

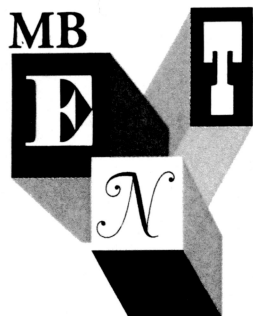
AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

ENTONI (2012.12) 148号:52～58.

【唾液腺腫瘍-診療所で可能な鑑別診断-】
悪性リンパ腫、MTX関連リンパ増殖性疾患

岸部 幹, 原湊保明



◆特集・唾液腺腫瘍—診療所で可能な鑑別診断—

悪性リンパ腫, MTX 関連 リンパ増殖性疾患

岸部 幹*¹ 原渕保明*²

Abstract 悪性リンパ腫は、ワルダイエル扁桃輪原発が最も多いが唾液腺原発も少なくはない。唾液腺には上皮性腫瘍も発生し、治療方針も上皮性腫瘍とは大きく異なるために鑑別が必要となる。唾液腺原発悪性リンパ腫の組織型としては、粘膜関連リンパ組織リンパ腫(MALT(mucosa-associated lymphoid tissue)リンパ腫)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma ; DLBCL)が多い。MALT リンパ腫は、シェーグレン症候群を背景に発生することが多い。また、近年報告が増えているリンパ腫として、慢性関節リウマチなどの自己免疫性疾患に対して主に使用されるメトトレキサートによる MTX 関連リンパ増殖性疾患がある。治療としては、DLBCL は、化学療法、照射が選択され、MALT リンパ腫では手術や照射といった局所療法が主体であり、MTX 関連リンパ増殖性疾患では、MTX の休薬・減量が第一選択の治療となる。いずれのリンパ腫とも、予後は比較的良好である。

Key words 悪性リンパ腫(malignant lymphoma), MALT リンパ腫(MALT lymphoma), びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma ; DLBCL), MTX 関連リンパ増殖性疾患(methotrexate-associated lymphoproliferative disorders), EB ウイルス(EBV)

はじめに

悪性リンパ腫は、ワルダイエル扁桃輪原発が最も多いが、唾液腺原発の悪性リンパ腫も稀ではなく、治療方針も上皮性腫瘍とは大きく異なるために鑑別が必要となる。本稿では、唾液腺原発の悪性リンパ腫について述べ、唾液腺原発は稀ではあるが、近年報告が増加している MTX 関連リンパ増殖性疾患について述べる。また、診療所で鑑別診断する上でのキーポイントについても最後に概説する。

唾液腺原発悪性リンパ腫

唾液腺原発の悪性リンパ腫は、全唾液腺腫瘍の 2~5% を占める¹⁾。唾液腺原発悪性リンパ腫の発生部位は、約 70% が耳下腺、顎下腺が約 25%、舌下腺や小唾液腺は稀とされる¹⁾。また、唾液腺原

発悪性リンパ腫の組織型としては、当科における唾液腺原発悪性リンパ腫 16 症例の検討では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma ; DLBCL)と粘膜関連リンパ組織リンパ腫(MALT(mucosa-associated lymphoid tissue)リンパ腫)がほぼ同数で、これらで 70% 以上を占める(表 1)。また、他の報告では、MALT リンパ腫が 48% と最多で、次いで DLBCL が 18.5%、濾胞性リンパ腫が 16.7% と報告されている²⁾。

MALT リンパ腫は二次性の慢性炎症によるリンパ組織から発生した低悪性度 B 細胞リンパ腫がその本体である。MALT リンパ腫は 1983 年に Isaacson により初めて提唱された³⁾。唾液腺原発悪性リンパ腫の中では最多で、その多くが自己免疫性疾患、特にシェーグレン症候群の慢性炎症を背景として発症する。したがって、唾液腺原発悪

*¹ Kishibe Kan, 〒 078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1-1-1 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 助教*² Harabuchi Yasuaki, 同科, 教授

表 1. 当科における唾液腺原発悪性リンパ腫の臨床像

		症例数	%
臨床病期	女性	11	69
	男性	5	31
	I	10	63
	II	3	19
	III	2	13
組織型	IV	1	7
	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	7	44
	MALT リンパ腫	5	31
	濾胞リンパ腫	3	19
リンパ形質細胞性リンパ腫	1	6	

性リンパ腫は 60 歳以上の女性に多い傾向がある¹⁾。また、びまん性大細胞型リンパ腫は、頭頸部ではワルダイエル扁桃輪や頸部リンパ節に原発することが多いが唾液腺原発もみられる。50~60 歳代にピークがあり、性差はない。びまん性大細胞型リンパ腫は中等度悪性度に分類され、その 30~40% に Bcl-6 と Ig 遺伝子の相互転座を認める。

1. 臨床像

唾液腺原発の悪性リンパ腫では、腫瘍形成が初発症状のことがほとんどである(図 1-a)。唾液腺に腫瘍形成をみた場合、他の腫瘍性病変と鑑別す

る必要がある。リンパ腫の場合、他の上皮性腫瘍より触診上、比較的柔らかいという特徴がある。また、唾液腺の MALT リンパ腫では、前述したようにシェーグレン症候群を背景に発生することが多い。

2. 病理所見

MALT リンパ腫は、リンパ節外辺縁帯の小リンパ球(メモリー B 細胞)より発生するとされている⁴⁾。MALT リンパ腫の組織学的特徴として、①濾胞辺縁帯の外側にリンパ腫の増殖が認められる傾向があり、②腫瘍細胞の多くは濾胞に似た構成細胞(centrocyte)の形態を示すことが多い、③リンパ腫細胞が上皮腺管とともに lymphoepithelial lesion (LEL) を形成する(図 1-b)、④しばしば形質細胞への分化がみられる、⑤胚中心内にリンパ腫細胞が浸潤し follicular colonization を形成することがあることが挙げられる。CD20 と CD3 の免疫染色を行い B 細胞(CD20 陽性)が優位であること、LEL 内に浸潤しているリンパ球が B 細胞(CD20 陽性)で異型性を伴うこと(図 1-c)が診断の一助となる²⁾。また、DLBCL では、大型異型リンパ球のびまん性増殖像を認め(図 2-a)、

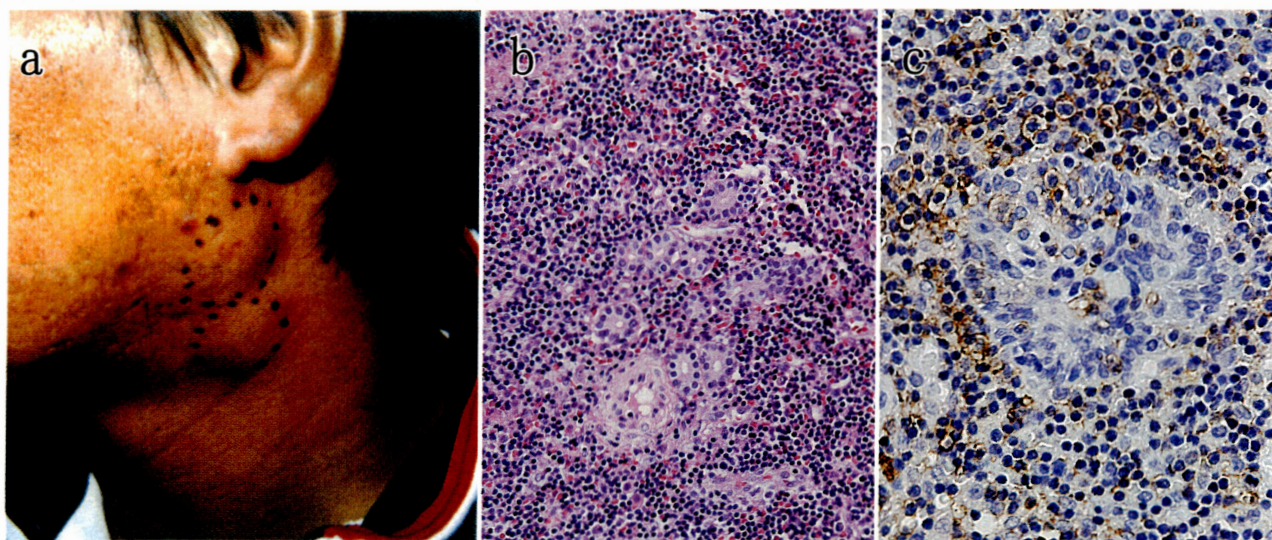


図 1. 耳下腺原発 MALT リンパ腫

- a : 頸部所見. 耳下部から右側頸部にかけて腫瘍を認める
- b : HE 染色. やや大型の異型リンパ球を認め、唾液腺上皮に浸潤、破壊し lymphoepithelial lesion を形成する
- c : CD20 染色. 唾液腺へ浸潤する細胞は CD20 陽性である

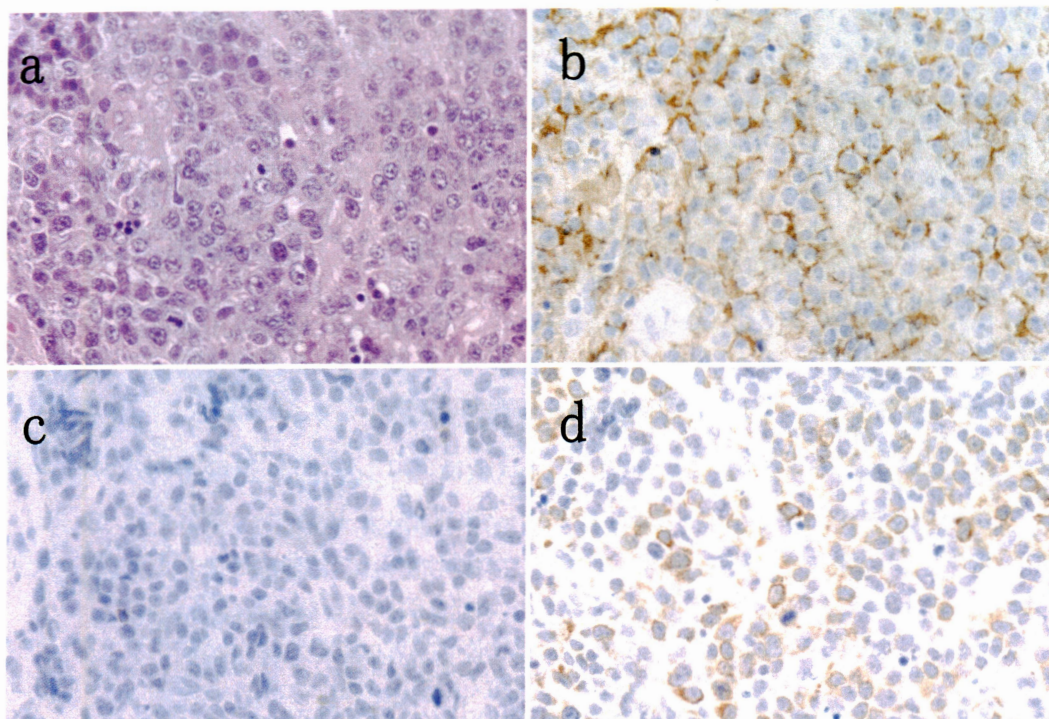


図 2.
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
a : HE 染色. 大型異型リンパ球
のびまん性増殖像を認める
b : CD20 染色. 陽性
c : CD3 染色. 陰性
d : Bcl-6 染色. 陽性

免疫染色では、CD20 陽性(図 2-b)、CD3 陰性(図 2-c)で Bcl-6 も陽性(図 2-d)となることがある。

3. 検査, 診断

DLBCL では、特異的な疾患背景はないが、唾液腺の MALT リンパ腫では、前述したようにシェーグレン症候群を背景に発生することが多い。よって、シェーグレン症候群の患者で、唾液腺がびまん性に腫脹するのではなく結節性に腫瘤形成をきたす場合で、可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) 上昇を認める場合は MALT リンパ腫を念頭に置いて、他の腫瘍性病変と鑑別を進める必要がある。上皮性腫瘍との鑑別では穿刺吸引細胞診は有用である。しかし、上皮性の腫瘍細胞が引けた場合は、上皮性腫瘍と診断されるが、リンパ

球が引けた場合は、炎症なのかリンパ腫なのかは通常の穿刺吸引細胞診では診断がつかない。本疾患を確定する場合は、開放生検を行い、免疫染色を含めた病理組織学的検索が必須である。病期診断としては、画像検査 (FDG-PET, Ga シンチグラフィ、全身の CT など)、消化管内視鏡検査、骨髓穿刺が必要となる。

4. 治療

一般的に、唾液腺の MALT リンパ腫に対しては 30 Gy 程度の放射線治療が用いられる。MALT リンパ腫に対する放射線療法の長期的経過観察の報告では、完全奏効率 99%、10 年無再発率 76%、全生存率 87%であった⁵⁾。シェーグレン症候群を背景として生じる唾液腺 MALT リンパ腫では、

表 2. 当科で経験した MTX 関連リンパ増殖性疾患 6 症例の臨床像

症例	症例 1 ⁽⁴⁾⁽⁵⁾	症例 2 ⁽⁵⁾	症例 3 ⁽⁵⁾	症例 4
年齢	74 歳	72 歳	65 歳	70 歳
女/男比	女性	女性	女性	女性
RA 罹病期間	14 年	9 年	7 年	7 年
MTX 投与期間	78ヶ月 (5~8 mg/week)	95ヶ月 (5~13 mg/week)	119ヶ月 (8 mg/week)	52ヶ月 (6 mg/week)
MTX 総投与量	2436 mg	3684 mg	3910 mg	1248 mg
全身症状	なし	なし	なし	なし
リンパ節腫大	頸部, 肺門	頸部	頸部	頸部
リンパ節外病変	なし	扁桃	なし	なし
組織型	ホジキン様リンパ腫	DLBCL	未検	DLBCL
EBER	+	+	未検	-
予後	MTX 減量後中止して寛解	MTX 中止のみで寛解	MTX 中止のみで寛解	MTX 中止のみで寛解

照射によりさらに唾液分泌の低下を招き著しく QOL を低下させる。よって、近年では照射をせず、ステロイド薬単独や抗 CD20 抗体(リツキシマブ)を用いた治療も選択されうる⁶⁾。放射線療法以外の局所療法としては、診断時の生検をかねた外科的切除も有用であり⁷⁾、この場合、将来の再発に対して放射線療法を残しておけるという利点もある。また、DLBCL では、I～II 期の標準的治療法としては、CHOP 療法 3 クール後、放射線照射を 40 Gy 局所と頸部に追加する。進行期ではリツキシマブも加えた R-CHOP 療法が行われる。

5. 予 後

MALT リンパ腫は、低悪性度リンパ腫に分類され、予後は良好である。放射線感受性も高く、局所療法のみでも長期間の寛解が得られる。ただし、数年を経てから反対側の同じ臓器に再発する傾向があり、また、他の節外臓器に転移をきたす傾向があり注意を要する⁸⁾。また、DLBCL でも、70%以上の寛解率が得られる。

MTX 関連リンパ増殖性疾患

メトトレキサート(methotrexate; MTX)は慢性関節リウマチ(rheumatoid arthritis; RA)を中心とした自己免疫性疾患に対する免疫抑制薬としても使用される⁹⁾。近年、MTX を内服している患者に MTX 関連リンパ増殖性疾患(methotrexate-associated lymphoproliferative disorders;

MTX-LPD)が生じることが明らかとなっている。近年では、MTX 以外の薬剤でも LPD 発生が指摘されたため、2008 年の改訂では本疾患を免疫不全関連リンパ球増殖性疾患(immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders)の亜分類のひとつである他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患(other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders)のひとつとして取り扱っている¹⁰⁾。また、本疾患は 40～50%の症例がリンパ節以外に発生し¹¹⁾、頭頸部の節外性病変も比較的多い¹²⁾。

本疾患症例のうち 40%に組織中に EB ウイルスが同定されることから¹¹⁾、本疾患の発症機序として移植後リンパ球増殖性疾患(post-transplant lymphoproliferative disorders)と同様に、MTX の投与により免疫抑制状態が惹起され EB ウイルス感染リンパ球の増殖が起こるとする考えがある。しかし、MTX など免疫抑制薬自体が、リンパ球増殖に関与するという考えもあり病因は未だ確定していない。

1. 臨床像

MTX-LPD の発生頻度に関する詳細な報告はほとんどないが、RA に対して MTX または tumor necrosis factor 拮抗薬で治療された 101,589 人の患者の中で 479 人(0.47%)がリンパ腫であったとする報告がある¹¹⁾。また、MTX 投与量と MTX-LPD 発症までの期間には相関はみられないとされている¹³⁾。

発生部位としては 40～50%の症例でリンパ節以外に病変を認め¹¹⁾、頭頸部領域では口蓋扁桃や上咽頭、舌、歯肉、鼻腔、甲状腺、唾液腺などが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。当科で経験した頭頸部に発生した本疾患のまとめを表 2¹²⁾に示す。自験例でも、6 例中、扁桃 2 例、鼻腔 1 例と節外性病変を 50%に認めている。唾液腺に病変を認めることは比較的稀であり、筆者らが渉猟し得た限り本邦で 5 例存在した^{16)~19)}。記載がある 4 例すべてが耳下腺であった^{17)~19)}。いずれの症例も主訴が唾液腺腫大で、確定診断のためには組織採取が必要である

症例 5	症例 6
63 歳	73 歳
男性	女性
9 年	25 年
106ヶ月 (6~8 mg/week)	94ヶ月 (6~10.5 mg/week)
2800 mg	3374 mg
なし	なし
なし	頸部
鼻腔	扁桃
NK/T 細胞リンパ腫	ホジキン様リンパ腫
+	+
MTX 中止のみで寛解	MTX 中止のみで寛解

疾患群	感染症	
	流行性耳下腺炎	急性化膿性耳下腺炎
病名		
症状 触診 ステノン管開口部所見 耳下腺圧迫によるステノン管所見 血液検査 穿刺吸引細胞診 合併症 治療	疼痛 緊満性腫脹 発赤 特異的所見なし ムンプスウイルス抗体価↑ 炎症性細胞 髄膜炎, 精巣炎, 難聴 対症療法	疼痛 熱感 発赤 膿流出 白血球↑, アミラーゼ↑ 炎症性細胞, 膿 糖尿病, 免疫低下 抗菌薬, 切開排膿

表 3.
唾液腺腫脹をきたす
疾患の鑑別点

疾患群	自己免疫性疾患		
	シェーグレン症候群	IgG4 関連硬化性疾患	木村氏病
病名			
症状 触診 ステノン管開口部所見 耳下腺圧迫によるステノン管所見 血液検査 穿刺吸引細胞診 合併症 治療	口渇, ドライアイ, 反復性 硬結 特異的所見なし 唾液流出低下 抗 SS-A・SS-B 抗体陽性 炎症性細胞 慢性関節リウマチ, SLE ピロカルピン, 塩酸セピメリン	涙腺, 唾液腺の腫脹, 反復性 石様硬 特異的所見なし 特異的所見なし IgG4↑ リンパ球 自己免疫性肺炎, 胆管炎 ステロイド	痒痒 弾性軟 特異的所見なし 特異的所見なし 好酸球↑, IgE↑, IgE カンジダ抗体 陽性 好酸球 喘息, アトピー, 鼻アレルギー 抗ヒスタミン薬, ステロイド

疾患群	腫瘍		
	上皮性腫瘍	悪性リンパ腫	MTX 関連リンパ増殖性疾患
病名			
症状 触診 ステノン管開口部所見 耳下腺圧迫によるステノン管所見 血液検査 穿刺吸引細胞診 合併症 治療	無痛性腫瘍 弾性硬 特異的所見なし 特異的所見なし 腫瘍マーカー↑ 腫瘍細胞 顔面神経麻痺(悪性の場合) 手術, 放射線治療	無痛性腫瘍 弾性軟 特異的所見なし 特異的所見なし sIL-2R↑, LDH↑ リンパ球 シェーグレン症候群(MALT リンパ腫) 化学療法, 放射線治療, 手術	無痛性腫瘍 弾性軟 特異的所見なし 特異的所見なし sIL-2R↑, LDH↑ リンパ球 関節リウマチ MTX 休薬

疾患群	その他
病名	唾液腺症
症状 触診 ステノン管開口部所見 耳下腺圧迫によるステノン管所見 血液検査 穿刺吸引細胞診 合併症 治療	無痛性, 両側腫脹 びまん性にやわらかい 特異的所見なし 特異的所見なし 特異的所見なし 糖尿病など基礎疾患あり 基礎疾患の治療

が, 記載がある 3 例のうち 2 例が生検¹⁷⁾¹⁸⁾, 1 例が浅葉切除¹⁸⁾であった。また, 顔面神経麻痺の危険性を考慮して生検を行わず MTX の中止のみで経過をみた症例も存在した¹⁹⁾。近年, 唾液腺原発症例の報告が増加しており, 今後, 症例の累積により, 唾液腺原発症例の病態が解明されていくと思

われる。頭頸部以外では消化管, 皮膚, 肺, 肝, 脾, 腎, 骨髄, 軟部組織などの報告がある。

臨床症状は, 発熱, 全身倦怠感, 体重減少, 頸部リンパ節腫脹, 口蓋扁桃などの腫脹が多く, 通常の悪性リンパ腫と共通している。そのため, 問診時の既往歴および免疫抑制薬の服薬状況の確認を怠らないことが重要である。

2. 病理所見

本疾患に特徴的な病理組織像はなく, DLBCL およびホジキンリンパ腫/ホジキン様リンパ腫を合わせて過半数を占めるとされている¹¹⁾¹³⁾。MTX-LPD 48 例の全国調査²⁰⁾²¹⁾では, 80%以上は非ホジキンリンパ腫で, そのほとんどは B 細胞性であり, T 細胞性や natural killer(NK)/T 細胞性

は少なかった。また、ホジキンリンパ腫は10%を占めていた。

3. 検査, 診断

検査所見では、通常の悪性リンパ腫と同様にLDHの上昇, sIL-2R値の上昇が認められることが多い。また、画像所見も通常の悪性リンパ腫同様に症例によって様々であり、特徴的な画像所見は報告されていない。以上より、現時点では、RAなどに対し低用量MTX療法を行っており、関節炎のコントロールが良好な割に発熱、体重減少、リンパ節腫脹、炎症反応高値、LDH上昇、sIL-2R高値を呈する患者で、病理組織学的所見が悪性リンパ腫である場合、EBウイルスの検索を行い、本疾患と確定診断されている。しかしながら、MTX-LPDに関してはまだまだ不明な点も多く、より明確な診断基準が今後必要と思われる。

4. 治療

本疾患は、MTXの服用を中止または減量するだけで寛解するという特徴がある。よって、第一選択としてMTXを中止または減量して2~4週間程度経過観察する。MTXの投与を中止するだけで約1/3の症例が自然寛解し、EBウイルス陽性例では60%、陰性例では40%が自然寛解したとの報告がある¹⁶⁾。症状の改善は中止後2週間以内に認められることが多い¹⁶⁾。MTX中止のみで寛解すればそのまま経過観察し、症状や病変に変化がないようであれば、組織型に応じた化学療法などを検討する。

5. 予後

自験例では、6例全例でMTXを中止するだけで寛解し、再燃を認めていない(表2)。Hoshidaら²⁰⁾は本疾患の5年生存率は58.9%と報告している。MTXを中止しても寛解が得られない症例では予後不良と考えられる。また、Marietteら²²⁾は、MTX中止のみで治療したMTX-LPD 8症例中3例が自然寛解したが、そのうち2症例が12~14ヶ月後に再燃を認めたと報告している。MTXを中止して自然寛解が得られても、その後の再燃もあり得るので厳重な経過観察が必要である。

診療所で可能な鑑別診断

唾液腺腫脹をきたす代表的疾患の鑑別点を表3にまとめる。鑑別疾患として流行性耳下腺炎、急性化膿性耳下腺炎、シェーグレン症候群、IgG4関連硬化性疾患、木村氏病、腫瘍性病変、唾液腺症を鑑別する必要がある。悪性リンパ腫では、触診上、上皮性腫瘍より比較的やわらかく、血液検査ではsIL-2Rの上昇を認める。

おわりに

唾液腺に発生するリンパ腫としてMALTリンパ腫、DLBCLおよび唾液腺に発生するのは稀ではあるが、近年報告が増加しているMTX-LPDについて概説した。これらのリンパ腫の中で、MALTリンパ腫では手術や照射といった局所療法が第一選択であり、MTX-LPDでは、MTXの中止・減量が第一選択である。よって、唾液腺の悪性リンパ腫をみた場合、的確に診断を行い、これらの悪性リンパ腫に対しては過剰治療とならないように注意が必要である。

参考文献

- 1) 越川 卓：悪性リンパ腫：152-157, 唾液腺腫瘍アトラス。金原出版, 2005.
- 2) 佐藤康晴, 安藤 翠, 折田頼尚ほか：唾液腺悪性リンパ腫の病理。病理と臨床, 29 : 609-614, 2011.
- 3) Isaacson P, Wright, DH : Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer, 52 : 1410-1416, 1983.
- 4) 瀬戸加大：疫学・発症機構 悪性リンパ腫とHelicobacter Pylori. 医学のあゆみ, 235 : 419-424, 2010.
- 5) Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al : Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. Cancer, 116 : 3815-3824, 2010.
- 6) 正木康史, 澤木俊興, 福島俊洋ほか：唾液腺腫瘍の治療における問題点 唾液腺の悪性リンパ

- 腫の治療方針は. *JOHNS*, **26** : 237-243, 2010.
- 7) Suchy BH, Wolf SR : Bilateral mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the parotid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **126** : 224-226, 2000.
 - 8) 伊豆津宏二 : エビデンスに基づくリンパ腫の治療とあらたな展開 MALT リンパ腫の治療. *医学のあゆみ*, **235** : 521-525, 2010.
 - 9) 鈴木康夫, 知念直史 : 免疫抑制薬・抗リウマチ薬 メトトレキサート. *日本内科学会雑誌*, **100** : 2902-2909, 2011.
 - 10) Gaulard P : Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, S.H. Swerdlow : 350-351, IARC Press, Lyon, 2008.
 - 11) 照井康仁 : 免疫不全関連リンパ増殖性疾患と組織球性および樹状細胞性新生物疾患. *臨床血液*, **50** : 271-275, 2009.
 - 12) 長門利純 : 特殊疾患診療 NAVI MTX 関連疾患. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科*, **84** : 351-355, 2012.
 - 13) Harris NL : Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. *Pathology and Genetics, Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, World Health Organization Classification of Tumors J ES* : 270-271, IARC Press, Lyon, 2001.
 - 14) 岸部 幹, 吉野和美, 石井秀幸ほか : 顎下リンパ節腫大を主訴としたメソトレキセート関連リンパ増殖性疾患の 1 例. *日耳鼻感染誌*, **24** : 52-58, 2006.
 - 15) 石田芳也, 朝日淳仁, 和田哲治ほか : メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 3 例. *日耳鼻*, **111** : 594-598, 2008.
 - 16) 鈴木康夫, 田中千絵, 尾崎承一ほか : メトトレキサート (MTX) により誘発されるリンパ増殖性疾患. *リウマチ科*, **28** : 498-506, 2002.
 - 17) 雨宮真弓, 小倉秀充, 齋藤竜大 : 長期 MTX 投与中の慢性関節リウマチ (RA) 患者に発症した耳下腺原発 peripheral T cell lymphoma の 1 例. *臨床血液*, **46** : 543, 2005.
 - 18) 四宮 瞳, 大月直樹, 四宮弘隆ほか : 耳下腺に発生したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 2 例. *日耳鼻*, **112** : 342, 2009.
 - 19) 西尾綾子, 角 卓郎, 山口 恵ほか : メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 4 例. *耳鼻臨床*, **104** : 143-150, 2011.
 - 20) Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, et al : Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis : clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol*, **34** : 322-331, 2007.
 - 21) 池田純一郎, 青笹克之 : メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患. *血液・腫瘍科*, **55** : 669-673, 2007.
 - 22) Mariette X, Cazals-Hatem, D, Warszawski, J, et al : Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate : a 3-year prospective study in France. *Blood*, **99** : 3909-3915, 2002.