

●症 例

薬剤性肺障害との鑑別を要した、潰瘍性大腸炎合併間質性肺炎の1例

齊藤 尚美 山根真由香 大成洋二郎

要旨：症例は75歳男性で、3年前より潰瘍性大腸炎に対しメサラジン（mesalazine）製剤を内服中で、来院2ヶ月前からの労作時呼吸困難を主訴に受診し間質性肺炎が疑われた。メサラジン製剤による薬剤性肺障害を強く疑い同薬を中止し、ステロイド治療を行い軽快した。しかし、漸減中に肺浸潤影が再燃しステロイド増量を要した。一方、偶発的にメサラジン製剤再開後も肺陰影は再燃せず、薬剤性肺障害でなく潰瘍性大腸炎合併間質性肺炎と最終診断した。メサラジン製剤内服中に間質性肺炎を生じた場合、薬剤性肺障害だけでなく腸管外合併症の可能性を常に考える必要がある。

キーワード：潰瘍性大腸炎合併間質性肺炎、薬剤性肺障害、メサラジン

Interstitial pneumonia accompanying ulcerative colitis, Drug-induced lung injury, Mesalazine

緒 言

潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）は腸管外病変として関節炎や皮膚病変、ぶどう膜炎などを合併するが、間質性肺炎の合併は稀である。また、UC治療薬のメサラジン（mesalazine）製剤は薬剤性肺障害を引き起こすことが近年報告されているが¹⁾、両者の鑑別は非常に困難である。今回われわれはUCに対しメサラジン製剤投与中に間質性肺炎を発症し、薬剤性肺障害との鑑別を要したUC合併間質性肺炎の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：75歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：潰瘍性大腸炎，2型糖尿病。

喫煙歴：なし。

内服薬：メサラジン（アサコール[®]），酪酸菌整腸薬（ミヤBM[®]）。

現病歴：20XX-3年よりUCに対しメサラジンを内服中、20XX-1年12月より緩徐に悪化する労作時呼吸困難を主訴に20XX年2月に近医を受診し、肺炎と診断され、抗菌薬〔セフトリアキソン（ceftriaxone：CTRX）〕の点滴治療を受けた。しかし、肺陰影は改善せず悪化した

め、当院を紹介受診し精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長163cm，体重69kg。意識清明，体温37.3℃，血圧91/48mmHg，脈拍105回/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）92%（室内気）。眼瞼結膜蒼白・眼球結膜黄染なし，表在リンパ節触知せず。両肺でfine cracklesを聴取する。腹部平坦・軟，圧痛なし。血便・下痢なし。

入院時検査所見（表1）：好中球優位な白血球増多と，CRPおよびKL-6の上昇を認めた。抗核抗体やリウマチ因子，抗好中球細胞質抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody：ANCA）は正常範囲内だった。

入院時画像所見（図1）：胸部単純X線写真で右下肺野と左中肺野に浸潤影を認めた（A）。胸部CTですりガラス陰影を伴い，両側下葉に多発浸潤影を認め，器質化肺炎（organizing pneumonia：OP）パターンであった（B）。

入院後経過（図2）：間質性肺炎や感染症，腫瘍などの鑑別を目的に，第1病日に気管支鏡検査を行った。右B⁸より気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）と右B⁹より経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）を行った。結果，気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid：BALF）回収率は16.7%と低く，あくまで参考値ではあるが，総細胞数 $2.87 \times 10^5/\text{mL}$ と増加しており，細胞分画でリンパ球比率が44%に上昇していた。また，細胞診検査で異型細胞を認めず悪性所見は否定的だった。さらに，一般細菌検査では好気性グラム陽性球菌を少数（1視野50未満）認めたものの有意な原因菌とはいえず，抗酸菌検査は塗抹・培養ともに陰性であり，結核菌核酸増幅検査〔（ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：PCR）法）も陰性だった（表1）。

連絡先：齊藤 尚美

〒735-0017 広島県安芸郡府中町青崎南2-15

マツダ株式会社マツダ病院呼吸器内科

(E-mail: saito.naom@mazda.co.jp)

(Received 17 Mar 2018/Accepted 12 Jul 2018)

表1 入院時検査所見

WBC	12,640/ μ L	CRP	13.34 mg/dL	DLST [SI (%)]	
Neu	70.1 %	PCT	0.05 ng/mL	アサコール®	陰性 (140%)
Baso	0.3 %	Na	136.9 mmol/L	ミヤBM®	陰性 (140%)
Eos	6.3 %	K	4.35 mmol/L	BALF (Right-sided B ⁹)	
Lym	14.0 %	Cl	101.3 mmol/L	回収率	25/150 mL (16.7%)
Mono	9.3 %	KL-6	844 U/mL	総細胞数	2.87×10^5 /mL
RBC	5.22×10^6 / μ L	ANA	<20	Macro	31.5 %
Hb	15.3 g/dL	RA	6.2 IU/mL	Lym	44.0 %
Plt	4.21×10^4 / μ L	MPO-ANCA	<0.5 IU/mL	Neu	18.5 %
T-bil	0.42 mg/dL	PR3-ANCA	1.0 IU/mL	Eos	6.0 %
AST	85 U/L	尿中肺炎球菌抗原	陰性	CD4/CD8	1.7
ALT	121 U/L	尿中レジオネラ抗原	陰性	一般細菌	好気性グラム陽性球菌 <50
LDH	233 U/L	喀痰検査		抗酸菌	塗抹・培養ともに陰性
BUN	13.9 mg/dL	一般細菌	α -Streptococcus 3+	結核菌PCR法	陰性
Cre	0.9 mg/dL	抗酸菌	塗抹・培養ともに陰性	細胞診	Class I

DLST : drug-induced lymphocyte stimulation test, SI : stimulation index, PCR : polymerase chain reaction.

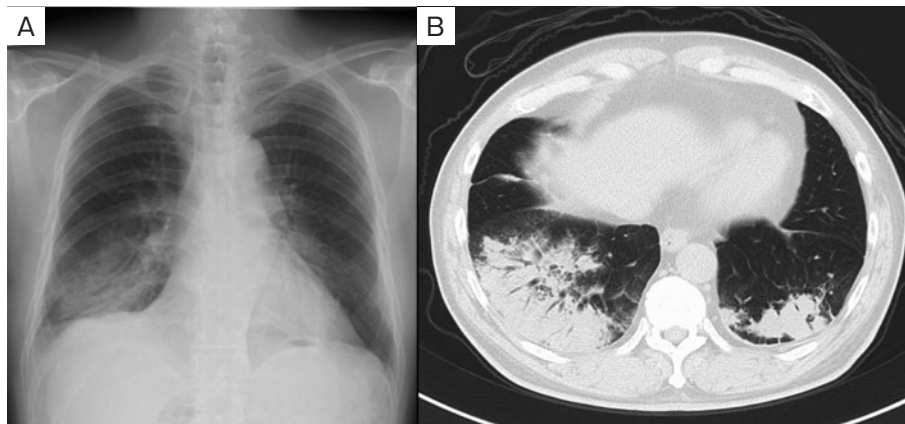


図1 入院時画像所見. (A) 胸部単純X線写真では両側肺に浸潤影を認めた. (B) 胸部CTでは両側下葉優位に多発浸潤影を認め、器質化肺炎が示唆された.

病理組織学的検査では間質への軽度リンパ球浸潤を認めたが、器質化像は指摘できなかった。

診断補助として薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) を追加したが、アサコール®, ミヤBM®とも陰性だった。以上より、感染症や悪性腫瘍は否定的と考え、メサラジン製剤による薬剤性肺障害、もしくはUC腸管外合併症としての間質性肺炎 (UC合併間質性肺炎) を鑑別に挙げた。検査結果からはいずれの病態も完全には否定しきれないものの、過去にメサラジン製剤の薬剤性肺障害で報告されているOPパターンのCT画像所見を本症例でも認めた点や、間質性肺炎の発症時期にUCの病勢が寛解期であった点を踏まえ、相対的に薬剤性肺障害がより強く疑われると考えた。このため、被疑薬を中止し、ステロイドパルス療

法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) 1g/日×3日間] を行った。以降プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30mg/日内服を開始し漸減した。PSLへの反応性は良好であり、4ヶ月後には右肺陰影は消褪したが、PSLを10mg/日まで漸減したところ右下肺胸膜側に新たな浸潤影が出現したため、再燃と考えPSL 20mg/日に増量し、緩徐に漸減し11ヶ月後に軽快した。しかし、PSL 5mg/日内服中に右中肺野に新たな浸潤影が出現したためPSLを20mg/日に再増量し、漸減しながら現在に至っている (図2)。なお、PSL治療開始後、アサコール®を中止していたが、15ヶ月後に他院で別種類のメサラジン製剤 (リアルダ®) が偶発的に開始された。しかし、メサラジン製剤を再開後も肺浸潤影は再燃なく経過した。以上より、アサコール®中止中にもかかわらずPSL漸減

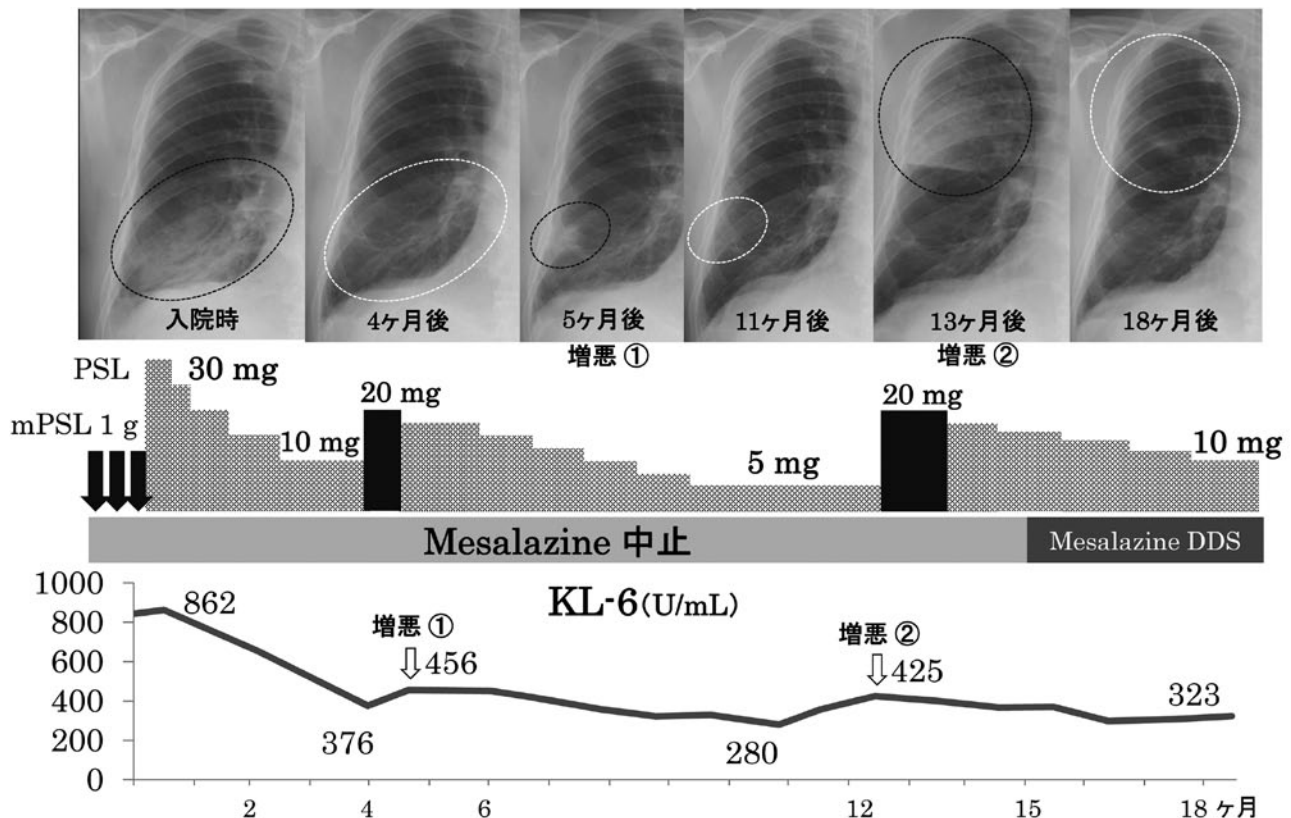


図2 臨床経過. DDS: drug delivery system. 薬剤性肺障害と診断しメサラジンを中止のうステロイド治療を行った. 治療反応性は良好であり4ヶ月後には浸潤影は消失したが, その後のステロイド漸減過程で肺浸潤影が2度再燃したため, ステロイドを増量し軽快した. 15ヶ月後に別のメサラジン製剤が他院で開始されたが肺浸潤影は再燃なく経過している. 上記の臨床経過を踏まえ薬剤性肺障害でなく, 潰瘍性大腸炎合併間質性肺炎と最終的に結論づけた.

過程で間質性肺炎の再燃を繰り返している点や, 別のメサラジン製剤を再開しても間質性肺炎が再燃なく経過した点から, 薬剤性肺障害でなくUC合併間質性肺炎と結論づけた. 一方で, 現在までUCの腸管病変は悪化せず寛解期を維持している. 間質性肺炎がステロイド依存性に再燃を繰り返す場合, 難治性潰瘍性大腸炎の治療指針²⁾に準じて, アザチオプリン (azathioprine) やタクロリムス (tacrolimus) などの免疫抑制剤の併用を今後検討している.

考 察

本症例は当初メサラジン製剤による薬剤性肺障害を疑い, 被疑薬中止とステロイド治療を行うもPSL漸減中に間質性肺炎の再燃を繰り返したため, UC合併間質性肺炎と診断した.

UC合併間質性肺炎は全腸管外合併症の0.4%程度と非常に少ない³⁾. 肺病変を生じる背景には, 発生学的に肺胞上皮が腸上皮と同じ胚葉由来の粘膜下免疫組織系を有しており, 免疫異常により腸管と肺に類似した病理組織学的変化が起こる可能性が示唆されている⁴⁾. 出現時期

は諸説あり, UCの活動期と寛解期のいずれの場合も報告されているが^{5)~7)}, 大多数は原疾患の病勢に並行し活動期に発症している. BALFの総細胞数増多やリンパ球比率, 好酸球比率の上昇を認め⁷⁾, 病理組織学的には非特異的リンパ球浸潤やOPを呈し, 通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP) や非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia: NSIP) は少ない⁸⁾.

次にPubMedと医学中央雑誌より文献検索をした結果, UC合併間質性肺炎は本症例を含めて2000年代に8例報告されていた (表2). 患者の平均年齢は51.1歳, 男性6人, 女性2人であった. 間質性肺炎の発症時期は活動期が6例, 寛解期が2例で活動期が多かった. 胸部高分解能CT (high-resolution computed tomography: HRCT) ではOPパターンを示す症例が5例と半数以上を占めた. 2例を除いて診断目的に肺生検 (経気管支肺生検や外科的肺生検) が行われ, 病理組織学的所見で器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: BOOP) 3例, 非特異的リンパ球浸潤像2例, NSIP 1例であった. 治療に関しては, アサコール® やリアルダ® などの5-ASA (5-aminosalicylic acid) 製剤

表2 潰瘍性大腸炎合併間質性肺炎の過去の報告 (2000年代)

No.	Year	First author	Age/Sex	Stage	Diagnosis	Imaging	BALF	Pathology	Treatment	Outcome
1	2001	Chikano	55/M	Active	TBLB	AIP		Lymphocytic infiltration	Steroid	Dead
2	2003	橋本	48/F	Active	TBLB, VATS	OP	Lymphocytes eosinophils	BOOP	5-ASA	Favorable
3	2012	Aydoğdu	57/M	Active	Thoracotomy	OP		BOOP	5-ASA stop, steroid	Favorable
4	2013	Talwar	25/M	Active	VATS	OP		BOOP	5-ASA stop, steroid	Favorable
5	2014	Gupta	50/M	Active		HP			5-ASA, steroid, azathioprine	Favorable
6	2013	Ikehara	61/F	Remission	TBLB, VATS	Unclassifiable IIP	Lymphocytes eosinophils	NSIP	5-ASA, steroid	Favorable
7	2014	玉本	38/M	Active	BAL	OP, EP	Eosinophils		5-ASA, steroid, azathioprine	Favorable
8	2018	Present case	75/M	Remission	BAL, TBLB	OP	Lymphocytes	Lymphocytic infiltration	5-ASA stop, steroid	Favorable

TBLB : transbronchial lung biopsy, VATS : video-assisted thoracoscopic surgery, BAL : bronchoalveolar lavage, AIP : acute interstitial pneumonia, OP : organizing pneumonia, HP : hypersensitivity pneumonitis, IIP : idiopathic interstitial pneumonia, EP : eosinophilic pneumonia, BOOP : bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, NSIP : nonspecific interstitial pneumonia, 5-ASA : 5-aminosalicylic acid.

引用文献 : 1) Chikano S, et al. Intern Med 2001; 40: 883-6. 2) 橋本 大, 他. 日呼吸会誌 2003 ; 41 : 531-6. 3) Aydoğdu M, et al. Turk J Gastroenterol 2012; 23: 590-5. 4) Talwar A, et al. BMJ Case Rep 2013. 5) Gupta DC, et al. Indian J Chest Dis Allied Sci 2014; 56: 109-11. 6) Ikehara N, et al. J Thorac Imaging 2013; 28: W21-3. 7) 玉本聖佳, 他. 広島医 2014 ; 67 : 732-6.

の中止とステロイド治療が併用されていた。理由として、治療初期の段階で薬剤性肺障害との鑑別を要し、被疑薬中止を行った症例が多かったといえる。また、1例を除き予後は非常に良好だった。

一方でUC患者に肺病変を生じた場合、メサラジン製剤による薬剤性肺障害を鑑別する必要がある。発症時期は投与後平均6.3ヶ月と亜急性であるが、投与2日後から2年後とばらつきがあり⁹⁾、本症例のように年単位経過していても否定はできない。特徴として末梢血の好酸球数増加や病理組織学的所見で好酸球性肺炎を呈することが多い⁹⁾が、他にも臨床病型は多彩であり、病理組織学的パターンとしては器質性肺炎や通常型間質性肺炎、胸膜炎が報告されている¹⁰⁾。BALF所見ではリンパ球比率や好酸球比率の上昇を示す報告が多い¹⁰⁾。なお、DLSTはメサラジン製剤では陽性率が約55%と低い¹⁰⁾。

以上を踏まえ本症例では、初期の診断段階でメサラジンによる薬剤性肺障害もしくはUC合併間質性肺炎のいずれも否定できなかったものの、CT画像所見や、病状と被疑薬投与との時間的関連がある点、原疾患の病勢を総合して、相対的に前者を強く疑った。しかし、PSL漸減中に2度増悪した点や別のメサラジン製剤の偶発的再投与でも増悪しなかった点より、最終的にUC合併間質性肺炎と診断した。Ikeharaら⁷⁾はUC寛解期のPSL終了後に新たに間質性肺炎を発症した症例を報告したが、PSL漸減過程で本症例と同様の臨床経過をたどった報告

は過去になく貴重な症例と考えた。なお、難治性UCには中用量PSL (1~1.5mg/kg/日) 投与でも効果を示さないステロイド抵抗型や、PSL漸減中に再燃を繰り返すステロイド依存型の2病型がある²⁾。本症例では腸管外病変として後者の病型を示しているのではないかと推測した。

UC合併間質性肺炎はきわめて稀であるが、メサラジン製剤による薬剤性肺障害は多く報告され広く認知されている。本症例では当初、メサラジンによる薬剤性肺障害を強く疑いながら、被疑薬再投与に伴う肺炎再燃のリスクについて患者教育や他院への情報伝達が不十分であったため、結果的に同効薬が投与されたことは今後の反省としたい。一方で、本症例を難治性薬剤性肺障害と診断し続けた場合、UCに対する第一選択薬であるメサラジン製剤の投与機会を失う可能性があり、原疾患のコントロールに難渋する可能性がある。UCに対しメサラジン製剤を投与中に肺障害を生じた場合に薬剤性肺障害を疑うことは最も重要であるが、同時にUC合併間質性肺炎の可能性を常に鑑別することが大切である。UC合併間質性肺炎の臨床的特徴に関して今後の症例集積が必要と考えられた。

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。

引用文献

- 1) Zhang Y, et al. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia with bone marrow infiltration: a case report and literature review. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 975-81.
- 2) 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班): 2017.
- 3) Gabazza EC, et al. Bronchopulmonary disease in ulcerative colitis. *Intern Med* 1992; 31: 1155-9.
- 4) Gupta DC, et al. A rare case of ulcerative colitis with diffuse parenchymal lung disease, spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2014; 56: 109-11.
- 5) Kraft SC, et al. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1976; 136: 454-9.
- 6) 阿部 敬, 他. 間質性肺炎を合併した潰瘍性大腸炎の1例. *日消誌* 1993; 90: 173-9.
- 7) Ikehara N, et al. Interstitial pneumonia associated with ulcerative colitis: high-resolution computed tomography and pathologic findings. *J Thorac Imaging* 2013; 28: W21-3.
- 8) Majewski S, et al. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci* 2015; 11: 1179-88.
- 9) Parry SD, et al. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J* 2002; 19: 756-64.
- 10) 菊池亮太, 他. メサラジンによる薬剤性好酸球形肺炎の1例. *気管支学* 2015; 37: 526-31.

Abstract

A case of interstitial pneumonia accompanying ulcerative colitis that was barely distinguishable from drug-induced lung injury

Naomi Saito, Mayuka Yamane and Yojiro Onari

Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital, Mazda Motor Corporation

Ulcerative colitis (UC) can be complicated by extraintestinal manifestations; for example, arthritis, pyoderma gangrenosum, and uveitis. On the other hand, several cases of interstitial pneumonia accompanying UC have been reported. Case: A 75-year-old man with a history of UC who had been treated with mesalazine since 20XX-3. In February 20XX, he was hospitalized for 2 months because of exertional dyspnea. A chest computed tomography (CT) scan revealed diffuse consolidation in both lungs and a blood test showed elevated KL-6 serum levels (844 U/mL). We suspected interstitial pneumonia and performed a bronchoscopy. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) analysis showed a high lymphocyte count (44%), and bacterial infection was ruled out. We diagnosed him with a drug-induced lung injury due to mesalazine, and discontinued mesalazine. The patient experienced a favorable response to steroid therapy. However, while tapering the steroid, lung consolidation occurred again, and we evaluated the use of the steroid. In addition, lung consolidation had not recurred after an incidental resumption of mesalazine. From this clinical course, we confirmed interstitial pneumonia accompanying UC rather than a drug-induced lung injury. We report a case of interstitial pneumonia accompanying UC that was barely distinguishable from drug-induced lung injury caused by mesalazine.