




# Effect of Recent Antirheumatic Drug on Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Lymphoproliferative Disorders

Yoshihiko Hoshida,<sup>1</sup>  Atsuko Tsujii,<sup>1</sup> Shiro Ohshima,<sup>1</sup> Yukihiro Saeki,<sup>1</sup>  Masato Yagita,<sup>2</sup> Tomoya Miyamura,<sup>3</sup> Masao Katayama,<sup>4</sup> Tomonori Kawasaki,<sup>4</sup> Yasushi Hiramatsu,<sup>5</sup> Hisaji Oshima,<sup>6</sup> Toshihiko Murayama,<sup>7</sup> Shinji Higa,<sup>8</sup> Kazuya Kuraoka,<sup>9</sup> Fuminori Hirano,<sup>10</sup> Kenji Ichikawa,<sup>11</sup> Mitsutoshi Kurosawa,<sup>12</sup> Hiroaki Suzuki,<sup>12</sup> Noriyuki Chiba,<sup>13</sup> Takao Sugiyama,<sup>14</sup> Yuko Minami,<sup>15</sup> Hitoshi Niino,<sup>16</sup> Atsushi Ihata,<sup>16</sup> Ikuo Saito,<sup>17</sup> Akiko Mitsuo,<sup>18</sup> Toshitaka Maejima,<sup>19</sup> Atsuhiko Kawashima,<sup>20</sup> Hiroshi Tsutani,<sup>21</sup> Koichiro Takahi,<sup>22</sup> Takahiko Kasai,<sup>23</sup> Yoko Shinno,<sup>24</sup> Yoshiro Tachiyama,<sup>25</sup> Norihiro Teramoto,<sup>26</sup> Kenichi Taguchi,<sup>27</sup> Shinji Naito,<sup>28</sup> Shigeru Yoshizawa,<sup>29</sup> Masahiro Ito,<sup>30</sup> Yasuo Suenaga,<sup>31</sup> Shunsuke Mori,<sup>32</sup> Shoichi Nagakura,<sup>33</sup> Norie Yoshikawa,<sup>34</sup> Mitsuharu Nomoto,<sup>35</sup> Atsuhisa Ueda,<sup>36</sup> Shouhei Nagaoka,<sup>37</sup> Yukio Tsuura,<sup>38</sup> Keigo Setoguchi,<sup>39</sup> Shoji Sugii,<sup>40</sup> Asami Abe,<sup>41</sup> Toshiaki Sugaya,<sup>42</sup> Hiroyuki Sugahara,<sup>43</sup> Shigeki Fujita,<sup>43</sup> Yasuo Kunugiza,<sup>44</sup> Norishige Iizuka,<sup>45</sup> Ryosuke Yoshihara,<sup>46</sup> Hiroki Yabe,<sup>47</sup> Tomoaki Fujisaki,<sup>48</sup> Eiichi Morii,<sup>49</sup> Morishige Takeshita,<sup>50</sup> Masakazu Sato,<sup>51</sup> Kazuyoshi Saito,<sup>52</sup> Kiyoshi Matsui,<sup>53</sup> Yasuhiko Tomita,<sup>54</sup> Hiroshi Furukawa,<sup>55</sup>  and Shigeto Tohma<sup>55</sup>

Hoshida Y. Arthritis Rheumatol. 2024 Jan 25.

膠原病 Journal Club    2024年5月7日    梅本大地

- 過去30年に渡りRA治療は日進月歩の進化を遂げた.
- 一方, ある種の免疫抑制薬使用(MTX, Tacなど)はリンパ増殖性疾患(LPD)の発症に関連すると報告.
- WHOの分類では, other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disordersに分類される.

- RA罹患自体がリンパ増殖性疾患のリスクとなる.
- RA患者は非RA患者と比較し, 2.0-5.5倍LPDを発症.
- 日本において, RA患者の0.49%がRA関連のLPDを発症.
- MTX-LPDであれば休薬のみで縮小することも多い.
- 50%以上の症例はMTX休薬のみで自然寛解を達成するが, 寛解後に33%で再燃する.

- RA-LPDは様々なetiologyを有するヘテロな疾患
- RA原疾患の活動性に関連.  
慢性炎症の結果として発症する病態
- RA治療による免疫抑制/調整に関連.  
時にEBウイルスの再活性化に由来する病態
- RA-LPD発症後の適切なRA治療は確立されていない

## 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

### Lymphoproliferative disorder

**Rituximab is conditionally recommended over other DMARDs for patients who have a previous lymphoproliferative disorder for which rituximab is an approved treatment and who have moderate-to-high disease activity:** Rituximab is preferred over other DMARDs, regardless of previous DMARD experience, because it would not be expected to increase the risk of recurrence or worsening of these lymphoproliferative disorders. The recommendation is conditional because of the very low-certainty evidence supporting this PICO question.

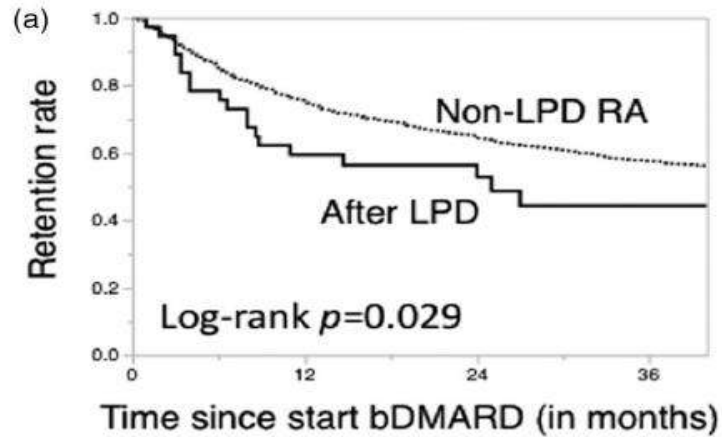
LPDを有するRA治療においては、**RTXを選択することを推奨**  
ただし質の高いエビデンスはない

## 本邦での既報

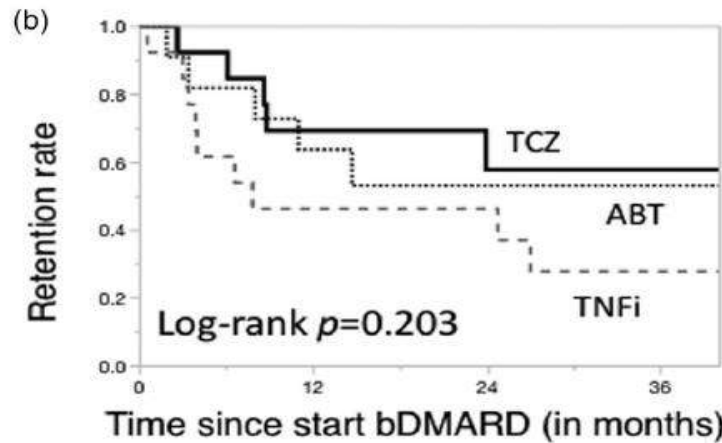
### Clinical aspects in patients with rheumatoid arthritis complicated with lymphoproliferative disorders without regression after methotrexate withdrawal and treatment for arthritis after regression of lymphoproliferative disorders

Kazuhiisa Nakano<sup>a</sup>, Kazuyoshi Saito<sup>a,b</sup>, Aya Nawata<sup>a,c</sup>, Kentaro Hanami<sup>a</sup>, Satoshi Kubo<sup>a</sup>, Ippei Miyagawa<sup>a</sup>, Yoshihisa Fujino<sup>d</sup>, Shingo Nakayamada<sup>a</sup> and Yoshiya Tanaka<sup>a</sup>

<sup>a</sup>The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Fukuoka, Japan; <sup>b</sup>Department of Internal Medicine, Tobata General Hospital, Kitakyushu, Fukuoka, Japan; <sup>c</sup>Department of Pathology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Fukuoka, Japan; <sup>d</sup>Department of Environmental Epidemiology, Institute of Industrial Ecological Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Fukuoka, Japan



|           | 0    | 12   | 24  | 36  |
|-----------|------|------|-----|-----|
| Non-LPD   | 1666 | 1240 | 836 | 585 |
| After-LPD | 38   | 22   | 16  | 9   |



|      | 0  | 12 | 24 | 36 |
|------|----|----|----|----|
| TCZ  | 14 | 10 | 5  | 3  |
| ABT  | 11 | 7  | 5  | 5  |
| TNFi | 13 | 7  | 6  | 3  |

- RA-LPD51例  
(26例:MTX休薬のみで寛解, 25例:寛解せず)

- 非寛解例ではDLBCL76%.

2年生存率は寛解 95.8% vs 非寛解 71%

- LPD寛解後 38例でbDMARD導入

- bDMARDsの1年後継続投与率

TNFi 46%, ABT 64%, TCZ69%であった

- 非LPD例と比較しbDMARDs継続率は低いが、  
TCZ, ABTはTNFiと比べると継続率が高かった。

## 本論文の目的

- RA-LPDの臨床/病理学的特徴を非RAのLPDと比較する
- RA治療の進歩とともにRA-LPDの特徴が変化しているか調べる
- RA-LPDを発症した後のRA治療は何が適切か調べる

## Study design

- 1999年1月～2021年3月までの期間
- 単国籍(日本), 多施設(53施設)
- 2010年ACR基準を満たすRA症例を対象
- 診療録を元にRA-LPD症例を連続して抽出
- 後ろ向きコホート
- 大阪南医療センター/岸和田市立病院に入院したRA関連でないLPD症例を対照群に組み入れた



## データ収集

- 性別/年齢
  - LPD発症年齢
  - RAの罹病/治療期間/治療内容
  - CRP/LDH/IL-2r
  - LPD発症時のRA活動性
  - LPDの病理/EBER発現あるか
  - 抗RA薬休薬で消退するか/治療を要するか
- RA薬は  
MTX/Tac/CyA/RTX/TNFi/TCZ/ABT/JAK阻  
害薬
  - SASP/BUC/金製剤/ペニシラミン/PSLのみで  
治療されている例は, naïve groupと分類

## Statistical analyses

- Rを用いて解析
- 未調整解析はfisherの正確確率検定, マンホイットニーのU検定を用いた
- 多重ロジスティック回帰分析は  
LPDの自然寛解因子についてはfisherの正確確率検定,  
生存曲線についてはKaplan-Meier法を用いた.  
無再発寛解因子や全生存因子については差分の差分法で解析.
- RA-LPD/非RA-LPDにおける年齢/性別はpropensity scoreマッチングを行った.

## Baseline characteristics

| Characteristic                             | RA関連群              | 対照群                | P value             |
|--|--------------------|--------------------|---------------------|
| Number of cases                            | 752                | 770                |                     |
| Sex (male:female)                          | 1:2.24             | 1:0.82             | <0.001 <sup>a</sup> |
| Age at LPD onset, median (range), y        | 70 (16–90)         | 71 (8–100)         | 0.241 <sup>b</sup>  |
| Age at RA onset, median (range), y         | 56 (6–87)          | –                  | –                   |
| Du: RA-LPD, median (range), mo             | 130 (0.5–781)      | –                  | –                   |
| Du: MTX-LPD, median (range), mo            | 74 (0.3–433)       | –                  | –                   |
| Cumulative dose of MTX, median (range), mg | 2,011 (4–34,500)   | –                  | –                   |
| DAS28-CRP, median (range)                  | 2.69 (0.59–7.30)   | –                  | –                   |
| Remission, n/N (%)                         | 84/206 (40.8)      | –                  | –                   |
| Low, n/N (%)                               | 19/206 (9.2)       | –                  | –                   |
| Moderate, n/N (%)                          | 73/206 (35.4)      | –                  | –                   |
| High, n/N (%)                              | 30/206 (14.6)      | –                  | –                   |
| CRP, median (range), mg/dL                 | 1.43 (0–40.2)      | 0.55 (0–66.65)     | <0.001              |
| LDH, median (range), U/L                   | 251 (99–9,500)     | 218 (71–6,650)     | <0.001              |
| sIL-2R, median (range), U/mL               | 1,280 (120–34,247) | 1,311 (165–92,565) | 0.974               |
| EBER-1 positive, n (%)                     | 315 (51.8)         | 79 (10.7)          | <0.001              |
| Stage I and II, n/N (%)                    | 316/660 (47.9)     | 336/734 (45.8)     | 0.452               |
| T-effect CR and SR, n/N (%)                | 575/690 (83.3)     | 405/607 (66.7)     | <0.001              |
| 5y-PregFS rate, %                          | 63.8               | –                  | –                   |
| 5y-OS rate, %                              | 86.3               | 70.2               | <0.001              |

## RA-LPD 752例, 非RA-LPD 770例

- 男女比 1:2.24 vs 1:0.82
- CRP 1.43 vs 0.55
- LDH 251 vs 218
- 5年OS 86.3% vs 70.2%
- ➔女性, CRP/LDH高値, 5y生存率が良い
- RA発症 56歳, LPD発症70歳
- MTX内服期間 74ヵ月(0.3-433)
- DAS28-CRP 2.69(0.59-7.30)

# Results

|                        | RA関連群      | 対照群        | P値     |
|------------------------|------------|------------|--------|
| Histology, n (%)       |            |            |        |
| B cell phenotype       | 579 (80.5) | 625 (84.5) | 0.053  |
| DLBCL                  | 388 (51.9) | 361 (47.0) | 0.057  |
| MALToma                | 47 (6.3)   | 71 (9.2)   | 0.035  |
| P-LPD                  | 46 (6.1)   | 0 (0)      | <0.001 |
| FL                     | 32 (4.3)   | 106 (13.8) | <0.001 |
| HL-like lesion         | 14 (1.9)   | 0 (0)      | <0.001 |
| EBVMCU                 | 10 (1.3)   | 0 (0)      | 0.001  |
| Mantle                 | 6 (0.8)    | 15 (2.0)   | 0.077  |
| IVL                    | 6 (0.8)    | 6 (0.8)    | >0.99  |
| DLBCL (older patients) | 5 (0.7)    | 1 (0.1)    | 0.119  |
| Burkitt                | 4 (0.5)    | 8 (1.0)    | 0.386  |
| PBL                    | 4 (0.5)    | 5 (0.7)    | >0.99  |
| T cell phenotype       | 41 (5.7)   | 62 (8.4)   | 0.052  |
| AITL                   | 17 (2.3)   | 2 (0.3)    | <0.001 |
| PTCL                   | 10 (1.3)   | 25 (3.3)   | 0.016  |
| ALCL                   | 8 (1.1)    | 21 (2.7)   | 0.023  |
| ATLL                   | 1 (0.1)    | 26 (3.4)   | <0.001 |
| NKTCL                  | 7 (0.9)    | 8 (1.0)    | 1.000  |
| HL                     | 92 (12.3)  | 46 (6.0)   | <0.001 |
| Primary site, n (%)    |            |            |        |
| LN                     | 312 (42.9) | 349 (46.7) | 0.157  |
| Extranodal             | 415 (57.1) | 396 (53.2) |        |
| Oral cavity            | 57 (7.8)   | 22 (2.9)   | <0.001 |
| Pharynx                | 56 (7.7)   | 28 (3.7)   | 0.001  |
| Lung                   | 48 (6.6)   | 17 (2.3)   | <0.001 |
| Skin                   | 43 (5.9)   | 33 (4.4)   | 0.197  |
| Stomach                | 43 (5.9)   | 81 (10.8)  | <0.001 |
| Parotid gland          | 16 (2.2)   | 6 (0.8)    | 0.031  |
| Small intestine        | 15 (2.1)   | 17 (2.3)   | 0.859  |
| Orbit                  | 14 (1.9)   | 5 (0.7)    | 0.038  |
| Thyroid gland          | 12 (1.7)   | 8 (1.1)    | 0.374  |
| Liver                  | 10 (1.4)   | 7 (0.9)    | 0.473  |
| Breast                 | 9 (1.2)    | 5 (0.7)    | 0.293  |
| Nasal cavity           | 8 (1.1)    | 16 (2.1)   | 0.149  |
| Brain                  | 7 (1.0)    | 29 (3.9)   | <0.001 |
| Large intestine        | 6 (0.8)    | 23 (3.1)   | 0.002  |
| Submandibular gland    | 6 (0.8)    | 3 (0.4)    | 0.336  |
| Duodenum               | 4 (0.6)    | 16 (2.1)   | 0.011  |
| Mediastinum            | 3 (0.4)    | 12 (1.6)   | 0.035  |

## 組織像

## 組織学的所見

- B細胞性リンパ腫 80.5% vs 84.5%
- EBER-1陽性 51.8% vs 10.7%
- DLBCLが51.9%で最多

Hodgkins, MALToma, polymorphic LPD, follicular lymphomaと続く

## 原発巣

- 節性 42.9% vs 節外性 57.1%
- 節外病変には

口腔内(7.8%), 咽頭, 肺, 皮膚, 胃と続く

## 原発巣

# Results

Naïve群  
57例

MTXのみ  
418例

MTX+TNFi  
108例

MTX+Tac  
75例

|                                      |                            |                                     |                                   |                              |
|--------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Sex (male:female)                    | <u>1:3.38</u>              | 1:2.07                              | 1:2.72                            | 1:1.88                       |
| Age at LPD onset, median (range), y  | 72 (31-90)                 | 70 (16-90) <sup>a</sup>             | 68 (35-86) <sup>b</sup>           | 72.5 (43-87) <sup>a,b</sup>  |
| CRP, median (range), mg/dL           | <u>1.99 (0.02-28)</u>      | 1.3 (0-40.2)                        | 1.87 (0.01-29.07)                 | 1.58 (0.04-27.96)            |
| sIL-2R, median (range), U/mL         | 1,210 (120-29,800)         | 1,310 (160-34,247)                  | 1,301 (209-11,400)                | 1,208 (181-14,700)           |
| Primary site, n (%)                  |                            |                                     |                                   |                              |
| Nodal                                | 17 (29.8) <sup>a</sup>     | 176 (42.1)                          | 52 (49.1) <sup>a</sup>            | 26 (34.7)                    |
| Oral cavity                          | 0 (0) <sup>b</sup>         | <u>35 (8.4)<sup>b</sup></u>         | 8 (7.5)                           | 6 (8.0)                      |
| Pharynx                              | 2 (3.5)                    | 29 (6.9) <sup>a</sup>               | 7 (6.6)                           | <u>11 (14.7)<sup>a</sup></u> |
| Lung                                 | 3 (5.3)                    | 35 (8.4) <sup>a</sup>               | 6 (5.7)                           | <u>1 (1.3)<sup>a</sup></u>   |
| Stomach                              | 9 (15.8) <sup>a,b</sup>    | <u>21 (5.0)<sup>b</sup></u>         | 4 (3.8) <sup>a</sup>              | 6 (8.0)                      |
| Parotid gland                        | 2 (3.5)                    | 7 (1.7) <sup>a</sup>                | 2 (1.9)                           | <u>3 (4.0)<sup>a</sup></u>   |
| Orbit                                | <u>4 (7.0)<sup>a</sup></u> | 5 (1.2)                             | 3 (2.8)                           | -                            |
| Histology, n (%)                     |                            |                                     |                                   |                              |
| B cell phenotype                     | 50 (87.7)                  | 321 (76.8)                          | 80 (76.2)                         | 54 (72.0)                    |
| DLBCL                                | 28 (49.1)                  | 223 (53.3)                          | 51 (47.2)                         | 38 (50.7)                    |
| MALToma                              | 8 (14.0) <sup>a</sup>      | <u>23 (5.5)<sup>a</sup></u>         | 9 (8.3)                           | 2 (2.7)                      |
| P-LPD                                | -                          | 25 (6.0)                            | 6 (5.6)                           | 7 (9.3)                      |
| FL                                   | 7 (12.3) <sup>b</sup>      | 21 (5.0) <sup>a,b</sup>             | <u>0 (0)<sup>a,b</sup></u>        | 2 (2.7)                      |
| HL-like lesion                       | - <sup>a</sup>             | 4 (1.0) <sup>b</sup>                | 8 (7.4) <sup>a,b</sup>            | -                            |
| T cell phenotype                     | 1 (1.8)                    | 23 (5.5)                            | 4 (3.8)                           | 5 (6.7)                      |
| ALCL                                 | -                          | 3 (0.7) <sup>a</sup>                | -                                 | <u>3 (4.0)<sup>a</sup></u>   |
| AITL                                 | -                          | 12 (2.9)                            | 2 (1.9)                           | -                            |
| HL                                   | 4 (7.0) <sup>a</sup>       | 49 (11.7)                           | <u>20 (18.5)</u>                  | 11 (14.7)                    |
| EBER-1 positive, n/N (%)             | 7/38 (18.4) <sup>b</sup>   | <u>164/326 (50.3)<sup>a,b</sup></u> | <u>60/92 (65.2)<sup>a,b</sup></u> | 41/69 (59.4) <sup>b</sup>    |
| Reg positive, % (n/N)                | -                          | 80.6 (200/248)                      | 82.5 (66/80)                      | 90.9 (40/44)                 |
| Regrowth positive after Reg, % (n/N) | -                          | 34.1 (63/185)                       | 37.5 (24/64)                      | 18.9 (7/37)                  |
| 5y-PregFS rate, %                    | -                          | 60.8                                | 55.8                              | 70.7                         |
| 5y-PFS rate, %                       | 70.6                       | 69.5                                | 64.8                              | 60.5                         |
| 5y-OS rate, %                        | 79.6                       | 88.1                                | 87.1                              | 86.8                         |

## Naïve群

女性, CRP ↑, 眼窩 ↑, 節性 ↓  
→ RA自体に関連したLPDの特徴

## MTX(治療なしと比較)

口腔原発 ↑, EBER陽性 ↑  
胃・眼窩原発 ↓, MALToma ↓  
→ MTX-LPDの特徴

## MTX+TNFi (MTX単独と比較)

Hodgkin ↑, EBER陽性 ↑  
濾胞性リンパ腫 ↓

## MTX+Tac (MTX単独と比較)

咽頭 ↑, 耳下腺 ↑, ALCL ↑  
肺原発 ↓

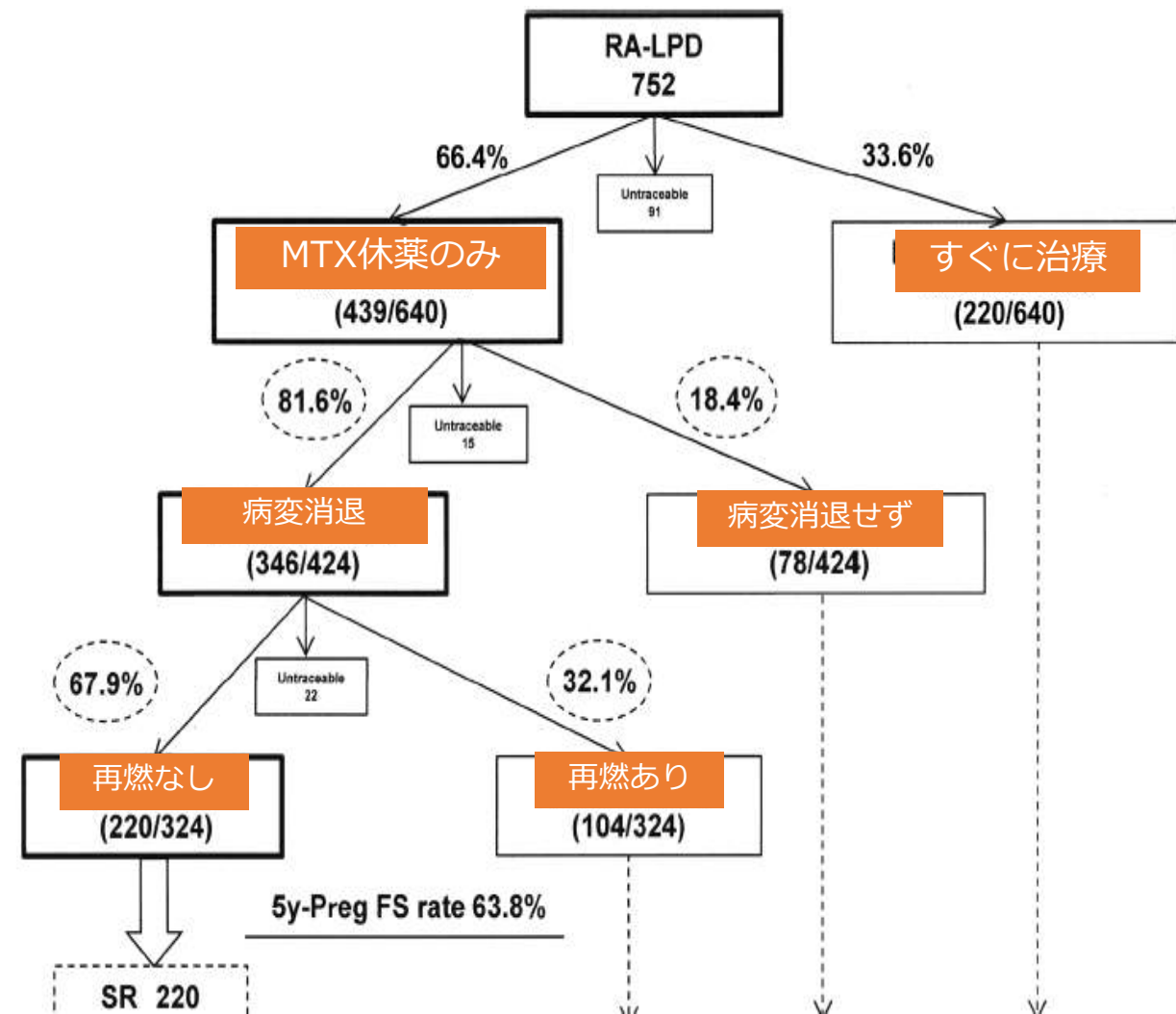


## LPD発症の年代での比較

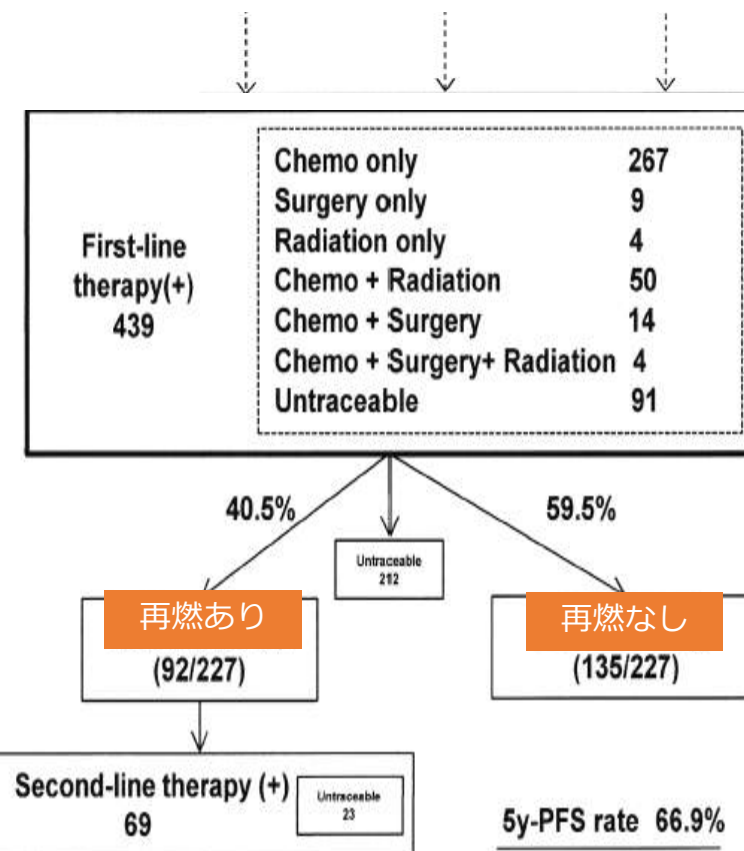
|  | -2009年に<br>発症132例  | 10-21年に<br>発症620例  | P値     |
|--|--------------------|--------------------|--------|
| Sex, male:female                           | 1:3.13             | 1:2.1              | 0.078  |
| Age at RA onset, median (range), y         | 51 (6-80)          | 57 (11-87)         | <0.001 |
| Age at LPD onset, median (range), y        | 66 (31-87)         | 70.5 (16-90)       | <0.001 |
| Naïve, n (%)                               | 34 (25.8)          | 23 (3.7)           | <0.001 |
| MTX, n (%)                                 | 96 (72.7)          | 585 (94.2)         | <0.001 |
| TAC, n (%)                                 | 8 (6.1)            | 113 (18.2)         | <0.001 |
| TNFi, n (%)                                | 17 (12.9)          | 113 (18.2)         | 0.035  |
| TCZ, n (%)                                 | 2 (1.5)            | 28 (4.5)           | 0.142  |
| ABT, n (%)                                 | 0 (0)              | 31 (5.0)           | 0.005  |
| JAKi, n (%)                                | 0 (0)              | 6 (1.0)            | 0.593  |
| Dose of MTX, median (range), mg/wk         | 6 (2-15)           | 8 (1-18)           | <0.001 |
| Cumulative dose of MTX, median (range), mg | 1,372 (33-8,897)   | 2,112 (4-34,500)   | 0.009  |
| CRP, median (range), mg/dL                 | 1.29 (0.01-40.2)   | 1.46 (0-29.07)     | 0.587  |
| LDH, median (range), U/L                   | 261 (135-9,500)    | 249 (99-3,365)     | 0.009  |
| sIL-2R, median (range), U/mL               | 1,460 (120-23,583) | 1,270 (168-34,247) | 0.644  |
| DAS28-CRP, median (range)                  | 3.15 (1.04-7.3)    | 2.67 (0.59-7.12)   | 0.056  |
| Reg positive, n/N (%)                      | 30/36 (83.3)       | 316/388 (81.4)     | >0.99  |
| Regrowth positive after Reg, n/N (%)       | 15/27 (57.7)       | 89/297(30.0)       | 0.007  |
| EBER-1 positive, n/N (%)                   | 31/89 (34.8)       | 284/519 (54.7)     | 0.001  |
| 5y-OS rate, %                              | 88.8               | 85.9               | 0.353  |

- RA-LPD発症 66歳 vs 70.5歳
- EBER陽性 34.8% vs 54.7%
- 2010-21年発症では  
P-LPD ↑, NKT細胞性 ↓, MALToma ↓

## LPD発症後の経過



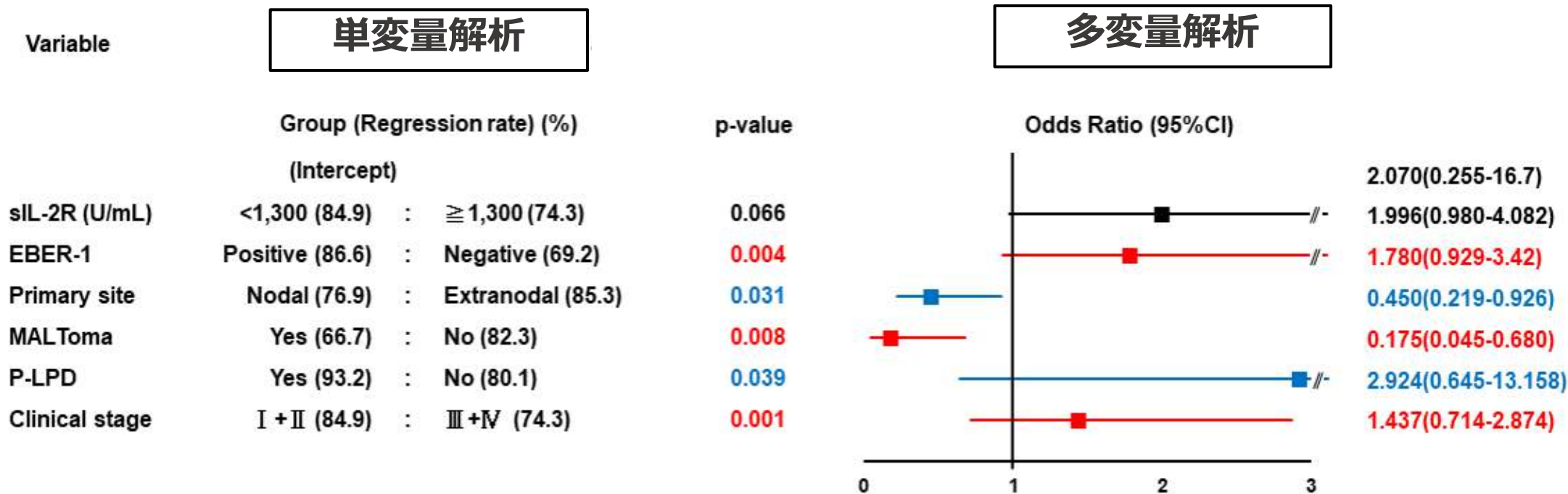
|             |     |
|-------------|-----|
| CR          | 345 |
| PR          | 11  |
| SD          | 10  |
| PD          | 95  |
| Untraceable | 71  |



|         |      |
|---------|------|
| 生存      | 570例 |
| リンパ腫で死亡 | 93例  |
| 併存疾患で死亡 | 47例  |
| 不明      | 42例  |

5y-OS rate 86.3%

## MTX休薬のみで自然寛解する因子の解析

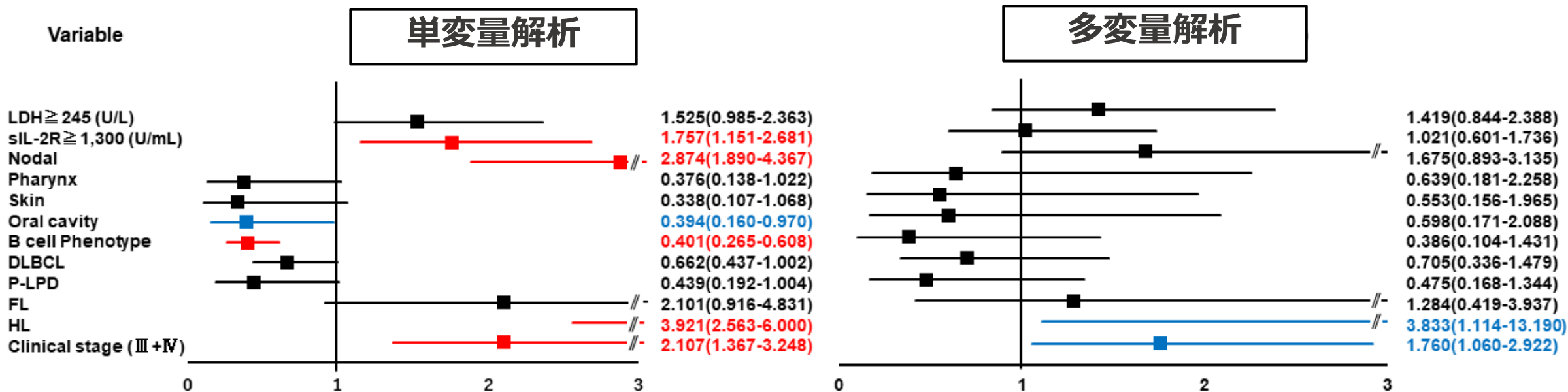


EBER陽性, stage I - II, 節外発症,  
MALToma以外の病理, P-LPD  
が自然寛解しやすい因子

節外発症, MALToma以外の病理  
が自然寛解しやすい因子



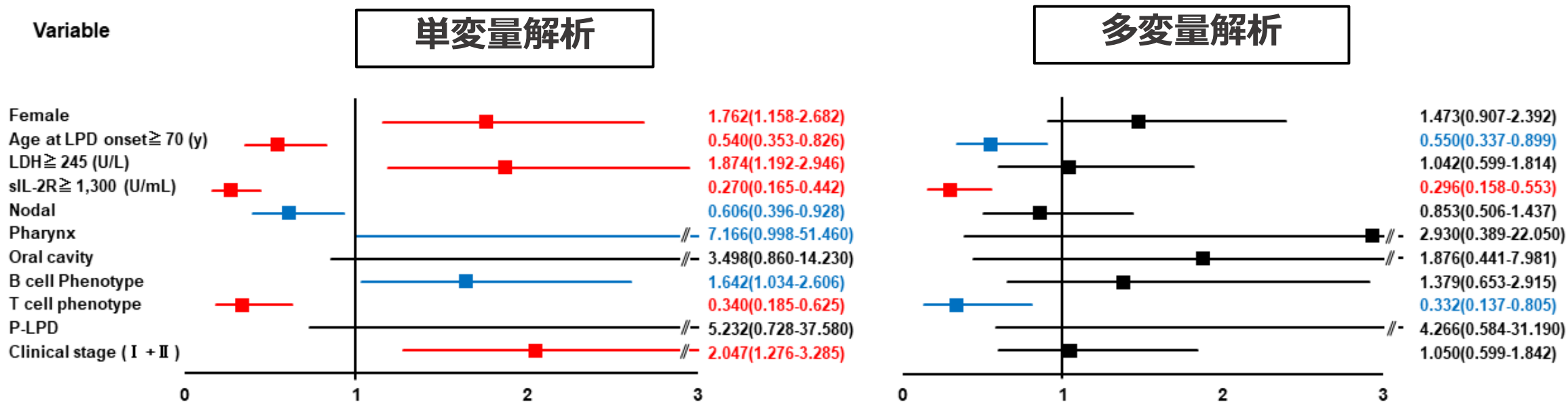
## 自然寛解後に再増悪する因子の解析



IL-2r  $\geq$  1300, 節性発症,  
Hodgkinリンパ腫, stage III-IV  
が再増悪しやすい因子

Hodgkinリンパ腫, stage III-IV  
が再増悪しやすい因子

## 5年全生存を達成しやすい因子の解析



女性,  $\leq 70$ 歳での発症, IL-2r  $\leq 1300$ ,  
LDH  $\geq 245$ , 節外性の発症, B細胞性, 非T細胞性  
であることが生存しやすい因子

$\leq 70$ 歳での発症, IL-2r  $\leq 1300$ , 非T細胞性  
であることが生存しやすい因子

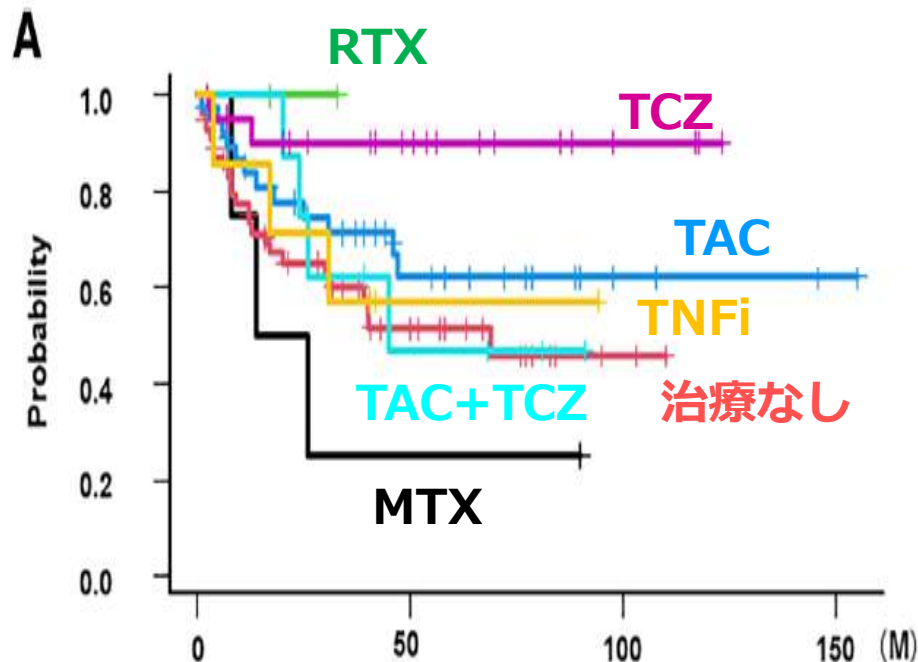
## 自然寛解後にLPDが再発, 組織型が変化していた8例

**Table 4.** Summary of eight patients who developed different histologic subtypes after RA-LPD regression or remission\*

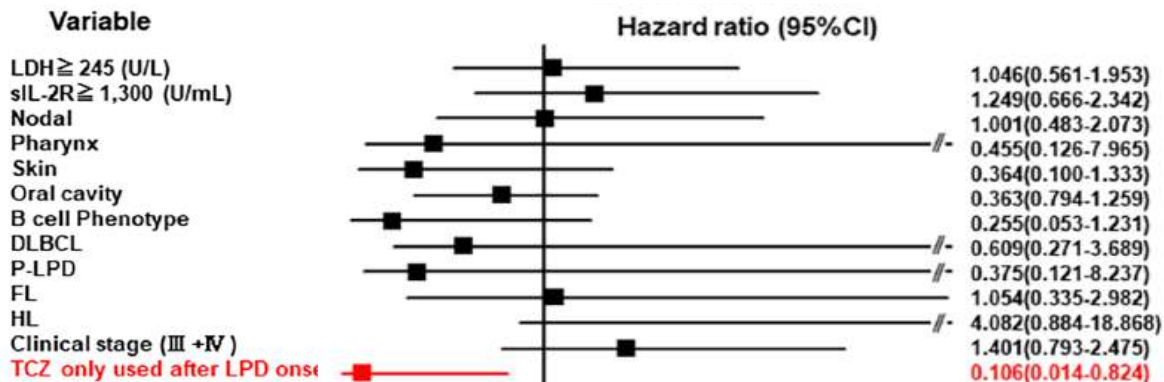
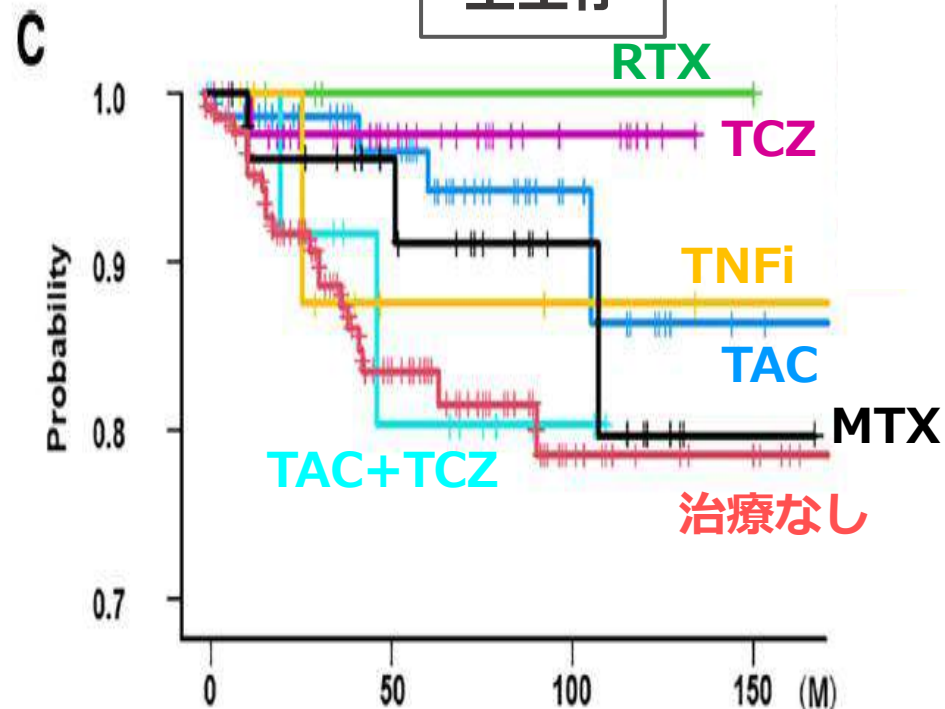
| No. | Sex    | Age at first LPD onset, y | Therapy for RA after first LPD onset | Periods from primary LPD to secondary LPD, mo | First LPD/secondary LPD |                           |                   |  | Follow-up periods, mo | Outcome |
|-----|--------|---------------------------|--------------------------------------|---|-------------------------|---------------------------|-------------------|--|-----------------------|---------|
|     |        |                           |                                      |   | Histology               | Primary site              | EBER-1            | Therapy for LPD                                    |                       |         |
| 1   | Female | 76                        | MTX (30mo, 1,002 mg)                 | 39  | EBVMCU/HL               | Skin/axillary LN          | Positive/positive | Watching/A-AVD                                     | 76                    | Alive   |
| 2   | Female | 77                        | None                                 | 9   | AITL/HL                 | Cervical LN/LN            | Positive/positive | Watching/ABVD                                      | 55                    | DT      |
| 3   | Female | 66                        | None                                 | 77  | AITL/DLBCL              | Cervical LN/systemic LN   | Negative/positive | CHOP/surgery; DEVIC                                | 92                    | DT      |
| 4   | Male   | 68                        | TAC                                  | 5   | HL-like lesion/DLBCL    | Cervical LN/cervical LN   | Positive/positive | Watching/R-CHOP; R-DEVIC                           | 35                    | DT      |
| 5   | Female | 57                        | MTX (4mo, 129 mg)                    | 17  | FL/DLBCL                | Abdominal LN/abdominal LN | Negative/negative | RTX only/R-GDP; RT 30 Gy                           | 109                   | DT      |
| 6   | Male   | 63                        | None                                 | 10  | P-LPD/mantle            | Axillary LN/cervical LN   | Positive/negative | Watching/R-CHOP; R-hyper-CVAD/MA                   | 17                    | DT      |
| 7   | Female | 60                        | TAC                                  | 20  | HL/TRBCL                | Inguinal LN/inguinal LN   | Positive/positive | Watching/R-CHOP                                    | 71                    | Alive   |
| 8   | Female | 69                        | None                                 | 31  | DLBCL/MALToma           | Stomach/stomach           | Negative/negative | Watching/eradication of <i>Helicobacter pylori</i> | 157                   | Alive   |

組織型が変化した例で  
6/8例が死亡

無増悪生存期間



全生存



多変量解析

LPD発症後のRA薬が  
**TCZ単剤**であることが  
 自然寛解を維持する因子だった

# Discussion

- RA-LPDでは, EBER-1, HL, P-LPDの増加といった病理像
- 1999-2021年に至るまで観察. RA治療が変遷する中でLPDの臨床特徴も変化してきている.
- EBER-1陽性となる割合はnaïve群(18.4%), MTX群(50.3%), MTX+TNFi群(65.2%)であった
- MTXとTNFiはシナジー的に作用してEBVの再活性をより来しやすくしている可能性がある
- MTX+TNFi, MTX+Tac群はそれぞれMTX単独群とは異なるLPDの組織型/表現型を呈することが分かった

- RA-LPD後のRA治療は未確立である。  
本論文ではTCZの単独投与が寛解維持に貢献する因子と同定
- 先行研究でもRA-LPDに対するTCZ治療は継続率が高いことが報告。
- TCZは膜貫通型/可溶性IL-6受容体を阻害することでシグナル伝達を阻害。
- DLBCL等B細胞性リンパ腫では、腫瘍増殖にIL-6のシグナル伝達が関与していると報告。IL-6阻害により寛解後の腫瘍再燃を抑制しているのかもしれない。

## Limitation

- RTXについては本邦で保険適応がなく、統計解析に十分な数の症例数がなかった。
- RA自体に由来するLPDとMTX等の治療関連のLPDを厳密に区別するのは難しい
- Naïve群は症例数が少なかった
- RA治療の組み合わせは多岐にわたり、すべての組み合わせでのLPD発症リスクを検証できたわけではない。