

## 肺結核に起因した血球貪食症候群の1例

谷川 元昭 伊藤 有平 井谷 英敏 笹野 元  
豊嶋 弘一

**要旨**：61歳男性。20X年4月頃より咳嗽出現，食事困難となり，意識障害をきたし近隣の病院に救急搬送された。低血糖昏睡・ショックと診断され，輸液を確保し，ブドウ糖が投与された。意識清明となったが，喀痰検査で抗酸菌塗抹3+，TB-PCR陽性となり肺結核と診断され当院に転院となった。高熱，汎血球減少，高フェリチン血症，低フィブリノーゲン血症，骨髄における血球貪食像より貪食性リンパ組織球症（HLH），凝固線溶系の亢進より播種性血管内凝固症候群（DIC）と診断された。抗結核剤4剤，ステロイド剤，抗凝固剤の投与によりフェリチンの急速な低下，汎血球減少，凝固線溶系の改善を認め，約3カ月後には結核菌の喀痰塗抹・培養検査も陰性化した。肺結核に起因したHLHは早急な診断と治療が生命予後を改善すると考えられた。

**キーワード**：肺結核，貪食性リンパ組織球症，播種性血管内凝固症候群，高フェリチン血症，ステロイド

### 緒 言

血球貪食症候群（hemophagocytic syndrome: HPS）は貪食性リンパ組織球症（hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH）とも呼ばれ，natural killer（NK）細胞やcytotoxic T細胞の機能不全によって引き起こされる免疫機構の過剰な活性化が全身性炎症，高サイトカイン血症，多臓器不全を生じる稀な症候群である<sup>1)2)</sup>。遺伝子変異に起因する一次性と，感染，癌，自己免疫疾患に起因する二次性に区別される<sup>1)</sup>。HLHの発症頻度は年間80万人に1人程度である<sup>3)</sup>。結核に起因したHLHは2015年の時点で約70例が英語論文で報告されているにすぎない<sup>4)</sup>。今回，われわれは肺結核に起因したHLHの1例を経験したので報告する。

### 症 例

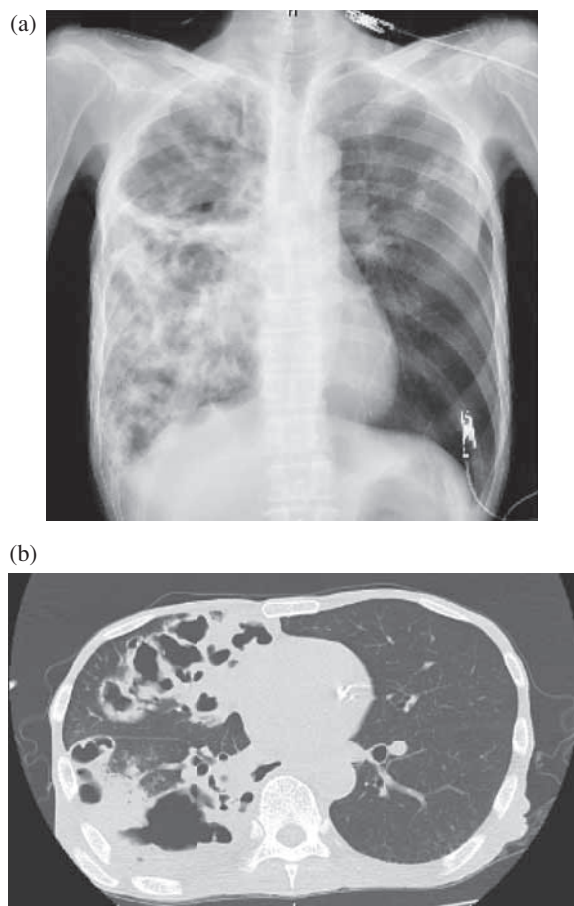
患 者：61歳，男性。  
主 訴：意識障害。  
生活歴：家族と疎遠。  
喫煙歴：10本/日，20歳～60歳。

飲酒歴：チューハイ500ml/3日。

現病歴：1人暮らしであり，20X年4月頃より咳嗽出現。5月初旬より食事摂取が困難となり，5月中旬に自宅で倒れているのを発見され，近隣の総合病院へ搬送された。Japan Coma Scale（JCS）300，SpO<sub>2</sub>88%（室内気），収縮期血圧70mmHg，血糖値50mg/dlであり，低血糖性昏睡・ショックと診断され，点滴経路を確保され，ブドウ糖が投与された。意識は清明となった。喀痰検査で抗酸菌塗抹3+，TB-PCR陽性となり肺結核と診断され，当院へ転院となった。

入院時現症：意識清明，体重38kg，体温38.5℃，血圧112/78mmHg，脈拍96/分，呼吸数23/分，SpO<sub>2</sub>94%（室内気），るいそう著明。眼瞼結膜貧血あり，眼球結膜黄疸なし。表在リンパ節腫大なし。心音整，心雑音なし。肺ラ音は聴取せず，左呼吸音低下。腹部軟，圧痛，反跳痛なし。背部痛なし。皮疹なし。両下肢軽度浮腫。

画像所見：胸部X線（Fig. 1-a）では右上肺野の空洞性病変，右下肺野と左上肺野の浸潤影を認めた。胸部CT（Fig. 1-b）では右中下葉の多発空洞，液貯留，浸潤影を認めた。



**Fig. 1** (a) Chest X-ray shows a large cavity in the right upper lung field, and infiltrative opacities in the right lower and in the left upper lung fields. (b) Chest CT shows abnormal fluid collections in multiple cavities and infiltrative opacities in the right lung field.

入院時検査所見 (Table)：喀痰は抗酸菌塗抹2+，TB-PCR陽性，便は抗酸菌塗抹2+，TB-PCR陽性，MGIT陰性であった。白血球 $2400/\mu\text{l}$ ，Hb $9.7\text{ g/dl}$ ，血小板 $46000/\mu\text{l}$ と汎血球減少，CRP $15.24\text{ mg/dl}$ ，フェリチン $12000\text{ ng/ml}$ と高度の炎症，AST $233\text{ U/l}$ ，ALT $88\text{ U/l}$ ，T-Bil. $1.3\text{ mg/dl}$ と肝機能障害を認めた。LDH $924\text{ U/l}$ と高値であった。フィブリノーゲン $148\text{ mg/dl}$ ，Antithrombin (AT) III $30\%$ ，PT $20.3\text{ 秒}$ ，FDP $21.9\text{ }\mu\text{g/ml}$ ，D-Dimer $10.8\text{ }\mu\text{g/ml}$ と凝固線溶系の亢進を認めた。

骨髓薄層塗抹標本 (Fig. 2)：汎血球減少の原因検索のため胸骨より施行。マクロファージの増殖と赤血球や血小板の貪食像を認めた。

経過 (Fig. 3)：肺結核の診断に加え，Histiocyte SocietyのHLH-2004診断基準<sup>5)</sup>から，高熱，2血球減少（貧血・血小板減少），高フェリチン血症，低フィブリノーゲン血症，血球貪食像と8項目中5項目を満たしHLH，また日本血栓止血学会 disseminated intravascular coagulation (播種性血管内凝固症候群：DIC) 診断基準暫定案<sup>6)</sup>から，血小板低値，FDP高値，PT比高値，AT低値，スコア8点となりDICと診断された。多彩な画像所見より他の細菌性肺炎の合併を否定できず，また中等度の肝機能障害の存在より，二次抗結核薬であるレボフロキサシン (LVFX)  $500\text{ mg/日}$ より投与を開始し，肝機能の推移を見ながら，3～4日間隔でイソニアジド (INH)  $300\text{ mg/日}$ ，エタンブトール (EB)  $500\text{ mg/日}$ ，リファンピシン (RFP)  $300\text{ mg/日}$ と順に追加投与した。HLHに対してメチルプレドニゾロン $125\text{ mg/日}$ を3日間，その後プレドニゾロン $40\text{ mg/日}$ に減量し約4週間かけて漸減終了した。高フェ

**Table** Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Sputum	
WBC	$2400/\mu\text{l}$	TP	$4.4\text{ g/dl}$	AFB-smear	2+
Neu	$86.8\%$	Alb	$1.5\text{ g/dl}$	TB-PCR	(+)
Lym	$11.9\%$	CPK	$702\text{ U/l}$	MGIT	(+)
RBC	$360 \times 10^4/\mu\text{l}$	AST	$233\text{ U/l}$		<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>
Hb	$9.7\text{ g/dl}$	ALT	$88\text{ U/l}$	Urine	
Ht	$35.4\%$	T-Bil.	$1.3\text{ mg/dl}$	AFB-smear	(-)
Plt	$4.6 \times 10^4/\mu\text{l}$	LDH	$924\text{ U/l}$	TB-PCR	(-)
Coagulation		BUN	$45\text{ mg/dl}$	MGIT	(-)
PT	$20.3\text{ sec.}$	Cre	$0.79\text{ mg/dl}$	Blood	
APTT	$73\text{ sec.}$	Na	$137\text{ mEq/l}$	TB-PCR	(-)
Fibrinogen	$148\text{ mg/dl}$	K	$3.7\text{ mEq/l}$	MGIT	(-)
FDP	$21.9\text{ }\mu\text{g/ml}$	Cl	$95\text{ mEq/l}$	Stool	
D-Dimer	$10.8\text{ }\mu\text{g/ml}$	Ch-E	$30\text{ U/l}$	AFB-smear	2+
AT III	$30\%$	Glu	$186\text{ mg/dl}$	TB-PCR	(+)
Blood gas analysis		Serology		MGIT	(-)
PH	$7.543$	CRP	$15.24\text{ mg/dl}$	Bone marrow	
PaCO <sub>2</sub>	$30.8\text{ mmHg}$	Ferritin	$12000\text{ ng/ml}$	AFB-smear	(-)
PaO <sub>2</sub>	$70.1\text{ mmHg}$	HIV	(-)	TB-PCR	(-)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	$25.9\text{ mmol/L}$			MGIT	(-)
BE	$3.7\text{ mmol/L}$				

リチン血症は2週間で急速に改善し300 ng/ml前後を維持した。白血球, Hb, 血小板は1カ月後にはそれぞれ6300/ $\mu$ l, 10 g/dl, 280000/ $\mu$ lに回復した。DICに対してはトロンボモジュリン製剤12800 IU/日, 6日間, ATIII製剤1500 IU/日, 7日間, その後, ダナパロイド1250 IU/日, 約3週間の投与がなされ, 濃厚血小板製剤10 IUは

2回, 濃厚赤血球製剤400 mlは1回補充され凝固線溶系は改善した。約3カ月後には喀痰塗抹・培養検査が3回続けて陰性となり転院となった。

考 察

HLHは1939年にScottら<sup>7)</sup>がHistiocytic medullary reticu-

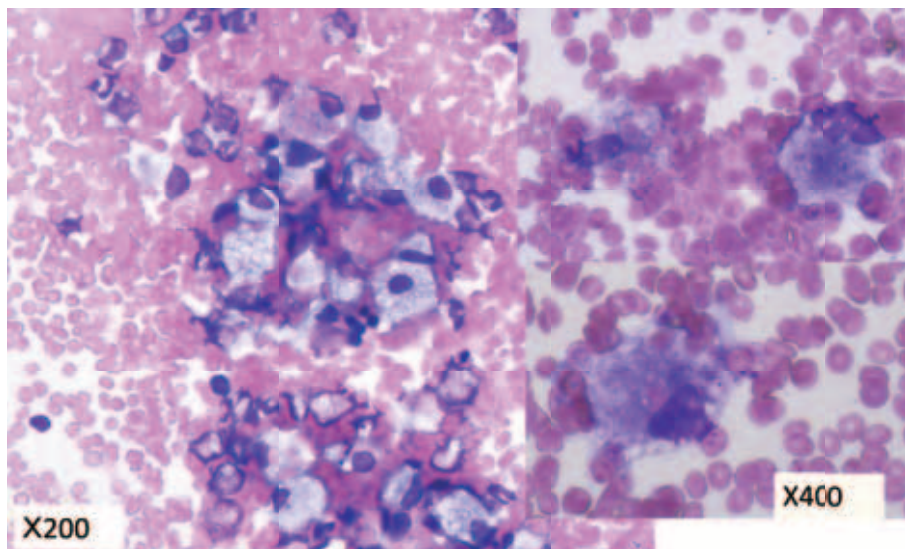


Fig. 2 Bone marrow smear shows increased macrophages and phagocytosis of erythrocytes and platelets.

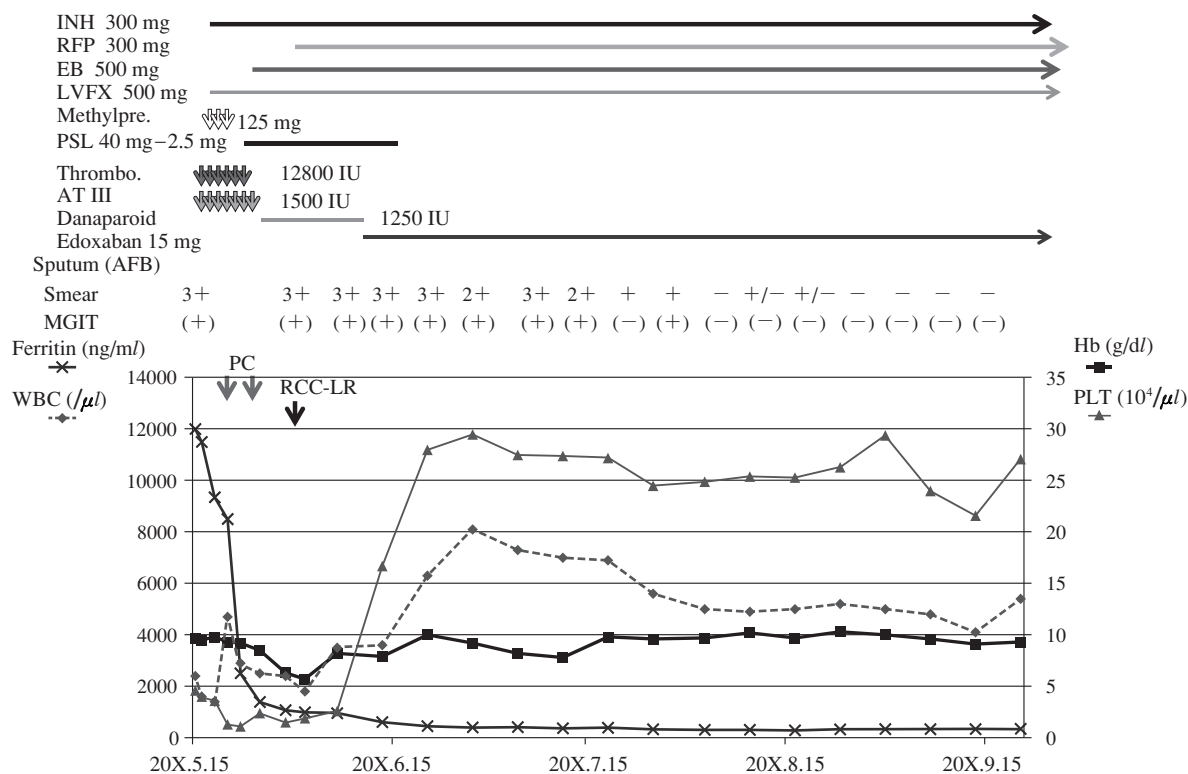


Fig. 3 Clinical course

PC: platelet concentrate RCC-LR: red cells concentrates-leukocytes reduced



losisとして最初に報告し、1975年にはCandraら<sup>8)</sup>が結核関連HLHを初めて報告した。感染関連HLHは成人発症例の原因の過半数を占めるが、ウイルス感染が最も多く、EBウイルスが全体の約15%を占め、結核は約3.5%を占めるにすぎない<sup>1)</sup>。結核関連HLHの50%以上は潜在する基礎疾患を有し、そのうちの80%以上が肺外の疾患とされている<sup>1)</sup>。

本例は基礎疾患を認めず、家族と疎遠、1人暮らしであったことが肺結核の発見、診断、治療の遅れにつながり、病状が重篤化しHLHの発症に至ったと考えられた。しかし、この時点で亜急性～慢性経過で進行している肺結核にHLHの感染の原因として最も多いEBウイルス感染の合併の有無を検討しなければならなかった。結果的には抗結核剤とステロイド剤が奏効し結核に関連するHLHであったが、EBウイルス抗体価の検査は必須であると考えられた。結核に関連するHLHは、結核菌が食細胞によって貪食されると、細胞内病原体としてTh1誘導細胞障害を引き起こされ、結核菌の排除がうまく行われない場合には、さらにマクロファージやNK細胞が活性化され、IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、GM-CSF、IL-18等の大量のサイトカインが分泌され、発症すると考えられている<sup>4)9)10)</sup>。本例はHistiocyte SocietyのHLH-2004診断基準<sup>5)</sup>に準じてHLHと診断した。二次性のHLHの診断は上記の診断基準に準じて行われることが多いが、これは小児のHLHの診断基準であり、成人に対して感度や特異度は調べられておらず、遺伝子変異はもちろん、NK細胞活性の欠損または低下は基本的には生じない<sup>2)10)</sup>。いくつかの診断基準が提唱されてはいるが<sup>11)12)</sup>、二次性HLHの診断のための新たな基準の策定が求められる<sup>10)12)</sup>。フェリチンはマクロファージや肝細胞から分泌され、貪食反応がおこるとさらに放出され、クリアランスの障害も加わって、HLHでは高フェリチン血症となる<sup>1)</sup>。小児例ではフェリチン値が10000 ng/mlを超えればHLHの診断の感度100%、特異度96%とされている<sup>13)</sup>。HLHに伴う高フェリチン血症では治療によるフェリチン値の低下と死亡率の減少は相関するとされている<sup>14)</sup>。本例はフェリチン値は12000 ng/mlと非常に高値でありHLHの診断を支持する根拠となり、治療に奏功して速やかに低下した。フェリチン値の高値はHLHの診断を示唆し、その変動は治療効果の指標になると考えられた。結核に起因するHLHの死亡率は45%から50%とされ、抗結核薬の投与がなされないと死亡率は100%とされる<sup>4)15)</sup>。DICの合併が成人のHLHの40%に見られ、死亡率の増加と相関する<sup>1)</sup>。本例はHLHにDICを合併しており厳しい予後が予測される症例だった。二次性のHLHの治療の基本は基礎疾患に対する治療を強化することで病勢の鎮静化と治療を図ることである。感染関連HLHにおいては、抗菌

薬、抗ウイルス薬、抗結核薬などによる感染症に対する治療のみで改善する軽症例も存在するが、HLHとして症状が急速に進行して致命的な経過をたどる症例まで様々である<sup>16)</sup>。過免疫状態が持続し血球減少等の症状が増悪・進行する場合は、過剰な炎症を抑制する目的でステロイド剤、シクロスポリン等の免疫抑制剤、エトポシド等の抗癌剤、 $\gamma$ グロブリン(大量療法)を投与する<sup>10)16)17)</sup>。また、高サイトカイン血症の速やかな改善を必要とする場合は血漿交換を考慮する<sup>10)16)</sup>。小柳津ら<sup>17)</sup>は、結核を契機に発症したHLHに対してソルメドロールパルス療法(1.0 g $\times$ 3日間)では効果なく、維持量のプレドニゾン60 mgにエトポシド(150 mg $\times$ 4日間)を併用し効果があつた症例を、また、藤木ら<sup>18)</sup>は粟粒結核に起因したHLHに対してソルメドロールパルス療法(1.0 g $\times$ 3日間)が奏効し、維持療法としてプレドニゾンを60 mg/日、40 mg/日、30 mg/日、27.5 mg/日、25 mg/日、20 mg/日と2カ月間かけてゆっくり減量するも結核の再燃をきたさなかつた症例を報告している。本例は入院後速やかに抗結核剤、ステロイド剤の投与と抗凝固療法を行い、患者を救命することができた。結核菌起因性HLHは稀な疾患であるが、速やかな診断と治療が生命予後を改善すると考えられた。

本論文は第93回日本結核病学会総会にて発表したものである。

謝辞：本例の診断加療に御協力いただいた病理部 矢花正副院長、血液内科 臼井英治先生に深謝いたします。

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

## 文 献

- 1) Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al.: Adult Haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014 ; 383 : 1503-1516.
- 2) Hayden A, Park S, Giustini D, et al.: Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adult: a systematic scoping review. *Blood Reviews*. 2016 ; 30 : 411-420.
- 3) Ishi E, Ohga S, Imashuku S, et al.: Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. 2007 ; 86 : 58-65.
- 4) Padhi S, Ravichandran K, Sahoo J, et al.: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an unusual complication in disseminated *Mycobacterium tuberculosis*. *Lung India*. 2015 ; 32 : 593-601.
- 5) Henter JI, Horne A, Arico M, et al.: HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 ; 48 : 124-131.
- 6) DIC診断基準作成委員会：日本血栓止血学会. DIC診断

- 基準暫定案. 血栓止血誌. 2014 ; 25 : 629-646.
- 7) Scott RB, Rob-Smith AHT: Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939 ; 2 : 194-198.
  - 8) Candra P, Chaudhery SA, Rosner F, et al.: Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leukocytes, and erythrocytes. *Arch Intern Med*. 1975 ; 123 : 989-991.
  - 9) Zhang Y, Liang G, Qin H, et al.: Tuberculosis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with initial presentation of fever of unknown origin in a general hospital. *Medicine*. 2017 ; 96 : 1-5.
  - 10) 熊倉俊一: 血球貪食症候群の病態及び診断・治療. *島根医学*. 2016 ; 36 : 9-17.
  - 11) Imashuku S: Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol*. 1997 ; 66 : 135-151.
  - 12) Wang H, Xiong L, Tang W, et al.: A systematic review of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis that needs more attentions. *Oncotarget*. 2017 ; 8 : 59977-59985.
  - 13) Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al.: Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 ; 50 : 1227-1235.
  - 14) Lin F, Ferlic-Stark LL, Allen CE, et al.: Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 ; 56 : 154-155.
  - 15) Asaji M, Tobino K, Murakami K, et al.: Miliary tuberculosis in a young woman with hemophagocytic syndrome: a case report and literature review. *Intern Med*. 2017 ; 56 : 1591-1596.
  - 16) 熊倉俊一: 9.HPSの病態・診断・治療 Clinical feature, diagnosis and treatment of hemophagocytic syndrome. *血栓止血誌*. 2008 ; 19 : 210-215.
  - 17) 小柳津治樹, 吉村千恵, 若山俊明, 他: 結核, マイコプラズマ感染を契機とした血球貪食症候群の2例. *日呼吸学会誌*. 1998 ; 36 : 787-792.
  - 18) 藤木 玲, 白石 香, 野田和人, 他: 粟粒結核に起因した血球貪食症候群の1例. *結核*. 2003 ; 78 : 443-448.

————— Case Report —————

## A CASE OF HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS CAUSED BY PULMONARY TUBERCULOSIS

Motoaki TANIGAWA, Yuhei ITO, Hidetoshi ITANI, Hajime SASANO,  
and Hirokazu TOYOSHIMA

**Abstract** A 61-year-old man had terrible cough. He lost consciousness and displayed hypoglycemic coma and shock. He regained consciousness after receiving glucose infusion. His sputum sample tested positive for tuberculosis (TB)-PCR. Based on these results, he was diagnosed with pulmonary TB. He was diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) based on the symptoms of high fever, pancytopenia, hyperferritinemia, hypofibrinogenemia and hemophagocytosis in bone marrow, and with disseminated intravascular coagulation based on the symptoms of increased coagulation and fibrinolysis. He was successfully treated with antituberculous drugs, steroids and anticoagulants. This case emphasizes the importance of early diagno-

sis and treatment for the successful treatment of HLH associated pulmonary TB.

**Key words:** Pulmonary tuberculosis, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Disseminated intravascular coagulation, Hyperferritinemia, Steroid

Department of Respiratory Medicine, Ise Red Cross Hospital

Correspondence to: Motoaki Tanigawa, Department of Respiratory Medicine, Ise Red Cross Hospital, 1-471-2, Funae, Ise-shi, Mie 516-8512 Japan.

(E-mail: m.tanigawa@ise.jrc.or.jp)