口底にメトトレキサート関連性リンパ増殖性疾患を発症した1例

柴山 尚大¹⁾・近藤 英司¹⁾・吉田 将亜¹⁾
竹川 政範¹⁾・松田 光悦¹⁾・三代川 齊之²⁾

A case of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in the oral floor

SHIBAYAMA Naohiro¹⁾・KONDO Eiji¹⁾・YOSHIDA Masatsugu¹⁾
TAKEKAWA Masanori¹⁾・MATSUDA Mitsuyoshi¹⁾・MIYOKAWA Naoyuki²⁾

Abstract: Methotrexate (MTX) is administered to patients with rheumatoid arthritis (RA) as standard treatment. Tumor necrosis factor (TNF) antagonist, which was recently approved for use in Japan, also shows excellent clinical effectiveness. However, these agents may increase the risk of malignant lymphoma. We report a case of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD) after chemotherapy with MTX and TNF antagonists.

A 52-year-old woman presented because of pain in the left oral floor with an ulcer in June 2009. The patient had received MTX therapy for RA for 3 years since 2006, as well as TNF antagonists for 2 years from 2007. The diagnosis of 'diffuse large B-cell lymphoma' was established by biopsy of the focus. MTX therapy was discontinued on consultation with her doctor, and the ulcer disappeared in 4 months without any further chemotherapy for lymphoma.

Key words: rheumatoid arthritis (関節リウマチ), tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子), methotrexate-associated lymphoproliferative disorders (メトトレキサート関連性リンパ増殖性疾患)

緒 言

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis; RA) 治療においてメトトレキサート (Methotrexate; MTX) は、種々の抗リウマチ薬 (抗 RA 薬) と比べて有効性が高く難治性 RA にも奏効することから標準的治療薬として使用されている¹⁾。また、近年腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor; TNF) を標的とした生物学的製剤 (TNF 阻害剤) が我が国でも承認され、RA に対し優れた臨床効果を示している²⁾。しかし、両薬剤は以前より悪性腫瘍発生リスクを増加させることが指摘されている^{3~8)}。

今回我々は、MTX と TNF 阻害剤を使用し慢性的に免疫

抑制状態となっていた RA 患者の口腔内に、MTX 関連性リンパ増殖性疾患 (Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders; MTX-LPD) を発症した1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 52 歳, 女性。

初 診: 2009 年 6 月。

主 訴: 左口底の潰瘍と疼痛。

既往歴: 2004 年から関節リウマチに罹患し、プレドニゾロン 4 ~ 20mg を継続投与されていた。2006 年から3年間 MTX を内服し、総投与量は 1,362mg であった。TNF 阻害剤は 2 剤を使用しており、エタネルセプトを 2007 年から 20 回投薬され、総投与量 500mg であった。インフリキシマブは 2007 年 8 月に 1 回投薬され、投与量は 100mg であった。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2009 年 5 月中旬より左口底部潰瘍を自覚した。摂食時の疼痛が増悪し、近歯科でデキサメタゾン軟膏を処

¹⁾ 旭川医科大学医学部歯科口腔外科学講座
(主任: 松田光悦教授)

²⁾ 旭川医科大学病院病理部
(主任: 三代川齊之教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Asahikawa Medical University (Chief: Prof. MATSUDA Mitsuyoshi)

²⁾ Department of Pathology, Asahikawa Medical University Hospital (Chief: Prof. MIYOKAWA Naoyuki)

受付日: 2011 年 2 月 14 日

採択日: 2012 年 8 月 28 日

方され連日同剤を塗布したが、軽快しないため同年6月、当科を紹介され受診した。

現 症：

全身所見：右肩、両手首、両膝、両足関節に圧痛、腫脹と四肢に浮腫を認めた。

口腔外所見：顔貌は満月様を呈していた。甲状腺腫大、頸部リンパ節腫脹等は認めなかった。

口腔内所見：左口底部に摂食時痛を伴う20×10mm大で境界明瞭な表面粗造、易出血性の内向性潰瘍性病変を認めた。潰瘍周囲に発赤と硬結は認めなかった(写真1)。義歯は不適合を理由に、2年前より使用していなかった。

臨床検査所見：Hb 9.1g/dLで貧血、生化学検査ではTP 5.2g/dL、Alb 3.1g/dLで低栄養を認めた。LDHは、204 IU/Lで正常範囲内であった。血清EBウィルス関連抗体検査では、抗VCA-IgGが160倍、抗EBNA抗体が10倍と高値を示し、抗VCA-IgMは陰性であった。また、DNA検査においてEBV-DNA/LCが12倍と高値であった。

臨床診断：左口底腫瘍。

処置および経過：初診日に生検を施行した結果、diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)の病理組織学的診断が得られたため、臨床的にMTX-LPDと診断した。病理組織学的診断を得た後、FDG-PET検査を施行した。左口底部に最大SUV 7.1のFDG集積を認めた(写真2)。その他全身には明らかな異常FDG集積を認めなかった。また、対診し協議後、骨髓穿刺検査を施行した。骨髓は、骨髓性細胞がやや優勢な軽度低形成の骨髓で、各造血系統の分化や分布に異常を認めなかった。また、リンパ球浸潤が8.4%と乏しく、リンパ球の形態とリンパ球マーカーの免疫染色ともにDLBCLを示唆する所見は認めなかった。以上よりSlightly hypoplastic bone marrowの病理組織学的診断であった。したがって、画像所見と骨髓所見から悪性リンパ腫のAnn Arbor病期分類におけるStage Iと診断した。

再び対診し協議したところ、限局するMTX-LPDでありEBウィルス陽性例であるため、MTXとTNF阻害剤の中止で寛解する報告^{9~13)}もあることから、MTXとTNF阻害剤を休薬し口腔ケアを継続しながら経過観察することとした。2週間後に摂食時痛は減退し潰瘍の著明な縮小を認めたため、化学療法は行わず外来にて経過観察を継続した。4か月後に左口底部の潰瘍は消失した(写真3)。FDG-PET検査では、左口底部の最大SUVが7.1から治療後には2.0とFDG集積は減少した(写真4)。現在、初診から20か月経過しているが再発なく経過良好である。

病理組織学的所見：生検では、高度の慢性炎症細胞浸潤を伴った肉芽組織が形成された潰瘍性病変で、粘膜上皮には異型を認めなかった。浸潤細胞の一部に明瞭な核小体を有する大型核で比較的豊かな胞体を有する大型異型リンパ

球の浸潤集簇が多数みられた(写真5)。

免疫組織化学染色の結果、この大型異型リンパ球はB細胞マーカーCD20、CD79aで陽性、T細胞マーカーCD3で陰性、Reed-Sternberg細胞等の悪性リンパ腫の一部に発現するCD30が腫瘍細胞のごく一部で陽性、胚中心マーカーbcl-2、未分化大細胞型リンパ腫に特異的に発現するALKで陰性を示した(写真6A, B, C)。

病理組織学的診断：diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)。

考 察

我が国におけるRAの有病率は0.83%で、全国患者数は約60万人と推計されている。人口構造の高齢化が影響し、RA患者は年々増加する傾向にある¹⁾。RA患者の悪性リンパ腫の発生率が高いことは数多く報告^{5,7,8)}されている。悪性腫瘍や感染症などの疾患の罹患率は、標準化罹患比(standardized incidence ratio: SIR)で表され、これは人口構成の相違による影響を受けずに罹患率を比較するための指標である。近年の報告では、RA患者の悪性リンパ腫の発症は、SIRが1.7倍から5.4倍高いと報告されている。この理由は明らかではないが、関与する因子として、RAの病態や疾患活動性、EBウィルス感染などが考えられている^{3,4)}。

MTXは1999年にRAの治療薬として採用され、免疫抑制作用と抗炎症作用があり、種々の抗リウマチ薬と比べて効果の発現が早く、難治性のRAにも効果を発揮する。その一方で、副作用として肝障害、間質性肺炎、骨髓抑制などが報告¹⁴⁾されている。さらに1991年、Ellmanら¹⁵⁾がMTX投与中のRA患者に発生した悪性リンパ腫を報告して以来、同様の報告がみられるようになった。2001年からは造血器腫瘍のWHO分類において、MTX-LPDという1つの概念として取り上げられている¹⁶⁾。

MTX-LPDは60代の比較的高齢に発症し、RAの病悩期間が比較的に長い症例に多く発症している⁹⁾。MTX-LPD発症例のMTX投与期間は平均30か月、総投与量は平均1,500mgと報告されている⁹⁾。本症例もMTXを3年間で総投与量1,362mgであり、同報告の平均値と近似していた。また、我々が渉猟し得たMTX単剤による口腔内MTX-LPDを発症した報告^{17~20)}は4例であり、いずれも本症例と同様に口腔内の節外病変であり、上顎前歯部に2例^{18,20)}、舌縁部に2例^{17,21)}であったが、その他に一致する特徴的な所見は認めなかった。さらに、MTXとTNF阻害剤の両剤による口腔のMTX-LPDの論文報告はなかった。

臨床所見では、通常の悪性リンパ腫とMTX-LPDの異なる所見はなく、組織学的病型はDLBCLとホジキンリンパ腫およびホジキン様リンパ腫が半数以上を占めると報告さ

写真 1 口腔内写真

左側口底部に境界明瞭で表面粗造，周囲に発赤を伴う 20 × 10mm の潰瘍（矢印）を認める。

写真 3 休薬 4 か月後口腔内写真

4 か月後，潰瘍の消失（矢印）を認める。

写真 2 FDG-PET 画像写真

左側口底部に最大 SUV 7.1 の FDG 集積（矢印）を認める。

写真 4 休薬 4 か月後 FDG-PET 画像写真

左側口底部に最大 SUV 7.1 から 2.0 と FDG 集積の減少を認め，消失（矢印）を確認した。

れている^{16, 21)}。サイクロスポリンやタクロリムスなど強い免疫抑制剤を投与した患者にみられるリンパ増殖性疾患では，約 8 割に EB ウイルスの B 細胞への感染を認める¹⁶⁾ことから，EB ウイルスが MTX-LPD 発生に関与していることが指摘されている。B 細胞に潜伏感染している EB ウイルスは，抗原刺激などによる B 細胞活性化に伴って再活性化すると考えられており²²⁾，B 細胞での増殖能や形質転換能をもつ EB ウイルスが，MTX によって免疫低下

をきたした宿主に MTX-LPD を発生させるものと推測されている。鈴木ら¹⁰⁾は MTX-LPD の EB ウイルス陽性例の 60%，陰性例の 40%において MTX の中止のみで病変が消退すると報告している。本症例も EB ウイルス陽性であったが，MTX 中止のみで寛解が得られた。

RA 治療では，近年腫瘍壊死因子（TNF）を標的とした生物学的製剤である TNF 阻害剤が使用されており，従来得られなかったような治療効果と関節破壊抑制効果²⁾を

写真5 病理組織像 (H-E 染色, ×40)

浸潤細胞の一部に明瞭な核小体・大型核・比較的豊かな胞体を有する大型異型細胞の浸潤集簇を多数認める。

示している。しかし、TNF は抗腫瘍効果を有するサイトカインで、その拮抗薬である TNF 阻害剤の臨床応用には、悪性腫瘍合併の増加が懸念されている。特に TNF 阻害剤投与による悪性リンパ腫の発症について、いくつか論文が発表されている^{5,6)}。Geborek ら⁵⁾ は、TNF 阻害剤使用 RA 患者における悪性リンパ腫の疫学的検討を行い、一般人口に比べて TNF 阻害剤使用群は悪性リンパ腫発症リスクの増加を認めたと報告している。また、TNF 阻害剤使用群と非使用群を比べた場合、統計学的有意差はないが、TNF 阻害剤使用群で高い傾向であった。また、Bongartz ら⁶⁾ は、RA 患者に TNF 阻害剤治療を行う際の悪性リンパ腫を含めた悪性腫瘍の発生率はプラセボ群に対して 3.29 倍と有意に高いとしている。また、MTX と同様に、生物学的製剤の投与中止により消退する症例^{11~13)}もある。以上のように、TNF 阻害剤が悪性リンパ腫発症に関連する可能性が示唆されている。本症例は、EB ウイルス陽性例であり、MTX と TNF 阻害剤の投与により慢性的に免疫抑制状態となったことから DLBCL を発症したと考えられた。

治療は、組織学的診断と EB ウイルスの検索を行い、EB ウイルス陽性例の一部では MTX と TNF 阻害剤を中止することで寛解^{15, 22, 23)}することから、EB ウイルス陽性例では MTX を中止して経過観察する必要がある。自然退縮の傾向があればそのまま経過観察し、症状や病変の退縮がなければ、悪性リンパ腫に準じた化学療法などを行うことが勧められている^{22, 24, 25)}。本症例においては、MTX と TNF 阻害剤を中止することで寛解が得られている。また、自然退縮してもその後の再発もあり得るので慎重な経過観察が必要と考えられる。

写真6 病理組織免疫染色像

- A : (CD20 染色, ×40) CD20 陽性像
小型から大型細胞に CD20 陽性細胞を認める。
B : (CD30 染色, ×40) CD30 陽性像
ごく一部の大型細胞に CD30 陽性細胞を認める。
C : (CD3 染色, ×40) CD3 陰性像
一部の小型リンパ球にのみ CD3 陽性細胞を認める。

結 語

今回我々は、MTX と TNF 阻害剤にて加療中で、免疫抑制状態の RA 患者において口腔内に MTX 関連性リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) を発症した 1 例を経験した。

本論文の要旨は第 56 回日本口腔外科学会総会・学術大会 (2010 年 10 月、千葉) において発表した。

引 用 文 献

- 1) 厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会：リウマチ・アレルギー委員会報告書。厚生労働省，東京，2008，1-47 頁。
- 2) Feldmann M, Steinman L et al : Design of effective immunotherapy for human autoimmunity. *Nature* 435: 612-619, 2005.
- 3) Baecklund E, Ekbom A, et al : Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis : nested case-control study. *Br Med J* 317: 180-181, 1998.
- 4) 生島 香, 上田孝文, 他：慢性関節リウマチ患者における悪性腫瘍の発症—とくにメソトレキサートと悪性リンパ腫発生の関連について—。臨床リウマチ 11: 19-25, 1999.
- 5) Geborek P, Bladstrom A, et al : Tumor necrosis factor blockers do not increase overall tumor risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 64: 699-703, 2005.
- 6) Bongartz T, Sutton AJ, et al : Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies : systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 295: 2275-2285, 2006.
- 7) Abasolo L, Enrique J, et al : Cancer in rheumatoid arthritis : occurrence, mortality, and associated factors in a south European population. *Semin Arthritis Rheum* 37: 388-397, 2008.
- 8) Smitten AL, Simon TA, et al : A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rest her* 10: R45, 2008.
- 9) Salloum E, Cooper DL, et al : Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 14: 1943-1949, 1996.
- 10) 鈴木康夫, 田中千絵, 他：近い将来，私たちが遭遇する機会が増える疾患：①メソトレキサート (MTX) 関連リンパ増殖疾患。リウマチ科 28: 498-506, 2002.
- 11) Park SH, Kim CG, et al : Spontaneous regression of EBV-associated diffuse lymphoproliferative

- disease in a patient with rheumatoid arthritis after discontinuation of etanercept treatment. *Rheumatol Int* 28: 475-477, 2008.
- 12) Hurley MY, George MN, et al : A transient benign lymph node-based proliferation of T-cells simulating non-Hodgkin lymphoma in a patient with psoriasis treated with tumor necrosis factor alpha and CD11a antagonists. *Diagn Pathol* June 20, 2008.
 - 13) Deng A, Harvey V, et al : Interstitial Granulomatous Dermatitis Associated With the Use of Tumor Necrosis Factor α Inhibitors. *Arch Dermatol* 142: 198-202, 2006.
 - 14) 越智隆弘：関節リウマチの診療マニュアル (改訂版) 診療のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン。財団法人日本リウマチ財団，東京，2004，847-889 頁。
 - 15) Ellman MH, Hurwitz H, et al : Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol* 18: 1741-1743 1991.
 - 16) Harris NL and Swerdlow SH : World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics, tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 2001, p270-271.
 - 17) Pastor NM, Kilmurray LG, et al : Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder presenting as oral ulcers in a patient with rheumatoid arthritis. *Actas Dermosifiliogr* 100: 142-146, 2009.
 - 18) 住田知樹, 加藤友美, 他：関節リウマチ患者の上顎に発症したメソトレキサート誘発悪性リンパ腫が疑われた 1 例。日口外誌 55: 463-466, 2009.
 - 19) 小池博文, 西澤光弘, 他：舌潰瘍を契機に診断された MTX 関連リンパ増殖性疾患の 1 例。日口外誌 56: 266-270, 2010.
 - 20) 畑中隆志, 澤木佳弘, 他：口腔内メソトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 1 例。日口外誌 57: 104-108, 2011.
 - 21) 中峯寛和, 笠井孝彦, 他：近い将来，私たちが遭遇する機会が増えると思われる疾患：MTX 関連リンパ増殖疾患。病理と臨床 25: 251-257, 2007.
 - 22) Amon W, Farrel PJ, et al : Reactivation of Epstein Barr virus from latency. *Rev Med Virol* 57: 1016-1022, 2005.
 - 23) Hasserjian RP, Chen S, et al : Immunomodulator agent-related lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol* 22: 1532-1540, 2009.
 - 24) Lim IG, Betouch J, et al : Remission of lymphoma after drug withdrawal in rheumatoid arthritis. *Med J Aust* 177: 500-501, 2002.
 - 25) Baird RD, van Zyl-Smit RN, et al : Spontaneous remission of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma following withdrawal of methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis : case report and review of the literature. *Br J Haematol* 118: 567-568, 2002.