

肺結核治療中に高度な血小板減少症を合併した症例

^{1,2}橋口 波子 ³古山 和人 ¹金 民姫 ¹廣瀬 宣之

要旨：症例は58歳，男性。呼吸困難感を主訴に受診し，検査の結果，広汎空洞型の肺結核と診断した。INH, RFP, EBによる化学療法を開始し，その3週後よりPZAも追加した。治療開始約40日後に肝障害が出現し，全薬剤を中止したところ肝障害は軽快し，抗結核薬を再開した。その後，皮下出血が見られるようになり血小板が6000/ μ lと低下を認めたため，薬剤起因性血小板減少症を疑い，すべての薬剤を中止し，血小板輸血も行った。しかし，輸血後も血小板数が回復しなかったため，骨髓穿刺を施行した結果，骨髓で巨核球が増加し，PA-IgG 521 ng/10⁷cellsと高値を呈していたため，自己免疫性血小板減少症を疑い，ステロイド投与を開始したところ血小板数も回復した。その後はステロイド投与下でINH, SMを除く抗結核薬（RFP, EB, PZA）にLVFXを加えて再開し，有空洞症例であったが，順調に排菌も陰性化し肺結核は軽快した。今回，肺結核に対する抗結核薬治療中に，高度な血小板減少症を合併した症例を経験したので，考察を加えて報告する。

キーワード：肺結核，薬剤起因性自己免疫性血小板減少症，ステロイド治療

緒 言

肺結核は様々な血液学的異常を合併することが知られており，その治療中にも血小板減少症を経験することはあるが，今回われわれは基礎疾患のない肺結核患者の治療中，重症かつ遷延する血小板減少症を経験した。抗結核薬による薬剤起因性自己免疫性血小板減少症を疑い，ステロイド投与下で肺結核の治療を行った症例について報告する。

症 例

症 例：58歳，男性。

主 訴：発熱，咳嗽，呼吸困難感。

既往歴：55歳，肺気腫。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴40本/日（25～58歳）。粉塵曝露歴なし。アレルギー歴なし。輸血歴，結核治療歴なし。

職業歴：新聞配達員。

現病歴：2008年5月に呼吸困難感を主訴に近医を受診し，その際，肺気腫と診断され，2週間入院加療を受け

た。同年11月になって呼吸困難感が増強し再度近医を受診した。その際，胸部単純X線で両上肺野に空洞を伴った浸潤影を認めたため，肺結核疑いで当院紹介入院となった。

入院時現症：身長167.6 cm，体重46.5 kg，BMI 16.6 kg/m²，体温38.4℃，血圧123/78 mmHg，脈拍96回/分整，SpO₂ 98%，表在リンパ節腫脹なし，胸部聴診上，心雑音はなく，両側正常肺胞呼吸音。皮膚所見なし，腹部所見正常，四肢浮腫なし。

入院時検査所見（Table）：末梢血中のリンパ球比率の減少，CRP 10.8mg/dlと高値，および蛋白，アルブミンの低値を認めた。喀痰抗酸菌検査は3+（Gaffky 10号），結核菌PCR陽性であった。

胸部単純X線写真（Fig. 1）：右上肺野と左上中肺野に空洞を伴う浸潤影を認めた。

胸部CT（Fig. 2）：両上葉を中心に気管支透亮像をとまなう浸潤影を認め，多房性の空洞が見られる。

臨床経過（Fig. 3）：入院時の喀痰検査より肺結核と診断し，化学療法としては第1病日よりisoniazid（INH），rifampicin（RFP），ethambutol（EB）の3剤で治療を開始

¹北九州市立門司病院，²国家公務員共済組合連合会浜の町病院，³九州大学病院胸部疾患研究施設

連絡先：橋口波子，国家公務員共済組合連合会浜の町病院，〒810-8539 福岡県福岡市中央区舞鶴3-5-27

(E-mail: namiko@jcom.home.ne.jp)

(Received 24 May 2011/Accepted 12 Dec. 2011)

Table Laboratory findings

Hematology		Coagulation	
WBC	7,450 / μ l	PT	14.0 sec
Neut	91 %	PT%	86 %
Lymph	4 %	PT-INR	1.1
RBC	334 $\times 10^4$ / μ l	APTT	43.5 sec
Hb	10.6 g/dl	FDP	7.5 μ g/ml
PLT	34.5 $\times 10^4$ / μ l	PA-IgG	521 ng/10 ⁷ cells
Serology		DLST	
CRP	10.8 mg/dl	INH	2212 (positive)
Chemistry		RFP	449 (negative)
TP	5.8 g/dl	PZA	425 (negative)
Alb	3 g/dl	EB	451 (negative)
AST	34 IU/l	SM	602 (negative)
ALT	25 IU/l	Sputum (acid fast bacilli)	
LDH	256 IU/l	Smear	Gaffky10
BUN	10 mg/dl	Tbc PCR	(+)
Cre	0.4 mg/dl		
Na	131 mEq/l		
K	4.2 mEq/l		
Cl	98 mEq/l		



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing infiltrative shadows in the upper field of the bilateral lungs.

し、第21病日より pyrazinamide (PZA) を追加した。PZA 開始 3 週間には肝障害が出現したため抗結核薬をすべて中止した。中止 3 日後の血液検査で肝障害が改善傾向であったため、EB, INH, streptomycin (SM) による 3 剤で治療を再開し、肝機能値の経過を見ながら RFP の再投与も行った。しかし、その後も肝機能値は正常化には至らなかったため、再度 RFP を中止して経過を見ていたところ、治療開始 2 カ月半の段階で皮下出血が出現し、血小板数が $6000/\mu$ l と著明な血小板減少を認めた。その際、PT は 14.0 秒、APTT は 43.5 秒、FDP は 7.5μ g/ml と DIC は否

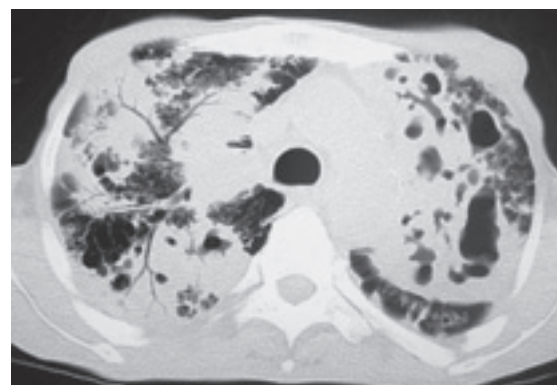


Fig. 2 Chest CT on admission showing bilateral upper lobe infiltration with multiple cavitary lesions over the posterior segments.

定的であったため、薬剤性血小板減少症を疑い抗結核薬をすべて中止した。また咯血などのリスクもあったため 3 日間血小板輸血を行ったが、その段階でも血小板数の回復に乏しく骨髓穿刺検査を施行した。その結果、細胞の過形成と血小板付着の少ない巨核球を認め (Fig. 4)、PA-IgG が 521 (基準 9.0–25.0) と高値を示していたため、免疫学的機序による血小板減少と推察し、プレドニゾロン 50 mg (1 mg/kg/日) を開始した。その後、血小板数は緩やかに回復傾向となったため、1 週間に 5 mg ずつ漸減した。また関与の疑われた抗結核薬 INH, RFP, EB, PZA に対してリンパ球刺激試験 (DLST) を施行した結果、INH は陽性であったため、INH の再投与は行わず、RFP, EB, PZA に levofloxacin (LVFX) を加えて肺結核の治療を再開した。ステロイド投与下で結核に対する治療を継

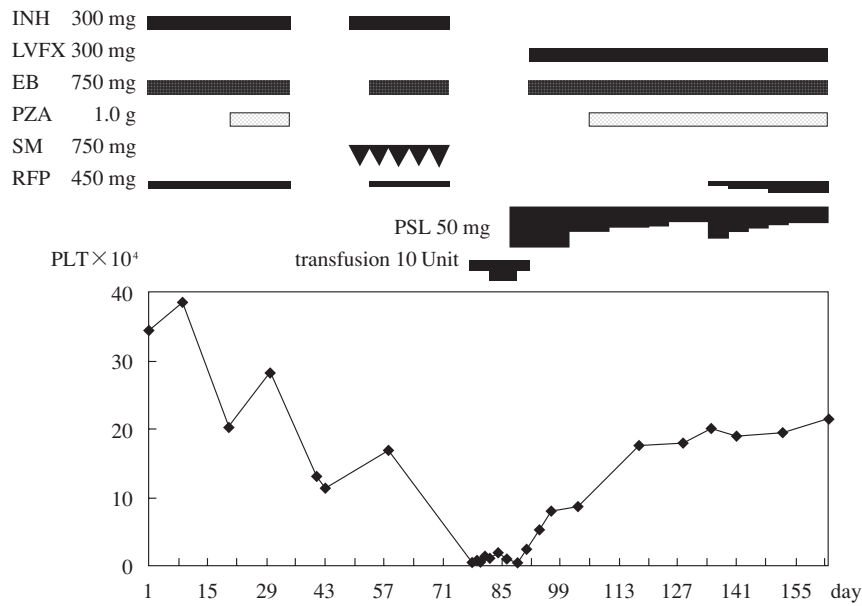


Fig. 3 Clinical course

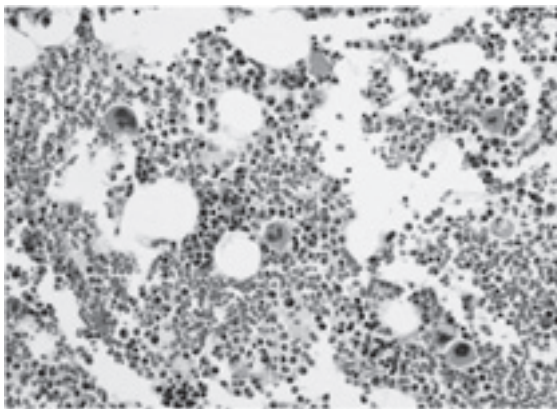


Fig. 4 Bone marrow examination demonstrated hypercellularity and megakaryocytes were present with lesser degree of platelet adhesion.

続したが、血小板数は正常まで回復し、肝機能障害の再燃もなく、排菌が陰性化したため入院6ヵ月後に退院となった。その後、外来でステロイド漸減中止したが、血小板数は正常を保ち、結核治療も終了となった。

考 察

今回、われわれは肺結核治療中に著明な血小板減少症を合併した症例を経験した。肺結核の治療中には様々な血液障害を経験するが、高度の血小板減少を合併した症例の報告は意外に少ない。本症例は結核発症時の血小板数は正常で、結核治療開始後に血小板減少が出現し、血小板輸血が奏効せず、PA-IgGが高値であったことから、薬剤起因性の自己免疫性血小板減少症 (Autoimmune thrombocytopenia) と推察した。薬剤により血小板が減

少する機序は、①骨髄における血小板産生の抑制、②末梢血中における血小板破壊の亢進、に分けられる。②には免疫学的機序による場合と非免疫学的機序による場合がある¹⁾。免疫学的機序による血小板減少の本態は、GP IIb/IIIaなどの血小板膜特異抗原に対する自己抗体が血小板表面に結合し、そのFc部分を介して脾を中心とするFcレセプターを有する網内系細胞に貪食され、あるいは血小板自己抗体が骨髄巨核球や血小板と反応し血小板産生障害を引き起こす結果、血小板減少が生じる自己免疫性疾患である²⁾³⁾。元来、原因不明の血小板減少症を特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP) として把握してきたため、特発性 (idiopathic) という側面に重点が置かれてきたが、その本態が自己免疫病態であることが明らかになったため、免疫性 (immune) という呼称が一般的となっており、現在はITPの病名を immune thrombocytopenia で統一することが提言された³⁾⁴⁾。診断には厚生省特定疾患特発性造血障害調査班によるITP診断基準 (1990年に改定) が定着しているが、特異的な免疫学的診断方法に乏しく、この中で用いられているPA-IgG (platelet-associated IgG, 血小板結合IgG) は原因を問わず血小板減少症で陽性となるため、その上昇のITP診断における意義は低いと言われている⁵⁾。また2007年のITP診断基準案の中では、GPIIb/IIIaなど血小板膜蛋白に対する自己抗体がPA-IgGに比べて特異度が高いとされているが、現在のところ日常臨床で測定できるようにはなっていない。薬剤起因性自己免疫性血小板減少症と診断するには血小板減少をきたす他の疾患を除外する除外診断が主体となる。多種の薬剤が自己免疫疾患を惹起する可能性があり、その結

果、免疫性血小板減少症に発展する⁶⁾⁷⁾。結核感染症の治療中には、多種の薬剤を用いて治療することになるが、経過中に血小板減少をきたした際に原因薬剤を同定する方法は持ち合わせておらず、大抵の場合、被疑薬の再投与によるチャレンジテストも行っていない。しかし薬物による血小板減少症の原因となりうる薬物名と引用文献をリストにした薬物依存性血小板減少症候補薬物のデータベースを見てみると、結核感染症の際に用いられる主要薬物のINH, RFP, EB, PZAいずれも報告があるが、その中で最も多いのはRFPである⁸⁾。Up to date (www.uptodate.com 2009/06/25)によるとINH起因性の血小板減少症は報告がなく、抗結核薬の中ではRFPで12例の薬剤起因性血小板減少症の報告がされているのみである。RFPについては本邦でも免疫学的機序で薬剤起因性血小板減少をきたしたと考えられる症例報告もされている⁹⁾。今回は薬剤の中止のみでは血小板数が増加せず、ステロイド投与により血小板数の増加が得られ、INH, SMを除く抗結核薬を再開し肺結核は軽快した。INHの再投与を行わなかった理由は、臨床的な薬剤アレルギーの診断におけるDLSTの意義は評価の分かれるところではあるが、血小板減少をきたした際に行ったINH, RFP, EB, PZA, SMのDLSTの結果、INHのみが陽性を呈しており、INHに対して患者の免疫系が特異的に反応していた可能性を示唆すると考えたためである。また抗結核薬による血小板減少症の報告例は少ないものの、INHによる血小板減少症も過去50年間で2例の症例報告がされている¹⁰⁾¹¹⁾。肺結核治療中には複数の薬剤を同時に開始するため、経過中に血小板減少をきたした場合に、原因薬剤の厳密な同定は困難である。しかしわれわれは、肺結核治療中に血小板減少症をきたした際には、薬剤起因性免疫性血小板減少症も念頭におき、診療、治療に当たり、原因薬剤の推定を可能なかぎり行っただうえで、症例報告をしていくことで原因薬剤となりうる薬剤のデータを蓄積してい

くべきであると考ええる。

本論文の要旨は第63回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州地方会（福岡，2009年11月）にて発表した。

謝辞：本症例の臨床的検討に際し、御助力・御助言を賜りました北九州市立医療センター病理診断科 豊島里志先生、北九州市立門司病院血液内科 諸富夏子先生に深謝致します。

文 献

- 1) 平井久丸：血液障害を起こす薬剤. 内科. 2001; 88: 244-247.
- 2) 藤村欣吾：後天性疾患の診断と治療「特発性血小板減少性紫斑病」. 日内会誌. 2009; 98: 1619-1626.
- 3) 桑名正隆：免疫性血小板減少症の病態生理. 臨床血液. 2011; 52: 350-355.
- 4) 桑名正隆：血小板の量的異常. 「三輪血液病学」, 第3版, 浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓監修, 文光堂, 東京, 2006, 1627-1650.
- 5) 桑名正隆：ITPの診断と治療. 日本血栓止血学会誌. 2008; 19: 199-201.
- 6) Cines DB, Blanchette VS: Immuno Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2002; 346: 995.
- 7) 野村昌作：薬剤起因性血小板減少症の定義と発症メカニズムについて. 臨床病理. 2005; 53: 617-621.
- 8) 小宮山豊, 古賀正亨, 高橋伯夫：薬物依存性血小板減少症候補薬物のデータベース. 臨床病理. 2005; 53: 658-667.
- 9) 小野田哲也, 村上一生, 江田良輔, 他：Rifampicin (RFP) による著明な薬剤性血小板減少をきたした粟粒結核の1例. 結核. 2003; 78: 491-496.
- 10) Hansen JE: Hypersensitivity to isoniazid with neutropenia and thrombocytopenia. Am Rev Respir Dis. 1961; 83: 744-747.
- 11) Laub DR JR: Isoniazid Causing Drug-Induced Thrombocytopenia. Eplasty. 2011; 11: ic10.

Case Report

A CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS COMPLICATED WITH SEVERE THROMBOCYTOPENIA DURING TREATMENT^{1,2}Namiko HASHIGUCHI, ³Kazuto FURUYAMA, ¹Minhi KIM, and ¹Nobuyuki HIROSE

Abstract A 58-year-old man was hospitalized with dyspnea. His sputum tested positive for acid-fast bacilli, and PCR analysis revealed *Mycobacterium tuberculosis*. After the initiation of treatment with isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide, the patient developed severe thrombocytopenia. The thrombocytopenia persisted even after the discontinuation of all antituberculosis drugs, and hence, the patient was given blood transfusion. Later, it was found that the patient's platelet-associated IgG level was high, and bone marrow aspiration revealed the presence of megakaryocytes with lesser degree of platelet adhesion. Considering that the patient's thrombocytopenia was induced by an immunological mechanism, he was administered prednisolone; this resulted in the resolution of thrombocytopenia. The patient successfully completed the tuberculosis treatment. Clinicians should

remember that antituberculosis drugs may induce autoimmune thrombocytopenia, and if they experience such a case, they should report it to share information, including the names of possible offending drugs.

Key words : Pulmonary tuberculosis, Drug-induced autoimmune thrombocytopenia, Steroid therapy

¹Department of Respiratory Medicine, Kitakyushu Municipal Moji Hospital, ²Hamanomachi Hospital, ³Research Institute for Diseases of the Chest, Kyushu University

Correspondence to: Namiko Hashiguchi, Hamanomachi Hospital, 3-5-27, Maizuru, Chuo-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka 810-8539 Japan. (E-mail: namiko@jcom.home.ne.jp)