

# CT ガイド下生検および MTX 投与歴から MTX 関連リンパ増殖性疾患と診断しえた 両側副腎偶発腫瘍の 1 例

北風 宏明, 松下 慎, 岡田 紘一  
湊 のり子, 森 直樹, 吉岡 俊昭  
一般財団法人住友病院

## A CASE OF BILATERAL ADRENAL INCIDENTALOMA IN WHICH MTX-RELATED LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE COULD BE DIAGNOSED BY COMPUTED TOMOGRAPHY-GUIDED BIOPSY AND MTX ADMINISTRATION HISTORY

Hiroaki KITAKAZE, Makoto MATSUSHITA, Koichi OKADA,  
Noriko MINATO, Naoki MORI and Toshiaki YOSHIOKA  
*Sumitomo-Hospital*

The patient was a 76-year-old man. Because bilateral adrenal tumor (right adrenal gland 7 cm, left adrenal gland 1.5 cm) was detected in by computed tomography (CT) in methotrexate (MTX) administration for articular rheumatism from 2011, he was referred to this hospital in February, 2016. An endocrine examination, and imaging study did not lead to a definitive diagnosis and CT-guided lower needle biopsy was performed. The pathological diagnosis was diffuse large B cell lymphoma. Also, in situ hybridization revealed EBER-positive and the diagnosis of MTX-related lymphoproliferative disease (MTX-LPD) was made in conjunction with the medical history. After MTX cancellation, the tumor became markedly smaller. The annual incidence of this disorder in the RA patients during MTX internal use is reported as 0.06%. According to the site of origin, lymphatic extranodal disease accounts for approximately half of the cases, but this is the third case of primary adrenal origin reported.

(Hinyokika Kiyo 63 : 201-206, 2017 DOI : 10.14989/ActaUrolJap\_63\_5\_201)

**Key words :** Adrenal glands, Adrenal incidentaloma, Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD), CT guided biopsy, Diffuse large B-cell lymphoma

### 緒 言 症 例

副腎偶発腫瘍 (adrenal incidentaloma) とは, 副腎疾患以外の評価目的で行われた画像検査で偶然にみつかった副腎腫瘍をいう<sup>1)</sup>.

副腎偶発腫としての悪性リンパ腫は0.31~0.83%とする報告がありきわめて稀である<sup>2-3)</sup>.

今回われわれは関節リウマチに対してメトトレキサート (MTX) 投与中に, 両側副腎偶発腫として発症したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (methotrexate-associated lymphoproliferative disorder: MTX-LPD) の 1 例を経験した. MTX-LPD におけるリンパ腫の発生部位はリンパ節外病変が約半数を占めるとされ, 消化管や皮膚, 肺, 扁桃組織, 唾液腺, 甲状腺などの報告が多い<sup>4)</sup>. 副腎原発の報告は本症例を除いて 2 例のみ<sup>5-6)</sup>であり稀な症例を経験したので報告する.

患 者 : 76歳, 男性

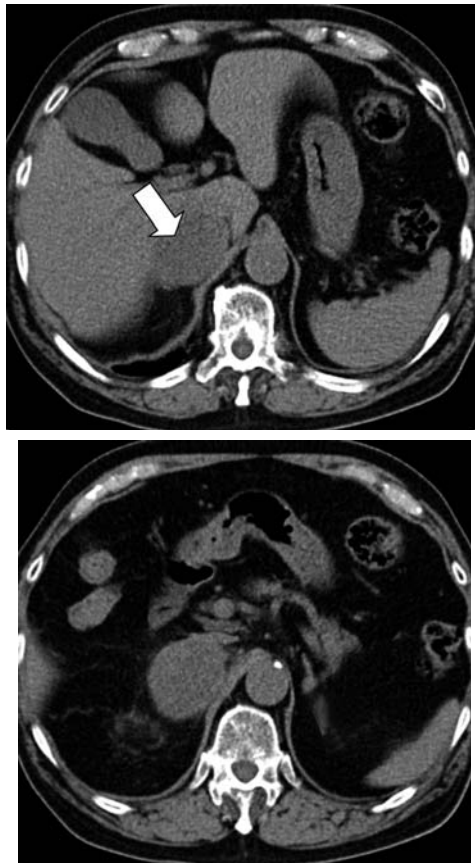
主 訴 : 両側副腎腫瘍の精査

既往歴/併存症 : 関節リウマチ, 間質性肺炎, 慢性心不全, 慢性腎不全, 2 型糖尿病

家族歴 : 特記事項なし.

現病歴 : 2011年11月から間質性肺炎を伴った関節リウマチ (RA) に対してメトトレキサート (MTX) 4~8 mg/週で治療中, 胸部 CT 検査で両側副腎偶発腫瘍を認めたため, 2016年 2 月に当科紹介受診となった.

血液検査 : WBC 7,700/ml, Hb 10.9 g/dl, Plt 287 × 1,000/ml, BUN 15 mg/dl, Cr 1.23 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 4.2 mEq/l, AST 26 U/l, ALT 23 U/l, LDH 233 U/l, CRP 3.19 mg/dl, ACTH 33.3 pg/ml, コルチゾール 12.7 mg/dl, アドレナリン 11 pg/ml, ノルアドレナリン 767 pg/ml, ドーパミン 24 pg/ml,



**Fig. 1.** Simple computed tomography (CT). Right adrenal gland tumor 7 cm, left adrenal gland tumor 1.5 cm. The CT level was 20-30 HU.

アルドステロン 202 pg/ml, 血漿レニン活性 4.1 ng/ml/hr, sIL-2R 1,020 U/l, SCC 1.4 U/ml, CEA 10.5 ng/ml, CA19-9 73 U/ml, BNP 759 pg/ml

画像検査所見:

腹部 CT 検査: 右副腎に 7 cm, 左副腎に 1.5 cm の腫瘍を認めた。右副腎腫瘍は一部肝臓へ浸潤を認めた。CT 値は 20~30 HU であった (Fig. 1)。

腹部 MRI 検査: 左副腎は比較的均一に造影されるが、右副腎腫瘍は辺縁が優位に造影されており中心部は壊死傾向と考えられた。

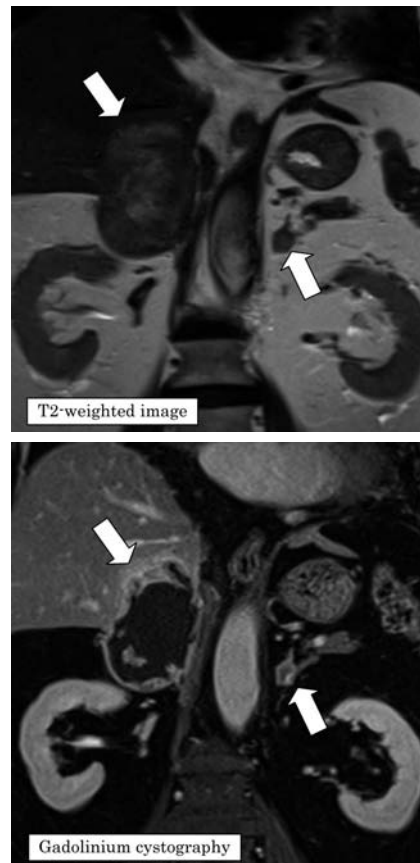
T1 強調画像の chemical shift imaging では out of phase で信号低下を認めず脂肪成分を含まず (Fig. 2)。

FDG-PET-CT: 両側副腎腫瘍のみに SUV Max: 8~15 と高い集積を認めた。その他異常集積は認めなかった (Fig. 3)。

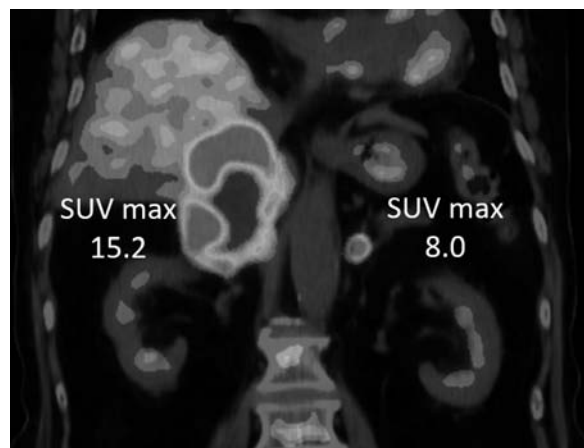
臨床経過: 受診時は発熱や全身倦怠感など明らかな症状はなかった。

内分泌学的検査では機能性副腎腫瘍を疑う所見を認めず、非機能性副腎腫瘍と考えた。LDH は 233 IU/ml と軽度上昇, sIL-2R は 1,020 U/ml と中等度の上昇を認めた。

MRI T1 強調画像の chemical shift imaging で脂肪成



**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging (MRI). Both adrenal glands showed a tumor. The right adrenal gland invaded the liver partially and was the evidence that malignant disorder was suspected to be metastatic malignancy tumor and adrenal cancer or malignant lymphoma. The benign adrenal adenoma was negative with no fat presence in chemical shift imaging of the T1 emphasis image.



**Fig. 3.** Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT). Both adrenal glands showed abnormally high accumulation in PET-CT. Maximum standardized uptake value (SUV-Max) was 8.0-15.2.

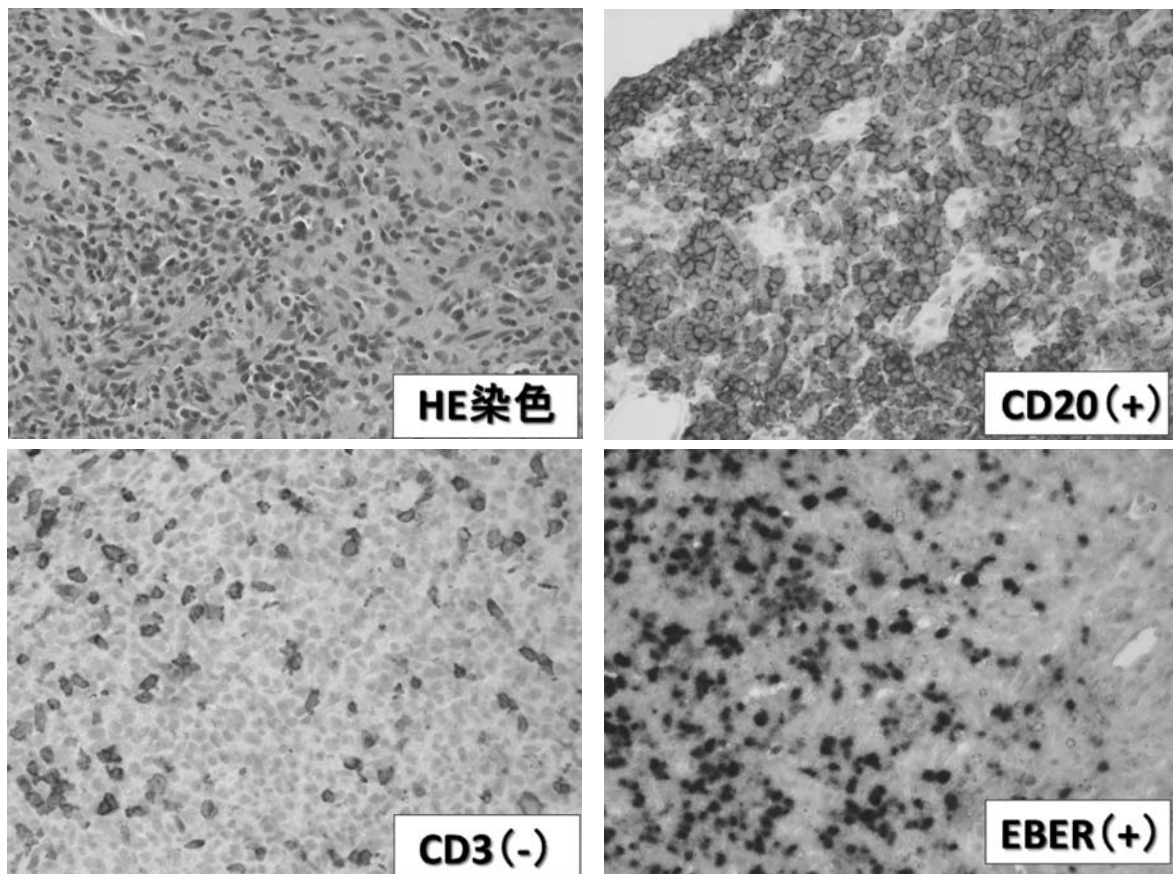
分を含んでおらず、副腎腺腫は否定的。さらに FDG-PET-CT では両側副腎のみに異常高集積を認めた。

以上より転移性副腎腫瘍または副腎原発悪性リンパ腫・副腎癌を鑑別にあげ、CT ガイド下副腎生検にて病理診断する方針とした。

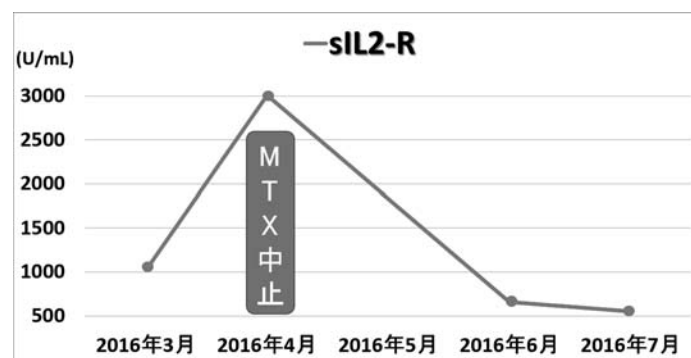
2016年3月9日、右副腎腫瘍に対して CT ガイド下生検を施行したが、壊死組織のみであった。

29日、左副腎腫瘍に対して CT ガイド下生検を再検した。このとき撮像した腹部 CT で左副腎腫瘍は 4 cm 大へ増大しており、左腎下極の腫瘍の出現を認めた。

病理組織所見 (Fig. 4) は HE 染色で核が大きい腫瘍細胞をびまん性に認め細胞接着性に乏しく悪性リンパ腫の像であった。



**Fig. 4.** Histopathology of the left adrenal gland. Tumor cells with the dysplasia that lacked cellular adhesiveness diffusely multiplied by the hematoxylin and eosin stain and suggested malignant lymphoma. It was CD20-positive and was CD3-negative, and a B cell line tumor was diagnosed by immunostaining. A diffuse large-cell lymphoma was diagnosed by these findings. Furthermore, many EBV-Encoded-RNA-positive tumor cells were found by in situ hybridization. The cells with a deep purple color are positive cells.



**Fig. 5.** Change of the sIL-2R level. After MTX-LPD being diagnosed, and discontinuing MTX, the sIL-2 level gradually decreased and dropped to 500.

免疫染色では CD20 陽性, CD3 陰性であり B 細胞系腫瘍であり, HE 染色所見と併せて diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) と診断した。

In situ hybridization を施行したところ, EBV 陽性であり, MTX 投与歴と併せて, MTX 関連リンパ増殖

性疾患 (MTX associated lymphoproliferative disorder: MTX-LPD) と診断した。

診断後, MTX を中止し腹部エコーでサイズフォローし, 腫瘍径の縮小を認めない場合は化学療法を開始する方針とした。

MTX 中止 2 週間後の腹部エコーでは両側副腎腫瘍, 左腎腫瘍の縮小を認めたため, MTX 中止のみで経過観察とした。

MTX 中止後 sIL-2R は徐々に低下し 2016 年 7 月には 549 U/ml まで低下した (Fig. 5)。

2016 年 9 月に撮像した単純 CT では左副腎腫瘍・右腎腫瘍は消失しており, 右副腎腫瘍も著明に縮小していた (Fig. 6)。

## 考 察

副腎 incidentaloma は腹部超音波検査や CT, MRI などの画像診断技術の進歩と普及に伴い, 発見される機会が増加している。

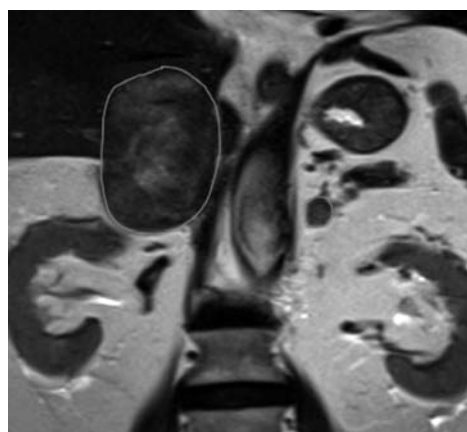
わが国の副腎偶発腫瘍 3,678 例の症例調査<sup>7)</sup>では非機能腺腫が 50.8% と最も多く, 次いでコルチゾール産生腫瘍 10.5%, 褐色細胞腫 8.5%, アルドステロン産生腫瘍 5.1%, 転移性悪性腫瘍 3.7%, 副腎癌 1.4% と続くが, 悪性リンパ腫は稀である。

副腎原発悪性リンパ腫 (primary adrenal lymphoma: PAL) はかなり稀であり, 副腎偶発腫としての PAL は 0.31~0.83% と報告される<sup>3,4)</sup>。

PAL は主に高齢の男性 (60 歳以上) に好発し, 多くの症例の組織型は DLBCL であり, 両側性病変となることが多い。なお両側副腎に発症した場合は副腎不全を伴う頻度が高いとされる<sup>8)</sup>。

本症例でも高齢の男性であり組織型は DLBCL であり両側性であった。RA に対してステロイドを内服しており副腎不全に関して評価は困難であったが, 副腎不全を疑う臨床徴候は認めなかった。

非機能性の副腎偶発腫瘍に関して, 腫瘍径や画像所見, 腫瘍増大率から, 悪性を疑えば手術適応となる。



2016年 3 月



2016年 4 月



2016年 9 月

**Fig. 6.** MRI and CT. From March, 2016 to April, the bilateral adrenal tumor increased in size rapidly and showed the onset of inferior pole of left kidney tumor. After MTX-LPD and a diagnosis, we discontinued MTX. Then inferior pole of left adrenal gland tumor, left kidney tumor resolved, and right adrenal gland tumor reduced to a 3 cm size.

**Table 1.** Clinical features of MTX-LPD<sup>4)</sup>

|            | MTX-LPD                                   | その他の悪性リンパ腫                               |
|------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| 好発年齢       | 67歳 (34-57歳)                              | 55歳 (17-57歳)                             |
| MTX 平均投与期間 | 54カ月 (2-131カ月)                            | なし                                       |
| 好発部位       | 節外病変が約半数<br>消化管, 皮膚, 肺,<br>扁桃組織, 唾液腺など    | 節外病変は42%<br>脳, 消化管, 骨髄,<br>皮膚甲状腺, 肝臓など   |
| 組織型        | DLBCL: 60.4%<br>Hodgkin's lymphoma: 12.5% | DLBCL: 42.7%<br>Follicular lymphoma: 23% |
| 治療方針       | まず MTX 投与を中止<br>経過をみて組織型に<br>応じた化学療法      | 組織型に応じた化学療法                              |
| 予後         | 5 年生存率: 58.9%                             | 5 年生存率: 74.6%                            |

**Table 2.** Reported case of adrenal primary MTX-LPD

|                         | 自験例                             | 症例 1                        | 症例 2                                    |
|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|
| 年齢・性別                   | 76歳, 男性                         | 77歳, 男性                     | 70歳, 男性                                 |
| RA 発症から MTX-LPD 発症までの期間 | 4 年 3 カ月                        | 4 年                         | 20 年 4 カ月                               |
| MTX 投与期間, 投与量, 総投与量     | 4 年 3 カ月, 4-8 mg/week, 1,328 mg | 4 年, 6 mg/week, 1,251 mg    | 8 年 4 カ月, 12 mg/week, 5,211 mg          |
| 症状                      | なし, 偶発的                         | 腹部膨満                        | なし, 偶発的                                 |
| 部位, 大きさ                 | 両側 (右: 70 mm, 左: 15 mm)         | 両側 (右: 21 mm, 左: 30 mm)     | 右 (片側) 30 mm                            |
| 診断方法                    | CT ガイド下生検                       | CT ガイド下生検                   | 開腹副腎摘除                                  |
| 病理組織                    | DLBCL                           | DLBCL                       | Atypical lymphoma (Hodgkin-like lesion) |
| 組織的 EBV                 | 陽性                              | 陽性                          | 陽性                                      |
| 治療方針, 予後                | MTX 中止後に腫瘍は縮小, 1 年後時点で再発なし      | MTX 中止後に腫瘍は縮小, 6 カ月後時点で再発なし | MTX 中止, 右副腎摘除, 1 年後時点で再発なし              |

しかし本例のように両側性副腎腫瘍の場合や全身状態不良例では手術施行が困難となるため, 比較的低侵襲な CT ガイド下生検は副腎腫瘍の診断に有効と考える。ただし術前の画像精査で血管に富んだ腫瘍の場合は出血のリスクが高く生検は危険である。また腫瘍が大きい場合は壊死組織の生検となる可能性があり, できるだけ腫瘍充実部を採取することが重要である。

MTX-LPD は WHO 分類第 4 版 (2008 年) で免疫不全関連リンパ増殖異常症 (immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders) のうち, 他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症の 1 つに分類される。

MTX-LPD は MTX 投与中の患者に発症するリンパ増殖性疾患であり, 病因は MTX による免疫抑制効果の関与のほか, EBV が組織学的に陽性となることが多いため, EBV 感染がリンパ腫の発症に関与している可能性を指摘されている。

RA に対する MTX 投与中の患者において本疾患の年間発生頻度は 0.06% との報告があり稀である<sup>9)</sup>。MTX-LPD の臨床的特徴<sup>4)</sup>を簡潔ではあるがまとめた (Table 1)。

MTX-LPD 発症までの MTX 平均投与期間は約 4.5 年 (2 カ月~10 年) であり発生部位は節外病変が約半数と多い。消化管や皮膚・肺・扁桃組織・唾液腺などの報告を散見するが, 副腎原発例の報告はわが国では本症例を除いて 2 例のみであり (Table 2) 非常に稀な例を経験した<sup>4-6)</sup>。

MTX-LPD の組織型は DLBCL, Hodgkin リンパ腫で大多数を占め, 特に DLBCL が約 60% と多く報告される<sup>10)</sup>。

本例のように MTX 中止のみで病変が縮小・消退する症例が少なくないため, MTX-LPD の診断後はまず MTX 投与を中止する。

MTX 中止の約 2 週間後に LDH・sIL-2R・腫瘍径・全身状態を評価する。改善を認めた場合は追加治療を行わず先述した項目について慎重にフォローする。改

善を認めない場合は組織型に応じた化学療法を考慮する。

MTX 中止のみで一旦は腫瘍が消退しても, 関節リウマチのコントロールが悪化し, 他の免疫抑制薬の使用を契機に再発する例も報告されており, 長期の病変のフォローアップが必要となる<sup>4)</sup>。

MTX-LPD の 5 年生存率は 58.9% と報告されており一般的な悪性リンパ腫の 74.6% と比較すると長期的な予後は不良である<sup>4)</sup>。これは MTX-LPD 患者には高齢患者が多いことや, MTX による長期免疫抑制状態であること, MTX 中止後の RA コントロール悪化に伴い MTX-LPD を再発する例があることなどが原因として考えられる。

MTX-LPD の発症機序は現時点でも明らかではなく, 確立された治療法もいまだにない。

今後さらなる症例の蓄積と検討が必要である。

## 結 語

CT ガイド下生検および MTX 投与歴から MTX 関連リンパ増殖性疾患と診断しえた両側副腎偶発腫瘍を経験した。

## 文 献

- 1) Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al.: Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* **138**: 424-429, 2003
- 2) Singh D, Kumar L, Sharma A, et al: Adrenal involvement in non-Hodgkin's lymphoma: four cases and review of literature. *Leukemia Lymphoma* **45**: 789-794, 2004
- 3) Gamelin E and Beldent V: Non-Hodgkin's lymphoma presenting with primary adrenal insufficiency: a disease with underestimated frequency? *Cancer* **69**: 2333-2336, 1992
- 4) Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, et al.: Clinicopathological

- analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* **34**: 322-331, 2007
- 5) 森 俊介, 青野大輔, 武田仁裕, ほか: 両側副腎腫瘍で発症したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例. *日内分泌会誌* **91**: 47-49, 2015
- 6) Ohkura Y, Shindoh J, Haruta S, et al.: Primary adrenal lymphoma possibly associated with epstein-barr virus reactivation due to immunosuppression under methotrexate therapy. *Medicine* **94**: 1270-1273, 2015
- 7) 一城貴政, 上芝 元: 本邦における5年間の継続的副腎腫瘍疫学調査—最終報告—厚生労働省研究補助金難治性疾患克服研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究. 平成16年度研究報告書. p 121, 2005
- 8) Rashidi A and Fisher SI: Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol* **92**: 1583, 2013
- 9) 村橋靖崇, 北村公一, 小堺 豊, ほか: メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の7例. *北海道整災外会誌* **56**: 56-59, 2014
- 10) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists, et al.: The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities: Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int* **50**: 696-702, 2000

(Received on November 14, 2016)

(Accepted on January 21, 2017)