

小児心臓移植後の移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD)

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加藤, 文代, 布田, 伸一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031763

小児心臓移植後の移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD)

¹東京女子医科大学東医療センター輸血部²東京女子医科大学東医療センター小児科³東京女子医科大学東医療センター心臓血管診療部カトウ フミヨ^{1,2}・ヌノダ シンイチ³
加藤 文代^{1,2}・布田 伸一³

(受理 平成29年2月10日)

Post-transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD) after Pediatric Heart Transplantation

Fumiyo KATO^{1,2} and Shinichi NUNODA³¹Department of Blood Transfusion, Tokyo Women's Medical University Medical Center East²Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East³Cardiovascular Division, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) remain a significant cause of morbidity and mortality after pediatric heart transplantation. More than 80 % of cases are of B-cell origin and are positive for Epstein-Barr virus (EBV). The pathogenesis of EBV-positive PTLD appears to be correlated with the uncontrolled proliferation of latently EBV-infected B cells arising from a lack of EBV-specific cytotoxic T-lymphocyte function. PTLD includes a spectrum of diseases ranging from reactive lymphoid proliferation to malignant lymphoma. The risk factors underlying the development of PTLD include the degree of immunosuppression, the EBV serostatus of the recipient, the time since transplantation, and the recipient's age and ethnicity. In the pediatric age group, most PTLD cases occur in EBV-negative recipients of EBV-positive donor organs. As part of routine evaluations of patients with a high risk of PTLD, EBV monitoring is useful for the early detection of this complication. A high index of suspicion is key to an early and accurate diagnosis of PTLD. The subsequent therapeutic goals are the eradication of PTLD and the preservation of graft function. The treatment outcomes for PTLD have steadily improved over the past decade, partly because of the availability of rituximab and everolimus.

Key Words: Epstein-Barr virus, post-transplant lymphoproliferative disorders, heart transplantation, rituximab, everolimus

はじめに

免疫抑制療法の進歩は臓器移植における急性期の治療成績をもたらしたが、悪性新生物、移植心冠動脈病変、腎機能障害など移植後慢性期合併症への課題は依然として残っている。スペイン心臓移植後腫瘍レジストリーデータ (SPHTTR) からの報告によれば、心臓移植後中央値5.3年フォローアップ期間における悪性新生物の合併頻度は14.4%に及ぶ¹⁾。ま

た、2016年の国際心肺移植学会 (ISHLT) の統計によると、移植5年以後の死因としては悪性新生物が最も多く20%以上を占める²⁾。小児心臓移植後10年における悪性新生物の発症率は9.3%、その内95%以上をリンパ腫が占め³⁾、移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorders : PTLD) は、心臓移植患者の mortality と morbidity に関与する重大な合併症であり、臓器移植後の管理

Table 1 Correlations between EBV-positive PTLD and specific EBV latency programs

Latency	Type I	Type II	Type III
Type of PTLD	Burkitt lymphoma	Hodgkin lymphoma PTCL	DLBCL
Expressed EBV gene products			
EBER	+	+	+
EBNA1	+	+	+
EBNA2, 3	-	-	+
LMP1	-	+/-	+
LMP2A, 2B	-	+/-	+

EBV, Epstein-Barr virus; PTLD, post-transplant lymphoproliferative disorders; PTCL, peripheral T-cell lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; EBER, Epstein-Barr virus-encoded RNA; EBNA, Epstein-Barr virus nuclear antigen; LMP, latent membrane protein.

においては PTLD を常に念頭に置いた診療が必要とされる。

わが国では、1997 年に「臓器の移植に関する法律」が施行され心臓移植はようやく可能となった。しかし、民法上の解釈により脳死臓器提供が 15 歳以上の小児または成人に制限されたため、小児における心臓移植は 2 例に過ぎなかった。2010 年に「改正臓器移植法」が施行され、15 歳未満の小児からの脳死臓器提供も制度化され、体の小さい小児心臓移植も国内で実施可能となった。2015 年末の時点で 18 例の小児が心臓移植を受けている⁴⁾。欧米諸国と比較し本邦における心臓移植の歴史は浅く、急性期管理の治療経験は洗練されてきたが、悪性腫瘍の合併例など慢性期合併症への対応はこれから問題となることが予想される。

東京女子医科大学東医療センター心臓血管診療部では、海外渡航により心臓移植を受けた症例の移植後管理を行い、移植後 20 年を経過している症例も散見される⁵⁾。現時点で小児心臓移植症例 26 例のうち 5 例に PTLD を発症した。PTLD について述べ、自検例を提示し欧米の PTLD との比較検討を行う。

PTLD とは

PTLD は、免疫抑制薬を必要とする固形臓器移植 (solid organ transplantation : SOT) や造血幹細胞移植の患者に認めるリンパ組織や形質細胞の増殖と定義される⁶⁾。伝染性単核症様の反応から悪性リンパ腫まで幅広い疾患スペクトラムを呈する。造血幹細胞移植後の PTLD はドナー由来であるが SOT では多くの場合レシピエント由来であるなど、SOT と造血幹細胞移植との PTLD は分けて考える必要がある。PTLD は一般人に発症する悪性リンパ腫と比較し、易感染状態である、臓器障害を有していることが多い、異なったクローンから再発する可能性がある、

そして移植臓器不全や拒絶を考慮した治療が必要である、などの理由で予後は不良である。一方で発症が予測できる、免疫不全状態の改善 (免疫抑制薬の減量や中止) により病変部が消退する可能性があるなどの特徴も有している。

Epstein-Barr virus (EBV) 感染が 80 % 以上の PTLD 症例で認められる⁷⁾。EBV は思春期に感染し伝染性単核症を発症することはよく知られているが、多くは幼少期に無症候性感染し、成人では 95 % 以上が既感染パターンを示す⁸⁾。EBV は唾液を介して口腔咽頭領域の B 細胞に直接感染する。感染細胞は溶解感染 (lytic infection) して周囲のリンパ球や上皮細胞に感染する。さらに不死化 B 細胞として潜在感染 (latent infection) しウイルスは生涯にわたり排除されない。しかし、EBV 特異的細胞障害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) により増殖は制御されている。不死化した B 細胞は EBV の遺伝子発現パターンから 0 から IV 型に分類される (Table 1)。EBV-CTL の標的になるのは III>II>I の順である。EBV 陽性 PTLD は、T 細胞性免疫抑制状態による EBV-CTL の機能不全を背景とした EBV 感染 B 細胞の制御不能な増殖から腫瘍に至る過程を病態とする⁹⁾。EBV は T 細胞や NK 細胞にも感染し不死化することもあるが稀である。ヒトヘルペスウイルス-8 と移植後原発性滲出性リンパ腫と関連することが報告されている¹⁰⁾が、その他の EBV が関与しない PTLD の病態は明らかではない。

PTLD のリスクファクター

PTLD の発症リスクファクターとして、T 細胞性免疫抑制の程度とレシピエントの EBV 感染状態が重要であるが、SOT の種類、移植時年齢、移植後の期間、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) 感染¹¹⁾、人種¹²⁾などの関与も報告されている。

Table 2 Incidences of PTLD according to transplanted organ

Transplanted organ	Pediatric PTLD	Adult PTLD
Heart	-6 %	1.0-6.3 %
Kidney	2-3 %	1.0-2.3 %
Liver	5-10 %	1.0-2.3 %
Lung	-15 %	2.4-10.0 %
Small intestine	-20 %	20 %

SOTの種類によりPTLDの発症率は異なるが、心臓移植は、腎臓、肝臓と比べPTLDの発症率が高く、免疫抑制の強さが頻度に関与すると思われる。また小児の発症率は6.4~19.5%、成人の発症率1.0~6.3%であり、小児では高率に発症する¹³⁾(Table 2)。

移植前EBV陰性レシピエントではPTLDを発症しやすい。特に、EBV陽性ドナーから移植前EBV陰性レシピエントへの移植では、EBV陽性レシピエントに比べ4倍以上にPTLDを発症する¹⁴⁾。移植時年齢はEBVの感染状態とは独立したリスクファクターとなる。移植時年齢4~7歳では、EBV陽性ドナーからEBV陰性レシピエントへの心臓移植1年後のPTLD発症は25%と、乳児期や思春期と比較して有意に高率に発症する¹⁴⁾。

移植後1年未満は発症しやすく早期PTLDと呼ばれ、その後に発症する晩期PTLDと比べ、移植時年齢が低い、EBV感染と関連がある、リンパ節以外の部位に発症する、典型的な臨床症状を認めないなどの特徴を認める¹⁵⁾。

その他の危険因子として、カルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitor : CNI) のシクロスポリンやタクロリムスの維持投与量、生物製剤であるOKT3モノクローナル抗体や抗胸腺細胞・リンパ球抗体の使用などがあげられる¹⁶⁾。代謝拮抗薬のミコフェノール酸モフェチルはアザチオプリンに比較してPTLDの発症率を高めないと報告もある¹⁷⁾。

PTLDの臨床症状

PTLDの症状はリンパ球の浸潤や増殖による臓器の障害に加え、サイトカインの過剰分泌が関与する。多彩な臨床症状を呈するため、まずPTLDを疑うことが診断の第一歩といえる。

典型的なリンパ節腫脹を初発時に認める症例は20%以下と少なく、腹部症状が39%、気道症状が25%と節外病変で発症することが多い¹⁸⁾。腹部症状として腹痛、下痢、血便、食欲不振、脾腫や腫瘍の

触知、ときには腸管閉塞や穿孔を認める。気道症状としては扁桃肥大、気道閉塞、咳嗽、胸痛、息切れ等が出現する。また高サイトカイン血症に伴い発熱、体重減少、盗汗(顕著な寝汗)や倦怠感も多くの症例で認められる。SOTでは移植片にPTLDを発症すると拒絶反応や感染との鑑別が難しいが、心臓移植では心臓にPTLDを合併することは非常に稀である。

電撃型(fulminant)PTLDでは、発熱、低血圧、多臓器不全(骨髄、肝臓、肺、消化管のうち2臓器以上)を認め、敗血症との鑑別で早急な積極的治療を必要とする¹⁹⁾。

PTLDの診断

PTLD発症のリスク評価、臨床症状、血液検査、画像検査、病理学的検索から総合的に診断する。

EBVの感染状態がPTLDのリスクに最も関与するため、移植前にレシピエントとドナーのEBV血清学的検査としてVCA-IgG、EBNA抗体のスクリーニングが行われるが、1歳未満では母体から抗体が移行し擬陽性となることがあるので注意を要する。

PTLDのハイリスク症例では、経時的な血中EBV-DNA量のモニタリングが早期診断や治療効果判定に有用である²⁰⁾。しかし、検体として全血、血清、単核球のいずれを用いるか、カットオフ値の設定、高価であること、EBV陰性のPTLDは否定できないなど解決すべき問題点もある。現時点では、移植前EBV未感染症例と移植時年齢が1歳未満の症例に対しては、移植後1年間は定期的(1~3か月ごと)に末梢血の全血EBV-DNA定量(real time PCR法)を行うことが推奨されている²¹⁾。

定期検査で原因不明の血球減少、低アルブミン血症、トランスアミナーゼ上昇、蛋白尿などが出現した際にはPTLDを疑う必要がある。腫瘍マーカーである血清LDH、高カルシウム血症、高尿酸血症、可溶性インターロイキン2受容体の測定が診断の参考となる。

画像検査の目的は、病巣部位の検索、生検部位の同定に加え病期の確定にある。一般的には頸部、胸部、腹部、骨盤の造影CT検査またはMRI検査を行い、ホジキンリンパ腫ではAnn Arber分類、小児非ホジキンリンパ腫ではMurphy分類で病期を確定する。他の悪性腫瘍と同様にPTLDでも、fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)の有用性が報告されている²²⁾。さらに下痢、

血便などの腹部症状を認める症例では、消化管内視鏡検査を行い、病巣部位の確定と同時に病理診断を行う。中枢神経症状のある症例では頭部MRIや腰椎穿刺、骨髄浸潤が疑われる症例では骨髄穿刺の適応となる。

PTLDの診断を確定させるには病理学的診断が必須であり、白血病・リンパ系腫瘍の2008年WHO分類を用いる⁶⁾(Table 3)。Early lesions, Polymorphic PTLD, Monomorphic PTLDからなるが、前2者はB細胞性であり、T/NK細胞性のほとんどはMonomorphic PTLDである。Early lesionsは形質細胞過形成と伝染性単核球症様に分類され、いずれも病理学的には構造は保たれ、IgGやEBV-terminal repeatによるクロナリティー解析ではポリまたはオリゴクローナルを示す。Polymorphic PTLDでは、

Table 3 Categories of post-transplant lymphoproliferative disorders in the WHO-2008

I	Early lesions
	Plasmacytic hyperplasia
	Infectious mononucleosis-like lesion
II	Polymorphic PTLD
III	Monomorphic PTLD
	(classified according to the type of lymphoma that they resemble)
	<i>B-cell neoplasms</i>
	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
	Burkitt lymphoma
	Plasma cell myeloma
	Plasmacytoma-like lesion
	Other
	<i>T-cell neoplasms</i>
	Peripheral T-cell lymphoma, NOS (PTCL-NOS)
	Hepatosplenic T-cell lymphoma
	Other
IV	Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD

多彩な細胞増殖からなるところはEarly lesionsと連続性を持つが、構造破壊を認める。増殖はオリゴクローナルあるいはモノクローナルであることが多い。Monomorphic PTLDは、モノクローナル性であり病理学的には一般人のリンパ腫分類に基づいて分類する (Table 4)。

さらに、免疫学的検索 (T, B細胞の同定, CD20の検出), EBVの検索 (EBER in situ hybridization, LMP, EBNA) を行う。針生検では十分な検体量が得られないため、できる限り切除生検を選択する。また、検体はすべてホルマリン固定するのではなく、分割して細胞浮遊液とし、フローサイトメトリーによる免疫学的表現型の検索、染色体検査 (染色体Gバンド法)・遺伝子検査 (*bcr-6* 変異, *N-ras* 変異, *p53* 変異, *c-myc* 再構成) を行う (Table 5)。

治療

PTLDのハイリスク症例では予防療法が試みられる。免疫抑制薬の減量に加え、EBV陽性ドナーからEBV陰性レシピエントへの移植例では、移植後アシクロビルやガンシクロビルの予防投与が行われる。しかし、最近の報告ではEBVハイリスク症例における抗ウイルス薬の予防投与についてメタ解析を行ったところ、PTLD発症に抗ウイルス薬予防療法の有用性は認められなかった²³⁾。造血幹細胞移植症例では、血中EBV-DNA量が増加する症例に対するリツキシマブの先制治療の有用性が認められている²⁴⁾が、SOTにおける有用性は明らかでない。

PTLDの治療法の第一選択は免疫抑制薬の減量である²⁵⁾。免疫抑制軽減の効果は2~4週間で見られる。減量により急性拒絶反応や移植心冠動脈病変のリスクが高まるため¹⁸⁾、CNI血中濃度の頻回測定と心臓超音波検査による厳重なモニタリングを行う。

Table 4 Summary of pathologic and clinical features of PTLD

WHO-2008	Clonality	Architectural effacement	EBV Status	Gene alteration	Response to RIS
Early lesion	Polyclonal/Oligoclonal	Absent	+	None	High
Polymorphic	Oligoclonal/Monoclonal	Present	+	<i>BCL6</i>	Varies
Monomorphic			+		
DLBCL	Monoclonal	Usually present	+	Usually present	Poor
BL			+		
PTCL-NOS			-		
HL	Varies	Present	+	Not known	Poor

DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; BL, Burkitt lymphoma; PTCL-NOS, Peripheral T-cell lymphoma, NOS; HL, Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD; RIS, reduction in immunosuppression.

Table 5 Diagnostic workup for suspected PTLD

	Routine	Selected
CBC, differential		Gastrointestinal endoscopy
Serum	Na, K, Cl, Ca, BUN, Creat, UA Alb, AST, ALT LDH, ferritin, sIL2R	Bone scan Bone marrow biopsy Lumber puncture
Immunoglobulins	IgG, IgA, IgM	PET
EBV serologies	EBV VCA-IgG, EADR-IgG, EBNA	Brain CT/MRI
EBV viral load from peripheral whole blood		
Stools	Occult bleeding	
Chest radiograph		
CT scan of neck/chest/abdomen/pelvis		
Biopsy	Routine morphology EBER ISH Immunophenotype (CD20)	Chromosome/Genetic studies EBV clonality (Terminal repeat)

mTOR 阻害薬であるエベロリムス (EVL) が, *in vitro* で EBV 感染細胞の増殖を抑制するとの報告があり²⁶⁾, CNI を減量し EVL を併用する治療も選択される。

悪性リンパ腫の治療薬として使用される抗 CD20 抗体製剤であるリツキシマブは, CD20 陽性 PTLD でも有用である。免疫抑制薬減量不応例に対するリツキシマブ単独使用では, 1 年全生存率は 67% と治療効果は高いものの再燃しやすいため²⁷⁾, Monomorphic PTLD に対しては化学療法との併用療法を選択する。一般人の悪性リンパ腫では CHOP 療法よりリツキシマブを併用した R-CHOP 療法が良好な治療成績であることから, PTLD でも同様に良好な成績が期待される。しかし, R-CHOP 療法では腫瘍死とともに治療関連死が多く, 小児 PTLD では, 心毒性を有するアントラサイクリンを除いた低用量化学療法とリツキシマブを併用することで²⁴⁾ 治療関連毒性を減少し, 治療成績を向上させる試みがなされている²⁸⁾。

自検例の症例提示と考察

当院で管理を行っている小児心臓移植患者 26 例のうち 5 例に PTLD が発症した (うち 1 例は PTLD 発症後に当院に紹介された)。Table 6 にその臨床的特徴をまとめた。

移植時に 5 例とも EBV は未感染であった。わが国で行われた小児生体肝移植例では, 統計的に EBV の初感染は PTLD のリスクとならないと報告され, 欧米とわが国での EBV の既感染率の違いなどが背景にあると考察されている²⁹⁾。しかし, 移植した年代が 1990~2002 年と長期間に及んだ報告である。最近, わが国では欧米と同様に初感染年齢が上がって

おり, 今後は移植時に EBV 未感染の症例が増えることが予想され, わが国でも EBV 未感染レシピエントは PTLD のハイリスク患者とみなす必要がある。

症例 4 では EBV と CMV のいずれも未感染パターンを呈し EBV 陰性 PTLD を発症した。また, EBV 陽性 PTLD における発症時の EBV-DNA 量は必ずしも増加しているとはいえない (Table 7)。しかし, 5 例中 3 例では EBV 血清抗体検査で VCA-IgG や EA-IgG は高値であり EBV 感染状態の指標として有用な検査である (Table 7)。EBV に未感染や EBV-DNA 量が低値であっても, PTLD 合併の可能性を考慮した移植管理が求められる。

症例 2 は EBV 陽性 T 細胞性 PTLD の症例である。欧米からの報告では T 細胞性 PTLD では EBV は陰性であることが多い。EBV 感染性 T/NK 細胞が単クローン性に増殖する慢性活動性 EBV 感染症の発症頻度がわが国や東南アジアでは欧米と比べ高いことが知られている。したがって, わが国では T 細胞性 PTLD であっても EBV の感染は否定できない。また, リツキシマブの治療適応にはならない。EBV 陽性 T 細胞は活性化リンパ球としての反応性が強く突然高サイトカイン血症による血球減少や多臓器不全を呈するため注意を要する。

腹部症状を初発症状とした症例が 5 例中 4 例であった。Tai ら³⁰⁾ は, 小児心臓・肺移植後 PTLD 14 例のうち 8 例が腹部病変を有し, 3 例で腸管穿孔を起こし 4 例で外科的処置を要した。さらに腹部病変を有する 8 例中 4 例が死亡したと報告している。腹部病変を有する症例は予後不良因子となる。症例 2 では回腸末端部に PTLD を認めた (Fig. 1) が, 化学

Table 6 Characteristics of Five Pediatric PTLD Cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Gender	male	male	male	male	male
Underlying Disease	DCM	DCM	DCM	DCM	RCM
Age at HTx	5 years	3 years	1 years	7 months	9 years
Age at PTLD Dx	11 years	10 years	4 years	4 years	14 years
Immunosuppression Prior to PTLD	TAC, PSL	TAC	TAC, MMF, PSL	TAC, MMF	TAC, MMF
EBV status					
IgG at Transplantation	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
IgG of Donor	N/A	Positive	N/A	Positive	N/A
Clinical Presentation	Intermittent pyrexia	Diarrhea Blood stools	Diarrhea Blood stools	Abdominal pain	Abdominal pain
LDH (U/L)	378	299	252	1,471	202
sIL-2 Receptor (U/mL)	4,810	8,480	1,190	2,970	359
PTLD Subtype	Polymorphic (Hodgkin-like)	Monomorphic (PTCL-NOS)	Early lesion	Monomorphic (Burkitt)	Monomorphic (Burkitt)
Treatment	Rituximab	Capizzi	Rituximab	FAB/LMB96	FAB/LMB96
Outcome	Remission	Remission	Remission	Remission	Remission
Follow-up Period (years)	11	10	6	3	1

DCM, dilated cardiomyopathy; RCM, restrictive cardiomyopathy; Dx, diagnosis; TAC, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; PSL, Prednisolone; EBV, Epstein-Barr virus; N/A, not available; PB, peripheral blood; ND, not detected; PTCL-NOS, peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified.

Table 7 EBV serological findings of Five Pediatric PTLD Cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
VCA-IgG (FA)	320×	1,280×	2,560×	<10×	160×
EA-IgG (FA)	80×	320×	80×	<10×	<10×
EBNA	<10×(FA)	<10×(FA)	<10×(FA)	<10×(FA)	1.1 (EIA)
EBV-DNA in PB (RT-PCR) (copies/10 ⁶ cells)	1.6×10 ³	8.5×10 ²	2.2×10 ⁵	ND	1.5×10 ³

EBV, Epstein-Barr virus; VCA, viral capsid antigen; EA, early antigen; EBNA, Epstein-Barr nuclear antigens; PB, peripheral blood; RT-PCR, real time PCR; ND, not detected.

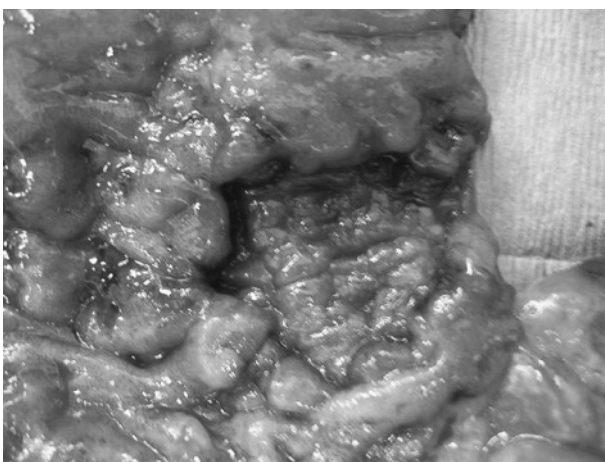


Fig. 1 Macroscopic findings for resected lesion (case 2)
The resected ileum shows the development of an ulcer (maximum diameter, 6.0 cm) and lymph node enlargement (diameters, 1.5-2.0 cm).

療法前に腹腔鏡下回盲部切除術を行うことで腸管穿孔を回避することができた。リツキシマブ治療後の消化管穿孔の報告³⁰⁾もあり、消化管病変を有するPTLDでは外科的病巣切除の適応を考慮する必要があると思われる。また、症例4は巨大腹部腫瘍(Fig. 2)、症例5は腸重積を合併しPTCLの診断に至った。移植後管理を行う施設では、oncologic emergencyに対応できる体制もあらかじめ整備する必要性を痛感した。

Burkittリンパ腫と診断された2症例では、成熟B細胞性非ホジキンリンパ腫の標準治療であるFAB/LMB96を選択した。一般小児に発症した成熟B細胞性非ホジキンリンパ腫に対して、リツキシマブを併用した低用量化学療法の臨床試験が現在行われておりその治療成績の結果報告が待たれる。

PTLDを合併した5例では、免疫抑制の維持療法としてタクロリムスを使用していたが、維持療法に



Fig. 2 Abdominal CT findings (case 4)
A bulky mass (maximum diameter, 20.0 cm) arising from the terminal ileum is visible.

における CNI の種類と PTLD 発症頻度との関連はないとの報告が一般的である³⁾。自検例ではタクロリムスから EVL への変更を行ったが、現時点ではいずれの症例でも PTLD の再発は認めていない。EVL による維持療法は有用であると考え、今後さらなる検討を要する。

おわりに

PTLD は病理学的にも臨床的にも幅広いスペクトラムを呈する疾患である。腹部症状や呼吸器症状など多彩な臨床像を呈するため、まずは PTLD を疑うことが診断の第一歩といえる。

小児 PTLD の治療には、循環器に加え、小児外科、血液科、放射線科、病理科などが連携した集学的治療が必須であり、さらに限られた症例での治療成績の向上には全国的な規模での治療研究を必要とする。

謝 辞

自検例の診療に際し、PTLD の診療についてのご助言と EBV の検索を行っていただきました東京医科歯科大学医学部発生発達病態分野 森尾友宏先生、国立成育医療研究センター研究所高度先進医療研究室 今留謙一先生、そして一緒に診療に携わってくださった東京女子医科大学小児外科 世川 修先生と医局の先生方、当科医局の先生方に深謝いたします。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA et al:** Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant* **8**: 1031-1039, 2008
- 2) **Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI et al:** The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant* **35**: 1158-1169, 2016
- 3) **Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB et al:** The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant* **35**: 1185-1195, 2016
- 4) HTX 20151231 研究会 HP. pdf <http://www.jsht.jp/uploads/HTX%2020151231%20%E7%A0%94%E7%A9%B6%E4%BC%9AHP.pdf> (accessed on Feb 10, 2017)
- 5) 布田伸一, 菊池朋子, 諏訪邦明ほか: 心臓移植における免疫抑制剤の使用経験 東京女子医科大学東医療センターにおける免疫抑制剤の使用経験. 今日の新移植 **26**: 73-80, 2013
- 6) **Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A et al:** Post-transplant lymphoproliferative disorders. *In* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al eds), pp343-349, IARC, Lyon (2008)
- 7) **Holmes RD, Sokol RJ:** Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr transplant* **6**: 456-464, 2002
- 8) **Young LS, Rickinson AB:** Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* **4**: 757-768, 2004
- 9) **Green M, Michaels MG:** Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant* **13**: 41-54, 2013
- 10) **Dotti G, Fiocchi R, Motta T et al:** Primary effusion lymphoma after heart transplantation: a new entity associated with human herpesvirus-8. *Leukemia* **13**: 664-670, 1999
- 11) **Opelz G, Daniel V, Naujokat C et al:** Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation* **88**: 962-967, 2009
- 12) **Smith JM, Rudser K, Gillen D et al:** Risk of lymphoma after renal transplantation varies with time: an analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation* **81**: 175-180, 2006
- 13) **Parker A, Bowles K, Bradley JA et al:** Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients — BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* **149**: 675-692, 2010
- 14) **Chinnock R, Webber SA, Dipchand AI et al:** A 16-year multi-institutional study of the role of age and EBV status on PTLD incidence among pediatric heart transplant recipients. *Am J Transplant* **12**:

- 3061–3068, 2012
- 15) **Schober T, Framke T, Kreipe H et al:** Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation* **95**: 240–246, 2013
 - 16) **Gao SZ, Chaparro SV, Perlroth M et al:** Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplant recipients: 30-year experience at Stanford University. *J Heart Lung Transplant* **22**: 505–514, 2003
 - 17) **O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO:** Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* **25**: 1186–1191, 2006
 - 18) **Webber SA, Naftel DC, Fricker FJ et al:** Lymphoproliferative disorders after paediatric heart transplantation: a multi-institutional study. *Lancet* **367**: 233–239, 2006
 - 19) **Gross TG, Orjuela MA, Perkins SL et al:** Low-dose chemotherapy and rituximab for posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): a children's oncology group report. *Am J Transplant* **12**: 3069–3075, 2012
 - 20) **Tsai DE, Douglas L, Andreadis C et al:** EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant* **8**: 1016–1024, 2008
 - 21) **Humar A, Michaels M:** American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* **6**: 262–274, 2006
 - 22) **Dierickx D, Tousseyn T, Requile A et al:** The accuracy of positron emission tomography in the detection of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Haematologica* **98**: 771–775, 2013
 - 23) **Aldabbagh MA, Gitman MR, Kumar D et al:** The Role of antiviral prophylaxis for the prevention of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disease in solid organ transplant recipients: a systematic review. *Am J Transplant* 2016 doi: 10.1111/ajt.14020 Published online (accesses on Aug 15 2016)
 - 24) **Svoboda J, Kotloff R, Tsai DE:** Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. *Transpl Int* **19**: 259–269, 2006
 - 25) **Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR et al:** Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant* **11**: 336–347, 2011
 - 26) **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* **75**: 1710–1717, 2003
 - 27) **Choquet S, Leblond V, Herbrecht R et al:** Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* **107**: 3053–3057, 2006
 - 28) **Gross TG, Orjuela MA, Perkins SL et al:** Low-dose chemotherapy and rituximab for posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): a Children's Oncology Group Report. *Am J Transplant* **12**: 3069–3075, 2012
 - 29) 江川裕人, 羽賀博典, 工藤豊一郎: 免疫不全とEBウイルス (移植後リンパ腫, AIDSリンパ腫). 「EBウイルス」, 改訂第2版. (柳井秀雄, 清水則夫編), pp113–119, 診断と治療社, 東京 (2008)
 - 30) **Tai CC, Curtis JL, Szmuszkovicz JR et al:** Abdominal involvement in pediatric heart and lung transplant recipients with posttransplant lymphoproliferative disease increases the risk of mortality. *J Pediatr Surg* **43**: 2174–2177, 2008
 - 31) **Seifert G, Reindl T, Lobitz S et al:** Fatal course after administration of rituximab in a boy with relapsed ALL: a case report and review of literature. *Haematologica* **91** (6 Suppl): ECR23, 2006