

無顆粒球症を合併後、寛解導入し得た難治性潰瘍性大腸炎の1例

長崎大学第二内科

中村研二 竹島史直 塩澤 健 古巢 央 朝長道生  
磯本 一 大曲勝久 水田陽平 村瀬邦彦 河野 茂

**概要** 症例は63歳の男性。中等症の全結腸型の潰瘍性大腸炎でプレドニゾロン (PSL) 減量中に再燃したため当院へ転院した。PSLを再増量し、経過とともに漸減していたが、臨床的、内視鏡的に中等度の活動性が続いていた。経過中に無顆粒球症を合併したため、その原因と思われたサラゾスルファピリジンを中止し、G-CSF製剤を投与した。顆粒球数はその後速やかに回復し、また、無顆粒球症の発症を契機に潰瘍性大腸炎は寛解状態に入った。

〔日内会誌 89:139~141, 2000〕

**Key words** : 潰瘍性大腸炎, サラゾスルファピリジン (SASP), 無顆粒球症

はじめに

今回我々は、サラゾスルファピリジンが原因と思われる無顆粒球症を合併後、偶然にも寛解導入し得た難治性潰瘍性大腸炎の1例を経験した。本症の病態における顆粒球の役割を考える上で貴重な症例と思われたので報告する。

症 例

患者:64歳, 男性。主訴:粘血便。既往歴, 家族歴:特記すべきことなし。現病歴:1997年8月より1日に4~5回の粘血便が出現。同年9月近医の大腸内視鏡検査にて潰瘍性大腸炎(UC), 全結腸型と診断された。プレドニゾロン(PSL), サラゾスルファピリジン(SASP)投与を開始されたが, PSL減量中に再燃したため, 同年10月17日当院へ転院となった。入院時は1日6~8回の粘血便を認めた。腹部に圧痛なく, 眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。検査所見ではWBC 9000/ $\mu$ l, Hb 11.7g/dl, CRP 6.78mg/dlと軽度の貧血と炎症所見を認めた。入院時

の大腸内視鏡検査では直腸より上行結腸まで連続するびまん性の発赤, 浮腫, 小びらんと血管透見像の消失を認め, S状結腸では多発する地図状の潰瘍を認めた(図1a)。S状結腸の生検病理所見では腺の改変と慢性炎症細胞浸潤, 陰窩膿瘍, 杯細胞の減少を認め, UCの活動期と診断した。入院後の経過を図2に示す。入院後よりPSL 70mg/日とSASP 4g/日を開始した。開始からおよそ30日後には粘血便は消失したが, 軟便を1日に数回認め, PSLを漸減した。入院21日目の大腸内視鏡検査ではS状結腸に潰瘍の残存を認め内視鏡的改善は不十分で, 活動性を維持していた。入院40日目にWBC 1700/ $\mu$ l, 分画ではStab. 1%と無顆粒球症の合併が明らかとなった。リンパ球幼若化試験では陰性であったが, 臨床経過より, 原因薬剤としてSASPが考えられたため投与を中止し, G-CSF製剤を5日間投与した。これにより顆粒球は速やかに回復した。また, 無顆粒球症発症後より排便回数

〔平成10年8月22日 第242回九州地方会推薦〕

Remission for a patient with ulcerative colitis after agranulocytosis by the side effect of salazosulfapyridine. Kenji Nakamura, Fuminao Takeshima, Ken Shiozawa, Hisashi Furusu, Michio Tomonaga, Hajime Isomoto, Katsuhisa Ohmagari, Yohei Mizuta, Kunihiko Murase and Shigeru Kohno: The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

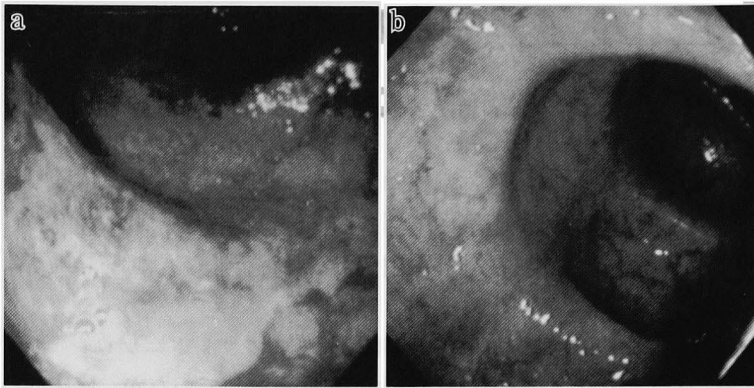


図1: a. 入院時の大腸内視鏡所見 (S状結腸)  
b. 無顆粒球症後の大腸内視鏡所見 (S状結腸)

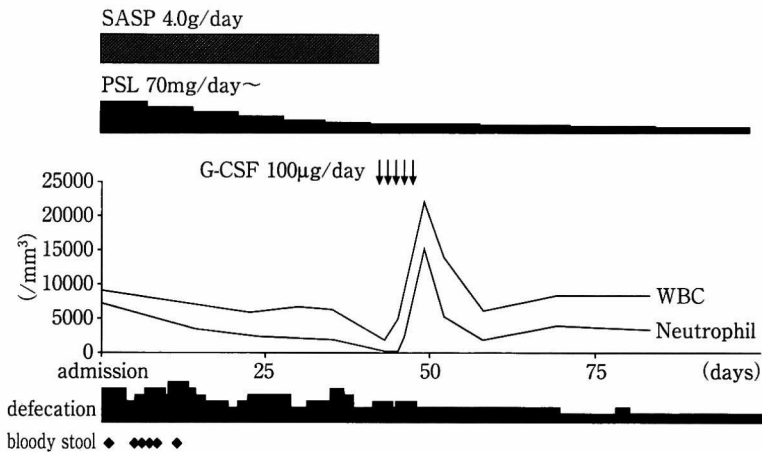


図2. 臨床経過

は1日1回に減少し、CRPも0.2mg/dl以下となった。更に入院50日目の内視鏡検査上S状結腸の潰瘍は癒痕化し血管透見像も回復したため、1998年1月30日退院となった(図1b)。

### 考 察

SASPはUCの治療薬としての有用性が広く認められ使用されているが、その副作用として消化器症状や発熱、頭痛、皮疹などが知られている<sup>1)</sup>。また稀ではあるが、光線過敏症や溶血性貧血そして無顆粒球症<sup>2)</sup>なども報告されている。

本邦でもUC患者に投与したSASPにより顆粒球減少症をきたした報告が散見される<sup>3-6)</sup>。リンパ球幼若化試験陽性で明らかにSASPが原因

とされた報告<sup>7)</sup>もあるが、他の報告<sup>4)</sup>と同様、本症例では陰性であるものの他に原因薬剤がなく、本剤の中止などにより改善したことから、無顆粒球症の原因としてSASPが最も考えられた。報告例では3~4g/日の投与量で、投与開始から1~2カ月後の発症が多いが、本症例では4カ月後、総投与量184.5gでの発症であった。

無顆粒球症に続発する感染症は重篤となるためその対処は急務であり、原因薬剤の中止とG-CSF製剤の投与<sup>3-6)</sup>が望まれる。通常、SASPの中止後、4日ないし14日後には末梢血中に顆粒球が見られるようになり、1週間以内に白血球数の回復が認められる。本症例においても、

SASPによる無顆粒球症はG-CSF製剤投与により数日内で改善した。

さらに本症例では無顆粒球症発症後にUCが寛解導入となった。これまでに無顆粒球症発症を契機にUCが軽快、寛解したとする報告は1例のみ<sup>3)</sup>であるが、UCにおける顆粒球の関与が示唆され興味深い。近年、UCの治療として白血球除去療法 (leukocytapheresis: LCAP) が導入され効果をあげている<sup>8)</sup>。その機序として、過剰な免疫反応の因子の1つである白血球を除去することでその炎症が軽減されることが考えられている<sup>9)</sup>。本症例においてもSASPの副作用の結果、顆粒球が消失したことで炎症が軽減されたと考えられた。UCにおける免疫異常は多因子的であり、単独病因による解決は不可能と考えられるが、UCの病態における顆粒球の関与とその意義に関して更なる知見の集積が望まれる。

#### 文 献

1) Goldman P, Peppercorn, MA: Drug therapy, Sul-

fasalazine. *N Engl J Med* 293: 20-23, 1975.

- 2) Jacobson IM, et al: Sulfasalazine-induced agranulocytosis. *Am J Gastroenterol* 80: 118-121, 1985.
- 3) 柴山繁久, 他: サラゾピリンによる無顆粒球症に引き続き寛解をみた潰瘍性大腸炎の1例. *Gastroentrol Endosc* 37: 2283, 1995.
- 4) 川崎君王, 他: Salazosulfapyridineが原因と考えられた無顆粒球症を併発した潰瘍性大腸炎の1例. *診断と新薬* 30: 233-236, 1993.
- 5) 小畑信一郎, 他: Salicylazosulfapyridineにより無顆粒球症をきたし, G-CSFが著効した高齢者潰瘍性大腸炎の1例. *CURRENT THERAPY* 10: 553-555, 1992.
- 6) 松林裕司, 他: Salicylazosulfapyridineにより無顆粒球症をきたし, G-CSFが著効した潰瘍性大腸炎の1例. *日消誌* 88: 87-90, 1991.
- 7) Victorino RMM, et al: Immunologic mechanism in sulfasalazine-induced agranulocytosis. *Acta Haematol* 84: 84, 1990.
- 8) Sawada K, et al: Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 30: 322-329, 1995.
- 9) McCarthy DA, et al: Peripheral blood neutrophils in inflammatory bowel disease: Morphological evidence of in vivo activation in active disease. *Clin Exp Immunol* 86: 489-493, 1991.