上顎歯肉および下顎歯肉に発現した異時性の悪性リンパ腫の1例

長 富 正 博・佐 野 和 生*・井 口 次 夫*・佐々木元賢**

高 橋 弘***

A case of asynchronous malignant lymphoma manifested in the upper and lower gingiva

Masahiro OSATOMI・Kazuo SANO*・Tsugio INOKUCHI*

Motomasa SASAKI**・Hiroshi TAKAHASHI***

Abstract: A case of primary extranodal malignant lymphoma was reported, which manifested on the gingiva of left maxilla and arose on the gingiva of the mandible after seven years as another histological type.

A 59-year-old man visited the Department of Maxillofacial and Oral Surgery, Nagasaki University, Hospital of Medicine with the chief complaint of ulcer involving from the gingiva of left maxilla to left soft palate on ■ Sep. 1975.

A biopsy confirmed malignant lymphoma, medium-sized cell type (L.S.G. classification), of the gingiva of left maxilla. Chemotherapy and irradiation (Tele ⁶⁰Co) were performed, and significant improvement of the lesion was observed.

Following up for five years after the therapy, clinical investigation revealed complete remission of the lesion because of no recurrence and metastasis.

On ■ Dec. 1982 the patient visited the Department of Maxillofacial and Oral Surgery, Nagasaki University, Hospital of Dentistry complaining of ulcer of the anterior mandibular gingiva. As malignant lymphoma was intensely suspected, a gingival biopsy was performed. Histological diagnosis was malignant lymphoma, pleomorphic type (L.S.G. classification), of the gingiva. Chemotherapy and irradiation (Linac X-ray) were carried out, which caused disappearance of the gingival ulcer. Further chemotherapy was continued after transfer to the Department of Hematology, Atomic Disease Institute, Nagasaki University, Hospital of Medicine.

On ■ Mar. 1983 malignant lymphoma was found in the stomach, and the patient died of the advanced lymphoma on ■ May 1983.

Autopsy showed invasion of malignant lymphoma into bilateral lungs, stomach, spleen, pancreas, and lymph nodes of the lungs and abdomen. Lymphoma cell in pleural effusion had 67% of E-rosette forming cells, which suggested T-cell type malignant lymphoma.

長崎市開業

(院長：長富正博)

* 長崎大学歯学部口腔外科学第2講座

(主任：井口次夫教授)

** 長崎大学歯学部口腔外科学第1講座

(主任：佐々木元賢教授)

*** 長崎大学歯学部口腔病理学講座

(主任：岡邊治男教授)

Osatomi Dental Clinic, Yahatamachi Nagasaki

(Chief: Masahiro Osatomi)

* Second Department of Maxillofacial and Oral Surgery, Nagasaki University School of Dentistry (Chief: Prof. Tsugio Inokuchi)

** First Department of Maxillofacial and Oral Surgery, Nagasaki University School of Dentistry (Chief: Prof. Motomasa Sasaki)

*** Department of Oral Pathology, Nagasaki University School of Dentistry (Chief: Prof. Haruo Okabe)

受付日：昭和61年3月24日

Key words: primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma, gingiva, T-cell lymphoma

はじめに

頭頸部領域は悪性リンパ腫の好発部位の1つであるが、口腔領域の節外性非ホジキン悪性リンパ腫の発生頻度は少なく^{1,2)}、不明な点も多い。

今回、われわれは同一口腔内において左側上顎歯肉に初発し、7年後に下顎歯肉に別の組織型を呈して発症した悪性リンパ腫を経験したので報告する。

症 例

患 者：59歳 男性。

初 診：昭和50年9月■。

主 訴：左側上顎大臼歯部歯肉頬移行部より軟口蓋にかけての潰瘍。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：昭和50年9月初旬、左側上顎大臼歯部に疼痛および歯肉腫脹を自覚した。腫脹は徐々に増大し、表面に潰瘍を形成したため、9月■開業医受診。紹介により■に来院した。

初診時全身所見：体格中等度、栄養状態良好。顔貌は左側頬部より耳前部に軽度のびまん性腫脹を認める以外、特記すべき事項はない。

初診時局所所見：左側顎下リンパ節は、拇指頭大に腫脹し圧痛を認めるも、周囲組織との癒着は認めない。右側顎下リンパ節は小指頭大を触知するも、圧痛および周囲組織との癒着は認めない。小指頭大の左側腋窩リンパ節も触知した。

口腔内所見：左側上顎第2大臼歯を中心に歯肉頬移行部より軟口蓋にかけて壊死性の潰瘍を形成しており、強い接触痛と著明な悪臭を呈していた。

左側上顎歯肉悪性腫瘍を疑い、初診日に生検を行い、以下の結果を得た。

病理組織学的所見：歯肉粘膜上皮下に中等大のリンパ球様細胞のびまん性浸潤がみられる。これらの腫瘍細胞は cleaved な核を有するものが主体をなしているのが特徴である(写真1)。

病理組織学的診断：中細胞型悪性リンパ腫(L.S.G.分類³⁾)

治療および経過：化学療法、放射線療法を併用して行った。化学療法は、浅側頭動脈より Bleomycin 45 mg 動注と、Tegafur 800 mg の投与を行った。放射線療法は、Tele ⁶⁰Co を使用し、24 Gy 照射したところ、局所所見の改善を認めたため、■内科に転科した。■内科においても放射線療法は継続

写真1 初回生検組織像(H-E染色, ×132)
cleaved な核を有する中等大リンパ球のびまん性浸潤。

写真2 顔貌所見

オイガイより甲狀軟骨上部にかけてびまん性腫脹が認められた。

され、総線量 40 Gy の照射が行われた。さらに、Bleomycin も総量 90 mg まで投与され、以後経過観察となった。

■内科と並行し昭和55年9月まで経過観察を行ったが、再発、転移などの症状を認めなかったため、完全寛解したと判断された。

再来院時臨床経過：同患者は昭和57年12月20日、下顎前歯部歯肉の潰瘍を主訴に■口腔

写真3 口腔内所見
下顎前歯部歯肉に潰瘍を認める。

写真5 第2回生検組織像 (H-E 染色, ×132)
小～大型リンパ球のびまん性浸潤と核の多形性を示す。

写真4 第2回生検組織像 (H-E 染色, ×13.2)
重層扁平上皮皮下組織に腫瘍細胞のびまん性増殖がみられる。

外科に来院した。

再来院時局所所見：オトガイ部より甲狀軟骨上部にかけてのびまん性腫脹を認めた(写真2)。

左側、右側顎下リンパ節はおのおの1個示指頭大に腫大し、周囲組織と癒着し圧痛を認めた。オトガイ下リンパ節は、示指頭大を2個触知し、さらにオトガイ下部より甲狀軟骨上部にかけて硬結を触知した。身体他部リンパ節には、異常を認めなかった。

口腔内所見：下顎前歯部歯肉に約3×2cmの潰瘍をみる。表面は壊死性で、潰瘍周囲に腫脹、硬結を認めた(写真3)。

下顎前歯部歯肉悪性リンパ腫の再発を疑い、即日施行した生検より、下記の結果を得た。

病理組織学的所見・弱拡大像にて重層扁平上皮皮下組織に、びまん性に腫瘍細胞の増殖がみられ(写真4)、強拡大像では大、中型リンパ球の増生を認め、核の多形性および異型性が認められる(写真5)。

病理組織学的診断：多形細胞型悪性リンパ腫(L.S.G.分類)。

治療および経過：化学療法は Peplomycin 75 mg, 放射線療法は、Linac X線を使用し、40.5 Gy 照射したところ、潰瘍の消失を認めたため、昭和58年2月15日、原研内科へ転科した。

原研内科においては、VEPA 療法が行われた。Vincristine 2 mg, Endoxan® 400 mg, Prednisolone 40 mg, Adriamycin 40 mg を1クールとし、3クール、さらに Methotrexate 総量 70 mg が投与されたが、3月30日、悪性リンパ腫の胃への進展が確認され、さらに腹腔内に蔓延し5月23日、死亡した。

なお、経過中、胸水の貯溜がみられ、胸水中の腫瘍細胞の表面形質の検索から E-ロゼット形成細胞が67%を示し、T細胞型悪性リンパ腫が示唆された。

剖検所見：

1) 悪性リンパ腫の浸潤部位

両肺、胃、脾、膵

リンパ節(左肺門部、気管分枝部、旁胃、旁脾、後腹膜)

2) 感染症

急性脾炎、化膿性前立腺炎、化膿性リンパ節炎

3) 出血傾向

胃、腎、肝

4) 鬱血

両肺、脾、肝、腎

5) 動脈硬化症

考 察

悪性リンパ腫は、その由来、組織の性質から、身体のいかなる部位にも発生する可能性を有しているが、リンパ節以外の臓器や組織より発生するリンパ腫は、節外性リンパ腫と呼ばれ、リンパ節由来のものと区別されている。

節外性リンパ腫の発生頻度は、本邦では毛利ら¹⁾は51.8%と報告している。また、欧米においては、Freemanら²⁾が24%と報告している。しかしながら、固有口腔内発生頻度は低く、毛利ら¹⁾は1.4%、Freemanら²⁾は約2%と類似の値を報告している。

今回、われわれの経験した症例は、上顎大臼歯部歯肉に潰瘍の形成をみた悪性リンパ腫が、完全寛解と診断された後、初発より7年後に下顎前歯部歯肉に、同様の発育形態をとりながらも全く異なった組織型を呈した症例である。堂原⁴⁾は、上下顎歯肉に同時発生した悪性リンパ腫を、椎木ら⁵⁾は、歯肉に多発した悪性リンパ腫を報告したが、本症例のように同一口腔内で、異時性に異なった組織型を示す悪性リンパ腫が発生した例は、われわれが渉猟した限りでは過去に報告例をみない。

同一組織内に組織像の異なるリンパ腫が存在する例として複合リンパ腫 (Composite lymphoma) があげられるが、複合リンパ腫は、「同一ないし隣接リンパ節内に2種以上のリンパ腫が認められるものをいう」と定義されており³⁾、今回のように上顎大臼歯部における悪性リンパ腫と下顎前歯部の悪性リンパ腫の発生との間に7年間という時間的な隔りを認めた点から、複合リンパ腫は否定され、それぞれ発生を異にする初発腫瘍と考えられた。

ところで、悪性リンパ腫の組織学的分類は従来より論議されているところであるが、最近の免疫学の進歩はめざましく、リンパ腫の発生母地となるリンパ球の表面マーカーを検索することにより、リンパ腫の由来、性状、分化の程度までも分類が可能になってきた。そこで、リンパ球の表面形質、すなわちT細胞型、B細胞型、もしくはnon-T・non-B細胞型としての存在が注目され、分類されるようになり、その臨床像、病理組織像を分析した文献も散見されるようになった⁶⁻¹⁰⁾。

悪性リンパ腫のT、B、亜分類において、T細胞型の発生頻度は約40%とされている¹¹⁾が、花岡^{12,13)}、菊地ら¹⁴⁾によって九州地方の悪性リンパ腫の地域的特異性が指摘され、市丸¹⁵⁾は、長崎県において74.5%の高頻度を報告した。

口腔領域においては、神山ら¹⁶⁾が、T細胞型多形細胞型の発生頻度を20%とし、Waldeyer輪におけるそれと比較して高頻度であることを報告した。また高橋ら¹⁷⁾は、宮城県と長崎県の口腔内原発の悪性リンパ腫を比較

したところ、宮城県において多形細胞型発生頻度は22%と、神山らの報告と一致しているが、長崎県においては43%と高い比率を示したことを報告している。

一般に、T細胞型はB細胞型に比べ治療抵抗性が高く、臓器浸潤も強く、なかでも多形細胞型びまん性リンパ腫は、急激な経過をとり、80%以上が1年以内に死亡し、5年生存率は5%以下であるとされている³⁾。山中ら¹⁸⁾は、頭頸部原発の悪性リンパ腫14例について、腫瘍細胞の表面マーカーを検索、分析し、報告した。これによると、T細胞型を示した悪性リンパ腫4例のうち3例が高度の臓器浸潤により8か月以内に死亡しており、このいずれもが高度の核異型を有する多形細胞型であったとしている。これに対し、中細胞型びまん性リンパ腫はB細胞型の場合が多く、悪性度も低いとされている。

本症例は、昭和50年の初回来院時、中細胞型悪性リンパ腫と診断されたが、化学療法、放射線療法の併用により完全寛解をみるにいたった。しかし、昭和57年の再来院時には、多形細胞型悪性リンパ腫と診断され、その治療開始より5か月にて他臓器への進展により死の転帰をとった。

頭頸部非ホジキンリンパ腫の死因は、腹部進展であることが多く、これらは同時に他の臓器への進展を伴っている場合もあるが、いきなり腹部に発症をみることがあるとされている。渡辺ら¹⁹⁾によると、彼らの症例の3分の2に消化管進展を認めたと報告しており、金田ら²⁰⁾は、腹部限局進展例を報告し、早期発見、早期治療の重要性を強調している。

ま と め

1) 上顎歯肉と下顎歯肉に異時性に異なった組織像を呈した悪性リンパ腫の1例を経験した。

2) 上顎歯肉原発の悪性リンパ腫は、病理組織学的に中細胞型悪性リンパ腫で、化学療法、放射線療法により寛解した。

3) 上顎歯肉悪性リンパ腫の寛解後、7年経て、下顎歯肉に多形細胞型の悪性リンパ腫が発生し、その経過中みられた胸水中の腫瘍細胞が67%のE-ロゼット形成陽性率を示したことから、T細胞型悪性リンパ腫が示唆された。

稿を終えるにあたり、治療に際し御教示いただいた本学医学部附属病院原研内科の諸先生に深く感謝いたします。

本論文の要旨は、第16回日本口腔外科学会九州地方部会において発表した。

引用文献

- 1) 毛利 昇, 島峰徹郎, 他: 節外性リンパ腫. 日臨床 41: 145-153 1983.
- 2) Freeman, C., Berg, J.B., et al.: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 29: 252-260 1972.
- 3) 小島 瑞, 飯島宗一, 他編: 新分類による悪性リンパ腫アトラス. 文光堂, 東京, 1981, 27-87頁.
- 4) 堂原義美, 杉原一正, 他: 顎口腔領域に初発したと思われる悪性リンパ腫の病理組織学的検索. 口科誌 31: 187-199 1982.
- 5) 椎木一雄, 齊藤武郎: 歯肉粘膜に多発した悪性リンパ腫の一症例. 日口外誌 30: 513-520 1984.
- 6) 須知泰山, 熊谷みどり: T, Bリンパ腫の形態学的特徴と鑑別. 日臨床 41: 2525-2529 1983.
- 7) 菊地浩吉, 山中 昇, 他: リンパ球表面マーカーと悪性リンパ腫. 最新医学 34: 2025-2031 1979.
- 8) 三方淳男, 渡辺 昌, 他: 表面形質よりみた悪性リンパ腫, 病理形態学的特徴. 臨床病理 26: 201-207 1978.
- 9) 菊地浩吉, 石井良文, 他: T-cell, B-cell 白血病細胞の surface marker とリンパ増殖性腫瘍の分類. 日臨床 34: 900-911 1976.
- 10) 森 尚義, 阿部正文, 他: 免疫グロブリン産生能からみた悪性リンパ腫の検討. 最新医学 34: 2032-2038 1979.
- 11) 渡辺 昌: 日本人の悪性リンパ腫. 日臨床 38: 2774-2787 1980.
- 12) Hanaoka, M., Sasaki, M., et al.: Adult T-cell leukemia, histological classification and characteristics. Acta Pathol Jap 29: 723-738 1979.
- 13) 花岡正男, 佐々木正道, 他: 成人T細胞白血病の分類と特性. 最新医学 34: 2039-2048 1979.
- 14) 菊地昌弘: 九州における成人T細胞性白血病の病理組織学的特徴. 癌の臨床 28: 920-929 1982.
- 15) 市丸道人: T-cell 悪性リンパ腫の臨床. 日内会誌 70: 511-524 1981.
- 16) 神山隆一, 斎藤 澄, 他: 口腔, 鼻腔ならびにWaldyer 輪の非ホジキン悪性リンパ腫の臨床病理学的研究. 日網内会誌 21: 185-190 1981.
- 17) 高橋 弘, 津田暢夫, 他: 口腔領域原発の節外性非ホジキン悪性リンパ腫における病理組織学的検討——長崎県と宮城県との比較——. 日病誌 74(補): 104 1985.
- 18) 山中 昇, 三部重雄, 他: 頭頸部非ホジキンリンパ腫の表面マーカーの検索. 耳喉 53: 1057-1067 1981.
- 19) 渡辺俊一, 大畑武夫, 他: 頭頸部非ホジキンリンパ腫と消化管病変. 頭頸部腫瘍 8: 66 1981.
- 20) 金田浩一, 土田幸英, 他: 頭頸部非ホジキンリンパ腫の胃進展. 頭頸部腫瘍 8: 67 1981.