

心臓移植後のPost-transplant lymphoproliferative disorders

大阪大学大学院医学系研究科臓器制御外科学
福嶋 教偉

臓器移植後のPost-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)は、移植後遠隔期にみられる悪性疾患で、移植後の成績を左右する合併症であり¹⁾、わが国でも生体肝移植後・腎移植後の合併症として注目されている²⁾。心臓移植でも小児例を中心に発症し^{1,3)}、その治療法については国際心肺移植学会でも論議の的になっている。その治療法として、免疫抑制剤の減量や従来の化学療法だけでは無効なことがあり、本論文で紹介されている抗CD20抗体製剤Rituximabは現時点で最も期待されている薬剤であり、日本人の心臓移植症例の最初の治験例という点でも、本論文は興味深い論文である。

1. PTLDの臨床像 (Table 1)

さて、PTLDは、1979年にMarkerら⁴⁾が腎臓移植後に起こってくるEpstein-Barr virus (EBV) 関連疾患として紹介した臓器移植後のmortalityとmorbidityに影響する合併症である。移植臓器によって発症頻度は異なり、腎0.6~2.6%、肝0.9~1.9%、小腸6.0~30%、心1.8~6%、心肺4.6~10%、肺3.3~20%と報告されており^{1,3,5-7)}、小腸および心・肺の移植例に発症例が多く、腎・肝と比較して多量の免疫抑制剤を使用しているためと考えられている。いずれの臓器移植後も成人例より小児例で発症率が高く、成人では移植後に発生した悪性腫瘍の15%がPTLDであったのに対し、小児では52%がPTLDであった⁸⁾。国際心肺移植学会の統計によると³⁾、小児心臓移植後5年以内発症する悪性腫瘍のほとんどがPTLDであった (Fig. 1)。その他の危険因子として、急性拒絶反応の頻度が多いこと、抗胸腺細胞抗体製剤の使用、移植前EBV抗体陰性、およびサイクロスポリン (CYA) の多量投与が挙げられている^{1,5,6)}。本論文の症例の場合、小児例であることと、一過性のCYA血中濃度の上昇が危険因子として挙げられるが、明らかな原因は不明と考えられる。

われわれが調べた範囲では、計87人の日本人 (渡航移植70人、国内移植17人) が心臓移植を受けたが、本論文の症例を含めて渡航移植の3例にPTLDを認め、成人が1例、小児が2例であった。本論文以外の2例は、免疫抑制剤の漸減を契機に拒絶反応を発症し、最終的に移植後冠動脈硬化症で死亡している。87例中の死亡例は15例で、その内PTLDに関連したものが3例であることを考えると、PTLDが日本人においても心臓移植後の予後を左右する合併症であると考えられる。

発症形式としては、良性のものから広範に浸潤する悪性のものまで多様で、全身各所のさまざまなリンパ節でリンパ球が増殖する。グラフトに初発することも多い (肺移植では60~80%)。臨床症状としては脳神経学的症状 (10%強)、消化器症状 (25%)、呼吸器症状を呈する⁶⁾。当然ながら全身に播種するタイプは予後不良で、致死率は75%以上といわれている。腫瘍細胞はB-cell系が85%、T-cell系が14%であり、B-cell系の90%がEBVの感染に関連していると報告されている^{6,9)}。本論文のように、卵巣や乳房で発症したという報告はまれで、しかも初めはEBV感染を伴っていたPTLDが、再発時にEBV感染が否定された症例は、われわれの調べた限り報告がない。初発のPTLDと2,3回目のPTLDの起源が別と考えるのが妥当かもしれないが、別の型のPTLDが同一症例で発症した報告も少ない。ただ

Table 1 Characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD)

- 1) PTLD is one of the serious complications that occur after organ and bone marrow transplantation
- 2) Recipients of thoracic organs or intestine are at greater risk than recipients of renal and hepatic allografts
- 3) Children are at greater risk than adults (most post-transplant malignancy in children is PTLD)
- 4) Primary presentation in allografts is common, and all lymph nodes can be involved
- 5) Involvement of the central nervous system, gastrointestinal system, and lungs occurs
- 6) 85% of tumor cells are of B-cell nature, and 90% of B-cell-type cases of PTLD are associated with Epstein-Barr viral (EBV) infection
- 7) Risk factors are over-immunosuppression, frequent acute rejection episodes, and pretransplant EBV-negative serology
- 8) Even in patients who respond well to therapies, relapse and recurrence are not rare, and most PTLD patients die of PTLD itself, multiple organ failure, and infection

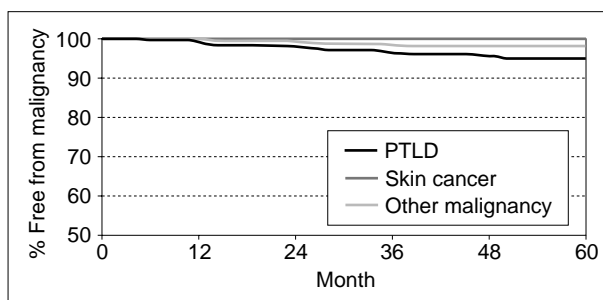


Fig. 1 Freedom from malignancy.
Pediatric Heart Recipients (April 1994-December 2000)

Table 2 Treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD)

- 1) Treatment of EBV infection, e.g., gancyclovir, acyclovir, and intravenous globulin infusion
- 2) Reduction or discontinuation of immunosuppression
- 3) Surgical resection and local irradiation
- 4) Retransplantation
- 5) Cytotoxic chemotherapy as done for malignant lymphoma
- 6) Monoclonal B-cell antibody therapy, e.g., Rituximab therapy

残念ながら初回のリンパ節生検で腫瘍組織の組織学的検討やEBV抗原の確認がされておらず、初回からEBVと関連していなかった可能性は否定できない。

2. PTLDの治療法 (Table 2)

EBVに関連したPTLDの場合には、免疫抑制剤の使用によりT細胞機能が低下し、EBV感染細胞が生存できることがPTLD発生の一つの機序として考えられている。したがってPTLDの治療については、本論文でも記載されているように、特にEBV関連の場合には免疫抑制剤の減量をまず行う。1984年にStarzlら¹⁰⁾が免疫抑制剤の減量でPTLDが軽快することを報告したのち、さまざまな臓器の移植後のPTLDで確認されている^{1,6)}。極端な場合には免疫抑制剤のすべてを中止する症例も報告され、興味深いことに、生体肝移植例ではその結果、免疫抑制剤を完全に中止しても拒絶反応のみられない症例があることが判明した¹¹⁾。心臓移植の場合も、induction治療としての抗リンパ球抗体の使用を中止して、PTLDの発生が減少したという報告もある¹²⁾。しかし、心臓や肺の場合には完全に免疫抑制剤を中止することは不可能で、減量しただけでも拒絶反応を引き起こし死亡する例も少なくない^{1,7)}。したがって、可能な限りの減量を行ったうえで、他の薬剤を併用するしかない。

EBV関連性のPTLDの場合には、一般的な悪性リンパ腫に使用される化学療法とEBVの治療を併用するが有効なことが多いが⁶⁾、EBVに関連性がなく、しかも組織型がBurkittリンパ腫の場合には無効な場合がある¹³⁾。また本論文の症例のように化学療法の副作用として他の臓器の障害を起したり、感染症を併発して死亡してしまうことも多い⁶⁾。また、やむなく本論文の症例のようにPTLDの腫瘍組織を摘出したり、放射線療法を試みる例もあるが、PTLD本体を治療するという点では不確実である⁶⁾。肝・心・腎の移植後のPTLDで再移植してPTLDが緩解した報告もあるが⁶⁾、ドナー不足を考慮するとわが国ではとても実用化しない治療法である。

そこで最近注目されているのが本論文で紹介されているモノクローナル抗体 (monoclonal antibody) 療法である。当初はマウス抗CD21またはCD24抗体が用いられていたが、その効果は不良で (PTLDの腫瘍細胞表面にCD21やCD24抗原が欠損していることが多かった)、しかもそれらの抗体が商品化されなくなったので使用されなくなった。そこで登場したのが、本論文で紹介されているCD20抗原に対するヒトキメラ型 (humanized) 抗体である。humanized抗体とは、抗体の大部分がヒトの抗体と同じように作成された抗体のことで、その抗体に対する抗体ができにくいために効果が持続し、アナフィラキシー症状が少ないという利点がある。Rituximab以外に、拒絶反応の治療に用いられているBasiliximabやDaclizumabという薬剤などが代表的なものである。

さて、悪性細胞の表面にCD20抗原が存在することに着目し、さまざまな臓器移植後のPTLDにRituximabを使用したのは1990年代にFischerら¹⁴⁾のグループが最初で、その後その効果が各施設で確認され^{15,16)}、CD20抗原陽性の悪性リンパ腫の治療薬として抗CD20抗体製剤が認可された。Milpiedら¹⁷⁾によると、32例のPTLDに使用し、完全緩解が69%と報告している。PTLDで完全緩解後の再燃の報告もみられ、その際に組織型が変更する場合もある¹⁸⁾。EBVに対する治療で末梢血のEBV抗原が陰性になったり、Rituximab治療で末梢血のCD20陽性細胞 (B細胞) が陰性になった場合でもPTLDが再発する場合があります。治療後のモニタリングをどうするかは今後の課題である。

3. PTLDの再発予防

EBV感染症、特に初感染がPTLDの発症に深く関わっているため、EBV抗体陰性患者を移植する際には、移植後

gancyclovirを予防的に投与することが重要である^{5,6)}。また移植前から定期的に末梢血のEBV抗体(IgG, IgM)検査, PCR-DNAや, 生検組織のin situ hybridization検査やLMPを検査をして, 増加がみられた時点で治療をすることが勧められている²⁾。われわれは末梢血のEBV抗体検査(年1~2回)と心筋生検のLMP染色を行い, EBV感染を疑った際にはPCR-DNA検査を施行しているが, 幸い13例の経過観察患者で陽性になった症例はない。もちろんEBVと関連しないPTLDも存在するし, PTLN発症前にEBV-IgMやPCRの上昇を認めない症例もあるので, 注意を要する。

また過剰の免疫抑制剤, 特にカルシニューリン阻害剤の過剰投与や, 抗胸腺細胞製剤の使用は, EBV感染を惹起しやすいので, CYAの血中濃度をこまめにチェックして, 高くなりすぎないように努めることが重要である⁶⁾。CMV感染症, 頻回の拒絶反応もPTLDの危険因子であることから, これらの合併症を減らすことも肝要である。

4. まとめ

心臓移植後のPTLDについて, 発症様式, 治療法, 予防法を中心に述べたが, PTLNは小児の臓器移植の成績を左右する合併症であり, その予防には注意深い管理が必要である。Rituximabの登場により, PTLNの緩解率は上昇したが, まだ不完全であり, 今後わが国で小児の心臓移植・肺移植を実現していくうえでも, 解決すべき問題と考える。

最後に, わが国では救命できない小児例を, 海外渡航心臓移植に導き, 帰国後管理を引き受け, さらに新しい知見を得ながら積極的にPTLDを治療し, 患児を延命させる努力をされた筆者に敬意を表してこの項を終える。

【参考文献】

- 1) Gao SZ, Chaparro SV, Perloth M, et al: Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplant recipients: 30-year experience at Stanford University. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 505-514
- 2) Matsukura T, Yokoi A, Egawa H, et al: Significance of serial real-time PCR monitoring of EBV genome load in living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2002; 16: 107-112
- 3) Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: Sixth official pediatric report-2003. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 636-652
- 4) Marker SC, Ascher NL, Kalis JM, et al: Epstein-Barr virus antibody responses and clinical illness in renal transplant recipients. *Surgery* 1979; 85: 433-440
- 5) Dharnidharka VR, Tejani AH, Ho PL, et al: Post-transplant lymphoproliferative disorder in the United States: Young caucasian males are at highest risk. *Am J Transplant* 2002; 2: 993-998
- 6) Preiksaitis JK, Cockfield SM: Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disorders after transplantation, in Bowden RA, Ljungman P, Paya CV (eds): *Transplant Infections 1998*, Philadelphia, Lippincott-Raven, pp245-264
- 7) Ramalingam P, Rybicki L, Smith MD, et al: Posttransplant lymphoproliferative disorders in lung transplant patients: The Cleveland Clinic experience. *Mod Pathol* 2002; 15: 647-656
- 8) Penn J: De novo malignancies in pediatric organtransplant recipients. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 56-63
- 9) Holmes RD, Sokol RJ: Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 456-464
- 10) Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al: Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984; 1: 583-587
- 11) Oike F, Yokoi A, Nishimura E, et al: Complete withdrawal of immunosuppression in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34: 1521
- 12) Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher 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
- 13) Pasquale MA, Wepler D, Smith J, et al: Burkitt's lymphoma variant of post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD). *Pathol Oncol Res* 2002; 8: 105-108
- 14) Fischer A, Blanche S, Le Bidois J, et al: Anti-B-cell monoclonal antibodies in the treatment of severe B-cell lymphoproliferative syndrome following bone marrow and organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1451-1456
- 15) Yedibela S, Reck T, Niedobitek G, et al: Anti-CD20 monoclonal antibody treatment of Epstein-Barr virus-induced intrahepatic lymphoproliferative disorder following liver transplantation. *Transpl Int* 2003; 16: 197-201. Epub 2003 Feb 12
- 16) Herman J, Vandenbergh P, van den Heuvel I, et al: Successful treatment with rituximab of lymphoproliferative disorder in a child after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 1304-1309
- 17) Milpied N, Vasseur B, Parquet 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): 113-116
- 18) Verschuuren EA, Stevens SJ, van Imhoff GW, et al: Treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with rituximab: The remission, the relapse, and the complication. *Transplantation* 2002; 73: 100-104