

●症 例

急速に多臓器不全を呈した関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患の1剖検例

伊藤 泰資 大山 吉幸 森 利枝
明石 拓郎 土屋 一夫 池田 政輝

要旨：80歳女性。関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）に対しメトトレキサート（methotrexate：MTX）で長期加療中、微熱が出現し、胸部CTで多発結節影とリンパ節腫大を認めた。リンパ増殖性疾患（lymphoproliferative disorder：LPD）を疑いMTXを中止して抗菌薬を開始したが、急速に全身状態が悪化し、第10病日に死亡した。剖検では多数の臓器・リンパ節に腫瘍細胞の浸潤を認めた。MTX中止後も病状悪化するなどその他の医原性免疫不全関連LPD（Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder：OIIA-LPD）としては非典型的であり、RA関連LPD（RA-LPD）と考えた。急速に多臓器不全に至る例は稀であり、文献を交え報告する。

キーワード：関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患，その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患，メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患，Epstein-Barr（EB）ウイルス，末梢性T細胞リンパ腫
Rheumatoid arthritis（RA）-related lymphoproliferative disorder（RA-LPD），
Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder（OIIA-LPD），
Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder（MTX-LPD），Epstein-Barr（EB）virus，
Peripheral T-cell lymphoma（PTCL）

緒 言

関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）治療のアンカードラッグであるメトトレキサート（methotrexate：MTX）投与中にリンパ増殖性疾患（lymphoproliferative disorder：LPD）を発症するMTX関連LPD（MTX-LPD）が報告され、その後、その他の免疫抑制剤でもLPD発症の報告があり、WHO分類第4版でその他の医原性免疫不全関連LPD（OIIA-LPD）として確立された。薬剤中止のみで軽快することもあるが、今回、MTX中止後も急速に多臓器不全が進行し、死亡に至った症例を経験したため、剖検結果を交えて報告する。

症 例

患者：80歳，女性。
主訴：発熱，湿性咳嗽，食思不振。

既往歴：肺結核，卵巣腫瘍。

内服薬：MTX 8mg/週，葉酸5mg/週，ランソプラゾール（lansoprazole）15mg，スルファメトキサゾール・トリメトプリム（sulfamethoxazole/trimethoprim）1錠。
喫煙歴：Ex-smoker（20本/日×30年間）。

現病歴：20XX-27年にRAと診断され、20XX-17年からMTXで長期加療中であった。20XX-1年に胸部異常陰影のため当科紹介受診となり、小葉中心性の粒状影を認め、RAに伴う気道病変として経過観察となったが、細菌性肺炎で入退院を繰り返していた。20XX年4月下旬より微熱・食思不振を自覚し、5月の定期受診時、血液検査では高CRP血症とともに、汎血球減少を認めた。また胸部CT検査では肺炎と考えられる浸潤影に加え、肺内多発結節影と広範なリンパ節腫大を認め、入院となった。

現症：身長141.4cm，体重41.1kg，BMI 20.6kg/m²，意識清明，体温36.2℃，血圧126/77mmHg，脈拍111回/min・整，SpO₂ 96%（室内気）。頸部リンパ節は触知せず。心音は整で雑音を聴取せず。呼吸音はcoarse cracklesを聴取。下腿浮腫なし。

検査所見：血算ではWBC 2,320/μL，Hb 9.7g/dL，Plt 4.9×10⁴/μLと汎血球減少を認めた。生化学ではAST 47U/L，ALT 30U/L，LDH 368U/L，Cr 1.07mg/dLと肝・

連絡先：大山 吉幸
〒422-8527 静岡県静岡市駿河区小鹿1-1-1
静岡済生会総合病院呼吸器内科
(E-mail: y169871@siz.saiseikai.or.jp)
(Received 5 Mar 2023/Accepted 9 Aug 2023)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	2,320/ μ L	TP	5.8 g/dL	CRP	10 mg/dL
Neu	89.6%	Alb	3.1 g/dL	Infectious markers	
Lym	6.9%	BUN	30 mg/dL	β -D-glucan	<5.0 pg/mL
Mono	0.9%	Cr	1.07 mg/dL	<i>Candida ag</i>	(-)
Eos	1.7%	T-bil	0.62 mg/dL	<i>Aspergillus ag</i>	(-)
Baso	0.9%	AST	47 U/L	Tumor markers	
RBC	329×10^4 / μ L	ALT	30 U/L	CEA	1.2 ng/mL
Hb	9.7 g/dL	LDH	368 U/L	NSE	9.5 ng/mL
Plt	4.9×10^4 / μ L	ALP	167 U/L	ProGRP	41.9 pg/mL
Coagulation		γ -GTP	17 U/L	CYFRA	1 ng/mL
PT	11.5 sec	CK	12 U/L	sIL-2R	12,258 U/mL
APTT	35.1 sec	Na	141 mmol/L		
D-dimer	21.6 μ g/mL	K	4.3 mmol/L		
		Cl	99 mmol/L		

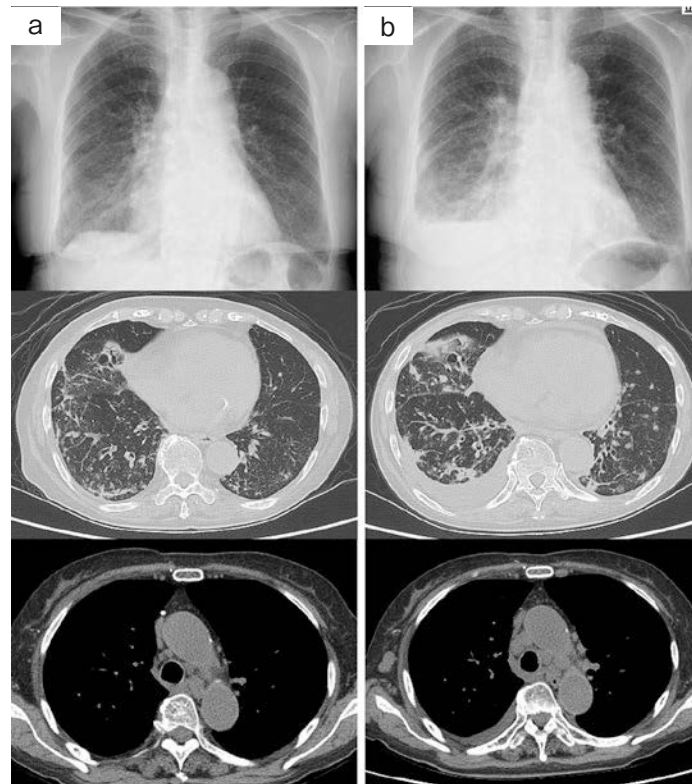


Fig. 1 Chest X-ray and computed tomography (CT) at six months before (a) and on admission (b). Chest X-ray revealed an infiltrative shadow in the right lower lung field with pleural effusion. CT demonstrated enlarged mediastinal and right axillary lymph nodes, right pleural effusion, and multiple nodular shadows with halo signs in the lung fields as well as pneumonia.

腎機能障害がみられ、またCRP 10mg/dLと炎症所見も認められた。腫瘍マーカーではsIL-2Rが12,258U/mLと著明高値であった。

画像所見：胸部単純X線検査では、以前から認めていた両側中下肺野主体の粒状影を背景に、今回新たに右下肺野に浸潤影が出現し、また右胸水もみられた。胸部CT

検査では、縦隔や腋窩、腹部まで広範なリンパ節の腫大、右胸水を認めた。肺野条件では両下葉主体にRA気道病変由来の気道散布性の粒状影・分岐状影を背景に新たな浸潤影が出現していた他、一部halo signを伴う結節影が複数みられた (Fig. 1)。

臨床経過：OIIA-LPDを疑い、MTXを中止のうえで、

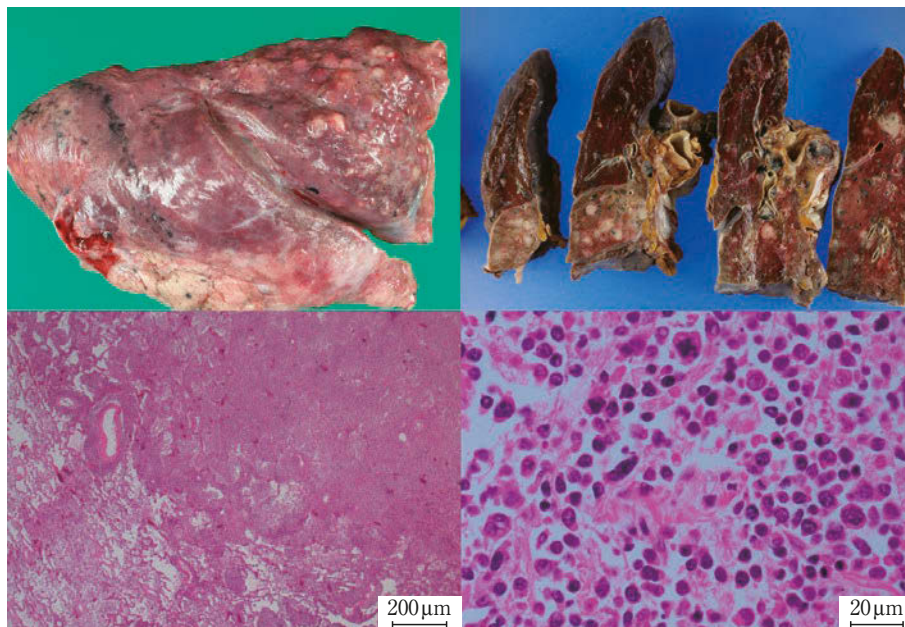


Fig. 2 Macroscopic and histological findings of the lungs. Autopsy revealed numerous white nodules on the surface and inside both lungs. Dense proliferation of atypical lymphocytes was found.

抗菌薬治療を開始した。しかし改善は乏しく、また胸水は増加し、呼吸状態は悪化した。肝機能、腎機能も悪化の一途をたどり、日単位で全身状態は悪化し、第10病日に死亡した。

病理結果：家族の同意を得て病理解剖を実施した。肉眼所見では、両肺の表面と内部、壁側胸膜に多数の白色結節を認めた (Fig. 2)。組織学的所見では、肺内には炎症細胞の充実性増殖を認め、強拡大では異型性の強い細胞が密に増殖していた。肝、心外膜、食道、子宮、膀胱、胸膜、腹膜、骨髄、リンパ節 (頸部、鎖骨上、腋窩、縦隔、傍大動脈、鼠径、骨盤内) など多数の臓器にも同様に異型細胞の浸潤・増殖を認めた (Fig. 2)。

免疫染色では、CD3 (+ +), CD8 (+), CD4 (-), CD20 (-), CD10 (-), CD30 (-), bcl-2 (-), Cyclin D-1 (-), TdT (-), AE1/AE3 (-), EBER-ISH (+) であった (Fig. 3)。T細胞系のマーカーが陽性であることに加え、EBER-ISHでは多数の核に染色を認め、EBウイルス再活性化が示唆された。以上より、病理学的にEBウイルスの感染を伴った peripheral T-cell lymphoma (PTCL) の所見であった。

考 察

MTX-LPDは、MTX投与中の患者に発生するLPDとして1991年Ellmanらによって報告され¹⁾、その他の免疫抑制剤でもLPDを発症することが判明し、造血器腫瘍WHO分類第4版で「その他の医原性免疫不全に関連したLPD (OIIA-LPD)」に分類された²⁾。

OIIA-LPDにおいて発症までのMTX投与期間は2~108ヶ月、総投与量は180~3,600mgと報告にばらつきが大きい³⁾、本症例はMTX投与期間が17年、累積投与量が7,000mg程度となり、既報より投与量は多かった。

組織型では、diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) とHodgkin病で過半数を占めており⁴⁾、本症例のようなPTCLはわずか6%と少数である⁵⁾。B-cell系と比較してT-cell系では、①男性が多い、②全身症状が強い、③EBERの陽性率が低い、④MTX中止により自然消退する割合が高いという特徴がある一方で、予後はB-cellよりも不良である傾向が示されている⁶⁾。

治療法の第一選択肢はMTXおよび免疫抑制薬の中止である^{5)~7)}。MTX治療中にLPDを発症したRA症例では、MTX中止のみで約1/2~1/3で自然消退がみられるが、中止のみで縮小しない、あるいは再発してくるケースに関しては化学療法が必要となる。予後良好を示す因子としては、MTX中止後のリンパ球回復とそれに伴う病変の縮小がみられること、予後不良を示す因子としては、高齢であること、DLBCLであること、sIL-2Rが高値であること、免疫グロブリンH鎖のmonoclonalityの存在などが報告されている⁸⁾⁹⁾。本症例はMTX中止で改善が得られず、急激に病状が悪化し、多臓器不全を呈したため、化学療法は導入できなかった。早期発見できれば化学療法が導入できた可能性はあるが、sIL-2Rはそれまで1,000~2,000U/mL程度で推移していたものの、入院時に著増しており (Fig. 4)、また画像上もリンパ節腫大や多発結節影は短期間で出現しており (Fig. 1)、早期発見が

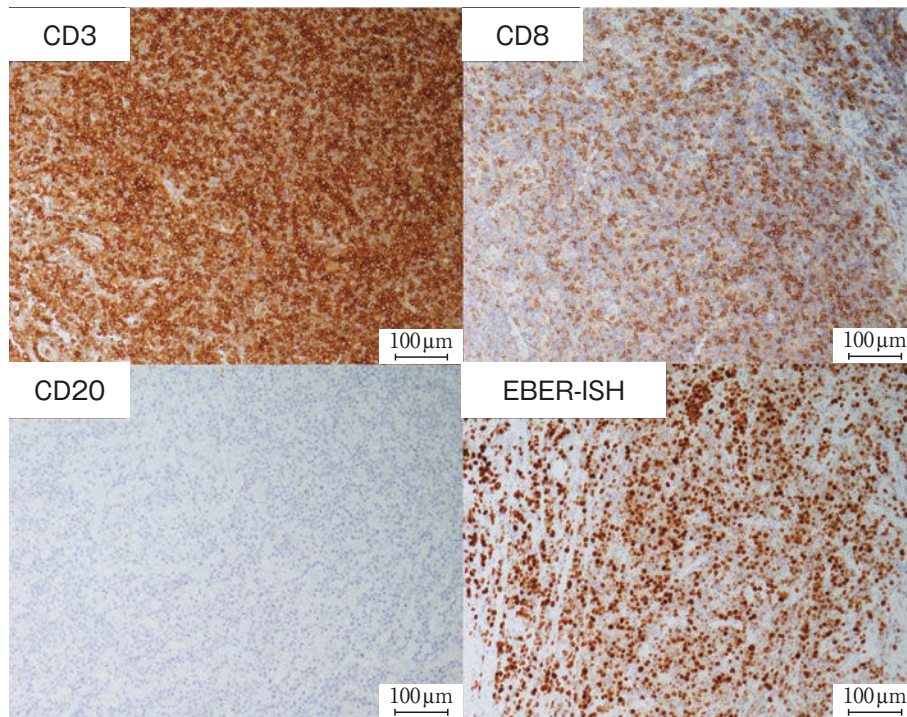


Fig. 3 Hematoxylin-eosin staining showed infiltration and proliferation of atypical lymphocytes in the mediastinal lymph nodes. Immunostaining was positive for T-cell markers such as CD3 and CD8, while B-cell markers such as CD20 were negative. EBER-ISH showed staining in many nuclei, suggesting EB virus reactivation. CD: cluster of differentiation. EBER-ISH: EBV-encoded small RNA *in situ* hybridization.

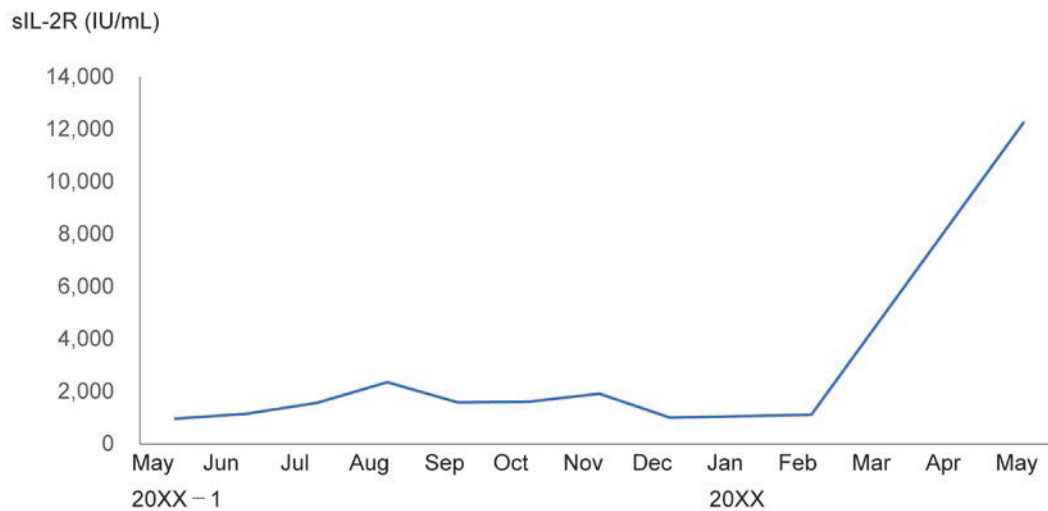


Fig. 4 Trends in serum soluble IL-2 receptor (sIL-2R) levels. Serum sIL-2R levels were between 1,000 and 2,000 U/mL prior to admission but increased significantly on admission.

困難であった。もともとRA気道病変と考えられた部位がLPDであった可能性は排除できないが、それに相当する部位の病理組織がなく評価は困難であった。

RAをはじめとする自己免疫性疾患では悪性リンパ腫の合併頻度が高いことが知られており、RA治療中に生じるリンパ増殖性疾患(LPD)はRA関連LPD(RA-LPD)

と呼ばれる。RA-LPDの発症には免疫老化、RAの免疫異常や慢性炎症、遺伝的要素、他の自己免疫性疾患の合併に加えてMTX等の治療薬による免疫抑制やEBウイルス再活性化など多因子が関与していると考えられている⁷⁾。MTX中止後も病状が悪化し、組織型がPTCLであったことなど、本症例はOIIA-LPDとして非典型的なところが

あり, MTX以外の要因の関与も疑われるRA-LPDと捉えるべき症例と考えられた。RA治療中ではLPDの発症リスクがあることを常に念頭に置き, 診療にあたる必要があると考えられた。

本論文の要旨は, 第121回日本呼吸器学会東海地方学会(2022年5月, Web開催)で発表した。

謝辞: 病理診断に関して, 当院病理診断科の北山康彦先生, 服部和哉先生に深謝申し上げます。

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) Ellman MH, et al. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol* 1991; 18: 1741-3.
- 2) Swerdlow SH, et al, ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. World Health Organization. 2017.
- 3) Salloum E, 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.
- 4) 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.
- 5) Kurita D, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis: clinicopathologic features and prognostic factors. *Am J Surg Pathol* 2019; 43: 869-84.
- 6) Satou A, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders of T-cell phenotype: clinicopathological analysis of 28 cases. *Mod Pathol* 2019; 32: 1135-46.
- 7) 3学会合同RA関連LPDワーキンググループ(日本リウマチ学会, 日本血液学会, 日本病理学会)編. 関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患の診断と管理の手引き. 東京: 羊土社. 2022.
- 8) Tokuhira M, et al. Clinical management for other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *J Clin Exp Hematop* 2019; 59: 72-92.
- 9) Tokuhira M, et al. Clinicopathological analyses in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative diseases and rheumatoid arthritis. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 616-23.

Abstract

An autopsy case of rheumatoid arthritis-related lymphoproliferative disorder with rapidly progressive multiple organ failure

Taisuke Ito, Yoshiyuki Oyama, Rie Mori, Takuro Akashi,
Kazuo Tsuchiya and Masaki Ikeda

Department of Respiratory Medicine, Shizuoka Saiseikai General Hospital

An 80-year-old woman with rheumatoid arthritis (RA) had been taking methotrexate (MTX) for many years. One year ago, the patient was followed up at our hospital due to an airway lesion associated with RA, in addition to recurring pneumonia.

In April, she developed a low-grade fever and anorexia. In May, she visited our hospital; results of her blood tests indicated severe inflammation and pancytopenia, and a chest computed tomography scan revealed infiltrative shadows, multiple new nodular shadows, and enlarged lymph nodes in the mediastinum, axilla, and abdomen. Since other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder (OIIA-LPD) was suspected in addition to bacterial pneumonia, MTX was discontinued, and antimicrobial therapy was commenced. However, the patient rapidly developed multiple organ failure and died 10 days after admission.

Autopsy revealed tumor cell infiltration in the lymph nodes and several organs. Immunostaining results suggested peripheral T-cell lymphoma (PTCL) with Epstein-Barr virus infection. The case was considered to be RA-related LPD rather than OIIA-LPD, as the patient's condition worsened after discontinuation of MTX, and the histopathology showed PTCL.