

●症 例

ジェットバス使用後に症状・所見の再現することを確認した Hot tub lung の 1 例

土屋 典子¹⁾ 高柳 昇¹⁾ 米田紘一郎¹⁾ 宮原 庸介¹⁾ 諸川 納早¹⁾
 山口昭三郎¹⁾ 徳永 大道¹⁾ 齋藤 大雄¹⁾ 生方 幹夫¹⁾ 倉島 一喜¹⁾
 柳沢 勉¹⁾ 杉田 裕¹⁾ 河端 美則²⁾

要旨：症例は 49 歳女性，労作時呼吸困難を主訴に当センターを受診。胸部 CT では両側肺野に小葉中心性の粒状影，スリガラス影を認めた。気管支肺胞洗浄液ではリンパ球の増加を，経気管支肺生検では呼吸細気管支中心性の肺胞壁への炎症細胞浸潤と類上皮細胞肉芽腫を認めた。ジェットバス使用歴があり，喀痰・気管支肺胞洗浄液・ジェットバスの水より培養された *M. avium* complex (以下 MAC) が，遺伝子的に同一のものであることを確認した。またジェットバス使用による負荷試験で，CT 所見悪化・PaO₂低下・症状出現を認めたことより，ジェットバスが原因の MAC による Hot tub lung と診断した。ジェットバスの使用中止のみで症状，発熱は改善し，PaO₂も 10Torr 以上上昇したが，画像所見は改善しなかった。抗結核薬投与後に画像所見も改善した。本症例はジェットバスの使用による負荷試験陽性より直接的にジェットバス使用が Hot tub lung の原因であることを証明できた症例である。

キーワード：Hot tub lung, *M. avium* complex, 非結核性抗酸菌症, 過敏性肺臓炎, 抗結核薬

Hot tub lung, *M. avium* complex, Nontuberculous mycobacterial diseases,
Hypersensitivity pneumonitis, Antituberculosis drug

緒 言

M. avium complex (MAC) による肺疾患として，感染症としての肺 MAC 症と Hypersensitivity-like disease としての Hot tub lung の 2 つの病型があることが知られている¹⁾。Hot tub とは，水面下のマッサージ用に泡を立てたり，強力なジェット噴流を備えている 24 時間循環型の浴槽のことである。欧米では人気の高いもので，1998 年には欧米で 34 万個の Hot tub が販売されたと報告されている²⁾。Hot tub lung は 1997 年に最初に報告されて以来欧米を中心に 40 例以上の症例が報告されている^{3)~15)}。一方本邦では Hot tub の使用者が少ないためか，シャワー・サウナ・工事用のシャワー使用による類似の症例が 3 例報告されているのみである^{16)~18)}。

この疾患が報告されて以後，病態が感染症なのか，過敏性肺臓炎なのか現在まで結論は得られていないが，2007 年の American Thoracic Society (ATS)/Infectious Diseases Society of America (IDSA) の Statement で，Hot tub lung は Hypersensitivity-like disease であると

述べられていることが示す通り，やや過敏性肺臓炎の要素が強いと考えられている¹⁾。過敏性肺臓炎の病態が強いとすれば，抗原からの隔離 (Hot tub 使用中止) のみで改善し，抗原吸入 (Hot tub 使用) により症状，所見が悪化することが考えられる。今までの欧米の報告例は全例，Hot tub 使用後に Hot tub lung が発症している一方，Hot tub の使用と症状の出現の時間的関係を証明した症例はごく少数であり⁸⁾，まして Hot tub の負荷試験を行ったものはない。今回我々は，ジェットバスいわゆる Hot tub を使用し，痰や気管支肺胞洗浄液，ジェットバスの水より MAC が培養され，ジェットバス使用による負荷試験でも症状の出現を認めた Hot tub lung の 1 例を経験したので報告する。

症 例

49 歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

職業：主婦。

環境：平成 18 年 1 月家を新築，以後ジェットバスの使用あり (他の家族は使用せず)。加湿器，羽毛布団の使用なし。

ペット：室内犬あり，鳥の飼育歴はなし。

〒360-0105 埼玉県熊谷市板井 1696

¹⁾埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

²⁾同 病理科

(受付日平成 20 年 1 月 11 日)

Table 1 Laboratory data on admission

Arterial blood gas analysis (room air)		Biochemistry		Serology	
pH	7.494	GOT	23 IU/l	IgG	1,227 mg/dl
PaCO ₂	28.8 Torr	GPT	14 IU/l	IgA	365 mg/dl
PaO ₂	75.5 Torr	ALP	138 IU/l	IgM	233 mg/dl
HCO ₃ ⁻	25.7 mmol/L	LDH	261 IU/l	IgE	249 mg/dl
		TP	7.7 g/dl	KL-6	1,117 U/ml
Hematology		BUN	10 mg/dl	RF	13 IU/ml
WBC	7,400/μl	Cr	0.6 mg/dl	RAHA	< 40
Neu	80.1%	Na	137 mmol/l	ANA	80
Lym	13.2%	K	3.8 mmol/l	SP-D	170.1 ng/ml
Mono	5.9%	Cl	103 mmol/l	TricosporonAb	(-)
Eo	0.3%	CRP	1.07 mg/dl		
Ba	0.5%				
RBC	510 × 10 ⁴ /μl				
Hb	14.4 g/dl				
Plt	37.9 × 10 ⁴ /μl				



Fig. 1 Chest radiograph on admission revealing reticular shadows and ground glass opacity in both lungs.

常用薬：なし。

現病歴：平成 18 年 8 月 18 日より運動時に呼吸困難を自覚した。8 月 28 日に 38.6℃ の発熱を認め、8 月 31 日近医受診。抗生剤処方されるも改善なく、9 月 5 日、当センター紹介受診。胸部レントゲン上、両側スリガラス影、網状影を認め、緊急入院した。

入院時現症：体温 37.6℃、心拍数 84/分、血圧 138/88 mmHg、SpO₂ 94%、チアノーゼなし、表在リンパ節触知せず、ばち状指なし、胸部：fine crackle を聴取、心音整、腹部異常なし、下腿浮腫なし。

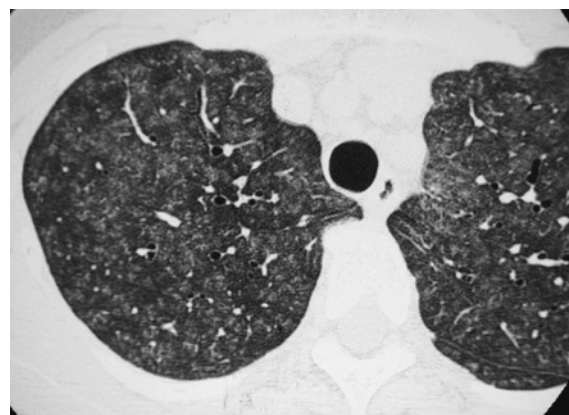


Fig. 2 High-resolution computed tomography of the chest revealing patchy areas of ground-glass attenuation and ill-defined centrilobular nodules scattered in both lungs.

入院時検査所見 (Table 1)：血液ガス所見では室内気吸入下において、PaO₂ 75.5 Torr と軽度低下しており、PaCO₂ も 28.8 Torr と低下、CRP 1.07 mg/dl、KL-6 1,117 U/ml、SP-D 170.1 ng/ml と上昇を認めた。トリコスポロン抗体は陰性であった。

入院時胸部 X 線写真 (Fig. 1)：両側肺野にスリガラス影と網状影を認めた。

入院時胸部 CT (Fig. 2)：両側肺野に小葉中心性の小粒状影と斑状のスリガラス影を認めた。

入院後経過：入院後、気管支鏡検査を施行した。気管支肺胞洗浄 (BAL) は右 B4a より行い、回収率 60% (90/150 ml)、総細胞数 7 × 10⁵/ml、細胞分画は Neu 5.0%、Eos 0.0%、Lym 76.2%、Mφ 18.8% であり、リンパ球の増加を認め、CD4/CD8 比は 5.0 と上昇していた。右 B2b、B8a から施行した経気管支肺生検 (TBLB) では、呼吸細気

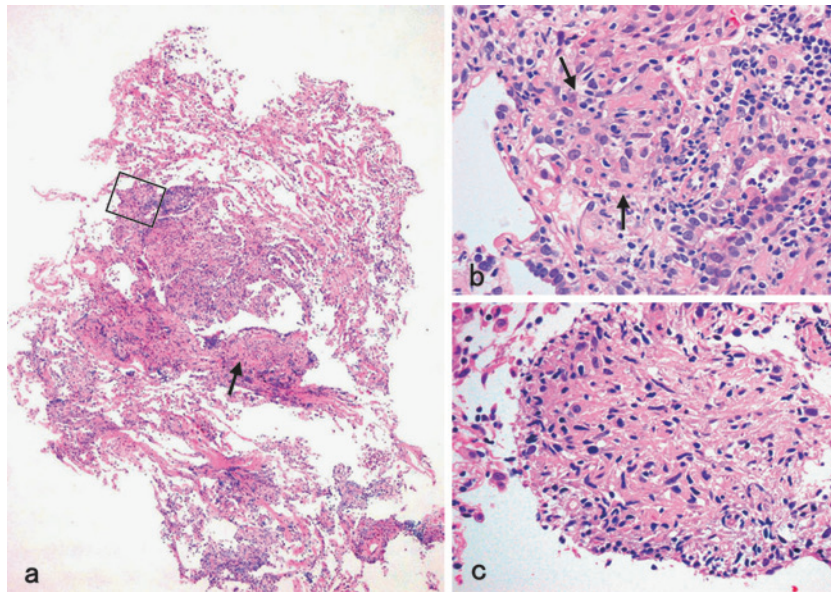


Fig. 3 Photomicrograph of transbronchial lung biopsy specimen showing, (a) inflammatory cell infiltration to the interstitium around respiratory bronchiole (arrow), (b) small epithelioid cell granuloma (box of a arrow), (c) well formed epithelioid cell granuloma in the alveolus of the other area. a. Hematoxiline-Eosin staining (HE)×40. b. HE ×400. c. HE ×400.

Table 2 Body temperature and laboratory data on admission, pre-challenge test and post-challenge test

	On admission	Pre-challenge test (two weeks after admission)	Post-challenge test
Body temperature	37.6°C	36.8°C	37.9°C (14 hours later)
WBC (/μl)	7,400	6,200	5,200 (next day)
CRP (mg/dl)	1.07	0.26	1.44 (next day)
PaO ₂ (Torr)	75.5	86.9	66.8 (next day)
KL-6 (U/ml)	1,117	1,479	1,458 (next day)

管支中心性に肺胞壁へのリンパ球や形質細胞浸潤と、気腔内での類上皮細胞肉芽腫やマッソン体(気腔内器質化)を認めた(Fig. 3)。以上より過敏性肺臓炎を強く疑った。

患者の自宅環境に原因があると考え、まずは抗原から隔離という意味で、入院で2週間経過をみた。入院3日目より呼吸困難症状改善、8日目には37°C以下になり、2週間後、PaO₂は10Torr以上上昇した。しかし、CTでは改善は認められなかった。新築住宅で、トリコスポロン抗体も陰性のため、夏型過敏性肺臓炎の可能性は低いと考えたが、夏の発症であったため、まずはジェットバスを使用しない外泊負荷試験を行った。この外泊では症状・検査所見・画像所見に変化は認めなかった。次に、本人にジェットバス負荷を行うと再度呼吸困難、発熱等、症状が出現する可能性があることを説明し、同意のうえでジェットバス使用の負荷試験を行った(Table 2, Fig. 4)。ジェットバス使用9時間後より呼吸苦出現、14時間後に37.9°Cまで発熱し、CRPは上昇、PaO₂は20Torr

低下した。ジェットバス使用後のHRCTでは、粒状影・スリガラス影の悪化を認めた。また、この負荷試験と同時期に、塗抹では陰性であった患者の喀痰、ならびにBAL液よりMACが培養された。Hot tubは通常、24時間循環型浴槽として使用していることが多いが、本例は毎日風呂の水を捨てているとのことであり、ジェットバスが原因かどうか問題になる。そのため、いつものように湯を捨てた24時間後に湯をいれ、人が入らない状態でジェットを噴射し、15分後の水を培養した。その結果、MAC、*M. fortuitum*が培養された。

次に、Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)法によるMACタイピングを行った。喀痰・BAL液・ジェットバスの水から培養したMACのRFLP解析パターンはすべて一致した(Fig. 5)。以上よりジェットバスが原因のMACによるHot tub lungと診断した。

ジェットバスの使用を中止するのみでは、画像の改善

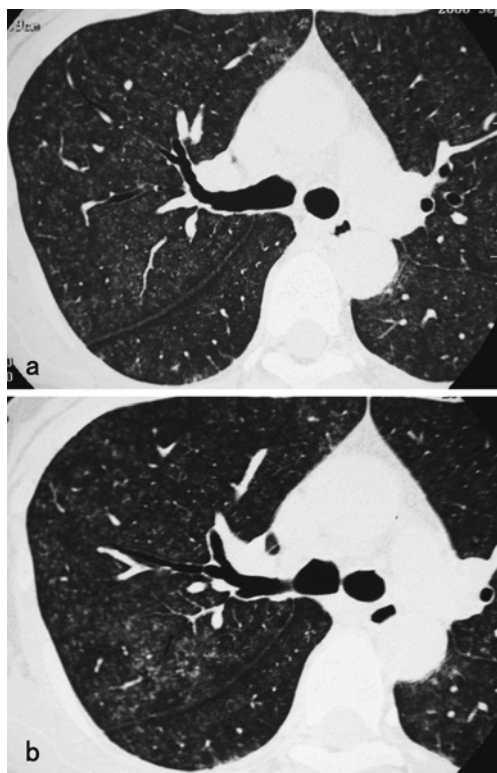


Fig. 4 High-resolution computed tomography of the chest of the pre-challenge test (a) and post-challenge test (b) revealing the increase of ground-glass attenuation and ill-defined centrilobular nodules after challenge test.

は得られなかったため、リファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシン、ストレプトマイシンの4剤による治療を開始。治療2カ月後のHRCTでは治療前に認められていた、小葉中心性の粒状影・スリガラス影は著明に改善した (Fig. 6)。また、呼吸機能検査においても入院時と比較すると%VCならびに%DLCOがそれぞれ20%、33%上昇した (Table 3)。抗菌薬は臨床症状、検査所見の改善を認めたため6カ月で中止したがその後、再発はなく、現在外来にて経過観察中である。

考 察

本例はジェットバス使用が、MACによるHot tub lung (Hypersensitivity-like disease) の直接的原因であることを負荷試験により証明した症例である。Hanakらは、Mayo clinicの21例を、独自の診断基準をもうけて報告している⁸⁾。その基準は(1)持続的な呼吸器症状、(2)びまん性肺陰影、(3)病発症前のHot tubの使用、(4)気道分泌物、Hot tubまたは肺組織からのMACの検出、(5)他の原因の否定の5項目である。また、この21例中Hot tubの使用と症状の出現の時間的關係が証明されているのは4例(19%)のみであったと述べてい

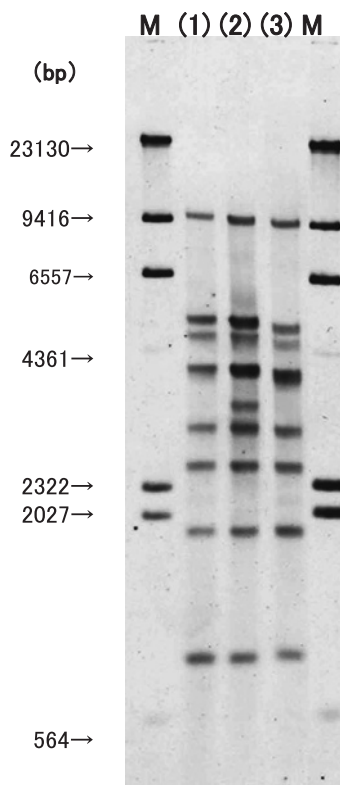


Fig. 5 Restriction fragment length polymorphism analysis for isolates from patients and hot tub. Lane M: Lambda *HIND* III digested DNA marker. Lane (1): *Mycobacterium avium* complex (MAC) from sputum. Lane (2): MAC from BAL fluid. Lane (3): MAC from a hot tub used by the patient. It showed a high degree of relatedness between the isolates, suggesting they are essentially clonal.

る。今回報告した症例は(1)～(5)のすべてを満たし、かつジェットバス負荷試験により症状のみならず、PaO₂の低下・炎症反応の亢進・画像所見の悪化も確認できた。

非結核性抗酸菌は自然界に広く分布しているが、Hot tubでは長時間浴槽の水を交換しないため、よりMACが繁殖しやすい状況にある。また、MACは高熱、塩素消毒に抵抗性であり、ジェット噴流によりエアロゾル化し、これを吸入した患者にHot tub lungという病態を発症させる。

現在のところ、感染症なのか、過敏性肺臓炎なのかという点については、はっきりした結論は得られていないが⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、MACを吸入したことによる過敏性肺臓炎類似の病態説がやや有力となり¹⁸⁾、Hypersensitivity-like disease¹⁾ともよばれている。

過去にHot tub lungとして報告された症例^{2)~18)}では、臨床症状としては、呼吸困難、咳嗽、発熱といった症状が多く、胸部CTではスリガラス影や小葉中心性の粒状



Fig. 6 High-resolution computed tomography of the chest two month after antimycobacterial therapy revealing the disappearance of areas of grand-glass attenuation and ill-defined centrilobular nodules.

Table 3 Pulmonary function test

	On admission	Post-therapy *
%VC	2.31 L	2.93 L
%VC	74.8%	94.8%
FEV ₁	1.95 L	2.43 L
FEV ₁ 0%	83.7%	83.0%
%DLCO	54.8%	87.8%

* Two month after administration of antituberculosis drugs

影を認めている¹⁹⁾²⁰⁾。また、BALではリンパ球の増加を認め、CD4/CD8は、夏型過敏性肺臓炎では1以下になるのに対し、Hot tub lungでは4~97と上昇している⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。また、感染症としてのMAC症でもCD4/CD8は上昇する²¹⁾。

病理所見では、loosely formedと表現される夏型過敏性肺臓炎と違い、well formedと表現される明瞭な非壊死性肉芽腫を認める症例が多数である⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、抗酸菌染色で菌の見える症例は少数である。また、MACの分離は、Hot tubからが多く、痰やBALからはすべての症例で分離されているとは限らない¹⁸⁾。Hot tubからのMACと患者由来のMACが遺伝的に同一クローン由来であることを確認した症例はさらに少ない³⁾⁴⁾¹⁰⁾。今回提示した症例では喀痰・BAL液・ジェットバスの水のすべてからMACが培養され、RFLP解析パターンが一致していることが確認できた。

治療に関しては、Hot tubの使用を中止するのみの場合、抗結核薬投与のみの場合、ステロイド剤投与のみの場合、両者を組み合わせる場合等様々である^{3)~17)}。本症

例の病態は、ジェットバス負荷試験陽性より、過敏性肺臓炎類似のものであると考えたが、Hot tubの使用を中止するのみでは画像所見の改善が得られず、MACが喀痰、BAL液より培養されたこととあわせて、抗結核薬を投与した。投与後に画像所見、肺機能とも改善したが、これが真に抗結核薬の効果なのか、Hot tubの使用を中止したことによる自然経過なのかは不明である。治療法の確立にはさらなる症例の集積が必要となろう。

本論文の要旨は第151回日本結核病学会関東支部会、第173回日本呼吸器学会関東地方会合同学会(2007年2月、東京)で発表した。

謝辞：培養されたMACのRFLP法による解析を施行して頂きました。埼玉県衛生研究所臨床微生物担当の嶋田直美専門研究員に深謝申し上げます。

引用文献

- 1) American Thoracic Society. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
- 2) 小倉高志, 鈿持広和. Hot tub lung. *日内会誌* 2006;95:1013-1018.
- 3) Kahana LM, Kay JM, Yakrus MA, et al. Mycobacterium avium complex infection in an immunocompetent young adult related to hot tub exposure. *Chest* 1997;111:242-245.
- 4) Embil J, Warren P, Yakurs M, et al. Pulmonary illness associated with exposure to Mycobacterium avium complex in hot tub water: hypersensitivity pneumonitis or infection? *Chest* 1997;111:813-816.
- 5) Khor A, Leslie KO, Tazelaar HD, et al. Diffuse pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent people (hot tub lung). *Am J Clin Pathol* 2001;115:755-762.
- 6) Sueblinvong V, Allen GB. A woman with cough, fever, and micronodular infiltrates on chest radiograph. *South Med J* 2006;99:873-875.
- 7) Waninger KN, Young JF. "Hot tub" lung: Is it on your list of respiratory ailments? *J Fam Pract* 2006;55:694-696.
- 8) Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, et al. Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir Med* 2006;100:610-615.
- 9) Marchetti N, Criner K, Criner GJ. Characterization of functional, radiologic and lung function recovery post-treatment of hot tub lung. A case report and review of the literature. *Lung* 2004;182:271-277.
- 10) Marras TK, Wallace RJ Jr, Koth LL, et al. Hypersen-

- sitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest* 2005;127:664—671.
- 11) Aksamit TR. Hot tub lung: infection, inflammation, or both? *Semin Respir Infect* 2003;18:33—39.
 - 12) Rickman OB, Ryu JH, Fidler ME, et al. Hypersensitivity pneumonitis associated with *Mycobacterium avium* complex and hot tub use. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1233—1237.
 - 13) Cappelluti E, Fraire AE, Schaefer OP. A case of “hot tub lung” due to mycobacterium avium complex in an immunocompetent host. *Arch Intern Med* 2003;163:845—848.
 - 14) Sood A, Sreedhar R, Kulkarni P, et al. Hypersensitivity pneumonitis-like granulomatous lung disease with nontuberculous mycobacteria from exposure to hot water aerosols. *Environ Health Perspect* 2007;115:262—266.
 - 15) Mark E. Case Records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathologic exercises: case 27-2000, a 61-year-old with rapidly progressive dyspnea. *N Engl J Med* 2000;343:642—649.
 - 16) 鍛持広和, 本田淳郎, 馬場智尚, 他. 24 時間循環風呂に関連した MAC に対する hypersensitivity pneumonitis の 1 例. *日呼吸会誌* 2005;43:689—692.
 - 17) 大橋里奈, 赤川志のぶ, 倉島篤行, 他. 過敏性肺臓炎類似のびまん性陰影を呈した *Mycobacterium avium* 症の 1 例. *結核* 2006;81:19—23.
 - 18) 佐藤長人, 河端美則, 永田 真, 他. Hot Tub Lung が強く疑われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の 1 例. *日呼吸会誌* 2006;44:962—967.
 - 19) Pham RV, Vydareny KH, Gal AA. High-resolution computed tomography appearance of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection after exposure to hot tub: case of hot-tub lung. *J Thorac Imaging* 2003;18:48—52.
 - 20) Hartman TE, Jensen E, Tazelaar HD, et al. CT findings of granulomatous pneumonitis secondary to *Mycobacterium avium*-intracellulare inhalation: “hot tub lung”. *Am J Roentgenol* 2007;188:1050—1053.
 - 21) Yamazaki Y, Kubo K, Sekiguchi M, et al. Analysis of BAL fluid in *M. avium*-intracellulare infection in individuals without predisposing lung disease. *Eur Respir J* 1998;11:1227—1231.

Abstract

A case of hot tub lung with confirmation of exacerbation following jet bath use

Noriko Tsuchiya¹⁾, Noboru Takayanagi¹⁾, Kouichiro Yoneda¹⁾, Yousuke Miyahara¹⁾, Nasa Morokawa¹⁾, Shozaburo Yamaguchi¹⁾, Daidou Tokunaga¹⁾, Hiroo Saito¹⁾, Mikio Ubukata¹⁾, Kazuyoshi Kurashima¹⁾, Tsutomu Yanagisawa¹⁾, Yutaka Sugita¹⁾ and Yoshinori Kawabata²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine

²⁾Departments of pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 49-year-old woman presented with exertional dyspnea. Chest CT revealed patchy areas of ground-glass attenuation and ill-defined centrilobular nodules scattered in both lungs. Bronchoalveolar lavage (BAL) fluid showed lymphocytosis. Transbronchial lung biopsy revealed bronchiolocentric alveolitis and well-formed non-necrotizing granulomas were present. She had used a jet bath before the onset of symptoms and mycobacterial culture revealed the presence of *Mycobacterium avium* complex (MAC) in sputum sample, BAL samples and jet bath water. Restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis revealed that the isolated MAC were essentially clonal. She had used the jet bath for the inhalation provocation study, and after the challenge she complained of dyspnea and have body temperature increased. We diagnosed hot tub lung due to *Mycobacterium avium* complex. Because avoidance of the jet bath caused improvement of her symptoms and reduced her fever and PaO₂ increased by 10Torr but did not improve the CT findings, antimycobacterial drugs were prescribed. The patient recovered fully. This case proves that the cause of hot tub lung is the use of jet bath through the inhalation provocation study.