

Mesalazine による間質性腎炎の 1 例

大矢昌樹 大谷晴久 木村圭吾 児玉直也
南良暢 梁向明 前島悦子 山田陽一
宗正敏 湯川進

Interstitial nephritis induced by mesalazine

Masaki OHYA, Haruhisa OTANI, Keigo KIMURA, Naoya KODAMA, Yoshinobu MINAMI,
Xiang-Ming Liang, Etsuko MAESHIMA, Yoichi YAMADA, Masatoshi MUNE, and Susumu YUKAWA

Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

This report concerns the first case in Japan of interstitial nephritis induced by mesalazine, a new therapeutic agent for inflammatory bowel disease, such as ulcerative colitis. Twenty-two cases have already been reported in other countries. The patient, a 27-year-old woman, was treated with mesalazine for her ulcerative colitis at another hospital. At the beginning of her treatment, her serum creatinine level was within the normal range. After 12 months, this level increased up to 5.7 mg/dl. She was then referred to our hospital for renal investigation and therapy. A renal biopsy revealed that severe tubulo-interstitial nephritis had occurred. Her mesalazine treatment was withdrawn and prednisolone was administered. Her serum creatinine level decreased gradually. However, this level remained at about 2.8 mg/dl and stabilized at that level. She was then discharged from the hospital. Glomeruli appeared to have minor glomerular abnormalities except for one globally sclerosed glomerulus as observed by light microscopy. However, IgM and C3 deposition on glomeruli were also observed. Glomerular lesions were suspected from these histological findings. A similar case that showed IgM, C3 depositions in glomeruli has previously been reported. The possibility of glomerular lesions being induced by mesalazine should be further researched. From the summary of reported cases, a delay of diagnosis of interstitial nephritis induced by mesalazine has resulted in permanent irreversible renal failure. Intensive monitoring of renal function is required when a patient is treated with mesalazine.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 414-419.

Key words : mesalazine, ulcerative colitis, interstitial nephritis, renal failure

はじめに

潰瘍性大腸炎, Crohn 病などの炎症性腸疾患の治療薬として, 近年, 副作用が少ないという理由から sulfasalazine に代わって mesalazine が広く使用されるようになってきた^{1,2)}。しかし, mesalazine は血小板減少症³⁾, 血性急性下痢⁴⁾, および腎毒性^{4~11)}の副作用が報告されている。その顕著な, かつ極めて重要な腎病変は間質性腎炎であり, これは副腎皮質ステロイド薬による治療にも関わら

ず, その診断が早期(約 10 カ月まで)に行われなかった場合は, しばしば進行性の経過を辿り, 慢性腎不全に移行する¹⁰⁾。今回, われわれは潰瘍性大腸炎治療中に mesalazine によると思われる間質性腎炎を発症した症例を経験したので報告する。本症例では潰瘍性大腸炎の法療目的に mesalazine を投与, その直後より腎機能悪化を認めていたが, 約 1 年後に間質性腎炎と診断された。mesalazine による間質性腎炎は海外では多く報告されているが, 本邦では本例が最初の報告である。

症 例

患者：27歳，女性

主訴：腎機能低下の精査希望

家族歴：特記すべき事項なし，腎疾患なし

既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：1992年4月，発熱，粘血便を主訴に某病院を受診した。大腸内視鏡にて潰瘍性大腸炎（直腸型）と診断され，sulfasalazineを投与された。その際の血清クレアチニンは1.1 mg/dl，血清尿素窒素13 mg/dlであった。その後潰瘍性大腸炎は寛解状態で経過し，1996年5月妊娠のためsulfasalazineは中止された。1997年6月微熱が続いたため，潰瘍性大腸炎の再発と診断し，mesalazine 1,500 mg, betamethasone 坐剤の投与が開始された。潰瘍性大腸炎は再び寛解状態になったが，徐々に腎機能低下がみられ，約1年後の1998年6月には血清クレアチニン5.7 mg/dl，血清尿素窒素44 mg/dlまで上昇したため，精査加療目的で1998年6月24日当科紹介入院となった。

入院時現症：身長165 cm，体重60 kg，体温36.8°C，血圧124/82 mmHg，脈拍70/分整。意識清明，見当識良好。眼瞼結膜 軽度貧血あり，眼球結膜 黄疸なし。呼吸音

清，心音純。腹部平坦 軟 圧痛なし，肝腎脾触知せず。浮腫なし。神経学的所見異常なし

入院時検査成績 (Table 1)：検尿では蛋白尿を認め，1日量としては262 mgと少量であった。尿潜血は陰性であった。尿中BMGの著明な高値を認めたが，尿NAGは正常域であった。24時間クレアチンクリアランスは12.5 ml/minと高度に低下していた。血液検査では，小球性低色素性貧血，赤沈の上昇を認めた。生化学検査では，血清リンの上昇を認め，血清尿素窒素46 mg/dl，血清クレアチニン5.4 mg/dlと高度な腎機能低下を示した。その他，血清鉄の低下，フェリチンの低下を認めた。免疫学的検査では，CRP軽度上昇を認めたが，抗核抗体は陰性で，補体も正常であった。DLSTではsulfasalazine，mesalazineともに陰性であった。

画像検査所見：胸腹部X線像上異常所見は認められなかった。腹部エコー上，腎萎縮なし。皮髄境界はやや不明瞭であった。

臨床経過-1 (Fig. 1)：前医での臨床経過では，mesalazine投与直後より，血清尿素窒素，血清クレアチニンが徐々に上昇し，12カ月後には血清尿素窒素44 mg/dl，血清クレアチニン5.7 mg/dlまで上昇した。その際，前医に

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serology	
pH	6.0	Na	136 mEq/l	HBsAg	(-)
Protein	(+)	K	4.0 mEq/l	HCV-Ab	(-)
OB	(-)	Cl	107 mEq/l	ANA	(-)
Sugar	(-)	Ca	4.2 mEq/l	anti-DNA-Ab	<80
Sediments		iP	5.0 mg/dl	CH50	38.7 U/ml
RBC	0/HPF	BUN	46 mg/dl	C3	74 mg/dl
WBC	2~5/HPF	Cr	5.4 mg/dl	C4	33 mg/dl
Cast	(-)	GOT	8 IU/l	IgA	208 mg/dl
Urine chemistry		GPT	7 IU/l	IgM	224 mg/dl
NAG	1.7 U/l	LDH	158 IU/l	IgG	1,830 mg/dl
BMG	10,700 µg/l	γ-GTP	18 IU/l	IgE	261 IU/ml
Renal function		TP	7.0 g/dl	CRP	5.76 mg/dl
24 h Ccr	12.5 ml/min	Alb	3.7 g/dl	ESR (1 h)	127 mm
Protein excretion	262 mg/day	T-Chol	180 mg/dl		
Peripheral blood		TG	87 mg/dl	DLST sulfasalazine	(-)
RBC	286 × 10 ⁴ /µl	Glu	97 mg/dl	mesalazine	(-)
Ht	21.8%	Fe	14 µg/dl		
Hb	6.6 g/dl	TIBC	256 µg/dl		
WBC	6,600/µl	Ferritin	77 µg/dl		
(band 7%, seg 55%, eos 1%, baso 1%, mo 8%, Ly 28%)					
Plt	39 × 10 ⁴ /µl				

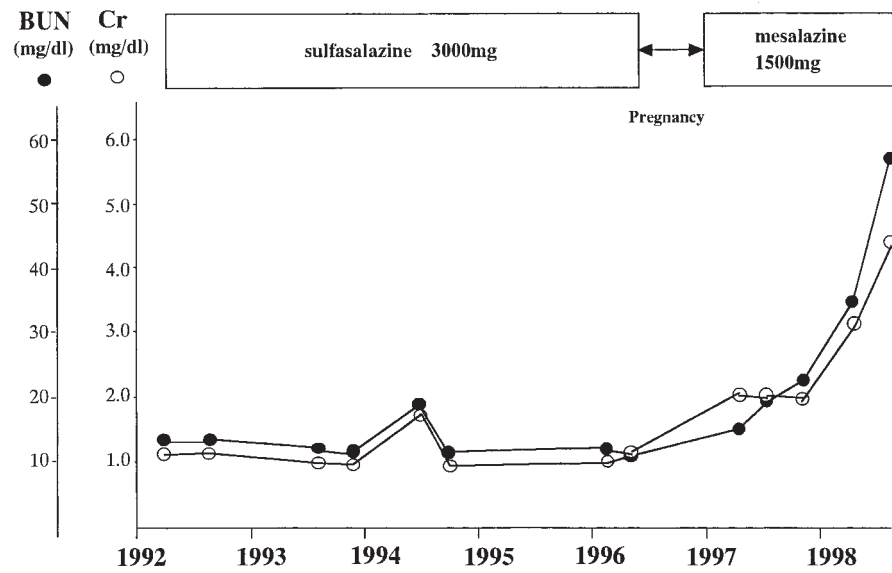


Fig. 1. Clinical course (1)

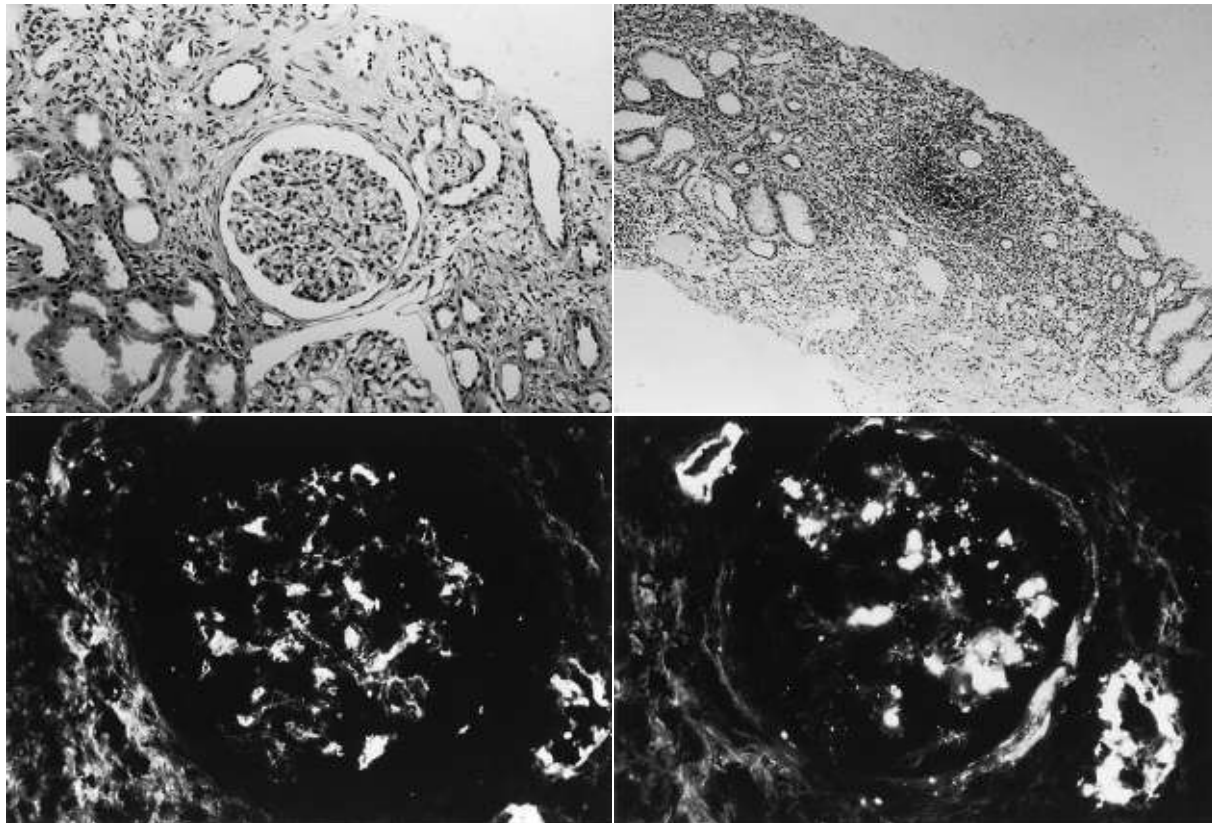


Fig. 2. Light microscopic findings of the renal biopsy

- a : Glomerulus showed minor glomerular abnormalities. (HE stain)
 b : Tubular atrophy and interstitial cell infiltration were prominent. (HE stain)
 c, d : Mesangial IgM and C3 depositions were observed. (IF stain ; IgM (c) and C3 (d))

て腎生検施行され当科紹介入院となった。なお、経過中1994年時にも一時的な血清尿素窒素、血清クレアチニンの上昇を認めたが、潰瘍性大腸炎再燃時であり、下痢症状

が強かったことによる脱水の可能性が強いと考えられた。また、妊娠中は高血圧や検尿異常を指摘されたことはなかった。

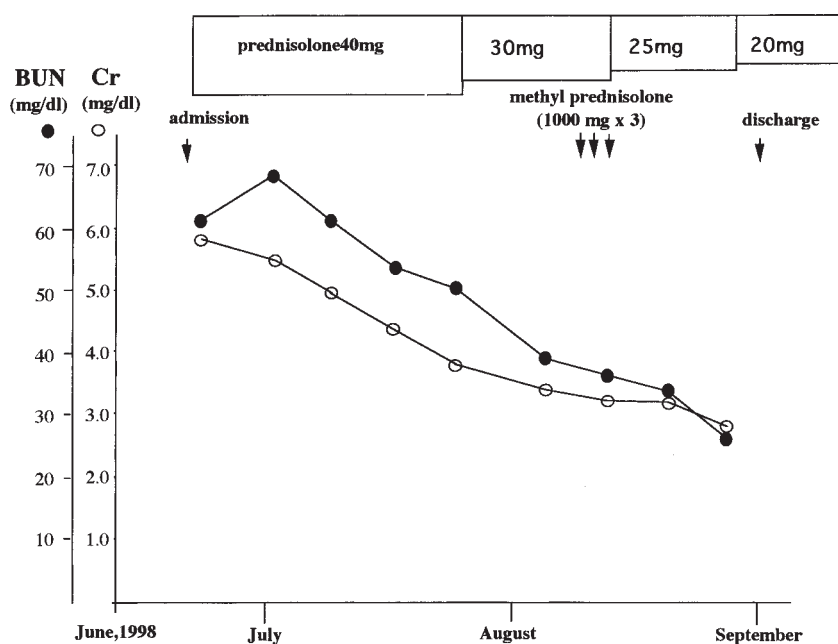


Fig. 3. Clinical course (2)

腎組織所見(Fig. 2)：腎生検組織は前医で施行されたため、HE染色標本しかなく、その他の染色での検討はできなかった。顕微鏡では10個の糸球体が観察できた。1個の糸球体はglobal sclerosisを呈していたが、残りの糸球体にはほとんど変化は認められなかった。間質性病変は髄質はわずかで皮質に強く認められ、著明な小円形細胞の浸潤と尿細管の消失を認めた。好酸球浸潤は認められなかった。血管には特に変化は認められなかった。蛍光抗体法では糸球体に軽度のIgMとC3の沈着が認められた。以上より、間質性腎炎と診断した。

臨床経過-2(Fig. 3)：当科転入院後、prednisolone 40 mg/dayにて治療を開始し、40 mgを4週間、30 mgを2週間、20 mgを2週間と漸減していった。その間、血清尿素窒素、血清クレアチニンは徐々に低下したが、途中、血清クレアチニン3.3 mg/dlにて頭打ちとなったため、methylprednisolone 1,000 mg、3日間のステロイドパルス療法を施行した。その結果、退院時には血清尿素窒素14 mg/dl、血清クレアチニン2.8 mg/dlまで低下した。その後外来にてprednisoloneを漸減し、現在prednisoloneは中止し、betamethasone坐剤1 mg/dayにて潰瘍性大腸炎の再燃はみられていないが、血清クレアチニン3~4 mg/dlで経過している。

考 察

Sulfasalazineはmesalazine(5-aminosalicylic acid; 5-ASA)とsulfapyridineがアゾ結合した化学構造を有している。mesalazineはsulfapyridineが欠如していることからsulfasalazineに比べ、副作用が比較的少ないと推測されてきた²⁾。しかしながら、sulfasalazineでは少なかった間質性腎炎の報告が、mesalazineでは海外においては以前より多く報告されてきた^{4~11)}。その理由として、mesalazineの作用は主に大腸で発現するsulfasalazineの作用に対し消化管全体で認められるため、sulfasalazineに比べ高い血中5-ASA濃度がmesalazineでは維持され、そのため腎毒性が発現しやすいのではないかとする報告もある^{12,13)}。また、細胞介在性の遅延型過敏反応との報告もあり^{4~11)}、はっきりとした結論には至っていない。

Table 2はmesalazineによる間質性腎炎の報告である^{1~11)}。22症例あり、すべて海外での報告である。報告例をみると圧倒的に男性が多いが、一般的に潰瘍性大腸炎の発症の性差はないとされており¹⁴⁾、その原因は不明である。発症期間はmesalazine投与から間質性腎炎が診断されるまでの期間を表し、治療としてはmesalazineの中止、またはmesalazineを中止し、prednisoloneを投与されたものがある。転帰としては、腎機能が完全に回復した改善と、一部腎機能が回復した一部改善と、腎機能が低下したまま変化がなかったものに分類した。発症期間が長くなれ

Table 2. Summary of reported cases with mesalazine-associated interstitial nephritis

Case	Age (y)	Sex	Dose (mg) of mesalazine	Duration (m) of mesalazine	Creatinine (mg/dl)	Renal Histology	Treatments	Outcome
1	14	M	1,500	0.3	2.7	n. d.	withdrawal of mesalazine + PSL	recovery
2	42	M	1,500	7	unknown	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine	recovery
3	29	M	2,400	7	2.1	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine	recovery
4	22	M	1,500	9	5.4	n. d.	withdrawal of mesalazine	recovery
5	26	M	1,200	10	1.7	n. d.	withdrawal of mesalazine	recovery
6	34	F	1,500	10	3.5	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine	partial recovery
7	43	M	2,400	12	4.5	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine + PSL	partial recovery
8	24	M	2,400	12	6.1	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine	partial recovery
9	20	M	1,500	12	6.0	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine + PSL	partial recovery
10	26	M	1,200	12	1.6	n. d.	withdrawal of mesalazine	partial recovery
11	11	M	1,500	12	7.2	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine + PSL	partial recovery
12	22	M	unknown	12	5.3	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine + PSL	partial recovery
13	34	M	3,000	36	unknown	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine + PSL	partial recovery
14	20	M	1,500	36	6.6	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine	partial recovery
15	31	M	2,400	41	3.0	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine	partial recovery
16	29	M	1,500	36	6.1	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine + PSL	partial recovery
17	31	M	500	36	3.8	Interstitial N. + Glomerular IgM, C1, C3 deposits	withdrawal of mesalazine + PSL	no recovery
18	28	M	2,400	14	3.9	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine + PSL	no recovery
19	28	M	2,400	36	3.9	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine + PSL	no recovery
20	24	M	2,400	36	unknown	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine + PSL	no recovery
21	30	F	1,600	36	5.0	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine	no recovery
22	24	M	2,400	36	3.0	Interstitial N.	withdrawal of mesalazine + PSL	no recovery

M : male, F : female, n. d. : not done, Interstitial N. : interstitial nephritis, PSL : prednisolone

ばなるほど腎機能は回復しにくく、改善を示すものが少なくなり、不変を示すものが多くなる傾向にあるのがわかる。約10カ月以内に間質性腎炎が診断できた症例ではmesalazineの中止によって腎機能の回復が期待できるが、診断が18カ月以上遅れた場合は約1/3の症例で腎機能の一部改善を認めるだけであるとする報告もある¹⁰⁾。今回われわれが経験した症例では、間質性腎炎の診断に約12カ月を要しており、その期間を考えると腎機能の完全な回復は難しいように思われた。

組織学的所見の蛍光抗体染色にてIgMとC3の陽性所見が認められたが、病態から考えて、間質性腎炎が主体で糸球体病変が加味されているものと考えられた。mesalazineによる腎障害では糸球体障害単独の症例は報告されていないが、間質性腎炎に糸球体障害が合併していた報告¹⁵⁾(症例17)があり、本例と同様にIgMとC3(およびC1q)の陽性所見を認めている。この報告例では糸球体硬化部への非特異的なIgM, C1q, C3の沈着を示しているのかもしれないが詳細は不明である。潰瘍性大腸炎と腎疾患合併の報告は全11例(ネフローゼ症候群4例、非ネフ

ローゼ症候群7例)報告されている¹⁶⁾。非ネフローゼ症候群の腎炎の報告は巣状糸球体硬化症の1例を除いて全例IgA腎症であり、本例のような報告はみられなかった。mesalazineによる糸球体障害については今後検討される必要があるだろう。

結 語

潰瘍性大腸炎治療中にmesalazineによると思われる間質性腎炎の1例を経験した。mesalazineは副作用が少ないということから、sulfasalazineに代わり炎症性腸疾患において広く使用されるようになってきたが、重篤な副作用として間質性腎炎があり、その診断が遅れば遅れるほど腎機能の回復が見込めないため、本薬剤投与中は、より厳重な腎機能のモニターが必要であると思われた。

文 献

1. Simmonds NJ, Rampton DS. Inflammatory bowel disease — A radical review. *Gut* 1993; 34: 865-8.

2. Riley SA, Lloyd DR, Mani V. Test of renal function in patients with quiescent colitis. *Gut* 1992 ; 33 : 1348-52.
3. Daneshmend TK. Mesalazine-associated thrombocytopenia. *Lancet* 1991 ; 337 : 1297-8.
4. Austin CA, Cann PA, Jones TH, Holdsworth CD. Exacerbation of diarrhea and pain in patients treated with 5-aminosalicylic acid for ulcerative colitis. *Lancet* 1984 ; 1 : 917-8.
5. Witte T, Olbricht CJ, Koch KM. Interstitial nephritis associated with 5-aminosalicylic acid. *Nephron* 1994 ; 67 : 481-2.
6. Thuluvath PJ, Ninkovic M, Calam J, Anderson M. Mesalazine induced interstitial nephritis. *Gut* 1994 ; 35 : 1493-6.
7. Garcia-Diaz M, Nevado L, Berenguer A, Buero JC, Saenz de Santamaria J. Acute renal failure associated with 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 1995 ; 18 : 18-21.
8. Masson EA, Rhodes JM. Mesalazine-associated nephrogenic diabetes insipidus presenting as weight loss. *Gut* 1992 ; 33 : 563-4.
9. Manenti L, De rosa A, Buzio C. Mesalazine-associated interstitial nephritis : twice in the same patient. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2031.
10. World MJ, Stevens PE, Ashton MA, Rainford DJ. Mesalazine-associated interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 614-21.
11. Calvino J, Romero R, Pintos E, Losada E, Novoa D, Guimil D, Mardaras J, Sanchez-Guisande D. Mesalazine-associated tubulo-interstitial nephritis in inflammatory bowel disease. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 265-7.
12. Riley SA, Mani V, Goodnan J, Herd ME, Dutt S, Turnberg LA. Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulfasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988 ; 94 : 1383-9.
13. Laursen LS, Stockholm M, Buckhave K, Rask-Madsen J, Lauritsen K. Disposition of 5-aminosalicylic acid by olsalazine and three mesalazine preparation in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1990 ; 31 : 1271-6.
14. 守田則一. 我が国における特発性炎症性腸疾患の疫学. *医学の歩み* 1996 ; 178 : 487-90.
15. Henning HV, Meinhold J, Eisenhauer T, Scheler F, Grone HJ. Chronische interstitielle nephritis nach behandlung mit 5-aminosalicylsäure. *DMW* 1989 ; 27 : 1091.
16. 藤井謙裕, 土肥和紘. 潰瘍性大腸炎にみられる腎障害, 腎臓症候群(下巻), 別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No. 17, 1997.