

## 学内グラント 報告書

## 平成25年度 学内グラント終了時報告書

## メトトレキサート惹起リンパ増殖性疾患発症のメカニズムの解明

研究代表者 得平 道英 (総合医療センター 血液内科)

## はじめに

メトトレキサート (methotrexate: MTX) を使用した患者にリンパ増殖性疾患 (MTX related lymphoproliferative disorders; MTX-LPD) が好発することが知られているが、自己免疫性疾患からの報告が主である。そのほとんどが関節リウマチ患者 (rheumatoid arthritis: RA) による症例である。WHO分類ではMTX-LPDは一つの亜群としては認定されておらず、＜免疫不全に伴うLPD＞の4つの亜群の1つである other iatrogenic immunodeficiency-associated LPDs (OIHA-LPDs) の中に収納されている。埼玉医科大学総合医療センターにおける23症例の解析を論文として報告したが<sup>1)</sup>、今回の研究ではさらに症例を増やして検討を行った。

## 対象

MTXを投与され、LPDを発症したRA患者で解析可能な36症例の臨床、病理像の解析を行った。全症例RA疾患であった。

## 結果・考案

36症例においても、以前我々が報告したようにOIHA-LPDsは3つのパターン、すなわち、MTX投与中に発症しMTX中止で消退した群 (MTX-Regressive-LPDs: Regressive群)、MTX投与中に発症しMTX中止でLPDが消退せず化学療法を必要とした群 (MTX-Persistent-LPDs: Persistent群)、MTX投与歴があり他の抗リウマチ薬剤投与中にLPDが発症した (MTX-Other-LPDs: Other群) の3群に分けることが可能であった。今回の検討では、OIHA-LPDsとEpstein-Barr virus (EBV) の関連、EBVとLPD消退との関連、LDP発症後の抗RA剤に伴う再燃との因果関係、全体の予後、予後不良因子の検討を行っている。その中で、明らかとなったことを2つの学会にて報告を行った。The 5th JSH International Symposiumで行った報告は、一端MTX中止後LPDが消失したが部分寛解に留まった3症例の検討である。いずれもEBV陽性のHodgkin lymphoma (HL)、もしくはHL-like lesionであり、通常であれば抗がん剤を用いるところを増悪するまで経過を見た

ものである。1症例は部分寛解のまま1年が過ぎたところで、途中増悪したが消退し、患者希望により1年半で治療を開始した。他の2症例は部分寛解のまま無治療で経過を見ることが可能であった。このことはMTXにより一端抗LPD免疫が抑制されるが、MTX中止により免疫が回復すること、一方で完全にLPDを消滅できないことから、stable diseaseを維持する免疫能が存在することが明らかとなった。

今回の研究を踏まえ、血清サイトカイン、末梢血リンパ球のフローサイトメトリー、遺伝子などLPD発症時および中止後の変化を見ることにより、本病態の解明に向かって多施設におけるOIHA-LPDsの研究を計画中である。

## 文献

- 1) Tokuhira M, Watanabe R, Nemoto T, et al. Clinicopathological analyses in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative diseases and rheumatoid arthritis. *Leuk Lymphoma* 2012;53:616-23.

## 研究成果リスト

## 学会発表

- 1) Tokuhira M, Kimura Y, Tomikawa T, Sagawa M, Anan T, Higashi M, Itoyama S, Tamaru J, Okuyama A, Amano K, Tabayashi T, Watanabe R, Mori S, Kizaki M. Impact of epstein-barr viral infection in the regression of methotrexate-induced lymphoproliferative diseases in patients with rheumatoid arthritis #3006, 第55回 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, 平成25年12月6-9日, 米国New Orleans
- 2) Tokuhira M, Kimura Y, Takahashi Y, Nemoto T, Sagawa M, Tomikawa T, Mori S, Tabayashi T, Watanabe R, Kizaki M. The impact in terms of complete cytogenetic response after 3 months of second tyrosine kinase inhibitor administration in chronic phase chronic myeloid leukemia patients, The 5th JSH International Symposium, 平成26年5月24-25日, 浜松