

●症 例

空調病と診断し治療も成功した急性過敏性肺炎の1例

石川 理恵¹⁾ 神宮 浩之¹⁾ 生島壮一郎¹⁾ 折津 愈¹⁾ 武村 民子²⁾

要旨：症例は48歳女性で現喫煙者。2007年5月に引っ越し、同年6月中旬に初めて一晩中空調器を運転させた翌日から、急な呼吸困難と体温38度の発熱がみられ、胸部レントゲンにて両中下肺野に広範に浸潤影を認めた。入院後、無治療にて酸素化改善し、画像上も浸潤影の改善を認めたため、過敏性肺炎と考えた。気管支肺胞洗浄ではリンパ球が72.6%と優位に上昇、CD4/8は0.2と低下しており、経気管支肺生検では急性過敏性肺炎に合致した所見が得られた。環境誘発試験は空調器を使用したときのみ陽性であり、空調病と診断した。環境からは複数の菌が検出されたが、血清沈降抗体は測定しえた20種類はすべて陰性であり、原因抗原の同定には至らなかった。空調器を取替え後は、再発を認めていない。

キーワード：過敏性肺炎、換気装置肺、空調病

Hypersensitivity pneumonitis, Ventilation pneumonitis, Air-conditioner lung

緒 言

住宅が原因の過敏性肺炎は、本邦においてはその大部分が夏型過敏性肺炎であるが、換気装置肺（空調病、加湿器肺）も4.3%と¹⁾、過敏性肺炎のなかで決して稀な疾患ではない。今回、急性発症し、病歴と環境誘発試験から空調病と診断した1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：48歳、女性。

主訴：呼吸困難、発熱。

既往歴：47歳；虫垂炎。

生活歴：喫煙；20本/日×28年（20歳～入院時まで喫煙）、飲酒；ビール2缶/日ほぼ毎日。既婚、子供は娘2人。数年前から夫と次女と3人暮らし。

職業歴：事務職。

ペット：2007年4月まで犬1匹。アレルギー：なし。

常用薬：半年前から健康食品（コエンザイム）摂取。

家族歴：父；胃癌。

居住環境：築30年鉄筋マンション6階建ての最上階の一室、日当たり良好だが風通りはあまりよくない、転入居時の清掃は業者には依頼せず。

現病歴：生来健康であった。2007年5月に以前住ん

でいた築13年の一軒屋から現在の家に引っ越した。同年6月中旬に初めて一晩中、寝室の隣の8畳ほどの居間に設置されていた空調器を運転させた。空調器は日本某メーカーの2003年度製で前居住者が2004年購入、暖房兼用の空冷式冷房で送風機はクロスフローファン、防カビフィルターが装備されていたが、入居時には清掃していなかった。空調器使用翌日、昼のゴルフレッスン中から体調不良を自覚した。帰宅後の夕食時から、急な呼吸困難と体温38度の発熱がみられたため、翌朝近医を受診、胸部レントゲンにて左下肺野の浸潤影を指摘された。感冒薬等を処方されたが改善はみられなかった。その後も暑さが続いたため、空調器を連日使用していた。発症4日後の朝には体温39.5℃まで上昇、呼吸困難も更に悪化したため、再度近医を受診したところSpO₂ 88%（室内気）、動脈血ガス検査にてpCO₂ 34.0mmHg、pO₂ 41.1mmHgと1型呼吸不全を認めたため、当院へ救急搬送され、精査加療目的にて同日緊急入院となった。

入院時現症：身長154.0cm、体重47.0kg、血圧94/63mmHg、脈拍71/分・整、体温38.1℃、SpO₂ 98%（リザーバー付酸素マスク5L/min）、意識清明。眼瞼・眼球結膜に異常なし。表在リンパ節を触知せず。呼吸音：両背側下肺野で捻髪音聴取。心音に異常を認めない。腹部診察で異常を認めない。下腿浮腫なし。

入院時検査成績（Table 1）：WBCの軽度上昇と、CRP、ESRの上昇が認められた。KL-6は正常であったが、SP-Dは162ng/mLと上昇していた。動脈血ガス分析では酸素マスク5L/min下でpO₂ 98mmHgであった。肺機能検査では肺活量の軽度低下と拡散能の低下を認めていた。

〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22

¹⁾日本赤十字社医療センター呼吸器内科

²⁾同 病理部

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood gas analysis (oxygen mask 5l/min)	
WBC	8,900/ μ L	pH	7.463
Neutrophil	67.7%	pCO ₂	39 mmHg
Lymphocyte	19.6%	pO ₂	98 mmHg
Eosinophil	3.6%	HCO ₃ ⁻	27.0 mol/L
Basophil	0.1%	Urinalysis	
Monocyte	9.0%	Legionella Ag.	negative
Hb	10.8 g/dL	Pulmonary function test	
PLT	20.5 \times 10 ⁴ / μ L	VC	2.10 L
ESR	109 mm/hr	%VC	80.9%
Biochemistry		FEV _{1.0}	1.66 L
TP	5.4 g/dL	FEV _{1.0%}	78.35%
Alb	3.3 g/dL	%DLCO	50.4%
GOT	47 IU/L	%DLCO/VA	66.5%
GPT	42 IU/L	Sputum	
LDH	279 IU/L	cytology: class I	
T.Bil	0.6 mg/dL	Neu 85%, Eo< 1%, Lym 8%	
BUN	12 mg/dL	culture: Neisseria spp. 2+,	
Cr	0.54 mg/dL	α -Streptococci 3+	
Serology		BALF rt. B5, recovery rate 58% (87/150ml)	
CRP	10.40 mg/dL	Total cell count	0.36 \times 10 ⁵ /ml
Serum Amyloid A	688.1 μ g/mL	Eosinophil	6.5%
HbA1c	5.2%	Neutrophil	7.2%
IgG	516 mg/dL	Lymphocyte	72.6%
ANA	\times 80	Macrophage	13.7%
RF	3 U/mL	CD4/8	0.2
KL-6	192 U/mL		
SP-D	162 ng/mL		
β -D-glucan	6.5 pg/mL		
Anti-Tricosporon Ab.	negative		
Anti-Mycoplasma Ab.	negative		

胸部レントゲン写真 (Fig. 1) : 両中下肺野に広範に浸潤影が認められた。

胸部CT写真 (Fig. 2) : 両肺に広範に非区域性のすりガラス陰影を認め、両下葉では小葉間隔壁の肥厚が目立ち、斑状の融合影も認められた。

経気管支肺生検 (Fig. 3) : リンパ球主体の胞隔炎と、マクロファージの肺胞腔への細胞滲出、小さな腔内のポリープ状の線維化を認めていた。明らかな肉芽腫は認めなかった。

入院後経過 : 急激に発症した呼吸困難と発熱が主訴で、胸部レントゲンでは両肺びまん性に浸潤影を認めていた。鑑別として、薬剤性肺炎についてはここ最近新たに始めた薬物なく、急性好酸球性肺炎については喀痰および末血の好酸球上昇なく、いずれも否定的、マイコプラズマ抗体や尿中レジオネラ抗原も陰性で感染症の関与も否定的と考えられた。また、膠原病肺の可能性についても積極的に疑う根拠に乏しく、血清学的に陽性所見な



Fig. 1 Chest X-ray film on admission showing diffuse infiltrative shadows in the middle and lower fields of both lungs.

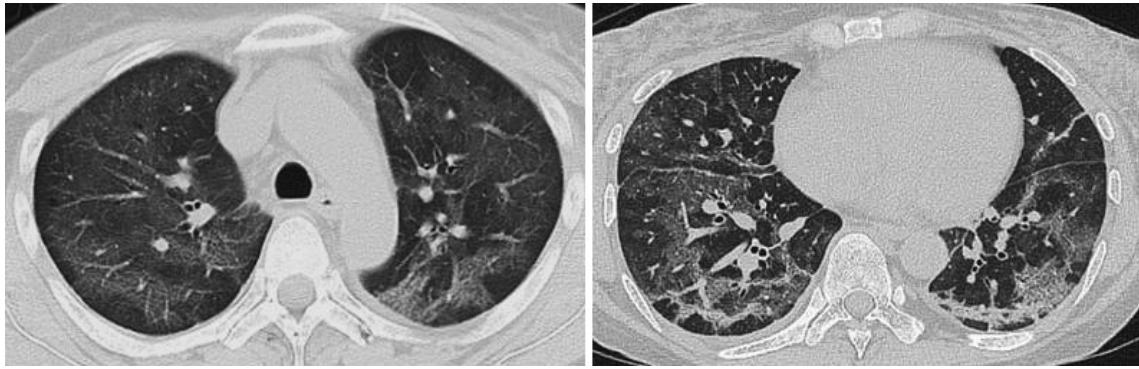


Fig. 2 Chest CT scan on admission showed diffuse and non-segmental ground-glass shadows in both lungs, a marked thickening of the interlobular septa, and mottled fused shadows.

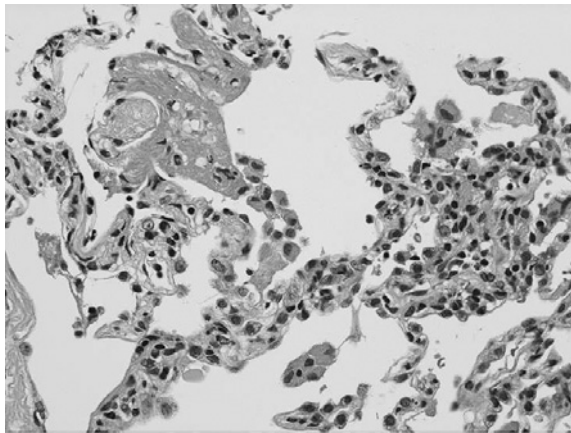


Fig. 3 Histological findings of transbronchial lung biopsy (right 8b) showing infiltration of lymphocytes in the alveolar walls and small polypoid intraalveolar fibrosis. (HE × 40)

く、否定的であった。以上より、問診で空調器使用翌日からの突然の発症であることから、空調器による過敏性肺炎を最も疑った。抗生剤は投与せずに経過観察としたところ、入院第2病日には無治療にてSpO₂ 96% (鼻カヌラ 2L)と酸素化改善あり、画像上も両下肺野の浸潤影の改善を認めたが、聴診では両背側下肺野で擦髪音は残存し、体温38℃以上の発熱も続いていた。入院第3病日に気管支肺胞洗浄 (右 B5a) を施行、白血球分画ではリンパ球72.6%とリンパ球優位で、CD4/8は0.2と低下していた。さらに確定診断のため、入院第5病日に経気管支肺生検を行ったところ、急性過敏性肺炎に合致した所見が得られた。血清抗トリコスポロン抗体は陰性であり、病歴から空調病と考えられた。抗原回避により自覚症状とも改善は得られたが、胸部レントゲンでは陰影が残存していたこと、体温38℃前後の発熱が続いていたこと、安静時にも鼻カヌラ 1L/minの酸素を必要としていたことから、入院第7病日よりプレドニゾロン

(prednisolone) 30mg 内服を開始した。プレドニゾロン開始後、胸部レントゲンでの陰影はさらに改善し、室内気でも酸素化保たれ、検査データではCRP 10.40mg/dL (入院時)→0.63mg/dL (入院第9病日)と陰性化したため、計12日間でプレドニゾロン内服中止とした。その後、自宅環境誘発試験を1回目は空調器使用なし、2回目は空調器使用あり、とし計2回行った (Table 2)。肺機能検査は休日と重なってしまい施行できなかったが、結果を稲瀬らの基準²⁾で判断すると、2回目の空調器使用下でのみ、①画像上の陰影の増強、②A-aD_{O₂}の10Torrを超える開大、⑤CRPの1.0mg/dLを超える増加、⑥体温1.0℃以上を超える上昇、の4項目を満たし、陽性と判断した。以上より、厚生省特定疾患・びまん性肺疾患調査研究班による過敏性肺臓炎診断の手引きならびに診断基準 (1990)³⁾と照らし合わせると、I. 臨床像および検査所見、II. 発症環境 (空調病、加湿器肺はこれらの機器の使用と関連して起こる)、IV. 吸入誘発試験 (環境暴露による臨床像の再現)、をそれぞれ満たし、「確実」と診断した。診断後、自宅環境調査を行った。空調器は居間の窓枠上に設置されており、吹出口、室内ユニットの前カバーを取り除いた後のフィルターやファンには黒色斑状の汚染物が多数認められた。同部位から検体を採取し培養したところ、複数の細菌や真菌が培養された (Table 3)。さらに原因抗原検索として、国立病院機構相模原病院に20種類 (*Penicillium glaucun*, *Cladosporium*, *Aureobasidium pullulans*, *Trichoderma viride*, *Penicillium mix*, *Cephalosporium acremonium*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus clavatus*, *Trichosporon asahi*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Mannan A*, *Pigeon serum*, *Penicillium digitatum*)の血清沈降抗体測定を依頼したが、すべて陰性であった。退院後は空調器を取替え、以後、今日まで再発を認めていない。

Table 2 Environmental challenge test

	pre	post (air condition -)	post (air condition +)
Chest X-ray	clear	clear	infiltrative shadows in both lower lung fields
A-aD _{O2} (mmHg)	1.25	8	34.5
WBC (/μL)	10,600	8,100	7,200
CRP (mg/dL)	0.31	0.20	2.72
body temperature (°C)	36.6	36.5	39.2
new respiratory symptoms	none	none	none

*The pulmonary function test could not be performed.

Table 3 Microbiologic analysis of the air-condition

<i>Penicillium sp.</i>
<i>Cladosporium sp.</i>
<i>Aspergillus niger</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>
Glucose non-fermentative gram-negative bacilli

考 察

過敏性肺炎は、真菌や細菌あるいは異種動物蛋白などの有機塵埃やイソシアネートなどの無機塵埃を反復吸入しているうちにこれに感作されて、III型、IV型アレルギー反応が細気管支から肺胞にかけて起こる結果発症するアレルギー性肺炎の総称である⁴⁾。住宅が原因の過敏性肺炎は、本邦においてはその大部分が夏型過敏性肺炎であるが、安藤らの報告によれば、1980年～1989年の10年間に集計された過敏性肺炎835例のうち、夏型過敏性肺炎がもっとも多く621例(74.4%)、ついで農夫肺68例(8.1%)、換気装置肺36例(4.3%) (空調病8例、加湿器肺28例)、鳥飼病34例(4.1%)であり¹⁾、換気装置肺も過敏性肺炎のなかで決して稀な疾患ではない。さらにその後10年間(1990～1999年)の全国実態調査でもこれらの頻度に大差はみられなかった⁵⁾。換気装置肺は1970年Banaszakらが好熱性放線菌に汚染された空調器(加湿器とヒーターが組み込まれたもの)が原因の過敏性肺炎を最初に報告しており⁶⁾、本邦では1979年阿部らの加湿器肺の報告が最初であるが、国内外を問わず換気装置肺は加湿器での報告が多い。加湿器肺の原因菌について海外では加熱型加湿器が用いられているため、*Thermoactinomyces vulgaris*などの好熱性放線菌が多く報告されている一方、本邦では水温が30℃程度までしか上昇しない超音波型加湿器使用が多く、この型式の差により本邦では好熱性放線菌の関与は稀と考えられている⁷⁾⁸⁾。本邦では*Flavobacterium*、*Alcaligenes faecalis*、*Fladosporium Rhodotorula*、*Yersinia pseudotuberculosis*な

どが原因として報告されている⁹⁾。一方、空調病においてもBanaszakらの報告のように加湿型空調器では*Micropolyspora faeni*やその他の*Thermoactinomyces*など好熱性放線菌が原因とされているが、水の気化熱を利用する蒸発式冷房器などでは循環水が汚染源となり*Penicillium sp.*などが原因として報告されている⁴⁾。

本症例では空調器からは複数の菌種が検出されたが、測定しえた限りでは血清沈降抗体はいずれも陰性で、原因抗原の同定には至らなかった。しかし、前述の診断基準は満たし、空調病と診断した。血清沈降抗体が陰性であった理由として、測定しえた20種類以外の微生物が原因であった可能性も否めず、我々の施設では施行できなかったが、環境から培養同定された菌で抗原を作成し沈降抗体反応を行えば、陽性になった可能性はある。また、本症例の空調器は空冷式で、冷媒(冷却に用いる熱媒体)はオゾン破壊係数0のR410Aというガスであったが、冷却される過程でモーターやホース内に結露が発生し、菌が増殖していた可能性も推測される。加湿器の加湿器水は容易に採取できるが、空調器内部からの循環水や結露の採取は困難であり、本症例でも施行できなかった。このことも、今回原因抗原の同定に至らなかった理由、さらにはこれまで空調病の報告が少ないことと関係しているのではないかと思われた。また、これまでも加湿器水や環境から分離された微生物と患者血清との間に沈降反応が認められない報告が少なからずあり¹⁰⁾、病態としてIII型アレルギー以外にエンドトキシンが経気道または経脈管的に肺に作用し、濃度依存性に肺障害を惹起することが知られている¹¹⁾。本症例の病理所見では、仲谷らがエンドトキシンの関与が疑われた加湿器肺の報告の中で述べている細動脈周囲結合織への炎症性細胞浸潤など¹¹⁾は認められなかったが、今回のような暴露数時間後での急激な発症形式には、エンドトキシンが病態形成を修飾している可能性もあると考えられた。

本症例では入院時検査所見にてKL-6は上昇せずSP-

Dは上昇を認めていた。KL-6, SP-DはいずれもII型肺胞上皮細胞に多く局在しているが、その分子サイズはSP-Dが約500kDaで最大径は約100nmであるのに対し、KL-6は5,000kDa以上で最大径も200nm以上と大きい¹²⁾ため、SP-Dの方が血中へより早く出現できると考えられている。またSP-Dは分泌蛋白質であるが、KL-6は細胞膜構成蛋白であるため、分子の一部が膜から切断されて初めて血中へ移行することが可能になる。そのためには炎症の進展に伴いプロテアーゼが活性化される必要があり、その結果少し遅れて血中へ移行すると言われている¹³⁾。本症例では急性発症であり、上記の理由から入院時にはSP-Dのみ上昇していたと考えられる。また、過敏性肺炎の肺胞洗浄液(BAL)所見としては、総細胞数増多、リンパ球比率の上昇が特徴的であり、さらに安藤らの全国集計ではCD4/8は病型によって異なり、夏型では 0.6 ± 0.1 と低値、農夫肺では 4.4 ± 0.7 と高値、換気装置肺では 1.6 ± 0.3 、鳥飼病では 2.0 ± 0.5 と正常値を示していた¹⁾。特に急性型ではその発症機序において、III型アレルギー反応よりも、吸入した抗原により肺局所で産生されるinterleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, tumor necrotic factor alpha (TNF- α)などの炎症性サイトカインの役割をより重視する報告もあり、これらのサイトカインがCD8⁺T細胞の活性化に関与している可能性が指摘されている¹³⁾。また、喫煙者のBALではリンパ球比率やCD4/8は非喫煙者より低下し、好中球が軽度増加することが知られている。本症例ではCD4/8は0.2と低下していたが、発症が急性であったことや、現喫煙者であったことが関与していると考えられた。

過敏性肺炎については同じ環境において抗原に暴露され免疫学的に感作されていることが明らかであるにもかかわらず、発症する人とならない人がおり、発症には何らかの個体の遺伝的要因ならびに外的修飾因子が関与しているといわれている。具体的には、喫煙が抑制的に働き、HLAの関与も指摘されている。本症例は、夏型過敏性肺炎に多いとされるHLA-DQw3や鳥飼病に多いとされるHLA-B8, BW40¹⁵⁾は認められなかった。

本稿を終えるにあたり、本症例の血清沈降抗体の検査を施行していただきました国立病院機構相模原病院の先生方に感謝いたします。

引用文献

- 1) Ando M, Konishi K, Tamura M, et al. Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier's lung: Report of nationwide epidemiologic study in Japan. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 1002—1009.
- 2) Inase N, Ohtani Y, Yoshizawa Y, et al. Chronic summer-type hypersensitivity pneumonitis: clinical similarities to idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007; 24: 141—147.
- 3) 米田良蔵. 過敏性肺炎診断の手引きと診断基準. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成2年度報告書. 1990; 13—15.
- 4) 安藤正幸, 菅 守隆, 中川和子. 屋内環境汚染と過敏性肺炎. *アレルギーの臨床* 1996; 16: 826—831.
- 5) 安藤正幸. 過敏性肺炎の病態と治療. *日内会誌* 2000; 89: 11—21.
- 6) Banazak EF, Thiede WH, Fink JN, et al. Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *N Engl J Med* 1970; 283: 271—276.
- 7) Suda T, Sato A, Ida M, et al. Hypersensitivity pneumonitis associated with home ultrasonic humidifiers. *Chest* 1995; 107: 711—717.
- 8) 須田隆文, 千田金吾. 空調病, 加湿器肺. *呼吸器科* 2003; 4: 315—322.
- 9) 源馬 均, 佐藤篤彦, 豊嶋幹生, 他. 加湿器肺の臨床. *日胸* 1996; 55: 532—541.
- 10) 橋爪敏彦, 沼田博行, 元田 憲. 繰り返す発熱発作で発症した加湿器肺の1例. *日胸* 2000; 59: 624—627.
- 11) 仲谷善彰, 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.
- 12) 河野修典. KL-6. *呼吸* 1997; 16: 391—398.
- 13) 須甲憲明, 山本宏司, 館田一博, 他. 血清SP-A, SP-D, KL-6の経時的变化を追跡しえた重症レジオネラ肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 126—130.
- 14) 菅 守隆. 過敏性肺炎とBAL. *気管支学* 2005; 27: 12—18.
- 15) 牧之段潔, 吉川雅則, 木村 弘, 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—699.

Abstract**A patient with acute hypersensitivity pneumonitis with a diagnosis of air-conditioner lung, who responded to therapy**

Rie Ishikawa¹, Hiroyuki Kamiya¹, Souichiro Ikushima¹,
Masaru Oristu¹ and Tamiko Takemura²

¹Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

²Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

The patient was a 48-year-old woman and current smoker. In May 2007, she moved to a new residence. In the middle of the following month, she developed acute respiratory distress and a fever (38°C) after running her air conditioner continuously throughout the night. The chest X-ray film showed diffuse infiltrative shadows in the middle and lower lung fields. After hospital admission, her oxygenation improved without treatment and the infiltrates improved over the clinical course. As a consequence, we suspected hypersensitivity pneumonitis. The bronchoalveolar lavage showed predominant lymphocytes of 72.6%, with a low CD 4/8 ratio of 0.2. Transbronchial lung biopsy findings corresponded to acute hypersensitivity pneumonitis. The results of the environmental challenge test were positive only when her air conditioner was on, resulting in a diagnosis of air-conditioner lung. Several microorganisms were detected in an environmental sample, but 20 kinds of serum precipitating antibodies were negative on a thorough screening, so no responsible antigen could be identified. The patient's symptoms did not recur after her air conditioner was replaced.