

症 例

肺アスペルギルス症に対して顆粒球輸血が有効であった 最重症型再生不良性貧血の一例

武岡 康 信¹、古賀 裕 規¹、百瀬 大¹、
岡本 秀一郎²、太田 健介²、中根 孝彦¹、
康 秀男¹、寺田 芳樹¹、高 起良¹、
山根 孝久¹、日野 雅之¹

¹大阪市立大学医学部附属病院血液内科・造血細胞移植科

²大阪府済生会中津病院血液内科

重症・最重症の再生不良性貧血に対しては、若年症例で HLA 一致同胞ドナーが得られた場合には同種移植が第一選択の治療となる。それ以外の場合には、免疫抑制療法として抗胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin, ATG) とシクロスポリン (cyclosporine A, CSA) の併用による免疫抑制療法が行われる。この治療は 60~80% の患者で効果が認められるが、効果の発現までには 3 ヶ月以上を要する。そのため最重症型の場合には、長期にわたり好中球減少が遷延することとなり、重篤な感染症を発症する場合も多い。今回、免疫抑制療法中に発症した肺アスペルギルス症に対して、顆粒球輸血が有効であった症例を経験したので報告する。

Key Words : 再生不良性貧血 (aplastic anemia)、顆粒球輸血 (granulocyte transfusion)、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、肺アスペルギルス症 (pulmonary aspergillosis)

はじめに

再生不良性貧血は、何らかの原因により造血幹細胞が減少し骨髄の低形成と汎血球減少を来たす症候群である。多くの場合、自己免疫による造血幹細胞の障害が発症に関与していると考えられている。血球減少の程度により軽症から最重症に分類され、重症・最重症の若年症例に対しては、同胞の HLA 適合ドナーが得られた場合には同種移植が第一選択の治療となる¹⁾。ドナーが得られない場合には抗胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin, ATG) とシクロスポリン (cyclosporine A, CSA) の併用による免疫抑制療法が行われる。この治療は 60~80% の患者で効果が認められるが、効果の発現までには 3 ヶ月以上を要する²⁻⁴⁾。そのため最重症型の場合には、長期にわたり好中球減少が遷延することとなり、重篤な感染症を発症する場合も多い。一方、抗癌剤治療後や同種移植後の好中球減少期の感染症に対して、顆粒球輸血の有効性が報告されている^{5,6)}。これは健康ドナーに顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を投与した後に顆粒球を採取し、患者に輸血するものである。

今回、再生不良性貧血に対する免疫抑制療法中に発症した肺アスペルギルス症に対して、顆粒球輸血が有効であった症例を経験したので報告する。

症例

患者 : 25 歳、男性

主訴 : 発熱

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2007 年 9 月 20 日ごろより歯肉出血が出現。9 月 26 日より体幹に紫斑が出現。28 日には発熱も伴うようになったため近医を受診。血液検査にて汎血球減少を認めたため 29 日に前医に入院となった。血液検査、骨髄生検にて再生不良性貧血・最重症型と診断。抗生剤や G-CSF の投与を開始された。一旦は解熱が得られたものの 10 月 14 日より高熱が出現。同種移植の考慮も必要であると判断され 10 月 18 日に当院に転院となった。

入院時現症 : 意識清明、身長 174 cm、体重 56 kg、体温 38.1°C、血圧 120/60 mmHg、脈拍 72/分・整。SpO₂ 99% (room air)。眼球結膜に貧血を認める。体幹に点状出血が散在している。粘膜出血はみられない。胸腹部の理学所見に異常なし。神経学的所見に異常なし。

入院時検査所見 (表 1)

汎血球減少を認めた。白血球数は 300/ μ l であり顆粒球は 0%であった。CRP 14.9 mg/dl と高値であり、感染症によるものと考えられた。同胞には HLA 一致ドナーは得られなかった。

表 1 入院時検査所見

<Peripheral blood>		<Blood chemistry>		<Coagulation>	
WBC	300 / μ l	CRP	14.9 mg/dl	PT	12.4 sec
Neu	0 %	TP	5.8 g/dl	PT-INR	1.06
Ly	100 %	Alb	2.9 g/dl	APTT	34.7 sec
RBC	287 x 10 ⁴ / μ l	T-Bil	0.5 mg/dl	FBG	596 mg/dl
Hb	8.3 g/dl	AST	11 IU/l	FDP	5.1 μ g/ml
Ret	0t ‰	ALT	20 IU/l		
Plt	1.7 x 10 ⁴ / μ l	LDH	87 IU/l		
		BUN	18 mg/dl		
		Cre	0.75 mg/dl		
		Na	145 mEq/l		
		K	3.5 mEq/l		
		Cl	107 mEq/l		

入院後経過 (図 1)

入院後、ミノサイクリン・バニペネム・フルコナゾールの投与を開始した。G-CSF の投与は継続した。10月25日には解熱が得られたため、10月26日より免疫抑制療法を開始した。ATG (リンフォグロブリン®) 15mg/kg/day、day1~5と CSA 6mg/kg/day の投与を行った。

副作用は軽度の発熱と掻痒感のみであり、数日で消失した。11月4日(免疫抑制療法10日目)より発熱の悪化を認め、胸部レントゲンにて右中肺野に結節影の出現を認めた。CT では周囲に halo を伴う結節影であった(図 2-A)。血液検査にてアスペルギルス抗原が陽性であり、肺アスペルギルス症と診断した。フルコナゾールをポリコナゾールに変更したが、投与1週間後

も発熱は悪化した。そのため、倫理委員会の承認を得た上で顆粒球輸血を行うこととした。これまでの報告や顆粒球輸血に関するガイドライン(案)に沿ってドナーの選定・G-CSF 投与・顆粒球採取を行った⁷⁾。ドナーは血液型一致の父親と甥とし、ともに健康状態に問題がないことを確認した。採取の18時間前に G-CSF を 10 μ g/kg 皮下注射した。COBE spectra®を用いて、アフエレーシス法により顆粒球採取を行った。血液の処理量は 7 l とし、赤血球沈降剤とし hydroxyethyl starch (HES)、血液の凝固防止に 10% クエン酸ナトリウムを用いた。採取後直ちに 25Gy の放射線照射を行い、2時間かけて患者に輸血した。

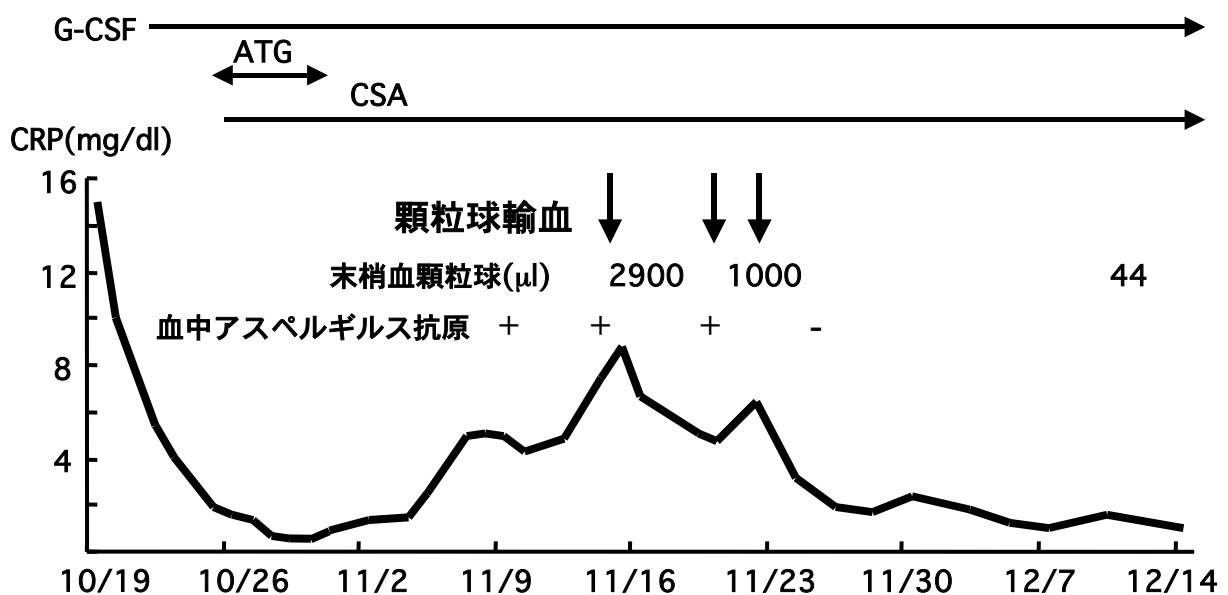


図 1 入院後経過

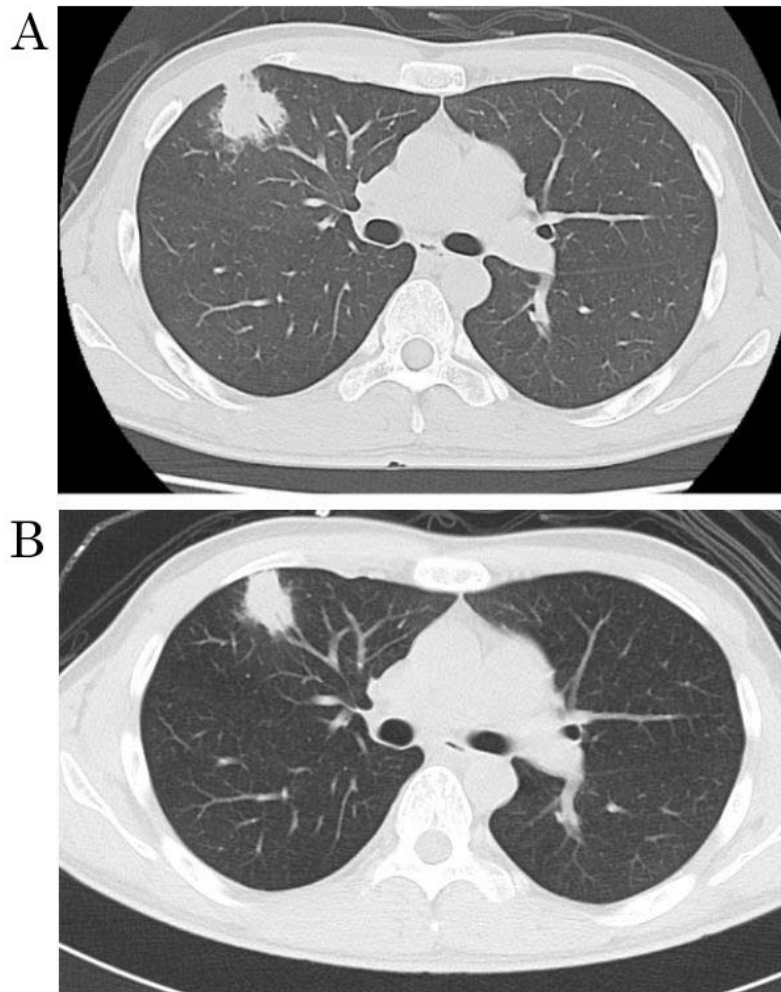


図2 胸部CT

11月14日、19日、22日にそれぞれ 10.0×10^{10} 個、 9.8×10^{10} 個、 7.3×10^{10} 個の顆粒球を輸血した。15日、20日の患者末梢血中の顆粒球は、 $2900/\mu\text{l}$ 、 $1000/\mu\text{l}$ に増加した。採取の副作用として頭痛・腰痛が出現したが軽度であり、経過観察のみで消失した。患者への輸血時の副作用はみられなかった。11月22日より解熱がみられ、胸部レントゲンやCTでも結節影の縮小を認めた(図2-B)。また、血中のアスペルギルス抗原も陰性化した。

その後は高熱の出現はなく、全身状態は良好に保たれている。これまでの血液検査では、血小板輸血への不応性は出現しておらず、抗HLA抗体の出現もみられていない。

また12月14日(免疫抑制療法50日目)には、末梢血中の顆粒球は $44/\mu\text{l}$ と増加しており、免疫抑制療法の効果と考えられた。

考察

最重症型の再生不良性貧血であり、末梢血の顆粒球は $0/\mu\text{l}$ と著明に減少していた。同胞には同種移植のHLA適合ドナーが得られなかったため、免疫抑制療法を行うこととした。

免疫抑制療法の効果が得られるまでは通常2ヶ月以上必要であり、最重症型の場合には奏功率が40%程度に低下するとの報告もある³⁾。そのため早期の顆粒球回復を図るために臍帯血移植も検討した。しかしながら再生不良性貧血に対する非血縁ドナーからの移植については意見が定まっておらず、臍帯血移植についてはほとんどが症例報告にとどまるのが現状である。そのため免疫抑制療法を選択した。

抗生剤や抗真菌剤の投与で感染症をコントロールした後に免疫抑制療法を開始した。治療開始後10日目に胸部レントゲンに結節影が出現

した。著しい血球減少があったため気管支鏡検査は行わなかったが、特徴的な CT 画像と血中のアスペルギルス抗原の陽性化から、肺アスペルギルス症と診断した。第一選択薬であるポリコナゾールの投与を開始したが改善を認めなかった。その時点で顆粒球の増加は全く見られず、顆粒球数の回復にはさらに 1、2 ヶ月以上かかると予想された。そのため顆粒球輸血を行うこととした。

1960 年代から顆粒球輸血の報告があるが、効果が不十分であり 1980 年代にはほとんど行われなくなった。その後 1990 年代から、顆粒球輸血の有効性を示す報告がされるようになった^{8,9)}。その最大の要因は顆粒球の動員に G-CSF が用いられるようになったことである。それ以前は、採取できる顆粒球数はせいぜい 2×10^{10} 個であったが、G-CSF の使用により $5 \sim 10 \times 10^{10}$ 個以上の採取が可能となった。高度の顆粒球減少があり感染症を生じている患者に行われている報告が多いが、同種移植後に予防的に行っている報告もある¹⁰⁾。これまでの報告では、感染症に対して有効性を発揮するためには最低でも 2×10^{10} 個以上の顆粒球が必要であるとされている。なお健常人では、 6×10^{10} 個/日の顆粒球が産生されているとされる。ABO 型の一致したドナーに、 $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ の G-CSF を皮下注射し、12~18 時間後に採取を行う方法が用いられる。G-CSF にデキサメサゾンを加えたほうが、多数の顆粒球を採取できると報告されている。採取は機械によるアフエレーシス法を用い、7~10 l の血液を処理する。採取に要する時間は 2~3 時間である。

輸血による移植片対宿主反応 (GVHD) を予防するために、採取した血液に 15~50Gy の放射線照射を行う必要がある。顆粒球輸血により十分な効果が得るためには、ドナーの末梢血中の顆粒球を $500/\mu\text{l}$ 以上に保つ必要があるとされる。輸血された顆粒球は数日で消失するため、複数回の輸血が必要となる。ドナーへの副作用は、G-CSF によるものとアフエレーシスに伴うものが挙げられる。末梢血幹細胞採取に際して、健常人ドナーへの G-CSF の投与はリスクに見合うものであると考えられている¹¹⁾。顆粒球採取での G-CSF 投与量はより少量であり、重大な危険は少ないと考えられる。しかしながらアフエレーシスの際に用いられる HES については蓄積性など未解決な問題がある。レシピエントへの副作用としては低酸素血症が 0.1% の患者に生じるが、それ以外は軽度であるとされる。長期の副作用として、抗 HLA 抗体や抗顆粒球抗体が出現し、輸血不応性を引き起こす場合がある。血小板輸血への不応性の有無が指標として用いることができる報告されている。

G-CSF が使用されるようになり、顆粒球輸血

の有効性を示す報告がされるようになった。しかしながらそのほとんどが少数例の後ろ向きの検討であり、対象患者・採取方法・効果判定基準も様々であり、安全性や有効性の判断を困難としている。現在、欧米で無作為化の第 III 相試験が計画されており⁸⁾、その結果が待たれる。

おわりに

肺アスペルギルス症に対して顆粒球輸血が有効であった症例を経験した。顆粒球輸血の有効性については様々な意見がある。ドナーに対する安全性など解決すべき課題は多く、欧米で計画中の無作為試験の結果が待たれる。

文献

- 1) Young NS, et al.: Current concept in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* **108**: 2509-2519, 2006
- 2) Marsh J, et al.: Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* **93**: 2191-2195, 1999
- 3) Bacigalupo A, et al.: Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* **95**: 1931-1934, 2000
- 4) Teramura M, et al.: Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood* **110**: 1756-1761, 2007
- 5) Price TH, et al.: Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **95**: 3302-3309, 2000
- 6) Ofran Y, et al.: Granulocyte transfusions for neutropenic patients with life-threatening infections: a single centre experience in 47 patients, who received 348 granulocyte transfusions. *Vox Sang* **93**: 363-369, 2007
- 7) 大坂顯通, ほか: 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
- 8) Price TH: Granulocyte transfusion therapy: it's time for answer. *Transfusion* **46**: 1-5, 2006
- 9) Atallah E, Schiffer CA: Granulocyte transfusion. *Curr Opin Hematol* **13**: 45-49, 2006

- 10) Oza A, et al.: Granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized prophylactic granulocyte transfusions given after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation result in a modest reduction of febrile days and intravenous antibiotic usage. *Transfusion* **46**: 14-23, 2006
- 11) Anderlini P, Champlin RE: Biologic and molecular effects of granulocyte colony-stimulating factor in healthy individuals: recent findings and current challenges. *Blood* **111**: 1767-1772, 2008

受付 : 2007 年 12 月 3 日

受理 : 2007 年 12 月 20 日