

症 例

黄芩によると思われる薬剤性肺炎の1例

西森 文美¹⁾ 山崎 啓一¹⁾ 神 靖人¹⁾ 吉村 信行¹⁾
 月本 光一¹⁾ 別府 穂積¹⁾ 市岡 正彦²⁾ 吉澤 靖之²⁾

要旨: 小柴胡湯, 黄連解毒湯による薬剤性肺炎を報告した。症例は62歳の男性で, 1996年5月より黄連解毒湯を内服していた。2カ月後に発熱, 乾性咳嗽が出現し, 近医にて気管支炎の診断で小柴胡湯の内服をはじめたところ, 咳嗽は増強し, 労作時息切れも出現したため当院に入院した。胸部X線写真で両側下肺野を中心にスリガラス様陰影を認め, 薬剤の中止で臨床症状, 胸部X線写真上, 改善を認めた。気管支肺胞洗浄液では, リンパ球の増加とCD4/CD8比の低下を認めた。薬剤によるリンパ球刺激試験では陰性であったが, チャレンジテストで黄連解毒湯, 小柴胡湯ともに陽性であり, 薬剤性肺炎と診断した。両剤の共通成分は黄芩のみであり, 原因として黄芩の関与が示唆された。

キーワード: 小柴胡湯, 黄連解毒湯, 黄芩, 薬剤性肺炎, チャレンジテスト

Sho-saiko-to, Ouren-gedoku-to, Ougon, Drug-induced pneumonitis, Challenge-test

緒 言

近年漢方薬による薬剤性肺炎の報告例が相次いでおり¹⁾⁻¹²⁾, 小柴胡湯以外の漢方薬での報告例も散見される。今回, 黄連解毒湯, 小柴胡湯を内服中に間質性肺炎を発症し, 内服薬の中止にて改善を認め, チャレンジテストにて薬剤性肺炎と診断できた1例を経験した。2剤ともチャレンジテスト陽性で, 共通の生薬は黄芩のみであり, 黄芩が原因として疑われたので報告する。

症 例

症例: 62歳, 男性。

主訴: 乾性咳嗽, 発熱, 労作時息切れ。

既往歴: 11歳結核性胸膜炎, 61歳高脂血症。

家族歴: 特記事項なし。

生活歴: 喫煙歴35本/日×40年。

アレルギー歴: ペニシリン皮内反応陽性, 輸血歴なし。

ペット飼育歴: セキセイインコ1羽を室内で4年間飼育。

自宅環境: 築40年の木造家屋, 冷風扇を5月より使用(使用開始時クロカビが生えていた)

常用薬: pravastatin sodium(メバロチン), bezafibrate(ベザトールSR)

現病歴: 1996年5月, めまい発作があり, 椎骨脳底

〒254 8502 神奈川県平塚市追分9 11

¹⁾平塚共済病院呼吸器科

²⁾東京医科歯科大学呼吸器科

(受付日平成10年6月24日)

動脈循環不全の診断で黄連解毒湯の内服を開始した。7月半ばより発熱, 乾性咳が出現し, 7月22日近医を受診し, 経口抗生物質, 鎮咳剤, 柴胡桂枝湯を処方された(このとき, 黄連解毒湯の内服は中断した。)が, 症状は改善せず, 7月25日再度近医を受診し, 気管支拡張剤, 小柴胡湯を処方された。しかし, 咳は増強し, 労作時息切れも出現したため, 7月30日当院を受診, 入院した。

入院時現症: 身長162cm, 体重59.5kg, 体温38.0, 脈拍84/分, 整, 呼吸数20/分, 血圧120/66mmHg, 両側背下部にfine cracklesを聴取した。

入院時検査所見(Table 1): 末梢血では, 白血球数11,100/mm³, 左方移動があり, 血沈1時間値85mm,

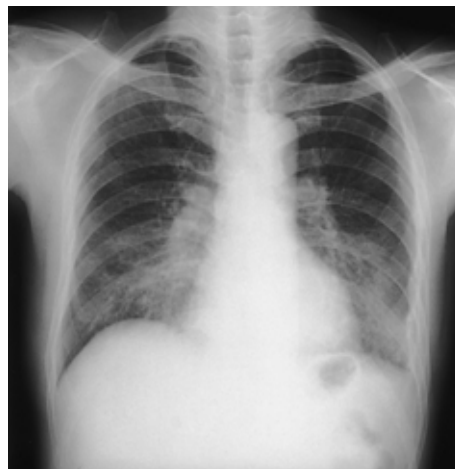


Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows ground-glass appearance in both lower lung fields.

CRP 12.5 mg/dl と炎症反応の亢進を認めた。血液生化学では、LDH 982 U/L と高値を示した。室内気吸入下



Fig. 2 Chest CT scan film reveals ground-glass opacity in both lung fields.

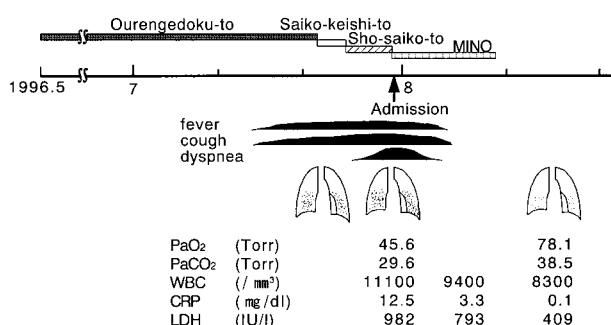


Fig. 3 Clinical course

の動脈血液ガス分析では、PaO₂ が 45.6 Torr と低酸素血症が認められた。呼吸機能検査では、%VC 73.7%、%DLco 46% と拘束性障害、拡散障害を呈していた。入院時の胸部 X 線写真 (Fig. 1) では、両側下肺野を中心にスリガラス様陰影を認め、胸部 CT 写真 (Fig. 2) でも両肺にびまん性の肺野濃度の上昇を認めた。

入院後経過 (Fig. 3): 入院後、服用薬剤を中止し、酸素吸入、ミノサイクリンの静脈内投与を行ったところ、臨床症状は軽快し、胸部 X 線写真上も改善を認めた。第 7 病日に気管支肺胞洗浄 (以下 BAL)、経気管支肺生検 (以下 TBLB) を施行した。BALF では、細胞数は 36×10^5 /ml、リンパ球比率は 79.2% と増加しており、CD 4/8 比は 0.06 と著明に低下していた (Table 2)。TBLB 所見 (Fig. 4) では、肺胞壁にびまん性にリンパ球を中心とした炎症細胞浸潤を認め、肺胞腔内には少数のマクrofage の浸潤を認めた。夏型過敏性肺炎、鳥飼病を疑い、血清、BALF 中の抗体価の測定 (Table 3)、外泊負荷試験を行ったが、有意な所見は得られなかった。薬剤性肺炎を疑い、服用していた全ての薬剤について末梢血にてリンパ球刺激試験 (以下 LST) を施行したが、いずれも陰性であった。退院後の生活環境に関わり、患者本人が黄連解毒湯の内服を続けたい希望が強かったため、患者に十分な説明を行い、承諾を得て、診断確定のため、薬剤負荷試験を行った (Table 4)。8 月 21 日朝、昼に各 1 包の小柴胡湯を内服したところ、夕方に悪寒、発熱 (39.4) が出現し、低酸素血症、白血球数増加、

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Serology	
WBC	11,100 /mm ³	CRP	12.5 mg/dl
st	15.5 %	HBs-Ag	(-)
seg	63.5	HCV-Ab	(-)
ly	14.5	ANA	(-)
mono	4.5	Chlamidia Ab	(-)
eos	2.0	PPD	0 × 0/4 × 4 mm
baso	0.0	Arterial blood gas analysis	
RBC	457 × 10 ⁴ /mm ³	(room air)	
Hb	14.0 g/dl	pH	7.474
Ht	41.0 %	PaO ₂	45.6 Torr
Plt	20.1 × 10 ⁴ /mm ³	PaCO ₂	29.6 Torr
ESR	85 mm/hr	HCO ₃ ⁻	21.8 mEq/l
Biochemistry		BE	0.2 mEq/l
TP	6.8 g/dl	Pulmonary function tests	
Alb	4.0 g/dl	VC	2.47 l
BUN	15.4 mg/dl	%VC	73.7 %
Cr	1.0 mg/dl	FEV ₁₀	1.69 l
LDH	982 U/l	FEV ₁₀ %	75.4 %
GOT	29 U/l	%DLco	46.0 %
GPT	15 U/l		
T-chol	180 mg/dl		
TG	110 mg/dl		

Table 2 Bronchoalveolar lavage fluid findings

TCC	36 × 10 ⁴ /ml
M	18.0 %
Neu	0.2 %
Lym	79.2 %
Eo	2.6 %
Lymphocyte subset	
CD4	5.2 %
CD8	88.3 %
CD4/CD8	0.06

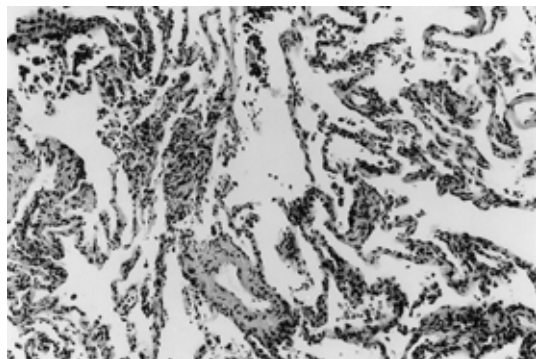


Fig. 4 Histological findings from transbronchial lung biopsy specimen show thickened alveolar septa with infiltration by lymphocytes.

Table 3 Results of peripheral blood and BALF antibody titration assays

	Peripheral blood		BALF	
	IgG	IgA	IgG	IgA
Macow's droppings	(-)	(-)	(-)	(-)
Trichosporon	(+)	(-)	(-)	(-)

胸部 X 線上陰影の増強を認めた。また、8月30日朝、昼、夕に各1包の黄連解毒湯を内服したところ、同様に発熱、低酸素血症、白血球数増加、胸部 X 線上陰影の増強を認め、薬剤性肺炎と確定診断した。小柴胡湯、黄連解毒湯両剤に共通する生薬は黄芩のみであり、黄芩のLSTを施行したところ陰性であったが、原因物質の可能性が高いと考えられた。チャレンジテスト後、薬剤の中止とプレドニゾロンの内服で軽快し、退院した。退院後、再発は見られていない。

考 察

本症例は、黄連解毒湯、小柴胡湯投与後に発熱、乾性咳、呼吸困難を生じ、胸部 X 線でスリガラス状陰影を呈し、チャレンジテストにて2剤による薬剤性肺炎と診断することができた。

Table 4 Laboratory findings before and after challenge tests

	Sho-saiko-to		Ouren-gedoku-to	
	before (8/20)	after (8/22)	before (8/29)	after (8/30)
PaO ₂	91.1	54.4	77.4	64.5
WBC	7,000	10,800	11,000	14,500
LDH	376	324	292	433
%VC	101.3	93.7		
%DL _{CO}	50.3	39.3		

漢方薬による薬剤性肺障害は、1989年築山ら²⁾が小柴胡湯による間質性肺炎を報告して以降、小柴胡湯以外の漢方薬についても多数の報告がみられている⁴⁾⁻⁹⁾。本症例は、黄連解毒湯、小柴胡湯の両剤が原因と考えられたが、黄連解毒湯による肺障害の報告は、本邦では第1例目である。また、小柴胡湯による薬剤性肺炎は基礎疾患として肝疾患に罹患している症例が大多数である³⁾¹⁰⁾¹²⁾。肝疾患に対して小柴胡湯の使用頻度が多いことに起因するものと思われるが、本例は肝疾患を合併しておらず、まれな例と考えられた。

漢方薬は複数の生薬の組み合わせであり、肺障害の原因となる生薬についても検討がなされている。本例は、黄連解毒湯と小柴胡湯の服用歴があり、2剤についてのチャレンジテストで両方陽性で、両剤の共通の生薬は黄芩のみである。本邦でこれまで報告された薬剤性肺炎の原因となった漢方薬のうち、小柴胡湯、柴苓湯、柴胡桂枝乾姜湯、柴朴湯、半夏瀉心湯に黄芩が含まれており、原因成分として黄芩が疑われるとの報告例が多い²⁾³⁾⁸⁾⁹⁾。本例も共通成分である黄芩が原因と考えられ、薬剤性肺炎発症と黄芩との関連を強く示唆するものであった。

薬剤性肺炎の発生機序としては、toxic reaction¹³⁾及び allergic reaction¹⁴⁾が考えられている。toxic reactionは抗癌剤に代表され、細胞毒性により、肺実質障害を生じるとされる。一方、allergic reactionは、III型及びIV型反応が主とされ、抗生物質に代表され、漢方薬による肺障害もこれに含まれる。

本例のBALFでは、総細胞数の増加、リンパ球分画の増加、CD4/CD8比の低下を認めた。これまでの漢方薬による薬剤性肺炎の報告でも同様の所見を認めたものが多く¹⁾³⁾⁵⁾⁷⁾⁻¹⁰⁾¹²⁾、漢方薬による薬剤性肺炎の診断に有用と考えられる。Akounらによる薬剤性肺炎におけるBAL所見の検討でも、リンパ球分画の増加、CD4/CD8比の低下が指摘されている。これらは有機抗原に対する過敏性肺臓炎でみられる所見と同様であり、薬剤に対する肺での過敏性反応の関係が示唆される¹⁵⁾。

薬剤性肺炎の病理組織像に特異的なものはないが、Colbyら¹⁶⁾は、BOOP、UIP、DAD、eosinophilic pneu-

monia, cellular interstitial pneumonia (CIP)などを挙げ、これらの組み合わせも認めうるとしている。本例でも肺胞壁にリンパ球を中心とした炎症細胞浸潤を認め、CIPの所見であった。

薬剤性肺炎の診断法として、LST、白血球遊走阻止試験(LMIT)等が有用とされている。本例ではLSTを施行し、黄連解毒湯、小柴胡湯とも陰性を示したが、薬剤性肺炎疑診例のLSTの陽性率は45%という報告もあり¹⁷⁾、LSTが陰性であっても、薬剤との因果関係は否定できないと考えられる。

これまでも小柴胡湯による薬剤性肺炎を、チャレンジテストにより確定診断し得た例が報告されており^{2,3,11,12)}、2包あるいは3包内服した後に症状が発現していることが多い。本例の場合も服用約10時間後に症状が発現し、III型及びIV型アレルギー反応の関与が示唆され、診断に有用であった。チャレンジテストの施行については是非が問われる所だが、本症例の場合、原因として疑われる薬剤の服用継続希望が強かったこと、発症時、ステロイドを使用せず薬剤中止のみで呼吸状態は安定したことから、安全性は高いものと考え、患者に十分な説明をした上で、同意を得て行った。

漢方薬の使用頻度は増加しているが、肺障害の発生の可能性を常に念頭においておく必要があり、特に黄芩を含有する漢方薬については、注意を要すると考えられた。

本論文の要旨は第122回日本胸部疾患学会関東地方会(1996年11月30日、宇都宮)にて発表した。

文 献

- 1) 富岡洋海：漢方薬による肺病変。最新医学 1992; 47:1342-1348.
- 2) 築山邦規, 田坂佳千, 中島正光, 他：小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例。日胸疾会誌 1989; 27: 1556-1561.
- 3) 妹川史朗, 佐藤篤彦, 谷口正実, 他：小柴胡湯による薬剤性肺炎の1例と、文献報告例の検討。日胸 1992; 51: 53-58.
- 4) 久保田勝, 花田伸英, 増田千代彦, 他：漢方薬による薬剤誘起性肺炎の3例。呼吸 1991; 10: 475-479.
- 5) 丸山佳重, 丸山倫夫, 高田俊範, 他：六君子湯によ

- る薬剤性肺炎の1例。日胸疾会誌 1994; 32: 84-89.
- 6) 手丸理恵, 山下直宏, 松井祥子, 他：柴朴湯による薬剤性肺炎の1症例。日胸疾会誌 1994; 32: 485-489.
- 7) 小林義昭, 長谷川隆志, 佐藤 誠, 他：中国産漢方薬「片仔廣」による薬剤性肺炎の1例。日胸疾会誌 1996; 34: 810-815.
- 8) 桶谷典弘, 齊藤博之, 江部達夫：半夏瀉心湯によると思われる薬剤性肺炎の1例。日胸疾会誌 1996; 34: 983-988.
- 9) 前野敏孝, 生方幹夫, 前野有理, 他：気管支肺胞洗浄液中のリンパ球刺激試験により診断された柴苓湯による薬剤性肺炎の1例。日胸疾会誌 1997; 35: 1347-1351.
- 10) 佐藤篤彦, 豊嶋幹生, 近藤有好, 他：小柴胡湯による薬剤性肺炎の臨床的検討。日胸疾会誌 1997; 35: 391-395.
- 11) 大坊 中, 吉田順子, 北澤俊一, 他：小柴胡湯により肺臓炎と肝障害を惹起した1例。日胸疾会誌 1992; 30: 1583-1588.
- 12) 渡辺昌文, 岩瀬彰彦, 青木茂行, 他：チャレンジテストにより診断できた小柴胡湯による薬剤性間質性肺炎の1例。日胸 1995; 54: 915-920.
- 13) Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease, Part 1: Cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 321-340.
- 14) Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease, Part 2: Noncytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 488-505.
- 15) Akoun GM, Cardranel JL, Milleron BJ, et al: Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug-associated pneumonitis (expect Amiodarone) Chest 1991; 99: 98-104.
- 16) Colby TV, Carrington CB: Infiltrative lung disease: Drug reactions in the lung. In: Thurlbeck WM, eds, Pathology of the lung. Thieme Medical Publishers, inc: New York, 1988; 502-506.
- 17) 鈴木幹三, 足立 暁, 松浦 徹, 他：薬剤性肺臓炎12例の臨床的検討。日胸疾会誌 1991; 29: 698-702.

Abstract

Pneumonitis Induced by the Drug Ougon

Fumi Nishimori¹⁾, Keiichi Yamazaki¹⁾, Yasuto Jin¹⁾, Nobuyuki Yoshimura¹⁾, Koichi Tsukimoto¹⁾,
Hozumi Beppu¹⁾, Masahiko Ichioka²⁾ and Yasuyuki Yoshizawa²⁾

¹⁾Division of Respiratory Medicine, Hiratsuka Kyosai Hospital,
9 11 Oiwake Hiratsuka, Kanagawa, Japan

²⁾Division of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University,
1 5 45 Yushima Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

We report a case of drug-induced pneumonitis associated with the herbal medications Sho-saiko-to and Ouren-gedoku-to. A 62-year-old man experienced fever and dry cough after using Ouren-gedoku-to for 2 months. He was admitted to our hospital because a subsequent 5-day course of Sho-saiko-to for suspected bronchitis aggravated these symptoms and caused exertional dyspnea. Chest X-ray films revealed a ground-glass appearance in both lower lung fields. Cessation of these medications improved the patient's clinical and X-ray findings. Bronchoalveolar lavage showed an increase in lymphocytes with a decreased CD 4/CD 8 ratio. While drug-induced lymphocyte stimulation tests gave negative results, challenge tests for Ouren-gedoku-to and Sho-saiko-to were both positive. A diagnosis of drug-induced pneumonitis was made. Our findings suggested the involvement of Ougon, the only common ingredient in the two medications.