

症例報告

関節リウマチに合併した中枢神経原発の メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例

内田 雄大¹⁾ 北國 圭一^{1)*} 畑中 裕己¹⁾
菊地 良直²⁾ 田代 晴子³⁾ 園生 雅弘¹⁾

要旨：症例は52歳女性。関節リウマチのためメトトレキサートを使用していた。左手脱力で受診しMRIで大脳が多発性病変が認められ、脳生検にてびまん性大細胞型B細胞リンパ腫が証明された。メトトレキサートの使用歴からメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (methotrexate associated lymphoproliferative disorders; MTX-LPD) と診断された。MTX-LPDはMTX休薬のみで改善することが特徴とされるが本例では改善はなく、化学療法の効果も限定的で死に至った。中枢神経のMTX-LPDは非常に稀であるが、免疫抑制剤使用中の合併症の一つとして認知しておく必要がある。

(臨床神経 2018;58:485-491)

Key words：メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患、その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患、中枢神経原発性リンパ腫、関節リウマチ

はじめに

メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (methotrexate associated lymphoproliferative disorders; MTX-LPD)はMTX投与中の患者に発生するリンパ増殖性疾患で1991年にEllmanらによって報告された¹⁾。近年、本邦からの報告が相次いでおり、年単位の長いMTX投与歴を有する中年～高齢の関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) 患者に好発し、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)の病理組織像を呈しやすいたことが報告されている²⁾。MTX-LPDの発症に関して詳細な機序は未だ明らかにされていないが、一部にEpstein-Barr virus (EBV)の関与が指摘されており、免疫組織学的なEBV陽性率が30～50%と高いことが報告されている^{2)～5)}。また、MTXの投与中止のみで自然寛解が得られることも特徴とされ、とくにEBV陽性例でその傾向が強いとされる^{6)～8)}。MTX-LPDは節外病変を呈しやすく、皮膚、肺、筋、消化管など多彩な部位に生じうる⁹⁾が、中枢神経病変を呈したMTX-LPDの報告は非常に少ない。今回、我々はRAに対してMTX、エタネルセプトを使用中に広範な大脳病変を呈し、DLBCLが証明された中枢神経原発のMTX-LPDを経験したので報告する。

症 例

症例：52歳女性

主訴：左上肢筋力低下

既往歴：橋本病 (42歳)。関節リウマチ (48歳)にてMTX 8mg/週 (総投与量 2,048 mg)、エタネルセプト 25 mg/2週 (最終投与は11月初旬、総投与量 525 mg)の使用歴あり。

現病歴：2012年より近医で関節リウマチの診断を受け、メトトレキサートを内服していた。2016年1月より左膝関節腫脹を新たに認め、エタネルセプトが導入され症状は改善した。同年7月よりワープロの入力のしづらさなど左手の筋力低下を自覚しはじめた。筋力低下は進行し、下垂手を同僚から指摘されたため、11月に近医を受診した。脳MRIが施行されたところ、T₂強調画像にて右大脳半球に多発する高信号域が認められた。2016年11月末、当院神経内科へ紹介され、精査加療目的で入院となった。

入院時一般身体所見：発熱なし、表在リンパ節腫脹なし、左膝関節に軽度の腫脹、熱感あり、他特記すべき異常は認められなかった。神経学的所見：意識清明、脳神経系に異常なく、眼球運動障害、表情筋の麻痺や構音障害などは認められなかった。左上肢に遠位優位の筋力低下が認められ、下垂手・下垂指がめだち、軽度の痙縮が認められた。左上腕二頭筋反

*Corresponding author: 帝京大学医学部神経内科 [〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1]

¹⁾ 帝京大学医学部神経内科

²⁾ 帝京大学医学部病理学講座・同附属病院病理診断科

³⁾ 帝京大学医学部内科

(Received February 20, 2018; Accepted May 19, 2018; Published online in J-STAGE on July 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001157

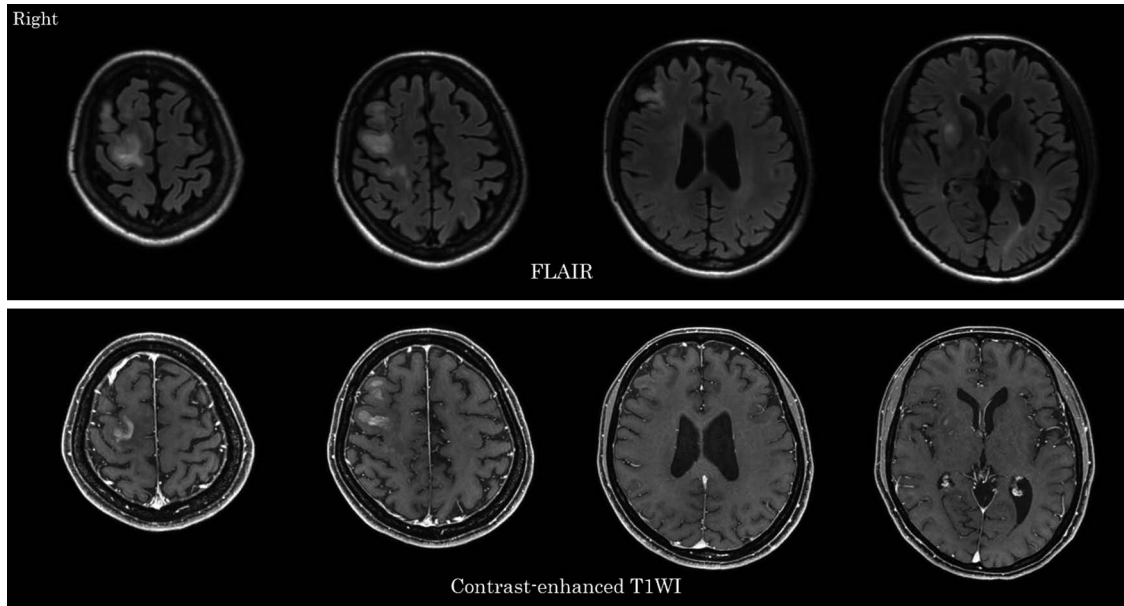


Fig. 1 Brain MRI on admission.

FLAIR imaging shows high intensity areas in the right cerebral cortex, subcortical white matter, and right basal ganglia. The lesions are partially enhanced in the T₁ weighted images.

射, 上腕三頭筋反射, 膝蓋腱反射, アキレス腱反射の亢進が認められた。左下肢では腱反射亢進は認められたものの, 筋力低下はなく, 病的反射も認められなかった。明らかな感覚障害, 四肢運動失調は認められなかった。血液生化学検査所見: Hb 10.0 g/dl, MCV 83.1 fl, MCHC 31.3%と軽度の小球性低色素貧血を認め, Fe 20 µg/dl, フェチリン 17.4 ng/ml と低値であり, 鉄欠乏性貧血が示唆された。LDH 130 U/l と正常で, その他の一般的な血算, 生化学, 凝固系の検査に異常は認められなかった。一方, 可溶性 IL-2 受容体 646 U/ml (正常値: 122~496 U/ml), チミジンキナーゼ 7.9 IU/l (正常値: 0~7.5 U/ml) と軽度上昇していた。SS-A 抗体が 240 倍と高値であった。リウマトイド因子は 10 U/ml と正常であった。EB-VCA-IgG は 80 倍, EBV-VCA-IgM は陰性, EBNA は陰性で既感染パターンであった。EBV-DNA は 2.0×10^2 > で正常であった。一般髄液検査では細胞数が $6/\mu\text{l}$ と軽度上昇していたが, それ以外の異常は認められなかった。髄液細胞診は Class II であった。髄液中の JCV 抗原は 2.0×10^2 >, EBV-DNA は 2.0×10^2 > で正常であった。胸腹骨盤部の造影 CT で, 明らかなリンパ節腫大や腫瘍性病変は認められなかった。頭部 MRI では T₂ 強調画像, FLAIR 画像にて右大脳半球の白質を中心に一部皮質にまで及ぶ高信号域が多発しており, 基底核にも淡い高信号域が認められた。造影 T₁ 強調画像では同部位に部分的な造影効果が認められた (Fig. 1)。

経過: 当初, エタネルセプトによる進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) が鑑別に挙がりエタネルセプトは休薬とした。しかし髄液中の JCV 抗原は陰性であり, MRI で造影効果が認められ, PML は否定的と考えられた。その他, エタネルセプトに起因する脱髄性病変

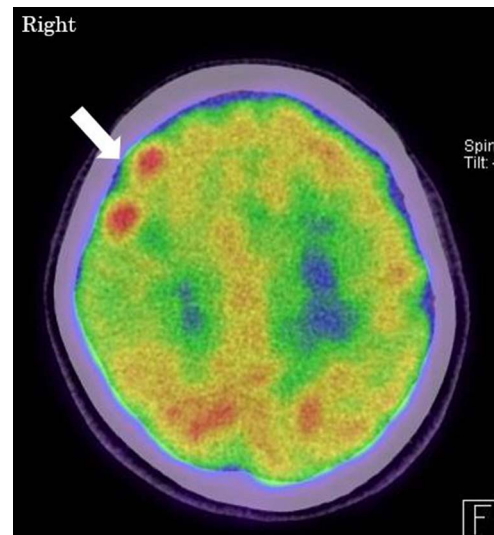


Fig. 2 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (18F-FDG PET/CT).

18F-FDG PET/CT shows an abnormal accumulation in the right frontal lobe consistent with the lesion observed in the brain MRI (arrow).

も鑑別に挙がった。SS-A 抗体が陽性であったため, 並行してシェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome; SjS) の精査を行ったところシルマー試験陽性, 蛍光色素法陽性であり SjS の診断基準を満たした。MTX を使用していることから MTX-LPD, 中枢神経の悪性リンパ腫の鑑別も必要と考えられた。12月中旬に¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) を施行したところ, 大

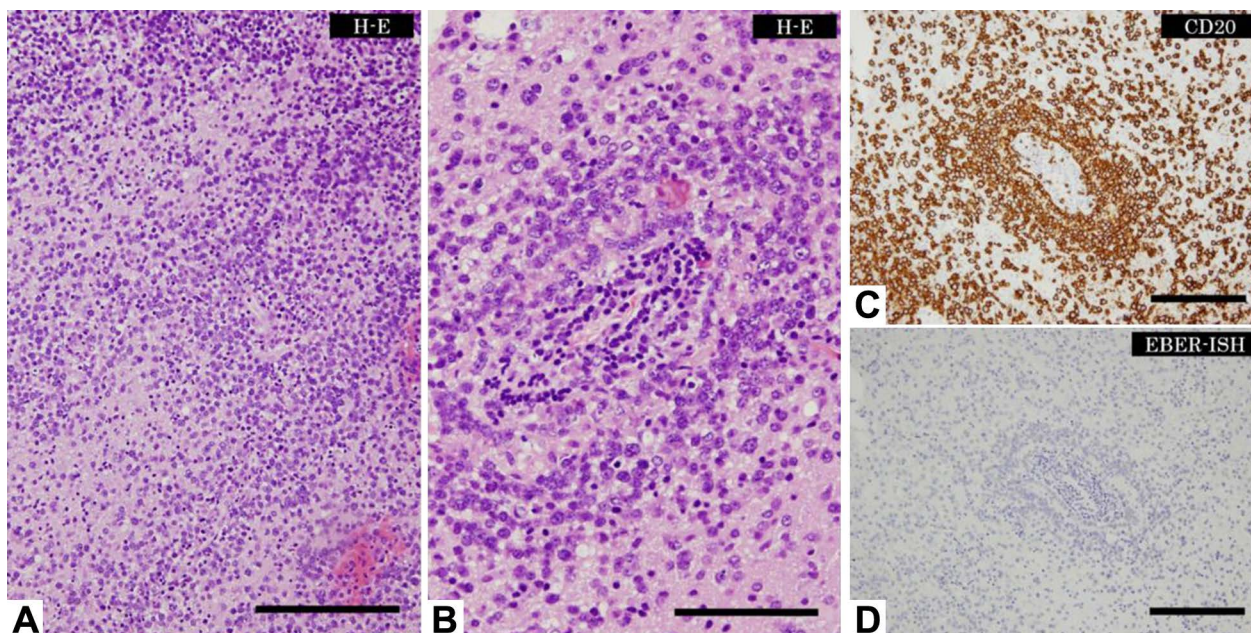


Fig. 3 Histopathological findings.

Diffuse proliferation and infiltration of medium to large size atypical lymphoid cells (A, bar = 200 μ m). Atypical cells surrounding a small blood vessel. (B, bar = 100 μ m). The cells are positive for CD20 and negative for EBER-ISH (C, bar = 200 μ m; D, bar = 200 μ m).

脳に不整な集積を認めた (Fig. 2)。一方、その他の部位には RA に伴う左膝関節への集積以外、有意な異常は認められなかった。2017 年 1 月、初診から約 2 ヶ月の時点で構音障害、左顔面・下肢筋力低下、病的反射も認められるようになった。FDG-PET/CT での大脳への集積から悪性リンパ腫の可能性も示唆され、右中前頭回の病変に対して、1 月下旬に脳生検を施行した。結果、脳実質内にびまん性に増殖、浸潤する中～大型異型リンパ球を認め、所々で血管周囲性の増殖がみられた (Fig. 3A, B)。免疫組織学的には CD20, CD79a, bcl-2, MUM-1 が陽性で CD3, CD5, CD10 は陰性 (Fig. 3C) であり、これら特徴的な所見¹⁰⁾から DLBCL と診断した。Epstein-Barr virus encoded ribonucleic acid *in situ* hybridization (EBER-ISH) の結果は陰性であった (Fig. 3D)。また骨髄生検では DLBCL の浸潤は認めず、正形成であった。単独リンパ節外臓器(脳)に病変を認めたことから Ann Arbor 分類 IE 期と考えられた。MTX の内服歴から MTX-LPD と判断された。生検後の 1 月下旬の頭部 MRI では側脳室周囲に新たな病変の出現を認めた (Fig. 4A)。病理結果が判明した 2 月中旬より MTX を休薬し、経過観察することとした。この時点で、見当識障害が出現し、改定 長谷川式簡易知能評価スケール 22 点、左肘関節が屈曲拘縮し、左足関節も内反尖足で自力歩行は不可能で立位の維持も困難となっていた。MTX 休薬から 2 週間後の 2 月下旬に頭部 MRI が施行されたが画像上の改善は認められず、右前頭葉の病変に関しては増悪が疑われた (Fig. 4B)。また臨床所見にも改善は認められなかった。化学療法が必要と判断され、2 月末に血液内科へ転科となった。3 月初旬よりリツキサ + 高用量 MTX + cytarabine (R-HDMA) による化学療法を

開始した。R-HDMA 1 クール後、3 月中旬の時点では臨床所見に大きな変化は認めず、MRI 上、左大脳半球に新規病変が出現し側脳室周囲の病変も増大していた (Fig. 4C)。さらに R-HDMA 2 クール目を施行したところ、4 月初旬の MRI において病変の縮小、消失を認めた (Fig. 4D)。ADL は大きく変わらないものの、左上下肢の筋力低下、痙縮は軽度改善し、肘関節を自力で軽度伸展できるようになった。R-HDMA 3 クール目施行後、可溶性 IL-2 受容体は治療前の 755 U/ml から 483 U/ml まで低下した。しかしその後は化学療法不応となり、全脳放射線療法 36 Gy を追加で行ったものの、それ以上の神経症状、MRI 所見の改善は得られず、8 月中旬にリハビリテーション・療養目的で転院となった。しかし 10 月には傾眠傾向を認め、食事も介助を要するようになった。11 月には食事摂取が不可能となり、12 月中旬 (発症約 17 ヶ月後、治療開始後約 10 ヶ月後) に永眠された。

考 察

本例は RA に対して MTX、エタネルセプトを使用中に神経症状が出現し、頭部 MRI で多発性病変を認め脳生検の結果、DLBCL と診断された。RA に対する MTX の使用歴から中枢神経原発の MTX-LPD と考えられた。MTX-LPD は節外病変をきたしやすいとされるが中枢神経における MTX-LPD の報告は非常に少なく我々の調べた限り、6 例のみで全例で基礎疾患は RA であった^{11)~16)} (Table 1)。症状は頭痛、認知機能低下、嘔吐、痙攣など病変の部位や大きさに応じて多彩で、進行の速度は週～月単位の急性～亜急性の経過のものが多い

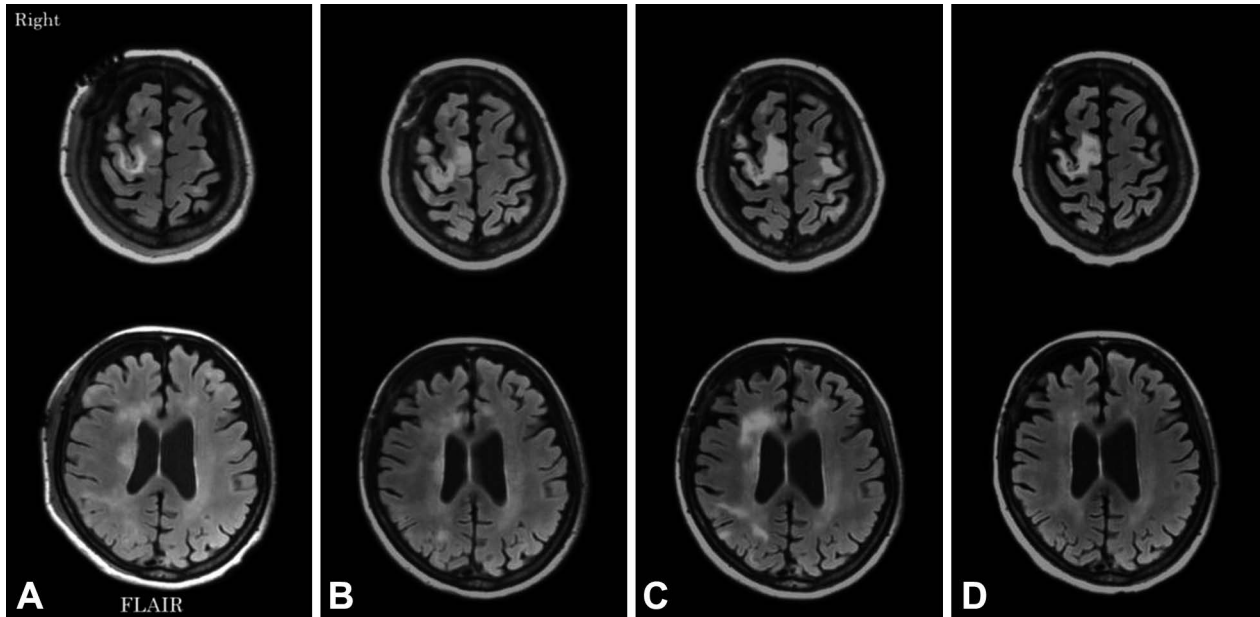


Fig. 4 Chronological changes shown by brain MRI.

The brain MRI obtained approximately two months after admission revealed new lesions in the periventricular area (A). MRI obtained after the cessation of methotrexate shows no improvement, and the lesions on the right frontal lobe have slightly expanded (B). MRI obtained after the first course of chemotherapy shows that the lesions have further expanded, and new lesions have appeared in the left hemisphere (C). MRI obtained after the second course of chemotherapy shows that the lesions have slightly decreased (D).

く、画像検査では全例で腫瘍形成が認められていた。6例の診断時年齢は中央値56(50~78)歳で、男女比は1:5、MTX投与期間中央値は42(12~120)ヵ月であった。LPD全体の報告²⁾では診断時年齢中央値67(34~87)歳、性別は男女比約1:2、MTX投与期間中央値132(3~360)ヵ月であり、これと比較すると中枢神経原発MTX-LPDでは診断時年齢はやや若く、女性に多くみられ、MTX投与期間はやや短い傾向にあった。中枢神経原発MTX-LPDでのEBV陽性率は6例中4例(67%)で、LPD全体での報告(30~50%)^{2)~5)}よりもやや高率であった。またEBV陽性、陰性にかかわらず、MTX休薬で全例(MTX休薬の記載のない1例¹⁴⁾は除く)で改善が認められていた。本例は週単位で進行する亜急性の経過を呈し、年齢、性別、MTX投与期間(約5年:60ヵ月)など既報告の中枢神経原発MTX-LPDの6例と類似の背景を有していた。一方、MRIにおいて腫瘍形成は認められず、辺縁が淡く浸潤する形で不明瞭なT₂高信号域が多発していたのが特徴的であった。MRI所見からは脱髄疾患なども鑑別に挙げたが、中枢神経悪性リンパ腫の診断にFDG-PET CTの有用性が報告されており、本例でも異常な集積増大が認められ中枢神経悪性リンパ腫を疑う参考所見となった¹⁷⁾。また、本例では既報告と異なりMTX休薬のみでは改善が認められず化学療法・放射線療法が必要となった。そして、これらの効果も限定的で発症17ヵ月で死亡し、予後不良な経過を辿った。MTX-LPDでは免疫組織学的にEBVの関与が証明される症例においてMTX休薬後の改善が多いとされる^{6)~8)}。本例ではEBER-ISHによる検索ではEBVは陰性であり、予後不

良な経過と関連していた可能性が考えられた。Katsuyama⁸⁾らはMTX-LPDにおいてMTX中止後に化学療法を要さず、寛解に至った症例では末梢血EBV-DNAが陽性であり、化学療法を要した症例ではEBV-DNAが陰性であったことを報告している。本例の末梢血EBV-DNAは陰性であり、この点も予後不良な経過と関連していた可能性がある。Tokuhira¹⁸⁾らのreviewではMTX使用中に発症したEBV陰性のDLBCL症例13例のうちMTX休薬後の改善は6例に認められ(46%:regressive群)、7例では改善が認められなかったとしている(54%:non-regressive群)。このNon-regressive群のうち4例は本例と同様に死の転帰を辿り予後不良であった。

本例ではエタネルセプトも併用されていたが、生物学的製剤によるLPDも報告されており、immunomodulator agent-related lymphoproliferative disorders(IAR-LPD)としてMTX-LPDとともにother iatrogenic immunodeficiency-associated LPD(その他の医原性免疫不全関連LPD:OIIA-LPD)に分類されている³⁾¹⁹⁾(Table 2)。また本例ではSjSの既往を有していたが、SjS患者では悪性リンパ腫の発生頻度は健常人よりも高いとされる²⁰⁾。さらにRAそのものの炎症の持続がLPDの発症を促進していた可能性もある¹⁸⁾。このように、実際にはRA患者の多くがMTX以外にもLPDの発症を促進する因子を複数有していると考えられる。さらにMTX-LPDと思われる症例においても、MTX休薬後に改善のみみられない症例もあり、LPDとMTXとの因果関係が不明瞭な例も少なくない。このように、RA患者におけるLPDの病態は複雑であり、MTX-LPDやOIIA-LPDの呼称や分類に関しては、未だ議論のある

Table 1 The cases of MTX-LPD in primary central nervous system.

	Age/Sex	Primary illness/ disease duration	Past medication	Neurological symptom	Brain imaging	Pathology	sIL-2R (U/ml)	EBER	Regression after cessation of MTX	Additional treatment
Kleinschmidt 2008 ¹¹⁾	78/F	RA/U	MTX; standard dose, 10 yrs	U	multiple masses with ring enhancement*	P/L LPD	U	+	+	-
Fukushima 2013 ¹²⁾	64/F	RA/U	MTX; 6 mg/wk, 4 yrs	headache dementia	multiple masses with ring enhancement*	PTCL-NOS	3,210	+	+	CTX
Migita 2013 ¹³⁾	53/F	RA/U	MTX; 8 mg/wk, 1 yr BUC; 200 mg/day, 7 yrs PSL; 5-10 mg/day, 1 yr	nausea vomiting vertigo	a mass with ring enhancement in the medulla*	DLBCL	270	+	+	surgery
Liu 2015 ¹⁴⁾	58/M	RA/U	MTX; 10 mg/wk, 2 yrs	depression nausea vomiting	multiple masses with massive edema and enhancement*	DLBCL	U	-	U	RTx
Shimada 2015 ¹⁵⁾	60s/F	RA/20 yrs	MTX; 14 mg/wk, 7 yrs ETC; dose U, 3 yrs ADA; 40 mg/2 wks, 3 yrs PSL; 2 mg/day, period U	convulsion	multiple masses with massive edema with enhancement**	U	391	+	+	-
Kikuchi 2016 ¹⁶⁾	50/F	RA/U	MTX; 8 mg/wk, 3 yrs ETC; 50 mg/wk, 1.4 yrs ADA; dose U, 8 mos	asymptomatic	a mass on the dura mater***	IVLBCL	1,373	-	+	CTX
Present case	52/F	RA/4 yrs	MTX; 8 mg/wk, 4 yrs ETC; 25 mg/2 wks, 10 mos	dementia hemiparesis	multiple invasive lesions with enhancement*	DLBCL	646	-	-	CTX, RTx

sIL-2R: soluble interleukin 2 receptor, EBER: Epstein-Barr virus-encoded RNA, RA: rheumatic arthritis, MTX: Methotrexate, BUC: Bucillamine, PSL: Prednisolone, ETC: Etanercept, ADA: Adalimumab, P/L LPD: Polymorphic/lymphoplasmacytic lymphoproliferative disorder, PTCL-NOS: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma, IVLBCL: Intra-vascular large B cell lymphoma, CTx: Chemotherapy, RTx: Radiotherapy, U: unavailable.

*MRI, **Computed tomography, ***¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography

Table 2 WHO classification of immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders³⁾⁴⁾.

1. Lymphoproliferative Disorders with primary immune disorders
2. Lymphomas associated with HIV infection
3. Posttransplant Lymphoproliferative Disorders
4. Other iatrogenic immunodeficiency-associated Lymphoproliferative Disorders: OIIA-LPD

Reprinted from the table in the article of Tokuhira *et al.*⁴⁾

ところである¹⁸⁾。本邦では日本リウマチ学会、血液学会、病理学会の合意のもと、RA患者でMTXを含む免疫抑制薬治療中にリンパ腫/リンパ増殖性疾患が発生した場合、医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患 (iatrogenic immunodeficiency-associated LPD) あるいは免疫抑制薬関連リンパ増殖性疾患 (immunosuppressive drug-associated LPD) と呼ぶことが提案されている²¹⁾。

MTX-LPD の治療は原則、MTX を中止することであるが、本例のように中止によって改善しない例に関しては、病型に一致した従来の化学治療を行うこととなる²²⁾。中枢神経原発悪性リンパ腫に対しての化学療法を選択肢は少なく、高用量MTXを中心とした化学療法と全脳照射が標準治療とされている¹⁰⁾。MTX-LPDではMTX休薬後、2ヵ月間程度、経過をみることも推奨されている⁴⁾²³⁾が、本例ではMTX休薬後2週間で化学療法を開始した。本例の症状は進行性で重度であり、また前述のようにDLBCLのnon-regressive群は予後不良である点¹⁸⁾、末梢血EBV-DNA陰性群は化学療法を要することが多い点⁸⁾などを考慮し早期の化学療法を開始するに至った。高用量MTXを中心とした化学療法が行われ、病変はわずかに改善し、神経症状も一時的に軽快は得られたものの、その後は進行性で予後不良な経過を辿った。中枢神経MTX-LPDも含めLPDの治療に関しての報告は少なく、今後多くの症例が蓄積され検討されていく必要がある。

中枢神経原発のMTX-LPDは非常に稀な病態と推定される。しかし、中にはMTXの休薬のみで改善が期待できる例もあり、生検も含め迅速な対応が必要となる。MTX投与中の中枢神経合併症の一つとしてMTX-LPDを認知しておく必要がある。

謝辞：本症例の脳生検を執刀して下さった帝京大学医学部脳神経外科伊藤明博先生に深謝致します。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Ellman MH, Hurwitz H, Thomas C, et al. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol* 1991;18:1741-1743.
- 2) Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases

- in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 2007; 34:322-331.
- 3) Gaulard P, Swerdlow SH, Harris NL, et al. Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008. p. 350-351.
- 4) 得平道英, 木崎昌弘. 自己免疫性血液疾患: 診断と治療の進歩 IV. 最近の話題 3. メトトレキサート関連悪性リンパ腫. *日本内科学会雑誌* 2014;103:1660-1668.
- 5) Kojima M, Itoh H, Hirabayashi K, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. A clinicopathological study of 13 Japanese cases. *Pathol Res Pract* 2006;202:679-685.
- 6) Salloum E, Cooper DL, Howe G, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996;14:1943-1949.
- 7) Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J, et al. Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol* 2013;91: 20-28.
- 8) Katsuyama T, Sada KE, Yan M, et al. Prognostic factors of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders associated with rheumatoid arthritis and plausible application of biological agents. *Mod Rheumatol* 2017;27:773-777.
- 9) 犬塚絵理, 荒木幸仁, 宮川義弘. 頭頸部原発メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の4例. *口咽科* 2017;30:51-59.
- 10) Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011; 118:510-552.
- 11) Kleinschmidt-DeMasters BK, Damek DM, Lillehei KO, et al. Epstein Barr virus-associated primary CNS lymphomas in elderly patients on immunosuppressive medications. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:1103-1114.
- 12) Fukushima M, Katayama Y, Yokose N, et al. Primary central nervous system malignant lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving low-dose methotrexate treatment. *Br J Neurosurg* 2013;27:824-826.
- 13) Migita K, Miyashita T, Mijin T, et al. Epstein-Barr virus and methotrexate-related CNS lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2013;23:832-836.
- 14) Liu W, Xue J, Yu S, et al. Primary central nervous system lymphoma mimicking recurrent depressive disorder: A case report. *Oncol Lett* 2015;9:1819-1821.
- 15) Shimada H, Dobashi H, Morimoto H, et al. Primary central nervous system lymphoma in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate: a case report. *BMC Res Notes* 2015;88:1-7.
- 16) Kikuchi J, Kaneko Y, Kasahara H, et al. Methotrexate-associated intravascular large B-cell lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2016;55:1661-1665.
- 17) Westwood TD, Hogan C, Julyan PJ, et al. Utility of FDG-PETCT and magnetic resonance spectroscopy in differentiating between cerebral lymphoma and non-malignant CNS lesions in HIV-infected patients. *Eur J Radiol* 2013;82:e374-e379.
- 18) Tokuhira M, Saito S, Okuyama A, et al. Clinicopathologic

- investigation of methotrexate-induced lymphoproliferative disorders, with a focus on regression. *Leuk Lymphoma* 2018; 59:1143-1152.
- 19) Hasserjian RP, Chen S, Perkins SL, et al. Immunomodulator agent-related lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol* 2009;22:1532-1540.
- 20) Lazarus MN, Robinson D, Mak V, et al. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2006;45:1012-1015.
- 21) 一般社団法人日本リウマチ学会. リウマチ学会からのお知らせ [Internet]. 東京: 日本リウマチ学会; 2017 Jan 19. [cited 2018 Mar 29]. Available from: <http://www.ryumachi-jp.com/info/news171013.html>.
- 22) 石田芳也, 朝日淳仁, 和田哲治ら. メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の3例. *日耳鼻* 2008;111:594-598.
- 23) Inui Y, Matsuoka H, Yakushijin K, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: management by watchful waiting and observation of early lymphocyte recovery after methotrexate withdrawal. *Leuk Lymphoma* 2015;56:3045-3051.

Abstract

Primary central nervous system methotrexate associated lymphoproliferative disorders in a patient with rheumatoid arthritis

Yudai Uchida, M.D.¹⁾, Keiichi Hokkoku, M.D.¹⁾, Yuki Hatanaka, M.D.¹⁾,
Yoshinao Kikuchi, M.D.²⁾, Haruko Tashiro, M.D.³⁾ and Masahiro Sonoo, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine

²⁾Department of Pathology, Teikyo University School of Medicine

³⁾Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

We report on a 52-year-old woman with rheumatoid arthritis (RA) who developed methotrexate associated lymphoproliferative disorders (MTX-LPD) in the central nervous system (CNS) in the course of immunosuppressive therapy for RA. The patient was admitted because of monoplegia in her left hand. She had been receiving methotrexate (MTX) for her RA for several years and etanercept had also been introduced because of a worsening of the arthritis six months before admission. Brain MRI revealed multiple lesions with enhancement scattered throughout both hemispheres. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography showed abnormal accumulation suggesting malignancy in the right frontal lobe where abnormal enhancement was observed on the MRI. A brain biopsy was performed at the identified site and it confirmed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). We therefore diagnosed her as MTX-LPD. According to previous reports, most MTX-LPD cases tend to show regression after the cessation of MTX. However, our case showed no regression and even needed chemotherapy. The patient had a poorer prognosis than previous cases and died 17 months after the onset. Although it is an uncommon complication, particularly in the CNS, MTX-LPD should be considered as a critical differential diagnosis if a patient receiving MTX develops central nervous system lesions. Immediate medical intervention including brain biopsy is required.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:485-491)

Key words: methotrexate associated lymphoproliferative disorders, other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, primary central nervous system malignant lymphoma, rheumatoid arthritis