

## 慢性関節リウマチでメトトレキサート長期内服中に発症したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の一例

腫瘍内科・緩和ケア内科 菊地 綾子, 平本 秀二, 吉岡 亮  
 病理診断科 京極 方久  
 京都大学医学部附属病院 病理診断科 鶴山 竜昭

### 【症例】

77歳男性. 関節リウマチ (RA) の診断で約7年前よりメトトレキサート (MTX) を内服していた. 上部消化管内視鏡で腫瘍性病変を認め PET-CT でも同部位の集積を認め病理生検でびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と診断. MTX 関連リンパ増殖性疾患を疑い MTX 内服を中止したところ, 1 カ月後の内視鏡所見で病変の明らかな改善を認め現在も増悪なく経過観察を継続.

### 【考察】

MTX 使用中の RA 患者にリンパ増殖性疾患が発生することは知られており, リンパ節腫大などをきたす場合は積極的に生検を行い診断確定する必要がある. 約1/3が MTX の休薬で寛解に至るという報告があり MTX の休薬と慎重な経過観察が望ましい.

keywords : 関節リウマチ, 悪性リンパ腫, メトトレキサート

## 1. 緒 言

近年, 医原性の免疫不全状態の患者が増え, とくに悪性リンパ腫を含むリンパ増殖性疾患 (LPD) が増加している. メトトレキサート (MTX) は抗リウマチ薬として承認後15年が過ぎ, MTX の長期投与に伴う免疫抑制状態がこの LPD 発症に関与すると言われている. 今回われわれは, 関節リウマチ (RA) 治療において MTX 長期内服中にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) を発症した一例を経験したため報告する.

## 2. 症 例

患者: 77歳, 男性.

主訴: 特になし.

既往歴: 60歳時に RA の診断. 10年前より MTX の内服 (4~6 mg/週), 9年前より RA 症状の増悪がありインフリキシマブの投与も開始されていた.

現病歴: 他院で施行した上部消化管内視鏡検査

で胃腫瘤を指摘され, 精査加療目的に当院紹介受診となった.

現症: 身長158.0cm, 体重52.8kg, 体表面積1.52 m<sup>2</sup>, ECOG Performance status 0

検査所見: 上部消化管内視鏡検査で胃体上部大弯を中心に上皮性変化を伴うひだの集中像を認めた (図1). PET-CT 検査では同部位に約1 cm の強い FDG 集積を認めた (図2). 胸腹部造

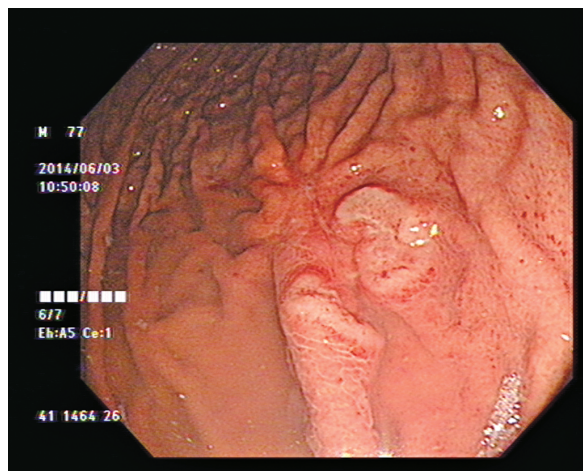


図1. 上部消化管内視鏡検査 (受診時)

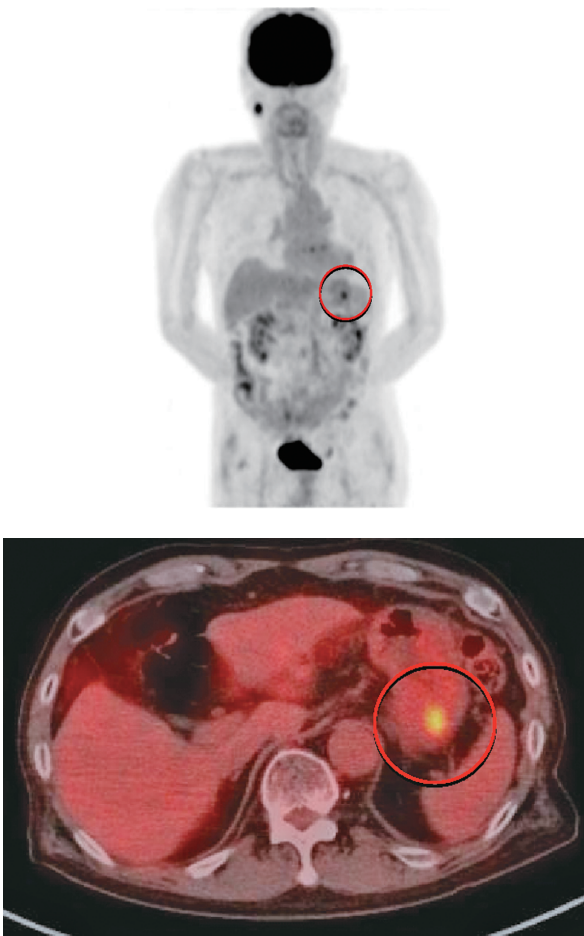


図2. PET-CT 検査 (受診時)

影 CT 検査では PET-CT 検査での集積と同部位に 3 ~ 4 mm の腫瘍像を認めた。胸部レントゲン検査, 心臓超音波検査, 呼吸機能検査, 心電図検査では特記すべき異常は認めなかった。

血液学的所見では CRP 1.1mg/dL, Alb 3.8g/dL, T-Bil 0.7mg/dL, AST 36IU/L, ALT 22IU/L, LDH 211IU/L, ALP 257IU/L, Cre 1.27 mg/dL, BUN 28.0mg/dL, WBC 6,970/ $\mu$ L, RBC  $388 \times 10^4$ / $\mu$ L, Hb 12.6 g/dL, Plt  $18.3 \times 10^4$ / $\mu$ L, 可溶性 IL-2レセプター 563U/mL, EBV-EBNA 20倍, EB VCA IgG 640倍であった。

経過：上部消化管内視鏡検査における病変部位の生検では, HE 染色所見で粘膜固有層に異型の強いリンパ球がびまん性に増生しており胞体は比較的大きくびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が示唆された(図 3 -A)。免疫染色所見では BCL-6陽性, CD20陽性であった。EBER 強陽性(図 3 -B, C, D), EBNA も陽性であった。以上より MTX 長期内服に関連した LPD が強く疑われた。診断時より RA の治療に使用されていた MTX とインフリキシマブを中止した。中止 1 カ月後の上部消化管内視鏡検査所見は, 病変部位は潰瘍性病変として残存はするものの縮小傾向を認めた(図 4 -A)。薬剤中止 2

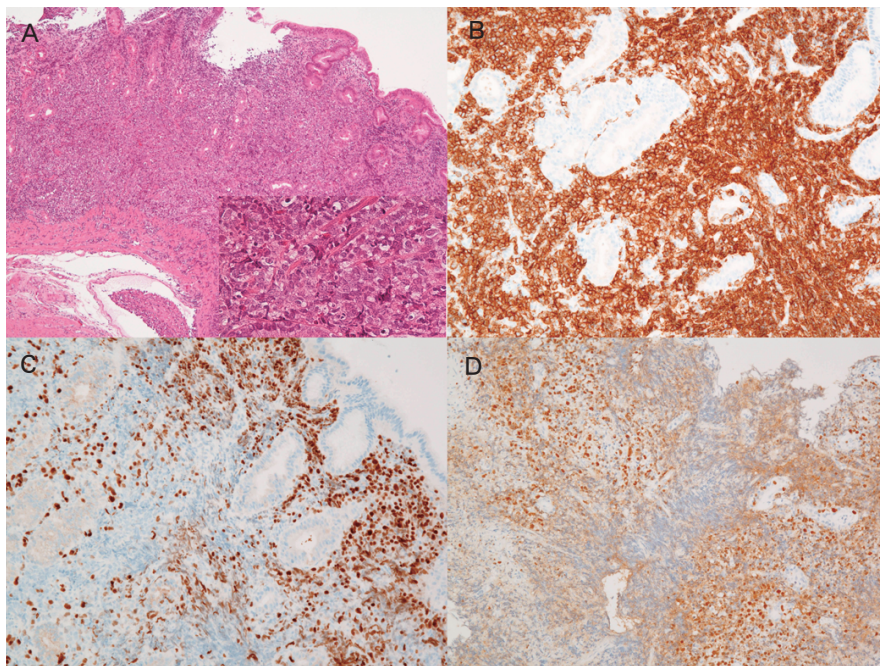


図3 -A~D (左上 A, 右上 B, 左下 C, 右下 D)。病理学的検査所見

カ月後の上部消化管内視鏡検査所見では、潰瘍性病変は不明瞭化し、褐色調の癒痕様となっていた(図4-B)。薬剤中止5カ月後の上部消化管内視鏡検査所見でも、病変は潰瘍癒痕として確認され、腫瘍の増大傾向は認めなかった。また薬剤中止2カ月後にPET-CT検査所見では、初回PET-CT検査で指摘された胃壁肥厚およびFDG集積は消失していた(図5)。薬剤中止後10カ月後の上部消化管内視鏡でも病変の増悪を認めず同部位の生検でも炎症細胞浸潤が目立つのみで増生していた異型リンパ球は認めなかった(図6)。現在も無治療で経過観察を継続している。

また、MTXとインフリキシマブ投与中止後12カ月の現在も、RA症状は増悪なく経過している。

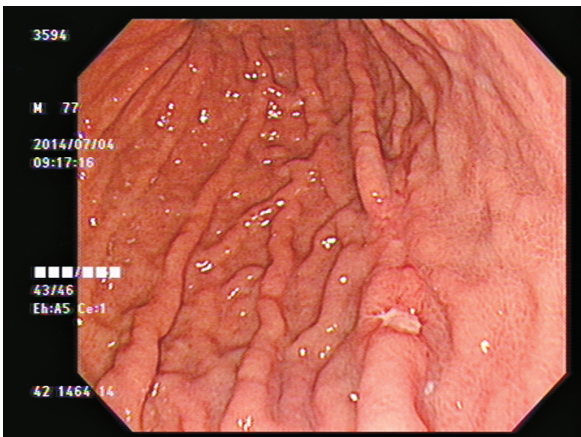


図4-A. 上部消化管内視鏡検査(MTX中止1カ月後)

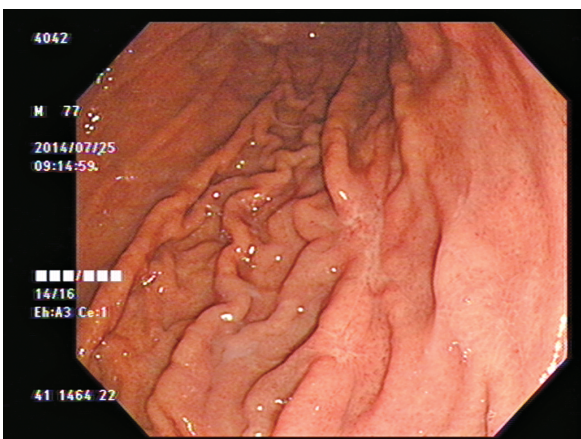


図4-B. 上部消化管内視鏡検査(MTX中止2カ月後)

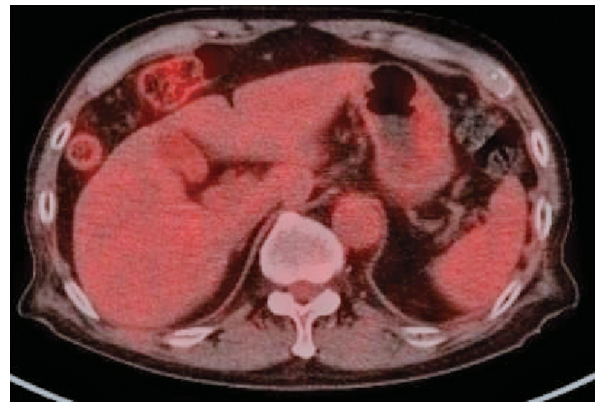
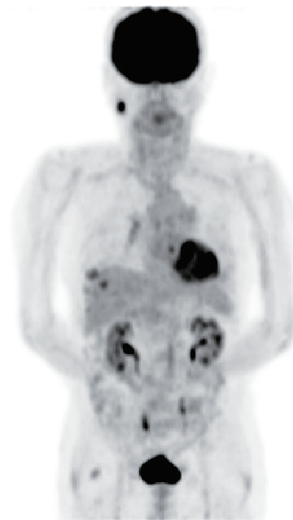


図5. PET-CT検査(MTX中止2カ月後)

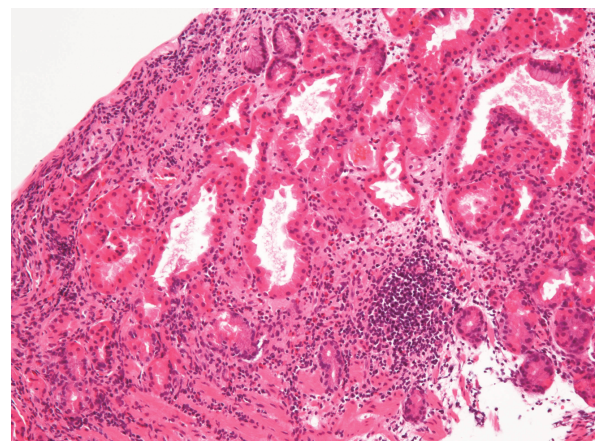


図6. 病理学的検査所見

### 3. 考 察

昨今、免疫抑制療法や抗癌剤の開発により種々の疾患の予後が劇的に改善してきている。一方で、医原性の免疫不全状態の患者が増加し、さ

さまざまな日和見感染症とともに悪性リンパ腫をはじめとしたLPDなどが増加してきている現実がある。

本症例のようにMTX使用中のRA患者に悪性リンパ腫をはじめとしたLPD(MTX-LPD)が発生することはよく知られている。血液系腫瘍のWHO blue book 第4版(2008)ではMTX-LPDは免疫不全症関連LPDの一部の「他の医原性免疫不全症関連LPD」に分類されている<sup>1)</sup>。

これらLPDの発症にはEpstein-Barr virus (EBV)の感染が関与していることが多いと言われる。EBVの潜伏感染様式にはI-III型と種類があるが、LPDの発症に関与する感染形式はIII型で、組織でEBER(Epstein-Barr virus-encoded RNA)-in situ hybridization, EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen)免疫染色がいずれも陽性となる<sup>2)</sup>。本症例でも上記が当てはまり、MTX内服継続により免疫不全が生じ、健常人であれば抑制されているはずのEBV感染細胞が増殖したことでLPDを発症したものと推察された。しかし、明らかな免疫抑制を伴わない患者でも同様にEBV陽性B細胞増殖疾患が認められることも報告されており、それらは加齢に伴う免疫能の低下が病態の原因にあると考えられている。本症例も77歳という高齢のためそれも含めたさまざまな要因が関連している可能性が考えられた。

MTX使用中のRA患者における腫瘍の発生にはさまざまな機序が推察されている。活動性の高いRAの強い免疫活動でCD5+B細胞のクローナルな増殖が起こり、ここにMTXが投与されるとさらに染色体や細胞遺伝子的な異常の導入、免疫反応と腫瘍監視機構の減少などが起こる。その結果ウイルス、特にEBVの潜伏感染が起こり直接的な腫瘍化や潜伏感染B細胞のアポトーシスの減少が起こる<sup>6)</sup>。

血液系腫瘍のWHO blue book 第4版(2008)に記載されたものでMTXの他に報告されているLPDに関連する免疫抑制剤には抗TNF- $\alpha$ 薬、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタ

ネルセプトなどがある。これらは、MTX以外の生物学的製剤のLPD発症のリスクに関しては有意差なしとする報告<sup>4)</sup>と、アダリムマブ、インフリキシマブでは発症リスクが高くなりエタネルセプトは発症リスクは変わらないとする報告があった<sup>5)</sup>。本症例でもMTXの他にインフリキシマブが使用されていたがその関連は明らかではない。

MTX-LPDの臨床的特徴をいくつかあげると、診断時年齢が60歳前後が多い、男女比でいうと1:2で女性に多い、MTX投与開始からLPD発症までは平均5年、発熱や体重減少などの全身症状を有することが多い、炎症反応や可溶性インターロイキン2受容体高値例が多い、節外病変が多い、B細胞性リンパ腫が多い(DLBCLが最も多い)、などである<sup>1, 3~8)</sup>。

通常、CD20陽性を示すDLBCLではR-CHOP療法が標準治療となるが、MTX-LPDが疑われる場合はMTXを中止し経過をみることを検討する。報告では、MTX-LPDの約1/3はMTX中止により自然消退し、さらにEBV陽性症例では約60%が自然消退するとされている<sup>1, 3~8)</sup>。MTX中止により自然消退が起こるとしてもその過程には週から月の単位を要することが多いため、臨床的に明らかな増悪がなければ注意深く経過観察を継続する。MTXの中止のみで病状が改善せず明らかなLPDの増悪を示す場合は通常のリンパ腫の治療に準じて化学療法を検討する。MTX中止のみで寛解が得られる症例の特徴として、DLBCLやEBV陽性例が多く、MTX中止後4週間以内に完全奏効が得られるなどがあるとされる<sup>7)</sup>。本症例ではMTX中止後4週間後の上部消化管内視鏡検査所見では腫瘍性病変は消失し、またMTX中止後10カ月後の同部位の病理生検でも腫瘍細胞は認めず完全奏効と判断した。

本症例では幸いMTX、インフリキシマブ中止後もRAの症状の増悪を認めず経過していたが、実際MTX-LPDにおいてMTX中止後の治療をどのように展開するかについては一定の見解はない。MTXの再開は再びEBVの再

活性化を招く恐れがありやはり使いづらく、実際の臨床ではステロイド増量や MTX 以外の DMARDs で加療されることが多い。

#### 4. 結 語

MTX 長期使用中の RA 患者に発症した LPD の一症例を経験した。MTX 長期使用中の患者がリンパ節腫大やその他節外性腫瘤をきたす場合は積極的に生検を行い診断確定する必要がある、また通常の化学療法を行わずとも MTX 中止のみで寛解する症例もあるため注意深く経過観察する必要がある。

#### 謝 辞

下鴨病院リウマチ科山下文治先生より本論文を作成するにあたっての情報提供と MTX の内服中止に際しましてのアドバイスなどを賜りました。ここに感謝の意を表します。

#### 文 献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon : World Health Organization ; 2008. p.350-351.
- 2) Young LS, Rickinson AB: Epstein-Barr virus:40 years on. *Nat Rev Cancer* **4**:757-768,2004.
- 3) Yamada T, Nakajima A, Inoue E,et al. : Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* **31**(11) : 1487-1492, 2011.
- 4) Wolfe F, Michaud K : The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* **56**(5) : 1433-1439, 2007.
- 5) Mariette X, Tubach F, Bagheri H,et al. : Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* **69**(2) : 400-408, 2010.
- 6) Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S et al. : Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum* **26**(6) : 794-804, 1997.
- 7) Rizzi R, Curci P, Delia M et al. : Spontaneous remission of "methotrexate-associated lymphoproliferative disorders" after discontinuation of immunosuppressive treatment for autoimmune disease. Review of the literature. *Med Oncol* **26**(1) : 1-9, 2009.
- 8) Tokuhira M, Watanabe R, Nemoto T et al. : Clinicopathological analyses in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative diseases and rheumatoid arthritis. *Leuk Lymphoma* **53** (4) : 616-623, 2012.
- 9) Oyama T, Ichimura K, Suzuki R et al. : Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol* **27**(1) : 16-26, 2003.