下唇の痺れを契機として発見されたバーキットリンパ腫の1例

川野竜太郎¹⁾・沢田圭佑¹⁾・金子貴広¹⁾
堀江憲夫¹⁾・高橋雅幸²⁾・下山哲夫¹⁾

A case of Burkitt lymphoma detected with numbness of the lower lip

KAWANO Ryutaro¹⁾・SAWADA Keisuke¹⁾・KANEKO Takahiro¹⁾
HORIE Norio¹⁾・TAKAHASHI Masayuki²⁾・SHIMOYAMA Tetsuo¹⁾

Abstract: Burkitt lymphoma is a high-grade and aggressive malignant lymphoma classified as a mature B-cell neoplasm. Although the disease is generally carries a poor prognosis, some cases are curable. Its rapid growth and trend toward multifocal and often extranodal spread including the central nervous system are the main causes of its poor prognosis. We describe a case of Burkitt lymphoma arising in the oral region that was detected because of numbness of the lower lip. A 28-year-old woman felt numbness of the lower lip and swelling of the lower gingiva. She was admitted to our hospital for neurological examination, and a biopsy of the right lower gingiva revealed Burkitt lymphoma. The patient was transferred to hematology ward. Whole-body positron-emission tomography and computed tomography showed mass shadows in the mandible, breasts, abdomen, pelvis, and femoral bone. Therefore, the disease was evaluated to be stage IV according to the Murphy staging system. Multicycle chemotherapy including R-hyper CVAD and preventive intrathecal treatment finally resulted in disappearance of the gingival swelling and other tumors. Clinical symptoms also resolved. Clinical remission has been maintained for 4 years.

Key words: Burkitt lymphoma (バーキットリンパ腫), numbness of lower lip (下唇の痺れ), swelling of lower gingiva (下顎肉腫)

緒 言

バーキットリンパ腫は節外病変を主徴とする高悪性度のB細胞性リンパ腫に分類され¹⁾, 増殖速度が速く, 全身への浸潤傾向が強いとされている²⁾. 今回われわれは, 下唇の痺れを契機として発見されたバーキットリンパ腫の1例を経験したので, その概要を報告する.

症 例

患 者: 28歳, 女性.

主 訴: 下唇の痺れ.

初 診: 2010年4月.

既往歴: 特記事項なし.

現病歴: 2010年4月, 右側下唇に痺れが生じたことから近在歯科を受診した. 8) 周囲炎が下歯槽神経に波及していることが痺れの原因であると診断され, 8) 抜歯術が施行された. しかし, 術後も痺れの改善が認められず, さらに抜歯後11日目から右眼の複視や眼瞼下垂が生じてきたことから, 当院神経内科を紹介受診した. また, 抜歯窩相当部に腫瘤を自覚したため, 精査依頼で抜歯後28日目に当科受診となった.

現 症:

全身所見: 両側の乳房に腫瘤を触れ, 乳房全体が弾性硬を呈していた. 抜歯後6日目から硬結を触れるようになった.

口腔外所見: 顔貌は左右対称であった. 右側下唇全域, 右側オトガイ部皮膚に知覚異常を認めた. 右眼の複視と眼瞼下垂がみられ, 右眼の上転障害や下転障害, 内転障害も

¹⁾ 埼玉医科大学総合医療センター歯科口腔外科
(主任: 下山哲夫教授)

²⁾ 防衛医科大学校病院歯科口腔外科
(主任: 横江秀隆教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University (Chief: Prof. SHIMOYAMA Tetsuo)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, National Defense Medical College (Chief: Prof. YOKOE Hidetaka)

受付日: 2014年9月10日

採択日: 2016年1月26日

みられた。とくに内転障害が強く生じており、眼球運動時に疼痛がみられた。閉瞼や拍動性の眼球突出はなかった。右眼の裸眼視力は0.7で視力低下はなかった。頸部リンパ節に明らかな腫脹はみられなかった。

口腔内所見：7の遠心歯肉に20×17×10mm大の弾性軟で正常粘膜色の腫瘍を認めた。腫瘍には圧痛を認めたが、弓倉症状はなかった(写真1)。

臨床検査所見：WBCが13,700/ μ L、CRPが2.4mg/dLとそれぞれ上昇していた。LDHが698 IU/Lに上昇しており、可溶性IL2 receptorが2,070U/mLに上昇していた。

HIV検査ではHIV抗体陰性であった。

画像所見：パノラマX線写真では8相当部の顎骨に骨梁のやや不明瞭な部位が認められた(写真2)。

頭部MRIでは右海綿静脈洞に19×19×12mm大の腫瘍を認めた。T2強調像では軽度の低信号を示し、造影MRIでは腫瘍内部の濃染が軽度みられた。

PET-CTでは下顎骨以外に右海綿静脈洞、乳房、腹部、骨盤、大腿骨に集積を認めた。下顎骨の集積はSUVmax5.03を示した(写真3A, B)。

臨床診断：転移性右側下顎歯肉悪性腫瘍。

処置および経過：右側下顎歯肉腫瘍からの生検を施行した。乳房の腫瘍については、当院乳腺外科にて右乳房より針生検が施行された。どちらも病理組織学的診断はバーキットリンパ腫であった。そこで血液検査を行ったところEBV抗EBNA IgG (EIA法)が4.8に上昇しており、染色体分析ではt(8;14)(q24;q32)の相互転座を認めた(写真4)。

バーキットリンパ腫の診断が確定し、治療のため血液内科に転科となった。発症時より右海綿静脈洞に腫瘍を認めていたためMurphy分類Stage IVとなった。血清LDHが698 IU/Lに上昇しており、performance statusが2であり、下顎骨、乳房、腹部、骨盤、大腿骨など2か所以上の節外病変が認められたことより、International Prognostic Index (IPI): high-riskであった。

血液内科にて化学療法による治療が行われた。最初にシクロホスファミド (CPA) / ビンクリスチン (VCR) / ドキソルビシン (DXR) / デキサメタゾン (DEX) にキメラ型抗CD20抗体のリツキシマブを併用したR-hyper CVAD療法が施行され、続けてメソトレキセート (MTX) / シタラビン (Ara-C)²⁾ によるMA療法が施行された。また、CNS浸潤予防を考慮してMA療法の髄腔内注射がR-hyper CVAD療法と同時に開始された。なお、R-hyper CVAD療法を施行する際の抗癌薬の投与量は体表面積1.4で算定し、MA療法を施行する際は体重減少により体表面積1.34で算定した。

化学療法のプロトコールは、R-hyper CVAD療法が1コース期間を14日として4コース、MA療法は1コース期

写真2 パノラマX線画像

8相当部の顎骨に骨梁のやや不明瞭な部位を認める。

間を21日として4コース、髄腔内注射は1コース期間を7日として10コースが施行された(表1)。

化学療法終了後には右側下顎歯肉腫瘍が消失し(写真5)、下唇の痺れは改善し、右眼の複視や眼瞼下垂も改善がみられた。効果判定目的で撮影されたCTでは下顎骨、乳房、腹部、骨盤、大腿骨などの腫瘍影が何れも縮小し、頭部MRIでは右海綿静脈洞の腫瘍が消失していた。染色体分析では正常女性核型を示し、染色体異常は認められなかった。これより治療が奏効していると判断され、経過良好にて退院となった。

退院後は当科と血液内科に通院し、当科で口腔内の経過観察を行い、血液内科では骨髓穿刺による組織診や脳脊髄液の細胞診、骨シンチグラフィーなどの画像検査を定期的に行っているが、腫瘍の残存や再発は認めていない。

現在、診断確定から4年経過したが寛解状態を維持している。

病理組織学的所見：粘膜上皮下の間質に中型からやや大型の異型性を有するリンパ球がびまん性に増殖していた。核小体を有する類円形核を有し、比較的均一な形態をとっていた。核片貪食するtingible body macrophageがいわゆるstarry-sky appearanceを呈していた(写真6)。

免疫組織化学では、CD20 (+)、CD3 (-)、CD10 (+)、Bcl-2 (-)、Bcl-6 (+)、EBER-ISHでは多数の陽性シグナルを認めた。

MIB-1 labeling index はほぼ100%であった。

LMP-1 (-)、EBNA-2 (-)であり、Epstein Barr Virusの潜伏感染Type Iに相当した。

病理組織学的診断：バーキットリンパ腫。

考 察

バーキットリンパ腫はc-myc遺伝子(8q24)と免疫グロブリン遺伝子(重鎖IgH, 14q32, もしくはκ鎖, 2p12, λ鎖,

写真1 初診時の口腔内写真
右側下顎歯肉に弾性軟で正常粘膜色の腫瘍を認める。

写真4 染色体写真
t(8;14)(q24;q32)の相互転座を認める(矢印)。

写真3 PET-CT画像
A：下顎骨以外にも乳房，腹部，骨盤，大腿骨などに集積がみられ，全身への腫瘍浸潤を認める。
B：右側海綿静脈洞に腫瘍浸潤を認める。

写真5 化学療法終了後の口腔内写真
右側下顎歯肉に生じていた腫瘍は消失している。

写真6 病理組織像
アポトーシスをきたした腫瘍細胞を貪食した tingible body macrophage が starry-sky appearance (矢印) を呈している (HE 染色 ×100)。

表1 化学療法のプロトコール

R-hyper CVAD 療法	day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Rituximab	525 mg	↓													
CPA	420 mg	↓	↓	↓											
VCR	2 mg				↓							↓			
DXR	70 mg				↓										
DEX	40 mg	↓	↓	↓	↓							↓	↓	↓	↓

MA 療法	day	1	2	3	4	5	6	7	8		20	21
MTX	1,340 mg	↓										
Ara-C	5,360 mg		↓	↓								
mPSL	100 mg	↓	↓	↓								

髄腔内注射	day	1	2	3	4	5	6	7
MTX	15 mg	↓						
Ara-C	40 mg	↓						
mPSL	20 mg	↓						

MTX : methotrexate
DEX : dexamethasone

CPA : cyclophosphamide
Ara-C : cytarabine

VCR : vincristine
mPSL : methylprednisolone

DXR : doxorubicin

22q11) の相互転座に起因する高悪性度の B 細胞性リンパ腫であり³⁾, 1958 年に Denis Burkitt が初めて報告した⁴⁾.

組織学的には弱拡大で starry-sky appearance を呈する中型細胞のびまん性増殖を示す。腫瘍細胞の核は類円型でわずかなくびれを示す細胞が含まれる。核膜は薄く、クロマチンは核全体に粗顆粒状で小さな核小体が複数個みられる。免疫形質の陽性は CD10, CD19, CD20, CD22, CD38, CD43, CD77, CD79a, sIgM, HLA-DR, BCL-6, 陰性は CD3, CD5, CD23, TdT, BCL-2 である³⁾。細胞増殖速度の指標となる MIB-1 labeling index がほぼ 100%を示す。自験例では陽性が CD20, CD10, BCL-6, 陰性が CD3, BCL-2 となり, MIB-1 labeling index が 100%近い陽性率を示したので, 形態的特徴と合わせてバーキットリンパ腫と診断された。Starry-sky appearance を呈するものは鑑別としてバーキットリンパ腫以外にリンパ芽球型リンパ腫とびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が挙げられる。リンパ芽球型リンパ腫との鑑別では TdT の免疫組織化学が有効であり, リンパ芽球型リンパ腫は陽性, バーキットリンパ腫は陰性となる。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫との鑑別は形態所見が重要であり, 大型で不整形の腫瘍細胞がびまん性に増殖している場合はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断される。

バーキットリンパ腫は臨床的特徴から 3 型に分類されて

いる。アフリカなどで小児に多発し, EB ウイルス感染との関連性が強く約 60%で顎骨に何らかの症状を認めるものの⁵⁾を endemic type としている一方, 特定の地域に発生することではなく, 主に成人で発症して腹部腫瘍の出現が多く, 上顎や下顎などの口腔内症状の出現がまれであるもの⁶⁾を sporadic type としている。白血病型 (Burkitt leukemia variant, acute lymphoblastic leukemia L3) もその一型である。また, 免疫低下状態となる HIV 感染者や臓器移植患者に多く発症するもの⁶⁾を immunodeficiency type としている。さらに, EBV 関連腫瘍は潜伏感染遺伝子発現パターンにより 3 型に分類されており⁷⁾, EBNA-2 と LMP-1 の発現パターンをパネル化して決定される。EBNA-2 (－), LMP-1 (－) が I 型潜伏感染で, EBNA-2 (－), LMP-1 (＋) が II 型潜伏感染となり, EBNA-2 (＋), LMP-1 (＋) が III 型潜伏感染となる。バーキットリンパ腫は I 型潜伏感染に分類される。自験例は HIV 陰性である一方, EB ウイルス陽性であり, 歯肉の腫瘍形成や PET-CT における下顎骨への集積を認めたことから, endemic type の可能性が高いと考えられた。

本邦における口腔内に発生したバーキットリンパ腫の成人報告例は, 自験例を含めて 11 例であった^{8~17)}。このうち 8 例が死亡例であり, 自験例を含めた 3 例が生存例であった (表 2)。バーキットリンパ腫の治療は, かつては B 細

表2 本邦における口腔内に発生したバーキットリンパ腫の成人報告例

症例	報告者 (年)	年齢	性別	主 訴	オトガイ部 知覚異常	初診時 口腔内所見	初診時パノラマ所見	全身転移	転帰
1	田村ら ⁸⁾ (1986)	44	F	下唇知覚麻痺	両側	異常なし	下顎骨全域で 骨梁の破壊あり	縦隔 乳房 上腹部 両仙骨	死亡
2	佐藤ら ⁹⁾ (1991)	55	M	オトガイ部のしびれ	両側	異常なし	異常なし	腹部リンパ節	死亡
3	中島ら ¹⁰⁾ (1994)	70	F	オトガイ部知覚鈍麻	片側	異常なし	骨梁の不明瞭な 部位あり	肝転移	死亡
4	大倉ら ¹¹⁾ (1998)	85	M	上顎歯肉腫脹	なし	上顎歯肉の腫脹	異常なし	なし	死亡
5	堀野ら ¹²⁾ (1999)	48	M	下唇のしびれ	片側	異常なし	骨梁の不明瞭な 部位あり	上縦隔	死亡
6	安場ら ¹³⁾ (2005)	62	F	下唇のしびれ	片側	異常なし	異常なし	縦隔	死亡
7	竹内ら ¹⁴⁾ (2007)	78	M	下唇の違和感	片側	異常なし	異常なし	腹部 縦隔リンパ節	死亡
8	西澤ら ¹⁵⁾ (2010)	60	M	下唇から オトガイ部のしびれ	両側	下顎歯肉の腫脹	骨梁の不明瞭な 部位あり	頸椎 肋骨 腰椎 腸骨 大腿骨	死亡
9	Goto ら ¹⁶⁾ (2012)	45	F	下顎歯肉腫脹	なし	下顎歯肉の腫脹	骨梁の不規則な 破壊あり	頸部リンパ節	生存
10	Komatsu ら ¹⁷⁾ (2013)	37	M	顎下部の腫脹	なし	口底部の腫脹	未施行	深頸部 腋窩 鼠径リンパ節	生存
11	自験例	28	F	右側下唇のしびれ	片側	下顎歯肉の腫脹	骨梁の不明瞭な 部位あり	乳房 腹部 骨盤 大腿骨	生存

胞性リンパ腫の標準治療である CHOP 療法が行われていたが、細胞増殖が急速で休薬期間中に再増殖し、薬剤耐性を獲得して治療抵抗性となることが多く治療成績は不良であった。そこで、現在では抗癌薬を数日間にわたり集中的に投与し、CNS 浸潤予防を考慮して髄腔内投与を併用する CODOX-M/IVAC 療法や Hyper CVAD 療法が標準的に行われるようになった¹⁸⁾。CODOX-M/IVAC 療法は CODOX-M (シクロホスファミド / ビンクリスチン / ドキソルビシン / メソトレキセート) + IVAC (イホスファミド / エトポシド / シタラビン) から構成される治療法であり、Hyper CVAD 療法は CVAD (シクロホスファミド / ビンクリスチン / ドキソルビシン / デキサメタゾン) により構成される治療法である。また、近年では本腫瘍が CD20 陽性であることを利用してキメラ型抗 CD20 抗体のリツキシマブを導入する治療も行われている。これにより寛解率、2 年生存率ともに 70% 以上の良好な結果が得られるようになった。自験例では上記に準じた R-hyper CVAD + MA 療法が行われ、治療が奏効して寛解状態が得られた。

自験例のようにバーキットリンパ腫は口腔内にも発生することがあるので、歯肉に生じた腫瘍や潰瘍が急速に増大した場合や、原因の不明な神経症状が認められた場合など

は早期に生検を行うべきである。われわれ口腔外科医が疾患の概念を知り、迅速に対応することで確定診断が得られ、速やかに治療を開始できると考えられる。

結 語

今回われわれは下唇の痺れを契機として発見されたバーキットリンパ腫の 1 例を経験したので、その概要について文献的考察を加えて報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、自験例の病理学的所見について御教授頂いた当院病理部の百瀬修二先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 190 回 (社) 日本口腔外科学会関東地方会 (2010 年 10 月, 川越) にて発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Leoncini L, Jaffe ES, et al : Burkitt lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: World Health Organization Classification of Tumours (ed. By Swerdlow SH, et al).

- IARC Press, Lyon, 2008, p262.
- 2) 米積昌克, 笠井正晴: Burkitt リンパ腫. 医学のあゆみ 212: 445-448, 2005.
 - 3) 中村直哉: バーキットリンパ腫. 木崎昌弘, 田丸淳一 編著; WHO 分類第4版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学. 初版, 中外医学社, 東京, 2009, 297-301 頁.
 - 4) Burkitt D: A sarcoma involving the jaws in African children. Br J Surg 46: 218-223, 1958.
 - 5) Nissenbaum M, Kaban LB, et al: Toothache, paresis, and Horner syndrome: an unusual presentation of disseminated Burkitt's lymphoma. J Oral Maxillofac Surg 65: 1395-1401, 2007.
 - 6) Balasubramaniam R, Goradia A, et al: Burkitt lymphoma of the oral cavity: an atypical presentation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 107: 240-245, 2009.
 - 7) 高田賢蔵: EBV による腫瘍化の機序. 血液・腫瘍科 56: 267-271, 2008.
 - 8) 田村 稔, 武田 進, 他: 下顎に発生した Burkitt's tumor の1症例. 日口外誌 32: 1306-1314, 1986.
 - 9) 佐藤 元, 新道英一, 他: Numb chin syndrome で発症した悪性リンパ腫. 神経内科 35: 336-338, 1991.
 - 10) 中島頼俊, 山下徹郎, 他: オトガイ部知覚鈍麻を主訴に来院した悪性リンパ腫 (バーキット型) の1例. 北海道歯科医師会誌 49: 173-176, 1994.
 - 11) 大倉一徳, 上田晶義, 他: 上顎歯肉腫大を初発症状としたバーキットリンパ腫の1例. 日口外誌 44: 403-405, 1998.
 - 12) 堀野一人: 下顎に初発症状を呈した Burkitt リンパ腫の1例. 日口外誌 45: 287-289, 1999.
 - 13) 安場正将, 大西徹郎, 他: 顎下部に症状を呈した Burkitt リンパ腫の1例. 阪大歯学誌 49: 29-33, 2005.
 - 14) 竹内 梓, 松下文彦, 他: 下歯槽神経知覚鈍麻を初発症状とした異型バーキットリンパ腫の1例. 日口外誌 53: 618-622, 2007.
 - 15) 西澤理史歩, 峯村俊一, 他: 両側オトガイ部の知覚異常と歯肉腫脹を初発症状としたバーキットリンパ腫の1例. 日口外誌 56: 519-523, 2010.
 - 16) Goto M, Onizawa K, et al: Human immunodeficiency virus-associated Burkitt's lymphoma in oral cavity of Japanese patient. J Oral Maxillofac Surg 70: 1885-1890, 2012.
 - 17) Komatsu N, Kawase-Koga Y, et al: Human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma in a Japanese patient with early submandibular swelling: a case report. BMC Research Notes 6: 557, 2013.
 - 18) 磯部泰司: Burkitt リンパ腫. 日内会誌 97: 1602-1610, 2008.