

症例報告

血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の単剤抗腫瘍薬

purine nucleoside phosphorylase 阻害薬により

EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) を合併した 1 例

勝山結慧<sup>1)</sup> 貫井友貴<sup>2)</sup> 近川由衣<sup>2)</sup> 山崎雅英<sup>2)</sup> 神野正隆<sup>3)</sup> 川村研二<sup>4)</sup> 上田善道<sup>5)</sup> 石山謙<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>恵寿総合病院 2021 年度臨床研修医 <sup>2)</sup>恵寿総合病院 血液内科 <sup>3)</sup>恵寿総合病院 消化器内科

<sup>4)</sup>恵寿総合病院 泌尿器科 <sup>5)</sup>恵寿総合病院 病理診断科 <sup>6)</sup>金沢大学血液内科

【要旨】

70 歳代，男性。X 年 9 月，左頸部リンパ節腫脹を自覚，11 月に当科を受診した。リンパ節生検で，CD30 陽性末梢性 T 細胞リンパ腫 (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified : PTCL-NOS) と診断された。X+1 年 1 月より A+CHP 療法を開始した。6 コース終了後，残存病変のため，同年 6 月 purine nucleoside phosphorylase 阻害薬であるフォロデシンが開始された。一時リンパ節の縮小がみられたが，同年 12 月 37°C 台の発熱が出現した。CT で大動脈周囲～両側腸骨領域・鼠径部にリンパ節腫大を認め，骨髓生検で異型リンパ球浸潤が観察され，病理セカンドオピニオンで血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma : AITL) と診断された。AITL 再燃と診断され，histone-deacetylase inhibitor であるロミデプシンに変更された。X+2 年 3 月，腹痛・便通異常と血尿を来し再入院となった。精査の結果，下部消化管内多発腫瘍，尿管内腫瘍と肺野の小結節を認めた。下部消化管内視鏡検査で潰瘍性病変を複数認め，その生検で，EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) と診断された。X+2 年 5 月より，リツキシマブ単剤療法が施行され，病変の縮小が得られた。再発難治性 T 細胞性リンパ腫に対する単剤分子標的薬は患者の QOL 維持と PFS に寄与するが，EBV 関連リンパ増殖性疾患の合併に留意する必要がある。

Key Words : EBV 関連リンパ増殖性疾患，AITL，単剤分子標的薬

【はじめに】

WHO 分類 (2017) におけるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified : DLBCL, NOS) は，本邦の全非ホジキンリンパ腫のうち 3 割強を占める，もっとも発生頻度の高い病型である。EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特異型 (EBV positive DLBCL, NOS) は DLBCL の亜型の 1 つである。今回，再発難治性 T 細胞性リンパ腫に対する purine nucleoside phosphorylase 阻害薬であるフォロデシ

ンの投与後に発症した EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特異型の症例を経験したので報告する。

【症例】

患者：70 歳代，男性

主訴：腹痛，排便困難，血尿

既往歴：高血圧，発作性心房細動，右変形性股関節症

飲酒，焼酎ロックで 1 杯程度/日，喫煙，20 本/日×

約 40 年。60 歳頃から禁煙している。

常用薬：フルコナゾール，エソメプラゾールマグネシウム水和物，フェブキソタット錠，酸化マグネシウム錠，アシクロビル，スルファメトキサゾール，ニフェジピン，ダビガトランエテキシラートメタン

スルホン酸塩  
アレルギーなし。

現病歴：X 年より CD30 陽性末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified：PTCL-NOS）で当院血液内科に通院中。

X+1 年に、ブレンツマブベドチン-シクロホスファミド/ドキシソルピシン/プレドニゾロン療法（A+CHP 療法）を計 6 コース施行した後、残存リンパ節腫脹に対しフォロデシンを開始した。一時リンパ節縮小が得られたが、同年 12 月 37°C 台の発熱と CT で大動脈周囲～両側腸骨領域と鼠径部にリンパ節腫大を認め、骨髓生検で異型リンパ球浸潤を認めた。病理セカンドオピニオンで発症時リンパ節、骨髓浸潤細胞とも血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫（angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL）との診断となった。以上の病理所見より AITL 再燃と診断され、histone-deacetylase inhibitor であるロミデプシンに変更された。X+2 年 3 月腹痛・便秘異常と血尿が出現したため、精査目的で入院となった。

入院時現症：身長 163.2 cm，体重 56.4kg，意識清明，体温 37.2°C，血圧 111/70mmHg，脈拍 111 回/分，SpO<sub>2</sub> 99%。

咽頭：発赤なし，扁桃腫大なし。

頸部：甲状腺腫大なし。

体表リンパ節に有意なリンパ節腫脹は認めない。

胸部：肺音正常，心音正常。

腹部：やや硬で上腹部に軽度圧痛を認める。

腎叩打痛ないが右腰部に腎叩打痛と異なる叩打痛を認める。

入院時血液検査：異常高値には下線，異常低値には二重下線を引いた。

WBC 4630/ $\mu$ l，Neut 80.6%，Eos 0.2%，Bas 0.2%，Lymph 9.3%，Mon 9.7%，RBC 304 x10<sup>4</sup>/ $\mu$  l，Hb

9.2 g/dl，Plt 32.8 x10<sup>4</sup>/ $\mu$  l CRP 2.8 mg/dl，Na 135 mEq/l，K 4.6 mEq/l，Cl 102 mEq/l，Ca 8.4 mg/dl，BUN 17.5 mg/dl，Cr 1.33 mg/dl，eGFR 41，UA 3.7 mg/dl，AST 30 IU/l，ALT 19 IU/l，ALP 477U/L， $\gamma$ -GTP 333 IU/l，LDH 270 IU/l，CK 27 IU/l，TP 6.7 g/dl，Alb 3.6 g/dl，IgG<sub>4</sub><5mg/dl，RF 4 IU/ml，抗核抗体<40 倍，CEA 2.9 ng/ml，AFP 2.3 ng/ml，PSA 4.45 ng/ml，sIL-2R 639 U/ml，EBV-VCA-IgG 1280 倍，EBV-VCA-IgA 40 倍，EBV-VCA-IgM<10 倍，EBV-EA-IgG <10 倍，EBV-EA-IgA < 10 倍，EBA-EA-IgM < 10 倍 EBV 核酸定量 4X10<sup>2</sup> コピー/ml（全血）

尿検査：尿沈渣 赤血球>100/HPF，赤血球形態 均一赤血球，白血球 10-19/HPF，扁平上皮 1-4/HPF，細菌(±)，硝子円柱 0-1/LPF，封入体細胞(+)

入院時の腹部 CT（図 1a～c）：下行結腸に壁肥厚と周囲脂肪織濃度の上昇を認める。両側の尿管拡張と水腎症を認める。

FDG-PET/CT（図 1d）：下行結腸に小結節状の FDG 集積（eSUVmax4）とリング状の FDG 集積（eSUVmax14）を認める。

下部消化管内視鏡（図 1e～f）：5ヶ所に潰瘍性腫瘍性病変を認める。

下部消化管内腫瘍性病変の病理組織所見（図 2）：HE 染色では、肥大した核小体を有する大型で、潰瘍形成部位にびまん性に増殖している異型リンパ球を認める。免疫染色では、大型異型リンパ球は CD20 陽性，CD30 部分陽性で EBERs 陽性を認める。

治療後経過（図 3）：下部消化管内視鏡検査で得られた生検組織の病理免疫組織診断より，EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（EBV positive DLBCL）と診断され，リツキシマブ 600mg/body を計 3 回，その後リツキシマブ-シクロホスファミド/ドキシソルピシン/ビクリスチン/プレドニゾロン

（R-CHOP）療法，リツキシマブ単独投与，リツキシマブ-減量 CHOP（R-miniCHOP）療法の計 6 コースの化学療法が施行された。治療開始 7 週間後の下部消化管内視鏡では，治療開始前に最大であった病変のみ潰瘍性病変として残存し，3/4 周性から 1/4

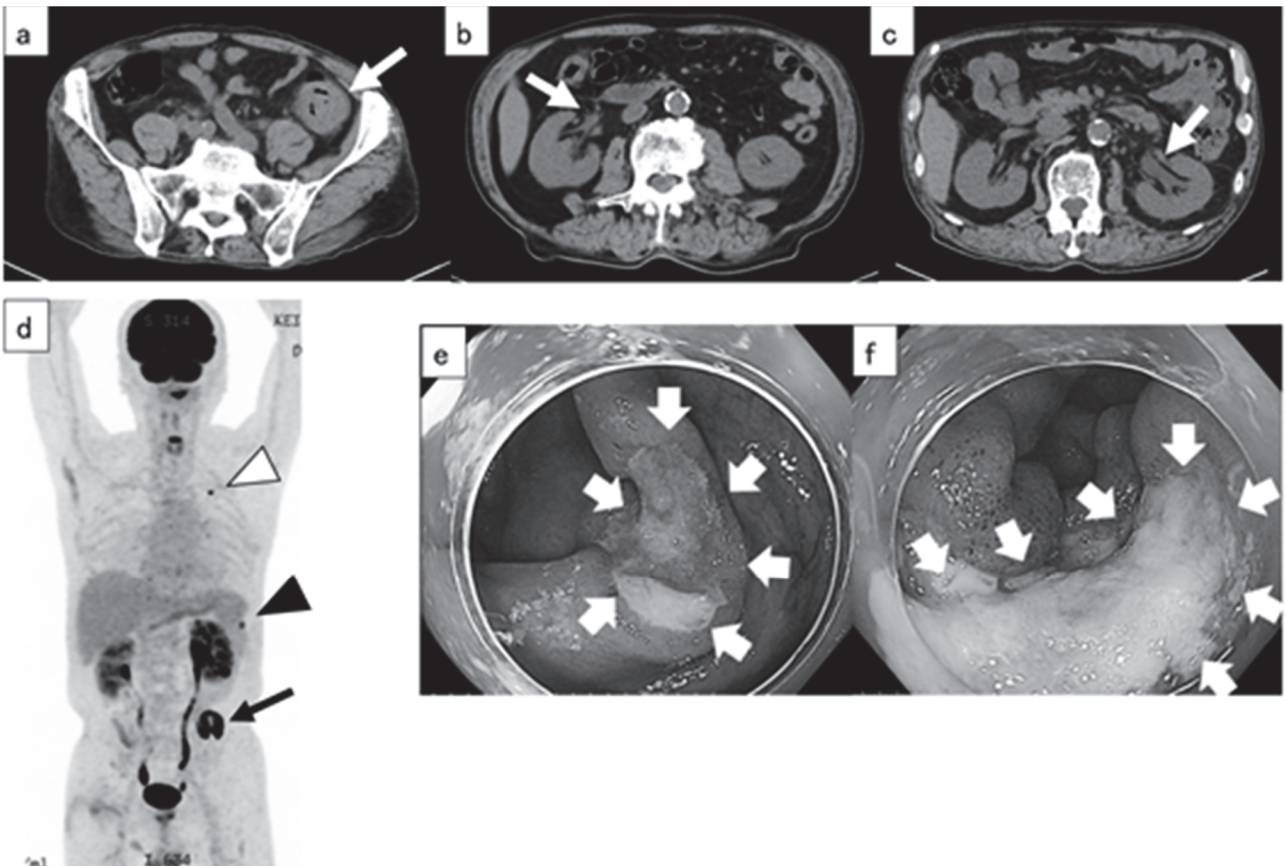


図1 入院時検査所見

- a. 腹部 CT：下行結腸に壁肥厚と周囲脂肪織濃度の上昇認める。(矢印)
- b. 腹部 CT：右尿管拡張(矢印)      c. 腹部 CT：左尿管拡張(矢印)
- d. FDG-PET：左肺上葉に小結節状の FDG 集積(△)，下行結腸に小結節状(▲)とリング状の FDG 集積 (矢印) を認める。
- e~f. 下部消化管内視鏡検査 下部消化管で5ヶ所に腫瘍性病変 (白矢印) を認める。

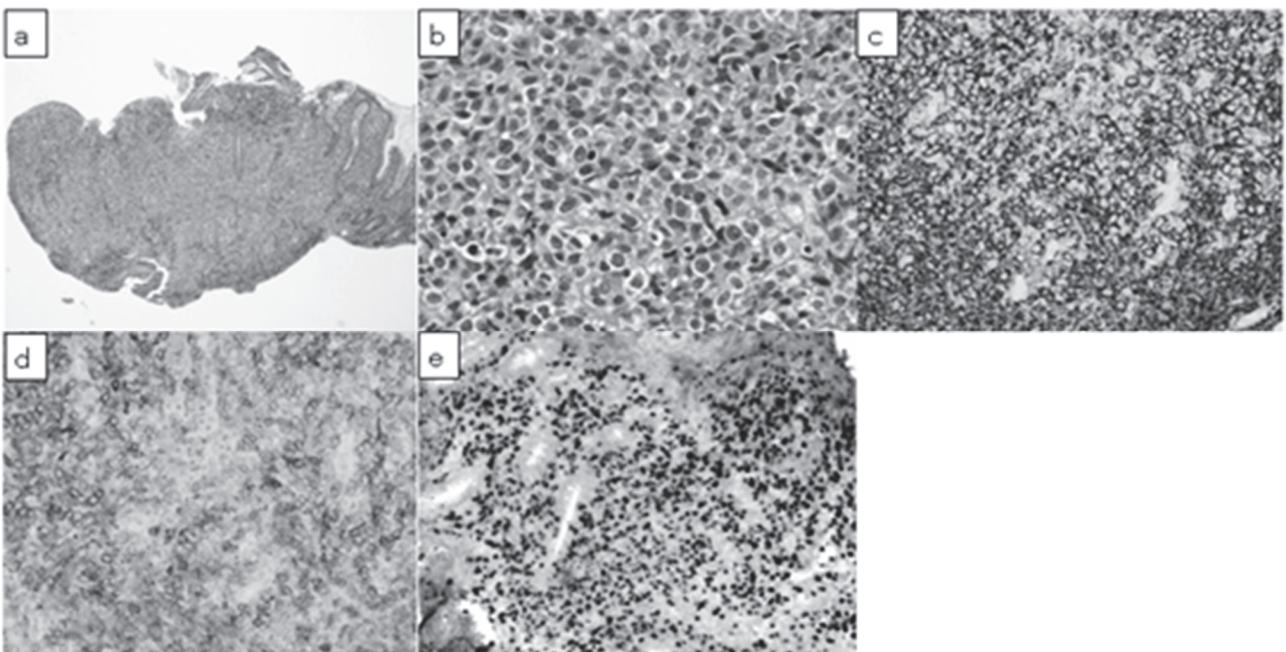


図2 下部消化管の腫瘍性病変の病理組織所見

- a. HE 染色弱拡大像で、潰瘍形成性の異型リンパ球のびまん性増殖を認める。
- b. HE 染色強拡大：肥大した核小体を有する大型異型リンパ球のびまん性浸潤を認める。
- c. CD20 免疫染色：CD20 陽性を認める。      d. CD30 免疫染色：CD30 部分陽性を認める。
- e. EBERs：EBERs 陽性を認める。

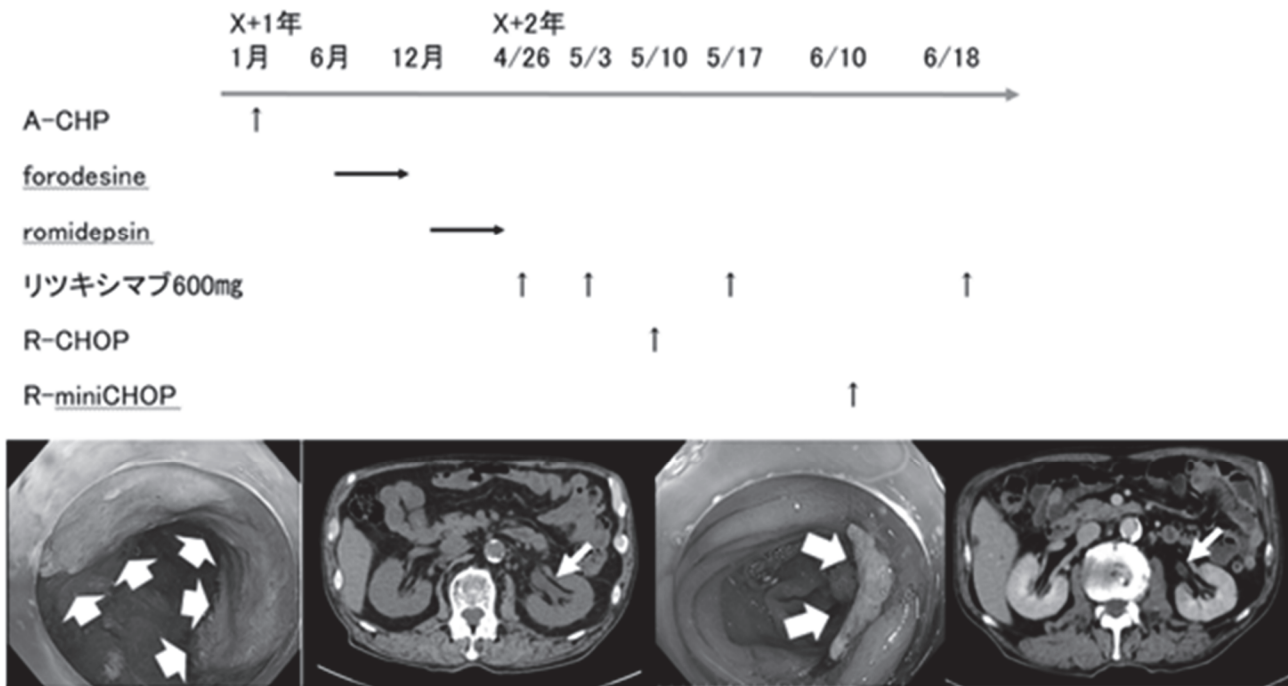


図3 臨床経過

X+1年1月より、AITLに対して、A-CHP, forodesine, romidepsinを開始した。EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断された後、リツキシマブ, R-CHOP, R-miniCHOPで治療開始して約7週間後、治療開始前に最大であった病変のみ潰瘍性病変として残存し、3/4周性から1/4周性まで縮小していた。腹部CTで水腎症の改善を認める。

周性まで縮小していた。腹部CTでは水腎症の改善を認めた。

【考察】

EBV-positive DLBCL, NOSは従来のEBV-positive DLBCL of the elderlyに置き換わって2017年WHO悪性リンパ腫に分類された<sup>1)</sup>。EBVに対する免疫学的異常が発症に関与するB細胞リンパ増殖性疾患である。DLBCLにおいてEBV-positive DLBCL, NOSの出現頻度は約2.5~14.0%で、疫学的には東アジア人、50歳以上の男性に発現しやすい。病理学的評価、EBERsの検出が診断の基準になる<sup>2)3)</sup>。鑑別としては、形質芽細胞性リンパ腫、慢性炎症に伴うDLBCL、原発性滲出性リンパ腫が挙げられる。本症例においては、X+2年3月腹痛・便通異常と血尿が出現したため、血管免疫芽球性細胞性リンパ腫の増悪を考えたが、腸管病変部の生検でEBERs陽性でEBV-positive DLBCLの診断につながった。

EBV + DLBCL, NOSの患者は、EBV陰性DLBCLの患者と比較して、臨床病期の進行、節外

病変の高出現、パフォーマンスステータス不良などを伴うことが多い。治療に関しては、EBV陰性DLBCLの患者と同じガイドラインに従って病期を決め、治療を行なう。しかし、同一化学療法を実施した場合でも、EBV陽性の患者の方がEBV陰性の患者よりも予後が不良である<sup>3)4)</sup>。本症例においては、高齢者で認知機能低下とパフォーマンスステータス不良を考慮し、リツキシマブ4コースにCHOP療法または減量CHOP療法を行うこととした<sup>5)</sup>。リツキシマブ600mgを4回、R-CHOP1回、R-miniCHOP1回を投与した。治療開始して約7週間後、下部消化管内視鏡で最大と指摘された病変のみ、潰瘍性病変として残存していたが、3/4周性から1/4周性まで縮小しており、腹部CTでは水腎症の改善を認めた。その後、リツキシマブ単剤を隔月に施行し、X+3年11月の時点で、頸部~骨盤CTの画像評価では、明らかな再燃はみられずに経過良好である。

X+2年3月腹痛・便通異常と血尿の出現時、当初はAITLの再燃だと考えた。しかし、消化管病変の生検でEBウイルス関連B細胞性リンパ腫(DLBCL)



と診断された。腹部 CT で指摘された水腎症を来した尿管周囲の病変部は生検ができなかったが、原疾患の AITL か EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫のいずれかが考えられる。しかし、消化管病変と同時期に出現した新規病変であり、化学療法後に水腎症の改善が認められたことから、血尿、腹部 CT で指摘された水腎症を来した病変も EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫が考えやすい。

AITL の治療については、初発 AITL における標準治療は未確立であり、CHOP または CHOP 類似療法などの多剤併用化学療法がこれまでの治療実績から最も頻繁に使用される。再発難治性 AITL の標準治療も同様に未確立で、救済化学療法、自家移植、新規分子標的薬、新規免疫チェックポイント阻害薬、CD5 や CD30 を標的とする CAR (chimeric antigen receptor) -T 細胞療法等の多様な新規治療法から、有効性と副作用の特性を考慮して使い分けがなされている<sup>6)</sup>。本症例においては、初発時に A+CHP 療法、再燃時にフォロデシン、ロミデプシンを投与した。フォロデシンは、ヒト T 細胞の増殖に関与すると考えられている purine nucleoside phosphorylase を阻害し、細胞内に蓄積された 2'-デオキシグアノシン (dGuo) がリン酸化され、2'-デオキシグアノシン三リン酸 (dGTP) が蓄積されることにより、アポトーシスが誘導され、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。フォロデシンは主に T 細胞のアポトーシスを誘導し、リンパ球数の減少により、免疫抑制を惹起し、感染及び続発性 B 細胞リンパ腫のリスクを高める可能性がある<sup>7)</sup>。ロミデプシンは、ヒストン脱アセチル化酵素である Histone Deacetylase (HDAC) の活性を阻害する。HDAC 活性阻害による細胞周期停止及びアポトーシスへの誘導が生じ、腫瘍増殖を抑制すると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない<sup>8)</sup>。本症例のようにフォロデシン治療後の発症ではないが、フォロデシン単剤治療中に EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫が発症するという報告もある<sup>7)</sup>。ロミデプシンは投与下では EBV 再活性化による重篤な副作用は報告されている<sup>6)</sup>。しかし、EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫発症の報告は検索した限り、見ら

れなかった。

EBV は B 細胞に感染し、大部分の場合は無症状で生涯にわたって潜伏感染する。しかし、加齢や免疫機能低下などの要因により、EBV 関連性リンパ増殖性疾患を発症する場合がある<sup>9)</sup>。また、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫は EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫と合併することがある。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の診断時または治療後に EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫が発症することがある<sup>10)</sup>。本症例は、再発難治性血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に対して、多剤併用化学療法、分子標的薬治療後に発症した EBV + DLBCL, NOS である。発症原因については、加齢、免疫機能低下、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と合併していた可能性のほか、フォロデシンによる治療が EBV-DLBCL を惹起した可能性も考えられる。

また EBV + DLBCL, NOS の主な節外病変部位は、発生率高い順に皮膚 (13%)、肺 (9%)、胸水 (9%)、胃 (9%)、扁桃 (8%) である<sup>3)</sup>。本症例は血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫のフォロデシン治療後に発症した消化管、尿管周囲の EBV 陽性 DLBCL の稀な一例だと考える。

血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫のフォロデシン治療後に新たに病変が出現した時には、AITL の再燃以外に EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫も考慮する必要がある。

### 【結語】

血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の単剤抗腫瘍薬 purine nucleoside phosphorylase 阻害薬投与後に EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) を合併した 1 例を経験した。再発難治性 T 細胞性リンパ腫に対する単剤分子標的薬は患者の QOL 維持, PFS に寄与するが、新たに病変が出現した時に EBV 関連 DLBCL/B 細胞性リンパ増殖疾患の合併に留意する必要がある。

### 【文献】

1) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed.

Revised edited by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al international agency for research on cancer lyon, 2017.

Case Rep Intern Med 8: e002533, 2021. DOI: 10.12890/2021\_002533.

2) Malpica L, Marques-Piubelli ML, et al.: EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2022 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 97:951-965, 2022. DOI: 10.1002/ajh.26579.

3) Gallamini A, Juweid M, editors. Lymphoma. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021. DOI: 10.36255/exon-publications.lymphoma.2021

4) Bourbon E, Maucort-Boulch D, Fontaine J, et al.: Clinicopathological features and survival in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. Blood Adv 5:3227-3239, 2021. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004515.

5) 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版

6) 加藤光次: 末梢性 T 細胞リンパ腫における 診断と治療の進歩. 日内会誌 110: 1418~1425, 2021

7) Maruyama D, Tsukasaki K, Uchida T, et al.: Multicenter phase 1/2 study of forodesine in patients with relapsed peripheral T cell lymphoma. Ann Hematol 98: 131-142, 2019. DOI: 10.1007/s00277-018-3418-2

8) 呂時空, 中山直樹, 阿知和宏行, 他: ロミデプシン (イストダックス® 点滴静注用 10 mg) の薬理的 / 薬物動態学的特性および臨床試験成績. 日薬理誌 151: 122-129, 2018

9) Ito M, Kudo K, Higuti H, et al.: Proteomic and phospholipidomic characterization of extracellular vesicles inducing tumor microenvironment in Epstein-Barr virus-associated lymphomas. FASEB 35: e21505, 2021. DOI: 10.1096/fj.202002730R

10) Hashimoto A, Asai S, Tanaka Y, et al.: Epstein-Barr Virus-Positive Adrenal Diffuse Large B-Cell Lymphoma after Treatment for Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. Eur J