

症 例

非心原性肺水腫を呈した小柴胡湯による薬剤性肺炎の1例

吉田 良昌

要旨：症例は78歳女性。2年前から原因不明の肝機能障害のため、小柴胡湯を服用していた。労作時呼吸困難のため当院を受診し、胸部エックス線、いわゆるバタフライ陰影を認めた。小柴胡湯による薬剤性肺炎を疑い、ステロイドパルス療法を行うも、呼吸不全は改善せず、このため、パルス療法2日目に15 cmH₂Oの呼気終末陽圧を付加した人工呼吸管理を開始した。2回目のパルス療法終了後より徐々に薬剤性肺炎は改善し、その後経口プレドニゾロンを徐々に減量した。ステロイド終了後のリンパ球刺激試験では、小柴胡湯が陽性を示した為、同剤による薬剤性肺炎と診断した。本例は、胸部X線所見と高度の低酸素血症、呼気終末陽圧が酸素化に有効であったことから、非心原性肺水腫の病態を呈していたと考えられた。小柴胡湯による非心原性肺水腫はきわめて珍しく、本例が2例目の報告である。

キーワード：小柴胡湯、薬剤性肺炎、非心原性肺水腫

Shosaikoto, Drug-induced pneumonitis, Non cardiogenic pulmonary edema

はじめに

小柴胡湯による薬剤性肺炎の多くは予後良好で、薬剤の中止、あるいは、ステロイド投与によって改善するが、一部の症例では死亡例も報告されている¹⁾。今回、我々は小柴胡湯誘起性肺炎としては珍しい非心原性肺水腫を呈し、人工呼吸管理下でステロイドパルス療法が奏効した症例を経験した。小柴胡湯による肺障害の機序を考える上で興味深い症例と思われたので報告する。

症 例

患者：80歳、女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：3年前から原因不明の肝機能異常と高血圧症で近医通院中であった。内服薬は小柴胡湯、プロヘパラム、塩酸ベニジピン、アルファロール、メチルジゴキシンであった。アレルギー疾患の既往はなかった。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成14年1月10日、咳嗽、発熱のため近医を受診し感冒と診断され、総合感冒薬のPL顆粒とトラネキサム酸を処方された。15日には全身脱力感が強い。同医院にて点滴を受けた。16日には手足に力が入らず、労作時呼吸困難感が出てきたため、家族に付き添われて当院を受診した。胸部X線にて両側浸潤影を認めたため、同日入院となった。

入院時現症：血圧116/69 mmHg、脈拍96/分、体温37.9。胸部聴診上、両側肺で吸気時 coarse crackles を聴取した。呼吸回数は28回、心雑音は聴取せず。腹部は平坦で軟。下腿浮腫なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査成績 (Table 1)：室内気にて PaO₂ 31.7 Torr と著明な低酸素血症を認めた。白血球は 14,810/μl と増加し、分画では好中球優位であった。生化学では LDH 863 U/ml と増加し、CRP は 9.45 mg/dl と軽度の上昇を認めた。KL-6 は 1,998 U/ml と高値を示した。

胸部X線 (Fig. 1) では、両側肺門から左右対称的に外側へひろがる浸潤影を認め、いわゆるバタフライ陰影を示していた。わずかに air bronchogram を認めた。

胸部CT (Fig. 2) では、左右ほぼ対称に、胸膜直下の領域を残してひろがる浸潤影、及び胸水を認めた。両側に air bronchogram を認めた。心電図は正常で、心臓超音波検査では ejection fraction (EF) 61% と壁運動は良好で異常所見を認めなかった。

入院後経過 (Fig. 3)：入室後酸素マスク 10 l/min の投与下で、PaO₂ 63.2 Torr であった。薬剤性肺炎が疑われたため、全ての内服を中止し、入院日よりメチルプレドニゾロン 1 g × 3 日間のパルス療法を行った。しかし、翌日には 10 l/min の酸素投与下にて酸素飽和度 (SpO₂) を 90% 以上に維持することができなくなったため、人工呼吸器管理を開始した。挿管後ただちに右中葉気管支より気管支肺胞洗浄 (BAL) を行ったところ、検体順に回収液が赤色を示し、3 本目の回収液は最も濃い赤色を示した。総細胞数は 4.3 × 10⁵/ml、マクロファージ 66%、リンパ球 5%、好中球 29% で、BAL 液の塗沫

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		KL-6	1,998 U/ml	Urinalysis	
WBC	14,810/ μ l	MPO ANCA	(-)	Protein	(-)
RBC	441 \times 10 ⁴ / μ l	HBs-Ag	(-)	Glucose	(+ + +)
PLT	330,000/ μ l	HCV Ab	(-)	Uro	(-)
Baso	0%	TPHA	(-)	Blood	(-)
Eos	0%	Chemistry		Cast	(-)
St	3%	T-Bil	0.4 mg/dl	Arterial blood gases	
Serology		GOT	36 U/l	PaO ₂	31.7 torr
CRP	9.45 mg/dl	GPT	24 U/l	PaCO ₂	34.1 torr
ANA	40	LDH	863 U/l	pH	7.446
Anti SS-A Ab	(-)	BUN	13.4 mg/dl	BE	- 0.4
Anti SS-B Ab	(-)	Cre	1.0 mg/dl		
Anti SCL-70 Ab	(-)	CPK	86 U/l		
RF	(-)				
Anti Jo-1 Ab	(-)				



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing bilateral, and symmetrical infiltration with air bronchograms, predominantly in the middle and lower lung fields.

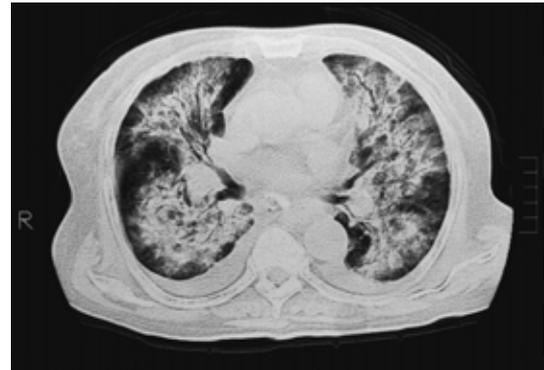


Fig. 2 Chest CT on admission showing bilateral infiltration shadows with air bronchograms, except in the subpleural region, and pleural effusion.

培養検査では一般細菌，抗酸菌，真菌は検出されなかった。呼吸モードはSIMVで開始し，PEEP 10 cmH₂O下，FIO₂，100%でPaO₂ 88.7 Torrであった。このため，PEEPを15 cmH₂Oまで増量したところ，FIO₂ 55%でPaO₂ 73.8 Torrと改善し，PEEPが酸素化に有効であった。その後は呼吸モードをBIPAPに切り替え，プレドニゾロン 20 mgの投与を続けた。徐々に血液ガス所見は改善し，1月23日にはCPAP 4 cmH₂O，FIO₂ 40%でSpO₂ 94%となったため，人工呼吸器より離脱した。この時の胸部X線所見では，胸水の減少がみられたものの，肺野の浸潤影の改善はわずかであったため，同日より2回目のステロイドパルス療法を開始した。2回目のパルス療法を行ってから1週間後の胸部X線写真では明らかな改善を示した。その後，経口プレドニゾロンは

徐々に漸減終了し，2月16日元気に退院した。

その後外来にて小柴胡湯とPL顆粒に対してリンパ球刺激試験を行ったところ，PL顆粒のStimulation index (SI)値が1.6，小柴胡湯のSI値が2.2を示し，小柴胡湯に対して陽性であったため，小柴胡湯による薬剤性肺炎と診断した。3月7日のKL-6は636 U/mlと低下していた。

考 察

小柴胡湯による薬剤性肺炎は，1989年に築山ら²⁾によって最初に報告されて以来，多数の報告がなされてきた。小柴胡湯による薬剤性肺炎はリンパ球を主体としたアレルギー機序によって生じると考えられている³⁾。多くは薬剤の中止あるいは，ステロイドの投与により救命可能であるが，ステロイドパルス療法にも拘わらず11%が死亡したとの報告もある¹⁾。本例は，小柴胡湯によるリンパ球刺激試験が陽性であり，気管支肺胞洗浄液からは病原菌が検出されなかったことから，小柴胡湯によ

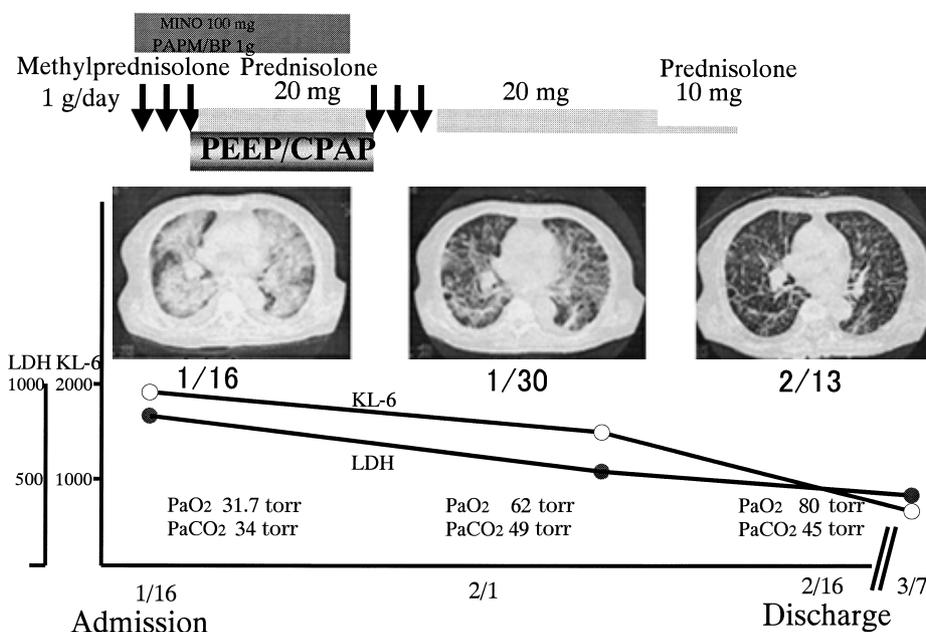


Fig. 3 Clinical course

る薬剤性肺炎と診断した。

薬剤性肺炎の臨床病理像としては, nonspecific interstitial pneumonia, NSIP⁴⁾, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP⁵⁾,あるいは非心原性肺水腫, 過敏性肺炎⁶⁾, 好酸球性肺炎⁷⁾などの形態が知られている。このうち, 小柴胡湯による間質性肺炎の病理像についての報告は少ないが, 肺胞構造の改変を伴い, 病期が均一な胞隔のリンパ球浸潤と線維化, 肺胞腔内器質化滲出物を認め, NSIPであったという報告がある⁴⁾。

本例の入院時胸部X線は肺門から末梢へひろがる浸潤影を示し, 肺水腫に典型的なパタフライ陰影の所見であった。低酸素血症, 心電図, 心臓超音波検査所見が正常であったこと, 及び, PEEPが酸素化に有効であったことから, 本例は非心原性肺水腫と考えられた。

Pietra⁸⁾によれば, 薬剤性の非心原性肺水腫, すなわちびまん性肺胞障害は, 薬剤による肺血管内皮細胞の障害により生じ, 初期の滲出期とその後の再生期の二つに分けられ, 滲出期の病理像として肺実質と肺胞腔内への赤血球の漏出による肺胞出血が生じると報告している。よって, 本例では, BALFが赤色を呈した原因として, 高度の肺毛細血管の透過性亢進による肺胞への赤血球の漏出が生じた結果と考えられた。

非心原性肺水腫を呈した小柴胡湯の薬剤性肺炎はこれまでに1例しか報告がない。宮崎ら⁹⁾もPEEPを付加して救命しえた小柴胡湯による非心原性肺水腫を報告しており, 小柴胡湯による薬剤肺炎の延長線上に血管内皮細胞障害による肺水腫の病態があると報告している。

薬剤による非心原性肺水腫は, 細胞障害性薬剤, 非細

胞障害性薬剤のいずれによっても生じることが報告されている^{6,10)}。発症要因としては, 薬剤の過量投与あるいは, 薬剤本来の特異的作用, アレルギーによって生じると考えられている¹⁰⁾。また, オキシダントとアンチオキシダントとの不均衡が関与していることもわかってきている⁹⁾。自験例は, 発症まで3年の期間があるが, 宮崎ら⁹⁾の症例では1カ月未満と短いことから, 過量投与によって発症することは考えにくく, 症例数の少ないことから薬剤本来の作用も可能性は低いと思われる。従って, 小柴胡湯による肺水腫はアレルギー機序によって発症するものと我々は推定している。

非心原性肺水腫の予後は一般に不良であるが, 薬剤によるものは, その他の原因によるものと比べて予後が良好であることが特徴であると報告されており¹⁰⁾, 本例のように, 薬剤性の非心原性肺水腫は, 十分なPEEPとステロイドパルス療法によって救命できる可能性が示唆された。

今後は, 非心原性肺水腫の原因の一つとして, 常に薬剤も念頭に入れることが重要であると思われた。

文 献

- 1) 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.
- 2) 築山邦則, 田坂佳千, 中島正光, 他: 小柴胡湯による薬剤誘発性肺炎の1例. 日胸疾会誌 1989; 27: 1556-1561.
- 3) 佐藤篤彦, 佐藤 潤: 小柴胡湯による薬剤性肺炎.

- 漢方と最新治療 1999;8:11 17.
- 4) 富岡洋海, 他: 漢方薬による肺病変. 感染, 炎症, 免疫 1996;26:235 237.
- 5) Colby TV, Carrington CB: Drug reaction in the lung. Pathology of the lung. Thieme Medical Publishers, Inc, New York, 1988;502 506.
- 6) Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic Drugs. Am Rev Respir Dis 1986;133:321 340.
- 7) 小橋吉博, 中島正光, 二木芳人, 他: 小柴胡湯による急性好酸球性肺炎の1例. 日胸疾会誌 1997;35:1372 1377.
- 8) Pietra GG: Pathologic mechanisms of drug-induced lung disorders. J Thorac Imaging 1991;6:1 7.
- 9) 宮崎英士, 安藤 優, 伊井和成, 他: 肺水腫を呈した小柴胡湯誘起性肺炎. 日呼吸会誌 1998;36:776 780.
- 10) Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease. Part 2: Noncytotoxic Drugs. Am Rev Respir Dis 1986;133:488 505.

Abstract

A Non-cardiogenic Type of Pulmonary Edema After Administration of Chinese Herbal Medicine (Shosaikoto) A Case Report

Yoshimasa Yoshida

Department of Internal Medicine, Shinseikai Toyama Hospital, Toyama, Japan

A 78-year-old woman was admitted to our institution because of dyspnea on exertion. The history of the present illness indicated that for past two years, she had been taking a Chinese herbal medicine (Shosaikoto) believed to be used for the treatment of liver dysfunction of unknown etiology. A chest radiograph showed a butterfly shadow in the middle of the lower lung fields. The arterial blood gases showed marked hypoxemia. A tentative diagnosis of drug-induced pneumonia was made, and so she was given methylprednisolone pulse therapy, but no improvement was seen. Acute respiratory failure occurred, and artificial mechanical ventilation was instituted with positive end-expiratory pressure (PEEP) Bronchoalveolar lavage revealed a bloody fluid which suggested alveolar extravasation of red blood cells. She was given a second course of pulse therapy, and the pulmonary edema began to resolve, and so corticosteroid was tapered off. She was then discharged. In the outpatient clinic, a lymphocyte stimulating test was performed, and showed a positive reaction for Shosaikoto. The above findings suggested Shosaikoto-induced non-cardiogenic pulmonary edema, a rarely seen disorder.