



Title	腎移植後にアザチオプリンが原因と思われる間質性肺炎を生じた1症例
Author(s)	早川, 峰司; Hayakawa, Mineji; 丸藤, 哲 他
Citation	日本集中治療医学会雑誌, 10(1), 29-32
Issue Date	2003-01
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/45412
Type	journal article
File Information	Hayakawa10-1_29-32.pdf



タイトルページ

① 原稿の種目

症例報告

② 和文表題と見出し表題

腎移植後にアザチオプリンが原因と思われる間質性肺炎を生じた 1 例
アザチオプリンによる間質性肺炎の 1 例

③ 著者名

早川 峰司*1、丸藤 哲*2、鹿野 恒*1、山崎 圭*1、
佐藤 朝之*1、亀上 隆*2、森本 裕二*2、松原 泉*1

④ 所属・住所

*1 市立札幌病院 救命救急センター
(〒060 - 8604 札幌市 中央区 北 11 条 西 13 丁目)
*2 北海道大学 医学部 侵襲制御医学講座
(〒060-8648 札幌市 北区 北 14 条 西 5 丁目)

⑤ 英文の表題・著者名・所属・住所

A case of interstitial pneumonia suspected of association with azathioprine therapy after renal transplantation.

Mineji Hayakawa*1, Satoshi Gando*2, Hitoshi Kano*1, Kei Yamazaki*1,
Tomoyuki Satou*1, Takashi Kameue*2, Yuji Morimoto*2, Izumi Matsubara*1

*1 *Emergency and Critical Care Medicine Center,
Sapporo City Municipal General Hospital,*
*2 *Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine,
Hokkaido University School of Medicine*

*1 N11 W13, Chuo-Ku, Sapporo, 060 - 8604 Japan

*2 N17 W5, Kita-Ku, Sapporo, 060-8648 Japan

⑥ Key word

① azathioprine, ② interstitial pneumonia, ③ renal transplantation

⑦ 連絡先

〒060 - 8604 札幌市 中央区 北 11 条 西 13 丁目
市立札幌病院 救命救急センター
早川 峰司

Tel: 011 - 726 - 2211 Fax: 011 - 726 - 7912 e-mail: mineji@dream.com

要約：腎移植後の免疫抑制薬投与中の **compromised host** に発生したアザチオプリン (Azathioprine, AZ) によると考えられる間質性肺炎を経験した。患者は腎移植後であり、AZ などの免疫抑制薬を投与されていた。移植から 9 ヶ月経過した頃より、発熱と咳嗽が出現し、その 1 週間後に当院入院となった。胸部 CT など軽度の間質性肺炎を認めた。日和見感染による間質性肺炎を疑い、各種感染症に対する治療も開始したが反応せず、入院から 4 週後に死亡した。AZ の総投与量は 15,750mg であった。剖検にて、肺は間質性肺炎の像を示していたが感染を示唆する所見はなかった。原因は確定できなかったが、AZ が最も疑われた。AZ の投与を受けている患者は **compromised host** であり、日和見感染による間質性肺炎にも注意が必要であるが、AZ による間質性肺炎も鑑別疾患の一つとして重要である。

はじめに

間質性肺炎は感染や薬物など様々な因子が原因となることが示されているが、その多くは原因が不明である¹⁾。集中治療室においては、日和見感染症としての間質性肺炎が問題となることが多い。今回、腎移植後の免疫抑制薬投与下の **compromised host** に発症した間質性肺炎の原因として、日和見感染症ではなく免疫抑制薬(アザチオプリン (Azathioprine, AZ)) が疑われた症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例報告

症例：59歳、男性。

主訴：呼吸困難

現病歴：6年前に多発性のう胞腎が原因の慢性腎不全により維持透析導入となった。9ヶ月前に、52歳男性を提供者とした献腎移植を施行され、3ヶ月後に退院した。腎移植術施行時のスパイロメトリーでは、明かな異常を認めず、また、胸部単純X線写真上も、間質性肺炎像はなかった。腎移植後、免疫抑制薬として、プレドニゾロン 7.5 mg・day¹、タクロリムス 2.5 mg・day¹、AZ 75 mg・day¹を投与されていた。

退院後6ヶ月経過した頃より、38°C台の発熱と乾性咳嗽および呼吸困難が出現した。近医にて肺炎を疑われ、免疫抑制薬の減量を行わずに抗生剤投与などの治療を受けたが軽快

しないため、1週間後に当院入院となった。

既往歴：特記すべきことなし。

粉塵暴露歴・ペット飼育歴：なし

入院時現症：血圧 118 / 69 mmHg、脈拍 80 /分、意識清明であった。安静時は酸素投与なしで呼吸困難を認めないものの、労作時には呼吸困難が出現した。聴診上、両側下肺野を中心に軽度の **fine crackles** を認めた。入院時の検査所見の一部を **Table** に示す。胸部単純 X 線写真では明かではないが、胸部 CT で軽度の間質性肺炎像を認めた。なお、インフルエンザ抗原およびマイコプラズマ抗体はともに陰性であった。

治療経過：抗生剤投与にて経過観察されていたが、第 6 病日の夜間より呼吸苦が増悪し、第 7 病日に ICU 入室となった。入室時は、50%ベンチュリーマスク[®]酸素 10 l・min⁻¹ 投与下で SpO₂ は 97% であった。呼吸は 30 min⁻¹ と促迫しており、両肺野に **fine crackles** を聴取した。安静時酸素投与下では呼吸困難は無いものの、体動時に容易に呼吸困難を認めた。喀痰の膿性部分は少なく、グラム染色にて好中球は認めるが細菌の貪食像は認められなかった。ICU 入室時の検査所見の一部を **Table** に示す。胸部単純 X 線写真にて、両側肺野にスリガラス状陰影の増強を認めた。CT 所見上は、気管支血管周囲間質肥厚や小葉中心性分枝状影を伴わず、地図状に分布するスリガラス状陰影を中枢側優位に認め、サイトメガロウイルス(CMV)肺炎よりはカリニ肺炎を疑う所見が進行した(**Fig. 1**)。日和見感染による間質性肺炎を疑い、その原因検索のための各種検査を進めると同時に抗 CMV 薬、カリニ肺炎治療薬、抗真菌薬の投与とステロイドパルス療法を開始した。また、この時点で AZ の投与を中止した。AZ の総投与量は 15750mg であった。血中 CMV アンチゲネミ

アは陰性、喀痰中の *Pneumocystis carinii* DNA は陰性、 β -D-グルカン $65.6 \text{ pg} \cdot \text{m}^l$ であった。抗 CMV 薬は中止し、CT 所見および臨床背景よりカリニ肺炎が強く疑われるため、検査が偽陰性の可能性を考慮し、カリニ肺炎治療薬については継続した。ステロイドはパルス療法の後、プレドニゾロン $60 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$ にて継続し徐々に減量を行なった。抗真菌薬も継続投与した。呼吸状態は改善傾向を示したため、第 9 病日に ICU 退室となった。ICU 退室後も呼吸状態は改善傾向を示していたが、尿量が減少したため第 12 病日より連日で血液透析を開始した。第 17 病日頃より喀痰の増加があり呼吸状態の悪化傾向を認め、第 18 病日に ICU に再入室となった。入室時は、50%ベンチュリーマスク[®]酸素 $15 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ 投与下で SpO_2 は 94%であった。両肺野に fine crackles を聴取するが、明かな coarse crackles は認めなかった。

喀痰は粘調で膿性部分を少量含んでいた。ICU 再入室時の検査所見の一部を Table に示す。胸部単純 X 線写真にて、両側肺野のスリガラス状陰影と線状影の増強を認めた。CT 所見上は、以前からのスリガラス状陰影の増強に新たに浸潤影が加わり、細菌性肺炎の合併を示唆していた。タクロリムスの投与は中止した。腎不全に対し、持続的血液濾過透析を開始した。第 21 病日に、ICU 再入室時の喀痰培養より MRSA が検出されたことが判明し、バンコマイシンの投与を開始した。細菌感染が完全には制御できてはいなかったが、間質性肺炎も増強していたため、再度ステロイドパルス療法を施行した。また、呼吸状態も悪化してきたため、気管挿管を施行し $\text{FIO}_2=0.8$ 、 $\text{PEEP}=10\text{cmH}_2\text{O}$ 、Pressure support ($28\text{cmH}_2\text{O}$) + Pressure control ($28\text{cmH}_2\text{O}$) ventilation にて人工呼吸管理を開始した。その後、気管支肺泡洗浄を 2 回施行しているが、有意な結果は得られなかった。人工呼吸管

理開始後から第 25 病日にかけて、呼吸状態は徐々に改善傾向を示すものの、DIC が進行した。第 25 病日に突然心停止を来し、一時自己心拍再開となるも第 26 病日に死亡となった。治療経過を Fig. 2 に示す。

剖検にて、肺には usual interstitial pneumonia (UIP) および diffuse alveolar damage (DAD) を認めた (Fig. 3)。HE 染色や PAS 染色、Grocott 染色など多種の染色法で検討しているが、いずれの染色法でも CMV、*Candida* や *Aspergillus* などの真菌、*Pneumocystis carinii* などによる感染は認められなかった。また、自己腎の一部に *Candida albicans* の集積を認めた。

考察

本症例では、大多数の間質性肺炎と同様、原因は確定されなかった¹⁾。このため、狭義の特発性間質性肺炎を完全に否定できるわけではないが、臨床経過および患者背景より AZ による薬物誘起性間質性肺炎が最も考えられる。

AZ による間質性肺炎の文献的報告は、我々の知る限りにおいて、欧米で 12 例^{2)~7)}、国内では 1 例⁸⁾が認められるにすぎない。また、Lawson ら⁹⁾は、AZ の副作用として様々なものをまとめて報告しているが、間質性肺炎については非常にまれであると述べるにとどまっている。

Bedrossian ら⁵⁾は、腎移植後の 7 例の AZ による間質性肺炎の検討において、その重症

度および転機は AZ の総投与量と関連があり、投与量が多いほど重篤な転帰になると報告している。このことより、AZ はアレルギー反応による薬物誘起性間質性肺炎ではなく細胞毒性による薬物誘起性間質性肺炎を起こしていると考えられる⁵⁾。その機序としては、AZ が肺毛細血管内皮細胞、肺胞上皮細胞に直接障害を及ぼし、肺血管透過性亢進から間質の浮腫、さらに間質の炎症や線維化を誘発するといったものが考えられている¹⁰⁾。本症例では、AZ の総投与量は 15750mg であり、Bedrossian ら⁵⁾の報告における死亡症例の投与量(5600~28625mg)に相当する。また、Murnaghan¹¹⁾は、アロプリノールの存在下では AZ の毒性が増強され間質性肺炎が引き起こされると指摘している。アロプリノールはキサンチンオキシダーゼを阻害するために、AZ やその代謝産物の不活性化が抑制され、免疫抑制効果やその他の作用が増強される¹²⁾。しかし、今回の症例では、高尿酸血症に対してアロプリノールではなくベンズブロマロンを投与しており、アロプリノールの関与は否定される。

AZ による間質性肺炎の病理像は、DAD⁵⁾や UIP^{3)~5)}、組織球性肉芽腫形成⁶⁾、等の報告がある。これらの病理所見の報告がある症例のうち、UIP の 7 例中 4 例が死亡しているが、他の病理所見を示した症例は改善している。今回の症例では、剖検時にはあるが DAD+UIP の所見を認めており、AZ による間質性肺炎では UIP の病理所見を示した症例は、予後が悪いのではないかと考えられる⁵⁾。

AZ による間質性肺炎の鑑別診断としては、患者が免疫抑制剤投与下の compromised host であるため、CMV 肺炎やカリニ肺炎などの日和見感染症が中心となる^{4,6)}。本症例でも、肺病変については喀痰中のカリニ DNA が陰性ではあったが、CT 上、気道病変を伴

なわないスリガラス状陰影を認めることや β -D-グルカンの高値¹³⁾からカリニ肺炎を強く疑った。しかし、剖検より、カリニ肺炎はなく、 β -D-グルカン高値の原因は深在性腎臓真菌症であったことが明らかとなった。

また、薬剤誘発性リンパ球刺激試験(DLST)は、免疫抑制薬投与中の患者での解釈が困難であるため施行していない。マイコプラズマについては、入院時の抗体検査で陰性。CMVとインフルエンザ以外のウイルスについての検索は、抗体検査は解釈が困難なことと治療に直結しないことより施行していない。

AZによる間質性肺炎は発症時期や肺の病理所見などにも特徴的な点はない⁵⁾。AZによる間質性肺炎は他の日和見感染症などによる間質性肺炎との鑑別が困難であり、確定診断を得る方法もない。AZ投与中止による改善と再投与による悪化といった臨床経過からしか診断できない。AZを投与中に間質性肺炎を発症した場合の臨床的な対応としては、AZを中止し必要ならばステロイドなどに変更すると共に、日和見感染症などの間質性肺炎の原因を検索する以外に方法はないと考える。

文献

- 1) 矢内勝, 佐々木英忠. 間質性肺炎、肺線維症. 日臨 1994 ; 別冊領域別症候群3 : 591-4.
- 2) Rubin G, Baume R, Vandenberg R. Azathioprine and acute restrictive lung disease. Aust NZJ Med 1972 ; 3 : 272-4.
- 3) Weisenburger DD. Interstitial pneumonitis associated with azathioprine therapy. Am J Clin Pathol 1978 ; 69 : 181-5.
- 4) Carmichael DJ, Hamilton DV, Evans DB, et al. Interstitial pneumonitis secondary to azathioprine in a renal transplant patient. Thorax 1983 ; 38 : 951-2.
- 5) Bedrossian CW, Sussman J, Conklin RH, et al. Azathioprine-associated interstitial pneumonitis. Am J Clin Pathol 1984 ; 82 : 148-54.
- 6) Brown AL, Corris PA, Ashcroft T, et al. Azathioprine-related interstitial pneumonitis in a renal transplant recipient. Nephrol Dial Transplant 1992 ; 7 : 362-4.
- 7) Perreaux F, Zenaty D, Capron F, et al. Azathioprine-induced lung toxicity and efficacy of cyclosporin A in a young girl with type 2 autoimmune hepatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 ; 31 : 190-2.
- 8) 井上均, 朴勺, 金哲將, 他. アザチオプリンにより間質性肺炎をきたしたと考えられた献腎移植の1例. 臨泌 1996 ; 50 : 865-8.

- 9) Lawson DH, Lovatt GE, Gurton CS, et al. Adverse effects of azathioprine. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1984 ; 3 : 161-71.
- 10) 東野一彌, 岩橋徳明. 薬物誘起性間質性肺炎、薬物誘起性肺線維症. *日臨* 1994 ; 別冊領域別症候群3 : 615-8.
- 11) Murnaghan DJ. Azathioprine-related interstitial pneumonitis in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; 7 : 1166.
- 12) 服部由, 坂本公一, 藤村昭夫. アロプリノールとアザチオプリンの相互作用. *医事新報* 1999 ; 3912 : 31-2.
- 13) 伊志嶺朝彦, 斎藤厚. *Pneumocystis carinii*肺炎. *治療* 2000 ; 82 : 863-7.

Abstract

A case of interstitial pneumonia suspected of association with azathioprine therapy after renal transplantation.

Mineji Hayakawa*¹, Satoshi Gando*², Hitoshi Kano*¹, Kei Yamazaki*¹, Tomoyuki Satou*¹, Takashi Kameue*², Yuji Morimoto*²,
Izumi Matsubara*¹

**¹Emergency and Critical Care Medicine Center, Sapporo City Municipal General Hospital,*

**²Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hokkaido University School of Medicine*

*¹N11 W13, Chuo-Ku, Sapporo, 060 - 8604 Japan

*²N17 W5, Kita-Ku, Sapporo, 060-8648 Japan

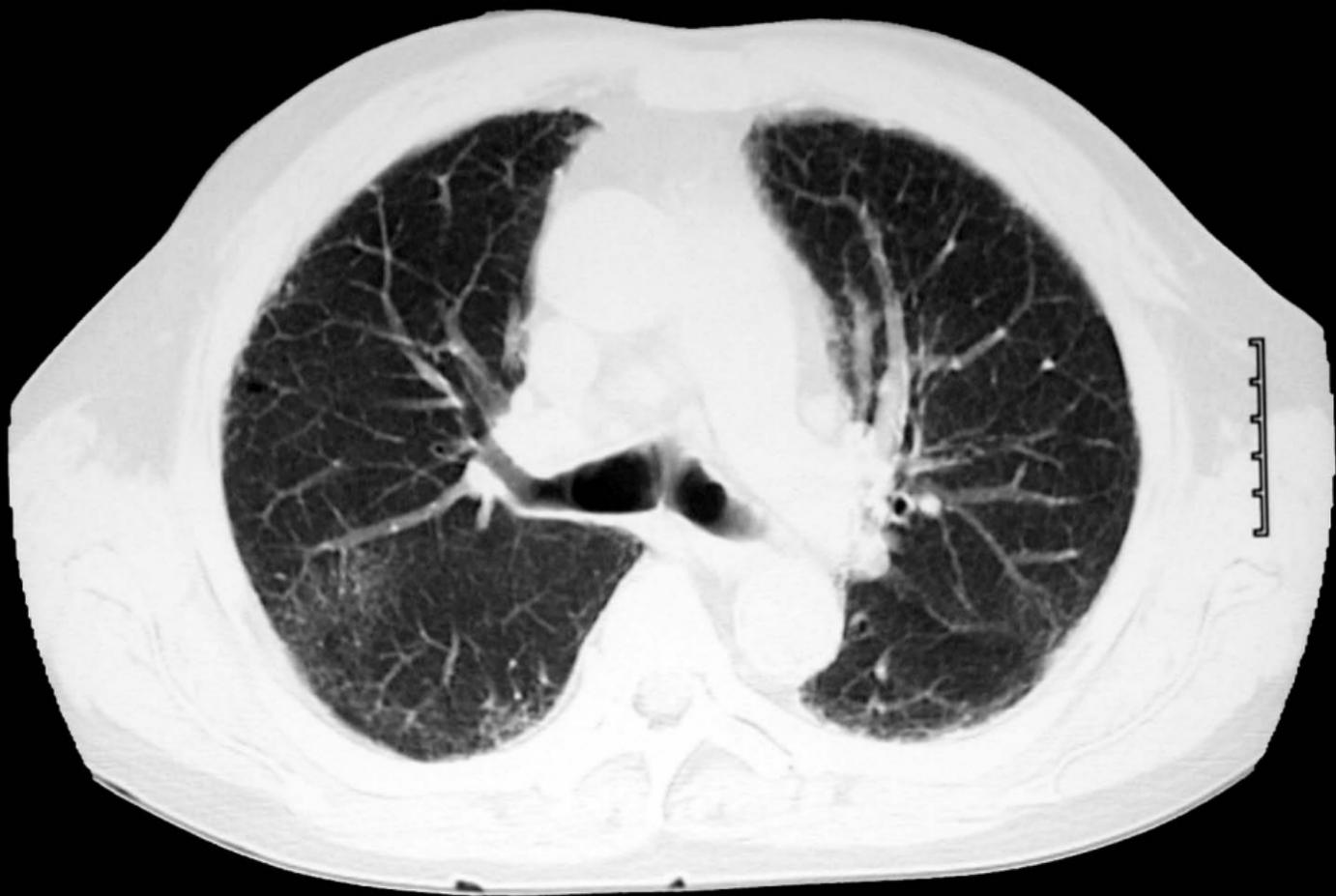
A 59-year-old man underwent cadaveric renal transplantation. The patient had been received immunosuppression therapy with azathioprine, predonisolone, and tacrolimus for 9 months. On admission to our hospital, the patient complained dry cough and dyspnea with fever. A computed tomography showed mild interstitial pneumonia. On the diagnosis of opportunistic infections associated with immunocompromised host, we started empiric therapies. However the patient did not respond to our treatment and died 4 weeks after the admission to our hospital. All of the laboratory tests and pathological findings could not

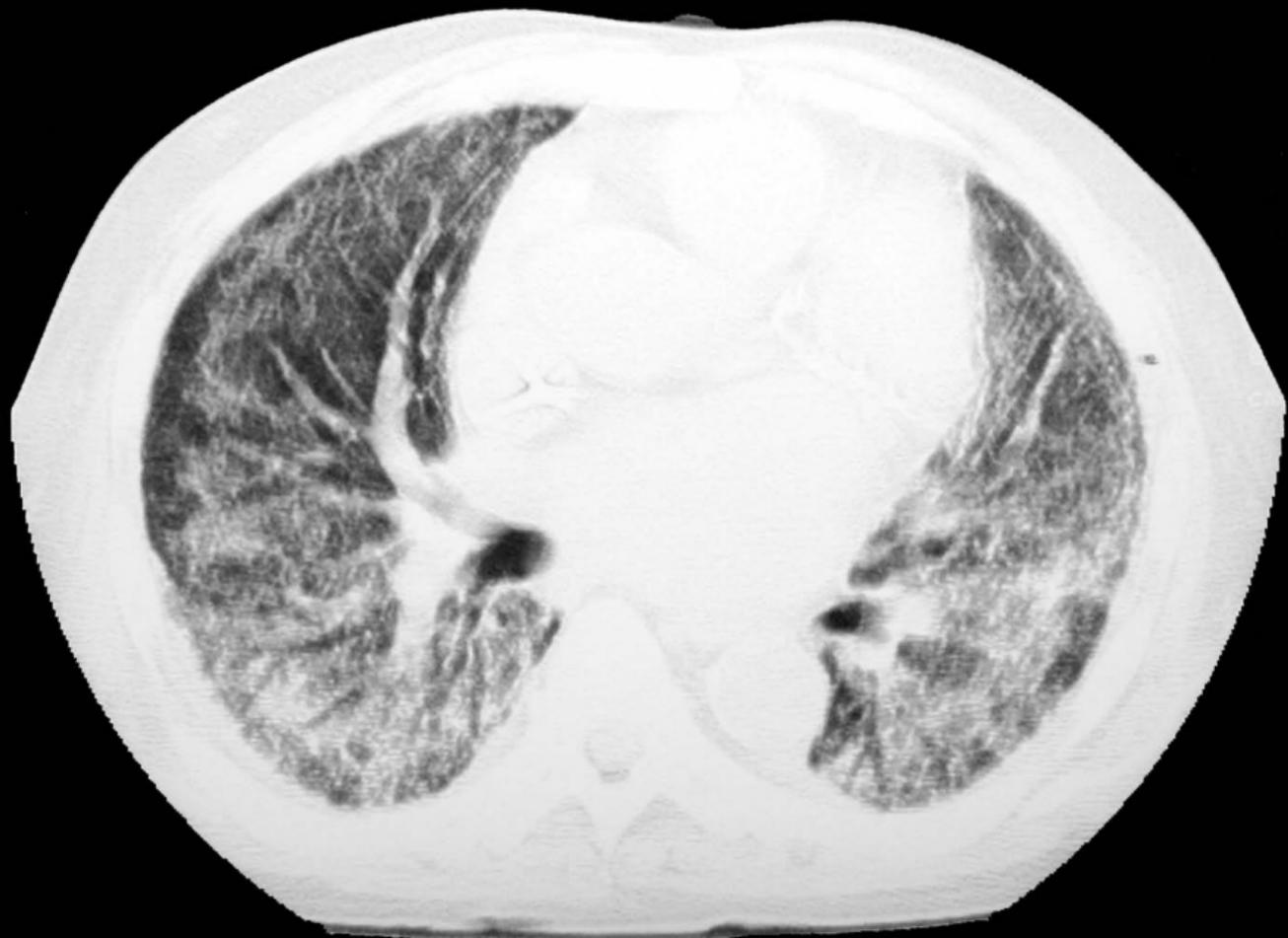
detect the evidence of the opportunistic infections of the lung. In addition to the above mentioned time course of the patient, total administration dose of azathioprine (15750 mg), usual interstitial pneumonia and diffuse alveolar damage observed in autopsy specimen strongly suggest the interstitial pneumonia caused by toxic effects of azathioprine. On the management of severe respiratory failure associated with immunocompromised host, we always keep in mind azathioprine-induced interstitial pneumonia as well as opportunistic infections.

Key words: ①Azathioprine, ②Interstitial pneumonia, ③Renal transplantation

Figure legends

- Fig. 1 A computed tomography on admission to ICU.
Interstitial pneumonia was advanced in the bilateral lung. *Pneumocystis carinii* pneumonia was suspected from the findings of this computed tomography, which are patchy ground-glass opacity without peribronchovascular interstitial thickening or centrilobular branching opacities.
- Fig.2 Clinical course after admission.
HD, hemodialysis; CHDF, continuous hemodiafiltration.
- Fig. 3 Pathological investigation on autopsy.
Left side showed usual interstitial pneumonia and right side showed diffuse alveolar damage in pulmonary tissue. (x40, Hematoxylin and eosin staining.)





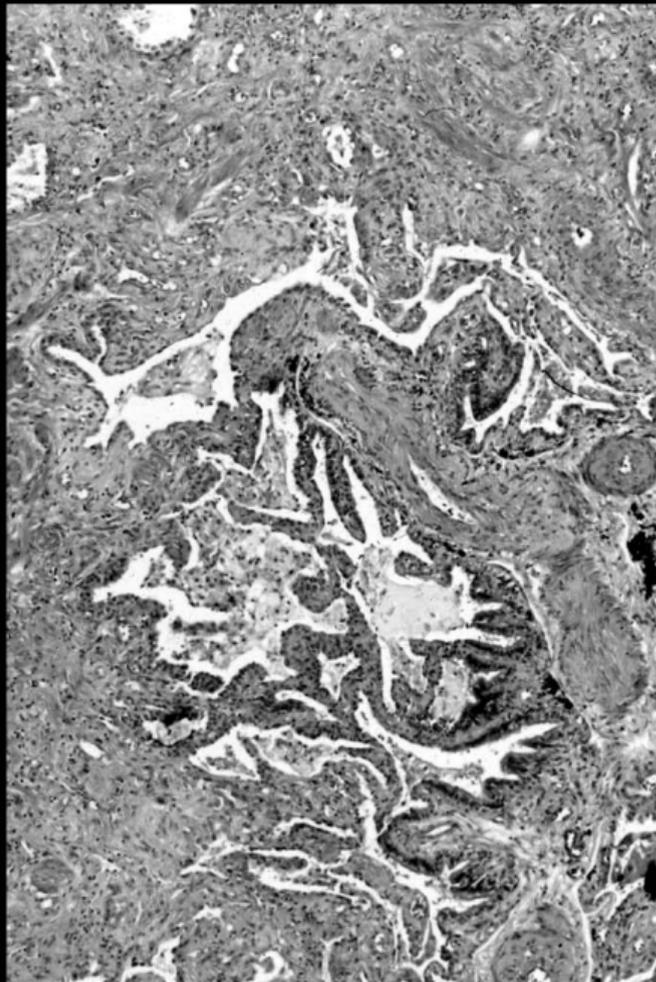


Table Laboratory findings

		①	②	③
WBC	$\times 10^{12} l^{-1}$	7.0	9.9	9.1
RBC	$\times 10^{12} l^{-1}$	3.7	3.6	3.6
Plt	$\times 10^9 l^{-1}$	494	532	349
AST	$U \cdot l^{-1}$	19	19	31
ALT	$U \cdot l^{-1}$	12	12	42
LDH	$U \cdot l^{-1}$	414	414	1064
CRP	$mg \cdot d l^{-1}$	7.4	6.0	2.6

①, on admission to our hospital; ②, on admission to ICU; ③, on re-admission to ICU