

症 例

工場の加湿器が原因の過敏性肺炎の一例

櫻井真奈美¹⁾ 木下 圭子¹⁾ 小林 良樹¹⁾ 西 裕一¹⁾
 野澤 誠¹⁾ 川崎 雅美¹⁾ 田部 一秋¹⁾ 永田 真¹⁾
 倉光 薫¹⁾ 坂本 芳雄¹⁾ 清水 禎彦²⁾

要旨：症例は64歳男性。湿性咳嗽，呼吸困難を主訴として入院した。胸部エックス線写真上両側中下肺野を主体にスリガラス状陰影を呈し，胸部CTでも両側下肺野を中心に肺野濃度の上昇が認められた。BALおよびTBLB所見より，過敏性肺臓炎であることが強く示唆された。抗体検査より夏型過敏性肺臓炎は否定的であり，また近医より投与されていた漢方薬を含む薬剤でリンパ球刺激試験を施行したがすべて陰性であった。詳細な問診の結果，職場において10年来同一の加湿器の使用歴があり，加湿器肺を疑った。同加湿器水を用いた吸入誘発試験を施行したところ，呼吸困難感，発熱，fine crackleの出現が認められ，低酸素血症，肺活量の低下，CRP上昇も認められた。患者血清中に*Cephalosporium acremonium*に対する沈降抗体が同定されたがこの沈降線は加湿器水と血清間に形成された沈降線とは融合しなかった。しかし加湿器水中のβ-Dグルカンが高値であったことより未同定の真菌が原因抗原として発症に寄与したことが示唆された。

キーワード：過敏性肺臓炎，加湿器肺

Hypersensitivity pneumonitis，Humidifier lung，*Cephalosporium acremonium*

はじめに

本邦における過敏性肺臓炎で，一般に加湿器肺は比較的稀であるものと理解されている。加湿器肺の原因抗原に関しては様々な報告があり，確定が困難な場合が多いとされる^{1)~8)}。今回，我々は吸入誘発試験により加湿器肺と診断し得，沈降抗体検査で数本の沈降線を確認し得た加湿器肺の一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：62歳，男性，精密機器組み立て工。

主訴：湿性咳嗽，呼吸困難。

家族歴：母，膵臓癌，父，胃癌。

既往歴：高血圧症および高脂血症で塩酸イミダプリルとシンバスタチンを近医から処方され内服中であった。

喫煙歴：20本/日，10年間。

現病歴：平成9年6月頃より湿性咳嗽が生じ，近医にて清肺湯を処方され症状の軽減が認められたため，その内服を継続していた。その後，はっきりした症状の増悪，

軽快を反復する急性のエピソードはなかった。平成10年1月頃より症状の再燃が認められ，さらに徐々に労作時呼吸困難を自覚する様になり，加えて4カ月間で4kgの体重減少がみられたため，同年4月20日に当科外来を受診した。胸部レントゲン写真，胸部CTおよび肺機能検査等から間質性肺疾患の存在が疑われた。この時点でのCRPは0.36 mg/dlであった。精査治療目的で5月27日に当科入院となった。

入院時現症：身長163.5 cm，体重60 kg，体温36.5℃，血圧152/102 mmHg，脈拍90/分，整，呼吸数15/分，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，表在リンパ節触知せず，胸腹部理学的所見上とくに異常なし，四肢に浮腫，ばち状指はなく，神経学的にも異常は認められなかった。

入院時検査成績：血算では白血球数は正常範囲内であったが，好酸球数(370/μl)の軽度増加が認められた。CRP，赤沈値等炎症反応は陰性であった。動脈血ガス分析では室内気にてpH7.418，PaO₂67.5 Torr，PaCO₂42.5 Torrと低酸素血症が認められた。生化学検査では特に異常所見はなく，免疫学的検査では，トリコスポロン，カンジダ，アスペルギルスに対する抗体は全て陰性であった(Table 1)。ツベルクリン反応は中等度陽性であった。

入院時胸部レントゲン写真：両側中下肺野を主体とし

〒350 0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

埼玉医科大学呼吸器科

同 第2病棟

(受付日平成12年4月24日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood gas analysis(room air)	
WBC	4,690 / μ l	pH	7.418
neutro	43.7 %	PaCO ₂	42.5 torr
lympho	37.4 %	PaO ₂	67.5 torr
mono	6.9 %	Serology	
eosino	8.0 %	CRP	0.10 mg/dl
baso	1.7 %	RF	69 IU/ml
RBC	4.74×10^6 / μ l	IgE	288 IU/ml
Hb	14.3 g/dl	Anti-Tricosporon Ab.	negative
Plt	25.9×10^4 / μ l	Anti-Myoplasma Ab.	negative
Biochemistry		Anti-Legionella Ab.	negative
TP	7.9 g/dl	BALF	
Alb	4.0 g/dl	Recovery rate	57.0 %
α 1	54.2 %	Total cell count	5.6×10^5 /ml
α 2	2.5 %	Cell differential count	
β	9.1 %	Macrophages	39.7 %
γ	26.5 %	Lymphocytes	55.2 %
ALT	26 IU/L	Neutrophils	2.6 %
AST	28 IU/L	Eosinophils	2.6 %
LDH	16 IU/L	T-lymphocyte subsets	
ALP	161 IU/L	CD4	83.1 %
γ -GTP	16 IU/L	CD8	12.4 %
T-Bil	0.4 mg/dl	CD4/CD8	6.70
BUN	13 mg/dl	DLST	
Cr	1.19 mg/dl	Seihai-tou	130 %
Urinalysis		Simvastatin	166 %
Protein	negative	Imidapril hydrochloride	165 %
Glucose	negative	Control	100 %
Occult blood	negative		
Cast	negative		



Fig. 1A Chest radiograph on admission showing areas of ground-glass opacity in the middle and lower fields of both lungs.

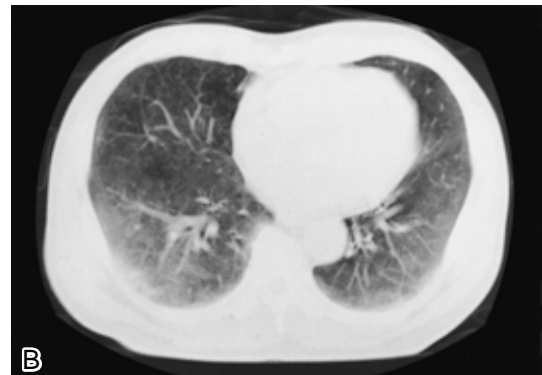


Fig. 1B Chest CT scan revealing ground-glass opacity in both lower lung fields.

たびまん性スリガラス状陰影が認められた (Fig. 1A).

入院時胸部 CT 写真 : 両側下葉を中心に肺野濃度の上昇が認められた (Fig. 1B).

気管支肺胞洗浄 (BAL) : 回収率は 57% であり , 総細胞数は 5.6×10^5 /ml と増加が認められ , その細胞分画ではリンパ球比率 (55.2%) の著明な上昇が認められた . T 細胞表面マーカーは , CD4 83.1% と増加を認め , CD4/CD8 比 6.70 と高値を示した (Table 1). 経気管支肺生検 (TBLB) : 右 B^b より採取した TBLB の病理組織

像では、肺胞隔壁に形質細胞浸潤が顕著で、胞隔炎像を呈しており、さらに肺胞内に組織球系の細胞、巨細胞からなる類上皮細胞肉芽腫形成が認められた (Fig. 2).

薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) : 発症前に内服していた清肺湯, シンバスタチン, 塩酸イミダプリルにて施行したが、すべて陰性であった (Table 1).

入院後経過: 入院後 BAL と TBLB 所見より過敏性肺臓炎が考えられたが、入院下で抗原隔離状態にあって胸部レントゲン写真上の陰影は徐々に改善した。一方動脈血酸素分圧の改善は乏しかったため、6月26日よりブレドニゾロン 30 mg/日の投与を開始した。その後低酸素血症の改善が得られ、以降漸減し、7月16日中止とした。

原因検索としての抗体検査, DLST からは、夏型あるいは薬剤性の過敏性肺臓炎は否定的であり、生活歴より、勤務先で年間を通して古い加湿器を使用し続けていることが判明したため、加湿器肺を疑い患者の使用していた加湿器水 (加湿器水: 生食 = 1 : 1) を用いて吸入誘発試験を施行した。加湿器水吸入5時間後より聴診上右側胸部に fine crackle が聴取され、呼吸困難感と発熱が出現した。動脈血液ガス分析では PaO₂ 93.0 Torr から 62.1

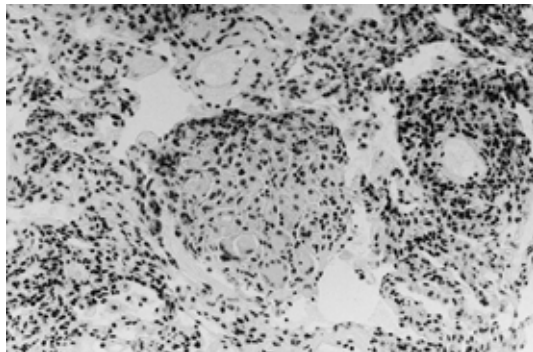


Fig. 2 Transbronchial lung biopsy specimen with mononuclear cell infiltration in the alveolar septa, and epithelioid cell granuloma in the alveoli (HE stain x 50)

Torr へと低下し、肺機能検査でも、%VC が 115% から 81% へと低下することが観察された。CRP 値は 0.11 mg/dl から、24 時間後の時点で 13.7 mg/dl まで上昇した (Table 2)。これらの結果より吸入誘発試験は陽性と判断し、加湿器肺と確定診断した。そこで、患者血清中の沈降抗体を真菌 9 種とハト血清、排泄物を抗原として検索した所、*Cephalosporium acremonium* に陽性を示すことが認められた。次に加湿器水を凍結乾燥後 PBS で再溶解して 20 倍濃縮加湿器水とし、*Cephalosporium acremonium* と共に沈降反応を行ったところ、濃縮加湿器水

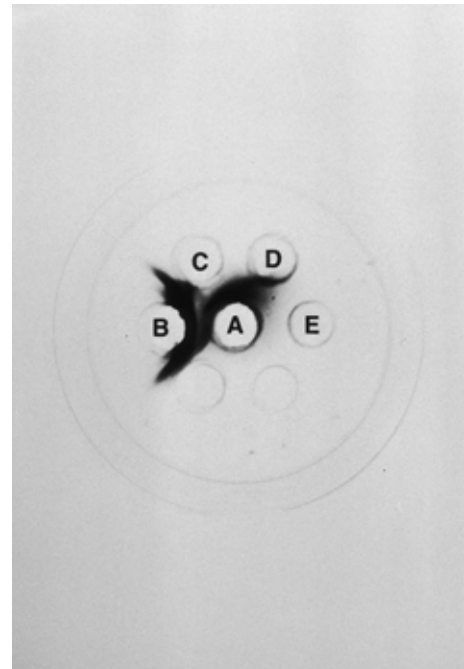


Fig. 3 Agar gel diffusion test. Precipitating lines were detected between the patient's serum (A) and the humidifier fluid (B). These lines did not fuse with a line formed between the patient's serum and *Cephalosporium acremonium* (C) indicating that *C. acremonium* was not the causative antigen. D, *Aspergillus fumigatus*; E, *Candida albicans*.

Table 2 Results of provocation test

		Pre		Post			
				5hr		10hr	24hr
CRP	0.11			0.16	2.2		13.67
WBC	4,130			9,280	16,070		21,140
PO ₂	93.0 room air			62.1 room air	63.3 O ₂ 0.5L	88.8 O ₂ 2L	
PCO ₂	41.0			38.1	31.5		33.0
%VC	114.5			81.1			
FEV1%	77.4			69.4			
%DLco	68.6			79.4			

と患者血清との間には数本の沈降線が形成されたが、*Cephalosporium acremonium* と患者血清との沈降線とは融合しなかった。(Fig. 3)。なお加湿器水中に高濃度のβ-D グルカン(300 pg/ml以上)およびエンドトキシン(1 ng/ml以上)が検出されたが、その培養では真菌、細菌は検出されなかった。

吸入誘発試験後、再びプレドニン 30 mg より開始し、症状の改善を確認しつつ、漸減し退院となった。原因となった加湿器を職場環境より除去したところ、現在まで再発なく経過している。

考 察

本症例は、臨床所見、BALF中のリンパ球数の著増、TBLBでの胞隔炎と類上皮細胞肉芽腫形成像等より過敏性肺臓炎と診断した。その原因として、勤務先の加湿器が関与した可能性が強く考えられた為、同加湿器水を用いた吸入誘発試験を試みたところ、陽性所見が確認され加湿器肺と診断し得たものである。

加湿器肺は、1970年にBanaszakら¹⁾により、空調施設が原因と思われる過敏性肺臓炎として初めて報告されている。本邦における加湿器肺は1978年の阿部ら²⁾による報告が最初のものと思われ、その後も報告例が散見されるが、比較的稀な過敏性肺臓炎の1亜型である。原因抗原については*Thermoactinomyces*¹⁾⁻⁴⁾、*Candida*⁵⁾、*Trichoderma viride*⁶⁾⁻⁸⁾、*Flavobacterium*⁴⁾⁻⁸⁾、*Cephalosporium*⁵⁾⁻⁸⁾、など様々な報告がされているが原因抗原が同定されていない報告もみられる。本症例では患者血清中に*Cephalosporium acremonium*に対する特異抗体反応が検出されたことから、本真菌が原因抗原の1抗原として発症に寄与したものと推定された。しかし、濃縮加湿器水と患者血清との間に形成された沈降線は*Cephalosporium*と血清との間に形成された沈降線とは融合しなかったことより、本真菌は本疾患の原因抗原では有り得ず、他の抗原が関与していた可能性が考えられた。抗原の候補としては、加湿器水中のβ-Dグルカンが高値であったことより、やはり真菌であろうと推測した。

加湿器肺とエンドトキシンとの関係については既にいくつか報告されている⁹⁾⁻¹⁰⁾。本症例でも、使用していた加湿器水から、1 ng/mlを越える高濃度のエンドトキシンが検出されていた。このエンドトキシンは加湿器水中で増殖した細菌由来かもしれないが、詳細は分からない。従って、本症例においては未同定の真菌によるIII+IV型アレルギーが主たる病因であると推定されるものの、エンドトキシンの吸入そのものがその病像の形成に寄与あるいは修飾した可能性は否定し得ないものと考えられる。

本症例ではBAL液中のCD4/CD8比が6.70と高値を

示した。過敏性肺炎の範疇では農夫肺で高値を示すことが知られているが、過去に症例報告された加湿器肺では0.86~6.56⁵⁾⁻⁸⁾⁻¹¹⁾である。安藤ら¹²⁾は加湿器肺と空調肺と一緒にした換気装置肺炎ではCD4/CD8比は全体で見ると正常と変わらないが喫煙者では非喫煙者より高値を示したとしている。Yoshizawaら¹³⁾は夏型過敏性肺炎でも慢性型では急性型よりCD4/CD8比が高く、また慢性過敏性肺炎では急性エピソードを反復するタイプより潜行発症タイプの方がCD4/CD8比が高い傾向があると報告している。本症例は、Yoshizawaら¹³⁾の慢性過敏性肺炎の診断基準を満たしていないが、発症と推測される時期より1年近くの長期間症状が持続していて、急性エピソードの反復を欠き、かつ長期の喫煙者であるという事がCD4/CD8比高値に関与したのではないかと思われた。

加湿器肺の管理・治療上、最も重要なことは再発の予防であるものと考えられ、その根本策は汚染された加湿器の使用を回避することに尽きる。本症例においても、低酸素の遷延化が観察されたため副腎皮質ステロイド薬の全身投与を余儀なくされたが、当該加湿器の使用を中止して以降は再発もみられず薬物投与も不要となった。加湿器肺は比較的稀であるとはされているものの、その診断を確定すれば管理は容易であると考えられ、病因抗原の推測が困難な過敏性肺臓炎症例に遭遇した場合は、職場あるいは自宅等生活環境における加湿器の使用について問診することが重要であるものと考えられる。

謝辞：沈降抗体の測定を行って頂いた帝京大学医学部内科大田健教授、中島幹夫先生に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Banaszak EF, Thiede WH, Fink JN: Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. N Engl J Med 1970; 283: 271-276.
- 2) 阿部澄子, 三好均, 藤川目晃成, 他: 過敏性肺臓炎 *Thermoactinomyces Vulgaris* による1例. 日胸疾会誌 1978; 16: 363(抄録)
- 3) Fink JN, Banaszak EF, Thiede WH, et al: Interstitial pneumonitis due to hypersensitivity to an organism contaminating a heating system. Ann Intern Med 1971; 74: 80-83.
- 4) 辻野一三, 別役智子, 稲葉秀一, 他: 加湿器による過敏性肺臓炎(加湿器肺)の1例. 日胸疾会誌 1992; 30: 1864-1868.
- 5) 源馬均, 佐藤篤彦, 千田金吾, 他: 加湿器肺の臨床. 日胸 1996; 55: 532-541.
- 6) 大田健, 秋山一男, 宮本昭正, 他: 加湿器の水と沈降反応陽性を呈した空調病の一例. 日胸疾会誌 1980; 18: 532-537.

- 7) 萩原真一, 石井芳樹, 杉山幸比古, 他: 加湿器肺の1例. 日胸疾会誌 1995; 33: 1024-1029.
- 8) 松本博之, 中野均, 藤兼俊明, 他: 家庭用加湿器による過敏性肺臓炎の1例. 日胸疾会誌 1987; 25: 1015-1020.
- 9) 仲谷義彰, 塩田智美, 坂本匡一, 他: 多数の抗原とエンドトキシンの関与が疑われた加湿器肺の1例. 日胸疾会誌 1997; 35: 1232-1237.
- 10) Rylander R, Haglund P, Lundholm M, et al: Humidifier fever and endotoxin exposure. Clin Allergy 1978; 8: 511-516.
- 11) 雨夜和俊, 三上正志, 三菊雄, 他: 農夫肺, 加湿器肺計7例における気管支肺胞洗浄細胞所見の検討. 日胸疾会誌 1988; 26: 1235-1241.
- 12) 安藤正幸, 菅守隆, 山崎寿人: 過敏性肺炎. 田村昌士編. 気管支肺胞洗浄 [BAL] 法の臨床ガイドライン. 克誠堂出版. 東京, 1995; 60-66.
- 13) Yasuyuki Yoshizawa, Yosio Ohtani, Hiroshi Hayakawa, et al: Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: A nationwide epidemiologic survey. J Allerg Clin Immunol 1999; 103: 315-320.

Abstract

Hypersensitivity Pneumonitis Caused by a Factory Humidifier. A Case Report

Manami Sakurai¹⁾, Keiko Kinoshita¹⁾, Yoshiki Kobayashi¹⁾, Yuichi Nishi¹⁾, Makoto Nozawa¹⁾, Masami Kawasaki¹⁾, Kazuaki Tabe¹⁾, Makoto Nagata¹⁾, Kaoru Kuramitsu¹⁾, Yoshio Sakamoto¹⁾ and Yoshihiko Shimizu²⁾

¹⁾Division of Pulmonology, Internal Medicine, Saitama Medical School, Saitama, Japan

²⁾Second Department of Pathology, Saitama Medical School, Saitama, Japan

A 64-year-old man was hospitalized for productive cough and dyspnea. Both chest radiographs and CT scans showed areas of ground-glass opacity in the middle and lower lung fields on both sides. The BAL and TBLB findings were compatible with hypersensitivity pneumonitis. The serum was negative for antibodies against *Trichosporon* species, and the result of a lymphocyte stimulating test for administered drugs including a Chinese medicine was also negative. A humidifier was suspected as the cause because it had been used for more than 10 years in the factory where the patient had been working. An inhalation test using the humidifier fluid successfully provoked dyspnea, fever and fine crackle, and laboratory tests demonstrated hypoxemia, reduction in vital capacity and the elevation of CRP. Agar gel diffusion using the patient's serum showed a precipitating line against *Cephalosporium acremonium*, but this line did not fuse with any precipitating line formed between the humidifier fluid and the serum, indicating that no *Cephalosporium* was present in the humidifier fluid. Since a high level of β -D glucan was detected in the humidifier fluid, an unidentified fungus was suspected to be the antigen.