

## Epstein-Barr virus陰性の腎移植後リンパ球増殖性疾患の1例

和田 吉生<sup>1)</sup>, 堀田記世彦<sup>1)</sup>, 高田 祐輔<sup>2)</sup>, 石崎 淳司<sup>2)</sup>, 今 雅史<sup>2)</sup>,  
佐々木 元<sup>2)</sup>, 高田 徳容<sup>2)</sup>, 平野 哲夫<sup>1)</sup>, 関 利盛<sup>2)</sup>, 富樫 正樹<sup>2)</sup>,  
山本 聡<sup>3)</sup>, 山口 圭介<sup>3)</sup>, 深澤雄一郎<sup>4)</sup>, 辻 隆裕<sup>4)</sup>, 柳内 充<sup>4)</sup>,  
原田 浩<sup>1)</sup>

### 要 旨

移植後リンパ球増殖性疾患 (PTLD) は、多くの症例でEpstein-Barr virus (EBV) の初感染あるいは再活性化が関与していることが知られている。しかし、今回EBVの関与が証明されなかったPTLDを経験したため、ここに報告する。症例は64歳の男性で、7年間の血液透析を経て、妻をドナーとした生体腎移植が施行された。免疫抑制薬はシクロスポリン/ミコフェノール酸モフェチル (MMF)/プレドニゾロンの3剤で導入され、以後の経過は良好であった。移植46ヶ月後に右下腹部痛が出現し、造影CTを施行したところ、移植腎上極に長径15cmの腫瘍を認めた。経皮的針生検を施行し、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫と診断された。EBER (EBV-encoded RNA) 染色は陰性、EBV-DNAも陰性であり、EBVの関与は証明されなかった。MMFを中止し、R-CHOP (リツキシマブ、シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、メチルプレドニゾロンによる抗がん剤治療) を6コース施行して完全寛解となった。以後、移植腎機能を喪失することなく、安定して推移している。

キーワード：腎移植、移植後リンパ球増殖性疾患 (PTLD)、Epstein-Barr virus (EBV)

### 諸 言

移植後リンパ球増殖性疾患 (PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorder) は、移植後の免疫抑制状態のもとに発生するリンパ球の異常増殖を主体とする疾患群であり、伝染性単核球症様の反応性リンパ節炎から悪性リンパ腫に至るリンパ組織の肥大を伴うものまで、様々な表現型を包括する概念である<sup>1, 2)</sup>。旧来の免疫抑制薬使用下でも発症はみられたが、シクロスポリン (CyA) やタクロリムス (TAC) などのカルシニューリン阻害薬やリツキシマブなどの抗リンパ球抗体

が使用されるようになり、発症率の増加や発症の早期化が認められるようになってきている<sup>3)</sup>。その発症の多くには、Epstein-Barr virus (EBV) の初感染あるいは再活性化が深く関与していることが知られている<sup>3)</sup>。しかし、今回EBVの関与が証明されなかったPTLDの1例を経験したため、ここに報告する。

### 症 例

症例：64歳 男性  
 <主訴>右下腹部痛  
 <透析歴>7年間の血液透析  
 <原疾患>慢性糸球体腎炎  
 <既往歴>63歳時に限局性前立腺癌に対して前立腺全摘術を施行

- 1) 市立札幌病院 腎臓移植外科
- 2) 同 泌尿器科
- 3) 同 血液内科
- 4) 同 病理診断科

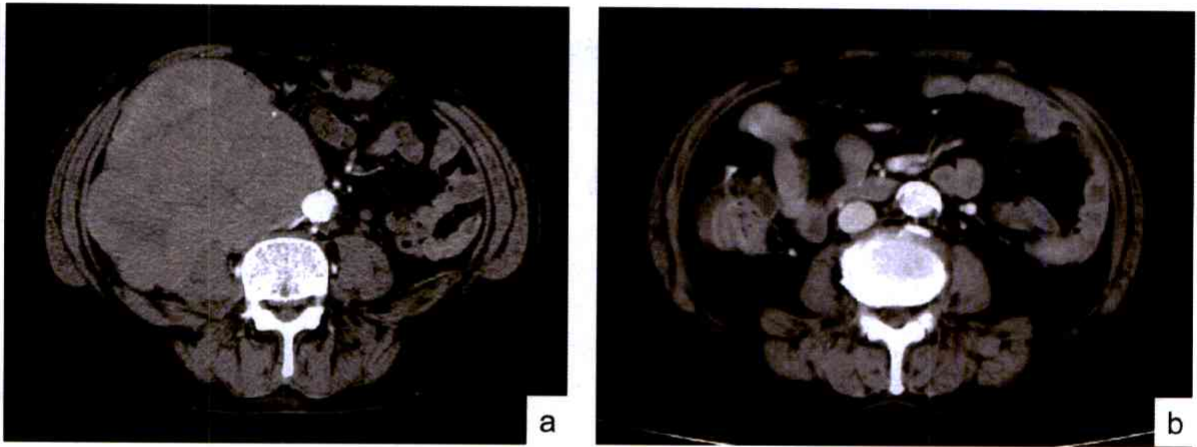


図1 腹部造影CT

- a. 化学療法前：移植腎上極に後腹膜より発生したと思われる長径15cmに及ぶ巨大腫瘍を認める。  
 b. 化学療法後：移植腎上極に認めた腫瘍が消失している。

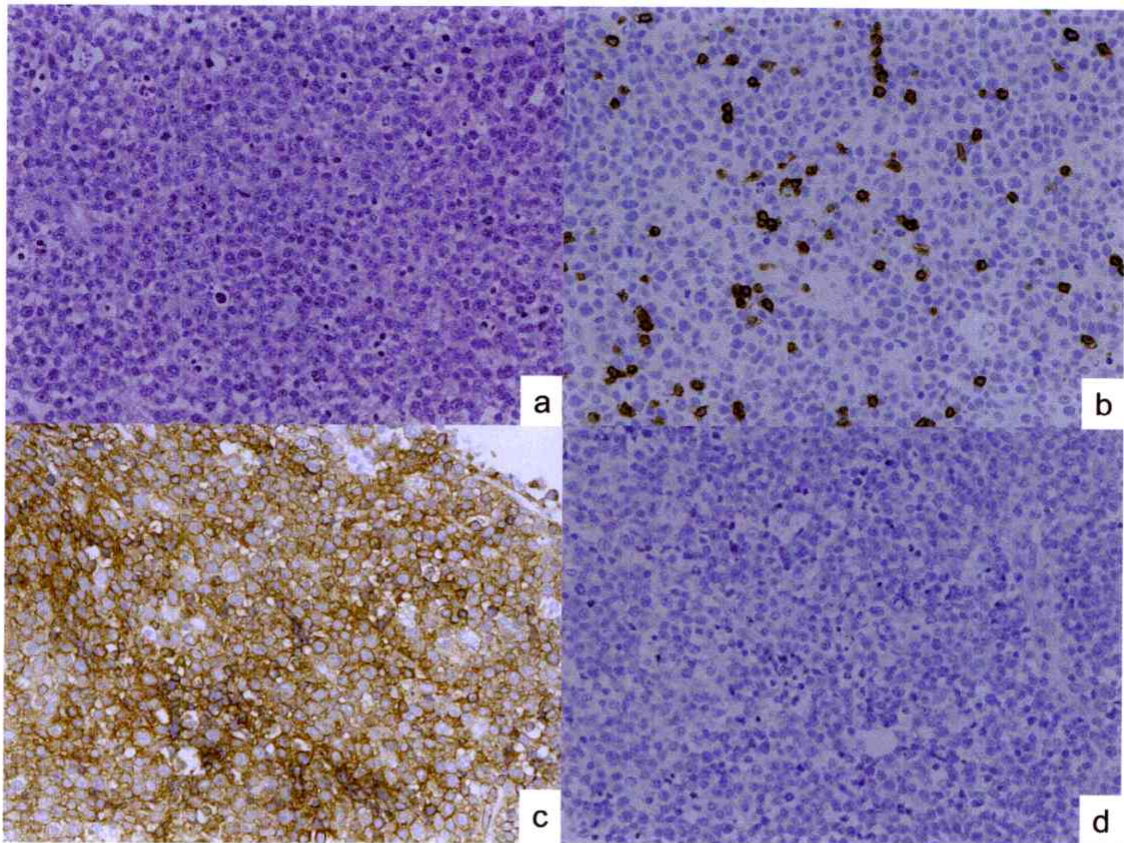


図2 腫瘍生検病理所見

- a. HE染色：明瞭な核小体と類円形の核を有する大型細胞がびまん性に増殖している。(×200)  
 b. CD3免疫染色：腫瘍細胞の大部分がCD3陰性である。  
 c. CD79免疫染色：腫瘍細胞の大部分がCD79陽性である。  
 d. EBER染色：EBERは陰性である。

＜現病歴＞60歳時に他院にて妻をドナーとした生体腎移植が施行され、免疫抑制薬はCyA/ミコフェノール酸モフェチル (MMF)/プレドニゾロン (PD) の3剤を使用し、経過は良好であった。4ヶ月前に撮像した腹部造影CTでは、特記すべき異常所見を認めなかった。1ヶ月前より右下腹部の痛みが出現し、以後痛みは増強し排尿時にも違和感が出現するようになったため、当科を受診した。腹部造影CTを施行したところ、移植腎上極に長径15cm程度の巨大腫瘍を認めた【図1a】。精査治療目的に当科に入院し、経皮的針生検を施行した。

＜腫瘍針生検＞組織学的には粗大なクロマチンと明瞭な核小体を有する大型異型細胞がびまん性に増殖する像がみられた。免疫組織化学的に異型細胞は、LCA+、CD20+、CD79a+、CD3-、vimentin-、S100-、CK AE1/3-であった【図2a～c】。以上の所見からdiffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) と判断した。EBER (EBV-encoded RNA; EBVによって産生されるRNA) は陰性であった【図2d】。また血液中のEBV-DNAも陰性であった。

＜治療経過＞MMFを中止し、当院血液内科に転科後、R-CHOP (リツキシマブ、シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、ピンクリスチン、メチルプレドニゾロンによる抗がん剤治療) を計6コース施行して完全寛解となった【図1b】。現在、血清クレアチニンは1.1～1.3mg/dlと、移植腎機能は安定して推移している。

## 考 察

PTLDは、骨髄移植や臓器移植後の免疫抑制状態下で発生するリンパ球の異常増殖を主体とする疾患群である。腎移植後の患者は、一般人と比較してリンパ腫に罹患する相対危険度が10倍高いとされる<sup>4)</sup>。腎移植におけるPTLDの発生率は0.33%から1.5%と報告により様々であるが、おおむね1%前後であり<sup>5)</sup>、当科での発生率も1%であった(5/500例)<sup>6-8)</sup>。他の臓器移植におけるPTLDの発症率は、肝移植で1～2.8%、心臓移植で1～6.3%、心肺同時移植で2.4～5.8%、肺移植で4.2～10%、小腸移植で最高20%と報告されており、強力な免疫抑制を必要とする移植ほど発症率が高い傾向にある<sup>9)</sup>。特にTACやMMFなどの新規免疫抑制薬の使用がPTLD発症の危険因子とされている<sup>3)</sup>。

PTLDは、反応性のリンパ節炎から非常に進展の早い悪性リンパ腫に至るまで、様々な表現型を包括する<sup>10)</sup>。PTLDのWHO分類を【表1】として示す<sup>11)</sup>。PTLDの発症にはEBVが関与することが多く、通常はEBV受容体を発現しているBリンパ球が標的となりやすい。腎移植レシピエントにおけるPTLDについては、症例の91%が血清EBV抗体陽性だったとする報告がある<sup>12)</sup>。またB細胞性のPTLDの場合、増殖細胞のEBV-DNAが陽性であった症例の頻度は89%とされ<sup>13)</sup>、ほとんどの症例でEBVの関与が証明されている。当科で経験した5症例のPTLDにおいても3症例はEBV

表1 PTLDのWHO分類

PTLDのWHO分類	
Early lesions	
	Plasmacytic hyperplasia
	Infectious mononucleosis-like lesion
Polymorphic PTLD	
Monomorphic PTLD	
	B-cell neoplasms
	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
	Burkitt lymphoma
	Plasma cell myeloma
	Plasmacytoma-like lesion
	Other
	T-cell neoplasms
	Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS)
	Hepatosplenic T-cell lymphoma
	Other
Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD	

WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon (France):International Agency for Research on Cancer (IARC);343-51, 2008.を参考に一部改変

表2 当科で経験したPTLDの5症例

症例	年齢	性別	発症時期	原発臓器	組織型	EBV関与	治療	PTLD予後	移植腎予後
1	27	F	3M	移植腎	reactive plasmacytic hyperplasia	-	Imx reduct	CR	lost(IF/TA)
2	28	F	10M	大腸	infectious mononucleosis like	+	Imx reduct, surgery	CR	sCr 1.0mg/dL
3	43	M	81M	大脳	polymorphic PTLD	+	Imx reduct	CR	sCr 1.8mg/dL
4	45	F	100M	肝臓	diffuse large B-cell lymphoma	+	Imx reduct, R-CHOP	CR	sCr 1.3mg/dL
5	64	M	46M	後腹膜	diffuse large B-cell lymphoma	-	Imx reduct, R-CHOP	CR	sCr 1.1mg/dL

Imx reduct:免疫抑制薬減量 CR:完全寛解 IF/TA:間質の線維化及び尿細管の萎縮  
R-CHOP:rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, methylprednisoloneによる抗がん剤治療

関連であった<sup>6, 7)</sup>【表2】。また、EBV関連のPTLDは、移植後1年以内の発症が多く、組織型にはEarly lesionsやPolymorphic PTLDなど、比較的clonalityの多様なものが多いとされる<sup>14)</sup>。

一方で、EBV非関連のPTLDは、移植後長期間を経た後に発症するものが多い（移植後平均50ヶ月で発症）。Monomorphic PTLDなどのclonalityが比較的単一のものが多いため、予後不良のものが多いとされる<sup>14)</sup>。また、T細胞性のPTLDは、EBV陽性である頻度がB細胞性PTLDよりも低く、予後も不良とされている<sup>13, 15)</sup>。当症例を含む当科で経験したEBV陰性の2例は、移植後3ヶ月、46ヶ月と比較的早期の発症であった。また、ともに非T細胞性であり、1例ではのちに移植腎機能を喪失したものの、2例とも生命予後は良好であった<sup>8)</sup>。このようにEBV陰性のPTLDでも多様な病態を呈する。

このため、個々の症例において適切な治療を行うためには、正確な組織診断が鍵となる。DLBCLと診断された2例では、免疫抑制薬の減量に加え、R-CHOPの併用を必要としたが、ほかの3例はEarly lesionsとPolymorphic PTLDであり、結果として免疫抑制薬の減量のみで治療が可能であった<sup>6-8)</sup>。PTLDの中には治療反応性に乏しい群があり、依然として移植後の重大な合併症であることには変わりはない。造影CTを含む定期的な全身スクリーニングによる早期発見と、積極的な組織採取及び適切な組織診断に基づく早期の治療開始が、PTLDの予後改善に結びつくものと考えられる。

## 結 語

EBVの関与が証明されなかったPTLDの1例を経験した。

## 参考文献

- 1) Harris, N. L., Ferry, J. A., Swerdlow, S. H.: Posttransplant lymphoproliferative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop. *Semin Diagn Pathol*, 14 : 8-14, 1997
- 2) Swerdlow, S. H.: Classification of the posttransplant lymphoproliferative disorders: from the past to the present. *Semin Diagn Pathol*, 14 : 2-7, 1997
- 3) Libertiny, G., Watson, C. J., Gray, D. W. et al.: Rising incidence of post-transplant lymphoproliferative disease in kidney transplant recipients. *Br J Surg*, 88 : 1330-1334, 2001
- 4) Cockfield, S. M., Preiksaitis, J. K., Jewell, L. D. et al.: Post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allograft recipients. Clinical experience and risk factor analysis in a single center. *Transplantation*, 56 : 88-96, 1993
- 5) Kasiske, B. L., Kukla, A., Thomas, D. et al.: Lymphoproliferative disorders after adult kidney transplant: epidemiology and comparison of registry report with claims-based diagnoses. *Am J Kidney Dis*, 58 :

- 971-980, 2011
- 6) 原田 浩、三浦正義、下田直彦・他：腎移植後リンパ球増殖性疾患の4例。腎移植症例集 2009、99-101, 2009.
- 7) 皆内康一郎、小泉和輝、近藤 真・他：免疫抑制剤減量のみで寛解に至った中枢神経原発移植後リンパ増殖性疾患。臨床血液、52：272-277, 2011.
- 8) Harada, H., Miura, M., Shimoda, N. et al.: A case of plasmacytic hyperplasia arising in a kidney allograft salvaged with immunosuppression reduction alone. Clin Transplant, 18 Suppl 11 : 50-53, 2004
- 9) Taylor, A. L., Marcus, R., Bradley, J. A.: Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. Crit Rev Oncol Hematol, 56 : 155-167, 2005
- 10) Mucha, K., Foronczewicz, B., Ziarkiewicz-Wroblewska, B. et al.: Post-transplant lymphoproliferative disorder in view of the new WHO classification: a more rational approach to a protean disease? Nephrol Dial Transplant, 25 : 2089-2098, 2010
- 11) Swerdlow, S.H., Webber, S.A., Chadburn, A. et al.: Posttransplant lymphoproliferative disorders. (Swerdlow, S.H.) , WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th-edition, 343-351, WHO, Lyon, 2008.
- 12) Caillard, S., Lelong, C., Pessione, F. et al.: Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. Am J Transplant, 6 : 2735-2742, 2006
- 13) Bates, W. D., Gray, D. W., Dada, M. A. et al.: Lymphoproliferative disorders in Oxford renal transplant recipients. J Clin Pathol, 56 : 439-446, 2003
- 14) Nelson, B. P., Nalesnik, M. A., Bahler, D. W. et al.: Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? Am J Surg Pathol, 24 : 375-385, 2000
- 15) Chadburn, A., Cesarman, E., Knowles, D. M.: Molecular pathology of posttransplantation lymphoproliferative disorders. Semin Diagn Pathol, 14 : 15-26, 1997