

## リウマチ患者には悪性腫瘍が多いか

末松 栄一 国立病院九州医療センター 膠原病内科

(2004年、第5回博多リウマチセミナー)

### 1. 関節リウマチと悪性腫瘍

日本における関節リウマチ (RA) と悪性腫瘍の発生に関する大規模な調査研究は少ない。宮本ら<sup>1)</sup> は13年間に診療したRA患者1832例中1.9% (35名) に悪性腫瘍を認めたが、この頻度は一般人の癌罹患の相対危険率0.85で有意差を認めなかったとしている。しかしながら、悪性腫瘍の中でも悪性リンパ腫に関しては相対危険度が増すと報告が北欧を中心に多数見られる<sup>2), 3), 4)</sup>。一般に関節リウマチにおいては悪性リンパ腫の発生する危険度は一般対照の2倍に増加し、特に活動性の高い関節リウマチでは4倍になると考えられている。今後、生物製剤などの強力な抗リウマチ療法が行われるとこの危険度はさらに高まることが予想され、リウマチ診療において重要な問題点の1つと考えられる。

### 2. メトトレキサート (MTX) と悪性リンパ腫

RAにおいてMTX治療開始後に悪性リンパ腫を発生したとの報告がこの10-20年で多数見られる<sup>5), 6)</sup>。この病因としてMTXによる免疫不全状態が注目されている。この免疫不全状態はRA自体によるものと、MTX治療によって引き起こされた病態の2段階が考えられるが、MTXを中止すると悪性リンパ腫が化学療法なしに縮小傾向を示す例が25%~60%に見られることより、MTXによる免疫不全状態の関与が大きいことが予想される。MTXに関連した悪性リンパ腫の特徴としてEBウイルス<sup>7)</sup>、あるいはがん抑制遺伝子p53蛋白の検出される割合が高いこと<sup>8)</sup>や組織型ではびまん性大細胞型が多いことなどが知られている。

これに対して関節リウマチ患者における悪性リンパ腫の発生は有効な抗リウマチ薬が使用されていない時代の検索でもびまん性大細胞型が多いとする報告<sup>9)</sup>やMTX治療群と非治療群における悪性リンパ腫の発生には統計的な差はないとの報告も見られ<sup>10)</sup>、結論は出ていない。現在のところ統計学的に有意かどうかを判定するに十分な症例数を検討した前向き研究は少なく、正確な判断ができないのが現状であると思われる。その中でもフランスのグループが行った前向き研究<sup>11)</sup>では、1. MTX使用による悪性リンパ腫の発生率は統計学的には上昇しないが、一部の少数例ではMTX関連悪性リンパ腫は確かに発生し、MTX中止により縮小する、2. EBウイルス関連のホジキン病は有意に増加する、との結論が現時点での認識ではないかと思われる。日本でもMTX治療後の悪性リンパ腫発生例の症例報告は見られるが、MTXがRAの代表的薬剤となり、かなりの使用量が予想される割にはMTX関連悪性リンパ腫の発生が増加している印象はない。使用量が海外(10-20mg/週)に比べて日本は少ない(保険では8mg/週)ことや、欧米では悪性リンパ腫の中でもホジキン病の頻度が高いが、日本では高くないなどの組織型の違いなども影響していると考えられる。

### 3. インフリキシマブ (レミケード)、エタネルセプト (エンブレル) と悪性リンパ腫

米国セントコア社による安全性定期報告書PSUR-7によると1998年8月24日から2003年2月23日までにインフリキシマブを使用したRA患者238,750例(推定)のうち悪性リンパ腫発生は74例(0.031%)であり、悪性腫瘍全体では448例(0.188%)であった。これはクローン病患者(181,296例)における悪性リンパ腫発生23例(0.013%)、悪性腫瘍全体124例(0.068%)より多いが、投与量、投与間隔等の違いがあり、解釈には注意が必要である。また2003年ACRの演題を検索すると米国National Data Bank for Rheumatic Diseaseの発表ではRA患者18572例を対象に1998年~2002年の前向き研究<sup>12)</sup>では危険率(Standardized Incidence Ratio)インフリキシマブ2.6、エタネルセプト3.8、MTX1.7、それ以外のRA患者1.0であった。しかし抗TNF $\alpha$ 薬でただちに悪性リンパ腫が増加するのではなく、RAの疾患活動性が悪性リンパ腫の発生に重要な因子としている。一方スウェーデンよりの報告<sup>13)</sup>では抗TNF $\alpha$ 薬(インフリキシマブ531例、エタネルセプト226例)群の危険率11.5、対照RA群1.3であった。今後同様の報告が増えてくると予想される。

#### 4. レフルノマイド（アラバ）と悪性リンパ腫

海外でのレフルノマイド投与試験では種々の悪性腫瘍発現例が報告されたが、プラセボ群に比べて発現頻度は高くなく、また特定の臓器の腫瘍が多い傾向も認められなかった。

#### 5. リウマチ性多発筋痛症と悪性腫瘍

リウマチ性多発筋痛症では基礎疾患に悪性腫瘍が存在することが多いと言われていたが、最近の研究では古典的リウマチ性多発筋痛症の患者では対照群に比較し悪性腫瘍の頻度が増加することはないとする報告が多い。しかし、非定型的なリウマチ性多発筋痛症、たとえば強い貧血、蛋白尿、10～20mg/日の通常のステロイドで効果の見られない場合、基礎に腎臓、肺、結腸、多発性骨髄腫などの悪性腫瘍がある場合があるので注意が必要である。

#### 6. RS3PE（Relapsing seronegative symmetrical synovitis with pitting edema）と悪性腫瘍

RS3PEは単一の疾患ではなくヘテロな疾患と考えられている。前向き研究では、多くは次第に症状が消失して予後良好であるが、一部は関節リウマチや膠原病へ移行したり、あるいは悪性腫瘍を発症して予後不良となることが知られている。悪性腫瘍を合併あるいは経過中発症する症例は、発熱、体重減少などの全身症状を伴ったり、あるいはステロイドの反応が悪いなどの傾向が見られる。

#### 7. シェーグレン症候群と悪性リンパ腫

シェーグレン症候群における悪性リンパ腫の発生率は約5%であり、その相対危険度は40～90倍に上るとされているが、日本ではそれほど多くはない。しかし原発性シェーグレン症候群では約25%に何らかの単クローン性病変があることが知られている<sup>14)</sup>。シェーグレン症候群の合併した悪性リンパ腫は自己免疫性の慢性炎症状態を母地として臨床的には良性の経過をとるMALTリンパ腫を発症し、長年の経過で高度悪性型に移行する段階的は進行が推察されている。

#### 8. 膠原病と悪性腫瘍

皮膚筋炎と悪性腫瘍の関係は有名で15～30%に合併するとの報告が多い。特に皮膚筋炎では診断前後2年以内に悪性腫瘍が診断されることが多いのが特徴である。組織型には有意な傾向はみられない。多発性筋炎も悪性腫瘍の合併が多いが頻度は皮膚筋炎ほど高くない。強皮症も悪性腫瘍の合併が多いと言われている。その他、全身性エリテマトーデスや混合性結合組織病に関しては悪性腫瘍合併の相対危険度が高まるかどうかは報告者により一定しない。

## 【文献】

- 1) 宮本 健史, 奥田 恭章, 小山 徹ら: 日本人の慢性関節リウマチ患者における悪性腫瘍の発生. リウマチ1996 ; 36 (5) : 741-745.
- 2) Banks PM, Witrak GA, Conn DLM. Lymphoid neoplasia developing after connective tissue disease. Mayo Clin Proc. 1979 ; 54 : 104-108.
- 3) Hakulinen T, Isomaki H, Knekt P. Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. Am J Med. 1985 ; 78 : 29-32.
- 4) Ekstrom 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 : 963-970.
- 5) 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.
- 6) Salloum E, Cooper DL, 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 : 1943-1949.
- 7) Dawson TM, Starkebaum G, Wood BL, et al. Epstein-Barr Virus, Methotrexate, and lymphoma in patients with rheumatoid arthritis and primary Sjogren syndrome : case series. J Rheumatol 2001 ; 28: 47-53.
- 8) Menke DM, Griesser H, Moder KG, et al. Lymphomas in patients with connective tissue disease. Comparison of p53 protein expression and latent EBV infection in patients immunosuppressed and not immunosuppressed with methotrexate. Am J Clin Pathol 2000 ; 113, 212-218.
- 9) Baecklund E, Sundstrom C, Ekbom A, et al. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis-Increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. Arthritis Rheum 2003 ; 48 : 1543-1550.
- 10) Moder KG, Tefferi A, Cohen MD, et al. Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis : a retrospective study. Am J Med 1995 ; 99 : 276-281.
- 11) 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 : 3909-3915.
- 12) Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis : the effect of methotrexate and antiTNF therapy in 18, 572 patients. Arthritis Rheum 2003, 543.
- 13) Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, et al. TNF-blockers are not associated with an increased overall tumor risk in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 2002 ; 61 : 793-798.
- 14) 菅井 進: Sjogren症候群とリンパ増殖性疾患 日本内科学会雑誌2000 ; 89 (9) : 242-250.