

第 45 回北陸リウマチ・関節研究会

「メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 3 例」

石川県立中央病院整形外科

堀井健志 渡邊孝治 島貫景都 虎谷達洋 松田匡司 赤羽美香 半田真人 安竹秀俊

- 1) メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患・MTX-LPD の 3 例を経験したので報告します。
- 2) MTX-LPD は、1991 年に初めて報告され、RA 治療に MTX が使用されるにつれて報告が増加している、MTX の重篤な副作用のひとつです。発症要因として、RA 自体の免疫異常、MTX による免疫抑制、Epstein-Barr virus の活性化、などが挙げられています。では症例を供覧します。
- 3) 症例 1、60 歳女性。赤折れ線が CRP で水色バーが MMP-3 です。MTX にプログラフとエンブレルを併用したこれらの薬剤でコントロールしていました。肺炎を発症してエンブレルは一旦中止し、その後再開しましたが、その時の胸部 CT で肺 MAC 症を疑われたため、エンブレルは中止しました。
- 4) それでもコントロールは概ね良好でしたが、2013 年 7 月 58 歳時に「右頸部の腫瘍」に自分で気づきました。呼吸器内科から血液内科に紹介となり、CT・PET から悪性リンパ腫が疑われましたが、リンパ節生検では悪性の所見はなく、MTX-LPD と診断されました。MTX は中止としました。
- 5) その後 RA は悪化しましたが、リンパ節所見は改善しました。気管支鏡で非結核性抗酸菌・NTM は陰性であったため、エンブレルを再開しましたが、無効であり、オレンシアに変更しました。
- 6) オレンシアはある程度有効でしたが、その後の CT で、リンパ節腫脹は再び増大し、PET で新たな集積を認めたことから、LPD の再燃が疑われ、生物学的製剤も中止としました。
- 7) その後 RA は著しく悪化したため、ケアラムを追加しました。一方 LPD は徐々に改善傾向を示し、直近の PET でもさらに改善しているようです。
- 8) 症例 2、64 歳男性。アザルフィジンでコントロールを開始しましたが、奏功せず、次第に悪化傾向を示したため、
- 9) MTX を追加、14mg まで漸増し、アザルフィジンは中止しました。コントロールは概ね良好となりましたが、2015 年 11 月 63 歳時、検診で胸部異常陰影を指摘され、近医内科からの情報提供書を持参して受診しました。
- 10) その情報提供書にリンパ節についての記載はありませんが、CT 読影レポートに、「両

側腋窩軽度腫大リンパ節散在」という所見があったため、症例 1 の経験から LPD を疑い、

11) 血液内科に紹介しました。この段階で MTX は中止しましたが、その後の PET 所見から LPD の診断となりました。

12) その後 RA は悪化し、リマチルを投与しましたが蛋白尿のため中止し、現在はケアラムに変更しています。直近の CT で LPD は改善傾向のようです。

13) 症例 3、76 歳女性。当院リウマチ内科通院中ですが、2014 年に右 THA を施行しており、当科にも定期的に受診しています。MTX とヒュミラでコントロール良好でしたが、2015 年 9 月咳・発熱・食欲不振で当院呼吸器内科を受診した時の CT で悪性リンパ腫が疑われました。その後のリンパ節生検で、明確な悪性リンパ腫とは診断できず、LPD との診断となりました。MTX とヒュミラは中止し、以後多発リンパ節腫大は改善傾向です。

14) 考察です。本邦における MTX-LPD48 例の報告では、診断時年齢中央値 67 (34~87 歳)、RA 発症から LPD 発症まで平均 11 年で、MTX 投与期間は約 5 年とされています。

15) 確定診断はリンパ節生検で、病勢評価には FDG-PET/CT が有用です。MTX の投与中止が第一選択で、これで自然退縮しない場合は、化学療法や放射線療法が行われます。約 30%は MTX 中止で寛解が得られるが、約半数は再燃したと報告されており、慎重な経過観察が必要です。また、生物学的製剤についても、LPD 発症の報告があり、注意が必要です。なお、MTX が使えず、生物学的製剤も使いづらいため、RA コントロールには難渋することになります。

16) MTX 投与中の患者で、リンパ節腫脹などの症状や、可溶性 IL-2 レセプターの上昇がある場合に LPD を疑う必要があります。しかし今回の 3 例のうち、症例 1 は頸部の腫瘤を自覚して診断に至りましたが、他の 2 例は「検診の胸部 X 線」や「発熱の精査 CT」が診断のきっかけになりました。1~2 年に一回程度は胸部 CT を撮影した方が良いかもしれません。いずれも悪性リンパ腫の診断には至らず改善傾向ですが、リンパ節腫脹は残存しているため、慎重な経過観察を行っています。

17) まとめです。MTX-LPD の 3 例を経験しました。整形外科医には馴染みの少ない疾患ですが、近年報告が増加しており、MTX 投与中の症例では常に念頭に置いておく必要があると考えました。