

●症 例

潰瘍性大腸炎の治療中に発症したインフリキシマブによる薬剤性肺障害の1例

松浦 宏昌 藤原 慶一 渡邊 洋美
佐藤 賢 佐藤 利雄 柴山 卓夫

要旨：症例は25歳，女性．治療抵抗性の潰瘍性大腸炎のためインフリキシマブ（IFX）が導入された後，労作時呼吸困難を自覚し当科を受診した．単純CT上両側中下葉中心に非区域性のすりガラス影，濃厚影を認め，気管支鏡下肺生検では器質化肺炎（OP）に矛盾しない組織像を呈していた．IFXによるリンパ球刺激試験が陽性であり，IFXによる薬剤性肺障害と診断し，その後ステロイド治療にて改善を認めた．IFXによる薬剤性肺障害の頻度は肺感染症に比べ低く，OP所見を呈した症例は興味深いと考えられたため報告する．

キーワード：インフリキシマブ，潰瘍性大腸炎，薬剤性肺障害，器質化肺炎，リンパ球刺激試験

Infliximab, Ulcerative colitis, Drug-induced lung injury, Organizing pneumonia, Drug-induced lymphocyte stimulating test

緒 言

インフリキシマブ（infliximab：IFX）はtumor necrosis factor（TNF）- α 阻害剤で，ヒトTNF- α に対する特異的なマウスの可変領域とヒト免疫グロブリンG1（IgG1）の定常域からなるキメラ抗体である．関節リウマチやクローン病では，TNF- α 阻害剤が治療上重要な位置を占めているが¹⁾，IFXの潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）に対する有用性も示され²⁾，近年積極的に投与されるようになってきている．その有害事象として，肺結核などの免疫不全に伴う肺感染症が挙げられるが，薬剤性肺障害も重要な合併症と考えられる．今回我々は，UC治療中に発症したIFXによる器質化肺炎（organizing pneumonia：OP）パターンの薬剤性肺障害を経験したので報告する．

症 例

患者：25歳，女性．
主訴：労作時呼吸困難．
既往歴：特記事項なし．
家族歴：祖母 肺癌．

生活歴：喫煙歴なし．職業は警察官．金属・アスベスト曝露歴なし．住居は築10年の鉄骨2階建てアパートで，加湿器や羽毛布団は使用していない．ペット飼育歴・海外渡航歴なし．

現病歴：2012年1月にUCと診断され，メサラジン（mesalazine）で加療されたが治療抵抗性のため，2014年1月よりステロイド療法併用となった．しかし，病状の再増悪を認め，6月よりIFX（300 mg/body，計4回投与，最終投与は9月29日）が導入された．IFXは有効であり，プレドニゾロン（prednisolone：PSL）は1 mg/dayまで漸減され，9月9日の健診では胸部X線上特に異常は指摘されていなかった．

10月下旬頃から体動時呼吸困難を自覚するようになり，改善しないため10月31日当科外来を受診した．単純CTで上両肺にすりガラス影および濃厚影を認めたため，同日入院となった．

内服薬：メサラジン，プレドニゾロン，ラベプラゾール（rabeprazole）．

入院時身体所見：体温37.0℃，脈拍82/min，血圧136/81 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）94%（室内気），両肺背側を中心にfine cracklesを聴取．

入院時検査所見（表1）：血液検査では好中球増多はなく，LDH，C反応性蛋白（CRP）が軽度高値であった．KL-6も高めであったが基準値以下であった．SP-D，SP-Aも正常範囲内であり，そのほか異型肺炎や真菌感染症などを疑う所見は認めなかった．また，喀痰中の*Pneumocystis jirovecii* DNAも陰性であった．

画像所見：胸部X線写真では，IFX治療前に認められ

連絡先：藤原 慶一
〒701-1192 岡山県岡山市北区田益 1711-1
独立行政法人国立病院機構岡山医療センター呼吸器内科
(E-mail: kfujiwara0827@yahoo.co.jp)
(Received 26 Mar 2016/Accepted 11 Jun 2016)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Na	137 mEq/L	Sputum	
WBC	6,500/ μ l	K	4 mEq/L	Normal flora	
Neut	72.5%	Cl	104 mEq/L	<i>P. jirovecii</i> DNA (-)	
Mon	4.7%	CRP	0.66 mg/dl	Pulmonary function test	
Lym	22.3%	Serology		VC	1,570 ml
Eos	0.3%	BNP (<18.4)	<5.8 pg/ml	%VC	45.5%
Bas	0.2%	KL-6 (<500)	465 U/ml	FVC	1,620 ml
RBC	499 $\times 10^3$ / μ l	SP-A (<43.8)	26.7 ng/ml	FEV ₁	1,380 ml
Hb	13.8 g/dl	SP-D (<110.0)	95.3 ng/ml	FEV ₁ /FVC	85.18%
Ht	39.4%	CEA (<5.0)	1.5 ng/ml	%DL _{CO}	35.2%
PLT	25.2 $\times 10^3$ / μ l	CA19-9 (<37.0)	3.9 U/ml	BAL	
ESR	26 mm/h	RF (<15)	14 IU/ml	Recovery	65/150 ml (43%)
Biochemistry		ANA (< $\times 40$)	$\times 80$	Cell count	300/ μ l
T-Bil	0.6 mg/dl	PR3-ANCA (<3.5)	<1.0 U/ml	Neut	1%
AST	23 IU/L	MPO-ANCA (<3.5)	<1.0 U/ml	Eos	0%
ALT	18 IU/L	β -D-glucan (<20.0)	18.8 pg/ml	Bas	0%
LDH	272 IU/L	Cryptococcal antigen	(-)	M ϕ	64%
ALP	218 IU/L	Candida antigen	(-)	Lym	35%
γ -GTP	10 IU/L	Aspergillus antigen	(-)	CD4/8	0.6
TP	7.2 g/dl	CMV-antigenemia	(-)		
ALB	4 g/dl	Procalcitonin (<0.05)	0.029 ng/ml		
Cr	0.61 mg/dl				
UN	10 mg/dl				



図1 胸部X線写真. 両側下肺野優位にすりガラス陰影, 透過性の低下が認められた. 横隔膜が拳上し, 肺容量の減少が示唆された.

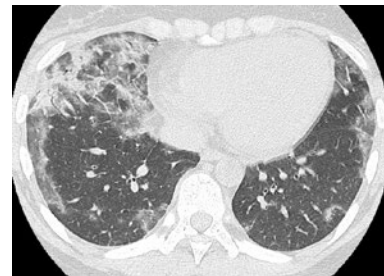


図2 入院時胸部単純CT. 両側中下葉中心に非区域性のすりガラス影, 濃厚影および小葉間隔壁の肥厚を認めた. 陰影の一部末梢は spare されていた.

なかった両下肺野優位のすりガラス陰影, 透過性の低下を認めた(図1). 胸部単純CTでは, 両側中下葉中心非区域性にすりガラス影, 濃厚影および小葉間隔壁の肥厚を認めた(図2).

肺機能検査所見(表1): 肺活量の著明な低下と拡散能障害を認めた.

気管支鏡検査所見: 右B⁴より気管支肺胞洗浄(BAL)を施行. リンパ球の増多を認めた(表1). CD4/8は低値であり, 培養では有意な菌は検出されなかった.

病理組織学的所見: 経気管支肺生検(TBLB)は右B⁸より施行. 採取肺組織では肺胞上皮細胞の腫大, リンパ球浸潤により肺胞壁は肥厚していた. 肺胞腔内には泡沫組織球の集簇が認められる箇所もあった. 線維化はごく軽度で, 好酸球浸潤もごく少数であった. 硝子膜形成や肺胞道の拡張は認めなかった. OPに矛盾しない所見と考えられた(図3).

臨床経過: 薬剤リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulating test: DLST)を行ったところ, IFXに対する stimulation index が234%と陽性であった(メサラジンは陰性). 呼吸困難出現時に血便, 下痢などのUC症状の増悪が認められなかったことからUCに伴う間質性肺炎の可能性は考えられず, また過敏性肺臓炎をきたすような抗原曝露歴がはっきりしないこと, ステロ

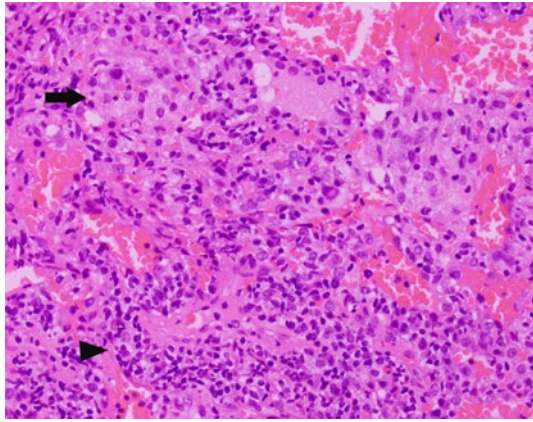


図3 気管支鏡下肺生検病理組織所見。肺胞上皮細胞は腫大し、間質にリンパ球主体の炎症細胞浸潤を伴った肺胞隔壁の肥厚を認めた(▶)。線維化はごく軽度で、好酸球浸潤は目立たない。肺胞腔内には泡沫組織球の集簇が散見される(➡)が、器質化、硝子膜形成や肺胞道の拡張は認めなかった。

イド投与下であったが外泊をした際に症状の悪化を認めなかったことなどから過敏性肺臓炎も除外され、IFXによる薬剤性肺障害と診断した。メサラジンは継続内服としたうえPSL 0.5 mg/kgで治療を開始したところ、徐々に自覚症状は改善し、正常高値であったKL-6とSP-Dも低下傾向となった。また、肺活量の改善を認め(VC 3.510 ml, %VC 102.1%, FVC 3.630 ml, %DL_{CO} 72.2%),胸部単純CT上すりガラス影、濃厚影もほぼ消失した。PSLは漸減・中止し、現在も増悪を認めていない。

考 察

IFXによる薬剤性肺障害の報告については関節リウマチ症例が代表的だが、これらには肺障害をきたしやすいメトトレキサート(methotrexate)などが併用されているため、実はIFX単剤で薬剤性肺障害をきたした報告例は意外に少ない。今後さらに多くの疾患に対してIFXの適応が広がることによって薬剤性肺障害の発生頻度が上昇することも懸念され、注意を促す意味でも本症例は貴重であると思われる。本症例ではIFXの4回投与で発症しているが、これまでの報告では2~3回の投与での発症が多いようである³⁾。よって投与開始数ヶ月以内は、薬剤性肺障害合併に十分注意する必要がある。

TBLBの病理学的検討では、炎症細胞浸潤が高度で、線維化に乏しいことなどからOPに矛盾しない所見であり、画像所見などとあわせmultidisciplinary discussionによりOPパターンの薬剤性肺障害と考えた。一方、SenらはUCに対して使用したIFXによるNSIP型の肺障害症例³⁾を報告している。TNF-αは肺での炎症細胞のアポトーシスに関与し、組織修復に働くとされている⁴⁾。

TNF-α阻害剤により炎症細胞が肺実質にとどまることになり、その結果組織学的変化が生じ、非特異性間質性肺炎(non-specific interstitial pneumonia: NSIP)型の薬剤性肺障害を発症するとの報告⁵⁾もあることから、これがIFXによる薬剤性肺障害発症の機序と考えられた。

本症例では、UCに伴う間質性肺疾患と鑑別する必要もある。クローン病も含めた炎症性腸疾患において、間質性肺障害を合併する頻度は40%程度と報告され⁶⁾、比較的好くみられる合併症である。しかし、腸炎症状がIFXで制御されていたことを考慮すると、肺病変に関してUCに伴うものとは考えにくく、純粋にIFXによるものとするのが妥当と思われる。また、メサラジンでも薬剤性肺障害をきたしうるが⁷⁾、本症例では、メサラジンを比較的長期に内服していたにもかかわらずIFX導入時に間質性の陰影は認められておらず、またUCの治療として継続内服し、PSLが終了となった現在でも間質性肺障害の出現がみられないことから、被疑薬としてメサラジンの可能性は否定的である。さらにIFX中止後陰影の再増悪が認められないという観点からもcryptogenic organizing pneumoniaは考えにくい。

薬剤性肺障害におけるDLSTの陽性率は全体の66.9%と報告されている⁸⁾。本症例での問題点は、IFXにおいて疑陽性を示すことはないかということであるが、それに対する明確な回答は見あたらない。しかし、UC症例でのIFXによる薬剤性肺障害の報告例では、DLST陽性を診断の根拠の一つとしており⁹⁾、また、IFXで乾癬様皮疹が生じた症例でも、DLSTが陽性であったと報告されている¹⁰⁾。さらに、田中らはTNF-α阻害剤の一つであるエタネルセプト(etanercept)による紫斑型薬疹の1例を報告しており、同様にDLSTが陽性であったとしている¹¹⁾。IFXによる薬剤性肺障害の補助診断として、DLSTは参考所見になると考えられる。

謝辞：本症例の病理組織診断につきご指導いただきました当院臨床検査科 神農陽子先生、福山市医師会健康支援センター検査部長 山鳥一郎先生に深謝いたします。

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) 北村正樹, 他. 関節リウマチの治療薬. 耳鼻展望 2011; 54: 46-8.
- 2) 高橋史成, 他. Tacrolimus抵抗性の重症潰瘍性大腸炎に対しinfliximabが著効した1例. 日本大腸肛門病会誌 2015; 68: 81-5.
- 3) Sen S, et al. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. Am J Med Sci 2012; 344: 75-8.

- 4) Kuroki M, et al. Repression of bleomycin induced pneumopathy by TNF. *J Immunol* 2003; 170: 567-74.
- 5) Torres MJ, et al. T-cell involvement in delayed type hypersensitivity reactions to infliximab. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1365-7.
- 6) Storch I, et al. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 104-15.
- 7) 荻野英朗, 他. 5-aminosalicylic acid 投与中に間質性肺炎を併発した潰瘍性大腸炎の1例. *日消誌* 1998; 96: 164-9.
- 8) 近藤有好. 薬剤による肺障害. *結核* 1999; 74: 33-41.
- 9) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会. 剤性肺障害の診断・治療の手引き薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 2012; 96-7.
- 10) 北口耕輔, 他. インフリキシマブ投与中に生じた乾癬様皮疹の1例. *臨床* 2011; 65: 213-6.
- 11) 田中純江, 他. エタネルセプトによる紫斑型薬疹の1例. *臨床* 2009; 63: 909-11.

Abstract

A case of lung injury induced by infliximab during treatment for ulcerative colitis

Hiroaki Matsuura, Keiichi Fujiwara, Hiromi Watanabe, Ken Sato, Toshio Sato and Takuo Shibayama
Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Okayama Medical Center

A 25-year-old woman who received infliximab (IFX) therapy for refractory ulcerative colitis was admitted to our hospital with complaints of exertional dyspnea. Computed tomography scans of the chest showed nonsegmental ground-glass opacity and infiltrates in both lower lobes. Pathological examination of specimens obtained by transbronchial lung biopsy showed interstitial changes that were consistent with organizing pneumonia (OP). Because the lymphocyte stimulation test was positive for IFX, a diagnosis of IFX-induced lung injury was made. The patient was treated with prednisolone and her symptoms gradually improved. The incidence of IFX-induced lung injury is lower than pulmonary infection. Therefore we present an interesting case of IFX-induced lung injury, with pathological and radiological findings of OP, during treatment for ulcerative colitis.