

## 肺結核の治療経過中に白血球減少を呈し、 骨髄異形成症候群と診断した1例

<sup>1</sup>安部 祐子 <sup>1</sup>倉原 優 <sup>1</sup>石井 誠剛 <sup>2</sup>露口 一成  
<sup>1</sup>鈴木 克洋

**要旨：**症例は84歳男性。他院で食欲不振の精査目的に撮像したCTで両側多発肺結節ならびに浸潤影を認め、喀痰検査でGaffky 1号、結核菌群PCR陽性であったため、肺結核の治療目的に当院へ紹介入院となった。抗結核薬〔イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB)〕で治療を開始したが、第5病日より白血球減少が出現し、低値が持続したため薬剤性血球減少を疑い、第52病日に上記薬剤を中止した。しかし、血球は回復せず第67病日に2剤併用療法〔EB、レボフロキサシン (LVFX)〕で治療再開するもさらに低下、白血球数 $1200/\mu\text{l}$ 、好中球数 $600/\mu\text{l}$ まで低下した。薬剤中止後も血球数が回復せず、血液疾患の併発を考慮した。退院後の骨髄検査により骨髄異形成症候群との診断に至った。高齢者で結核の治療経過中に血球減少を呈した場合、薬剤性のみならず血液疾患の合併を疑い、できるだけ早期に精査をする必要がある。

**キーワード：**結核、白血球減少症、骨髄異形成症候群

### 緒 言

肺結核の経過中に血液学的異常を認めることは稀ではない。結核化学療法により血液学的副作用が出現することは知られており、白血球減少もその1つとして挙げられる。今回、肺結核の治療中に白血球減少を呈し、当初は結核化学療法の副作用を考慮したが、最終的に骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome; MDS) との診断に至った1例を経験した。薬剤中止にもかかわらず白血球減少が遷延した場合、速やかに骨髄穿刺等の精査をすべきであったとの反省も込めて報告する。

### 症 例

**症 例：**84歳、男性。  
**主 訴：**全身倦怠感、食欲不振。  
**既往歴：**高血圧症、前立腺肥大症、食道裂孔ヘルニア。  
**家族歴：**特記すべきことなし。  
**生活歴：**喫煙歴なし。  
**アレルギー歴：**なし。

**内服歴：**ランソプラゾール、ゾルピデム、酸化マグネシウム、センノサイド、六君子湯、ベボタスチン、エピナスチン、デュタステリド、バルサルタン/アムロジピン。

**現病歴：**201X年Y月、他院へ定期通院中に食欲不振精査目的に撮像したCTで胸部異常陰影を指摘され、総合内科を受診した。他院の喀痰検査でGaffky 1号、結核菌群PCR陽性と検出され、肺結核に対する治療目的に当院へ紹介、入院加療となった。

**初診時現症：**身長156 cm、体重56 kg、意識清明、体温37.2度、血圧107/62 mmHg、脈拍88/分・整、呼吸数25回/分、SpO<sub>2</sub> 95% (室内気)、心音清、聴診上両側下肺野の呼吸音減弱、coarse crackles聴取。その他理学的所見に異常を認めなかった。

**初診時検査所見 (Table 1)：**血液検査では正球性正色素性貧血と白血球数は $3,500/\mu\text{l}$ と正常で核の左方移動は存在するも幼弱細胞は認めなかった。CRP上昇あり炎症反応は亢進していた。喀痰検査では、抗酸菌塗抹は±、結核菌PURE/LAMP法は陽性であり、後に培養で全剤感受性の結核菌を検出した。

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	3,500 / $\mu$ l	TP	6.2 g/dl	CRP	15.7 mg/dl
Neut	85.0 %	Alb	2.9 g/dl		
Lymph	6.6 %	T-Bil	0.8 mg/dl	<u>Coagulation</u>	
Eosino	0.6 %	AST	13 IU/L	PT	78.8 %
Mono	6.1 %	ALT	6 IU/L	FIB	500 mg/ml
Baso	1.7 %	LDH	242 IU/L		
RBC	305 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	ALP	55 IU/L	<u>Sputum</u>	
Hb	9.2 g/dl	CPK	30 IU/L	Bacteria	Normal flora
Hct	29.6 %	BUN	13.4 mg/dl	Mycobacteria	
Plt	32.0 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Cre	0.62 mg/dl	Smear	( $\pm$ )
MCV	97.0 fl	Na	133 mEq/L	Culture	<i>M.tuberculosis</i>
MCH	30.2 pg	K	4.3 mEq/L	LAMP method	<i>M.tuberculosis</i> (+)
MCHC	31.1 %	Cl	101 mEq/L		
		HbA1c	5.2 %		



Fig. 1 Chest radiograph showed consolidation in the left lung field.

画像所見：胸部X線写真 (Fig. 1) では左CPangle鈍角であり、左肺の透過性が低下していた。胸部CT (Fig. 2) において左胸水貯留、両側上葉および左S<sup>6</sup>に粒状影、浸潤影ならびに一部空洞を有する陰影を認めた。

経過 (Fig. 3)：肺結核として抗結核薬〔イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB)] で治療を開始した。第5病日より白血球数2,000/ $\mu$ l、好中球数1,300/ $\mu$ lと軽度の白血球減少が出現した。その後概ね横ばいで経過したが、第47病日頃よりさらに血球数の低下が進行し、第52病日に白血球数1,400/ $\mu$ l、好中球数900/ $\mu$ lであり、薬剤性血球減少を疑い上記薬剤を中止した。しかし薬剤の中止後も血球数は回復せず第67病日に2剤併用療法〔EB、レボフロキサシン (LVFX)] で治療を再開した。再度血球数の低下あり、白血球数1,200/ $\mu$ l、好中球数600/ $\mu$ lまで低下したため、EBに伴う

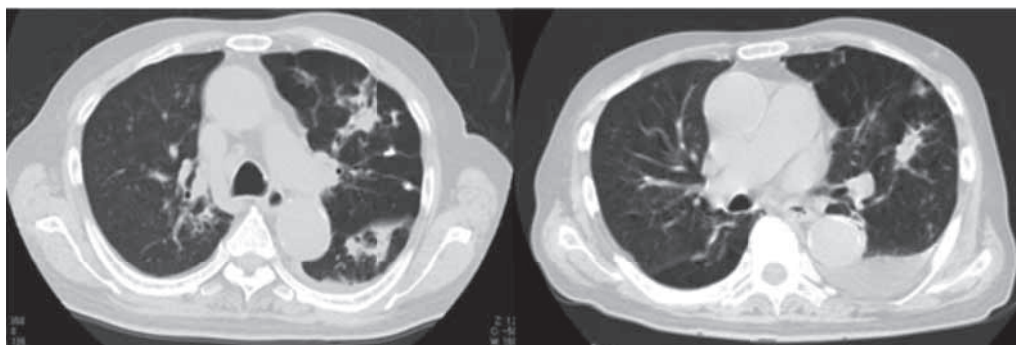
白血球減少を疑い同薬剤を中止した。その後も血球数は改善に至らず、第80病日の末梢血において異型リンパ球が検出されたため、血液疾患の併発を考慮した。第87病日に2剤併用療法 (EB, LVFX) で再開し血球数の更なる低下は認めなかったため退院の運びとなった。なお、経過中にリンパ球数は一定で保たれていた。

退院後の骨髓検査で骨髓芽球が11.8%を占め、Auer小体は認めなかった。顆粒球系において、低～無顆粒好中球、過分葉好中球、輪状核好中球が認められ、巨核球系では、単核/2核巨核球、分離多核巨核球 (10%以上) と形態学的異常 (Table 2, Fig. 4) を認めた。骨髓の染色体検査において8番染色体トリソミーがあり染色体異常を認めた。以上の結果より、MDS (RAEB-2: refractory anemia with excess blasts-2) との診断に至った。年齢を考慮し積極的な治療は行わずに経過観察の方針となった。

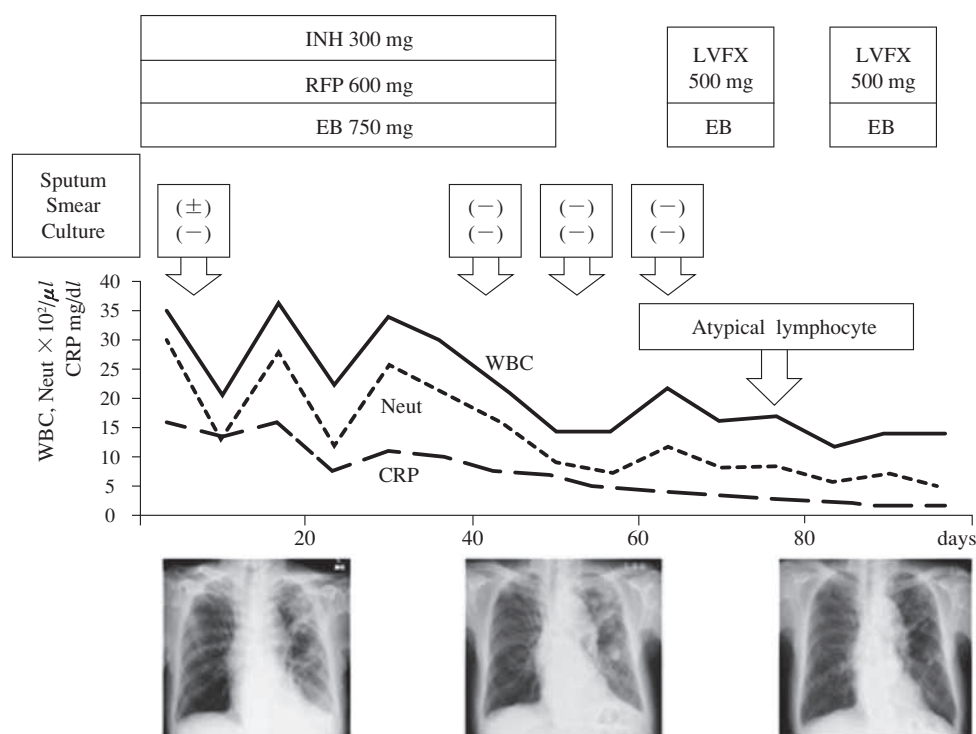
## 考 察

抗結核化学療法施行にあたっては様々な血液学的異常を併発することがあり、時に薬剤投与の継続が困難となり治療遂行の妨げとなりうる。抗結核薬による副作用として、溶血性貧血や鉄芽球性貧血、白血球減少症、血小板減少症などが生じることが知られている<sup>1)2)</sup>。血液学的異常を誘発する機序として、免疫学的作用、酵素経路での相互作用、直接的な造血作用の阻害などが示唆されている<sup>3)4)</sup>。

抗結核薬による白血球減少症の頻度は、これまでの報告では3～4%とするものが多く (Table 3)、投薬開始後平均47日で出現する<sup>5)～8)</sup>。男女比は2:3と女性にやや多く、リスク因子として、女性、高齢、長期間の抗結核薬投与 (6カ月以上) が挙げられる<sup>6)9)</sup>。長山らは、HRE群、HRS群、HREZ群において白血球減少の頻度に差がなかったことから、主な原因はRFPもしくはINHであり、この2剤のいずれが原因かは不明であるとしている<sup>5)</sup>。



**Fig. 2** Chest CT scan showed nodules, cavity, consolidation and left pleural effusion.



**Fig. 3** Clinical course of the case

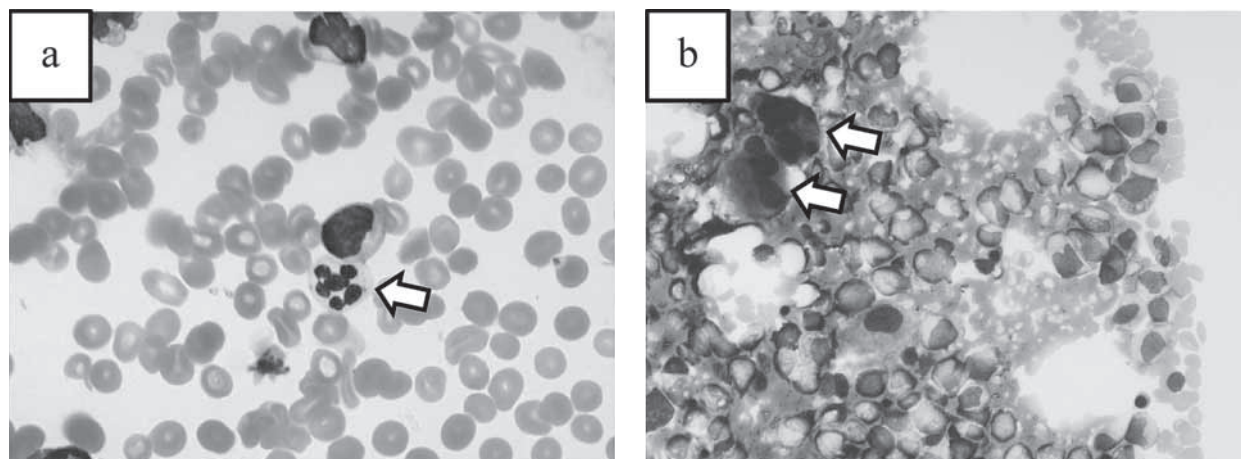
white blood cell: WBC, neutrophil cell: Neut, C-reactive protein: CRP  
isoniazid: INH, rifampicin: RFP, ethambutol: EB, levofloxacin: LVFX

白血球減少の程度は概ね軽度であり、薬剤中止を要しないことも多いが、まれに無顆粒球症をきたすこともあるため注意が必要である<sup>5)</sup>。なお抗結核薬による白血球減少症の多くは好中球数のみ変化をきたし、末梢リンパ球数は変化しないことが多く<sup>5)</sup>、末梢リンパ球数に反映されるほどリンパ球系の細胞は障害されない<sup>10)</sup>。

白血球減少が薬剤性であることの診断は、薬剤開始により血球数が減少し、薬剤中止により回復することが基本となる。本症例においては、抗結核薬の中止後も血球減少の改善がなかったため、血液疾患の併存を疑い骨髓検査へ移行し、MDSの診断に至った。治療関連血液悪性腫瘍の誘因として薬剤〔抗腫瘍剤〔トポイソメラーゼ

**Table 2** Bone marrow examination

NCC	5.5 × 10 <sup>4</sup> /μl	Chromosome banding 47, XY, +8 [20/20]
MeGK	31.3 /μl	
M/E ratio	2.72 mU/dl	
Blast	11.8 %	
Stab	1.2 %	
Seg	10.0 %	
Eosino	2.2 %	
Mono	0.4 %	
Lymph	8.6 %	
Erythro	24.2 %	



**Fig. 4** The bone marrow examination showed hypersegmented neutrophil and degranulation (a), and multiple widely-separated nuclei megakaryocytic cells (b). (May Giemsa stain; original magnification  $\times 400$ ).

**Table 3** The frequency of leukopenia due to tuberculosis treatments

	Definition of leukopenia	Treatment regimen	Frequency	Author
1	$< 3,000/\text{mm}^3$	HRE/S	3.6%	Lee SW, et al. <sup>6)</sup>
2	$< 3,500/\text{mm}^3$	HRE/S or HR	3.7%	Mattson K <sup>7)</sup>
3	$< 3,500/\text{mm}^3$	HRE/S or HR	3.4%	Newman R, et al. <sup>8)</sup>

isoniazid: H, rifampicin: R, ethambutol: E, streptomycin: S

阻害薬、アルキル化薬（シクロフォスファミド、メルファラン、ブスルファン）、抗菌薬（クロラムフェニコール）、有機溶剤（ベンゼン）や放射線療法、悪性腫瘍の存在などが報告されている<sup>11)12)</sup>。化学療法や放射線療法による有害事象として近年さらに認識されており、治療関連MDSは急性骨髄性白血病（AML: acute myeloid leukemia）、MDSや骨髄増殖性疾患全体の10~20%を占める<sup>12)</sup>。

本症例において、抗結核薬投与に伴う治療関連MDSを併発したかもしくは元々MDSが併存し抗結核薬投与中に血球減少が顕在化したか判断は難しい。MDSは多能性造血幹細胞レベルに障害が生じ、無効造血による血球減少と白血病に進展するクローン性増殖を特徴とした病態を有する骨髄造血器腫瘍であり、60歳以上の高齢者に多く、年齢とともに発症頻度が高くなる。高齢者における結核治療中に生じた白血球減少においては、血液疾患の併発の可能性にも留意して治療をすすめていく必要があると考える。本症例でも、血球減少が遷延した時点で骨髄穿刺を施行していれば、早期に診断が行え、有効な抗結核治療の早期導入が可能となった可能性がある。抗結核薬投与中の血球減少は稀ではないが、薬剤中止にもかかわらず遷延する例では遅滞なく骨髄穿刺を含めた血液学的精査を行うべきである。

## 結 語

高齢者で結核の治療経過中に血球減少を呈した場合、薬剤性のみならず血液疾患の併発を留意する必要がある。

謝辞：稿を終えるにあたり、本例の診療にご協力を戴きました公益財団法人日本生命済生会付属日生病院血液・化学療法内科 川上学先生に深謝申し上げます。

（本論文の要旨は2017年7月8日第89回日本呼吸器学会近畿地方会で発表した。）

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特になし。

## 文 献

- 1) Cameron SJ: Tuberculosis and the blood: A special relationships? *Tubercule*. 1974; 55: 55-72.
- 2) Maartens G, Willcox PA, Benatar SR, et al.: Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med*. 1990; 89 (3): 291-296.
- 3) Kassa E, Enawgaw B, Gelaw A, et al.: Effect of anti-tuberculosis drugs on hematological profiles of tuberculosis patients attending at University of Gonder Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Hematology*. 2016; 16: 1-11.
- 4) Whitfield CL: Haematologic abnormalities in tuberculous

- patients. *Arch Intern Med.* 1970 ; 126 (4) : 698.
- 5) 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.
  - 6) Lee SW, Lee SM, Yoo CG, et al.: Leukopenia during treatment with first-line anti-tuberculosis medication. *Respiration.* 2005 ; 72 : 660-661.
  - 7) Mattson K: Side effect of rifampicin: a clinical study. *Scand J Resp Dis.* 1993 ; suppl : 1-52.
  - 8) Newman R, Doster B, Murray FJ, et al.: Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis.* 1971 ; 103 : 461-476.
  - 9) Lin F, Wu MY, Tu WJ, et al.: A cross-sectional and follow-up study of leukopenia in tuberculosis patients. *J Thorac Dis.* 2015 ; 7 (12) : 2234-2242.
  - 10) 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.
  - 11) Leone G, Pagano L, Yehuda DB, et al.: Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica.* 2007 ; 10 : 1389-1398.
  - 12) Park D, Koeffler P: Therapy related myelodysplastic syndromes. *Sem Hematology.* 1996 ; 33 : 256-273.

————— Case Report —————

A CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH LEUKOPENIA  
DURING THE TREATMENT, LEADING TO DIAGNOSIS  
AS MYELODYSPLASTIC SYNDROME

<sup>1</sup>Yuko ABE, <sup>1</sup>Yu KURAHARA, <sup>1</sup>Seigo ISHII, <sup>2</sup>Kazunari TSUYUGUCHI,  
and <sup>1</sup>Katsuhiro SUZUKI

**Abstract** An 84-year-old man was admitted to our hospital because of smear positive pulmonary tuberculosis. On admission, hemogram revealed no abnormality. We started anti-tuberculous chemotherapy including isoniazid, rifampicin and ethambutol. Leukopenia appeared after five days of treatment. Drug-induced cytopenia was suspected and all the anti-tuberculous drugs were discontinued on day 52. However, white blood cell count did not recover and chemotherapy was resumed with ethambutol and levofloxacin. Because leukopenia lasted even after drug withdrawal, complication of blood disorders were suspected and further bone marrow examination led to a diagnosis of myelodysplastic syndrome. Drug-induced leukopenia is frequently observed during anti-tuberculous chemotherapy. However, when an elderly patient

develops leukopenia during treatment for tuberculosis, the possibility of blood disorders should be taken into account.

**Key words:** Tuberculosis, Leukopenia, Myelodysplastic syndrome

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

Correspondence to: Katsuhiro Suzuki, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone-cho, Kita-ku, Sakai-shi, Osaka 591-8555 Japan. (E-mail: ksuzuki@kch.hosp.go.jp)

