

長期にわたる Crohn 病の経過中に薬剤性肉芽腫性 間質性腎炎を呈した 1 例

板野精之 長山郁恵 山口嘉土 森 大輔
今北菜津子 竹治正展 山内 淳

A case of drug-induced granulomatous interstitial nephritis during the long course of Crohn's disease

Seiji ITANO, Ikuo NAGAYAMA, Yoshito YAMAGUCHI, Daisuke MORI,
Natsuko IMAKITA, Masanobu TAKEJI, and Atsushi YAMAUCHI

Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital, Osaka, Japan

要 旨

症例は 33 歳，男性。23 歳時に Crohn 病と診断され，約 10 年間メサラジン，ラニチジンを内服していた。4 年前からインフリキシマブの投与を行い，病状は安定していた。腎機能は約 1 年前から血清クレアチニン (sCr) 1.5 mg/dL 前後と悪化が認められていたが，2011 年夏頃から更なる腎機能障害の進行がみられ，2 カ月後 sCr 4.3 mg/dL まで上昇したため入院した。腎生検の結果，肉芽腫性間質性腎炎と診断した。原疾患として感染症やサルコイドーシスなどを示唆する所見は認めず，薬剤性を疑いメサラジンとラニチジン投与を中止した。その後 CRP は速やかに低下したが，腎機能の改善は認めなかった。ステロイドパルス療法の後，プレドニゾロン 40 mg (1 mg/kg) の投与を行ったところ sCr 2.3 mg/dL まで改善した。薬剤中止後の経過から薬剤性肉芽腫性間質性腎炎と考えられた。被疑薬はいずれも長期間服用していたにもかかわらず腎障害を発症しており，腎機能のモニタリングは投薬期間を問わず重要であると考えられた。

A 33-year-old man was diagnosed with Crohn's disease in 2001, and treated with mesalazine and ranitidine. Administration of infliximab was started in 2007 and led to a decrease in the activity of the Crohn's disease. He was referred to our department in the summer of 2011 following rapid progression of renal insufficiency, with serum creatinine levels increasing from 1.5 mg/dL to 4.3 mg/dL within 2 months. On admission, laboratory findings showed signs of inflammation, anemia, proteinuria, and hematuria. Renal biopsy results indicated the diagnosis of granulomatous interstitial nephritis. Neither clinical manifestations nor laboratory findings were suggestive of infectious disease, sarcoidosis, Wegener's granulomatosis or tubulointerstitial nephritis and uveitis. Mesalazine and ranitidine were discontinued in view of reports of drug-induced granulomatous interstitial nephritis. Levels of C-reactive protein immediately decreased, but renal function remained unimproved. Treatment with steroid pulse therapy was then initiated, followed by oral prednisolone at 40 mg/day, and his serum creatinine recovered to 2.3 mg/dL. Mesalazine and/or ranitidine appear to have been responsible for the granulomatous interstitial nephritis. In cases of Crohn's disease showing rapid deterioration of renal function, drug-induced renal disease should be considered, even if the drugs have been taken without apparent problems for a long duration.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 167-171.

Key words : Crohn's disease, granulomatous interstitial nephritis, steroid pulse therapy

緒 言

肉芽腫性間質性腎炎 (granulomatous interstitial nephritis : GIN) は薬剤性などさまざまな原因で生じうる。今回われわれは、Crohn 病の長期間の経過中に薬剤性の GIN を生じ、薬剤中止とステロイド療法により腎機能の改善がみられた 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：33 歳，男性

主 訴：食欲低下，嘔気，背部の違和感

既往歴：20 歳；難治性痔瘻，23 歳；Crohn 病と診断，33 歳；尿路結石

現病歴：Crohn 病のため当院消化器内科で通院加療していた。約 10 年前からメサラジン，ラニチジンの内服を，また 4 年前からインフリキシマブ定期投与 (6 週おき) を行っており，最近は痔瘻の増悪などなく安定して経過して

いた。その他，下痢や摂取不足による低カリウム血症に対して 2 年前から塩化カリウム内服を行っていた。腎機能は 2009 年まで sCr 1.0 mg/dL 前後で安定していたが，2010 年頃より悪化傾向にあり，この 1 年間は sCr 1.3~1.5 mg/dL で経過していた。CRP は以前から軽度陽性持続していたが，同時期より上昇傾向がみられていた。2011 年夏 sCr 2.1 mg/dL，1 カ月後 3.1 mg/dL と悪化し，徐々に食欲低下や嘔気，軽い背部痛といった症状が出現するようになった。2 カ月後 sCr 4.3 mg/dL，CRP 9.74 mg/dL と更なる悪化が認められ，腎臓内科へ紹介され入院した。

家族歴・アレルギー歴：特記すべき事項なし

嗜 好：喫煙なし，飲酒なし

入院時現症：身長 167 cm，体重 43.6 kg，BMI 15.6，血圧 109/64 mmHg，脈拍 82 回/分，体温 37.3°C，呼吸数 14 回/分。眼瞼結膜に貧血あり。表在リンパ節の腫脹なし。呼吸音は清で，雑音なし。心雑音は聴取せず。腹部は平坦・軟で，腸蠕動音正常。圧痛なし。肝脾腫なし。背部に軽度の叩打痛を認めた。四肢に浮腫なし。皮疹なし。関節腫脹

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological study	
pH	5.5	TP	9.0 g/dL	CRP	9.74 mg/dL
Specific gravity	1.019	Alb	3.9 g/dL	C3	133.8 mg/dL
Glucose	(-)	Glb	5.1 g/dL	C4	31.2 mg/dL
Protein	(2+)	Glu	112 mg/dL	IgG	2,955 mg/dL
UP/Cr	0.73 g/gCr	T-Bil	0.4 mg/dL	IgG4	76.8 mg/dL
Occult blood	(1+)	TG	80 mg/dL	IgA	539 mg/dL
RBC	1~4/HPF	T-Cho	100 mg/dL	IgM	173 mg/dL
WBC	10~19/HPF	ALP	237 U/L	IgE	186 IU/mL
Hyaline cast	50~99/WF	γ GTP	17 U/L	ANA	<40
Granular cast	>100/WF	LDH	109 U/L	P-ANCA	<1.3 U/mL
Epithelial cast	50~99/WF	ALT (GPT)	13 U/L	C-ANCA	<3.5 U/mL
β_2 -MG	11,900 μ g/dL	AST (GOT)	12 U/L	Anti-GBM-Ab	<10 EU
NAG	19.3 U/L	Cr	4.3 mg/dL	ASO	33 IU/mL
		BUN	31 mg/dL	Others	
		UA	6.7 mg/dL	HBs-Ag	(-)
Blood cell count		Na	137 mEq/L	HCV-Ab	(-)
WBC	7,300/ μ L	K	3.3 mEq/L	Procalcitonin	0.13 ng/mL
Neutro	61.3 %	Cl	107 mEq/L	(1 \rightarrow 3)- β -D-glucan	12.7 pg/mL
Eosino	4.5 %	IP	1.9 mg/dL	C7-HRP	(-)
Baso	1.0 %	Ca	9.0 mg/dL	QuantiFERON	(-)
Mono	10.7 %	Mg	1.9 mg/dL		
Lymph	21.3 %	Fe	26 μ g/dL	Arterial blood gas (room air)	
RBC	318 \times 10 ⁴ / μ L	Ferritin	233.6 ng/mL	pH	7.33
Hb	9.2 g/dL	ACE	7.8 U/L	PCO ₂	33.3 mmHg
Ht	27.5 %	Lysozyme	39.8 μ g/mL	PO ₂	98.4 mmHg
PLT	46.7 \times 10 ⁴ / μ L	1.25(OH) ₂ VitD	21.4 pg/mL	HCO ₃	17.3 mmol/L
Reticulocyte	19%			BE	-7.4 mmol/L

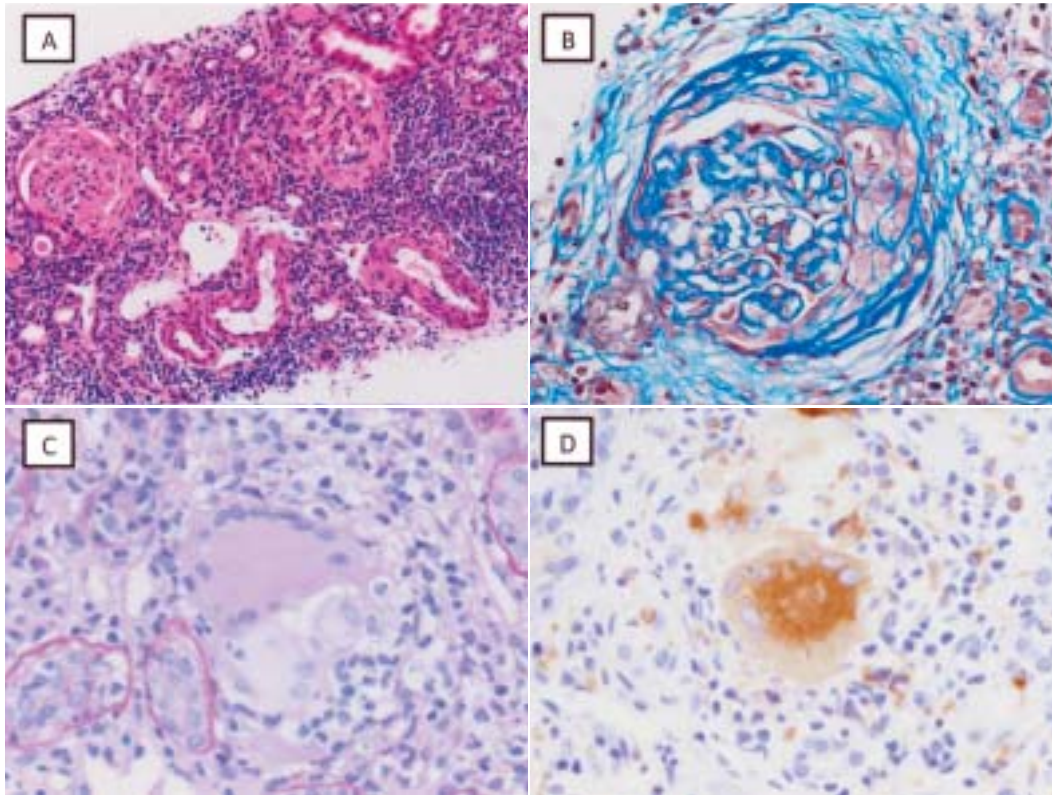


Fig. 1. Histology of kidney biopsy specimens

- A : Mononuclear cells and plasma cells infiltrate tubulointerstitial tissue, and tubular degeneration and regeneration are observed. Tubulointerstitial fibrosis is moderate. (HE stain)
- B : Some glomeruli formed a crescentic lesion. (AFOG stain)
- C, D : Granuloma with giant cells were observed in tubulointerstitial tissue. (C : PAS stain, D : CD68 stain)

なし

入院時検査所見(Table) : 検尿では 0.73 g/gCr の尿蛋白、および軽度の尿潜血を認め、尿沈渣では白血球や顆粒円柱、上皮円柱がみられた。また、尿中 β_2 -ミクログロブリン、N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼの上昇を認めた。末梢血液像では貧血と軽度の血小板増多を認めた。血液生化学検査では sCr 4.3 mg/dL と腎機能障害を認め、CRP は 9.74 mg/dL と上昇していた。電解質では軽度の低カリウム血症と低リン血症を認め、グロブリンは高値であった。画像所見では、腹部超音波検査にて腎臓の径はやや腫大しており、皮質輝度の上昇は認めなかった。胸腹部 CT では腎に小結石を散見するものの、炎症の原因と思われる所見は認めなかった。眼科診察では前眼部、眼底とも異常所見は認めなかった。ガリウム炎症シンチグラフィは CRP の低下した第 8 病日での撮影となり、有意な集積が認められなかった。

腎生検所見 : 入院第 5 病日に腎生検を施行した (Fig. 1)。尿細管間質にはびまん性に著明な単核球・形質細胞主体の炎症細胞浸潤と尿細管変性再生像を認めた。線維化は中等度に認められた。糸球体数は 47 個観察され、全節性硬化を 7 個、線維細胞性半月体を 2 個、線維性半月体を 3 個の糸球体で認めた。また 3 カ所に巨細胞を伴う肉芽腫性病変を

認めた。免疫蛍光抗体染色は有意な沈着は認めなかった。電子顕微鏡では虚脱した基底膜と内皮下浮腫が散見され、足突起の癒合を認めた。尿細管部ではリンパ球や形質細胞の浸潤、尿細管炎が確認された。以上から肉芽腫性間質性腎炎と診断した。

臨床経過 (Fig. 2) : 入院時から薬剤性間質性腎炎の可能性を考慮し、メサラジンとラニチジンを中止した。薬剤中止後、速やかな CRP の低下を認め、中止後 16 日目には CRP 0.78 mg/dL となったが、腎機能の改善は乏しかった。低カリウム、低リン血症といった電解質異常に関しては、入院後は食事摂取量の上昇に伴い基準値内に改善した。その後腎生検にて GIN と診断し、3 日間のステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1 g/日) を行い、後療法としてプレドニゾロン 40 mg (1 mg/kg) の内服を開始した。これにより腎機能は改善傾向となり、ステロイド療法開始 12 日目には sCr 2.5 mg/dL まで低下し、その後プレドニゾロン 30 mg へ減量ののち退院した。以降も外来でステロイド減量を行っているが再燃なく経過し、治療開始から 200 日目の時点で sCr 2.3 mg/dL と良好な経過を辿っている。Crohn 病に関しては、メサラジン中止、ステロイド療法開始後も再燃なく寛解状態で経過しており、治療前に認めた下痢もほとんど消失している。ステロイドが Crohn 病に対しても

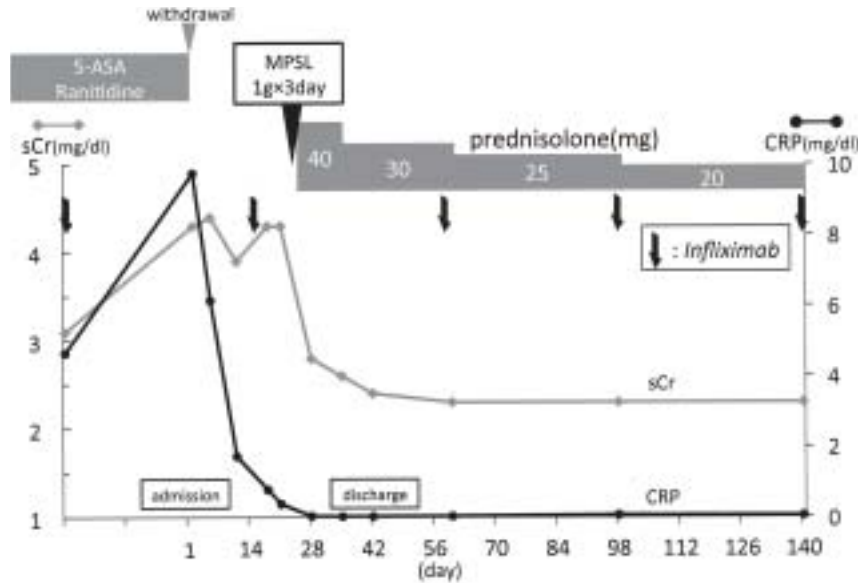


Fig. 2. Clinical course and treatment

効果を見せているものと思われるが、今後、ステロイドを減量する過程において Crohn 病再燃には注意が必要であると思われる。

考 察

GIN は、腎生検のうち 0.5~0.9% 程度の頻度で認められる比較的稀な所見である^{1,2)}。GIN をきたす原因として、薬剤性、サルコイドーシス、Wegener 肉芽腫症、感染症、間質性腎炎ブドウ膜炎症候群 (TINU)、シュウ酸尿症、痛風、コレステリン肉芽腫などが知られている⁵⁾。肉芽腫形成を伴わない尿細管間質性腎炎の場合、その原因は薬剤性が 71% と多くを占めており、感染症 15.6%、特発性 7.8%、TINU 4.7% であったと報告されている³⁾。一方、GIN では薬剤性が 44.7%、サルコイドーシス 28.9%、Wegener 肉芽腫症 5.2%、感染症 5.2% と報告されており⁴⁾、薬剤性のほかサルコイドーシスや Wegener 肉芽腫症といった疾患が原因となることが多い。

GIN の原因となりうる薬剤は多岐にわたり、サルファ剤、ペニシリン、フルオロキノロン、バンコマイシン、ゲンタマイシンなどの抗菌薬、フロセミドやサイアザイドといった利尿薬のほか、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、アロプリノール、オメプラゾール、ビスホスホネート製剤、ジフェニルヒダントイン、カルバマゼピン、オキシコドンなどが知られている⁵⁾。また、抗 TNF- α 抗体製剤でも GIN を生じた報告や⁶⁾、腎サルコイドーシスを生じ GIN を呈し

た報告もなされている⁷⁾。

Crohn 病はさまざまな原因で腎障害をきたすことが知られており、最も多いのが薬剤性の腎障害である。特に、炎症性腸疾患の治療薬として頻用される 5-アミノサリチル酸製剤に伴う尿細管間質性腎炎が多く報告されている^{8,9)}。5-アミノサリチル酸製剤を使用している炎症性腸疾患患者において、腎障害をきたす頻度は 0.5% 未満であると報告⁸⁾されているが、使用頻度が高い薬剤であり注意が必要である。その他、抗 TNF- α 抗体製剤は前述のように GIN やサルコイドーシスをきたす可能性があるほか、薬剤性ループスや種々の糸球体腎炎をきたしうる⁹⁾ことが知られている。現在、Crohn 病の治療においてインフリキシマブなどの抗 TNF- α 抗体製剤は重要な位置を占める薬剤であり、今後、腎障害の発生が増えることも懸念される。

Crohn 病では薬剤性のほかに AA アミロイドーシス、シュウ酸結石や尿酸結石といった尿路結石、慢性的な下痢による脱水や低カリウム血症が腎障害を惹起する可能性がある」と指摘されている。

本症例における GIN の原因に関しては、入院後にメサラジンとラニチジンを中止したことで、持続的に高値を示していた CRP が速やかに低下したことから、薬剤性が強く疑われる。投与期間はいずれも長期間に及んでいたが、5-アミノサリチル酸製剤の内服開始から 60~84 カ月後に間質性腎炎を発症したとの報告もあり^{10~12)}、投与期間の長短により否定はできないと言える。インフリキシマブが原因薬剤である可能性も否定できなかったが、同薬剤の中止によ

る Crohn 病の再燃を懸念し、投与継続とした。投与継続後も CRP や腎機能障害の再燃を認めることなく経過しており、関与は否定的と考えられた。また、サルコイドーシスの鑑別に関しては、眼や肺などといった他臓器病変は認められず、腎限局型のサルコイドーシスの可能性についても、アンジオテンシン変換酵素(ACE)活性の上昇など積極的に示唆する所見は認めなかったことから、否定的と考えられた。その他、インフリキシマブ投与中であり結核や真菌などの感染症合併に伴う GIN の可能性も考えられたが、各種培養や検査所見などから明らかな感染症の所見は認めなかった。

病理所見では一部の糸球体に線維性および線維細胞性半月体を伴っていたが、MPO-ANCA, PR3-ANCA, および抗 GBM 抗体はいずれも陰性であった。ANCA 陰性の半月体形成性糸球体腎炎の合併は否定できないが、GIN による高度な間質の炎症がボウマン嚢へ波及した像を観察している可能性も考えられた¹³⁾。

GIN に対する治療は、原因となる疾患の治療や薬剤の除去が原則である。ステロイド療法に関してはランダム化比較試験や大規模観察研究でのエビデンスは存在しないが、有効性を示す報告は多数なされている。投与量に関しては、プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日と 1 mg/kg/日との間に有意差はなかったとする報告や¹⁴⁾、初期投与量が 0.3 mg/kg/日以上とそれ以下では治療効果に差異を認めなかったとする報告¹⁵⁾がなされており、現時点では必ずしも高用量のステロイドが望まれるわけではないと思われる。本例では半月体形成性糸球体腎炎合併の可能性も考慮し、高用量のステロイド治療を行った。

結 語

Crohn 病の経過中に発症した薬剤性肉芽腫性間質性腎炎の 1 例を経験した。Crohn 病は薬剤性腎障害をはじめとして、さまざまな原因で腎障害をきたしうるため注意が必要である。また本例では、被疑薬を長期間にわたり内服していたにもかかわらず発症しており、投与期間に関係なく腎障害をきたしうることを念頭に置くべきである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. O'Riordan E, Willert RP, Reeve R, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Foley RN, Waldek S. Isolated sarcoid granulomatous intersti-

- tial nephritis : review of five cases at one center. *Clin Nephrol* 2001 ; 55(4) : 297-302.
2. Mignon F, Méry JP, Mougenot B, Ronco P, Roland J, Morel-Maroger L. Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1984 ; 13 : 219-245.
3. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 8-11.
4. Bijol V, Mendez GP, Nosé V, Rennke HG. Granulomatous interstitial nephritis : a clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. *Int J Surg Pathol* 2006 ; 14 : 57-63.
5. Nadasdy T, Sedmak D. Primary tubulointerstitial nephritis with T-cell mechanisms. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Fred G, Silva FG (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6th ed, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2006 ; 1117-1118.
6. Korsten P, Sweiss NJ, Nagorsnik U, Niewold TB, Gröne HJ, Gross O, Müller GA. Drug-induced granulomatous interstitial nephritis in a patient with ankylosing spondylitis during therapy with adalimumab. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : e17-21.
7. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy : a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2010 ; 39 : 313-319.
8. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease : a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 629-638.
9. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Stefanidis I, Potamianos SP. Drug-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 119 : c89-94.
10. Popoola J, Muller AF, Pollock L, O'Donnell P, Carmichael P, Stevens P. Late onset interstitial nephritis associated with mesalazine treatment. *BMJ* 1998 ; 317 : 795-797.
11. Hämling J, Raedler A, Helmchen U, Schreiber S. 5-Aminosalicylic acid-associated renal tubular acidosis with decreased renal function in Crohn's disease. *Digestion* 1997 ; 58 : 304-307.
12. Laboudi A, Makdassi R, Cordonnier C, Fournier A, Choukroun G. Chronic interstitial nephritis induced by 5-aminosalicylic acid : a new case report. *Nephrologie* 2002 ; 23 : 343-347.
13. Nadasdy T, Sedmak D. Tubulointerstitial nephritis associated with drug reactions. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Fred G, Silva FG (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6th ed, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2006 ; 1091-1109.
14. O'Riordan E, Willert RP, Reeve R, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Foley RN, Waldek S. Isolated sarcoid granulomatous interstitial nephritis : review of five cases at one center. *Clin Nephrol* 2001 ; 55 : 297-302.
15. Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 222-230.