

〈症例報告〉

リツキシマブ併用ベンダムスチン療法が奏効した腸管 monomorphic PTLD

松本 誠司¹⁾, 清水 里紗¹⁾, 佐野 史典¹⁾, 内田 圭一¹⁾, 横井 桃子¹⁾,
安井 晴之進¹⁾, 山田 聖子¹⁾, 竹内 麻子¹⁾, 廣瀬 匡¹⁾, 西村 広健²⁾,
徳永 博俊¹⁾, 近藤 敏範¹⁾, 松橋 佳子¹⁾, 近藤 英生¹⁾, 和田 秀穂¹⁾

1) 川崎医科大学血液内科学 2) 同 病理学

抄録 移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) は、造血幹細胞移植後に免疫抑制剤を使用した結果として、T細胞機能が低下して生じる異常なリンパ球、または形質細胞の増殖で、移植領域において最も致死的で注意を要する合併症の一つである。PTLDは4つのカテゴリーに分類され、その中の monomorphic PTLD は、悪性リンパ腫の形態を呈する。Monomorphic PTLD の治療には、免疫抑制剤減量、リツキシマブ (R) 単独療法や R-CHOP 療法があるが、予後は不良である。今回、難治性 PTLD に対してリツキシマブ併用ベンダムスチン療法が奏効し寛解をえることができた症例を経験したので報告する。症例は50歳代男性で、骨髄異形成症候群に対して臍帯血移植を施行し、GVHD 予防にタクロリムスを使用した。移植後、消化管 GVHD を発症し、プレドニゾロンで治療中、monomorphic PTLD (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫) を発症した。免疫抑制剤中止後、リツキシマブ (R) 単独療法、R-CHOP like 療法を施行したが効果不良であった。リツキシマブ併用ベンダムスチン療法に変更し4コース施行後、消化管内視鏡検査で病変は消失し、CT 検査で完全奏効を確認した。治療終了し約1年経過しているが、現在も症状増悪なく経過できており、難治性 monomorphic PTLD に対してリツキシマブ併用ベンダムスチン療法が有効であった。

doi:10.11482/KMJ-J44(2)121 (平成30年9月15日受理)

キーワード：ベンダムスチン, PTLD, DLBCL

緒言

移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD) は、造血幹細胞移植後に免疫抑制剤を使用した結果として、T細胞機能が低下して生じる異常なリンパ球、または形質細胞の増殖で、移植領域において最も致死的で注意を要する合併症の一つであり、病因は多彩であるが、多くは Epstein-Barr virus (EBV) が関与しているといわれて

いる¹⁾。PTLDは4つのカテゴリーに分類され、その中の monomorphic PTLD は、いわゆる悪性リンパ腫の形態を呈する¹⁾。Monomorphic PTLD の治療には、免疫抑制剤減量、リツキシマブ単独療法やリツキシマブ併用 CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolon) 療法があるが、予後は不良である²⁾。今回、造血幹細胞移植後に消化管移植片対宿主病治療中、結腸に monomorphic PTLD

別刷請求先

佐野 史典

〒701-0192 岡山県倉敷市松島577

川崎医科大学血液内科学

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (464) 1194

Eメール：sfuminori@med.kawasaki-m.ac.jp

(diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) を発症し、免疫抑制剤中止、リツキシマブ単独療法、リツキシマブ併用 THP-COP (Pirarubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone) 療法、THP-COP-E (E : Etoposide) 療法を施行したが効果不良のため、リツキシマブ併用ベンダムスチン療法を開始したところ、奏効を認め寛解がえられた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：50歳代、男性。

現病歴：20XX年1月に胃癌（胃体上部後壁 IIc 病変）に対して噴門部分切除術を施行された。その後、外来で経過観察されていたところ 20XX+3年12月の定期検査で血小板数 $6 \text{万} / \mu\text{L}$ と減少しており当院へ精査目的で紹介となった。骨髓検査で3系統に異形成を認め、骨髓異形成症候群 (RA, IPSS : Int-1) と診断され、外来で経過観察されていた。20XX+4年4月ころから血小板数が減少し始め、20XX+5年3月ころから血小板輸血を要するようになり、血縁者一致ドナーもいなかったため、骨髓バンクでのドナー決定が難渋し、臍帯血移植を施行することに決定した。20XX+5年6月に臍帯血移植 (HLA 4/6合致) を施行した。前処置は、Flu (Fludara div : $30 \text{mg} / \text{m}^2$: Day-7 ~ -3) + BU (Busulfan : $0.8 \text{mg} / \text{kg} \times 4 / \text{day}$: Day-7 ~ -4) + L-PAM (Melphalan : $40 \text{mg} / \text{m}^2$: Day-2) + ATG (Anti-thymocyte globulin : $1.25 \text{mg} / \text{kg}$: Day-1) で行い、GVHDにはタクロリムスを使用した。

Day18に好中球、day40に網赤血球、day44に血小板の生着を確認し、GVHD症状は出現することなく経過でき、day60に退院し、外来通院で経過をみていた。Day80から下痢症状が1日に20~30回出現し、脱水症状による全身状態の悪化を認め腸管GVHDの発症が考えられ精査治療目的で入院となった。

臨床経過：入院後の腹部超音波検査では、胃病変は認めず、結腸の潰瘍病変を認めた。Day89に下部消化管内視鏡検査施行し、多数の潰瘍病変を認めた (図1)。生検結果は、強い炎症細胞浸潤があり、アポトーシス所見を認め、CMV・EBERは陰性であった。腸管GVHD (Stage 3) と判断し、プレドニゾロン $0.5 \text{mg} / \text{kg}$ ($20 \text{mg} / \text{日}$) の投与を開始した。徐々に下痢症状が1日に5~7回まで改善し、全身状態も改善傾向になった。しかし day180頃から再度下痢症状が1日に30回程度まで増悪し、再度下部消化管内視鏡検査を施行した。上行と横行結腸の潰瘍病変は変わらず認められ、下行結腸から直腸にかけて一部は筋層まで達するほどの深い潰瘍を認め、増悪傾向であった (図2)。全血 EBV-DNA は $220 \text{copies} / \mu\text{gDNA}$ と軽度陽性であったが、生検結果では明らかな PTLD の所見は認めなかった。腸管GVHDの増悪と考えプレドニゾロン $1 \text{mg} / \text{kg}$ ($40 \text{mg} / \text{日}$) に増量し治療した。徐々に下痢症状は1日に10回程度まで改善し、全身状態も改善傾向になってきたが、day223の夜間から下血が出現しはじめた。下部消化管内視鏡検査では、腸管潰瘍部位から woozing を認



図1 下部消化管内視鏡検査：Day89に施行し、多数の潰瘍病変を認めた。

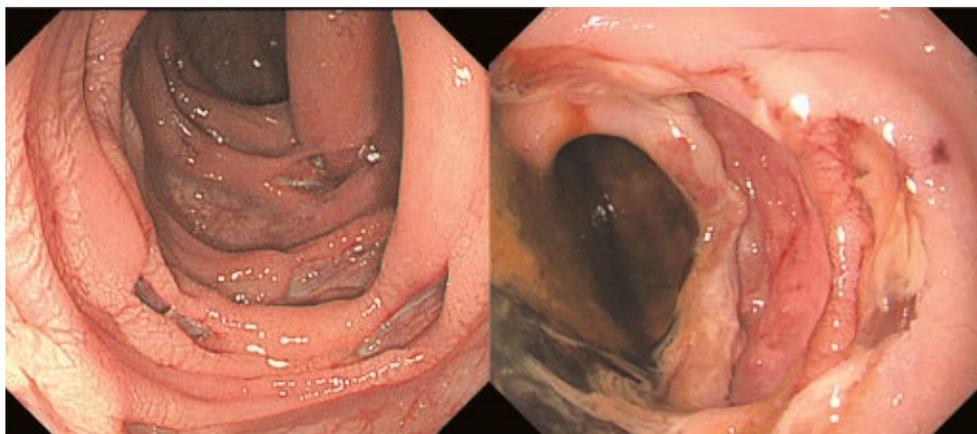


図2 下部消化管内視鏡検査: Day180に施行し, 多数の潰瘍病変は変わらず, 下行結腸から直腸にかけて一部は筋層まで達するほどの深い潰瘍を認め, 増悪傾向であった.

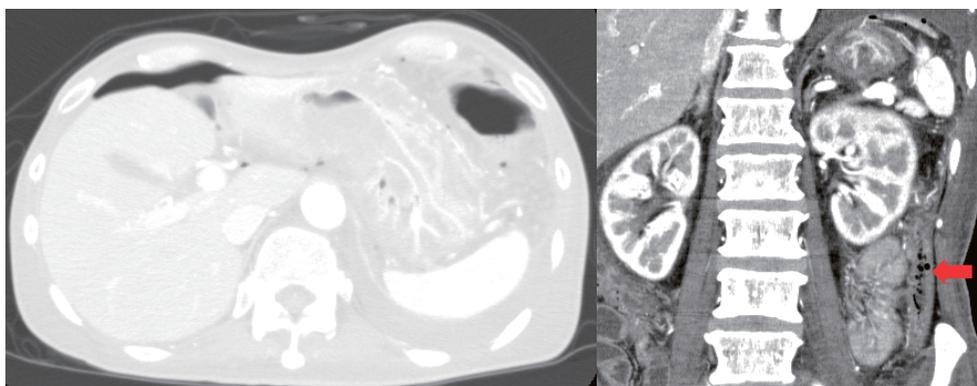


図3 腹部造影CT: 腹腔内に free air を認め, 下行結腸に穿孔部位と思われる部位 (矢印) を認めた.

め, 内視鏡的処置では止血困難であり, 潰瘍病変が改善するのを待つ方針となった. Day235に激しい腹痛が出現し, 腹部CT(図3)にて腹腔内に free air を認めており, 腸管潰瘍病変を認めた下行結腸の消化管穿孔による穿孔性腹膜炎と診断した. 消化器外科にて緊急手術(下行結腸切除術+人工肛門増設術(横行結腸に造設))が施行された. 肉眼所見は, 穿孔部位の周囲を中心に黄から黄緑色, 黒色調を呈する潰瘍が見られ, 同様の潰瘍が多発していた. 組織は, N/C比の大きい大型リンパ球様異形細胞の増殖がびまん性に認められ, 核小体が見立ち核分裂像も見られた. 免疫染色では異形細胞にCD20がびまん性に陽性となっており, EBER陽性であった. 穿孔時の全血EBV-DNA

は880copies/ μ gDNAまで増加していた. 以上から, monomorphic PTLD(組織型:DLBCL)と診断した(図4-6).

タクロリムスとプレドニゾロンを直ちに中止した. 上部消化管病変精査目的に内視鏡検査を施行したが, 明らかな潰瘍病変は認めなかった. リツキシマブ単独療法を開始し, 4週間おきに4コース施行したが, 下痢症状は改善なく1日2L程度が続き, 上部消化管内視鏡検査で胃前庭部に潰瘍病変の出現を認めた. リツキシマブ単独療法では治療効果不良であり, リツキシマブ併用THP-COP療法に変更し治療を開始した. 4週間おきに4コース施行するも, 胃病変がやや縮小したが, 腸管病変は変化なく経過していた. エトボシドを追加したTHP-COP-E

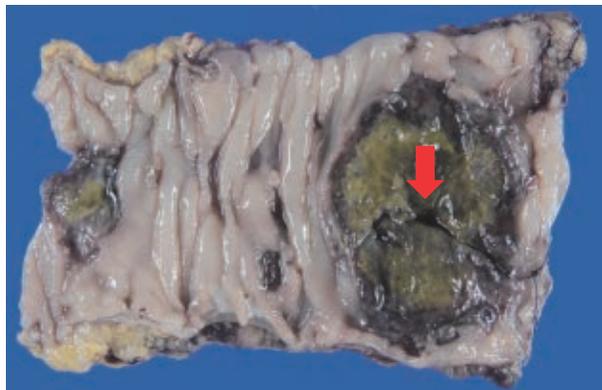


図4 下行結腸切除標本：穿孔部位の周囲を中心に黄から黄緑色，黒色調を呈する潰瘍が見られ，同様の潰瘍が多発していた。

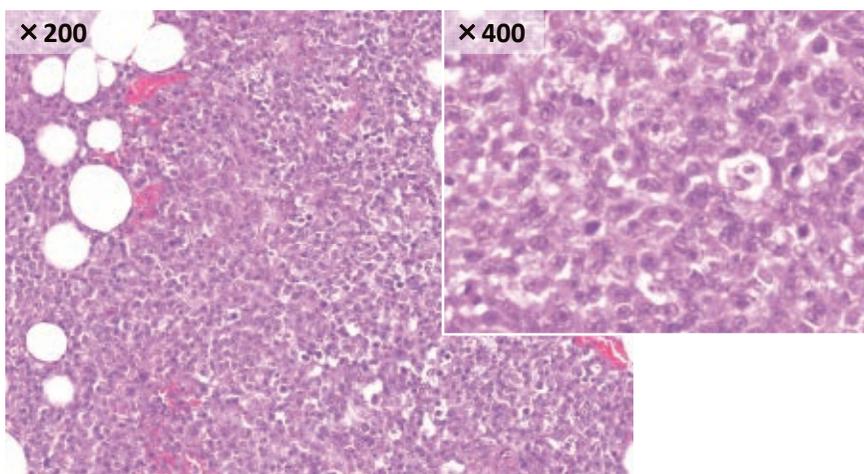


図5 病理組織：N/C比の大きい大型リンパ球様異型細胞の増殖がびまん性に認められ，核小体が見立ち，核分裂像も見られた。

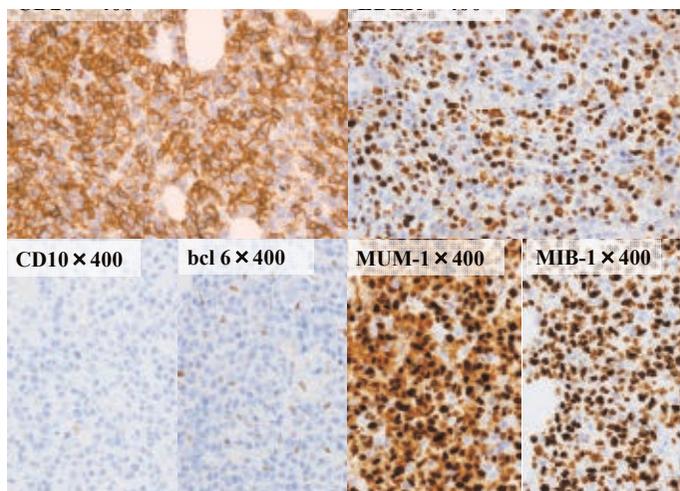


図6 病理組織：免疫染色ではCD20が異型細胞にびまん性に陽性となっており，EBERもびまん性に陽性であり，PTLDと診断した。

療法に変更し治療を継続した。4週間おきに3コース施行したが、胃病変、腸管病変ともに不変であった。下痢症状は1日2L程度が続き、補液なしではすぐに脱水症状になる状態は継続していたため、リツキシマブ併用ベンダムスチン療法 (Day 1 リツキシマブ: 375mg/m², day 2・3 ベンダムスチン: 90mg/m²) に変更し治療を開始した。ベンダムスチンは、DLBCL に対して適応外使用であり、川崎医科大学附属病院医療倫理委員会にて承認を得て使用した。ベンダムスチンによる血小板減少の副作用は認めなかったが、Grade 4 (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) ver2) の好中球減少が遷延したため、6週間おきの投与

とし、4コース施行した。4コース後、胃病変は消失し、腸管病変も消失した (図7)。下痢症状は消失し、軟便となり、全身状態も良好になり治療終了し約1年経過しているが、現在も症状増悪なく経過できている。

考 察

PTLDは2008年 WHO 分類で4つのカテゴリー (表1) に分類されている¹⁾。本症例は、明らかな腫瘍性病変を認め、monomorphic PTLDと診断した。PTLD発症のリスクファクターには、1) Donor T細胞除去処理 2) ATG使用 3) 移植時年齢が50歳以上 4) 2回以上の同種造血幹細胞移植 5) GVHD (急

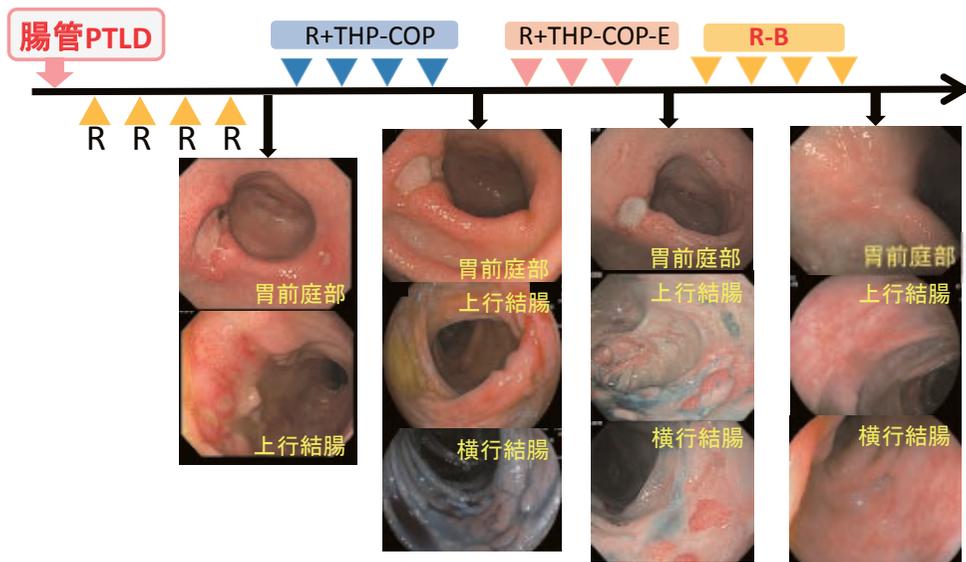


図7 治療経過: R(Rituximab), THP(Pirarubicin), C(Cyclophosphamide), O(Vincristine), P(Prednisolone), E(Etoposide), B(Bendamustine)

表1 PTLDの分類

カテゴリー	形態	クロナリティー	EBV
初期病変 (early lesion)	形質細胞過形成 伝染性単核症様病変	なし	陽性
Polymorphic PTLD	リンパ節構造の破壊 多系統のリンパ球浸潤	あり 時に複数クローン	陽性
Monomorphic PTLD	B細胞性リンパ腫 T/NK細胞性リンパ腫	B細胞またはT細胞の クロナリティーあり	B細胞性は陽性 T細胞性は陰性
HL	Hodgkin細胞 RS細胞		50%で陽性

PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorders

HL: Hodgkin lymphoma

EBV: EBvirus

RS細胞: Reed-Sternberg細胞

性と慢性)の発症 6)臍帯血移植 7)非血縁、HLA 不一致移植 と言われている³⁾。本症例では、ATG 使用、HLA 不一致移植、50歳以上、GVHD、臍帯血移植であること、と多数のリスクファクターを認めていた。消化管は PTLD の主な標的臓器の一つであるが、同種造血幹細胞移植後の消化管穿孔の報告例は少なく、我々の検索し得た限りでは、3例の報告と少なかった⁴⁻⁶⁾。

本症例は、結腸の潰瘍病変を内視鏡検査による生検では、PTLD の診断ができず、穿孔後の結腸切除標本から PTLD の診断となった。PTLD や悪性リンパ腫を含めたリンパ増殖性疾患の場合、非上皮性腫瘍であり、その生検にあたっては粘膜表層だけの標本では診断を誤る可能性があり、深部まで十分に組織を採取する必要があると考えられており、潰瘍においては腫瘍が粘膜面に浸潤して潰瘍形成しているため、癌の生検時に行う潰瘍辺縁部だけでなく、潰瘍部も生検することが大切であると考えられている⁷⁾。本症例では内視鏡下での生検診断が困難であった原因として、造血幹細胞移植後であり血小板数が少なかったこと、潰瘍部位の生検に伴う穿孔の可能性があったことなどから、潰瘍深部からの積極的な生検が難しかったことが考えられた。

また、内視鏡所見が確定診断にはならないが、内視鏡所見の鑑別も重要であったと考えられた。内視鏡所見は、GVHD、PTLD と腸管リンパ腫、それぞれ多彩であるが、GVHD では粘膜面が細かくひび割れたような colonic pit の強調された浮腫状粘膜(亀甲状粘膜模様)が特徴的⁸⁾とされており、PTLD では中心部に潰瘍を伴うことのある隆起性、結節性病変が特徴的⁶⁾とされている。腸管悪性リンパ腫の内視鏡像は、隆起型・潰瘍型・MLP (multiple lymphomatous polyposis) 型・びまん型・混合型の5型に分類され、DLBCL は潰瘍型が多く、送気による伸展性が良好で病変境界部は比較的なだらかだとされている⁹⁾。Day180に施行した下部内視鏡検査では潰瘍病変の増悪所見を認め、内視鏡所見

からは PTLD や腸管リンパ腫を積極的に疑えなかったが、プレドニゾロン治療開始後改善してからの症状増悪であり、全血 EBV-DNA が高値であったことから、PTLD であった可能性がある。

内視鏡所見や病状経過によって、PTLD や腸管リンパ腫が強く考えられる場合には、内視鏡医と積極的に相談し、出血や穿孔のリスクを患者・家族にしっかり説明し、再生検をお願いすることが重要だと考えられた。

Monomorphic PTLD (DLBCL) の治療は、免疫抑制剤の中止とリツキシマブ療法を4コース施行、効果不良の場合はリツキシマブ併用 CHOP 療法を4コース施行、それでも効果不良の場合は salvage chemotherapy の方針となっている²⁾。今回、我々は、リツキシマブ単独療法・リツキシマブ併用 THP-COP 療法・THP-COP-E 療法を施行しても効果乏しく、治療方針の変更を検討し、リツキシマブ併用ベンダムスチン療法を選択した。THP-COP 療法や THP-COP-E 療法に比べ、好中球減少は遷延したが、サイクル間隔を4週間から6週間にあけることで、重症感染症を併発することなく治療することができた。ベンダムスチンは、アルキル化剤作用による DNA 損傷・p53依存性および非依存性のアポトーシス誘導・有糸分裂期チェックポイント阻害による分裂期細胞死の誘導・遺伝子発現調節・早期のS期の停止誘導など複数の機序を介して殺細胞作用を示すことが知られている。初発未治療 Indolent lymphoma を対象とした StiL NHL1 試験ではリツキシマブ併用ベンダムスチン療法とリツキシマブ併用 CHOP 療法とで比較して、progression-free survival の中央値が69.5ヶ月と31.2ヶ月の結果であり、リツキシマブ併用ベンダムスチン療法が有意に優れており標準治療のひとつとなった¹⁰⁾。再発・難治 DLBCL に対する second line 以降での治療法として、リツキシマブ併用ベンダムスチン療法は、Ohmachi ら¹¹⁾ は、全奏効率 62.7%、寛解率 37.3%、Jeffrey ら¹²⁾ は、全奏効率 45.8%、寛解率 15.3% と報告しており有効性が示され

ている。今後の研究結果をまち、再発・難治 DLBCL に対するリツキシマブ併用ベンダムスチンの適応拡大に期待したい。

結 語

我々は臍帯血移植後、腸管 GVHD に対して治療中に消化管穿孔をきたし、病理組織にて腸管 PTLD (Monomorphic PTLD (DLBCL)) と診断した症例に対して、リツキシマブ併用ベンダムスチン療法を施行した。寛解に到達させることができ、難治性 monomorphic PTLD に対してリツキシマブ併用ベンダムスチン療法が有効である可能性が示唆された。

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。なお、本研究とは直接の関係はないが、血液内科学教室として Meiji Seika ファルマ株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 大塚製薬株式会社, 一般社団法人日本血液製剤機構, ブリストル・マイヤーズ株式会社, アステラス製薬株式会社, 中外製薬株式会社, MSD 株式会社, エーザイ株式会社, 協和発酵キリン株式会社, 大正富山医薬品株式会社, 塩野義製薬株式会社, 大鵬薬品工業株式会社から奨学寄付金を受領している。このことについては事前に本学の利益相反委員会へ申告し、適正に管理されている。病理学教室として、本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

引用文献

- 1) 森谷京子, 越智史博, 石井榮一: 移植後リンパ増殖性疾患の病態と治療. 血液内科 68: 356-361, 2014
- 2) Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O: How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. BLOOD 126: 2274-2283, 2015
- 3) Rasche L, Kapp M, Einsele H, Mielke S: EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT.

- Bone Marrow Transplant 49: 163-167, 2014
- 4) Hsu YC, Liao WC, Wang HP, Yao M, Lin JT: Catastrophic gastrointestinal manifestations of post-transplant lymphoproliferative disorder. Dig Liver Dis 41: 238-241, 2009
 - 5) Ho AY, Adams S, Shaikh H, Pagliuca A, Devereux S, Mufti GJ: Fatal donor-derived Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder following reduced intensity volunteer-unrelated bone marrow transplant for myelodysplastic syndrome. Bone Marrow Transplant 29: 867-869, 2002
 - 6) 相本瑞樹, 山根孝久, 井上敦司, 他: 同種造血幹細胞移植後の小腸穿孔で診断された Epstein-Barr virus 関連移植後リンパ増殖性疾患. 臨床血液 51: 1775-1780, 2010
 - 7) 岡田裕之, 田中健大, 吉野正: 腸管リンパ腫の臨床病態と治療. 日本消化器病学会雑誌114: 1957-1967, 2017
 - 8) 眞柴寿枝, 宇佐美明彦, 曾我美子, 他: GVHD 腸炎症例の内視鏡像の検討. Gastroenterological Endoscopy 45: 929-934, 2003
 - 9) 中村昌太郎, 松本主之: 消化管悪性リンパ腫の診断と治療. Gastroenterological Endoscopy 56: 3599-3606, 2014
 - 10) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, *et al.*: Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 381: 1203-1210, 2013
 - 11) Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, *et al.*: Multicenter Phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B- cell lymphoma. J Clin Oncol. 31: 2103-2109, 2013
 - 12) Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E: Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol 93: 403-409, 2014

〈Case report〉

Response to combination therapy with rituximab and bendamustine for intestinal monomorphic PTLD

Seiji MATSUMOTO¹⁾, Risa SHIMIZU¹⁾, Fuminori SANO¹⁾,
Keiichi UCHIDA¹⁾, Momoko YOKOI¹⁾, Harunoshin YASUI¹⁾, Seiko YAMADA¹⁾,
Asako TAKEUCHI¹⁾, Tadashi HIROSE¹⁾, Hirotake NISHIMURA¹⁾,
Hirotoshi TOKUNAGA¹⁾, Toshinori KONDO¹⁾, Yoshiko MATSUHASHI¹⁾,
Eisei KONDO¹⁾, Hideho WADA¹⁾

1) Department of Hematology, 2) Department of Pathology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Post-transplantation lymphoproliferative disorder (PTLD) occurs as a result of the use of immunosuppressants following hematopoietic stem cell transplantation, which causes the emergence of abnormal lymphocytes owing to the decline in T-cell function and the proliferation of plasma cells. It is thus one of the most fatal complications and the biggest concern for transplantation cases. PTLD is classified into 4 categories, and monomorphic PTLD takes the form of a malignant lymphoma. Immunosuppressant dose reduction, rituximab (R) monotherapy, and R-CHOP therapy are used to treat monomorphic PTLD, but the prognosis is poor for these forms of treatment. This report describes the experience of a patient with refractory PTLD who went into remission after responding to combination therapy with rituximab and bendamustine. A 50-year-old man underwent cord blood transplantation because of a myelodysplastic syndrome. Tacrolimus was used for GVHD prevention. After transplantation, symptoms of GVHD of the gastrointestinal tract developed, and during treatment using prednisolone, symptoms of monomorphic PTLD (diffuse large B-cell lymphoma) emerged. Once immunosuppressant use was discontinued, the patient underwent R monotherapy and R-CHOP-like treatment, but the response was poor. The treatment was then changed to combination therapy with rituximab and bendamustine; after 4 courses of treatment, gastrointestinal endoscopy revealed that the pathological abnormality had disappeared, and a complete response was confirmed. One year has passed since the completion of treatment, and at present, the patient's symptoms have not worsened, suggesting that combination therapy with rituximab and bendamustine is effective for treating monomorphic PTLD.

(Accepted on September 15, 2018)

Key words : **Bendamustine, post-transplant lymphoproliferative disorders, DLBCL**

Corresponding author
Fuminori Sano
Department of Hematology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 464 1194
E-mail : sfuminori@med.kawasaki-m.ac.jp