

症 例

血球貪食像を呈した Mesalazine による薬剤性胸膜炎の 1 例

山内 啓子^{1,2)} 武田 博明¹⁾ 小林謙太郎¹⁾
渡邊慶太郎¹⁾ 町田 穰¹⁾ 鈴木 博貴¹⁾

要旨：症例は 25 歳女性。血便のため当院に入院，潰瘍性大腸炎の診断で Mesalazine の内服が開始された。軽快し外来経過観察となったが，内服開始 2 週間後に血便が再発。発熱，呼吸困難も伴ってきたため当院を受診，胸部 X 線上，両側胸水ならびに低酸素血症が認められ再入院。感染性胸膜炎を疑い，抗菌薬投与を開始したが症状は改善せず，胸水検査にてマクロファージが好中球を貪食している像が認められ，血球貪食像を呈した胸膜炎と診断し，その原因として Mesalazine が考えられた。Mesalazine 中止後速やかに解熱した。自覚症状が強く，ステロイドを併用した。本例は，Mesalazine による胸膜炎の発症機序を考える上で示唆に富む症例と考えられたため報告した。なお Mesalazine による胸膜炎は，我々が検索しえた限りでは本邦では 4 例目であった。

キーワード：血球貪食症候群，メサラジン，薬剤性胸膜炎，胸水，炎症性腸疾患

Hemophagocytic syndrome, Mesalazine, Drug induced pleuritis, Pleural effusion, Inflammatory bowel disease

緒 言

Mesalazine は，炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD) に対する治療薬として，副作用が少なく安全に使用できる薬剤とされている。今回，Mesalazine による胸膜炎の 1 例を経験し，その発症機序を考える上で示唆に富む症例と思われたので報告する。

症 例

患者：25 歳，女性。

主訴：咳嗽，呼吸困難，血便。

既往歴：アトピー性皮膚炎（幼少時）。

家族歴：父，薬剤でアナフィラキシーショックを起こした既往あり（詳細不明）。

生活歴：職業，接客業，ペット飼育歴なし。

喫煙歴：20 本/日，8 年間。

飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：平成 15 年 11 月末より下痢が出現，血便となったため近医を受診，感染性腸炎の診断で経口薬を処方された。しかし改善なく，12 月 10 日当院を受診し入院となった。

潰瘍性大腸炎の診断で，12 月 15 日より Mesalazine が開始され，軽快したため 12 月 24 日退院。12 月 27 日 1 日に 5～6 回の血性下痢が再燃，発熱，呼吸困難も伴ってきたため平成 16 年 1 月 3 日当院受診，胸部 X 線上両側胸水がみられ，血液検査で炎症所見ならびに低酸素血症も認めたため入院となった。

入院時現症：身長 168 cm，体重 45 kg，体温 37.8℃，血圧 120/60 mmHg，脈拍 106/分，整，意識清明，貧血，黄疸，心雑音いずれもなく両下肺野で呼吸音は減弱していた。腹部は，グル音の軽度亢進以外所見はなかった。表在リンパ節は触知せず浮腫も認めなかった。

入院時検査成績（Table 1）：白血球数，CRP 値の上昇があり，動脈血ガス分析では PaO₂ 68.4 mmHg と低酸素血症を認めた。心電図検査は正常であった。

胸部 X 線写真：前回の入院時には異常なかったが，今回入院時 X 線写真では，両側および葉間に胸水貯留を認めた。

胸部 CT：両側ならびに葉間胸水を認め，両下肺野に淡い浸潤影も認めた（Fig. 1）。

入院後経過：肺炎，胸膜炎の診断で，セフォゾラン（CZOP）の投与を開始した。1 月 5 日の糞便検査で D1 毒素が陽性であったため，偽膜性大腸炎を疑い CZOP を中止し，塩酸バンコマイシン（VCM）の内服を開始した。血便は消失したが，水様性下痢の改善はなかった。この間 38 度台の高熱が持続していた。

1 月 9 日胸腔穿刺を施行，淡黄色，漿液性の胸水であっ

〒990 8545 山形市沖町 79 1

¹⁾ 済生会山形済生病院内科

²⁾ 山形大学医学部器官病態統御学講座循環・呼吸・腎臓内科学分野

（受付日平成 17 年 1 月 13 日）

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	14,600/ μ l	CRP	19.41 mg/dl
Neut	80.3%	IgG	1,740 mg/dl
Eos	4.2%	IgA	568 mg/dl
Bas	0.4%	IgE (RIST)	2,600 IU/mL
Mon	5.6%	ANA	(-)
Lym	9.5%	C3	114 mg/dl
RBC	342×10^4 / μ l	C4	23 mg/dl
Hb	9.6 mg/dl	CH50	39.3 CH50/ml
Hct	30.2%	CHA	$\times 32$
Plt	43.5×10^4 / μ l	sII-2R	1,150 U/ml
Ferritin	81 ng/ml	<i>M. pneumoniae</i> Ab	$\times 4$
Biochemistry		<i>Chlamydia pneumoniae</i> Ab	
TP	7.9 g/dl	IgG	0.88
Alb	3.4 g/dl	IgA	1.64
T.Bil	0.3 mg/dl	EBV anti-VCA	
AST	11 U/L	IgM	$< \times 10$
ALT	8 U/L	IgG	$\times 160$
LDH	165 U/L	EBV anti-EBNA Ab	$\times 10$
ALP	325 U/L	ASO	36
BUN	14.7 mg/dl	O157LPS Ab	(-)
Cr	0.6 mg/dl	Arterial blood gas analysis (room air)	
Na	135 mEq/l	pH	7.444
K	3.8 mEq/l	PaCO ₂	36.9 mmHg
Cl	97 mEq/l	PaO ₂	68.4 mmHg
Glu	135 mg/dl	HCO ₃ ⁻	25.3 mmol/L
		BE	2.1 mmol/L

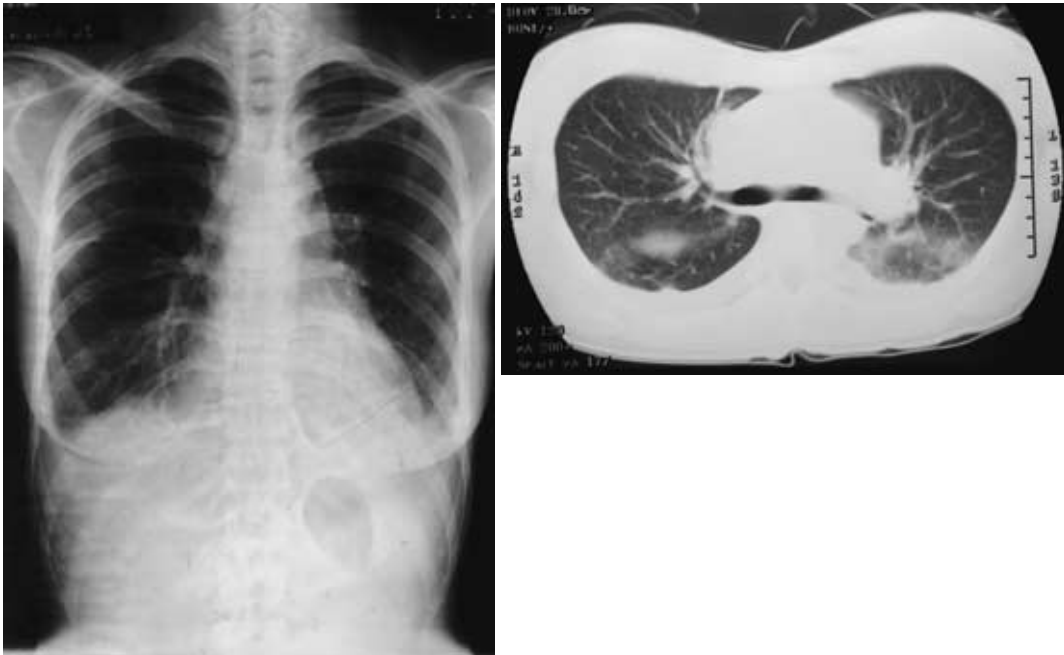
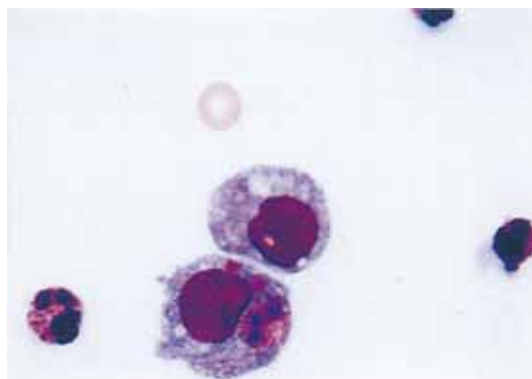


Fig. 1 Chest radiography and CT on admission showing bilateral pleural effusion and mild infiltrative shadow.



Total cell count: 260/ μ l
Cell analysis (%)

Neut	29
Lymph	7
Eosino	1
Baso	0
Macro	63

Specific gravity 1.028

pH	7.5
TP	3.8 g/dl
LDH	191 IU/l
Glu	142 mEq/ml
ADA	13.8 IU/l

Fig. 2 Photomicroscopic findings and analysis of pleural effusion showing phagocytosis of neutrophils by macrophages.

Table 2 The value of cytokaine in serum and pleural effusion

	serum (reference value)	pleural effusion
IL-1 β (pg/mL)	< 10 (< 10)	< 10
IL-2 (U/mL)	< 0.8 (< 0.8)	< 0.8
sIL-2R (U/mL)	1,150 (220 530)	N.T
IL-6 (pg/mL)	54.3 (< 4)	2,090
IL-10 (pg/mL)	N.T. (< 5)	7
IL-18 (pg/mL)	N.T. (< 126)	747
TNF α (pg/mL)	< 5 (< 5)	< 5
M-CSF (pg/mL)	1,050 (361 515)	842
IFN- γ (IU/mL)	< 0.1 (< 0.1)	0.2

N.T.: Not tested

た．その細胞分画は，マクロファージ優位であり，2.6%のマクロファージに好中球の貪食像を認めた (Fig. 2) .

炎症局所の状態を的確に把握する目的で，1月9日の胸水および血清にて，サイトカインの測定を行った (Table 2) .

また，喀痰，胸水の検査上細菌ならびに真菌は同定されなかった．

その他，自己免疫関連抗体検査を施行したが陰性であった．

VCM内服後も発熱ならびに炎症所見は改善を認めず，胸水は増加していた．諸検査結果，ならびに抗菌薬が無効であることなども考慮し，Mesalazineによる薬剤性胸膜炎および肺炎を疑い，1月8日Mesalazineの内服を中止したところ，翌日より解熱がえられた．しかし，全身倦怠感，呼吸困難感などの自覚症状が強かったため，メチルプレドニゾロ (mPSL) 40 mg/dayを併用したところ，諸症状は速やかに改善した．その後ステロイドを漸減したが，症状の再燃を認めなかったため，1

月31日に退院となった．ステロイド投与前に施行したMesalazineに対するリンパ球刺激試験 (DLST) は陰性であった．

考 察

Mesalazineは現在，サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine : SASP) 療法の一つとしてIBD，特に大腸型に繁用されている．SASPは腸内細菌によってジアゾ結合が切断され，有効成分とされるMesalazine (5-ASA : 5-aminisalicyclic acid) とsulfapyridine (SP) が生成されるが，SPはSASP療法における副作用を惹起する主因と考えられている¹⁾．したがって，Mesalazineは副作用の少ない薬剤とされているが，近年，肺炎^{2,3)}，心胸膜炎^{4,5)}，BOOP⁶⁾，好酸球性肺炎⁷⁾，好酸球性胸水貯留⁸⁾など呼吸器系副作用が報告されるようになってきた．

Fosterらが集計した呼吸器系副作用報告では，発症年齢は29歳から72歳，発症までの内服期間は5日から44カ月と様々である．また，初発症状は微熱，乾性咳

嗽，全身倦怠感や呼吸困難で，症状発現に用量依存性は認められていない。いずれも薬剤中止で軽快していたが，多くの例でステロイド投与が行われていた⁹⁾。

本例では，Mesalazine 投与にもかかわらず血性下痢の再発とともに，両側性の胸水を認めたものであり，その原因として，(1) 炎症性腸疾患の腸管外合併症，もしくは他の免疫異常に伴う胸膜炎，(2) 感染性，(3) 薬剤性の3点を鑑別する必要があったが，抗菌薬が無効であること，末梢血中の好酸球増加等を加味し，Mesalazine による薬剤性胸膜炎を最も疑った。

薬剤性肺障害の発生メカニズムとして，薬剤による細胞毒性とアレルギー機序があるが，Mesalazine 肺障害の発症機序は，まだ明らかにはなっていない。

本例では滲出性胸水で，マクロファージによる好中球の貪食像を多数認め，血清中可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) などが高値であった。さらに，capillary leak syndrome を呈することが血球貪食症候群 (HPS) では知られており，本例の胸水貯留の原因となりうると思われ，HPS の概念に合致する病態と考えられた。実際マクロファージ刺激因子 (M-CSF) も高値であり，マクロファージは活性化状態であったことが推察された。

二次性 HPS の原因の一つに薬剤アレルギーがあるが，近年 HPS の貪食病態に関して新知見が集積されてきている^{10,11)}。

本例では，Mesalazine の影響を受けた好中球は，何らかの“eat-me”シグナルを，同様にマクロファージは“eat-me”シグナル受容体をそれぞれ早期に発現した可能性が考えられる。このことが，胸水中でみられたマクロファージによる好中球貪食作用に結びついているのかもしれない。Mesalazine は，炎症性腸疾患患者での更なる使用頻度の増加が予想されるが，Mesalazine 内服中の患者の原因不明の胸水貯留を認めた場合には，薬剤性胸膜炎を疑う必要があると思われた。

なお，Mesalazine による胸膜炎は，我々が検索しえた範囲では本邦4例目であった。

本例の要旨は，第79回呼吸器学会東北地方会で発表した。

文 献

- 1) Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC: An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1997; 2: 892-895.
- 2) Reinoso MA, Schroeder KW, Pisani RJ: Lung disease associated with orally administered mesalamine for ulcerative colitis. *Chest* 1992; 101: 1469-1471.
- 3) Bitton A, Peppercorn MA, Hanrahan JP, et al: Mesalamine, induced lung toxicity. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1039-1040.
- 4) Laquinto G, Sorrentini I, Pettillo FE, et al: Pleuropneumonia in a patient with ulcerative colitis in long-standing 5-aminosalicylic acid therapy. *Ital J Gastroenterol* 1994; 26: 145-147.
- 5) Gujral N, FriedenberG F, FriedenberG J, et al: Pleuropneumonia related to the use of mesalamine. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 624-626.
- 6) Harlambou G, Teirstein AL, Gil J, et al: Bronchiolitis Obliterans in a patient with ulcerative colitis receiving mesalamine. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 384-388.
- 7) Tnigawa K, Sugiyama K, Matsuyama H, et al: Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia. *Respiration* 1999; 66: 69-72.
- 8) Trisolini R, Dore R, Biagi F, et al: Eosinophilic pleural effusion due to mesalamine. Report of a rare occurrence. *Sarcoidosis Vasc Lung Dis* 2000; 17: 288-291.
- 9) Foster RA, Zander DS, Mergo PJ, et al: Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 308-315.
- 10) Arico M, Danesino D, Moretta L: Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001; 114: 761-769.
- 11) Grimsly C, Ravichandran KS: Cues for apoptotic cell engulfment: eat-me, don't eat-me and come-get-me signals. *Trends Cell Biol* 2003; 13: 648-656.

Abstract

A case of Mesalazine-induced pleuritis with hemophagocytic findings

Keiko Yamauchi^{1,2)}, Hiroaki Takeda¹⁾, Kentarou Kobayashi¹⁾,
Keitarou Watanabe¹⁾, Yutaka Machida¹⁾ and Hiroki Suzuki¹⁾

¹⁾Saiseikai Yamagata Saisei Hospital, Internal Medicine

²⁾Yamagata University School of Medicine, First Department of Internal Medicine

A 25-year-old woman who had been receiving mesalazine for 2 weeks for ulcerative colitis presented with a nonproductive cough, high fever, and exertional dyspnea. Her chest radiograph showed bilateral pleural effusion. At first, infectious pleuritis was suspected and antibiotics were administered, but the pleural effusion increased and high fever continued. Because clinical and radiographic abnormalities markedly improved with discontinuation of mesalazine and treatment with corticosteroid, mesalazine was thought to be the cause of pleural effusion in this case. This case was thought to be of interest when we consider the onset mechanism of pleurisy by mesalazine. Mesalazine-induced pleuritis must be considered in patients who develop unexplained respiratory symptoms while taking this agent.