上顎歯肉の悪性リンパ腫の1例

藤元 栄輔・宮田 勝・坂下 英明・中川 清昌
玉井 健三

A case of malignant lymphoma in maxillary gingiva

Eisuke FUJIMOTO・Masaru MIYATA・Hideaki SAKASHITA
Kiyomasa NAKAGAWA・Kenzo TAMAI

Abstract: Malignant lymphoma is a neoplasm arising from the lymph node and lymphoid tissues. This tumor occurs frequently in the head and neck, but it occurs rarely in the oral cavity. Usually the first symptom of this tumor is painless swelling. A ■-year old man was referred to the clinic with the chief complaint of severe pain and ulcer formation on the upper jaw gingiva. The specimen from the gingiva indicated malignant lymphoma histologically. The patient received radiotherapy and combination chemotherapy with ACOP. Therapy was not so effective in this case. The patient was dead 6 months after onset. In this report, the clinical course is presented with some comments based on the existing literature.

Key words: malignant lymphoma, oral cavity, gingiva

緒 言

悪性リンパ腫の疾患名は、1871年に Billroth がリンパ節に生じた結合織性肉腫に対して用いたのが最初とされている。本腫瘍はリンパ節または節外リンパ組織に原発する悪性腫瘍の総称であり、頭頸部領域の悪性腫瘍のなかに占める頻度は6～9%といわれている。また、そのなかの大多数は頸部リンパ節やワルダイエル輪に初発し、固有口腔領域に発現するものはまれとされている。

今回、われわれは、上顎歯肉部に発生した悪性リンパ腫の1例を経験した。

症 例

患 者：■歳 男性。

初 診：昭和60年6月■日。

主 訴：右上顎臼歯部歯肉の疼痛。

既往歴：■歳時、副鼻腔の粘表皮癌に対し放射線療法を受け、以後某院放射線科にて経過観察中であった。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：昭和60年5月中旬より、右上顎臼歯部歯肉に接触痛を自覚した。さらに、潰瘍の形成を認め某医受診するも原因不明とされ、当院皮膚科を紹介され受診する。さらに当科紹介され来科した。

現 症

全身所見：体格は中程度、栄養状態は良好で、腋窩、鼠径部などのリンパ節に腫脹もなく、全身的に異常を思わせる所見は見あたらなかった。

顔貌所見：左右対称で顔色良好であった。所属リンパ節は触知しなかった。

口腔内所見：右上顎臼歯部の頰側および口蓋側歯肉に、約26×42mmの周囲よりやや隆起し、発赤した肉芽様の病変を認めた。同部の自発痛は軽微であるが、易出血性で、激的な接触痛を訴えた（写真1）。

X線所見：オルソパントモグラムの7-4|4-7部歯槽骨にごく軽度の水平的骨吸収を認めるのみで、患部に明らかな骨破壊像は認めなかった（写真2）。

顔面正中および、ウォーター氏法X線像では、左側上顎洞に軽度の混濁を認めたが、患側は異常所見を認めなかった（写真3、4）。CT像では、左側上顎洞粘膜の肥厚を認めたが、患側は異常所見を認めなかった（写真

金沢大学医学部口腔外科学講座

（主任：玉井健三教授）

Department of Oral Surgery, Kanazawa University School of Medicine (Chief: Prof. Kenzo Tamai)

受付日：昭和62年5月28日

写真 1 初診時口腔内写真

写真 2 初診時オルソパントモグラム

写真 3 初診時顔面正中X線写真

写真 4 初診時ウォーター氏法X線写真

写真 5 CT 写真

肉芽腫との病理診断を得た。局所洗浄を行い、消炎剤と含嗽剤を処方し経過観察を続けたが、約2週間経過しても局所の症状の改善が得られなかったため、病理組織学的診断の再検討を行った。また、同時に患者は以前の副鼻腔の粘表皮癌に対する治療を受けた某院を受診し、照射野との関連の有無の検討、再度の生検を受け粘表皮癌の再発は否定され、照射野との関連も否定された。当科で採取した標本と、某院での生検材料の検討の結果、非ホジキン悪性リンパ腫と診断した。本人は入院を拒否したが、右頬部にびまん性腫脹が出現し、病変部接触痛がさらに激烈となったため、同年7月■日当科入院した。入院時の口腔内所見は、口蓋側病変に発赤、隆起を認め、頬側は一部に壊死を生じ、正中側、歯肉頬移行部に浸潤する傾向を認めた（写真6、7）。ただちに全身検索を行ったところ、 ^{99}Tc シンチグラム、 ^{67}Ga シンチグラム共に上顎右側に集積を認めるのみで、他部位での異常集積は認めなかった。また、本院第三内科、放射線科を対診し、腹部エコー、腹部CT撮影等の検索を行った

5).

臨床診断：潰瘍性口内炎の疑い

処置ならびに経過：表1に示すごとく、上記臨床診断のもとに同年6月■日、局麻下に生検を行ったところ、

写真 6 入院時口腔内写真（頬側面）

写真 8 病理組織写真（H-E 染色，×100倍）

写真 7 入院時口腔内写真（口蓋面）

写真 9 病理組織写真（H-E 染色，×400倍）

写真 10 ⁶⁰Co 1,200 rad 照射時の口腔内写真

がいずれの検索にも異常所見は認めず、臨床病期分類は IE_a と判定した。同年 8 月 日より ⁶⁰Co 1 回 200 rad の照射を開始し、再度局麻下に生検を行った。粘膜固有層にリンパ球およびやや大型の単核細胞の浸潤を認め、細胞密度の高い部位では、圧挫され細胞像が判然としないう結果であった（写真 8，9）。生検後の抗生剤の投与によって、頬部腫脹は著明に改善し、口蓋側病変もやや平坦化した。しかし、頬側病変部は徐々に壊死範囲が広がり、⁶⁰Co 1,200 rad 照射時には大部分が壊死脱落し、顎骨が露出した（写真 10）。6,000 rad 照射後も口腔内に著変は認めず、副作用としての口内炎が著明となったため、放射線療法は中止した。口内炎の消退をまち 10 月 15 日、ACOP 療法を施行した（図 1）。約 1 週間後より熱型が不安定となり、赤血球数・白血球数の低下を認めた。約 2 週間後には、排尿障害、大腿部痛、腰痛、麻痺

Adriamycin (40 mg/m ²)	↓
Cyclophosphamide (500 mg/m ²)	↓
Vincristine (1.4 mg/m ²)	↓
Prednisolone (20 mg/m ²)	↓↓↓↓↓↓↓
	1 8 15 day

図 1 Chemotherapy (ACOP)

表 1 処置および経過

6/■ 初診	7/■ 生検	7/ 生検 (某院)	7/■ 再来	7/■ 入院	8/■ 生検	9/■	10/■	11/■	11/■	12/■ 第三内科 転科	■ 不帰
Scanning: n-p 骨髓穿刺: n-p						←熱発→ 排尿障害 大腿部痛 腰痛 兎眼 精神状態不安定			←熱発→		
						60Co 6,000 rad			ACOP		
ESR	11				13	17	16	23	21	20	
WBC	5,500				5,500	3,500	3,400	800	4,700	2,800	1,300
RBC	441				475	389	384	359	362	352	332
Hb	13.5				14.8	12.2	11.6	10.6	10.9	10.8	9.3
BUN	15				12	13	24	19	21	24	
T.Pro.	6.7				7.0	6.7	6.2	5.9	6.2	5.8	
GOT	20				27	26	68	42	55	47	
GPT	21				31	28	126	83	74	37	
LDH	260				320	310	644	390	501	686

写真 11 化学療法施行1か月後のオルソパントモグラム

写真 12 化学療法施行1か月後の顔面正中X線写真

考 察

性兎眼も出現し、精神状態も不安定となった。これらの症状は一時改善傾向を示したが、化学療法施行1か月後再度熱型の変動を認めた。オルソパントモグラム、顔面正中X線写真で右上顎骨に腐骨の形成を認めた（写真11, 12）。また赤血球数・白血球数は著明に減少し、時折血圧の下降をも認めた。同時期の腹部エコー、腹部CT上は異常所見は認めなかったが、骨髓穿刺の結果、細胞成分がかなり希薄であり、一部に変性細胞を認めた。悪性リンパ腫の全身発症を疑い、同年12月日本第三内科に転科したが、3日後DICを併発し不帰となった。

悪性リンパ腫は免疫組織の腫瘍であり、ホジキン病と非ホジキンリンパ腫に大別され、本邦では後者が大多数を占めている^{1,2)}。悪性リンパ腫の発生部位を決定することが困難な症例も少なくないが、臨床的な初発部位や主病変部から、リンパ節以外の臓器や組織が原発と考え

られるものは節外性リンパ腫として扱われている。節外性リンパ腫のなかには、ワルダイエル輪や回腸などのように生理的に大量のリンパ組織をもつ組織に発生した悪性リンパ腫や、反応性にリンパ組織ができやすい臓器に発生した悪性リンパ腫などが含まれる^{3,4)}。悪性リンパ腫の発生部位は身体各部に及ぶが、頭頸部領域はその好発部位といわれている。しかし、大多数は頸部リンパ節やワルダイエル輪に発生し口腔領域に発生するものはまれとされている¹⁻³⁾。毛利ら⁴⁾は、850例の非ホジキンリンパ腫中口腔に発生したものは6例とし、重松ら⁵⁾は332例中10例、Freemanら³⁾は節外性リンパ腫1,476例中101例と報告している。口腔領域における発生部位には、顎骨、舌、頬粘膜、口唇、歯肉などの報告例があるが、歯肉発生例が比較的多いといわれている⁶⁻¹⁴⁾。本症例も右上顎歯肉部に発生した症例であった。歯肉歯槽部に存在する悪性リンパ腫について、その発生由来を決定することは必ずしも容易ではないが、本症例においては、初診時に顎骨の吸収はみられず、頸部リンパ節の腫脹も認めなかったことから、歯肉組織から発生した節外性リンパ腫と判定した。歯肉は生理的にリンパ組織は存在していない部位であるが、炎症などに際してはリンパ組織を認めることから、発生由来となりうるものと考えられる。

悪性リンパ腫の組織学的分類法としては、臨床的予後と比較的よく相関し、細胞形態から見て分類しやすい、Rappaport分類¹⁵⁾が広く普及している。最近では、本邦の悪性リンパ腫にふさわしい分類法としてLSG分類¹⁶⁾が提唱され、臨床病理学的解析からはWF分類¹⁷⁾が提唱されており、臨床とよく一致するといわれている¹⁸⁾。本症例はdiffuse, mixed cell typeに属し、予後はWF分類ではintermediateとされ、Rappaport分類、LSG分類では、unfavorable histologiesと判定した。一方、臨床の場合においては、治療法の選択と予後の推定に重要な、病期分類が不可欠とされている。頭頸部領域の非ホジキンリンパ腫にはホジキン病の病期分類として広く用いられているAnn Arbor分類を準用した病期分類¹⁹⁾がよく用いられている。病期の決定には、問診、視診、触診、X線写真に加えて、シンチグラム、リンパ管造影、CTスキャン、エコーグラム、骨髄穿刺等の種々の検査が必要とされる^{3,5,9,20)}。本症例においても、病理組織学的診断が悪性リンパ腫とついた時点で、本院第三内科、放射線科へ対診し、これらの検査を施行し、clinical stage IEaと判定し、合同で治療方針を設定した。われわれは、clinical stage Iにおいても、本疾患は全身疾患としての対処が必須であると考えている。

顎・口腔領域での悪性リンパ腫の臨床症状としては、腫脹、疼痛、知覚異常、鼻閉、潰瘍形成、歯牙の動揺、開口障害などがあげられる⁶⁻¹⁴⁾。なかでも、無痛性腫脹がほとんど全例に出現し、初発症状であることが多いと

されている^{6,14)}。しかし、今回の症例においては疼痛、潰瘍形成を主訴とし腫脹は認めず、そのため臨床診断に苦慮し、治療開始時期が遅れたことを反省している。また、全身症状としては、発熱、夜間盗汗、体重減少、頭痛、倦怠感、食欲不振、皮膚搔痒感などが報告されている²¹⁾。今回の症例では、これらの症状が化学療法施行後約1か月経過して出現したため、病期の進行を疑い本院第三内科に転科した。

本疾患の治療法としては、主として放射線療法と化学療法が行われており、外科療法は節外性リンパ腫症例の一部に報告がみられる^{6,22-24)}。一般に悪性リンパ腫は放射線に対する感受性が良好であり、頭頸部領域の非ホジキンリンパ腫はstage I、IIが大部分を占めるため、放射線治療が有効とされている。照射線量については、重松ら⁵⁾は3,500~5,000 rad、池田²⁵⁾は4,000~6,500 radの照射が必要と述べている。また、重松ら⁵⁾は腫瘍径の増大に伴って放射線治療による腫瘍制御率は低下するが、直径9 cm以上のBalky Tumorでも63%制御したと報告している。しかし、頭頸部領域の悪性リンパ腫は、放射線治療が有効であるにもかかわらず、単独治療では50%の症例に再燃が認められ、そのほとんどが照射野以外の部位であったとする報告もある^{23,26)}。この点から、化学療法の併用が必須であると考ええる。今回の症例では、⁶⁰Co 6,000 rad照射後も制御できず、ACOP療法²⁷⁾を施行した。Adriamycinは単剤でも45%の効果率の報告²⁸⁾が見られるが、Adriamycinを含む多剤併用療法の方がより高い完全寛解率が得られるものとされている^{29,30)}。副作用に関しては、骨髄抑制が高頻度に発現するが可逆的であり、重篤なものは少ない。しかし、今回の症例では、神経障害、排尿障害、心房細動の出現、腰痛、大腿部痛の出現等を認めた。これらの症状は、悪性リンパ腫の進行が原因とするよりも、再度のシンチグラム、腹部CT、腹部エコーに異常のなかったことから、ACOP療法による副作用であったと考えられた。

また、坂野²⁰⁾、Farrarisら³¹⁾はLDH値の上昇に比例して予後不良となると報告している。今回の症例では、放射線療法終了後より、LDH値の変動を認め、11月末には686単位との上昇を認めた。このLDH値の上昇と病期の進行には関連があるものと考えられた。

一般に節外性リンパ腫の予後は、リンパ節原発のものより良好とされている^{4,5)}が、高橋ら³²⁾は、口腔に初発した悪性リンパ腫の5年生存率は17%であり、節外性リンパ腫ではあるが予後不良と述べている。悪性リンパ腫は、近年治療成績の向上した疾患の1つとされているが、われわれは不帰の転帰をたどった1症例を経験した。本疾患は早期発見、早期治療が重要とされており、治療開始時期が遅れたことを深く反省している。

結 語

今回われわれは、上顎歯肉部に発生した悪性リンパ腫の1症例を経験したので、若干の考察を加え報告した。

本報告の要旨は、第31回日本口腔外科学会総会（昭和61年9月、於久留米）にて報告した。なお、本症例に対し、ご協力を賜った第三内科、放射線科、中央検査病理部に心から謝意を申し述べる。

引 用 文 献

- 1) 坂野輝夫：本邦臨床統計集—診療に必須の情報・数値—Non-Hodgkin リンパ腫。日臨床 41: 736-752 1983.
- 2) 石川梧朗監修：口腔病理学Ⅱ。第2刷，永末書店，京都，1984，665-666頁。
- 3) Freeman, C., Berg, J.W., et al.: Occurrence and prognosis of extranodal lymphoma. Cancer 29: 252-260 1972.
- 4) 毛利 昇，島峰徹朗：節外性リンパ腫。日臨床 41: 2569-2577 1983.
- 5) 重松 康，真崎規江，他：non-Hodgkin リンパ腫の臨床病期分類—治療からみた病期設定の問題点，放射線治療の立場から。日臨床 41: 2530-2537 1983.
- 6) 作田正義，佐藤光信，他：口腔領域に発生した悪性リンパ腫の臨床的および病理組織学的研究。日口外誌 24: 384-395 1978.
- 7) 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臨床的病理組織学的検索。口科誌 31: 187-199 1982.
- 8) 椎木一雄，斎藤武郎：歯肉粘膜に多発した悪性リンパ腫の1例。日口外誌 30: 513-520 1984.
- 9) 古賀正章，後藤昌昭，他：顎・口腔領域に初発症状を呈した悪性リンパ腫の2例。日口外誌 30: 1601-1609 1984.
- 10) 五反田盛孝，杉原一正，他：顎・口腔領域に発生した悪性リンパ腫の4例。日口外誌 31: 667-674 1985.
- 11) 中川 徹，桐田忠昭，他：上唇部に発生した悪性リンパ腫の1例。日口外誌 32: 1278-1282 1986.
- 12) 黒川英雄，児玉高広，他：上顎歯肉に発現した悪性リンパ腫の1例。日口外誌 32: 1299-1305 1986.
- 13) 長富正博，佐野和生，他：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。日口外誌 32: 1493-1497 1986.
- 14) 南雲めぐみ，伏島昇一，他：口腔領域に生じた悪性リンパ腫13症例の臨床ならびに病理組織学的検討。口科誌 36: 289-299 1987.
- 15) Rappaport, H.: Tumor of the hematopoietic system. In: Atlas of tumor pathology, Sect III. AFIP Washington D.C., 1966, p 91-97.
- 16) 須知泰山，若狭治毅，他：非ホジキンリンパ腫病理組織診断の問題点—新分類の提案。最新医学 34: 2049-2062 1979.
- 17) The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 49: 2112-2135 1982.
- 18) 渋谷 均，神山隆一，他：非ホジキンリンパ腫の治療における三病理分類 (Rappaport, LSG, WF) の比較。癌の臨床 31: 1757-1761 1985.
- 19) Carbone, P.P., Kaplan, H.S., et al.: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 31: 1860-1861 1971.
- 20) 坂野輝夫：ノン・ホジキン・リンパ腫（5）治療法とその成績。臨床科学 20: 961-970 1984.
- 21) 倉石安庸，青山辰夫，他：病期診断の実際。臨放 30: 1213-1225 1985.
- 22) 宮本忠昭，室橋郁雄，他：悪性リンパ腫に対する放射線治療の役割。癌の臨床 31: 1643-1659 1985.
- 23) 犬山征夫，堀内正敏：頭頸科領域。内科 MO-OK 17: 130-139 1982.
- 24) Tillman H.H.: Malignant lymphoma involving the oral cavity and surrounding structures. Oral Surg 19: 60-72 1965.
- 25) 池田道雄：悪性リンパ腫の放射線治療。日臨床 32: 1237-1243 1974.
- 26) 尾崎雅征，岩西利幸，他：顎下部の非ホジキンリンパ腫の3例。日口外誌 30: 176-184 1984.
- 27) 中村 忍，吉田 喬，他：非ホジキンリンパ腫の臨床的研究—金沢大学・久留米大学の共同研究の成績。癌と化学療法 13: 3440-3446 1986.
- 28) 小川一誠，稲垣治郎，他：化学療法。臨放 30: 1317-1332 1985.
- 29) Mckelvey, E.M., Gottlieb, J.A., et al.: Hydroxydaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma, Cancer 38: 1484-1493 1976.
- 30) 佐々木安津子，横松泰夫，他：非ホジキンリンパ腫に対する Vincristin, Endoxan, Prednisolon および Adriamycin 併用療法の治療成績について。癌と化学療法 13: 65-69 1986.
- 31) Farraris, A.M., Giuntini, P., et al.: Serum lactate dehydrogenase as a prognostic tool for non-Hodgkin's lymphomas. Blood 54: 928-932 1979.
- 32) 高橋 弘，手塚文明：口腔および Waldeyer 輪の非ホジキン悪性リンパ腫—生検における臨床病理学的検討。癌の臨床 29: 1628-1633 1983.