原 著

結核を合併した急性骨髄性白血病*

森 川 景 子** 仁 木 洋 子** 星 崎 東 明**

Key words : acute myeloid leukemia, tuberculosis.

緒 言

Mathe らによって初めて、急性白血病患者における B. C. G. 療法の有効性が報告されて以来、悪性腫瘍の治療に非特異的免疫療法が注目をあびている。過去 14 年間に当病院に入院した急性骨髄性白血病 (A. M. L.) 患者 96 名中に、結核症を合併した 4 例において長期の生存が認められ、このことは結核症の合併によってもたらされたものであると考えられたので、文献的考察を加えて報告した。

I. 症 例

〔症例 1〕 T. Y., 19 才, 男.

昭和 36 年 10 月来、結核性胸膜炎のため、当院呼吸器科にて入院加療中であつた。当時、喀痰の結核菌検査は塗沫、培養法とも陽性であつた。昭和 37 年 4 月初、全身倦怠感を訴えた。末梢血検査は、赤血球数 305 万、白血球数 3,600、血小板数 22 万、血液像では病的骨髓芽球が 43% 出現していた。骨髓有核細胞数は 23 万で、骨髓像では上記の芽球が 98% を占めており (図 1)、A. M. L. と診断された。胸部レ線写真で、両上肺野に硬化性病変がみられ、右の同部位には空洞性病変がみられた (図 2)。A. M. L. 発病時の喀痰の結核菌は陰性であつた。結核に対しては INAH の単独投与を、白血病にはステロイドホルモン (S. H.) 投与のみで、4 カ月後には白血病は寛解に入った。この頃、再び喀痰の結核菌が陽性になったため、S. H. の減量と streptomycin (S. M.) 筋注を行ったところ、同年 11 月には白血病細胞の末梢血中への出現がみられたので、6 MP 投与も併用した。今回も容易に芽球は消失し、翌 38 年 4 月には第 2 回の寛解が得られた。以後の経過は図 3 に示したように、11 月には再度白

図 1 T. Y., 骨髓に出現した白血病細胞.

図 2 T. Y., 胸部レ線写真.

血病の増悪を見たが、翌 39 年 1 月には特に加療せずとも末梢中からの芽球の消失がみられ、第 3 回の寛解

* Acute myeloid leukemia complicated with tuberculosis. Report of four cases. (Received Nov. 2, 1974).

** 大阪赤十字病院内科; Keiko MORIKAWA, Yoko NIKI and Haruaki HOSHIZAKI : Department of Internal Medicine, Osaka Red Cross Hospital, Osaka, Japan.

T.YUKINAKA 19 Y.O. ♂ A.M.L.

Admission: Apr. 20th '62 ~ June. 1st '64

図3 T. Y., 経過表.

図4 M. U., 骨髓に出現した白血病細胞.

に入った。当時やはり結核菌が陽性であった。5月中旬、肺に混合感染をおこし、貧血強度となり、汎血球減少もつづいておこり、6月初死亡した。白血病発症よりの全経過は26カ月であった。

〔症例2〕M. U. 60才, 男.

昭和36年5月末より、肺結核の治療を当院呼吸器科で受けていた。同40年5月、喀痰の結核菌が培養法で陽性となったため、入院した。入院時、肝を2横

図5 M. U., 胸部レ線写真.

指触知したが、脾及びリンパ腺は触れなかった。末梢血赤血球数131万、白血球数1,300、血小板1.3万と

図 6 M. U., 経過表.

図 7 S. K., 骨髓に出現した白血病細胞.

汎血球減少がみられ、血液像は、桿状 1%, 分葉 14%, リンパ 83%, 単球 2% と比較的リンパ球増多のみで異常細胞はなかった。骨髓像では、有核細胞数 13,500 で、病的骨髓芽球が 44% にみられた (図 4)。胸部レ線像では、右上葉部に空洞性病変が認められた (図 5)。INAH, Etionamide (T.H.), Kanamycin (K.M.) の三者併用による抗結核療法と、6MP, S.H. による抗白血病療法を行ったが、骨髓の芽球は消失せず、肺に混合感染を合併し、13 カ月後に死亡した (図 6)。

図 8 S. K., 胸部レ線写真.

〔症例 3〕 S. K., 38 才, 男.

昭和 39 年に結核性胸膜炎に罹患し、当院呼吸器科で治療を受けていた。昭和 42 年 11 月、発熱、血尿、咯血、歯肉出血などを来し、内科を受診した。末梢血赤血球数 200 万、白血球数 9,300、血小板数 4.4 万で血液像は桿状 2%, 分葉 5%, リンパ 59%, 単球

図9 M. U., 経過表.

図10 K. S., 頸部リンパ腺生検像. Epithelioid cell の浸潤を伴った結節性病変がみられる.

図11 K. S., 骨髄に出現した白血病細胞.

3%で病的骨髄芽球が31%出現し、骨髄像は、有核細胞数2.3万で、同様の病的芽球が46%みられた(図7)。入院時、肝脾腫を認め、単径部リンパ腺腫脹もあった。胸部レ線像では、両肺に硬化病変、右上葉に空洞性病変及び左下葉には胸膜炎があり、(図8)喀痰の結核菌は陽性であった。結核の治療に INAH, Ethambutol (E. B.), T. H. 等を使用し、白血病の治療には、S. H., 6 MP を用いたところ、白血病は速やかに寛解に達した。翌43年4月中旬には徐々に末梢血中に白血病細胞が出現し、漸次増悪し、8月23日死亡した。白血病発病より9カ月の経過であった(図9)。

〔症例4〕 K. S., 56才, 女.

特記すべき既往歴はなかった。昭和46年5月初、微熱が出現し、6月中旬、全身皮膚に発疹を生じた。当院皮膚科を受診し、右頸部リンパ腺腫を発見され、局所生検の結果、頸部リンパ腺結核と病理診断された(図10)。血液検査の結果、異常細胞が発見され、内科に紹介された。8月6日内科初診時、右頸部以外のリンパ腺腫なく、脾、肝も触れなかった。末梢血赤血球数380万、白血球数2,200、血小板数12万で、血液像では病的骨髄芽細胞67%、後骨髄球1%、桿状1%、好酸1%、リンパ38%であった。骨髄像は有核

図 13 K. S., 経過表.

図 12 K. S., 胸部レ線写真.

細胞数 12 万で、上述の芽球が 78.4% を占め、これらは Peroxydase 陽性で、Auer Body を有するものもみられた (図 11)。胸部レ線像は陳旧性の両肺炎部胸膜肥厚がみられた。本人は入院を好まず、一時通院をつづけていたが、発熱は軽快せず、全身倦怠が強くなり、9 月 23 日入院した。入院後、白血病に対して Ara-C, 6 MP, S. H. を投与し、一方結核に対して S. M., INAH, PAS を投与したところ、下熱し、白血病も 1 カ月後には速かに寛解に入った。皮膚発疹も消失した。しかし再び発熱が出現し、この頃、喀痰の結核菌検査が培養法で陽性となったため、呼吸器科に 12 月末、転科した。当時の胸部レ線像では、右中肺野

に空洞性病変がみられ、左中肺野にも円型の浸潤像がみられた (図 12)。転科後、種々の抗生物質に対して過敏症をおこし、薬疹が出現したため、前記薬剤以外の使用はできなかった。しかし、病状は順調に改善し、3 月 1 日軽快退院した。退院後 1 カ月で、本人の強い希望があり、投薬を中止せざるを得なかった。しかしながら、その後も経過は非常に良好で、白血病発症以来、現在年を経過したが、寛解を維持しており、結核の方も再燃の徴候はない (図 13)。患者のツ反応 ($\times 2,000$) は入院時、強陽性 (水泡形成 $6.4 \times 6.8 \text{ cm}$) (発赤 $8.5 \times 10.0 \text{ cm}$) PHA 添加リンパ球幼若化率は 72% と正常値を示していた。

II. 小 括

以上、結核を合併した A. M. L. 患者の 4 症例を報告した。これらの症例にみられた所見をまとめると、① 3 名においては結核症の発病が白血病発症に先行してみられ、他の 1 名はほぼ同時期にみられた。② 喀痰の結核菌が全例に検出され、更に空洞性病変も全例にみられたが、そのうちの 1 例は、頸部リンパ腺結核症も併発していた。③ 白血病の型は 4 例とも A. M. L. であるが、末梢血の白血球数は 3 例が leucopenia であり、骨髓の有核細胞数は 2 例が hypoplastic であった。④ 白血病の寛解時に、結核症の増悪を来し、逆に結核症の軽快とともに白血病が増悪するという傾向がみられた。⑤ 4 例の生存期間はそれぞれの年次 50% 別生存期間と比較して著しい延長がみられた。すなわち、T. U. 例 26 カ月 (50% 生存期間 3 カ月)、M. U. 例 13 カ月 (3 カ月)、S. K. 例 9 カ月 (3 カ月)

表 1 1960～1973 年の 14 年間に入院した A. M. L. 患者の生存期間及び結核を合併した A. M. L. 患者例のまとめ
Survival period of A. M. L. at O. R. C. Hospital for the past 14 years

Year	No. of potients (*)	50% Survival Diagnosis to Death in mo.	10% Survival in mo.	Survival Period of pt complicated with t. b. c.
1960～64	28 (1)	3 mo.	12 mo.	26 mo.
1965～67	29 (2)	3 mo.	10 mo.	13 mo. 9 mo.
1968～70	18 (0)	3 mo.	9 mo.	0
1971～73	21 (1)	9 mo.	14 mo.	36 mo.

(*) No. of pt complicated with t. b. c.

Cases of A. M. L. with tuberculosis

Name	Age Sex	Type of Leukemia	Onset of Leukemia	Course (months)	Result (Cause)	Leuko. Count at Adm. {blast cell %}	Treatment	Onset of t. b. c.	T. b. c. lesion	T. b. c. bacilli
T. U.	19 M	A. M. L.	Apr. 1962	26 mo.	Died (banal infection)	3600 (43)	Steroid Hormon 6 MP INAH, SM	Oct '61	Lung cavity (+)	(+)
M. U.	60 M	A. M. L.	Jan. 1965	13 mo.	Died (banal infection)	1300 (0)	Steroid Hormon 6 MP INAH, TH, KM	May '61	Lung cavity (+)	(+)
S. K.	38 M	A. M. L.	Nov. 1967	9 mo.	Died (banal infection)	9300 (31)	Steroid Hormon 6 MP Cyclophosphamide INAH, TH, EB, SM	Nov '64	Lung cavity (+)	(+)
K. S.	56 F	A. M. L.	May 1971	36 mo. <	Remission	2200 (68)	Steroid Hormon 6 MP Ara-C INAH, PAS, SM	4May '71?	Lympho- adnitis	(+)

月), K. S. 例 36 カ月をすぎて寛解中 (9 カ月) であった。以上を表 1 にまとめた。

III. 考 察

急性白血病の化学療法は近年、新しい抗白血病剤の出現により飛躍的な発展を遂げた。これらの努力により、白血病患者の生存期間は着実な伸びをみるようになったとはいえ、現在でも決して満足すべきものではない。本邦における年次別生存期間中央値は 1959～1964 年 3 カ月、65～67 年、4 $\frac{1}{3}$ カ月、68～70 年 6 カ月、71～73 年 11 カ月と報告されている¹⁾。しかしながら、成人急性白血病患者のみのそれはもっと短期間であろうし、更に病型を考えると、一般に A. M. L. は急性リンパ性白血病 A. L. L. とくらべて予後は良くないとされている。たとえば、本院内科において 1960～1973 年の 14 年間に成人 A. M. L. 患者 96 名が入院したが、その生存期間は年次別に表 5 に掲げたように、1960～1970 年の 11 年間は 3 カ月にすぎず、71～73 年でさえ 9 カ月と短い。しかしながら今回報告した結核症を合併した 4 症例においては、各々の生存期間が 50% 生存期間と比較すると、著明に延長している。96 名中、結核を合併していたのは 4 例、すなわち 4% にすぎないが、それら全例にみられた著明な生存期間の延長の原因について考察を加えた。

一般に白血病の重篤な合併症の 1 つは感染症であ

り、これが生存を阻止する大きな要因となっていることは周知の事実である。結核症もその 1 つと見なす人もあり、白血病治療に使用される副腎皮質ステロイドが結核症を増悪させると考えられている。一見、増悪因子とみなされていた結核症の合併が、本症例に見られたように現実的には、予後を良くする要因として働いているという結果を示している。

急性白血病長期生存の要因としては、種々の条件があげられている²⁾が、最近では本質的な問題は host の immunity に帰すると考えられている。事実、白血病患者の免疫力の低下はその病状の進行と平行するという報告³⁾⁴⁾もみられる。Mathe はすでに 1969 年に免疫療法の可能性を示唆⁵⁾し、彼は更に A. L. L. の患者に免疫療法を実践し、その有効性を報告している⁶⁾。彼の用いた方法は、specific immunotherapy として、leukemic cell を、また一方 nonspecific immunotherapy として、B. C. G. をそれぞれ抗原として注射するのであるが、前の方法は、その後、白血球細胞に特異抗原の存在が報告され⁷⁾⁸⁾⁹⁾、その効用については理論的に裏付けられた。また、B. C. G. による抗腫瘍効果は、1959 年に初めて Old¹⁰⁾により立証されて以来、報告が散見され¹¹⁾¹²⁾、その作用機序は、生体内の網内系機能の賦活化にあることが、明らかにされてきた¹³⁾¹⁴⁾。Mathe の報告以来、B. C. G. vaccination が、臨床的に悪性腫瘍の治療に試みられ始めている¹⁵⁾

¹⁶⁾。一方、疫学上からは、B. C. G. vaccination と白血病発生率との関係として、最近なお論争がみられ、一定した見解はなされていない^{17)~19)}。

しかしながら、結核症と白血病との関係については、本症にみられたような延命効果に関連した報告は今だなされていない。このことは統計上からも、結核症を合併する白血病患者は3~4%にすぎないとの報告²⁰⁾にみられるように、意外に少いということによるのかもしれない。また、逆に、白血病の治療中に結核症の増悪を来して死亡したとの臨床報告例も散見される²¹⁾²²⁾。これについては、われわれの症例中にも、短期間で死亡した白血病患者のなかで、生前、臨床的には、結核の増悪が死因と疑われた数症例があった。しかし、それらのもので喀痰から結核菌の検出された例はなく、剖検例においても、結核性病変が組織所見でみられず、単に胸部レ線像で空洞様陰影ないし粟粒陰影がみられたのみで、結核症と確定診断され得ていない。しかも、結核症と診断された疾患の出現はそれらにおいていずれも、白血病発症以後であった。安達原²¹⁾の報告例のうち、胃液より結核菌を証明し得た1例のみ長期生存例という報告と併せ考え、白血病発症前の active な結核症の合併が延命効果に意味あるものと考えられる。その作用機序は B. C. G. vaccination の場合と同様であると考えられる。このことは第4例より得られたリンパ腺の生検像が、増殖性の結核病変を示していたことから、全身網内系機能の活動と、細胞性免疫機構の機能保持が示唆されている。更にツ反陽性や PHA 添加によるリンパ球幼弱化率の成績からも、細胞性免疫能が正常に働いていることを裏付けている。従って、非特異的な網内系機能の賦活により細胞性免疫機構が刺激されたか、または、細胞性免疫機構が直接刺激されたか、の2つの mechanism が考えられる。これに関連して最近注目をあびているのは、結核菌体成分による癌ワクチンの研究²³⁾であり、他方、immune RNA を用いる免疫療法²⁴⁾も試みられている。

結 語

1960~1973 年の過去 14 年間に、当院内科に入院した A. M. L. 患者 96 名中、4 名すなわち 4% が結核症を合併していた。それらは結核症の罹患中に白血病を発症した。3 名は肺に空洞性病変がみられ、1 名は頸部リンパ腺結核症であった。リンパ腺の生検像から増殖性の結核病変がみられ、全員に喀痰から結核菌が検出された。病気の経過中、白血病の増悪期に結核症は軽快し、また逆の現象がみられた。それら患者はそ

れぞれ 26 カ月、13 カ月、9 カ月間生存し、1 名は 36 カ月を経過して現在も寛解中である。この生存期間は、各自の年次別 50% 生存期間の 3 カ月、3 カ月、3 カ月、及び 9 カ月間に比較して、非常に延長しているといえる。現在も寛解中の 1 名は、入院時反応が強陽性で、経過中にも PHA 添加リンパ球幼若化率は正常値を示し、細胞性免疫機能は正常に保たれていたと思われる。これら結核症の合併による延命効果について、文献考察を加えた。結核症を合併した白血病患者の延命についてはいまだに報告がみられていない。

文 献

- 1) 中尾喜久編：白血病のすべて、南江堂、東京、内科シリーズ No. 6, 349~351, 1972.
- 2) 山田一正、他：急性白血病長期生存例。医学のあゆみ, **88**; 28~33, 1974.
- 3) Hersh, M. Evan, et al. : Chemotherapy, immunosuppression and prognosis in acute leukemia. *New Eng. J. Med.*, **285**(22); 1221~1226, 1971.
- 4) 馬場百合、他：急性白血病と細胞性免疫とくにリンパ球幼若化現象との関連について、第 36 回日本血液学会総会プログラム抄録集, 3687, 1974.
- 5) Mathe, G., et al. : Active immunotherapy of L 1210 leukemia applied after the graft of tumor cells. *Brit. J. Cancer*, **23**; 814~824, 1969.
- 6) Mathe, G., et al. : Active Immunotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Lancet*, **1**; 697~699, 1969.
- 7) Halterman, H. Roger, et al. : An acute-leukemia antigen : correlation with clinical status. *New Eng. J. Med.*, **287** (25); 1272~1274, 1972.
- 8) Viza, D., et al. : Solubilization and partial purification of human leukemic specific antigens. *Nature*, **227**; 1249~1251, 1970.
- 9) Bach, L. Marilyn, et al. : Leukemia-associated antigens in the mixed leukocyte culture test. *Science*, **166**; 1520~1522, 1969.
- 10) Old, J. Lloyd, et al. : Effect of bacillus calmette-guerin infection on transplanted tumors in the mouse. *Nature*, **184**(4682); 291~292, 1959.
- 11) Zbar, B., et al. : Tumor immunity produced by the interdermal inoculation of living

tumor cells and living mycobacterium boris (Strain B. C. G.). Science, **170**; 1217~1218, 1970.

- 12) 田中富子: B. C. G. と腫瘍細胞の direct contact による immunotherapy. 医学のあゆみ, **77**(11); 599~604, 1971.
- 13) 徳永 徹: B. C. G. の腫瘍免疫. 医学のあゆみ, **84**; 603~611, 1973.
- 14) 永野琴子: 発癌と制癌に及ぼす結核の影響に関する実験的研究. 京大結核紀要, **13** (1); 別冊, 1964.
- 15) Bluming, Z. Avrum: Immunological effects of B. C. G. in malignant melanoma. Ann. Int. Med., **76**; 405~411, 1972.
- 16) Charles, B. Freeman, et al.: Active immunotherapy used alone for maintenance of patients with acute myeloid leukemia. Brit. Med. J., **4**; 571~573, 1973.
- 17) Davignon, L., et al.: B. C. G., Vaccination and leukemic mortality. Lancet, **2**; 638, 1970.
- 18) Kinlen, L. J.: B. C. G., Vaccination and Leukemia. Lancet, August, **21**; 398~402, 1971.
- 19) Rosenthal, S. R., et al.: B. C. G., Vaccination and leukemia mortality. JAMA, **222** (12); 1543~1544, 1972.
- 20) Oswald, C. Neville, et al.: Active tuberculosis and granulocytic disorder. Brit. Med. J., Dec., **14**; 1489, 1963.
- 21) 安達原賢司, 他: 結核を合併した急性骨髄性白血病の3例. 臨床血液, **19** (5); 656, 1969.
- 22) *南野修一他: 肺結核を合併した非定型白血病の4例, 第36回日本血液学会総会プログラム抄録集, 3694, 1974.
- 23) 東 市郎, 他: 結核菌体成分による免疫療法. 総合臨床, **22**; 2185~2193, 1973.
- 24) Ryuro, Ohno, et al.: Experimental models and the role of RNA in immunotherapy of leukemia. Annals of New York Acad. Sci., **207**; 430~441, 1973.

<Abstract>

Acute myeloid leukemia complicated with tuberculosis. Report of four cases.

by

Keiko MORIKAWA, Yoko NIKI and
Haruaki HOSHIZAKI

from

Department of Internal Medicine, Osaka
Red Cross Hospital, Osaka, Japan.

Four cases of acute myeloid leukemia (A. M. L.) complicated with tuberculosis (T. B.) were observed among ninety-six A. M. L. patients at Osaka Red Cross Hospital from 1960 to 1973. The incidence of complication with T. B. was 4% in those cases.

Leukemia was found in the course of treatment of T. B. in each case. All of them were diagnosed pulmonary tuberculosis, for tubercle bacilli were detected by cultivation of their sputa once or more in the course of the illness. Chest X-ray film revealed pulmonary caseous lesions in three cases. The another patient suffered from lymphadenitis colli tuberculosis with productive tuberculous lesion. T. B. was observed in remission during the relapse of leukemia. The reverse phenomenon was also observed in the course of admission.

The patients lived for 26, 13, 9 and over 36 months. These survival periods may be considered very long compared with each yearly 50% survival term of A. M. L. i. e. 3 mo., 3 mo., 3 mo. and 9 mo., respectively. The fourth case is still in remission of A. M. L., Tuberculin reaction of this pt. was strongly positived and peripheral blood lymphocyte could respond to P. H. A. in normal level. These observation may suggest that the function of lymphocytes as cellular immunity is still intact in spite of suffering from A. M. L..

T. B. was considered to produce the good results in the prognosis of A. M. L.. The mechanism seems to be as the same as B. C. G. vaccination therapy.