

関節リウマチの経過中，メトトレキサート 関連リンパ増殖性疾患を発症した1例

かわ 川 上 誠¹⁾ いけ 池 田 登²⁾

キーワード：関節リウマチ，MTX-LPD

要 旨

メトトレキサート (MTX) で治療されている関節リウマチ患者に MTX 関連リンパ増殖性疾患 (Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorder, MTX-LPD) が併発した症例を経験した。

症例は76歳女性の関節リウマチ (RA) 患者である。主訴は食欲不振。MTX は平成21年より9年間服用をしていた。

受診時には AST, ALT, LDH, CRP の上昇, および Alb の低下が認められていたため, 単純 CT 撮影を施行した。CT 所見は, 肝右葉に膿瘍様陰影を認めた。そこで, 専門病院へ紹介となった。

専門病院で肝生検検査が施行され, その結果, MTX-LPD の診断を得た。

関節リウマチ治療に広く用いられる MTX の副作用として, MTX-LPD は, 他の副作用同様, 見逃してはならないと改めて留意する必要がある。

症 例

患者 76歳, 女性。

主訴 食欲不振

現病歴 数十年来, 関節リウマチ治療を継続している。2017年7月, 食欲不振で, 同居している夫と外来を受診 (図1, 2)。

現症

血圧 102/73 mmHG 脈拍 75/min

SPO₂ 94% 体温 37.3℃

眼瞼結膜 貧血なし 眼球結膜 黄染なし

下肢 浮腫なし Pitting edema なし

メトトレキサート (MTX) を平成21年より内服入院時検査 (表1) AST, ALT, LDH, CRP の上昇, Alb の低下を認めた。単純 CT 撮影では, 肝右葉に膿瘍様所見を呈する陰影を認めた (図3)。

肝臓疾患専門病院へ紹介した。同病院にて肝生

Makoto KAWAKAMI et al.

1) JCHO 玉造病院リウマチ科 2) 同 整形外科

連絡先: 〒699-0293 松江市玉湯町湯町1-2

JCHO 玉造病院リウマチ科



図1 患者胸部正面レントゲン写真



図2 患者両手関節レントゲン写真

表1 入院時検査

AST	133 IU/L	BUN	18.0 mg/dL
ALT	45 IU/L	CRE	0.64 mg/dL
LDH	757 IU/L		
ALP	415 IU/L	WBC	9600
CHE	174 IU/L	RBC	490
γ-GT	48 IU/L	HGB	16.3 g/dL
T-Cho	202 IU/L	HCT	48.8 %
TP	6.6 g/dL	PLT	177000
CRP	8.68 mg/dL	LYMPH	10.6 %
Alb	3.6 g/dL	MONO	4.9 %
Na	135 mmol/L	NEUT	83.6 %
K	4.3 mmol/L	EOS	0.0 %
Cl	100 mmol/L	BASO	0.9 %
Glu(食後3h以上)	127mg/dL		

検検査が施行され、MTX 関連リンパ増殖性疾患 (Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorder, MTX-LPD) と診断された。

以後の治療につき、血液疾患専門医へコンサルトしたところ、MTX の中止と定期的に陰影をフォローするように指示され、CT にて経過を追っている。腫瘍は徐々に退縮している (図3)。

一方、MTX が使用できないため、現在、RA 活動性が再燃し、関節痛に苦慮する結果となっている。

考 察

関節リウマチは、原因の解明されていない疾患の一つである。それ故、抗リウマチ薬として検討されてきた多くの内服薬、注射薬に大きな有効性を求めることは困難であった。しかしながら、1999年 MTX が RA に対して適応となり、以後の治療の中心を担うようになってきている。MTX は適応当初は、8 mg/週が上限であったが、2011年より16mg/週までの投与が可能となっている。薬による肝機能障害は頻繁に認められ、用量依存性と考えられている。県内の患者の年齢が、全国の患者の年齢より高いことから、16mg/週の full dose を投与している患者は、現在、当科にはいない。高齢者へ投与する場合には、低用量 (4 ~ 6 mg/週) から始め、内服開始3週間程度で肝機能検査を施行したりしている。検査に異常があれば、減量の対象であるし、異常がなければ、症状に応じて増量も考慮しなければならない。その他、MTX の副作用で有名なものに間質性肺炎がある。この副作用は、以前、新聞にも掲載され、患者の不安を煽ることになったが、実際に副作用が出現してくるのは、約1%の患者で、その副作用も基

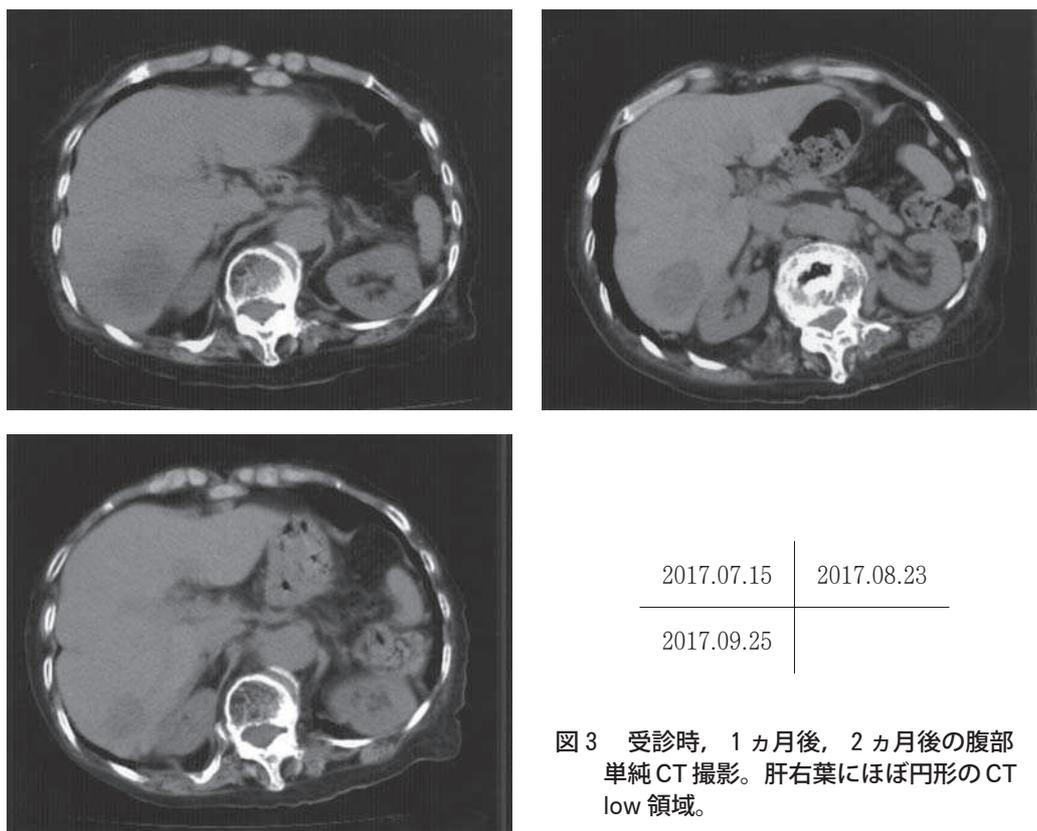


図3 受診時, 1ヵ月後, 2ヵ月後の腹部単純CT撮影。肝右葉にほぼ円形のCT low 領域。

本的に内服を中止することによって改善をきたす場合がほとんどである。故に、これら二つのMTX副作用、肝機能障害と間質性肺炎は前者は定期的な採血検査によって、後者は自覚症状と胸部レントゲン撮影によって、比較的早めに診断に至り、加療することが可能であろうと考えられる。

しかしながら、今日、第3の副作用とも言うべき疾患が話題になっている。即ち、MTX-LPDである。今回、外来にて偶然見つけることができた。

ほぼ30年前の話になるが、本邦で1999年MTXがRA治療の適応となる以前、既に欧米でMTXが使用されていた。それ故、適応外であることを承知の上で、RA患者の了解の下、処方を行っていた。当時のMTXは一錠2.5mg規格であって、低薬価であった。しかしながら、適応外疾患への投与であるため、適当な病名が必要になる。その

病名が「悪性リンパ腫」であった。今問題となっているMTX-LPDを考えると、治療薬であるべきMTXがリンパ腫を引き起こしている状況になんとも因果を感じてしまうのは私だけではないだろう。

さて、MTX-LPDは、MTX投与中の患者に発生するリンパ増殖性疾患である。同疾患は、1991年初めて報告されている¹⁾。MTX-LPDの特徴的なことはMTXの投与中止によって、腫瘍退縮がおこり、寛解が得られる症例が存在することである(図4)。特にEpstein-Barr virus (EBV)陽性症例で寛解率が高い。RAではMTX使用の有無に関わらず、一般人口と比べて約2~4倍程度リンパ腫の合併が多い。その原因として、RAに伴う免疫異常、EBV感染とMTX等の治療薬による免疫低下などが挙げられているが、他の原因を含め複合的な要因が関与している可能性があ

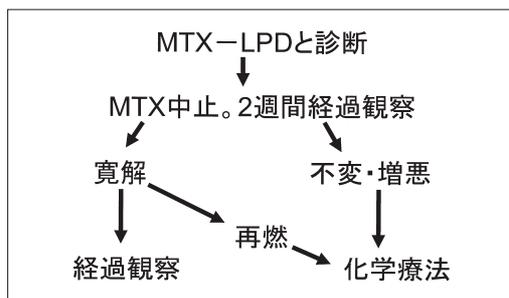


図4 MTX-LPDの治療方針

る^{2,3)}。

MTX-LPDは主にリンパ節外症状であるため、一般のリンパ腫にありがちな「リンパ節がゴリゴリ触れる」などと言う臨床表現はあまりない。そ

れゆえ、実際には主要臓器に腫瘍があったとしても、臨床医がそれを見つけられる機会は多くない。しかしながら、怪しい影を発見された場合には、最悪の事態を考えて専門医へのコンサルトや紹介が必要であることは言うまでもない。

謝 辞

肝生検検査を含む精査ならびに病理診断を行って頂きました松江市立病院 兼村恵美子先生、吉田学先生、今後の加療についてご教授頂きました松江赤十字病院 遠藤章先生に深謝致します。

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: 1741-1743, 1991.
- 2) Tokuhira M, Watanabe R, Nemoto T, et al. Clinicopathological analyses in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative diseases and rheumatoid arthritis. *J Leukemia & Lymphoma* 53: 616-623, 2012.
- 3) Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J, et al. Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *European J Haematology* 91: 20-28, 2013.