

症例報告

関節リウマチの治療中に発症した、
メトトレキサート関連リンパ腫様肉芽腫症の 1 例

西村健太¹⁾ 山村健太²⁾ 本江真人²⁾ 野村俊一²⁾ 村田亜香里²⁾ 阿部健作³⁾
上田善道⁴⁾ 正木康史⁵⁾ 山崎雅英²⁾

¹⁾恵寿総合病院 2020 年度臨床研修医 ²⁾恵寿総合病院 内科 ³⁾ 恵寿総合病院 整形外科
⁴⁾金沢医科大学 病理学Ⅱ ⁵⁾金沢医科大学 血液免疫内科学

【要旨】

症例は 60 代女性。20 代の時に関節リウマチと診断され、メトトレキサートとタクロリムスによる治療中であった。経過中に乾性咳嗽と胸部異常陰影が出現し内科に紹介となった。胸部 CT で両肺に多発結節を認め、FDG-PET で肺結節のほか、肝臓、脾臓、副腎、骨、全身リンパ節に FDG の異常集積を認めた。経気管支肺生検の結果、リンパ腫様肉芽腫症 grade2 と診断した。経過から、メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患と考え、メトトレキサートとタクロリムスを中止の上リツキシマブを投与したところ病変の縮小が得られた。リンパ腫様肉芽腫症は稀なリンパ増殖性疾患であり、関節リウマチ、メトトレキサートとの関連について文献的考察を加えて報告する。

Key Words : 関節リウマチ, メトトレキサート, リンパ腫様肉芽腫症

【はじめに】

葉酸代謝拮抗薬であるメトトレキサート (methotrexate : MTX) は、2016 年の日本リウマチ学会の MTX 診療ガイドラインにおいて関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) に対する第 1 選択薬とされており¹⁾、日常診療でも汎用されている。MTX の重要な副作用として、薬剤性肺炎や易感染性による感染症が広く知られているが、近年ではリンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative disorder : LPD) の報告が散見される²⁾。その組織型としてはびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が最も多い。今回我々は、RA に対して MTX 投与中に、LPD として稀なリンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis : LYG) を発症した症例を経験したので報告する。

【症例】

患者 : 60 代, 女性
主訴 : 乾性咳嗽
既往歴 : 45 歳時に左大腿骨頸部骨折に対して人工骨頭置換術施行
家族歴 : 特記事項なし
生活歴 : 喫煙なし, 飲酒なし
内服薬 : メトトレキサート, タクロリムス, セレコキシブ, メナテトレノン, チキジウム, アレンドロン酸, ウルソデオキシコール酸, 葉酸
現病歴 : 20 代で RA と診断されプレドニゾロンが開始された。X-16 年から MTX, X-12 年からタクロリムス (tacrolimus : Tac) が開始され、プレドニゾロンは漸減中止となり、X-6 年から MTX と Tac で治療中であった。X 年 7 月上旬から乾性咳嗽が出現し、定期受診時の胸部 X 線で両肺に多発結節影を認めたため内科に紹介となった。

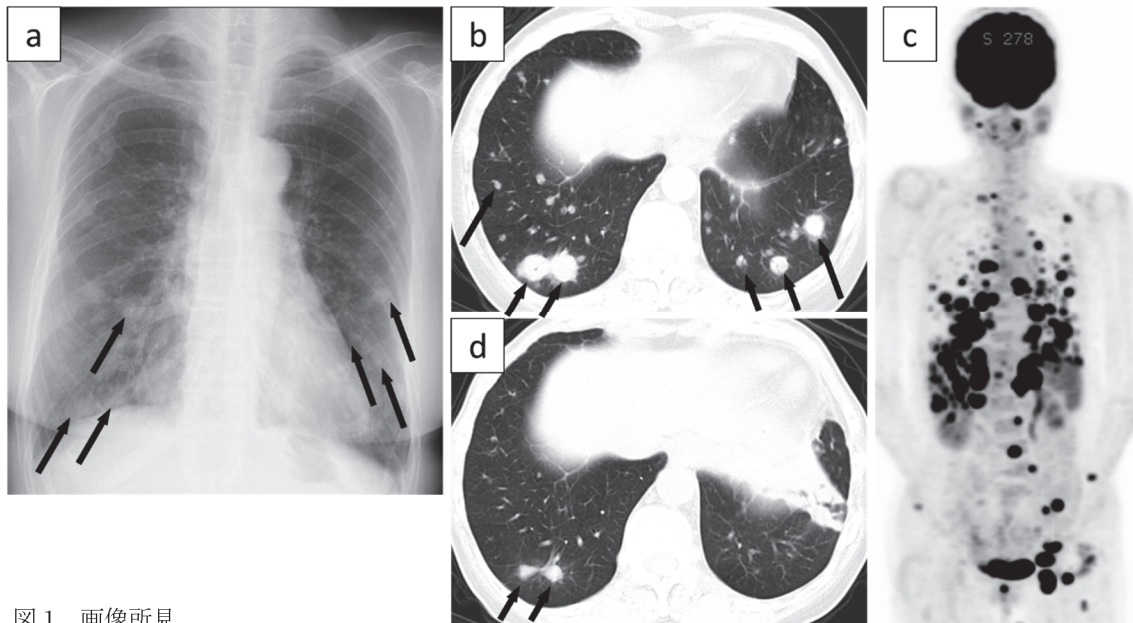


図1 画像所見

- a 胸部単純 X 線写真 両側中下肺野に多発結節影を認めた (矢印)。
 b 胸部 CT (治療前) 両側下葉優位に気管支血管束に沿って多発結節を認めた (矢印)。
 c FDG-PET 両肺, 肝臓, 脾臓, 副腎, 骨, 全身リンパ節に FDG の異常集積を認めた。
 d 胸部 CT (治療後) 肺多発結節の縮小を認めた (矢印)。

初診時現症：身長 150.8 cm, 体重 41.5 kg, 体温 36.8 度, 血圧 137/88 mmHg, 脈拍 89 回 /分, 整, 血中酸素飽和度 99% (室内気), 意識清明, 肺音正常, 心音正常, 両手指変形あり, 下腿浮腫なし, 左鼠径部に弾性硬, 小指頭大のリンパ節を複数触知する。

初診時検査所見：異常高値には下線, 異常低値には二重下線を引いた。

WBC 10020 / μ l, Neut 41.1%, Eos 3.3%, Bas 1.6%, Lymph 39.3%, Mon 14.7%, Hb 9.4 g/dl, Plt 21.3×10^4 / μ l, CRP 3.93 mg/dl, Na 132 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 99 mEq/l, BUN 9.9 mg/dl, Cr 0.62 mg/dl, UA 4.8 mg/dl, AST 31 IU/l, ALT 18 IU/l, γ -GTP 30 IU/l, LDH 301 IU/l, CK 65 IU/l, TP 7.5 g/dl, Alb 2.3 g/dl, IgG 3518 mg/dl, IgA 318 mg/dl, IgM 71 mg/dl, C3 75 mg/dl, C4 15 mg/dl, CH50 27 U/ml, RF 143 IU/ml, MMP-3 28.2 ng/ml, KL-6 463 U/ml, SP-D 82.1 ng/ml, CEA 1.9 ng/ml, CEYRA 2.5 ng/ml, NSE 13.3 ng/ml, sIL-2R 4281 U/ml, MPO-ANCA <0.5 U/ml, PR3-ANCA 0.7 U/ml, β -D glucan 12.1 pg/ml, Aspergillus-Ag 0.2, Candida mannan-Ag 0.0 U/ml, Cryptococcus-Ag (-), Tb-IFN- γ (T-SPOT®.TB) (-), MAC-Ab <0.5 U/ml, EBV-VCA-IgG 640 倍, EBV-

VCA-IgM <10 倍, EBV-EA-IgG <10 倍, EBV-EBNA 320 倍

胸部 X 線 (図 1a)：両側中下肺野に多発結節影を認めた。

胸部 CT (図 1b)：両肺下葉優位に気管支血管束に沿って多発結節を認めた。

FDG-PET (図 1c)：両肺の結節のほか, 肝臓, 脾臓, 副腎, 骨, 全身リンパ節に FDG の異常集積を認めた。

気管支鏡検査：気管支内腔に異常所見は認めなかった。左 B8 より経気管支生検を施行した。

病理所見：H-E 染色では多彩なリンパ球浸潤影を認め, 変性と壊死を伴っていた (図 2a,b)。EVG 染色所見から病変の分布は血管中心性, 血管破壊性と考えられた (図 2c)。Ki67 抗体で高標識を認め, リンパ球増殖病変と考えられた (図 2d)。免疫染色では変性, 壊死の大型細胞に一致して CD20 陽性 (図 2e), Epstein-Barr virus encoded small RNAs in situ hybridization (EBER-ISH) 陽性 (図 2f) であった。以上の所見から LYG grade2 と診断した。

臨床経過 (図 3)：臨床経過や画像所見などから MTX 関連 LPD を疑い, 当科初診時より MTX と Tac は中止した。内服中止により sIL-2R は低下傾向であ

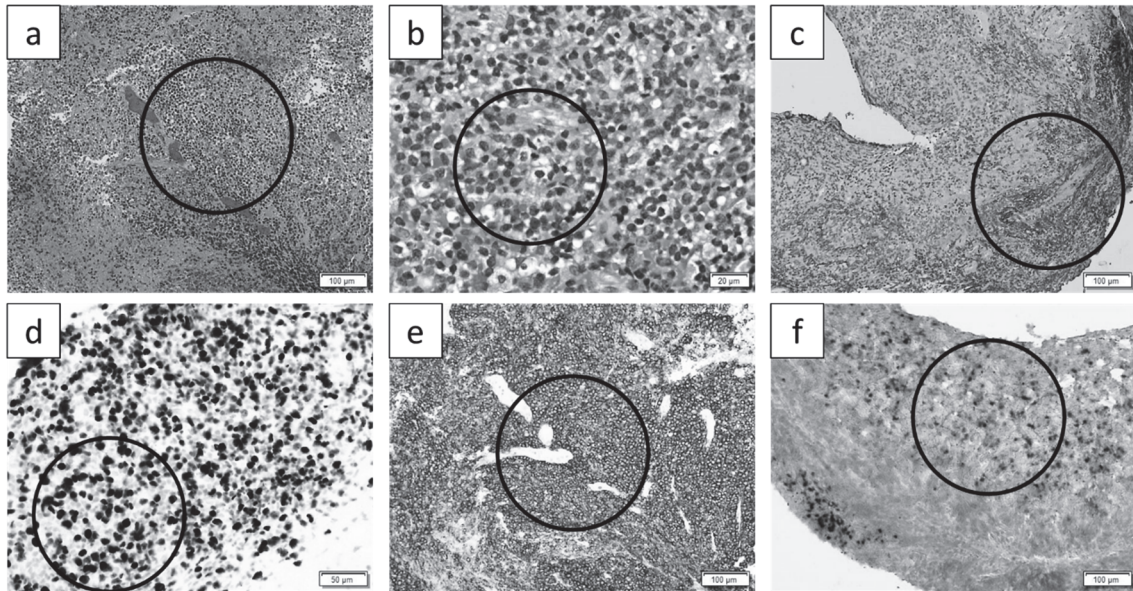


図 2 病理所見 a, b H-E 染色 多彩なリンパ球浸潤影を認めた (丸表示)。c EVG 染色 血管中心性の分布を認めた (丸表示)。d Ki67 リンパ球に高標識を認めた (丸表示)。e, f 変性, 壊死の大型細胞に一致して CD20 陽性, EBER-ISH 陽性を認めた (丸表示)。

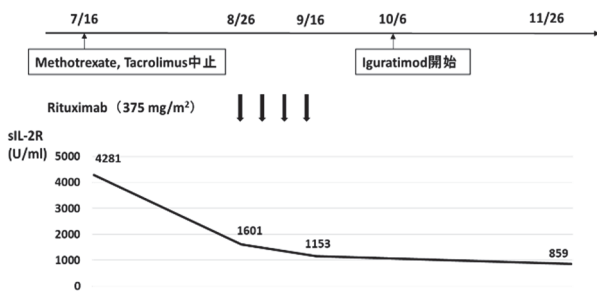


図 3 臨床経過
MTX 及び Tac 中止により sIL-2R は低下傾向となり, リツキシマブ投与により sIL-2R のさらなる低下と肺多発結節の縮小が得られた。

ったが, LYG の一部は予後不良とされており, 本症例では病変が多臓器に及んでおり腫瘍量が多かったことから早期治療が望ましいと判断し, リツキシマブの投与を開始した。リツキシマブ 4 サイクル投与後に sIL-2R のさらなる低下と肺多発結節の縮小が得られ (図 1d), その後も増悪なく経過している。RA に関してはイグラチモドを開始し活動性は落ち着いている。

【考察】

LYG は 1972 年に Liebow らによってはじめて報告された疾患概念で, 節外性, 血管中心性, 血管破壊性を特徴とし³⁾, Epstein-Barr virus (EBV) に対する免疫学的異常が発症に関与すると考えられて

いる, 稀な B 細胞性リンパ増殖性疾患である⁴⁾。EBV 陽性細胞数, 組織形態, 壊死の程度などにより, 病理学的に grade1~3 に分離される。肺を中心に, 中枢神経, 皮膚, 腎臓, 肝臓, 脾臓など多臓器に病変を形成する。胸部画像所見は多彩であり, 両側中下肺野優位の多発結節性病変で気管支血管束に沿った分布をする傾向を認める⁵⁾。本症例でも, 肺, 肝臓, 脾臓, 副腎, 骨, リンパ節など多臓器に病変を認め, 肺病変は両側下肺野に気管支血管束に沿って分布していた。また血清学的に EBV 既感染, EBER-ISH 陽性で EBV との関連が示唆された。

RA 患者では MTX 使用の有無にかかわらず健康人と比較して LPD を発症する頻度が高いと報告されている⁶⁾。RA 患者に発症する LPD として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ことから²⁾, RA による免疫異常が LPD 発症に関与していることが示唆される。一方で, MTX 投与中の RA 患者に LPD を発症した症例が数多く報告されている。RA 患者に発症した LPD を MTX 使用の有無で比較した検討において, RA と診断されてから LPD を発症するまでの期間は MTX 投与群において短かったと報告されている (MTX 使用群: 132 ヶ月, MTX 未使用群 240 ヶ月)²⁾。また, MTX 投与例では MTX

中止のみで LPD の寛解を得られる症例がある一方で、寛解が得られても約半数は再燃するといわれている。これらの報告から、LPD 発症には MTX が何らかの影響を及ぼしていることが示唆されるが、MTX だけでなく RA 自体による宿主の免疫状態も複雑に関連していると考えられる。また Tac などの他の免疫抑制薬や生物学的製剤投与中に LPD を発症した報告もあり、LPD を疑った場合には MTX と併用している免疫抑制薬や生物学的製剤を中止する必要がある¹⁾。

本例のように MTX 投与中に LYG を発症した症例も稀ながら報告されている⁸⁾。RA 患者では EBV 感染 B 細胞が増加しており、これに対する細胞障害性 T 細胞の制御が低下しているという報告があり⁹⁾、MTX 治療が加わることで EBV 感染細胞の異常増殖を引き起こし、LYG を発症すると推測される。他の LPD 同様 MTX 中止のみで改善する症例も存在するため、MTX 関連 LYG では MTX と併用している免疫抑制薬や生物学的製剤の中止が治療の第 1 選択となる。しかしながら LYG の一部は予後不良とされており、MTX 中止のみで改善しない場合は悪性リンパ腫に準じた化学療法が行われ、病理診断後リツキシマブの早期投与が奏効した報告もある¹⁰⁾。MTX 関連 LYG の報告は限られており、早期のリツキシマブ投与に議論の余地はあるが、本症例では病変が多臓器に及んでおり腫瘍量も多かったことから悪化が懸念され、MTX と Tac の中止に加えて早期にリツキシマブ投与を行うことで改善が得られた。今後症例の蓄積により治療方針が確立することが期待される。

【結語】

RA の治療中に発症した、MTX 関連 LYG の 1 例を経験した。MTX は RA に対する第 1 選択薬として広く使用されているが、LYG を含めた LPD の発症に留意が必要である。

【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-

ト (MTX) 診療ガイドライン 2016 年改訂版
 2)Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, et al.: Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 34: 322-331, 2007
 3)Liebow AA, Carrington CB, Friedman PJ: Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 3: 457-558, 1972
 4)Melani C, Jaffe ES, Wilson WH: Pathobiology and treatment of lymphomatoid granulomatosis, a rare EBV-driven disorder. *Blood* 135: 1344-1352, 2020
 5)Lee JS, Tuder R, Lynch DA, et al.: Lymphomatoid granulomatosis: radiologic features and pathologic correlations. *Am J Roentgenol* 175: 1335-1339, 2000
 6)Thomas E, Brewster DH, Black RJ, et al.: Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer* 88: 497-502, 2000
 7)Baecklund E, Carin B, Iliadou A, et al.: Characteristics of diffuse large B cell lymphomas in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 54: 3774-3781, 2006
 8)Akio N, Sekine A, Umeda S, et al.: The spontaneous regression of grade 3 methotrexate-related lymphomatoid granulomatosis: a case report and literature review. *Intern Med* 57: 3163-3167, 2018
 9)Tosato G, Steinberg AD, Yarchoan R, et al.: Abnormally elevated frequency of Epstein-Barr virus infected B cells in the blood of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 73: 1789-1795, 1984
 10)Baraket A, Grover K, Peshin R, et al.: Rituximab for pulmonary lymphomatoid granulomatosis which developed as a complication of methotrexate and azathioprine therapy for rheumatoid arthritis. *Springerplus* 3: 751, 2014