リツキシマブの投与によって生じた口腔・上部消化管潰瘍の1例

青田 桂子・高野 栄之・細川 浩良
可児 耕一・山村 佳子・東 雅之

A case of oral, pharyngeal, esophageal, and gastric ulcer in a patient with primary macroglobulinemia showing remission by treatment with rituximab

AOTA Keiko・TAKANO Hideyuki・HOSOKAWA Hiroyoshi
KANI Kouichi・YAMAMURA Yoshiko・AZUMA Masayuki

Abstract: We report a case of oral, pharyngeal, esophageal, and gastric ulcer in patient with Waldenström macroglobulinemia (WM) in a 64-year-old woman in whom remission was induced by the administration of rituximab 6 months previously. She consulted our hospital because of ulcer formation in the right side of the floor of the mouth. A biopsy specimen showed inflammation. Five days later, the patient had a fever of 39°C, and the ulcer extended to the tongue and the left side of the floor of the mouth. Blood examination demonstrated delayed-onset neutropenia after treatment with rituximab. Although the symptoms were improved by antibacterial therapy, the ulcer with fever recurred 4 months later. The ulcer was observed not only in the mouth, but also in the pharynx, esophagus, and stomach. Since neutropenia continued and CD19, a monoclonal B cell antibody, was 0%, the patient received both G-CSF and an antibacterial drug. In addition, a proton pump inhibitor was given. These treatments led to improvement of the ulcer.

The fact that severe delayed-onset neutropenia was induced by rituximab in the patient suggested that infection with endogenous microbial flora caused the ulcer in the mouth, pharynx, esophagus, and stomach. On the other hand, in the stomach with few endogenous microbial flora, the lack of the regulatory B cells apparently inhibited IL-10 production. Consequently, the activation of macrophages and neutrophils may have caused the ulcer formation.

Key words: rituximab (リツキシマブ), oral, pharyngeal, esophageal, and gastric ulcer (口腔・咽頭・食道・胃潰瘍), delayed-onset neutropenia (遅発性好中球減少症), Waldenström macroglobulinemia (原発性マクログロブリン血症)

緒 言

原発性マクログロブリン血症 (Waldenström macroglobulinemia: WM) は、形質細胞の前段階の分化段階にあるリンパ形質細胞のクローン性造血により IgM の単クローン血症をきたす腫瘍性疾患であり、治療薬として近年リツキシマブ単剤投与の有用性が示されている¹⁾。

リツキシマブは、B 細胞抗原である CD20 分子を標的としたモノクローナル抗体であり、従来の抗腫瘍剤にみられる骨髄抑制や肝腎障害が極めて軽微であるなどの利点から広く臨床で用いられるようになり、自己免疫疾患への応用も期待されている。重篤な有害事象がないといわれていたリツキシマブであるが、多用されるに伴いリツキシマブ使用と関連した特徴的な有害事象が報告されるようになった^{2,3)}。

今回われわれは、リツキシマブにより寛解を得た原発性マクログロブリン血症患者に生じた口腔・咽頭・食道・胃潰瘍を経験し、その原因について考察したので報告する。

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部口腔内科学分野
(主任: 東 雅之教授)

Department of Oral Medicine, Institute of Health Biosciences,
The University of Tokushima Graduate Faculty of Dentistry
(Chief: Prof. AZUMA Masayuki)

受付日: 2012 年 11 月 5 日

採択日: 2013 年 4 月 23 日

表1 血液検査所見

末梢血		血清学	
赤血球 ($/\mu\text{L}$)	$317 \times 10^4 \downarrow$	IgG (mg/dL)	625 $\downarrow$
血色素濃度 (g/dL)	10.1 $\downarrow$	IgA (mg/dL)	24 $\downarrow$
ヘマトクリット値 (%)	30.5 $\downarrow$	IgM (mg/dL)	15 $\downarrow$
血小板 ($/\mu\text{L}$)	21.9×10^4	遊離L鎖 κ / λ 比	
白血球 ($/\mu\text{L}$)	2,100 $\downarrow$	κ 鎖 (mg/L)	12.3
好中球 (%)	52	λ 鎖 (mg/L)	13.5
好酸球 (%)	7	κ / λ 比	0.911
好塩基球 (%)	1	CRP	14.23 $\uparrow$
単球 (%)	29	生化学	
リンパ球 (%)	21	GOT (IU/L)	70 $\uparrow$
異型リンパ球 (%)	0	GPT (IU/L)	90 $\uparrow$
凝固		BUN (mg/L)	18
PT (秒)	11.8	クレアチニン (mg/L)	0.56
PT-INR	1.00	総蛋白 (g/dL)	5.2 $\downarrow$
APTT (秒)	27.5	アルブミン (g/dL)	2.4 $\downarrow$

臨床診断：右側口底悪性腫瘍。

処置および経過：初診日に生検を行った結果、検体は潰瘍形成を伴う粘膜組織で悪性所見はなく、好中球、リンパ球、マクロファージ、好酸球の浸潤を認め、口底潰瘍と診断した(写真2)。生検から5日後、潰瘍は右側口底から舌背、左側口底まで拡大し、疼痛と39℃に及ぶ発熱を認めた。原発性マクログロブリン血症の再燃による発熱と、IgMの増加による過粘稠度症候群に起因する潰瘍形成の可能性が疑われたため血液検査を実施した。その結果、原発性マクログロブリン血症の病態の指標であるIgMは15mg/dLと低値で、遊離L鎖 κ / λ 比も異常はなく、原発性マクログロブリン血症の再燃は否定的であった。一方、白血球 $2,100/\mu\text{L}$ 、好中球 $1,092/\mu\text{L}$ 、CRP 14.23mg/dL

とCRPの著明な上昇を認めるにもかかわらず好中球数は低値を示した(表1)。口腔内の細菌検査では、常在菌である *α-Streptococcus* および *Neisseria* が検出され、菌数は両者とも20であった。以上よりリツキシマブによる遅発性好中球減少症に起因する感染性の口腔潰瘍と診断し、入院下に経腸栄養を開始し、抗菌薬(CTM 2g/日×3日間、CFPN-PI 300mg/日×4日間)の投与を行った。症状は約3週間で軽快し2010年8月下旬に退院し、以後外来で経過観察を行っていた。

退院から約4か月後の2011年1月(リツキシマブ最終投与から12か月)に再度38～39℃の発熱と口腔内に多発潰瘍を生じ(写真3)、再入院となった。血液検査を実施したところ、赤血球数 $330 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン 10.4g/dL、ヘマトクリット値 31.0%、白血球 $1,400/\mu\text{L}$ 、好中球 $224/\mu\text{L}$ 、CRP 16.22mg/dLと貧血、好中球減少に加え著明な炎症所見を認めた。リンパ球サブセット検査では、B細胞全般のモノクローナル抗体であるCD19が0%と完全にB細胞が欠如している状態であった。血液内科対診のもと、入院下にG-CSF ($150 \mu\text{g}/\text{日} \times 7$ 日間) および抗菌薬(CTM 2g/日×7日間、CFPM 2g/日×7日間)の投与を開始した。第27病日には、赤血球数 $236 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン 7.3g/dL、ヘマトクリット値 22.1%とさらなる貧血の進行を認めたため、消化器内科に対診し、上部内視鏡検査を行った。その結果、頸部食道から打ち抜き様の潰瘍が散在し、下部食道から胃噴門直下に及ぶ巨大潰瘍を認めた(写真4)。食道および胃より生検を行った結果、いずれも高度の慢性炎症細胞浸潤を伴う肉芽組織で悪性所見はなく、核内封入体を認めずウイルス感染を疑う所見は認めなかつ

症 例

患者：64歳、女性。

初診：2010年7月。

主訴：右側口底の疼痛。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、原発性マクログロブリン血症。原発性マクログロブリン血症は、2002年に発症しCHOP療法(シクロフォスファミド+ドキシソルビン+ビンクリスチン+プレドニゾロン)6クール、2004年MCNU-VMP療法(ラニムスチン+ビンデシン+メルファラン+プレドニゾロン)9クール、2006～2008年MP療法(メルファラン+プレドニゾロン)6クール施行され寛解していた。2009年再燃しリツキシマブ単剤療法を2009年11月、12月、2010年1月の計3回施行し寛解状態であった。

常用薬：甲状腺ホルモン製剤、ビスフォスフォネート製剤、活性型ビタミンD₃製剤。

現病歴：2010年7月上旬(リツキシマブ最終投与から6か月)、摂食時に右側口底に疼痛を自覚したため近歯科医院を受診した。右側口底の潰瘍を指摘され、精査をすすめられ紹介により当科初診した。

現症：

全身所見：154.6cm、体重46.5kg。栄養状態良好。

口腔外所見：異常所見はなく、頸部に腫大リンパ節を触知しなかった。

口腔内所見：76相当部口底に15×10mmの紅斑を認め、中心部に潰瘍を伴い、周囲には硬結を触知した(写真1)。

写真1 初診時口腔内写真
右側口底に硬結を伴う潰瘍を認める。

写真2 病理組織写真
潰瘍形成と炎症細胞浸潤を認める (H-E 染色, ×40)。

写真3 潰瘍再発時の口腔内写真 (A: 舌 B: 口底)
舌, 口底に潰瘍を認める。

写真4 上部内視鏡検査 (A: 食道 B: 胃)
頸部食道から打ち抜き様の潰瘍が散在し, 下部食道から胃噴門直下に及ぶ潰瘍を認める。

図1 リツキシマブ投与後の経過

リツキシマブ投与12か月後でもCD19は0%と、完全にB細胞が欠如していた。遅発性好中球減少症はリツキシマブ投与から1年6か月後に軽快した。

た。十二指腸には異常所見を認めなかった。

以上より、リツキシマブによる液性免疫低下と遅発性好中球減少症に起因する、口腔、咽頭、食道、胃潰瘍と診断し、抗菌薬の投与に加えプロトンポンプインヒビター（20mg/日×10日間）の投与を開始した。その約5日後より口腔、咽頭潰瘍は軽快していき、発熱も認めなくなった。約2週間後に再度上部内視鏡検査を行ったところ、潰瘍底に再生上皮の増生を認め治癒傾向にあった。第42病日の血液検査では、白血球 $1,800/\mu\text{L}$ 、好中球 $522/\mu\text{L}$ と依然好中球減少を認め、CD19も0%のままであったが、発熱することとはなくなり、入院から43日後に退院となった。退院後、約3か月間の好中球数は $500 \sim 1,000/\mu\text{L}$ であったが、以後は好中球数 $1,000/\mu\text{L}$ 以上に安定し、現在に至るまで発熱や潰瘍の再発はなく経過良好である（図1）。

確定診断：リツキシマブ投与後の液性免疫低下および遅発性好中球減少症による口腔・上部消化管多発性潰瘍。

考 察

原発性マクログロブリン血症は、形質細胞の前段階の分化段階にあるリンパ形質細胞のクローン性造血によりIgMの単クローン血症をきたす腫瘍性疾患で、本邦での年間新規発生例は100万人に1～2人と非常にまれな疾患である。本態は腫瘍性疾患で、WHO分類ではlymphoplasmacytic

lymphomaのI型に分類されている。2011年の治療指針では、原疾患に対する治療として1)アルキル化剤、2)プリン・ヌクレオシド・アナログ、3)リツキシマブ、などが挙げられる。このうちリツキシマブは、単剤投与で他の単剤・併用療法と同等の効果があるとされ¹⁾、2011年時点で広く原発性マクログロブリン血症の治療に用いられている。

リツキシマブは、細胞膜上に存在するCD20に選択的に作用する抗CD20抗体で、作用機序は1)抗体依存性細胞障害作用、2)補体依存性細胞障害作用、3)抗体結合による直接作用によるアポトーシスの誘導とされる⁴⁾。リツキシマブの奏功は緩徐であるため⁵⁾、緊急を要する症例には不適であるが、輸注関連反応（infusion reaction）以外では抗腫瘍剤にみられる骨髄抑制や肝腎障害が極めて軽微であること、幹細胞障害性がないことなどの利点が挙げられる。このことから、リツキシマブは従来の抗腫瘍剤と併用し、また単剤でも広く臨床で使用されるようになった。

リツキシマブが多用されるようになった2003年頃より、特徴的な有害事象が報告されるようになった。その一つが遅発性好中球減少症である。Voogら²⁾は、非ホジキンリンパ腫または慢性リンパ性白血病に対し、R-CHOP療法やリツキシマブ単独療法が行われた患者で、最終リツキシマブ投与から8～23週後に好中球減少がみられた8例を報

告した。Nitta ら³⁾は、B 細胞リンパ腫に対する初回治療としてリツキシマブ併用化学療法を行った 107 人のうち、24.9%にリツキシマブ最終投与から 46～384 日後に遅発性好中球減少症を発症したと報告している。リツキシマブによる遅発性好中球減少症の発現の機序については、現在までのところ解明されていない。顆粒球や造血前駆幹細胞には CD20 発現がないためリツキシマブの直接的な毒性は考えにくい。Voog ら²⁾は、一部の症例で好中球の細胞膜上に抗好中球抗体が検出されたことより、B 細胞回復に伴って自己抗体を産生する異常 B 細胞クローンが増えることが原因でないかと推察している。

化学療法などに伴って起こる好中球減少症により、消化管のなかでも口腔や腸といった内在性微生物叢の多い臓器では、感染性に口内炎、腸炎をおこすことが知られている。一方、好中球減少に起因するものとは別に、2008 年 Fassi ら⁶⁾は、リツキシマブを投与したバセドウ病患者が第 69 日目に潰瘍性大腸炎を発症したと報告した。この症例は、好中球減少症を生じていなかったことより、B 細胞欠如による炎症性潰瘍ではないかと推察されている。近年、B 細胞には自己反応性 B 細胞とは異なる制御性 B 細胞と呼ばれる B 細胞亜集団の存在が明らかになった⁷⁾。制御性 B 細胞は IL-10 を産生し、IL-10 はマクロファージ・好中球活性を抑制することが報告されている⁸⁾。また、マウスにおいて、腸管関連リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissue: GALT) の B 細胞は、IL-4 や transforming growth factor β (TGF- β) を産生し自己免疫疾患を防御するとの報告もある⁹⁾。B 細胞は単に抗体産生を通してだけでなく、樹状細胞、T 細胞、マクロファージ、好中球などの種々の免疫・炎症担当細胞と相互作用を通じてさまざまな病態に関与しているといえる。

本症例のようなリツキシマブ投与後の口腔、咽頭、食道、胃に及ぶ広範な潰瘍形成はこれまでに報告例はなく、非常にまれな症例といえる。発症機序として、一つは遅発性好中球減少症による内在性微生物叢の感染に伴う潰瘍形成が考えられる。しかし、内在性微生物叢の希薄な胃でも発症するかは疑問が残るところである。二つ目は、制御性 B 細胞を含む B 細胞の欠如により IL-10 の産生が抑制され、マクロファージや好中球活性が亢進した結果生じた炎症性の潰瘍形成が考えられる。これについては、炎症性の腸症状が全く生じなかった点で疑問が残るが、腸管関連リンパ組織が何らかの影響を及ぼしているのかもしれない。さらに三つ目は、感染性の口腔・咽頭潰瘍に対する抗炎症作用のための非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) の使用やストレスが胃酸やペプシンなどの攻撃因子を増加させ、食道・胃潰瘍が後発性に生じた可能性が考えられる。いずれにせよ、抗菌薬と G-CSF の投与により内在性微生物叢の感染によ

る潰瘍は軽快に導かれ、プロトンポンプインヒビターの投与により胃酸などの攻撃因子が抑制されることにより、さらに改善につながったと推察される。

リツキシマブは血液悪性腫瘍だけでなく、自己免疫疾患にも適応が広げられ、今後投与される患者数はさらに増加することが予想される。原疾患が寛解していても、リツキシマブ投与例では数か月から 1 年以上にわたって B 細胞欠如による液性免疫の低下があり、それに加え遅発性好中球減少症が 5～20%程度の頻度で合併していることを念頭におく必要がある。さらに非常にまれであるが、制御性 B 細胞の欠如による炎症性疾患を合併する可能性も念頭に診療にあたる必要があると考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の治療にご協力を賜りました徳島市民病院内科 渡辺 滋夫先生および徳島大学消化器内科学講座 井本佳孝先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Treon SP, Gertz MA, et al : Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 107: 3442-3446, 2006.
- 2) Voog E, Morschauser F, et al : Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med* 348: 2691-2694, 2003.
- 3) Nitta E, Izutsu K, et al : A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: a single-institution study. *Annals of Oncology* 18: 364-369, 2007.
- 4) Glennie MJ, French RR, et al : Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol* 44: 3823-3837, 2007.
- 5) Gertz MA, French RR, et al : Clinical value of minor response after 4 doses of rituximab in Waldenström macroglobulinemia: A follow-up of the Eastern Cooperative Oncology Group E3A98 trial. *Br J Haematol* 147: 677-680, 2009.
- 6) El Fassi D, Nielsen CH, et al : Ulcerative colitis following B lymphocyte depletion with rituximab in a patient with Graves' disease. *Gut* 57: 714-715, 2008.
- 7) Mizoguchi A and Bhan AK : A case for regulatory B cells. *J Immunol* 176: 705-710, 2006.
- 8) Niiro H, Otsuka T, et al : Inhibition by interleukin-10 of inducible cyclooxygenase expression in lipopolysaccharide-stimulated monocytes: its underlying mechanism in comparison with interleukin-4. *Blood* 85: 3736-3745, 1995.
- 9) Gonnella PA, Waldner HP, et al : B cell-deficient (mu MT) mice have alterations in the cytokine microenvironment of the gut-associated lymphoid tissue (GALT) and a defect in the low dose mechanism of oral tolerance. *J Immunol* 166: 4456-4464, 2001.