

症例報告

Mesalazine による薬剤性腭炎を合併した 腸管 Behcet 病の 1 例

獨協医科大学 内科学（消化器）

小嶋 和夫 熊谷今日子 内園まり子 藤井陽一郎
小池 健郎 草野 浩治 渡辺 秀考 室久 俊光
玉野 正也 平石 秀幸

要 旨 症例は 70 歳男性。完全型 Behcet 病にて前医へ通院。腸管 Behcet 病の合併あり、mesalazine 投与されるも内服開始直後に上腹部痛、背部痛出現し一時休薬。その後投与再開したところ、腭炎発症し、前医に入院後、当科へ転院となった。過去に腭炎の既往なく、MRCP 上、胆管・膵管に器質的異常所見認めなかった。偶然的経過からチャレンジ・テストが陽性で mesalazine の薬剤リンパ球刺激試験が陽性であったことより、mesalazine による薬剤性腭炎と考えられた。

Key Words : mesalazine, 薬剤性腭炎, 腸管 Behcet 病

緒 言

炎症性腸疾患の治療薬である mesalazine (5-ASA) は本邦では 1996 年に導入され、主に潰瘍性大腸炎およびクローン病の治療に用いられている。また、腸管 Behcet 病などその他の炎症性腸疾患の治療にも応用されている。今回われわれは偶然的経過からチャレンジ・テストが陽性かつ薬剤リンパ球刺激試験が陽性であった、5-ASA が原因と考えられる薬剤性腭炎を合併した腸管 Behcet 病の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：70 歳、男性。

主訴：上腹部痛、背部痛。

既往歴：25 歳時、肺結核。

家族歴：父が脳卒中、母がくも膜下出血、兄が腎細胞癌にて死亡。

飲酒歴：機会飲酒。

喫煙歴：なし。

現病歴：25 歳時に発症し、経過中に口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、虹彩炎・前房蓄膿、両下腿伸側の皮膚症状、外陰部潰瘍の 4 つの主症状を有した完全型 Behcet 病にて前医へ通院。発症当時は prednisolone による治療を要したとのことだが、中年以降は colchicine の内服にて症状安定し、口腔内アフタ以外には皮膚症状の再発や失明など眼症状の進行、関節症状などは認めなかった。2005 年 4 月上旬より右下腹部痛出現。同医で施行した大腸内視鏡検査にて回腸末端に潰瘍を認め、腸管 Behcet 病と診断された。4 月 26 日より 5-ASA 750 mg/日の内服を開始したところ、1 週間後に上腹部痛、背部痛が出現。前医では腸管 Behcet 病に由来する症状を疑ったが、患者本人の希望により一時休薬となった。その後、5 月 30 日同薬剤の内服を再開されたが、同日夜間再び背部痛が出現したため前医へ緊急入院となった。入院時血中 amylase (AMY) 485 U/l と膵酵素上昇し、CT 上膵腫大を認めたことから腭炎と診断された。禁食と保存的治療により軽快するも患者の希望により腹痛の精査加療を目的に 6 月 17 日当院へ紹介転院となった。

入院時現症：血圧 107/60 mmHg、脈拍 80/分（整）、体温 36.6℃、意識清明、眼瞼結膜に貧血あり、眼球結膜に黄染なし、口腔内アフタあり、表在リンパ節触知せず、心音、呼吸音異常なし、腹部平坦軟で圧痛なし、下腿浮腫なし、左脛骨前面に皮膚潰瘍瘢痕あり。

平成 20 年 2 月 20 日受付、平成 20 年 4 月 16 日受理

別刷請求先：小嶋和夫

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880

獨協医科大学 内科学（消化器）

表1 当科入院時血液生化学検査成績

AST	23 U/l	WBC	$8.3 \times 10^3/\mu\text{l}$	抗核抗体	40 >
ALT	41 U/l	RBC	$3.69 \times 10^6/\mu\text{l}$	IgG	1685 mg/dl
ALP	270 U/l	HBG	10.3 g/dl	IgA	318 mg/dl
LAP	57 U/l	HCT	31.4 %	IgM	255 mg/dl
LDH	81 U/l	MCV	85 fl		
GGT	59 U/l	MCH	27.9 pg	DLST	測定値 (cpm)
T-Bil	1.2 mg/dl	MCHC	32.8 g/dl	mesalazine (+)	3747
D-Bil	0.5 mg/dl	PLT	$13.1 \times 10^4/\mu\text{l}$	colchicine (-)	464
ZTT	15 KIU	NEOTRO	52.7 %	azelastine (-)	558
CHE	265 U/l	EOSINO	0.2 %	control	366
UN	9 mg/dl	BASO	0.1 %		
Na	133 mEq/l	MoC	26.6 %		
K	4.2 mEq/l	LYMPHO	20.4 %		
Cr	0.64 mg/dl				
AMY	24 U/l				
Glu	132 mg/dl				
TP	7.6 g/dl				
Alb	3.8 g/dl				
CRP	4.5 mg/dl				

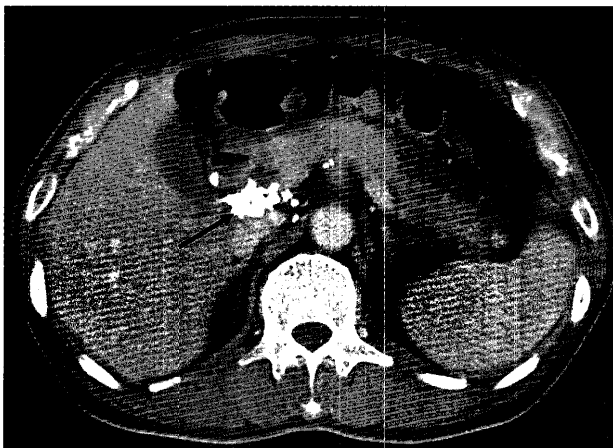


図1 腹部CT検査にてびまん性膵腫大と陳旧性結核による腹腔内リンパ節の石灰化(矢印)を認める。

当科転院時検査成績(表1): 当院転院時には血中AMYは24U/lと既に正常化していた。CRPは4.5 mg/dlと軽度上昇していた。IgGは正常範囲内、抗核抗体は陰性で自己免疫性膵炎は否定的であった。内服薬の薬剤リンパ球刺激試験にて5-ASAが陽性と判明した。腹部CT検査上、膵臓はびまん性に軽度腫大し、周囲への炎症の波及を認め、CTグレードⅢと診断した(図1)。陳旧性結核による腹腔内リンパ節の石灰化はあったが、膵石は認めなかった。便培養検査は一般細菌、抗酸菌ともに陰性であった。

入院後経過: 禁食、中心静脈栄養管理の上、腸管Behcet病の精査目的に6月28日大腸内視鏡検査を施行した

結果、回腸末端に不整形の浅い潰瘍を認め、回盲弁は潰瘍瘢痕により変形、狭窄しており、内視鏡上は非特異的な大腸潰瘍の所見であった(図2)。同部の生検では血管周囲に炎症細胞浸潤が強くみられる腸炎の所見で、腸結核やクローン病に特異的な所見は認めず、腸管Behcet病に矛盾しない所見であった。6月21日Magnetic resonance cholangio pancreatography (MRCP)を施行したが、胆管・膵管に膵炎の原因と成り得る明らかな器質的異常所見は認めなかった(図3)。腸管Behcet病治療目的に7月3日よりprednisolone 30 mg/日投与を開始し、漸減した。prednisolone投与後、CRPは速やかに正常化した。低残渣食導入の上、prednisolone 15 mgまで減量した。8月9日再度施行した大腸内視鏡検査上、回腸末端の潰瘍は縮小していた。回盲弁の変形と狭窄は不変であった。8月18日退院となった(図4)。

考 察

Behcet病は、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状(結節性紅斑、血栓性静脈炎、毛囊炎様皮疹、瘡瘍様皮疹)、眼症状(虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎)、外陰部潰瘍を主症状とする慢性再発性の全身性炎症性疾患である。Behcet病に合併した急性膵炎は、1971年にO'Duffyらにより初めて報告されたが¹⁾、頻度は稀である²⁾。Behcet病そのものに起因する膵炎の原因は、血管炎による機序が想定されている³⁾。

本症例はBehcet病の経過中に膵炎を発症したが、過去に膵炎の既往はなく、今回5-ASA投与直後に膵炎を発

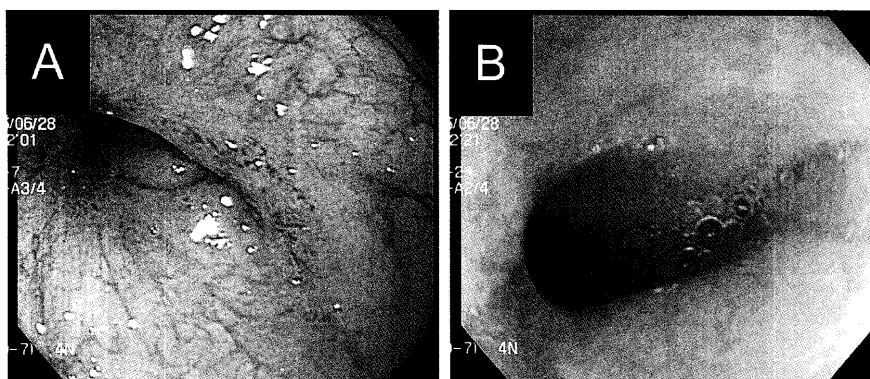


図2 大腸内視鏡検査にて回腸末端に浅い潰瘍と回盲弁の変形・狭窄を認める。



図3 MRCP上は、主膵管に明らかな器質的異常所見は認めず(矢印)。

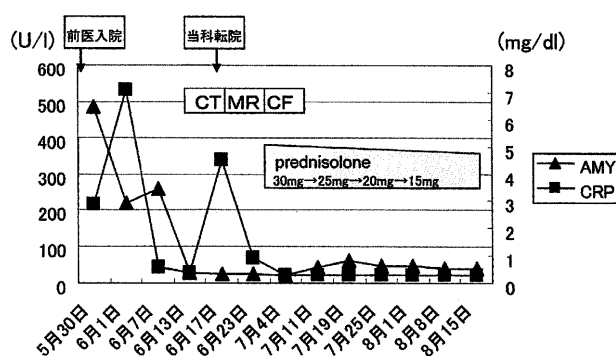


図4 臨床経過

症した。画像検査にて胆石や慢性膵炎などの明らかな器質的疾患を認めなかったこと、偶然の経過から5-ASAのチャレンジ・テスト陽性であったこと、薬剤リンパ球刺激試験が陽性であったことから5-ASAによる薬剤性膵炎と診断した。

本邦において5-ASA投与中に発症した膵炎症例は市販後調査にて1996年の導入以来55例の報告があり、膵炎発現率は約0.01%とされているが、基礎疾患は全て潰瘍性大腸炎またはクローン病である⁴⁾。5-ASAによる膵炎の機序の詳細は不明であるが、服用開始後数日から1ヵ月以内に発症することが多いと報告されており⁵⁾、アレルギー性の機序と考えられている^{6~8)}。本症例も薬剤リンパ球刺激試験が陽性であり、同様の機序が推察される。

現在のところ、腸管Behcet病に対する5-ASA投与は保険適応外であるが、腸管Behcet病の薬物療法の選択薬剤として有用性が報告されている^{9~11)}。腸管Behcet病に5-ASAを投与する際には、他の炎症性腸疾患と同様に副作用に注意が必要である。また、本症例のように炎症性腸疾患に膵炎を合併した場合、腹痛などの症状は基礎疾患自体の症状と鑑別し難い場合も多い。5-ASA投与中には定期的に血中の膵酵素をモニタリングし、膵酵素の上昇を認めた場合は、超音波検査やCT検査により

膵炎の診断を行う必要がある。

結 論

腸管Behcet病に5-ASAを投与する際には、潰瘍性大腸炎やクローン病への投与と同様に副作用による膵炎合併のリスクも念頭において診療にあたる必要があると考えられた。

本論文の要旨は第288回日本消化器病学会関東支部例会(2006年2月)にて発表した。

文 献

- 1) O'Duffy JD, Carney JA, Deodhar S : Behcet's disease, report of 10 cases, 3 with new manifestation. *Ann Intern Med*, **75** : 561-570, 1971.
- 2) Alkim H, Gurkaynak G, Sezgin O, et al : Chronic pancreatitis and aortic pseudoaneurysm in Behcet's disease. *Am J Gastroenterol*, **96** : 591-593, 2001.
- 3) Huong LT, Wechsler B, Dell'isola B, et al : Acute pancreatitis in Behcet's disease. *Dig Dis Sci*, **37** : 1452-1453, 1992.
- 4) 佐々木雅也, 五月女隆男 : 急性膵炎, 肝胆膵, **45** : 99-104, 2002.

- 5) Fernandez J, Sala M, Panes J, et al. : Acute pancreatitis after long-term 5-aminosalicylic acid therapy. *Am J Gastroenterol*, **92** : 2302-2303, 1997.
- 6) Tran K, Froguel E, Jian R, et al. : Acute pancreatitis induced by mesalazine. *J Clin Gastroenterol*, **13** : 715-716, 1991.
- 7) Fiorentini MT, Fracchia M, Galatola, et al. : Acute pancreatitis during oral 5-aminosalicylic acid therapy. *Dig Dis Sci*, **35** : 1180-1182, 1990.
- 8) Sachedina B, Sabil F, Cohen LB, et al. : Acute pancreatitis due to 5-aminosalicyllate. *Ann Intern Med*, **110** : 490-492, 1989.
- 9) Fujiwara S, Shimizu I, Ishikawa M, et al. : Intestinal Behcet's disease with esophageal ulcers and colonic longitudinal ulcers. *World J Gastroenterol*, **28** : 2622-2624, 2006.
- 10) Sonta T, Araki Y, Koubokawa M, et al. : The beneficial effect of mesalazine on esophageal ulcers in intestinal Behcet's disease. *J Clin Gastroenterol*, **30** : 195-199, 2000.
- 11) 北内信太郎, 大畑博, 黒田留未, 他 : Salazosulfapyridine および mesalazine 投与にて非切除のまま長期経過観察している Behcet 病の 1 例. *日消誌*, **95** : 140-144, 1998.

A case of mesalazine-induced pancreatitis in intestinal Behcet's disease

Kazuo Kojima, Kyoko Kumagai, Mariko Uchizono, Yoichiro Fujii, Takero Koike, Koji Kusano,
Hidetaka Watanabe, Toshimitu Murohisa, Masaya Tamano and Hideyuki Hiraishi

Department of Gastroenterology, Dokkyo Medical University School of Medicine, Mibu, Tochigi, 321-0293 Japan

A 70-year-old man with Behcet's disease was referred to our department because of acute pancreatitis. The patient had been diagnosed with intestinal Behcet's disease before 2 month by colonoscopy and histology in the other hospital. Mesalazine had been started, midepigastic and back pain developed. Mesalazine was discontinued. After complete resolution of symptoms, a rechallenge with mesalazine was performed. Twenty-four hours later the patient

reported epigastric pain. MRCP revealed no gallstones and a normal main pancreatic duct. DLST for mesalazine was positive. We diagnosed this case as mesalazine induced pancreatitis.

Key Words : mesalazine, drug-induced pancreatitis, intestinal Behcet's disease