顎下部に生じた非脂腺型リンパ腺腫の1例

先川 信¹⁾・末次 博¹⁾
竹川 政範²⁾・田中 陽一³⁾

A case of non-sebaceous lymphadenoma
of the submandibular region

SAKIKAWA Makoto¹⁾・SUETSUGU Hiroshi¹⁾
TAKEKAWA Masanori²⁾・TANAKA Youichi³⁾

Abstract: Non-sebaceous lymphadenoma (NSL) is a rare benign salivary gland tumor that is difficult to diagnose preoperatively on the basis of clinical features. We report a case of NSL arising in the left submandibular region in a 66-year-old woman. The patient had complained of a painless mass in the left submandibular region. Her medical history included a left parotidectomy for adenoid cystic carcinoma (ACC) 22 years ago. Computed tomography showed an enhanced mass with the inside low-density at the distal part of the submandibular gland and no residual parotid gland. On the basis of these findings, lymph node metastasis from ACC or a submandibular gland tumor was suspected. The mass was removed with the left submandibular gland under general anesthesia. Histopathologically, the mass was diagnosed as a NSL. There has been no sign of recurrence as of 2 years after the operation.

Key words: non-sebaceous lymphadenoma (非脂腺型リンパ腺腫), submandibular region (顎下部)

緒 言

リンパ腺腫は、2005年のWHO組織分類から新たに独立して分類された唾液腺良性腫瘍で、上皮細胞の脂腺細胞への分化の有無で脂腺型リンパ腺腫と非脂腺型リンパ腺腫(non-sebaceous lymphadenoma, 以下NSL)に亜分類されていた^{1,2)}。その後、2017年のWHO組織分類で亜分類が削除され、本文で脂腺型と非脂腺型が明記された²⁾。今回われわれは、耳下腺摘出22年後に同側の顎下部に生じたNSL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

患 者: 66歳, 女性.

初 診: 2017年3月.

主 訴: 左側顎下部の腫瘍.

家族歴: 特記事項なし.

既往歴: 甲状腺機能低下症, 左側耳下腺全摘術後の左側顔面神経麻痺.

1995年3月, 左側耳下腺腺様嚢胞癌(adenoid cystic carcinoma, 以下ACC)の診断で, 左側耳下腺全摘術を耳鼻咽喉科で受けていた. 術前後に化学療法や放射線療法は施行されておらず, その後無症状で経過している.

現病歴: 2017年2月頃に左側顎下部に腫瘍を自覚したため, 通院中の歯科医院を経て当科初診となった.

現 症:

全身所見: 体格中等度, 栄養状態良好.

口腔外所見: 左側顎下部に, 可動性でやや弾性硬の25×15mm大の腫瘍を触知した(写真1).

口腔内所見: 異常所見は認めなかった.

画像所見: 造影CT検査にて, 左側顎下腺後方に22×16×13mm大の類円形で, 内部に低吸収域を伴う腫瘍を認めた. 左側顎下腺と腫瘍の間には脂肪層が介在しない連続部

¹⁾ 臨生会吉田病院歯科口腔外科
(主任: 末次 博医長)

²⁾ 旭川医科大学歯科口腔外科学講座
(主任: 竹川政範教授)

³⁾ 東京歯科大学市川総合病院臨床検査科病理
(主任: 佐々木 文教授)

¹⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Rinseikai
Yoshida Hospital (Chief: Dr. SUETSUGU Hiroshi)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Asahikawa
Medical College (Chief: Prof. TAKEKAWA Masanori)

³⁾ Clinical Laboratory, Division of Surgical Pathology,
Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College (Chief:
Prof. SASAKI Aya)

受付日: 2018年7月20日

採択日: 2019年5月28日

写真1 初診時口腔外写真

左側顎下部に可動性でやや弾性硬の腫瘤を触知した。皮膚は正常色で明らかな腫脹は認められない(▲)。

写真3 初診時超音波像

境界明瞭で等エコーと無エコーの二層構造を呈し、無エコー周囲に卵殻状の高エコーを認める(➡)。

写真2 初診時造影CT

左側顎下腺後方に $22 \times 16 \times 13$ mm 大の類円形で内部に一部低吸収域を伴う腫瘤を認める(➡)。左側顎下腺とは遠心で接している。

写真4 摘出標本写真

摘出標本は $23 \times 18 \times 12$ mm 大、弾性硬で淡赤色被膜に覆われた白色腫瘤である。写真は顎下腺との接触面を示す。

分を認めた。左側耳下腺の残存は認めなかった(写真2)。超音波検査では、境界明瞭で低エコーと無エコーの二層構造を呈し、無エコー周囲に卵殻状の高エコーを認めた(写真3)。

臨床診断：左側顎下腺腫瘍。

処置および経過：ACCの手術から22年経過していたが、頸部リンパ節転移の顕在化も否定できなかったため、穿刺吸引細胞診(fine-needle aspiration cytology, 以下FNAC)を検討し検査内容を患者に説明したところ、患者が拒否したため実施しなかった。CT所見では、顎下腺と腫瘤の連続部分を認め、部位的にも顎下腺後縁であることから顎下

腺腫瘍を疑った。以上を患者に説明しところ、本人から手術侵襲は最低限にしたいので、まずは腫瘤を摘出したうえで、悪性所見を認めた場合には追加治療を受けることにしたいと強く希望された。そこで2017年4月、全身麻酔下に左側顎下腺腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は顎下腺後縁に接しており、顎下腺被膜と一部癒着していた。顎下腺腫瘍の可能性を考慮し顎下腺も同時に摘出した。術後2年の時点で再発を示唆する所見なく良好に経過している。

摘出標本所見：摘出標本は $23 \times 18 \times 12$ mm 大、弾性硬で淡赤色被膜に覆われた白色腫瘤であった(写真4)。

写真5 病理組織像

- A：摘出標本の顎下腺との位置関係と病理組織像の剖面方向を示す。
 B：線維性組織に被包された腫瘍で、リンパ性組織間質を背景に重層扁平上皮様上皮の裏装から成る嚢胞形成と島状の上皮細胞増殖巣を多数認める。嚢胞腔内に好酸性分泌物も認める（HE染色，ルーペ像）。
 C：重層扁平上皮様の島状嚢胞を認める（HE染色，×200）。
 D：上皮細胞増殖巣は基底細胞様細胞，基底細胞の柵状配列が目立つ重層扁平上皮様細胞である（HE染色，×400）。
 E：被膜に接した唾液腺組織を認める（→）（HE染色，ルーペ像）。

病理組織学的所見：線維性組織に被包された腫瘍で，豊富なリンパ性組織間質を背景に重層扁平上皮様上皮の裏装から成る嚢胞形成と島状の上皮細胞増殖巣を多数認めた。嚢胞腔内に好酸性分泌物を認めた。上皮細胞増殖巣は，基底細胞様細胞と基底細胞の柵状配列が目立つ重層扁平上皮様細胞であった。一部に，被膜に接した唾液腺組織を認めた。悪性所見は認めず，脂腺分化も認めなかった（写真5A～D）。免疫組織化学染色では，基底細胞マーカーであるp63，34βE12，cytokeratin5/6（CK5/6）が陽性（写真6A～C）で，導管上皮系マーカーであるepithelial membrane antigen（EMA）も陽性（写真6D）であった。筋上皮細胞マーカーであるsmooth muscle actin（SMA）は陰性であった。複数の標本作製したが，腫瘍と顎下腺実質との連続性は認めなかった。

病理組織学的診断：非脂腺型リンパ腺腫（NSL）。

考 察

リンパ腺腫は，1994年にAuclairら³⁾が初めて報告し，2005年のWHO組織分類改訂で新たに分類された唾液腺良性腫瘍である²⁾。今回われわれが渉猟し得た限り，NSLの報告例は48例（海外41例，本邦7例）であった（本邦での報告例を表1に示す）^{4～22)}。これらの発生部位としては，耳下腺が41例（85.4%），顎部が4例（8.3%），顎下腺が2例（4.2%），舌下腺が1例（2.1%）であった。性別は男性20例，女性28例（男：女＝1：1.4），発症の平均年齢は54.2歳（11～80歳）であった。顎下腺から発生したNSLの報告例はいずれも60歳代の女性で¹³⁾，本症例と同じ性別，年代であった。

NSLの臨床病態としては，弾性軟からやや弾性硬の孤立性腫瘍で可動性を有し^{5～13, 15～17, 19～22)}，大きさは平均23.7mm（6～60mm）とされている^{4～22)}。CT所見としては，境界明瞭な腫瘍で，造影CTでは軟部陰影として認められ

写真6 免疫組織化学的染色像 (A～D, ×200)

A : P63 B : 34βE12 C : CK5/6 D : EMA

A～Cは基底細胞マーカーが陽性である。Dは腺管構造を示す導管上皮系マーカーが陽性である。

表1 本邦における非脂腺型リンパ腺腫の報告例

No	報告者	報告年	年齢	性別	部位	大きさ(長径)	術前診断	治療内容
1	Mori ら ¹⁷⁾	2013	38	F	耳下腺	30mm	ワルチン腫瘍	耳下腺摘出術
2	Mori ら ¹⁷⁾	2013	55	F	耳下腺	20mm	多形腺腫	腫瘍摘出術
3	Ishii ら ¹⁸⁾	2013	78	F	耳下腺	13mm	多形腺腫	耳下腺摘出術
4	平賀ら ¹⁶⁾	2013	70	M	耳下腺	28mm	耳下腺良性腫瘍	耳下腺浅葉摘出術
5	加藤ら ²¹⁾	2015	54	M	耳下腺	12mm	ワルチン腫瘍	耳下腺浅葉摘出術
6	加藤ら ²¹⁾	2015	61	F	耳下腺	21mm	ワルチン腫瘍	耳下腺浅葉摘出術
7	Yamaya ら ²²⁾	2017	42	F	舌下腺	33mm	舌下腺腫瘍	腫瘍摘出術
8	本症例	2019	66	F	顎下部	23mm	顎下腺腫瘍	顎下腺摘出術

る^{9～12, 15, 18, 20)}。MRIでは、境界明瞭な腫瘍で、T1強調画像で低信号、T2強調画像で内部に高信号を含む低信号として描出される^{16～19, 21, 22)}。エコー検査では、境界明瞭で内部に二層構造が認められる^{11, 16, 17)}。なお、FNACは異型のないリンパ球や基底細胞が採取されることが多いが、確定診断を得たとの症例報告はない^{4～7, 9～12, 15, 19, 21, 22)}。本

症例でも長径23mm、可動性でやや弾性硬の腫瘍を触知し、臨床所見はこれまでの報告と一致していた。CT所見では内部に低吸収域を認め、リンパ節の内部壊死や腫瘍内の嚢胞などが考えられた。しかし、いずれもNSLに特異的な所見ではないため、臨床所見やFNACからNSLを術前診断するのは困難であると考えられた。

病理組織学的に、NSLは被包化された腫瘍で、リンパ性組織間質を背景に、多数の島状の上皮細胞増殖巣が認められる²³⁾。上皮細胞は基底細胞様細胞、円柱状細胞、立法状細胞、扁平状細胞などの細胞を含み、充実性胞巣、柵状配列、腺管構造、嚢胞構造を示す。間質は異型のない密なリンパ球増殖から成り、しばしば胚中心をもつリンパ濾胞の形成が認められる^{2, 13, 15)}。本症例では、線維性被膜内にリンパ性組織間質と重層扁平上皮様上皮の裏装より成る嚢胞形成を認めた。また、基底細胞様細胞や基底細胞から成る重層扁平上皮様上皮細胞の島状胞巣も多数認めた(写真5A～D)。さらに、被膜に接して唾液腺組織の一部も認めた(写真5E)。以上より、病理組織学的診断をNSLとした。

免疫組織化学染色について本症例を含めた49例を検討すると、基底細胞マーカーであるp63は93.9% (31例/33例)、34βE12は100% (19例/19例)、CK5/6は80% (12例/15例)で陽性であった。導管上皮系マーカーであるEMAは全例(6例/6例)、CK7も全例(15例/15例)で陽性であった^{4, 5, 12～15, 17～19, 22)}。一方で、NSLでは筋上皮細胞への分化は認められないとされているが²³⁾、筋上皮細胞マーカーであるSMAは40% (6例/15例)で陽性であった^{11, 13, 17)}。2017年WHO分類²⁾では、免疫組織化学染色の有用性が疑問視されているが、基底細胞マーカーや導管上皮系マーカーの補助診断としての有用性は高いと考えられた^{8, 13, 22)}。

NSLの発生機序は、唾液腺内リンパ節や周囲リンパ節への迷入唾液腺組織に由来するとする説と¹⁴⁾、リンパ組織が二次的に生じる腫瘍随伴リンパ組織増生(tumor-associated lymphoid proliferation: TALP)とする説²⁰⁾が提唱されているが結論は得られていない。本症例では、耳下腺全摘後に生じており、病理組織像では腫瘍の被膜に接した唾液腺組織を認めたが、腫瘍と顎下腺実質との連続性は認めなかった。以上より本症例は、顎下腺からTALPにより発生したか、もしくは顎下腺内リンパ節あるいは顎下腺周囲や耳下腺周囲のリンパ節に唾液腺が迷入し発生した可能性が考えられたが、明確な発生母地や発生機序は特定できなかった。

NSLは豊富なリンパ間質を背景に、さまざまな上皮細胞巣を認める疾患であるため、鑑別疾患として、悪性病変では癌のリンパ節転移、TALPを伴う粘表皮癌や腺房細胞癌、リンパ上皮癌、悪性リンパ腫、乳頭状嚢胞腺癌、原発性扁平上皮癌などが挙げられる。また、良性病変としては脂腺型リンパ腺腫、ワルチン腫瘍、良性リンパ上皮性嚢胞、リンパ上皮唾液腺炎などが挙げられる^{2, 21, 23)}。NSLは中間型細胞、明細胞化、細胞異型、浸潤性増殖を認めず、ワルチン腫瘍のように二層性上皮、乳頭状増殖も認めないため、上記の疾患との鑑別は可能であるとされている^{4, 23)}。しかし、H-E標

本と免疫組織化学染色による病理組織学的診断は難しく、Weilerら¹⁴⁾は、NSLの初回診断率は33.3%と報告している。また、リンパ上皮癌や腺癌のリンパ節転移との誤診も報告されており^{13, 14)}、免疫組織化学染色も含めて慎重な検討を必要とする。

治療法の記載がある報告では、全例手術を施行していた。手術内容は耳下腺や顎下腺と共に腫瘍を摘出した症例が68.5% (24例/35例)、腫瘍のみ摘出した症例が28.5% (10例/35例)であった^{4～12, 15～22)}。本症例は、CT所見において腫瘍と顎下腺に連続部分を認めたため、顎下腺も含めて腫瘍を摘出した。

本症例では、ACCのリンパ節転移も疑われたが、ACCの術後22年と経過が長いこと、ACCの頸部リンパ節転移の頻度は4～15%程度で比較的少ない^{24, 25)}こと、またCT所見では腫瘍と顎下腺後縁と接する部分を認めたことから顎下腺腫瘍を疑った。しかしながら、ACCのリンパ節転移の可能性を否定できないにもかかわらず、術前にPET-CT等で精査を行わなかったことは反省するべきであると考えている。

予後について、現在までNSL再発例の報告はないが、症例数が少なく不明な点も多い。今後も症例を集積し、さらなる検討が必要であると考えている。

本論文の要旨は、第72回日本口腔科学会学術集会(2018年5月、名古屋)において発表した。

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) Barnes L, Eveson JW, et al: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. IARC Press, Lyon, 2005, p269.
- 2) Adel K, John KC, et al: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Head and Neck Tumors. IARC Press, Lyon, 2017, p190-191.
- 3) Auclair PL: Tumor-associated lymphoid proliferation in the parotid gland. A potential diagnostic pitfall. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 77: 19-26, 1994.
- 4) Know GY, Kim EJ, et al: Lymphadenoma arising in the parotid gland: a case report. Yonsei Med J 43: 536-538, 2001.
- 5) Ma J, Chan JK, et al: Lymphadenoma: a report of three cases of an uncommon salivary gland neoplasm. Histopathology 41: 342-350, 2002.
- 6) Musthyala NB, Low SE, et al: Lymphadenoma of the salivary gland: a rare tumor. J Clin Pathol 57: 1007-1008, 2004.
- 7) Chang JY and Hsiao CH: Lymphadenoma lacking sebaceous differentiation in the parotid gland. J For-

- mos Med Assoc 103: 459-462, 2004.
- 8) Yang S, Chen X, et al : Non-sebaceous lymphadenoma of the salivary gland : case report with immunohistochemical investigation. *Virchows Arch* 450: 595-599, 2007.
 - 9) Gallego L, Junquera L, et al : Non-sebaceous lymphadenoma of the parotid gland : immunohistochemical study DNA ploidy analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107: 555-558, 2009.
 - 10) Chang KT, Chadha NK, et al : Lymphadenoma: case report of a rare salivary gland tumor in childhood. *Pediatr Dev Pathol* 13: 331-337, 2010.
 - 11) Castelino-Prabhu S, Li QK, et al : Nonsebaceous lymphadenoma of the parotid gland : cytopathology findings and differential diagnosis. *Diagn Cytopathol* 38: 137-140, 2010.
 - 12) Casas Las LED, Kalamegham R, et al : Lymphadenoma of the parotid gland: cytological findings, tissue correlation and differential diagnosis. *Cytopathology* 22: 418-420, 2011.
 - 13) Seethala RR, Thompson LD, et al : Lymphadenoma of the salivary gland : clinicopathological and immunohistochemical analysis of 33 tumors. *Mod Pathol* 25: 26-35, 2012.
 - 14) Weiler C, Agaimy A, et al : Nonsebacious lymphadenoma of salivary glands: proposed development from intraparotid lymph nodes and risk of misdiagnosis. *Virchows Arch* 460: 467-472, 2012.
 - 15) Angiero F, Ferri A, et al : Nonsebacious lymphadenoma of salivary gland: report of a case with immunohistochemistry and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 114: 41-47, 2012.
 - 16) 平賀幸弘, 黄 淳一, 他 : 耳下腺に発生した非脂腺型リンパ腺腫の 1 症例. *耳鼻・頭頸外科* 85: 155-159, 2013.
 - 17) Mori D, Akashi M, et al : Nonsebacious lymphadenoma in the parotid gland : true neoplastic or reactive? a report of two cases. *Int J Surg Pathol* 21: 509-513, 2013.
 - 18) Ishii A, Kawano H, et al : Non-sebaceous lymphadenoma of the salivary gland with serous acinic cell differentiation, a first case report in the literature. *Pathol Int* 63: 272-276, 2013.
 - 19) Díaz OMC, Aceñeroab MJF, et al : Non sebaceous lymphadenoma of the parotid gland : Two-cases report. *J Oral Maxillofac Sur Med Pathol* 26: 239-243, 2014.
 - 20) Liu G, He J, et al : Lymphadenoma of the salivary gland : report of 10 cases. *Oncol Lett* 7: 1097-1101, 2014.
 - 21) 加藤大星, 中溝宗永, 他 : 耳下腺非脂腺型リンパ腺腫の 2 例. *頭頸部外* 25: 415-420, 2015.
 - 22) Yamaya G, Miyamoto I, et al : Nonsebaceous lymphadenoma of the sublingual gland : a cases report and literature review. *J Oral Maxillofac Sur Med Pathol* 29: 559-562, 2017.
 - 23) 森永正二郎 : (8) リンパ腺腫 (脂腺型, 非脂腺型). 森永正二郎, 高田 隆, 他 編著 ; 頭頸部腫瘍 I 唾液腺腫瘍. 第 1 版, 文光堂, 東京, 2015, 152-155 頁.
 - 24) Spiro R, Huvous A, et al : Adenoid cystic carcinoma of salivary origin : A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg* 128: 512-520, 1974.
 - 25) Ettl T, Gosau M, et al : Predictors of cervical lymph node metastasis in salivary gland cancer. *Head Neck* 36: 517-523, 2014.