〔日口診誌　第23巻　第2号：191～194頁，2010，10月〕

最近10年間に口腔顎顔面領域に生じた悪性リンパ腫の臨床的検討

川崎五郎　吉冨　泉　柳本惣市
山田慎一　水野明夫

Clinical Study of Malignant Lymphoma Arising in the Oral and Maxillofacial Region in the Last Decade

GORO KAWASAKI, IZUMI YOSHITOMI, SOUICHI YANAMOTO,
SHIN-ICHI YAMADA AND AKIO MIZUNO

Abstract：This study clinically investigated 13 cases of malignant lymphoma (ML) arising in the oral and maxillofacial region. Thirteen patients diagnosed with ML at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagasaki University Hospital in the last decade were enrolled retrospectively. The results were as follows:

1. The subjects consisted of 6 males and 7 females, with a mean age of 69 years old.
2. There were 11 extranodal cases and 2 nodal cases.
3. The primary site of the tumor was submandibular lymph nodes in 2 cases, the upper gingiva and hard palate in 3, the soft palate in 2, the parotid gland in 2, and the lower gingiva, the tongue, the buccal mucosa and the lower lip in 1 each.
4. Of the 13 patients, 12 were pathologically confirmed as having non-Hodgkin's lymphoma and 1 as having Hodgkin's lymphoma.
5. In the non-Hodgkin's lymphoma cases, the histopathological WHO classification showed diffuse large B cell lymphoma in 6 patients, mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in 4, diffuse pleomorphic T cell lymphoma in 1, and adult T cell leukemia/lymphoma in 1.

Key words：malignant lymphoma（悪性リンパ腫），clinical study（臨床的検討），oral and maxillofacial region（口腔顎顔面領域）

〔Received Jun. 29, 2010〕

緒　言

悪性リンパ腫（ML）はリンパ・網内系構成細胞に由来する腫瘍の総称であり，ホジキン病（HD）と非ホジキンリンパ腫（NHL）に大別され，本邦では圧倒的にNHLが多い[1,2]。

MLは頭頸部領域に比較的多く発生するとされるが[3]，その大部分は頸部リンパ節から発生する節性リンパ腫と，ワルダイエル咽頭輪に発生する節外性リンパ腫である[4,5]。口腔領域に発生する節外性リンパ腫は比較的少ないとされるものの[5]，種々の臨床病態を示し診断に苦慮することも少なくない。

このたび，われわれは，最近10年間に当科を受診しMLと診断した症例について臨床的検討を行ったので報告する。

対象および方法

1999年4月から2008年3月までの最近10年間に，長崎大学附属病院口腔顎顔面外科室（旧第一口腔外科）を受診したML症例13例を検索対象とした。これら13例はすべて一次症例であり，節外性が11例，リンパ節性が2例であった。これらの症例群に対し，主訴，性および年齢，

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科歯学系口腔顎顔面外科学教室（主任：水野明夫教授）
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences (Chief: Prof. AKIO MIZUNO)
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8588, Japan.

表 1　症例の臨床所見

症例	年齢	性別	初発部位	来院経路	主訴	病悩期間
1	67	男	上顎・口蓋	歯科	口蓋部の潰瘍	4か月
2	62	女	舌	内科	舌縁部の潰瘍	6か月
3	72	男	上顎・口蓋	歯科	歯肉の腫脹	2か月
4	71	男	下顎	歯科	歯肉の腫脹	4日
5	84	男	上顎・口蓋	歯科	頰部の腫脹	8日
6	71	女	耳下腺	歯科	耳介下部の腫脹	5か月
7	83	女	頰粘膜	内科	頰粘膜部の腫瘤	3か月
8	89	女	軟口蓋	歯科	嚥下障害	2か月
9	64	女	耳介下部	歯科	耳介下部の腫脹	3か月
10	77	女	軟口蓋	歯科	軟口蓋の腫脹	1か月
11	27	男	下唇	歯科	下唇の腫脹	6か月
12	64	男	顎下	歯科	顎下部の腫脹	1か月
13	73	女	顎下	歯科	顎下部の腫脹	7日

表 2　症例の臨床的ならびに病理組織学的所見

症例	理学的所見	大きさ(長径)mm	病理組織診断	病期分類	治療法	予後
1	潰瘍	15	多形細胞型Ｔ細胞リンパ腫	Ⅳ	化学療法	不明
2	潰瘍	7	びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫	ⅡＥ	化学療法	生存
3	びらん	30	びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫	Ⅳ	化学療法	死亡
4	びまん性腫脹	30	びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫	Ⅳ	化学療法	死亡
5	潰瘍	45	びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫	ⅡＥ	化学療法	生存
6	皮下腫瘤	25	MALT	ⅠＥ	手術	生存
7	粘膜下腫瘤	30	びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫	Ⅲ	化学療法，放射線治療	死亡
8	潰瘍	25	びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫	Ⅳ	化学療法	死亡
9	皮下腫瘤	38	MALT	ⅠＥ	手術	生存
10	びまん性腫脹	10	MALT	ⅠＥ	化学療法	生存
11	粘膜下腫瘤	7，5，5	MALT	ⅡＥ	手術	生存
12	皮下腫瘤	27，22，10	ホジキン病	Ⅲ	化学療法	死亡
13	皮下腫瘤	50	成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫	Ⅳ	化学療法	死亡

初発部位，来院経路，病悩期間，理学的所見，大きさ，臨床診断および組織学的分類の所見について検討を行った。

結　果

初診時臨床所見をまとめて表に示す（表 1，2）。

1. 主訴

節外性症例群では，腫脹が 8 例，疼痛 1 例，潰瘍形成 1 例，および嚥下障害が 1 例であった。リンパ節性症例群は 2 例とも腫脹であった。

2. 性および年齢分布

全症例の性別は男性 6 例，女性 7 例であった．年齢は 27 歳から 89 歳までで，平均年齢は 69 歳であった。

3. 初発部位

節外性症例群では上顎歯肉・口蓋が 3 例，軟口蓋 2 例，耳下腺部 2 例，舌 1 例，下顎歯肉 1 例，頰粘膜 1 例および下唇 1 例であった。リンパ節性症例群は顎下リンパ節が 2 例であった。

4. 来院経路

節外性症例群では，歯科からの紹介が 9 例，内科からの紹介が 2 例で，リンパ節性症例群は 2 例とも歯科からの紹介であった。

5. 病悩期間

節外性症例群の病悩期間は，4 日から 6 か月（平均 2.4 か月）で，リンパ節性症例群では，各々 1 週および 4 週（平均 2.5 週）であった。

6. 初診時理学的所見

節外性症例群の視診所見は，潰瘍形成が 4 例，びらん形成が 1 例，びまん性腫脹が 2 例，粘膜下腫瘤が 2 例および皮下の腫瘤形成 4 例で，大きさは最大径が 5 mm から 45mm に分布しており平均 23mm であった。リンパ節性

症例群では2例とも顎下リンパ節の腫脹で，うち1例は3個のリンパ節腫脹が認められ，その大きさは10mmから50mmで平均27mmであった。

7. 初診時臨床診断

節外性症例群では，悪性リンパ腫3例，上顎悪性腫瘍2例，耳下腺腫瘍2例，義歯性潰瘍1例，舌腫瘍1例，口唇腫瘍1例および軟口蓋腫瘍1例であった。リンパ節性症例群は，2例とも悪性リンパ腫であった。

8. LDH 値

当院臨床検査室における LDH の参考値は，119-229IU/l であるが，13 例中 8 例に LDH 値の上昇がみられた。

9. 病理組織学的分類

節外性症例群では，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が 6 例，多形細胞型 T 細胞リンパ腫が 1 例，MALT リンパ腫が 4 例であった。リンパ節性症例群では，HD が 1 例で成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATLL）が 1 例であった。

10. 病期分類

Ann Arbor 分類[6] による病期分類では，I 期が 3 例，II 期が 3 例，III 期が 2 例，IV 期が 5 例であった。

11. 治療方法および予後

治療法は，化学療法が 9 例，生検または切除後経過観察が 4 例であった。

生存が確認された症例は 13 例中 6 例で，そのうち MALT リンパ腫の症例 4 例は全例生存していた。

考　察

ワルダイエル咽頭輪と頸部リンパ節は ML の好発部位とされるが，口腔領域での悪性腫瘍に占める ML の割合は 0.5％から 8.7％であり比較的発生頻度は低い[4]。本邦において発現頻度の高いとされる[7] NHL での統計では，リンパ節性と節外性リンパ腫の発生率はほぼ同数であるとされているが[4]，口腔領域で発生した症例での統計学的検討結果では節外性の症例が多いとする報告が多く[3,4,8]，今回のわれわれの結果でも同様であった。性別および年齢に関しては，男女比はほぼ同数で，従来の男性に多いとされる報告とは異なったが，年齢は 60 歳以上が 13 例中 12 例と大半を占め，中高年に多いとする諸家の報告と同様の結果であった[4,8]。

NHL の口腔外科領域における報告例での部位別発生頻度では歯肉，歯槽部が多くを占めるとされ，安井ら[9] の統計によるとその発生率は歯肉 29％，顎骨 26％で，歯肉と顎骨で半数以上を占めるとされる。われわれの症例でも歯肉および硬口蓋が 13 例中 4 例と最も多くみられたものの，口唇，舌および頬粘膜などにも発生しており比較的軟組織に多く発生している結果であった。

初診時臨床所見は，腫脹または腫瘤が多いとされるが，特徴的所見に乏しく炎症や腫瘍等に類似した臨床所見を示すために，初診時に ML の臨床診断をつけることは一般に困難である[3]。また，ML による潰瘍は扁平上皮癌による潰瘍とは異なり，辺縁明瞭で硬結を伴わない場合が多いとされ，このことも炎症性疾患との鑑別が困難な理由となっている[4]。われわれの症例では，初診時悪性リンパ腫を疑った症例は 13 例中 5 例（38％）で，節外性 ML に限ると 11 例中 3 例（27％）であった。これは，節外性の中に MALT リンパ腫が 4 例含まれており ML と診断するのが困難であったことも要因の一つと考えられた。

病理組織学的所見は，頭頸部領域の報告では，B 細胞性 80％，T 細胞性 15％，ホジキンリンパ腫 5％程度とされており B 細胞性が非常に多いとされる[3]。われわれの症例検討結果でも，B 細胞リンパ腫が 13 例中 10 例（77％）と症例の大半を占めており，その 10 例のうち 4 例は MALT リンパ腫であった。MALT リンパ腫は，1983 年 Isaacson ら[10] によりその概念が提唱されたもので，B 細胞性リンパ腫のうち比較的予後良好の低悪性度リンパ腫に位置し，リンパ節外臓器の粘膜関連リンパ組織が発生母地とされている[11]。全身の臓器に発生しうるが，その多くは胃，腸管に発生しており，口腔領域での発生はまれであるとされている[12,13]。今回検討した 13 症例のうち 4 例が MALT リンパ腫で，しかもそのうち 2 例が口腔粘膜に発生していたことは特徴的な結果であった。

一方，ATLL の症例が 1 例認められた。成人 T 細胞白血病（ATL）の発症に関与するヒト T リンパ球性ウイルス（HTLV-1）は，主として九州を中心とする西南日本に分布しており，本院の所在地である長崎県における健康成人の抗 HTLV-1 抗体陽性率は 5 ～ 10％で，九州以外の地区の陽性率 0.3 ～ 1.2％と比較すると有意に高い[8]。九州地区での全リンパ腫に占める T 細胞リンパ腫の割合は 68 ～ 75％と他の地域の 25 ～ 41％に対して高率であるとの報告は，ATL との関連性が示唆されるものと考えられている[8]。しかしながら顎口腔領域では，リンパ節性，節外性に関わらず B 細胞リンパ腫が多いとされており[14]，今回の検討結果ではわれわれも同様の結果であった。B 細胞リンパ腫は T 細胞リンパ腫と比較して予後が良好であるという報告が多く[7,14,15]，また前述のように MALT リンパ腫は低悪性であることから，今回検討した症例の予後は比較的良好であったと推測できる。

治療に関しては，ML は元来血液疾患であるため，全身にわたる的確な病期分類が必要で病期により治療法を選択すべきである。本症例は，当科にて診断確定後すべて血液内科での対診を行い MALT リンパ腫症例以外は全例同内科にて化学療法が施行された。MALT リンパ腫症例のうち口唇および耳下腺部に生じた症例は，摘出した後血液内科医と相談の上経過観察となり，また，軟口蓋に生じた症

例は上部消化管にピロリ菌陽性であったため同内科医の指示でピロリ菌の除去を行ったところ，腫瘍消失し現在も再発なく経過観察している。胃の症例では Wotherspoon ら[16]によってピロリ菌除去により MALT リンパ腫が退縮し消退したと報告されて以来，ピロリ菌陽性症例において第一選択として除菌療法が行われているが，長期の成績が不明で，より悪性なリンパ腫となる可能性のある組織が残ることや，周囲のリンパ節への浸潤の事実が見逃される可能性があり，除菌療法奏功後に再発を認めた症例も報告されている[17,18]。そのため長期の経過観察が必要とされ，全 MALT リンパ腫の 10 年生存率は 21％であるとの報告もある[19]。口腔粘膜の MALT リンパ腫においても，早期診断治療が必要で長期の経過観察が必要であると思われる。

引用文献

1) 馬越誠之，福田正勝，南　弘子，他：口底部 MALT リンパ腫から生じたびまん性リンパ腫の 1 例．日口外誌，52：253-256，2006.
2) Hashimoto, N. and Kurihara, K.: Pathological characteristics of oral lymphomas. J Oral Pathol, 11：214-227, 1982.
3) 山縣憲司，鬼澤浩司郎，吉田　廣：顎口腔領域に生じた節外性悪性リンパ腫の 6 例．日口診誌，21：273-277，2008.
4) 藤原成祥，神谷祐司，大重日出男，他：顎口腔領域の悪性リンパ腫初診時臨床所見に関する検討．日口外誌，44：694-696，1998.
5) 中村直樹，廣安一彦，徐　完植，他：診断に苦慮した悪性リンパ腫の 1 例．日口診誌，14：147-152，2001.
6) Lister, T.A., Crowther, D., Sutcliffe, S.B., et al.: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol, 7：1630-1636, 1989.
7) 熊谷章子，笹森　傑，星　秀樹，他：臨床的に唾液腺腫瘍が疑われた B 細胞系悪性リンパ腫の 3 症例．日口診誌，21：262-267，2008.
8) 陶山一隆，松尾長光，山辺　滋，他：顎・口腔領域における悪性リンパ腫症例の臨床病理学的検討．口科誌，47：175-180，1998.
9) 安井良一，石川武憲，伊達岡陽一，他：悪性リンパ腫（ML）の臨床病理学的および免疫学的解析：10 症例の検討（1976～1985）．日口外誌，34：2529-2536，1988.
10) Isaacson, P., Wright, D.H. and Jones, D.B.: Malignant lymphoma of true histiocytic (monocyte/macrophage) origin. Cancer, 52：1410-1416, 1983.
11) 山崎　裕，加藤卓己，佐藤健彦，他：FDG-PET で口蓋腺および耳下腺に集積像を認めた MALT リンパ腫の 1 例．日口外誌，53：309-313，2007.
12) 重松正仁，山下佳雄，木戸淳太，他：遺伝子解析により確定診断を得た頬粘膜 MALT リンパ腫の 1 例．日口外誌，53：248-252，2007.
13) 橋本憲一郎，多田剛之，福沢秀昭，他：Sjögren1 症候群関連抗体が陽性であった頬粘膜唾液腺由来 MALT リンパ腫の 1 例．日口外誌，54：493-497，2008.
14) 窪田泰孝，竹之下康治，二宮史浩，他：顎・口腔領域における非ホジキンリンパ腫の臨床的及び病理組織学的検討．日口外誌，42：430-432，1996.
15) 山田健久，角　保徳，岡崎恭宏，他：下顎歯肉に初発した悪性リンパ腫症例．口科誌，43：456-459，1994.
16) Wotherspoon, A.C., Doglioni, C., Diss, T.C., et al.: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet, 342：575-577, 1993.
17) 山口孝太郎，渡辺英伸，山下浩子，他：Helicobacter pylori 除菌で一旦消失した low-grade MALT リンパ腫が high-grade MALT リンパ腫として再発した 1 例．胃と腸，34：1492-1435，1999.
18) 仲田直樹，福永城司，中野　誠，他：頬粘膜に認められた MALT リンパ腫の 1 例．日口診誌，15：338-341，2002.
19) 小林幸夫：Mantle cell lymphoma, marginal zone B-cell lymphoma の治療と予後．医学のあゆみ，175：1071-1020，1995.