

●症 例

柴苓湯投与後のEpstein-Barrウイルス再活性化を伴う間質性肺炎

齋藤美和子 鈴木 朋子 小泉 達彦 新妻 一直

要旨：症例は79歳の女性。めまいにて近医受診し、柴苓湯を処方された。その11日後から微熱・全身倦怠感が出現し、肝機能障害と胸部異常陰影を指摘された。CT上はびまん性のすりガラス陰影を認め、気管支肺胞洗浄液中の異型リンパ球の上昇、Epstein-Barr (EB) ウイルスDNA陽性、EBウイルス再活性化時に発現するBZLF-1 (+)、BRLF-1 (+) が判明した。このためEBウイルス再活性化を伴った間質性肺炎と肝機能障害と診断した。EBウイルスの再活性化に漢方薬の影響が考えられた非常に貴重な症例である。

キーワード：柴苓湯、間質性肺炎、EBウイルス、再活性化、漢方薬

Saireito, Interstitial pneumonia, Epstein-Barr virus (EBV), Reactivation, Herbal medicine

緒 言

Epstein-Barr (EB) ウイルスは、免疫抑制状態や重篤な薬剤性障害時に再活性化されることが知られている¹⁾²⁾。また、間質性肺炎症例で高率にEBウイルスを含めたヘルペスウイルス科が検出されるとの報告もある³⁾。漢方薬投与後、間質性肺炎と肝機能障害を呈し、EBウイルスの再活性化を伴った1例を報告する。本症例は、基礎疾患なく、発症前にはめまいに対して漢方薬を処方され、そのたびに気分不快が出現していた。副反応の一面としてEBウイルスの再活性化が引き起こされた可能性がある。

症 例

患者：79歳、女性。

主訴：全身倦怠感、食欲不振、発熱。

既往歴：50歳頃 子宮筋腫、76歳 急性胆嚢炎・胆嚢摘出、78歳 上行結腸炎。

生活歴：喫煙歴なし。薬のアレルギーなし。

現病歴：20XX年7月4日からめまいが出現した。かかりつけ医を受診し、柴苓湯を処方され内服開始した。以前も、めまいをたびたび起こし、その都度柴苓湯を処方されていたが、この薬を内服すると気分が悪くなるようになっていた。7月15日になると微熱と咽頭痛が出現した。7月20日になると全身倦怠感、悪心、食欲不振が出

現した。7月25日にB病院を受診し肝機能障害と間質性陰影を指摘され、歩行困難にて当院に紹介入院となった。

入院時現症：意識清明。身長145.8cm、体重37.7kg、血圧127/73mmHg、体温38.3℃、脈拍127回/分、呼吸数32回/分、SpO₂72%（室内気）であった。眼球・眼瞼結膜に黄染・貧血なし。対光反射は迅速で眼球運動に異常はなかった。口腔内はやや乾燥していた。扁桃腺の発赤・腫脹はなし。頸部リンパ節・甲状腺の結節は触知せず。心音は清明であり、呼吸音は背側でfine cracklesを聴取した。腹部は平坦・軟、圧痛なし。下肢に浮腫なし。ばち指なし。皮疹なし。

入院時検査所見（表1）：血液検査では、白血球数は $8.10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、分画ではリンパ球29.9%、異型リンパ球2%、AST 253U/L、ALT 262U/L、LDH 435U/L、CRP 6.27mg/dL、動脈血液ガス分析ではpH 7.462、PaCO₂ 36.9Torr、PaO₂ 43.9Torrと、異型リンパ球と肝機能障害、低酸素血症が指摘された。

入院時画像所見：胸部単純X線写真（図1）とCT（図2）にて、両肺野にびまん性にすりガラス陰影を、右中葉と左舌区には浸潤陰影を認めた。

臨床経過：両側びまん性の間質性陰影について、当初は、肝機能障害を伴っていたため、非定型肺炎、薬剤性肺炎を鑑別にした。そのため、内服薬を休薬とした。精査のために第3病日に気管支鏡検査を施行した。右B⁵から気管支肺胞洗浄を、右B^{8a}から経気管支肺生検（trans-bronchial lung biopsy：TBLB）を施行した。気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid：BALF）の回収率は47%、有核細胞数 $11 \times 10^4/\text{mL}$ で、その細胞分画はリンパ球が81.8%と増加し、異型リンパ球が43.8%占めていた。CD4/CD8比は0.3と低下していた。一般細菌検

連絡先：齋藤 美和子

〒969-3492 福島県会津若松市河東町谷沢字前田21-2
福島県立医科大学会津医療センター感染症・呼吸器内科
(E-mail: aizuanes@fmu.ac.jp)

(Received 10 Aug 2019/Accepted 1 Nov 2019)

表1 入院時検査所見

Hematology		Serology	
WBC	$8.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$	CRP	6.27 mg/dL
Neu	61.7 %	IL-2R	2,145 U/mL
Baso	0.2 %	BNP	53.1 pg/mL
Eos	0 %	Virology	
Mon	8.2 %	HBs Ag	(-)
Lym	29.9 %	HCV Ab	(-)
Aty lym	2 %	EBV VCA IgG	7.4
RBC	$420 \times 10^4 / \mu\text{L}$	EBV VCA IgM	0
Hb	12.7 g/dL	EBV EBNA IgG	3.3
Ht	37.4 %	EBV EA IgG	0.1
Plt	$14.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$	EBV DNA	$2.1 \times 10^3 \text{ copies}/10^6 \text{ cells}$
Biochemistry		CMV Ag	(-)
Alb	3.1 g/dL	HHV-6 DNA	(-)
AST	253 U/L	Blood gas analysis	
ALT	262 U/L	pH	7.462
LDH	435 U/L	PaCO ₂	36.9 Torr
ALP	908 U/L	PaO ₂	43.9 Torr
γ-GTP	82 U/L	HCO ₃ ⁻	26 mmol/L
T-bil	0.8 mg/dL		
BUN	16.9 mg/dL		
Cre	0.56 mg/dL		
Na	134 mmol/L		
K	3.9 mmol/L		



図1 入院時胸部単純X線写真。両肺野にすりガラス陰影あり。右中肺野と左中肺野に浸潤陰影を認める。

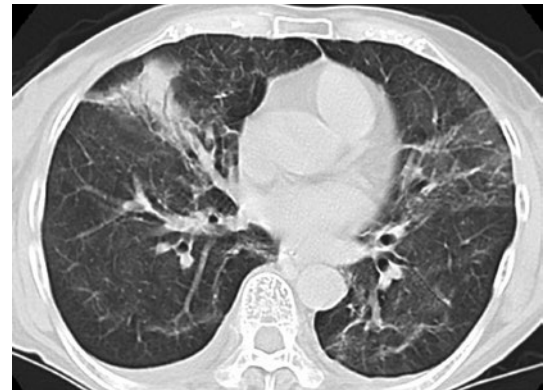


図2 入院時胸部CT写真。びまん性にすりガラス陰影が出現している。右S⁴はair bronchogramを伴う浸潤陰影を呈している。両側に少量の胸水を認める。

査、細胞診では、異常を認めなかった。後ほど追加した検査で、BALF中のEBウイルスDNA $1 \times 10^3 \text{ copies}/10^6 \text{ cells}$ 、EBウイルス再活性化時に発現するBZLF-1 (+)、BRLF-1 (+) が判明した。血清ウイルス抗体検査については、EBV VCA IgM (-)、EBV EBNA IgG 3.3 と既感染パターンを示したが、血液中のEBウイルスDNAは $2.1 \times 10^3 \text{ copies}/10^6 \text{ cells}$ と基準値 ($< 2 \times 10^1 \text{ copies}/10^6 \text{ cells}$)

より上昇していた。TBLBの所見 (図3) は、肺胞壁は浮腫状でリンパ球の軽度浸潤を認め気腔内には硝子膜様構造があり、びまん性肺胞障害が疑われた。EBER *in situ* hybridizationは陰性であった。検査終了後からステロイドパルス療法を開始し、非侵襲的陽圧換気療法とした。第4病日には呼吸状態改善、単純X線写真上も陰影が改善し、第5病日には人工呼吸器から離脱できた。第6病日からプレドニゾン (prednisolone : PSL) 40mg/日にて漸減開始した。第14病日には、AST 33U/L、ALT 83U/L、

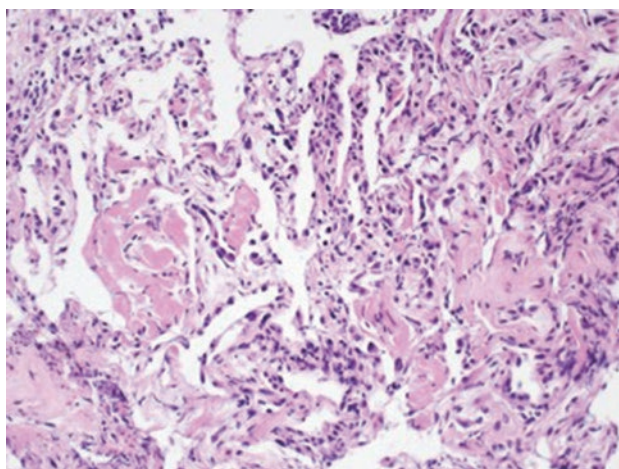


図3 経気管支肺生検所見。Hematoxylin-eosin (HE) 染色。肺胞壁は浮腫状でリンパ球の軽度浸潤を認め気腔内には硝子膜様構造があり、びまん性肺胞障害が疑われた。

LDH 195U/Lと肝機能も改善し、経過良好にてPSL 30mg/日に減量し第17病日に退院となった。以後外来でPSLを漸減し、2ヶ月で中止した。

考 察

本症例は、79歳の高齢女性であり子宮摘出や胆嚢摘出は受けているが、それ以外の免疫抑制状態はない。めまいにて漢方薬の内服を開始してから症状が出現したため漢方薬が被疑薬の薬剤性肺障害・肝障害を鑑別疾患に挙げた。薬剤性肺障害の診断基準は、薬剤摂取歴、他の疾患が否定され、薬剤の中止にて症状軽快、再投与による増悪等の除外診断である。わが国73例の漢方薬による薬剤性肺障害で、柴苓湯は、16%を占めていた⁴⁾。柴苓湯は、小柴胡湯と五苓散からなり、薬剤性肺炎は、薬剤によるアレルギー効果と薬剤そのものの抗炎症作用、主に小柴胡湯による線維芽細胞からのサイトカイン放出増強作用が肺障害に関与するのではないかとされている⁵⁾。本症例はBALF中から異型リンパ球が検出された。薬剤性肺炎時のBALF中に異型リンパ球が出現するかどうかについて検索したが、MEDLINEでは検索しえなかった。また柴苓湯における薬剤性肺炎にても、BALF中の異型リンパ球の記載はなかったが、漢方薬による薬剤性肺炎のBALFの特徴として、CD4/CD8比が低いリンパ球の増加が挙げられていた⁴⁾。これはCD8陽性細胞の増加を示している。EBウイルス活動時に増加する異型リンパ球は、CD8陽性T細胞または、NK細胞であることが知られている⁶⁾。検査をすれば、EBウイルスDNAが検出される症例も存在する可能性があると思われる。異型リンパ球は、EBウイルス以外のウイルス感染や悪性リンパ

腫、薬剤、接触性皮膚炎等にも、末梢血中に出現する免疫の攪乱による非特異的な所見である⁶⁾が、念のため、EBウイルス感染について検索したところ、BALF中のEBウイルス遺伝子陽性であった。

EBウイルスは、潜伏感染を起こす代表的なウイルスであり、肺ないし下気道もEBウイルスの主要な潜伏感染部位であることが知られている⁷⁾。また間質性肺炎や移植後の免疫抑制状態で肺から検出されることがある。間質性肺炎で死亡した剖検肺からのEBウイルスの検出率は、30%と報告されている⁸⁾。このためEBウイルス感染時の肺炎がEBウイルスによる肺炎であるかの証明は困難とされる。

肺に潜伏状態のEBウイルスが再活性化し細胞融解性感染を引き起こす際にはEBウイルスゲノムにコードされるBZLF-1、BRLF-1遺伝子が発現し引き続き早期抗原EA、カプシド抗原の発現が起こるとされる⁹⁾。

本症例は、慢性活動性EBウイルス感染症ではなく、EBウイルスの抗体価のパターンは既感染であり、血中とBALFのEBウイルスDNAコピー数の増加および、BALFのBZLF-1、BRLF-1発現より、既感染EBウイルスが再活性化したものと判断した。EBウイルスの再活性化については、薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) では、ヘルペスウイルス科の再活性化が起こされることは周知の事実であり、human herpesvirus 6 (HHV-6) が有名であるが、EBウイルスも再活性化されることが知られている¹⁾。DIHSでは、細胞障害性CD8陽性T細胞の活性化が認められている。DIHSにおけるウイルス再活性化は、薬剤により引き起こされた免疫異常と、薬剤とウイルス両者が病態に直接関連している可能性が示唆されている¹⁰⁾。DIHSは、特定の薬物によって引き起こされるとされ、柴苓湯は含まれてはいないが、薬剤にてEBウイルスの再活性化が引き起こされうることが示されている。本症例では、柴苓湯の副反応からウイルスの再活性化が引き起こされた可能性があると考えた。

EBウイルス肺炎については、伝染性単核症の肺炎合併例で、BALF中のEBウイルス陽性、BALF中の異型リンパ球陽性、TBLBでリンパ球浸潤とEBER陽性が証明された症例がある¹¹⁾が、同症例については、EBウイルス肺炎は、EBウイルス感染によるサイトカインストームによる肺障害が引き起こしたものであろうと推測されていた。本症例の間質性肺炎に対しても、抗ウイルス薬は使用せず、ステロイドパルス療法にて治療し軽快した。TBLBは僅少にてEBER陽性は証明しえなかったが、本症例の間質性陰影は薬剤性肺障害または、EBウイルス再活性化が引き起こした可能性があると考えた。

謝辞：本症例の病理学的診断についてご高診、ご指導くだ

さいました本学会津医療センター病理診断科 北條 洋特任教授に深謝申し上げます。

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

引用文献

- 1) Tohyama M, et al. New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 2011; 38: 222-8.
- 2) Kano Y, et al. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2006; 155: 301-6.
- 3) Oda Y, et al. Detection of human cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex virus in diffuse interstitial pneumonia by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 495-502.
- 4) Enomoto Y, et al. Japanese herbal medicine-induced pneumonitis: a review of 73 patients. *Respir Investig* 2017; 55: 138-44.
- 5) Suganuma H, et al. Effects of interferon-alfa and the herbal medicine Sho-saiko-to on cytokine production and lung fibroblast proliferation: a pilot study. *Curr Ther Res* 1994; 55: 1551-61.
- 6) Hudnall SD, et al. Comparative immunophenotypic features of EBV-positive and EBV-negative atypical lymphocytosis. *Cytometry B Clin Cytom* 2003; 55: 22-8.
- 7) Lung ML, et al. Evidence that respiratory tract is major reservoir for Epstein-Barr virus. *Lancet* 1985; 1: 889-92.
- 8) Costa C, et al. Quantitative detection of Epstein-Barr virus in bronchoalveolar lavage from transplant and nontransplant patients. *Transplantation* 2008; 86: 1389-94.
- 9) Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481-92.
- 10) Picard D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010; 2: 46ra62.
- 11) 山越志保, 他. EBウイルス肺炎を併発した伝染性単核球症のアメリカ人女性の1例. *日呼吸会誌* 2014; 3: 536-40.

Abstract

Interstitial pneumonia accompanied by reactivation of Epstein-Barr virus after administration of saireito

Miwako Saitou, Tomoko Suzuki, Tatsuhiko Koizumi and Katsunao Niitsuma

Department of Infectious Disease and Pulmonary Medicine,

Aizu Medical Center, Fukushima Medical University

A 79-year-old woman was medicated with a herbal medicine, saireito, for dizziness. After eleven days' administration of this herbal medicine, she had fever and general fatigue, and was found to have interstitial pneumonia and liver dysfunction. Her chest computed tomography showed bilateral diffuse ground glass opacification. Bronchoscopy was performed and revealed elevation of atypical lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid (BALF). Epstein-Barr virus (EBV) DNA and BZLF-1 and BRLF-1 genes were detected from her BALF. We suspected that her interstitial pneumonia and liver dysfunction were drug-induced disorders due to saireito, accompanied by EBV reactivation. Although the mechanism of reactivation of EBV has not yet been elucidated, she recovered on withdrawal of the herbal medicine, and the administration of steroid pulse therapy and mechanical ventilation.