

症例報告

メトトレキサート関連リンパ腫様肉芽腫症の一剖検例

伊藤 祥子¹, 白石 守¹, 岩井 悠希¹, 三輪 千尋¹, 渡辺 恭孝¹, 小山 信之¹, 野首 光弘², 賀古 真一³, 小山 信一郎¹

- 1) 自治医科大学附属さいたま医療センター呼吸器科
- 2) 自治医科大学附属さいたま医療センター病理部
- 3) 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

要 約

70歳女性。関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA), 気管支拡張症で当院外来通院加療中。5年前より関節リウマチに対してメトトレキサート (methotrexate : MTX) を内服していた。20XX年11月中旬より微熱出現, その後食思不振, 呼吸困難感を自覚した。胸部単純写真, 胸部CT写真にて多発結節影・浸潤影を認めたため入院した。入院時よりMTXの内服を中止し, 抗菌薬治療を開始したが, 急激な肺陰影の増悪を呈し, 治療に不応性であり, 第12病日永眠となった。剖検結果よりリンパ腫様肉芽腫症との診断に至った。RAに対してMTX内服加療中であったことより, 本症例はリンパ腫様肉芽腫症がMTX関連リンパ増殖性疾患として発症した稀な症例であり, 報告する。

(キーワード: リンパ腫様肉芽腫症, メトトレキサート, メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患, 関節リウマチ, EBウイルス)

緒言

メトトレキサート (methotrexate : MTX) は, 関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) の治療に広く用いられている。MTX 関連リンパ増殖性疾患 (methotrexate-associated lymphoproliferative disorders : MTX-LPD) とは, MTX内服中に発症するリンパ増殖性疾患として近年報告がなされている。

今回我々は, RAに対してMTXにて加療中に肺の多発結節影を呈し, 剖検にてリンパ腫様肉芽腫症 (Lymphomatoid granulomatosis : LYG) と診断された一例を経験したので報告する。

症例

患者: 70歳 女性

主訴: 発熱 呼吸困難

既往歴:

57歳 関節リウマチ, 60歳 気管支拡張症, 67歳 左慢性副鼻腔炎に対し汎副鼻腔根本手術施行, 68歳 感染源不明の敗血症性ショックで入院加療歴あり

生活歴: 喫煙なし 飲酒なし PS: 3

現病歴: 関節リウマチに対して20XX-5年4月よりMTX 6mg/週の投与を開始され, 同量で継続しており, リウマチのコントロールは良好であった。20XX年11月中旬より

連日37度台の微熱が続いており, 12月中旬より呼吸困難, 食欲不振を認め, レボフロキサシン500mgを処方された。しかし, その後も38度台の発熱が続き, 徐々に呼吸困難も出現したため, 救急外来を受診, 精査加療目的に同日入院となった。

入院時現症:

身長145cm 体重35kg BMI 16.6

血圧97/51mmHg 脈拍102/分 整 呼吸数18/分 体温38.2℃

経皮的動脈血酸素飽和度88% (室内気) →94% (1L/分 鼻カマラ), 咽頭発赤あり, 表にリンパ節触知せず, 呼吸音 全肺野でcoarse crackles聴取, 心雑音なし, 腹部 圧痛なし, 両手指尺側変形あり, 腫脹関節なし, 圧痛関節なし, 両下腿浮腫なし

入院時血液検査所見 (表1): 低酸素血症, 正球性貧血, LDH高値を認めた。

1年前胸部X線 (図1A)・胸部CT写真 (図1C):

入院時胸部X線 (図1B)・胸部CT写真 (図1D):

両肺に小粒状影, 小結節影および胸膜直下の浸潤影, 両側胸膜肥厚および気管支壁の肥厚を認めた。1年前のCT (図1C) と比較し結節影は明らかに増大していた。

表1 入院時血液検査所見

血算			生化学		
WBC	5.85	*10 ³ /μl	TP	6.4	g/dl
RBC	252	*10 ⁴ /μl	Alb	3.1	g/dl
Ht	24.8	%	T-Bil	0.83	mg/dl
Hb	8.2	g/dl	D-Bil	0.33	mg/dl
PLT	14.7	*10 ⁴ /μl	AST	45	U/L
MCV	98.4	fl	ALT	20	U/L
MCH	32.5	pg	LD	367	U/L
MCHC	33.1	g/dl	CK	43	U/L
Reti	0.9	%	ALP	243	U/L
血液像			γ GTP	21	U/L
BAND	38	%	CRP	10.5	mg/dl
SEG	60	%	Na	137	mmol/l
LYMP	2	%	K	3.1	mmol/l
血液ガス分析	室内気		Cl	95	mmol/l
pH	7.52		Ca	8.3	mg/dl
PaCO ₂	40.9	mmHg	P	3	mg/dl
PaO ₂	56	mmHg	BUN	19	mg/dl
HCO ₃ ⁻	32.6	mmol/l	Cr	0.65	mg/dl
BE	9	mmol/l	eGFR	67.9	
SaO ₂	89.5	%	BNP	39.1	p g/ml
			フェリチン	298.7	ng/ml

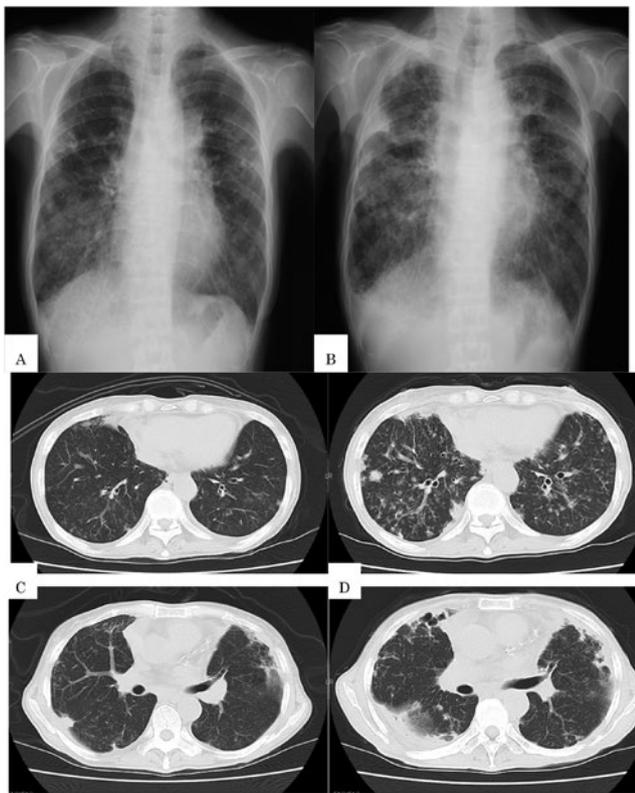


図1. 入院1年前胸部X線写真(A)・入院時胸部X線写真(B)入院1年前胸部CT(C)・入院時胸部CT(D)

- (A)：両下肺野に透過性低下あり・右上肺野末梢側に浸潤影を認める
- (B)：びまん性にすりガラス影を認める・右上肺野末梢側に一部浸潤影を認める
- (C)：胸膜直下に浸潤影あり
- (D)：両肺に小粒状影・小結節影・胸膜直下の浸潤影，両側胸膜肥厚および気管支壁の肥厚を認め，(C)と比較し明らかな増悪を呈している

入院後経過：

発熱，喀痰量増加，および低酸素血症を認めており，気管支拡張症の既往もあったことから，細菌性肺炎と診断し，ピペラシン・タゾバクタムによる抗菌薬治療を開始した。またMTXによる肺障害も考慮し，入院後よりMTXは中止とした。CT所見より結核や非結核性抗酸菌症も考慮したが，いずれも喀痰中の抗酸菌検査において陰性であった。第10病日より酸素化が悪化し，胸部X線写真上，浸潤影は両側びまん性に広がっていた。細菌性肺炎の増悪と考え，メロベネム・バンコマイシンへと抗菌薬を変更した。なお経過中行った血液培養，喀痰培養ともに起病菌は同定できなかった。呼吸不全の改善なく第12病日に死亡，剖検を行った。

剖検所見：

両側肺重量(右肺1060g 左肺940g)の著増を認めた(図2A)。

気管支壁に沿って多彩なリンパ球が浸潤し，大型の核を有する腫瘍細胞と反応性の細胞浸潤を認めた。(図2B・2C) またリンパ球増多による肺静脈(細静脈)の閉塞もみられた(図3)。肺炎像は明らかではなかった。

甲状腺周囲，心臓周囲脂肪織，回盲部，また腹部大動脈周囲(図4A)にも著明なリンパ球浸潤の所見があり，腎臓や脾臓にも軽度のリンパ球浸潤と壊死を認めた。腸間膜リンパ節の免疫染色では大型の腫瘍細胞はEBV encoded small RNAs in situ hybridization (EBER) 陽性，CD20陽性，CD3陰性，CD68陰性，PAX5陽性であり，LYG (Grade2-3)と診断した(図4B)。

考察

LYGは，1972年にLiebowら¹によってはじめて報告された疾患概念であり，リンパ球・組織球などの多彩な細胞が血管中心性かつ血管破壊性に浸潤することが特徴とされており，中心病態はEpstein-Barrウイルス(EBV)に感染し発症したB細胞性リンパ増殖性疾患と考えられている²。主として肺を侵し，しばしば中枢神経，皮膚，腎臓などへの浸潤を認めリンパ節浸潤は稀といわれている。LYGはEBV陽性細胞数，組織形態および壊死の程度といった組織学的観点から，Grade1-3に分類される³。

一方で，本症例で見られたLYGはRAに対してMTX投与中であつたことより，MTX-LPDに含まれると思われる。MTXは関節リウマチの治療として用いられており，1991年にEllemanら⁴がMTX投与中のRA患者におけるリンパ腫発症を初めて報告した。MTX-LPDとは，MTX内服中の患者に発症するリンパ増殖性疾患であり，反応性過形成から悪性リンパ腫まで幅広い疾患概念である。2008年のWHOのリンパ系腫瘍の組織分類第4版⁵では「他の原性免疫不全症関連増殖性疾患」の1つに分類されており，HIV感染や臓器移植後のリンパ増殖性疾患などと同様に免疫不全に起因する病態と考えられている。MTX-LPDの組織学的分類としてはDiffuse large B-cell lymphomaとHodgkinリンパ腫が半数以上を占めるといわれており，LYGの報告は数少ない。PubMedを用いて「methotrexate

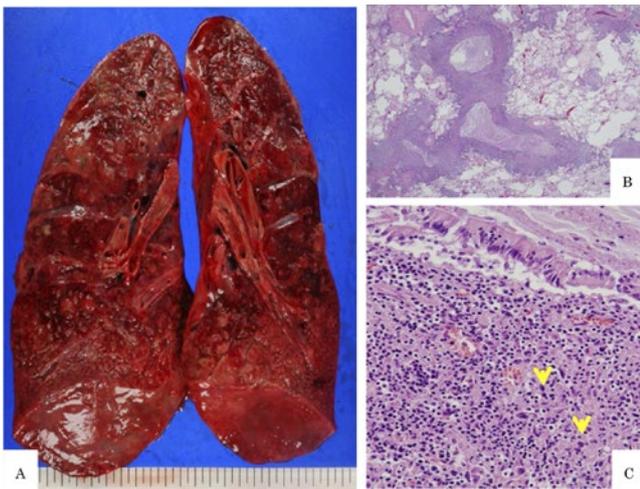


図2. (A) 肺組織 肉眼所見
(B) ミクロ所見 (弱拡大)
(C) ミクロ所見 (強拡大)

- (A) : 肺重量は著明に増加 (右1060g 左940g) 気管支拡張および肺内に小結節を多数認める
- (B) : 気管支内に粘液成分の貯留あり気管支壁に沿った白血球浸潤を認める
- (C) : 大型の核を有する腫瘍細胞 (黄矢印) と反応性の白血球細胞浸潤を認める

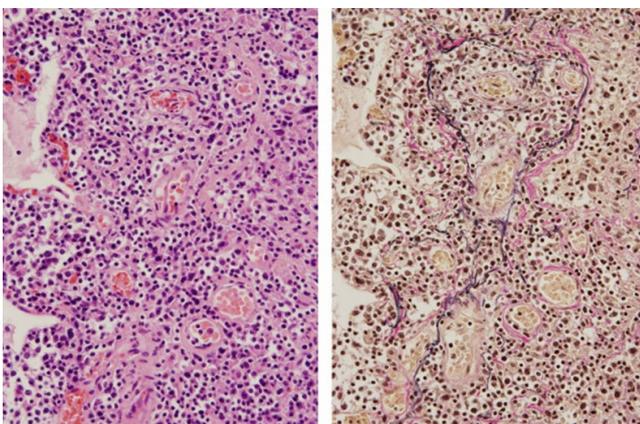


図3. 肺組織 (左) HE染色 (右) EVG染色
細静脈の閉塞を認める (Angiocentric pattern)

AND lymphomatoid granulomatosis」を検索キーワードとして文献検索を行った。2000年から2014年9月の間に報告された、MTX-LPDにおいてLYGでの肺病変を認めた症例は、調べる限り7例⁶⁻¹²がこれまでに報告されている。MTX-LPDの成因は、MTX内服による免疫抑制状態がEBV感染細胞の腫瘍性増殖を引き起こしている可能性が示唆されているものの、未だ明らかにはなっていない。MTX開始からLYG発症までの期間について、大岩¹⁰は、平均7.5年と報告している。本症例では投与期間68ヶ月であった。

関節リウマチのメトトレキサート診療ガイドライン¹⁴では、MTX内服中の患者において、原因不明の発熱・寝汗・体重減少・リンパ節腫大・肝脾腫・白血球分画の異常・貧血・血小板減少・高LDH血症を認めた場合にはリンパ増殖性疾

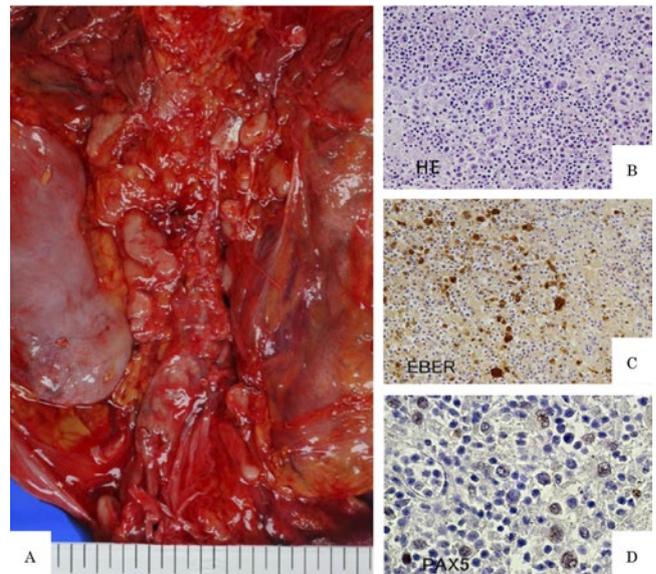


図4. (A) 傍大動脈リンパ節 肉眼所見：
病理画像 (B) HE染色 (C) EBER (EB encoded RNA) (D) PAX5
(A) : 大動脈に沿ってリンパ節腫大を多数認める
病理画像:大型の腫瘍細胞はEBER陽性, PAX5陽性

患も鑑別に含めるとの記載がなされている。MTX-LPDではリンパ節外病変 (皮膚・肺など) で発症することも多く、留意するよう勧告されている¹³。RA に対してMTX 投与中の患者において、RAのコントロールが良好であるにもかかわらず、発熱、体重減少、リンパ節腫脹、炎症反応高値、LDH 上昇等を呈する場合、MTX-LPDも念頭に置いて組織学的診断を行うとともにMTXを中止または減量して経過を見る必要がある。

本症例では、るいそうおよび2ヶ月に及ぶ発熱を呈していたが、入院時には表在リンパ節腫脹は認めず、発熱・咳嗽といった非特異的な症状であったため、本疾患を第一には疑っていなかった。また気管支拡張症が背景にあり、痰や咳嗽は常にみられていたことも発見が遅れた一因とも考えられるが、これらの症状が本疾患によるものであった可能性も示唆される。また、剖検所見では肺、腸間膜、甲状腺といった節外性病変も多く見られており、多臓器浸潤を呈していた。MTX内服中であることからリンパ節病変がなくともMTX-LPDは鑑別疾患の一つとして想起すべきであった。胸膜肥厚については、LYGの肺病変としては非特異的であり、RAによる線維性肥厚であると考ええる。

MTX-LPDの治療に関しては、先述のガイドライン¹⁴ではMTX-LPDと診断した場合、あるいは疑いでMTXの関与が想定された時点で、MTX投与を中止し、積極的な組織学的診断が望まれるとされている。MTX-LPDの診断時年齢は60歳前後が多く、約1/3はMTX中止により週から月の単位で自然退縮し、さらにEBV陽性症例では約60%が自然退縮する。MTX-LPDはMTX中止により寛解を得られる場合があることから、本疾患を見逃さないことは大変重要である。MTX中止により改善が得られない場合は、R-CHOP療法をはじめとした化学療法を行う例も存在するが、化学療

法の選択はMTX-LPDの組織型によっても様々であって、MTX-LPDにおけるLYGの標準的な治療方針は症例が少ないゆえに確立されていないのが現状である。本症例は、急激な肺陰影増悪をきたしており、MTX中止のみでは救命し得なかった。1年前の胸部CTで多発結節は既に存在しており、その時点でのMTX内服中止により救命し得た可能性も示唆されるが、病理学的証拠は得られていない。気管支拡張症もあったことから、剖検では証明されなかったものの感染症合併の可能性もあるが、これ以上の検討は困難である。

関節リウマチ患者におけるMTX-LPDはMTX投与頻度の増加により、今後増加すると考えられる。リンパ節腫大を呈さずとも、本疾患を念頭に置いて診療にあたる必要がある。本症例は、MTX内服中の関節リウマチ患者に発症するMTX-LPDの中でも比較的稀とされるLYGを発症した症例であった。今後さらに症例を蓄積し、疾患概念、病態の解明、治療法を確立することが望まれる。

利益相反の開示

著者全員は本論文の研究内容について、報告すべき利益相反を有しません。

参考文献

- 1) Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ, et al. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972 ; 3 : 457-558.
- 2) 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** : 1317-21
- 3) Lipford EH, Margolick JB, Longo DL, et al. Angiocentric immunoproliferative lesions : a clinicopathologic spectrum of postthymic T-cell proliferations. *Blood* 1998 ; **72** : 1674-81
- 4) Elleman MH, Hurwitz H, Thomas C, et al. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol* 1991 ; **18** : 1741-3.
- 5) Gaulard P, Swerdlow SH, Harris NL, et al : Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon : IARC Press : 2008 : pp 350-351
- 6) Kameda H, Okuyama A, Tamaru J, et al. Lymphomatoid granulomatosis and diffuse alveolar damage associated with methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007 ; **26** : 1585-1589.
- 7) Shimada K, Matsui T, Kawakami M, et al. Methotrexate-related lymphomatoid granulomatosis : a case report of spontaneous regression of large tumours in multiple organs after cessation of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007 ; **36** : 64-67,2007.
- 8) Schalk E, Krogel C, Scheinpflug K, et al. Lymphomatoid granulomatosis in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate : successful treatment with the anti-CD20 antibody mabthera. *Onkologie* 2009 ; **32** : 440-441
- 9) 稲葉恵, 牛島淳, 平田奈穂美 他. 関節リウマチに合併したメトトレキサート関連リンパ腫様肉芽腫症の1例. *日本呼吸器学会雑誌* 2011 ; **49** : 597-601
- 10) Oiwa H, Mihara K, Kan T, et al. Grade 3 lymphomatoid granulomatosis in a patient receiving methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2014 ; **53** : 1873-1875
- 11) Kobayashi S, Kikuchi Y, Sato K, et al. Reversible iatrogenic, MTX-associated EBV-driven lymphoproliferation with histopathological features of a lymphomatoid granulomatosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Ann Hematol.* 2013 ; **92** : 1561-1564
- 12) Ochi N, Yamane H, Yamagishi T, et al. Methotrexate-induced lymphoproliferative disease : Epstein-barr virus-associated lymphomatoid granulomatosis. *J clin Oncol.* 2013 ; **31** : 348-350
- 13) Rizzi R, Curci P, Della M, 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** : 1-9
- 14) 日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定小委員会編. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン2011年版. 羊土社, 61.

A case of methotrexate-associated lymphomatoid granulomatosis diagnosed on autopsy

Shoko Ito¹, Mamoru Shiraishi¹, Yuki Iwai¹, Chihiro Miwa¹, Yasutaka Watanabe¹, Nobuyuki Koyama¹, Mitsuhiro Nokubi², Shinichi Kako³, Shinichiro Koyama¹

¹ Department of Respiratory Medicine, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan

² Department of Pathology, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan

³ Department of Hematology, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan

Abstract

We report a case of methotrexate (MTX) -associated lymphoproliferative disorder (LPD). A 70-year-old woman with rheumatoid arthritis had been treated with MTX for 68 months. She also had a 10-year history of bronchiectasis, and sputum and cough were continually present. After admission for fever and dyspnea, chest computed tomography showed multiple pulmonary nodules. Her respiratory condition gradually exacerbated, and she died on Day 12. Autopsy showed lymphocytic infiltration, and the lymphocytes were positive for Epstein-Barr virus-encoded RNA *in situ* hybridization. Lymphomatoid granulomatosis and MTX-LPD were diagnosed postmortem. MTX-LPD should be considered in patients with rheumatoid arthritis who are receiving methotrexate.

(Key words : lymphomatoid granulomatosis, methotrexate, methotrexate-associated lymphoproliferative disorders, rheumatoid arthritis, Epstein-Barr virus)