

●症 例

再曝露により診断した輸入痩身用健康食品による好酸球性肺炎の1例

石綿 司^{a,*} 村田 研吾^a 山本 佑樹^{a,#}
 和田 曉彦^a 高森 幹雄^a 藤田 明^{a,†}

要旨：症例は35歳，女性．輸入痩身用健康食品（スーパーファットバーニングTM）を服用後に発熱，乾性咳嗽を認め，右上肺野浸潤影，末梢血好酸球増多，気管支肺胞洗浄にて好酸球分画増加（45%）を呈し，好酸球性肺炎と診断した．同食品へのdrug lymphocyte stimulation test（DLST）は陽性と判明．同食品の服用を中止しステロイド治療開始後速やかに改善したものの，禁止指導にもかかわらず再度同食品を服用し発熱，好酸球増多，胸部異常陰影を認め，同食品による薬剤性好酸球性肺炎の再燃と診断した．痩身用健康食品により好酸球性肺炎をきたすことを示す，貴重な症例と考えた．

キーワード：好酸球性肺炎，痩身用健康食品，チャレンジテスト，気管支肺胞洗浄

Eosinophilic pneumonia, Slimming health food, Challenge test (rechallenge),
 Bronchoalveolar lavage

緒 言

現在，さまざまな健康食品が存在し，利用者が増加している．一方で健康食品による健康被害の報告も増加しており，そのなかで薬剤性肺障害例も報告されている．近年，痩身効果をうたった健康食品の流通は著しく，若い女性を中心に人気を集めており，インターネットを通じて手軽に入手できることも普及に寄与している．痩身用健康食品の健康被害として，これまでに甲状腺機能異常や肝障害を呈した症例は報告されているが，薬剤性肺障害をきたした症例は我々が検索した範囲では見つけられなかった．今回我々は，痩身用健康食品の摂取後に好酸球性肺炎を生じ，再曝露により診断しえた1例を経験したため，若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

症例：35歳，女性．

主訴：発熱，乾性咳嗽．

既往歴：小児期気管支喘息．

喫煙歴：never smoker，ペット飼育歴：なし．

家族歴・アレルギー歴：特記すべきものなし．

職業歴：化粧品販売．

現病歴：2011年5月，輸入痩身用健康食品（商品名スーパーファットバーニングTM）を初めて購入し摂取（1日1回1カプセル）．服用1週間後より発熱，乾性咳嗽が出現し，近医受診した．下気道感染が疑われクラリスロマイシン（clarithromycin）処方されるも改善せず，再診時に胸部異常陰影を指摘された．細菌性肺炎および気管支喘息と判断され，クラリスロマイシン継続処方およびプラナルカスト水和物（pranlukast hydrate），ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物（budesonide/formoterol fumarate hydrate）を新規処方され使用しても症状改善せず，胸部異常陰影が悪化したことから7月7日に呼吸器内科受診し，入院となった．同食品摂取開始から58日間経過していた．

来院時身体所見：身長162cm，体重48.8kg，BMI 18.6kg/m²，意識清明，血圧116/80mmHg，脈拍94/min，呼吸数16/min，SpO₂95%，体温38.2℃，結膜貧血・黄疸なし，鼻閉なし，頸部リンパ節腫脹なし，心音正常・心雑音なし，呼吸音ラ音聴取しない，腹部平坦・軟・圧痛なし，四肢浮腫なし，皮疹なし，しびれなし，感覚鈍麻なし，その他特記すべきことなし．

血液検査では好酸球増多（好酸球分画32%，6,240/μl），CRP上昇，IgE上昇を認めた．MPO-ANCAは陰性であった（Table 1）．

連絡先：石綿 司

〒183-8524 東京都府中市武蔵台2-8-29

^a 東京都立多摩総合医療センター呼吸器内科

* 現 国保直営総合病院君津中央病院呼吸器内科

現 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

† 現 東京都保健医療公社多摩北部医療センター

(E-mail: tsukasa31@hotmail.com)

(Received 25 Jul 2012/Accepted 12 Oct 2012)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		BALF (from right B ³ b)	
WBC	19,500/ μ l	TP	7.9 g/dl	Recovery rate	33.3%
Neut	52%	Alb	3.8 g/dl	Total cell count	10.9×10^4 /ml
Lym	11%	BUN	10.7 mg/dl	M Φ	52%
Eos	32%	Cr	0.47 mg/dl	Neut	1%
Mono	6%	T-Bil	0.3 mg/dl	Lym	2%
Baso	0%	Na	138 mEq/L	Eos	45%
RBC	412×10^4 / μ l	Cl	101 mEq/L	CD4/CD8	1.21
Hb	12 g/dl	K	3.8 mEq/L	Culture	negative
Ht	36.2%	CK	33 IU/L	Cytology	Class I
Plt	38.3×10^4 / μ l	AST	12 IU/L		
		ALT	10 IU/L		
		LDH	152 IU/L	DLST stimulation index	
		ALP	158 IU/L	Super Fat Burning TM	
		Glu	93 mg/dl	positive	315%
		CRP	3.37 mg/dl		
		KL-6	86 IU/L		
		SP-D	62.3 IU/L		
		IgE	555 IU/ml		
		MPO-ANCA	<10 EU		
		β -D-Glucan	<5 pg/ml		

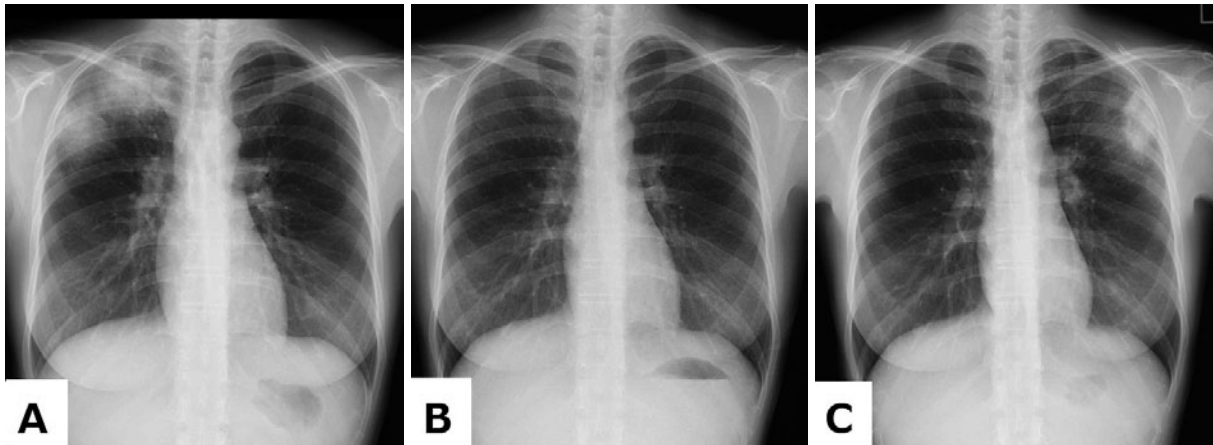


Fig. 1 Chest radiographs show infiltrative shadows in the right upper lung field on admission (A), improvement after steroid treatment (B), and reemergence of infiltrative shadows in the left upper lung field after reexposure (C).

胸部単純 X 線写真 (Fig. 1A) : 右上肺野に浸潤影を認めた。

胸部 CT 写真 (Fig. 2) : 右上葉に非区域性の浸潤影が生じ、正常肺実質との境界は明瞭。左肺野に異常陰影は認めず、胸水も認めない。

入院後経過 : 瘦身用健康食品の内服中止とし、入院翌日に気管支鏡検査を施行した。気管支内腔は両側気管支粘膜の軽度浮腫を認める所見であり、右 B³b より気管支肺胞洗浄および経気管支肺生検 (TBLB) を施行した。気管支肺胞洗浄液の所見 (Table 1) は総細胞数 10.9×10^4 /ml, マクロファージ 52%, 好中球 1%, リンパ球 2%,

好酸球 45%, CD4/CD8 比 1.21 と好酸球分画の増加を認め、抗酸菌塗抹陰性、一般細菌培養陰性、真菌培養陰性、細胞診 Class I であった。TBLB で得られた組織からは、胞隔の線維性肥厚と炎症細胞増生、好酸球増多が目立ち、一部肉芽を認める所見であった。好酸球性肺炎を疑い、プレドニゾロン (prednisolone) 35 mg/日の内服を開始したところ臨床症状・好酸球増多・画像所見 (Fig. 1B) は速やかに改善し、浸潤影は消失したため、1 週間の内服で終了とし退院した。ステロイド治療開始前に提出した瘦身用健康食品「スーパーファットバーニングTM」の DLST (drug lymphocyte stimulation test)



Fig. 2 Chest CT on admission showing irregular infiltrative shadows in the right lung field with upper lobe dominance.

が陽性と判明した (stimulation index : 315%)。

プレドニゾロン内服中止 31 日後から患者が同食品を再摂取し (1日1回1カプセル), 再内服後 17 日目に 38°C の発熱および全身倦怠感が生じ東京都立多摩総合医療センター救急外来を受診した。受診時, 理学所見上は有意所見なく, 聴診上ラ音は聴取しなかったものの, 胸部単純 X 線写真にて左上肺野に浸潤影を認めた (Fig. 1C)。血液検査所見では好酸球増多 (好酸球分画 19%, 2,240/ μ l) を認め, CRP 上昇 (3.55 mg/dl) を伴っていた。「スーパーファットバーニング™」の再曝露による発症と判断し, プレドニゾロン 35 mg/日の 1 週間内服にて, 症状および胸部異常陰影は改善した。

考 察

健康食品による健康被害については, これまでに複数報告されている。プロポリスによる肝障害例¹⁾, アガリクス茸による肝障害例²⁾, ウコンによる肝障害例³⁾, 中国製痩身用健康食品による劇症肝炎例⁴⁾, 呼吸器障害をきたした例として, アガリクス茸による薬剤性肺炎例⁵⁾, アマメシバによる閉塞性細気管支炎例^{6)~8)}, コエンザイム Q10 による薬剤性肺炎例⁹⁾, キトサンの関与が疑われた急性好酸球性肺炎例¹⁰⁾などがある。特に痩身目的の健康食品による健康被害の数は, 厚生労働省の発表によると近年急増しており, 注意喚起されている。

今回の症例で用いられた痩身用健康食品「スーパーファットバーニング™」は, インターネットを通じて広く販売されており (2012 年 7 月現在), 利用者は多い。同食品による甲状腺機能亢進症状などの健康被害の報告もなされている¹¹⁾。しかし我々が検索した範囲では, これまでに好酸球性肺炎を発症した報告は見つけれなかった。

Allen と Davis¹²⁾ は好酸球性肺疾患を, ①単純性好酸

球性肺炎, ②慢性好酸球性肺炎, ③急性好酸球性肺炎, ④特発性好酸球増加症候群, ⑤喘息, ⑥アレルギー性気管支肺アスペルギルス症, ⑦気管支中心性肉芽腫症, ⑧ Churg-Strauss 症候群, ⑨寄生虫感染, ⑩薬剤性に分類している。

好酸球性肺炎を認めた場合, 原因となりうる病態を鑑別する必要がある。本症例においては, 小児期気管支喘息の既往があったものの, 成人になってからの再燃はなく, BAL 所見からは真菌や寄生虫の関与は疑われなかった。MPO-ANCA 陰性で, TBLB からも血管炎を疑わせる所見は認められず, エピソードから薬剤性と判断された。

日本呼吸器学会の『薬剤性肺障害の診断・治療の手引き』では薬剤性肺障害の肺胞・間質領域の臨床病型を, 急性肺損傷, 特発性間質性肺炎, 好酸球性肺炎, 過敏性肺炎, 肉芽腫性間質性肺疾患, 肺水腫などに分けている¹³⁾。診断には, 田村¹⁴⁾の薬剤誘起性肺臓炎の診断基準案が用いられることが多いが, DLST などの薬剤感受性試験には偽陽性・偽陰性の問題があり, いまだその信頼性は議論されている。近年 Camus らの基準¹⁵⁾が汎用されている。①原因薬剤の投与歴, ②薬剤に起因する臨床病型の報告がある, ③他の原因疾患が否定できる, ④薬剤中止により病態が改善する, ⑤再投与・誘発により増悪する, 以上 5 項目である。最も信頼性が高いのが薬剤再投与による誘発試験と考えられている¹⁶⁾が, 再投与により急性呼吸窮迫症候群 (ARDS), 中毒性表皮壊死症 (TEN), Stevens-Johnson 症候群, アナフィラキシーといった致死的な副作用をきたす可能性もあり, 実際には行われにくいことも多い。本症例では, 偶発の再曝露による再発症がみられ診断しえた。

薬剤性好酸球性肺炎の機序として, 肺組織内で薬剤による刺激を受けた Th2 細胞からの IL-5 を代表とするサイトカインの産生が好酸球の誘導に関与していると考えられているものの, 全容は明らかとはなっていない¹⁷⁾¹⁸⁾。

Allen¹⁸⁾によると, 薬剤曝露から 8 週以内に症状が出現するのが典型的であるものの, 薬剤使用から 5 年を経て出現した例もあると報告している。急性好酸球性肺炎や慢性好酸球性肺炎における BALF 好酸球分画は 25~88% (平均 50%) と報告されているが, 薬剤性の好酸球性肺炎はそれよりも低く 14~42% (平均 21%) と報告されている¹⁹⁾。本症例においては 45% であり, 従来の報告よりも高値であった。

症例の「スーパーファットバーニング™」について, 熊本県保健環境科学研究所の検査により, シブトラミンおよび甲状腺ホルモンである L-チロキシン (T4), L-トリヨードチロニン (T3) が含まれていることが判明している。シブトラミンはモノアミン再取込阻害作用があ

り、海外では肥満抑制薬として使用されているが、我が国では承認されていない医薬品である。今回のDLSTはカプセルそのものを用いて行っており、どの成分と反応したかは特定できていない。

このように、未認可成分が消費者に知らされないまま販売されている現状がある。昨今、さまざまな種類の健康食品が市場に出回り、その効用も不確かながら多種類の健康食品を常用する人が増えている。特に痩身を目的としたものは若い女性を中心に人気があり、各種メディア媒体の煽りを受け使用者は増える一方である。

診察時に詳細な薬剤歴を聴取するのは従来どおりであるが、健康食品の使用歴についても詳細に問診すべきと考えられた。健康食品により呼吸障害をきたす可能性があるということに留意すべきである。

本症例の要旨は第197回日本呼吸器学会関東地方会(2011年11月19日)において発表した。

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

引用文献

- 1) Takeshita A, Shinjo K, Ohnishi K, et al. Allergic reaction involving liver dysfunction and disseminated intravascular coagulation caused by a health food. *Intern Med* 1995; 34: 1207-9.
- 2) 内藤裕史. 健康食品による健康被害. *アンチ・エイジング医学* 2007; 3: 403-8.
- 3) 石田 聡, 小島裕治, 大山田純, 他. 健康食品による薬物性肝障害. *肝・胆・膵* 2004; 48: 747-5.
- 4) 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: 488-92.
- 5) 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. *日胸臨* 2003; 62: 1027-31.
- 6) Lai RS, Chiang AA, Wu MT, et al. Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Taiwan. *Lancet* 1996; 348: 83-5.
- 7) 山元滋樹, 東元一見, 大中原研一, 他. 「アマメシバ」摂取に関連した閉塞性細気管支炎. *日胸臨* 2004; 63: 921-9.
- 8) 林 美保, 田川暁大, 小倉高志, 他. アマメシバ摂取による閉塞性細気管支炎が疑われた母娘例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 81-6.
- 9) 西野正人, 宇佐神雅樹, 杉村 悟, 他. コエンザイム Q10 の関与が疑われた薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 766-70.
- 10) 中西正教, 岡村誠太郎, 出村芳樹, 他. 喫煙チャレンジテストが陽性であり、健康食品の関与も疑われた急性好酸球性肺炎の一例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 357-62.
- 11) 厚生労働省ホームページ. 健康被害情報・無承認無許可医薬品情報. <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/musyounin.html>
- 12) Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423-38.
- 13) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会(編). 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 東京: メディカルレビュー社. 2012.
- 14) 田村昌士. 薬剤誘起性肺臓炎. 三理一郎編. 間質性肺炎とその周辺. 東京: 金原出版. 1983; 262-70.
- 15) Camus P. Drug induced infiltrative lung diseases. In: Schuarts MI, King TE Jr. ed. *Interstitial Lung Disease*. 4th ed. Hamilton: BC Decker. 2003; 485-534.
- 16) Choquet-Kastylevsky G, Vial T, Descotes J. Drug allergy diagnosis in humans: possibilities and pitfalls. *Toxicology* 2001; 158: 1-10.
- 17) Kita H, Sur S, Hunt LW, et al. Cytokine production at the site of disease in chronic eosinophilic pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1437-41.
- 18) Allen JN. Drug-induced eosinophilic lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 77-88.
- 19) Miyazaki E, Nureki S, Fukami T, et al. Elevated levels of thymus- and activation-regulated chemokine in bronchoalveolar lavage fluid from patients with eosinophilic pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1125-31.

Abstract

A case of eosinophilic pneumonia resulting from imported slimming health food diagnosed by reexposure

Tsukasa Ishiwata^{a,*}, Kengo Murata^a, Yuuki Yamamoto^{a,#}, Akihiko Wada^a,
Mikio Takamori^a and Akira Fujita^{a,†}

^aDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

*Present address: Department of Respiratory Medicine, Kimitsu Chuo Hospital

#Present address: Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

†Present address: Tama-Hokubu Medical Center, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation

A 35-year-old woman presenting with fever and nonproductive cough after taking imported slimming health food (Super Fat BurningTM) was admitted. Chest radiography and computed tomography showed infiltrative shadows in the right upper field. Blood tests showed peripheral eosinophilia, and bronchoalveolar lavage fluid revealed a high proportion of eosinophils (45%). Based on these findings, a diagnosis was made of her disease as eosinophilic pneumonia. After cessation of taking the slimming health food and administration of corticosteroid, symptoms, laboratory, and image findings improved. Following discharge from our hospital, she took the slimming health food against our advice. She was admitted to our hospital complaining of fever. Eosinophilia and abnormal shadows in the left upper lung field were found. Our report suggests that the slimming health food can induce lung injury.