

## ●症 例

## 柴苓湯による薬剤性肺炎の1例

伊東 友好 藤本 寛樹 梅川加奈子  
 蓮舎香陽子 南 謙一 少路 誠一

要旨：症例は77歳，男性．耳鳴のため耳鼻科で柴苓湯の内服を開始，発熱・呼吸困難が出現したため当科に緊急入院となった．血液検査ではCRPの上昇と肝機能障害があり，胸部X線/CT写真はびまん性すりガラス様陰影を認めた．気管支肺胞洗浄ではリンパ球の増加を認め，リンパ球刺激試験陽性から柴苓湯による薬剤性肺炎と診断した．薬剤の中止とステロイド投与にて臨床症状・レントゲン所見とも改善していった．

キーワード：柴苓湯，薬剤性肺炎，リンパ球刺激試験，小柴胡湯，五苓散

Sai-rei-to, Drug-induced pneumonitis, Lymphocyte stimulation test, Sho-saiko-to, Go-rei-san

## はじめに

漢方薬はこれまで比較的副作用が少ない薬剤とされてきたが，近年の使用頻度の増加から薬剤性肺炎の報告が認識されるようになってきた．原因薬剤の多くを小柴胡湯が占めているが，柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤であり注意を要する薬剤のひとつと考えられる．今回我々は，柴苓湯による薬剤性肺炎の1例を経験したので若干の考察を加えて報告する．

## 症 例

患者：77歳，男性．

主訴：発熱，呼吸困難．

既往歴：57歳・縦隔腫瘍の手術（以後左横隔神経麻痺）．ウイルス性肝炎等慢性肝疾患なし．

家族歴：特記すべき事なし．

生活歴：喫煙歴は1日10本を8年間，50年前より禁煙中．飲酒歴はビール小瓶1本/日を週3日．

現病歴：平成16年10月1日から同年10月14日まで急性気管支炎・肝機能障害で当院消化器科に入院していた．退院翌日（10月15日）より38℃の発熱と呼吸困難が出現し同日同科受診，胸部X線で両肺野にびまん性陰影を指摘され精査/加療目的で当科紹介・再入院となった．

入院時現症：身長160.5cm，体重66.0kg，体温38.5℃，血圧164/70mmHg，脈拍96/min・整，黄疸・貧血を認



Fig. 1 Chest X-ray on admission showing ground-glass appearance in both lung fields.

めず．発疹なし．表在リンパ節触知せず．両肺にfine cracklesを聴取．心音異常なし．肝・脾触知せず．神経学的異常所見はみられなかった．

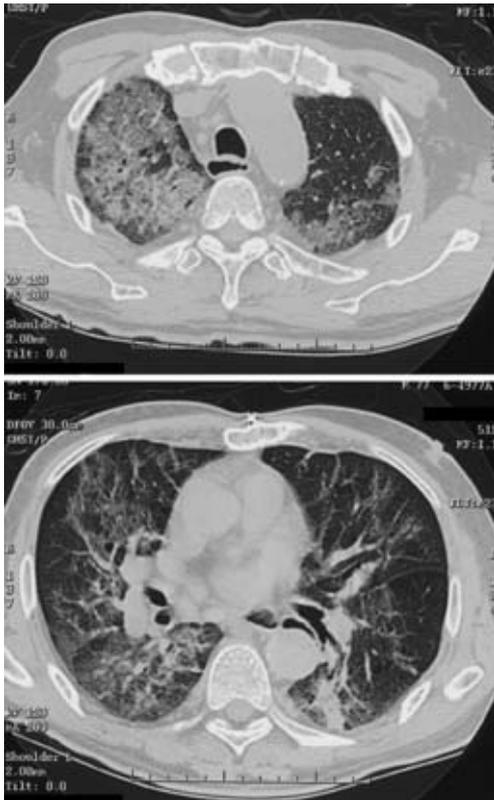
入院時検査所見（Table 1）：血算では白血球は13,130/ $\mu$ lと増加し，生化学ではtransaminaseとLDHの上昇を認めた．CRPは3.71mg/dlと軽度上昇，IgMの増加も認められた．また，ACEは正常値，その他，膠原病・非定型肺炎を示唆する血清学的所見・喀痰所見・尿所見は認めなかった．動脈血液ガス分析では，経鼻酸素3l/分でPaO<sub>2</sub>58.6Torrと低酸素血症を認めた．

入院時胸部X線写真（Fig. 1）では，両肺野びまん性にすりガラス様陰影を認めた．入院時胸部CT写真（Fig. 2）では，小葉間隔壁の肥厚を伴うすりガラス様陰影と一部consolidationを認めた．

臨床経過（Fig. 3）：当院消化器科入院時は，急性気管

**Table 1** Laboratory Findings on admission

Hematology			
RBC	456 × 10 <sup>4</sup> /μl	IgM	713 mg/dl
Ht	40.6%	IgE	148 mg/dl
Hb	13.5 g/dl	ANA	( - )
WBC	13,130/μl	RA	( - )
Stab	4.5%	ACE	4.7 IU/l
Seg	79.5%	C.psittaci (CF)	( - )
Eos	1.0%	Mycoplasma (CF)	( - )
Mono	6.0%	Trichosporon Ab	( - )
Lymph	8.5%	β-D-glucan	3.9 pg/ml
PLT	19.5 × 10 <sup>4</sup> /μl	Bacteriologic findings	
Biochemistry		sputum normal flora	
TP	6.7 g/dl	Tbc negative	
GOT	235 IU/l	Arterial blood gas analysis	
GPT	334 IU/l	(nasal O <sub>2</sub> 3l/min)	
LDH	722 IU/l	PH	7.473
BUN	11.6 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	32.3 Torr
CRE	0.8 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	58.6 Torr
NA	138 mEq/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.1 mEq/l
K	4.1 mEq/l	BE	0.2 mEq/l
BS	131 mg/dl	Urinalysis	
Serology		Protein	( - )
CRP	3.71 mg/dl	Glucose	( - )
KL-6	364 U/ml	Blood	( - )
IgG	1015 mg/dl	Legionella antigen	( - )
IgA	302 mg/dl		

**Fig. 2** Chest CT scans on admission revealing ground-glass attenuation, thickening of the interlobular septum and consolidation in both lung fields.**Table 2** BALF analysis (rt.B<sup>5</sup>a)

Recovery	70/150 ml
Total cell counts	2.20 × 10 <sup>5</sup> /ml
Macrophages	75.0%
Lymphocytes	21.0%
Neutrophils	2.0%
Eosinophils	2.0%
Surface markers	
CD4	39.0%
CD8	37.0%
CD4/CD8	1.0
Bacteria	( - )
Mycobacterium	( - )
Pneumocystis carinii	( - )

**Table 3** Results of drug lymphocyte stimulation test

	DLST	
	S.I (%)	Result
Sai-rei-to	300	+
Sho-saiko-to	392	+
Go-rei-san	289	+
Piperacillin	140	-

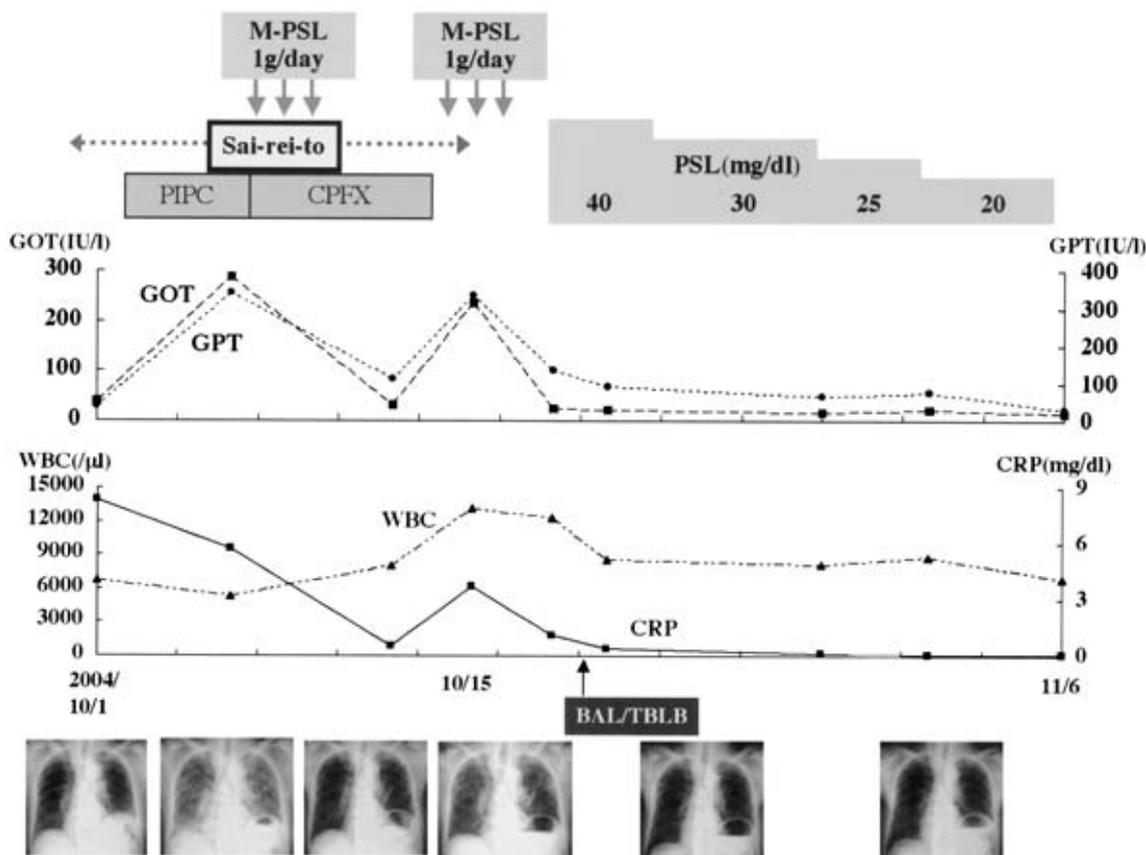


Fig. 3 Clinical course

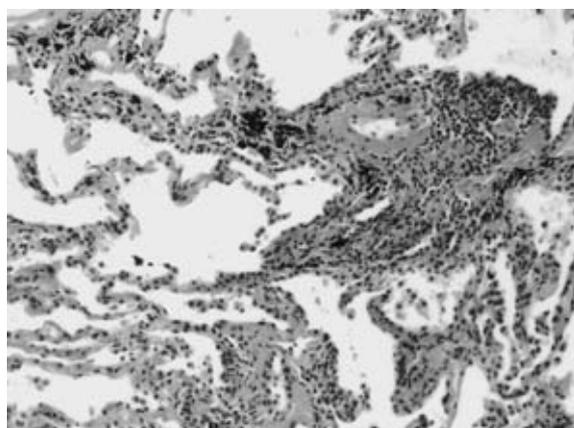


Fig. 4 Transbronchial specimen, showing infiltration of lymphocytes, thickening of alveolar walls and proliferation of type II pneumocytes (H.E. stain)

支炎として第1病日(10月1日)よりPIPC 2.0g/日の点滴を受けていたがtransaminaseの上昇・胸部X線でもびまん性間質影が出現し、PIPCによる薬剤性肺炎が疑われ、メチルプレドニゾロンパルス療法と抗生剤をCPFX 600mg/日に変更したところ改善を認めたため10月14日退院となっていた。しかし、詳細に薬剤投与歴

を調べたところ、入院前日(9月30日)より耳鳴に対し耳鼻科より柴苓湯が処方されていたことが判明した。入院中は継続投与しており、この時点で柴苓湯による薬剤性肺炎を疑い当科入院第5病日(10月19日)に気管支鏡検査を施行、BAL/TBLBを行った。

右B<sup>5a</sup>のBALでは総細胞数は $2.20 \times 10^5/\text{ml}$ でリンパ球比率は21.0%と増加していた。CD4/CD8は1.0、一般細菌・抗酸菌・カリニなどは認めなかった(Table 2)。右B<sup>3b</sup>、右B<sup>3a</sup>で行ったTBLBの所見は肺胞壁の軽度肥厚、リンパ球系細胞の増殖と炭粉沈着およびII型肺胞上皮細胞の増殖と剝離であった(Fig. 4)。

以上の検査所見・臨床経過から柴苓湯による薬剤性肺炎と診断し、柴苓湯の中止に加えステロイドを使用した。10月15日よりメチルプレドニゾロン1g/日3日間の点滴静注の後プレドニゾロン40mg/日の投与を行ったところ肝機能・炎症反応・レントゲン所見とも速やかに改善、以後ステロイドは漸減していったが再燃なく第22病日(11月6日)に退院となった。ステロイド中止後も再燃はしていない。なお、ステロイド中止1カ月後に末梢血でDLSTを施行したところ、柴苓湯・小柴胡湯・五苓散に陽性、ピペラシリンは陰性であった(Table 3)。

Table 4 Clinical features of drug-induced pneumonitis caused by Sai-rei-to

No.	Age/Sex	Duration of Medication (days)	WBC (/ $\mu$ l)	CRP (/mg/dl)	BALF		DLST	Challenge test
					TCC ( $\times 10^5$ /ml)	Lym (%)		
1 <sup>2)</sup>	74/M	110	9,840	23.2	ND		-	ND
2 <sup>3)</sup>	66/F	22	10,030	14.4	2.83	47	+	ND
3 <sup>4)</sup>	51/F	90	5,300	< 0.3	1.0	70.9	-	ND
4 <sup>5)</sup>	61/M	45	9,180	3.0	5.0	53	+	ND
5 <sup>6)</sup>	68/M	8	9,600	11.1	ND		ND	ND
6 <sup>6)</sup>	52/M	49	11,400	17.7	ND		+	ND
Our case	77/M	5	13,130	3.71	2.2	21	+	ND

BALF; bronchoalveolar lavage fluid TCC; total cell count Lym; lymphocyte  
 ND; not done DLST; drug lymphocyte stimulation test

## 考 察

漢方薬による薬剤性肺炎は、1989年の築山らの小柴胡湯による間質性肺炎の報告<sup>1)</sup>以降急速に集積されている。柴苓湯による薬剤誘起性肺炎について、詳細な記載がある本邦報告例は我々が調べたところ6例認められた<sup>2)~6)</sup>(Table 4)。発症年齢は52歳から74歳までにみられ、性別は男性4例、女性2例であった。肺障害発生までの薬剤投与期間は8日から110日と多岐にわたっており、検査所見では白血球数は5,300~11,400/ $\mu$ l、CRPは0.3未満から23.2mg/dlと炎症反応は正常から上昇するものまで認められた。BAL所見では、総細胞数は $1.0 \times 10^5 \sim 5.0 \times 10^5$ /mlと正常から上昇するものまでであったが、リンパ球の比率が47~70.9%と著しく増加しているのが特徴的であった。本例ではリンパ球の比率は21%の上昇にとどまったが、これは気管支鏡検査前にステロイドを投与した影響によるものと考えられた。また、DLSTは施行された5例中3例が陽性を示していた。なお、チャレンジテストを施行された症例はなかったが、我々の症例と同様ステロイド投与後柴苓湯の継続投与により再燃していたものが2例認められた<sup>3)4)</sup>。

薬剤性肺炎の発症機序にはアレルギー性機序と細胞障害性機序が考えられている<sup>7)8)</sup>。漢方薬による薬剤性肺炎はアレルギー性機序によるものが多いとされるが、小柴胡湯による死亡例を代表とする細胞障害性機序のケースも存在する<sup>9)</sup>。本症例ではBALのリンパ球増多所見、末梢血のDLST陽性やステロイド投与での急速な改善から、アレルギー性機序の関与が考えられた。

柴苓湯には小柴胡湯の成分であるサイコ、ハンゲ、ニンジン、タイソウ、カンゾウ、ショウキョウ、オウゴンが含まれている。築山らは、小柴胡湯の各成分に対する末梢血を用いたDLSTではオウゴンのS.I.が最も高く、オウゴンが薬剤性肺炎の原因成分であると報告している<sup>1)</sup>。以降の報告でも各種漢方薬による薬剤性肺障害の

原因成分としてオウゴンの関与が推定されている<sup>10)~12)</sup>。本症例では構成生薬別の検討はできなかったが、小柴胡湯に対するS.I.が最も高いことから本例発症の原因としてその構成成分であるオウゴンの関与が疑われた。しかし、篠原らの<sup>5)</sup>『DLSTで柴苓湯、小柴胡湯が陽性であったが、オウゴン陰性、ハンゲのS.I.高値からハンゲの関与を最も疑う』報告や、渡辺らの<sup>13)</sup>『各構成生薬によるDLSTは陰性であるにもかかわらず小柴胡湯に対するDLSTは顕著な亢進を示したことから、複数の構成生薬間の相互作用により生体に有害な反応を引き起こしたと推定した』報告もあり推測の域を超えない。

漢方薬による薬剤性肺炎は、基礎に肝疾患が存在している患者に発症しやすいことが明らかにされ、薬剤の代謝が障害されていることや免疫調節機能の変調からアレルギー反応が起こりやすいことが原因として推測されている<sup>9)14)</sup>。柴苓湯による薬剤性肺炎の本邦報告例では基礎疾患に肝疾患が明記されているものは3例ではあったが<sup>2)3)5)</sup>、本例も含め肺病変発症時に全てに薬剤性障害と思われる肝機能障害を認めており、これが発症のトリガーになっている可能性も考えられた。

小柴胡湯による薬剤性肺炎の検討では、発症から原因薬剤中止までの期間が長いものや基礎疾患として呼吸器疾患を合併したものは予後不良とされており、『間質性肺炎を有する例への長期投与は行わない』事となっている<sup>15)</sup>。本症例は基礎疾患に間質性肺炎は認めず、呼吸状態・レントゲン所見から重症の薬剤性肺炎と考え、速やかな原因薬剤中止とともにステロイド療法を行ったことで良好な経過を得ることができたと思われた。

漢方薬はこれまで比較的副作用が少ない薬剤とされてきたが、近年の使用頻度の増加から薬剤性肺炎の報告も増加している。本症例のように漢方薬といえどもその副作用である薬剤性肺炎の可能性も念頭にいれ、入院前も含めた詳細な薬剤投与歴を確認することで重症化・再発を予防するよう努める必要があると考えられた。

## 結 語

柴苓湯による薬剤性肺炎の1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

謝辞：最後に本症例の病理診断に貴重なご教示をいただきました当院病理科虎頭廉先生に感謝申し上げます。本論文の要旨は、第66回日本呼吸器学会近畿地方会（平成17年12月10日、大阪市）において発表した。

## 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臓炎の1例. 日胸会誌 1989;27:1556—1561.
- 2) 山脇 功, 桂 秀樹, 平良真奈子, 他. 漢方薬による薬剤誘起性肺臓炎6例の臨床的検討. 日胸会誌 1996;34:1331—1336.
- 3) 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;16:485—489.
- 4) 前野敏孝, 生方幹夫, 前野有理, 他. 気管支肺胞洗浄液のリンパ球刺激試験により診断された柴苓湯による薬剤性肺臓炎の1例. 日胸会誌 1997;35:1347—1351.
- 5) 篠原陽子, 大野智之, 森本絵美子, 他. 柴苓湯による薬剤性肺炎の1例. 日胸 1998;57:132—135.
- 6) Sakamoto O, Ichikado K, Kohroggi H, et al. Clinical and CT characteristics of Chinese medicine-induced acute respiratory distress syndrome. *Respirology* 2003;8:344—350.
- 7) Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:321—340.
- 8) Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 2: Noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:488—505.
- 9) 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—1017.
- 10) 西森文美, 山崎啓一, 神 靖人, 他. 黄苓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.
- 11) Takeshita K, Nakai S, Kitamura K, et al. Pneumonitis induced by Ou-gon (Scullycap). *Intern Med* 2001;40:746—748.
- 12) 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疫学的検討. 医療薬学 2002;28:425—434.
- 13) 渡辺浩毅, 西村一孝, 塩田雅弘, 他. 小柴胡湯が原因と考えられた薬剤起因性肺炎の1例. 日胸 1995;54:575—579.
- 14) 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考えられた薬剤性肺臓炎5例の臨床的検討. 日胸会誌 1997;35:505—510.
- 15) 鈴木 宏, 熊田博光, 佐藤篤彦, 他. 小柴胡湯による副作用検討班報告：C型ウイルス慢性肝炎患者への小柴胡湯投与に関するガイドライン. 和漢医薬誌 2000;17:95—100.

## Abstract

## A case of Sai-rei-to-induced pneumonitis

Tomoyoshi Itoh, Hiroki Fujimoto, Kanako Umekawa, Kayoko Rensha,  
Kennichi Minami and Seiichi Shoji  
Department of Respiratory Center, Ishikiriseiki Hospital

A 77-year-old man was given emergency admission because of fever and dyspnea in October, 2005. He had been treated with Sai-rei-to, a herbal drug, for tinnitus. Laboratory data showed high values of C-reactive protein and liver dysfunction. Chest X-ray and CT films revealed ground-glass attenuation in both lung fields. Bronchoalveolar lavage showed an increase in number of lymphocytes and the lymphocyte-stimulation test was positive for Sai-rei-to. Based on the above findings, we diagnosed this case as Sai-rei-to-induced pneumonitis. The patient recovered after discontinuation of Sai-rei-to and corticosteroid therapy.