舌下腺・小唾液腺および涙腺腫大を呈した pseudolymphoma の1例

武川 寛樹・筑 丸 寛・水 木 信 之
川 辺 良 一・大 村 進・藤 田 浄 秀

A case of pseudolymphoma with swelling of the sublingual, small salivary, and lacrimal glands

Hiroki BUKAWA・Hiroshi CHIKUMARU・Nobuyuki MIZUKI
Ryoichi KAWABE・Susumu OMURA・Kiyohide FUJITA

Abstract: A 59-year-old woman noticed swelling of upper eyelids and sublingual region. Dryness of the oral cavity and eyes was not present. Examination of a biopsy specimen of the tumor showed marked polyclonal lymphoproliferation with lymphoid follicles on immunohistological staining. This was a case of so-termed pseudolymphoma. We gave prednisolone at 30 mg initially and gradually decreased the dose. When we stopped treatment with prednisolone, tumor recurrence was noted. Treatment with prednisolone was started again, and symptoms improved while receiving a dose of 10 mg. Since the transformation of pseudolymphoma to malignant lymphoma has been reported, careful follow-up is necessary.

Key words: pseudolymphoma (偽リンパ腫), Sjögren syndrome (シェーグレン症候群), Mikulicz's disease (ミクリッツ病), malignant lymphoma (悪性リンパ腫), lymphoproliferative disorder (リンパ増殖性病変)

緒 言

Pseudolymphoma とは、リンパ節外のリンパ球増殖による腫瘍性病変に対して Saltzstein¹⁾ や Talal²⁾ が提唱した比較的まれな疾患であるが、その概念はまだ不明な点も多い。肺・眼窩・皮膚などに発生した報告はみられるが、口腔領域に発生した報告はまれである。今回われわれは、両側の舌下腺・小唾液腺および涙腺の腫大を認め乾燥症状のない、いわゆる Mikulicz 病に発生した pseudolymphoma を経験したのでその概要に文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：59歳、女性。

初 診：1996年10月。

主 訴：両側上眼瞼・頬粘膜・舌下部腫脹。

家族歴および既往歴：特記事項なし。

現病歴：1995年4月頃より左上眼瞼が腫大し、当院形成外科受診。生検の結果、pseudolymphoma との

診断を受けた。その後徐々に増大傾向を認め、1996年4月には右上眼瞼および両側頬粘膜・舌下部が腫大してきたため、精査を求め当科初診となった。

現 症：

全身所見：意識清明、体格中等度、栄養状態は良好であった。

口腔外所見：顔貌は左右対称で、両側上眼瞼やや耳側よりに弾性硬の腫瘍を触知した。また、口角周囲皮膚に20×10mm 大の弾性硬の腫瘍を左右対称に4つ触知した。各腫瘍は周囲との境界明瞭であったが、可動性に乏しく圧痛はみられなかった(写真1A)。

口腔内所見：口角周囲皮膚の腫瘍に一致して頬粘膜にも同じく腫瘍を触知した(写真1B)。また、舌下部は左右対称に膨隆し、弾性硬であった(写真1C)。口腔乾燥症状はみられなかった。

臨床検査所見：一般血液検査、血清生化学検査、尿検査にて異常所見はみられなかった。また、CRP 0.0, IgG 1140mg/dl (870-1700), リウマチ因子2.0 (<14), 血清補体価34.8 (30-40) と異常所見はなく、抗核抗体・抗 SS-A 抗体・抗 SS-B 抗体とも陰性であった。

画像所見：MRI T1 強調画像にて、両側涙腺部に一致した比較的境界明瞭な低信号域を認め、とくに左側の増大が見られた(写真2A, B)。RI シンチグラム(⁶⁷Ga)では、眼窩とくに両側涙腺の集積がみられた。

横浜市立大学医学部口腔外科学講座

(主任：藤田浄秀教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University School of Medicine (Chief: Prof. Kiyohide Fujita)

受付日：平成10年9月14日

写真 1 顔貌写真および口腔内写真

- A: 顔貌. 両側上眼瞼に著明な腫大を認める. 両側口角部の腫瘍は写真では著明ではない.
 B: 右口角部. 粘膜下腫瘍を認める.
 C: 舌下部. 両側舌下部に著明な腫大を認める.

写真 2 MRI 写真

- A: T1 強調前額断像: 両側涙腺部に境界明瞭な低信号域を認める (左側>右側).
 B: T1 強調横断像: とくに左側涙腺部の腫大を認める.

写真 3 病理組織像

- A: H-E 染色 (×100). リンパ濾胞を伴う著しいリンパ球浸潤を認める.
 B: 免疫組織化学染色, CD20 (×100). リンパ濾胞に集簇して染色されている.
 C: 免疫組織化学染色, λ 染色 (×400). リンパ球は散在性に染色されている.
 D: 免疫組織化学染色, κ 染色 (×400). λ 染色とほぼ同様に散在性に染色されている.

唾液腺造影検査では, 著明な変化は認められなかった.

病理組織学的所見: 頬粘膜下腫瘍を生検した結果, 胚中心を有するリンパ濾胞形成を伴った慢性炎症細胞浸潤が認められ, 腺房細胞の萎縮がみられた. 炎症細胞浸潤は, 成熟リンパ球および形質細胞が主体であった (写真 3 A). CD20 (L26) 染色では, 胚中心が陽性に染色されており (写真 3 B), CD45RO (UCLH-1),

CD43 (MT 1) は胚中心の一極に陽性がみられた. λ・κ 染色では, 両者の混在が認められた (写真 3 C, D).

処置および経過: 1996年10月, 頬粘膜下腫瘍に対して, 病理組織検査を実施し, 以前の涙腺の病理組織と合わせて pseudolymphoma と診断した. 全身的ステロイド投与による治療を開始するため, 当院内科対診し, 1996年12月より prednisolone 30mg (20-10-0) 内服開始したところ, 3日後より腫瘍の縮小傾向が認められ9日後に腫瘍はほぼ消失した. 以後, prednisolone を随時漸減し1997年5月内服を中止したところ, 再び増大し2週間後には著明な腫大を呈したため, 20mg (15-5-0) 内服再開した. 以後再度腫瘍は縮小し, 現在10mg (10-0-0) 投与で腫瘍はほぼ消失している.

考 察

本症例は, 乾燥症状 (口腔・眼・鼻) がなく, いわゆる Sjögren 症候群の厚生省基準 (1977)³⁾ を満たさない. リウマチ因子・抗核抗体・抗 SS-A 抗体・抗 SS-B 抗体も陰性であり, リウマチ性関節炎を疑わせる所見はなく, 肺野に異常所見もなかったことから,

この時点での Sjögren 症候群は否定的である。しかしながら両側涙腺・舌下腺および小唾液腺の腫大が認められ、病理学的所見では胚中心を有するリンパ濾胞形成がみられたことからいわゆる Mikulicz 病と考えられる。

Mikulicz 病は、両側涙腺・耳下腺の無痛性腫脹を呈し、唾液腺に小円形細胞浸潤を認める疾患と報告⁴⁾されたがその後、涙腺と唾液腺の腫脹を呈する症例は唾液腺の組織所見のいかんを問わず、Mikulicz 病と呼称された³⁾。しかし、Morgan と Castleman⁵⁾の報告以来、本疾患は Sjögren 症候群に包括される 1 亜型と考えられるようになった⁶⁾。すなわち彼らは、18 例の Mikulicz 病を臨床的・病理学的に再検討し、著明なリンパ球浸潤像などの類似性から Mikulicz 病と Sjögren 症候群は本質的に同一疾患概念であると結論している⁷⁾。Anderson と Talal⁸⁾ は、Sjögren 症候群におけるリンパ増殖性病変を良性から悪性へのスペクトラムとしてとらえ、その中で pseudolymphoma を Sjögren 症候群と悪性リンパ腫の移行的な存在として位置づけている。また、中村⁹⁾ はリンパ増殖性病変を病理・免疫学的な進展様式から、① T リンパ球浸潤、② B リンパ球浸潤、③ リンパ濾胞形成、④ リンパ上皮性病変 (lymphoepithelial lesion) 形成、⑤ 前リンパ腫状態、⑥ 悪性リンパ腫への変化、等に分類している。この概念の中に、pseudolymphoma は含まれていないが、腫瘍形成を伴った ③-⑤ のリンパ増殖性病変を pseudolymphoma と考えることができ、Anderson らと同様に pseudolymphoma は悪性リンパ腫への移行的な状態と位置づけられよう。

本症例は、Mikulicz 病における pseudolymphoma と考えられ、Mikulicz 病が Sjögren 症候群の 1 亜型とする説を支持するものとも考えられる。

本症例は、組織学的には小唾液腺・涙腺ともに胚中心を伴うリンパ濾胞を形成しており、成熟リンパ球が認められたため反応性の病態と考えられる。また免疫組織学的には B リンパ球表面マーカーの CD20 が胚中心に強く集簇されるとともに T リンパ球表面マーカーである CD45RO や CD43 も胚中心に散在している。B リンパ球優位であるが、 $\lambda \cdot \kappa$ が混在していることからポリクローナルな病態であると考えられ、腫瘍性病変は否定される。しかし安達ら¹⁰⁾ は、Sjögren 症候群における頸部 pseudolymphoma に対してステロイド投与のみで著しい縮小効果を見たが、投与量を漸減している間に縮小効果が弱くなり悪性リンパ腫へと変化した症例を報告している。また橋本ら¹¹⁾ は、肺 pseudolymphoma と耳下腺の悪性リンパ腫を同時期に合併した症例を報告した。これらの報告は、pseudolymphoma が炎症性の疾患というより腫瘍的性格を有していることを強く示唆している。今回の症例でも、ステロイドに著効したが中止後に再発がみられた。内服を再開して現在ほぼ無症状であるが、今後悪性リンパ腫の出現に十分注意して嚴重な経過観察の必要があると思われる。

結 語

舌下腺・小唾液腺および涙腺に腫大を認めた pseudolymphoma の 1 例を経験した。本症例は、免疫組織学的には B リンパ球の表面マーカーである CD20 が胚中心に強く集簇されるも $\lambda \cdot \kappa$ が混在していることからポリクローナルな病態であると考えられ、腫瘍性病変は否定された。しかし pseudolymphoma は悪性リンパ腫への移行形と考えられ、本症例もステロイドに著効を示したが中止後再発したことから、今後とも悪性リンパ腫の出現に十分な注意が必要と思われた。

稿を終えるにあたり、本症例の病理組織学所見について御教示を頂きました本学医学部附属病院病理部 中谷行雄先生、および治療ならびにご指導を頂きました内科学第 1 講座 石ヶ坪良明先生に心より深謝いたします。

引 用 文 献

- 1) Saltzstein, S.L.: Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: classification, therapy, and prognosis. *Cancer* 16: 928-955 1963.
- 2) Talal, N., Sokoloff, L. et al.: Extra-salivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma", macroglobulinemia). *Am J Med* 43: 50-65 1967.
- 3) 土肥和紘, 池田祐貴子: シェーグレン症候群へのアプローチ—歴史, 概念, 診断基準, 病型分類, 疫学. 土肥和紘監修; シェーグレン症候群—各科別診療の実際—第 1 版, 南江堂, 東京, 1996, 2-23 頁.
- 4) Mikulicz, J.: Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thränen-Mundspeicheldrüsen. *Beitr z Chir, Festschrift, Theodor Billroth*, Stuttgart, 1892, p610-630.
- 5) Morgan, W.S. and Castleman, B.: A clinicopathologic study of "Mikulicz's disease". *Am J Pathol* 29: 471-503 1953.
- 6) 竹下昌一, 菅井 進, 他: 涙腺腫大による眼瞼腫瘍 (いわゆる "偽リンパ腫") を呈したシェーグレン症候群の 1 例. *リウマチ* 36: 43-49 1996.
- 7) 山内康平, 堀松 徹, 他: Pseudolymphoma と考えられる Sjögren 症候群の 1 例. *綜合臨床* 28: 1403-1411 1979.
- 8) Anderson, I. and Talal, N.: The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 10: 199-221 1972.
- 9) 中村 忍: リンパ増殖性病変. 土肥和紘監修; シェーグレン症候群—各科別診療の実際—第 1 版, 南江堂, 東京, 1996, 136-145 頁.
- 10) 安達俊秀, 高橋公明, 他: 偽リンパ腫を伴った Sjögren 症候群例. *耳鼻臨床* 87: 467-472 1994.
- 11) 橋本明栄, 河野英明, 他: 肺 Pseudolymphoma と耳下腺の悪性リンパ腫を合併した 1 例. *日本胸部疾患会誌* 26: 421-425 1988.