

●症 例

ウコンによる薬剤性肺障害の1例

板井真梨子^a 重永 武彦^a 宮崎 周也^a
 増野 智章^a 畑 正広^a 門田 淳一^b

要旨：症例は59歳，男性。ウコンのサプリメント摂取2週間後，呼吸困難にて近医入院。発熱と低酸素血症を認め，CTにて両肺にすりガラス陰影を認めた。入院後もウコン内服が継続され，病状が悪化したため当科転院となった。KL-6上昇，気管支肺胞洗浄液中リンパ球増多，経気管支肺生検にて胞隔炎像を認め，他の病因を除外のうえ，ウコンによる薬剤性肺障害を疑った。ウコンの薬剤リンパ球刺激試験は陽性であった。ウコン中止とステロイド治療により症状・胸部陰影の改善を認め，ウコンによる薬剤性肺障害の初めてのケースと思われた。

キーワード：ウコン，薬剤性肺障害，薬剤リンパ球刺激試験

Turmeric (*Curcuma*), Drug-induced lung injury,
 Drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST)

緒 言

ウコン (*Curcuma*) はショウガ科クルクマ属の植物で，肝機能改善作用・胆汁分泌促進作用を有する生薬として広く使用されている。一方でそれに起因する健康被害の報告も多く，民間薬や健康食品における薬剤性肝障害の原因薬物としては最多の報告数があり¹⁾，皮膚障害の報告も散見される²⁾。今回，我々はウコンのサプリメントが原因と思われた薬剤性肺障害の1例を経験した。ウコンによる薬剤性肺障害はこれまで報告されていない。

症 例

患者：59歳，男性。

主訴：発熱，労作時息切れ。

既往歴：逆流性食道炎 (55歳)，アルコール性肝障害 (59歳)，食物・薬物アレルギーなし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙；2～3本/日×10年 (20～30歳)，飲酒；焼酎7合/日×17年 (42～59歳)，住居；築20年の木造家屋。

職業歴：農業 (稲作，山羊を飼育)。

現病歴：20XX年9月中旬よりウコンのサプリメントを服用していたが，服薬開始約2週間後の9月29日，嘔吐と労作時呼吸困難を認め，近医 (A病院) 入院。入院時，38℃台の発熱とSpO₂ 92% (室内気) の低酸素血症を認め，CTにて両肺にすりガラス陰影を認めた。嘔吐は自然に回復したが，KL-6の上昇 (2,056 U/mL) を認め間質性肺炎が疑われた。4年前より服用していたラベプラゾール (rabeprazole) は入院後中止されたが，ウコンは継続されていた。その後も労作時息切れの改善なく，胸部陰影の悪化を認めたため10月7日当科転院となった。

入院時身体所見：身長164.4cm，体重57.0kg，体温38.6℃，血圧116/83mmHg，脈拍96/min・整，呼吸数18/min，SpO₂ 91% (室内気)，意識清明。胸部聴診では両側背部を中心にfine cracklesを聴取。皮疹やばち指は認めなかった。

入院時検査所見：白血球数は5,200/μL (Neutro 56.8%，Eosin 1.8%) と正常範囲で，軽度貧血 (RBC 372×10⁴/μL，Hb 10.9g/dL，Ht 32.6%) と血小板増多 (38.2×10⁴/μL) を認めた。生化学ではLDHの上昇 (421 U/L)，肝胆道系酵素の上昇 (AST 112 U/L，ALT 57 U/L，γ-GTP 747 U/L) を認めた。CRPは0.59 mg/dLと軽度上昇し，KL-6，SP-D，SP-Aはそれぞれ2,233 U/mL，550.3 ng/mL，56.1 ng/mLと上昇を認めた。自己抗体のスクリーニングはすべて陰性であった。感染症に関しては，マイコプラズマIgM，クラミジア・ニューモニエIgG，IgM，IgAに有意な上昇なく，尿中レジオネラ抗原は陰性であった。PaO₂は

連絡先：板井 真梨子

〒870-0033 大分県大分市千代町3-2-37

^a大分赤十字病院呼吸器内科

^b大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

(E-mail: mariko-i@oita-u.ac.jp)

(Received 14 Nov 2019/Accepted 27 Mar 2020)

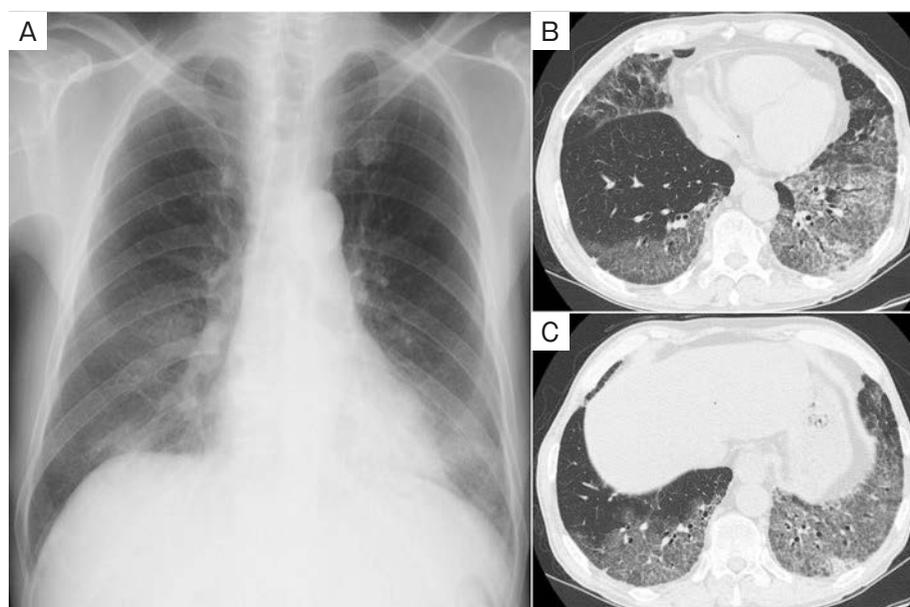


Fig. 1 Chest X-ray and chest HRCT on admission to our hospital. (A) The chest X-ray showed ground glass opacities distributed in the right middle lung fields and the both lower lung fields. (B, C) The chest CT showed ground glass opacities with variation of density and thickening of interlobular septa in the middle lobe, the lingual segment, and the both lower lobes of the lungs.

72.5 Torr (室内気) と低下し、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂) は40 Torr と開大を認めた。

入院時画像所見 (Fig. 1) : 胸部単純X線像では右中肺野と両側下肺野に淡い濃度上昇を認めた。胸部CTでは中葉、舌区、両側下葉に内部に線状影を有するやや不均一なすりガラス陰影を認めた。

入院後の経過 (Fig. 2) : 当科入院当日に鑑別診断目的で気管支鏡検査を行った。左B⁸からの気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF, 回収率40mL/150mL) では総細胞数の増加 (1,250/μL) と著明なリンパ球増多 (86%), CD4/CD8比の上昇 (5.3) を認めた。BALFによる細菌学的検査は陰性であった。また、左S⁸およびS⁹より採取した経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) の組織像 (Fig. 3) では肺泡隔壁の軽度肥厚とリンパ球を中心とした炎症細胞の浸潤を認め、胞隔炎と診断された。類上皮細胞肉芽腫は認めなかった。胸部画像所見に加え、上記の気管支鏡検査結果、ウコンの摂取経過と発症経過からウコンによる薬剤性肺障害が疑われ、入院日よりウコンを中止した。なお、上記検査結果より感染症は否定的と考え、抗菌薬による治療介入は行わなかった。

PaO₂による薬剤性肺障害の重症度分類 (案)³⁾ では中等症と判断され、ステロイド治療の適応と判断した。第2病日よりプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30mg/dayの内服を開始したところ、速やかに労作時呼吸困難と酸素化の改善がみられ、LDHの低下も認めた。第13病

日の胸部CTではすりガラス陰影の著明な改善を認め、PSL 25mgに減量の後、第20病日 (10月26日) に退院となった。以後外来でPSLを漸減し、PSL中止後も再燃なく経過した。12月11日の外来検査データではKL-6は478.3U/mLと正常化し、胸部単純X線にて陰影の消失が確認された。入院時の薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) では、ウコンはstimulation index (SI) 242% (カットオフ値180%) と陽性で、ラベプラゾールは陰性の結果であった。

考 察

薬剤性肺障害とは、「薬剤を投与中に起きた呼吸器系の障害のなかで、薬剤と関連するもの」と定義される³⁾。一般的には薬剤によるアレルギー機序あるいは細胞障害機序による間質性肺炎等の病態をさし、多彩な臨床像や肺組織像を示す。原因薬剤については、薬剤性間質性肺炎の全国集計解析⁴⁾において分子標的治療薬を含む抗悪性腫瘍薬と関節リウマチ治療薬が解析対象の7割を占め、発症リスクの高い薬剤として認知される。しかし、一般医薬品、漢方薬、サプリメントを含むすべての薬剤が肺障害を起こす可能性があり、薬剤投与中・投与後に発症した肺障害においては常に薬剤誘起性の可能性を想起する必要がある。

本例で内服されていたのは商品名「春秋クスリウコントリプルミックス」というサプリメントで、原材料は秋ウコン粉末、クスリウコン粉末、春ウコン粉末、結晶セ

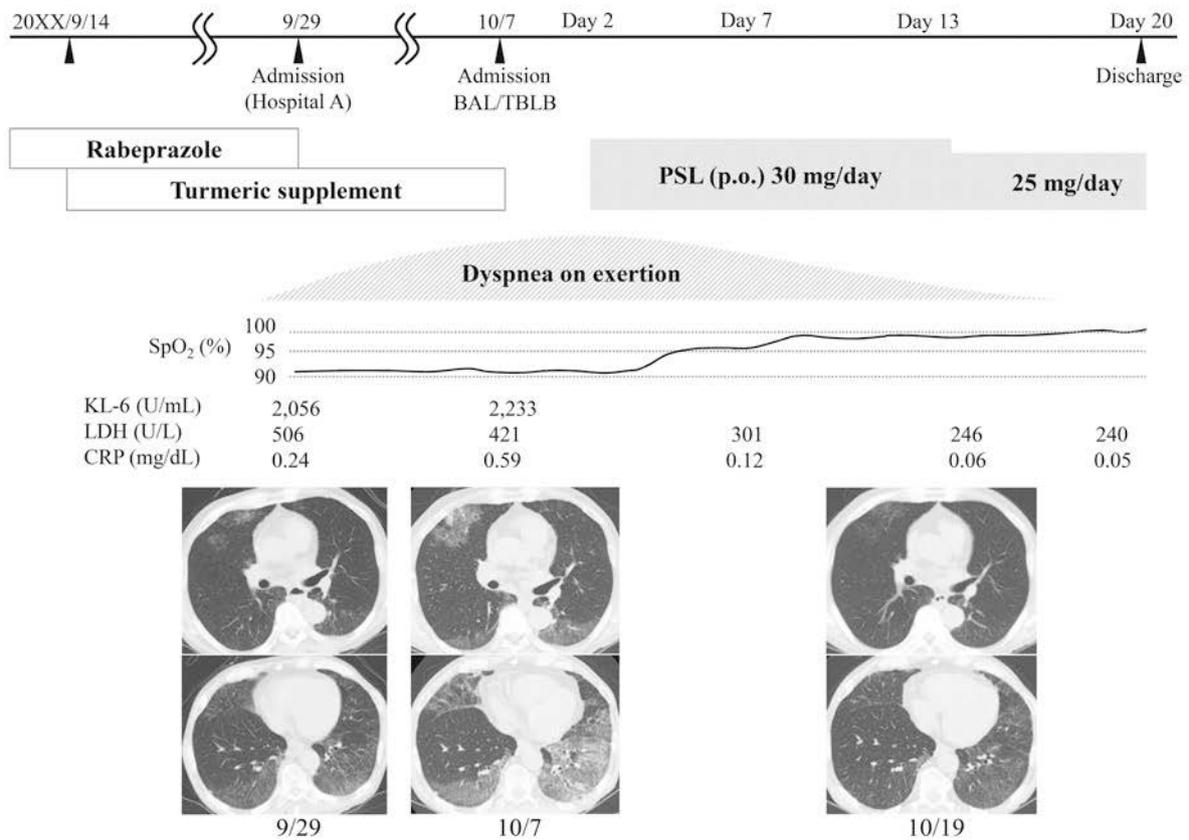


Fig. 2 The patient's clinical course. BAL: bronchoalveolar lavage, TBLB: transbronchial lung biopsy, PSL: prednisolone, p.o.: per os.

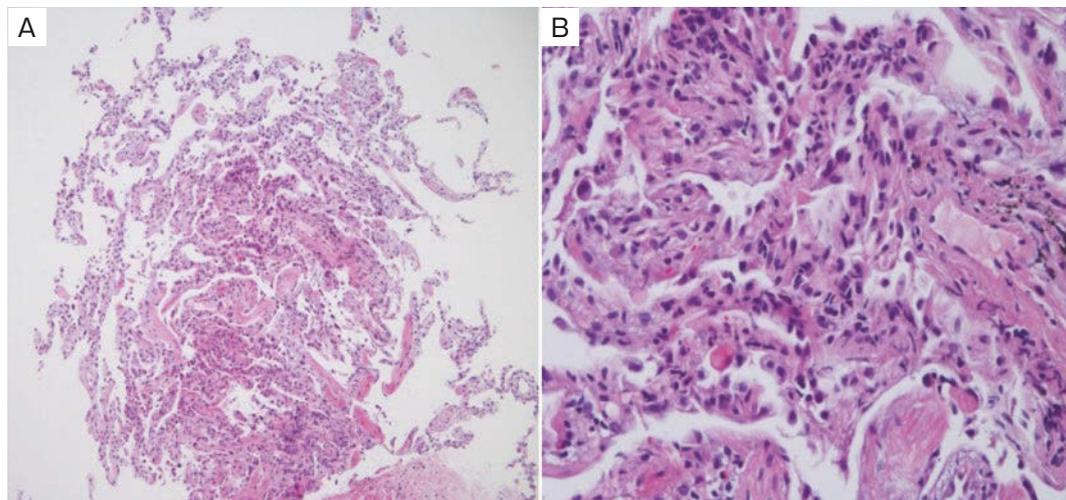


Fig. 3 Pathological findings. (A) Low power, (B) high power. Representative histological images of hematoxylin-eosin (HE) stained lung tissue sections obtained by TBLB showed alveolitis, in which the thickening of alveolar walls and the invasion of inflammatory cells mainly composed of lymphocytes into alveolar walls were seen.

ルコース、シヨ糖脂肪酸エステル、乳糖であった。結晶セルロース、シヨ糖脂肪酸エステルおよび乳糖はタブレットタイプのサプリメントに含まれる添加物であり、これらによる薬剤性肺障害の可能性は考えにくく、主成分で

あるウコンによる肺障害の可能性が高いと考えられた。

過敏反応による薬剤誘発性肺障害の診断基準⁵⁾では、①薬物投与開始後(1~6週)の肺障害、②初発症状としての発熱、咳、呼吸困難、発疹(2項目以上で陽性)、③

末梢血好酸球増多または白血球増多, ④薬剤過敏性試験(リンパ球幼若化テスト, パッチテスト)が陽性, ⑤偶然の再投与による肺障害の再現, 以上5項目のうち, ①と④または①と⑤を満たすものを確定診断としている. 本例では, ①②④を満たし確定診断症例と思われた. さらに, 原因薬剤と思われたウコンの中止とステロイド治療の追加によって速やかな改善を認めた治療経過はCamusの薬剤性肺障害の診断基準⁶⁾の一つである「薬剤の中止による病態の改善」を満たし, 上記診断を支持する転帰であった.

気管支肺胞洗浄は薬剤性肺障害においてきわめて有用な補助診断法とされ, 呼吸器感染症や悪性疾患などの除外とともに病態や肺病理像の推測が可能となる. 過敏反応による薬剤性肺障害においてはBALF中のリンパ球増多や好酸球増多が特徴とされ³⁾, このBALF所見が薬剤性肺障害を疑う第一歩となる. BALF中リンパ球のCD4/CD8比は一般に低下することが多いが, 一部の薬剤においては上昇する場合もあり⁷⁾, リンパ球比率とともに病勢を反映する可能性が指摘されている⁸⁾. 本例も著明なリンパ球増多とCD4/CD8比の上昇を認め, 薬剤性肺障害に矛盾はなかった.

薬剤性肺障害は類似病態を示す非薬剤性呼吸器疾患に準拠したさまざまな臨床病型に分類されるが, 本例の場合, 急性発症の経過, II型肺胞上皮障害のbiomarkerであるKL-6やSP-Dの上昇, CT画像所見(すりガラス陰影), BALF所見(高度リンパ球増多), 病理組織像(胞隔炎)などから過敏性肺炎の病型が考えられた³⁾. 同様の病態をとる吸入抗原による過敏性肺炎, 特に夏型過敏性肺炎が鑑別に挙げられたが, BALF中リンパ球のCD4/CD8比が高かったことや原因抗原である *Tricosporon asahii* の血清抗体が陰性であったことから否定的と思われた. また, 稲作農家という職業やBALF中リンパ球の高いCD4/CD8比から好熱性放線菌の胞子を吸入することで発症する農夫肺の可能性も考えられたが, 慢性発症の農夫肺に対して本例が急性発症であること, TBLBにおいて肉芽腫病変を認めず, 退院後, 元の生活環境に戻った後も再燃を認めなかったことなどから否定的であった.

DLSTは, 原因薬剤に感作されたT細胞の抗原(薬剤)刺激による特異的な増殖反応を *in vitro* での³H-thymidineの取り込みを指標としてみる薬物アレルギーの検査法である. しかし, 薬剤自体がリンパ球刺激作用や抑制作用を有する場合があること, 薬剤の代謝産物が原因の場合は薬剤そのものには反応しないこと, *in vitro* では薬剤のハプテン化が困難であること, 薬剤の添加濃度に適正な基準がないことなど, DLSTにはさまざまな問題点が指摘されている⁹⁾. DLSTの高い偽陰性率, 偽陽性率はこれ

らを反映したものと考えられ, 確実な診断法である薬剤負荷試験とDLSTの結果に相関性がないとする報告もある¹⁰⁾. ウコンのような生薬のなかには黄芩や甘草のように強いリンパ球刺激作用を有するものがあり, それらを含む漢方薬においてDLSTは偽陽性をきたしやすいと考えられる¹¹⁾. ウコンのリンパ球に対する生物活性は不明だが, 本例のウコンに対するDLSTの結果は, 偽陽性の可能性を含む陽性の結果としてウコンへの過敏性を否定するものではなかった.

近年, さまざまな健康食品やサプリメントが市場に氾濫しているが, それらによる健康被害としての薬剤性肺障害の報告は稀である. 最近ではプラセンタやヒアルロン酸などの経口サプリメントによる薬剤性肺障害が報告されている¹²⁾¹³⁾が, 本例は最もポピュラーなサプリメントの一つであるウコンによる薬剤性肺障害の初めてのケースとしてきわめて貴重と言える. 薬剤性肺障害を疑うケースにおいては健康食品やサプリメントの使用歴についても注意しなくてはならない.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし.

引用文献

- 1) 恩地森一, 他. 民間薬および健康食品による薬物性肝障害の調査. 肝臓 2005; 46: 142-8.
- 2) 伊藤絵里子, 他. ウコンによる薬疹の1例. 西日皮 2006; 68: 519-22.
- 3) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018. 2018; 1-51.
- 4) Ushiki A, et al. Clinical characteristics of DLI: what are the clinical features of DLI? In: Hanaoka M, et al, ed. Drug-Induced Lung Injury. Singapore: Springer Singapore. 2018; 27-33.
- 5) 田村昌士. 薬剤誘起性肺臓炎. 三上理一郎編. 内科MOOK No.22 間質性肺炎とその周辺. 東京: 金原出版. 1983; 262-70.
- 6) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. Respiration 2004; 71: 301-26.
- 7) 笠原郁美, 他. 気管支肺胞洗浄所見の変化を追跡した gefitinib による間質性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2005; 43: 466-70.
- 8) Akoun GM, et al. Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug-associated pneumonitis (except amiodarone). Chest 1991; 99: 98-104.
- 9) 安井正英, 他. 診断: DLSTとチャレンジテストの意義. 吉澤靖之編. 薬剤による呼吸器障害: 薬剤使用中はいつも呼吸器に注意. 東京: 克誠堂出版.

- 2005 ; 16-23.
- 10) 安井正英. チャレンジテスト 1) 薬剤. 日胸臨 2008 ; 67 (増刊) : S42-6.
- 11) 中山雅之, 他. 小柴胡湯におけるリンパ球刺激試験 (Drug Lymphocyte Stimulation Test : DLST) の検討. アレルギー 2007 ; 56 : 1384-9.
- 12) 田尻守弘, 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.
- 13) 石本裕士, 他. プラセンタによる薬剤性好酸球性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2015 ; 4 : 464-7.

Abstract

A case of drug-induced lung injury caused by a turmeric supplement

Mariko Itai^a, Takehiko Shigenaga^a, Shuya Miyazaki^a,
Tomoaki Masuno^a, Masahiro Hata^a and Jhunichi Kadota^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Oita Red Cross Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Oita University Faculty of Medicine

A 59-year-old man with emesis and shortness of breath which appeared two weeks after initiation of daily intake of a turmeric supplement was admitted to a nearby hospital. Physical examination showed fever and hypoxemia and chest CT scan demonstrated ground glass opacities bilaterally in the lungs. After being hospitalized, he continued taking the turmeric supplement. Since his disease deteriorated, he was transferred to our hospital. Our investigation revealed elevation of serum KL-6 levels, a marked increase of lymphocytes in the bronchoalveolar lavage fluid, and histopathological features of transbronchial lung biopsy showing alveolitis with lymphocyte infiltration. After careful exclusion of other possible etiologies, we suspected that his disease was interstitial pneumonia attributable to turmeric. Cessation of the turmeric supplement and oral steroid therapy improved his symptoms and chest CT abnormality. The drug-induced stimulation test (DLST) for the turmeric supplement was subsequently positive. From the above clinical course and data, we diagnosed him with drug-induced lung injury caused by a turmeric supplement which has never been reported before.