外受診、救急外来への受診も起こらなかった。

考 察

この症例は、胸苦しさ、咳が変動性に出現し、喘鳴をともなう臨床症状があり、採血検査で総 IgE 値が上昇しアトピー性素因を有する (Table 1, Fig. 3)。身体所見では、強制呼気にて喘鳴が聴取される。そして、肺機能検査で可逆性試験は陰性であるが、PEF、Vdot25/HT は20% 以上改善した (Fig. 2)。経過中に反復した肺機能検査では、FEV₁ の値は最大で400ml、かつ15.9% の変動を示し、臨床症状と同様に肺機能も変動性であった (Fig. 3)。Formoterol の薬理学的特性を活かし³⁾、Budesonide/Formoterol 配合剤を用いた SMART 療法を開始した後、臨床症状、肺機能の低下

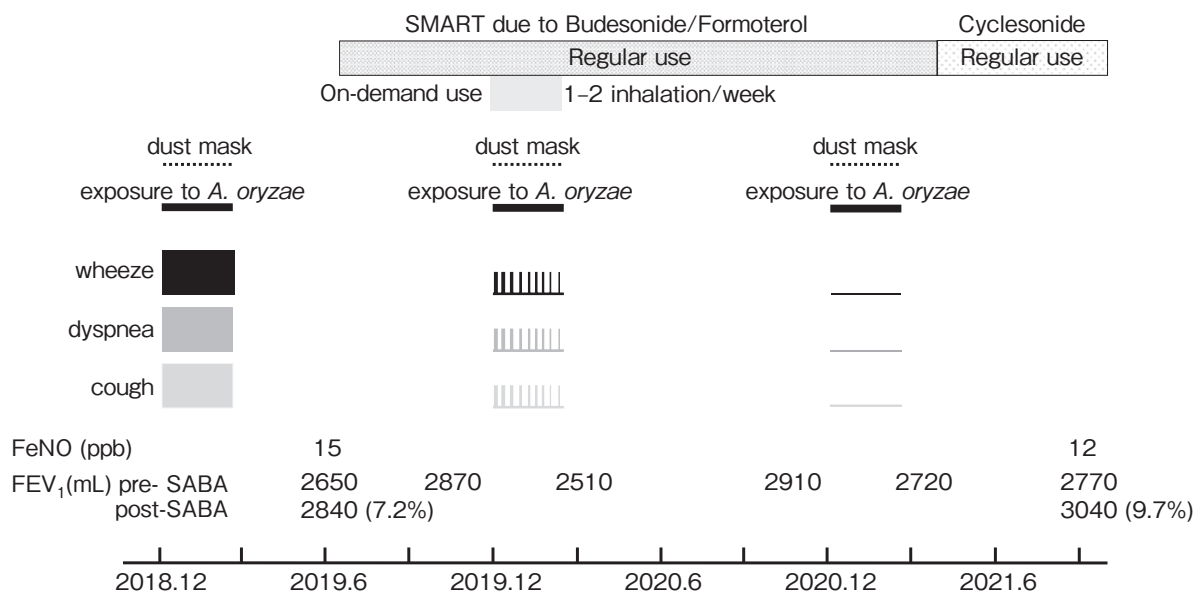


Fig. 3. Clinical course and treatment regimen of bronchial asthma caused by *Aspergillus oryzae*. *A. oryzae*: *Aspergillus oryzae*.

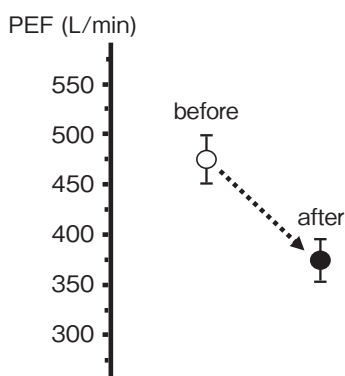


Fig. 4. PEF before and after exposure to *Aspergillus oryzae* in the Japanese rice wine brewer.

は改善した⁴⁾⁵⁾。これらの特徴的な臨床症状、身体所見、検査所見、および吸入ステロイド療法の効果に基づいて喘息と判断した。成人発症であるが好酸球性炎症の関与は乏しく、総IgE高値、アスペルギルスなどの特異的IgE抗体陽性のためアトピー性喘息と判断した。

酒造場で麹菌に曝露されると直ぐに咳、呼吸困難感、喘鳴などの喘息に特徴的な症状が現れ、その作業から離れると直ぐに症状が軽快する。そして、再度麹菌を扱うと同様の症状が発現し、麹菌に曝露されない生活環境ではこれらの症状が起こらない。作業との関連を確証するため、職場でPEFの測定をしたところ、麹菌を扱う作業前に比べ、作業開始後にはPEFの値が平均20.8%低下した(Fig. 4)。この症例は作業関連喘息で、職場に関連したアレルゲンにより発症した職業性喘息と診断できる⁶⁾。アレルゲンは日本酒の醸造過程で使

用されている麹菌と考えられ、感作物質誘発職業性喘息に分類される⁶⁾。ICS/LABAで治療を継続した結果、防塵マスクが必要であるが、麹菌曝露による喘息の症状は軽減し、消失している。今後もアレルゲンの曝露を続けることは、疾患の難治化、肺機能の低下を招くのでこの作業は回避すべきであるが、患者さんは、職場の事情、職業に対する情熱などの理由で今後も作業の継続を望まれている。

麹菌はアスペルギルス属の一種の*A. oryzae*である。現在では、*A. oryzae*に対する特異的IgE抗体を商業的試薬で測定できないため、特異的アスペルギルスIgE抗体で代用診断した結果、Class 1(弱陽性)であった(Table 1)。この検査に用いた粗原料は*A. fumigatus*が主体であるが、*A. oryzae*と高い交叉反応性を示すAsp f5(*A. fumigatus*のアレルゲン)が含まれているので⁷⁾⁸⁾、この結果は、*A. oryzae*に対する感作を確証することはできないとしても、その可能性を示唆している。Asp f1(*A. fumigatus*のアレルゲン)の特異的IgE抗体は陰性であったが、*A. fumigatus*に感作された喘息の約50%は陽性にならないので*A. fumigatus*をアレルゲンから確実に除外できるとは限らない⁹⁾¹⁰⁾(Table 1)。この症例では、喀痰検査で真菌培養が未実施のため、アスペルギルスの気道への付着～腐生は不明である。気道でアスペルギルスの腐生がない場合、*A. fumigatus*に感作されていてもAsp f1が陰性となる可能性がある¹¹⁾。しかし、酒造場以外の麹菌に曝露されない環境では喘息の症状がまったく出現しないので、*A. oryzae*がアレルゲンである可能性はきわめて高いと考えられる。*A. fumigatus*に感作されているとしてもこ

の症例において喘息の病態への関与は乏しい。

A. oryzae が原因となるアレルギー疾患はきわめて稀に認められ、我が国ではこれまでに 11 症例が報告されている¹⁾²⁾¹²⁾⁻¹⁹⁾。全例が味噌、醤油醸造の関係者で、日本酒醸造の関係者からの発症例は見当たらない。その内訳は、味噌、醤油製造工場の敷地内に居住する家族 8 例、その勤務者 3 例 (1 例は敷地内に住む家族) であった。発症年齢は、7—63 歳、男女比は 6 : 5 であった。アレルギー疾患としては、ABPA が 7 例で大部分を占め、全例が醸造元の敷地内に住む家族であった¹⁾²⁾¹²⁾⁻¹⁶⁾。過敏性肺炎 2 例で、全例が醸造作業の従事者であった¹⁷⁾¹⁹⁾。病名不祥 (呼吸困難感) 2 例はともに醸造元の敷地内に住む家族で、1 名が作業に従事していた¹⁸⁾。味噌、醤油醸造の関係者の ABPA 症例のなかの 5 症例では喘息の発症が先行している。これらの症例に発症した喘息のアレルゲンが麹菌であるかは不詳である。しかし、ABPA の病態から考えると、アスペルギルスに対する I 型アレルギーを獲得しているので、麹菌による喘息と推察される。しかし、味噌、醤油醸造の関係者では自験例のような作業従事者からの喘息発症はまだ報告されていない。

アスペルギルスの孢子 (直径 2—3.5 μ m) を吸入すると気管支で捕捉されやすく、気管支粘膜に付着し、気管支腔内で腐生、増殖する。それにより、IgE 抗体が産生され、I 型アレルギーが誘導されるため気管支平滑筋の攣縮、好酸球浸潤が生じ、喘息が発症する。アスペルギルスの気管支内腐生、増殖が進行すると IgG 抗体が産生され、抗原—抗体複合体が形成され、III 型アレルギーも誘導されるため、気管支壁の破壊が進行し、気管支拡張が生じ ABPA が発症する。この症例では、アスペルギルスに対する特異的 IgE 抗体を有するが、アスペルギルス沈降抗体は存在しないので、アスペルギルスに対する I 型アレルギーは証明されるが、病態には III 型アレルギーの関与は証明されない (Table 1)。ABPA の診断に有用と考えられる Asp f 1 特異的 IgE 抗体は陰性である²⁰⁾ (Table 1)。胸部 CT は、未実施であるが、胸部 X 線写真では、粘液栓、気管支拡張を示唆する所見は肺野には認められない (Fig. 1)。これらの検査結果から、少なくともこの時点では ABPA の併発は否定的である²¹⁾²²⁾。味噌、醤油醸造関係者に比べ、麹菌由来のアレルギー疾患の発生頻度が低く、ABPA に陥っていないのは、日本酒醸造は、毎年 12 月—翌年 2 月までの 3 カ月間に限定され (寒造り)、麹菌曝露時間が短いことが原因であると推察されるが詳細は不明である。

A. oryzae のゲノム解析は国内の産学連携チームによりおこなわれ、37Mb (Mb : 百万塩基対) のゲノム塩基配列が解析され、約 12000 の遺伝子が予測され

た²³⁾。その結果、加水分解酵素遺伝子を有し、*A. fumigatus* のゲノムと共通の領域のほかに、*A. oryzae* に特有の遺伝子が他のアスペルギルス属と synteny がない領域にモザイク状に存在することが判明した。日本酒醸造の工程では、原料である米のでんぷんを分解する能力が高い麹菌が要求される。一方、味噌、醤油醸造の工程では原料である大豆のたんぱく質を分解する能力が高い麹菌が要求される。このように目的に応じて使い分けられる麹菌株の違いがアレルギー疾患の発症頻度に影響を及ぼす可能性があるが詳細は不明である。

喘息における室内環境中のアレルゲンとして真菌は、ハウスダスト、ダニに比べ頻度は低い²⁴⁾。成人喘息患者においてアスペルギルスに対する即時型皮内反応試験の陽性率は、10—15% で年齢差はなく²⁴⁾²⁵⁾、血清特異的 IgE 抗体が陽性となるのは約 25% と報告されている²⁴⁾。しかし、真菌に対する感作は喘息の重症化との関連が示され²⁶⁾、アスペルギルスは、喘息の重症化、肺機能の低下、ABPA の併発を生じる可能性があるためアレルゲンとして重要である。健康人では真菌は吸入されてもすぐに気道から排除されてしまう。免疫抑制の状態にない一部の喘息患者の気道に定着する理由は不詳であるが、Th2 優位のアレルギー性気道炎症によるマクロファージの貪食能の低下が原因であることが示唆されている²⁷⁾。

この症例は 12 年の喘息罹病期間があるが、*A. oryzae* の曝露は毎年 3 カ月間に限定的で通年性ではない。中用量までの ICS で症状は安定、肺機能では FEV₁ は正常範囲内を維持、ABPA には陥っていない。しかし、高用量の ICS は気道においてアスペルギルスの定着、真菌感作の助長を促す可能性があるため *A. oryzae* 曝露の軽減、吸入服薬順守に基づく長期管理の推進が必要である。

おわりに

日本酒醸造の作業従事者に発症した麹菌 (*A. oryzae*) がアレルゲンと推察される職業性喘息の 1 症例を報告した。これまでに本邦において同様の症例報告はなく、初発例と考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり多くのご助言を賜りました荏原順一先生 (京都いわくら病院 顧問)、高橋 亮氏 (福島県ハイテクプラザ会津若松技術支援センター 醸造・食品科 主任研究員)、渡部和也氏 (福島県立医科大学会津医療センター 臨床検査部 主任医療技師) に深謝を申し上げます。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) 谷崎勝朗, 高橋 清, 細川正雄, 中村之信, 佐々木良英, 赤木克己. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の免疫学的検討原因として *Aspergillus oryzae* が強く疑われた症例. 日胸疾患会誌 1979; 17: 686-92.
- 2) 木野稔也, 荏原順一, 満安清孝, 北市正則, 本田和徳, 門 政男. 味噌, 醤油および酒の製造に使用されている *Aspergillus oryzae* によるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の 1 例. 日胸疾患会誌 1982; 20: 467-75.
- 3) Kume H, Fukunaga K, Oguma T. Research and development of bronchodilators for asthma and COPD with a focus on G protein/ K_{Ca} channel linkage and β_2 -adrenergic intrinsic efficacy. *Pharmacol Ther* 2015; 156: 75-89.
- 4) Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007; 101: 2437-46.
- 5) 久米裕昭. SMART 療法の有効性と安全性の検討. 臨床免疫・アレルギー科 2014; 61: 513-9.
- 6) 土橋邦生. 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2016 —職業性喘息について—. アレルギー 2017; 66: 162-7.
- 7) Bowyer P, Fraczek M, Denning DW. Comparative genomics of fungal allergens and epitopes shows widespread distribution of closely related allergen and epitope orthologues. *BMC Genomics* 2006; 7: 251.
- 8) Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 Suppl23: 1-250.
- 9) Kurup VP, Banerjee B, Murali PS, Greenberger PA, Krishnan M, Hari V, Fink JN. Immunodominant peptide epitopes of allergen, Asp f 1 from the fungus *Aspergillus fumigatus*. *Peptides* 1998; 19: 1469-77.
- 10) Cramer R, Hemmann S, Ismail C, Menz G, Blaser K. Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Immunol* 1998; 10: 1211-6.
- 11) 安枝 浩, 竹内保雄. 真菌アレルギー—アレルゲンのクローニングと組換えアレルゲンの診断への応用—. 真菌誌 2004; 45: 71-6.
- 12) 小林 理, 成田昌紀, 河内広志, 浅野良三, 外山譲二, 永井明彦. *Aspergillus oryzae* およびその subtype によるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の 1 例. 日胸疾患会誌 1984; 925-31.
- 13) Akiyama K, Takizawa H, Suzuki M, Miyachi S, Ichinohe M, Yanagihara Y. Allergic bronchopulmonary aspergillosis due to *Aspergillus oryzae*. *Chest* 1987; 91: 285-6.
- 14) 栃木崇男, 佐伯裕子, 山下誠三, 山下英俊, 木野稔也. *Aspergillus oryzae* と *Aspergillus fumigatus* の両種に起因すると考えられたアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の 1 例. 日本胸部臨床 1988; 47: 172-7.
- 15) Kurosawa M, Kobayashi S, Yanagihara Y, Shida T. A case of occupational allergic bronchopulmonary aspergillosis unique to Japan. *Br J Clin Pract* 1990; 44: 482-9.
- 16) 宇理須厚雄, 近藤康人, 堀場史也, 鶴田光敏, 矢崎雄彦, 山田一恵, 他. *Aspergillus oryzae* が原因と考えられたアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の小児例. 日小児会誌 1990; 94: 2659-66.
- 17) Tsuchiya Y, Shimokata K, Ohara H, Nishiwaki K, Kino T. Hypersensitivity pneumonitis in a soy sauce brewer caused by *Aspergillus oryzae*. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 688-9.
- 18) 福田佳奈子, 足立厚子, 指宿千恵子, 白井成鎬, 佐々木祥人. 味噌醸造を家業とする兄弟に発症した麹菌アレルギーの 2 例. 臨床 2016; 70: 751-5.
- 19) Ishiguro T, Kawai S, Kojima A, Shimizu Y, Kamei K, Takayanagi N. Occupational hypersensitivity pneumonitis in a koji brewer. *Clin Case Rep* 2018; 6: 461-4.
- 20) Tanimoto H, Fukutomi Y, Yasueda H, Takeuchi Y, Saito A, Watai K, et al. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1790-800.
- 21) Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, Takayanagi N, Nakamura Y, Suzuki J, et al; Japan ABPM Research Program. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 1261-1268.e5.
- 22) 浅野浩一郎. 日本におけるアレルギー性気管支肺アスペルギルス/真菌症. アレルギー 2021; 70: 1371-5.
- 23) Machida M, Asai K, Sano M, Tanaka T, Kumagai T, Terai G, et al. Genome sequencing and analysis of *Aspergillus oryzae*. *Nature* 2005; 438: 1157-61.
- 24) 秋山一男. *Aspergillus* 抗原とアレルギー性呼吸器疾患. 真菌誌 1997; 38: 161-6.
- 25) Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int* 2015; 64: 321-31.
- 26) Tanaka A, Fujiwara A, Uchida Y, Yamaguchi M, Ohta S, Homma T, et al. Evaluation of the association between sensitization to common inhalant fungi and poor asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 163-8.
- 27) 松瀬厚人. 真菌と喘息. アレルギー 2014; 63: 1115-8.

A CASE OF BRONCHIAL ASTHMA CAUSED BY EXPOSURE TO *ASPERGILLUS ORYZAE* IN A JAPANESE RICE WINE BREWERY WORKER

Hiroaki Kume, Hikaru Tomita and Atsuro Fukuhara

Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Fukushima Medical University Aizu Medical Center

A 55-year-old man who has been working in a Sake (Japanese rice wine) brewer for 27 years, came to the outpatient clinic because cough, dyspnea, and wheeze gradually worsened. These symptoms occurred immediately after exposure to *Aspergillus oryzae* in the brewing process since age 43. A dust mask was required to reduce these symptoms, but that work was interrupted by exacerbation of these symptoms. These symptoms disappeared when he was away from the on-site work. The SMART therapy using combined inhaler of budesonide (ICS) with formoterol (LABA) was effective to reduce these symptoms. In serological test total IgE antibody and *Aspergillus* specific IgE antibodies increased, whereas *Aspergillus* precipitating antibody and Asp f 1 (a major allergen of *Aspergillus fumigatus*) specific IgE antibody were negative. Eosinophilia in peripheral blood was not observed, and FeNO was not increased. Values of peak expiratory flow were reduced by 20.8% after exposure to *Aspergillus oryzae* in that work. Lung function test including reversibility test was intact, but FEV₁ was fluctuated up to 400mL (15.9%) in the clinical course. Based on these variable clinical manifestations, laboratory data, and lung function test findings, this case was diagnosed as adult-onset atopic (*Aspergillus*-sensitized) bronchial asthma without allergic bronchopulmonary aspergillosis. Involvement of eosinophilic inflammation is unknown. Allergen may be considered to be *Aspergillus oryzae*, because these symptoms do not occur in any environment without exposure to *Aspergillus oryzae*. This patient is the first case of occupational asthma related to *Aspergillus oryzae* in a Japanese rice wine brewer.