

症 例

同種骨髄移植後再発に対する骨髄非破壊的臍帯血移植施行後、 *Candida krusei* 敗血症を合併した myelodysplastic syndrome/acute myelocytic leukemia

中 根 孝 彦¹、山 根 孝 久¹、相 本 瑞 樹¹、赤 澤 結 貴¹、
和 田 恵 里¹、市 原 弘 善¹、康 秀 男¹、武 岡 康 信¹、
寺 田 芳 樹¹、高 起 良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

患者は27歳、男性。2004年4月に refractory anemia with excess of blasts in transformation と診断され、経過観察されていたが、myelodysplastic syndrome/acute myelocytic leukemia に進行が見られ、同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation、allo-HSCT) を目的に当科入院となった。cytarabine、aclerubicin および granulocyte-stimulating factor 併用療法を2コース施行したが白血球細胞は残存していた。非寛解状態で2005年1月20日に HLA 一致非血縁者間骨髄移植を施行、完全寛解となったが2006年10月に再発した。再寛解導入療法により白血球細胞減少が認められたため、2007年3月28日に HLA 2座不一致臍帯血移植を施行した。移植時および移植後第3病日の血液培養で *Corynebacterium* ならびに *Candida krusei* をそれぞれ検出、抗菌薬および抗真菌剤投与を開始した。第9病日に pre-engraftment immune reaction を合併したため、methyl-prednisolone (mPSL) 併用を開始した。第11病日にβD グルカン著明上昇、全身筋肉痛悪化、多臓器不全を合併、集学的加療を行ったが第15病日に永眠された。Allo-HSCT、特に臍帯血移植では真菌感染症合併が比較的高頻度に見られ、重症化することも少なからず経験する。近年、新規抗真菌剤が開発され、深在性真菌感染症に対する新しいガイドラインも公表された。今回、allo-HSCT に伴う *Candida* 敗血症について文献的考察を加え報告する。

Key Words : 臍帯血移植 (cord blood transplantation)、カンジダ・クルゼイ (*Candida krusei*)、抗真菌剤 (antifungal drug)

はじめに

同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation、allo-HSCT) は、急性骨髄性白血病における根治的治療として有用な治療である。Allo-HSCT 後深在性真菌症は fluconazole (FLCZ) 予防内服下では3%程度の患者に認められると報告されている¹⁾。特に *Candida* 感染症は移植後早期の好中球減少期の合併症として重要であるが、FLCZ 予防内服下での発症率は3%程度と低い²⁾ が *Candida krusei* は一般に FLCZ 耐性であることが知られており、注意を要する。近年、新たな抗真菌剤開発に伴い、「深在性真菌症の診断・治療のガイドライン2007」が公表された³⁾。今回我々は臍帯血移植後早期に *Candida krusei* 敗血症を合併し、死亡に至った myelodysplastic syndrome/acute myelocytic leukemia (MDS/AML) 例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例

患者 : 27歳、男性
主訴 : 全身倦怠感

既往歴 : 15歳時、虫垂炎 (手術)

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2003年11月、全身倦怠感にて近医受診、FAB分類、MDS (refractory anemia with excess of blasts in transformation) と診断 (骨髄中芽球25.6%)、当科紹介となった。HLA一致、1座不一致同胞が存在しなかったことより骨髄移植推進財団に登録した。2004年3月から8月の間、aclerubicin (20 mg、day 1~4点滴)、cytarabine (Ara-C、16 mg x 2回/日、day 1~12皮下注) および granulocyte-stimulating factor (G-CSF、50 µg/日、day 1~12) 併用療法を2コース施行したが、白血球細胞は残存していた。2005年1月20日に HLA 一致骨髄バンクドナーより非血縁者間骨髄移植 (前処置治療は静注用 busulfan 10 mg/kg、cyclophosphamide 120 mg/kg および total lymphoid irradiation 7.5Gy 併用療法を施行、acute graft versus host disease (acute GVHD) 予防として cyclosporine および短期 methotrexate を用いた) を施行した。これにより完全寛解に至り、寛解を維持していたが、2006年10月に再発したため、11月より idarubicin および Ara-C 併用療法を施行したが非

寛解、2007年1月より fludarabine (Flu)、Ara-C、G-CSF および mitoxantrone (MIT) 併用療法 (FLAGM 療法) を施行したところ骨髄中芽球が10%以下まで減少を認め、外来経過観察となった。今回、骨髄非破壊的前処置での臍帯血移植を目的として入院となった。

入院時現症：意識清明、血圧 106/70 mmHg、脈拍 90/分・整、SaO₂ 100% (room air)。眼瞼結膜軽度貧血あり、眼球結膜黄染なし。胸部では心雑音なし、呼吸音異常なし。腹部、肝脾触知せ

ず。表在リンパ節触知せず。下肢に浮腫なし。

入院時検査所見：入院時血液検査 (表 1) ではフェリチン高値、βD グルカン軽度上昇、胆道系酵素上昇を認めた。骨髄検査では総有核細胞数 19500/μl と低形成、M/E 比 1.4 であり、小型～やや大型で N/C 比の大きい顆粒形成の乏しい芽球を 5.2%に認めた。表面抗原解析では、CD13、33、34、117、HLA-DR 陽性であった。その他、胸部レントゲン、心電図、心エコー、呼吸機能検査において異常は見られなかった。

表 1 入院時検査所見

末梢血		生化学		血清免疫学	
WBC	2000 /μl	CRP	0.41 mg/dl	IgG	1480 mg/dl
stab	10%	TP	6.7 g/dl	IgA	14 mg/dl
seg	41%	Alb	3.9 g/dl	IgM	32 mg/dl
lym	20%	T-Bil	0.3 mg/dl	βD グルカン	15.0 pg/ml
mono	23%	AST	35 IU/l	HBs Ag	(-)
eos	4%	ALT	58 IU/l	HBs Ab	(-)
baso	0%	ALP	378 IU/l	HCV Ab	(-)
RBC	323 x 10 ⁴ /μl	γGTP	104 IU/l	HTLV-1	(-)
Hb	10.0 g/dl	LDH	309 IU/l	HIV	(-)
Ht	30.7%	BUN	12 mg/dl		
Plt	8.1 x 10 ⁴ /μl	Cre	0.59 mg/dl		
Ret	38‰	UA	3.2 mg/dl		
凝固		Na	139 mEq/l		
PT-INR	1.06	K	4.3 mEq/l		
APTT	38.7 sec	Cl	104 mEq/l		
FBG	291 mg/dl	フェリチン	3756.4 ng/ml		
FDP	< 1.0 μg/ml				

入院後経過 (移植日を day 0 として記載) : 2 回目の allo-HSCT であり骨髄破壊的前処置は移植関連合併症のリスクが高くなることが予想され、前処置は骨髄非破壊的前処置を施行することとした。しかし FLAGM 療法により腫瘍コントロールは可能であったものの非寛解期移植であることを考えると骨髄非破壊的前処置での臍帯血移植では graft versus leukemia effect (GVL 効果) 発現までの腫瘍コントロールが困難であると考え、FLAGM 療法に引き続き骨髄非破壊的前処置での臍帯血移植を行った。前処置は day -14 より FLAGM 療法 (Flu 15 mg/m² x 2/日、day -13~-12; Ara-C 2 g/m² x 2/日 ; day -13~-12、MIT 10 mg/m²/day、day -13~-12; G-CSF 300 μg/m²、day -14~-13) を施行し、day -8 より骨髄非破壊的前処置 (Flu 25 mg/m²/日、day -8~-4; melpharan 40 mg/m²/日、day -3~-2; total body irradiation 2 Gy x

2/日、day -1) 施行後、臍帯血移植を施行した (輸注有核細胞数は 3.1 x 10⁷/kg、CD34 陽性細胞数 1.2 x 10⁵/kg、血液型 minor mismatch)。GVHD 予防は tacrolimus 単剤で行い、トラフ値 10~15 ng/ml を目標とした。感染予防として前処置開始日より ciprofloxacin hydrochloride 300 mg/day、acyclovir 600 mg/day の内服を行い、venoocclusive disease 予防として ursodeoxycholic acid 600 mg/day の内服を行った。前回の化学療法中に *Candida krusei* 敗血症を合併していた既往があったことより真菌感染予防として itraconazole (ITCZ) 200 mg/day の内服を行った。

day 0 の移植後より発熱を認め、血圧が 70 台に低下、好中球減少性発熱に伴う敗血症性ショックと判断 (同日の血液培養より *Corynebacterium* を検出)、昇圧剤を開始し、抗生剤を cefepime (CFPM) および amikacin へ変更、真菌感染症

の既往も考慮し、同時に L-amphotericin B (L-AMB) 2.5 mg/kg を開始した。その結果、day 1 には血圧も回復、解熱傾向となり昇圧剤も一旦中止した。しかしながら day 3 になり再度発熱したため、CFPM より meropenem に変更した。day 5 時点でも発熱改善なく、day 3 の血液培養より *Candida krusei* が検出されたため、L-AMB を 5 mg/kg まで増量した。その後、day 9~11 頃にかけて体重増加、皮疹、発熱 (40°C 台)、呼吸状態悪化、胸部 CT 上非心原性肺水腫と考えられる所見を認め、pre-engraftment immune reaction (PIR) の合併と診断し、day 11 より mPSL 0.5 mg/kg での投与を開始した。day 13、PIR 症状の悪化持続を認めたため、mPSL を 1 mg/day へ増量した。day 13、day 15 のβD グルカン値が 2420 pg/ml まで上昇、全身状態改善も認めないため、L-AMB より ITCZ へ変更し、G-CSF 投与を開始した。しかし、更に全身状態は悪化、day 16 には呼吸状態悪化、血圧低下、DIC の進行、上部消化管出血ならびに急性腎不全を併発、集学的加療を施行したが治療に反応せず、同日永眠された。

考察

同種造血幹細胞移植は、急性骨髄性白血病における根治的治療として現在有用な治療であるが、GVHD のみならず免疫不全に伴う感染症が予後を左右する。同種移植後の深在性真菌症は FLCZ 予防内服を行っていたとしても 2.8% の患者に発症すると報告されている¹⁾。*Candida* 感染症は移植後早期好中球減少期の注意すべき合併症であるが、FCLZ 予防内服下での発症率は 3% と低く、また死亡率は 1% と低値である²⁾。しかしながら *Candida krusei* については一般的には FCLZ 耐性であり、FCLZ 予防内服下での真菌感染症として注意すべきである。近年、新たな抗真菌剤の開発に伴い、「深在性真菌症の診断・治療のガイドライン 2007」が公表された。ガイドライン中の血液疾患領域において、*Candida* 敗血症の標準的治療として第 1 選択薬には micafungin、FLCZ (点滴)、fosfluconazole (F-FLCZ) (点滴) および AMPH-B が、第 2 選択薬として L-AMB、voriconazole (VRCZ) (点滴) および ITCZ (点滴) が推奨されている (FLCZ、F-FLCZ 投与はアゾール系抗真菌薬の予防投与を受けておらず、*Candida grabrata* や *Candida krusei* など FLCZ 低感受性菌以外の *Candida krusei* 敗血症の場合に限る)³⁾。今回、臍帯血移植後に発症した *Candida krusei* 敗血症では *Candida krusei* が前述したように一般的には FLCZ 耐性であること、本症例が過去に VRCZ 投与下にて *Candida krusei* 敗血症を発症したことを考慮し、ITCZ を予防内服とし、発症後は L-AMB を投与した。しかしながら十分な効果が得られず、βD グルカン値が 2420

pg/ml と著明な上昇を認めた。ガイドライン上の *Candida* 属の各種抗真菌薬に対する感受性の比較を参考にすると、*Candida krusei* に対しては AMPH-B (または L-AMB)、VRCZ、MCFG の有効性が高いものと考えられる。ITCZ に関しては *Candida krusei* に対する ITCZ の耐性率が 38.5% と報告されている一方 (FLCZ は 53.8%)⁴⁾、耐性率が低く 94% が感受性を有していたとの報告もあり⁵⁾、評価が難しい。また最近では *Candida krusei* に対してファンギン系抗真菌剤である Caspofungin の感受性低下を示唆する報告も出現している⁶⁾。今回、薬剤感受性を確認することができなかったため、*Candida krusei* 敗血症に対する抗真菌薬は文献を参考にした経験的な選択となった。真菌薬剤感受性試験については組織移行性を反映していない、感受性の評価法が薬剤により異なる、など議論の余地はあるものの、薬剤感受性を確認して薬剤を選択することは重要であるものと考えられる。また *Candida krusei* に対する L-AMB と Caspofungin 併用療法の有効性を示す報告があり⁷⁾、保険適応の問題はあるものの *Candida krusei* 感染症と診断された際には投与を積極的に考慮する必要がある症例も存在するものと考えられる。HSCT 後には FLCZ 予防投与が一般的であるが、*Candida grabrata* や *Candida krusei* などの FLCZ 低感受性菌の発症と治療に関しては注意する必要があるものと考えられる。

文献

- 1) Goodman JL, et al.: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **326**: 845-851, 1992
- 2) Marr KA, et al.: Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* **96**: 2055-2061, 2000
- 3) 河野 茂 (編集): 深在性真菌症の診断・治療のガイドライン 2007, 共和企画, 東京, 2007
- 4) Takakura S, et al.: National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother* **53**: 283-289, 2004
- 5) Pfaller MA, et al.: In vitro susceptibilities of clinical isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* species to itraconazole: global survey of 9,359 isolates tested by clinical and laboratory standards institute broth microdilution methods. *J Clin Microbiol* **43**: 3807-3810, 2005
- 6) Hakki M, et al.: Emergence of a *Candida krusei*

isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* **50**: 2522-2524, 2006

- 7) Olver WJ, et al.: Successful treatment of *Candida krusei* fungemia with amphotericin B and caspofungin. *Med Mycol* **44**: 655-657, 2006

受付 : 2007 年 4 月 1 日

受理 : 2007 年 4 月 20 日