

●症 例

防風通聖散による薬剤性肺炎・肝障害の1例

畑中 延介¹⁾ 山岸 亨¹⁾ 亀村 裕貴¹⁾ 中澤 一郎¹⁾
 平野 雄介¹⁾ 保坂 公夫¹⁾ 三野 健¹⁾ 高橋 啓²⁾

要旨：症例は41歳女性，平成13年4月2日より防風通聖散を服用．28日より呼吸困難，発熱出現．その後，呼吸困難の増悪をきたし5月28日当科入院．薬剤中止により改善を認めた．同年7月10日に再び防風通聖散を服用．翌日，同様の症状が出現し，再入院．薬剤中止により改善．リンパ球刺激試験陽性であり，再投与により症状の再発を認めたことから，本剤による薬剤性肺炎，肝障害と診断した．構成成分別によるリンパ球刺激試験ではオウゴンが陽性であった．防風通聖散による薬剤性肺炎・肝障害の1例を報告する．

キーワード：防風通聖散，オウゴン，薬剤性肺炎，DLST，漢方薬

Bofutsusho-san, Ougon, Drug induced pneumonitis, Drug lymphocyte stimulation test,
Herbal drug

緒 言

漢方薬による薬剤性肺炎においては，1989年，築山ら¹⁾が小柴胡湯による間質性肺炎を報告して以来，他の漢方薬においても報告例が散見されるようになった．今回，防風通聖散による薬剤性肺炎，肝障害の1例を経験した．構成成分別のリンパ球刺激試験ではオウゴンが陽性であり，原因成分として疑われた．現在までに防風通聖散による臓器障害の報告は，肝障害で3例^{2)~4)}・肺障害で1例⁵⁾と少なく，肺障害・肝障害を同時に呈した例は報告されていない．若干の文献的な考察を加え報告する．

症 例

41歳，女性．

主訴：呼吸困難，発熱．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙歴5～10本/日×10年．

服薬歴：時折下剤の服用（スルーラック S[®]）．

現病歴：便秘傾向の為，平成13年4月2日より防風通聖散を服用．28日頃より呼吸困難，発熱が出現し，近医を受診．内服処方により外来加療受けたが改善認めず，5月28日当院を受診，入院した．

入院時現症：身長164cm，体重49kg，体温37.0℃，脈拍60/分・整，血圧96/50mmHg，呼吸数18/分，貧血・黄疸なし．表在リンパ節触知せず．心雑音なし．聴診では両側肺下背部にfine cracklesを聴取．腹部平坦．軟．肝・脾触知せず．

入院時検査所見（Table 1）：好中球の増加とCRPの上昇を認めた．AST 675IU/L，ALT 601IU/L，LDH 937 IU/Lと肝細胞障害を認めた．SP-D143ng/ml，KL-6 1,240U/mlと上昇を認めた．動脈血液ガス分析ではPaO₂が55.8Torr，PaCO₂ 36.0Torrと低酸素血症を認めた．肺機能検査では，%VCが43%，%DL_{CO} 43%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）でも両肺野に不規則な濃度上昇，粒状・斑状陰影を認めた．

臨床経過：入院後，すべての薬剤を中止として，酸素吸入のみで，抗生物質使用せずに経過観察したところ，自覚症状は軽快，検査所見，胸部X線写真も改善を認めた（Table 1, Fig. 3）．薬剤性肺炎を疑ったが，薬剤リンパ球刺激試験（以下DLST），気管支鏡検査は本人の同意が得られず，施行できなかった．退院時に服用薬剤の中止を説明．その後，定時服用はしていなかったが，便秘時の頓服として，7月10日に防風通聖散1包のみ服用．11日，再び呼吸困難・発熱が出現し2回目入院した．前回と同様に発熱，肝細胞障害，低酸素血症，胸部X線，CT上スリガラス陰影（Fig. 1, 2）を認めた為，再び薬剤を中止した．第6病日に気管支肺泡洗浄（以下BALF），経気管支肺生検（以下TBLB）を施行した．BALFでは，総細胞数7.1×10⁵/ml，リンパ球比率67.5%

〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6

¹⁾東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科

²⁾東邦大学医療センター大橋病院病理部

（受付日平成17年7月11日）

Table 1 Laboratory findings

【Hematology】				【Biochemistry】				Arterial blood gas analysis			
		admission	discharge			admission	discharge			admission	day 9
WBC	μl	8,900	6,300	TP	g/dl	6.5	6.3	pH		7.414	7.450
neu	%	86	46	Alb	g/dl	3.6	3.6	PaO ₂	Torr	55.8	110.8
lymph	%	11	47	T-bil	mg/dl	1.4	0.4	PaCO ₂	Torr	36.0	43.9
mono	%	3	2	D-bil	mg/dl	0.3	0.0	HCO ₃ ⁻	mmol/l	22.3	29.6
eosino	%	0	2	AST	IU	675	15	BE	mmol/l	- 1.1	5.5
RBC $\times 10^4$	$/\mu\text{l}$	459	441	ALT	IU	601	14	SatO ₂	%	89.0	98.6
Hb	g/dl	13.9	12.8	LDH	IU	937	320			(room air)	(O ₂ 2L nasal)
Ht	%	41.8	38.9	ALP	IU	119	171	Pulmonary function test			
Plt $\times 10^4$	$/\mu\text{l}$	14.4	11.9	r-GTP	IU	28	9				
【Serology】				Ch-E	IU	408	228			day 2	day 16
CRP	mg/dl	7.8	0.0	BUN	mg/dl	12	11	VC	L	1.27	2.66
IgG	mg/dl	914		CRE	mg/dl	0.7	0.7	%VC	%	43	92
IgA	mg/dl	150		Na	mM	137	140	FEV _{1.0}	L	1.10	2.46
IgM	mg/dl	583		K	mM	3.3	4.2	FEV _{1.0%}	%	91.66	92.13
SP-D	ng/ml	143		Cl	mM	101	104	%DLco	%	43	71
KL-6	U/ml	1,240		【ESR】 mm/hr							
HA Ab		(-)									
HBs Ag		(-)									
HCV Ab		(-)									
ANA		negative									

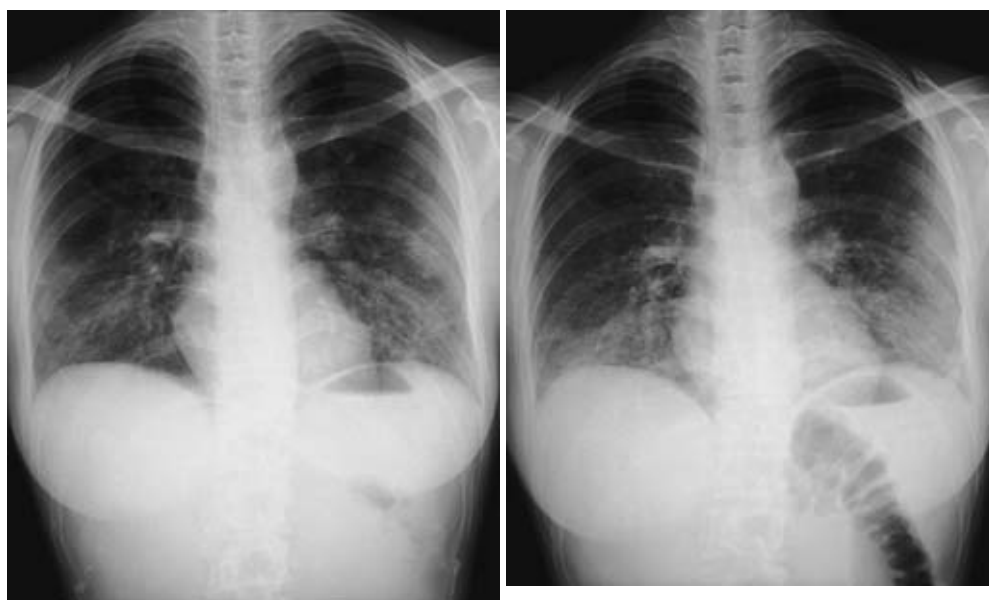


Fig. 1 Left: Chest X-ray film on 1st admission shows reticular shadows with ground-glass appearance in both lower lung fields. Right: Chest X-ray film on 2nd admission shows ground-glass appearance in both lung fields.

と増加しており、CD4/CD8 比 0.1 と低下していた (Table 2)。TBLB 所見 (Fig. 4) は、組織の挫滅が強く、肺胞構造がはっきりしないが、線維性肥厚、胞隔の炎症細胞浸潤の所見は乏しかった。

薬剤中止後、症状は改善を認め、第 20 病日に退院し

た。以上の臨床経過、検査結果から薬剤性肺炎と診断した。服用薬剤の全てで DLST を施行し、防風通聖散のみが 2,356% と高値を示した。防風通聖散の構成成分である 18 種の生薬を 6 群に分けて DLST を行った。その中でビャクジュツ、オウゴン、マオウを含む群で 1,342%

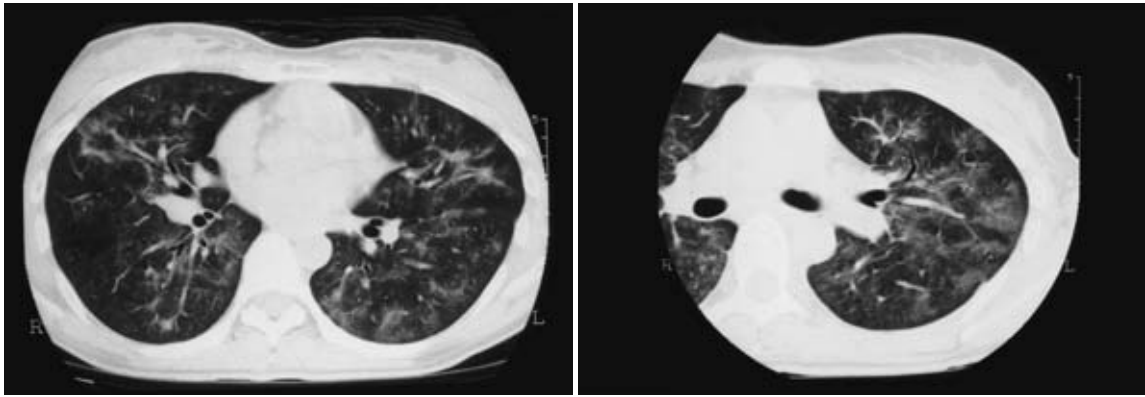


Fig. 2 Left: Chest CT scan film on 1st admission reveals ground-glass opacity in both lung fields. Right: Chest CT scan film on 2nd admission reveals ground-glass opacity in both lung fields.



Fig. 3 Chest X-ray film taken 15 days after 1st admission shows marked improvement.

と高値，さらに群の中で生薬別にDLSTを行い，オウゴンのみが陽性であった（Table 2）。

防風通聖散中止とし，オウゴン含有の他の漢方薬についても服用しないように指導の後，現在までに再発は見られていない。

考 察

本例は，服用後に肺炎・肝機能障害をきたし，抗生物質は使用せずに，薬剤中止のみで改善を認めた。また，結果的にチャレンジテストとなった再投与により同様の症状を認めたことから防風通聖散による薬剤性肺炎・肝障害と診断した。

漢方薬による薬剤性肺障害は，1989年に築山ら¹⁾が小

柴胡湯による間質性肺炎を報告して以来，小柴胡湯以外でも多数報告されている。その中で，原因成分としてオウゴンを指摘しているものもある^{1)6)~8)}。

これまでの報告では，薬剤性肺炎の診断法としてDLST，白血球阻止試験（LMIT）等が用いられており，田村ら⁹⁾の基準によれば，臨床経過とDLSTの結果から診断しても良いとされている。

本例では防風通聖散のDLSTが陽性を示した。防風通聖散の構成成分別のDLSTは，唯一オウゴンのみが陽性を示したことより原因成分と考えた。DLST中の防風通聖散2.356%とオウゴン786%との数値の差については，各成分の相互作用により発症するとの報告¹⁰⁾があるように，生薬間の相互作用が数値に影響を与えている可能性が考えられた。

しかしながら，安井らの報告¹¹⁾では，DLSTと誘発試験に関連性がなく，DLSTのみでの診断については，誤診の危険性も指摘されている。本症例は偶発の再投与により同様の症状を発症したことから，本剤を原因薬剤と断定した。

本症例では，入院時に発熱，好中球数，CRPの増加を認め，抗生物質使用せずに改善。また，服薬により再現性があったことから感染については否定的と考えた。これまでの報告でも，発熱，好中球数，CRPの増加を認める症例は多く，本例も同様であった。また，BALFでも，総細胞数・リンパ球数の増加，CD4/CD8比の低下を認め，これまでの報告とほぼ同様であった^{5)~7)12)~17)}。

薬剤性肺炎の病理組織像に特異的なものはなく，組織像から診断することは困難であるが，Colby, Carrington¹⁸⁾らは薬剤性肺障害の病理像として，BOOP（閉塞性細気管支炎・器質化肺炎），UIP（通常型間質性肺炎），Diffuse alveolar damage（DAD）（びまん性肺胞障害），Eosinophilic pneumonia（好酸球性肺炎），Cellular inter-

Table 2

Bronchoalveolar lavage fluid findings		Result of LST	
TCC	$21 \times 10^4/\text{ml}$	drug	S.I. (%)
M ϕ	28%	Surulac S	119%
Neu	3.5%	Hythiol C	127%
Lym	67.5%	Baitogold 2000	159%
Eo	0.5%	Bofutsusyo-san	2,356%
CD4/CD8	0.1%		

Result of LST against each ingredient of Bofutsusyo-san				
		Ingredient	S.I. (%)	In Group 5
Group 1: Rengyo, Shokyo, Sansisi	Group 1	104	Ingredient	S.I. (%)
Group 2: Keigai, Shakuyaku, Kanzou	Group 2	120	Ougon	786
Group 3: Toki, Hakka, Sennkyu	Group 3	125	Mao	117
Group 4: Bofu, Kikyo, Daio	Group 4	115	Byakujutsu	114
Group 5: Byakujutsu, Ougon, Mao	Group 5	1,342		
Group 6: Kasseki, Sekkou, Bousyo	Group 6	177		

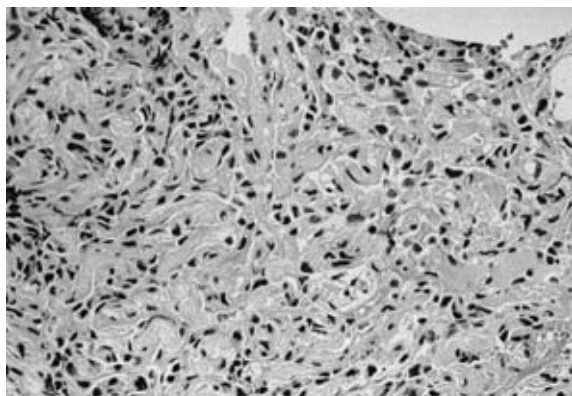


Fig. 4 Histological examination of a transbronchial lung biopsy specimen revealed that tissue was markedly crushed and the alveolar structure could not be determined, the extent of inflammation cell permeation and clear fibrotic change in the alveolar septa was limited.

stitial pneumonia (細胞浸潤型非特異性間質性肺炎)等をあげており、これらのパターンの組み合わせも認めうるとしている。本例の TBLB 所見は組織の挫滅が強く、肺胞構造ははっきりしないが、線維性肥厚、胞隔の炎症細胞浸潤の所見は乏しかった。肺胞腔内に組織球の充満を認めるものの、明らかな間質性肺炎、器質化肺炎の所見は認められなかった。

薬剤誘因性肺疾患の HRCT (high resolution CT) 所見は、chronic pneumonitis and fibrosis, hypersensitivity lung disease, non-cardiogenic pulmonary edema including the adult respiratory distress syndrome, bronchiolitis obliterans にわかれることから特徴的なものはな

く¹⁹⁾、臨床経過、検査所見を総合して診断される。本例では器質化肺炎 (OP) を疑わせる陰影をとっており、本疾患を疑う一因となった。

最後に薬剤起因疾患が疑われる際には、被疑薬剤中止は当然であるが、頓服などの不測の使用再開などにより再発を来す事があり、十分な問診・指導が必要と思われる。また、他の薬剤でも共通成分として含有しているものもあり、服薬時には構成成分についても十分な指導が必要と思われる。

本論文の要旨は第 149 回日本呼吸器学会関東地方会 (平成 14 年 5 月 18 日東京都) において報告した。

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) 小沢俊文, 渡辺秀紀, 奥山裕子, 他: 防風通聖散により黄疸をきたした薬剤性肝障害の 1 例. 日消誌 2001; 98: 416—420.
- 3) 小島裕治, 前川 彰, 生駒次朗, 他: 漢方薬により著明な肝右葉萎縮を来した重症薬剤性肝障害の 1 例. 肝臓 1993; 34: 132.
- 4) 加藤誠一, 池田文昭, 青戸雄二, 他: 漢方薬による薬剤性肝障害の 1 例. 日消誌 1983; 80: 274.
- 5) 松島秀和, 高柳 登, 徳永大道, 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.
- 6) 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.
- 7) 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—400.
- 8) 岡田裕美, 渡辺賢治, 鈴木幸男, 他: 半夏瀉心湯, 小柴胡湯により薬剤性肝障害ならびに間質性肺炎を来した一例. 日本東洋医学雑誌 1999;50:57—65.
- 9) 田村昌士: 薬剤誘起性肺臓炎. 三上理一郎編. 内科 Mook, No22, 間質性肺炎とその周辺. 金原出版, 東京, 1983;262—270.
- 10) 矢船明史, 津谷喜一郎: Scutellaria 属の生薬による肝障害ならびに同属のオウゴン含有漢方処方による肝機能障害について. 臨床薬理 1996;27:635—645.
- 11) 安井正英: 薬剤性肺障害における DLST の意義. Annual Review 呼吸器 2004;159—165.
- 12) 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.
- 13) 桶谷典弘, 斉藤博之, 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.
- 14) 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紫苓湯による薬剤性肺炎の1例. 日胸疾会誌 1997;35:1347—1351.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 富岡洋海, 橋本公夫, 大西 尚, 他: 小柴胡湯服用中に発症した間質性肺炎の1剖検例. 日呼吸会誌 1999;37:1013—1018.
- 18) Colby TV, Carrington CB: Drug reactions in the lung. In: Pathology of the lung, Thieme Medical Publishers, New York, 1988;502—506.
- 19) Webb WR, Muller NL, Naidich DP: High-Resolution CT of the lung. 2nd ed, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1996;193.

Abstract

A case of hepatitis and pneumonitis caused by Bofutsusyo-san herbal medicine

Nobuyuki Hatanaka¹⁾, Toru Yamagishi¹⁾, Hirotaka Kamemura¹⁾, Ichiro Nakazawa¹⁾,
Yusuke Hirano¹⁾, Kimio Hosaka¹⁾, Ken Sanno¹⁾ and Kei Takahashi²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine,

²⁾Pathology, Ohashi Medical Center, Toho University

We report a case of drug-induced pneumonitis and hepatitis associated with the herbal medication Bofutsusyo-san. A 41-year-old woman was admitted to our hospital with pneumonitis and hepatitis. She complained of fever and dyspnea. Fine crackles were heard on chest auscultation and a chest X-ray film revealed diffuse reticulo-nodular shadow in both lung fields. Cessation of the medication improved the patient's clinical and X-ray findings. Bronchoalveolar lavage showed an increase of the lymphocytes and a diminished CD4/CD8 ratio. A drug-induced lymphocyte stimulation test was positive. Challenge tests for Bofutsusyo-san were positive. A diagnosis of drug-induced pneumonitis and hepatitis was made. Our findings suggested an association with Ou-gon.