

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了後報告書

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¹⁾、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

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群に分けることができた。OIHA-LPDsではEpstein-Barr virus (EBV) の関与が示唆されているが、今回の検討で、EBVとLPDの関連が明らかとなり、EBVはHodgkin lymphoma (HL)、polymorphic/Lymphoplasmacytic LPD (P/L-LPD) において50%以上の陽性率を示した一方で、follicular lymphoma, MALTの2亜型においてはEBVは検出されなかった (図1)。Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) の陽性率は46%であり、これは通常の陽性率 (5% -10%) よりはるかに高い値であることから、EBVの関与が強く示唆された。またHL, HL-like, P/L-LPD において100%を示し、LPD亜型とLPD消腿に関連があることも示唆された (表1)。EBV陽性症例とLPD消腿の関連を検討すると、有意差をもって相関を認めた (p=0.04)。

OIHA-LPDsの長期生存に関する詳細なデータは少ないが、今回の検討では36症例中15例が死亡していた。その中でもHLの1症例が化学療法であるABVDを行って二次性の骨髄異形成症候群を発症し死亡していた。ABVDでは2次性発癌の報告は極めて稀であり、論文として報告した。

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の検討を開始した。今後更なる検討が期待されている。

表 1. OIHA-LPDsとLPD亜型におけるEBV陽性率とLPD消腿との関係

	HL (n=8)	Hodgkin -like (n=3)	P/L-LPD (n=2)	DLBCL (n=13)	FL (n=4)	MALT (n=2)	T-cell lymphoma (n=3)
EBER	100% (n=8)	33% (n=1)	50% (n=1)	46% (n=6)	0% (n=4)	0% (n=2)	33% (n=1)
LPD regression	100% (n=8)	100% (n=3)	100% (n=2)	46% (n=6)	75% (n=3)	50% (n=1)	0% (n=0)

文 献

- 1) Tokuhira M, Watanabe R, Nemoto T, Sagawa M, Tomikawa T, Tamaru J, 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

論文

- 1) Tokuhira M, Kimura Y, Nemoto T, Sagawa M, Tomikawa T, Sakai R, Okuyama A, Amano K, Higashi M, Tamaru J, Mori S, Tabayashi T, Watanabe R, Kizaki M. Therapy-related myeloid neoplasm in methotrexate-associated lymphoproliferative disease in a rheumatoid arthritis patient. *J Clin Exp Hematop* 2014;54:137-41.