ビスフォスフォネートによる上顎骨壊死と メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の併発を疑った1例

山下 陽介¹⁾・岩井 俊憲²⁾・宮崎 千佳¹⁾
大村 進³⁾・青木 紀昭¹⁾・藤内 祝²⁾

A suspected case of both bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla and methotrexate-associated lymphoproliferative disorder

YAMASHITA Yosuke¹⁾・IWAI Toshinori²⁾・MIYAZAKI Chika¹⁾
OMURA Susumu³⁾・AOKI Noriaki¹⁾・TOHNAI Iwai²⁾

Abstract: Recently, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a very severe problem. Although methotrexate (MTX) has been used as standard therapy for patients with rheumatoid arthritis (RA), MTX-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD) has been reported recently. We report a suspected case of both BRONJ and MTX-LPD. A 66-year-old woman with osteoporosis and RA was referred to our department for pain after extraction of the right maxillary first molar. MTX and alendronate had been administered to the patient. CT revealed extensive osteonecrosis of the maxilla. The patient was given a diagnosis of BRONJ. Although minimally invasive treatment was performed, the osteonecrosis gradually enlarged. A biopsy of the mucosa of the hard palate was performed to check for tumorous lesions. The atypical cells were positive for CD20, CD30, multiple myeloma oncogene 1 (MUM1), and EBV-encoded small RNAs-in situ hybridization (EBER-ISH), and negative for CD15. The pathological diagnosis was diffuse large B-cell lymphoma. Finally, the lesion was diagnosed as MTX-associated LPD (MTX-LPD) in consideration of treatment with MTX. After discontinuation of MTX, the lesion gradually disappeared.

Key words: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ, ビスフォスフォネート関連顎骨壊死), methotrexate (メトトレキサート), rheumatoid arthritis (関節リウマチ), MTX-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD, MTX 関連リンパ増殖性疾患)

緒 言

関節リウマチ (RA) に対して抗リウマチ薬であるメトトレキサート (MTX) は標準的治療薬として使用されているが、近年 MTX の長期投与に生じる MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) が報告されている¹⁻³⁾。MTX-LPD の 40~50% は節外性に生じるが^{1,2)}、口腔顎顔面領域では非常にまれである⁴⁻¹¹⁾。今回われわれは広範なビスフォスフォネート製剤 (BP 製剤) による顎骨壊死 (BRONJ) と MTX-LPD の

併発を疑った1例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者: 66 歳, 女性。
初 診: 2010 年 3 月中旬。
主 訴: 右側上顎第一大臼歯の抜歯後疼痛。
家族歴: 特記事項なし。
既往歴: 1998 年に RA と診断され, MTX を 8 mg/週で服

¹⁾ 済生会横浜市南部病院歯科口腔外科
(主任: 青木紀昭部長)

²⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能制御学
(主任: 藤内 祝教授)

³⁾ 横浜市立大学附属市民総合医療センター歯科・口腔外科・矯正歯科
(主任: 大村 進准教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Saiseikai
Yokohamashi Nanbu Hospital (Chief: AOKI Noriaki)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama
City University Graduate School of Medicine (Chief: Prof.
TOHNAI Iwai)

³⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama
City University Medical Center (Chief: Associate Prof.
OMURA Susumu)

受付日: 2011 年 3 月 18 日

採択日: 2012 年 3 月 27 日

写真1 口腔内写真および生検病理組織像

A：口腔内写真；右側上顎臼歯欠損部から硬口蓋正中にかけて腐骨形成し骨露出を認めた。矢印は組織採取部位を示す。

B：H-E染色（×8）；骨細胞の消失および周囲組織への強い好中球浸潤を認める。

C：グラム染色（×40）；放線菌塊を認める。

用開始し、2009年には15.5mgまで増量されていた。RAの診断後よりプレドニゾロン5mgも服用していた。また、骨粗鬆症にてアレンドロン酸ナトリウムを2006年2月より35mg/週で服用していた。

現病歴：2009年12月近歯科医にて右側上顎第一大臼歯の抜去が行われたが、BP製剤であるアレンドロン酸ナトリウムを3年以上服用していることを歯科医には伝えていなかった。抜歯後の治癒は悪く、2010年3月初旬には右側上顎大臼歯部に疼痛を認めた。抗菌薬や鎮痛薬が投与されるも症状は改善せず、口蓋にも骨欠損が生じてきたため、3月中旬に精査加療目的に当科を紹介受診となった。

現 症：

全身所見；身長158cm、体重58.0kgであった。発熱はなく、栄養状態は良好であった。

口腔外所見；顔貌は左右対称で、頸部リンパ節に明らかな腫脹は認めなかった。

写真2 パノラマX線写真およびCT

A：パノラマX線写真；右側上顎臼歯部の骨は欠損していた。

B, C：CT（水平断・冠状断）；右側上顎大臼歯部を中心に腐骨形成を認めた。上顎洞底・口蓋板が欠損しており、口腔は鼻腔と交通していた。

口腔内所見；右側上顎第一大臼歯の抜歯窩は骨が露出し、上顎洞と交通していた。硬口蓋には15×12mmの骨欠損を認め、鼻腔と交通していた。右側上顎第二小臼歯の動揺は著しく診察時に脱落した（写真1A）。

画像所見；パノラマX線写真では右側上顎臼歯部の骨欠損を認めた（写真2A）。CTでは右側上顎大臼歯部を中心に腐骨形成を認めた。上顎骨頬側から口蓋に至る病変辺縁部で筋肉と同程度の軟組織陰影を認め、上顎洞底と口蓋板は欠損し、口腔は鼻腔と交通していた（写真2B, C）。頸部リンパ節に異常所見はみられなかった。

血液検査所見；WBCは3700/ μ L（好中球72.3%、リンパ球23.7%）であり、CRPは1.30mg/dLと軽度上昇していた。

処置および経過；悪性病変を疑い、右側上顎第一大臼歯相当部から分離した腐骨およびその周囲組織を除去し病理検査に提出したところ、炎症細胞を認める壊死組織で悪性病変や異常リンパ球は認められず、放線菌菌塊を含む腐骨と診断された（写真1B, C）。骨露出期間については不明であったが、臨床経過や画像所見により、抜歯後より抜歯窩から上顎骨・口蓋骨に至る広範囲な骨壊死、骨露出を認めたと考えられた。そのため、BRONJのポジションペーパーの診断基準および病期分類よりBRONJ（stage3）と診断し^{12,13)}、初診後すぐに内科に対診したうえでアレンドロン酸ナトリウムを中止した。以後、外来通院にて抗菌薬の投与や局所洗浄を行い、腐骨が分離してきた場合には除去を行いながら経過観察を行った。しかし、右側上顎第一小臼

歯から右側上顎中切歯まで脱落し、新たな骨露出による骨壊死の拡大を繰り返し、その骨破壊の範囲は進展していった。周囲粘膜の炎症・潰瘍などは消失することはなかった。2010年9月下旬、創部からの出血と38.2℃の発熱で緊急入院した（写真3A）。血液検査の結果はWBC：4600/ μ L（好中球：77.4%）、CRP：4.41mg/dLであり、抗菌薬にて消炎を図ったが、37℃台の熱は継続した。BRONJだけでなく、再度腫瘍性病変を疑い、上顎骨壊死部付近の口蓋粘膜より

生検を行ったところ、病理組織学的に diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) と診断された。MTXの内服歴があるため、最終的には MTX-LPD と診断した。この時点で左側上顎中切歯も脱落しており、通院中の内科と他院の血液内科に早急に対診し、プレドニゾン 2 mg への減量および MTX の内服を中止した。さらに、リンパ腫の全身検索のために PET-CT を撮影したが、全身的には明らかな集積は認めず、硬口蓋、上顎部には軽度の集積があるのみであった。

写真3 口腔内写真

- A：入院時口腔内写真（ミラー像反転）；右側上顎中切歯から右側第二大臼歯まで欠損し、右側硬口蓋から左側硬口蓋の一部まで骨壊死の拡大を認め、上顎洞と大きく交通していた。矢印は組織採取部位を示す。
B：MTX 中止 12 か月後の口腔内写真；左側上顎中切歯から右側第二大臼歯まで欠損しているが、病変の再発は認めていない。

写真4 病理組織像

- A：H-E 染色（×20） B：CD20（×40） C：CD30（×40） D：MUM1（×40） E：EBER-ISH（×4）
H-E 染色で中～大型の異型リンパ節様細胞の浸潤集簇を認めた。この異型細胞は CD20, CD30, MUM1, EBER-ISH で陽性像を認めた。

MTX 中止後は除々に解熱傾向を示し、第 51 病日に退院した。その後は他院血液内科と対診しながら経過観察を行い、MTX 中止後 3 か月目には口腔内の病変は消失した。同部位の生検を実施したが、DLBCL は認めなかった。現在、MTX 中止後 12 か月経過するが病変の再発は認めていない (写真 3B)。

病理組織学的所見：HE 染色では表面は炎症性残屑で覆われ、その直下には中～大型の異型リンパ球様の細胞がびまん性に増殖していた (写真 4A)。免疫染色では CD20, CD30, Multiple Myeloma Oncogene 1 (MUM1) が陽性 (写真 4B, C, D), CD3, CD15, CD56 は陰性であった。さらに、Epstein-Barr virus (EBV) を検索したところ、EBV encoded small RNAs in situ hybridization (EBER-ISH) が陽性であった (写真 4E)。以上より DLBCL と診断し、MTX の内服の既往も認めたため最終的には MTX-LPD と診断した。

考 察

本症例は RA を背景にステロイド療法および免疫抑制剤である MTX の投与が 12 年以上行われており、それに伴うステロイド性骨粗鬆症に対し BP 製剤を 3 年以上内服していた。このような RA 患者は現在も増加傾向であり、ステロイドおよび BP 製剤の長期内服により BRONJ の発症リスクは極めて高くなる^{12, 13)}。BRONJ に対する治療法としては、stage 0～2 に関しては保存療法 (局所洗浄、抗菌性洗口剤の使用、抗菌薬療法など) を行い、stage 3 では上記に追加して外科療法 (腐骨除去、辺縁切除など) が行われる^{12, 13)}。本症例は広範囲な骨壊死/骨露出を認めたため stage 3 であり、まず分離した腐骨除去を行った。その後は局所洗浄や抗菌薬の投与などを行いながら経過観察し、腐骨が形成された場合には除去を行ってきたが、上顎骨や口蓋骨の欠損は徐々に拡大していった。その背景として BP 製剤の長期投与以外には、ステロイドや MTX により患者の免疫力が低下し易感染性であったことが挙げられる。本症例における発熱などの全身症状は、易感染状態に BRONJ が増悪し急性炎症を生じたために起こったものと考えられた。

葉酸代謝拮抗薬である MTX は抗リウマチ薬として中等度～重度の RA 患者に高頻度に使用されている¹⁴⁾。MTX の副作用として、胃腸障害、骨髄抑制、間質性肺炎、肝障害などがあり、口腔内症状としては口内炎が報告されている^{9, 15, 16)}。口内炎の頻度は高用量の MTX が投与されている場合にはまれではないが、低用量投与の場合にはその頻度は 14% と低い⁹⁾。口内炎は MTX 投与後 2 週間以内に生じることが多く¹⁷⁾、MTX 中止後約 3 週間で治癒すると報告されている¹⁸⁾。

1991 年に Ellman ら³⁾ が MTX 投与中の RA 患者に生じたリンパ腫を報告して以来、徐々に MTX-LPD が認知され 2001 年には造血器腫瘍 WHO 分類の一つの疾患として取り上げられた²⁾。さらに 2008 年に改訂された WHO 分類¹⁹⁾ では免疫不全関連リンパ増殖性疾患の 4 分類のうち他の医原性免疫不全に伴うリンパ増殖性疾患の代表的疾患として tumor necrosis factor (TNF) α 阻害剤関連リンパ増殖性疾患とともに記載されている。MTX-LPD は WHO によれば、① 85% が RA 患者である、② 臨床的には非免疫不全者に発生するリンパ腫と比較して異なるところはない、③ 約半数は EBV が関与している、④ 組織学的には DLBCL が 35% と最も多い、⑤ MTX-LPD は MTX が投与されてから平均約 3 年 (0.5～5.5 年) で生じる、⑥ 60% の患者は MTX 投与中止により少なくとも部分寛解が得られるといった特徴がある²⁾。本症例においても上記特徴をすべて有していた。

EBV は WHO のリンパ腫における T 細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫、Hodgkin リンパ腫、NK 細胞リンパ腫、免疫不全関連リンパ増殖異常症のいずれにも関与しており²⁰⁾、リンパ腫との関係を指摘されている。特に、免疫抑制剤を投与した患者の多くに EBV 感染リンパ球増殖を認めることから²⁾、MTX-LPD は MTX 投与下における免疫不全状態が MTX-LPD の発症に関与していると考えられている。したがって、本症例のように EBV 陽性の RA 患者はリンパ腫を合併する可能性が高く、またリンパ腫を合併した場合は可逆性のリンパ腫の可能性が高いことが示唆される。そのため、リンパ腫やリンパ増殖性疾患を診断する上で EBV の検査は有用である。

MTX-LPD は MTX の休薬により約半数が寛解するが、寛解しない症例にはシクロフォスファミド・塩酸ドキシソルビン・硫酸ビンクリスチン・プレドニゾロンを併用した CHOP 療法にキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブを加えた R-CHOP 療法が現在の標準療法となっている²¹⁾。Acero ら⁸⁾ は MTX 中止後 2～3 か月の経過観察を行い、化学療法を始める前に病変が消失するか確認することを推奨している。

本症例は BRONJ 周囲の口蓋粘膜の生検により DLBCL と診断され、MTX の内服の既往より最終的に MTX-LPD と診断された。本症例では幸いにも MTX の中止に伴い症状が改善したが、BRONJ に併発していなければもっと早期に腫瘍を疑い生検し診断を確定できた可能性が高い。BRONJ において顎骨への転移性病変を疑う所見を認めないかぎり、基本的に外科処置となる生検は新たな新鮮骨面を露出させる可能性もあるため勧められていないが^{12, 22)}、MTX 投与患者の BRONJ であれば MTX-LPD の併発を考慮し積極的に生検を行うべきと思われる。

BRONJ は最近になりようやくその病態や治療法などが

浸透してきたが、口腔顎顔面領域に生じた MTX-LPD の報告はいまだ少なく⁴⁻¹¹⁾、歯科医師の知識不足は否めない。本症例のように BRONJ に MTX-LPD が併発していたとしても、BRONJ に対する治療だけが行われ、MTX-LPD が見逃される可能性がある。本症例の CT では病変辺縁部で筋肉と同程度の軟組織陰影を認めており、BRONJ との思い込みと MTX-LPD の知識不足がなければ CT 撮影後の生検にて早期に MTX-LPD と診断でき、病変の拡大を防止できたと思われた。多くの RA 患者は低用量の MTX 療法を行っており、MTX 投与開始後早期から LPD が発生することもあるため²³⁾、MTX-LPD を常に考慮しながらわれわれ歯科医師は診療を行っていく必要がある。

結 語

抜歯を契機に生じた BRONJ と MTX-LPD の併発が疑われた症例を経験したので、その概要を報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の病理診断に際し、御助言をいただきました済生会横浜市南部病院病理部 中村宣子先生に深謝いたします。

引 用 文 献

- 1) 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.
- 2) Harris NL and Swerdlow SH : World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics, Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 2001, p264-271.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 八木原一博, 岡部貞夫, 他 : 抗リウマチ薬として長期服用したメソトレキセートによる上顎歯肉慢性潰瘍を癌と疑った 1 例. *埼玉医誌* 44: 173-177, 2009.
- 6) 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セ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.
- 7) Uneda S, Sonoki T, et al : Rapid vanishing of tumors by withdrawal of methotrexate in Epstein-Barr virus-related B cell lymphoproliferative disorder. *Inter Med* 47: 1445-1446, 2008.
- 8) Acero J, Navarro-Cuellar C, et al : Naso-maxillary non-Hodgkin lymphoma associated with methotrex-

- ate treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *J Oral Maxillofac Surg* 64: 708-711, 2006.
- 9) Kalantzis A, Marshman Z, et al : Oral effect of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100: 52-62, 2005.
- 10) Nava VE, Sartorelli JS, et al : Maxillary angiocentric EBV-associated large B cell lymphoma associated with methotrexate treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 66: 1557-1559, 2008.
- 11) 畑中隆志, 澤木佳弘, 他 : 口腔内メソトレキセート関連リンパ増殖性疾患の 1 例. *日口外誌* 57: 104-108, 2011.
- 12) Ruggiero SL, Dodson TB, et al : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 2-12, 2009.
- 13) Yoneda T, Hagino H, et al : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 28: 365-383, 2010.
- 14) 鈴木康夫, 齋藤榮子 : メソトレキセートの適応と適正量. *医学のあゆみ* 221: 350-354, 2007.
- 15) 岩本 修, 中村守厳, 他 : 抗リウマチ薬に起因した口腔粘膜潰瘍の 1 例. *日口粘膜炎* 13: 43-46, 2007.
- 16) Jinbu Y, Obi Y, et al : Oral ulceration due to antirheumatic drug (methotrexate): report of a case. *Oral Med Pathol* 12: 97-99, 2008.
- 17) Kremer JM and Lee JK : A long-term prospective study of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Update after a mean of fifty-three months. *Arthritis Rheum* 5: 577-584, 1988.
- 18) Bauer J, Fartasch M, et al : Ulcerative stomatitis as clinical clue to inadvertent methotrexate overdose. *Hautarzt* 50: 670-673, 1999.
- 19) Gaulard P, Swerdlow SH, et al : WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of tumors, IARC Press, Lyon, 2008, p350-351.
- 20) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists : The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* 50: 696-702, 2000.
- 21) 小椋美知則 : 悪性リンパ腫治療の進歩. *総合臨床* 54: 1844-1852, 2005.
- 22) Ficarra G and Beninati F : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an update on clinical, pathological and management aspects. *Head Neck Pathol* 1: 132-140, 2007.
- 23) Hoshida Y, Xu JX, et al : Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis : clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 34: 322-331, 2007.