

発刊に寄せて

医原性免疫不全関連あるいは免疫抑制薬関連リンパ腫・リンパ増殖性疾患の診断と管理の手引きが刊行された。日本リウマチ学会，日本血液学会，日本病理学会の3学会合同のワーキンググループによって議論が重ねられ，ここに発刊の運びとなった。メトトレキサート（MTX）を中心とする免疫抑制薬などの治療中に関節リウマチ患者に発症するリンパ腫・リンパ増殖性疾患は，1990年代には認識されていたが，2002年フランスからのコホート研究，2006年日本からの病理学的検討などを受けて世界的にも徐々にではあるが注目されていた病態である。日本においては，1999年に関節リウマチにMTXが薬事承認されてから長期観察例の累積が進み，2011年にはMTXの投与上限が週8 mgから16 mgに引き上げられたこともあって，MTX投与中のリンパ腫・リンパ増殖性疾患の増加に関する懸念が高まっていた。このような状況のなかで，2016年MTX診療ガイドラインの改訂を受けて，次の改訂に向けた検討の必要性が叫ばれた。2017年日本リウマチ学会は，当時の山本一彦理事長のご判断で，学会としてこの課題を取り上げ，実態調査のため疫学・薬剤安全性小委員会の委員長であった針谷正祥先生のもと活発な研究調査活動が展開された。また，MTX診療ガイドライン策定小委員会の意見を踏まえ，日本リウマチ学会に加えてこの課題に直接関連する日本血液学会，日本病理学会との意見交換会を開催してコンセンサスを形成することとなった。この意見交換会の中心的メンバーとして日本リウマチ学会から東海大学の鈴木康夫先生が推薦され，粘り強く3学会のコンセンサス作りに奔走された。実に5年の歳月を要した一大事業は，ここに完成した。この活動を発足時から主導してくださった東海大学の鈴木康夫名誉教授はじめ3学会から推薦された委員の先生方のご尽力に，改めて心より感謝を申し上げたい。

個人的には，埼玉医科大学総合医療センター第2内科教授としてリウマチ・膠原病，血液疾患，感染症を診療している立場から，教室の得平道英君などとともに臨床現場で経験を重ねるなかで，リンパ腫をご専門としていた同センター病理部の田丸淳一教授，大阪大学医学部病態病理学の青笹克之教授などと，当時としては相当規模の76例の病理学的解析を行った。それから20年近い歳月の後に，この素晴らしい成果に接した喜びと感慨はとても大きい。

この手引きが関節リウマチ診療の現場で活用され，患者さん，リウマチ医，そして関連する医療従事者や，行政，社会に有用な情報となることを祈念する。同時に，英語版の出版などを通して，日本からのエビデンスとしてグローバルにも情報発信していただくことを期待して刊行の言葉としたい。

2022年5月

一般社団法人日本リウマチ学会 理事長
埼玉医科大学 副学長
慶應義塾大学 名誉教授
竹内 勤

発刊に寄せて

「関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患の診断と管理の手引き」が、日本血液学会、日本リウマチ学会、日本病理学会の3学会合同ワーキンググループでの作業を経て、発刊の運びとなった。1990年代半ばに米国より関節リウマチに対して長期にわたり低用量メトトレキサートによる治療を受けた患者でHodgkin病やそれに類似したリンパ増殖性疾患が生じ、そのうち少なくとも一部の患者がメトトレキサートの中止のみによって病変が縮小・消失することが報告された。その後、同様の報告が続き、2001年に発表された造血器腫瘍のWHO分類にメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患（MTX-LPD）として記載された。最新のWHO分類（2017年版）では、移植関連のものを除く医原性の免疫不全に関連したリンパ増殖性疾患を総称して、「その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患（OIHA-LPD）」という病名が用いられている。造血器腫瘍の診療に携わる諸先生方の日常の診療でもこの病名に出会う機会が増えてきたのではないかと思われる。

関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患は、病理組織型も臨床像も多様である。通常、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）は、無治療で放置すると、あるいは多剤併用化学療法が奏効しないと致命的な経過をたどるが、関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患としてのDLBCLの患者の少なくとも一部は、メトトレキサートなどの免疫抑制薬の中止のみで病変が消失し、その後、再発しない。一方で、同じ関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患でも、通常の悪性リンパ腫と同様に化学療法を必要とする場合や、化学療法を行っても治療抵抗性となって不幸な転帰をたどることもある。このため、関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患は、血液内科医にとって診断や治療方針の決定に際して通常の悪性リンパ腫とは異なる考え方で対応する必要がある。また、本疾患に対しては血液内科医だけでなく、リウマチ治療の専門家、病理医と協働して診療にあたることが不可欠である。

関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患は、患者数も少なく、かつ診療が多領域にまたがっているため、エビデンスの蓄積が難しいテーマであるが、これまで本疾患についてわが国から臨床・病理の両面で数多くの研究が報告され、病態解明に寄与してきた。今回の手引きでも、これらのわが国で行われた研究が礎となっている。本書が関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患の患者の診療にあたる医師の指針となり、これまでの研究成果が患者の診療に還元されることを確信している。そして、今後も3学会が協働で未解決の問題が少なくない本疾患の病態解明をさらに進めていくことを期待する。

2022年5月

一般社団法人日本血液学会 理事長
近畿大学 副学長・医学部長
血液・膠原病内科 主任教授
松村 到

発刊に寄せて

医原性免疫不全関連あるいは免疫抑制薬関連リンパ腫・リンパ増殖性疾患の診断と管理の手引きが、日本病理学会、日本リウマチ学会、日本血液学会の3学会合同の作業により発刊の運びとなった。このことは、本疾患単位において、病理医、リウマチ医、血液内科医が、共通認識をもち、対処することの必要性の現れである。

日本の一般的な病理医がこの疾患単位を認識しはじめたのは、2001年のWHO分類に、メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患（MTX-LPD）と明記されたことによるものが大きい。その後MTX以外の関与も考えられることから、2008年のWHO分類第4版では、その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患（OIIA-LPD）と名称が変更された。この疾患単位のなかには、①反応性に近いもの、②明らかに悪性リンパ腫としかいえないもの、①と②の間のもが含まれている。さらに、病態にEBV（Epstein-Barr ウイルス）の関与のあるものとないものがあり、悪性リンパ腫の診断が元来複雑で多岐にわたることも加味され、病理医の理解を複雑にしている。しかしながら、本疾患単位が認識されるにつれ、疾患数は急激に増加していることも事実である。また、明らかに悪性リンパ腫の診断と思われる症例でも、休薬により改善する例があることも明らかとなってきた。そのため現実の診断としては、病理診断名の後にかっこ付けでOIIA-LPDを明記することが望まれる。具体的にはmalignant lymphoma diffuse large B-cell type（OIIA-LPD）などと記載することが肝要で、そのことによって、リウマチ医、血液内科医と相互理解のうえ、疾患に対応できると考えられる。

今回のこの手引きが、リウマチ医、血液内科医、病理医にとって、相互理解を深め、治療方針決定のための重要な指針となることが期待できるものとし、病理学会からの序文の言葉としたい。

2022年5月

一般社団法人日本病理学会 理事長
九州大学大学院医学研究院 形態機能病理 教授
小田義直