

## Editorial Comment

# 小児心臓移植後の Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD)

福嶋 教偉

国立循環器病研究センター移植医療部

## Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) in Pediatric Heart Transplantation

Norihide Fukushima

Department of Transplant Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

## はじめに

移植後リンパ球増殖症 Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) は、小児臓器移植後に発生する悪性腫瘍の 90%以上を占め、遠隔成績に左右する重要な合併症である。本症は拒絶反応を抑制するために免疫抑制薬を回避できない心臓移植後に発症率が高く (6~10%)、心臓移植では免疫抑制薬を生涯中止できないので、肝臓移植後に比べて予後不良である。治療戦略も複雑な疾患である。PTLD は非移植患者の悪性リンパ腫に類似しているが、臨床症状、腫瘍化するリンパ球の型、組織型も多彩である。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、およびシクロスポリン (CSA) の多量投与があげられている<sup>1,2)</sup>。一方、小児期 PTLD の 90%以上が Epstein-Barr ウイルス (EBV) に起因する B 細胞型であるが、日本では成人の EBV 保有率が欧米に比して高く、ドナー・レシピエントミスマッチ、移植後の初感染のリスクが高いので、欧米以上に発症率・重症化率が高く、本症を克服することが我が国の小児心臓移植の成績を上させるのに回避できない課題である。

## PTLD の治療法

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 1 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、免疫抑制剤の減量をまず行う。しかし、心臓や肺の場合には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<sup>1,2)</sup> ので、心臓移植の場合には、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。治療は、一般的な悪性リンパ腫に使用される化学療法と、B 細胞型の場合はリツキシマブが有効である。

## PTLD の再発予防と mTOR 阻害剤の応用

心臓移植患者では、免疫抑制剤を減量しすぎると、拒絶反応や移植後冠動脈硬化症で死亡する可能性があり、カルシニューリン阻害剤 (CNI) の代替薬が必要である。mTOR 阻害剤であるエベロリムス (EVL) は PTLD 様 B リンパ球の増殖を強力に *in vitro* および *in vivo* で抑制することが報告<sup>3)</sup> されていたので、我々は小児心臓移植後の PTLD の化学療法後の免疫抑制の維持に使用し、有効であることを世界に先駆けて報告した<sup>4)</sup>。現在では、CNI 代

doi: 10.9794/jspccs.37.141

注記：本稿は、次の論文の Editorial Comment である。

石橋誠二郎, ほか: 末梢血の EB ウイルス感染細胞同定解析に基づき早期に治療開始できた心臓移植後リンパ増殖性疾患の一例.  
日小児循環器会誌 2021; 37: 133–140

Table 1 日本人の心臓移植後の PTLD 発症数と死亡数

	渡航心臓移植 (N=182) 1988.10~2018.10		国内心臓移植 (N=402) 1999.2~2018.10	
	成人	小児	成人	小児
総数	59	123	386	32
死亡数	14	17	28	2
PTLD 発症	5	19	10	1
PTLD 関連死亡	2	5	2	0

替薬として EVL が用いられているが、後述するように EVL 投与例にも PTLD は発症するので注意を要する。

### わが国における心臓移植後 PTLD の現状

AMED 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（移植医療技術開発研究分野）「小児心臓移植後の移植後リンパ球増殖性疾患の診断及び治療法の開発に関する臨床的研究」で調べた範囲では、2018 年末までに心臓移植を受けた日本人 590 例を調査し、成人 15 例、小児 20 例に PTLD の発症を認めた。成人 4 例（国内：全死亡 28 例中 2 例、国外：全死亡 14 例中 2 例）、小児 5 例（国内：全死亡 2 例中 0 例、国外全死亡 17 例中 5 例）が死亡している（Table 1）。9 例の PTLD 関連死亡の死因については、成人 2 例、小児 3 例は PTLD（小児 1 例は再発）のため、成人、小児各 1 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のため、小児 1 例は化学療法後の血球貪食症候群、成人 1 例は突然死で死亡している（うち 3 人はリツキシマブの登場前）。心臓移植症例の死亡例は 61 例のうち 9 例が PTLD 関連死亡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。

### 著者らの小児心臓移植後の PTLD の経験

著者が大阪大学と国立循環器病研究センターで経験した小児心臓移植後の PTLD 発症例 10 例では、男女 5 例ずつで、発症時年齢は平均 6 歳 10 か月（EBV 関連 10 例は全て 10 歳未満）、移植後から PTLD 発症までの期間は平均 2 年 6 か月（T 細胞型の 1 例を除き 10 年未満）であった。初発症状は発熱 7 例、腹痛 8 例、下痢 3 例で、T 細胞型の 1 例のみサイレント（胸部 X 線で腫瘍発見）であった。ドナーの EBV 抗体陽性例が 8 例（4 例はレシピエント陰性）、6 例で PTLD 発症時に EBC-PCR が高値であった。移植後の維持免疫療法は、タクロリムス 9 例、エベロリムス 2 例であった。全例で生検を行い、Diffuse large B cell 4 例、Polymorphic が 2 例、Early lesion が 2 例、EBV 関連平滑筋腫 1 例、Monomorphic T cell が 1 例であった。B 細胞型の 8 例でリツキシマブを投与し、平滑筋腫の 1 例を除き、CHOP 他の化学療法を行った。Early lesion の 1 例は免疫抑制薬の変更を、T 細胞型の 1 例は化学療法を行った。B 細胞型の 5 例は完解したが、1 例は PTLD 完解後に貪食症候群に陥り死亡した。2 例は PTLD の急性期に多臓器不全となり死亡した。平滑筋腫の 1 例で完解は得られず、発症後 3 年で死亡した。

### 末梢血の EBV 感染細胞同定解析について

心臓移植の領域においても、リツキシマブの登場により、B 細胞型 PTLD の成績は向上したが、乳幼児期発症の PTLD は病状の進行が早く、生検を待って治療すると、すでに全身状態が悪化していて、強力な化学療法を行うことができずに死亡してしまうことがある。そこで、石橋らの論文<sup>5)</sup>のように、生検の実施と並行して、末梢血の EBV 感染細胞の有無を検索し、感染細胞を同定することは今後期待される治療である。今留ら<sup>6)</sup>のグループは、早期から末梢血 EBV 感染細胞の同定解析に着手し、造血幹細胞移植や肝臓移植で有効性を明らかにしてきた。ただ、末梢血感染細胞と腫瘍内増殖細胞が一致しない可能性や、末梢血では PTLD の病期や悪性度を判定することはできないので、リツキシマブとの併用化学療法を選択することはできないので、並行して生検を行い、病理組織学的に腫瘍細胞を同定することが重要である。また、腸管全体を冒すような全身性の PTLD では過剰にリツキシマブや化学療法を行うと、腫瘍崩壊症候群や腸管の多発穿孔を起こすこともあるので、PET を含めた画像診断を並行して行うことが重要である。

## 引用文献

- 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) 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
- 3) Majewski M, Korecka M, Joergensen J, et al: Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation* 2003; **75**: 1710-1717
- 4) Kusuki S, Hashii Y, Fukushima N, et al: Pediatric post-transplant diffuse large B cell lymphoma after cardiac transplantation. *Int J Hematol* 2009; **89**: 209-213
- 5) 石橋誠二郎, 中野克俊, 浦田 晋, ほか: 末梢血のEBウイルス感染細胞同定解析に基づき早期に治療開始できた心臓移植後リンパ増殖性疾患の一例. *日小児循環器会誌* 2021; **37**: 133-140
- 6) Imadome K, Fukuda A, Kawano F, et al: Effective control of Epstein-Barr virus infection following pediatric liver transplantation by monitoring of viral DNA load and lymphocyte surface markers. *Pediatr Transplant* 2012; **16**: 748-757