

## ●症 例

## メトトレキサート関連リンパ増殖性肺疾患が疑われた2例

清水 崇<sup>a</sup> 手塚 貴文<sup>b</sup> 伊藤 和彦<sup>b</sup>  
齋藤 泰晴<sup>a</sup> 塚田 弘樹<sup>b</sup> 大平 徹郎<sup>a</sup>

**要旨：**メトトレキサート (methotrexate : MTX) の内服は、リンパ増殖性疾患の発症リスクを増加させる因子として知られている。今回我々は、MTX 関連リンパ増殖性肺疾患の2例を経験した。症例1は76歳の男性で、3年前より関節リウマチに対してMTXによる治療が行われていたが、胸部CTにて両肺多発結節影を指摘された。症例2は68歳の女性で、10年前より関節リウマチに対してMTXによる治療が行われていたが、CTで両肺多発腫瘤影および肝腫瘤影、副腎腫瘤影を指摘された。組織学的検査では、2例とも腫瘤内部は壊死となっており免疫染色にてCD20が陽性であった。2例ともMTXの中止によりリンパ増殖性肺疾患の改善を得ることができた。

**キーワード：**メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患、メトトレキサート、リンパ増殖性疾患、リンパ腫、関節リウマチ

Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders, Methotrexate, Lymphoproliferative disorders, Lymphoma, Rheumatoid arthritis

## 緒 言

Ellman らが1991年に、メトトレキサート (methotrexate : MTX) 使用中の関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 患者に発症したリンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative disorders : LPD) を報告して以来、MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-associated LPD : MTX-LPD) の報告が相次いでいる。またMTXの中止によりLPDが自然寛解したとの報告も散見される。しかしLPDの発症にMTXがどの程度関与しているのか、あるいはLPDの改善は本当にMTXの中止によるものなのかといったことについては、まだよくわかっていない。また、MTX-LPDのなかでも肺病変をきたす症例はあまり多くはなく、呼吸器領域におけるMTX-LPD症例は報告が少ない。今回我々は、肺内に多発結節影・腫瘤影を呈し、内部が壊死となっていたMTX-LPDの2症例を経験した。また1例はMTX中止前より腫瘤の縮小が認められた。本例はMTX-LPDを診断するうえで、また病態の機序

を考えるうえで有用と考えられ、報告する。

## 症 例

## 【症例1】

患者：76歳、男性。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：68歳 RA, 73歳 脳梗塞, 高脂血症。

喫煙歴：20本/日×50年 (20~70歳)。

現病歴：8年前からRAにて近医整形外科でプレドニゾロン (prednisolone) 5mg/日, MTX 10mg/週, 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) による治療を受けており, RAのコントロールは良好であった (MTXは3年前から開始)。1週間前からの全身倦怠感のため胸部X線撮影を施行したところ両肺の多発結節影を指摘され西新潟中央病院呼吸器センターに紹介入院となった。

身体所見：両手関節・両側手指関節の変形あり, 両下肺にfine crackles聴取。そのほかには異常所見を認めない。

検査所見：LDH, CRPは軽度上昇, その他の血算, 生化学に特記事項なし。RFは228IU/ml, 可溶性IL-2Rは1,403U/mlと上昇していた。抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体はいずれも陰性であった。またEpstein-Barr (EB) ウイルスの抗体価は既感染パターンであり, 再活性化を疑わせるEA-IgGの上昇は認められなかった。

画像所見 (図1A)：胸部CTでは両肺に多発性の結節

連絡先：清水 崇

〒950-2085 新潟市西区真砂1-14-1

<sup>a</sup> 西新潟中央病院呼吸器センター内科

<sup>b</sup> 新潟市民病院呼吸器内科

(E-mail: m94a058e2006@yahoo.co.jp)

(Received 1 Aug 2013/Accepted 31 Oct 2013)

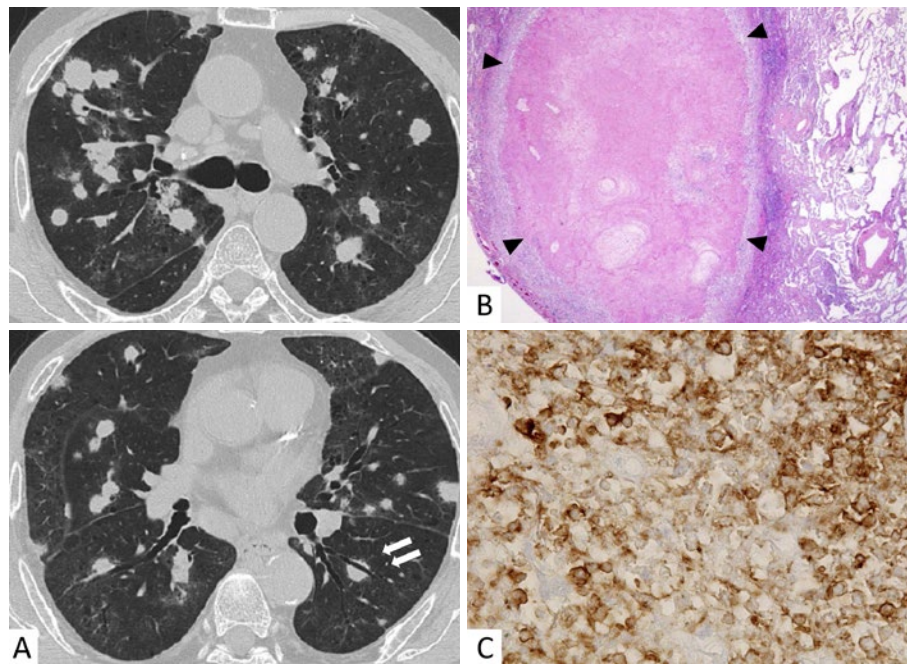


図1 症例1. (A) 入院時胸部CT. 両肺に多発結節影を認める. 結節内に一部気管支透亮像を認める(矢印). (B) 肺生検病理組織像(HE染色, 弱拡大). 結節内は凝固壊死が主体(矢頭). (C) 凝固壊死部位の免疫染色(CD20, 強拡大). ゴースト状になった類円形細胞はCD20陽性.

を認め、一部は気管支透亮像を伴っていた。明らかな縦隔、肺門リンパ節腫大は認められなかった。全身ガリウムシンチグラフィでは両肺野への軽度の集積以外には異常を認めなかった。

経過：診断目的に、胸腔鏡下に左下葉の結節の生検を行った(図1B, C)。hematoxylin-eosin (HE) 染色では、結節内は凝固壊死を主体としており、壊死部位は核が変性し、細胞質の形骸を残すゴースト状になった類円形の細胞が充満していた。同部位の免疫染色を行ったところCD20のみが陽性であり、CD3, CD4, CD8, CD30, CD56, bcl-2, EBERはいずれも陰性であった。生検組織の培養は抗酸菌、真菌含めて陰性であった。以上より、壊死した結節部位にはB細胞の集簇が存在した可能性が高く、また過去の報告と臨床経過、画像所見が似ていることから、本症例をB細胞系のMTX-LPDと考えた。MTXの中止のみで改善が得られたとする報告が多く、本症例でもMTXを中止し経過をみたところ2週間後には結節の明らかな縮小が認められ、2ヶ月後にはほぼ消失した。5ヶ月後の現在まで再発は認められていない。

#### 【症例2】

患者：68歳、女性。  
主訴：なし。  
既往歴：40歳 RA。  
喫煙歴：なし。

現病歴：28年前からRAにて近医通院中。プレドニゾロン5mg/日, MTX 6mg/週による治療を受けており、RAのコントロールは良好であった(MTXは10年前から開始)。2ヶ月前に発熱で近医を受診、その際に両肺の異常影を指摘された。抗菌薬で発熱は改善したが胸部異常影の改善なく、A病院を紹介受診した。

身体所見：異常所見を認めず、表在リンパ節も触知しない。

検査所見：LDH, CRPは軽度上昇、その他の血算、生化学に特記事項なし。可溶性IL-2Rは604U/mlと軽度上昇していた。抗SS-A抗体、抗SS-B抗体はいずれも陰性であった。

画像所見(図2A)：胸部CTでは両肺に10cm大までの多発腫瘤影が認められた。また腹部CTでは肝内の腫瘤影、右副腎腫瘤影が認められた。明らかなリンパ節腫大は認められなかった。

経過：診断目的にCTガイド下に右下葉の腫瘤の生検を行った(図2B, C)。HE染色では、症例1と同様に腫瘤内は壊死となっていた。同部位の免疫染色を行ったところCD20のみが陽性であり、CD4, CD5, CD8, CD10, CD30, CD56, EBERはいずれも陰性であった。生検組織の培養は抗酸菌、真菌含めて陰性であった。以上より、本症例についても壊死した結節部位にはB細胞の集簇が存在した可能性が高く、また過去の報告と画像所見も似ていることから、B細胞系のMTX-LPDと

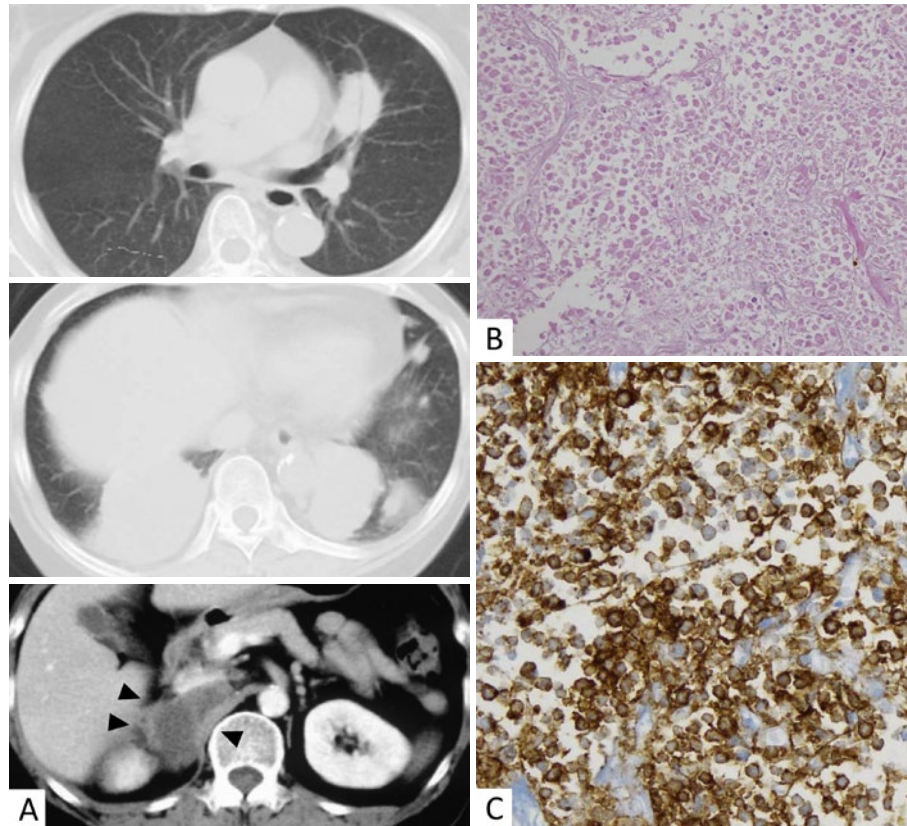


図2 症例2. (A)初診時胸部CT. 両肺に多発腫瘤影を認める. 右副腎腫瘤を認める(矢頭). (B) 肺生検病理組織像 (HE 染色,  $\times 20$ ). 結節内は凝固壊死が主体. (C) 凝固壊死部位の免疫染色 (CD20,  $\times 400$ ). 細胞質の形骸は CD20 陽性.

考えられた. 組織検査の結果が出るまでの間は, MTX の内服を継続したまま外来で経過観察が続けられたが, 生検から約1ヶ月後にはすでに腫瘤影は縮小しており, いずれの腫瘤径もすでに約1/2程度となっていた. 組織検査の結果から MTX-LPD が疑われ, 以降 MTX 内服を中止, その後4ヶ月の経過で腫瘤影はほぼ消失した. 2年後の現在まで再発は認められていない.

## 考 察

MTX は, 免疫抑制剤として RA, 皮膚筋炎などの症例に広く使用されているが, 一方でその免疫抑制作用により LPD を引き起こす場合がある. 1991年に Ellman ら<sup>1)</sup> は, MTX 内服中の RA 患者に発症した lymphoma の1例を報告し, MTX による免疫抑制が LPD の発症に関与した可能性について初めて報告した. また1993年には Kamel ら<sup>2)</sup> が, MTX 内服中の患者に発症した lymphoma の2例を報告している. 彼らは, 2例とも組織学的に EB ウイルスが陽性でありかつ MTX の中止のみで lymphoma が改善したことから, MTX による免疫抑制が EB ウイルスの再活性化を引き起こし, それが lymphoma の発症につながった可能性について報告してい

る. MTX-LPD は, 現在 WHO 分類において「免疫不全関連リンパ増殖性疾患」に分類されており, HIV 感染や臓器移植後の LPD などと同様に免疫不全に起因する病態と考えられている.

現在までに MTX 投与中に LPD を発症した症例は数多く報告されており, Kojima ら<sup>3)</sup> は RA 患者における MTX-LPD 13例について報告している. 彼らによると, 6例 (46.2%) は節外性病変であり, 組織型は4例 (30.8%) が diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), 3例 (23.1%) が Hodgkin lymphoma であった. また7例 (53.9%) は組織学的に EB ウイルス陽性であったとしている.

ただ MTX 内服中の患者が LPD を発症した報告は多数あるが, 個々の症例において LPD の発症に MTX がどの程度関与したかを確定するのは困難と思われる. なぜならば, 患者の基礎疾患そのものが LPD の発症リスクとなっている場合があるからである. たとえば基礎疾患が RA の場合, それだけで lymphoma の発症リスクは約2倍となる<sup>4)</sup>. RA 患者では LPD の有病率が高くなるが, それは RA によるものなのか, あるいは RA 治療薬によるものなのであろうか.

Hoshida ら<sup>5)</sup> は, RA 患者に合併した LPD (RA-LPD)

表1 肺病変を認めたメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患

年齢	性別	基礎疾患	LPD 病変	生検部位	組織診断	EBER	治療	肺病変	出典	
1	70	男性	RA	肺のみ (孤立腫瘍)	肺 (TBLB)	DLBCL	(-)	MTX 中止 のみ	消失	11)
2	76	男性	RA	肺のみ (多発結節)	肺 (VATS)	LYG	(+)	MTX 中止 のみ	縮小	12)
3	50代	男性	RA	肺 (多発結節)・腎・ 脾・後腹膜・顎下 LN		画像および経過か ら臨床的に診断		MTX 中止 のみ	縮小	13)
4	60	男性	RA	肺 (多発結節)・ 胃粘膜・LN	胃粘膜	DLBCL	(-)	MTX 中止 + 化学療法	縮小	14)
5	72	女性	RA	肺 (索状影)・縦隔 LN・腋窩 LN	腋窩 LN	DLBCL		MTX 中止 + 化学療法	縮小	15)
6	69	女性	RA	肺のみ (孤立腫瘍)	肺 (直視下生検)	DLBCL	(+)	MTX 中止 のみ	消失	16)
7	76	男性	RA	肺のみ (多発結節)	肺 (胸腔鏡下)	B 細胞系 LPD	(-)	MTX 中止 のみ	消失	症例 1
8	68	女性	RA	肺 (多発腫瘍)・ 肝・腎	肺 (CT ガイド下)	B 細胞系 LPD	(-)	MTX 中止 のみ	消失 (中止前から縮小)	症例 2

LPD : lymphoproliferative disorder, EBER : Epstein-Barr virus-encoded small RNA, RA : rheumatoid arthritis, LN : lymph node, TBLB : transbronchial lung biopsy, VATS : video-assisted thoracic surgery, DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma, LYG : lymphomatoid granulomatosis, MTX : methotrexate.

76例とそのほかの一般的なLPD 150例を比較検討し、またRA-LPD 76例をさらにMTX使用中の48例と未使用の28例に分けて比較検討を行っている。その結果、RA-LPDでは一般的なLPDと比較し、DLBCLの割合が57.9%と高い、EBウイルス陽性率が27.6%と高い、といった特徴があるとしている。またRA-LPDをMTX使用の有無で比較したところ、2群間には発症部位、組織型、EBウイルス陽性率については差がなかったが、RAと診断されてからLPDを発症するまでの期間がMTX使用群において短かったとしている(MTX使用群:132ヶ月、MTX未使用群:240ヶ月)。この結果から考えられることとして、RA-LPDをMTX使用の有無で比較しても2群間のLPDの疾患特徴に差は出ないが、一般的なLPDとRA-LPDとの比較では疾患特徴に差が出ることから、MTXの使用の有無に関わらずRA-LPDの発症機序はある程度共通する部分があるのではないかと推察される。ただMTX使用患者のほうがLPDの発症までの期間が短いことから、LPDの発症にはMTXが何らかの影響を及ぼしているのではないかと考えられる。またHoshidaら<sup>5)</sup>の報告ではその後の治療内容についても述べられており、MTX使用中の48例のうち11例はMTXの中止のみでLPDの改善が得られたが、11例中5例は2~10ヶ月後に再発したとしている。

またMTX-LPDは「免疫不全関連リンパ増殖性疾患」であるため、同様の病態はMTX以外の薬剤によって引き起こされることもある。Paulら<sup>9)</sup>は1,252人の尋常性乾癬患者についてシクロスポリン(cyclosporin)の使用がLPDの発症に及ぼす影響について報告している。

彼らは、シクロスポリン投与が2年以下の症例のLPDの発症リスクは1.3倍であったが、投与が2年以上では発症リスクが4.3倍になると報告し、シクロスポリンの長期投与がLPDの発症リスクであると述べている。またシクロスポリン投与中に発症したLPDについても投与中止によりLPDが改善したとの報告もある<sup>7,8)</sup>。同様にインフリキシマブ(infliximab)やエタネルセプト(etanercept)などの生物学的製剤についても、薬剤開始後にLPDを発症した18例の報告<sup>9)</sup>や、薬剤の中止によりLPDが改善した症例の報告がある<sup>10)</sup>。

MTX-LPDの報告は多数あるが、本例のように肺病変を認めたとする報告はあまり多くはない。先にあげたHoshidaら<sup>5)</sup>の報告でのMTX使用群48例のうち、肺病変が認められた症例は4例のみである。我が国からのMTX-LPDの症例報告のうち肺内に病変が認められたとする報告は、検索できた範囲内では本例を含め8例だけであった(表1)。8例のみではあるが疾患の特徴として、基礎疾患にRAが多い、肺病変は結節影・腫瘍影が多い、組織型ではDLBCLが多い、MTXの中止のみで病変の改善が得られたとする報告が多い、といった傾向がある。

しかし今回の2症例のように結節内部が壊死に陥っていたとする報告は少なく、本例は報告意義が高いと考えた。なぜならば同様の症例を経験した際に、LPDを疑って免疫染色を行わなければ診断がつかない可能性が高いからである。またMTX-LPDの自然治癒機序を考えるうえでも興味深いと思われる。MTXの中止に伴い宿主の腫瘍免疫機能が回復し、そのためリンパ腫細胞が壊死しLPDが改善すると考えられているが、今回の症例2

ではMTX中止以前よりLPDの改善が得られている。MTXの中止によりLPDが改善したとする報告も多いが、それらのなかには中止の時期と改善の時期が重なっただけのケースもあるのかもしれない。つまりMTX-LPDは、MTXの継続、中止に関わらず病態の進行や消退、再発が起こりうる疾患である可能性がある。

本症例は、結節内部がほとんど壊死に陥っていたにもかかわらず免疫染色によりLPDを強く疑うことができたこと、およびMTX内服継続中にもかかわらずLPDの改善が確認できたことなどの点において、興味深く報告意義のある症例と考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) Ellman MH, et al. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol* 1991; 18: 1741-3.
- 2) Kamel OW, et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1317-21.
- 3) Kojima M, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. A clinicopathological study of 13 Japanese cases. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 679-85.
- 4) Love T, et al. The relationship between cancer and rheumatoid arthritis: still a large research agenda. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 109.
- 5) 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.
- 6) Paul CF, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 211-6.
- 7) Lelievre JD, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after long-standing cyclosporine therapy for psoriasis: a case of spontaneous regression. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 24-7.
- 8) Mahe E, et al. CD30+ T-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with cyclosporine and infliximab. *Br J Dermatol* 2003; 149: 170-3.
- 9) Hasserjian RP, et al. Immunomodulator agent-related lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol* 2009; 22: 1532-40.
- 10) Hurley MY, et al. A transient benign lymph node-based proliferation of T-cells simulating non-Hodgkin lymphoma in a patient with psoriasis treated with tumor necrosis factor alpha and CD11a antagonists. *Diagn Pathol* 2008; 3: 13.
- 11) 古口華子, 他. 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. *日呼吸誌* 2012; 1: 256-60.
- 12) 稲葉 恵, 他. 関節リウマチに合併したメトトレキサート関連リンパ腫様肉芽腫症の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 597-601.
- 13) 川野 理, 他. 肺癌と鑑別を要したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患が疑われた1例. *肺癌* 2011; 51: 718-23.
- 14) Kawano N, et al. 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* 2012; 52: 193-8.
- 15) 野口哲男, 他. 関節リウマチの経過中に急激な縦隔拡大で発症した悪性リンパ腫の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 131-5.
- 16) 橋本 篤, 他. メトトレキサート投与中の関節リウマチ患者に発症した悪性リンパ腫の2例. *新薬と臨* 2006; 55: 38-45.

**Abstract****Two cases suspected of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders of the lung**

Takashi Shimizu<sup>a</sup>, Takafumi Tetsuka<sup>b</sup>, Kazuhiko Ito<sup>b</sup>, Yasuharu Saito<sup>a</sup>,  
Hiroki Tsukada<sup>b</sup> and Tetsuro Ohdaira<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Center, Nishi-Niigata Chuo National Hospital

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Niigata City General Hospital

Methotrexate (MTX) has been reported to increase the risk of lymphoproliferative disorders (LPD). We report two cases that were diagnosed as MTX-associated LPD. Case 1: A 76-year-old man with active rheumatoid arthritis (RA) had been treated with MTX for 3 years, and chest CT revealed multiple pulmonary nodules. Case 2: A 68-year-old woman with active RA had been treated with MTX for 10 years, and CT revealed a multiple pulmonary tumor. Abdominal CT revealed a liver and adrenal tumor. A lung biopsy was performed in both cases. In the histological findings, a large part of the lung tumor had undergone necrosis, and immunohistological findings show a positive exhibition of CD20. Withdrawal of MTX led the two patients to achieve complete remission.