

漢方薬による薬剤性肺炎 ケースカンファレンス

葛城山★
金剛山★

ごせ
松村医院(奈良県御所市) 松村榮久

2019.6.9 ACP日本支部

症例 60歳代男性

主訴：登山で軽い息切れ

現病歴：健脚でふだん毎月1-2回登山をしている。
平成〇年3月4日の金剛山(標高1125m)登山の時は異常を感じなかったが、3月25日の葛城山(標高959m)登山の際、いつもより呼吸が乱れる感じを覚えた。平地歩行では症状はない。4月10日の定期受診日に当院を受診。発熱なし。

職業：老舗企業の社長、温厚で辛抱強い

喫煙：30歳頃より禁煙、飲酒：40歳頃より飲まず

実は、最初に思ったこと この訴えは本当に病的なのか？

60歳代男性

約1000mの登山で少し息切れを自覚した
でも他人に遅れることなく、頂上まで登れた
...私当時53歳も葛城山に登るが息切れする
健脚の年配の方に追い抜かされている...

患者さんの訴え

少しの症状で来院する、大げさな人

ほどよい訴えをする人

少々の事では訴えない、控えめな人

患者さんの訴え

少しの症状で来院する、大げさな人

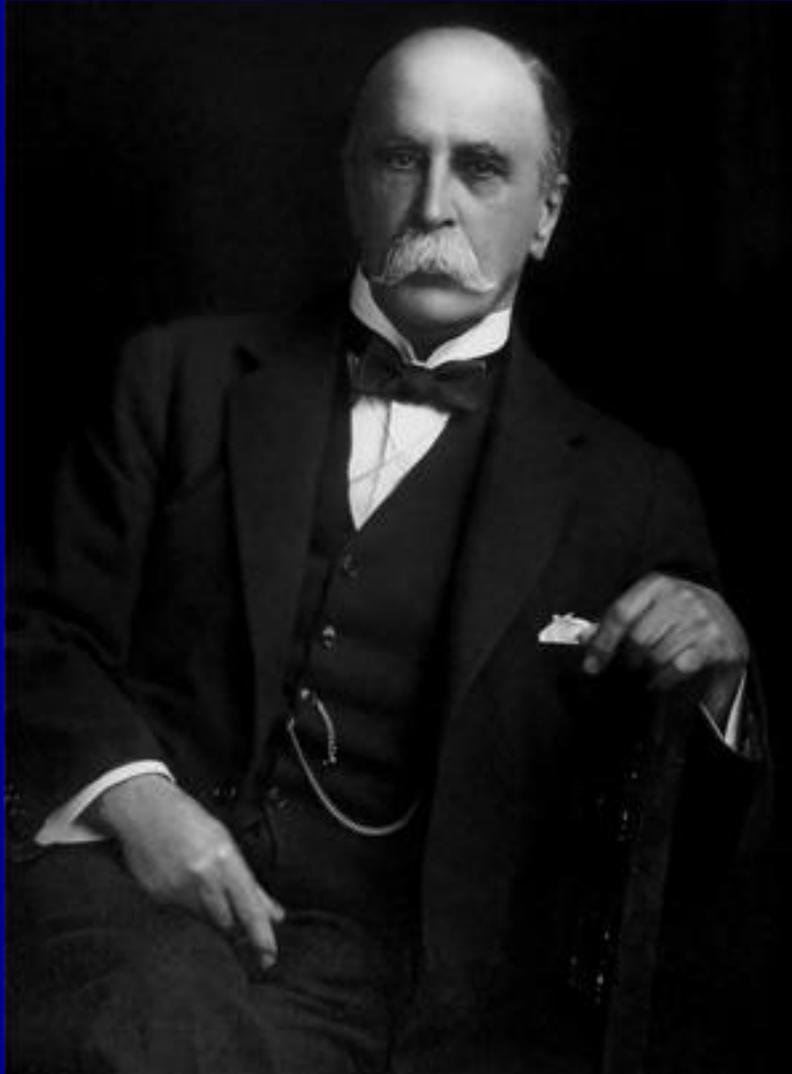
「こんな些細な事で来院したの？」

少々の事では訴えない、控えめな人

「なぜもう少し早く来院しなかったの？」

・その瞬間に誤診の影が忍び寄っている

ウィリアム・オスラー



William Osler (1849 - 1919)

カナダ出身の内科医。ペンシルベニア大学、オックスフォード大学などで教授を務めた。医学教育にも情熱を捧げ、今日の医学教育の基礎を築いた名医としても有名

平静
の心

患者さんの訴え

少しの症状で来院する、大げさな人

「こんな些細な事で来院したの？」

⇒疾患に対する感度の高い患者

⇒早めの来院、見落とし・手遅れになりにくい人

「早めに来て頂いて、良かったです♥」

患者さんの訴え

少々の事では訴えない、控えめな人

「なぜもう少し早く来院しなかったの？」

⇒疾患を有する特異度の高い患者

⇒来院したからには高い確率で病気がある人

「この度は、良く来てくれました♥」

(些細なことでは受診しない辛抱強い人⇒精査！)

主訴：易疲労感、タイムが落ちた



症例 60歳代男性

主訴：登山で軽い息切れ

現病歴：健脚でふだん毎月1-2回登山をしている。
平成〇年3月4日の金剛山(標高1125m)登山の時は異常を感じなかったが、3月25日の葛城山(標高959m)登山の際、いつもより呼吸が乱れる感じを覚えた。平地歩行では症状はない。4月10日の定期受診日に当院を受診。発熱なし。

職業：老舗企業の社長、温厚で辛抱強い

喫煙：30歳頃より禁煙、飲酒：40歳頃より飲まず

既往歴

狭心症(5年前、冠動脈stent留置)

高血圧症(4年前より投薬)

高コレステロール血症(3年前より投薬)

肺癌(2年前、胸腔鏡下右肺S⁶部分切除)

前立腺肥大症(2年前より投薬) 以上、当院で投薬

痔核(本年2月、他院肛門外科にて通院投薬中)

当院の処方: バイアスピリン、アムロジピン、
プラバスタチン、タムスロシン

Problem List (病歴)

1. 労作時息切れ(約3週間のうちに発症)
2. 肺癌切除歴の既往(早期、治癒切除)
3. 狭心症ステント治療後
4. 高血圧症(治療中)
5. 高コレステロール血症(治療中)
6. 前立腺肥大症
7. 痔疾

問診で追加で聞きたいことは？

カルテの書き方(問診すべき内容)

- 主訴、現病歴、既往歴、家族歴
- 薬剤歴、アレルギー歴、酒、タバコ
- 社会歴(職業歴、海外渡航歴、性交渉歴)
- Review of System

by 田村謙太郎先生

(ナショナルメディカルクリニック

信州大学医学部総合診療科 委嘱講師)

薬剤服用歴

バイアスピリン1錠

アムロジピン(5)1錠

プラバスタチン(5)1錠

タムスロシン(0.2)1cap (18ヶ月間同じ)

乙字湯(2.5g)3包 (46日前より開始)

ポステリザン軟膏 (同上)

身体所見

身長169cm、体重66kg、BMI 23.1

全身状態良好、脈拍74/分整、血圧132/70mmHg、

SpO₂ 96%、甲状腺腫なし、表在リンパ節なし

心音：S₁S₂正常、S₃S₄(-)、心雑音なし

呼吸音：両側背部下肺野に吸気終末にわずかな
fine cracklesを聴取

浮腫なし、皮疹なし

Problem List (問診、身体所見)

1. 労作時息切れ(約3週間のうちに発症)
2. 肺癌切除歴の既往(早期、治癒切除)
3. 狭心症ステント治療後
4. 高血圧症(治療中)
5. 高コレステロール血症(治療中)
6. 前立腺肥大症
7. 痔疾
8. 両側下肺野にfine crackles

胸部X-P (HO.4.10)



鑑別診断は？

鑑別診断

数週間の経過で発症した間質性肺病変
(男性、肺癌切除歴あり、原因は?)

膠原病・血管炎(肺病変先行型膠原病)

アレルギー(過敏性肺臓炎、…)

悪性疾患(肺癌などの癌性リンパ管症?)

感染症(PC肺炎、CMV肺炎?)

労作時息切れの原因

- 心疾患（狭心症既往）
- 肺疾患（肺癌既往）
- 貧血（アスピリン服用、痔疾出血）
- 筋骨格疾患（筋萎縮など）

血液検査

RBC 425, Hb12.9, PLT 39.0, WBC9,000

(Neut62.1, Lym 13.6, Eos 15.6%, Baso 1.0, Mono7.7)

CRP 1.34,

T.Bil 0.3, T.P 6.7, Alb 3.6,

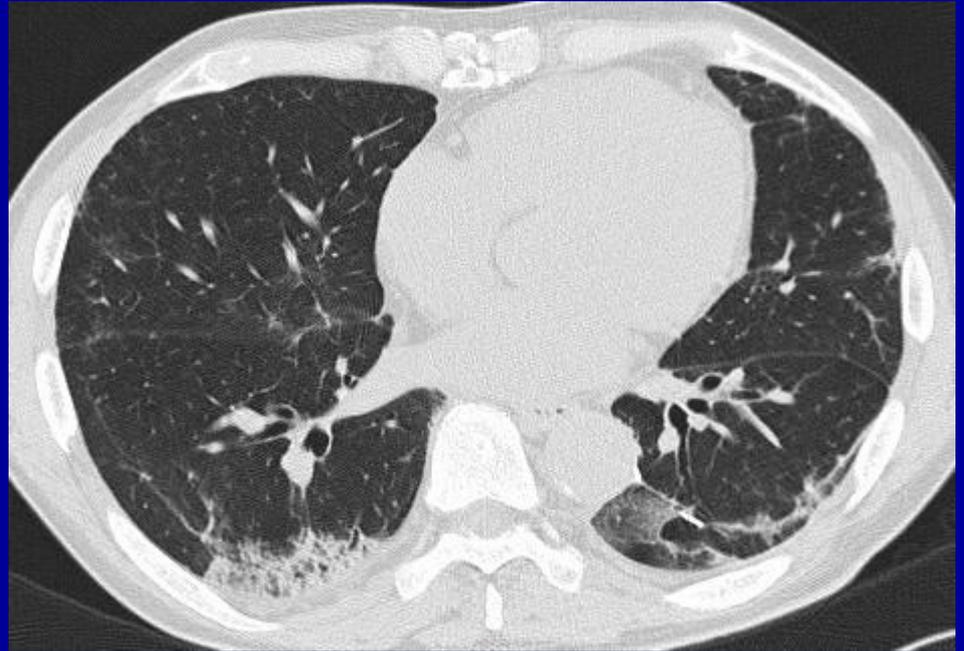
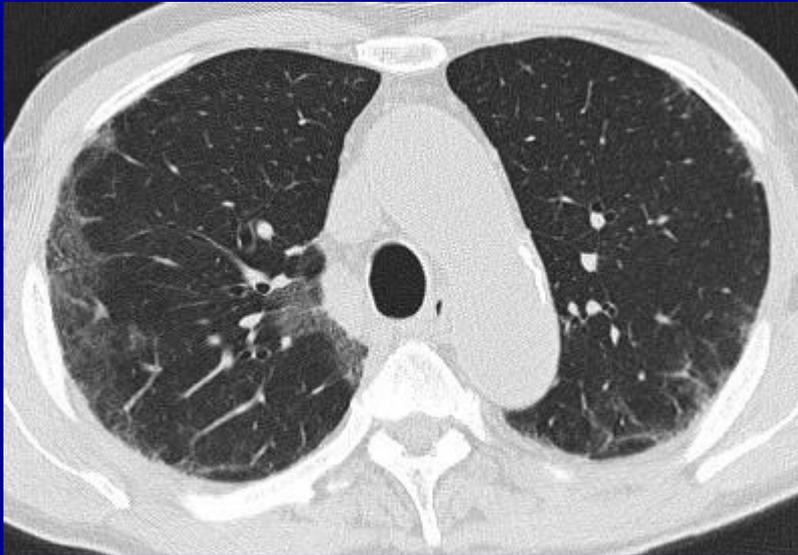
AST 77, ALT 73, ALP 1981, LDH 299, γGTP 665,

BUN 13.6, Cr 0.83,

HBs Ag(-), HCV Ab(-)

軽度の炎症反応、好酸球増多症、肝機能障害

胸部CT (HO.4.11)



CT所見

両側下肺野 末梢優位 非区域性多発浸潤影
陰性所見

腫瘍なし、リンパ節腫大なし

小葉間隔壁肥厚なし、胸水なし

気管支周囲結合織肥厚なし、蜂窩肺なし

(癌性リンパ管症や膠原病肺は否定的)

(PC肺炎、CMV肺炎も否定的)

⇒COP,好酸球性肺炎,薬剤性肺炎を疑わせる

服薬内容

バイアスピリン1錠

アムロジピン(5)1錠

プラバスタチン(5)1錠

タムスロシン(0.2)1cap (18ヶ月間同じ)

乙字湯(2.5g)3包 (46日前より開始)

ポステリザン軟膏 (同上)

乙字湯の成分

トウキ

サイコ

オウゴン

カンゾウ

ショウマ

ダイオウ

※ 添付文書：重大な副作用として間質性肺炎

漢方薬の生薬成分で薬剤性肺炎の原因として関連が強いのは？

- 1) サイコ
- 2) カンゾウ
- 3) ハンゲ
- 4) オウゴン

臨床診断

漢方薬による薬剤性肺炎

過去の報告に経過、画像が合致

(末梢血好酸球増多

肝機能障害 を伴っている事も合致)

治療と経過

乙字湯中止

プレドニン30mg/日にて開始

症状、画像とも著効し以後漸減
(30mg × 7日、20mg × 7日・・・)

合計35日間で終了、治癒

肝機能障害も速やかに正常化

その後7年経過、再発なし

薬剤性肺障害

投薬開始から発症までの期間

消炎鎮痛剤、抗菌薬：投与開始後1-2週間

漢方薬、IFN：2ヶ月くらい

抗結核薬：3ヶ月くらい

金（Gold）：5-6ヶ月くらい

エンドキサン：1年くらい

ブスルファン：2年くらい

漢方薬による肺障害

- 1989年 築山らの1例報告(小柴胡湯)
- 1991年 厚生省の医薬品副作用報告に記載
- 1994年 IFNと小柴胡湯の併用禁忌
- 1996年 小柴胡湯単独の間質性肺炎10例死亡報告
- 1998年 厚生省医薬品安全局:複数例の報告あれば添付文書に記載
- 1998年 厚生省医薬品安全局:200例余りの報告(疑い例を含む)
- 2017年 30製剤で添付文書に「間質性肺炎」の記載(1例報告を含む)

小柴胡湯による薬剤性肺炎の症例報告

●症 例

小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例

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

要旨：小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例を報告した。症例は71歳，女性で，肺炎の診断で入院した。発熱，咳嗽，呼吸困難と胸部 X 線上両肺野にびまん性粒状網状影を認めた。夏型過敏性肺臓炎を疑い経過観察としたが，さらに増悪傾向を示したため，薬剤誘起性肺炎を疑い，全投薬を中止すると共にプレドニンを投与したところ，臨床症状，検査所見，胸部 X 線は著明に改善した。経気管支肺生検では間質性肺炎像を呈し，リンパ球刺激試験では小柴胡湯に対し陽性を示した。チャレンジテストで発熱，低酸素血症，さらに胸部 X 線上間質性肺炎像の出現を認めたため，小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎と診断した。当薬剤による薬剤誘起性肺炎の報告は世界で第1例目と思われる。

築山邦規，他：小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例。日胸疾会誌。27:1556-1561,1989。漢方薬による薬剤性肺炎の世界初症例報告

71歳女性

- 肝硬変のため、6ヶ月前より小柴胡湯服用
- -5day 咳嗽、その後発熱、呼吸困難出現
- ±0day 間質性肺炎として入院
- 小柴胡湯中止、ステロイド投与で軽快退院
- 小柴胡湯再開8日後、症状再燃再入院
- 小柴胡湯中止、ステロイド投与で軽快
- LST SI: 小柴胡湯253%、オウゴン1031%
- **チャレンジテスト** 陽性(服用10時間後に発熱、呼吸困難)

オウゴンによる薬剤性肺炎の症例報告

●症 例

黄芩によると思われる薬剤性肺炎の1例

西森 文美¹⁾ 山崎 啓一¹⁾ 神 靖人¹⁾ 吉村 信行¹⁾
月本 光一¹⁾ 別府 穂積¹⁾ 市岡 正彦²⁾ 吉澤 靖之²⁾

要旨：小柴胡湯，黄連解毒湯による薬剤性肺炎を報告した。症例は62歳の男性で，1996年5月より黄連解毒湯を内服していた。2カ月後に発熱，乾性咳嗽が出現し，近医にて気管支炎の診断で小柴胡湯の内服をはじめたところ，咳嗽は増強し，労作時息切れも出現したため当院に入院した。胸部X線写真で両側下肺野を中心にスリガラス様陰影を認め，薬剤の中止で臨床症状，胸部X線写真上，改善を認めた。気管支肺胞洗浄液では，リンパ球の増加とCD4/CD8比の低下を認めた。薬剤によるリンパ球刺激試験では陰性であったが，チャレンジテストで黄連解毒湯，小柴胡湯ともに陽性であり，薬剤性肺炎と診断した。両剤の共通成分は黄芩のみであり，原因として黄芩の関与が示唆された。

西森文美，他：黄ゴン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。小柴胡湯，黄連解毒湯ともチャレンジテスト陽性

62歳男性

- めまいのため黄連解毒湯を2ヶ月間服用
- -8day 発熱、咳嗽のため他院受診、柴胡桂枝湯などを処方(黄連解毒湯中止)
- -5day 小柴胡湯処方(柴胡桂枝湯中止)
- ±0day 症状増悪、間質性肺炎として入院
- LST 黄連解毒湯、小柴胡湯とも陰性
- チャレンジテスト 黄連解毒湯、小柴胡湯とも陽性(服用10時間後に発熱、呼吸困難)

漢方薬の成分

- 黄連解毒湯：オウゴン, オウレン, サンシシ, オウバク
- 小柴胡湯：オウゴン, サイコ, ハンゲ, ニンジン, タイゾウ, ショウキョウ, カンゾウ
- 柴胡桂枝湯：オウゴン, サイコ, ハンゲ, ニンジン, タイゾウ, ショウキョウ, カンゾウ, ケイヒ, シャクヤク

薬剤リンパ球刺激試験(DLST)

- 患者の末梢血中Tリンパ球と被疑薬を混合しTリンパ球への³H-thymidineの取り込みを測定し、Tリンパ球の増殖能を定量評価
- 薬剤性肺障害と診断された症例でのDLST陽性率は55～70%、偽陰性、偽陽性とも多い。
- 小柴胡湯はそれ自体がリンパ球刺激能を有し、偽陽性が多い。健常人(n=40)で小柴胡湯のDLST陽性率 27.5%との報告あり。

添付文書に「重大な副作用 間質性肺炎」 の記載のある15製剤と主な生薬成分

	サイ コ	ハン ゲ	オウ ゴン	タイ ソウ	ニン ジン	カン ゾウ	ショウ キョウ	シャク ヤク	ダイ オウ	ブク リョウ	ケイ ヒ	トウ キ	サン シシ	バクモ ンドウ
小柴胡湯	●	●	●	●	●	●	●							
大柴胡湯	●	●	●	●			●	●	●					
柴朴湯	●	●	●	●	●	●	●			●				
柴苓湯	●	●	●	●	●	●	●			●	●			
柴胡桂枝乾姜湯	●		●			●					●			
柴胡桂枝湯	●	●	●	●	●	●	●	●			●			
柴胡加竜骨牡蛎湯	●	●	●	●	●		●			●	●			
乙字湯	●		●			●			●			●		
黄連解毒湯			●										●	
辛夷清肺湯			●										●	●
清肺湯			●	●		●	●			●		●	●	●
半夏瀉心湯		●	●	●	●	●								
清心蓮子飲			●		●	●				●				●
防風通聖散			●			●	●	●	●			●	●	
麦門冬湯		●		●	●	●								●

3製剤以上に共通している生薬成分のみ記載

漢方薬による間質性肺炎 (寺田らによる35例の集計)

- ・年齢: 62.3±14.0歳(約8割が55歳以上)
- ・服用から発症まで: 約8割が2ヶ月以内
- ・症状: 呼吸困難(83%)、発熱(69%)、咳嗽(57%)
- ・製剤: 小柴胡湯、黄連解毒湯、柴苓湯、半夏瀉心湯
柴胡桂枝乾姜湯、柴朴湯、清心蓮子飲など12製剤
- ・33例(94%)でオウゴン含有(例外: 六君子湯、大建中湯)
- ・チャレンジテスト陽性が11例、すべてオウゴン含有
- ・薬剤中止のみで改善23%、ステロイド使用72%
- ・死亡: 8例

症例のまとめ

- 漢方薬(乙字湯)による薬剤性間質性肺炎
- 成分ではオウゴンとの関連が強い
- 薬剤性肺炎では従来、金肺炎が有名だが、オウゴン肺炎も重要である
- 同じ生薬を含む他の製剤の注意が必要
(黄連解毒湯のあと小柴胡湯を処方された薬剤性肺炎例あり)
- 薬剤服用歴の把握が重要
(特に漢方薬、市販薬は患者が申告しない傾向あり要注意)

最終診断

乙字湯(オウゴン含有)による
薬剤性肺炎

コガネバナ オウゴン



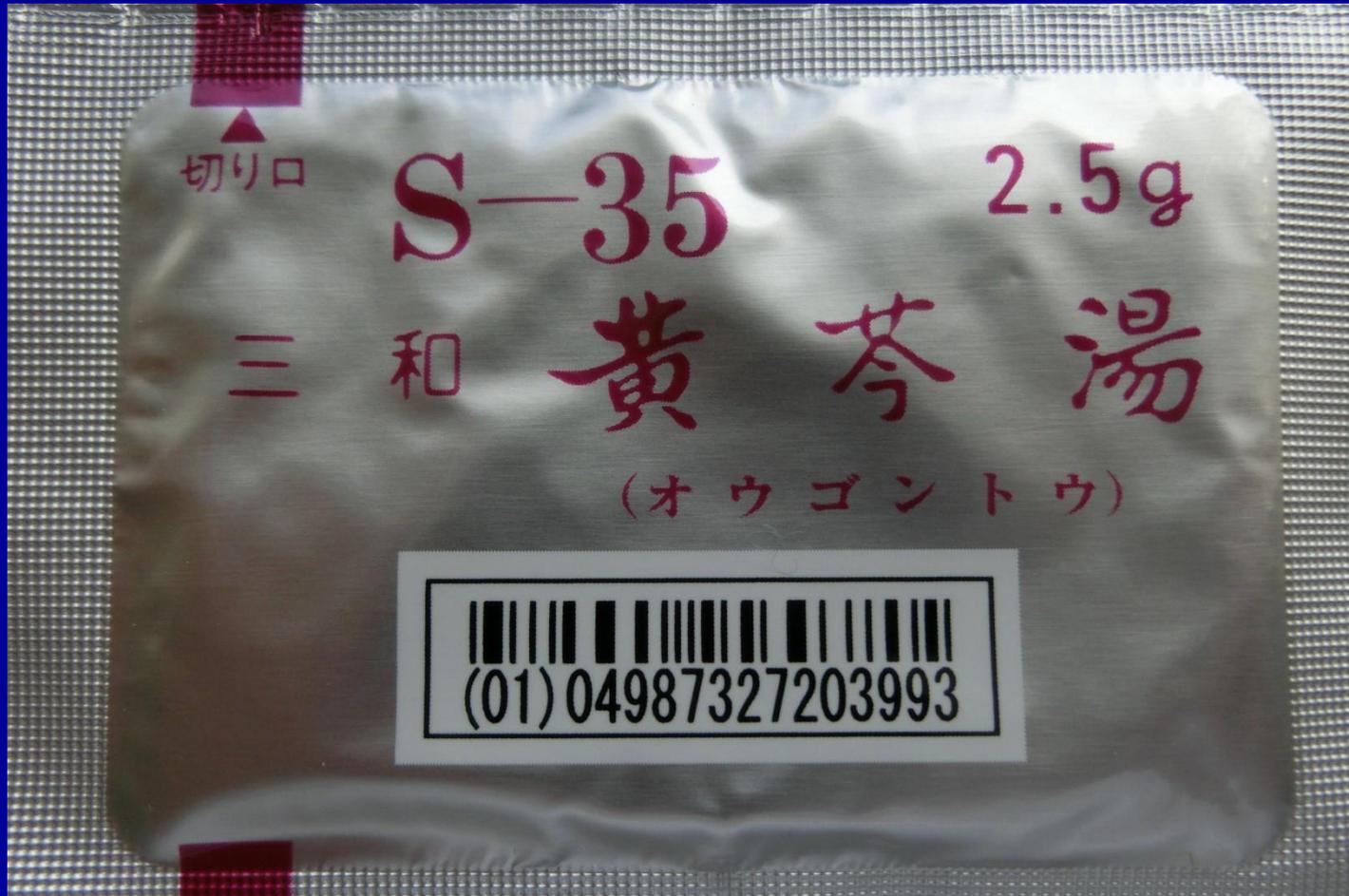
オウゴンの豆知識

シソ科のコガネバナの根の周皮を除き乾燥したもの。コガネバナの名前は根の色が黄金色をしているところからつけられた。徳川吉宗の頃(将軍在位1716年~1745年)朝鮮から種子が導入され、小石川養生所で栽培されたのが、日本での栽培の最初とされる。

オウゴンにはフラボノイド類(バイカリン、バイカレイン、オーゴニンなど)が多く含まれ、抗炎症作用、抗アレルギー作用などが知られている。漢方薬として消炎、発熱を伴う頭痛、嘔吐、下痢などに使われる。

※フラボノイドは、ポリフェノールの一種

オウゴン湯



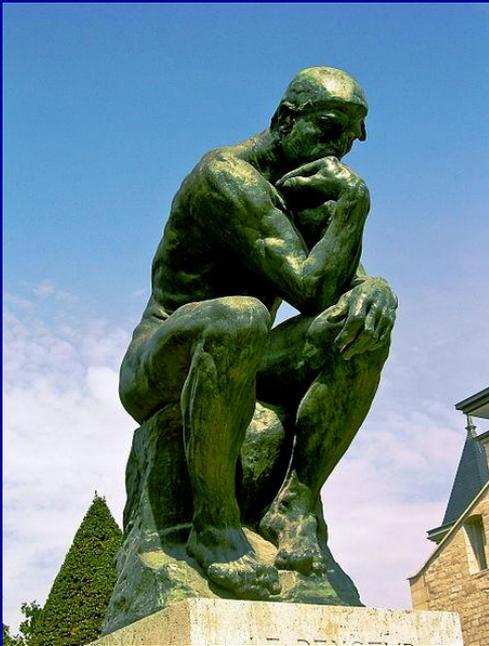
(含有成分:オウゴン、カンゾウ、タイソウ、シャクヤク)

薬剤性肺障害、間質性肺炎

- 日本人は薬剤性肺障害の頻度が高い
- ゲフィニチブ（イレッサ）肺癌治療薬
 - 日本3.98%、米国0.3%
- ボルテゾミブ（ベルケイド）多発性骨髄腫治療薬
 - 日本2.33%、世界0.16%
- ブレオマイシン（ブレオ）
 - 日本0.66%、海外0.01%
- ハイリスク：男性，喫煙歴，既存の間質性肺炎

伏線(その3年前)

- 当院で診ていた患者が〇〇〇のため入院
- それを見抜けなかった という苦い記憶



症例 40歳代女性

主訴：微熱、倦怠感

現病歴：平成〇年5月30日より咽頭痛、微熱あり、6月1日受診、感冒として投薬を受けたが改善乏しく、6月12日38℃の発熱あり、血液検査で著明な肝機能障害を認めた。アセトアミノフェンで解熱したが食欲不振もあり、6月20日他院へ紹介し急性肝炎として入院となった。

職業：事務員

薬剤：常用薬剤なし 飲酒：機会飲酒程度

血液検査

RBC 447, Hb13.7, PLT 25.6, WBC 5,800

(Neut 54.3, Lym 34.0, Eos 3.8%, Baso 0.2, Mono7.7)

T.Bil 1.3, AST 605, ALT 957, ALP 665,
LDH 360, γGTP 137,

T.P 6.7, Alb 3.7, BUN 13.1, Cr 0.57,

HBs Ag(-), HCV Ab(-), HA-IgM Ab (-),

CMV-IgM 0.38, EBV VCAIgM 0.38 ,EBV ENA 80,

紹介入院までの経過

- ウイルス性肝炎の可能性は低いと考え、原因として薬剤性肝障害を疑った。肝障害前の投薬はトランサミン、ムコダイン、ナウゼリン、カロナール、ツムラ桔梗湯
- 何度も尋ねたが、他の薬は服用していないと言う。結局、原因不明の肝障害として紹介。
- 入院先の肝臓専門医により原因が判明

入院後の経過

- 入院後、〇〇〇〇〇〇の服薬が判明した。
- 被疑薬の中止と、強力ネオミノファーゲンCなどの肝庇護剤で経過観察。
- 肝障害は順調に改善、
day 1 AST 757, ALT 1129
day24 AST 47, ALT 96 となり退院。
- 以後、今日に至るまで再発なし

被疑薬は？

防風通聖散(ぼうふうつうしょうさん)

便秘、肥満の改善目的によく使用される

退院後、本人に尋ねてみた

「まさか漢方薬が...」

「安全な薬と思っていた...」

「恥ずかしくて...黙っていた」

ツムラ防風通聖散

【製剤】（18種類）

オウゴン, カンゾウ, キキョウ, セッコウ, ビャクジュツ, ダイオウ, ケイガイ, サンシシ, シャクヤク, センキュウ, トウキ, ハツカ, ボウフウ, マオウ, レンギョウ, ショウキョウ, カッセキ, ボウショウ

【適応】

高血圧症とその随伴症状(動悸, 肩こり, のぼせなど), 肥満症, 常習性便秘

診 断

防風通聖散による薬剤性肝障害

肥満、便秘に…

小林製薬



効能・効果

体力充実して、腹部に皮下脂肪が多く、便秘がちな方の
次の諸症…肥満症、高血圧や肥満に伴うむくみ・便秘

販売名…ナイトールZ

第2類医薬品



その他の動画

ナイトールZ 防風通聖散

*2018年2月改訂

服用に際して、この添付文書を必ずお読みください
また必要なときに読めるよう大切に保管してください
使用期限(パッケージ底面及びビンラベルに記載)を過ぎた製品は服用しないこと

おなかの
脂肪を落とす

ナイトールZ

販売名: ナイトールZ
漢方製剤 第2類医薬品

製品特徴

このお薬は、体に脂肪が付きすぎた、いわゆる脂肪太りで、
特におなかに脂肪がたまりやすい方、便秘がちな方に適しています

- 5000mgの有効成分(防風通聖散エキス)が、おなかの脂肪の分解・燃焼を促します
- 生活習慣などによる肥満症や、高血圧や肥満に伴うむくみ・便秘の改善に効果があります

⚠ 使用上の注意

まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること

症状の名称	症 状
間質性肺炎	階段を上ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・ 息苦しくなる、空せき、発熱等がみられ、 これらが急にあらわれたり、持続したりする
偽アルドステロン症、 ミオパチー	手足のだるさ、しびれ、つっぱり感やこわばりに加えて、 脱力感、筋肉痛があらわれ、徐々に強くなる
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄だん(皮ふや白目が黄色くなる)、 褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる
* 腸間膜静脈硬化症	長期服用により、腹痛、下痢、便秘、腹部膨満等が繰り返し あらわれる

漢方薬による肝障害 (寺田らによる28例の集計)

- ・年齢: 55.0±12.0歳 (約8割が45歳以上65歳未満)
- ・性別: 男性4例、女性24例
- ・服用から発症まで: 数日～1年まで
- ・症状: 全身倦怠感(54%)、黄疸(50%)、発熱(18%)
- ・製剤: 小柴胡湯、金鷄丸、柴苓湯、半夏瀉心湯、柴朴湯、柴胡桂枝乾姜湯、柴胡桂枝湯など14製剤
- ・25例(89%)でオウゴン含有 (例外: 葛根湯、消風散、..)
- ・再投与試験陽性10例、全例オウゴン、甘草、人参含有
- ・薬剤中止のみで改善54%、ステロイド使用7%
- ・死亡: なし

漢方薬に注意

- あらゆる診療科に関連する
- 漢方薬に十分精通していないまま使用
- 大半の患者は、漢方薬は安全で副作用無しと信じている。薬と認識していないことすらある
- 漢方薬は多くの製剤により作られており、1剤ですでにポリファーマシーである
- 副作用では、漢方薬◇が被疑剤では不十分
該当製剤は他の漢方薬◆にも含有の説明を!

Take Home Message

- 漢方薬にも重大な副作用（薬剤性肺炎、肝障害）があることを知っておく、伝えておく
- 原因不明の.....⇒薬剤歴を再確認（不明熱の鑑別と同様）
- 市販の漢方薬は患者が申告しないもの（ノロウイルスと牡蠣のようにねらって尋ねる）
- 我慢強い患者さん⇒特異度高い（何かある）
訴え多い患者さん⇒感度が高い（手遅れなし）

参考文献

- 1) 築山邦規, 他: 小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例. 日胸疾会誌. 27:1556-1561, 1989. (小柴胡湯による薬剤性肺炎世界初報告)
- 2) 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一. 日胸疾会誌. 35:391-395, 1997
- 3) 西森文美, 他: 黄ゴン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. (小柴胡湯, 黄連解毒湯ともチャレンジテスト陽性)
- 4) 富岡洋介, 他: 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. 37:1013-1016, 1999. (C型肝炎に発症、貴重な剖検例)
- 5) 寺田真紀子, 他: 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.
- 6) 日本呼吸器学会編: 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き(第2版). 日本呼吸器学会. 2018.



ご静聴、有り難うございました

金剛山から見た
葛城山(大和葛城山)

Yoshihisa Matsumura,MD,FACP