義歯不適合を契機に発見されたマントル細胞リンパ腫の1例

井上 亮¹⁾・山口昭彦²⁾・阿部瞬也¹⁾・荒木郁子¹⁾

A case of mantle cell lymphoma detected as a result of ill-fitting dentures

INOUE Ryo¹⁾・YAMAGUCHI Akihiko²⁾・ABE Shunya¹⁾・ARAKI Ikuko¹⁾

Abstract: We report a case of mantle cell lymphoma (MCL) detected as a result of ill-fitting dentures. The patient was a 78-year-old male who was referred to our department due to a complaint of ill-fitting dentures. At the initial medical examination, elastic-soft masses were found on the bilateral hard palate. In the medical interview, the patient mentioned that he noticed a gradual enlargement without pain or discomfort. Detailed examination by computed tomography and magnetic resonance imaging revealed multiple tumor lesions in the right oropharynx and hard palate, as well as perineural invasion; thus, lymphoma was suspected. A biopsy of the mass on the hard palate was performed, and immunohistochemical staining led to a definitive diagnosis of MCL. Chemotherapy was administered in the department of hematology and oncology at our hospital, and the mass on the hard palate completely disappeared. MCL, a rare type of lymphoma, arose at an atypical site in this patient, making diagnosis difficult. MCL has been reported to have a high recurrence rate, therefore requiring regular and continuous follow-up.

Key words: mantle cell lymphoma (マントル細胞リンパ腫), malignant lymphoma (悪性リンパ腫), elderly (高齢者)

緒 言

マントル細胞リンパ腫 (Mantle cell lymphoma; 以下, MCL) は, 非ホジキンリンパ腫に属しリンパ節濾胞のマントル層を構成する B 細胞と同じ細胞表面形態を有する腫瘍である¹⁾。病理組織学的に中悪性度で分類され, 骨髄浸潤を起こしやすく, 進行期に発見されることが多く再発率が高く予後不良である²⁾。口腔領域において, 全悪性腫瘍における悪性リンパ腫が占める割合は 0.5~8.6%, そのうち MCL の割合は約 7% であると報告されている³⁾。今回われわれは, 義歯不適合を契機に発見された MCL の 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者: 78 歳, 男性。

初 診: 2019 年 6 月。

主 訴: 義歯不適合。

家族歴: 息子, 肺がん。

既往歴: 膀胱炎, 脂質代謝異常症。

現病歴: 義歯の新製を希望し近在歯科医院を受診した。硬口蓋部に弾性軟の腫瘤を認め, 精査加療目的に同歯科医院より当科紹介受診となった。

現 症:

全身所見: 身長 161 cm, 体重 49 kg, 血圧 131/56mmHg 脈拍 84 回/min, 体格は中等度, 発熱や倦怠感はないが盗汗を認めた。

口腔外所見: 特記すべき所見は認めなかった。

口腔内所見: 硬口蓋に弾性軟, 表面平滑な片側が約 3 × 2 cm 大の両側性の腫瘤を認めた (写真 1)。

画像所見:

パノラマ X 線写真: 上顎は無歯顎であり残根など明らかな異常所見は認めなかった (写真 2)。

単純 CT 所見: 右中咽頭と硬口蓋に腫瘤性病変を認めた。

MRI 所見: T1 強調画像で右中咽頭と硬口蓋に腫瘤性病変を認めた。右翼口蓋管, 右下顎神経に沿った領域にも病変を認め, 神経浸潤を疑う所見であった (写真 3A, B)。

臨床検査所見: LDH 175 U/L, sIL-2R 310 U/mL であった。

¹⁾ 大津赤十字病院歯科口腔外科
(主任: 荒木郁子部長)

²⁾ 京都民医連中央病院歯科口腔外科
(主任: 山口昭彦科長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Japanese Red Cross Otsu Hospital (Chief: Dr. ARAKI Ikuko)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kyoto Min-iren Chuo Hospital (Chief: Dr. YAMAGUCHI Akihiko)
受付日: 2020 年 11 月 19 日
採択日: 2021 年 6 月 29 日

写真2 初診時のパノラマX線写真
上顎は無歯顎であり残根など明らかな異常所見は認めない。

そのほか血液一般および生化学検査に特記すべき異常値は認めなかった。

骨髓検査: リンパ腫細胞の骨髓への浸潤は認めなかった。

分子遺伝学検査: IGH-CCND1 (FISH) の融合シグナルを認めた。

臨床診断: 両側上顎口蓋部, 右中咽頭部腫瘍の疑いおよび悪性リンパ腫の疑い。

処置および経過: 確定診断および全身検索を行った。耳鼻咽喉科での内視鏡所見にて, 右中咽頭部に腫瘍を認めた。腫瘍による閉塞はなく気道は保たれていた。多発病変で悪性リンパ腫の疑いがあり, 当院血液腫瘍内科に対診を行い, 検体は1×1 cm 大で生理食塩水に浸けて保存するよう指示を受け, 硬口蓋部の腫瘍の生検を実施した。病理組織学的に MCL と診断された。病期診断を目的に FDG-PET/CT 検査を実施した (写真 4A~D)。上部食道部, 回盲部に異常集積像を認めたため, 当院消化器内科で内視鏡的粘膜生検を施行し, 上部食道部, 回盲部の病変ともに MCL と一致する診断を得た。リンパ節以外の臓器に病変があり, 盗汗を認めたため病期分類 Ann Arbor IV 期 B 分類とした。当院血液腫瘍内科で VR-CAP 療法 (V: ベルケイド® [Bortezomib], R: リツキサン® [Rituximab], C: エンドキサン® [Cyclophosphamide Hydrate], A: ドキソルビシン® [Doxorubicin Hydrochloride], P: プレドニン® [Prednisolone]) が施行され, 治療開始時より硬口蓋部の腫瘍は徐々に縮小していき7クール終了時には完全に視診上は消失した (写真 5)。治療効果判定のための FDG-PET/CT 検査では, 残存腫瘍を疑わせるような, 異常集積像は認めなかった (写真 6A, B)。治療終了後1年5か月経過するが硬口蓋部腫瘍の再発は認めておらず経過良好である。寛解状態ではあるが慎重な経過観察を継続している。

病理組織学的所見: HE 染色では, 小型リンパ球の密な浸潤増生, びまん性, 結節状の増生を認め悪性リンパ腫が疑われた。確定診断のため免疫組織化学染色を追加で行っ

写真3 頭頸部 MR 画像 (T1 強調画像)

A: 顔面頸部領域の水平断; 右翼口蓋管, 右下顎神経に沿った領域に病変を認める (矢印)。

B: 顔面頸部領域の矢状断; 右中咽頭と硬口蓋に腫瘍性病変を認める (矢印)。

た (写真 7A~D)。腫瘍細胞は, CD5, CD20, 陽性であり MCL に特異的な CyclinD1 が陽性を示した。

分子遺伝学的所見: 染色体転座 t (11; 14) (q13; q32) を示す融合シグナルを確認することができた (写真 8)。

病理組織学的診断: MCL。

考 察

悪性リンパ腫はがん細胞の形態や性質により分類され, WHO 分類 (2017 年版) で悪性リンパ腫が含まれるリンパ系腫瘍は, 78 種類に分類されている。大きくはホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫の2つに分類される⁴⁾。本邦の悪性リンパ腫の病型の割合は, Aoki ら⁵⁾ の報告によると, びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が 33%, 濾胞性リンパ腫が 18%, 成人 T 細胞白血病 / リンパ腫が 10% であり MCL が 3% である。

MCL は 1992 年に, Banks ら⁶⁾ により形態的, 免疫学的, 分子遺伝学的に特徴のある疾患概念として提唱された。形

写真1 口腔内写真

硬口蓋に弾性軟、表面平滑な両側性の腫瘍を認める(矢印).

写真4 FDG-PET/CT

上部食道部, 回盲部に異常集積像を認める(矢印).

- A: FDG-PET/CT 画像; 顔面頸部領域の前頭断.
B: FDG-PET/CT 画像; 顔面頸部領域の矢状断.
C: FDG-PET/CT 画像; 正面像.
D: FDG-PET/CT 画像; 側方像.

写真5 口蓋部口腔内写真(治療後)

口蓋部に腫瘍を認めない.

写真6 FDG-PET/CT 画像

残存腫瘍を疑わせるような, 異常集積像は認めない(矢印).

- A: 顔面頸部領域の前頭断.
B: 顔面頸部領域の矢状断.

写真7 病理組織像

- A: H-E 染色(強拡大); 小型リンパ球の密な浸潤増生, びまん性, 結節状の増生を認める.
B: 免疫染色 CyclinD1 (中拡大); CyclinD1 陽性を認める.
C: 免疫染色 CD5 (中拡大); CD5 陽性を認める.
D: 免疫染色 CD20 (中拡大); CD20 陽性を認める.

写真8 分子遺伝学検査

IGH-CCND1 (FISH) の融合シグナルを認める(矢印).

表1 口腔内に発生したマントル細胞リンパ腫の報告例

	報告者	報告年	性別	年齢	部位	初発症状	治療法	経過観察期間	予後
1	Aguilera ら ⁹⁾	1998	男	55	口蓋	腫脹	N/A	N/A	N/A
2	Aguilera ら ⁹⁾	1998	女	76	舌	N/A	N/A	N/A	N/A
3	Aguilera ら ⁹⁾	1998	男	82	舌	N/A	N/A	N/A	N/A
4	Aguilera ら ⁹⁾	1998	男	57	舌	N/A	N/A	N/A	N/A
5	Aguilera ら ⁹⁾	1998	男	34	舌	N/A	N/A	N/A	N/A
6	Chang ら ¹⁰⁾	2003	女	62	口蓋	腫脹	CT	6 か月	生存
7	Kolokotronis ら ¹¹⁾	2005	男	84	口蓋	腫脹	CT	17 か月	死亡
8	Tan ら ¹²⁾	2006	男	74	口蓋	腫脹	CT	42 か月	死亡
9	Rockacy ら ¹³⁾	2007	女	72	口底	腫脹	Sur	12 か月	生存
10	Guggisberg ら ¹⁴⁾	2010	女	62	舌	腫脹	CT	N/A	生存
11	Guggisberg ら ¹⁴⁾	2010	男	68	舌根	腫脹	CT・RT	18 か月	死亡
12	Guggisberg ら ¹⁴⁾	2010	男	74	舌根	腫脹	N/A	12 か月	死亡
13	Guggisberg ら ¹⁴⁾	2010	女	63	舌	違和感	CT・RT	48 か月	死亡
14	Guggisberg ら ¹⁴⁾	2010	男	67	口蓋	腫脹	N	24 か月	生存
15	Guggisberg ら ¹⁴⁾	2010	男	87	口蓋	腫脹	CT	8 か月	死亡
16	Kyo ら ¹⁵⁾	2010	男	71	口蓋	義歯不適合	CT	N/A	N/A
17	Scheller ら ¹⁶⁾	2011	男	41	口蓋	腫脹	CT・RT	48 か月	生存
18	Triantafillidou ら ¹⁷⁾	2012	男	55	上顎の粘膜	N/A	N/A	N/A	生存
19	Fitzpatrick ら ¹⁸⁾	2012	男	57	口蓋	腫脹	CT	N/A	生存
20	Fitzpatrick ら ¹⁸⁾	2012	女	67	口蓋	腫脹	RT	N/A	生存
21	Fitzpatrick ら ¹⁸⁾	2012	男	93	口蓋	腫脹	N/A	N/A	N/A
22	Fitzpatrick ら ¹⁸⁾	2012	女	63	口蓋	腫脹	CT	N/A	生存
23	Milgrom ら ¹⁹⁾	2013	女	75	口蓋	腫脹	CT・RT	41 か月	死亡
24	Milgrom ら ¹⁹⁾	2013	男	56	口蓋	腫脹	RT	16 か月	生存
25	Costa ら ²⁰⁾	2014	男	61	口蓋	腫脹	CT	N/A	死亡
26	Dereci ら ²¹⁾	2015	男	71	口蓋	義歯不適合	CT	N/A	死亡
27	Kikuchi ら ²²⁾	2015	男	92	口蓋	腫脹	CT	10 か月	生存
28	Ainscough ら ²³⁾	2016	男	69	口底	腫脹	CT・RT	36 か月	生存
29	兵頭 ら ⁸⁾	2018	女	70	頬粘膜	腫脹	CT	27 か月	生存
30	Lars ら ²⁴⁾	2020	女	68	舌下腺	腫脹	CT・RT	18 か月	死亡
31	Mohamed ら ²⁵⁾	2020	女	68	口蓋	腫脹	CT	N/A	生存
32	本症例		男	78	口蓋	義歯不適合	CT	18 か月	生存

CT：化学療法 RT：放射線療法 Sur：外科的切除 N/A：資料なし N：未治療

態的には、腫瘍細胞がややくびれがある小～中型のリンパ球様となり、結節状あるいはびまん性に増殖しているのが典型例である。免疫学的には、MCLの腫瘍細胞は、CD20を発現し、CD5陽性かつCD10陰性である。大部分の症例で細胞周期制御因子であるCyclin D1が核に一致して陽性を示し確定診断に有用である。一方、濾胞性リンパ腫ではCD20陽性、CD5陰性、CD10陽性、Cyclin D1陰性である。MALTリンパ腫ではCD20陽性、CD5、CD10およびCyclin

D1は陰性である⁷⁾。分子遺伝学的には、MCLに特異性が高いt(11;14)(q13;q32)染色体転座がみられる。本症例では、硬口蓋部より生検を実施し上記の特徴から確定診断を得た。

MCLの発生部位は、多くは消化管の胃から直腸であり、次いで脾臓、ワルダイエル輪である。男女比は2～3:1で男性に多いとされる。年齢では高齢者、中央値で60歳代半ばに多い。月単位で進行する中悪性度のアグレッシブリ

リンパ腫に分類される。診断時に病期Ⅲ～Ⅳの進行期であるにもかかわらず、全身状態は比較的安定し、自覚症状が乏しいことが多いため発見が遅れ予後不良とされる^{3, 4, 8)}。悪性リンパ腫の由来細胞、病変の広がり、治療の適用や選択、予後予測に大きく影響を与えるため、病型、病期を正確に把握することはきわめて重要である⁴⁾。

口腔内に発生したMCLの報告は少なく、われわれが渉猟できたのは、国内外の症例が本症例を含めて32例のみであった(表1)⁸⁻²⁵⁾。今回、渉猟した症例では、男女比は1.9:1であり、全体の発生割合と大きな差は認めなかった。また年齢では34～92歳で報告されており、60歳代、70歳代が全体の67%を占めていた。年齢中央値は68歳であり、全体の年齢中央値と同様であった。部位では、口蓋部が最も多く19例(59.4%)、舌、舌根部8例(25%)、口底2例(6.3%)、上顎の粘膜1例(3.1%)、頬粘膜1例(3.1%)、舌下腺1例(3.1%)であった。川俣ら²⁶⁾の報告によると口腔内に発生した悪性リンパ腫の、20.7%が口蓋部であり、MCLの方が割合は多いが報告数が少ないため今後の症例の蓄積が待たれる。

初発症状では腫脹が23例(71.9%)と最も多く、義歯不適合が本症例も含め3例(9.4%)、違和感が1例(3.1%)、資料なしが5例(15.6%)であった。治療法では、14例(43.8%)が化学療法単独で最も多く、化学・放射線療法が6例(18.8%)、放射線療法単独が2例(6.3%)、外科的切除は1例(3.1%)であった。資料なしが8例(25%)、未治療が1例(3.1%)であった。外科的切除は、生検を実施せずに確定診断前に手術となった症例であり、未治療は、患者による治療拒否の症例であった。

MCLの治療は、若年者(65歳以下)または造血幹細胞移植併用大量化学療法が適用となる症例(化学療法が奏功した全身状態が移植に耐えうる症例)では、治癒を指向した高用量cytarabine(AraC)を含む強化型化学療法と、それに続く自家造血幹細胞移植療法が標準治療として位置づけられる。しかしMCLの発症年齢の中央値は60歳代半ばであり、患者の半数は造血幹細胞移植併用大量化学療法の適応とはならない²⁷⁾。日本血液学会編 造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版では、66歳以上あるいは造血幹細胞移植療法が適応ではないMCLの初回の治療として、VR-CAP療法、R-CHOP療法が推奨される⁴⁾。未治療進行期、造血幹細胞移植非適用のMCLに対して実施されたVR-CAP療法、R-CHOP療法の比較試験では、無増悪生存期間、全生存期間に関してVR-CAP療法が有意に優れたと報告されている^{28, 29)}。本症例では、当院血液腫瘍内科でVR-CAP療法が7クール施行された。寛解状態ではあるが継続的に慎重な経過観察が必要である。悪性リンパ腫全体では、新規罹患数が、10万人当たり1975年3.3人、1985年4.2人、1995年5.5

人、2005年6.4人、2015年9.8人と年々増加傾向である³⁰⁾。MCLは、口腔領域で遭遇することはまれであるが、発見の遅れが生命予後にも影響を与えるため、できるだけ早期に診断することが重要であると思われる。

本論文の要旨は、第65回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2020年11月14日、名古屋市)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) 宮田友子, 中村栄男: マントル細胞リンパ腫. 病理と臨床 28: 727-730, 2010.
- 2) Campo E, Raffeld M, et al: Mantle-cell lymphoma. *Semin Hematol* 36: 115-127, 1999.
- 3) 安井良一, 石川武憲, 他: 悪性リンパ腫の臨床病理学および免疫学的解析: 10症例の検討(1976～1985). *日口外誌* 34: 2529-2536, 2008.
- 4) 日本血液学会: 第二章リンパ腫. 造血器腫瘍診療ガイドライン2018. Available at: <http://www.jshem.or.jp/modules/medical>. Accessed November 1, 2020.
- 5) Aoki R, Karube K, et al: Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260, 2001-2006. *Pathology international* 58: 174-182, 2008.
- 6) Banks P, Chan J, et al: Mantle cell lymphoma: A proposal for unification of morphologic, immunologic and molecular data. *Am J Surg Pathol* 16: 637-640, 1992.
- 7) 岡田裕之, 吉野 正, 他: マントル細胞リンパ腫 消化器病変を中心に. *Gastroenterol Endosc* 55: 3067-3078, 2013.
- 8) 兵東 巖, 北村 優, 他: 右頬粘膜腫瘍を契機として診断されたマントル細胞リンパ腫の1例. *日口診誌* 31: 229-233, 2018.
- 9) Aguilera NS, Bijwaard KE, et al: Differential expression of cyclin D1 in mantle cell lymphoma and other non-hodgkin's lymphoma. *American Journal of the Pathology* 153: 1969-1976, 1998.
- 10) Chang CC, Rowe JJ, et al: Mantle cell lymphoma of the hard palate: a case report and review of the differential diagnosis based on the histomorphology and immunophenotyping pattern. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod* 96: 316-320, 2003.
- 11) Kolokotronis A, Konstantinou N, et al: Localized B-cell non-hodgkin's lymphoma of oral cavity and maxillofacial region: a clinical study. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod* 99: 303-310, 2005.
- 12) Tan KB, Tan LH, et al: Involvement of the appendix and palate by pleomorphic variant mantle cell lymphoma. *Leuk lymphoma* 47: 1704-1707, 2006.
- 13) Rockacy J, Viozzi CF, et al: Mantle cell lymphoma presenting as a slowly enlarging lesion of the floor of mouth in a healthy 72-year-old female: report of the case. *American association of oral and maxillofacial surgeons* 65: 333-337, 2007.
- 14) Guggisberg K, Jordan RC, et al: Mantle cell lymphoma.

- phoma of the oral cavity. Case series and comprehensive review of the literature. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod* 109: 398-104, 2010.
- 15) Kyo C, Kawaoka Y, et al : Mantle cell lymphoma presenting with a tumor of the hard palate. *Internal medicine* 49: 1663-1666, 2010.
- 16) Scheller K, Becker S, et al : Symmetric palatal swelling as the first clinical manifestation of the mantle cell non-hodgkin's lymphoma: a case report and review of literature. *Journal of oral maxillofacial pathology* 15: 311-315, 2011.
- 17) Triantafillidou K, Dimitrakopoulous J, et al : Extranodal non-hodgkin lymphomas of the oral cavity and maxillofacial region: a clinical study of 58 cases and review of the literature. *American association of oral and maxillofacial surgeons* 70: 2776-2785, 2012.
- 18) Fitzpatrick SG, Alquran SZ, et al : Mantle cell lymphoma of the hard palate : a series 4cases. *Oral surg* 5: 76-83, 2012.
- 19) Milgrom SA, Yahalom J, et al : Indolent non-hodgkin lymphoma primarily involving the hard palate : outcome following radiotherapy. *Leuk lymphoma* 54: 1208-1211, 2013.
- 20) Costa FW, Chaves FN, et al : Initial presentation of mantle cell lymphoma in the hard palate. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol* 117: 66, 2014
- 21) Dereci O, Sinan A, et al : Ill-fitting dentures as primary presentation of mantle cell lymphoma : A case report and literature review of the primary mantle cell lymphoma of the hard palate. *J Oral Maxillofac Pathol* 19 : 255-259, 2015.
- 22) Kikuchi K, Oku Y, et al : Mantle cell lymphoma presenting as a symmetrically hard palatal swelling : A case report and review of the literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 27: 746-751, 2015.
- 23) Ainscough S, Power AM, et al : Mantle cell lymphoma: primary oral presentation. *Royal college of surgeons* 99 e13-14, 2016.
- 24) Lars L, Ratrick R, et al : Lymphoma of the sublingual gland: clinical, morphological, histopathological, and genetic characterization. *Frontiers in surgery* 7: 1-7, 2020.
- 25) Mohamed A, Cowie R, et al : Mantle cell lymphoma: a rare cases of a swollen palate. *BMJ Case rep* 10: 238332, 2020.
- 26) 川俣 綾, 水谷美保, 他 : 口腔領域に初発症状を呈した悪性リンパ腫の臨床的検討—本邦における報告例の考察—. *口腔腫瘍* 27: 119-125, 2015.
- 27) 岡本昌隆, 稲熊容子, 他 : 未治療移植非適応マントル細胞リンパ腫に対する治療選択 (R-CHOP, BR, VR-CAP). *血液内科* 80: 149-155, 2020.
- 28) RobakT, Huang H, et al : Bortezomib-basedtherapy for newly diagnosed mantlecell lymphoma. *N Engl J Med* 372: 944-953, 2015.
- 29) Robak T, Jin J, et al : Frontline bortezomib rituximab cyclophosphamide doxorubicin and prednisone (VR-CAP) versus rituximab cyclophosphamide doxorubicin vincristine and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligiblepatients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 19: 1449-1458, 2018.
- 30) 国立がん研究センター : 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」全国がん罹患モニタリング集計 (MCJ). 2015. Available at : <https://ganjoho.jp>. Accessed November 1, 2020.