

症例報告

メトトレキサート休薬で咽頭病変が消失したリンパ増殖性疾患

高橋 克昌¹

1 群馬県高崎市高松町 36 独立行政法人国立病院機構高崎総合医療センター耳鼻咽喉科

要 旨

メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (methotrexate-associated lymphoproliferative disorders, MTX-LPD) は、関節リウマチのキードラッグであるメトトレキサート (MTX) 内服で生じるが、MTX の休薬のみで、すみやかに腫瘍が消失することが多い。診断には病理検査が必要で、組織生検目的に耳鼻咽喉科に紹介されるが、生検前に MTX を休薬した結果、生検時には病変が消失し、診断を確定できなかった症例を経験した。MTX-LPD が疑われたら、休薬より先に生検するべきである。病変が消失し、確定診断が得られない疑い例として経過観察中に、悪性リンパ腫が発症した症例も経験した。MTX 休薬のみで病変が消失しても安心せず、再発に備えた慎重な経過観察が必要である。

文献情報

キーワード：

メトトレキサート、
リンパ増殖性疾患、
休薬

投稿履歴：

受付 令和2年11月2日
修正 令和2年11月18日
採択 令和2年12月3日

論文別刷請求先：

高橋克昌
〒370-0829 群馬県高崎市高松町36
独立行政法人国立病院機構高崎総合医療
センター耳鼻咽喉科
電話：027-322-5901
E-mail: k-takahashi3960@takasaki-hosp.jp

緒言

メトトレキサート (methotrexate, MTX) は免疫抑制効果があり、関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) の治療薬として広く普及している。近年、MTX 投与による悪性リンパ腫の報告が増加し、世界保健機関が定める腫瘍組織型分類のための国際的標準規約 (WHO 分類) 第3版 (2001年) では、メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (methotrexate-associated lymphoproliferative disorders, MTX-LPD) と定義され、広く知られるようになった。その後、MTX のみならず、他の免疫抑制薬 (生物学的製剤、カルシニューリン阻害薬、JAK 阻害薬など) による同様の病態が明らかになり、現在の WHO 分類 (第4版, 2008年) では、他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患 (other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders) として広い概念に改訂された。しかし、MTX の処方数が圧倒的に多いため、今でも MTX-LPD の通称が使われている。¹

MTX-LPD の発生原因は不明だが、「MTX を中止後に退縮する症例では MTX の関与が疑われる」と一般社団法人日本リウマチ学会が声明を表明している。¹ RA 患者にリンパ組織増大がみられた場合、診断もかねて MTX の休薬が推奨され、² 多くの症例 (40-60%) では2週間以内にリンパ節が縮小する。³ たとえ病理診断が悪性リンパ腫であっても、抗癌剤治療を要さず MTX 休薬だけで治癒する、不思議な経過をたどる。

MTX-LPD は、口腔咽頭病変、肺病変、皮膚病変などの節外病変を伴う頻度が高く (40-50%)、さらに生検による病理診断が必須なため、耳鼻咽喉科への紹介が推奨されている。² しかし最近では、MTX-LPD の診断を疑った時点でま

ず休薬し、その後に耳鼻咽喉科へ紹介されることが多い。耳鼻咽喉科医が初診する時点で、すでに病変が消退していることがある。過去3年に経験したMTX-LPDの3症例について、生検の時期と病理診断結果について考察する。

症例

症例1

76歳女性。1ヶ月前から増強する咽頭痛で受診、舌根扁桃に表面平滑な腫瘍を認めた。RAのため、4年前からMTX

を内服していた。画像検査にて舌根にFDG-PETの強い集積と、淡い集積を伴う小さい右頸部リンパ節を指摘された(図1A, D)。舌根より生検し、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)の病理診断となった。in situ hybridization法にて病理標本からEBウイルスsmall RNA(EBER-ISH陽性)が検出された(MTX-LPD 確実例)。MTX-LPDの診断後、MTXを休薬すると腫瘍は劇的に縮小し、休薬後1ヶ月で完全に消失した。経過観察した3年後の現在も、再増大は認められない(図2上段)。

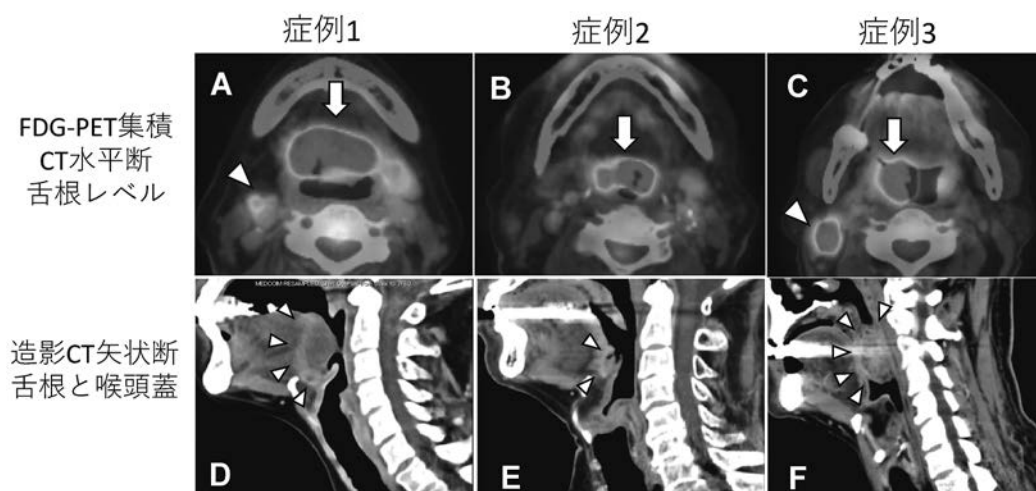


図1 各症例の画像検査

上段(A-C): FDG-PET画像, 舌根レベルにおける水平断で, 舌根の腫瘍に集積が認められる(矢印)。症例1と3では頸部リンパ節にも集積が認められる(矢頭)。下段(D-F): 造影CT画像, 舌根と喉頭蓋が見える矢状断で, 矢頭は腫瘍の範囲と大きさを表す。左列は症例1, 中列は症例2, 右列は症例3を示す。

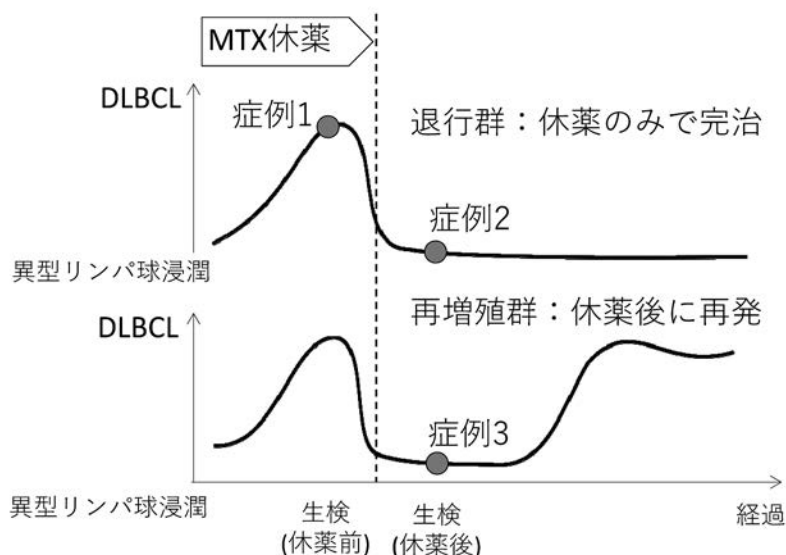


図2 経過中における生検の時期と病理診断

横軸は発症からの経過を表し, 縦軸は病理悪性度を示す。悪性度が高いとDLBCL(diffuse large B cell lymphoma), 低いと異型リンパ球浸潤を伴う反応性リンパ節を意味する。点線はメトトレキサート(MTX)休薬の時期, 丸は各症例における生検の時期を示す。症例1は休薬前に生検し, 症例2と3は休薬後に生検した。上段は, 退行群で休薬のみで完治し, 症例1と2が含まれる。下段は, 再増殖群で休薬後に再発した症例3を示す。

症例 2

65 歳男性. 数ヶ月続く咽頭痛で受診. 舌根扁桃に深い潰瘍と周堤を認めた. RA のため MTX を 2 年間で内服していた. 画像検査にて FDG-PET の強い集積を伴う舌根の腫瘍を指摘された (図 1B, E). MTX 内服歴から MTX-LPD を疑い, 初診時から休薬した. 画像検査予約と入院準備にかけた 4 週間の待機中に, 潰瘍は浅くなり, 周堤も平坦化した. 全身麻酔下に左口蓋扁桃摘出と舌根の腫瘍を広く生検したが, 病理診断は, 異型リンパ球浸潤を伴う反応性リンパ組織で, 悪性所見を認めなかった. しかし, EBER-ISH は陽性にて, MTX-LPD が強く疑われた (臨床的 MTX-LPD). MTX を休薬しつつ経過観察中, 舌根の腫瘍は完全に消失し, 2 年経過して再増大は見られていない (図 2 上段).

症例 3

70 歳男性. RA のため MTX を 2 年間で内服中に咽頭痛が生じ, MTX-LPD 疑いで紹介になった. 右口蓋扁桃に表面平滑な腫瘍を認めた. 画像検査にて FDG-PET の強い集積を伴う右口蓋扁桃の腫瘍と頸部リンパ節腫大を指摘された (図 1C, F). 前医で MTX-LPD を疑った直後, 耳鼻咽喉科への紹介前に MTX を休薬した. 画像検査の予定や他院との相談に時間がかかり, 生検までに休薬から 3 週間経過し, 生検時に腫瘍はすでに縮小していた. 病理診断は, 異型リンパ球浸潤を伴う反応性リンパ組織であったが, EBER-ISH 陽性にて, MTX-LPD が強く疑われた (臨床的 MTX-LPD). MTX を休薬しつつ経過観察中, 半年後に腫瘍の再増殖を認め, 再生検で今度は DLBCL の診断となった. 他院で化学療法を施行後 2 年, 経過観察中である (図 2 下段).

考察

MTX-LPD で発症するリンパ腫の組織型は様々である. びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) が最多であるが, それ以外にも濾胞性リンパ腫, バーキットリンパ腫などの B 細胞, ホジキンリンパ腫, 末梢型 T 細胞性リンパ腫などの T 細胞, NK 細胞を含めたリンパ球由来の腫瘍も報告されている. 悪性細胞が見当たらず, 反応性リンパ節腫脹のこともある.⁴ 組織型は様々であるが, 血液中の Epstein Barr Virus (EBV) コピー数の増加や, 組織中の EBV encoded small RNA の検出 (EBER-ISH) 率が高く, EBV 活性化の関与が疑われている.³ 本症例でも, 3 症例全てが EBER-ISH 陽性であった. MTX 投薬歴に加え, 病理検査で悪性リンパ腫の診断がついた場合は, MTX-LPD 確実例である. 一方, MTX 投薬でリンパ組織は増大したが, 休薬で縮小した症例, 病理診断では異型リンパ球浸潤に留まるが, EBER-ISH 陽性の症例は, 臨床的 MTX-LPD または MTX-LPD 疑いと呼ばれる.⁵

診断は MTX 投与歴と病理検査で決まるが, MTX-LPD の経過に注目すると, 異なる臨床パターンに分類されることが明らかになった.^{3,5} MTX 投与中に発症し, MTX 中止で消退した群 (退行群, 図 2 上段) と, MTX 中止だけでは消退せず, 後に再発して化学療法を必要とした群 (再増殖群, 図 2 下段) である. MTX 中止だけで治療が完了する退行群は 40-60% に相当すると言われている.

Tokuhira らは, 臨床症状や画像検査で MTX-LPD が疑われたにも関わらず, 病理検査では悪性像が確認されなかった症例を suspicious-LPD, その後の経過で再増殖し, 2 度目以降の病理検査で, 悪性リンパ腫が証明された症例を proven-LPD と呼んでいる.⁵

自験例を同じように群分けすると, 症例 1 は MTX 内服中に生検し, 病理診断は DLBCL の診断にて, MTX-LPD 確実例である. 経過観察 3 年で再発なく, 休薬だけで治癒

表 1 症例の詳細と分類

	症例 1	症例 2	症例 3
年齢	76 歳	65 歳	70 歳
性別	女性	男性	男性
免疫調整薬の休薬時期	生検の後	生検の前	生検の前
生検前の休薬期間	なし	4 週間	3 週間
病理診断	びまん性大細胞型 B 細胞性 リンパ腫 (DLBCL)	異型リンパ球浸潤を伴う 反応性リンパ組織	異型リンパ球浸潤を伴う 反応性リンパ組織
EBER-ISH	陽性	陽性	陽性
経過	自然消失 退行群	自然消失 退行群	消失後に DLBCL 再発 再増殖群
分類	MTX-LPD 確実例	suspicious-LPD	proven-LPD

EBER-ISH : Epstein Barr virus encoded small RNA in situ hybridization 法による EB ウイルス検出

DLBCL : diffuse large B cell lymphoma

MTX-LPD : methotrexate-associated lymphoproliferative disorders

したことから退行群に相当する(表1)。症例2はMTX休薬後に紹介され、生検したのは休薬から4週間後だった。病理診断では悪性所見が得られず反応性リンパ組織の診断であるが、異型リンパ球の浸潤かつEBER-ISH陽性にて、臨床的MTX-LPDと診断された。生検後2年経過したが再発は見られないため、退行群かつsuspicious-LPDである(表1)。これら2症例は、初診時の所見も、診断後の予後も似た臨床経過であったが、生検時期が休薬前か後かが異なるために、病理診断に悪性と良性の違いが生じたと考えられる(図2上段)。

症例3は休薬から生検までに3週間を要し、症例2と同様、異型リンパ球浸潤を伴う反応性リンパ組織の病理診断だが、EBER-ISH陽性で、臨床的MTX-LPDと診断した。MTX休薬でリンパ節が縮小したため経過観察していたが、休薬から半年後にリンパ節の再増大を認め、再度生検してDLBCLの診断に至り、ようやく化学療法を行った(再増殖群かつproven-LPD, 表1)。初回の生検時期が早ければ、当初からDLBCL(MTX-LPD 確実例)の診断が得られ、半年待たず早い時期に治療が開始されたかもしれない(図2下段)。

退行群であれば、休薬前の生検では悪性所見が得られるが、休薬後の生検では消退して良性所見になる(図2上段)。逆に再増殖群であれば、休薬後の生検で良性所見であっても、後に再発して悪性リンパ腫としての治療が必要になる(図2下段)。病理診断からは、MTX休薬のみで寛解するのか、その後に再発して悪性リンパ腫になるのかが判断できない。慎重な観察と画像診断で、臨床経過を判断し、追加の生検による病理診断の変更が必要である。⁵ 病理検査で良性所見が得られたから安心していても、再発を見逃す心配がある。慎重な経過観察と、再発に備えた準備が必要で、総説ではWaitful watchというスローガンが提唱されている。⁵

この論文では、MTX休薬から数週間後の腫瘍が消失した時期に生検すると、悪性の診断が得られず、良性の反応性リンパ組織に留まる点に着目した(図2点線より右側)。既報告では、生検後に悪性リンパ腫と診断され、その後MTXを休薬した症例がほとんどである。⁶ しかし、MTX-LPDが広く知られた近年は、学会の提言に従い、¹ まずは休薬し

てから、次に診断と治療を考える症例が増えたと思われる。2017年に発表された「3学会合意事項」では、「1. (略) MTXを中止後に退縮する症例ではMTXの関与が疑われる」かつ「2. (略) 中止しても退縮しない症例では、他の要因も関連している可能性がある」と記載されている。¹ まずはMTXを中止することが、診断に有用と誤解されている可能性がある。MTXの関与が分かっても、治療に結びつく病理診断に影響するので、生検するまで休薬は待ってもらいたい。

初回生検の病理診断では、退行群と再増殖群のどちらの群に属するか、言い換えれば、休薬だけで治るか治らないかは推測できない。注意深く経過を追跡して、再発を早期に見つけて治療することが大切である。

利益相反の開示

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文献

1. 関節リウマチ治療中に発生するリンパ増殖性疾患/リンパ腫に関する日本リウマチ学会、日本血液学会、日本病理学会合意事項について(2017年1月9日発表)。
<https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/news171013/>
2. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン2016改訂版。日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定小委員会編。羊土社、東京、2016。
3. 得平道英, 木崎昌弘. 自己免疫性血液疾患: 診断と治療の進歩 IV. 最近の話題 3. メトトレキサート関連悪性リンパ腫. 日本内科学会雑誌 2014; 103: 1660-1668.
4. 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. Eur J Haematol 2013; 91: 20-28.
5. Tokuhira M, Tamaru J, Kizaki M. Clinical management for other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. J Clin Exp Hematop 2019; 59: 72-92.
6. 犬塚絵理, 荒木幸仁, 宮川義弘ら. 頭頸部原発メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の4例. 口腔・咽喉頭科 2017; 30: 51-59.

Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorders: Drug Withdrawal Caused Pharyngeal Lesion Healing

Katsumasa Takahashi¹

¹ Division of Otorhinolaryngology, National Hospital Organization Takasaki General Medical Center, 36 Takamatsu-cho, Takasaki, Gunma 370-0829, Japan

Abstract

Oral administration of Methotrexate (MTX) for rheumatoid arthritis caused Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders (MTX-LPD), although just only drug withdrawal has a possibility to cure MTX-LPD rapidly. The purpose of consulting to the ear-nose-throat doctor (ENT doctor) is a biopsy from the lesion, and getting pathological diagnosis, whereas some patients stopped taking MTX drugs before visiting to the ENT doctor. As a result, MTX-LPD lesion disappeared rapidly, and it could not be diagnosed any more. During a follow-up examination in that case, some MTX-LPD suspected lesions developed to the malignant lymphoma. Biopsy before withdrawal of MTX is important. Moreover, carefully watching of lesions, and frequently examination of patients are really needed to MTX-LPD.

Key words:

methotrexate,
lymphoproliferative disorders,
drug withdrawal
