

腎移植後PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder) について - 当科における過去30年間の経験 -

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-09-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石原, 弘喜, 奥見, 雅由, 海上, 耕平, 平井, 敏仁, 清水, 朋一, 尾本, 和也, 石田, 英樹, 田邊, 一成 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031702

総 説

腎移植後 PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder) について —当科における過去 30 年間の経験—

東京女子医科大学泌尿器科¹⁾, 同腎臓内科²⁾, 戸田中央総合病院泌尿器科・移植外科³⁾

石原弘喜¹⁾, 奥見雅由¹⁾, 海上耕平²⁾, 平井敏仁¹⁾, 清水朋一³⁾, 尾本和也³⁾, 石田英樹¹⁾, 田邊一成¹⁾

要旨: 【研究目的】 移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorder : PTLD) は移植後に発症する悪性腫瘍であり, 患者の生命予後に影響を与える。しかし, その発症頻度はまれであることから, 日本を含むアジア領域での報告は少ない。そこで今回われわれは, 当科における腎移植後 PTLD の過去の経験を報告する。【方法】 1986 年から 2016 年までの間に当施設と関連施設において腎移植を受けた 2,020 人を対象とし, そのなかで PTLD を発症した症例を対象とした。さらに, 移植後から 1 年未満に PTLD を発症した群を early-onset 群, 1 年以降に発症した群を late-onset 群と, 2 群に分類した。2 群それぞれの患者背景や予後に関し検討した。【結果】 PTLD は 16 人 (0.79%) に発症した。16 人中, early-, late-onset 群はそれぞれ 3 人 (18.8%), 13 人 (81.3%) であった。2000 年以降, early-onset 群の発症はなく, すべて late-onset であった。Late-onset 群において, 発症までの期間は中央値 108.7 ヶ月であった。PTLD 群は非 PTLD 群 (2,004 人) と比較し, 10 年生存率は有意に短かった (74.5% vs. 95.4%, $p < 0.0001$)。【結論】 PTLD は腎移植後の生存率に影響を与える。また late-onset PTLD の比率が高く, 移植後, 長期間経過後も発症しうる。そのため, 長期にわたる経過観察が必要である。

キーワード 移植後リンパ増殖性疾患, 早期発症, 晚期発症, 予後, 中枢神経病変

緒 言

Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) は移植後に発症する重要な合併症であり患者の生命予後に影響を与える。その発症率は移植臓器によって異なり, 腎移植では 1 ~ 3% と発症頻度は低い^{1~5)}。また, 発症する時期によって, 早期発症 (early-onset) と晚期発症 (late-onset) に分けられる。この分類により, 発症機序, 発症の因子, 組織型, 予後因子や生命予後などが異なるため, 発症時期による分類は重要である^{2, 6~8)}。近年, 国内における腎移植件数は増加の一途をたどっており, 周術期の管理や免疫抑制薬の進歩などにより, 移植後の生命予後ならびに腎生着予後は向上している。PTLD の発症率は移植後 U 字カーブを描き, 移植後の期間が経過するにつれてある一定の時期を過ぎると上昇するとされている⁶⁾。Quinlan らは, 腎移植後 PTLD の発症率は移植後 2 ~ 4 年を nadir に

それ以降は上昇すると報告している⁶⁾ (図 1)。また Morton らは, 発症率は移植後 10 ~ 14 年にピークを迎えたと報告している¹⁾ (図 2)。PTLD 発症のリスクとして, 長期にわたる免疫抑制薬による発癌性の影響や, レシピエント自体の加齢などが指摘されている^{2, 6)}。腎移植後の腎生着率が向上するにつれて, 必然的に免疫抑制薬の暴露期間も延長し, また患者の高齢化も進むため, 以前はその発症がまれであった PTLD も今後, 増加していくことが予想される。このような現状にもかかわらず, その発症の希有さから PTLD に関する先行研究は限られており, とくに, 日本人を含むアジア領域における施設からの報告は少ない。以前, われわれは当施設における腎移植後 PTLD の経験を報告した⁹⁾。そこで本稿では, この先行研究を発展させ, 過去 30 年間における当施設と関連施設での PTLD の経験, 最近の知見を引用し述べる。

連絡先
奥見雅由
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

論文受付 平成 29 年 4 月 28 日
同 受理 平成 29 年 6 月 3 日

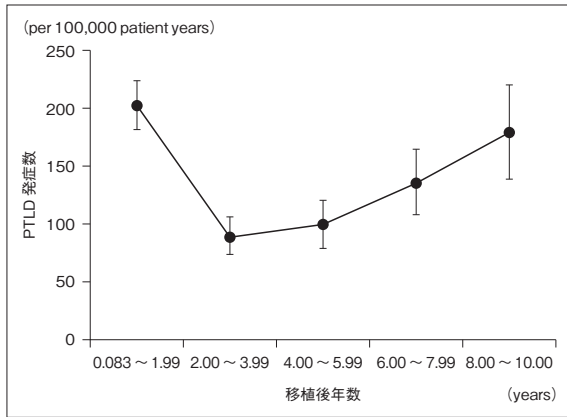


図1 1999～2007年における腎移植後PTLDの発症数 (文献6より引用改変)
PTLD発症数は100,000 patient yearsで表示。

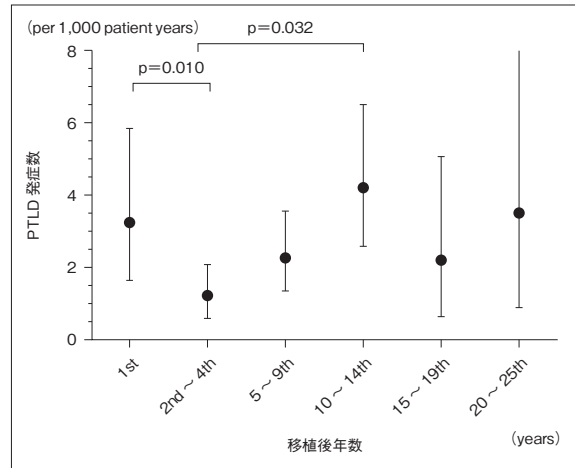


図2 1968～2010年における腎移植後PTLDの発症数 (文献1より引用改変)
発症数は1,000 patient yearsで表示。

表1 Patient characteristics

	N = 16
年齢*	52.2 ± 15.4
発症時期 Pre-2000 year/post-2000 year	3 (18.8%)/13 (81.3%)
ABO 適合性 Compatible	11 (68.8%)
導入免疫抑制薬 FK/MMF/MP	12 (75.0%)/8 (50.0%)/16 (100.0%)
PTLD 診断時免疫抑制薬 FK/MMF/MP	15 (93.8%)/13 (81.3%)/16 (100.0%)
EBV-IgG sero-status Positive	11 (68.8%)
移植後から発症までの期間 Early-onset vs. late-onset	3 (18.8%) vs. 13 (81.3%)
組織型 Diffuse large B-cell lymphoma	9 (56.3%)
EBV 関連性 PTLD With	9 (56.3%)
CNS 病変有無 With	6 (37.5%)

* : 平均 ± 標準偏差

FK : tacrolimus, MMF : mycophenolate mofetil, MP : methylprednisolone.

PTLD : post-transplant lymphoproliferative disorder, EBV : Epstein-Barr virus.

IgG : immunoglobulin G, CNS : central nervous system

疫学と患者背景

1986年1月から2016年1月において、当施設と関連施設にて施行した腎移植2,020例のうち、PTLDは16例に発症した(0.79%)。男女比は10:6であり、発症時の平均年齢は52.2歳であった。13例(81.3%)は2000年以降に発症し、そのすべてがlate-onsetであった。一方、2000年以前に発症した3例(18.8%)

のPTLDはすべてearly-onsetであった。移植から発症までの平均期間は94.5ヵ月であった。導入免疫抑制薬として、tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF), methylprednisolone が12人(75.0%)、8人(50.0%)、16人(100%)に投与されており、発症時の維持免疫抑制薬として、それぞれの薬剤が15人(93.8%)、13人(81.3%)、16人(100%)に投与されていた。移植前EBV-IgG sero-statusは11

人 (68.8%) において positive であった。PTLD の組織型は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma) が最も多く、9 人 (56.3%) において認められた。EBV 関連性 PTLD は 9 人 (56.3%) において認められた (表 1)。

PTLD は臓器移植後の 10% に発症するとされ、その死亡率は 50% にも達するとされる³⁾。移植臓器別に発症率が異なり、最も頻度が高い小腸移植では約 20%、肺移植では 4.2 ~ 10%、腎移植では最も低く発症率は 1 ~ 3% とされている^{1~5)}。本邦における腎移植後 PTLD の発症率に関して、Abe らは過去に 10/631 (1.58%) であったと報告している¹⁰⁾。一方、本研究において当科における PTLD 発症率は先行研究と比較し、低い結果であった。

PTLD 発症の重要な因子として、Epstein-Barr virus (EBV) 感染があげられ、とくに early-onset PTLD の発症に強く関係している。EBV は大半のヒトが感染するヒトヘルペス属の DNA ウイルスである。EBV 既感染ドナーから未感染レシピエントの移植の場合 (D+/R-), early-onset PTLD のハイリスクである。移植腎内のドナー経由のリンパ球を介し EBV 初感染が起り、免疫抑制のため細胞障害性 T 細胞が機能しないことにより、潜在的に EBV 感染 B 細胞が無秩序に増殖していく、という機序が考えられている。そのため early-onset PTLD は B 細胞 lymphoma が高い割合を占め、またその 90% に EBV が関与しており²⁾、かつ移植腎に発症することが多い、という特徴を有する^{7, 8)}。移植後、中央値 6 週間に初感染し、2 ~ 3 ヶ月後にウイルス再活性化が起こるとも報告されている²⁾。また early-onset PTLD 発症の他のリスクとして、レシピエントが若年であることと報告されている⁶⁾。当科における結果では、early-onset 群の発症時年齢は平均 32.7 歳であり、これに対し late-onset 群は平均 55.7 歳と、early-onset 群は有意に若かった ($p=0.0186$) (表 2)。レシピエントの年齢が若くなるにつれ、EBV 未感染 (EBV-IgG sero-status negative) の割合が高くなるのが原因の 1 つとして考えられている。昨今、先行的腎移植も増加しており、今後さらにレシピエントの若年化が予想される。したがって、レシピエントの EBV 未感染率は増加する可能性があるため、early-onset PTLD の発症に関しては、今後も注意して経過観察を行う必要がある。

一方、late-onset PTLD では非 EBV 関連性非 B 細胞 PTLD の比率が高く、その割合は 21 ~ 38% と報告されている^{2, 6)}。発症のリスクとして、レシピエントが高齢であること、免疫抑制薬の使用期間、

また非ヒスパニック系であることなどが指摘されている^{2, 6)}。前述したように、移植後の期間が経過するにつれ、PTLD の発症率は上昇することが知られていることから^{1, 6)}、長期生存を得られているレシピエントに対してはとくに late-onset PTLD の発症に注意しなければならない。当科の結果において、late-onset PTLD は 2000 年以降に集中しており、その発症時期は移植後平均 115.5 ヶ月経過しており、非常に晩期発症型であった (very late-onset ともいわれる)。また、そのすべての症例において維持免疫抑制薬として tacrolimus, MMF, methylprednisolone を使用していた。2001 年以降、当科における免疫抑制薬は基本的には前述の 3 剤を使用しており¹¹⁾、過去と比較し、その強い免疫抑制状態が late-onset PTLD の発症に寄与している可能性が示唆される。

治療と予後

基本的に PTLD は過剰な免疫抑制下であることが発症の trigger となっているため、初期治療として最も重要なことは免疫抑制薬を減量もしくは中止 (reduced immunosuppression : RI) し、細胞性免疫の回復を図ることである^{12, 13)}。多くの場合、まず代謝拮抗薬を減量もしくは中止、また calcineurin inhibitor (CNI) を減量もしくは中止することが多い。しかし early-onset PTLD の場合はこの初期治療に反応することが多いが、late-onset PTLD では効果が不十分であり、追加治療が必要になることが多く予後は不良である^{14, 15)}。初期治療に抵抗性の場合の治療戦略として、近年大きな変化を遂げたのは抗 CD-20 抗体 (rituximab) の導入があげられる。従来の CHOP 療法 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) に加え rituximab を投与した R-CHOP 療法はとくに B 細胞 PTLD において有効であり、その全生存期間中央値は 6.6 年であった¹⁶⁾ (図 3)。Michonneau らは rituximab 導入前の 2000 年以前 ($n=21$) と 2000 年以降 ($n=31$) の 2 群において腎移植後 late-onset PTLD の生存率を比較検討した。2000 年以降の群の 70% の患者に投与され、5 年無病性生存率は 80.0% vs. 37.5% ($p=0.19$)、5 年全生存率は 69.0% vs. 33.3% ($p=0.0003$) と rituximab の治療効果を報告している¹⁷⁾ (図 4)。また Evens らは、80 人の PTLD 患者に対する rituximab の効果を retrospective に検討している。59 人 (74%) が rituximab 単剤もしくは rituximab 併用化学療法を施行され、rituximab 未投与群と比較し、3 年無増悪生存率は 70% vs. 21% ($p<$

表 2 Individual patient characteristics

Pt.	年齢 (歳)	性別	時期 (年)	原疾患	透析期間 (月)	導入免疫抑制薬	維持免疫抑制薬	EBV-IgG sero-status	移植からの発症期間(月)
early									
1	45	男	1997	慢性糸球体腎炎	15	FK, AZ, MP	FK, AZ, MP	+	0.95
2	26	男	1996	間質性腎炎	33	FK, AZ, MP, ALG	FK, MZ, MP	-	2.66
3	27	男	1989	慢性糸球体腎炎	16	CYA, AZ, MP, ALG, DSG	CYA, AZ, MP	+	7.76
late									
4	39	女	2007	IgA 腎症	43	FK, MMF, MP	FK, MMF, MP	-	14.3
5	52	男	2006	IgA 腎症	15	FK, MMF, MP	FK, MMF, MP	+	23.4
6	67	男	2013	慢性糸球体腎炎	180	FK, MMF, MP	FK, MMF, MP	+	38.3
7	34	男	2013	逆流性腎症	91	CYA, EVL, MP	FK, MMF, MP	-	45.3
8	68	男	2007	嚢胞腎	65	FK, MMF, MP	FK, MMF, MP	+	67.3
9	65	男	2011	慢性糸球体腎炎	4	FK, MMF, MP	FK, MMF, MP	+	131.6
10	47	男	2004	慢性糸球体腎炎	15	FK, AZ, MP	FK, MMF, MP	+	147.5
11	53	男	2012	IgA 腎症	154	FK, MMF, MP	FK, MMF, MP	+	177.5
12	62	男	2011	慢性糸球体腎炎	96	CYA, AZ, MP	FK, MMF, MP	不明	192.2
13	55	男	2011	慢性糸球体腎炎	83	CYA, MZ, MP	FK, MMF, MP	不明	250.8
14	79	男	2015	IgA 腎症	48	FK, MMF, MP	FK, MMF, MP	+	45.0
15	50	女	2015	不明	29	FK, AZ, MP	FK, MMF, MP	+	225.6
16	66	男	2015	慢性糸球体腎炎	28	FK, MMF, MP	FK, MMF, MP	+	142.2

Pt : patient, EBV : Epstein-Barr virus, IgG : immunoglobulin G, CYA : cyclosporine, AZ : azathioprine, MP : methylprednisolone, ALG : antilymphocyte globulin, DSG : deoxyspergualin, MZ : mizoribine, FK : tacrolimus, MMF : mycophenolate mofetil

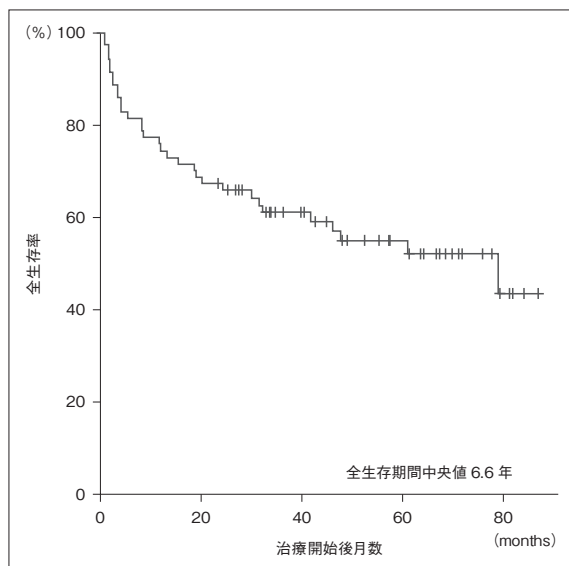


図 3 観察期間中央値 5.1 年における, rituximab 併用化学療法施行後 (rituximab 単独を一部含む) の全生存期間 (文献 16 より引用改変)

0.0001), 3 年全生存率は 73% vs. 33% ($p=0.0001$) と有意に改善したと報告している¹⁸⁾ (図 5)。当科においては, PTLD 発症群は PTLD 未発症群 ($n=2,026$) と比較し, 10 年生存率は有意に低く (74.5%

vs. 95.4%, $p<0.0001$), PTLD は移植後の生命予後に関与していることが判明した (図 6)。また, 全 16 人の PTLD 発症後の 5 年全生存率は 75.0%であった (図 7A, 表 3)。

PTLD の予後不良因子は, late-onset, 発症部位が移植腎以外の臓器に存在すること, 発症部位が多臓器に存在すること, B 型肝炎または C 型肝炎の既往歴などが報告されている¹⁹⁾。当科における結果では, early-onset vs. late-onset PTLD 群の 5 年全生存率は 33.3% vs. 84.6% ($p=0.116$) と有意差は認めなかったが, early-onset において低い傾向を示した (図 7B)。この結果は先行研究と異なるが, その理由として, early-onset 群はすべて 2000 年以前の発症の症例であり, 診断法や rituximab をはじめとする集学的治療がまだ確立されていなかったことが影響したと推測された。また, その他の予後不良因子として, Allen らは T 細胞 PTLD や NK 細胞 PTLD などの非 B 細胞 PTLD や, HTLV-1 関連性 PTLD や CMV 関連性 PTLD などの非 EBV 関連性 PTLD も重要な因子であると報告している²⁾。また Caillard らは, レシピエントの年齢, Cre 値, LDH 値, 発症部位, 組織型の 5 つの因子を用いて

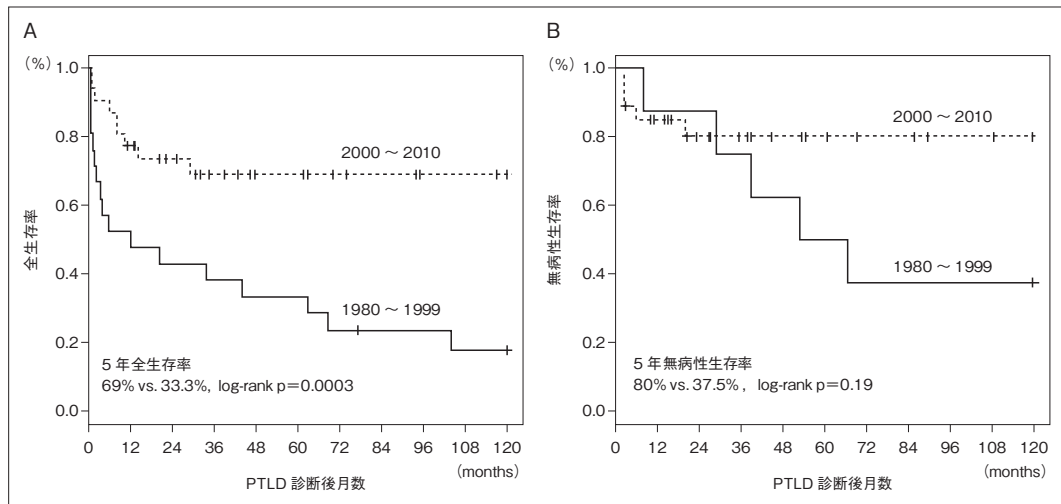


図4 rituximab 導入前の1980～1999年 vs. 導入後の2000～2010年の2群間における生存率の比較(文献17より引用改変)
A：全生存率, B：無病性生存率

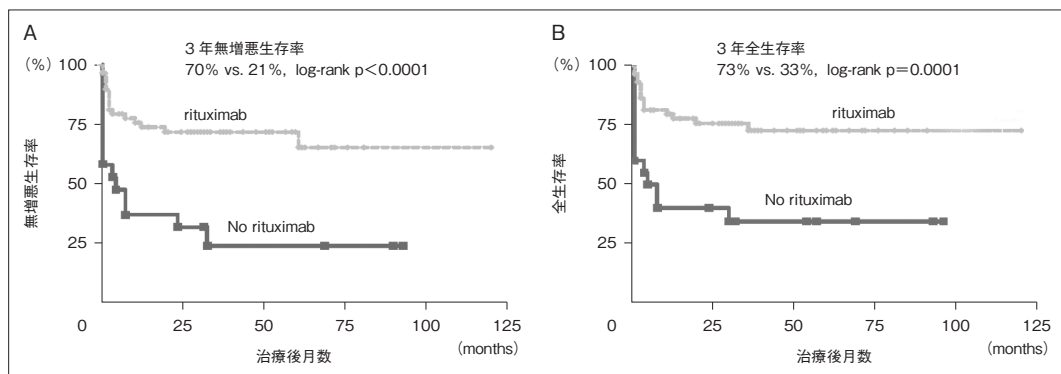


図5 rituximab 併用化学療法施行群 vs. 化学療法単独施行群の2群間における生存率の比較(文献18より引用改変)
A：無増悪生存率, B：全生存率

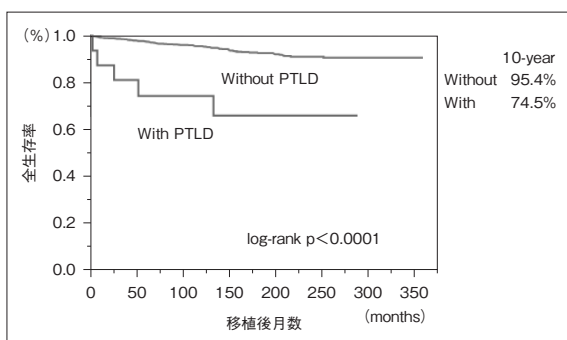


図6 当施設におけるPTLD発症有無による移植後全生存率
PTLD：post-transplant lymphoproliferative disorder

スコアリングを行い、PTLDの予後リスク分類を作成している⁵⁾。また、中枢神経(Central Nervous System：CNS)病変の有無も予後因子として重要である^{2, 5, 18)}。前述したように腎移植は、全体の

PTLDの発症頻度は低いが、CNS病変を有するprimary CNS(PCNS)-PTLD率は最も高いことが知られている。Craneらは、PCNS-PTLDの75%は腎移植後であったと報告しており²⁰⁾、またEvensらは、79%のPCNS-PTLD患者は腎移植後であったと報告している²¹⁾。このように、過去の報告よりもその発症率は高く腎移植後のPTLDとしてCNS病変の可能性に対して常に注意が必要であると考えられる。PCNS-PTLDはlate-onsetに多く、その発症時期は移植後52.8～54.0ヵ月(中央値)と報告されている^{21, 22)}。近年の腎移植後予後の改善に伴い、レシピエントの高齢化や長期にわたる免疫抑制薬の暴露も予想され、late-onset PTLDの増加に伴うPCNS-PTLDの増加が予想される。当科の結果においても、PCNS-PTLDの発症は6/16(37.5%)と全体に占める割合は高かった(表1)。最近の研究にて、MMFの使用がPCNS-PTLDの発症リスクであり、一方、

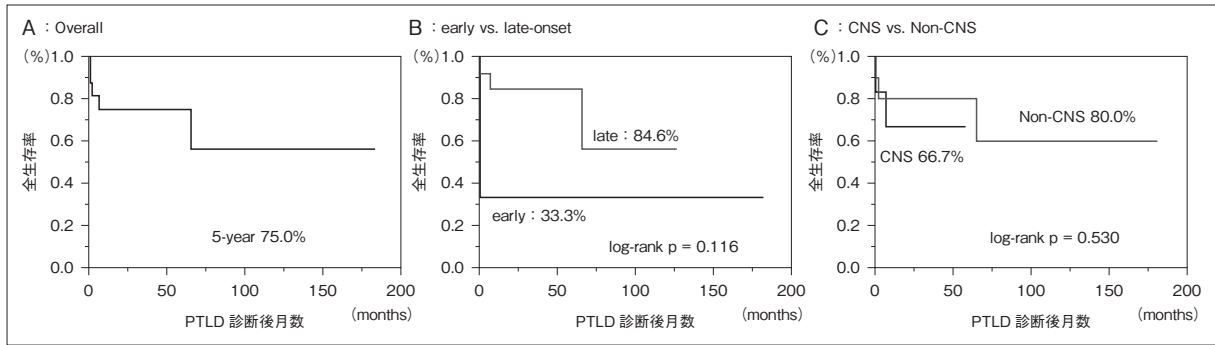


図7 当施設における PTLD 発症後 5 年全生存率
 A : 全 16 人, B : early- (n=3) vs. late-onset PTLD (n=13), C : CNS (n=6) vs. non-CNS PTLD (n=10)
 CNS : central nervous system

表3 Individual characteristics as regards tumor, treatment and outcomes

Pt.	組織型	EBV 関連性腫瘍	病変	Ann Arbor	治療	患者予後	全生存期間 (月)	腎予後	腎生着期間 (月)
early									
1	B-cell lymphoma	+	移植腎, リンパ節	4A	RI, 移植腎摘出術	生存	183	Loss	1
2	DLBCL	不明	骨髄, リンパ節	4B	RI, 放射線	癌死	1	Loss	1
3	Malignant lymphoma	不明	CNS, リンパ節	4B	RI, 放射線	癌死	1	生着	1
late									
4	DLBCL	+	小腸, リンパ節	4A	RI, 腫瘍摘出術	生存	105.4	生着	105.4
5	NHL, T-cell monomorphic	+	肺, 皮膚	4A	RI, LVD	肺炎死	2.33	Loss	1.38
6	DLBCL	+	CNS	4B	RI, 腫瘍摘出術, 放射線	生存	34.1	生着	34.1
7	Burkitt lymphoma	+	肝, 骨髄, リンパ節	4B	RI, R-CODOX-M, R-IVAC	生存	37.7	生着	37.7
8	DLBCL	-	肺, 眼窩, 精巣, リンパ節	4A	RI, R-CHOP, R-MCOP, MCOP, R-ICE	癌死	65.5	生着	65.5
9	DLBCL	+	CNS, 肺, リンパ節	3A	RI, R-CHOP, HD-MTX	生存	58.4	生着	58.4
10	DLBCL	-	リンパ節	1A	RI	生存	126.6	Loss	52.7
11	Hodgkin mixed celluray	+	リンパ節	2B	RI	生存	42.8	生着	42.8
12	PEL, B-cell lymphoma	不明	胸水	PEL	RI	生存	61.1	Loss	0.26
13	PBL	+	CNS, リンパ節	4B	RI, CYVE	生存	44.4	Loss	2.89
14	DLBCL	-	CNS, 皮膚, 肺, 精巣, 睪, リンパ節	4A	RI, R-CHOP	癌死	6.8	生着	6.8
15	DLBCL	-	CNS, リンパ節	4A	RI, MTX	生存	8.71	生着	8.71
16	DLBCL	+	移植腎, リンパ節	4A	RI	生存	9.4	Loss	6.61

DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma, NHL : non-Hodgkin's lymphoma, PEL : primary effusion lymphoma, CNS : central nervous system, RI : reduced immunosuppression, LVD : lasparaginase-vincristine-dexamethasone, R-CODOX-M : rituximab-cyclophosphamide-vincristine-doxorubicin-methotrexate, R-IVAC : rituximab-ifosfamide-etoposide-cytarabine, R-CHOP : rituximab-cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisolone, R-MCOP : rituximab-cyclophosphamide-vincristine-mitoxantrone-prednisolone, R-ICE : rituximab-ifosfamide-carboplatin-etoposide, HD-MTX : high-dose methotrexate, CYVE : cytarabine-etoposide, MTX : methotrexate, PBL : plasmablastic lymphoma

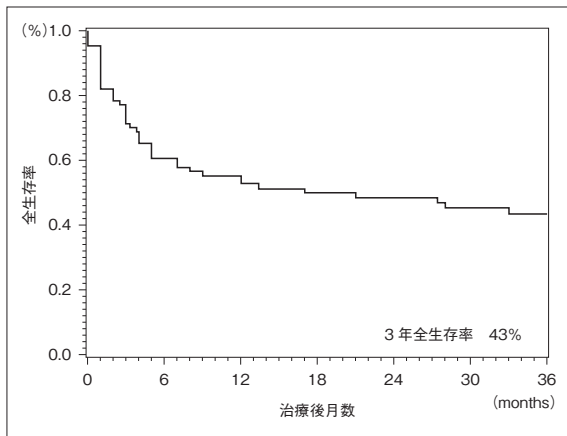


図8 観察期間中央値42ヵ月における、PCNS-PTLDの全生存率（文献21より引用改変）

CNIは発症に対し保護作用があるとの報告がある²⁰⁾。MMFはかつてより移植患者²⁾やAIDS/HIV患者における^{23, 24)}、CNS病変を有するリンパ腫の発症リスクと指摘されている。Evensらの報告でも、84人のPCNS-PTLDの患者のうちMMFは69人(82%)に使用されており、最も割合が高かった²¹⁾。MMFの投与がPCNS-PTLDの発症に関与している可能性を示唆する症例報告もある²⁵⁾。一方で、CNIのPTLD発症における保護的機序に関して、CraneらはEBVの関与をもとに推察している²⁰⁾。すなわち、PCNS-PTLDはEBV lytic viral expressionが関係しているため、EBV関連性PTLDが多いが²⁶⁾、CNIはその初期段階を抑制することが*in vitro*で報告されている^{27, 28)}。加えて、CNIは血液中よりも脳内において脂溶性が高く安定することから²⁹⁾、CNIがPCNS-PTLDに対し保護的に作用するのではないかと推測している²⁰⁾。PCNS-PTLDの予後に関して、Snanoudjらは全生存期間中央値を26ヵ月³⁰⁾、また、Cavaliereらは47ヵ月と報告している²²⁾。Evensらによるとrituximabを導入後の3年生存率は43%であったと報告している²¹⁾（図8）。一方、当科における結果においては、PCNS-PTLD vs. 非PCNS-PTLD群で5年全生存率は66.7% vs. 80.0%と有意な差は認めなかった($p=0.530$)（図7C）。

結 論

当科における腎移植後PTLDのreviewから、PTLDは移植後の患者生命予後に影響を与えることが示された。そして、とくにlate-onset PTLDが多く、その発症は移植後10年を超える症例も存在し、また、PCNS-PTLDも高い頻度で存在することが判明した。これらの傾向を踏まえ、腎移植後の長期にわたる、かつCNS病変を有する可能性も考慮した

経過観察が必要であると考えらる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Morton M, Coupes B, Roberts SA, et al. Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 2013 ; 95 : 470-8.
- 2) Allen U, Preiksaitis J ; AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : S87-96.
- 3) Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005 ; 56 : 155-67.
- 4) Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation : a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 222-30.
- 5) Caillard S, Porcher R, Provot F, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder after kidney transplantation : report of a nationwide French registry and the development of a new prognostic score. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1302-9.
- 6) Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, et al. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol* 2011 ; 86 : 206-9.
- 7) Ghobrial IM, Habermann TM, Macon WR, et al. Differences between early and late posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant patients : are they two different diseases? *Transplantation* 2005 ; 79 : 244-7.
- 8) Bakker NA, van Imhoff GW, Verschuuren EA, et al. Early onset post-transplant lymphoproliferative disease is associated with allograft localization. *Clin Transplant* 2005 ; 19 : 327-34.
- 9) Ishihara H, Shimizu T, Unagami K, et al. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Kidney Transplant Recipients : A Single-Center Experience in Japan. *Ther Apher Dial* 2016 ; 20 : 165-73.
- 10) Abe T, Ichimaru N, Kokado Y, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder following renal transplantation : a single-center experience over 40 years. *Int J Urol* 2010 ; 17 : 48-54.
- 11) Okumi M, Toki D, Nozaki T, et al. ABO-Incompatible Living Kidney Transplants : Evolution of Outcomes and Immunosuppressive Management. *Am J Transplant* 2016 ; 16 : 886-96.
- 12) Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder : analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 2001 ; 71 :

- 1076-88.
- 13) Rees L, Thomas A, Amlot PL. Disappearance of an Epstein-Barr virus-positive post-transplant plasmacytoma with reduction of immunosuppression. *Lancet* 1998 ; 352 : 789.
 - 14) Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984 ; 1 : 583-7.
 - 15) Timms JM, Bell A, Flavell JR, et al. Target cells of Epstein-Barr-virus (EBV)-positive post-transplant lymphoproliferative disease : similarities to EBV-positive Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003 ; 361 : 217-23.
 - 16) Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) : the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 196-206.
 - 17) Michonneau D, Suarez F, Lambert J, et al. Late-onset post-transplantation lymphoproliferative disorders after kidney transplantation : a monocentric study over three decades. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 471-8.
 - 18) Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multi-center analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease : outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1038-46.
 - 19) Caillard S, Lelong C, Pessione F, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults : report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 2735-42.
 - 20) Crane GM, Powell H, Kostadinov R, et al. Primary CNS lymphoproliferative disease, mycophenolate and calcineurin inhibitor usage. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 33849-66.
 - 21) Evens AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR, et al. Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) : an international report of 84 cases in the modern era. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 1512-22.
 - 22) Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, et al. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder : an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Cancer* 2010 ; 116 : 863-70.
 - 23) Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001 ; 98 : 2339-44.
 - 24) Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001 ; 98 : 3406-12.
 - 25) Boersma MN, van der Zanden A, Laverman GD, et al. Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disorder of the central nervous system, after renal transplantation with a discrepancy in viral load between peripheral blood and cerebrospinal fluid. *Transpl Int* 2012 ; 25 : e113-6.
 - 26) Fink SE, Gandhi MK, Nourse JP, et al. A comprehensive analysis of the cellular and EBV-specific microRNAome in primary CNS PTLD identifies different patterns among EBV-associated tumors. *Am J Transplant* 2014 ; 14 : 2577-87.
 - 27) Liu S, Liu P, Borrás A, et al. Cyclosporin A-sensitive induction of the Epstein-Barr virus lytic switch is mediated via a novel pathway involving a MEF2 family member. *EMBO J* 1997 ; 16 : 143-53.
 - 28) Goldfeld AE, Liu P, Liu S, et al. Cyclosporin A and FK506 block induction of the Epstein-Barr virus lytic cycle by anti-immunoglobulin. *Virology* 1995 ; 209 : 225-9.
 - 29) Butcher SP, Henshall DC, Teramura Y, et al. Neuroprotective actions of FK506 in experimental stroke : in vivo evidence against an antiexcitotoxic mechanism. *J Neurosci* 1997 ; 17 : 6939-46.
 - 30) Snanoudj R, Durrbach A, Leblond V, et al. Primary brain lymphomas after kidney transplantation : presentation and outcome. *Transplantation* 2003 ; 76 : 930-7.

**PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder) after kidney transplantation :
a multi-institutional experience in 30 years**

Hiroki Ishihara¹⁾, Masayoshi Okumi¹⁾, Kohei Unagami²⁾, Toshihito Hirai¹⁾,
Tomokazu Shimizu³⁾, Kazuya Omoto³⁾, Hideki Ishida¹⁾, Kazunari Tanabe¹⁾

Department of Urology, Tokyo Women's Medical University¹⁾

Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University²⁾

Department of Urology and Transplantation, Toda-chuo General Hospital³⁾

Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) is a serious complication of kidney transplantation ; however, few studies have been performed in Asian populations in this regard. In this context, we review our multi-institutional experience with PTLD following kidney transplantation between 1986 and 2016. Patients were divided into early- and late-onset groups based on the development of PTLD, time from transplantation to the discovery of the condition (<1 vs. ≥1 year). Among 2,020 kidney-transplant recipients, PTLD developed in 16 patients (0.79%) ; 3 patients showed an early-onset (18.8%), but with no further development since 2000. In the late-onset group (n = 13, 81.3%), the median development time from transplantation was 108.7 months, and in 4 patients, development was observed even after ≥10 years from transplantation. The 10-year overall survival rate from the time of transplantation was significantly lower in patients with PTLD vs. without PTLD (n=2,004) (74.5% vs. 95.4%, p < 0.0001). In summary, PTLD significantly affects mortality in transplant recipients. Long-term follow-up is needed because late-onset PTLD can develop even >10 years after transplantation.

key words PTLD, early-onset, late-onset, survival, CNS-PTLD