

●症 例

コンドロイチン・ヒアルロン酸が原因と考えられた薬剤誘起性肺炎の1例

田尻 守拡 岡山 雄亮 内藤 佳子 川山 智隆 星野 友昭

要旨：症例は74歳，男性．コンドロイチン・ヒアルロン酸の経口サプリメントを摂取2週間後より乾性咳嗽を認め，さらに4ヶ月後に労作時呼吸困難が出現したため入院となった．胸部X線上下両肺野に網状陰影と容量減少を認め，血清KL-6値が高値(3,378 U/L)で，気管支肺胞洗浄液ではリンパ球分画(55.2%)増多とCD4/8比(0.58)の低下を認めた．胸腔鏡下肺生検では非特異性間質性肺炎に類似し，間質への好酸球の浸潤を認めた．被疑薬中止で自然寛解し薬剤性誘起性肺炎と診断した．同サプリメントに伴う薬剤誘起性肺炎の報告はなく貴重な症例と考え報告した．

キーワード：薬剤誘起性肺炎，経口サプリメント，コンドロイチン，ヒアルロン酸

Drug-induced pneumonia, Oral supplement, Chondroitin, Hyaluronic acid

緒 言

近年，関節リウマチや変形性膝関節症に対する，コンドロイチンやヒアルロン酸の経口摂取による補助療法の有用性が検討されている^{1)~5)}．コンドロイチンやヒアルロン酸などの経口サプリメント類は，医学的に有用性や安全性が十分に検証される前に，健康食品や医薬部外品として手軽に購入でき，安易に摂取できる環境にある⁶⁾．コンドロイチンやヒアルロン酸は，食用として使用される植物や動物あるいは魚介類に含まれており，各々の成分に過敏症を有する者以外は，経口摂取において問題はないとされる．我々が調べた限りでは，コンドロイチンやヒアルロン酸の経口サプリメント摂取に伴う薬剤誘起性肺炎の報告例はなかった^{2)~4)}．しかし，我が国では医薬品と異なり経口サプリメントや健康食品における有害事象の報告義務制度がないために，過小評価されている可能性はある．今回我々は，コンドロイチン・ヒアルロン酸が原因と考えられた薬剤誘起性肺炎を経験したので，報告する．

症 例

患者：74歳，男性(職歴：衣類裁断業，65歳から無職)．

連絡先：田尻 守拡

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

(E-mail: motajiri@med.kurume-u.ac.jp)

(Received 16 Oct 2012/Accepted 17 Jan 2013)

主訴：乾性咳嗽，労作時呼吸困難．

既往歴：54歳時に高血圧症および脂質異常症でオルメサルタンメドキシミル(olmesartan medoxomil)，ロスバスタチンカルシウム(rosuvastatin calcium)を常用．

生活歴：喫煙歴は40本/日を24年間(54歳時に禁煙)．

現病歴：2011年1月，検診時の胸部X線写真では異常はなかった(Fig. 1a)．同時期から両膝関節痛に対しコンドロイチン・ヒアルロン酸の経口サプリメントの定期内服を始めた．同月下旬から乾性咳嗽が出現．さらに4月下旬から労作時呼吸困難を自覚した．5月に胸部X線およびCTで間質性肺炎の診断で入院となった．

身体所見：意識清明．身長168 cm，体重68 kg．体温36.8℃．血圧134/80 mmHg，脈拍80回/min，呼吸数18/min．胸部聴診上両側下肺野にfine crackles聴取．腹部異常なし．皮膚および神経学的異常なし．ばち指なし．

入院時検査所見：末梢血白血球数および分画に異常なく，血清C反応蛋白上昇はなかったが，血清KL-6は高値(3,378 U/L)であった(Table 1)．肺機能検査では肺活量が2.92 Lで，動脈血液ガス分析(室内気)ではPaO₂の軽度低下(74.3 Torr)を認めた(Table 1)．胸部X線写真は，入院4ヶ月前の検診時(Fig. 1a)には異常なく，入院時(Fig. 1b)では両側下肺野の網状影と肺野全体の容量減少を認めた．胸部CT写真(Fig. 2)では，非区域性に淡いすりガラス陰影と一部にair-bronchogramを伴う浸潤影を認め，両側性に下葉区域気管支に限局した気管支周囲の異常と牽引性気管支拡張像を認めた．蜂巣肺はなかった．

臨床経過：入院3日目に右B³bから回収したBALF(回

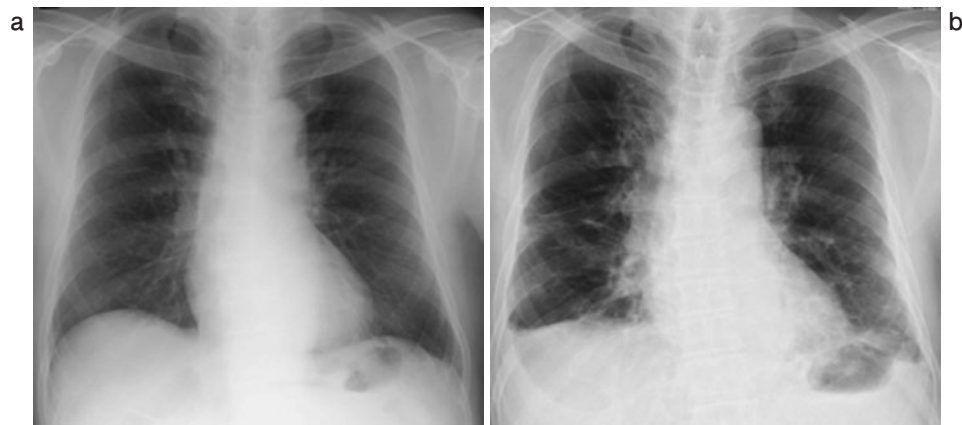


Fig. 1 (a) Chest radiograph showing no abnormality 5 months before admission. This patient had no respiratory symptoms. (b) Chest radiograph on admission demonstrates reticular shadows and loss of volume in both lower-lung fields.

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		BUN	16.3 mg/dl	BALF (rt. B ⁵ b)	
WBC	6,600/ μ l	Crea	0.7 mg/dl	Recovery	90 ml
Nt	60.2%	Na	140 mEq/L	Bacteria	negative
Ly	27.6%	K	4.9 mEq/L	AFB	negative
Mo	8.0%	Cl	104 mEq/L	Cytology	class I
Eo	3.3%	CRP	0.04 mg/dl	TCC	2.5×10^5 /ml
Ba	0.9%	KL-6	3,378 U/L	AM	42.4%
RBC	510×10^6 / μ l	IgG	1,250 mg/dl	Ly	55.2%
Hb	16.9 g/dl	IgA	169 mg/dl	Nt	0.6%
Ht	46.6%	IgE	150 IU/L	Eo	1.8%
Plt	160×10^3 / μ l	RF	<1 IU/L	Ba	0%
ESR	6.0 mm/h	ANA	<40 fold	CD4/CD8	0.58
Immunochemistry		Blood gas analysis		Lung function test	
AST	28 U/L	pH	7.41	VC	2.92 L
ALT	29 U/L	PaO ₂	74.3 Torr	%VC	82.7%
LDH	174 U/L	PaCO ₂	35.2 Torr	FEV1	2.33 L
γ -GTP	38 U/L	DLST		%FEV1	85.0%
ALP	149 U/L	Supplement	340 cpm	FEV1/FVC	80.1%
T. Bil	0.5 mg/dl	Control	402 cpm	RV	1.39 L
T. pro	7.4 g/dl	SI	84%	RV/TLC	32.5%
Alb	4.3 g/dl			%DLco	73.9%

収=90/150 ml) では、悪性所見はなく、病原微生物は検出されなかった。総細胞数は 2.5×10^5 /ml で、細胞分画ではリンパ球分画の増加 (55.2%) および CD4/8 比の低下 (0.58) を認めた。好酸球分画は 1.8% であった (Table 1)。経気管支肺生検では診断が得られず、入院 14 日目に原因精査および治療方針決定目的で左上葉および舌区より VATS を行った。病理組織所見では、非特異性間質性肺炎 (NSIP) 様の変化と器質性肺炎 (OP) が混在しており、間質内に好酸球の浸潤を伴っていた (Fig. 3)。肉芽腫、肺胞出血、蜂巢肺や高度の線維化はなかった。コンドロイチン・ヒアルロン酸の経口サプ

メント摂取開始後から症状が出現した時間的経緯と好酸球浸潤を伴う NSIP 所見から同サプリメントによる薬剤誘起性肺炎を疑い、被疑薬を中止した。ステロイドを投与せずに、サプリメント中止 14 日目には症状が改善し、中止 62 日目の胸部 X 線写真および胸部 CT 検査も軽快し (Fig. 4)、肺活量の増加 (3.20 L) も認め、6 ヶ月の経過で血清 KL-6 値も正常化 (489 U/L) した。現在まで再発はみられていない。

考 察

コンドロイチン・ヒアルロン酸の経口サプリメントが

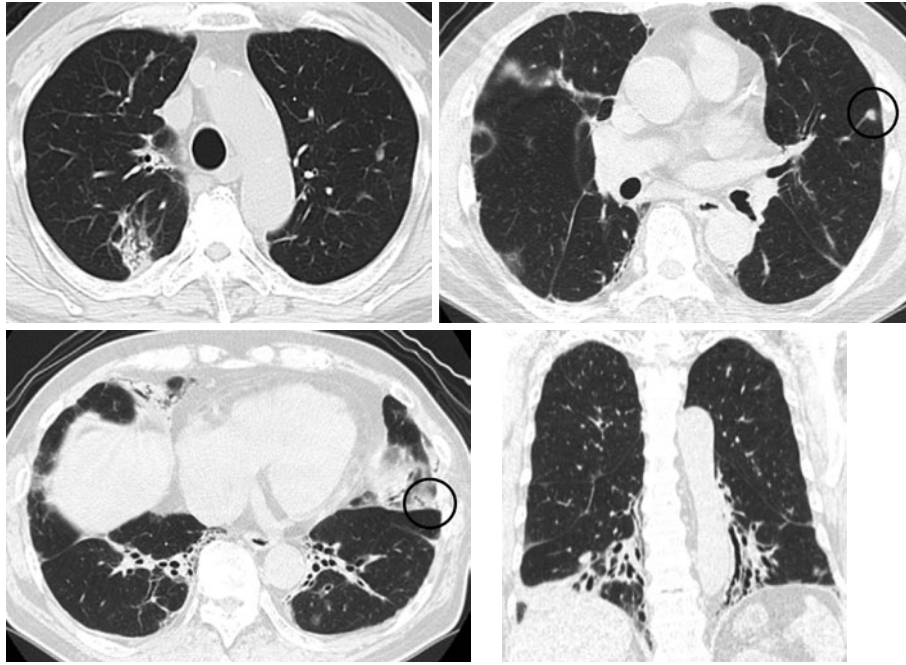


Fig. 2 Chest computed tomogram on admission demonstrates partial consolidation with air-bronchogram signs in the right upper lobe, patchy ground-glass phenomena in both upper lobes, and peribronchial opacities with bronchiectasis in the bilateral lower lobes. Circle: VATS proven site.

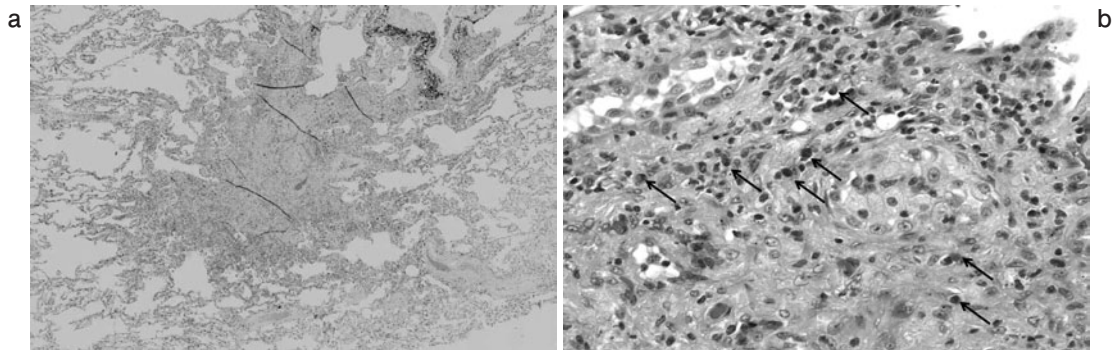


Fig. 3 Histological appearance of lung tissues obtained by video-assisted thoracic surgery demonstrates (a) nonspecific interstitial pneumonia-like lesions and organizing pneumonia [hematoxylin-eosin (HE) stain, $\times 60$], (b) eosinophilic infiltrations (arrow) (HE stain, $\times 400$).

原因と考えられた薬剤誘起性肺炎の1例を経験した。コンドロイチンやヒアルロン酸の経口摂取による補助療法の有用性は、近年、関節リウマチや変形性膝関節症に対し検討されており^{1)~5)}、またアンチエイジングを目的に服用する消費者も多い。健康食品や医薬部外品として手軽に購入でき、安易に摂取できる環境にある⁶⁾。本例では両膝関節痛に対し定期服用されていた。

薬剤誘起性肺炎の診断は原因となる薬物摂取と発症の時間的關係および他原因の否定によってなされる⁷⁾。Camusの基準⁸⁾に従うと、本例では、①臨床症状発現時

期と経口サプリメント摂取開始時期が一致している、②画像でNSIPが疑われ、病理像ではリンパ球および好酸球を主体とした間質性肺炎像であったが、usual interstitial pneumonia (UIP)は否定的、③自己免疫疾患、過敏性肺炎、サルコイドーシス、心不全や感染症が否定され、④経口サプリメントの中止後に症状および検査所見の異常は消失した。本例では、同経口サプリメントの副作用報告例が少なく、有害事象が予期できない危険性があったことと患者本人の同意が得られなかったことから、被疑薬の再投与試験は行わなかった。薬剤誘起性肺

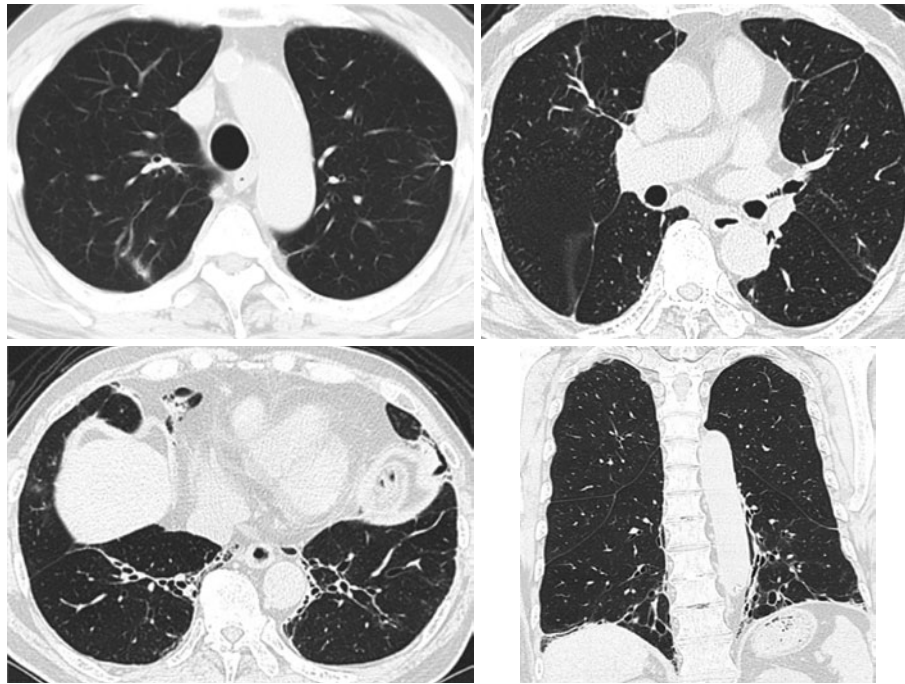


Fig. 4 The partial consolidation and air-bronchogram sign in the right upper lobe have almost disappeared. Chest computed tomography 64 days after withdrawal of the oral chondroitin and hyaluronic acid supplement demonstrate improvement of the peribronchial opacities, but not of bronchiectasis in the bilateral lower lobes.

炎に対する原因物質を特定する目的でしばしば、被疑薬を用いたリンパ球刺激試験 (DLST) が用いられる。しかし、その感度は高いとはいいがたく、薬剤の種類によっては、DLST に適応できない場合がある⁹⁾¹⁰⁾。本例でもDLSTを施行したが、陰性の結果であった。本例における経口サプリメントは、主成分がサメの軟骨から抽出されたコンドロイチンとヒアルロン酸で、成分表示にはそのほかにデキストリン、パラチノース加熱物、アセチルグルコサミン、セルロースなどが記載されていた。この中のどの成分が肺病変を誘発したかは不明であり、各々の成分についての肺障害の報告も検索しえた範囲ではなかった。

びまん性陰影を呈する薬剤誘起性肺炎では、NSIP, UIP, 好酸球性肺炎, OP, びまん性肺胞傷害, 過敏性肺炎や肺胞出血などの所見と類似し、それぞれの所見が混在することもしばしばである⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。したがって、BAL・VATSの臨床的意義は、呼吸器感染症や悪性疾患、肺胞蛋白症など特有所見を呈する疾患の除外と、その病態・病理所見を推察する情報収集にある。肺の病理所見も同一肺にさまざまな所見が混在し、典型的な特発性間質性肺炎群の病理に一致しないことも多い⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。本例の胸部CT画像所見では、両側上肺野は非区域性に淡いすりガラス陰影と一部にair-bronchogramを伴う浸潤影を

認め、下肺野に蜂巢肺はないが、両側性に下葉区域気管支に局限した気管支周囲の異常と牽引性気管支拡張像を認め、NSIP, 好酸球性肺炎やOPが疑われた。VATSで得られた肺組織では、真菌や寄生虫感染症の所見はなく、好酸球浸潤およびOPを伴うNSIPに類似する病理所見を得た。BALFではCD8細胞優位なリンパ球が増加しており、OP所見を反映している可能性が示唆された^{9)~13)}。一方、病理組織で認められた好酸球性炎症は間質が主体であり、BALFに反映されていなかった。

薬剤誘起性肺炎では、血清KL-6値が異常高値を示すことが知られている⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。KL-6は、II型肺胞上皮細胞から分泌されるムチン様糖蛋白抗原の一つで、特発性肺線維症や過敏性肺炎診断のためのバイオマーカーとして知られている¹⁴⁾¹⁵⁾。本例も、初診時の血清KL-6値は3,378 IU/Lで、臨床症状および他の検査異常の改善とともに正常化した。過去の報告¹⁶⁾¹⁷⁾と同様に、血清KL-6値は病勢把握に適した血清バイオマーカーの一つと考えられた。

最近健康またはアンチエイジングブームによって、日本国民の76%が栄養ドリンク、ダイエット食品、健康補助食品あるいは生薬を含めた何からの補完・代替療法を行っているという現実がある⁶⁾。近年では、同様の健康補助食品として「ニューアイリタン」¹⁸⁾や「石蓮

花」¹⁹⁾などによる薬剤性肺障害の報告が散見される。これら多岐にわたる補完・代替療法についての医療情報を詳細かつ積極的に聴取することが、早期発見および早期治療介入につながる。症例を報告および蓄積していくことが重要であると思われた。

謝辞：VATSを施行していただいた久留米大学外科 牟田文彦先生，および病理診断にご協力いただきました富山大学病院病理学教室 福岡順也先生に深謝申し上げます。

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) Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: 4675-84.
- 2) Kalman DS, Heimer M, Valdeon A, et al. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutr J* 2008; 7: 3.
- 3) Mazières B, Hucher M, Zaïm M, et al. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 639-45.
- 4) Michel BA, Stucki G, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 779-86.
- 5) Kelly GS. The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfates in the treatment of degenerative joint disease. *Altern Med Rev* 1998; 3: 27-39.
- 6) Wada A, Aoki K, Sasase N, et al. Investigation of Health Foods Used Among Hospital Inpatients and Related Information Provided by Pharmacies and Websites. *Jpn J Pharm Health Care Sci* 2003; 29: 237-46.
- 7) 日本呼吸器学会. 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン—呼吸器専門医, 一般臨床医家に向けた情報提供と適切な対応を期待して—. 東京: メディカルレビュー社. 2006.
- 8) Camus P. Drug induced infiltrative lung diseases. In: Schwartz MI, King Jr TE, ed. *Interstitial Lung Disease*. 4th ed. Hamilton: BC Decker Inc. 2003; 485-534.
- 9) Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res* 2012; 13: 39-47.
- 10) Camus P, Fanton A, Bonniaud P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 11) Costabel U, Teschler H, Guzman J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): the cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1992; 5: 791-7.
- 12) Akoun GM, Cadranet JL, Rosenow EC 3rd, et al. Bronchoalveolar lavage cell data in drug-induced pneumonitis. *Allerg Immunol (Paris)*. 1991; 23: 245-52.
- 13) Danel C, Israel-Biet D, Costabel U, et al. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): drug induced pneumonitis. *Eur Respir J* 1990; 3: 952-3, 961-9.
- 14) Ando M, Suga M, Kohrogi H. A new look at hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 299-304.
- 15) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989; 96: 68-73.
- 16) Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig* 2012; 50: 3-13.
- 17) Kawase S, Hattori N, Ishikawa N, et al. Change in serum KL-6 level from baseline is useful for predicting life-threatening EGFR-TKIs induced interstitial lung disease. *Respir Res* 2011; 12: 97-107.
- 18) 工藤佳奈, 北里裕彦, 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.
- 19) 瀧口純司, 坂本浩一, 張田 幸, 他. 健康食品(ニューアイリタン®)による薬剤性肺障害の1例. *日呼吸誌* 2012; 1: 394-8.

Abstract**Drug-induced pneumonia by oral intake of combined chondroitin and hyaluronic acid supplement**

Morihiro Tajiri, Yusuke Okayama, Yoshiko Naito, Tomotaka Kawayama and Tomoaki Hoshino
Division of Respiriology, Neurology, and Rheumatology,
Department of Medicine Kurume University School of Medicine

A 74-year-old man who had been suffering from dry cough and shortness of breath for 4 months after regular use of the oral chondroitin and hyaluronic acid supplement was admitted to our hospital. Chest radiographs and computed tomograms revealed interstitial infiltrations and peribronchial opacities with bronchiectasis in the bilateral lung fields. Total cell counts, percentage of lymphocytes, and the CD4/CD8 ratio in the bronchoalveolar lavage fluid were $2.5 \times 10^5/\text{ml}$, 55.2%, and 0.58, respectively. Pathological examination of lung tissues obtained by video-assisted thoracic surgery demonstrated nonspecific interstitial pneumonia and organized pneumonia with proliferations of eosinophils and type II pneumocyte cell hyperplasia. The symptoms and lung abnormalities associated with drug-induced pneumonia were improved immediately without systemic corticosteroid therapy after the oral supplements were suspected to be responsible and were subsequently withdrawn. To our knowledge, this is the first reported case of pneumonia induced by oral intake of chondroitin and hyaluronic acid supplement.