呼吸不全を呈した加湿器肺3例の臨床的検討

二橋文哉¹⁾, 北原佳泰¹⁾, 村上有里奈¹⁾, 岸本祐太郎¹⁾, 青野祐也¹⁾, 永福 建¹⁾, 右藤智啓¹⁾, 佐藤 潤¹⁾, 妹川史朗¹⁾, 須田隆文²⁾

【要旨】

呼吸不全を呈した加湿器肺3例の臨床像について後方視的検討をおこなった。全例新規に購入したしずく型の超音波式加湿器を、水を交換せずに注ぎ足して使用し、使用開始後3ヶ月以内に発症していた。初診時のPaO₂/F_iO₂の中央値は164 (104-293) であり、1例で非侵襲的陽圧換気、1例でhigh flow nasal cannula、1例は通常の経鼻カヌーを使用した。胸部CTで、小葉中心性粒状影が主体であった例は無く、浸潤影、すりガラス影が混在し、器質化肺炎との鑑別を要するパターンが認められた。加湿器の使用中止とステロイド投与で全例改善した。加湿器の水のβ-Dグルカンとエンドトキシンはいずれも高値であり、加湿器の水の培養でグラム陰性桿菌、真菌や非結核性抗酸菌 (*Mycobacterium gordonae*) が検出され、病態への関与が推察された。急性～亜急性経過の間質性肺炎の診断において、冬季には、加湿器肺も念頭にいた詳細な問診が必要である。

[日サ会誌 2018; 38: 81-84]

キーワード：加湿器肺，過敏性肺炎，原因抗原，エンドトキシン，呼吸不全

Three Cases of Humidifier Lung Associated with Respiratory Failure

Fumiya Nihashi¹⁾, Yoshihiro Kitahara¹⁾, Yurina Murakami¹⁾, Yutaro Kishimoto¹⁾, Yuya Aono¹⁾, Tatsuru Eifuku¹⁾, Tomohiro Uto¹⁾, Jun Sato¹⁾, Shiro Imokawa¹⁾, Takafumi Suda²⁾

Keywords: humidifier lung, hypersensitivity pneumonitis, etiologic agent, endotoxin, respiratory failure

緒言

加湿器肺は過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis: HP) のひとつに分類されているが、Ⅲ型、Ⅳ型アレルギー反応以外にエンドトキシンの関与も推定されている¹⁻⁵⁾。診断には加湿器の使用と病状経過の詳細な問診が重要である。今回我々は、急性呼吸不全をきたし、胸部画像所見が過敏性肺炎の典型例とはやや異なる3例を経験したので報告する。

対象, 方法

2016年に、吸入誘発試験を用いて診断した加湿器肺のうち、入院時に呼吸不全を合併していた3症例について、その臨床像を、診療録を用いて後方視的に検討した。加湿器肺の診断は、過敏性肺炎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, 1990) に基づいておこなった。吸入誘発試験の手法はSudaら⁶⁾、Yoshidaら⁷⁾を参考にし、治療による呼吸機能改善後におこなった。事前の十分なインフォームドコンセントの下、10.9 m²の個室内

(病棟の面談室) で、家庭で使用していた加湿器を、ほぼ同じ状況で60分間稼働させて過ごした。その後、1時間ごとに体温を測定し、咳嗽、呼吸困難、およびその他、新たに出現した症状について記録した。吸入開始後24時間以内に咳嗽、呼吸困難などの自覚症状、発熱、および、白血球数、CRP、PaO₂、肺活量 (VC)、拡散能 (DLco) の2項目以上悪化を認めた例を、誘発試験陽性と判定した。室内気でPaO₂ 60 Torr以下、もしくはSpO₂ 90%以下を呼吸不全と定義した。加湿器の水について、一般細菌培養、抗酸菌培養、真菌培養をおこなった。また、Ⅲ型アレルギー反応およびⅣ型アレルギー反応を確認する目的で、ステロイド使用前の患者血清と加湿器の水を用いた沈降抗体反応とリンパ球幼若化試験 (lymphocyte stimulation test: LST) をおこなった。

結果

3症例の内訳をTable 1に示す。全例60歳代の男性であり、症例1, 2, 3でそれぞれ30 pack-year, 50 pack-year,

1) 磐田市立総合病院 呼吸器内科

2) 浜松医科大学 第二内科

1) Division of Respiratory Medicine, Iwata City Hospital

2) Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

著者連絡先：二橋文哉 (にはし ふみや)

〒438-8550 静岡県磐田市大久保512-3

磐田市立総合病院呼吸器内科

E-mail: fnihashi@hospital.iwata.shizuoka.jp

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Table 1. 3症例の内訳.

症例	年齢 性別	喫煙歴 pack-year	加湿器 使用期間 (月)	WBC (μ l)	CRP (mg/dl)	KL-6 (U/ml)	SP-D (ng/ml)	BALF Lym (%)	BALF Neut (%)	CD4/8	P/F ratio	% VC (%)	% DLco (%)	薬物治療	呼吸 管理
1	62 M	former 30	2	22600	24	450	124	19.7	17.3	1.9	164	88.8	56.6	ステロイドパルス	HFNC
2	63 M	former 50	2	16500	18	281	234	3.7	2	2.8	104	103.7	66.7	ステロイドパルス	NPPV
3	66 M	former 15	3	10400	9.9	323	64	29.3	8.3	2.9	293	59.3	62.4	ステロイドパルス →PSL 60 mg + CyA	経鼻 カスラ

PSL : prednisolone, CyA : cyclosporine, HFNC : high flow nasal cannula, NPPV : non-invasive positive pressure ventilation

(A) 症例1

(B) 症例2

(C) 症例3

Figure 1. 胸部X線所見. それぞれconsolidationとすりガラス影を認める.

(A) 症例1

(B) 症例2

(C) 症例3

Figure 2. 胸部CT所見. (A), (B) はconsolidation, すりガラス影, 網状影が混在するパターン. (C) は斑状影を呈し, 特発性器質化肺炎に類似したパターン.

15 pack-yearの過去の喫煙歴を有していたが, 慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) の診断基準を満たす症例は無かった. いずれも新規に購入したしずく型の形状をした超音波式加湿器で, 症例1のものではアロマセラピー等の付加機能を備えていた. 使用開始から当院受診までの期間は3か月以内であり, 症状出現

から受診までの期間は2~4週間であった. 初診時の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F比) の中央値は164 (104-293) であり, 初期の呼吸管理法として, 1例で非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV), 1例でhigh flow nasal cannula (HFNC), 1例は通常の経鼻カスラを使用した. 白血球数, CRPは上昇していたが, KL-6は全例正常値

Table 2. 加湿器水の細菌的検討.

症例	加湿器の型 (形状)	培養	β -D グルカン (pg/ml)	エンド トキシン (pg/ml)	LST S.I.	水との 沈降 抗体
1	超音波式 (しずく型)	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	175.4	12400	1391	-
2	超音波式 (しずく型)	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Ralstonia peckettii</i> <i>Candida parasilosis</i>	9205	4908	207	-
3	超音波式 (しずく型)	<i>Mycobacterium gordonae</i> <i>Staphylococcus asprophyticus</i> <i>Acinetobacter radioresistens</i> <i>Aerococcus viridans</i> <i>Bacillus subtilis</i>	670.1	4302	1118	ND

LST : lymphocyte stimulation test, S.I. : stimulation index

であり、SP-Dは症例1, 2で軽度上昇していた。胸部X線 (Figure 1) では、全例で両側肺野の浸潤影、すりガラス影を認めた。胸部CT (Figure 2) では、特に呼吸不全の顕著であった症例1, 2は浸潤影、すりガラス影、網状影、一部に粒状影が混在し、軽度の気腫性変化を伴っていた。症例3は斑状影が主体で、非特異的間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia: NSIP) や器質化肺炎 (organizing pneumonia: OP) に類似した所見であった。いずれも過敏性肺炎に典型的とされている斑状、モザイク状のすりガラス状陰影や粒状影は目立たなかった。また、症例1, 2では初診時は呼吸不全が顕著であったため、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) をステロイド投与後、呼吸不全が改善した時点で施行した。2例で好中球分画、リンパ球分画の増加を認めた。経気管支肺生検 (trans-bronchial lung biopsy: TBLB) を行ったのは2例で、胞隔炎の所見を認め、その内の1例でMasson体を認めたが、いずれも肉芽腫の形成はなかった。加湿器の水で測定した β -Dグルカンは高値であり、エンドトキシンも以前に一般の水道水4ヶ所で測定した値 (それぞれ8.6 pg/ml, 12.3 pg/ml, 13.3 pg/ml, 50.7 pg/ml) よりも高値であった。加湿器の水の培養では、全例でグラム陰性桿菌が検出され、1例で真菌が、1例で非結核性抗酸菌 (*Mycobacterium gordonae*) が検出された (Table 2)。加湿器の水と患者血清との沈降抗体は陰性であったが、加湿器の水に対するLSTは全例陽性であった。入院に伴い、全例で加湿器の使用は中止し、症例1, 2でステロイドパルス療法、症例3はステロイドパルスとプレドニゾロン60 mg/dayからの後療法を1か月間、およびシクロスポリン5日間の併用がおこなわれ、いずれも改善した。

考察

過敏性肺炎の急性・亜急性型の典型例では、胸部CTにてびまん性のすりガラス状陰影や、モザイクパターン、粒状影を伴う浸潤影等を認める例が多いが、まれに粒状影を伴わない斑状の浸潤影をきたし、特発性器質化肺炎との鑑別を要する症例も存在する^{8,9)}。加湿器肺の胸部CT所見のまとまった報告はないが、これまで加湿器肺として報告されている症例の中で胸部CTを確認可能な症例では、粒状

影の記載もある一方¹⁰⁾、多くは斑状の浸潤影、すりガラス状陰影が主体であった^{3,4,5,11,12)}。同時期に我々が経験した呼吸不全を伴わなかった加湿器肺の1例では、びまん性のすりガラス影と粒状影が主体であったが、今回の呼吸不全を認めた自験例3例では、粒状影やモザイク状のすりガラス状陰影は目立たず、浸潤影、線状影が主体であり、鑑別としてはOPや特発性NSIP、他の間質性肺炎があげられた。特に症例3では亜急性の進行する特発性間質性肺炎等を念頭におき、ステロイドパルス療法後、プレドニゾロン60 mg/dayと短期間のシクロスポリンによる後療法を行ったが、治療経過が良好であったこと、その後の詳細な問診にて加湿器の使用が判明したことからすみやかに減量、中止した。このように間質性肺炎が疑われた場合は、画像所見が過敏性肺炎の典型例でない場合も、加湿器肺の鑑別のための詳細な問診が必要であると考えられた。

加湿器肺は、加湿器内に増殖した微生物に対するⅢ型・Ⅳ型アレルギーが発症機序の一つと考えられている¹³⁾。今回の3例はいずれも加湿器の水に対するリンパ球幼弱化試験が陽性であったことからⅣ型アレルギーの関与が示唆された。また、加湿器肺の推定される原因抗原は真菌やグラム陰性桿菌、非結核性抗酸菌等さまざま^{3,4,5,10,12)}である。さらにグラム陰性桿菌の細胞壁の構成成分であるエンドトキシンの病態形成への関与を示唆する報告も存在する¹⁻⁵⁾。エンドトキシンは経気道的吸入によりIL-1やTNF- α などのサイトカインを介した炎症を惹起し、肺障害をきたすとされている¹⁴⁾。今回の3例とも、使用していた加湿器の水からはグラム陰性桿菌が検出され、エンドトキシン濃度も顕著に上昇していた。このことから、今回の症例が過敏性肺炎としてのアレルギー機序とともにエンドトキシンによる肺障害の要素が複雑に関わって病状を形成した可能性が示唆された。

症例3の加湿器の水より、*Mycobacterium gordonae*が検出された。非結核性抗酸菌が原因の過敏性肺炎にhot tub lungがあり、Ⅲ型、Ⅳ型アレルギー以外に感染症としての側面も併せ持つ症例が報告されている。加湿器肺の原因としての非結核性抗酸菌が確認された症例は検索し得た範囲では1例あり、その菌種は*Mycobacterium gordonae*であった¹⁰⁾。症例3では気管支鏡検体からは*Mycobacterium*

*gordonae*は検出されず、病態に関わっていたか否かは不明であるが、加湿器肺の原因となる可能性もあり、今後加湿器肺の症例の原因抗原として、一般細菌、真菌以外に抗酸菌も念頭においた検索が必要と考えられた。

今回の呼吸不全を認めた3例では、症状出現から受診までの期間が2～4週間であった。同期間に経験した、呼吸不全を認めなかった他の加湿器肺の症例では、症状出現から受診までの期間が1週間と今回の検討した症例より短かった。このように、発症から受診までに時間を要したことが、呼吸不全の重症化にある程度関与した可能性は否定できない。一方、両者は画像パターンが異なっており、宿主の状態や抗原の違いが影響した可能性も考えられるが、今回は症例数が少ないため詳細は不明であり、今後の検討が待たれる。

今回使用されていた加湿器は全例新規に購入したもので、いずれもしずく型の形状であり、価格も比較的安価であるため、使用者が多いことが推定された。そして、取り扱い説明書では、その使用の注意事項（水は使用の都度交換し、使用後は内部を乾燥させ、清潔に保つ必要性）が記載されているが、3例ともその注意を守っていなかった。このように、正しい使用法でなければ、新規購入であっても比較的短期間に発症する可能性があるにもかかわらず、必ずしも正しく使用されているとは限らないことから、販売者側も、これまで以上に適切な使用法を遵守する必要性を、購入者に説明することが必要であると考えられた。

結論

加湿器肺は、CT画像、病理組織像において、典型的な過敏性肺炎の所見を認めない場合もある。呼吸不全を合併した間質性肺疾患に遭遇した際、加湿器肺の可能性を安易に排除せず、加湿器使用の有無や使用法を含めた詳細な問診をすることが重要である。

引用文献

- 1) Rylander R, Haglind P, Lundholm M, et al. Humidifier fever and endotoxin exposure. Clin Allergy 1978; 8: 511-6.
- 2) Rylander R, Haglind P: Airborne endotoxins and humidifier disease. Clin Allergy 1984; 14: 109-12.
- 3) Ohnishi H, Yokoyama A, Hamada H, et al. Humidifier lung: Possible contribution of endotoxin-induced lung injury. Intern Med 2002; 41: 1179-82.
- 4) 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との関与が疑われた加湿器肺の1例. 日胸疾会誌 1997; 35: 1232-37.
- 5) 妹川史朗, 須田隆文, 千田金吾, 他. グラム陰性菌や真菌の関与が唆された加湿器肺の1例. 日サ会誌 2011; 31: 41-6.
- 6) Suda T, Sato A, Ida M, et al. Hypersensitivity pneumonitis associated with home ultrasonic humidifiers. Chest 1995; 107: 711-717.
- 7) Yoshida K, Ando M, Sakata T, et al. Environmental mycological studies on the causative agent of summer-type hypersensitivity pneumonitis. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 475-83.
- 8) Silva CI, Churg A, Muller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. Am J Roentgenol 2007; 188: 334-44.
- 9) Toso S, Laurent M, Ruchonnet-Mettrailler I, et al. An unusual radiologic manifestation of hypersensitivity pneumonia. Radiol Case Rep. 2017; 12: 624-7.
- 10) Utsugi H, Usui Y, Nishihara F, et al. *Mycobacterium gordonae*-induced humidifier lung. BMC Pulm Med 2015; 15: 108.
- 11) 中川晃, 山口哲生, 天野裕子, 他. 冬季に発症し、いわゆる加湿器肺と考えられた過敏性肺臓炎の1例. 日サ会誌 1995; 33: 202-8.
- 12) Ando A, Hagiya H, Nada T, et al. Hypersensitivity pneumonitis caused by a home ultrasonic humidifier contaminated with *Candida guilliermondii*. Intern Med 2017; 56: 3109-12.
- 13) Suga M, Yamasaki H, Nakagawa K, et al. Mechanisms accounting for granulomatous response in hypersensitivity pneumonitis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1997; 14: 131-8.
- 14) Thorn J. The inflammatory response in humans after inhalation of bacterial endotoxin: a review. Inflamm Res 2001; 50: 254-61.