

関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患の診断と管理

RA 関連リンパ増殖性疾患 (RA-LPD) 分科会

分科会長	鈴木 康夫	東海大学・医学部 特任教授
研究分担者	金子 祐子	慶應義塾大学・医学部 准教授
	齋藤 和義	産業医科大学・医学部 非常勤医師臨床教授
	田中 真生	京都大学・大学院医学研究科 特定准教授
	中野 和久	産業医科大学・医学部 講師
	藤井 隆夫	和歌山県立医科大学・医学部 教授
研究協力者	藏本 伸生	和歌山県立医科大学医学部 リウマチ・膠原病科学講座 講師
	佐々木 翔	東海大学 内科学系リウマチ内科学 助教
	斎藤俊太郎	慶應義塾大学 医学部内科学教室 (リウマチ・膠原病) 助教
	杉本 直樹	東京女子医科大学病院 膠原病リウマチ内科 助教
	本田 卓	東京女子医科大学病院 膠原病リウマチ内科 医員
	齋藤林太郎	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学 大学院生
	高田 秀人	東京女子医科大学 医学部 助教

研究要旨

関節リウマチ(RA)治療中に発症するリンパ増殖性疾患(RA 関連 LPD)の発症率、臨床病理学的特徴、経過と予後、LPD 発症後の RA 治療についての実態を明らかにし、LPD 発症率低下、発症時の適正な対応、RA-LPD 退縮・寛解後の RA 治療につながるエビデンスを創出することを目的とする。

対象症例は以下の3つのデータベースである；①国内から報告された RA-LPD86 例 ②JCR 委員会で行われた『関節リウマチ患者におけるリンパ増殖性疾患に関する研究(JCR-RA-LPD 研究)』に登録された 10,838 例(うち解析対象 9,815 例)のうち追跡期間中に LPD を発症した 68 例、③日本リウマチ学会・日本血液学会・日本病理学会 3 学会合同ワーキンググループの JCR 施設で行った『関節リウマチ治療経過中に発生するリンパ増殖性疾患/リンパ腫の臨床・病理学的特性に関する後方視的多施設共同研究(LPD-WG study)』で収集された 232 例の(うち臨床的 LPD 40 例)。

JCR-RA-LPD 研究で、リンパ腫の標準化罹患比(SIR)は 5.99(4.30-7.68)、調整罹患率は 0.1021/100PY であり、国内外の代表的 RA レジストリにおける SIR、調整罹患率と同様であった。LPD 症例の平均年齢 67-68 歳、RA 罹病期間は 12 年前後で、MTX 投与率が 80%以上を占めた。MTX 投与期間は中央値で 72-78 ヶ月であった。また、LPD の危険因子の解析では高齢と MTX 治療が抽出された。LPD-WG study では、病理学的にはびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)が多く 40%以上を占めた。免疫不全と関連する EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍、や Hodgkin 様病変などの多形性 LPD もみられた。

B 症状は約 30%にみられ、節外病変は半数以上にみられ、肺、口腔、消化管、骨髄、皮膚、肝臓が多かった。検査値の変動では、発症を予測する特徴的な変化はみられなかったが LPD 発症時には、発症 9 ヶ月前に比べてリンパ球数低下がみられ、自然退縮例では、MTX 中止後 2 週で有意なリンパ球数の増加がみられた。化学療法など治療に至った症例では深部リンパ節腫脹、節外病変が有り、Ann Arbor 分類 Stage III-IV の症例が多かった。生命予後については、5 年生存率は自然退縮群 91.5%、化学療法群 67.2%で、再発例は 19%みられ、2 年以内が 2/3 をしめた。可溶性 IL-2 受容体高値例、古典的 Hodgkin リンパ腫例は再発が多く、また自然退縮例に比べて化学療法施行例では RA 治療薬に関わらず再発率が高かった。MTX 中止後の自然退縮例では、生物学的製剤と経口免疫抑制薬併用例で再発率が高かった。LPD-WG 研究において生物学的製剤は 61 例(TCZ39, ABT 20, TNFi 29)に使用されており、2 年目の継続率は 59.1%であった。組織型が DLBCL の場合は IL-6 阻害薬の継続率が高かった。これらのエビデンスを踏まえて 3 学会合同の『RA 関連 LPD の診断と管理に関する手引き』の策定を行っている。

## A. 研究目的

関節リウマチ(RA)ではリンパ腫の発症リスクが高く、標準化罹患比(SIR)は2~6倍と報告されている。最近 RA 治療経過中に発症するリンパ増殖性疾患(RA-LPD)の本邦報告例が増加している。LPD は“リンパ球が過剰に増殖した状態で、単一の腫瘍をさすものではなく、自然消退する良性・反応性のリンパ球増殖から真の悪性リンパ腫まで含んだ概念”であり、RA に対して MTX や TNF 阻害薬などの免疫抑制療法中に発症する LPD は WHO 分類ではその他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患(OIIA-LPD)に分類される。近年、MTX、生物学的製剤や JAK 阻害薬を用いた強力な RA 治療により治療成績は目覚ましく向上したが、強力な免疫抑制療法は LPD の発症リスクを高める可能性は否定できない。しかし、RA-LPD の罹患率、治療開始から発症までの期間、危険因子、発症前、発症時の臨床病理学的特徴、免疫抑制薬中止後の退縮率や退縮例の時間的経過と特徴、LPD 退縮後の推奨される RA 治療は明らかでない。そこで、①本邦における RA-LPD の発症率(罹患率)、発症までの期間を明らかにする。②発症率低下、発症時の適正な対応、RA-LPD 退縮・寛解後の RA 治療につながるエビデンスを創出する。③RA 関連 LPD の診断と

管理に関する手引きを作成し、関節リウマチ診療ガイドライン 2020 に、その内容を総説して反映させ、MTX や分子標的治療薬を中心とした RA 薬物治療の安全性に関する記述を充実させる。

## B. 研究方法

1. 国内の RA 関連 LPD の 2 つの臨床研究と国内症例報告例を解析し、①LPD 発生率、RA 発症あるいは免疫抑制薬開始から LPD 発症までの期間、②LPD 発症間に先行する徴候、検査異常、③LPD の臨床病理学的特徴、④LPD 発症後の経過、退縮率と生命予後、再発率と再発例の特徴、⑤LPD 退縮/寛解後の RA 治療の最適化、を明らかにする。  
1) 『関節リウマチ患者におけるリンパ増殖性疾患に関する研究』(JCR 調査研究委員会 疫学・薬剤安全性小委員会: JCR-RA-LPD 研究)に登録の RA 症例:2011 年 4 月~7 月まで 4 ヶ月間に一度でも通院した成人 RA 患者を、REDCap を用いて登録した。3 年間追跡し、経過中リンパ腫を含む LPD が発生した場合はさらに 5 年間追跡した。59 施設より収集された解析可能な 9815 例中 LPD を発症した 68 例を解析した。  
2) 『関節リウマチ治療経過中に発生するリンパ増殖性疾患/リンパ腫の臨床・病理学的特性に関する後方視的多施設共同研究(LPD-WG 研究)s』

(日本リウマチ学会・日本血液学会・日本病理学会 3 学会合同ワーキンググループ[WG]) に酸化する JCR 5 施設 8 病院において、2000 年以降 2017 年 3 月までにリンパ腫/LPD(臨床診断を含む)を発症した RA 患者の LPD 232 例 (Clinical LPD:40 例) の発症前 3 年間、発症時、発症後 2 年間の臨床病理学的データを収集した

3) 国内症例報告例: Pub Med で検索しえた国内からの症例報告(1999 年 10 月から 2020 年 10 月)のうち、臨床病理学的背景、予後等の情報についての記載がある 86 例を対象とした。

### (倫理面への配慮)

臨床研究 1 および 2 については各参加施設の倫理委員会の承認を受けて施行している。

## C. 研究結果と D. 考察

1. 発症率、罹患率: JCR-RA-LPD study における病理学的に診断されたリンパ腫の標準化罹患率(SIR)は 5.99[4.30-7.68]と、IORRA, SECURE, NinJa などの国内の代表的 RA レジストリの結果と同程度であった。また、年齢・性調整罹患率(SAR)は 0.10213/100PY で諸外国の RA レジストリの解析結果と同等であった。(表 1-1, 1-2)

表 1-1 本邦の代表的 RA レジストリにおけるリンパ腫の標準化罹患率(standardized incidence rate: SIR)

	観察期間	標準化罹患率 (SIR)
IORRA*	2001-2012 25,567 patient-years	6.07 [3.71-9.37]
NinJa <sup>b</sup>	2002-2012 66,953 patient-years	3.43 [2.59-4.28]
SECURE*	2009-2014 49,320 patient-years	6.18 [4.81-7.64]
国立国際医療研究センター <sup>d</sup>	1990-2010 2379 person-years	8.21 [0.16-24.3]
JCR 調査研究委員会 <sup>e</sup>	2011-2014 24,294.5 person-years	5.99 [4.30-7.68]

表 1-2 海外および本邦 RA レジストリにおけるリンパ腫罹患率

各国レジストリ	イベント数	(PY)	粗罹患率/100 PY (crude rate)	調整罹患率****/100PY (standardised rate)
CORRONA (米国)	62	(75 787)	0.08	0.06 (0.04-0.08)
SRR (スウェーデン)	82	(81 459)	0.1	0.06 (0.04-0.08)
NOAR (英国)	10	(10 931)	0.09	0.09 (0.04-0.21)
IORRA (日本)	23	(33 951)	0.07	0.06 (0.04-0.10)
ERCP (ヨーロッパ 12ヶ国)	533	(584 236)	0.085	0.077-0.092
JCR 調査研究委員会 (JCR-RA-LPD study: 日本)	54	(24 294.5)		0.10213 (0.0713-0.133) M: 0.102 (0.043-0.161) F: 0.0981 (0.0998-0.132)

## 2. 危険因子の解析

JCR-RA-LPD study において多変量解析(Cox 回帰分析)を用いて LPD 発症リスクを検討した結果、年齢 MTX 治療が有意な危険因子であった。また MTX 用量では週 8mg 以下より 8mg 超えた用

量の方が、リスク (ハザード比の数値) は高かった(表)。年齢、MTX 治療は、iR-net の症例の解析でも、リンパ腫の危険因子として報告されている。

表 2 リンパ増殖性疾患発生リスクの解析

Baselineの変数	JCR 調査研究委員会: JCR-LPD study (多変量解析)		iR-net (Ninja) (多変量解析)	
	HR (95%CI)	P値	OR (95% CI)	P値
年齢 (10歳毎)	1.47 (1.18 - 1.85)	<0.001	1.04 (-)	0.0032
性別 (男性)	0.781 (0.450 - 1.35)	0.378	1.6 (0.0-2.8)	0.0880
RA 罹病期間 (年)	1.00 (0.998-1.00)	0.526		
生物学的製剤有	0.904 (0.504 - 1.62)	0.73	0.9 (0.4-1.9)	0.8731
CRP (mg/dL)	1.07 (0.942 - 1.20)	0.315		
Sjogren症候群	0.663 (0.207 - 2.12)	0.488		
MTX (< 8mg)	2.35 (1.25 - 4.42)	0.008	3.5 (2.0-6.3)*	<0.0001
MTX (>8mg)	4.39 (2.07 - 9.32)	<0.001		
ステロイド薬			0.8 (0.5-1.4)	0.4523
タクロリムス(TAC)			3.9 (1.9-7.4)	<0.0001
免疫抑制薬(MTX, SASP除く)			6.8 (0.4-32.8)	0.0608

## 3. 臨床的特徴

1) 患者背景: 年齢は 67-68 歳(中央値)で女性が 70-80%をしめた。RA 罹病期間、MTX 投与期間は 6-7 年と、罹病期間、MTX 投与期間とも長かった。2) 全身症状、リンパ節/節外病変、B 症状(発熱、体重減少、盗汗)は全体の約 30%にみられた。LPD-WG/JCR-RA-LPD 研究では節外病変は 51%~60%にみられ、頻が高かった。節外病変としては、肺、口腔、消化管、皮膚の病変の頻度が多かったが、様々な臓器に広範囲にわたりみられた(表 3)

表 3 リンパ増殖性疾患国内症例の患者背景と病変部位

	JCR-LPD-WG* Takada H, et al (n=232)	JCR-RA-LPD ** Honda S, et al (n=68)	国内症例報告 *** (n=86)
背景	年齢(中央値、歳)	67	68
	男女比(% female)	77.2	79.4
	RA 罹病期間(中央値、年)	12.0	12
	MTX 用量(中央値、mg/週)	8.0	8.0
	MTX 投与期間(中央値、月)	78	76
	生物学的製剤の使用率(%)	24.1	26
B 症状 (%)		31	28
	リンパ節病変のみ(%)	49	40
病変の広がり	節外病変のみ(%)	23	42
	リンパ節病変 + 節外病変(%)	28	18
	肺(%)	16	9
節外病変	口腔・咽頭(%)	9	13
	消化管(%)	7	7
	骨髄(%)	6	9
	皮膚/皮下組織(%)	6	6
	肝臓(%)	4	13

\*JCR-LPD-WG:RA関連リンパ増殖性疾患ワーキンググループの後方視的多施設共同研究\*Honda S, et al. Mod Rheumatol online ahead of print\*\*JCR調査研究委員会の後方視的観察研究 Takada H, et al submitted to Mod Rheumatol, \*\*\*国内症例報告例: Pub Med で検索しえた1999年10月から2020年10月までの国内症例報告例

## 4. 病理組織型および組織別特徴

病理組織では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)が最も多く、全体の 40%以上を占め、次いで古典的 Hodgkin リンパ腫(CHL)が多かった。免疫不全関連 LPD として特徴的な多形性 LPD やその範疇の EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍(EBV-

MCU), Hodgkin 様病変もみられた(表 4)反応性リンパ濾胞過形成(RLH)は LPD-WH study では 6.2%みられたが, 症例報告例では特殊例が多く, 少なかった。実臨床では, 頻度は多いものと推定される。

**表4 リンパ増殖性疾患の病理組織型**

	LPD-WG** (n=195)	JCR-RA-LPD* (n=55)	国内症例報告 (N=86)	総計 (n=336)
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, n(%)	79 (40.5)	30 (54.5)	35 (40.7)	144 (42.9)
古典的Hodgkinリンパ腫	21 (10.7)	6 (10.9)	8 (9.3)	35 (10.4)
EBV陽性結核皮膚潰瘍 (EBV-MCU)	15 (7.7)	1 (1.8)	4 (4.7)	20 (6.0)
反応性リンパ濾胞過形成(RLH)	12 (6.2)	1 (1.8)	1 (1.2)	14 (4.2)
(分類不能の) B細胞リンパ腫	11 (5.6)	3 (5.5)	1 (1.2)	15 (4.5)
濾胞性リンパ腫	10 (5.1)	3 (5.5)		13 (3.9)
辺縁帯リンパ腫/MALTリンパ腫	9 (4.6)	1 (1.8)	2 (2.3)	12(3.6)
Hodgkin様病変	5 (2.6)	1 (1.8)	4 (4.7)	10 (3.0)
未梢性T細胞リンパ腫	4 (2.1)	3 (5.5)	1 (1.2)	8 (2.4)
リンパ腫様肉芽腫症	3 (1.5)		9 (10.5)	12 (3.6)
血管免疫芽球性T細胞リンパ腫	2 (1.0)	1 (1.8)	5 (5.8)	8 (2.4)
混合型リンパ腫	2 (1.0)		4 (4.7)	6 (1.8)
Polymorphic LPD	2 (1.0)	1 (1.8)	3 (3.5)	6 (1.8)
NK/T細胞リンパ腫	1 (0.5)		3 (3.5)	4 (1.2)
リンパ芽細胞性リンパ腫	1 (0.5)			1 (0.3)
血管内リンパ腫		1 (1.8)	2 (2.3)	3 (0.9)
(分類不能の) T細胞リンパ腫		1 (1.8)	1 (1.2)*	1 (0.3)
Burkittリンパ腫			1 (1.2)	2 (0.6)
その他	18 (9.2)	2 (3.6)	2 (2.3)	22 (6.5)

LPD-WG study における組織別臨床/検査所見・EBER-ISHの結果を表5に示す。反応性病変(RLH)は MTX 投与期間が短く, 全身症状や節外病変が少なかった。これに対して, DLBCL では節外病変が多かった。リンパ球数は全組織型で少ない傾向であるが, EBV-MCU では 620(中央値)/mm<sup>3</sup> とリンパ球減少が顕著であった。可溶性 IL2 受容体(sIL-2R)は EBV-MCU, RLH と比較して DLBCL や CHL では高値例が多かった。組織中の EBER-ISH 陽性率は全体で 54%であり, CHL と EBV-MCU では特に高かった。

**表5 LPD病理組織型別の臨床/検査/病理所見**

Variable	ALL (n=232)	DLBCL (n=79)	CHL (n=21)	EBV-MCU (n=15)	RLH (n=12)
<b>背景と臨床的特徴</b>					
Age(IQR), yr	67(60-73)	68 (60-73)	63 (59-69)	72 (67-74)	61 (53-69)
RA罹病期間(IQR), yr	12.0 (6.0-20.3)	12.5 (6.5-21.8)	14.3 (10.1-21.6)	1.2 (6.5-23.0)	6.2(1.9-25.0)
MTX 投与期間(IQR), yr	6.3 (2.9-10.2)	6.3 (3.0-10.2)	8.1 (6.5-11.4)	8.2 (3.7-10.3)	1.6 (0.8-7.5)
DAS28-CRP(IQR),	2.9 (2.1-3.8)	3.0(2.0-3.8)	3.8 (2.2-4.4)	2.4 (2.1-3.0)	3.7 (2.8-4.6)
B symptoms, no/total, (%)	71/221 (32)	21/74 (28)	10/21 (48)	1/14 (7)	3/12 (25)
節外病変_no/total, (%)	120/231 (52)	51-78 (65)	9/21 (43)	15/15 (100)	1/12 (8)
<b>検査所見</b>					
白血球数(IQR), /mm <sup>3</sup>	6350(4830-870)	6250 (4830-8570)	9050 (5800-11600)	6200 (4800-7000)	6250 (5380-8130)
リンパ球数(IQR), /mm <sup>3</sup>	1080 (660-1360)	1010 (660-1360)	1130 (500-1840)	620 (440-1050)	1190 (1020-1330)
LDH (IQR), U/L	236 (194-316)	272 (207-397)	249 (196-293)	231 (198-285)	192 (182-310)
CRP(IQR), mg/dL	1.39 (0.30-3.76)	1.24 (0.43-3.31)	2.60 (1.05-10.3)	0.90 (0.36-2.07)	2.79 (1.13-3.96)
sIL-2R (IQR), U/ml	990 (650-1930)	1140 (730-2300)	2240 (980-4690)	770 (520-1870)	870 (590-1510)
<b>病理学的特徴</b>					
EBER-ISH陽性, no/total, (%)	74/136 (54)	19/50 (38)	14/18 (78)	15/15 (100)	6/10 (60)

## 5. RA 関連 LPD の経過と予後

1) 自然退縮群(SR)と治療施行群(non-SR)の特徴:LPD-WG study において,MTX 投与例 216 例中,

144 例(66.7%)が MTX 中止後, 自然退縮(完全退縮, 部分退縮)した。

LPD 発症前の RA 治療について, non-SR 群に比して SR 群では LPD 発現前の MTX 投与量が有意に多かったが, 併用薬剤に差はなかった。SR 群では ACPA 高値例が多く, リンパ球数が少なかった。

また, SR 群では, LDH, sIL-2R 値の上昇が軽度であった(表 6)。

**表6 LPD診断時の検査所見の比較**

	All (n = 216)	SR group (n = 144)	non-SR group (n = 72)	p value*
RF≤15 (IU/mL), n (%)*	36 (19)	24 (18)	12 (20)	0.82
>15, ≤ 45 (IU/mL), n (%)	36 (19)	23 (18)	13 (22.)	0.53
> 45 (IU/mL), n (%)	114 (61)	80 (63)	34 (58)	0.49
ACPA <4.5 (U/ml), n (%)	26 (21)	14 (16)	12 (35)	0.019
≥ 4.5, ≤ 13.5 (IU/mL), n (%)	13 (10.7)	7 (8.0)	6 (18)	0.12
>13.5 (IU/mL), n (%)	83 (68)	67 (76)	16 (47.1)	0.002
WBC, /μL (IQR)	6200 (4800-8100)	6200 (4700-7600)	6450 (48-9400)	0.19
Lymphocyte, /μL (IQR)	1000 (560-19)	880 (560-1400)	1300 (48-3000)	0.0059
LDH, IU/L (IQR)	240 (190-320)	230 (190-290)	270 (200-390)	0.010
IgG, mg/dL (IQR)	1400 (1200-1500)	13 (1100-1500)	1400 (1200-1600)	0.1
sIL-2R, IU/L (IQR)	970 (640-1900)	842 (510-1600)	1600 (800-310)	0.0003

SR group: 自然退縮群, non-SR group: 非退縮群  
Kuramoto N, Saito S, et al Mod Rheumatol 2021online ahead of print

SR 群, non-SR 群の MTX 終始後 2 週間目の RA 活動性と検査所見を比較すると, SR 群では MTX 中止 2 週間後のリンパ球数は有意に増加し, non-SR 群では変動はなかった(表 7)。

**表7 SR群/非SR群におけるMTX中止2週後のRA活動性と検査値の変化**

	SR group (n=84)			non-SR group (n=49)		
	At MTX discontinuation	2 weeks after	p value*	At MTX discontinuation	2 weeks after	p value*
Tender joint count	0 (0-3)	0 (0-1)	0.0756	0 (0-2)	0 (0-2)	0.690
Swollen joint count	1 (0-3)	0 (0-1)	0.660	1 (0-4)	0 (0-2)	0.0638
DAS28-CRP (3)	2.83 (1.94-3.75)	2.25 (1.59-3.12)	0.0049	3.07 (2.13-3.81)	2.78 (2.27-3.32)	0.0915
WBC, /μL	6165 (4800-7675)	6700 (5320-8000)	0.0742	6580 (4900-9555)	6100 (4600-9950)	0.723
Neutrophil, /μL	4351 (3034-5861)	4187 (2834-5760)	0.103	4950 (3114-7289)	3959 (2995-6433)	0.220
Lymphocyte, /μL	1034 (652-1488)	1260 (995-2173)	<0.0001	1069 (477-1545)	1043 (507-1662)	0.752
CRP, mg/dL	1.18 (0.20-3.25)	0.715 (0.188-2.02)	0.0053	1.61 (0.59-7.44)	1.51 (0.21-6.09)	0.604
LDH, IU/L	231 (186-297)	228 (195-271)	0.0475	255 (193-385)	258 (186-357)	0.552
IgG, mg/dL (n=11)	1427 (1124-1725)	1462 (1140-1615)	0.0732	1208 (1066-1625)	1395 (1157-1587)	0.711

Kuramoto N, Saito S, et al Mod Rheumatol 2021online ahead of print

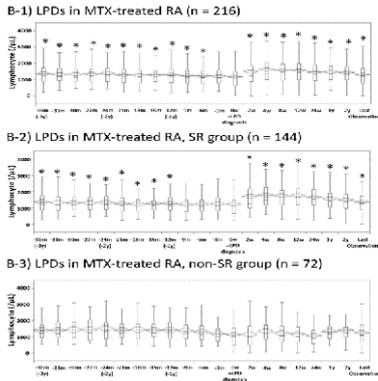


図1 MTX中止後のリンパ球数の変動: 1) 全体、2) 自然寛縮群 (SR)、3) 非寛縮群 (non-SR)

図1にLPD発症前3年間、発症時、発症後2年間の末梢血リンパ球数の変動を示すが、発症時は発症3ヶ月前に比べて有意に低下し、MTX中止後2週目より有意に増加した。特にSR群では、発症9ヶ月前より減少傾向があり、変化が明確であったが、non-SR群では発症時のリンパ球の減少もなく、MTX中止後も変化がなかった。

LPD発症リスクが高い症例では、末梢血リンパ球数の変動に注意し、経過観察する。免疫抑制薬 (MTX) 中止後も、リンパ球数の変化が、退縮と関連する場合があるのでフォローする。

また、臨床的にNon-SR群では深部リンパ節腫脹、節外病変、LPD進行例 (stage III-IV) の頻度が多く、このような症例では、早期から血液内科との連携が必要である。

## 2) 退縮経過

SR群の時間的経過を見ると、部分退縮を含め、93%がMTX中止後2週目に退縮が始まっており、退縮傾向がなければ、血液内科にコンサルテーションする一つの目安といえる (図2)。しかし、完全退縮するまでは、時間を要する。

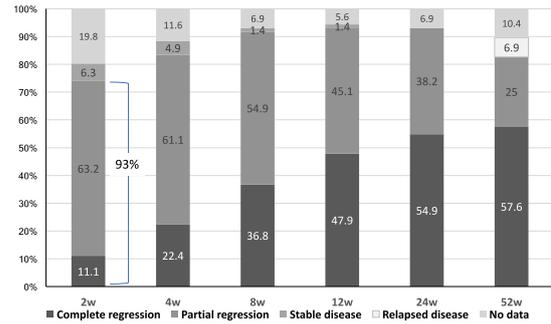


図2 SR群(N=144)のMTX中止後52週までの時間経過  
Kuramoto N, Saito S, et al Mod Rheumatol 2021online ahead of print

## 3) 生命予後

LPD-WG studyにおける5年生存率は、78.2%と、比較的予後良好で会った。臨床経過別にみると、化学療法が必要となった症例では予後不良であり、病理組織ではホジキンリンパ腫 (CHL) の予後が不良であった (図3)

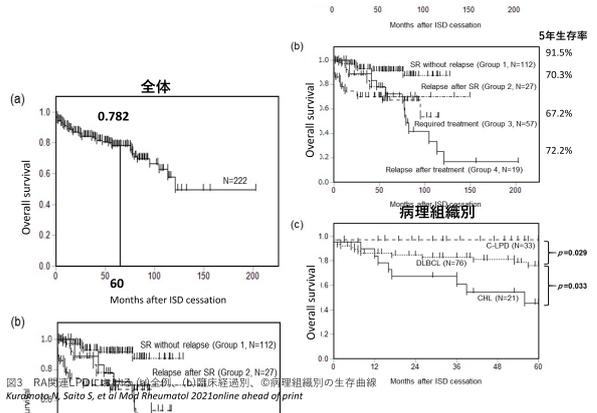


図3 RA患者LPD症例の生存率: (a) 全体、(b) 臨床経過別、(c) 病理組織別の生存率  
Kuramoto N, Saito S, et al Mod Rheumatol 2021online ahead of print

生命予後不良因子の検討では、①70歳以上の高齢、②深部リンパ節腫脹あるいは複数の節外病変、③PS 2-4、④組織学的にCHLのうち、複数ある症例は、生存率が悪い。予後不良因子が、1つ以内の症例の5年生存率は90.1%であったが3つ以上ある症例では28.6%であった。

## 4) 再発率と再発例の特徴

SR群の relapse-free survival (無再発生存期間) は、2年目 85.8%、5年目 75.1%と再発率は低い。病理組織学的にみると、EBV陽性皮膚粘膜潰瘍あるいは反応性リンパ濾胞過形成 (RLH) の症例の再発はほとんどなかったが、古典的

Hodgkin リンパ腫 (CHL) 症例は5年以内にほとんどの症例が再発しており、慎重なフォローが必要である。

再発までの期間は2年以内が約60%で、5年以降は稀であった。

## 6. LPD 発症後の RA 治療

### 1) RA 治療開始後の再発因子の検討

RA 治療開始後再発に関わる因子を検討すると、単変量解析では古典的 Hodgkin リンパ腫 (CHL), LPD 病期 (stage 3-4) がオッズ比が高かったが多変量解析すると病理学的に CHL が唯一の再発因子であった。今回の検討では、経口免疫抑制薬や生物学的製剤併用の再発への影響は認められなかったが、引き続き、免疫抑制薬の使用については多数例で検討が必要である (図4)

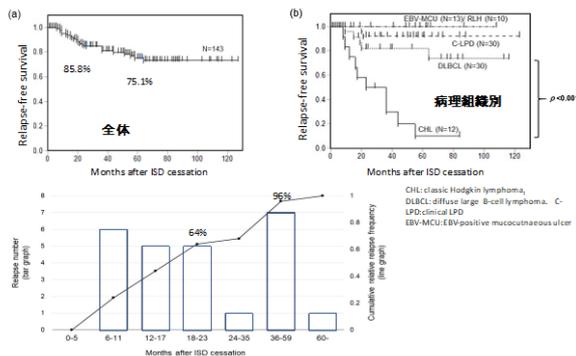
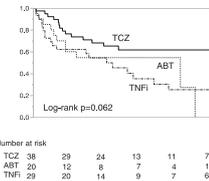


図4 S14 (全症例) の再発率の時間別 (Relapse free survival) と組織別での再発率の検討  
Saito R, Tanaka M, et al Mod Rheumatol 2021online ahead of print

### 2) LPD 退縮後の生物学的製剤治療

LPD 発症後は、従来の治療薬の中止により、RA 活動性が高くなり、しばしば治療に難渋し、生物学的製剤 (bDMARD) 治療が行われることも多い。LPD-WG study で集積された症例のうち、生物学的製剤治療例の有効性・安全性評価のため、継続率を検討した。図5に示すように1年目、2年目の継続率は、それぞれ67.8%、59.1%であった。各製剤別にみるとトシリズマブ (TCZ) がアバタセプト、TNF 阻害薬に比べて高い傾向があるが有意差はなかった。病理組織が DLBCL の症例では、TCZ 継続率が、多剤に比べて高かった (図5c)。しかし、全ての bDMARD 治療中に再発例はみ

られ特に CHL の症例が目立った。bDMARD 使用する際は、病理組織も考慮した上、慎重に経過観察しなければならない



I: 10.1080/14397595.2020.1847775

## E. 結論

JCR-RA-LPD 研究の解析により本邦における RA 関連 LPD の標準化罹患比 (SIR) は 5.99 で、従来の報告と一致した。国内の RA 関連 LPD の臨床研究データおよび国内症例報告例を解析した結果、LPD 発症前の RA 疾患活動性や検査値の変化、発症時の臨床病理学的特徴、発症後の経過や予後を明らかにした。また、LPD 発症後、退縮/寛解症例の RA 治療状況を解析し、RA 治療薬と LPD 再燃の関連に関して、新たなエビデンスが得られた。これらを踏まえて、日本血液学会、日本病理学会と合同で、『RA 関連 LPD 診断と管理の手引き』の策定作業を進めている

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Suzuki Y, Hirose T, Sugiyama N, et al. post-marketing surveillance of high-dose methotrexate (>8mg/ week) in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A post hoc subanalysis of Patients according to duration of prior methotrexate use. Mod Rheumatol 2020; Online ahead of print. DOI/10.1080/14397595.2020.1823604
- ② Nakano K, Tanaka Y, Saito K, Kaneko Y, Saito S,

- Tanaka M, Saito R, Fuji T, Kuramoto N, Sugimoto N, Takada H, Farigaig M, Sasaki S, Suzuki Y. Treatment of rheumatoid arthritis after regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate: a retrospective, multicenter descriptive study. *Mod Rheumatol* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1080/14397595.2020.1847775
- ③ Saito R, Tanaka M, Ito H, Kuramoto N, Fuji T, Saito S, Kaneko Y, Nakano K, Saito K, Takada H, Sugimoto N, Sasaki S, Farigai M, Suzuki Y. Overall survival and post-spontaneous regression relapse-free survival of patients with lymphoproliferative disorders associated with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective cohort study. *Mod Rheumatol* 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1080/14397595.2020.1866837
- ④ Kuramoto K, Saito S, Fuji T, Kaneko Y, Saito R, Tanaka M, Takada H, Nakano K, Saito K, Sugimoto M, Sasaki S, Farigai M, Suzuki Y. Characteristics of rheumatoid arthritis with immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders to regress spontaneously by the withdrawal of methotrexate and their clinical course: A retrospective, multicenter, case-control study. *Mod Rheumatol* 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1080/14397595.2021.1879362
- ⑤ Takada H, Kaneko Y, Nakano K, Tanaka M, Fuji T, Saito K, Sugimoto N, Sasaki S, Saito S, Saito R, Kuramoto N, Farigai M, Suzuki Y. Clinicopathological Characteristics of Lymphoproliferative Disorders in 232 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan: A Retrospective, Multicenter, Descriptive Study. *Mod Rheumatol* 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1080/14397595.2021.1899570
- ⑥ Kaneko Y, Sato M, Cai Z, Sato M. Assessment of discordance of treatment satisfaction between patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or in remission and their treating physicians: A cross-sectional survey. *Mod Rheumatol* 2020, . Online ahead of print. doi.org/10.1080/14397595.2020.1775945
- ⑦ Kaneko Y, Kawahito Y, Kojima M, Nakayama T, Hirata S, Kishimoto M, Endo H, Seto Y, Ito H, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. Efficacy and safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis - a systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. Online ahead of print. doi.org/10.1080/14397595.2020.1719607
- ⑧ Pile K, Norager R, Skillecorn M, Gibson KA, Elderton S, Favorito W, Li Z, Mu R, Nakahara H, Kishimoto M, Hirata S, Kaneko Y, Lau CS, Tam LS, Chen YH, Chen P, Wahking B, Furtner D. Elevating the role of carers in rheumatoid arthritis management in the Asia-Pacific region. *Int J Rheum Dis*.2020; 23:898-910

- ⑨Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. CDAI and DAS28 in the management of rheumatoid arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 671-674
- ⑩Tanaka Y, Oba K, Koike T, Miyasaka N, Mimori T, Takeuchi T, Hirata S, Tanaka E, Yasuoka H, Kaneko Y, Murakami K, Koga T, Nakano K, Amano K, Ushio K, Atsumi T, Inoo M, Hatta K, Mizuki S, Nagaoka S, Tsunoda S, Dobashi H, Horie N, Sato N. Sustained discontinuation of infliximab with a raising-dose strategy after obtaining remission in patients with rheumatoid arthritis: the RRRR study, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:94-102
- ⑪Kato M, Kaneko Y, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Yokota I, Atsumi T, Takeuchi T. Predictive value of serum amyloid a levels for requirement of concomitant methotrexate in tocilizumab initiation: A post hoc analysis of the SURPRISE study. *Mod Rheumatol* 2020; 30:442-449
- ⑫Tsuji H, Yoshifuji H, Shindo T, Hishizawa M, Ishida A, Fujimoto M, Kitagori K, Akizuki S, Murakami K, Nakashima R, Hashimoto M, Tanaka M, Ohmura K. Primary hepatic lymphoma as other iatrogenic immunodeficiency-related lymphoproliferative disorders: a case report and review of the literature. *Mod Rheumatol Case Report* 2021;5:172-177
- ⑬Murata K, Hashimoto M, Yamamoto W, Son Y, Amuro H, Nagai K, Takeuchi T, Katayama M, Maeda Y, Ebina K, Hara R, Jinno S, Onishi A, Murakami K, Tanaka M, Ito H, Mimori T, Matsuda S. The family history of rheumatoid arthritis in anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive patient is not a predictor of poor clinical presentation and treatment response with modern classification criteria and treatment strategy: the ANSWER cohort study. *Rheumatol Int* 2020;40:217-25
- ⑭Ishigooka N, Fujii T, Abe H, Murakami K, Nakashima R, Hashimoto M, Yoshifuji H, Tanaka M, Ito H, Ohmura K, Morita S, Mimori T. Predicting factors for disappearance of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in sera of patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology. Mod Rheumatol* 2020; 30:450-7
- ⑮Okahata A, Ito H, Furu M, Ishikawa M, Fujii T, Hashimoto M, Tanaka M, Morita Y, Azukizawa M, Tomizawa T, Doi K, Nishitani K, Murata K, Yoshitomi H, Mimori T, Matsuda S. Soluble Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1 Predicts the Changes of Rheumatoid Factor Titers in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol* 2020;26:295-300
- ⑯Murakami I, Murakami K, Hashimoto M, Tanaka M, Ito H, Fujii T, Torii M, Ikeda K, Kuwabara A, Tanaka K, Yoshida A, Akizuki S, Nakashima R, Yoshifuji H, Ohmura K, Usui T, Morita S, and

Mimori T. Intake frequency of vegetables or seafoods negatively correlates with disease activity of rheumatoid arthritis. *ProsOne* 2020; 15:e0228852

## 2. 学会発表

- ① 鈴木康夫 RA患者の高齢化を考慮したMTXの適正使用-最近の副作用の発生状況を踏まえて. 日本リウマチ学会総会アニュアルコースレクチャー2020年8月31日
- ② 鈴木康夫 関節リウマチとリンパ増殖性疾患-Overviewと診療の手引き作成にあたって-第64回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム「関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患の診断と管理」, 2020年7月-8月 (Web開催)
- ③ 鈴木康夫 関節リウマチとリンパ増殖性疾患-特に医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患の診断と管理について-. 第28回ハイリスクリウマチ膠原病ネットワークセンター学術講演会 2021年3月17日
- ④ 辻 英輝, 吉藤 元, 秋月 修治, 村上 孝作, 中嶋 蘭, 橋本 求, 田中 真生, 大村 浩一郎: 多発性筋炎に対する免疫抑制療法中に多発肝腫瘍と血球貪食症候群を認め、リンパ増殖性疾患と診断した一例 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
- ⑤ 中山 洋一, 橋本 求, 山本 渉, 蛭名 耕介, 秦 健一郎, 平松 ゆり, 片山 昌紀, 孫 瑛洙, 安室 秀樹, 明石 健吾, 大西 輝, 原 良太, 村上 孝作, 村田 浩一, 西谷 江平, 伊藤 宣, 田中 真生, 大村 浩一郎, 松田 秀一: 炎症反応が生物学的製剤の継続率に及ぼす影響 関西多施設 ANSWER cohort を用いた検討 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
- ⑥ 中山 洋一, 橋本 求, 山本 渉, 蛭名 耕介, 秦 健一郎, 平松 ゆり, 片山 昌紀, 孫 瑛洙, 安室 秀樹, 明石 健吾, 大西 輝, 原 良太, 村上 孝作, 村田 浩一, 西谷 江平, 伊藤 宣, 田中 真生, 大村 浩一郎, 松田 秀一: 高力価RF関節リウマチに対するFcを持たないTNF阻害薬の有効性 関西多施設 ANSWER cohort を用いた検討) 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
- ⑦ 橋本 求, 村上 孝作, 藤崎 稔晃, 山本 渉, 山本 景一, 村田 浩一, 西谷 江平, 伊藤 宣, 田中 真生, 大村 浩一郎, 松田 秀一, 株式会社シーエーシーヘルスケア ITグループ: AIによる関節リウマチ患者の骨びらん評価法の開発 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
- ⑧ 土井 浩平, 伊藤 宣, 村田 浩一, 西谷 江平, 橋本 求, 田中 真生, 村上 孝作, 富澤 琢也, 石江 慎一郎, 松田 秀一: 関節リウマチ患者において、上肢の機能破壊に対して関節症状が与える影響の検討 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
- ⑨ 村田 浩一, 伊藤 宣, 西谷 江平, 橋本 求, 村上 孝作, 田中 真生, 松田 秀一: デノスマブの使用は関節温存足趾形成術において骨癒合を遷延させうる 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
- ⑩ 吉田 玉美, 橋本 求, 村上 孝作, 村田 浩一, 西谷 江平, 田中 真生, 伊藤 宣, 松田 秀一: 痛みの破局的思考を有する関節リウマチ患者の臨床的特徴と臨床的寛解との関係 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
- ⑪ 富澤 琢也, 伊藤 宣, 村田 浩一, 橋本 求, 西谷 江平, 土井 浩平, 石江 慎一郎, 田中 真生, 三森 経世, 松田 秀一: 骨粗鬆症薬は

RA 身体機能障害へ影響を与えるか 第 64 回  
日本リウマチ学会総会・学術集会

⑫ 藏本伸生。関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患の経過と予後。第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム 14「関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患 (LPD) の診断と管理」2020. 8. 17～、(Web)

⑬ 松宮遼、安武美紗生、田端佳世子、田中克典、藏本伸生、藤井隆夫。第 48 回日本臨床免疫学会総会。2020. 10. 15～。(Web)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む。)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他