上顎洞の腫瘍形成を初期病変とした小児急性リンパ性白血病の1例

阿部 廣幸・荻野 経子・丸岡 靖史・安藤 智博
古畑 英子・横尾恵美子・三宮 慶邦・扇内 秀樹

A case of tumor in the maxillary sinus preceding diagnosis of childhood acute lymphocytic leukemia

Hiroyuki ABE・Tsuneko OGINO・Yasushi MARUOKA・Tomohiro ANDO
Eiko FURUHATA・Emiko YOKOO・Yoshikuni SANGU・Hideki OGIUCHI

Abstract: This occurred in the right maxillary sinus of a 3-year-old girl. The child came to our clinic with the chief complaint of swelling of the right maxilla. Intraoral examination revealed a swelling of the buccal and palatal gingiva at the right EDC region. Radiographic film showed the abnormal features of diffuse cloudiness of the right maxillary sinus including displacement of a permanent canine tooth bud. The clinical diagnosis was odontogenic tumor. The tumor was resected under general anesthesia.

The histopathological features of the specimens showed malignant lymphoma. We finally diagnosed T-cell acute lymphocytic leukemia with tumor formation. After the operation, antileukemic chemotherapy was undertaken in pediatrics. At follow up, 2 years 7 months post-operatively, she had no sign of recurrence.

Key words: acute lymphocytic leukemia (急性リンパ性白血病), maxillary sinus (上顎洞), tumor formation (腫瘍形成)

緒 言 症 例

小児における急性リンパ性白血病の発症は頻度が高く、時には腫瘍を形成することもある。これが腫瘍形成性の白血病で腫瘍の形成される部位は、縦隔、心臓、胸膜、食道、胃、小腸、肝、脾、膵、骨、眼窩、唾液腺、などに多い¹⁾。一方、小児の悪性リンパ腫は、成人のものと比較して臨床的に進展が早く、白血化しやすいといわれている²⁾。今回われわれは、確定診断に苦慮し、初期病変として上顎洞に腫瘍形成を認め、悪性リンパ腫が白血化した3歳児の急性リンパ性白血病の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

患 者: 3歳10か月 女児。
初 診: 昭和62年9月■日。
主 訴: 右側上顎乳臼歯部の腫脹。
家族歴: 父親は38歳時脳内出血で死亡、兄は小児喘息、その他特記すべき事項なし。
既往歴: 出生時、体重 3,660 g で自然分娩であった。その他特記すべき事項なし。
現病歴: 昭和62年8月頃より右側頬部腫脹と流涙を認めたので、近眼科医受診するも異常なしとのことで放置していたが同部の腫脹が軽減しないため、9月■日当院耳鼻科受診し、抗生剤、消炎剤処方されるも同部腫脹が消退せず、X線検査により歯源性腫瘍が疑われたため、9月■日当科を紹介された。翌日より37°C台の発熱がつづき、9月■日緊急入院となった。

東京女子医科大学口腔外科学教室
(主任: 扇内秀樹教授)

The Department of Maxillofacial Surgery, Tokyo Women's Medical College (Chief: Prof. Hideki Ogiuchi)

受付日: 平成2年9月20日

現 症

全身所見：入院時、体格中等度（身長103 cm、体重15 kg）、体温37°C、栄養状態は良好であったが眼瞼結膜に軽度の貧血が認められた。

局所所見：顔貌は左右非対称性で、右側頬部がび慢性に腫脹し右側頸部には大豆大の顎下リンパ節1個を触知した。口腔内所見では、EDC部の頬側および口蓋側歯肉まで及んだ境界明瞭な腫脹が認められ、硬度は骨様硬であり、圧痛を認めたが自発痛はなかった。歯の動揺はなく、腫脹部の歯肉色も正常であった（写真1、2）。

X線所見：オルソパントモグラム、ウォーターズ法では右側上顎洞に 3 | と思われる歯胚を含んだX線不透過像を E | から鼻前庭にかけて認めた。CT スキャンでは右側上顎洞に充満した軟組織塊を認め、上顎洞の後壁は部分的に吸収されていた（写真3～5）。上腕骨 X 線所見では骨幹部の上部外側に骨膜反応、骨融解像を認めた（写真6）。Tc および Ga シンチでも右側上顎骨と左側上腕骨に取り込みがみられた（写真7）。

臨床検査所見：入院時、末梢血の赤血球数 $397 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、白血球数 $4,300 / \text{mm}^3$ 、リンパ球が90.5%であったが芽球は認められなかった。小児科転科時の血液検査では末梢血の赤血球数 $310 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、白血球数 $1,500 / \text{mm}^3$ でリンパ球が99.0%、骨髓穿刺では芽球が68.4%で（表1）、弱好塩基性の細胞質に乏しい比較的小型の芽球を認めた（写真8）。臨床化学検査では GOT, GPT,

写真2 口腔内写真
上：頬側、下：口蓋側を示す。

写真3 オルソパントモX線写真

写真1 初診時顔貌

写真4 ウォーターズ法X線写真

表 1 臨床検査所見

	(口腔外科入院時)	(小児科転科時)	(小児科退院時)
末梢血液検査			
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	397	310	244
血色素量 (g/dl)	11.6	9.2	7.7
ヘマトクリット値 (%)	34.2	27.7	23.8
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	16.9	7.5	13.3
網状赤血球数 (%)	15	1	3
白血球数 (×10 ³ /mm ³)	4.3	1.5	4.1
百分率 (%)			
Seg	8.5	0.5	21.0
Mono	1.0	0.5	12.0
Lymph	90.5	99.0	65.0
Blast	0	0	+
Myel	0	0	+
骨髓穿刺検査			
有核細胞数 (×10 ³ /mm ³)		67	48.5
百分率 (%)			
Blast		68.4	0.2
Lymph		29.0	15.6
Promyel		1.0	15.6
臨床化学検査			
T.P (g/dl)	7.4	6.5	6.2
Alb (g/dl)	4.3	3.7	3.9
BUN (mg/dl)	12.4	18.0	5.2
Creat (mg/dl)	0.5	0.5	0.4
U-A (mg/dl)	3.0	6.3	2.4
Ca (mg/dl)	9.7	8.6	9.1
GOT (KU)	25	101	30
GPT (KU)	8	82	42
LDH (mU/ml)	76	346	231
Al-Pase (IU)	335	218	389
T-Bil (mg/dl)	0.5	0.4	0.3

LDH の上昇を認めた。骨髓液染色体分析では高2倍体がみられ、その核型は50~56 (54), XX, +4, +5, +6, +12, +13, +14, +15, +17, +22などであり、細胞ごとに少しずつ異なる核型を示していた。

細胞表面マーカーの検査では、T細胞関連抗原は CD 1 (L 6) : 1%, CD 2 (Leu 5) : 55.1%, CD 3 (Leu 4) : 54.5%, CD 4 (L 3) : 30.0%, CD 5 (L 1) : 69.2%, CD 7 (Leu 9) : 59.6%, CD 8 (L 2) : 20.5%, common-ALL 関連抗原は CD 10 (J 5) : 12.3%, B細胞関連抗原は CD 19 (B 4) : 33.1%であった (表2)。以上より最終的にT細胞型急性リンパ性白血病 (FAB 分類では L 1-type, T-cell ALL) と診断され

た。

処置および経過：昭和62年9月■日入院後の術前生検で病理診断が確定されないまま歯源性腫瘍の疑いで9月■日全麻下に右側上顎洞腫瘍摘出術を施行した。術中所見として EDC の根尖相当部すなわち上顎洞前下壁部に骨はなく軟骨様黄白色の腫瘍が存在し、洞内は蜜柑の鞘状形態の腫瘍で満たされており、その中に 3 とされる歯胚が含有していた。腫瘍は下鼻甲介から中鼻甲介まで浸潤増殖していた。摘出物標本では腫瘍細胞は円形または橢円形であり、核は複雑なくびれやねじれを示す特徴を認め、病理学的診断では悪性リンパ腫であった (写真9)。

写真 5 CT 像（入院時）

写真 7 シンチ像

上：^{99m}Tc シンチ，下：⁶⁷Ga シンチ像を示す.

写真 6 左側上腕骨X線写真
骨幹部に骨融解像を認める（矢印）

写真 8 骨髓穿刺像（May-Giemsa 染色，×400）

表 2 細胞表面マーカー検査

T-cell 関連抗原	
CD 1 (L 6)	: 1.0%
CD 2 (Leu 5)	: 55.1%
CD 3 (Leu 4)	: 54.5%
CD 4 (L 3)	: 30.0%
CD 5 (L 1)	: 69.2%
CD 7 (Leu 9)	: 59.6%
CD 8 (L 2)	: 20.5%
common-All 関連抗原	
CD 10 (J 5)	: 12.3%
B-cell 関連抗原	
CD 19 (B 4)	: 33.1%

写真 9 摘出物病理組織像（H-E 染色，×100）

写真 10 CT 像 (退院時)

術後より 38°C 台の発熱と肝脾腫を認めた。小児科に対診を依頼したところ、白血化が疑われたため、化学療法のため 10 月 11 日 (術後 20 日) 小児科へ転科となった。小児科転科の翌日より、TCCSG (Tokyo Children's Cancer Study Group) 方式のプロトコールに基づいて BHAC, VP 16, Pred. L-Asp, VCR, 6 MP+MTX の多剤併用化学療法が施行された。さらに中枢神経系浸潤予防のため頭部照射 (20 Gy) も併用された。その結果脾腫や骨髄穿刺芽球の改善がみられ、12 月 11 日退院となった。初診時より 2 年 7 か月経過後の現在も寛解をつづけており、6 MP+MTX による維持療法も施行されている。また右側上顎洞の腫瘍はほとんど消失している (写真 10)。

考 察

白血病は造血器が原発の腫瘍性疾患であり、通常、病的白血球幼若細胞が異常に増加する。さらに臨床経過によって急性と慢性に区別され、小児では急性白血病がほとんどで 95~98% を占めている³⁾。白血病はまた細胞の特徴により骨髄性、リンパ性、単球性、分類不能性に分けられる。急性白血病では末梢血と骨髄中に存在する芽球がリンパ球系か、骨髄球系かによって急性リンパ性白血病 (略称 ALL) と急性骨髄性白血病 (略称 AML) とに分類される。この病型分類が適切な化学療法の決定や予後を予測する上できわめて重要である。通常白血病細胞は全身に分散して、いずれの組織にも浸潤するが、時には腫瘍を形成することもある。腫瘍形成を伴った白血病の報告は 1898 年 Eichhost⁴⁾ が最初であり、本邦では 1954 年赤崎⁵⁾ が報告して以来、かなりの報告例がみられる。栗田⁶⁾ によれば、最近特に腫瘍形成性白血病は増加傾向にあり、腫瘍の大きさは米粒大から存在し、その形成部位は縦隔、皮膚、骨、睾丸、乳房、腎、卵巣、眼窩、骨髄、脳、心臓、腸、胃、脾、胸膜、肺、腹膜、唾液腺などに多いと報告されている。布施⁷⁾ によると、本

邦における腫瘍形成性白血病の統計では、骨、骨髄が最多で縦隔、胸腺、皮膚、胃、腸、腎の順である。また渡辺⁸⁾ によると、骨における腫瘍形成好発部位は眼窩、側頭骨、頭頂骨、胸骨、脊骨、骨盤、四肢骨であったとされている。上顎洞に腫瘍を形成した例は、われわれが文献を渉猟した限りでは、庄司⁹⁾ の急性骨髄性白血病に先行して上顎洞に発生した 41 歳男性の腫瘍形成例と、戸松¹⁰⁾ の急性骨髄性白血病で上顎洞に発生した 5 歳 3 か月の男児の腫瘍形成例の 2 例に過ぎない。

一方、伊勢²⁾ によると、小児の悪性リンパ腫では頸部や口蓋扁桃の発現が最も多く、成人のものと比較して白血化しやすいという。なかでもリンパ肉腫の 90% に白血化を認めたと報告している。しかし、悪性リンパ腫の白血化と急性リンパ性白血病を区別することは困難とする報告者¹¹⁾ もいる。また節外性リンパ腫の原発臓器別頻度では Waldeyer 輪・鼻腔・副鼻腔の部位に多く全体の 52% を占め、他に消化管・皮膚・眼窩・甲状腺・喉頭・歯肉などに発生するといわれている¹²⁾。自験例では初期病変として上顎洞に腫瘍の形成を認め、悪性リンパ腫が白血化した 3 歳児の急性リンパ性白血病の 1 例であった。上顎洞に腫瘍を認めたことはまれのようである。

腫瘍の発生機序については、白血病細胞自体の性状あるいは宿主側の要因など諸因子が関与し、腫瘍形成される臓器は白血病細胞と親和性を有するのではないかと考えられている¹⁾ が、現在なおあきらかではない。長尾¹³⁾ によると、腫瘍形成時期は発病時、寛解導入時、寛解時、再発時の 4 期があるが、中でも発病時に形成されるのが圧倒的に多いといわれている。発病時に形成されるものにもまた 2 つあり、まず腫瘍形成で初発し、経過中に白血化する場合と、腫瘍形成と白血化とが同時に認められる場合があるという。しかし清水¹⁴⁾ によると、腫瘍形成が先行したと考えられる明らかな症例はなく、発熱、貧血、出血などの白血病症状が現れて、その経過中のある時期に腫瘍形成が発現するのが一般的であるとしている。近年は寛解期中に腫瘍形成が認められたとする報告が多いようである。庄司⁹⁾ の報告例でもみられるように、白血病に先行して腫瘍形成が生じた場合は、診断が困難な場合が多い。それは腫瘍出現時に受診した場合、骨髄穿刺液中の芽球増加を確認するなどの詳細な血液検査が行われることがないので、的確に白血病の発症をとらえることは困難なためである。

Brugo¹⁵⁾ によると、最初は小腸に腫瘍形成が認められ、末梢血や骨髄の検査では全く異常所見が認められなかったものが約 3 年後に急性骨髄性白血病化した症例を報告している。臨床的に腫瘍形成性白血病と診断される例は、全白血病の数パーセントにすぎないが、剖検により死後、詳細に検索すればかなりの割合で見い出されるといわれている¹³⁾。今回、自験例で初診時、末梢血の白血球百分率でリンパ球の増加を認めたものの他に特別な

異常所見がないため、悪性腫瘍を疑わなかった。また術前の生検では「リンパ球と考えられる単核細胞浸潤と edematous 組織を認める」との結果のみで、悪性リンパ腫の診断はつかなかった。したがって確定診断を得られないまま歯肉性腫瘍の疑いで手術を施行した。摘出物標本から病理診断は悪性リンパ腫であった。術後より発熱と肝脾腫を認め、白血化を疑って小児科に転科後は染色体分析や詳細な血液検査を行ったところ、T細胞型急性リンパ性白血病として最終診断が確定した。その結果、東京小児癌治療研究会のプロトコール (TCCSG T-8801)¹⁶⁾に基づいて化学療法を施行した。この化学療法は BHAC (BehenoylAra-C), VP-16 (Etoposide), VCR (Vincristin), Pred (Prednisolone), L-Asp (L-Asparaginase), 6 MP+MTX (6-Mercaptopurine+Methotrexate) を組み合わせて併用し、さらに中枢神経系浸潤の予防として頭部照射と髄注 (MTX+HDC) を行う方法である。自験例でもこれらの化学療法を施行し、頭部には総量 20 Gy 照射した。その結果、骨髄穿刺液中芽球の減少、成熟顆粒球や血小板数の増加が認められ寛解に到達した (表1)。初診時より2年7か月経過後も寛解状態であり、現在は6 MP+MTXによる寛解維持療法を続けている。小児急性白血病の化学療法¹⁷⁾は寛解導入法、強化療法、中枢神経白血病予防治療、維持療法より構成されていて、その目的は体内の白血病細胞を最小限にまで減少させ、正常の造血機能を回復させることである。強化療法は残存白血病細胞を一掃し、体内の白血病細胞を完全に消滅させるために行われる。

ALL は通常、抗白血病剤に対する感受性が AML の場合より高いので寛解率も高いという事実と自験例はよく一致している。近年多剤併用の化学療法、抗生物質療法、血小板や顆粒球輸血、中枢神経系白血病の積極的予防などで治療成績は5年生存50~60%であり、長期生存あるいは治癒したと考えてもよい症例は年々増加しているといわれている。長尾ら¹³⁾によると、腫瘍に対する治療面では、腫瘍が限局し、除去し得るものは摘出するのが最もよい方法であるが、摘出可能な腫瘍はごく限られ、通常は化学療法と放射線療法が最も有効であるとされている。小児の ALL の予後因子¹⁷⁾として年齢、白血球数、細胞表面マーカー、染色体の異常などがあげられる。年齢は1~7歳までの予後は良好で白血球数は5,000/mm³未満の予後が最もよい。表面マーカーはT細胞性やB細胞性のものは予後が不良であり、染色体は高2倍性核型の予後が最も良好であるとされている。自験例はT-cell マーカーをもつが、しかし年齢は3歳で白血球数4,300/mm³であり、さらに染色体は高2倍体であるので化学療法の効果を期待し得た。そこで TCCSG の T-8801 と呼ばれる化学療法のプロトコール^{11,16)}を採用した。このプロトコールを適用できる診断基準条件は、Ⅰ. 骨髄に25%以上の芽球が存在すること、Ⅱ. 次

の内3項目以上を満たすこと、①肝腫大あるいは脾腫大、②縦隔腫瘍、③リンパ節腫大、④Hg (>10 g/dl)、⑤T細胞マーカーをもつこと、であると定められている。自験例において、上記の診断基準条件は満たされているのでこのプロトコールを適用し、良好な成績をおさめている。確定診断となった末梢血および骨髄液の白血病マーカー検査では、Tリンパ球が優位でその抗原形質は一定でなく CD 2, CD 3, CD 5, CD 7 などは大部分の細胞に陽性であり、CD 4, CD 8 は一部の細胞にのみ陽性であった。また TdT が陰性であることによりやや分化した段階のTリンパ球であることが推定され、common-ALL 関連抗原は12%程度が陽性であった。またパラフィン切片での免疫染色は Pan-T 抗原の MT-1 が陽性で、Pan-B 抗原である L 26 は陰性であった結果、腫瘍細胞は T-cell 由来と考えられ、T-cell 型 ALL と確認された。

一般に白血病初期には、白血病特有の症状を示さず、診断も困難な場合が多いとされている。Lynch ら¹⁸⁾は急性白血病の口腔症状として、リンパ節腫大 (44.4%)、歯肉増殖 (33.3%)、点状出血 (35.6%)、口腔粘膜潰瘍 (26.6%)、出血 (17.7%) とし、また中尾は全白血病患者の70%に何らかの口腔症状が認められたとしている。White²⁰⁾ は初発症状で顎下リンパ節腫大が高い比率で表れるとしている。自験例でも大豆大の顎下リンパ節1個を触知している。藤野ら²¹⁾は下顎骨と下腿骨に変化を呈した小児 ALL の報告をし、小児期は骨代謝が活発なため、白血病でも骨変化が容易に現れ、診断の補助手段となるオルソパントモグラムの重要性を述べている。また Curtis²²⁾は、214名の白血病小児患者の顎骨をオルソパントモグラムで検討したところ62.9%に何らかの骨病変が認められたと報告している。

畑江ら²³⁾は小児 ALL の初発症状として、骨病変や関節痛は常に頭にいれておかねばならないとし、しばしば他の疾患と誤られて正確な診断が遅延することが多いと述べている。辻川ら²⁴⁾の報告している症例での顎骨病変も、やはり初期段階で白血病特有の症状はなかったと述べている。

自験例では、当科入院時、発熱と末梢血リンパ球百分率が高かったこと、顎下リンパ節大豆大の触知、CT スキャンでの上顎洞内異常像が認められたものの、その他の血液像や口腔内所見では異常なく、結局は歯肉性腫瘍の疑いのもとで摘出術を施行した。術後、小児科での確な治療法を施したため良好な結果を得ているが、名尾ら¹⁾によると、化学療法で寛解されても、ある臓器によっては白血病細胞の浸潤を残す傾向にあり、再びその臓器から腫瘍形成が起こることが十分考えられるとしている。したがって現在寛解期にある自験例においても厳重な経過観察を続けなければならないと考えられる。今回、術前生検で確定診断が得られないまま、腫瘍摘出術

を施行してしまったが、幸いにも現在のところ良好である。今後とも急性白血病に関し、初発症状としての一般的な口腔症状が認められなくても自験例のごとく発病時に顎骨内に腫瘍を形成する造血器の悪性腫瘍が存在することを十分念頭におき、口腔外科臨床にたずさわっていかなければならないことを教えられた症例であった。

結 語

われわれは白血化に先行して右側上顎洞に腫瘍形成を初期病変として認めた小児急性リンパ性白血病の1例を経験したのでその概要を報告した。

本論文の要旨は第33回日本口腔外科学会総会で発表した。

引 用 文 献

- 1) 名尾良憲, 村上義次: 腫瘍形成性白血病. 診療 22: 764-770 1969.
- 2) 伊勢 泰, 埜 嘉之: 小児悪性リンパ腫の白血化について. 臨床血液 9: 318-326 1968.
- 3) 小林 登編: 血液疾患・腫瘍. 第1版, メジカルビュー社, 1982, 114-132頁.
- 4) Eichhost: 1) より引用
- 5) 赤崎兼義, 古田英子, 他: 腫瘍形成性白血病に就いて. 日血会誌 17: 312-313 1954.
- 6) 栗田宗次: 腫瘍形成性白血病について. 臨床血液 23: 433-440 1982.
- 7) 布施 梢: 腫瘍形成性白血病の統計学的研究. 東邦医学会誌 27: 626-633 1980.
- 8) 渡辺 漸: 骨髄白血病の病理. 白血病論文集. 日血会誌14補冊: 24-47 1951.
- 9) 庄司 稔, 洲崎春海, 他: 白血病に先行して上顎洞に発生した granulocystic sarcoma の1例. 耳喉 56: 1041-1046 1984.
- 10) 戸松俊治, 沢 節子, 他: 髄外腫瘍形成で再発した急性白血病の6例. 小児科臨床 40: 1619-1622 1987.
- 11) 月本一郎: 小児急性リンパ性白血病の治療. 医学のあゆみ 152: 973-977 1990.
- 12) 星野 孝: 悪性リンパ腫の基礎と臨床. 第1版, 新興医学出版社, 東京, 1985, 73-75頁.
- 13) 長尾忠美, 上村致信, 他: 腫瘍形成性白血病の治療に関する臨床的研究. 臨床血液 16: 19-24 1975.
- 14) 清水盈行, 八田善夫: 緑色腫の研究. 日血会誌 28: 269-284 1965.
- 15) Brugo, E.A., Marshall, R.B., et al.: Preleukemic granulocystic sarcomas of the gastrointestinal tract. Am J Clin Pathol 68: 616-662 1977.
- 16) 東京小児癌治療研究会: TCCSG non-Hodgkin's Lymphoma protocol (TCCSG T-8801, Modified LSA₂L₂, TCCSG B-8801), January, 1988.
- 17) 田口信行, 杉田記代子, 他: ハイリスク群リンパ性白血病の治療. 小児医学 21: 82-101 1988.
- 18) Lynch, M.A. and Ship, I.I.: Initial oral manifestation of leukemia. J Am Dent Assoc 75: 932-940 1967.
- 19) 中尾喜久編: 白血病のすべて. 第1版, 南江堂, 東京, 1974, 164-175頁.
- 20) White, G.E.: Oral manifestation of leukemia in children. Oral Surg 29: 420-427 1970.
- 21) 藤野雅美, 永井哲夫, 他: 下顎骨と下腿骨に特徴的变化を呈した小児急性リンパ性白血病の症例. 日口外誌 30: 897-903 1984.
- 22) Curtis, A.B.: Childhood leukemias—changes in jaws on panoramic dental radiographs. J Am Dent Assoc 83: 844-847 1971.
- 23) 畑江芳郎, 武田武夫, 他: 骨腫瘍を初発症状とした小児の急性白血病. 臨床血液 28: 1810-1816 1987.
- 24) 辻川孝昭, 日比五郎, 他: 歯胚への腫瘍浸潤を初期病変とした小児白血病の2症例. 日口外誌 34: 1663-1667 1988.