顎下腺原発 MALT リンパ腫例

山西 敏朗・井上 齊・岡田 卓也
伊藤 博之*・吉田 知之*・鈴木 衛*

A Case of MALT Lymphoma Arising in the Submaxillary Gland

Toshiro Yamanishi, Hitoshi Inoue and Takuya Okada
(Kosei Chuo General Hospital)

Hiroyuki Ito, Tomoyuki Yoshida and Mamoru Suzuki
(Tokyo Medical University)

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, an extranodal low-grade lymphoma arising in the stomach, lung, salivary gland, and thyroid gland has attracted attention recently. We encountered a case of MALT lymphoma arising in the submaxillary gland. A 61-year-old woman presented with a palpable 20×15 mm mass on her right lower jaw. After a diagnosis of submaxillary gland tumor was established by ultrasonography, computed tomography, and ⁶⁷Ga scintigraphy, the tumor was resected. It arose from the anteroinferior part of the submaxillary gland, and had a distinct border.

The cross-section revealed a yellow-white solid mass. Histological examination revealed invasion by small to medium-sized lymphoma cells resembling centrocytes.

The cells were accompanied by lymphoepithelial lesions in the submaxillary gland. Based on these findings, a diagnosis of MALT lymphoma arising in the submaxillary gland was made. Twelve months have passed since the resection with no evidence of recurrence.

Key words : MALT lymphoma, submaxillary gland lymphoma, centrocyte-like cells, lymphoepithelial lesions

はじめに

1983年 Issacson ら¹⁾によって提唱された mucosa-associated lymphoid tissue (以下 MALT) リンパ腫は、本来リンパ組織の存在しない胃、肺、唾液腺、甲状腺などの節外性臓器に何らかの原因で慢性炎症が生じ、後天的にリンパ組織が形成され発生する低悪性度のB細胞性リンパ腫とされており、近年注目されている。

今回我々は、顎下腺に原発した MALT リンパ腫の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：61歳，女性。

主訴：右顎下部腫脹。

現病歴：平成10年2月頃より，右顎下部腫脹が出現したため，同年3月4日，当院を受診した。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

初診時所見：右顎下部に，大きさ約20×25 mm，境界明瞭，弾性硬，表面平滑であり，発赤，熱感，圧痛のない可動性比較的良好な腫瘤を触知した。その他，耳鼻咽喉科学的に特記すべき所見はなく，頸部および全身のリンパ節も触知しなかった。

図1 頸部超音波検査所見
右顎下腺内に $21 \times 17 \times 15$ mm 大の境界比較的明瞭、内部やや不均一な腫瘤を認める(矢印)。

図2 顎下腺シアロ CT 検査所見
右顎下腺前方に境界比較的明瞭な陰影欠損を認める(矢印)。

血液生化学検査：異常なし。抗核抗体，RA，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体すべて陰性。

頸部超音波検査所見：右顎下腺内に，大きさ $21 \times 17 \times 15$ mm，境界比較的明瞭，内部やや不均一な等エコー，一部低エコーの腫瘤を認めた(図1)。左顎下腺，両側耳下腺，甲状腺，頸部リンパ節には異常は認めなかった。

顎下腺シアロ CT 検査所見：右顎下腺前方に境界比較的明瞭な陰影欠損を認めた(図2)。

ガリウムシンチグラフィー所見：右顎下腺に一致して ^{67}Ga の異常集積像を認めた(図3)。その他全身のリンパ節には異常集積像はなかった。

図3 ガリウムシンチグラフィー所見(RAO : Right Anterior Oblique)
右顎下部に一致して ^{67}Ga の異常集積像を認める。

これらの所見から，悪性リンパ腫の可能性も念頭に置き，顎下腺腫瘍の診断にて，6月23日，全身麻酔下に右顎下腺摘出術を施行した。

手術所見：腫瘍は一部周囲組織と癒着していたが，境界は明瞭であった。顎下腺周囲に明らかなリンパ節はなかった。型のごとく顎下腺摘出術を施行した。

摘出標本：腫瘍は，顎下腺の前方に存在し，周囲組織との境界は比較的明瞭であった。大きさは， $20 \times 15 \times 15$ mm，表面やや粗，断面は充実性で黄白色であった(図4)。

病理組織学的所見：組織学的には小型から中型の核のくびれを持つ centrocyte に類似したリンパ腫細胞がマントルゾーンを中心にび漫性に浸潤しており，その周囲には反応性のリンパ濾胞が存在し一部にリンパ濾胞の癒合がみられた(図5)。また腫瘍胞巣内には，腺上皮に腫瘍細胞が浸潤するいわゆる lymphoepithelial lesion の形成が認められた(図6)。免疫染色の結果，腫瘍細胞は MB-1 陽性であり，B 細胞性であることがわかった(図7)。

以上の所見より本例は顎下腺原発の MALT リンパ腫と診断された。

術後経過：頸部超音波検査，胃内視鏡検査，全身のガリウムシンチグラフィー検査，胸腹部 CT 検査を施行し

図4 摘出標本
腫瘍と周囲顎下腺との境界は明瞭、表面やや粗、断面は黄白色であった。

図6 病理組織所見(HE 染色 ×400)
腫瘍細胞が腺上皮へ浸潤し、lymphoepithelial lesion を形成している。

図5 病理組織所見(HE 染色 ×100)
小型から中型のリンパ腫細胞がび慢性に浸潤し、一部にリンパ濾胞がみられる。

図7 病理組織所見(MB-1 染色 ×400)
免疫染色の結果、腫瘍細胞はB細胞性であることがわかった。

たが、他臓器への浸潤、転移はなく、術後約12カ月経過した平成11年6月現在再発を認めていない。

考 察

従来リンパ増殖性疾患の分類としては、国際分類 (working formulation) が広く用いられてきた。しかし、免疫学的手法の発展に伴い、MALT リンパ腫、mantle zone lymphoma, monocytoid B リンパ腫など、この分類に当てはまらない疾患概念の発見が相次ぎ、混乱が生じたため、1994年新たに REAL 分類 (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms)²⁾ が発表された(表1)。ここに、MALT リンパ腫の概念が

初めて登場し、他のリンパ増殖性疾患との鑑別がより詳細にされている。MALT リンパ腫の発生部位は、胃、小腸、肺、甲状腺、乳腺、唾液腺などの節外性臓器である。組織発生的に、節外性臓器には小腸のパイエル板を除くと本来リンパ装置の形成がないか、あっても乏しい。したがって MALT リンパ腫は胃におけるヘリコバクターピロリ感染や、甲状腺における橋本病、唾液腺における Sjögren 症候群などの自己免疫疾患などにみられるように、これら節外性臓器に慢性炎症が生じることで、後天的にリンパ装置が形成され発生するリンパ腫、すなわち慢性炎症を基盤に発生するリンパ腫と考えられている³⁾。血清学的には炎症反応、抗核抗体、RA などの陽

表 1 REAL 分類 (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms)²⁾

B-cell Neoplasms

- I. Precursor B-cell neoplasm : Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
- II. Peripheral B-cell neoplasms
 1. B-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
 2. Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma
 3. Mantle cell lymphoma
 4. Follicle center lymphoma, follicular
Provisional cytologic grades : I (small cell), II (mixed small and large cell), III (large cell)
Provisional subtype : diffuse, predominantly small cell type
 5. Marginal zone B-cell lymphoma
Extranodal (MALT-type + / - monocytoid B-cells)
Provisional subtype : Nodal (+ / - monocytoid B-cells)
 6. Provisional entity : Splenic marginal zone lymphoma (+ / - villous lymphocytes)
 7. Hairy cell leukemia
 8. Plasmacytoma/plasma cell myeloma
 9. Diffuse large B-cell lymphoma
Subtype : Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma
 10. Burkitt's lymphoma
 11. Provisional entity : High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like

T-cell and Putative NK-Cell Neoplasms

- I. Precursor T-cell neoplasms : Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia
- II. Peripheral T-cell and NK cell neoplasms
 1. T-cell chronic lymphocytic leukemia : prolymphocytic leukemia
 2. Large granular lymphocytic leukemia (LGL)
T-cell type
NK-cell type
 3. Mycosis fungoides/Sézary syndrome
 4. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified
Provisional cytologic categories: medium-sized cell, mixed medium and large cell, large cell lymphoepithelioid cell
Provisional sub type: Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
Provisional subtype: Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma
 5. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AILD)
 6. Angiocentric lymphoma
 7. Intestinal T-cell lymphoma (+ / - enteropathy associated)
 8. Adult T-cell lymphoma/leukemia (KTL/L)
 9. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), CD30⁺, T-and nullcell types
 10. Provisional entity : Anaplastic large-cell lymphoma, Hodgkin's-like

Hodgkin's Disease

- I. Lymphocytic predominance
- II. Nodular sclerosis
- III. Mixed cellularity
- IV. Lymphocyte depletion
- V. Provisional entity : Lymphocyte-rich classical HD

性率が高い。Issacson ら⁴⁾がこの疾患概念を詳しく報告して以来、かつて偽リンパ腫や、RLH (Reactive Lymphoid Hyperplasia) と考えられたものの大部分は、低悪性度 MALT リンパ腫と考えられるようになってきた。

しかし、そのなかには境界不明な例もあり、鑑別診断には注意を要する⁵⁾。

疫学的には、欧米に多く本邦には少ない。また成人女性に多く、自己免疫疾患や胃炎など慢性感染症を既往に

持つものに多いとされている。MALT リンパ腫は臨床的に low-grade リンパ腫として発生し、リンパ腫細胞は長期間局所に留まる傾向にあるため、骨髄や他のリンパ節への転移はまれで節性リンパ腫よりも予後が良い。しかし、high-grade リンパ腫へと進行した例では、他の節外性臓器へ転移しやすく予後不良との報告もある⁶⁾。

本疾患の病理組織学的特徴としては、(1)反応性リンパ濾胞が存在し、腫瘍細胞がび慢性に浸潤すること。(2)腫瘍細胞は多くの場合胚中心細胞の centrocyte に類似すること。(3)選択的に粘膜上皮へ浸潤し、いわゆる lympho-epithelial lesion を形成すること。(4)clear cell の混在や、形質細胞への分化傾向を示すことなどが挙げられる⁴⁾。本例はこれらの病理組織学的所見を満たしていた。その他免疫組織学的には、CD19、CD20、CD22、sIgM 等が陽性で、CD5、CD10、CD43 等は陰性を示す¹²⁾。Nakamura ら⁷⁾は、p53 遺伝子および bcl-2 蛋白の検索を行い high-grade リンパ腫では p53 遺伝子の発現率が増加し、bcl-2 蛋白の発現率は低下すると報告している。本例では腫瘍摘出後直ちにホルマリン固定を行ったため、免疫学的検索を詳細に行うことができなかった。本疾患を疑う場合には計画的に腫瘍摘出後、凍結組織切片を作製すべきであると考えられた。

胃 MALT リンパ腫の治療法としては、ヘリコバクターピロリの除菌療法が有用とされている⁸⁾。耳鼻咽喉科領域の MALT リンパ腫に関しては、手術例が多いものの^{9)~12)}、術前に MALT リンパ腫との確定診断を得て手術を選択した症例はなく、化学療法を追加した報告もあり¹¹⁾¹²⁾、統一した見解は得られていない。本例は、術前検査で腫瘍が顎下腺に局限しており、他臓器への転移も認められなかったことから手術を第一選択とした。また、病理組織学的検査から顎下腺原発の MALT リンパ腫であったこと、他組織への浸潤を認めなかったことなどから、low-grade の MALT リンパ腫と考え化学療法などの追加治療は行わず、術後厳重に経過を観察していく方針とした。術後約1年が経過したが、現在のところ他臓器への転移や浸潤、再発は認めていない。

まとめ

悪性リンパ腫のなかでも比較的にまれな、顎下腺原発の MALT リンパ腫の1例を経験した。顎下腺摘出術を施行し、現在再発を認めていない。頭頸部領域に原発した MALT リンパ腫の治療に関しては、文献上手術療法の

選択が多いものの、術前に確定診断を得てから手術を施行した症例はなく、追加治療に関しての統一した見解は得られていない。

今後、MALT リンパ腫の治療法の確立、予後についての検討が望まれる。

本論文の要旨は、日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会、第128回学術講演会(1998年9月26日)において口演した。

参考文献

- 1) Issacson PG and Wright GH : Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 52 : 1410~1416, 1983.
- 2) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al : A revised European-American classification of lymphoid neoplasms; a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 84 : 1361~1392, 1994.
- 3) 青笹克之 : MALT リンパ腫と偽リンパ腫. *医学のあゆみ* 148 : 734~737, 1996.
- 4) Issacson PG and Spencer J : Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 11 : 445~462, 1987.
- 5) 小野裕之, 斉藤大三 : MALT リンパ腫の遺伝子的検討. *臨床消化器内科* 12 : 727~733, 1997.
- 6) Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, et al : A clinical analysis of two indolent lymphoma entities; mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories). *Blood* 85 : 1075~1082, 1995.
- 7) Nakamura S, Akazawa K, Kinukawa N, et al : Inverse correlation between the expression of bcl-2 and p53 proteins in primary gastric lymphoma. *Hum Pathol* 27 : 225~233, 1996.
- 8) 神津隆弘, 斉藤大三 : 胃 MALT リンパ腫と H. pylori 感染. *消化器科* 24 : 281~287, 1997.
- 9) 岩井 大, 友田幸一, 熊沢博文, 他 : 耳下腺良性リンパ上皮性病変から移行した低悪性度 B 細胞性 MALT リンパ腫の一例. 第40回日本唾液腺学会報 : 29~30, 1996.
- 10) 鶴田誠司, 新井淳次, 堀越美枝子, 他 : 耳下腺原発の MALT リンパ腫の2症例. *日本臨床細胞学会雑誌* 35 : 488~493, 1996.
- 11) 阿部 元, 追 裕孝, 小玉正智, 他 : 耳下腺原発 mucosa-associated lymphoid tissue リンパ腫の一例. *日臨外* 55 : 882~885, 1994.
- 12) 白坂大輔, 長尾宗彦, 池村隆弘, 他 : 大腸, 顎下腺のアミロイドーシスを伴った胃, 肺, 顎下腺の MALT リンパ腫の一例. *日消誌* 94 : 402~406, 1997.

(原稿受付:平成11年9月3日

原稿採択:平成11年10月20日

別刷請求先:山西敏朗

〒153-0062 東京都目黒区三田1-11-7

厚生中央病院耳鼻咽喉科