

メトトレキサート (Methotrexate; MTX) は免疫抑制剤の一つであり、抗腫瘍薬としてとともに近年は関節リウマチの治療薬としても定着しつつある。しかし、この MTX を含む免疫抑制剤によりリンパ増殖性疾患を来すことについてはいまだ一般の臨床医に周知されていないと思われる

今回、関節リウマチに対して数年間にわたり近医にて MTX が投与された後、上腕部軟部腫瘍で発症し、その後全身リンパ節腫脹を来とし、最終的に全身リンパ節腫脹および実質臓器への浸潤で死亡した、MTX 投薬中止以外の積極的な抗癌療法の行われていない MTX 関連 other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder の一剖検例を経験したので報告する。

臨床病歴

症例：84 歳女性、主婦。

既往歴： 高血圧，橋本病，関節リウマチ、いずれも近医開業医で経過観察中。

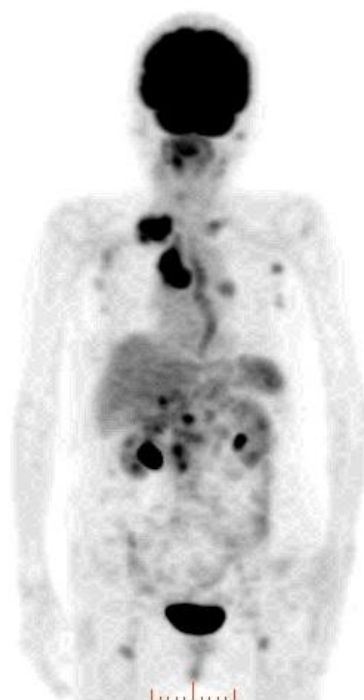
臨床経過：4 年前に右上腕軟部腫瘍に対し、当院整形外科で切除術が施行された。2 年前から、夕方になると 38 度前後の発熱を認め近医受診、抗菌薬レボフロキサシン 500mg/1 × 処方受けるも症状の改善ない

ため、その半月後に当院紹介受診。全身リンパ節腫脹があり、Ga シンチでそれらに hot spots が認められた。

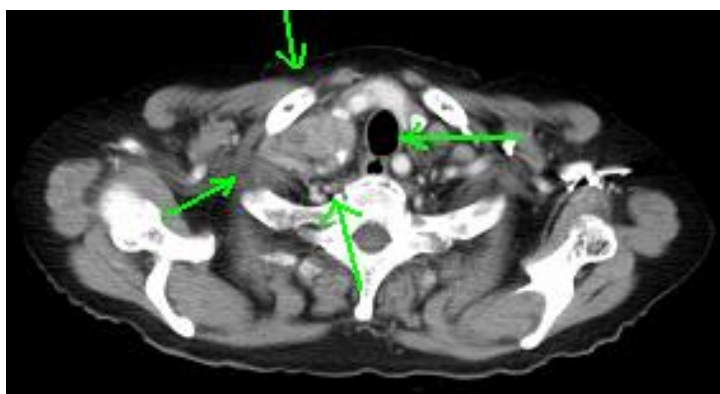
WBC	5490 / μ l	TP	5.6 g/dl	TSH	3.10 μ IU/ml
Band	4.0 %	Alb	3.3 g/dl	f-T3	2.33 pg/ml
Seg	35.0 %	T-Bil	0.4 mg/dl	f-T4	1.25 ng/dl
Eo	3.0 %	AST	41 IU/l	CEA	2.9 ng/ml
Ba	0.0 %	ALT	19 IU/l	CA19-9	22.4 U/ml
Mono	8.0 %	LD	534 IU/l	CA125	36.3 U/ml
Lym	50.0 %	ALP	382 IU/l	PIVKA-II	31 mAU/ml
RBC	$302 \times 10^4 / \mu$ l	γ -GTP	80 IU/l	IL-2R	3200 U/ml
Hb	9.1 g/dl	CK	51 IU/l	<div>EBV-VCA IgM <10倍 EBV-VCA IgG 320倍 EBV-EBNA 20倍</div>	
Ht	28.1 %	Amy	81 IU/l		
Plt	$12.5 \times 10^4 / \mu$ l	BUN	14.6 mg/dl		
		Cr	1.03 mg/dl		
		Na	132 mEq/l		
		K	3.8 mEq/l		
		Cl	100 mEq/l		
		CRP	21.05 mg/dl		
		HbA1c	5.7 %		



Ga scintigram (右鎖骨上窩、縦隔、、)



FDG-PET (鎖骨上、腋窩、縦隔、腹部、両 inguinal)



CT

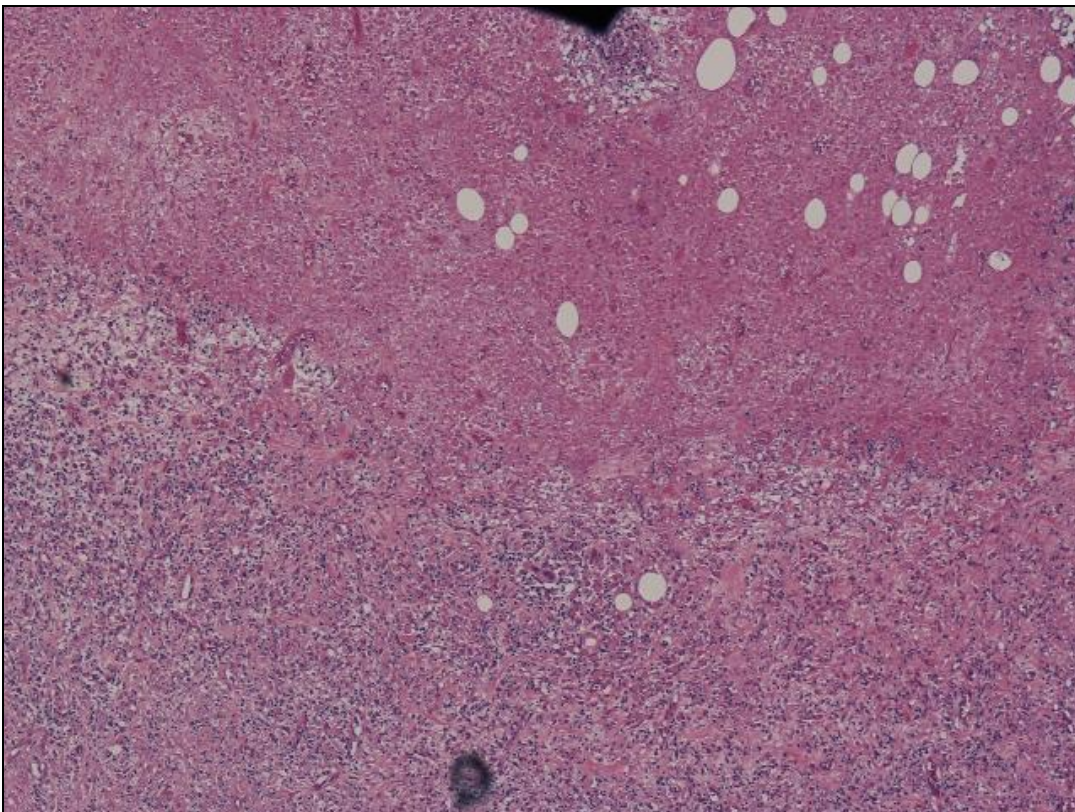
右頸部リンパ節生検時に MTX 投与暦が判明し、

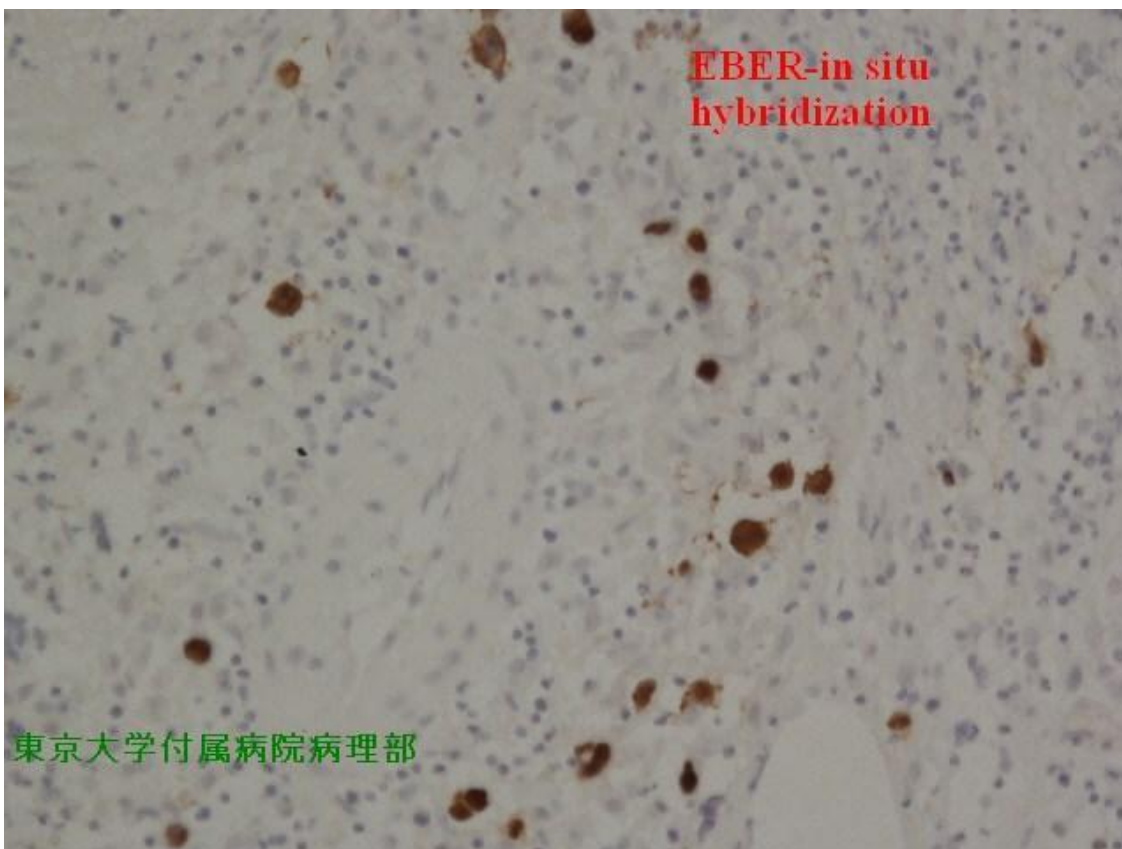
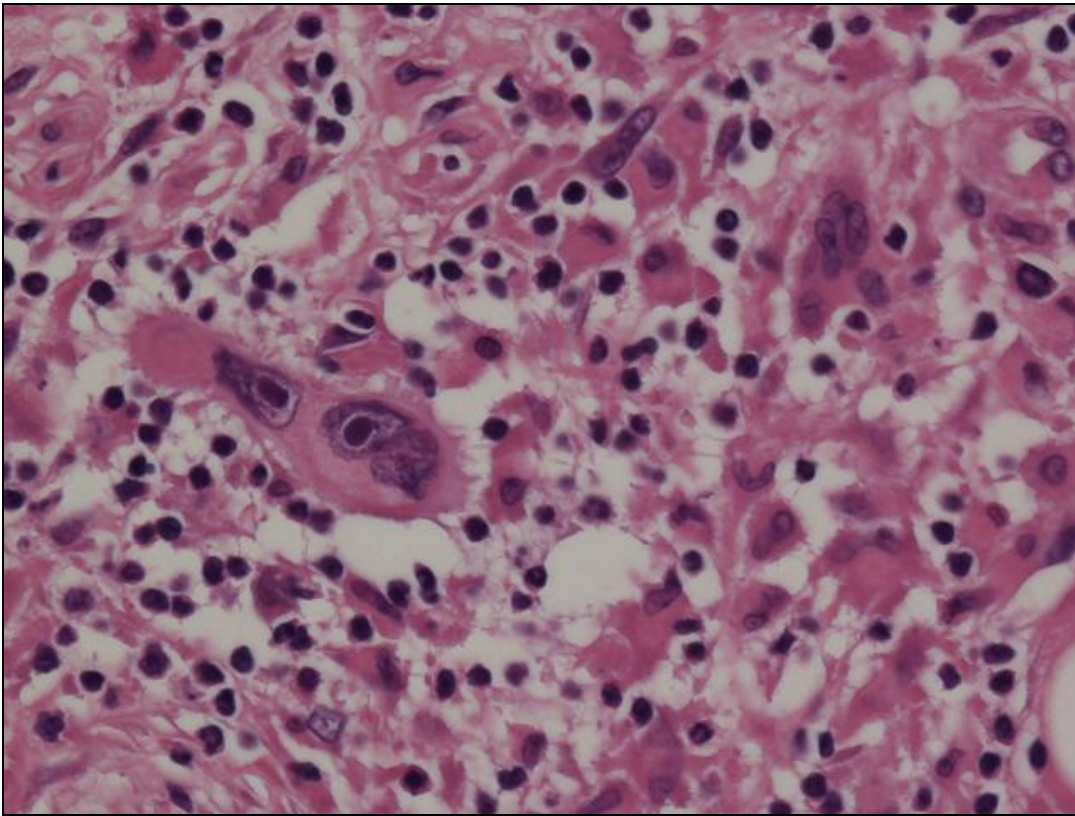
“Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: MTX-LPD” の診断に到達した。MTX 投与停止後、速やかにリンパ節腫脹は消退し、解熱した。退院後も経過観察されていたが、両側手首関節の痛みが高度のため近医で Azulfidine が投与されていた。

3 ヶ月前、自宅で体動困難状態を発見され、当院に救急入院。汎血球減少症を認め、また触診および全身 CT 検査で全身リンパ節腫脹を認めた (IL-2R 10,900)。MTX-LPD の再燃と考え、Azulfidine を休薬することで発熱は改善したが、血球減少症は改善されなかった。入院 3 ヶ月後、家族と会話中に突然意識レベルが低下し、死亡した。

生検の所見と診断

右上腕軟部腫瘍生検： 4.5x3.5x1.0 cm 大の軟部組織であり、組織学的には壊死部の周囲に異型の大型核を有する細胞が散見された。免疫染色で横紋筋、平滑筋などのマーカーに反応せず、上皮系マーカーも陰性であった(vimentin-, desmin-, myoglobin-, myosin-, SMA-, CAM5.2-)。一方異型巨大核の細胞は CD30 (Ber-H2)+で、東大病院病理部に持参して行った免疫染色でも異型巨大核の細胞は CD3-, CD20+, CD56-, CD15-, CD30+, PAX-5+であり、In situ hybridization to EBV-encoded small RNA (EBER) も陽性であったため、“**Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders**”の診断をした。

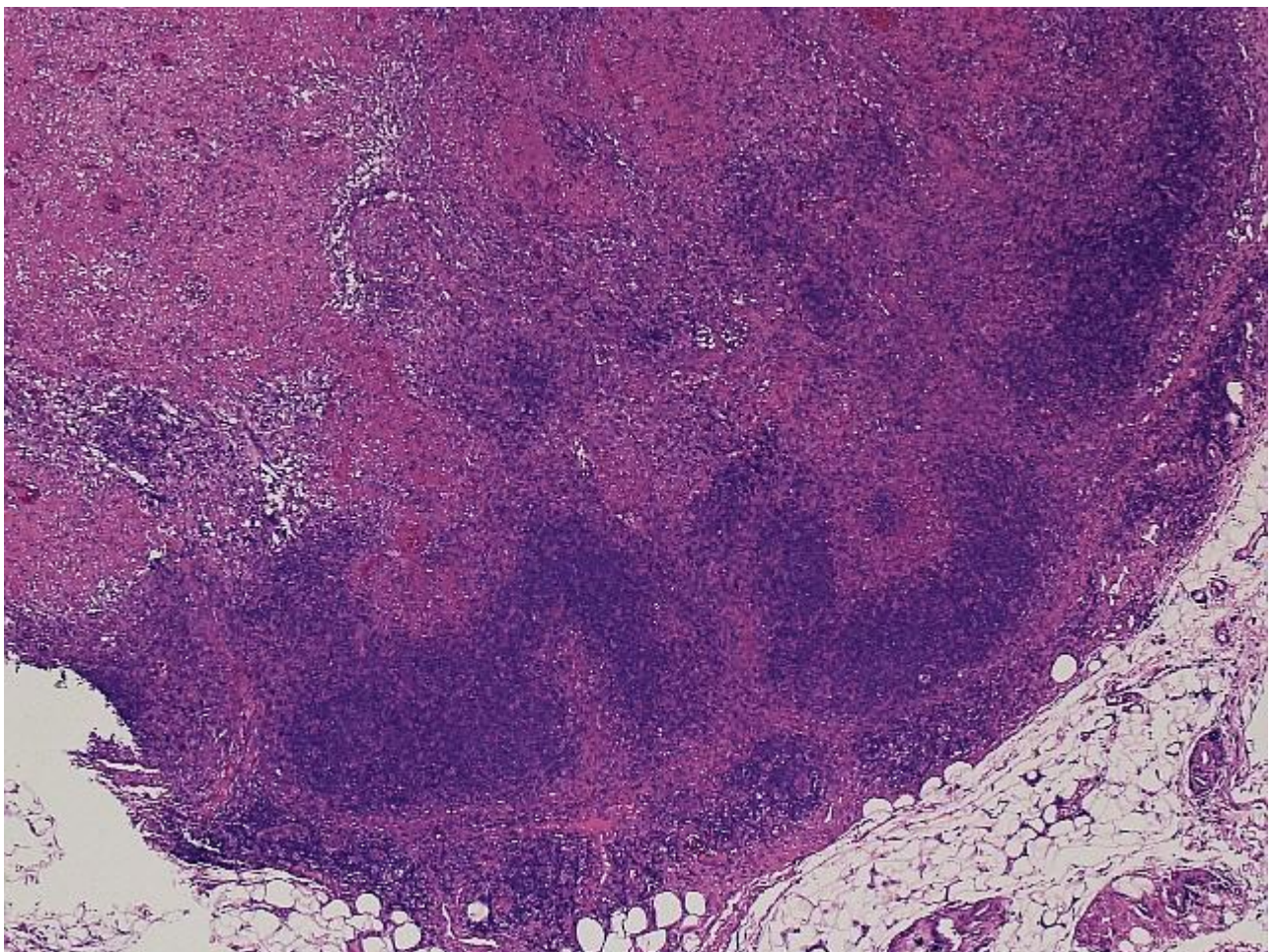


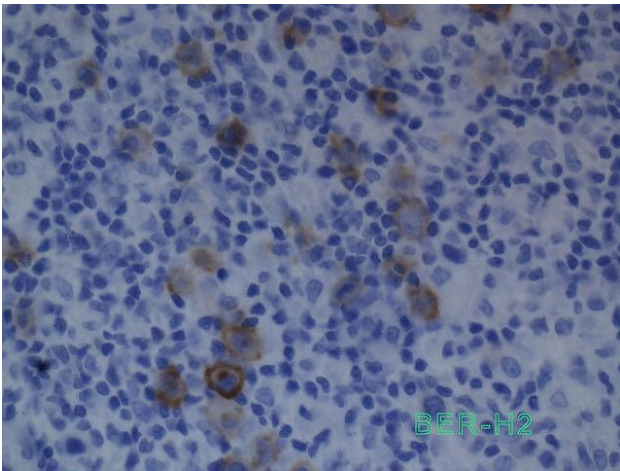


EBER in situ hybridization

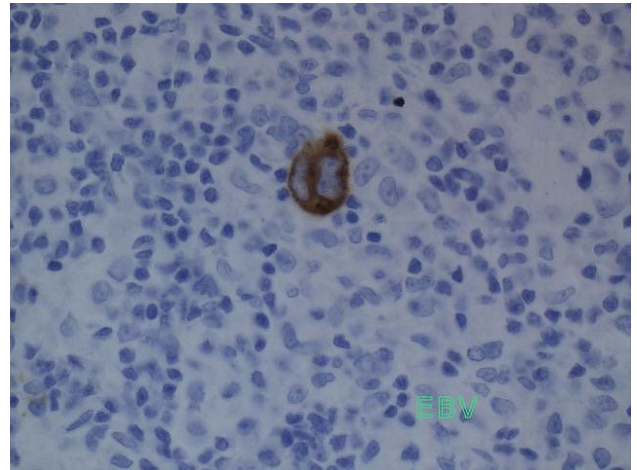
右頸部リンパ節生検：

長径 1.0 cm と 0.5 cm の 2 個であり、組織学的に、リンパ節実質中に前回の軟部組織と同様に壊死およびその周囲の肉芽様組織があるが、周囲に巨核の異型細胞が目だった存在はない。壊死の辺縁には類上皮細胞の動員があり、小巣状の集簇が壊死部以外の実質全体に出現しており、一見 Lennert Lymphoma – Lymphogranulomatosis X も鑑別診断に入る。免疫染色ではホジキン細胞あるいは R-S 細胞とまでは言えない大型細胞は CD30(Ber H2)+, EBER+である。この時点で MTX 投与が判明し、MTX-LPD の診断に到達した。





CD30



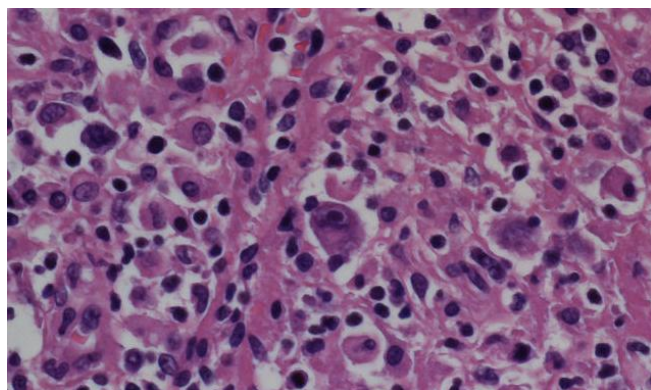
EBV

病理解剖の所見と診断

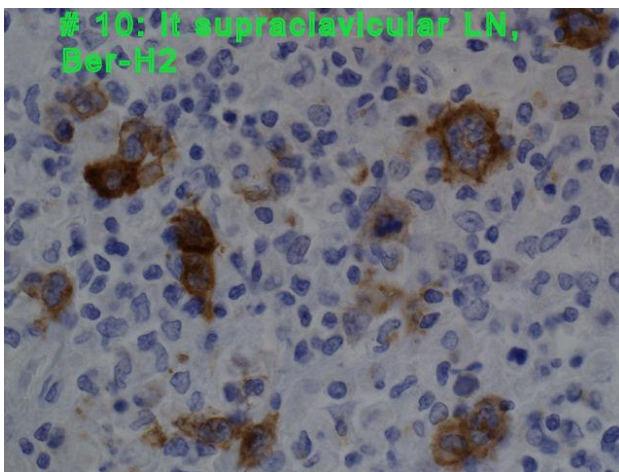
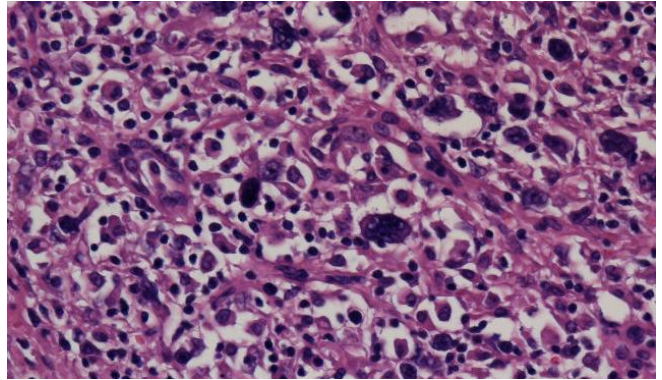
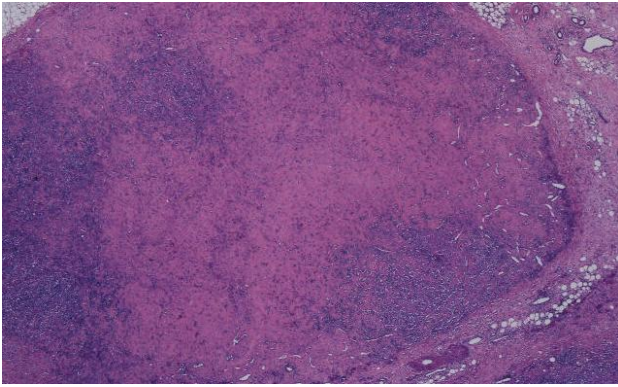
体重 43 kg、身長 145 cm の栄養状態中等度の 84 歳の年齢に相応した外観の老人女性である。外表所見に特記すべきことはない。

開腹時黄色透明の腹水が 700ml あった。

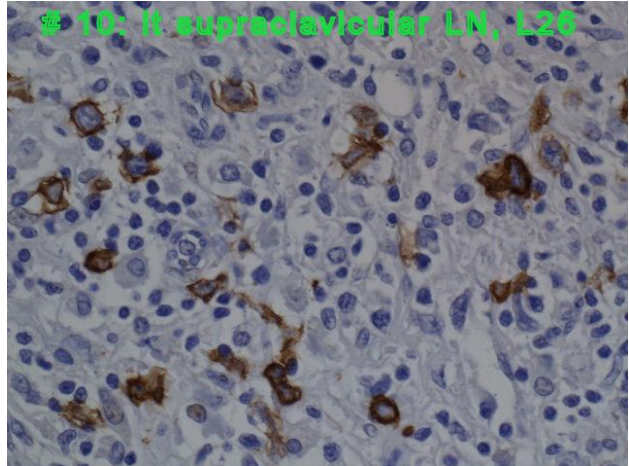
全身リンパ節の腫大があり、腹部で最大径 4 cm、頸部、鎖骨上で 2 cm、癒合はなく、断面は黄灰白色である。組織学的には、生検時のリンパ節に類似した壊死、硝子化巣が実質にあり、その周囲にはホジキン細胞あるいは R-S 細胞に類似した巨大核の異型リンパ球が散見され、CD20 (L26)+, CD30 (Ber-H2)+, EBER+, これらの巨細胞の周囲の異型リンパ球にも MIB1 陽性シグナルが見られた。



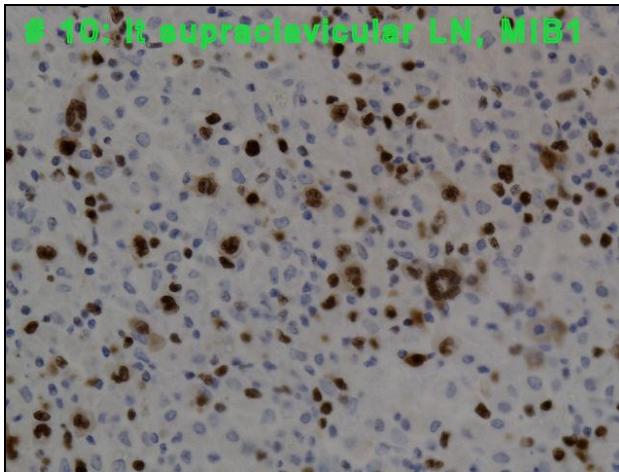
腹部傍大動脈リンパ節



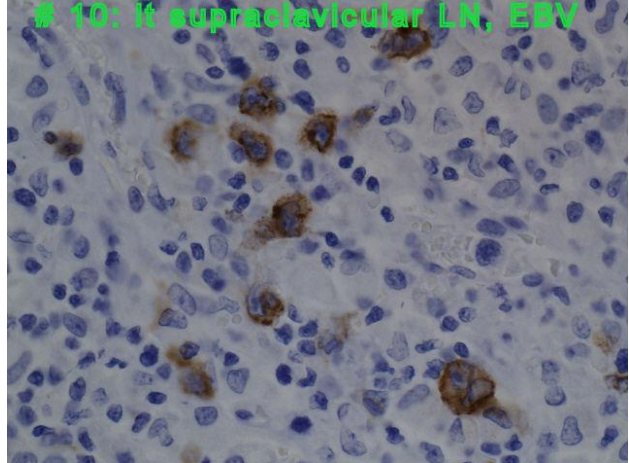
CD30



CD20



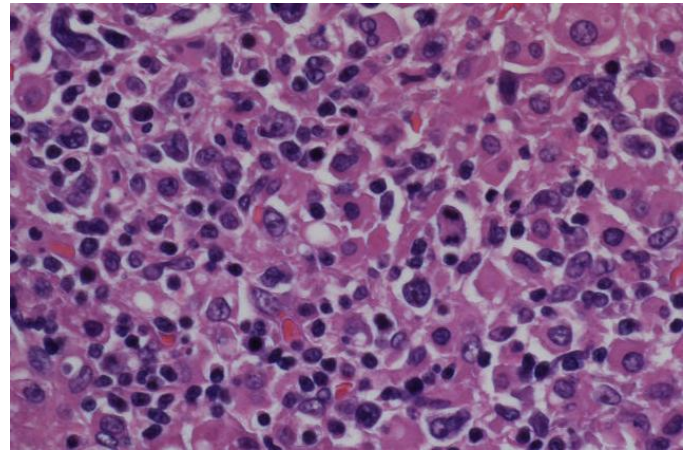
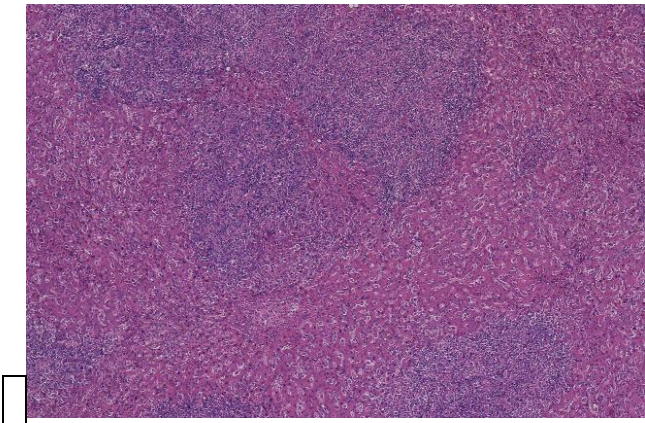
MIB-1

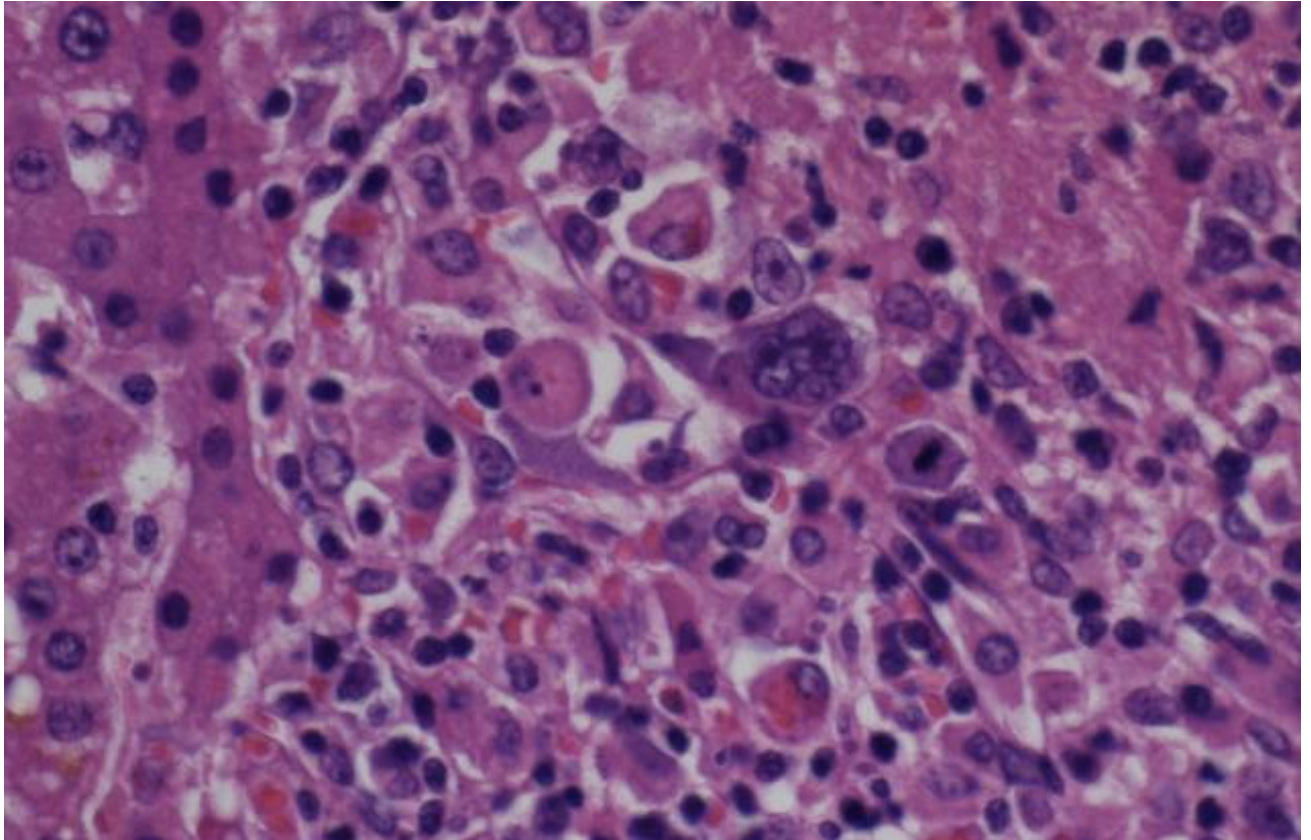


EBV

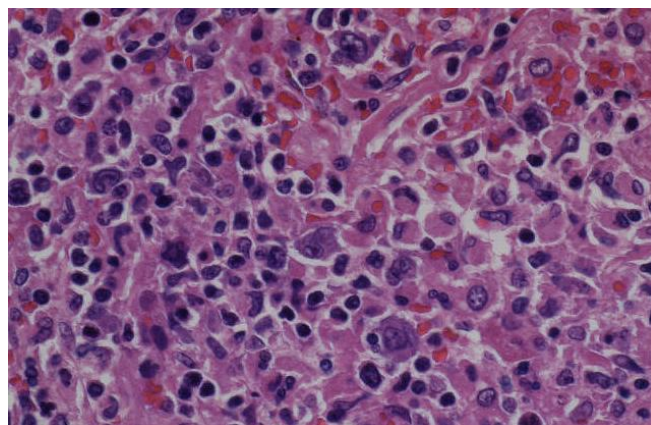
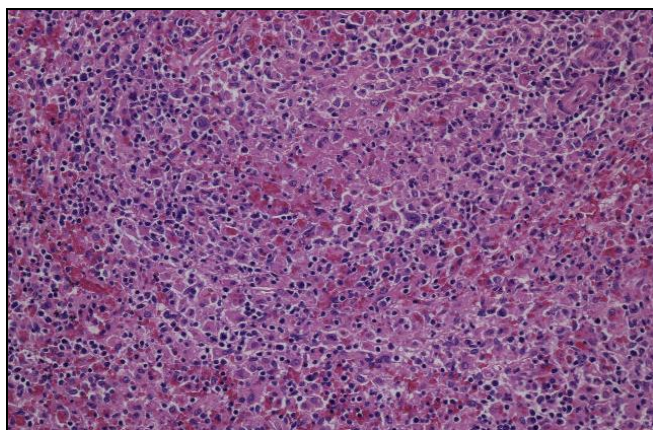
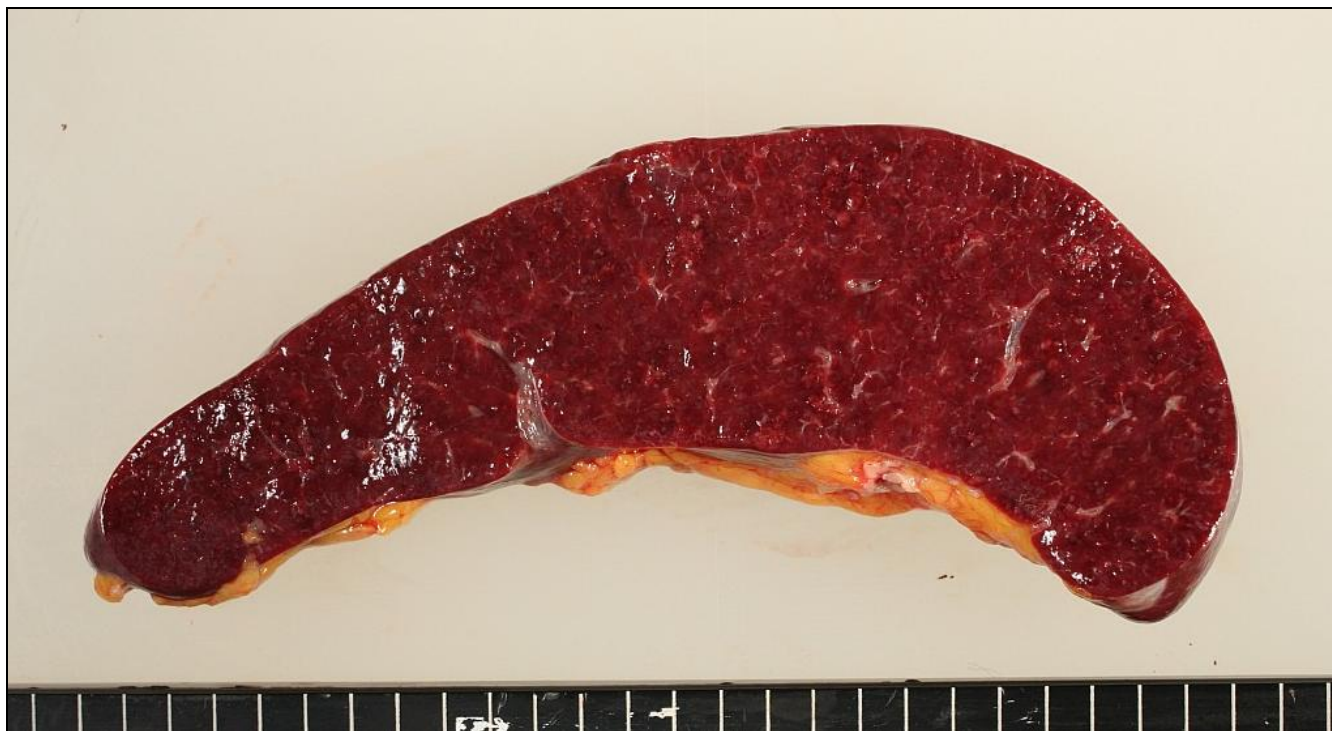
鎖骨上リンパ節

肝臓は 1,140 grams で肝縁はやや鈍であり、断面では長径 0.3 cm までの微細顆粒状でびまん性の浸潤がある。

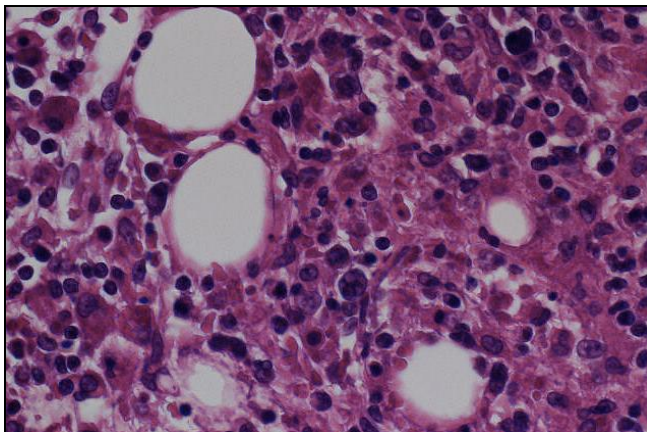
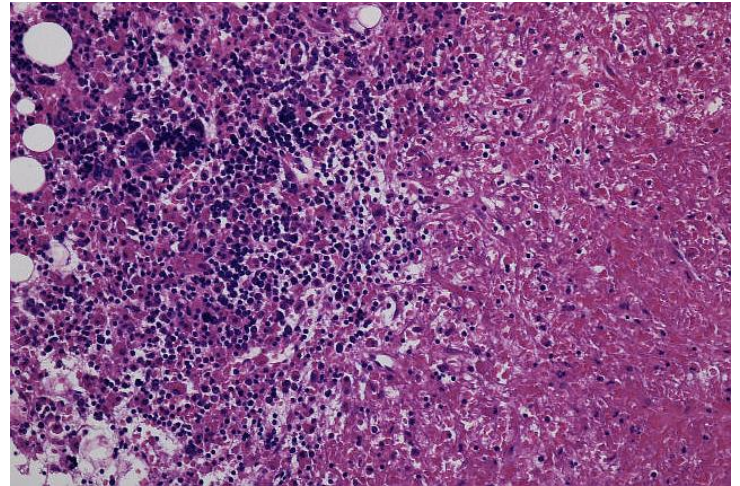
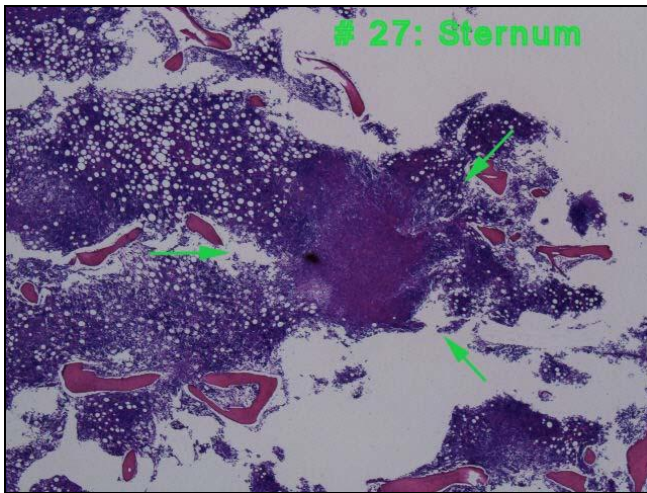




脾臓は 155 grams で、割面では特に斑岩脾 Porphyrmilz というような像ではなかった。組織学的には、小壊死を中心とした大小異型リンパ球の巣状浸潤がある。



骨髓は、脊椎骨、胸骨、腸骨、肋骨のいずれにおいても正常骨髓中に小壊死を中心として小巣状の異型リンパ球の浸潤がある。



胸骨

病理解剖学的診断： EBV 陽性 MTX 関連リンパ増殖性疾患に続発したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 - リンパ節、脾臓、肝臓、骨髓、肺などに浸潤

考察と結語

関節リウマチ(RA)に対して数年間にわたり近医にて MTX が投与された後、4 年前に上腕部軟部腫瘍で発症し、2 年前に全身リンパ節腫脹が起き、その後 MTX 投与を中断したが、MTX-LPD の再発と汎血球減少症で死亡した老人女性の病理像の変遷を病理解剖まで追跡した結果を報告した。MTX の停止はなされたが抗癌剤の投与は行われていないので、ほぼ自然経過に近い例である。

WHO 分類（第 4 版，2008）では「自己免疫疾患に対して免疫抑制剤の治療が施行された患者に発生してくるリンパ増殖あるいはリンパ腫」は Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders として疾患概念がまとめられている。そのスペクトラム中には、移植後の増殖疾患の一部から diffuse large B-cell lymphoma, 末梢性 T/MK-cell リンパ腫、あるいは古典的ホジキン病までが包含されている。

本症例では、初回の軟部腫瘍から、壊死巣周囲の肉芽組織に浸潤する CD30 陽性の Hodgkin あるいは Reed-Sternberg 様の大型の異型リンパ球が目立ち、解剖時には全身リンパ節と実質臓器に上記の”Hodgkin-like lesion”を伴う大型の lymphoid cell の浸潤が見られた。最終像は悪性リンパ腫（Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）に発展していたと解釈する。RA のために MTX を投与され、EBV 陽性を示

す同様の症例報告はしばしば見られ、Kikuchi らは同様の”Hodgkin-Like Lesion”をともなう MTX 関連、EBV 陽性の口腔原発の症例を報告している(2010)。Niitsu らによれば MTX-LPD 29 症例を臨床病理学的に検索し、その中では DLBL が約半数を占めると報告している(2010)。しかし、MTX-LPD 自体の発生頻度については、「投薬対象疾患自体に LPD の発生頻度が高く、薬剤がどの程度直接的に関与しているかどうかの判定が難しい」という見解もある(田丸、2009)。

MTX 関連の病変は薬剤の中止により多くは部分寛解がえられる一方、PTLD に比べると多発性での薬剤投与中止の効果は一次的で再増大する例が少ないこと(病理と臨床 2010)なども報告されており、本症例もそのような症例と考える。

一次医療を担う開業医が日常的に(低用量) MTX を処方する時代環境においては、二次医療施設の介在もしばしばあり、その後に三次医療施設に紹介されてくる患者に関して MTX 投与歴がまったく伝達されない可能性が十分にあり、地域医療の一端を担う病理医は地域医師会の整形外科医会などへの MTX-LPD の存在の啓蒙も機会を捉えて行い

(その事実があれば必ず紹介状に記載するように)、情報が正確に三次医療機関にまで伝わるように準備しておく必要がある。また病理医は常にこれらの薬剤の投与の可能性を念頭におくことが重要である。

参考文献

1. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, ed by Swerdlow SH, et al. WHO, 2008.
2. 田丸淳一. 免疫不全症関連リンパ増殖性疾患 -MTX 関連を中心に- In: 吉野正、他編著: 悪性リンパ腫臨床と病理—WHO 分類(第 4 版)に基づいて 先端医学社, 2009: 460-462.
3. Kentaro Kikuchi, Yuji Miyazaki, Akio Tanaka, Hisao Shigematu, Masaru Kojima, •Hideaki Sakashita, Kaoru Kusama. Methotrexate-Related Epstein-Barr Virus (EBV)-Associated Lymphoproliferative Disorder—So-Called “Hodgkin-Like Lesion”—of the Oral Cavity in a Patient with Rheumatoid Arthritis. Head and Neck Pathol, 2010; 4:305–311.
4. Mitsuaki Ishida, Keiko Hodohara, Miyuki Yoshii, Hiroko Okuno, Akiko Horinouchi, Ryota Nakanishi, Ayumi Harada, Muneo Iwai, Keiko Yoshida, Akiko Kagotani, Takashi Yoshida1, Hidetoshi Okabe. Methotrexate-related Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder occurring in the gingiva of a patient with rheumatoid arthritis. Case Report. Int J Clin Exp Pathol, 2013;6(10):2237-2241.
5. Nozomi Niitsu, Masataka Okamoto, Hirokazu Nakamine and Masami Hirano. Clinicopathologic correlations of diffuse large B-cell lymphoma in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. Cancer Sci, 2010; 101: 1309–1313.