

症例検討

リンパ増殖性疾患を発症した RA 患者の治療

国家公務員共済組合連合会浜の町病院 膠原病内科

吉澤 誠司

(2016年 第17回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (RA) 患者は一般人口に比較して 2~4 倍の頻度でリンパ腫の合併が多いことが知られている。近年、それに加えて RA 治療のアンカードラッグとして位置づけられているメトトレキサート (MTX) 投与中にリンパ腫を含めたリンパ増殖性疾患 (MTX 関連リンパ増殖性疾患 ; MTX-LPD) が発症するとの報告があり、一部の症例では致死的となりうる重篤な副作用として認識されている。RA にリンパ増殖性疾患 (LPD) を合併した後の RA 治療薬の選択はリウマチ医にとって重要な課題である。当院で経験した MTX-LPD の症例を通じて、LPD 発症後の RA 治療に関する問題点を紹介する。

症例提示

【症例】 65 歳、女性

【主 訴】 発熱・乾性咳嗽

【現病歴】 41 歳時に関節リウマチと診断。MTX 6mg /週、PSL 3mg/日で内服加療中であった。

20XX 年 O 月から発熱・咳嗽を繰り返し、近医にて抗生剤内服加療されたが改善しなかった。

20XX 年 Y 月 40 度の高熱を認め、当科紹介受診。発熱の精査・加療目的に入院となった。

【入院時現症】 身長 144.0cm、体重 39.2kg、意識清明、BT 38.8℃、HR 100/min、BP 128/96mmHg、

頭部：眼球結膜黄染(-)、眼瞼結膜貧血(-)、頸部；リンパ節腫脹(-)、甲状腺腫 (-)

胸部：心音・呼吸音：異常なし、腹部：平坦、軟、腸音異常なし、四肢：浮腫(-)、皮疹(-)、

関節：圧痛・腫脹(-)、両手指・足指に RA による関節変形(+)、神経学的所見：異常なし

【入院時検査所見】

<Urunalysis> Prot (±), O.B.(-), Glu(-) <ESR> 1h 119 mm

<CBC> WBC 5700 / μ l, (Neu 86.7 %, Ly 3.7 %, Mo 9.4 %, Eo 0.2 %), RBC 421 \times 10⁴ / μ l, Hb 12.9g /dl, Ht 37.9 %, Plt 30.3 \times 10⁴ / μ l

<Serum Chemistry> T.P. 7.2g /dl, Alb 3.1g /dl, T-Bil 0.42 mg/dl, AST 31 IU/l, ALT 22 IU/l, LDH 308 IU/l, ALP 389 IU/l, γ -GTP 29 IU/l, Amy 41.8 IU/l, CPK 37 IU/l, BUN 22 mg/dl, Cr 1.5 mg/dl, Na 137 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 100 mEq/l, Glu 132 mg/dl

<Coagulation> PT 10.5 sec, PT-INR 0.92, APTT 33.9 sec, Fibrinogen 917.8 mg/dl, FDP 3.7 μ g/ml, D-dimer 1.1 μ g/ml

<Serology & Immunology>

CRP 31.8 mg/ml, IgG 1164 mg/dl, IgA 282 mg/dl, IgM 44 mg/dl, RF 12.3 IU/ml, ANA(-)

<Tumor marker>

CEA 2.1 ng/ml, CA19-9 <1.0 I/ml, sIL2R 4370 U/ml

【画像所見】

胸腹部造影 CT

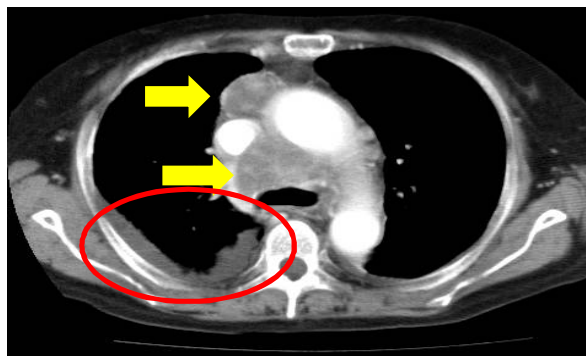
胸部

縦隔リンパ節の腫大

両側胸水

腹部

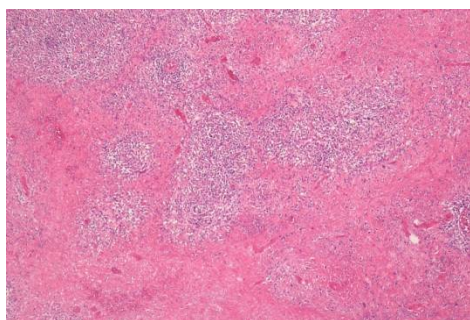
大動脈周囲のリンパ節腫大
を認めた。



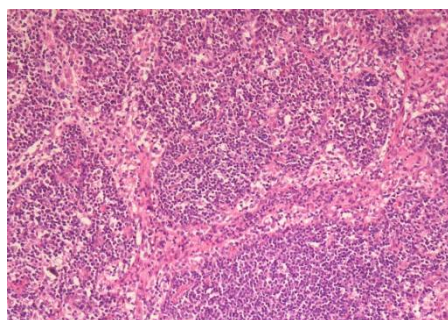
【病理組織検査】

確定診断目的に頸部リンパ節生検を施行

<HE 染色>

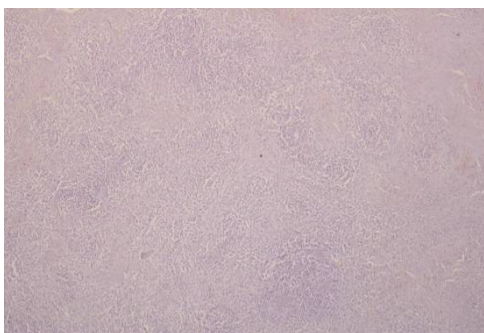


×40

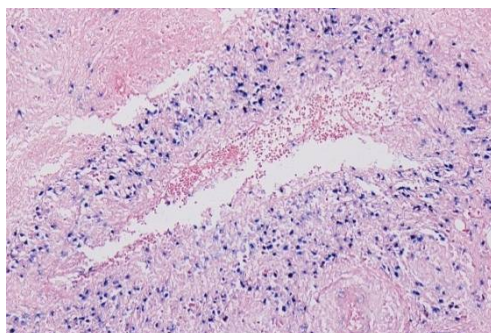


×100

<免疫染色>



CD20



EBER

HE 染色では、リンパ節内には壊死領域が多く存在し、正常の濾胞構造は崩壊していた。免疫染色で CD20(+)であり、異型性は認めなかった。EBER(+)の EB ウイルス陽性細胞が一部に集簇していた。以上より、MTX 関連リンパ増殖性疾患(MTX-LPD; Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder)と診断した。

【臨床経過】

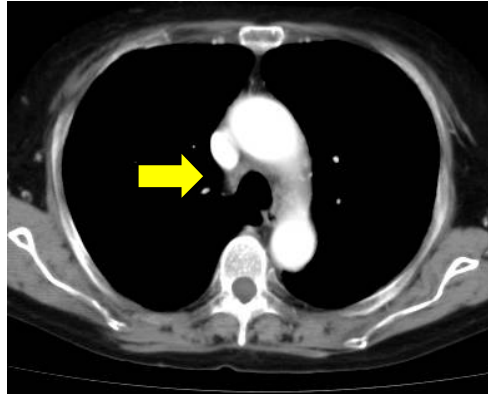
本症例は罹病期間 25 年の RA であり、MTX6 mg/週、PSL3 mgでコントロールされていた。しかし、発熱を繰り返すようになり、関節症状は悪化しなかったが、CRP が上昇。不明熱の精査目的で入院となった。胸腹部 CT で縦隔や大動脈周囲の多発するリンパ節腫大を

認め、頸部リンパ節の生検を施行。組織所見から MTX-LPD と診断した。MTX 中止のみで発熱などの症状が軽快し、リンパ節が縮小した。6 か月後の CT 検査ではリンパ節、胸水の消失を確認した。

約 5 年が経過しているが、現在まで再発はない。また RA の治療は MTX 中止後、PSL3 mg のみで治療を行っていたが、関節症状が悪化して SASP1000 mgを追加することで低疾患活動性を維持している。

<MTX 中止 6 か月後の胸部 CT>

縦隔リンパ節の腫脹、
胸水が消失している。



関節リウマチ（RA）におけるリンパ増殖性疾患（LPD）の問題

1) RA は LPD のリスクを上昇させるか？

2) RA に対する MTX および生物学的製剤は LPD を増加させるのか？

3) LPD 既往症例の RA 治療はどのように行うのか？

【解説】

RA と LPD との関連

RA 患者においてリンパ腫の発症リスクが高く、一般人口と比較して 2～3 倍と報告されており、本邦では Yamada らが約 6 倍と報告している。リンパ腫のリスクの増加が、RA そのものに関連するのか、あるいは免疫抑制治療に起因するのか、これまでも議論が繰り返されているが、近年の疫学的研究やメタ解析の結果は、治療よりも RA の病態における慢性炎症・疾患活動性がリンパ腫のリスクと密接に関連していることを示している。その他に①年齢・性別②シェーグレン症候群の合併がリスク因子と報告されているが、本邦の RA 患者において Hashimoto らは①高齢②MTX の使用③タクロリムスの使用をリンパ腫発症のリスク因子として報告している。

MTX・生物学的製剤による LPD の発症

1.MTX

自己免疫性疾患患者において、治療のため使用した MTX によってリンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) を発症することが報告されているが、乾癬、皮膚筋炎、クローン病などの散発的な報告とは対照的に、その殆どは RA である。MTX 以外の薬剤 (免疫抑制剤や TNF 阻害剤) による LPD 発生も報告されることから、MTX-LPD は 2008 年の WHO 分類では免疫不全に伴う LPD の亜群の一つである「他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患」の中に含まれている。Wolfe らや Mariette らが MTX によって LPD の発症は増加しないと報告しているように、現在のところ RA 患者に対する MTX の投与が、統計学的・疫学的に LPD の発症率を上昇させるという明確なエビデンスはない。しかし、MTX-LPD では MTX の中止のみで自然退縮する症例があることから、MTX が LPD 発症に関与していることは否定できない。本邦からは Kameda らが MTX 内服中の RA 患者において、LPD を発症した群と LPD 未発症の群の 2 群について検討し、多変量解析で MTX の平均投与量が LPD 発症のリスク因子として抽出されたと報告している。日本人で高容量の MTX の使用する場合は LPD 発症に留意が必要と思われる。

2.生物学的製剤

2012 年アメリカリウマチ学会から発表された Drug Safety Quarterly において、添付文書と市販後調査のデータをもとにして RA 患者における生物学的製剤とリンパ腫のリスクを評価している。TNF 阻害剤を使用しても RA 自体の有するリンパ腫のリスクが低下することはなく、各薬剤によるリンパ腫の標準化罹患比 (SIR: standardized incidence rate) は、インフキキシマブ 6.4, エタネルセプト 3.47, アダリムマブ 4.35, ゴリムマブ 3.8, セルトリズマブ 2.06 であった。米国やスウェーデンでのコホート研究では、RA 患者の TNF 阻害剤使用群と非使用群で比較した場合、リンパ腫の SIR に統計学的有意差は認めなかったと報告されている。メタ解析では、2011 年の Cochrane review による TNF 阻害剤以外の生物学的製剤を含めた研究があり、生物学的製剤投与群のリンパ腫発生率 (0.093%) と

DMARDs 治療による発生率 (0.091%) はほぼ同等であり、オッズ比は 0.52 (95%CI:0.17-1.66) と報告されている。生物学的製剤投与によってリンパ腫発生率が上昇するとの議論もあるが、RA 患者のリンパ腫発生が一般人口と比較して高いこと、生物学的製剤を要するような RA の高疾患活動性がリンパ腫のリスクでもあり、現時点で生物学的製剤とリンパ腫の発現リスクの有意な因果関係を示すデータは示されていない。その一方で、生物学的製剤による免疫抑制作用から、MTX と同様に LPD を誘発する可能性が示唆されており、生物学的製剤の投与中止により LPD が消退した症例もある。一部の RA 患者では生物学的製剤が LPD 発症に関与していると考えられる。

LPD 既往症例における RA 治療

LPD 既往症例における明確な治療ガイドラインはない。報告例では、LPD 発症後の治療として、様々な抗リウマチ薬が投与されているが、免疫抑制作用がないサラゾスルファピリジンやブシラミンが中心であり、ステロイドが適宜併用されている。MTX-LPD 発症のリスクがある点から、基本的に MTX は禁忌と考えられる。生物学的製剤に関しては、本邦のガイドラインでは悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者への投与は原則禁忌となっているが、MTX-LPD 発症後にエタネルセプトやトシリズマブを使用した報告がある。2015 年のアメリカリウマチ学会ガイドラインでは、エビデンスレベルが低いながらも、リンパ増殖性疾患の治療歴がある RA 患者の治療として、TNF 阻害剤よりも DMARD 併用または TNF 阻害剤以外の生物学的製剤 (アバタセプト、トシリズマブ又はリツキシマブ) の使用を推奨しており、今後の参考となると思われる。

文献

- 1) Smitten AL, Simon AT, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R45.
- 2) Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):617-22.
- 3) Kaiser R. Incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: A systemic review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8(2):87-93.
- 4) Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HN. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165(20):2337-44.
- 5) Yamada T, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31(11):1487-92.
- 6) Baecklund E, Iliadou A, Asling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):692-701.
- 7) Hashimoto A, Chiba N, Tsuno H, et al. Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol.* 2015;42(4):564-71.
- 8) Kamel OW, van der Rijn M, Weiss LM, et al. Brief report: reversible lymphoma associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Eng J Med.* 1993;328(18):1317-21.
- 9) Hoshida Y, Wu JX, Fujita S, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol.* 2007;34(2):322-31.
- 10) Gaulard P, Swerdlow SH, Harris NL, et al. Other iatrogenic immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Camp E, Harris NL, et al. eds. *World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues.* 4th ed. Lyon. IARC Press. 2008;305-1.
- 11) Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740.
- 12) Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99(11):3909-15.
- 13) Salloum R, Cooper DI, Howe G, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1943-9.
- 14) Rizzi R, Cuuci P, Delia M, et al. Spontaneous remission of "methotrexate-associated lymphoproliferative disorders" after discontinuation of immunosuppressive treatment for autoimmune disease. Review of the literature. *Med Oncol.* 2009;26(1):1-9.
- 15) Tokuhira M, Watanabe R, Nemoto T, et al. Clinicopathological analysis in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative diseases and rheumatoid arthritis. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(4):616-23.

- 16) Kameda T, Dobashi H, Miyatake N, et al. Association of higher methotrexate dose with lymphoproliferative disease onset in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1302-9.
- 17) Cush JJ, Kay J, Dao KH. Does rheumatoid arthritis or biologic therapy increase cancer risk? *ACR/DSQ/Vol.4(2)August 2012* (http://www.rheumatology.org/ACR/publications/dsq/dsq_2012_08.pdf)
- 18) Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1433.
- 19) Askling J, Baecklund E, Granath F, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risks of malignant lymphoma: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:648-53.
- 20) Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2):CD008794.
- 21) Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy. A meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(9):898-908.
- 22) Park SH, Kim CG, Kim JY, Choe JY. Spontaneous regression of EBV-associated diffuse lymphoproliferative disease in a patient with rheumatoid arthritis after discontinuation of etanercept treatment. *Rheumatol Int.* 2008;28:475-77.
- 23) Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: Results from the British society for rheumatology biologics register. *Arthritis Care Res.* 2010;62(6):755-63.
- 24) Kuroda T, Sato H, Nakatsue T, et al. Effects of a biologic agent in a patient with rheumatoid arthritis after treatment for methotrexate-associated B-cell lymphoma: a case report. *BMC research Notes.* 2014;7:229-33.
- 25) Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, et al. 2015 American College Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(1):1-25.