

# メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患

吉澤 誠司 浜の町病院 膠原病内科  
(2012年 第13回 博多リウマチセミナー)

## はじめに

メトトレキサート (MTX) は関節リウマ(RA)治療のアンカードラッグとして位置づけられ、抗リウマチ薬(DMARDs)の中で最も使用されている薬剤である。MTXは他のDMARDsと比較して副作用の発現頻度が低いが、間質性肺炎、骨髄抑制など生命予後に影響を及ぼす重篤な副作用も存在する。近年、MTXの副作用として、MTX関連リンパ増殖性疾患(methotrexate-associated lymphoproliferative disorder ; MTX-LPD)と呼ばれる腫瘍性疾患(リンパ腫)の発生が問題となっている。本稿ではRA患者におけるMTX-LPDについて紹介する。

## MTX-LPDとは

RA患者では一般人口に比較して2~4倍の頻度でリンパ腫の合併が多いことが知られている[1]。それに加えてMTXを投与された患者にリンパ腫を含めたリンパ増殖性疾患が合併することが見出され、MTX-LPDと呼ばれるようになった[2]。MTX-LPDはWHO分類では免疫不全症関連リンパ増殖性疾患の中に“Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders”(その他の医原性免疫不全に関連したリンパ増殖性疾患)として分類されている(表1)[2]。

表1 免疫不全関連リンパ増殖性疾患

- 
1. Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders
    1. Ataxia telangiectasia
    2. Wiskott-Aldrich syndrome
    3. Common variable immunodeficiency
    4. Severe combined immunodeficiency
    5. X-linked lymphoproliferative disorders
    6. Nijmegen breakage syndrome
    7. Hyper-IgM syndrome
    8. Autoimmune lymphoproliferative syndrome
  2. Lymphomas associated with infection by the human immunodeficiency virus (HIV)
  3. Post-transplant lymphoproliferative disorders
  4. Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders
- 

MTX-LPDはリンパ腫のなかでもB細胞型非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma ; NHL)が多く、MTXの投与なしに発症したRA患者のリンパ腫と組織学的には相違がないとされている[3]。しかし、

一般の RA 患者に発症するリンパ腫と比較して、発症までの期間が短いことが報告されている[3]。RA 自体でリンパ腫の発症率が約 2.5 倍と高いことから、MTX がどの程度寄与しているかは不明であるが、MTX の中止によって LPD が消退する症例が認められることから、MTX が病因として関与していると考えられている[4]。また MTX-LPD の発症は間質性肺炎と同様に容量非依存性とされている[5]。

### 発症機序

発症機序は不明であるが、RA における免疫異常と MTX による免疫抑制効果が関与していると考えられている。RA では特定のクローンの自己反応性 T 細胞が存在し、この T 細胞の存在下でリウマトイド因子など自己抗体を産生する B 細胞が活性化されている。更に MTX 投与が投与されると、MTX による免疫抑制効果でウイルス感染や不顕性感染ウイルスの再活性化がおき、細胞のクロナールな増殖を誘発する可能性が推測されている[6]。

ウイルス感染との関連性では特に Epstein-Barr virus (EB ウィルス;EBV) が注目されている。MTX-LPD の大部分で EBV の活性化が認められ、そのような患者では MTX を中止するのみで寛解することが報告されている[5]。

### 臨床所見

発熱、体重減少などの全身症状に加え、表在および深在リンパ節腫脹が認められる。相対的にリンパ節外病変の出現頻度が高く、皮膚、軟部組織、肺病変の合併が多いと報告されている[6-8]。検査所見では CRP の上昇、LDH や可溶性 interleukin-2 受容体(sIL-2R)の上昇が通常のリンパ腫と同様に認める。

### 診断

MTX 投与例に発熱やリンパ節腫脹などの臨床所見を認めた場合は本症を疑う。LDH や sIL-2R が著明に上昇している場合は、本症を積極的に疑い、リンパ節生検を行う。

### 治療

中止のみで消退する症例が存在するので、即座に MTX を中止する。通常、MTX 中止後 1 ヶ月以内にほぼ 30%は軽快し、特に EBV 陽性の症例では約 60%に及ぶとされている[4]。中止後 2 週間でも臨床症状の改善がなければ化学療法を考慮する。なお、MTX 中止で寛解した症例の再発の報告[5]もあり、長期的なフォローが必要であり、MTX の再投与は避けるべきである。

### おわりに

本稿では MTX-LPD について紹介したが、タクロリムスなどの免疫抑制剤や抗 TNF- $\alpha$  製剤を中心とした生物学的製剤でも LPD の誘発が問題となっている。RA の臨床において MTX やこれらの薬剤の使用中は LPD の発現に十分に注意し、早期発見および治療を行う必要がある。

## 参考文献

1. Anderson LA, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 2009; 125:398.
2. Swerdlow SH, et al. eds WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, 4<sup>th</sup> ed, 2008; IARC Press, Lyon, France.
3. Hoshida Y, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis : clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 2007; 34:322.
4. Miyazaki T, et al. Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis : relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol* 2007; 82:1106.
5. Mariette X, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate : a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002; 99:3909.
6. 鈴木 康夫 他、メソトレキセート(MTX)により誘発されるリンパ増殖性疾患。リウマチ科 2002; 28:498.
7. Ebeo CT, et al. Methotrexate-induced pulmonary lymphoma. *Chest* 2003; 123:2150.
8. Kameda H, et al. Lymphomatoid granulomatosis and diffuse alveolar damage associated with methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1585.