

CASE REPORT

メトトレキサート関連リンパ腫様肉芽腫症の1例

尾形朋之¹・柴田 翔¹・松岡英亮¹・
中山敬史²・吉田純司²・鶴浦康司¹

A Case of Methotrexate-associated Lymphomatoid Granulomatosis

Tomoyuki Ogata¹; Shou Shibata¹; Eisuke Matsuoka¹;
Takashi Nakayama²; Junji Yoshida²; Kouji Unoura¹

¹Department of Respiratory Medicine, JA Toride Medical Center, Japan; ²Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Methotrexate, a folate metabolism antagonist, is a first-line drug for rheumatoid arthritis, which can induce lymphoproliferative disorders. **Case.** A 73-year-old female had been treated with methotrexate for rheumatoid arthritis for 14 months. A chest CT scan showed multiple pulmonary nodules bilaterally. A transbronchial biopsy, CT-guided percutaneous lung biopsy and ultrasonography-guided liver biopsy did not lead to a diagnosis; therefore, partial resection of the lung was performed under video-assisted thoracoscopic surgery. The histopathology revealed lymphomatoid granulomatosis (grade 2), and the abnormal shadows were immediately reduced by methotrexate withdrawal. **Conclusion.** We herein reported a rare case of methotrexate-associated lymphomatoid granulomatosis.

(JLCC. 2013;53:234-239)

KEY WORDS — Methotrexate, Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders, Lymphomatoid granulomatosis

Reprints: Tomoyuki Ogata, Department of Respiratory Medicine, JA Toride Medical Center, 2-1-1 Hongo, Toride, Ibaraki 302-0022, Japan.

Received April 9, 2013; accepted May 14, 2013.

要旨 — **背景.** 葉酸代謝拮抗薬であるメトトレキサートは、慢性関節リウマチに対する第一選択薬として使用されているが、副作用としてリンパ増殖性疾患を発症することが知られている。**症例.** 73歳女性。慢性関節リウマチに対して14か月前からメトトレキサートを内服。胸部CTで両肺の多発結節影を指摘された。経気管支肺生検、CTガイド下肺生検、エコーガイド下肝生検を施行す

るも診断に至らず、胸腔鏡下肺生検を施行した。リンパ腫様肉芽腫症 (grade 2) の病理診断に至り、メトトレキサートの中止で経過をみたところ陰影は速やかに縮小した。**結論.** メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患においてリンパ腫様肉芽腫症の報告は稀であり、報告した。**索引用語** — 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、リンパ腫様肉芽腫症

はじめに

メトトレキサート (methotrexate : MTX) は、慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) の治療において

欠かすことのできないアンカードラッグとして位置付けられている。MTXのRAに対する作用機序は未だに不明な点も多いが、病勢の長期的な寛解が期待できる薬剤であり、実際に多くの患者がその恩恵をうけている。一

¹JAとりで総合医療センター呼吸器内科；²国立がん研究センター東病院呼吸器外科。

別刷請求先：尾形朋之，JAとりで総合医療センター呼吸器内

科，〒302-0022 茨城県取手市本郷2-1-1。

受付日：2013年4月9日，採択日：2013年5月14日。

Table 1. Laboratory Data

Hematology		Serology	
RBC	348 × 10 ⁴ /μl	CRP	1.55 mg/dl
Ht	22.3%	IgG	1,071 mg/dl
Hb	8.8 g/dl	IgA	87 mg/dl
WBC	3,460/μl	IgM	37 mg/dl
Neu	88.2%	CEA	2.1 mg/dl
Eos	0.9%	CA125	44.2 U/ml
Mono	4.3%	SCC	0.7 ng/ml
Lymph	6.6%	CYFRA	5.5 ng/ml
PLT	24.5 × 10 ⁴ /μl	NSE	7.6 ng/ml
Biochemistry		sIL-2R	697 U/ml
TP	5.8 g/dl	MPO-ANCA	(-)
Alb	2.8 g/dl	PR3-ANCA	(-)
BUN	15 g/dl	β D glucan	<6.0 pg/ml
CRE	0.50 mg/dl	<i>Cryptococcus</i> Ag	(+)
Na	141 mEq/l	EBV-VCA-IgG	4.2 (+)
K	4.8 mEq/l	EBV-VCA-IgM	1.0 (+)
Cl	97 mEq/l	EBV-EADR-IgG	<10
AST	75 IU/l	EBV-EBNA	×10
ALT	49 IU/l		
LDH	281 IU/l		

**Figure 1.** A chest radiograph shows multiple nodules in the bilateral fields.

方で Ellman らが MTX 投与中の RA 患者に発症したリンパ腫を初めて報告し,¹ それに続いて同様の症例報告が数多くされるようになった。現在では MTX 関連リンパ増殖性疾患 (methotrexate-associated lymphoproliferative disorders : MTX-LPD) の名称で認知されている。今回我々は、MTX 内服中の RA 患者において MTX-LPD の中でも稀とされるリンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid

granulomatosis : LYG) を発症した症例を経験したので、報告する。

症 例

症例：73 歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：53 歳 RA。

家族歴：母 糖尿病。

喫煙歴：なし。飲酒歴：なし。

現病歴：RA に対して約 20 年前から近医に通院，プレドニゾロンを長期内服しており，当院初診の 14 か月前から MTX (3 mg/週) の内服が開始された。2012 年 6 月，腹痛を主訴に当院消化器内科を受診。上部消化管内視鏡検査で胃潰瘍と診断されたが，その際に撮影された腹部 CT で左下葉に辺縁不整な 4 cm 大の腫瘤影および両肺に多発結節影，肝にもリング状に造影される結節影を認め，肺癌の疑いで当科紹介となった。

初診時現症：身長 150.0 cm，体重 36.9 kg，BMI 16.4，血圧 118/81 mmHg，脈拍 94 回/分・整，体温 36.8℃，経皮的動脈血酸素飽和度 97% (室内気)。表在リンパ節触知せず，呼吸音正常，心雑音聴取せず。RA に伴う軽度の関節変形を両手指に認めるが，関節の圧痛，腫脹はなし。

検査成績 (Table 1)：正球性貧血を認め，Alb の低下および AST, ALT, LDH, CRP の軽度上昇を認め，腫瘍マーカーでは CA125, シフラに加えて sIL-2R が軽度上昇し

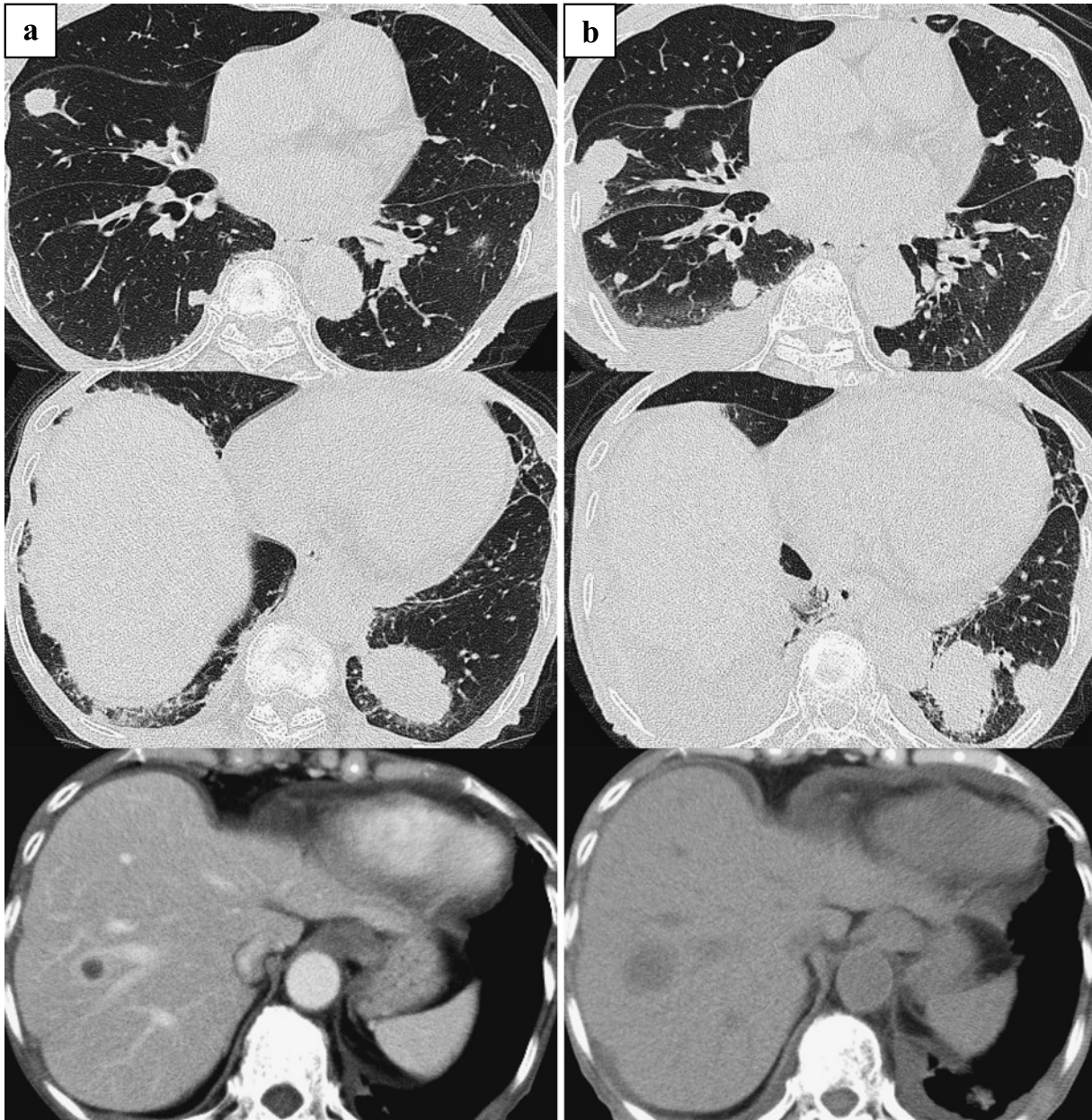


Figure 2. (a) Chest CT scans obtained on the initial visit show multiple nodules in the bilateral lobes. (b) Two months after the initial visit, the nodules had increased, and new lesions and pleural effusion had appeared.

ていた。CEA, SCC, NSE はいずれも正常範囲内で、クリプトコッカス抗原が陽性であった。

胸部 X 線 (Figure 1) : 両肺野に多発結節影を認めた。

胸部 CT (Figure 2a) : 左 S¹⁰ に辺縁不整な 41×34 mm 大の腫瘤影を認めた。縦隔条件で腫瘤影の大部分は造影されなかった。両肺野には気管支血管束に沿って結節影が散在していた。縦隔リンパ節の腫大は認めなかった。肝 S8 にもリング状に造影される 1 cm 大の結節影を認めた。

fluorodeoxyglucose (FDG)-PET : 左 S¹⁰ の腫瘤影には

SUV (standardized uptake value) max 5.9 の FDG 集積を認め、両肺の多発結節影、肝の結節影にも集積がみられた。

経過 : 初診時の画像所見から左 S¹⁰ 原発の肺癌および肺内転移、肝転移を鑑別に挙げたが、肺門・縦隔リンパ節の腫大が目立たない点是非典型的であった。また血清中のクリプトコッカス抗原が陽性であり、イトラコナゾール (itraconazole : ITCZ) 200 mg/日の内服を開始したが、画像所見の変化なく、肝の結節影を含めた全ての病変をクリプトコッカス感染で説明することも難しいと

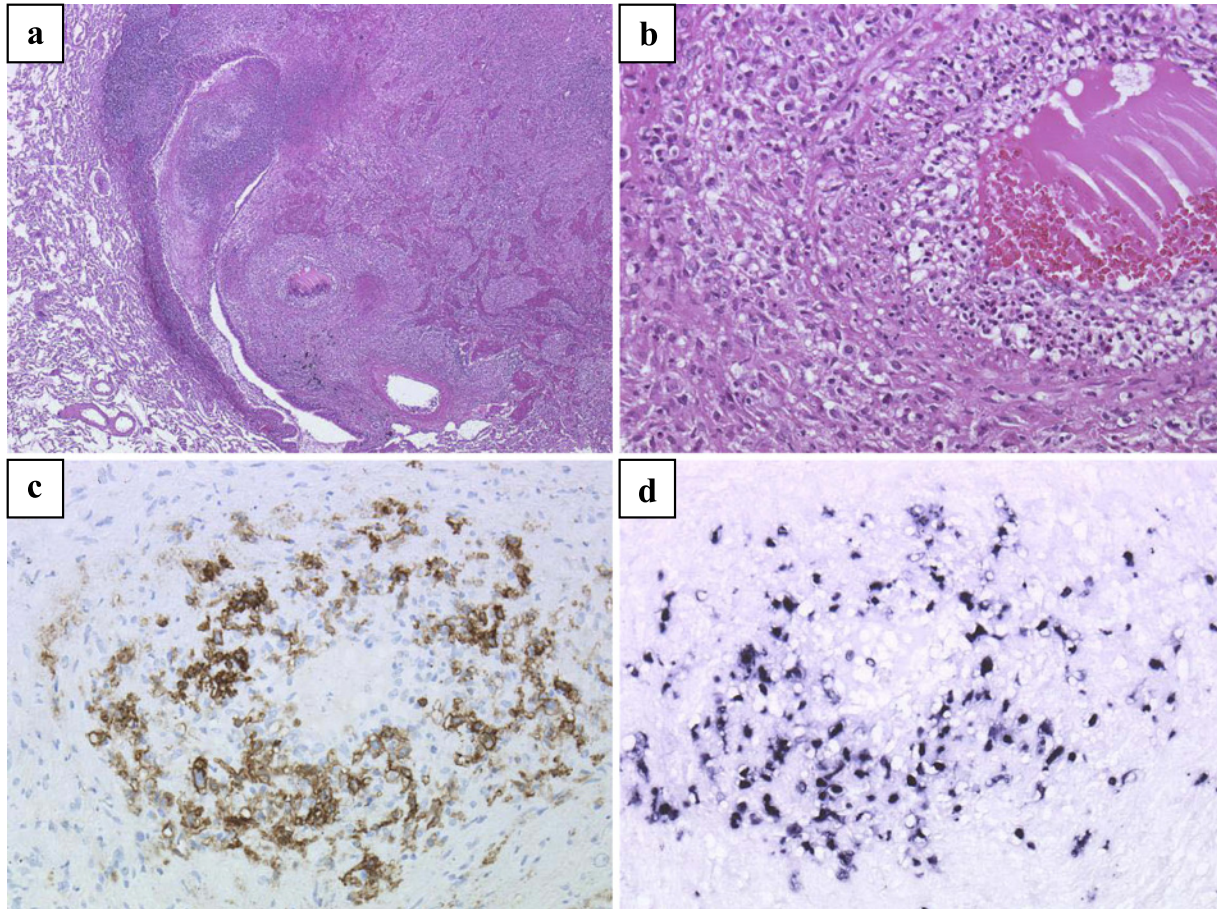


Figure 3. Histological findings. (a), (b) A section of vascular infiltration reveals angiocentric and angiodestructive lesions with polymorphous cells (H.E. stain). (c) The immunostaining findings of lymphocytes were positive for CD20 (d) and EBV-encoded small RNA *in situ* hybridization.

判断し、内服は6週間で中止した。確定診断のために経気管支生検を施行し、続いてCTガイド下肺生検、エコーガイド下肝生検を施行したが、診断には至らなかった。初診から2か月が経過後のCT (Figure 2b) では、各々の陰影が増大し、新たな結節影も出現、右側には胸水貯留もみられるようになった。胸腔鏡下肺生検を施行し、右下葉の病変を採取した (Figure 3)。組織像は、血管中心性かつ破壊性に小型から大型の多彩な形態を示すリンパ球、組織球が浸潤をきたしており、壊死の所見も伴っていた。小型リンパ球はCD3陽性であり、非腫瘍性の反応性T細胞と考えられた。大型化したリンパ球はCD20陽性、Epstein-Barr virus-encoded small RNA *in situ* hybridization (EBER-ISH) 陽性であったことから、EBV陽性B細胞と判明した。反応性リンパ球を伴い、EBER陽性大型リンパ球が血管周囲を主体に浸潤し、血管を破壊する特徴的組織像から、LYGと診断された。MTXを内服中であったことから、MTX-LPDである可能性を考慮して内服の中止で経過をみたところ、肝の陰影も含

めて速やかに縮小傾向を認めた。MTXを中止して約1か月後に関節症状の悪化がみられたため、tacrolimus 1 mg/日の内服を開始した。半年が経過した時点で完全寛解には至っていないが、残存している陰影はいずれも縮小傾向にある。今後も再燃の有無を慎重に経過観察していく予定である。

考 察

LYGは、1972年にLiebowらが初めて提唱した疾患概念であり、²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みられ、リンパ球の浸潤部位における壊死所見を組織像の特徴とするリンパ増殖性疾患である。病変は肺に好発し、次いで皮膚、中枢神経に多くみられるが、³リンパ節や脾臓に発生することは稀とされている。⁴本症例でみられた肝への発生も、Katzensteinらの剖検例では72例中21例 (29%) に認めている。⁵LYGの発症機序は明らかにはなっていないが、多くの症例でEBV感染を示唆する所見が認められること

からEBVの関与が考えられている。^{6,7} LipfordらはEBV陽性細胞数と組織学的なgradeが相関することを報告し、⁸ 新WHO分類ではEBV陽性細胞数、組織形態および壊死の程度から、LYGをgrade 1~3に分類している。⁹ grade 3に関してはほぼ悪性リンパ腫として扱われており、実際にLYG全体の平均生存期間は14か月と予後不良であることから、良性疾患とは言い難い。⁵ 本症例ではEBV陽性細胞数は180個/HPFと多くみられ、その点においてはgrade 3に該当した。しかし、組織形態学的には悪性リンパ腫に相当する程度の細胞異型性はみられなかったため、総合的にgrade 2と診断した。確定診断に至るまでに経気管支生検、CTガイド下肺生検およびエコー下肝生検を施行したが、いずれの検体も大部分を壊死組織が占め、一部にリンパ球、好酸球、組織球などの炎症細胞の集簇がみられたが、異型細胞や血管内浸潤などの特異的な所見は認めなかったことから、これらの標本でLYGの診断に至ることは、後から振り返っても困難であった。これまでの報告でも経気管支生検による診断は困難とされており、¹⁰ LYGに特徴的な血管中心性、破壊性などの病理所見を微小検体から把握することは難しいものと推測される。その点を考慮すると、過去に経気管支生検などの微小検体で診断された悪性リンパ腫の中には、細胞異型性の強いLYG grade 3の症例が含まれている可能性もある。

本症例はMTX内服中に発症したLYGであり、内服中止のみで病変の縮小消失傾向を認めたことから、MTX-LPDに含まれると考える。MTX-LPDは、1991年にEllmanらが報告して以来多数の報告例があり、2008年のWHOリンパ系腫瘍分類においては、免疫不全関連リンパ増殖異常症の中の、他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症の1疾患として位置付けられている。MTX開始からLPD発症までの平均期間、総投与量は、Salloumらが30か月、1500 mg、¹¹ Hoshidaらが54か月、980 mgと報告しているが、¹² 本症例は14か月、165 mgと過去の報告と比べると短期間、少量であった。MTX-LPDの組織学的病型は、diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)とHodgkinリンパ腫が半数以上を占めるとされる。¹² LYGに関しては稲葉らの報告例があるが、¹³ 非常に稀である。治療はMTXの中止が原則であり、それのみで寛解に至ることもあるが、寛解に至らず悪性リンパ腫としての化学療法を必要とする症例も多い。MTXの中止による反応性が症例により異なる理由は明らかではないが、EBV陽性例では寛解する症例が多いことが報告されている。¹⁴ 前述したように、悪性リンパ腫として診断されている症例の一部にはLYG grade 3の症例が含まれている可能性があり、一般的にLYG grade 3はほぼ悪性リンパ腫として扱われるものの、MTX-LPDとして発症し

た場合にも同じ扱いとしてよいか、両者でMTX中止による反応性に違いはないか、今後検討していく必要がある。その意味では、MTX-LPDの肺病変を疑う症例には積極的に胸腔鏡下肺生検を施行することが望まれる。

結 語

今回我々は、胸腔鏡下肺生検で診断した、MTX-LPDとして発症したLYGの症例を経験した。MTXを内服している患者に接する機会は年々増加しており、本疾患に対する十分な認知が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理組織診断について貴重なご助言をいただきました日本赤十字社医療センター病理部、武村民子先生に深謝いたします。

本稿の要旨は第166回日本肺癌学会関東支部会において報告した。

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. Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol*. 1972;3:457-558.
3. 富地信和. リンパ腫様肉芽腫症 (LYG) の病理. 病理と臨床. 1999;17:148-153.
4. Jaffe ES, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis: pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surv*. 1997;30:233-248.
5. Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer*. 1979;43:360-373.
6. Katzenstein AL, Peiper SC. Detection of Epstein-Barr virus genomes in lymphomatoid granulomatosis: analysis of 29 cases by the polymerase chain reaction technique. *Mod Pathol*. 1990;3:435-441.
7. Guinee D Jr, Jaffe E, Kingma D, Fishback N, Wallberg K, Krishnan J, et al. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:753-764.
8. Lipford EH Jr, Margolick JB, Longo DL, Fauci AS, Jaffe ES. Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood*. 1988;72:1674-1681.
9. Koss MN, Harris NL. Lymphomatoid granulomatosis. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink K, et al, eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology & Genetics Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004:92-94.
10. Pisani RJ, DeRemee RA. Clinical implications of the

- histopathologic diagnosis of pulmonary lymphomatoid granulomatosis. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:151-163.
11. 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.
 12. 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.
 13. 稲葉 恵, 牛島 淳, 平田奈穂美, 最勝寺哲志, 北岡光彦, 吉永 健. 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. *日呼吸会誌.* 2011;49:597-601.
 14. 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.