

《症例報告》

柴苓湯が原因と考えられた薬剤性肺障害の一例

中内友合江¹⁾, 坂東弘基²⁾, 森田優²⁾, 岡本悠里²⁾, 豊田優子²⁾

要旨：症例は66歳，女性．近医で突発性難聴に対し柴苓湯を投与され，3週間後に咳嗽，呼吸困難，発熱が出現したため内服を中断し前医を受診した．胸部X線写真で間質性肺炎を疑われ当院紹介となった．入院時酸素化低下を認め，胸部CTで両側びまん性にすりガラス影を認めた．急性発症の間質性肺炎としてステロイドパルス療法後にプレドニゾロン0.5mg/kgで治療継続したところ，症状と画像所見は速やかに改善を認めた．精査では特異的所見はなく，発症に至った経過やステロイド反応性が良好であること，柴苓湯のリンパ球幼若化テストが陽性であったことなどから，柴苓湯による薬剤性肺障害と診断した．薬剤性肺障害の原因の約10%が漢方薬で，その中でも柴苓湯は小柴胡湯に次いで報告が多い．薬剤性肺障害に特異的な検査所見はなく，薬剤投与歴や症状，画像所見から薬剤性肺障害を鑑別に挙げることが大切である．

キーワード：薬剤性肺障害，柴苓湯，間質性肺炎，リンパ球幼若化テスト

はじめに

薬剤性肺障害は薬剤投与中に起きた呼吸器系障害の中で薬剤と関連があるものと定義されている¹⁾．その原因の約10%を漢方薬が占め¹⁾，小柴胡湯に次いで柴苓湯によるものの報告が多い^{2,3)}．今回，柴苓湯が原因と考えられステロイド治療が著効した薬剤性肺障害の一例を経験したため報告する．

症例

患者：66歳，女性

主訴：呼吸困難，発熱

既往歴：突発性難聴，骨粗鬆症，アレルギー性鼻炎

内服薬：ホクナリンテープ，アンブロキソール，クロペラスチン，アルファカルシドール，カリジノゲナーゼ，テプレノン，メコバラミン，アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物

生活歴：喫煙歴なし，住居は木造築35年，猫一匹を飼育，羽毛布団や加湿器など使用なし

アレルギー歴：牡蠣，ノルフロキサシン，ミノサイクリン，ポラプレジンク

現病歴：突発性難聴に対して近医耳鼻科で3週間プレドニゾロンを投与された．引き続き

柴苓湯の投与が開始されたがその3週間後に咳嗽と呼吸困難が出現し39℃台の発熱も伴うようになった．柴苓湯の内服を自己中断し近医内科を受診したところ，胸部X線写真で間質性肺炎を疑われ，当院紹介受診し，低酸素血症を認めたため精査加療目的で入院となった．

入院時現症：身長160cm，体重55kg，BMI 21.5．体温37.4℃，脈拍97/分，血圧139/82mmHg，SpO₂ 88% (room air)．眼瞼結膜貧血なし．心音清・雑音なし．両側下肺野でfine cracklesを聴取．下腿浮腫なし．皮疹なし．

入院時検査所見（表1）：白血球増多，LDH上昇，CRP上昇を認めたが，好酸球増多やKL-6上昇を認めなかった．結核や真菌症を疑う検査所見はなく，喀痰培養で有意な起炎菌の発育を認めなかった．

表1．入院時検査所見

WBC	87.8 ×10 ³ /μL	GOT	33 IU/L	抗核抗体抗体価	<40 倍
Neut	73.6 %	GPT	20 IU/L	抗ds-DNA抗体	<0.5 IU/mL
Baso	0.5 %	LDH	297 IU/L	抗SS-A抗体	(+)
Lymph	15.9 %	γ-GTP	36 IU/L	抗scl-70抗体	(-)
Mono	4.6 %	T-Bil	0.4 mg/dL	抗CCP抗体	<0.5 U/mL
Eos	5.4 %	Alb	3.9 g/dL	抗ARS抗体	(-)
Hgb	12.8 g/dL	BUN	15.3 mg/dL	C-ANCA	<0.5 IU/mL
PLT	13.1 ×10 ⁴ /μL	Cre	0.64 mg/dL	P-ANCA	<0.5 IU/mL
PT(秒)	11.9 秒	Na	144 mEq/L	T-SPOT	(-)
INR	1.0	Cl	107 mEq/L	β-Dグルカン	20.0 pg/mL
APTT	30.4 秒	K	3.6 mEq/L	抗トリコスポロン・アサヒ抗体	(-)
D-dimer	0.9	CRP	4.10 mg/dL	喀痰培養	α-Streptococcus
		KL-6	240 U/mL		Coryneform GPR
		フェリチン	151.1 ng/mL		Neisseria species
		IgG	989 mg/dL		
		IgE	138 IU/mL		

¹⁾ 高知赤十字病院 初期臨床研修医

²⁾ 〃 呼吸器内科

入院時胸部 X 線写真 (図 1): 両側中下肺野にすりガラス影を認めた.

入院時胸部 CT (図 2): 両側下葉優位にびまん性にすりガラス影を認めた (Nonspecific interstitial pneumonia; NSIP パターン). 胸水貯留や牽引性気管支拡張を認めなかった.

入院後臨床経過 (図 3): 急性発症の間質性肺炎と診断し, 低酸素血症を伴っていたため気管支鏡検査は行わず, 抗菌薬 (アジスロマイシンとセフトリアキソン) を併用の上, ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 500mg/日) を開始した. その後プレドニゾロン (PSL) 30mg (=0.5mg/kg) / 日内服を継続した. 治療開始後速やかに自覚症状と酸素化は改善した. 感染症を疑う所見は乏しく, また, 抗 SS-A 抗体は陽性だが乾燥症状はなく, その他にも膠原病を疑う所見はなかった. 柴苓湯の中止とス

テロイド治療が有効であったことと柴苓湯のリンパ球幼若化テスト (DLST) が Stimulation Index 値 8.2 と陽性であったことから, 柴苓湯による薬剤性肺障害と診断した. 胸部 X 線写真でも陰影の改善を認め, 第 12 病日に退院した. その後外来にて PSL を漸減したが再燃を認めず, 第 66 病日に胸部 CT で陰影の消失を確認し (図 4), PSL 投与を終了した.

考察

薬剤性肺障害の診断には特異的なものではなく, 薬剤投与歴や薬剤による肺障害の発症リスクと肺障害の画像パターンなどから薬剤性肺障害を鑑別の一つに挙げた上で呼吸器感染症や既存の肺病変の増悪などを除外する必要がある. 薬剤性肺障害の診断基準¹⁾では 1. 薬剤投与開始後 (1~6 週) に肺障害

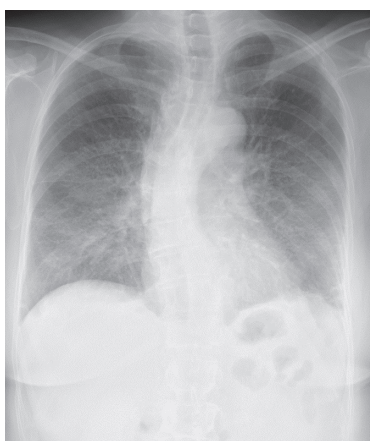


図 1. 入院時胸部 X 線写真
両側中下肺野にすりガラス影を認めた.

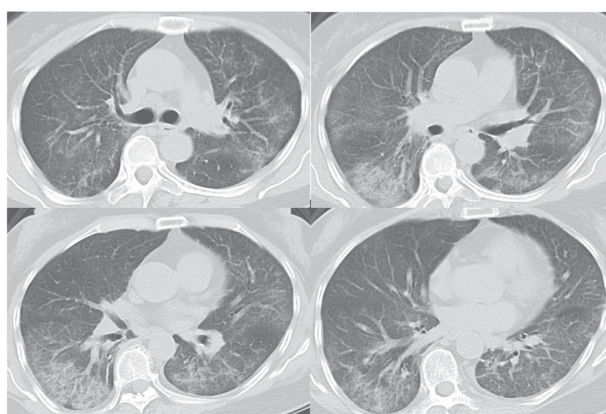


図 2. 入院時 CT 所見
両側下葉優位にびまん性にすりガラス影を認めた. 胸水貯留や牽引性気管支拡張を認めなかった.

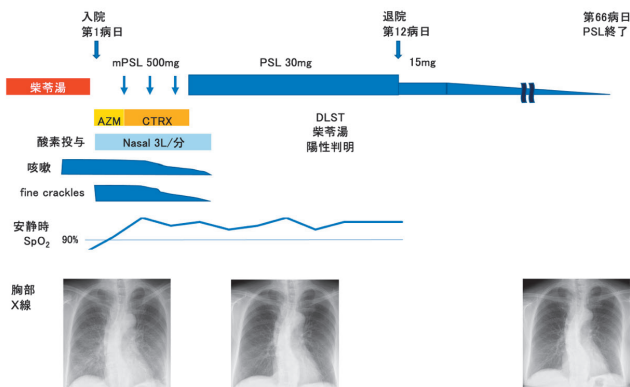


図 3. 入院後臨床経過
mPSL メチルプレドニゾロン, PSL プレドニゾロン, AZM アジスロマイシン, CTRX セフトリアキソン, DLST リンパ球幼若化テスト

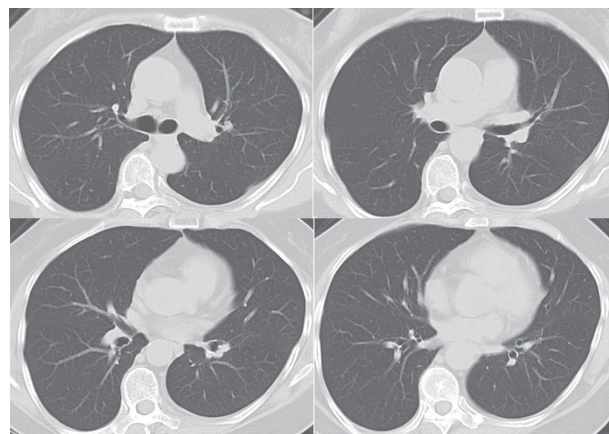


図 4. 終診時 CT 所見
両側下葉にみられたすりガラス影は消失していた.

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. 末梢血液像に好酸球増多または白血球増多を認める, 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と4または1と5を満たすものを確診, 1と2または1と3を満たすものを疑いとしている. 本症例では診断基準のうち1~4の4項目を認め, 柴苓湯による薬剤性肺障害と診断した.

本邦の薬剤性肺障害の原因では56%を抗悪性腫瘍薬が占め, 次いで関節リウマチ治療薬が13%, 漢方薬が10%となっている¹⁾. 漢方薬の中では小柴胡湯の報告が最多で, 次いで小柴胡湯を含む柴苓湯や柴朴湯が多く²⁾³⁾, オウゴンやケイヒが含まれるもので確率が高いと推測されている¹⁾. 漢方薬による薬剤性肺障害の特有の発症機序の報告はなく, 主にアレルギー性機序によるものが考えられている¹⁾.

柴苓湯による薬剤性肺障害の報告は, 過去に15症例あった^{4~17)} (表2). 本症例を含めて, 投与期間は1日から110日と幅広く, 中央値は26.5日であった. CT所見はすりガラス影を認め, 血液検査

所見では白血球増多, CRP上昇, LDH上昇を認めた症例が多いが, 薬剤性肺障害に特異的な所見ではない¹⁾. KL-6は16例中9例で測定し, そのうち5例が陽性であった. 本症例ではKL-6の上昇を認めなかったが, 発症早期のためと考えられた. 気管支肺胞洗浄液 (BALF) でリンパ球増加を認めた症例は10例, CD4/CD8比 (健常者で1.4~2.3) は全例で低下を認め, これは薬剤性間質性肺炎のBALF所見の中で最も頻度が高い¹⁾. 予後については軽快後の偶然の再投与による死亡例が1例あったが, 本症例を含む14例は治療後に軽快を認めた. DLSTを施行した15例のうち陽性を示したのは本症例も含め8例であった. しかし小柴胡湯はそれ自体がリンパ球刺激能を有するため偽陽性が多いとの報告もあり¹⁾, 柴苓湯も同様にDLST偽陽性が多い可能性もあるため, DLSTの結果のみで判断するのではなく, 臨床経過から薬剤性肺障害以外の鑑別診断を除外できているか, 他の被疑薬はないかを慎重に判断する必要がある. 偶然の再投与により症状が再燃し薬剤性肺障害の診断に至ったが死亡した症例の報告もあり¹⁵⁾, 薬剤投与歴の問診は重要と考えられる.

表2. 柴苓湯による薬剤性肺障害16症例

症例	年齢 性別	投与 期間 (日)	CT所見	DLST	WBC (/ μ L)	CRP (mg/dL)	LDH (IU/L)	KL-6 (U/mL)	BALF Lym (%)	CD4/8	予後
1 ⁴⁾	66女	22	網状影、粒状影	+	10030	12.1	750	未実施	47	0.33	軽快
2 ⁵⁾	74男	110	浸潤影、すりガラス影、 胸水貯留	-	9840	23.2	703	未実施	未実施		軽快
3 ⁶⁾	51女	90	すりガラス影、無気肺	-	5300	<0.3	481	未実施	70.9	0.14	軽快
4 ⁷⁾	61男	45	すりガラス影	+	9180	3	592	未実施	53	0.07	軽快
5 ⁸⁾	54男	30	すりガラス影	+	7400	5.05	814	未実施	60	0.12	軽快
6 ⁹⁾	68男	8	すりガラス影、浸潤影	-	9600	11.1	936	未実施	未実施		軽快
7 ⁹⁾	52男	49	すりガラス影	未実施	11400	17.7	1037	1120	未実施		軽快
8 ¹⁰⁾	77男	5	すりガラス影、浸潤影	+	13130	3.71	722	364	21	1.0	軽快
9 ¹¹⁾	65女	100	すりガラス影	+	8000	6.7	431	515	14	0.20	軽快
10 ¹²⁾	52女	23	すりガラス影、網状影	-	9600	23.2	1235	未実施	52	0.20	不明
11 ¹³⁾	38男	40	すりガラス影、浸潤影、網状影	-	12600	1.67	480	849	33	0.16	軽快
12 ¹⁴⁾	77男	68	すりガラス影、網状影	+	8340	5.78	324	1320	61	0.1	軽快
13 ¹⁵⁾	83女	8	すりガラス影、浸潤影	-	7200	10.6	560	425	記載なし		死亡
14 ¹⁶⁾	39女	16	すりガラス影	+	5100	8.7	231	167	52.6	1.12	軽快
15 ¹⁷⁾	40女	1	すりガラス影、浸潤影	-	9000	1.78	403	325	63	0.21	軽快
本例	66女	20	すりガラス影	+	8780	4.10	297	240	未実施		軽快

結語

柴苓湯が原因と考えられた薬剤性肺障害の一例を経験した。薬剤性肺障害に特異的な検査所見はなく、あらゆる薬剤が原因となりうることを念頭に置き、症状や服薬歴、胸部異常陰影のパターンなどから鑑別に挙げることが大切である。

管支学36(1):68-72, 2014.

17) 木寺信之ほか：柴苓湯により薬剤性肺障害を生じた不妊症例。日受精着床会誌33(2):261-265, 2016.

引用文献

- 1) 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 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 編, メディカルレビュー社, 東京, 第2版, 2018.
- 2) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 HP, 厚生省 医薬安全局, 医薬品等安全性情報 No.146, 2020/12/13 URL:<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/safety-info/0147.html#7>
- 3) 株式会社ツムラ, ツムラ柴苓湯エキス顆粒(医療用)添付文書, 第8版, 2013.
- 4) 山脇功ほか：柴苓湯による薬剤誘起性肺臓炎の1例. 呼吸16(3):485-489, 1997.
- 5) 山脇功ほか：漢方薬による薬剤誘起性肺臓炎6例の臨床的検討. 日胸会誌34:1331-1336, 1996.
- 6) 前野敏孝ほか：日胸疾会誌35(12):1347-1351, 1997.
- 7) 篠原陽子ほか：柴苓湯による薬剤性肺炎の1例. 日胸臨57:132-136, 1998.
- 8) 有本太一郎ほか：柴苓湯によると考えられた薬剤性肺臓炎の1例. 日胸臨58:342-345, 1999.
- 9) Sakamoto O, et al. :Clinical and CT characteristics of Chinese medicine-induced acute respiratory distress syndrome. Respirology 8:344-350, 2003.
- 10) 伊東友好ほか：柴苓湯による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌44(11):833-837, 2006.
- 11) 高山聡ほか：柴苓湯による薬剤性肺炎の一例. 共済医報55:21-25, 2006.
- 12) 田ノ上雅彦ほか：柴苓湯, 小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例. アレルギーの臨27:859-864, 2007.
- 13) 宮川倫子ほか：柴苓湯による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌47(1):47-51, 2009.
- 14) 山本尚ほか：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. 新潟医会誌130(12):699-705, 2016.
- 15) 成田裕介ほか：二度にわたり Acute respiratory distress syndrome (ARDS) を発症した柴苓湯による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌46(10):825-831, 2008.
- 16) 西本幸司ほか：気管支肺胞洗浄液のリンパ球刺激試験が陽性を示した柴苓湯による薬剤性肺炎の1例. 気