

## [症例報告]

## 臨床的にメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患と診断された1例

外科

下田 篤史, 谷 悠真, 岡野 由佳, 村田 年弘

**要旨** 関節リウマチに対してメトトレキサート(methotrexate, 以下, MTX)は重要な治療薬であるが, 稀にメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患(methotrexate-related lymphoproliferative disorders, 以下, MTX-LPD)を起こすことがある。症例は77歳女性。関節リウマチに対してMTX内服中であったが, 呼吸困難にて当院呼吸器内科へ紹介。多発肺腫瘍を認め当初は肺癌の終末期と思われた。MTX-LPDの可能性を考えMTX内服を中止したところ, 呼吸困難感の消失, 継時的に腫瘍の縮小も得られ, 血液検査での可溶性IL-2レセプターの上昇も含め臨床的にMTX-LPDと診断した。MTX内服中の患者に肺腫瘍が出現した際には, 本疾患も鑑別にあげることが重要と思われた。

**Key words** : メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患, メトトレキサート, 関節リウマチ

## はじめに

MTX-LPDは1991年に報告されて以降, 多くの報告がされるようになった。今回われわれは, 病理学的な診断はついていないが, MTXを中止することで縮小・消失を得られた多発肺結節を有するメトトレキサート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: 77歳、女性。

主訴: 呼吸苦。

既往歴: 慢性関節リウマチ, 左右外反拇趾に対する足趾形成術, 子宮筋腫。

生活歴: 喫煙歴なし。

内服: プレドニゾロン 3mg/day, メトトレキサート

8mg/week (25年前より内服)

## 現病歴:

当院にて関節リウマチに対して治療中。咳嗽, 喘鳴を主訴に近医受診。吸入薬などの治療をされていたが改善無く, 胸部単純レントゲンにて両肺に腫瘍影を認め当院呼吸器内科紹介。受診時, 呼吸不全にて当科紹介, 入院の方針となった。

入院時身体所見: 身長 156cm, 体重 50kg, 血圧 131/80mmHg, 脈拍 120回/分, SpO<sub>2</sub> 89% (room air)

呼吸音では背側に捻髪音を聴取。

入院時検査所見: 胸部X線写真にて右上肺野に5cm大腫瘍影を認め, 両肺野に多発小結節も認めた。また, 少量の右胸水貯留も認めた(図1)。

胸部CTでは, 右肺上葉に77mm大充実性腫瘍

---

Clinically Diagnosed methotrexate-related lymphoproliferative disorders: Case Report  
Surgery

Atsushi Shimoda, Yuma Tani, Yuka Okano, Toshihiro Murata

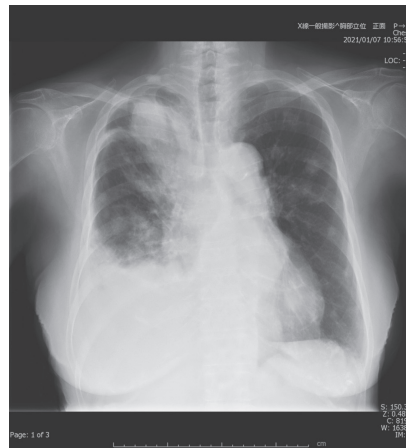


図1 入院時胸部レントゲン 右肺上葉腫瘍，両肺多発陰影，右胸水を認める

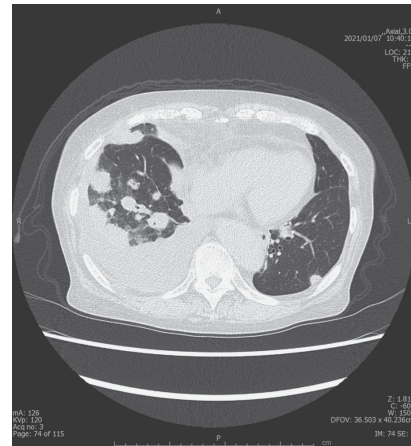
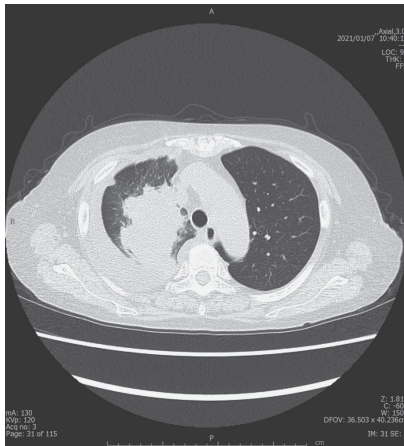


図2 入院時胸部 CT 右肺上葉 77mm 大腫瘍，両肺多発結節影，右胸水

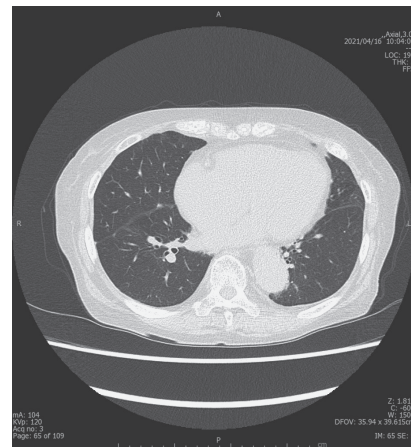
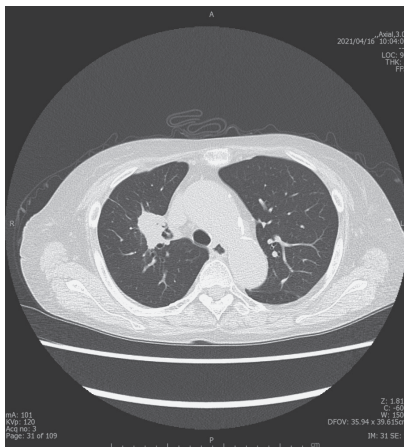


図3 退院後3ヶ月 右肺上葉腫瘍は縮小傾向，両肺多発結節影は消失

を認め、両側肺内に多発する小結節を認めた(図2)。また、気管分岐下リンパ節に腫大を認めた。

以上より当初は右上葉肺癌、多発肺内転移、リンパ節転移、癌性胸膜炎の診断であった。確定診断をつけるため、気管支鏡による組織生検を提案したが、希望されずBSCの方針となった。

入院後の経過：入院し呼吸苦緩和の可能性を期待し、右胸水穿刺施行。900ml漿液性胸水を採取し細胞診・セルブロック検査へ提出。胸水穿刺後も呼吸苦の改善は認めなかった。入院後3日目よりMTXを中止し、その後より呼吸苦はやや改善した。入院後7日目に外注血液検査として提出していた可溶性IL-2レセプター(sIL-2R)が5319U/mLと上昇していたため、MTX-LPDの可能性も考えられた。しかし、胸水セルブロックにて大型の異形細胞を認め、CD3、CD20、CD68染色にてモノクローナル

な増殖はなくlymphomaは否定的であった。さらにAE1/3陽性、TTF-1陰性、p40陰性にて原発巣の特定はできないがcarcinomaの診断となった。自宅での療養を希望されていたため、入院後11日目に在宅酸素を導入し退院となった。

退院後の経過：退院後3か月後の外来にてHOT離脱を確認。CTでは右肺上葉の腫瘤は45mm大に縮小し、多発肺結節も縮小や消失を得られていた(図3)。可溶性IL-2レセプターは513U/mLに減少しており、経過から肺癌ではなく、MTX-LPDと診断した。その後も3か月から半年ごとに外来にて経過をみており、可溶性IL-2レセプターは正常値まで改善(図4)。その後原発巣と思われる右肺上葉の腫瘤はさらに縮小し線維化とみられる瘢痕陰影を残すのみとなった(図5)。初診から3年6か月時点で再発は認めていない。

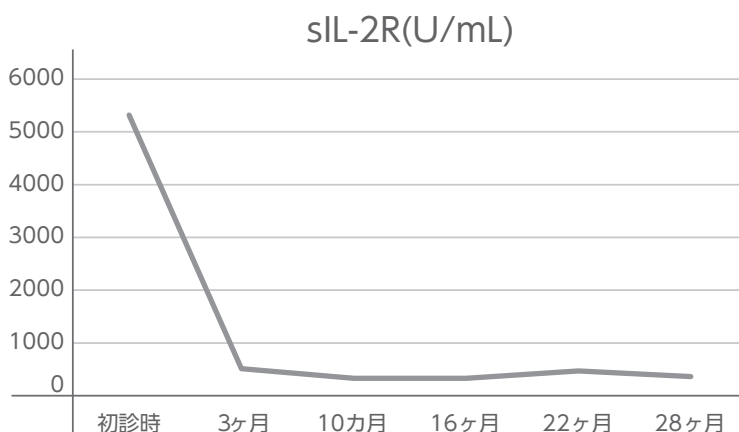


図4 治療開始後のsIL-2Rの推移

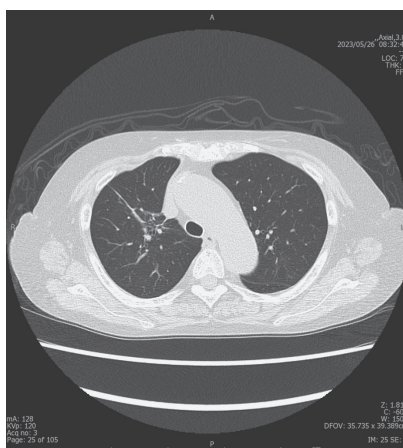


図5 治療開始後2年4ヶ月後 右肺上葉腫瘤は瘢痕化

## 考 察

MTX-LPD は 1991 年に Ellman<sup>1)</sup>らによつてはじめて報告され、関節リウマチに対して MTX が使用されるにつれ報告が増加し、疾患概念として確立した。2017 年の WHO 分類では、「その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患 (Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders : OIIA-LPD)」の 1 つに分類されており、関節リウマチ治療におけるガイドラインにおいては MTX の重篤な副作用の一つとして挙げられている。

伊藤ら<sup>2)</sup>は MTX-LPD におけるリンパ腫の発生部位として、リンパ節が 31% と最も多く、リンパ節以外の部位では頭頸部が 24%、胸部が 15%、腹部が 14% であったと報告している。

MTX-LPD の報告は多くされているが、肺病変を認めた症例は多くなく、肺原発の症例はさらに稀である。Hoshida ら<sup>3)</sup>は、MTX-LPD48 例のうちで肺原発とされるものは 4 例と報告している。その後、米井ら<sup>4)</sup>が MTX-LPD のうち肺単一臓器の病変で検索、20 例の報告をまとめており、多くは多発肺病変であったとしている。

また、吉原ら<sup>5)</sup>は MTX-LPD27 症例のうち、「MTX 中止のみで LPD が寛解し、以後 LPD の再発なしの予後良好群」と「予後非良好群」とを比較し、関節リウマチ発症年齢、LPD 発症年齢、MTX 開始から LPD 発症までの期間、臨床病期、病理組織像、EBER-ISH 陽性率においては有意差を認めなかったが、LPD 発症時の可溶性 IL-2 レセプター値が予後良好群では 622 ~ 3100U/mL (平均 1662 U/mL) と有意に低かったと報告している。本症例では MTX-LPD 発症時の可溶性 IL-2 レセプター値が 5319U/mL と高値であったため、今後も慎重に経過観察する必要があると考える。

## 結 語

今回われわれは、臨床的に MTX-LPD と診断した症例を経験した。関節リウマチに対して MTX 内服中の患者に、悪性を疑う肺腫瘤影が出現した際には、MTX-LPD の可能性も考慮し精査を進める必

要がある。

## 参考文献

- 1) Ellman MH et al : Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. J Rheumatol 18 : 1741-3, 1991
- 2) 伊藤 良太, 平田 泰, 他 : メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患による横行結腸穿孔の 1 例. 日臨外会誌 79 : 831-9, 2018
- 3) Hoshida Y, Xu JX, et al : Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis : clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. J Rheumatol 34 : 322-31, 2007
- 4) 米井 彰洋, 森山 裕一 : 原発性肺癌との鑑別が困難であったメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 1 切除例. 日呼外会誌 33 : 723-9, 2019
- 5) 吉原 良祐, 上藤 淳郎, 他 : メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 27 症例の臨床像. Clin Rheumatol Rel Res 29 : 164-72, 2017