

●症 例

プラセンタによる薬剤性好酸球性肺炎の1例

石本 裕士 矢寺 和博 笹原 陽介
花香 哲也 小田 桂士 迎 寛

要旨：症例は52歳の女性で、主訴は湿性咳嗽と微熱であった。胸部X線写真にて右上中肺野の浸潤影がみられ、胸部単純CTでは、びまん性の斑状すりガラス状陰影が広がっており、末梢血と気管支肺胞洗浄液中の好酸球上昇が認められた。薬剤性肺障害を考慮して、2年ほど前から常用していた豚胎盤抽出液を含むサプリメント（プラセンタ）を中止したところ症状は軽減し、胸部異常陰影と末梢血中の好酸球は減少した。本報告は、美容や健康増進を目的に広く流通しているプラセンタにより薬剤性肺障害が生じた初めての症例報告である。

キーワード：プラセンタ, 薬剤性肺障害, 好酸球性肺炎

Placenta extracts, Drug-induced lung disease, Eosinophilic pneumonia

緒 言

薬剤性肺障害は、保険診療として医療機関から投与される薬剤に限らず、市販薬、民間療法として用いられる薬品や食品までもが原因となる¹⁾。しかし、市販薬やサプリメントによる薬剤性肺障害の実態については、いまだに十分な情報が蓄積されていない。今回我々は、豚胎盤抽出液を含有したサプリメント（プラセンタ）により薬剤性肺障害を発症した症例を経験した。プラセンタによる薬剤性肺障害は検索範囲内で既報はなく、情報の蓄積は重要と考え経過の詳述を行う。

症 例

患者：52歳，女性。

主訴：湿性咳嗽，微熱。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，主婦，ペットの飼育なし，羽毛布団の使用あり，住居は木造築15年であるが風通しは良好。

現病歴：約2年前から健康増進目的で同一同量のプラセンタを毎日内服していた。2ヶ月前から特に誘因なく湿性咳嗽が生じ，その後，微熱も伴うようになった。1ヶ月

前に近医を受診し，クラリスロマイシン (clarithromycin) および解熱鎮痛剤を処方されたが改善は得られなかった。症状の持続があり同院にて胸部X線撮影を実施したところ右上中肺野に浸潤影を認め精査加療目的で紹介となった。

入院時現症：身長150 cm，体重41 kg，body mass index 17.6 kg/m²，体温37.0℃，脈拍92/min (整)，血圧127/77 mmHg，経皮的酸素飽和度99% (室内気)，眼球結膜に黄疸なし，眼瞼結膜に貧血なし，咽頭扁桃に腫大なし，頸部リンパ節腫大なし，心音・呼吸音正常，腹部に異常所見なし，下肢浮腫なし，皮膚に異常所見なし，神経学的異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球増多はないが，好酸球の増加があり実数は3,600/μlであった。血沈の亢進があるが，C反応性蛋白 (CRP) の上昇はごく軽度であった。KL-6やSP-D，各種自己抗体価の上昇はみられなかった。IgE-radio-allergosorbent test (RAST) の評価は行っていないが，IgE-radio-immunosorbent test (RIST) の高値 (683 U/ml) を認めた。寄生虫抗体スクリーニングは陰性であったが，プラセンタに対する薬剤によるリンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) が陽性 [stimulation index (SI) = 240%] であった。

入院後経過：胸部X線写真では，右肺尖部および右肺門部に浸潤影を認め，胸部単純CTでは，びまん性に斑状の汎小葉性すりガラス状陰影を認めた (Fig. 1)。気管支鏡検査を実施し，右S³領域で気管支肺胞洗浄を実施したところ，回収率は61%と良好で，総細胞数が5.4×10⁵/

連絡先：石本 裕士

〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

産業医科大学医学部呼吸器内科学

(E-mail: h-ishimoto@med.uoeh-u.ac.jp)

(Received 24 Mar 2015/Accepted 10 Jul 2015)

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood		Biochemistry		Serology	
WBC	9,000/ μ l	TP	8.0 g/dl	RF	(-)
Neut	36%	ALB	3.5 g/dl	ANA	\times 40
Eos	40%	T-Bil	0.4 mg/dl	Anti-SS-A Ab	<1 IU/ml
Lymph	19%	AST	27 U/L	Anti-SS-B Ab	1 IU/ml
Mono	5%	ALT	18 U/L	Anti-Scl-70 Ab	(-)
RBC	397×10^4 / μ l	LDH	263 IU/L	Anti-Jo-1 Ab	(-)
Hb	11.6 g/dl	BUN	11 mg/dl	PR3-ANCA	(-)
Ht	35.8%	Cr	0.57 mg/dl	MPO-ANCA	(-)
PLT	44.7×10^4 / μ l	Na	140 mEq/L	IgG	2,176 mg/dl
Arterial blood gas (room air)		K	4.1 mEq/L	IgG4	81.4 mg/dl
pH	7.401	Cl	106 mEq/L	IgA	244 mg/dl
PaCO ₂	44.1 Torr	CRP	0.27 mg/dl	IgM	153 mg/dl
PaO ₂	75 Torr	ESR	81 mm/h	IgE-RIST	683 IU/L
HCO ₃ ⁻	26.8 mmol/L	Others		KL-6	267 U/ml
		Parasite-specific IgG antibody screening test	(-)	SP-D	71.5 ng/ml
		Drug-induced lymphocyte stimulating test	(+) (SI = 240%)		

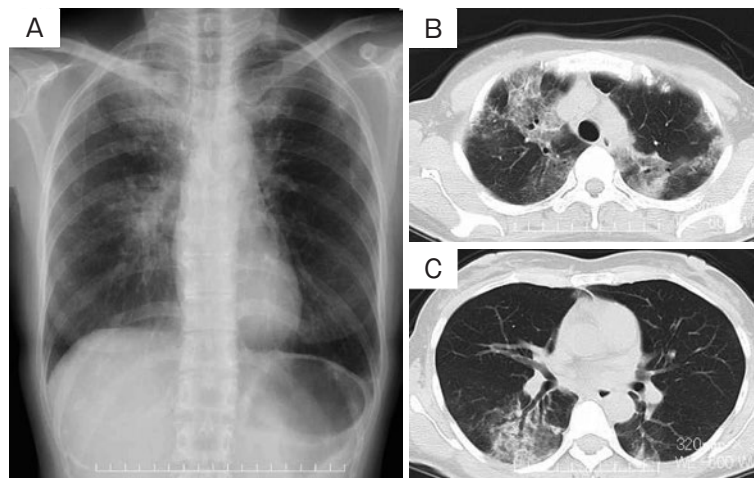


Fig. 1 (A) An X-ray film of the chest showed infiltration in the right upper and middle lung field. (B, C) A computed tomography imaging showed diffuse ground-glass attenuation with patchy distribution.

mlと増加し、細胞分画では好酸球が41%と上昇していた。気管支肺胞洗浄液の培養は陰性で細胞診でも特異的所見はみられなかった。また右S¹およびS⁶領域において実施した経気管支肺生検では、少数の好酸球を含む軽度の急性および慢性炎症細胞浸潤がみられた。好酸球増多や胸部単純CTでみられる異常陰影の分布様式から薬剤性肺障害を疑い、2年にわたって内服していたプラセンタを中止したところ咳嗽および微熱の自覚症状は速やかに軽減し、末梢血好酸球も減少した。入院後8日目の胸部単純CTではすりガラス状陰影の軽減を認めた(Fig. 2A)。その後、自宅退院となったが症状の再燃はなく、

2ヶ月後に実施した胸部単純CTでは異常陰影は消失していた(Fig. 2B)。なお、陰影消失後のIgE-RISTは急性期よりは低下していたものの軽度高値(273 U/ml)であった。

考 察

健康意識の高まりや、アンチエイジングという概念の広がりとともに、いわゆるサプリメントを代表として、栄養ドリンク、ダイエット食品、漢方薬などの、何らかの補完・代替医療を行っている国民は76%にもものぼるという報告もある²⁾。しかし、サプリメントなどの服用

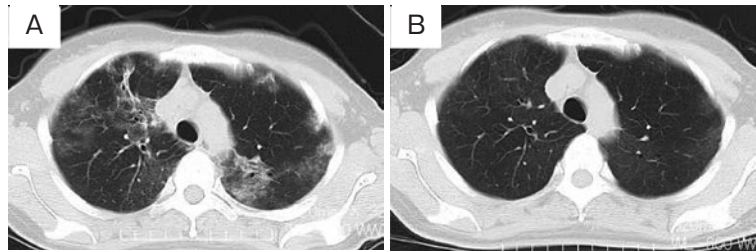


Fig. 2 A computed tomography imaging on the 8 days (A) and 2 months (B) after cancellation of the supplement picked out from placenta of a pig showed the improvement of diffuse ground-glass attenuation.

に際して手に入る情報は、その多くが宣伝や広告であるため、実際の効果が科学的に証明されていないことがほとんどであるともいわれている³⁾。また、サプリメントといえども有害事象が生じることもあり、アマメシバによる閉塞性細気管支炎のような例もある⁴⁾。

薬剤による健康障害のなかでも、薬剤性肺障害はきわめて重篤な転帰をたどることがあり注意が必要である。薬剤性肺障害の診断は、日本呼吸器学会による「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き」においてCamusらの基準をもとにポイントが示されている⁵⁾⁶⁾。すなわち①原因となる薬剤の摂取歴、②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薬剤の中止による病態の改善、⑤再投与による増悪である。本症例については、肺変局所から得た洗浄液の培養は陰性であり、抗菌薬を用いずに速やかに改善している経過から肺炎は否定的で、好酸球増多があるものの血管炎症候群や寄生虫疾患は抗体陰性で否定的と考えた。プラセンタによる薬剤性肺障害の既報はなく、また再投与試験は行っていないので5項目中3項目を満たしたことになる。この診断基準においては、5項目のうちでいくつを満たせば診断としてよいのかという点への言及はなく今後の課題ではないかと考える。また、再投与試験による再発は診断の根拠となるが、重症化や死亡の危険性を引き起こす懸念もある。十分なインフォームド・コンセントを得たとしても実際の実施は容易ではない。また、原因となる薬剤は、単剤とはならず、被疑薬が複数にわたることもある⁷⁾。本症例においても症状出現後に内服した clarithromycin と解熱鎮痛剤が薬剤性好酸球性肺炎の原因となったということも否定できない。また、ロキソプロフェンナトリウム (loxoprofen sodium) が薬剤性好酸球性肺炎を生じたという報告もある⁸⁾。しかし、本症例の診断においては症状出現後に内服した薬剤により症状のさらなる悪化はなかったという経緯から、それ以前から内服していたプラセンタが原因ではないかと考えた。一方、2年という長期にわたって継続内服していたサプリメントが薬剤性好

酸球性肺炎の原因となりうるのかという点については疑問も残る。過敏反応による薬剤誘発性肺障害の診断基準(田村の基準)⁹⁾では、薬剤投与開始後(1~6週)に肺障害を認めるという項目があるが、8ヶ月間のクロピドグレル(clopidogrel)の内服後に薬剤性好酸球性肺炎が生じたという報告もある¹⁰⁾。また同じく抗血小板薬であるチクロピジン(ticlopidine)による薬剤性肺炎も8ヶ月間の内服後に生じたと報告されている¹¹⁾。これらの報告症例と本症例は、いずれも緩徐に発現し症状も軽微であり被疑薬中止のみで軽快している。しかし報告症例も少なくその特徴については今後の課題ではないかと考える。

一方、DLSTは「田村の基準」⁹⁾にも取り入れられ、我が国においては薬剤性肺障害の診断において多用されている。また、薬剤性好酸球性肺炎においてDLSTが陽性であったという報告も散見される^{8)12)~14)}。好酸球性炎症は宿主T細胞が薬剤と反応しTh2細胞へ分化することで生じるものと考えられるが、この反応における感作リンパ球の存在をDLSTは検知しているものと思われる。しかし、薬剤によっては、リンパ球に対する非特異的な反応が生じることもわかっているなか、陽性・陰性の基準が薬剤を問わず一定であるなど問題も多い。本症例においては、プラセンタに対するDLSTが陽性であったが、プラセンタに対するDLSTの基礎データはなく、今回は健康成人3名の血液を用いてプラセンタに対するDLSTを追加で実施した。その結果3名ともに陰性(SI=155, 146, 90)であり、プラセンタが非特異的にリンパ球を刺激する可能性は低いものと考えたが、同剤を内服しながら健康障害が生じていない状態の被験者データは得ることができていないため課題が残る。薬剤性肺障害の診断において、非侵襲的で客観的な指標となりうるDLSTの有効活用に関しては十分な検討のうえでの発展が期待される。

薬剤性肺障害の治療において最も重要なことは、原因薬剤の中止である。本症例においては被疑薬の中止のみで軽快を得たが、ステロイドパルス治療を行っても死亡

に至った重篤な薬剤性肺障害の報告もある。その多くはびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage : DAD) パターンを呈しているが、ゲフィチニブ (gefitinib) による薬剤性肺障害を多数集積した検討においても、DADパターンは予後不良因子とされている¹⁵⁾。薬剤性肺障害の可能性が考慮される場合の病型把握は、治療方向性を考慮するうえでも大変重要でありCTや気管支肺胞洗浄による肺病変の評価は積極的に行うべきである。

本論文の要旨は、第70回日本呼吸器学会九州地方会 (2013年6月、長崎) で発表した。

著者のCOI (conflicts of interests) 開示：迎 寛；講演料 (第一三共、大正富山医薬品、塩野義製薬、MSD、日本ベーリンガーインゲルハイム、杏林製薬)、奨学寄付 (大日本住友製薬、大正富山医薬品、塩野義製薬、アステラス製薬、第一三共)。他は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; 1-11.
- 2) Yamashita H, et al. Popularity of complementary and alternative medicine in Japan: a telephone survey. Complement Ther Med 2002; 10: 84-93.
- 3) 小内 亨. 健康食品の見分け方—その情報の問題と対処法—. 日補完代替医療会誌 2005; 2: 23-36.
- 4) 大中原研一, 他. 「アマメシバ」摂取によると思われる

る閉塞性細気管支炎の本邦での発生. 医事新報 2003; 4141: 27-30.

- 5) 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; 12-35.
- 6) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. Respiration 2004; 71: 301-26.
- 7) 中村武博, 他. 複数の薬剤にて重症化し, 人工呼吸管理を要した薬剤性好酸球性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2006; 44: 695-700.
- 8) 出雲雄大, 他. 肺癌術後術側のみ生じた薬剤性好酸球性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2007; 45: 799-803.
- 9) 田村昌士. 薬剤誘起性肺臓炎. 内科 MOOK 1983; 22: 262-70.
- 10) 水野悠子, 他. クロピドグレル (Clopidogrel) による薬剤性好酸球性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2011; 49: 838-42.
- 11) 西本光伸, 他. Ticlopidineによる薬剤性肺炎の1例. 気管支学 2001; 23: 489-493.
- 12) 吉岡寿麻子, 他. Simvastatinによる薬剤性肺炎と思われる1例. 日呼吸会誌 2005; 43: 600-4.
- 13) 甲斐直子, 他. 急性好酸球性肺炎軽快後に「ニコラーゼ[®]」による薬剤性好酸球性肺炎を発症した1例. 日呼吸会誌 2009; 47: 254-8.
- 14) 石綿 司, 他. 再曝露により診断した輸入瘦身用健康食品による好酸球性肺炎の1例. 日呼吸誌 2013; 2: 259-63.
- 15) Inoue A, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. Lancet 2003; 15: 173-9.

Abstract

A case of drug-induced eosinophilic pneumonia caused by the supplement picked out from placenta of a pig

Hiroshi Ishimoto, Kazuhiro Yatera, Yousuke Sasahara, Tetsuya Hanaka, Keishi Oda and Hiroshi Mukae

Department of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

A 52-year old Japanese woman came to our hospital with productive cough and low-grade fever. An X-ray film of the chest showed infiltration in the right upper and middle lung fields. A computed tomography imaging showed diffuse ground-glass attenuation with patchy distribution. The count of peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid disclosed an abnormal increase of eosinophil. Drug-induced lung disease caused by her common-use supplement picked out from placenta of a pig was suspected, and cancellation of this supplement brought on improvement of the symptoms, chest abnormal shadow, and eosinophilia. This is the first report, to our knowledge, showing that the supplement of placenta extract caused drug-induced lung disease.