

●症 例

霊芝含有の健康食品による薬剤性肺炎を合併したと考えられた シェーグレン症候群の1例

小佐井幸代 高橋比呂志 岡林比呂子
丸山理一郎 本田 泉 杉本 峯晴

要旨：症例はシェーグレン症候群と診断された71歳の女性。5ヶ月前に肺炎に罹患し、それまで服用していた健康食品を中止した。霊芝含有の健康食品を再開したところ、咳嗽と発熱を伴うすりガラス様陰影が両肺野に出現した。気管支肺泡洗浄液はリンパ球増加を認め、経気管支肺生検病理組織像は胞隔炎の所見であった。膠原病関連間質性肺炎の可能性も考えられたが、病歴、経過、検査成績より健康食品による薬剤性肺炎と診断した。膠原病の患者で肺病変を合併した場合、薬剤性肺炎も鑑別診断の一つにあげて詳細な問診を行う必要がある。

キーワード：薬剤性肺炎，健康食品，霊芝，シェーグレン症候群

Drug-induced pneumonia, Supplementary food, *Ganoderma lucidum* (reishi), Sjögren's syndrome

緒 言

霊芝 (*Ganoderma lucidum*) は歴史の古い薬剤の一つであり、主な生理活性物質は霊芝多糖類で、免疫系細胞に対してさまざまな作用を示すことが知られている。今回、霊芝子実体抽出物を含有する健康食品による薬剤性肺炎を合併したと考えられた、シェーグレン症候群の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：71歳，女性。

主訴：乾性咳嗽，発熱。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒なし，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：シェーグレン症候群（63歳），結節性甲状腺腫（71歳）。

現病歴：200X-10年から3種類の健康食品（霊芝含有の常盤霊芝 3000[®]，鉄含有のALFE[®]，アミノ酸含有のアニマリン M[®]）を常用していた。200X-8年某大学病院



図1 胸部単純CT。右上中葉に気管支壁肥厚・拡張を伴う浸潤影を認め、左舌区、左下葉にも浸潤影を認める。

でシェーグレン症候群と診断され、その後は眼科のみに通院し、口腔内乾燥に対してジェル状口腔潤滑剤で治療していた。200X年9月1日、咳嗽と発熱があり、近医で肺炎と診断されガレノキサシン (garenoxacin) 200 mg 2T1×、イブプロフェン (ibuprofen) 100 mg 6T3×、ペントキシベリンクエン酸塩 (pentoxifyverine citrate) 徐放カプセル 30 mg 3C3×、アンブロキシソール塩酸塩 (ambroxol hydrochloride) 15 mg 3T3×を内服したが改善されないため、9月6日当院に紹介された。胸部X線写真で右中肺野と左下肺野に浸潤影があり、胸部単純CT (図1) で右上中葉、左舌区、左下葉に多発性浸潤影を認め、細菌性肺炎と診断した。薬剤性肺炎、薬剤性肝障害も考

連絡先：小佐井 幸代

〒836-8566 福岡県大牟田市天領町 1-100

社会保険大牟田天領病院呼吸器科

(E-mail: sa-kosai@omutatatenryo-hp.jp)

(Received 16 Jan 2015/Accepted 15 May 2015)

表1 入院時検査所見

血算		血清		動脈血液ガス (室内気)	
WBC	8,700/ μ l	CRP	215 mg/dl	pH	7.446
Neut	74%	RF	(-)	PaCO ₂	38.8 Torr
Lym	21%	抗核抗体	$\geq 1,280$ 倍	PaO ₂	62.9 Torr
Mono	4.5%	PR3-ANCA	<1.0 EU	BE	3.4 mEq/L
Eos	0.5%	MPO-ANCA	<1.0 EU	A-aDO ₂	40.3 Torr
RBC	473×10^4 / μ l	抗SS-A抗体	(-)	気管支肺胞洗浄液	
Hb	13.6 g/dl	抗SS-B抗体	(-)	細胞数	15×10^4 /ml
Plt	37.9×10^4 / μ l	抗Scl-70抗体	(-)	リンパ球	63.4%
生化学		抗セントロメア抗体	(+)	好中球	6.2%
TP	7.0 g/dl	抗Jo-1抗体	(-)	好酸球	3.0%
Alb	3.8 g/dl	抗CCP抗体	(-)	マクロファージ	27.4%
T-Bil	0.34 mg/dl	抗Sm抗体	(-)	CD4/CD8	6.06
γ -GTP	136 IU/L	抗ミトコンドリア抗体	(-)	一般菌培養	(-)
AST	33 IU/L	IgG	1,032 mg/dl	抗酸菌塗抹・培養	(-)
ALT	35 IU/L	IgA	295 mg/dl	細胞診	悪性所見なし
LDH	209 IU/L	IgM	112 mg/dl	DLST (S.I.)	
ALP	425 IU/L	IgE	24.9 IU/ml	レイシ	329% (+)
BUN	9.4 mg/dl	感染症		ALFE*	123% (-)
Cr	0.56 mg/dl	β -D-グルカン	<3.29	アニマリンM*	125% (-)
Na	138 mEq/L	尿中肺炎球菌抗原	(-)		
K	4.4 mEq/L	尿中レジオネラ抗原	(-)		
Cl	103 mEq/L	マイコプラズマIgM	(-)		
Ca	8.7 mg/dl	HCV抗体	(-)		
KL-6	507 U/ml	HBs抗原	(-)		
SP-D	373 U/ml	HTLV-1抗体	(-)		
ACE	7.6 IU/L				

え、すべての健康食品の服用を中止した。肺炎に対してはセフトリアキソン (ceftriaxone) の点滴を行い軽快し、肝障害も改善した。12月にアニマリンM[®]の内服を自己判断で再開したが異常はみられなかった。200X+1年2月1日に感冒症状があり、同日、自己判断で常盤靈芝3000[®]の内服を再開したところ、症状が悪化したため、2月17日に近医を受診した。胸部CTで両肺びまん性にすりガラス様陰影を認め、9月と同じ処方薬を内服したが改善がみられないため、2月24日当院に紹介となった。

入院時現症：身長141.0 cm、体重45.0 kg、体温37.5 $^{\circ}$ C、SpO₂95% (室内気)、血圧131/86 mmHg、脈拍96/min・整、呼吸数20/min、貧血なし、黄疸なし、表在リンパ節は触知せず、心雑音なし、胸部聴診では両側背部に fine crackles を聴取した。肝脾は触知せず、指の腫脹や変形なし。皮疹はないが、両指の爪上皮出血、前腕部の皮膚硬化を軽度認めた。

入院時検査所見 (表1)：血液検査では白血球数は8,700/ μ l、好酸球比率は正常範囲 (0.5%) であった。生化学はALT 35 IU/L、 γ -GTP 136 IU/L、LDH 290 IU/L、ALP 425 IU/L、C反応性蛋白 (CRP) は2.15 mg/dl、KL-6 507 U/ml、surfactant protein D (SP-D) 373 U/mlで軽



図2 入院時の胸部X線写真。両側上肺野～中肺野にかけて末梢優位にすりガラス様陰影を認める。

度上昇していた。 β -D-グルカンは正常であった。血清中の抗核抗体は高値、抗セントロメア抗体は陽性であった。抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗Scl-70抗体は陰性であった。室内気吸入下での動脈血液ガス分析で低酸素血症 (62.9 Torr) とA-aDO₂の開大 (40.3 Torr) を認めた。

画像所見：入院時の胸部X線写真では、両側上肺野～中肺野にかけて末梢優位にすりガラス様陰影を認めた



図3 入院時の胸部単純CT. 両側上葉, 末梢優位にびまん性にすりガラス様陰影を認め, 小葉間隔壁の肥厚を認める. 牽引性気管支拡張は認めない.

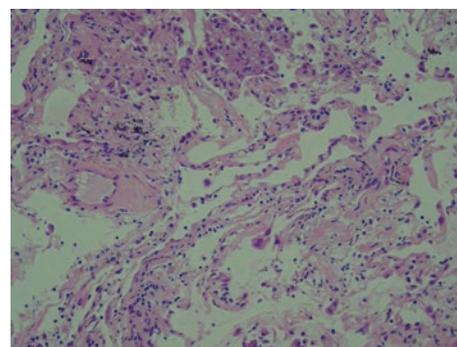


図4 経気管支肺生検病理組織像. 肺胞壁の軽度の線維化とリンパ球浸潤を伴う軽度胞隔炎の所見を認めた. 肺胞内にはマッソン体の形成もみられた. 肺胞の改変や肉芽腫形成は認めなかった.

(図2). 胸部単純CTでは, 両側上葉優位にびまん性にすりガラス様陰影と小葉間隔壁の肥厚を認めた(図3). 縦隔・肺門リンパ節の腫大, 胸水貯留, 嚢胞状陰影は認めなかった.

入院後経過: 薬剤性肺炎あるいは膠原病に伴う間質性肺炎が疑われ, 健康食品を含めすべての薬剤を中止した. 第3病日には咳嗽は軽快し, 胸部X線写真では右上肺野の陰影は改善していた. 第4病日に気管支鏡検査を施行した. 右B⁵から採取した気管支肺胞洗浄液では, 総細胞数の増加($1.5 \times 10^5/\text{ml}$), リンパ球比率の増加(63.4%), CD4/CD8比の上昇(6.06)が認められた. 細胞診はClass 1, 細菌培養では一般細菌, 抗酸菌ともに陰性であった. 右S³から採取した経気管支肺生検病理組織像(図4)では, 肺胞壁の線維化とリンパ球浸潤を伴う軽度の胞隔炎の所見であった.

臨床所見として, レイノー症状, 皮膚所見, 血清中の抗セントロメア抗体が陽性であることから, 強皮症を疑ったが確定診断はできなかった. 心臓超音波検査で軽い肺動脈圧の上昇を認めたが, 上部消化管内視鏡検査では逆流性食道炎などの異常は認められなかった. 薬剤リンパ球刺激試験(drug lymphocyte stimulation test: DLST)では, 健康食品3剤のうち靈芝のみが陽性であった. 病歴, 臨床経過および検査結果から, 靈芝含有の健康食品による薬剤性肺炎と診断し, プレドニゾロン(prednisolone: PSL) 25 mg (0.5 mg/kg/日)内服で治療を開始した. 治療により, 咳嗽, 発熱などの症状や, すりガラス陰影は改善した. その後は5 mg/2週間で減量し, すりガラス様陰影が一部残存したため5 mg/日で維持した. 1年以上経過しているが肺病変の再燃はない.

考 察

靈芝は中国や日本では民間薬として古くから用いら

れ, 近年, 「免疫力を高める」, 「癌を抑制できる」などさまざまな効能をうたった靈芝を含む健康食品が販売されている. 靈芝に含まれる主な生理活性化合物は, β -D-グルカンに代表される靈芝多糖類(*G. lucidum*-derived polysaccharide: GLP), ペプチドグリカン, トリペルテンなどであるが, なかでもGLPは免疫系細胞に対してさまざまな作用を発揮することが報告されている. たとえば, マクロファージからのインターロイキン(IL)-1や腫瘍壊死因子 α (TNF- α)の産生を促し¹⁾, 転写因子(NF- κ B)によるヒトの樹状細胞の活性化・成熟を促し, インターフェロン γ (IFN γ)の産生を増加させる^{2,3)}こと, また, ヒトのTリンパ球に対しては, IL-2やIFN γ 産生を促し⁴⁾, 末梢血液中のCD3+, CD4+, CD8+ Tリンパ球の割合を増加させる⁵⁾こと, Natural killer(NK)細胞を活性化させ, NK細胞を介した細胞毒性を増強させる⁶⁾ことなどが報告されている. しかし, 靈芝の効能効果を裏付ける研究のほとんどは試験管内や動物実験であり, ヒトでの臨床報告は限られている.

本症例は, 9月に肺炎で紹介されたとき, 薬剤性肺炎や細菌性肺炎を考え, 健康食品の中止と抗菌薬の投与により肺炎と肝障害は軽快した. 自己判断による靈芝の内服再開は偶然にも薬剤負荷試験となり, 薬剤性肺炎と診断する重要な根拠となった. さらに, すべての薬剤を中止しただけですりガラス様陰影の改善がみられたこと, DLSTが靈芝のみに陽性であったことは, 靈芝含有の健康食品が薬剤性肺炎の原因薬剤であることを示唆するものであった. しかし, 靈芝自体にリンパ球を刺激する作用があるため, DLST偽陽性の可能性を完全に否定できず, DLSTの結果は診断の参考にとどめておくべきであると思われた. 靈芝による薬剤性肝障害の報告はある^{7,8)}が, 薬剤性肺炎の報告は我々が調べた限りではみられなかった.

原発性シェーグレン症候群 (primary Sjögren's syndrome : pSS) に関連する間質性肺炎 (pSS-IP) の高分解能 CT 所見に関しては、すりガラス様陰影、浸潤影、網状影、結節影、嚢胞、蜂巣肺、気管支拡張など多彩な所見を呈する⁹⁾¹⁰⁾。一方、pSSの抗セントロメア抗体 (antacentromere antibody : ACA) の陽性率は3.7~27%で、レイノー症状を有する患者がACA陽性であった場合には、将来的に限局性強皮症を発症する可能性が高く、関連する内臓病変として、食道炎、肺高血圧症が知られているが間質性肺炎の合併はまれといわれている¹¹⁾。本症例のびまん性陰影はpSSの肺病変合併の可能性は否定できなかったが、pSS-IPの治療は一般的にステロイドが用いられるためPSL内服で治療した。

膠原病の経過中に、すりガラス陰影などびまん性陰影が出現したときは薬剤性肺炎の合併も考えて、健康食品を含めた詳細な薬剤摂取歴を聴取することが大切である。

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) Brovic M, et al. Submerged cultivation of *Ganoderma lucidum* biomass and immunostimulator effects of fungal polysaccharides. *J Biotechnol* 2003; 103: 77-86.
- 2) Cao LZ, et al. Regulatory effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on cytotoxic T-lymphocytes induced by dendritic cells in vitro. *Acta Pharmacol*

Sin 2003; 24: 321-6.

- 3) Lin YL, et al. Polysaccharides purified from *Ganoderma lucidum* induced activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells by the NF- κ B and p38 mitogen-activated protein kinase pathways. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 533-43.
- 4) Wang SY, et al. The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes. *Int J Cancer* 1997; 70: 699-705.
- 5) Chien CM, et al. Polysaccharides of *Ganoderma lucidum* alter cell immunophenotypic expression and enhance CD56+ NK-cell cytotoxicity in cord blood. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 5603-9.
- 6) Zhang J, et al. Activation of B lymphocytes by GLIS, a bioactive proteoglycan from *Ganoderma lucidum*. *Life Sci* 2002; 71: 623-38.
- 7) Yuen MF, et al. Hepatotoxicity due to a formulation of *Ganoderma lucidum* (lingzhi). *J Hepatology* 2004; 41: 685-90.
- 8) 恩地森一, 他. 民間薬および健康食品による薬剤性肝障害の調査. *肝臓* 2005; 46: 142-8.
- 9) Parambil JG, et al. Interstitial Lung Disease In Primary Sjögren's Syndrome. *Chest* 2006; 130: 1489-95.
- 10) Ito I, et al. Pulmonary Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632-8.
- 11) 浜口儒人 : 全身性強皮症における自己抗体とその臨床的特徴. *日臨免疫会誌* 2013; 13: 139-47.

Abstract

A case of Sjögren's syndrome complicated by drug-induced pneumonia resulting from a supplementary food containing reishi

Sachiyo Kosai, Hiroshi Takahashi, Hiroko Okabayashi, Riichiro Maruyama,
Izumi Honda and Mineharu Sugimoto

Department of Respiratory Medicine, Omuta Tenryou Hospital

The patient was a 71-year-old woman who had suffered Sjögren's syndrome. Five months ago, after a diagnosis of pneumonia, she was prohibited from taking all supplementary foods. She complained of cough and fever after readministration of a supplementary food containing reishi (*Ganoderma lucidum*). Chest CT showed diffuse ground-glass opacities in both lung fields. Lymphocytes were increased in bronchoalveolar lavage fluid. A transbronchial lung biopsy specimen showed pulmonary alveolitis. Therefore we diagnosed drug-induced pneumonia, not ruling out underlying collagen vascular disease associated, interstitial pneumonia (CVD-IP). In patients with connective tissue diseases, it is important to interview and consider a differential diagnosis that includes the possibility of drug-induced pneumonia.