

症例報告

全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，間質性肺炎に対してミコフェノール酸モフェチル内服中に発症した頭蓋内リンパ球増殖性疾患の1例

土屋 亮輔，三島 一彦，佐々木 惇，本間 琢，水野 玲奈，内田 栄太，白畑 充章，
鈴木 智成，安達 淳一，西川 亮

埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科

Primary Central Nervous System Lymphoproliferative Disease associated with Administration of Mycophenolate Mofetil : A Case Report

Ryosuke Tsuchiya, M.D., Kazuhiko Mishima, M.D., Atsushi Sasaki, M.D., Taku Homma, M.D.,
Reina Mizuno, M.D., Eita Uchida, M.D., Mitsuaki Shirahata, M.D., Tomonari Suzuki, M.D.,
Junichi Adachi, M.D., and Ryo Nishikawa, M.D.

Department of Neurosurgery, Saitama Medical University International Medical Center

A 69-year-old woman was treated with immunosuppressive agents (methotrexate, tacrolimus, cyclosporine, etanercept, adalimumab, azathioprine, and mycophenolate mofetil) for a 30-year history of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and interstitial pneumonia. She presented to our hospital for evaluation of right-sided hemiparesis. Magnetic resonance imaging revealed a ring-enhanced mass lesion (maximum diameter 36 mm) in the left parietal lobe. She was hospitalized for further evaluation and treatment of suspected high-grade glioma, metastatic brain tumor, and malignant lymphoma. We performed subtotal tumor resection, and histopathological evaluation of the resected specimen confirmed diagnosis of diffuse large-cell B-cell lymphoma, an iatrogenic lymphoproliferative disease caused by immunosuppressive drugs. This disorder was attributed to mycophenolate mofetil therapy initiated 1 year before symptom onset. Mycophenolate mofetil therapy was discontinued, and the patient received six cycles of rituximab and local radiation. Iatrogenic lymphoproliferative disease is known to occur during mycophenolate mofetil treatment; however, primary lymphoproliferative disease of the central nervous system associated with mycophenolate mofetil therapy is rare.

(Received June 10, 2021 ; accepted September 1, 2021)

Key words : SLE, RA, IP, mycophenolate mofetil, iatrogenic lymphoproliferative disease

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 31 : 42-49, 2022

はじめに

WHO 分類 (2016 版 造血組織およびリンパ組織) によると，免疫不全関連リンパ増殖性疾患を 4 つの疾患概念

〔原発性免疫不全関連 (lymphoproliferative disorder)，HIV 感染関連リンパ腫，移植後リンパ増殖性疾患，他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患 (other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder)〕

連絡先：土屋亮輔，〒350-1298 日高市山根 1397-1 埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科

Address reprint requests to : Ryosuke Tsuchiya, M.D., Department of Neurosurgery, Saitama Medical University International Medical Center, 1397-1 Yamane, Hidaka-shi, Saitama 350-1298, Japan

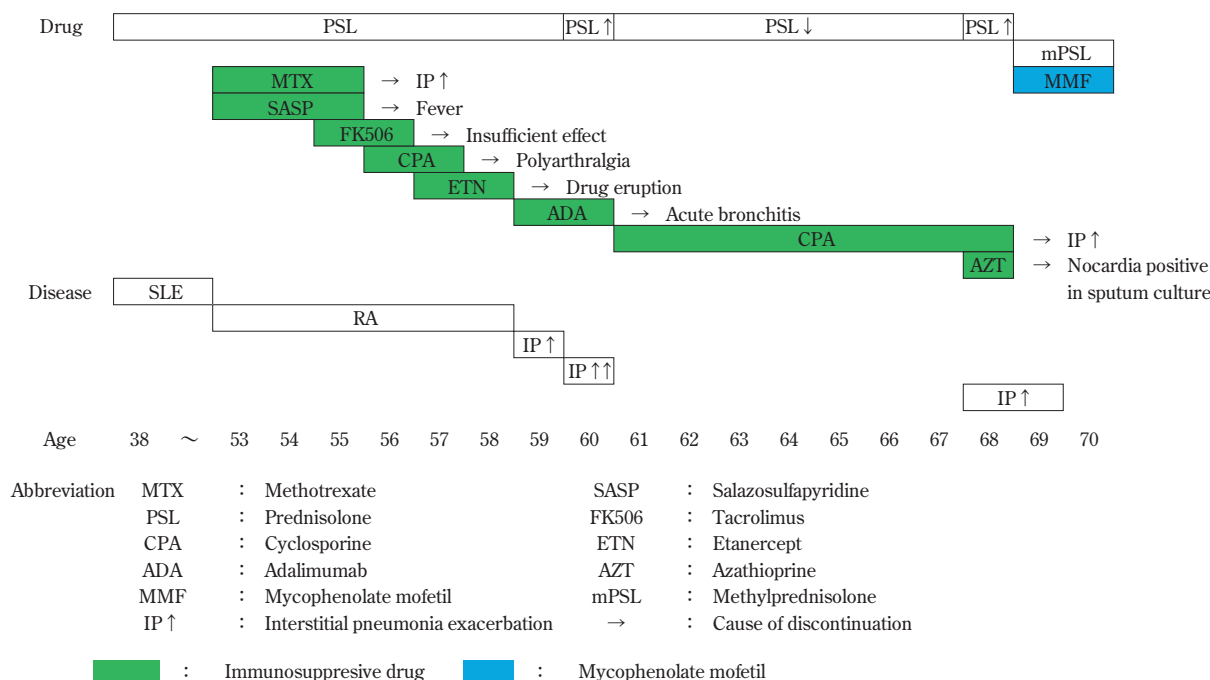


Fig. 1 Clinical course of the patient described in this report

The figure shows the clinical course of SLE, RA, and IP in this patient who received several immunosuppressive drugs.

IP : interstitial pneumonia, RA : rheumatoid arthritis, SLE : systemic lupus erythematosus

ders : OIIA-LPD)〕に分類される¹⁰⁾¹¹⁾。ほとんどの OIIA-LPD はメトトレキサートに関連して発症する全身性のリンパ増殖性疾患であるが¹⁹⁾、ミコフェノールによる発症報告例も少ないながら報告されている¹⁾³⁾⁸⁾¹⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾²²⁾²³⁾。特にミコフェノール内服に関連して中枢神経系に腫瘍性病変を発症した報告は非常にまれで、渉猟し得た範囲でこれまでに 11 例の報告があるのみである¹⁾³⁾⁸⁾¹⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾²²⁾²³⁾。

われわれは、ミコフェノール内服中に発症した中枢神経原発の OIIA-LPD 症例を経験したので、これまでの報告例とともにその特徴や治療法につき検討した。

症例提示

患者：69 歳，女性，右利き。

主訴：右上下肢不全麻痺。

既往歴：全身性エリテマトーデス〔systemic lupus erythematosus (SLE)，38 歳時指摘〕，腰部脊柱管狭窄症 (47 歳時指摘)，関節リウマチ〔rheumatoid arthritis (RA)，53 歳時指摘〕，間質性肺炎 (54 歳時指摘)

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1988 年 (38 歳時) に円板状皮疹，光線過敏症，非破壊性の関節炎，リンパ球減少，抗 ds-DNA IgG

抗体陽性から SLE と診断されプレドニゾロンが開始となった。2003 年 (53 歳時) に関節リウマチと診断され，サラゾスルファピリジン，メトトレキサートが開始となった。2005 年 (55 歳時) にサラゾスルファピリジンは発熱，メトトレキサートは間質性肺炎の進行から中止となった。タクロリムスも一時使用していたが効果不十分で 5 カ月で投与中止となった。2009 年 (59 歳時) に間質性肺炎が増悪し，皮疹が出現したことからエタネルセプトを 1 年で投与を中止しアダリムマブへ変更となった。2010 年 (60 歳時) に急性気管支炎を合併しアダリムマブは 5 カ月で投与を中止した。また，同年に間質性肺炎が増悪しプレドニゾロンを増量した。2011 年 (61 歳時) に間質性肺炎に対して再度シクロスポリンが併用となり効果が得られたためステロイドが漸減された。2018 年 (68 歳時) に間質性肺炎が増悪しシクロスポリンを中止した。アザチオプリンが導入され，プレドニゾロンも増量した。2019 年 7 月 (68 歳時) に喀痰培養でノカルジアが検出されたためアザチオプリンが中止となった。間質性肺炎の増悪があり，メチルプレドニゾロンおよびミコフェノールが開始となった (Fig. 1)。2020 年 6 月 (69 歳時) 来院当日の起床後より右手で物がうまく握むことができず，歩行もふらついていたため同居する家族が救急要請した。当院に救急搬送となった。

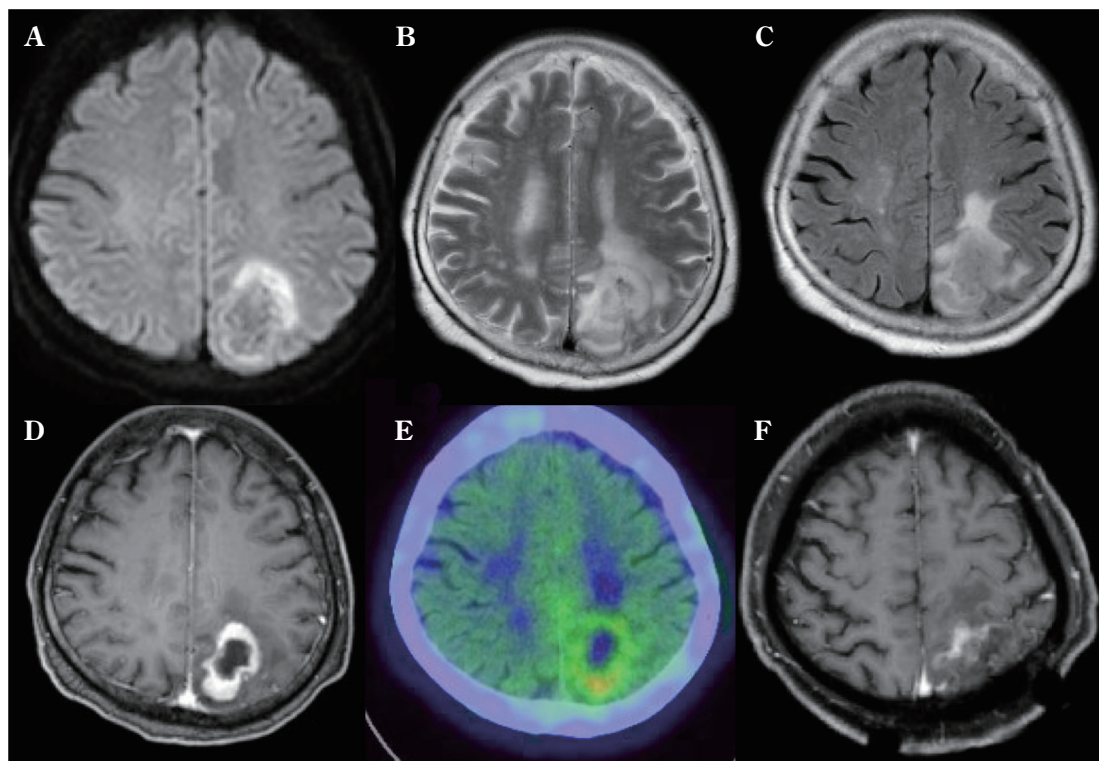


Fig. 2 MRI (A–D) and methionine PET (E) scans obtained at the time of admission showing a left parietal lobe tumor. Postoperative MRI findings (F).

A : Diffusion-weighted image showing a slightly high left tumor marginal edge.

B : T2-weighted image showing significant edematous changes surrounding the tumor.

C : FLAIR image showing significant edematous changes surrounding the tumor.

D : Contrast-enhanced T1-weighted image showing a left parietal lobe ring-enhancement tumor.

E : Methionine PET-CT showing slightly high integration of the tumor marginal edge.

F : Postoperative contrast-enhanced T1-weighted image.

CT : computed tomography, FLAIR : fluid-attenuated inversion-recovery, MRI : magnetic resonance imaging, PET : positron emission tomography

身体所見：来院時神経学的所見は Japan Coma Scale (JCS) 1 で右上下肢不全麻痺 (Manual Muscle Test 4/5) を認めたが、その他の異常所見は認められなかった。

検査所見：血液・生化学検査上は異常な所見を認めなかった。腫瘍マーカーは CEA 21.1 ng/ml, CA 125 100.5 U/ml, CA 19-9 384.7 U/ml と上昇を認めていたが、sIL-2 は正常範囲内であった。頭部 MRI 拡散強調画像 (Fig. 2A) では高信号, T2-WI および FLAIR 画像 (Fig. 2B, C) では周囲に浮腫性変化を呈していた。造影 MRI (Fig. 2D) では左頭頂葉に最大径 36 mm のリング状に造影効果を有する腫瘍性病変を認め、メチオニン PET では MRI の造影効果を有する領域に一致してメチオニンの集積亢進像を認めた (Fig. 2E)。画像所見から術前診断として高悪性度神経膠腫、転移性脳腫瘍、悪性リンパ腫などが鑑別に挙げられた。また、体幹部もメチオニン PET、造影 CT で腫瘍性病変を精査したが異常な所見を認めな

かった。

入院後経過：第 14 病日に開頭腫瘍摘出術を施行した。術中迅速診断は高悪性度神経膠腫が否定できなかったため可及的切除を行った。術後画像上、頭頂葉に腫瘍の一部が残存したが、新規の神経学的異常所見は認めなかった (Fig. 2F)。病理診断では HE 染色で血管周囲から脳実質にかけて大型ないし中型のリンパ球様腫瘍細胞が集積し広範な壊死が認められた。免疫組織化学的に、腫瘍細胞は CD20 がびまん性に陽性、CD5 が陰性、CD30 が比較的多数の腫瘍細胞で陽性を示していた。GFAP は陰性であった。また、EBV-encoded small RNA in situ hybridization (EBER-ISH) は陽性であった (Fig. 3)。自己免疫疾患 (SLE, RA) の治療歴および病理所見を考慮し diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) type の OIIA-LPD と診断された。過去の治療歴を考慮すると被疑薬でメトトレキサート²¹⁾、アダリムマブ⁷⁾、アザチオプリン⁹⁾¹²⁾も候補

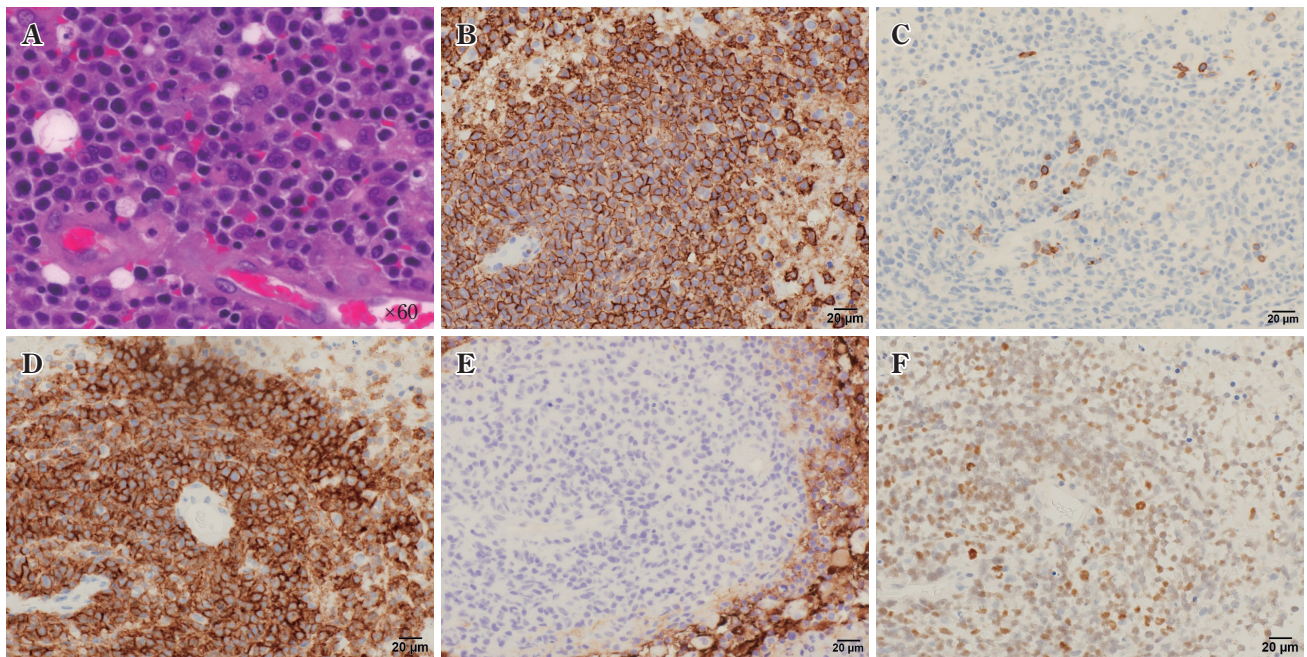


Fig. 3 Histopathological findings

- A** : Histopathological specimen (H & E stain) showing parenchymal tumor cells with large- to medium-sized lymphoid cell morphology.
B : Tumor cells appear diffusely immunopositive for CD20.
C : Small lymphocytes showing immunopositivity and large atypical lymphocytes showing immunonegativity for CD5.
D : A large number of tumor cells showing immunopositivity for CD30.
E : Image showing GFAP-negative cells.
F : In situ hybridization of an EBER appears positive.
 EBER : Epstein-Barr virus-encoded RNAs, GFAP : glial fibrillary acidic protein, H & E : hematoxylin & eosin

に挙がったが、使用終了後より数年経過しており、内服中のミコフェノールが被疑薬である可能性があった。ステロイドは免疫抑制を惹起するが単剤で primary central nervous system lymphoma を発症する報告例はなく被疑薬とは考えなかった。直ちにミコフェノールの内服を中止し、経過観察する方針とし、第 31 病日に右上下肢不全麻痺は残存したが意識障害は軽快し自宅退院となった。当院外来で画像フォローし残存腫瘍の増大はなく 95 日間経過していたが、痙攣重責を発症し当院へ搬送 (**Fig. 4A**)。入院後より抗痙攣薬を開始し痙攣は沈静化した。残存腫瘍に対してリツキシマブ (375 mg/m^2) を 2 週ごとに 6 サイクル投与した。投与後腫瘍の一部縮小が認められたものの (**Fig. 4B**) 造影病変が残存するため、局所放射線照射 37.5 Gy/10 fr を施行した。照射後 11 カ月が経過し造影病変は消失しており画像上は再発なく経過している。

考 察

他の OIIA-LPD は自己免疫性疾患や炎症性疾患などの基礎疾患を有する患者で、免疫抑制薬にて治療中に発症したリンパ腫あるいはリンパ増殖性疾患である。基礎疾患としては、自己免疫性疾患では圧倒的に関節リウマチが多いが、潰瘍性大腸炎、Crohn 病、乾癬などの慢性炎症性疾患でも発症がみられる¹⁶⁾。OIIA-LPD の最も重要な特徴はその多くが免疫抑制薬の中止によって病変が自然消退することである¹⁶⁾¹⁹⁾。病理組織学的には de novo に発症したリンパ腫とリンパ腫 type の OIIA-LPD を鑑別することはできない¹⁶⁾。また、OIIA-LPD の発症に EBV の関与も指摘されており¹³⁾、組織学的には EBER-ISH 法により診断される¹⁴⁾。

メトトレキサート関連の全身性の OIIA-LPD 症例は多数の報告例があるが、メトトレキサート関連中枢神経原発の OIIA-LPD 症例は過去に報告例が少なく 10 例のみである¹⁹⁾²¹⁾。Momose ら¹³⁾の報告ではメトトレキサートが発症原因である OIIA-LPD では large B cell lymphoma

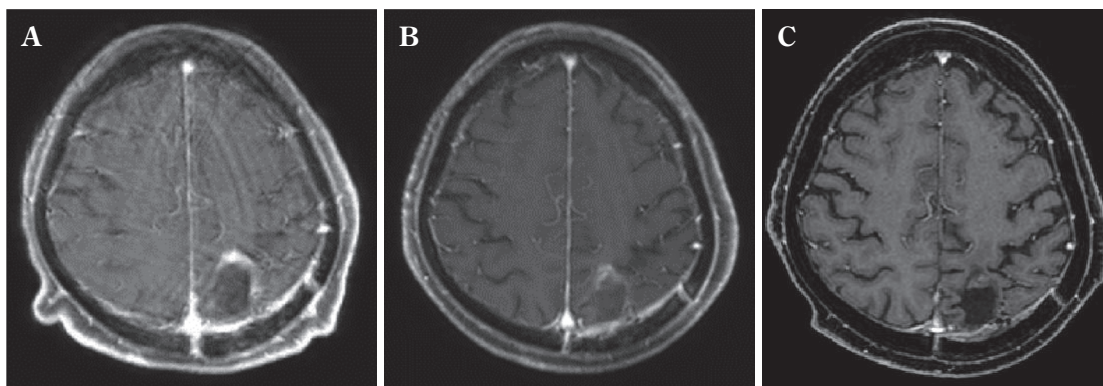


Fig. 4 MRI findings observed during follow-up (A) and after rituximab administration (B).
A : Contrast-enhanced T1-weighted image obtained during follow-up showing a left parietal lobe ring-enhancement lesion without any significant changes.
B : Contrast-enhanced T1-weighted image obtained after the administration of six cycles of rituximab showing the left parietal lobe ring-enhancement lesion is slightly reduced in size with lesser enhancement.
C : Contrast-enhanced T1-weighted image obtained after local irradiation showing complete remission of the left parietal lobe ring-enhancement lesion.
 MRI : magnetic resonance imaging

および EBER 陽性例が半数 (157/311, 50.5%) を占めているが、EBER 陽性の中脳神経原発 OIIA-LPD 症例では、全例 (7/7) でメトトレキサート中止により病変が縮小したとの報告がある²¹⁾。

一方、ミコフェノールによる移植後リンパ増殖性疾患以外の中脳神経原発の OIIA-LPD はわれわれが狩猟し得たかぎり本症例を合わせ 11 例あった (Table 1)¹⁾³⁾⁸⁾¹⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾²²⁾²³⁾。ミコフェノールの内服量は 500～2,000 mg/day、投与期間は 8 カ月～20 年であった。また、1 症例を除き EBER 陽性であった。ミコフェノールによる中脳神経原発 OIIA-LPD の治療法に関してはミコフェノール内服中止のみでは縮小が全例で得られておらず、ミコフェノール内服中止に加えリツキシマブ単剤投与およびステロイド投与で数年再発なく経過する症例が報告されている¹⁵⁾²³⁾。また、カルシニューリン阻害薬はミコフェノールが被疑薬の移植後中枢神経系リンパ増殖性疾患の発生を抑制することが報告されている²⁾。

メトトレキサートによる EBER 陽性の OIIA-LPD 症例では、メトトレキサート中止により病変の縮小が認められる場合があり、本症例でもミコフェノール中止のうえ外来にて経過観察の方針としたが縮小は得られなかった。中脳神経原発あるいは中枢浸潤の悪性リンパ腫症例に対しては、大量メトトレキサート (HD-MTX) 基盤多剤化学療法が有効であり⁴⁾⁵⁾¹⁷⁾、ミコフェノールによるリンパ腫症例に対しても HD-MTX 基盤療法は施行されていた。本症例に対しても HD-MTX 基盤多剤化学療法

を検討したがメトトレキサートによる間質性肺炎の既往があり危険が大きいと判断した。ミコフェノール中止によって、3 カ月経過を観察したが、残存腫瘍の増大はきたさないものの縮小も得られないため、リツキシマブを投与した。リツキシマブ投与後に腫瘍のわずかな縮小が認められたものの、造影病変が残存したため局所放射線照射を追加した。本症例では過去の報告例のようにリツキシマブ単剤で良好な腫瘍制御効果を得ることはできなかったが、腎機能障害や間質性肺炎があり HD-MTX 基盤療法が行えない場合には治療の選択肢として考慮してもよいであろう。

本症例に使用した免疫抑制剤のうち、PCNSL type の OIIA-LPD を発症するものは、ミコフェノール以外にメトトレキサート²¹⁾、アダリムマブ⁷⁾、アザチオプリン⁹⁾¹²⁾の 3 剤で報告がある。アダリムマブ⁷⁾は 1 例で 4 カ月、アザチオプリンは 2 例で 10 年以上⁹⁾¹²⁾と PCNSL 発症までの使用期間が報告されている。またメトトレキサートに関しては平均 48 カ月で発症することが知られている²¹⁾。本症例では 30 年の長期にわたって免疫抑制状態にあったため、使用したいずれの免疫抑制剤も発症に関与していた可能性は否定できないが、アダリムマブ、メトトレキサート、アザチオプリンは中脳神経原発 OIIA-LPD 発症の数年前に中止されていたことから被疑薬としての可能性は低く、ミコフェノールの内服中であったことから被疑薬の可能性がある。

免疫抑制剤内服に伴う OIIA-LPD 症例は報告例が少な

Table 1 Ten cases of iatrogenic lymphoproliferative disorder associated with mycophenolate mofetil therapy

	Age	Sex	Basal disease	Disease duration (y)	MMF Dose	MMF duration	Immunosuppressive drug	Histology	EBV	Therapy	Outcome	References
1	88	F	Myasthenia gravis	5	2,000 mg/day	37 mo	—	DLBCL	+	DMX, RTX	CR	Neil et al
2	58	F	Central vasculitis	9	2,000 mg/day	46 mo	—	DLBCL	+	DMX, RTX	CR	Neil et al
3	65	M	Relapsing polychondritis	5	2,000 mg/day	11 mo	—	DLBCL	+	DMX, RTX	PD	Neil et al
4	57	F	Dermatomyositis	6	2,000 mg/day	8 mo	—	PLPD	+	DMX, RTX	CR	Neil et al
5	43	F	SLE	16	500 mg/day	8 y	AZP 50 mg/day	LBC LPD	+	WRT, MTX, RTX	CR	Tsang et al
6	58	F	SLE	1	2,000 mg/day	1 y	—	DLBCL	+	DMX, Chemotherapy	—	Dasgupta et al
7	42	F	SLE	13	1,000 mg/day	6 y	—	DLBCL	+	—	Died	Finelli et al
8	52	F	Dermatomyositis	6	3,000 mg/day	1 y	MTX 35 mg/week	LBC	+	DMX	CR	Waldman et al
9	57	F	SLE	19	2,000 mg/day	—	CPA	DLBCL	—	MTX	—	Boddu et al
10	41	F	SLE	20	—	20 y	CYC, CPA	DLBCL	—	WRT, RTX, MTX, VCR, PCZ	CR	Svobodova et al
Present Case	69	F	SLE, RA	31	1,000 mg/day	1 y	—	DLBCL	—	RTX, RT (37.5 Gy/10 fr)	—	—

SLE : systemic lupus erythematosus, DLBCL : diffuse large B cell lymphoma, VCR : vincristine, RA : rheumatoid arthritis, PLPD : polymorphic lymphoproliferative disorder, PCZ : procarbazine, MMF : mycophenolate mofetil, LBC : large B cell lymphoproliferative disorder, AZP : azathioprine, LPD : lymphoproliferative disorder, MTX : methotrexate, DMX : dexamethasone, CPA : cyclophosphamide, RTX : rituximab, CYC : cyclosporine, WRT : whole brain radiotherapy

く、適格な診断を下すため、あるいは有効な治療を行うためには今後の症例の蓄積が望まれる。ミコフェノール投与例においても OIIA-LPD 発症につき注意する必要がある。ミコフェノールは 2019 年の欧州リウマチ学会が発表したループス腎炎のガイドラインでも寛解・維持療法に推奨されており⁶⁾、今後使用症例の増加が見込まれる。中枢神経原発 OIIA-LPD 発症の増加が予想され、合併症として注意深く経過をみる必要がある。

COI

著者は日本脳神経外科学会への COI 自己申告の登録を完了しています。本論文に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Boddu P, Mohammed AS, Annem C, Sequeira W : SLE and non-Hodgkin's lymphoma : a case series and review of the literature. *Case Rep Rheumatol* 2017 : 1658473, 2017.
- 2) Crane GM, Powell H, Kostadinov R, Rocafort PT, Rifkin DE, Burger PC, Ambinder RF, Swinnen LJ, Borowitz MJ, Duffield AS : Primary CNS lymphoproliferative disease, mycophenolate and calcineurin inhibitor usage. *Oncotarget* 6 : 33849-33866, 2015.
- 3) Dasgupta N, Gelber AC, Racke F, Fine DM : Central nervous system lymphoma associated with mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 14 : 910-913, 2005.
- 4) DeAngelis BLM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U : Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 10 : 635-643, 2019.
- 5) Ervin T, Canellos GP : Successful treatment of recurrent primary central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Cancer* 45 : 1556-1557, 1980.
- 6) Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders H, Aringer M, Bajema I, Boletis J, Fangou E, Houssiau F, Hollis J, Karras A, Marchiori Francesca, Marks S, Moroni G, Mosca M, Parodis I, Praga M, Schneider M, Smolen J, Tesar V, Trachana M, Vollenhoven R, Voskuyl A, Teng Y, Leew B, Bertsias G, Jayne D, Boumpas D : 2019 Update of the Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 79 : 713-723, 2020.
- 7) Farah RA, Alduaij A, Ugas C, Navarro R : Primary central nervous system lymphoma in a patient on adalimumab therapy for chronic plaque psoriasis. *World Neurosurg* 139 : 260-263, 2020.
- 8) Finelli PF, Naik K, DiGiuseppe JA, Prasad A : Primary lymphoma of CNS, mycophenolate mofetil and lupus. *Lupus* 15 : 886-888, 2006.
- 9) Glesner MK, Ocias LF, Larsen TS, Pedersen C : Primary CNS lymphoma in a patient treated with azathioprine. *BMJ Case Rep* 2014 : bcr2014205108, 2014.
- 10) Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. in Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J (eds) : *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition*. Lyon, IARC Publications. 2008, pp.335-351.
- 11) Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. in Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe EA, Pileri S, Stein H, Thiele J (eds) : *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumors, Revised 4th edition, Volume 2*. Lyon, IARC publications. 2017, pp.443-464.
- 12) Kleinschmidt-DeMasters BK, Damek DM, Lillehei KO, Dogan A, Giannini C : Epstein Barr virus-associated primary CNS lymphomas in elderly patients on immunosuppressive medications. *J Neuropathol Exp Neurol* 67 : 1103-1111, 2008.
- 13) Momose S, Tamaru J : Iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders of B-cell type that develop in patients receiving immunosuppressive drugs other than in the post-transplant setting. *J Clin Exp Hematop* 59 : 48-55, 2019.
- 14) 岡本晃直, 柳田正光, 三浦浩樹, 稲熊容子, 徳田倍将, 蟹江匡治, 山本幸也, 富田章裕, 赤塚美樹, 岡本昌隆, 吉川哲史, 恵美宣彦 : 悪性リンパ腫における末梢血 EBV-DNA 量測定の意義. 藤田学園医学会誌 40 : 21-25, 2016.
- 15) O'Neill BP, Vernino S, Dogan A, Giannini C : EBV-associated lymphoproliferative disorder of CNS associated with the use of mycophenolate mofetil. *Neuro Oncol* 9 : 364-369, 2007.
- 16) 佐藤康晴, 祇園由佳, 西田圭一郎, 吉野 正 : その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患. 病理と臨床 37 : 360-363, 2019.
- 17) Skarin AT, Zuckerman KS, Pitman SW, Rosenthal DS, Moloney W, Frei E 3rd, Canellos GP : High-dose methotrexate with folinic acid in the treatment of advanced non-Hodgkin lymphoma including CNS involvement. *Blood* 50 : 1039-1047, 1977.
- 18) Svobodova B, Hruskova Z, Rysava R, Tesar V : Brain diffuse large B-cell lymphoma in a systemic lupus erythematosus patient treated with immunosuppressive agents including mycophenolate mofetil. *Lupus* 20 : 1452-1454, 2011.
- 19) Tokuhira M, Tamaru J, Kizaki M : Clinical management for other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *J Clin Exp Hematop* 59 : 72-92, 2019.
- 20) Tsang HHL, Trendell-Smith NJ, Wu AKP, Mok MY : Diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system in mycophenolate mofetil-treated patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 19 : 330-333, 2010.
- 21) Uneda A, Hirashita K, Kanda T, Yunoki M, Yoshino K, Kurozumi K, Date I : Primary central nervous system methotrexate-associated lymphoproliferative disorder in a patient with rheumatoid arthritis? : case report and review of literature. *NMC Case Rep J* 7 : 121-127, 2020.
- 22) Vernino S, Salomao DR, Habermann TM, O'Neill BP : Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. *Neurology* 6 : 639-641, 2005.
- 23) Waldman MA, Callen JP : Self-resolution of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma in a patient with dermatomyositis following withdrawal of mycophenolate mofetil and methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 51 (2 Suppl) : S124-130, 2004.

要 旨

全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，間質性肺炎に対してミコフェノール酸 モフェチル内服中に発症した頭蓋内リンパ球増殖性疾患の1例

土屋 亮輔 三島 一彦 佐々木 惇 本間 琢 水野 玲奈
内田 栄太 白畑 充章 鈴木 智成 安達 淳一 西川 亮

症例は69歳女性。30年来の全身性エリテマトーデス，関節リウマチに対し複数の免疫抑制剤が使用されていた。右不全片麻痺が出現し，造影MRIで左頭頂葉にリング状の腫瘍性病変を認めたため開頭腫瘍摘出術を施行，経過および病理所見から免疫抑制剤内服による医原性リンパ増殖性疾患と診断，被疑薬として内服中のミコフェノールの可能性が考えられた。術後ミコフェノールを中止したが残存腫瘍の縮小が認められないためリツキシマブ投与，さらに局所放射線照射を施行した。照射2カ月後の造影MRIで腫瘍は消失した。本症のようにミコフェノール内服中に発症する中枢神経原発性リンパ増殖性疾患については少数の報告しかないが，常に合併症として念頭に置く必要がある。

脳外誌 31 : 42-49, 2022

Editorial Comment

免疫抑制作用をもつ薬剤を使用中の患者で注意すべき病態

藤田医科大学医学部脳神経外科 廣瀬雄一

WHOの造血組織およびリンパ組織腫瘍分類(2016)において“other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders (OII-LPDs)”と記載されている疾患についての症例報告である。論文にも記載されているとおり，免疫不全状態の患者においてリンパ球が増殖する病態があり，それを原因ごとに分類した場合に，既知の原因以外によって発生したとされるものがOII-LPDsである。単一の疾患ではなく，正常のリンパ球が増殖した病態から腫瘍性のリンパ球増殖（すなわち悪性リンパ腫）まで含まれる。OII-LPDs以外の「原因が規定されている」免疫不全関連リンパ球増殖症はHIV感染症や臓器移植に伴うものが知られているが，原因の違いによって疾患の性格が大きく異なることはないようである。EBウイルス（EBV）の検出率が比較的高いため，免疫不全に伴って感染したEBVが疾患

発生に関与していることも示唆されている。またB細胞型のもの（DLBCL）が多いため，従来の中枢神経系原発悪性リンパ腫と同様の組織像，免疫組織化学所見を示すことが多い。ちなみにWHO脳腫瘍分類（2016）においては，DLBCLの中には免疫不全に伴って発生するものがある，程度の記載になっており，独立した疾患と扱われてはいない。

これまでも関節リウマチの患者にリンパ腫が発生することは知られており，その場合の免疫抑制の原因はメトトレキサート（MTX）とされている。ただし，MTX以外にも免疫抑制の原因になる薬剤を使用中の患者では同様の疾患が発生することを述べたのが本論文である。治療法も含めて，慢性疾患の治療が原因になって発生するDLBCLの理解を助ける示唆に富んだ内容になっている。