

●症 例

ユーグレナグラシリスによる薬剤性肺障害が疑われた1例

福島 光基^a 吉岡寿麻子^a 澤井 豊光^a
 松尾 信子^a 門田 淳一^a 迎 寛^b

要旨：症例は48歳，非喫煙者の男性．労作時呼吸困難を主訴に当科を受診した．発熱と低酸素血症を認め，CTでは両側肺野に広汎なすりガラス状陰影および浸潤影を認めた．気管支肺胞洗浄で好酸球優位の細胞数の増加を認め，薬剤誘発性リンパ球刺激試験でユーグレナグラシリス（サプリメント）が陽性であったため，薬剤性肺障害と診断した．ユーグレナグラシリスの服用を中止し，メチルプレドニゾロン（methylprednisolone：mPSL）1,000mg/日を3日間投与したところ，臨床症状および検査所見は速やかに改善した．

キーワード：ユーグレナグラシリス，薬剤誘発性リンパ球刺激試験，薬剤性肺障害

Euglena gracilis, Drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST), Drug-induced lung injury

緒 言

薬剤性肺障害はサプリメントなどを含むすべての薬剤投与中に起きた呼吸器系の障害のなかで，薬剤と関連があるものと定義されている¹⁾．ユーグレナグラシリスは一般に販売されているサプリメントであるが，これまで薬剤性肺障害の報告はされていない．今回，我々はユーグレナグラシリスによるものと考えられた薬剤性肺障害の1例を経験したので報告する．

症 例

患者：48歳，男性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：陳旧性脳梗塞，高血圧症，Ⅱ型糖尿病，脂質異常症．

アレルギー歴：なし．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙なし，飲酒なし．

粉塵曝露歴：なし．

新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus-2：SARS-CoV-2）ワクチン接種歴：2回接種．

常用薬：クロピドグレル（clopidogrel），ランソプラゾール（lansoprazole），ピタバスタチン（pitavastatin），ミチグリニド（mitiglinide），メトホルミン（metformin），シタグリプチン（sitagliptin）．

サプリメント内服歴：ユーグレナグラシリス．

現病歴：近医外来通院中．20XX-1年12月頃から労作時呼吸困難，湿性咳嗽が出現した．20XX年1月初旬から労作時呼吸困難が増悪したため，1月18日に近医を受診した．低酸素血症と胸部単純X線写真で両側肺野にびまん性のすりガラス陰影を指摘され，同日，当科に紹介され入院となった．

入院時現症：身長173.0cm，体重57.7kg，意識レベルJapan Coma Scale (JCS) 0，体温37.7℃，脈拍125回/分・整，血圧124/96mmHg，SpO₂ 94%（経鼻酸素2L/分投与下），眼瞼結膜に貧血，黄疸なし．咽頭，扁桃腺の発赤，腫脹なし．表在リンパ節を触知しない．胸部聴診上，心雑音を聴取せず，両側肺野でcoarse cracklesを聴取した．腹部や神経学的な異常は認めず，皮疹も認めない．

入院時検査所見（Table 1）：好中球優位の白血球の増加とCRPの上昇を認めた．また，LDHも上昇し，KL-6は5,891U/mLと著明に上昇していた．

胸部単純X線写真（Fig. 1A）：両側肺野にびまん性の浸潤影を認めた．

CT（Fig. 1B）：両肺にびまん性，多発非区域性のコンソリデーションを認めた．

入院後経過（Fig. 2）：CT上，両肺のびまん性，非区域性のコンソリデーションを呈していた．新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）流行期であったため，まずは新型コロナウイルス肺炎を疑っ

連絡先：福島 光基

〒850-8555 長崎県長崎市新地町6-39

^a長崎みなとメディカルセンター呼吸器内科

^b長崎大学病院呼吸器内科

(E-mail: koki19901107@gmail.com)

(Received 8 Jun 2023/Accepted 14 Jul 2023)

Table 1 Initial examination findings

| | | | | | |
|--------------|----------------------------|--------------|-------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Hematology | | AST | 3U/L | Anti-SS-B ab | <0.5IU/mL |
| RBC | 5.45 × 10 ⁶ /μL | ALT | 12U/L | MPO-ANCA | <0.5IU/mL |
| Hb | 15.8 g/dL | LDH | 246 U/L | PR3-ANCA | <0.5IU/mL |
| Plt | 38.0 × 10 ⁴ /μL | BUN | 11.8 mg/dL | BALF | |
| WBC | 10,900 /μL | Cr | 0.65 mg/dL | Total cell counts | 4.3 × 10⁵ /mL |
| Neu | 78 % | Na | 136 mmol/L | Macrophage | 65 % |
| Lym | 12 % | K | 4 mmol/L | Lymphocyte | 13 % |
| Mono | 5 % | Cl | 103 mmol/L | Neutrophil | 12 % |
| Eo | 5 % | BS | 116 mg/dL | Eosinophil | 10 % |
| Baso | 0 % | Serology | | Culture | (-) |
| Biochemistry | | CRP | 9.83 mg/dL | DLST (S.I.) | |
| T-bil | 0.5 mg/dL | KL-6 | 5,891 U/mL | Euglena gracilis | 2.7 |
| Alb | 3.7 g/dL | ANA | 80 × | | |
| ALP | 112 U/L | RF | <1 IU/mL | | |
| γ-GTP | 20 U/L | Anti-SS-A ab | <0.5 IU/mL | | |

Significant differences are written in bold type. BALF: bronchoalveolar lavage fluid, DLST: drug-induced lymphocyte stimulation test, S.I.: stimulation index.

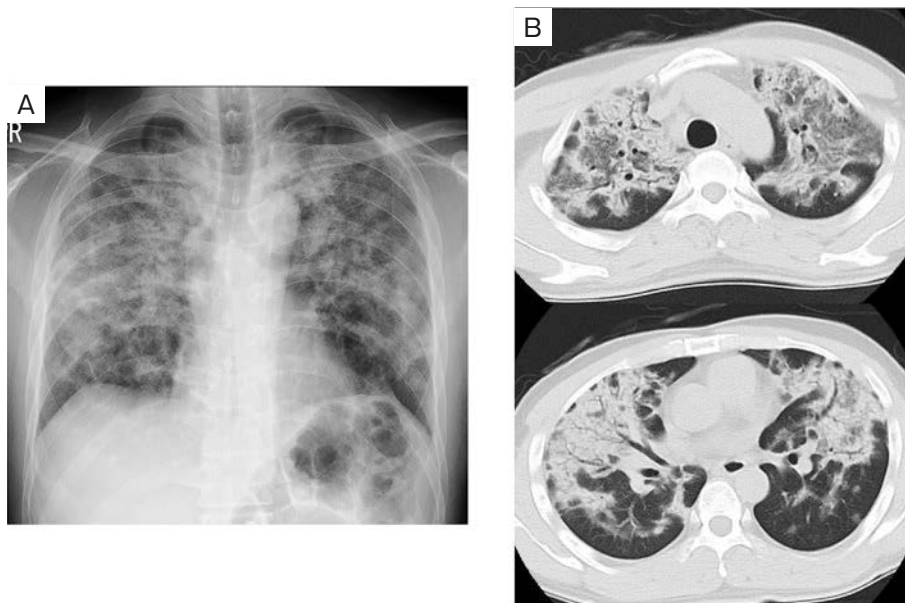


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest X-ray. Consolidations were observed in bilateral lung fields. (B) CT image on admission. Diffuse nonsegmental consolidation was observed bilaterally.

たが、SARS-CoV-2 PCRは陰性であった。LDH、KL-6の上昇などから間質性肺炎が疑われ、気管支鏡検査を予定したが本人の同意が得られなかった。まずは細菌性肺炎を考慮しスルバクタム・アンピシリン (sulbactam/ampicillin : SBT/ABPC) 9g/日で治療を開始したが発熱が継続し、本人から同意が得られたため第3病日に気管支鏡下に右B⁴より気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を施行した。BAL液の回収率は50%で総細胞数は4.3 × 10⁵個/mLと増加を認め、細胞分画ではリンパ球13%、好中球12%、好酸球10%、マクロファージ

65%と好酸球の増加を認めた。検査中に低酸素血症の増悪を認めたため、経気管支肺生検は危険と判断し施行しなかった。BAL液の結果からステロイド治療への反応が期待できる間質性肺炎と診断し、同日よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) 1,000mg/日の3日間によるステロイドパルス療法を開始した。後日、細菌学的検索では一般細菌、抗酸菌ともに検出されなかった。間質性肺炎の原因に関しては、膠原病を疑う自己抗体の上昇や皮膚・関節所見を認めず、職業や環境に関連する病歴も認めなかった。当科紹介時点での内服薬 (す

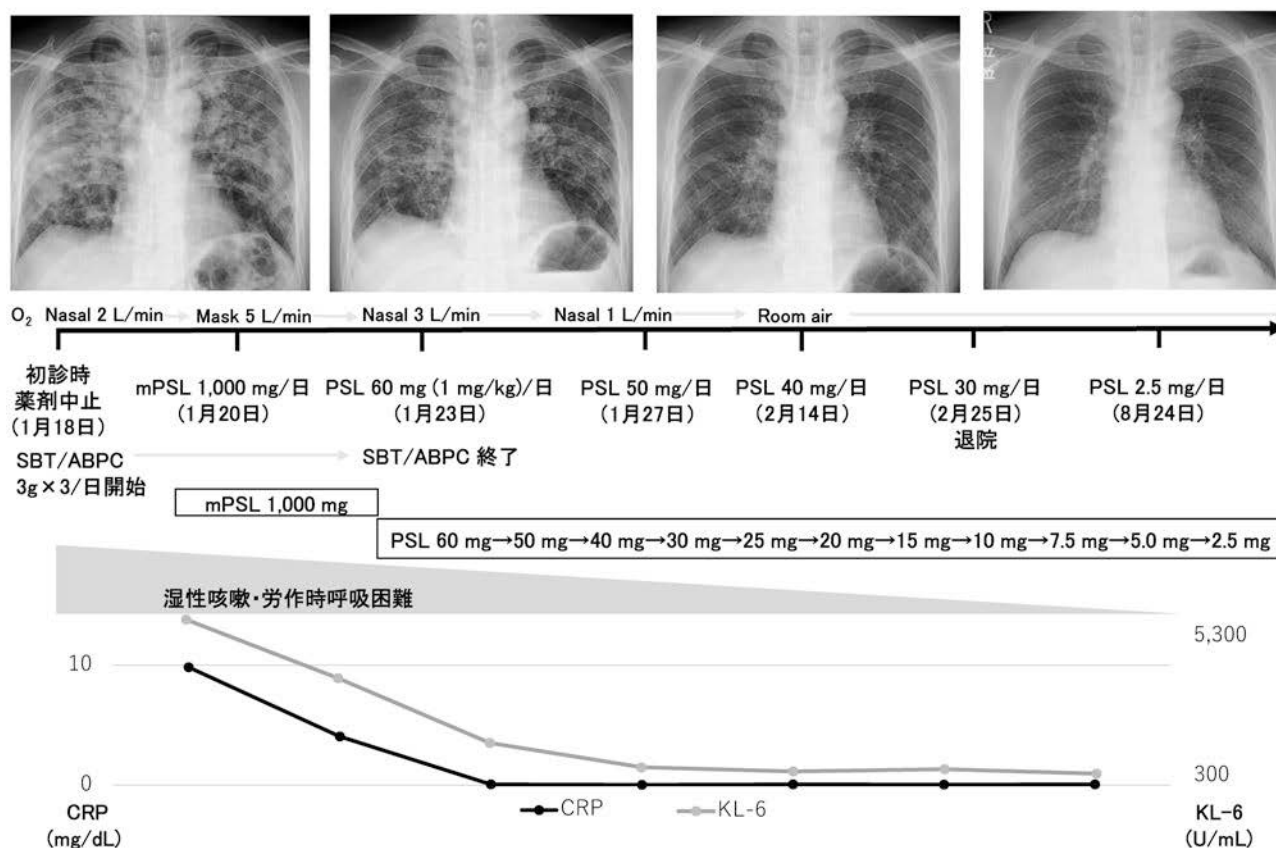


Fig. 2 Clinical course. After steroid administration and discontinuation of *Euglena gracilis*, the chest opacification and symptoms of dyspnea on exertion improved. mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin.

べて20XX-1年6月から内服開始)に対して、ステロイド投与前に薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) を行ったところ、ユーグレナグラシリスが陽性であったため、ユーグレナグラシリスによる薬剤性肺障害と診断した。サプリメント内服歴を詳細に聴取すると、当院受診より5年前からユーグレナグラシリスを服用しており、3ヶ月前から規定量の2倍服用していたことが判明した。入院時にすべての薬剤を中止していたが、ユーグレナグラシリスは中止を継続し、その他の薬剤は第4病日から再開した。ステロイドパルス療法後は速やかに解熱するとともに徐々に低酸素血症、炎症反応も改善傾向となり、第6病日よりmPSL 60mg/日、第11病日よりmPSL 50mg/日、第29病日よりプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 40mg/日内服へ変更した。両側肺野の胸部浸潤影は徐々に縮小し、第40病日よりPSL 30mg/日へ減量後、同日、当科退院となった。その後外来でPSLを漸減しているが、退院8ヶ月後まで再発を認めていない。

考 察

薬剤性肺障害は主な病変部位によって肺胞・間質領域病変、気道病変、血管病変、胸膜病変に分類される¹⁾。特に問題となるのは薬剤性肺炎として認識される肺胞・間質領域病変である。2018年に発表された薬剤性間質性肺炎のシステムティックレビューでは抗悪性腫瘍薬が原因薬剤として最も多く (23~51%)、次いで疾患修飾性抗リウマチ薬 (6~72%)、非ステロイド性抗炎症薬 (0~23%)、向精神病薬 (0~9%)、抗不整脈薬 (0~9%) とされている²⁾。被疑薬の同定にはDLSTが用いられることが多い。DLSTはIV型 (遅発性) アレルギーを検出し、原因薬物に感作されたT細胞が*in vitro*で抗原を認識し、特異的に増殖するものを³H-チミジンの取り込みを指標としてみる方法であり、薬剤性肺障害の免疫学的補助診断として利用されている³⁾。日本呼吸器学会が推奨する診断基準では、①原因となる薬剤の摂取、②薬剤に起因する臨床病型の報告がある、③他の原因疾患が否定される、④薬剤の中止により病態が改善する、⑤再投与により増悪する、とされている¹⁾。本症例の場合、診断基準②およ

び⑤以外の3項目を満たしていた。薬剤の再投与に関しては、倫理的側面かつ再投与による有害事象が有益性を上回るものと判断し施行しなかった。これまで薬剤性肺障害の報告はないが、ユーグレナグラシリスの服用歴があること、二次性に間質性肺炎をきたすような原因や基礎疾患がないこと、薬剤の中止と副腎皮質ステロイド薬投与により改善したこと、ユーグレナグラシリスのDLSTが陽性であったことなどから、ユーグレナグラシリスによる薬剤性肺障害と考えられた。また、本症例ではユーグレナグラシリスの増量歴があり、増量した後に薬剤性肺障害を発症したため、アミオダロン (amiodarone) のように用量依存的に薬剤性肺障害が発症⁴⁾した可能性が考えられるが、その詳細な機序や頻度はまだ不明である。少なくともユーグレナグラシリスを増量する以前は薬剤性肺障害を発症しておらず、増量を契機に発症した可能性が考えられる。このことから、健康補助食品であっても薬剤規定量は遵守すべきであるといえる。

ユーグレナグラシリスは微細藻類の一種⁵⁾であり、健康食品として一般市場で販売されている。その長期摂取の安全性は示されている⁶⁾。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) によると2022年8月現在で薬剤性肺障害の企業報告はなく、我々が検索した範囲ではこれまでに薬剤性肺障害の論文報告はみられていない。サプリメントが原因と考えられた薬剤性肺障害の症例としてウコン⁷⁾、にんにく卵黄⁸⁾、プラセンタ⁹⁾、ヒアルロン酸¹⁰⁾などの報告がみられたが、いずれもまとまった報告はなく、非常に稀であった。ユーグレナグラシリスを用いたDLSTは2.7と高値を示し、本症例における薬剤性肺障害の原因薬剤と考えた。ただし、薬剤性肺障害と診断された症例における被疑薬のDLSTでは、偽陽性、偽陰性が少なからず存在することが指摘されており、その有用性は限られている¹¹⁾。ユーグレナグラシリスにおいてもリンパ球幼若化試験で陽性を示したとの報告があり¹²⁾、ユーグレナグラシリスのDLSTは偽陽性の可能性も否定はできない。

薬剤性肺障害の発生機序は、主に①II型肺胞上皮細胞、気道上皮細胞あるいは血管内皮細胞に対する直接毒性、②免疫系細胞の活性化の2つの機序が考えられており、②の機序による薬剤性肺障害は好酸球性肺炎の形態像を示すとされている¹⁾。本症例ではBAL所見で好酸球の増加を認めたことから、②の発生機序による薬剤性肺障害が示唆された。

薬剤性肺障害の原因となり得る薬剤およびその画像・病理所見は多種多様であることから、薬剤性肺障害の診断確定はしばしば困難となる。また、COVID-19流行期には本症例のように両側肺にびまん性のすりガラス陰影

を呈した場合は新型コロナウイルス肺炎を想起しやすいため、常に薬剤性肺障害を含めたびまん性肺疾患を鑑別する必要がある。さらに薬剤使用歴がない場合においても、サプリメントや健康食品などの摂取歴やその増量歴まで詳細に聴取すべきである。本症例のように薬剤性肺障害の報告例がないものであったとしても原因となり得るため注意が必要である。

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) 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 : 1-14.
- 2) Skeoch S, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med* 2018; 7: 356.
- 3) 杉原啓明, 他. リンパ球刺激試験 (DLST) 2回目測定の有用性. *肝臓* 2016 ; 57 : 571-6.
- 4) Yamada Y, et al. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ J* 2007; 71: 1610-6.
- 5) Anraku M, et al. Morphometric analysis of paramylon particles produced by *Euglena gracilis* EOD-1 using FIB/SEM tomography. *Chem Pharm Bull* 2020; 68: 100-2.
- 6) 大中信輝, 他. ユーグレナグラシリス EOD-1 株含有食品の長期摂取安全性試験—ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験—. *薬理と治療* 2020 ; 48 : 665-73.
- 7) 板井真梨子, 他. ウコンによる薬剤性肺障害の1例. *日呼吸会誌* 2020 ; 9 : 266-70.
- 8) 鈴木慎太郎, 他. 「にんにく卵黄」による薬剤性肺障害と考えられた1例. *気管支学* 2016 ; 38 : 118-24.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 安井正英. 薬剤性肺炎の診断. *分子呼吸器病* 2004 ; 8 : 459-64.
- 12) Utsunomiya N, et al. Dietary supplement product composed of natural ingredients as a suspected cause of erythema multiforme: a case report and identification for the confident false positivity of lymphocyte transformation test. *J Dermatol* 2019; 46: 234-9.

Abstract**A case of drug-induced lung injury suspected to be due to *Euglena gracilis***

Koki Fukushima^a, Sumako Yoshioka^a, Toyomitsu Sawai^a,
Nobuko Matsuo^a, Junichi Kadota^a and Hiroshi Mukae^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Nagasaki Harbor Medical Center

^bDepartment of Respiratory Medicine, Nagasaki University Hospital

This case concerns a 48-year-old, male non-smoker who presented to our department with a chief complaint of dyspnea on exertion. Fever and hypoxemia were observed, and computed tomography showed diffuse ground-glass appearance and consolidation in all lung fields. Bronchoalveolar lavage showed an increased number of eosinophil, and a drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) was positive for *Euglena gracilis* (supplement), leading to the diagnosis of drug-induced lung injury. *Euglena gracilis* was discontinued, and methylprednisolone (mPSL) 1,000 mg/day for 3 days was administered. The clinical symptoms and laboratory findings rapidly improved.