

症 例 報 告

同種骨髄移植後に好酸球性肺炎を合併した
急性リンパ性白血病

布 田 晃 介 住 昌 彦 高 久 智 生
 田 中 裕 子 赤 羽 大 悟 本 多 聖 子
 荘 司 奈穂子 木 村 之 彦 大 屋 敷 一 馬

東京医科大学病院血液内科

【要旨】 患者は44歳、女性。2002年発症の急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) の患者で、2004年6月再発し、芽球6%と非寛解のままHLA完全一致非血縁者間骨髄移植を施行した。Day 26に両肺野全体にわたる斑状のconsolidationが出現し、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中に著明な好酸球増多を認めた。アロ免疫反応に伴う好酸球性肺炎の合併と診断し、ステロイドパルス療法を行ったところ著効を示した。Day 26の骨髄検査所見で症例特異的オリゴプローブを用いた微小残存病変で陽性であったが、Day 76には消失した。また好酸球性肺炎発症時Day 26のBALFおよび血中のcytomegalovirusおよびhuman herpes virus-6 DNAがRT-PCR法により陽性であったが、好酸球性肺炎の改善にともない消失した。これらの結果により移植後のアロ免疫と好酸球肺炎が移植片対白血病 (graft-versus-leukemia: GVL) 効果と何らかの関連を持つ可能性が考えられた。

はじめに

造血幹細胞移植後は免疫再構築およびアロ免疫反応に伴い、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) を中心とした種々の現象が認められるが、その機序は十分解明されていない。移植後の好酸球増多はしばしばみられ、GVHDとの関連が推測されているが¹⁾²⁾、臨床的な意義は明らかにされていない。今回我々は造血幹細胞移植後のアロ免疫反応に伴うと思われる好酸球性肺炎を合併し強力な移植片対白血病 (graft-versus-leukemia: GVL) 効果が得られたと考えられる急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) の1例を経験したので、文献的考案を

加え報告する。

症 例

患 者: 44歳、女性
 既往歴: 41歳、子宮筋腫
 家族歴: 特記すべきことなし
 現病歴: 2002年11月、pre B ALLと診断し、化学療法により寛解となったが、2004年5月に末梢血に芽球が出現し再発にて入院となった。
 入院時現症: 身長166 cm、体重65 kg。体温37.0°C。眼瞼、結膜貧血なく、眼球結膜、黄疸なし。心音・呼吸音異常なく、肝脾触知せず、表在リンパ節腫脹なし。出血斑・浮腫を認めず。

2006年4月26日受付、2006年9月11日受理

キーワード: 好酸球性肺炎、同種骨髄移植、アロ免疫反応、移植片対宿主病

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学病院血液内科 布田 晃介)

Tel: 03-3342-6111 (内線5893) Fax: 03-5381-6651 E-mail: k-nunoda@tokyo-med.ac.jp

臨床経過 (Fig. 1): 寛解導入療法により芽球の減少を認めたが寛解には至らず、その後2回の化学療法にて骨髓中の芽球は6%となった。非寛解のまま全身放射線照射+cyclophosphamide (CY: 60 mg/kg, Day-3, -2)を前処置として2004年11月 HLA 完全一致非血縁者間骨髓移植を施行した。GVHDの予防は short-methotrexate+tacrolimusで行った。Day 19より末梢血で好酸球増多 (1,741/ μ l)を認め (Table 1)、さらに Day 26より咳嗽および発熱、呼吸状態悪化し Day 28には全肺野にわたり斑状の consolidation が出現した

(Fig. 2)。各種抗生剤、抗真菌剤、ST合剤、gancyclovirに反応なく、Day 29より methylprednisolone (mPSL) 1gを3日間投与した。Day 31に気管支鏡検査を行い気管支肺胞洗浄液 (BALF) で著明な好酸球の増多 (52.2%)を認めた (Table 2)。cytomegalovirus (CMV) 血中抗原陽性であり、BALFおよび血中のCMVおよび human herpesvirus-6 (HHV-6) DNAが real time polymerase chain reaction (PCR) 法により陽性であったが、BALF所見より好酸球性肺炎と診断した。trans-bronchial lung biopsy (TBLB) では核内封入体等のサ

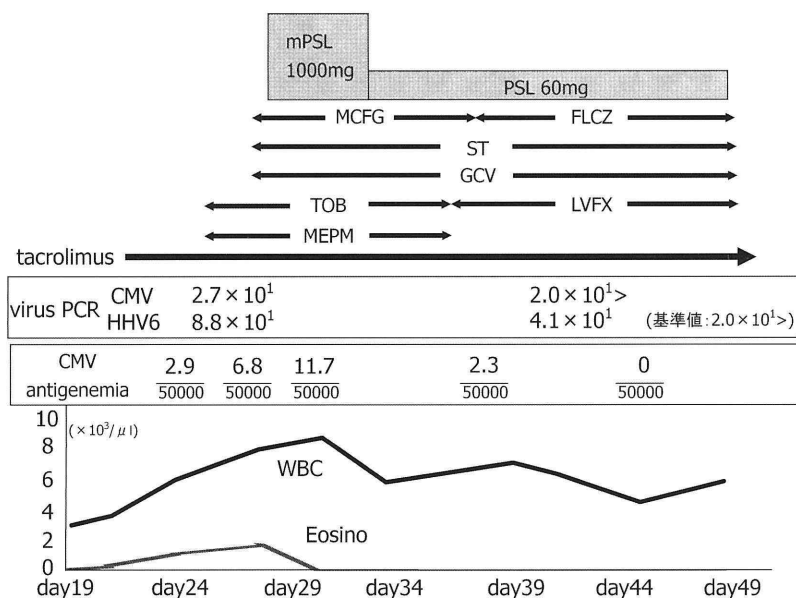


Fig. 1 Clinical course after transplantation.

Abbreviations: mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, MCFG: micafungin, FLCZ: fluconazole, ST: sulfamethoxazole+trimethoprim, GCV: ganciclovir, TOB: tobramycin, LVFX: levofloxacin, MEPM: meropenem, CMV: cytomegalovirus, HHV6: human herpesvirus 6, PCR: polymerase chain reaction.

Table 1 Laboratory findings on day 19

<Peripheral blood>		<Chemistry>	
WBC	8,100/ μ l	AST	27 U/l
Stab	4.0%	ALT	23 U/l
Seg	42.0%	LDH	635 U/l
Eo	21.5%	ALP	152 U/l
Ba	0.5%	γ -GTP	27 U/l
Lym	22.0%	T-Bil	0.25 mg/dl
Mo	10.0%	TP	5.5 g/dl
RBC	2.94×10^6 / μ l	BUN	6.8 mg/dl
Hb	9.0 g/dl	Cr	0.54 mg/dl
Hct	26.1%	UA	3.5 mg/dl
Ret	15.8 %	Na	130 mEq/l
Plt	17.1×10^4 / μ l	K	4.1 mEq/l
		Cl	95 mEq/l
		Ca	7.8 mg/dl
		CRP	3.3 mg/dl
		IgG	767 mg/dl
		IgA	<33.3 mg/dl
		IgM	<29.8 mg/dl
		KL-6	312 U/ml
		CMV antigenemia	6.8/50,000 cells
		CMV DNA PCR	2.7×10^1 copies/ 10^6 cells
		HHV-6 DNA PCR	8.8×10^1 copies/ 10^6 cells

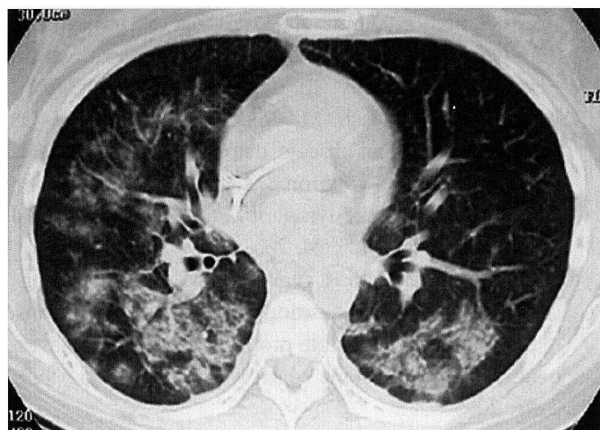


Fig. 2 Computed tomography of the chest on day 28 showing bilaterally diffuse and patchy consolidation.

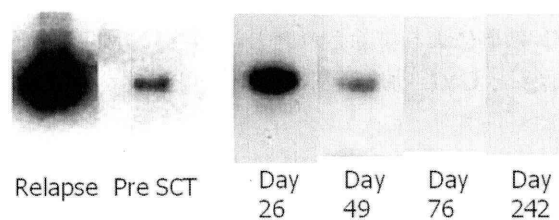


Fig. 3 MRD analysis. MRD was found by detection of patient-specific immunoglobulin gene rearrangements by PCR amplification.

Table 2 BALF on day 31

Total cell counts	4.36 × 10 ⁵ /ml	CD4/CD8 : 0.38
Macrophages :	25.8%	CMV DNA PCR : 1.4 × 10 ² copies/10 ⁶ cells
Lymphocytes :	21.2%	HHV6 DNA PCR : 2.2 × 10 ² copies/10 ⁶ cells
Neutrophils :	0.8%	P. jiroveci DNA PCR (-)
Eosinophils :	52.2%	Aspergillus DNA PCR (-)

イトメガロウイルス肺炎を示唆する所見は認めなかった。

Day 32には胸部CT上 consolidation はほぼ消失した。その後 prednisolone (PSL) に変更し、徐々に漸減したが再燃なく、また画像所見の改善に一致してCMV 血中抗原陰性化およびCMV、HHV-6のDNA量も低下した。Day 26の骨髄検査所見では血液学的完全寛解であったが、症例特異的オリゴプローブを用いた微小残存病変 (MRD) 検索で陽性であった。Day 50よりPSL、tacrolimusを慎重に減量しPSLはDay 76で、tacrolimusはDay 83で中止し、Day 76でMRDは消失した (Fig. 3)。この間明らかなGVHDは認めなかった。Day 110頃より extensive type の慢性GVHDとサイトメガロウイルス腸炎を合併した。間質性肺炎も合併し再度気管支鏡検査を行ったところ、BALFはリンパ球優位であった。tacrolimusおよびPSLを再開し、gancyclovirを投与し軽快した。平成17年7月の時点で、GVHDの所見なく、完全寛解を維持しMRDも陰性であった。

考 察

同種骨髄移植後の末梢血好酸球増多はしばしばみられGVHDとの関連が推測されており、Cooperらは移植後の好酸球増多症の原因が慢性GVHDに起因す

るIL-5産生亢進である可能性を報告しているが、未だその機序には不明な点が多い¹⁾。移植後に好酸球性肺炎と診断された報告はわれわれの検索した範囲では数例で²⁾、稀な合併症と思われる。本症例ではBALF所見より好酸球性肺炎と診断しステロイドが著効した。tacrolimusによる薬剤性のBronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP)の報告があるが、本症例ではTBLB所見で器質化肺炎の所見を認めず否定的であった。Daneshpouyらは移植後、消化器症状を伴う93例で十二指腸から生検を行い、組織学的に消化管GVHDを認める症例でのみ好酸球浸潤を認め、GVHDの重症度と相関したとしている³⁾。今回の症例では明らかなGVHDの所見は認めず、薬剤等の他の好酸球性肺炎は否定的であり、アロ免疫反応に伴う好酸球性肺炎と考えられた。

GVL効果の機序には不明な点が多く、ALLにおいては移植後のMRD陽性化は高率に血液学的再発につながるかとされ⁴⁾、またALLではGVL効果が得られることは少ないとされている。本症例は非寛解での移植で、移植前および移植後Day 26でともにMRDが陽性であった。しかし好酸球性肺炎に対して強力な免疫抑制療法を施行せざるを得なかったにもかかわらず、順調にMRDが排除され分子生物学的寛解が維持されている。移植後の好酸球増多はGVHDの発現と

相関し、また良好な生存率が得られたとの報告がある⁵⁾⁶⁾。本症例では一度陽性となったMRDが強力なGVL効果により排除されたと推測され、移植後好酸球増多とGVL効果に関連がある可能性が示唆された。

また、本症例では血中およびBALF中にCMV DNA、HHV-6 DNAが検出された。HHV-6はGVHDの発現に関与するという報告があり⁷⁾、TakemotoらはBALF中のCMV DNAおよびHHV-6 DNAをPCR法で評価することでgrade II to IVのacute GVHDの発症を予測できるとしている⁸⁾。またdrug-induced hypersensitivity syndromeにおいてはHHV-6やCMVの再活性化との関連が指摘されている⁹⁾¹⁰⁾。TakakuらはATL細胞にHHV-6を感染させ、DNA microarrayを用いた遺伝子発現network解析を行った結果、TEC family kinaseであるITKの発現変化がみられ、HHV-6の感染が宿主の免疫機構を修飾しTh1/Th2 balanceへの関与が示唆されたとしている¹¹⁾。本症例では好酸球性肺炎に対しステロイドパルス療法を行い強力な免疫抑制状態にあったが、CMV DNA、HHV-6 DNAは好酸球性肺炎の改善とともに正常範囲内に低下した。以上よりCMVおよびHHV-6はアロ免疫反応におけるimmunomodulatorとなりGVL効果をもたらした可能性が考えられた。また、Th2, Tc2細胞のサイトカインが移植後のGVHD及びGVL効果に深く関与しているといわれており¹²⁾本例も好酸球性肺炎をもたらさうるIL-5を中心としたTh2サイトカインやmacrophage-derived chemokine¹³⁾などが強力なGVL効果をもたらした可能性が示唆され、今後さらなる症例の蓄積および詳細な検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Cooper MA, Akard LP, Thompson JM, Dugan MJ, Jansen J: Hypereosinophilic syndrome: long-term remission following allogeneic stem cell transplant in spite of transient eosinophilia post-transplant. *Am J Hematol* **78**: 33-36, 2005
- 2) Wagner T, Dhedin N, Philippe B, Rivaud E, Vernant JP, Couderc LJ: Acute eosinophilic pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* **85**: 202-203, 2006
- 3) Daneshpouy M, Socie G, Lemann M, Rivet J, Gluckman E, Janin A: Activated eosinophils in upper gastrointestinal tract of patients with graft-versus-host disease. *Blood* **99**: 3033-3040, 2002
- 4) Uzunel M, Jaksch M, Mattsson J, Ringden O: Minimal residual disease detection after allogeneic stem cell transplantation is correlated to relapse in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* **122**: 788-94, 2003
- 5) Sato T, Kobayashi R, Nakajima M, Iguchi A, Ariga T: Significance of eosinophilia after stem cell transplantation as a possible prognostic marker for favorable outcome. *Bone Marrow Transplant* **36**: 985-91, 2005
- 6) Basara N, Kiehl MG, Fauser AA: Eosinophilia indicates the evolution to acute graft-versus-host disease. *Blood* **100**: 3055, 2002
- 7) Hentrich M, Oruzio D, Jager G, Schlemmer M, Schleuning M, Schiel X, Hiddemann W, Kolb HJ: Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* **128**: 66-72, 2005
- 8) Takemoto Y, Takatsuka H, Wada H, Mori A, Saheki K, Okada M, Tamura S, Fujimori Y, Okamoto T, Kakishita E, Kanamaru A: Evaluation of CMV/human herpes virus-6 positivity in bronchoalveolar lavage fluids as early detection of acute GVHD following BMT: evidence of a significant relationship. *Bone Marrow Transplant* **26**: 77-81, 2000
- 9) Sekiguchi A, Kashiwagi T, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Hashimoto Y, Kimura H, Tohyama M, Hashimoto K, Iizuka H: Drug-induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine associated with human herpes virus 6 and cytomegalovirus reactivation. *J Dermatol* **32**: 278-81, 2005
- 10) Wong GA, Shear NH: Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome? *Arch Dermatol* **140**: 226-30, 2004
- 11) Takaku T, Ohyashiki JH, Zhang Y, Ohyashiki K: Estimating immunoregulatory gene networks in human herpesvirus type 6-infected T cells. *Biochem Biophys Res Commun* **336**: 469-77, 2005
- 12) Fowler DH, Gress RE: Th2 and Tc2 cells in the regulation of GVHD, GVL, and graft rejection: considerations for the allogeneic transplantation therapy of leukemia and lymphoma. *Leuk Lymphoma* **38**: 221-34, 2000
- 13) Manabe K, Nishioka Y, Kishi J, Inayama M, Aono Y, Nakamura Y, Ogushi F, Bando H, Tani K, Sone S: Elevation of macrophage-derived chemokine in eosinophilic pneumonia: a role of alveolar macrophages. *J Med Invest* **52**: 85-92, 2005

Eosinophilic pneumonia after stem cell transplantation due to alloreactive response in acute lymphoblastic leukemia

Kousuke NUNODA, Masahiko SUMI, Tomoiku TAKAKU,
Yuko TANAKA, Daigo AKAHANE, Seiko HONDA,
Nahoko SHOJI, Yukihiro KIMURA, Kazuma OHYASHIKI

Department of Hematology, Tokyo Medical University

Abstract

We present a 44-year-old woman with acute lymphocyte leukemia who suffered relapse in June 2004, and underwent allogeneic stem cell transplantation in non-remission. On day 26, a computed tomography of the chest demonstrated ground glass opacities in both lung fields, which were due to eosinophilic pneumonia which was considered to be alloreactive response because eosinophilia was recognized from bronchoalveolar lavage fluid (BALF). High dose methylprednisolone therapy was started, after which the pneumonia markedly improved. We found minimal residual disease (MRD) through detection of patient-specific immunoglobulin gene rearrangements by polymerase chain reaction (PCR) amplification. On day 26, the MRD level was high, but subsequently the MRD level decreased, and resolved on day 76. Cytomegalovirus (CMV) and human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA was recovered from BALF and peripheral blood by PCR on day 26. Despite immunosuppression by high dose methylprednisolone therapy, CMV and HHV-6 were not detected by PCR after improved eosinophilic pneumonia. These findings suggest that the graft-versus-leukemia (GVL) effects are associated with eosinophilia, CMV and HHV-6.

〈Key words〉 Eosinophilic pneumonia, Allogeneic stem cell transplantation, Alloreactive response, Graft-versus-leukemia
