

症例報告

中枢神経に悪性リンパ腫を発症した生体腎移植の 1症例

加藤 喜哉¹⁾, 佐々木 元²⁾, 福澤 信之¹⁾, 千葉 博基²⁾, 中村美智子²⁾,
田中 博²⁾, 関 利盛²⁾, 富樫 正樹²⁾, 原田 浩¹⁾

要　旨

症例は64歳男性。2008年に原疾患不明の末期腎不全に対し血液型適合ドナーである妻からの生体腎移植を施行。タクロリムス(TAC)/ミコフェノール酸モフェティル(MMF)/メチルプレドニゾン(MPZ)/バシリキシマブの4剤で免疫抑制を導入し、MPZは早期に離脱した。1度の急性拒絶反応、サイトメガロウィルス血症、BKウイルス腎症があり内服薬の変更があったが、最終的にMPZ/MMFの2剤の維持免疫抑制薬でS-Cre 2.1mg/dLで安定していた。移植4年後に全身倦怠感、抑うつ気分が見られ当院精神医療センターへ入院となつたが、急激な認知機能の低下や意識障害が見られたため頭部造影MRIを施行したところ多発性の脳白質病変を認めたため、開放性生検を施行。病理ではびまん性大細胞B細胞リンパ腫として矛盾せず、生体腎移植後に発症した中枢神経原発移植後リンパ球増殖症(CNS-PTLD)と診断した。CNS-PTLDは比較的まれではあるが予後不良であり、臨床上重要と思われたので報告した。

キーワード：生体腎移植、移植後リンパ球増殖症、中枢神経

はじめに

腎移植や肝移植のような臓器移植治療は治療抵抗性疾患や末期臓器不全に対する根治的治療である。その成績は、医療技術、免疫抑制薬の開発により一定の成績を収め、年々改善している。一方、免疫抑制薬を服用することに伴う有害事象も数多く報告されており、ときに致死的な経過を招くこともあります。

今回、生体腎移植後4年で中枢神経のリンパ球増殖症(central nerve system posttransplant-lymphoproliferative disorder; CNS-PTLD)を発症し、不幸な転帰をたどった比較的まれな一例を経験したので報告する。

症　例

症例：64歳、男性

主訴：全身倦怠感、抑うつ気分

現病歴：2008年に原疾患不明の末期腎不全に対して、血液型適合ドナーである妻からの生体腎移植を施行されている。タクロリムス(TAC)/ミコフェノール酸モフェティル(MMF)/メチルプレドニゾン(MPZ)/バシリキシマブの4剤で免疫抑制を導入し、MPZは早期に離脱した。術後6ヶ月で一度の急性拒絶反応を発症し、ステロイドパルス療法を施行し治癒した。また同時期にサイトメガロウィルス血症を発症し、免疫抑制薬の減量およびバラガンシクロビルを投与し治癒している。また、術後18ヶ月でBKウイルス腎症を発症したが、TACを中止して治癒している。その後はMMFとMPZの2剤で維持され、S-Cre 2.1mg/dLで安定していた。移植4年後に、上記主訴が出現

1) 市立札幌病院 腎臓移植外科

2) 同 泌尿器科

■ CBC			■ 生化学			■ 内分泌・代謝		
WBC	3,000	/mm ³	T-Bil	0.3	mg/dL	TSH	1.56	mg/dL
RBC	344万	/mm ³	γ-GT	24	U/L	FreeT3	1.17	mg/dL
Hb	10.0	g/dL	AST	17	IU/L	FreeT4	0.59	mg/dL
Ht	31.4	%	ALT	16	IU/L	ACTH	5.9	pg·mL
Plt (WBC分画)	15.5	10 ³ /mm ³	LDH	148	IU/L	Prolactin	8.83	ng/mL
			TP	5.6	g/dL	Cortisol	6.1	mcg/dL
Baso	0.3	%	BUN	3.0	mg/dL	HbA1c	6.0	%
Eos	1.3	%	Cre	2.30	mg/dL	隨時血糖	118	mg/dL
Gran	71.3	%	UA	5.6	mEq/L	T-Chol	125	mg/dL
Lym	17.4	%	Na	137	mEq/L	HDL	16	mg/dL
Mono	9.7	%	K	5.2	mEq/L	LDL	73	mg/dL
■ 凝固系			Cl	110	mg/dL	TG	177	mg/dL
PT	85	%	Ca	8.5	mg/dL			
PT-INR	1.08		CRP	0.1>	mg/dL			
APTT	29	sec	CK	41	mg/dL			
Fib	391	mg/dL						

図1 血液検査所見

したため、精査加療目的のため当院精神医療センターに入院となった。

既往歴：6歳 ネフローゼ症候群、55歳 血液透析導入

依存症：糖尿病、発作性心房細動

家族歴：特記すべきこと無し。

嗜好：飲酒：機會飲酒

入院時現症：身長 160cm、体重 60.2kg、HR 62 bpm、BP 150/60mmHg。明らかな心雜音無く、呼吸音清・ラ音無し。腹部は平坦・軟で圧痛無し。両下腿に圧痕を残す浮腫を認める。

血液検査所見：図1参照

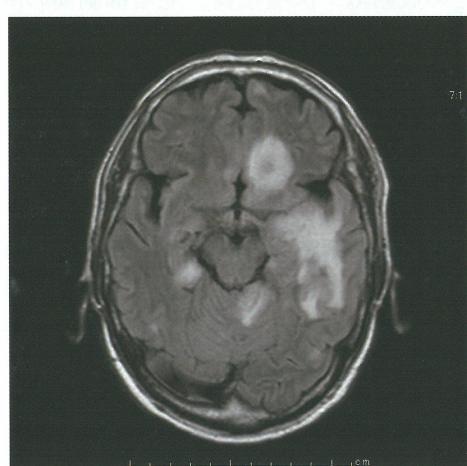
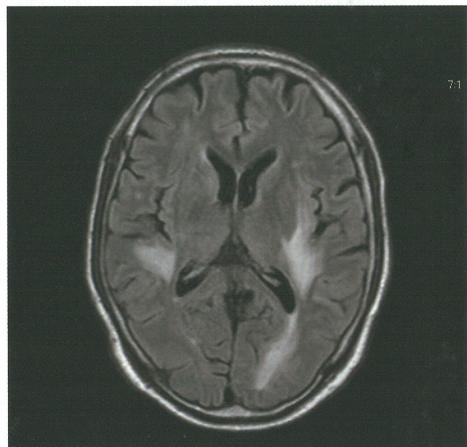


圖 2 頭部造影MRI FLAIR像

経過

入院後よりいつまの合わない言動や認知機能の急激な低下が見られたため、器質的疾患が疑われ頭部造影MRIを施行した(図2)。右側頭葉、左側頭葉、左後頭葉などに多発する白質病変や、左側脳室前角下面にリング状の濃染を示す領域が見られた。鑑別として進行性多巣性白質脳症(PML)や可逆性白質脳症(PRES)、悪性リンパ腫、神経膠腫などが挙がり、開放性腫瘍生検を施行した。生検組織の病理像を図3に示す。HE染色40倍ではびまん性に腫瘍細胞が400倍では

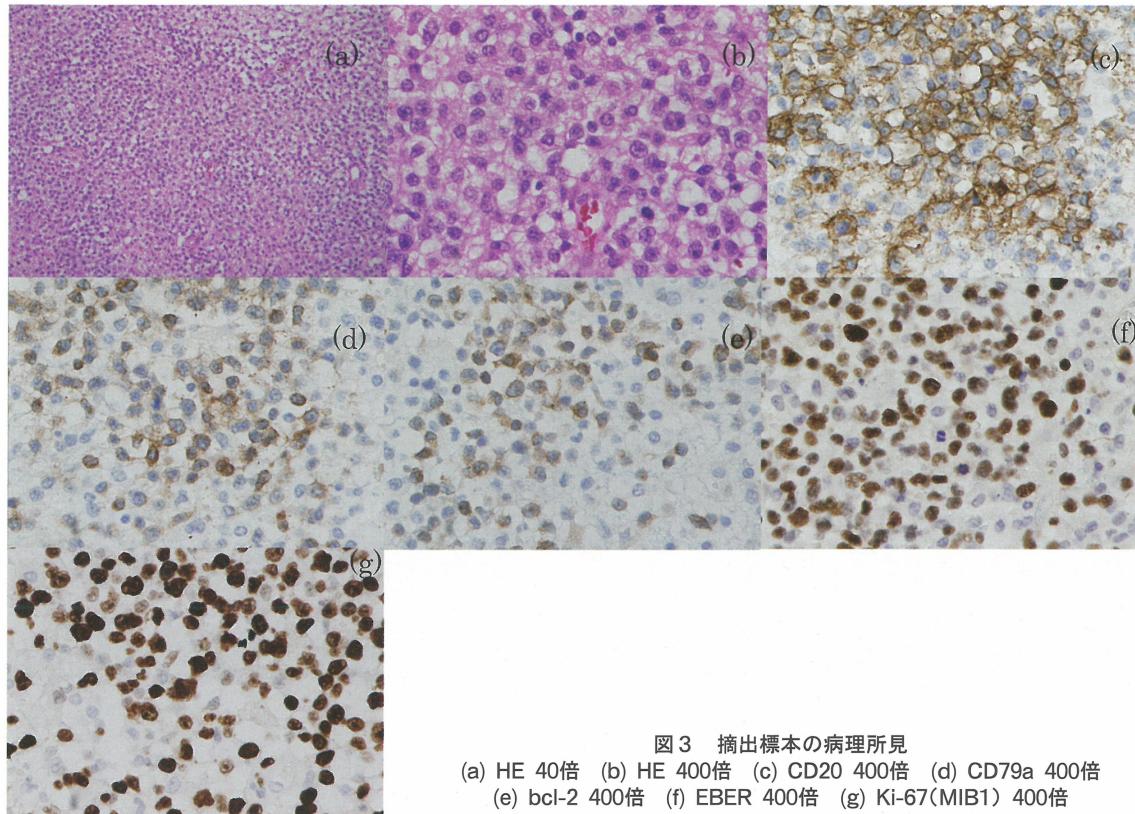


図3 摘出標本の病理所見
 (a) HE 40倍 (b) HE 400倍 (c) CD20 400倍 (d) CD79a 400倍
 (e) bcl-2 400倍 (f) EBER 400倍 (g) Ki-67(MIB1) 400倍

核小体明瞭な大型の類円形核を有する腫瘍細胞が認められ。免疫染色では、CD20, CD79a, bcl-2が陽性でありB細胞性リンパ腫と思われた。さらに、EB-virus encoded small RNA (EBER)を標的としたin situ hybridization (EBER-ISH)法により、EBウイルス感染も陽性であり、Ki-67染色によるMIB-indexも90%を超える活発な細胞増殖が疑われた。以上より、中枢神経系に発生したmonomorphic PTLD、びまん性大細胞B細胞リンパ腫(DLBCL)と診断した。診断後、MMFを中止し、シタラビン大量療法(3129mgを2日間)を施行したが、治療に抵抗性であり、家族と相談し保存的加療の方針となつた。その後、腫瘍の増大とともに全身状態不良となり永眠された。

考 察

臓器移植後リンパ球増殖症(posttransplant lymphoproliferative disorder; PTLD)は、一般的に成人の全固体臓器移植患者の10%程度に発症すると言われており¹⁾、また、その発症頻度は移植臓器ごとに異なるとされている¹⁾。具体的には肺移植患者では4-10%、小腸移植患者では20-30%に、腎移植患者では1.2-3%に発症すると言われている¹⁾²⁾。EBウイルス陽性ドナーから陰性レシピエントへの移植は一つの危険因子とされており、陽性レシピエントよりも陰性レシピエントは24倍PTLD発症リスクが高いと言われている¹⁾³⁾。

また、一般的にCNS-PTLDの発生率は原発性脳腫瘍の3%程度と報告されている⁴⁾。臓器移植後のような低免疫状態ではその発生率は若干上昇すると言われているが、世界的にも報告例はまだ少なく、比較的まれな疾患であると言える。現在までの報告では、CNS-PTLDでは移植後4.4-10

病型	clonality	EBVの関与	治療反応性
Early lesion	Polyclonal	High	High
Reactive plasmacytic hyperplasia	↑	↑	↑
Infectious mononucleosis-like lesions			
Atypical lymphoid hyperplasia			
Polymorphic PTLD (P-LPD)	Mostly polyclonal		
Monomorphic (lymphomatous) PTLD(M-LPD)	Mostly monoclonal		
Diffuse large B-cell lymphoma	↓	↓	↓
Burkitt/Burkitt-like lymphoma			
Maltoma			
T-cell lymphoma			
Hodgkin lymphoma (HL) and HL-like PTLD	Monoclonal	Low	Poor
Others			
Plasmacytoma, Myeloma etc			

図4 病型によるPTLDの予後（文献⁹⁾より引用）

年を経て発症する遅発例が多く⁵⁾⁶⁾⁷⁾、移植臓器別では腎移植に多いと報告されている⁷⁾。また、その90–95%がDLBCLと言われており⁴⁾⁵⁾、造影MRIでは多巣性の病変やリング状の濃染が認められる。発症はまれではあるが、一度発症すると血液脳関門の存在からも奏功する治療法は少なく、大量リツキシマブ療法や大量シタラビン療法、メトトレキサートの髄腔内注入などが行われている⁷⁾が、生命予後は厳しいと考えられる。しかし、PTLDの病型によっては比較的良好な予後が期待されているものもある。例として当科の原田が2008年に報告したCNS-PTLDの自験例の一例を紹介する⁸⁾。

症例は43歳男性で母親をドナーとして生体腎移植を受け、移植後7年後に頭痛・嘔吐があり精査の結果、右尾状核に腫瘍性病変を認め摘出生検により polymorphic PTLDと診断されたという症例であった⁷⁾。この症例では免疫抑制剤の減量・

中止のみで腫瘍が消退し治癒したという興味深い経過をたどった。polymorphic PTLDは monomorphic PTLDと比較し治療の反応性が良く、予後も良いとされており⁹⁾（図4）、このことからもCNS-PTLDが疑われる症例では予後の判定や治療方針の決定のために積極的に生検を行い、診断を確定させることは重要と思われる。また、前述のように世界的にも報告数が少ないCNS-PTLDではあるが、本症例のように不幸な転機をとることもあり、移植後の定期検査で白血球分画等の一般採血や移植部の画像検索に加え、症状の詳細な聴取や理学所見の結果により頭部病変の存在が疑われた場合には頭部の画像検索を行うことは重要であり、さらにPTLDの可能性があれば可溶性IL-2レセプター値の評価を行うべきであると考えられた。

なお、本症例は第46回日本臨床腎移植学会で報告した。

参考文献

- 1) Ann S. LaCasce: Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. *The Oncologist* 2006; 11: 674-680
- 2) Taylor AL, Marcus R, Bradley JA: Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 155-167
- 3) Walker RC, Marshall WF, Strickler JG et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1346-1353
- 4) 萩原宏之, 岡秀宏, 宇津木聰, 他: 中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する標準治療とその限界－今後への展望をふまえて－; 北里医学 2011; 41: 49-54
- 5) Daan Dierickx, Thomas Tousseyn, Gregor Verhoef: Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder. *Cancer* 2010; 117(1): 230
- 6) Robert Cavaliere, Gina Petroni, Maria B. Lopes, et al: Primary Central Nervous System Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder. *Cancer* 2010; 116(4): 863-870
- 7) A. M. Evens, S. Choquet, A. R. Kroll-Desrosiers, et al: Primary CNS Posttransplant Lymphoproliferative Disease(PTLD): An International Report of 84 Cases in the Modern Era. *American Journal of Transplantation* 2013; 6: 1512-1512
- 8) 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; 20: 99-101
- 9) 大賀正一, 原寿郎: 移植・免疫抑制剤に伴うリンパ増殖性疾患; 血液・腫瘍科 2008; 56: 321-328

A case of central nervous system posttransplantation lymphoproliferative disorder after living-donor kidney transplantation

Yoshiya Kato¹⁾, Hajime Sasaki²⁾, Nobuyuki Fukuzawa¹⁾, Hiroki Chiba²⁾, Michiko Nakamura²⁾, Hiroshi Tanaka²⁾, Toshimori Seki²⁾, Masaki Togashi²⁾, Hiroshi Harada¹⁾

- 1) Department of Kidney Transplant Surgery, Sapporo City General Hospital
2) Department of Urology, Sapporo City General Hospital

Summary

A posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) is one of the serious adverse events after organ transplantation. It could arise in any organ. However, PTLD in the central nervous system (CNS) is relatively less common and refractory to treatment. We experienced a case of CNS-PTLD associated with a living-donor kidney transplantation. A 64-year-old man underwent a kidney transplantation from his ABO blood type compatible wife due to chronic kidney disease with unknown etiology. His induction immunosuppression was composed of tacrolimus (TAC), mycophenolate mofetil (MMF), methylprednisolone (MPZ) and basiliximab with MPZ being withdrawn on day 3 posttransplant. He experienced an acute rejection, cytomegalovirus viremia and BK virus nephropathy. Then, he had been maintained with MPZ and MMF after the imperative cessation of TAC, however, his graft function had been stabilized around 2.1mg/dL of serum creatinine. He developed general malaise and depressive state four years after transplantation and was hospitalized. He gradually presented acute progression of decline in cognitive function and disturbance of consciousness. The MRI showed multifocal white-matter lesions in his brain, so an open biopsy was performed. The pathological diagnosis was nervous system PTLD because there were no other lesions elsewhere. He died soon thereafter without thorough treatment with raid disease progression.

Keywords : living-donor kidney transplantation, posttransplant lymphoproliferative disorder, central nervous system