

主論文

Clinicopathological analysis of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: Comparison of diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma types

(メソトレキサート関連リンパ増殖性疾患の臨床病理学的解析：びまん性大細胞型リンパ腫型と古典的ホジキンリンパ腫型との比較)

[緒言]

メソトレキサート (MTX) は抗がん剤であり、現在では抗リウマチ薬として使用されている。MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) は、関節リウマチ (RA) 患者などの自己免疫性疾患治療中に生じるリンパ増殖性疾患又はリンパ腫であり、1991 年に初めて報告され、現在では WHO 第 4 版において「その他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患」に分類される。

MTX-LPD の組織像は多彩で、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) 型が最も多く、次いで Hodgkin リンパ腫 (CHL) 型が存在し、MTX の投与なしに発症した RA 患者のリンパ腫と組織学的差異はないとされている。

MTX-LPD の発症メカニズムは明らかではないが、RA における免疫異常と MTX による免疫抑制が関与していると考えられている。多くの MTX-LPD 患者で Epstein-Barr virus (EBV) の活性化が検出され、EBV 陽性患者は陰性患者に比べ、MTX 中止のみで病変が自然消褪することが多いと報告されている。自然消褪しなかった患者には化学療法が必要であるが、自然消褪する例としない例の差については明らかとなっていない。

自然消褪する症例の因子を明らかとするため、MTX-LPD を発症した RA 患者 51 例について解析を行った。

[対象と方法]

対象患者

MTX-LPD (51 例； DLBCL 型 34 例， CHL 型 17 例) を解析した。

組織学的解析と *in situ* hybridization

パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、免疫組織化学染色は BondMax にて染色を行った。EBV の検出は EBER に対する *in situ* hybridization を BondMax にて行った。

IGH 遺伝子再構成の解析

パラフィン切片の病変部から DNA を抽出し、*IgH* 遺伝子に対する Primer を使用し PCR を行った。蛍光標識した JH consensus primer を使用し、PCR 産物は ABI PRISM®310 Genetic Analyzer, GeneScan software GeneMapper®にて解析した。

統計解析

DLBCL 型と CHL 型の比較にはスチューデント *t* 検定と χ^2 検定を行い、化学治療開始までの期間や全生存率は SPSS にて解析した。

[結果]

DLBCL 型と CHL 型の臨床データの比較

患者の年齢の中央値は 67 歳 (45–84 歳) , DLBCL 型と CHL 型の間には統計学的差はなく、男女比は 14 : 37 と女性優位であった。

ECOG performance status が 2 以上を示す症例は、DLBCL 型 12 例、CHL 型 5 例 ($p=0.46$)、clinical stage が 3 以上の症例は、DLBCL 型 25 例、CHL 型 13 例だった ($p=0.55$)。

CHL 型 17 例のうち、7 例では節外病変を認めた。

病理組織学的分類

“DLBCL 型”

腫瘍細胞における免疫組織化学染色の陽性率は、CD20; 88% (30/34), CD10; 5% (1/22), CD3; 0% (0/34), CD5; 0% (0/26) だった。DLBCL 型患者の全例で Ki-67 陽性率が 30%以上を示し、EBER 陽性率は 82% (28/34)であった。

“CHL 型”

Hodgkin および Reed-Sternberg (HRS) 細胞の免疫組織化学染色の陽性率は、CD20; 29% (5/17), CD3; 0% (0/16), CD30; 100% (17/17), CD15; 60% (9/15), LMP-1; 62% (8/13), EBNA2; 0% (0/11), EBER 陽性率は 82% (14/17)だった。

CHL 型における EBV 潜伏感染型は、I 型 (EBER 陽性, LMP-1 陰性, EBNA2 陰性) 2 例, II 型 (EBER 陽性, LMP-1 陽性, EBNA2 陰性) 6 例, III 型 (EBER 陽性, LMP-1 陽性, EBNA2 陽性) 0 例だった。その他 9 例は解析不能だった。

IGH 遺伝子の再構成

36 例 (DLBCL 型 27 例, CHL 型 9 例) で *IGH* 遺伝子の再構成の検出を行ったが、DLBCL 型 2 例でのみ monoclonal rearrangement が検出された。

MTX 投与中止後の臨床経過

“CHL 型”

17 例全例で MTX が中止され、そのうち 4 例は MTX 中止のみで寛解、7 例は病変消後に再発し化学療法が行われた。再発までの期間は中央値 6.4 ヶ月だった。MTX 中止だけでは病勢コントロール不能例が 6 例あり、これらの患者も追加の化学療法を受けた。

全体の 76% (13 例) で化学療法が必要で、そのうち 12 例は化学療法にて完全寛解し、1 例は細菌性感染で死亡した。

“DLBCL 型”

DLBCL 型 34 例中、27 例で診断と同時に MTX 投与が中止された。そのうち、22 例 (81%) で MTX 中止のみで寛解し、化学療法は不要だった。加えて、1 例で 10.7 か月後に病変が縮小後に再発し死亡した。その他、4 例の患者で化学療法が施行され、3 例が完全寛解、1 例は治療関連急性骨髄性白血病で死亡した。追加の化学療法は、R-CHOP もしくは同様の治療内容が行われた。

34 例中 5 例の患者は、MTX-LPD 診断と同時に化学療法が施行され、4 人は完全寛解、1 人は原病死であった。

病理解剖にて MTX-LPD と診断された患者が 2 例あり、死因はそれぞれ MTX-LPD、消化管出血であった。

無増悪生存期間

病理解剖により診断された 2 例と、MTX-LPD 診断と同時に化学療法を受けた 5 例の患者を除いて解析を行った。DLBCL 型と CHL 型の無増悪生存期間には有意差が認められた (12.1 vs. 6.4 ヶ月, $p=0.001$)。

全生存期間

剖検時診断の 2 例を除いて全生存期間を解析したが、DLBCL 型と CHL 型の間に有意差は無かった ($p=0.408$)。フォロー期間は、DLBCL 型 16.9 ヶ月、CHL 型 36.0 ヶ月だった。

[考察]

これまで MTX-LPD のうち 25–60%の患者が MTX 中止のみで病変が縮小し、そのうち 18–45%で再発がみられることが報告されている。今研究では、77% (34 例) で MTX 中止により病変が縮小し、24% (8 例) で再発が認められた。DLBCL 型も CHL 型も clinical stage が高いにも関わらず、全生存率は良好だった。DLBCL 型の臨床経過は、非 MTX 関連 DLBCL の臨床経過とは異なることが分かった。今回の研究では、フォローアップ期間が DLBCL 型 16.9 ヶ月、CHL 型 36.0 ヶ月であるが、MTX 中止により寛解後、再発した患者が存在することを考えると、さらに長期的な観察が必要である。

今回解析した 51 例中、clinical stage が 3 以上の症例は DLBCL 型 25 例 (74%)、CHL

型 13 例 (76%) であり、多くの症例で節外病変を認めた。CHL 型 7 例 (41%) では、脳、肺、腎臓、肝臓、骨髄などの節外病変が存在した。通常、非 MTX 関連 CHL は限局性病変であり原発性節外病変は稀である。しかし、clinical stage の高い医原性免疫不全関連 CHL は頻繁に報告されている。CHL 型 MTX-LPD の臨床ステージの高さや節外性病変は、非 MTX 関連 CHL の臨床所見と異なるため、CHL 型 MTX-LPD の特徴であると考えられる。

EBER 陽性例は、MTX 中止により病変の縮小が頻繁に起こることが報告されているが、今回解析した症例の大多数が EBER 陽性例であったため、今回は EBER 陽性例と陰性例の比較ができなかった。

通常、EBV 潜伏感染は II 型を示すが、本研究の CHL 型の症例のうち、6 例は II 型を示し、2 例は I 型を示した。今回、DLBCL 型においての EBV 感染パターンを解析することができなかったが、以前の報告によると DLBCL 型の EBV 感染パターンは CHL 型と同様だと考えられる。

IGH 遺伝子再構成解析では、通常 monoclonality 症例は予後不良とされているが、今研究で解析した 36 例のうち monoclonality 症例は 2 例のみで、多くの症例は polyclonal の増殖であったので両者の比較ができなかった。しかし、monoclonality 症例 2 例は MTX 投与中止のみでは病変は縮小しなかった。今研究では EBER 陽性率が高く、IGH 遺伝子の monoclonality 検出率は低かった。これにより予後が良かったのではないかと考えられる。

DLBCL 型と CHL 型の間において、MTX 投与中止した後の寛解した患者数に有意な差があった。MTX 投与中止をした DLBCL 型 27 例のうち、22 例 (81%) が病変の縮小を示したのに対し、CHL 型患者では 13 例 (76%) が MTX 中止だけでは病変コントロールが不能で追加の化学療法が必要であった。加えて、DLBCL 型と比べて、CHL 型では無増悪生存期間が有意に短かった。

以上のことから、MTX-LPD の組織学的サブタイプは、MTX 投与中止後の病変が自然退縮するか否かの重要な因子である可能性がある。

[結語]

MTX-LPD において、DLBCL 型に比べ CHL 型は無増悪生存期間が有意に短く、MTX-LPD の組織学的サブタイプは、MTX 投与中止後の病変が自然退縮するか否かの重要な因子である可能性がある。