

症例提示

. MTX 関連リンパ増殖性疾患

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

宮村 知也

(2014年 第15回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (RA) の治療において、メトトレキサート (MTX) は診断初期より投与する抗リウマチ薬 (DMARDs) の中で最も重要なアンカードラッグである^{1,2)}。しかしながら、MTX は元来が抗がん剤であり、DMARDs として使用する単位時間当たりの投与量は抗がん剤としての投与量に比較して少ないものの、持続的に投与が必要であるため、RA 疾患自体の臓器予備能低下や免疫応答異常も加わり、時に重篤な有害事象が生じる。代表的なものとして骨髄障害、間質性肺障害、肝機能障害、腎機能障害などがあるが、今回悪性リンパ腫をはじめとした MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) の症例を紹介する。

症例提示

【症例】62歳 女性

【主訴】発熱、右下腹部痛

【既往歴】20歳：虫垂炎(虫垂切除術)、54歳：子宮筋腫(子宮全摘)

【現病歴】1982年より膝関節痛出現し、RAと診断された。PSL 10mg/日で加療を開始され、DMARDsとしてサラゾスルファピリジン、アクタリット、ミゾリピンなどで加療されたが、コントロール不良のため、1995年5月よりMTX開始された。以降、PSL 3mg/日、MTX 6mg/週でRAコントロールは良好であったが、2008年5月にCRPが上昇したためMTXを8mg/週に増量された。しかしながら、その後もCRP上昇が持続し、発熱、右下腹部痛を自覚したため、精査目的で7月当科入院となった。

【入院時現症】身長：147.0cm、体重：56.2kg、**BT : 37.5**、HR : 63/min、BP : 129/70mmHg、頭部：眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし、頸部：リンパ節腫大なし、項部硬直なし、胸部：心音・呼吸音：異常なし、腹部：平坦、軟、**右下腹部に圧痛あり、臍部右側から骨盤内に弾性硬の腫瘤触知**、四肢：腫脹・圧痛関節なし、浮腫なし、神経学的所見：異常なし

【入院時検査所見】

<Urinalysis> Prot (-), Glu (-), O.B. (-), Sed WBC 1-4/HPF, RBC 5-9/HPF, CAST 0/HPF

<CBC> WBC 7800/ μ l, (**Neu 88.0%**, **Ly 7.0%**, Mo 4.0%, Ba 1.0), **RBC 301 \times 10⁴/ μ l**, **Hb 9.9 /dl**, **Ht 31.0%**, **Plt 38.5 \times 10⁴/ μ l**

<Serum chemistry> T.P. 7.0g/dl, **Alb 3.2g/dl**, T.bil 0.6mg/dl, **LDH 314IU/l**, **AST 50IU/l**, **ALT 34IU/l**, **γ -GTP 70IU/l**, ALP 315IU/l, CK 50IU/l, Amy 78IU/l, **T.Chol 237mg/dl**, TG 121mg/dl, Na 139mEq/l, K 4.5mEq/l, Cl 105mEq/l, **BUN 24mg/dl**, **Cr 0.9mg/dl**, Fe 37 μ g/dl, UIBC 199 μ g/dl, **Ferritin 307.5 μ g/dl**

<ESR> **1h 121mm**, **2h 129mm**

<Coagulation> PT 12.4sec, PT-INR 0.99, APTT 24.9sec, **Fibrinogen 633mg/dl**, **FDP 6.4 μ g/dl**, **D-dimer 1.7 μ g/dl**

<Serology & Immunology> **CRP 8.73mg/dl**, IgG 1389mg/dl, **IgA 452mg/dl**, IgM 103mg/dl, **CH50 56.2U/ml**, **C3 136mg/dl**, C4 20mg/dl, **RF 469IU/ml**, **MMP-3 135.6ng/ml**, **ANA \times 1280(Homo, Speckled)**, 抗 ds-DNA 抗体 <10.0U/ml, 抗 RNP 抗体 <2.0U/ml, 抗 Sm 抗体 12.9U/ml, **抗 SS-A 抗体 90.0U/ml**, MPO-ANCA

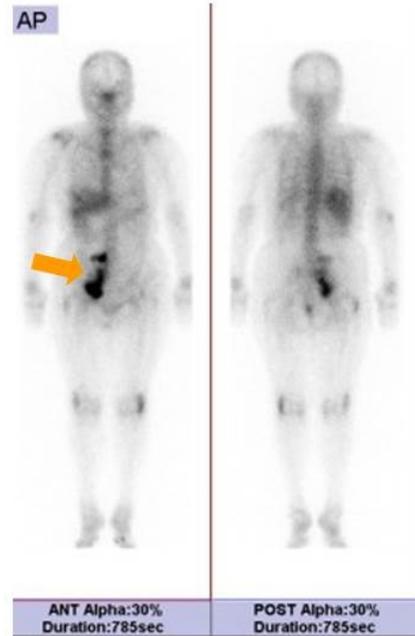
<10.0EU

<Tumor Marker> CEA 2.5ng/ml, CA19-9 <1.0IU/ml, **sIL-2R 6020U/ml**

【画像所見】右下腹部に圧痛を認め、臍部右側から骨盤内に弾性硬の腫瘤触知したため、腹部造影 CT 検査を施行した。**傍大動脈領域下端～右傍腸骨領域に多発性リンパ節腫大あり**を認め、**最大径 70×40mm**であった。また、Ga scintigraphy で**骨盤内右側に高集積**を認めた。

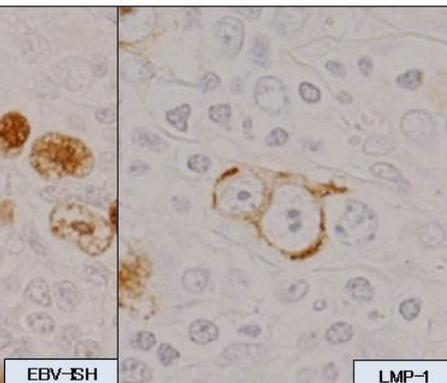
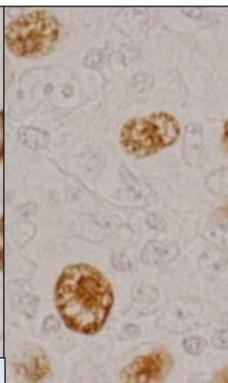
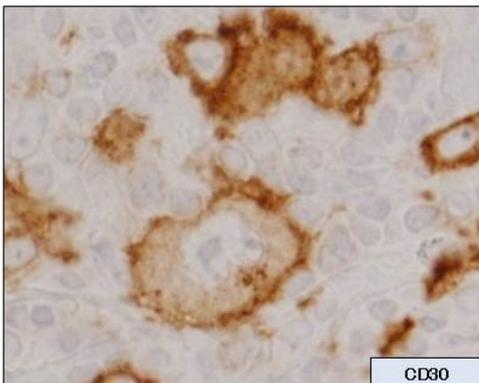
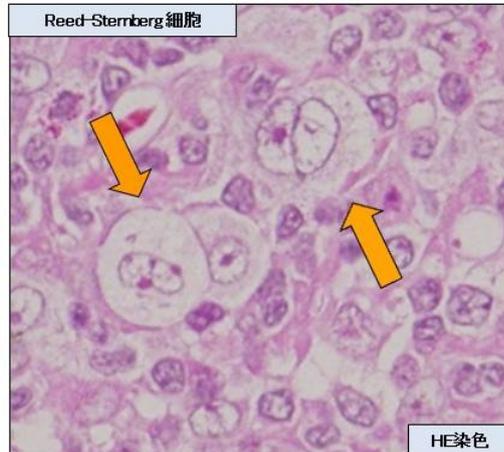
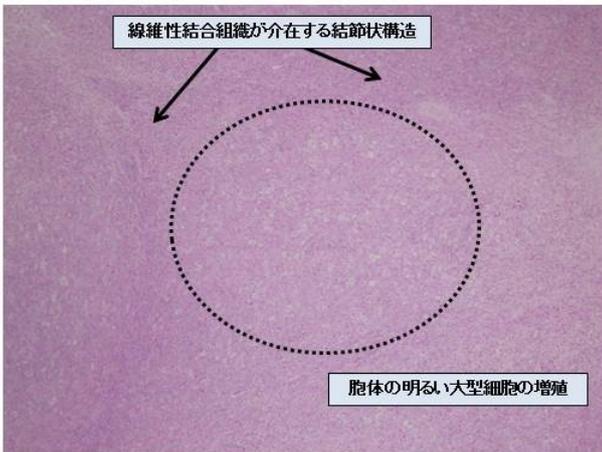


腹部CT



Ga scintigraphy

【リンパ節組織所見】診断確定目的に腹部傍大動脈リンパ節生検を施行した。



リンパ節は線維性結合組織が介在する結節状構造の中に胞体の明るい大型細胞の増殖を認め、免疫染色では CD30 陽性の Reed-Sternberg 細胞を認めた。EBV 免疫染色では EBV-ISH、LMP-1 の陽性を認めた。

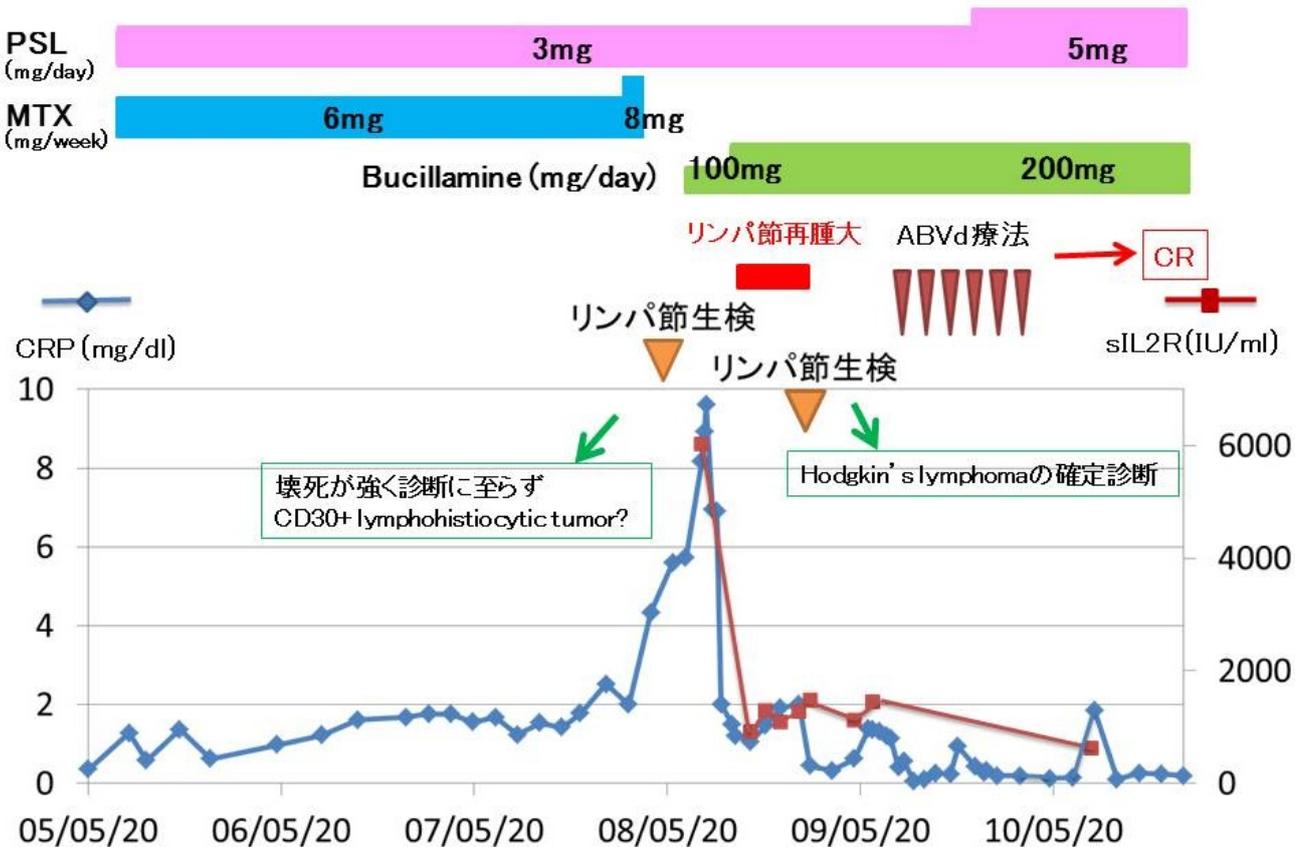
【診断】

#1. MTX-LPD (Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis, compatible, Ann Arbor Stage B, IPS Score 4)

#2. RA (Stage , Class 3)

【臨床経過】

本症例は罹病期間 26 年の RA に対し PSL 3mg/日、MTX 6mg/週で加療をうけ、コントロール良好であった。しかし、2008 年 5 月より CRP 上昇が出現。明らかな関節炎所見な悪化は認めず、MTX 8mg/週へ増量された。しかし、CRP 上昇は持続し、発熱、右下腹痛症状が出現したため入院精査となった。腹部 CT にて傍大動脈領域下端～右傍腸骨領域に多発性リンパ節腫大を認め、同部位に Ga シンチ集積のため、MTX-LPD を疑い同部位の生検を施行された。初回のリンパ節生検では、壊死が強く確定診断には至らなかった。MTX 中止し、CRP 上昇、発熱、腹部リンパ節腫大は一旦軽快傾向に至った。しかし、CRP は上昇再燃し、4 ヶ月後の腹部 CT にて再度リンパ節の増大を認めたため、再度腹部リンパ節生検を施行。組織所見にて MTX-LPD (Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis, compatible (Ann Arbor Stage B, IPS Score 3))の診断となった。MTX 中止後にリンパ節増大を認めるため、抗がん剤治療の適応と判断され、ABVd 療法を 6 コース施行された。結果、MTX-LPD は完全寛解に至り、現在まで再発はない。また、RA 疾患活動性は、MTX 中止後、BUC 200mg/日+PSL 5mg/日で加療を受け、寛解～低疾患活動性を維持している。



MTX 関連リンパ増殖性疾患についての問題

設問 1. MTX 関連リンパ増殖性疾患を疑うのはどのようなときか？

設問 2. RA に対する MTX 治療はリンパ増殖性疾患の発症を増加させるか？

設問 3. MTX 治療中の症例にリンパ増殖性疾患が発症した時の対応 MTX 中止のみで十分か？

設問 4. MTX-LPD 既往症例に対する RA 治療はどうすべきか？

文献

- 1) Aletaha D, Smolen JS. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol*. 2002;29(8):1631-8.
- 2) Jones G, Halbert J, Crotty M, et al. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(1):6-13.
- 3) 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*. 2007;34(2):322-31.
- 4) Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, 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(18):1317-21.
- 5) Gaulard P, Swerdlow, SH, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon. IARC Press. 2008;305-1.
- 6) Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2337-44.
- 7) Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, et al. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R45.
- 8) Yamada T, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(11):1487-92.
- 9) Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):617-22.
- 10) Kaiser R. Incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8(2):87-93.
- 11) Brown SL, Greene MH, Gershon SK, et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum*. 2002;46(12):3151-8.
- 12) Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(9):898-908.
- 13) Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. B-cell lymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(10):561-9.
- 14) Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J, 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(1):20-8.
- 15) Rizzi R, Curci P, Delia M, Rinaldi E, et al. Spontaneous remission of "methotrexate-associated lymphoproliferative disorders" after discontinuation of immunosuppressive treatment for autoimmune disease. Review of the literature. *Med Oncol*. 2009;26(1):1-9.
- 16) Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood*. 2002;99(11):3909-15.
- 17) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625-39.
- 18) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 25. Epub ahead of print.
- 19) Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):909-20.
- 20) Strangfeld A, Pattloch D, Herzer P, et al. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents. *Arthritis Rheum* 2013; ACR 2013 Abstract online (<https://ww2.rheumatology.org/apps/MyAnnualMeeting/Abstract/36584>).
- 21) Tokuhira M, Watanabe R, Nemoto T, et al. Clinicopathological analyses in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative diseases and rheumatoid arthritis. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(4):616-23.