

●症 例

塵肺に合併した線香煙による過敏性肺炎の1例

渡邊かおる^a 赤司 俊介^a 赤川志のぶ^a
比嘉 克行^a 木谷 匡志^b 田村 厚久^a

要旨：症例は塵肺の76歳男性。1年前から肺陰影と咳が増強し、器質化病変と判断されステロイド等で治療されていたが、短期のうちに肺炎による入退院を繰り返すようになった。過敏性肺炎を疑い、自宅調査で原因と推測した線香煙で曝露試験を行ったところ陽性と判明した。原因抗原除去後、肺陰影は著明に改善し、ステロイドを減量しても再燃はない。線香煙原因の過敏性肺炎としては初めての報告となるが、見過ごされている可能性もあり、改めて環境調査の重要性が認識された。

キーワード：過敏性肺炎，線香煙，環境調査，曝露試験

Hypersensitivity pneumonitis (HP), Incense smoke, Environmental investigation, Inhalation challenge test

緒 言

過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis: HP) は、職業や住環境曝露による有機粉塵や化学物質の吸入によって引き起こされるアレルギー性肺疾患である。最も有効な治療は原因抗原の曝露を避けることであるが、抗原の特定はしばしば困難である。今回我々は、通常の検索では原因抗原不明であったが、自宅の環境調査と曝露試験により線香煙が原因と特定できたHP症例を経験した。線香煙は今まで報告がなくきわめて稀であるが、見過ごされている可能性もあるものと思われる。

症 例

患者：76歳，男性。

職業歴：元コンクリート解体工。

生活歴：非喫煙者，アスベスト等の粉塵曝露歴あり。鳥との接触はないが，羽毛布団使用。居住は築25年の木造一軒家で日当たり風通し良好，加湿器なし。

常用薬（緊急入院時）：プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 10mg/日，シクロスポリンA (cyclosporine A: CyA) 100mg/日内服。

現病歴：20XX-7年に咳と胸部異常影のため紹介となった。胸部X線で両肺びまん性に粒状影を認め (図1A)，CTで上葉優位のびまん性粒状影，胸膜上の粒状影，胸膜プラークが認められ (図2A)，KL-6 385U/mL，SP-D 60.8ng/mLであった。経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) で得られた組織では、硝子性線維化，粉塵沈着や針状結晶を伴う肉芽腫が気道周囲にみられ，塵肺症と診断された。20XX-1年より肺びまん性陰影が次第に増悪し，右下肺野に浸潤影と少量の右胸水が出現し咳も増強した (図1B)。再度行ったTBLBでは肺胞内腔の器質化病変が主体であったため，10月メチルプレドニゾロン (methylprednisolone: mPSL) 500mg/日を3日間，その後PSL 1mg/kg/日より漸減投与された。いったん改善した (図1C) が，再増悪し20XX年1月CyA 100mg/日も追加となった。20XX年3月と5月には発熱と咳で入院し，細菌性肺炎として抗菌剤加療が行われた。ところが5月は退院4日後に同様症状で再入院したことからHPが疑われた。抗菌剤なしで改善したことからも裏づけられた。原因抗原として直前まで使用していた羽毛布団が疑われたが，曝露試験は陰性であった。自宅クリーニングを行い7月に退院となったが，3日後著しい倦怠感をきたし緊急入院となった。

入院時現症：体温37.0℃，脈拍96回/分，血圧165/106mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 91% (室内気)，胸部ラ音は聴取されず，ばち指も認めなかった。

入院時検査所見：白血球数17,300/μL (好中球87.9%)，C反応性蛋白 (CRP) 8.77mg/dL，LDH 343U/Lと上昇し，KL-6 465U/mL，SP-D 120.9ng/mL，抗トリコスボロン・

連絡先：渡邊 かおる

〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1

^a 国立病院機構東京病院呼吸器センター

^b 同 病理診断科

(E-mail: watanabe-kaoru@tokyo-hosp.jp)

(Received 13 Jun 2018/Accepted 8 Aug 2018)

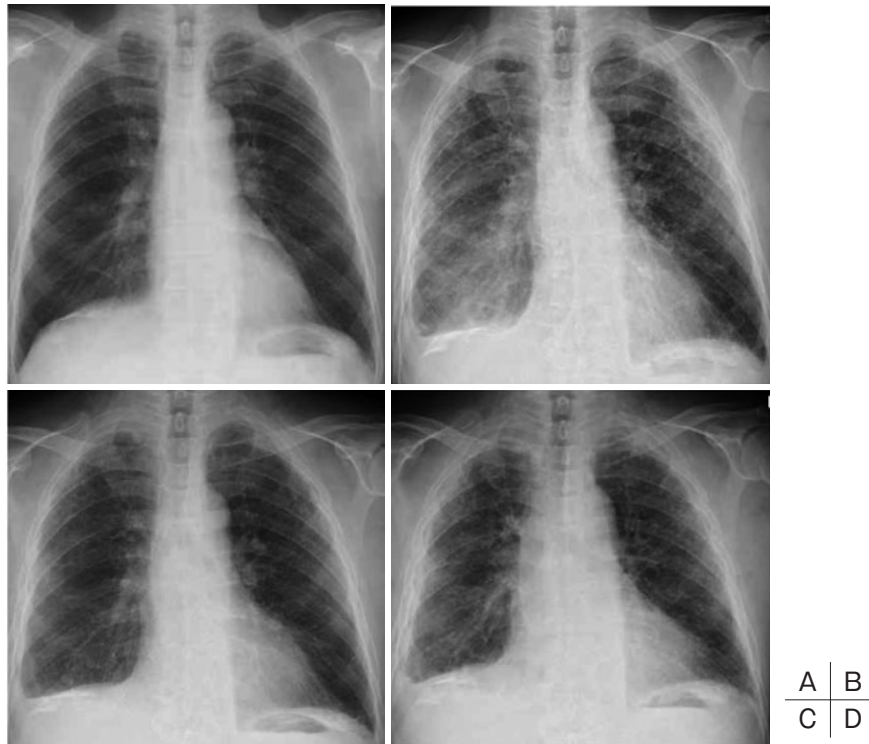


図1 胸部X線写真の経過。(A) 初診時の20XX-7年には両肺びまん性に粒状影を認める。(B) 20XX-1年9月びまん性陰影が増悪し、右下肺野に浸潤影と少量の右胸水が出現。(C) 同年11月、治療により陰影はいったん改善したが、(D) 20XX年7月の最終入院時には再度増悪した。

アサヒ抗体は陰性であった。肺機能検査は入院時施行していないが、20XX-1年にVC 1.97L, %VC 64.4%, FEV₁ 1.51L, FEV₁/FVC 80.3%と拘束性障害を認めていた。

入院時画像所見：胸部X線でびまん性陰影増強と肺容量減少を認めた(図1D)。胸部CTでびまん性粒状影の増強、拡大に加え網状影を認めた(図2B)。

入院後経過：無治療で症状は改善した。SpO₂ 95% (室内気)まで上昇し、白血球数、CRPも速やかに正常化した。20XX-1年のTBLB組織を再検討したところ器質性病変に加えて一部に疎な肉芽腫を認め(図3)、HPに矛盾しない所見と考えられた。

自宅調査では、カビのない清潔な住居であったが、線香臭がきわめて強く、約20年毎日線香を2~3本焚いていたとのことであった。抗原として線香煙を疑い曝露試験を行った。密閉病室内で線香を1本燃焼させたところ、約15時間後に呼吸困難、頭痛、倦怠感が出現し、白血球数は7,400/μLから11,900/μL(3日後)、CRPは0.42mg/dLから8.23mg/dL(4日後)に上昇し(図4)、曝露試験陽性と判断した。わが国のHP診断基準¹⁾と合わせ、線香煙が原因の確実例と診断した。

自宅の線香や灰の廃棄、換気の徹底を指示し、線香煙を確実に絶つよう指導し、自宅退院とした。再燃がない

ことを確認しつつ、PSL、CyAを漸減した。抗原除去約4ヶ月後のCTで著明な改善がみられ(図2C)、KL-6 388 U/mL、SP-D 54.7 ng/mLと低下した(図4)。

考 察

本例はわが国のHPの診断基準¹⁾により確実例と診断した。(1)咳、発熱、胸部X線でびまん性散布性粒状陰影、CRP陽性の臨床像、(2)有機粉塵抗原に曝露される環境での生活歴、(3)環境曝露による臨床像の再現、(4)肉芽腫形成、胞隔炎の病理学的所見の4項目をすべて満たした。また本例では、線香煙の吸入中止後は増悪を全く認めなくなり、ステロイドや免疫抑制剤を減量ないし中止しても改善したことが最も強い診断根拠である。

曝露試験について標準化されたプロトコルはない²⁾。観察期間は経験的に曝露後24時間必要³⁾とされており、本例では約15時間後に反応がみられた。観察項目は、体温、SpO₂、白血球数、CRP、胸部X線、努力肺活量、肺拡散能、呼吸器症状などである。本例では白血球数がHendrickら⁴⁾の2,500/μL以上の増加、Ohtaniら⁵⁾の30%以上の増加、いずれの基準も満たし、CRPはOhtaniら⁵⁾の1.0mg/dL以上の上昇を示した。バイタルサイン、胸部X線には変化がなく、動脈血液ガス分析と呼吸機能検

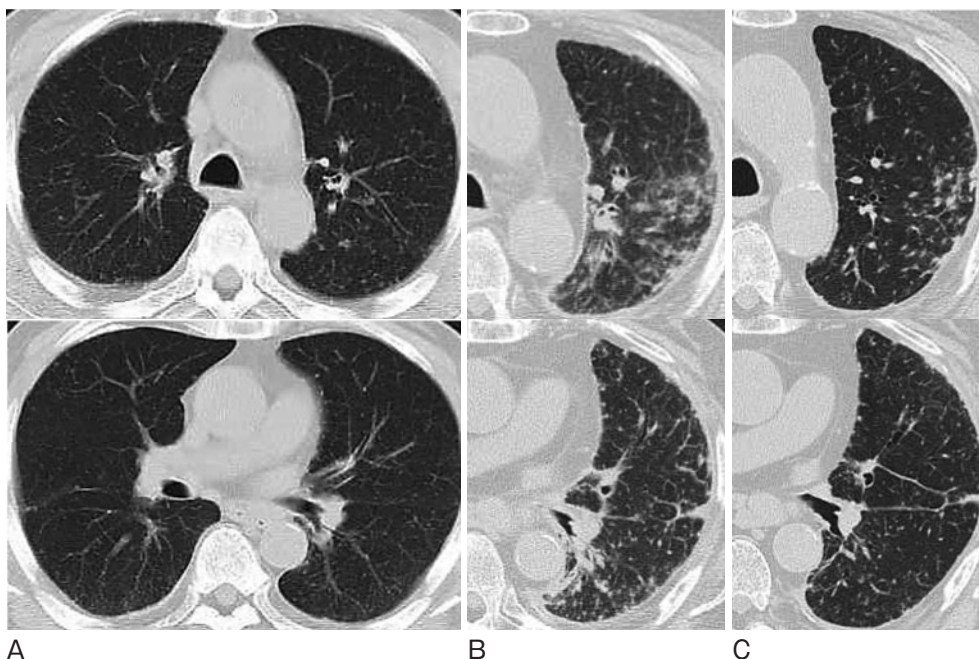


図2 胸部CTの経過。(A) 20XX-7年両肺上葉優位のびまん性粒状影を認め、(B) 20XX年最終入院時にはびまん性粒状影の増強、気管支壁肥厚を認める(図4白矢印)。(C) 抗原除去約4ヶ月後、陰影の著明な改善がみられる(図4黒矢印)。

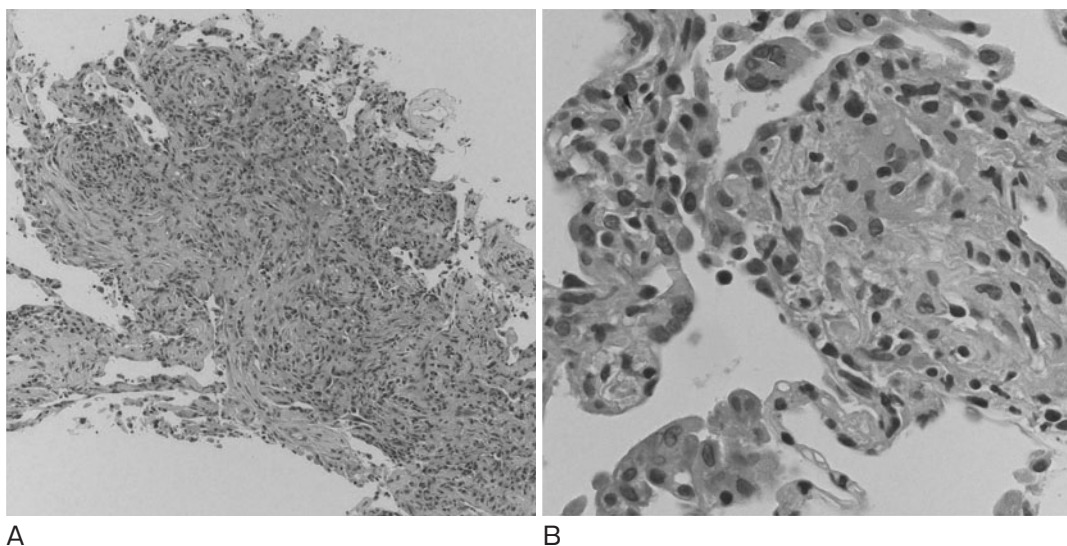


図3 20XX-1年のTBLB組織。(A) 右下葉では肺胞内腔の器質化病変とリンパ球浸潤を認める。(B) 右中葉では肺胞隔壁に非乾酪性肉芽腫を認める。

査は未施行だが、呼吸器症状も認めたことから曝露試験陽性と判断した。

本例では20XX-7年の時点ですでに肉芽腫を認めていたが、それは硝子性線維化、粉塵沈着や針状結晶を伴う塵肺の所見であったのに対し、20XX-1年はこれらの所見が目立たない疎な肉芽腫⁶⁾であり臨床経過とも併せ、塵肺に合併したHPと考えられた。HPは、急性、亜急性、

慢性の3タイプに分類される²⁾ことが多いが、それらを区別することはしばしば困難であり、重複することもある。Lacasseら⁷⁾は急性と慢性の2タイプに分けるのが妥当と述べ、その分類による慢性HPでは間欠的な増悪がみられる⁸⁾としている。本例のCT所見をみてみると、びまん性粒状影の経時的な増悪、網状影の出現、肺の容量減少など、慢性HPに特徴的な肺線維症や非特異性間質

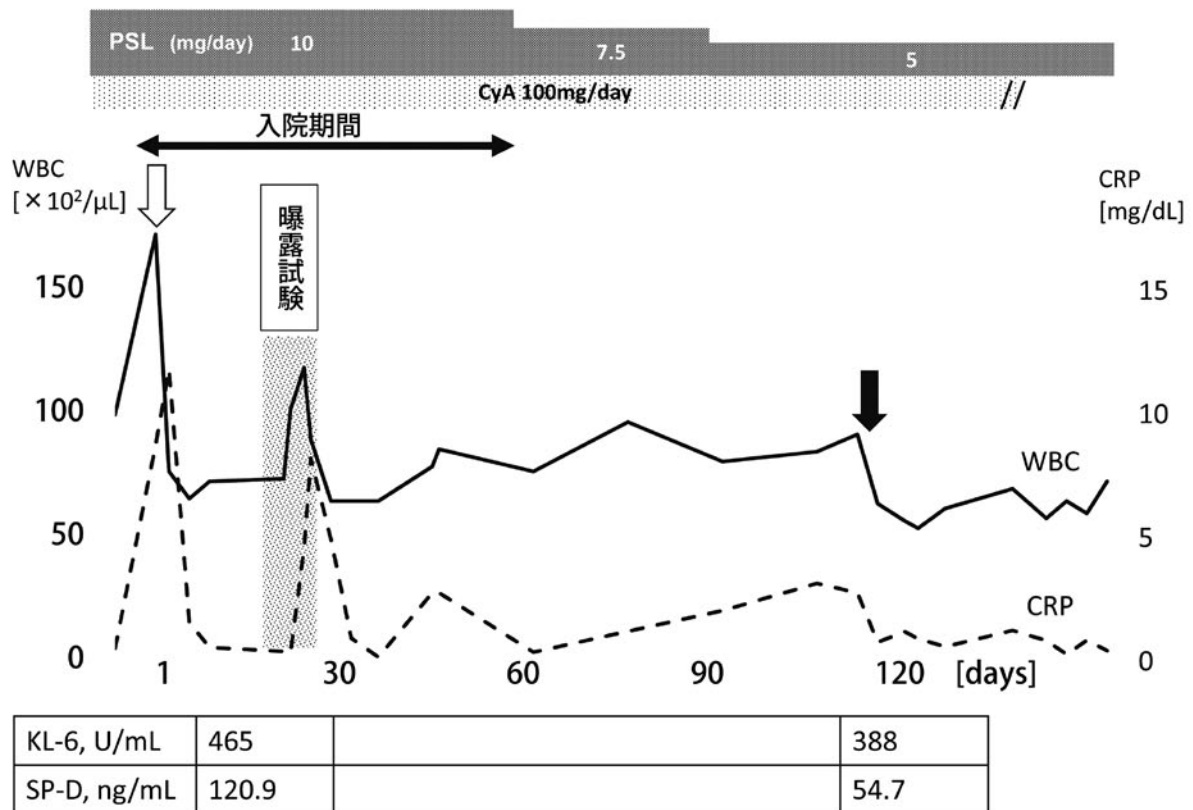


図4 臨床経過. 入院後、白血球数（実線）とCRP（破線）は即座に低下し、曝露試験後には再度上昇した。抗原除去後に自宅退院としステロイドと免疫抑制剤を漸減したが、再燃はみられなかった。白矢印は最終入院時の胸部CT（図2B）、黒矢印は退院4ヶ月後の胸部CT（図2C）のタイミングを示す。

性肺炎様の所見⁹⁾に加え、入院直前の増悪時には急性HPでみられるすりガラス影¹⁰⁾も出現しており、臨床経過と併せて慢性HPの増悪に矛盾しないと考えられる。

HPの発症時期は、症状の出現時期とも合わせ20XX-1年頃と考えられ、その後慢性化して急性～亜急性の増悪を反復したと考えている。本例は約20年の線香曝露があるため、曝露から発症までの期間は19年となるが、過去の報告では平均10年（0.1～50年）¹¹⁾とあり、妥当な範囲と考える。

線香は白檀、タブ、炭などの粉末が主原料であり、燃焼させると粒子状物質、ガス状生成物、有機化合物が同時に発生する¹²⁾。それらを分離することは不可能であり、詳細な物質の特定は困難である。本例では複数メーカーの線香を使用していたため厳密には各々曝露試験を繰り返す必要があるが、倫理面からみて不要と判断した。曝露試験では入院直前と同じ銘柄の線香を用いたが、治療としての抗原除去に際しては全銘柄を使用禁止とした。

線香煙によるHPはこれまで報告がないが、近いものでは蚊取り線香によるHPの症例報告がある¹³⁾。発熱、咳嗽が主訴の25歳女性で、抗菌剤無効と、気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid：BALF）およびTBLB

の所見からHPが疑われた。蚊取り線香が原因と判断され、ステロイド投与で改善した。

ラットの実験では、線香煙が肺胞内腔への好中球浸潤を誘導する¹⁴⁾ことや、Th1/Th2リンパ球の不均衡をきたす¹²⁾報告がある。線香煙の吸入で臍帯血のIgEが上昇する¹⁵⁾報告もあり、I型アレルギーではあるが抗原となりうると考えられる。線香煙はこれまでHPの抗原として認知されておらず、病歴聴取で漏れている可能性がある。原因不明のHPでは慎重に問診する必要があるが、今回抗原が特定できたのは、自宅調査で線香のにおい気づいたからである。問診は患者の主観に頼っており限界があることから、実際に環境調査を行い、嗅覚など五感を駆使して検証することがきわめて重要である。

本論文の要旨は、第223回日本呼吸器学会関東地方会（2017年2月、東京）において発表した。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 大谷義夫, 他. 肉芽腫性肺疾患. 総合臨 2007 ; 56 (増刊) : 1012-25.
- 2) Lacasse Y, et al. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 25.
- 3) Munoz X, et al. The use of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 151-8.
- 4) Hendrick DJ, et al. Positive "alveolar" responses to antigen inhalation provocation tests: their validity and recognition. *Thorax* 1980; 35: 415-27.
- 5) Ohtani Y, et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000; 118: 1382-9.
- 6) Myers JL. Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management. *Mod Pathol* 2012; 25: S58-67.
- 7) Lacasse Y, et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 161-6.
- 8) Olson AL, et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest* 2008; 134: 844-50.
- 9) Lynch DA, et al. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 807-11.
- 10) Hanak V, et al. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008; 134: 133-8.
- 11) Morell F, et al. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine* 2008; 87: 110-30.
- 12) Lin TC, et al. Incense smoke: clinical, structural and molecular effects on airway disease. *Clin Mol Allergy* 2008; 6: 3.
- 13) Roshnee G, et al. Hypersensitivity pneumonitis due to residential mosquito-coil smoke exposure. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 1915-8.
- 14) Alarifi SA, et al. Ultrastructure of the pulmonary alveolar cells of rats exposed to Arabian mix incense (Ma'amoul). *J Biol Sci* 2004; 4: 694-9.
- 15) Lin YC, et al. Are maternal psychosocial factors associated with cord immunoglobulin E in addition to family atopic history and mother immunoglobulin E? *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 548-54.

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis induced by incense smoke

Kaoru Watanabe^a, Shunsuke Akashi^a, Shinobu Akagawa^a,
Katsuyuki Higa^a, Masashi Kitani^b and Atsuhisa Tamura^a

^aCenter for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

^bDepartment of Pathology, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

The patient was a 76-year old man with pneumoconiosis. One year before admission, he was diagnosed with organizing pneumonia and started medication, including corticosteroids, because of intensified shadowing on chest X-ray. He was admitted to our hospital because of fever and cough that had recurred within a short period. Although hypersensitivity pneumonitis (HP) was strongly suspected, the causative antigen was not detected in interviews. On investigating his house, highly perfumed incense smoke was strongly suspected to be the antigen. An inhalation challenge test using the incense smoke was positive. Once the incense sticks, including the byproducts, had been removed from his house, he was discharged. Although corticosteroid therapy was tapered thereafter, the shadows on chest X-ray disappeared and there has been no recurrence.

This is the first case report of HP induced by incense smoke, but it may previously have been overlooked. Therefore, it is very important to visit and check the patient's entire living environment when the antigen is not identified during the usual interviews.