

臍帯血移植後の早期再発に対して、移植片対宿主効果が有効であった濾胞性リンパ腫から形質転換したびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫

前垣 雅哉¹⁾ 足立 康二¹⁾ 河村 浩二²⁾ 田澤 千明³⁾ 西尾 崇矢³⁾
 濱田のぞみ¹⁾ 原 健太郎²⁾ 鈴木さやか²⁾ 細田 譲²⁾ 但馬 史人¹⁾
 福田 哲也²⁾ 鈴宮 淳司⁴⁾

症例は71歳男性。後腹膜リンパ節腫脹による水腎症にて発症。濾胞性リンパ腫 (FL) と診断。経過中びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に形質転換し、化学療法中前胸部に巨大腫瘍残存し化学療法不応となったため、同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) 目的に当院へ紹介。前胸部腫瘍に対し放射線治療にて寛解後に、フルダラビン、アルケラン、全身放射線照射 (TBI) の強度減弱前処置にタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルによる移植片対宿主病 (GVHD) 予防による臍帯血移植 (CBT) を施行。Day16 に好中球生着したが、LDH は著明に上昇し、day 23 に骨髄は混合キメラの状態、*c-MYC*、*BCL2* の転座のあるリンパ腫細胞が出現し再発と診断。そのため Day26 に免疫抑制剤中止したところ、LDH は徐々に低下し、GVHD の発症なく Day55 には骨髄は完全キメラの状態に至り、再寛解となった。移植後早期再発に対して免疫抑制剤の中止による移植片対リンパ腫 (GVL) 効果が誘導されたと考えられた。今後 allo-HSCT 後のリンパ腫の早期再発に対する治療のための GVL の効果的な誘導方法を検討すべきと考えられる。

キーワード：移植片対リンパ腫効果、悪性リンパ腫、同種移植後再発

はじめに

悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) は、通常の化学療法以上の抗腫瘍効果に加えて、免疫療法としての移植片対リンパ腫 (GVL) 効果が期待される。しかし、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 再発後の化学療法不応例に対しては、allo-HSCT は、治療関連毒性が高く、移植後のドナーリンパ球輸注 (DLI) の効果が得にくく、Chimeric antigen receptor-engineered T cell 療法の有用性が示され、allo-HSCT の役割は限定的と考えられる²⁾³⁾。しかし、化学療法感受性のある再発濾胞性リンパ腫 (FL) や再発未分化大細胞型リンパ腫は、強度減弱前処置 (RIC) により骨髄破壊的前処置 (MAC) より治療関連死亡率 (TRM) を軽減し、GVL 効果により、allo-HSCT が自家造血幹細胞移植 (ASCT) 併用超大量化学療法より有効であるという報告がある⁴⁾⁵⁾。再発 T 細胞リンパ腫や ASCT 後再発した DLBCL に対して GVL を期待して allo-HSCT を行い有効であった報告も散見される⁶⁾⁷⁾。また、double-

hit lymphoma (DHL) に対しても通常の非ホジキンリンパ腫と同じ生存率を得られることから⁸⁾、治療法として選択される可能性はある。今後、GVL をいかに有効に誘導するか、どのような症例に有効かの検討が必要と考えられる。今回われわれは、臍帯血移植 (CBT) 後に再発し、移植片対宿主病 (GVHD) 予防の免疫抑制剤を中止した後に GVHD を発症せず GVL により寛解した 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：71 歳、男性。

主訴：左側腹部痛。

既往歴：高血圧症、高脂血症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：20XX 年 12 月左側腹部痛を自覚し、近医受診。LDH 426IU/l、sIL2-R 2,666U/ml と高値を示し、PET-CT にて全身の骨およびリンパ節に多数の FDG 集積を認め (図 1a)、後腹膜リンパ節より CT ガイド下

1) 国立病院機構米子医療センター血液腫瘍内科

2) 鳥取大学医学部附属病院血液内科

3) 国立病院機構米子医療センター検査部

4) 駿甲会甲賀病院血液内科

〔受付日：2021 年 6 月 28 日、受理日：2021 年 9 月 24 日〕

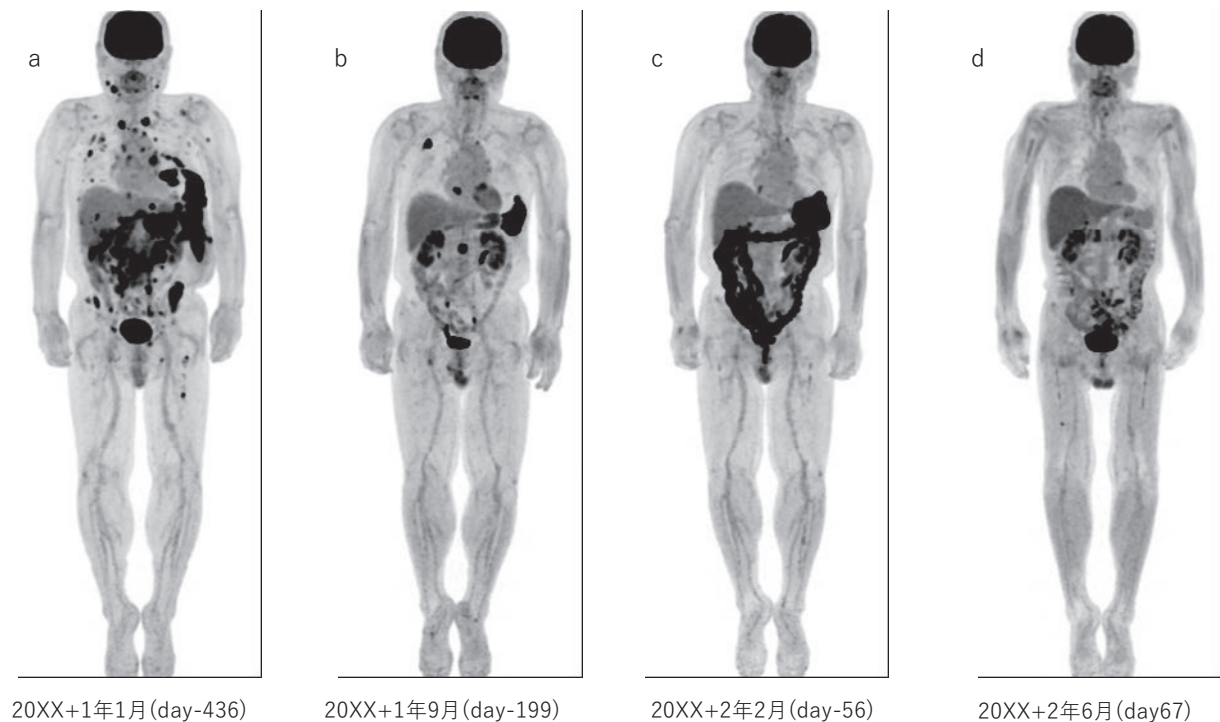


図1 PET CT 画像. a. 20XX+1年1月発症時(臍帯血移植前 day-436). 全身の骨, リンパ節に多数の FDG 集積を認めた. b. 20XX+1年9月形質転換時(臍帯血移植前 day-199). 全身の集積は大部分が低下していたが, 左前胸部腫瘍, 右肺上葉, 第9肋骨右横突起, 左第7肋骨, 第2腰椎に新たな FDG の集積を認めた. c. 20XX+2年2月臍帯血移植前(day-56), 化学療法不応時. 左胸壁腫瘍増大を認めた. d. 20XX+2年6月臍帯血移植後(day67), 再発後免疫抑制を中止し再完解に至った時. 左胸壁腫瘍は著明に縮小し, その他 FDG の集積は認めなかった.

生検を実施し, FL(grade1~2)(Ann arbor, stage IVB ; FL International Prognostic Index, high risk)と診断. 骨髄浸潤は認めず, CT ガイド下で採取されたリンパ腫細胞は CD20, CD10, Bcl-2 が陽性であったが, 染色体分析は行うことができなかった. 20XX+1年2月よりオビヌツズマブ+ベンダムスチン療法開始されるも, 3コースにて病態進行認めたため, 4月よりリツキシマブ(R)+サイクロフォスファミド(CPA)+ピンクリスチン+ドキソルビシン+プレドニゾロン(PSL)療法に変更. 8月6コースにて寛解となったが, 9月 PET-CTにて左前胸部腫瘍, 右肺上葉結節, Th9 右横突起, 左第7肋骨, L2 椎体に新たな FDG 集積が出現し(図1 b), 再燃と診断. 左前胸部腫瘍からの再生検により CD20, CD10, Bcl-2 陽性 DLBCL への組織学的形質転換と診断された. そこで, R+ゲムシタビン+シスプラチンの救済治療3コースを実施し, Stable Disease と判定. 骨髄に腫瘍細胞を認めなかったため超大量化学療法も考慮し, 自家末梢血造血幹細胞採取を試みるも, 動員不良であった. その後12月より CPA+エトポシド+塩酸プロカルバジン+PSL 療法を2コース追加したが, 前胸部腫瘍増大し, 治療無効のため, 20XX+2年2月, allo-HSCT 目的で当科紹介となった.

入院時現症: 体温 36.7℃, 脈拍 105/分, 血圧 152/

75mmHg. 左前胸部に長径 10cm の表面平滑で, 可動性のない弾性硬の無痛性腫瘍を触知したが, 表在リンパ節腫脹は触知しなかった.

入院時検査所見: LDH 770/U/l, sIL-2R 1,353U/ml と高値を認めた(表). PET CTにて前胸部に FDG の巨大な取り込みを認めた(図1c).

臨床経過: day-46より左前胸部に対して45Gy放射線照射を施行. 照射後 CT ガイド下生検を施行. リンパ腫細胞は認めず壊死組織のみであった. また, 骨髄浸潤も認めず寛解状態と判断したが, CT 上腫瘍の縮小は見られず LDH も 1,071IU/l と高値であった(図2). そのため, 引き続いてフルダラビン(30mg/m² 4日間), メルファラン(40mg/m² 2日間), TBI(4Gy)による RIC レジメンを用いた前処置後 HLA 一致, 血液型マイナーミスマッチ(ドナー A 型, レシピエント AB 型), 46,XX の CBT(輸注総細胞数 3.18×10⁷/kg, CD34 陽性細胞数 0.67×10⁵/kg)を施行した. また, HCT-CI スコア 0 点であった. GVHD 予防として, タクロリムス(血中濃度: 8~12ng/ml) + ミコフェノール酸モフェチル(MMF)(30mg/kg/日)を使用した. Day16 に白血球数 1,100/μl となり生着した. しかし血小板減少は遷延し, day20 より LDH の上昇傾向がみられたため(図2), day24 に骨髄穿刺を施行した. 性染色体による FISH

表 入院時検査所見

Blood cell count		Biochemistry		Immunochemistry	
WBC	1,700 / μ l	CRP	5.64 mg/dl	sIL2-R	1,353 U/ml
RBC	322×10^4 / μ l	TP	6.2 g/dl	IgG	579 mg/dl
Hb	10.1 g/dl	Alb	3.7 g/dl	IgA	46 mg/dl
Ht	30.4 %	T-Bil	0.3 mg/dl	IgM	5 mg/dl
MCV	94.4 fl	D-Bil	0 mg/dl	β 2MG	2.3 mg/l
Plt	25.2×10^4 / μ l	AST	15 IU/l		
MPV	9.4 fl	ALT	5 IU/l		
Ret	19.4 %	ALP	173 IU/l		
		LD	770 IU/l		
Coagulation		Na	146 mEq/l		
PT	93 %	K	3.5 mEq/l		
APTT	45.2 sec	Cl	106 mEq/l		
Fib	448.6 mg/dl	Ca	9 mg/dl		
D-D	3.3 μ g/ml	BUM	11 mg/dl		
FDP	5.8 μ g/ml	Creat	0.66 mg/dl		
ATIII	119.7 %	BUN	90		
		UA	5.3 mg/dl		

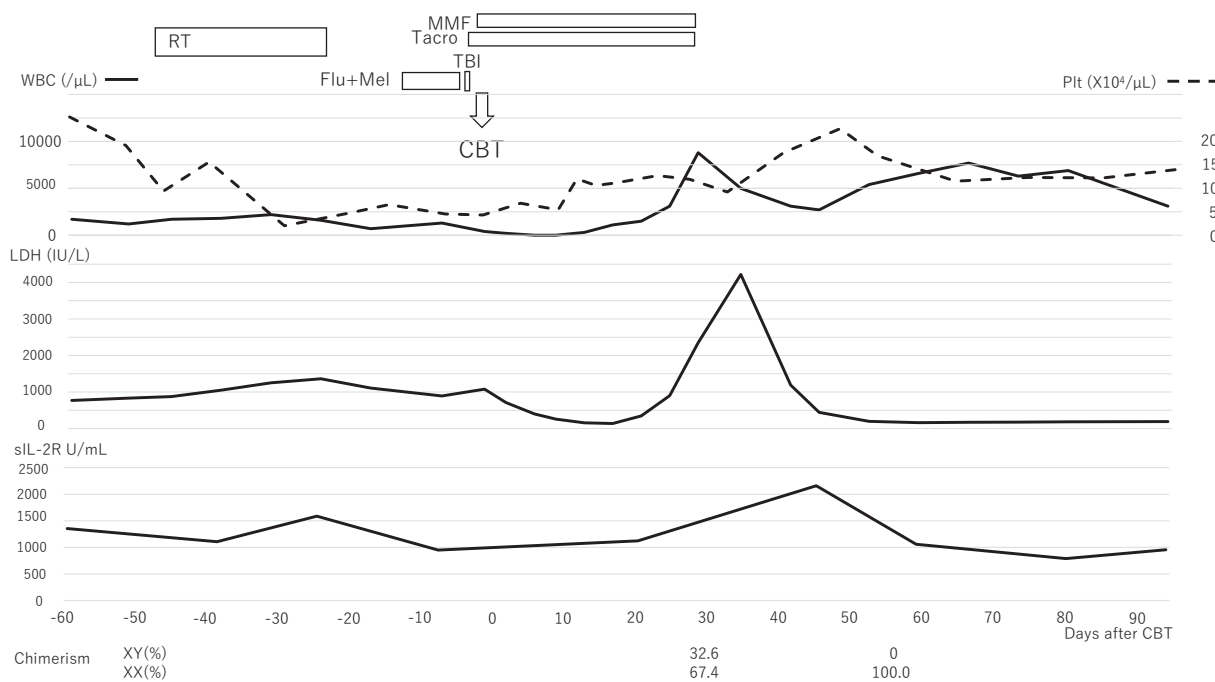


図2 臨床経過表

RT, radiation therapy ; Flu, fludarabin ; Mel, melphalan ; TBI, total body irradiation ; MMF, mycophenolate mofetil ; Tacro, tacrolimus ; CBT, cord blood stem cell transplantation

検査にて XY シグナル 32.6% と混合キメラを呈し、空胞を有した CD19, λ 陽性, CD20 陰性のリンパ芽球様細胞を 17.6% 認めた(図 3a, d). また同時に行った FISH 検査で IgH/BCL2 転座陽性細胞 (38.0%) (図 3b) ならびに IgH/C-MYC 転座陽性細胞 (37.0%) が認められた(図 3c). CT ではリンパ節腫脹や腫瘤形成はなく, MRI で腰椎, 骨盤骨, および大腿骨内に T1W1 にて低輝度を示す領域が多発していた(図 4). 以上より, CBT 後早期の骨髄再発と診断した. そのためタクロリムス

と MMF を中止し, 抗腫瘍薬を使用せず経過を観察した. GVHD を発症せず LDH は速やかに低下し, day52 には LDH は正常範囲となった(図 2). また day55 に施行した骨髄検査において XX シグナル 100% と完全キメラを示した. MRI でも改善傾向を示し, day67 の PET/CT 検査にて FDG の集積はみられず寛解状態と診断した(図 1d). 以後無治療にて経過観察とし, その後 1 年間寛解を維持している. また, 20XX+3 年 5 月 (day 393) に赤血球型はオモテ試験にて A 型となっ

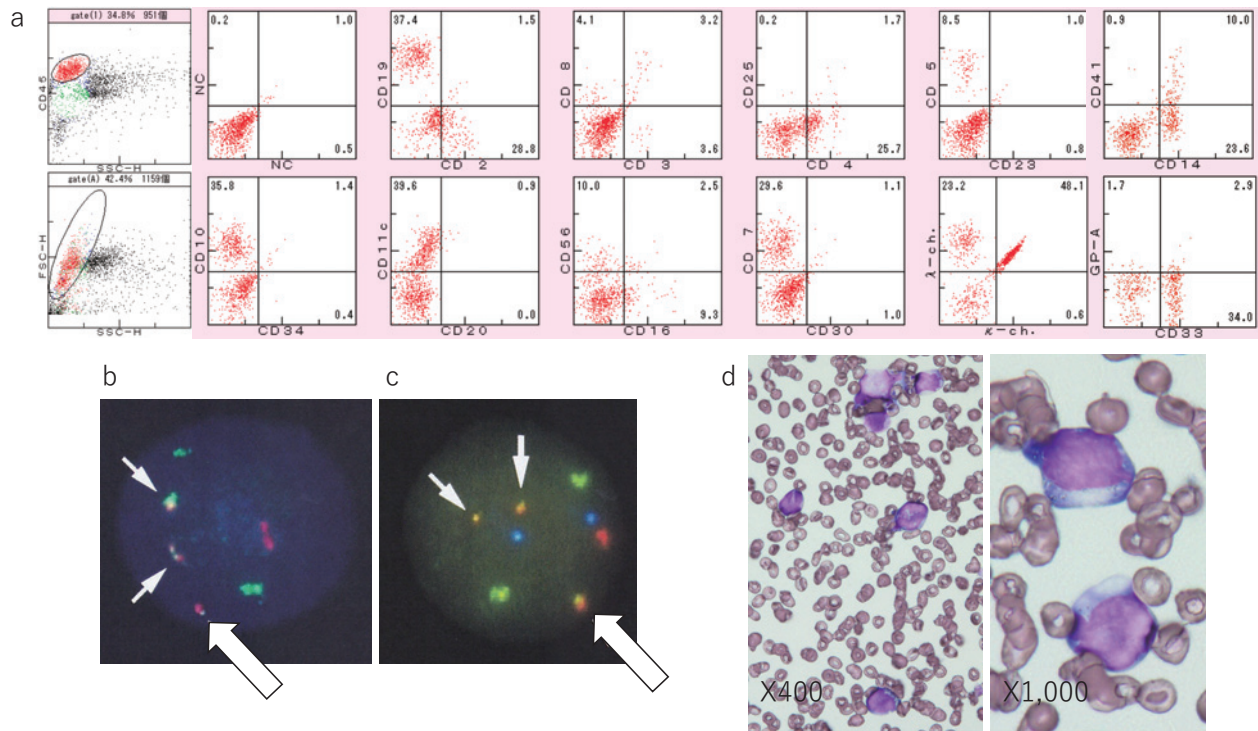


図3 臍帯血移植後 day24 の骨髄検査. a. リンパ球・単球ゲートを用いたフローサイトメトリーによる分類では CD19, D10 陽性, λ 鎖陽性の細胞を認めた. b. FISH 検査により *IgH/BCL2* 再構成 (大矢印), c. *IgH/MYC* 再構成 (大矢印) を認めた. d. 骨髄塗抹標本 (May-Grunwald Giemsa 染色)

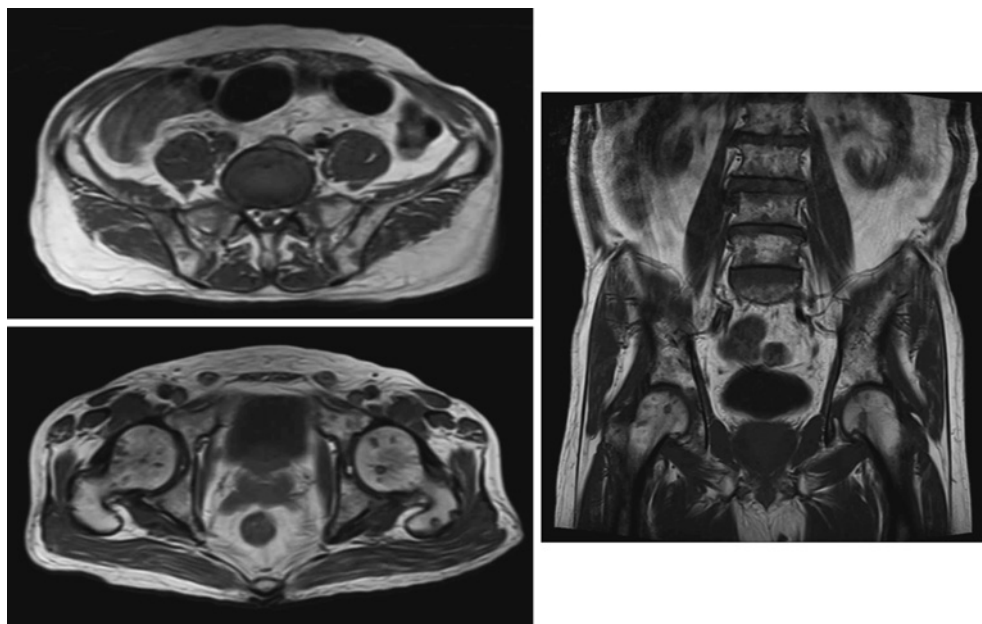


図4 臍帯血移植後 day24 の MRI 画像. 腰椎, 骨盤骨および大腿骨には T1W1 にて低輝度を示す領域の多発を認めた.

たが, 経過を通して抗 B 抗体の出現はなかった.

考 察

本症例は, FL から DLBCL に組織学的に形質転換し, allo-HSCT 後再発時に *BCL2*, *MYC* の転座が判明した

高齢者である. 再発・治療抵抗性の *BCL2*, *MYC* の転座が生じた DHL であり, ASCT 後も 4 年生存率が 25% と極めて予後不良である⁹⁾. また, 本症例は CT にてリンパ節腫脹等を認めず骨髄生検にて再発と診断した. 再発部位による移植後生存率や, 骨髄のみの再発を文

献的考察できなかつたが, allo-HSCT 後再発の場合, 90% にリンパ節再発を認め, その内1つ以上の節外再発は78%で, 骨髄は8%を占め肺に次いで多い臓器であったと報告されている¹⁰⁾.

また, RICによるallo-HSCT(RIST)を選択したが, RICでTRMを減少させ寛解を維持させる可能性が示唆されている¹¹⁾. また, FLから形質転換したDLBCLについては, 少数例の解析ではあるがRIST後4年無増悪生存率が61%とする報告も見られる¹²⁾. また, DHLに対してもASCTを併用した大量化学療法が有効でないものがある⁹⁾が, allo-HSCTによる免疫療法の効果があることも示されている¹³⁾.

移植後の再発に対して免疫抑制剤を中止したが, GVHDの発症なく経過した. 48例の難治性アグレッシブリンパ腫に対してRISTが行われた報告では, 再発15例中12例にDLIが実施され, 初発よりDLBCLと診断された5例には奏功を認めず4例に重症のGVHDが発症した. 奏功を認めた3例はFLから形質転換したDLBCLであり, 3例中2例はGVHDを認めず¹²⁾, GVHDとGVLの関係は不明である. また, 悪性リンパ腫allo-HSCT後再発長期生存例72例の解析では81%の症例に免疫抑制剤の減量または中止が行われ, 他の化学療法薬との併用で42%に奏功が得られ, 免疫抑制剤の減量のみでも10例に寛解が得られたと報告されている¹⁰⁾. 免疫抑制剤の中止は有効と考えられるが, GVHDによる有害事象が懸念される. allo-HSCT後再発した悪性リンパ腫175例の解析では, 免疫抑制剤減量を含む非標的治療を受けた37例で, GVHDによる死亡例はなかった¹⁴⁾. CBTの場合は, DLIは不可能であるが, 若年型骨髄単球性白血病でも免疫抑制剤中止のみで再完解に至った症例が報告されており¹⁵⁾¹⁶⁾, 同時にGVHDの低リスク例で同様の効果が期待できると考察されていた. Allo-HSCT後に再発した難治性リンパ腫症例の予後は不良であることが予測されるが, これに対して有効な抗腫瘍薬治療の報告はない. 今後はやはりGVLの有効な誘導が望まれる.

症例はHLA一致CBTであり, GVHDは低リスクであると考えられ免疫抑制剤を中止した. その結果, FLからの組織学的形質転換を生じDLBCLとなり, さらにc-MYCの異常まで引き起こし通常の抗腫瘍薬治療抵抗性の極めて難治なリンパ腫が免疫抑制剤中止によるGVLの誘導で完全奏効となったと考えられた. 症例報告であり, 結論を出すことは困難であるが, 極めて予後不良な再発難治性アグレッシブリンパ腫に対してGVLが極めて有効であったことが予測され, GVLを誘導する治療法の検討が必要であると考えられた.

著者のCOI開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Peggs KS, Mackinnon S, Linch DC: The role of allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*, 128: 153—168, 2005.
- 2) Dreger P, Timothy S, Fenske TS, et al: Cellular immunotherapy for refractory diffuse large B cell lymphoma in the chimeric antigen receptor-engineered T cell era: still a role for allogeneic transplantation? *Biol Blood Marrow Transplant*, 26: e77—e85, 2020.
- 3) Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, et al: High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Blood*, 134: 636—640, 2019.
- 4) Smith SM, Godfrey J, Ahn KW, et al: Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer*, 124: 2541—2551, 2018.
- 5) Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, et al: Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17: 1051—1057, 2011.
- 6) Fukano R, Mori T, Fujita N, et al: Successful outcome with reduced-intensity condition regimen followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma. *Int J Hematol*, 110: 723—728, 2019.
- 7) Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al: Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol*, 22: 2172—2176, 2004.
- 8) Rashidi A, Cashen A: Graft-versus-lymphoma effect can be rapid and potent in diffuse large B-cell lymphoma. *Experimental and Clinical Transplantation*, 4: 460—462, 2016.
- 9) Herrera AF, Mei M, Low L, et al: Relapsed or refractory double-expressor and double-hit lymphomas have inferior progression-free survival after autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 35: 24—31, 2016.
- 10) Wudhikarn K, Brunstein CG, Bachanova V, et al: Relapse of lymphoma after allogeneic hematopoietic cell transplantation: management strategies and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17: 1497—1504, 2011.

- 11) Hamadani M, Saber W, Ahn KW, et al: Impact of pre-transplantation conditioning regimens on outcomes of allogeneic transplantation for chemotherapy-unresponsive diffuse large B cell lymphoma and grade III follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19: 746—753, 2013.
- 12) Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, et al: Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 27: 426—432, 2009.
- 13) Herrera AF, Rodig SJ, Song JY, et al: Outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with double-hit and double-expressor lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 24: 514—520, 2018.
- 14) Epperla N, Hamadani M, Ahn KW, et al: Survival of lymphoma patients experiencing relapse or progression after an allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 24: 983—988, 2018.
- 15) Kanazawa T, Sotomatsu M, Tsukada S, et al: Successful treatment of relapse after bone marrow transplantation in a patient with juvenile myelomonocytic leukemia using graft-versus-leukemia effect. *J J P H*, 15: 206—209, 2001.
- 16) Kawasaki K, Mori T, Takahashi H, et al: Discontinuation of methotrexate after related bone marrow transplantation intensify the graft-versus-leukemia effect in a case of juvenile myelomonocytic leukemia without obvious graft-versus-host disease. *J J P H*, 19: 146—150, 2005.

A CASE OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA TRANSFORMED FROM FOLLICULAR LYMPHOMA WITH SUCCESSFUL GRAFT-VERSUS-LYMPHOMA EFFECT ON EARLY RELAPSE AFTER CORD BLOOD TRANSPLANTATION

*Masaya Maegaki¹⁾, Koji Adachi¹⁾, Koji Kawamura²⁾, Chiaki Tazawa³⁾, Takaya Nishio³⁾,
Nozomi Hamada¹⁾, Kentaro Hara²⁾, Sayaka Suzuki²⁾, Yuzuru Hosoda²⁾, Fumihito Tajima¹⁾,
Tetsuya Fukuda²⁾ and Junji Suzumiya⁴⁾*

¹⁾Stem Cell Transplantation Center, NHO, Yonago Medical Center

²⁾Department of Hematology, Tottori University Hospital

³⁾Division of Clinical laboratory, NHO, Yonago Medical Center

⁴⁾Department of Hematology, Sunkohkai Koga Hospital

Abstract:

A 71-year-old man developed hydronephrosis due to retroperitoneal lymph node swelling. He was diagnosed with follicular lymphoma (FL). However, FL transformed into a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) during chemotherapy. He became refractory to chemotherapy and a large mass was formed in the right anterior chest. Therefore, he was referred to our hospital for an allogeneic hematopoietic cell transplantation (Allo-HSCT). After complete response/unconfirmed with radiation therapy for tumor, he received cord blood stem cell transplantation (CBT) following a reduced intensity conditioning regimen with fludarabine, melphalan, and total body irradiation and tacrolimus with mycophenolate mofetil for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis. On day 16 after CBT, his neutrophil count engrafted. However, his lactate dehydrogenase levels (LDH) elevated, and on day 23, bone marrow biopsy showed mixed donor chimerism and fluorescence in situ hybridization demonstrated both *MYC* and *BCR* gene fusion. We discontinued immunosuppressants on day 26. His LDH level decreased, and bone marrow biopsy showed full donor chimerism on day 55 with no evidence of GVHD. We think the graft-versus-lymphoma (GVL) effect was induced only by discontinuation of the immunosuppressants. The methods of induction of GVL to treat early relapse of lymphoma after Allo-HSCT need to be developed in a future study.

Keywords:

graft-versus-lymphoma effect, malignant lymphoma, relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation