関節リウマチ患者の治療中に発症したメトトレキサート、 生物学的製剤関連悪性リンパ腫の2例

安原 隆寛* 多田 弘史* 松崎 尚志*
西島 毅志* 増田 陽平* 横田 忠明**

Malignant Lymphoma in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Methotrexate and Human Monoclonal Antibody — A Report of 2 Cases —

Takahiro Yasuhara*, Hiroshi Tada*, Takashi Matsusaki*,
Takeshi Nishijima*, Yohei Masuda*, and Tadaaki Yokota**

関節リウマチにおいて悪性リンパ腫の合併はまれに経験される。メトトレキサート (MTX), 生物学的製剤治療中に発症した悪性リンパ腫の2症例を経験したので報告する。【症例1】55歳, 女性。平成15年より MTX 6 mg/週開始され, 平成20年5月よりインフリキシマブ開始された。同年7月頃より左上腕に硬結, 両手背に潰瘍形成出現したため, 左上腕の生検を受け, 悪性リンパ腫と診断された。インフリキシマブ中止後, 腫瘍消失し, 潰瘍も治癒した。【症例2】71歳, 女性。平成12年より MTX 6 mg/週内服中, H18 右上顎の口内炎を自覚した。生検にて悪性リンパ腫と診断され, 化学療法・放射線療法を受け, 悪性リンパ腫は寛解した。【考察】RA 患者の悪性リンパ腫発症は有意に高く, 相対危険度は2倍という報告がある。そのリスクファクターとして RA の病態そのものと, RA に対する治療薬との関連性が指摘されている。今回我々が経験した2例は, RA に対する治療薬が悪性リンパ腫の発生に関与したと推測された。

We rarely experience development of malignant lymphoma during rheumatoid arthritis (RA) treatment. We report two cases of malignant lymphoma in patients treated with methotrexate (MTX) and human monoclonal antibody for rheumatoid arthritis. A 55-year-old woman with active RA had been treated with MTX and infliximab therapy. She developed soft tumor in her left arm and skin ulcer on both hands two months after the initiation of infliximab therapy. An open biopsy showed malignant lymphoma. Spontaneous remission of malignant lymphoma was obtained after cessation of infliximab therapy. A 71-year-old woman with active RA had been treated with MTX. She noticed stomatitis in the oral cavity six years after the initiation of MTX therapy. Gingival biopsy in the right maxilla showed malignant lymphoma. After chemotherapy and radiation, complete remission was achieved.

RA patients have an overall two-fold increased risk of malignant lymphoma compared with the general population. RA itself and drugs for RA are considered to be risk factors for the development of malignant lymphoma. We suspect that MTX and human monoclonal antibody are associated with the development of malignant lymphoma in our RA patients.

Key words: malignant lymphoma (悪性リンパ腫), methotrexate (メトトレキサート), human monoclonal antibody (生物学的製剤), rheumatoid arthritis (関節リウマチ)

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) 患者に対する治療として, MTX や生物学的製剤の使用が

近年増加してきているが, これに伴い, RA 患者のこれらの治療中に, 悪性リンパ腫を発生する報告が散見されるようになり, 発症要因について議論されている。今回, 我々は, RA 治療中に発症した悪性リンパ腫の

* 社会保険小倉記念病院整形外科 Department of Orthopedic Surgery, Kokura Memorial Hospital, Fukuoka, Japan

** 社会保険小倉記念病院病理科 Department of Pathology, Kokura Memorial Hospital, Fukuoka, Japan

2例を経験したので報告する。

症 例

症例1：55歳女性。

現病歴：30年来のRA（Steinbrocker stageIV, class II）。平成15年よりMTX 6 mg/週開始され、平成

図1 左上腕前面の腫瘍

20年2月より8 mgに増量された。同年5月よりインフリキシマブ開始された。この後より左上腕の腫瘍を自覚した（図1）。同年7月より腫瘍の拡大、新たに左肘の腫瘍、両手背の潰瘍形成が認められた（図2）。左上腕MRIにて、T1 low, T2 highの径3 cm程度の皮下腫瘍を認めた。また、左肘内側MRIでは、T1 low, T2 iso~highの径2 cm程度の皮下腫瘍を認めた（図3）。

病理組織学的所見：同年9月、左上腕皮下腫瘍の生検を行った。HE弱拡大で異型リンパ球の多数の浸潤・増生を認め、強拡大では核小体明瞭で腫大した異型核を有する、びまん性大細胞型リンパ腫の像を呈していた。免疫染色ではCD20陽性で、Diffuse large B cell malignant lymphomaの診断であった（図4）。化学療法に適応目的に血液内科より依頼され、1ヶ月後に左肘皮下腫瘍の生検を行ったが、腫瘍が壊死に陥っており、悪性細胞は認められなかった（図5）。

処置および経過：インフリキシマブ中止後約2カ月で、上腕・肘の腫瘍も急速に縮小し、両手の潰瘍も治癒した（図6）。MTX 6 mg/週に減量し、現在腫瘍の再燃なくRAのコントロールも良好である。

症例2：71歳女性。

現病歴：平成7年に発症したRA（stageIV, classIVのムチランス型RA）で、ステロイド・DMARDs服

図2 両手背の潰瘍形成

図3 a. 左上腕 MRI T1 強調画像
b. 左上腕 MRI T2 強調画像
c. 左肘 MRI T1 強調画像
d. 左肘 MRI T2 強調画像

用していた。平成12年より MTX 6 mg/週開始されたが、H18.3月右上顎に口内炎を自覚した。

病理組織学的所見：H18.4月他院にて歯肉の生検が施行された。HE染色では小リンパ球とともに中型ないしやや大型で核形不整を示す異型リンパ球様細胞の浸潤を認めた。免疫染色では、UCHL1陽性、CD20陰性で、悪性リンパ腫の Peripheral T cell Lymphoma の診断であった（図7）。

処置および経過：化学療法（CHOP療法）・放射線療法施行され、悪性リンパ腫は寛解した。現在他院にて経過観察中である。

考 察

RA 患者にはさまざまな投薬がなされるが、最近で

は MTX や生物学的製剤を使用する頻度が増加してきている。これらの患者には、RA の状態観察にも増して、その副作用に十分注意することが必要である。

RA 患者において悪性リンパ腫の合併はまれに経験されるが、RA 患者の悪性リンパ腫発症は一般集団より有意に高く、相対危険度は約2倍という報告がある⁴⁾。発症要因について、近年 MTX や生物学的製剤の関連について議論されているが、肯定的報告と否定的報告がある。

生島ら¹⁾は、RA 患者1078例を追跡調査した結果、悪性腫瘍発症は32例で、そのうち悪性リンパ腫は4例であり、この4例のうち2例は MTX を服用していたと報告している。この2例の総使用例は540 mg、800 mg でそれぞれ4.5年間、6年間使用されていた。

図4 病理組織像および免疫組織化学像（左上腕皮下腫瘍）
a. H.E. 染色（弱拡大） b. H.E. 染色（強拡大） c. CD20（陽性）
Diffuse Large B cell malignant lymphoma の診断であった。

図5 病理組織像（左肘皮下腫瘍生検）
a. H.E.（弱拡大） b. H.E.（強拡大）
悪性細胞は認めなかった。

一方，RA 以外も含めた MTX 使用者における悪性リンパ腫の合併症例 16 例を検討した結果，総平均投与量は 1489（180-3600）mg であったことから，長期の MTX 投与が悪性リンパ腫発生に関与している可

能性を指摘している。

また，MTX 治療中の RA 患者に発症した悪性リンパ腫 25 例を解析した結果，23 例は化学療法や放射線療法が開始されたが，2 例は MTX 中止のみで自然寛

図6 インフリキシマブ中止後約2カ月
両手背の潰瘍治癒。腫瘍も急速に縮小した。

図7 病理組織像および免疫組織化学染色像
a. H. E. 染色（弱拡大） b. H. E.（強拡大） c. UCHL1（陽性） d. CD20（陰性）
Peripheral T cell Lymphoma の診断であった。

解しており，MTX が悪性リンパ腫発症に関与しているのではないかとの報告がある²⁾。

さらに，Komatsuda らは，インフリキシマブ投与中の RA 患者に，EB ウイルス陽性の悪性リンパ腫を

発症し，治療中止により軽快した症例を報告し，その強い免疫抑制作用が悪性リンパ腫発症に関与した可能性を指摘している²⁾。

一方で，National Data Bank for Rheumatic

Diseases の登録患者 19591 人の解析で、悪性リンパ腫発症に関して、生物学的製剤使用患者は非使用者とのオッズ比が 1.0 であり、生物学的製剤と悪性リンパ腫発症との関連は否定的との報告もある⁵⁾。

これらのように、RA やその治療薬と悪性リンパ腫発症との関連については、いまだに議論が続いている。大規模な疫学調査では MTX や生物学的製剤が悪性リンパ腫発症リスクをあげることは証明されていないものの、本症例 1 ように、薬剤中止のみで悪性リンパ腫が寛解する症例もあることから、インフリキシマブが悪性リンパ腫発症の誘因となった可能性がある。

本症例 2 では、MTX 投与中、悪性リンパ腫発症したが、こちらは中止せずに化学療法にて寛解しており、MTX との関連については、可能性はあるが不明であった。

本症例では、2 例ともに MTX 発症まで長期の MTX 投与が行われていたが（5 年 1700 mg, 6 年 1800 mg）、長期投与による慢性的な免疫抑制状態が悪性リンパ腫発症に関与している可能性が考えられた。また生物学的製剤に関しても、その強い免疫抑制作用がリスクとなっている可能性が考えられた。

RA 患者の治療中、特に MTX や生物学的製剤を使用する際には、他の合併症と同様に、悪性リンパ腫発症の可能性も念頭に置いて治療を行わなければならな

い。悪性リンパ腫を発症した際には、薬剤中止により寛解する例があることも認識すべきである。

ま と め

関節リウマチ患者の治療中に発症した MTX、生物学的製剤に関連すると考えられた悪性リンパ腫の 2 例を経験したので報告した。

参 考 文 献

- 1) 生島 香ら：慢性関節リウマチ患者における悪性腫瘍発症—とくにメトトレキサートと悪性リンパ腫発生の関連について—。臨床リウマチ, 11 : 19-25, 1999.
- 2) Komatsuda, A., et al. : Reversible infliximab-related lymphoproliferative disorder associated with Epstein-Barr virus in a patient with rheumatoid arthritis. Mod. Rheumatol., 18 : 315-318, 2008.
- 3) Mariette, X., et al. : Lymphomas in rheumatoid arthritis patients with methotrexate : a 3-year prospective study in France. Blood, 99 : 3909-3915, 2002.
- 4) Smitten, A. L., et al. : A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther., 10 : R45, 2008.
- 5) Wolfe, F., Michaud, K. : The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19, 562 patients during 89, 710 person-years of observation. Arthritis Rheum., 56 : 1433-1439, 2007.