

## 症 例

## 肥満に対して投与された防風通聖散による薬剤性間質性肺炎が疑われた 1 例

鈴木慎太郎<sup>1,2)</sup> 田中 明彦<sup>1,2)</sup> 新井 理之<sup>1,2)</sup> 足立 満<sup>2)</sup>

要旨：症例は 64 歳女性．減量目的に防風通聖散を内服し，約 2 カ月後から労作時呼吸苦・咳嗽・発熱を認めた．以後症状が増悪し，当院に入院した．胸部写真で両肺野にびまん性陰影を認め，血清 LDH 値，KL-6 値の上昇，低酸素血症を認めた．気管支肺胞洗浄液でリンパ球優位の炎症細胞数の増加，経気管支肺生検では間質における炎症所見が見られた．同剤を中止し，約 2 週間で症状・検査所見が軽快した．同剤に対する末梢血リンパ球刺激試験は陰性だったが，防風通聖散は間質性肺炎をきたす黄芩や甘草などを含有し，内服により可逆性の薬剤性間質性肺炎が発症したと考えられた．漢方薬は日本では合剤として処方されることが殆どであり，含有成分を把握したうえで投与すべきである．長期投与する際には，問診や胸部診察，定期的な血液・画像検査による注意深い経過観察が必要である．

キーワード：薬剤性間質性肺炎，防風通聖散，漢方薬，黄芩（オウゴン），甘草（カンゾウ）

Pneumonitis induced by drug, Bofu-tsusho-san, Chinese Herbal Medicine, Ogon, Kanzo

## 緒 言

漢方薬が原因と考えられる間質性肺炎に関する報告は 1989 年の小柴胡湯による薬剤性肺炎<sup>1)</sup>以降，約 70 症例報告されている．そのうち単独で間質性肺炎を起こすインターフェロンの併用・過去使用例を除くと，漢方薬単剤による合併症報告は約半数で，その多くが小柴胡湯によるものであった<sup>2)</sup>．本邦で処方される漢方薬はすべて合剤であり，一部の生薬成分と間質性肺炎や肝障害との関与が指摘されており<sup>2)</sup>，小柴胡湯以外の薬剤でも間質性肺炎を発症する可能性はある．

今回，我々は小柴胡湯と同様，黄芩や甘草を含有する防風通聖散の経口投与により，薬剤性間質性肺炎を発症し，その投与中止により軽快した 1 例を経験した．若干の文献的考察を加えて報告する．

## 症 例

症例：64 歳，女性．

主訴：湿性咳嗽，労作時呼吸苦，夜間発熱．

既往歴：58 歳より高血圧・労作性狭心症にて当院循環器内科に通院中．1998 年より tocopherol nicotinate, metoprolol tartrate 等を内服中．また多発性ラクナ梗塞にて ticlopidine hydrochloride, torasemide, betahistine mesilate を内服中．

〒142 8666 東京都品川区旗の台 1 5 8

<sup>1)</sup>せんぼ東京高輪病院内科

<sup>2)</sup>昭和大学第 1 内科

(受付日平成 16 年 2 月 5 日)

嗜好：喫煙歴なし．飲酒歴ビール数杯/日．

家族歴：特記すべきことなし．

職業歴：飲食店勤務．

その他：温泉への入浴はなく，海外渡航歴もない．動物飼育歴なし．

現病歴：2002 年 10 月 25 日より，近医から浮腫性肥満の治療目的で，防風通聖散（カネボウ防風通聖散料エキス細粒：KB-62）が処方された．問診や胸部 X 線写真を行い，同医より内服継続・経過観察をしていたが 2003 年 1 月末から湿性咳嗽や労作時呼吸困難，夜間の発熱が出現した．2 月 10 日の当院循環器科外来で自覚症状および狭心症の既往歴より，虚血性心疾患の増悪が疑われ，同 24 日に精査目的で入院を予定した．以後も呼吸器症状が増悪した．入院時の胸部 X 線写真上，両側中～下肺野にびまん性網状影を認めた．また胸部造影 CT でも間質性陰影を認め，間質性肺炎が疑われ呼吸器科に転科した．このとき防風通聖散を処方されて以降，約 3 カ月で 6 kg の体重減少を認めている．

入院時現症：身長 146.8 cm，体重 70.8 kg，体温 36.8 度，血圧 130/70 mmHg，脈拍 64 回/分・整，呼吸数 20/分，SATO<sub>2</sub> 88% (Room Air)，意識清明，チアノーゼなし，貧血なし，黄疸なし，甲状腺の腫大はなかった．表在リンパ節は，左鼠径リンパ節を小指頭大に触れた．右鼠径リンパ節と左鎖骨上リンパ節に圧痛を認めた．胸部・背部聴診上，中～下肺野にかけて吸気相終末に fine crackles を聴取した．心音整・雑音なし，腹部所見とくに異常所見を認めず．パチ状指なし．下腿・前脛部浮腫なし．

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood		CEA	6.6 ng/ml
WBC	6,200/ $\mu$ l	CYFRA21-1	4.9 ng/ml
Neu.	42.6%	proGRP	9.5 pg/ml
Eo.	7.8%	Total IgE	743 U/ml
Lym.	38.4%	RA	( - )
RBC	$411 \times 10^4$ / $\mu$ l	ANA	( - )
Hb	12.8 g/dl	C3	167.5 mg/dl
Ht.	37.4%	C4	50.62 mg/dl
Plt.	$30.2 \times 10^4$ / $\mu$ l	CH50	53 U/ml
Blood chemistry		Blood gas analysis	
TP	7.8 g/dl	( O <sub>2</sub> 3l/min: nasal cannula )	
Alb.	4.2 g/dl	pH	7.443
AST	81 IU/L	PO <sub>2</sub>	69.2 torr
ALT	105 IU/L	PCO <sub>2</sub>	40.7 torr
ALP	248 IU/L	SaO <sub>2</sub>	94.4%
LDH	1,101 IU/L	Sputum culture	Normal flora
iso.	LDH2 > LDH3	BALF cell analysis	
CK	60 IU/L	Total cell counts	$2.02 \times 10^7$ /ml
AMY	188 IU/L	M $\Phi$	31%
BS	112 mg/dl	Lym.	68%
BUN	7.6 mg/dl	Eo.	1%
Cre.	0.5 mg/dl	CD4/8 ratio	0.1
CRP	1.86 mg/dl	Tuberculosis reaction	( - )
Others		DLST	( - )
KL-6	3,178 U/ml	Anti-mycoplasma antibody	
sIL2-R	1,911 U/ml		no rise
ADA	28.4 IU/L	Anti-chlamydia pneumoniae antibody	
ACE	29.4 IU/L		no rise
Hyaluronic acid	197 ng/ml	$\beta$ -D glucan	1 pg/ml
IgG	1,381 mg/dl		
IgA	310 mg/dl		
IgM	104 mg/dl		

入院時検査所見 ( Table 1 ): 白血球数は正常範囲内だが、好酸球比は7.8%と軽度上昇を認めた。ESR 71 mm, CRP 1.86 mg/dlと炎症反応は軽度であった。AST 81 IU/l, ALT 105 IU/lとトランスアミナーゼ値の上昇を認めた。肝炎ウイルス検査は陰性であった。LDHが1,101 IU/l, KL-6が3,178 U/mlと高値を示し、可溶性IL-2レセプター抗体値が1,910 IU/mlと異常高値であった。総IgE値が743 U/mlと上昇していた。動脈血液ガス分析では酸素3 L/分(鼻カヌラ)でPaO<sub>2</sub> 69.2 Torrと低酸素血症を認めた。ツベルクリン反応陰性。

画像検査所見: 入院時胸部X線写真 ( Fig. 1 a ) では両側の特に右中～下肺野にびまん性網状影を認めた。防風通聖散投与前および近医における経過観察では2002年末まで、明らかな異常影は指摘されていなかった。胸部CT ( Fig. 1 b ) では両側下葉を主に小葉間隔壁の肥厚およびground-glass attenuationと、気管支走行に沿って散布状に広がるAir-space consolidationも一部に認められた。肺門・縦隔リンパ節の腫大を認めた。そのほか、全

身ガリウムシンチグラフィーで両肺に異常集積著明。心臓超音波検査では、軽度僧帽弁閉鎖不全のみ指摘、Ejection Fraction (EF) は72%だった。薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) をKB-62に対し施行し、結果は陰性だった。

入院後経過: 急性間質性肺炎や薬剤性間質性肺炎などが疑われたが、胸部CTでリンパ節の腫大を認め、サルコイドーシスや肺悪性リンパ腫の鑑別も要した。入院時動脈血液ガス所見でPO<sub>2</sub> 69.2 Torrだったため、酸素投与量を1 L/min増量し、鼻カヌラで酸素4 L/minを投与した。感染症合併予防の目的でclarithromycin 400 mg/dayを経口投与し、また湿性咳嗽に対してbromhexine hydrochloride, ambroxol hydrochloride, serrapeptaseを経口投与し、acetylcystein吸入療法を施行した。入院前日まで内服していた防風通聖散は薬剤性間質性肺炎の可能性もあり第1病日より内服を中止した。入院中にステロイド剤の投与は全く行わなかった。第4病日に気管支鏡検査を施行し、右B<sup>3</sup>での気管支肺胞洗

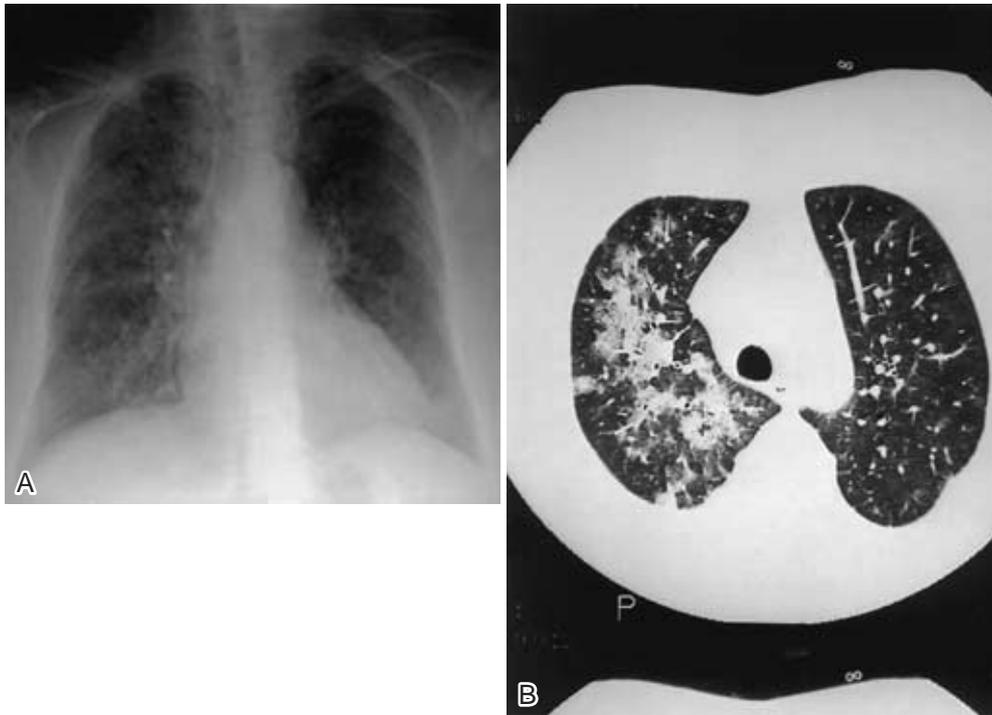


Fig. 1 a, b a) Chest radiograph on admission showing ground glass appearance in both lower lung fields. b) Chest CT showing ground glass appearance and thickening of the interlobular septum in the right upper lobe. Partial air-space consolidation is present.

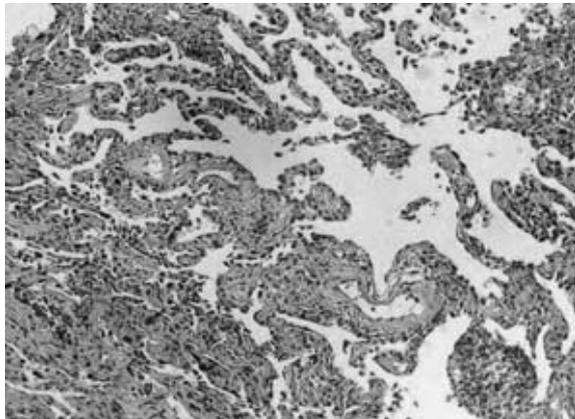


Fig. 2 Pathologic findings of a transbronchial lung biopsy : alveolitis with lymphocytes and plasma cells.

浄液 (BALF) では総細胞数の増加およびリンパ球比率の増加を認めた。右B<sup>6</sup>で施行した内視鏡的生検では間質の肥厚とリンパ球・形質細胞を主とした炎症細胞浸潤が見られた (Fig. 2)。入院1週間後には咳嗽・喀痰などをたまたに認めるだけとなった。約2週間後には血清LDH値が低下し、胸部異常影はほぼ消失した。低酸素血症や呼吸機能も改善し、酸素投与量を減じて呼吸苦は出現せず、自覚症状が消失した入院約1カ月後、3月19日のCTでは入院時に認めたびまん性間質影はほぼ消失し



Fig. 3 Chest CT scan film on discharge shows improvement of the opacity. The lymph nodes at the hilum pulmonis are not swollen.

た (Fig. 3). 3月24日から他の薬剤を再開し, 同29日に退院したが症状の再発は認めていない.

## 考 察

本例では, 症状や総細胞数の増加 ( $2.02 \times 10^7/\text{ml}$ ) やリンパ球分画の上昇 (68%), CD4/8比の低下 (0.1) とBALの所見も過去の多くの報告と一致した<sup>2,3)</sup>. Naranjoらの提唱するADR probability scale<sup>4)</sup>は6点で, 病理所見とあわせて防風通聖散による薬剤性間質性肺炎が考えられた. よってカネボウ防風通聖散エキス細粒を投薬中止し, 酸素投与と去痰剤の経口・経気道投与のみで改善を認めた. 経気管支肺生検所見では軽～中等度の間質肥厚像と炎症細胞浸潤のみが見られ, 硝子膜形成や肺泡出血はなく, 肺泡構造も保たれており, 本例では副腎皮質ステロイド剤を使用しなかった. しかし重症例ではMyersやRossiらの組織学的分類<sup>5,6)</sup>と病態からステロイド剤投与の適応があるか否かを判断し, 用量の選択をすべきである<sup>7)</sup>.

今回, 末梢血を用いたDLSTは陰性を示した. 薬剤性臓器障害の発症には代謝産物による毒性のほか, I, III, IV型アレルギーやIL-2産生T細胞の関与が指摘され<sup>8,9)</sup>, 診断目的で末梢血もしくはBALFでDLSTや白血球遊走阻止試験 (leukocyte migration inhibition test; LMIT)<sup>10)</sup>が施行されるが, 間質性肺炎とDLST陽性の生薬との間に特定の傾向は認められないとの報告も見られる<sup>2)</sup>. 逆に陰性だからといって薬剤との因果関係は否定できないと思われる. なぜなら鈴木らの報告でも疑診例での陽性率は45%<sup>11)</sup>, 小柴胡湯での発症例の検討でも陽性率は29%と低く, また薬剤の代謝産物や, 漢方薬に含まれるレクチンやマイトジェンなどの植物由来成分に対して偽陽性を示すことが多いから<sup>3,12)</sup>.

寺田らの報告で, 間質性肺炎の原因と推定された漢方薬の投与症例35例のうち33例が黄芩を含有することが明らかになり, 他に甘草や半夏, 生姜, 人参との関与が指摘された. 重篤な身体合併症である間質性肺炎や肝障害の発症例におけるチャレンジテスト陽性を示した生薬成分でも, 黄芩, 甘草は上位に挙げられ<sup>2)</sup>, 間質性肺炎の原因として特に黄芩が重要視されている<sup>3,13,14)</sup>. そのどちらの成分も防風通聖散は含有しており, 同剤が薬剤性間質性肺炎をきたしうる漢方薬と推測された. 実際に松島らの症例をはじめ<sup>15)</sup>, ここ数年で発症報告例が散見される. 漢方薬は同一商品名でもメーカーにより含有成分が異なることが多い. そのため予想外の薬理相互作用・副反応が出現することも考えられ, 処方の際には内容成分の再確認が必要であり, 合併症の早期発見のためにも定期的な血液検査や胸部X線撮影が施行されるべきである. 特に肝障害を有する症例では, 投与薬剤の代謝阻

害が生じ, 薬剤アレルギーが生じやすいことが知られており慎重な投与が必要である<sup>13)</sup>. 近年のダイエットブームで防風通聖散や, 類似した成分の商品が広く流通しており, 今後処方薬だけでなく市販薬の内服による間質性肺炎発症の可能性も考えられる. また原疾患として存在する間質性肺炎が漢方薬の内服で増悪した報告例もあり<sup>10)</sup>, 今あらためて漢方薬と間質性肺炎の関与について医師および製薬会社の強い認識が必要と思われる.

本論分の要旨は第509回日本内科学会関東地方会 (2003年6月14日, 東京医大) にて発表した.

## 文 献

- 1) 築山邦規, 田坂佳千, 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) 寺田真紀子, 北澤英徳, 川上純一, 他: 漢方薬による間質性肺炎と肝障害に関する薬剤学的検討. 医療薬学 2002; 28: 425-434.
- 3) 西森文美, 山崎啓一, 神 靖人, 他: 黄芩によると思われる薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 1999; 37: 396-399.
- 4) CA Naranjo: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin. Pharmacol Ther 30 1981; 30: 239-245.
- 5) Myers JL: Pathology of drug-induced lung disease. In: Katzenstein ALA, Askin FB, eds, Surgical pathology of non-neoplastic lung disease, WB Saunders. Philadelphia, 1997; 81-111.
- 6) Rossi SE, Eransmus FF, et al: Pulmonary Drug Toxicity: Radiologic and Pathologic Manifestations. Radio Graphics 2000; 20: 1245-1259.
- 7) 斎藤泰晴, 鈴木栄一: 薬剤性肺疾患. 呼吸 2003; 22: 205-211.
- 8) Cooper JAD Jr., White DA, Matthay R: Drug induced pulmonary disease, Part 2: Noncytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 488-505.
- 9) 小林 晃, 大野彰二, 杉山幸比古: 薬剤性肺臓炎. 日本胸部臨床 2002; 61: 106-114.
- 10) 鈴木和夫, 杵淵進一, 杉山健太郎, 他: 経過中に可逆性の薬剤性肺炎が加わったと考えられる間質性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2002; 40: 605-611.
- 11) 鈴木幹三, 他: 薬剤性肺臓炎12例の臨床的検討. 日胸疾会誌 1991; 29: 698-702.
- 12) 田代眞一: 小柴胡湯と間質性肺炎. 月刊薬事 1997; 39: 2219-2225.
- 13) 池田一美, 池田寿昭, 杉 正俊, 他: 小柴胡湯による間質性肺炎の2症例. ICUとCCU 1996; 20: 619-624.
- 14) 富岡洋海: 漢方薬による肺病変. 最新医学 1992; 47: 84-90.

- 15) 松島秀和, 高柳 昇, 生方幹夫, 他: 防風通聖散による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2002; 40: 955-959.

### Abstract

#### A case of interstitial pneumonitis induced by a Chinese herbal medicine, Bofu-tsusho-san

Shintaro Suzuki<sup>1)2)</sup>, Akihiko Tanaka<sup>1)2)</sup>, Tadashi Arai<sup>1)2)</sup> and Mitsuru Adachi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Sempo Tokyo Takanawa Hospital

<sup>2)</sup>First Department of Internal Medicine, Showa University of Medicine

The patient was a 64-year-old woman. She had complained of dyspnea during exercise, productive cough, and pyrexia for two months after treatment to reduce her body weight with a Chinese herbal medicine, Bofu-tsusho-san. This symptom worsened gradually, and she was admitted to our hospital for the examination and therapy. Chest radiography and CT scanning on admission showed ground-glass-attenuation with partial consolidation. Replacement of the medicine with treatment with oxygen and few medications for two weeks, made her condition ell. The result of DLST for the herbal medicine, Bofu-tsusho-san was negative, but we strongly think it induced pneumonitis. The Chinese herbs Ogon and Kanzo which are ingredients of Bofu-tsusho-san, can cause drug-induced pneumonitis. In conclusion, care should be taken if side effects, hypersensitivity, lung disease, liver injury, or other morbid conditions arise during the use of herbal medicines, because these disorders may lead to serious illness.