

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 (2006.05) 24巻1号:52～58.

顎下リンパ節腫大を主訴としたメソトレキセート関連リンパ増殖性疾患の1例

岸部幹, 吉野和美, 石井秀幸, 和田哲治, 金井直樹, 原洸保明

顎下リンパ節腫大を主訴としたメソトレキ
セート関連リンパ増殖性疾患の1例

岸部 幹^{1) 2)}、吉野和美^{1) 2)}、石井秀幸²⁾、
和田哲治¹⁾、金井直樹¹⁾、原渕保明²⁾

1) 北見赤十字病院 耳鼻咽喉科

2) 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
学講座

別刷希望数：20

別刷り、校正先

〒062-8618

北海道札幌市豊平区中の島1条8丁目3番18
号

北海道社会保険病院 耳鼻咽喉科

岸部 幹

はじめに

メソトレキセート（MTX）は関節リウマチ（RA）における有効性が高く、RAに対する標準的な治療薬として頻用されている。1991年にEllmanらがMTX投与中のRA患者にリンパ腫が発生することを報告¹⁾して以来、同様の報告が散見されようになり、これまでにMTX関連リンパ増殖性疾患（MTX-LPD）として多くの報告がなされるに至っている。今回我々はRAにてMTXを内服していた患者に発症したMTX関連リンパ増殖性疾患を経験したので報告する。

症例

症例：74歳、女性

主訴：右顎下部腫脹

現病歴：2004年9月上旬から右顎下部の腫脹と疼痛とが出現し、9月17日近医を受診した。抗菌薬を処方されたが、痛みが増強し、9月21日当科を初診した。

既往歴：1990年1月から当院内科にてRAの

治療を行っていた。1997年7月からプレドニゾロン 5mg/日を投与していた。同年12月からMTX 5mg/週の併用を開始した。その後、関節症状が悪化したため、MTXを漸増し、1999年8月からMTX 8mg/週で維持されていた。当科初診時にはMTXは総量で2388mg投与されていた。

所見：右顎下部に直径2cm大の圧痛を伴う弾性硬のリンパ節を触知した。

血液検査：LDH、CRP、SCCの軽度上昇を認め、sIL-2Rは高値であった。また、EBウイルス(EBV)の抗体価はVCA IgGが160倍、EBNAが40倍と既感染パターンを呈していた(Table 1)。

画像検査：頸部造影CTでは右下顎部に顎下腺と連続しない造影効果のない2cm大の腫瘤を認め(Fig.1-a)た。頸部エコーでは中心が低エコーであった。MRIではT1で中から低、T2で中から高信号でありGd造影効果を認めないものであった(Fig.1-b~e)。以上から、顎下部の腫瘤は、画像検査では高度に壊死したリンパ節が疑われた。胸部CTでは、肺門部に

2 c m 大 の 縦 横 比 の 高 い リンパ 節 を 2 個 認 め
(F i g . 2 - a , b) 、 肺 野 条 件 で 右 肺 の S 1 0 に 一 部 結 節
様 の 網 状 影 を 認 め た (F i g . 2 - c) 。 G a シンチでは右顎
下 部 と 右 肺 門 部 に 異 常 集 積 を 認 め た (F i g . 2 - d) 。
臨 床 経 過 : 感 染 性 リンパ 節 炎 を 疑 い 9 月 2 2 日 から
入 院 し セ フ ォ ペ ラ ゾ ン / ス ル バ ク タ ム 2 g / 日 点 滴 に て 加 療
を 開 始 し た 。 1 0 月 4 日 に 右 顎 下 部 の 腫 瘍 に 対 し て
針 生 検 を 施 行 し た と ころ 、 壊 死 組 織 と の 結 果 で あ っ た 。
顎 下 部 リンパ 節 は や や 縮 小 し 、 圧 痛 も 消 失 し た が 、 肺
門 部 リンパ 節 は 変 化 が な か っ た 。 肺 門 部 リンパ 節 は 肺
腫 瘍 転 移 の 可 能 性 も あ っ た た め 1 0 月 1 5 日 当 院 内
科 へ 転 科 の 上 、 1 0 月 2 1 日 に C T ガ イ ド 下 に 経 皮 肺
生 検 を 右 肺 S 1 0 の 結 節 性 病 変 に 対 し て 施 行 し た 。 そ
の 結 果 、 悪 性 所 見 は 認 め な か っ た 。 し か し 、 1 1 月 5 日
当 科 再 診 時 に は 、 右 顎 下 部 の 腫 瘍 は 、 再 増 大 し て
お り 3 c m 大 と な っ て い た 。 ま た 、 造 影 C T で は 、 初 診 時 と
は 異 な り 造 影 効 果 を 認 め た (F i g . 3) 。 そ こ で 、 1 1 月 1 8
日 右 顎 下 部 リンパ 節 の 開 放 生 検 を 施 行 し た 。 術 中
所 見 で は 、 周 囲 と は 癒 着 無 く 、 顎 下 腺 と 線 維 性 の 癒
着 を 認 め 、 顎 下 腺 も 含 め て 摘 出 し た 。 摘 出 物 は 弾 性

硬で割面は黄白色調であった。

病理組織学所見：HE染色で小型リンパ球のほか、大型の核や明瞭な核小体をもつ細胞などが混在して観察され、核分裂像も散見された（Fig. 4-a）。大型の核を持つ細胞は、免疫染色ではサイトケラチン陰性、ビメンチン陽性、CD3陰性、CD20陰性、CD79a陽性、CD30陽性（Fig. 4-b）、CD15陰性、ALK陰性であり、In situ hybridizationではEBER1陽性（Fig. 4-c）であった。また、T細胞レセプター（TCR）遺伝子再構成は認めなかった。CD30陽性細胞が特徴的であり、この細胞はホジキン病のマーカーであるCD15陰性でanaplastic large cell lymphomaのマーカーであるALKも陰性であった。また、本病変ではTCR遺伝子再構成は検出されなかったことからanaplastic large cell lymphomaよりはホジキン病が考えやすく、病理学的にはEBV陽性のHodgkin様リンパ増殖性疾患と診断された。

治療経過：MTXによるリンパ増殖性疾患を疑い11月29日からMTXを半量の4mg/週にして経過を見ることにし、12月12日退院とした。MTX減量から2ヵ月後の1月19日の縦隔CTでは肺門部の縦横比の高いリンパ節は縮小傾向を認め(Fig.5-b)、MTX減量から3ヵ月後の3月4日のCTでは殆ど扁平な組織として検出されている(Fig.5-c)。また、GashinchiのMTX減量前後の比較では、減量前には右肺門部に異常集積を認めたが(Fig.5-d)、減量後には認めなかった(Fig.5-e)。以上から、MTX関連リンパ増殖性疾患と診断した。以後6ヶ月間再発は認めていない。

考察

MTXは主にRAにおける有効性が高く、RAに対する標準的な治療薬として頻用されている。使用用法としては低用量用量間欠療法(5-15mgを週1-2回投与)がよく行われている。RAに対するMTXの作用機序としては、免疫抑制作用、抗炎症作用両面が報告²⁾され

ている。また、その副作用として重篤なものでは、間質性肺炎、骨髄抑制、肝障害などが挙げられるが、低用量メソトレキセート療法の副作用としては肝障害、消化管症状（悪心、胃部不快感、口内炎など）、皮膚症状（発疹、掻痒）が多く、悪性腫瘍の発症が一般人より多いとの報告³⁾も見られる。

MTX-LPDは、造血器腫瘍WHO分類⁴⁾で「免疫不全、免疫抑制状態に合併するリンパ増殖性疾患」の中に独立して記載されている疾患である。定義は「MTXによる免疫抑制により、主にRA等の自己免疫疾患患者に見られるリンパ腫あるいはリンパ腫様病変」である。最初の報告は1991年Ellmanらにより行われている¹⁾。また、原疾患については尋常性乾癬、皮膚筋炎にも認めるが、RAがそのほとんどを占める⁴⁾。

MTXが他の抗リウマチ薬に比べて高頻度にリンパ増殖性疾患を誘発するかどうかはいまだに議論のあるところである。MTX治療がリンパ増殖性疾患を起こすことについて肯定的な報告としては、MTX治療患者では非ホジ

キン B 細胞リンパ腫の頻度に差はないものの、ホジキン病の頻度は有意に高かったとする Mariette らの報告⁵⁾がある。一方、MTX 治療がリンパ増殖性疾患を起こすことについて否定的な報告として、Matteson らの、抗リウマチ治療を受けている RA 患者ではリンパ増殖性疾患の頻度は一般人口の約 8 倍高いが、抗リウマチ薬の種類ではアザチオプリンの頻度がやや高いものの MTX を含めて差はないとする報告⁶⁾がある。また、Moder らも MTX 治療中の RA 患者におけるリンパ増殖性疾患の頻度や組織型は他の抗リウマチ治療と差はないと報告⁷⁾している。MTX 治療がリンパ増殖性疾患を起こすかどうかについては、今後とも検討を要すると思われる。

患者背景では、海外の総説⁸⁾⁹⁾によると、発症平均年齢は 61 - 63 歳と比較的高齢に多く、RA の平均罹病期間は 15 - 17 年と長い症例に多いようである。また、シェーグレン症候群の合併は少ないと報告されている。自験例でも 74 歳と高齢であり、RA の罹病期間

は14年と長く、シェーグレン症候群の合併はなく、これまでの報告と類似する点が多い。

MTX-LPDに多い組織型はDiffuse large B cell lymphoma、Hodgkin lymphomaが多いとされている⁴⁾が、自験例でもそうであるように構成細胞がpolymorphicなこともある。自験例では、CD30陽性、CD15陰性、ALK陰性の細胞があり、これはTCRの再構成が陰性であったため、ホジキン病類似疾患との診断であった。MTX-LPDではCD79a陽性、CD30陽性、CD15陰性、CD20陽性、CD45RO陰性の表現型が多いとの報告⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾があり本症例もこれに類似した組織像と思われた。また、自験例ではEBV陽性であったが、本疾患では組織学的なEBV陽性を60%の症例で認めることを特徴にあげている報告⁴⁾もある。

MTX-LPDの成因として、MTX自体の毒性、MTXによる免疫抑制状態、基礎疾患である自己免疫疾患による免疫異常、偶然に発症した可能性が考えられる。その中でEBVが関与する症例では免疫抑制状態が主因となり発症する可能性が考えられる。病理組織像が移植後リンパ増殖性疾患と類似（構成

細胞が polymorphic、EBV の関与)する症例もある事も免疫抑制状態が主因である可能性を示唆している。

治療に関しては、MTX の投与を中止するだけで自然寛解に至る例が 3 割程度あり、EBV 陽性例は陰性例より自然寛解しやすいとされている¹²⁾。よって、MTX の投与を中止して経過観察を行い、数ヶ月間は通常の悪性リンパ腫の治療(化学療法、放射線療法)を待つべきであるとする意見¹³⁾¹⁴⁾がある。また、polymorphous な組織像では MTX の中止が第一選択、monomorphous な組織像を示すものは一般のリンパ腫に準じた治療をするとの意見¹⁵⁾もある。症状の改善は中止後 2 週間以内に認められることが多い¹²⁾。自験例では EBV 陽性で、組織像が polymorphous であり、MTX 減量後約 6 週間でリンパ節の縮小も認められており MTX 中止により寛解しやすい群に属すると考えられた。

MTX を服用している患者では MTX-LPD の発生を常に念頭に置く必要がある。自験例のように我々の耳鼻咽喉科領域には頸部リンパ節腫脹を来たして来

院する可能性がある。生検等によりリンパ腫の疑いがあったとしても本疾患ではMTXの減量、中止により寛解する可能性もある。よって、MTXを中止または減量し2週間程度経過観察を行い評価して化学療法、照射など通常のリンパ腫の治療を開始するかどうか検討する必要があると思われた。

結語

RAに合併したMTX関連リンパ増殖性疾患の1例を報告した。通常のリンパ腫と異なりMTX中止のみで退縮して寛解する場合もある。RA等でMTXの投与を受けている症例のリンパ節腫大ではこの疾患も念頭に置く必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Ellman MH, Hurwitz H, Thomas C, et al.: Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. J Rheumatol 18: 1741-3, 1991.
- 2) 佐京かつふみ: 慢性関節リウマチにおけるメトトレキサートの作用機序. Connective Tissue

27:159-166, 1995.

3) 古谷武文, 都外川新, 中島亜矢子: 慢性
関節リウマチにおける低用量メトトレキサート療法の有
害事象 自験例276例での検討. リウマチ 36:

746-752, 1996.

4) Harris NL, Swerdlow SH:

Methotrexate-associated lymphoproliferative
disorders. Pathology and genetics of tumors of
hematopoietic and lymphoid tissues. World
Health Organization Classification of Tumors.
LARC Press, Lyon p270-1, 2001.

5) Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J,
et al.: Lymphomas in rheumatoid arthritis
patients treated with methotrexate: a 3-year
prospective study in France. Blood 99:

3909-15, 2002.

6) Matteson EL, Hickey AR, Maguire L, et al.:
Occurrence of neoplasia in patients with
rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD
Registry. Rheumatoid Arthritis Azathioprine

Registry Steering Committee. J Rheumatol
18:809-14, 1991.

7) Moder KG, Tefferi A, Cohen MD, et al.:
Hematologic malignancies and the use of
methotrexate in rheumatoid arthritis: a
retrospective study. Am J Med 99:276-81,
1995.

8) Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, et
al.: Lymphoma in patients with rheumatoid
arthritis: association with the disease state
or methotrexate treatment. Semin Arthritis
Rheum 26: 794-804, 1997.

9) Salloum E, Cooper DL, Howe G et al.:
Spontaneous regression of
lymphoproliferative disorders in patients
treated with methotrexate for rheumatoid
arthritis and other rheumatic diseases. J Clin
Oncol 14: 1943-9, 1996.

10) Hoshida Y, Tomita Y, Zhiming D, et al.:
Lymphoproliferative disorders in autoimmune

diseases in Japan: analysis of
clinicopathological features and
Epstein-Barr virus infection. Int J Cancer
108: 443-9, 2004.

11) Kamel OW, Weiss LM, van de Rijn M et al.:
Hodgkin's disease and lymphoproliferations
resembling Hodgkin's disease in patients
receiving long-term low-dose methotrexate
therapy. Am J Surg Pathol 20:1279-87, 1996.

12) 鈴木康夫, 田中千絵, 尾崎承一, 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.

13) Lim IG S, Bertouch J: Remission of
lymphoma after drug withdrawal in rheumatoid
arthritis. Med J Aust 177: 500-1, 2002.

14) Baird RD, van Zyl-Smit, RN, Dilke T, et
al.: Spontaneous remission of low-grade
B-cell non-Hodgkin's lymphoma following
withdrawal of methotrexate in a patient with
rheumatoid arthritis: case report and review

of the literature. Br J Haematol 118: 567-8,
2002.

15) 星田義彦, 青笹克之:【悪性リンパ腫のすべて】
リンパ腫の発病機序 メトトレキサート(MTX). 血液・腫瘍科
49:136-140, 2004.

A case of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders

Kan KISHIBE¹⁾, Kazumi YOSHINO¹⁾, Hideyuki ISHII²⁾, Tetsuji WADA¹⁾, Naoki KANAI¹⁾, Yasuaki HARABUCHI²⁾

1) Department of Otolaryngology, Kitami Red Cross Hospital

2) Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Asahikawa Medical College

A 74-year old female, who had suffered from deforming rheumatoid arthritis since the age of 60 years, had been treated with methotrexate for 7 years (total dose 2388 mg). In 2004 September she came to our hospital complaining of swellings on the right side of her submandibular part. Enhanced computed tomography (CT) scan revealed swelling a right submandibular lymph node, 20 mm in the maximal diameter with ring enhancement, and right paratracheal lymph nodes, 20 mm in the maximal diameter. Gallium scintigram revealed abnormal uptake in the right submandibular part and the right hilum pulmonis. Antibiotic drug was given and swelling of her submandibular part was getting small. But in 2004 November swelling of her submandibular part was bigger. CT scan revealed swelling right submandibular lymph node, 30 mm in the maximal diameter with enhancement. Then, open biopsy was carried out. Histological examination of the mass revealed a Hodgkin like disease with EBV-positive. The methotrexate was withdrawn. At 2 months after withdraw; CT scans revealed right paratracheal lymph nodes were getting small and gallium scintigram showed no abnormal uptake in the right hilum pulmonis. Then, we diagnosed

methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. From now no recrudescence of her symptoms or signs observed.

和訳

60歳代から関節リウマチを患っている74歳の女性が7年間メソトレキセート（総投与量2388mg）にて加療されていた。2004年9月彼女は右顎下部の腫脹を主訴に当科を受診した。造影CTにてリング造影効果のある20mm大の顎下部リンパ節および、20mm大の右肺門部リンパ節の腫大を認めた。ガリウムシンチにて右顎下部と右肺門部に異常集積を認めた。抗生剤が投与され顎下部の腫脹は縮小した。しかし、2004年11月に再診した際には顎下部の腫瘤は再増大していた。CTにて顎下部の腫瘤は30mm大であり、造影効果も伴っていた。開放生検が施行された。病理学的にはEBV陽性のホジキン様病変であった。メソトレキセートが減量された。減量2ヵ月後のCTでは右肺門部リンパ節は縮小し、ガリウムシンチにても異常集積は同部位に認めなかった。このことから、メソトレキセート関連リンパ増殖性疾患と診断された。これまでに、再発の徴候はない。

Table 1 初診時血液検査所見

WBC	/ μ l	4120	RF	IU/ml	20 ↓
Neut	%	78.2	SS-A	EU	-
Lymp	%	7.4	SS-B	EU	-
RBC	$\times 10^6$ / μ l	3.24	P-ANCA	EU	-
Hb	g/dl	9.7	C-ANCA	EU	-
Plate	$\times 10^3$ / μ l	106	sIL-2R	U/ml	1960
AST	IU/L	15	ACE	IU/L	10.3
ALT	IU/L	8	SCC	ng/ml	1.8
LDH	IU/L	284	EB-VCAIgG		160 ×
ALP	IU/L	273	EB-VCAIgM		10 ↓
AMY	IU/L	42	EB-VCAIgA		10 ↓
CRP	mg/dl	6.02	EB-EADRIgG		10 ↓
IgG	mg/dl	876	EB-EBNA		40 ×

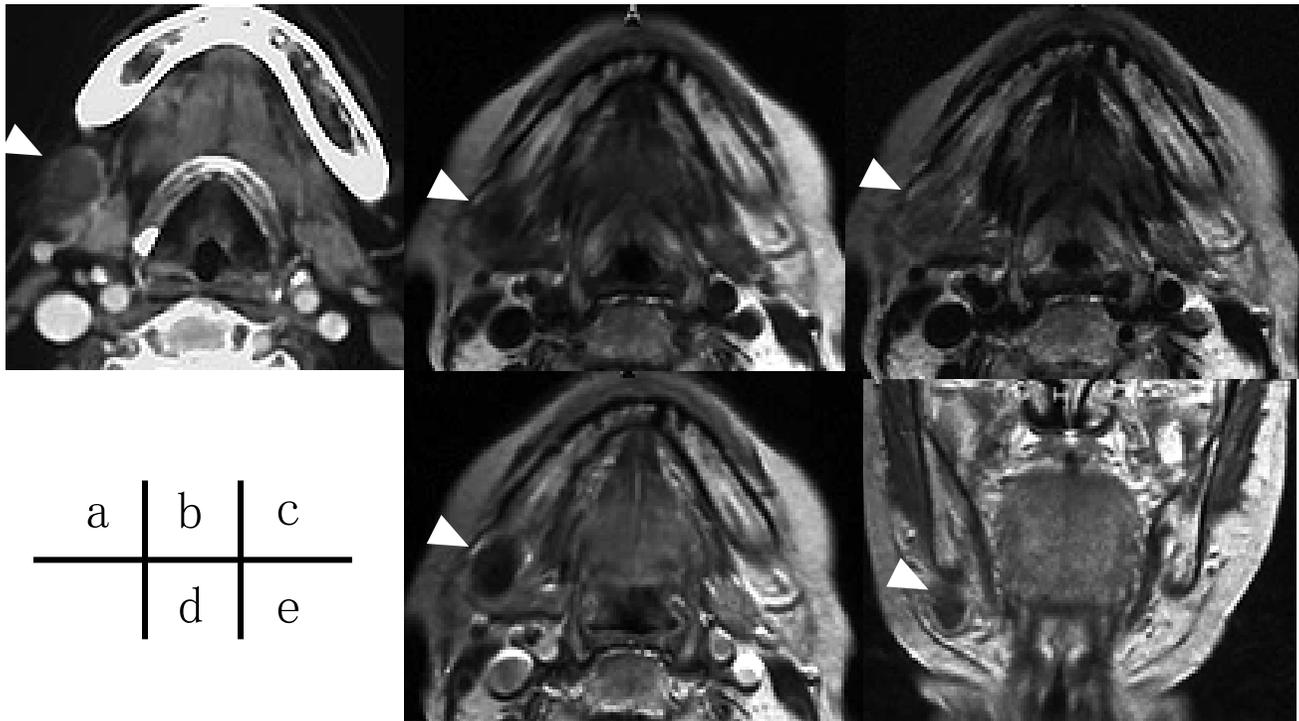


Fig. 1 Imaging examinations of the neck.

- a) Enhanced CT scan of neck.
- b) MRI (T1-weighted axial image).
- c) MRI (T2-weighted axial image).
- d) MRI (T1-weighted Gd enhanced axial image).
- e) MRI (T1-weighted coronal image).

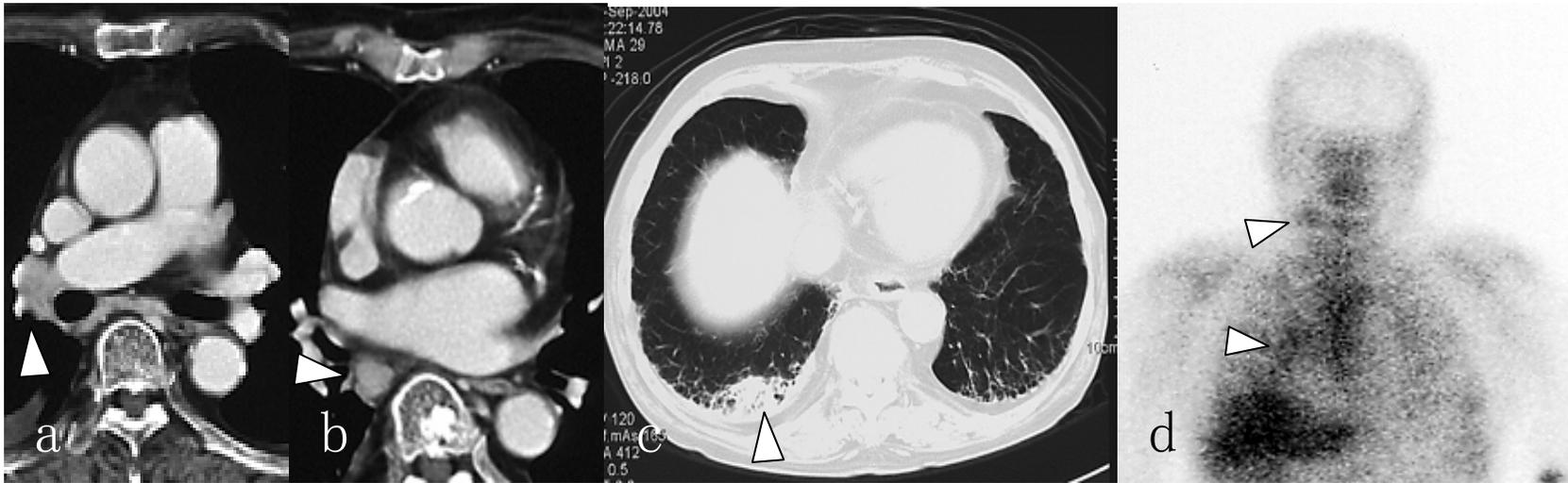


Fig. 2 Imaging examinations of the chest and gallium scintigram.

a- b) Enhanced CT scan of mediastinum.

c) CT scan of chest.

d) Gallium scintigram.



Fig. 3 Enhanced CT scan of neck at the time of second visit our hospital.

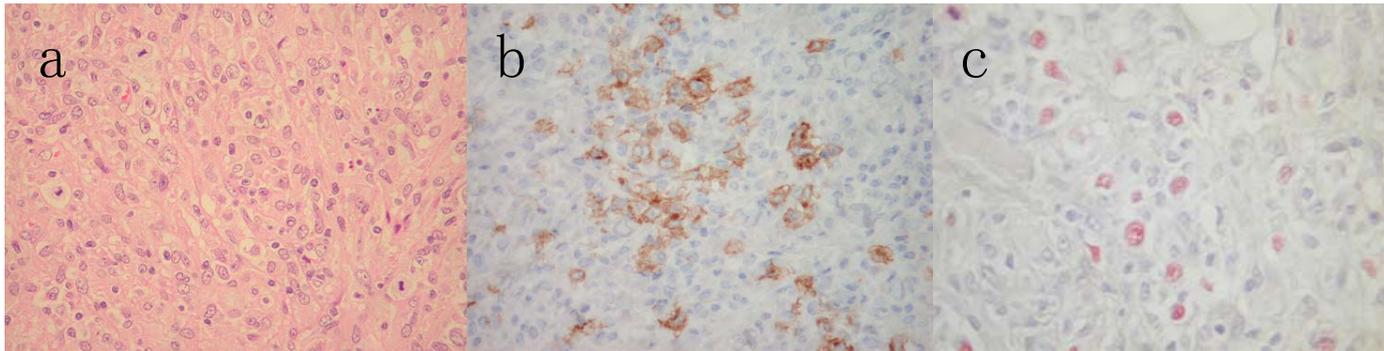


Fig. 4 Histological examination of lymph node

- a) Hematoxylin and eosin staining.
- b) Immunostaining of the sample with antibody CD30.
- c) In situ hybridization of Epstein Barr virus-encoded RNAs (EBERs).

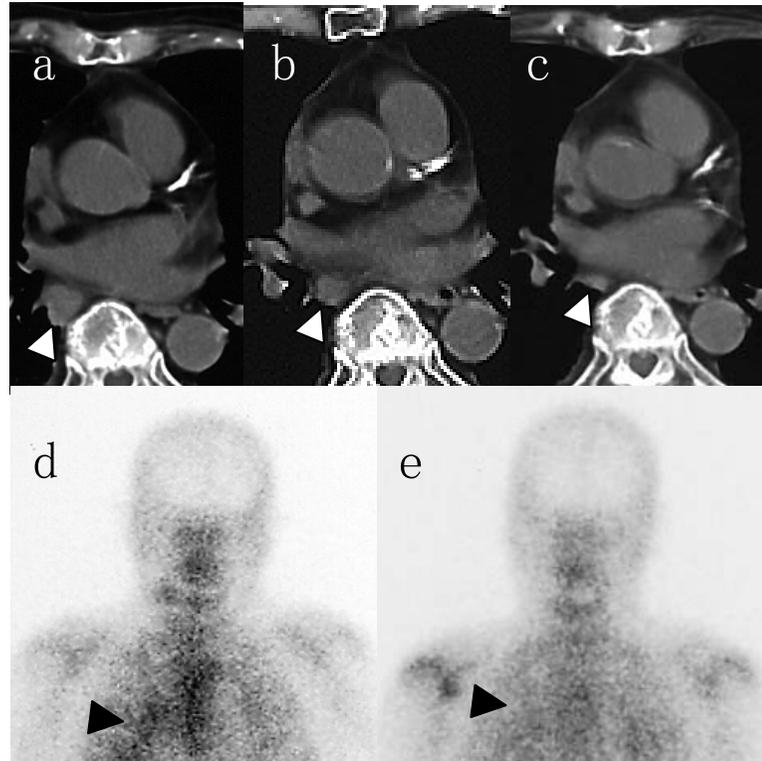


Fig. 5 Lymphadenopathy

- a) Initial CT of mediastinum.
- b) CT of mediastinum at 2 months after the methotrexate was withdrawn.
- c) CT of mediastinum at 4 months after the methotrexate was withdrawn.
- d) Initial Gallium scintigram.
- e) Gallium scintigram at 4 months after the methotrexate was withdrawn.