

結核性リンパ節炎の治療中に，リファンピシンによる無顆粒球症を合併した慢性腎不全の1例

杉山 昌史

要旨：症例は52歳の女性。慢性腎不全などで他院に通院していたが，不眠，焦燥感などの精神症状にて当院精神科に入院となった。入院時に低ナトリウム血症，慢性腎不全の所見を認めて当科へ紹介された。輸液治療を行い，低ナトリウム血症の改善とともに精神症状は消失したが，入院時より38～39℃の発熱が持続，胸部CTにて右鎖骨上窩から右気管傍領域のリンパ節腫脹が認められた。右鎖骨上窩のリンパ節生検では類上皮細胞肉芽腫の所見であり，リンパ節から結核菌が発育，結核性リンパ節炎と診断した。イソニアジド，リファンピシン（RFP），エタンブトール，ピラジナミドの4剤併用療法を開始，治療開始後1カ月頃より下痢が続くようになり，血液検査にて白血球2,100/ μ L，好中球5%と無顆粒球症の所見を認めた。RFPを中止した後，骨髓穿刺では骨髓低形成であったが明らかな細胞異型はなく，Granulocyte colony-stimulating factor（G-CSF）の投与を行い，白血球12,500/ μ L，好中球80%まで回復した。RFPをレボフロキサシンに変更したが，顆粒球減少の再燃は認められなかった。抗結核薬による無顆粒球症の発症は比較的まれであり，若干の文献的考察を加えて報告する。
キーワード：無顆粒球症，リファンピシン，結核性リンパ節炎，慢性腎不全

はじめに

近年の結核患者数の増加は，基礎疾患を有した症例に多く認められることが多く¹⁾，慢性腎不全においても細胞性免疫の低下により結核の発症が多いと報告されている²⁾。腎不全患者の結核の特徴として，結核性胸膜炎や結核性リンパ節炎などの肺外結核が多く²⁾，診断が困難であることも多い³⁾。

一方，抗結核薬には多くの副作用が報告されているが，白血球減少などの血液学的副作用もしばしば経験される。しかしながら，無顆粒球症のような重篤な副作用は比較的まれとされている。

今回われわれは，保存期腎不全の経過中に発熱を認め，結核性リンパ節炎と診断し，抗結核薬治療中にリファンピシン（RFP）によると思われる無顆粒球症の症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：52歳，女性。

主 訴：発熱。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：52歳，慢性腎不全，貧血。

現病歴：2010年4月頃より慢性腎不全，貧血にて近医にて加療を受けていた。6月頃より焦燥感，不眠などの精神症状が出現し，当院精神科を紹介されてそのまま入院となった。

入院時検査で血清ナトリウム120 mEq/L，血清クレアチニン6.49 mg/dLと低ナトリウム血症，腎不全の所見を認め，生理食塩水などの加療を行ったところ精神症状は改善した。しかし，入院時より38℃から39℃の発熱が持続しており，精査加療目的にて当科へ転科となった。

入院時現症：身長148 cm，体重37 kg，体温38.3℃，血圧128/74 mmHg，脈拍104回/分・整，呼吸数15回/分，心音整，心雑音を聴取せず，肺呼吸音清，ラ音を聴取せず，

右鎖骨上窩に小豆大のリンパ節を2つ触知するが、それ以外の表在リンパ節を触知せず、腹部に異常所見を認めず、肝脾腫を認めず、脛骨前面に下腿浮腫を認める。

入院時検査所見 (Table 1) : WBC 9,400/ μ Lと白血球増加, CRP 7.42 mg/dLと上昇を認めた。また、血沈の亢進, Hb 8.0 g/dlと貧血の所見を認めた。血清クレアチニンは上昇していたが、これまでの経過や、画像検索にて腎萎縮を認めること、一日尿蛋白が0.27 g/dayと糸球体性蛋白尿のレベルではないことから、良性腎硬化症に由来する慢性腎不全と考えられた。推定糸球体濾過量 (eGFR) は6 mL/min/1.73 m²と低下していた。発熱と腎障害の所見を呈していたため、リウマチ性疾患の検索を行ったが、抗核抗体は40倍で低力価陽性、補体はやや上昇していた。抗好中球細胞質抗体、抗DNA抗体は陰性であった。

胸部CTにて右鎖骨下から気管分岐部周辺にかけて、右傍気管領域のリンパ節の連続性腫大が認められ (Fig. 1-a, b), ガリウムシンチグラフィでも同部位にやや弱い集積の亢進が認められた (Fig. 1-c)。

悪性リンパ腫の腫瘍マーカーである、可溶性IL-2レセプターは3,004 U/mLと上昇していた。ツベルクリン反応は発赤20 mm, 硬結5 mmであり、中等度陽性であった。Interferon- γ release assay (IGRA) ではESAT-6とCFP-10のいずれに対しても陽性であった。不明熱の原因検索のため、骨髓穿刺を行い、穿刺液培養を提出したが、一般

細菌、抗酸菌いずれの発育も認められなかった。

熱源は腫大リンパ節と思われたが、確定診断にはリンパ節生検が必要と考えて8月上旬に鎖骨上窩の小豆大リンパ節生検を行った。顕微鏡所見では正常リンパ節構造に加え、一部壊死組織が認められた (Fig. 2-a)。強拡大では壊死組織の周囲にランゲハンス巨細胞と類上皮細胞の増殖を認めたが (Fig. 2-b), 乾酪壊死は認めなかった。リンパ節にてZiehl-Neelsen染色を行ったが抗酸菌は認められなかった (Fig. 2-c)。リンパ節検体はNALC-NaOH法にて処理し、結核菌、非結核性抗酸菌のPolymerase chain reaction (PCR) を行ったがいずれも陰性であった。

しかし、結核の既往歴、家族歴がなく、IGRAが陽性であること、リンパ節の病理学的所見が結核性リンパ節炎としても矛盾しないことから、同日よりイソニアジド (INH) 200 mg/日, RFP 450 mg/日, エタンブトール (EB) 500 mgを隔日, 3回/週, ピラジナミド (PZA) 1.5 gを隔日, 3回/週の4剤による抗結核薬治療を開始した。入院時と比べ、血清クレアチニンは4.8 mg/dL, eGFRは8.4 mL/min/1.73 m²とやや改善していたが、腎不全のためEBとPZAは隔日投与の週3回に減量した。投与開始後1週間で完全に解熱し、CRPも陰転化した。3週間後、リンパ節検体より結核菌が発育し、結核性リンパ節炎の診断が確定した。なお、発育した結核菌は、すべての抗結核薬に対して感受性を示した。

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Urinalysis	
WBC	9400 / μ l	Na	131 mEq/l	Gravity	1.007
Neutro	78.4 %	K	5.1 mEq/l	PH	7.5
Lympho	15.7 %	Cl	104 mEq/l	UP	1+
Mono	5.7 %	UA	4.1 mg/dl	OB	1+
Baso	0.2 %	Ca	8.0 mg/dl	Sediment	WBC 1/1-4HPF
Eosino	0.0 %	P	4.2 mg/dl	RBC	1/5-9HPF
RBC	274 $\times 10^4$ / μ l	TP	7.0 g/dl	Urinary Protein	0.27 g/day
Hb	8.0 g/dl	Alb	3.3 g/dl	Urinary Albumin	0.22 g/day
Ht	23.5 %	T. Bil	0.4 mg/dl		
Reti	1.5 %	GOT	31 IU/L		
Plt	22.7 $\times 10^4$ / μ l	GPT	14 IU/L		
ESR	85 mm/1h	LDH	238 IU/L		
		ALP	266 IU/L		
		T.Cho	154 mg/dl		
Serology		BUN	88.1 mg/dl		
CRP	7.42 mg/dl	Crn	6.49 mg/dl		
Feritin	272 ng/ml	eGFR	6 ml/min/1.73m ²		
IgG	1549 mg/dl				
IgA	248 mg/dl	Others			
IgM	52 mg/dl	Interferon- γ release assay			
sIL-2R	3004 U/ml	ESAT-6	3.81 IU/ml (+)		
C3	85 mg/dl	CFP-10	4.64 IU/ml (+)		
CH50	47.1 CH50/ml				
ANA	$\times 40$ Speckled pattern	PPD	positive (20 mm)		
Anti-DNA Ab	<2.0 IU/l	B.M. culture	sterile		
P-ANCA	<10 EU	HbA1c	5.3%		
C-ANCA	<10 EU				

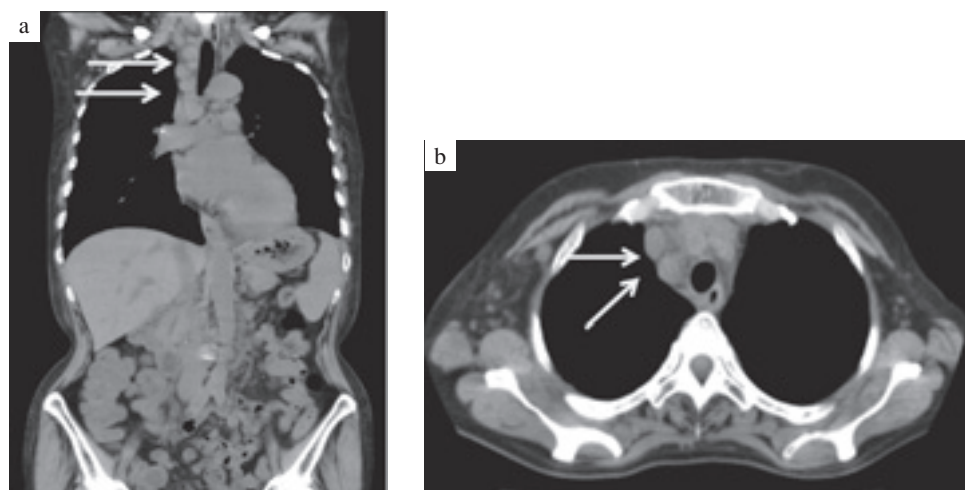


Fig. 1-a, b Computed tomography of the thorax showed continuous lymphadenopathy close to the tracheal area (Arrow)

その後順調に抗結核薬治療は継続されていたが、8月下旬頃より1日2~3回の下痢を自覚するようになり、3kgの体重減少、Blood urea nitrogen、クレアチニンの上昇も認められるようになった。便中一般細菌培養、便中クロストリジウム・デフィシル毒素は陰性であった。補液を行いながら止痢剤の投与などを継続していたが、血液検査で白血球 $3,000/\mu\text{L}$ 、好中球37.7%と顆粒球減少の所見を認め、さらに9月中旬には白血球 $2,100/\mu\text{L}$ 、好中球4.9%と著減していた。経過をTable 2に示す。血球自動算定器による所見であったため目視による確認も行ったが、単球は18%、好中球は0%と同様の所見であり、無顆粒球症と診断した。下痢はさらに増強しており、血清K 2.1 mEq/L と高度の低カリウム血症を認めた。無顆粒球症の原因薬物の判定が困難であったが、全身状態は比較的良好であり、下痢の原因薬剤としてRFPをまず中止し、しばらく経過を見ることとした。

RFP中止後7日後の採血では白血球 $2,500/\mu\text{L}$ 、好中球17.3%とやや回復の所見を認めていた。骨髓穿刺を行ったところ、有核細胞数は $3\text{ 万}/\mu\text{l}$ 、M/E比は1.0と低下しており、顆粒球系細胞が減少していた (Fig.3-a, b)。巨核球は $64/\mu\text{l}$ と正常であった。明らかな細胞異型を認めず、薬剤性無顆粒球症と判断し、Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)であるフィルグラスチム $75\mu\text{g}$ の皮下投与を開始した。4日後には白血球 $12,500/\mu\text{L}$ 、好中球79.7%まで回復し、G-CSFの投与は中止した。

G-CSF中止後、慎重に白血球数をフォローしたが、4日後も白血球数 $5,000/\mu\text{l}$ 、好中球57.6%と再燃傾向は認められなかった。なお、無顆粒球症出現時にもリンパ球数は $1,500/\mu\text{L}$ 程度とそれほど減少しておらず、血小板減少も認められなかった。なお、後日行ったRFPに対する薬剤誘発性リンパ球刺激試験Drug-induced lymphocyte

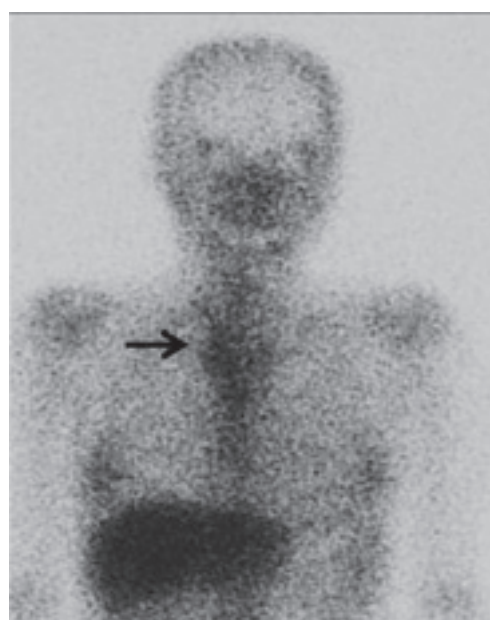


Fig. 1-c Lymphadenopathy also had abnormal accumulation in gallium-scintigraphy (Arrow)

stimulation test (DLST)は陰性であった。

その後、RFPの代替薬として、10月上旬よりレボフロキサシン (LVFX) 500 mg 週3回の投与を開始した。なお、PZAは結核標準治療に準じて2カ月間で投与終了とした。以後、無顆粒球症の再燃は認められず、翌年5月で抗結核薬の治療は終了した。その後外来で経過観察を行っているが、発熱やリンパ節腫脹の出現は認められていない。

考 察

慢性腎不全患者には結核の発症が多いが、その原因と

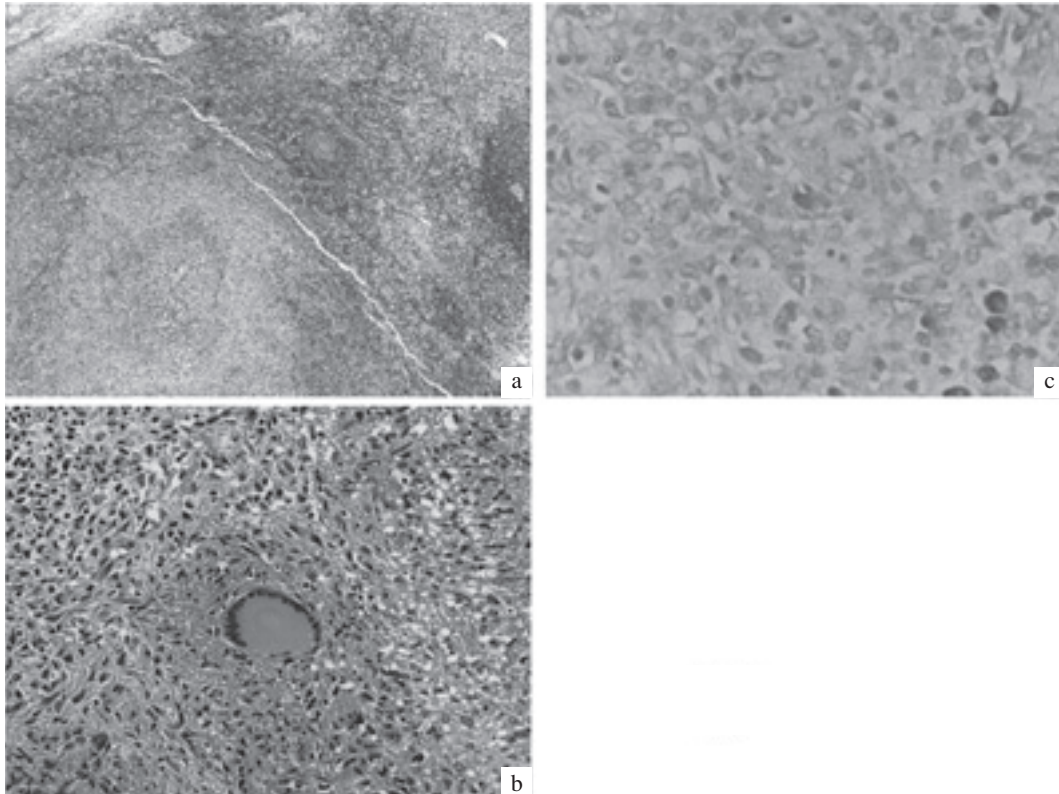
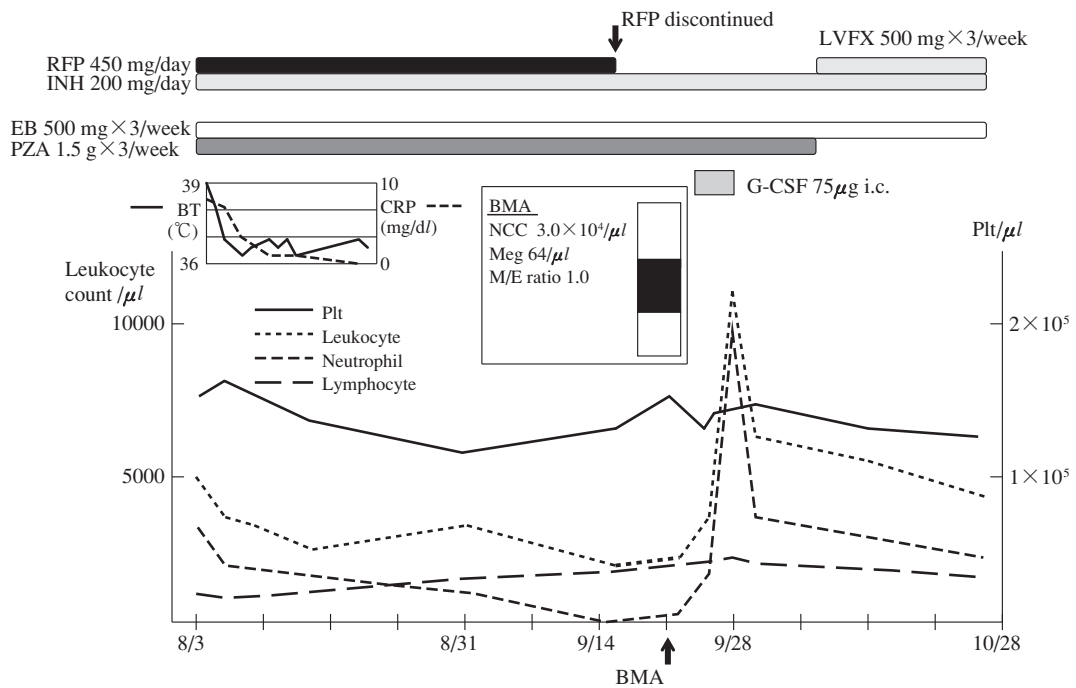


Fig. 2-a, b, c Pathological finding of the right supraclavicular lymph node revealed epithelioid cell granuloma (a: H.E. stain magnification×40) including Langhans' giant cells surrounded by epithelioid cells (b: H.E. stain magnification×200), and no mycobacterium (c: Ziehl-Neelsen stain magnification×200)

Table 2 Clinical course



Abbreviations

RFP: rifampicin INH: isoniazid EB: ethambutol PZA: pyrazinamide LVFX: levofloxacin
 G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor BMA: bone marrow aspiration
 NCC: nuclear cell count

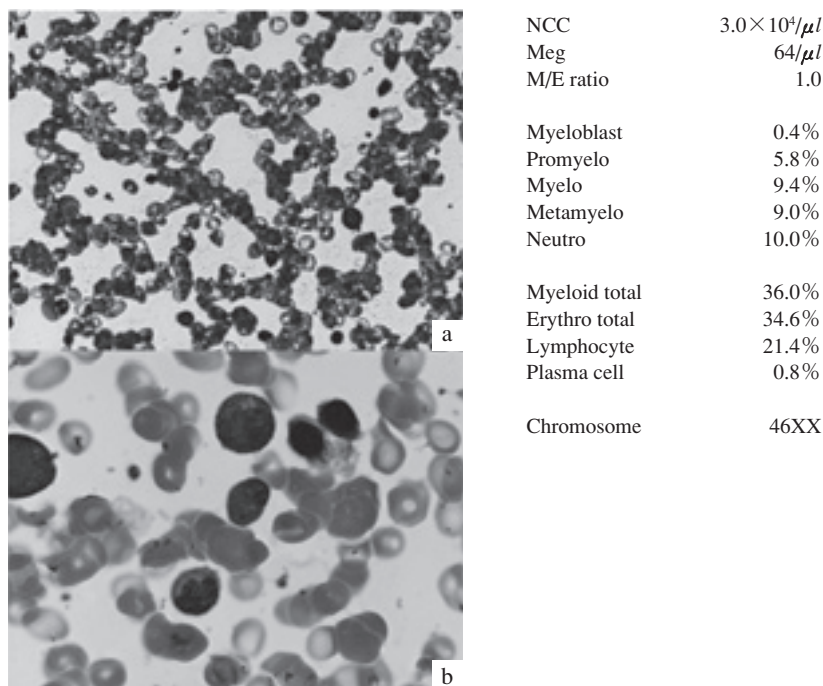


Fig. 3-a, b Bone marrow aspiration showed hypocellular marrow in granulocyte cells without atypical cell features. (May-Giemsa stain a: magnification $\times 40$ b: magnification $\times 400$)

して、腎不全患者ではT細胞やB細胞のリンパ球機能や抗原提示細胞の機能が低下していること⁴⁾、末梢リンパ球の減少やマイトジェン刺激に対する反応性の低下²⁾⁵⁾、透析膜による血清中のIFN- γ の除去⁶⁾など様々な報告がある。また、罹患率が一般人口と比して高いとされているが、診断は困難なことが多い。その理由として細胞性免疫の低下に起因すると思われるツベルクリン反応の低下、肺結核であっても空洞を有する症例の少ないこと、肺外結核や粟粒結核の多いこと⁵⁾、などがあげられる。本症例ではツベルクリン反応は中等度陽性であり、リンパ節腫脹やガリウムシンチにおける異常集積も画像診断でよくとらえられていた。いまだ透析に導入されていない保存期腎不全であったことや、比較的若年であったことがそれらの理由かもしれない。

一方、最近になり、新たな結核の補助診断法としてIGRAが開発された。腎不全患者においても、従来のツベルクリン反応に比べて診断に有用であることが報告されている⁷⁾⁸⁾。本症例においても、リンパ節生検での病理組織において、乾酪壊死の所見がなく、リンパ節検体からの結核菌の同定にも3週間を要したが、IGRAが陽性であったために確定診断前の治療開始の判断に有用であった。

腎障害時における結核の標準治療においては、INH、RFPについては通常量でよいが、PZA、EBについては減量の必要があるとされている⁹⁾¹⁰⁾。本症例では透析療法は必要としていなかったが、クレアチンクリアランス

が低下しており、EB 500 mg \times 3回/週、隔日、PZA 1.5 g \times 3回/週、隔日に減量して治療を行った。

抗結核薬による血液学的副作用としては、次のようなものがあげられる。INHによるクームス陽性の溶血性貧血、ピリドキシン欠乏性貧血はいくつかの報告がある¹¹⁾。RFPについては、急性腎不全の発症とともに免疫学的機序に基づく溶血性貧血と血小板減少をきたす病態があることが報告されている¹²⁾¹³⁾。

白血球減少については、そのほとんどがINHとRFPによるものであるとされている。長山ら¹⁴⁾、宍戸ら¹⁵⁾は、INH、RFPを含む抗結核薬治療症例において、約1500症例の解析を行い、そのうち36例、2.4%に白血球減少が出現したと報告している。2例は無顆粒球症を併発しているがそのいずれもがRFPによるものであった可能性が高いとしている。軽度の白血球減少では抗結核薬を継続することが多く、無顆粒球症以外の症例では原因薬剤の特定はされていない。また、いずれの報告でも腎不全症例に多いとはされておらず、腎不全であってもINHとRFPの蓄積は認められないことから何らかのアレルギー機序によるメカニズムが考えやすい。

海外では古くから抗結核薬による無顆粒球症の報告があるが、その多くはINHによるものである¹⁶⁾¹⁷⁾。あるいは、投与した抗結核薬すべてに反応した好中球減少の報告もあり¹⁸⁾、原因薬剤の究明は時に困難なことがある。

無顆粒球症は重篤な細菌感染症を併発する可能性があり、通常すべての投薬を直ちに中止する必要がある。そ

の後原因薬剤の同定を行いながら、回復後も慎重に再投与を行うことが多く、G-CSFを併用しながら治療を続けた症例も報告されている¹⁹⁾。粟粒結核を併発しているなど全身状態の悪化が認められる場合は死亡例もあるが、多くの症例は回復してその後治療を完了している¹⁵⁾。顆粒球減少が判明した時点でも本症例では細菌感染症の併発もなく、全身状態は非常に良好であった。下痢が持続していたことから、RFPの副作用に消化器症状が多いこと、顆粒球減少と下痢のいずれもがRFPによる副作用の可能性があると考え、まずRFPのみの中止を行った。数日間経過を見たところ好中球数は自然回復の徴候が認められたものの、末梢血好中球数は未だ400/ μ L程度であり、骨髄穿刺にても骨髄系細胞は減少していた。そのままRFP以外の抗結核薬は継続してG-CSFの投与を追加したところ速やかに好中球は増加した。G-CSFを投与した期間もわずか4日間であった。

薬剤性無顆粒球症の発症機序には、大きく分けて2つのメカニズムが存在するとされている。1つは中毒性機序と、もう1つは免疫性機序である²⁰⁾。本症例は前述の理由から後者に属する可能性が高く、骨髄穿刺において骨髄球系細胞の減少が認められたことから標的細胞は好中球系の前駆細胞だと思われる。また、検査所見には示していないが、本症例では抗結核薬の投与に先立ち、骨髄液培養のために骨髄穿刺が行われており、有核細胞数は7万/ μ Lとやや低形成の所見であった。さらに、治療前の末梢血血球算定では、発熱が持続しているにもかかわらず、白血球数は3,000/ μ L、好中球数60%程度と正常下限であった。抗結核薬による無顆粒球症の発症と治療前の骨髄所見について検討した報告は見当たらなかったが、抗結核薬治療による白血球減少群では、治療前の平均白血球数が5500/ μ Lと正常中央値にとどまっておらず、有意に正常対照群と比べて少ないという報告¹⁴⁾もある。抗結核薬投与前に骨髄穿刺を行い、低形成であれば白血球減少の出現を予測できるかもしれないが、骨髄穿刺そのものもある程度のリスクを伴うとされており²¹⁾、無顆粒球症の合併頻度から考えても現実的ではない。ただし、不明熱の精査中に診断目的で骨髄穿刺を行うこともあり²²⁾、その場合は有核細胞数などの結果を参考にすることが可能であろう。今後同様の症例が蓄積されれば解析も可能かもしれない。

抗結核薬による無顆粒球症は、かなりまれではあるがINH、RFPを含む標準治療ではおこりうる副作用である。わが国の報告では多くをRFPが占めており、INHとともにまず原因薬物として考えるべきであると思われる。抗結核薬による無顆粒球症を予測する明確な因子はないが、治療前の骨髄穿刺で低形成が認められる症例では、無顆粒球症の出現に留意する必要がある。これらの所見

を観察しながら治療を行い、白血球減少傾向などが認められた場合にはフォローの間隔を短縮させるなどの対策を行うことにより、十分対処可能な副作用であると思われる。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、本症例の治療方針についてご指導いただいた国立病院機構長良医療センター呼吸器内科 加藤達雄先生、羽島市民病院呼吸器内科 阿部博彦先生に厚く御礼申し上げます。

なお、本症例の要旨は第215回日本内科学会東海地方会（平成23年10月1日、岐阜）で発表した。

文 献

- 1) 山岸文雄：免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策. 結核. 2006; 81: 631-638.
- 2) 原田孝司, 坂田英雄, 安森亮吉, 他：人工透析患者からの結核発症. 結核. 1989; 64: 641-648.
- 3) 佐藤啓太郎, 大坪 茂, 杉 織江, 他：当院における原因不明の発熱で入院した慢性腎臓病患者の特徴. 透析会誌. 2008; 41: 317-322.
- 4) Matthias G, Martina S, Urban S, et al.: Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int.* 2001; Suppl 78: S206-211.
- 5) 稲本 元：透析患者の免疫不全と結核症. 第78回総会シンポジウム「結核の易感染性宿主」. 結核. 2003; 78: 718-719.
- 6) 横山俊伸, 力丸 徹, 合原み, 他：困難な条件下での結核治療—透析患者における結核治療. 結核. 2003; 78: 483-486.
- 7) 井上 剛, 中村太一, 片桐大輔, 他：透析患者の結核補助診断におけるQuantIFERON TB-2Gの有用性について. 透析会誌. 2008; 41: 65-70.
- 8) Segall L, Covic A: Diagnosis of Tuberculosis in Dialysis Patients: Current Strategy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1114-1122.
- 9) 日本結核病学会編：V. 結核の治療. 「結核診療ガイドライン」. 南江堂, 東京, 2009, 85.
- 10) 日本結核病学会治療委員会報告：肝、腎障害時の抗結核薬の使用についての見解. 結核. 1985; 61: 53-54.
- 11) Goldman AL, Braman SS: Isoniazid: A review with Emphasis on Adverse Effects. *Chest.* 1972; 62: 71-77.
- 12) Covic A, Goldsmith, DJ, Segall L, et al.: Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 924-929.
- 13) De Vriese AS, Robbrechet DL, Vanholder RC, et al.: Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 108-115.
- 14) 長山直弘, 宍戸雄一郎, 益田公彦, 他：INH, RFPを含む結核化学療法による白血球減少症の検討. 結核. 2004; 79: 341-348.

- 15) 宍戸雄一郎, 長山直弘, 益田公彦, 他: 抗結核薬による無顆粒球症の検討—4症例の提示と文献的考察. 結核. 2003; 78: 683–689.
- 16) Ferguson A: Agranulocytosis during isoniazid therapy. *Lancet*. 1952; Dec 13: 1179.
- 17) Mehrotra TN, Gupta SK: Agranulocytosis following isoniazid. Report of a case. *Indian J Med Sci*. 1973; 27: 392–393.
- 18) Jenkins PF, Williams TD, Campbell IA: Neutropenia with each standard antituberculosis drug in the same patient. *Br Med J*. 1980; 280: 1069–1070.
- 19) Cormican LJ, Schey S, Milburn HJ: G-CSF enables comple-
- tion of tuberculosis therapy associated with iatrogenic neutropenia. *Eur Respir J*. 2004; 23: 649–650.
- 20) 北川誠一: 無顆粒球症. 「標準血液病学」第1版. 池田康夫, 押味和夫編, 医学書院, 東京, 2000, 82–84.
- 21) Lee SH, Erber WN, Porwit A, et al.: ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int J Lab Hematol*. 2008; 30: 349–364.
- 22) Hot A, Jaisson I, Girard C, et al.: Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 2018–2023.

————— Case Report —————

A CASE OF AGRANULOCYTOSIS CAUSED BY RIFAMPICIN DURING
TREATMENT OF TUBERCULOUS LYMPHADENITIS
IN A CHRONIC RENAL FAILURE PATIENT

Masafumi SUGIYAMA

Abstract A 52-year-old woman was admitted to our hospital because of intermittent high fever and chronic renal failure. Computed tomography of the thorax showed swelling of the paratracheal lymph nodes that was confirmed by gallium scintigraphy. Biopsy of the supraclavicular lymph node on the right side showed necrotizing lymphadenitis with Langhans' giant cells surrounded by epithelioid cells. Anti-tuberculosis treatment, including isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide was initiated. One month after treatment, the patient developed agranulocytosis (white blood cell [WBC], 2100 cells/ μ L; neutrophils, 5%) accompanied by severe diarrhea. Bone marrow histology showed poor development of granulocytes, but no atypical cells were observed. Therefore, rifampicin was discontinued, and treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was initiated. Subsequently, the white blood cell count and the proportion of neutrophils

increased to 12500 cells/ μ L and 80%, respectively. Rifampicin in the anti-tuberculosis chemotherapy regimen was replaced with levofloxacin. This is a rare case of agranulocytosis caused by rifampicin administered during anti-tuberculosis treatment in a chronic renal failure patient.

Key words: Agranulocytosis, Rifampicin, Tuberculous lymphadenitis, Chronic renal failure

Department of Nephrology, Hashima Municipal Hospital

Correspondence to: Masafumi Sugiyama, Department of Nephrology, Hashima Municipal Hospital, 3-246 Shinsei-cho, Hashima-shi, Gifu 501-6206 Japan.
(E-mail: m_sugiyama2805@hasima-hp.net)