



2021年10月7放送

## 漢方薬の副作用シリーズ

### 漢方薬による薬剤性肺疾患・間質性肺炎 ②

日本経済大学大学院 経営学研究科 教授 **赤瀬 朋秀**

前回は、間質性肺炎の副作用報告がある漢方薬について解説しました。また、方剤毎に構成生薬まで分解して、そのリスク因子に関しても解説させていただきました。構成生薬の中に黄芩を含む方剤で、間質性肺炎の発症頻度が高いことが明らかになっていますが、現時点においてもその詳細な機序に関しては明確に説明することが難しいと思います。

こういった状況をふまえて、今回は漢方薬に起因する肺障害および間質性肺炎の病態および発症メカニズムに関する情報について整理してみたいと思います。

まずは、2006（平成18）年11月に厚生労働省が発表した重篤副作用疾患別対応マニュアルが、2019（令和元）年9月に改定がなされています<sup>1)</sup>ので、これを参考にしてみましよう。このマニュアルには、医療従事者および患者向けに間質性肺炎の解説が記述されていますので、間質性肺炎の病態について、簡単におさらいしてみましよう。

まず、肺は、直径0.1から0.2mmほどの肺胞と呼ばれる小さな袋がブドウの房のように集まって出来ているスポンジのような臓器です。このブドウの茎が、空気を吸い込む気管支に相当します。肺胞の壁はたいへん薄く、毛細血管が網の目のように取り囲んでいます。吸い込んだ空気中の酸素は、肺胞壁から血液中に取り込まれますが、間質性肺炎は、この肺胞壁に炎症や線維化が起こり、結果的に肺胞の壁が厚くなり、酸素が取り込みにくくなることにより、動脈血液中の酸素が減少した状態になります。この低酸素血症の状態になると、呼

吸が苦しくなり、空咳や呼吸困難などの症状を惹起します。症状が一時的で治る場合もありますが、肺線維症に進行してしまう場合もあります。

このような情報は、患者さんから、服薬後に発生した体の異変を聞き出し、いち早く副作用を発見するために重要だと思います。発症の機序は、一部の医薬品を除いてははっきりとわかっていないことが多いことが知られています<sup>2)</sup>が、基本的には細胞障害性のある薬剤によるⅡ型肺胞上皮細胞、気道上皮細胞、血管内皮細胞に対する直接毒性、および免疫系細胞の活性化の2つの機序が考えられています<sup>2)</sup>。

これらの機序は、遺伝的素因、個体の年齢的要因、肺の先行病態、薬物相互作用など、複数の宿主因子と環境因子によって修飾されます。その他にも、患者側のリスク因子として、抗悪性腫瘍薬の投与や肺への放射線照射、肺に線維化などの所見がある場合、患者の全身状態が悪い場合などは間質性肺炎のリスクが高くなります。患者側のリスク因子によっては、重篤な結果につながる可能性があるので留意する必要があります。薬剤性肺障害の場合は、腎機能の低下や薬物相互作用なども当該医薬品の血中濃度の上昇につながり、肺障害のリスク因子となりうるので注意が必要です。

医薬品による間質性肺炎の自覚症状として、乾性咳嗽や空咳、さらには息切れ、発熱などが見られます。他覚的には、身体所見として、呼吸困難が高度の場合は、頻呼吸、補助呼吸筋の使用が見られ、また、胸部捻髪音を聴取することもあります。

検査所見としては、白血球数の増加、肝機能障害や低酸素血症などが見られますが、とくに、LDH、CRP、KL-6、SP-Dなどのびまん性肺疾患の診断に用いられる血清マーカーが有用とされています<sup>1)</sup>。

画像所見では、胸部CTが重要であり、急性および慢性のびまん性肺疾患の病像を示します。また、病理所見に相応して、浸潤肺、スリガラス陰影など多彩な画像所見を呈することも知られています<sup>1)</sup>。

まずは、前述の感冒様症状の有無について確認をすることが重要で、必用に応じて処方医への適切な情報提供や医療機関への再受診を勧める必要があります。このような早期の対応によって重篤化を未然に防止することができる可能性も高いと思われませんが、同時に原因となる医薬品に関する服用歴も聴取する必要があります。

薬剤性肺障害の診断基準には複数のチェック項目がありますが、たとえば、①原因となる医薬品の投与歴があるかどうか調べる際には、薬剤性肺障害を惹起することが知られている医薬品以外にも、OTC、健康食品、国内外の生薬配合製剤などにも注意する必要があります。また、②当該医薬品に起因する臨床病型の報告があることも重要で、臨床所見、画像所見、病理パターンの報告をチェックする必要があります。さらに、③他の原因疾患が否定されることも重要で、感染症、心原性肺水腫、原疾患増悪などとの鑑別が必要になります。そのほかにも、④当該医薬品の投与中止により病態が改善する、あるいは、⑤再投与により増悪したことがあるか確認することも重要です。軽快した場合には、自然軽快もしくは副腎皮

質ステロイドの投与により軽快したことがあるか確認が必要になります。薬剤師として重要なのは、OTC や健康食品も含めて網羅的に情報を収集することにあります。

それでは、漢方薬による間質性肺炎の発症メカニズムについて、これまでの報告をもとに、情報を整理してみましょう。特に、小柴胡湯問題が発生した当時から、多くの研究者や臨床家によって研究がなされた成果について、時系列で解説したいと思います。

1996年に日本病院薬剤師会雑誌に掲載された解説<sup>3)</sup>には、小柴胡湯による間質性肺炎の原因について、インターフェロンやTNF- $\alpha$ などサイトカインの誘発によって肺組織の中に炎症を引き起こす可能性があることが指摘されています。特に、薬剤アレルギー反応に加え、サイトカインを介した間接的な機序により間質性肺炎の発症に至った可能性についても記述されています。

また、1996年に日本東洋医学雑誌に掲載された報告<sup>4)</sup>には、薬剤性アレルギーの関与以外にも、患者側の要因についても指摘しています。特に、小柴胡湯によるアレルギーの発症年齢が、免疫力が低下する50~70歳に多発していることから、慢性肝炎の長期化により免疫力に変化をきたしている可能性もあるという記述も見られました。

さらに、1998年に『Progress in Medicine』誌に掲載された報告<sup>5)</sup>には、小柴胡湯による薬剤性肺炎が急性増悪し、引き続いて肺繊維化が促進されて死亡に至る機序について、IL-6およびIL-8の著しい産生亢進を指摘しています。すなわち、サイトカインネットワークの乱れが、急性炎症の増悪につながり、繊維化が促進されるという説明がなされています。私は、当時、この論文の著者の講演を伺う機会がありましたが、その中で「アレルギー反応を乗り越えてしまう」と表現されたことが強く印象に残っています。

また、1999年に同じ研究者によって、『漢方と最新治療』誌に掲載された論文<sup>6)</sup>には、肺繊維化の促進について、好中球エラスターゼなどの蛋白分解酵素が放出され、細胞外マトリクスが分解されることとの関連も併せて指摘しており<sup>6)</sup>、特に、特発性肺線維症における肺線維化促進の病態について仮説が示されています。

このように、小柴胡湯による間質性肺炎発症のメカニズムに関する研究がなされてきた中で、2000年に和漢医薬学雑誌に、小柴胡湯による副作用検討班による「C型ウイルス性慢性肝炎患者への小柴胡湯投与に関するガイドライン」<sup>7)</sup>が掲載されました。ここには、薬剤性アレルギー反応に加え、炎症性サイトカインを介した間接的な機序により間質性肺炎のような炎症を引き起こす可能性が指摘されています。

これらの報告に共通しているのはアレルギー反応が関連しているということです。2007年に日本内科学会雑誌に掲載された報告<sup>8)</sup>にも、小柴胡湯による間質性肺炎は、「急性アレルギー性間質性肺炎と考えると大きな問題はない」とまとめています。

いずれにせよ、こういった情報を活用して、早期かつ適切な診断および処置をすることによって、ひとたび間質性肺炎が発症し人工呼吸管理が必用になっても軽快退院した症例も2013年に『共済医報』誌<sup>9)</sup>に報告されています。

最近では、万一、漢方薬による間質性肺炎が発症したとしても、適切な対応を行うことによって、多くは重篤化を回避することができるという認識も広まっています。

したがって、薬剤師は、常に情報の収集および整理、活用をすることによって、他の医療従事者に対して適正な情報を発信し、漢方薬による間質性肺炎の発症や重篤化を回避することが、極めて重要なことと思います。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎（肺臓炎、肺隔炎、肺繊維症） pp7-7, 2006.
- 2) 一般社団法人日本呼吸器学会編：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き（短縮版） pp2, 2013.
- 3) 丁宗鐵：小柴胡湯の副作用①間質性肺炎の発症メカニズム. 日病薬誌, 32:1228-1229, 1996.
- 4) 本間行彦：小柴胡湯による間質性肺炎について. 日本東洋医学雑誌, 47:1-4, 1996.
- 5) 佐藤篤彦：小柴胡湯による薬剤性肺炎. Prog.Med. 18:2323-2326, 1998.
- 6) 佐藤篤彦、佐藤 潤：小柴胡湯による薬剤性肺炎. 漢方と最新治療, 8:11-17, 1999.
- 7) 鈴木宏、熊田博光、佐藤篤彦、白木公康、本間行彦、小暮敏明、寺澤捷年：小柴胡湯による副作用検討班報告：C型ウイルス性慢性肝炎患者への小柴胡湯投与に関するガイドライン. 和漢医薬学雑誌, 17:95-100, 2000.
- 8) 本間行彦：主な薬剤性肺障害－漢方薬－. 日本内科学会雑誌, 96:63-68, 2007.
- 9) 八木太門ら：小柴胡湯による重症薬剤性肺炎の一例. 共済医報, 62:24-29, 2013.