

●症 例

EBVが発症に関与したと考えられるメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例

栗岩 早希 松島 秀和 積山慧美里
佐藤新太郎 赤坂 圭一 天野 雅子

要旨：73歳男性。X-18年に関節リウマチと診断され、X-10年よりMTXの内服を開始。X年11月の胸部単純CTで両肺の腫瘍影を認め、気管支鏡検査を施行。肺病理組織は強い壊死に陥っており、壊死組織はCD20陽性細胞のびまん性増殖よりなっていた。内服歴と組織学的所見よりメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患と診断し、MTXの内服を中止し、両肺の腫瘍影は縮小した。血液検査でEBV再活性化、肺病理組織でEBV-RNA陽性リンパ球を多数認め、本例の発症にEBV感染の関与が考えられた。

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、エプスタイン・バー・ウイルス
Methotrexate (MTX), Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders (MTX-LPD),
Epstein-Barr virus (EBV)

緒 言

葉酸代謝拮抗薬である抗腫瘍薬メトトレキサート (methotrexate: MTX) は関節リウマチ治療の中心的薬剤として広く用いられている。1991年にEllmanらがMTX使用中の関節リウマチ患者にリンパ腫が発症し、MTXによる免疫抑制がリンパ増殖性疾患に関与する可能性を指摘¹⁾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 (methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: MTX-LPD) という疾患群が提唱された。今回我々は、Epstein-Barr virus (EBV) が発症に関与したと考えられるMTX-LPDの1例を経験した。文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：73歳、男性。

主訴：なし。

既往歴：関節リウマチ、慢性心房細動、慢性心不全。

現病歴：X-18年に関節リウマチと診断され、X-10年よりMTXの内服を開始した。MTX開始後、関節痛は落ち着いていた。X年11月に慢性心不全評価目的の胸部単純CTで両肺に腫瘍影を認め、当科を紹介受診した。

初診時現症：意識清明、体温37.1℃、血圧104/64mmHg、脈拍58/分・整、SpO₂ 98% (室内気)。表在リンパ節の腫大なし。胸部聴診上異常を認めず、皮疹や関節痛も認めなかった。

検査所見：血清C反応性蛋白 (CRP) 3.3mg/dLの軽度炎症反応とs-IL2R 1,120U/mLの高値を認めた。抗ントルリン化ペプチド (CCP) 抗体は27.5U/mLと高値であったが、MMP-3 117ng/mLで正常範囲内であった。

画像所見：初診5ヶ月前の胸部X線で肺野異常陰影を認めず、初診時は右下肺野と左中肺野に腫瘍影を認めた。胸部造影CTは右下葉と左舌区に腫瘍影があり、内部は造影不良域を伴い、一部air bronchogramを認めた (図1a, b, c)。

臨床経過：精査のために気管支鏡検査し、右B⁹bより経気管支肺生検した。病理組織では組織全体は壊死に陥っており (図2)、壊死組織はCD20陽性細胞のびまん性増殖よりなっていた。B細胞性リンパ腫が疑われたが、壊死が強く組織重型の診断は困難であった。MTX内服中であることと組織学的証明より、MTX-LPDと診断した。後日、EBV-encoded small RNA *in situ* hybridization (EBER-ISH) 染色を追加し、EBVが多数認められた (図3)。血液検査ではEBV-VCA-IgM 1.3, EBV-VCA-IgG 7.7, EBV-EBNA 40倍の再活性化を認め、MTX-LPD発症にEBV感染が関与していると考えた。

気管支鏡検査後に生検を施行した右肺腫瘍部が肺化膿症となり入院した。入院時より抗生剤加療とともにMTXの内服を中止し、MTX中止10日後より左肺の腫瘍影は縮小傾向を認め、その後肺化膿症は改善し両肺腫瘍

連絡先：栗岩 早希

〒338-8553 埼玉県さいたま市中央区新都心1-5

日本赤十字社さいたま赤十字病院呼吸器内科

(E-mail: h18ms-kuriwa@jikei.ac.jp)

(Received 5 Jul 2017/Accepted 7 Sep 2017)

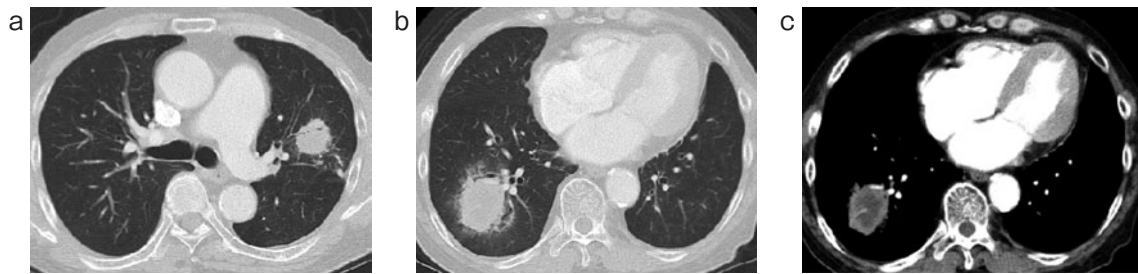


図1 初診時胸部造影CT. (a, b) 肺野条件. (c) 縦隔条件. 右下葉と左舌区に腫瘤影があり、内部は造影不良域を伴い一部 air bronchogram を認めた.

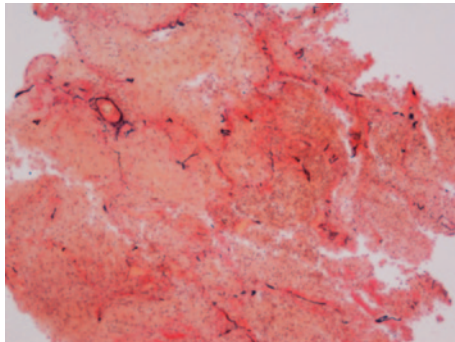


図2 Elastica van Gieson (EVG) 染色 (10×10倍). 組織全体は壊死に陥っていた.

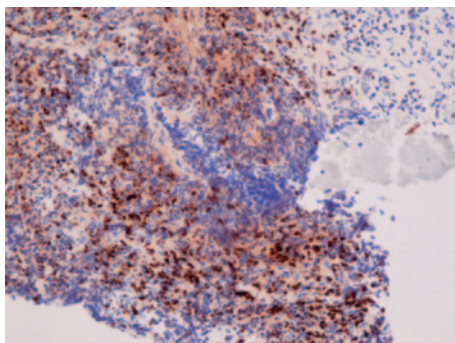


図3 EBV-encoded small RNA *in situ* hybridization (EBER-ISH) 染色 (10×20倍). EBV-RNA 陽性リンパ球が多数認められた.

影も縮小した (図4a, b). 当院血液内科に相談し, MTX 内服中止のみで肺病変の縮小を認めたこと, positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) でも肺以外に病変を認めなかったことから, 経過をみる方針とした. MTX内服中止より約8ヶ月経過し肺病変は縮小し続けているが, s-IL2R 782U/mLの軽度上昇を認めたままであり, 関節リウマチの悪化, MTX-LPD 再発の可能性を考え外来で経過をみている.

考 察

MTXは関節破壊抑制効果があり, 活動性関節リウマチ患者の標準治療薬として頻用されている. MTX-LPDはMTX使用下の免疫不全を背景として起こるリンパ増殖性疾患であり, 一部の症例では致命的ともなりうる重篤な副作用として知られている.

発生機序は①MTXの細胞性免疫抑制によるEBVの感染, 再活性化, ②MTXがリンパ増殖性疾患を引き起こす可能性, ③関節リウマチ自体がリンパ増殖性疾患を引き起こす要因があるとされ²⁾, 一概に同じとは言えない.

わが国で報告されており詳細が確認できたMTX-LPDの肺病変は本例を含め8例あり^{3)~8)}, 画像所見は孤立腫瘤・結節影, 多発腫瘤・結節影であり, 造影効果の乏しい領域を認める. 組織診断に至らなかった1例を除いた7例の病理組織はdiffuse large B-cell lymphoma 3例, B細胞系lymphoproliferative disorders 3例, そのほか1例であった. 組織学的特徴として, 全例に腫瘍内の壊死がみられ, 既存の気管支や血管が破壊されずに保たれる悪性リンパ腫とは異なる所見であった. 治療は本例を含む7例はMTX中止のみ, 1例は化学療法を追加し, いずれも転帰は良好であった.

MTX-LPDでEBVが組織に証明される症例は60%程度である⁹⁾. IchikawaらはMTX-LPDのEBER陽性頻度, 治療効果を報告している⁹⁾. 自然消退した例ではしなかった例よりEBERの陽性頻度が高かった (85% vs 50%, $p = 0.007$). 文献的にはEBV感染の有無により治療反応性に違いがあるとされるが, 前述の肺病変のうちEBV感染を検索している7例では, EBER陽性3例中3例がMTX中止のみで自然消退し, EBER陰性4例中3例もMTX中止のみで自然消退しており, 治療反応性に明らかな違いは認めなかった. MTX中止のみで改善する理由として, EBV感染以外の機序も関与していると考えられる. 先のIchikawaらの論文では, MTX中止のみで経過をみた場合, EBER陽性, diffuse large B-cell lymphoma以外の組織型で自然消退が有意に多かったと報告している.

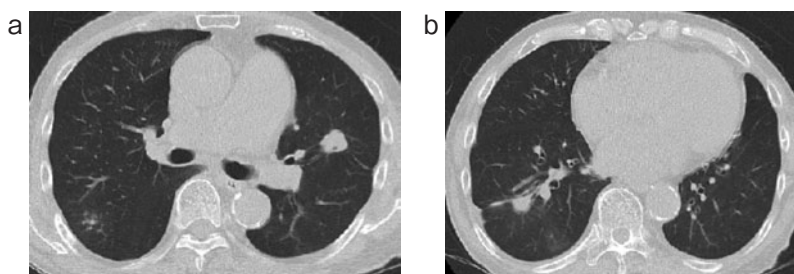


図4 MTX中止4ヶ月後の胸部造影CT (肺野条件). (a, b) 両肺腫瘍影の縮小を認めた.

本例では組織像でEBER強陽性を認め、MTX-LPD発症にEBVが強く関与していると考えられる。EBV感染の要素が強いほどMTX休薬のみで自然消退する可能性がある。

10年のMTX内服で発症したMTX-LPDを経験した。本症はEBER強陽性を認め、発症にEBV感染が関与したと考えた。

謝辞：本例の病理組織に関しご教示いただきました安達章子先生、診断のご協力をいただきました当院呼吸器内科 川辺梨恵先生、大場智広先生、西沢知剛先生に深謝します。

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) 樋上謙士. アレルギー・リウマチ系領域 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) の有効性とMTX関連リンパ増殖性疾患. *日臨内科医会誌* 2015; 30: 413.
- 3) 橋本 篤. 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: 1896-903.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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. *日呼吸会誌* 2012; 1: 256-60.
- 7) 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.
- 8) 清水 崇, 他. 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. *日呼吸会誌* 2014; 3: 245-50.
- 9) Ichikawa A, et al. Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: Histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol* 2013; 91: 20-8.

Abstract**A case of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders considered to be caused by Epstein-Barr virus infection**

Saki Kuriwa, Hidekazu Matsushima, Emiri Tsumiyama,
Shintaro Sato, Keiichi Akasaka and Masako Amano

Department of Respiratory Medicine, Saitama Red Cross Hospital, Japanese Red Cross Society

A 73-year-old Japanese male visited our hospital following an abnormal non-contrast computed tomography (CT) scan. He was diagnosed with rheumatoid arthritis 18 years ago, and 10 years ago began treatment with methotrexate (MTX). His chest contrast-enhanced CT scan revealed multiple pulmonary shadows. Pathological examination of the transbronchial lung biopsy showed massive necrosis, with immunohistology revealing numerous CD20-positive lymphocytes. We diagnosed MTX-associated lymphoproliferative disorders (MTX-LPD) based on clinical history and pathological findings. The multiple pulmonary shadows reduced only on withdrawal of MTX. Blood examination showed Epstein-Barr virus (EBV) reactivation, and EBV-encoded small RNA *in situ* hybridization (EBER-ISH) staining of lung tissue showed numerous EBV-RNA positive lymphocytes. We speculated that the case might have been caused by EBV infection.