

初診時に播種性結核を合併した急性骨髄性白血病

¹前川 嵩太 ¹田中 康博 ¹新里 偉咲 ²多田 公英
^{1,3}高蓋 寿朗

要旨：症例は58歳の男性。2012年6月より発熱、盗汗が出現したため当科入院となった。骨髄検査で骨髄芽球を多数認め、G band法による染色体検査で特徴的な染色体異常を認めた。同時に、骨髄クロット標本で乾酪壊死を伴う類上皮肉芽腫を認めたが、骨髄液の抗酸菌培養と核酸増幅同定は陰性であった。造影CT検査にてリンパ節腫脹と肝脾腫を認めるも、肺野には異常を認めなかった。尿中の抗酸菌培養で結核菌が検出された。以上より、播種性結核合併急性骨髄性白血病と診断した。播種性結核に対して抗結核薬4剤内服による治療を先行開始してから、急性骨髄性白血病に対して多剤抗癌剤による寛解導入療法を行った。初回の寛解導入療法で寛解に到達し以後、地固め療法を継続した。経過中、播種性結核の再燃は認めなかったが、縦隔のリンパ節病変は増悪し奇異性反応を呈した。初診時に播種性結核を合併して発見された急性骨髄性白血病は非常に稀であり、寛解時にリンパ節病変の奇異性反応を呈し臨床経過も特異であった。

キーワード：汎血球減少、急性骨髄性白血病、播種性結核、奇異性反応、骨髄肉芽腫

緒 言

結核は結核菌による空気感染で拡大をきたす感染症で、わが国では近年の高齢化や免疫抑制療法の進歩に関係して患者数の減少の鈍化を認めるもいまだに重要な疾患である¹⁾²⁾。中でも、播種性結核は稀に汎血球減少で発見され骨髄検査などで診断されるも、早期診断は困難である³⁾⁴⁾。急性骨髄性白血病は骨髄芽球の単一な増殖をきたす血液悪性疾患で、汎血球減少をきたして発見されうる⁵⁾。治療は多剤抗癌剤による化学療法が基本であるが、治療中に免疫抑制状態となるため合併する感染症に対する対策が必須である⁶⁾。今回、われわれは初診時に汎血球減少を呈し播種性結核と急性骨髄性白血病の合併をきたした症例を経験した。血液悪性腫瘍と結核の合併についてはいくつかの報告^{7)~10)}があるが、診断時に播種性結核と急性骨髄性白血病を合併した報告は非常に稀であるため、貴重な症例と考え報告する。

症 例

患 者：58歳、男性。
主 訴：発熱、寝汗。
既往歴：アルコール依存症のために精神科病院への数回の入院歴あり。
家族歴：特記事項なし。
現病歴：2011年5月の近医での血液検査では異常所見を認めていなかった。2012年5月初旬より両足の痙攣と口渇感を自覚したため近医を受診。血液検査にてWBC 1000/ μ l, Hb 7.2 g/dl, Plt 3.7万/ μ lと汎血球減少を認めたため当科紹介受診となった。外来にて精査していたが、6月に入り39℃以上の発熱、寝汗が出現したため緊急入院となった。
入院時現症：身長159 cm, 体重45.5 kg, 体温38.7℃, 血圧121/57 mmHg, 脈拍93/分, SpO₂ (経皮的動脈酸素飽和度) 99%。意識清明, 眼結膜は貧血様, 表在リンパ節は触知せず, 肺野にラ音を聴取せず, 心臓にLevine II/VIの収縮期心雑音を聴取, 腹部に異常を認めず, 肝

¹西神戸医療センター免疫血液内科, ²同呼吸器内科, ³現：国立病院機構呉医療センター血液内科

連絡先：田中康博, 西神戸医療センター免疫血液内科, 〒651-2273 兵庫県神戸市西区梶台5-7-1
(E-mail: ytanaka77@nmc-kobe.org)
(Received 17 Oct. 2014/Accepted 19 Jan. 2015)

臓・脾臓を触知せず、明らかな皮疹を認めず。

血液生化学検査 (Table 1) : WBC 500 / μ l, Hb 6.9 g/dl, Plt 2.4万/ μ lと汎血球減少を認め、末梢血中に芽球を2%認めた。D-dimer 18.99 μ g/ml, CRP 8.8 mg/dl, ferritin 1040 ng/ml, ADA 70 IU/Lと高値を認めた。Na 128 mEq/Lと低値であった。QFT-3G (QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube) 検査は陰性であった。

画像所見 (Fig. 1a, b) : 胸部造影CT (computed tomography) 検査では肺野に異常陰影を認めず、両鎖骨上窩リンパ節から縦隔のリンパ節に腫大を認めた。腹部造影CTでは軽度の肝脾腫を認めた。

骨髓検査所見 : 胸骨から施行した骨髓塗抹標本では低形成骨髄ながらも繊細な核網をもち胞体に空胞のあるN/C比の高い芽球を認めた (Fig. 2a)。芽球は特殊染色のMPO (myeloperoxidase) 染色陽性で、flow cytometry法でCD 13とCD 33のみ発現を認めたため骨髓芽球と判断した。G band法による染色体検査では46, XY, t (11;19) (q23;q13.1) [10]/46, XY [10]と異常を認めた。一方、骨髓クロット標本では乾酪壊死を伴い類上皮細胞とLanghans型巨細胞からなる肉芽腫を多数認めた (Fig. 2b, 2c)。Ziehl-Neelsen染色は陰性であった (Fig. 2d)。PCR (polymerase chain reaction) 法による結核菌核酸増幅同定も陰性であった。

抗酸菌検査 : 喀痰の抗酸菌培養 (3連痰) と核酸増幅同定は陰性であったが、尿の抗酸菌培養で4週目に2コロニー陽性となった。PCR法による同定検査で *Mycobacterium tuberculosis* と同定した。検査したINH (isoniazid), EB (ethambutol), KM (kanamycin), RFP (rifampicin), LVFX (lavofloxacin), CPFX (ciprofloxacin) はすべて良

好な感受性を示したが、SM (streptomycin) のみ耐性を示した。

臨床経過 : 入院後、発熱性好中球減少症を疑い抗生剤点滴投与にて治療したが、発熱は持続した。第7病日に施行した骨髓穿刺の結果より、結核合併急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) と診断。寛解導入療法後の結核の悪化を懸念し第8病日より抗結核薬4剤 [INH 200 mg/日, RFP 450 mg/日, EB 750 mg/日, PZA (pyrazinamide) 1.2 g/日] の内服治療を開始した。第36病日に全身性に薬疹が出現したため3剤 (INH 200 mg/日, RFP 450 mg/日, LVFX 500 mg/日) 投与へ変更した。抗結核薬内服を開始後も解熱せず、播種性結核あるいはAMLによる発熱両方の可能性を考え第26病日よりmPSL (methylprednisolone) 点滴を併用したところ第27病日より解熱した。解熱後はmPSLを減量してPSL (prednisolone) 内服へ変更した。抗結核薬による内服加療を継続しながらAMLに対して第36病日よりcytarabine (AraC) + idarubicin (IDR) による寛解導入療法を開始した。同時期に尿の抗酸菌培養が陽性となり、播種性結核と確定診断した。第70日目の骨髓のG bandによる染色体検査では正常男性核型となりAMLは寛解 (complete remission: CR) と判定したが、骨髓クロット標本では類上皮細胞肉芽腫は残存していた。その後、AMLに対して大量AraC療法による地固め療法を継続しCRを維持したため第142病日に退院となった。経過中、播種性結核は悪化せず尿の抗酸菌培養は8週培養で陰性のままであったが、第101病日の胸部単純X線写真とCT検査で縦隔リンパ節腫脹の悪化を認めた (Fig. 1c)。退院後、外来で経過観察を行ったが、退院約4カ月後にAMLの再発をきたし永眠さ

Table 1 Laboratory findings on admission

<u>CBC</u>		<u>Chemistry</u>		IgG	1463 mg/dl
WBC	500 / μ l	Glu	212 mg/dl	IgA	387 mg/dl
Blast	2 %	TP	7.0 g/dl	IgM	93 mg/dl
Stab	13 %	Alb	3.1 g/dl	ADA	70 IU/L
Seg	11 %	T-Bil	0.6 mg/dl	Ferritin	1040 ng/ml
Lym	66 %	AST	29 IU/L	β -D-glucan	<6.0 pg/ml
Mono	2 %	ALT	31 IU/L	QFT-3G	0.06 IU/ml
Eos	2 %	γ -GTP	91 IU/L	HIV	(-)
Baso	1 %	Alp	357 IU/L	<u>Urinalysis</u>	
RBC	213 $\times 10^4$ / μ l	LDH	247 IU/L	Protein	(-)
Hb	6.9 g/dl	CPK	32 IU/L	OB	(-)
Ht	19.6 %	Amy	109 IU/L	WBC	0-1/hpf
Plt	2.4 $\times 10^4$ / μ l	UA	3.7 mg/dl	RBC	0-1/hpf
Ret	4 ‰	BUN	12 mg/dl		
<u>Coagulation</u>		Cr	0.74 mg/dl		
PT (INR)	1.0	Na	128 mEq/L		
aPTT	26.1 sec	K	4.5 mEq/L		
Fib	352 mg/dl	Ca	8.1 mg/dl		
D-dimer	18.99 μ g/ml	CRP	8.8 mg/dl		

ADA: adenosine deaminase

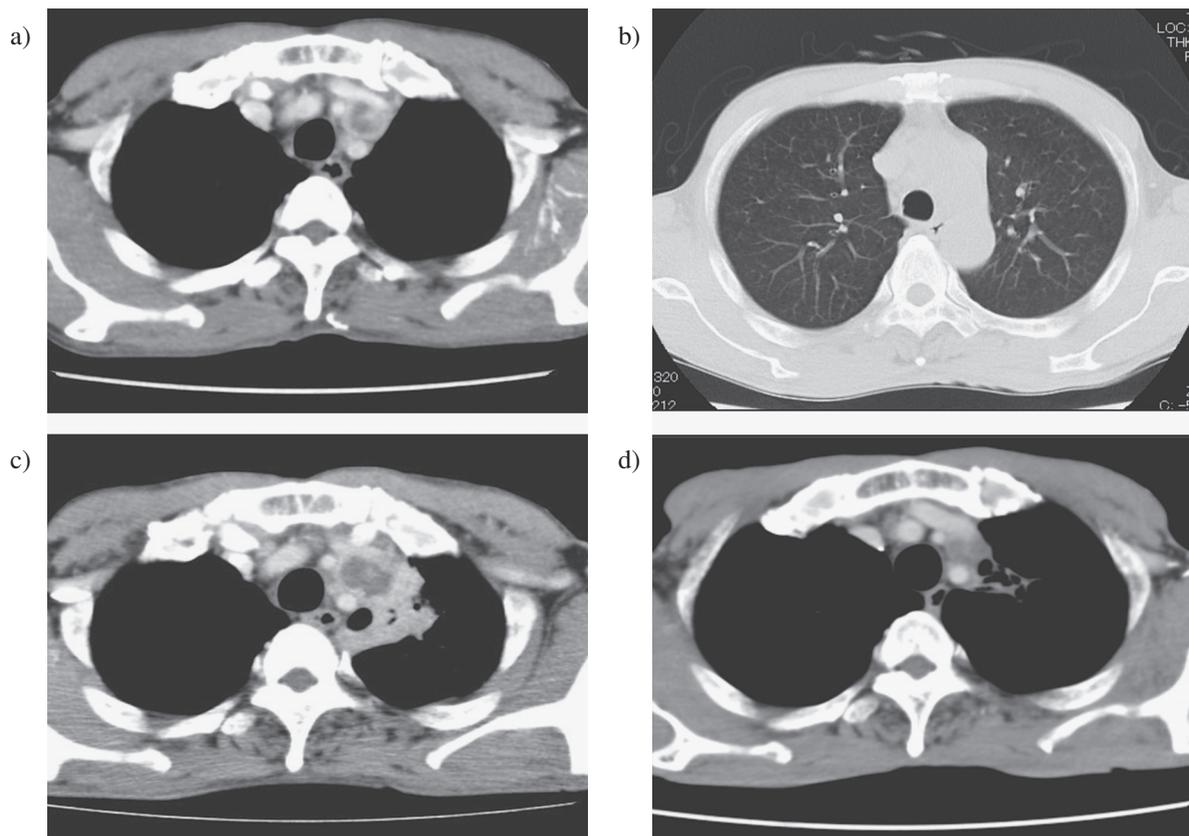


Fig. 1 Sequential view of chest CT

- a) CT shows the enlargement of mediastinal lymph node with central low density area.
 b) CT shows no abnormalities of both pulmonary fields.
 c) CT shows the deterioration of the mediastinal lymph node swelling with large central low density area.
 d) CT shows the shrinkage of the mediastinal lymph node.

れた。剖検は施行できなかった。死亡4日前のCT検査では縦隔リンパ節腫脹は縮小傾向となっていた (Fig. 1d)。抗結核薬は死亡直前まで投与量を変更せず3剤内服を継続しており、外来通院中も尿の抗酸菌培養は陰性のままであったためCT検査で認めた縦隔リンパ節腫脹は奇異性反応と考えた。

考 察

本例は初診時に播種性結核と急性骨髄性白血病を合併して診断された患者である。

AMLでは、発症あるいは寛解導入療法などの抗癌剤治療によってマクロファージや好中球数の低下などをきたして細胞性免疫が低下する⁶⁾。そのため、免疫不全状態となり各種細菌やウイルスなどの感染症を合併するが、AMLを含め血液疾患に結核を合併した報告は少なく、植竹ら⁷⁾は3%、台湾のChenら⁸⁾は1.78%、サウジアラビアのAl-Anaziら⁹⁾は3.1%と報告している。当院で1998年1月から2014年3月までに結核隔離病棟に入院した患者のうち、白血病に合併した結核患者は本例を含め8例であった (Table 2)。8例中男性は6例、年齢中央値は70.5

歳、白血病の診断から結核が発見されるまでの期間は中央値で8.5カ月であった。原疾患の内訳はAML 3例、急性リンパ球性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) 2例、慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia: CML) 2例、慢性リンパ球性白血病 (chronic lymphocytic leukemia: CLL) 1例であった。結核を合併しやすい白血病の病型は松尾ら¹⁰⁾はCLL、植竹ら⁷⁾はCMLが多いと報告しているが、Mishraら¹¹⁾はインドではAMLが最も多い病型であると報告しており、本院はMishraらと同様の結果であった。本例を含む2例のAMLは白血病診断時に結核 (播種性結核1例、肺結核1例) を同時に発症していたが、他の6例は白血病の経過中に肺結核を併発していた。結核の診断確定後より速やかに抗結核薬の内服加療を開始されていたため結核による死亡あるいは病状の悪化を認めなかったが、CLLの1例以外はすべて死亡した。死亡した7例は白血病の悪化あるいは感染症や出血などの合併症が死因であった。当院での経験より、抗結核薬を併用することで結核の悪化を認めることなく、白血病の治療に専念できると考えられた。

また、文献的に詳細が判明し剖検ではなく生前に診断

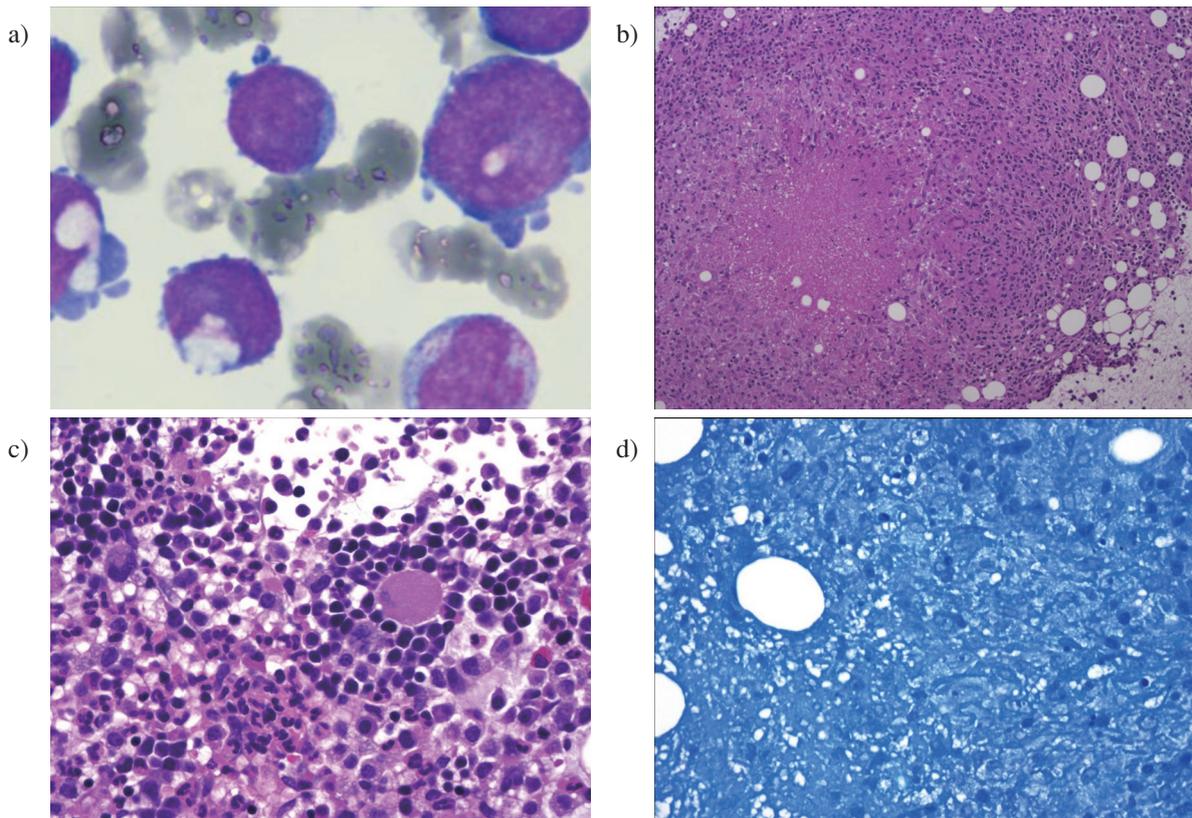


Fig. 2 Pathological finding of bone marrow specimen

- a) The blasts were medium to large with condensed chromatinated nucleus without distinct nucleoli, and moderate amount of basophilic cytoplasm with cytoplasmic blebs and some vacuoles. (originally, $\times 1000$)
- b) Epithelioid granuloma with central necrosis was seen in the clot specimen. Epithelioid cells and Langhans giant cells were seen around the epithelioid granuloma. (originally, $\times 400$)
- c) Epithelioid granuloma was surrounded by small lymphocytes, not myeloblasts. (originally, $\times 400$)
- d) No acid-fast bacilli were seen with Ziehl-Neelsen staining. (originally, $\times 400$)

Table 2 Clinical characteristics of the tuberculosis in leukemic patients during about 15 years

Male: Female	6: 2
Age at diagnosis of Tb, median (range)	70.5 (18-83)
Time to onset of Tb, median months (range)	8.5 (0-51)
Hematological disease	
AML	3
ALL	2
CML	2
CLL	1
Involved lesions	
Pulmonary only	7
Disseminated	1
Onset of Tb	
Concurrent	2
Delayed	6
Outcome	
Alive	1
Death	7

Tb=tuberculosis

されている、初診時に播種性結核を合併したと思われる急性白血病は1997年Engervallらの報告¹²⁾だけであった。

彼らが報告した症例は4日持続する発熱を主訴に受診した65歳の男性で、軽度の貧血と高度な顆粒球減少の精査目的で骨髄検査を施行したところAMLと診断された。寛解導入療法を行いAMLは寛解に到達するも発熱が持続し、寛解後の骨髄標本で多発性に肉芽腫を認めCTにて右副腎腫大と多発性に肝臓に微小膿瘍を認め、副腎の穿刺液より結核菌が検出された。以上より、副腎と骨髄に病変のある播種性結核と診断され、抗結核剤の内服を開始し、受診後初めて解熱している。発熱で発症し血球減少でAMLと診断された点と、抗癌剤ではなく抗結核剤を開始後に初めて解熱した点より明確な記述はないもののおそらく初診時より播種性結核とAMLを合併していた点が本例と酷似していた。ただ、植竹ら⁷⁾が報告している7症例のうち症例4は診断後の経過などの詳細が不明ながらも、初診時に播種性結核を合併したAMLの症例と考えられ、本例と同様の症例と考えられた。以上より、初診時に播種性結核を合併したAMLは非常に稀

な病態と考える。

本例は診断時、不明熱の病態で入院となり播種性結核とAMLが判明した。入院当初は発熱性好中球減少症と考え各種抗生剤投与を行うも解熱せず、骨髄クロット標本で偶然肉芽腫を認めたため結核を疑い検査を行った。他の報告⁷⁾でも指摘されているように、血液悪性疾患は抗癌剤治療の有無にかかわらず発熱をきたしやすいため、数週間以上持続する発熱については播種性結核を疑い積極的に検査していくことが重要と考える。本例の場合、抗結核薬内服だけでは解熱せずmPSLを投与して解熱していることから、入院時の発熱はAMLが原因であると考えた。

抗結核薬による治療が当初奏効していた患者において、臨床的あるいは画像的に既存の結核病巣の悪化あるいは、新規結核病変の出現という現象が知られており、奇異性反応 (paradoxical reaction)^{13) 14)}と呼ばれている。当初はAIDS (acquired immunodeficiency syndrome) 患者において抗ウイルス療法を開始後、CD4陽性リンパ球数が増加して免疫能が回復してくる時期に出現する免疫再構築症候群として報告¹⁵⁾されたが、その後AIDS以外の病態や健常人でも奇異性反応を認めたという報告^{13) 14)}がされるようになった。AIDS以外の疾患における奇異性反応の機序は結核菌成分に対する過剰な免疫応答と推測¹⁴⁾されており、リンパ節はリンパ球が集まり免疫応答が生じる部位の代表である。そのため、肺結核や脳結核と比較してリンパ節結核では奇異性反応が発症しやすいと推測される。本例の場合、入院中から抗結核薬4剤併用療法を開始後、尿中の結核菌は消失し骨髄中の肉芽腫も減少して播種性結核の悪化を認めていなかったが、症状はないもののCT検査上では縦隔リンパ節病変のみの悪化を認めた。その後、AMLが再発するも抗結核薬の内服を継続して細菌学的に排菌がない状態でCT検査にて縦隔リンパ節病変の自然退縮を認めたため、組織学的診断はできていないが奇異性反応であると考えた。

奇異性反応のリスク因子はいくつか報告されているが、播種性結核では奇異性反応を発症しやすく¹⁶⁾、またHawkey¹³⁾らは末梢血中の単球数が奇異性反応のリスクであると報告している。本例のように播種性結核で発症し、抗癌剤によりAMLが寛解となり正常単球が回復したため、初診時に画像上病変を認めていなかったリンパ節病変に過剰な免疫応答が起り、奇異性反応をきたしたと推測された。

当院では、奇異性反応を認めた結核合併の血液悪性疾患は本例以外では認めなかった。また、文献的にも血液疾患の改善あるいは寛解後に奇異性反応を呈した報告はわれわれが検索したかぎりでは見いだせず、貴重な症例と考える。今回は、われわれはAMLの診断時に尿路系

と骨髄に病変を認めた播種性結核を合併し、AMLの寛解後にリンパ節病変の奇異性反応を呈した症例を経験した。血液疾患の治療前でも結核は併発しうるため、発熱を認めた際には結核も念頭においた検索が必要であり、抗結核剤の治療を開始してからAMLに対する寛解導入療法を開始したほうがよいと考えられた。また、血液疾患の場合でも奇異性反応が出現するため注意が必要である。

利益相反 (COI) 開示：著者らに開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) 松本智成：結核の現状と最新の治療. 日耳鼻. 2012; 115: 141-150.
- 2) 赤川志のぶ：高齢者の結核の現状と治療の実際. 日老医誌. 2010; 47: 165-173.
- 3) Mert A, Bilir M, Tabak F, et al.: Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology*. 2001; 6: 217-224.
- 4) Sharma SK, Mohan A, Sharma A, et al.: Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 415-430.
- 5) Devitt KA, Lunde JH, Lewis MR: New onset pancytopenia in adults: a review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55: 1099-1105.
- 6) 上田孝典：化学療法の副作用と対策 (感染症対策を含めて). 「三輪血液病学」第3版, 浅野茂隆監修, 文光堂, 東京, 2006, 627-633.
- 7) 植竹健司, 坂巻 壽, 小野沢康輔, 他：血液疾患に合併した粟粒結核7例の臨床病理学的検討. *結核*. 1990; 65: 273-283.
- 8) Chen CY, Sheng WH, Cheng A, et al.: Clinical characteristics and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* disease in adult patients with hematological malignancies. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 324.
- 9) Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Evans DA: Infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* in patients with hematological disorders and in recipients of hematopoietic stem cell transplant, a twelve year retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2007; 6: 16.
- 10) 松尾武文, 大木康雄, 宮崎吉平：急性骨髄性白血病に合併した粟粒結核の2割検例と本邦例の統計的観察. *臨床血液*. 1976; 17: 899-903.
- 11) Mishra P, Kumar R, Mahapatra M: Tuberculosis in acute leukemia: a clinico-hematological profile. *Hematology*. 2006; 11: 335-340.
- 12) Engervall P, Kalin M, Björkholm M: Disseminated tuberculosis treated with amikacin in a patient with acute myelocytic leukemia. *Acta Oncologica*. 1997; 36: 444-446.
- 13) Hawkey CR, Yap T, Pereira J, et al.: Characterization and

- management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005 ; 40 : 1368–1371.
- 14) Cho OH, Park KH, Kim T, et al.: Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. *J Infect.* 2009 ; 59 : 56–61.
- 15) Orlovic D, Smego RA Jr.: Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001 ; 54 : 370–375.
- 16) Carvalho AC, De Iaco G, Saleri N, et al.: Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis.* 2006 ; 42 : 893–895.

————— Case Report —————

ACUTE MYELOID LEUKEMIA COMPLICATED BY DISSEMINATED TUBERCULOSIS AT DIAGNOSIS

¹Kota MAEKAWA, ¹Yasuhiro TANAKA, ¹Isaku SHINZATO, ²Kimihide TADA,
and ^{1,3}Toshiro TAKAFUTA

Abstract A 58-year-old man was admitted to our hospital because of fever and night sweating. Laboratory examinations showed pancytopenia on admission. Examination of bone marrow smear specimens revealed many myeloblasts, thus the diagnosis of acute myeloid leukemia (AML) was made. In contrast, many central necrotic epithelioid granulomas were found in clot specimens prepared from the same bone marrow sample. Computed tomography showed small lymphadenopathies and hepatosplenomegaly. *Mycobacterium tuberculosis* was isolated only from the urine culture. These findings of the bone marrow and the urine culture led to the diagnosis of disseminated tuberculosis. Therefore, these results mentioned above led to the diagnosis of AML complicated with disseminated tuberculosis. After disseminated tuberculosis treatment with anti-tuberculosis drugs, induction chemotherapy for AML helped the patient to achieve complete remission (CR). During treatment and CR, he showed a paradoxical reaction

with lymph node enlargement without worsening of disseminated tuberculosis. This is a rare case of AML complicated by disseminated tuberculosis.

Key words: Pancytopenia, Acute myeloid leukemia, Disseminated tuberculosis, Paradoxical reaction, Bone marrow granuloma

¹Department of Hematology and Clinical Immunology, ²Department of Respiratory Medicine, Nishi-Kobe Medical Center, ³Department of Hematology, National Hospital Organization Kure Medical Center

Correspondence to: Yasuhiro Tanaka, Department of Hematology and Clinical Immunology, Nishi-Kobe Medical Center, 5-7-1, Koji-dai, Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo 651-2273 Japan. (E-mail: ytanaka77@nmc-kobe.org)