シェーグレン症候群に合併した耳下腺悪性リンパ腫の一症例

佐久間 仁・相川 通・北條 洋*・大谷 巖

Malignant Lymphoma of the Parotid Gland Associated with Sjögren's Syndrome ; A Case Report

Hitoshi Sakuma, Tohru Aikawa, Hiroshi Hojo and Iwao Ohtani

(Fukushima Medical College)

A rare case of malignant lymphoma of the parotid gland associated with Sjögren's syndrome is reported along with a review of the medical literature. A 67-year-old female complained of a mass in her left parotid region and was admitted to our hospital. We failed to precisely diagnose the tumor despite various preoperative examinations. The tumor was removed surgically and histological examination of the resected tumor showed non-Hodgkin's lymphoma. She was treated with chemotherapy and has had no recurrence for eighteen months after treatment.

Key words: malignant lymphoma, parotid gland, salivary gland, Sjögren's syndrome, diagnosis

はじめに

耳下腺に発生する悪性リンパ腫は稀な疾患であり、耳下腺腫瘍の1.48%を占めるにすぎない¹⁾。また、シェーグレン症候群には唾液腺内外に悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患が高率に合併しやすいことが注目されている。今回われわれは、シェーグレン症候群に合併したと考えられた耳下腺悪性リンパ腫の一症例を経験したので、診断の面を中心に検討し、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：67歳、女性。

主訴：左耳下部腫瘍。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：10数年前より口腔の乾燥感があった。

1989年頃より左耳下部の腫瘍に気づいたが疼痛がないため放置していた。1990年夏頃より腫瘍の増大傾向があり、近医受診し1991年1月当科紹介となった。初診時、顔面神経麻痺、疼痛はなく左耳下部に弾性軟の約4×3 cmの可動性良好な腫瘍を認めた。口腔内は乾燥し、耳下腺の圧迫により両ステノン管より膿汁の排泄がみられ、膿汁の細菌培養では黄色ブドウ球菌が検出された。右耳下腺は軽度腫脹していたが、腫瘍は認めず、頸部リンパ節腫脹もみられなかった。外来での諸検査の後7月8日当科入院となった。

検査所見：Ga シンチでは左耳下部にのみ集積を認め(図1)、Tc シンチでは大唾液腺のすべてに集積低下がみられた(図2)。エコーグラムでは左耳下腺に辺縁がやや不整で内部エコー

福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：大谷 巖教授）

* 福島県立医科大学第1病理学教室（主任：若狭治毅教授）

均一な低エコー域を認めた(図3). 単純CTでは左耳下腺浅葉に辺縁がやや不整で比較的境界明瞭な均一の陰影が認められた(図4). 耳下腺造影は造影剤の注入が困難であったため施行できなかった. 穿刺吸引細胞診(FNA)では多数の小リンパ球がみられ, リンパ腫も疑われたが, 細胞の異型ははっきりせず, 慢性炎症とみなされた(図5). また, 胸部X線写真, 尿検査, 末梢血, 血液像には異常はなかったが, 血沈の亢進が認められた. 肝機能, 膠質反応にも軽度の異常が認められ, 慢性肝炎と診断された(表1).

これらの所見から, 耳下腺腫瘍は腫瘍性病変と考えられ, 悪性腫瘍も否定はできなかった.

手術所見: 7月22日全麻下に耳下腺腫瘍摘出術を施行した. 耳前部から頸部に至るS状切開を施し, 耳下腺後縁を剝離し顔面神経を同定, 露出した. 腫瘍は耳下腺浅葉に存在し, 浅葉の一部とともに腫瘍を摘出した. 触診上腫瘍は柔らかく灰白黄色の単一の断面を有し(図6), 術中迅速病理組織検査にて, 悪性リンパ腫の診断を得た. 顔面神経は温存し耳下腺部分切除とし術を終了した.

図1 Ga シンチ

左耳下部のみに集積がみられる.

図3 エコーグラム

内部エコーはほぼ均一であるが辺縁がやや不整である.

図2 Tc シンチ

大唾液腺のすべてで集積が低下している.

図4 単純CT

耳下腺浅葉に辺縁がやや不整な陰影を認める(矢印).

病理組織学的所見：核にわずかにくびれを有する中型異型リンパ球がびまん性に増殖し、類円形あるいはやや大型の核を有する細胞も混在していた。これらの細胞は、肥厚を示し一部に化生性変化を伴う導管上皮に浸潤しており、いわゆる lymphoepithelial lesion を形成していた。胚中心を有するリンパ濾胞も出現していた(図7)。LSG 分類では diffus, medium-sized cell type, B cell type (IgM, κ) で, intermediate subtype²⁾ と考えられた。

経過：悪性リンパ腫の診断を得たため、ステージ決定のため全身 CT, 消化管検索, 骨髄穿刺, 全身 Ga シンチを施行したが、他臓器への浸潤はなく、stage I と診断し、8月19日放

射線科転科のうえ CHOP 療法を6クール施行した。また、10数年前よりの口腔乾燥症状より、シェーグレン症候群が疑われ、術後、下口唇小唾液腺生検、眼科的検索、免疫血清学的検査を施行した。唾液線造影は造影剤の注入が困難で施行できなかった。また、関節痛や他の膠原病の合併はみられなかった。下口唇生検では導管周囲のリンパ球の浸潤が著明で一部では濾胞を形成していた(図8)。眼科的には角膜びらんを認め、涙分泌の低下が認められた。また、リウマチ因子、抗核抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体は陽性で、IgA, IgM の増加がみられた(表2)。これらより一次性のシェーグレン症候群と診断され、左耳下腺腫瘍に気づく以前より口

表1 入院時検査成績

血液検査			
WBC	8300/ μ l	Band	14%
RBC	422 $\times 10^4$ / μ l	Seg	45%
PLT	38 $\times 10^4$ / μ l	Bas	1%
Hgb	13.2 g/dl	Lym	36%
Hct	38.6%	Mon	3%
PT	103.3%	Aty. L	1%
APTT	36.3秒		
生化学検査			
GOT	49 IU/L	Na	145 mEq/L
GPT	63 IU/L	K	3.9 mEq/L
LDH	438 IU/l	Cl	105 mEq/L
ALP	288 IU/L	BUN	12 mg/dl
CHE	322 IU/L	CREA	0.6 mg/dl
TB	0.8 mg/dl	UA	4.4 mg/dl
DB	0.1 mg/dl		
TTT	21.5 KU	CK	90 IU/L
ZTT	14.8 KU	AMY	104 IU/L
ICG(R)	13%	CRP	0.3 mg/dl
TP	8.0 g/dl		
ALB	4.1 g/dl		
尿検査			
異常なし			
その他			
VD		HB _s Ag	(-)
: RPR-CT	(-)	HCV	(-)
TPHA	(-)	ESR	46 mm

図5 穿刺吸引細胞診

多数の小リンパ球を認めるが、細胞異型ははっきりしない。

図6 摘出標本

柔らかい灰白黄色の断面を有する。

腔乾燥症状があったことより、本症例はシェーグレン症候群に悪性リンパ腫が合併したものと考えられた。手術後約1年6カ月経過した現在、再発、転移はみられず、他の大唾液腺にも変化はみられていない。

考 察

唾液腺の悪性リンパ腫は稀な疾患であり、Freeman ら³⁾ によれば悪性リンパ腫の0.55%、節外リンパ腫の4.7%とされ、また、唾液腺腫

瘍のなかでは1.7%~2.5%⁴⁾⁵⁾、耳下腺腫瘍のなかでは1.48%~2.3%¹⁾⁶⁾と報告されている。一方、唾液腺原発の悪性リンパ腫では耳下腺原発例が圧倒的に多く、Hyman ら⁷⁾によれば33例の唾液腺原発リンパ腫のうち91%が、また、Colby ら⁸⁾は65例のうち71%が耳下腺原発であったとし、この理由として、耳下腺は他の唾液腺にくらべ、リンパ腫の発生母地となる可能性があるリンパ系組織が多く存在するためとしている⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。また、唾液腺悪性リンパ腫の平均年齢は50~62.6歳⁴⁾⁷⁾⁸⁾¹¹⁾であるが、性差はないと

表2 術後検査成績

RF	85 U/ml	抗 HTLV-1 抗体	(-)
LE test	(-)	抗 HIV 抗体	(-)
SS-A 抗体	(+)	IgG	1758 mg/dl
SS-B 抗体	(+)	IgA	456 mg/dl
抗 DNA 抗体	(-)	IgM	349 mg/dl
抗核抗体	160 倍 (+)	C ₃	98 mg/dl
		C ₄	27 mg/dl
TP	7.2 g/dl		
ALB	3.7 g/dl (56.8%)		
α ₁ -glob	2.6%		
α ₂ -glob	7.6%		
β-glob	11.6%		
γ-glob	1.5 g/dl (21.4%)

図8 下口唇生検の病理組織像

導管周囲のリンパ球の浸潤が顕著で一部では濾胞を形成している。

A. 摘出標本の病理組織像 (弱拡大)

異型リンパ球のびまん性浸潤を認め、リンパ濾胞の出現もみられる。

B. 摘出標本の病理組織像 (強拡大)

lymphoepithelial lesion の形成を認める。

する報告⁷⁾¹¹⁾や、節外リンパ腫は一般に男性に多いが、唾液腺リンパ腫は女性に多い傾向があるとしている報告⁸⁾がみられている。

唾液腺悪性リンパ腫において、初発症状は唾液腺腫瘍であり、疼痛や顔面神経麻痺を伴うものは非常に少なく、辻本ら¹²⁾は集計した耳下腺原発症例31例のなかで、疼痛を伴うもの3例、顔面神経麻痺を伴うものは1例のみであったと報告している。本症例も耳下腺腫瘍のみの症状を呈し、腫瘍が比較的大きかったにもかかわらず、疼痛、顔面神経麻痺はみられなかった。

画像診断として、本症例では CT、エコーグラム、シンチグラフィが施行された。CT では浸潤像を認めた報告や¹²⁾、辺縁整な良性腫瘍様のパターンを示した報告があり¹¹⁾、悪性リンパ腫の症例により異なっているが、本症例では、単純 CT で density は均一であったが辺縁がやや不整であった。また、エコーグラムは悪性型のエコーを呈するとされ¹³⁾、本症例でも内部エコーはほぼ均一であるものの辺縁不整なエコーを示し、CT とともに悪性腫瘍を疑わせる所見であった。シンチでは⁶⁷Ga-citrate は高悪性度の腫瘍に集積し、唾液腺では良性腫瘍でも急速な発育を示すものや急性炎症に集積するとされ¹⁴⁾、悪性リンパ腫にもよく取り込まれるとされる¹⁵⁾。本症例は左耳下腺の病変に一致して集積がみられたが、全身の他の部分には集積はなかった。また、^{99m}TcO₄⁻ は正常腺組織に取り込まれ、唾液腺と甲状腺に集積するとされる¹⁴⁾、本症例はすべての大唾液腺に集積低下がみられ、腺機能の低下を示し、シェーグレン症候群として矛盾しない所見であった。これらの所見から本症例は悪性腫瘍が疑われたが、悪性リンパ腫と診断できる特徴的な画像所見はなかった。また、本症例では contrast-CT を施行していなかったが、これにより腫瘍内部の質的診断、境界線像、浸潤範囲などがさらに明確になるとされ¹⁶⁾、施行すべきであったと思われる。また、MRI も施行しなかったが、T₁強調画像で低信号、T₂強調画像で高信号と非特異的な

信号パターンを示すが¹⁷⁾、辺縁、内部信号が不均一になるとされる¹⁸⁾。

一方、唾液腺腫瘍は腫瘍散布の危険から一般に open biopsy は禁忌とされ、術前の良悪性の鑑別、組織型診断を困難にしているが、穿刺吸引細胞診 (FNA : fine needle aspiration biopsy) はこれに対し、唯一の直接的情報を得ることができる検査である。林崎ら¹⁹⁾²⁰⁾は超音波ガイド下に FNA を施行し、安全、確実な細胞の採取が可能であるとし、耳下腺腫瘍の良悪性の鑑別では良性腫瘍98.5%、悪性腫瘍90.7%の正診率で、組織型診断では良性腫瘍93.3%、悪性腫瘍74.4%の正診率であったとしている²⁰⁾。また、Shaha ら²¹⁾も唾液腺病変における FNA の緒家の報告のほとんどで90%を越える良悪性の正診率があったとしている。一方、悪性リンパ腫の診断における FNA の有用性については、報告により意見が分かれ、林崎ら¹⁹⁾は悪性リンパ腫の診断は容易としているが、Layfield らは²²⁾7例中3例が誤診で、O'Dwyer ら²³⁾は6例中3例が誤診であったとしている。また、Shaha ら²¹⁾は全例悪性リンパ腫を疑うことはできたが確定診断は open biopsy や電顕的検索によってなされるべきとし、Frable²⁴⁾らも FNA にマーカーを用いた検索や臨床的所見をあわせ悪性リンパ腫を診断している。本症例は細胞異型が少なく、FNA で多数のリンパ球がみられリンパ腫も疑われたが、慢性炎症とリンパ腫の鑑別が困難であった。悪性リンパ腫の場合、十分な生検材料であっても組織型によっては診断が困難であることが少なからずあり、FNA による診断はさらに困難な場合も多いと思われる。しかし、FNA を施行することで悪性リンパ腫を疑うことが可能となり、術前診断における FNA の意義は大きいと考える。

以前よりシェーグレン症候群と悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の合併が報告されている^{25)~29)}。シェーグレン症候群の唾液腺にみられる benign lymphoepithelial lesion³⁰⁾あるいは myoepithelial sialadenitis³¹⁾ とよばれる病変は

悪性リンパ腫ときわめて密接な関係にあることが指摘され^{31)~35)}, 最近では遺伝子レベルで, benign lymphoepithelial lesion における免疫グロブリン遺伝子の再構成が報告されている³⁶⁾. さらに, シェーグレン症候群に合併した悪性リンパ腫の例では bcl-2 遺伝子の再構成が高率に発現することが明らかにされているが³⁷⁾, この意義は不明で今後の検討を要する. 本邦でのシェーグレン症候群に併発した悪性リンパ腫はB細胞型がほとんどで³⁸⁾, 大部分の例が Issacson ら³⁹⁾ の提唱した MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫の概念に一致している⁴⁰⁾. 本症例も組織学的に intermediate subtype に分類される MALT type のリンパ腫と考えられ, このタイプのリンパ腫は緩徐な増殖と局所に留まる傾向があるとされる³⁹⁾ことから本症例の予後も良好と推測された.

臨床的には, シェーグレン症候群患者に唾液腺腫瘍が持続増大する場合, リンパ腫を疑うべきとされ⁴¹⁾, シェーグレン症候群患者においては常に, 悪性リンパ腫の発症を考えて対処すべきと考えられた. 本症例では以前より口腔乾燥症状があり, 弾性軟の腫瘍を触れ, 画像上は悪性腫瘍が疑われる所見を呈した. そして FNA では慢性炎症とされたが, 多数のリンパ球を認めた. これらの所見を総合的に判断すると, 本症例は術前に悪性リンパ腫を最も考えるべきであったと思われた. 唾液腺悪性リンパ腫の臨床診断においては, シェーグレン症候群の合併の有無, 病歴, 症状, 画像診断を参考にして, FNA の結果とあわせ総合的に判断する必要があると思われた.

まとめ

シェーグレン症候群に合併した耳下腺悪性リンパ腫の一例を報告した. シェーグレン症候群患者においては常に悪性リンパ腫の発症を考えて対処すべきと思われた. また, 唾液腺悪性リンパ腫の診断においては FNA をはじめとした検査所見を総合的に判断する必要があると思われた.

本論文の要旨は第16回日本頭頸部腫瘍学会にて発表した.

参考文献

- 1) 金子敏郎, 林崎勝武: 唾液腺悪性腫瘍. *JOHNS* 2: 73~78, 1986.
- 2) 若狭治毅: Bリンパ球性腫瘍の組織分類—組織発生と細胞像—. *病理と臨床* 7: 832~839, 1989.
- 3) Freeman C, Berg JW and Cutler SJ: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29: 252~260, 1972.
- 4) Glesson MJ, Bennett MH and Cawson RA: Lymphoma of salivary glands. *Cancer* 58: 699~704, 1986.
- 5) Grage TB and Lober PH: Malignant tumors of the major salivary glands. *Surgery* 52: 284~294, 1962.
- 6) Nussbaum M, Cho HT and Som ML: Parotid space tumors of non-salivary origin. *Ann Surg* 183: 10~12, 1976.
- 7) Hyman G and Wolff M: Malignant lymphoma of the salivary glands. *Am J Clin Pathol* 65: 421~438, 1976.
- 8) Colby TV and Dorfman RF: Malignant lymphoma involving the salivary glands. *Pathol Annu* 14: 307~324, 1979.
- 9) Nime FA, Cooper HS and Eggleston JC: Primary malignant lymphomas of the salivary glands. *Cancer* 37: 906~912, 1976.
- 10) Batsakis JG and Regezi JA: Selected controversial lesion of salivary tissues. *Otolaryngol Clin North Am* 10: 309~328, 1977.
- 11) 前田 一, 佐々木良二, 松永 亨, 他: 唾液腺の悪性リンパ腫 8 例について. *日耳鼻* 91: 1400~1405, 1988.
- 12) 辻本俊弥, 玉置弘光, 石田 稔, 他: 耳下腺内リンパ節原発悪性リンパ腫. *日耳鼻* 85: 128~131, 1982.
- 13) 鈴木晴彦, 林崎勝武, 石毛俊行, 他: 耳下腺腫瘍の超音波診断基準. *日超医論文集* 47: 849~850, 1985.
- 14) 原口茂徳: 耳下腺腫瘍 RI シンチグラフィの診断的意義に関する研究. *日耳鼻* 88: 520~534,

- 1985.
- 15) 川上憲司, 多田信平: 悪性リンパ腫のガリウムシンチグラフィー. 内科 Mook 17 : 125~129, 1982.
- 16) 鹿野真人, 大谷 巖: 耳下腺腫瘍における CT-sialography の有用性と問題点. 頭頸部外科 2 : 129~134, 1992.
- 17) 前原康延, 橋田 巖, 中山優子, 他: 頭頸部領域の悪性リンパ腫. 画像診断 11 : 896~905, 1991.
- 18) 安西好美, 宇野公一, 蓑島 聡, 他: 唾液腺疾患 MRI. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 Mook 17 : 148~156, 1990.
- 19) 林崎勝武, 角南滋子, 永田博史, 他: 細針吸引生検法による耳下腺腫瘍の組織型診断. 耳鼻臨床 80 : 1787~1797, 1987.
- 20) 林崎勝武, 角南滋子, 尾関由里子, 他: 頸部腫瘍の穿刺吸引細胞診, 唾液腺腫瘍. 耳鼻頭頸 64 : 265~269, 1992.
- 21) Shaha AR, Webber C, DiMaio T, et al : Needle aspiration biopsy in salivary lesions. Am J Surg 160 : 373~376, 1990.
- 22) Layfield LJ, Tan P and Glasgow BJ : Fine-needle aspiration of salivary gland lesions. Arch Pathol Lab Med 111 : 346~353, 1987.
- 23) O'Dwyer P, Farrar WB, James AG, et al : Needle aspiration biopsy of major salivary gland tumor. Cancer 57 : 554~557, 1986.
- 24) Frable MAS and Frable WJ : Fine-needle aspiration biopsy of salivary glands. Laryngoscope 101 : 245~249, 1991.
- 25) Rothman S, Block M and Hauser FV : Sjögren's syndrome associated with lymphoblastoma and hypersplenism. Arch Dermatol Syph 63 : 642~643, 1951.
- 26) Talal N and Bunim JJ : The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. Am J Med 36 : 529~540, 1964.
- 27) Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al : Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Ann Intern Med 89 : 888~892, 1978.
- 28) Bandieramonte G, Giardini R and Bono A : Primary non-Hodgkin lymphoma of the parotid gland associated with Sjögren's syndrome; a case report. Tumori 71 : 85~88, 1985.
- 29) 菅井 進, 清水史郎, 紺田 進: シェーグレン症候群におけるリンパ系悪性腫瘍の発生. 臨床免疫 22 : 248~259, 1990.
- 30) Godwin JT : Benign lymphoepithelial lesion of salivary gland. Cancer 5 : 1089~1103, 1952.
- 31) Schmid U, Helbron D and Lennert K : Development of malignant lymphoma in myoepithelial sialadenitis (Sjögren's syndrome). Virchows Arch 395 : 11~43, 1982.
- 32) Hordijk GJ and Meyer CJLM : Benign lymphoepithelial lesion and malignancy. Arch Otorhinolaryngol 230 : 201~207, 1981.
- 33) Lennert K and Schmid U : Prelymphoma, early lymphoma, and manifest lymphoma in immunosialadenitis (Sjögren's syndrome); a model of lymphomagenesis. Haematol blood Transfusion 28 : 418~422, 1983.
- 34) Schmid U, Lennert K and Gloor F : Immunosialadenitis (Sjögren syndrome) and lymphoproliferation. Clin Exp Rheum 7 : 175~180, 1989.
- 35) 橘 順子, 菅井 進, 紺田 進: シェーグレン症候群における唾液腺リンパ上皮性病変. 臨床免疫 24 : 371~379, 1992.
- 36) Fisherder A, Tubbs R, Hesse B, et al : Uniform detection of immunoglobulin-gene rearrangement in benign lymphoepithelial lesions. N Engl J Med 316 : 1118~1121, 1987.
- 37) Pisa EK, Pisa P, Kang HI, et al : High frequency of t (14; 18) translocation in salivary gland lymphoma from Sjögren syndrome patients. J Exp Med 174 : 1245~1250, 1991.
- 38) 河野 厚, 郡山健治, 有森 茂: 乳癌と B Cell Type 悪性リンパ腫を合併した Sjögren 症候群—わが国における非リンパ性悪性腫瘍を合併した Sjögren 症候群の集計からの一考察—. リウマチ 30 : 388~395, 1990.
- 39) Issacson PG and Wright DH : Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. Cancer 53 : 2515~2524, 1984.
- 40) 清水史郎, 菅井 進: Sjögren 症候群への悪性腫瘍の合併. 医学のあゆみ 163 : 104~108, 1992.

- 41) 今野昭義, 伊藤永子, 寺田修久: シェーグレン
症候群耳下腺病変の悪性リンパ腫への変化. 耳
鼻頭頸 62: 100~101, 1990.

(別刷請求先: 佐久間仁
〒960-12 福島市光が丘1
福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室)