症例報告

抗リウマチ薬に起因した口腔粘膜潰瘍の1例

岩 本 修 中 村 守 厳
古 賀 千 尋 楠 川 仁 悟

抄録：抗癌剤のメソトレキセート（MTX）は、抗リウマチ薬として使用されることもある。MTXの副作用である骨髓抑制の前駆症状に、口腔粘膜潰瘍が発症することがあり、注意を要する。患者は71歳女性で、慢性口腔粘膜潰瘍の治療を行っていた。患者は、慢性関節リウマチにて約16カ月前からMTXを服用しており、薬剤量を6mgから4mgに減量したところ、口腔粘膜潰瘍は消退した。

キーワード：メソトレキセート、関節リウマチ、口腔粘膜潰瘍

緒 言

抗リウマチ薬（Disease-modifying anti-rheumatic drugs 以下DMARDs）は免疫調整薬と免疫抑制薬に分類され、後者には重篤な副作用をもたらすこともあるメソトレキセート（methotrexate 以下MTX）が含まれている。MTXは従来から抗癌剤としての知名度は高いが、DMARDsとしては歯科領域ではあまり知られていないのが現状である。しかし、MTXと口腔粘膜潰瘍は副作用において深い関わりがあり、とくに骨髓抑制の前駆症状として注意を促す報告が散見される¹⁾。今回我々は、MTXを内服中の慢性関節リウマチ（以下RA）患者に発現した口腔粘膜潰瘍の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：71歳、女性。

初 診：2005年12月13日。

既往歴：23歳時に虫垂炎、47歳および65歳時に鼠径ヘルニア、49歳時に子宮筋腫、57歳時に胆石、67歳時に右膝半月板の整形術など多数の手術歴を有していた。

2002年3月（66歳時）に近医でRAの確定診断を受け、も治療法（不詳）が一貫しないため、医療機関を同年6月に変更した。同年6月からRAに対するステロイドパルス療法（プレドニン[®]）1mg/dayを受けており、2004年2月からはDMARDsのブシラミン（リマチル[®]）100mg/dayの併用、さらに同年8月からはMTX（リウマトレックス[®]）2mg/dayの追加投与が開始された。現在はプレドニン[®]を4.5mg/day、リウマトレックス[®]を4mg/dayに増量して内服を継続している。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2005年9月頃、右下顎側歯肉部付近に無痛性の潰瘍形成を認めたため近歯科医院を受診、同院よりトリムシノロンアセトニド（ケナログ[®]）軟膏を処方され潰瘍は消退した。同年11月下旬頃、同部位に歯肉潰瘍の再発を認め、再度同薬を塗布するも潰瘍が増大したため、紹介にて当センターを受診した。

現 症：

全身所見：身長150cm、体重72kg。RAによる四肢の機能障害や疼痛はなく、Performance status（PS）はGrade 0であった。

局所所見：

口腔外所見：顔貌は左右対称で、顎の偏位や開口障害は認めなかった。頸部リンパ節は、小豆大の顎下リンパ節を左右2個ずつ触知し、明らかに腫大したリンパ節は認めなかった。

口腔内所見（写真1）：32相当唇側歯肉から歯肉唇移行部にかけて3×13mm大の潰瘍形成を認めた。潰瘍面は不整で周囲は隆起状を呈していたが、硬結は触知しなかった。また、潰瘍部の易出血性や擦過痛などは認めなかった。

初診時血液検査（表1）：リウマチ因子が63IU/ml、尿酸値が6.4mg/mlで、やや上限値を超えていた。また、赤血球数が334万/μlと低値であった。

オルソパントモグラフィー所見（写真2）：明らかな顎骨の異常吸収像などは認めなかった。

臨床診断：右側下顎歯肉慢性潰瘍。

処置および経過：初診時に細胞診を施行したが、結果は陰性であった。同日からデキサメタゾン（デキササルチン[®]）軟膏の塗布とアズレンスルホン酸ナトリウム（アズノールうがい液[®]）の含嗽を開始したが、治癒傾向を認めなかった。含嗽を継続しながら薬剤をプロピオン酸ベク

写真 1 初診時口腔内所見

32]相当唇側歯肉から歯肉唇移行部にかけて、3×13mm大の表面が不整を呈する潰瘍形成を認めた。

写真 3 MTX減量前 (2006年1月17日)

潰瘍は初診時より増大している。

写真 2 オルソパントモグラフィー所見

顎骨の異常吸収像などは認めなかった。

写真 4 MTX減量後 (2006年2月14日)

潰瘍は消失している。

ロメタゾン (サルコート[®]) に変更したが、効果はなかった。その後も潰瘍が増大してきたため、2006 年 1 月 17 日に RA 治療を受けている膠原病内科主治医に照会したところ、DMARDs として服用している MTX との関連性を指摘された (写真 3)。翌 18 日から MTX の内服量を 6 mg から 4 mg に減量したところ、潰瘍は同年 2 月 7 日には消失した (写真 4)。潰瘍は減量後約 20 日で消失したが、約 1.5 か月間継続した。

考 察

MTX は、DMARDs として 1999 年 8 月にワイス社からリウマトレックス[®] の薬剤名で販売が開始された。しかし、その治療効果が高く評価されている反面、一方では死亡例を含む重篤な副作用が発現するのも事実である²⁾。ワイス社が 2005 年 5 月に作成した MTX の適正使用情報を見ると、過去 5 年間 (1999 年 3 月～2005 年 3 月) の本邦における死亡例は 154 件にものほり、その原因となった副作用のうち、最も頻度が高いものは骨髄抑制 58 例で (38%) あった。MTX の副作用において、骨髄抑制と口腔粘膜潰瘍と

の関連性はきわめて重要とされる。口腔粘膜潰瘍の発現頻度は MTX の全副作用の 3.1%～19.3% と報告^{3,4)} されているが、実際に骨髄抑制の前駆症状として発症した割合や、どのような特徴・性状であったかを詳細に記載した報告例は渉猟できなかった。久我ら⁵⁾ は多数または大きく地図状に発症した口腔粘膜潰瘍は、骨髄抑制の前駆症状である可能性が高いと述べており、自験例のような慢性的な経過をとる潰瘍が果たして骨髄抑制の前駆症状として発現し得るのかは不明であるが、詳細な報告例が少ないだけに注意が必要である。

口腔粘膜潰瘍の発現機序については、MTX が好中球の活性酸素産生を促進し、口腔粘膜に産生されたフリーラジカルが直接的に細胞やギャップ結合を傷害し、発症すると考えられている^{6,7)}。また、葉酸代謝障害が一因とも考えられており、特に長期間 MTX を服用している RA 患者には高頻度に口腔粘膜潰瘍が発現するため、その内服歴には注意が必要である⁸⁾。重要なことは、MTX を服用している RA 患者が、口腔粘膜潰瘍を治療するために歯科を受診する可能性があり、その際に骨髄抑制の前駆症状として認

識できなかった場合、対処が遅れて症状が進行することも十分にありうるということである。残念ながら自験例では、抗癌剤である MTX が DMARDs としても使用されることについての認識が浅かったため、内科への照会が遅くなり反省すべき点であった。さらに注意すべきことは、MTX 投与中の患者への非ステロイド抗炎症薬（以下 NSAID）の併用投与に対してである。NSAID との併用投与はプロスタグランジンの合成抑制による腎機能低下を惹起し、MTX の排泄を遅延させる可能性があり、それが骨髄抑制に対する最大のリスク要因になる⁹⁾。関口ら¹⁰⁾は、口腔粘膜潰瘍で受診した MTX 服用中の RA 患者に、NSAID を処方したことを反省点として報告している。自験例では、ステロイドにより鎮痛効果が得られたため、NSAID の処方とはなされなかったが、実際には MTX と NSAID との併用注意に対する認識はなかった。今回、NSAID の投与については回避されたが、逆にステロイドの抗炎症作用は、口腔粘膜潰瘍を含めた様々な副作用の症状をマスキングするために、局所症状が発現したときには、すでに副作用が悪化している可能性もあり十分な注意を要する。

本邦の関節リウマチの有病率は0.3%で、その全国患者数は約50万人前後と推計されており、人口構造の高齢化も影響し患者は年々増加する傾向にある¹¹⁾。そのような背景のなか、MTX が1999年8月から保険適応薬になったため、RA 患者に対する使用頻度が高くなった²⁾。すなわち、RA 患者が口腔粘膜潰瘍の精査・治療のために、歯科を受診する機会が増えるのは必然的である。従って骨髄抑制に対する早期発見、早期治療に関しては、歯科医師が前駆症状としての口腔粘膜潰瘍を、いかに早く、的確に診断できるかが大きな鍵となってくる。今後、MTX の副作用に対するモニタリングとして、口腔粘膜の所見がいかに大事であるかの啓発が重要と思われた。

結 語

今回われわれは、MTX に起因した慢性口腔粘膜潰瘍を経験したので報告したが、MTX の副作用に対するモニタリングとして口腔粘膜の所見がいかに重要であることを認識する必要がある。

文 献

- 1) 西郡博明, 柿沼 忍, 根本 学, 他: メトトレキサート投与中に血液障害をきたした慢性関節リウマチの2例. 整形外科 52: 812-813, 2001.
- 2) 二宮洋子, 岩下恵子, 内田詠子, 他: 慢性関節リウマチ患者におけるメトトレキサートの副作用調査と葉酸併用の有用性. 医療薬学 30: 705-712, 2004.
- 3) 早川正勝: メトトレキサート少量パルス療法の副作用. 浜松赤十字病誌 1: 4-9, 2000.
- 4) 郡山健治, 平松靖史, 青山一利: 関節リウマチ患者に対する低用量 methotrexate 間歇療法の有用性と副作用. 神戸市立病院紀要 41: 27-33, 2002.
- 5) 久我芳昭: メトトレキサートをいかに安全に使うか. 骨・関節・靱帯 18: 521-527, 2005.
- 6) Peterson DE: Oral toxicity of chemotherapeutic agents. Semin Oncol 19: 478-491, 1992.
- 7) Gressier B, Lebegue S, Brunet C, et al: Pro-oxidant properties of methotrexate: Evaluation and prevention by an anti-oxidant drug. Pharmazie 49: 679-681, 1994.
- 8) 倉本敦夫: 慢性関節リウマチ患者におけるメトトレキサートの副作用モニタリング. 医薬ジャーナル 36: 1456-1460, 2000.
- 9) Pugliese F and Ciabattini G: The role of prostaglandins in the control of renal function: Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Rheumatol 2: 345-352, 1984.
- 10) 関口奈穂子, 林 勝彦, 杉崎正志, 田辺晴康: 慢性関節リウマチ治療薬 (methotrexate) による口腔内難治性潰瘍と考えられた1例 (抄). 日口外誌 48: 65, 2002.
- 11) 東 威: 本邦臨床統計 X. 膠原病, 免疫異常 慢性関節リウマチ. 日本臨床 (増刊) 51: 512-522, 1993.

別冊請求先: 岩 本 修 〒810-0011 福岡県久留米市旭町 67
久留米大学医学部歯科口腔医療センター

A Case of Oral Mucous Membrane Ulcer Caused by Disease Modifying Antirheumatic Drug (DMARD)

Osamu IWAMOTO, Moriyoshi NAKAMURA, Chihiro KOGA,
and Jingo KUSUKAWA

*Division of Oral Surgery, Dental and Oral Medical Center,
Kurume University School of Medicine
(Chief: Prof. Jingo KUSUKAWA)*

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 13 : 43 ~ 46, 2007

Abstract : The anticancer drug methotrexate (MTX) is sometimes used as disease modifying antirheumatic drug (DMARD). MTX needs to be carefully administered, as it may cause oral mucous membrane ulcer as a prodromal symptom of bone marrow suppression, a side effect of MTX. The patient was a 71-year-old woman with chronic oral mucous membrane ulcer posing therapeutic difficulty. She had been taking MTX for chronic rheumatoid arthritis for over 1 year. When the dose was reduced from 6 mg to 4 mg, the oral mucosa membrane ulcer resolved.

Key words : methotrexate, rheumatoid arthritis, oral mucous membrane ulcer

Reprint requests to Osamu IWAMOTO, Division of Oral Surgery, Dental and Oral Medical Center, Kurume University School of Medicine, 67, Asahi-cho Kurume, Fukuoka, 810-0011, Japan.

[Received April 10, 2006 : Accepted June 4, 2007]