

症 例

防風通聖散による薬剤性肺炎の1例

松島 秀和¹⁾ 高柳 昇¹⁾ 生方 幹夫¹⁾ 徳永 大道¹⁾
 森 朱夏¹⁾ 佐藤 長人¹⁾ 倉島 一喜¹⁾ 柳沢 勉¹⁾
 杉田 裕¹⁾ 河端 美則²⁾ 金沢 実¹⁾

要旨：症例は65歳の男性。肥満，便秘の治療として防風通聖散を内服約1カ月後に咳，発熱，呼吸困難が出現し，当センターに入院した。気管支肺胞洗浄液でのリンパ球比率の増加，経気管支肺生検にて薬剤性肺炎に矛盾しない所見が得られたこと，防風通聖散の内服中止のみにて呼吸不全と胸部X線陰影の改善を認めたことより，防風通聖散による薬剤性肺炎と診断した。防風通聖散に対するリンパ球刺激試験は陽性であった。防風通聖散による薬剤性肺炎の報告は本例が1例目である。

キーワード：薬剤性肺炎，防風通聖散，漢方薬，リンパ球刺激試験

Drug induced pneumonitis ,Bofu-tsusho-san ,Herbal drug ,Drug lymphocyte stimulation test

緒 言

漢方薬は，これまで比較的副作用が少なく安全な薬剤とされてきた。しかし，使用頻度の増加に伴い漢方薬による薬剤性肺炎が認識されるようになった¹⁾。1989年築山ら²⁾による小柴胡湯による薬剤性肺炎の報告以降，報告例が相次ぎ，小柴胡湯以外の漢方薬での報告例も散見されることから，漢方薬内服症例において注意が必要とされている。今回，防風通聖散の内服約1カ月後に急性呼吸不全を来し，気管支肺胞洗浄液（以下BALF）及び経気管支肺生検（以下TBLB）より薬剤性肺炎に矛盾しない所見が得られ，内服中止のみにて呼吸不全の改善を認め，リンパ球刺激試験陽性の結果も合わせ，防風通聖散による薬剤性肺炎と診断できた1例を経験した。若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：65歳，男性。

主訴：乾性咳嗽，発熱，呼吸困難。

既往歴：35歳，脳腫瘍にて抗けいれん剤（carbamazepine, phenytoin）の内服を継続している。37歳，胃潰瘍にて胃全摘術を施行された。

生活歴：喫煙歴40本/日（17年間），飲酒歴日本酒2合/日。

家族歴：特記すべきことなし。

〒360 0105 埼玉県大里郡江南町板井 1696

¹⁾埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

²⁾同 検査部

（受付日平成14年5月29日）

現病歴：2001年12月6日より肥満，便秘に対して近医より防風通聖散が処方され，内服を継続した。12月20日より乾性咳嗽が出現。2002年1月4日より38.5の発熱，呼吸困難が出現したため，1月8日，近医に入院した。胸部CTにて間質性肺炎が疑われ，1月9日当センターに紹介入院した。

入院時現症：身長155cm，体重56kg，体温37.4℃，血圧122/70mmHg，脈拍80/分，呼吸数28/分，貧血，黄疸なし。甲状腺腫大なく，表在リンパ節触知せず。胸部心雑音なし，両側胸部にfine cracklesを聴取した。腹部手術痕あり。浮腫なし，チアノーゼなし，パチ状指なし。

入院時検査所見（Table 1）：WBC 9,200/ μ lと軽度の上昇を認めた。好酸球比は正常範囲内であった。赤沈105mm（1hr），CRP 17.6mg/dl，蛋白分画での α_1 ， α_2 -globulin分画の上昇と急性炎症反応の亢進を認めた。GOT 83IU/l，GPT 52IU/lと軽度の肝機能障害を認め，HCV抗体の陽性と合わせてC型慢性肝炎と判断した。KL-6は266U/mlと正常範囲内であった。入院時の動脈血ガス分析では，酸素2リットル/分の鼻カニューラ吸入でPaO₂ 66Torr，PaCO₂ 32Torrと過換気を伴う低酸素血症を認めた。

画像所見：入院時胸部X線（Fig. 1）では，両側上肺野中心にスリガラス陰影を認めた。胸部CT（Fig. 2a，b）では，両側上葉を中心に小葉間隔壁の肥厚を伴うground-glass attenuationと，両側下葉にair-space consolidationを認めた。

入院後経過：漢方薬である防風通聖散内服1カ月後に発症した間質性肺炎であることより防風通聖散による薬

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	308 × 10 ⁴ /μl	GOT	83 IU/l	CRP	17.6 mg/dl
Hb	10.5 g/dl	GPT	52 IU/l	KL-6	266 U/ml
WBC	9,200/μl	ALP	541 IU/l	IgG	1,206 mg/dl
Neu	63.0 %	LDH	361 IU/l	IgM	543 mg/dl
Eo	5.0 %	TP	5.9 g/dl	HCV-Ab	(+)
Mo	13.0 %	Alb	47.0 %	Arterial blood gas	
Lym	19.0 %	α1	6.3 %	(O ₂ 2 l)	
Plt	18.4 × 10 ⁴ /μl	α2	16.3 %	pH	7.46
ESR	105 mm (1 hr)	β	8.8 %	PaO ₂	66 torr
Urine		γ	21.6 %	PaCO ₂	32 torr
Pro	(-)	BUN	16 mg/dl	SaO ₂	93.4 %
Glu	(-)	Cr	0.7 mg/dl	BAL (rt. B ^{5a})	
Blood	(-)	Na	138 mmol/l	Recovery	85/150 ml
		K	4.2 mmol/l	Cell count	3.0 × 10 ⁵ / ml
		Cl	106 mmol/l	Macro	22 %
		Glu	98 mg/dl	Neu	7 %
		DLST		Eo	3 %
		Bofu-tsusho-san	2.1 SI	Lym	68 %
				CD4/CD8	0.5
				Culture	normal flora
					<i>M. tuberculosis</i> (-)



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing ground-glass opacity in both upper and middle lung fields.

剤性肺炎を強く疑い、抗生物質の投与 (CAZ 2g/日の点滴静注, CAM 400 mg/日の内服) のもと、第1病日より防風通聖散の内服のみを中止した。第2病日に気管支鏡を施行。右 B⁴ で施行した BALF (Table 1) で総細胞数の増加とリンパ球比率の増加を認め、右 B³ にて施行した TBLB ではリンパ球、プラズマ細胞を主体とする胞隔の肥厚と周囲間質の好酸球浸潤を認め (Fig. 3), 間質性肺炎の組織像であった。なお、fibrosis の所見、硝子膜の形成は認めなかった。BALF, TBLB 所見は薬

剤性肺炎に矛盾しない所見であった。第3病日には胸部 X 線所見の悪化 (Fig. 4) と呼吸不全の進行を認めたが、ステロイドなどの投与をせずに経過観察したところ、第7病日より自覚症状、胸部 X 線所見の改善を認め、第22病日に退院した (Fig. 5)。なお入院時に施行した防風通聖散に対する薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) では 2.1 SI と陽性を示した。

考 察

今回我々は、漢方薬である防風通聖散を内服後1カ月に急性呼吸不全を来し、同薬剤の中止のみにて改善し、また BALF, TBLB より薬剤性肺炎に矛盾しない所見が得られ、DLST 陽性と合わせ、防風通聖散による薬剤性肺炎と診断できた1例を経験した。本症例は、Naranjo ら³⁾による adverse drug reaction の診断基準に当てはめると13点中9点となり、definite に相当した。本例は薬剤中止後も一時的に胸部 X 線所見、呼吸不全の悪化を認めたが、薬剤性肺炎において治療後も悪化することがあるという経過は日常临床上重要であると思われた。また、本例は病理学的に間質に好酸球の浸潤を認めたが、それを反映して胸部 HRCT にて小葉間隔壁肥厚所見を呈していた。

漢方薬による薬剤性肺炎は、1989年に築山ら²⁾が小柴胡湯による間質性肺炎を報告し、漢方薬による薬剤性肺炎の存在後注目されて以降、同様の報告例が急速に集積され、临床上注目されている。また、以前はインターフ

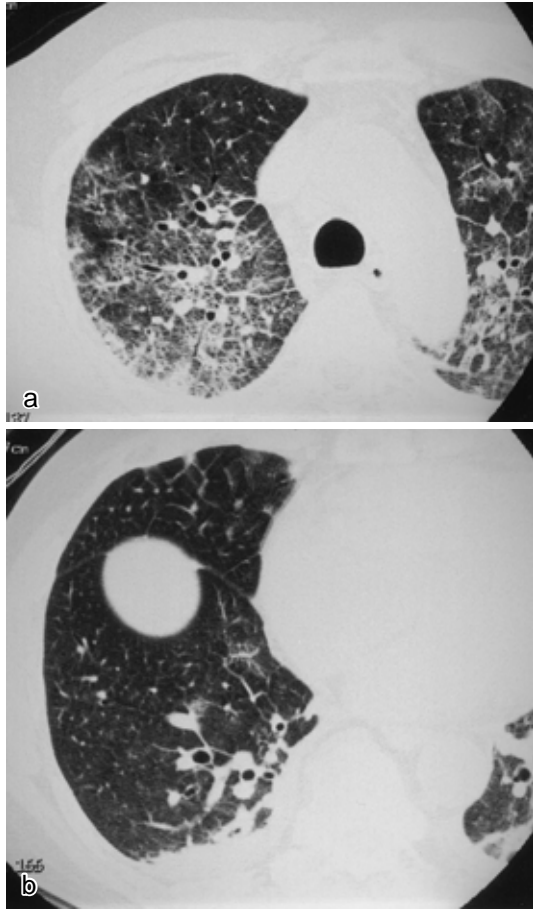


Fig. 2a, b Chest CT on admission showing ground-glass attenuation and thickening of the interlobular septum in both upper lobes, and air-space consolidation in both lower lobes.

エロン療法と小柴胡湯の併用療法による薬剤性肺炎が注目されていたが^{4,5)}、漢方薬単剤による薬剤性肺炎も報告されるようになってきている。

我々が検索し得た詳細の明らかな漢方薬による薬剤性肺炎 44 例について検討を行ったところ⁶⁾⁻¹¹⁾、年齢は 45 歳から 79 歳、平均 62 歳で、性差はなく、基礎疾患に肝機能障害を来している症例が 29 例、66% と多かった。薬剤内服から発症まで 1 カ月以上の経過で発症した症例が 30 例と多く、通常の薬剤性肺炎より発症時期が遅いことが特徴とされている。BALF では、好中球分画の増加は 31%、リンパ球分画の増加は 81%、好酸球分画の増加は 34% に認め、CD 4/CD 8 比は平均 0.86 で 1 以下が 75% を占めた。

漢方薬による薬剤性肺炎の原因薬剤は小柴胡湯が 32 例と最も多く、他には柴朴湯 4 例、柴苓湯 3 例、柴胡桂枝乾姜湯、片子廣、半夏瀉心湯、六君子湯、小柴胡湯 + 黃連解毒湯が各 1 例ずつ報告されている。原因成分として黄芩とする報告が多いが⁹⁾、柴胡¹⁰⁾、半夏¹¹⁾など他の成

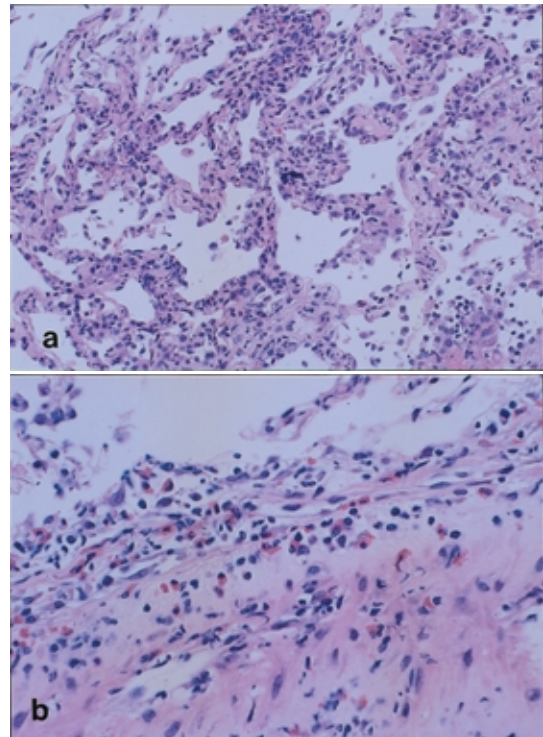


Fig. 3a, b Pathologic findings obtained by transbronchial lung biopsy revealing alveolitis with mainly lymphocytes and plasma cells (Fig. 3a) and infiltration of eosinophils into the surrounding interstitium (Fig. 3b) (HE stain : a , x 20 , b : x 40)



Fig. 4 Chest radiograph on 3rd hospital day showing increased opacity.

分とする報告や各成分の相互作用により発症するという報告もある。DLST については、末梢血にて 41 例中 31 例 76%、BALF にて 7 例中 5 例 71% が陽性であり、漢



Fig.5 Chest radiograph on discharge showing improvement of opacity.

方薬による薬剤性肺炎の診断におけるDLSTの有用性が示唆されている。チャレンジテストは全例が陽性であった。治療はステロイド治療が26例でそのうちパルス療法を施行した症例が13例、薬剤の中止のみが11例であった。予後は44例中3例が死亡したとされている。

防風通聖散は便秘、浮腫、肥満などに対し、日常診療では頻用されている漢方薬のひとつである。成分に黄芩が含まれており、薬剤性肺炎を発症する可能性のある薬剤であるが、本薬剤による薬剤性肺炎の報告は過去にはない。本症例はC型慢性肝炎を合併していたが、肝機能障害症例では薬剤の代謝が阻害されること、免疫調節機構の変調からアレルギー反応が起こりやすいことが言われており¹⁾、本疾患の発症に肝機能障害など宿主の要因が相当関与しているものと推察された。最も報告例の多い小柴胡湯による薬剤性肺炎例においても、内服者の大多数が肝機能障害例である。漢方薬の使用の際、特に肝障害を基礎疾患に持つ症例においては、漢方薬による薬剤性肺炎の発症を念頭に入れ、呼吸器症状を含めた経過観察をすることが必要と思われた。

最後に、薬剤性肺炎の病理組織像として、Cooperら^{12,13)}は(1)chronic interstitial pneumonia, (2)diffuse alveolar damage, (3)bronchiolitis obliterans organizing pneumonia(BOOP), (4)obliterative bronchiolitis, (5)eosinophilic pneumonia, (6)pulmonary hemorrhage, (7)pulmonary hypertension, (8)pulmonary edema, (9)pulmonary veno-occlusive diseaseなどを挙げ、薬剤性肺炎における病理組織像の多彩さを特徴としている。本例は

周囲間質の好酸球浸潤を伴う間質性肺炎で、fibrosis、硝子膜など認めず、可逆性のある病理組織像であり、その病理組織像を反映し薬剤中止のみで改善した。薬剤性肺炎は病理組織像により治療反応性、予後が異なるため、BALF、TBLBの所見から病理組織像を推察し、それに準じた治療を施行することが必要であると考えた。

文 献

- 1) 富岡洋海：漢方薬による肺病変。最新医学 1992; 47:1342-1348.
- 2) 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.
- 3) Naranjo CA, et al: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30:239-245.
- 4) 中川 晃, 山口哲生, 高尾 匡, 他：当院における小柴胡湯・インターフェロン-αによる薬剤性肺臓炎の臨床的検討。日胸疾会誌 1995; 33:1361-1366.
- 5) Heki U, Fujimura M, Ogawa H, et al: Pneumonitis caused by Saikokeisikankyou-tou, an herbal drug. Internal Medicine 1997; 36:214-217.
- 6) 山脇 功, 桂 秀樹, 平良美奈子, 他：漢方薬による薬剤誘起性肺臓炎6例の臨床的検討。日胸疾会誌 1996; 34:1331-1336.
- 7) 畠山 忍, 立花昭生, 森田瑞生, 他：当院における小柴胡湯によると考えられた薬剤性肺臓炎5例の臨床的検討。日胸疾会誌 1997; 35:505-510.
- 8) Ishizaki T, Sasaki F, Ameshima S, et al: Pneumonitis during interferon and/or drug therapy in patients with chronic active hepatitis. Eur Respir J 1996; 9:2691-2696.
- 9) 西森文美, 山崎啓一, 神 靖人, 他：黄芩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) 大坊 中, 吉田順子, 北澤俊一, 他：小柴胡湯により肺臓炎と肝障害を惹起した1例。日胸疾会誌 1992; 30:1583-1588.
- 11) 丸山佳重, 丸山倫夫, 高田俊範, 他：六君子湯による薬剤性肺炎の1例。日胸疾会誌 1994; 32:84-89.
- 12) Cooper JAD, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease, part 1. Am Rev Respir Dis 1986; 133:321-340.
- 13) Cooper JAD, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease, part 2. Am Rev Respir Dis 1986; 133:488-505.

Abstract

A Case of Pneumonitis Induced by Bofu-tsusho-san

Hidekazu Matsushima¹⁾, Noboru Takayanagi¹⁾, Mikio Ubukata¹⁾, Daidou Tokunaga¹⁾,
Shuka Mori¹⁾, Nagato Sato¹⁾, Kazuyoshi Kurashima¹⁾, Tsutomu Yanagisawa¹⁾,
Yutaka Sugita¹⁾, Yoshinori Kawabata²⁾ and Minoru Kanazawa¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, and ²⁾Pathology, Saitama Cardiovascular and
Respiratory Center, 1696 Itai, Kohnan, Ohsato, Saitama, Japan

We encountered a patient in whom Bofu-tsusho-san (Chinese herbal drug) had induced pneumonitis. A 65-year-old man was admitted to our hospital because of cough, fever, and dyspnea about one month after treatment with Bofu-tsusho-san. BALF showed an increase in the total cell number and the percentage of lymphocytes. TBLB revealed interstitial pneumonia. The patient recovered after discontinuation of Bofu-tsusho-san alone. We diagnosed Bofu-tsusho-san-induced pneumonitis. Clinicians should be aware of drug-induced pneumonitis in patients receiving herbal drugs.