

●症 例

コエンザイム Q10 の関与が疑われた薬剤性肺炎の 1 例

西野 正人 宇佐神雅樹 杉村 悟 吉崎 振起

要旨：症例は 61 歳，女性，乾性咳嗽を主訴に受診。2 カ月前よりコエンザイム Q10 (CoQ10) 含有健康食品サプリメントの摂取を開始していた。胸部 X 線写真にて左中肺野に浸潤影を認め，胸部 CT では左上葉と左下葉に境界不整な浸潤影を認め，末梢血中好酸球の増加 (22.7%) を認めた。気管支肺胞洗浄液では好酸球比率 30%，経気管支肺生検では肺胞壁内に多数の好酸球浸潤所見が認められた。リンパ球刺激試験では CoQ10 含有健康食品サプリメントと CoQ10 成分単独の両方に陽性であった。薬剤性肺炎と診断し，プレドニゾロンの内服にて改善した。プレドニゾロンを漸減しながら約 1 カ月内服し現在は中断しているが再発は認められていない。自験例は臨床経過，検査所見より CoQ10 が関与した薬剤性肺炎と考えられた。近年，市場には多種多様な健康食品が氾濫しているが，安全性には十分な調査・研究がなされているとはいえず，問診で摂取歴の聴取は大切である。

キーワード：薬剤性肺炎，コエンザイム Q10，健康食品サプリメント，薬剤リンパ球刺激試験

Drug-induced pneumonitis, CoenzymeQ10: CoQ10, Food Supplement,

Drug lymphocyte stimulation test: DLST

緒 言

近年国民の健康意識が高まり，市場には多種多様な健康補助食品が氾濫している。これらの多くは効果・効能を謳う宣伝が先行し，安全性に関する調査・研究はほとんどなされていない現状である。コエンザイム Q10 (以下 CoQ10) は代謝性強心剤 (ユビテカレノン) として保険収載されている薬剤であるが，ATP 産生を賦活させ，抗酸化作用を持つことから，抗老化作用が期待され，健康補助食品として近年需要が高まっている。CoQ10 の副作用としては，胃腸症状，発疹が認められている。検索しえた範囲内では，現時点では薬剤性肺炎の合併の報告はなされていなかった。今回われわれは，CoQ10 含有健康食品サプリメントの関与が疑われた薬剤性肺炎を経験したので，若干の文献的考察と，健康補助食品に対する知見を加えて報告する。

症 例

症例：61 歳，女性。

主訴：乾性咳嗽。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，粉塵吸入歴なし，アレルギー歴

なし，ペット飼育歴なし。

既往歴：虫垂炎 (14 歳)。

現病歴：2004 年 10 月より CoQ10 含有健康食品サプリメントとシソエキスの健康食品サプリメントの摂取を開始した。同時期に薬剤の服用はなかった。同年 12 月より乾性咳嗽が出現し，2005 年 1 月に当院内科受診。胸部レントゲン写真にて左中肺野に軽微な浸潤影を認め Levofloxacin を投与したが効果なく，その後投与された Clarithromycin も効果を認めなかった。2 月上旬には胸部 CT に浸潤影，末梢血にて好酸球数約 2,500/ μ l を認め，健康食品サプリメントの関与が考慮され摂取を中止し，抗生剤の投与も中止した。7 日間経過を観察し，好酸球数は約 1,500/ μ l と改善傾向であったが依然高値であり，症状も持続していたため 2 月 17 日に入院となった。

入院時現症：体温 36.6℃，脈拍 66/分・整，呼吸数 12 回/分，血圧 130/68mmHg，経皮的酸素飽和度 98%，咽頭発赤なし，表在リンパ節腫脹なし，皮疹なし，心音は清，聴診上明らかな肺ラ音なし。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数 9,700/ μ l と軽度の上昇を認め，白血球分画では好酸球が 16% であり，好酸球数は 1,552/ μ l と高値であった。気管支肺胞洗浄液 (BALF) でも好酸球比率 30% と高値であった。CRP は 0.88mg/dl，IgE は 150U/ml と明確な異常所見を示さなかった。

入院時画像所見：胸部 X 線写真 (Fig. 1A) では左中

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	9,700/ μ L	TP	7.2 g/dL	ESR	84 mm/hr
Neu.	51%	Alb	3.9 g/dL	CRP	0.88 g/dL
Lym.	26%	ALP	249 U/L	IgE	150 U/mL
Mono.	6%	GOT	13 U/L	HBsAg	(-)
Eos.	16%	GPT	10 U/L	HCVAb	(-)
Baso.	1%	LDH	175 U/L		
RBC	465/ μ L	γ -GTP	17 U/L	BALF	
Hb.	12.5 g/dL	T-Bil	0.5 mg/dL	Total cell counts	259,000/mL
Ht.	38.7%	CPK	49 U/L	Macrophage	43%
Plt.	30.8/ μ L	Cr	0.5 mg/dL	Lymphocyte	23%
		BUN	9.7 mg/dL	Neutrophil	2%
		Na	142 mEq/L	Eosinophil	30%
		K	4.4 mEq/L	IgE	12 U/mL
		Cl	103 mEq/L		
		Ca	9.1 mEq/L		
		glu	95 mg/dL		



Fig. 1A Chest radiograph on admission showing infiltrative shadows in the left middle lung.

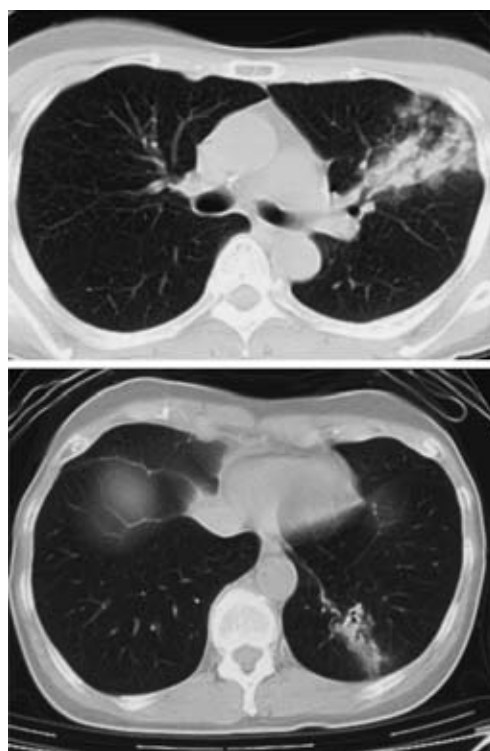


Fig. 1B Chest CT on admission showing consolidation in the left upper lobe (S3) and lower lobe (S10).

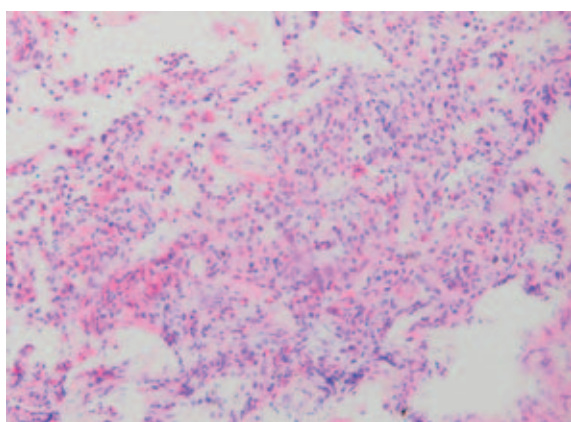
肺野に浸潤影を認め、さらに左下肺野にも軽微な浸潤影を認めた。胸部 high resolution CT (Fig. 1B) では左 S3 の領域に境界不整で末梢に進展した、air-bronchogram を伴う浸潤影を認めた。さらに左 S10 の領域にも同様の浸潤影を認めた。胸水は認められず、蜂窩肺も認めなかった。

入院後経過：入院当日に 38.6℃ の発熱、乾性咳嗽の症状が認められた。翌日、気管支鏡を施行し、左 B3 領

域から回収した気管支肺胞洗浄液 (BALF) では、好酸球比率が 30% と上昇していた (Table 1)。気管支鏡で採取した喀痰の培養では有意な菌は検出されなかった。経気管支肺生検 (TBLB) を同時に施行し、多数の好酸球が肺胞および中隔領域に浸潤しているのが認められた (Fig. 2)。抗生剤投与前の肺炎発症時より入院時まで陰

Table 2 DLST of two Supplements taken by patient and two elements of Supplement contained CoQ10

DLST (supplement)		
	a value of measurement (cpm)	S.I (%)
Supplement contained CoQ10	785	202
Supplement contained SHISO extract	404	104
CONTROL	388	—
DLST (element)		
	a value of measurement (cpm)	S.I (%)
CoQ10 (element)	700	463
beer yeast	257	170
CONTROL	151	—

**Fig. 2** Photograph of TBLB specimen showing marked infiltration of eosinophils in the alveolar wall.**Fig. 3** Chest radiograph showing almost complete resolution of the shadows demonstrated in Fig. 1A

影の性状は変化は無く、抗生剤投与によって増悪しては
 いなかったため、抗生剤による薬剤性肺炎は否定的で
 あった。そのため薬剤リンパ球刺激試験（DLST：測定
 依頼はSRL、測定方法はトリチウム-サイミジン取り込
 み能）では、まず摂取していた2種類の健康食品サプ
 リメントで施行し、CoQ10含有健康食品サプリメントが
 Stimulation Index（以下S.I.）202%と高値であった（Ta
 ble 2）。さらにCoQ10含有健康食品サプリメントの各成
 分を取り寄せ、CoQ10とDLSTが陽性化しやすいビー
 ル酵母を検査し、CoQ10がS.I.が463%と高値を示した
 （Table 2）。以上の結果からCoQ10による薬剤性肺炎と
 診断し、摂取中断により好酸球数は減少傾向にあったも
 のの、症状がなかなか軽快しないため、第6病日より
 Prednisolone30mg/日経口投与を開始した。咳嗽の症状
 は直ちに治まり、内服4日後には白血球中の好酸球比率
 1.3%、好酸球数97と著明に改善した。その後、胸部X
 線でも浸潤影の改善を認め（Fig. 3）、Prednisolone15mg/
 日に漸減し、第17病日に退院となった。退院後もPred
 nisoloneを漸減し約2カ月後に中止したが、約10カ月

後の現在も再発は認められていない。

考 察

本邦における薬剤性肺炎は1980年代までは主に抗癌
 剤によるものであったが、その後は抗生物質によるもの
 が増加し、1990年代には漢方薬、インターフェロン、
 抗リウマチ薬などの、多種多様な薬剤が原因として注目
 されてきた¹⁾。さらには画像所見も多種多様であり非特
 異的なものが多く、診断はしばしば困難である。本邦で
 は田村の診断基準²⁾を参考にして診断されることが多く、
 それによれば臨床経過とDLSTの判定のみで確定診断
 され得ることになる。中川らの薬剤誘起性肺疾患に関す

る全国調査³⁾においても病歴・臨床経過が最も重要視され、被疑薬剤の中止もしくは拮抗薬の投与で改善した症例が約 7 割を占めている。検査所見にもとづく診断例は約 4 割であり、そのなかで DLST が約 8 割を占めている。しかし近年では DLST には偽陰性・偽陽性がともに多く、「DLST が陰性であっても原因として否定できず、さらに陽性であったとしても原因とは断定できない」とし、確実な診断には薬剤負荷試験 (Drug Challenge Test: DCT) を施行すべきとする報告もある⁴⁾。本症例でも、原因とされた健康食品サプリメントの業者にて健康社員 6 名に CoQ10 の DLST が施行され、1 名が S.I. 212% で陽性と診断された。しかし本症例は CoQ10 含有健康食品サプリメント摂取開始から約 2 カ月後に乾性咳嗽や発熱が出現し、抗生剤投与でも症状が増強も改善もせず、摂取中止後好酸球数が改善傾向を示し、Prednisolone が著効し、喀痰培養にて明確な原因菌が検出されず、DLST では CoQ10 含有健康食品サプリメントと CoQ10 成分の 2 回施行しどちらも陽性所見であり特に後者は S.I.463% と高値であり、BALF の所見などから総合的に CoQ10 の関与が疑われる薬剤性肺炎と診断した。CoQ10 含有健康食品サプリメントの摂取中止後 4 日目の所見では、末梢血中好酸球数は依然高値であったが 2,500/ μ l から 1,500/ μ l と改善傾向を認めた。しかし胸部単純 X 線写真では依然として浸潤影は認められていた。薬剤性肺炎において、原因薬剤の中止のみで末梢血好酸球数と画像所見がどの時期にどの程度改善するか、明確な指標やそれに関する報告は現時点で検索し得た範囲内では認められなかった。本症例では経気管支肺生検にて肺動脈に著明な浸出性病変および器質性病変が認められたため、原因薬剤中止後 4 日目では胸部単純 X 線所見の正常化までは改善しなかったと思われる。咳嗽症状も持続していたため、ステロイドを投与し、上記の所見と症状は直ちに改善した。

本症例では医薬品でなく健康食品サプリメントが原因とされる薬剤性肺炎である点も重要であろう。現在の本邦では、国民の 76% は何らかの補完・代替医療を行っており、栄養ドリンク、ダイエット食品、健康補助食品、ハーブ、漢方薬等の使用が多いとする報告もある⁵⁾。一般外来患者を対象とした調査では 61%、入院患者では 41% の患者が何らかの補完・代替医療を経験しているとされ、中でも漢方薬や健康食品サプリメントの使用が多いとされる⁶⁾⁷⁾。自発的に健康食品サプリメントの摂取歴を医師に伝える患者は少なく、我々が診療を行う患者のかなりの割合が健康食品サプリメントを摂取していると考えても良いであろう。一般の人々が入手する健康食品サプリメントの情報のほとんどが広告であり、実際には広告で宣伝されているような効果が科学的に証明され

ていないことがほとんどであるという報告もある⁸⁾。健康食品サプリメントによる健康被害の報告は、アガリクス茸による肝障害例⁹⁾や薬剤性肺炎例¹⁰⁾、プロポリスによる播種性血管内凝固症候群 (DIC) を伴った肝障害例¹¹⁾、アマメシバによる閉塞性細気管支炎例¹²⁾¹³⁾、中国製ダイエット用健康食品による劇症肝炎例¹⁴⁾、などがある。特に中国製ダイエット食品では健康被害報告数は 874 人で、4 人が死亡したと厚生労働省が報告している。健康食品サプリメントの効果と安全性の検証を行うシステムが早急に求められており、また医療従事者は患者の摂取している健康食品サプリメントについて確認し、症状との関連を検討することが重要である。

CoQ10 は 2001 年に医薬品から食品に区分変更され、現在では多くの人々に利用されている。検索しえた範囲内では CoQ10 含有健康食品サプリメントで副作用を起こした報告は確認できなかったが、現在の CoQ10 含有健康食品サプリメントの市場流通の規模から考えて、注意が必要な健康食品であると思われる。

なお、本稿の要旨は第 40 回呼吸器学会中国四国地方会 (2005 年 7 月 8 日、米子市) において発表した。

引用文献

- 1) 杉山幸比古. 薬剤性肺障害と臨床. 日本内科学会雑誌 2001;90:139—144.
- 2) 田村昌士. 薬剤誘起性肺臓炎. 内科 Mook 1983; 22:262—270.
- 3) 中川和子, 宮島真史, 安藤正幸, 他. 薬剤誘起性肺疾患 最近の問題 発生頻度 疫学. LUNG Perspect 1999;7:131—135.
- 4) 安井正英, 他. 薬剤誘起性呼吸器疾患の臨床—DLST とチャレンジテストの意義—. 日本胸部臨床 2003;62:885—891.
- 5) Yamashita H, et al. Popularity of complementary and alternative medicine in Japan: a telephone survey. Complementary Therapies in Medicine 2002; 10:84—93.
- 6) 植村英俊. 補完・代替医療の多様性について—補完・代替医療に対する一般外来患者の意識調査. 京都府立医科大学雑誌 2004;113:888.
- 7) 和田 敦, 他. 入院患者における健康食品使用実態と薬局およびインターネットにおける健康食品情報提供に関する調査. 医療薬学 2003;29:237—246.
- 8) 小内 亨. 健康食品の見分け方—その情報の問題と対処法—. 日本補完代替医療学会誌 2005;2:23—36.
- 9) ウエンディウェイガー, 他. 坪野吉孝訳 解説. 「がんの代替療法 有効性と安全性がわかる本」. 法研, 東京, 2004.
- 10) 本多宣裕, 沖本二郎, 桜井 恵, 他. アガリクスに

- よる薬剤性肺炎の1例. 日本胸部臨床 2003;62:1027—1031.
- 11) Takeshita A, Shinjo K, Ohnishi K, et al. Allergic reaction involving liver dysfunction and disseminated intravascular coagulation caused by a health food. *Internal Medicine* 1995; 34: 1207—1209.
- 12) Lai RS, et al. Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Taiwan. *Lancet* 1996; 348: 83—85.
- 13) 山元滋樹, 他. 「アマメシバ」摂取に関連した閉塞性細気管支炎. 日本胸部臨床 2004;63:921—929.
- 14) Adachi M, Saito H, Kobayashi H, et al. Hepatic injury in 12 patients taking the herbal weight loss AIDS Chaso or Onshido. *Ann Intern Med* 2003; 139: 488—492.

Abstract

A case of drug-induced pneumonitis associated with a dietary supplement containing CoQ10

Masato Nishino, Masaki Usami, Satoru Sugimura and Shinki Yoshizaki
Department of Internal Medicine, Okayama Kyouritsu Hospital

A 61-year-old woman began to take a dietary supplement contained CoQ10 and perilla leaf extract. Two months later, a dry cough appeared. The number of eosinophils in peripheral blood was elevated and chest radiograph images showed infiltrative shadows in the left middle lung. A chest CT scan showed consolidation in the left upper lobe (S3) and lower lobe (S10). The percentage of eosinophils was abnormally high in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and examination of a transbronchial lung biopsy (TBLB) specimen showed marked infiltration of eosinophils in the alveolar wall. Drug lymphocyte stimulation test (DLST) indicated high stimulation index for both supplement containing CoQ10 and its element of CoQ10. We diagnosed drug-induced pneumonitis, caused by CoQ10. The symptoms of the patient and pulmonary infiltrative shadows on chest radiograph improved after she stopped taking the supplements and started taking prednisolone orally. Recently various dietary supplements are coming onto the market. Since the possible adverse effects of these supplements are not investigated extensively, care should be taken for symptoms relating to food supplements.