
腎移植半年後肝・卵巣に発生したB細胞リンパ腫の1例

井上高光、佐藤 滋、葛千恵子、忠地一輝、飯沼昌宏、
下田直威、佐藤一成、加藤哲郎、
小松田 敦*、三浦偉久男*、今井裕一*、澤田賢一*、
提嶋真人**、柳沢昌子***
秋田大学医学部泌尿器科学講座、同 第三内科*
同 附属病院病理部**
アーク循環器クリニック***

< 緒 言 >

臓器移植後に免疫不全による移植後リンパ腫 (Posttransplant lymphoproliferative disease; PTLD) が約2%の発生率で合併することが知られているが、卵巣に発生することは稀である。今回我々は、腎移植半年後肝・卵巣に発生したB細胞リンパ腫の1例を経験し、卵巣に発生したものは世界で初めての経験である可能性があるので、報告する。

< 症 例 >

患者：38才女性

主訴：妊娠時の尿蛋白

家族歴：特記なし

既往歴：25才、妊娠中毒症

現病歴：H1年よりの妊娠中毒症による高血圧、尿蛋白を指摘され外来で経過観察されていたが徐々に腎機能悪化。H3より慢性腎不全となりCAPD導入され11年間施行していた。

H14.1.29、母親をドナーとする生体腎移植を施行。ドナー右腎を左腸骨窩に移植。血液型一致、HLAは1 haplotype identical、クロスマッチはT cell、B cell warmとも陰性。EBVはドナー、レシピエント共に既感染であった。免疫抑制はFK、MMF、PSLの三剤併用とした。術後早期は移植腎機能良好であったが、術後21日でCre1.4と上昇見られ、腎生検で急性拒絶および血栓形成を認めため、PSLパルス療法+DSGおよび抗凝固療法施行した。腎機能軽快し、術後96日で退院となった。

外来経過観察中、術後約170日で発熱および腹痛出現し入院、LDH 490 IUと上昇、CT,MRIで肝に多発性腫瘍、卵巣に径約8cmの腫瘍を認めた。H14.8.15、右付属器摘出術施行。卵巣腫瘍は病理診断でEBNA 2陽性、CD20陽性から、EBV関連diffuse large B-cell lymphomaと診断された。

直ちに免疫抑制剤投与をPSL10mg/dayのみに減量したところ、FK、MMF中止後14日現在で肝の多発性腫瘍は縮小率80%以上と著明に縮小し、LDH 490 IUと減少した。移植腎機能はCre1.0とH15.5月現在、拒絶の徴候なく良好である。

<考 察>

移植後リンパ腫 (PTLD) は3年生存率が50~86%と最も予後の悪い移植後合併症のひとつであり、発生頻度は全臓器移植症例の1.7~2.0%、性差や好発年齢層は無く、発病時期は移植後約30週前後が多いと報告されている¹⁻³⁾。殆どの症例で腫瘍細胞のEBV感染を認め(64~82%)、殆どの症例はB-cell typeの増殖であり、T-cell dominantである場合は2~12%と報告されている^{1, 3)}。

PTLDはEbstain-Barr ウイルスに感染したB-cellが、芽球化し不死化することにより引き起こされる、という発現機序がもっとも一般的に提唱されている。すなわち健常人ではcytotoxic T-cellにより不死化したB-cellは破壊されるが(潜伏感染)、免疫抑制状態ではcytotoxic T-cellの貪食能低下により、EBV感染B-cellは無制限に増殖し腫瘍化する⁴⁾。

治療は免疫抑制剤の減量が第一選択とされており、免疫抑制剤の減量のみで50~82%にCRを達成できる。免疫抑制剤減量で末梢血中cytotoxic T-cell (CD 8⁺) 数の有意な上昇を認めた(p=0.0078)と報告されている⁵⁾。また、治療抵抗性PTLDに対し、患者とHLAが適合する健常人のEBV特異的cytotoxic T-cell をex vivoで培養し患者に輸血したところ、4/8(50%)で奏功したという報告もある⁶⁾。免疫抑制剤の減量のほか、抗ウイルス剤(acyclovir)、化学療法、抗B-cell(CD20)抗体(rituximab)、外科的腫瘍切除術が選択されることもある¹⁻³⁾。

いっぽう、悪性リンパ腫が卵巣に出現することは非常に稀であり、卵巣原発の悪性リンパ腫は0.2%(19/9500)と報告されている⁷⁾。理由としては卵巣にリンパ組織は殆どないことが挙げられる⁸⁾。また、88例の女性生殖器の悪性リンパ腫患者を剖検したところ、23例で卵巣への浸潤を認めたという報告もある⁹⁾。

移植後リンパ腫が卵巣に原発したという報告は我々が検索し得た限りでは過去に無く、世界でも初めての報告である可能性があるため若干の文献的考察を加え報告した。

参 考 文 献

- 1) Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Oltoff KM, Somer BG, Schuster SJ, Porter DL, Montone KT, and 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
- 2) Shapiro R, Nalesnik M, McCauley J, Fedorek S, Jordan ML, Scantlebury VP, Jain A, Vivas C, Hakala TR, Simmons RL, Fung JJ, and Starzl TE: Posttransplant lymphoproliferative disorders in adult and pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 68: 1851-1854, 1999
- 3) Leblond V, Sutton L, Dorent R, Davi F, Bitker MO, Gabarre J, Charlotte F, Ghousoub JG, Fourcade C, Fischer A, Gandjbakhch I, Binet JL, and Raphael M: Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 13: 961-968, 1995
- 4) 三谷祥子、森 茂郎：悪性リンパ腫：診断と治療の進歩 IV.特殊病態と病因 4.日和見リン

バ腫：日内会誌 90:1038~1043, 2001

- 5) Porcu P, Eisenbeis CF, Pelletier RP, Davies EA, Baiocchi RA, Roychowdhury S, Vourganti S, Nuovo GJ, Marsh WL, Ferketich AK, Henry ML, Ferguson RM, and Caligiuri MA: Successful treatment of posttransplantation lymphoproliferative disorder (PTLD) following renal allografting is associated with sustained CD8+ T-cell restoration. *Blood* 100: 2341-2348, 2002
- 6) Haque T, Wilkie GM, Tailor C, Almot PL, Murad P, Iley A, Dombagoda D, Britton KM, Swerdlow AJ, and Crawford DH: Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells. *Lancet* 360: 436-442, 2002
- 7) Chprlton I, Norris HJ, and King FM: Malignant reticuloendothelial disease involving the ovary as a primary manifestation. A series of 19 lymphomas and 1 granulocytic sarcoma. *Cancer* 34: 397-407. 1974
- 8) Nelson GA, Dockerty MB, Pratt JH, ReMine WH: Malignant lymphoma involving the ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 76: 861-871, 1958
- 9) Lathrop JC: Views and reviews-Malignant pelvic lymphomas. *Obstet Gynecol* 30: 137-145, 1967