

症例報告

小腸穿孔を契機に診断に至った小腸多発潰瘍を伴うメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の一例

沖川 昌平, 松田 良一, 高月 秀典, 伊藤 英太郎, 宇都宮 大地
愛媛県立今治病院外科

(令和2年1月21日受付) (令和2年1月31日受理)

症例は87歳女性、関節リウマチ (RA) に対してメトトレキサート (MTX) を5年間で内服中であった。腹痛を主訴に近医受診し、腹部CT検査にて free air と腹水を認め、穿孔性腹膜炎の診断となり当院紹介搬送された。CT上は穿孔部位の同定に至らなかった。同日緊急手術を施行した。術中所見では1ヵ所で3mm大の穿孔を認め、その近傍に多発する潰瘍を認めたため、同部位を含めて小腸部分切除を行った。切除標本の病理検査結果より、メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) の診断となり、MTX は内服中止とした。術後半年経過し、MTX 中止のみで再燃なく寛解を維持できている。MTX-LPD の認識は未だ十分とはいえ、免疫抑制療法中の患者で原因不明な潰瘍や穿孔を認めた場合には、MTX-LPD の可能性を考慮する必要がある。

はじめに

葉酸代謝拮抗薬であるメトトレキサート (MTX) は関節リウマチ (RA) の治療薬としてその有用性が確立されている。一方、MTX 治療症例の一部にリンパ腫が発生することが報告されており、MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) として WHO 分類に記載されている。今回われわれは、MTX-LPD によって小腸多発潰瘍を形成し、穿孔が生じた高齢の RA 症例を経験したので報告する。

症 例

症例：87歳、女性
主訴：上腹部痛

既往歴：18年前より RA を罹患、ステロイドで長期加療されていたがコントロール不良となり、5年前より MTX の内服が追加され、現在はステロイド 3 mg/day と MTX 6 mg/week で内服加療中。

現病歴：急な上腹部痛を主訴に救急病院を受診した。腹部CT検査にて腹腔内遊離ガスを指摘され、消化管穿孔による汎発性腹膜炎の診断で当院に紹介搬送された。

現症：身長145cm、体重38kg、体温36.7℃、血圧77/46mmHg、脈拍88bpm、腹部は平坦、上腹部を主体として腹部全体に圧痛と腹膜刺激徴候を認めた。

血液検査所見：CRP 4.38mg/dl と炎症反応上昇あり、WBC 2540/μl、PLT 30.1 104/μl と血小板は正常範囲も白血球は減少していた。

腹部CT検査所見：肝表面を中心に腹腔内遊離ガスを認め (Fig. 1)、腹水貯留と腸間膜脂肪織濃度の上昇を



Fig. 1) 肝表面に free air と腹水貯留を認める。

認めた。

穿孔部の同定には到らなかったが、消化管穿孔による汎発性腹膜炎の診断で緊急手術を施行した。

手術所見：中腹部正中切開で開腹。腹腔内には混濁した腹水を認めた。Treitz 靱帯から約20cm の部位から70 cm に渡る範囲に4カ所の暗赤色変化病変あり。1カ所では3 mm の穿孔を認めた (Fig. 2)。変色部では硬結を触れ、小腸潰瘍を形成し穿孔したと判断した。4カ所の変色部を一塊にして約70cm ほどの小腸を切除した。手術時間は1時間45分、出血量は15g だった。

切除標本肉眼所見：漿膜面の変色部位には、それぞれ潰瘍形成を認めた (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：いずれの潰瘍病変にも中型～やや大型の異型 lymphoid cell のびまん性増殖がみられた (Fig. 4)。免疫染色ではCD20陽性、CD3陰性であり、一部細胞はEBV-LMP1陽性であった (Fig. 5)。免疫染

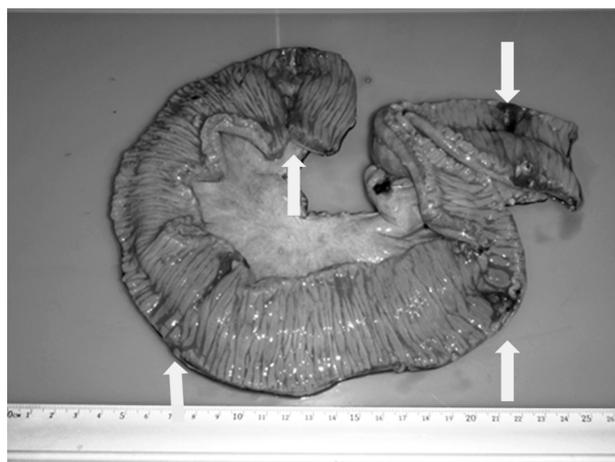
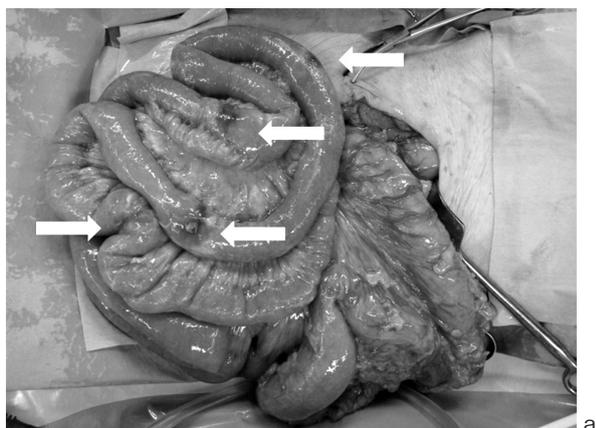


Fig. 3) 変色部位にはそれぞれ潰瘍形成を認めた。



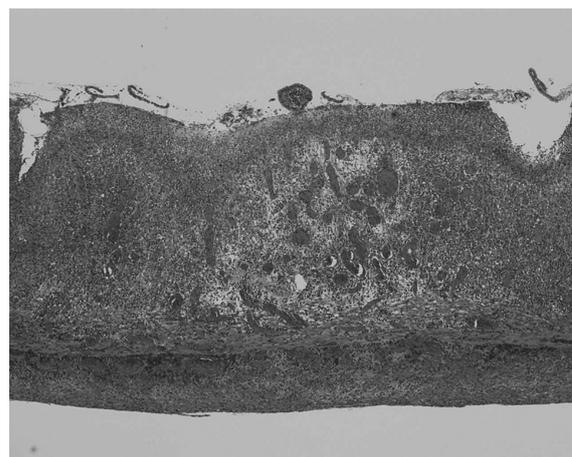
a



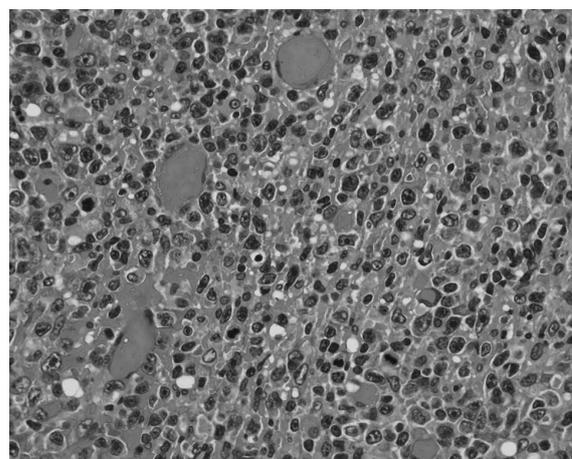
b

Fig. 2)a 漿膜面に暗赤色調病変が多発。

Fig. 2)b 1カ所で3 mm 大の穿孔を認める。



a



b

Fig. 4)a H.E.染色 (弱拡大)

Fig. 4)b H.E.染色 (強拡大) 中型～大型の異型 lymphoid cell のびまん性増殖を認める。

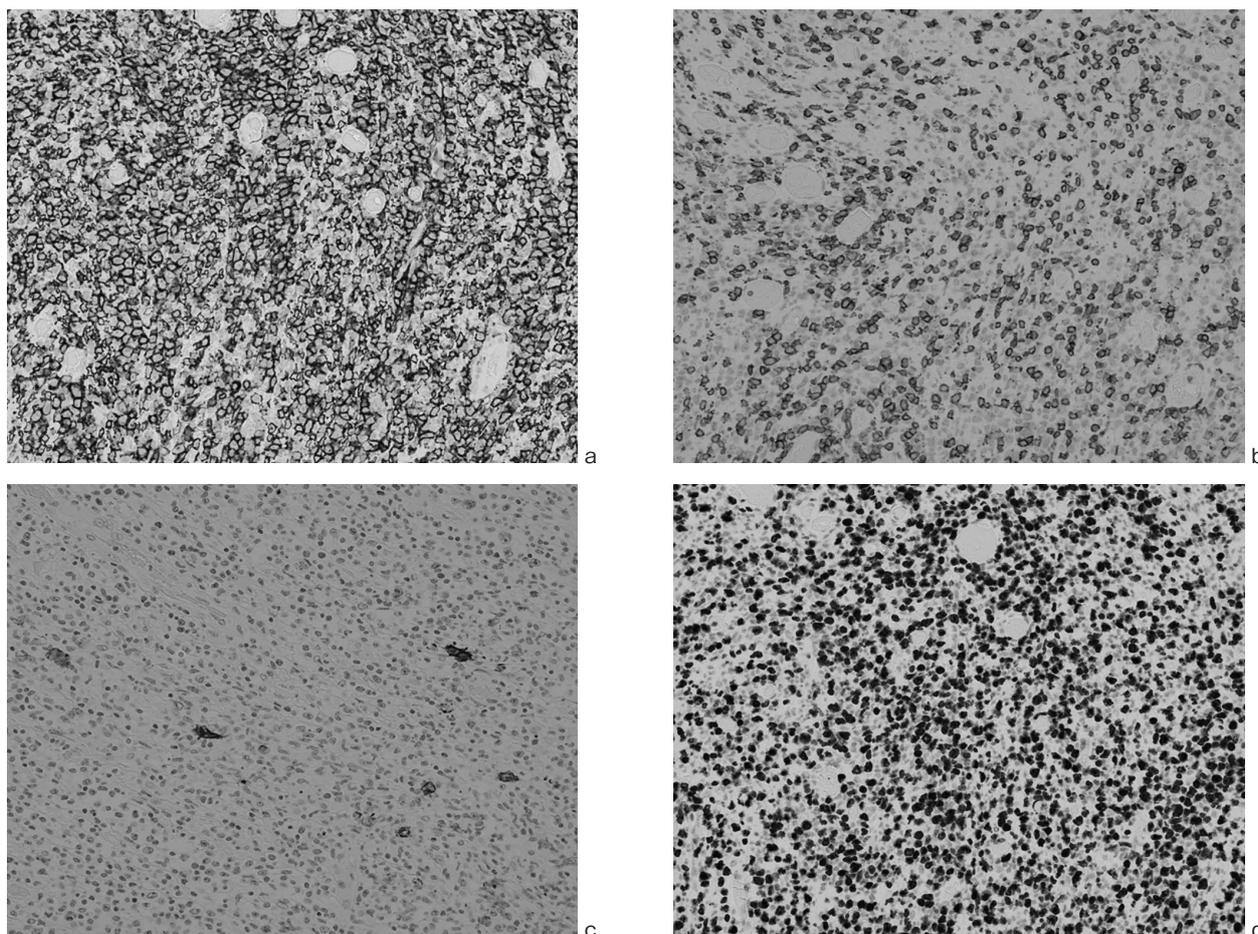


Fig. 5)a CD20(+)
 Fig. 5)b CD3(-)
 Fig. 5)c 一部にEBV 陽性像を認める。
 Fig. 5)d MIB-1(+)

色の結果からは特定のリンパ腫との診断に到らず、MTX 内服歴があることより MTX-LPD の診断となった。

術後経過：術後1日目より飲水を開始，術後3日目に嘔気嘔吐あり再度絶飲食としたが，自然軽快。術後5日目より飲水を再開し，術後8日目より食事を開始した。現在 MTX を中止し，PSL 5 mg/日で関節リウマチのコントロール中であるが，症状の増悪は認めていない。血清可溶性 IL-2 受容体は軽度高値であるが，明らかなリンパ節腫大は認めず，慎重に経過観察中である。

考 察

MTX は葉酸代謝拮抗薬に分類される抗がん剤であり、

現在は関節リウマチ治療の重要な選択肢として広く使用されている¹⁾。MTX-LPD の疾患概念は MTX を投与中の患者に発生するリンパ増殖性疾患とされており，最新の WHO によるリンパ系腫瘍の組織分類改訂4版で「その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症」のひとつに分類される²⁾。

MTX-LPD は通常の悪性リンパ腫とは異なり，節外病変を認める頻度が50%前後と多い。発生機序については諸説あるが，MTX 投与による免疫抑制状態の関与を指摘する報告がみられる³⁻⁵⁾。また，MTX-LPD の約半数に EBV 潜伏感染の関与が示唆されており，健常人では細胞性免疫により EBV 感染細胞の増殖が制御されているが，MTX 投与下の免疫抑制状態においては EBV 感

染細胞の増殖を制御できないことが原因と考えられている^{6,7)}。Kamelら⁸⁾は、MTXの中止もしくは減量により免疫抑制状態から脱すれば、EBV潜伏感染を伴うMTX-LPDの改善が期待できると報告している。自験例も一部細胞にEBVの潜伏感染を認めており、EBV潜伏感染を伴うMTX-LPDと考えられた。

本邦における節外性病変を伴うMTX-LPDの報告は近年多く認められる。特に節外性病変として消化管に発生したMTX-LPD症例を「メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患」「MTX-LPD」をキーワードに1999～2019年の本邦報告例を医学中央雑誌で検索したところ、小腸に発症したMTX-LPDの報告例は本症例を含めて9例であった⁹⁻¹⁶⁾。そのほとんどで、穿孔による緊急手術が行われており、早期診断は困難とされる。本症例においても、穿孔性腹膜炎に至って初めてMTX-LPDと診断された。また、本症例のように小腸に広く多発潰瘍を認めた報告はほかになかった。

本邦の報告においては、MTX-LPD発生時のMTX平均投与量は9.5mg/weekであり、その投与期間は平均6.6年と報告されている¹⁷⁾。MTX-LPDと診断された場合、MTXの休薬のみで約6割は寛解に至るとされており、速やかな休薬が望ましい。本症例においても、診断後はMTXを休薬しかかりつけ医にもその旨を報告依頼し、休薬を継続することができた。術後半年以上経過し、現在再発は認めていない。

節外性病変としての消化器領域での発症は8%程度と多くなく¹⁵⁾、消化器領域の医療従事者にとってはまだ十分に認識されているとは言えない状態である。高齢のMTX内服中のリウマチ患者における穿孔性腹膜炎においては、本疾患を念頭に置くことが重要と考えられた。

文 献

- 1) 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン2014。メジカルレビュー社，大阪，2014，pp. 50-51
- 2) Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., *et al.*: The 2016 revision of the World Health Organization classification of Tumors of Lymphoid Neoplasms. *Blood*, **127**: 2375-2390, 2016
- 3) 早川正勝, 守田孝司: メトトレキサート治療中に悪性リンパ腫を併発した慢性関節リウマチの1例. *リウマチ*, **35**: 678-682, 1995
- 4) 三谷祥子, 森茂郎: 悪性リンパ腫診断と治療の進歩. 特殊病態と病因日和見リンパ腫. *日内会誌*, **90**: 1038-1043, 2001
- 5) 生島香, 上田孝文, 久田原郁夫, 吉川秀樹 他: 慢性関節リウマチ患者における悪性腫瘍の発症とくにメソトレキサートと悪性リンパ腫発生の関連について. *臨リウマチ*, **11**: 19-25, 1999
- 6) Hasserjian, R. P., Chen, S., Perkins, S. L., de Leval, L., *et al.*: Immunomodulator agent-related lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol*, **22**: 1532-1540, 2009
- 7) Sibilía, J., Liote, F., Mariette, X.: Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis patients on low-dose methotrexate. *Rev Rhum Engl Ed.*, **65**: 267-273, 1998
- 8) Kamel, O. W., van de Rijn, M., Weiss, L. M., Del Zoppo, G. J., *et al.*: Reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J.*, **328**: 1317-1321, 1993
- 9) 早川正勝, 守田孝司: メトトレキサート治療中に悪性リンパ腫を併発した慢性関節リウマチの1例. *リウマチ*, **35**: 678-682, 1995
- 10) 岩瀬和裕, 山東勤弥, 位藤俊一, 三方彰喜 他: 慢性関節リウマチに対するメトトレキサート治療中に悪性リンパ腫による回腸穿孔性腹膜炎を併発した1例. *日外科系連会誌*, **29**: 801-805, 2004
- 11) 古澤徳彦, 池野龍雄, 浦川雅己, 花崎和弘 他: 慢性関節リウマチに対するメトトレキサート治療中に発症したEBウイルス関連悪性リンパ腫による回腸穿孔の1例. *日臨外雑誌*, **67**: 2625-2629, 2006
- 12) 森山秀樹, 大竹由美子, 橋爪泰夫: 慢性関節リウマチに対するメトトレキサート治療中に回腸穿孔を発症した悪性リンパ腫の1例. *日臨外会誌*, **72**: 1461-1464, 2011
- 13) 小野田正, 中川仁志, 戸田博子, 岩谷佳代子 他: 関節リウマチに対するmethotrexate治療中に発症した悪性リンパ腫による回腸穿孔の1例. *外科*, **78**: 555-559, 2016
- 14) 河野眞吾, 田村真弘, 石山隼, 高橋玄 他: メトトレキサート治療中のリンパ増殖性疾患による回腸穿孔の1例. *日臨外会誌*, **78**: 2469-2473, 2017
- 15) 齊藤亮, 鈴木修, 平井優: 小腸原発メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例. *日臨外会誌*, **79**: 516-522, 2018

- 16) 田島佑樹, 矢部信成, 森重志穂, 田村絵里 他: 慢性関節リウマチ治療中に発症した悪性リンパ腫による小腸穿孔の 1 例. 癌と化学療法, 46: 736-738, 2019
- 17) 伊藤良太, 平田泰, 清水篤志, 森和彦 他: メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患による横行結腸穿孔の 1 例. 日臨外会誌, 79: 831-839, 2018

A case of small bowel perforation caused by methotrexate-associated lymphoproliferative disorder

Shouhei Okikawa, Ryouichi Matsuda, Hidenori Takatsuki, Eitaro Ito, and Daichi Utsunomiya

Department of Surgery, Ehime prefectural Imabari Hospital, Ehime, Japan

SUMMARY

A 86-year-old woman who had been treated for rheumatoid arthritis (RA) with methotrexate (MTX) for 5 years, presented another hospital because of abdominal pain. An abdominal CT scan showed ascites and free air in the abdominal cavity. She diagnosed peritonitis due to gastrointestinal perforation, and emergency surgery was performed in our hospital on the day of admission. A 3 mm perforation of the ileum was identified, and there was multiple ulcer near the perforation. Small bowel partial resection was performed, including both lesions. Postoperative histopathological examination revealed the diagnosis of MTX-LPD, and MTX was discontinued after surgery. Currently, 6 months after surgery, the patient is still alive without any progression of the lymphoma.

MTX-LPD is still uncommon side effect of MTX. So we have to consider MTX maybe occur gastrointestinal perforation with immunocompromised patient.

Key words : Malignant lymphoma, MTX-LPD, Methotrexate, Perforation