

症例報告

骨髓非破壊的同種末梢血幹細胞移植を施行した 全身メチシリン耐性ブドウ球菌感染症を 合併した成人 T 細胞性白血病の 1 例

増子 忍 堤 豊 井端 淳
金森 弘恵 西尾 太郎 小原 慎司
盛 暁夫 小椋 庸隆 政氏 伸夫

Non-myeloablative stem cell transplantation (NST) in adult-T cell leukemia (ATL) case with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in severe skin lesions and ulcers

Shinobu MASHIKO, Yutaka TSUTSUMI, Makoto IBATA,
Hiroe KANAMORI, Taro NISHIO, Shinji OBARA,
Akio MORI, Nobutaka OGURA, Nobuo MASAUZI

Key words : methicillin — resistant *staphylococcus aureus* —
adult-T cell leukemia — non-myeloablative stem cell
transplantation — Vancomycin

要 旨

メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) は骨髓移植早期の白血球減少時に重篤な感染症を合併する危険因子の一つと考えられる。今回我々は重篤な全身皮膚潰瘍を併発し、MRSA 感染症を合併した症例に骨髓非破壊的同種末梢血幹細胞移植を施行した。本症例は皮膚潰瘍、尿、便、咽頭、血液より MRSA を検出し、バンコマイシンで治療したものの血液以外の検体からは MRSA は消失し得なかった。骨髓非破壊的末梢血幹細胞移植後早期に潰瘍と MRSA は消失した。本症例は正常皮膚による感染症に対する防御機能が重篤な皮膚潰瘍によって破壊されていたにもかかわらず骨髓非破壊的末梢血幹細胞移植後の白血球減少期間に重篤な感染症の徴候もなく無事に生着した。若干の考察を加え報告する。

はじめに

大量化学療法や免疫抑制療法は骨髓移植での重篤な感染症の原因となる。また長期にわたる白血球減少は骨髓

移植期間中の感染症発症の原因となる¹⁾。メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) 保因者は骨髓移植後早期の白血球減少期間中に MRSA による重篤な感染症を合併する可能性がある。今回我々は重篤な全身皮膚潰瘍を併発し、皮膚潰瘍、尿、便、咽頭、血液より MRSA を検出し、MRSA 感染症を合併した成人 T 細胞性白血病 (ATL) の症例に対して骨髓非破壊的な前処置による同種末梢血幹細胞移植を施行した。難治性であった皮膚潰瘍は移植後早期に改善し、MRSA 感染症の消失が認められた。これらは成人 T 細胞性白血病に対する前処置、全身照射、および移植片対白血病効果による皮膚潰瘍の改善に伴い MRSA 感染が消失したものと考えられた。

症 例 報 告

症 例：50歳、男性

主 訴：全身の皮膚腫瘍病変の原因検索

現病歴：2002年1月から全身に紅斑が出現してきたが放置していた。同年7月末に下肢痛と浮腫が出現し、近医を受診し成人 T 細胞性白血病を疑われた。患者本人の希望で当院に紹介をされ、精査加療目的で同年8月6日

に入院となった。

入院時現症：眼瞼結膜に貧血無し，心音，肺音異常なし，頸部，腋下，ソケイ部に母指頭大のリンパ節腫脹あり，体幹を中心に紅斑と腫瘍病変を認めた。

入院時検査所見：白血球数 27500/ μ l(花弁状異常リンパ球 24%)，Hb 15.5g/dl，血小板 40.3×10^4 / μ l，総蛋白 7.7g/dl，T-Bil 0.3mg/dl，GOT 15IU/l，GPT 18 IU/l，LDH 248IU/l，ALP 219IU/l， γ -GTP 29 IU/l，CRP 0.1mg/dl，可溶性インターロイキン2レセプター (sIL2レセプター) 7000U/ml，血清および皮膚の紅斑にCD4細胞の浸潤を認め，同細胞でヒト T 細胞白血病ウイルス-1 (HTLV-1) が陽性であった。

臨床経過：入院後，LSG15プロトコール，デオキシコフロマイシン，エトポシド，ATRA (ベサノイド) 等の様々な集学的化学療法を用いたが可溶性 IL2レセプターは49600U/ml と上昇し続け，全身の皮膚病変は腫瘍が決壊し潰瘍を形成するに及んだ (図 1 A)。入院時より咽頭から MRSA が検出されていたが，発熱が続き皮膚潰瘍，便，尿，咽頭そして血液培養からも MRSA が検出された。このためバンコマイシンの投与を開始し，血液培養から MRSA は検出されなくなったが，皮膚潰瘍，便，尿，咽頭からは MRSA は消失し得なかった。全身状態も悪化し，European Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status で IV の状態であった。病勢のコントロールに造血幹細胞移植が必要と考えられたが，感染症と全身状態から骨髓破壊的な前処置による造血幹細胞移植は不可能と考えた。このため当院の倫理委員会および患者本人，家族の同意を得て，2004年5月14日に HLA 完全一致の同胞より骨髓非破壊的同種末梢血幹細胞移植 (NST) を施行した。移植時の経過を下記に示す (図 2)。前処置はフルダラビン $30\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日，全身放射線照射 2Gy を 3 回施行し，移植片対宿主病 (GVHD) 予防にシクロスポリン $3\text{mg}/\text{kg}$ を持続注入で投与した。白血球は移植後 day 13 にすみやかに生着した (variable number



図 1

Skin lesion of the patient A. Erythematous eruptions were observed all over his head, body, and extremities before NST. These lesions were all positive for MRSA. B. Healing of skin lesions was observed after NST.

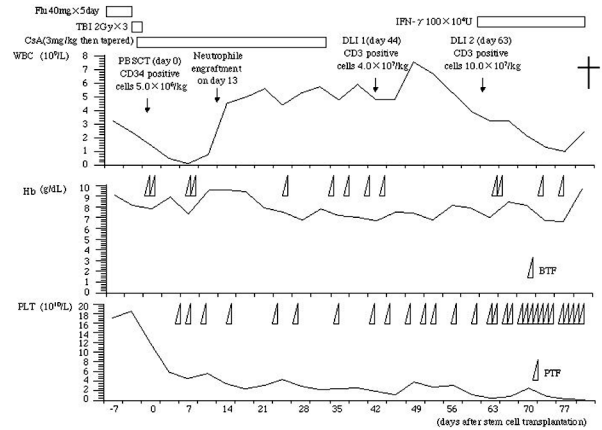


図 2

of tandem repeat : VNTR で完全キメラを確認した)。NST 後皮膚潰瘍は徐々に改善し (図 1 B)，白血球生着後には咽頭，尿，便，皮膚の MRSA も消失した。生着後 ATL の病勢は一時抑えられていたが，原病の再増悪を認め，ドナーリンパ球輸注，インターフェロンにての治療を行ったが，さらに病勢は悪化し 2004年8月9日に永眠された。本症例は皮膚の潰瘍病変によって正常な皮膚の防御機能が破壊された状態であったが，白血球数減少期間中に重篤な感染症の徴候もなく，むしろ皮膚病変の改善に伴い MRSA 感染も改善した。

考 案

同種骨髓移植後には拒絶，GVHD などの合併症があるが，感染症はもっとも重要で時に致命的な合併症となることがある。骨髓移植時の抗生物質の予防投与により白血球減少時の感染症の機会を減らす事が可能である^{2,3)}。同様に抗生物質の投与により骨髓移植時の感染の重症度を軽減する事が可能である。しかし beta-lactum 系抗生物質に対して gram 陽性球菌，特に Streptococcus 属などは容易に耐性を獲得する。MRSA は最近 7 年間で 15% の骨髓移植の症例に認められるようになった²⁾。MRSA キャリアーに対する骨髓移植後の長期にわたる顆粒球減少状態は移植後早期の感染症の原因となることがある⁴⁾。肝移植症例において，免疫抑制剤投与中に MRSA に対する抗生物質予防投与が行われていない症例は移植後早期に MRSA 感染症を発症する可能性がある⁵⁾と報告されている⁵⁾。

抗真菌剤の予防投与にて過去の真菌感染症の再増悪を来すことなく移植に成功したという報告が散見される^{6,7)}。加藤らは MRSA 保因者の骨髓移植においてバンコマイシンの予防投与で MRSA の感染症を生じることなく移植に成功したと報告している。その一方でバンコマイシン非投与例で白血球減少期間中に MRSA 感染による敗血症を発症した症例を報告している⁸⁾。

今回我々の症例は、移植前に皮膚潰瘍、尿、便、血液、咽頭から MRSA が検出されたが、バンコマイシンの予防投与、および骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植 (NST) によって MRSA 感染症を発症することはなかった。今回 MRSA の感染症の発症を予防できたのはおそらく本例の MRSA がバンコマイシンに対して十分な感受性を有していた可能性があること、加えて NST によって皮膚の潰瘍が早急に快方に向かったためと考えられる。NST 後に皮膚病変の改善が認められているため、移植片対リンパ腫効果が皮膚病変の改善に有効であった可能性がある。また骨髄非破壊的な移植前処置と全身照射も皮膚潰瘍の改善に効果があったと考えられた。

今回の我々の経験から、たとえ正常皮膚の感染防御の破綻した状態で MRSA 感染症があったとしても、MRSA に対するバンコマイシンの予防投与で造血幹細胞移植は可能であると考えられた。さらに全身照射と末梢血幹細胞を用いた骨髄非破壊的な造血幹細胞移植が皮膚潰瘍の早期改善を促したものと考えられた。

文 献

1. Ninin E, Milpied N, Moreau P, et al. : Longitudinal study of bacterial, viral, and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 41-47.
2. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, et al. : Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial blood-stream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 947-953.
3. Yuen KY, Woo PC, Hui CH, et al. : Unique risk factors for bacteraemia in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after engraftment. *Bone Marrow Transplant* 1998 ; 21 : 1137-1143.
4. Knowles S, Herra C, Devitt E, et al. : An outbreak of multiply resistant *Serratia marcescens*: the importance of persistent carriage. *Bone Marrow Transplant* 2000 ; 25 : 873-877.
5. Bert F, Galdbart JO, Zarrouk V, et al. : Association between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and infection in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 1295-1299.
6. Wang JT, Yao M, Tang JL, et al. : Prior invasive fungal infection is not a contraindication for subsequent allogeneic bone marrow transplantation in adult patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 4000-4001.
7. Sevilla J, Hernandez-Maraver D, Aguado MJ, et al. : Autologous peripheral blood stem cell transplant in patients previously diagnosed with invasive aspergillosis. *Ann Hematol* 2001 ; 80 : 456-459.
8. Kato N, Tanaka J, Mori A, et al. : The risk of persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2003 ; 82 : 310-312.