

一 臨床 一

顎骨壊死をきたしたメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例

○加納浩之¹, 加藤祐介¹, 小林正治², 丸山 智³

¹新潟県地域医療推進機構 魚沼基幹病院 歯科口腔外科

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 組織再建口腔外科学分野

³新潟大学医歯学総合病院 病理部 (歯科担当) 歯科病理検査室

Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder causing osteonecrosis of the jaw : a case report

○Hiroyuki Kano¹, Yusuke Kato¹, Tadaharu Kobayashi², Satoshi Maruyama³

¹ *Clinic of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata Prefectural Community Medicine Institute Uonuma Kikan Hospital*

² *Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial Region, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

³ *Oral Pathology Section, Department of Surgical Pathology, Niigata University Hospital*

令和6年9月30日受付 令和6年10月23日受理

Abstract

Methotrexate (MTX) is considered as the first-line drug for treatment of rheumatoid arthritis (RA), but its long-term administration has been reported to cause MTX-related lymphoproliferative disorder (MTX-LPD). We experienced a case of MTX-LPD with osteonecrosis of the jaw similar to medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ).

A 71-year-old woman had been treated with MTX, bisphosphonates (BPs), and corticosteroids for RA for about 15 years. She was referred to our clinic because she had bone exposure after extraction of three right maxillary incisors at the referral clinic. Osteonecrosis of the jaw was observed from the right maxillary first molar to the left central incisor. A diagnosis of MRONJ was made. Administration of BPs was discontinued and sequestrectomy was performed. The histopathologic diagnosis was MRONJ. After the surgery, refractory ulceration was observed in the gingiva of the left maxillary anterior teeth, and a histopathology specimen of the resected material was reexamined. The reexamination revealed findings of Epstein-Barr virus (EBV)-positive MTX-LPD. After treatment with MTX was discontinued and follow-up was performed, osteonecrosis of the left maxillary anterior teeth was observed again, and sequestrectomy was performed. The histopathological diagnosis was MRONJ and possible MTX-LPD. Postoperatively, the patient was fitted with upper and lower complete dentures and no evidence of recurrent MTX-LPD was observed 2 years after the initial surgery.

Because the pathogenesis of MTX-LPD is diverse and may be accompanied by osteonecrosis of the jaw, diagnosis and treatment of MTX-LPD require careful attention.

Key words: methotrexate-related lymphoproliferative disorder (MTX-LPD), medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), rheumatoid arthritis (RA)

【抄録】

メトトレキサート (MTX) は、抗リウマチ薬として関節リウマチ (RA) の第一選択薬とされているが、長期投与によって MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) を引き起こす可能性が報告されている。今回、薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) に類似した顎骨壊死を伴う MTX-LPD の症例を経験した。

患者は71歳の女性。15年ほど前よりRAに対しMTX、ビスフォスフォネート製剤 (BP製剤) ならびにステロイド剤の投与が行われていた。かかりつけ歯科医院において、右側上顎前歯3本を抜歯したところ、治療不全で骨の露

出を認めたため当科を紹介されて初診。右側上顎第一大臼歯部から左側中切歯部に顎骨壊死を認めた。MRONJ と診断し、BP 製剤を中止し腐骨除去術を施行した。摘出物の病理組織診断は MRONJ であったが、術後から左側上顎前歯部歯肉に難治性の潰瘍形成が認められたため、病理組織検体を再検討したところ、Epstein-Barr virus (EBV) 陽性の MTX-LPD の所見が認められた。MTX を休業し経過観察を行ったところ、左側上顎前歯部に再度顎骨壊死を認めたため、腐骨除去術を施行した。病理組織診断は MRONJ と MTX-LPD の可能性であった。術後に、上下顎総義歯を装着し、初回手術から2年経過しているが、MTX-LPD の再発所見は認めていない。

MTX-LPD の病態は多様であり、顎骨壊死を伴う場合もあるため、診断と治療には注意が必要であると考えられた。

キーワード：

メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD)

薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ)

関節リウマチ (RA)

【緒 言】

メトトレキサート (MTX) は、葉酸代謝拮抗薬であり、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し、高い免疫抑制作用と抗炎症作用を示す。本邦では1999年に関節リウマチ (RA) の治療薬として承認されて以来、第一選択薬として用いられている¹⁾。しかし MTX の長期投与によって MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-associated lymphoproliferative disorders ; 以下 MTX-LPD)、骨髄障害、間質性肺炎、感染症、消化器症状 (口腔病変含む)、肝障害などを引き起こす可能性が報告されている²⁻²⁸⁾。

今回われわれは、薬剤関連顎骨壊死に類似した顎骨壊死を伴う MTX-LPD の症例を経験したので報告する。

【症 例】

患 者：71 歳，女性

主 訴：抜歯後の治癒不全

既往歴：15 年ほど前よりかかりつけ整形外科において RA に対し MTX (8 mg/週)、ビスフォスフォネート製剤 (BP 製剤) (35mg/週) ならびにステロイド剤 (5 mg/日) の投与が行われていた。

家族歴：特記事項なし

現病歴：初診の5か月前に、かかりつけ歯科医院において、右側上顎前歯3本を抜歯したが、抜歯後の治癒不全で骨の露出を認めたため当科を紹介されて初診。抜歯の際、内服薬の調整は行われていなかった。

現 症：

全身所見：やや小柄，栄養状態は良好

口腔外所見：頸部ならびに顎下部のリンパ節腫大は認めなかった。

口腔内所見：右側上顎第一大臼歯部から左側中切歯部にかけて腐骨の露出を認めた (写真1)。

画像所見：

パノラマX線写真所見：右側上顎第一小臼歯部から左側上顎中切歯部に境界不明瞭な骨吸収像を認めた (写真2)。CT 所見：右側上顎第一小臼歯から左側上顎中切歯までの歯槽部に境界不明瞭な溶骨性変化と腐骨の分離像を認めた (写真3)。



写真1. 初診時口腔内所見
右側上顎第一大臼歯部から左側中切歯部にかけて顎骨の露出を認め、周囲歯肉に発赤と腫脹を認める。

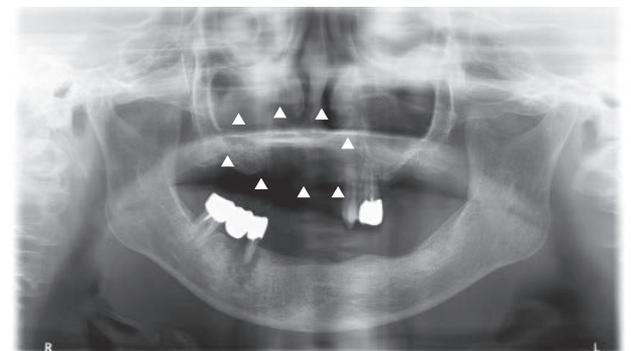


写真2. 初診時パノラマX線所見
右側上顎第一大臼歯部から左側中切歯部にかけて境界不明瞭な骨吸収像を認める。

処置および経過：既往歴ならびに臨床所見より MRONJ と診断し、かかりつけ整形外科医に対診し BP 製剤を中止し、消炎と腐骨分離の確認後に外科的処置の方針とした。休薬期間中も時々患部の腫脹や排膿を繰り返したため、適宜抗菌薬を投与して消炎を行った。休薬から3か月後、全身麻酔下に腐骨除去術を施行した。摘出物の病理組織学的診断は MRONJ であった（写真4）。

しかし、初回手術の2か月後から左側上顎前歯部歯肉に潰瘍形成を認めたため、悪性腫瘍の可能性を疑い細胞診を施行したが診断結果はパパニコロウ分類 Class II で明らかな悪性所見は認めなかった。難治性潰瘍であったことから、MRONJ の診断であった病理組織検体を改めて確認したところ、粘膜下に多彩な炎症性細胞浸潤がみられた中に、大型異型細胞が含まれており、EBER-in situ hybridization (ISH) で陽性がみられ Epstein-Barr virus (EBV) 陽性の MTX-LPD としても矛盾しない所見が認められた（写真5A, B, C, D）。さらに全身の精査を行ったところ、CT 所見で肺に結節像が認められた。血液内科に対診したところ、MTX-LPD による肺病変との診断で、MTX を休薬する方針となった。かかりつけ整形外科医に対診し、MTX を休薬して経過観察を行ったところ、休薬4か月後には肺の結節像は縮小し、左側上顎前歯部の潰瘍は縮小したものの、同部に顎骨壊死が認められた（写真6）ため、全身麻酔下に同部の腐骨除去術を施行した。摘出物の病理組織所見では骨組織の大部分が腐骨化して骨辺縁の鋭縁化が認められ、MRONJ として矛盾はないが、骨髓腔相当部に高度な炎症性細胞浸潤を認め、EBER-ISH 陽性細胞が散見されるため MTX-LPD も否定できず、病理組織学的診断は MRONJ と MTX-LPD の可能性があるとのことであった（写真7A, B）。

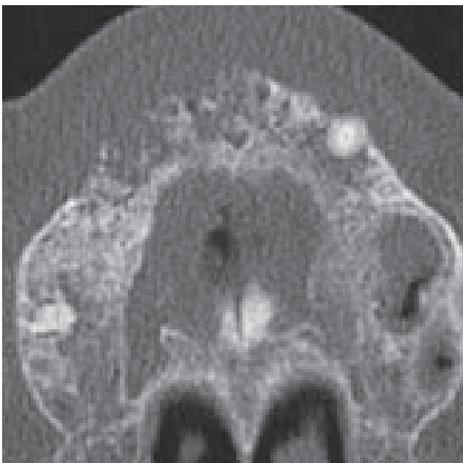


写真3. 初診時 CT 所見

右側上顎第一小白歯部から左側上顎中切歯部までの歯槽部に境界不明瞭な溶骨性変化と腐骨の分離像を認める。（軸切断単純 CT）

術後に、上下顎総義歯を装着し、初回手術から2年経過し MTX は休薬した状態で、MTX-LPD の再発所見は認めていない（写真8）。

病理組織学的所見1.（初回手術時）：太い骨梁と辺縁に虫喰い状の骨吸収、骨髓腔に細菌叢を認めた（写真4）。

病理組織学的診断1.（初回手術時）：

薬剤関連顎骨壊死。

病理組織学的所見2.（初回手術時検体の再確認）：多数の EBV 陽性細胞（大型異型細胞）を含む多様な炎症性細胞浸潤からなる LPD 病変を認め EBER-ISH で陽性が見られた（写真5A, B, C, D）。

病理組織学的診断2.（初回手術時検体の再確認）：

EBV 陽性の MTX-LPD。

病理組織学的所見3.（2回目手術時）：骨髓腔相当部に高度な炎症性細胞浸潤を認め、EBV 陽性細胞が少数含まれていた（写真7A, B）。

病理組織学的診断3.（2回目手術時）：

MRONJ および MTX-LPD。

【考 察】

リンパ増殖性疾患（LPD）とは、リンパ球が過剰に増殖した状態で、単一の腫瘍を指すものではなく、自然消退する良性あるいは反応性のリンパ球増殖から真の悪性リンパ腫までを含んだ概念である²⁸⁾。リンパ球が正常の範囲を超えて増殖した結果、リンパ節腫大、節外臓器病変、末梢血リンパ球増加症などの所見を呈する。MTX-LPD とは、関節リウマチなどの自己免疫疾患に対して、MTX 投与を受けている患者に生じるリンパ増殖性疾患と定義され²⁾、WHO 造血器腫瘍分類（2008年）では「免疫不全関連リンパ増殖性疾患」の亜分類である

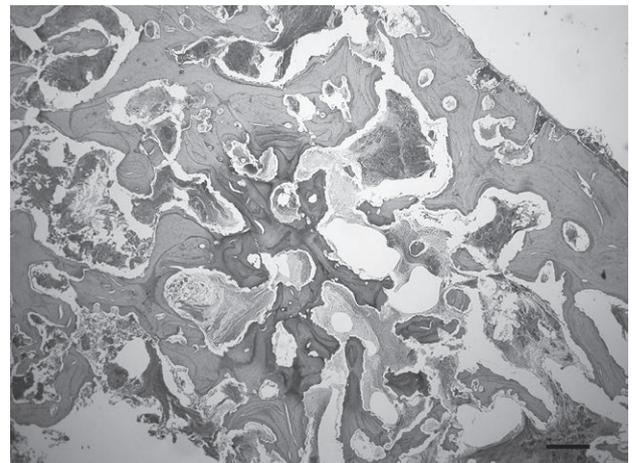


写真4. 病理組織像（初回手術時の切除物）

太い骨梁と辺縁に虫喰い状の骨吸収、骨髓腔に細菌叢を認める薬剤関連顎骨壊死の所見を認める。（HE 染色），scale: 500 μ m

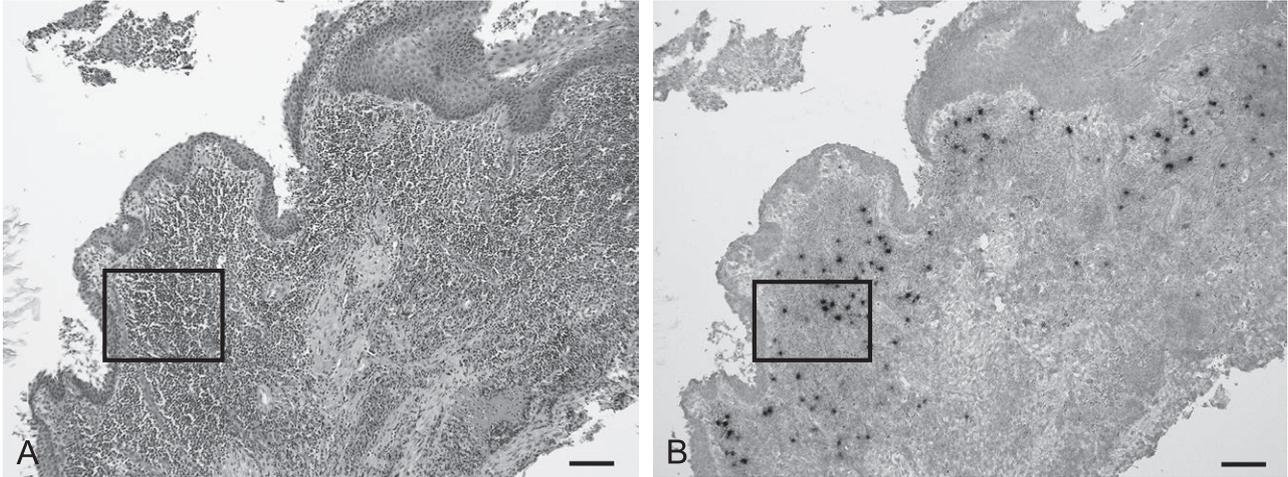


写真 5A. 5B. 病理組織像 (再確認した初回手術時の切除物)
多数の EBV 陽性細胞を含む多様な炎症性細胞浸潤からなる LPD 病変を認める。
(A : HE 染色, B : EBER-ISH), scale: 100 μ m

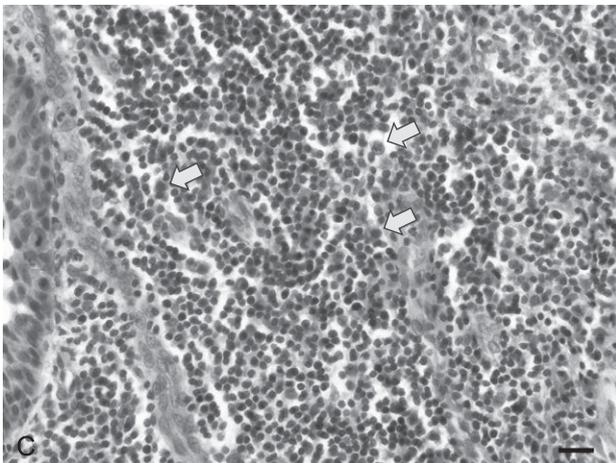


写真 5C. 病理組織像 (再確認した初回手術時の切除物)
EBV 陽性と考える大型異型細胞 (黄色矢印) を認める。
(C : A 黒四角の拡大, HE 染色), scale: 20 μ m

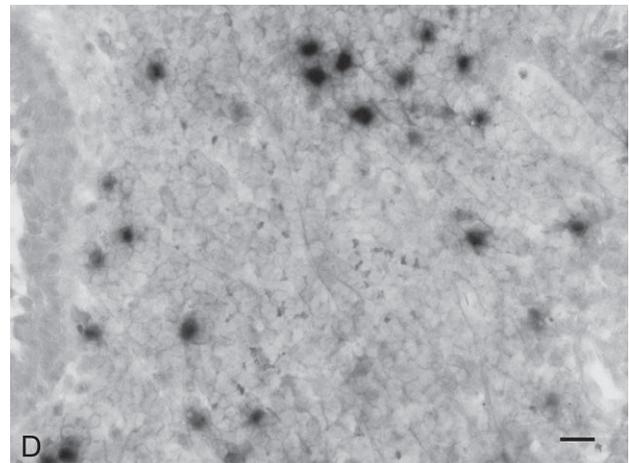


写真 5D. 病理組織像 (再確認した初回手術時の切除物)
大型異型細胞を含む EBER-ISH 陽性の炎症性細胞を認める。
(D : B 黒四角の拡大, EBER-ISH), scale: 20 μ m



写真 6. 初回手術後 7 か月の口腔内所見
左側上顎前歯部から小白歯部に顎骨の露出を認める。

「その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患」の一つに位置付けられている。

MTX の副作用によると考えられる口腔粘膜炎の発現頻度は、10.8~19.3%と報告されているが^{3,4)}、口腔領域における MTX-LPD の報告は少ない²⁷⁾。MTX-LPD の発生機序は十分に解明されていないが、MTX が好中球の活性酸素の産生を促進し、フリーラジカルにより粘膜を障害して発症するとした説⁵⁾、MTX による免疫抑制、基礎疾患である自己免疫疾患の免疫異常によるとした説^{6,7)}、通常のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) などの組織型でも EBV 陽性例を認めることから、EBV 感染やその再活性化が関与しているとした説⁸⁾ が示されている。本症例においても病理組織学的所見で EBV 陽性の MTX-LPD の所見を認めており、EBV 感染が MTX-LPD の発症に関与しているとした報

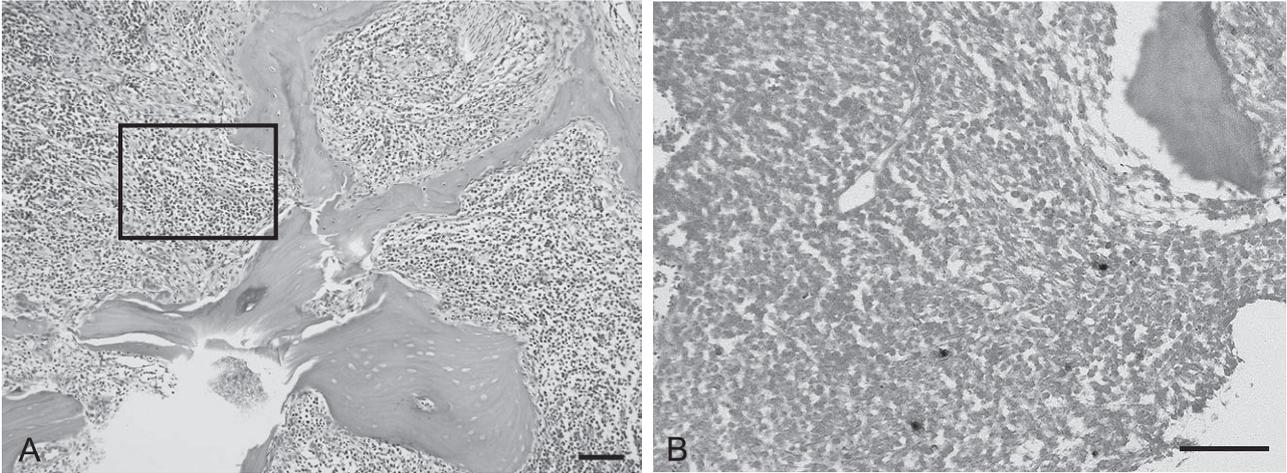


写真 7A. 7B. 2回目の手術時の病理組織像
 骨髓腔相当部に高度な炎症性細胞浸を認め、(A: HE 染色)
 EBV 陽性細胞が少数が含まれる。(B: A黒四角の拡大, EBER-ISH)
 scale: 100 μ m

告^{9,10)}に一致したものであった。

口腔領域の MTX-LPD に顎骨壊死を伴う症例は稀であり、われわれが渉猟した限りでは 17 例であった^{6,11-24,32,33)}。このうち BP 製剤を併用していたのは 5 症例であり^{16-18,32,33)}、口腔領域の MTX-LPD 症例において BP 製剤を併用しているのに顎骨壊死を伴わない報告^{25,26)}もあることより、BP 製剤の併用が必ずしも顎骨壊死の原因となるとは考えられない。MTX 投与や MTX-LPD と顎骨病変との関連性は明らかではないが、自験例で生じた顎骨壊死は MTX やステロイド投与による免疫能低下や、破骨細胞の作用を阻害することで骨吸収を抑制する BP 製剤の影響、RA の疾患活動性による感染防御能の低下などが原因していると考えられる。自験例は臨床症状から当初は MRONJ と診断したが、MTX-LPD の潰瘍周囲に明らかな硬結や粘膜の隆起を伴う症例も報告されており¹³⁻¹⁶⁾、顎骨壊死だけではなく周囲軟組織の硬結や隆起が MRONJ と MTX-LPD の鑑別

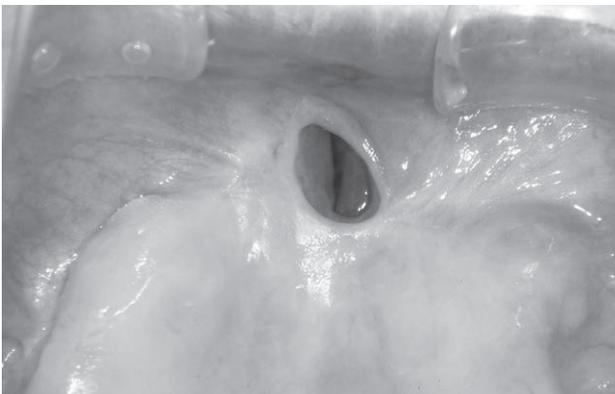


写真 8. 2回目の手術後の口腔内所見
 上顎前歯部に径 7-8 mm の瘻孔形成を認めるが、顎骨の露出、歯肉潰瘍は認めない。

となるとされている。しかし、MTX-LPD 症例においては生検により確定診断が得られることより、早期に生検を行うべきであったと考える。

治療法については、MTX 診療ガイドライン (2011 年) において MTX-LPD が疑われる場合は、第一に MTX の中止が推奨されている¹⁾。また自験例のように肺病変を伴うこともあるため、医科に対診して全身的な検索を行うことも大切である。文献的には多くの症例で MTX の休薬で寛解すると報告されているが、MTX の休薬のみでは完治せず腐骨除去等の外科的処置を要した症例も報告されている^{22-24,32,33)}。また、MTX の休薬後に病変が残存する場合は、悪性リンパ腫の治療を行うとした報告^{29,30)}もある。自験例でも肺病変は MTX 休薬のみで寛解したものの、顎骨壊死が残存したため外科的に腐骨除去術を行って治癒を得ている。

口腔内に顎骨壊死を認め、使用している薬剤に MTX が含まれている場合は、MTX-LPD の可能性を考え生検を施行することが大切である。生検にて MTX-LPD の診断が得られた場合は、MTX の休薬を行い、それでも治癒が得られないときは外科的処置を行うなど、症例の病態に応じた対応が必要と考えられた。

現在、MTX は休薬した状態で、MTX-LPD の再発は認めていないが、今後も引き続き経過観察が必要と考えている。

【結 語】

MTX-LPD の病態は多様であり、顎骨壊死を伴う場合もあるため、診断と治療には注意が必要であると考えられた。

【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いただきました、新潟大学地域医療研究センター・魚沼基幹病院 病理組織学講座の長谷川剛教授に心より深謝いたします。

本論文に関する申告すべき利益相反関係はありません。

【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, 8-10, 53-54.
- 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) 古谷武文, 都外川新, 他: 慢性関節リウマチにおける低用量メトトレキサート療法の有害事象. 自験例 276 例での検討. リウマチ 36: 746-753, 1996.
- 4) 二宮洋子, 岩下恵子, 他: 慢性関節リウマチにおけるメトトレキサートの副作用調査と葉酸併用の有効性. 医療薬学 30: 705-712, 2004.
- 5) Gressier B, Lebegue S, et al: Pro-oxidant properties of methotrexate: Evaluation and prevention by an antioxidant drugs. Pharmazie 49: 679-681, 1994.
- 6) 北村 登, 武井正美, 他: 関節リウマチにおけるリンパ腫発症の要因. 医学の歩み. 医歯薬出版, 東京, 2007, 221: P415-419.
- 7) 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リンパ増殖性疾患の 1 例. 日口外誌 58: 39-43, 2012.
- 8) Hoshida Y, Tomita Y, et al: Lymphoproliferative disorders in autoimmune disease in Japan: analysis of clinicopathological features and Epstein-Barr virus infection. Int J Cancer 108: 443-449, 2004.
- 9) Mariette X, Cazals-Hatem D, et al: Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-years prospective study in France. Blood 99: 3909-3915, 2002.
- 10) 星田義彦, 青笹克之: リンパ腫の発生機序 メトトレキサート (MTX). 血液・腫瘍科 49: 136-140, 2004.
- 11) Tanaka A, Shigematsu H, et al: Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder arising in a patient with adult Still's disease. J Oral Maxillofac Surg 66: 1492-145, 2008.
- 12) Paster NM, Kilmurray I, et al: Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder presenting as oral ulcers in patient with rheumatoid arthritis. Actas Dermosifilioger 100: 142-146, 2009.
- 13) 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: 461-475, 2009.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 合田啓之, 中城公一, 他: メトトレキサート関連リンパ増殖症に生じたビスフォスフォネート関連顎骨壊死の悪化にトシリズマブが関与したと思われる 1 例. 日口外誌 59: 346-351, 2013.
- 19) 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.
- 20) 横溝裕次, 豊福司生, 他: 抗癌薬投与中の抜歯後に広範な上顎骨壊死を生じた 1 例. 口科誌 58: 56-63, 2009.
- 21) 中島 博, 岡田とし江, 他: 関節リウマチ (RA) 患者の抜歯をとして発症した上顎骨融解の 1 例. 日有病歯誌 17: 23-28, 2008.
- 22) 後藤育子, 古土井春吾, 他: 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. 日口外誌 60: 69-73, 2014.
- 23) 愛甲勝哉, 道脇幸博: 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. 日口外誌 59: 341-345, 2013.

- 24) 目瀬 浩, 山本大輔, 他: MTX-LPD に広範囲の顎骨壊死が生じ顎骨切除を要した1例. 日口内誌 23: 9-16, 2017.
- 25) 大本 明, 鈴木泰明, 他: 上下顎歯肉に発生した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 59: 197-201, 2013.
- 26) 八木原一博, 石井純一, 他: 上顎歯肉に発症したT細胞優位な多形性 MTX 関連リンパ増殖性疾患の1例. 日口外誌 61: 15-19, 2015.
- 27) Kanae N, Susumu S, et al: Oral and maxillofacial manifestations of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder in a patient with rheumatoid arthritis: Report of a case. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 31 (2) 2019, 86-93.
- 28) Masami K, Satoshi M, et al: Other iatrogenic immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders in the oral cavity: a clinicopathologic study of 4 cases and literature review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2021 Dec; 132 (6): 687-697.
- 29) 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 Med* 328: 1317-1321, 1993.
- 30) 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.
- 31) Marianne H, Barbara C, et al: Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017; 124: e283-e287. 224.
- 32) Sachiko F, Kazunari O, et al: Oral Methotrexate-related Lymphoproliferative Disease Presenting with Severe Osteonecrosis of the Jaw: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 57: 575-581, 2018.
- 33) Reiko T, Toru S, et al: Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder complicated by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw arising in a female rheumatoid arthritis patient: Report of a case. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 26, 374-378, 2014.