

## ●症 例

## 体外式膜型人工肺使用下に集学的治療を行い救命しえた 柴朴湯が原因と考えられた薬剤性肺炎

築家 直樹 池田宗一郎 三好 啓治  
奥田 英右 後藤 功 花房 俊昭

要旨：症例は60歳，女性。感冒に対し柴朴湯を開始したが，乾性咳嗽と呼吸困難が出現した。胸部CTで牽引性気管支拡張を伴うびまん性すりガラス陰影を認め，重篤な低酸素血症を伴っていた。ステロイドパルス療法を施行したが奏効せず，人工呼吸器管理となった。体外式膜型人工肺の使用下にステロイド，シベレスタット (sivelestat) に加え，シクロホスファミドパルス療法と免疫グロブリン大量療法を施行した。これらの治療により人工呼吸器から離脱した。柴朴湯に対するリンパ球刺激試験は陰性だったが，臨床経過から柴朴湯による薬剤性肺炎と診断した。

キーワード：柴朴湯，薬剤性肺障害，シクロホスファミドパルス，免疫グロブリン大量療法，  
体外式膜型人工肺  
Saibokuto, Drug-induced pneumonia, Cyclophosphamide pulse, Intravenous immunoglobulin,  
Extracorporeal membrane oxygenation

### 緒 言

近年，薬剤性肺障害の報告例は増加している。原因となる薬剤は多岐にわたるが，多くの症例で原因薬剤の中止やステロイドの投与で軽快する。しかし，一部の症例では急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) を呈し死に至ることが報告されている<sup>1)2)</sup>。今回，我々は柴朴湯 (Saibokuto) による重症薬剤性肺障害が疑われた症例を経験した。体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) 使用下に，ステロイドとシベレスタットに加え，シクロホスファミドパルス療法 (intravenous cyclophosphamide: IVCY) と免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin: IVIG) を施行し救命しえた。重症薬剤性肺障害の治療について示唆に富む症例と考えられ報告する。

### 症 例

患者：60歳，女性。

主訴：乾性咳嗽，呼吸困難。

家族歴：特記事項なし。

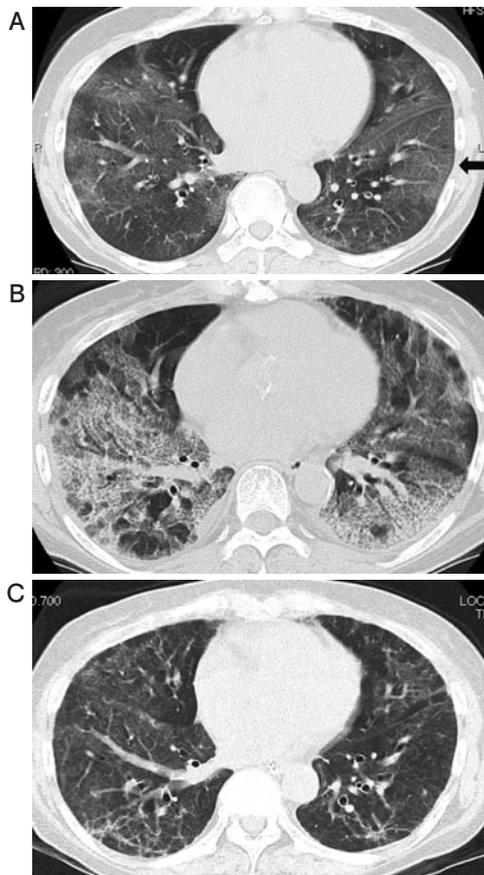
個人歴：喫煙歴：5本/日×40年，飲酒歴：焼酎お湯割り2杯/日，ペット飼育歴なし，温泉入浴歴なし，サプリメント服用歴なし。

既往歴：40歳代～ アルコール性肝障害。

現病歴：アルコール性肝障害で近医に通院中だった。10年以上，テブレノン (teprenone) とグリチルリチン (glycyrrhizin) を内服していた。201X年9月24日感冒に対して柴朴湯7.5g/日が開始された。しかし乾性咳嗽が徐々に増悪し，呼吸困難も伴うようになり11月2日再診した。著明な低酸素血症と胸部X線写真で両肺にびまん性のすりガラス陰影を認めた。胸部高分解能CT (high-resolution computed tomography: HRCT) では両側肺にground-glass opacityが広がり，小葉間隔壁の肥厚を伴っていた (Fig. 1A)。非定型肺炎の診断でパズフロキサシン (pazufloxacin: PZFX) 1g/日を投与されたが呼吸困難は増悪した。薬剤性肺障害が疑われ柴朴湯を含むすべての内服薬を中止し，メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 500mg/日の経静脈投与を3日間施行された。しかしさらに低酸素血症が増悪し11月16日大阪医科大学病院に転院となった。なお，柴朴湯投与前の胸部X線写真で明らかな異常は認めず，柴朴湯の服薬期間は6週間だった。

入院時現症：身長159cm，体重50.7kg，体温36.7℃，

連絡先：築家 直樹  
〒569-8686 大阪府高槻市大学町2-7  
大阪医科大学内科学I  
(e-mail: in1221@poh.osaka-med.ac.jp)  
(Received 8 Apr 2013/Accepted 22 Jul 2013)



**Fig. 1** (A) Chest high-resolution computed tomography showing diffuse ground-glass opacities with interlobular septal thickening (arrow) in both lung fields. (B) Chest HRCT showing diffuse ground-glass opacities and reticular shadows with traction bronchiectasis in both lung fields. (C) Chest HRCT showing marked improvement of diffuse ground-glass opacities and remaining reticular shadows in both lung fields.

脈拍 80/min・整, 血圧 120/64 mmHg, 経皮的酸素飽和度 89% (酸素 15 L/min, リザーバーマスク), 心音異常なし, 呼吸音は両背側で吸気時に fine crackles を聴取.

入院時検査所見: 血算では WBC 12,550/ $\mu$ l (好中球 93%, リンパ球 5%, 単球 1%, 好酸球 0%, 好塩基球 0%) と増加を認めた. 生化学検査では GOT 76 U/L, GPT 97 U/L, LDH 573 U/L と上昇を認めた. CRP 0.90 mg/dl と炎症所見は軽度であった. 抗核抗体は 160 倍であり, 抗ミトコンドリア M2 抗体が陽性であったが, 抗 Jo-1 抗体, 抗 Scl-70 抗体, 抗 RNP 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗 ss-DNA 抗体, 抗 ds-DNA 抗体, PR-3ANCA, MPO-ANCA は陰性だった.  $\beta$ -D グルカン, サイトメガロウイルス抗原は陰性で, マイコプラズマ, 肺炎クラミジアの抗体価は有意な上昇を認めなかった. また KL-6

3,840 U/ml, SP-D 483 ng/ml と高値を認めた. 動脈血液ガス分析は酸素リザーバー 15 L/min 投与下で PaO<sub>2</sub> 51.3 Torr と著明な低酸素血症を認めた. 胸部 HRCT は近医入院時の HRCT と比べ, 両肺の容量減少が進行しており, 一部に牽引性気管支拡張が認められた (Fig. 1B).

臨床経過 (Fig. 2): 胸部 HRCT 所見と臨床経過から薬剤性肺炎を強く疑った. 非定型肺炎の可能性も否定できなかったためレボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) 0.5 g/日点滴投与も併用した. 入院時に著しい低酸素血症を認め, 人工呼吸器管理となった. 肺保護戦略に基づき吸気プラトー圧を 30 cmH<sub>2</sub>O 以下に保った. ARDS と診断し, シベレスタット (sivelestat) 4.8 mg/kg/日を開始し, 後療法としてプレドニゾン (prednisolone: PSL) 60 mg/日を開始した. 第 3 病日にシクロホスファミド (cyclophosphamide) 500 mg/日の経静脈投与を行った. しかし, 低酸素血症は改善せず FiO<sub>2</sub> を 0.8 以下に下げることができず, 第 6 病日から第 12 病日まで ECMO を併用した. 第 5 病日から IVIG ( $\gamma$ -globulin 20 g/日  $\times$  5 日間) を施行した. 以上の治療により胸部 X 線所見, 臨床所見とも改善し, PSL を約 1 週間ごとに 5 mg ずつの割合で漸減した. 第 34 病日に人工呼吸器から離脱した. 第 44 病日の胸部 HRCT で両肺びまん性に網状影と ground-glass opacity が残存しているものの, 入院時と比べ陰影は明らかに改善していた (Fig. 1C). 第 81 病日 PSL 7.5 mg/日投与下に柴朴湯に対するリンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test: DLST) を施行したところ, 陰性であった. 肺障害の原因として感染症や膠原病は否定的と考えられ, 服薬歴から柴朴湯による薬剤性肺炎と考えられた. 経過は良好で第 81 病日退院した. 退院時の動脈血ガス分析では room air で PaO<sub>2</sub> 79.8 Torr と著明な改善を認めた.

なお, 抗ミトコンドリア M2 抗体が陽性で肝機能障害を伴っていたが, 黄疸や皮膚掻痒感を認めておらず, 無症候性の原発性胆汁性肝硬変と考えられた.

## 考 察

漢方薬による薬剤性肺炎の報告は現在までに多数ある. 多くの症例は原因薬剤の中止あるいはステロイドの投与により救命可能である. しかし一部の症例ではステロイド抵抗性を示し, ARDS に至り死亡した報告もある<sup>1)2)</sup>. ステロイド抵抗性の薬剤性肺炎においてシクロホスファミドやシクロスポリン (cyclosporin) などの免疫抑制剤を併用する可能性があるが, 奏効例の報告は少ない<sup>3)</sup>. 本症例はステロイドパルス療法に抵抗性を認めたため, IVCY を施行した. また, 重度の低酸素血症が遷延したため, 高濃度酸素による肺障害を防止するため ECOM が必要となった. 本症例は, 皮膚筋炎に典型的な皮膚所

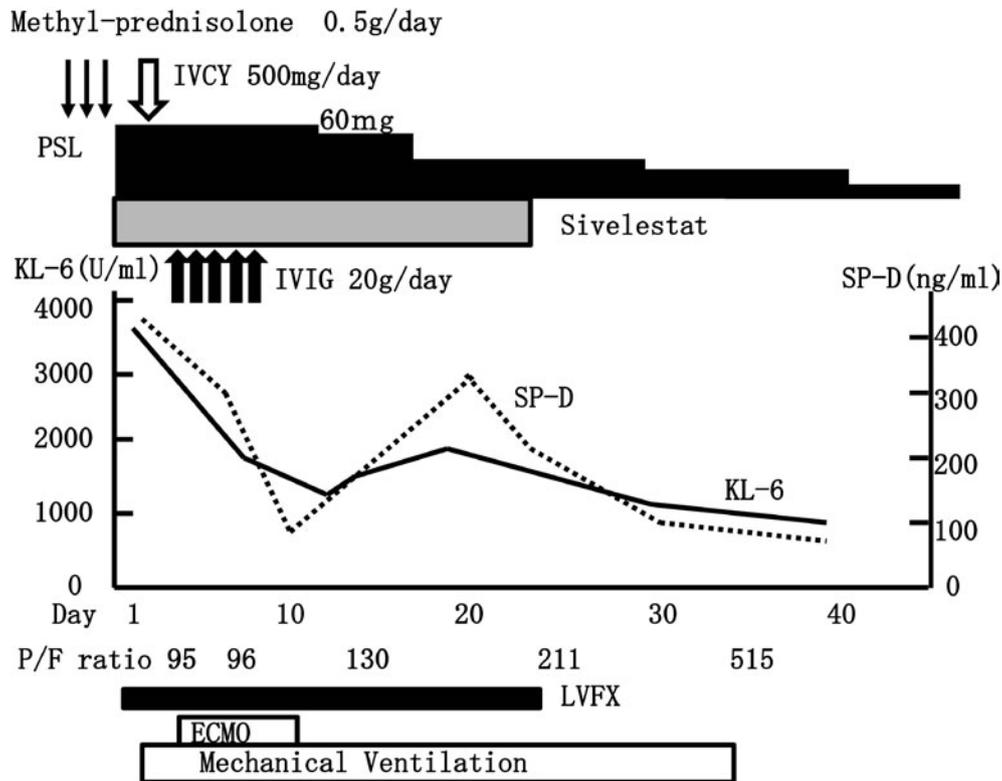


Fig. 2 Clinical course.

見は認められなかった。しかし、抗核抗体 160 倍および CK 正常であることから、急速進行性間質性肺炎であることから、筋症状に乏しい皮膚筋炎に合併した間質性肺炎の可能性を考慮し、有効性が報告されている IVIG を施行した<sup>4)</sup>。また、全身性炎症反応症候群に伴う ARDS を対象にした無作為化比較試験で、FiO<sub>2</sub> や胸部 X 線所見の有意な改善を認めているシベレスタットも併用した<sup>5)</sup>。

DLST は薬剤性肺炎の原因薬剤の同定と診断のために広く行われている。しかし DLST 検査前のステロイド使用によって偽陰性になるとの報告がある。一方、漢方薬の中にはマイトジェン活性やサイトカイン産生活性を有しているものがあり、薬剤非過敏症患者でも DLST が陽性になるとの報告もある。したがって、DLST が陽性でも薬剤性肺炎の原因と断定できないと報告されている<sup>3)</sup>。本症例は柴朴湯に対する DLST は陰性であったが、PSL 7.5 mg/日 内服下であり偽陰性となる可能性を考慮した。発症時に投与されていた薬剤は 10 年以上内服していたテブレノン、グリチルリチンと、今回初めて服薬した柴朴湯のみであったことから、本症例は柴朴湯による薬剤性肺炎と考えられた。

現在までに柴朴湯による薬剤性肺炎の症例報告は 4 例ある<sup>6)~9)</sup>。宗田らは PIE 症候群を併発した症例を報告している<sup>6)</sup>。手丸らは柴朴湯内服 2 時間後に発症した、急性間質性肺炎の症例を報告している<sup>7)</sup>。桂らは気管支鏡

による組織検索を行い、器質化肺炎と診断した症例を報告している<sup>8)</sup>。藤井らは気管支鏡による組織検索は施行していないが、気管支肺胞洗浄液で好酸球増多を認めた症例を報告している<sup>9)</sup>。いずれの症例もステロイド投与のみで軽快しており、本症例のようなステロイド抵抗例の報告はない。

薬剤性肺炎は病理所見が多彩であることから、画像所見も多彩な所見を呈する。Akira らは薬剤性肺炎 60 例の胸部 HRCT 所見を検討し、小葉間隔壁の肥厚を伴うすりガラス陰影が薬剤性肺炎の特徴であると報告している<sup>10)</sup>。また Ohnishi らは薬剤性肺炎 30 例の胸部 HRCT 所見を検討し、慢性間質性肺炎、eosinophilic pneumonia (EP), organizing pneumonia (OP), diffuse alveolar damage (DAD), hypersensitivity pneumonia (HP) の 5 パターンに分類した<sup>11)</sup>。HRCT 上 OP/EP パターンを呈する症例では KL-6 は増加せず予後は良好である。一方 DAD パターンを呈する症例では KL-6 が増加し予後は不良とされる。本症例では KL-6 の著明な増加を認めた。また、発症時の胸部 HRCT で小葉間隔壁の肥厚を伴うすりガラス陰影を認めたが、これは Akira らの報告と一致し薬剤性肺炎の典型的所見であった (Fig. 1A)。さらに、大阪医科大学病院入院時の胸部 HRCT では牽引性気管支拡張を認めており、予後不良な DAD パターンと考えられた (Fig. 1B)。胸部 HRCT で DAD パターン

を呈する鑑別疾患として急性間質性肺炎、特発性間質性肺炎の急性増悪、急性線維素性器質化肺炎、膠原病（皮膚筋炎や関節リウマチ、血管炎）に伴う間質性肺炎が挙げられる。特発性間質性肺炎の急性増悪は今回の肺障害の発症前のX線写真で異常を認めず否定的と考えられる。また、膠原病に伴う間質性肺炎は関節痛や皮疹、血尿などの臨床所見を認めず否定的と考えられる。本症例では病理組織学的検査は行われておらず、急性間質性肺炎や急性線維素性器質化肺炎の可能性は残る。一方、薬剤性肺炎では胸部 HRCT 所見と病型分類が一致しないことも多いとの報告もあり<sup>12)</sup>、薬剤性肺炎の確定診断には限界があると考えられた。

成人の ARDS 症例において ECMO 使用群と ECMO 非使用群を比較する無作為化比較試験が実施され、ARDS 発症 6ヶ月後の時点で通常の呼吸器管理群と比べ ECMO 群で有意に生存率の改善がみられた<sup>13)</sup>。本症例では重篤な低酸素血症が遷延したため、ECMO を 7日間使用した。高濃度酸素による肺障害を回避したことも予後の改善に寄与したと考えられた。

自己免疫性肝炎において小柴胡湯による薬剤性肺炎が発症した症例報告では、肝疾患の併存が薬剤性肺炎の発症に関与したと推測されている<sup>14)</sup>。本症例はステロイド投与下に抗ミトコンドリア M2 抗体が陽性であった。肝生検を施行しておらず確定診断には至っていないが、アルコール性肝炎に原発性胆汁性肝硬変が合併した可能性は否定できないと考えられた。

今回、我々は柴朴湯の投与後に、同薬が原因として疑われる重症薬剤性肺障害の症例を経験した。ECMO 併用下に、ステロイドとシベレスタットに加え、シクロホスファミドパルス療法と免疫グロブリン大量療法を施行し救命しえた。ステロイド抵抗性の重症の薬剤性肺炎の治療では、本症例のように集学的治療を行うことで救命できる可能性がある。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

1) 成田祐介, 他. 二度にわたり ARDS を発症した柴

朴湯による薬剤性肺炎の 1 例. 日呼吸会誌 2008; 46: 825-31.

- 2) 吉田良昌. 非心源性肺水腫を呈した小柴胡湯による薬剤性肺炎の 1 例. 日呼吸会誌 2003; 1: 300-3.
- 3) 日本呼吸器学会 (編). 薬剤性肺障害の診断. 治療の手引き. 東京: メディカルビュー社. 2012; 17-18, 36-38.
- 4) Suzuki Y, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung* 2009; 187: 201-6.
- 5) Takamura S, et al. Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 271-9.
- 6) 宗田 良, 他. 柴朴湯 (TJ-96) により PIE 症候群を併発した気管支喘息の 1 例. 日胸疾患会誌 1992; 30: 662-7.
- 7) 手丸理恵, 他. 柴朴湯による薬剤性肺炎の 1 症例. 日胸疾患会誌 1994; 32: 485-90.
- 8) 桂 秀樹, 他. 柴朴湯による薬剤性肺炎の 1 例. 日胸疾患会誌 1996; 34: 1239-43.
- 9) 藤井 毅, 他. 柴朴湯による薬剤性肺炎の 1 例. 日胸疾患会誌 1999; 58: 39-44.
- 10) Akira M, et al. Drug-induced pneumonitis: Thin-section CT findings in 60 patients. *Radiology* 2002; 224: 852-60.
- 11) Ohnishi H, et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax* 2003; 58: 872-5.
- 12) Cleverly JR, et al. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 2002; 57: 292-9.
- 13) Peek GJ, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilator support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351-63.
- 14) 加藤健一, 他. 小柴胡湯による薬剤性肺炎を発症した自己免疫性肝炎の 1 例. 日呼吸会誌 1999; 37: 641-6.

**Abstract****Successful treatment of severe Saibokuto-induced pneumonia with combined immunosuppressant therapy under extracorporeal membrane oxygenation**

Naoki Chikuie, Soichiro Ikeda, Keiji Miyoshi, Eisuke Okuda, Isao Goto and Toshiaki Hanafusa  
Department of Internal Medicine (I), Osaka Medical College

A 60-year-old woman had been receiving treatment for alcoholic hepatitis as an outpatient. She was admitted to a neighboring hospital complaining of dry cough and dyspnea, diagnosed as having a common cold, and given a Saibokuto for 6 weeks before admission. Chest computed tomography (CT) showed diffuse ground-glass opacities with traction bronchiectasis in bilateral lungs. Although she had received methyl-prednisolone pulse therapy, her symptoms deteriorated. She was referred to our hospital because of severe hypoxemia and had required mechanical ventilation on the admission day. In addition to systemic steroid and sivelestat, she had received intravenous cyclophosphamide (IVCY) and intravenous immunoglobulin (IVIG) under extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). After these therapies, her symptoms and CT findings improved, and she successfully recovered from mechanical ventilation. A drug-lymphocyte stimulation test for Saibokuto was negative. Considering clinical course, we diagnosed her as having Saibokuto-induced pneumonia. In summary, we successfully treated the case with combination therapy of sivelestat and immunosuppressants, including steroids, IVCY, and IVIG under ECMO.