

●症 例

肺野の多発結節影と縦隔リンパ節腫脹を認め、サラゾスルファピリジンが原因と考えられた薬剤性肺炎の1例

笠井 昭吾¹⁾ 徳田 均¹⁾ 吉川 充浩¹⁾ 西根 広樹¹⁾ 西山 祥行²⁾

要旨：症例は、18歳女性、クローン病のためサラゾスルファピリジン（Salazosulfapyridine：以下SASP）内服開始。約2週間後に発熱、皮疹、乾性咳嗽と労作時呼吸困難が出現し入院。胸部単純写真およびCTにて、両肺の多発結節影と縦隔リンパ節腫脹および両側胸水を認めた。SASP内服中止し、ステロイド治療にて速やかに改善が得られた。原因としてSASPによる薬剤性肺炎を考え、薬剤リンパ球刺激試験を施行、結果は陰性であった。しかし、その後SASP内服再開にて、発熱、皮疹、乾性咳嗽と呼吸困難が再び出現したことから、SASPによる薬剤性肺炎と診断した。興味深いのは多発結節影を呈したことで、SASPによる薬剤性肺炎で、このような画像所見を呈した報告は過去になく、今後の症例の蓄積が待たれる。

キーワード：薬剤性肺炎、サラゾスルファピリジン、多発結節影、リンパ節腫大

Drug-induced pneumonitis, Salazosulfapyridine, Multiple nodules, Lymphadenopathy

はじめに

サラゾスルファピリジン（salazosulfapyridine：以下SASP）はスルファピリジンと5-アミノサリチル酸（5-ASA）との化合物であり、1941年、スウェーデンの内科医Nanna Svartzによって潰瘍性大腸炎と慢性関節リウマチの治療のために導入された。その後、現在でもクローン病（以下CD）などの炎症性腸疾患（以下IBD）や慢性関節リウマチなどに対する治療薬として多く使用され、高い評価を得ている薬剤である。その一方で、副作用としての薬剤性肺障害の報告も比較的多く報告されている。今回、我々は、SASPによる薬剤性肺炎と考えられた1例を経験したが、胸部画像上、肺野の多発結節影と縦隔リンパ節腫脹を認め、薬剤性肺炎としては稀な画像所見であったため報告する。

症 例

症例：18歳、女性。

主訴：発熱、全身の皮疹。

既往歴：13歳時に蝶形紅斑と蛋白尿をきっかけにSLEと診断。以後定期健診のみ受けているが、症状は無く、無治療。

家族歴：特記事項なし。喫煙歴：なし。飲酒：なし。
職業：学生。

ペット飼育：なし。

現病歴：1998年8月（16歳時）に頻回の下痢と血便が始まり当院紹介受診、肛門に痔瘻を認め手術を受け、CDが疑われ11月よりメサラジンの内服を開始していた。その後も下痢と血便が持続するため1999年2月大腸内視鏡検査を施行、直腸および回盲部に縦走潰瘍を認め、CDと診断確定。病勢が進行性であることから、2月14日よりメサラジンをSASP（商品名：サラゾピリン）に変更していた。2月22日より38℃の発熱、24日より両上肢に皮疹が出現、その後全身に皮疹が拡大したため、25日精査加療目的で入院となった。

現症：身長158cm、体重49kg、体温39.9℃、血圧86/46mmHg、脈拍112/min・整、呼吸数20/min。眼瞼結膜に貧血あり。表在リンパ節触知せず。腹部触診にて異常認めず。胸部聴診上異常なし。全身に粟粒大～指頭大の融合傾向を示す紅斑を認めるが、掻痒感や疼痛はなし。口腔内粘膜に異常認めず。

入院時胸部単純写真：両下肺野の血管影がやや不明瞭だが、ほぼ正常と判断した。

入院時検査所見：WBC 5,100/μlと正常、LDH 973IU/l、CRP 4.3mg/dlと炎症反応は軽度上昇していた。また、Hb 7.4g/dlと貧血を認めたが、CDによる下部消化管出血の持続が原因と考えられた（Table 1）。

経過：慢性の血便があり、貧血の進行などCDの悪化があったため、絶食、IVH管理とし、同時にSASPの

〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1

¹⁾ 社会保険中央総合病院内科

²⁾ 同 健康管理センター

（受付日平成18年2月15日）

Table 1 Laboratory data on admission

〈Hematology〉		〈Blood chemistry〉		〈ABG〉 room air	
WBC	5,100/ μ l	TP	7.5 g/dl	pH	7.508
Neu	76%	Alb	3.8 g/dl	PaCO ₂	21.9 Torr
Lym	18%	GOT	52 IU/l	PaO ₂	70.2 Torr
Mono	4%	GPT	24 IU/l	SaO ₂	95.1%
Eos	0%	LDH	973 IU/l	〈DLST〉	
Baso	2%	(normal ~ 500 IU)		Salazosulfapyridine	S.I. 158% (negative)
RBC	417 \times 10 ⁴ / μ l	ALP	210 IU/l	〈Others〉	
Hb	7.4 g/dl	γ -GTP	10 IU/l		Day 1 Day 28
Ht	25.6%	T.bil	0.5 mg/dl	Measles IgG (EIA)	5.8 5.6
Plt	22.1 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	11 mg/dl	Measles IgM (EIA)	0.24 0.20
〈Serological exam〉		Cre	0.5 mg/dl		
CRP	4.3 mg/dl	Na	128 mEq/l		
IgG	2,441 mg/dl	K	2.8 mEq/l		
IgA	484 mg/dl	Cl	95 mEq/l		
IgM	169 mg/dl	〈Coagulation test〉			
IgE	180 IU/ml	PT	86%		
C3	66 mg/dl	APTT	30.9 sec		
C4	30 mg/dl	Fbg	280 mg/dl		
ANA	40 \times	FDP	4 μ g/ml		
ESR	53 mm/h				



Fig. 1 A chest X-ray film showing ground-glass opacity and patchy infiltrations in both middle and lower lung fields.

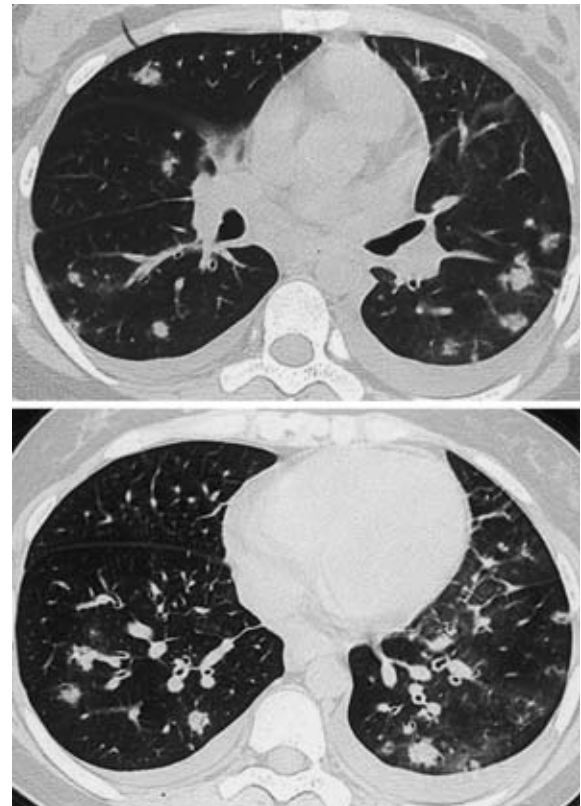


Fig. 2 A chest CT scan showing multiple nodules in both lung fields and ground-glass opacities in the left lower lobe.

内服も中止とした。発熱と皮疹に関して、高熱の二日後に全身に粟粒大～指頭大の融合傾向を示す紅斑が出現したことから、麻疹などのウイルス感染症も考えられ、血清学的検査を提出した。なお麻疹に関しては、2歳時に予防接種歴があった。また、麻疹に特徴的な口腔粘膜のコプリック斑は認めなかった。

入院後、IVH 管理下に安静にて経過を見ていたが、第3病日より、乾性咳と呼吸困難（HJ-IV 度）が出現、左肺で fine crackles を聴取し、血液ガス上も PaO₂ 70.2 Torr, PaCO₂ 21.9 Torr と過換気をとともう低酸素血症

を認めた (Table 1)。また、胸部単純写真にて両中下肺野優位に多発斑状影とスリガラス陰影を認めた (Fig. 1)。

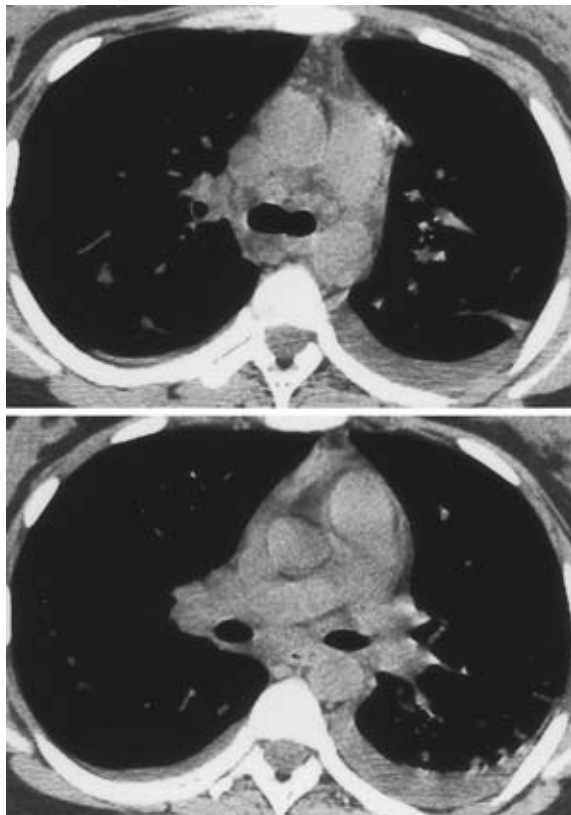


Fig. 3 A chest CT scan showing multiple mediastinal lymphadenopathy and bilateral pleural effusions.

胸部 CT では、両肺に 5~10mm 大のやや辺縁不明瞭な結節影を多数認め (Fig. 2)、縦隔条件では、10mm 前後の多数の縦隔リンパ節腫大と両側胸水を認めた (Fig. 3)。

呼吸状態の急速な悪化があったため、同日よりメチルプレドニゾロン (以下 mPSL) 250mg/日を 3 日間投与したところ、発熱、皮疹は消失し、胸部単純写真上も異常陰影は速やかに消失した。経過より、鑑別として麻疹に加え、薬剤性肺炎の可能性も考え、SASP について薬剤リンパ球刺激テスト (以下 DLST) を施行したが、SI 値 158% と結果は陰性であった。麻疹に関しては予防接種歴があり、第 1 病日および第 28 病日の血清抗体価ともに既感染パターンであることより否定的と考えた (Table 1)。また、CD の肺病変の可能性についても考えたが、文献的には慢性の細気管支炎、non specific interstitial pneumonia (NSIP)、organizing pneumonia 等の報告例があるもののその頻度は極めて稀であり、一般的に慢性~亜急性の経過を呈する場合が多い事、一方、我々の症例では、わずか数日で陰影が出現し、尚かつステロイド治療にて陰影が速やかに消失したという臨床経過も合わせ、CD の肺病変は否定的と考えた。

結局確定診断に至らず、その後、CD の改善が見られた 3 月上旬より経口摂取を再開し、3 月中旬より SASP

の内服も再開とした。ところが、内服再開 4 時間後、全身に入院時と同様の紅斑が出現、6 時間後より 40℃ の発熱と乾性咳が出現、CRP 7.0mg/dl と再上昇を認めた。その後直ちに mPSL 125mg の投与が行われ、皮疹、発熱ともに改善した。なお、胸部単純写真上は異常陰影の出現は確認できなかったが、直ちにステロイド投与がなされたためと考えた。以上の経過より、今回の発熱、皮疹、肺病変は、SASP の内服再開にて再発を認めたことから、同薬剤による薬剤性肺炎と臨床的に診断した。尚、原疾患のその後の治療に関して、SASP 中止後、メサラジン (SASP からスルファピリジンを除いた薬剤である) に変更した後は皮疹や肺病変の再発は認めていない。

考 察

薬剤性肺障害、薬剤起因性肺疾患は、さまざまな薬剤 (健康食品も含め) によって誘発される呼吸器障害の総称である。薬剤性肺障害をきたす薬剤としては、現在までに 200 種類以上にもおよぶ報告があり、原因薬剤は確実に増加している。従来、副作用が少ないと認識されてきた漢方薬による発症報告¹⁾や、市販薬、健康食品等による発症報告もあり、我々臨床家が薬剤性肺障害に遭遇する機会も明らかに増加している。薬剤性肺障害の診断は、薬剤の再投与による症状の再現が最も確実であるが、重篤な呼吸障害を生じる可能性も高いため、再投与の代わりに DLST によって診断されることが多い。

DLST に関して、中川らの薬剤性肺障害の全国調査報告²⁾によると、陽性率は 51.5% であったとしている。また近藤の報告³⁾でも、薬剤性肺臓炎 175 例の検討にて DLST の陽性率は 66.9% とされており、従って DLST 陰性であっても薬剤性肺障害を否定することは出来ない。また、メソトレキセートなど、ある種の薬剤では薬剤自体の特性から DLST が偽陽性となるとの報告⁴⁾もあり、DLST の結果は、あくまでも診断のための有用な傍証の一つに過ぎない。本症例では、SASP の DLST は陰性であった。

発症経過であるが、SASP 内服開始後 9 日目に発熱、11 日目に皮疹、15 日目に胸部異常陰影が出現した。当初から薬剤性肺障害を積極的に疑った訳ではなかったが、原疾患の CD の悪化があり、腸管安静目的で絶食 IVH 管理としたのと同時に内服も中止とし、その後のステロイド治療にて速やかに肺病変の改善が得られた。しかし、原疾患の改善後、経口摂取再開の後に SASP 内服も再開された結果、発熱、皮疹、乾性咳が再び出現したことから (偶然に薬剤再投与が行われたかたちとなり)、診断確定に至った。

尚、CD の肺病変に関しては、同じ IBD である潰瘍性大腸炎 (以下 UC) と比べても、その報告は少ない。Casey

ら⁵⁾は、CDの肺病変を有する11例の肺生検組織を検討し、肉芽腫を伴う慢性の細気管支炎が4例、急性細気管支炎が2例、bronchiolitis obliterans organaizing pneumonia (BOOP; 現在の特発性器質化肺炎)が4例、non-specific interstitial pneumoniaが1例と報告している。Camusら⁶⁾は、IBD患者の肺病変33例の検討(CD6例、UC27例)にて、約8割は気道病変であったとしている。

薬剤性肺障害の病態であるが、肺血管病変(肺高血圧症、肺血栓塞栓症、肺静脈閉塞症、肺血管炎)、肺実質病変(間質性肺炎あるいは肺線維症、非心原性肺水腫、好酸球性肺炎、器質化肺炎、過敏性肺臓炎、肺胞出血)、気道病変(閉塞性細気管支炎、気管支攣縮)、胸膜病変(胸水、胸膜肥厚)、縦隔病変(線維性縦隔炎)、など、きわめて多彩である。日本呼吸器学会の薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン⁷⁾では、薬剤性肺障害の肺実質病変の病理に関して、画像所見は病理像を反映するとし、①慢性経過をとる間質性肺炎、②びまん性肺胞障害(DAD)、③非心原性肺水腫、④器質化肺炎、⑤薬剤誘起性過敏性肺臓炎、⑥好酸球性肺炎の6パターンに分類し、典型的な症例では画像所見に基づく鑑別が可能であるとしている。

SASPによる薬剤性肺障害の検討であるが、その頻度は不明あるいは稀とされている。しかし、1941年の使用開始以降、現在に至るまで世界で広く使用されている薬剤であるためか、1972年の最初の報告⁸⁾以降、検索し得た限りでは54例の発症報告がある。その54例を検討すると、発症年齢の平均は47.6歳(4~88歳)、発症までの内服期間の平均は16.7カ月(0.5~120カ月)であり、多くは半年以内に発症しているが、長いものでは10年後の発症報告もある⁹⁾。

血液検査では、54例中29例(54%)で末梢血の好酸球増多を認めている。気管支肺胞洗浄は54例中12例で施行されており、リンパ球増多が4例、好酸球増多が4例、リンパ球と好酸球ともに増多が1例、好中球増多が1例、2例が正常であった。肺生検は54例中21例で施行されており、interstitial lung fibrosisあるいはinterstitial pneumonitisとの診断が10例、fibrosing alveolitisとの診断が2例であった(ただしこれらは主に1970~80年代の症例での病理診断であり、現在の間質性肺炎の新分類のどれに相当するかは不明である)。その他、器質化肺炎、剝離性間質性肺炎(desquamative interstitial pneumonia:以下DIP)、過敏性肺臓炎がそれぞれ2例、急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia:以下AIP)、好酸球性肺炎がそれぞれ1例であった。残りの1例は、器質化肺炎、血管炎、肉芽腫形成など多彩な病理像を示し、C-ANCA陽性であったことからWegener肉芽腫症との鑑別が問題となったが、SASP中止のみで

改善が得られ、薬剤性肺障害と診断された症例であった¹⁰⁾。臨床診断や剖検診断も含めた最終診断では、慢性経過の間質性肺炎と好酸球性肺炎(あるいはPIE症候群)がそれぞれ14例と最も多く、次いで過敏性肺臓炎が5例、器質化肺炎が3例、DIPが2例、AIPが1例、薬剤性ループスが1例であった。その他、fibrosing alveolitisが3例、アレルギーとの記載のみの症例が3例、sulfasalazine alveolitisと記載している症例が6例あった。

画像所見の検討では、HRCTが施行されている症例は8例のみであるため、主に胸部単純写真所見の検討となるが、pulmonary infiltratesとの記載が48例(89%)と多くを占め、本症例のような、多発結節影と縦隔リンパ節腫脹を呈した症例報告はなかった。胸水に関して、好酸球性肺炎例では胸水貯留を伴う傾向にあり、薬剤性ループスの例でも胸水貯留の記載があるが、詳細な検討はなされておらず、その頻度は不明であった。

本症例に見られた様な多発結節影は、他の薬剤を含めても極めて稀な画像所見であり、プレオマイシンでの報告^{11)~16)}、チクロピジンでの報告¹⁷⁾、ミノサイクリンでの報告¹⁸⁾があるのみである。これらの症例での結節影の病理像は、間質や肺胞腔内の線維化、肺胞上皮の腫大、リンパ球や好酸球の浸潤、気腔内の器質化など報告により様々であり、結節影をきたす機序は明らかではない。しかし、我々の症例も含め、薬剤の中止とステロイド治療で速やかに改善が得られていることから、プレオマイシンなどの抗癌剤に見られるような細胞毒性ではなく、何らかのアレルギー機序が考えられるが、今後の症例の蓄積が待たれる。

結 語

肺野の多発結節影と縦隔リンパ節腫脹を認め、サラゾスルファピリジンが原因と考えられた薬剤性肺炎の1例を経験した。

胸部画像上、肺野の多発結節影を見たとき、鑑別の一つとして薬剤性肺障害も考慮する必要がある。

本論文の要旨は第64回間質性肺疾患研究会(2000年6月東京都)で発表した。

引用文献

- 1) 笠井昭吾, 徳田 均, 岡田 徹, 他. 葛根湯が原因と考えられ、急性好酸球性肺炎様の病像を呈した薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2005;43:471-475.
- 2) 中川和子, 宮島真史, 安藤正幸. 薬物による間質性肺炎. 臨床医 1998;12:2425-2429.
- 3) 近藤有好. 薬剤による肺障害 薬剤肺炎. 結核 1999;74:33-41.
- 4) 萩原清文, 佐藤健夫, 秋山 修. メトトレキサート

- に対するリンパ球刺激試験 関節リウマチ患者を対象とした特異度の検討と考察. アレルギーの臨床 2006; 26: 46—50.
- 5) Casey M, Tazelaar H, Colby T, et al. Noninfectious lung pathology in patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 213—219.
 - 6) Camus P, Piard F, Ashcroft T, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine* 1993; 72: 151—183.
 - 7) 日本呼吸器学会. 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン. 2006; 39—42.
 - 8) Jones GR, Malone NS. Sulphasalazine induced lung disease. *Thorax* 1972; 27: 713—717.
 - 9) Mckee AL, Rajapaksa A, Kalish PE, et al. Severe interstitial pulmonary fibrosis in a patient with chronic ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 86—89.
 - 10) Salerno SM, Ormseth EJ, Roth BJ, et al. Sulphasalazine pulmonary toxicity in ulcerative colitis mimicking clinical features of Wegener's granulomatosis. *Chest* 1996; 110: 556—559.
 - 11) Nachman JB, Baum ES, White H, et al. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis mimicking recurrent metastatic disease in a patient with testicular carcinoma: Case report of the CT scan appearance. *Cancer* 1981; 47: 236—239.
 - 12) McCrea ES, Diaconis JN, Wade JC, et al. Bleomycin toxicity simulating metastatic nodules to the lungs. *Cancer* 1981; 48: 1096—1100.
 - 13) Glasier CM, Siegel MJ. Multiple pulmonary nodules: Unusual manifestation of bleomycin toxicity. *AJR* 1981; 137: 155—156.
 - 14) Dineen MK, Englander LS, Huben RP. Bleomycin-induced nodular pulmonary fibrosis masquerading as metastatic testicular cancer. *J Urol* 1986; 136: 473—475.
 - 15) Cohen MB, Austin JHM, Smith-Vaniz A, et al. Nodular bleomycin toxicity. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 101—104.
 - 16) Santrach PJ, Askin FB, Wells RJ, et al. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. *Cancer* 1989; 64: 806—811.
 - 17) 渡辺正樹, 町田健太郎, 東元一晃, 他. 多発結節影を呈した Ticlopidine による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 1999; 37: 841—845.
 - 18) 中野桂子, 源馬 均, 小野貴久, 他. 気管・気管支粘膜に好酸球性小隆起を認めた薬剤誘起性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2001; 39: 24—29.

Abstract

A case of salazosulfapyridine-induced pneumonitis presenting with multiple pulmonary nodules and lymphadenopathy

Shogo Kasai¹⁾, Hitoshi Tokuda¹⁾, Mitsuhiro Yoshikawa¹⁾,
Hiroki Nishine¹⁾ and Hiroyuki Nishiyama²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine,

²⁾Department of Health Care Center, Social Insurance Central General Hospital

We report a rare case of drug-induced pneumonitis, probably caused by salazosulfapyridine, showing a radiographic pattern of multiple pulmonary nodules and lymphadenopathy. An 18-year-old woman was admitted to our hospital because of fever, skin rash, dry cough and dyspnea on exertion. She had been given salazosulfapyridine for two weeks to treat Crohn's disease. A chest radiograph and computed tomographic scan showed multiple nodular shadows in both lung fields, mediastinal lymphadenopathy, and bilateral pleural effusions. Cessation of salazosulfapyridine followed by corticosteroid therapy led to an immediate symptomatic improvement. The drug-induced lymphocyte stimulation test for salazosulfapyridine was negative. The same symptoms reappeared with rechallenge of SASP, however, which led to diagnosis as salazosulfapyridine-induced pneumonitis. This is apparently the first case report of salazosulfapyridine-induced pneumonitis with a radiographic pattern of multiple pulmonary nodules; accumulation of similar case reports are needed to confirm the association.