

●症 例

メトトレキサート肺炎/関連リンパ増殖性疾患を同時発症した関節リウマチの1例

後町 杏子^a 赤川志のぶ^a 益田 公彦^a
 中村 澄江^a 新福 響太^a 蛇澤 晶^b

要旨：関節リウマチで4年前よりメトトレキサート (MTX) 治療中の69歳男性が発熱，息切れで入院。胸部CTでびまん性粟粒影と胸膜直下に散在する結節影，TBLBで肺腔内器質化と肉芽腫を認め，MTX肺炎と診断。耳下腺腫大，咽頭腫瘤あり，咽頭生検でEBER-1陽性の大型細胞が混じるポリクローナルなリンパ球系細胞の浸潤を認め，リンパ増殖性疾患 (LPD) を疑った。MTX中止のみで両病変とも改善した。異なる病態とされるMTX肺炎とMTX-LPDの稀な同時発症例であり，発症機序の解明が待たれる。

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

Methotrexate pneumonia, Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD), Rheumatoid arthritis (RA)

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) の基本的な標準薬である。その一方で，以前からMTXに伴う薬剤性肺炎，感染症が知られており，最近ではリンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative disorders: LPD) の報告が散見される。またRA自体が間質性肺炎をはじめとしたさまざまな肺病変を呈しうするため，RA患者における肺疾患の鑑別はきわめて重要である。今回我々は，RA患者でMTX肺炎ならびにMTX関連LPD (MTX-LPD) を同時発症した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：69歳，男性。

主訴：発熱，息切れ。

現病歴：3ヶ月前から発熱，労作時息切れ，倦怠感を自覚していた。近医での胸部CTでびまん性の微細粒状影を指摘され，粟粒結核の疑いで当院結核病棟へ入院となった。

既往歴：32歳でRAに罹患し，ステロイド治療 [プレ

ドニゾロン (prednisolone), 2.5mg/日] で治療され，4年前にMTX (6mg/週) が追加。49歳で糖尿病。

家族歴：母親，姉がRA。

喫煙歴：10本/日×15年 (20～35歳)。

入院時現症：身長168cm，体重57kg，血圧120/65mmHg，脈拍98/min・整，体温38.6℃，呼吸数18回/min，SpO₂ 98% (1L/分，経鼻酸素カニューラ使用)。右耳下腺が15mm大に腫大し，圧痛あり。右咽頭に腫瘤あり。表在リンパ節触知せず。胸部ではラ音・心雑音聴取せず。ばち指，下肢浮腫，皮疹なし。

入院時検査所見 (表1)：炎症反応亢進，腎障害，IgE上昇，好酸球の軽度増多，貧血，可溶性IL-2レセプター (sIL-2R) の高値を認めた。

胸部CT (図1)：両肺野にびまん性にランダムに分布する微細粟粒影を認め，一部はすりガラス影も混在していた。また両下肺の胸膜直下には径10mm前後の小結節影が散在していた。

入院後経過：腎障害や感染症の合併を考慮し，RAの病状が安定していることを確認したうえで，第3病日からMTXを中止した。ステロイドとMTXで長期治療中なことと画像所見から，当初は粟粒結核を最も疑ったが，各種検体で結核菌は塗抹陰性，T-SPOTも陰性であった。胸部X線陰影，倦怠感，炎症反応は改善傾向を示したが，発熱は持続していた。第13病日に右咽頭生検を施行したところ，びまん性に浸潤した小型リンパ球系細胞に混在したCD15，CD30陽性，Epstein-Barr virus-encoded RNA-1 (EBER-1) 染色で陽性の大型の異型細胞を認めた (図2)。MTX-LPDを疑ったが，小検体であり確定診断には至ら

連絡先：後町 杏子

〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1

^a 独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器センター

^b 同 臨床検査科

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

(Received 19 Oct 2018/Accepted 29 Nov 2018)

表1 入院時検査所見

血算		生化学		免疫・その他		感染症	
WBC	5,700/μL	CRP	7mg/dL	IgG	992mg/dL	T-SPOT	(-)
Eos	9.8%	TP	6.4g/dL	IgA	203mg/dL	MAC抗体	(-)
Lym	10.2%	Alb	3.1g/dL	IgM	34mg/dL	β-D-グルカン	(-)
Mon	3.2%	BUN	40mg/dL	IgE	588IU/mL	抗 <i>Trichosporon asahii</i> 抗体	(-)
Neu	76.8%	Cre	2.4mg/dL	抗CCP抗体	25.3U/mL		
RBC	228×10 ⁴ /μL	T-bil	0.3mg/dL	MPO-ANCA	(-)	EB virus	
Hb	7.2g/dL	AST	44U/L	PR3-ANCA	(-)	EBv 抗VCA IgG	160倍
Ht	22.9%	ALT	67U/L	抗SS-A抗体	1.7U/mL	IgM	<10倍
Plt	26.2×10 ⁴ /μL	LDH	249U/L	抗SS-B抗体	18.5U/mL	IgA	<10倍
		ALP	735U/L	KL-6	468U/mL	EBv 抗EBNA IgG	3.8倍
		γ-GTP	174U/L	SP-D	146ng/mL		
検尿		CK	57U/L				
蛋白	(+)	Fe	49μg/dL	腫瘍マーカー			
糖	(-)	HbA1c	6.9%	CEA	6ng/mL		
潜血	(-)	Na	143mmol/L	CYFRA	5.3ng/mL		
		K	4.5mmol/L	ProGRP	86.3pg/mL		
		Cl	112mmol/L	sIL-2R	2,980U/mL		

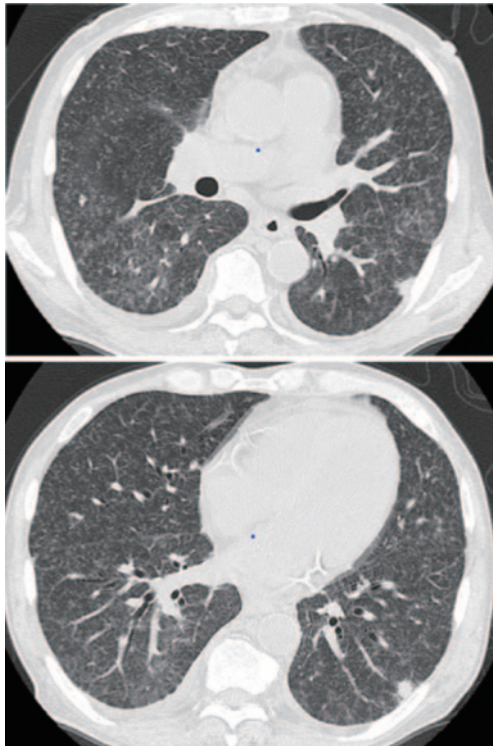


図1 胸部CT所見。びまん性の微細粟粒影と、胸膜直下に小結節影を認める。

なかった。発熱と胸部陰影が残存することから第15病日に気管支鏡検査を行った。左B⁵で施行した気管支肺胞洗浄では、回収率70%，細胞数は18×10⁴/mL，細胞分画でリンパ球増多(65%)，好酸球増多(11%)を認め、CD4/CD8は1.06，抗酸菌塗抹，培養検査は陰性だった。経気管支肺生検(transbronchial lung biopsy: TBLB)では、

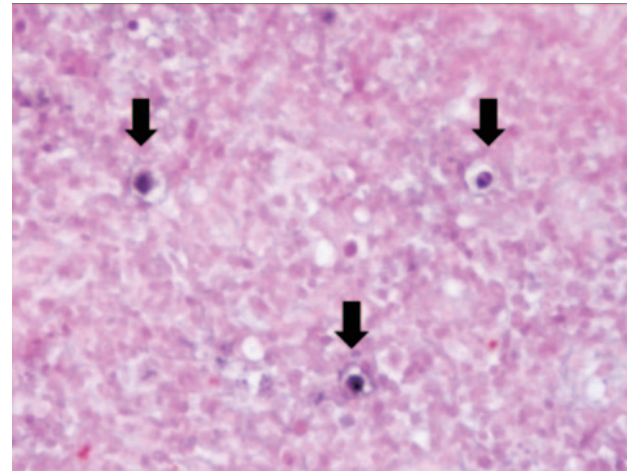


図2 右咽頭生検組織所見。小型リンパ球系細胞にEBER-1染色で陽性の大型細胞を認める(矢印)。

呼吸細気管支や肺動脈周辺に小型リンパ球や好酸球の著明な浸潤(図3a)を認めたが、EBER-1陽性細胞は確認できなかった。周囲には小型リンパ球や好酸球の浸潤を伴う胞隔炎と、肺胞腔内には器質化や多核巨細胞を伴う非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫が散在(図3b)しており、MTX肺炎と診断した。なお、胸膜直下の結節性病変は、生検鉗子が到達できず、組織を得られなかった。その後は自然経過で解熱し、右耳下腺も縮小、微細粟粒影も改善したことから、第24病日に退院した。MTXは中止のまま経過をみたところ、sIL-2Rは正常化し、胸膜直下の結節影は消失し、半年以上経てもCT上再燃がないことから、本例は臨床的にMTX-LPDを同時合併していたと診断した。

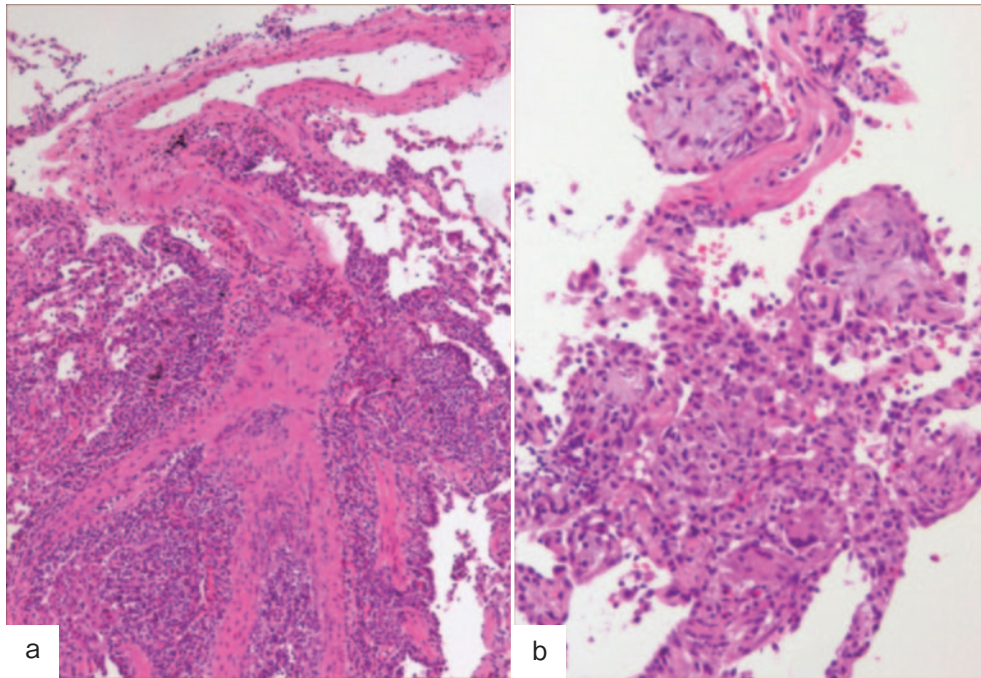


図3 経気管支肺生検所見 [hematoxylin-eosin (HE) 染色]. (a) 呼吸細気管支や肺動脈周辺に小型リンパ球や好酸球の浸潤を認める. (b) 小型リンパ球や好酸球の浸潤を伴う胞隔炎と肺胞腔内にフィブリンや小型な器質化, 多核巨細胞を伴った非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫が散在している.

考 察

MTXは、2011年の日本リウマチ学会のMTX診療ガイドラインにあるようにRAにおける第一選択薬であり¹⁾, その使用頻度は年々増加している. しかしながら, MTX治療中には易感染性による感染症やMTXによる薬剤性肺炎 (MTX肺炎), MTX-LPD をきたし得ると指摘されている¹⁾.

感染症としてはニューモシスチス肺炎, 抗酸菌症, 真菌症が挙げられる¹⁾. 本例では当初, 胸部CT画像から粟粒結核が疑われたが, 臨床検査で結核や他の感染症を裏づける所見はなく, その後の経過からも否定された.

MTX肺炎については, RA患者における発症頻度は0.3~7.5%とされており²⁾, 投与開始6ヶ月以内に約半数が発症するとの報告³⁾もあるが, 2年以上でも23.7%も認められたとの報告⁴⁾もあり, 発症時期はさまざまである. 発症機序としてはMTXによる免疫アレルギー反応が考えられている⁵⁾. 発症の危険因子として, 既存の間質性肺疾患, 60歳以上, 糖尿病, 低アルブミン血症, 抗リウマチ薬の使用歴⁶⁾, 男性⁷⁾が挙げられているが, 本例では高齢男性, 糖尿病が合致していた. CT画像は, 浸潤影や網状影が代表的⁸⁾で, 特にニューモシスチス肺炎との鑑別は困難とされる⁹⁾. Arakawaらは, すりガラス影に混じて小葉中心性の粒状影を呈した症例を報告してい

る¹⁰⁾が, 本例のようなランダムに分布するびまん性の微細粟粒影を呈することは稀である. 病理組織所見としては, リンパ球・好酸球浸潤を伴った胞隔炎や肉芽腫, 器質化, 肺胞上皮の腫大, びまん性肺胞障害とさまざま報告されている⁵⁾. 治療や予後については, 本例のようにMTX中止のみ, あるいはステロイドが奏効して改善する症例から, 重症化して死に至る場合もあり, さまざまである³⁾⁵⁾. 本例は, 画像は非典型例だったが, 臨床経過やTBLB所見はMTX肺炎に矛盾しないと考えられた.

MTX-LPDはおよそ0.1%未満の頻度で生じるが¹¹⁾, 好発時期は特にないとされる¹²⁾. 病因としては, MTXの免疫抑制によるEBウイルス再活性化¹³⁾や, RA自体による免疫異常が考慮されている¹⁴⁾. 病変部位は節外性が多い. 肺病変は比較的稀で, 画像は腫瘤影, 浸潤影を呈し, 病理組織は異型リンパ球が増殖した組織像を呈するものとされており, びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が大半を占めるが¹⁵⁾, 稀に複雑な表現形を呈することもある. 多くの症例はMTX中止のみで軽快する¹⁰⁾¹¹⁾.

本例は, 組織学的確定診断には至らなかったものの, 咽頭のEBER-1陽性の大型異型細胞を混じるリンパ球系細胞の浸潤や, 耳下腺腫大, 胸膜直下の肺多発小結節影からMTX-LPDを強く疑った. またTBLB検体で, 呼吸細気管支や肺動脈周辺に小型リンパ球の著明な浸潤が認められた. これらは, 異型性に乏しくEBER-1陽性細胞

は確認できなかったが、同時に合併していた胸膜直下の肺多発結節病変を考慮すると、MTX-LPDに関連する所見と考えられた。さらにsIL-2R上昇も伴っていた。扁桃・咽頭腫大、肺多発結節影、sIL-2R上昇はMTX中止のみで改善しており、MTX-LPDを強く示唆するものと考えられた。

前述のごとくMTX肺炎とMTX-LPDは病態が異なると考えられる。MTXは葉酸代謝経路阻害による液性・細胞性免疫低下、リンパ球増殖抑制、抗体産生抑制効果、アデノシン遊離増加による抗炎症作用がRAに対する作用として周知されているが、未だ不明な点もある¹⁶⁾。本例ではびまん性肺病変のTBLB組織で、MTX肺炎所見と連続してMTX-LPDを想起させるような小型リンパ球の著明な浸潤性病変が認められていること、MTX中止のみで肺炎、LPDともに改善したことから、両疾患に共通する何らかの機序が働いた可能性があるのではないかと思われる。現在検索した限りでは両疾患の同時発症例の報告は見当たらないが、今後症例を積み重ねることができれば解明が進むものと思われる。

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

引用文献

- 1) 日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定小委員会. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン2011年版. 2011; 59.
- 2) Barrera P, et al. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 434-9.
- 3) 西本憲弘. 抗リウマチ薬による薬剤性肺障害. *LUNG* 2009; 17: 278-82.
- 4) 庄田武司. 最新関節リウマチ学—寛解・治癒を目指した研究と最新治療— 関節リウマチの合併症 治療薬による有害事象 薬剤性肺障害. *日臨* 2014; 72: 621-6.
- 5) Imokawa S, et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 373-81.
- 6) Alarcón GS, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med* 1997; 127: 356-64.
- 7) Searles G, et al. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol* 1987; 14: 1164-71.
- 8) Lateef O, et al. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 723-30.
- 9) 酒井文和. 薬剤性肺障害の画像診断. *呼吸* 2015; 34: 32-8.
- 10) Arakawa H, et al. Methotrexate-induced pulmonary injury: serial CT findings. *J Thorac Imaging* 2003; 18: 231-6.
- 11) 金子祐子. メソトレキサート関連リンパ増殖疾患. *日臨免疫会誌* 2017; 40: 174-8.
- 12) 日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定小委員会. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン2016年改訂版. 2016; 82-4.
- 13) 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.
- 14) Love T, et al. The relationship between cancer and rheumatoid arthritis: still a large research agenda. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 109.
- 15) 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.
- 16) 市川奈緒美, 他. メトトレキサート: MTXの作用機序. *Fronti Rheumatol Clin Immunol* 2011; 5: 162-7.

Abstract**A case of methotrexate pneumonia with a micro-miliary pattern on chest computed tomography and coexisting methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in a rheumatoid arthritis patient**

Kyoko Gocho^a, Shinobu Akagawa^a, Kimihiko Masuda^a,
Sumie Nakamura^a, Kyota Shinfuku^a and Akira Hebisawa^b

^aDepartment of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

^bDepartment of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

A 69-year-old male who had been treated with methotrexate (MTX) for 4 years due to rheumatoid arthritis (RA) was admitted to our hospital for dyspnea and fever. He had swelling of the parotid gland and pharyngeal mass, and his chest CT showed diffuse fine miliary shadows and subpleural nodular shadows. The finding of granulomas and organization in the alveolar space revealed by transbronchial lung biopsy indicated a diagnosis of MTX pneumonia. Moreover, the finding of invasion of mixed polyclonal lymphoid cells and EBER-1-positive large cells by pharyngeal biopsy suggested lymphoproliferative disorder (LPD). Both pulmonary and pharyngeal lesions improved together only on MTX withdrawal. In this case, MTX pneumonia and MTX-LPD, which has been considered to have a different etiology developed simultaneously; further elucidation is required for the mechanism of action of MTX.