

●症 例

薬剤再投与8日後にチャレンジテスト陽性兆候を確認できた 芍薬甘草湯によるCD4優位の薬剤性肺炎の1例

藤田 哲雄¹⁾ 永川 博康¹⁾²⁾ 井澤 豊春¹⁾ 岡田 徹¹⁾
田邊 信宏²⁾ 滝口 裕一²⁾ 巽 浩一郎²⁾ 栗山 喬之²⁾

要旨：症例は82歳，男性。こむらがえりの予防に芍薬甘草湯を内服し，約2週間後に，咳嗽，発熱，呼吸困難が出現し当院に入院した。芍薬甘草湯に対するリンパ球刺激試験は陰性，気管支肺胞洗浄液においてリンパ球比率の増加を認めたものの，CD4/8比は高値を示した。芍薬甘草湯の内服中止のみで自覚症状，画像所見の改善を認め退院となったが，後日診断確定のため再入院しチャレンジテストを施行した。再投与8日目で，症状の増悪，胸部X線陰影の悪化を認めたため，芍薬甘草湯による薬剤性肺炎と診断した。再投与中止後は再発することなく外来通院中である。芍薬甘草湯による薬剤性肺炎の報告はなく，今後の日常診療において注意すべきと考えられたため報告する。

キーワード：薬剤性肺炎，芍薬甘草湯，気管支肺胞洗浄，CD4/8比，チャレンジテスト

Drug-induced pneumonia, Shakuyakukanzo-to, Bronchoalveolar lavage, CD4/8 ratio, Challenge test

はじめに

従来，漢方薬の副作用はあまり注目されていなかったが，1989年の小柴胡湯による薬剤性肺炎の報告¹⁾以降，小柴胡湯をはじめとして様々な漢方薬で副作用報告がなされている²⁾³⁾。漢方薬は複数の生薬の組み合わせであるが，その組み合わせでも，また個々の成分でも，薬剤性肺炎の原因になると考えられる。個々の成分としては，黄ごんや半夏を含む漢方薬による薬剤性肺炎の報告が多い⁴⁾。今回われわれは，芍薬甘草湯による薬剤性肺炎を経験した。芍薬や甘草を含む漢方薬の薬剤性肺炎の報告はあるが，この二剤による組み合わせでの報告はなく，診断に至るまでの過程を考慮し報告する。

症 例

82歳，男性。

主訴：咳嗽，発熱，呼吸困難。

既往歴：胆管胆石症（2003年手術），脳梗塞，腰部脊柱管狭窄症。

生活歴：喫煙歴20～70歳 40本/日。

〒240-8521 横浜市保土ヶ谷区岩井町215

¹⁾聖隷横浜病院呼吸器内科

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1

²⁾千葉大学加齢呼吸器病態制御学

（受付日平成19年11月21日）

飲酒歴：なし。

職業歴：左官屋（70歳まで），粉塵吸入歴なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：腰部脊柱管狭窄症にて2005年より，当院整形外科に通院中であった。2006年3月上旬より，こむら返りの予防のため同科より芍薬甘草湯が処方され，内服を開始した。内服2週間後の3月下旬頃より，労作時呼吸困難，微熱が出現した。4月5日に当院呼吸器内科を受診し，胸部単純写真にて浸潤影を認めたため，精査加療のため同日入院となった。

入院時現症：身長161cm，体重50kg，体温36.5℃，SpO₂92%，血圧120/70mmHg，脈拍70/min・整，貧血，黄疸なし。甲状腺腫大なく，表在リンパ節触知せず。発疹なし。心雑音なし，両肺にfine cracklesを聴取した。肝・脾触知せず。浮腫なし，チアノーゼなし，ばち状指なし。

入院時検査所見（Table 1）：白血球4,930/μlであり，好酸球比は正常範囲内であった。CRP 4.0mg/dlと軽度上昇，肝機能正常，軽度の腎機能障害，ACE・抗核抗体・抗DNA抗体・RF値は正常，KL-6とSP-Dの軽度上昇を認めた。

画像所見：入院時胸部単純写真（Fig. 1）では，両側上中肺野優位に不均一な浸潤影，すりガラス状陰影を認め，右胸腔内には癒着性変化を伴う胸水貯留を認めた。胸部CT（Fig. 2）では，両側上中肺野主体に拡がるび

Table 1 Laboratory findings

WBC	4,930/mm ³	TP	6.3 g/dl
Neu	71.6%	ALB	3.5 g/dl
Lym	20.5%	ALP	239 IU/l
Mo	5.9%	GOT	11 IU/l
Baso	0.4%	GPT	6 IU/l
Eos	1.6%	GLU	125 mg/dl
RBC	431 × 10 ⁴ /mm ³	LDH	173 IU/l
Hb	12.2 g/dl	BUN	12.3 mg/dl
Ht	37.3%	CRE	1.01 mg/dl
Plt	23.3 × 10 ⁴ /ml	T-Cho	146 mg/dl
		Na	142 mEq/l
CRP	4.0 mg/dl	K	3.3 mEq/l
		Cl	103 mEq/l

【Bronchoalveolar lavage fluid findings】

Return rate 33.3%

Cell number: 5.9 × 10⁵/ml

Neu 5% Lym 40% Eos 1% Mφ 54%

CD4 75.1% CD8 19.2% CD4/CD8 3.91

Culture: haemophilus parahaemolyticus

まん性のすりガラス状陰影，微細網状陰影を認めた。また，両側胸水貯留，小葉間隔壁肥厚，右中肺野の気腫性変化を認めた。

入院後経過：本症例は芍薬甘草湯内服2週間後より症状が出現し，間質性肺炎を発症した。そのため芍薬甘草湯による薬剤性肺炎を疑い，入院第1病日より芍薬甘草湯の内服を中止した。芍薬甘草湯以外の内服薬は継続とし，今回の肺炎に対して，抗生剤，ステロイド等による薬物治療は施行しなかった。

第3病日に気管支鏡を施行した。右B5aより施行したBALF (Table 2) では，リンパ球優位でCD4/8比は3.91と高値であった。細胞診は陰性で，培養では少数の口腔内常在菌を認めた。なお，経気管支肺生検に関しては，年齢，全身状態を考慮して，施行しなかった。

芍薬甘草湯による薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) の結果は陰性であった。心臓超音波検査では中等度の僧帽弁逆流と肺動脈弁逆流を認めたが，右室拡大はなく，左室壁運動は正常であり，左室駆出率は正常範囲であった。BNP検査ならびに胸腔穿刺は施行なかったが，心臓超音波検査の結果から，胸水は非心原性であると判断した。

芍薬甘草湯の内服を中止後，胸部X線陰影およびSpO₂値の改善を認め，第13病日に退院した。胸部CT (Fig. 3) においても，びまん性すりガラス状陰影と胸水の改善を認めた。

退院後も症状の増悪を認めなかったが，ご本人の芍薬甘草湯の強い服用希望もあり，インフォームド・コンセントの上，5月上旬に再度入院し，チャレンジテスト (Table 2) を施行した。

内服開始3日目からは，全量投与となった。全身症状



Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows infiltrative shadows in both lung fields.



Fig. 2 Chest CT scan film reveals ground glass opacity in both lung fields and bilateral pleural effusion.

は著変なく経過していたが，内服8日目に軽度の呼吸困難と微熱が出現したため，直ちに投薬を中止した。胸部X線上，上中肺野主体にすりガラス状陰影の悪化認め，呼吸機能検査ではDLcoの低下を認めた。以上より芍薬甘草湯による薬剤性肺炎と診断した。投薬中止後は自覚症状，胸部X線陰影，呼吸機能検査いずれも改善を認め，現在外来通院中である。

考 察

本症例は，芍薬甘草湯による薬剤性肺炎と診断した。その根拠として，薬剤中止のみで肺炎が改善した点，さらにチャレンジテストに伴う再投与で肺炎が再燃した点

Table 2 Clinical findings before and after challenge tests

	%DLco	PaO ₂ (Torr)	PaCO ₂ (Torr)	Hugh-Jones	Body temperature (°C)
Before test	92.0	93.2	36.4	I	36.2
After test	63.0	91.5	40.4	II	37.1

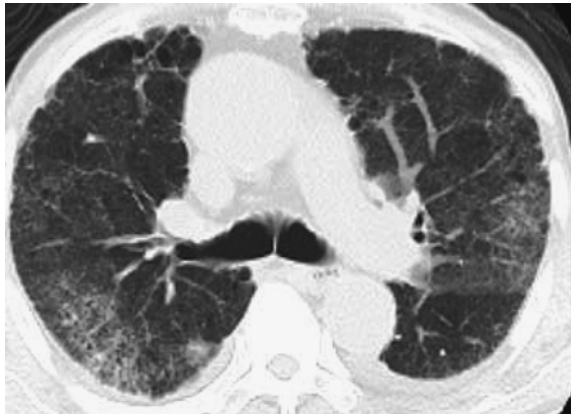


Fig. 3 Chest CT scan film shows improvement of the opacity in lung fields and pleural effusion after cessation of shakuyakukanzoto.

が挙げられる。また ADR probability scale³⁾は8点と高値であり、Camusの基準⁶⁾でも5項目全てを満たしていた。

過去の薬剤性肺炎報告例において、その多くでDLST, BAL, TBLBが施行され、時に診断確定のためにチャレンジテストが施行されている。今回TBLBは施行しなかったが、DLST, BALおよびチャレンジテストを施行した。

まずDLSTであるが、本症例では末梢血で検査を施行したところ陰性であった。DLSTは偽陰性、偽陽性が多く³⁾⁷⁾⁸⁾、過去の薬剤性肺炎でも比較的陰性であったとの報告が散見されている。また、陽性率に関しては、過去の文献から42~84%とばらつきがあり^{7)9)10)~12)}、小柴胡湯ですら陽性率は29%と低値であった¹³⁾。

次にBAL所見に関しては、細胞数が $5.9 \times 10^6/\text{ml}$ と増加、またリンパ球分画も40%と増加していたが、通常の漢方薬による薬剤性肺炎と異なり³⁾¹³⁾、CD4/8比は高値を示していた。BALでCD4/8比が高値になるものとして、MTXによる薬剤性肺炎¹⁴⁾やサルコイドーシス、慢性ペリリウム肺などが挙げられる。病理組織所見は得られなかったが、薬剤性肺炎の中には、サルコイド様非乾酪性肉芽腫を呈することもあり^{14)~16)}、本症例でも可能なら病理組織学的検討が必要であったと思われる。なお芍薬のなかで、赤芍はマウス脾細胞においてPMAの幼弱化活性に対して増強効果を有し、そのPMAがヘル

パーT細胞に主に反応することから¹⁷⁾、赤芍がヘルパーT細胞への作用に深く関わっていると報告がある¹⁸⁾。このことは本症例のCD4/8比が高値であった一つの説明となり得るのかもしれないし、他のCD4優位な肺炎の機序を考える上で参考になるかもしれない。

今回DLSTが陰性であったため、十分なインフォームドコンセントを行った上で、厳重な入院管理下にチャレンジテストを施行した。方法としては、被疑薬の1回量の1/10(ステップ1)からはじめ、被疑薬の1回量(ステップ2)、1日量(ステップ3)と1日ごとに反応を見ながら増量し、最終的には1日量を連日投与した¹⁹⁾。チャレンジテストでは薬剤性肺炎において、漢方薬の場合、再投与後の症状発現までの平均時間は10時間との報告があり、他の薬剤においても48時間以内には症状が出現することが多いとされる¹⁹⁾。一般に1日量を3日間投与し症状の出現を認めなければ、チャレンジテストが陰性であることを確認し終了する。しかし、本症例では症状出現まで8日間を要したが実際には長い潜伏期を認める報告が散見されており¹⁵⁾²⁰⁾、チャレンジテスト陽性と判定した。

薬剤性肺炎の診断には、臨床経過、胸部画像所見、呼吸機能検査、DLSTなどで総合的に診断され、一般的にチャレンジテストは倫理的な問題から避けられることが多い。しかし、原因として疑われる薬剤の服用希望継続が強いこと、代替薬剤がないこと、発症時ステロイドを使用せずに薬剤中止のみで呼吸状態が改善したこと、患者に十分な説明をし同意を得られること等の条件を満たす場合は、チャレンジテストはできる限り施行すべきであるとの見解もある¹³⁾。チャレンジテストの評価に関しては、本症のように長い潜伏期を認める場合もあるので、慎重な評価が必要なのと同時に逆に潜伏期を認めることなく、すぐに症状が強く出る場合もあるので、十分なインフォームドコンセントが重要であり、全身状態の頻回の観察と症状発症後の速やかな薬剤中止が必須とされる。

最後に芍薬、甘草ともにin vitroでは免疫を賦活化することが報告されている¹⁸⁾。これらの生薬が含まれている薬剤、特に甘草を含む漢方薬で薬剤性肺炎の報告が多いのは、甘草がアレルギー作用を増強するためかもしれない。いずれにしても芍薬、甘草の組み合わせでの薬剤

性肺炎の報告は過去の文献上みられず、今後の日常診療において注意すべきと考えられたため報告した。

本論文の要旨は第173回日本呼吸器学会関東地方会(2006年東京)で発表した。

引用文献

- 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) 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.
- 3) 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.
- 4) 松島秀和, 高柳昇, 徳永大道, 他. 牛車腎気丸による薬剤性肺炎の1例. 日本胸部臨床 2003;62:363—368.
- 5) Naranjo CA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239—245.
- 6) Camus P. Drug induced infiltrative lung disease. In: Schwartz MI, King TE Jr, ed. Interstitial lung disease. 4th ed. Hamilton: BC Decker, 2003;485—534.
- 7) 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.
- 8) 田代眞一. 小柴胡湯と間質性肺炎. 月刊薬事 1997;39:2219—2225.
- 9) 鮎島美子, 他. 薬剤性肝障害の臨床統計. 日消誌 1981;73:1214—1221.
- 10) 溝口靖紘. 薬物性肝障害における免疫学的肝障害. 臨床病理 1981;25:1217—1222.
- 11) Yoshimura T, et al. Diagnosis of drug allergy by the lymphocyte stimulation test with the MTT assay. Biol Pharm Bull 1993;16:686—689.
- 12) 宮崎輝臣, 他. 結核の化学療法における薬物アレルギーの臨床検討. 日胸疾会誌 1993;31:920—923.
- 13) 西森文美, 山崎啓一, 神靖人, 他. 黄ごん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.
- 14) 第423回呼吸器臨床談話会「メトトレキサート(MTX)による肺病変」症例検討/研究会記録集. 2003.
- 15) 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. 日胸疾会誌 1995;54:915—920.
- 16) Liebow AA, Carrington CB. The eosinophilic pneumonias. edline (Baltimore) 1969;48:251.
- 17) Touraine J, Hadden J, Touraine F, et al. Phorbol Myristate Acetate; A mitogen selective for a T-lymphocyte subpopulation. J Exp Med 1977;145:460—465.
- 18) 難波恒雄, 沢和子, 橋本泰徳, 他. 免疫調節作用を有する薬物の開発研究I 伝統医学においてアレルギー疾患に用いられる生薬のリンパ球に対する幼若化活性について. 和漢医薬学会誌 1989;6:32—39.
- 19) 安井正英. 薬剤性肺障害におけるDLSTの意義. リウマチ科 2005;33:12—17.
- 20) 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. 日胸疾会誌 1992;51:53—58.

Abstract**A case of Shakuyakukanzoto-induced CD4 dominant pneumonitis diagnosed on day eight of the challenge test**

Tetsuo Fujita¹⁾, Hiroyasu Nagakawa¹⁾²⁾, Toyoharu Izawa¹⁾, Tooru Okada¹⁾, Nobuhiro Tanabe²⁾,
Yuuichi Takiguchi²⁾, Kouichirou Tatsumi²⁾ and Takayuki Kuriyama²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Seirei Yokohama Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Chiba University

We report a case of drug-induced pneumonia associated with the herbal medicine Syakuyakukanzo-to. A 82-year-old man was admitted to our hospital complaining of cough, fever, and dyspnea after administration of shakuyakukanzoto for two weeks. Drug-induced lymphocyte stimulation tests were negative, but bronchoalveolar lavage showed an increase in lymphocytes with an increased CD4/CD8 ratio. Cessation of the drug improved the patient's clinical and X-ray findings and then he was able to be discharged. He was admitted again for a challenge test. His clinical symptoms and X-ray findings became worse 8 days after re-administration, therefore we diagnosed drug-induced pneumonia caused by Shakuyakukanzoto. He has had no recurrence after discontinuance of the drug. To the best of our knowledge, there has been no previous case of drug-induced pneumonia due to Shakuyakukanzo-to reported in the world.