

●症 例

紙巻きタバコから加熱式タバコに変更後に肺障害を呈した1例

村上 昇太^a 佐々木 寿^b 山家 充起^a
 小林 聖^a 三村 敬司^b 上部 泰秀^b

要旨：症例は42歳男性。20XX年から加熱式タバコの吸入を開始し、一時的に吸入量が増加していた。20XX年2月末に発熱、呼吸困難を認め、3日後に他院受診し、CTにて両側すりガラス様陰影や浸潤影を認め入院となった。抗菌薬投与等で改善を認めたが、陰影が残存し、精査目的で再度当科に入院した。末梢血好酸球数が1,706/ μ Lと増多を示した。気管支肺胞洗浄液中のリンパ球、好酸球分画はそれぞれ70%、2%であり、経気管支肺生検では肺胞隔壁にリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認めた。これらの結果から加熱式タバコによる肺障害と診断した。

キーワード：加熱式タバコ、肺障害、急性好酸球性肺炎

Heated tobacco, Lung injury, Acute eosinophilic pneumonia

緒 言

米国では電子タバコに伴う肺障害 (e-cigarette vaping-associated lung injury) が問題となっており、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) によると、2020年1月7日までに2,602例が報告されており、57人の死亡も確認されている¹⁾。また、肺障害の原因物質として電子タバコに含まれるビタミンEアセテートや、tetrahydrocannabinol (THC) が考えられている²⁾。わが国でも加熱式タバコは広く普及しているが、加熱式タバコによる肺障害のまとまった報告はない。今回我々は、紙巻きタバコから加熱式タバコに変更後に、加熱式タバコが原因と考えられる肺障害を呈した貴重な症例を経験したため、文献も交えて考察する。

症 例

患者：42歳、男性。

主訴：発熱、呼吸困難。

既往歴：尋常性乾癬 (ステロイド外用剤にて加療)。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙；20本/日×22年 (20歳～)、薬剤・サブ

リメント等；常用なし、住居；カビの少ない鉄筋コンクリート造のマンション、ペット飼育なし。職業；自衛官、アスベスト等の粉塵曝露歴や有機溶媒等の吸入歴なし。

現病歴：生来健康であった。もともと紙巻きタバコの喫煙者であったが、20XX年1月から加熱式タバコに変更した。また仕事のストレスから、一時的に喫煙量が倍量近くに増加していた。20XX年2月末に発熱、呼吸困難を認め、3日後に前医を受診した。O₂ 3L/分カヌラでSpO₂ 90%と呼吸不全を呈し、胸部CTでは両側 (全肺葉) びまん性に小葉中心性の淡いすりガラス様陰影が認められ、両側下葉には索状影や浸潤影もみられた (Fig. 1a, d)。新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) の流行時期であったため、陰圧室隔離となり、咽頭の severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) のPCR検査を3回施行されたが、すべて陰性であった。また尿中肺炎球菌抗原、尿中レジオネラ抗原、鼻腔インフルエンザ迅速検査も陰性であった (Table 1)。血液検査では白血球数14,100/ μ Lと著明な増多とCRP 7.59mg/dLと炎症反応の亢進がみられ (Table 1)、一般細菌感染の関与が疑われたため、パズフロキサシン (pazufloxacin: PZFX) 1,000mg/回の1日2回投与が実施された。その後、呼吸状態は改善し、入院6日後の胸部CTではすりガラス様陰影は消退傾向であったが、索状影、浸潤影は残存した (Fig. 1b, e)。翌日退院となったが、COVID-19疑いの経過観察ならびに精査目的で退院2日後に当院当科紹介となった。

臨床経過 (Fig. 2)：当院外来にて経過観察のところ、来院1週間後の胸部CTではすりガラス様陰影や浸潤影の

連絡先：佐々木 寿

〒154-8532 東京都世田谷区池尻1-2-24

^a 自衛隊中央病院第一内科

^b 同 呼吸器内科

(E-mail: hisashi.sasaki1117@gmail.com)

(Received 8 May 2020/Accepted 4 Dec 2020)

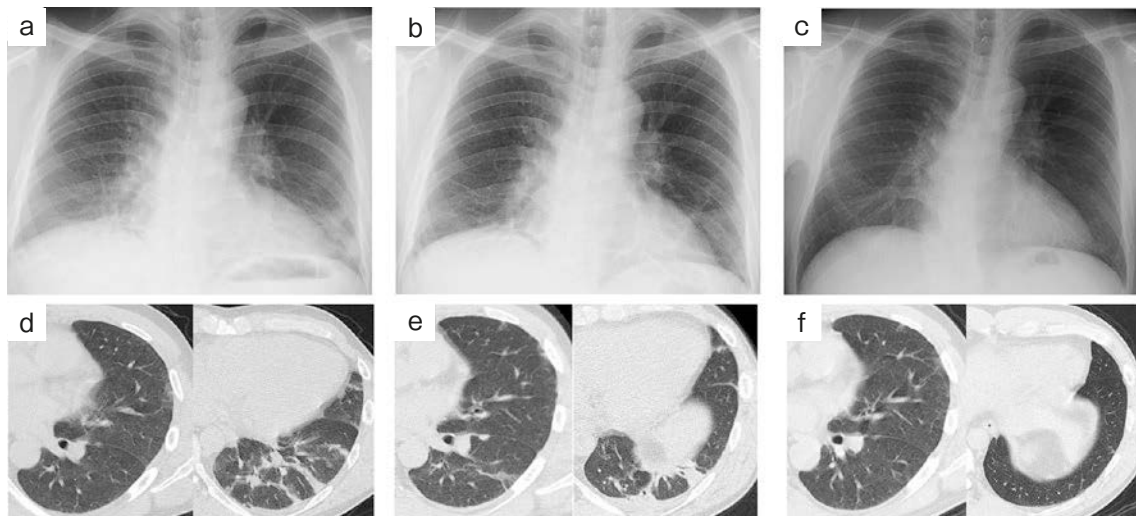


Fig. 1 Imaging of chest X ray and CT. (a) Chest X ray showed consolidation in the lower field of both lungs on admission to the former hospital. (b) At discharge, these findings had improved. (c) On hospitalization in our hospital, imaging of chest X ray was normal. (d) CT showed centrilobular ground-glass opacity in the left upper lobe and consolidation and linear shadow in the left lower lobe on admission to the former hospital. (e) These findings improved but were still present on discharge. (f) There were no findings on admission to our hospital.

Table 1 Laboratory findings on admission to the former hospital

Hematology		Biochemistry	
WBC	14,100/μL	Na	143 mmol/L
Neutro	81%	K	4.1 mmol/L
Eosino	5%	BUN	15 mg/dL
Baso	0%	Cre	0.80 mg/dL
RBC	$429 \times 10^4/\mu\text{L}$	AST	22 U/L
Hb	16.2 g/dL	ALT	20 U/L
Ht	47.9%	T-bil	0.7 mg/dL
Plt	$32.1 \times 10^4/\mu\text{L}$	Alb	3.7 g/dL
		CRP	7.59 mg/dL
		LDH	208 U/L
		γ-GTP	136 U/L
		Bacterial and viral examinations	
		Urinary pneumococcal antigen	(-)
		Urinary <i>Legionella</i> antigen	(-)
		Nasal influenza virus antigen	(-)
		SARS-CoV2-PCR	(-)

Laboratory findings on admission to the former hospital showed elevated levels of white blood cell count and C-reactive protein. Bacterial and viral examinations for urinary pneumococcal antigen, urinary *Legionella* antigen, nasal influenza virus antigen, and SARS-CoV2-PCR were negative. SARS-CoV2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

消退傾向が認められた (Fig. 1c, f) が、血液検査では末梢血好酸球数が $1,706/\mu\text{L}$ と中等度の増多を示した。このため、精査目的で4日後に当科入院となった。入院時には発熱もなく、咳嗽や呼吸困難等の呼吸器症状を認めなかったが、聴診上両側下肺野背側で fine crackles をわずかに聴取した。血液検査では末梢血好酸球数が $1,892/\mu\text{L}$

とさらに増加した。MPO-ANCA, PR3-ANCAや血清 IgE-RIST, *Aspergillus* 特異的 IgE, *Candida* 特異的 IgE は陰性であった。また、抗 *Trichosporon asahii* 抗体も陰性であった (Table 2)。呼吸機能検査では、拘束性障害、閉塞性障害、拡散能低下を認めなかったが、フローボリューム曲線は下に凸の閉塞性障害パターンを示してお

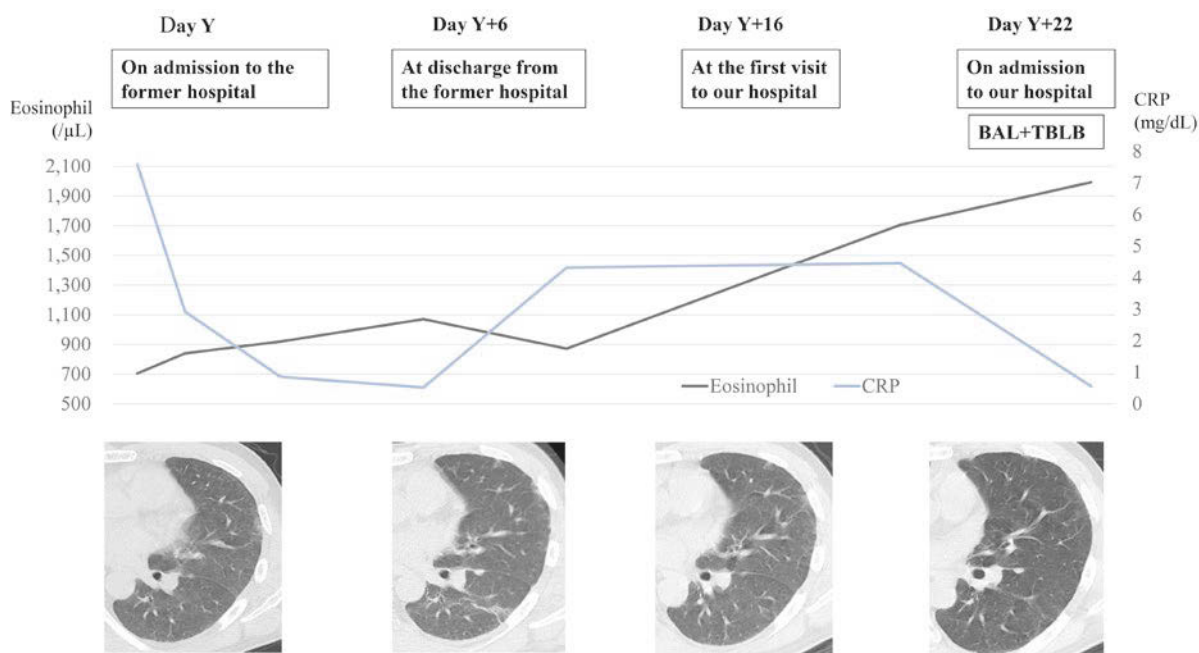


Fig. 2 Clinical course. Horizontal line represents time course. Left vertical line represents eosinophil levels and right one represents CRP levels. As clinical manifestations including radiological findings improved, the eosinophil levels increased. BAL: bronchoalveolar lavage. TBLB: transbronchial lung biopsy.

Table 2 Laboratory findings on admission to our hospital

Hematology		Biochemistry	
WBC	9,960 / μ L	Na	143 mmol/L
Neutro	50 %	K	4.4 mmol/L
Eosino	19 %	BUN	15 mg/dL
Baso	2 %	Cre	0.83 mg/dL
RBC	429×10^4 / μ L	AST	32 U/L
Hb	14.6 g/dL	ALT	24 U/L
Ht	42.7 %	T-bil	0.49 mg/dL
Plt	39.5×10^4 / μ L	Alb	3.7 g/dL
		CRP	0.56 mg/dL
Blood gas analysis (room air)		LDH	194 U/L
pH	7.46	γ -GTP	85 U/L
PaO ₂	86.4 Torr	SP-A	51.1 ng/mL
PaCO ₂	33.8 Torr	KL-6	168 U/mL
HCO ₃ ⁻	23.3 mmol/L	ACE	11.5 U/L
		<i>Mycoplasma</i> antibody	80 times
		IgE-RIST	80 IU/mL
		<i>Aspergillus</i> specific IgE	Class 0
		Anti-nuclear antibody	(-)
		PR3-ANCA	(-)
		MPO-ANCA	(-)
		Anti- <i>Trichosporon asahii</i> antibody	(-)

Laboratory findings on admission to our hospital showed elevated levels of eosinophils and surfactant protein A (SP-A). KL-6, PR3-ANCA, MPO-ANCA, and anti-nuclear antibody were negative. RIST: radioimmunosorbent test.

り、喫煙の影響と考えられた。6分間歩行試験も施行したが、歩行距離は400mであり、歩行後の血液ガス分析

検査においてもPaO₂ (酸素分圧) の低下を認めなかった。気管支鏡検査を実施し、気管支肺胞洗浄および経気管支

肺生検を施行した。右肺中葉B⁵aより施行し、回収率は70% (105/150mL)であった。気管支肺胞洗浄液の細胞分画では、好酸球分画は2%ながらリンパ球分画は70%と増多が認められたが、CD4/CD8比は1.5と有意な上昇を示さなかった。また、細菌培養や真菌培養では有意な菌の発育はなかった。経気管支肺生検組織診では肺胞隔壁にリンパ球主体でわずかに好酸球を混じた炎症細胞浸潤が認められた (Fig. 3)。一方、肉芽腫や bronchiolitis obliterans は明らかではなく、pigmented macrophage もみられなかった。当初ウイルス肺炎であるCOVID-19を念頭に置く必要があったものの、画像所見から過敏性肺炎、急性好酸球性肺炎、喫煙関連間質性肺炎や非特異性間質性肺炎を鑑別疾患としたが、末梢血好酸球数の経時的な増多を認めており、急性好酸球性肺炎の回復過程が強く疑われた。しかし気管支肺胞洗浄液の細胞分画はリンパ球が70%で好酸球が2%であり、好酸球性肺炎とも言えない所見であった。また、急性過敏性肺炎の原因となる吸入歴等もないため、除外診断や病理所見も併せて、過敏性肺炎の可能性も低いと判断した。最終的に加熱式タバコに伴う肺障害の診断に至った。退院後は禁煙継続とし、症状の再燃もなく、末梢血好酸球数も正常範囲まで改善を認めた。

考 察

わが国では現時点で加熱式タバコに伴う肺障害に関する明確な診断基準は存在しないため、本症例に関しては、除外診断を入念に行った結果、加熱式タバコ以外の原因が明らかではないという根拠から診断に至った。

電子タバコによる肺障害の剖検報告では、急性線維性肺炎、びまん性肺胞傷害や、器質性肺炎を呈する急性肺障害の病理所見を呈しており、その多くが好中球性の炎症が主体であり、肉芽腫などは認めていない³⁾。またリポイド肺炎をきたしたとする報告もあるが⁴⁾ 特異的な病理所見は現時点では証明されておらず、症例の蓄積が待たれている。本症例は、血清KL-6の上昇はないものの、SP-Aの上昇を認め、組織学的に胞隔炎を呈していた。KL-6は線維化を、SP-Aは胞隔炎を反映すると報告されており⁵⁾、本症例に関しては加熱式タバコの何らかの物質が胞隔炎を起こした可能性があるが、経気管支肺生検検体のため、病理学的な検証が不十分である。

また本症例は紙巻きタバコから加熱式タバコ変更後に肺障害が起きている。紙巻きタバコにはさまざまな添加物が含まれており、たとえば塩化アンモニウムなどは細胞内リソソームの動きを阻害するという報告もある⁶⁾。また今回の症例の患者が使用していた加熱式タバコは「IQOS」メンソール入りであったが、メンソールによる肺障害も報告されている⁷⁾。加熱式タバコだけでなく、紙

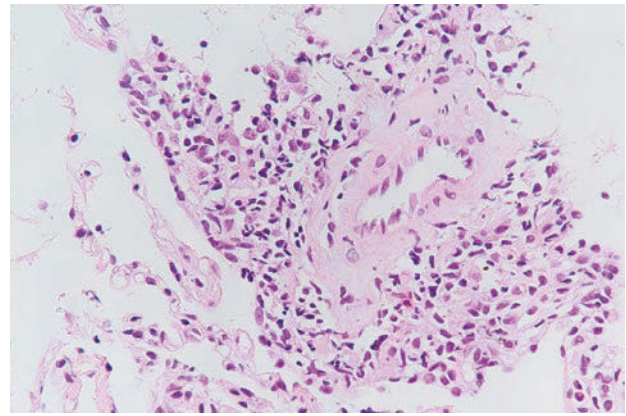


Fig. 3 Hematoxylin-eosin staining of pathological findings of transbronchial lung biopsy in the bronchus of B⁵a. Infiltration of inflammatory cells with mainly lymphocytes and some eosinophils was observed in the alveolar septum.

巻きタバコによる何らかの免疫変調作用が加わったことで肺障害が起きた可能性も示唆された。

喫煙関連の肺障害として紙巻きタバコによる急性好酸球性肺炎の報告はある⁸⁾⁹⁾が、電子タバコや加熱式タバコによる急性好酸球性肺炎の報告は非常に少ない¹⁰⁾¹¹⁾。本症例に関しては、気管支喘息の症状、CT上アレルギー気管支肺アスペルギルス症を疑うような粘液栓、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を疑う神経症状などはなく、好酸球増多症をきたす疾患は否定的であった。本症例では、患者は前医入院時以降完全に禁煙していた。当院転医時は画像所見が改善したにもかかわらず末梢血好酸球数の経時的な上昇を認め、鑑別診断として最後まで好酸球性肺炎の可能性が残ったが、気管支肺胞洗浄液の好酸球分画に増多がなく、経気管支肺生検組織診でも好酸球性炎症を示唆する所見を認めず、積極的に疑う所見に乏しかった。しかし他院入院時に胸部CTにて明らかな異常所見を呈しており、この時点では肺内に強い好酸球性炎症が存在していた可能性を否定できない。急性好酸球性肺炎の気管支肺胞洗浄液の所見として、好酸球は急性期には増加するが、寛解期には減少し、リンパ球は急性期、寛解期ともに上昇するとの報告がある¹²⁾。これらの所見はCD4陽性Tリンパ球による2型炎症によるものを反映していると考えられている。本症例も気管支肺胞洗浄液中のリンパ球増多を認めていることから、寛解した状態を反映していた可能性がある。

一方、本症例を診断した時期は、COVID-19が国内流行初期であったため鑑別診断を行う必要があった。現在ではCOVID-19のCT所見が多く報告されている¹³⁾が、前医受診時には知見がまだ少なく、すりガラス様陰影に対してCOVID-19が疑われることになった。当院は比較的

多くのCOVID-19の症例経験があり、COVID-19との鑑別診断に難渋することはなかったが、COVID-19のような感染症流行期における呼吸器疾患に対するアプローチとしても示唆に富む症例と考えられた。

現時点では加熱式タバコによる肺障害の病態や診断基準などの多くが十分に検証されていないため、今後わが国でも症例の蓄積による病態解明が待たれる。本症例もその一助となれば幸いである。

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

引用文献

- 1) King BA, et al. The EVALI and youth vaping epidemics — implications for public health. *N Engl J Med* 2020; 382: 689–91.
- 2) Blount BC, et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020; 382: 697–705.
- 3) Butt YM, et al. More on the pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl J Med* 2020; 382: 387–90.
- 4) Davidson K, et al. Outbreak of electronic-cigarette-associated acute lipoid pneumonia—North Carolina, July–August 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 784–6.
- 5) Takahashi H, et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1109–14.
- 6) Hart PD, et al. Chemical inhibitors of phagosome-lysosome fusion in cultured macrophages also inhibit saltatory lysosomal movements. A combined microscopic and computer study. *J Exp Med* 1983; 158: 477–92.
- 7) Ogura N, et al. Menthol-flavored cigarettes: potentially a strong trigger of acute eosinophilic pneumonia. *Am J Med* 2017; 130: e63–4.
- 8) Uchiyama H, et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2008; 133: 1174–80.
- 9) De Giacomo F, et al. Acute eosinophilic pneumonia. Causes, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 728–36.
- 10) Kamada T, et al. Acute eosinophilic pneumonia following heat-not-burn cigarette smoking. *Respirol Case Rep* 2016; 4: e00190.
- 11) Thota D, et al. Case report of electronic cigarettes possibly associated with eosinophilic pneumonitis in a previously healthy active-duty sailor. *J Emerg Med* 2014; 47: 15–7.
- 12) 川口英人, 他. BAL所見の経過を観察した急性好酸球性肺炎の1例. *日胸疾患会誌* 1995 ; 33 : 738–44.
- 13) Chung M, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020; 295: 202–7.

Abstract

A case of lung injury after switching from cigarette to heated tobacco smoking

Shota Murakami^a, Hisashi Sasaki^b, Mitsuki Yamaga^a,
Hijiri Kobayashi^a, Satoshi Mimura^b and Yasuhide Uwabe^b
^aDepartment of Internal Medicine, Self Defense Forces Central Hospital
^bDivision of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine,
Self Defense Forces Central Hospital

A 42-year-old started smoking heated tobacco in 20XX, and gradually increased its inhalation volume. At the end of February, he presented with fever and dyspnea. His saturation level was 90% by cannula at a flow rate of 3L/min. CT revealed bilateral ground-glass opacities and infiltration of both lungs. He was hospitalized in another hospital and antibiotics were administered. His respiratory condition improved, but the radiological manifestations remained and he was referred to our department after three days for further examination. After admission to the former hospital, he had no history of any inhalation. A blood test showed an increase in the peripheral blood eosinophil count of 1,706/ μ L. In the bronchoalveolar lavage fluid, the lymphocyte and eosinophil percentages were 70% and 2%, respectively. Transbronchial lung biopsy showed lymphocyte-based inflammatory cell infiltration in the alveolar septum. From this clinical course, we diagnosed lung injury due to heated tobacco.