

急性骨髄性白血病肺浸潤および*Klebsiella variicola*感染による 肺結節性病変が認められた一剖検例

An autopsy case of a patient with pulmonary leukemic infiltration and *Klebsiella variicola* infection

聖隷浜松病院 救急科

津村 茉那 渡邊健太郎 前沢めぐみ

同 臨床検査科

藤澤 紳哉

同 病理診断科

三ッ井彩花 大月寛郎 小林 寛

Key words : 急性白血病、多臓器不全、敗血症、白血病肺浸潤、*Klebsiella variicola*

Abstract

A 74-year-old male was taken by ambulance to our hospital with chief complaint of impaired consciousness and fever. Blood tests revealed a white blood cell count exceeding 200,000/ μ L, as well as severe inflammatory findings and liver and renal dysfunction. Whole body CT showed multiple nodular shadows with partial cavities in both lungs and left ureteral dilation, and sepsis, multiple organ failure, and acute myelogenous leukemia were suspected. Despite multidisciplinary treatment, the patient died of multiple organ failure on the second sick day. At the pathological autopsy, a diagnosis of acute myelogenous leukemia was made based on bone marrow findings, and leukemia cells were highly infiltrated in multiple organs throughout the body. In particular, the lungs showed leukemic cell infiltration and pneumonia with numerous bacillary infiltrates and bacteriophagocytic histiocytes, which were later confirmed to be *Klebsiella variicola* by culture. The patient's disease progressed rapidly due to sepsis caused by *Klebsiella variicola* infection combined with very advanced acute myelogenous leukemia.

要 約

症例は74歳男性。意識障害、発熱を主訴に救急搬送となった。血液検査では白血球数が20万/ μ L以上を超えており、同時に高度の炎症所見および肝・腎機能障害を認めた。全身CTでは両肺に一部空洞を伴う多発結節陰影、左尿管拡張を認め、敗血症、多臓器不全、および背景に急性骨髄性白血病が疑われた。集学的治療を行ったが第2病日に多臓器不全のため死亡した。病理解剖では、骨髄所見より急性骨髄性白血病と診断され、全身多臓器に白血病細胞が高度に浸潤していた。特に、肺では白血病細胞の浸潤および、多数の桿菌の増生と細菌貪食組織球を伴う肺炎像が認められ、後日培養検査にて*Klebsiella variicola*と判明した。本症例は、極めて進行した急性骨髄性白血病に*Klebsiella variicola*感染による敗血症を合併し、急速に病状が進行したと考えられた。

緒 言

白血病性肺浸潤Pulmonary leukemic infiltration (PLI)は白血病細胞の肺実質への浸潤を示し、肺胞や毛細血管内での急速な増生を伴うものと定義されている。今回、我々は背景に臨床診断がなさ

れていない未治療の急性骨髄性白血病を有する患者が、白血病細胞の臓器浸潤により多臓器不全を来し、急激な経過で死亡に至った剖検例を経験したため報告する。また、本症例では肺に空洞形成を伴う特徴的な結節影を示しており、肺結節の成因についても考察したい。

症 例

74歳男性 主訴：意識障害

既往歴：高血圧症、糖尿病

内服薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物、プレガバリン、イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩、グリメピリド、ピオグリタゾン塩酸塩、フルニトラゼパム

生活歴：飲酒・喫煙歴は不明。ADL全自立。職業はタクシー運転手

現病歴：入院の約半年前から倦怠感が生じていたが、就労は問題なく出来ていた。入院の数日前よ

り倦怠感の急激な増悪があり、ベッド上での失禁がみられるようになった。頻回に転倒するようになり、軽度な打撲でも皮下出血が目立つようになった。入院日、倒れたまま意識の無い状態を家人が発見し、当院へ救急搬送された。

入院時現症：体温40.0℃、血圧126/73mmHg、脈拍130回/分、呼吸数30回/分、SpO₂ 80%（酸素5L/min フェイスマスクで投与）、GCS E1V1M1の3点、口腔内に血餅の付着あり。腹部膨満、軟。四肢・体幹に多数の点状出血、前腕・背部に多数の斑状紫斑を認めた。明らかな外傷痕はなし。入院時検査所見：20万/μLを超える白血球の上昇を認めた。白血球分画は機械分類不能であった。後日、判明した血液目視像ではblast様構造が90%を占めていた。また、赤血球・血小板の二系統の血球減少も認めた。肝・腎機能障害と炎症反応の上昇、プロカルシトニンの上昇を認めた（表1A・B）。

画像所見：仰臥位条件の胸部X線では、右上肺野、

表1A 入院時検査所見

【動脈ガス】		【生化】			
pH	7.404	TP	6.0 g/dL	Na	139 mEq/L
pCO ₂	35.6 mmHg	ALB	3.1 g/dL	K	4.6 mEq/L
pO ₂	15.6 mmHg	T-Bil	2.7 mg/dL	Cl	100 mEq/L
HCO ₃	22.2 mEq/L	AST	310 U/L	Ca	8.8 mg/dL
		ALT	110 U/L	IP	4.6 mg/dL
		LDH	4029 U/L	Mg	2.5 mg/dL
【血算】		ALP	839 U/L	Glu	270 mg/dL
WBC ※	205920 /μL	γ-GTP	362 U/L		
Hb	7.6 g/dL	CK	506 U/L	CRP	26.55 mg/dL
Hct	22.3 %	BUN	87 mg/dL	PCT	26.68 ng/dL
MCV	90.7 fL	Cre	3.56 mg/dL		
PLT	2.4万 /μL				

※機械では分類不能

表1B 入院時検査所見

【凝固】		【尿検査】			
PT-INR	1.28	pH	5	赤血球	5-9 /HPF
APTT	27.3 秒	蛋白定性	(+)	白血球	5-9 /HPF
D-dimer	46.9 μg/mL	糖定性	(+)	細菌	(3+)
Fib	373 mg/dL	ケトン体	(-)	酵母様真菌	(-)
		潜血	(3+)		
				レジオネラ抗原	(-)
				尿中肺炎球菌抗原	(-)



図1 胸部X線検査 (受診時)

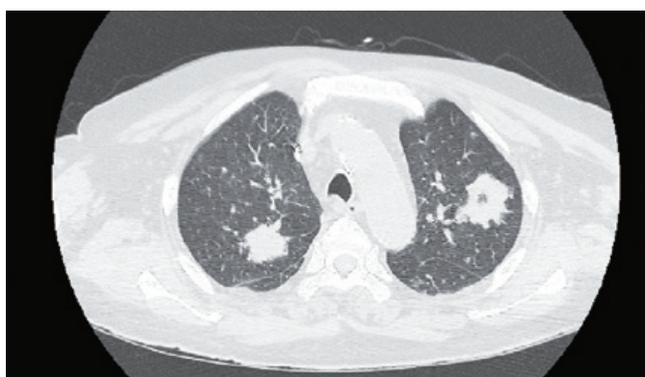


図2A 来院時胸部単純CT



図2B 来院時腹部単純CT

中肺野に結節影、左上肺野に腫瘤影を認めた (図1)。頭部CT検査では、頭蓋内病変は認めなかった。胸部～骨盤部単純CT検査では、右肺上葉に約15mm大、25mm大の充実性の結節影、左肺上葉には内部に空洞病変を伴う約36mm大の腫瘤影を認めた。両肺に多発する粒状陰影を認めた。小葉間隔壁の肥厚はなかった。胸水・心嚢水の貯留はなかった (図2A)。脾腫を認めた。肝腫大は認めなかった。左尿管は全長に渡りやや拡張していた (図2B)。腹水の貯留はなく、腹部、骨盤領域に有意なリンパ節腫大は認めなかった。

入院後経過：個室管理の上でICU入室となった。尿路感染症と肺炎を背景とした多臓器不全を認め、SOFAスコア17点であることから敗血症

と診断した。急性骨髄性白血病の病態より、患者は易感染の状態にあると考え、empiricにセフェピム (1g/24時間毎) の投与を開始した。第2病日より、収縮期血圧が80mmHg台へ低下し、フェイスマスク6L/min 酸素投与下でSpO₂ 80%台前半、無尿状態となり、非侵襲的陽圧換気を開始した。輸液反応性に乏しく、血圧保持のためにノルアドレナリン投与を開始したが血圧は上昇せず、死亡した。培養検査の結果が後日判明し、血液、導尿、吸引痰の3検体からアンピシリン耐性のKlebsiella variicolaが検出された (表2)。

表2 培養検査結果

血液	Klebsiella variicola	抗酸菌	M. tuberculosis (-) M. avium (-) M. Intracellulare (-)
吸引痰	Klebsiella variicola	導尿	Klebsiella variicola

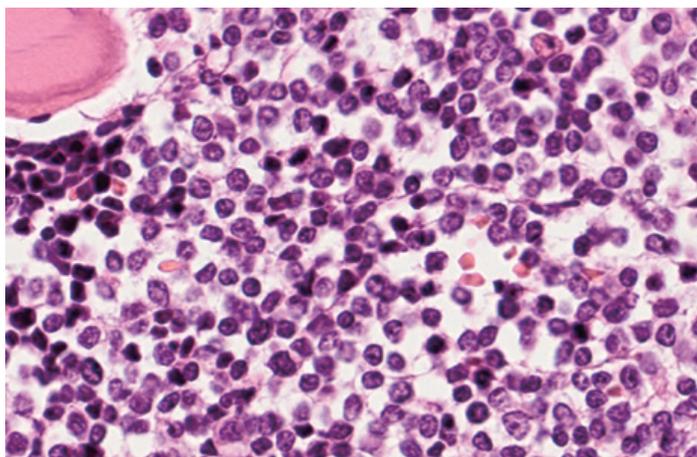


図3 椎骨骨髄組織像

核/胞体比の高い芽球様細胞のびまん性増生が認められる (H&E染色)。

病理解剖所見

骨髄：高度に細胞性の骨髄組織において芽球様細胞のびまん性増生を認めた (図3)。免疫組織化学では、CD34 (+)、c-kit (-)、MPO少数 (+)、TdT (-)、CD43 (+)、CD45 (+) がみられ (図4)、急性骨髄性白血病と考えられた。

肺 (左500g, 右530g)：両側上葉に暗赤色調の結節性病変が認められ、組織学的に白血病細胞の浸潤、出血がみられた (図5) (図6A)。結節部には好中球はみられないが、著明な桿菌の増生、細菌貪食組織球も確認され、Klebsiella variicola感染も伴っているものと考えられた (図6B)。背景の肺組織には広汎に肺胞壁毛細血管内に白血病細胞が増生していた (図6C)。

リンパ節：腹部大動脈周囲、膝周囲リンパ節は最大径25mm大であり、白血病細胞の浸潤を認めた。

腎臓 (左280g, 右260g)：間質や糸球体毛細血管内に白血病細胞の浸潤を認めた (図7)。

尿管：左尿管は白血病細胞の浸潤により肥厚、拡張し、粘膜の剥離も目立っていた。

張し、粘膜の剥離も目立っていた。

肝臓 (1515g)：門脈周囲～類洞に白血病細胞浸潤を認めた。

脾臓 (235g)：びまん性に白血病細胞浸潤がみられた。

心 (580g)：一部の小血管内に白血病細胞がみられた。梗塞は認められなかった。

消化管：結腸に粘膜下層の血管内に白血病細胞がみられ、粘膜の斑状出血を認めた。

膵臓 (270g)：脾静脈内に白血病細胞浸潤あり。

甲状腺 (20.4g)：血管内に腫瘍細胞がみられた。

考 察

急性骨髄性白血病は、分化・成熟能を失った骨髄前駆細胞がクローン性に増殖することにより正常な造血機能が阻害される疾患である。進行すると、骨髄だけでなく末梢血や各種臓器にも白血病細胞が浸潤するようになり、易感染、易出血、貧血、倦怠感など多岐にわたる症状を呈し、重篤な

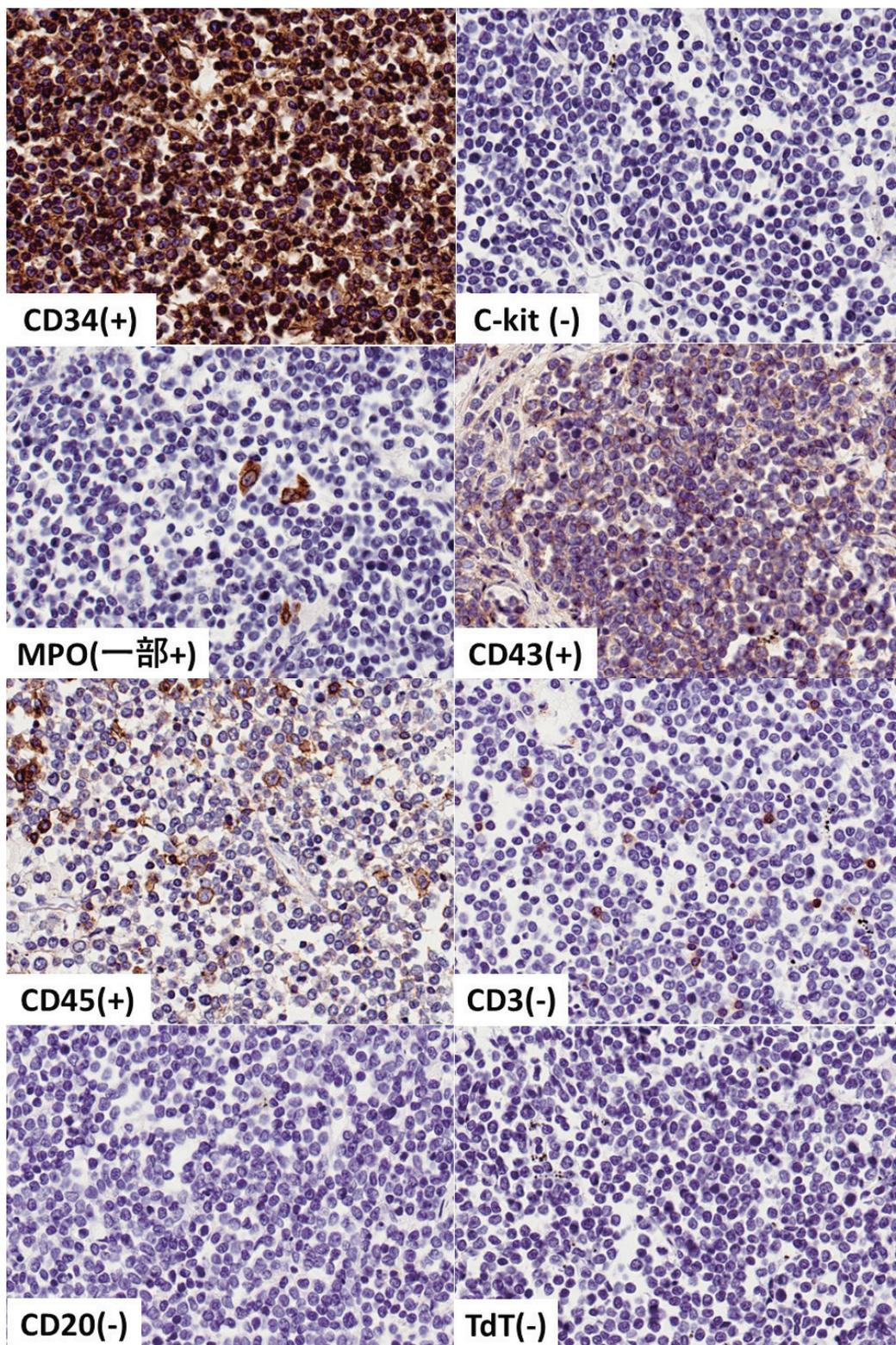


図4 骨髓組織の免疫組織化学

芽球様細胞はCD34、CD43、CD45陽性、MPO一部陽性、C-kit、CD3、CD20、TdT陰性である。

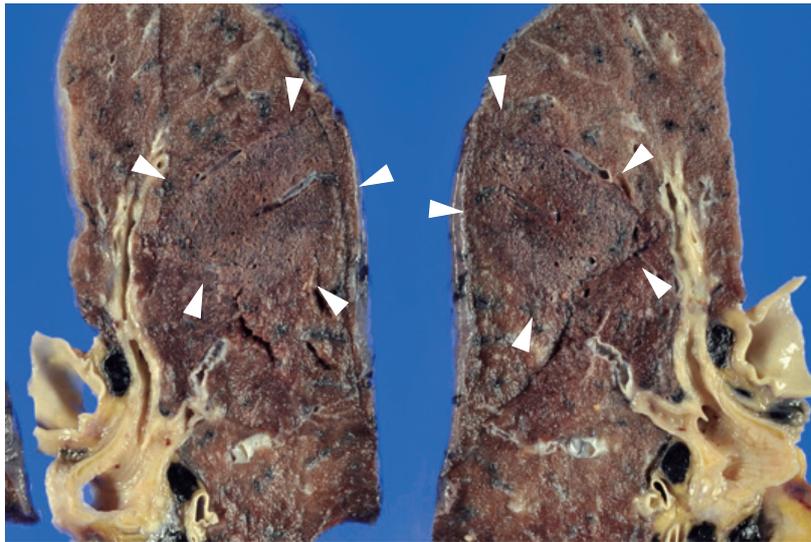
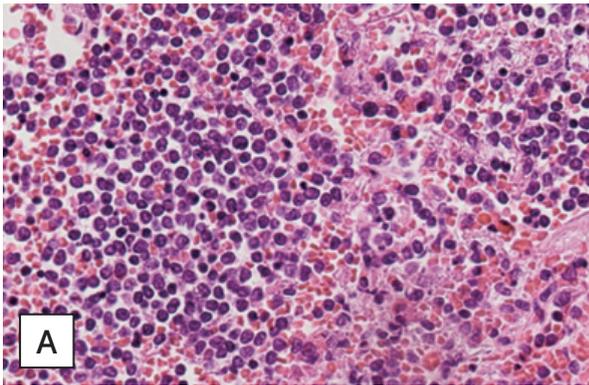
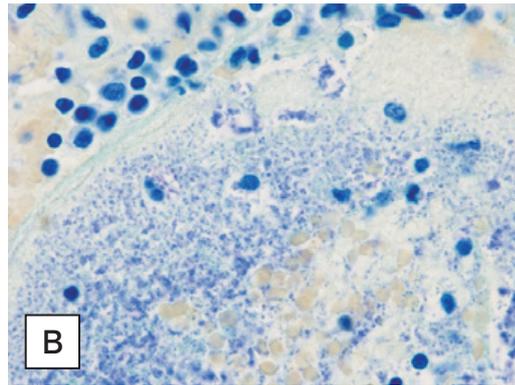


図5 左肺上葉肉眼像

暗赤色調の境界不明瞭な結節性病変が認められる(矢頭)。同様の構造は右上葉にも認めた。



A



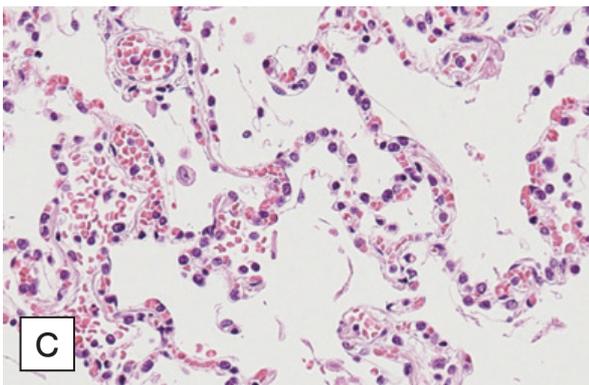
B

図6A 肺肺上葉結節部組織像

白血病細胞の著明な浸潤性増生を認め出血を伴っている(H&E染色)。

図6B 肺肺上葉結節部組織像

白血病細胞とともに、多数の桿菌の増生と細菌を貪食する組織球が認められる(Giemsa染色)。



C

図6C 結節部以外の肺組織像

肺泡毛細血管内に白血病細胞の増生を認める(H&E染色)。

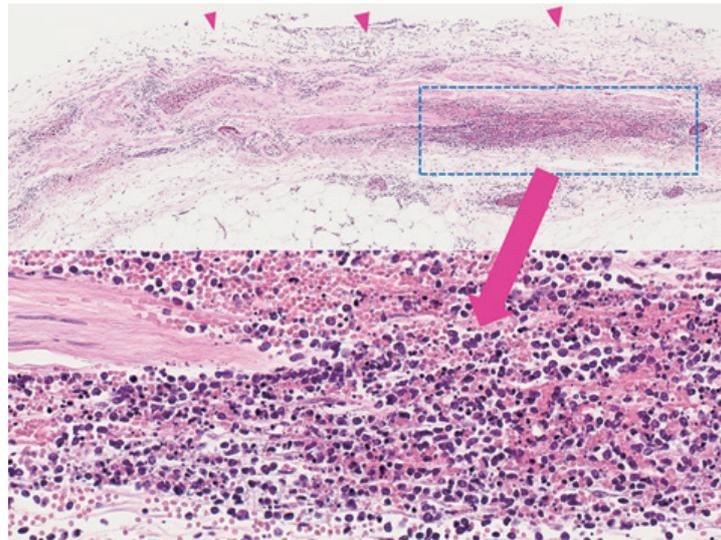


図7 左尿管組織像

尿管粘膜下～筋層に白血病細胞によるびまん性の浸潤を認める（H&E染色）。

場合は多臓器不全から死に至ることもある。

本症例は、生前に白血病の確定診断はつかなかったが、病理解剖での骨髓組織所見より急性骨髄性白血病と確定された。本症例は、当院搬送以前から白血病細胞による肺をはじめとする多臓器への高度な浸潤があったと推定され、*Klebsiella variicola*による感染、敗血症を併発したことで、急速に多臓器不全が増悪し、急激な転帰をたどったと考えられた。

*Klebsiella variicola*は嫌気性のグラム陰性桿菌で、尿路感染症、肺炎、腹腔内感染症、血流感染症、髄膜炎、化膿性肝膿瘍など、院内および市中での幅広い感染症の原因となる²⁾。また、免疫力の低下した患者の感染症にしばしば関連すると言われており¹⁾、その血流感染症は高い死亡率を示している²⁾。本症例では肺の空洞を伴う腫瘤・結節性の画像所見から、当初、臨床的には肺結核や肺化膿症、真菌感染症などが疑われたが、病理解剖では肺病変部に白血病細胞の浸潤と*Klebsiella variicola*肺炎が合併していた。空洞を伴う肺結節の成因に関して、同じ*Klebsiella*属の*Klebsiella pneumoniae*による肺炎では空洞病変を呈するとの報告もある。*Klebsiella variicola*肺炎での類似の報告例はないものの、同じ*Klebsiella*属であることから、類似し

た臨床症状や画像所見を来す可能性は十分にあるといえる。また、肺病変には毛細血管内や間質への白血病細胞の浸潤も目立ち、急性骨髄性白血病肺浸潤Pulmonary leukemic infiltration (PLI)の状態であり、*Klebsiella variicola*感染とともに、PLIも肺の空洞を伴う結節形成の成因となっていたと考えられる。

PLIは白血病細胞の肺実質への浸潤を示し、肺胞や毛細血管内での急速な増生を伴うものと定義されている⁷⁾。PLIでは白血病細胞が肺毛細血管の閉塞を引き起こし、急性呼吸不全を生じた場合の死亡率は高い⁷⁾。従来、発症は末梢血の白血病細胞数に依存するとされていたが、高白血球血症がないにも発症したという報告もあり、白血病性肺浸潤を疑う患者は呼吸状態の変化に常に留意する必要がある⁴⁾。実際の臨床現場での診断は難しく、画像所見では小葉間隔壁の肥厚、気管支血管束の肥厚が見られるといわれているが、非特異的である上にそれらの所見がなくても否定はできない。また、本症例では肺に空洞を伴う腫瘤・結節を形成していたが、PLIにおいて空洞形成を伴う症例の報告例はない。一見正常にも見える肺組織にも白血病細胞は浸潤しており、*Klebsiella variicola*感染を併発したことで局所的に空洞を伴う腫瘤・結

節を呈したと考えられた。PLIと *Klebsiella variicola* 感染の両者がともに特徴的な肺病変の形成に関与しており、画像所見からの診断が困難となった原因と考えられた。PLI患者では、血小板減少症、凝固障害、呼吸不全を併発していることも多く、肺生検や気管支肺胞洗浄などの侵襲的な検査による確実な診断は困難である³⁾。そのため、実際の臨床現場で確定診断がつくことはかなり珍しく、細菌感染症、真菌感染症の可能性を考慮して広くカバーした抗生剤投与を行うことも多い。しかし、最近、Giemsa染色した喀痰から芽球が検出されたことで白血病性肺浸潤の診断が可能であったとの症例報告もあり、今後の非侵襲的な診断方法となることが期待される⁵⁾。PLIに標準的な治療はなく、原疾患に応じた化学療法が選択される。しかし、PLIの早期診断が早期化学療法導入の一助となりうることは言を待たない。

結 語

両肺に多発する腫瘤陰影を認め、多臓器不全にて入院後早期に死亡し、病理解剖にて急性骨髄性白血病と診断した症例を経験した。すべての臓器に白血病細胞の浸潤を認めており、特に肺は病理所見からPLIと診断した。PLIに空洞形成を伴う肺結節病変を併発した症例は稀であり、*Klebsiella variicola*感染を併発したことが原因となっておりと考えられた。

謝 辞

本論文の執筆にあたり、*Klebsiella variicola*感染に関して貴重なご助言をいただいた、つつみ病理診断科クリニック院長 堤 寛 博士に深謝する。

利益相反：開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Nadia R, Humberto Barrios-Camacho, Josefina D, et al. *Klebsiella variicola*: an emerging pathogen in humans. *Emerg Microbes Infect.* 2019; 8(1) : 973-988
- 2) Makaoui M, Malin V, Muhammad H K, et al. *Klebsiella variicola* Is a Frequent Cause of Bloodstream Infection in the Stockholm Area, and Associated with Higher Mortality Compared to *K. pneumonia*. *PLoS One.* 2014; 9(11) : e113539.
- 3) Girish S, Mylene T, Brett W, et al. Leukemic Involvement in the Thorax. *RadioGraphics.* 2019; 39:44-61.
- 4) Hiroko I, Yosuke M, Yasutaka F. et al. Two autopsy cases of pulmonary leukemic infiltration mimicking severe pneumonia in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res Rep.* 2021; 16: 100269.
- 5) Masahide O, Yoonha L, Yoko O, et al. Leukemic pulmonary infiltration diagnosed by sputum Giemsa-staining. *Rinsho Ketsueki.* 2020;61(3) :257-261.