

大量 AraC 療法後の高度の骨髄抑制時に発症した重症 MRSA 感染症に対し 顆粒球輸血が奏効した急性骨髄性白血病

白鳥 聡一¹⁾ 近藤 健²⁾ 若狭健太郎¹⁾ 井端 淳¹⁾ 庄野 雄介¹⁾
高畑むつみ²⁾ 重松 明男¹⁾ 東梅 友美¹⁾ 加藤菜穂子¹⁾ 太田 秀一²⁾
加畑 馨²⁾³⁾ 武田 紫⁴⁾ 佐藤 典宏⁴⁾ 田中 淳司¹⁾ 浅香 正博²⁾
今村 雅寛¹⁾

症例は 27 歳男性。急性骨髄性白血病 (M2) に対し寛解導入療法にて CR が得られ、地固め療法として大量シタラピン (AraC) 療法を施行した後、重症メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症を発症した。抗生剤、顆粒球コロニー刺激因子製剤、静注用免疫グロブリン製剤 (IVIG) を併用するも、肺炎に伴う呼吸不全で人工呼吸管理を要した。その後再発し、化学療法にて CR が得られた後、再度大量 AraC 療法を施行した。骨髄抑制時に再び重症 MRSA 感染症を発症したが、アフレスシス法にて同胞から採取した顆粒球の輸注を併用し、白血球の増加前に感染症の改善が得られた。血液疾患に併発した重症細菌感染症に対し抗生剤や IVIG が頻用されているが、骨髄抑制時には好中球等との相互作用による効果が十分に発揮されない可能性がある。本症例での 2 回目の MRSA 感染症時には、抗生剤、IVIG に加えて顆粒球輸血 (GTX) を併用した結果、初回と比較して重症化を軽減することができ、その有用性が示唆された。

キーワード：顆粒球輸血 (GTX)、MRSA 感染症、静注用免疫グロブリン製剤 (IVIG)、急性骨髄性白血病 (AML)

緒 言

血液疾患に併発した重症感染症に対し、抗生剤と共に静注用免疫グロブリン製剤 (IVIG) が頻用されている。しかし急性骨髄性白血病 (AML) に対して寛解導入療法を施行された症例の 5~8% が感染症によって死亡しているといった報告もあるように¹⁾、依然として化学療法後の骨髄抑制は感染症の重大な risk factor である。

今回我々は、大量シタラピン (AraC) 療法後の高度な骨髄抑制時に発症した重症メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症に対し、アフレスシス法にて同胞から採取した顆粒球の輸注を併用し、白血球の回復前に感染症の改善が得られた AML 症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：27 歳、男性。

入院目的：白血球増加の原因精査・加療。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2006 年 7 月下旬より下腿に紫斑が出現した。前医における血液検査の結果、白血球数の増加、および赤血球数、血小板数の減少を認めた。白血病を疑われ、翌日当科紹介・入院となった。

入院時現症：身長 177.5cm、体重 65.8kg、血圧 118/66mmHg、脈拍 93/min・整であり、眼瞼結膜に貧血所見を認めた。胸部所見にて呼吸音、心音に異常を認めなかった。腹部は軟、平坦で、肝・脾は触知せず、表在リンパ節も触知しなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血所見は、芽球の出現を伴った白血球数の増加を認め、赤血球数および血小板数の減少も認めた。凝固系では FDP と D-D の上昇がみられ播種性血管内凝固症候群が示唆された。骨髄所見は成熟傾向を示す芽球の増生がみられた。フローサイトメトリー解析上は CD13、33、HLA-DR と骨髄球

1) 北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野

2) 北海道大学大学院医学研究科消化器内科学分野

3) 北海道大学病院検査輸血部

4) 北海道大学病院高度先進医療センター

〔受付日：2008 年 1 月 23 日、受理日：2008 年 9 月 10 日〕

Table 1 Laboratory data and bone marrow aspiration findings on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Bone marrow findings	
WBC	24,300 / μ l	TP	7.6 g/dl	NCC	47.5 \times 10 ⁴ / μ l
seg	27 %	Alb	4.6 g/dl	MgK	1 \times 31.25 / μ l
stab	3.5 %	T-Bil	1.0 mg/dl	M/E	26.5
lym	15.5 %	GOT	13 IU/l	meta	9.4 %
mono	2.0 %	GPT	10 IU/l	stab	9.2 %
meta	4.5 %	LDH	440 IU/l	seg	14.2 %
myelo	16.5 %	ALP	225 IU/l	eosino	3.0 %
promyelo	7.5 %	γ -GTP	17 IU/l	mono	1.6 %
blast	2.5 %	BUN	12 mg/dl	lym	3.0 %
RBC	201 \times 10 ⁴ / μ l	Cr	0.7 mg/dl	plasma	0.4 %
Hb	7.6 g/dl	Na	136 mEq/l	reti	0.2 %
Ht	23.1 %	K	4.5 mEq/l	blast	56.0 %
Plt	2.2 \times 10 ⁴ / μ l	Cl	101 mEq/l		
Reti	23.1 %				
		Serology		Surface marker	
Coagulation		CRP	0.69 mg/dl	CD13, 33, 34, 38, 56, HLA-DR (+)	
PT-%	82.0 %	IgG	1,340 mg/dl	Chromosome	
APTT	31.6 sec	IgA	255 mg/dl	G-Band	46, XY, t(8; 21) (q22; q22)
Fib	244 mg/dl	IgM	192 mg/dl	FISH	AML1-MTG8: 97.2%
FDP	17.2 μ g/dl	EBV-IgG	1.0 G.I	PCR	AML1-MTG8 (+)
D-D	5.62 μ g/dl	EBV-IgM	1.9 M.I		
		EBNA	20 倍		

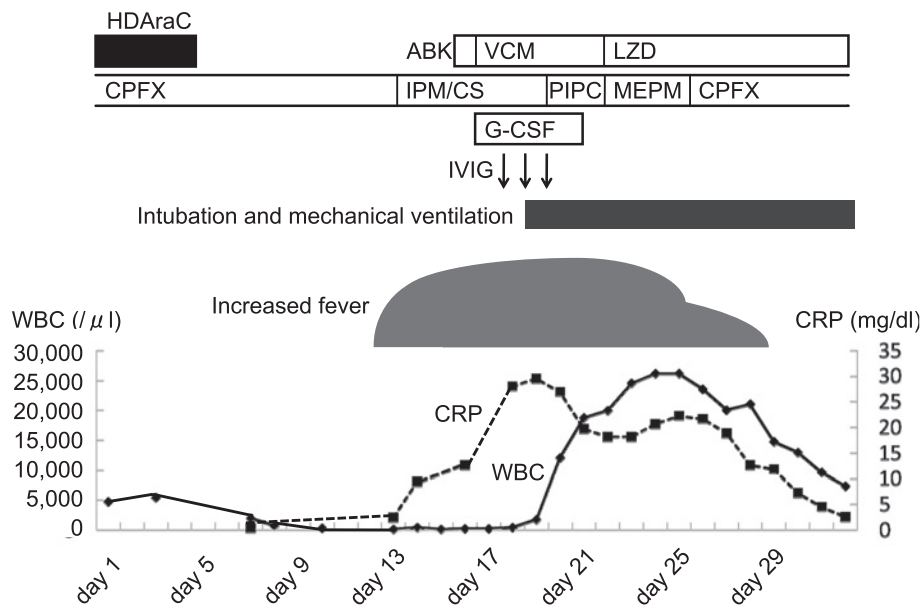


Fig. 1 Clinical course. The first regimen of HD AraC therapy.

HD AraC, high dose cytarabine; ABK, amikacin; VCM, vancomycin hydrochloride; LZD, linezolid; CPFX, ciprofloxacin hydrochloride; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium; PIPC, piperacillin sodium; MEPM, meropenem trihydrate; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor

系マーカーが陽性であり, Fluorescence In Situ HybridizationおよびReverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)にて AML1/MTG8 融合遺伝子が検出され, 染色体分析も全細胞に t(8; 21) (q22; q22) 転座を認めた.

臨床経過①: 以上より AML, M2 (FAB 分類) と診断した. 寛解導入療法としてイダルビシン + AraC 療法

を施行し, 化学療法開始後 30 日目に寛解を確認した. 引き続き地固め療法として大量 AraC 療法 (2g/m², 12 時間毎, 5 日間) を施行した (Fig. 1). 化療後 10 日目より 500/ μ l 未満の好中球減少がみられ, 化療後 12 日目に 40°C 台の発熱が出現し, 呼吸苦も急速に増悪した. 胸部 CT 所見では全肺野に広がる大小様々な結節状陰影を認めた (Fig. 2A). 血液, 喀痰培養から MRSA が検

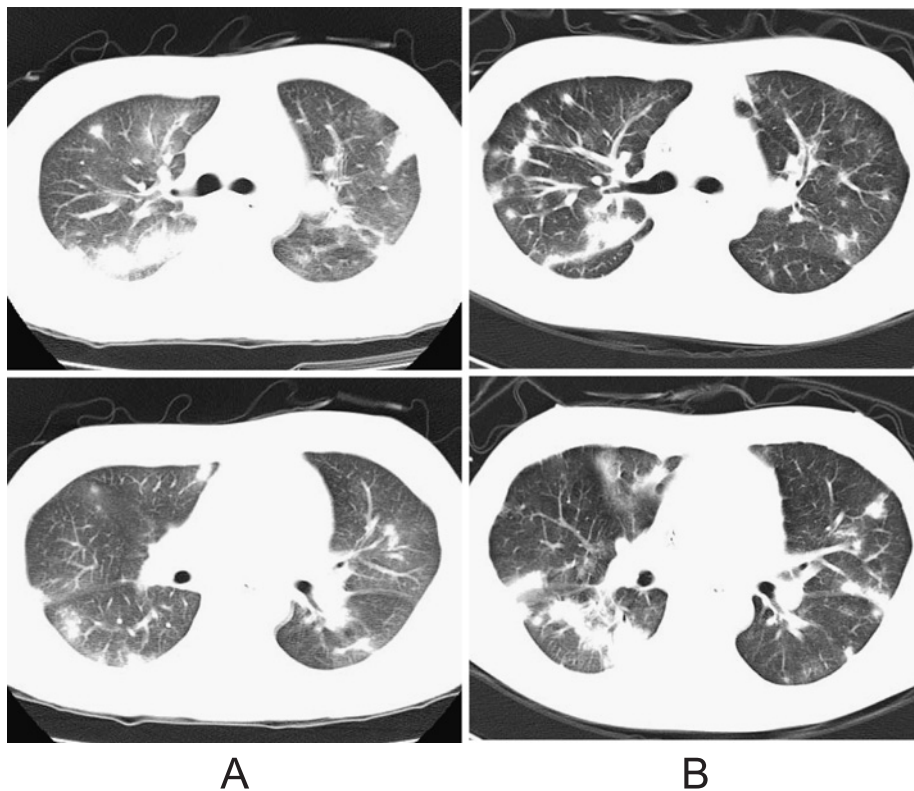


Fig. 2 CT scans of the chest. A: Day 16 of the first HD AraC therapy regimen. B: Day 23 of the second HD AraC therapy regimen.

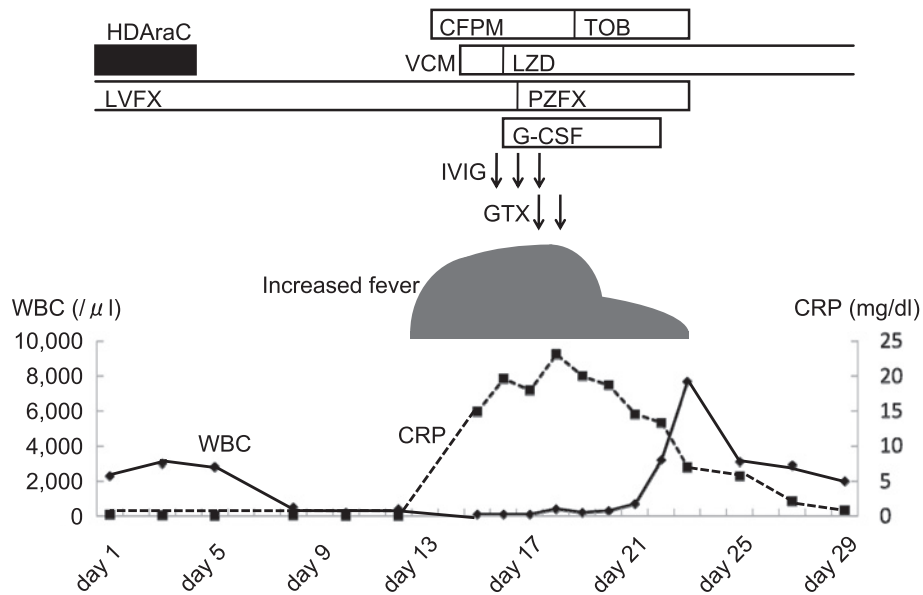


Fig. 3 Clinical course. The second HD AraC therapy regimen. TOB, tobramycin; LVFX, levofloxacin; PZFX, pazufloxacin mesilate; GTX, granulocyte transfusion

出され、MRSA 敗血症に伴う肺化膿症と考えられた。各種抗生剤に加え、IVIIG(5g, 3日間)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤を併用するも肺炎所見から改善せず、化療後17日目には呼吸不全となり、その後19

日間に渡って人工呼吸器による管理を必要とした。その後は化療後20日目に白血球の回復がみられ、呼吸状態も改善した。しかし胸部CT上陰影は残存したため、感染症のリスクを考慮し化学療法は休止する方針とし

Table 2 Processing and transfusion of granulocytes

	Day 1	Day 2
Processing time (min)	117	152
Processing volume (ml/ml/kg)	6,750/135.0	6,572/131.4
Collective volume (ml)	217	283
Transfused WBC/Granulocyte	$1.10 \times 10^{10}/0.87 \times 10^{10}$	$1.75 \times 10^{10}/1.27 \times 10^{10}$
Recipient Pre/Post WBC (μ l)	100/400	400/200
Donor Pre/Post WBC (μ l) (Granulocyte (μ l))	6,200/35,300 (3,503/30,958)	35,500/44,600 (12,602/40,809)
Side effect (donor/recipient)	- / -	- / -

た。

臨床経過②：外来経過観察中も血液学的寛解を維持していたが、RT-PCRにおいてAML1/MTG8は陽性を持続した。前回退院後138日目の当科再入院時の骨髓検査では、芽球が91%と再発が確認され、化学療法を2コース施行し再寛解が得られた。またこの間、培養にて度々MRSAが検出されていたものの重篤な感染症は合併せず、胸部CT上も肺炎像は認めず経過した。また前回の大量AraC療法後、比較的長期に渡り寛解が維持されたことも考慮した結果、疾患のコントロールに重きを置く方針とし再度大量AraC療法を選択した(Fig. 3)。しかし化療後8日目より500/ μ l未満の好中球減少がみられ、化療後13日目より発熱を来しCRPも急増した。呼吸状態も悪化し、胸部CTでは両側肺野末梢を中心に淡い小陰影を散在性に認め、さらに血液培養からMRSAが検出され、前回同様に重症MRSA感染症と判断した。各種抗生剤に加え、化療後15日目よりIVIG(5g, 3日間)を投与し、その翌日よりG-CSF製剤も開始した。さらに化療後17, 18日目には、顆粒球輸血研究会の「顆粒球輸血に関するガイドライン(案)」に則り、当院倫理委員会の承認を得た上で、血液型一致同胞をドナーとしてGTXを施行した²⁾。ドナーには事前に適格性を判断した上で、採取前日にG-CSF製剤(フィルグラスチム600 μ g)、デキサメサゾン8mg、アスピリン100mgを投与した後、Cobe Spectraを用いたアフレスシス法にて顆粒球採取を行い、25Gyの放射線照射後に輸注された。詳細な採取データをTable 2に示す。なお高分子デキストランは用いず、処理量は循環血液量の2倍量に設定した。結果、投与翌日より発熱等の症状の改善やCRPの減少がみられた。そして化療後22日目には白血球の回復を認め全身状態も改善した。なお化療後23日目のCT上、依然として両側肺野の陰影は残存しており(Fig. 2B)、今後は疾患の病勢を含めて詳細に評価し、治療方針を検討する予定である。

考 察

重症感染症に対し、抗生剤とIVIGとの併用療法の臨床的有用性を示す報告は散見されており³⁾、その作用機

序として、①オプソニン作用、②免疫溶菌作用、③毒素・ウイルス中和作用、④抗体依存性細胞障害活性(ADCC)作用が知られている⁴⁾。この内オプソニン作用は、IgG抗体が細菌と結合し、マクロファージや好中球が細菌に結合している抗体のFc領域を捕らえ、細菌を捕食する活性が促進される作用であり、ADCC作用は、NK細胞や単球、好中球がIgG, IgA, IgMのFc領域を介してFc受容体に結合することで、標的細胞を殺傷する活性が促進される作用である。従って本症例における初回投与時には高度の骨髓抑制のため、オプソニン作用やADCC活性が十分に作用しなかった可能性が考えられる。

一方GTXも、G-CSF製剤の開発等によって採取効率が改善されて以降、使用頻度が増加している。現在施行されている顆粒球採取法は、本症例でも用いられた血液成分分離装置によるアフレスシス法の他に、全血200mlあるいは400ml採取後に遠心・分離するバッグ法が挙げられる。アフレスシス法はバッグ法と比較し、大量の血液を処理できる点や2日間連日での採取ができること等より効率的な顆粒球採取が可能と考えられ、本症例においても過去に報告されているバッグ法での採取顆粒球数と比較し、同等以上の採取が可能であった^{5)~7)}。現在のところGTXによって臨床効果が得られるとされる顆粒球数は明らかではないが、より多くの顆粒球が必要と考えられる成人症例において、アフレスシス法は有効な手段と考えられた。その一方で、アフレスシス法はリスクを伴う侵襲的手段であり、採取時は血管迷走神経反射やクエン酸中毒等がみられることよりドナーの安全性については慎重な経過観察を要する。本ドナーでは1日目、2日目共に生命に関する副作用は認められず、安全に施行することができた。

本症例での2回目の重症MRSA感染症時に、初回と比較し感染症の増悪を抑えることができた要因として、①早期に抗MRSA剤を開始したこと、②GTXを併用したことが考えられるが、①については早期にバンコマイシンを開始したものの症状の進行を食い止めることはできなかった。一方②に関しては、施行翌日より(骨髓抑制からの回復前に)明らかな臨床効果が認めら

れた。その一方で施行後の白血球の上昇は軽度であった。GTXの効果の持続期間は明らかではないが、本症例ではGTXによって改善傾向がみられた4日後に骨髄の回復がみられた点も、重症化を防いだ一つの要因と考えられた。なお初回の大量 AraC 療法後、好中球 500/ μ l 未満の骨髄抑制を来した期間は11日間で、骨髄抑制後6日目より G-CSF 製剤 (レノグラスチム 250 μ g) を開始し、その4日後に白血球の回復を認めた。一方2回目の大量 AraC 療法後における骨髄抑制の期間は14日間で、骨髄抑制後9日目より同量でレノグラスチムを開始し、その5日後に白血球の回復を認めており、両者に大きな違いはみられなかった。

IVIG と GTX との併用に関し、Nagler らは造血幹細胞移植後の好中球減少期におけるグラム陰性桿菌による重症細菌性肺炎に対する有効性の報告をしており⁸⁾、他に緑膿菌等による重症感染症に対する報告もみられる⁹⁾¹⁰⁾。MRSA 等のグラム陽性球菌に対する報告は検索の範囲では認められなかったが、本症例でも使用された IVIG の中でも Fc 部分が Intact な PEG 処理 IVIG は、MRSA を含めた各種抗生剤耐性菌に対し高いオプソニン効果を示すといった報告があり¹¹⁾、MRSA に対しても抗生剤や IVIG に GTX を併用することで、より優れた臨床効果が得られると考えられる。

これまでのところ GTX の有効性に関しては、少数例での報告はみられるものの^{12)~15)}、大規模な(後方視的)臨床試験での有効性の証明はなされていない¹⁶⁾¹⁷⁾。本症例の様に、同一症例での同一感染症に対して、GTX の併用による臨床的効果が明確に示された報告はまれであり、GTX の有用性や治療法としての位置づけに重要な役割を果たすと考えられる。

文 献

- Slichter S: Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *New Engl J Med*, 337: 1861—1869, 1997.
- 大坂顯通, 大戸 斉, 菊田 敦, 他: 安全な顆粒球輸血を目指したガイドライン案の作成. *日本輸血学会雑誌*, 50: 739—745, 2004.
- 正岡 徹, 長谷川廣文, 高久史磨, 他: 重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果. *日本化学療法学会雑誌*, 131: 898—901, 2000.
- 辰巳陽一, 金丸昭久: 血液疾患に合併する難治性細菌感染症. *血液フロンティア*, 17: 69—78, 2007.
- Nemoto K, Kikuta A, Ohto H, et al: Collection by a simple bag method and the function of granulocytes in granulocyte transfusion. *Int J Hematol*, 84: 43—47, 2006.
- Kikuta A, Ohto H, Nemoto K, et al: Therapeutic transfusions of granulocytes collected by simple bag method for children with cancer and neutropenic infections: results of a single-centre pilot study. *Vox Sang*, 91: 70—76, 2006.
- Mochizuki K, Kikuta A, Ohto H, et al: Extended storage of granulocyte concentrates mobilized by G-CSF with/without dexamethasone and collected by bag separation method. *Transfus Med*, 17: 296—303, 2007.
- Nagler A, Naparstek E, Engelhard D: Combined therapy of granulocyte transfusions, intravenous opsonins and antibiotics for gram-negative pneumonia in neutropenic cancer patients. *Acta Haematol*, 91: 42—45, 1994.
- Engelhard D, Aker M, Or R, et al: Combined therapy with granulocyte transfusion, intravenous opsonins and antibiotics for overwhelming *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in neutropenic cancer patients. *Pediatr Infect Dis J*, 8: 332—334, 1989.
- 守田玲菜, 橋野 聡, 加畑 馨, 他: RIST 施行時に顆粒球輸血が有効であった肺化膿症合併 MDS RAEB-2 の一例. *臨床血液*, 49: 89—93, 2008.
- 斧 泰雄, 杉山 肇, 他: 薬剤耐性菌に対する免疫グロブリン製剤のオプソニン効果に関する研究. *Medical Postgraduate*, 42: 50—53, 2004.
- Taylor K, Moore D, Kelly C, et al: Safety and logistical use of filgrastim (FG) mobilized granulocytes (FMG) in early management of severe neutropenic sepsis (SNS) in acute leukemia (AL)/autograft. *Blood*, 88 (Suppl 1): 349A, 1996 (abstract).
- Kerr JP, Liakopolou E, Brown J, et al: The use of stimulated granulocyte transfusions to prevent recurrence of past severe infections after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*, 123: 114—118, 2003.
- Lee JJ, Song HC, Chung IJ, et al: Clinical efficacy and prediction of response to granulocyte transfusion therapy for patients with neutropenia-related infections. *Haematologica*, 89: 632—633, 2004.
- Nichols WG, Strauss RG, Ambruso D, et al: G-CSF-stimulated granulocyte transfusions from unrelated community donors for severe infections during neutropenia: a phase II multicenter trial of feasibility and efficacy. *Blood*, 102: 978a, 2003.
- Hubel K, Carter RA, Liles WC, et al: Granulocyte transfusion therapy for infections in candidates and recipients of HPC transplantation: a comparative analysis of feasibility and outcome for community donors versus related donors. *Transfusion*, 42: 1414—1421, 2002.

- 17) Safdar A, Hanna HA, Boktour M, et al: Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia: retrospective case-control analysis of 491 episodes of candida species bloodstream infections. *Cancer*, 101: 2859–2865, 2004.

EFFICACY OF GRANULOCYTE TRANSFUSION FOR SEVERE METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS INFECTION AFTER HIGH-DOSE CYTARABINE FOR ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA

*Souichi Shiratori*¹⁾, *Takeshi Kondo*²⁾, *Kentaro Wakasa*¹⁾, *Makoto Ibata*¹⁾, *Yusuke Shono*¹⁾, *Mutsumi Takahata*²⁾, *Akio Shigematsu*¹⁾, *Tomomi Toubai*¹⁾, *Naoko Kato*¹⁾, *Shuichi Ota*²⁾, *Kaoru Kahata*²⁾³⁾, *Yukari Takeda*⁴⁾, *Norihiro Sato*⁴⁾, *Junji Tanaka*¹⁾, *Masahiro Asaka*²⁾ and *Masahiro Imamura*¹⁾

¹⁾Department of Hematology and Oncology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Gastroenterology and Hematology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Medical Laboratory and Blood Center, Hokkaido University Hospital

⁴⁾Translational Research and Clinical Trial Center, Hokkaido University Hospital

Abstract:

A 27-year-old man with acute myelogenous leukemia (AML, M2) who was in complete remission following induction therapy was treated with high-dose cytosine arabinoside (HD AraC). He subsequently developed severe pneumonia, caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), as a result of bone marrow suppression. In spite of treatment with antibiotics, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and intravenous immunoglobulin therapy (IVIG), his condition deteriorated into respiratory failure, and he required artificial respiration support. He later relapsed, but achieved complete remission following two courses of re-induction chemotherapy. He was treated with HD AraC again, which once more led to severe MRSA infection. He was then transfused granulocytes from a sibling donor by the apheresis method combined with antibiotics, G-CSF and IVIG, which resulted in a clinical improvement. Antibiotics and IVIG are widely employed in the treatment of severe bacterial infections in patients with hematological malignancies; however the effect of IVIG is not fully obtained in neutropenic conditions, since immunoglobulin requires the co-operation of neutrophils to be effective against bacterial infection. In our case, granulocyte transfusion (GTX) appeared to have prevented the deterioration of MRSA infection, suggesting that combination therapy with antibiotics, IVIG and GTX might be valuable in critically neutropenic patients suffering from severe infection.

Keywords:

granulocyte transfusion (GTX), MRSA infection, intravenous immunoglobulin therapy (IVIG), acute myelogenous leukemia (AML)