

事例1（9月3日・金曜日に提示）

Aさんは初期研修を終え、泌尿器科で移植医療の専門家を目指しています。

Aさんの受け持っていた36歳の女性患者は、巣状分節性糸球体硬化症の進行に伴う慢性腎不全のため血液透析を受けていましたが、ドナーが見つかり死体腎移植を受けました。導入免疫抑制のためにバシリキシマブが投与され、その後初期免疫抑制のためタクロリムス、ミコフェノール酸、プレドニゾロンが用いられました。移植腎は生着し、血清クレアチニンは1.4mg/dlとなって退院、外来での管理に移行しました。

キーワード

- ☐ 泌尿器科
- ☐ 移植医療
- ☐ 巣状分節性糸球体硬化症
- ☐ 慢性腎不全
- ☐ 血液透析
- ☐ ドナー
- ☐ 死体腎移植
- ☐ 免疫抑制
- ☐ 導入
- ☐ 維持免疫抑制
- ☐ バシリキシマブ
- ☐ タクロリムス
- ☐ ミコフェノール酸
- ☐ プレドニゾロン
- ☐ 生着
- ☐ 血清クレアチニン
- ☐ 退院
- ☐ 外来管理

解説

今年のテュートリアルでは、臓器移植における免疫抑制と**移植後リンパ増殖性疾患**（Post-transplantation lymphoproliferative disorder: PTLD）を採り上げます。事例の経過は、症例報告のある実在例^{1, 2)}を参照していますが、典型的な事例と齟齬が生じない範囲で細部の記述は簡略化や変更を加えています。

移植後リンパ増殖性疾患は、臓器または骨髄移植後の外因性（即ち原発性でない）免疫抑制状態に伴って生じる、生命の危機に関わる異常なリンパ球増殖性疾患の総称です。PTLDは、臓器移植（solid organ transplantation: SOT）または同種異系造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic

stem cell transplantation: allo-HSCT)の何れにも合併し得ますが、両者でPTLD発症の頻度や生じる病態に相違があります。

SOTやallo-HSCTを受けた患者は長期間にわたる免疫抑制療法の対象となるため、悪性腫瘍の発生頻度が高まります。SOTレシピエントに見られる悪性腫瘍で最も割合が高いのはリンパ腫で、21%を占めますが、免疫抑制を受けていない男性と女性で、悪性腫瘍に占めるリンパ腫の割合がそれぞれ5または4%であるのに比較すると、明らかに頻度が高まっています³⁾。一般人口と移植レシピエントの腫瘍発症頻度を比較するのは難しいことですが、大規模な登録制度を利用した解析では、移植レシピエントにおける悪性リンパ腫の発症率は、非移植患者群と比較して、非ホジキンリンパ腫で10倍、ホジキンリンパ腫で4倍という推計があります³⁾。

PTLDで異常増殖を起こすリンパ系細胞の大多数(およそ90%)はレシピエントのEBウイルス感染Bリンパ球に由来し、EBV特異的Tリンパ球機能の低下が発症に関係します⁴⁾。SOTの患者では、この免疫学的欠損は拒絶反応の抑制のために使われる免疫抑制薬が原因であり、allo-HSCTの場合は強力な化学療法や放射線療法、及び移植片対宿主病防止のために行われるドナー細胞からのTリンパ球除去や、免疫抑制薬の使用が原因となります。興味深いことに、allo-HSCTにおいてドナー由来細胞からT細胞とB細胞の両方を除去した場合は、T細胞のみを除去した場合に較べてallo-HSCT後のPTLDの頻度が減少します。

成人のSOTレシピエントでは、PTLDは全患者の10～15%に見られ、最も頻度が高いのは小腸移植後(20%)、続いて肺移植(10%)、心臓移植(6%)、肝移植(2.8%)の後と報告されていますが、腎移植後のPTLDも2.3%の頻度で認められます。小児の移植では、レシピエントがEBVに未感作である頻度が高いことを反映して成人の場合よりPTLDの頻度は有意に高まります⁵⁾。SOT後のPTLD発症は1年以内が最も多いとされてきましたが、最近のデータによれば、中央値は移植から30ないし40ヶ月後とされています。SOT後のPTLD発症時期は二相性に分布し、最初のピークは2年以内に、2番目のピークは移植後5～10年に見られるという見解もあります⁶⁾。一方、allo-HSCT後のPTLDの頻度は0.5～2.5%程度で、発症はより早く、大半の例は移植から2～6ヶ月で発症します^{4,5)}。

PTLDの病理学的形態は多様で、WHOではこれを、初期病変(5%)、多型性(polymorphic)PTLD(15～20%)、単形性(monomorphic)PTLD(70%以上)、及び稀な古典的ホジキン病に分類しています⁵⁾。初期病変には形質細胞増殖症や伝染性単核球症様病変が含まれ、単形性PTLDではびまん性大細胞B細胞リンパ腫が最も多く見られますが、バーキットリンパ腫もあり得ます。臨床的には節外性リンパ腫の頻度が高いのもPTLDの特徴で、これはリンパ腫細胞が免疫学的監視から逃れて増殖するという病態生理から当然予測されることであり、AIDS患者におけるリンパ腫の特徴とも一致します。

PTLDの臨床経過は病変の多様性からも個体差が大きく、予後予測は困難です。フランスで腎移植後のPTLD患者500名を解析したデータによれば、患者年齢(>55歳)、血清クレアチニン値(>1.5g/dl)、LDH高値、病理学的単形性、リンパ腫全身播種の有無などが予後因子であり、リスク因子の多寡によって、5年生存率は92%(リスク因子無し)、83%(リスク因子一つ)、59%(リスク因子3つまで)、25%(リスク因子4つ以上)となるとされています⁵⁾。中枢神経系が冒されている場合は予後不良となります。

事例1では、患者が死体腎移植を受けるところから記述が始まります。血液透析を必要とする慢性腎不全の原因には複数の疾患がありますが、現在我が国で最も多いのが糖尿病性腎症(約4割)で、慢性糸球体腎炎、腎硬化症がこれに続きます。ここでは糸球体腎炎の詳しい病因や病理発生、組織分類を学ぶ必要はありません。巣状分節性糸球体硬化症(Focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)は、病変の分布が巣状(focal)、即ち腎皮質の糸球体のうち皮髄境界部に比較的限局した一部の糸球体が侵され、一つ一つの糸球体における病変分布が一部の毛細血管係蹄に限られる(分節性<segmental>: 糸球体の全ての毛細血管係蹄が冒される場合は球状<global>と言う)糸球体腎炎の一群です。このような糸球体病変を呈する疾患の中に、臨床的に高度タンパク尿を伴い、ステロイド治療抵抗性で、徐々に腎機能障害が進行する疾患群が含まれていることが明らかになり、巣状分節性糸球体硬化症の概念が成立しています。

事例1で自己学習の焦点となるのは、移植における拒絶反応抑制の方法です。拒絶反応と移植免疫応答のメカニズムについては、第3週の講義 51, 52 で詳述しますが、拒絶反応抑制のために免疫抑制が必要になることは、学生の皆さんは常識的に理解できるはずです。

移植後の拒絶反応抑制には、旧くは炎症・免疫系の遺伝子発現を全般的に抑制する糖質コルチコイドや、Tリンパ球を除去する抗胸腺細胞抗体が用いられてきましたが、シクロスポリンなどカルシニューリン阻害薬の開発によって、移植医療に大きな変革がもたらされたことはテュータの皆さんも良くご存じと思います。さらに、IL-2 受容体 α 鎖に対する抗体医薬であるバシリキシマブ(商品名「シムレクト」: 欧米で1998年に、日本では2002年に承認)が用いられるようになり、移植後の急性拒絶反応制御法は、以前とは大きく変わったものとなっています。なお、Basiliximabと言う名称から、これがキメラ抗体であることはすぐに推測できないといけません。

現在、腎移植後の急性拒絶反応抑制には、導入として IL-2 受容体阻害薬(または、ハイリスクの場合には抗胸腺抗体によるTリンパ球除去)を用い、移植後初期の免疫抑制にカルシニューリン阻害薬(多くの場合タクロリムス)とミコフェノール酸を用いるのが通常です⁷⁾。大半の症例ではグルココルチコイドも併用しますが、25%程度の症例ではステロイド不使用で拒絶抑制が得られています。

テュータの先生方は、学生の皆さんが週末に IL-2 受容体阻害抗体やカルシニューリン阻害薬の作用機序を自己学習させ、Tリンパ球の活性化と増殖の仕組みを理解させるよう導いて下さい。

事例2（9月6日・月曜日に提示）

移植から16ヶ月経過後、患者は左下肢の脱力感と咽頭痛、及び寝汗を主訴として来院しました。CTによる画像診断で移植腎の尾側に直径6cmの腫瘍が認められ、大腿動脈の周囲を取り囲んでいました。生検を行ったところ、病理診断はアグレッシブ型の非ホジキンリンパ腫で、免疫組織学的解析では腫瘍細胞の大半がCD20陽性、CD79a陽性、*in situ hybridization*でEBERが強陽性でした。

Aさんは、CD20陽性、EBER陽性は、それぞれ何を意味するのだったか考えました。

キーワード

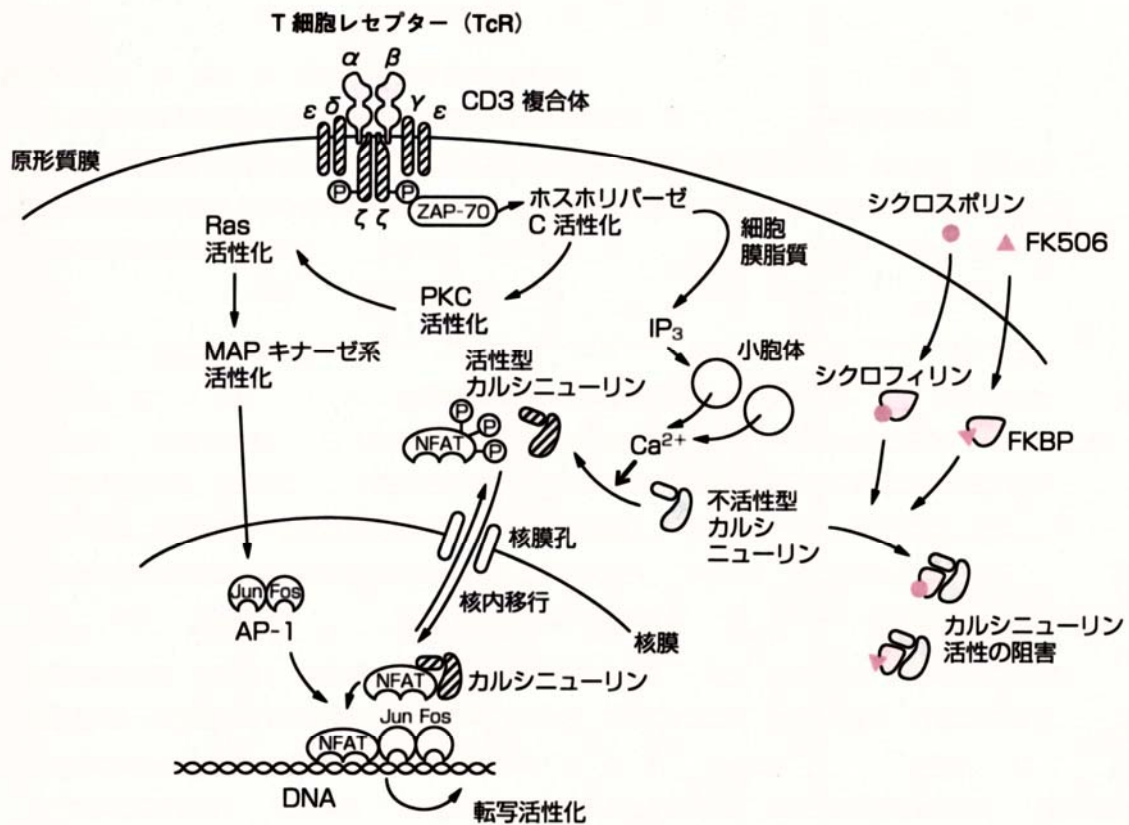
- ☐ 下肢の脱力感
- ☐ 咽頭痛
- ☐ 寝汗
- ☐ CT
- ☐ 画像診断
- ☐ 腫瘍
- ☐ 大腿動脈
- ☐ 大腿動脈周囲を取り巻く組織は何？
- ☐ 生検
- ☐ リンパ腫
- ☐ ホジキン病
- ☐ CD20
- ☐ CD79a
- ☐ EBER

解説

先ずは事例1に関する自己学習の纏めをしましょう。

現在では、腎移植後の急性拒絶反応抑制のため、導入としてバシリキシマブなどのIL-2受容体阻害抗体を用い、移植後の初期免疫抑制にタクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬とミコフェノール酸の併用を行うのが一般的です。

T細胞受容体のシグナル伝達では、TCRに会合するCD3複合体の細胞質内ITAMリン酸化に続いてアダプター分子の会合が起こり、最終的に細胞膜リン脂質であるフォスファチジルイノシトールビスリン酸が分解されてイノシトール3リン酸(IP₃)が形成されます。IP₃が小胞体のリガンド依存性カルシウムチャネルであるIP₃受容体に結合するとカルシウムイオンが放出され、これによってカルシニューリンが活性化します。活性化カルシニューリンは細胞質内のNFATと結合してそのリン酸化を外し、NFATは核内に移行してDNAに結合、転写活性化を起こします。タクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬は、細胞内に取り込まれるとFKBPなどの結合タンパク質と会合し、カルシニューリンの活性化を阻害します。



シクロスポリンとタクロリムスの作用機序

一方、NFAT により転写が活性化される遺伝子のうち、最初に転写が起こるのは IL-2 受容体 α 鎖 (CD25) の遺伝子です。IL-2 受容体は $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$ の3本のポリペプチドから構成されていますが、Tリンパ球で構成的に発現している β 鎖と γ 鎖は、細胞質内にシグナル伝達構造を持つものの、これらだけではリガンドである IL-2 を強く結合することはできません。 α 鎖が発現すると、IL-2 受容体は高親和性となり、TCR からのシグナル伝達により少量ずつ発現するようになった IL-2 を強く結合して、Tリンパ球は分裂増殖を始めます。

ミコフェノール酸はアオカビ属の発酵産物として発見された代謝拮抗薬であり、プリン塩基をデノボ合成する経路の律速酵素である IMP デヒドロゲナーゼを可逆的に阻害します。ヒトに経口投与するには、プロドラッグであるミコフェノール酸モフェチルとし、このエステル結合が生体内で加水分解されるとミコフェノール酸が遊離し、薬理作用を発揮します。

従って、これらを組み合わせることで、同種異系移植片の MHC 分子を認識するアロ反応性 T 細胞の TCR シグナル伝達を抑制して(タクロリムス)、高親和性 IL-2 受容体形成を阻止し、高親和性 IL-2 受容体への IL-2 結合も抑制(バシリキシマブ)することになります。その上で DNA 合成も阻害(ミコフェノール酸)するので、アロ反応性 T 細胞の活性化と増殖が複数の段階で阻害されることになります。

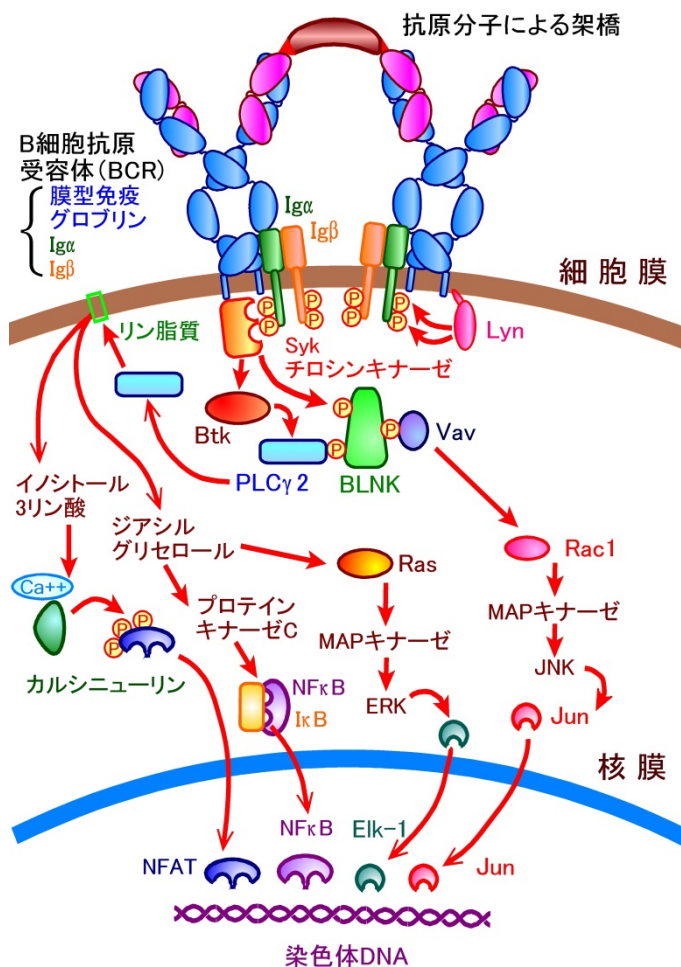
さて、事例1の最後で、急性拒絶も起こらず、移植腎が機能して退院となった患者に、事例2では

移植からおよそ1年半後に異変が生じました。移植腎の尾側に、大腿動脈を取り巻く腫瘍性病変が生じ、これが神経を圧迫することで下肢の脱力を起こしています。

生検で非ホジキンリンパ腫と診断されていますから、まさに PTLD が考えられます。悪性リンパ腫の病理学的分類は、形態像と細胞表面マーカー、遺伝子発現に基づいて行われますが、それらは将来病理学や血液内科学の講義で詳しく学ぶことですので、この段階で分類に踏み込む必要はありません。むしろ、悪性リンパ腫はその生物学的性質から、進行が遅く治療に反応し易いが、標準的アプローチでは治癒に至らないインドレント(くすぶり、慢性)型と、急速に進行するが治療に反応し易く、しばしば治癒可能なアグレッシブ型とに大きく分かれるという知識の方が重要です。くすぶり型の例としては成人 T 細胞白血病・リンパ腫のそれがあり、アグレッシブ型の例としては、バーキットリンパ腫やびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫があります。

ここでは腫瘍細胞が CD20 陽性、CD79a 陽性と言うことですから、B 細胞性リンパ腫であることが明らかです。免疫組織化学における B リンパ球マーカーとして頻繁に用いられる CD20 は、B 細胞分化の初期段階でプロ B 細胞から発現が始まり、形質細胞に最終分化する前までの B 細胞発生及び活性化の全過程で、広く発現している膜分子です。CD20 の機能は正確にはわかっていませんが、4回膜貫通(テトラスパニン)型のイオンチャンネルであり、B リンパ球の細胞膜で他の複数のタンパク質と会合していると言われます⁸⁾。CD20 をコードする *MS4A1* 遺伝子にホモ接合で異常があり、CD20 の発現を欠く原発性免疫不全症の患者は、正常の B 細胞数と血清 IgM 濃度を示しますが、免疫グロブリンのクラススイッチが抑制され、IgG 濃度は低値で、流血中のメモリー B 細胞数も減少していることが知られています。このことから、CD20 は B 細胞の分化には影響を与えないが、その活性化過程に関与すると考えられています。

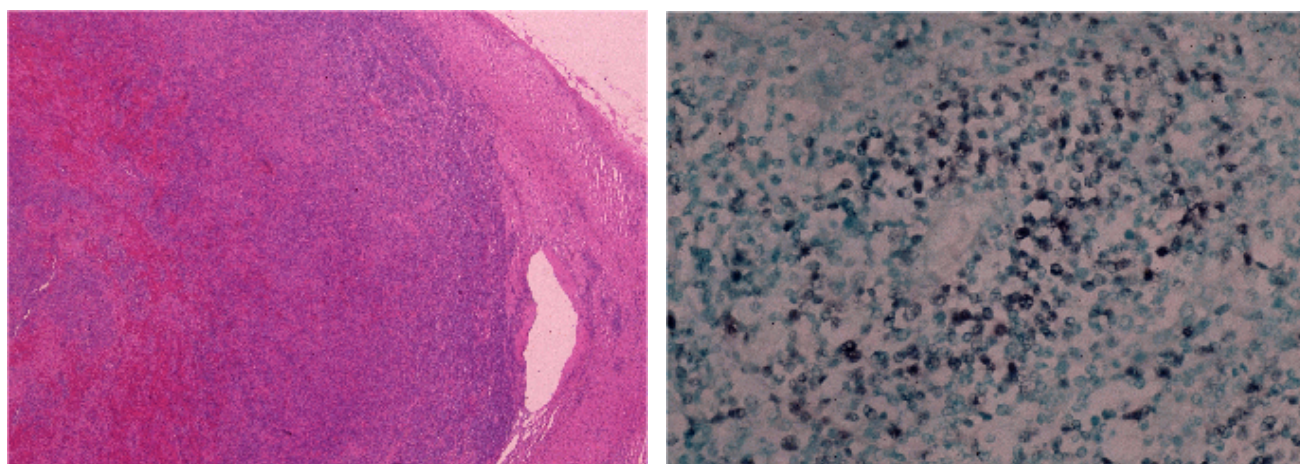
一方、CD79a は、別名 Igα または MB-1 membrane glycoprotein と呼ばれ、B 細胞抗原受容体と細胞膜上で会合して、その細胞質内部分からシグナル伝達を行う分子の一つです。BCR として機能する膜型免疫グロブリン分子は、ナイーブな成熟 B リンパ球ではその細胞質内部分が3アミノ酸残基しかなく、シグナル伝達が出来ません。膜型免疫グロブリンが CD79a (Igα) 及び CD79b (Igβ) と細胞膜上で会合していることにより、これら分子の細胞質内部分に存在する ITAM にリン酸化が起こり、アダプター分子が会合してシグナル伝達が起こります。これについては、既に前週金曜日の講義 24, 25 で、河原講師が説明しています。



EBERs (Epstein-Barr virus-encoded small RNAs: EBER1 と EBER2) は、EB ウイルスゲノムがコードする non-protein coding small RNAs で、潜伏感染の全ての段階で宿主細胞の RNA ポリメラーゼ III によって転写され、宿主細胞タンパク質と ribonucleoprotein (RNP) を形成して、細胞の核に局在しています。EBER1 と EBER2 は、約 170b の長さでポリ A は付加されず、お互いの塩基配列は約 54% の相同性を示します⁹⁾。EBV 潜伏感染細胞での EBERs 発現量は、細胞当たり 10^6 コピー前後と高いので、これを *in situ* hybridization で検出することは、腫瘍組織における EBV 感染の存在を病理標本上で確認するために有用です。

EBERs が何故これほどの高発現を示すのかは未だ未解明ですが、EBERs 発現を欠く EBV は初期感染の成立にも B リンパ球の増殖誘導にも異常がないのに対し、感染細胞の腫瘍化の効率は野生型ウイルスに較べて有意に低下するとされています⁹⁾。EBERs は、バーキットリンパ腫におけるアポトーシス抵抗性の誘導や鼻咽頭癌におけるインスリン様成長因子 (IGF)-1 の発現誘導など、腫瘍化への直接的関与が疑われており、EBER2 は IL-6 の発現誘導を介して B リンパ球の増殖と腫瘍化にも関わると言われています¹⁰⁾。

ここでは EB ウイルスとそれによる腫瘍誘発のメカニズムについて、学生の皆さんが自己学習を進める呼び水として EBERs について調べさせて下さい。



免疫抑制状態で節外性に EB ウイルス関連 B リンパ腫を生じた自験例。副腎に腫瘍が発見され、EBER を強く発現していた。

事例3（9月8日・水曜日に提示）

Aさんは学生時代にEBウイルスについて学んだことを復習しました。EBウイルスは、日本では成人の大半が抗体陽性のはずです。小児期に感染した場合はほとんどが無症状で、一生の間持続感染状態が維持され、上咽頭でウイルスが活性化すると、唾液を介して感染が起こると教わりました。思春期以降に初感染を起こした場合には伝染性単核球症を起こすことがあったはずですが。

Aさんは、EBウイルスはどのようにしてBリンパ球を腫瘍化するのか、またこのウイルスはどのようにして免疫反応による排除を免れ、持続感染状態を維持しているのかに興味を持ちました。

キーワード

- ☐ EBウイルス
- ☐ 抗体陽性
- ☐ 無症候感染
- ☐ 上咽頭
- ☐ 唾液
- ☐ 伝染性単核球症
- ☐ Bリンパ球
- ☐ 腫瘍化
- ☐ 持続感染

解説

EBウイルスは、バーキットリンパ腫、ホジキン病、鼻咽頭癌、胃癌など複数のヒトのがんと関わりを持つ、腫瘍原性のガンマヘルペスウイルスで、学名上はリンフォクリプトウイルス（*Lymphocryptovirus*）属の *Human herpesvirus 4* (HHV-4) に分類されています。*Lymphocryptovirus* という属名の通り、一旦感染が成立するとメモリーB細胞に一生涯わたって潜伏します。

EBVの生活環は、感染者の唾液中のウイルスが食事や接触行為を介して経口的に鼻咽頭粘膜に侵入することから始まります。感染後4～6週間の潜伏期間を経て、ウイルスは扁桃などのBリンパ球と上皮細胞で *lytic* な複製過程を起こし、子孫ウイルス粒子が多数形成されます。この過程では、ウイルス粒子の構造タンパク質を含む80以上のウイルス遺伝子が順次発現しています¹¹⁾。

初感染後には血清中にカプシド抗原 (Viral capsid antigen: VCA) に対するIgMクラスの抗体が検出されるようになり、やがてIgGにクラススイッチが進みます。箸文化の日本では初感染の年齢が低く、3歳までにおよそ70%でVCA IgGが陽性化と言われていましたが、乳幼児の陽性率は年々低下しており、2010年のデータでは、5歳で50%を超える程度となっています¹²⁾。思春期を過ぎると95%以上が抗体陽性となります。乳幼児期の初感染はほとんどが不顕性または極めて軽症ですが、思春期以降に初感染が起こった場合は、およそ40%の例で伝染性単核球症となり、末梢血Bリンパ球の20%までが感染細胞となります。

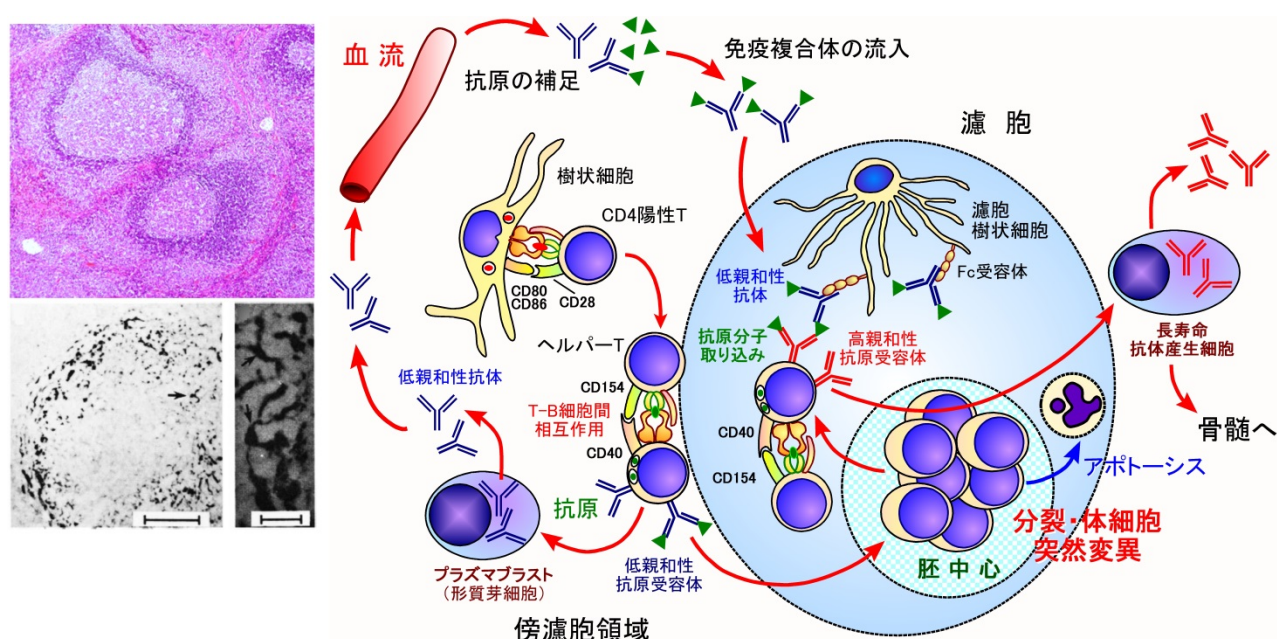
lytic infection の過程で発現していたウイルス遺伝子の発現が制限されて、潜伏感染状態の維持に関わるEBウイルス核抗原 (EB virus nuclear antigen: EBNA) 1が発現するようになると、ウイルス

ゲノムが約 165kbp の環状エピゾームとして核内で複製を続けるようになり、場合によって宿主細胞染色体に組込まれて、潜伏感染の過程に移ります。エピゾームの維持には、EBNA1 と環状 DNA 中の複製開始点 *oriP* のみが必要です。

潜伏感染状態におけるウイルス遺伝子発現パターンには、幾つかの段階があることが知られています^{6,9)}。latency IIb の段階では 6 種類の EBNA タンパク質に加えてアポトーシスの抑制に関わる BHRF1 (別名 viral Bcl2) が発現しており、latency III ではさらに潜伏期膜タンパク質 (Latent membrane protein: LMP) -1, -2A, -2B が発現します。latency IIa では、EBNA1 と LMPs のみが発現しており、latency I に至ると EBNA1 のみが発現してエピゾームを維持します。この間、EBER の発現は常に見られます。

latency III の遺伝子発現パターンが起こっている潜伏感染 B リンパ球は、継続的な増殖を起こします。これには、LMP1 が重要な役割を果たすことが知られています。LMP1 の発現がテトラサイクリンプロモーターの制御下にある組換え EB ウイルスに感染した B リンパ球では、LMP1 の発現が停止すると増殖が抑制されることがわかっています¹³⁾。ところが、このような細胞を CD40L (CD154) で刺激すると増殖を再開することから、LMP1 は CD40 のシグナルを利用しているのではないかと考えられていました。

B リンパ球の活性化と抗体産生細胞への分化における CD40 の役割については、T-B 細胞間相互作用や原発性免疫不全症候群の講義で繰り返し説明します。ウイルス中和抗体など、タンパク質性抗原に対する抗体の産生には、T-B 細胞間相互作用が必要です。細胞膜に発現し抗原受容体として機能する膜型免疫グロブリンの可変部にタンパク質性抗原が結合し、B リンパ球がこれをエンドサイトーシスによって取り込むと、抗原は加水分解され、生じたペプチドが MHC クラス II 分子によって提示されます。同じ抗原ペプチドと MHC クラス II 分子の複合体を認識する CD4 陽性ヘルパー T リンパ球が、このペプチドを提示している B リンパ球と接触すると、活性化して CD40 のリガンドとなる CD40L (CD154) を発現すると同時に、サイトカインを産生します。CD40L 結合のシグナルが CD40 の細胞質部分から細胞内に伝えられることと、ヘルパー T 細胞の産生するサイトカインの



作用により、抗原を結合して取り込んだ B リンパ球は分裂・増殖を開始し、胚中心を形成します。この時、Activation-induced cytidine deaminase (AID) の遺伝子発現が誘導され、免疫グロブリン遺伝子可変部の体細胞高頻度突然変異とクラススイッチが誘導されます。クラススイッチの方向性は、ヘルパーT 細胞の産生するサイトカインの種類によって変わります。AID の遺伝子発現は、IL-4 などのサイトカインによっても、CD40 シグナルによっても誘導されることが示されていますが、CD40 シグナルとサイトカインの相乗効果で高まります。

抗体産生誘導に関する上記のしくみのため、CD40 シグナルの欠損は抗体産生機能の障害に結び付きます。原発性免疫不全症候群の一病型である X 連鎖高 IgM 症候群(X-linked hyper-IgM syndrome)では、X 染色体上の CD154 遺伝子の異常のため CD40L が機能せず、クラススイッチが進行しないため IgG や IgA が低値となります。一方、T 細胞非依存性の抗体産生は持続するため、しばしば IgM のみが高値となるのです。この時、組織学的にはリンパ節に胚中心が見られません。CD40 欠損マウスの B 細胞に LMP1 を発現させると IgG 産生誘導が起こることから、LMP1 は CD40 シグナルを代行する機能があると考えられます。

LMP1 は 6 回膜貫通型タンパク質で、約 200 アミノ酸残基の細胞質内部分を持っています。LMP1 は、CD40 と異なりリガンドの結合無しに細胞内シグナル伝達を起こすことが出来ると考えられています。実際、LMP1 の膜貫通部分と、CD40 の細胞質内部分を繋いだキメラ分子は、CD40L に関わりなく CD40 シグナルを活性化することができます¹³⁾。LMP1 の構成的な発現は細胞にアポトーシス抵抗性を誘導し、マウスの線維芽細胞や血管内皮細胞の形質転換を起こすことから、LMP1 はある種のがん遺伝子産物として機能しうると考えられています。PTLD 患者に見られる B 細胞リンパ腫の多くは、この EB ウイルス潜伏感染の latency III に類似した遺伝子発現パターンを示し⁶⁾、LMP1 が腫瘍性増殖に重要な役割を果たすと考えられます。

しかしながら、EBNAs など latency III 遺伝子発現パターンの産物は免疫原性が高く、その発現は宿主による強い獲得免疫応答の誘導につながります。このため、通常の感染者では latency III 遺伝子発現パターンを発現する細胞は T リンパ球により排除され、感染 B リンパ球のうち latency II の遺伝子発現パターンに移行したものだけが選択されて行きます。これらの細胞は胚中心に移動し、メモリーBリンパ球の表現型を示すようになります⁶⁾。流血中の潜伏感染メモリーB細胞は、口腔咽頭部のリンパ組織との間で再循環を繰り返し、時に再活性化して lytic cycle に入り、唾液中にウイルス粒子を産生して感染源となります。EB ウイルス持続感染状態にある健常人の末梢血中には、およそ 2% の頻度で EB ウイルス特異的 T リンパ球が検出できるとされ¹¹⁾、ウイルスの潜伏感染パターンと宿主 T リンパ球による監視とがせめぎ合いを繰り返していることがわかります。潜伏感染状態で検出される末梢血中の EBV 特異的 T リンパ球が認識するウイルス抗原は、EBNA3 (A, B, C) の頻度が高く、それに続くのが LMP2 であることが知られています。但し、HLA-B*3501 アリルを持つ人では EBNA1 特異的な T リンパ球の頻度が高く(免疫応答遺伝子現象)、実際 PTLD 患者でも HLA-B35 拘束性の EBNA1 特異的 T リンパ球応答が報告されています¹⁴⁾。また、潜伏感染状態で発現する EBV 遺伝子産物に特異的な末梢血 T リンパ球は、CCR7 陽性、CD62L 陽性でリンパ組織に再循環するタイプであり、扁桃組織での頻度上昇が示されています。このことから、口腔咽頭粘膜での EB ウイルス再活性化の制御に T リンパ球が常時重要な役割を果たしていることがわかります。

事例4（9月10日・金曜日に提示）

患者は、移植後リンパ増殖性疾患と診断され、先ずタクロリムスとミコフェノール酸の投与が停止された後、血液内科に紹介して週1回のリツキシマブ点滴静注が4週間続けられました。画像診断の結果腫瘍は著しく縮小し、患者は退院することができました。

Aさんは、リツキシマブの効果に目を見張り、臓器移植後のリンパ増殖性疾患を早期に発見し治療するにはどのような注意が必要なのかと、再度勉強することになりました。

キーワード

- ☐ 移植後リンパ増殖性疾患
- ☐ タクロリムス、ミコフェノール酸投与中止
- ☐ 血液内科
- ☐ リツキシマブ
- ☐ 点滴静注
- ☐ 画像診断
- ☐ 腫瘍縮小
- ☐ 早期発見

解説

PTLDの大部分はEBウイルス関連Bリンパ球増殖症であり、latent III 遺伝子発現を起こしている増殖性のEBウイルス感染Bリンパ球は、宿主Tリンパ球による排除の対象となる訳ですから、EBウイルス関連PTLD患者で先ず行うべきことは、Tリンパ球応答の回復です。従って、治療に当たり最初に行うことは免疫抑制の解除となります。この事例の場合も、タクロリムスとミコフェノール酸の投与が中断されました。

続いて、リンパ腫細胞がCD20陽性であることがわかっていますので、リツキシマブが投与されています。

リツキシマブは、その名称(Rituximab)の通りヒトCD20に対するキメラ抗体で、可変部はマウスに由来し、定常部はヒトIgG1です。日本では、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のCD20陽性B細胞性リンパ増殖性疾患(PTLDが含まれる)、多発血管炎性(ウェゲナー)肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎などに対して保険適応となっています。非ホジキンリンパ腫、リンパ増殖性疾患の治療では、単独での使用の他、化学療法(CHOP)との併用も行われています。リツキシマブは、2011年に、金額ベースでは世界で最も多く販売された抗がん治療薬となっています。

リツキシマブやトラスツズマブ(商品名「ハーセプチン」)など、腫瘍細胞表面分子を標的とする抗体医薬の作用機序として、補体活性化とFc受容体結合能が考えられます。ヒトの免疫グロブリンAイソタイプには機能差があり、IgG1とIgG3は補体活性化能もFc受容体結合能も高いのですが、IgG3には多数のアロタイプがあり、反復免疫で抗アロタイプ抗体が産生される可能性が高いこと、IgG3のヒンジ領域は長く、血中の半減期が他のIgGサブクラスと比較して短いことから、抗体医薬の定常部は多くの場合IgG1が使われます(逆に、補体活性化を抑制するのが目的の抗体医薬で

は、補体活性化能の無い IgG2 と IgG4 のキメラが使われる場合もあります)。実験的な解析では、抗 CD20 抗体による B 細胞除去には補体活性化による細胞膜傷害よりも Fc 受容体を介するオプソニン化の方が重要であるとされていますが¹⁵⁾、ヒトの体内では NK 細胞による抗体依存性細胞傷害反応 (ADCC) も関与している可能性があります。

PTLD の治療法としては、この他に EBV 特異的な T リンパ球の移入や、IFN- α などを用いたサイトカイン治療なども試みられています。また、早期診断のためには血中の EBV DNA 量を PCR によってモニタリングし、その上昇を早期に検出することが重要であると言われています⁴⁾。

事例5（9月13日・月曜日に提示）

それから6年後、Aさんは同じ患者を外来で担当しました。

血清クレアチニンは1.5 mg/dl で eGFR は 38 ml/min、尿タンパク質クレアチニン比は 765.5 mg/g となっており、5mg/day のプレドニゾロンで維持免疫抑制が続いていました。画像診断でリンパ腫再発は認められませんでした。

患者はAさんに、プレドニゾロンを服用しているが、新型コロナウイルスのワクチンを受けても大丈夫かと質問しました。

キーワード

- ☐ 外来
- ☐ 血清クレアチニン
- ☐ 尿タンパク
- ☐ 尿タンパククレアチニン比
- ☐ プレドニゾロン
- ☐ 画像診断
- ☐ 再発
- ☐ ワクチン

解説

この回は、事例4までの纏めを十分に行った上で、症例のその後の経過を示す事例5を提示して下さい。

拒絶反応防止のために行っていた維持免疫抑制が PTLD 発症の原因でしたが、EB ウイルスが細胞増殖に関わっているBリンパ腫で、治療に対して良く反応し治癒が得られる可能性が高いアグレッシブ型でしたので、免疫抑制の解除と抗 CD20 抗体による治療に良く反応して、6 年後にも再発はありませんでした。

この患者は慢性腎不全に対する死体腎移植のレシピエントですが、慢性腎臓病(CKD)における腎機能の評価とステージ分類には、血清クレアチニン、推算 GFR (estimated GFR: eGFR)、アルブミン尿またはタンパク尿などが指標として用いられます。タンパク尿は本来 24 時間または夜間蓄尿を行って定量するべきですが、事例のような外来患者の場合は、随時尿で尿タンパク質クレアチニン比を用いることもあります。

事例5では、血清クレアチニンがやや上昇、eGFR が中等度低下、尿タンパククレアチニン比は顕性タンパク尿に相当しますが、移植腎の機能としては、低下はあるものの比較的保たれており、貧血や血圧上昇、二次性副腎機能低下症などに注視しつつ、経過観察をできる段階であると考えられます。

さて、最後は最近の話題として、腎移植患者における新型コロナウイルスワクチン接種について考えて貰います。一般に、腎移植を受けた患者は慢性腎不全に至る原因となった基礎疾患を持っている可能性が高く、しかも免疫抑制状態にある訳ですから、感染症のハイリスク群であり、新型コロナウイルス感染における重症化リスクも高いと考えられます。一方で、継続的な免疫抑制状態に

あることから、ワクチン接種に対する免疫応答も低下し、十分な発症予防効果が得られない可能性もあります。

これについて、日本腎臓学会では『腎臓病で免疫抑制療法を受けている患者さんへのCOVID-19 ワクチン接種に関する見解』を公表し、

- ・慢性腎臓病(CKD)やステロイドなどの免疫抑制薬を使用している患者は、COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられ、「基礎疾患を有する者」として、高齢者に次ぐ優先接種の対象となる。

- ・COVID-19 ワクチンは生ワクチンではないため、免疫抑制薬使用中でも接種が可能。

- ・免疫抑制状態ではワクチンの効果が限定される可能性が指摘されているが、これらの患者に対するワクチン効果のデータは不足しており、現時点でははっきりしたことはわかっていない。しかし、少なくとも免疫抑制薬使用中に副反応が起きやすくなることは考えにくく、COVID-19 に感染した場合の重症化リスクを考慮すると、ワクチン接種が推奨される。

としています。また、リツキシマブによる治療の影響については

- ・リツキシマブはB細胞を枯渇させ、インフルエンザや肺炎球菌ワクチン接種後の抗体産生を抑制することが知られているため、リツキシマブ使用中の患者については、ワクチン接種時期の検討が必要かもしれない。アメリカリウマチ学会は、リツキシマブ投与の約4週間前にCOVID-19 ワクチン接種を開始し、2回目の接種から2～4週の間隔を空けてリツキシマブ投与を行うことを推奨している。

と述べています。

事例の患者では既にリツキシマブの投与は終わっています。また、しばしば誤解されますが、新型コロナウイルスワクチンによる発症抑制効果は、抗体のみによって得られるものではなく、細胞傷害性Tリンパ球を含めたTリンパ球応答も誘導され、それらがウイルス感染細胞の早期排除に重要な役割を果たすと考えられます。従って、この事例でワクチンの接種を推奨しない理由は無いと言えます。

9月15日(水)のテュートリアルの中には、新たな事例の提示は行いません。事例5に関する自己学習の成果を共有し、事例1から事例5の全体像を考えて、発表会やレポートの構想をまとめて下さい。

文献

- 1) Viknesh Selvarajah, Katie Lake, Sue Robertson, William Carman, Chris Isles, Scottish Renal Registry. Post-transplant lymphoproliferative disorder: case report and review of susceptibility to EBV in the Scottish adult renal transplant pool. **NDT Plus** 2:52–54, 2009.
- 2) 雫 真人, 倉田信彦, 蜂須賀丈博, 橋本好正, 奥村真衣, 松岡 裕, 堀見孔星, 小林孝彰, 打田和治. 剖検で判明した移植後リンパ増殖性疾患. **移植** 54:37-43, 2019.
- 3) Daan Dierickx and Thomas M. Habermann. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. **New Engl. J. Med.** 378:549-562, 2018.
- 4) Stephen Gottschalk, Cliona M. Rooney, Helen E. Heslop. **Annu. Rev. Med.** 56:29–44, 2005.
- 5) Arun K. Singavi, Alexandra M. Harrington, Timothy S. Fenske. Post-transplant Lymphoproliferative Disorders. **Cancer Treatment and Research** 165, 2015; DOI 10.1007/978-3-319-13150-4_13.
- 6) Vikas R. Dharnidharka, Angela C. Webster, Olivia M. Martinez, Jutta K. Preiksaitis, Veronique Leblond, Sylvain Choquet. Post-transplant lymphoproliferative disorders. **Nature Reviews Disease PRIMERS** 2:1-20, 2016.
- 7) **KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients** (www.kdoqi.org).
- 8) Gabriela Pavlasova, Marek Mraz. The regulation and function of CD20: an "enigma" of B-cell biology and targeted therapy. **Haematologica** 105:1494-1506, 2020.
- 9) Waqar Ahmed, Saeed Tariq, Gulfaraz Khan. Tracking EBV-encoded RNAs (EBERs) from the nucleus to the excreted exosomes of B-lymphocytes. **Scientific Reports** 8:15438, 2018.
- 10) Dai Iwakiri, Kenzo Takada. Role of EBERs in the pathogenesis of EBV infection. **Adv. Cancer Res.** 107:119-136, 2010.
- 11) Heather M. Long, Benjamin J. Meckiff, Graham S. Taylor. The T-cell response to Epstein-Barr virus – New tricks from an old dog. **Front. Immunol.** 10:2193, 2019.
- 12) **EB ウイルスによる伝染性単核球症**
(https://www.srl.info/srlinfo/90_virus/sonota/topics/201205.html).
- 13) Ngan Lam, Bill Sugden. CD40 and its viral mimic, LMP1: similar means to different ends. **Cellular Signaling** 15:9–16, 2002.
- 14) Kimberley Jones, Jamie P. Nourse, Leanne Morrison, Do Nguyen-Van, Denis J. Moss, Scott R. Burrows, Maher K. Gandhi. Expansion of EBNA1-specific effector T cells in posttransplantation lymphoproliferative disorders. **Blood** 116:2245-2252, 2010.
- 15) 濱口 儒人. 抗 CD20 抗体が B 細胞を除去する分子機構について. **Jap. J. Clin. Immunol.** 32:29-34, 2009.