

MTX 関連リンパ増殖性疾患の病態と対策

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

宮村 知也

(2023 年 第 22 回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

関節リウマチ (RA) の治療は、ここ十数年で劇的に変わり、単なる疼痛の緩和から、寛解を目指すようになった。RA 治療のパラダイムシフトは、メトトレキサート (MTX) や分子標的治療薬 (生物学的製剤・JAK 阻害薬) などの治療薬剤の進歩によりなされたものである。発症早期からの積極的な治療戦略により、治療目標の寛解を達成できる患者の比率は格段に上昇した。一方、免疫抑制作用を持つ強力な薬剤の単剤あるいは併用での長期使用の結果、医原性免疫不全に関連した日和見感染症やリンパ増殖性疾患 (LPD) の発生増加が近年懸念されている。本稿では MTX 投与中に発症する LPD (MTX 関連 LPD: MTX-LPD) について解説する。

2. MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) と他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患 (OIIA-LPD)

LPD とは、“リンパ球が過剰に増殖した状態で、単一の腫瘍を指すものではなく、自然消退する良性あるいは反応性のリンパ球増殖から真の悪性リンパ腫まで含んだ概念”である。リンパ球が正常の範囲を超えて増殖した結果、リンパ節腫大、節外臓器病変、末梢血リンパ球増加症などを来した状態を指す。病理組織学的に悪性リンパ腫と診断できるような腫瘍性であることが明確な場合と、病理組織像からは反応性か腫瘍性か断定できない場合、さらには病理組織学的検査が行われずに臨床所見のみで診断されている場合とがある。

RA をはじめとする自己免疫疾患では悪性リンパ腫の合併頻度が高いことが古くから報告されている。RA 患者では Hodgkin リンパ腫、非 Hodgkin リンパ腫、骨髄腫などの造血器・リンパ組織腫瘍の頻度が一般人口に比べて高いことが、MTX などの免疫抑制作用を有する薬剤が使用される 1980 年代から報告されている¹⁻³⁾。これらの報告は、化学療法が必要となる悪性リンパ腫を対象としたものであるが、最近増加が懸念されているのは、悪性リンパ腫から反応性のリンパ球増殖までを含む LPD である。

MTX 投与中に発生する LPD は、WHO 分類第 3 版 (2001) において、MTX-LPD の名称で免疫不全関連 LPD の 1 カテゴリーとして分類され、

MTX 中止後の自然消退率が高いことが注目された。その後、MTX 以外の免疫抑制薬治療中の RA や他疾患においても同様の病態が報告され、WHO 分類第 4 版 (2008) では、その他の医原性免疫不全関連 LPD (OIIA-LPD) に名称が改められた (表 1)⁴⁾

1 Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders (原発性免疫不全症に伴うリンパ増殖性疾患)
2 Lymphomas associated with infection by the human immunodeficiency virus (HIV) (HIV感染症に伴うリンパ腫)
3 Post-transplant lymphoproliferative disorders (移植後リンパ増殖性疾患)
4 Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders (他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患: OIIA-LPD)

表 1: 免疫不全関連 LPD⁴⁾

3. 関節リウマチ患者におけるリンパ増殖性疾患の発生状況

RA 患者と悪性リンパ腫の関連を示す報告は、古くは 1980 年代の症例から MTX や分子標的治療薬が治療に積極的に使用されるようになった 2000 年以降の症例の解析まで多数見られる。これらの報告の中には有意なリスクの増加を認めなかった報告もあるが、大多数の報告では、標準化罹患比 (SIR) は 2~4 程度で有意なリスクの増加を示しており、Hodgkin リンパ腫、非 Hodgkin リンパ腫のどちらもリスクが高かった。

本邦における代表的な RA レジストリにおける悪性リンパ腫の SIR は、IORRA 6.07⁵⁾、NinJa 3.43⁶⁾、SECURE 6.18⁷⁾、国立国際医療研究センターコホート 8.21⁸⁾、JCR-RA-LPD study 5.99⁹⁾ と報告されている (表 2)。世界の代表的 RA レジストリの罹患率 (IR) を比較した報告では、CORRONA (米国) 0.08/100PY、SRR (スウェーデン) 0.10/100PY、NOAR (英国) 0.09/100PY、IORRA (日本) 0.07/100PY であり、各国で大きな差は認められなかった¹⁰⁾。

	観察期間	観察人年 (PY)	標準化罹患比 (95%CI)
IORRA	2001~2012	25,567	6.07 (3.71-9.37)
NinJa	2002~2012	66,953	3.43 (2.59-4.28)
SECURE	2009~2014	49,320	6.18 (4.81-7.64)
国立国際医療研究センター	1990~2010	2,379	8.21 (0.16-24.3)
JCR-RA-LPD study	2011~2014	24,294.5	5.99 (4.30-7.68)

表 2 : 本邦の RA レジストリのリンパ腫標準化罹患比^{5~9)}

年代別にリンパ腫の発生頻度やリスクが変化していないかを検討した海外の成績がある。1997 年~2003 年と 2004 年~2012 年の比較をしたスウェーデンの報告では、ハザード比は 1.8 と 1.4 であり、強力な薬物療法が導入された 2000 年以降も発症リスクの増加はないと報告している (表 3)¹¹⁾。また、Singh らは 2003 年から 3 年ごとに 2014 年まで、

Table 3. HRs for lymphoma in the patients with incident RA 1997-2012 (n = 12,656) versus their individually matched comparator subjects (n = 124,161), with respect to time since RA diagnosis and calendar period of RA diagnosis*

Year of RA diagnosis	Time since RA diagnosis, years		Total follow-up period
	0-<6	6-16	
1997-2003	1.3 (0.7-2.2) (14)	1.9 (1.2-3.1) (22)	1.8 (1.3-2.6) (36)
2004-2012	1.4 (0.9-2.2) (21)	2.7 (1.1-6.7) (5)	1.4 (0.9-2.0) (26)
Entire study period	1.3 (0.9-1.8) (35)	2.4 (1.6-3.6) (27)	1.6 (1.2-2.1) (62)

* Values are the hazard ratio (HR) (95% confidence interval [95% CI]), adjusted for age and sex (no. of lymphomas). All HRs were determined in comparison with the general population comparator subjects. P for time since diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) = 0.01; P for calendar period = 0.3.

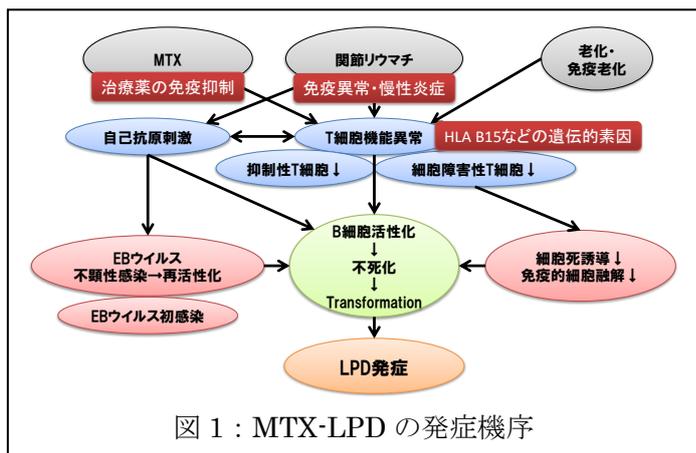
表 3 : RA 患者における年代別リンパ腫のリスク¹¹⁾

RA 診断年別にリンパ腫の罹患率、相対リスクを解析した¹²⁾。その結果、RA 診断年別の罹患率や 2003~2005 年と比較したハザード比に増加傾向はなく、非 Hodgkin リンパ腫むしろ低下傾向であった。以上の所見より、最近の積極的な RA 治療戦略に伴う悪性リンパ腫の発生リスク増加は認められていない。

薬物療法別に RA 患者の悪性リンパ腫の罹患率を検討した成績もある。スウェーデンの TNF 阻害薬治療行っている RA 患者 (ARTS) の粗罹患率は 0.096/100PY であり¹³⁾、英国 (BSRBR-RA) の解析でも、csDMARDs 治療群 0.154/100PY、TNF 阻害薬治療群 0.088/100PY と治療薬にかかわらず粗罹患率は同程度であった¹⁴⁾。

4. 関節リウマチ患者におけるリンパ増殖性疾患の発生要因

RA 治療中に発生する LPD の発症には、免疫抑制・免疫不全/免疫異常が背景にあり、その要因として、老化あるいは免疫老化、RA の免疫異常や慢性炎症、遺伝的な要素、他の自己免疫疾患の合併に加えて、MTX をはじめとする治療薬による免疫抑制や EB ウイルス再活性化などの多因子が関与していると考えられる (図 1)。



4.1. 遺伝的要因

RA 患者では悪性リンパ腫の相対リスクが高いことから、両者共通の危険因子について検討されたが、共通の環境因子は現時点では明らかにされていない。76,000 人の RA 患者と 70,000 人の一親等血縁者を調査した研究では、RA 患者の悪性リンパ腫の標準化罹患比 (SIR) は 2.00 (95%CI 1.83-2.17) と有意な上昇がみられたが、一親等血縁者の SIR は、両親 (1.10)、兄弟姉妹 (0.84)、子供 (1.15) とも有意な上昇はなかった¹⁵⁾。また、非 Hodgkin リンパ腫患者 24,728 例の自己免疫疾患、家族歴を調査した報告では、全身性自己免疫疾患

(SLE、SS、SSc、RA) や非全身性自己免疫疾患 (橋本病など) の既往歴がある症例では、非 Hodgkin リンパ腫のリスクが有意に高かった。しかし、自己免疫疾患家族歴がある症例において、非 Hodgkin リンパ腫の相対リスクが軽度上昇しているものの有意ではなかった¹⁶⁾。以上の結果より、RA とリンパ腫の間に共通の遺伝的要因がある可能性は低いと考えられる。

一方、RA に対して MTX 投与中に発生した LPD 症例の臨床病理遺伝学的特徴を検討した本邦の成績では、EBV 陽性 LPD 症例では、有意に HLA-B*15:11 ハプロタイプが高頻度に見られた¹⁷⁾。また、EBV に関連して発症した MTX 関連 LPD において、HLA-A*24:02 や DRB1*04:05 との関連を示唆する報告もある¹⁸⁾。ただし、HLA-A*24:02 は本邦で最多のアリルであり、DRB1*04:05 は RA 罹患自体と関与している可能性がある。特定の HLA との関連は LPD 発症に遺伝的背景が関与する可能性が示唆されるが、少数例での検討であり、今後の検証が必要と考えられる。

4.2. 老化 (senescence) と免疫老化 (immunosenescence)

リンパ腫の発生頻度は高齢者に多く、特に非 Hodgkin リンパ腫の頻度は年齢とともに増加することが報告されている。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) のリスクは、40 歳未満では 0.09% (女性) ~0.13% (男性) であるが、70 歳以上では 1.4% (女性) ~1.77% (男性) と報告されている。加齢に伴う遺伝子の変異やエピメューテーションは、細胞増殖能の変化や細胞の腫瘍化をきたす可能性がある。

一方、加齢に伴う免疫機能の異常 (免疫老化) は、変異細胞や腫瘍細胞の処理能を低下させ、ウイルスの処理能力の低下は持続感染につながる¹⁹⁾。加齢に伴う T 細胞機能の低下が EBV 感染 B リンパ球に対する免疫監視機構の破綻をもたらし、潜伏感染状態からウイルスの活性化や持続感染、さらには EBV 関連リンパ腫の発症につながる仮説がある。EBV 陽性 DLBCL や EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍の症例のほとんどは高齢者である。

4.3. RA 疾患活動性と免疫異常

RA 疾患活動性とリンパ腫発生の関連を示唆する報告は多い。1964~1984 年の 11,683 例の RA 患者の中から、41 例のリンパ腫症例と 113 例のコントロールの背景を比較した研究では、高疾患活動性の症例では低疾患活動性の症例に比べて相対リスクが 25.3 倍であった。また、Steinbrocker 機能分類 class IV の症例は、class I の症例の 12.9 倍、小関節と大関節の障害がある症例では、小関節だけの症例の 9.3 倍リスクが高かった²⁰⁾。

さらに、1995 年までの症例を加えた RA 患者 74,651 例の検討では、378 例の悪性リンパ腫の症例が認められた。悪性リンパ腫のリスクをコントロールの RA 患者と比較すると、高疾患活動性、class IV の症例が多く、低疾患活動性あるいは class I の症例と比較して約 70 倍のリスクが高かった。また、累積疾患活動性とリンパ腫のリスクを検討すると、最も活動性が高い症例群ではオッズ比は 61.6 であった。一方、抗リウマチ薬治療はリンパ腫の発生に影響はなかった (表 4)²¹⁾。高疾患活動性の症例にリンパ腫が多いことは、活性化された末梢血 B 細胞がリンパ腫の発生に関与している可能性を示唆している。

4.4. EB ウイルス感染

EBV は腫瘍原性ウイルスの一つであり、Burkitt リンパ腫の培養株から分離同定された。EBV 初感染時には伝染性単核球症 (IM) などの急性感染症も起こすが、多くの場合は不顕性である。EBV は B 細胞に感染し、

Table 4. Lymphoma risk associated with overall disease activity and functional class, assessed in 376 patients with RA complicated by malignant lymphoma and their 376 matched controls

	Cases, no. (%)	Controls, no. (%)	Unadjusted OR (95% CI)*
Inflammatory activity†			
Low	94 (25)	278 (74)	1 (referent)
Medium	196 (52)	94 (25)	7.7 (4.8–12.3)
High	86 (23)	4 (1)	71.3 (24.1–211.4)
Functional class‡			
I	34 (9)	138 (37)	1 (referent)
II	185 (49)	204 (54)	3.9 (2.4–6.3)
III	105 (28)	31 (8)	13.8 (7.2–26.2)
IV	52 (14)	3 (1)	67.5 (18.9–239.8)

* OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

† Score reflecting the entire period from onset of rheumatoid arthritis (RA) until diagnosis of lymphoma, based on number of tender and swollen joints, erythrocyte sedimentation rate, and physician's global assessments.

‡ Defined according to the Steinbrocker criteria (32) 1 year before lymphoma diagnosis.

表 4 : RA 疾患活動性とリンパ腫のリスク²¹⁾

感染 B 細胞はリンパ組織で増殖し、胚中心で潜伏型細胞となる。潜伏様式は latency I ~ III に分類され、それぞれ発現が制限されているウイルス特異的遺伝子、タンパク質が異なる。IM 発症後に Hodgkin リンパ腫の発症リスクが高いことが報告されているが、高齢者では EBV 陽性 DLBCL が一部に見られる。MTX 治療中に発症した LPD では末梢血 EBV-DNA 量が増加する症例がある。LPD 組織中の EBV 陽性率は約 50~70% であり、潜伏様式は latency II あるいは III が多いことが分かっているが、病理組織型との関連や予後との関連など不明な点が多い。また、EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍は超高齢者のような免疫機能が低下している例や免疫抑制薬加療中の RA 患者に発症する。EBV の形質転換ポテンシャルと薬剤による免疫抑制状態の両者が LPD 発症に関与する可能性がある。

4.5. 治療薬による免疫抑制 (医原性免疫不全)

MTX 治療とリンパ腫の発生リスクを検討した海外の成績はいくつかあるが、有意なリスク上昇を示す報告もあるものの、そのほとんどは MTX 治療による罹患率、標準化罹患率、オッズ比の上昇はないと報告されている (表 5) ²²⁾。さらに、TNF 阻害薬を中心とした生物学的製剤とリンパ腫発生を検討した成績でも、ほとんどの報告では生物学的製剤治療によるリンパ腫発生リスクの上昇は認められなかった (図 2) ²³⁾。

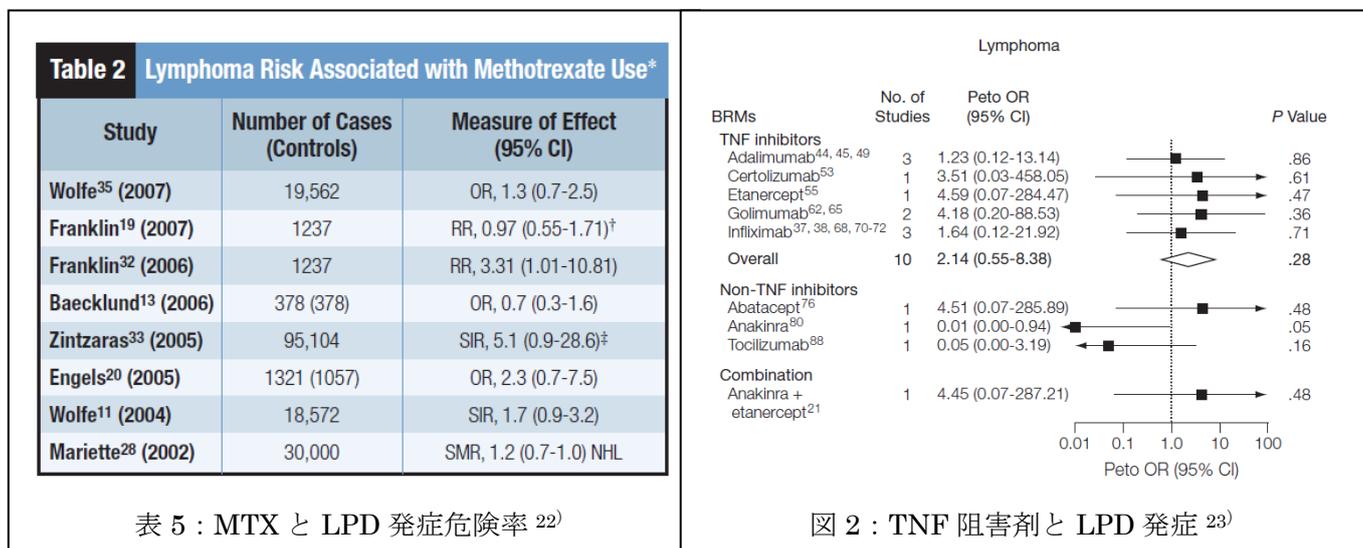


表 5 : MTX と LPD 発症危険率 ²²⁾

図 2 : TNF 阻害剤と LPD 発症 ²³⁾

しかし、Kamel らが MTX 治療中の RA、皮膚筋炎患者に MTX 中止により自然消退する reversible lymphoma の 2 症例を報告して以来 ²⁴⁾、MTX をはじめとする免疫抑制剤中止により自然消退する悪性リンパ腫/LPD が注目されるようになった。2001 年の造血器・リンパ組織腫瘍の WHO 分類第 3 版では MTX-LPD が新たなカテゴリーとして免疫不全関連 LPD に追加された。その後、TNF 阻害薬など他の薬剤でも同様の症例が報告され、2008 年の WHO 分類第 4 版ではその他の医原性免疫不全関連 LPD (OIIA-LPD) と名称が改定され、2017 年の改定第 4 版でも疾患名やカテゴリー変更はなかった ⁴⁾。

OIIA-LPD は、自己免疫疾患に対して MTX や TNF 阻害薬などを投与中に発生するリンパ球増殖や悪性リンパ腫と定義される。最近の症例報告や副作用報告では、タクロリムス (TAC) などのカルシニューリン阻害薬や JAK 阻害薬でもリンパ種の報告がみられる。本邦の NinJa レジストリにおけるリンパ腫発生の危険因子の解析では、加齢、MTX、TAC が有意な危険因子であった ⁶⁾。JCR-RA-LPD study では、研究登録症例の 72% に MTX 服用歴があった一方、LPD 発症例では 91.2% に MTX 服用歴があった ⁹⁾。また、MTX 使用例において、LPD 発症例では全症例よりも MTX 内服期間が長かったが、同時にベースラインでの疾患活動性が LPD 発症例では高かった。MTX 投与患者では、MTX の投与量や投与期間が LPD 発症の危険因子になる可能性があるが、疾患活動性が交絡因子として影響している可能性が否定できない。

5. 関節リウマチ患者におけるリンパ増殖性疾患の臨床的特徴

RA の治療中に発生する LPD の全体としては、B 症状 (発熱、寝汗、体重減少のいずれか 1 つ以上) は 30%、リンパ節腫脹は約 55~85%、節外病変は 50~80% の患者に見られる。B 症状や節外病変の頻度は、LPD 病理組織型によって異なる。EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍では B 症状はほとんど見られない。節外病変は DLBCL では 65~70% と高頻度だが、反応性濾胞過形成では 8~14% と低頻度である。節外病変は、肺、口腔、咽頭、消化管、骨髄、皮膚、肝臓に多いが、全身のあらゆる臓器に生じる。典型的には肺や肝臓は腫瘍性病変、口腔・咽頭や消化管は潰瘍性病変、皮膚は皮下結節や潰瘍を呈する。LPD による臨床症状や徴候は、免疫抑制剤中止により消退することがあり、生検による病理診断ができないことがある。また、症例の一部には臨床症状・兆候が再発することがあり、注意深い観察が必要である²⁵⁾。

RA の治療中に LPD を発症した患者 232 例を対象とした後方視的共同研究 (LPD-WG study)²⁶⁾ では、LPD 診断時約 40% の患者で末梢血リンパ球は 1,000/ μ l 以下を示し、約 50% の患者で LDH は施設上限基準値を超え、約 75% の患者で CRP は 0.3 mg/dl 以上を呈した。sIL-2R は 500U/ml 以下が 17%、501~1,000U/ml が 34%、1,001~5,000U/ml が 38%、5,000U/ml 以上が 10% であった。EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍の患者は末梢血リンパ球の中央値が 620/ μ l であり、他の病理組織型よりも低値の傾向があった。反応性濾胞性過形成、低悪性度 B 細胞リンパ腫 (濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫) の患者は LDH 中央値が 200U/l 未満と他の病理組織型よりも低値の傾向があった。

6. リンパ増殖性疾患の発生後の経過・予後

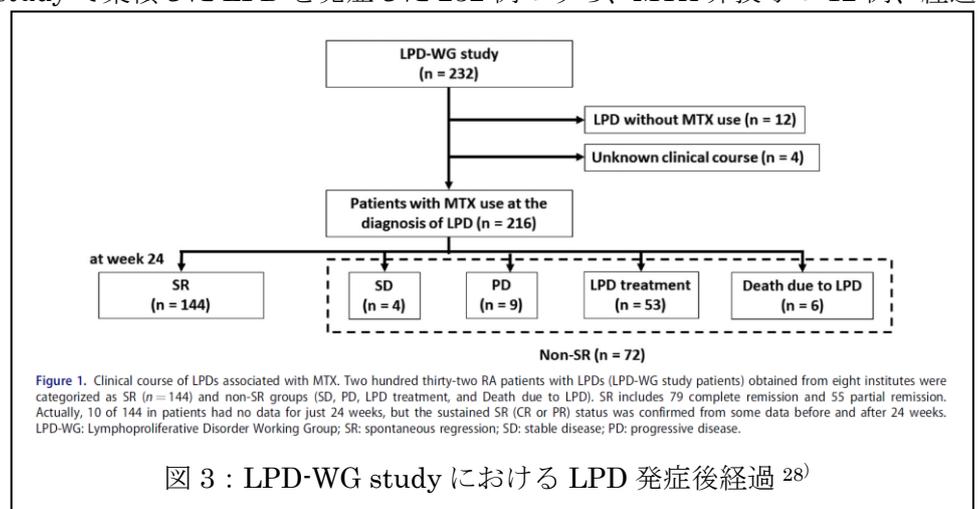
6.1. 自然消退例と非消退例の特徴

RA 治療中に LPD が発症した場合、MTX および併用している免疫抑制剤 (分子標的薬を含む) を中止することが、MTX 診療ガイドライン 2016 年改訂版で強く推奨されている。

MTX 中止による LPD の自然消退率は、過去の報告の Review では 20~70% とかなりの幅があるが²⁷⁾、最近の報告では、部分消退を含めれば約半数~2/3 の症例で自然消退が認められると報告されている。自然消退率が報告により異なる理由として、化学療法の開始基準や病理組織型の分布が施設や報告によって異なる点がある。反応性病変や多形性 LPD では無治療で経過をみられることが多いが、病理学的に悪性リンパ腫 (単形性 LPD) と診断された場合には、経過観察をされず化学療法がすぐに開始される場合もあり、自然消退率を考えるうえで念頭に置く必要がある。

Kuramoto らは、LPD-WG study で集積した LPD を発症した 232 例のうち、MTX 非投与の 12 例、経過

が詳細不明な 4 例を除いた 216 例を解析し、MTX 中止後の LPD 経過を報告している (図 3)²⁸⁾。その結果、216 例のうち、MTX 中止後 24 週までに自然消退したと判断された症例は 144 例 (66.7%) であった。残りの 72 例は、24 週時まで消退傾向がないか、化学療法を施行された症例を含め LPD が増悪した症例 (非消退例) であった。また、自然消退例 144 例中 134 例 (93.1%) で 52 週まで部分消退あるいは完全消退が持続し



ていたが、10例(6.9%)で52週までに再発が認められた。さらに、24週時における自然消退例144例と非消退例72例において、LPD発症時の患者背景を比較している。自然消退例は非消退例と比較して、有意にリンパ球数、LDHおよびsIL-2R低値であったが、多変量解析では有意とならなかった。LPD発症前3年間のRA治療薬の検討では、生物学的製剤、経口免疫抑制薬、副腎皮質ステロイドに有意差は認めなかった。LPD発症時のMTX投与量は、自然消退例において単変量解析で有意に高用量であったが、多変量解析では有意差がなく、LPD発症時のMTX量と自然消退との関連は明確でない。

病理組織学的所見では、LPD-WG studyにおいて自然消退例と比較し非消退例においてDLBCLが多く、多変量解析においても非消退例と関連する因子であった(表6)²⁸⁾。Ichikawaらの報告においても、非DLBCLが自然消退と関連すると結論されており、同様の結果であった²⁹⁾。一方で、DLBCLと診断されると早期から化学療法が開始される可能性があり、適応・タイミングについて血液内科医と連携する必要があると考えられる。DLBCLと同様に注意すべき病理組織型は古典的Hodgkinリンパ腫(CHL)である。DLBCLとCHLを比較した検討では、MTX中止後の自然消退率に差は認めないが、DLBCLでは自然消退後に化学療法を必要とする症例は少なく、CHLでは消退後の再発が多いためにより化学療法が必要になった症例が多かった³⁰⁾。CHLでは一度消退傾向を示しても、再発・再増殖をきたす症例が多いため慎重な経過観察が必要である。組織中EBV感染の検討で、EBER-ISH陽性例では自然消退例が多いとの報告もあるが²⁹⁾、Tokuhiraらの報告では自然消退例、非消退例にEBER-ISH陽性率に差はなかった¹⁸⁾。LPD-WG studyにおいても、EBER-ISH陽性率に有意差は認めず²⁸⁾、EBV感染のLPD消退過程への影響は、化学療法を開始する一定の基準を作成したうえでの検討が望ましいと考えられる。

一方、LPD自然消退例では、MTX中止後リンパ球数が増加することが複数の施設から報告されている。Saitoらの報告では、MTX中止によりLPDが自然消退した症例ではLPD発症時にリンパ球数が有意に低下し、MTX中止2週間後には有意に上昇をしていたが、非消退例ではMTX中止前後でリンパ球数の変動はなかった。さらに、リンパ球の減少は、Th1細胞、エフェクターメモリーCD8陽性T細胞、EBV特異的CD8陽性T細胞の減少によるもので、MTX中止後4週間後にはこれらのT細胞が回復していた(図4)³¹⁾。Inuiらも消退例ではMTX中止後の早期のリンパ球数の回復がみられると報告している³²⁾。抗腫瘍応答に参与するエフェクターT

Variables	OR	95%CI	p value
Anti-CCP antibody >13.5 (IU/mL)	3.34	0.843–13.2	.0859
Lymphocyte at 0 week (μ L)	3.29	0.0743–146	.538
LDH at 0 week (IU/L)	7.34	0.0298–1810	.478
sIL2R at 0 week (IU/L)	0.128	0.00320–5.15	.276
MTX dose at LPD diagnosis (mg/week)	0.396	0.00955–16.4	.626
Deep lymph node swelling	0.204	0.0381–1.09	.0627
LPD stage III–IV	0.814	0.175–3.80	.793
DLBCL	0.184	0.0410–0.822	.0267

Multivariable regression model was made by selecting variables with statistical significance levels and enough patients' number in univariate analyses.
 CCP: cyclic citrullinated peptide; LDH: lactate dehydrogenase; sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor; MTX: methotrexate; LPD: lymphoproliferative disorder; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma.

表6: MTX中止後の自然消退をきたす因子²⁸⁾

一方、LPD自然消退例では、MTX中止後リンパ球数が増加することが複数の施設から報告されている。Saitoらの報告では、MTX中止によりLPDが自然消退した症例ではLPD発症時にリンパ球数が有意に低下し、MTX中止2週間後には有意に上昇をしていたが、非消退例ではMTX中止前後でリンパ球数の変動はなかった。さらに、リンパ球の減少は、Th1細胞、エフェクターメモリーCD8陽性T細胞、EBV特異的CD8陽性T細胞の減少によるもので、MTX中止後4週間後にはこれらのT細胞が回復していた(図4)³¹⁾。Inuiらも消退例ではMTX中止後の早期のリンパ球数の回復がみられると報告している³²⁾。抗腫瘍応答に参与するエフェクターT

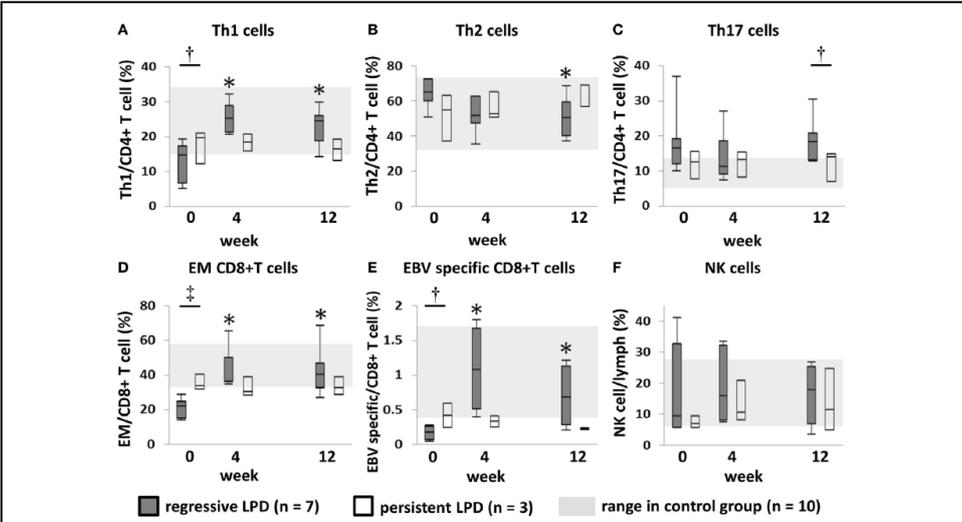


FIGURE 3 | Changes in the proportion of each lymphocyte subset after methotrexate (MTX) cessation. Transition of the proportion of (A) Th1, (B) Th2, and (C) Th17 cells among CD4+ T cells; (D) EM/CD8+ T cells and (E) EBV-specific CD8+ T cells among CD8+ T cells; and (F) NK cells among lymphocytes, after MTX cessation. Comparison between the three groups was conducted using the Kruskal-Wallis test. *Regressive vs. control, $P < 0.05$. †Regressive vs. control, $P < 0.05$; regressive vs. persistent, $P < 0.05$. * $P < 0.05$ for comparison with the value at week 0 in each group. Th1/2/17, T helper 1/2/17; EM, effector memory; EBV, Epstein-Barr virus; NK, natural killer.

図4: MTX中止後のリンパ球サブセットの変化と自然消退³¹⁾

細胞が MTX などの免疫抑制療法に伴い減少した結果 LPD が発症し、薬剤中止により T 細胞が回復し LPD が消退したと考えられる。

6.2. 予後と影響因子

RA-LPD の生命予後について、既報では 5 年生存率は 59.2~83.8% と報告されており、最近の報告では 80% 前後が多い。LPD-WG study の解析結果では、1 年生存率 89.5%、5 年生存率 78.2% で、従来の報告と同様であった³³⁾。発症後経過カテゴリー別の 5 年生存率は、自然消退後無再発群で 91.5% と自然消退後再発群 70.3%、化学療法群 67.2%、化学療法後再発群 72.2% に比べ良好であった。また、病理組織型別の予後では、5 年生存率は CHL は 45.3% と、DLBCL の 76.2% に比べて有意に予後不良であった。なお、病理診断が施行されていないが MTX などの免疫抑制薬の中止によりリンパ節/節外病変が完全に消退した clinical-LPD では 5 年生存率が 97.0% と良好であった。

RA-LPD の生命予後に影響を及ぼす因子の多変量解析では、①高齢 (>70 歳、HR 0.26、 $p=0.002$)、②病理組織型が CHL であること (HR 0.30、 $p=0.047$)、③初発時に「深部リンパ節病変および/または節外病変 2 個以上あり」であること (HR 0.31、 $p=0.008$)、④Performance Status (PS) ≥ 2 (HR 0.31、 $p=0.004$) が抽出された。これらの 4 つの因子のうち、0-1 を low risk、2 を intermediate risk、3 つ以上を high risk と分類することで生命予後を分類可能であった (図 5)。また、単変量解析ながら有意に予後不良であった sIL-2R 高値 (>2,000IU/L) も予後予測に有用である可能性が示唆された。臨床転帰としては生存 173 例、死亡 49 例、不明 10 例であり、死亡例中 27 例が LPD による死亡であった。LPD による死亡時期については、発症後 1 年半以内と再発による 3 年目以降の 2 峰性パターンを示していた。

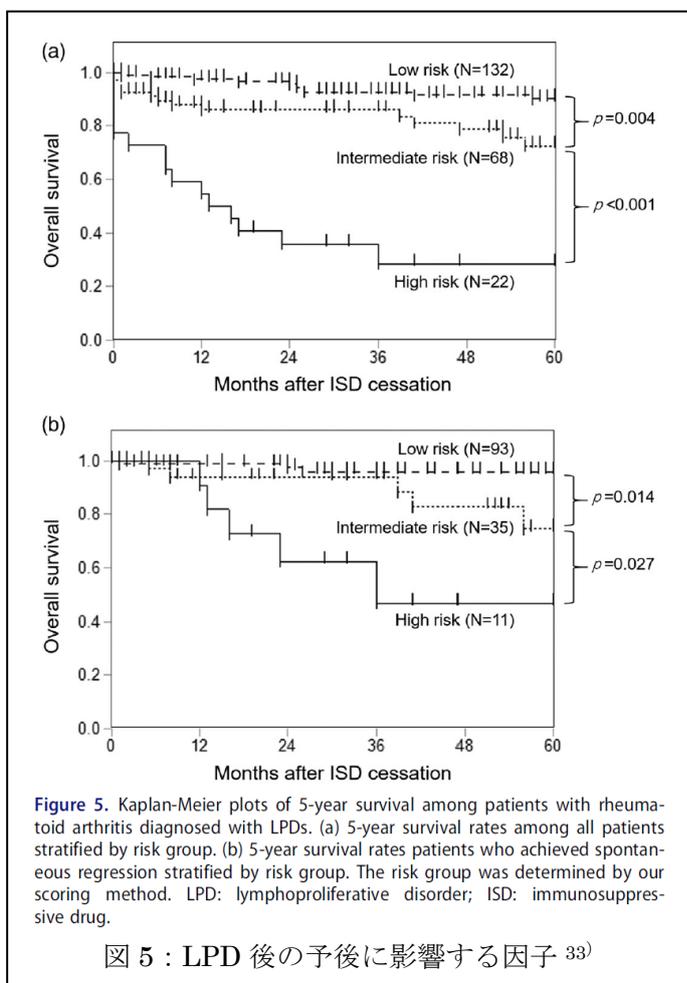


図 5 : LPD 後の予後に影響する因子³³⁾

7. リンパ増殖性疾患の消退・寛解後の関節リウマチ治療

LPD が MTX 中止で自然寛解した後、あるいは化学療法施行後に完全奏効に至った後、多くの RA 患者で疾患活動性の増悪がみられるが、本邦のガイドラインでは MTX の再投与は原則行わないと記載されている。米国リウマチ学会の RA 治療ガイドラインでは、LPD 既往例ではエビデンスレベルは低いものの生物学的製剤 (bDMARDs) の中ではリツキシマブ (RTX) の投与が推奨されているが³⁴⁾、本邦では RTX が RA の適応症となっていない。以上の理由で、LPD が消退/寛解した RA 患者では、再発に注意しながら、免疫抑制作用のない従来型合成抗リウマチ薬 (csDMARDs) を単剤あるいは併用で使用し、RA 疾患活動性のコントロールを行っているのが現状である。現在までに LPD 発症後の RA 治療薬についての有効性や安全性に関するエビデンスは極めて少なく、推奨される薬剤、使用を避けるべき薬剤、bDMARDs の使用の是非については不明な点が多い。

LPD 発症後の RA 疾患活動性に関して、LPD-WG study では LPD を発症した RA 患者 232 例の解析結果を報告している³⁵⁾。CDAI 評価可能であった症例の疾患活動性は、LPD 発症後 8 週で低疾患活動性の達成率は 55% まで低下しており、MTX などの免疫抑制薬の中止により、2 か月前後で RA 疾患活動性が増悪することが示唆される。一方、LPD 発症後 8 週以降からは bDMARDs の使用率が増加し、低疾患活動性の達成率は徐々に改善し、LPD 発症後 2 年後には約 75% に上昇している。RA 治療薬については、persistent-LPD (化学療法や放射線治療を要した LPD) では regressive-LPD (MTX などの中止で縮小もしくは完全に消退した LPD) と比較して、グルココルチコイド (GC) のみでの治療が多く、bDMARDs 使用率が 22% と少なかった。LPD 再発に関しては、regressive-LPD 138 例中 23 例 (16.7%) に対し、persistent-LPD 52 例中 17 例 (32.7%) で認められた。persistent-LPD は regressive-LPD の約 2 倍の再発率であり、GC のみでも 1/3 に再発が認められた。一方、regressive-LPD では、免疫抑制作用のある csDMARDs と bDMARDs の併用群で再発率が 25.0% と最も高かったが、csDMARDs 群でも 17.6% の再発がみられ、有意差はなかった。しかし、NinJa レジストリの解析では TAC は MTX と同様に LPD 発症の独立した危険因子と報告されており⁶⁾、カルシニューリン阻害薬を使用する際には十分な注意が必要と考えられる。OIIA-LPD では病理組織型により自然消退、再発率、生命予後が異なる。DLBCL と CHL の再発率の検討では、RA 治療薬にかかわらず CHL では再発率が高いことが認められ、RA 治療開始後の慎重な経過観察が必要であることが示唆された。

Nakano らは LPD 消退後の RA 患者 38 例に bDMARDs 治療を行い、その継続率を LPD 合併がない RA 患者と比較している³⁶⁾。LPD 合併の無い RA 患者の bDMARDs 継続率は 1 年で 75% であったが、同期間の LPD 消退後 RA 患者の bDMARDs 1 年継続率は 59% であり、有意に継続率が不良であった。しかし、LPD 消退後 RA 患者は罹病期間が長く RA 疾患活動性が高く、MTX 併用例がほとんどないなど患者背景が異なっていた。また、TCZ 14 例、ABT 11 例、TNF 阻害薬 13 例の 1 年継続率はそれぞれ 69%、64%、46% であり、各製剤間の有意差はなく、主な中止理由は効果不十分であった。LPD 再発率についても各製剤間に有意差はなく、LPD 発症後の bDMARDs の有効性と安全性については不明な点が多かった。

LPD-WG study では、LPD 消退後の RA 治療として bDMARDs が 60 例 (TCZ 39 例、ABT 20 例、TNFi 29 例、全 88 例) で使用されていた³⁵⁾。bDMARDs 継続率は、1 年 67.8%、2 年 59.1% であり、製剤別に継続率をみると TCZ は他剤と比較し高い傾向がみられた (図 6)。中止理由は、TCZ 治療群で効果不十分や有害事象による中止が少ない傾向がみられた。なお、LPD 再発や製剤投与中のリンパ節腫脹は各治療群で見られた。さらに病理組織型が DLBCL か非 DLBCL かで TCZ と TNFi の継続率の差を解析したとこ

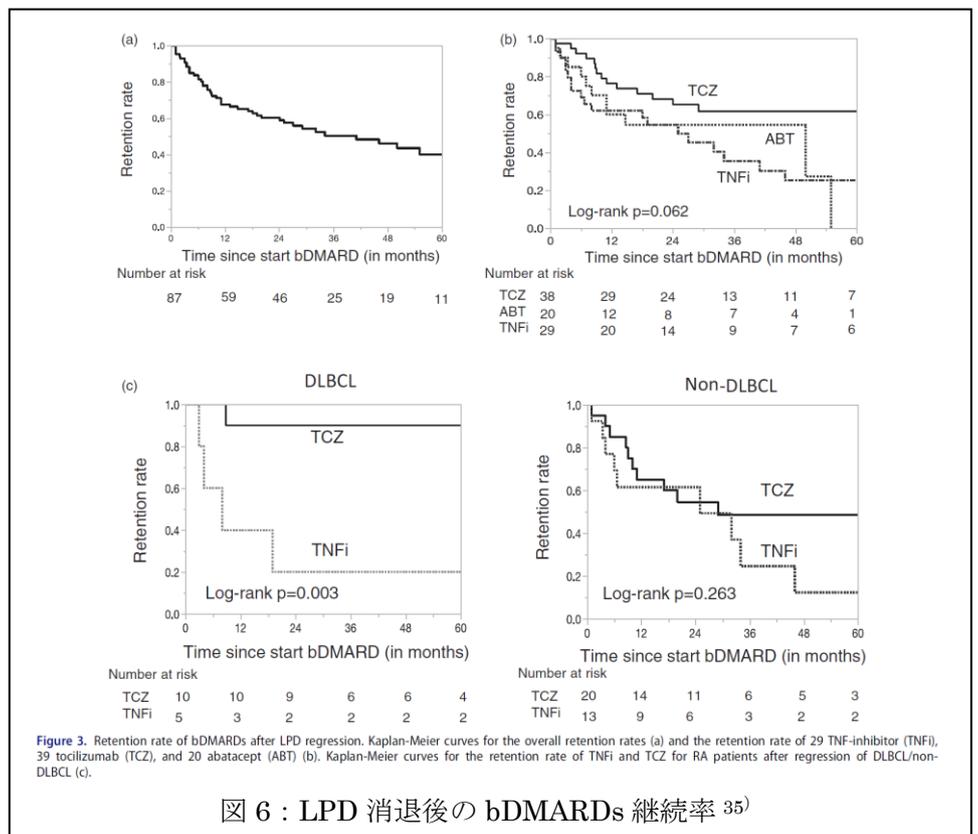


Figure 3. Retention rate of bDMARDs after LPD regression. Kaplan-Meier curves for the overall retention rates (a) and the retention rate of 29 TNF-inhibitor (TNFi), 39 tocilizumab (TCZ), and 20 abatacept (ABT) (b). Kaplan-Meier curves for the retention rate of TNFi and TCZ for RA patients after regression of DLBCL/non-DLBCL (c).

図 6 : LPD 消退後の bDMARDs 継続率³⁵⁾

る、非 DLBCL では有意差は認めなかったが、DLBCL では TCZ の継続率が有意に高かった (図 6)。

現在までに集積されたエビデンスから、LPD 発症後の bDMARDs 使用の可否、薬剤の作用機序からみた製剤の選択について結論を出すことはできない。ほとんどが少数例の検討であり、患者背景もさまざまである。LPD-WG study において、bDMARDs 中止にかかわる危険因子の解析では、「DLBCL 以外の組織型」、「LPD の治療歴あり」、「bDMARDs 開始時の高疾患活動性」、「TCZ 以外の bDMARDs の使用」、「csDMARDs なし」、「GC 併用あり」が抽出された (表 7)。bDMARDs は RA 疾患活動性が高い症例に選択されるため、MTX 併用ができない状況下でいかに bDMARDs を安全に長期間使用できるかが重要である。csDMARDs 併用は継続率の向上に寄与する可能性が示唆されており、bDMARDs で RA 疾患

活動性コントロール不十分な場合には、免疫抑制作用のない csDMARDs 併用も一つの選択肢となる。bDMARDs の作用機序別の評価では、TCZ は TNF 阻害薬や ABT に比べ継続率が高く、特に DLBCL 寛解後の継続率は TNF 阻害薬より TCZ が有意に高かった。DLBCL、特に ABC type においては、増悪因子・予後不良因子として IL-6/STAT3 経路の関与が示されており、TCZ 選択が理論的である可能性がある³⁷⁾。

RA 治療中に LPD が再発した場合、治療薬が関与しているかを判断することは難しい。RA 患者における bDMARDs とトファシチニブの悪性腫瘍のリスクのメタ解析からは、bDMARDs や JAK 阻害薬が血液系悪性腫瘍のリスクを有意に増加させないことが報告されている³⁸⁾。しかし、現時点では LPD 消退後の患者に対する bDMARDs、tsDMARDs による LPD 再発を評価した報告はなく、今後も LPD 寛解後の RA 治療症例をさらに蓄積し、治療薬選択の最適化を図る必要がある。

Table 6. Hazard ratio for time to discontinuation of bDMARD in patients with RA after regression of LPD.

Factor	HR	95%CI	p-Value
Disease duration of RA	0.99	0.99–1.00	.078
Age	0.99	0.94–1.05	.663
DLBCL	0.47	0.20–0.99	.047
chL	1.78	0.80–3.62	.150
Clinical Stage of LPD 3 or 4/1 or 2	0.41	0.11–1.40	.155
Treatment for LPD +/-	15.90	2.30–115.30	.006
CDAI at starting bDMARD	1.09	1.04–1.15	<.001
Treatment for RA after regression of LPD			
Mode-of-action of bDMARD			
TCZ vs ABT (ref)	0.10	0.01–0.57	.009
TCZ vs TNFi (ref)	0.11	0.02–0.47	.003
TNFi vs ABT (ref)	0.91	0.21–4.02	.894
Concomitant use of csDMARDs +/-	0.27	0.07–0.95	.041
Concomitant use of glucocorticoid +/-	6.89	1.68–36.91	.007

LPD: Lymphoproliferative disorder; RA: rheumatoid arthritis, bDMARD: biological disease-modifying antirheumatic drug; ABT: abatacept; TCZ: tocilizumab; TNFi: tumor necrosis factor (TNF) inhibitors; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DLBCL: Diffuse large B cell lymphoma; chL: Classic Hodgkin lymphoma; CS: clinical stage. A univariable Cox proportional-hazards regression analysis was performed to investigate the factors associated with discontinuation of bDMARDs.

表 7 : bDMARDs 中止にかかわる危険因子³⁵⁾

文献

- 1) Prior P, Symmons D P, Hawkins C F, et al. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(2):128-31.
- 2) Hakulinen T, Isomaki H, Knekt P. Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. *Am J Med.* 1985;78(1A):29-32.
- 3) Gridley G, McLaughlin JK, Ekbom A, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(4):307-11.
- 4) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon. IARC Press. 2017;462-464.
- 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) 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.
- 7) Harigai M. Lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis in the era of widespread use of methotrexate: A review of the literature and current perspective. *Mod Rheumatol.* 2018;28(1):1-8.

- 8) Yoshida Y, Takahashi Y, Yamashita H, et al. Clinical characteristics and incidence of methotrexate-related lymphoproliferative disorders of patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2014;24(5):763-5.
- 9) Honda S, Sakai R, Inoue E, et al. Association of methotrexate use and lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis: Results from a Japanese multi-institutional retrospective study. *Mod Rheumatol*. 2022;32(1):16-23.
- 10) Askling J, Berglund N, Franzen S, et al. How comparable are rates of malignancies in patients with rheumatoid arthritis across the world? A comparison of cancer rates, and means to optimise their comparability, in five RA registries. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1789-96.
- 11) Hellgren K, Baecklund E, Backlin C, et al. Rheumatoid Arthritis and Risk of Malignant Lymphoma: Is the Risk Still Increased? *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):700-708.
- 12) Singh N, Gao Y, Field E, et al. Trends of lymphoma incidence in US veterans with rheumatoid arthritis, 2002-2017. *RMD Open*. 2020;6(2):e001241.
- 13) Askling J, Baecklund E, Granath F, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):648-53.
- 14) Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):497-503.
- 15) Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):963-70.
- 16) Mellekjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA, et al. Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):657-66.
- 17) Yamakawa N, Fujimoto M, Kawabata D, et al. A clinical, pathological, and genetic characterization of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. *J Rheumatol*. 2014;41(2):293-9.
- 18) Tokuhira M, Saito S, Okuyama A, et al. Clinicopathologic investigation of methotrexate-induced lymphoproliferative disorders, with a focus on regression. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(5):1143-1152.
- 19) Mancuso S, Carlisi M, Santoro M, et al. Immunosenescence and lymphomagenesis. *Immun Ageing*. 2018;15:22.
- 20) Baecklund E, Ekbohm A, Sparén P, et al. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ*. 1998;317(7152):180-1.
- 21) Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):692-701.
- 22) Kaiser R. Incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8(2):87-93.
- 23) 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.
- 24) Kamel OW, van de Rijn M, et al. Reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;328(18):1317-21.
- 25) Takada H, Kaneko Y, Nakano K, et al. Clinicopathological characteristics of lymphoproliferative disorders in 232 patients with rheumatoid arthritis in Japan: A retrospective, multicenter, descriptive study. *Mod Rheumatol*. 2022;32(1):32-40.
- 26) Saito R, Tanaka M, Ito H, et al. Overall survival and post-spontaneous regression relapse-free survival of patients with lymphoproliferative disorders associated with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective cohort study. *Mod Rheumatol*. 2022;32(1):50-58.
- 27) Harigai M. Lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis in the era of widespread use of methotrexate:

A review of the literature and current perspective. *Mod Rheumatol*. 2018;28(1):1-8.

- 28) Kuramoto N, Saito S, Fujii T, et al. Characteristics of rheumatoid arthritis with immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders to regress spontaneously by the withdrawal of methotrexate and their clinical course: A retrospective, multicenter, case-control study. *Mod Rheumatol*. 2022;32(1):24-31.
- 29) 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(1):20-8.
- 30) Gion Y, Iwaki N, Takata K, et al. Clinicopathological analysis of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: Comparison of diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma types. *Cancer Sci*. 2017;108(6):1271-1280.
- 31) Saito S, Suzuki K, Yoshimoto K, et al. Restoration of Decreased T Helper 1 and CD8+ T Cell Subsets Is Associated With Regression of Lymphoproliferative Disorders Developed During Methotrexate Treatment. *Front Immunol*. 2018;9:621.
- 32) Inui Y, Matsuoka H, Yakushijin K, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: management by watchful waiting and observation of early lymphocyte recovery after methotrexate withdrawal. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(11):3045-51.
- 33) Saito R, Tanaka M, Ito H, et al. Overall survival and post-spontaneous regression relapse-free survival of patients with lymphoproliferative disorders associated with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective cohort study. *Mod Rheumatol*. 2022;32(1):50-58.
- 34) Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2021;73:924-939.
- 35) Nakano K, Tanaka Y, Saito K, et al. Treatment of rheumatoid arthritis after regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate: a retrospective, multi-center descriptive study. *Mod Rheumatol*. 2022;32(1):41-49.
- 36) Nakano K, Saito K, Nawata A, et al. Clinical aspects in patients with rheumatoid arthritis complicated with lymphoproliferative disorders without regression after methotrexate withdrawal and treatment for arthritis after regression of lymphoproliferative disorders. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):94-100.
- 37) Hashwah H, Bertram K, Stirm K, et al. The IL-6 signaling complex is a critical driver, negative prognostic factor, and therapeutic target in diffuse large B-cell lymphoma. *EMBO Mol Med*. 2019;11(10):e10576.
- 38) Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):149-156.