

## ●原 著

## 乙字湯による薬剤性肺障害の臨床的検討

吉田 秀一 長谷衣佐乃 鈴木 翔二  
朝倉 崇徳 館野 博喜

要旨：2019年1月～2021年10月の期間に経験した乙字湯による薬剤性肺障害7例を後方視的に検討した。内服開始後約2週間～2ヶ月で発症し、発熱・呼吸困難・咳嗽を主症状とした。血清CRPおよびSP-Dが全例で上昇していた。画像所見はびまん性のすりガラス陰影・浸潤影で、胸膜直下がスベアされる傾向を認めた。気管支肺胞洗浄液では、細胞数・リンパ球比率の増加とCD4/CD8比の低下を認めた。副腎皮質ステロイドの投薬あるいは乙字湯の休薬のみで全例軽快した。漢方薬による薬剤性肺障害において、乙字湯の重要性が示唆された。

キーワード：乙字湯, 漢方薬, 薬剤性肺障害

Otsuji-to, Herbal medicine, Drug-induced lung disease (DILD)

## 緒 言

乙字湯は主に痔疾治療に用いられる漢方薬である。多くの漢方薬と同様に添付文書上に「重大な副作用」として間質性肺炎の記載があるが、これまで少数の症例報告が散見されるのみであった。今回我々は、乙字湯が原因と考えられる薬剤性肺障害7例を比較的短期間に経験した。単一施設からの複数例報告はわが国で初めてであり、その臨床的特徴を検証した。

## 研究対象と方法

## 1. 当院の症例

2019年1月～2021年10月に当院で入院加療を行った、乙字湯が原因と考えられる薬剤性肺障害7例 (Case 1～7) について、臨床症状・検査所見・治療内容を後ろ向きに解析した。薬剤性肺障害の診断は「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018」<sup>1)</sup>に従った。主にびまん性の肺野陰影と服薬・臨床経過から疑われ、症状出現までの2～3ヶ月以内に被疑薬となりうる新規薬剤開始歴が乙字湯以外にないことが確認された。すべての症例で膠原病のスクリーニングが行われ、身体所見および採血マーカー (自己抗体) から膠原病を示唆する所見を認め

なかった。入院時の喀痰や気管支鏡検査で得られた培養検体からの有意な菌の検出はなく、浸潤影が主体であったCase 4以外は血中β-D-グルカンの陰性を確認し、ニューモシスチス肺炎を除外した。また背景肺に蜂窩肺を疑わせるCT画像所見を認めず、臨床的に心原性肺水腫は否定的であった。保険適用外であることや、偽陰性・偽陽性の問題もあり検査結果の解釈が定まってい<sup>1)</sup>ため、薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) は行っていない。

## 2. 文献報告された症例

医中誌Web (検索語「乙字湯」・検索期間2000年1月～2021年10月) およびPubMed (検索語「Otsuji-to」・検索期間2000年1月～2021年10月) から乙字湯による薬剤性肺障害の症例を9例 (症例報告3例<sup>2)~4)</sup>、および抄録内容を確認できた学会報告6例<sup>5)~10)</sup>を集積することができた。当院の7症例と既報告の9症例 (Case 8～16) を比較検討した。

## 3. 処方医からの診療情報

今回集積された7例のうち5例 (Case 1～3, 5～6) は近隣の消化器系クリニックで乙字湯が処方されていた。患者についての診療情報提供を依頼するとともに、同クリニックでの乙字湯処方実績や副作用への対処法について、処方医にインタビューを実施した。

## 結 果

## 1. 当院の症例 (Case 1～7)

年齢は59～85歳、男性4例・女性3例であった。内服開始から症状出現までの期間は17～60日 (中央値35日)、

連絡先：吉田 秀一

〒336-8522 埼玉県さいたま市緑区三室2460

さいたま市立病院呼吸器内科

(E-mail: s-yoshi@mx7.ttcn.ne.jp)

(Received 10 Nov 2022 / Accepted 16 Mar 2023)

Table 1 Clinical features

Case	Age	Sex	Smoking (pack-years)	Time-to-onset (days)	Symptom	Treatment	First author, year
1	85	F	0	35	fever, dyspnea	PSL 0.5 mg/kg	present cases
2	77	M	15	35	fever, cough	mPSL 1 g	
3	77	M	0	50	fever, dyspnea	mPSL 1 g	
4	66	M	0	30	fever, cough	PSL 0.5 mg/kg	
5	84	M	60	60	fever, dyspnea	PSL 1 mg/kg	
6	59	F	5	17	fever	DD	
7	68	F	2.5	40	dyspnea	mPSL 1 g	
8	53	M	NA	60	fever, dyspnea, cough	DD	Takeshita, 2001 <sup>2)</sup>
9	53	M	NA	14	dyspnea	mPSL 500 mg	Hiraya, 2010 <sup>3)</sup>
10	50	F	NA	25	fever, dyspnea, cough	mPSL 1-2 g	Sakamoto, 2003 <sup>4)</sup>
11	65	M	NA	2 (rechallenge)	fever, cough	DD	Nakajima*, 2006 <sup>5)</sup>
12	62	M	NA	2 (rechallenge)	fever, dyspnea, cough	corticosteroid	Honda*, 2011 <sup>6)</sup>
13	60	F	NA	45	fever, dyspnea, cough	DD	Suzuki*, 2010 <sup>7)</sup>
14	36	M	NA	15	fever, headache, dyspnea	corticosteroid	Hirata*, 2018 <sup>8)</sup>
15	80	F	NA	30	fever, dyspnea	PSL 30 mg	Saitou*, 2019 <sup>9)</sup>
16	67	M	NA	14	fever, cough	PSL 0.5 mg/kg	Suzuki*, 2018 <sup>10)</sup>

F: female, M: male, NA: not available, PSL: prednisolone, mPSL: methylprednisolone, DD: drug discontinuation, \*: In Japanese.

Table 2 Laboratory findings

Case	WBC (/ $\mu$ L)	Eos (/ $\mu$ L)	LDH (U/L)	CRP (mg/dL)	$\beta$ -D-glucan (ng/dL)	KL-6 (U/mL)	SP-D (ng/mL)
1	5,910	130	688	6.8	19.9	1,322	321
2	10,260	100	257	7.2	9.9	273	175
3	6,750	0	431	11.0	8.1	211	180
4	8,200	240	242	11.3	NA	226	340
5	7,260	300	435	10.7	9.6	786	266
6	6,510	670	225	12.2	5.5	143	278
7	11,720	180	360	4.5	7.3	1,197	211

WBC: white blood cell, Eos: eosinophils.

症状は発熱 (6例)・呼吸困難 (4例)・咳嗽 (2例)であった (Table 1)。血液検査所見では白血球数の上昇を認めたのは2例のみであったが、全例でCRP上昇を伴っていた。またSP-Dも全例で上昇を認めたが、KL-6の上昇は3例、LDHの上昇も4例にとどまった (Table 2)。胸部CTでは全例で両肺野にすりガラス陰影を認め、2例 (Case 3, 4) に気管支透亮像を伴う浸潤影も認めた。4例 (Case 2, 3, 5, 6) に小葉間隔壁の肥厚が確認され、4例 (Case 1, 4, 5, 7) では胸膜直下は陰影が乏しかった。牽引性気管支拡張を2例 (Case 3, 7) に認めた (Fig. 1)。7例中5例で気管支鏡検査が行われ、5例すべてにおいて気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中の細胞数の増加、リンパ球比率の増加、CD4/CD8比の低下を認めた (Table 3)。経気管支肺生検は2例 (Case 4, 6) で行われた。Case 4では肉芽組織の増生と肺胞内・間質に軽度の炎症細胞浸潤を認め、Case 6では肺胞

隔壁の線維性肥厚があり、軽度のリンパ球浸潤、II型上皮の過形成を伴っていた。入院中に酸素療法を要したものは5例で、6例に副腎皮質ステロイドが投与され、1例は乙字湯休薬で経過観察された。入院後急速に酸素化が悪化した3例はメチルプレドニゾン (methylprednisolone) 1g/日が投与され、その他の3例はプレドニゾン (prednisolone) 0.5~1 mg/kg/日での治療が行われた (Table 1)。全症例とも軽快・退院し、ステロイドは3例 (Case 1~3) で1ヶ月間、1例 (Case 7) で3ヶ月間、2例 (Case 4, 5) で6ヶ月間かけて漸減し、終了後再発を認めていない。いずれの症例も、治療終了後の胸部単純X線写真では陰影の明らかな残存を認めなかった。

## 2. 文献報告された症例 (Case 8~16)

9症例のうち再投与による薬剤性肺障害の報告例2例を除いて、すべて当院の症例と同様に内服開始後2週間~2ヶ月の間に発症しており、8例に発熱の記載がみられ

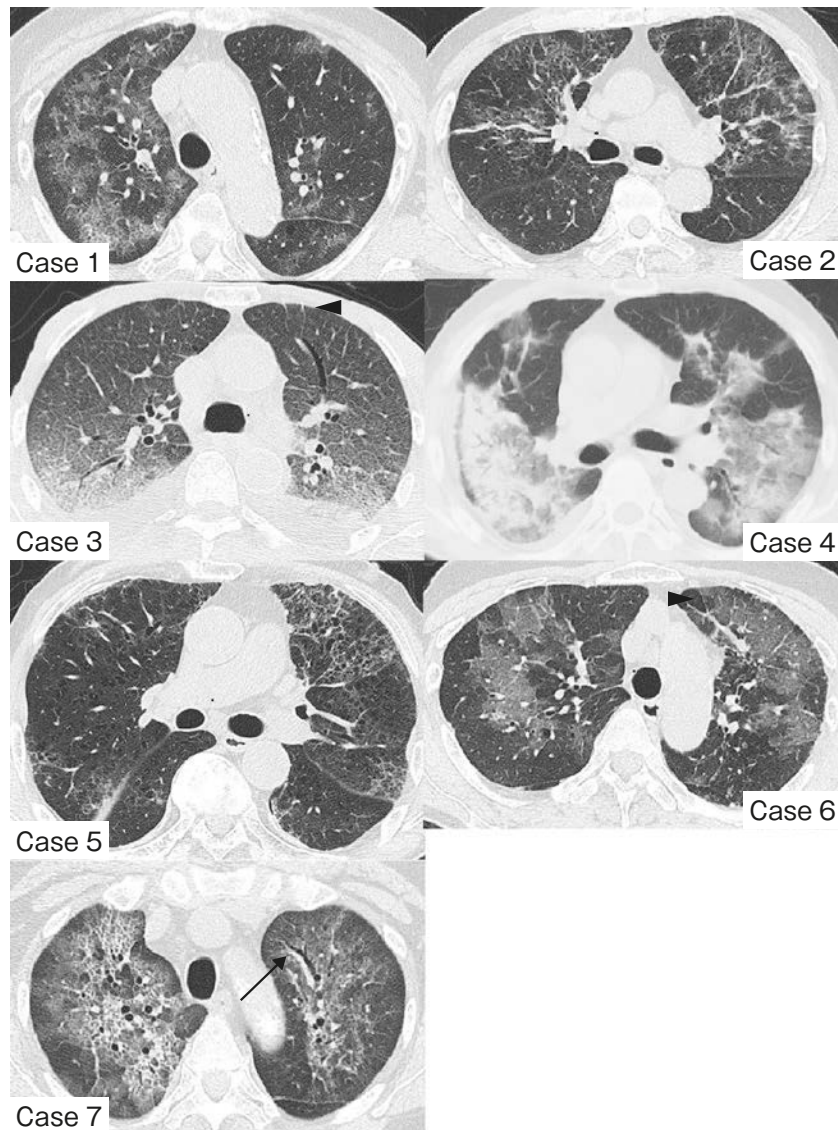


Fig. 1 Chest computed tomography of cases 1-7 showed diffuse ground glass opacities and consolidation with traction bronchiectasis (arrow) and septal wall thickening (arrowheads).

Table 3 Findings of bronchoalveolar lavage fluid

Case	TCC ( $\times 10^5/\text{mL}$ )	AM (%)	Lym (%)	Neu (%)	Eos (%)	CD4/CD8 ratio
1	8.8	10	77	12	1	0.57
2	NA					
3	NA					
4	6.2	34	32	10	24	0.46
5	7.0	49	31	14	6	0.29
6	12.2	48	37	8	7	0.62
7	3.3	22	47	26	5	0.16

TCC: total cell counts, AM: alveolar macrophages, Lym: lymphocytes, Neu: neutrophils.

た (Table 1). 画像所見はびまん性のすりガラス陰影・浸潤影で、小葉間隔壁の肥厚も5例で指摘されていたが、

肺野の胸膜直下がスぺアされる所見の記載はみられなかった。BALFはリンパ球優位が5例、好酸球優位が1例、リンパ球と好酸球優位が1例であった (2例は検査未実施)。そのうちCD4/CD8の記載があったのは3例で、いずれも低下していた。治療としては休薬か、副腎皮質ステロイドのいずれかであったが、予後は良好で死亡例は認めなかった。

### 3. 処方医からの診療情報

当院の5症例に対し乙字湯を処方していた消化器系クリニックの処方医に、乙字湯処方の状況についてインタビューを行った。同クリニックにおける乙字湯の処方件数は、月に少なくとも350~400例と多く、主に痔疾患患者に処方されていた。当初は肺疾患の問診は行われていなかったが、当院からの薬剤性肺障害に関する連絡を

受け取って以後は肺疾患を有する患者への処方を選んでいる、とのことであった。当院への紹介患者以外にも、呼吸器症状（発熱・呼吸困難）が出現した例が数例あり、1例はDLST陰性だが乙字湯を中止して軽快し、他の数例は肺野陰影がみられ、他の総合病院へ紹介受診させていた。また同クリニックでは乙字湯はすべて、便秘への効果が高いことや内服回数 of 利便性などから、同一メーカーの製剤を処方していた。

## 考 察

乙字湯が原因と考えられる薬剤性肺障害の7例を経験した。漢方薬による薬剤性肺障害の発症率は、小柴胡湯が市販後調査で0.04%と疫学的に推定されているのみ<sup>1)</sup>であり、その他の漢方薬については不明である。富山大学和漢診療学講座の研究では、10年間に漢方薬を処方された3,590人のうち3例で漢方薬誘発性の間質性肺炎を発症しており、発症率は0.08%と報告されている<sup>11)</sup>。乙字湯による薬剤性肺障害の文献上の報告数は多くないが、今回インタビューを実施したクリニックの乙字湯処方件数と、把握されている薬剤性肺障害患者数から算出される発症率は少なくとも0.04~0.05%であり、症例の重複や見逃されている症例がある可能性を加味すると小柴胡湯の発症率より高い可能性もある。Enomotoらは1996~2015年にPubMedおよび医中誌に掲載された漢方薬による薬剤性肺障害73例の内訳を報告しており<sup>12)</sup>、その内訳は小柴胡湯19例、柴苓湯12例、清心蓮子飲6例、防風通聖散6例の順に多く、乙字湯は3例のみであった。今回2年10ヶ月間と比較的短期間に症例の蓄積が得られているが、乙字湯が薬剤性肺障害の原因となることへの認知不足のために、診断に至っていないケースがこれまでに多々存在していることも推察される。

1997年に佐藤らは小柴胡湯による薬剤性肺炎72例の臨床的検討を報告している<sup>13)</sup>。小柴胡湯投与開始から肺炎発症までの期間は平均50.2日で、主な自覚症状は咳嗽・呼吸困難・発熱であった。また血清CRP、LDHの上昇を認め、BALF中のリンパ球増加（平均49.8%）、CD4/CD8比低下（平均0.40）を認めている。佐藤らはこれらの所見を小柴胡湯による薬剤性肺炎に共通する所見としているが、いずれも今回我々が乙字湯で経験した薬剤性肺障害の臨床像とも合致している。なお血清SP-Dの上昇についての記載はなく、本報告独自の所見である。

漢方薬による肺障害の画像所見について、特異的な所見は存在しない。「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版2018」<sup>1)</sup>では、画像所見を6つのパターン（びまん性肺胞傷害・非心原性肺水腫・過敏性肺炎類似型・器質性肺炎類似型・非特異性間質性肺炎類似型・急性好酸球性肺炎類似型）に分類している。今回集積した症例では、

胸膜下がスベアされる肺門優位の分布を示し、小葉間隔壁の肥厚を認めている症例が多く、非心原性肺水腫パターンと考える。予後は基本的に良好と考えられるが、一部に牽引性気管支拡張も認めており、びまん性肺胞傷害をきたした重症例もみられたことには留意が必要である。

乙字湯の組成はトウキ・サイコ・オウゴン・カンゾウ・ショウマ・ダイオウである。小柴胡湯にもサイコ・オウゴン・カンゾウが含まれているが、Takeshitaらは乙字湯の成分のうちオウゴンの再投与で発熱・低酸素血症が再現されることを示している<sup>2)</sup>。また富山大学からの報告では、漢方薬により肺障害を発症した全例の処方にオウゴンが含まれていた<sup>11)14)</sup>。オウゴンあるいは乙字湯は一般用医薬品にも含まれており、使用頻度も高く留意すべき漢方薬といえる。また他にも、ダイオウなど他の成分の影響や、製薬会社や製品ごとの違いなどについても今後検討すべき課題があると考えられる。

本研究のlimitationとして、単施設の後ろ向き研究であること、症例数が限られており、発症のリスク因子を検討できていないこと、肺病理組織は一部症例でしか検証していないこと、DLSTや再投与試験は行っていないこと、などが挙げられる。しかしながら乙字湯による薬剤性肺障害の症例を集積した初めての報告であり、臨床像を把握するうえで有意義な知見と思われる。

「漢方薬は副作用が少ない」といった既成概念にとらわれず、漢方薬による薬剤性肺障害をつねに鑑別疾患として考慮することが重要である。また、乙字湯を処方する機会が多い一般臨床家や消化器科医など、肺障害に精通していない医師への啓発も重要となってくる。本報告が乙字湯による薬剤性肺障害の原因究明および治療・予防の一助につながれば幸いである。

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) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018. 2018; 12-46, 87-8.
- 2) Takeshita K, et al. Pneumonitis induced by ou-gon (scullcap). Intern Med 2001; 40: 764-8.
- 3) Hiraya D, et al. Pneumonitis due to an herbal medicine, otsu-ji-to. Eur J Intern Med 2010; 21: 244.
- 4) Sakamoto O, et al. Clinical and CT characteristics of Chinese medicine-induced acute respiratory distress syndrome. Respirology 2003; 8: 344-50.
- 5) 中島香織, 他. 乙字湯による薬剤性肺炎の1例. 第539回日本内科学会関東地方会 2006; 21.

- 6) 本田樹里, 他. 乙字湯による薬剤性肺炎が疑われた1例. 第579回日本内科学会関東地方会 2011; 36.
- 7) 鈴木 桂, 他. 乙字湯の関与が疑われた薬剤性肺炎の1例. 第569回日本内科学会関東地方会 2010; 32.
- 8) 平田優介, 他. 漢方薬による好酸球性肺炎と考えられた2例. 日呼吸会誌 2018; 7 (suppl): 164.
- 9) 齊藤航平, 他. 乙字湯による薬剤性肺障害を来した1例. アレルギー 2019; 68: 978.
- 10) 鈴木李理, 他. 乙字湯による薬剤性肺障害と診断した1例. 気管支学 2018; 40: 391.
- 11) Nogami T, et al. Incidence of kampo medicine-induced interstitial pneumonia: 10 year retrospective study at a university hospital kampo medicine department. *Tradit Kampo Med* 2019; 6: 26-31.
- 12) Enomoto Y, et al. Japanese herbal medicine-induced pneumonitis: a review of 73 patients. *Respir Investig* 2017; 55: 138-44.
- 13) 佐藤篤彦, 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—. 日胸疾患会誌 1997; 35: 391-5.
- 14) Shimada Y, et al. Patient safety incident reports related to traditional Japanese Kampo medicines: medication errors and adverse drug events in a university hospital for a ten-year period. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 547.

### Abstract

#### Drug-induced lung disease caused by the herbal medicine “otsuji-to”

Shuichi Yoshida, Isano Hase, Shoji Suzuki,  
Takanori Asakura and Hiroki Tateno

Department of Pulmonary Medicine, Saitama City Hospital

Seven cases of drug-induced lung disease (DILD) caused by otsuji-to, a popular herbal medicine for hemorrhoids in Japan, were retrospectively reviewed. Patients were admitted to our hospital between January 2019 and October 2021; DILD had developed within 2 weeks to 2 months (median: 35 days) after the initiation of otsuji-to. Fever was the most common symptom, followed by dyspnea and cough, and supplemental oxygen therapy was required in five cases. Serum levels of C-reactive protein and surfactant protein-D were elevated in all cases. Chest computed tomography scans revealed diffuse ground-glass opacities and consolidation with subpleural sparing. Bronchoalveolar lavage fluid showed an increased percentage of lymphocytes and a decreased CD4/CD8 ratio. All cases improved after administration of corticosteroids or withdrawal of otsuji-to. DILD due to otsuji-to is not uncommon and should be considered in cases of interstitial lung disease of unknown cause.