

移植感染症とサイトカイン研究

林 邦雄¹⁾、野村昌作²⁾

1. 明和病院 血液内科、
2. 関西医科大学 内科学第一講座

Introduction

移植の問題

1. 移植後再発
2. 移植合併症

移植と感染症

- a. 現疾患が限界に来ている
- b. 移植前処置
- c. 移植後の免疫未構築

前処置による違い

1. 骨髄破壊的前処置

全ての免疫細胞を失う

B細胞は数ヶ月から数年生存

2. 骨髄非破壊的前処置

あらゆる免疫細胞が残る

単球は移植後1ヶ月以内に回復

日和見感染症

日和見感染の主要原因微生物

1. 細菌 a. グラム陽性球菌:表皮ブドウ球菌
b. グラム陰性桿菌:緑膿菌、セラチア、
クレブシエラなど
2. ウイルス:サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス
3. 真菌:カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス、
ムコール ニューモシスチス・カリニ
4. 原虫:トキソプラズマ

カンジダ症 candidiasis

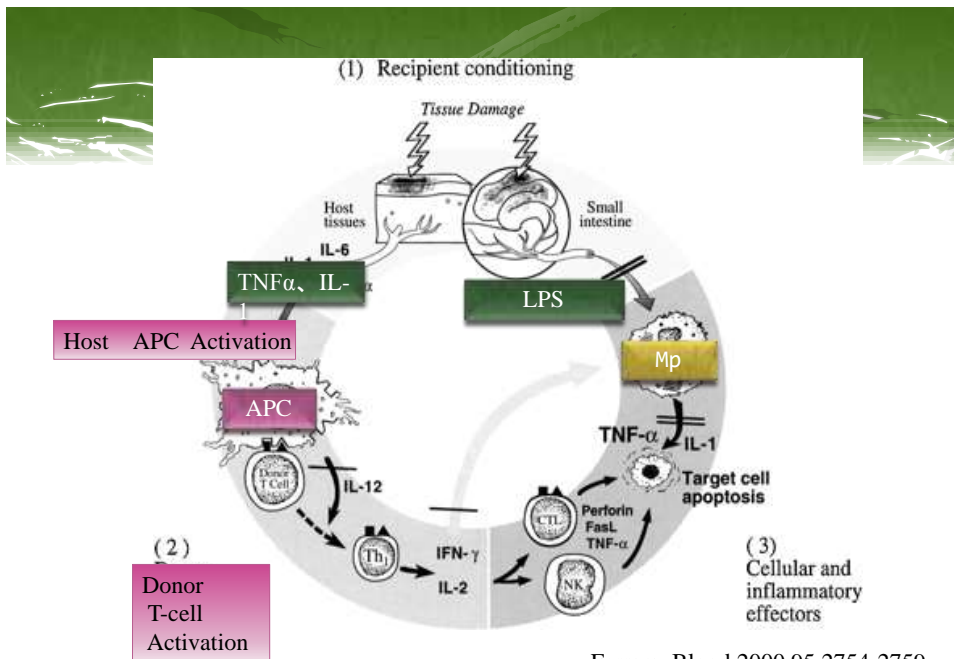
コンプロマイズドホストに続発する代表的な内因性(皮膚・消化管常在菌)の真菌症。

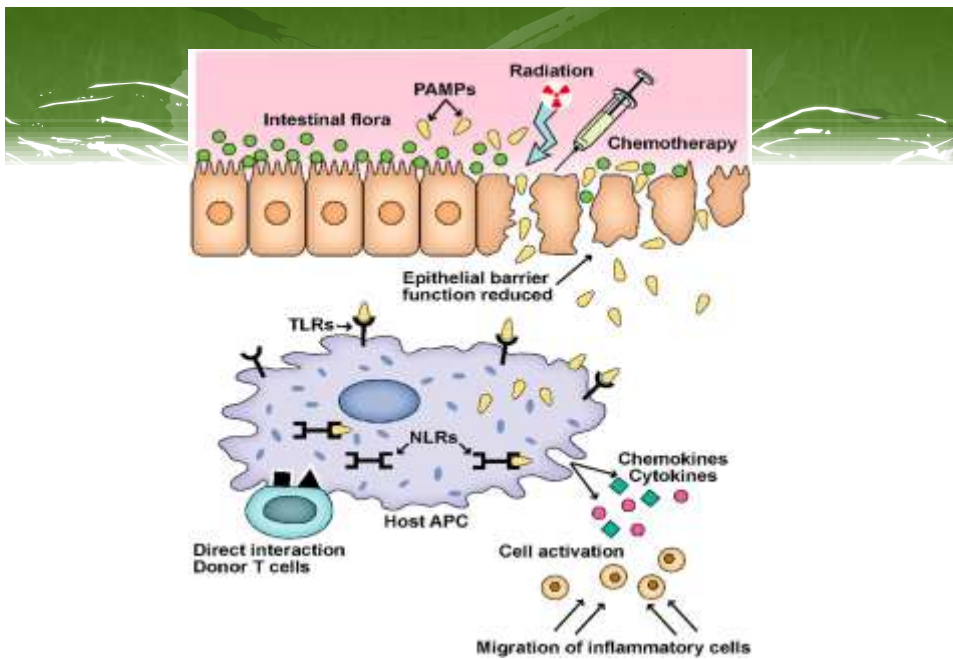
病型:消化管、腎・尿路、肺などが多いが、IVH(中心静脈栄養)などの留置カテーテル誘発性のカンジダ血症

Candida.albicansは、消化管に常在しているので消化管カンジダ症が最も多い。

肺カンジダ症の感染経路は **Candida** の誤嚥・吸入による嚥下性(経気道性)感染と IVH カテーテルや消化管、尿路カンジダ症などからの血行性感染。

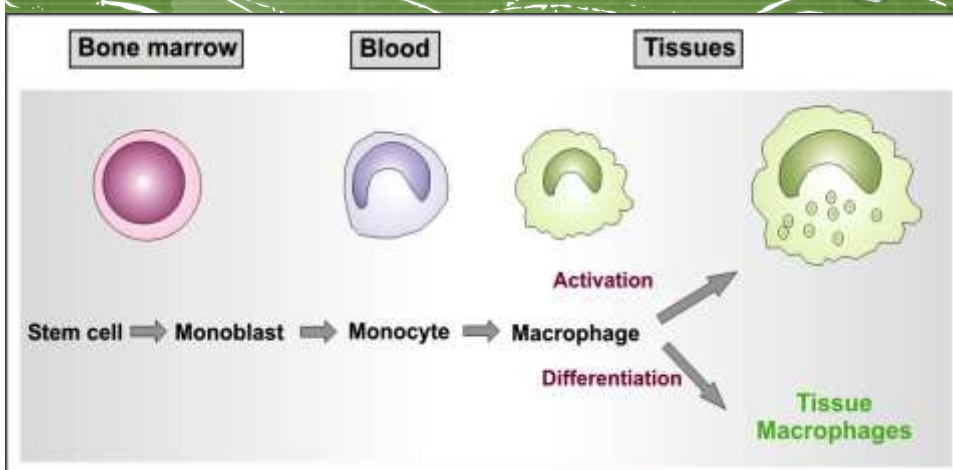
(内因性) **C.albicans**, **C.tropicalis**、(外因性) **C.glabrata**, **C.krussei**



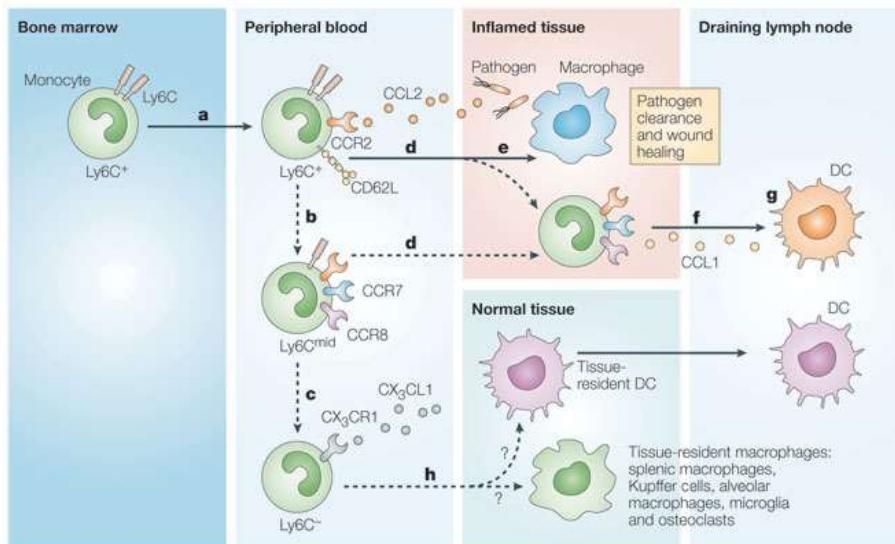
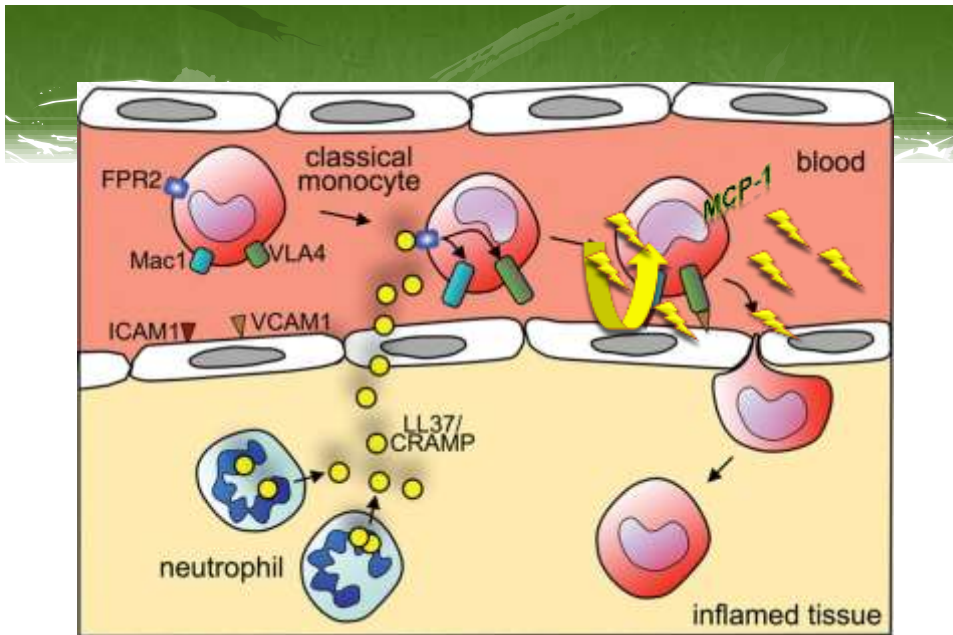


Blood, 2010, 115: 1865-1872

Mononuclear phagocytes in the immune system

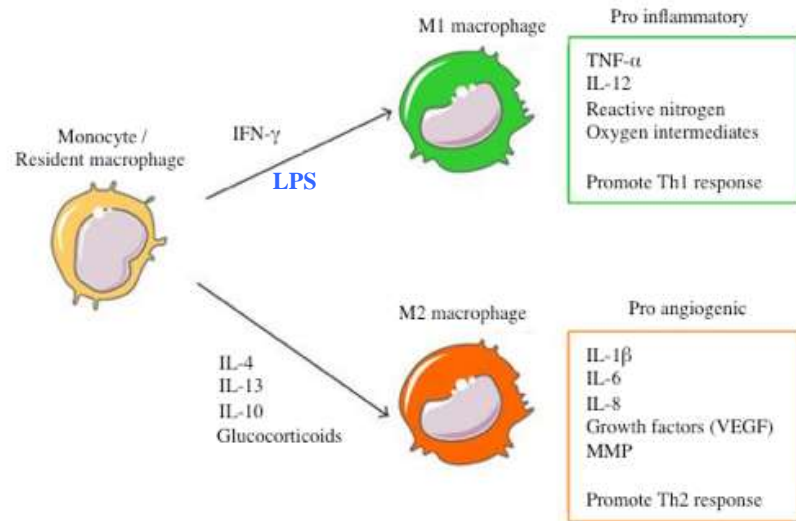


Carol El Chartouni , Juni 2006

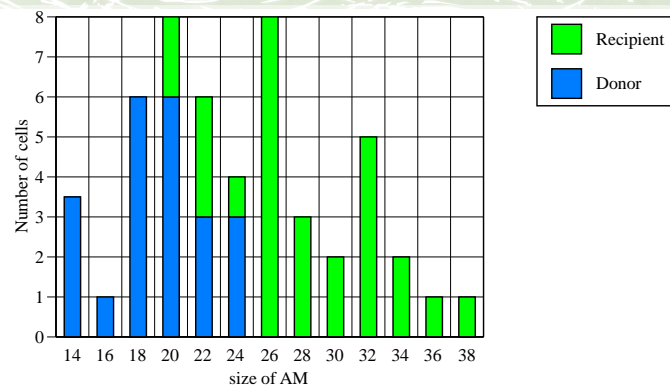


Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

Macrophage reprogramming

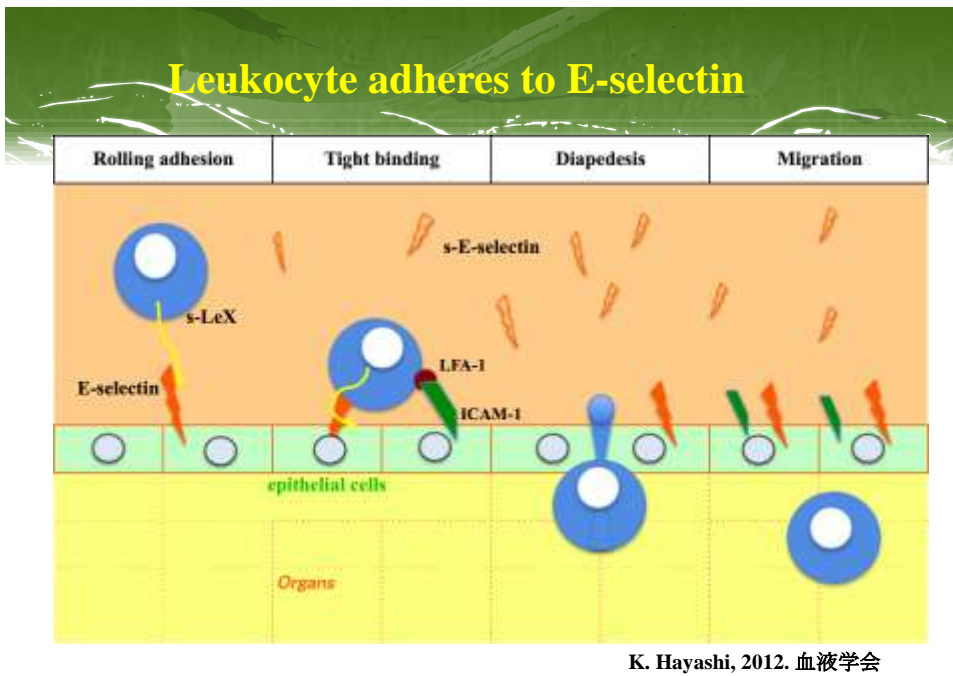


Human Alveolar Macrophages after allo-SCT



Small AM that increase after allo-BMT are donor origin entered the lung as circulating mononuclear phagocytes

Blood. 1999 93: 667-673



The case studies

Three SCT cases

1. 60y, Female, AML(M5b)
2. 67y, Male, AML(M1)
3. 75y, Female, AML/MDS

One hemophagocytic syndrome (HPS)

1. pancytopenia with Behcets disease
and with HPS

Patient Y

60歳、女性.

診断：AML(M5b).

48,XY,+4,+8,t(11;19)(q23;p13.1)[14/20].

治療経過：IDA+AraC で完全寛解.

地固治療後10ヶ月寛解維持後、
再発。化学療法に不応。

Haplo-mini 移植

ドナー：実娘、GVH：HVG=2：3

移植前 multidrug resistant p.aeruginosa (MDRP) の
敗血症。コリスチンで治癒。

前処置：non-myeloablative condotioning

Fludarabine 24mg/m² for 4 consecutive days,

AraC 1.34 g/m² for two days,

Busulfun 2.4mg/kg for one day.

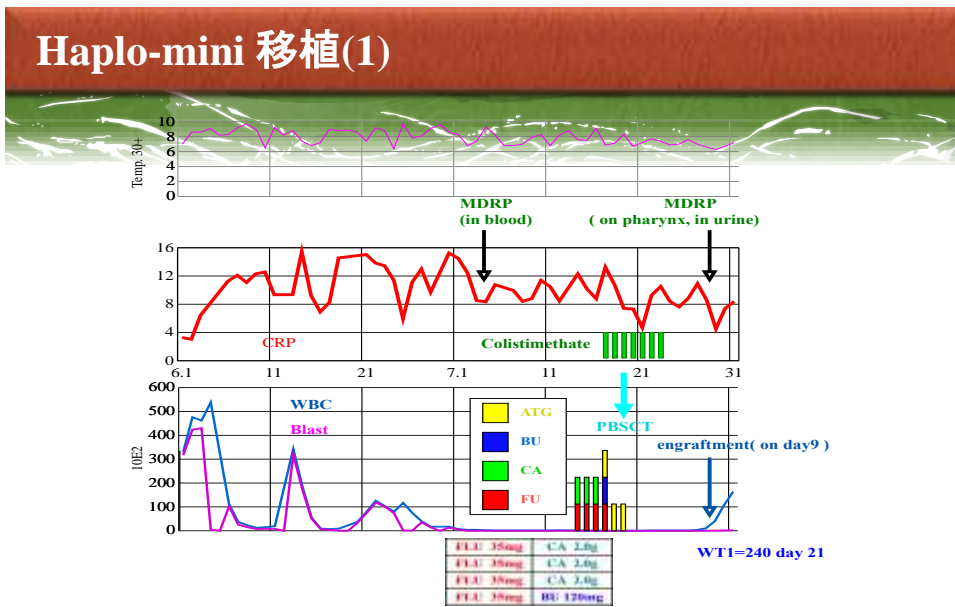
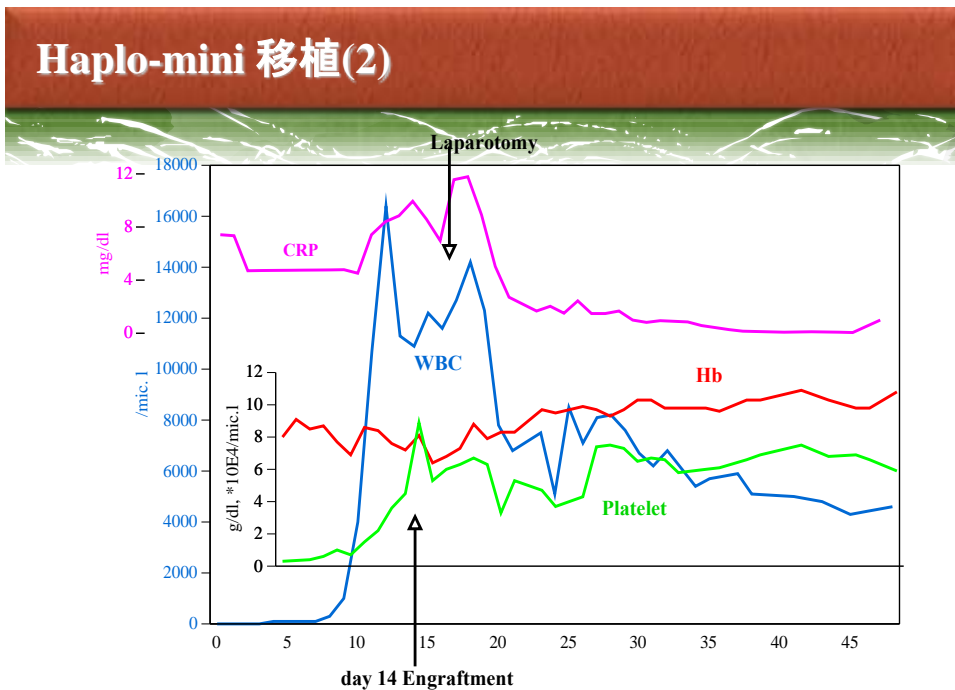


Fig 1. Haplo-mini-SCT to 1st relapse AML.
 The treatment process of 1st relapse and chemo-refractory AML. MDRP=multidrug resistant pseudomonas, ATG= anti-thymocyte globulin, FLU= Fludarabine, CA=AraC, BU= Busulfan



Haplo-mini 移植(1)

ドナー：実娘、GVH：HVG = 2 : 3

移植前

前処置：non-myeloablative conditioning

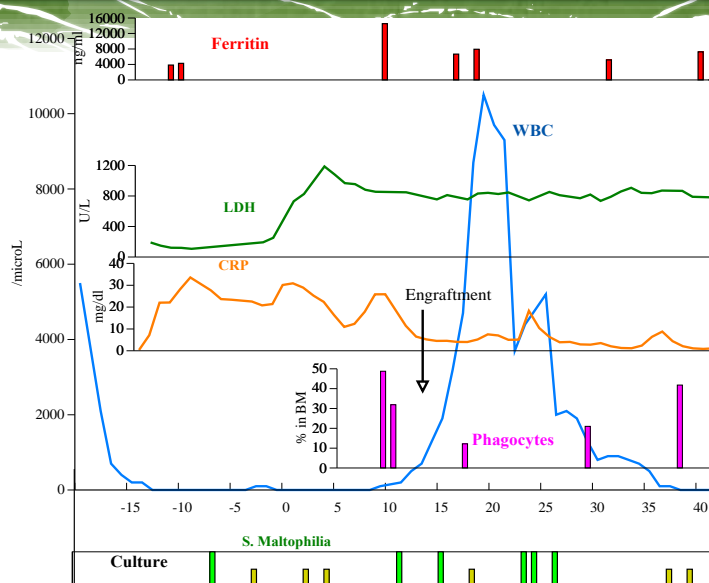
IDA+AraCでtumor reduction

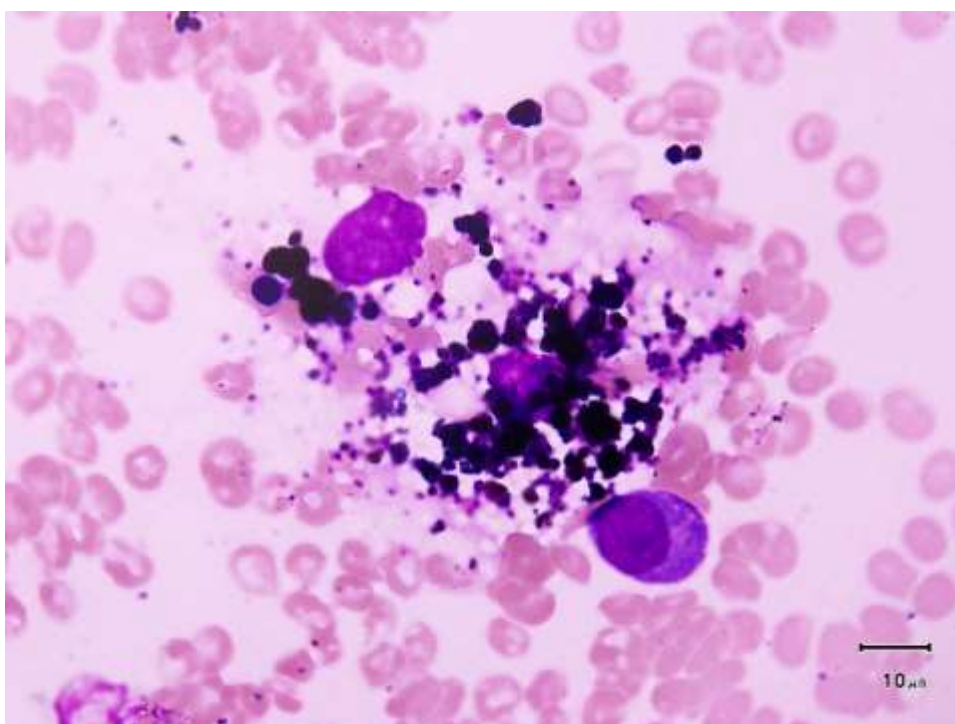
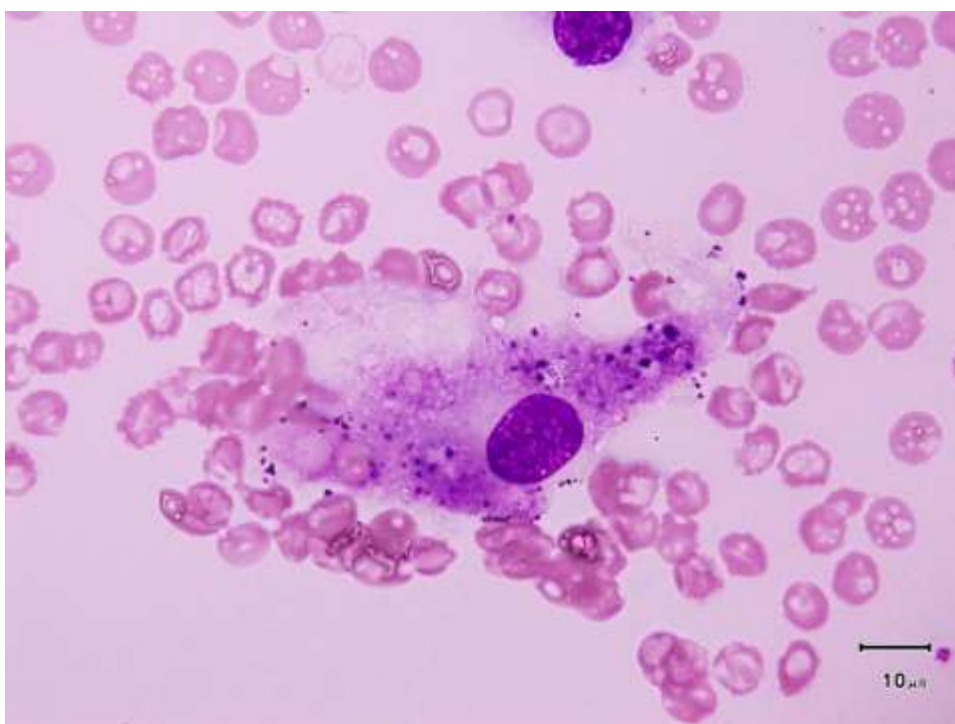
Fludarabine 24mg/m² for 3 consecutive days,

AraC 1.34 g/m² for 2 days,

ATG 50mg*2

Haplo-mini 移植(2)

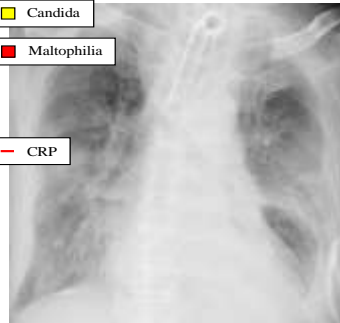
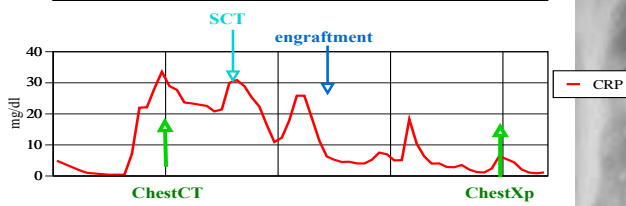




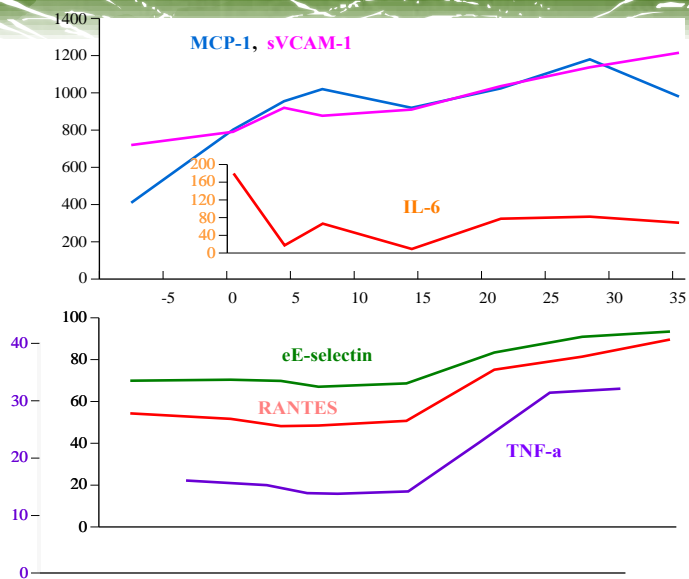
pneumonia of *S. Maltophilia*



***S. Maltophilia* in phlegm**
 sensitivity test : LVFX (I), ST (S)



Cytokine & Chemokine



Patient K

75 歳、女性.

診断：AML/MDS

検査：WBC:Hb:Plt=1000:9.1:4.5

N 10, L 77

BM: NCC=2.8, M/E=4.9, Blast=49.9%

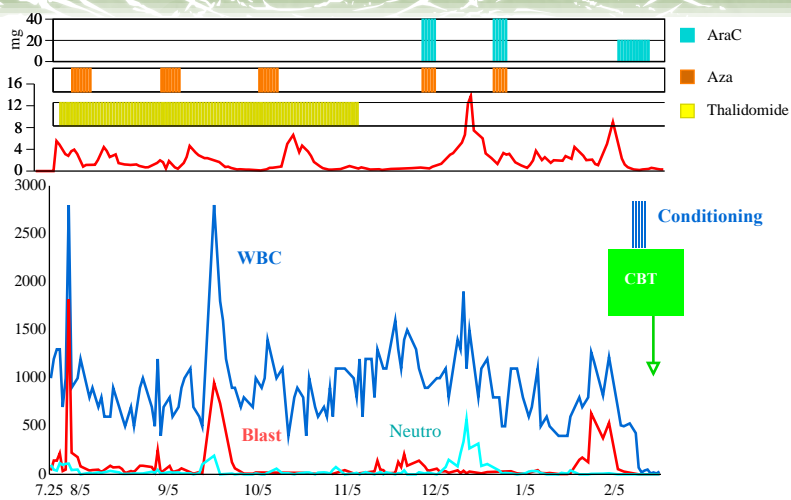
47, XX, +8

治療経過：Thalidomide, Azacitidine, AraC 奏功せず。

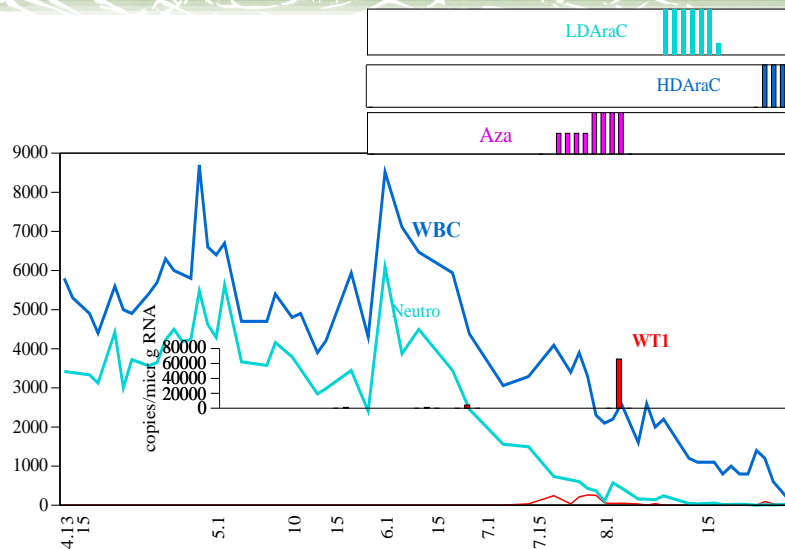
汎血球減少、輸血依存。

兵庫医大で臍帯血移植。

Cord mini SCT



Relapse after Cord mini SCT



Haplo-mini 移植(1)

ドナー：実娘、GVH : HVG = 2 : 3

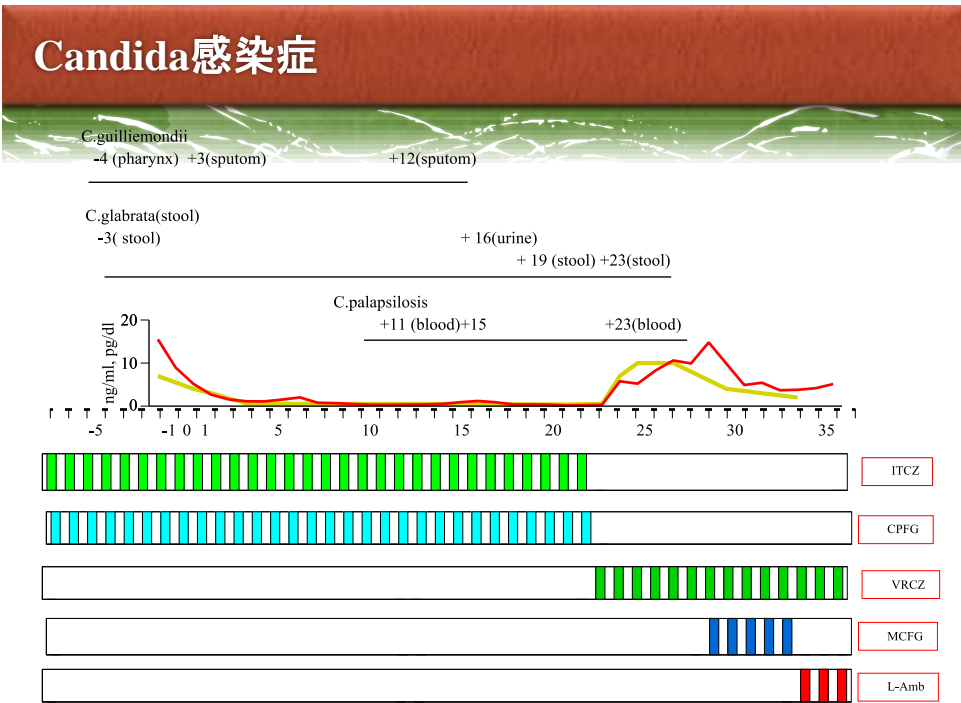
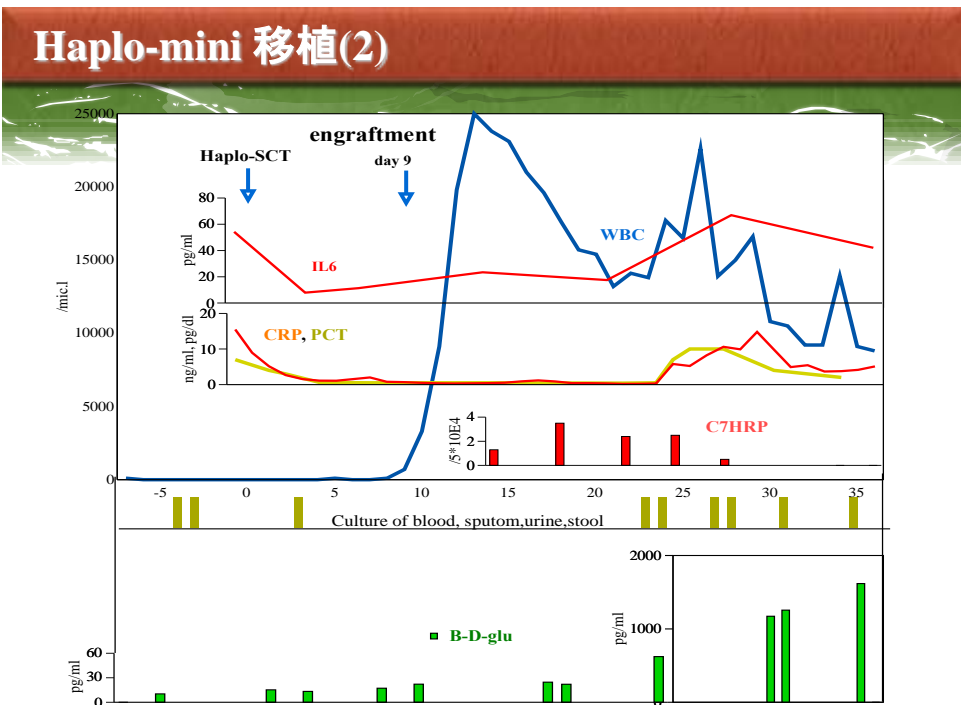
移植前

前処置：non-myeloablative conditioning

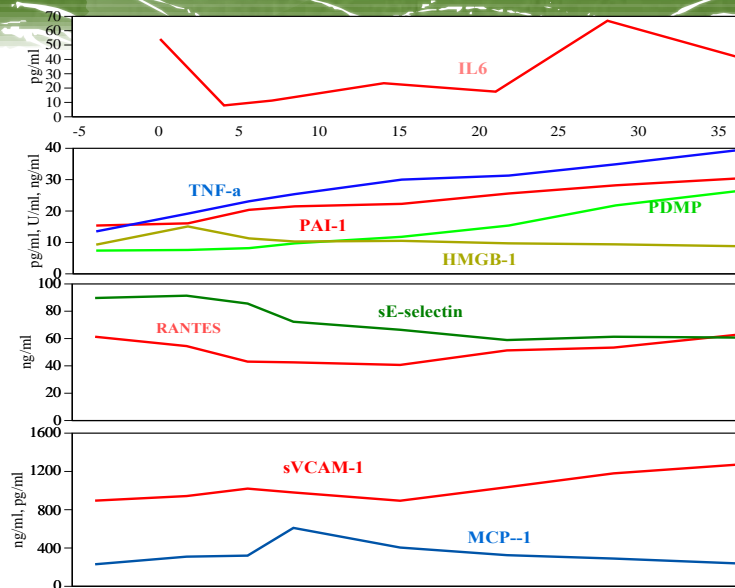
Fludarabine 24mg/m² for 4 consecutive days,

AraC 1.34 g/m² for two days,

Busulfun 2.4mg/kg for one day.



Cytokine & Chemokine



Patient M

39歳、男性。

現病歴：39°Cの熱あるまま1ヶ月半勤務を続ける。

左鎖骨下前胸部皮膚に潰瘍（他にペニスにも径2cmの潰瘍）。生検でBehcets diseaseと診断。

「真皮深層に比較的大型の肉芽形成性動脈周囲炎の像あり。その動脈周囲に浸潤するリンパ球の一部---EBER FISHで陽性でした。

汎血球減少の合併あり、血液内科紹介。

血液： WBC : Hb : Plt = 700 : 9.6 : 4.1

骨髄： sever hypocellular, Phagocytes(++)

Patient M 続き

臨床症状:

発熱（39度）、急性咽頭炎（咽頭痛）、頸部リンパ節腫脾腫があり、

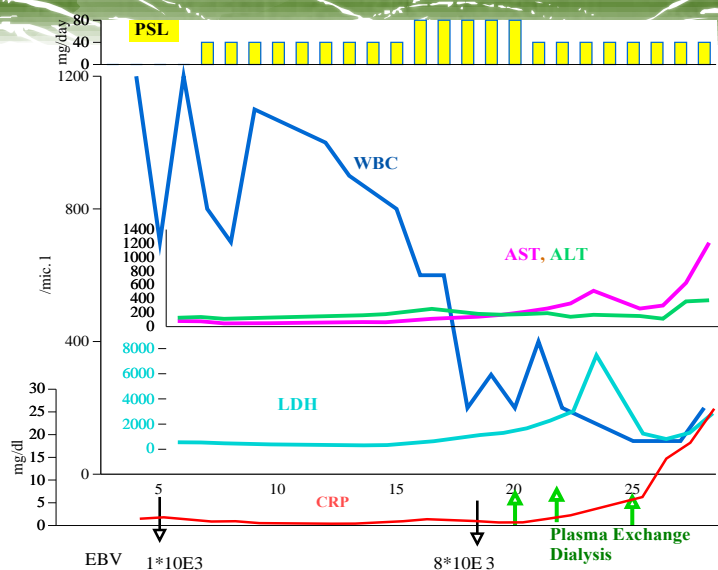
Chronic active Epstein Barr virus infectionの臨床三主徴
(Infect Dis 187:527-533,2003, Blood 98:280-285,2001)

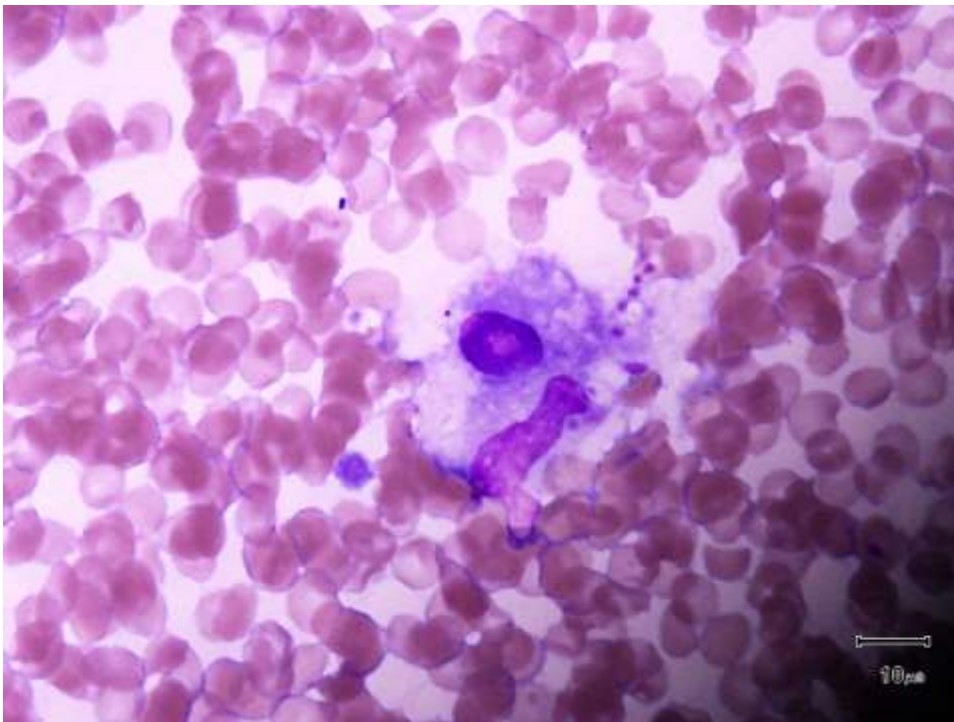
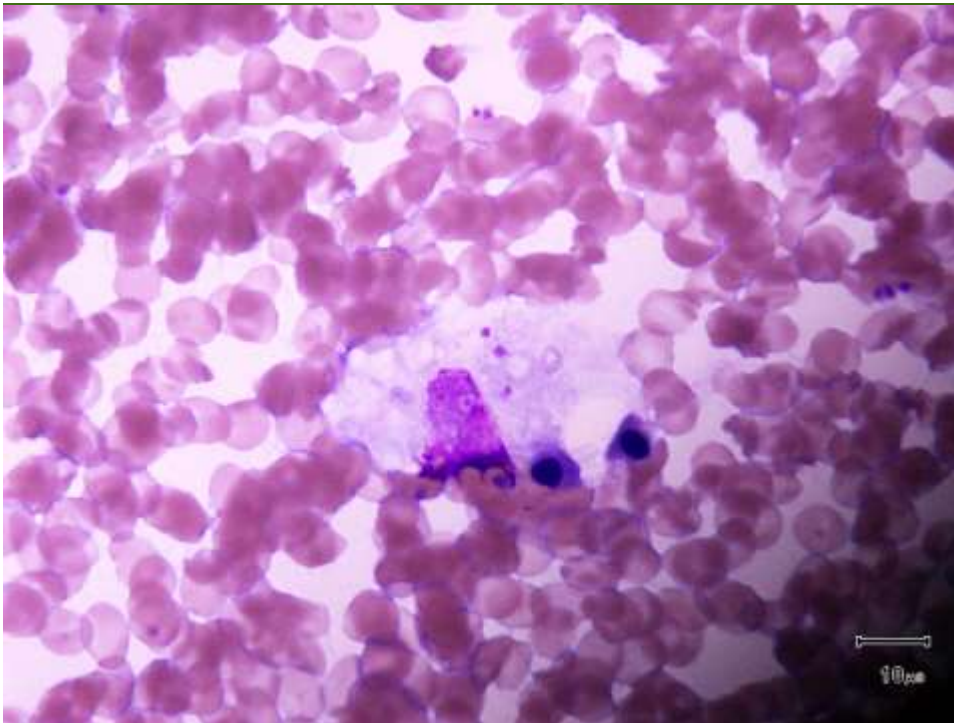
血中のEBVは 1×10^3 。再検で 8×10^3 。

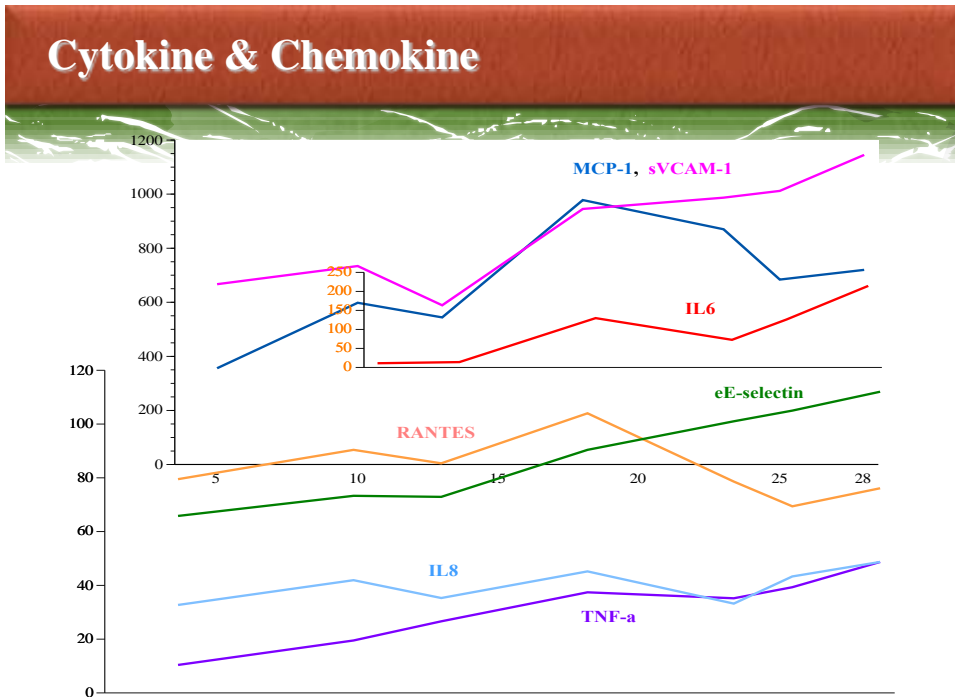
EBV 抗体検査:

VCAIgA(-)、VCAIgM(-)、VCAIgG=40、
EA DR IgG=0、EBNA=40

Patient M 治療経過







Summary

1. Innate immunityにおいて Monocyte-macrophage 系が重要
2. HPSが示すVCAM-1, MCP-1の上昇は、制御された感染症の時の動きと全く違う。

