急性前骨髄球性白血病に対する 同種造血幹細胞移植27年後に発症した ドナー細胞由来未分化大細胞リンパ腫の1例

菊池 遼¹⁾ 小野澤 真弘¹⁾ 今本 鉄平²⁾ 高橋 秀一郎¹⁾
杉田 純一¹⁾ 橋本 大吾¹⁾ 橋野 聡¹⁾ 松野 吉宏²⁾ 豊嶋 崇徳¹⁾

要 旨

54歳，男性．27歳時に，急性前骨髄球性白血病に対してHLA（human leukocyte antigen）適合の兄からの骨髄移植を受けた．右大腿のケロイド様皮疹生検の結果，ALK（anaplastic lymphoma kinase）陰性未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma：ALCL）の診断となった．電子線治療を施行したが，他部位に再発があり，リンパ節病変の生検検体によるキメリズム解析にて，ドナー細胞由来リンパ腫であることを確認した．ALCLに対し，CHOP（cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone）療法を施行したが，病変の増大を認め，brentuximab vedotin（BV）による治療に変更．その後，寛解を維持している．

〔日内会誌 110：92～100，2021〕

ポイント

- ・同種造血幹細胞移植後の合併症として，ドナー細胞ががん化するドナー細胞由来造血器悪性腫瘍がある．
- ・腫瘍の細胞起源の解析法として，同性間移植ではSTR（short tandem repeat）法が，異性間移植ではFISH（fluorescence *in situ* hybridization）法が用いられることが多い．
- ・ドナー細胞由来悪性リンパ腫は非常に稀な疾患であり，今後の症例数の蓄積が望まれる．

Key words ドナー細胞リンパ腫，同種造血幹細胞移植

はじめに

ドナー細胞由来造血器腫瘍は，同種造血幹細胞移植後に発症する造血器腫瘍のうち，キメリズム解析によってドナー細胞由来と証明されたものと定義される¹⁾．移植後に生じる稀ではあるが重篤な合併症であり，本邦からの報告で

は，移植後15年時点での発症率は0.16%ほどと言われている²⁾．その多くは骨髄系腫瘍であり，リンパ系腫瘍，特にドナー細胞由来悪性リンパ腫については報告は少ない^{2,3)}．今回，急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia：APL）に対してHLA（human leukocyte antigen）適合同胞から骨髄移植を受けた27年後に発症

〔第286回北海道地方会（2019/07/06）推薦〕〔受稿2019/01/17，採用2020/04/06〕

¹⁾北海道大学病院血液内科，²⁾同 病理診断科・病理部

Case Report：Donor cell-derived anaplastic large cell lymphoma after 27-year remission of acute promyelocytic leukemia followed by successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Ryo Kikuchi¹⁾, Masahiro Onozawa¹⁾, Teppei Imamoto²⁾, Shuichiro Takahashi¹⁾, Junichi Sugita¹⁾, Daigo Hashimoto¹⁾, Satoshi Hashino¹⁾, Yoshihiro Matsuno²⁾ and Takanori Teshima¹⁾：¹⁾Department of Hematology, Hokkaido University Hospital, Japan and ²⁾Department of Surgical Pathology, Hokkaido University Hospital, Japan.

図1 初発時皮膚病変

A：右大腿外側にケロイド様皮疹を認めた。

B：拡大写真。

電子線照射（60 Gy/20 Fr）を施行され、同部位の皮膚病変は消退した。

したドナー細胞由来未分化大細胞リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma：ALCL）を経験したため、報告する。

症例

患者：54歳，男性。

主訴：右鼠径リンパ節腫脹。

現病歴：X-1年に右大腿外側部のケロイド様皮疹を認め、当院皮膚科受診、当院皮膚科で皮膚生検を施行された（図1A, B）。病理組織所見では、真皮内に、核小体明瞭な水泡状の腫大核や馬蹄形核を有する大型異型細胞が、多結節状の上皮様集簇をなして増殖していた。免疫組織化学では、LCA（leucocyte common antigen）、CD2、CD4、CD25、CD30、granzyme B、perforinならびにEMAが陽性であり、CD3、CD5、CD7、CD8、CD20、CD56ならびにALKが陰性であった。また、EBER（EBV-encoded small RNA）*in situ* hybridizationは陰性であった。HTLV-1（human T-cell leukemia virus type 1）プロウイルスのモノクローナルな取り込みを認めないことから、ALK陰性ALCLの診断となった。病変は皮膚に局限しており、X年4月から電子線治療（60 Gy/20 Fr）による治療が行われ、皮膚病変の縮小を認めた。同年11月に施行したFDG-PET

（fluorodeoxyglucose positron emission tomography）/CT（computed tomography）（図2）で全身のリンパ節病変（鎖骨上窩、傍大動脈ならびに右鼠径部）を認め、当科にて治療を行う方針となった。

一口メモ 皮膚に局限するALCLについては、原発性皮膚ALCLの治療として、手術による切除や放射線治療等の局所療法が有効であるが、今回、再発時に全身リンパ節にも病変を認めたため、化学療法の適応と判断した。

既往歴：27歳時、当院にてAPLに対してHLA適合の兄から同種骨髄移植を受け、以降、寛解を維持。HTLV-1キャリア、うつ病（45歳）、慢性C型肝炎（51歳時 直接型抗ウイルス薬療法施行）、腺腫様甲状腺腫（53歳）。

身体所見：身長170 cm、体重79 kg。体温36.5℃。心拍94/分、整。血圧132/78 mmHg。SpO₂ 99%（室内気）。心雑音なし、呼吸音 清。腹部所見なし。右鼠径ケロイド様皮疹、右鼠径リンパ節腫脹。右大腿のケロイド様皮疹は癒痕化（電子線照射後）。

内服薬：トリアゾラム、エスタゾラム、レボメプロマジン、ジアゼパム。

検査所見：赤血球455万/ μ l、Hb 12.3 g/dl、白血球6,900/ μ l（好中球70.5%、リンパ球19.2%、単球4.9%、好酸球5.1%、好塩基球

図2 再発時のPET-CT

A：全身，B：傍大動脈リンパ節，C：右鼠径リンパ節

0.3%)，血小板26.2万/ μ l，TP 7.2 g/dl，Alb 3.6 g/dl，BUN 16 mg/dl，Cr 1.12 mg/dl，総ビリルビン0.6 mg/dl，直接ビリルビン0.1 mg/dl，AST 15 IU/l，ALT 14 IU/l，LD 209 IU/l， γ -GTP 52 IU/l，Na 139 mEq/l，K 4.1 mEq/l，Cl 105 mEq/l，Ca 8.8 mg/dl，CRP 2.68 mg/dl，可溶性IL (interleukin)-2レセプター7,569 U/ml，血清 β 2ミクログロブリン3.12 mg/l，HTLV-1抗体 (+)。

FDG-PET/CT所見：右鼠径部，腹部大動脈周囲，両側総腸骨動脈周囲，縦隔，肺門部ならびに鎖骨上のリンパ節にFDGの集積亢進を認める。

臨床経過

再発病変が疑われ，右鼠径部リンパ節から生検を施行した。病理組織 (図3) からは右大腿皮膚生検同様の組織所見であり，ALK陰性ALCLの診断となった。サザンブロット法にてTCR (T-cell receptor)再構成が陽性であった。HTLV-1

キャリアであることから，成人T細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma：ATLL) 鑑別のため，サザンブロット法を用い，HTLV-1ウイルスの取り込みを調べたが，HTLV-1プロウイルスの腫瘍細胞へのモノクローナルな取り込みを認めず，ATLLは否定的であった。移植前のドナー細胞保存はなかったが，APLの再発は認めないことから，末梢血はドナー細胞，頬粘膜はレシピエント細胞としてキメリズム解析 (STR (short tandem repeat) 法) を行い，キメリズムマーカーを解析した。リンパ腫組織はドナータイプの細胞が81.6%であり，基質細胞としてのレシピエント細胞の混入が疑われるものの，腫瘍細胞はドナー由来と考えられ，ドナー細胞由来ALCLと診断した。ALCLに対する標準療法としてCHOP療法 (cyclophosphamide 750 mg/ m^2 ，doxorubicin 50 mg/ m^2 ，vincristine 2 mg/body，prednisolone 60 mg/ m^2) を行い，一時的な病変縮小が得られたが，2コース目終

図3 リンパ節病理所見

A：核小体明瞭な水疱状の腫大核や馬蹄形核を有する大型異型細胞（矢印）が，多結節状の上皮様集簇をなして増殖していた（HE染色，×400）。

B：CD4染色，×400.

C：CD30染色，×400.

D：granzyme B染色，×400.

HE：hematoxylin eosin

了時点で右鼠径部病変の増大を認め，再発難治症例としてbrentuximab vedotin（BV）単剤（1.8 mg/kg）による治療に変更した．BVにて病変縮小を認め，3コース目終了時点のFDG-PET/CTで完全奏効（complete response：CR）を認めた（図4）．化学療法感受性のある再発/難治性ALCLに対して自家/同種造血幹細胞移植を検討したが，軽度の腎機能低下があり，本人の移植希望がなかったため，現在もBVによる治療を継続しており，寛解を維持している．

一読メモ HTLV-1キャリアにおけるATLLとその他のT細胞性リンパ腫の鑑別には，①末梢血におけるフラワーセルの有無，②腫瘍検体でサザンブロット法を用いた解析を行い，腫瘍細胞へのHTLV-1のウイルスゲノムの取り込みを確認することが必要となる．

考察

同種造血幹細胞移植後の稀な合併症として，ドナー細胞由来の造血器悪性腫瘍がある．1971年に初めて報告されて以来，頻度は少ないながら，複数の報告がなされている¹⁾．多くは骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）等骨髄系腫瘍であるが，本症例はドナー細胞由来造血器悪性腫瘍の

図4 治療経過

CHOP療法（矢頭）2コース終了後、右鼠径病変の増大を認め、PD（progressive disease）と判定した。再発難治性ALCLとしてbrentuximab vedotin単剤（BV療法、矢印）に治療を変更した。BV療法3コース終了後に皮膚病変の改善とFDG-PET/CTによる治療効果判定を行い、CRの判定となった。

写真は右鼠径部病変の経過を示す。

sIL-2R：soluble interleukin-2 receptor

なかでも、さらに稀なドナー細胞由来悪性リンパ腫を発症した。ドナー細胞由来悪性リンパ腫は腫瘍細胞がドナー由来細胞起源であることを証明することで診断される。キメリズム解析は、同性間ではSTR法が、異性間では異性間FISH（fluorescence *in situ* hybridization）法が用いられる¹⁾。

日本造血細胞移植学会登録データの後方視的解析では、ドナー細胞由来造血器悪性腫瘍の発症率は移植後15年で0.16%と推定されている²⁾。確認されたドナー細胞由来造血器腫瘍40例のうち、33例がAMLあるいは骨髄異形成症候群の骨髄系腫瘍（82.5%）であり、悪性リンパ腫は5例（12.5%）、急性リンパ性白血病が2例（5%）であった。ドナー細胞造血器腫瘍のリスクとしては、ドナー年齢が40歳以上であること、移植細胞が臍帯血であることが挙げられ

た³⁾。過去のATLLに対する血縁者間の同種幹細胞移植においては、2例のドナー細胞由来ATLLが報告されている^{4,5)}。これらの症例は、いずれもドナーもHTLV-1キャリアであり、ドナーのウイルス感染細胞が移植後のATLL発症に関与した可能性が指摘されている。本症例では、ドナーはHTLV-1未感染であり、腫瘍細胞はHTLV-1非感染細胞であった。本邦における造血細胞移植レジストリのデータ解析では、移植からドナー細胞由来造血器腫瘍発症までの中央値は22カ月と報告されているが³⁾、本症例も含めて、これまでの症例報告では、ATLLを除くドナー細胞由来悪性リンパ腫は、いずれも移植後10年以上経過してからの発症であり⁶⁻⁸⁾、悪性リンパ腫に関しては、他のドナー細胞由来造血器腫瘍に比べ、移植から発症までの時間が長い可能性がある（表）。ドナー細胞由来造血器腫瘍は、非常

表 同種造血細胞移植後ドナー細胞由来リンパ腫

報告者	Christian B, et al	Tamaki M, et al	金山, 他	Tamaki H, et al	Nakamizo A, et al	自験例
移植時年齢	35	53	17	44	48	26
原疾患	CML	AML	AML	ATLL	ATLL	APL
ドナー	非血縁	非血縁	血縁	血縁	血縁	血縁
移植ソース	骨髄	骨髄	骨髄	骨髄	末梢血	骨髄
組織型	MCL	MCL	DLBCL	ATLL	ATLL	ALCL
移植から発症までの期間	12年	12年	24年	day 133	7年	27年
性別	不一致	不一致	不一致	一致	不一致	一致
ドナーのリンパ腫発症	MCL発症	不明	未発症	不明	不明	未発症
治療経過	不明	BR療法 4コース 自家移植	R-CHOP療法 8コース	化学療法	放射線照射	CHOP療法 2コース BV療法
治療効果	不明	CR	CR	腫瘍死 day 177	CR	CR

CML：chronic myelogenous leukemia, MCL：mantle cell lymphoma, DLBCL：diffuse large B-cell lymphoma, BR：bendamustine plus rituximab, R-CHOP：rituximab+CHOP

に稀な疾患であり、現時点で確立された治療はなく、全身状態が良好であれば、腫瘍病型に応じた治療が行われることが多い¹⁾。本症例では、悪性リンパ腫診断時、GVHD（graft-versus-host disease）等の同種幹細胞移植後の合併症がなく、臓器予備能も保たれた状態であり、ALCLに対する標準療法としてCHOP療法を選択した。本症例では、CHOP療法2コース終了後に病変の再増大を認めたが、再発難治性ALCLに対してはBVの良好な成績が報告されており⁹⁾、BVを選択し、寛解を得られた。化学療法感受性のある再発/難治性悪性リンパ腫では、自家末梢血幹細胞移植が考慮されるが、同種移植後症例における自家末梢血幹細胞採取で得られる細胞はドナー由来の細胞であるため、それを移植することでGVHDを発症する可能性が懸念される。Tamakiらは、同種移植後2年以上経過した状態でドナー細胞由来リンパ腫を発症し、リンパ腫に対して免疫抑制薬を使用せずに自家移植を行い、GVHDが発症しなかった症例を報告している⁴⁾。本症例では、自家移植の施行も検討したが、既報論文では、BV療法によってCRが得られた再発

難治性ALCL症例では、5年生存率が79%に及ぶ⁹⁾ことから、移植を行わずに、BVによる治療を継続した。ドナー細胞由来造血器腫瘍発症例においては、ドナー側の造血器腫瘍罹患リスクが懸念されるが、未だ結論は出ていない。欧州骨髓移植学会より、ドナー細胞由来造血器腫瘍が発症した14例のドナーの経過を中央期間9年で追ったが、造血器腫瘍を発症したドナーは確認されなかった¹⁾という報告がある。一方で、同種移植後12年後にドナーとレシピエントが同時期に同一クローンのマントル細胞リンパ腫を発症したという報告もある⁶⁾。本症例においては、ドナーである兄の悪性リンパ腫の発症は確認されていない。

最終診断

→ ドナー細胞由来未分化大細胞リンパ腫

おわりに

ドナー細胞由来悪性リンパ腫は、同種造血幹細胞移植後の非常に稀な合併症とされているが、移植後長期生存者の増加に伴い、今後、診断件数が増えてくる可能性があると思われる。

同種造血幹細胞移植後の造血器腫瘍診断時は、積極的にキメリズム解析を行い、症例を蓄積していく必要があると考えられる。

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) Wiseman DH : Donor cell leukemia : a review. Biol Blood Marrow Transplant 17 : 771-789, 2011.
- 2) Kato M, et al : Donor cell-derived hematological malignancy : a survey by the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Leukemia 30 : 1742-1745, 2016.
- 3) 加藤元博：同種造血幹細胞移植後のドナー細胞由来の造血器腫瘍。臨床血液 58 : 813-817, 2017.
- 4) Tamaki H, Matsuoka M : Donor-derived T-cell leukemia after bone marrow transplantation. N Engl J Med 354 : 1758-1759, 2006.
- 5) Nakamizo A, et al : Donor-derived adult T-cell leukaemia. Lancet 377 : 1124, 2011.
- 6) Christian B, et al : Mantle cell lymphoma 12 years after allogeneic bone marrow transplantation occurring simultaneously in recipient and donor. J Clin Oncol 28 : e629-632, 2010.
- 7) Tamaki M, et al : Pseudo-autologous stem cell transplantation for donor-derived mantle cell lymphoma 12 years after allogeneic transplantation. Int J Hematol 107 : 117-121, 2018.
- 8) 金森貴之，他：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。日内会誌 102 : 721-723, 2013.
- 9) Pro B, et al : Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. Blood 30 : 2709-2717, 2017.

症例掲載施設紹介

北海道大学病院 血液内科

私たち北海道大学病院血液内科は、同種造血幹細胞移植（同種移植）や、キメラ抗原受容体を用いた遺伝子改変T細胞療法（CAR-T(chimeric antigen receptor T-cell) 療法), HIV (human immunodeficiency virus) 診療ならびに各種治験等といった臨床に力を注ぐと同時に、基礎研究や学生・研修医指導も積極的に頑張っています。

同種移植は、難治性の血液疾患に対して根治を目指した治療である一方で、治療に伴うさまざまな有害事象により、一定の頻度で治療関連死亡が発生する可能性のある治療法です。よって、移植すれば終わりという治療ではなく、むしろ「移植日が治療のスタートである」という気持ちで、我々も患者さんも一体となって治療に向き合っています。2018年度は55例の移植を行っており（全国で6番目に多い）、年々、増加傾向にあります。また、治療後、いかに満足した生活を送れるようにするかについて、看護師が中心となって取り組んでいる「長期フォローアップ外来」（long-term follow-up：LTFU外来）をはじめ、多職種との連携を密に行うこと

で、移植後早期退院や退院後のQOL（quality of life）向上にも取り組んでいます。さらに、当院は、全国9施設の造血幹細胞移植推進拠点病院に選定されており、北海道という広大な土地に居住している方が、どこにいても適切な治療を受けられるよう、全道の関連病院と連携を取りながら、北海道全体がOne Teamになれるような体制構築に取り組んでいます。

CAR-T療法は、従来の治療で治癒に至らなかった血液悪性疾患患者さんの一部で、長期的に病気をコントロールできる、近年、特に注目されている治療法の1つです。2020年1月現在、保険承認されたキムリア®使用施設はわずか9施設ですが、当科は、国内でも有数のCAR-T治療施設になっています。

臨床面だけでなく、基礎研究も盛んに行っています。当科には、3つの基礎研究グループがあり、切磋琢磨して頑張った大学院生たちの研究は国際学会での評価も高く、その業績として、毎年のように一流誌にアクセプトされています。また、学生・研修医指導にも力を注いで

おり、「医学生・研修医の日本内科学会ことはじめ」では、ここ2年間で3名の北大医学生が優秀演題賞を受賞する等、後輩育成にも力を注いでいます。

ホームページ

<http://www.hokudai-hematology.jp>

文責：北海道大学病院血液内科
菊池 遼