関節リウマチ患者の下顎歯肉に発症した メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患が休薬により 完全寛解した 1 例

愛甲 勝哉・道脇 幸博

A case of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder in the lower gingiva of a patient with rheumatoid arthritis that completely resolved after drug withdrawal

AIKO Katsuya・MICHIWAKI Yukihiro

Abstract: The development of methotrexate (MTX)-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD) in the oral cavity is rare, despite numerous recent reports on the treatment of rheumatoid arthritis (RA) with MTX. An 84-year-old woman with RA, who was receiving MTX therapy since November 2008, presented to our hospital in April 2010. She complained of pain, and a nodule, with deep ulceration and induration, was seen extending from the right lower gingiva to the buccal mucosa. Histopathological examination of a biopsy specimen showed a diffuse proliferation of mostly large atypical lymphocytes. The tumor cells were positive for CD20, CD79a, MUM1, and LMP1, accompanied by EBER-ISH positive reaction. The condition was diagnosed as Epstein-Barr virus (EBV)-positive diffuse large B-cell lymphoma, which indicated MTX-LPD. MTX was discontinued. The tumor disappeared after 2 months. Within 8 months, the bone sequestrum spontaneously separated, and the affected area was covered with normal mucosa. Examination after 2 years 4 months did not show any evidence of recurrence.

Key words: methotrexate (メトトレキサート), methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX 関連リンパ増殖性疾患), oral(口腔), rheumatoid arthritis (関節リウマチ)

緒 言

関節リウマチ (RA) やシェーグレン症候群は悪性リンパ腫の発生リスクを高めることはよく知られているが、RA においては、悪性リンパ腫の発生する危険度は一般対照の 2 倍に増加するといわれている。そのなかでも、近年、RA、尋常性乾癬や皮膚筋炎患者がメトトレキサート (methotrexate, MTX) 治療開始後に悪性リンパ腫 (MTX 関連リンパ増殖性疾患, methotrexate-associated lymphoproliferative disorders, 以下 MTX-LPD) を発症したとの報告が数多くされており、WHO 分類では、免疫不全関連リンパ増殖性疾患のなかの「他の医原性免疫不全に伴うリンパ増

殖性疾患」に分類されている。MTX-LPD の半数はリンパ節外に病変を形成し、病理組織学的には B 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫が多くみられ、半数以上に EBV の感染が認められている。また、MTX-LPD の発症に対し、MTX を休薬することで悪性リンパ腫が縮小傾向を示し、寛解する症例も報告されている。

しかし、口腔領域の MTX-LPD 発症例の報告^{1~5, 19)}はまれで、腫瘍残存症例に対しては化学療法が行われている。今回、われわれは RA 患者の下顎歯肉に MTX-LPD が発生し、MTX 休薬によって寛解した症例を経験したので、その概要を報告する。

日本赤十字社東京支部武蔵野赤十字病院・特殊歯科・口腔外科
(主任：道脇幸博部長)

Department of Oral Surgery, Musashino Red Cross Hospital
(Chief: Dr. MICHIWAKI Yukihiro)

受付日：2011 年 12 月 19 日

採択日：2013 年 2 月 26 日

症 例

患 者：84 歳，女性。

初 診：2010 年 5 月。

主 訴：右下顎の腫瘍と強い痛み。

既往歴：高血圧症，関節リウマチ（当院リウマチ科にて2008年9月より治療開始し，MTX 8 mg 週一回投与を1年7か月継続中）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2010年4月頃右側下顎前歯部の痛みと腫れを訴え近医歯科を受診した。抗菌薬と鎮痛薬による治療が続けたが奏効せず，下顎歯肉腫瘍の診断で同年5月に当科を受診した。

現 症：

全身所見：体格は小柄，栄養状態はほぼ良好。関節痛に對してはコントロール良好であった。

口腔外所見：顔貌は右側オトガイ部が腫脹し，頸部リンパ節に明らかな腫脹は認めなかった。

口腔内所見：左側下顎中切歯から右側下顎第一小臼歯相当部の頬側歯肉に硬結を伴う潰瘍性病変を認め，右側下顎中切歯から右側下顎第一小臼歯相当部にかけて骨の露出を認めた。また，右側下顎中切歯から右側下顎犬歯まで動揺を認めた（写真1）。

血液検査所見：LDH 235 IU/L，CRP 2.37 mg/dL，WBC 10,300/ μ Lで，他は基準値内であった。

画像所見：パノラマX線写真では左側下顎中切歯から右側下顎第一小臼歯相当部にかけて透過像を認める（写真2）。CT所見では頸部リンパ節や胸腹部臓器を含めて，他の部位に特記事項はなかった。

臨床診断：右側下顎歯肉腫瘍。

処置および経過：初診時から炎症反応が強く感染も疑われたため，抗菌薬投与とNSAIDやオピオイドによる疼痛コントロールを行った。症状が改善した2010年5月下旬に局所麻酔下に右側下顎第一小臼歯相当部頬側歯肉より生検を行った。病理組織学的診断として，EBV陽性のMTX関連びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の報告を得た。

当院リウマチ科，血液内科と併診し，6月上旬からMTXの内服を中止し，悪性リンパ腫に対する化学療法は必要に応じて考慮することとした。7月上旬には腫瘍は消失し，疼痛も改善された。左側下顎中切歯から右側下顎第一小臼歯の連結冠を切断したところ，自然脱落した。2011年2月には腐骨が分離し歯肉は正常粘膜で覆われた。

RAの経過としてはMTX内服中のCRPは2010年5月まではコントロールはほぼ良好であったが，2010年6月から内服を中止したため2011年1月にはCRPが10.09mg/dLまで上昇した。そこで，2011年2月よりタクロリムスを使用したところ2011年2月からCRPは0.06～0.75mg/dLとコントロールされた。腫瘍が消失してから2年4か月経った現在，腫瘍の再発なくRAもコントロールされており，経過良好である（写真3）。

病理組織学的所見：大型主体の異型リンパ球がびまん性

写真2 初診時のパノラマX線写真

左側下顎中切歯から右側下顎第一小臼歯相当部にかけて透過像を認める。

に増殖し，細胞質は淡明化したものが多数混在。核は軽度不正型を示し明瞭な核小体を有するものが多く，核分裂像は散在性に認められ，明らかな異型を認めた（写真4A，B）。免疫組織化学染色では，CD20（写真4C），CD79a，MUM1，LMP1が陽性で，EBNA2，CD5，CD10，CD138が陰性であった。また，EBER-ISH（写真4D）は陽性であった。

病理組織学的診断：EBV陽性のMTX関連びまん性大細胞型B細胞リンパ腫。

考 察

RA患者のがん罹患相対危険率は健常者と有意差を認めないと宮本ら⁶⁾は報告しているが，悪性リンパ腫の発生に関しては相対危険率が増すとの報告が多い^{7,8)}。現在では，RA患者が悪性リンパ腫を発症する危険度は一般対照の2倍になると考えられている⁹⁾。

MTX-LPDについては，RA患者がMTX治療開始後に悪性リンパ腫を発生したとEllmanら¹⁰⁾が1991年に報告して以来，この20年で多数報告されている¹¹⁾。Marietteら¹²⁾はMTX服用による悪性リンパ腫の発生について3年間のプロスペクティブスタディーの結果，悪性リンパ腫の発生率は統計学的には上昇しないが，EBV陽性のHodgkinリンパ腫は有意に増加したと報告している。また一部の悪性リンパ腫は，MTX服用の中止により腫瘍が縮小したと報告している。さらにKamelら¹³⁾は，RAと皮膚筋炎の患者がMTXの投与後に臓器移植後の免疫抑制療法を受けた患者に誘発されるリンパ腫に類似した病態を示し，それぞれEBV陽性であり，休薬することで腫瘍は改善したと報告している。

Fengら¹⁴⁾は，*in vitro*の実験でMTXが免疫系を抑制しEBV複製を誘導する能力があると説明し，そのためMTXがEBV陽性の悪性リンパ腫の発生を助長すると考えられると報告している。そこで，RA患者の悪性リンパ腫発症例の

写真1 初診時の口腔内写真

左側下顎中切歯から右側下顎第一小臼歯相当部の頬側歯肉に硬結を伴う潰瘍性病変を認め、右側下顎中切歯から右側下顎第一小臼歯相当部にかけて骨の露出を認めた。

写真3 MTX 休止後8か月時の口腔内写真

口腔内の腫瘍は消失し2年4か月経った現在も腫瘍の再発はない。

写真4 病理組織像および免疫組織化学染色像

A：主に大型の異型リンパ球がびまん性に増殖し、核は軽度不整型を示し、明瞭な核小体を有するものが多く認められた (H-E 染色, $\times 100$).

B：H-E 染色, $\times 400$ C：抗 CD20 抗体陽性, $\times 100$ D：EBER-ISH 陽性, $\times 100$

うち EBV 陽性について検索すると非 MTX 服用群は 12 ~ 17%^{15, 16)}, MTX 服用群は 27 ~ 44%^{11, 12, 17)} で EBV 陽性である割合が高いという結果であった。

MTX の投与期間や投与量と MTX-LPD 発症の関係について, Usman ら¹⁸⁾ は, リンパ腫発症までの平均 MTX 服用期間が 33.6 か月, 平均投与量が 1,224mg であり, Hoshida ら¹⁷⁾ は平均服用期間が 54.0 か月 (2 ~ 131 か月), 平均投与量が 940mg (24 ~ 4,785mg) と報告している。MTX-LPD が発症する期間と投与量についていくつかの文献^{1~3, 12, 17~19)} をまとめると発症期間と投与量とはともにさまざまで, 体幹と口腔領域でも同様であり, MTX の投与期間や投与量は MTX-LPD の発症リスクに関与しなかった^{1~3, 12, 17~19)}。

RA は活動期と静止期を繰り返す病態を示し, 個々によってその周期もさまざまである。本症例では MTX 服用中止後に CRP が上昇したことから, RA 活動期に MTX-LPD が発症した可能性が高い。また, がん化した細胞がモノクローナルに増殖したものは正常な免疫状態であっても制御できないことが通常で, MTX の中止で腫瘍が縮小する症例は単にリンパ球の増殖であり, がん化に至っていないという意見もある。しかしながら, 数多く MTX-LPD について報告されているものの, 発生機序については明らかになっておらず, 今後の課題となっている。

本症例は, RA に対する MTX 治療が行われ, 病理組織学的に EBV 陽性のびまん性大細胞型リンパ腫を示し, MTX 服用中止により臨床的に腫瘍が消失したため, MTX-LPD が考えられた。

通常, 悪性リンパ腫については診断と病期分類の後に進行度に応じた治療が行われる。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対しては, 病期により R-CHOP 療法 (Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) と領域放射線療法を組み合わせた初期治療を行う。再発症例では, 初回再発に対しては造血幹細胞移植を考慮する。

一方, MTX-LPD が疑われた場合には, まず MTX 服用中止し, 自然退縮傾向がない場合には, 早期に血液内科専門医にコンサルトして化学療法を考慮する²⁰⁾。一部の症例では MTX 服用中止により完全寛解を得ており, 本症例でも服用中止後 2 か月で同様の結果が得られ, 適切な対応であったと思われる。

口腔内に発症する悪性リンパ腫の臨床症状は多様で, MTX-LPD との臨床的な鑑別は困難であるが, 歯肉に発症した MTX-LPD の報告では, 顎骨壊死を伴っており^{1, 19)}, 自験例も同様であった。近年 MTX が原因と疑われる顎骨壊死の報告²¹⁾ もされており, MTX-LPD と顎骨壊死の関連についてさらなる検討が必要と思われる。

RA 患者の疾患に対する治療方法および副作用について把握しておくことは重要で, MTX 服用開始後には MTX-

LPD の発症を考慮し, 定期的な全身精査が必要である。また, 初発が口腔領域の可能性もあることを認識しておく必要がある。

今後, 医療技術の進歩と高齢化が進むことにより, 複数の疾患をもつ患者が増加することが予測される。患者の既往歴や, それに対する治療方法についてさらなる理解が必要になってくると思われる。

結 語

今回われわれは, 関節リウマチ患者の下顎歯肉に発症した EBV 陽性悪性リンパ腫がメトトレキサートの休薬により完全寛解した 1 例を経験したので, 文献的考察を加え, その概要を報告した。

本論文の要旨は第 56 回日本口腔外科学会総会・学術大会 (2011 年 10 月, 大阪府) において発表した。

引用文献

- 1) 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.
- 2) 小池博文, 西澤光弘, 他: 舌潰瘍を契機に診断された MTX 関連リンパ増生疾患の 1 例. 日口外誌 56: 266-270, 2010.
- 3) 畑中隆志, 澤木佳弘, 他: 口腔内メトトレキサート関連リンパ増生疾患の 1 例. 日口外誌 57: 104-108, 2011.
- 4) 上原 忍, 大久保博基, 他: 成人期若年性突発性関節炎患者の上顎に発症したメトトレキサート関連リンパ増生性疾患の 1 例. 日口外誌 58: 550-554, 2012.
- 5) 柴山尚大, 近藤英司, 他: 口底にメトトレキサート関連性リンパ増生性疾患を発症した 1 例. 日口外誌 58: 623-627, 2012.
- 6) 宮本健史, 奥田恭章, 他: 日本人の慢性関節リウマチ患者における悪性腫瘍の発生. リウマチ 36: 741-745, 1996.
- 7) Hakulinen T, Isomaki H, et al: Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. Am J Med 78: 29-32, 1985.
- 8) Wolfe F, Mitchell DM, et al: The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 37: 481-494, 1994.
- 9) Ekstrom K, Hjalgrim H, et al: Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first degree relatives. Arthritis Rheum 48: 963-970, 2003.
- 10) 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.
- 11) Salloum E, Cooper DL, et al: Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatoid diseases. J Clin Oncol 14: 1943-1949,

- 1996.
- 12) Mariette X, Cazals-Hatem D, et al : Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 99: 3909-3915, 2002.
- 13) Kamel OW, van de Rijn M, et al : Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 328: 1317-1321, 1993.
- 14) Feng WH, Cohen JI, et al : Reactivation of latent Epstein-Barr virus by methotrexate: a potential contributor to methotrexate-associated lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 96: 1691-1702, 2004.
- 15) Baecklund E, Sundstrom C, et al : Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. *Arthritis Rheum* 48: 1543-1550, 2003.
- 16) Baecklund E, Iliadou A, et al : Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54: 692-701, 2006.
- 17) 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.
- 18) Usman AR and Yunus MB : Non-Hodgkin's lymphoma in patients with rheumatoid arthritis treated with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 23: 1095-1097, 1996.
- 19) Tanaka A, Shigematsu H, et al : Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder arising in a patient with adult Still's disease. *J Oral Maxillo fac Surg* 66: 1492-1495, 2008.
- 20) 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, 53 頁.
- 21) 佐野大輔, 石橋謙一郎, 他：顎骨壊死を伴ったメトトレキサート関連性リンパ増殖性疾患の1例. *日口外誌* 58: 655-659, 2012.