舌扁桃 MALT リンパ腫の4例

荻原 仁美¹⁾・湯田 厚司¹⁾・山口 素子²⁾・田中 睦子³⁾
宮本由起子¹⁾・服部 玲子¹⁾・今井 裕⁴⁾・間島 雄一¹⁾

Four Cases of MALT Lymphoma Arising
in the Lingual Tonsil

Hitomi Ogihara, Atsushi Yuta, Motoko Yamaguchi, Yukiko Miyamoto,
Reiko Hattori, Hiroshi Imai and Yuichi Majima

(Mie University Graduate School of Medicine)

Chikako Tanaka

(Suzuka-Kaisei Hospital)

We report four cases of lingual tonsillar MALT (mucosal associated lymphoid tissue) lymphoma. The cases consisted of a 68-year-old woman, a 60-year-old woman, a 55-year-old woman, and a 75-year-old man. The clinical stages of these cases were IIA, IA, IV (invasion to bone marrow) and IA, respectively. As some types of lingual tonsillar MALT lymphomas show hypertrophy of the lymphoid tissue but not a mass, it is not easy to make a diagnosis of MALT lymphoma only by fiberoptic findings. Furthermore, the small size of biopsy specimens or tissue damaged by forceps can show a false negative consult.

Repeat biopsies are sometimes required for a definitive diagnosis. It is important to take large biopsy specimens with little damage, and to discuss well with pathologists.

Key words : MALT lymphoma, lingual tonsil, malignant lymphoma

はじめに

悪性リンパ腫はワルダイエル咽頭輪や頸部リンパ節に好発し、耳鼻咽喉科の診療でもしばしば遭遇する疾患である。扁桃組織に発生する悪性リンパ腫は咽頭扁桃や口蓋扁桃が原発の B 細胞型リンパ腫がほとんどを占め¹⁾、診断は比較的容易である。一方で、舌扁桃に原発する悪性リンパ腫は診断に苦慮することもある。特に mucosa-associated lymphoid tissue (以下, MALT) リンパ腫は、発育が遅く、正常リンパ組織との鑑別がしにくいため診断が難しい。

今回われわれは最近当科で経験した舌扁桃原発 MALT リンパ腫 4 症例について報告する。

症 例

症例 1 : 68 歳, 女性。

1999 年 11 月頃より、痰がのどにひっかかる感じがあり近医で左舌根部の腫瘤を指摘された。1 回目の生検で悪性リンパ腫が疑われたが確定診断に至らず、2 回目の生検で悪性リンパ腫と診断された。しかし、治療拒否し、別医を受診し、生検を 2 回受けたが、確定診断されなかったため、放置していた。2000 年 7 月再度近医を受診し、当科に紹介された。

ファイバースコープで左舌根部に腫瘤があり (図 1)、同部の生検で MALT リンパ腫の診断を得た (図 2)。MRI では舌根部、喉頭蓋谷に径 26 mm 大の境界明瞭な充実性

1) 三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室
3) 鈴鹿回生病院耳鼻咽喉科・アレルギー科

2) 三重大学大学院医学系研究科腫瘍免疫内科学教室
4) 三重大学大学院医学系研究科腫瘍病態解明学教室

図 1 症例 1 : 左舌根部に腫瘤を認めた (T)。

図 2 症例 1 病理組織 (HE 染色, 対物 4 倍) : 明るく淡明な細胞質と核にくびれのある centrocyte-like cell の不明瞭な結節状の増殖があり, 一部で形質細胞への分化がみられる。

腫瘤を認めた (図 3)。

全身検索の結果, 左右の頸部リンパ節腫脹以外に明らかな病変はなく, stage IIA と診断し, 当院内科で化学療法 (CHOP 療法) 2 コース施行され, 腫瘍は縮小したが, 放射線治療を拒否したため, 当科で残存腫瘍を摘出後, 化学療法 (CVP 療法) 2 コース追加し, 寛解した。退院後, 当院内科で経過観察されており, 再発は認めなかったが, 2002 年 6 月より受診歴がない。

症例 2 : 60 歳, 女性。

2002 年 7 月頃より咳, 微熱が出現し, 近医で抗生剤投与されたが改善せず, 全身倦怠感, 体重減少もみられた。MRI にて舌根の腫脹を指摘され, 当科を紹介受診した。口蓋扁桃は 16 歳時に摘出されている。初診時, 舌根から

図 3 症例 1 MRI : 舌根部, 喉頭蓋谷に境界明瞭な充実性腫瘤を認めた (矢印)。

図 4 症例 2 : 舌根部の腫脹 (L), および喉頭蓋 (E) にも腫脹を認めた。

喉頭蓋に腫脹を認めた (図 4)。舌扁桃陰窩に白苔が散在していた。CT では舌根部から中咽頭両側にかけて高度に腫脹していた (図 5)。悪性リンパ腫を疑い, 舌扁桃生検し, MALT リンパ腫と診断した。

扁桃以外に病変はみられず, 当院内科で stage IA と診断され, 胃内視鏡検査でヘリコバクターピロリ陽性であったので除菌した。sIL-2R は 363 U/ml (基準値 145.0 ~ 518.0) であった。放射線治療 (ライナック 4 mV, 2 Gy

図5 症例2 CT: 中咽頭両側と舌根部に高度な扁桃肥大を認めた(矢頭)。

×15回)を行い寛解した。3年10ヵ月経過した現在も再発を認めない。

症例3: 55歳, 女性。

2001年冬頃より嚥下時違和感, 繰り返す咽頭痛と微熱があり, 当科で慢性扁桃炎の診断で抗生剤およびステロイド点滴等の治療を受けていた。2002年2月, 口蓋扁桃を生検したが, 慢性扁桃炎であった。2003年4月下旬より39度台の発熱後より嚥下時違和感が増強した。舌扁桃陰窩には白苔が散在していた。この時点で, 舌扁桃腫脹が増大(図6)していたため舌扁桃生検を行い, MALTリンパ腫と診断した。

CTでは, 高度な舌根部の腫大を認め, 頸部に多数のリンパ節があったが, いずれも有意な大きさではなかった。

全身検索で, 骨髄への浸潤があり, stage IVであった。sIL-2Rは1040 U/mlと高値であった。胃内視鏡検査で, ヘリコバクターピロリ菌陽性であり, 除菌を行った。MALTリンパ腫の治療は, 本人の同意を得られず無治療で経過をみていたが, 舌扁桃の腫脹が増強したため, 2005年8月に放射線療法を30 Gyの予定で開始した。咽頭痛のため20 Gyで本人が拒否したが, 舌扁桃は著明に縮小した。2006年12月現在, 再燃なく順調に経過している。

症例4: 75歳, 男性。

2004年8月頃より咽喉頭違和感あり, 近医で舌根部の腫脹を指摘された。生検では悪性所見はみられなかったが, MRIで舌扁桃の肥大があり, 当科に紹介された。舌

図6 症例3: 舌扁桃の腫脹を認めた(L)。

図7 症例4: 舌根部の肥大(L), 喉頭蓋の変形(E)を認めた。

根部は大きく肥大し, 気道は保たれているが, 喉頭蓋はΩ状に変形していた(図7)。悪性リンパ腫の鑑別が必要と判断され, 舌扁桃再生検でリンパ腫が疑われたが確診には至らず, 再度生検しMALTリンパ腫と診断された。

全身検索では扁桃以外に病変を認めず, stage IAと診断した。sIL-2Rは939 U/mlと高値であった。胃内視鏡検査でヘリコバクターピロリは陰性であった。局所放射線治療(ライナック 30 Gy)を行い, リンパ腫は縮小したが, 寛解には至っていない。年齢と組織型を考慮し, 外来経過観察しているが, 2006年12月現在, 再増殖は

ない。

考 察

MALT リンパ腫は、消化管や気管支、唾液腺、甲状腺など粘膜関連リンパ組織に発生する低悪性度B細胞性悪性リンパ腫の一つである。病理組織学的には、①リンパ濾胞の Mantle 層の外側に位置する marginal zone に小～中型で、核の軽度のくびれと淡明な細胞質を有する centrocyte-like cell (CCL) のびまん性増殖、②CCLが上皮内に浸潤し、腺管の破壊像すなわち lympho epithelial lesion の存在、③非腫瘍性リンパ濾胞の過形成、④形質細胞の分化増生 (plasma cell differentiation) が特徴的とされる²⁾。細胞生物学的には、表面マーカーは CD5 陰性、CD10 陰性、CD19 陽性、CD20 陽性の mature B-cell で、表面 IgM 陽性、IgD 陰性であり、ときに IgA 陽性を示す²⁾³⁾。臨床的に、腫瘍細胞が形質細胞へと分化しうること、遠隔転移がまれであることから低悪性度群と考えられる。

本邦では、悪性リンパ腫の大部分が非ホジキンリンパ腫であり、ワルダイエル輪リンパ腫の組織学的頻度は、びまん性大細胞 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma: DLBCL) が 70%、MALT リンパ腫が 15%、マントル細胞リンパ腫が 5%、末梢 T 細胞型が 5%とされている⁴⁾。小林ら⁵⁾の報告によると、非ホジキンリンパ腫全体でのワルダイエル扁桃原発の内訳は、口蓋扁桃原発 66%、舌扁桃原発 18%、咽頭扁桃原発 16%であった。したがって、本来ならば、舌扁桃原発 MALT リンパ腫の頻度は決してまれではないと考えられるが、本邦における報告例は多くない。この原因には、舌扁桃リンパ腫は視診上で慢性炎症性肥大との鑑別がしにくいこと、組織学的に MALT リンパ腫の診断が他のリンパ腫よりも判断し難いこと、舌根の生検が他の扁桃組織よりも難しく、良好な状態で十分量の検体が得にくいことがあげられる。吉野ら⁶⁾は、リンパ腫の生検での正診率は扁桃と咽頭喉頭で低かったと報告している。症例1のように腫瘤を形成する場合には扁平上皮癌などの腫瘍の鑑別が必要であり、生検の必需性が求められる。しかし、症例2, 3, 4の様な舌扁桃肥大のタイプは単なる炎症性肥大にもみえ、生検のタイミングを見誤る場合もある。また、MALT リンパ腫自体が慢性炎症を伴う正常リンパ組織との鑑別が容易ではなく、たとえ生検を行った場合でも十分量の組織がないと診断が確定しにくい。MALT リンパ腫はリンパ濾胞の外側にある marginal zone の組織像が重要であ

るが、この部の生検は鉗子で採取される場合が多く、鉗子による組織の挫滅が marginal zone の組織像が不明瞭になりやすいのが問題である。今回の4例でも1回の生検で確定できない例が多かった。自験例からの経験では、咽頭噴霧麻酔を十分に行い、舌鉤で強く舌根を押し下げた状態で、舌根を明視下におき、大きな組織を得ることで確定診断をしやすくてきた。確定のつきにくい例では、鉗子で軽く保持し剪刀で切除生検を行った。また、病理医もこの部の MALT リンパ腫を簡単に診断できないので、臨床像から MALT リンパ腫が疑われることを伝えて、最初から免疫組織染色を併用するように求めていくことが大切である。

MALT リンパ腫の治療は他のリンパ腫と同様、放射線治療および化学療法が主流である⁷⁾⁸⁾。Stage I では放射線治療、Stage II では化学療法の追加が勧められる^{9)~14)}。手術療法については、一般的には行われないが、症例1の場合、味覚障害などの副作用から放射線治療を拒否されたため、例外的に化学療法で残存した腫瘍を手術的に切除して、化学療法を継続した。他部位と異なり、舌扁桃への放射線治療は照射フィールドが唾液腺全体にかかるため、唾液腺障害の副作用が強くでる問題がある。早期の MALT リンパ腫は悪性度が低いことから、年齢により侵襲の強い治療法を回避することも想定される。進行例では、B cell の表面マーカーを標的とした抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが今後の新しい治療法として期待されている¹⁵⁾。

耳下腺 MALT リンパ腫にシェーグレン症候群の合併が多く¹⁶⁾、甲状腺 MALT リンパ腫に慢性甲状腺炎の合併が多い¹⁷⁾ように、MALT リンパ腫は慢性炎症が母体となると考えられている。今回の4例でも診断までの経過が長い例が多く、舌扁桃の慢性炎症が母体となっていたとも考えられる。胃原発 MALT リンパ腫はヘリコバクターピロリとの関連強く考えられており³⁾¹⁸⁾、化学療法を行わなくてもヘリコバクターピロリの除菌のみで軽快する例が数多く報告されている。最近、眼窩 MALT リンパ腫でも *Chlamydia pneumoniae* が関与しているという報告があり¹⁹⁾、細菌感染が MALT リンパ腫の契機となっている可能性がある。これは、細菌で活性化された T リンパ球がリンパ腫様 B リンパ球の増殖を刺激しているという説が有力である²⁰⁾。今回全身検索中に胃のヘリコバクターピロリが陽性と判明した2例で、MALT 治療前の検査中に除菌もあわせて行ったが、舌扁桃は全く縮小しなかった。

舌扁桃に胃 MALT と同様の治療は効果がないと考えるが、頭頸部原発の MALT リンパ腫でも、MALT リンパ腫を誘発する原因となる細菌が判明すれば、侵襲の少ない治療法が考えられる。

ま と め

当科で経験した舌扁桃原発 MALT リンパ腫 4 例について報告した。舌根肥大の例では、視診のみでの MALT リンパ腫との鑑別は容易でなく、MALT リンパ腫の可能性を念頭におき、十分な組織の生検を行い、病理医と協力することが大切である。

参考文献

- 1) 遠藤壮平, 澤田梅彦: 扁桃悪性リンパ腫. JHONS 20 : 763 ~ 768, 2004.
- 2) 影山 克, 屋木敏也, 長谷川稔: MALT リンパ腫. 日臨 58 : 125 ~ 131, 2000.
- 3) 馬場忠雄, 井上徹也, 小山茂樹: *Helicobacter pylori* 感染と悪性リンパ腫. 日臨 58 : 53 ~ 58, 2000.
- 4) 小口正彦, 五味光太郎, 鹿間直人: 放射線治療最前線—放射線治療の EBM—非ホジキンリンパ腫. 日医放会誌 62 : 206 ~ 214, 2002.
- 5) 小林吉史, 荻野 武, 林 達也, 他: 頭頸部非ホジキン悪性リンパ腫の予後因子の検討. 日耳鼻会報 103 : 761 ~ 769, 2000.
- 6) 吉野 正: 悪性リンパ腫の病理診断—WHO 分類と頭頸部リンパ腫の特徴—. 頭頸部癌 30 : 340 ~ 346, 2004.
- 7) 小口正彦: 頭頸部領域の悪性リンパ腫の治療—総論ならびに放射線療法—. 頭頸部癌 30 : 347 ~ 351, 2004.
- 8) 酒井 力: 頭頸部限局悪性リンパ腫の治療の実際—化学療法+放射線療法 (Combined Modality) の有効性の確認と治療失敗例の検討—. 頭頸部癌 30 : 352 ~ 357, 2004.
- 9) 平松秀子, 近藤 誠, 植松 稔, 他: Waldeyer 輪の非ホジキンリンパ腫—22 年間の治療成績の変遷と CHOP 療法の意義—. 日癌治療会誌 25 : 2477 ~ 2483, 1990.
- 10) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. : Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate-and highgrade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 339 : 21 ~ 26, 1998.
- 11) Fujitani T, Takahara T, Hattori H, et al. : Radiochemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in palatine tonsil. Cancer 54 : 1288 ~ 1292, 1984.
- 12) Kondo M, Mikata A, Ogawa K, et al. : Prognostic factors in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring. Acta Radiol Oncol 24 : 153 ~ 158, 1985.
- 13) 早瀬尚文, 神宮健一, 三好真琴, 他: Stage I, II の Waldeyer 輪初発非ホジキンリンパ腫—放射線単独治療の適応と多剤併用化学療法の役割—. 日癌治療会誌 25 : 1428 ~ 1436, 1990.
- 14) 家根旦有, 山中敏彰, 上田隆志, 他: 頭頸部非ホジキンリンパ腫の治療成績. 耳鼻臨床 89 : 237 ~ 242, 1996.
- 15) Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al. : Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood 102 : 2741 ~ 2745, 2003.
- 16) Hyjek E, Smith WJ and Isaacson PG : Primary B cell lymphoma of salivary gland and its relationship to myoepithelial sialadenitis. Hum Pathol 19 : 766 ~ 776, 1988.
- 17) Hyjek E and Isaacson PG : Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. Hum Pathol 19 : 1315 ~ 1326, 1988.
- 18) 赤木忠厚: MALT リンパ腫の成因と臨床病理. 臨血 40 : 177 ~ 181, 1999.
- 19) Shen D, Yuen HK, Galita DA, et al. : Detection of Chlamydia pneumoniae in a bilateral orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Am J Ophthalmol 141 : 1162 ~ 1163, 2006.
- 20) Parsonnet J and Isaacson PG : Bacterial infection and MALT lymphoma. N Engl J Med 350 : 213 ~ 215, 2004.

原稿受付: 平成17年11月14日

原稿採扱: 平成19年1月12日

別刷請求先: 荻原仁美

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室