

症 例

乳腺に発生した関節リウマチ関連の リンパ増殖性疾患の一例

岡山赤十字病院 病理部¹⁾, 病理診断科²⁾, 総合内科³⁾, 検査部⁴⁾, 膠原病・リウマチ内科⁵⁾,
乳腺・内分泌外科⁶⁾, 血液内科⁷⁾, 岡山大学病院 病理診断科/病理部⁸⁾

林 栄子¹⁾, 田村麻衣子²⁾, 樋口 俊恵³⁾, 伊東 優花¹⁾,
石崎 愛理¹⁾, 梅野 里奈¹⁾, 増田 雅史¹⁾, 斎藤利江子¹⁾,
大森かすみ⁴⁾, 林 敦志¹⁾, 大木 知佳⁸⁾, 都地 友紘²⁾,
小山 芳伸⁵⁾, 吉富 誠二⁶⁾, 竹内 誠⁷⁾

(令和4年8月25日受稿)

要 旨

40代女性. 4年前に関節リウマチ (RA) を発症し, 前医でメトトレキサート (MTX) 投与中にLDH上昇あり, 精査目的に当院紹介となった. 造影CTで左乳腺腫瘍と左腋窩リンパ節腫大を認め, エコーでは左C領域に縦横比の小さい楕円形低エコー腫瘍が見られた. 線維腺腫を推定し穿刺吸引細胞診を施行したところ, 中型でやや大小不同のある lymphoid cell を多数認めるも組織球の混在が確認され, 鑑別困難とした. 摘出生検にてびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の像を認め, MTX内服と併せ「その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症 (OIHA-LPD)」と診断した. 直ちにMTXを中止しサラゾスルファピリジン単剤へ変更したが, 7ヶ月後, 左乳腺に再発所見を認めた為, 化学療法を開始し現在腫瘍消失に至っている. 乳腺のOIHA-LPD発症頻度は非常に低いが, 急速進行の可能性もあり, 常に患者背景を意識した診療が必要であると考え.

Key words : other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders (OIHA-LPD), methotrexate, breast, diffuse large B-cell lymphoma, rheumatoid arthritis

緒 言

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 患者において, メトトレキサート (methotrexate : MTX) を含む免疫抑制薬投与中にリンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative disorders : LPD) が発生した場合, 現行のWHO分類改訂第4版では, 移植後のリンパ増殖異常症以外の「その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症 (other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders : OIHA-LPD)」に分類されている. これには腫瘍性疾患 (リンパ腫), 非腫瘍性疾患 (反応性過形成), 境界領域病変が含まれるが, 臨床上問題となるのはリンパ腫である¹⁾. OIHA-LPDのうちリンパ腫の発生部位はリンパ節が半数, 節外が半

数であり, 節外では消化管・皮膚・軟部組織に多く, 乳腺発生は稀である²⁾. 今回われわれは40代で乳腺に発生したOIHA-LPDを経験したので報告する.

症 例

患者 : 40代女性.
既往歴 : 子宮頸部異形成にて円錐切除.
現病歴 : X-4年にRAを発症し, MTX10mg/週投与中にLDHの上昇を認め, X年Y月精査のため前医より当院膠原病・リウマチ内科に紹介となった. コロナ禍での受診控えがあり, Y+2ヶ月目に撮影されたCTにて左乳腺腫瘍と左腋窩リンパ節腫大を認め (図1a), 乳腺・内分泌外科に紹介となった. CT撮影時, 新型コロナウイルスワクチ

ン2回目接種後1週間であった。

初診時の血液検査所見：WBC 4,920/ μ L (基準値：4,300~7,300), Ne 55.3% (基準値：48.0~61.0), Ly 32.3% (基準値：25.0~45.0), LDH 271 U/L (基準値：124~222), Ca 8.8 mg/dL (基準値：8.4~10.2), CRP 0.02 mg/dL 未満 (基準値：0~0.30), RF 21 U/mL (基準値：0~15), 抗CCP抗体 134.1 U/mL (基準値：0~4.5), MMP-3 43.2 ng/mL (基準値：17.3~59.7), 抗核抗体80倍 (HOMO), 抗SS-A抗体陰性, 抗SS-B抗体陰性。

乳腺・内分泌外科で以下の検査を施行した。

マンモグラフィ検査：左右ともカテゴリー1であった。

超音波 (ultrasound : US) 検査：左C領域に境界一部不明瞭, 内部エコー不均一, 縦横比の小さい16.2 mm大の楕円形低エコー腫瘤が見られた (図1 b)。後方エコーは増強, 血流を腫瘤内部に少量認め, 線維腺腫を推定した。また左腋窩に, リンパ門を認める縦横比の小さい17.5 mm大の腫大したリンパ節が見られた。乳腺腫瘤に対し, 穿刺吸引細胞診を施行した。

細胞診検査：中型でやや大小不同のある lymphoid cell を多数認めるも, 組織球の混在が確認されたため (図2 a), リンパ腫と反応性リンパ節病変との鑑別を要すと考え, 鑑別困難 (クラス III) とした。

病理組織検査：腫瘤はY+4ヶ月の摘出生検時23.3 mm大まで増大していた。浮腫状変化を伴う乳腺組織を背景として中~大型主体の lymphoid cell が密に増殖する像を認めた (図2 b-d)。これらの細胞は免疫組織化学染色にてCD20陽性, CD3陰性, CD5陰性, CD10陰性, Ki-67 labeling index :

high (>80%), *In situ hybridization* (ISH) 法にてEBER陰性であった。組織学的にはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) の像であり, MTX内服歴と併せOIIA-LPDと診断された。

その他の検査：摘出生検検体で行った7AADリンパ腫解析では, gate (B) の大型細胞においてIg λ 優位の軽鎖制限が見られ, B細胞の腫瘍性増殖が示唆された (図2 e)。

術後経過：組織診断後, 直ちにMTXの投与を中止とし, RA活動性は寛解維持できていた為, サラゾスルファピリジン単剤へ変更した。Y+5ヶ月のCTでは左腋窩リンパ節は縮小していた。Follow up目的に撮影したY+11ヶ月の単純CTで左乳腺に47 mm大の腫瘤が出現した。針生検を施行したところ, 初回同様の病理組織診断であった。腫瘤はY+12ヶ月には69 mm大まで増大し, 左腋窩リンパ節も増大傾向のため, 血液内科にて抗癌剤治療開始となり, 腫瘤消失に至っている。

考 察

MTXはRAのkey drugだが, 重篤な副作用として骨髓障害, 間質性肺炎, 感染症, 消化管障害, 肝障害, そしてLPDが挙げられる²⁾。MTXを含む免疫抑制薬投与中にLPDが発生した場合, 現行のWHO分類改訂第4版では, OIIA-LPDに分類されている。OIIA-LPDのうちリンパ腫の発生部位はリンパ節が半数, 節外が半数であり, 節外では消化管・皮膚・軟部組織に多く²⁾。乳腺に発生することは過去の文献でも散見される程度である。

本症例は乳腺US所見では縦横比小さく内部エ

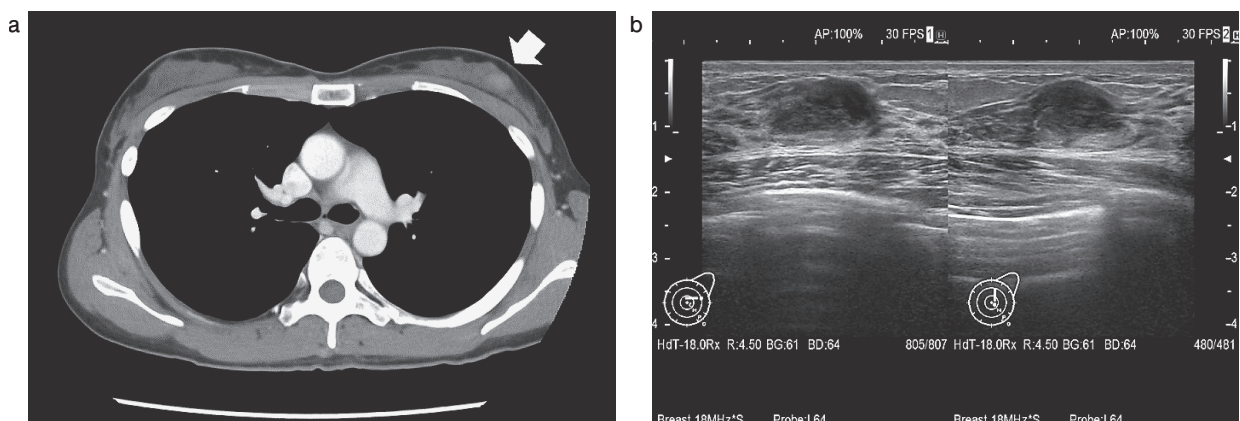


図1 a. 造影CT水平断：左乳腺C領域に造影される結節を認める (矢印)。
b. US：縦横比の小さい境界一部不明瞭, 内部エコー不均一な腫瘤が見られる。

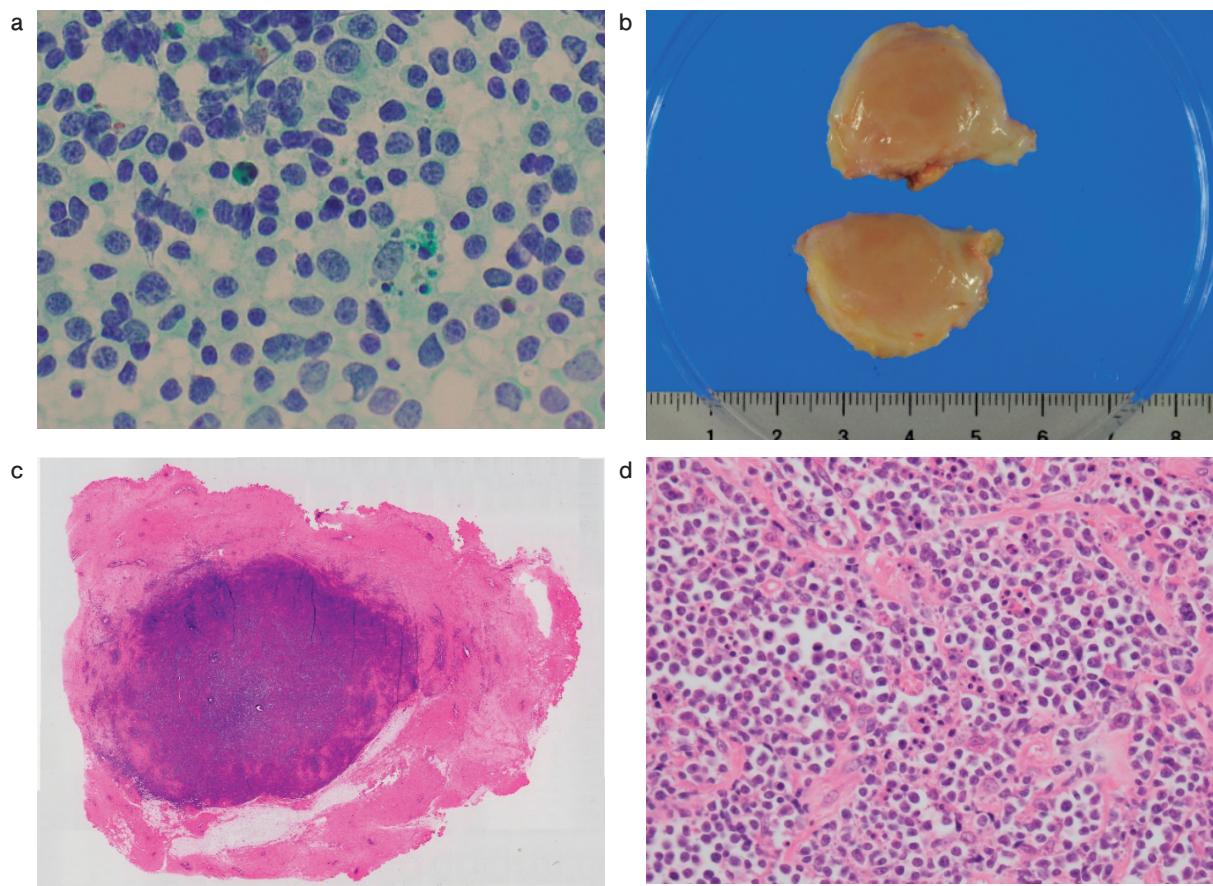


図2 a. Papanicolaou 染色：中型でやや大小不同のある lymphoid cell を多数認め、組織球の混在も確認される。
 b. 断面肉眼像：病変の断面は淡褐色調でやや膨隆している。
 c. ルーペ像：細胞密度の高い比較的境界明瞭な結節性病変が観察される。
 d. 組織像：中～大型の lymphoid cell を認める。

コー不均一な楕円形腫瘍であったことから、当初、線維腺腫を推定した。また再発時には、内部エコー不均一で急速に増大する腫瘍であることより葉状腫瘍の可能性も考えた。一般的にリンパ腫は細胞成分の非常に豊富な病変であることより、USでは内部エコーは極低で均一な像を示すといわれている³⁾。しかし本症例では、内部エコーは極低・均一ではなく、やや高エコーを混じる不均一な像を呈していた。そこで病理組織標本を見直してみると線維結合織が混在する組織像であり、このため上記のようなエコー像を呈したと考えられた。過去の報告^{3)~6)}でも乳腺発生リンパ腫のエコー像は高エコーを混じる不均一なエコー像であるものが多く見られた。また、乳腺原発リンパ腫の30%では腫瘍の急速な増大を認めるとされ、比較的特徴的と言われており⁴⁾、本症例もこれに該当すると考えられた。急速に増大する乳腺腫瘍としては葉状腫瘍だけでなく、リンパ腫も念頭に置かなければならないと考える。

乳腺腫瘍の穿刺吸引細胞診では、中型でやや大小不同のある lymphoid cell を多数認めるも、組織球の混在も確認された。リンパ腫と反応性リンパ節病変との鑑別を要すと考え、鑑別困難（クラスⅢ）とした。RA患者であることや、穿刺吸引細胞診施行の1ヶ月ほど前に新型コロナウイルスワクチン接種を受けており左腋窩リンパ節も腫大していたことから、その影響も考慮した。ワクチンと乳腺腫瘍との関連については、医学中央雑誌で「コロナウイルスワクチン 乳腺」等で検索した範囲では報告がなく、その可能性は低いと考えられた。

LPDの組織型はDLBCLが最も多く35~60%を占め、Hodgkinリンパ腫が次に多く12~25%である¹⁾。また、Epstein-Barr virus (EBV)感染との関連が示唆され、OIIA-LPDの27~40%がEBV陽性であり、MTX投与中止のみで腫瘍縮小を認める症例はEBV陽性例が多い¹⁾。MTXの投与中止で寛解を得られても約半数は再燃するといわ

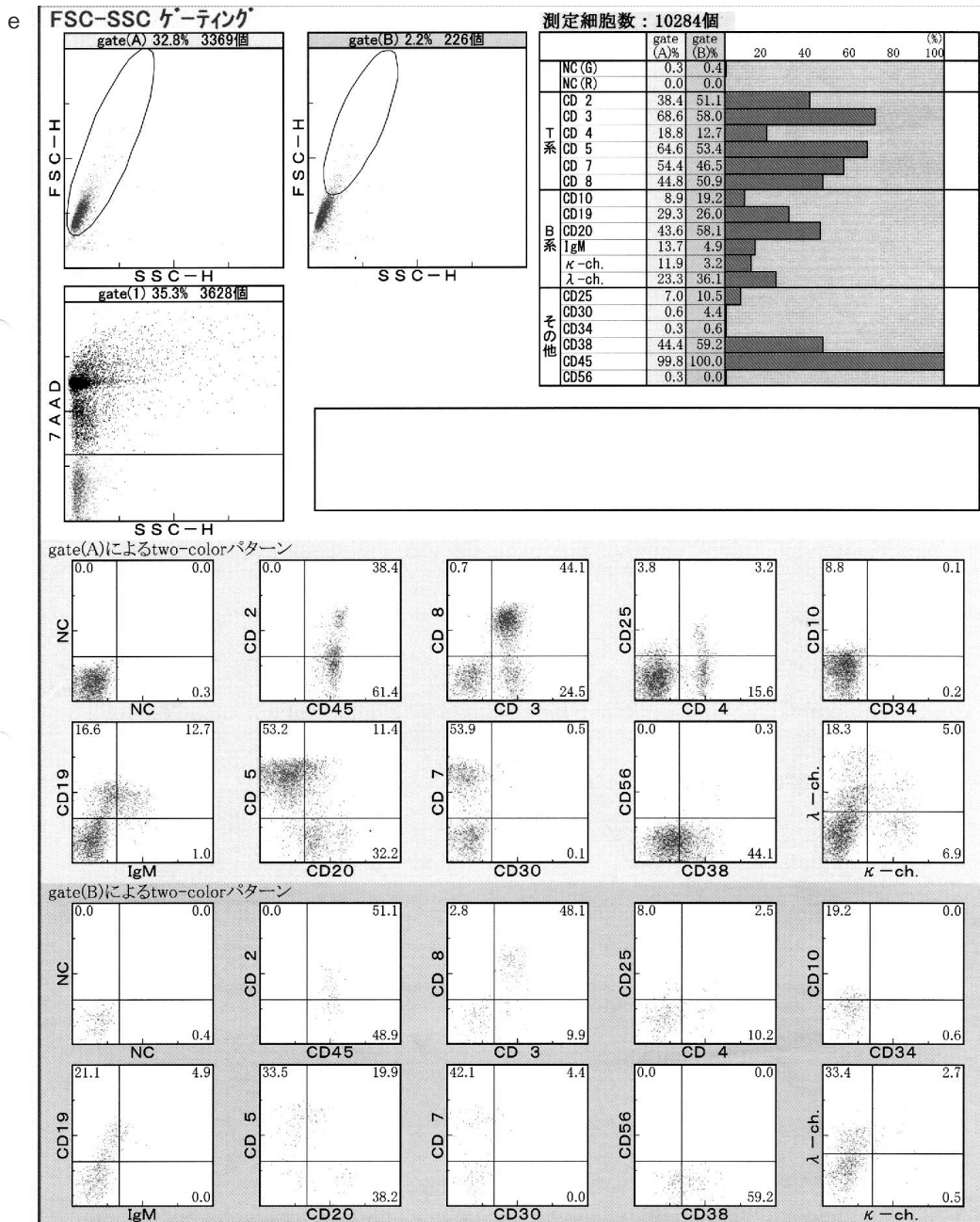


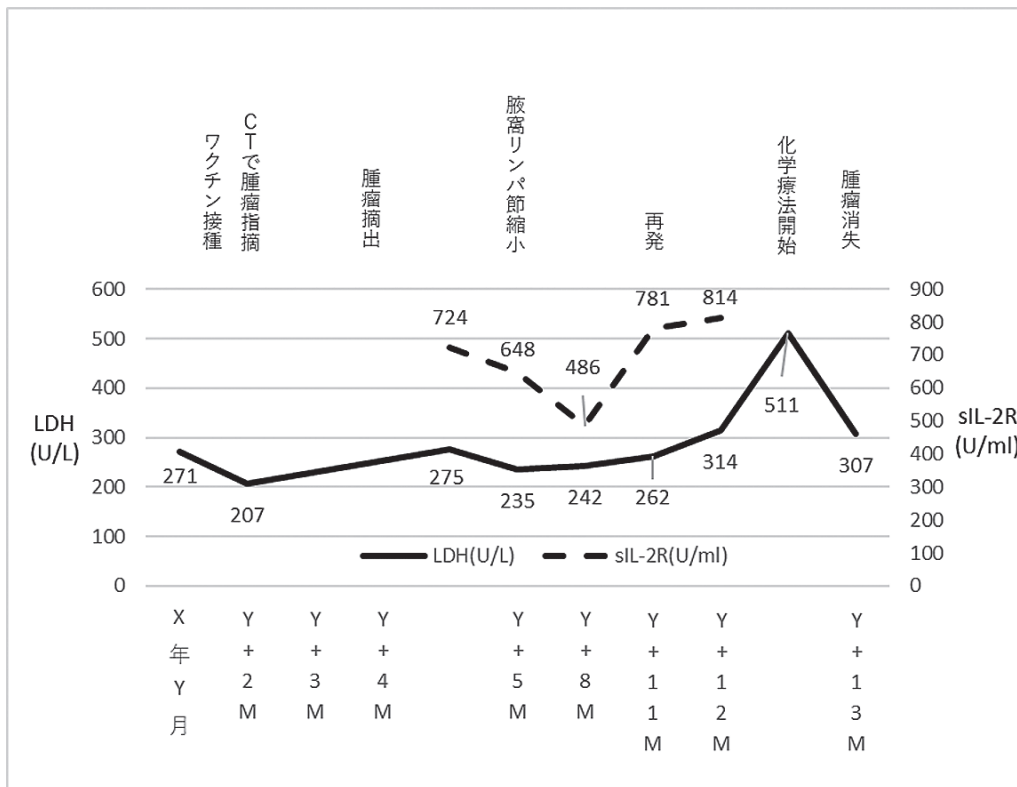
図2 e. 7AAD リンパ腫解析結果 : gate (B) でλ優位の軽鎖制限が見られる。

れ、慎重な経過観察が必要である¹⁾。本症例は病理組織学的にはDLBCLの像を呈しており、EBER (ISH) 陰性で、再燃のリスクが高いと考えられた。

Ogawaらが報告した乳腺に発生したOIIA-LPD 7例では、RAを長期間(平均20年、範囲14~37年)患っており、平均LPD発症年齢は69歳(63~79歳)、MTX服用期間は7ヶ月から17年までであった⁶⁾。また吉原らの行ったMTX-LPD 27例の臨床像の報告では乳腺発生は含まれていないが、平均RA発症年齢は55歳、平均LPD発症年齢

は71歳、RA発症からLPD発症までの平均年数は16年、LPD発症時の平均MTX容量は8.2mg/週であった⁷⁾。本症例のLPD発症は40代と比較的若く、RA発症からLPD発症まで4年と短期間であるが、それが特徴的な所見といえるか否かは乳腺発生OIIA-LPDの症例報告がまだ少ない為、症例の蓄積が必要である。また吉原らの報告ではLPD発症時の平均sIL-2Rは8047U/mlと異常高値であり、臨床病期が進行しているものほど値は高くなる傾向であった⁷⁾。本症例では当初、乳腺腫瘍の鑑別として発症頻度等からリンパ腫は鑑別に挙

表1 血中LDHとsIL-2Rの経過



がっておらず、sIL-2Rのデータは腫瘍摘出以前には測定していない。経過表(表1)のようにsIL-2Rは486 U/mL(基準値:122~496)から再発時最高値でも814 U/mL(基準値:204~587;測定法変更のため)と軽度上昇にとどまった。またLDHは207~275 U/Lを推移していたが、再発・化学療法開始時に最高値511 U/Lであった。過去の報告と比べると数値は低いものの、sIL-2R、LDHは病勢とともに推移しており、引き続き定期的に測定する必要があると考える。

結 論

今回われわれは、稀な乳腺 OIIA-LPD を経験した。RA に対して MTX 投与中の患者に腫瘍を認めた場合、OIIA-LPD を常に鑑別に挙げる必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反:なし

謝 辞

本論文投稿にあたり呼吸器内科にご協力いただきました。厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 角 卓郎:メトトレキサート (MTX) 関連リンパ増殖性疾患. 日本耳鼻咽喉科学会 専門医通信 116(6):734-735, 2013.
- 2) 三宅佳乃子, 青松幸雄, 他:乳房腫瘍を契機に診断したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例. 日本臨床外科学会雑誌 80(11):1965-1970, 2019.
- 3) 佐々 敏, 寺島 茂:悪性リンパ腫 巨大腫瘍の悪性リンパ腫. 134-135, 乳房超音波用語の解説. 169-176, 病理像と比べてよくわかる!乳房超音波アトラス. 中山書店, 東京, 2011.
- 4) 藤原 玄, 橋本瑞生, 他:メトトレキサート内服中に発症した乳腺原発悪性リンパ腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌 82(9):1643-1647, 2021.
- 5) 久保智子, 宍戸 優, 他:乳腺原発悪性リンパ腫の一例. 島根医学検査 47(1):9-14, 2019.
- 6) Ogawa A, Nakagawa T, et al: Spontaneous regression of breast lymphoproliferative disorders after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis patients with Epstein-Barr virus infection: a case report and review of the literature: J.

<Abstract>

A case of lymphoproliferative disorder in the mammary gland of a patient with rheumatoid arthritis

Eiko Hayashi¹⁾, Maiko Tamura²⁾, Toshie Higuchi³⁾, Yuka Ito¹⁾,
Eri Ishizaki¹⁾, Rina Umeno¹⁾, Masafumi Masuda¹⁾, Rieko Saito¹⁾,
Kasumi Omori⁴⁾, Atsushi Hayashi¹⁾, Tomoka Oki⁸⁾, Tomohiro Toji²⁾,
Yoshinobu Koyama⁵⁾, Seiji Yoshitomi⁶⁾ and Makoto Takeuchi⁷⁾

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Diagnostic Pathology,

³⁾Department of General Internal Medicine, ⁴⁾Department of Clinical Laboratory,

⁵⁾Department of Rheumatology, ⁶⁾Department of Breast Endocrine Surgery,

⁷⁾Department of Hematology, Japanese Red Cross Okayama Hospital,

⁸⁾Department of Diagnostic Pathology, Okayama University Hospital

A female in her 40s who had developed rheumatoid arthritis (RA) four years previously was referred to our hospital because of elevated lactate dehydrogenase (LDH) during methotrexate (MTX) treatment. She underwent contrast-enhanced computed tomography, which revealed a left mammary mass and enlarged left axillary lymph nodes. In addition, breast ultrasonography showed an oval hypoechoic tumor with depth width ratio in the left C region. Fine needle aspiration cytology based on the suspected diagnosis of fibroadenoma revealed a large number of lymphoid cells of medium size with slight size unevenness in a mixture with histiocytes, thus leading to its categorization as “indeterminate”.

The histology of the excisional biopsy material was diffuse large B-cell lymphoma. Considering that she was receiving MTX treatment, we diagnosed this case as “other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder (OIIA-LPD)”. MTX was immediately discontinued and switched to salazosulfapyridine. However, recurrence was observed in the left mammary gland seven months later. Therefore, she underwent chemotherapy and the recurrent tumor disappeared. OIIA-LPD in mammary gland is generally recognized as a very rare disorder, however, in some cases it progresses rapidly. So, it is necessary to consider of the characteristics of the patient in diagnosis and treatment.