

皮膚原発メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 1 例

市立室蘭総合病院 消化器内科

佐々木 基 佐藤 修 司

飯田 智哉 永縄 由美子

石上 敬介 中垣 卓

清水 晴夫 金戸 宏行

市立室蘭総合病院 臨床検査科

小西 康宏 今 信一郎

要 旨

症例は 67 歳、女性。28 歳発症の関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) に対し、約 10 年前よりメトトレキサート (methotrexate ; MTX) を内服していた。平成 24 年 4 月中旬より、左前胸部に増大傾向を示す皮下腫瘍が出現。他院で皮膚生検を行い、diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) と診断され、同年 5 月に当科を紹介受診。各種検査を行ったが、皮膚以外に病変は指摘できなかった。MTX 内服中の RA 患者に発生した DLBCL であり、メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (MTX-associated lymphoproliferative disorder ; MTX-LPD) の可能性も考慮し、すぐには抗癌剤治療を行わず、まずは MTX を休薬した結果、皮膚病変は 1 週間で色素沈着を残した状態で退縮したため、本症例は MTX-LPD と診断された。現在に至るまで、悪性リンパ腫の再発兆候はなく経過している。

MTX-LPD は、今回の症例のように MTX の休薬のみで腫瘍が自然退縮する例もあるため、MTX 内服中の RA 患者に発症する節外性悪性リンパ腫の鑑別疾患の 1 つとして、常に MTX-LPD を念頭に置く必要があると考えられた。

キーワード

メトトレキサート、免疫不全関連リンパ増殖性疾患、悪性リンパ腫、関節リウマチ

諸 言

関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) 患者では一般人口と比較し、悪性リンパ腫の合併が多いことが知られている^{1,2)}が、1991 年に Ellman ら³⁾が RA 治療におけるキードラッグとして使用頻度の高い薬剤である、メトトレキサート (methotrexate ; MTX) 使用中の RA 患者にリンパ腫が発症したことを報告して以降、同様の報告が相次ぎ、メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (MTX-associated lymphoproliferative disorder ; MTX-LPD) という疾患群が提唱され、現在では MTX-LPD は 2008 年の WHO 分類第 4 版で、“免疫不全症関連リンパ増殖性疾患”の“Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders” (他の医原性免疫不全に関連したリンパ増殖性疾患) として分類されている。

今回我々は MTX 投与中の RA 患者に発症し、MTX 休薬のみで病変が速やかに退縮し、寛解を維持している

MTX-LPD の一例を経験したので、報告する。

症 例

症例：67 歳、女性

既往歴：副鼻腔真菌症 (46 歳時)

家族歴：特記事項なし

現病歴：28 歳時に RA と診断され、34 歳時から他院で RA の治療を開始されており、約 10 年前から MTX (8 mg/週) を使用していた。平成 24 年 4 月中旬から左前胸部の皮膚にピンク色の発疹が出現し始め、腫瘤状の病変となったため (図 1 A)、同月下旬に近医皮膚科を受診。皮膚生検の結果、diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) の診断となり、精査加療目的に同年 5 月、当科を紹介受診となった。悪性リンパ腫の病期評価の為、各種検査を行った。

胸部単純 CT では左前胸部軟部組織に境界明瞭な 3 cm 大の皮下腫瘍を認め (図 2 A)、FDG-PET でも同部位に standardized uptake value max (SUVmax) 26.7 と

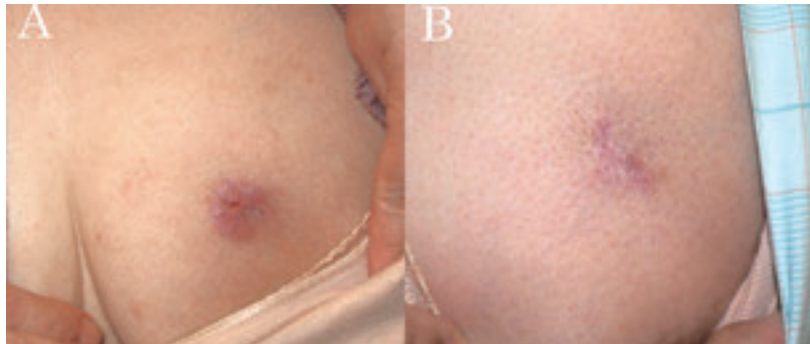


図1 皮膚所見

A) MTX 休薬前左前胸部 B) MTX 休薬後左前胸部

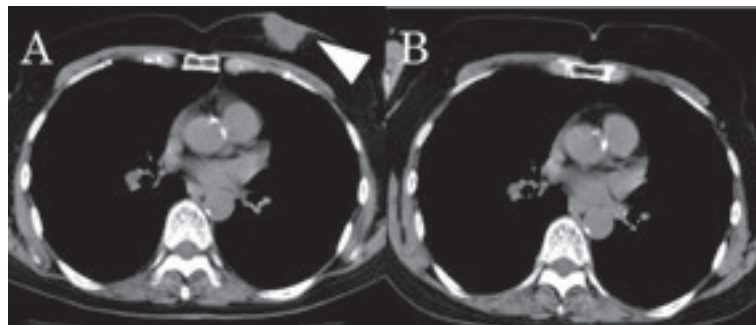


図2 胸部単純CT

A) MTX 休薬前の胸部単純CT

左前胸部軟部組織に3 cm 大の皮下腫瘤を認める (矢頭)

B) MTX 休薬12ヶ月後の胸部単純CT

左前胸部にあった皮下腫瘤は消失している

強い集積を認めたが(図3 A)、左前胸部の他に病変は認めなかった。

当院でも左前胸部の皮膚病変から再生検を行った結果、病理組織像(図4 A~E)では大型異型細胞のびまん性増生像を認め、異型細胞は免疫染色でCD20 陽性、CD3、CD30 陰性であった。また、サザンブロット法によってIgHJH 遺伝子再構成を認めたため、DLBCLに矛盾しない所見であった。In situ hybridization (ISH)では、EBV encoded small RNA (EBER) が陰性であった(図4 F)。

加療目的に同年6月初旬に当科入院となった。

入院時現症：身長147 cm、体重42 kg、意識清明、体温36.8℃、血圧104/69 mmHg、脈拍72 回/分、眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。表在リンパ節を触知せず。胸部聴診上特記すべき所見なし。腹部聴診上特記すべき所見なし。左前胸部に色素沈着を伴う皮下腫瘤を認める。

入院時検査所見(表1)：炎症反応、LDH の軽度上昇、soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) の上昇を認めた。EBV に関しては既感染パターンの所見であり、血中EBV-DNA 定量(PCR)は陰性。HIV 抗体も陰性であった。

入院後経過：精査の結果、本症例の悪性リンパ腫の臨

床病期はAnn Arbor 分類I期、International Prognostic Index (IPI) low-intermediate risk と診断した。

R-CHOP 療法等の化学療法の適応も考えられたが、本症例ではMTX 内服中のRA 患者に発症した悪性リンパ腫であり、MTX-LPD の可能性も否定できなかった為、RA の治療医とも相談した上で、化学療法をすぐには行わず、まずはMTX 休薬のみで経過を見ることとした。休薬後速やかに病変は縮小し、休薬1 週間で左前胸部の皮膚病変は生検痕と色素沈着を残し退縮した(図1 B)。血液検査でもLDH とsIL-2R の低下を認め、臨床経過からもMTX-LPD に矛盾しなかった。CT(図2 B)、FDG-PET(図3 B)でも再発所見はなく、病変が退縮してから現在に至るまで、約20 か月経過しているが、寛解状態を維持している。RA に関してはMTX 休薬後、関節炎症状の増悪を認めたが、tocilizumab(抗ヒトIL-6 レセプターモノクローナル抗体) 療法を開始し、現在、症状のコントロールは良好である。

考 察

MTX-LPD は2000 年以降にその概念が定まってきた疾患群であり、本邦の報告では診断時年齢は中央値67 歳(34~87 歳)、性別は男女比1:2 でやや女性に多い。本症

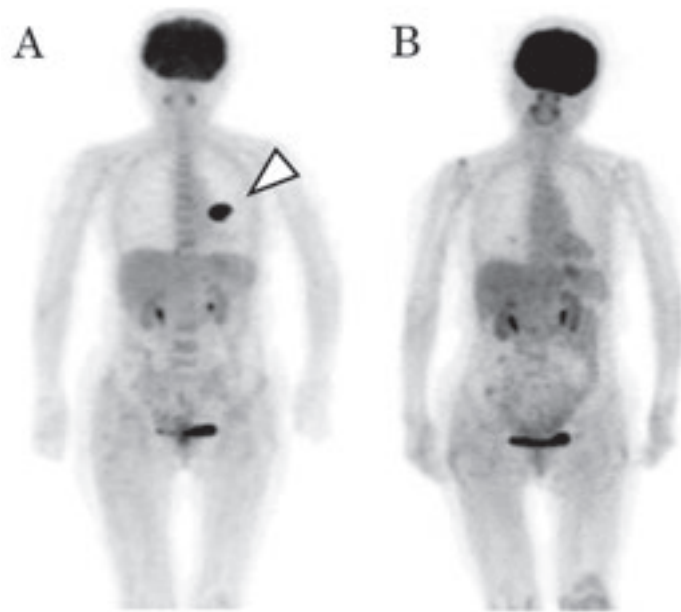


図3 FDG-PET
 A) MTX 休薬前の FDG-PET 左前胸部に強い集積を認めている (矢頭)
 B) MTX 休薬12 か月後の FDG-PET 左前胸部の集積は消失している

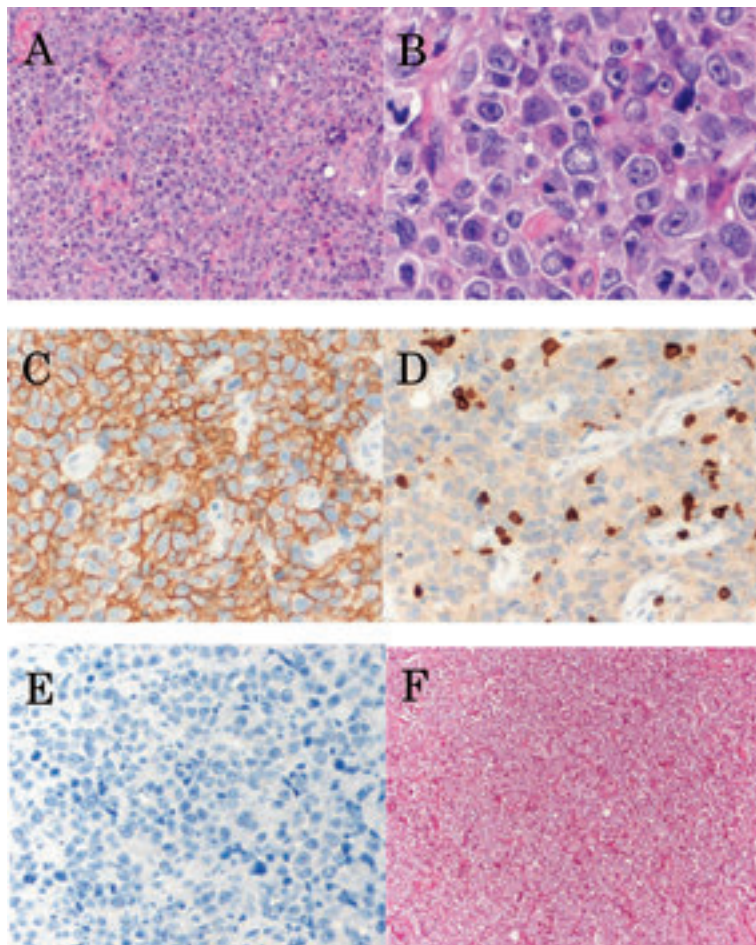


図4 病理組織所見
 A) HE (100倍) B) HE (400倍) C) CD20 染色 (200倍)
 D) CD3 染色 (200倍) E) CD30 染色 (200倍)
 F) EBER-ISH (100倍)

表1 初診時検査所見

【末梢血】			【生化学】			【ウイルスマーカー】		
WBC	6160	/ μ L	TP	7.0	g/dL	HBs-Ag		(-)
RBC	335×10^4	/ μ L	Alb	3.3	g/dL	HBs-Ab		(-)
Hb	11.2	g/dL	T.Bil	0.4	mg/dL	HCV-Ab		(-)
MCV	96.6	fL	AST	29	IU/L	EBV-VCA/IgG		$\times 80$
MCHC	34.6	g/dL	ALT	24	IU/L	EBV-VCA/IgM		$\times 10$
Pit	14.4×10^4	/ μ L	ALP	362	IU/L	EBV-EBNA		$\times 80$
【血清・免疫】			γ -GTP	33	IU/L	EBV-DNA	$< 2 \times 10^3$	$コピ- / 10^6$ cells
IgG	1885	mg/dL	LDH	382	IU/L	HTLV-1		(-)
IgA	389	mg/dL	AMY	85	IU/L	HIV		(-)
IgM	154	mg/dL	BUN	21.6	mg/dL			
CH50	50.5	/mL	Cre	0.56	mg/dL			
CRP	4.41	mg/dL	Na	136	mEq/L			
ESR	128	mm/1h	K	4.7	mEq/L			
sIL-2R	2610	U/mL	Cl	108	mEq/L			
ANA	$\times 40$							
抗CCP抗体	170	U/mL						

例のように RA の患者に対し、MTX を使用していた場合での報告が最も多く、RA 発症から LPD 発症までの期間は平均 11 年で MTX の投与期間は平均 5 年程度と報告されているが、MTX 投与開始後約 2 ヶ月以内に発症したとする報告もある⁴⁾。

悪性リンパ腫の発生部位はリンパ節病変とリンパ節外病変が 1:1 と他の悪性リンパ腫に比較し、節外病変が多く、原発部位としては、肺、消化器、皮膚、軟部組織病変が多いとされ、皮膚病変は 9% 程度⁹⁾と報告されている。組織型としては DLBCL が最多であり、Hodgkin lymphoma が続く⁶⁾。

MTX-LPD の発症機序については、いまだ十分に解明されているとは言い難いが、病変中に EBV が証明される例が多く、その頻度は 40~60% 程度と報告されており^{7,8)}、MTX による EBV の再活性化が原因の一つとされている。MTX 使用の背景疾患として最も多く報告されている RA では T 細胞機能異常、B 細胞の活性化等が起こっており、それに加え加齢による免疫異常、MTX 使用による免疫抑制がかかり、EBV の再活性化を起こすと同時に、ウイルス感染細胞やトランスフォームした異型細胞の処理能低下を招き LPD が発症するのではないかと考えられている⁸⁾。

だが、背景疾患が RA 以外のものや EBV 陰性の症例もあり、そのような症例では背景疾患による免疫異常と MTX による腫瘍免疫抑制によるものと推測され、発症機序は一概に同じとは言いかねる。自験例でも EBV の関連性は明らかではなく、MTX の休薬のみで急速に寛解に至った経緯を考えると、MTX による免疫抑制が、本症例の LPD 発症に重要な役割を担っていたものと考えられる。

リンパ腫の組織型による EBV 陽性率の違いも報告されており⁹⁾ 今後、研究が進むことが望まれる。

また、治療に関しては病変中の EBV 陽性、陰性にかかわらず、MTX の休薬のみで寛解に至るケースが少なくないため、MTX 中止が第一選択である。MTX 休薬のみの寛解率は EBV 陽性症例では約 60% とされている¹⁰⁾ が、陰性症例では 40% とやや低くなっている⁸⁾。

休薬のみで寛解に至るケースは 2 週間程度で改善を始め、約 1 ヶ月前後で寛解すると言われているため¹¹⁾、MTX 休薬後 2 週間程度経過を見ても病状の改善傾向が認められなければ、通常の組織型に応じた化学療法を検討していくのが一般的である。自験例でも MTX 投与中止後 1 週間で皮膚病変はほぼ退縮したが、MTX の休薬のみで病変が退縮しても、その後の再発例も報告されているため、厳重な経過観察が必要である。一方で、リツキシマブの投与が再発予防に有効であったとする報告もあり¹²⁾、今後も多数の症例で検討が必要と思われる。

また、近年 MTX の代替薬として RA 患者に使用される抗 tumor necrosis factor (TNF)- α 抗体製剤のような生物学的製剤も、医原性免疫不全に関連したリンパ増殖性疾患の原因となりうるのではないかと指摘されているが、最近の大規模な研究で RA に対する生物学的製剤と悪性リンパ腫の有意な関連は否定的とする結果¹³⁾ が得られている。生物学的製剤は RA を始め、多くの疾患に使用される薬剤であるため、今後 RA だけでなく、他の疾患でも悪性リンパ腫との関連性について検討され、その結論が待たれるところである。

結 語

RA を背景に MTX 長期使用患者に発症し、MTX の

休業のみで寛解を維持している MTX-LPD の一例を経験した。原因としては EBV の再活性化の関与が疑われているが、本症例に関しては EBV の再活性化は否定的であった。しかし、EBV 再活性化の有無にかかわらず、MTX-LPD は MTX の休業のみで寛解を得られる例が少なくないため、今後も症例が蓄積され、EBV との因果関係や発症機序が解明されることが望まれる。

文 献

- 1) Wolfe F, Michaud K: Lymphoma in rheumatoid arthritis: The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 50: 1740-1751, 2004.
- 2) Weyand CM, Goronzy JJ, Kurtin PJ: Lymphoma in rheumatoid arthritis: An immune system set up for failure. *Arthritis Rheum* 54: 685-689, 2006.
- 3) Ellman MH, Hurwitz H, Thomas C, Kozloff M: Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol* 18: 1741-1743, 1991.
- 4) 池田純一郎, 青笹克之: メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患. *血腫瘍* 55: 669-673, 2007.
- 5) Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, Nakamichi I, Ikeda J, Tomita Y, Nakatsuka S, Tamaru J, Iizuka A, Takeuchi T, Aozasa K: Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 34: 322-331, 2007.
- 6) 角 卓郎: メトトレキサート (MTX) 関連リンパ増殖性疾患. *日耳鼻会報* 116: 734-735, 2013.
- 7) 内山 泉, 伊藤泰介, 戸倉新樹: リウマチ性多発筋痛症に生じたメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 1 例. *臨床* 66: 797-799, 2012.
- 8) 鈴木康夫, 田中千絵, 尾崎承一, 堀田知光: メトトレキサート (MTX) により誘発されるリンパ増殖性疾患. *リウマチ科* 28: 498-506, 2002.
- 9) 四宮 瞳, 四宮弘隆, 長谷川信吾, 山下大介, 大月直樹, 丹生健一: 耳下腺に発症したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 2 例. *耳鼻・頭頸外科* 85: 1093-1097, 2013.
- 10) Miyazaki T, Fujimaki K, Shirasugi Y, Yoshida F, Ohsaka M, Miyazaki K, Yamazaki E, Sakai R, Tamaru J, Kishi K, Kanamori H, Higashihara M, Hotta T, Ishigatsubo Y: Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis: relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol* 82: 1106-1109, 2007.
- 11) Rizzi R, Curci P, Delia M, Rinaldi E, Chiefa A, Specchia G, Liso V: Spontaneous remission of "methotrexate-associated lymphoproliferative disorders" after discontinuation of immunosuppressive treatment for autoimmune disease. Review of the literature. *Med Oncol* 26: 1-9, 2009.
- 12) Kawano N, Ono N, Yoshida S, Kuriyama T, Yamashita K, Beppu K, Shimao Y, Marutsuka K, Ueda Y, Ueda A: Successful treatment of immunodeficiency-associated EBV-negative lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis by methotrexate withdrawal and prevention of its relapse by rituximab administration. *J Clin Exp Hematop* 52: 193-198, 2012.
- 13) Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, Fulton S, Suarez-Almazor ME: Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* 308: 898-908, 2012.