

臨床懇話会

第 500 回東京医科大学臨床懇話会

アルコール性肝硬変に対する生体肝移植後に再発した悪性リンパ腫症

Recurrent malignant lymphoma after living donor liver transplantation for alcoholic liver cirrhosis

司 会 : 河地 茂行 主任教授
担 当 : 東京医科大学八王子医療センター消化器外科・移植外科
関連診療科 : 東京医科大学八王子医療センター血液内科
東京医科大学八王子医療センター病理診断部

河地 (司会) : 皆さん、こんばんは。消化器外科・移植外科の河地と申します。今日は 500 回の臨床懇話会ということで、運よくといますか、担当させていただくことになりまして、大変光栄に存じております。

今日は、「アルコール性肝硬変に対する生体肝移植後に再発した悪性リンパ腫症」という症例を取り上げて、皆様と一緒に学んでいきたいなというふうに思っております。

今日は、500 回という非常に記念すべき臨床懇話会ということで、会に先立ちまして、林学長から一言ご挨拶をいただけるというふうに聞いております。林学長、ぜひご挨拶をお願いしたいと思います。

林 : 河地先生、ありがとうございます。学長の林でございます。

本日は第 500 回という記念すべき臨床懇話会に大勢の皆様がご参加いただきまして、どうもありがとうございます。500 回といますと、いつから始まっているんだろうと、皆様、思われると思います。現在、糖尿病内科の三輪隆先生を中心に、図書館や医学会の皆様の大変なご協力のもとに、臨床懇話会の歴史についてまとめていただいております。いずれ皆様のお手元に、この臨床懇話会の長い歴史についての記事などが届くと思います。

今、私が知っているのは、一番最初は昭和 35 年に開催されたというような記録があるようでござい

ます。最初の臨床懇話会は同窓会が主催でやっていたというようなところで、その後、大学のほうに主催が移ってきました。記念すべき第 500 回ということで、今回からまた再び同窓会の先生方にもお声かけしまして、参加いただくようになりました。これはコロナのもとで、この臨床懇話会が Zoom 形式で実施できるということになりまして、そこで大勢の皆様にご参加いただき、今回、同窓会の先生方にもお声かけできるようになったということになります。

臨床懇話会は診療科横断的で、しかも教育的な症例について幅広くディスカッションできます非常に貴重な機会だと思います。今後も定期的にしつかりと継続して開催して、皆様と知の共有を図ってきたいというふうに思います。

河地先生、本日はどうぞよろしく願いいたします。

以上です。

河地 : 林学長、ありがとうございます。

それでは、早速、会を進めていきたいと思いますが、今日は担当する診療科が消化器外科・移植外科学分野で、関連診療科としては、八王子医療センターの血液内科科長の岩瀬先生、そして病理診断部の科長であります中津川先生にご協力いただく予定でございます。

では、早速、私のほうからスライドを共有したい

と思います。

では、始めていきたいと思います。

私、司会として、まずは肝臓移植というのを、なかなか皆様にあまりなじみがないと思いますので、学生の講義のスライドを少しお示しして、肝移植というのはどんな感じでやっているのかというところをご説明したいと思います。今日は学生の方がたくさん入っていますので、授業で聞いてはいるはずなんですけど、少し記憶をリフレッシュしていただきたいと思います。

肝臓移植というのは、末期肝不全患者に対する根治治療として唯一のものでございます。皆様ご存じとは思いますが、脳死の患者さんから臓器を提供していただく脳死肝移植、そして健康な成人から肝臓の一部を提供してもらう生体肝移植、この2つがあるということございまして、八王子医療センターでは今、生体肝移植のみが行われております。生体肝移植のメリットというのは、脳死肝移植がすべて脳死ドナーが出たところからの緊急手術であるの対しまして、待機的に手術ができるということがメリットになります。それから、臓器の保存時間というのが臓器のバイアビリティに重要なのですが、その保存時間を最小限にできるということも生体肝移植のメリットでございます。

生体肝移植というのは、ドナーから肝臓の一部、一部といいましても成人の場合は右葉か左葉のどちらかの選択になることがほとんどでございますけれども、脳死の肝移植というのは、脳死の患者さんから肝臓の全部、一部をもらうということは非常に機会が少ないんですけれども、全部の肝臓をいただくことになります。

レシピエントの肝臓は、全部取り除きまして、肝全摘をして同じ場所に移植するというのが肝移植でございます。

これを同所性の肝移植と言いまして、これは実は国家試験で肝移植に関して頻出する問題の1つなんですけれども、異所性移植と同所性移植というのが移植にはございます。同所性の移植というのは、その場所にその臓器がないといけないという移植で、心臓であったり肺であったり肝臓というのは、その場所にないときちっと意味をなさない、そういう移植であります。それを同所性の移植といいます。一方で、異所性の移植というのは、オリジナルの臓器に手をつけなくて、別の場所に臓器を植えるとい

う移植でありまして、腎臓とか脾臓というのは、鼠蹊部のところを切りまして植えるんですね。そういうものが異所性の移植といいます。異所性の移植は、グラフトを取ってしまえば元の状態に戻れる、そういう移植でありますけれども、同所性の移植というのは、後戻りできない、侵襲の大きな移植ということになります。

どんな患者が移植の適応になるかということ、原因は何でもいいんですけれども、いろいろな原因の中で肝硬変、肝不全になって、日常生活に支障を来して入退院を繰り返している状態というのが肝移植を考慮する状態というふうに言われております。具体的には、全身倦怠感であったり、黄疸であったり、腹水であったり、食道静脈瘤が破裂したり、あるいは治療を要したりというところが症状であります。

ただ、もう少し客観的な指標はないかということになりますと、有名な Child-Pugh 分類という肝硬変のスコアリングの分類があるわけですが、A ランク、B ランク、C ランクと外来では説明してはいますが、C ランク、これを一般的には非代償性肝硬変と言うわけですが、この状況が、肝移植の適応となります。実は、Grade B と C を行ったり来たりする人もいますので、B ランクの肝硬変も十分適応の範疇に入ってくるというふうにも説明しております。

肝移植のシステムを1つご説明しますが、移植医と患者さんの間で移植をやるということ、通常の手術というのは医師と患者の同意があれば手術ということになるわけですが、肝移植はそういうふうなことではできないシステムになっています。東京医科大学八王子医療センター生体肝移植適応決定委員会というのが組織されておまして、この生体肝移植適応委員会は、移植医以外の東京医大の先生7名と、あと外部から1人、消化器内科の先生に入ってもらって、この先生たちに私どもが症例をプレゼンテーションして、これで移植の適応があると言われた患者さんしか移植ができないというシステムになっております。

肝移植の難しさは、術前の肝機能が極めて悪い患者さんたちですから、手術に持っていくのにさまざまな準備・工夫が必要ということと、手術自体の難易度が高くて非常に侵襲の大きい手術であることに尽きます。手術時間は大体12時間から15時間ぐらい。9時、10時に始まって、その日に終わるかどう

かという手術になります。

それから、術後はいろいろな合併症が起こり得るわけですが、出血と血栓だったり、拒絶と感染症だったりという相反する合併症のバランスを取って術後管理するというのが非常に難しいところで、レシピエントの入院期間は大体平均で術後2カ月というところで、多くの労力と多職種の連携が欠かせない医療というふうに位置づけております。

ディスカッションポイント

1. 悪性リンパ腫(DLBCL)寛解3年での生体肝移植の可否
2. 本症例の生体肝移植手術における工夫(大腿静脈グラフトを用いた肝静脈再建)
3. 移植後1年3ヶ月で発生した後腹膜腫瘍の診断の経緯(病理診断も含めて)
4. 移植後リンパ腫に対する治療(再発DLBCLやPTLDの治療も含めて)
5. 経過中の免疫抑制療法の留意点

東京医科大学八王子医療センター
HODO MEDICAL SUB-FAMILY NACHOJI MEDICAL SYSTEM

1. 今回の臨床懇話会で取り上げるディスカッションポイント

今日の症例のディスカッションポイントを最初にお示ししておきますけれども、悪性リンパ腫の寛解に入っていた患者さんなんですけれども、そのような患者さんの生体肝移植の是非が1つ問題になります。

それから、あとは生体肝移植手術自体の手術手技に関するディスカッションポイントを2番目に挙げております。

それから、移植後1年3カ月で後腹膜に腫瘍が発生して、それが何かということが問題になったわけですが、その診断に関してディスカッションしたいと思います。

そして、この移植後のリンパ増殖性疾患、それからリンパ腫の再発、そういったものの治療に関してディスカッションして、最後にこういう経過中の免疫抑制療法をどうしたらいいのかといったところを皆様と考えていきたいと思っております。

ディスカッションポイントのところでも適宜ご質問していただいても結構ですし、最後にまとめて、また質問も受け付けたいというふうに思っております。

す。

これで私のパートを終了したいと思います。

ここからは、当医局の富田先生に症例の提示を行っていただきたいと思っております。

では、富田先生、よろしくお願いたします。

富田(消化器外科・移植外科): 河地先生、ありがとうございます。八王子医療センター消化器外科・移植外科助教の富田晃一と申します。私のほうから症例の提示をさせていただきます。

症例は56歳男性で、診断はアルコール性の非代償性肝硬変です。

既往に糖尿病と、先ほど少しお話がありましたが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)がありまして、本院の血液内科のほうでR-CHOP8コースで完全寛解となっております。

現病歴ですが、患者様はビール中瓶5本から10本程度を週2~3回程度、学生時代から飲酒習慣がありました。

肝移植を行った年をX年としますと、その4年前に飲酒後の吐血がありまして、上部内視鏡で食道静脈瘤を初めて指摘されました。これが肝硬変の発症でした。

また、このころから発熱の継続も認め、悪性リンパ腫の発症でしたが、CTで頸部及び縦隔リンパ節の腫大、脾腫を認めました。

採血では、LDHとsIL-2Rの上昇を認め、移植3年前には画像上肝硬変と診断され、背景肝としてはアルコールが関与した脂肪肝由来と考えられました。

同年の3月に右鎖骨上窩リンパ節生検でDLBCLと診断されまして、連日39度台の発熱があり、本院の血液内科に緊急入院され、数日後からR-CHOP療法が開始されました。

同年10月に完全寛解の状態となっております。

現病歴の続きですが、移植2年前には食道静脈瘤の破裂に対して内視鏡的治療を施行いたしました。

また、移植の前の年には肝性脳症で入院され、以降、脳症を繰り返しておりました。

移植した年の1月には肝性脳症の出現頻度が増加し、両側胸水、腹水貯留も増悪して、QOLの低下が著しく、肝移植を希望されるようになりました。

同年3月には肝性脳症を契機に本院の消化器内科に再度入院となりまして、右胸水貯留に伴う無気肺に対して胸水ドレナージ、胸膜癒着術を施行し、約

2カ月の入院を要しました。

このころには、患者ご本人は入退院を繰り返して仕事は全くできず、内科的治療も限界の状態でした。

生体肝移植が唯一の治療手段でしたので、移植目的に八王子医療センターの当科を受診されました。

当科の受診後経過ですが、8月に難治性腹水に対して当院でCART、これは腹水を抜水して濃縮還元して点滴で戻す処置になりますが、こちらを施行しました。以降、移植までCARTを繰り返しました。

しばしば肝性脳症を発症しましたが、保存的加療で翌日には改善するというを繰り返しておりました。

9月に、先ほど説明がありましたが、本学の生体肝移植適応決定委員会で生体肝移植の適応について検討が行われました。

ここでまず、ディスカッションポイントの1つ目ですが、悪性リンパ腫寛解3年での生体肝移植を行っているかどうかということになります。

移植と悪性腫瘍の一般的な関係について述べさせていただきますと、移植後の患者は一般人に比して2~3倍、悪性腫瘍の発生頻度が高いと言われています。

また、一旦、悪性腫瘍が発生すると、一般人よりも予後不良であることがわかっています。これは、移植ではほぼ必ず使う免疫抑制剤のカルシニューリン阻害薬ががん遺伝子の活性化や血管再生、アポトーシスの過程に障害を生じて、発がんを起こす可能性があります。

また、TGF-βやIL-6の増加が腫瘍の増殖や転移に寄与すると言われています。

このため、我々は移植前に悪性腫瘍の有無は厳格にチェックするようにしております。また、移植後は悪性腫瘍の発生に常に注意してフォローしております。

では、悪性疾患の既往のある患者さんに対して移植を行う場合ですけれども、悪性腫瘍が治癒した後に、移植までに必要な無再発期間について、こちらが腎移植を例にして表にしたものです。

臓器ごとで無再発期間が多少異なっておりますが、いずれも定まったものではなく、例えば悪性リンパ腫につきましても明確な基準はないのが現状です。

進行がんであれば、一般的には5年程度の観察期間が必要との認識が広まっておりますが、明確な根

悪性疾患の既往のある移植

悪性腫瘍治療後に必要とされる移植前無再発期間

癌種	無再発期間
乳癌	2~5年
結腸・直腸癌	2~5年
腎臓癌	2~5年
膀胱癌	0~2年
前立腺癌	2年
子宮頸癌	2~5年
子宮体癌	2年
リンパ系	2~5年
皮膚癌	0~5年

明確な基準はない

Gabriel MD, Handbook of Kidney Transplantation 2005

進行癌であれば一般的には5年の観察期間が必要



- 2. 悪性疾患の既往のある移植に必要なとされる移植前無再発期間

悪性リンパ腫と肝移植の文献報告

- 3例のB-NHLに対して治療による寛解後、5ヶ月(病期IIa)、6ヶ月(病期IIIa)、96ヶ月(病期IIa)で肝移植を施行したが、移植後55ヶ月、24ヶ月、46ヶ月無再発生存中の報告あり。

(Benton D et al. Liver Transplant 14; 789-798, 2008)

- 10例の悪性リンパ腫患者の治療後、18.0±10.7ヶ月後に生体肝移植を施行した症例(病期Ia: 2例, IIa: 5例, IIb: 2例, IV: 1例)では、IIaの1例のみ18年後に再発を認めた。

(Park GC et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 27 (4); 200-210, 2020)

→ いずれも再発率は高くなく、本症例が禁忌とは判断できない



- 3. 悪性リンパ腫の既往のある患者に対して施行された肝移植についての文献報告

拠はありません。

悪性リンパ腫と肝移植にまつわる文献報告を調べますと、数は非常に少ないです。1つの報告は、3例のB細胞性のnon-hodgkinリンパ腫に対して、治療による寛解後、5カ月、6カ月、96ヶ月でおおの肝移植を施行しましたが、一定期間無再発生存中だという報告があります。

また、もう1つの報告では、10例の悪性リンパ腫患者の治療後に生体肝移植を施行した症例のうち、1例のみが18年後に再発を認めたという報告がありました。

これらを見ますと、いずれも悪性リンパ腫の再発率は高くなく、本症例で生体肝移植が禁忌とは判断できません。

適応委員会での議論の点ですが、悪性リンパ腫、DLBCLの既往を持つ患者に対する肝移植の適応に

については一定の見解があるわけではありません。

寛解から肝移植までの適切な観察期間についても不明です。

リンパ腫の既往があっても肝移植は治療手段として考慮すべきであるという報告が散見されております。

この点を踏まえまして、最終的に適応委員会では、リンパ腫の再発の可能性について十分に患者ご本人またご家族にICすることを条件に移植が認められました。

こちらがその結果の通知書になります。

適応委員会での決定を踏まえまして生体肝移植を行いました。

ご長男様をドナーとして、右葉グラフト、肝臓の右葉を取ってきますが、右葉グラフトによる生体肝移植を施行いたしました。

河地：富田先生、とりあえず、ちょっと1回、ここで少し、もし何かご質問があれば受け付けてみたいと思います。

チャットのほうにはないですかね。何かもしございましたら、Zoomなのでミュートを外して、ご発言されても全然構わないですけれども、いかがでしょうか。

適応に関しては最も議論になったところなんですけど、この3年という寛解期間をもって、どうなのかと。でも実は、これは誰も、再発しないとか、絶対再発するとかは言えないというところが真のところ、この患者さんに関しては、実はセカンドオピニオンみたいな形で脳死肝移植の登録にも行かれていますけれども、やはり脳死肝移植となると、脳死臓器というのは公共のものということになりますので、決して初期のリンパ腫であったわけではないので、やはり5年ぐらいの期間を経ないと脳死登録はできないというふうに言われた経緯はあります。

ただ、今回の我々がやろうとしていたものは生体肝移植なので、ドナーさんがいて、ぜひ助けたいという意味がある場合には、なかなかそれを踏みにじることも難しいということで、適応委員会でもかなり議論になったわけですが、再発の可能性は十分ICして移植というふうになったという経緯でございます。

何かご意見とかご質問とかがあれば、また適宜受け付けたいと思いますので。

そうしたら、富田先生、進めてください。

富田：進めさせていただきます。

生体肝移植を行った内容についてですけれども、ご長男をドナーとして右葉グラフトによる生体肝移植を施行いたしました。摘出した右葉グラフトの重量は660g、手術時間は12時間33分、レシピエントの総出血量は8090ccでした。

また、後に述べますが、本症例では手術の工夫として、中肝静脈の灌流域をレシピエントの大腿静脈のグラフトを用いて再建しております。

この下に書きましたのが手術の時間経過になります。レシピエントとドナーは隣り合った2つの手術室に入っていて、両方で並行して手術を行います。

9時に入室しまして、おのおの手術を開始します。午後3時半にドナーのほうの部屋で右葉グラフトの摘出が完了しました。レシピエントのほうの部屋では、午後3時50分にレシピエントの肝臓をすべて摘出する肝全摘が終了しまして、その後、午後5時49分にドナーから摘出した右葉グラフトをレシピエントの体内に入れるPut inが行われました。その後、血管等をもろもろ吻合しまして、午後7時25分に移植したグラフトに血流を再開させて、再灌流がなされました。

最終的に手術を終えたのが夜の23時22分で、集中治療室に患者さんが入られたのが日をまたいだ午前1時となっております。

手術のビデオを供覧いたします。

肝移植では、小さい傷では手術ができませんので、おなかをベンツの形あるいは本症例のようにローマ字のLの字を逆にしたような逆L字の切開で、大きい傷をつけて手術を行います。

生体肝移植術

長男をドナーとして右葉グラフトによる生体肝移植を施行
グラフト重量:660g 手術時間:12時間33分 出血量:8090 ml
中肝静脈の灌流域は大腿静脈グラフトを用いて再建

レシピエント時間経過	ドナー時間経過
09:00 入室	09:00 入室
10:43 手術開始	10:10 手術開始
15:50 肝全摘	15:30 グラフト摘出
17:49 Put in	16:45 手術終了
19:25 再灌流	
23:22 手術終了	
01:00 ICU入室	

東京医科大学八王子医療センター
TOYO MEDICAL UNIVERSITY HACHIOJI MEDICAL CENTER

4. 本患者に施行された生体肝移植術の概要

レシピエントのおなかを開けますと、このようになっておりまして、ご本人の肝臓は右上腹部に位置していますが、このように通常よりもかなり萎縮して、表面はゴツゴツとしております。完成した肝硬変の状態です。

肝臓には4本の脈管が入ったり出たりしておりますが、肝臓に入り込む血管が動脈と門脈になります。肝臓から出る血管は肝静脈と、それから胆汁が流れる胆管になります。そのおのおのの血管、脈管をすべてきれいに、丁寧に剥離していく必要があります。

このように、丁寧に器具を用いて剥離していきまして、赤いテープがかかっているのはすべて肝動脈です。今青いテープをかけたのが門脈になります。

肝静脈は肝臓の頭側に位置しますので、今この青いテープがかけられたのが肝静脈になります。

胆管も含めまして4種類の脈管をすべて確保しますと、肝臓を摘出する準備が整います。

準備が整ったところで、おのおのの脈管を結紮、縛って切り離すことで、最終的に肝臓が摘出されます。

結紮切離の順番もすべて決まっています、こちらは最終的に肝静脈を切っているところですが、肝静脈を切ると、レシピエントの肝硬変になってしまった肝臓が摘出されます。

ここでディスカッションポイントの2点目になりますが、本症例での手術の工夫として、大腿静脈グラフトを用いた肝静脈再建があります。

これはどういうことかといいますと、こちらが本症例のドナーの肝臓の3Dシミュレーションになりますが、肝臓からは血流が流出する肝静脈が走っておりますが、その真ん中に中肝静脈という血管があります。これは肝臓の5番ですとか8番の領域の血液が流れ出る血管になりますが、右葉グラフトでは本症例のように中肝静脈をドナーのほうに残して置かなければなりません。

このため、右葉グラフトには中肝静脈がない状態となってしまいますので、その中肝静脈を再建する必要があります。

その再建方法の工夫としまして、当科で行った肝移植の1例目では、摘出肝から自家静脈を採取して、5番の領域をこのように再建しました。しかし、長期開存は得られませんでしたので、以降はレシピエントから大腿静脈を採取して、5番、8番の領域をこのように再建しまして、中肝静脈の再建としてお

ります。

本症例でのビデオを供覧いたしますが、切開しているのはレシピエントの右の太もの内側になります。大腿をこのように切開しますと、筋肉の裏側に大腿静脈が見えてきます。

大腿静脈は大腿動脈と伴走してございまして、それを丁寧に剥離しまして、ねじれないように、これはマーキングをしているところです。大腿静脈をすべて剥離して、グラフトとして摘出します。

足の血流は残った静脈でやっていけます。

摘出したグラフトは、このように体外で丁寧に膨らませて、静脈ですので内腔に弁がありますので、それを丁寧に切開します。

それが終わりましたら、肝臓のグラフトに、このように体外で灌流液につけながら肝静脈の吻合を行います。

それが終わりましたら、肝臓をレシピエントの体内に入れまして、グラフトとレシピエントの下大静脈を吻合いたします。

ビデオの続きになりますが、肝静脈を吻合した後は門脈を吻合します。レシピエントの門脈とグラフトの門脈をこのように吻合しまして、吻合を終えましたら、この門脈を再開通させます。今、クランプを外すところです。

そうしますと、血流が一気にグラフトの中に入りまして、肝静脈も少し張ったのがわかるかと思いますが、グラフトに血流が再開します。

門脈の血流が再開した後は、肝動脈の再建を行います。肝動脈は直径2~3mmと細いために、手術用の顕微鏡を使って吻合します。この映像は手術用の顕微鏡の映像をとってきたものですが、1針1針丁寧に血管と血管を縫い合わせます。

肝動脈につきましても吻合が終わりましたら、挟んであるクランプを外して、そうしますと肝動脈の血流が再開します。

そうしますと、もうグラフトのほうはかなり色調が通常の肝臓に近くなります。張りも出てきて元気になってくるという状況になります。

今、鑷子でつまんだのが胆管になりますが、血管を吻合した後は、レシピエントの胆管とグラフトの胆管を縫い合わせる必要があります。

胆管も細いですので、後々、狭窄を来さないように、このように、中にステントを入れて、やはり1針1針丁寧に縫い合わせます。

胆管を縫い合わせるのが終わりますと、これで肝臓に流入・流出する脈管はすべて吻合し終えたことになります。

ほかにも留置しなければならない管ですとかドレーンがありますので、それらを入れて、最終的におなかの中をきれいに洗って、手術を終了します。

おなかを閉じる前には、肝臓の血流が問題ないことを十分に確認した上で、腹壁を閉じる操作になります。

最終的に腹壁を閉じて、集中治療室に患者さんが入られて、そのころにはもう深夜になっていますが、術後管理に移っていくという流れになります。

以上が手術のビデオでした。

術後経過になりますが、術後約3週間で軽度の肝機能障害が出現し、免疫抑制剤の種類を一部変更いたしました。

その後、不明熱が出現し、熱源がはっきりしませんでした。最終的に免疫抑制剤の種類を元に戻すことで改善しました。

術後、約2カ月を要しましたが、元気に軽快退院されております。

河地：とりあえず、ここでまたもう1回、質問が来ているわけではないんですが、いかがでしょうか。何か聴衆の皆様から、ご質問、ご意見等はございませんか。

息子さんですね、ドナーは。右側の肝臓を、右葉というグラフトをいただいたんですけども、常に問題になるのが中肝静脈というのをドナーさんのほうに残さないと、ドナーさんの危険につながるということで、その血管はレシピエントの側で再建することなんですけれども、いろいろな血管を使われて再建したりするんですが、大腿静脈のメリットというのは、非常に長い距離を取れるということと、それなりに太い静脈が取れるということで、完成図を見ると、オリジナルの中肝静脈とあんまり遜色ない血管が再建できているように見えます。なので非常に好んでやっております。

よろしいでしょうか。

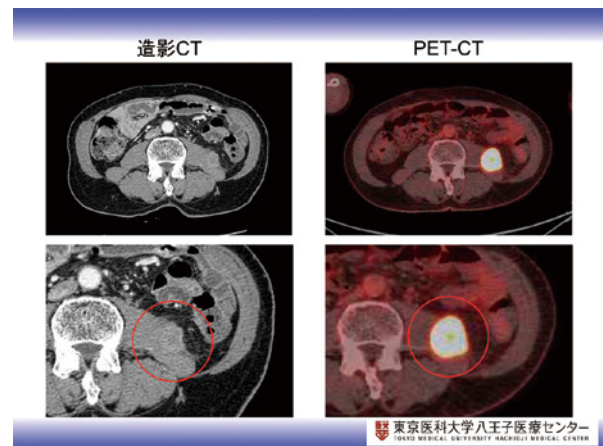
そうしたら、また次に行きたいと思います。では、富田先生、お願いします。

富田：退院後の経過になりますが、移植して約1年3カ月たったところで、本院の血液内科で施行されたPET-CTで左後腹膜に腫瘍を認めました。

数カ月後、診断のためCTガイド下生検を施行し

たところ、リンパ増殖性疾患の診断でした。EBウイルスのEBERは陰性で、悪性リンパ腫の再発か、もしくは、後に話がありますが、移植後のリンパ増殖性疾患（PTLD）を疑いました。

いずれかの鑑別はできませんでしたが、リンパ腫の診断は確定でした。



5. 移植後1年3ヶ月で出現した左後腹膜腫瘍の画像所見（左：造影CT、右：PET-CT）

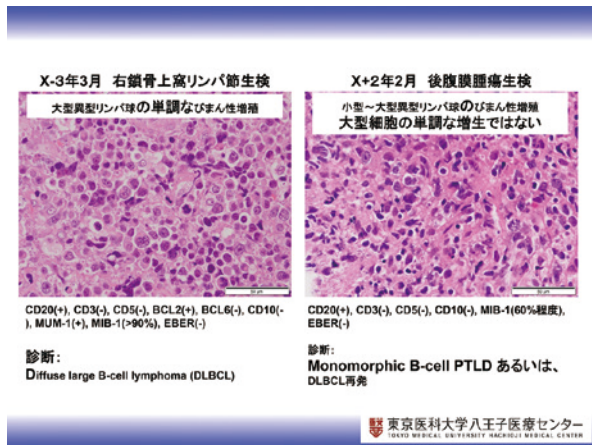
こちらがそのときのCTになりますが、左が造影CT、右がPET-CTになりますが、左の後腹膜に、大腰筋の横にPET-CTで集積を認める腫瘍を認め、CTガイド下の生検で診断をつけました。

ここでディスカッションポイントの3点目になりますが、移植後1年3カ月に発生した後腹膜腫瘍の診断の経緯について、病理診断も含めて、病理診断部の中津川先生のほうからご教示いただきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

中津川（病理診断部）：病理診断部の中津川です。

私のほうからは、移植前、既往の右鎖骨上窩リンパ節生検で診断されたDLBCL、それと移植後に発生した後腹膜腫瘍の生検、これについて、この1枚のスライドでお示しいたしたいと思います。

比較のために両方を今お示ししています。左側が移植前のDLBCLです。これを見ますと、核が非常に大きくて、核小体もくりっと見えるようなものによっては多核の大型の細胞がびまん性に増殖している像がわかります。核が抜けているような細胞もいて、変性が強いなというような印象があります。大型異型リンパ球の単調なびまん性増殖像を認めます。このように核分裂像も認めて、増殖能が高いということが示唆されます。



6. 病理組織所見を示す。左が移植前に治療を行ったDLBCLの診断根拠となった右鎖骨上窩リンパ節生検の病理像で大型異形リンパ球の単調なびまん性増殖を認めた。右が移植後出現した左後腹膜腫瘍生検の病理像で、小型～大型異形リンパ球のびまん性増殖を認めた。

免疫染色でCD20陽性、B細胞系のマーカー。それからCD3陰性、これはT細胞系のマーカーで、B-cell型のリンパ腫ということが言えまして、MIB-1 Index、これが増殖能を示す指標ですがけれども、90%以上、ほぼ100%染まるような所見でした。

これによって、Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)と診断されています。

今回、移植後に発生した後腹膜腫瘍生検が、この右側の像になります。こちらは、小型から大型の異形リンパ球のびまん性の増殖を認めまして、左の組織に比べますと、大型細胞の単調な増殖とは言えない像でした。一部、このように異常な核分裂像などもあります。

免疫染色の結果、同様にCD20陽性、CD3陰性のB-cell型の増殖像ということが言えまして、MIB-1 Indexで60%程度でした。つまり、左に比べると少し陽性率は低いというような結果です。EBERが陰性でした。

これによって、この像からは、Monomorphic、多型性のB-cell性のPTLDあるいはDLBCLの再発も否定できないというような結果になりました。

もしEBER陽性であれば、PTLDではEBERの陽性率が7割ぐらいと言われていまして、EBER陽性が多いんですけども、EBウイルス陽性が多いんですけども、今回は陰性で、もし陽性であればPTLDとはっきり断定できたかもしれませんが、今回はEBER陰性であった。EBER陰性のPTLDというのがあります。

EBER陰性であった、それと、ほかの免疫形質がもとのDLBCLと矛盾しないような、似た所見でしたので、DLBCLの再発も否定はできないというようなところで、病理学的には、どちらとも断定はできない所見かなというふうに考えます。

私からは以上になります。

河地：中津川先生、ありがとうございます。

ここで聴衆の皆様、何かご意見はございますか。病理像からはPTLD、移植後のリンパ増殖性疾患と、術前のリンパ腫の再発とは、病理像的には完全に区別することはできないということでもよろしいでしょうかね。

中津川：そう思います。もし既往にDLBCLがなかったのであれば、恐らくPTLDとはっきり診断になったのであろうとは思いますが、どうしてもその既往があるために、どちらとも言えないというようなことだと思います。

河地：ありがとうございます。

そうしましたら、富田先生、また先に進めてください。

富田：退院後経過の続きになります。

移植2年後の4月に八王子医療センターの血液内科に入院され、2次治療を施行されました。7月末に退院されて腫瘍はほぼ消退。8月に地固めのための放射線治療を施行されております。

ここでディスカッションポイントの4点目になりますが、先ほどお話のあった移植後リンパ腫に対する治療、再発のDLBCLかPTLDかの鑑別、治療も含めて、血液内科の岩瀬先生にご教示いただければと思いますので、よろしくお祈りします。

岩瀬（血液内科）：八王子医療センター血液内科の岩瀬です。

まず、移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）についてお話しさせていただきます。

固形臓器移植 Solid organ transplantation (SOT) 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とされています。

ステロイドやシクロスポリン、タクロリムスなどの免疫抑制剤の使用によるT細胞の免疫監視機構の低下がPTLDの発症の背景にあると考えられています。

特徴として、PTLDの大多数はB細胞性由来です。

先ほど中津川先生からも解説がありましたけれども、通常はEBウイルスの感染を伴うとなっていま

す。

あと、B細胞以外に、T細胞とかNK細胞を起源とするものもあっていわれています。

SOT後の発生率は、その臓器によってかなり異なっていて、小腸移植で比較的高いといわれています。

タクロリムスの使用が、シクロスポリンに比べて少しリスクを高めているのではないかという報告もあります。

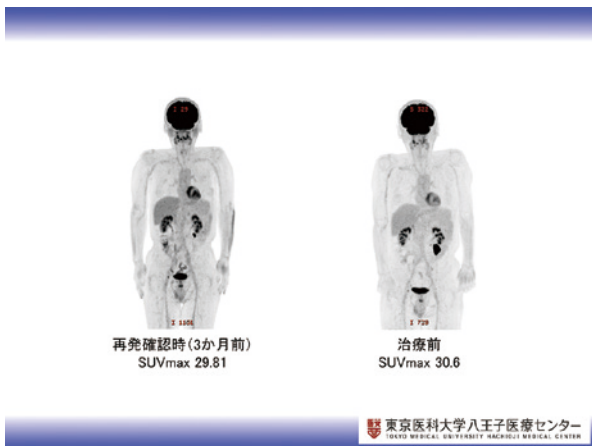
PTLDは大きく分けて4つに分類されています。早期病変、単形性PTLD、多形性PTLD、そして古典的ホジキンリンパ腫の4つに分類されています。不均一な病態が多いので、なかなか明確に分類できないのが現状のようです。

単形性PTLDは、移植後のリンパ増殖性疾患の中では最も頻度が高いとされています。そして低悪性度リンパ腫は除かれます。

B細胞性の単形性PTLDは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に類似した形態を示すといわれています。

治療については単形性のPTLDに絞りますと、個々の組織型に応じた標準治療に基づくといわれています。

リツキシマブを含む免疫化学療法、DLBCLであればR-CHOPになります。



これは、この症例のPET-CTの対比です。

最初に河地先生からお話をいただいたときに、治療に入るべきかどうか、当センターは腎移植がかなり盛んで、腎移植後の悪性リンパ腫の方の治療に関しては数例経験しているんですけども、生体肝移植後の治療に関しては、この症例で2例目です。

ただ、この方の治療の選択の理由は、その病態の

速さです。右側病変は、左側が再発時のPET-CTと、3ヶ月後のPET-CTの比較で病変は約3倍に増大しています。またSUVmaxが約30と高い数値を示しており、これは細胞の増殖スピードが非常に高いことを意味します。

要は増殖能が速いということで、これはどう考えても免疫抑制剤の調整とカリツキシマブ単独ではコントロールはできないという判断になりました。

東京医科大学八王子医療センターでの臓器移植後発症した、悪性リンパ腫

性別	年齢	移植臓器	免疫抑制剤	診断名	病期	発症部位	発症(年)	治療	dose	有腎専従・合併症	転記	
1	女性	34	腎			diffuse mix	IV	再発	5.2	CHOP ?	不明	死亡
2	女性	70	肝	FK MMF μ -mAb	DLBCL	IV	消化管	17.0	R-CHOP + RT	100% 4コース	FN CMV	生存
3	男性	51	腎	CyA EVR μ -mAb	DLBCL	IIb	消化管	23.8	R-CHOP	OPA 80%		生存
4	男性	42	腎	FK EVR μ -mAb	ALCL, ALK陽性	IIb	腹部	5.3	CHOP	OPA 75%		生存
5	男性	61	腎	FK	DLBCL	IV	消化管	27.8	R-CHOP	OPA 50%	CHF	生存
6	男性	58	肝	FK MZR	DLBCL, 再発	IV	消化管 再発	1.4	CHASE-R + RT	100%	帯状疱疹	生存
7	女性	72	腎	FK MMF	DLBCL	IV	消化管	8.7	軽症 CHOP	50%		死亡

東京医科大学八王子医療センター
TOYO MEDICAL UNIVERSITY HACHIOJI MEDICAL CENTER

これが最後のスライドです。

当センターで、移植後に悪性リンパ腫と診断された症例は、合計で9例ございました。2例は中枢神経で発症しているのを除外しています。

その中で、本症例は6番目の方になります。CHASE-Rというサルベージ療法で、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の再発に関しては、化学療法に対する反応性があった場合は、自家の造血幹細胞移植の適応になってくるんですが、この方はもうすでに生体肝移植をされているということで、その適応は難しいと考えています。

本症例に関しましては、治療途中で1回帯状疱疹を発症しています。7例レビューしてみますと、2例が生体肝移植で5例が腎移植でした。死亡例は2例でした。

やはり前述出ましたタクロリムスが投与されている方が比較的多い印象でした。組織系はDLBCLの人が多かったです。

こちらからは以上となります。

河地：岩瀬先生、詳細な検討をしていただきましてありがとうございます。

いかがでしょうか。特に質問は来ていませんけれども、肝臓の場合、どちらもドーズ100%で入って

いますけれども、腎臓はやはり腎機能をいろいろ気にして減量とかということもあるんだと思うんですけれども、肝移植がうまくいっている症例に関しては、きちっとした標準治療ができるというところが良好な成績につながっていくのかなというふうに思うんですけれども、いかがでしょうか、岩瀬先生。

岩瀬：腎移植の場合のエンドキサン減量に関しても、はっきりした裏づけはありません。CHOP療法自体の開発が約40年以上前で、現代のような明確な減量規定が全くないのです。腎移植後の方は比較的、腎代謝が落ちているケースが多いので減量していました。

肝移植の方も、もう一方はR-CHOPは4回でとどめて、あとは放射線治療にしました。これは、ガイドラインに沿っている話で、この方は病変局限していたんですね。CMT (Combined modality therapy) という放射線と化学療法のコンビネーションの治療が一時期局限の場合は推奨されていました。

生体肝移植後の方は、肝代謝が保たれておりフルドーズでの治療が可能でした。

河地：ありがとうございます。

それでは、富田先生、進めてください。

富田：では、説明させていただきます。

退院後経過の最後になりますが、現在、術後3年を経過しておりますが、悪性リンパ腫の再発、再燃は認めておらず、仕事も再開し社会復帰されております。

最後のディスカッションポイントですが、経過中の免疫抑制療法の留意点についてです。

先ほども少しお話がありました、小児では免疫抑制療法を弱めるのが治療の第一歩で、小児ではEBウイルス初感染に伴うearly-onsetのPTLDが多いとされております。

成人では、一方、移植後1年以上経過したlate-onsetのものが多く、成人での免疫抑制療法についての一定の見解はありません。

免疫抑制を継続しつつ標準治療を行っている症例が多いのが現状です。

最後、結語になりますが、悪性リンパ腫寛解3年で生体肝移植を施行しましたが、術後1年3カ月で再発し、治療により再度寛解を得た一例を経験いた

しました。

悪性疾患の併存を有する症例の生体肝移植の可否につきましては、最終的な結論は出ませんが、本症例では肝移植及び複数診療科の綿密な協力と集学的治療により良好な経過を得ることができたと考えております。

以上です。

河地：ありがとうございます。

以上で本症例の経過報告といたしますか、ディスカッションも含めた報告を終わりたいと思いますけれども、全体を通じて何かご意見、ご質問等があれば受け付けたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

免疫抑制療法に関しては、肝臓自体が免疫寛容な臓器と言われていまして、生体肝移植の場合はかなり必要最小限の免疫抑制治療でとどめておく場合が多いので、今回も特に減量等はせずに、その状況で標準治療を入れていただいたという形で治療しています。

いかがでしょうか。何かございませんか。あるいは岩瀬先生、中津川先生、何か最後、これは言っておきたいと……。

質問が出ましたね。免疫抑制剤の減量はなかったとのことですが、経過中に特に感染などはなかったのですねということで、そういう質問が出ていますけれども、岩瀬先生からご紹介がありましたとおり、一度だけ帯状疱疹が出たというところはありませんけれども、それ以外には特に大きな感染症の合併はなかったですね。

あと、このリンパ腫再発前に関しても、感染症で免疫抑制を減量しなきゃいけないというようなことはなくて、かなり少なめの免疫抑制で拒絶もなく管理できていたというところがございます。

いかがでしょうか。よろしいでしょうか。ご質問ありがとうございます。

大体ここで時間の7時になりましたけれども、これで500回の臨床懇話会を、プレゼンテーションを終了したいと思います。

そうしましたら、事務局にお返しいたします。どうもありがとうございます。

(土田明彦編集委員査読)