

症 例

小柴胡湯による薬剤性肺炎を発症した自己免疫性肝炎の1例

加藤 健一* 森 公介¹⁾

要旨: 症例は71歳, 女性. 1995年近医にて自己免疫性肝炎と診断され, 加療されていた. 1997年7月28日より小柴胡湯7.5g/日が投与され, 2週間後より呼吸困難感が出現し入院した. 入院時 PaO₂ 55.6 Torr の低酸素血症と, 胸部レントゲン写真では両下肺野を中心に間質性陰影を認めたため小柴胡湯による薬剤性肺炎と考え, prednisolone 50 mg/日の投与を開始し, 翌日より胸部陰影, 臨床症状, 検査成績の改善を認めた. 気管支肺泡洗浄液中のリンパ球での小柴胡湯に対する薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) は陰性であったが, 末梢血リンパ球でのDLSTは陽性であり, その成分である半夏及び黄芩も陽性であった. 退院後の肝生検ではグリソン鞘内及び肝実質内に強いリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤およびグリソン鞘周囲に形質細胞の浸潤が軽度認められ, 自己免疫性肝炎に矛盾しない所見であった. 自己免疫性肝炎での小柴胡湯誘起性肺炎の報告はなくきわめて稀と考えられ報告する.

キーワード: 小柴胡湯, 薬剤性肺炎, 自己免疫性肝炎, 薬剤リンパ球刺激試験, 気管支肺泡洗浄液

Sho-saiko-to, Drug induced pneumonia, Autoimmune hepatitis, Drug lymphocyte stimulation test, Bronchoalveolar lavage fluid

緒 言

1989年, 築山らが小柴胡湯による間質性肺炎を報告し¹⁾, 漢方薬による初めての薬剤性肺炎として注目されて以来, 同様の報告例が集積されている. それらの報告例の多くがウイルス性肝障害例であり, 自己免疫性肝障害に合併した症例の報告はない. 今回我々は, 自己免疫性肝炎に対して投与された小柴胡湯による薬剤性肺炎の一例を経験したので報告する.

症 例

患者: 71歳, 女性.

主訴: 呼吸困難感.

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 胆石症 (64歳時に胆摘術).

生活歴: 喫煙歴なし. 飲酒歴なし.

現病歴: 1990年に肝障害を指摘され, 1993年当科にて, 4週間小柴胡湯7.5g/日が投与され, その後は近医にて自己免疫性肝炎として1995年より protoporphyrin disodium 60 mg/日が投与されていた. 1997年4月より肝酵素の上昇を認め, 7月28日より小柴胡湯7.5g/日のみが処方されたところ, その2週間後より呼吸困難感が

出現したため当科受診し, 胸部X線検査にて異常陰影を認めたため入院となった.

入院時現症: 身長154cm. 体重39kg. 体温37.1. 血圧128/82 mmHg. 脈拍72回/分, 整. 眼瞼結膜や貧血様. 眼球結膜黄染なし. 胸部は全肺野に fine crackle を聴取した. 肝臓は心窩部に3横指触知し, 辺縁鈍, 圧痛なし. 脾臓は2横指触知した. 皮疹, 浮腫認めず. 神経学的所見異常なし. 関節痛や関節変形を認めず.

入院時検査成績 (Table 1): 末梢血では, 白血球増多, 好酸球増多は認めなかったが血小板は8万/μlと減少を認めた. ESR 85 mm/hr, CRP 2.2 mg/dl と炎症反応は亢進し, 血清生化学検査では T-Bil 3.0 mg/dl, GOT 625 IU/l, GPT 410 IU/l, LDH 861 IU/l, ALP 839 IU/l, γ-GTP 106 IU/l と高度の肝機能障害を認めた. RF 239 U/ml, RAHA 320 倍, 抗核抗体 640 倍, 抗ミトコンドリア抗体 160 倍であり, IgM 2330 mg/dl と上昇を認めた. また血液ガス所見は室内気で PaO₂ 55.6 Torr, PaCO₂ 34.9 Torr と低酸素血症が見られた.

入院時胸部X線検査 (Fig. 1); びまん性のすりガラス陰影が下肺野, 肺門を中心に両肺に認められた. また一部に air space consolidation も認めた.

入院時胸部CT検査 (Fig. 2); 上肺野にもすりガラス陰影を認め, 肺門を中心に Broncho-vascular bundle の肥厚, 血管の不鮮明化が認められ, 一部に air space consolidation を認めた. また両側胸水が認められた.

〒799 1341 愛媛県東予市壬生川131

¹⁾公立周桑病院内科

*現 町立成羽病院内科

(受付日平成10年11月13日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		NH ₃	48 µg/dl	HBcAb	+
RBC	404 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	25.9 mg/dl	HCVAb	-
Hb.	12.3 g/dl	Na	141 mEq/l	HTLV-1 Ab.	-
Ht.	37.8 %	K	3.8 mEq/l	Mycoplasma	× 40
WBC	5,700 /mm ³	Cl	106 mEq/l	ACE	21.9 IU/l/37
Nt.	48 %	Serology		AFP	3.1 ng/ml
Eo.	2 %	CRP	2.2 mg/dl	CEA	15.2 ng/ml
Mo.	4 %	RF	239 U/ml	CA19-9	23.3 U/ml
Ly.	46 %	RAHA	× 320	Blood gas analysis (room air)	
Plt.	8 × 10 ⁴ /mm ³	IgG	1,490 mg/dl	pH	7.374
ESR	85 mm/hr	IgM	2,330 mg/dl	PaO ₂	55.6 Torr
Blood chemistry		IgA	410 mg/dl	PaCO ₂	34.9 Torr
TP	7.7 g/dl	IgE (RIST)	21 IU/ml	HCO ₃	19.8 mEq/l
Alb	3.5 g/dl	ANF (speckled)	× 640	BE	- 3.8 mEq/l
GOT	625 IU/l	Anti-DNA Ab.	-	BALF cell analysis (lt. B ⁴)	
GPT	410 IU/l	Anti-mitochondrial Ab.	× 160	Neutrophil	9 %
ALP	839 IU/l	Anti-smooth muscle Ab.	-	Lymphocyte	87 %
ChE	78 IU/l	HA Ab.	+	Eosinophil	2 %
LDH	861 IU/l	IgM anti-HA	-	CD4/CD8	0.44
-GTP	106 IU/l	HBsAg	-		



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

入院後経過 (Fig. 3): 病歴および画像診断より小柴胡湯による間質性肺炎を考慮し、小柴胡湯の内服を直ちに中止した。第 2 病日に気管支鏡検査を施行し、気管支肺胞洗浄液 (以下 BALF と略す) 中のリンパ球と末梢血リンパ球による drug lymphocyte stimulation test (以下 DLST と略す) を施行した。経気管支肺生検は気管支粘膜が非常に易出血性であったため合併症を考慮し施行しなかった。検査後直ちに prednisolone 50 mg/日の内服を開始したところ、第 4 病日には自覚症状、胸部 X

線所見が著明に改善し、同時に GOT 111 IU/l, GPT 143 IU/l と肝機能の改善も認められた。以後 prednisolone を漸減し、第 15 病日には胸部 X 線所見はほぼ正常化し (Fig. 4), 肝機能も第 20 病日には正常化したため、prednisolone 10 mg/日で退院した。

小柴胡湯に対して行った DLST では BALF リンパ球では陰性であったが、末梢血リンパ球で陽性であり小柴胡湯による肺障害および肝障害と診断した。さらに小柴胡湯の構成成分である柴胡、半夏、黄芩、大棗、人参、甘草、生姜に対して末梢血リンパ球で DLST を行い、黄芩、半夏が陽性であった (Table 2)。退院後の肝生検の病理学的所見 (Fig. 5) では HE 染色にてグリソン鞘内および肝実質内に強いリンパ球主体の炎症細胞浸潤が見られ、piecemeal necrosis, bridging necrosis の像を認めるとともにグリソン鞘周囲に形質細胞の浸潤が軽度認められ、これらは自己免疫性肝炎に矛盾しない病理像であった。現在、自己免疫性肝炎に対しては prednisolone 5 mg/日を持続投与し肝機能の悪化は認められず、間質性肺炎の再発も認められていない。

考 察

漢方薬による薬剤性肺炎は築山らの報告¹⁾以来、漢方薬の使用頻度の増加とあいまって、小柴胡湯を中心として報告例は増加傾向にある。佐藤ら²⁾は副作用報告書を基に 72 例の小柴胡湯による薬剤性肺炎の臨床的検討を行っているが、その報告によると小柴胡湯が投与されていた基礎疾患は、慢性肝炎と肝硬変で約 80% を占め、C 型肝炎ウイルス抗体陽性率は 76.5% であった。本症

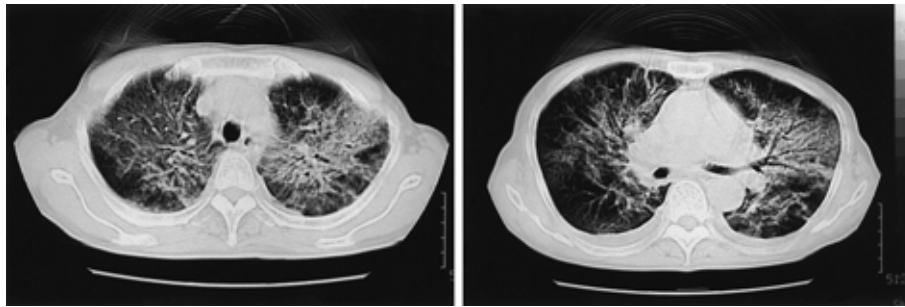


Fig. 2 Chest CT scans reveal diffuse interstitial shadows with partial infiltrative change.

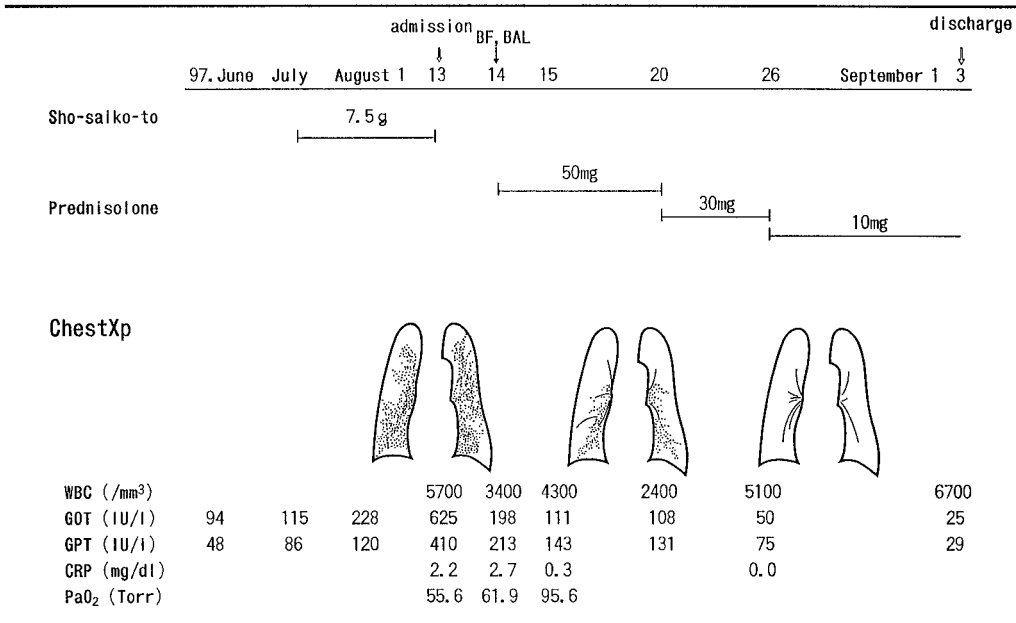


Fig. 3 Clinical course



Fig. 4 Chest X-ray film taken 15 days after admission shows marked improvement.

Table 2 Results of drug lymphocyte stimulation tests for Sho-saiko-to and its ingredients

	Drug	Stimulation index (%)
8.14	Sho-saiko-to (PB)	* 266
	Sho-saiko-to (BALF)	117
1.16 (PB)	Sho-saiko-to	* 665
	Saiko	105
	Ohgon	* 238
	Hange	* 273
	Kanzo	129
	Taiso	117
	Shokyo	97
	Ninjin	106

PB : peripheral blood, BALF : Bronchoalveolar lavage fluid

例は B 型肝炎, C 型肝炎とも否定的で, 入院時検査にて抗ミトコンドリア抗体が 160 倍と高値であり, 血清 IgM も 2,330 mg/dl と高値を示したことから原発性胆汁

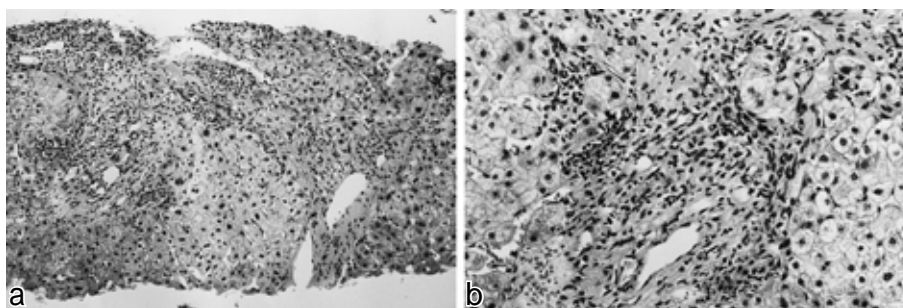


Fig. 5 Histologic examination of liver biopsy specimen reveals severe infiltration of lymphocytes into Glisson's capsule and liver parenchyma, and mild infiltration of plasma cells into tissues around Glisson's capsule. (HE stains : a. 200 x ; b. 400 x)

性肝硬変の可能性も考えられ、臨床症状の軽快後、確定診断のため経皮的肝生検を施行した。その病理学的所見では高度な活動性の慢性肝炎の像を示しており自己免疫性肝炎時に認められる肝組織所見として矛盾しない像と考えられた、また原発性胆汁性肝硬変に特徴的な慢性非化膿性破壊性胆管炎は認められなかった。以上の病理所見と入院時検査所見およびステロイドに対する反応が良好であったこととあわせて自己免疫性肝炎と診断した。

両肺に認められたびまん性陰影については、自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変に合併した間質性肺炎が報告されており³⁾、当初は原疾患の急性増悪に伴う間質性肺炎発症の可能性も否定できなかった。しかし、肝機能障害が小柴胡湯投与後より急激に増悪したこと、小柴胡湯の中止と prednisolone 投与にて速やかに呼吸症状、肝機能障害の改善が見られ、以後の再発がないこと、末梢血リンパ球での DLST が陽性であることより小柴胡湯による薬剤性肺炎および肝障害と診断した。大坊ら⁴⁾も小柴胡湯による肺障害と肝障害が同時に生じた一例を報告してしている。

薬剤誘起性肺炎の臨床症状は、一般に非特異的であるが、発熱、咳嗽、呼吸困難が多くの症例に見られている。胸部 X 線所見ではびまん性間質性肺炎像が比較的多く認められるが、同様の所見を示す感染症やアレルギー性疾患も多いため診断に苦慮する場合も少なくない。

一般に薬剤性肺炎の発症機序としては toxic reaction 及び allergic reaction が知られている。toxic reaction は抗癌剤に代表され、その薬剤の持つ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、抗生物質に代表され、その発症機序として一部 I 型アレルギー反応を伴うものもあるが、主として III 型ないし IV 型アレルギー反応が関与しているとされる^{5,6)}。本症例は投薬開始から 2 週間で症状が出現した点や DLST 陽性所見よりその発症機序として allergic reaction、特に IV 型アレルギーが主に関与していると考えられる。

小柴胡湯による薬剤性肺臓炎発症の機序について熊田

ら⁷⁾は、肝障害による薬剤代謝障害、免疫調節機構、西洋薬と漢方薬の相互作用、小柴胡湯の免疫調節作用が関与している可能性を示唆しており、臨床所見について富岡ら⁸⁾は①服用開始から、労作時呼吸困難、発熱、乾性咳嗽などの症状出現までの期間は 1 カ月以上と比較的長い。②半数以上の症例で酸素分圧は 50 Torr 未満であり、重篤な症例が多い。③組織所見では胞隔炎に加え、末梢気腔内の器質化像を認めることも多い。④BALF では、総細胞数、リンパ球の増加と CD 4/CD 8 比の低下を認める、などの特徴をあげている。

我々の症例は症状出現までの期間が 2 週間と短い、酸素分圧も 55.6 Torr は低下しており、組織検査については出血傾向のため施行できなかったものの BALF にて CD 4/CD 8 比が 0.44 と低下し、リンパ球 87% と増加しておりほぼ同様の所見であった。内服から今回発症までの期間が比較的短かったのは、過去に小柴胡湯を内服しており、そのときに感作されていた可能性が考えられる。次に原因薬剤の同定について、BALF のリンパ球を用いた DLST は末梢血のリンパ球を用いた DLST に比べ、障害局所における感作されたリンパ球を用いることが可能であり、より鋭敏な検査法であるとし、BALF での DLST が有用であるとの報告^{9,10)}がみられる。本症例では小柴胡湯に対する DLST は BALF で陰性で、末梢血では陽性であったが、BALF 中へのマクロファージの混入により DLST の反応が抑制された可能性が考えられる。山脇ら¹¹⁾も BALF リンパ球と末梢血リンパ球での DLST の解離を認めた一例を報告しており、BALF のリンパ球を高純度に取り出し、DLST を施行する必要があると考えられる。

さらに小柴胡湯の構成成分である柴胡、半夏、黄芩、大棗、人参、甘草、生姜について末梢血リンパ球で DLST を施行したところ黄芩、半夏が陽性であった、構成成分による DLST の検討では黄芩、半夏に陽性を示す報告^{11,12)}が多く、本例も同様であったが、すべての成分が陽性であった症例¹³⁾や小柴胡湯としてのみ陽性でその成分では

すべて陰性であった症例¹³⁾¹⁴⁾など、一定の傾向は認められていない。

薬剤誘起性肺炎の治療は直ちに薬剤を中止することであり、重症のものには積極的にステロイド剤の投与を開始する必要がある。本例でも小柴胡湯を直ちに中止するとともに prednisolone の投与により著明に病状が改善した。

今回検索した範囲では自己免疫性肝炎における小柴胡湯誘起性肺炎の報告はなく、本例が第一例目と考えられた。自己免疫性肝炎はウイルス性肝障害に比較し、発症頻度が少なく、またその治療に小柴胡湯が使用される機会も少ないためこれまで報告がなかったものと考えられる。

結 語

小柴胡湯による薬剤性肺炎を発症した自己免疫性肝炎の一例を報告した。小柴胡湯による DLST は末梢血リンパ球で陽性であったが BALF リンパ球では陰性であった。また小柴胡湯の成分に対しての末梢血リンパ球での DLST は黄芩、半夏が陽性であった。

稿を終えるにあたり、病理学的検討を賜りました香川医科大学第1病理学教室 羽場礼次先生に深謝いたします。

本例は第33回日本呼吸器学会中国四国地方会にて要旨を発表した。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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 副作用報告書からの全国調査. 日胸疾会誌 1997; 35: 391-395.
- 3) 古瀬範之, 木下真吾, 大石和徳, 他: ルポイド肝炎に合併した間質性肺炎の一部検例. 長崎医学会雑誌 1989; 64: 38-45.
- 4) 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.
- 5) 高橋 清: 薬剤誘起性疾患. 井村裕夫, 編. 最新内科学大系 62. 東京: 中山書店, 1994: 219.
- 6) 味沢 篤, 河合 健: 薬剤性肺炎. 臨床成人病 1983; 13: 2021-2027.
- 7) 熊田博光, 佐藤篤彦, 関塚永一, 他: C型慢性肝炎とツムラ小柴胡湯~間質性肺炎をめぐる問題点と適切な患者指導. Medical Tribune 1996; 29: 19-22.
- 8) 富岡洋海: 漢方薬による肺病変. 最新医学 1992; 47: 1342-1348.
- 9) 高田信和, 荒井 進, 楠原範之, 他: 気管支肺泡洗浄液のリンパ球刺激試験が診断に有用であった小柴胡湯誘起性肺炎の1例. 日胸疾会誌 1993; 31: 1163-1169.
- 10) 土井義行, 内田和仁, 関口繁男, 他: BALF リンパ球のみで小柴胡湯によるリンパ球刺激試験が陽性を示した薬剤誘起性肺炎の1例. 日胸 1996; 55: 147-151.
- 11) 山脇 功, 平良真奈子, 桂 秀樹, 他: 柴苓湯による薬剤誘起性肺臓炎の1例. 呼吸 1997; 16(3): 485-489.
- 12) 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.
- 13) 畠山 忍, 立花昭生, 森田瑞生, 他: 当院における小柴胡湯によると考えられた薬剤性肺臓炎5例の臨床的検討. 日胸疾会誌 1997; 35: 505-510.
- 14) 渡辺浩毅, 西村一孝, 塩田昌弘, 他: 小柴胡湯が原因と考えられた薬剤誘起性肺炎の1例. 日胸 1995; 54: 574.

Abstract

Autoimmune Hepatitis with Drug-induced Pneumonia due to Sho-saiko-to

Kenichi Katou and Kousuke Mori

Department of Internal Medicine, Municipal Syuso Hospital, Touyo, Japan

A 71-year-old woman was being treated with Sho-saiko-to for chronic hepatitis. On the 14 th day, she complained of dyspnea ; chest X-ray films and CT scans revealed ground-glass shadows in both lung fields. Under a suspected diagnosis of drug-induced pneumonia, Sho-saiko-to was discontinued and the patient was started on prednisolone. After several days, her laboratory data and chest X-ray findings were markedly improved. Cell analysis of bronchoalveolar lavage fluid disclosed an increase in the lymphocyte fraction and a depressed CD 4/CD 8 count. Lymphocyte stimulation tests of Sho-saiko-to and its ingredients, Ohgon and Hange, were positive in the case of peripheral lymphocytes, but not bronchoalveolar lavage lymphocytes. These findings yielded a diagnosis of drug-induced pneumonia caused by Sho-saiko-to. A histologic examination of needle biopsy specimens from the liver revealed severe lymphocytic infiltration into the tissues of Glisson 's capsule and liver parenchyma, and mild infiltration by plasma cells into tissues surrounding Glisson 's capsule. To our knowledge, this is the first case of autoimmune hepatitis with Sho-saiko-to-induced pneumonia to be reported.