総 説

メソトレキセート関連リンパ増殖疾患

金子 祐子

Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder

Yuko KANEKO

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

(Accepted April 11, 2017)

summary

Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD) is a rare but critical complication developing in patients treated with methotrexate. Now that methotrexate is an anchor drug in the management of rheumatoid arthritis and become commonly used, MTX-LPD cases have increased. Many things has been unclear such as incidence, demographic characters, and risk factors. However, as the researches increased, several interesting topics has been demonstrated like associations with Epstein-Barr virus and with cell-mediated immunity. This report reviews newly the latest findings and future challenges on MTX-LPD.

Key words——methotrexate; lymphoproliferative disorder; rheumatoid arthritis

抄 録

メソトレキセート (MTX) 関連リンパ増殖疾患は, MTX 内服中に認められたリンパ増殖疾患の総称である. MTX 中止のみで自然退縮する例があることから発現に MTX との関連があると考えられているが, 偶然の合併や関節リウマチに伴うものも含まれている可能性もあり, 疫学なども含めてまだ不明点の多い病態である. 稀ではあるが近年報告が増加しており, EB ウイルスとの関連性, 細胞性免疫との関連性などが報告されている. 今後も症例を集積し, 病態やリスク因子, バイオマーカーなどを探索し検討していくことが重要である.

はじめに

メソトレキセート (methotrexate) は 1950 年代に開発された葉酸代謝拮抗剤である. もともと抗癌剤として開発されたが, 1980 年代に週 1 回少量内服する少量内服間欠投与の関節リウマチに対する有効性と安全性が証明され, 現在では関節リウマチ治療におけるアンカードラッグ¹⁾として, また他の疾患における免疫抑制薬として世界中で広く用いられている. メソトレキセート関連リンパ増殖性疾患 (methotrexate related lymphoproliferative disorders; MTX-LPD) は, 免疫不全に伴うリンパ増殖疾患のひとつとして認識されており, 近年の免疫抑制剤としての MTX 使用の増加と MTX-LPD の認知度の高まりに伴って, 報告が増加している. 特に海外よりも本邦からの報告が目立ち, 今後の診療において認

識すべき病態のひとつと考えられる. 依然として診断や病態を含めて不明な点が多いが, 本稿ではこれまでの知見について概説する.

MTX-LPD 総論

関節リウマチにおける持続性の炎症はリンパ増殖疾患のリスクと考えられており, 関節リウマチ患者は一般人口よりも 2.0–5.5 倍程度発症リスクが高いとされている²⁾. 1991 年に RA 活動性とは別に MTX に関連する LPD が初めて報告されて以後³⁾, 報告が徐々に増加し, メソトレキセート関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) として認識されるようになった. 2008 年の WHO によるリンパ系腫瘍の組織分類第 4 版⁴⁾においては, 「免疫不全に伴うリンパ増殖性疾患」の亜群である「他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患」の 1 つに分類される.

稀な病態であるため頻度は不明だが, おそらく 0.1 %未満と考えられている. 特に海外に比べて本邦に

おける報告が多いが、これが認知度の差であるのか人種差があるのかはわかっていない。

現在は MTX 投与中の患者に出現した LPD をすべて MTX-LPD と総称している。その中には偶然の合併や関節リウマチに伴うものも含まれていると考えられるが、現時点では区別は困難である。今後疾患名称の定義が必要である。

また、MTX-LPD には特徴的な臨床像がある。1) 節外病変が多いこと、2) 病理像が多彩かつ複雑であること、3) EB ウイルス陽性率が高いこと、そして最大の特徴として 4) MTX 中止により自然退縮が認められること、である。次にそれぞれについて概説する。

MTX-LPD の病変分布

MTX-LPD は節外病変が多いことが知られている。2014 年の香川県からの報告では⁵⁾、2003 年から 2011 年に MTX-LPD と診断された 28 例で、リンパ節病変のみであったのは 6 例 (21.4%) であり、リンパ節および節外病変の延べ数の内訳を図 1 A に示す。慶應病院における 2000 年から 2013 年に診断された 28 例では 12 例 (42.9%) で、その延べ数は図 1 B の内訳であった。延べ病変数ではリンパ節が最も多いものの、節外病変は多彩で、特に肺や口腔鼻咽頭での病変が多い。皮膚や皮下に出現することもあり、その肉眼所見も非常に多彩である。多くの場合は皮下結節を形成するが、紅斑や潰瘍を形成することもしばしば経験されるため、関節リウマチで MTX 治療中に難治性の皮疹を認めた場合には、LPD も鑑別のひとつとして考える必要がある (図 2)。

MTX-LPD の病理組織

MTX-LPD の病理組織像は多彩であるが、最も多いのはびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫で全体の半数を占め、次いで Hodgkin リンパ腫 (HL) が多く 20% 程度とされている。MTX-LPD の病理像の特徴として、それ以外 B, T, NK 細胞を含めたリンパ球由来の重型が出現し、しかも稀かつ複雑な表現形を呈することがあり、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫とリンパ腫様肉芽腫症が混在する病理像や、末梢性 T 細胞リンパ腫の非特定制なども報告されている⁶⁾。当院において 1995 年から 2013 年までで関節リウマチ患者に合併した MTX-LPD 33 例のうち組織採取が可能であった 25 例では、古典型ホジキンリンパ腫が 5 例 (25%)、非ホジキンリンパ腫が 20 例 (80%) で、残り 5 例 (20%) は分類が困難な組織像を呈していた⁷⁾。

図 2 皮膚潰瘍として発症した MTX-LPD (自験例)

図 1 MTX-LPD 病変の内訳
文献 5 および自施設データから作成。

EB ウイルスとの関連性

Epstein-Barr virus (EBV) はバーキットリンパ腫などの悪性腫瘍を惹起させるヘルペス属に分類されるウイルスであり、免疫不全状態ではAIDs関連、加齢EBV関連、移植関連LPDなど、様々な慢性型のEBV関連B細胞LPDの発症が知られている。MTX-LPDも免疫抑制作用に伴っての発症機序が可能性のひとつとして想定されており、高いEBV陽性率が示されている。関節リウマチでリンパ増殖性疾患を発症したMTX治療中85名とMTX以外の薬剤治療中17名を比較した検討⁸⁾では、EB virus-encoded RNA (EBER) 陽性率は、MTX-LPD群で測定した78名中49名(62.8%)、非MTX-LPD群で測定した15名中7名(46.7%)であった。香川県4施設の検討ではEBER陽性率が12例中7例(58.3%)⁶⁾、当院における検討では20例中15例(75%)とやはり高率であった⁷⁾。日本でMTX-LPDの皮膚病変を集めた研究では18例中13例(72%)と報告されているが、オランダでMTX-LPDの皮膚病変を集めた報告では10例中5例(50%)とされており⁹⁾、EBVが東アジアに多いことと関連している可能性は否定できない。

MTX-LPDと自然退縮

MTX-LPDの最大の特徴は、悪性と考えられる組織像をとりながらMTX中止のみで自然に退縮する例がしばしば認められることである。これがMTX治療中に出現したLPDの一部がMTX関連と考えられる傍証でもある。まだ報告が少なく明確ではないが、自然退縮率は30-70%程度と考えられている。自然退縮するMTX-LPDはどのような特徴があるのか、いつまで経過観察可能なのかなど不明な点は多いが、少しずつ研究が進められている。

1998-2013年に慶應病院でMTX-LPDと診断された関節リウマチ患者33例では、診断後3ヵ月後の時点で20例(60.6%)がcomplete remission (CR) またはpartial response (PR)、13例(39.4%)がstable disease (SD) またはprogressive disease (PD) と判定された⁷⁾。前者をregressive群、後者をpersistent群とし、年齢、性別、罹病期間、内服MTX量などをマッチさせたLPDのない関節リウマチ患者をcontrol群として臨床特徴を比較したところ、診断時点の末梢血リンパ球数がregressive群ではcontrol群に比して有意に低かった(control群1400/ μ l vs

regressive群497/ μ l vs persistent群680/ μ l, $p < 0.05$)。さらにLPDと診断されてMTXを中止後、regressive群ではリンパ球数が増加し4-12週後にはcontrol群と同等レベルとなっていた(図3A)。さらに詳細にリンパ球数の動きをregressive群とpersistent群で比較すると、regressive群では全例が2週時点で220/ μ l以上リンパ球数が増加していたのに対して、persistent群では150/ μ l未満の増加に留まっていた(図3B)。この結果から、MTX中止後に急速にリンパ球数の増加が見られた場合には、自然退縮を期待して慎重に経過観察できる可能性が示唆された⁷⁾。日本からの他の研究でも、同様に自然退縮したMTX-LPDでは約2週後に平均600/ μ l程度末梢血リンパ球数が上昇したとの報告もある¹¹⁾。現在前向きに行っている研究で解析中であるが、EBV陽性MTX-LPD5例中4例でEBV特異的CD8陽性T細胞増加が認められており、MTX-LPDと免疫状態を考える上で興味深い。

MTX-LPDの自然退縮は、以前はMTX中止後2週程度で認められると考えられていたが、研究結果からは最大縮小効果がみられるのは、時間がかかる可能性がある。日本の報告でMTX-LPD20例のうち、18例(90%)がCRまたはPRであったが、MTX中止のみで最終的にCRと判定された9例中、2週目でCRとなったのは1例のみで、3例はPR、3例はNo change (NC)、4週目でCRが2例、PRが6例、NCが1例と増加していた¹¹⁾。MTX中止後最大の縮小は15例中13例が8週以降に認められており(図4)、少なくとも8週程度までは化学療法を行わずに経過観察できる可能性が報告されている。ただし、一時自然退縮後再度増大し、化学療法が必要となる例も存在するため、慎重な経過観察は必須である。

MTX-LPD発症の危険因子

本邦における66953名の大規模コホート¹²⁾では、関節リウマチにおける使用薬剤を問わずLPD発症は63名に認められ(単純な罹患率で0.0094%)、リスク因子として、年齢、MTX使用、タクロリムス使用がそれぞれオッズ比1.04 ($p = 0.032$)、3.5 ($p < 0.0001$)、3.9 ($p < 0.0001$)と示されている。男性、他の免疫抑制剤も統計学的有意ではないが、やや高めのオッズ比を示している(表1)。LPD発症の前年の関節リウマチの疾患活動性は、DAS28で統計学的なリスクとしては抽出されなかったが、本コ

図3 MTX中止後のリンパ球数の時系列変化
参考文献7より引用改変.

図4 MTX中止後のLPD最大縮小時期
文献11より引用改変.

ホートにおける平均 DAS28-ESR は 3.63 とやや高めであるため、関節リウマチの活動性が影響している可能性はある。香川県 4 施設の報告では、MTX-LPD 28 例と MTX 治療中の非 LPD 125 例を比較し、MTX 量が 8.4 mg/週と 7.0 mg/週で有意に MTX-LPD

表1 関節リウマチにおけるリンパ増殖疾患発症リスク因子

	オッズ比	95%信頼区間	P
年齢 (1 歳毎)	1.04	—	0.0032
男性	1.6	0.9–2.8	0.0880
NSAIDs	0.7	0.4–1.1	0.1048
コルチコステロイド	0.8	0.5–1.4	0.4523
MTX	3.5	2.0–6.3	<0.0001
タクロリムス	3.9	1.9–7.4	<0.0001
他の免疫抑制剤	6.8	0.4–32.8	0.0608
生物学的製剤	0.9	0.4–1.9	0.8731

文献 12 より引用改変.

群で多く、MTX の内服量がリスクとなる可能性が示唆された⁵⁾。しかし、MTX 総投与量は関係していないとの報告もある⁶⁾。稀な病態であるため、明らかなリスク因子同定には今後も更なる研究が必要である。

MTX-LPD の予後

前述したように MTX-LPD では MTX 中止後に自

然退縮が少なくとも半数程度に認められる可能性がある反面、急速に進行する例、退縮後増大する例も認められる。本邦の報告で23例の関節リウマチに発症したLPDでは、12年で全体の生存率は約8割であり、自然退縮7例は100%、非退縮11例と他の治療5例は6割程度であった⁶⁾。他の報告では、自然退縮はMTX-LPDでMTX中止で経過観察した43例中23例(53.5%)に認められ、自然退縮例ではEBER陽性率が85.2%と非退縮例50%と比して有意に高かった⁸⁾。また同じ報告で、年齢が70歳以上であること、モノクローナルな免疫グロブリンH鎖が認められること、組織型としてびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫であることが予後不良因子として挙げられている。慶應病院の症例では、MTX-LPD診断時に末梢血リンパ球が低く、MTX中止後も上昇が認められない例では予後が悪かった。

おわりに

MTX-LPDは稀ではあるが近年報告が増加しており、MTXを用いて治療する際に常に念頭に置くべき病態である。本邦からの報告が圧倒的に多いことが、人種差、地域差、または疾患認知度の差であるのかは不明であるが、今後も症例を集積し、病態やリスク因子、バイオマーカーなどを探索し検討していくことが重要である。

文 献

- 1) Smolen, J.S., et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715.
- 2) Baecklund, E., et al.: Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. **54**: 692–701, 2006.
- 3) Ellman, M.H., et al.: Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol*. **18**: 1741–1743, 1991.
- 4) Gaulard, P., et al. Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., et al (eds). IARC Press; 2008: 350–351.
- 5) Kameda, T., et al.: Association of higher methotrexate dose with lymphoproliferative disease onset in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. **66**: 1302–1309, 2014.
- 6) Tokuhira, M., et al.: Clinicopathological analyses in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative diseases and rheumatoid arthritis. *Leuk Lymphoma*. **53**: 616–623, 2012.
- 7) Saito, S., et al.: Distinct patterns of lymphocyte count transition in lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Rheumatology (Oxford)*. 2017. doi: 10.1093/rheumatology/kex002.
- 8) Ichikawa, A., 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*. **91**: 20–28, 2013.
- 9) Shimizu, S., et al.: Cutaneous manifestations of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: report of two cases and a review of the literature. *Acta Derm Venereol*. **95**: 366–367, 2015.
- 10) Koens, L., et al.: Methotrexate-associated B-cell lymphoproliferative disorders presenting in the skin: A clinicopathologic and immunophenotypical study of 10 cases. *Am J Surg Pathol*. **38**: 999–1006, 2014.
- 11) Inui, Y., et al.: Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: management by watchful waiting and observation of early lymphocyte recovery after methotrexate withdrawal. *Leuk Lymphoma*. **56**: 3045–3051, 2015.
- 12) Hashimoto, A., et al.: Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol*. **42**: 564–571, 2015.