急性骨髄性白血病に対して同種骨髄移植後，24 年経過してドナー由来のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を発症した 1 例

金森 貴之¹⁾ 粥川 哲¹⁾ 菊池 隆希¹⁾ 戸谷 治仁¹⁾
宮村 耕一²⁾ 伊藤 雅文³⁾ 片岡 孝江¹⁾

要 旨

症例は 41 歳，男性．急性骨髄性白血病に対し，17 歳時に姉から同種骨髄移植を受けた．24 年の寛解期間の後，41 歳時にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を発症した．病理標本の異性間FISH検索により，ドナー細胞由来のリンパ腫であることが示された．診断後，化学療法により寛解を維持している．造血幹細胞移植後，長期寛解を経てドナー細胞由来の悪性リンパ腫を発症した本例は極めて稀な症例と考えられた．

〔日内会誌 102：721～723，2013〕

Key words ドナー由来，リンパ腫，骨髄移植後

症 例

患者：41 歳，男性．主訴：腹痛．既往歴：15 歳時に急性骨髄性白血病を発症し，化学療法を施行，17 歳時に姉をドナーとして同種骨髄移植を受けた．急性移植片対宿主病，間質性肺炎，慢性C型肝炎を合併した．家族歴：特記事項なし．現病歴：会社員として日常生活を送っていたが，2010 年 12 月，食後の心窩部痛を発症したため，当院救急外来を受診した．急性脾炎と診断されて緊急入院した．入院時現症：体温 37.8℃，血圧

126/80 mmHg，脈拍 125 回/分，腹部は軟で，心窩部と左下腹部に圧痛を認めた．右腋窩に腫大したリンパ節を認めた．Performance status(PS) 1．入院時検査所見：AST 133 U/l，ALT 164 U/l，ALP 666 U/l，LDH 306 U/l，T-Bil 1.5 mg/dl，Amylase 2,165 U/l，P-Amylase 2,111 U/l，CRP 5.2 mg/dl，sIL-2R2,841 U/ml，HBs-Ag(－)，HCV-Ab(+)．血算・凝固・腎機能・電解質に異常を認めなかった．CT所見では，右腋窩リンパ節腫脹，脾鉤部近傍の腫瘤を認め，脾管の拡張を認めた．入院後経過：絶食・補液，抗生物質投与による保存的治療を行われた．急性脾炎が軽快

〔第 217 回東海地方会（2012/06/16）推薦〕〔受稿 2012/11/26，採用 2012/12/13〕

¹⁾ 名古屋記念病院血液・化学療法内科，²⁾ 名古屋第一赤十字病院血液内科，³⁾ 同 病理部

Case Report: A case of donor cell-derived diffuse large B-cell lymphoma after 24-year remission of acute myeloid leukemia followed by successful allogeneic bone marrow transplantation.

Takashi Kanamori¹⁾, Satoshi Kayukawa¹⁾, Takaki Kikuchi¹⁾, Haruhito Totani¹⁾, Koichi Miyamura²⁾, Masafumi Ito³⁾ and Takae Kataoka¹⁾: ¹⁾Department of Clinical Oncology, Nagoya Memorial Hospital, Japan, ²⁾Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Japan and ³⁾Department of Pathology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Japan.

図 1. リンパ節病理組織所見

リンパ節には、びまん性に大型異型リンパ球の増生を認める。しばしば多核巨細胞を伴う大型で多形性に富む異型細胞増生からなるmalignant lymphomaの像をみる (HE染色, ×400)。

したため、第 17 病日に内視鏡的逆行性胆膵管造影 (ERCP) を施行され、膵鉤部腫瘍は膵外からの圧迫が示唆された。第 22 病日に右腋窩リンパ節生検を施行し、CD20 陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL), Stage IIIA, International Prognostic Index 2 点と診断された。病理組織所見では、リンパ節は基本構築が消失し、びまん性に大型異型リンパ球の増生を認め (図 1)、免疫組織学的にCD3(-), CD20(+), CD30(+)の表面形質であり、Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA (EBER) 陽性細胞は見られなかった。本症例のリンパ節病理組織に対して異性間fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法による性染色体の検出を行ったところ、大型異型細胞はいずれもXXの形質を有し、ドナー細胞由来のリンパ腫が考えられた (図 2)。

R-CHOP療法 (rituximab 375 mg/m², cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin (DXR) 50 mg/m², vincristine 2 mg/body, prednisolone 100 mg/body 5 日間) を 1 コース施行し、腋窩リンパ節と膵鉤部腫瘍は速やかに縮小した。治療中に心機能の低下を認めたため、2 コース目以降

図 2. 異性間FISH所見 (リンパ節)

大型異型細胞はいずれもXXの形質を有し、背景にみられる小型リンパ球もXXである。

はDXRを減量して行い、4 コース目からはDXRを中止として治療を行った。計 8 コース施行した。終了後はPET-CTで完全寛解が確認された。治療終了後 1 年以上経過した現在も寛解を維持している。なお、ドナーとなった姉は、現在まで健康である。

考 察

本邦において、造血幹細胞移植後のドナー細胞由来の造血器腫瘍の報告は検索の範囲で 20 例である。その多くは移植後 10 年に満たない期間で発症しており、20 年を超える寛解期間を経て発症した例は本例以外に報告がない。また、造血幹細胞移植の種類は骨髄移植が 8 例であった。発症した造血器腫瘍のうち、悪性リンパ腫が 2 例であった^{1, 2)}。

Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) は固形臓器移植や造血幹細胞移植後に発生するリンパ球あるいは形質細胞増殖の総称である。PTLDはEBV感染に伴う過形成病変、構成細胞が多彩な多形性PTLD、EBV陽性あるいは陰性の悪性リンパ腫である単形性PTLD及び古典的ホジキンリンパ腫型PTLDに分類される³⁾。本

例は、単形性PTLDに分類されることが考えられるが、細胞の多形性がみられた。PTLDは骨髄移植後、10年間で1%の患者に起こるとされているが、本症例のようなドナー細胞由来の悪性リンパ腫の報告は極めてまれである⁴⁾。ドナー細胞由来悪性リンパ腫の発症の誘因としては、移植後graft versus host disease (GVHD) の存在、化学療法の副作用、免疫監視機能の低下、環境因子、host側の微小環境下における遺伝子の不安定性などが指摘されている。細胞起源の解析法としては異性間ではFISH法が、同性間ではshort tandem repeat (STR) analysisが用いられることが多い⁵⁾。ドナー由来の悪性リンパ腫の72.3%が異性間の移植で生じたとの報告もある⁴⁾。

造血幹細胞移植後、長期寛解維持後にドナー細胞由来の悪性リンパ腫を発症した本例は極めて稀な症例と考えられた。近年の造血幹細胞移植の進歩により予後が改善されることで、同様

の症例の発症も増加する可能性があり、病態の理解を深めることが重要と考えられる。

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

文献

- 1) 長谷川明生, 他：同種骨髄移植後7年後に発症したdonor由来のEBウイルス非関連Burkittリンパ腫. 臨床血液 48: 1047, 2007.
- 2) 岡本正隆, 他：同種骨髄移植後にdonor由来のB細胞リンパ腫を発症したATLの1例. 臨床血液 41: 1052, 2000.
- 3) Swerdlow SH, et al, ed: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC, Lyon, 2008, 343-351.
- 4) Dickson BC, et al: Precursor lymphoblastic lymphoma reoccurring as a donor-derived neoplasm A case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 132: 1342-1345, 2008.
- 5) Wang E, et al: Donor cell-derived leukemias/myelodysplastic neoplasms in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Am J Clin Pathol 135: 525-540, 2011.