

●症 例

関節リウマチに対するメトトレキサート中止にて消失した 肺原発悪性リンパ腫の1例

古口 華子^a 竹内 裕^a 菊地 英毅^a
大泉 聡史^a 松野 吉宏^b 西村 正治^a

要旨：症例は70歳, 男性. 2005年に関節リウマチと診断され, 2008年よりメトトレキサート (methotrexate : MTX) の内服を開始した. 2010年6月, 健康診断で胸部異常陰影を指摘され, 北海道大学病院第一内科初診. CTにて右肺 S9 に径 5 cm の腫瘍性病変を認め, 肺癌が疑われた. 肺門縦隔を含めたリンパ節の腫大や遠隔転移は認められず, 血清 Pro-GRP, NSE, sIL-2R が軽度上昇していた. 病変から超音波気管支鏡 (EBUS) 下に経気管支生検を行い, 悪性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma) の病理所見が得られ, 肺原発の悪性リンパ腫と診断した. Epstein-Barr ウイルス小 RNA (EBER-1) は陰性であった. MTX 投与を中止して経過観察したところ, 10月のPET-CTにて腫瘍は消失した.

キーワード：肺悪性腫瘍, 免疫不全関連リンパ増殖性疾患, 関節リウマチ, 自然退縮

Pulmonary malignancy, Immunodeficiency-related lymphoproliferative disorders, Rheumatoid arthritis, Spontaneous regression

緒 言

肺原発悪性リンパ腫は, 非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma : NHL) の 0.3%, 肺原発悪性腫瘍の 0.5~1%と, まれなリンパ腫である¹⁻⁴⁾. また, 免疫抑制剤投与を受けている患者に発生するリンパ増殖性疾患は, 免疫不全関連リンパ増殖性疾患に分類され, その代表的なものには, 関節リウマチ患者に発生するメトトレキサート (methotrexate : MTX) 関連リンパ増殖性疾患がある. 最近我々は, MTX 投与中の関節リウマチ患者において, MTX 中止のみで病変の消失を認めた肺原発悪性リンパ腫の1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

症例：70歳, 男性.
主訴：胸部異常影.
家族歴：父, 食道癌.
既往歴：65歳, 高血圧症.

現病歴：65歳時に関節リウマチを指摘され, 68歳より MTX の内服をしていた. ステロイド内服歴はない. また, 毎年健診を受けているが, X線写真の異常を指摘されたことはなかった. 2010年6月に健康診断で胸部異常陰影を指摘された. 6月30日に北海道大学病院第一内科を初診し, 同日のCTにて右肺 S9 に胸膜, 横隔膜に接した径 5 cm の腫瘍性陰影を認め, 肺癌が疑われた.

現症：身長 165 cm, 体重 59 kg, 体温 36.6°C, 血圧 125/80 mmHg, SpO₂ 97%, PS (ECOG) 0. 呼吸音異常なし. 両示指の swan neck 変形を認める. 表在リンパ節触知せず. その他特記すべき所見なし.

血液検査所見 (Table 1)：血算, 生化学に特記事項なし. 腫瘍マーカーでは Pro-GRP 上昇 (144 pg/ml, 基準範囲 0~69.9 pg/ml), NSE 上昇 (13.2 ng/ml, 基準範囲 0~12 ng/ml), sIL-2R 上昇 (504 U/ml, 基準範囲 0~459 U/ml) がみられた. 血清 Epstein-Barr (EB) ウイルス関連抗体は, 抗 VCA-IgG 抗体が 160 倍と高値であったが, その他の抗体は陰性であった.

胸部 X線写真 (Fig. 1)：右横隔膜と重なる部位に横隔膜とシルエットサイン陰性で境界明瞭な腫瘍の上端部を認めた.

胸部 CT 写真 (Fig. 2A)：右肺 S9 末梢に 49×35 mm の辺縁不整で内部に気管支透亮像を伴う腫瘍影を認めた. また, 約 1ヶ月後 (7月27日) の CT 再検では病変は 60×51 mm に増大していた.

連絡先：菊地 英毅
〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
^a北海道大学医学部第一内科
^b北海道大学病院病理部
(E-mail: eikik@med.hokudai.ac.jp)
(Received 20 Sep 2011/Accepted 16 Dec 2011)

Table 1 Laboratory data

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	6,200/ μ l	TP	7.5 g/dl	CRP	0.24 mg/dl
Neut	68.90%	Alb	4.3 g/dl	EBV EA-IgA	-
Lym	20.80%	T-Bil	1.0 mg/dl	EBV EA-IgG	-
Mono	4.80%	AST	28 IU/L	VCA-IgM	-
Eos	4.70%	ALT	37 IU/L	VCA-IgG	160-fold
RBC	500×10^4 / μ l	LDH	211 IU/L	EBNA-Ab	-
Hb	15 g/dl	BUN	18.0 mg/dl		
Plt	25.5×10^4 / μ l	Cre	0.7 mg/dl	Tumor marker	
		Na	131 mEq/L	CEA	3.8 ng/ml
		K	4.9 mEq/L	CYFRA	1.4 ng/ml
		Cl	101 mEq/L	SLX	13.4 U/ml
				SCC	1.6 ng/ml
				Pro-GRP	144 pg/ml
				NSE	13.2 ng/ml
				sIL-2R	504 U/ml



Fig. 1 A chest X-ray on admission showing a large mass shadow measuring 5 cm in diameter adjacent to the right diaphragm.

PET-CT (Fig. 2B)：右肺 S9 の病変部に一致して SUV_{max} 21.3 の集積亢進を認めた。その他、肺野、縦隔のリンパ節を含め全身に異常集積亢進部位はみられなかった。

経気管支生検：右 B9 気管支よりガイドシース併用気管支腔内超音波断層法 (EBUS-GS) 下に生検を行った。HE 染色では、N/C 比が高く、クロマチン濃染性の大型異型細胞のびまん性増殖を認めた。既存の肺胞構築は認められず、壊死を伴っていた。免疫染色では、異型細胞は CD20 に強陽性で、MIB-1 は 90% 以上の細胞に陽性、また CD3, CD56, chromogranin A, synaptophysin は陰性であった (Fig. 3)。以上より、悪性リンパ腫 (diffuse

large B-cell lymphoma) と診断した。なお、in situ hybridization による EB ウイルス小 RNA (EBER-1) は陰性であった。

経過：悪性リンパ腫のサブタイプを明確にするため、外科的生検等による詳細な検討が望ましいと考えたが、一括切除を行うには肺葉切除が必要となるため断念し、まず MTX 中止にて経過観察を行う方針とした。MTX 中止に伴いステロイドその他の薬剤変更は行わなかった。中止後にリンパ腫は縮小傾向を認め、中止 2ヶ月後の 10 月の PET-CT で、病変および FDG の異常集積は消失した (Fig. 4)。また、血中 Pro-GRP, NSE, sIL-2R も正常化した。

考 察

肺原発悪性リンパ腫は、Saltzstein らが、①肺のみまたは肺とその所属リンパ節のみを浸潤する、②診断確定後から少なくとも 3ヶ月は全身播種の証拠がない、と定義²⁾、広く用いられている。本症例は①、②ともに満たし、肺原発悪性リンパ腫 (primary pulmonary lymphoma: PPL) と診断した。節外性リンパ腫は、NHL の 24~50% を占めるが多くが胃を含めた消化管原発であり、PPL は NHL の 0.3%、節外性リンパ腫の 3.6% と、まれなリンパ腫である³⁾。さらに PPL の多くは低悪性の粘膜関連リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue: MALT) リンパ腫であり、本症例のような中~高悪性度の PPL は、PPL の 11~19% と報告されている。中~高悪性度の PPL については、肺、心臓などの移植後や HIV 感染症などの基礎疾患を有する患者にしばしば起こるとされる⁴⁾。

PPL の画像所見は、孤立性腫瘤影、多発コンソリデーション、肺炎様陰影など多彩であり、約半数で気管支透

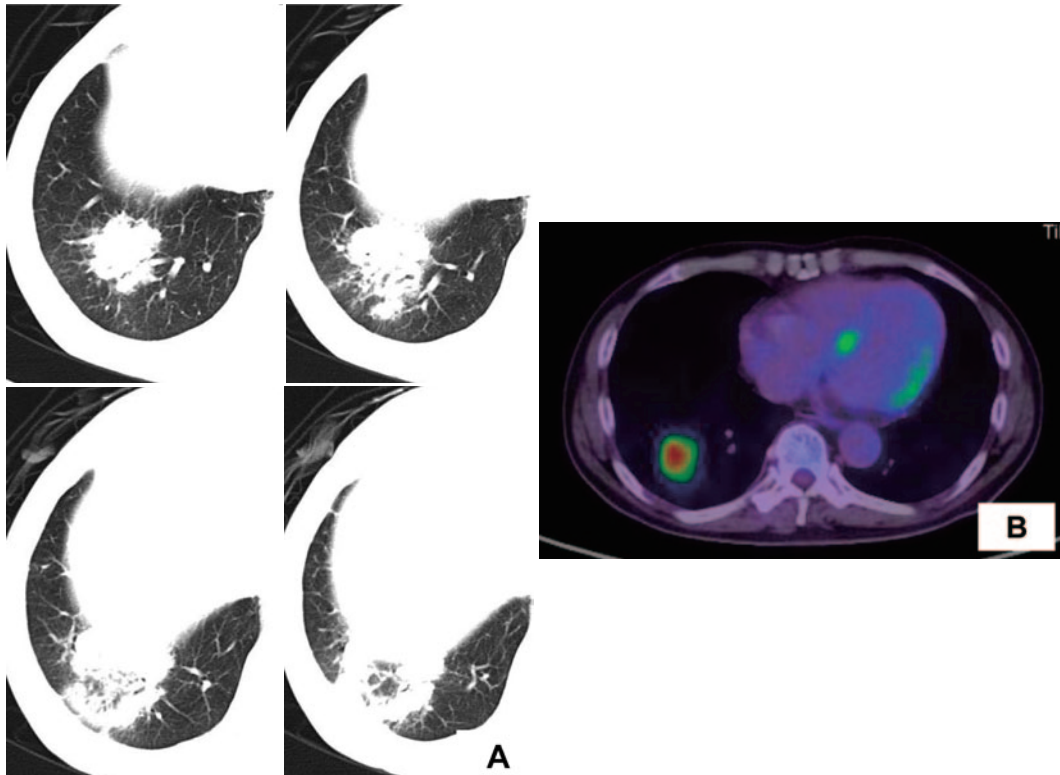


Fig. 2 (A) Chest CT showing a mass lesion at the right S9. (B) PET/CT scan showing increased uptake (SUV_{max} 21.3) of ¹⁸F-FDG in the lesion at the right S9.

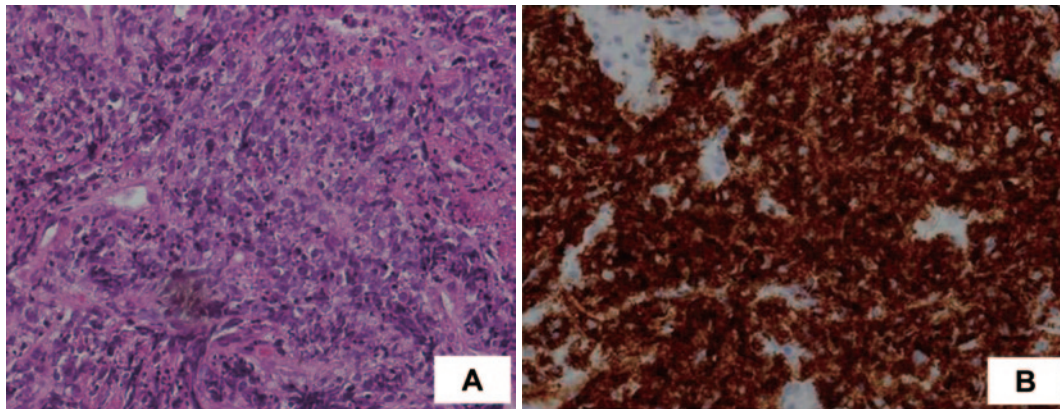


Fig. 3 Microscopic finding of a transbronchial biopsy specimen. (A) The lung tissue is replaced extensively by a monomorphic infiltrate of large atypical lymphoid cells (H-E stain, ×40). (B) Immunohistochemical staining for CD20. Tumor cells are positive for CD20.

亮像を認めるが、原発性肺癌やその他の肺悪性腫瘍との画像的な鑑別は困難である⁵⁾。本症例は孤立性腫瘤影、気管支透亮像を認めたが、肺癌との画像的鑑別は困難であった。さらに本症例ではPro-GRP、NSEの上昇がみられ、臨床的には肺小細胞癌が疑われた。Pro-GRP、NSEは小細胞癌のマーカーとして知られ、Pro-GRPの感度は64.9%、特異度は93.2%、NSEの感度は43%、特異度は100%と報告されている⁶⁾。悪性リンパ腫に伴っ

て上昇したとの報告はないが、腫瘍消失に伴い正常化したことを考えると、腫瘍に伴って上昇していた可能性が考えられるが、その機序は不明である。

PPLの組織学的診断は多くが外科的切除によってなされており、術前診断は比較的困難であるとされている⁷⁻⁹⁾。Cordierらは、PPL 70例のうち、経気管支生検あるいはCT透視下経皮生検で確定診断がつけられたのは7例のみであったと報告⁷⁾しており、またFerraroら

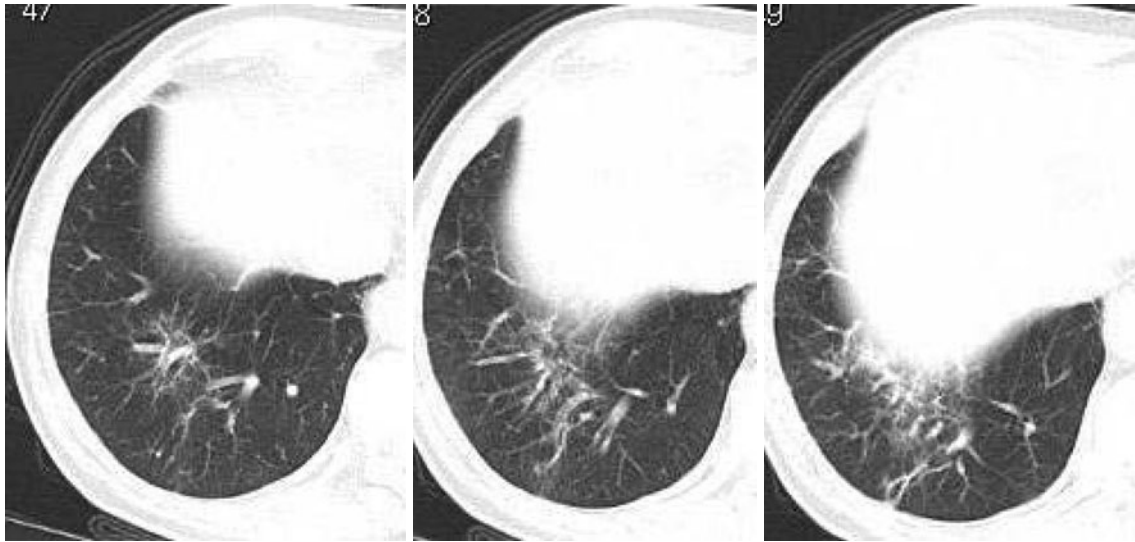


Fig. 4 Chest CT showing complete regression of the lymphoma.

の報告ではPPL 48例中39例で経気管支生検が試みられ、診断に至ったのは7例のみであった⁸⁾。

関節リウマチ患者における非ホジキン悪性リンパ腫発症リスクは一般対照の約2倍であり¹⁰⁾、リンパ腫発症のリスクはリウマチの病勢と強く関連するが、治療内容とは関連がないと報告されている¹¹⁾。しかしその一方で、MTX やその他の免疫抑制剤を使用中のリウマチ患者が悪性リンパ腫を含むリンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative disorders : LPD) を発症し、使用中止により自然退縮する症例が報告されている¹²⁾¹³⁾。

関節リウマチ患者に発症したリンパ増殖性疾患の中で、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) が占める割合 (58%) は、非リウマチ性リンパ増殖性疾患におけるDLBCLの割合 (43%) よりも高いこと¹⁴⁾、関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患におけるEBウイルス陽性率 (12~16%) は非リウマチ性リンパ増殖性疾患 (4%) に比較して高いこと¹⁴⁻¹⁶⁾ などから、EBウイルスが関節リウマチ関連悪性リンパ腫の発症あるいは進展に関与していると考えられているが、その詳細な機序は不明である。

MTX 中止による自然退縮について Hoshida らは MTX 投与中の関節リウマチ患者に発症した悪性リンパ腫 48 例のうち、11 例で MTX 中止後に退縮を認めたと報告し、その半数以上が EB ウイルス陽性であったと報告した¹⁴⁾。腫瘍退縮の理由として、MTX 中止により局所の腫瘍免疫が改善した可能性、EB ウイルスなどを介した腫瘍細胞増殖に影響を与えた可能性などが考えられている¹³⁾。さらに Salloum らもすべての自然消失例が EB ウイルス陽性ではないことから、EB ウイルスがリンパ腫の進展に関与しているというよりは単に免疫不全

状態のマーカである可能性について指摘している¹⁷⁾。本疾患では経気管支生検検体および血液検査において EB ウイルス感染の所見は得られなかった。過去の報告を参照しても明らかな自然消失の機序の確定は困難であるが、いずれにしても MTX 中止による免疫機能の正常化が重要な因子であると推察された。

MTX の投与期間、投与量については Salloum らがリウマチ性疾患に対して MTX 使用中にリンパ増殖性疾患を発症した 37 例の解析で、発症例の MTX 投与期間は平均 30 ヶ月 (2~108 ヶ月)、総投与量は平均 1,500 mg (180~3,600 mg) であったと報告している¹⁷⁾。本症例では MTX 投与期間は 24 ヶ月、総投与量は 416 mg であったことから、Salloum らの解析症例と同様の発症背景を有していると考えられる。

関節リウマチに対して MTX 等免疫抑制剤使用中に肺野に腫瘍影を認めた場合、本疾患の可能性も念頭に置いた診断・治療方針が必要であると考えられた。

謝辞：本症例の治療に際し、ご協力をいただきました北海道大学病院第三内科の近藤 健先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-60.
- 2) Saltzstein SL. Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: classification, therapy, and prognosis. *Cancer* 1963; 16: 928-55.
- 3) L'Hoste RJ Jr, Filippa DA, Lieberman PH, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer* 1984; 54: 1397-406.

- 4) Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002; 20: 750-62.
- 5) Takamori M, Noma S, Kobashi Y, et al. CT findings of BALTOMA. *Radiat Med* 1999; 17: 349-354.
- 6) Shibayama T, Ueoka H, Nishii K, et al. Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 2001; 32: 61-9.
- 7) Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993; 103: 201-8.
- 8) Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 993-7.
- 9) 伊豫田明, 由佐俊和. 肺原発悪性リンパ腫の1切除例と本邦報告例の文献的考察. *日呼外会誌* 1998; 12: 706-11.
- 10) Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 617-22.
- 11) Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 692-701.
- 12) Starkebaum G. Rheumatoid arthritis, methotrexate, and lymphoma: risk substitution, or cat and mouse with Epstein-Barr virus? *J Rheumatol* 2001; 28: 2573-5.
- 13) Starkebaum G. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Risky business for B cells. *J Rheumatol* 2007; 34: 243-6.
- 14) Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 2007; 34: 322-31.
- 15) Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002; 99: 3909-15.
- 16) Baecklund E, Backlin C, Iliadou A, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 692-701.
- 17) Salloum E, Cooper DL, Howe G, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1943-9.

Abstract

A case of pulmonary malignant lymphoma demonstrating spontaneous regression after discontinuation of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis

Hanako Koguchi^a, Yutaka Takeuchi^a, Eiki Kikuchi^a, Satoshi Oizumi^a,
Yoshihiro Matsuno^b and Masaharu Nishimura^a

^a First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine

^b Department of Pathology, Hokkaido University Hospital

Primary pulmonary lymphoma (PPL) is a relatively rare disease. It represents only 0.3% of non-Hodgkin's lymphoma and only 0.5-1% of primary pulmonary malignancies. Lymphoproliferative disorders (LPD), which occur in patients taking immunosuppressive drugs, are known as immunodeficiency-related LPD. Among them, methotrexate (MTX) -related LPD, which occurs in patients with rheumatoid arthritis (RA), is the most representative. Herein we describe a case of PPL, which demonstrated spontaneous regression after discontinuation of the MTX therapy for RA.