

## ●症 例

## 肺扁平上皮癌の経過中にアガリクスによる薬剤性肺障害を発症した1例

邨野 浩義<sup>a</sup> 井上 純人<sup>b</sup> 東海林佳兼<sup>b</sup>  
五十嵐 朗<sup>b</sup> 柴田 陽光<sup>b</sup> 久保田 功<sup>b</sup>

要旨：症例は70歳，男性．肺扁平上皮癌切除術後経過観察中に発熱があり，胸部画像上浸潤影を指摘され，細菌性肺炎として抗菌薬による治療を受けたが改善しなかった．胸部単純CTで左肺にすりガラス陰影を認め，気管支肺泡洗浄では総細胞数増多および細胞分画ではリンパ球増多を認めた．発症2ヶ月前からアガリクスを内服しており，同剤の薬剤リンパ球刺激試験は陽性であった．ステロイド薬の投与により臨床症状と肺の陰影は改善した．担癌患者は健康補助食品を使用している場合もあり，詳細な服薬歴の聴取が必要と考えられた．

キーワード：肺癌，薬剤性肺障害，アガリクス，サプリメント

Lung cancer, Drug-induced lung injury, *Agaricus blazei* Murill, Dietary supplement

## 緒 言

薬剤性肺障害は薬剤関連の副作用が呼吸器に生じたものの総称であり，その原因としては肺癌における分子標的薬をはじめとする抗悪性腫瘍薬の報告が多いが，抗リウマチ薬や抗不整脈薬，漢方薬の報告もみられる<sup>1)</sup>．医師が処方した薬剤に限らず，市販されている一般薬やいわゆるサプリメント（栄養補助食品，健康補助食品）も原因になることがあり，薬剤中止やステロイド投与により改善する軽症のものから治療反応性に乏しく予後不良のものまで，多岐にわたる．現在多種類のサプリメントが市販されており，多くの担癌患者が何らかのサプリメントを使用しているという報告もある<sup>2)</sup>．今回我々は，肺癌の術後経過観察中に間質性陰影を呈し，服用していたサプリメントが原因と考えられる薬剤性肺障害の1例を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

## 症 例

患者：70歳，男性．

主訴：発熱，息切れ，痰のからみ．

家族歴：父 心疾患，長兄 食道癌，次兄 心筋梗塞，

脳梗塞．

既往歴：胃癌で手術歴あり．慢性閉塞性肺疾患，狭心症，高血圧，糖尿病．

生活歴：喫煙歴 20～62歳，30本/日．飲酒歴 以前あったが現在は禁酒．アレルギー なし．職業 粉塵曝露なし．

服薬歴：グリメピリド (glimepiride) 1 mg，アスピリン (aspirin) 100 mg，ニルバジピン (nilvadipine) 2 mg，ロキソプロフェン (loxoprofen) 60 mg 頓服．

現病歴：X-2年，発熱と労作時の呼吸困難，胸部重苦感を自覚するようになった．近医を受診したところ胸部異常陰影を指摘され，精査の結果右肺S6原発性肺癌（扁平上皮癌）cT2bN1M0 stage IIBと診断され，当院へ紹介受診となった．右中下葉切除術を行ったが，術後の病理組織診断で胸膜播腫が判明した．術後化学療法は希望せず，経過観察となっていた．X年9月，胸膜播腫病変の増大を認めたため，同月よりテガフル・ギメラシル・オテラシル (tegafur/gimeracil/oteracil : S-1) による化学療法を施行したが倦怠感が強くなり2週間の服薬で終了していた．11月になり発熱が出現し，前医を受診したところ胸部画像上左肺野の浸潤影を認められ，タゾバクタム・ピペラシリン (tazobactam/piperacillin : TAZ/PIPC) による治療を受けたが改善なく，当院に紹介入院となった．

入院時現症：身長 157.0 cm，体重 39.2 kg，body mass index (BMI) 15.9 kg/m<sup>2</sup>，体温 37.7°C，脈拍 92/min・整，血圧 169/105 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 98% (室内気)，意識清明，眼瞼結膜貧血なし．眼球結膜

連絡先：井上 純人

〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

<sup>a</sup>山形大学医学部附属病院卒後臨床研修センター

<sup>b</sup>同 内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科）講座  
(E-mail: sinoue@med.id.yamagata-u.ac.jp)

(Received 14 Mar 2016/Accepted 26 Dec 2016)

表1 入院時血液検査所見

TP	7.0 g/dl	KL-6	664 U/ml	WBC	9,090/ $\mu$ l
Alb	3.0 g/dl	SP-D	391 ng/ml	Neut	7,120/ $\mu$ l
T.Bil	0.6 mg/dl	PCT	0.16 ng/ml	Lym	1,360/ $\mu$ l
AST	20 U/L	Glu	185 mg/dl	Mon	440/ $\mu$ l
ALT	17 U/L	HbA1c	6.5%	Eos	140/ $\mu$ l
LDH	218 U/L	$\beta$ -D glucan	4.76 pg/ml	Bas	30/ $\mu$ l
BUN	24 mg/dl			RBC	$329 \times 10^4$ / $\mu$ l
Cr	1.10 mg/dl	CEA	6.55 ng/ml	Hb	9.3 g/dl
Na	142 mEq/L	CYFRA	8.2 ng/ml	Ht	29.5%
K	3.4 mEq/L	SCC	3.9 ng/ml	Plt	$28 \times 10^4$ / $\mu$ l
Cl	103 mEq/L			PT-INR	1.25
Ca	8.8 mg/dl	BNP	57.5 pg/ml	APTT	92.8%
CRP	11.4 mg/dl			D-dimer	3.31 $\mu$ g/ml

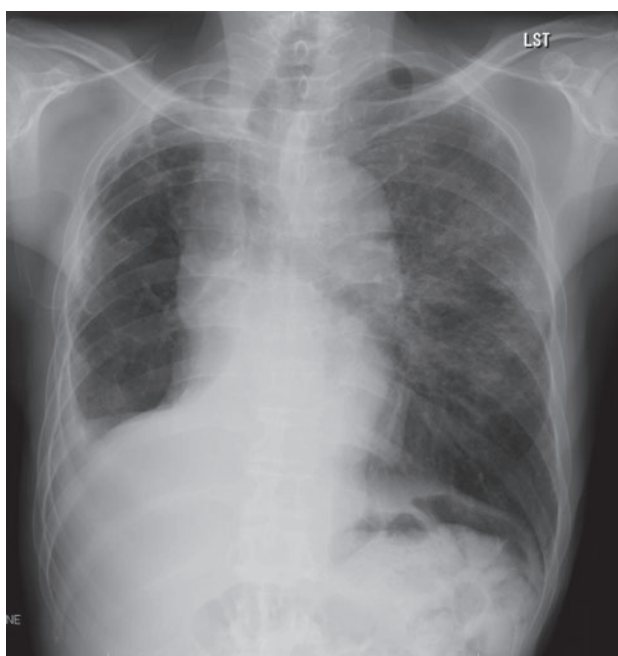


図1 胸部X線写真. 右中下葉切除術後の肺容量低下に伴い縦隔の右方偏位, および右胸水貯留を認めた. 左上中肺野中心にすりガラス様陰影を認めた.

黄染なし. 体表リンパ節触知せず. 心雑音聴取せず. 呼吸音左右差なし, ラ音を聴取せず. 右側胸部に手術痕を認める. 腹部平坦, 軟. 自発痛/圧痛なし. 下腿浮腫なし.

入院時血液検査所見 (表1): 低アルブミン血症, 腎機能低下, 低カリウム血症, 炎症反応高値, 貧血を認めた. KL-6, SP-D, BNP は高値であった. 腫瘍マーカーは CEA, CYFRA, SCC のいずれも基準値を超えていた.

胸部X線写真 (図1): 右中下葉切除術後の肺容量低下に伴い縦隔の右方偏位, および右胸水貯留を認めた. 左肺野には左上中肺野中心にすりガラス様陰影を認めた. 心

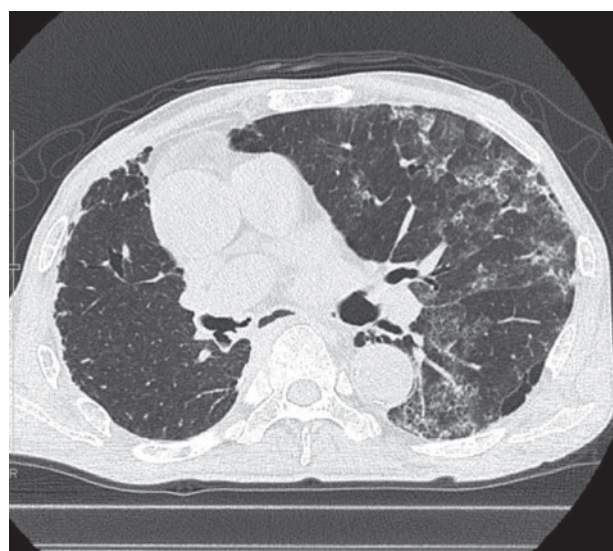


図2 胸部単純CT. 左上葉, 下葉S6を主体にすりガラス様陰影・網状影を認めた.

拡大は認めなかった.

胸部単純CT (図2): 左上葉, 下葉S6を主体にすりガラス様陰影・網状影を認めた. 右側に被包化胸水, 胸膜播腫を認め, 右葉断端近傍にはTh7に浸潤する軟部濃度陰影の拡大を認めた.

入院後経過: 入院時細菌性肺炎は否定できないと考え, 抗菌薬をセフトリアキソン (ceftriaxone: CTRX) およびアジスロマイシン (azithromycin: AZM) へ変更した. 服薬歴を詳細に聴取したところ, X年9月より補完代替医療として市販のアガリクスを内服していることが判明したため, 同剤の影響も考え中止した. 画像所見の改善を認めなかったため, 入院第5病日に気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を行った. 回収率は49%であり, 細胞数は  $44.1 \times 10^4$ /ml と増加していた. 分画はマクロファージ 39.9%, 好中球 6.9%, リンパ球

52.0%, 好酸球 1.08%, 好塩基球 0%と、著明なリンパ球増多を認めた。BAL 液の培養では常在菌を検出したのみで、抗酸菌は陰性であり、細胞診も陰性であった。Cytomegalovirus, Pneumocystis jirovecii ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) はいずれも陰性であった。画像および検査所見から間質性肺炎と診断し、第 6 病日からプレドニゾン (prednisolone : PSL) 40 mg の内服治療を開始した。第 8 病日には解熱し、次第に肺陰影の改善を認めた。ステロイド開始とともに、アガリクスによる薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) を実施したところ、同剤に対し 253%と陽性であり、アガリクスによる薬剤性肺障害と診断した。第 22 病日に退院し、PSL 10 mg の内服を維持量として経過観察している。退院半年後の胸部単純 CT 検査ではすりガラス様陰影・網状影は消失している。

## 考 察

肺癌における抗癌剤、分子標的薬による薬物治療は近年急速に進歩し、その薬剤の種類は増加し、その治療効果も高くなっている。しかしその反面それらの薬剤による有害事象も報告されるようになり、薬剤性肺障害の報告例も多くなっている<sup>13)</sup>。その一方で、現時点では非小細胞肺癌を薬物治療により完治させることは困難であることも事実である。このような背景のなか、多くの患者が薬物療法に並行して民間療法などの付加的な治療の一つである補完代替医療を受けているとされている。我が国での大規模な調査報告によると、癌患者で補完代替医療を受けている人は 44.6%にのぼり、その 96.2%が健康食品と報告されている<sup>2)</sup>。

健康食品にはさまざまな種類があるが、本報告で用いているサプリメントという用語は dietary supplement の訳語であり、ビタミンやミネラルなどの栄養補給の補助を目的とするものや、抗癌効果をうたったものが販売されている。薬剤性肺障害を発症した症例には、こうした健康食品に分類される物質を原因とする報告が散見される<sup>4)~6)</sup>。欧米においてはビタミン剤やミネラル分の補給であることが多いが、我が国ではキノコ類の使用が最も多く、そのなかでもアガリクスの使用が最多を占めている<sup>7)</sup>。

アガリクスはカワリハラタケ (*Agaricus blazei* Murill) の粉末であり、 $\beta$ -D glucan に対する炎症性サイトカインの上昇や、エルゴステロールによる血管新生阻害効果などによる抗腫瘍効果が考えられているが<sup>8)~10)</sup>、人体において抗癌作用が確立しているとはいえない。これまでにアガリクスの服用中に肝障害をきたした例が報告されている<sup>11)</sup>。またアガリクスに対する DLST が陽性であった薬剤性肺障害の報告例もある<sup>12)</sup>。

薬剤性肺障害の診断は、原因となりうる薬物の摂取と、発症の経過によって判断される。血液検査所見では診断特異的な検査データはないが、CRP 上昇や赤沈亢進といった炎症所見や、アレルギーの関与による好酸球分画の増多、肺障害の指標として KL-6 や SP-A, SP-D といった血清マーカーの上昇が知られている。DLST は原因物質を特定するには優れた方法と考えられるが、感度は高いとはいえず、偽陰性・偽陽性という結果もありうるとされる<sup>13)</sup>。また、薬剤性肺障害に特異的な画像所見はなく、非特異的な所見が多く報告されている。むしろ薬剤性肺障害か否かを診断することよりも、CT 上びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage : DAD) パターンを呈する画像は予後不良とされていることから、DAD パターンか否かの分類が重要とされている<sup>1)</sup>。最も感度の高い検査方法としては薬剤負荷試験が挙げられるが、再投与により肺障害が増悪すれば生命の危険も生じる可能性もあることから、適用は慎重に決定すべきであろう。本症例においては、被疑薬以外に新規の薬剤や、薬剤性肺障害を起こしうる薬剤の服用歴がないこと、服用した後に新規の陰影が出現していること、画像上は間質性パターンであったこと、採血上肺障害の血清マーカーが上昇していたこと、DLST でアガリクスに対し陽性であったこと、間質性陰影をきたす他の要因が指摘できなかったことから、アガリクスによる薬剤性肺障害と診断した。

サプリメントは安全性や効果の不明瞭なものも多く存在しており、その使用には十分な注意が必要である。本来担当医との十分な相談によって服用が開始されるべきであるが、本症例においては薬剤性肺障害が発症してからの詳細な問診によって、初めてアガリクス服用の事実が判明した。過去の調査では多くの患者は医療従事者にサプリメントの使用を伝えていないと報告されている<sup>2)</sup>。肺癌治療の進歩により長期の延命が可能となった反面、多くの補完代替療法が利用されている現状を医療従事者は十分認識し、患者とのコミュニケーションを取っていくべきと考えられた。

2003 年に本症例と同様にアガリクスによる薬剤性肺炎の症例報告がなされている<sup>12)</sup>。しかし我々が調べた限りでは、ほかにアガリクスと薬剤性肺炎の報告は認められなかった。現在、癌患者の多くが補完代替療法を行っているが、その事実を医療従事者は把握していない場合が多い<sup>2)</sup>。肺癌領域においても抗癌作用をうたうサプリメントに依存する状況が拡大しており、補完代替療法を行う患者の増加が予想される。本症例は過去の報告例と同様な報告であったが、報告例を積み重ねることで医療従事者に対して補完代替療法による薬剤性肺障害に対する警鐘を促す意味があると考えている。

本論文の要旨は、第 101 回日本呼吸器学会東北地方会(2015

年10月、福島)で報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 柴田 陽光; 講演料 (日本ベーリンガーインゲルハイム, アストラゼネカ), 研究費・助成金 (ノバルティス ファーマ)。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) Hyodo I, et al. Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2645-54.
- 3) Inoue A, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003; 361: 137-9.
- 4) 西野正人, 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.
- 5) 田尻守拓, 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. *日呼吸誌* 2013; 2: 395-400.
- 6) 陳 啓盛, 他. 肺癌切除肺の組織学的検索が契機となり診断しえた健康食品による薬剤性肺炎の1例. *肺癌* 2004; 44: 167-71.
- 7) 岸本桂子, 他. がん患者を対象としたwebサイトの健康食品情報についての研究. *薬誌* 2010; 130: 1017-27.
- 8) Bernardshaw S, et al. An extract of the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murill differentially stimulates production of pro-inflammatory cytokines in human monocytes and human vein endothelial cells in vitro. *Inflammation* 2005; 29: 147-53.
- 9) Takaku T, et al. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murill and its mechanism of action. *J Nutr* 2001; 131: 1409-13.
- 10) Kimura Y, et al. Isolation of an anti-angiogenic substance from *Agaricus blazei* Murill: its antitumor and antimetastatic actions. *Cancer Sci* 2004; 95: 758-64.
- 11) 春日照彦, 他. 健康食品アガリクスによると思われる肝機能障害を呈した胃がん術後患者の1例. *日胸外会誌* 2003; 64: 1802.
- 12) 本多宣裕, 他. アガリクスによる薬剤性肺炎の1例. *日胸臨* 2003; 62: 1027-31.
- 13) 安井正英, 他. 薬剤誘起性呼吸器疾患の臨床—DLSTとチャレンジテストの意義—. *日胸臨* 2003; 62: 885-91.

### Abstract

#### A case of drug-induced pneumonitis by dietary supplement containing *Agaricus* during clinical course of squamous cell lung cancer

Hiroaki Murano<sup>a</sup>, Sumito Inoue<sup>b</sup>, Yoshikane Tokairin<sup>b</sup>,  
Akira Igarashi<sup>b</sup>, Yoko Shibata<sup>b</sup> and Isao Kubota<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Postgraduate Clinical Training Center, Yamagata University Hospital

<sup>b</sup>Department of Cardiology, Pulmonology, and Nephrology, Yamagata University School of Medicine

A 70-year-old man had for two months taken a dietary supplement containing *Agaricus* as followup after an operation for lung cancer. He was admitted to the hospital because of fever. Although he was diagnosed as pneumonia and treated by antibiotic, his symptoms did not improve. A chest CT scan revealed ground-glass attenuations with some small patchy consolidations in the left lung, and increasing total cell counts and lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid were observed. Because the results of a drug lymphocyte stimulation test against *Agaricus* were positive, we diagnosed him as drug-induced pneumonitis associated with *Agaricus*. He was treated with oral corticosteroid, and his symptoms and lung abnormalities improved. To our knowledge, few cases of lung injury induced by *Agaricus* have been reported. We need to consider that many patients with cancer take dietary supplements.