

## 症 例

## メトトレキセート関連リンパ増殖性疾患におけるMTX休薬後のFDG-PET/CTによる活動性の評価

## A value of FDG-PET/CT in evaluation of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders after methotrexate withdrawal

江戸 博美<sup>1)</sup> EDO Hiromi  
 藤川 章<sup>1)</sup> FUJIKAWA Akira  
 小林 真一<sup>2)</sup> KOBAYASHI Shinichi  
 小須田 茂<sup>4)</sup> KOSUDA Shigeru

京藤 幸重<sup>1)</sup> KYOTO Yukishige  
 直居 豊<sup>1)</sup> NAOI Yutaka  
 佐藤 仁哉<sup>3)</sup> SATOU Kimiya

Key Words : FDG-PET, MTX-LPD, rheumatoid arthritis

## 《はじめに》

Ellammanら<sup>1)</sup>が1991年にメトトレキセート(MTX)投与中のRA患者に発生したリンパ腫を報告して以来,同様の報告が多数あり,近年メトトレキセート関連リンパ増殖性疾患(MTX-LPD)として注目されている。MTX-LPDにおいて休薬後の活動性を評価した1例を経験したため,若干の文献的考察を加えて報告する。

## 《症 例》

70歳台男性。発熱・悪寒を主訴に外来受診。発熱および炎症反応高値のため精査加療目的で入院となった。5年前より慢性関節リウマチ,シェーグレン症候群,高血圧で内科通院中。慢性関節リウマチに対し,MTXを10mg/週の維持量で経過観察中であつた。家族歴は特記事項なし。身体所見:咳嗽なし,喀痰なし。右下肺野でcoarse crackle(+)。心音は収縮期雑音あり。腹部は平坦,軟。腹部圧痛なし。腸雑音減弱あり。

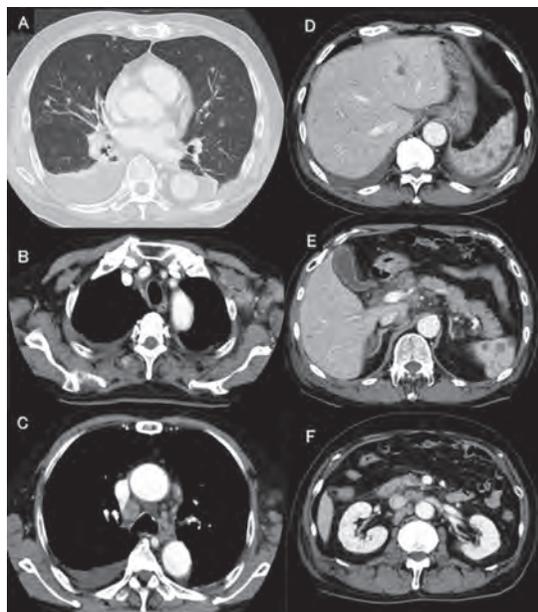


図1 胸腹部造影CT(入院時)  
 両肺に10mm以下の小結節の多発(A),肝S2/3および脾臓に低吸収域を複数認める(D)。腫大したリンパ節は,左腋窩(B),縦隔(C),肝門部・脾頭部周囲(D, E),腹部大動脈周囲(F)に複数認める。また,両側の胸水貯留を認める。

- 1) 自衛隊中央病院放射線科  
〒154-0001 世田谷区池尻1-2-24  
TEL. 03-3411-0151 FAX03-3411-0151 E-mail : miki3suntree@yahoo.co.jp  
Department of radiology, JSDF Central Hospital
- 2) 自衛隊中央病院内科  
Department of internal medicine, JSDF Central Hospital
- 3) 自衛隊中央病院病理課  
Division of pathology, JSDF Central Hospital
- 4) 防衛医科大学放射線科  
Department of radiology, National Defense Medical College Hospital

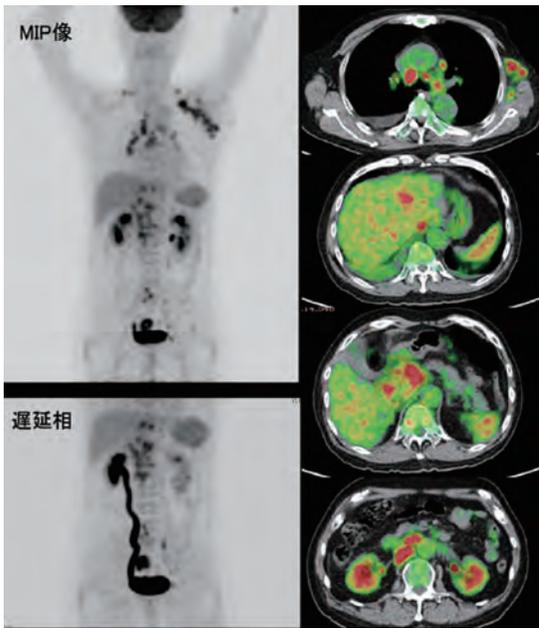


図2 FDG-PET/CT(入院直後)  
両側鎖骨窩，左腋窩，縦隔，両側肺門，腹部大動脈周囲，腸管膜，左鼠径の各リンパ節，肝左葉，尾状葉，脾臓，回腸ループに集積を認める。遅延相ではこれらの集積部以外に右腎盂～右尿管に集積を認める。

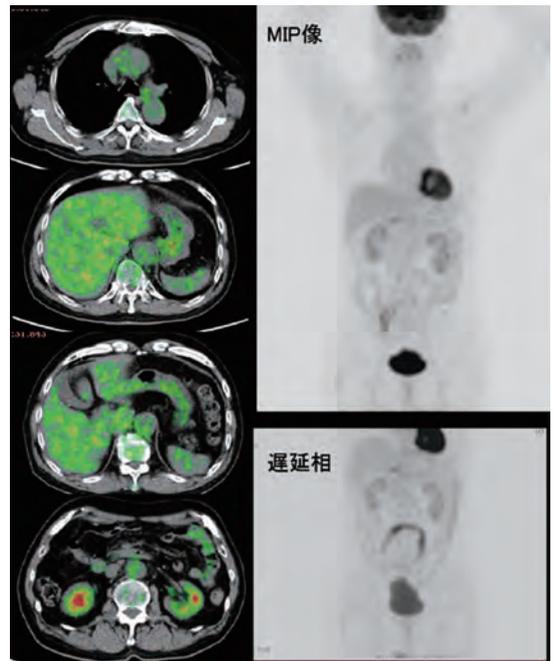


図3 FDG-PET/CT(MTX内服中止3ヶ月後)  
前回PET(図2)で認めた局所異常集積は消失している。消化管の軽度集積は生理的範囲内。

#### 《臨床経過および画像所見》

炎症の原因検索目的で胸部腹部造影CTを施行した(図1)。両肺には直径10mm以下の結節が多発し，両側胸水が貯留していた。肝臓および脾臓に低吸収結節が散在していた。左腋窩，縦隔，両肺門，肝門部，腓頭部周囲，後腹膜腔にリンパ節の腫大があった。血液検査では可溶性IL-2レセプター抗体が3940U/ml(基準値：220～530U/ml)，CA125が132.9U/ml(基準値：35U/ml以下)といずれも高値であった。悪性リンパ腫，MTX関連リンパ増殖性疾患，結核も念頭に置きつつ，原発不明癌による多発肺転移も考え，FDG-PET/CTを施行した(図2)。両側鎖骨窩，左腋窩，縦隔，両側肺門，腹部大動脈周囲，腸間膜，左鼠径の各リンパ節，肝左葉，尾状葉，脾臓，回腸ループにFDGの異常集積を認めた。遅延相では右水腎症に伴う右腎盂，右尿管への集積増加を認めた。

入院直後よりMTX内服を中止したところ，徐々に症状は改善した。追加の血液検査でEBV既感染パターンであった。入院中に確定診断目的で，左腋窩リンパ節生検を施行した。リンパ節構築は不明瞭化し，梗塞様の地図状の壊死が目立ちそれを取り囲むように類上皮組織があり，核小体のやや目立つ大型の核を有する単核～二核の細胞が散

見された。反応性か腫瘍性かの鑑別は困難であったが，臨床像と併せてメトトレキサートに関連したEBV-associated lymphoproliferative disorderが示唆される像であった。

入院後1カ月後に退院となり，症状出現から3カ月後に残存病変の検索および再病期診目的で再度FDG-PET/CTを施行した(図3)。前回みられた多発異常集積は消失しており，経過観察となった。

#### 《考 察》

MTXは関節リウマチのような免疫過活動状態の治療に用いられるが，一方でその免疫抑制効果により，リンパ増殖性疾患を引き起こす場合がある<sup>2)</sup>。MTX-LPD患者の背景としては，60代の比較的高齢に多く発症し，85%は関節リウマチ患者であり，MTXの低用量内服治療を比較的長期間行った患者に発生するとされており<sup>3)</sup>，MTXの投与期間は平均30カ月(2-108カ月)，総投与量は平均1500mg(180-3600mg)との報告もある<sup>4)</sup>。本症例においても，MTX投与期間は68カ月でMTX内服の累積は2002mgであった。

シェーグレン症候群の合併患者では非ホジキンリンパ腫の発生率が40倍になるという報告がある<sup>5)</sup>。本症例ではシェーグレン症候群の合併があったが，

本症例の病理像は反応性か腫瘍性かの判別が困難であり、非ホジキンリンパ腫といえる病理像ではなかった。

本疾患の発症機序について定説は得られていないが、病変中にEBVが証明される症例では、MTXの投与により免疫抑制状態となり、EBV感染細胞の増殖が起こると考えられている<sup>6)</sup>。EBV陽性例ではMTX中止により免疫抑制状態から脱却することでEBV感染細胞の増殖が抑制され、寛解が得られると考えられている。EBV陽性例では60%、EBV陰性例では40%でMTX中止により自然寛解したとの報告があり<sup>5)</sup>、本症例ではMTX中止により寛解が得られた。症状の改善は中止後2週間以内に認められることが多く、本症例も約2週間で症状は改善した。自然退縮してもその後の再燃について多数報告があるため<sup>7,8)</sup>、嚴重な経過観察が必要となる。

MTX-LPDでは節外病変の頻度は40%程度と報告されており<sup>3)4)</sup>、骨・筋肉内などに病変がある場合もある。FDG-PET/CTを施行することで、全身の病変の分布を把握することができ、CTで検出困難な骨や筋肉内の病変についても容易に検出できる。本症例でも、FDG-PET/CTにより、左腋窩リンパ節をはじめとする全身のリンパ節腫脹と肝臓および脾臓の節外病変を容易に検出でき、MTX内服中止後の病勢評価についても有用であった。また、病変の退縮後の経過観察についても、再燃時では当初の病変と異なる部位に病変が出現することが報告されており<sup>8)</sup>、再発病変の早期検出についてFDG-PET/CTが有用と考えられる。

近年、関節リウマチ治療の効果判定におけるFDG-PET/CTの有用性について注目されており<sup>9)</sup>、MTX-LPDの再燃の有無の評価のみならず関節リウマチの活動性の評価も同時に行える点からもFDG-PET/CTは有用であると思われる。

## 《文 献》

- 1) Ellman MH, Hurwitz H, Thomas C, Kozloff M: Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol* 1991; 18: 1741-1743.
- 2) Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, et al.

Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1317-1321.

- 3) Harris NI, Swerdlow SH: Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumors(cds). LARC Press; 2001: 270-271.
- 4) 中峯寛和, 笠井孝彦, 榎本泰典, 他. 【リンパ節非腫瘍性疾患のみかたⅡ】近い将来、私たちが遭遇する機会が増すと思われる疾患 メトトレキサート(MTX)関連リンパ増殖疾患. *病理と臨床* 2007; 25: 251-257.
- 5) 鈴木康夫, 田中千絵, 尾崎承一, 他. 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. *リウマチ科* 2002; 28: 498-506.
- 6) 橋本 篤, 松下礼子, 飯塚進子, 他. メトトレキサート投与中の関節リウマチ患者に発症した悪性リンパ腫の2例. *新薬と臨床* 2006; 55: 1896-1903.
- 7) Kuramoto R, Hirata K, Takei T. FDG PET/CT in a patient with spontaneous remission of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders after interruption of methotrexate. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 582-583.
- 8) Minamimoto R, Ito K, Kubota K. Clinical role of FDG PET/CT for methotrexate-related malignant lymphoma. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 533-537.
- 9) Kubota K, Ito K, Morooka M, et al. Whole-body FDG-PET/CT on rheumatoid arthritis of large joints. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 783-791.