舌下腺に発生した濾胞性リンパ腫の1例

末 永 英 之・西 條 英 人・杉 山 円
森 良 之・飯 野 光 喜・高 戸 毅

A case of follicular lymphoma of the sublingual gland

SUENAGA Hideyuki · SAIJO Hideto · SUGIYAMA Madoka
MORI Yoshiyuki · IINO Mitsuyoshi · TAKATO Tsuyoshi

Abstract: We describe the very rare case of a 72-year-old woman who had a mass in the floor of the mouth. After admission to our inpatient department, MR imaging suggested that the mass was a tumor of the right sublingual gland. Surgical excision of the sublingual gland tumor was performed with the patient under general anesthesia. The histological diagnosis was follicular lymphoma grade I. Follicular lymphoma of the sublingual gland is extremely rare. This is the first report describing a primary follicular lymphoma of sublingual gland in Japan. One year after the operation, the patient remains well, with no evidence of recurrent lymphoma.

Key words: sublingual gland tumor (舌下腺腫瘍), malignant lymphoma (悪性リンパ腫), follicular lymphoma (濾胞性リンパ腫)

緒 言

唾液腺腫瘍は組織学的に多様であり、上皮系、間葉系、およびリンパ系由来の良性あるいは悪性腫瘍など多岐にわたり、診断が困難なことがある^{1~4)}。唾液腺原発の悪性リンパ腫の発生頻度は全悪性リンパ腫の4.7%と低い⁵⁾。また、唾液腺に発生する腫瘍のなかで悪性リンパ腫が占める割合は1.7%とまれである。そのなかでも唾液腺に発生する悪性リンパ腫は mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫が多く、濾胞性 (follicular) リンパ腫は10~30%と報告されている^{6~9)}。また、そのほとんどは耳下腺、顎下腺、小唾液腺に原発するものであり、舌下腺に発症した報告は極めて少ない^{10~13)}。濾胞性リンパ腫はリンパ濾胞細胞を発生母地とするリンパ腫である。基本的にリンパ節に発生するもので、病初期から全身に広がっている場合が多く、局所に限局した病変はまれ (10~20%) である。唾液腺に発生する濾胞性リンパ腫はほとんど耳下腺、顎下腺、小唾液腺に原発するものであり、舌下腺に発生したものは、米国で1例報告されているのみである¹⁴⁾。

したがって、本症例のように濾胞性リンパ腫が舌下腺に発生するのは非常にまれであり、本邦では初めての症例であると考えられる。今回われわれは舌下腺に発生したと思われる極めてまれな濾胞性リンパ腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 72歳, 女性。

初 診: 2006年11月。

主 訴: 右側口底部の腫脹。

既往歴: 虫垂炎, 白内障, 特発性難聴, 帯状疱疹。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2006年4月頃より右側口底部の腫脹を自覚していたが、違和感、疼痛などの症状がないので放置していた。2006年10月下旬より腫脹が増大する傾向がみられたので同年11月10日当科に来院した。

現 症:

全身所見: 体格は中等度で栄養状態は良好で、発熱や全身倦怠感は認められなかった。

口腔外所見: 顔貌は左右対称で顎下部の腫脹はなく、頸部リンパ節に明らかな腫脹はなかった。

口腔内所見: 右側口底部に正常粘膜に被覆された、可動性を有する、30×16mm大の弾性硬の境界明瞭な無痛性腫瘤を触知、また、右側舌下小丘からは唾液の流出は認め

東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科
(主任: 高戸 毅教授)

Department of Oral-Maxillofacial Surgery, Dentistry and
Orthodontics, The University of Tokyo Hospital (Chief: Prof.
TAKATO Tsuyoshi)

受付日: 2008年5月13日

採択日: 2009年4月28日

られなかった (写真 1)。

画像所見：MR 所見では右側舌下腺に T1 強調像で低信号, T2 強調像で高信号を呈する, 大きさ $27 \times 16\text{mm}$ の, 境界は比較的明瞭で, 内部は充実性でほぼ均一な腫瘍性病変を認めた。腫瘍は舌下腺に局限しており, 周囲組織への浸潤や転移を疑わせる頸部リンパ節腫大は認めなかった (写真 2)。CT においても同様の所見であった。

臨床検査所見：血算・生化学ともに明らかな異常は認められなかった。

臨床診断：舌下腺腫瘍。

処置および経過：2006 年 11 月当科入院までに明らかな腫瘍の増大は認められなかった。一部を切除して検査する切開生検 (incisional biopsy) は行わず, 全身精査の後, ただちに全身麻酔下にて右舌下腺摘出による摘除生検 (excisional biopsy) を施行した。舌下腺を越えた周囲との癒着はなく, 周囲組織との境界は比較的明瞭で剥離は容易であった。舌下腺管は前方部で結紮して切断した。舌下腺と周囲組織との境界は比較的明瞭で癒着は認められず剥離は容易であった。舌下腺を含めて一塊として摘出した。最終病理組織学的診断は濾胞性悪性リンパ腫 Grade I であった。当院血液内科に対診し, PET 検査, 胸腹部 CT, 骨髄穿刺を施行した。その結果, 明らかな悪性リンパ腫の他臓器への浸潤は認められず, 舌下腺に局限しており, 病期分類では Stage I であった。現在, 当科および当院血液内科にて経過観察をしている。術後 1 年が経過した時点で, 腫瘍の再発や他部位における腫瘍の出現を認めていない。

摘出標本所見：大きさは $28 \times 20 \times 14\text{mm}$ 大で, 腫瘍は舌下腺内にびまん性に浸潤し, 弾性硬, 断面は黄褐色で充実性であった (写真 3)。

病理組織学的所見：H-E 染色の弱拡大では大部分は不規則な濾胞様構築を示す小型から中型リンパ球の増殖より成り, 濾胞間に軽度の膠原線維の増加を認めた。また, 唾液腺の組織像である小腺管様構築や, 辺縁に腺房様構築など認めた。強拡大 ($\times 40$) では, 核の中央に陥凹を有する特徴のある形態を示すリンパ球 (centroblast に類似した大型異型細胞) は, 腫瘍性濾胞内の強拡大 ($\times 40$) で 5 個以下であった。濾胞構築部のリンパ球は免疫染色にて Bcl-2, 未熟 B 細胞に発現する B 細胞系の表面マーカーである CD10, CD20 で陽性であり, T 細胞系のマーカーである CD3, CD5 では陰性であった (写真 4)。リンパ腫における Bcl-2 と CD10 の発現は濾胞性リンパ腫に特徴的とされる¹⁰⁻¹³⁾。

病理組織学的診断：新 WHO 分類¹⁵⁾ に従って, Grade I の濾胞性リンパ腫と診断した。

写真 1 初診時の口腔内写真
右口底部に正常粘膜色, 弾性硬の無痛性腫瘍を認める。

写真 2 MR 写真 (T2 強調像)
A: 水平断 B: 前額断
右舌下腺部に大きさ $27 \times 16\text{mm}$ の境界明瞭な高信号を呈する腫瘍性病変を認めた (矢印)。

写真3 摘出標本写真

- A：摘出標本 28 × 20mm 大の弾性硬の腫瘍で、腫瘍と舌下腺との区別はつかなかった。
 B：摘出標本の断面 断面は黄褐色で充実性である。

考 察

唾液腺腫瘍の悪性病変の頻度は部位により異なり、耳下腺腫瘍の約 20 ～ 25 %、顎下腺腫瘍の約 35 ～ 40 %、口蓋腫瘍の約 50 % および舌下腺腫瘍の 90 % 以上は悪性と報告されている²⁾。また、濾胞性悪性リンパ腫は臨床的には無症候性に緩徐に進行し、診断時より Stage III、IV と進行例が 80 % を占めているとされ、これは他の唾液腺腫瘍との鑑別が困難であることが要因として考えられる。

今回われわれが経験した症例は、右口底部に腫瘤を自覚するのみで臨床症状に乏しく、疼痛や顔面神経麻痺など明らかに悪性を疑う所見はみられなかった。MRI 検査では唾液腺悪性リンパ腫に特異的な像はなく、その他の唾液腺腫瘍との鑑別は困難とされている。本症例では画像検査や臨床所見から多形腺腫などの舌下腺腫瘍が疑われ、また、悪性リンパ腫との鑑別も必要と考えられた。組織学的に、唾液腺は筋上皮細胞や基底細胞のほか、扁平上皮細胞など多種類の細胞から構成されるため、これが腫瘍化に伴ってさまざまな割合で増殖・分化を示すことから、唾液腺腫瘍は身体のあるゆる組織の腫瘍のなかで最も多様な組織像を呈する代表的疾患である^{1～3)}。診断に関しては、穿刺吸引細胞診では採取される細胞数に限りがあること、腫瘍塊内に細胞集団の違いがある場合には穿刺する場所によっても診断が左右されることが指摘されている。穿刺吸引細胞診は腫瘍の補助的診断に多用されるが、濾胞性リンパ腫では偽陰性を示す割合が 60 % 程度と高く、これは濾胞性リンパ

腫の腫瘍細胞が良性の濾胞中心細胞と類似しているためと考えられている⁴⁾。したがって今回の症例のように、唾液腺腫瘍が疑われる場合には臨床診断が困難なケースもあることから、速やかに生検による病理組織学的診断を行って、その結果により可及的迅速に治療に移れるよう準備しておくことが重要と考えられた。

本症例はすみやかな病理組織学的診断を行うことにより迅速に確定診断を得ることができ、治療計画の早期決定につながった。病期は主に Ann Arbor 分類が用いられ¹⁶⁾、I 期は一つのリンパ節領域またはリンパ組織に病変がとどまっている場合、II 期は横隔膜を境界として、その上または下いずれか一方に局限した二つ以上のリンパ節領域、リンパ組織の病変、III 期は横隔膜の両側に及ぶリンパ節領域またはリンパ組織の病変、IV 期は広汎なリンパ節以外の臓器への浸潤としている。本症例の病期分類は Stage I と初期であり臨床所見に乏しいものであった。通常の濾胞性リンパ腫では全身治療が中心になるが、このようにリンパ節以外に発生した場合には、局所のみ治療となる場合がある。したがって、発生部位が重要である。今後このような唾液腺腫瘍の症例に対し、本症例のように悪性リンパ腫などの悪性疾患も念頭において、全身精査を行った上で治療計画を立てる必要があると考えられた。

濾胞性リンパ腫の腫瘍性濾胞における大型細胞の割合は生命予後と密接に関連することから新 WHO 分類¹³⁾では Grade I、II、III の三群に分類している。対物レンズ 40 倍

写真4 病理組織像

- A : H-E 染色 (× 2) 摘出標本の全体像 (写真3の断面の右側) 舌下腺にび漫性に浸潤しており, 腺組織がほぼ完全に腫瘍に置換されている,
 右上: H-E 染色 (× 40) 核形に不整のある中等大のリンパ球様異型細胞を主体に大型で核小体の明瞭な異型細胞も少数散見される (矢印).
 B : H-E 染色 (× 10) 唾液腺の小葉はほぼ完全にリンパ腫に置換されて消失している. (スケールバー = 500 μ m)
 C : H-E 染色 (× 20) 少数の萎縮した導管が痕跡として認められた (矢印).
 D : 免疫染色 (Bcl-2)
 E : 免疫染色 (CD10)
 F : 免疫染色 (CD20)
 G : 免疫染色 (CD3)
 Bcl-2, CD10, CD20 が濾胞形成部に陽性, CD3 は陰性であった.

の強拡大視野で10個の腫瘍性濾胞におけるcentroblastに類似した大型異型細胞の数を各々算出し、その最大値が5個以下はGrade 1、6-15個はGrade 2、16個以上はgrade 3としている。さらに予後因子として、濾胞性リンパ腫国際予後因子（Follicular Lymphoma International Prognostic Index: FLIPI）によると¹⁷⁾、年齢は61歳以上、リンパ節病変は5か所以上、LDH（乳酸脱水素酵素）が高い、病期はStage III以上、ヘモグロビンは12g/dl以下がリスクファクターとして挙げられており、上記の項目のうち0～1個該当なら低リスク、2個該当なら中等度リスク、3個以上該当なら高リスクとされている。本症例では上記国際予後因子に該当する項目は年齢のみであり予後因子では低リスクとなる。濾胞性リンパ腫の治療方針として一般的には①放射線治療、②免疫療法、③抗癌剤多剤併用療法、④放射線化学療法併用、⑤病勢進行までの経過観察（watchful waiting）などが挙げられる。本症例では放射線治療や化学療法による追加治療の可能性があったが、高齢であり副作用によるQOLの低下や、濾胞性リンパ腫の予後因子では低リスクであることを考慮し、インフォームド・コンセントの結果、経過観察としている。しかしながら、濾胞性リンパ腫は完全寛解を維持するのは10%以下で、生存期間の中央値は7～10年と報告されており^{18～20)}、5年生存率ではなく10年生存率で評価すべきであるとされている。今後は更に注意深い長期にわたる経過観察が必要である。

結 語

今回われわれは舌下腺に発生したと思われる濾胞性リンパ腫の1例を経験したので、文献的考察を加え報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、症例の診断に際してご教授いただきました太田 聡先生（東京大学医学部附属病院病理部）に深く感謝いたします。

本論文の要旨は、第183回日本口腔外科学会関東地方会（平成19年6月、横浜市）で発表した。

引 用 文 献

- Brandwein, M.S., Ferlito, A., et al.: Diagnosis and classification of salivary neoplasms: pathologic challenges and relevance to clinical outcomes. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 122: 758-764 2002.
- Speight, P.M., Barrett, A.W., et al.: Salivary gland tumours. *Oral Diseases* 8: 229-240 2002.
- Seifert, G. and Donath, K.: Hybrid tumours of salivary glands. Definition and classification of five rare cases. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 32B: 251-259 1996.
- McNeely, T.B.: Diagnosis of follicular lymphoma by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 36: 866-868 1992.
- Freeman, C., Berg, J.W., et al.: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29: 252-226 1972.
- Dunn, P., Kuo, T.T., et al.: Primary salivary gland lymphoma: a clinicopathologic study of 23 cases in Taiwan. *Acta Haematol* 112: 203-208 2004.
- Wolvius, E.B., van der Valk, P., et al.: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the salivary glands. An analysis of 22 cases. *J Oral Pathol Med* 25: 177-181 1996.
- Takahashi, H., Tsuda, N., et al.: Non-Hodgkin's lymphoma of the major salivary gland: a morphologic and immunohistochemical study of 15 cases. *J Oral Pathol Med* 19: 306-312 1990.
- Hyman, G.A. and Wolff, M.: Malignant lymphomas of the salivary glands. Review of the literature and report of 33 new cases, including four cases associated with the lymphoepithelial lesion. *Am J Clin Pathol* 65: 421-438 1976.
- Nakamura, S., Ichimura, K., et al.: Follicular lymphoma frequently originates in the salivary gland. *Pathol Int* 56: 576-583 2006.
- Kojima, M., Nakamura, S., et al.: Follicular lymphoma of the salivary gland: a clinicopathological and molecular study of six cases. *Int J Surg Pathol* 9: 287-293 2001.
- Gleeson, M.J., Bennett, M.H., et al.: Lymphomas of salivary glands. *Cancer* 58: 699-704 1986.
- Harris, N.L.: Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am J Clin Pathol* 111: S94-S103 1999.
- Williams, T.P., Vincent, S.D., et al.: A mass in the floor of the mouth. *J Oral Maxillofac Surg* 51: 1385-1388 1993.
- Harris, N.L., Jaffe, E.S., et al.: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17: 3835-3849 1999.
- Lister, T.A., Crowther, D., 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.
- Solal-Céligny, P., Roy, P., et al.: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104: 1258-1265 2004.
- Rohatiner, A.Z. and Lister, T.A.: The clinical course of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 18: 1-10 2005.
- Yuen, A.R., Kamel, O.W., et al.: Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 13: 1726-1733 1995.
- Horning, S.J.: Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 20: 75-88 1993.