

過敏性肺炎類似のびまん性陰影を呈した肺 *Mycobacterium avium* 症の1例

^{1,3}大橋 里奈 ¹赤川志のぶ ¹倉島 篤行 ¹土屋香代子
¹宮本 牧 ¹益田 公彦 ¹田村 厚久 ¹永井 英明
¹長山 直弘 ¹川辺 芳子 ¹町田 和子 ¹四元 秀毅
²蛇沢 晶

要旨：症例は肺結核の治療終了直後の59歳男性。サウナで転倒し、搬送先病院の検痰でガフキー2号と判明し当院入院となった。右上葉に遺残空洞を認め抗結核薬を開始したが改善なく、全肺野にびまん性粒状影が出現し、急速にスリガラス影へと変化した。経気管支肺生検で過敏性肺炎類似の非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫と器質化病変を伴うリンパ球浸潤が主体の胞隔炎を認めた。入院時の検出菌が *Mycobacterium avium* と同定され clarithromycin と kanamycin を追加投与したが、改善に乏しく、ブレドニゾロンの併用にて改善した。経過から Hot Tub Lung が強く疑われた。

キーワード：Hot Tub Lung, 過敏性肺炎, 肺 *Mycobacterium avium* 症

はじめに

欧米では最近, hot tub (室内設置用24時間循環型浴槽)の使用に伴い発症した非結核性抗酸菌 *Mycobacterium avium* (以下 *M. avium*) に起因する過敏性肺炎様疾患, いわゆる Hot Tub Lung の報告が相次いでいる^{1)~9)}。

今回われわれは, 確定診断には至らなかったが, Hot Tub Lung が強く疑われる過敏性肺炎類似のびまん性陰影を呈した肺 *M. avium* 症を経験したので報告する。

症 例

症 例：59歳, 男性, 土木作業員。

主 訴：発熱。

既往歴：特記することなし。

喫煙歴：30本/日×42年。

現病歴：同僚の接触者検診で肺結核 (*bII2PI*) を発見され, 平成13年9月当院に入院した。全感受性菌で isoniazid (INH) + rifampicin (RFP) + ethambutol (EB) + pyrazinamide (PZA) で加療され, 3カ月で菌陰性化した。平成14年3月1日退院し, 化学療法は3月末に終了す

定であった。退院後放浪生活を送っていたが, 自己管理で内服は継続していた。同年3月26日サウナで酩酊・転倒し頭部を打撲したため, 近医に搬送された。検痰で抗酸菌塗抹陽性 (ガフキー2号) と判明し当院に再入院となった。

入院時現症：身長175 cm, 体重51.7 kg, 体温37.7℃, 血圧114/53 mmHg, 脈拍88/分, 整, 頭部に出血痕 (+), 意識軽度混濁 (後に酩酊状態と判明), 貧血 (-), 黄疸 (-), 表在リンパ節腫大 (-), 心雑音 (-), 肺ラ音 (-), 腹部異常所見 (-), 浮腫 (-), パチ指 (-), チアノーゼ (-)。

入院時検査所見 (Table)：末梢血検査では白血球数が軽度増加し, 好中球が増加していた。CRP 11.4 mg/dl と上昇, 赤沈は25 mm/hr。生化学検査では, 軽度の肝機能障害と低蛋白血症がみられた。ツベルクリン反応は中等度陽性であった。3回連続の喀痰検査では抗酸菌塗抹陰性であったが, 培養はすべて陽性であり, 後に *M. avium* と同定された。

入院時胸部 X線正面像 (Fig. 1)：右上肺野に空洞と浸潤影を認めるが, 1カ月前の画像と比べ特に変化はない。

¹独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科, ²病理, ³順天堂大学呼吸器内科

連絡先：大橋里奈, 順天堂大学呼吸器内科, 〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 (E-mail: rinao@med.juntendo.ac.jp)
 (Received 20 Sep. 2005 / Accepted 27 Oct. 2005)

Table Laboratory data on admission

Hematology		Serology		Sputum examination	
WBC	97 × 10 ³ /μl	CRP	11.4 mg/dl	Normal bacterial flora	
Nt	93 %	IgG	1350 mg/dl	Acid-fast bacterium	
Ly	5 %	IgA	247 mg/dl	Smear G (0), Culture (+)	
Mo	2 %	IgM	18 mg/dl	<i>Mycobacterium avium</i>	
RBC	342 × 10 ⁴ /μl	IgE	< 35 IU/ml	Cytology class II	
Hb	11.4 g/dl	ESR	25 mm/hr	Arterial blood gas (room air)	
Plt	24.6 × 10 ⁴ /μl	PPD	10×18 25×12	pH	7.46
Blood chemistry		Pulmonary function test		PaCO ₂	39.9 torr
TP	5.6 g/dl	VC	2.7 L (71.8%)	PaO ₂	72.8 torr
Alb	3.0 g/dl	FEV _{1.0}	2.2 L (84.4%)		
GOT	82 IU/L	%DLCO	60.1 %		
GPT	27 IU/L				
LDH	528 IU/L				
ALP	158 IU/L				
Chol	139 mg/dl				
Cr	0.6 mg/dl				
Na	134 mEq/L				
K	3.4 mEq/L				

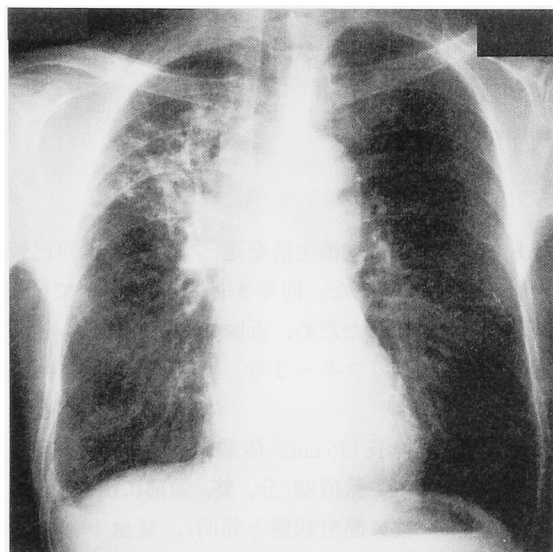


Fig. 1 Chest X-P on admission showing a cavity and infiltrative shadows in the right upper lung field, which has not changed since last admission.

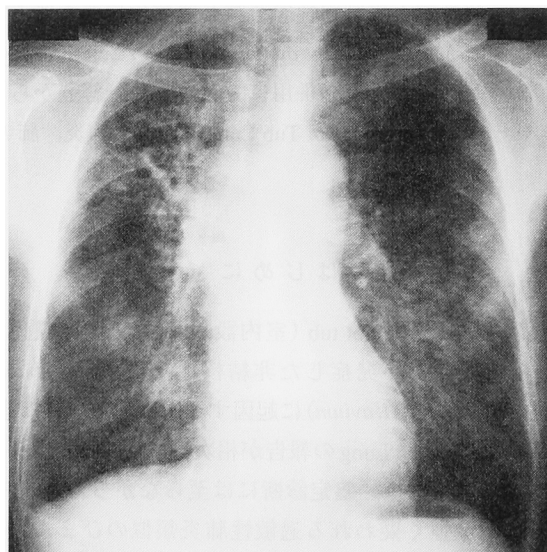


Fig. 2 Chest X-P on two weeks after admission showing diffuse small nodular shadows and ground glass opacity.

入院後経過：入院後、頭部に異常は認めず、胸部X線写真は1カ月前の退院時と特に変化はみられなかった (Fig. 1) が、結核の再燃を疑い抗結核薬 INH+RFP+EBを開始した。自覚症状に乏しく理学的にも異常を認めなかったが、不規則な発熱が持続し、胸部X線上全肺野にびまん性粒状影が急速に出現し、右上葉の陰影は増強してスリガラス影を呈した (Fig. 2)。症状増悪時の胸部CT像 (Fig. 3) では肺野にびまん性に小葉中心性の粒状影が認められ、中下肺野では小葉間隔壁の肥厚像とモザイク状に肺野濃度の上昇がみられた。4月11日施行した経気管支肺生検 (TBLB) では軽度から中等度のリンパ

球浸潤を伴う胞隔炎、非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫と若干の器質化病変を認めた (Fig. 4)。抗酸菌染色は陰性であった。右B₅で気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、BALFではリンパ球優位 (71.4%) でCD 4/8比は18.57と上昇していた。気管支洗浄液は抗酸菌塗抹 (-)・培養 (-)、PCRは結核菌、*M. avium*ともに陰性であった。

画像およびTBLBで過敏性肺炎様の所見がみられ、入院時の連続検痰で培養陽性であったものが菌同定検査で*M. avium*と判明したこと、泥酔状態で転倒したサウナにおいて*M. avium*菌を吸入した可能性があることから、*M. avium*菌によるHot Tub Lungが強く疑われた。clarithro-

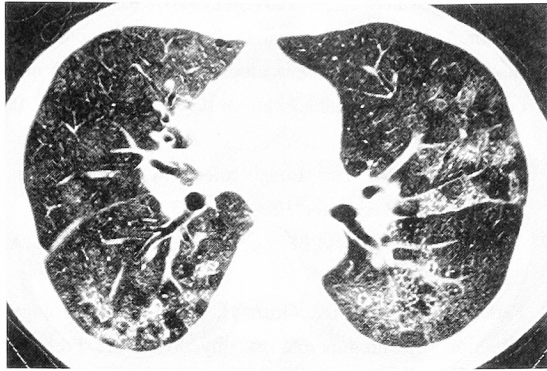


Fig. 3 Chest CT on two weeks after admission showing diffuse centrilobular nodular opacities, and ground glass opacities in mosaic pattern with or without interlobular septal thickening in the middle and lower lung fields.

mycin (CAM) と kanamycin (KM) を追加治療したが、病像の改善に乏しく低酸素血症も進行したため、6月6日に再度 TBLB を施行した。前回と同様の所見に加え、細気管支に潰瘍病変と非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫がみられた。今回も抗酸菌染色は陰性であった。

非乾酪性肉芽腫と器質化病変を伴うリンパ球浸潤主体の胞隔炎が持続し、細気管支病変も加わっていることから、遷延する炎症および線維化への移行を防止し呼吸状態を改善させる目的で、6月13日よりプレドニゾン 40 mg/日を開始した。臨床所見は急速に改善し、1カ月後の胸部 X線写真と CT でスリガラス陰影はほぼ消失した。プレドニゾンを漸減して9月20日中止したが、再燃は認めなかった。KM を中止し、RFP+EB+CAM の化学療法を9カ月間継続して終了としたが、終了後2年近く経過した現在再発はない。

考 案

本例は、患者が転倒したサウナの調査を行っておらず、因果関係が明確でないため確定診断には至らなかったが、臨床像と経過から *M. avium* に由来する Hot Tub Lung が強く疑われた。

Hot Tub Lung とは 1997 年にはじめて症例報告¹⁾され、その後 2001 年に Khor³⁾らによって *M. avium* が原因と考えられる免疫正常人に発症する過敏性肺炎様疾患として提唱された。2003 年までに 40 例以上の報告がある^{1)~4), 6)~10)}。Hot Tub Lung では、症状としては労作時呼吸困難、乾性咳嗽、発熱であり、hot tub の使用歴を有し、画像上は過敏性肺炎様陰影(小葉中心性の粒状影)が認められる⁸⁾。hot tub と患者検体から同一の *M. avium* を分離できれば診断は確定的である³⁾。治療としては、hot tub の使用を中止するだけで改善する場合もあるが、改善しない場合は肺 *M. avium* 症に対する治療として

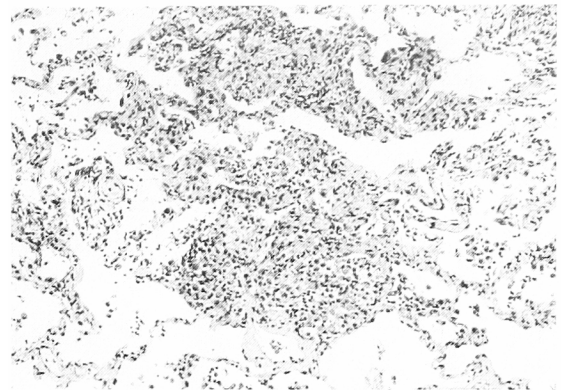


Fig. 4 Microscopic findings of transbronchial lung biopsy specimen, revealing non-caseous epithelioid cell granulomas and alveolitis.

RFP, EB, CAM を投与する。さらに遷延する場合には低用量のステロイド投与が有効とされている³⁾。ステロイド投与のみで改善する例もある。いずれの症例報告でも予後は良好である。

hot tub とは室内に設置する 24 時間循環型浴槽で水中マッサージ用の強力エアージェットをそなえている。本邦でいえば強力ジャクジー付き 24 時間風呂といったものであり、通常は浴槽内の水を長期間交換しないため *M. avium* がきわめて増殖しやすい環境となっている。Hot Tub Lung の発症の機序としては、浴槽のジェットで発生したエアロゾルに *M. avium* が含まれており、それを吸入して感染、発症するものと推察されている (bubble burst, jet droplet syndrome¹⁾⁶⁾)。hot tub 以外に通常の浴槽の水やシャワーノズル等が感染源と推測される症例も報告されている¹¹⁾。本例の場合は、泥酔して転倒したサウナで *M. avium* を含むエアロゾルや水を直接吸い込んで発症した可能性がある。

本症例は喀痰から 3 回連続で *M. avium* が確認されていることより American Thoracic Society¹²⁾ および国立療養所非定型抗酸菌共同研究班¹³⁾ の基準に従って、*M. avium* 症と診断した。HIV 陰性の肺 *M. avium* 症の治療の薬物療法としては、通常 CAM, RFP, EB の 3 剤併用が一般的であり、重症例には streptomycin または KM を追加する⁵⁾。本症例では当初結核の再発を否定できなかったため INH+RFP+EB で治療開始した。*M. avium* を確認してから CAM+KM を追加したが、改善が認められないためステロイドを併用した。Hot Tub Lung の症例報告を検討すると、抗結核薬のみによる化学療法よりもステロイド併用あるいはステロイド単独投与のみの治療のほうが経過は良好である³⁾⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾。しかし通常の過敏性肺炎と同様に抗原回避が効果的な症例もある。

Hot Tub Lung で気管支肺胞洗浄 (BAL) が行われた症

例の BALF リンパ球の CD4/8 比は 6~49 といずれも高値で、CD4 優位である²⁾⁴⁾¹¹⁾。また肺の生検組織では、夏型過敏性肺炎に比べ明瞭な肉芽腫を高率にみるのが特徴的とされている。これら BALF リンパ球比率および肺組織所見は農夫肺¹⁴⁾の所見と類似している。農夫肺では *Thermoactinomyces vulgaris* や *Mycropolyspora faeni* が起因菌であり、いずれも放線菌科に属し *Mycobacterium* 属と近縁種である。放線菌と *Mycobacterium* はいずれも細胞壁が長鎖脂肪酸であるミコール酸で形成されている¹⁵⁾という共通点がある。

一方、吸入抗原を負荷した場合に樹状細胞が細気管支上皮に多く集まり、その表面に CD1 分子が強く発現することが知られている¹⁶⁾。この CD1 分子がミコール酸を T 細胞に抗原提示するという報告がある¹⁷⁾。また、ヒト貪食細胞はミコール酸を消化する酵素を欠くとされている。このように *Mycobacterium* と *Thermoactinomyces vulgaris* や *Mycropolyspora faeni* は細胞壁の類似性により同様な抗原性を有する可能性があるため、*M. avium* は過敏性肺炎の抗原となりうるのではないかと思われる。

本邦では現時点で hot tub を使用する者はほとんどいないと思われ、欧米と同様な Hot Tub Lung の報告は認められていないようである。最近 hot tub ではないが、循環式温水を用いた入浴施設や 24 時間風呂がレジオネラ菌の増殖を招き、レジオネラ肺炎の原因となりうることが注目されている。このような入浴設備でも *M. avium* が増殖しうること¹⁸⁾、また Hot Tub Lung はレジオネラ肺炎に比べ症状が軽い傾向にあること等から見のがされている可能性もあり、注意が必要と思われる。

結 語

今回われわれは過敏性肺炎類似のびまん性陰影を呈した肺 *Mycobacterium avium* 症を経験し、化学療法にステロイドを追加し症状および画像が著明に改善した。

本症例は確定診断にはいたらなかったが、転倒したサウナで吸引したと推測される *M. avium* 由来のいわゆる Hot Tub Lung の可能性が考慮された。

文 献

- 1) Kahana L, Kay M, Yakrus M, et al.: *Mycobacterium avium* complex infection in an immunocompetent young adult related to hot tub exposure. *Chest*. 1997; 111: 242-245.
- 2) Embli J, Warren P, Yakrus M, et al.: Pulmonary illness associated with exposure to *Mycobacterium-avium* complex

- in hot tub water. *Chest*. 1997; 111: 813-816.
- 3) Khoor A, Leslie K, Tazelaar H, et al.: Diffuse pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent people (hot tub lung). *Am J Clin Pathol*. 2001; 115: 755-762.
- 4) Aksamit T: Hot Tub Lung: Infection, Inflammation, or Both? *Semin Resp Infect*. 2003; 18: 33-39.
- 5) 倉島篤行: 非結核性抗酸菌症の治療. 呼と循. 2004; 52: 589-596.
- 6) Parker BC, Ford MA, Gruft H, et al.: Epidemiology of infection by nontuberculosis mycobacteria: Preferential aerosolisation of *Mycobacterium intracellulare* from natural waters. *Am Rev Resp Dis*. 1983; 128: 652-656.
- 7) Pham R, Vydraney K, Gal A: High-resolution computed tomography appearance of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection after exposure to hot tub: case of hot-tub lung. *J of Thorac Imaging*. 2003; 18: 48-52.
- 8) Cappelluti E, Fraire A, Schaefer O: A case of "Hot Tub Lung" due to *Mycobacterium avium* complex in an immunocompetent host. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 845-848.
- 9) 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.
- 10) Mangione E, Huit G, Lenaway D, et al.: Nontuberculous mycobacterial disease following hot tub exposure. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7: 1039-1042.
- 11) Marras TK, Wallace RJ, Koth LL, et al.: Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest*. 2005; 127: 664-671.
- 12) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculosis mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: S1-S25.
- 13) 国立療養所非定型抗酸菌共同研究班: 非定型抗酸菌症(肺感染症)の診断基準. 結核. 1985; 60: 51.
- 14) 小西一樹: 農夫肺. 呼吸器科. 2003; 4: 304-308.
- 15) Claus D, Berkeley W: Genus Propionibacterium. *Cutaneous Propionibacteria Commonly Found on the Skin*. In: *Bergey's manual of systemic Bacteriology*, Vol. 2, Section 15, ed. Sneath PHA, Williams and Wilkins, Baltimore, MD, 1986, 1351-1353.
- 16) Todate A, Chida K, Suda T, et al.: Increased numbers of dendritic cells in the bronchiolar tissues of diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 148-153.
- 17) Beckman E, Porcelli S, Morita C, et al.: Recognition of a lipid antigen by GDI restricted $\alpha\beta$ + T cells. *Nature*. 1994; 372: 691-694.
- 18) 齋藤 肇, 村上和保, 石井則久, 他: 「24時間風呂」からの *Mycobacterium avium* complex の検出. 結核. 2000; 75: 19-25.

Case Report

**A CASE OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX DISEASE,
SHOWING HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS-LIKE DIFFUSE SHADOW**

^{1,3}Rina OHASHI, ¹Shinobu AKAGAWA, ¹Atsuyuki KURASHIMA, ¹Kayoko TSUCHIYA,
¹Maki MIYAMOTO, ¹Kimihiko MASUDA, ¹Atsuhisa TAMURA, ¹Hideaki NAGAI,
¹Naohiro NAGAYAMA, ¹Yoshiko KAWABE, ¹Kazuko MACHIDA,
¹Hideki YOTSUMOTO, and ²Akira HEBISAWA

Abstract A 59-year-old man who had just completed therapy for tuberculosis, fell down in sauna and was admitted to a hospital. As acid-fast bacilli were positive (Gaffky 2) in sputum and residual cavity was shown in the right upper lobe on chest X-ray, he was transferred to our hospital. In spite of starting antituberculous chemotherapy, small nodular shadows appeared diffusely and were changed into ground-glass appearance on chest X-ray. The trans-bronchial-lung-biopsy revealed alveolitis mainly composed of lymphocyte infiltration with non-caseous epithelioid cell granulomas and organization which are likely to appear in hypersensitivity pneumonitis. As the acid-fast bacilli were identified as *Mycobacterium avium*, clarithromycin and kanamycin were added to the chemotherapy, but no improvement was observed in clinical feature. Corticosteroid therapy was further added and clinical feature improved immediately. Although we did not examine the

presence of *Mycobacterium avium* in the water of sauna bath, we suspected this case as Hot Tub Lung based on clinical features and the response to treatment.

Key words: Hot Tub Lung, Hypersensitivity pneumonitis, Pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease

¹Department of Respiratory Disease, ²Department of Pathology, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, ³Department of Respiratory Medicine, Juntendo University, School of Medicine

Correspondence to: Rina Ohashi, Department of Respiratory Medicine, Juntendo University, School of Medicine, 2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421 Japan.
(E-mail: rinaohas@med.juntendo.ac.jp)