対側オトガイ部の知覚異常が早期症状と疑われた びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例

高 端 大 希・明 石 昌 也・高 橋 佑 輔
辻 和 志・南 川 勉・古 森 孝 英

A case of paresthesia of the contralateral mental region suspected to be an early symptom of diffuse large B-cell lymphoma

TAKAHASHI Daiki・AKASHI Masaya・TAKAHASHI Yusuke
TSUJI Kazuyuki・MINAMIKAWA Tsutomu・KOMORI Takahide

Abstract: Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is a typical malignant tumor classified as a non-Hodgkin lymphoma. Rare cases in which DLBCL is associated with diverse neurological symptoms such as chin numbness and ophthalmoplegia have been reported previously. We describe a case of paresthesia of the contralateral mental region suspected to be an early symptom of DLBCL. The patient was a 73-year-old woman. Her chief complaints were desensitization and sharp pain in the lips and the right submandibular region. During treatment for these symptoms, the left submandibular region became acutely swollen. She underwent a biopsy of a mass lesion in left mandibular molar gingiva. The histopathological diagnosis was DLBCL. Eight cycles of R-CHOP treatment were administered in a hematology unit in our hospital. Although a reduction in the tumor was confirmed by on combined positron-emission tomography and computed tomography performed after R-CHOP, the paresthesia of both mental regions persisted. She is currently under follow-up observation in our department.

Key words: paresthesia of mental region (オトガイ部知覚異常), non-Hodgkin lymphoma (非ホジキンリンパ腫), diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫)

緒 言

頭頸部領域は悪性リンパ腫の好発部位といわれ、とくに頸部リンパ節および Waldeyer 輪での発生頻度が高い。本邦では、悪性リンパ腫の約 9 割は非ホジキンリンパ腫で、そのうち約 2 割が頸部リンパ節に初発する¹⁾。

今回我々は初診時の症状として右側オトガイ部の知覚異常を認め、同症状に対する精査加療中に左側頬部に急速な腫脹の増大を認め、生検の結果頸部のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫であることが判明し、診断に苦慮した 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 73 歳, 女性。

初 診: 2013 年 3 月下旬。

主 訴: 右側顎下部から口唇にかけての痺れと疼痛。

現病歴: 2013 年 3 月中旬より右側顎下部から口唇にかけて知覚鈍麻と疼痛を自覚し、かかりつけ歯科を受診、口腔外科の受診を勧められるも経過観察していた。その後、症状が増悪傾向を呈し、同月下旬に当科紹介初診となった。

既往歴: 骨粗鬆症。

内服薬: ミノドロン酸。

現 症: 口腔内に明らかな病変は認めなかった。右側下唇からオトガイ部に及ぶ知覚鈍麻と疼痛を認めた。とくに知覚が完全脱失している部位も認め、疼痛は就寝前 10 分～15 分持続する激痛として現れた。

臨床検査所見: LDH 368 U/L, CRP 0.58mg/dL と上昇を認めた以外に、異常所見は認めなかった。

画像検査: パノラマ X 線画像にて異常は認めなかった。

神戸大学大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野
(主任: 古森孝英教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine (Chief: Prof. KOMORI Takahide)

受付日: 2014 年 10 月 2 日

採択日: 2016 年 1 月 26 日

(写真 1).

初診時臨床診断：三叉神経痛。

処置および経過：当科初診時に、三叉神経痛疑いでカルバマゼピン 500mg/day の処方を開始した。脳病変の精査目的に頭部 MRI 撮像を施行し、蝶形骨洞炎を認めたが三叉神経痛の原因となり得る脳病変は認めなかった(写真 2A)。STIR 画像では右側下顎骨骨髓に左側に比べ軽度高信号の領域を認めたが(写真 2B)、頸部に異常所見は認め

写真 1 初診時パノラマ X 線画像
オトガイ部知覚異常・疼痛の原因となり得る異常所見は認めない。

なかった(写真 2C)。下顎骨骨髓炎の可能性も疑われたが、疼痛が非常に激しいため当院麻酔科へ対診した。カルバマゼピン内服による症状の改善を認めていないため、下顎神経の神経障害性疼痛を疑われプレガバリン 150mg/day が開始された。プレガバリンにより就寝前の断続的な激痛は軽快したが、薬剤性アレルギーに起因すると考えられる発疹を生じた。ガバペンチン 1,200mg/day、クロナゼパム 0.5 mg/day に投薬内容は変更されたが、その後も右側の知覚鈍麻は残存した。この頃より右側オトガイ部と類似した知覚鈍麻が左側オトガイ部にも出現するようになった。当科初診より 4 か月後、再度神経障害の精査目的に当院神経内科に対診し、頭部 MRI、頭部 CT 検査を施行した。画像上蝶形骨洞炎を認めたが、その他原因となり得るような病変は認めなかった。当科初診より 5 か月後、左側頬部から左側臼歯部歯肉に腫脹を認め歯性感染症や下顎骨骨髓炎に起因する炎症性腫脹を疑い、再度精査目的に画像検査を施行した。顔面 CT および MRI の STIR 画像で左側下顎骨周囲軟組織の腫脹を認めた(写真 3A, B)。STIR 画像上、右側下

写真 2 初診時 MR 画像

A：蝶形骨洞炎を認める (T2 強調画像)。

B：右側顎下部にオトガイ部知覚異常・疼痛の原因となり得る異常所見は認めない (T2 強調画像 STIR 法)。

C：右側頸部にオトガイ部知覚異常・疼痛の原因となり得る異常所見は認めない (T2 強調画像 STIR 法)。

写真 3 初診より 5 か月後の左側顎下部画像

A：CT 画像。 B：MR 画像 (T2 強調画像 STIR 法)。

顎骨骨髓の高信号領域は初診直後に比べ拡大していた(写真3B)。画像検査から数日後には左側頬部の腫脹が急激に増大し、精査加療目的に当科緊急入院となった(写真4)。入院時の血液検査では白血球数 $5,300/\mu\text{L}$ 、CRP 0.12mg/dL と炎症値は正常値の範囲内であったが、LDH は 341U/L と上昇を認めた。

入院当日、腫瘍性病変を念頭に左側顎下部より穿刺吸引細胞診を施行した。その結果クロマチン増量を伴う N/C 比の高い異型細胞を認め悪性腫瘍が疑われた(写真5)。PET-CT 撮影を施行し、下顎骨周囲の腫瘍と左側内深頸から顎下にかけてのリンパ節に FDG の高度集積を認めた(写真6A～C)。左側臼歯部歯肉から腫瘍性病変を切開生検した結果、悪性リンパ腫との診断を得たため当院腫瘍血液内科へ対診、同日骨髓生検術が施行され、骨髓組織像では明らかなリンパ腫細胞の浸潤は認めなかった。腫瘍血液内科に転科後、病型判別目的に当科で再度左側臼歯部歯肉から

切開生検を施行した結果、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫との確定診断を得た。R-CHOP 療法が開始され、8 クール終了後の PET-CT 画像で腫瘍は縮小したが、両側に及ぶ知覚鈍麻は初診後 21 か月現在も残存している(写真7, 8)。

写真4 入院時顔貌写真
左側頬部に腫脹を認める。

写真5 穿刺吸引細胞診の病理組織像
(パapanikolaou染色, ×400)
クロマチン増量を伴う N/C 比の高い異型細胞を認める。

写真6 入院時 PET-CT 画像

A: 下顎骨周囲腫瘍・リンパ節に高度の集積を認める。 B: 顎下リンパ節に集積の亢進を認める。

C: 左側内深頸リンパ節に集積の亢進を認める。

写真7 治療後顔貌写真
左側頬部腫瘍の縮小を認める

写真8 治療後 PET-CT 画像

A: 下顎骨周囲に集積を認めない。 B: 頸部リンパ節に集積を認めない。

病理組織学的所見：大型の異型リンパ球がびまん性に増殖しており、部分的に胞巣状構造を形成し、毛細血管の増生を伴っていた。胞巣の壊死は認めず、線維性変化を認めた。腫瘍細胞増殖様式は単調であり、腫瘍細胞は胚中心芽様の形態を認めた。免疫染色では、CD20 がびまん性に陽性、Bcl-2

は一部の異型リンパ球に陽性、CD3, CD5 は異型に乏しい T リンパ球に陽性を示した。CD10, Bcl-6, MUM1 は陽性であり germinal center B cell type と分類された。EBER-ISH は陰性であった (写真 9, 10)。

病理組織学的診断：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫。

写真 9 HE 染色像

- A : HE 染色像 (× 60)
 B : HE 染色像 (× 100) ; 大型異型リンパ球のびまん性増殖を認める.
 C : HE 染色像 (× 400) ; 胚中心芽細胞様の腫瘍細胞を認める.

写真 10 免疫組織化学染色像

- A : CD20 陽性 (× 400) B : CD10 陽性 (× 200)
 C : Bcl-6 陽性 (× 100) D : MUM1 陽性 (× 100)

表 1 顎顔面部に知覚異常を認めた DLBCL の報告

症例	報告者 (報告年)	年齢	性別	腫瘍部位	知覚異常を認めた部位
1	Fan Y ら ⁵⁾ (2011)	51	F	右側下顎管 斜台 両側頭蓋部	右側オトガイ部 右側下唇部
2	Kim Y ら ⁶⁾ (2011)	71	M	左側海綿静脈洞	両側オトガイ部
3	市川ら ⁷⁾ (2013)	59	M	左側海綿静脈洞 頭蓋部 両側前立腺・膀胱	左側オトガイ部
4	Bhattacharyya I ら ⁸⁾ (2010)	60	M	下顎右側口腔前庭	下顎右側口腔前庭
5	Bhattacharyya I ら ⁸⁾ (2010)	76	M	下顎左側大臼歯部	両側オトガイ部 左側下唇部

考 察

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫は、成人 T 細胞性白血病、リンパ腫の多発地域以外では最も多い非ホジキンリンパ腫で、急速に腫脹する節性または節外性腫瘍である。表面マーカーは CD19 や CD20 などの B 細胞系マーカーが陽性となる²⁾。

リンパ腫が末梢神経障害を引き起こすことは良く知られており³⁾、本邦では両側オトガイ部の知覚異常を初発症状としたパーキットリンパ腫の 1 例が報告されている⁴⁾。また、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫発症時に、知覚異常が認められた報告例も散見される^{5~8)}。我々が渉猟し得た顎顔面領域における知覚異常を認めたびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の過去の報告例では、全症例で知覚異常は患側、もしくは両側に発症していた (表 1)。症例 1, 4, 5 は口腔内に腫瘍を認め、症例 2, 3 は口腔内に腫瘍を認めなかった。症例 2, 3 では腫瘍が海綿静脈洞に存在し、海綿静脈洞周囲に腫瘍が浸潤すると三叉神経や動眼神経に影響を与え、オトガイ部知覚異常や眼筋麻痺といった症状が生じるとされている⁷⁾。

リンパ腫に起因する神経障害は非常に多様で、主に神経リンパ腫症 (neurolymphomatosis) と腫瘍随伴性神経障害 (paraneoplastic neuropathies) に分類される⁹⁾。前者はリンパ腫細胞の末梢神経系への直接浸潤に起因し、神経生検で病理学的に診断することができる⁹⁾。後者はリンパ腫発症部位とは遠隔に生じリンパ腫細胞の直接浸潤はなく、腫瘍随伴症候群に伴う脈管炎などに起因する⁹⁾。とくに重要な点は、リンパ腫のどのステージにおいても神経障害は発症し得ること、患者の約半数でリンパ腫の診断が付く前に神経障害性の症状が先駆けて発症することで、これら神経症状の診断がリンパ腫の早期検出と治療の速やかな開始に寄与するとされている⁹⁾。

本症例では、初診時と初診より 5 か月後の MR 画像上、右側下顎骨骨髓に左側に比べ高信号領域を認め、知覚異常は下顎骨骨髓炎に起因していた可能性も否定できない。しかし、悪性リンパ腫のマーカーの 1 つである LDH が初診の時点で高値を示していたこと、左側知覚鈍麻も左側頬部の腫脹が明らかとなるおよそ 1 か月前には出現していたこと、初診時の症状の 1 つである右側オトガイ部知覚鈍麻と続発する左側オトガイ部知覚鈍麻の症状が酷似していたこと、末梢神経障害を呈するリンパ腫は非ホジキンリンパ腫が多いこと³⁾などを鑑みると、右側 (対側) の神経症状が、左側 (患側) のびまん性大細胞性リンパ腫の早期症状であった可能性が考えられる。本症例では画像検査で右側における神経リンパ腫および腫瘍随伴性神経障害の所見は認めていないが、FDG-PET 画像にて異常所見を認めずに神経症状を呈する症例も報告されている⁹⁾。右側オトガイ神経の神経生検も行われていないため確定診断は不可能であり、骨髓炎が知覚異常の原因であった可能性は否定できないが、症状の経過や過去の文献と照らし合わせると、患側オトガイ部の神経症状がびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の早期症状であると考えるのが最も合理的である。

悪性腫瘍を原疾患としオトガイ部知覚異常を発症する疾患には Numb Chin Syndrome (NCS) があり、まれな疾患ではあるが、その存在はかなり古くから報告されている¹⁰⁾。通常、NCS は全身性の悪性腫瘍の晩期症状として発症する¹¹⁾ため、NCS を認める症例は予後不良とされている^{11, 12)}。本症例ではびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の早期症状として知覚異常が認められ、NCS の典型的な症例とは異なるものと考えられた。

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の治療は多剤併用化学療法が主体で、治癒する可能性が高く、積極的に治療が試みられる²⁾。本症例では入院後腫瘍を念頭に穿刺吸引

細胞診を施行し、その後の生検で確定診断を得たのち、速やかに化学療法が施行されたことで患者の良好な経過に繋がった。両側オトガイ部の知覚鈍麻は腫瘍縮小後も改善を認めておらず、ピンクリスチンによる末梢神経障害も一因と考えられるが^{13, 14)}、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫に起因する神経障害が化学療法後にも残存した症例では長期予後不良であったとの報告や⁹⁾、Bcl-2陽性症例は陰性症例に比べ予後不良であることから¹⁵⁾、本症例は現時点で腫瘍再発を認めていないものの、今後も十分な経過観察が必要である。

本症例で初診時に認められたような、原因の判然としない知覚鈍麻や疼痛等の神経症状は、診断や治療に苦慮することも少なくない。しかし、他科対診や丁寧な経過観察を行うことで、潜伏している可能性のある病変の早期発見に寄与するものと考えられた。

謝辞

本症例の病理組織学的診断・画像診断において、神戸大学医学部附属病院・病理部病理診断科の原 重雄先生、放射線医学分野機能・画像診断学部門 大野良治先生、並びにスタッフの方々に多大なご協力・ご指導を頂きました。ここに厚く御礼申し上げます。

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) 陶山一隆, 山辺 滋, 他: 顎・口腔領域における悪性リンパ腫症例の臨床病理学的検討. *J Jpn Stomatol* 47: 175-180, 1998.
- 2) 池田康夫, 押味和夫: 標準血液病学, 第1版, 医学書院, 東京, 2000, 169-171頁.
- 3) Kelly JJ and Karcher DS: Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review. *Muscle Nerve* 31: 301-313, 2005.
- 4) 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.
- 5) Yuan F, Rimas L, et al: Non-Hodgkin lymphoma presenting with numb chin Syndrome. *BMJ case reports*:2011.Available at: <http://casereports.bmj.com/content/2011/bcr.01.2011.3712.abstract>. Accessed August 19, 2014.
- 6) Yeong-II K, Jae YA, et al: Numb Chin Syndrome with Concomitant Painful Ophthalmoplegia Leading to a Diagnosis of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cancer Res Treat* 43: 134-138, 2011.
- 7) Ichikawa S, Sato K, et al: Primary Retroperitoneal Diffuse Large B-cell Lymphoma Presenting with Numb Chin Syndrome and Painful Ophthalmoplegia. *Intern Med* 52: 1813-1819, 2013.
- 8) Indraneel B, Hardeep KC, et al: Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Oral Cavity:Germinal Center Classification. *Head and Neck Pathol* 4: 181-191, 2010.
- 9) Tomita M, Sobue G, et al: Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain A JOURNAL OF NEUROLOGY* 136: 2563-2578, 2013.
- 10) Simpson JF: Numb-chin syndrome. *The lancet* 2: 1366, 1970.
- 11) Alexander L and Tali S: Numb chin syndrome in cancer patients: Etiology, response to treatment, and prognostic significance. *NEUROLOGY* 42: 1181-1184, 1992.
- 12) Mark AM: Numb Chin Syndrome: A Subtle Clue to Possible Serious Illness. *Hospital Physician*, January: 54-56, 2000.
- 13) McCarthy GM and Skillings JR: Jaw and other orofacial pain in patients receiving vincristine for the treatment of cancer. *ORAL SURC ORAL MED ORAL PATHOL* 74: 299-304, 1992.
- 14) Postma TJ and Heimans JJ: Long term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *Journal of Neuro-Oncology* 15: 23-27, 1993.
- 15) Christine PH, Dennis DW, et al: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *BLOOD* 103: 275-282, 2004.