多発肺結節影にて発症したmethotrexate (MTX) 関連リンパ増殖性疾患の 1 例

太田 浩世¹⁾ 児山 紀子¹⁾ 中村 篤宏¹⁾ 松田 昌之¹⁾
山本 佳史¹⁾ 友田 恒一¹⁾ 吉川 雅則¹⁾ 木村 弘¹⁾
榎本 泰典²⁾ 大林 千穂²⁾

要 旨

70 歳、女性。68 歳より関節リウマチに対して MTX 内服治療を開始された。治療経過中の胸部 CT において両側肺に多発する結節影を認めたため、当科を受診した。CT ガイド下生検による組織診断と、血中 EBV DNA 定量が高値であったことから、MTX 関連リンパ増殖性疾患と診断した。MTX 内服中止により腫瘍縮小効果が得られた。MTX 関連リンパ増殖性疾患におけるリンパ節外病変の症例で、本症例のように肺に局限して発生することは稀であるといわれており、一例を報告する。

[日内会誌 102 : 2676~2678, 2013]

Key words MTX 関連リンパ増殖性疾患, 関節リウマチ, EBV

症 例

患者：70 歳、女性。主訴：特記事項なし。既往歴：60 歳より高血圧、関節リウマチにて治療開始。家族歴：特記事項なし。生活歴：タバコ 5 本/日 47 歳～55 歳、アルコール 焼酎 1 合/日。現病歴：60 歳より関節リウマチと診断され、内服治療を開始した。68 歳より methotrexate (MTX) 8 mg/週内服による治療を開始した。定期検査として 2011 年 8 月に胸部 CT を行ったところ、両側下葉に結節影を複数個認めた。9 月末に再検したところ陰影の増大傾向を認めたため、

10 月初旬に当科を紹介受診した。来院時現症：身長 155 cm, 体重 50 kg, 体温 35.5℃, 血圧 120/60 mmHg, 脈拍 64 回/分, 整。一般身体所見に特記事項なし。呼吸音は清。入院時検査所見：血算に異常所見を認めない。CRP 0.2 mg/dl, TP 7.5 g/dl, AST 24 IU/l, ALT 17 IU/l, LDH 215 IU/l, CK 75 IU/l, ALP 168 IU/l, γ -GTP 32 IU/l, UA 6.8 mg/dl, BUN 16 mg/dl, CRE 0.68 mg/dl, KL-6 234 U/ml, 抗 MMP-3 抗体 130 ng/ml, CEA 3.2 ng/ml, CA19-9 37 U/ml, CA125 13 U/ml, sIL2-R 401 U/ml, クリプトコッカス抗原陰性, EB 抗 VCA IgG 640 倍, EB 抗 VCA IgM <10 倍, EB 抗 EBNA 抗体 40 倍, EBV EA-DR

[第 197 回近畿地方会 (2012/06/09) 推薦][受稿 2013/03/27, 採用 2013/07/08]

¹⁾ 奈良県立医科大学内科学第二講座, ²⁾ 同 病理診断学講座

Case Report ; A case of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders caused with multiple lung nodules.

Hiroyo Ota¹⁾, Noriko Koyama¹⁾, Atsuhiko Nakamura¹⁾, Masayuki Matsuda¹⁾, Yoshifumi Yamamoto¹⁾, Koichi Tomoda¹⁾, Masanori Yoshikawa¹⁾, Hiroshi Kimura¹⁾, Yasunori Enomoto²⁾ and Chiho Obayashi²⁾ : ¹⁾Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Japan and ²⁾Pathology Section of Nara Medical University, Japan.

図 1. 画像所見

A：胸部単純CT肺野条件：多発結節 B：FDG-PET：結節影に一致した
取り込み亢進

IgG 20 倍, EBV DNA定量 3.4×10^3 コピー, 動脈血液ガス分析 (室内気) PaO_2 70.7 torr, PaCO_2 35.8 torr, pH7.440.

画像所見では胸部CTにて右中葉, 両下葉に1~2 cm大の造影効果がやや不均一な結節影の多発を認めた(図1). FDG-PETにおいて肺野の結節影に一致して明瞭なFDGの取り込みを認めた. 肺野以外には明らかなFDGの集積は認めなかった.

臨床経過

右下葉の腫瘤影についてCTガイド下生検を施行した. 組織学的に, 形質細胞, 好中球, 好酸球の浸潤とともに小型~中型, 一部大型のリンパ球様細胞の増殖を認めた(図2). これらのリンパ球様細胞はCD20 陽性, EBER-ISH陽性でありEBV関連リンパ増殖性肺疾患と診断した. ま

た, 血液検査にてEBV-DNAの上昇を認め, 本症例ではMTXの内服歴があることからMTX関連リンパ増殖性疾患と診断した. MTX内服を中止したところ, 3カ月の経過で腫瘤影の消失を認めた.

考 察

1991年EllmanらがMTX投与中の関節リウマチ患者に発症したリンパ腫を報告¹⁾して以来, 近年MTX関連リンパ増殖性疾患methotrexate-associated lymphoproliferative disorders(MTX-LPD)として注目されている. 本症例の発症機序についてはMTXの投与により免疫抑制状態となり, EBV感染細胞の増殖が起これと考えられ²⁾, 他の免疫抑制薬としてインフリキシマブ, アダリムマブ, エタネルセプトでも同様の病態が発生しうするため, 造血器腫瘍のWHO分類第4版で

図 2. 肺生検病理所見

は“他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”として分類されることとなった³⁾。MTX-LPDでは節外病変の頻度は40%程度と報告されており^{4,5)}、好発部位は皮膚、筋肉、消化管、唾液腺、肝臓など多彩だが、本症例のように肺に限局して発生することは稀である。EBV陽性例では60%、陰性例では40%でMTX中止により自然寛解したとの報告があり⁶⁾、本症例でもMTX中止後に病変の自然消退を認めた。自然退縮してもその後再燃についての報告^{7,8)}もあり、今後引き続き経過観察が必要である。

謝辞：本症例の病理組織学的検討と丁寧な指導を賜りました、関西医療大学教授中峯寛和先生に感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Ellman MH, et al: Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly

methotrexate. J Rheumatol 18: 1741-1743, 1991.

- 2) 橋本 篤, 他: メトトレキサート投与中の関節リウマチ患者に発症した悪性リンパ腫の2例. 新薬と臨床 55: 1896-1903, 2006.
- 3) 直江知樹, 他編: WHO血液腫瘍分類～WHO分類2008をうまく活用するために～. 医薬ジャーナル社, 2010.
- 4) Harris NL, et al: Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. World Health Organization Classification of Tumors, ed. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, LARC Press, 2001, 270-271.
- 5) 中峯寛和, 他: リンパ節非腫瘍性疾患のみかたII. 近い将来、私たちが遭遇する機会が増えると思われる疾患 メトトレキサート (MTX) 関連リンパ増殖性疾患. 病理と臨床 25: 251-257, 2007.
- 6) 鈴木靖夫, 他: メトトレキサート (MTX) により誘発されるリンパ増殖性疾患. リウマチ科 28: 498-506, 2002.
- 7) Kuramoto R, et al: FDG PET/CT in a patient with spontaneous remission of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders after interruption of methotrexate. Clin Nucl Med 36: 582-583, 2011.
- 8) Minamimoto R, et al: Clinical role of FDG PET/CT for methotrexate-related malignant lymphoma. Clin Nucl Med 36: 533-537, 2011.