

メソトレキセート中止にて PET-CT上寛解に至った メソトレキセート関連悪性リンパ腫の一例

大阪府立成人病センター 血液・化学療法科¹⁾

日野彬央¹⁾、政家寛明¹⁾

新開泰宏¹⁾、小澤孝幸¹⁾、吉田均¹⁾、石川淳¹⁾

症例

70歳 女性

【主訴】 嗄声

【現病歴】

慢性関節リウマチにて近医加療中。アザルフィジン・プレドニン・リウマトレックスにてコントロールを継続されていた。

2013年6月初旬より右肩痛を認め、徐々に右頸部腫脹を自覚。近医より当院耳鼻科紹介受診され、頸部リンパ節生検目的にて8月16日同科入院となるも、一時外泊中に自宅で倒れ動けなくなっている所を家族が発見。

39.5度の発熱あり救急搬送となる。

【既往歴】

- # 慢性関節リウマチ:28歳時発症
アザルフィジン・プレドニン・リウマトレックス
- # 高血圧:ノルバスク
- # 両膝人工関節置換術:64歳時
- # 右大腿骨董置換術:58歳時

【内服歴】

リウマトレックス: **4mg(day1)+2mg(day2)/week** 3年前より内服
プレドニン : 2.5mg/day 10年以上前より内服
アザルフィジン: 1000mg/day

【嗜好歴】

飲酒:なし 喫煙:10本/day (20年前より禁煙)

初回入院時所見(8/16)

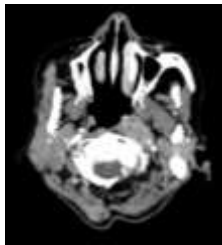
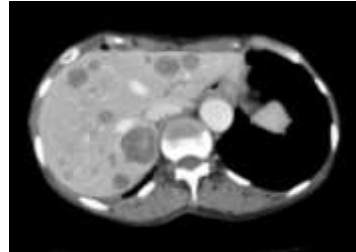
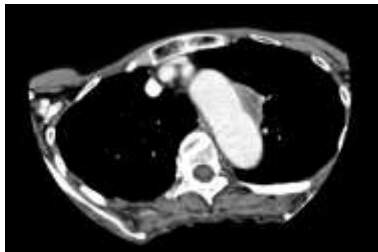
【入院時身体所見】

身長:150.6cm 体重:34kg
BT: 36.4°C BP: 124/90mmHg
HR: 70/min SpO2: 97%
左声帯麻痺有
口蓋扁桃腫大なし
右頸部3cm大の可動性良好・無痛性リンパ節触知
右鼠径部4cm大の可動性良好・無痛性リンパ節触知
心音:整、雑音なし 呼吸音:清
腹部:平坦 軟 グル音正常
圧痛・反跳痛なし
皮疹なし 両下肢浮腫著なし
両手関節変形有

初回入院時血液検査(8/16)

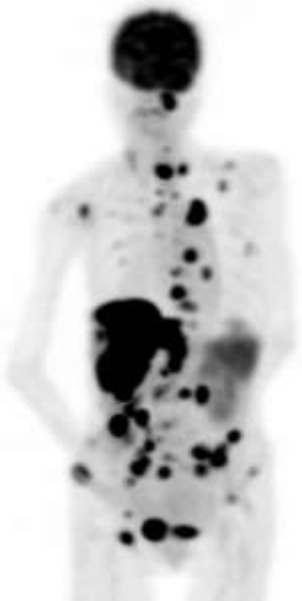
血算		生化学		腫瘍マーカー	
WBC	8380 / μ L	TP	6.9 g/dL	PIVKA II	<30 mAU/ml
Neut	94.9 %	ALB	3.2 mg/dL	CA19-9	158 U/ml
Lymp	2.6 %	ALP	505 U/L	CA125	90 U/ml
Mono	1.1 %	AST	115 U/L	NSE	8.5 ng/ml
Baso	0.3 %	ALT	56 U/L	AFP	8 ng/ml
RBC	388 万/ μ L	γ GTP	182 U/L	CEA	4.9 ng/ml
Hb	13.0 g/dl	LDH	701 U/L		
Ht	40.2 %	CK	536 mg/dL	sIL-2R (7/31)	2040 U/ml
PLT	18.4 万/ μ L	BUN	20 mg/dL		
		Cre	0.68 mg/dL		
凝固		Na	132 mEq/L		
PT	77 %	K	4.2 mEq/L		
APTT	31.2 sec	Cl	99 mEq/L		
D-dimer	28 μ g/ml	CRP	11.51 mg/dL		

頸部・胸腹部造影CT所見



- 左上咽頭粘膜部・大動脈弓傍リンパ節に造影効果のある腫瘍あり。
- 肝臓内に腫瘍影多発
- 右腎腹側に充実性腫瘍あり

PET-CT所見①(2013.8.28)



- 多発リンパ節浸潤
(左ルビエール, 胸腹部大動脈傍, 右鼠径部リンパ節)
- 多発骨浸潤
(両側肋骨, 肩甲骨, 胸骨, 頸・胸・腰椎, 骨盤骨)
- 肝臓多発腫瘤
- 脾臓FDG集積亢進

初回入院後経過

発熱の原因は感染の関与も考えられ、抗生剤(CZOP)投与を開始。
徐々に熱型、炎症反応は改善傾向となる。



状態改善後、頸部リンパ節生検施行。

また、多発リンパ節腫大、多発肝腫瘤に関して悪性リンパ腫の可能性も考えられ8月24日リウマトレックスは休薬。



血液内科紹介となる

2回目入院時所見(9/3)

【入院時身体所見】

身長:150.6cm 体重:34kg
 BT: 36.4°C BP: 124/90mmHg
 HR: 70/min SpO2: 97%
 口蓋扁桃腫大なし
 右頸部生検後

頸部・腋窩部リンパ節触知せず
右肩径部に1.5cm大の可動性良好・無痛性リンパ節触知

心音:整、雑音なし 呼吸音:清
 腹部:平坦 軟 グル音正常
 圧痛・反跳痛なし
 皮疹なし 両下肢浮腫著なし
 両手関節変形有



2回目入院時血液検査(9/3)

血算

WBC 8330 / μ L
 Stab 1 %
 Seg 39.5 %
 Mono 14.5 %
 Baso 3.5 %
 Eosi 1 %
 Lymp 40.5 %
 RBC 317 万/ μ L
 Hb 10.2 g/dl
 Ht 33.2 %
 PLT 55.7 万/ μ L

凝固

PT 88 %
 APTT 27.7 sec
 D-dimer 17.9 μ g/ml

生化学

TP 6.6 g/dL
 ALB 3.1 mg/dL
 ALP 481 U/L
 AST 58 U/L
 ALT 36 U/L
 γ GTP 175 U/L
 LDH 312 U/L
 CK 48 U/L
 BUN 13 mg/dL
 Cre 0.59 mg/dL
 Na 138 mEq/L
 K 4.0 mEq/L
 Cl 104 mEq/L
 CRP 0.79 mg/dL

腫瘍マーカー

sIL-2R  3850 U/ml

自己抗体

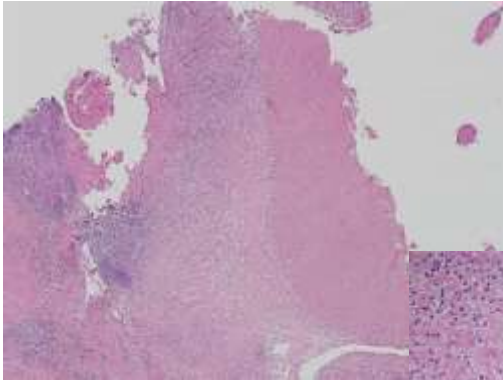
ACE 15.7 U/L
 抗核抗体 <40 dis
 RF 90 IU/ml
 抗CCP抗体 \geq 500 U/ml

感染症

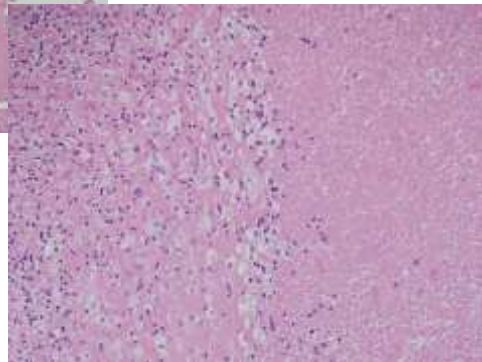
EBV抗VCAIgG 160 diIs
 EBV抗VCAIgM <10 diIs
 EBV抗EADRIgG <10 diIs
 EBV抗EBNA 80 diIs
 B-Dグルカン <6.0 pg/ml
 QTF (-)
 EB-geniQ 600 copy/ml



病理所見①(頸部リンパ節)



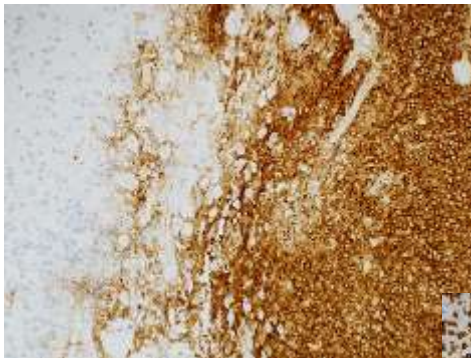
HE染色(×10)



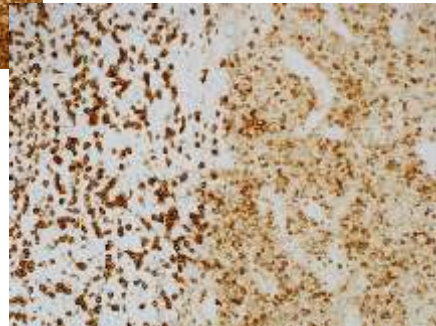
HE染色(×40)

- リンパ節の構造は確認できず、壊死を伴う肉芽腫像を認める。
- 多彩な炎症細胞及び、異型性を伴う細胞が散在する

病理所見②(頸部リンパ節)



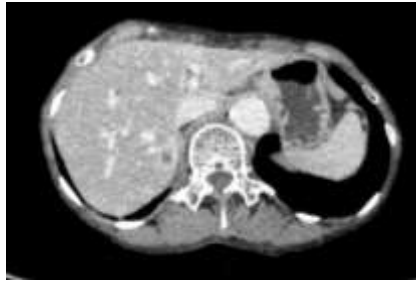
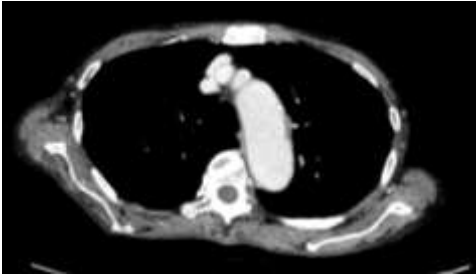
CD20染色(×40)



CD3染色(×40)

- 壊死部分はB細胞が有意に浸潤を認めていた
- 一方でT細胞は偏移を認めなかった。
- 免疫グロブリンH鎖遺伝子再構成あり
- EBER-ISH陽性
- 多彩な細胞構成を認めているが、クローナリティあり。メソレキセート関連悪性リンパ腫と診断に至った。

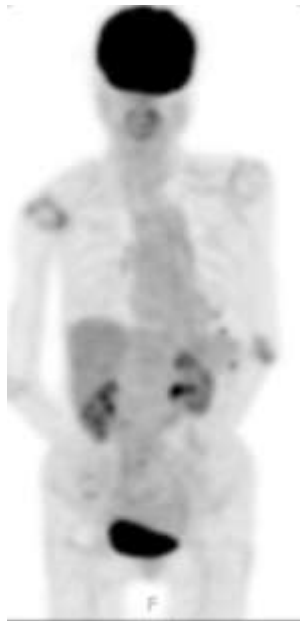
胸腹部CT検査(2013.10.23)



- 前回認められていた、大動脈弓傍リンパ節腫大は縮小傾向を認める。
- 肝臓内の腫瘤影は消失

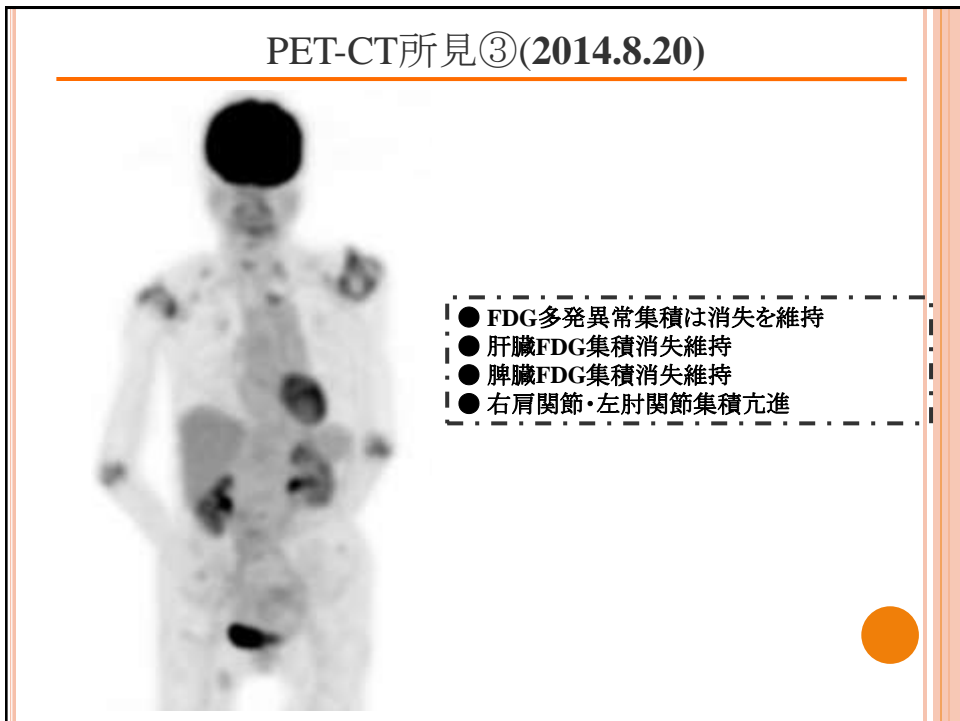
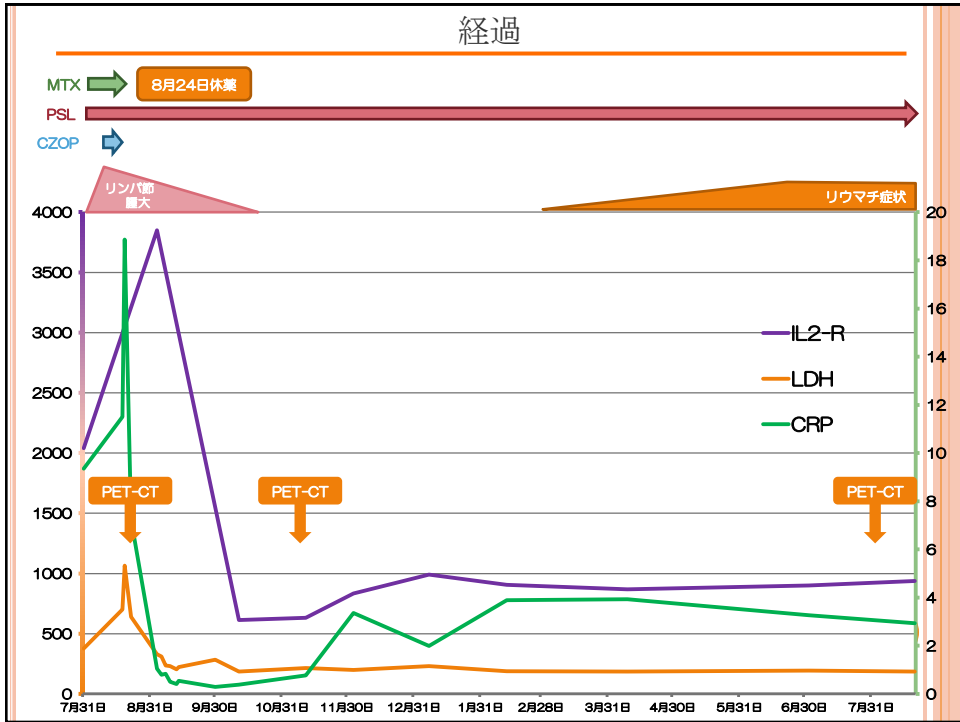


PET-CT所見②(2013.11.06)



- 前回認められたFDG多発以上集積は消失
- 肝臓FDG集積消失
- 脾臓FDG集積消失
- 右肩関節・左肘関節集積亢進





MTX関連リンパ増殖性疾患

- MTX投与に伴い出現するリンパ増殖性疾患
- 1991年初めて報告され、RA治療にMTXが使用されるにつれ報告が増加、疾患として確立した。
- 比較的高齢者に多く、MTX投与後約3年で発症¹⁾
- 投与量の中央値は940mg(24-4785mg)との報告がある。¹⁾
- 関節リウマチ(RA)患者では一般人口と比較して2.0-8.0倍程度リンパ腫の合併が多いとされ²⁾ MTXの寄与率は不明。
- 25-60%にEBウイルスの活性化が証明され、EBウイルスとの関連が示唆される。³⁾
- MTXの休薬に伴い、約1カ月以内に約30%の症例は改善がみられる。特にEBウイルス陽性例では60%程度に及ぶとされる。³⁾

1) Hoshida Y, et al, : J Rheumatol 2007;34:322. 2) Baecklund E, et al, : Arthritis & Rheumatism 2006;54:692-701
3) Noriyuki Y, et al, J Rheumatol 2014;41:293-299. 4) Miyazaki T, et al, : Am J Hematol 2007;82:1106

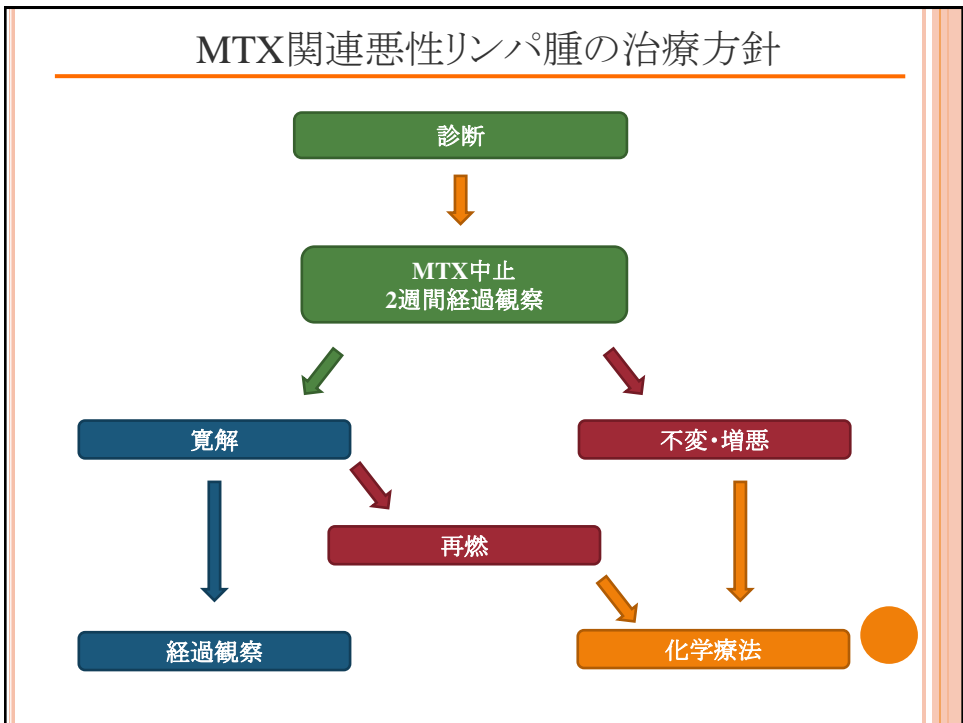
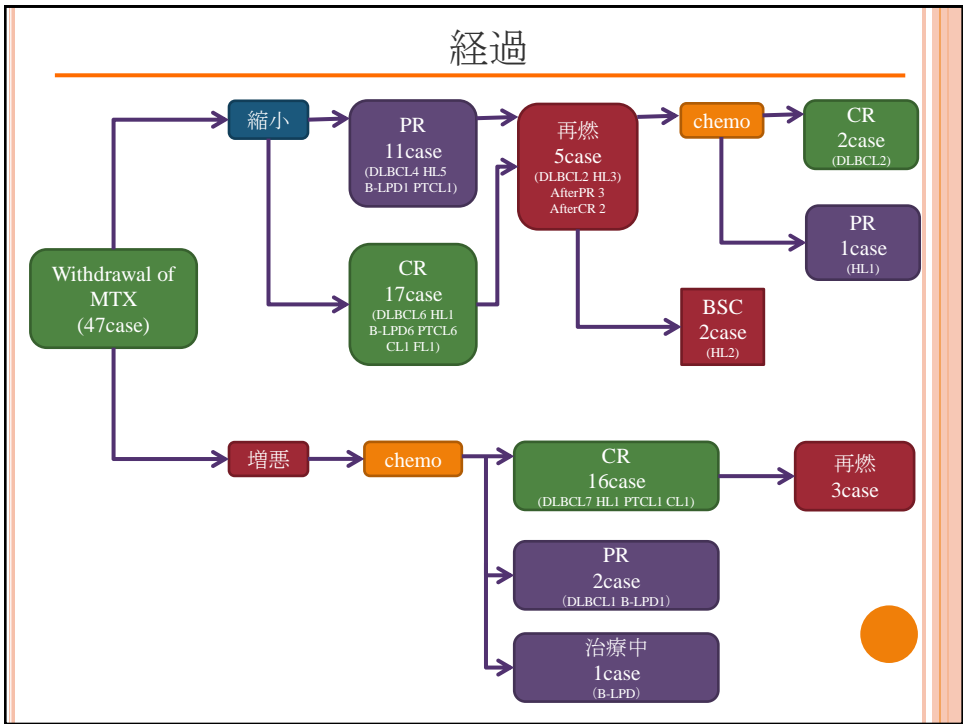
MTX中止後経過による分類

- MTX関連リンパ増殖性疾患症例に対してMTX中止にて経過を追った報告⁵⁾

	Regression		Progression	
No of cases	28		19	
Age (range)	67yr (43-84)		68yr (42-47)	
MTX dose (range)	1281mg (214-7577)		1028mg (51-6257)	
Duration (range)	4yr (1-22)		3.5yr (0.25-15)	
Histroy		EBER (+)		EBER (+)
DLBCL	10	8/10	14	5/12
Hodgkin lymphoma	6	5/5	1	1/1
Polymorphic Bcell LPD	7	6/7	2	1/2
Follicular lymphoma	1	0/1	0	-
PTCL	2	2/2	1	-
Reactive lymphadenitis	1	1/1	0	-
Composite lymphoma	1	1/1	1	1/1
All	28	23/27	19	8/16

p=0.007

5) Ayako Ichikawa, et al, : European Journal of Haematology 2013;91:20-28.



結語

- MTX中止にて寛解に至ったMTX関連悪性リンパ腫の一例を経験した。
- MTX関連悪性リンパ腫の活動性評価のため、PET-CTが有用であった。

