

—症例報告—

低用量メトトレキサート治療中に発症した汎血球減少を伴う 重症口腔粘膜炎の1例

家森正志¹⁾・北本幸恵²⁾・杉藤雅孝²⁾・太田 舞²⁾・飯塚忠彦²⁾

1) 滋賀医科大学医学部歯科口腔外科学講座

2) 市立長浜病院 歯科口腔外科

A case of severe oral mucositis accompanied by pancytopenia during low-dose Methotrexate

Masashi YAMORI¹⁾・Yukie KITAMOTO²⁾・Masataka SUGITO²⁾・Mai OHTA²⁾・
Tadahiko IIZUKA²⁾

1) Department of Oral Maxillofacial Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagahama City Hospital

要旨：メトトレキサート（以下 MTX）は関節リウマチの治療におけるアンカードラッグとして広く知られている。症例は 82 歳の女性で 2015 年 10 月、口腔粘膜炎の疼痛による食事摂取困難を主訴に当科を紹介され受診した。患者は 2007 年から MTX を関節リウマチの治療のため内服していた。臨床所見において口腔粘膜全体に広がる広範な疼痛を伴った潰瘍を認めた。患者は悪化した全身状態や経口摂取困難のため緊急入院となった。MTX の中止、活性型葉酸製剤の投与、汎血球減少症の治療を行い、患者の全身状態は改善し、口腔粘膜炎は改善した。低用量 MTX の治療中において骨髄抑制は如何なる時でも突然に発症しうる。口腔粘膜炎は MTX の細胞毒性の早期の症状として生じるかもしれない。それゆえ、医科および歯科医療従事者は口腔粘膜潰瘍の鑑別診断として MTX の副作用を考慮する必要がある。

Keyword: rheumatoid arthritis, myelosuppression, pancytopenia, methotrexate, stomatitis

はじめに

メトトレキサート(以下, MTX)は 40 年以上前に抗腫瘍薬として開発された薬剤で葉酸依存性の代謝経路を抑制し高用量で抗腫瘍剤, 低用量で免疫抑制作用と抗炎症作用を有する。MTX は関節リウマチ(以下, RA)治療の第一選択薬として用いられ, アンカードラッグとされている[1]。副作用として皮疹, 口内炎, 消化器障害などが一般的に認められる[2]。より重篤で致死的な副作用として骨髄抑制などの血液障害や間質性肺炎などの肺障害や感染症, リンパ腫などが挙げられる。今回, われわれは長期間 MTX を投与されていた高齢 RA 患者に口内炎を初期症状として汎血球減少症を発症した1例を経験したので報告する。

症例

患者: 82 才女性

初診: 2015 年 11 月

主訴: 多発口腔内潰瘍

既往歴: 2007 年 3 月より RA と診断され, フォリアミン®錠, プレドニン®錠, リウマトレックスカプセル®8mg/週を服用中であつた。その他, 2型糖尿病, 狭心症, 高血圧症, 脂質異常症にて, アムロジン®OD 錠, オルメテック®錠, プラビックス®錠, メパロチン®錠, リパロ®錠を内服していた

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 2015年10月末より咽頭痛および口内炎にて食事摂取の困難のため, かかりつけ医を受診し, 点滴加療をうけた。翌日には口内炎の疼痛の増悪を認め, 次第に硬口

Received: January 15, 2019. Accepted: June 7, 2019.

Correspondence: 滋賀医科大学歯科口腔外科学講座 家森正志

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

yamori@belle.shiga-med.ac.jp

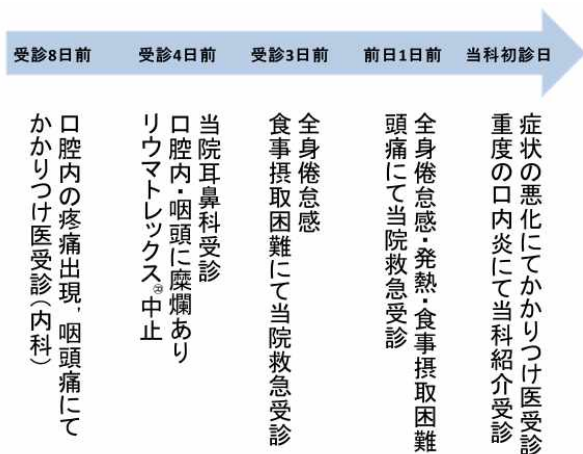


図1 当科初診までの経過

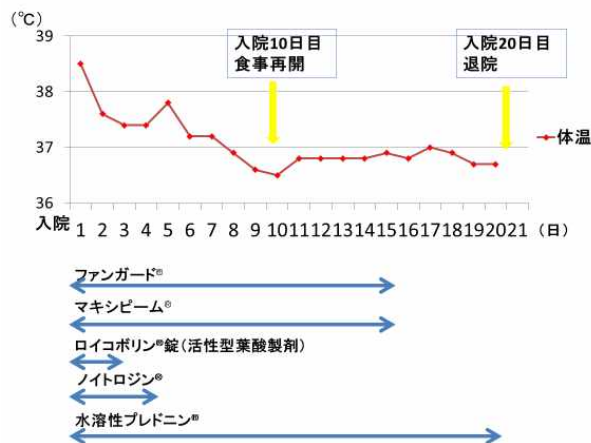


図2 入院時の経過と投薬内容

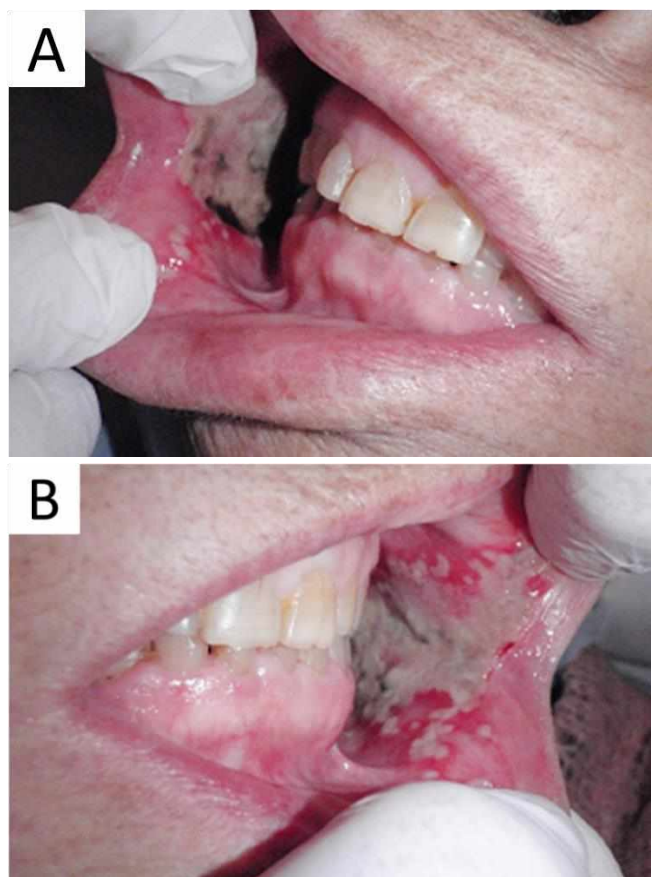


図3 初診時口腔内写真(A,B)

蓋，舌に潰瘍を認めるようになった。抗菌薬を内服するも寛解なく，嚥下困難および口内炎が悪化したため，11月初旬に当院耳鼻科を受診した。その際，MTXの副作用を疑われ，内服を中止された。しかし，口内炎はさらに悪化し，かかりつけ医院より当科に精査加療依頼にて紹介され受診した(図1)。

現症:

全身所見: 体重は36.6kg，体格は小柄で自力歩行は困難であった。体温37.6度，血圧109/77mmHg，脈拍48/分，SpO2 96% (room air)であった。

	当科初診日	入院1日目	入院3日目	入院5日目	入院7日目	入院17日目
WBC(μL)	600	400	1800	5400	9500	11000
RBC(x10 ⁴ /μL)	257	213	222	315	304	276
Hb(g/dL)	8.2	6.8	7.1	9.8	9.5	8.6
Plt(x10 ⁴ /μL)	1.9	7.1	8.5	23.5	35.4	66.4
AST(IU/L)	19	—	22	—	27	19
ALT(IU/L)	28	—	31	—	21	15
BUN(mg/dL)	40.7	34.6	15	12.5	12.0	15.4
Cre(mg/dL)	0.98	0.83	0.75	0.75	0.69	0.68
CRP(mg/dL)	20.7	22.63	12.8	—	3.85	0.15

表1 血液検査値の推移

口腔外所見: 顔面はやや蒼白であった。顔貌は左右対称で所属リンパ節の腫脹は認めなかった。両側の口角炎を認めた。

口腔内所見: 咽頭から舌，両側頬粘膜，歯肉にかけて広範な潰瘍を認め，易出血性であった。潰瘍は平坦で，周囲に発赤を伴い硬結は認めなかった。歯槽粘膜に骨露出は認めなかった(図3A, B)。

血液検査所見: WBC 600/μL, RBC 257 万/μL, Hb 8.2 g/dL, Ht 23.7%, Plt 1.9 万/μL。血液一般検査にて貧血および汎血球減少を認めた。白血球像では好中球 2%，単球 1%，好塩基球 35%，リンパ球 62%であった。血液生化学検査では ALP 179 IU/L, AST 19 IU/L, ALT 28 IU/L, BUN 40.7 mg/dL, Cre 0.98 mg/dL, Glu 104 mg/dL, 抗デスモグレイン 1, 3 抗体はそれぞれ基準値以下であった。また，単純ヘルペス抗体価 4 倍，水痘帯状ヘルペス抗体価 6.9 倍，サイトメガロウイルス抗体価 30.2 倍を認めた。

臨床診断: MTX による口内炎および汎血球減少症。

処置および経過: 上記診断にて血液内科へ対診し，汎血球減少症に対する全身管理のため加療目的に緊急入院となった。MTX はそのまま中止とした。輸血，ノイトロジン®, 水溶性プレドニン®の投与および活性型葉酸であるロイコボリン®錠によるロイコボリンレスキューを行った。また日和見感染予防のためファンガード®点滴用および注射用マキシベーム®を投与した(図2)。当科では入院時より専門的口腔ケアを開始

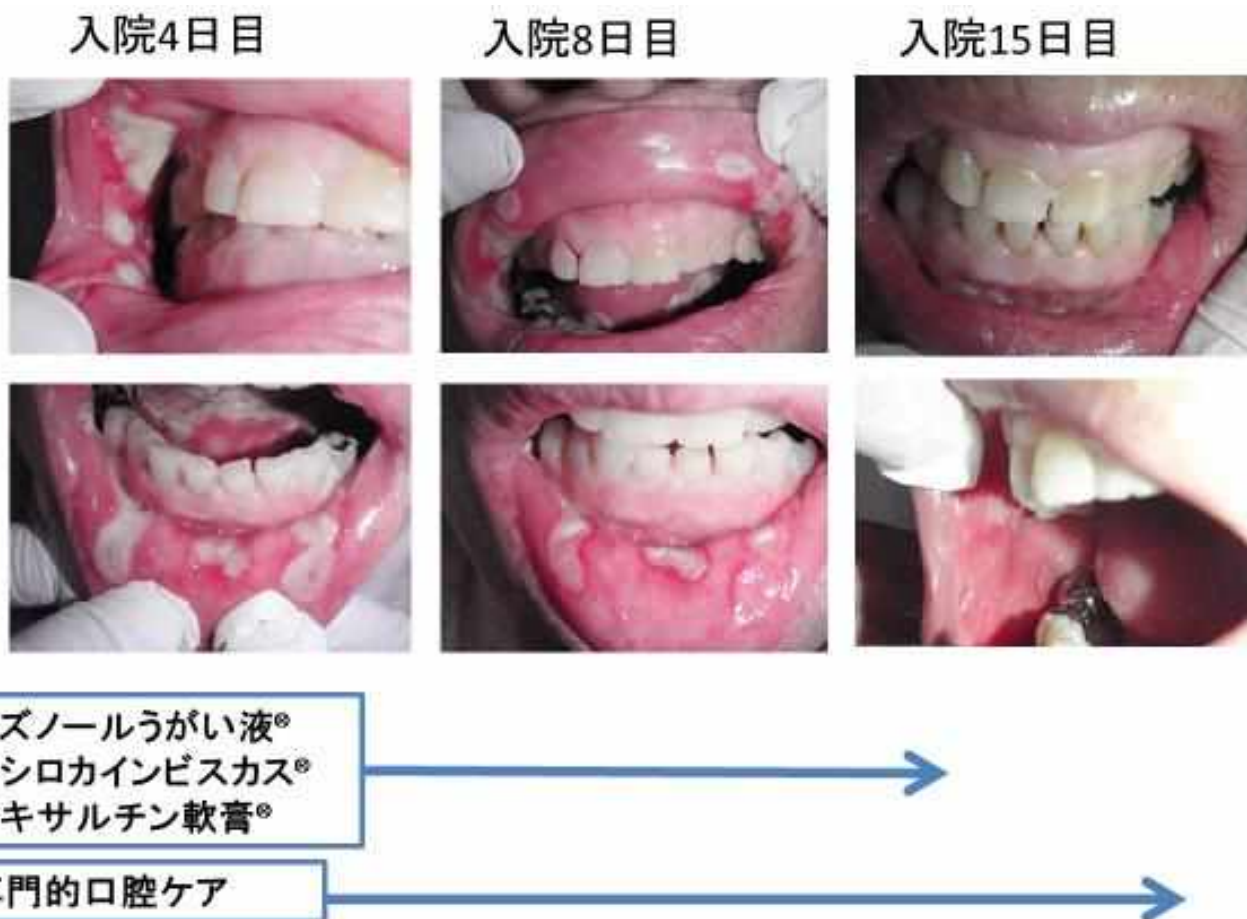


図4 口腔内所見と処置内容

した。口角炎に対してはアズノール軟膏®にて塗布を施行した。口腔内の粘膜潰瘍による接触痛、嚥下痛の訴えが強く、キシロカインビスカス®入りのアズノールうがい液®による含嗽を施行した(図4)。整形外科より膝関節炎にて処方されていたセレコックス®錠の内服にて疼痛のコントロールは可能であった。11月中旬には口内炎の寛解に伴い、食事可能となった。入院中にMTX 休薬に伴うRAの増悪は認めなかった。入院後19日には骨髄抑制の回復を認め(表1)、口内炎も軽快治癒し、退院となった。現在RA治療はプレドニソロン®錠とプログラフ®に変更され、口内炎などの認めず経過は良好である。

考察

日本におけるRAの有病率は0.6~1.0%で約70~124万人のRA患者がいると推測されている[3]。高齢者人口の増加や治療薬の改良によりRA患者の予後が改善し、長期に服用している高齢のRA患者が増加している。現在、RA治療の標準薬であるMTXは葉酸拮抗薬として開発され、その高い有効性、継続率、骨関節破壊進行抑制効果、Quality of life改善効果、生命予後改善効果などが示されたことにより、アンカードラッグとして欠かすことのできない薬剤となっている[4]。

MTXには比較的軽微な副作用と重篤な副作用があり、軽微なものとして皮疹や口内炎、嘔気などの消化器症状があり、生命を脅かすような重篤な副作用には、骨髄抑制などの血液障害、間質性肺炎などの肺障害や

感染症などが報告されている[5-15]。口内炎の発現頻度については10.8~19.3%とされ、比較的頻度の高い副作用の一つである[6, 7]。原因としてMTXによる好中球の活性酸素産生促進に伴い、口腔粘膜に産生されたフリーラジカルが直接細胞やギャップ結合を障害して発症すると考えられている[8]。口内炎はMTX用量依存性であり、MTXの減量や葉酸製剤の投与により改善が期待できる。一方、重篤な副作用である血液障害は、MTXの葉酸代謝阻害作用による細胞の核酸合成阻害に伴い細胞分裂が抑制されるため、一定閾値以上の濃度で、かつ72時間以上骨髄などの健全細胞へ暴露することで発症する。すなわちMTXの細胞毒性により骨髄抑制が引き起こされる。MTXは半減期が2時間台と短く、通常であれば骨髄抑制は引き起こされないが、何らかの原因で排泄遅延が起きると骨髄抑制の発症するリスクが高くなる。MTXの排泄障害のきっかけとしては、①風邪、下痢、②発熱、脱水、③経口不良、④低アルブミン、⑤非ステロイド性抗炎症薬の使用、⑥腹水・胸水・浮腫といったサードスペースなどが挙げられる[9]。また骨髄抑制の危険因子として、腎機能障害、70歳以上の高齢、葉酸欠乏、5剤以上の多数薬剤の併用、低アルブミン血症が挙げられている[10]。自験例は70歳以上の高齢で、5剤以上の多数薬剤を併用していた。自験例においては、何らかの原因でMTXの血中濃度が上昇したために口内炎が出現し、口

内炎に伴う疼痛が継続し経口摂取量が低下し、MTX による汎血球減少症が発症したと考えられた。また自験例では MTX は当科初診の四日前に中止されており、それより以前に骨髄抑制に達する閾値まで MTX の血中濃度が上昇していたものと推測されたが、MTX の血中濃度についての測定は行われなかった。その他、血球減少と関連のある葉酸やビタミン B 群の血中濃度についても検討すべきであった。

鑑別診断としてサイトメガロウィルス感染や自己免疫性水疱症が考えられた。かかりつけ内科医や当院耳鼻科医、救急外来で対応した医師に確認したところ口腔内に水疱性病変は認めていなかった。血液内科医と協議し、臨床経過から MTX による汎血球減少症と診断し治療を開始した。サイトメガロウィルスについて初診時に測定した抗体価は 30 倍の高値を認めたが、検査結果が出たときには、臨床症状の改善を認めていた。汎血球減少症により全身の抵抗力が低下し高値を示したと考えられた。自験例では口内炎の生検を行っておらず、サイトメガロウィルス感染による口内炎を併発していた可能性は否定できない。なお、抗ウィルス薬による治療は行っておらず、症状の改善を認めない場合は抗ウィルス薬による治療を追加すべきであったと考えられた。

MTX による汎血球減少症が発現した際の治療法については統一された基準はないが、MTX 投与中に白血球が $2000/\mu\text{L}$ 以下、血小板が $50000/\mu\text{L}$ 以下となる場合は、ただちに MTX を中止し、速やかにロイコボリン®錠 25mg によるレスキュー療法を実施することが推奨されている。また感染に対する予防のために顆粒球コロニー刺激因子や抗菌薬などの適切な選択も必要であるとされる [11]。自験例では初診時に汎血球減少症を認め、ただちにロイコボリン®錠 25mg の投与と感染予防対策を行った。また口内炎に対しては入院時より専門的口腔ケアにより口腔内を清潔に保ち、対症療法を行った。早期に介入することで経口摂取可能になり全身状態の改善にも効果があったと考えられた。

MTX による口内炎は汎血球減少症や骨髄抑制の前駆症状となる可能性があり [12]、適切に対応されなかった場合、汎血球減少症の増悪により致死的になる [13]。特に自験例のような高齢の RA 患者では潜在的に腎機能低下を有している可能性があり、リスクが高いと考えられる。MTX による口内炎は早期に発見することが可能であり、特に口内炎に遭遇する機会の多い歯科医師は、患者の既往歴や内服薬などに十分注意して、早期に RA 主治医と連携することが重要である。

結語

MTX を投与されていた高齢 RA 患者に口内炎を初期症状として汎血球減少症を発症した 1 例を経験したので報告した。

文献

- [1] Alarcón GS, Bartolucci AA. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or minocycline. *J Rheumatol*, 27:530-534, 2000.
- [2] Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, et al.

Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 312:818-822, 1985.

- [3] Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, et al. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Mod Rheumatol*, 24:33-40, 2014.
- [4] Favalli EG, Biggioggero M, Meroni PL. Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologic era: still an "anchor" drug? *Autoimmun Rev*, 13:1102-1108, 2014.
- [5] リウマトレックス適正使用情報 Vol.23 ファイザー製薬 2017.
- [6] 古谷武文, 都外川新, 中島重矢子, 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*, 36:746-752, 1996.
- [7] 二宮洋子, 岩下恵子, 内田詠子, 他. 慢性関節リウマチ患者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用性. *医療薬学*, 30:705-712, 2004.
- [8] 大曾根康夫, 岡野裕, 亀田秀人, 他. 慢性関節リウマチにおけるメトトレキサート療法の副作用特に汎血球減少症と間質性肺炎例の背景因子に関する検討. *リウマチ*, 3:16-23, 1997.
- [9] 久我芳昭. 最新 整形外科医が知っておきたい薬の使い方 関節リウマチ メトトレキサート. *関節外科*, 34:66-77, 2015.
- [10] 浮地賢一郎, 三邊正樹, 井口直彦, 他. 関節リウマチに対するメトトレキサート薬物療法中に重篤な口内炎をきたした 2 例. *日口誌* 28:178-182, 2015.
- [11] 清野紗矢香, 小野重弘, 宝積 博, 他. 関節リウマチに対するメトトレキサート療法中に重度口内炎を発症し汎血球減少症が判明した 1 例. *日口外誌*, 64:497-501.
- [12] 光井聖子, 川上佳夫, 片山 貴, 他. メトトレキサート投与中に口内炎と皮膚びらんを生じ汎血球減少を伴った 1 例. *西日本皮膚科*, 78:391-394.
- [13] 高木雄基, 角 保徳, 大島 綾, 他. 抗リウマチ薬の内服により重度の口内炎をきたした 1 例. *日口外誌*, 55:255-259.
- [14] 西郡博明, 柿沼 忍, 根本 学, 他. メトトレキサート投与中に血液障害をきたした慢性関節リウマチの 2 例. *整形外科*, 52:812-813.
- [15] 早川正勝. メトトレキサート少量パルス療法の副作用. *浜松赤十字病院医学雑誌*, 1:4-9.
- [16] 鈴木知佐子, 山本元久, 高橋裕樹, 他. MTX のリスクマネジメント 血液障害. *リウマチ科*, 44:548-553, 2010.
- [17] 寺井千尋, 山中寿. 関節リウマチの aggressive therapy アンカードラッグとしてのメトトレキサート 使い方と注意点. *Mebio*, 23:22-31, 2006.
- [18] Yasuda M. Methotrexate-induced pancytopenia and death in the Japanese literature. *Mod Rheumatol*, 12:89-91, 2002.