メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患により 顎骨壊死をきたした1例

後藤 育子・古土井春吾・竹内純一郎
石田 優・渋谷恭之・古森孝英

A case of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder with osteonecrosis of the jaw

GOTO Ikuko・FURUDOI Shungo・TAKEUCHI Jyunichiro
ISHIDA Masaru・SHIBUYA Yasuyuki・KOMORI Takahide

Abstract: We report a case of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD) with osteonecrosis of the maxilla. A 74-year-old woman who had been treated for 10 years with methotrexate (MTX) and steroids for rheumatoid arthritis was found to have pain after tooth extraction of the left upper cuspid. We performed a computed tomographic examination and a biopsy, and the pathological diagnosis was granulation tissue formation. We diagnosed this lesion as incomplete healing after extraction, and followed up the patient with oral management. However, the patient's symptoms suddenly worsened, and we performed another biopsy for a suspected tumor. The pathological diagnosis was MTX-LPD. The local pain disappeared after MTX therapy was stopped. On the 35th day after discontinuation, a sequestrum was isolated from the maxilla under local anesthesia. After the operation, the wound was covered with mucosal epithelium, and there has been no recurrence to date.

Key words: methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患), osteonecrosis of the jaw (顎骨壊死)

緒 言

メトトレキサート (methotrexate 以下 MTX) は免疫に関与する白血球やリンパ球などの細胞の増殖を抑制する抗リウマチ薬として関節リウマチの第一選択薬とされている。MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-associated lymphoproliferative disorders 以下 MTX-LPD) は MTX 長期投与に伴い出現するリンパ腫で、消化管、皮膚、肺、腎、軟組織にみられることが多く¹⁾、口腔領域での報告は少ない。今回、われわれは上顎に出現した MTX-LPD により顎骨壊死をきたした1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：74 歳，女性。

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：2013 年 7 月 6 日

採択日：2014 年 1 月 28 日

初 診：2011 年 9 月。

主 訴：③ 抜歯後疼痛。

既往歴：1999 年に関節リウマチと診断され、当科を受診するまで約 10 年間プレドニゾロン製剤 4 mg/ 日と MTX 6 mg/ 週を投与されていた。関節リウマチの病態は DAS28 (Disease activity score) にて 3 から 4 以上で疾患活動性は中等度から高度であった。ビスフォスフォネート製剤服用の既往はなかった。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2011 年 9 月に近医歯科で ③ の抜歯を受けたが、その後疼痛が持続したために精査加療目的に抜歯後 7 日目に当科を紹介受診した。

現 症：

全身所見：体格中等度，栄養状態良好であった。

口腔外所見：頸部や顎下部のリンパ節に腫脹などの異常所見は認めなかった。

口腔内所見：③ 部は上皮化せずに骨露出を認め、周囲歯肉には発赤と軽度の腫脹を認めた。周囲に明らかな硬結

写真1 初診時口腔内写真

〔3〕 抜歯窩は上皮化せずに骨露出を認め、周囲歯肉には発赤と軽度の腫脹を認めた。

写真2 CT写真

〔3〕 抜歯窩周囲骨の不透過性の亢進を認めるものの（○印）広範な骨破壊は認めなかった。

は認めなかった（写真1）。

画像所見：

CT 所見：〔3〕 抜歯窩周囲骨の不透過性の亢進を認めるものの広範な骨破壊は認めなかった（写真2）。また、抜歯窩周囲に明らかな軟部陰影は認めなかったが、左側上顎洞粘膜の肥厚を認めた。

処置および経過：画像所見からは腫瘍性病変を積極的に疑う所見は認めず炎症性疾患が考えられたが、MTXを内服していることから MTX-LPD を含めた腫瘍性病変も考慮し、初診日に抜歯窩周囲の腫脹した歯肉より生検を施行した。病理組織学的に炎症性細胞の浸潤を伴う肉芽組織で悪性所見はないとの診断を得たため、抜歯窩治癒不全の臨床診断のもと、口腔衛生管理および局所の洗浄を行うこと

写真3 口腔内写真

A：再生検時；〔1,2〕部に腐骨の露出と、周囲歯肉には発赤と軽度腫脹を認めた。明らかな硬結は認めなかった。
B：腐骨除去直後；腐骨が除去された部位に明らかな骨露出は認めなかった。

とした。口腔衛生指導と2週間に1回程度の頻度で機械的口腔衛生処置を実施することで初診から59日目には抜歯窩の骨露出部は肉芽組織で覆われ、抜歯窩の陥凹も改善が認められていた。しかしながら、98日目に〔3〕部に関しては肉芽組織で覆われた状態であったが隣在歯である〔2〕の動揺と周囲歯肉に潰瘍を認めた。口腔衛生指導による改善が乏しく口腔衛生状態が常に不良であったことや、ステロイドやMTX内服で易感染状態であることが考えられたため歯周組織の感染によるものと考え、引き続き機械的口腔衛生処置と局所洗浄を行いながら経過観察を行うこととした。〔2〕の動揺を認めて7日目に診察予定であったが、診察日の前日に自己判断にてかかりつけ歯科にて〔2〕の抜歯を受け、〔2〕の抜歯後5日目には〔1〕が自然脱落した。初診から115日目、〔1,2〕部の骨露出と周囲歯肉の発赤と軽度の腫脹を認めた（写真3A）。〔2〕の動揺出現後より抜歯を契機に急激な経過をたどったことから、腫瘍性病変を再度疑い、腐骨周囲の歯肉より生検を施行した。

その結果、MTX-LPDの診断が得られたため免疫内科に対診しMTXの服用を中止した。また、全身精査のため

写真4 PET-CT写真

右側咽頭扁桃への集積亢進と、肺に2か所FDGの集積亢進を伴う結節を認めた(○印)。

写真5 病理組織像

- A：リンパ球を中心とする炎症性細胞の浸潤が認められ、浸潤するリンパ球はやや大型で未熟なものも含まれていた(HE染色×400)。
 B：染色された細胞の異型は明らかでなかった(CD3×400)。
 C：CD3と同様に細胞の異型は明らかでなかったが、やや大型の細胞を含め強弱を有する多彩な染色性がみられた(CD20×400)。
 D：大型な細胞を中心に陽性細胞が多数認められた(EBER-ISH×400)。

PET-CTを施行した。PET-CTでは、右側咽頭扁桃への集積亢進と、肺に2か所FDGの集積亢進を伴う結節を認めた(写真4)。それぞれ耳鼻咽喉科と呼吸器内科に対診したところ、MTX-LPDに関連する疾患とされ経過観察となっ

た。悪性リンパ腫への進行については、血液内科に対診し、表面マーカーや遺伝子再構成などについて病理組織学的に再度検討したが、明らかな悪性リンパ腫の所見は認められずMTX-LPDと確定診断された。休薬直後から疼痛は消失

表 1 MTX-LPD の口腔領域における過去の文献報告

	症例	部位	症状	既往歴	MTX 内服期間	組織型	EV 感染	治療	転機
2006 年 Acero ら ⁴⁾	79 歳 女性	上顎 臼歯部	潰瘍 骨露出	RA	15 年	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	+	休薬 化学療法	寛解
2008 年 Tanaka ら ⁵⁾	44 歳 男性	上顎 臼歯部	潰瘍 骨露出	RA	8 年	不明	+	休薬	寛解 8 週※
2009 年 Pastor ら ⁶⁾	78 歳 女性	舌	潰瘍	RA スティル病	17 年	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	+	休薬	寛解 6 週※
2009 年 住田ら ⁷⁾	71 歳 男性	上顎 臼歯部	潰瘍, 硬結	RA	11 年	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	+	休薬 化学療法	寛解
2010 年 小池ら ⁸⁾	70 歳 女性	舌	潰瘍, 粘膜隆起 歯動揺	RA	1 年 5 か月	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	+	休薬 化学療法	寛解
2011 年 畑中ら ⁹⁾	66 歳 女性	上顎 前歯部	潰瘍, 硬結 骨露出	RA	12 年	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	+	休薬	寛解 12 週※
2012 年 山下ら ¹¹⁾	66 歳 女性	上顎 前歯部	骨露出	RA	14 年	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	+	休薬	寛解 21 週※
2012 年 南ら ¹²⁾	60 歳 女性	下顎 臼歯部	腫脹 骨露出	RA	2 か月	不明	+	休薬 化学療法	寛解
2012 年 石橋ら ¹³⁾	49 歳 男性	オトガイ下 リンパ節	歯動揺 歯肉腫脹	RA	7 年	ホジキンリンパ腫	+	放射線療法	寛解
自験例	74 歳 女性	上顎 前歯部	潰瘍 骨露出	RA	10 年	polymorphic LPD	+	休薬	寛解 7 週※

※ MTX 休薬から潰瘍消失, 上皮化までの期間

し, 休薬から 35 日目には歯槽部の腐骨の動揺を認めたため腐骨分離したものと考え, 局所麻酔下に腐骨除去術を施行した(写真 3B)。摘出された腐骨は 22 × 15 × 11mm 大で, 病理組織学的所見では炎症細胞は好中球が主体で, リンパ増殖疾患を示唆する所見はなく腐骨の像であった。休薬から 48 日目(腐骨除去後 13 日目)には完全な上皮化を認め, 60 日目 CT にて肺病変の著明な縮小と咽頭扁桃の左右差の消失を認めた。

一方, MTX 休薬から約 2 か月後に膝関節の疼痛増悪を認めたため, プレドニゾロン製剤 7.5mg/日に増量された。増量から約 1 か月後には関節リウマチの症状の改善を認め, 現在まで MTX は休薬のままプレドニゾロン製剤 7.5mg/日内服で症状の再燃は認めていない。また, MTX 休薬から 1 年 10 か月以上経過した現在, 口腔内および全身的に MTX-LPD の再発はなく経過良好である。

病理組織学的所見: 検体は, 異型に乏しい扁平上皮で覆われており, 上皮下から一部上皮内にリンパ球中心で, 少数の形質細胞, 肥満細胞を混じる多彩な炎症細胞浸潤が認められる(写真 5A)。浸潤するリンパ球は小型のものから大型のものまで含まれ多彩であり, 大型のものは核小体を伴うものや, 核に切れ込みを有するものなど異型が認

められた。免疫染色では小型リンパ球は CD3 陽性であるものが多く, CD20 は大型細胞にも陽性であり, その染色性は強弱があり多彩なものであった(写真 5B, C)。CD3, CD20 染色比は 5:3 程度で CD3 が優位であった。EBER-ISH の染色では CD20 陽性であった大型細胞を中心に陽性細胞が多数認められた(写真 5D)。以上より, 臨床経過を踏まえて MTX 関連リンパ増殖性疾患と考えられた。

病理組織学的診断: EBV 陽性 MTX 関連リンパ増殖性疾患。

考 察

MTX-LPD は, 免疫不全関連リンパ増殖性異常症を除く, 関節リウマチなど自己免疫性疾患やクローン病などに対する免疫抑制治療中の患者に生じるリンパ増殖性疾患と定義され^{2,3)}, 2008 年の WHO 分類では免疫不全関連リンパ増殖性疾患の中の 1 項目である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記載されている^{2,3)}。

MTX-LPD の口腔領域における過去の文献報告は渉猟し得たかぎり自験例を含め 10 例^{4~9, 11~13)}であった(表 1)。発症部位は上顎歯肉に多くみられ, 潰瘍形成とともに骨露出を認めた。これはビスフォスフォネート関連顎骨壊死(BRONJ)の症状に類似しており, 骨露出が BRONJ に

よるものか腫瘍の潰瘍形成によるものか判別が難しい。過去の報告では MTX-LPD の潰瘍周囲には明らかな硬結や粘膜の隆起を伴うもの^{7-9, 11)}があり、周囲軟組織の硬結や隆起が BRONJ との鑑別点となると考えられる。しかしながら自験例では骨露出周囲の歯肉に明らかな硬結は認めず腫脹に関しても炎症性か腫瘍性か鑑別が困難であった。口腔内所見からの診断は困難な場合も多く MTX-LPD に関しては生検により確定診断が得られることから、MTX 服用患者では早期に生検を検討することが望ましいと考えられた。また発症までの MTX 内服期間は 10 年以上の長期内服症例が多数あり、長期内服症例では MTX-LPD 発症により注意が必要と考えられた。

組織像については、過去の報告^{4, 6-9, 11)}ではびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が多かったが自験例では細胞の増生が B 細胞リンパ腫とするような単調なものではなく多彩であったため組織型では polymorphic LPD (多形性リンパ増殖性疾患) と診断された。

EV ウイルスに関しては過去の報告と同様に陽性であった。MTX-LPD 発症患者に MTX 長期内服症例と EV ウイルス陽性症例が多いことは、MTX 投与により長期に免疫抑制状態であったことと EV ウイルスの感染が MTX-LPD 発症に関与しているという星田ら¹⁰⁾の考えを裏付けるものと考えられる。

治療法については 10 例中 5 例が MXT の服用中止のみで 6～21 週後に寛解した。MTX-LPD に対しては化学療法を始める前に MTX の服用を中止し 2～3 か月は経過観察を行うことが推奨されており⁴⁾、自験例でも MTX 休薬から 7 週後に口腔内の上皮化とともに肺および咽頭扁桃の病変の消失を認めた。MTX-LPD の治療では早期診断と MTX 休薬が重要と考える。MTX-LPD を発症する患者では MTX やステロイド内服により免疫抑制状態であることや関節リウマチなどの原疾患に伴う免疫異常があることから、口腔常在菌からの感染を合併しやすく、それにより MTX-LPD 発症部位が多様な臨床像を呈することで診断が困難となることが推測される。MTX 服用患者を診察する際は MTX-LPD の発症を常に念頭に置く必要があると思われる。

結 語

今回、上顎骨に MTX-LPD が関連したと考えられる顎骨壊死をきたした 1 例を経験した。MTX は関節リウマチの第一選択薬であり、高齢化の影響から関節リウマチに対して MTX を服用する患者が増加することが予想される。そのため MTX-LPD が口腔領域に発症する症例が増えることが予測され、留意すべき疾患と考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の病理組織学的所見に関して多大なる協力を頂きました神戸大学大学院医学研究科病理学講座病理学分野特命准教授の大林千穂先生、および神澤真紀先生に心より深謝致します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 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.
- 2) Gaulard P, Swerdlow SH, et al : WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, 2008, p350-351.
- 3) 高橋恵美子：他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症。中村栄男監修；WHO 血液腫瘍分類～WHO 分類 2008 をうまく活用するために～、第 1 版、医薬ジャーナル社、東京、2010、549-552 頁。
- 4) Acero J, Navarro-Cuellar C, et al : Naso-maxillary non-Hodgkin lymphoma associated with methotrexate treatment in a patient with rheumatoid arthritis. J Oral Maxillofac Surg 64: 708-711, 2006.
- 5) Tanaka A, Shigematsu H, et al : Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder arising in a patient with adult Still's disease. J Oral Maxillofac Surg 66: 1492-1495, 2008.
- 6) Pastor NM, Kilmurray L, et al : Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder presenting as oral ulcers in patient with rheumatoid arthritis. Acta Dermosifiliogr 100: 142-146, 2009.
- 7) 住田和樹, 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: 461-475, 2009.
- 8) 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.
- 9) 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殖性疾患の 1 例。日口外誌 57: 104-108, 2011.
- 10) 星田義彦, 青笹克之：リンパ腫の発病機序 メトトレキサート (MTX)。血液・腫瘍科 49: 136-140, 2004.
- 11) 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.
- 12) 南 佑子, 大林由美子, 他：ビスフォスフォネート関連顎骨壊死とメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患を併発した 1 例。日口外誌 58: 484-488, 2012.
- 13) 石橋謙一郎, 寺沢史誉, 他：オトガイ下リンパ節に生じた MTX 関連ホジキンリンパ腫の 1 例。日口外誌 58: 531-535, 2012.