

心臓移植後のPost-transplant lymphoproliferative disordersに対する Rituximabの治療経験

小林 俊樹¹⁾, 竹田津未生¹⁾, 増谷 聡¹⁾, 石戸 博隆¹⁾
先崎 秀明¹⁾, 朝野 晴彦²⁾, 許 俊鋭²⁾

Key words :

心臓移植, 免疫抑制治療, 悪性リンパ腫

埼玉医科大学小児心臓科¹⁾, 第一外科²⁾

Post-transplant Lymphoproliferative Disorders after Heart Transplantation: Experience of Rituximab Therapy

Toshiki Kobayashi,¹⁾ Mio Taketazu,¹⁾ Satoshi Masutani,¹⁾ Hirotaka Ishido,¹⁾ Hideaki Senzaki,¹⁾
Haruhiko Asano,²⁾ and Shunei Kyo²⁾

Division of ¹⁾Pediatric Cardiology and ²⁾First Department of Surgery, Saitama Medical School, Japan

Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) is a serious complication associated with immunosuppression therapy (IST) following organ transplantation. PTLD occurs in 5-10% of post-transplant patients. The most effective treatment is dose reduction or termination of IST. However, dose reduction of IST is limited by the risk of graft rejection. Therapies targeting Epstein-Barr virus (EBV) are also effective in cases of EBV-associated PTLD. Chemotherapy is selected for patients that are not responsive to these therapies, but the prognosis of such patients is poor. We treated a patient with non-EBV-associated PTLD following heart transplantation using a combination of chemotherapy and Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody).

A 14-year-old girl who underwent heart transplantation at age 7 had since been treated with cyclosporine monotherapy. A large cervical lymph node mass was discovered when she was 13 years old. Viral titer and PCR identified EBV-associated PTLD. The tumor disappeared after reduction in the dose of cyclosporine and anti-EBV therapy. However, abdominal tumors developed about 3 months later and were diagnosed by biopsy as non-EBV-associated PTLD. A combination of chemotherapy and Rituximab was selected to improve prognosis. Six cycles of CHOP therapy were performed, with Rituximab administered prior to each cycle of CHOP therapy. Multiple tumors disappeared in the early stages of therapy, and no adverse effects were observed during Rituximab therapy. However, breast tumor developed about 5 months later. Rituximab was not effective for this relapse.

The prevention of PTLD is important, and the minimum stabilized level of IST is required. The dose of cyclosporin was not changed in our patient, but the through level of cyclosporin in blood was altered considerably owing to changes in the patient's eating habits. These changes were brought about by her physiological and psychosocial development. As doctors, we must consider not only medications but also the developmental changes that our pediatric patients experience.

要 旨

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) は臓器移植後の免疫抑制治療に合併する致命的疾患である。Epstein-Barrウイルス (EBV) の関与したPTLDでは、抗ウイルス治療により改善を得ることがある。EBV非感染性のPTLDでは化学療法が選択されるが、その予後は不良である。われわれは14歳女児、心臓移植後7年でPTLDを発症した症例に対してRituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) とCHOP療法 (サイクロフォスファミド・ドキソルビシン・ピンクリスチン・プレドニゾン) を複合した治療を行った。Rituximabの投与に対しては副作用も認めず腫瘍は速やかに消失した。しかし5カ月後には乳房に新たな腫瘍が出現し、Rituximabの効果は低下を示していた。PTLDの発症原因は、投与量が一定にもかかわらず、食事内容が変化したことによって生じたサイクロスポリン (CYA) 血中濃度の上昇と推察される。成長期の小児症例に対して免疫抑制治療を行っているときには、症例の成長によって変化するさまざまな変化を考慮して管理する必要があると思われた。

平成15年4月10日受付
平成15年9月29日受理

別刷請求先：〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38
埼玉医科大学小児心臓科 小林 俊樹

はじめに

Post-transplant lymphoproliferative disorders(以下PTLD)は臓器移植後の免疫抑制治療に合併するリンパ増殖性疾患であり、成人症例に比して小児症例での合併はやや多く5~10%と報告されている¹⁻³⁾。最も効果的な治療は免疫抑制治療の中止である。しかし、それが困難な心臓移植後にPTLDを合併した女児例に対して新たな薬剤を加えた治療を経験した。治療効果は得られたが、最終的にはPTLDの再発を抑制することが困難であった。このためPTLDの治療と再発予防のための考察も加えて報告する。

症 例

女児、7歳6カ月時に呼吸困難を主訴に入院し、特発性拡張型心筋症の診断を受けた。利尿剤、強心剤、ACE阻害剤、 β 遮断剤などの投与を受けたが左室駆出率は10%台まで低下したため、ドイツに渡航し7歳11カ月時にウエストファーレン州北ライン国立心臓センターにて心臓移植が行われた。

移植後約1年半を経過した時点で下痢によりサイクロスポリン(以下CYA)血中濃度が低下した出来事で拒絶反応を経験した。このためmicro-emulsion化により吸収の安定したCYA-MEPCに変更し、以後はCYAの血中濃度は安定を示し、CYA単剤による免疫抑制療法が行われていた。移植後2年を経過したころよりCYA-trough値が150ng/mlを下回らないように投与量の調節が行われ、結果として同時期より以後はCYAの投与量は変化していなかった。

しかし13歳、1999年7月より突然、CYA-trough値は230~300ng/mlの間を不安定に変動するようになった。それ以前の2年間程度は0.4~0.6mg/dlであった血清クレアチニン値も、7月0.74mg/dl、9月には小児の正常域を上回る0.85mg/dlに上昇を示した。高いCYA血中濃度が継続していた結果と考え、その原因検索を行った。CYAの血中濃度が上昇するような薬剤の投与や食品の摂取はなく、家庭での食事内容も以前と変化はなかった。しかし、血中濃度の上昇がみられた7月頃より、暑いために毎日複数個のアイスクリームを摂取していたことが判明した。高脂肪食によるCYAの吸収ピーク時間の遷延とそれに伴うtrough値上昇が報告されていることから、アイスクリームなどの高脂肪食摂取を制限した⁴⁾。その結果、以前のtrough値レベルに戻り安定し、血清クレアチニン値は0.6mg/dl台に戻った。外来にての経過観察のために、腎機能については詳細な評価は行われなかった。

しかし、1999年12月29日に3日間で急速に腫大した、巨大左側頸部リンパ節腫瘍のため入院した(Fig. 1)。lactate dehydrogenase(LDH)が高値であり画像診断よりPTLDを疑った。CYAの経口投与を継続すると、血中濃度の日内変動があるために、この日内変動を抑えて可能な限り低値に保つ目的で、経口投与を静脈内持続投与に変更し、血中濃度を120ng/ml前後に保った。この処置により頸部腫瘍の増大傾向はなくなった。1月の休みが明け次第、免疫学的検査と生検を行い、 γ グロブリン・アシクロピルの静脈内投与を行った⁵⁾。 γ グロブリンにより腫瘍はやや縮小した。Epstein-Barrウイルス(EBV)は移植後6カ月時のIgG抗体陽性IgM抗体陰性状態から、IgGおよびIgM抗体価の再上昇と、血液検体よりのポリメラーゼ連鎖反応(PCR)陽性によりEBVの再感染が確認された(Table 1)。局部麻酔にて行った生検では、採取した組織にはリンパ組織が含まれていなかったことが後に判明し、この時の病理所見は得られていない(Fig. 2)。1週間後に無効と判断された抗ウイルス剤のアシクロピルをガンシクロピルに変更した。変更直後より腫瘍は速やかに退縮・消失しLDHとPTLDの腫瘍マーカーとされている可溶性IL2受容体(以下SIL2R)も減少した。この時点で心筋生検と冠動脈造影・血管内エコーを行い、その結果、拒絶反応は認められていなかった。

この後CYA-trough値を150ng/ml前後に保持し外来経過観察としたが、徐々に貧血が進行しLDH値の再上昇がみられ、2000年3月に再入院となった。エコー・CTにより巨大な右側卵巣腫瘍が観察され、ほかに右側腎臓や胃壁に多発性の腫瘍を認めた(Fig. 3)。しかし頸部リンパ節には異常を認めず、EBV IgM抗体価の再上昇はみられずPCRも陰性であった(Fig. 2)。検査と並行し、前回有効であった γ グロブリンとガンシクロピルの投与を試みたが改善は認められず、貧血は進行した。巨大化した卵巣腫瘍が腹腔内破裂する危険性も考慮し、生検も兼ねて開腹し、右卵巣摘出を行った。生検の病理像をFig. 4に示す。B-cellの表面抗原であるCD20、CD10、DR、IgMは陽性であったが、EBV関連抗原のCD21、LMP-1、EBNA-2、ZEBRA-1は陰性であり、染色体では14番と18番染色体の転座を認めた。このためEBVの関与しないB-cellのBurkitt-like lymphomaと診断した。

化学療法の適応と考えられたが、従来より行われているCHOP療法(サイクロフォスファミド・ドキシソリン・ピンクリスチン・プレドニゾロン)による生存率は良好とは言えず、移植施行施設である心臓センターにも相談したところ、近年開発されたB-cell表面抗原CD20に対するマウス-ヒトキメラ型抗体のanti-CD20

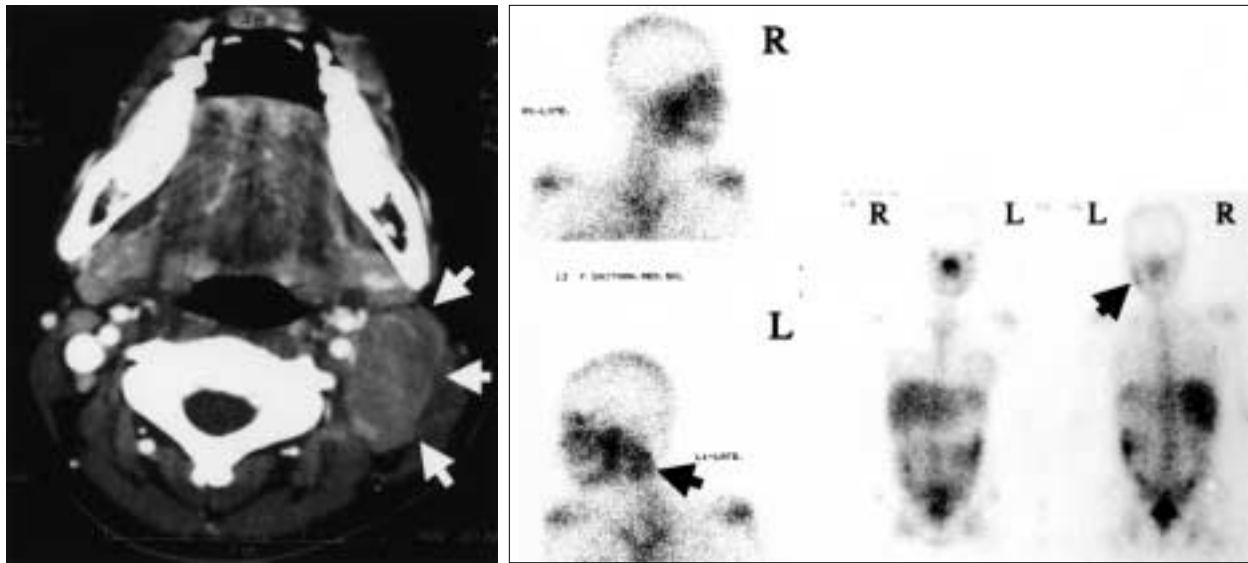


Fig. 1
 A CT scan of neck.
 B Ga scan.

A | B

Table 1

	1998/6/8	2000/1/4	2000/2/22	2000/3/23
VCA-IgG	160	2,560	40,960	2,560
EBVCA-IgM	<10	10	10	<10
EBEADR-IgG	10	640	2,560	640
EBEBNA	160	20	40	40

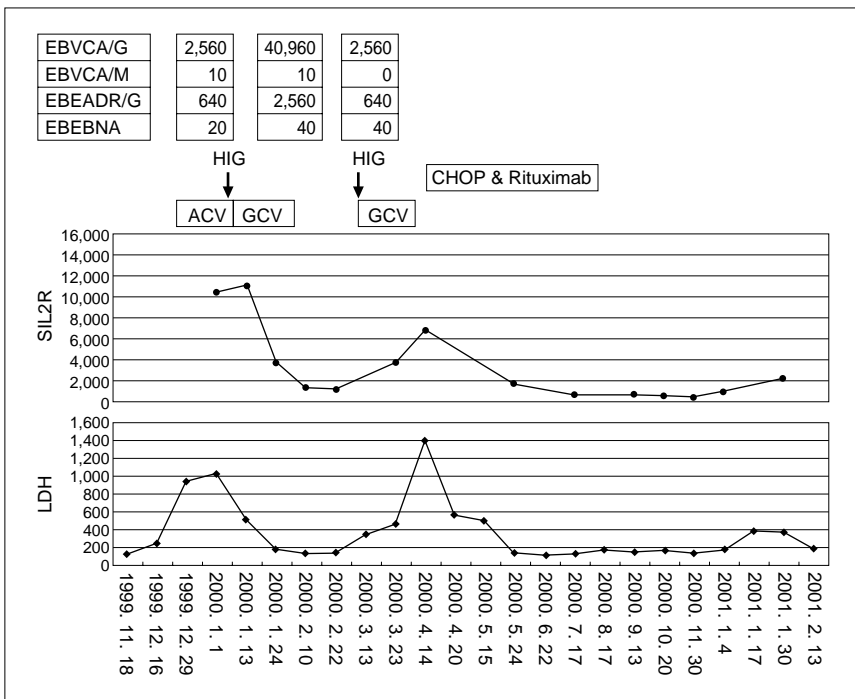


Fig. 2 SIL2R: Soluble interleukin 2 receptor.

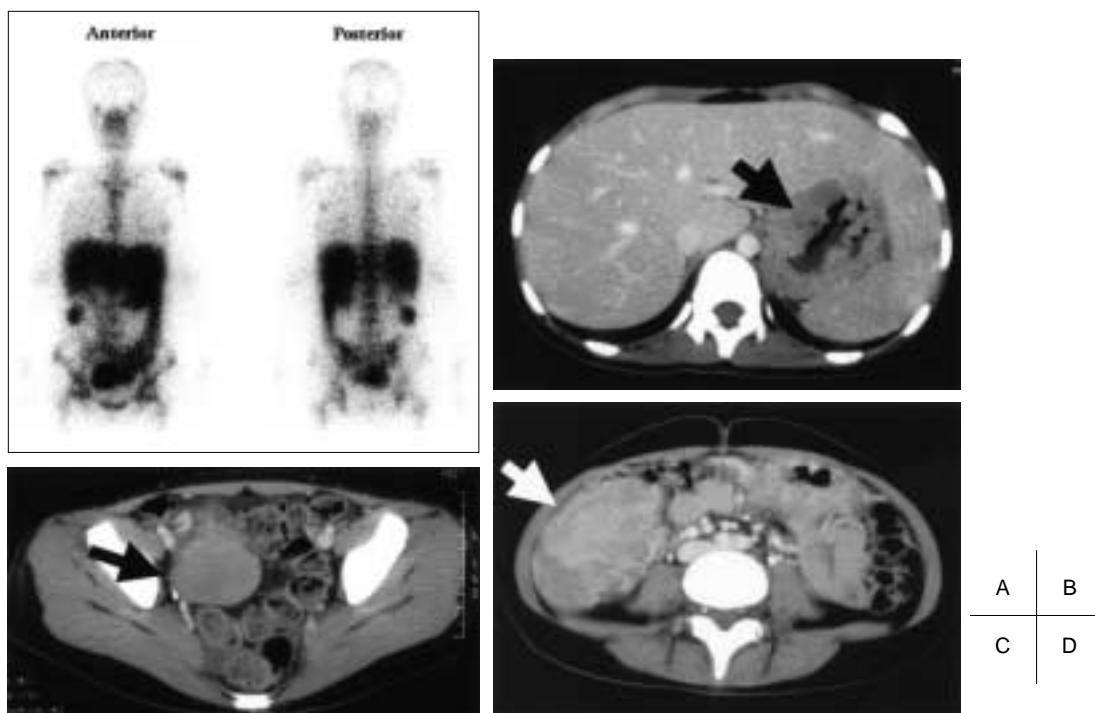


Fig. 3
 A Ga scan.
 B CT scan of stomach tumor.
 C CT scan of right ovarian tumor.
 D CT scan of right renal tumor.

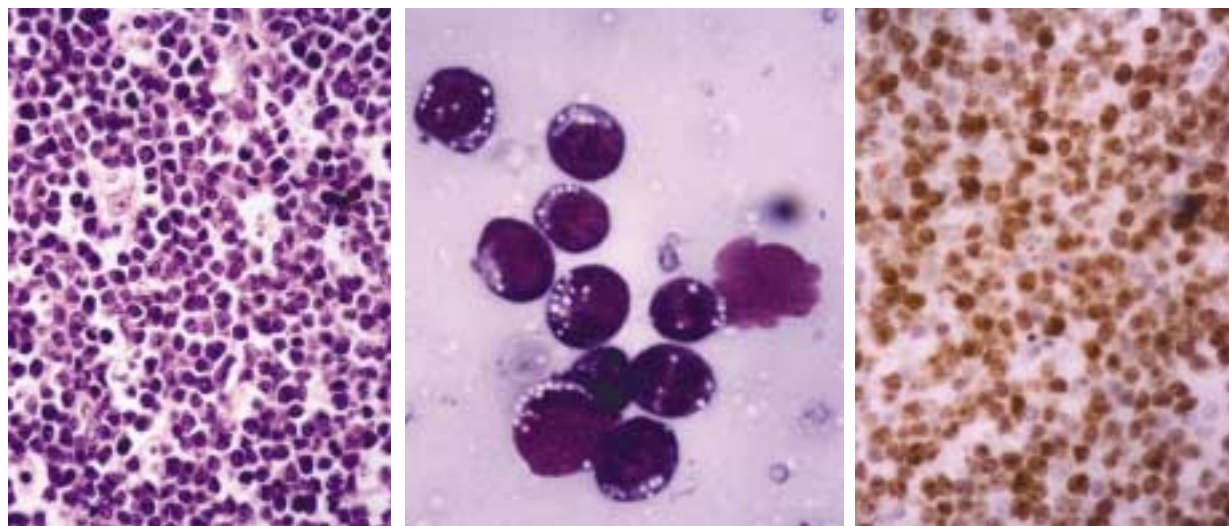


Fig. 4
 A, B Starry sky appearance.
 C Cells stained positive for Mib-1 (96.6%).

A	B	C
---	---	---

monoclonal antibodyであるRituximabの併用療法を提案された⁶⁻¹¹⁾。各化学療法の前週にRituximabを投与する計画としたが、本邦では発売になっていなかったRituximabを個人輸入するのに時間を要したため、CHOP

の1クール終了後よりRituximabの投与を行った。CHOP 6クルールの間にRituximab 500mg/回の投与を計9回行った。Rituximabはヒト-キメラ抗体のために、主たる副作用は薬剤投与直後のアレルギー反応である。念のため

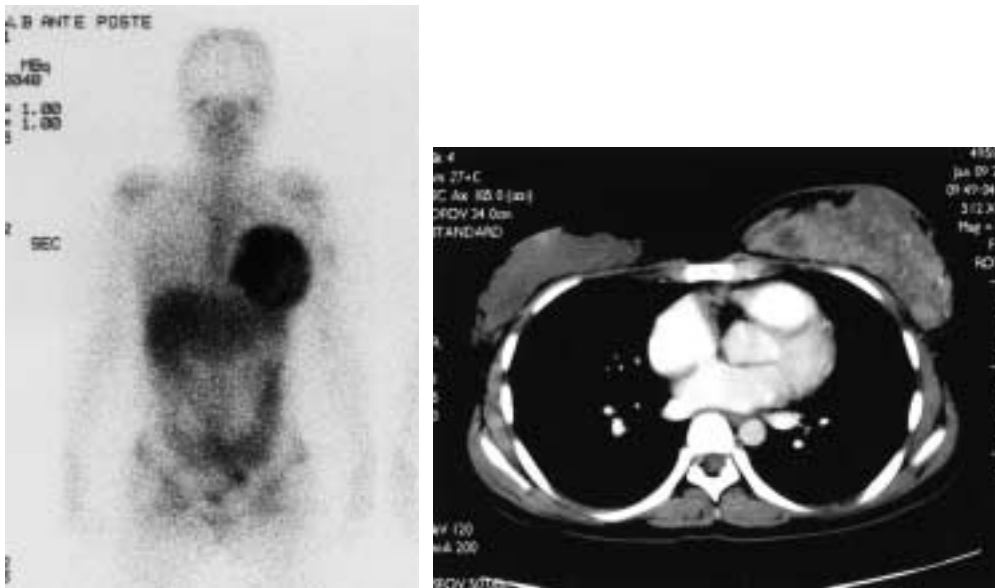


Fig. 5
A Ga scan.
B CT scan of breast tumor.

A | B

考 察

にアタラックスPを投与後に治療を行ったが全投与において副作用は観察されなかった。治療の終了後にLDH、SIL2Rは減少し、画像診断上腹腔内腫瘍は消失していた。この後、外来にてCYA-trough値は100～130ng/mlにコントロールされた。2000年10月頃より登校も可能となっていた。心筋生検は行われていないが、心エコー上拒絶反応を疑わせる所見はみられていない。

しかし2001年1月に左側乳房が突然腫大し再々入院した。生検により前回と同様にBurkitt-like lymphomaと診断したが、未治療中でもLDH値は300台を保持し、以前のように短時間で1,000以上に上昇することがなく原発巣にGaシンチグラフィの取り込みがないことより、転移よりは新たなクローンによるPTLDと考えられた (Fig. 5)。サイクロフォスファミド、VP-16、エピルピシン、プレドニゾロンに薬剤を変更し、Rituximabを加えて再治療を行っている。しかし骨髄抑制が強く根治的な治療が困難であり、Rituximabにも耐性を生じたようで、投与後のLDH値低下などの反応がみられなくなっていた。この後は2年間にわたりCYA-trough値を100～50ng/mlまで減量し、LDHとSIL2Rの値を参考に化学療法の薬剤を変更しながらPTLDの鎮静化を図った。しかし最後の1年は化学療法後に合併した感染症が管理困難となり、最終的には肝不全で死亡した。最後の1年間は化学療法を行わずともPTLD自体の増殖は観察されず、病理解剖でもリンパ腫の多臓器への浸潤は観察されていなかった。

PTLDは臓器移植後の免疫抑制治療の合併症として、拒絶反応とともに臓器移植後症例の生命予後に影響を及ぼすものである^{1,2)}。EBVによって誘発されたPTLDでは、免疫抑制剤の減量とともにγグロブリンや抗ウイルス剤を投与することにより自然退縮し緩解する予後良好なものも多い^{5,6)}。われわれの経験でも初回に経験したEBV誘発性のPTLDでは、CYAを静脈内の持続投与に変更し血中濃度を120ng/mlに維持したところ、腫瘍の拡大が停止しており、まず試してみる価値がある治療と思われた。しかし免疫抑制剤の投与を極限まで減量、または中止可能な腎・肝移植に比較して、胸腔内臓器移植症例では極端な免疫抑制剤の減量は拒絶反応を誘発する恐れが高い。そしてこれらの治療に反応しないものやEBVの関連抗原が陰性のPTLDでは病理検査に従って化学療法を行う必要がある^{7,8)}。しかし化学療法を必要とした症例の延命率は1/3程度と不良である。これに対してB-cellの表面抗原であるCD-20に対するRituximabと従来の化学療法を併用することにより60%程度の延命率が報告され、治療成績の向上をみている⁹⁻¹²⁾。われわれが経験した症例も初期は各治療に対する反応も良好であった。しかし免疫抑制剤は減量したにもかかわらず、PTLDの再発を防ぐことができなかった。またRituximabに対する反応性も低下し、最終的にはRituximabには全く反応を示さなくなっていた。B-cell

の悪性腫瘍でCD20の表面抗原陽性症例でありながら抵抗性の症例や、初期はRituximabに反応しながら抵抗性を持っていく症例についても報告がみられるが、同様の機序が働いたと推察される¹³⁾。以上の結果より今回われわれが試みた併用療法のPTLDの初発時期には有効性は高いと考えられ、今後のPTLDに対する治療の有効な治療法の一つと考えられた。しかしこれらの治療により緩解が得られた時点で再発を予防する強力な手段をとる必要があると考えられた。

リンパ球系の細胞性免疫を選択的に抑制するCYAやFK507などを投与していると、killer T-cellによる悪性腫瘍細胞への抑制が低下し、悪性新生物、特にlymphomaの発生が多くなる。このような病態に陥ると、従来の免疫抑制治療を継続する限り再発予防は難しいと考えられた。今後の治療方針としては、リンパ系の免疫を選択的に抑制しないステロイド単剤の免疫抑制治療に変更しながら、PTLDの治療を行うことがこの悪循環を断つ唯一の方法ではないかと考えている。しかし再移植が困難な本邦でのこの治療は拒絶反応を誘発してしまうと死亡に直結する。いずれにしる医療スタッフと患者・家族も含めた慎重な話し合いのうえで決定する必要があると考えられる。

また移植後6年を経過し、安定時期にPTLDを合併した理由の一つとして、突然のCYA血中濃度の不安定化が原因として推察される。併用薬剤はなく、投与量は不変にもかかわらず不安定となった原因として家庭外での節食が挙げられる。これは症例の成長とともに、親のコントロールを離れ暑い夏にアイスクリームを多く摂取したためと推察される。成長し環境が変化する小児例では、このような点にも十分な注意を払い、不必要なCYA血中濃度の増減を予防することが重要と考えられた。

【参考文献】

- 1) Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, et al: Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant* 1996; 10: 248–255
- 2) Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fischer SG, et al: Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1723–1728
- 3) Reding R, Wallemacq PE, Lamy ME, et al: Conversion from cyclosporine to FK506 for salvage of immunocompromised pediatric liver allografts: Efficacy, toxicity and dose regimen in 23 children. *Transplantation* 1994; 57: 93–100
- 4) Mueller EA, Kovarik JM, Van Bree JB, et al: Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation. *Pharm Res* 1994; 11: 151–155
- 5) Lee ES, Locker J, Nalesnik M, et al: The association of Epstein-Barr virus with smooth-muscle tumors occurring after organ transplantation. *N Engl J Med* 1995; 332: 19–25
- 6) Grillo-Lopez AJ, White CA, Varns C, et al: Overview of the clinical development of Rituximab: First monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26 (5 Suppl 14): 66–73
- 7) Cleary ML, Sklar J: Lymphoproliferative disorders in cardiac transplant recipients are multiclonal lymphomas. *Lancet* 1984; 2: 489–493
- 8) Garrett TJ, Chadburn A, Barr ML, et al: Posttransplantation lymphoproliferative disorders treated with cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone chemotherapy. *Cancer* 1993; 72: 2782–2785
- 9) Swinnen LJ, Mullen GM, Carr TJ, et al: Aggressive treatment for postcardiac transplant lymphoproliferation. *Blood* 1995; 86: 3333–3340
- 10) Cook RC, Connors JM, Gascoyne RD, et al: Treatment of post-transplant lymphoproliferative disease with rituximab monoclonal antibody after lung transplantation. *Lancet* 1999; 354: 1698–1699
- 11) Milpied N, Vasseur B, Parquest N, et al: Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: A retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 (Suppl 1): S113–S116
- 12) Muti G, Cantoni S, Oreste P, et al: Post-transplant lymphoproliferative disorders: Improved outcome after clinicopathologically tailored treatment. *Haematologica* 2002; 87: 67–77
- 13) Treon SP, Mitsiades C, Mitsiades N, et al: Tumor cell expression of CD59 is associated with resistance of CD20 serotherapy in patients with B-cell malignancies. *J Immunother* 2001; 24: 263–271