

## ●症 例

## 好塩基球活性化試験が原因薬剤の同定に有用であった

## 葛根湯による薬剤性肺障害の1例

花田 豪郎<sup>a</sup> 宇留賀公紀<sup>a</sup> 高谷 久史<sup>a</sup>  
 宮本 篤<sup>a</sup> 黒崎 敦子<sup>b</sup> 岸 一馬<sup>a</sup>

要旨：症例は69歳女性。3週間前に感冒症状に対して葛根湯を内服したところ、乾性咳嗽と労作時呼吸困難が出現し、徐々に悪化するため、虎の門病院呼吸器センターを受診した。入院時に低酸素血症と血清LDH、KL-6の上昇を認め、胸部CTでは、両肺に多発する斑状のコンソリデーションを認めた。経過および検査所見より薬剤性肺障害と考え、第2病日よりステロイドパルス療法を行い、速やかに症状、画像所見、低酸素血症の改善が得られた。薬剤リンパ球刺激試験、さらに好塩基球活性化試験を施行し、それぞれ葛根湯に対して陽性を示したため、同薬剤による薬剤性肺障害と診断した。葛根湯による薬剤性肺障害は2例目である。本症例では、原因薬剤の同定に、好塩基球活性化試験の有用性が示唆された。

キーワード：薬剤性肺障害、漢方薬、葛根湯、薬剤リンパ球刺激試験、好塩基球活性化試験

Drug-induced lung injury, Chinese herbal medicine, Kakkon-to,  
 Drug-induced lymphocyte stimulation test, Basophil activation test

## 緒 言

薬剤性肺障害の診断は、薬剤摂取と発症の時間的関連と他原因の否定によってなされる<sup>1)2)</sup>。薬剤性肺障害における原因薬剤の同定はしばしば困難であり、診断のために薬剤負荷試験 (drug provocation test : DPT) や薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) が行われているが、種々の問題があり有用性は限られているのが現状である。

今回我々は原因薬剤の同定に際し、好塩基球活性化試験 (basophil activation test : BAT) の有用性が示唆された葛根湯による薬剤性肺障害の1例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：69歳、女性。

主訴：乾性咳嗽、労作時呼吸困難。

既往歴：50歳 2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、69歳 狭心症。

嗜好歴：機会飲酒、喫煙なし。

居住環境：ペットなし、木造一戸建て、粉塵吸入歴なし。

薬剤アレルギー歴：なし。

常用薬 (開始年齢)：アスピリン (aspirin) (50歳)、チクロピジン (ticlopidine) (69歳)、ニコランジル (nicorandil) (69歳)、カルベジロール (carvedilol) (69歳)、ロサルタン (losartan) (69歳)、ランソプラゾール (lansoprazole) (69歳)、ロスバスタチン (rosuvastatin) (69歳)、グリベンクラミド (glibenclamide) (65歳)、メトホルミン (metformin) (65歳)。常用薬はいずれも今回の肺障害出現前から開始され、いずれも継続した。

現病歴：2010年2月初旬から咽頭痛、鼻汁などの感冒症状に対して市販の葛根湯7.5g/日分3を7日間内服した。2月中旬から乾性咳嗽、労作時呼吸困難が出現し徐々に悪化したため、2月下旬に虎の門病院呼吸器センター外来を受診し、精査加療目的で入院した。

入院時身体所見：身長145cm、体重42kg、意識清明、体温36.0℃、脈拍105回/分・整、呼吸数24回/分、血圧140/78mmHg、SpO<sub>2</sub>92% (室内気)、眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし、胸部聴診上、両側肺野にfine cracklesを聴取した。腹部異常なし、下腿浮腫なし、神経学的異常所見なし。

連絡先：花田 豪郎

〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2

<sup>a</sup> 国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター  
 内科

<sup>b</sup> 同 放射線診断科

(E-mail: gourouhanada@yahoo.co.jp)

(Received 2 Jun 2011/22 Sep 2011)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	14,500/ $\mu$ l	Alb	2.8 g/dl	IgG	716 mg/dl
Neut	79%	T-Bil	0.5 mg/dl	IgM	25.6 mg/dl
Lym	11.8%	AST	24 IU/L	IgE	56.1 IU/ml
Mon	4.5%	ALT	13 IU/L	KL-6	3,080 U/ml
Eos	4%	LDH	292 IU/L	SP-A	193 ng/ml
Bas	0.1%	ALP	328 U/L	SP-D	327 ng/ml
RBC	383 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	55 U/L	$\beta$ -D glucan	<6 pg/ml
Hb	13.3 g/dl	BUN	14 mg/dl	BNP	10.4 pg/ml
Plt	29.3/ $\mu$ l	Cr	0.6 mg/dl	Bronchoalveolar lavage fluid	
ESR	128 mm/h	UA	3.2 mg/dl	T.C.C	3.0 $\times$ 10 <sup>6</sup> /ml
BGA (ambient air)		Na	138 mEq/L	M $\phi$	73.2%
pH	7.46	K	3.9 mEq/L	Neut	15.6%
PaCO <sub>2</sub>	35.2 Torr	Cl	101 mEq/L	Lym	8.6%
PaO <sub>2</sub>	65.0 Torr	CRP	7.6 mg/dl	Eos	2.2%
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.9 mmol/L	HbA1c	7.1%	CD4/CD8	0.6



Fig. 1 Chest radiograph on admission shows multiple infiltrates in both lungs.

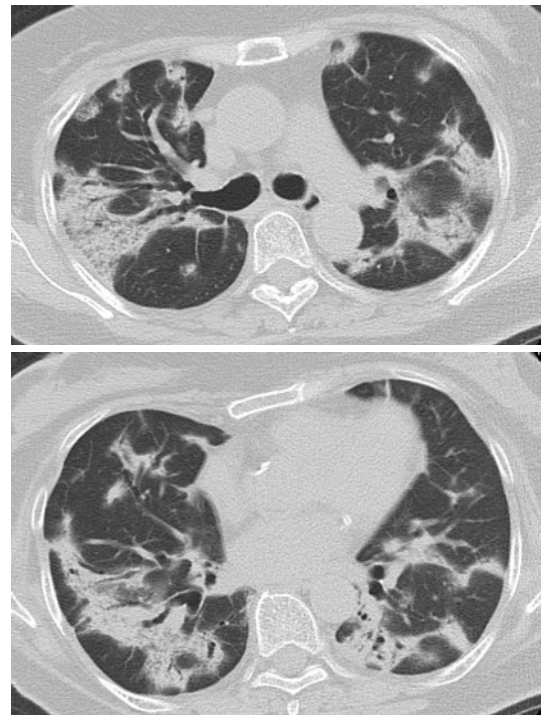


Fig. 2 Chest CT scan on admission shows bilateral patchy consolidation with air-bronchogram and ground-glass opacity. The consolidation is predominantly peribronchial in distribution.

入院時検査所見 (Table 1) : 炎症反応が亢進し, 生化学検査では, LDH が上昇していた. 血液ガス分析では, PaO<sub>2</sub> 65.0 Torr と低酸素血症が存在した. 血清学的検査では, KL-6 3,080 U/ml, SP-A 193.0 ng/ml, SP-D 327.0 ng/ml と上昇していたが, 抗核抗体, 自己抗体, 各種感染症の血清検査に異常所見は認めなかった.

入院時画像所見 : 胸部単純 X 線写真では両肺に多発する浸潤影を認め, 肺野の容積減少を伴っていた (Fig. 1). 胸部 CT では主に気管支血管束に沿って斑状のコンソリデーションとすりガラス影を認めた. コンソリデーションの内部にはエアブロンコグラムを認め, 周囲構造の収束を伴っていた. 胸水やリンパ節腫脹は認めなかった (Fig. 2).

入院後経過 : 現病歴と検査所見より薬剤性肺障害と考え, 第 2 病日に気管支鏡検査を施行し, 右 B4 より気管支肺胞洗浄を行った. 経気管支肺生検はアスピリンを内服中であり, 検査中に呼吸状態が悪化したため施行しなかった. 気管支肺胞洗浄液の培養では緑膿菌が検出されたが, 真菌, 抗酸菌, ウイルスは認めず, 総細胞数は 3.0  $\times$  10<sup>6</sup>/ml と増加していた. CD4/CD8 比は 0.6 であった.

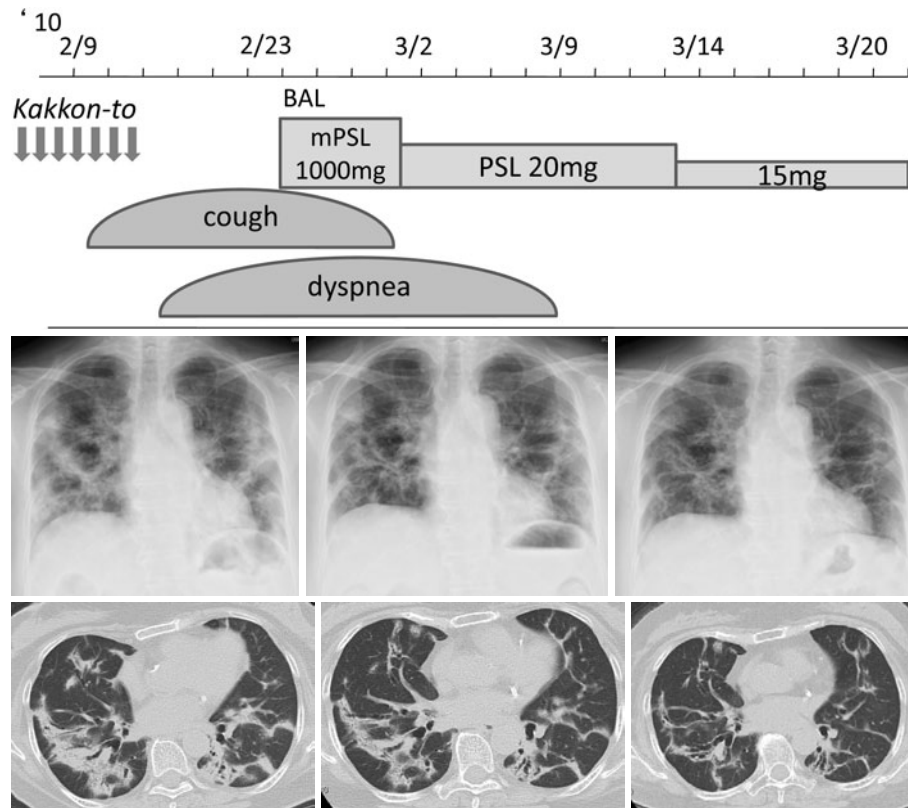


Fig. 3 Clinical course.

第2病日の気管支鏡検査後よりステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g/日, 3日間)を行い, 速やかに症状, 画像所見, 低酸素血症の改善が得られた. パルス療法後はプレドニゾロン20mg/日より漸減し, 経過良好のため第26病日に退院した(Fig.3). 外来でステロイドを中止し再発は認めていない. 葛根湯の摂取歴があり, 感染症や心原性肺水腫などの他の原因が否定的であり, 発症前の画像では間質性肺炎を疑う明らかな異常所見は認めなかった. 薬剤中止のうえステロイド治療により改善したことより, 本症例は葛根湯による薬剤性肺障害と診断した.

原因薬剤同定のため, 治療前にDLSTを葛根湯と陰性対照薬剤であるカルベジロール(carvedilol)に対して実施し, 葛根湯で陽性となった. さらにBATを葛根湯と陰性対照薬剤であるカルベジロールに対して施行し, また陰性対照者(葛根湯を内服した健常者)5名に葛根湯に対するBATを検査した. その結果, 本症例は, 葛根湯に対して強陽性を示したが, 陰性対照薬剤, 陰性対照者はいずれも陰性であった(Fig.4, Table 2). 陰性対照薬剤の設定に関しては, 入院時に内服していた複数の薬剤のうち, 検査治療前に入手可能であったカルベジロールを陰性対照薬剤として選択した.

## 考 察

1989年築山ら<sup>3)</sup>により小柴胡湯による薬剤性肺障害が報告されてから, 漢方薬による肺障害の症例報告が集積されている. このうち, 原因薬剤は半数以上が小柴胡湯であり, ほかに柴苓湯, 柴朴湯などが報告されている. 漢方薬には数種類の構成生薬が含まれているが, 寺田ら<sup>4)</sup>は間質性肺炎の原因と推定された漢方薬35例中33例が黄芩を含む漢方薬であったと報告している. 一方, 牛車腎気丸や六君子湯など黄芩を含まない薬剤による肺障害の報告も散見される. 原因薬剤の服用開始から発症までの期間は約90%が6ヶ月未満であり, 薬剤中止やステロイド療法により改善するケースが多く, 死亡率は約6%と報告されている<sup>5)</sup>. 肺障害の病態はアレルギー性機序によるものが主体をなすと考えられている.

葛根湯は葛根, 麻黄, 桂皮, 芍薬, 甘草, 大棗, 生姜などが配合され, 感冒の初期, 肩こり, 神経痛などに対して効能を有する. 葛根湯による薬剤性肺障害はこれまで1例が報告されている<sup>6)</sup>. その症例は, 葛根湯内服開始2週間後より咳嗽と呼吸困難がみられ, 好酸球性肺炎様の病像を呈し, ステロイド治療により改善したと報告されている.

本症例は, 葛根湯内服後に咳嗽と呼吸困難が出現し,

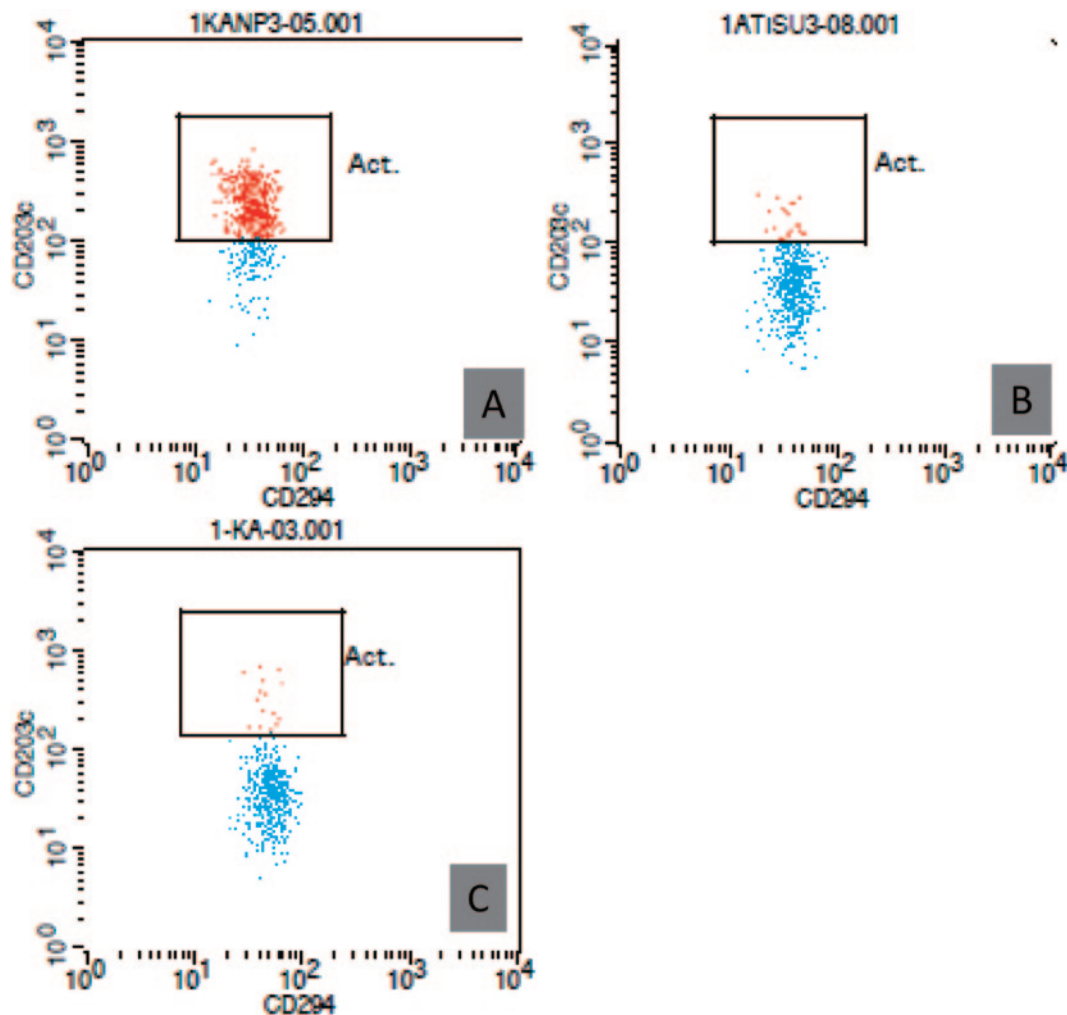


Fig. 4 Flow cytometric analysis of a basophil activation test (BAT) in this patient revealed that a large portion of basophils was activated after stimulation by Kakkon-to (A), but the result of a controlled drug (carvedilol) was negative (B). A BAT in a healthy control after stimulation by Kakkon-to was also negative (C).

Table 2 Results of drug-induced lymphocyte stimulation test and basophil activation test

	Kakkon-to	Carvedilol
Drug-induced lymphocyte-stimulating test		
Stimulating index	2.4	0.8
cpm	323	132
Judgment	+	-
Basophil-activating test		
Activation percentage	72%	2%
Judgment	+++	-

臨床的に急性肺炎や心原性肺水腫の所見は認めなかった。胸部CTは、器質化肺炎のパターンと考えられ、薬剤性肺障害における画像所見の一つとして報告されている<sup>1)</sup>。治療としてステロイドパルス療法が有効であったことか

ら、Camusの薬剤性肺障害の診断基準<sup>2)</sup>を満たし、血液検査でLDH, KL-6, SP-A, SP-Dが高値であったことも、これを支持する所見と考えられた。

薬剤性肺障害における原因薬剤の同定はしばしば困難である。確定のためにDPTが有用であるが、倫理的問題や、症例の重篤度などにより施行困難となる場合が多い。実臨床では、DLSTが施行されることも多いが、漢方薬の場合、被疑薬自体にマイトジェン活性があったり、漢方薬服用によってリンパ球の反応性が高まる可能性が指摘されており<sup>7)</sup>、偽陽性となる可能性がある。本症例でもDPTは行わず、葛根湯に対するDLSTは陽性であった。

近年、アレルギー検査の新しい手法として、BATが注目されている。BATは特定のアレルギーと患者末梢血を反応させ、数時間後に活性化好塩基球の割合をフローサイトメトリーで計測する試験として開発され、食



物アレルギーや薬疹などで研究が進行している。薬剤アレルギーのBATに関する研究は、主に即時型アレルギーに対して行われてきた<sup>8)~12)</sup>。Eboら<sup>13)</sup>は、神経筋遮断薬、βラクタム系抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal antiinflammatory drugs: NSAIDs) の即時型アレルギー患者に対してBATを施行し、高い感度・特異度で診断が可能であったと報告している。なお、これまでに薬剤性肺障害の診断におけるBATの有用性に関する論文は、我々の調べた範囲ではなかった。BATはDLSTと比較して、検査方法がフローサイトメトリーであること、1項目につき必要な採血量が0.3 ml程度と少ないこと、検査標的が好塩基球であること、測定時間が24時間と短時間であることなどが特徴である。好塩基球の活性化に関して、これまでIgEを介する経路が注目されてきたが、近年の研究ではIgEとは無関係に好塩基球を活性化させる経路の存在も報告されている<sup>14)</sup>。自験例においても、血清IgEの増加は認めず、IgEとは異なった経路で好塩基球が活性化された可能性が示唆された。また近年、好塩基球は液性免疫のメモリー反応<sup>15)</sup>やTh2細胞分化誘導<sup>16)</sup>、IgE-chronic allergic inflammation (IgE-CAI)<sup>17)</sup>など慢性アレルギー性炎症に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。本症例のようにアレルギー性薬剤性肺障害が疑われ、既存の検査では原因薬剤の同定が困難な場合にBATが有用となる可能性がある。

以上我々は、原因薬剤の同定に際し、BATの有用性が示唆された葛根湯による薬剤性肺障害の1例を経験した。BATは現在開発中の検査系であり、感度・特異度などの解決すべき問題はありますが、薬剤性肺障害の診断に有用となる可能性があり、今後も症例を集積し検討していく必要があると考えられた。

本症例の要旨は、第190回日本呼吸器学会関東地方会(2010年7月17日)にて発表した。

謝辞: BATを実施し、検査方法ならびに結果についてご教示いただいた株式会社ビー・エム・エル 平井博之先生、橋口明彦先生に深謝いたします。

### 引用文献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会. 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン. 東京: メディカルレビュー社. 2006.
- 2) Camus P. Drug induced infiltrative lung disease. In: Schwartz MI, King Jr TE, ed. Interstitial Lung Disease. 4th ed. Hamilton: BC Decker Inc. 2003; 485-534.
- 3) 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. 日胸疾患会誌 1989; 27: 1556-61.

- 4) 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 2002; 28: 425-34.
- 5) 坂本 理, 菅 守隆. 漢方薬による薬剤誘起性肺炎. 吉澤靖之編. 薬剤による呼吸器障害. 東京: 克誠堂出版. 2005; 140-8.
- 6) 笠井昭吾, 徳田 均, 岡田 徹, 他. 葛根湯が原因と考えられ, 急性好酸球性肺炎様の病像を呈した薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2005; 43: 471-5.
- 7) 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: 401-5.
- 8) Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, et al. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. Cytometry B Clin Cytom 2008; 74: 201-10.
- 9) De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. Int Arch Allergy Immunol 2008; 146: 177-89.
- 10) De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. II. technical issues. J Investig Allergol Clin Immunol 2008; 18: 143-55.
- 11) De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Diagnosis of immediate-type β-lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study. J Investig Allergol Clin Immunol 2009; 19: 91-109.
- 12) De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study I. Clinical findings and in vitro diagnosis. J Investig Allergol Clin Immunol 2009; 19: 355-69.
- 13) Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, et al. The basophil activation test in immediate drug allergy. Acta Clin Belg 2009; 64: 129-35.
- 14) Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic amphyllaxis. Immunity 2008; 28: 581-9.
- 15) Denzel A, Maus UA, Gomez MR, et al. Basophils enhance immunological memory responses. Nat Immunol, 2008; 9: 733-42.
- 16) Mukai K, Matsuoka K, Taya C, et al. Basophils play a critical role in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation independently of T cells and mast cells. Immunity 2005; 23: 191-202.
- 17) Obata K, Mukai K, Tsujimura Y, et al. Basophils are essential initiators of a novel type of chronic allergic inflammation. Blood 2007; 110: 913-20.

**Abstract****Usefulness of the basophil activation test in identifying the causative drug in a case of Kakkon-to—induced lung injury**

Shigeo Hanada<sup>a</sup>, Hironori Uruga<sup>a</sup>, Atsushi Miyamoto<sup>a</sup>, Hisashi Takaya<sup>a</sup>,  
Atsuko Kurosaki<sup>b</sup> and Kazuma Kishi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital

<sup>b</sup> Department of Diagnostic Radiology, Toranomon Hospital

A 69-year-old woman suffering for two weeks from dry cough and progressive dyspnea on exertion was admitted to our hospital. Three weeks prior to admission, the patient had ingested a Chinese herbal medicine, Kakkon-to, to treat her upper respiratory tract infection. Chest computed tomography revealed patchy consolidation in both lungs. We suspected drug-induced lung injury caused by Kakkon-to, and steroid pulse therapy comprising the intravenous infusion of 1 g/day methylprednisolone was subsequently initiated. Following the therapy, her symptoms, radiological findings, and hypoxia showed immediate signs of improvement. Drug-induced lymphocyte stimulation and basophil activation tests performed on her peripheral blood sample were positive for Kakkon-to, but negative with the control drug. Based on these findings, a diagnosis of Kakkon-to—induced lung injury was made. To the best of our knowledge, this is a second report of Kakkon-to—induced lung injury. Moreover, the basophil activation test had been suggested to be a useful tool in identifying Kakkon-to as the cause of her injury.