

肺結核治療中に、高度の汎血球減少をきたし再生不良性貧血と診断した1例

¹松尾 信子 ²對馬 秀樹 ¹澤井 豊光 ¹赤城 和優
¹井手昇太郎 ¹吉岡寿麻子 ³迎 寛

要旨：結核治療において、免疫抑制状態にある患者、あるいは免疫抑制療法を必要とする合併症をもつ患者の治療は困難となることが多い。肺結核治療中に再生不良性貧血を発症した症例を報告する。症例は85歳、男性。肺結核治療開始5カ月目に高度な汎血球減少を認め、薬剤性の血球減少を疑いisoniazid (INH), rifampicin (RFP) 休薬したが汎血球減少は進行、遷延した。血液疾患の合併を疑い骨髓検査等を実施し再生不良性貧血と診断した。原因として薬剤性血球減少の可能性を否定できず結核治療は治療薬剤をstreptomycin (SM), levofloxacin (LVFX)に変更、治療期間を延長し完了した。再生不良性貧血に対しては結核治療中であることを考慮し、免疫抑制療法を選択せず、metenolone acetateとeltrombopagによる治療を主体に輸血による支持療法を併用し良好な経過である。抗結核薬投与中に遷延する高度の汎血球減少をきたす場合、薬剤性の血球減少以外にも血液疾患の偶発的な合併の可能性を考える必要がある。また、結核治療と合併疾患のコントロールを両立させる工夫が必要である。
キーワード：結核、再生不良性貧血、免疫抑制、エルトロンボパグ、汎血球減少

緒 言

結核の感染、発症、治癒には宿主の免疫状態が大きく関係している。加齢や栄養状態不良などで正常な免疫応答が障害されることが日本における高齢者結核の内因性再燃の原因と考えられている。また、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、糖尿病、悪性腫瘍といった免疫機能低下をきたす疾患の合併、ステロイドホルモンおよび免疫抑制剤などの薬物治療による免疫能低下は結核発症の要因となり、同時に治療阻害因子ともなる。今回われわれは肺結核治療中に高度かつ遷延する汎血球減少をきたした症例を経験した。骨髓所見から再生不良性貧血、重症度はStage 4と診断した。二次性 (薬剤性) 再生不良性貧血を否定できなかったため、抗結核薬を変更、再生不良性貧血は免疫抑制療法が推奨される重症度であったが、結核治療中という状況を考慮し、あえてmetenolone acetateとeltrombopagによる治療を選択し、免疫抑制療法を回避、両者の治療を両立しえた。

症 例

患 者：85歳、男性。
主 訴：全身倦怠感。
既往歴：高血圧、腹部大動脈瘤ステント挿入、狭心症PCI後、肺気腫、緑内障。
家族歴：特記事項なし。
生活歴：喫煙1日20本 (13歳～75歳)。職業：潜水夫。
現 症 (D151)：身長161 cm、体重52 kg。意識清明。体温36.5℃、血圧127/55、脈拍80/分、整、呼吸数18回/分、SpO₂ 95% (室内気)、眼瞼結膜 貧血様。その他の理学所見は心音、呼吸音を含め、異常所見なし。
現病歴および経過：2016年12月肺結核発症。発症時G9号、結核病学会病型分類bII2。isoniazid (INH) 300 mg, rifampicin (RFP) 450 mg, ethambutol (EB) 750 mgで治療を開始した。結核治療開始時の胸部単純レントゲン写真、胸部単純CT写真 (Fig. 1) を示す。分離培養された結核菌は全感受性菌で治療開始2カ月目まででEB終了、

¹長崎みなとメディカルセンター呼吸器内科、²同血液内科、³長崎大学病院呼吸器内科

連絡先：松尾信子、長崎みなとメディカルセンター呼吸器内科、〒850-8555 長崎県長崎市新地町6-39 (E-mail: nobumaru1024@gmail.com) (Received 10 Apr. 2019/Accepted 17 May 2019)

その後INH, RFP継続, 治療開始4カ月目には喀痰塗抹検査陰性化し自宅退院と順調に経過していたが, 標準治療としての残り5カ月間の結核治療を継続する必要があった。2017年5月(治療開始5カ月目), WBC 1500, Hb 6.6, PLT 28000と汎血球減少を認めた。結核発症隔離入院時と治療開始5カ月目(D151)の検査所見を示す(Table 1)。薬剤性血球減少の可能性が否定できずINH, RFPを休薬, 赤血球輸血, 血小板輸血とG-CSFを投与しながら血球の回復を待ったが, 3週間の抗結核薬休薬期間で汎血球減少はさらに進行した。骨髓穿刺, 骨髓MRI検査等を施行, 骨髓組織は造血細胞が著しく減少し脂肪

組織が増生, 造血細胞は, 顆粒球系, 赤芽球系, 巨核球系のすべてが減少し, 再生不良性貧血の骨髓像として矛盾しない所見であった(Fig. 2)。骨髓MRIはT1W1: T2W1高信号, short-tau inversion recovery (STIR) 低信号を示す脂肪髄であり, hypocellular marrowの所見で, これも再生不良性貧血に矛盾しない所見であった。これらから, 再生不良性貧血, 重症度はStage 4と診断した。再生不良性貧血が特発性か, 二次性(薬剤性)かの鑑別が難しく, 薬剤性の可能性が否定できなかったため, INHおよびRFPの使用は中止し, 結核治療はstreptomycin (SM) + levofloxacin (LVFX)に変更した。再生不良性貧血の

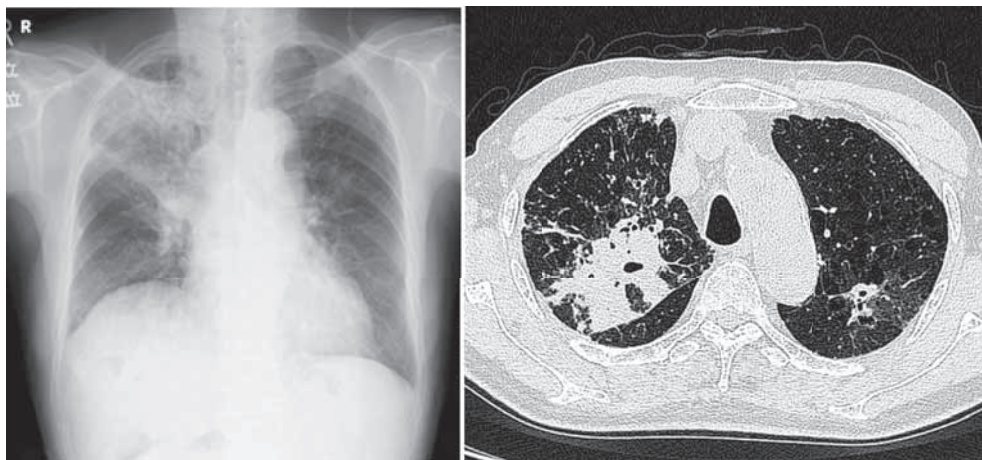


Fig. 1 Chest radiograph and Chest CT
Chest radiograph showed consolidation in the both upper lung field. Chest CT scan showed cavity, consolidation, nodules in the both lung field.

Table Laboratory findings on admission and D151

Hematology	[admission]	[D151]	Biochemistry	[D151]	Sputum	[admission]
WBC	4800	1500	TP	6.8 g/dl	Bacteria	Normal flora
Neut	57	21	Alb	3.8 g/dl	Mycobacteria	
Lymph	28	71	T-bil	0.7 mg/dl	Smear	G9
Eosino	4	2	AST	18 IU/L	Culture	<i>M. tuberculosis</i>
Mono	9	5	ALT	16 IU/L	LAMP method	<i>M. tuberculosis</i> (+)
Baso	2	1	LDH	135 IU/L		
RBC	511	195	ALP	256 IU/L	Bone marrow examination [D151]	
Hb	11.3	6.6	CPK	56 IU/L	NCC	
Hct	37.1	19.3	BUN	21 mg/dl	MgGK	6.2 ×10 ⁴ /μl
Plt	19.3	2.8	Cre	0.87 mg/dl	M/E ratio	few /smear
MCV	72.6	85.7	Na	137 mEq/L	Blast	1.87 %
MCH	22.1	29	K	4.1 mEq/L	Promyelo	1 %
MCHC	30.5	33.8	Cl	117 mEq/L	Myelo	1.4 %
Reticulocyte		1.34	HbA1c	6.1 %	Metamyelo	10.2 %
			Ferritin	50.3 ng/ml	Stab	9.8 %
			Fe	164 μg/dl	Seg	6.2 %
Serology	[admission]	[D151]	UIBC	107 μg/dl	Eosino	17.4 %
CRP	5.07	1.05	Vitamin B ₁₂	787 pg/ml	Mono	0.2 %
			Folate	4.8 ng/ml	Lymph	4.4 %
			PA-IgG	48.6 ng/10Mcount	Erythro	18.2 %
			Erythropoietin	480.5 mIU/ml		24.8 %
			ANA	negative		

治療は重症度から免疫抑制療法が必要とされる状態であったが、肺結核の治療中であることも考慮しステロイドホルモンや免疫抑制剤を用いた治療ではなく、タンパク同化ステロイド剤プリモボラン10 mg/day (metenolone acetate) とエルトロノバグ製剤レボレード25 mg/day (eltrombopag) を使用し、G-CSF、赤血球輸血、血小板輸血などの支持療法を併用する方針とした。タンパク同化ステロイド剤のみでは改善を認めずG-CSF、赤血球輸血、血小板輸血を頻回に必要なとする状況であったが、エルトロノバグ製剤追加以降、血球は徐々に改善、2017年11月の輸血を最後に支持療法も不要の状態に改善し

た。2018年1月に結核治療を終了、2019年1月現在、プリモボラン10 mg/day (メテノロン酢酸エステル) 継続しながらレボレード12.5 mg/dayに減量後も血球は安定した状態で経過している。臨床経過を示す (Fig. 3)。

考 案

結核治療において、薬剤耐性、薬剤副作用、免疫能低下を伴う合併症や免疫抑制作用をきたす医療を必要とする合併症の存在は、結核治療を困難にする要因として重要である¹⁾。再生不良性貧血は治療の主体が長期間の免疫抑制療法であるため、結核の治療経過に悪い影響を与

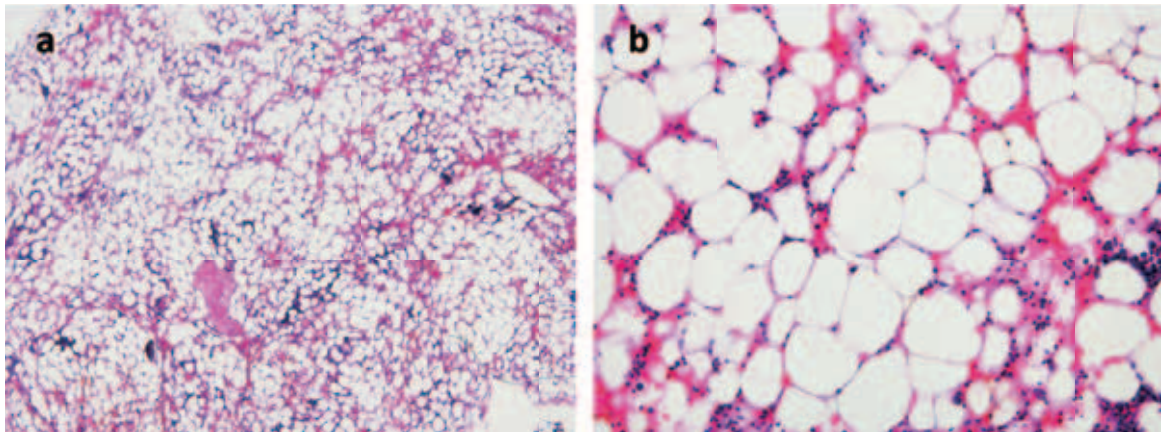


Fig. 2 Bone marrow aspiration
Original magnification of (a) $\times 40$, and (b) $\times 200$, H&E staining. It shows low cellularity affecting all hematopoietic lineages.

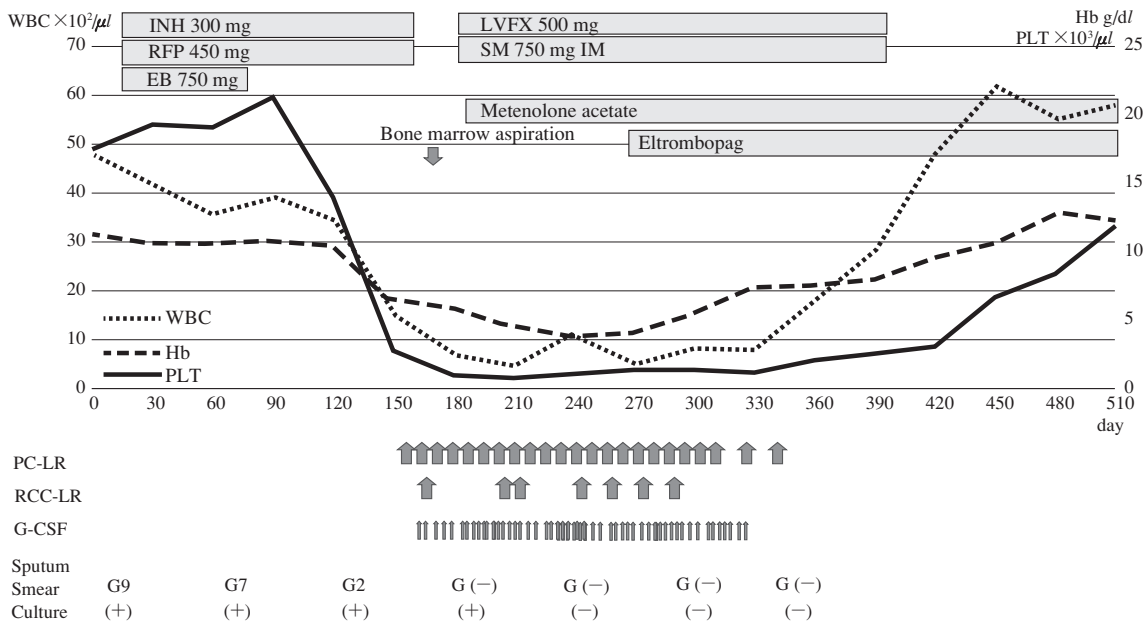


Fig. 3 Clinical course of the case
WBC: white blood cell Hb: hemoglobin PLT: platelet PC-LR: Platelet Concentrates Leukocytes Reduced
RCC-LR: Red Cell Concentrates Leukocytes Reduced G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor
INH: isoniazid RFP: rifampicin EB: ethambutol LVFX: levofloxacin SM: streptomycin

えかねないこと、また、血球減少に関しては抗結核薬の副作用の可能性が否定できなかったことの2点の克服が本症例の治療を考えるにあたり重要であった。結核治療においてINH, RFPは標準治療の中心を担う薬剤であるが様々な副作用が発生することはよく知られている²⁾。肝機能障害や皮疹などは高頻度で出現するが、減感作療法で克服可能な場合もある。比較的まれで減感作療法が困難な副作用として貧血、白血球減少症、血小板減少症などの血液学的な異常が報告されている³⁾。血液学的な副作用の頻度は3%前後で、リスク因子としては、女性、高齢者、長期間の抗結核薬投与とされている⁴⁾⁵⁾。一方、再生不良性貧血は、末梢血でのすべての血球の減少（汎血球減少）と骨髄の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする一つの症候群であり、原因不明の原発性（一次性/特発性）と様々な薬剤や放射線被曝、有機化学物質曝露を原因とする二次性に分類される⁶⁾⁷⁾。一般に血球減少が薬剤性か否かの判断は薬剤開始により惹起され、薬剤中止により改善すること、もしくは偶然の再投与で血球減少が再現することで行うが、本症例では薬剤中止以降も血球減少は進行、遷延したため、薬剤性の血球減少を疑うとともに、血液疾患の合併を疑い骨髄検査を行い、再生不良性貧血の診断に至った。本邦では再生不良性貧血の大多数は原発性とされているが、原発性と二次性の正確な鑑別は一般に困難とされている。その理由は、鎮痛薬、抗菌薬、抗リウマチ薬における血球減少は、これらの投薬のきっかけとなった感染症や自己免疫疾患そのものが血球減少の原因となりうるからである。本例においても結核治療中に原発性の再生不良性貧血が偶発した可能性が高いと考えたが、薬剤性の血球減少の可能性が否定できなかったこと⁸⁾、また、血球減少が高度であり減感作療法はリスクが高いと考え結核治療は薬剤を変更し、服薬期間を延長した。再生不良性貧血は重症度により予後や治療方針が異なり、本例はstage 4の重症に該当、輸血などの支持療法とともに、造血回復を目指した薬物療法としてはシクロスポリンおよびステロイドホルモンを併用した免疫抑制療法が通常は主体となる⁶⁾⁷⁾。しかしながら空洞を有する排菌症例であり、免疫抑制療法による結核の再増悪も危惧されたことから⁹⁾¹⁰⁾、あえてタンパク同化ステロイド剤およびエルトロンボパグ製剤による治療を選択した。近年、再生不良性貧血に対するトロンボポエチン受容体作動薬エルトロンボパグの効果が多く報告されている¹¹⁾¹²⁾。結核治療中に生じた血球減少においては抗結核薬の副作用と血液疾患の併発の両方の可能性を考える必要がある。また多数の合併症を有

する結核患者が増加しており、結核治療と合併疾患のコントロールの両立も必要である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本例の診療にご協力を頂きました長崎みなとメディカルセンター病理診断科 入江準二先生に深謝申し上げます。

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) 山岸文雄, 下方 薫: 第78回総会シンポジウム「結核の易感染性宿主」. 結核. 2003; 78: 717-722.
- 2) 露口一成, 和田雅子: 第85回総会ミニシンポジウム「抗結核薬の副作用対策」. 結核. 2011; 86: 87-99.
- 3) Maartens G, Willcox PA, Benatar SR: Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med.* 1990; 89: 291-296.
- 4) Lee SW, Lee SM, Yoo CG, et al.: Leukopenia during treatment with first-line anti-tuberculosis medication. *Respiration.* 2005; 72: 660-661.
- 5) Lin FS, Wu MY, Tu WJ, et al.: A cross-sectional and follow-up study of leukopenia in tuberculosis patients: prevalence, risk factors and impact of anti-tuberculosis treatment. *J Thorac Dis.* 2015; 7: 2234-2242.
- 6) Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al.: Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016; 172: 187-207.
- 7) Peslak SA, Olson T, Babushok DV: Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2017; 18: 70.
- 8) Williams CK, Aderoju EA, Adenle AD, et al.: Aplastic anaemia associated with anti-tuberculosis chemotherapy. *Acta Haematol.* 1982; 68: 329-332.
- 9) Silva R, Jara J, Soto T, et al.: Severe disseminated tuberculosis in a patient on immunosuppressive treatment. Report of one case. *Rev Med Chil.* 2011; 139: 774-778.
- 10) Pogliani EM, Cortellaro M, Foa P, et al.: Cyclosporin A in the treatment of severe aplastic anemia: description of a case complicated by the development of tubercular pericarditis during treatment. *Am J Hematol.* 1989; 30: 257-258.
- 11) Desmond R, Townsley DM, Dunbar C, et al.: Eltrombopag in aplastic anemia. *Semin Hematol.* 2015; 52: 31-37.
- 12) Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al.: Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood.* 2014; 123: 1818-1825.

Case Report

A CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH SEVERE PANCYTOPENIA DURING THE TREATMENT, LEADING TO DIAGNOSIS AS APLASTIC ANEMIA AND LEADING IMPROVEMENT TREATMENT WITH METENOLONE ACETATE AND ELTROMBOPAG

¹Nobuko MATSUO, ²Hideki TSUSHIMA, ¹Toyomitsu SAWAI, ¹Kazumasa AKAGI,
¹Shotaro IDE, ¹Sumako YOSHIOKA, and ³Hiroshi MUKAE

Abstract: Immunosuppression has bad effects not only on the incidence of tuberculosis but also on the treatment. In this paper, we reported a case that a patient developed aplastic anemia during the treatment of tuberculosis.

The patient, an 85-year-old man, was admitted to our hospital because of pulmonary tuberculosis. We started to treat him with three anti-tubercular agents: isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB). After two months of combination therapy INH/RFP/EB, EB was stopped according to a guideline that was published by the Japanese Society for Tuberculosis. Five months after the anti-tubercular agents were introduced, laboratory tests revealed severe pancytopenia. He had undergone bone marrow aspiration, which confirmed the diagnosis of aplastic anemia. This was thought to be a side effect of anti-tuberculosis agents. Therefore, we decided to change anti-tuberculosis agents from INH and RFP to streptomycin (SM) and levofloxacin (LVFX). As for aplastic anemia, we selected metenolone acetate and eltrombopag, because we needed to avoid immunosuppressive therapy due to pulmonary tuberculosis. After 13 months, he completed the treatment of tuberculosis.

Regarding aplastic anemia, laboratory tests did not show pancytopenia.

Some cases were reported that severe pancytopenia developed during the treatment of tuberculosis. It is necessary to pay attention to both side effects and accidental blood diseases. Additionally, when patients have pancytopenia during the tuberculosis treatment, we need to select a treatment that is both effective against tuberculosis and blood diseases.

Key words: Tuberculosis, Aplastic anemia, Immunosuppression, Eltrombopag, Pancytopenia

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Blood Medicine, Nagasaki Harbor Medical Center; ³Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital

Correspondence to: Nobuko Matsuo, Department of Respiratory Medicine, Nagasaki Harbor Medical Center, 6-39, Shinchimachi, Nagasaki-shi, Nagasaki 850-8555 Japan.
(E-mail: nobumar1024@gmail.com)