

症 例

小柴胡湯服用中に発症した間質性肺炎の1剖検例

富岡 洋海¹⁾ 橋本 公夫²⁾ 大西 尚¹⁾ 藤山 理世¹⁾桜井 稔泰¹⁾ 多田 公英¹⁾ 坂本 廣子¹⁾ 岩崎 博信¹⁾

要旨：症例は66歳，女性．C型肝炎，肝硬変にて小柴胡湯服用中に咳嗽，発熱，胸部浸潤影が出現，同剤による薬剤性肺炎と診断し，ステロイド治療にて一旦は軽快したものの再燃し，肝機能の悪化を伴い，死亡した．肺の剖検所見では diffuse alveolar damage に加え，比較的時間の経過した蜂巣肺を認め，既存の慢性間質性肺病変の存在がうかがわれた．さらに，剖検肺の凍結切片を用いて，polymerase chain reaction 法により Hepatitis C virus (HCV)-RNA の検出を試みたところ，HCV-RNA が検出された．コントロールとして，同じく HCV 抗体陽性で，組織学的に間質性肺炎の合併が認められない4例の正常肺組織においては，HCV-RNA は検出されなかった．本例の間質性肺病変の進展には HCV の関与も考えられ，さらには小柴胡湯による薬剤性として修飾された肺障害が加わった可能性が考えられた．

キーワード：小柴胡湯，薬剤性肺炎，C型肝炎ウイルス，特異性間質性肺炎

Sho-saiko-to, Drug-induced pneumonitis, HCV, IPF

はじめに

小柴胡湯は，慢性肝炎の治療薬として本邦では長年にわたり繁用されてきたが，1989年の築山ら¹⁾の報告以来，同剤による薬剤性肺炎の報告例が集積され，1996年には厚生省より同剤による薬剤性肺炎死亡例10例の報告がなされ，社会的にも関心が寄せられている．今回著者らは，C型肝炎，肝硬変にて小柴胡湯服用中に間質性肺炎を発症し，ステロイド治療にて一旦は反応がみられたものの，再燃し，死亡した1例を経験した．同剤によると思われる薬剤性肺炎死亡例についての詳細な報告例は少なく²⁾⁻⁴⁾，不幸な転機となった臨床的背景について，特にC型肝炎ウイルス(HCV)の肺病変への関与についても検討を加え，報告する．

症 例

患者：66歳，女性．ホテルでの寝具整理業．

主訴：発熱，咳嗽

既往歴：1973年頃より肝機能障害を指摘され，93年に近医でC型慢性肝炎と診断され，小柴胡湯の服用を開始，さらに95年，残尿感に対し猪苓湯の服用を開始されていた．

現病歴：1997年7月中旬より咳嗽，喀痰，発熱が出

〒651 2273 神戸市西区糺台5 7 1

¹⁾西神戸医療センター呼吸器科

²⁾同 病理科

(受付日平成11年5月24日)

現し，通院中であった近医を受診し，抗生剤等による治療を受けていたが軽快せず，8月27日，当院に入院となった．喫煙・飲酒歴はなし．

理学所見：身長145cm，体重45kg．体温37.7℃，血圧112/68mmHg，脈拍82/分・整，皮疹やばち状指は認めず．表在リンパ節触知せず．胸部聴診上，両肺に吸気時 fine crackle を聴取した．腹部触診上，右肋弓下2cmで肝を触知し，辺縁鈍であった．

初回入院時検査成績：第3世代 chemiluminescent enzyme immunoassay による HCV 抗体陽性で，軽度の炎症反応と好酸球増多，血小板の減少，肝機能障害を認めた．免疫学的には，IgG 高値，抗核抗体，抗 DNA 抗体，免疫複合体を検出した．マイコプラズマや各種ウイルス抗体価はペア血清でも有意な上昇はみられなかった．呼吸機能検査では，軽度の拘束性障害を認め，PaO₂ は 67.8 Torr と低下していた．症状出現時に服用していた小柴胡湯，猪苓湯，ロルメタゼパムに対し末梢血リンパ球を用いたリンパ球刺激試験(DLST)を施行したがいずれも陰性であった(Table 1)．胸部レントゲン写真では，両側肺門より末梢にひろがる浸潤影，線状影がみられ(Fig. 1a)，high resolution CT (HRCT) では，胸膜に接した air space consolidation が散在し，小葉間隔壁の肥厚像も認められた(Fig. 2a)．入院5日目に，左B5でBALを施行し，好中球，リンパ球，好酸球の増多，またCD4/CD8の低下を認めた．BAL液の培養では有意菌の検出は認めなかった(Table 1)．同時に左S8で施行したTBLBでは，気腔内に幼若な線維芽細胞の結

Table 1 Laboratory data on the first admission

Hematology		DLST	
RBC	431 × 10 ⁴ / μl	Sho-saiko-to	86 %
WBC	7,300 / μl	Cho-rei-to	91 %
Stab	26 %	Lormetazepam	84 %
Seg	45 %	BALF	
Eo	8 %	Total cell	1.85 × 10 ⁵ / ml
Lymp	15 %	Neut	24 %
Mono	5 %	Lymp	33 %
Plt	8.6 × 10 ⁴ / μl	Eos	8.5 %
ESR	76 mm/hr	Macro	32.5 %
Blood chemistry		Mono	1.0 %
TP	7.8 g/dl	CD4/CD8	0.6
A/G	0.73	bacteria culture	negative
GOT	32 IU/l	Urinalysis	
GPT	19 IU/l	sugar	(-)
LDH	293 IU/l	protein	(-)
ALP	537 IU/l	Sputum culture normal flora	
CPK	61 IU/l	Pulmonary function tests	
BUN	22 mg/dl	VC	1.73 L
Cr	0.7 mg/dl	%VC	79.0 %
CRP	2.6 mg/dl	FEV _{1.0} %	82.2 %
RF	6 IU/ml	DLco	11.14
ANA × 80 (speckled type)		ml/min/mmHg	
anti-DNA Ab	6 IU/ml	%DLco	82.2 %
anti-Jo-1 Ab	negative	PaO ₂	67.8 Torr
IgG	2,829 mg/dl	PaCO ₂	38.3 Torr
IgA	359 mg/dl	pH	7.42
IgM	272 mg/dl		
IC-C1Q	3.6 μg/dl		
HBs Ag	negative		
HCV Ab	positive		
CHAT	× 8		
Mycoplasma Ab	< × 80		

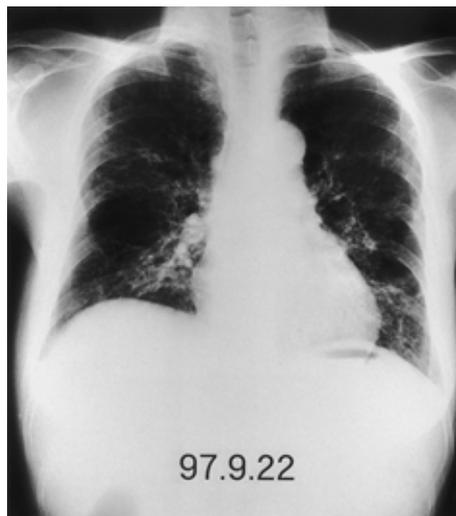


Fig. 1b Chest roentgenogram taken 4 weeks after the initiation of steroid therapy, showing alleviation of the infiltrative shadows.



Fig. 1c Chest roentgenogram on the second admission showing diffuse ground-glass shadows in both lungs.



Fig. 1a Chest roentgenogram on the first admission showing infiltrative shadows in both lungs.

節性増生からなる肉芽形成を認めた (Fig. 3).

臨床経過：当院受診時より，小柴胡湯を含む前医からの薬剤を中止したところ，発熱，咳嗽などの自覚症状の改善を認め，さらに抗生剤 (CAZ) の投与にて9月1日にはCRPも正常化した．DLSTは陰性であったが，臨床経過ならびに，小柴胡湯による薬剤性肺炎として矛盾しないBAL，組織所見から，同剤による薬剤性肺炎と診断し，9月2日よりプレドニゾロン30 mg/日の投与を開始した．その後，胸部レントゲン所見も Fig. 1bのごとく改善を認め，退院となった．しかし，プレドニゾロンを25 mg/日に減量服用中の10月初旬に近医で腹水の増量を指摘され，10月15日より再び熱発し，呼吸

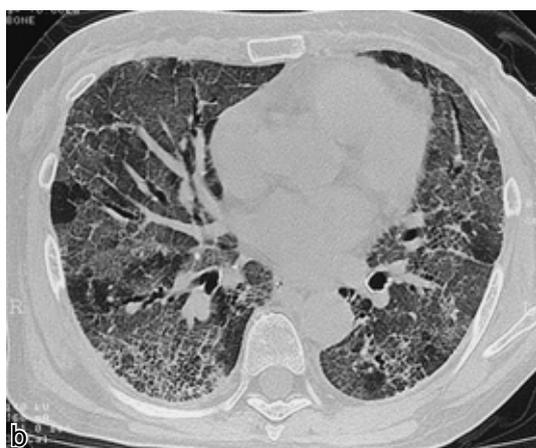
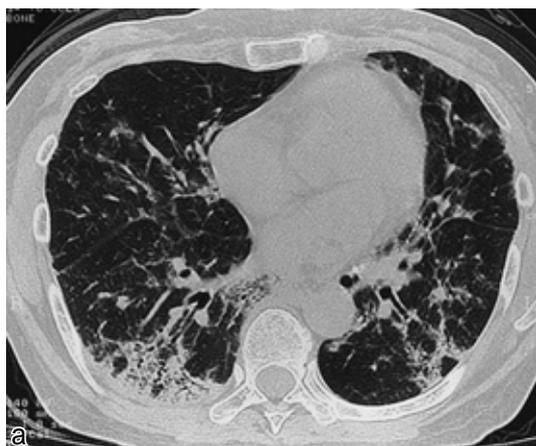


Fig. 2 High-resolution CT image (a) on the first admission showing patchy air-space consolidation in, and thickening of, interlobular septa in both lungs; and (b) on the second admission showing diffuse ground-glass opacities.

困難も増強し、17日に再入院となった。体温 38 で両肺に fine crackle を聴取し、腹水を認めた。検査成績では、白血球 12,400/ μ l, CRP 3.8 mg/dl, GOT 61 IU/l, LDH 788 IU/L と悪化し、血小板数は 4.7 万/ μ l とさらに低下、 O_2 3 L 吸入下でも PaO_2 29.3 Torr, $PaCO_2$ 35.0 Torr, pH 7.48 と重篤な低酸素血症を認めた。胸部レントゲン像では両肺に広範なスリガラス状影を認め (Fig. 1c), HRCT では ground glass opacity をびまん性に認めた (Fig. 2b)。喀痰検査や血液培養では有意な所見なく、間質性肺炎の急性増悪として抗生剤、ウリナスタチンを併用しながら、ステロイドパルス療法を施行した。呼吸状態の軽度改善はみられたが、肝機能障害がさらに進行し、腹水、黄疸が増強し、再入院 3 週間後に死亡された。

剖検では、肺重量が左 465 g, 右 575 g で、肉眼的にも胸膜直下に蜂窩肺の形成が見られ、比較的時間の経過した間質性肺炎の存在が疑われた。肺病変の主体は、硝

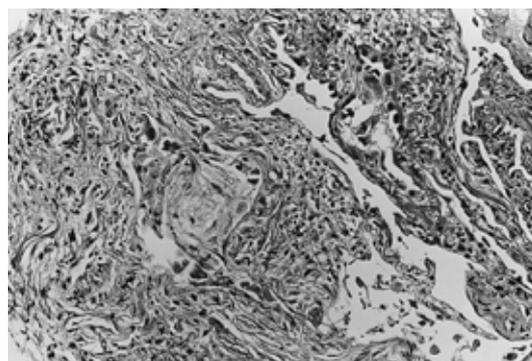


Fig. 3 Histologic view of specimen obtained by TBLB, showing fibroblastic granulomatous formation in the air space. (H. E. \times 20)

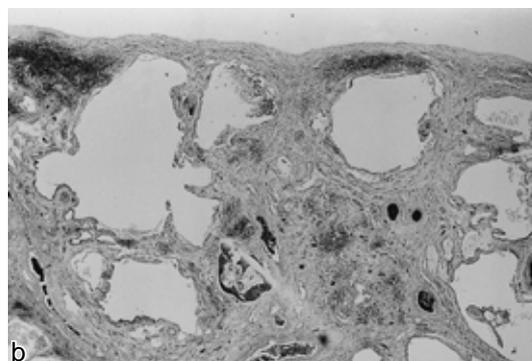
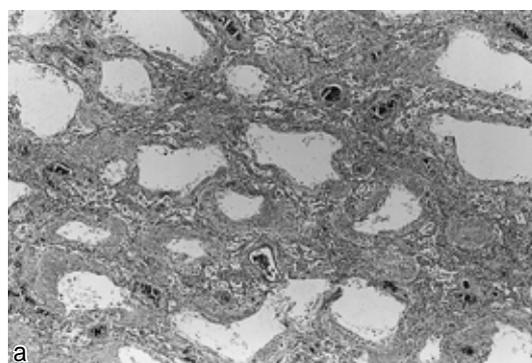


Fig. 4 Histologic view of specimen obtained at autopsy, showing (a) hyaline membranes lining air spaces with interstitial edema and mild mononuclear cell infiltrate (H. E. \times 10); and (b) subpleural honeycombing. (H. E. \times 4)

子膜が気腔を裏打ちし、間質の浮腫、単核球の軽度浸潤を認める diffuse alveolar damage であり (Fig. 4a), さらに胸膜直下に蜂窩肺形成を認めた (Fig. 4b)。一部に気管支肺炎像が認められたが、ウイルスや真菌は検出されなかった。また、肝臓では肝硬変が確認された。

考 察

本例は C 型慢性肝炎、肝硬変にて小柴胡湯服用中に

間質性肺炎が発症し、ステロイド治療にて一旦は軽快したものの、再燃し、肝機能のさらなる悪化をとめない、不幸な転帰をとった。小柴胡湯は、薬剤性間質性肺炎をおこす代表的な漢方薬と認識されており、その臨床像としては、本例に認められたごとく、発熱、咳嗽、呼吸困難で急性に発症し、検査所見では、炎症反応の亢進、低酸素血症を呈し、BAL 所見では、CD 4/CD 8 比の低下を伴ったリンパ球、好中球の増加を認める場合が多い⁵⁾。服用開始から薬剤性肺炎発症までの期間については、本例と同様に3年以上と長い報告例も散見される^{3, 7)}。小柴胡湯による薬剤性肺炎における末梢血リンパ球を用いた DLST の陽性率は 47.6% と報告されており⁸⁾、本例でも DLST は陰性であったが、臨床像と薬剤中止後の経過より同剤による薬剤性肺炎と診断した。なお、患者が同時に服用していた猪苓湯は、チョレイ、ブクリョウ、タクシャ、アキョウ、カッセキの混合生薬で、小柴胡湯とは組成生薬が重複しない漢方薬であり、猪苓湯による薬剤性肺炎の報告は著者らが検索した範囲ではなされていない。

薬剤性肺炎の発症機序は細胞障害性反応によるものとアレルギー反応によるものとに大別される。小柴胡湯による薬剤性肺炎は後者と考えられており、一般にステロイドに対する反応は良好とされてきた⁵⁾。しかし、次第に死亡例も報告されるようになり、最近の副作用報告書 72 例の検討によると、8 例 11% が死亡したとされている⁸⁾。これら死亡例の特徴としては、発症から小柴胡湯服用中止までの期間が長い、基礎疾患として肝硬変の占める割合が高く、HCV 抗体陽性が高率で、CRP が低値などの点が指摘されている⁸⁾。本例でも呼吸器症状出現から薬剤中止まで、前医で 1 カ月以上の期間を要しており、また、基礎疾患として HCV 抗体陽性の肝硬変があり、入院時の CRP も 2.6 mg/dl と比較的低値を示しており、これらの条件がすべてそろっていた。なお、本例では血小板の減少が以前から指摘されており、すでに非代償期の肝硬変に進展していたものと考えられ、漢方医学的な証の観点からも、小柴胡湯の適応ではなくなっていた⁹⁾と考えられる。

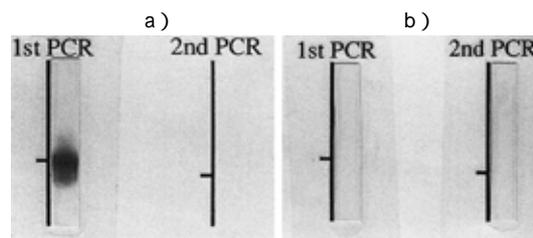


Fig. 5 Analysis of HCV-RNA in lung tissue using reverse transcriptase PCR combined with Southern-blot hybridization : (a) the present case, (b) 1 of the HCV-antibody positive controls (a 71-year-old woman)

小柴胡湯による薬剤性肺炎死亡例では、HCV 抗体陽性率が高率であることから、HCV 自体による肺障害の可能性が指摘されている⁸⁾。そこで、本例の剖検肺の凍結切片を用いて、5' noncoding region をプライマーとした PCR 法、さらに合成オリゴプローブを用いた Southern-blot hybridization 法による HCV-RNA の検出を試みたところ (三菱化学ビーシーエルに依頼)、Fig. 5 に示すごとく、HCV-RNA が検出された。同じく第 3 世代 HCV 抗体陽性で、組織学的に間質性肺炎の合併が認められないコントロール 4 例の正常肺組織 (各 2 例ずつ剖検、手術によって組織を採取) においても、同様の方法で検討を試みたが、HCV-RNA は検出されなかった (Table 2)。血中 HCV-RNA のコピー数は、無症候性 HCV キャリアと比べ、肝硬変患者では増加するとされており¹⁰⁾、肝硬変に進展していた本例とコントロール例との間の血中 HCV-RNA のコピー数の違いが単に結果に反映された可能性は否定できないが、肝臓組織からの HCV-RNA 検出は信頼性のある持続性ウイルス感染の証明とされており¹¹⁾、同様に肺組織から HCV-RNA を検出した著者らの成績は、HCV 自体が本例における肺障害を修飾している可能性を示唆するものとも考えられる。

本例の肺剖検所見では、diffuse alveolar damage の所見に加え、蜂窩肺の形成を認め、基礎に特発性間質性肺炎病変 (UIP) が存在していた可能性も考えられる。本邦における特発性間質性肺炎症例では血中 HCV 抗体陽

Table 2 Analysis of HCV-RNA in lung tissue

Age	Sex	Diagnosis	Serum anti-HCV ab	Lung HCV-RNA
The present case				
66	F	Liver cirrhosis Interstitial pneumonia	+	+
Control patients				
74	M	Lung cancer	+	-
75	M	Pneumothorax	+	-
68	M	Lung cancer	+	-
71	F	Lung cancer	+	-

性率が有意に高く、その関与が推察されており¹²⁾、さらには、*in vitro* で、小柴胡湯が特発性間質性肺炎由来の肺線維芽細胞からのサイトカインの産生を著しく亢進させる作用があることも報告されている¹³⁾。よって、本例ではHCVの関与も考えられる潜在していたUIP病変を背景に、小柴胡湯による薬剤性として修飾された肺障害が顕在化し、さらにステロイド減量中にいわゆる急性増悪をきたしたという一連の経過が考えられる。実際、先の副作用報告書の検討⁸⁾における死亡例8例の中にも、血中HCV抗体陽性である特発性間質性肺炎を合併していた2例が報告されており、本例と同様のプロセスをたどった可能性がある。

さらに、本例では、肺病変の急性増悪時に腹水、黄疸の増悪を伴った肝機能のさらなる悪化を認め、薬剤性肺炎に対し投与したステロイドにより、肝障害のacute on chronicをきたした可能性が考えられる。慢性C型肝炎ではステロイド投与により、血中HCV-RNAのコピー数の増加が報告されており¹⁴⁾、本例でも、ステロイド投与によりHCVのウイルス血症が増悪し、肝障害の増悪と肺障害をも急速に進行させた可能性も考えられる。

以上、C型肝炎、肝硬変にて小柴胡湯服用中に発症し、死亡した間質性肺炎の1例を報告し、不幸な転機となった臨床的背景についての考察をおこなった。

本論文の要旨は第51回日本呼吸器学会近畿地方会にて発表した。

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) 浅妻直樹, 天野泰嗣, 岩田純一, 他: C型肝炎硬変に対する小柴胡湯開始後に急性発症した間質性肺炎の1剖検例. 第11回川崎市医師会医学会要旨集 1994; 41: 48.
- 3) 中谷信一, 大濱永俊, 中澤暁雄, 他: 小柴胡湯服用中に間質性肺炎をきたした1例. 日救急医会関東誌 1995; 16: 634-6351.
- 4) 戸島洋一, 山崎琢士, 徳留隆博: 小柴胡湯による薬剤性肺炎の2例. 日胸疾会誌 1996; 34: 904-910.
- 5) 富岡洋海: 漢方薬による肺病変. 最新医学 47: 1342, 1992.
- 6) 牧野真人, 大平徹郎, 米山博之, 他: 薬剤中止のみで改善した小柴胡湯による薬剤性肺炎の一例. 新潟市民病院医誌 1995; 16: 63-68.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 谷川久一, 沖田 極, 富岡洋海, 他: 慢性肝炎に対する小柴胡湯の適性使用. メディカル朝日 1996; 25: 93-101.
- 10) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, et al: Quantitation of hepatitis C virus RNA in serum of asymptomatic blood donors and patients with type C chronic liver diseases. Hepatology 1993; 17: 545-550.
- 11) 林 紀夫, 房本英之, 鎌田武信: HCV抗体測定その有用性と問題点. 鈴木 宏, 吉田精市編. C型肝炎 update 基礎から臨床まで. 中外医学社, 東京, 1994; 31-49.
- 12) Ueda T, Ohta K, Suzuki N, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 266-268.
- 13) Sugauma H, Sato A, Ramura R, et al: Effects of interferon-alfa and the herbal medicine Sho-saiko-to on cytokine production and lung fibroblast proliferation. A pilot study. Curr Ther Res 1994; 55: 1551-1561.
- 14) Fong T-L, Valinluck B, Govindarajan S, et al: Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. Gastroenterology 1994; 107: 196-199.

Abstract

An Autopsy Case of Interstitial Pneumonia Probably Induced by Sho-saiko-to

Hiromi Tomioka¹⁾, Kimio Hashimoto²⁾, Hisashi Ohnishi¹⁾, Riyo Fujiyama¹⁾,
Toshiyasu Sakurai¹⁾, Kimihide Tada¹⁾, Hiroko Sakamoto¹⁾
and Hironobu Iwasaki¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, ²⁾Department of Pathology, Nishi-Kobe
Medical Center, 5 7 1 Kouji-dai, Nishi-ku, Kobe 651 2273 Japan

A 66-year-old woman had been treated for 3 years by her local physician with Sho-saiko-to for chronic hepatitis C virus (HCV) infection and liver cirrhosis. She was admitted to our hospital because of cough, fever, and infiltrative shadows on chest x-ray films. Sho-saiko-to-induced pneumonitis was diagnosed and steroid therapy started. Though a temporary improvement was observed, interstitial pneumonitis relapsed and the patient died of respiratory failure and liver dysfunction. Autopsy findings showed diffuse alveolar damage and honeycombing. Furthermore, reverse-transcriptase polymerase chain reaction techniques detected HCV-RNA in specimens of fibrotic lung tissue. For comparison, HCV-RNA was not histologically detected in lung tissue specimens from 4 control subjects who were positive for HCV antibodies but who did not have interstitial lung disease. It was speculated that the progression of interstitial pneumonia in the present case may have been caused by HCV in combination with Sho-saiko-to-induced lung injury.