

CASE REPORT

肺癌と鑑別を要したメソトレキセート関連 リンパ増殖性疾患が疑われた 1 例

川野 理¹・水野幸太郎¹・深井一郎¹

A Case of Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorders Mimicking Advanced Lung Cancer

Osamu Kawano¹; Kotaro Mizuno¹; Ichiro Fukai¹

¹Department of General Thoracic Surgery, Suzuka General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** It is known that methotrexate (MTX) therapy for rheumatoid arthritis can cause malignant lymphoma. We report such a case requiring differential diagnosis from lung cancer showing multiple metastases. **Case.** A man in his 50's receiving MTX treatment for rheumatoid arthritis since 1991 was referred to our hospital because of dry cough and a mass shadow in the right hilum in chest X-ray. Chest CT revealed the tumor, 6 × 5 × 5 cm in size, in the right hilum in addition to multiple pulmonary and renal nodules, therefore we made a diagnosis of the right lung cancer with multiple metastases. Unexpectedly, PET-CT showed the uptake of FDG not only in these sites, but also in the chest wall, pancreas, peritoneum, and submandibular lymph nodes. These findings of PET-CT reminded us of the possibility that the lesion might not be advanced lung cancer. Withdrawal of MTX was required because of deteriorating general condition. Chest CT 3 weeks after the event confirmed the reduction of all tumors and all tumors were disappeared finally. His clinical course enabled a diagnosis of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders (MTX-LPD). **Conclusion.** The pulmonary tumor arising in the patient receiving MTX treatment should remind all pulmonary physicians of the possible entity of MTX-LPD.

(JLCC. 2011;51:718-723)

KEY WORDS — Methotrexate, Lymphoma, Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders, Pulmonary malignant lymphoma, Lung cancer

Received February 25, 2011; accepted July 13, 2011.

要旨 — **背景.** リウマチ治療薬であるメソトレキセート (MTX) の内服中にリンパ腫が発生することが知られている。肺癌と鑑別を要したメソトレキセート関連リンパ増殖性疾患 (methotrexate-associated lymphoproliferative disorders : MTX-LPD) の 1 例を経験したので報告する。**症例.** 50 歳代男性。1991 年から関節リウマチ (RA) の治療中、乾性咳嗽が出現し胸部 X 線で右肺門部の腫瘤影を指摘され紹介となった。CT で右肺門に 6 × 5 × 5 cm の腫瘤と両側多発肺結節および両側多発腎結節を認めた。多発転移を有する右肺癌を疑ったが、PET で肺と腎

のほか、胸壁、脾、腹膜、右顎下リンパ節にも FDG の集積を認め、肺癌以外の悪性疾患の可能性も考えられた。RA 治療のため MTX 内服中であったが、全身状態が悪化したため内服を中止したところ、MTX 内服中止 3 週間後に全ての腫瘤影の縮小を認め、それらは最終的に消失した。以上の臨床経過より本症例は MTX-LPD と考えられた。**結論.** MTX 内服中の患者に肺癌を疑う所見をみた場合、MTX-LPD を念頭においた検討が必要である。**索引用語** — メソトレキセート、リンパ腫、メソトレキセート関連リンパ増殖性疾患、肺悪性リンパ腫、肺癌

¹三重厚生連鈴鹿中央総合病院呼吸器外科。

受付日：2011 年 2 月 25 日、採択日：2011 年 7 月 13 日。

はじめに

抗腫瘍薬として開発されたメソトレキセート (methotrexate: MTX) は低用量で抗炎症・免疫抑制作用を持ち、わが国では 1999 年に抗リウマチ薬として承認された。以来、慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) の患者に広く使用されている。近年、MTX の内服中にリンパ増殖性疾患が発生することが報告され、MTX 関連リンパ増殖性疾患 (methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: MTX-LPD) という疾患概念が確立されてきた。今回我々は肺癌と鑑別を要した MTX-LPD を経験し、呼吸器疾患に携わる医師の知っておくべき病態の 1 つと考え報告する。

Table 1. Laboratory Data

Standard value	2009/4	2009/5	2009/7	2009/9	2009/10
ESR 0.0-13.0 (mm/h)	8	8	8	5	16
CRP 0.0-0.3 (mg/dl)	0.4	0.3>	0.3>	0.3>	1.1

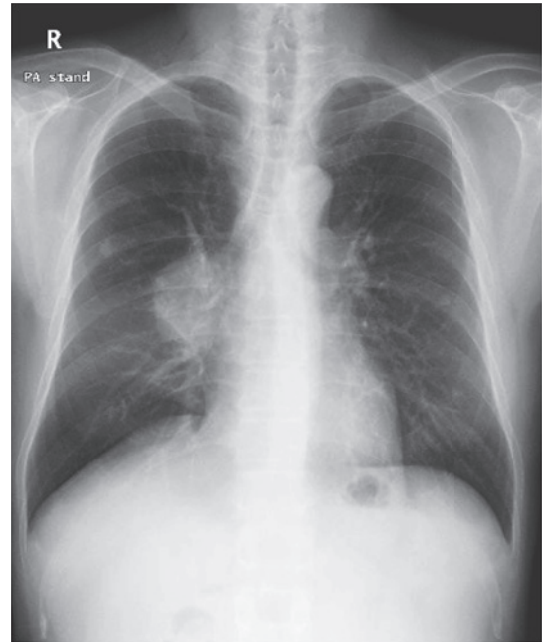


Figure 1. A chest X-ray film shows a mass shadow in the right hilum.

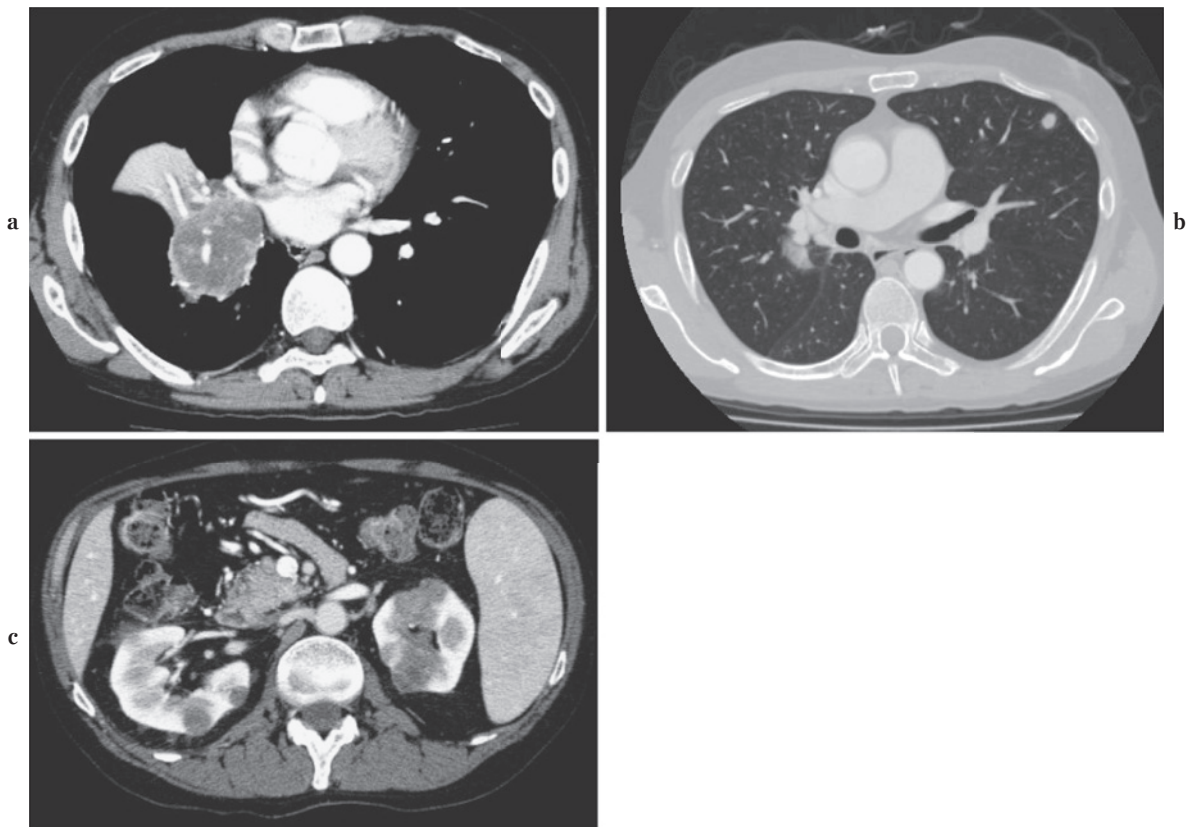


Figure 2. a. A chest CT shows a mass in the right lung. b. A chest CT shows a nodule in the left peripheral lung. c. An abdominal CT shows multiple renal nodules.

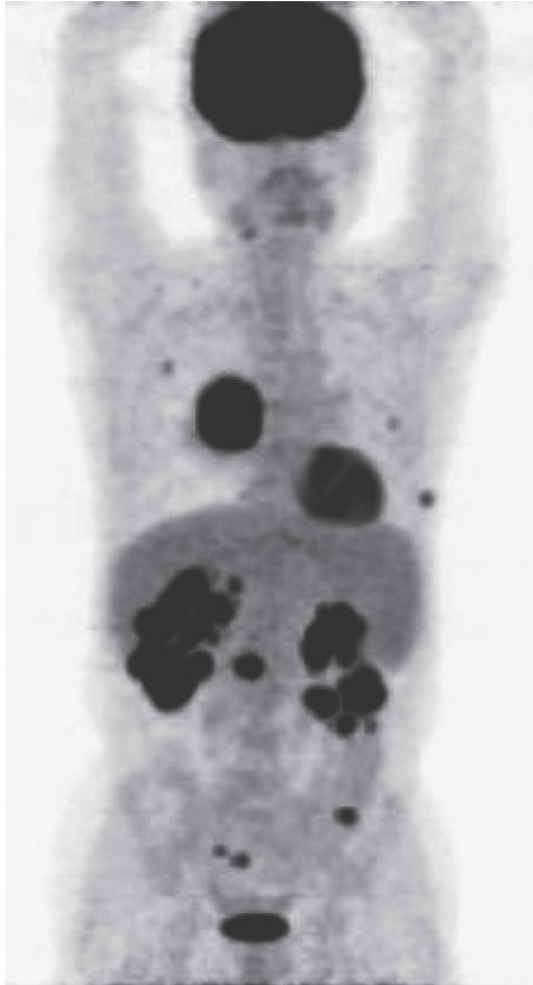


Figure 3. An FDG-PET image shows abnormal accumulation of FDG in the chest wall, pancreas, peritoneum, submandibular lymph nodes, a part from lungs and kidney.

症 例

症例：50歳代，男性。

主訴：乾性咳嗽。

既往歴：1991年からRAの治療中で，2001年からMTX 12.5 mg/週を9年間服用してきた。自覚症状の悪化は認めなかったが，当院初診2か月前の前医の血液検査では赤血球沈降速度（ESR）の亢進およびCRPの増加を認めた（Table 1）。

喫煙歴：20本/日×20年。

現病歴：2009年11月咳嗽が出現したため近医を受診した。胸部X線で肺癌を疑う右肺門部腫瘤影を指摘され，2009年12月当科紹介となった。

初診時現症：身長167 cm，体重61 kg，体温36.8℃。体表から触知可能なリンパ節は認めず。RAによる関節の

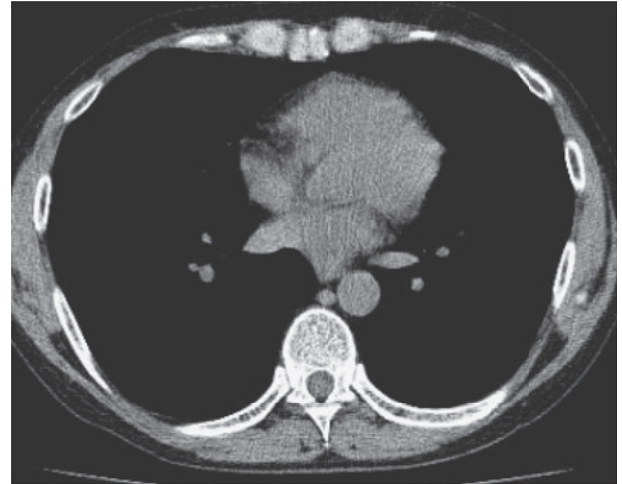


Figure 4. No abnormality can be seen in the chest CT, 11 months before the initial consultation.

疼痛，腫脹なし。

初診時血液検査所見：CRP 2.12 mg/dlと軽度上昇を認めた以外，特記すべき異常なし。CEA，SLX，SCC，シフラ，ProGRPはいずれも正常範囲内であった。

胸部X線：肺門から右肺野に突出する6×5 cmの腫瘤影を認めた（Figure 1）。

胸部CT：右肺門部から上中葉間にかけて6×5×5 cmの，辺縁不整で内部の造影効果が乏しい充実性腫瘤を認めた（Figure 2a）。腫瘤は肺動脈を巻き込んでいたが浸潤は認めず，肺動脈は閉塞することなく腫瘤内を貫通していた。腫瘤内部で中間気管支幹が途絶しており，中葉の含気を認めなかった（Figure 2a）。

また，右上葉1か所，左上葉1か所，左下葉1か所の計3個の肺結節を認めた（Figure 2b）。縦隔リンパ節の腫大は認めなかった。胸腔内以外には，両側多発腎結節を認めた（Figure 2c）。

FDG-PET：右肺門部腫瘤，両側多発肺結節，腎，左胸壁，脾，腹膜，右顎下リンパ節と，広範囲にFDGの集積を認めた（Figure 3）。右肺門部腫瘤のSUVmaxは早期相で16.52，後期相で19.39と高度のFDG集積を認めた。

以上より多発転移を伴う原発性肺癌を疑った。後に入手した当科受診11か月前の健診胸部CTでは異常を指摘できず（Figure 4），非常に短期間に出現し進展増大していることから，肺癌とすれば小細胞肺癌を考えた。さらに，広範囲な転移形式から鑑別疾患として悪性リンパ腫（malignant lymphoma：ML）を疑った。

気管支鏡：中間幹は壁外からの圧迫のため先細り狭窄していたものの，気管支腔内に腫瘤は認めなかった。中間幹より先には狭窄のため気管支鏡は通過不能であった。狭窄部で擦過細胞診を施行したが悪性細胞は検出さ

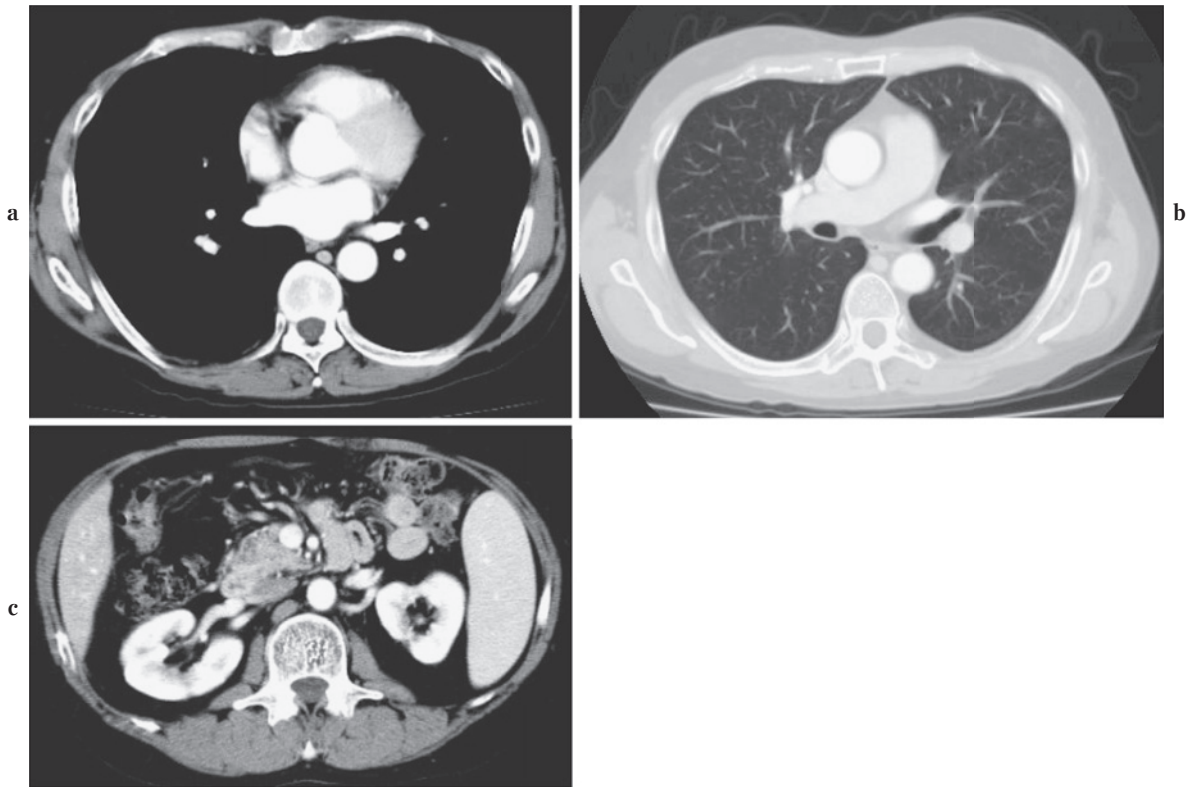


Figure 5. a. Sixteen weeks after halting MTX, the mass in the right lung had disappeared. b. The nodule in the left peripheral lung had disappeared. c. The multiple renal nodules had disappeared.

れなかった。

経過：鑑別疾患としてMLも考えたため、可溶性IL-2レセプターを測定したところ2580 U/lと高値であった。当院初診後から全身状態の悪化が進み、当院初診後3日目にMTXの内服が中止された。

確定診断のため腎生検を考慮していたが、患者の希望で、RAの治療を受けていた地元の病院へ転院となった。転院後に施行された胸部CT (MTX中止後3週間) で全ての病変の著明な縮小を認めた。さらに2010年4月の胸部CT (MTX中止後16週間) で全ての当該病変の消失が確認された (Figure 5)。また可溶性IL-2レセプターは355 U/lと正常域まで低下していた。なお、当院受診時からステロイドの投与は行われていない。以上の臨床経過より、本症例はMTX-LPDと診断した。

考 察

葉酸代謝拮抗薬である抗腫瘍薬MTXは、低用量で抗炎症・免疫抑制作用を持つ。わが国では1999年に抗リウマチ薬として承認され、RAの患者に広く使用され10年が経過した。現在では皮膚筋炎、乾癬などの治療にも用いられる。

MTX-LPDは1991年にEllmanら¹がMTX投与中の

RA患者に発生したリンパ腫を報告して以来同様の報告が多数あり、2001年の造血器腫瘍WHO分類ではMTX-associated lymphoproliferative disorders (MTX-LPD)として疾患概念が確立されている。²

MTX-LPD症例の85%がRA治療中に発症し、尋常性乾癬や皮膚筋炎の治療中に発症した報告例が後に続く。MTX-LPD発症までのMTX内服治療期間は約3年、³ 約8.1年、⁴ 約5年⁵と報告にばらつきがあり、中にはMTX投与開始後数か月以内に発症する症例もある。^{3,6} MTX投与量と発症までの期間に一定の相関はないと考えてよい。⁵ すなわちMTX内服中はいつでもMTX-LPDを発症する可能性がある。

MTX-LPDの発生機序として、MTXによる免疫抑制、とくに細胞性免疫の抑制がEpstein-Barr virus (EBV)の感染や再活性化につながり、リンパ増殖性疾患が発症するとする報告がある。^{7,8} 一方、MTX自体にLPDを惹起させる可能性が内在するという説⁹やRA自体がMTX投与に関係なくLPDを引き起こす要因とする考えもあり、^{10,11} LPDの成因は多岐にわたるようである。事実、Hoshidaら⁶はRA患者に発症したリンパ増殖性疾患には、MTX内服症例と非内服症例があったと報告している。EBV陽性率はそれぞれ27.1% (13/48)と28.6% (8/

28) で有意差はない。

MTX-LPD の病理組織型について Harris らは 63 例中 23 例 (36.5%) が diffuse B cell lymphoma, ついで 63 例中 15 例 (23.8%) が Hodgkin lymphoma と報告し,² Hoshida らは MTX-LPD の 48 例中 29 例 (60.4%) が diffuse B cell lymphoma で, 6 例 (12.5%) が Hodgkin lymphoma と報告している。⁶ 報告によって割合にばらつきがあるものの, 大半は diffuse B cell lymphoma か Hodgkin lymphoma が占めると考えてよさそうである。

MTX-LPD の臨床像は深在リンパ節や脾臓のみならず, それら以外の節外病変が比較的多い。中でも肺, 皮膚, 軟部組織が多いことが特徴の 1 つとされる。^{3,8} 自験例でも節外病変としての肺病変が非常に際だっており, 画像所見上, 肺癌としても当初矛盾を感じなかった。MTX-LPD が肺のみに出現した症例も散見する。^{12,13} Ebeo らの報告¹² では, MTX 内服中の患者に出現した左肺上葉の腫瘤に対し生検を行うも確定診断に至らず, 最終的に左上葉切除術が施行されている。術後の病理検査および臨床経過から MTX-LPD と診断され, 本来行われるべき MTX の内服中止は術後確定診断がつくまで遅れている。侵襲的な検査や治療を回避し, 根本治療の第一歩である MTX 中止が選択できるか否かは, ひとえに MTX-LPD を念頭におくことができるか否かによる。

自験例では当院初診 11 か月前の胸部 CT で異常を認めず, 肺癌とすると増大速度が極めて速い小細胞肺癌を疑った。一方, 肺門, 縦隔リンパ節の腫大を認めないのに顎下リンパ節に FDG 集積を認めたことや, 肺癌の腫瘍マーカーが全て陰性だったことから, 肺癌の進展状況としては非典型的であると考え, ML を疑った。可溶性 IL-2 レセプターの高値がそれを支持した。しかしながらこの時点で, MTX-LPD を鑑別疾患に挙げることはできなかった。全身状態の悪化に伴い MTX を中止したところ腫瘤の縮小を認め, さらにその 4 か月後に腫瘤の消失を確認している。以上の臨床経過から自験例は MTX-LPD と診断された。

このように MTX-LPD は MTX の中止で自然寛解することがある。したがって治療の第一選択は MTX を中止し経過観察することである。

WHO の報告によれば MTX-LPD の約 1/3 は MTX 中止後に自然退縮している。また Salloum らは MTX の中止のみで 16 例中 6 例で CR を得られたと報告している。³ MTX 中止後に一度 MTX-LPD が寛解となり, RA 治療のために再び免疫抑制剤を投与したところリンパ腫の再発を認めた報告もある。¹⁴ CR が得られない患者には化学療法が必要となるため, 本疾患を疑った時点で血液内科医との連携が欠かせない。

結 語

MTX 投与中の RA 症例では肺や胸膜に節外病変としてのリンパ腫 (MTX-LPD) が発症することがあり, 時にこれが原発性肺癌と鑑別が必要な臨床像を呈することが予想される。MTX-LPD であれば MTX を中止することで侵襲の強い検査や手術を回避できる可能性がある。以上のことを我々呼吸器に携わる医師は常に念頭におく必要があると考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

本症例の要旨は 2010 年 9 月 11 日, 第 97 回日本肺癌学会中部支部会にて発表した。

REFERENCES

1. Ellman MH, Hurwitz H, Thomas C, Kozloff M. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol.* 1991; 18:1741-1743.
2. Harris NL, Swerdlow SH. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC Press; 2001:270-271.
3. Salloum E, Cooper DL, Howe G, Lacy J, Tallini G, Crouch J, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol.* 1996;14:1943-1949.
4. 石田芳也, 朝日淳仁, 和田哲治, 金井直樹, 小林祐希, 森合重誉, 他. メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 3 例. 日本耳鼻咽喉科学会報. 2008;111:594-598.
5. 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. 2004;49(Suppl 4):136-140.
6. Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, Nakamichi I, Ikeda J, Tomita Y, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol.* 2007;34:322-331.
7. 橋本 篤, 松下礼子, 飯塚進子, 木村美保, 高山陽子, 田中住明, 他. メトトレキサート投与中の関節リウマチ患者に発症した悪性リンパ腫の 2 例. 新薬と臨床. 2006;55: 1896-1903.
8. 鈴木康夫, 田中千絵, 尾崎承一, 堀田知光. 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. 2002;28:498-506.
9. 當間重人. 悪性リンパ腫は炎症の結果か, 治療の効果か? 内科. 2007;99:655-659.
10. Hakulinen T, Isomaki H, Knekt P. Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. *Am J Med.* 1985;78:29-32.
11. Prior P. Cancer and rheumatoid arthritis: epidemiologic considerations. *Am J Med.* 1985;78:15-21.
12. Ebeo CT, Girish MR, Byrd RP, Roy TM, Mehta JB.

Methotrexate-induced pulmonary lymphoma. *Chest*. 2003;123:2150-2153.

13. Suzuki M, Hirano S, Ito H, Matsubara D, Kubota K, Takeda Y, et al. Pulmonary lymphoma developed during long-term methotrexate therapy for psoriasis. *Respirology*. 2007;12:774-776.
14. 花見恭太, 大澤久美子, 扇田智彦, 森 茂久, 得平道英, 黒田 一, 他. 慢性関節リウマチに対するメソトレキセート治療後に発生したホジキンリンパ腫の2例. 日本臨床細胞学会雑誌. 2008;47:111-115.