

腎癌と鑑別を要したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例

出水郡医師会広域医療センター泌尿器科

上野貴大*・古郷修一郎

(受付日: 2022年3月19日, 受理日: 2022年5月6日)

抄録:

症例は56歳, 女性。関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) に対して10年程度, メトトレキサート (methotrexate: MTX) を内服中であった。右扁桃潰瘍を認め2021年6月, 当院耳鼻科を受診したところ, 悪性腫瘍の疑いがあったため, 造影CTと右扁桃潰瘍底部の生検を施行した。生検の結果, 悪性所見は認めなかったが, 造影CTで多発肺腫瘍, 両側腎腫瘍を認め当科紹介となった。PETを撮影したところ, 肺・腎以外に右頸部リンパ節, 肝左葉, 回盲部, 左大腿骨, 右鼠径リンパ節に異常集積を認めた。2021年7月, 右鼠径リンパ節摘出術を施行し, classical Hodgkin lymphoma NS type の診断であった。10年間のMTXの投与により発症したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (methotrexate-associated lymphoproliferative disorder: MTX-LPD) と診断した。MTXを中止し, 速やかに腫瘍は縮小・消失し現在, 外来フォロー中である。

(西日泌尿, 84: 530-534, 2022)

キーワード: メトトレキサート, 関節リウマチ, メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患, Hodgkin リンパ腫, 腎癌

緒言

MTX はわが国で1999年に抗リウマチ薬として承認された。現在, 慢性RAの患者に広く使用されている。MTXの内服中にリンパ増殖性疾患が発生することが報告され, MTX-LPDという疾患概念が確立されてきたが, 泌尿器科からの報告は非常に少ない。

今回我々は腎癌と鑑別を要したMTX-LPDを経験したので報告する。

症例

患者 56歳, 女性

主訴 咽頭痛

既往歴 2型糖尿病, RA

内服薬 MTX, 葉酸, セレコキシブ, レバミピド, イグラチモド, L-アスパラギン酸カルシウム, エルデカルシトール, プレドニゾロン, サキサグリブチン水和物

現病歴 2021年5月に咽頭痛が出現し近医耳鼻科を受診した。右扁桃の潰瘍, 白苔付着, 口蓋垂の軽度浮腫を認め, 悪性疾患が疑われ6月に当院耳鼻科紹介受診と

なる。右扁桃潰瘍底部より生検を行ったが悪性所見は認めなかった。同時に施行した造影CTで多発肺腫瘍および, 両側腎腫瘍を認め当科および当院呼吸器外科紹介となった。

検査所見 CRP 11.35 mg/dl, 可溶性IL-2レセプター 1700 U/mlと高値を認めた。NSEが16.4 ng/mlとごく軽度上昇していたが, SCC, SLX, シフラ, ProGRPは正常範囲内であった。

画像所見① CTで両肺に多発する結節と, 両腎に淡くenhanceされる領域を認めた (Fig. 1)。

経過① 鑑別診断として, 原発性肺癌の多発腎転移, 腎癌の多発肺転移, 悪性リンパ腫などが挙げられた。画像所見や腫瘍マーカーから肺癌や腎癌が原発巣とは考えにくく, 他に原発巣がないか精査目的にFDG-PETを行う方針とした。

画像所見② 右上咽頭～中咽頭, 右頸部リンパ節, 肺門・縦隔リンパ節, 腹部大動脈～右内外腸骨動脈リンパ節, 右鼠径リンパ節, 両肺, 両腎, 肝左葉, 回盲部, 左大腿骨と広範囲にFDGの集積を認めた (Fig. 2)。

経過② FDG-PETで多臓器に集積を認めたが原発巣の判断は困難であった。肺腫瘍の針生検や腎腫瘍の針生検に比べ安全に検体量を確保できると考え右鼠径リンパ節摘出の方針とした。

* 〒899-1611 鹿児島県阿久根市赤瀬川4513
TEL 0996-73-1331, FAX 0996-73-3708

病理組織学所見 H-E 染色で大型の異型細胞を認めた。Hodgkin 細胞に発現の認められる代表的抗原の CD30 で比較的多数の陽性細胞が認められ、結節硬化型の Hodgkin リンパ腫の像を呈していた (Fig. 3)。Epstein-Barr virus (EBV) 検出法である, EBER-1 で陽性シグナルを認め, EBV 感染が考えられた。

経過③ 以上より肺癌や腎癌の原発は否定し, MTX-LPD と考え, MTX を中止した。中止 1 カ月後の CT で肺腫瘍・腎腫瘍は著明に縮小し (Fig. 4), 可溶性 IL-2 レセプターは, 534 U/ml と著明に低下した。中止 3 カ月後の FDG-PET で異常集積は消失し (Fig. 5), CR と判断し現在, 無治療外来フォロー中である。

考 察

MTX は抗リウマチ薬としてわが国では 1999 年に承認された。承認後 20 年以上経過した現在も RA 患者に広く使用されている。MTX は他の抗リウマチ薬と比較して副作用の発現頻度は低いが, 間質性肺炎, 骨髄抑制など重篤な副作用が存在し, 近年 MTX-LPD の発生も問題となっている。MTX-LPD は MTX を投与中の患者に発生するリンパ増殖性疾患で 1991 年に Ellman ら¹⁾によって報告され, 以来同様の報告が多数ある。2001 年には造血腫瘍の WHO 分類において MTX-LPD という疾患概念で当時は独立項目として取り上げられた²⁾。そ

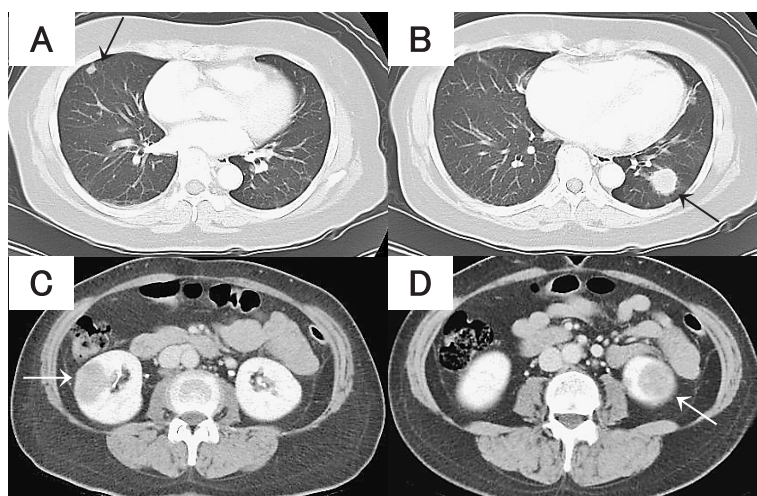


Fig. 1 CT findings. (A) Right lower lobe nodule. (B) Left lower lobe nodule. (C) Right renal nodule. (D) Left renal nodule.

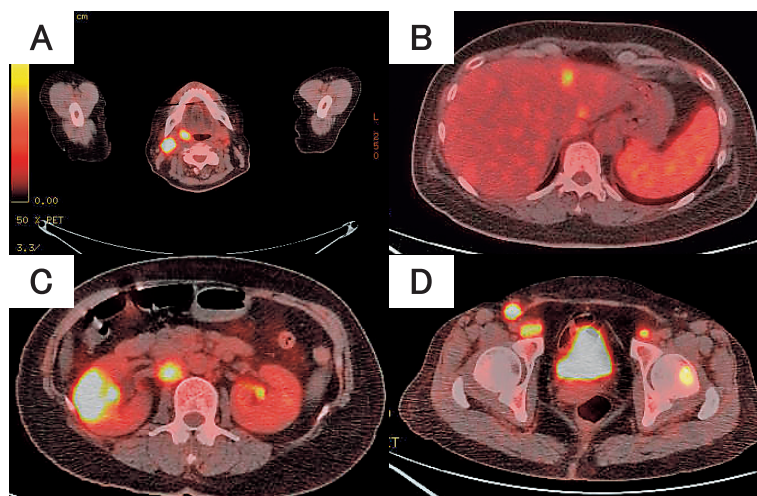


Fig. 2 FDG-PET/CT shows an uptake of FDG in (A) the right cervical lymph node, (B) the left hepatic lobe (C) the right kidney, (D) the right inguinal lymph node and the left femoral neck.

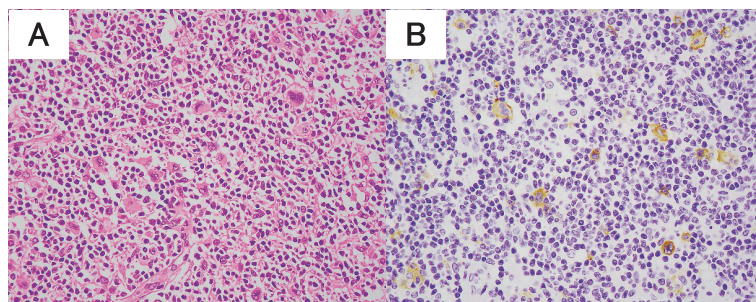


Fig. 3 Pathological findings. (A) Atypical cells with large, irregular nuclei are present (hematoxylin and eosin stain). (B) Immunohistochemistry shows positivity of tumor cells for CD30.

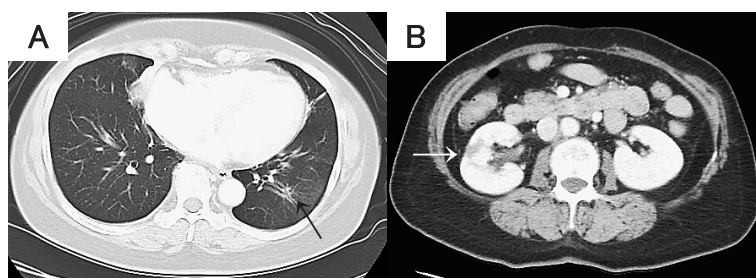


Fig. 4 CT findings. Four weeks after halting MTX, (A) the left lower lobe nodule had disappeared and (B) the renal nodule showed regression in size.

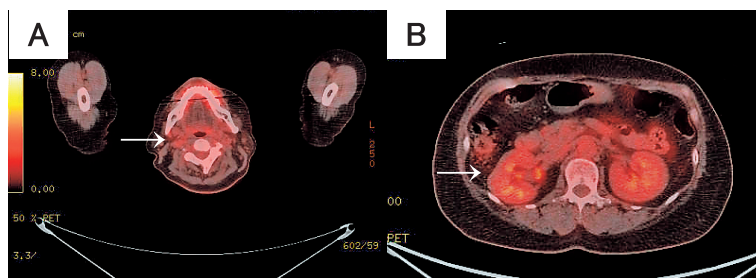


Fig. 5 FDG-PET/CT findings. Three months after halting MTX, FDG accumulations had disappeared. (A) The right cervical lymph node. (B) The right renal nodule.

の後、タクロリムスなどの免疫抑制剤や抗 TNF- α 製剤を中心とした生物学的製剤でも LPD 発生が問題となったことから、2008 年に発表されたリンパ組織の腫瘍に関する WHO 分類第 4 版³⁾では、免疫抑制剤によると考えられる LPD を「その他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患 (other iatrogenic immunodeficiency-associated LPD)」として分類している。

MTX-LPD の発生機序は、まだはっきりと明らかになっていないが、MTX 自体が LPD を引き起こす可能性、RA 自体が LPD を引き起こす可能性があると考えられている一方、MTX による免疫抑制効果でウイルス感染

や不顕性感染ウイルスの再活性化が起こり LPD を引き起こす可能性が推測されている。ウイルス感染との関連性では特に EBV が注目されている⁴⁾。

MTX-LPD の発症部位は一般的な LPD に比べ節外病変が多いことが知られており、節外病変としては皮膚、肺、鼻咽頭、筋、消化管などが多く報告されている⁵⁾。泌尿器科領域での報告は少ないが、腎臓に加え尿管や尿道に腫瘍を認めた報告が散見される⁶⁾。病理組織像は多彩であるが、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) が最も多く 30~60%、次いで Hodgkin リンパ腫が 12~25% である⁷⁾。EBV 陽性率は、約半数であり、

特に Hodgkin リンパ腫で 70~80% と高い³⁾⁷⁾。本症例も EBER1 が陽性であり、MTX-LPD 発症に EBV が関与していると考えられた。

MTX-LPD で特徴的なのは、MTX の中止のみで腫瘍退縮がおり、寛解を得られる症例が存在することである。WHO によるとその頻度は約 30% であり³⁾、EBV 陽性例では寛解率はより高くなるとされている⁸⁾⁹⁾。MTX-LPD が疑われる場合は、すぐに化学療法を行うのではなく、まず、MTX を中止し 2 週間程度経過観察を行う。画像評価で腫瘍縮小が認められたら経過観察を継続し、不変~増悪を認めたら病理組織に準じた化学療法を行う必要がある。投与中止で寛解が得られた症例でも再燃の可能性がある、必ずしも予後良好とは言えないため経過観察は慎重に行う必要がある。予後に関して、Hoshida ら⁹⁾によると MTX-LPD の 5 年生存率は 58.9% であり、一般的な悪性リンパ腫の 74.6% と比べ悪いと報告している。

LPD 発症後の RA の治療は、免疫抑制作用のないブシラミンやサラゾスルファピリジンが中心で適宜ステロイドが併用されている。再発を避けるため MTX の再投与は禁忌とされているため、その後の RA の治療に難渋することがある¹⁰⁾。

MTX-LPD の報告は近年増加しているが、泌尿器科領域からの報告は少ない。RA などの自己免疫性疾患があり、MTX、タクロリムス、抗 TNF- α 製剤の服用歴のある患者が、リンパ節腫脹や節外病変があり原発巣が同定できない場合、MTX-LPD を疑う必要がある。また MTX-LPD を疑った時点で、血液内科、リウマチ膠原病内科、整形外科と連携し診断・治療・経過観察を行うことが重要である。

結 語

腎癌と鑑別を要した MTX-LPD の 1 例を経験した。幸い本症例は MTX の中止のみで寛解に至り、半年以上経過した現在まで再発なく経過している。MTX-LPD の知識があれば侵襲の強い検査や手術を回避できる可能性がある。

文 献

- 1) Ellman, M. H. et al.: Lymphoma developing in a

patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J. Rheumatol.* **18**: 1741-1743, 1991.

- 2) Harris, N. L. et al.: Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissue. World Health Organization Classification of Tumors. IARC Press, Lyon, p270-271, 2001.
- 3) Gaulard, P. et al.: Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, p350-351, 2008.
- 4) 樋上謙士: アレルギー・リウマチ系領域関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) の有効性と MTX 関連リンパ増殖性疾患. *日臨内科医会誌.* **30**: 413, 2015.
- 5) 犬塚絵里・他: 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. *口咽科.* **30**: 51-59, 2017.
- 6) 河村香澄・他: 尿道腫瘍を認めたメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 1 例. *西日泌尿.* **80**: 678-683, 2018.
- 7) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists et al.: The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan. *Pathol. Int.* **50**: 696-702, 2000.
- 8) Ichikawa, A. 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.* **91**: 20-28, 2013.
- 9) Hoshida, Y. et al.: Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J. Rheumatol.* **34**: 322-331, 2007.
- 10) 吉原良祐・他: メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 27 症例の臨床像. *臨床リウマチ.* **29**: 164-172, 2017.

METHOTREXATE-ASSOCIATED LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER THAT REQUIRED DIFFERENTIATION FROM RENAL CELL CARCINOMA : A CASE REPORT

TAKAHIRO UENO AND SHUICHIRO KOKYO

Department of Urology, Izumi Regional Medical Center, Kagoshima, Japan

Abstract :

The case was a 56-year-old woman. She had been taking methotrexate (MTX) for about 10 years for rheumatoid arthritis (RA). An ulcer on the right tonsil was found and the patient visited our otolaryngology department. A malignant tumor was suspected, and contrast-enhanced CT and biopsy were performed. As a result of the biopsy, no malignant findings were found, but multiple lung tumors and bilateral renal tumors were found on contrast-enhanced CT, and the patient was referred to our department. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) showed an uptake of FDG in the right cervical lymph node, left lobe of the liver, circumflex, left femur, and right inguinal lymph node in addition to the lungs and kidneys. Pathological examination of the right inguinal lymphadenectomy showed classical Hodgkin lymphoma NS type. We diagnosed methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD) with a term of 10 years from the start of MTX therapy. MTX was discontinued and the tumors quickly disappeared. (Nishinohon J. Urol. **84** : 530-534, 2022)

key words : methotrexate, rheumatoid arthritis, methotrexate-associated lymphoproliferative disorder, Hodgkin lymphoma, renal cell carcinoma
