

●症 例

グルコサミン製剤に含有された漢方成分が原因と考えられた薬剤性肺炎の1例

上沼 康範^a 榎本 泰典^{a,b} 幸田 敬悟^a
 阿部 岳文^a 横村 光司^a 須田 隆文^b

要旨：症例は61歳，女性．抗菌薬不応性の肺炎のため当科入院となった．胸部CTでは両側性の浸潤影，すりガラス様陰影を認めた．無治療で軽快し退院したが，10日後に再び同様の陰影を呈し再入院となった．病歴再聴取にて，もともと服用していた市販のグルコサミン製剤を入院1ヶ月前に変更していたこと，また入院中は中止していたが，退院後に再開していたことが判明した．変更後の製剤には漢方成分が含有されており，本成分による薬剤性肺炎と考えられた．サプリメントの副成分に対しても注意を喚起する貴重な症例として報告する．

キーワード：薬剤性肺炎，サプリメント，漢方薬

Drug-induced pneumonitis, Dietary supplement, Herbal medicine

緒 言

昨今の健康ブームによりサプリメントは多種多様なものが市販されており，単一成分だけで構成されていない製剤も多い．今回我々は，グルコサミン (glucosamine) 製剤を長期間副作用なく服用していたにもかかわらず，製剤変更に伴い，副成分として含有されていた漢方薬により薬剤性肺炎をきたしたと考えられた1例を経験した．漢方薬による薬剤性肺炎はしばしば報告されるが¹⁾，それが副成分として含有され原因となった例は報告がない．サプリメントにおいてはその含有成分にまで着目する必要があることを示唆する貴重な症例として，ここに報告する．

症 例

患者：61歳，女性．

主訴：発熱，呼吸困難．

既往歴：なし．

家族歴：なし．

生活歴：喫煙，飲酒なし．家屋は木造築30年で，日当たり風通し良好．鳥類飼育歴なし．加湿器使用なし．居

住環境の変化なし．

職歴：20歳代よりみかん農家（例年11月から翌2月まで選果作業に従事，体調が悪くなったことはない）．金属粉塵吸入歴なし．

薬剤服用歴：市販のグルコサミン製剤（慢性腰痛に対して1年以上前から服用），葛根湯（感冒の際，特に副作用なく服用）．

現病歴：X年1月，2週間前から続く38℃台の発熱を主訴に近医を受診し，胸部X線撮影にて両側下肺野に異常陰影を指摘され急性肺炎と診断された．セフトリアキソン (ceftriaxone) およびレボフロキサシン (levofloxacin) による抗菌薬治療を1週間続けたが，呼吸困難が出現してきたため当科紹介入院となった．

入院時身体所見：身長147cm，体重43.8kg，体温37.7℃，血圧141/87mmHg，脈拍84/min，呼吸数30/min，動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 95% (室内気)．両側肺野に fine crackles を聴取．ばち指なし．皮疹なし．浮腫なし．手指や四肢関節の腫脹，圧痛，変形なし．

入院時血液検査所見：白血球13,780/μl (好中球86%，好酸球1%，リンパ球7%)，C反応性蛋白 (CRP) 6.8mg/dl と炎症反応上昇を認めた．肝腎機能に異常を認めなかった．LDH 497 U/L と高値であったが，KL-6 (384.7 U/ml)，SP-D (surfactant protein D) (65.3 ng/ml) は正常範囲内であった．抗核抗体は40倍と弱陽性であったが，その他膠原病関連の自己抗体はすべて陰性であった．室内気でPaO₂ 57.5 Torr，PaCO₂ 33.9 Torr と軽度のI型呼吸不全を認めた．

入院時画像所見：胸部X線撮影では両側下肺野に透

連絡先：榎本 泰典

〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町3453

^a 聖隷三方原病院呼吸器センター内科

^b 浜松医科大学内科学第二講座

(E-mail: yasuyasuyasu29@yahoo.co.jp)

(Received 16 Dec 2014/Accepted 1 Apr 2015)



図1 入院時胸部CT. 両側肺門側優位に気管支血管束に沿って浸潤影およびすりガラス陰影を認めている. 末梢は比較的 spare され, 一部モザイク状に分布する汎小葉性のすりガラス影と, ごくわずかに牽引性気管支拡張を認めている. 明らかな小葉中心性粒状影はみられず, 蜂巣肺形成もみられない.

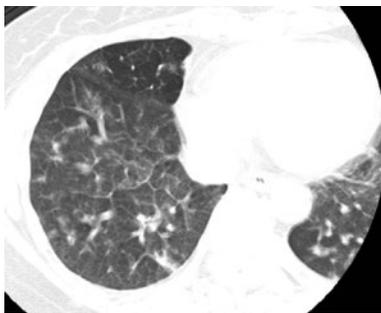


図3 再入院時胸部CT. 退院時には消退していたすりガラス影が両側性に再出現した. 前回陰影と比較し, 陰影は肺野末梢も含めて斑状に分布している. 一部に小葉間隔壁肥厚も認めている.

過性低下を認めた. 明らかな胸水貯留や容積減少を認めなかった. 胸部CT (図1) では両側肺門側優位に気管支血管束に沿った浸潤影, すりガラス様陰影を認めた.

経過: 入院2日目 (第2病日) に気管支鏡検査を施行した. 気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) (右B⁵a, 回収率 28.6%) では細胞数 2.0×10^4 /ml, リンパ球分画7%, 好酸球分画4%と正常範囲内であった. CD4/CD8比は0.08と低下していた. 外観は無色透明で, 含鉄マクロファージを認めなかった. 経気管支肺生検 (右B³a, B⁸a) による病理像と画像所見からは細胞型非特異的間質性肺炎 (cellular nonspecific interstitial pneumonia: cNSIP) あるいは器質化肺炎 (organizing pneumonia: OP) パターンが示唆された (図2).

気管支鏡検査後, 呼吸状態は良好で, また感染症が否定的であったことから, 無治療で経過観察したところ, 自然に解熱し呼吸困難も改善, 肺野陰影も消退した. 経過から急性過敏性肺臓炎が鑑別疾患となったため, 第12

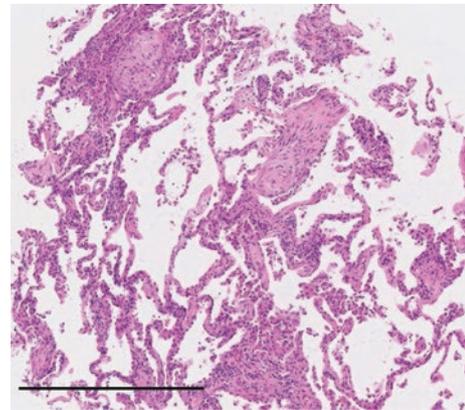


図2 経気管支肺生検病理検体 (右B⁸a, hematoxylin-eosin 染色). 炎症の時相は均一で, 軽度のリンパ球浸潤を伴った胞隔炎の所見と一部に器質化肺炎像を認めている. 採取された範囲では明らかな小葉中心性の変化や肉芽腫形成は認めず, フィブリン析出や硝子膜形成の所見もみられない. スケールバー: 500 μ m.

病日に帰宅誘発試験を兼ねて一時退院とした. 第18病日の外来受診時には症状, 陰影とも再燃を認めなかった.

第22病日, 朝からの発熱, 呼吸困難を主訴に当院救急外来受診となった. 胸部CTでは一度消退したすりガラス様陰影の再燃を認めた (図3). 自宅退院後の悪化であったため住居や職場に関連した過敏性肺臓炎再燃が疑われたが, 病歴を再聴取したところ, 初回発症1ヶ月前にそれまで服用していたグルコサミン製剤を別の商品に変更していたことが判明した. 変更した製剤はグルコサミンを主成分として, ほかにヒアルロン酸 (hyaluronic acid), コンドロイチン (chondroitin), および漢方生薬であるコガネバナ (黄芩) とペガアセンヤクを副成分として含有していた (黄芩とペガアセンヤクから抽出した植物成分を1日摂取量で250 mg含有). ただしグルコサミン, ヒアルロン酸, コンドロイチンの3種類は変更前の製剤にも含有されていた. 初回入院後は同製剤の服用を中止していたが, 再入院の前日 (第21病日) に再開していた. その後休薬のみで経過観察したが, 両側のすりガラス様陰影が全肺野に拡大し, PaO₂ 37.4 Torr (室内気) と重度の低酸素血症を呈するようになったため, 第25病日よりステロイドパルス療法を施行した. 治療後陰影は速やかに消失したためステロイド剤の後治療は行わず, 第39病日に再び自宅退院とした. 退院後は同製剤および漢方薬の服用中止を徹底し, 1年経過後も症状, 陰影とも再燃はみられていない. なお薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test: DLST) では服用していたグルコサミン製剤2種類とも陰性であった. 抗 *Trichosporon asahii* 抗体陰性 (ELISA法), その他各

種沈降抗体検査 (*Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Alternaria kikuchiana*, *Penicillium luteum*, *Fusarium*, *Cladosporium*) も、すべて陰性 (Ouchterlony 法) であった。

考 察

本例では無治療での改善と帰宅後の再燃といった経過から、当初急性過敏性肺臓炎が疑われた。しかし発症前に居住、職場環境等の変化はなく、またCTにおける小葉中心性粒状影や上肺優位の分布、病理組織における肉芽腫形成等の本疾患に特徴的な所見⁹⁾が認められなかったこと、抗 *Trichosporon asahii* 抗体などの抗体検査が陰性であったこと、そして特に2回目の自宅退院後および職場復帰後には再燃を認めなかったことから、総合的に過敏性肺臓炎であった可能性は低いと考えられた。全経過を通じて、膠原病を示唆する所見は認めなかった。一方で、再入院後に判明したサプリメント変更歴と臨床経過から、Camus ら³⁾の提唱する診断基準①原因薬剤の摂取歴、②同薬剤に起因する臨床病型の報告、③他の原因疾患の否定、④同薬剤中止による病態改善、⑤再投与による増悪、を満たしたため、同薬剤による薬剤性肺炎と診断した。画像、病理所見からは特発性間質性肺炎の分類⁴⁾に準じるとcNSIPまたはOPパターンが考えられ、初回は無治療で、2回目は短期間のステロイド治療で無事改善した。BAL液ではリンパ球の上昇がみられなかったが回収不良の影響が疑われた。KL-6の上昇がみられなかったことに関しては、画像上明らかな構造改変を示唆する所見に乏しい点を反映しているものと思われた⁵⁾。また症状および陰影の改善後も線維化の所見は残存しておらず、基礎に間質性肺疾患を有し、それが悪化した可能性は低いと考えられた。

グルコサミンやコンドロイチン、ヒアルロン酸は、関節痛に対するサプリメントとして現在広く市販されている。これら成分による薬剤性肺炎の報告は文献的にはきわめてまれであり、検索した限りでは田尻らの報告1例のみであった⁶⁾。一方で今回原因と考えられた、漢方薬による薬剤性肺炎はこれまでに多数報告がある。医中誌データベースにて「(肺炎 or 肺障害) and ツムラ医療用漢方製剤集に収録されている各種漢方薬 (例: 葛根湯, 小柴胡湯)」で検索すると、1991年から2014年10月の間で漢方薬による薬剤性肺炎として報告された論文は94報、計120例もあった。我が国では漢方薬は安全というイメージが浸透しており、医薬品としてだけでなく、サプリメントや健康食品として販売されている商品も見受けられる。本例のように副成分として含有される製剤もあるため、原因薬剤鑑別の際には細心の注意が必要である。なお服用していたグルコサミン製剤2種類とも

DLSTでは陰性であり、原因薬剤鑑別に寄与しなかった。従来本試験の有用性は懐疑的とされており⁷⁾、本例もそれを支持する形となった。

過去の報告によると、漢方薬による薬剤性肺炎において、生薬成分である黄芩との関連が指摘されている⁸⁾。実際に我々が検索した上記漢方薬による薬剤性肺炎120例においても、実に106例(88.3%)が、黄芩含有の漢方薬を原因とするものであった。本例が服用していたグルコサミン製剤にもこの黄芩が含まれており、原因成分であった可能性がある。一方、同時に含有されていた漢方成分ペグアセンヤクについては過去の文献報告はなかったが、こちらが原因成分であった可能性も否定できなかった。なお本例では過去に葛根湯は安全に服用でき、黄芩、ペグアセンヤクとも含有していない漢方薬に関しては服用しうる可能が示唆された。薬剤性肺炎の発生機序として、投与期間や量と相関がある細胞傷害性機序と、初回投与や少量でも誘発されるアレルギー性機序の二つが想定されている⁹⁾。漢方薬による薬剤性肺炎においては後者が主体と考えられており、III/IV型アレルギー反応の関与が指摘されている¹⁰⁾。本例においても、服用期間が短く、また再投与の際により重症化し治療介入を要した点から、アレルギー性機序が推測された。

以上、本例はびまん性肺疾患の病歴聴取において、サプリメント服用の有無だけでなく、その含有成分にまで着目する必要性を示した教訓的な症例であった。

謝辞: 沈降抗体検査にご協力いただいた浜松医科大学 加藤慎平先生に深謝いたします。

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) 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. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 2012; 64-5.
- 2) Lacasse Y, et al. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. Chest 2012; 142: 208-17.
- 3) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. Respiration 2004; 71: 301-26.
- 4) American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS

- board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- 5) Okada F, et al. Comparison of pulmonary CT findings and serum KL-6 levels in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Br J Radiol* 2009; 82: 212-8.
 - 6) 田尻守祐, 他. 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. *日呼吸会誌* 2013; 2: 395-400.
 - 7) 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. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 2012; 17-8.
 - 8) 寺田真紀子, 他. 漢方薬による間質性肺炎と肝障害に関する薬剤疫学的検討. *医療薬学* 2002; 28: 425-34.
 - 9) Rosenow EC 3rd. The spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1972; 77: 977-91.
 - 10) 本間 栄, 他. 肺疾患の治療・薬剤性肺炎. *医学と薬学* 1996; 35: 29-37.

Abstract

A case of drug-induced pneumonitis caused by a dietary supplement with herbal medicines

Yasunori Kaminuma^a, Yasunori Enomoto^{a,b}, Keigo Koda^a, Takefumi Abe^a,
Koshi Yokomura^a and Takafumi Suda^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Respiratory Disease Center, Seirei Mikatahara General Hospital

^bSecond Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

A 61-year-old woman was admitted to our hospital because of intractable pneumonia refractory antibiotic treatment. Chest computed tomography showed bilateral consolidations and ground-glass opacities, but they gradually decreased without any intervention. On a follow-up examination after discharge, abnormal lung shadows were reconfirmed 10 days later. An interview revealed that she had been taking a dietary supplement with glucosamine and had switched to a different formulation approximately 1 month prior to presentation. Oral administration of the supplement was discontinued during the hospitalization, but restarted thereafter. The new supplement contained not only glucosamine, but also herbal medicines as additional components that were not included in the previous supplement formulation. We diagnosed with drug-induced pneumonitis caused by herbal medicines. This valuable case underscores the importance of considering additional components in the suspected drugs and dietary supplements taken by patients with drug-induced pneumonitis.