

末梢血に異型リンパ球の増加を認めた メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の4例

清家 康子* 森山 保則 杉原 崇大
舩森 亜弓 大西志保美 西山 政孝
藤崎 智明** 松井 完治* 横田 英介

要 旨

メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD) は、低用量の methotrexate (MTX) 投与を継続して受けている関節リウマチ患者に発症する稀な疾患である。我々は末梢血に異型リンパ球の増加を認めた MTX-LPD の4例について検討した。患者の平均年齢は59歳で、女性3例、男性1例であった。MTX 平均投与期間は約4年2ヶ月(1年~10年)であった。内科に紹介された時点の白血球数の平均は $31,380/\mu\text{l}$ で、異型リンパ球比率の平均は51%であった。また、骨髓検査が施行された2例では骨髓にも異型リンパ球が確認された。全ての症例で LDH, CRP は高値であり、sIL2-R も測定された3症例で高値であった。異型リンパ球の出現が特徴的な伝染性単核球症との比較では、MTX-LPD の方が高齢で、異型リンパ球比率、CRP は高い傾向であった。MTX-LPD は MTX 中止のみで自然退縮する症例があるため、早期診断が望まれる。高齢者で末梢血に異型リンパ球の増加を認めた時は MTX-LPD を疑い、積極的に MTX の服用を確認する事が重要である。

はじめに

メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患

methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD) は、低用量 (2~10 mg/week) の methotrexate (MTX) 投与を継続して受けている患者 (主に関節リウマチ) に発症するリンパ増殖性疾患である¹⁾。WHO 分類-2008 では免疫不全症関連リンパ増殖性疾患の中に“その他の医療性免疫不全に関連したリンパ増殖性疾患”として分類されている²⁾。今回我々は、末梢血に出現した異型リンパ球の増加が MTX-LPD 診断の一助となった4例を経験したので、異型リンパ球の出現が特徴的な伝染性単核球症 infectious mononucleosis (IM) との比較を加えて報告する。

症 例

I 各症例の臨床所見

症例1

患者：65歳、女性

既往歴：関節リウマチ (MTX 投与期間4年4ヶ月：5-8 mg/week)

現病歴：2003年1月19日より発熱があり、当院リウマチ科を受診し抗生物質を処方された。1月31日の再診時、貧血と頸部リンパ節腫脹を認め入院となった。2月3日に白血球数は $17,300/\mu\text{l}$ と増加し異型リンパ球を23%認めた。翌日には白血球数は $69,900/\mu\text{l}$ と著増し異型リンパ球を68%認め

*松山赤十字病院 検査部

**松山赤十字病院 内科

たため、MTX は中止されて内科に紹介入院となった。当日の骨髓検査で悪性リンパ腫の白血化が疑われ、意識障害とDICにより容体が悪化したため、シクロフォスファミド 300 mg を2日間投与された。治療後にリンパ節生検を施行したが壊死像により組織診断は困難であった。諸症状は改善し以後再燃は認めていない。

症例 2

患者：60 歳，女性

既往歴：関節リウマチ，2 型糖尿病（MTX 投与期間 10 年：8 mg/week）

現病歴：2010 年 7 月中旬より発熱，両耳下部腫脹を自覚した。8 月 2 日に発熱を主訴に他院入院，白血球減少と貧血を指摘されて抗生物質の投与と輸血を施行されたが，高熱が持続するため 8 月 10 日に当院内科紹介入院となった。白血球数は 24,020/ μ l と増加し異型リンパ球を 47% 認め，MTX-LPD と診断された。MTX を中止するも 8 月 13 日に白血球数 30,900/ μ l と増加を認めたため，シクロフォスファミド 1,000 mg を投与された。諸症状は改善し以後再燃は認めていない。

症例 3

患者：45 歳，女性

既往歴：関節リウマチ（MTX 投与期間 1 年 7 ヶ月：8 mg/week，エタネルセプト 3 ヶ月）

現病歴：2011 年 11 月 26 日より発熱と頸部リンパ節腫脹があり，12 月 5 日に当院リウマチ科を受診した。MTX は中止され抗生物質を処方された（エタネルセプトは ALT 上昇にて 11 月 22 日に中止）。12 月 8 日の再診時，白血球数は 21,640/ μ l と増加し異型リンパ球を 61% 認めたため内科紹介となった。骨髓検査でも異型リンパ球の増加を認め，骨髓生検の組織診断で Atypical T/NK cell infiltrate と診断された。12 月 21 日の再診時，末梢血の異型リンパ球は消失し，リンパ節腫大は自然退縮していた。以後再燃は認めていない。

症例 4

患者：66 歳，男性

既往歴：関節リウマチ（MTX 投与期間 1 年：14 mg/week，エタネルセプト 1 年）

現病歴：2012 年 9 月初旬より右頸部リンパ節腫

脹を認め，発熱を主訴に 9 月 21 日に他院リウマチ科受診し MTX は中止された。9 月 24 日に当院血液内科紹介受診，白血球数は 9,970/ μ l と増加し異型リンパ球を 29% 認めた。リンパ節生検の組織診断で MTX-related T-lymphoproliferative disease と診断された。MTX 中止のみでリンパ節腫大は自然退縮した。以後再燃は認めていない。

II 各症例の検査所見

1 異型リンパ球形態および細胞表面マーカー所見

症例 1 の末梢血の異型リンパ球形態は小型から中型で N/C 比は小さく，細胞質は好塩基性が強く核が偏在したものが主体であったが，やや大型の単球様，芽球様も認め多様であった。細胞表面マーカーでは CD19 および CD20 陽性の B 細胞が増加していたが， κ/λ 比に大きな偏りはなかった。骨髓の異

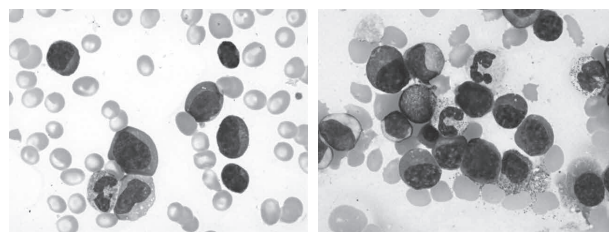


Fig. 1 症例 1 左：末梢血像 右：骨髓像
May-Giemsa 染色（400 倍）

Table 1 細胞表面マーカー

細胞表面形質 (%)	症例 1		症例 3
	末梢血	骨髓	骨髓
CD2	24.9	8.4	91.9
CD3	20.5	7.3	87.6
CD4	21.0	8.1	13.9
CD5	18.7	7.4	85.0
CD7	19.1	7.5	48.2
CD8	8.3	3.1	76.3
CD10	0.4	8.5	8.7
CD19	70.9	88.5	2.7
CD20	50.4	15.9	3.9
CD23	17.9	11.1	1.1
SmIg-M	4.3	2.1	0.4
SmIg-D	8.6	3.5	5.9
SmIg- λ	26.7	18.1	6.3
SmIg- κ	52.1	36.9	5.6
CD16	3.7	1.9	4.9
CD56	7.2	2.5	5.3
CD15	16.2	6.5	14.8
CD25	12.6	6.4	0.7
CD30	21.3	40.3	2.8
CD103	6.6	3.0	1.6
CD38		92.6	
CD138		47.8	

型リンパ球形態は核が偏在した形質細胞様が主体で、赤芽球との鑑別が難しい細胞がみられた。細胞表面マーカーではCD19, CD38, CD138 陽性の形質細胞が増加していたが、 κ/λ 比に大きな偏りはなかった (Fig. 1, Table 1)。

症例2の末梢血の異型リンパ球形態は中型から大型でN/C比は小さく、細胞質は好塩基性で核が偏在したものが主体であったが、やや大型の単球様、芽球様も認め多様であった。骨髓検査、細胞表面マーカーは未検査であった (Fig. 2)。

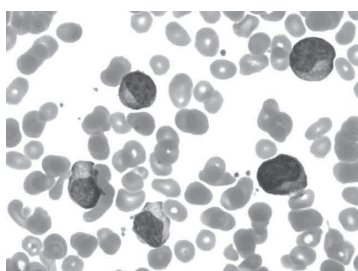


Fig. 2 症例2 末梢血像
May-Giemsa 染色 (400 倍)

症例3の末梢血の異型リンパ球形態は中型から大型でN/C比は小さく、細胞質は好塩基性で核は楕円形もしくは不整形で大リンパ球様と単球様のものが主体であったが、核が偏在した形質細胞様のものも認めた。細胞表面マーカーは未検査であった。骨

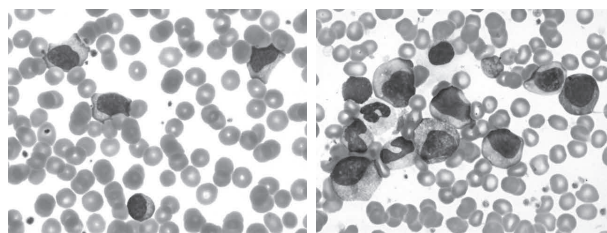


Fig. 3 症例3 左：末梢血像 右：骨髓像
May-Giemsa 染色 (400 倍)

髄の異型リンパ球形態は末梢血とほぼ同様であった。細胞表面マーカーではCD8 陽性のT細胞が優位に増加していた (Fig. 3, Table 1)。

症例4の末梢血の異型リンパ球形態は症例2と類似していた。骨髓検査、細胞表面マーカーは未検査であった (Fig. 4)。

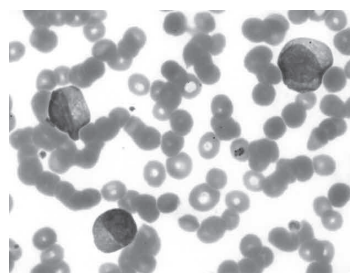


Fig. 4 症例4 末梢血像
May-Giemsa 染色 (400 倍)

2 血液検査所見 (Table 2)

ヘモグロビン濃度は症例1で7.2 g/dl, 症例2で

Table 2 内科紹介時検査所見

	症例1	症例2	症例3	症例4
WBC(μ l)	69900	24020	21640	9970
末梢血異型リンパ球比率(%)	68.0	47.0	61.0	29.0
骨髓異型リンパ球比率(%)	22.4	ND	24.0	ND
骨髓生検病理診断	ND	ND	Atypical T/NK cell infiltrate	ND
リンパ節生検病理診断	ND	ND	ND	MTX-LPD(T-LPD)
EBV-ISH	ND	ND	ND	(+)
EBV 抗体	ND	既感染	既感染	ND
染色体	46,XX	ND	46,XX	46,XY
Hb(g/dl)	7.2	8.9	11.3	10.2
Plt($\times 10^4/\mu$ l)	6.9	12.1	16.7	5.6
LDH(U/L)	696	600	370	579
sIL2-R(U/ml)	17953	ND	817	9746
CRP(mg/dl)	1.05	5.01	2.13	2.45

ND は not done の略

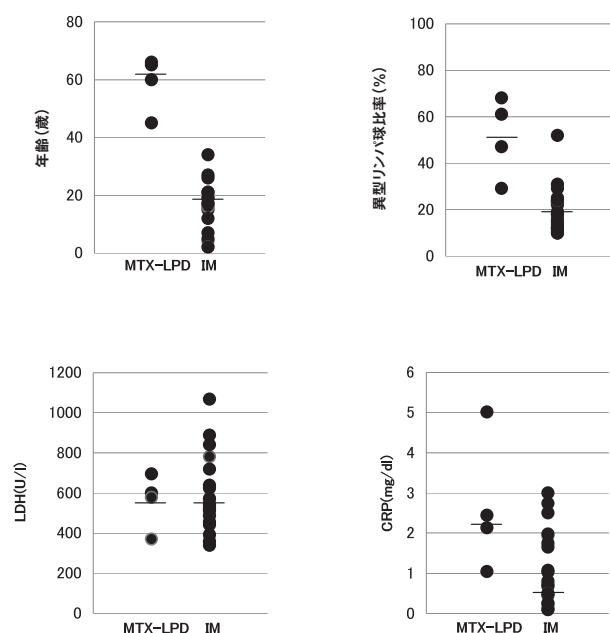
8.9 g/dl, 症例3で11.3 g/dl, 症例4で10.2 g/dlと全症例で低下していた。血小板数は症例1で6.9万/ μ l, 症例2で12.1万/ μ l, 症例3で16.7万/ μ l, 症例4で5.6万/ μ lと3/4症例で低下していた。LDHは症例1で696 U/L, 症例2で600 U/L, 症例3で370 U/L, 症例4で579 U/Lと全症例で高値であった。sIL2-Rは症例1で17,953 U/ml, 症例2は未検査, 症例3で817 U/ml, 症例4で9,746 U/mlと測定された3症例で高値であった。CRPは症例1で1.05 mg/dl, 症例2で5.01 mg/dl, 症例3で2.13 mg/dl, 症例4で2.45 mg/dlと全症例で高値であった。

Ⅲ IM との比較 (Table 3)

本4症例と, 2011年から2012年の2年間に末梢血に異型リンパ球を10%以上認めIMと診断された25例の年齢, 異型リンパ球比率, LDH, CRPを比較した。症例数が少ないため有意差検定は行えず, 中央値を比較した。

中央値は, 年齢ではMTX-LPDは62.5歳でIMは19歳であった。異型リンパ球比率ではMTX-LPDは51.3%でIMは19.8%であった。LDHではMTX-LPDは561 U/lでIMは563 U/lであった。CRPではMTX-LPDは2.29 mg/dlでIMは0.49 mg/dlであった。

Table 3 MTX-LPD と IM の比較
(年齢, 異型リンパ球比率, LDH, CRP)



MTX-LPDはIMに比較して高齢で, 異型リンパ球比率, CRPは高い傾向であった。LDHは明らかな差はなかった。

考 察

MTX-LPDは, 低用量のMTX投与を継続して受けている患者(主に関節リウマチ)に発症するリンパ増殖性疾患で, EBウイルスの関与やMTX中止に伴う退縮など特徴的な臨床像があり, 比較的最近になって注目されている病変である³⁾。MTX投与後平均3年で発症し, 組織型ではびまん性大細胞型リンパ腫やHodgkinリンパ腫ないしHodgkinリンパ腫類似病変が過半数を占めている⁴⁾。

近年, MTX-LPDの症例報告を目にする機会は増えて来たが, 末梢血に異型リンパ球の増加を認めた報告は, 我々が行った文献検索では本邦においては菅田ら⁵⁾による報告のみであった。我々は2003年にMTX治療中にIM様の異型リンパ球が著増した関節リウマチの患者(症例1)を経験したことで, 末梢血でIM様の形態をとるMTX-LPDに着目して症例を蓄積してきた。経験した4症例の平均年齢は59歳で, 女性3例, 男性1例で, MTXの平均投与期間は約4年2ヶ月(1年~10年)であった。内科に紹介された時点の白血球数の平均は31,380/ μ lで, 異型リンパ球比率の平均は51%であった。また骨髓検査が施行された2例では骨髓にも異型リンパ球が確認された。

末梢血で主体となる異型リンパ球形態は症例1, 2, 4では形質細胞様であり, 症例3では大リンパ球様ないし単球様であった。しかし各症例ともに全体像でみると多様な形態でありクローン性があるとは言い難く, 形態的には異常リンパ球ではなく異型リンパ球と判断した。近藤ら⁶⁾はMTX服用中の関節リウマチ患者の末梢血および骨髓に形質細胞の増加を認めた症例を報告しているが, 我々の症例1と類似点が多い。近藤らは末梢血と骨髓の形質細胞は同様の形態で, 骨髓でCD38強陽性, CD19陽性, CD56陰性の正常形質細胞の増加を認めたことより, 増加している末梢血のCD19陽性, CD20陰性の細胞を形質細胞と考えている。我々の症例1においても末梢血にCD19陽性細胞が70.9%ある一

方, CD20 陽性細胞は 50.4%で, 主に成熟 B 細胞が増加しているが, CD19 陽性で CD20 陰性の B 細胞も 20.5%増加していた. 骨髄の異型リンパ球が細胞表面マーカーから CD38 陽性, CD138 陽性, CD19 陽性の正常形質細胞であったことより, 末梢血の 20.5%の B 細胞が形質細胞である可能性が考えられた. 症例 3 については末梢血と骨髄で増加している異型リンパ球の形態がほぼ同様であることより, 骨髄の表面マーカー検査の結果から CD8 陽性 T リンパ球の増加の可能性が考えられた. 症例 2, 4 については表面マーカーが検査されていないため, 異型リンパ球の起源は不明である.

鈴木ら⁴⁾は MTX-LPD の検査値の特徴として, 赤沈や CRP 値の増悪, LDH 高値, sIL2-R 高値を挙げている. 経験した 4 症例においても, 全症例で LDH, CRP は高値であり, sIL2-R も測定された症例 1, 3, 4 で高値であった. また, LDH では自然退縮した症例 3, 4 が化学療法を施行した症例 1, 2 例より低く, sIL2-R では自然退縮した症例 3, 4 が化学療法を施行した症例 1 より低かった. この結果より, これらの所見も MTX-LPD の診断に重要な所見であり, 予後との関連性が少なからず考えられた.

一方, 異型リンパ球の出現が特徴的な疾患に IM がある⁷⁾が, 経験した 4 症例も末梢血像だけでは IM との鑑別は困難であった. そこで症例数は少ないが年齢, 異型リンパ球比率, LDH, CRP について IM との比較を行った. IM の好発年齢は思春期~20 歳代である⁷⁾が, 我々が検討した IM の年齢の中央値も 19 歳と若年であった. MTX-LPD の年齢の中央値は 62.5 歳と高齢であった. また異型リンパ球比率と CRP も MTX-LPD の方が高い傾向であった.

このことより高齢者で末梢血に異型リンパ球の増加を認めた場合は, 自験例のような MTX-LPD の可能性も考えられる.

MTX-LPD は MTX 中止のみで自然退縮する症例があるため, MTX の早期中止が望まれる. 当検査室では末梢血で異型リンパ球が 10%以上出現した場合はパニック値として主治医に報告している. 症例 1 を経験してからは高齢者の場合は患者の関節リウマチの既往や MTX 服用の有無について確認している.

MTX-LPD は稀な疾患であるが, 高齢者で末梢血に異型リンパ球の増加を認めた時は, 関節リウマチ及び MTX 服用の有無について積極的に確認する事が早期診断に繋がると考える.

文 献

- 1) 池田純一郎, 青笹克之: メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患. 血液・腫瘍科 **55**: 669-673, 2007.
- 2) P.Gaulard *et al.*: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IRCA, Lyon, 4th ed, 335-351, 2008.
- 3) 中峯寛和ほか: 近い将来, 私たちが遭遇する機会が増すと思われる疾患: ①メトトレキサート (MTX) 関連リンパ増殖性疾患. 病理と臨床 **25**: 251-257, 2007.
- 4) 鈴木康夫ほか: メトトレキサート (MTX) により誘発されるリンパ増殖性疾患. リウマチ **25**: 498-506, 2002.
- 5) 菅田文彦ほか: メトトレキサート (MTX) 治療中に伝染性単核球症様の末梢血異型リンパ球の著明増多, 巨大脾腫をきたした慢性関節リウマチ (RA) の一症例. リウマチ **42**: 464, 2002.
- 6) 近藤誠司ほか: 関節リウマチ患者に生じた形質細胞による一過性の類白血病反応. 臨床血液 **48**: 632-635, 2007.
- 7) 米山影子: Epstein-Barr ウイルスによる伝染性単核球症. 別冊日本臨床 血液症候群 (第 2 版) **22**: 215-218, 2013.

Four cases of MTX-LPD that showed atypical lymphocytosis in peripheral blood

Yasuko SEIKE*, Yasunori MORIYAMA, Takahiro SUGIHARA, Ayumi MASUMORI, Shihomi OONISHI,
Masataka NISHIYAMA, Tomoaki FUZISAKI**, Kanzi MATSUI* and Eisuke YOKOTA

*Department of Clinical Laboratory, Matsuyama Red Cross Hospital

**Department of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

Methotrexate (MTX) associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD) is a rare disease developing in patients with rheumatoid arthritis undergoing low-dose MTX therapy. We examined the characteristics of 4 patients with MTX-LPD. They were 3 woman and a man with an average age of 59 years. The average period of MTX therapy was 4.2 years (range 1 to 10). At their first visit, the average counts of white blood cell and percentage of atypical lymphocytes were 31,380/ μ l and 51%, respectively. The atypical lymphocytes also infiltrated into bone marrow in two patients who examined. The both serum level of lactate dehydrogenase and C-reactive protein (CRP) were elevated in all cases, and that of soluble interleukin-2 receptor was high in three cases examined. Compared to cases with infectious mononucleosis (IM) in which marked atypical lymphocytosis is also observed, the age, the percentage of atypical lymphocytes and the level of CRP were higher in MTX-LPD than in IM. Early diagnosis is the most important in patients with MTX-LPD, because this disease often shows spontaneous remission by withdrawal of MTX. MTX-LPD should be suspected when atypical lymphocytosis is observed in the elderly and confirmation of MTX therapy is strongly recommended.