

●症 例

柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎の1例

関山 忠孝¹⁾³⁾ 浅井 康夫¹⁾³⁾ 藤江 俊雄²⁾ 勝呂 元¹⁾ 橋本 修³⁾

要旨：今回、柴胡加竜骨牡蠣湯によるアレルギー性機序が原因で Acute respiratory distress syndrome (ARDS) が惹起されたと考えられる1例を経験したので報告する。症例は57歳女性、乾性咳嗽、呼吸困難で当院入院となった。乳癌術後の疼痛緩和、不眠に対しての治療目的に柴胡加竜骨牡蠣湯を投与されていた。入院時の胸部レントゲン上両側びまん性肺浸潤影を認め、胸部CTでは両側非区域性的スリガラス状陰影と浸潤影、air bronchogramを認めた。また気管支肺胞洗浄ではリンパ球比率の増加を認めた。リンパ球刺激試験(DLST)を行った所、柴胡加竜骨牡蠣湯のstimulation index (SI)値が上昇しており、本例は柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎であると診断した。薬剤の中止のみで臨床症状、レントゲン所見とも改善を認めた。柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎の報告は本例が4例目であり、投与時は注意深い観察が必要と考えられた。

キーワード：柴胡加竜骨牡蠣湯、薬剤性肺炎、リンパ球刺激試験

Saiko-ka-ryuukotu-borei-to, Drug induced pneumonia, Drug lymphocyte stimulation test

緒 言

柴胡加竜骨牡蠣湯は高血圧随伴症状、神経衰弱、神経性心悸亢進症、てんかん、ヒステリーなどに対する治療薬として用いられている。柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎は過去に検索した限りでは3例報告があるのみであるが、今回は同薬による薬剤性肺炎を惹起したと考えられる症例を経験したため報告する。

症 例

57歳、女性。

主訴：呼吸困難 乾性咳嗽。

既往歴：53歳右乳癌術後 その後よりアナストロゾール内服継続中。

嗜好歴：喫煙歴なし 飲酒歴 機会飲酒程度。

現病歴：乳癌術後の疼痛が持続しており2008年1月15日にかかりつけ医より柴胡加竜骨牡蠣湯7.5g/dayと桂枝茯苓丸7.5g/dayの内服を処方された。

2月上旬より乾性咳嗽を自覚していたが経過をみていた。その後呼吸困難を自覚し徐々に増悪してきたため2月9日に当院の救急外来を受診した。低酸素血症(SpO₂ 70% 室内吸気下でのPaO₂:32.5mmHg PaO₂/Fi O₂

比(P/F比):135)を呈していたため精査加療のため入院となった。

入院時現症：血圧131/73mmHg 脈拍128/分 体温38.1℃ 呼吸数30回/分 室内吸気下酸素飽和度65% ばち指なし 両側胸部背側にfine cracklesを聴取する 心雑音聴取せず III音, IV音聴取されず 下肢に浮腫なし。

入院後経過：入院時の胸部レントゲン上両側びまん性肺浸潤影を認め、胸部CTでは両側肺野のスリガラス状陰影と浸潤影、air bronchogramを認めた。明らかな気管拡張や胸水、蜂窩肺は認めなかった(Fig.1)。

入院時のP/F比200以下であり、入院時に心エコーを行えなかったが左心機能障害を疑う所見はなく、ARDSと判断した。入院時は感染性の肺炎も否定できず、アンピシリン・スルバクタム(ABPC/SBT)6g/dayの点滴投与と、クラリスロマイシン(CAM)400mg/dayの内服投与を開始した。また薬剤性肺炎も考慮し入院後より柴胡加竜骨牡蠣湯と桂枝茯苓丸は中止し、以前より内服しているアナストロゾールは継続とした。喀痰培養上有意な菌は検出されず、尿中レジオネラ抗原陰性、血清マイコプラズマ抗体、β-D グルカン、クラミジア抗体とも上昇はなく種々の呼吸器感染症による肺炎は否定的であった。また腎機能正常であり尿毒症肺も考えにくかった。抗核抗体は80倍、抗DNA抗体160倍で膠原病肺の否定はしきれなかったが、他に膠原病を示唆する所見は認めなかった。またKL-6の上昇は認めなかった。末梢血好酸球上昇は認めないものの、IgEは360IU/ml

〒231-8553 神奈川県横浜市中区山下町268番地

¹⁾ 社会保険横浜中央病院呼吸器科

²⁾ 社会保険横浜中央病院内科

³⁾ 日本大学医学部内科学系呼吸器内科分野

(受付日平成20年5月21日)

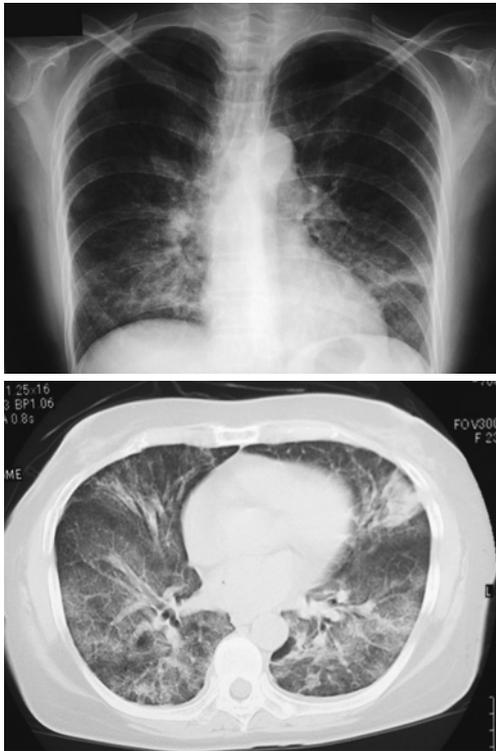


Fig. 1 Chest radiographs on admission show diffuse infiltration shadows in both lungs. Chest CT scan shows diffuse non-segmental ground glass opacities, consolidation and air bronchograms in both lungs.

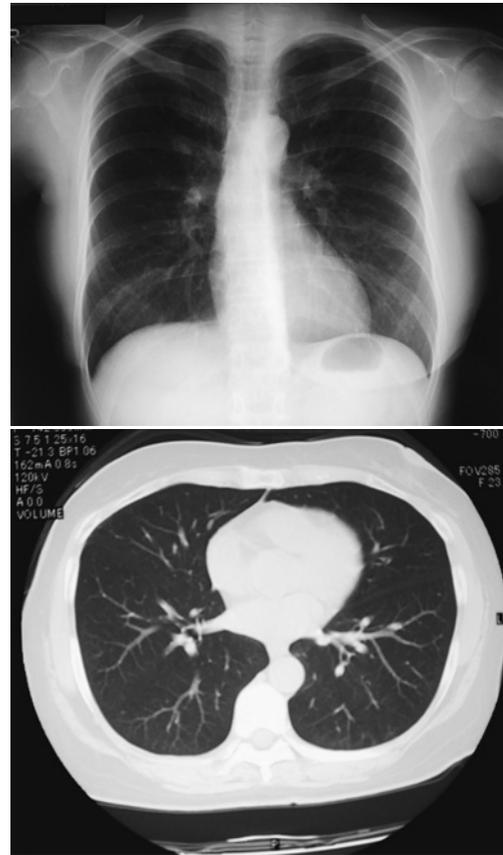


Fig. 2 Chest radiographs and chest CT scan two month after discharge, show marked improvement.

と上昇を認めていた (Table 1)。その後胸部レントゲン、CTとも改善を認め、呼吸状態も改善したため第10病日には酸素吸入も中止とした (Fig. 2)。また ABPC/SBT は第8病日に中止、CAMも第15病日に中止とした。原因として薬剤性肺炎を疑い DLST を施行したところ柴胡加竜骨牡蠣湯では SI 値 380% で陽性、桂枝茯苓丸では 164% で陰性であった。第13病日に気管支鏡検査を実施した。内腔に所見はなく左 B4 より気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行した。注入量 150ml 回収率 60% 総細胞数 $0.8 \times 10^5/\text{ml}$ リンパ球比 73.5%、CD4/8 比 0.25、培養で有意な菌は検出されず、細胞診で悪性細胞の検出は認めなかった。また BAL を用いて両薬剤の DLST を行うも陰性であった。気管支鏡施行中に呼吸状態悪化のため経気管支肺生検 (TBLB) は行えなかった。以上の臨床経過、検査所見より柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎と診断した。その後も再燃はなく退院となった。経過中ステロイドは使用しなかった (Fig. 3)。

考 察

漢方薬による薬剤性肺炎は 1989 年の築山らが小柴故湯による薬剤性間質性肺炎を報告して以来、相次いで報告されている¹⁾。柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎は

確認した限りでは過去に 3 例報告されている^{2)~4)}。本症例を Camus による薬剤性肺障害の診断基準⁵⁾に当て従うと①原因となる漢方薬の摂取歴がある②薬剤に起因する臨床病型の報告がある③他の原因疾患や合併症の否定④薬剤中止またはステロイド薬で改善する⑤再投与で増悪する、のうち⑤以外の 5 項目中 4 項目を満たしたことになり同薬剤の薬剤性肺炎と診断した。桂枝茯苓丸に関しては DLST 陰性であったこと、過去に報告がない事もあり原因薬剤としては否定的と考えた。今回は本人の同意を得られず両薬剤ともチャレンジテストを行っていない。DLST とチャレンジテストとの相関を検討した報告は少ないが、DLST のみでは偽陰性や偽陽性を示す場合もあり信頼性は乏しいとの報告もある⁶⁾。そのため DLST の信頼度が疑問視されているが非侵襲性であるため頻用されており、現在は陽性であればその薬剤が原因と診断されているのが実際である。松島らは薬剤性肺炎 46 例の文献的検討を行っており、DLST について末梢血で 76%、BALF で 71% が陽性で診断に有用であると報告している⁷⁾。

漢方薬の中にはマイトジェン活性やサイトカイン・ケモカイン産生活性を有しているものがあることが報告さ

ABPC/SBT					
CAM					
O ₂ 6L mask	O ₂ 5L mask	O ₂ 2L nasal	O ₂ off		
2/9	2/12	2/17	2/19	2/21	2/24
Blood gas analysis (room air)2/9			Blood gas analysis (room air)2/26		
PH 7.450			PH 7.423		
PO ₂ 32.5 Torr			PO ₂ 94.1 Torr		
PCO ₂ 37.0 Torr			PCO ₂ 38.9 Torr		
HCO ₃ ⁻ 25.1 mmol/l			HCO ₃ ⁻ 24.8 mmol/l		
BE 1.3 mEq/l			BE 0.5 mEq/l		
SaO ₂ 69.1%			SaO ₂ 97.4%		

Fig. 3 Clinical course

Table 1 Laboratory data in on admission

Peripheral blood	T-bil	0.8 mg/dl	Mycoplasma Ab negative	
WBC	8,740/μl	BUN	12.3 mg/dl	
Neu.	58.8%	Cr	0.60 mg/dl	
Lym.	28.8%	Na	144 mEq/l	
Mono.	6.2%	K	3.5 mEq/l	
		Cl	109 mEq/l	
Eo.	2.9%	T-cho	156 mg/dl	
Ba.	0.3%	Glu	92 mg/dl	
RBC	359 × 10 ⁴ /μl	Serology		
Hb	15.2 g/dl	CRP	8.27 mg/dl	
Pt	41.5 × 10 ⁴ /μl	KL-6	222 U/ml	
Blood Chemistry		SP-D	93.8 ng/ml	
TP	5.7 g/dl	ANA	80 ×	
Alb	2.4 g/dl	抗DNA Ab	160 ×	
UA	2.6 mg/dl	IgE	360 IU/ml	
AST	73 IU	MPO-ANCA	< 10 EU	
ALT	123 IU	PR3-ANCA	< 10 EU	
LDH	292 IU	C.pneumoniae IgG	1.85	
ALP	446 IU	C.pneumoniae IgA	1.59	
γGT	183 IU			
			Blood gas analysis (room air)	
			PH	7.450
			PO ₂	32.5 Torr
			PCO ₂	37.0 Torr
			HCO ₃ ⁻	25.1 mmol/l
			BE	1.3 mEq/l
			SaO ₂	69.1%

れている⁸⁾。従って漢方薬自体がリンパ球刺激作用を有している場合が考えられDLSTが陽性でも薬剤性肺炎の直接的な原因ではないことも少なくないと考えられる。このような例を除外するためには今後はcontrol study (薬剤非過敏者に対する薬剤の影響)を行うことが重要であると考えられる。またアレルギー起因薬剤を同定するテストは白血球遊走阻止試験(LMIT)もある。DLSTと比較して陽性率が高いと報告されている。しかしLMITも疑陽性を示すことがあり、それ単独では原因を特定する根拠とはなりにくく臨床経過もあわせ診断すべきである。

過去に報告されている柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎3例の文献的検討を行った (Table 2)。薬剤投与から発症までの期間は3週間のもの2カ月のものに分けられた。いずれの症例もDLST陽性であることに基づいて確定診断しているが構成成分別のDLSTを行った報告はない。柴胡加竜骨牡蠣湯の構成成分では柴胡、半夏、黄芩、柴胡などが薬剤性肺障害の原因と判断された報告がなされている^{1)9)~11)}。本症例においてもそれぞれの構成成分におけるDLSTは行っておらず確認できなかったがこれらの成分が肺障害を起こした可能性は高いと考える。CTではスリガラス影を呈する事が多く、

Table 2 (a) Reports of Saiko-ka-ryuukotu-borei-to induced pneumonia

Case	Age/Sex	Underling disease	Time	Laboratory findings
1	68/F	Depression	3 weeks	WBC 7,100 LDH 829 KL-6 none SP-D none
2	70/M	Hypertension	2 months	WBC 12,910 LDH 353 KL-6 2,965 SP-D 571.5
3	76/M	Cerebral infarction	2 months	none
4	57/F	Breast cancer	3 weeks	WBC 8,740 LDH 292 KL-6 222 SP-D 93.8

Time; time from drug administration to development of pneumonia

WBC; /mm³ LDH; IU/L KL-6 U/ml SP-D ng/ml

Case 4=present case

Table 2 (b) Reports of Saiko-ka-ryuukotu-borei-to induced pneumonia

Case	Chest CT scan	BAL Total cell count Ly/Ne/Eo (%)	CD4/8	Treatment	Prognosis
1	Ground glass opacities both lungs.	none	none	Drug Cessation Steroid	Alive
2	Ground glass opacities with traction bron- chiectasis both lungs.	5.2 × 10 ⁵ /ml 34.2/6.7/4.7	0.2	Drug Cessation Steroid	Alive
3	Ground glass opacities both lungs.	none	0.2	Drug Cessation	Alive
4	Ground glass opacities both lungs.	0.8 × 10 ⁵ /ml 73.5/1.5/0.0	0.25	Drug Cessation	Alive

Case 4=present case

確認できた症例ではすべて CRP は 10 以下であった。

漢方薬による薬剤性肺炎の BAL については多数報告されているが多くの症例ではリンパ球比率の増加, CD4/8 比の低下を認めている¹²⁾。柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎でも同様であった。

薬剤性肺炎の画像所見は多彩であり, 慢性間質性肺炎型, EP (eosinophilic pneumonia) 型, OP (organizing pneumonia) 型, DAD (diffuse alveolar damage) 型, HP (hypersensitivity pneumonia) 型が挙げられている¹³⁾。本症例は胸部 CT において両側肺野に斑状のすりガラス様と肺野末梢に浸潤影, 塊状影を認めており, OP か DAD 浸出期かの鑑別は画像上困難であったが, TBLB を行えていれば診断に有用であったと考える。

薬剤性肺炎の発生機序は toxic reaction と allergic reaction が考えられている⁴⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。toxic reaction は薬物自体やその代謝物が肺組織に直接的に中毒作用を引き起こしたり, 代謝産物がキャリア蛋白と結合しハプテンとなり免疫反応を介し発生させる¹⁶⁾。代表的な薬物は抗癌剤, 免疫抑制剤がある。allergic reaction は薬物を抗原とするアレルギーによる反応で, Coombs & Gell の分類

で一部は I 型アレルギー反応を伴うものもあるが, III または IV 型アレルギーが主とされている¹⁷⁾¹⁸⁾。薬物やその代謝産物がマクロファージを刺激し, 活性化されたマクロファージが T 細胞より chemical mediator の放出を活性化し肺組織への障害を引き起こす。代表的な薬剤は抗生剤, 抗不整脈薬, 金製剤, 漢方薬が知られている。本症例も DLST 陽性を示したことより allergic reaction の関与が示唆された。

柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎の報告数はまだ少なく, また本症例は ARDS を生じるほどの低酸素血症であったものの, 機械的人工換気やステロイドを使用せず, 服薬の中止のみで改善させることができた。

漢方薬を使用する際には薬剤性肺炎の発生を念頭において使用することが必要である。

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) 徳永隆成. 柴胡加竜骨牡蠣湯とバルサルタンの二葉

- 剤の関与が疑われた薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2005; 43:1556—1561.
- 3) 黒川博之, 進藤 勉, 佐々木順孝. 柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎. 日本医学放射線学会誌 2002; 62:710.
 - 4) 羽田憲彦, 小林朋子, 金子元英, 他. 柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎の1例. 埼玉県医学会雑誌 2000; 35:221—224.
 - 5) Camus P. Drug induced infiltrative lung diseases. In: Schwartz MI, King TE, ed. Interstitial lung diseases. 4 ed. BCDecker, 2003; 485—534.
 - 6) 安井正英, 藤村正樹. 薬剤誘起性呼吸器疾患の臨床DLSTとチャレンジテストの意義. 日本胸部臨床 2003; 62:885—891.
 - 7) 松島秀和, 高柳 昇, 金沢 実, 他. 牛車腎気丸による薬剤性肺炎の1例—本邦における漢方薬による薬剤性肺炎の文献的考察を加えて—. 日胸 2003; 62:363—368.
 - 8) 宇野勝次. 漢方薬による薬剤アレルギー診断におけるDLSTとLMITの意義. 臨床検査 2003; 47:401—405.
 - 9) 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.
 - 10) 寺田真紀子, 北澤英典, 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.
 - 11) 妹川史郎, 佐藤篤彦, 谷口正美, 他. 小柴胡湯による薬剤性肺炎の1例と文献報告の検討. 日本胸部臨床 1992; 51:53—58.
 - 12) 坂本 理, 菅 守隆. 漢方薬による薬剤誘起性肺炎・肝障害. 吉澤靖之編. 薬剤による呼吸障害. 克誠堂出版, 東京, 2005; 140—148.
 - 13) 日本呼吸器学会編. 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン. メディカルレビュー社, 2006.
 - 14) 田村昌士, 稲富恵子. 薬物による間質性肺炎. 最新医学 1977; 32:1139.
 - 15) 畑 芳夫, 上原久幸. 経過中 reversed halo sign がみられた小青竜湯による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2005; 43:23—31.
 - 16) Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. J allergy Clin Immunol 2001; 108:475—488.
 - 17) Collins JV, Thomas AL. Pulmonary reaction to furaxone. post Med J 1973; 49:518.
 - 18) Janicki BW, Goldstein RA. Immunologic studies of nitrofurantoin-induced lung disease. Am Thorac Society 1974; 109:732.

Abstract

A case of drug-induced pneumonia due to Saiko-karyuukotsu-boreitou

Tadataka Sekiyama¹⁾³⁾, Yasuo Asai¹⁾³⁾, Toshio Fujii²⁾, Hajime Suguro¹⁾ and Shu Hashimoto³⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Shakaihoken Yokohama Chuo Hospital

²⁾Internal Medicine, Shakaihoken Yokohama Chuo Hospital

³⁾Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Nihon University, School of Medicine

We present a case of acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by allergic reactions to a herbal drug Saiko-karyuukotsu-boreitou. A 57-year-old woman was admitted with a chief complaint of dry cough and dyspnea. She had been treated with Saiko-karyuukotsu-boreitou for postoperative pain and insomnia. Chest radiographs on admission showed diffuse infiltration shadows in both lungs. Chest CT scan showed diffuse ground glass opacities, consolidation and air bronchogram. Drug stimulation test was positive for Saiko-karyuukotsu-boreitou. Based on the above findings, we diagnosed this case as Saiko-karyuukotsu-boreitou-induced pneumonia. The patient recovered after discontinuation of Saiko-karyuukotsu-boreitou. This is the forth reported case of pneumonia induced by Saiko-karyuukotsu-boreitou. We recommend careful observation when this medicine is prescribed.