

## ●症 例

## 環境調査と誘発試験が有用であった夏型過敏性肺炎の1例

高山 幸二<sup>a</sup> 倉持 仁<sup>a</sup> 稲瀬 直彦<sup>b</sup>

要旨：症例は59歳，男性。2008年8月より発熱，労作時呼吸困難が出現した。画像所見，気管支肺胞洗浄液所見，経気管支肺生検から急性過敏性肺炎と診断された。当初血清抗トリコスポロン抗体は陰性であり，隣家が酪農家のため農夫肺が疑われた。ステロイド薬により改善したが，漸減に伴い再燃し当院に入院した。環境調査から塗装工肺，農夫肺，鳥関連過敏性肺炎に加え夏型過敏性肺炎の可能性が否定できなかった。当院入院時の血清と気管支肺胞洗浄液の抗トリコスポロン抗体が陽性と判明し，自宅での環境誘発試験陽性より夏型過敏性肺炎と診断した。環境調査と厳密な誘発試験が診断に有用であった。

キーワード：夏型過敏性肺炎，抗トリコスポロン抗体，環境調査，環境誘発試験

Summer-type hypersensitivity pneumonitis, Anti-*Trichosporon* antibody, Environmental investigation, Environmental provocation test

## 緒 言

過敏性肺炎の診断と治療において原因抗原と曝露を受ける環境の特定が重要である。しかし発症時期や環境調査により抗原の存在を推察できても，特定が困難である症例も少なくない。原因抗原の特定には吸入誘発試験<sup>1)</sup>や抗原添加リンパ球刺激試験<sup>2)3)</sup>が有用であるが，日常臨床では特異抗体の存在で判定することが多い。

発症当初は，血清抗トリコスポロン抗体が陰性であり，環境調査から農夫肺，塗装工肺，鳥関連過敏性肺炎との鑑別を要し，診断に難渋した夏型過敏性肺炎の1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：59歳，男性。

主訴：発熱，労作時呼吸困難。

既往歴：45歳より高血圧，高脂血症。55歳より糖尿病にてインスリン療法導入。59歳時に狭心症にてカテーテル治療・冠動脈ステント留置。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙20本/日×37年(18~55歳)。ペットはイヌ1匹。住居築10年木造2階建。10年以上の羽毛布

団使用歴あり。職業は自動車販売・修理会社経営。自宅と職場は100m程度の距離。自宅と職場の間に酪農家の牛舎と藁小屋がある。

現病歴：2008年8月より発熱，労作時呼吸困難が出現した。前医にて胸部CTですりガラス影を認め，気管支鏡検査で気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中のリンパ球分画の上昇，経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) で肉芽腫を認め，急性過敏性肺炎と診断された。血清抗トリコスポロン抗体は陰性であり，自宅の隣家が酪農家のため農夫肺が疑われた。アパートへ転居し抗原回避に努めるも改善が乏しく同年11月よりプレドニゾロン30mgの内服を開始した。しかし漸減に伴い，再度発熱，労作時呼吸困難が出現したため，2009年6月，当院紹介入院となった。当院入院時プレドニゾロン1.5mgを内服中であった。

入院時現症：身長167cm，体重73kg，血圧106/71mmHg，脈拍52/分・整，体温37.1℃。貧血，黄疸はなく，口腔，頸部に異常は認めず，表在リンパ節は触知しなかった。心雑音は聴取せず，両側下肺野でfine cracklesとsquawkを聴取した。腹部に異常所見はなく，ばち指も認めなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：血液検査ではリンパ球の軽度減少，LDHとCRPの軽度上昇を認めた。KL-6は3,876 U/ml，SP-Dは747.5 ng/mlと高値であった。動脈血ガス分析では室内気にてPaO<sub>2</sub> 51.8 Torrと低値であった。呼吸機能検査では拘束性換気障害と肺拡散能の低下を認めた。入院時胸部X線写真 (Fig. 1a) では両側中下肺野にすりガラス影を認め，胸部CT (Fig. 1b, c) では両肺びまん性にモザイクパターンのすりガラス影を認め

連絡先：高山 幸二

〒321-0112 栃木県宇都宮市屋板町400-1

<sup>a</sup>医療法人英心会倉持病院内科

<sup>b</sup>東京医科歯科大学呼吸器内科

(E-mail: kojita.pulm@gmail.com)

(Received 25 April 2011/Accepted 25 Oct 2011)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Blood gas analysis (room air)	
WBC	5,100/ $\mu$ l	pH	7.464
Neu	72.4%	PaCO <sub>2</sub>	39.6 Torr
Lym	14.2%	PaO <sub>2</sub>	51.8 Torr
Mo	9.1%	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	27.8 mmol/L
Eo	3.9%	Pulmonary function tests	
Ba	0.4%	VC	2.63 L
RBC	407 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	%VC	68.1%
Hb	12.7 g/dl	FEV <sub>1</sub>	2.41 L
Hct	38.1%	FEV <sub>1</sub> %	76.9%
Plt	21.1 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	%FEV <sub>1</sub>	93.8%
Biochemistry		DLco	9.79 ml/min/mmHg
LDH	347 IU/L	%DLco	47.9%
AST	18 IU/L	DLco/V <sub>A</sub>	3.01 ml/min/mmHg/L
ALT	9 IU/L	%DLco/V <sub>A</sub>	64.3%
Glu	158 mg/dl	Bronchoalveolar lavage fluid (Rt S5a)	
HbA1c	5.8%	Recovery	55.3%
Serology		TCC	33.4 $\times$ 10 <sup>4</sup> /ml
CRP	0.83 mg/dl	Cell differentials	
KL-6	3,876 U/ml	Lym	56.3%
SP-D	747.5 ng/ml	AM	36.1%
$\beta$ -D-glucan	3.0 pg/ml	Neu	5.1%
CMV antigenemia	(-)	Eo	2.5%
		CD4/8 ratio	1.2
		Culture	
		Bacteria	(-)
		Acid-fast bacillus	(-)
		Fungus	(-)
		Cytology	Class I

た。入院翌日のBALFでは総細胞数の増多とリンパ球比率の上昇を認め、CD4/8比は1.2であった。

入院後経過：前医受診時の画像と同様の所見を認め、BALF中のリンパ球比率の上昇から急性過敏性肺炎の再燃と判断し、入院による抗原回避で改善が期待できると考えプレドニゾロンの内服は中止した。入院後に新たに開始や中止をした薬剤はなく、無治療で解熱し低酸素血症の改善も得られた。前医にて血清抗トリコスポロン抗体が陰性であり農夫肺が疑われたことから、藁を用いた吸入誘発試験を試みたが陰性であった。

その後、自宅および職場周囲の環境調査を行ったところ、職場の自動車修理工場ではイソシアネートを含有した塗料を扱っていた。また自宅は築10年と新しいものの、敷地の囲いは木材で一部朽ちていた。また敷地内の2棟の石蔵は、木製の扉と柱が使用され内壁は木材の上に土が塗られていた。内壁の一部は剥げ落ち、木材の腐食を認めた。また自宅裏庭に木製の家具が放棄されていた。さらに敷地内に鳥の死骸も複数確認され、周囲に野鳥も多く認めた (Fig. 2)。以上から、農夫肺の可能性に加え、

塗装工肺、鳥関連過敏性肺炎および夏型過敏性肺炎の可能性も否定できないと考えた。そこで当院入院時の血清およびBALF中の各種抗体測定を行ったところ、抗トリコスポロン抗体が血清、BALFともに陽性であり、抗鳩糞抗体が血清にて陽性であった (Table 2)。原因を特定するため、羽毛布団を廃棄したうえで、相互環境の影響を最小限にするように注意を払い、塗料のある職場、牛舎と藁小屋の周囲、自宅の順にそれぞれ数日間隔で環境誘発試験を行った。職場および牛舎と藁小屋周囲での環境誘発は陰性だったが、自宅の環境誘発で翌日に37.8°Cの発熱と咳嗽が出現し陽性と考えた。これにより本症例を自宅敷地内での抗原曝露による夏型過敏性肺炎と診断した。

本症例は前医で農夫肺を疑われた時点で、抗原回避のため単身でアパートに転居したうえで自宅には戻らないように指導されていたにもかかわらず、その後も再燃を繰り返し、これが診断の確実性を疑う要因となっていた。さらに夏型過敏性肺炎診断後も症状の再燃から2度の入院を要していた。そこで再度詳細な問診を行ったところ、

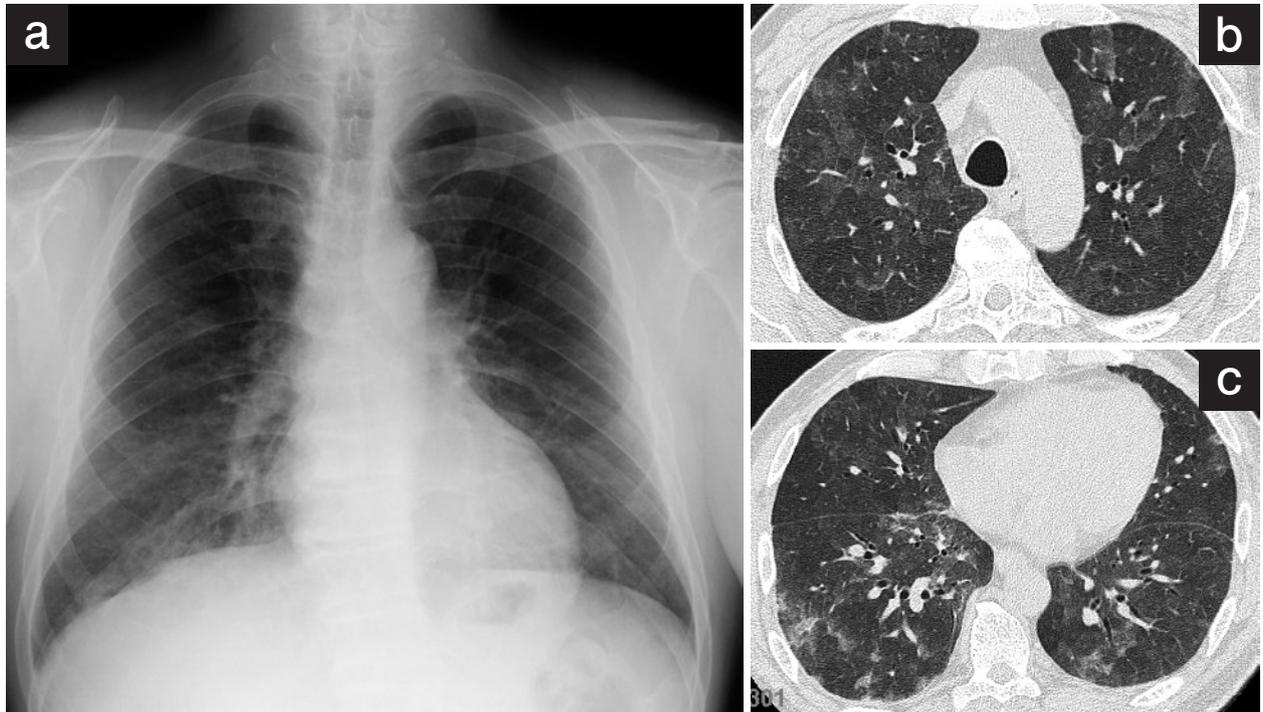


Fig. 1 (a) Chest radiograph on admission showing ground-glass opacities in the middle and lower fields of both lungs. (b, c) A chest CT scan shows ground-glass opacities with mosaic patterns in both lungs.

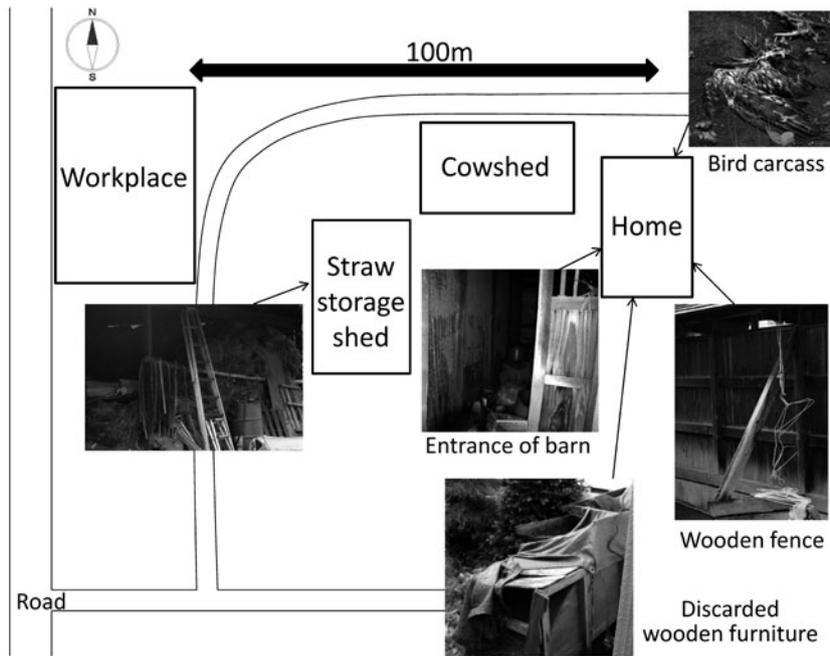


Fig. 2 A layout of maps around the patient's home and workplace.

ステロイド治療や入院による抗原回避で症状が改善すると自己判断でしばしば自宅へ戻っていたことが判明した。転居先で抗原曝露を受けた可能性も否定できず計3回の転居を要したが、自宅へ戻らないことを徹底したところ、以後再燃を認めなくなった。

### 考 察

過敏性肺炎は有機あるいは無機塵埃を反復吸入することにより感作が成立し、III型およびIV型アレルギーの関与により発症すると考えられている<sup>4)5)</sup>。すなわち、吸

Table 2 Antibodies against specific antigen

	Serum	BALF
<i>Trichosporon asahii</i>	+	+
<i>Trichosporon mucoides</i>	+	+
Pigeon-dropping extract (PDE)	+	-
<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	-	-
<i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	-	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	-
<i>Aspergillus</i> sp.	-	-
Toluene diisocyanate (TDI)	-	-
Methylenediphenyl diisocyanate (MDI)	-	-

入抗原と特異抗体が結合した免疫複合体は補体カスケードを惹起する。活性化した補体はさらにマクロファージを活性化させ、さまざまな炎症性メディエーターを放出する。これら炎症性メディエーターはマクロファージ自身に加え好中球やリンパ球の遊走・活性化を促す。また過敏性肺炎患者のマクロファージは優れた抗原提示能力を発揮し、引き続きリンパ球を主体とした炎症を引き起こす。そのため特異抗体との免疫複合体が病態に深く関与していると同時に、抗体の検出は原因抗原の特定に有用な項目の一つであると考えられる。本症例は発症当初、血清中の抗トリコスポロン抗体が陰性だったため夏型過敏性肺炎と確定診断できなかった。用いた測定法は間接蛍光抗体法 (indirect fluorescent antibody : IFA 法) であり、夏型過敏性肺炎での陽性率は95%と報告されているが<sup>6)</sup>、抗体産生量が感度以下または単に偽陰性であった可能性も否定できない。血清抗体が陰性だがBALF中の抗体が陽性で過敏性肺炎を診断した症例報告があり<sup>7)8)</sup>、これらは局所の特異抗体産生が全身性の抗体産生に先行している可能性を示唆している。本症例では自宅の隣家が酪農家のため農夫肺が疑われたが、環境調査で自宅敷地内に腐木が非常に目立っており、夏型過敏性肺炎の可能性を否定しきれず、再度血清抗トリコスポロン抗体の測定を行うとともに、BALFでの抗体測定も必要と考えた。

特定の抗原を含んだ試料を用いた吸入誘発試験は以前より試みられている<sup>9)~11)</sup>。石黒らは農夫肺を疑い病室で枯草 (藁や牧草) の吸入誘発試験の症例報告をしているが<sup>12)</sup>、本症例では当院2階のテラスで、20 L程度のポリ袋に牛舎内にあった藁を半分程度入れ、30分ほど適宜ポリ袋を口元へ寄せて意図的に吸入するように行った。2日連続で行い、3日目は1時間へ延長し吸入を試みたが陽性を示す症状や所見は認めなかった。また環境誘発試験では、自宅と牛舎が近接しているため、可能な限り厳密に行うように心がけた。牛舎と藁小屋の周囲に1回2時間程度の滞在を2日連続で試行した。この際、自

宅側へは近寄らないようにした。自宅での誘発試験では自宅敷地内まで自家用車で移動し、敷地内の散歩、石蔵への出入りを行い、外泊中は敷地外へ出ないようにした。外泊翌日に発熱と咳嗽の出現を認め陽性と診断し、住環境からの抗原採取・培養検査は行っていないが、抗体検査とあわせ夏型過敏性肺炎と診断した。また本症例では血清抗鳩糞抗体が陽性であり、敷地内や周囲に野鳥やその死骸を認め、吸入誘発試験も行っていないことから鳥関連過敏性肺炎の関与は否定できないが、鳥との濃厚な接触歴がないこと、周辺環境に野鳥が多いにもかかわらず自宅敷地以外で陽性所見を認めないこと、また羽毛布団は環境調査後に廃棄したことから可能性は低いと考えられた。

過敏性肺炎は原因抗原からの回避が最も重要で根本的な治療法である。しかし原因抗原の曝露を居住している自宅や職場など生活圏で受けている場合が多く、抗原回避の徹底が容易でないことが多い。本症例は代々受け継いできた場所に4世代で居住していた。発症後は単身でのアパート暮らしとなるも、しばしば自宅へ戻ったため再燃をきたしたと考えられた。

近年、自宅で発症する過敏性肺炎として夏型以外にも新たな原因抗原の報告や<sup>13)</sup>、間接曝露・無自覚曝露による鳥関連過敏性肺炎症例が報告されている<sup>14)15)</sup>。原因抗原の特定には、特異抗体の測定に加えて環境調査と厳密な環境誘発試験が有用であると考えられる。

本論文の要旨は第191回日本呼吸器学会関東地方会 (2010年9月宇都宮) で発表した。

謝辞：本症例の抗体測定をしていただいた岩手医科大学呼吸器・アレルギー・膠原病内科の山内広平教授、新里美幸先生に深謝いたします。

## 引用文献

- 1) Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000; 118: 1382-89.
- 2) Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y, et al. Clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier's lung. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 604-10.
- 3) 西川恵美子, 峠岡康幸, 津端由佳里, 他. 羽毛布団縫製工場勤務により発症した急性過敏性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 93-6.
- 4) Girald M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009; 64: 322-34.
- 5) Soda K, Ando M, Sakata T, et al. Clq and C3 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1988; 93: 76-80.
- 6) Shimazu K, Ando M, Sakata T, et al. Hypersensitivity

- ty pneumonitis induced by *Trichosporon* cutaneum. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 407-11.
- 7) 牧野段潔, 吉川雅則, 福岡篤彦, 他. 気管支肺胞洗浄液で診断し鳥飼病の関与も疑われた夏型過敏性肺炎の家族内発症例. 日呼吸会誌 2005; 43: 693-9.
  - 8) 馬島 徹, 小原富士男, 北村 登, 他. インコによる鳥飼病の2例. 日胸疾会誌 1990; 28: 756-60.
  - 9) 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.
  - 10) 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.
  - 11) Edwards JH, Davies BH. Inhalation challenge and skin testing in farmer's lung. J Allergy Clin Immunol 1981; 68: 58-64.
  - 12) 石黒 卓, 高柳 昇, 米田紘一郎. 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.
  - 13) Kita T, Nishi K, Fujimura M, et al. A case of hypersensitivity pneumonitis caused by *Humicola fuscoatra*. Respirology 2003; 8: 95-8.
  - 14) 原田智也, 渡部悦子, 唐下泰一, 他. 同室者の羽毛布団により再発した急性鳥関連過敏性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2010; 48: 328-32.
  - 15) Kuramochi J, Inase N, Takayama K, et al. Detection of indoor and outdoor avian antigen in management of bird-related hypersensitivity pneumonitis. Allergol Int 2010; 59: 223-8.

### Abstract

#### A case of summer-type hypersensitivity pneumonitis diagnosed after environmental investigation and a provocation test

Koji Takayama<sup>a</sup>, Jin Kuramochi<sup>a</sup> and Naohiko Inase<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, Kuramochi Hospital

<sup>b</sup>Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University

A 59-year-old man presented with fever and exertional dyspnea in August 2008. He was diagnosed as having acute hypersensitivity pneumonitis (HP) on the basis of thoracic computed tomography, bronchoalveolar lavage (BAL), and transbronchial lung biopsy. Serum anti-*Trichosporon* antibody was negative then. He was suspected to have farmer's lung because his neighbor was a farmer. Steroid therapy was started, and his symptoms had improved. Because fever and dyspnea recurred during tapering of steroid, he was admitted to our hospital. After environmental investigation, several diseases including isocyanate-induced HP, farmer's lung, bird-related HP, and summer-type HP had to be differentiated. We reexamined specific antibodies both in serum and BAL fluid. He was diagnosed as having summer-type HP because of positive anti-*Trichosporon* antibodies and a positive home-returning provocation test. Environmental investigation and a strict provocation test were helpful for the diagnosis of HP.