

〈症例報告〉

臍帯血移植後発症した early lesion of PTLD の剖検例

佐野 史典¹⁾, 西村 広健²⁾, 徳永 博俊¹⁾, 近藤 敏範¹⁾, 松橋 佳子¹⁾,
中西 秀和¹⁾, 清水 里紗¹⁾, 山田 聖子¹⁾, 定平 吉都²⁾, 和田 秀穂¹⁾, 杉原 尚¹⁾

1) 川崎医科大学血液内科学 2) 同 病理学 1

抄録 移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD) は、同種造血幹細胞移植後の生命を脅かす予後不良な合併症の一つである。臨床症状は非特異的であるが、PTLD を疑った場合は PCR 法による血中 EB (Epstein-Barr) ウイルス-DNA 量を測定し、高値を示した場合は PTLD と判断する必要がある。今回、造血幹細胞移植後に高 EB ウイルス血症を認め、急激な病状の悪化により死亡した症例を経験したため剖検所見を含め報告する。症例は、40歳代男性でフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病を発症し、治療にて寛解を得た後に臍帯血移植を施行した。移植後280日に高熱が出現し、胸部 CT 検査から細菌性肺炎と診断し入院。抗菌薬治療を開始するも効果不良であり、呼吸状態の悪化と、意識障害が出現した。血液、肺胞洗浄液と髄液から、EB ウイルス-DNA 異常高値が検出された。PTLD と判断したが、急激に呼吸状態が悪化し死亡した。剖検では、肺胞内出血を認め、急激に悪化した原因と考えられた。そして、肺門部リンパ節や肺には EBER (EBV-encoded small RNA) 陽性細胞を多数認め、一部では大型多核細胞も散見され、early lesion of PTLD と判断された。Early lesion of PTLD であっても、本症例のように肺病変を認めた場合、出血による呼吸状態の悪化から急激な経過をたどることがあり、早期の対応が必要と考えられた。

doi:10.11482/KMJ-J43(1)63 (平成29年5月29日受理)

キーワード：移植後リンパ増殖性疾患，EB ウイルス，臍帯血移植

緒 言

移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD) は、造血幹細胞移植後に免疫抑制剤を使用した結果として、T 細胞機能が低下して生じる異常なリンパ球、または形質細胞の増殖で、移植領域において最も致死的で注意を要する合併症の一つである¹⁾。造血幹細胞移植後、臨床症状は非特異的であるが、B 症状 (発熱、寝汗、体重減少)、リンパ節腫脹、浸潤臓器障害、伝染性単核症様症状を認めた場合、血中 EB ウイルス DNA 量

を測定し、高値の場合は PTLD と診断する必要がある。Uhlin らは血中 EB ウイルス DNA 量が 1,000 コピー /ml 以上の高 EB ウイルス血症で、治療介入を推奨している²⁾。リンパ節病変や節外病変が生検可能な場合は、組織診断が大切であるが、脳内や腹腔内リンパ節など生検困難な症例や、腫瘍病変のない症例の場合は、組織診断は不可能と考え、高 EB ウイルス血症であることから PTLD と診断し治療すべきである³⁾。今回、造血幹細胞移植後に高 EB ウイルス血症を認め、PTLD と診断したが、急激な病状の悪

別刷請求先

佐野 史典

〒701-0192 岡山県倉敷市松島577

川崎医科大学血液内科学

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (464) 1194

E メール：s.fuminori@gmail.com

表 1 入院時血液検査所見

| 末梢血 | | 生化学 | | | |
|--------|----------------------------|--------------|-------------|---------------|------------|
| WBC | 14,960 / μ L | ALT | 12 U/L | β Dグルカン | <6.0 Pg/mL |
| Neut | 62 % | AST | 32 U/L | CMV-C7HRP | 陰性 |
| Eos | 0 % | LD | 409 U/L | QFT | 陰性 |
| Baso | 0 % | T-Bil | 0.3 mg/dL | | |
| Mono | 10 % | D-Bil | 40 % | EBV-VCA-IgG | 1.3 (+) |
| Lymph | 28 % | ALP | 274 U/L | EBV-VCA-IgM | 0.0 (-) |
| RBC | $348 \times 10^3 / \mu$ L | γ -GT | 72 U/L | EBV-EA-IgG | 0.8 (+) |
| Hb | 11.2 g/dL | Alb | 3.5 g/dL | EBV-EBNA-IgG | 0.8 (+) |
| Ht | 32.6 % | Glb | 3.3 g/dL | | |
| PLT | $13.6 \times 10^3 / \mu$ L | Crm | 1.82 mg/dL | | |
| Retic | 1.5 % | BUN | 28 mg/dL | | |
| 凝固系 | | CRP | 23.73 mg/dL | | |
| PT-s | 13.5 Sec | Na | 139 mEq/L | | |
| PT-INR | 1.12 | K | 4 mEq/L | | |
| APTT | 35 Sec | Cl | 101 mEq/L | | |
| Fib | 619 mg/dl | Ca | 8.9 mg/dL | | |
| FDP | 4.6 μ g/ml | IgG | 1,353 mg/dL | | |
| | | IgA | 160.8 mg/dL | | |
| | | IgM | 233.9 mg/dL | | |
| | | クリプト Ag | 陰性 | | |
| | | カンジダ Ag | <0.02 U/mL | | |

化により死亡した剖検例を経験したので報告する。

症 例

症例：40歳代，男性。

現病歴：20XX年にフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病を発症した。寛解導入療法後寛解となり，地固め療法後に造血幹細胞移植を施行した。ドナーソースは，血縁者や骨髄バンクにHLA一致ドナーがいなかったため，臍帯血移植を選択した。前処置はCY (Cyclophosphamide) + TBI (Total Body Irradiation) (12G)で行い臍帯血移植を施行した。しかし，生着不全となったため，再移植を行った。前処置はFlu (Fludara) + CY + ATG (Anti-thymocyte globulin)を行い，2回目の臍帯血移植を施行し，生着した。GVHD (graft versus host disease) 予防にtacrolimusを内服し経過観察中であったが，Day250頃に皮膚慢性GVHDを発症したため，プレドニン治療を開始した。Day280から高熱が出現し，採血検査で白血球数の増加やCRP高値を認めたため，精査治療目的で入院となった。



図 1 入院時胸部 CT 検査
辺縁の不明瞭な小葉中心性の多発結節影を認めた。

入院時現症：意識清明，体温 39.0℃，血圧 89/62mmHg，脈拍 117回/分。眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。両側肺にラ音を聴取した。心音は整で雑音なし。腹部は平坦で軟，腸蠕動音は正常であった。皮膚は慢性GVHDの所見である四肢の強皮症様症状を認めた。肝脾は触知せず，表在リンパ節も触知しなかった。

入院時血液検査所見 (表 1)：WBC の増加と，LD と CRP の著明な高値を認めた。 β Dグルカンは陰性で各種真菌抗原も陰性であった。CMV-C7HRP や QFT も陰性であった。

入院時胸部 CT 検査 (図 1)：辺縁の不明瞭

な小葉中心性の多発結節影を認めた。気管支壁肥厚も伴っていた。縦隔のリンパ節腫大は認めなかった。

臨床経過: 入院後, 細菌感染症と判断し, 直ちに抗菌薬投与を開始した。LD や CRP は抗菌薬に反応して低下傾向になった。しかし, 発熱は持続し, 一度は低下傾向にあった LD や CRP は再度上昇し, 肝機能障害も出現した。抗菌薬不応であったため, 末梢血 EB ウイルス DNA 量を測定すると, 31,000 コピー /ml と高値を認めた。その後, 突然の意識障害と呼吸状態の悪化を認めた。再度施行した胸部 CT 検査(図2)では, 斑状のスリガラス影を主体とした陰影の増悪を認めた。肺門部リンパ節腫大を認めていたが, その他の部位のリンパ節腫大は認めなかった。抗菌薬不応の肺病変であり, 培養と腫瘍細胞の有無の精査目的に気管支鏡検査を施行した。肺胞洗浄液検査(表2)では細胞数の増加を認めた。しかし, 明らかな腫瘍細胞は認めず, TBLB (transbronchial lung biopsy) でも腫瘍細胞は認めなかった。培養はすべて陰性であ

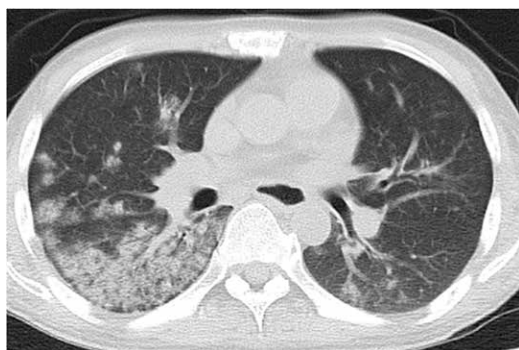


図2 胸部 CT 検査(呼吸状態悪化時)
斑状のスリガラス影を主体とした陰影の増悪を認めた。

表2 気管支肺胞洗浄液

| | |
|--------|---------------|
| 細胞数 | 760 / μ L |
| 細胞種類 | |
| リンパ球 | 33.8 % |
| 単球 | 0 % |
| 組織球 | 27.8 % |
| 好中球 | 11.4 % |
| 好酸球 | 0.6 % |
| 好塩基球 | 0.6 % |
| 異型リンパ球 | 25.8 % |

り, 肺胞洗浄液の EB ウイルス DNA 量を測定すると, 34,000 コピー /ml と高値であった。意識障害が出現したため, 頭部造影 MRI を施行したが, 造影効果のある明らかな腫瘍性病変は認めなかった。髄液検査を施行し, 14.3/ μ L と細胞数の増加を認めたが明らかな異型細胞は認めなかった。髄液中の EB ウイルス DNA 量は 32,000 コピー /ml と高値であった。EB ウイルスの著明な増加を, 血液, 肺胞洗浄液と髄液で認めたことから PTLD と判断した。プレドニン治療中止と, tacrolimus 投与量を減量し, リツキシマブ治療を開始予定としていたが, 急激な LD の上昇を認め, 呼吸状態の悪化により永眠された。急激な呼吸状態の悪化の原因と PTLD の組織学的診断を目的に, 主病変である肺, 肺門部リンパ節を剖検し検索した。肺は, 気管支内に凝結塊を認め, 肺胞内には出血の所見があり, 呼吸状態の急激な悪化の原因と考えられた。その出血周囲の肺胞壁には, リンパ球や形質細胞と考えられる細胞浸潤が見られ, EBER (EBV-encoded small RNA) 陽性細胞の浸潤が認められた(図3)。肺門部リンパ節の濾胞は, 比較的保たれており(図4A), 肺門部リンパ節の EBER-in situ hybridization では, EBER 陽性細胞を多数認め, 大型多核細胞も散見された(図4B)。以上から, early lesion of PTLD と判断された。

考 察

PTLD は2008年 WHO 分類で4つのカテゴリー(表3)に分類されている¹⁾。本症例は, 明らかな腫瘍性病変は認められず early lesion of PTLD と診断した。PTLD 発症のリスクファクターには, 1) ATG 使用の既往 2) 移植時年齢が50歳以上 3) 2回以上の同種造血幹細胞移植 4) GVHD (急性と慢性) の発症 5) 臍帯血移植 6) HLA 半合致移植 と言われている⁴⁾。2回目の臍帯血移植(CBT)後であり, 本症例では前処置に ATG を使用していること, 慢性 GVHD 治療中であることなど, 発症のリスクファクターを多数認めた。PTLD の予後不

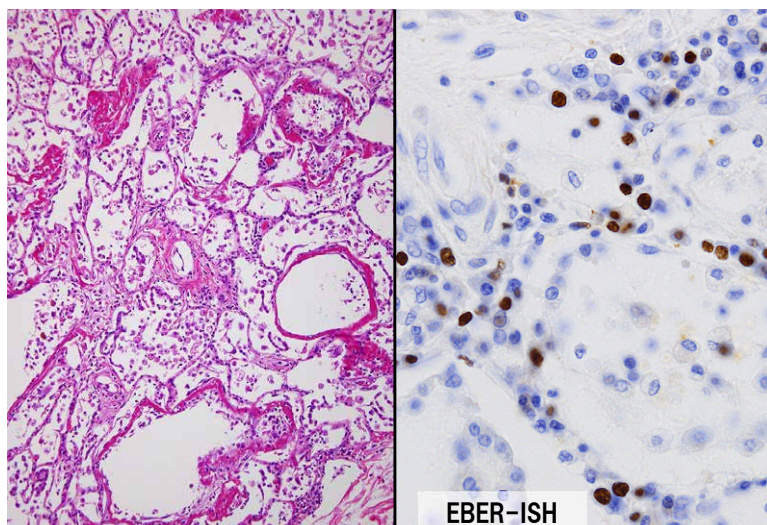
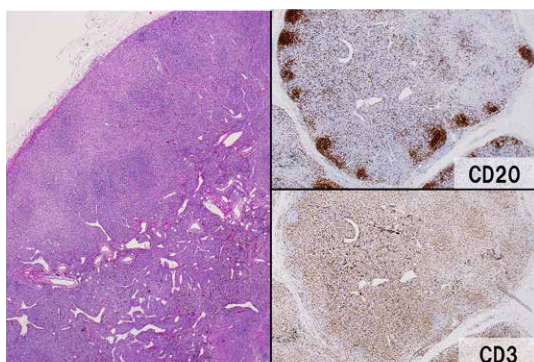


図3 肺（剖検所見）

肺胞壁には、リンパ球や形質細胞と考えられる細胞浸潤が見られ、EBER 陽性細胞の浸潤が認められた。

A



B

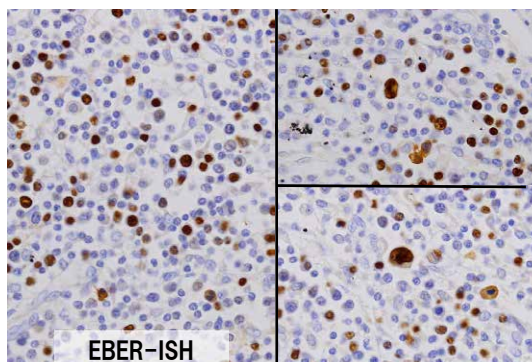


図4 肺門部リンパ節（剖検所見）

肺門部リンパ節の濾胞構造は、比較的保たれていた。（A）

肺門部リンパ節の EBER-in situ hybridization では、EBER 陽性細胞を多数認めた。（B）

表3 PTLD の分類

| カテゴリー | 形態 | クロナリティー | EBV |
|------------------------|------------------|----------------------------|----------------------|
| 初期病変 (early lesion) | 形質細胞過形成 | なし | 陽性 |
| | 伝染性単核症様病変 | | |
| Polymorphic PTLD | リンパ節構造の破壊 | あり 時に複数クローン | 陽性 |
| | 多系統のリンパ球浸潤 | | |
| Monomorphic PTLD | B 細胞性リンパ腫 | B 細胞または T 細胞の クロナリティーあり | B 細胞性は陽性 T 細胞性は陰性 |
| | T/NK 細胞性リンパ腫 | | |
| HL | Hodgkin 細胞 RS 細胞 | | 50%で陽性 |

PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorders

HL: Hodgkin lymphoma

EBV: EBvirus

RS 細胞: Reed-Sternberg 細胞

良因子には, 1) 発症時50歳以上 2) B 症状あり 3) 骨髄・肝臓・中枢神経系浸潤 4) 高 LD 血症 5) monomorphic PTLD 6) T 細胞性リンパ腫 と報告されている⁵⁻⁷⁾. 本症例は, 高 LD 血症であり, 発熱, 体重減少, 中枢神経浸潤と多数の予後不良因子を有していた. 2つ以上の予後不良因子を有する患者では, 3 年生存率は 8 %と言われている⁵⁾. Early lesion of PTLD は免疫抑制剤の減量または中止で, 約 60%に効果を認めると考えられているが¹⁾, 本症例のように肺病変を認めた場合, 出血による呼吸状態の悪化から急激な経過をたどることがあると考えられた.

結 語

予後不良因子を複数持って発症した PTLD は, 組織型にかかわらず急激な状態悪化をきたす可能性があるため, 可能な限り早期に治療導入を検討しなければいけない. また, 生前に組織診断が困難な PTLD の症例は多くあり, 本症例のように剖検での検討は非常に重要であると考えられた.

著者の COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし. なお, 本研究とは直接の関係はないが, 血液内科学教室として Meiji Seika ファルマ株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 大塚製薬株式会社, 一般社団法人日本血液製剤機構, ブリストル・マイヤーズ株式会社, アステラス製薬株式会社, 中外製薬株式会社, MSD 株式会社, エーザイ株式会社, 協和発酵キリン株式会社, 大正富山医薬品株式会社, 塩野義製薬株式会社, 大鵬薬品工業株式会

社から奨学寄付金を受領している. このことについては事前に本学の利益相反委員会へ申告し, 適正に管理されている. 病理学教室 1 として, 本論文発表内容に関連し, 開示すべき COI 関係にある企業などはない.

引用文献

- 1) 森谷京子, 越智史博, 石井榮一: 【造血幹細胞移植の合併症とその管理】移植後リンパ増殖性疾患の病態と治療. 血液内科 68: 356-361, 2014
- 2) Uhlin M, Wikell H, Sundin M, Blennow O, Maeurer M, Ringden O, Winiarski J, Ljungman P, Remberger M, Mattsson J: Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 99: 346-352, 2014
- 3) 神田善伸: みんなに役立つ造血幹細胞の基礎と臨床. 東京, 医薬ジャーナル社. 2008, pp348-351
- 4) Rasche L, Kapp M, Einsele H, Mielke S: EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 49: 163-167, 2014
- 5) Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Oltoff KM, Somer BG, Schuster SJ, Porter DL, Montone KT, Stadtmauer EA: Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 71: 1076-1088, 2001
- 6) Savage P, Waxman J: Post-transplantation lymphoproliferative disease. *QJM* 90: 497-503, 1997
- 7) Caillard S, Porcher R, Provot F, *et al.*: Post-transplantation lymphoproliferative disorder after kidney transplantation: report of a nationwide French registry and the development of a new prognostic score. *J Clin Oncol* 31: 1302-1309, 2013

〈Case Report〉

Autopsy case of early lesion of PTLD after umbilical cord blood transplantation

Fuminori SANO¹⁾, Hirotake NISHIMURA²⁾, Hirotoshi TOKUNAGA¹⁾,
Toshinori KONDO¹⁾, Yoshiko MATSUHASHI¹⁾, Hidekazu NAKANISHI¹⁾,
Risa SHIMIZU¹⁾, Seiko YAMADA¹⁾, Yoshito SADAHIRA²⁾, Hideho WADA¹⁾,
Takashi SUGIHARA¹⁾

1) Department of Hematology, 2) Department of Pathology I, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD), a life-threatening condition with poor prognosis, can arise after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The clinical symptoms are non-specific, but if PTLD is suspected, the blood levels of Epstein-Barr (EB) virus DNA are measured using PCR. Here, we report our experience with a patient who showed high levels of EB virus DNA in the blood and a rapidly worsening condition resulting in death, after undergoing hematopoietic stem cell transplantation. The patient was male and in his 40s; he had developed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemia and achieved remission with treatment, and he later underwent umbilical cord blood transplantation. A high fever appeared 280 days after transplantation, and he was hospitalized and diagnosed with bacterial pneumonia following a thoracic CT examination. He was initiated on antimicrobial therapy, but responded poorly, exhibiting a worsening respiratory condition and disturbance of consciousness. Abnormally high EB virus DNA levels were detected in his blood, bronchoalveolar lavage fluid, and cerebrospinal fluid. He was diagnosed with PTLD, but his respiratory condition deteriorated rapidly and he died. The autopsy revealed alveolar hemorrhage, which was thought to be the cause of the rapid deterioration. A large number of EBER (EBV-encoded small RNA)-positive cells were also found in hilar lymph nodes and lungs, which were deemed to be early lesions of PTLD. Therefore, timely action is crucial if lesions are presents as even early PTLD lesions can progress rapidly owing to bleeding that can result in the deterioration of the respiratory condition.

(Accepted on May 29, 2017)

Key words : Post-transplant lymphoproliferative disorders, EBvirus, Umbilical cord blood transplant

Corresponding author

Fuminori Sano

Department of Hematology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1194

E-mail : s.fuminori@gmail.com