

# RAにおけるリンパ増殖性疾患の診断と治療

福岡赤十字病院 膠原病内科

井上 靖

(2026年 第25回博多リウマチセミナー)

## 1. はじめに

リンパ増殖性疾患 (LPD) とはリンパ球が正常反応の範囲を超えて過剰に増殖した結果、リンパ節腫大、節外臓器病変、末梢血リンパ球増加などをきたした状態を指し、病理学的に悪性腫瘍と診断できるもの、病理学的に悪性腫瘍と断定できないもの、病理学的検査が行われずに臨床所見のみで診断されているものがある<sup>1)</sup>。本稿ではRAにおけるLPDについて、リウマチ専門医が適切に診断し治療をすすめていくうえで重要と思われる事項を中心に解説する。

## 2. 概念の確立と名称変更

1950年代にメトトレキサート (MTX) が開発され、1960年代よりRAに悪性リンパ腫が合併した症例が報告され始めた。1984年にPriorがRA患者で悪性リンパ腫の発症リスクが相対的に約8倍に上昇すると報告し<sup>2)</sup>、それ以後、同様の報告が様々な施設からなされてきた。それらの報告を確認すると、RAにおけるリンパ腫の標準化罹患比は2~4程度とする報告が多い<sup>1)</sup>。1991年にEllmanがMTX投与中に悪性リンパ腫を発症した症例を報告してから<sup>3)</sup>、MTX投与中に発症したLPD症例が蓄積され、これらの症例では、MTXを中止するだけで自然寛解する、EBウイルス陽性のリンパ腫が多い、多彩な病理組織を呈するといった特徴を有することが明らかになってきた。MTX-LPDという概念としての認識が広まり、2001年にWHO分類第3版に追加された。その後、MTX以外の免疫抑制剤でも同様の病態が生じることから、WHO分類第4版および改定第4版では、その他の医原性免疫不全関連(OIIA: Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder)リンパ増殖性疾患と名称が変更されている。

## 3. LPDの特徴

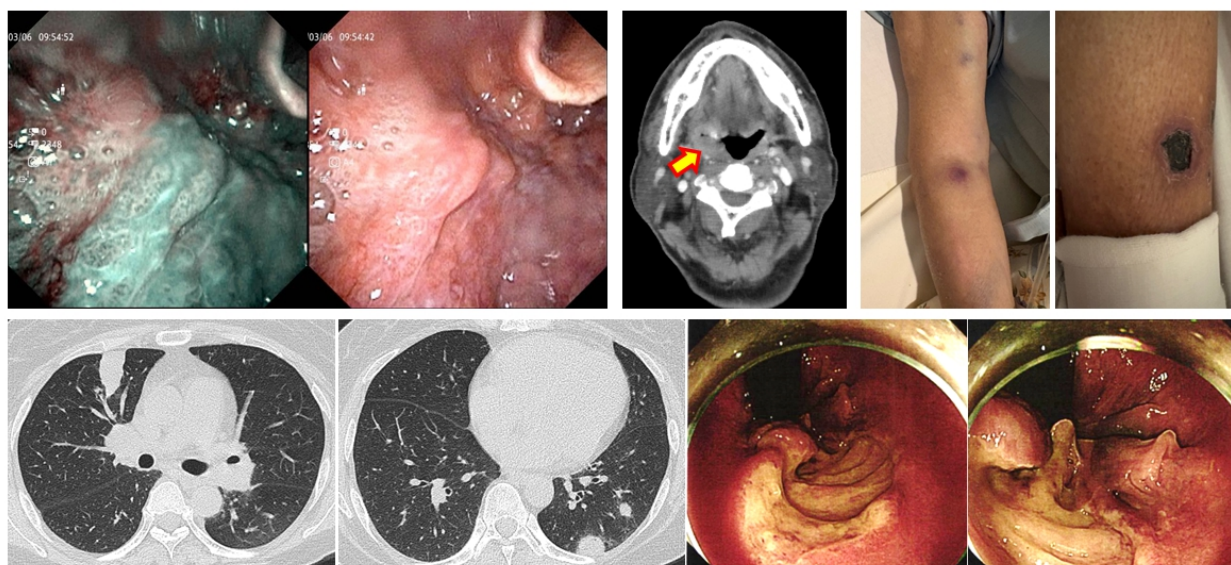
どのようなRA患者でLPD発症を注意すべきか、既報よりLPD患者の特徴を確認していく。

発症に関わる危険因子については、2015年に発表されたNinjaレジストリからの解析 (RA-LPD 63名) で、RA患者のLPD発症において、年齢、MTX治療、タクロリムス (TAC) 治療が独立した危険因子であったと報告されている<sup>4)</sup>。RA関連LPDワーキンググループの日本リウマチ学会メンバーで行われた後方視的多施設共同研究 (LPD-WG study, RA-LPD 232名) では、LPD患者の年齢中央値は67歳で、60歳以上が75%を占め、発症までの罹病期間中央値は約12年であった<sup>5)</sup>。またLPD発症患者の約95%がMTXを使用しており、生物学的製剤 (bDMARDs) も22.4%が使用していたと報告されている<sup>5)</sup>。LPD発症例ではMTX投与期間が4~6年以上の長期服用例が多く、MTX平均投与量、投与期間もLPD発症の危険因子となる可能性があるが、RAにおける慢性炎症 (疾患活動性) の累積がリンパ腫発症リスク上昇と強く関連すると報告されており<sup>6)</sup>、これが交絡因子として影響している可能性があるため、発症リスクの解釈には注意が必要である。特定のHLAがLPD発症に関係するという確定的な結論

は出ておらず、シェーグレン症候群を含めた自己免疫疾患の合併も RA-LPD への関連は認められていない<sup>7)</sup>。

LPD 発症前後の検査値推移については、LPD 発症時の末梢血リンパ球数は、発症 6~12 か月前と比較し減少する例が多く、MTX を中止するとリンパ球数は有意に増加すると報告されている<sup>5)</sup>。血清 LDH、CRP 値も発症時に有意に増加するため<sup>5)</sup>、関節症状の増悪を伴わない CRP 上昇時には LPD 発症を念頭に置く必要がある。

臨床的特徴について、LPD-WG study では LPD 発症時に 32.1%の患者で B 症状（発熱、寝汗、体重減少）が見られている<sup>8)</sup>。またリンパ節病変のみの症例が 48.1%であったのに対し、節外病変のみが 22.9%、リンパ節と節外に病変がみられたものが 29.0%であり、RA-LPD では節外病変が多くみられる特徴がある<sup>8)</sup>。節外病変は、肺、口腔・咽頭、消化管、皮膚・皮下組織に多く認められるため<sup>8)</sup>、RA 治療中にこれらの部位に症状が出現した際は、LPD を念頭に入れるべきである。図 1 に当院で経験した LPD 患者の節外病変（扁桃部の潰瘍・腫瘤性病変、皮下結節・皮膚潰瘍、肺の多発結節、直腸の深掘れ潰瘍）を提示する。



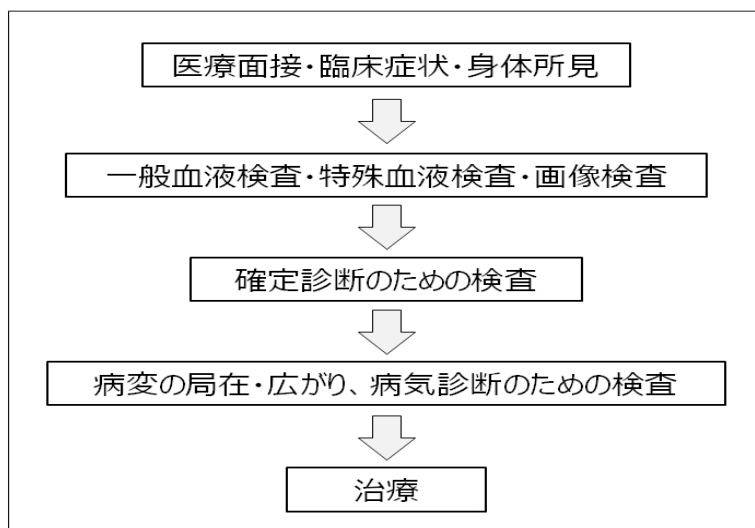
(図 1 LPD 患者の節外病変・自験例)

#### 4. LPD の診断

LPD を適切に診断するうえで、リンパ節腫脹をきたす疾患の鑑別が重要となる。RA 患者でリンパ節腫脹を認めた場合には、関節リウマチに伴うリンパ節腫脹、ウイルス感染や結核などによる感染症に伴うリンパ節腫脹、全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群など他の膠原病や類縁疾患の合併、悪性リンパ腫や癌のリンパ節転移による腫瘍性のリンパ節腫脹を鑑別に挙げる必要がある<sup>1)</sup>。活動性の RA 患者では腋窩・鼠径リンパ節腫脹がしばしば認められ（活動性 RA 患者の約 80%で、主に腋窩リンパ節腫大を認めたとする報告あり<sup>9)</sup>）、活動性の間質性肺疾患があれば縦隔のリンパ節がしばしば反応性に腫大する。腫瘍性のリンパ節腫脹は、硬い結節、急速なサイズ増大、皮下組織への固定、圧痛の欠如、径>1cm、発熱や体重減少などを伴う場合に可能性が高くなる<sup>9)</sup>。リウマチ・膠原病内科医が遭遇するリンパ節腫脹の場合、頸部に限局し全身症状が軽度で唾液腺腫脹や乾燥症状があればシェーグレン症候群を考え、頸

部に限局し全身症状を伴いサイズが大きい場合には菊池病（亜急性壊死性リンパ節炎）などを鑑別に挙げ、腋窩に限局し末梢の関節炎があれば関節リウマチを疑う<sup>10)</sup>。全身性のリンパ節腫脹で、涙腺や唾液腺の腫脹があれば IgG4 関連疾患を、抗核抗体・抗 DNA 抗体が陽性であれば全身性エリテマトーデスを疑い、全身性のリンパ節腫脹で全身症状が強く、肝脾腫などを認めれば多中心性キャッスルマン病などを考える<sup>10)</sup>。エコー所見は良性悪性の鑑別に有用で、良性の場合は、短径が 1cm 未満、形状は扁平から楕円形で、エコー輝度は hypoechoic、リンパ門が明瞭に保たれるという特徴があるのに対し、悪性の場合には、短径が 1cm 以上、形状は円形で、エコー輝度は very hypoechoic、リンパ門が不明瞭になるという特徴がある<sup>11)</sup>。

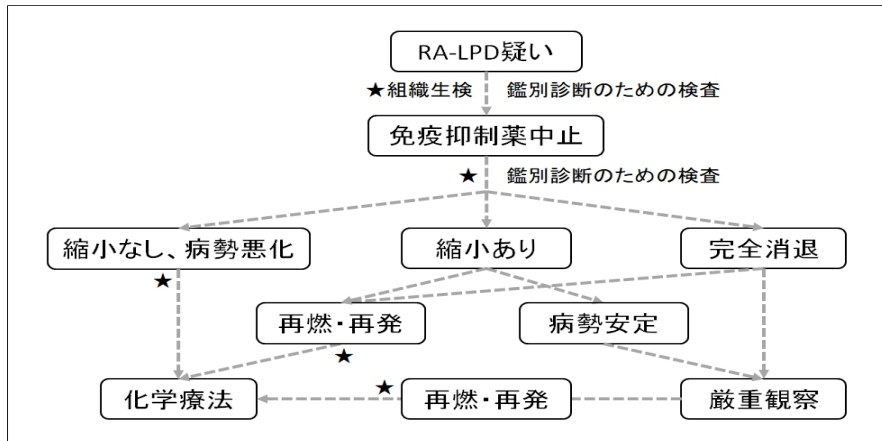
RA 患者で LPD 発症を疑った場合には、図 2 の手順で診療をすすめていく<sup>1)</sup>。医療面接においては、リンパ節および節外臓器症状の発現時期や経過、MTX を含めた RA 治療薬の服薬歴を聴取すべきである。臨床症状・身体所見では、リンパ節の部位と性状（大きさ、数、硬さ、圧痛や癒合傾向の有無）、発熱・体重減少・寝汗といった B 症状、口腔内潰瘍や皮下結節・皮膚潰瘍の確認が重要である。血液検査では、一般的な検査に加えて、白血球分画（リンパ球数）、血清 LDH・CRP 値、可溶性 IL-2 受容体（sIL-2R）の値と変動に注意すべきであり、LPD 診断時の各中央値は、リンパ球数が 1080 / $\mu$ L、LDH は 236 U/L、CRP は 1.39 mg/dL、sIL-2R は 990 U/mL と報告されている<sup>8)</sup>。



(図 2 LPD が疑われた時の診断手順<sup>1)</sup>)

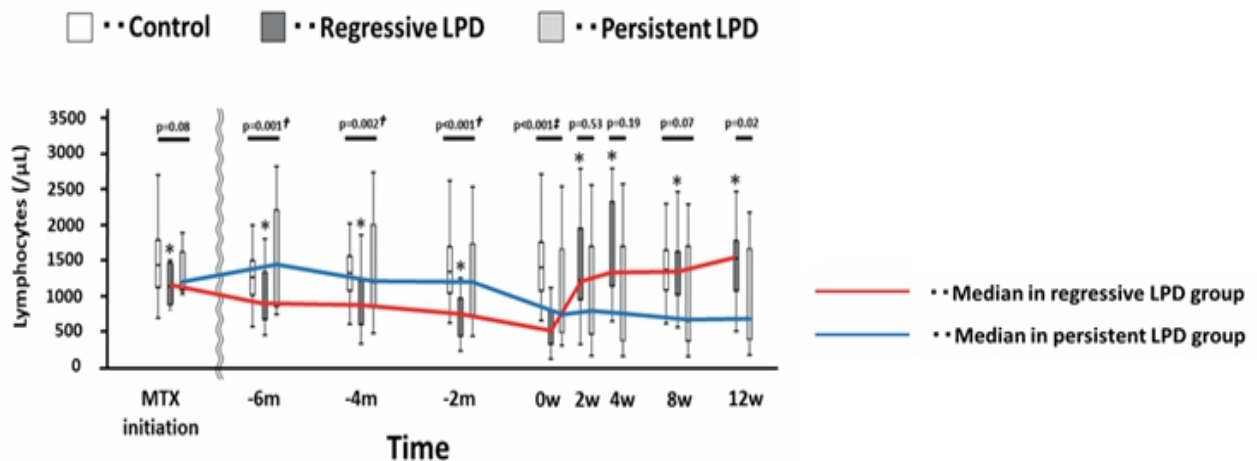
末梢血 EB ウイルス核酸定量検査は、悪性リンパ腫または白血病の診断のついた患者に対して、EB ウイルス陽性の確認または確認後の経過観察時に算定可能な検査である。MTX の中止のみで自然退縮が見られた LPD 群 (N=23) では、自然退縮せずに化学療法を必要とした LPD 群 (N=7) と比較し、EBV-DNA の陽性割合が有意に高かった (9/9 例 vs 0/3 例) とする報告もあるが<sup>12)</sup>、この報告では比較対象のすべての患者で EBV-DNA が測定されていないため、結果の解釈には注意が必要である。LPD 組織中の EBV は、EBV が潜伏感染時に感染細胞内に多量に産生する small RNA (EBV-encoded small RNA; EBER) を in situ hybridization の手法により確認することで鋭敏に検出される。一般の LPD 組織において EBV が検出される割合は 5~10%であるのに対し、RA 患者の LPD 組織では、MTX 投与の有無によらず 30~60%と高率に認められる<sup>13)</sup>。1993 年に、病理組織中に EBER 陽性が確認された MTX-LPD 患者において、MTX を中止することで LPD が退縮した症例が初めて報告された<sup>14)</sup>。

## 5. LPD の治療



(図3 OIIA-LPD の治療フローチャート<sup>1)</sup>)

OIIA-LPD の治療フローチャートを示す (図3)<sup>1)</sup>。MTX 投与中に LPD を発症した RA 症例では、MTX の中止のみで約半数から 2/3 の症例で部分消退を含む自然消退が見られるため、LPD を強く疑った場合には、鑑別診断のための検査と組織生検を適宜行いつつ、速やかに MTX および免疫抑制薬を中止することがすすめられる<sup>1)</sup>。自然消退例では MTX 中止後 2~4 週で約 80% の症例で消退が確認できる<sup>5)</sup>。完全消退が認められた症例、あるいは部分的な縮小があり病勢が安定している症例では厳重な経過観察を行い、消退が認められなかった症例や消退後に再燃・再発が認められた症例では化学療法を行う必要がある。自然消退しうる病態であるため、どのタイミングで血液内科や他の診療科へ紹介すべきか悩ましいが、発熱・寝汗・体重減少といった全身症状を認める場合、画像検査で臓器圧迫所見がある場合、局所の症状が強い場合、薬剤中止後も明らかな増大が認められる場合、薬剤中止後 4 週経過しても消退傾向が認められない場合には、早期に専門医へ紹介すべきである<sup>1)</sup>。

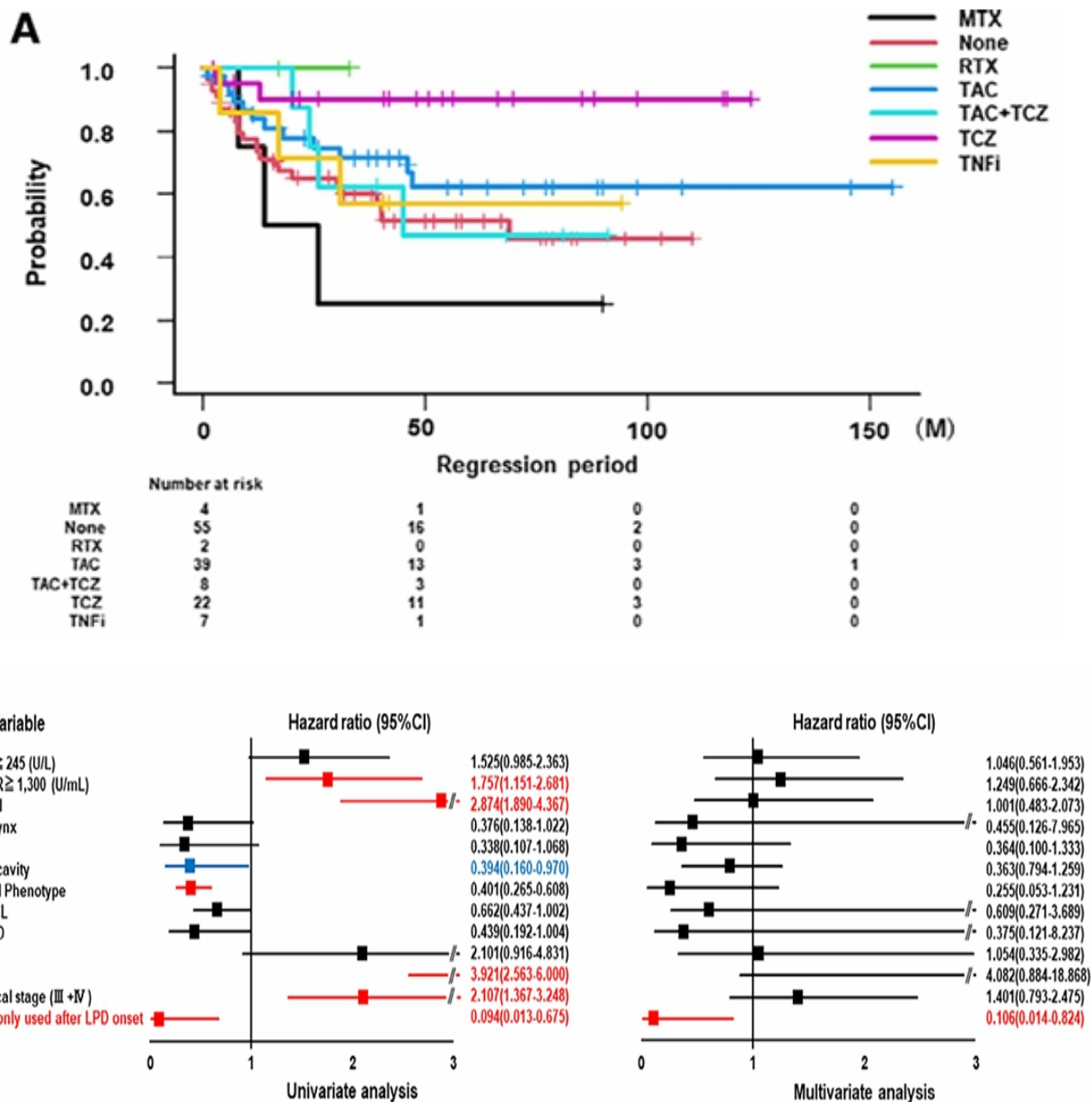


(図4 自然消退例と非消退例の MTX 中止前後の末梢血リンパ球数推移<sup>13)</sup>)

MTX 中止後に自然消退する例と消退しない例の予測はどの程度可能であろうか。両群の患者背景を比較した研究では、単変量解析で LPD 発症時のリンパ球数、LDH、sIL-2R 値が自然消退例で有意に低値となったが、多変量解析では有意差は認められなかった<sup>5)</sup>。MTX 中止後の検査値の変動に目を向けると、

非消退例では末梢血リンパ球数が有意な増加を示さないのに対し、自然消退例では末梢血リンパ球数が MTX 中止 2 週目より有意に増加すると報告されており (図 4)<sup>13)</sup>、MTX 中止後の自然消退予測にリンパ球数の変動は有用と考えられる。自然消退後 19~33%の患者で再発が認められ、再発までの期間は中央値で 10.6~20 か月、再発する患者の 2/3 が 2 年以内に再発すると報告されている<sup>15)</sup>。また初発時の sIL-2R 高値 (>2000 IU/L) と病理組織が古典的ホジキンリンパ腫であることが再発の予測因子となる<sup>15)</sup>。

LPD が抗リウマチ薬の中止により自然消退した後、または LPD が化学療法により完全寛解した後に、RA の疾患活動性はしばしば上昇するが、その後の RA に対してどのような治療をすべきであろうか。エビデンスレベルの高い臨床研究はないため、それぞれのリウマチ専門医が MTX 以外の csDMARDs、bDMARDs、グルココルチコイドを再発に注意しながら使用しているのが現状であろう。免疫抑制作用を有する csDMARDs や bDMARDs 治療により LPD 再発率が高まるという報告はないが<sup>1)</sup>、LPD 再発リスクを考慮して MTX の再開は原則避けるべきとされている<sup>16)</sup>。LPD 患者への tsDMARDs 投与の安全性に関するエビデンスも乏しく、現時点では使用を避けるのが無難と思われる。米国リウマチ学会のガイドラインでは、エビデンスレベルは低いものの、LPD 既往例ではリツキシマブ投与が推奨されている<sup>17)</sup>。しかし本邦ではリツキシマブは RA 治療に対しては未承認で、B 細胞リンパ増殖性疾患に対する治療としての使用は可能であるが、寛解後の維持療法としての使用は認められていないことに注意が必要である。最近発表された本邦からの報告、LPD 発症後に用いられた RA 治療別に LPD の再燃・再発を調べた多施設共同研究 (国内 53 施設、752 名の RA 関連 LPD を対象) において、TCZ は高い自然退縮維持率 (88.9%) を示し、治療以外の因子を含めた多変量解析でも TCZ 単独療法が自然退縮の独立した維持因子であることが示された (図 5)<sup>18)</sup>。LPD 発症後に IL-6 経路を阻害することで、LPD の再発を抑制できる可能性があるが、治療の選択には、さらなるエビデンスの蓄積が必要であろう。



(図 5 A : 治療薬別の自然退縮維持率、B : 自然退縮維持に関わる因子の解析<sup>18)</sup>)

## 6. おわりに

RA 治療の進歩に伴い、治療薬の副作用管理は複雑化してきている。LPD は予後に強く関連する病態であり、リウマチ専門医は LPD の早期発見と適切な診断・治療を行うための情報を、随時アップデートすべきと考える。

### 文献

- 1) 3 学会合同 RA 関連 LPD ワーキンググループ 関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患の診断と管理の手引き 羊土社
- 2) Prior P, Symmons D P, Hawkins C F, et.al. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1984; 43: 128-131.
- 3) Ellman MH, Hurwitz H, Thomas C, et al. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose

weekly methotrexate. *J Rheumatol* 1991; 18: 1741–1743.

- 4) 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: 564-571.
- 5) 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: 24-31.
- 6) 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: 692-701.
- 7) 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: 16-23.
- 8) 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: 32-40.
- 9) Calgüneri M, Oztürk MA, Ozbalkan Z, et al. Frequency of lymphadenopathy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res* 2003; 31: 345-349.
- 10) Rodolfi S, Della-Torre E, Bongiovanni L, et al. Lymphadenopathy in the rheumatology practice: a pragmatic approach. *Rheumatology (Oxford)* 2024; 63: 1484-1493.
- 11) Elshikh M, Moawad AW, Salem U, et al. Oncologic Imaging of the Lymphatic System: Current Perspective with Multi-Modality Imaging and New Horizon. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 4554.
- 12) Katsuyama T, Sada KE, Yan M, et al. Prognostic factors of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders associated with rheumatoid arthritis and plausible application of biological agents. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 773-777.
- 13) Saito S, Takeuchi T. Immune response in LPD during methotrexate administration (MTX-LPD) in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Exp Hematop* 2019; 59: 145–155.
- 14) Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, et al. Reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1317-1321.
- 15) 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: 50-58.
- 16) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン小委員会 関節リウマチにおけるメトトレキサート使用と診療の手引き 2023 年版 羊土社
- 17) Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 1108-1123.
- 18) Hoshida Y, Tsujii A, Ohshima S, et al. Effect of Recent Antirheumatic Drug on Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Lymphoproliferative Disorders. *Arthritis Rheumatol* 2024; 76: 869-881.