

## 症 例

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例笠井 昭吾<sup>1)</sup> 徳田 均<sup>1)</sup> 岡田 徹<sup>2)</sup> 西根 広樹<sup>1)</sup>  
吉川 充浩<sup>1)</sup> 西山 祥行<sup>3)</sup> 北村 成大<sup>4)</sup>

**要旨：**症例は、53歳男性。感冒様症状のため葛根湯内服を開始。約2週間後に乾性咳嗽と労作時呼吸困難が出現し、次第に増悪するため受診。胸部単純写真およびCTにて、右上肺野にスリガラス陰影を認め、高度の低酸素血症があり入院。気管支肺胞洗浄（BAL）を施行し好酸球の著明な増加が認められ、何らかの好酸球性肺疾患と考えられた。原因として薬剤の関与を考え、薬剤リンパ球刺激試験を施行、葛根湯に対して陽性であった。その後、ステロイド治療にて速やかに改善が得られた。葛根湯内服中止後、再発は認めない。葛根湯により急性好酸球性肺炎様の病像を呈した薬剤性肺炎と考えられたが、このような報告は過去に無く、今後の症例の蓄積が待たれる。

**キーワード：**薬剤性肺炎、漢方薬、葛根湯、好酸球性肺疾患、薬剤リンパ球刺激テスト

Drug-induced pneumonitis, Chinese herbal drug, Kakkon-to, Eosinophilic lung disease, Drug lymphocyte stimulation test

## はじめに

葛根湯は、葛根・麻黄・桂皮・芍薬・甘草などを配合成分とし、感冒や肩こり・筋肉痛などに効能を有する薬剤であり、しばしば処方される薬剤である。副作用も比較的少なく、市販薬としても広く普及している。従来、漢方薬は副作用が少ないと認識されてきたが、1989年、小柴胡湯による薬剤性肺炎の報告が相次ぎ、他の漢方薬による薬剤性肺炎の報告も散見されるようになった。今回、我々は、葛根湯が原因と考えられた、急性好酸球性肺炎様の病像を呈した薬剤性肺炎の1例を経験した。葛根湯による薬剤性肺炎の発症報告は過去に無く、また胸部画像上、陰影が右上葉に限局していた点は稀であり報告する。

## 症 例

症例：53歳，男性。

主訴：乾性咳嗽，呼吸困難（HJ-IV度）。

既往歴：特記事項なし。喘息やアトピー等のアレルギーなし。

ギーなし。

家族歴：特記事項なし。喫煙歴：20本/日（20～51歳）。  
飲酒：ビール500ml/日程度。職業：国家公務員（事務）。

生活環境：築6年の新築マンション居住，日照良好。5年前まで約5年間文鳥1羽飼育。空調使用なし。加湿器使用なし。常用薬なし。

現病歴：2003年5月14日より咽頭痛・咳嗽・鼻汁などの上気道炎症症状があり近医受診，処方（サリチル酸アミド配合剤：商品名；PL，Levofloxacin（LVFX）：商品名；クラビット，Bromhexin：商品名；ピソルボン4日分）を受け一旦軽快。5月27日同様の症状にて処方を受けた（Pronase：商品名；エンピナーズ，Bromhexin）。その後，症状は改善傾向にあるが残存するため6月5日より葛根湯の内服を開始，また6月14日より3日間Cefdinir（商品名；セフゾン）の処方を受けていた。6月18日より乾性咳嗽と呼吸困難（HJ-II度）が出現し，胸部単純写真にて右上肺野にスリガラス陰影を認め，肺炎として当院紹介初診。Tosufloxacin Tosilate（商品名；オゼックス）を処方するも改善なく，6月25日精査加療目的で入院となった。

現症：身長180cm，体重65kg，体温37.6℃，血圧138/78mmHg，脈拍78/min・整，眼瞼結膜に貧血や黄疸を認めず。表在リンパ節触知せず。腹部触診にて異常認めず。胸部聴診上右肺で喘鳴聴取。

〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1

<sup>1)</sup> 社会保険中央総合病院内科

<sup>2)</sup> 独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科

<sup>3)</sup> 同 呼吸器外科

<sup>4)</sup> 同 病理

（受付日平成16年10月26日）



Fig. 1 Chest X-ray film obtained on admission, showing ground-glass opacity predominantly in the right upper lung field.

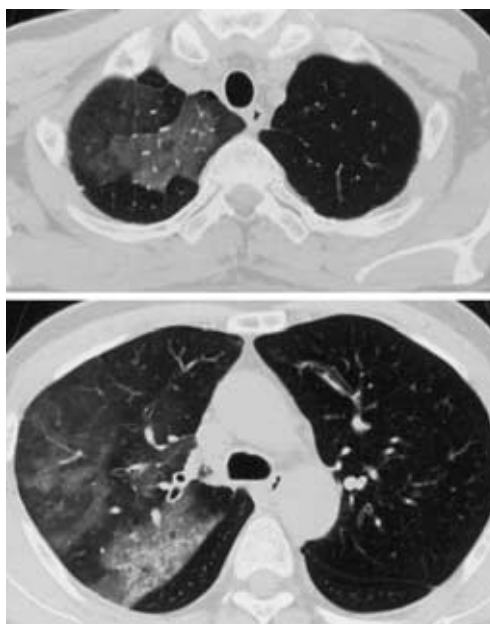


Fig. 2 Chest CT scan obtained on admission, showing panlobular ground-glass opacities in the right upper lobe.

Table 1 Laboratory data on admission

<b>&lt; Hematology &gt;</b>		<b>&lt; Blood chemistry &gt;</b>		<b>&lt; ABG &gt; room air</b>	
WBC	9,360 / $\mu$ l	TP	7.7 g/dl	pH	7.439
Neu	48.4%	Alb	4.3 g/dl	PaCO <sub>2</sub>	36.2 Torr
Lym	17.7%	GOT	24 IU/l	PaO <sub>2</sub>	60.2 Torr
Mono	2.6%	GPT	21 IU/l	SaO <sub>2</sub>	92.1%
Eos	30.9%	LDH	372 IU/l	<b>&lt; BALF &gt;</b>	
Baso	0.4%	( normal	~ 230 IU/l )	Fluid Recovery Rate	48/150 ml
RBC	504 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	ALP	202 IU/l	Total Cell Count	6.8 $\times$ 10 <sup>5</sup> / ml
Hb	16.2 g/dl	$\gamma$ -GTP	66 IU/l	( EOS 93%, Lym 1%, Neu 1%, M $\Phi$ 5% )	
Ht	46.8%	T.bil	0.6 mg/dl	CD4/8	2.07
Plt	25.1 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	BUN	15 mg/dl	<b>&lt; DLST &gt;</b>	
<b>&lt; Serological exam &gt;</b>		Cre	0.7 mg/dl	Kakkon-to	S.I. 201%
CRP	1.6 mg/dl	Na	141 mEq/l	Cefdinir	S.I. 181%
IgG	1,564 mg/dl	K	4.8 mEq/l	Levofloxacin	S.I. 148%
IgA	400 mg/dl	Cl	103 mEq/l	Pronase	S.I. 93%
IgM	142 mg/dl	<b>&lt; Coagulation test &gt;</b>		Sho-saiko-to	S.I. 175%
IgE	660 IU/ml	PT	86%	Ambroxol	S.I. 134%
KL-6	263 U/ml	APTT	30.9 sec		
Mycoplasma Ab	< $\times$ 4	Fbg	564 mg/dl		
C. pneumoniae IgG	( - )	FDP	4 $\mu$ g/ml		
IgM	( - )				
$\beta$ -D glucan	( - )				
ESR	42 mm/1h				

初診時胸部単純写真：右上肺野に淡いスリガラス陰影を認めた ( Fig. 1 ).

初診時胸部 CT：右上葉に限局した汎小葉性のスリガラス影を認めた ( Fig. 2 ).

入院時検査所見：WBC 9,360/ $\mu$ l，分画にて好酸球

30.9% と増加あり，LDH 372 IU/l，CRP 1.6 mg/dl と炎症反応は軽度上昇，PaO<sub>2</sub> 60.2 Torr と動脈血酸素分圧の低下を認めた ( Table 1 ).

経過： $\beta$ ラクタム剤無効であることより，当初はマイコプラズマ等の異型肺炎も考えニューキノロン剤投与を

Table 2 Present illness and medications

	2003/5/14	5/27	5/30	6/5	6/14	6/18 (admission)
symptom	throat pain	→	→	→		
	nasal discharge	→	→	→		
					dry cough	→
						dyspnea →
medications			Kakkon-to	6/5 ~ 6/25		
				Cefdinir	6/14 ~ 16	
	Levofloxacin	5/16 ~ 18				
		Pronase	5/27 ~ 6/4			
	Salicylamide	5/14 ~ 17			Ambroxol	6/17 ~ 25

Table 3 History of Kakkon-to treatments

2001/9/19 ~ 22: 4 days
2001/10/9 ~ 11: 3 days
2001/11/5 ~ 7: 3 days
2003/4/1 ~ 3: 3 days
2003/6/5 ~ 25: 21 days
2003/6/18: Admitted to our hospital because of on-going episodes of dry cough and dyspnea

外来にて開始していた。しかし、自覚症状および胸部単純写真上も改善がなく、更なる呼吸困難の増悪（HJ-IV度）のため入院となった。異型肺炎に関しては、血清学的にマイコプラズマ、クラミジアとも陰性であった。気管支喘息などアレルギー疾患の既往はないにもかかわらず、血液検査にて末梢血の好酸球数増多があること、陰影のわりに動脈血酸素分圧の低下が高度であることから、何らかのアレルギー性肺炎あるいはカリニ肺炎などの真菌感染症やウイルス性肺炎を考えた。なお、入院後、葛根湯などの内服薬はすべて中止とした。第2病日、確定診断目的で気管支鏡検査を施行、右上葉（S3領域）の気管支肺胞洗浄を行った。気管支肺胞洗浄液の細胞診にて真菌やウイルスは認めず、一方、細胞数  $6.8 \times 10^5/\text{ml}$ （好酸球 93%）と好酸球が著増していた（Table 1）。尚、呼吸状態が悪いため経気管支肺生検は施行せず。

以上の検査結果および発症経過より急性好酸球性肺炎（Acute eosinophilic pneumonia: 以下 AEP）に類似した病像が考えられ、気管支鏡検査終了後より治療として Methylprednisolone (mPSL) 250 mg を 3 日間投与した。その後、自覚症状・動脈血酸素分圧の低下・胸部画像所見とも速やかに改善を認めた。発症原因に関しては、本症例では発症の 2 年前まで喫煙歴があるものの以後の喫煙はなく、居住環境も新築のマンション居住と問題なく（帰宅試験も陰性）、その他、粉塵などの吸入歴

も認めず。一方、発症の約 1 カ月前より感冒様症状があり、葛根湯を初めとして数種類の薬剤の内服歴があったため、薬剤の関与を疑い、内服歴の詳細な調査とともに（Table 2）、発症前に内服していた薬剤に関して薬剤リンパ球刺激試験（Drug lymphocyte stimulation test: 以下 DLST）を施行した（Table 1）。結果、DLST にて葛根湯が陽性（S. I. 201%）と判明、内服歴の調査では、2001 年 9 月・10 月・11 月にそれぞれ 3~5 日間、発症 2 カ月前の 2003 年 4 月に 3 日間と、感冒のたびに葛根湯の内服をしていた。今回も 6 月 5 日から発症までの約 2 週間および発症後約 1 週間と、計約 3 週間、葛根湯を内服していた（Table 3）。また、Cefdinir についても DLST 陽性（S. I. 181%）であり、発症（6 月 18 日）前の 6 月 14 日~16 日まで内服していた。過去に本薬剤の内服歴が全くないことと、3 日間と短期の内服であることから、主な原因薬剤としては考えにくい。本薬剤の併用が発症に関与した可能性も考えられた。なお、気管支鏡検査施行（第 2 病日）後、検査に伴い呼吸困難の増悪があり、ただちにステロイド治療を開始したため、葛根湯中止後の自然軽快の有無は明らかではない。しかし薬剤中止後、無治療にて第 2 病日には解熱が得られており、無治療でも改善が得られた可能性もあると思われる。以上、過去の内服歴および今回発症に至るまでの内服歴、また DLST 陽性との結果も合わせ、葛根湯を原因とする薬剤性肺炎と診断した。以後、本剤の内服は禁忌とし、その後の再発は認めていない。

## 考 察

1989 年築山ら<sup>1)</sup>により小柴胡湯による薬剤性肺炎の報告がなされて以来、同薬剤による薬剤性肺炎の発症報告例が相次ぎ<sup>2)</sup>、他の漢方薬での発症報告も散見される。松島ら<sup>3)</sup>は、牛車腎気丸による薬剤性肺炎の 1 例を報告するとともに、本邦における漢方薬による薬剤性肺炎 46

例の文献的検討を行っている。その検討によると、原因薬剤としては小柴胡湯が32例と多く、他、柴朴湯4例、柴苓湯3例などが報告されており、原因成分として、黄芩<sup>4)</sup>とする報告が多いが、他、柴胡<sup>5)</sup>や半夏<sup>6)</sup>とする報告もある。BALFの細胞分画の所見(33例の検討)では、リンパ球増多が81%、好酸球増多が33%と、リンパ球の増多を認める症例が多いが、一方、11例で好酸球性肺炎様の病像を呈していたとしている。

好酸球性肺炎は、肺に好酸球浸潤を生じる疾患の総称であるが、種々の病態が含まれる。1989年Allenら<sup>7)</sup>はPIE症候群や慢性好酸球性肺炎とは異なる臨床経過を呈した、原因不明の好酸球性肺炎を報告し、AEPの疾患概念を提唱した。特徴として、1)1週間以内の急性の発熱、2)低酸素血症(PaO<sub>2</sub> 60 Torr以下)による呼吸不全、3)胸部単純写真上両側びまん性浸潤影、4)BALF中好酸球比率が25%以上、5)寄生虫、真菌その他の感染症や過去のアトピー歴がない、6)ステロイドが著効し、治療終了後も再発を認めない、としている。

本症例では、臨床経過、画像所見、BALF所見はAEPに類似しているが、一方、末梢血の好酸球比率が30.9%と著増しており、通常AEPでは発症初期の末梢血の好酸球数は正常ないし減少していることが多いとされる点と異なっている。AEPの発症原因として、本邦では喫煙との関与の報告が多く<sup>8,9)</sup>、またAEP様の病像を呈した薬剤性肺炎の報告も見られる<sup>10)-13)</sup>。しかし、Allenらの疾患概念であるAEPは、本来、その原因は不明とされており、薬剤との関連性には当初から否定的である。1994年の彼らの報告<sup>14)</sup>では、薬剤性の好酸球性肺疾患を検討し、AEP類似(AEP-like)の病像ではあるが、薬剤性肺障害(certain drug reactions)として、区別して分類している。

近年、気管支鏡検査の普及に従って、肺組織中の好酸球増多が多くの疾患で認められることが判明し、従って現在では、これらを総称して、好酸球性肺疾患(Eosinophilic lung disease)と呼んでいる<sup>15)</sup>。Cordier<sup>16)</sup>は、好酸球性肺疾患の分類として、狭義の意味での好酸球性肺炎は、原因不明であるAEPと慢性好酸球性肺炎(Chronic eosinophilic pneumonia: CEP)の2疾患とし、一方、感染や薬剤などの原因が明らかになったものは、その名称で呼ぶのが妥当としている。従って、我々の症例は、葛根湯が原因と考えられており、AEPと類似した病像を呈した薬剤性肺炎と考えられる。

薬剤性肺炎の診断は、通常、原因薬剤の中止による改善と、DLSTあるいは白血球遊走阻止試験(LMIT)陽性をもってなされている。松島ら<sup>3)</sup>の、漢方薬による薬剤性肺炎46例の検討では、DLSTについては、76%が陽性であり(42例中32例)、薬剤性肺炎の診断に有用

であるとしている。本症例に於いても葛根湯に対してのDLSTは陽性であった。ところで、DLSTは薬剤の抗原刺激により単核球の幼若化反応、増殖・分化を見る検査であるが、多くの漢方薬あるいはその構成生薬自体が、in vitroアッセイにおけるポリクローナルなリンパ球幼若化(マイトジェン)活性を有するとの報告<sup>17)</sup>がある。したがって漢方薬を用いたDLSTにて陽性であった場合、その結果が漢方薬の抗原性を証明しているかどうか疑問である場合も少なくない。

宇野ら<sup>18)</sup>は、被疑薬剤自体がリンパ球刺激作用を有する場合のDLST陽性は、薬剤のアレルゲン性(抗原に対するアレルギー患者の免疫反応)ではなく、薬剤自体のマイトジェン活性あるいはサイトカイン・ケモカイン産生活性を示していることになるとし、したがってDLSTをアレルギー起因薬剤同定試験として用いる場合は、至適抗原調整(薬剤非過敏症者に影響のない被疑薬剤の反応濃度)で行う必要があるとしている。また、大嶽ら<sup>19)</sup>は、漢方薬のDLSTにおいては、単にin vitroで添加した漢方薬の有するマイトジェン活性だけでなく、漢方薬服用によってリンパ球の反応性自体が高まっている可能性を示唆している。従って、薬剤性肺炎が疑われる患者のみならず、正常対象者のリンパ球を用いたDLSTも施行し比較する事も必要と考えられる。本症例では、葛根湯に対するDLSTは陽性であり診断根拠の1つとしたが、発症までの経過で、数年前より感冒のたびに葛根湯を内服していたこと、今回発症する約2週間前より内服を続けていたという内服歴も合わせ、葛根湯による薬剤性肺炎と診断した。葛根湯の内服は控えてもらい、その後1年、再発は認めていない。

## 結 語

葛根湯が原因と考えられた、急性好酸球性肺炎様の病像を呈した薬剤性肺炎の1例を経験した。本剤による薬剤性肺炎の報告は過去になく、本例が1例目である。

本論文の主旨は、第156回日本呼吸器学会関東地方会(2003年9月、東京都)で発表した。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 松島秀和, 高柳 昇, 金沢 実, 他: 牛車腎気丸による薬剤性肺炎の1例 本邦における漢方薬による薬剤性肺炎の文献的考察を加えて. 日胸 2003;

- 62:363-368.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, et al: Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. N Engl J Med 1989;321:569-574.
- 8) 中島正光, 松島敏春: 疾患の病因と病態 急性好酸球性肺炎と喫煙(解説). Annual Review 呼吸器 2002;80:85.
- 9) Nakashima M, et al: Acute eosinophilic pneumonia following cigarette smoking. Internal Medicine 2000;39:759-760.
- 10) 佐々木信, 河南里江子, 渡邊茂樹, 他: セラペプターゼ(ダーゼン)が原因と考えられた急性好酸球肺炎の1例. 日呼吸会誌 2000;38:540-544.
- 11) 中村博幸, 橋本俊夫, 松岡 健, 他: 市販の総合感冒薬による急性好酸球性肺炎の1例. 気管支学 1999;21:54-57.
- 12) 藤森勝也, 嶋津芳典, 鈴木栄一, 他: プラノプロフェン服用後に急性好酸球性肺炎様の経過を示した1症例. 日胸疾会誌 1999;37:401-405.
- 13) 小橋吉博, 中島正光, 二木芳人, 他: 小柴胡湯による急性好酸球性肺炎の1例. 日胸疾会誌 1997;35:1372-1377.
- 14) Allen JN, Davis WB: Eosinophilic lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1423-1438.
- 15) Goetzl EJ, Luce JM: Eosinophilic Lung Disease. In: Murray JF, Nadel JA, eds, Textbook of Respiratory Medicine. 3<sup>rd</sup> ed, W.B. Saunders, Philadelphia, 2000;1757-1773.
- 16) Cordier JF: Eosinophilic Pneumonia. In: Schwarz MI, King TE, eds, Interstitial Lung Disease. 3<sup>rd</sup> ed, B.C. Decker, London, 1998;559-595.
- 17) 難波恒雄, 沢 和子, 橋本泰徳, 他: 免疫調整を有する薬物の開発研究Ⅰ. 伝統医学においてアレルギー疾患に用いられる生薬のリンパ球に対する幼若化活性について. 和漢医薬誌 1989;6:32-39.
- 18) 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;47:401-405.
- 19) 大嶽信弘, 渡辺賢治: 小柴胡湯のマウスリンパ球刺激作用 漢方薬の薬物添加リンパ球刺激試験に関連して. 肝臓 2003;44:194-203.

## Abstract

A case of drug-induced pneumonitis clinically resembling acute eosinophilic pneumonia probably caused by Kakkon-to

Shogo Kasai<sup>1)</sup>, Hitoshi Tokuda<sup>1)</sup>, Tohru Okada<sup>2)</sup>, Hiroki Nishine<sup>1)</sup>, Mitsuhiro Yoshikawa<sup>1)</sup>,  
Hiroyuki Nishiyama<sup>3)</sup> and Shigehiro Kitamura<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Social Insurance Central General Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pulmonary Disease, Tokyo National Hospital

<sup>3)</sup>Department of Respiratory Surgery, Social Insurance Central General Hospital

<sup>4)</sup>Department of Pathology, Social Insurance Central General Hospital

We report a rare case of drug-induced pneumonitis, probably caused by *Kakkon-to* (Chinese herbal drug) clinically similar to acute eosinophilic pneumonia (AEP). A 53-year-old man was admitted to our hospital because of on-going episodes of dry cough and dyspnea on exertion about two weeks after treatment with *Kakkon-to*. A chest radiograph and computed tomographic scan showed ground-glass opacities in the right upper lung fields. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) showed increased eosinophil counts, which led to the diagnosis of eosinophilic lung disease. The drug lymphocyte stimulation test with *Kakkon-to* was positive. Symptomatic improvement was achieved immediately with corticosteroid therapy, and he was discharged. After he discontinued *Kakkon-to*, no relapse has occurred to date. This is the first case report illustrating a possible causal link between *Kakkon-to* and drug-induced pneumonia; accumulation of similar reports are awaited.