

## ●症 例

## メトトレキサートの長期投与で発症した メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例

鈴木真実子 熊澤 文雄 清水 哲男 遠藤 大介  
権 寧博 高橋 典明 橋本 修

**要旨：**症例は70歳の男性。2003年に関節リウマチと診断されメトトレキサート（MTX）投与を開始し、2006年にアダリムマブを併用した。2013年6月に発熱・乾性咳嗽が出現し、胸部単純X線写真で右肺門部に腫瘤影を認め入院した。腫瘤はアダリムマブを中止後も改善せず、超音波気管支鏡下穿刺吸引生検の病理所見では異型リンパ球の増殖を認め、Epstein-Barr virus-encoded RNA-1染色陽性であったことから、10年間のMTX投与により発症したMTX関連リンパ増殖性疾患と診断した。MTXを中止し腫瘍は著明に縮小した。

**キーワード：**メトトレキサート、メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患、悪性リンパ腫、Epstein-Barr ウイルス  
Methotrexate, Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder, Malignant lymphoma, Epstein-Barr virus

### 緒 言

葉酸代謝拮抗薬であるメトトレキサート（methotrexate：MTX）は、関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）患者に頻用されている。RA患者では中等症～重症の患者に対する低用量MTX治療の有効性が示されている<sup>1)</sup>。MTXを投与した患者ではリンパ増殖性疾患を合併することがあり、MTX関連リンパ増殖性疾患（methotrexate-associated lymphoproliferative disorder：MTX-LPD）と呼び、MTX投与後比較的早期の発症が多い<sup>2)</sup>。MTX-LPD症例の多くはMTXの中止のみで腫瘍が縮小する<sup>3)</sup>。またMTX-LPD発症にEpstein-Barr（EB）virusの関与が示唆されており<sup>4)</sup>、今回我々は、MTX投与後10年経過して発症し、その発症にEB virusが関与したと思われるMTX-LPD症例を経験した。

### 症 例

患者：70歳，男性。

主訴：乾性咳嗽，発熱，呼吸困難。

**現病歴：**2003年にRAと診断されMTXとプレドニゾン（prednisolone：PSL）で治療開始し、2005年から日本大学医学部附属板橋病院整形外科に通院し、2006年からアダリムマブ（adalimumab）を併用した。胃潰瘍を発症し、2009年よりPSLを中止した。2013年6月より乾性咳嗽と発熱が出現し、同年7月初旬に胸部単純X線写真では右肺門部に腫瘤影を認めた。7月中旬にBritish Medical Research Council（MRC）グレード3の呼吸困難が出現し、精査目的で入院した。

**既往歴：**30歳時に十二指腸潰瘍。62歳時に両膝人工関節置換術。

**家族歴：**特記事項なし。

**生活歴：**喫煙歴20～30本/日×50年，飲酒歴は焼酎5杯/日。

**入院時現症：**身長162.5cm，体重44kg，血圧104/76mmHg，心拍数78/min・整，体温36.7℃，呼吸数30回/min。意識清明。体表リンパ節触知せず。右側前胸部，背部下側で呼吸音減弱を認めた。心雑音なし。頸静脈怒張や下腿浮腫は認めなかった。両手指にswan neck変形を認めた。皮膚，軟部組織に異常所見は認めなかった。

**入院時検査所見（表1）：**CRPおよびsIL-2Rの上昇を認めた。EB virus抗体価はVCA-IgG 0.8，VCA-IgM 0.6，EA-IgG 0.6，EBNA 10倍であった。

**胸部単純X線写真（図1a）：**右上縦隔の拡大を伴い、右肺門部に腫瘤影を、同側に肋骨横隔膜角の鈍化を認め

連絡先：鈴木 真実子

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1

日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野

(E-mail: kiyos.m13@gmail.com)

(Received 25 Aug 2014/Accepted 18 Nov 2014)

表1 入院時検査所見

Hematology		Blood chemistry		EB virus markers	
WBC	4,900/ $\mu$ l	TP	7.2 g/dl	EBNA	$\times 10 (+)$
Neut	62.9%	T-Bil	0.79 mg/dl	VCA-IgG	8.8 ( $\pm$ )
Lymp	18.5%	AST	31 IU/L	VCA-IgM	0.6 ( $\pm$ )
Eo	0.1%	ALT	42 IU/L	EA-IgG	0.6 ( $\pm$ )
Baso	0.8%	LDH	298 IU/L	Pleural effusion test	
Mono	17.7%	BUN	9.5 mg/dl	Cell count	630/ml
RBC	$371 \times 10^6/\mu$ l	Cre	0.46 mg/dl	Neutro	6.5%
PLT	$28.9 \times 10^4/\mu$ l	Na	132 mEq/L	Lympho	42.5%
Blood gas analysis (room air)		K	4.2 mEq/L	Histo	48.0%
pH	7.466	Cl	97 mEq/L	Metho	3.0%
PaCO <sub>2</sub>	30.9 Torr	Tumor marker			
PaO <sub>2</sub>	83.4 Torr	CEA	1.4 ng/ml		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.0 mmol/L	CYFRA	2.3 ng/ml		
Serology		NSE	14.2 ng/ml		
CRP	7.25 mg/dl	ProGRP	27.3 pg/ml		
		sIL2-R	5,280 U/ml		

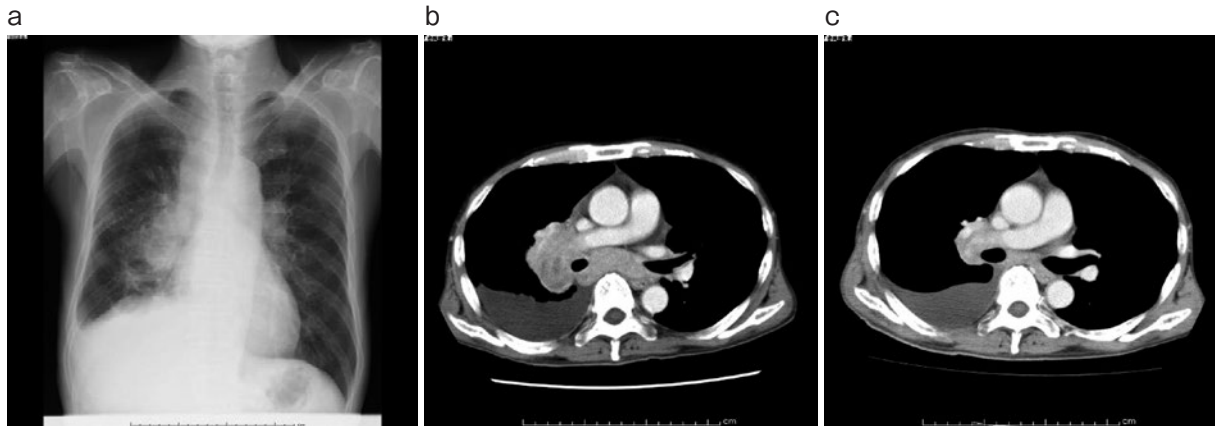


図1 (a) 入院時単純X線写真. 右肺門部に腫瘤影(43 mm $\times$ 68 mm)を認め、右上縦隔の拡大を伴う. 同側の肋骨横隔膜角の鈍化を認める. (b) 入院時造影CT. 右肺門部に縦隔リンパ節と一塊になった腫瘤を認める. 右胸水を認める. (c) 退院時造影CT. 右肺門部の腫瘤は65%の縮小を認め、右胸水の減少を認める.

た.

胸部～腹部CT(図1b): 右肺門部に縦隔リンパ節と一塊になった腫瘤と、気管分岐下、対側肺門、両側鎖骨下、腹部大動脈周囲のリンパ節腫大を認めた. 右胸水を認めしたが、肺野、腹腔内臓器には特記すべき所見を認めなかった.

経過: 7月上旬のアダリムマブ投与後より38 $^{\circ}$ C以上の発熱と呼吸困難を訴え入院した. 入院時にアダリムマブを中止して胸水を採取したところ、リンパ球優位の滲出性胸水で悪性所見を認めなかった. 微生物学的検査では特記すべき所見は認めなかった. 第9病日に右中幹気管支管より気管支腔内超音波断層法下で生検を行った. 病理学的所見では異型リンパ球を多数認めた(図2a). ま

た免疫染色ではCD20陽性B細胞をびまん性に認め、Epstein-Barr virus-encoded RNA-1(EBER-1)染色では陽性所見を認めた(図2b). 胸水のフローサイトメトリーでは、表面マーカーの単クローン性増殖を認めなかった.

アダリムマブ中止後も右肺門部の腫瘤影は縮小せず、sIL-2Rが高値であり、また総投与量4,000 mgになるMTXを投与中であったことからMTX-LPDと考え、MTXを中止して経過観察した. その結果RAの悪化を認めず、MTX中止20日後には画像所見で右胸水が減少し、右肺門部の腫瘤は縮小した(図1c). また血液検査所見も改善し、同日退院した.

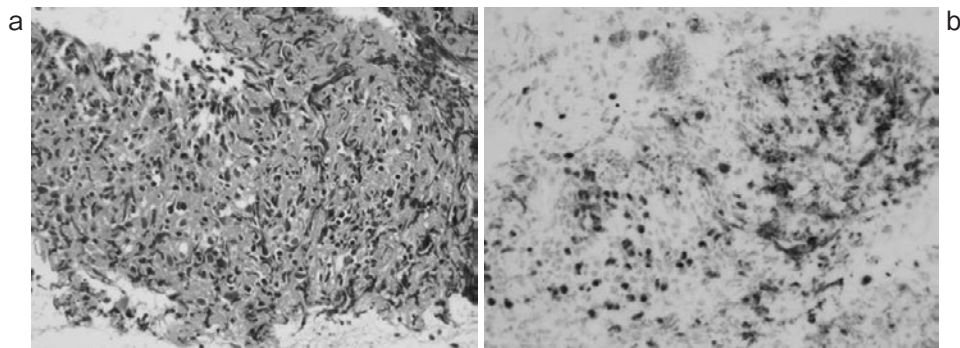


図2 (a) 病理 hematoxylin-eosin (HE) 染色 ( $\times 400$ ). 核不整を伴う異型細胞を認めた. 免疫染色では CD20 陽性 B 細胞をびまん性に認めた. (b) 病理 Epstein-Barr virus-encoded RNA-1 (EBER-1) 染色 ( $\times 400$ ). 異型リンパ球の核内に陽性シグナルを認めた.

## 考 察

MTX は RA に対する有効性が確立されているが<sup>1)</sup>, MTX の副作用には間質性肺炎や LPD の発症が報告されている<sup>5)</sup>. LPD は急性リンパ性白血病を除く異型リンパ球が異常に増殖した疾患群で, RA 患者では健常人に比べて 2.0~5.5 倍に LPD の発症頻度が上昇する<sup>6)</sup>. Ellman らは低用量の MTX を長期服用した患者に発症した LPD を報告した<sup>7)</sup>. また RA 患者に発症した LPD ではびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が最も多く, リンパ腫発症と RA の病勢には相関関係を認める<sup>8)9)</sup>. 一方, 生物学的製剤により LPD 発症のリスクが高まるとの報告もあり<sup>10)</sup>, 過剰免疫状態や免疫抑制状態のいずれでも LPD の発症母地となる. 本症例では各種微生物学的検査から感染症は否定的と考え, 肺癌やサルコイドーシスなどのリンパ節腫脹をきたす疾患も否定的であった. 本症例は MTX 長期投与であったため, まずアダリムマブに関連したリンパ腫を考慮してアダリムマブを中止したが, 腫瘍は縮小せず, RA の病勢も落ち着いており, RA そのものからの LPD 発症ではなく MTX-LPD と診断した. 病型として, CD20 陽性 B 細胞を認めたことからびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を考えた.

MTX-LPD 発症だけでなく RA 発症そのものにも EB virus の関与が示唆されている<sup>11)</sup>. EB virus は B 細胞を形質変換し不活化して RA やリンパ腫の発症に関与している可能性はあるが, 詳細な機序は不明である<sup>12)</sup>. MTX-LPD の約半数に EB virus が検出され, 本症例では EB virus 関連血清抗体価では診断に至らなかったが, EBER-1 染色した腫瘍組織から陽性細胞を認めたため診断に至った.

Salloum らは MTX-LPD 発症例の MTX 投与期間は平均 30ヶ月と報告している<sup>2)</sup>. MTX 投与期間と MTX-LPD 発症には相関関係はないとされており<sup>13)</sup>, 本症例のよう

に, 10 年の投与期間で発症した MTX-LPD の報告はきわめてまれである. MTX を用いた治療では定期的に胸部単純 X 線検査を行い, 腫瘍影やリンパ節腫脹を認めた場合には本疾患を考慮すべきである.

謝辞: 本論文を作成するにあたり, ご指導いただきました日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野 岡本直樹先生, 伊藤孔明先生に深謝いたします.

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 橋本 修: 講演料 (アステラス製薬, アストラゼネカ, 日本ベーリンガーインゲルハイム, グラクソ・スミスクライン, 杏林製薬, ノバルティスファーマ, Meiji Seika ファルマ), 研究費・助成金 (日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティスファーマ, 杏林製薬), 奨学寄付 (アステラス製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 中外製薬). 他は本論文発表内容に関して特に申告なし.

## 引用文献

- 1) Choi HK, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis; A prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-7.
- 2) Salloum E, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1943-9.
- 3) Starkebaum G. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Risky business for B cells. *J Rheumatol* 2007; 34: 243-6.
- 4) 田丸淳一. 免疫不全関連リンパ増殖性疾患: MTX 関連を中心に. 悪性リンパ腫臨床と病理: WHO 分類 (第 4 版) に基づいて. 吉野 正, 他編. 東京: 先端医学社. 2009; 460-2.
- 5) Harris NL, et al. World Health Organization Classifi-

- cation of Tumours. Lyon: LARC Press. 2001: 270.
- 6) Thomas E, et al. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer* 2000; 88: 497-502.
  - 7) Ellman MH, et al. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol* 1991; 18: 1741-3.
  - 8) Baecklund E, et al. Characteristics of diffuse large B cell lymphomas in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3774-81.
  - 9) Hoshida Y, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 2007; 34: 322-31.
  - 10) Geborek P, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 699-703.
  - 11) Takei M, et al. Detection of Epstein-Barr virus-encoded small RNA 1 and latent membrane protein 1 in synovial lining cells from rheumatoid arthritis patients. *Int Immunol* 1997; 9: 739-43.
  - 12) Epstein MA, et al. VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA. *Lancet* 1964; 1: 702-3.
  - 13) Mariette X, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002; 99: 3909-15.

### Abstract

#### **A case of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder presenting with methotrexate therapy for a long term**

Mamiko Suzuki, Fumio Kumasawa, Tetsuo Shimizu, Daisuke Endo,  
Yasuhiro Gon, Noriaki Takahashi and Shu Hashimoto

Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

A 70-year-old male had diagnosed rheumatoid arthritis, and methotrexate (MTX) therapy was started in 2003. The combination therapies of MTX and adalimumab were started in 2006. He had revealed symptoms of pyrexia and dry cough in June 2013. In July, a chest X-ray showed a tumor in the right lung field; therefore he was admitted to our hospital. His symptoms and the radiographic findings were not improved by stopping the adalimumab therapy. We demonstrated endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, the pathological findings were observed, proliferation of atypical lymphocytes, and the Epstein-Barr virus infection. We diagnosed methotrexate-associated lymphoproliferative disorder with a term of 10 years from MTX therapy. His symptoms and radiographic findings were improved after discontinuation of the MTX therapy.