上下顎歯肉に発生したメトトレキサート関連 リンパ球増殖性疾患の1例

木本 明・鈴木 泰明・古土井春吾
竹内純一郎・浅井 知子・古森 孝英

A case of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders arising in the gingiva of the maxilla and mandible

KIMOTO Akira・SUZUKI Hiroaki・FURUDOI Shungo
TAKEUCHI Junichiro・ASAI Tomoko・KOMORI Takahide

Abstract: Patients with rheumatoid arthritis often receive methotrexate (MTX). Recently, it has been shown that MTX can cause B cell lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma. B cell lymphoma caused by MTX is referred to as a methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD) and is recognized by the World Health Organization and included among immunodeficiency-associated LPD. We describe a rare case of MTX-LPD with osteonecrosis of the jaw of maxilla and mandible in which spontaneous complete remission was achieved.

Key words: rheumatoid arthritis (関節リウマチ), osteonecrosis (骨壊死), methotrexate-associated lymphoproliferative disorders (MTX 関連リンパ増殖性疾患), non-Hodgkin's lymphoma (非ホジキンリンパ腫), B cell lymphoma (B 細胞性リンパ腫)

緒 言

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis, 以下 RA) の治療には、プレドニゾロン (prednisolone, 以下 PSL), 抗リウマチ薬が用いられる。なかでも、葉酸代謝拮抗剤であるメトトレキサート (methotrexate, 以下 MTX) の使用頻度は高いが、重篤な副作用として骨髄抑制、間質性肺炎、肝障害などが挙げられる¹⁾。Ellman ら²⁾ が 1991 年に MTX 投与中の RA 患者に発生したリンパ腫を報告して以来、MTX 投与中の RA 患者に悪性リンパ腫が発症する報告が増えてきており、造血器腫瘍 WHO 分類においても、MTX 関連リンパ球増殖性疾患 (Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorders, 以下 MTX-LPD) は一つの疾患概念として分類されるようになった³⁾。また近年、ビスフォスフォネート (Bisphosphonate, 以下 BP) 投与患者において、ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, 以下 BRONJ) の危険性が知られる

ことになった。今回我々は、BP 服用中で、顎骨壊死を伴った MTX-LPD の 1 例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者: 64 歳, 女性。

初 診: 2010 年 6 月。

主 訴: 口腔内疼痛による摂食困難。

既往歴: 2007 年 5 月に RA を発症し、同年 6 月より MTX 4 mg/ 週の投与が開始された。10 月より 6 mg/ 週に増量され経過は良好であった。また、2008 年 3 月より生物学的製剤である抗 TNF- α のインフリマキシブ 200mg を 8 週ごとに点滴されていた。2009 年脳出血あり、左半身麻痺を認めた。

現病歴: 脳出血にてリハビリ病院入院中の 2009 年 12 月、下顎前歯部の歯肉発赤と腐骨露出を認めるとのことと同病院歯科を受診した。ステロイド性骨粗鬆症予防のために BP 投与中 (ボナロン 35mg/ 週を 2008 年始め頃より開始していた) であったため BRONJ が疑われ、2010 年 2 月に BP 製剤の中止、口腔ケアと抗菌薬投与による治療が行われた。その後も歯肉の発赤、顎骨壊死の範囲拡大などの症状が増悪し摂食障害も認めるようになり、2010 年 6 月

神戸大学大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野
(主任: 古森孝英教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University
Graduate School of Medicine (Chief: Prof. KOMORI Takahide)

受付日: 2012 年 7 月 19 日

採択日: 2012 年 12 月 25 日

当院紹介受診となった。

現 症：

口腔外所見：右顎下リンパ節を1個触知したが、CTにおいて有意ではなかった。

口腔内所見：上顎前歯部，下顎前歯部～下唇粘膜，右下臼歯部に歯肉壊死，壊死性潰瘍，腐骨露出を認めた（写真1）。また，76は連結冠が装着されていたが動揺を認めた。

臨床検査所見：白血球数は6,900/ μ Lで異常は認めなかったが，CRP 0.48mg/dL，LDH 246IU/Lと軽度上昇を認めた。

画像所見：パノラマX線写真およびCTにおいて，下顎前歯部に歯槽骨の破壊像を認めた（写真2, 3）。

臨床診断：BRONJ。

処置および経過：BRONJを疑い，初診日よりニューキノロン系抗菌薬ジェニナックの服用開始，壊死部の洗浄を行った。初診3日後，疼痛による摂食障害が増悪し，栄養管理を目的として当院入院となった。BP休薬後3か月が経過していたことと，BRONJのポジションペーパーの診断基準および病期分類によりBRONJ（stage3）と診断⁴⁾し，局所麻酔下に76抜歯，1123抜歯窩・2112，76部の露出部の腐骨除去，下唇粘膜の潰瘍部の生検を行った。露出部腐骨を除去したのちも歯肉の上皮化を認めず，67口蓋側歯肉にも歯肉壊死を認めるようになった（写真4）。病理組織学的診断はMTX-LPDであったため当院腫瘍血液内科に対診し，ただちにMTX，インフリマキシブ，PSLが休薬となった。67部壊死歯肉の生検も行い，下唇部と同様MTX-LPDとの病理診断結果であった。骨髓穿刺，PET-CTなどの結果，他臓器への進展は認めなかった。MTX休薬後に口腔内症状は改善傾向にあったことから，悪性リンパ腫の治療法の一つであるシクロフォスファミド＋塩酸ドキシソリビン＋硫酸ビンクリスチン＋PSLにリツキシマブを加えたR-CHOP療法などの化学療法は行わず，経過観察を行うこととなった（写真5a, b）。MTX休薬後2年経過した現在も再発は認めず，定期的な血液検査とCTにて経過観察中である。

病理組織学的所見：異型細胞の血管周囲性分布がみられ，血管壁内に浸潤し，地図状壊死に陥る領域もみられる等，組織像は多彩であった（写真6a）。重層扁平上皮直下から粘膜固有層深くまで中型から大型の異型リンパ球様細胞の浸潤が認められた。異型細胞の核は多型に富み，核縁には不整を伴い明瞭な核小体を有していた。また，2核の大型異型細胞も少数認め，核分裂像が多数みられた（写真6b）。免疫染色では大型異型細胞に一致してB-cellマーカーであるCD20がびまん性に陽性で（写真6c），EBER（Epstein-Barr virus encoded small RNA）のin situ hybridizationでは多数の異型細胞が陽性を示した（写真6d）。組織学的には，びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の像をとるが，RAに

写真2 初診時パノラマX線画像
下顎前歯部の腐骨が浮遊している。

写真3 初診時CT画像
下顎前歯部に歯槽骨の破壊像，左側下顎骨臼歯部に溶骨性変化を認める。

対してMTX投与中であり，MTX関連の免疫抑制を背景とするリンパ増殖性疾患と診断した。

病理組織学的診断：MTX-LPD。

考 察

RAと診断された予後不良患者の治療薬としてMTXは第一選択薬となっている¹⁾。近年，MTXを投与された患者にリンパ腫発症リスクが上昇するとする報告が増えてきており^{5～12)}，2001年の造血器腫瘍WHO分類³⁾において，MTX-LPDは一つの疾患概念として分類されるようになった。さらに2008年に改定されたWHO分類¹³⁾では，免疫不全関連リンパ増殖異常症の分類のうち，他の医原性免疫不全に伴うリンパ増殖異常症の一つとして，MTX-LPDとTNF- α 阻害関連リンパ増殖異常症などが挙げられている。MTX-LPDの組織像は多彩であり，びまん性大型細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL: Diffuse Large B-cell Lymphoma）などのB細胞リンパ腫，古典的ホジキンリンパ腫（CHL: Classical Hodgkin's Lymphoma）が多くを占め，約50%の

写真 1 初診時口腔内写真

下顎前歯部から下唇粘膜に及ぶ潰瘍を認める。また、一部腐骨の露出を認める。下唇粘膜潰瘍の生検部位 (矢印)。

写真 4 初診 2 週間後の口腔内写真
左上臼歯部に歯肉壊死出現。
口蓋粘膜潰瘍の生検部位 (矢印)。

写真 5 MTX, インフリマキシブ休薬後 1 か月
a : 下顎前歯部から下唇粘膜部の潰瘍, 骨露出の改善を認める。
b : 左上顎臼歯部歯肉壊死の改善を認める。

写真 6 下唇粘膜生検標本

- a : 病理組織像 (H-E 染色, ×100) :
地図状壊死と血管中心性増殖がみられる (矢印)。
b : 病理組織像 (H-E 染色, ×400) :
大型異型細胞がみられる。
c : 免疫組織化学染色像 (×400) : CD20 (+)
d : 免疫組織化学染色像 (×400) : EBER-ISH (+)

症例は節外性である^{14~16)}。本症例では、DLBCLを示し、口腔内2か所に病変を生じた。渉猟し得た範囲では、本邦においてMTX-LPDの口腔内病変が複数箇所に及んでいる症例はなく、本症例はまれな症例であると思われる。また、WHOでは治療開始から発症までの期間は約3年(0.5~5年)と記載されているが¹³⁾、文献によりさまざまである^{14, 16, 17)}。RAと悪性リンパ腫との関連性に関する解析では、RA患者では健康人に比べてリンパ腫の発生が有意に高いことが報告されているが¹⁸⁾、それが疾患自体によるものなのか、抗リウマチ薬によるものかは不明であった。Baecklundら¹⁹⁾はRAの疾患活動性が高く、病期も進行した患者の方がリンパ腫合併のリスクが有意に高いことを報告した。そのため、疾患活動性の高いRA患者の場合は注意が必要である。

本例の腫瘍細胞はEBER陽性を示したが、RAとEBV(Epstein-Barr virus)との関連性については、Alspaughら²⁰⁾がRA患者の末梢血中にEBV感染に関する抗体を発見して以来知られるようになった。実際、MTX-LPD患者のEBV陽性率は27~54%^{14, 15)}であり、免疫不全状態を除くDLBCLのEBV陽性率が約10%であること^{21, 22)}と比較すると明らかに高い。また、EBVとリンパ腫の関係に関しては、WHOのリンパ腫分類におけるB細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、Hodgkinリンパ腫、NK細胞リンパ腫、免疫不全症関連リンパ増殖性疾患のいずれにも関与していることが知られており²³⁾、EBV保有のRA患者では、EBVの再活性化を伴うリンパ腫を合併する可能性が高いことを認識すべきである。

本疾患の中にはMTXの中止、減量により腫瘍が退縮するreversible lymphomaが含まれることも知られており、Kojimaら¹⁴⁾は3例中2例、Kamelら^{16, 24)}は8例中3例および2例中2例の割合で自然寛解が得られたとしている。MTX-LPDの原因としては、MTX自体がもたらす薬剤毒性、MTXによる免疫抑制状態、基礎疾患である自己免疫疾患の免疫異常、偶然MTX投与患者に発症した例などが考えられる²⁵⁾。また、RA患者に発症したLPDがMTX投与患者と非投与患者で臨床病理学的に差異がないとの報告もあり²⁶⁾、MTX-LPDの原因として基礎疾患であるRA自体が関与している可能性も示唆されている。しかし、MTX投与中止により腫瘍が退縮するreversible lymphomaが存在すること、またMTX-LPDの約半数にEBVが検出されることから、MTX投与下における一種の免疫抑制状態がMTX-LPD発症に関与していることが示唆される。

RA患者に対する治療において、TNF- α 阻害薬の使用も増加している。Bongartzら²⁷⁾は、RA患者におけるTNF- α 阻害薬の使用による悪性腫瘍発生率をプラセボ群と比較して約3.3倍としている。しかし、疾患活動性の増悪がリ

ンパ腫発生要因につながる可能性もあることを考慮して、TNF- α 阻害薬の使用によりリンパ腫発生の危険性を減少させるとの報告もある²⁸⁾。本症例では、MTXとインフリマキシブを同時に中止したところ約1か月で自然寛解が認められたため、reversible lymphomaと考えられた。約1か月の経過観察で軽快しない場合はR-CHOP療法なども検討されたが、休薬後2年経過した現在も再燃を認めていない。しかし、現在もLDHなどの血液検査やCT撮影などの定期検査は継続中である。

BRONJの診断基準は、①8週間以上骨露出を認めること、②BP製剤の使用経験があること、③頭頸部への放射線治療の既往がないことをすべて満たすものであり、今回のケースはBRONJの定義に合致する。そのため、来院当初の治療としては、MTXやインフリマキシブの使用を中止せず、抗菌薬投与と口腔内洗浄による消炎処置、露出腐骨の除去が中心に行われた。しかし、症状の改善を認めなかったことと、生検結果がMTX-LPDであったことよりMTXおよびインフリマキシブを中止し寛解を得た。RA患者においては、PSL投与とそれによる骨粗鬆症予防にBP製剤が投与されていることが多い。自験例においてもBP製剤であるボナロン服用歴があったことと、口腔内症状からBRONJが一番に疑われた。しかし、MTXおよびインフリマキシブの中止により1か月でBRONJの診断基準から除外されたことを考慮すると、今回の症例においてはMTX-LPDの一症状として骨露出症状が出現したと考えられた。

結 語

RAに合併したMTX-LPDの1例を報告した。著明なリンパ節腫脹を認めず、初期には臨床診断にてBRONJが疑われた。しかし、RAにおいてMTX投与は一般的になっており、今後はMTX-LPDを念頭に置いた診断、処置が必要になると考えられる。

謝辞

稿を終えるにあたり、病理組織学的所見につき御教示頂いた神戸大学病院病理診断科川上 史先生に感謝致します。

引用文献

- 1) 一般社団法人日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会：関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2011 年版，羊土社，東京，2012，42-57 頁。
- 2) 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.
- 3) Harris NL and Swerdlow SH : Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. Pathology and

- genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press, Lyon, 2001, p270-271.
- 4) 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.
 - 5) 山下陽介, 岩井俊憲, 他: 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. *日口外誌* 58: 371-375, 2012.
 - 6) 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.
 - 7) 住田知樹, 加藤友美, 他: 関節リウマチ患者の上顎に発生したメト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
 - 8) 高野真吾, 木下 淳, 他: 咽頭痛を初発症状としたメトトレキサート (MTX) 関連リンパ増殖性疾患 1 例. *耳鼻臨床* 103: 669-679, 2010.
 - 9) 亀倉隆太, 坪田 大, 他: 咽頭痛を主訴に初診したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 1 例. *耳鼻喉* 82: 79-83, 2010.
 - 10) 鈴木健介, 永田基樹, 他: MTX 関連リンパ増殖性疾患と考えられた上顎歯肉悪性リンパ腫の 1 例. *頭頸部外科* 20: 211-216, 2010.
 - 11) 藤田弥千, 村木祐孝, 他: 血液内科と協力して治療を行った顎口腔領域悪性リンパ腫の 3 症例. *日口外誌* 20: 367-372, 2007.
 - 12) 岸部 幹, 吉野和美, 他: 顎下リンパ節腫大を主訴としたメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 1 例. *日耳鼻感染症* 24: 52-58, 2006.
 - 13) 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.
 - 14) Kojima M, Itoh H, et al : Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. A clinicopathological study of 13 Japanese cases. *Pathol Res Pract* 202: 679-685, 2006.
 - 15) Hoshida Y, Xu JX, et al : Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathologic analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 34: 322-331, 2007.
 - 16) Kamel OW, Weiss LM, et al : Hodgkin's disease and lymphoproliferations resembling Hodgkin's disease in patients receiving long-term low-dose methotrexate therapy. *Am J Surg Pathol* 20: 1279-1287, 1996.
 - 17) 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.
 - 18) Kauppi M, Pukkala E, et al : Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control* 8: 201-204, 1997.
 - 19) Baecklund M, Iliadou A, et al : Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54: 692-701, 2006.
 - 20) Alsbaugh MA, Jensen FC, et al : Lymphocytes transformed by Epstein-Barr virus. Induction of nuclear antigen reactive with antibody in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 147: 1018-27, 1978.
 - 21) Hummel M, Anagnostopoulos I, et al : Epstein-Barr virus in B-cell non-Hodgkin's lymphomas: unexpected infection patterns and different infection incidence in low- and high-grade types. *J Pathol* 175: 263-271, 1995.
 - 22) Park S, Lee J, et al : The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 110: 972-978, 2007.
 - 23) 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.
 - 24) Kamel OW, Van RM, et al : Reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 328: 1317-1321, 1993.
 - 25) 北村 登, 武井正美: 関節リウマチにおけるリンパ腫発生の要因. *医学の歩み*. 医歯薬出版, 東京, 2007, 221: 415-419 頁.
 - 26) 星田義彦, 青笹克之, 他: 悪性リンパ腫のすべて. リンパ腫の発病機序. *メトトレキサート: 血液・腫瘍科*, 49 (Suppl 4) : 136-140, 2004.
 - 27) 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.
 - 28) Deborah PMS and Alan JS : Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy and the Risk of Lymphoma in Rheumatoid Arthritis: No Clear Answer. *Arthritis Rheum* 50: 1703-1706, 2004.