耳下腺部悪性リンパ腫の1例

大野晶一郎・池村邦男・中村昭一
藤原利彦・大矢亮一・桃田克明

A case of malignant lymphoma in the parotid gland

Shoichiro OHNO・Kunio IKEMURA・Shouichi NAKAMURA
Tosihiko FUJIWARA・Ryouichi OHYA・Katsuaki KABATA

Abstract: A case of malignant lymphoma in the parotid gland is reported. The patient was a 70-year-old female, and the excised tumor was histologically diagnosed as malignant lymphoma, follicular (and diffuse), large cell type according to L.S.G. classification. Immunoperoxidase staining (ABC method) revealed that OKT 4 positive cells were dominant (OKT 4/8=2.4). The clinical stage was stage I according to Ann Arbor classification. The patient was treated with radiotherapy (total dose 5,040 cGy) and then with chemotherapy (CHOP). During the follow-up period of 7 months she remained uneventful.

Frequency and histological type of malignant lymphoma in the parotid gland, and prognosis of this disease are discussed under the review of literature. It is not clear whether this tumor originated from the parotid gland or the lymph node in the parotid gland.

Key words: malignant lymphoma, parotid gland, follicular large cell type

緒 言

悪性リンパ腫はリンパ組織由来の腫瘍であり、頭頸部領域では頸部リンパ節およびワルダイエル輪に発生する頻度が高いとされている。今回わたしたちは発現部位がまれと思われる耳下腺部の悪性リンパ腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：70歳 女性
初 診：昭和61年9月 日
主 訴：左耳下腺咬筋部の腫脹。
既往歴：特記事項なし。

産業医科大学歯科口腔外科
(主任：池村邦男助教授)

Department of Dentistry and Oral Surgery, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health (Chief: Associate Prof. Kunio Ikemura)

受付日：昭和63年3月11日

写真1 初診時の顔貌

家族歴：特記事項なし。

現病歴：初診の4～5年前、左耳介下部に腫瘍を自覚した。症状がないため放置していたところ、腫瘍は次第に大きくなり、近医の外科を受診し投薬を受けたが改善傾向なく、当科を紹介された。

現 症：体格は中等度、栄養状態は普通、全身的に特記すべき所見は認めなかった。局所所見として左耳介下部から下顎角部にかけての腫瘍のため、顔貌は非対称を呈していた(写真1)。腫瘍は大きさ4×4cm、境界比較

写真 2 超音波写真

写真 3 耳下腺造影写真

写真 4 CT 写真

的明瞭な類円形、硬さは弾性硬で可動性を有し、波動は認められなかった。圧痛、自発痛はなく、顔面神経麻痺も認められなかった。口腔内所見では特記すべき所見はなかった。

超音波検査では病変部は境界明瞭な類円形で、内部は hypoechoic、底面 echo は軽度増強されていた（写真 2）。耳下腺造影検査では導管の圧排像や造影剤漏出などの所見は認められなかった（写真 3）。耳下腺造影

表 1 入院時末梢血液検査成績

WBC	6,200/mm ³	T.P	6.9 g/dl
Seg	54%	ALB	3.9 g/dl
Stab	1%	LDH	179 IU/l
Eos	4%	GOT	16 IU/l
Baso	2%	GPT	12 IU/l
Lympho	30%	ALP	8.6 K.A.
Mono	9%	CRP (-)	
RBC	437 f/mm ³	ESR	20 mm/hr
Hgb	13.7 g/dl		
Ht	41.2%		
Plt	29.8万/mm ³

写真 5 摘出物の断面写真

後に行った CT 検査では左耳下腺に造影剤が点状に残存し、その前方に直径 2～3 cm、境界明瞭な楕円形、充実性の mass を認めた（写真 4）。入院時の末梢血液検査成績では LDH が軽度上昇している以外異常所見は認めなかった（表 1）。

臨床診断：左耳下腺腫瘍。

経過：昭和61年11月■日全麻下にて腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は耳下腺浅部、前方に位置し被膜を有していた。周囲組織との癒着はなく剝離摘出は比較的容易であった。顔面神経を確認しながら腫瘍に一部耳下腺を含めて切除した。摘出物は大きさ 2.7×3.2 cm、表面は暗赤褐色を呈し、弾性硬、内部は充実性で乳白色を呈していた（写真 5）。

摘出物の組織学的検査ではリンパ球がびまん性に増殖している部分とやや不明瞭に濾胞様増殖を示す部分を認め（写真 6）、強拡大像では大型の異型リンパ球がびまん性に増殖し、楕円形の核と明瞭な核質を持つリンパ細胞が認められた（写真 7）。病理組織診断は malignant lymphoma, follicular and diffuse, large cell type であった。

採取組織の一部を PLP 固定凍結切片とし、OKT 1、

写真 6 摘出物の病理組織写真 (H-E 染色, 弱拡大)

写真 7 同上 (H-E 染色, 強拡大)

4, 8 モノクローナル抗体を使用した酵素抗体法 (ABC 法) による免疫組織染色を行った。OKT 1 染色では濾胞間に多数の陽性細胞を認めた。OKT 4, 8 染色では OKT 4 陽性細胞が優勢を示していた (写真 8)。

本院放射線科ならびに一内科と術後の治療方針について検討し、放射線治療と化学療法の併用とした。術後24日目、昭和61年12月■日より放射線治療を開始した。照射野は頸部と鎖骨上窩、対向2門外照射とし、それぞれ Co 60 ガンマ線、1回 180 rad を週5回、総線量 5,040 rad を行った。昭和62年1月■日退院、その後本院第1内科に転科となり、放射線治療終了後4週間を経過した昭和62年2月■日より CHOP 療法を開始した。エンドキサン 500 mg 点滴静注、アクラシノン 20 mg 静注、オンコビン 1 mg 静注、ブレドニン 1日 120 mg 経口投与を4日間、以上を1クールとし、3週間ごとに1クール、total 6 クールを施行した。

化学療法終了後7か月経過した現在、局所再発の徴候はなく他部位での発症を示唆する所見も認められていない。

写真 8 摘出物の免疫組織染色写真 (酵素抗体法; ABC 法)

左 OKT 1 モノクローナル抗体使用
右上 OKT 4 モノクローナル抗体使用
右下 OKT 8 モノクローナル抗体使用

表 2 耳下腺に生じた本症の発生頻度報告例 (1981～1986)

報告者	報告年	症例数	頻度(%)
野 崎ら ⁸⁾	1981	耳下腺腫瘍81例中悪性リンパ腫2例	1.9
杉 本ら ⁹⁾	1981	耳下腺腫瘍83例中悪性リンパ腫3例	3.6
嶋 田ら ¹⁰⁾	1984	耳下腺腫瘍481例中悪性リンパ腫5例	1.0
Watkin ら ¹¹⁾	1984	耳下腺腫瘍334例中悪性リンパ腫17例	5.1
北 村ら ¹²⁾	1985	耳下腺腫瘍170例中悪性リンパ腫3例	1.8
金 子ら ¹³⁾	1986	耳下腺腫瘍608例中悪性リンパ腫9例	1.5

考 察

悪性リンパ腫は頭頸部領域に好発し、特に頸部リンパ節、ワルダイエル輪に高頻度に発生するといわれる¹²⁾。唾液腺に発生するものはまれで³⁻⁶⁾、Gleeson ら⁷⁾は唾液腺腫瘍2,340例中悪性リンパ腫40例 (1.7%) と報告している。耳下腺腫瘍の中での発生頻度は表2に示すように1.8～5.1%とぎわめて低いようである。大唾液腺の中では耳下腺に発生するものが多いようであり、堂原ら⁴⁾は唾液腺悪性リンパ腫124例中耳下腺99例 (81%) と報告している。

本症の病理組織学的分類には Rappaport 分類, Lukes-Collins 分類, Kiel 分類, Working Formulation などがあるが、わが国では悪性リンパ腫診断研究グループが Rappaport 分類を基礎にして LSG 分類を提唱してい

表 3 耳下腺部に発症した悪性リンパ腫の Rappaport 分類による組織型 (1980~1987)

	報告者	文 番 ら ⁸⁾	辻 本 ら ⁹⁾	Nichols ら ¹⁰⁾	Knowles ら ¹¹⁾	関川 ら ¹²⁾	Watkin ら ¹³⁾	自験例	計
	報告年	1980	1982	1982	1982	1984	1984		
Nodular Lymphomas									
Poorly Differentiated Lymphocytic,			1	2			3		6
Mixed lymphocytic and Histiocytic							1		1
Histiocytic								1	1
Diffuse Lymphomas									
Poorly Differentiated Lymphocytic					1	1	2		4
Mixed Lymphocytic and Histiocytic							1		1
Well Differentiated Lymphocytic							3		3
Histiocytic		1		1			4		6
Undifferentiated Burkitt				1					1

る。すなわち組織レベルでは濾胞性リンパ腫とびまん性リンパ腫に、細胞レベルでは大, 中, 小に分類し, さらに多形細胞, リンパ芽球, パーキット型を加えている。耳下腺に発症する本症の Rappaport 分類による組織型についてはわれわれが渉猟し得た1980年以降の報告を表3に示す。これによると, 耳下腺に発症した悪性リンパ腫26例のうち, Rappaport 分類による nodular, poorly differentiated lymphocytic (NPDL), diffuse, histiocytic (DH) がそれぞれ6例と最も多く, ついで diffuse, poorly differentiated lymphocytic (DPDL), diffuse, well differentiated lymphocytic (DWDL) の順に多かった。自験例は, Rappaport 分類では nodular, histiocytic であり, LSG 分類では follicular (and diffuse), large cell type であった。follicular and diffuse という分類は厳密には LSG 分類には該当しないが, 結節性リンパ腫はその経過中にびまん性に移行していく傾向があるため¹⁷⁾ 渡辺¹⁸⁾はこういう型を n & d として分類したり, 須知¹⁹⁾は結節性パターンのうち vague nodularity としている。自験例は LSG 分類の follicular type に分類した。

免疫組織学的検査としては今回モノクローナル抗体として OKT シリーズのうち OKT 1 (PanT を抗原とする), OKT 4 (helper T cell を抗原とする), OKT 8 (suppressor T cell を抗原とする) を用いた。非腫瘍性Tリンパ球の混在は宿主の抗腫瘍免疫機能を反映している可能性があり, 疾患の進行度, 宿主の抵抗性, 予後との相関などの点で何らかの指標となる可能性がある²⁰⁾。また helper T cell と suppressor T cell との比 T4/T8 比は, 濾胞性リンパ腫では 3~3.5 と正常反応性リンパ節と相似し, びまん性大細胞型では 1.6 と有意の差を示すとの報告がある²⁰⁾。自験例での

T4/T8 比は 2.4 であり, 濾胞性とびまん性の中間型と思われた。

本症の治療は一般に stage I では外科, 放射線, 化学療法の2~3者の併用が, stage II では放射線療法, 化学療法あるいはその併用療法が, stage III, IV では化学療法が主体となっている²¹⁾。放射線療法は4,000 rad (1回150~200 rad, 週5回の割合) 前後が標準的な線量で, これによって局所制御は90%以上期待されるといわれている²²⁾。一方化学療法に使用される薬剤にはアルキル化剤, 代謝拮抗剤, 抗腫瘍性高性物質, ステロイドホルモン, ビンカアルカロイドなどがあり, これらを併用した多剤併用療法が行われている²³⁾。自験例では悪性リンパ腫を示唆する所見は認められず, 病変の存在部位が耳下腺部であったため腫瘍摘出術を行った。術後ガリウムシンチグラフィを施行した結果, 他部位での集積はなく病期分類では stage I であった。また本症は限局性に緩徐に経過するものと急激に進展するものがあり²¹⁾, またその発生に関しても monocentric なものと multicentric なものの2説に分れ^{24,25)}, いまだ統一された見解がない。

悪性リンパ腫は nodal lymphoma と extranodal lymphoma に大別されるが, その原発部位を鑑別するのは困難とされている⁹⁾。自験例では手術所見において腫瘍は耳下腺浅葉に位置し, 被膜を有し, 周囲組織から比較的容易に剝離可能であったが, 組織学的に悪性リンパ腫中に導管もみられ, 腺組織から発生した腫瘍か, リンパ節の腫瘍が耳下腺へと拡大したものかは不明である。

耳下腺部に発生した悪性リンパ腫と鑑別する疾患としては, 多形性腺腫, 結核性リンパ節炎, 軟部好酸球肉芽腫, 膵原囊胞, Warthin 腫瘍, 悪性腫瘍, などが考えら

れる。しかし耳下腺は部位的に生検が困難であり、また本症の耳下腺部発生頻度がきわめて低いため、確定診断はやはり摘出後の病理組織学的診断に頼らねばならないと思われる。

耳下腺悪性リンパ腫の臨床所見は一般に耳下腺部腫脹で、痛みや顔面神経麻痺をきたす例は少ない³⁾。辻本ら³⁾は31例中3例に痛みを、1例に顔面神経麻痺があったと報告している。

non-Hodgkin 悪性リンパ腫の予後に関する因子として坂野ら³⁰⁾は、病期、初発部位、組織分類、年齢などをあげている。病期では stage I, II が予後良好で stage III, IV となるにしたがって予後不良となる。初発部位ではワルダイエル輪が予後良好であり次いで extra nodal が良好で、nodal は予後不良である。組織分類では、NPD, DWDL は予後良好、DH, DPDL は予後不良とされている。すなわち stage I (W: ワルダイエル輪) で生存期間の中央値は60か月以上、5年生存率81.4%と予後良好で、次いで stage I (N: nodular), I (E: extra nodal), II (W), であり予後不良のものとして stage II (N), III (E), III および IV などがあげられる。自験例では stage I であり比較的予後良好と思われるが、今後の経過観察が必要と思われる。

結 語

耳下腺に生じた悪性リンパ腫の1例を報告した。病理組織診断は、Rappaport 分類では nodular, histiocytic, LSG 分類では, follicular and diffuse, large cell type, 病期分類では stage I であり、浅耳下腺リンパ節原発か、耳下腺由来の腫瘍かは明らかでなかった。

稿を終えるにあたり、本症例の病理組織診断をしていただきました福岡大学医学部病理学教室、菊池昌弘教授に深謝致します。

本論文の要旨は第51回日本口腔外科学会九州地方部会(昭和62年9月5日 北九州市)において発表した。

引 用 文 献

- 1) 大矢亮一, 池村邦男, 他: 上顎歯槽歯肉部に原発し診断が困難であった悪性リンパ腫の1例. 日口外誌 32: 1452-1459 1986.
- 2) 坂野輝夫編: 悪性リンパ腫のすべて. 第1版, 南江堂, 東京, 1983, 49-83頁.
- 3) 辻本俊弥, 玉置弘光, 他: 耳下腺内リンパ節原発悪性リンパ腫一症例と文献の考察一. 日耳鼻 85: 128-131 1982.
- 4) 堂原清美, 川平清秀, 他: 舌下腺に発生した悪性リンパ腫の1例. 日口外誌 25: 161-164 1979.

- 5) 離波紘二, 佐々木なおみ: Malignancy 頭頸部悪性リンパ腫の病理学. JOHNS 1: 155-161 1985.
- 6) 玄香涼一, 早津良和, 他: 耳下腺部に原発した悪性リンパ腫の1例. 日口外誌 26: 426-430 1980.
- 7) Gleason, M.J., Bennett, M.H., et al.: Lymphomas of Salivary Glands. Cancer 58: 699-704 1986.
- 8) 野崎秋一, 三吉康郎, 他: 大唾液腺腫瘍の臨床統計的観察. 耳鼻臨床 74: 1044-1053 1981.
- 9) 杉本嘉朗, 平川勝洋: 耳下腺腫瘍の統計的観察—当教室過去13年間の集計—. 耳鼻臨床 74: 2096-2103 1981.
- 10) 嶋田文之: 唾液腺腫瘍の種類. 図説臨床耳鼻咽喉科講座 頭頸部腫瘍 奇形. メジカルビュー社, 1984, 144-145頁.
- 11) Watkin, G.T., MacLennan, K.A., et al.: Lymphomas presenting as lump in the parotid region. Br. J. Surg 71: 701-702 1984.
- 12) 北村 武: 耳下腺腫瘍の診断と治療. 耳鼻臨床 78: 221-241 1985.
- 13) 金子敏郎, 村崎勝武: 唾液腺悪性腫瘍. JOHNS 2: 403-408 1986.
- 14) Nichols, R.D., Rebeck, J.W., et al.: Lymphoma And The Parotid Gland. Laryngoscope 92: 365-369 1982.
- 15) Knowles, D.M., Halper, J.P., et al.: The Immunologic Characterization of 40 Extracapsular Lymphoid Infiltrates. Cancer 49: 2321-2335 1982.
- 16) 関川和男, 桃野秀樹, 他: 最近8年間の非ホジキン悪性リンパ腫 (NHL) 14例について. 東北歯誌 3: 25-31 1984.
- 17) Rappaport, H., Winter, W.J., et al.: Follicular lymphoma: A re-evaluation of its positions in scheme of malignant lymphoma based on survey of 253 cases. Cancer 9: 792-821 1956.
- 18) 渡辺 昌: 日本人の悪性リンパ腫. 日本臨床 38: 2774-2787 1980.
- 19) 須知素山, 熊谷みどり: T, B リンパ腫の形態学的特徴と鑑別. 日本臨床 41: 101-105 1983.
- 20) 三方淳男, 鈴木 裕: 悪性リンパ腫における間質反応の意義—免疫組織化学的解析—. 臨床免疫 19: 176-182 1987.
- 21) 堂原清美, 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研究. 口科誌 31: 187-199 1982.
- 22) 川端一嘉, 金田浩一, 他: non-Hodgkin リンパ腫. 日本臨床 42: 462-466 1984.
- 23) 小林秀幸, 藤原利彦, 他: 頸部リンパ節に発現をみた悪性リンパ腫 (濾胞性リンパ腫) の1例. 口科誌 35: 697-701 1986.
- 24) 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.

- 25) 戸塚靖則, 富田喜内: 顎口腔領域に生じた悪性リンパ腫の14症例について. 日口外誌 25: 631-

643 1979.

- 26) 坂野輝夫: わが国における Non-Hodgkin リンパ腫の臨床の現況と問題点. 内科 48: 35-41 1981.
-