ミクリッツ症候群を呈した悪性リンパ腫の1症例

熊本大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：石川 哮教授）

前原 龍彦，田中 憲雄，登坂 薫，東家 倫夫，
石川 哮

A CASE OF MALIGNANT LYMPHOMA WITH MIKULICZ'S SYNDROME

TATSUHIKO MAEHARA, M. D., NORIO TANAKA, M. D., KAORU TOSAKA, M. D.,
MICHIO TOYA, M. D. and TAKERU ISHIKAWA, M. D.

Department of Otolaryngology, Kumamoto University, School of Medicine, Kumamoto

A case of T cell originated malignant lymphoma with Mikulicz's syndrome was reported. The patient, 56 years old male, visited our clinic on May 21, 1982, complaining of symmetrical and asymptomatic swelling of the lacrimal, parotid and submandibular glands. In physical findings, he had impairment of saliva secretion and keratoconjunctivitis sicca. The laboratory data showed hypercalcemia, hypergammaglobulinemia, high serum LDH and high serum amylase levels. And the lacrimal, parotid and submandibular glands showed high uptake of the isotope in ^{67}Ga scintigraphy. The parotid and submaxillary sialograms demonstrate the irregular extravasation of contrast material into the glands. The ducts are dilated and stretched.

The histological findings of the parotid gland obtained by open biopsy proved the diffuse and mixed typed of malignant lymphoma. The tumor cells diffusely infiltrated into the glandular tissue, and the structure of the glands was widely destroyed. These histological findings were similar to those of the so-called Mikulicz's disease, which has morphologically been characterized by infiltration of abundant lymphocytes in glandular tissue. The infiltrated lymphocytes of the case reported, however, were mostly malignant. In addition, the surface markers of the lymphocytes revealed T cell origin, and ATL antigen was positive.

Key words:	Malignant lymphoma, Mikulicz's syndrome, Sjögren's syndrome, Adult T cell Leukemia, Lymphoma	A87—0303—43309
-------------------	--	----------------

はじめに

いわゆるミクリッツ病は、両側の涙腺、唾液腺の対称性無痛性腫脹を呈する疾患を指すが、現在、その原因は不明であり、その概念も明確でない。しかし、いわゆるミクリッツ病の性状を呈しながらも、明らかな基礎疾患を持つものを総称して、ミクリッツ症候群と称している。

最近、我々は両側の涙腺、耳下腺、顎下腺の対称性無痛性腫脹をきたし、初め、いわゆるミクリッツ病を疑

い、結局、組織学的に T cell 由来の悪性リンパ腫の診断を得た興味ある症例を経験した。この症例の経過を報告すると共に、いわゆるミクリッツ病周辺について文献的考察を加えて報告する。

症 例

I) 病歴、および現症

患者：58歳，男性，大工業

初診：昭和57年5月21日

主訴：両側眼瞼腫脹，両側耳下腺部腫脹。

家族歴：特記すべきこと無し。

既往歴：約10年前より，徐々に頸性麻痺が進行し，現在，歩行障害を認める。

現病歴：昭和57年5月初旬，両側眼瞼部腫脹と両側耳下腺腫脹が出現した。近医を受診し，抗生物質の投薬にて一時，腫脹は軽減したが，5月14日，再び両側眼瞼部腫脹と耳下腺部腫脹をきたした。口内乾燥感，眼乾燥感を訴えたが，局所圧痛，自発痛，発赤等はなく，Colic et tumor salivaris もなかった。また，全身倦怠感，発熱等の全身症状や，皮膚，関節の症状もなかった。

Ⅱ) 初診時所見 (Fig. 1)

両側の眼瞼浮腫，下垂がみられ，両側涙腺の軽度腫大を触知した。耳下腺は，右 63mm×73mm，左 67mm×72mm と腫大し，弾性硬であったが，周囲組織や皮膚との癒着は認めなかった。口内の乾燥とステノン氏管開口部の軽度の発赤を認めたが，膿汁排泄はなかった。

扁桃，咽頭リンパ組織，頸部，腋窩，鼠径部リンパ節腫大はなく，顔面神経麻痺，開口障害もなかった。その他，耳鼻咽喉科領域に異常所見を認めなかった。

Ⅲ) 入院時一般検査所見 (Table 1)

a) 血液・尿検査

血沈は 21/48hr と軽度亢進，末梢血リンパ球数の軽度減少がみられたが，全白血球数は正常であり，好酸球増加，貧血もなかった。一般尿検査でも異常はなかった。

b) 血液生化学的検査

異常所見として，高 Ca 血症，AL-P 上昇，LDH 上昇，Amylase 上昇， γ -glob. 上昇がみられた。Amylase isozyme では，唾液腺由来のⅡ型，Ⅲ型の上昇があり，免疫グロブリンでは，IgG が高値を示していた。CRP，RA，ASLO は正常であり，LE テストは陰性であった。ムンプス，EB ウイルス抗体価 陰性， α -fetoprotein，CEA も正常範囲である。

C) 免疫血清，免疫機能検査

補体価では，CH₅₀， β -1E glob. は正常だが， β -1C glob. は軽度低下を示した。抗核抗体では，抗 DNA 抗体にて偽陽性であった他，抗 ENA 抗体（抗 ENP 抗体，抗 Sm 抗体），抗血小板抗体，Microsome test，Thyroglobulin test は陰性である。リンパ球分画では，T cell: 67%，B cell: 21% と正常であり，PHA によるリンパ球幼若化反応も正常範囲であった。また，皮膚反応では PHA で陽性を示したが，Candida，OK-432，PPD では陰性であった。成人 T 細胞白血病ウイルス関連抗原

Fig. 1. The characteristic expression at first visit shows swelling of bilateral eyelids and parotid regions.

(ATLA: Adult T cell leukemia virus associated antigen) が陽性を示していた。

d) 胸写，心電図では正常所見であった。

Ⅳ) 特殊検査所見

a) 眼科的検査

本症例では病初期から眼乾燥感を訴えている。Schirmer 1 test では，右 4.5mm，左 7.0mm と涙液分泌の低下がみられ，Rose-Bengal test，Fluorescein test では，角結膜上皮に軽度の障害を認めた。

b) 唾液分泌機能検査

同様に初期より，口内乾燥感を訴えている。安静10分間における総唾液分泌量は 5.8ml であったが，ほとんどが泡成分で占められていて，液成分はわずかに 0.2 と明らかに唾液分泌能の障害を認めた。

c) 骨髄像 (Table 2)

腫瘍細胞もなく，血球分画もほぼ正常であった。

d) 唾液腺造影像 (Fig. 2, 3)

耳下腺では，腺の肥大，腫脹のため導管走行の延長，偏位，不規則な拡張像がみられる腺実質でも肥大腺陰影と共に，一部に斑紋状陰影が認められる。顎下腺では，大小不同のある斑紋状漏洩像がみられ，導管にも広狹不整がみられる。

e) ⁶⁷Ga シンチグラフィー所見 (Fig. 4)

両側涙腺，耳下腺，顎下腺に異常集積がみられる。その他，頸部，腋窩，鼠径部，リンパ節や，肝，脾，脊椎に集積を認めなかった。

f) 組織所見 (Fig. 5)

右耳下腺より open biopsy を行った。肉眼的には耳下腺被膜は正常であり，血流に富んでいた。腺実質では腺分葉構造は保たれていたが，脆くて弾性に乏しかっ

Table 1 入院時検査

一般血液検査		蛋白分画	
RBC	540×10 ⁴	Alubmine	57.5%
WBC	4720	α ₁ -glob.	2.6%
reti.	2 %	α ₂ -glob.	6.0%
baso.	0 %	β-glob.	8.3%
eosi.	1 %	γ-glob.	25.6%
stabs	10 %		
segs	70 %		
lymph.	14 %	IgG	2578 mg/dl
mono.	5 %	IgM	327 mg/dl
Hgb	14.8g/dl	IgA	195 mg/dl
Hct	42.6%		
Plt	21.9×10 ⁴		
血液生化学検査		血清免疫学的検査	
T. proteine	7.8g/dl	抗 DNA 抗体	17 u/ml
Alubmine	4.2g/dl	抗 ENA 抗体	
Na	142 mEq/L	(抗 RNP 抗体)	40X
K	3.7mEq/L	(抗 Sm 抗体)	40X
Cl	108 mEq/L	抗血小板抗体	—
Ca	9.8mg/dl	Microsome test	100X
P	3.5mg/dl	Tyroglobuline test	100X
BUN	15 mg/dl	β-1C-glob.	102 mg/dl
Creatinine	0.9mg/dl	β-1E-glob.	11.7mg/dl
Uremic acid	5.8mg/dl	CH ₅₀	31 u/ml
Blood sugar	92 mg/dl	LE test	—
serum Fe	105 μg/dl	T-cell	67 %
t. Bilirubin	1.0mg/dl	B-cell	29 %
d. Bilirubin	0.1mg/dl	α-fetproteine	1 ng/ml
AL-P	121 u/L	CEA-ROCHE	2.5ng/ml
GOT	30 u/L	PHA blast-formation	11.0
GOP	28 u/L		
LDH	385 u/L	皮内テスト	
T. chole.	158 mg/dl	CANDIDA	—
FFA	118 mg/dl	PHA	—
Amylase	175 SOu/dl	OK-432	—
		PPD	—
血清学的検査		ウイルス学的検査	
CRP	—	HBs Ag	—
RA	—	HBs Ab	—
ASLO	—	EB-Virus Ab	160X
		Mumps Ab	4X
BSR	21/48		
		Chest-XP	n. p.
		E. C. G.	W. N. L.

た。光顕的には、びまん性に小型、中型、大型の異型性のあるリンパ球様細胞の浸潤があり、正常腺組織は、大部分が破壊消失していた。

わが国の Leukemia, Lymphoma Study Groupe が提唱した LSG 分類 (1978) によると、この組織像は、

diffuse, mixed type に属し、従来用いられていた Rapaport の分類では lymphocytic and histiocytic, diffuse に相当する。

g) リンパ球表面形質 (Table 3)

open biopsy により得た組織のスタンプ標本にて、膜

表面形質，抗原を検索し，Table 3 に示す結果を得た．特に EN-rosette では腫瘍細胞と思われる大型細胞でも陽性にていて，T cell 由来である事が判明した．

Table 2 骨 髄 像
N. C. C. $5.24 \times 10^4/\text{mm}$

Nrbl	Baso	0.2%
	Poly	19.0
	Orth	1.6
Mybl		0.4
Eosi	Pro	0.2
	Others	2.2
Neutr	Pro	0.2
	Mye	1.8
	Met	4.8
	Stab	28.6
	Seg	15.6
Lym		6.6
Mon		1.0
Ret	Plasma	2.2
	Lymph	0.2
MgK		0.4

Table 3 リンパ球表面形質

EN-rosette (Large cell でも陽性)	78.6%
Leu 1	84.2
Leu 2	10.2
Leu 3	70.2
sIg	32.0

Fig. 4. ^{68}Ga scintigram demonstrates abnormally high uptake of isotope on the bilateral lacrimal, parotid and submandibular regions.

Fig. 2, 3. The parotid and submaxillar sialogram: Irregular speckled extravasation is seen with stretching and delation of the ducts.

Fig. 5. Photomicrograph of parotid gland: Varied size round cells diffusely infiltrated into the glandular tissue, and the structure of the gland was widely destroyed.

Table 4 臨床経過

DATE	5/21	6/12	6/29	7/12	8/4	9/1	9/13	10/1
THERAPY		VCR 1.0mg 1.5mg			VCR 1.5		VCR 1.5	
		EXN 100mg 500mg			EXN 500		EXN 500	
		ADM 60mg			ADM 60		ADM 60	
		MPDN 60mg			PDN 60		PDN 60	
		ELECTRON T.1800r.					ELECTRON T.2400r.	
Lacrimal gls R								
Lacrimal gls L								
Parotid gls R								
Parotid gls L								
Sub- mandibular gls R								
Sub- mandibular gls L								
WBC	5400	5600	700	6200	2900	900		
Abnormal cell	(—)	(+)	(—)	(—)	(+)	(—)		
LDH	385	353	202	316	340	331		
Amylase T	507		124	137	92	52		
I	5.0		34.5	43.0	52.5	71.5		
II	69.5		65.5	39.0	36.5	28.5		
III	25.5		0	12.0	8.0	0		
IV	0		0	6.0	3.0	0		

Ⅲ) 経過 (Table 4)

入院時全身状態は良く保たれていたが、5月末、末梢血中に abnormal cell が出現し、6月初旬より両側耳下腺腫脹がさらに増大し、顎下腺腫脹も加わった。6月12日より、エンドキサン 100mg、メドロール 36mg にて治療を開始した。しかし、腫脹は軽減せず、左顔面神経麻痺も加わった。6月18日より、VEMP 療法を開始した。開始後1週間程で腫脹は軽減し、腫脹の軟化が自他覚されたが、顔面神経麻痺は改善されなかった。6月23日より、18 MeV エレクトロン照射と共に、厚生省がん研究助成金「がんの集学的治療の研究」班、リンパ腫グループによる共通プロトコールに従い、VEPA 療法に変更した。6月末より、腫脹の縮小がみとめられ、7月中旬には、左眼瞼部の軽度の浮腫を残して、視診、触診とも tumor を認めなくなった。一時、副作用のため放射線治療と VEPA 療法を中断したが、8月中旬には顔面神経麻痺もかなり軽快した。

しかし、8月下旬から、再び耳下腺、涙腺、顎下腺が腫脹し始め、末梢血中にも abnormal cell の出現を見えるようになったため、VEPA 療法とエレクトロン照射を再開し、9月下旬現在、左顎下腺の軽度腫大を残しているが、末梢血中の abnormal cell は消失している。

考 察

I) 耳下腺腫脹をきたす疾患の鑑別

1892年、Mikulicz は無症候性対称性の涙腺、唾液腺の腫脹をきたし、組織学的には腺実質の萎縮と小円形細胞より成る組織にて置換された像を呈し、良性の経過を辿った症例を報告した。そして、1つの独立した疾患と考えた¹⁾。その後、多数のミクリッツ病症例の報告が相次いだ。その中には数多くの疾患が含まれていることがわかってきた。たとえば、1904年、Howard は涙腺、唾液腺に腫脹をきたすものを、1) Mikulicz's disease proper, 2) Pseudoleukemia, 3) Leukemia に分類した。さらに1927年、Schaffer らは、特発性のものを Mikulicz's disease, 基礎疾患の明らかなものを Mikulicz's syndrome に大別した²⁾。(Table 5)

しかし、1953年、Morgan ら³⁾は、いわゆるミクリッツ病が必ずしも両側の涙腺、唾液腺を侵すとは限らず、しばしば、一側の涙腺、あるいは唾液腺を侵すこともあると述べた。そして、臨床像、組織像が Sjögren's syndrome と類似することより、いわゆるミクリッツ病は Sjögren's syndrome の一亜型であるとし、全身型の発

Table 5 分類

I. Mikulicz's Disease
A. Familial
B. Mikulicz's disease proper
II. Mikulicz's Syndrome
A. Leukemia
B. Tuberculosis
C. Syphilis (?)
D. Lymphosarcoma
E. Toxic
1. Lead
2. Iodides, etc.
F. Gout (?)
G. Febris uvero-parotidea subchronica

(Schaffer²⁾)

症をとるものを Sjögren's syndrome、涙腺、唾液腺に限局するものを、Mikulicz's disease と呼ぶことを提唱した。

本邦でも、1909年に片山⁴⁾が報告して以来、数多くのいわゆるミクリッツ病症例が報告されているが、この中から、結核、梅毒、サルマイドーシス等が除外され、さらには、Küttner 腫瘍、最近では軟部好酸球肉芽腫が独立し、本来のいわゆるミクリッツ病とは非常に稀な疾患であることがわかってきた⁵⁾。現在では、ミクリッツが記した Mikulicz's disease の独立性は失われていると考える研究家⁶⁾もいる。しかし、近年、Sjögren's syndrome に数々のリンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative disease) が合併したり^{7)~10)}、いわゆるミクリッツ病に、Sjögren's syndrome を合併した症例が報告され、これらの間に何らかの免疫異常が存在している可能性も示唆されている。

以上、いわゆるミクリッツ病や、ミクリッツ症候群の概念の歴史的変遷について簡単に述べてきたが、今なおいわゆるミクリッツ病の概念は不明瞭である。本症例のように、いわゆるミクリッツ病を疑わせるような症例の診断はまず除外診断から進めなくてはならない。

ここで、本症例を例に鑑別を進めてみると、まず結核、梅毒、サルマイドーシス、各中毒性疾患との鑑別では、比較的容易に除外することができる。Küttner 腫瘍は¹¹⁾、涙腺や耳下腺に発症することは稀であり、通常一側性であり、口内の慢性炎症や唾石等の既往が先行する

Table 6 いわゆるミクリッツ病症例

(空欄記載なし)

症例	年齢・性	腫脹部位	検査所見	組織像	唾影像	転帰	文献
1	56 M	涙腺 耳下腺 顎下腺 舌下腺	・白血球, 好酸球 増多	・核の多染性細胞の 増殖 ・好酸球浸潤(—)	・腺の肥大 ・大斑紋状陰影 ・腺陰影の欠損	良	石川 ⁵⁾ 北村 ¹⁶⁾
2	58 M	涙腺 耳下腺 顎下腺 頸部リンパ節		・リンパ球, リンパ 組織の増殖		変化 なし	長山 ¹⁷⁾
3	36 F	涙腺 耳下腺 顎下腺		・リンパ球浸潤 ・腺実質の萎縮 ・導管上皮の増殖			秋山 ¹⁸⁾
4	49 M	涙腺 耳下腺	正常範囲	・リンパ球のびまん 性浸潤 ・一部濾胞形成 ・腺の萎縮, 消失 ・導管の拡張	・耳下腺: 正常 ・顎下腺: 導管の 拡張 腺の分葉状陰影	良	今野 ¹⁹⁾
5	14 F	涙腺 耳下腺 顎下腺	・血沈亢進 ・他, 正常範囲	・小円形細胞のびま ん性浸潤 ・腺胞の消失, 萎縮 ・導管の軽度拡張	・斑紋状, 細顆粒 状陰影 ・導管系: 正常像	良	今野 ¹⁹⁾
6	17 F	涙腺 耳下腺 顎下腺	・白血球, 好酸球 の軽度上昇 ・ γ -glob. 著増 ・ASLO LDH 上昇	・リンパ球の浸潤 ・腺の萎縮, 破壊 ・導管の拡張, 上皮 の増殖	・点状陰影 ・小葉構造の破壊	良	藤田 ²⁰⁾
7		涙腺 耳下腺 顎下腺 舌下腺	・ γ -glob. IgG 著 増 ・Gaシンチ: 肝, 脾, 両側耳下腺, 顎下腺の腫大	・リンパ球, 形質細 胞の浸潤 ・腺の萎縮, 変性 ・結合組織の増加		良	奥村 ²¹⁾
8	45 F	涙腺 顎下腺		・リンパ球, 形質細 胞の浸潤 ・腺の萎縮			木村 ²²⁾

ことが多い。軟部好酸球肉芽腫では¹²⁾¹⁹⁾, 末梢血中, 骨髓に好酸球が増加し, 血中 IgE の高値が特徴である。また, 高齢者には少ない。以上の疾患の診断は最終的には, 病原菌の同定, 組織学的検索で明らかになるものである。

Sjögren's syndrome¹⁴⁾¹⁵⁾ は, 全身的系統的な外分泌機能異常を特徴とする自己免疫疾患である。そのため数々の膠原病の合併や, 臓器症状, および血漿蛋白異常, 免疫異常を呈する特異な疾患である。本症例は, 1977年のシェーグレン症候群診断基準(厚生省シェーグレン病調査研究班)によれば, 疑い例に相当するが確実例には致らない。

両側無痛性の涙腺, 唾液腺腫脹を呈する悪性リンパ腫, 慢性リンパ性白血病, さらにはいわゆるミクリッツ病については, その病像に不明な部分も多く, このよう

な特殊な疾患の鑑別には組織学的検査が必要である。

Ⅱ) いわゆるミクリッツ病周辺についての文献的考察

1968年から1980年に至る13年間に報告された, いわゆるミクリッツ病症例 8例 (Table 6), 本症例を含めミクリッツ症候群を呈した悪性リンパ腫症例 5例 (Table 7), 同じく慢性リンパ性白血病症例 3例 (Table 8) について, それぞれ比較検討した。

年齢, 性: いわゆるミクリッツ病では, 性に偏りはなく, 14歳から58歳までみられるが, 悪性リンパ腫, 慢性リンパ性白血病では, 高齢男性に多い傾向がある。

一般検査所見: いわゆるミクリッツ病では, 白血球増加, γ -glob. 増加をみる事が多いが, 特徴的所見に乏しい。悪性リンパ腫では, LDH 上昇, 肝機能低下を認め, 慢性リンパ性白血病では貧血, 白血球増加があり, この両者に共通するのは, 末梢血中や骨髓中に腫瘍細胞を見

Table 7 悪性リンパ腫症例

(空欄記載なし)

症例	年齢・性	腫脹部位	検査所見	組織像	唾影像	転帰	文献
1	12 M	涙腺 耳下腺 顎下腺 頸部リンパ節	・一般検査: 正常 ・骨髓像: リンパ芽球著増	・リンパ芽球の浸潤(リンパ節生検) ・blastic type lymphosarcoma		死亡	杉田 ²³⁾
2	45 F	涙腺 耳下腺 表在リンパ節	・LDH 増加 ・ γ -glob. 正常 ・高Ca血症 ・末梢血 abnormal cell (—)	・腫瘍細胞・巨細胞の増殖 ・腺組織の破壊, 消失 ・Hodgkin's disease		死亡	白水 ²⁴⁾
3	51 M	涙腺 顎下腺 頸部リンパ節				腫瘍消失	荒瀬 ²⁵⁾
4	76 M	涙腺 耳下腺 顎下腺	・LDH 増加 ・肝機能低下 ・ γ -glob. 著増 ・末梢血, 骨髓中の異常細胞 ・皮内テスト陰性	・小円形細胞の増加 ・腺構造の消失 ・Reticulum cell sarcoma	・Apple tree pattern (SjS の合併)	死亡	山内 ²⁶⁾
5	58 M	涙腺 耳下腺 顎下腺	・リンパ球減少 ・LDH 増加 ・ γ -glob. 上昇 ・アミラーゼ上昇 ・末梢血に異常細胞 ・皮内テスト陰性	・異常リンパ球のびまん性浸潤 ・腺構造の破壊, 消失 ・diffuse, mixed type	・導管の偏位, 延長広狹不整 ・腺実質の肥大, 大小不同の不規則, 斑状陰影	経過観察中(後, 死亡)	本症例

Table 8 慢性リンパ性白血病症例

(空欄記載なし)

症例	年齢・性	腫脹部位	検査所見	組織像	唾影像	転帰	文献
1	62 M	涙腺 唾液腺 表在リンパ節	・貧血 ・白血球, 粒球減少 ・末血, 骨髓中の異常細胞増加			死亡	市川 ²⁷⁾
2	47 M	涙腺 耳下腺 顎下腺 表在リンパ節	・白血球(リンパ球)増加 ・ γ -glob. 正常 ・PHA 幼若化反応低下	・腺組織の消失 ・リンパ球系細胞の浸潤	・ステノン氏管の中絶 ・斑状陰影 ・浅葉の陰影欠損	腫脹消失	赤坂 ²⁸⁾
3	40 M	涙腺 顎下腺 前腕の腫瘍	・白血球増加 ・IgM 減少 ・末血, 骨髓中の異常細胞 ・皮内テスト陰性	・だ円, 切れ込み有する有核のリンパ球浸潤 ・T cell CLL		経過観察中	鶴池 ²⁹⁾

いだす事であり, また, 皮内反応も陰性である症例が多い。

唾液腺造影: いわゆるミクリッツ病は正常像から点状陰影, 斑状陰影までみられ一定しない。悪性リンパ腫, 慢性リンパ性白血病は唾液腺造影を施行してある症例が少なく, その全体像は不明である。

組織像: いわゆるミクリッツ病では, 小円形細胞のびまん性浸潤と腺実質の破壊, 消失が共通所見で, 中には導管の拡張や導管上皮細胞の増生を認めるものもある。悪性リンパ腫, 慢性リンパ性白血病は腫瘍細胞の浸潤に加えて, 腺構造の破壊, 消失が共通所見である。

一般に, いわゆるミクリッツ病は予後良好で, 悪性リ

Table 9 ま と め

	いわゆるミクリッツ病	悪性リンパ腫, 慢性リンパ性白血病
検査所見	<ul style="list-style-type: none"> ・γ-glob. 上昇 ・白血球, 好酸球の軽度増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・末血, 骨髄中の異常細胞 ・皮内テスト陰性 ・リンパ球減少(悪性リンパ腫), 白血球増加(CLL)
組織像	<ul style="list-style-type: none"> ・リンパ球の浸潤 ・腺構造の破壊, 消失 	<ul style="list-style-type: none"> ・異常リンパ球の浸潤 ・腺構造の破壊, 消失
予後	良	不良

ンパ腫, 慢性リンパ性白血病は予後不良例が多い。

以上をまとめると Table 9 のようになる。注目する点は、涙腺、唾液腺に浸潤している細胞の違いと、両者とも腺実質の破壊、消失という組織学的変化が同一である点であろう。Table 7 に挙げた、いわゆるミクリッツ病症例の中には、著明な γ -glob. 上昇を認めたり⁶⁾¹²⁾³⁰⁾、臨床像の急性増悪の時期に一致して γ -glob. の増加を示す症例¹⁹⁾ がある。さらに、いわゆるミクリッツ病として発症したものが、Sjögren's syndrome に移行¹⁸⁾²⁶⁾ したり、中には10年後に悪性リンパ腫を合併して死亡した症例²⁰⁾ がある事は、いわゆるミクリッツ病の発症の基礎に何らかの免疫異常が存在することを示唆している。

なぜ、涙腺、唾液腺に限局するのかという疑問が残るが、免疫異常状態にある個体のリンパ球が、何らかの機序で涙腺、唾液腺に親和性を持つ性格を獲得し、そして、その性格を失わずに長期間良性的の状態に止まっているのが、いわゆるミクリッツ病であり、Talal²⁾、山内²⁶⁾ が Sjögren's syndrome に悪性リンパ腫を合併する機序として、リンパ組織系の hyperreactivity, ないしは、hyperplasia が基本にあると考えているように、同様の機序にて、いわゆるミクリッツ病の状態に止まらず、引き続き悪性化したのが悪性リンパ腫や慢性リンパ白血病と考えることもできるだろう。

現在まで、ミクリッツ症候群を呈した悪性リンパ腫や慢性リンパ性白血病は相当数あったと考えられるが、いわゆるミクリッツ病とされてきた症例と組織学的に類似しており、いわゆるミクリッツ病の基礎に存在すると思われる免疫異常を背景にして、悪性リンパ腫、慢性リンパ性白血病といったリンパ増殖性疾患に移行する可能性も残っている⁶⁾。このように両者を全く別の部類の疾患として考えるべきではなく、両者の間にある相互関連、免疫異常を明らかにする必要があると考える。そのため

には、症例の長期間の観察が必要であり、今後、いわゆるミクリッツ病を呈する症例に遭遇した際、リンパ球の subpopulation の同定や、免疫学的異常の検索が重要である。

Ⅲ) 症例に関する考察

本症例は、組織学的には、Malignant lymphoma, diffuse, mixed type と診断された。

さて、リンパ節外に初発する悪性リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫、特に細網肉腫に多いといわれている³¹⁾。しかも涙腺、唾液腺に初発する例は稀であり、Peters によれば 322例中 18例、Wong³²⁾ によると 128例中 3例、犬山³³⁾ によると 140例中 1例である。そして 1968年から 1980年までの 13年間で、我々が採し得たミクリッツ症候群を呈した悪性リンパ腫症例は 4例にすぎなかった。このように本症例は悪性リンパ腫としては非常に稀なタイプであることがわかる。

悪性リンパ腫は、通常無痛性のリンパ節腫脹をもって発症することが多く、その他、体重減少、腹痛がこれに次ぐ。身体所見では、肝、脾の触知、血沈亢進、リンパ球数の減少、肝機能異常を示すことが多い³³⁾。本症例では、血沈亢進、リンパ球数の減少、LDH 値上昇を示したが、表在リンパ節は触知せず、全体的には悪性リンパ腫を疑わせる所見に乏しかった。

予後を左右する因子として、Table 10 に示すような要因が指摘されている³⁴⁾。本症例は、組織型はびまん性リンパ腫の混合型であり、リンパ球表面形質は T cell である。病期は II_{BA} である。検査所見では LDH 300u. 以上、PPD 陰性、免疫グロブリン軽度上昇を示し、本症例の予後は不良と推定された。

経過中、涙腺、唾液腺の腫脹を呈する時期には、LDH 値の上昇、唾液腺由来の Amylase-isozymes の上昇がみられた。一般に悪性腫瘍患者の血清中に LDH 活性が上昇することは、しばしばみられることだが、特に血液疾

Table 10 予後を左右する因子

I) 組織型

ホジキン病>3ろ胞性リンパ腫>びまん性リンパ腫

ホジキン病: LP>NS>MC>LD

ろ胞性リンパ腫: 結節性の強いもの>弱いもの>小細胞型>中細胞型≧混合型>大細胞型.

びまん性リンパ腫: 小細胞型>中細胞, 混合型≧大細胞型, 多細胞型, リンパ芽球型, パーキット型.

表面形質: B>T

II) 病期

I期>II期>III期>IV期

A>B

腫瘍の大きさ: 巨大>小さい

III) 初発部位

IV) 検査成績

- 1) 血清 LDH 値 299u以下>300u以上
- 2) アルブミン値: 3.5g/dl以上>3.4g/dl以下
- 3) 好中球数: 4999以下>5000以上
- 4) PPD: 陽性>陰性
- 5) 血清 Alkali phosphatase 値:
極端な高値を示す症例は予後不良
- 6) 免疫グロブリン: 正常>異常高値

V) 治療法の選択

(>: 左方良好, >: 左方著しく良好)

(尾山 他³⁴⁾より転載)

患では臓器疾患と比べて血清 LDH 値の消長が病態を良く反映するといわれている³⁵⁾. 一方, 血中 Amylase 値の上昇は, 唾液排泄管の閉塞, 唾液増加による管内圧の上昇, 腺房等の破綻, あるいは透過性の亢進, その他の原因による酵素逸脱量の増加によると考えられている³⁶⁾. Sjögren's syndrome では, 急性期には Amylase 値が高く, 腺組織が萎縮したものでは低値を示す³⁷⁾が, 本症でも病勢の寛急により LDH 値, Amylase 値の変動がみられる.

近年, リンパ球表面の抗原性, 表面形質の検索がリンパ系腫瘍の性格や由来を知る上で重要な手段になっている. 本症例のリンパ球表面形質は Table 3 のように T cell と判明した. leu 1, leu 2, leu 3, sIg の結果より, Inducer T cell 由来である事が示唆された.

文献的には, ミクリッツ症候群を呈した悪性リンパ腫でリンパ球表面形質を検索した報告はないが, 慢性リン

パ性白血病では鶴池²⁹⁾の T cell CLL の報告がある. 本来, 慢性リンパ性白血病と細網肉腫とは本質的には同一とみなされるため, 本症例が T cell 由来であったことは注目される. 一方, Sjögren's syndrome に悪性リンパ腫を始めとして, 数々のリンパ増殖性疾患が合併することが知られている⁷⁾⁻¹⁰⁾. この場合のリンパ球の表面形質は Zulman³⁸⁾や村山³⁹⁾の報告では B cell 由来のものが多く, 当教室で経験した男性シェーグレン症候群確定例⁴⁾は表面形質の検査は行っていないが, γ -glob.: 37.9%, IgG: 3554mg/dl と著増を示し B cell 由来であると推測された. その組織像では, lymphoma を完全には否定できず経過観察中である. このように Sjögren's syndrome に潜在的に悪性リンパ腫を合併している可能性もある.

いわゆるミクリッツ病, ミクリッツ症候群を呈するリンパ増殖性疾患, さらに Sjögren's syndrome との関連性, 病因については, 今後の症例の蓄積が必要であり, リンパ球の subpopulation の検索を始め, 免疫学的検査が, 極めて重要である.

おわりに

本症例は, 涙腺, 耳下腺, 顎下腺の両側対称性無痛性腫脹をもって発症し, ミクリッツ症候群を呈した T cell 由来の悪性リンパ腫であった. その経過中, 急性増悪期には, LDH, 唾液腺由来の Amylase isozymes が臨床症状を含め良く反映した.

本症例の鑑別と, 最近の本邦における, いわゆるミクリッツ病, ミクリッツ症候群を呈した悪性リンパ腫, 慢性リンパ性白血病症例を挙げ, いわゆるミクリッツ病周辺について, 若干の文献的な考察を加えて報告した.

参考文献

- 1) Morgan WS: The probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to Sjögren's syndrome. *New Engl J Med* 251: 5-10, 1954.
- 2) Schaffer AJ and Jacobsen AW: Mikulicz's syndrome. a report of ten cases. *Am J Dis Child* 34: 327-346, 1927.
- 3) Morgan WS and Castleman B: A clinicopathologic study of "Mikulicz's disease". *Am J Path* 29: 471-503, 1953.
- 4) 片山久寿輝: 涙腺および唾液腺の対称性腫脹すなわちミクリッツ氏病の一例 日本外科学会雑誌 9:

- 411-423, 1909.
- 5) 石川 哮: 唾液腺症 耳鼻咽喉科最近の進歩 医歯薬出版, 東京, 614-627, 1968.
 - 6) 小嶋三男: Mikulicz 症候群 日本臨床 35 (春季増刊号): 508-509, 1977.
 - 7) Talal N, Sokoloff L and Barth WF: Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (Reticulum cell sarcoma, "Pseudolymphoma", Marcoglobulinemia). Am J Med 43: 50-63, 1967.
 - 8) 吉永徹夫: 悪性腫瘍を併発した Sjögren 症候群の 2 例 日本臨床 26: 137-141, 1968.
 - 9) 石野 徹 中口規彦 藤田宣士 山本秀満 大塚健作: Sjögren 症候群に合併した細網肉腫の 1 例 内科 29: 192-196, 1972.
 - 10) 太田 宏 田中正士 池田 靖 田中岑也 国井鏡 他: マクログロブリン血症を伴ないクロラムブテルが著効を奏した Sjögren 症候群の 1 例 臨床血液 15: 1353-1361, 1974.
 - 11) 伊藤祐久 貴島徳昭: Küttner-Tumor の 3 症例, 耳鼻 20: 39-43, 1974.
 - 12) 富樫紀彦 宮崎代介 落合洋一郎 志賀 敦 佐藤武男: 軟部好酸球肉芽腫の 2 症例 一附: 本邦116例の統計的観察 — 耳鼻臨床 69: 927-933, 1976.
 - 13) 古田 茂 森川謙三 大山 勝 坂倉康夫 谷口知恵子: 顎下部に発生した軟部好酸球肉芽腫の 1 例 耳喉 51: 301-305, 1979.
 - 14) 平山晴章 土生健二郎 古波藏 信 前原竜彦 石川 哮: 男性 Sjögren 症候群の 1 例 耳鼻 27: 782-791, 1981.
 - 15) 浅川英男: Sjögren 症候群 日本臨床 35 (春季増刊号): 868-869, 1977.
 - 16) 北村 武 布施良三: 唾液腺疾患のいろいろ (其の 3). Mikulicz 病について 耳喉 29: 844-847,
 - 17) 長山理三郎: Mikulicz syndrome の 1 例 眼科臨床医報 62: 806-807, 1968.
 - 18) 秋山憲敏 三島 衛 山辻英也 青木豊明: いわゆるミクリッツ病の 1 症例について 日本外科学会雑誌 75: 630-631, 1974.
 - 19) 今野昭義 伊藤永子 戸川 清 東 紘一郎 打越進: Mikulicz 氏病とその周辺 耳喉 47: 837-844, 1975.
 - 20) 藤田晋吾 谷口慶見 西元雄一郎: Mikulicz 氏病の一症例 日本眼科紀要 26: 321-332, 1975.
 - 21) 奥村英彦 池尻 茂 浦郷篤史 船越啓右: Mikulicz 病の 1 例 日本口腔外科学会雑誌 24: 220, 1975.
 - 22) 木村平八: ミクリッツ氏病の 1 例 眼科臨床医報 69: 735, 1975.
 - 23) 杉田 隆 美川達治: ミクリッツ氏病およびブドウ膜炎で初発した Malignant lymphoma の 2 例 久留米医学会雑誌 36: 614, 1973.
 - 24) 白水明代 岡山昌弘 江藤胤尚 尾前照雄 金城満: Mikulicz 症候群および高カルシウム血症を呈した Hodgkin 病の 1 剖検例 内科 33: 928-932, 1974.
 - 25) 荒瀬憲郎 足立 担 西田貞之 面野静男 石井道夫: Mikulicz 症候群を呈した悪性リンパ腫の 1 例 日本外科学会雑誌 78: 605, 1977.
 - 26) 山内康平 富田誠人 磯部 敬 藤田拓男: Mikulicz 病で発症し, sicca 症候群を伴い, 悪性リンパ腫を合併した 1 症例 日本内科学会雑誌 68: 62-71, 1979.
 - 27) 市川英彦 三井善之助 大島紀玖夫: Mikulicz 症候群を伴った慢性リンパ性白血病の 1 剖検例 日本内科学会雑誌 57: 585-586, 1968.
 - 28) 赤坂清司 高橋 豊 蔵田駿一郎: Mikulicz 氏症候群を呈した慢性リンパ性白血病の一例 日本血液学会雑誌 33: 57, 1970.
 - 29) 鶴池直邦 蔵田孝雄 坂本啓二 天ヶ瀬洋正 酒井好古 他: Mikulicz 症候群を伴った T cell CLL の 1 例 臨床血液 21: 421-429, 1980.
 - 30) 平原政太郎 伊藤俊昭 添田 弘 宮下賢次: ミクリッツ症候群の 1 例 日耳鼻学会会報 70: 524, 1967.
 - 31) 犬山征夫 堀内正敏: 頭頸部領域 悪性リンパ腫 金原出版, 東京: 130-139, 1982.
 - 32) Wong DS, Fuller LM and Butler JJ et al: Extranasal non Hodgkin's lymphomas of the head and neck. Am J Roentgenolog 123: 471-481, 1970.
 - 33) 倉石安康 稲垣治郎: 悪性リンパ腫の臨床症状 悪性リンパ腫 金原出版, 東京, 99-106, 1982.
 - 34) 尾山 淳 太田和雄: 予後を左右する因子. 悪性リンパ腫, 金原出版, 東京, 207-214, 1982.
 - 35) 青木隆一: LDH とそのアイソザイム 日本臨床

- 38 (春季増刊号): 789-798, 1980.
- 36) 早川哲夫 戸田安土 近藤孝晴 野田愛司: アミラーゼとそのアイソザイム, マクロアミラーゼ (含, 尿中) 日本臨床 38(春季増刊号): 805-815, 1980.
- 37) 高山幹子 藤多恒子 島崎千賀 中村香葉江 徳久真知子 他: 血清アミラーゼ・アイソザイムからみた唾液腺疾患 耳鼻 24: 695-699, 1978.
- 38) Zulman J, Jaffe R and Talal N: Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. New Engl J Med 299: 1215-1220, 1978.
- 39) 村山直樹 金子健蔵 島山牧男 押味和夫 隅谷護人 他: Sjögren 症候群に合併した悪性リンパ腫の 1 例 内科 50: 387-390, 1982.

本症例は1982年7月, 第6回日耳鼻南九州合同地方部会において報告した.

なお, 患者は1982年11月2日死亡した. その剖検結果については, 第2報として報告する予定である.

本症例のリンパ球表面形質, 及び ATLA の検索にあたり, 熊本大学医学部第2内科教室 (主任: 高月 清教授) の山口一成先生に御基力頂いたことを, ここに深謝いたします.

(原稿受付 昭和 58. 10. 11日)

別刷請求先 〒860 熊本市本荘 1-1-1

熊本大学医学部耳鼻咽喉科学教室 前原 龍彦