

●症 例

健康食品（ニューアイリタン®）による薬剤性肺障害の1例

瀧口 純司^a 坂本 浩一^a 張田 幸^b
 岡村佳代子^a 兪 陽子^a 大西 一男^a

要旨：症例は56歳女性。入院1ヶ月前から健康食品（ニューアイリタン®）を服用し、2週間前から乾性咳嗽が出現した。胸部X線写真で両下肺野に浸潤影を指摘され神戸労災病院内科入院となった。胸部CTでは両下葉および右中葉、左舌区の胸膜直下に分布する浸潤影を認めた。気管支肺泡洗浄液はリンパ球比率が36%と上昇し、CD4/CD8の低下を認めた。経気管支肺生検では肺胞腔内に肉芽腫組織の形成を認め、器質化肺炎と診断した。また健康食品の内服中止のみで自覚症状および画像上の改善がみられたため、同健康食品による肺障害と診断した。本症例はニューアイリタン®により肺障害が起こった最初の報告例である。

キーワード：健康食品、薬剤性肺障害、器質化肺炎、薬剤リンパ球刺激試験

Natural medicines, Drug-induced pneumonitis, Organized pneumonia, Drug lymphocyte stimulation test

緒 言

1989年の小柴胡湯による薬剤性肺炎の報告¹⁾以降、漢方薬による報告例が相次いでいる。漢方薬は複数の生薬の組み合わせであり、その組み合わせでも、あるいは個別の成分でも肺障害の原因になりうる。また複数の生薬を組み合わせたものが健康食品として市販されていることも多い。ニューアイリタン®は食品衛生法でいうところの「いわゆる健康食品」にあたり、「中国で目の養生食として知られる『真珠散』を参考にして製品化され、体の機能を高めることによって目の健康維持にお役立ていただける健康食品」とされている²⁾。本例でも目の栄養剤として服用されていた。

今回我々は、臨床経過・画像所見・気管支肺泡洗浄液(BALF)・病理組織所見からニューアイリタン®による肺障害と診断し、無治療にて改善した1例を経験したので報告する。

研究対象および成績

症例：56歳，女性。

主訴：乾性咳嗽。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙20本/日×15年。青果業経営。ペットの飼育なし。鉄筋住宅居住。

現病歴：入院1ヶ月前から視力の回復目的でニューアイリタン®を内服していた。2週間前より乾性咳嗽が出現したため、近医を受診したところ胸部X線写真にて両側肺の浸潤影を指摘され当院紹介され、精査のため入院となった。

入院時現症：意識は清明。身長150cm，体重47kg，体温36.0℃，血圧124/82mmHg，脈拍68回/min・整，呼吸数12回/min，SpO₂97%（室内気下）。乾性咳嗽あり，喀痰なし。皮疹なし。チアノーゼなし。眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし。表在リンパ節触知せず。心音異常なし。胸部聴診で右背側下肺に吸気終末時fine crackles聴取。腹部異常なし。神経学的異常なし。

入院時検査所見（Table 1）：白血球は5,490/mm³と上昇を認めず。入院時胸部X線写真（Fig. 1）では両側下肺野で浸潤影を認めた。入院時胸部CT写真（Fig. 2）では両下葉の胸膜直下にair bronchogramを伴う浸潤影を認め、右中葉・左舌区にも同様の浸潤影を認めた。BALF（右B^{5a} 89/150ml）：細胞数2.7×10⁵/ml（リンパ球36% マクロファージ64%），CD4 30.7%，CD8 45.8%，CD4/CD8 0.67。

臨床経過：約1ヶ月前からニューアイリタン®の内服を開始しており、その後に乾性咳嗽が出現していた。入

連絡先：瀧口 純司
〒651-0053 兵庫県神戸市中央区籠池通4-1-23

^a神戸労災病院内科

^b済生会滋賀県病院

(E-mail: j.taki@hmj-net.hosp.go.jp)

(Received 31 May 2011/Accepted 13 Feb 2012)

院後内服を中止したところ咳嗽は改善し、fine cracklesも改善傾向となった。胸部X線写真でも浸潤影は淡くなり、同食品による肺障害を強く疑った。入院第7病日



Fig. 1 A chest radiograph obtained on admission, showing consolidation on both lower lung fields.

に右B^{5a}から気管支肺胞洗浄を行い、右B^{6b}、B^{6c}、B^{6a}より経気管支肺生検(TBLB)を行った。BALFでは総細胞数増加、リンパ球比率も36%と増加しており、CD4/CD8比は低下していた。洗浄液の細胞診はclass II、細菌培養は陰性であった。病理組織所見(Fig. 3)では、肺胞腔内に肉芽腫組織の形成を認め、肺胞隔壁に線維成分の増生や軽度の慢性炎症細胞浸潤を認めた。以上のことから器質化肺炎と診断した。続いて、被疑薬に対する薬剤リンパ球刺激試験(drug lymphocyte stimulation test: DLST)を施行したところ183%と陽性(S.I.>180%)であった。また構成成分14種についてもDLSTを行ったところ、5種で陽性であった(Table 2)。内服中止後は症状改善し、ステロイドの投与は行わず外来にて経過観察とした。退院後画像所見も改善し(Fig. 4)、症状は消失した。現在までに再発はみられていない。

考 察

ニューアイリタン®は食品衛生法でいうところの「いわゆる健康食品」にあたり、「中国で目の養生食として知られる『真珠散』を参考にして製品化され、体の機能

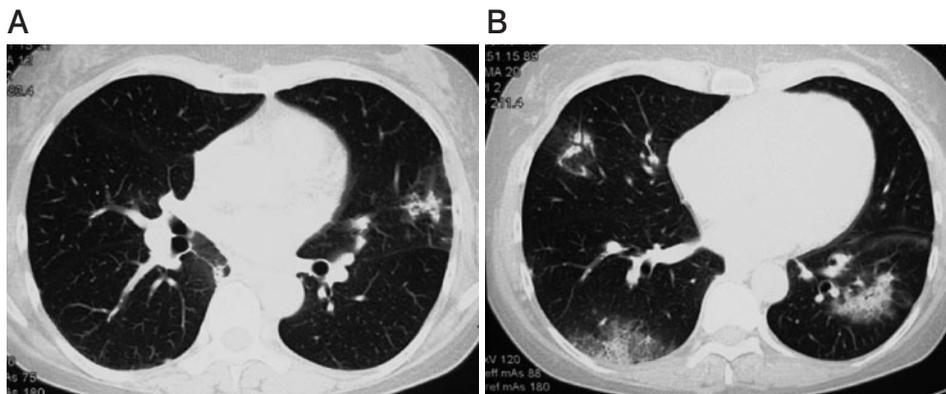


Fig. 2 Chest computed tomography (CT) obtained on admission, showing consolidation in the right middle and lower lung lobe and left lingular and lower lobe.

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	5,490/ μ l	T-bil	0.5 mg/dl	CEA	3.9 ng/ml
Neut	66%	BUN	7.6 mg/dl	CYFRA	1.2 ng/ml
Lym	25%	Cre	0.5 mg/dl	Pro-GRP	11 pg/ml
Eos	1%	Na	141 mEq/L	Mycoplasma/CF	< 4
Mono	8%	K	4.1 mEq/L	MPO-ANCA	< 10 EU
Hb	12.8 g/dl	CK	83 IU/L	PR3-ANCA	< 10 EU
Plt	36.4×10^4 / μ l			KL-6	373 U/ml
AST	25 IU/L			ANA	$\times 80$
ALT	15 IU/L	TP	7.1 g/dl	Homogene	$\times 80$
ALP	140 IU/L	Alb	4 g/dl	Speckled	$\times 80$
LDH	226 IU/L	CRP	0.3 mg/dl	IgG	1,469 mg/dl
				IgA	281 mg/dl

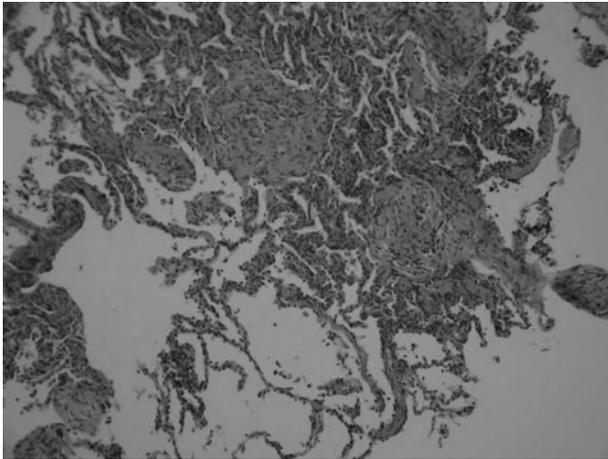


Fig. 3 Histological findings from a transbronchial lung biopsy revealed organizing exudates in the alveolar space and infiltration in the alveolar wall.

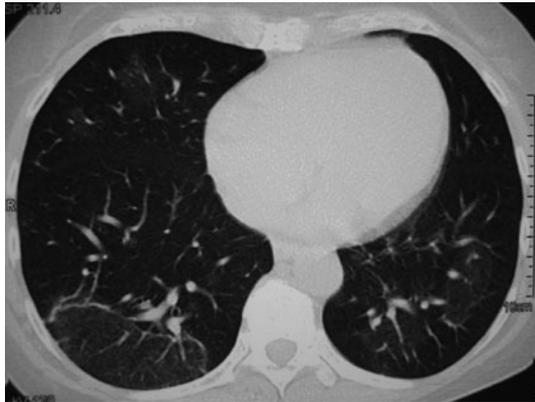


Fig. 4 Chest CT after stopped taking health food showed almost complete resolution of the abnormal shadows seen on admission.

を高めることによって目の健康維持にお役立ていただける健康食品」とされている²⁾。本例でも目の栄養剤として服用されていた。

薬剤性肺障害の病態としては二つの機序が考えられており^{3,4)}、一つは薬剤またはその代謝産物による直接の細胞傷害であり、もう一つは過敏性反応によるものである。抗生物質や漢方薬によるものは主に後者であり、III型およびIV型反応、場合によってはI型反応が関与していると考えられている。それぞれどの型のアレルギーが関与しているのかについては、DLSTや皮内反応、BALFのリンパ球増加などから判断する。本例のBALFでは総細胞数の増加、リンパ球分画の増加、CD4/CD8の低下を認め、報告されている漢方薬による薬剤性肺障害の所見と一致した。リンパ球分画の増加やCD4/CD8の低下は過敏性肺炎でみられる所見と同様であり、同様のア

Table 2 DLST for the health food taken by patient and 14 elements of health food.

	S.I. (%)
New Eye Return®	183
Chugoku Gomi	88
Yatsumeunagi (lamprey)	97
Ninjin Ekisu (extract of ginseng)	177
Denshichi Ninjin (pseudoginseng)	794
Hachimitsu (honey)	355
Matsuura Kongou	248
Kaikei Jiou (Chinese foxglove)	181
Ritan (carp gallbladder)	71
Chen pi (tangerine peel)	95
Komugihaiga (wheat germ)	1,869
Nyuutou (lactose)	130
Kaigara calcium (shell calcium)	120
Shotou Shibousan (sucrose ester of fatty acids)	113
Same no Hire (shark fin)	144

レルギー反応が肺で生じている可能性が考えられる。

また本例では肺胞腔内に肉芽腫組織の形成、肺胞隔壁に慢性炎症細胞浸潤を認め器質化肺炎パターンと考えられた。器質化肺炎をきたす薬剤としては小青竜湯など多数の薬剤で報告⁵⁾があり、健康食品としてはサプリメント「石蓮花」なども報告されている⁶⁾。しかし同じ薬剤でもさまざまな病理組織パターンを示す。薬剤性肺障害では特異的病理組織像はなく、間質性肺炎のあらゆるパターンを取りうるとされており、非特異的所見の組み合わせにより示されていることも少なくない⁷⁾。

薬剤性肺炎の診断基準として汎用されている田村らが考案した診断基準⁸⁾では、①薬物開始後(1~6週)に肺障害を認める、②初発症状として発熱、咳、呼吸困難、発疹(2項目以上を陽性とする)、③末梢血液像に白血球増多または好酸球増多を認める、④薬剤感受性テストが陽性である、⑤偶然の再投与により肺臓炎が再現する、のうち、①と④または①と⑤を満たすものを確診としている。本例は①と④を満たし、田村の診断基準上では確診にあたる。

本例でのニューアイリタン®に対するDLSTは183%と陽性であり、その構成成分14種に対しても追加のDLSTを施行したところ、5種で陽性を示した。生薬に対するDLSTでは、黄芩や半夏、柴胡を含む漢方薬が陽性を示す報告がなされているが^{9)~11)}、被疑薬には含まれていなかった。また構成成分である中国五味と松浦五味はどちらも枸杞子、菊花、恵比寿草、山茱萸、大葉子を混合した粉末であるが、松浦五味のみでDLST陽性を示した。販売元に問い合わせたところその成分比率も同様とのことであり、結果に差が生じた点については不明であった。

DLSTは偽陽性、偽陰性が多いと報告されている¹²⁾¹³⁾。特に漢方薬では約半数の症例で陽性となるという報告があり、信頼性には問題があるとされる。偽陽性が多い理由として、漢方薬は複数の生薬の合剤であるため免疫学的交叉を示す可能性などが指摘されている。また安井は、DLSTと薬剤負荷試験(drug challenge test : DCT)には関連性が見出せなかったとしており¹⁴⁾、漢方薬のみならずその他の薬剤でもDLSTのみで薬剤性肺炎を診断することは誤診につながる可能性がある¹⁵⁾。特に本例でDLST高値を示した「小麦胚芽」、「蜂蜜」は、日常生活で摂取する機会の多い食品であるが、病歴上これまで同食品の摂取によって今回と同様の症状を認めたことはなく、ニューアイリタン®でのDLST軽度高値および構成成分での高値から直接病原性と関連付けることはできない。DCTは確実な診断方法であるが再投与にて致死的反応をきたす場合があり、健康食品として用いられている本例では行うべきではないと考え施行していない。

我が国では健康食品を内服している頻度も高く、肺障害の発生の際は健康食品の関与についても疑う必要がある。

引用文献

- 1) 築山邦規, 田坂佳千, 中島正光, 他. 小柴胡湯による薬剤誘起性肺臓炎の1例. 日胸疾会誌 1989; 27: 1556-61.
- 2) 日誠マリン工業ホームページ: <http://www.nissei-marine.co.jp/goods/index.html>
- 3) Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease, Part 1: Cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 321-40.
- 4) Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease, Part 2 : Noncytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 488-505.
- 5) 畑 芳夫, 上原久幸. 経過中 reversed halo sign がみられた小青竜湯による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2005; 43: 23-31.
- 6) 工藤佳奈, 北島裕彦, 立花恒輔, 他. サプリメント「石蓮花」による薬剤誘起性肺炎と考えられた1例. 臨と研 2010; 87: 146-9.
- 7) 福岡順也, 田中供典, 堀 隆, 他. 薬剤性肺障害の病理 病理診断の役割. 臨放 2007; 52: 1215-25.
- 8) 薬剤性肺障害の評価. 治療についてのガイドライン. 東京: 日本呼吸器学会, 2006.
- 9) 畑中延介, 山岸 亨, 亀村裕貴, 他. 防風通聖散による薬剤性肺炎・肝障害の1例. 2006 日呼吸会誌 44: 335-9.
- 10) 西森文美, 山崎啓一, 神 靖人, 他. 黄ごんによると思われる薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 1999; 37: 396-400.
- 11) 篠原洋子, 大野智之, 森本絵美子, 他. 紫苓湯による薬剤性肺炎の1例. 日胸臨 1998; 57: 132-5.
- 12) 安井正英: 薬剤性肺障害におけるDLSTの意義. Annual Review 呼吸器. 東京: 中外医学社. 2004; 159-65.
- 13) 秋山 修: 薬剤性肺障害の診断: DLSTの有用性と限界. 呼吸器科 2007; 109-13.
- 14) 安井正英: チャレンジテスト1) 薬剤. 日胸臨 2008; 67 (増刊): S42-6.
- 15) 山口哲夫: 漢方薬による薬剤性肺炎. 成人病と生活習慣病 2007; 307-12.

Abstract**A case of drug-induced pneumonitis resulting from natural medicines, New Eye Return[®]**

Junji Takiguchi^a, Hirokazu Sakamoto^a, Sachi Harita^b,
Kayoko Okamura^a, Yoko Yu^a and Kazuo Onishi^a

^aDepartment of Internal Medicine, Kobe Rosai Hospital

^bSaiseikai Shigaken Hospital

A 56-year-old woman was admitted to our hospital with persistent dry cough and infiltrative shadows in a chest X-ray. Since 1 month ago, she started to take New Eye Return[®], a kind of natural medicine. Two weeks later, she developed a dry cough. Chest radiograph images showed bilateral infiltrative shadows in the lower lung field. Chest computed tomography revealed diffuse consolidation shadows predominantly in the bilateral lower lung fields. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) disclosed an increased proportion of lymphocytes and a decreased ratio of CD4/CD8. The histological examination using transbronchial lung biopsy (TBLB) specimens revealed polypoid granulation tissue in the terminal air spaces. These findings were consistent with organized pneumonia pattern. Shortly after she had quit taking the natural medicine, her conditions recovered, and the air space consolidation of the chest X-ray reduced. Based on the clinical course and these findings, we diagnosed her as having drug-induced pneumonitis resulting from New Eye Return[®]. To the best of our knowledge, this is the first case of pneumonitis induced by New Eye Return[®].