

---



---

 症 例 報 告
 

---



---

## Ga シンチグラムにて著明な取り込み像を呈し、オウゴンとサイコの関与が考えられた柴苓湯による薬剤性肺炎の 1 例

山本 尚<sup>1),3)</sup>・筒井奈々子<sup>1)</sup>・加澤 敏広<sup>1)</sup>  
 篠川真由美<sup>1)</sup>・佐藤 弥生<sup>2)</sup>

南部郷総合病院呼吸器内科<sup>1)</sup>, 同 眼科<sup>2)</sup>, 豊栄病院内科<sup>3)</sup>

### A Case of Drug - induced Pneumonitis due to Ougon and Saiko Involved in Sai - rei - to Showing Strong Uptake of Ga Scintigraphy

Takashi YAMAMOTO<sup>1),3)</sup>, Nanako TSUTSU<sup>1)</sup>, Toshihiro KAZAWA<sup>1)</sup>,  
 Mayumi SASAGAWA<sup>1)</sup> and Yayoi SATO<sup>2)</sup>

1) Department of Respiratory Medicine

2) Department of Ophthalmology, Nanbugo General Hospital

3) Internal Medicine, JA Niigata Kouseiren Toyosaka Hospital

#### Abstract

A 77 - year - old man, who had been given Sai - rei - to since 2 months ago because of macular edema occurring after the operation of cataract, admitted our hospital complaining general fatigue, cough, and slight fever. Laboratory data showed the elevation of C - reactive protein and the liver injury. Chest X - ray and CT revealed ground - glass attenuation in both lung fields. Ga scintigram revealed the massive uptake in both lower lung fields. Bronchoalveolar lavage showed an increase of lymphocytes. According to these data, we suspected drug induced pneumonitis and liver injury. Discontinuance of Sai - rei - to recovered his condition, and lymphocyte - stimulation test was positive for Ougon and Saiko, involved in Sai - rei - to. Based on these results we diagnosed this case as Sai - rei - to - induced pneumonitis.

#### 要 旨

症例は 77 歳の男性。既往歴では白内障の手術を受け、その後当科受診の約 2 か月前より黄斑浮腫に対して柴苓湯を内服していた。全身倦怠感、咳嗽、微熱を主訴に当科を初診。血液検査で CRP の上昇、肝機能障害があり、血液ガスでは軽度の低酸素血症が認められた。胸部レントゲンで両肺野に広くスリガラス状陰影がみられ、胸部 CT では気管支血管に沿う形でスリガラス

Reprint requests to: Takashi YAMAMOTO  
 Internal Medicine, JA Niigata Kouseiren  
 Toyosaka Hospital,  
 1 - 11 - 1 Isurugi, Kita - ku,  
 Niigata 950 - 3327, Japan.

別刷請求先：〒950 - 3327 新潟市北区石動 1 - 11 - 1  
 JA 新潟県生連 豊栄病院 内科 山本 尚

状の濃度上昇 (Ground glass opacity; GGO) が認められ、肺病変の精査のため、当科入院となった。薬剤性肺炎、膠原病肺、過敏性肺臓炎などが鑑別にあげられたが、薬剤性肺炎をもっとも強く疑い、降圧剤は数年前から内服しているため、約2か月前より開始した柴苓湯が原因薬剤の可能性が高いものと考え、眼科と相談のうえ、内服を中止して経過観察した。気管支肺胞洗浄 (BAL)、ガリウム (Ga) シンチグラフィーを施行し、BALではCD4/8の低下を伴うリンパ球優位の所見が得られ、Gaシンチグラフィーでは全肺野に著明な取り込み像が見られ、薬剤性肺炎に矛盾しない結果が得られた。肝機能障害、血液ガスの改善を確認後退院し、外来で経過観察。膠原病、過敏性肺臓炎は血液検査、及び帰宅試験から否定された。その後胸部CTで改善を確認し、リンパ球幼弱化試験 (DLST) にて柴苓湯の成分生薬であるオウゴンとサイコに陽性所見が得られ、柴苓湯による薬剤性肺炎と診断した。これまでに11例の報告があるが、オウゴンとサイコのDLSTを施行した症例は本症例が初めての症例であり、これまでの報告例と比較検討したので、報告する。

キーワード：柴苓湯、薬剤性肺炎、オウゴン、サイコ

## 緒 言

薬剤性肺炎の報告について近藤ら<sup>1)</sup>が最初に疫学的な特徴をまとめ、以来近年ではゲフィチニブ (商品名：イレッサ) による肺障害が記憶に新しい<sup>2)</sup>。本邦の漢方薬による薬剤性肺炎の報告は1989年の築山らによる小柴胡湯の症例を始めとして<sup>3)</sup>、報告数が増加し、インターフェロンと小柴胡湯の併用が禁忌となった。しかし、その後の報告は減少している。柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤であり、近年眩暈症、黄斑浮腫に対して使用頻度が増加し、薬剤性肺炎の報告がみられる<sup>4)–6)</sup>。今回我々は柴苓湯による薬剤性肺炎を疑い、成分生薬を用いたリンパ球幼弱化試験 (Drug lymphocyte stimulation test; DLST) で診断を得た1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：77歳、男性。

既往歴：75歳より高血圧にて内服治療中。

家族歴：特記すべきことなし。

主訴：発熱、労作時呼吸困難。

生活歴：喫煙歴はなく、飲酒歴はビール小瓶1本/日を週3日。ペットの飼育歴はない。現在は無職。以前事務職。吸入歴なし。

現病歴：平成26年1月に当院眼科にて白内障

の手術を受けた。3月に黄斑浮腫の診断にて柴苓湯の内服治療が開始された。5月上旬より、全身倦怠感、咳嗽、微熱が出現し、5月20日、当科初診。血液検査にて肝機能障害 (表1)、胸部レントゲンではスリガラス状陰影が認められ (図1)、胸部CTでは下葉背側を中心に気管支血管に沿うGGOが認められた (図2a)。肺病変に対する精査目的に当科入院となった。

入院時現症：身長167cm、体重58kg、体温37℃、血圧145/85mmHg、脈拍78/分、整、結膜に貧血、黄疸なし。発疹なし。体表リンパ節は触知しなかった。胸部の聴診では両側の背側下肺野にfine cracklesを聴取。心音異常なし。腹部は平坦、軟。明らかな圧痛なし。肝脾触知せず。神経学



図1 当院当科入院時胸部レントゲンスリガラス状の濃度上昇が両側下肺野を中心に認められた。

表1 検査所見

[末梢血検査]		[免疫学的検査]		[感染症検査]	
WBC	8340 / $\mu$ l	ANA	<40	マイコプラズマ抗体	<x40
Neu	52.9 %	RF	3 IU/ml	アスペルギルス抗体	(-)
Lym	1.0 %	抗scl-70抗体	<7	尿中肺炎球菌抗原	(-)
Eos	3.1 %	抗SS-A抗体	<7	尿中レジオネラ抗原	(-)
Mono	6.6 %	抗SS-B抗体	<7	オーム病クラミジア	<x4
RBC	441 $\times 10^4$ / $\mu$ l	MPO-ANCA	(-)	$\beta$ -D Glucan	4.8 pg/ml
Hb	13.8 g/dl	PR3-ANCA	(-)	[肺機能検査]	
Ht	40.9 %	IgG	1385 mg/dl	VC	3.51 L
Plt	28.9 $\times 10^4$ / $\mu$ l	IgA	524 mg/dl	%VC	102 %
		IgM	128 mg/dl	FEV1	2.48 L
		C3	75 mg/dl	%FEV1	93.9 %
		C4	27 mg/dl	V50	2.25 L/sec
		CH50	38 U/ml	V25	0.62 L/sec
		[検尿]		%DLCO	64 %
		蛋白	(-)		
		糖	(-)	[気管支肺胞洗浄]	
		潜血	(-)	回収率	51 %
		[尿沈査]		細胞数	8.8 $\times 10^6$ /ml
		RBC	1-4/HPF	分画	
		WBC	1-4/HPF	マクロファージ	36.8 %
		[血液ガス分析] Room air		リンパ球	61.4 %
		pH	7.463	好中球	0.6 %
		PaCO <sub>2</sub>	35.1 Torr	好酸球	1.2 %
		PaO <sub>2</sub>	69.3 Torr	マーカー	
		HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.8 mmol/l	CD3	94.7 %
		BE	1.8 mmol/l	CD4	7.6 %
		[凝固系検査]		CD8	86.8 %
		APTT	40.2 sec	CD4/8	0.1
		PT	12.0 sec	CD20	0.9 %
		PT INR	1.08	細胞診	Negative
		Fibrinogen	229 mg/dl	細菌培養	(-)
		FDP	<10 $\mu$ g/ml		
		D-D	2.1 $\mu$ g/ml		

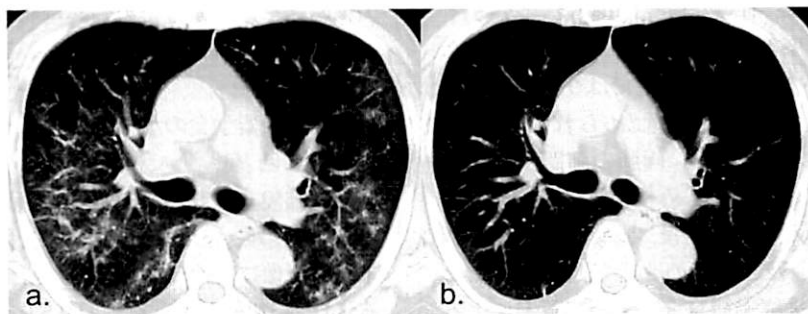


図2 a. 入院時胸部 CT 気管支血管周囲を中心に Ground glass opacity が認められた。b. 薬剤中止7か月後胸部 CT 陰影の消失が認められた。

経過				
2014.5.20.		5.29.	7.20	12.20
Admission	Discharge			
Ga scinti				
CT	BAL		CT	CT
pCO <sub>2</sub>	35.1	37.9	40.8	41
pO <sub>2</sub>	69.3	83.3	82.5	95
AST	100	89	45	22
ALT	154	153	88	23
γ-GTP	617	729	83	75
KL-6	1320	1501	895	420
		DLST		S.I.
		Ougon		15.9
		Saiko		9.0
		Candesartan		1.6
		Sairei-to		8.1

図3 BAL: Bronchoalveolar lavage, DLST: Drug lymphocyte stimulating test, S.I. Stimulating index



図4 Gaシンチグラフィー  
両肺肺門部から全肺野に著明なUptakeが認められた。

的異常所見はみられなかった。下腿浮腫なし。

入院時検査所見：(表1)末梢血検査に異常所見なく、血清生化学検査にて肝機能障害が認められ、CRP 5.78 mg/dlと炎症反応の亢進が認められた。KL-6は1320 U/mlと上昇していた。免疫学的検査、検尿、尿沈渣に異常所見を認めず、血液ガスでは室内気でPaO<sub>2</sub> 69.3 Torrと低下がみられた。凝固系検査に異常はみられなかった。

経過：(図3)入院後、薬剤性肺炎、及び肝障害を疑い、比較的症状が安定していたことから、柴苓湯の服薬中止のみで経過を観察した。呼吸機能、Gaシンチグラフィー、及びBALを行った。感染症の検索では、有意な所見は得られなかった。呼吸機能では、%DLCOが64%と低下していた以外はほぼ正常であった。BALではリンパ球優位の細胞増加、CD4/8の低下が認められた(表1)。Gaシンチグラフィーでは、両肺の肺門部から全肺野に著明な取り込みが認められた(図4)。以上の検索を終え、入院一週間後、服薬中止のみで肝機能、血液ガス、及び症状の改善が認められたことから退院、外来経過観察とした。柴苓湯による肝障害、及び肺障害を疑い、退院2か月後に、カンデサルタンと、ツムラ製薬からの供与を得て、

柴苓湯、オウゴン、サイコを用いたDLSTを施行した。カンデサルタンは陰性であったが、柴苓湯、オウゴン、サイコが強陽性であった(図3)。以上より、柴苓湯の薬剤性肺炎と確定診断した。退院7か月後には、肝機能障害、及びKL-6はほぼ正常化し(図3)、胸部CTもほぼ陰影の消失が認められた(図2b)。

## 考 察

薬剤性肺炎の診断に特異的なものではなく、臨床的な経過や所見と、除外診断によってなされる。因果関係を確認するための薬剤誘発試験(チャレンジテスト)は倫理的問題から、その実施は限られる。

日本呼吸器学会の手引きによる薬剤性肺炎の田村らの診断基準<sup>7)</sup>では(1)薬物開始後(1-12週)に肺障害を認める(2)初発症状として発熱、咳、呼吸困難、発疹(2項目以上を陽性とする)(3)末梢血液像に白血球増多または好酸球増多を認める(4)薬剤感受性テスト(DLST、パッチテスト)が陽性である(5)偶然の再投与により肺障害が再現する、のうち(1)(4)または(1)(5)を満た

表2 Clinical and CT characteristics of drug - induced pneumonitis caused by Sai - rei - to

Reporter	Age- Sex	Duration of medication (days)	WBC (/μl)	CRP (mg/dl)	LDH IU/l	KL-6 U/ml	CT-findings	DLST	BALF TCC (x10 <sup>6</sup> /ml)	Lym %	CD4/8
Yamawaki	66/F	22	10030	12.1	750	NR	Fine reticular opacities	(+)	2.8	47	0.33
Yamawaki	74/M	110	9840	23.2	703	NR	Consolidation, GGO, Pleural effusion	(-)	ND		
Maeno	51/F	90	5300	<0.3	481	NR	GGO, Atelectasis	(-)*	1.0	70.9	0.14
Shinohara	61/M	45	9180	3	592	NR	GGO	(+)	5.0	53	0.07
Arimoto	54/M	About 30	7400	5.05	814	NR	GGO	(+)	3.0	60	0.12
Sakamoto	68/M	8	9600	11.1	936	ND	GGO, Consolidation	(-)		ND	
Sakamoto	52/M	49	11400	17.7	1037	1120	GGO	ND		ND	
Itoh	77/M	5	13130	3.71	722	364	GGO, Consolidation	(+)	2.2	21	1.0
Takayama	65/F	About 100	8000	6.7	431	515	GGO	(+)	3.1	14	0.20
Tanoue	52/F	23	9600	23.2	1235	ND	GGO, Reticulation	(-)	2.0	52	0.20
Miyakawa	38/M	40	12600	1.67	480	849	GGO, Consolidation Reticulation	(-)	2.7	33	0.16
Our case	77/M	68	8340	5.78	324	1320	GGO, Reticulation	(+)	8.2	61	0.1

※ a test of bronchoalveolar lavage fluid was positive. NR: not recorded, ND: not done, GGO: ground glass opacity, DLST: drug lymphocyte stimulating test

すものを確診としているが、本症例では、(1)(2)(4)を満たしており、臨床経過中にこの薬剤の中止のみで改善していることから、柴苓湯による薬剤性肺炎と診断した。

宮川ら<sup>6)</sup>によれば、柴苓湯による薬剤性肺炎の本邦の詳細な報告例は、論文化されている限りでは11例<sup>4)-6)</sup>あり、自験例を含めると12例となる(表2)。年齢層は、柴苓湯を服薬する疾患の好発年齢にもよることから一定しないが、内服期間は3-12週が多い。CT所見ではスリガラス状濃度上昇が認められ、BALではリンパ球主体の細胞増加とCD4/8低値が大きな特徴とされる。本症例も内服期間は約12週、CTでは気管支血管周囲が中心ではあったが、スリガラス状濃度上昇を認めており、BALでもリンパ球優位、CD4/8低値が認められ、特徴的な所見を呈していた。これまでの症例報告では検討されていないが、本症例ではGaシンチグラムにて著明な取り込み像が見られたことも特徴的であった。薬剤性肺炎とGaシンチグラムの所見については、抗結核薬の薬剤性肺炎で報告があるが<sup>8)</sup>、一定の見解がない。本症

例のGaシンチグラムの取り込みは、CTでの病変よりも広い範囲で見られており、肺全体の反応であることを示唆しており、柴苓湯の薬剤性肺炎の特徴の一つとして挙げうる可能性が考えられる。DLSTについては、施行されたものが本例を含めて12例中11例で、陽性を示したものが7例であった。近年の漢方薬の薬剤性肺炎解析の特徴として、薬剤の各成分に対するDLSTが施行されている検討が増加していることが挙げられる。築山ら<sup>3)</sup>は、オウゴンが薬剤性肺炎の原因成分であると報告しており、その後も各種漢方薬による薬剤性肺障害の原因成分としてオウゴンの関与を推定する報告がみられ<sup>9)-11)</sup>、現在柴苓湯の薬剤性肺炎の原因生薬はオウゴンであると認識されている。しかしながら、柴苓湯は、サイコ、オウゴンなど12の生薬を含む薬剤である。この成分生薬全てについてDLSTを施行することは現実的ではないことから、本症例では、検討の結果、柴苓湯、オウゴンに、次いで薬剤性肺炎の報告が多いサイコ<sup>12)13)</sup>についてもDLSTを施行した。その結果、Stimulation indexは柴苓湯8.1、オウゴンが15.9、サイ

コが9.0と高値であった。本症例はカンデサルタンが陰性コントロールとして存在することから有意な結果と考えられた。この結果は、オウゴンのみが制限される成分生薬ではなく、他に関与する成分生薬が存在する可能性があることを示唆するものと考えられる。確かに、DLSTの結果については、種々の議論の余地は残る<sup>14)</sup>。しかし、各種の成分生薬を用いたDLSTにより、今後使用を控える漢方薬が挙げられる利点は大きく、例えば、オウゴンのみをとっても最低27の漢方薬の成分の一つとなっており、その中には薬剤性肺炎の報告のある薬剤が複数含まれている<sup>15)</sup>。さらにサイコは最低30以上の漢方薬に含まれており、漢方薬白体の使用を差し控える注意が必要となる。柴苓湯の薬剤性肺炎に関して、オウゴンのみを考慮にとどまることの危険性を示唆する結果であると考えられ、今後の症例の積み重ね、検討を要するものと考えられた。

薬剤性肺炎の発症機序にはアレルギー性機序と、細胞傷害性機序が考えられている<sup>16)17)</sup>。漢方薬による薬剤性肺炎はアレルギー性機序によるものが多いとされるが、小柴胡湯による死亡例を代表とする細胞障害性機序のケースも存在する<sup>18)</sup>。今後の更なる検討が必要と考えられた。

#### 謝 辞

尚、オウゴン、サイコの提供を頂き、ご協力いただきましたツムラ製薬様に深謝いたします。

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。

#### 文 献

- 1) 近藤有好：薬剤性肺炎の疫学。呼吸 10: 594-603, 1991.
- 2) 澁川奈義夫, 柴山卓夫, 多田敦彦, 河田典子, 木村五郎, 平野 淳, 岡田千春, 宗田 良, 山島一郎, 高橋 清：ゲフィチニブによる間質性肺炎の詳細な経過をHRCTで追跡しえた肺腺癌の1例。日呼吸会誌 42: 523-527, 2004.
- 3) 築山邦規, 田坂佳千, 中島正光, 日野二郎, 中浜力, 沖本二郎, 矢木 晋, 副島林造：小柴胡湯による薬剤誘起性肺臓炎の1例。日胸疾会誌 27: 1556-1561, 1989.
- 4) 山脇 功, 平良真奈子, 桂 秀樹, 角陸知妹, 橋本幾太, 中村悟己, 小林 寛：柴苓湯による薬剤誘起性肺臓炎の1例。呼吸 16: 485-489, 1997.
- 5) 伊東友好, 藤本寛樹, 梅川加奈子, 蓮倉香陽子, 南 謙一, 少路誠一：柴苓湯による薬剤性肺炎の1例。日呼吸会誌 44: 833-837, 2006.
- 6) 宮川倫子, 望月吉郎, 中原保治, 河村哲治, 佐々木信, 塚本宏壮, 田畑寿子, 岡田秀明：柴苓湯による薬剤性肺炎の1例。日呼吸会誌 47: 47-51, 2009.
- 7) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会編。薬剤性肺障害の診断・治療の手引き。メディカルレビュー社, 東京, 2012.
- 8) 遠藤健夫, 斎藤武文, 中山美香, 大瀬寛高, 渡辺定友, 玉井誠一, 長谷川鎮雄：Isoniazidによる薬剤性間質性肺炎の1例。日呼吸会誌 133: 100-105, 1998.
- 9) 西森文美, 山崎啓一, 神 靖人, 吉村信行, 月本光一, 別府穂積, 市岡正彦, 吉澤靖之：黄ごんによると思われる薬剤性肺炎の1例。日呼吸会誌 37: 396-400, 1999.
- 10) Takeshita K, Saisho Y, Kitamura K, Kaburagi N, Funabiki T, Inamura T, Oyamada Y, Asano K and Yamaguchi K: Pneumonitis induced by Ou-gon (Scullycap). Intern Med 40: 746-748, 2001.
- 11) 寺田真紀子, 北澤英徳, 川上純一, 足立伊佐雄：漢方薬による間質性肺炎と肝障害に関する薬剤疫学的検討。医療薬学 28: 425-434, 2002.
- 12) 関山忠孝, 浅井康夫, 藤江俊雄, 勝呂 元, 橋本修：柴胡加竜骨牡蠣湯による薬剤性肺炎の1例。日呼吸会誌。47: 362-366, 2009.
- 13) 井上哲郎, 田中栄作, 櫻本 稔, 水口正義, 前田勇司, 谷澤公伸, 橋本成修, 野間恵之, 田口善夫：補中益気湯による薬剤性胸膜炎の1例。日呼吸会誌。45: 258-261, 2007.
- 14) 篠原陽子, 大野智之, 森本絵美子：柴苓湯による薬剤性肺炎の1例。日胸 57: 132-135, 1998.
- 15) 手丸理恵, 山下直宏, 松井祥子, 大田 亨, 川崎聡, 小林 正：柴苓湯による薬剤性肺炎の1症例。日胸疾会誌 32: 485-489, 1994.

- 16) Cooper JAD Jr, White DA and Matthay RA: Drug induced pulmonary disease. Part1: Cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 133: 321 - 340. 1986.
- 17) Cooper JAD Jr, White DA and Matthay RA: Drug induced pulmonary disease. Part2: Non cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 133: 488 - 505, 1986.
- 18) 富岡洋海, 橋本公夫, 大西 尚, 藤山理世, 桜井 稔泰, 多田公英, 坂本廣子, 岩崎博信: 小柴胡湯服用中に発症した間質性肺炎の 1 剖検例. 日呼吸会誌 37: 1013 - 1017, 1999.

(平成 28 年 6 月 28 日受付)

---