

症例報告

骨髄移植13年後に神経鞘腫を発症した悪性リンパ腫の一例

高橋 徹¹⁾, 縄田 涼平¹⁾, 篠原 健次¹⁾, 亀井敏昭²⁾

山口県立中央病院血液内科¹⁾ 同病理科²⁾
防府市大字大崎77 (〒747-8511)

Key words : 骨髄移植, 移植後腫瘍, 神経鞘腫

はじめに

造血幹細胞移植後に発症する悪性腫瘍は、急性白血病、骨髄異形成症候群、リンパ腫などの血液・リンパ系腫瘍および固形腫瘍が知られている¹⁾⁴⁾。その発症の要因としては、免疫不全、ウイルス感染、遺伝的素因、移植前処置としての化学療法および放射線照射、移植片対宿主病 graft versus host disease (GVHD)、免疫抑制剤の使用、などが考えられる¹⁾⁴⁾。しかし、良性腫瘍の発症の報告はなく、その発症の機序および意義は不明である。我々は、悪性リンパ腫に対する同種骨髄移植13年後に神経鞘腫を発症した症例を経験したので報告する。

症 例 30才, 男性

現病歴 1985年, 18才時に非ホジキンリンパ腫, diffuse large cell, stage IV, に対してHLA適合同胞間で同種骨髄移植を山口大学医学部第三内科で受けた。移植前処置としては cyclophosphamide 120 mg/kg, total body irradiation 12 Gy を行った。骨髄移植後の合併症としては急性GVHD はgrade I であり, 軽度の慢性GVHDを認めた。悪性リンパ腫の再発は認めなかった。1988年よりは鼻咽頭, 声帯の狭窄を繰り返す難治性の癥痕性類天疱瘡を発症した⁵⁾。1997年頃より軽度の右腰背部痛を自覚し, 1998年7

月には次第に疼痛が増強し, 両下肢麻痺症状の急速な進行を認めたため, 精査加療目的にて7月14日に入院した。

臨床経過

7月15日のCT及びMRI検査にて胸部脊椎10-11間に鉄垂鈴型の腫瘍を認めた(図1 A, B)。7月22日のミエログラフィでは同部において脊髄を圧迫する硬膜外腫瘍を認めた。7月28日, 下半身麻痺症状の進行が急で起立困難になったため, 同日可及的速やかに腫瘍全摘術が行われた。

摘出腫瘍の病理学的所見では, 腫瘍細胞に異型性はなく, 神経鞘腫 (Antoni B型) であった(図2)。

手術後一両日で, 下半身麻痺は速やかに消失した。

考 案

本症例での非ホジキン悪性リンパ腫は白血病化を起こした stage IV であり, 患者, 家族の同意のもとに同種骨髄移植を施行した。

骨髄移植後の悪性腫瘍の発症は, リンパ増殖性疾患では移植後間もなく, 白血病, 骨髄異形成症候群などでは数年内に, 固形腫瘍では数年～数十年とその時期が異なる¹⁾。

Bhatia ら²⁾ は, 2150例中15例(同種移植1400例中8例, 自家移植750例中7例)に固形腫瘍の発症を認めた。13年間の累積率は5.6%であった。Curtis ら³⁾



図1A: CTスキャンでは、Th10-11間に鉄垂鈴状の砂時計腫を認めた。



図1B: MRI (T1強調画像) にても、神経根を著明に圧迫する腫瘍像が認められた。

は、19229例(同種移植97.2%, 同系移植2.8%)の症例中80例に固形腫瘍の発症を認めた。累積率は10年で2.2%, 15年で6.7%であった。そのうち悪性黒色腫, 口腔癌, 肝臓癌, 中枢神経系腫瘍, 甲状腺腫瘍, 骨腫瘍および結合組織腫瘍の発症の増加を認めた。Deegら⁴⁾の報告によれば, 再生不良性貧血およびFanconi貧血における同種移植700例中, 23例に悪性腫瘍の発症を認め, そのうちリンパ系腫瘍は移植後早期の1.4~14.6カ月, 平均3カ月に, 一方固形腫瘍は18例で移植後30~221カ月, 平均99カ月に発症した。さらに, 再生不良性貧血における固形腫瘍の発症のピークは移植後8年後と17年の二峰性であった。

これらの固形腫瘍の発症のリスクファクターとしては, 放射線照射, 特に限局照射, 急性および慢性GVHD, 慢性GVHDに対するazathioprine療法, T細胞除去, HLA不一致, Fanconi貧血などであった

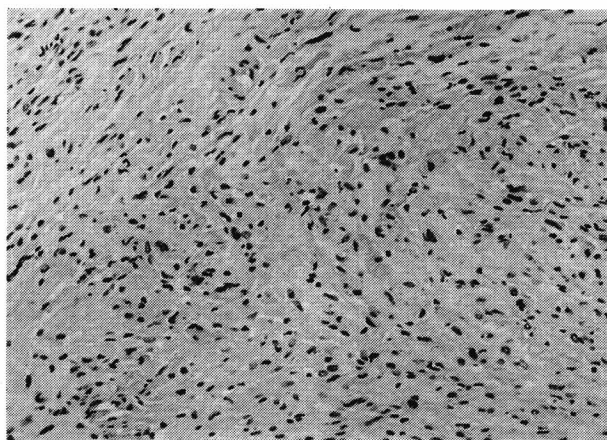


図2: 楕円形ないし短桿状の核を有した腫瘍細胞が, 錯綜性に増生している。間質はmyxomatousであり, 典型的な神経鞘腫 (Antoni B型) であった。(×100)

1)~4)

移植後に発症した固形腫瘍の報告は悪性腫瘍についてであり^{1)~4)}, 良性腫瘍の発症の報告はない。しかし悪性腫瘍は多段階の遺伝子異常を経て発症する場合もあり⁶⁾, 良性腫瘍の発症の意義を無視できない。放射線照射も中枢神経系腫瘍の発症に影響を与える。小児の頭部白癬に対する放射線治療後に神経グリア細胞, 中胚葉組織および神経鞘起源の悪性および良性腫瘍の発症の報告がある⁷⁾。中でも良性の神経鞘腫の発症頻度が最も高く, 次いでmeningiomaが高く, gliomaが最も低かった⁷⁾。また, 小児リンパ性白血病で頭蓋照射を受けた長期生存者に脳腫瘍の発症が認められる⁸⁾。

多くの神経鞘腫では染色体22qの欠損が報告されている^{9)~11)}。染色体22q12上にはNF2遺伝子が癌抑制遺伝子として存在しており, neurofibromatosis type 2症例の50-80%, 散発性のmeningiomaの15-35%, および散発性神経鞘腫の20-60%にこの遺伝子の変異が認められ, この変異によるNF2タンパク (merlin, schwannomin)の産生低下が腫瘍形成に関与していると考えられた¹¹⁾。

本症例における神経鞘腫の発症は骨髄移植後13年であり, 移植後の固形腫瘍の発症時期に矛盾しない。本症例では腫瘍細胞の染色体分析, 遺伝子解析は行っていないが, その発症の機序に関しては, 細胞遺伝学的異常, 移植前処置の放射線照射, および瘢痕性類天疱瘡の様な免疫異常状態などの関与が示唆された。移植症例が増加し, また移植後の観察期間

が長くなるに従い, 移植後の悪性腫瘍の合併症例が増えるものと思われる. この合併症の早期発見が必要であり, その発症防止には移植前処置, 特に放射線照射法, の改善が考えられているが, 必要な処置でもあり, 実際には容易ではない.

結 語

悪性リンパ腫の同種骨髄移植後に神経鞘腫を発症した症例を報告した. 骨髄移植後の良性腫瘍の発症の報告はなく, その発症の機序および意義は不明である. 今後のさらなる症例の集積が必要と思われる.

文 献

- 1) Deeg J, Socie G. Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: Many questions, some answers. *Blood* 1998; **91**: 1833-1844.
- 2) Bhatia S, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996; **87**: 3633-3639.
- 3) Curtis R E, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; **336**: 897-904.
- 4) Deeg H J, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood*, 1996; **87**: 386-392.
- 5) Shinohara K, et al. : A case of cicatricial pemphigoid followed by the stenosis of the vocal cord and nasopharynx in an allogeneic bone marrow transplant recipient with malignant Lymphoma. *Jpn Arch Int Med* 1996; **43**: 73-77.
- 6) Lengauer C, Kinzler K W, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998; **396**: 643-649.
- 7) Ron E, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1033-1039.
- 8) Rimm I J, et al. Brain tumors after cranial irradiation for childhood acute leukemia. A 13-year experience from the Dana-Farber cancer institute and the children's hospital. *Cancer* 1987; **59**: 1506-1508.
- 9) Seizinger B R, Martuza R L, Gusella J F. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature* 1986; **322**: 644-647.
- 10) Rey J A, Pestana A, Bello M J. Cytogenetics and molecular genetics of nervous system tumors. *Oncology Research* 1992; **4**: 321-331.
- 11) Kimura Y, et al. The involvement of calpain-dependent proteolysis of the tumor suppressor NF2 (merlin) in schwannomas and meningiomas. *Nature Medicine* 1998; **4**: 915-922.

Onset of Schwannoma Thirteen Years after Allogeneic Bone Marrow Transplantation in a Malignant Lymphoma Patient

Toru TAKAHASHI¹⁾, Ryohei NAWATA¹⁾, Kenji SHINOHARA¹⁾ and Toshiaki KAMEI²⁾

1) Division of Hematology, Department of Medicine, and

*2) Department of Pathology, Yamaguchi Prefecture Central Hospital,
Hofu, Yamaguchi, 747-8511, Japan*

SUMMARY

A patient of 30 year-old male received allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for malignant lymphoma at his age of 18 in 1985. The preconditioning regimen for BMT was by cyclophosphamide and total body irradiation. Acute graft versus host disease (GVHD) and chronic GVHD were mild except for the cicatricial pemphigoid which caused the stenosis of the vocal cord 3 years after BMT. He complained of back pain since 1997. The pain and paralysis of the legs progressed in July 1998. The findings of computed tomography and magnetic resonance imaging revealed the sand-glass like tumor at Th 10-11. Urgent operation was performed, tumor was totally resected, and the pathological findings of the resected materials revealed schwannoma (Antoni B type). The pain and paralysis of the legs disappeared immediately after the operation. The causal relationship between schwannoma and allogeneic BMT was discussed.