口蓋部 T 細胞性悪性リンパ腫が疑われた 1 例

本田 一文・草間 博*・井上 雄
松川 聡・飯田 裕・千葉博茂

A suspected case of palatine T-cell lymphoma

Kazufumi HONDA・Hiroshi KUSAMA*・Yu INOUE
Satoshi MATSUKAWA・Yutaka IIDA・Hiroshige CHIBA

Abstract: We encountered a 48-year-old man with a suspected diagnosis of T-cell lymphoma associated with extensive mucosal necrosis of the palate. Definitive diagnosis was very difficult. Histopathological examination revealed infiltration of vascular tissue by tumor cells and severe necrotic changes. Immunohistochemical studies revealed that most of the tumor cells were CD45-RO-positive, CD3-positive, CD56-negative, and CD20-negative. In situ hybridization did not reveal any Epstein-Barr (EB) virus mRNA. Furthermore, the EB virus gene was not identifiable on polymerase chain reaction (PCR). Based on these findings, the patient was given a diagnosis of suspected T-cell lymphoma of the palate not associated with the EB virus.

Key words: T-cell lymphoma (T 細胞性悪性リンパ腫), CD45-RO (CD45-RO), CD56 (CD56), Epstein-Barr virus (EB ウイルス)

緒 言

鼻腔や口蓋粘膜を中心に壊死を伴って進行する病変として悪性リンパ腫が報告されている^{1, 2)}。今回、われわれは口蓋正中部に広範囲な粘膜壊死を生じ、その診断に苦慮し、T 細胞性悪性リンパ腫が強く疑われた 1 例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者：48歳，男性。

初 診：1998年 4 月

既往歴および家族歴：特記事項なし。

現病歴：1998年 3 月，上顎義歯の不適合のため近歯科医院で義歯の調整を受けたが，3 月頃より口蓋に潰

瘍が生じ，ステロイド軟膏を塗布されたが症状は改善せず，当科を紹介され受診した。

現 症：

全身所見：体格は中等度で栄養状態はやや不良であった。

口腔外所見：特記すべき事項は認められなかった。

口腔内所見：口蓋正中部に 37mm×20mm 大の易出血性の広範囲な粘膜壊死がみられた(写真 1A)。壊死部の上顎骨は非薄化し，羊皮紙様感を触知した。

画像所見：パノラマ X 線写真では，3 部歯槽骨内に埋伏歯を伴う 22mm×15mm 大の嚢胞様透過像がみられた。CT 像では，同部に埋伏歯を含み左側上顎洞と連続性のない骨欠損像を認めた(写真 1B)。

臨床検査所見：初診時の血液検査では白血球数 12,900/ μ l，血小板数 501×10³/ μ l，ALP 325U/ ℓ ，CRP 3.95mg/ml と高値を認めた以外には異常値はみられなかった。またウイルス感染症のスクリーニング検査や血清学的腫瘍マーカーにも異常値は認められなかった。

臨床診断：口蓋部悪性腫瘍の疑い。

処置ならびに経過：臨床所見から上皮性悪性腫瘍が強く疑われたため，初診時に壊死部粘膜の 2 か所から生検を施行した。病理組織学的には 2 か所とも扁平上皮に被覆され

東京医科大学医学部口腔外科学講座

(主任：千葉博茂教授)

*東京医科大学霞ヶ浦病院病理部

(主任：草間 博助教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Tokyo Medical University (Chief: Prof. Hiroshige
Chiba)

*Department of Pathology, Tokyo Medical University
Kasumigaura Hospital (Chief: Associate prof.
Hiroshi Kusama)

受付日：平成12年 4 月13日

写真 1 初診時口腔内写真 (A) と上顎 CT 像 (B)

- A : 口蓋正中部の粘膜は高度に壊死し、易出血性の潰瘍が観察される。
 B : 左側上顎骨内に歯牙様硬組織が存在し、その周囲に膨隆した嚢胞様透過像が観察される。矢印：埋伏歯を含んだ嚢胞

た粘膜組織で、細胞異型を伴った上皮の増生を示し、不規則な角化像もみられるため扁平上皮癌も疑われるが、粘膜下には好中球主体の炎症性細胞浸潤が高度で、炎症による反応性上皮異型とも考えられた (写真 2 A)。したがって、この生検では確定診断にはいたらなかった。画像検査では壊死部支持骨内に埋伏歯を伴う嚢胞様透過像がみられ、血液検査では白血球は増加し CRP も陽性であったことから、濾胞性歯嚢胞の感染による粘膜壊死も考えられた。そこで、初診日より CFDN 300mg/日の投与を開始したが粘膜壊死は改善しなかったため、4 月 15 日に再度壊死部より 4 か所の生検を施行した。2 度目の生検では、4 か所とも扁平上皮の不規則な増生が目立ち、細胞異型や異所性角化がみられたが、癌としての決定的な所見は欠けていた。切除された組織内には肉芽の形成が目立ち、多数の好中球、形質細胞、小リンパ球が浸潤しており、また比較的大型で核形不整、核小体が明瞭な異型リンパ球がみられた (写真 2 B)。これらの細胞は血管中心性に浸潤し、浸潤組織に強い壊死

写真 2 生検した病変の病理組織像 (H-E 染色 400倍)

- A (初回生検) : 被覆上皮に細胞異型が観察され、リンパ球浸潤が明らかである。
 B (2 回目生検) : 好中球、形質細胞、小リンパ球の浸潤もみられるが、比較的大型で核形不整、核小体が明瞭な異型リンパ球が観察される。

性変化と肉芽腫性変化が観察され、また上皮内にも高度に浸潤していた。この主体をなす異型リンパ球は免疫組織化学染色で T 細胞系の CD45-RO、CD 3 に陽性で、B 細胞系の CD20、NK 細胞系の CD56 には陰性であった (写真 3 A, B)。また多数の反応性と考えられる小・中型リンパ球は CD45 陽性細胞より CD20 陽性細胞の方が多かった。すなわち T 細胞性の異型リンパ増殖性病変が疑われたが、炎症性細胞浸潤像が多彩で悪性リンパ腫と特定できず、特異的な炎症による反応の可能性も否定できなかった。凍結検体を用いて DNA を抽出しても、Southern blotting で T cell receptor (TCR) C-beta 1 の遺伝子再構成は検出できず、またフォルマリンパラフィン切片から in situ hybridization

写真3 免疫組織化学染色像
異型リンパ球はCD45-ROに陽性である(A400倍)が、
CD20には陰性である(B200倍)。

法でEBウイルスのRNAの検出を試みたが陰性であった。同部から炎症起因菌は同定できず、血清学的にHIV、HTLV-1、EBVなどの感染を示唆する所見はみられなかった。その後も抗菌薬の投与を継続したが、粘膜壊死は改善せず拡大傾向を示したため、当院血液内科医、病理医らと協議し、臨床診断を口蓋部T細胞性悪性リンパ腫とし、腫瘍がリンパ節以外の臓器の口蓋に限局性浸襲がみられたことから、Ann Arbor分類にしたがい臨床病期I_EAと診断した。5月からTHP-COP療法(pirarubicin hydrochloride 60mg, cyclophosphamide 1000mg, vincristine sulfate 2mg, prednisolone 100mg/日×5日間)を3クールと放射線照射(⁶⁰Coを総量50Gy)を施行した。症状は一時緩解し口蓋部の壊死は消失したが、1998年9月頃より右側前額部と左側鎖骨部に鶏卵大の腫瘍を触れるようになり、12月頃からCT像で肺の病変も確認され、1999年2月、急性呼吸不全のため死亡した。左側鎖骨部腫瘍の凍結検体からDNAを採取しPCR法を行ったがEBウイルスのDNAは検出できなかった(写真4)。

写真4 PCR法による腫瘍組織からのEBV遺伝子の検出(MW:分子量マーカ、lane 1:患者腫瘍組織、lane 2: positive control, lane 3: negative control.)
患者腫瘍組織よりEBVのDNAは検出できない。

考 察

従来より、鼻腔、口腔、上気道の正中に発症し、その進展がきわめて進行性で組織を破壊しながら死にいたる病変として致死性正中肉芽腫(lethal midline granuloma)が報告されている³⁾。その本体はT細胞性悪性リンパ腫で、最近の研究ではT細胞系の表面抗原を発現しているだけでなく、多くの症例でNK細胞系の表面抗原の発現が認められ、T/NK細胞性悪性リンパ腫であると報告されている^{4, 5)}。本疾患の好発部位は鼻腔、副鼻腔、口蓋、上気道であり、粘膜、皮膚の広範囲の壊死を伴い進展する。その発症原因は不明であるが、多くの症例で組織内よりEBウイルスの存在が証明されることが多く、EBウイルスとの関連が示唆されている^{6, 7)}。今回われわれが経験した症例は口蓋部に発症するT/NK細胞性悪性リンパ腫に類似しているが、T細胞系のCD45-RO、CD3が陽性でNK関連抗原CD56は陰性であり、しかもin situ hybridization法、PCR法でEBウイルスのmRNA、genomic DNAが検出できなかったことから、EBウイルスに関与しないT細胞性悪性リンパ腫であったと考えられる。

鼻腔、口蓋部に発症するTまたはT/NK細胞性悪性リンパ腫は本症例のように病理組織学的に腫瘍リンパ球が血管中心性に浸潤し、強い壊死性変化と肉芽腫性変化を伴うため、その診断は困難なことが多い。このため確定診断がつかないまま対症療法を続けるうちに急速に病状が進行し、治療時期を逸してしまう。本症例では診断に苦慮した

要因として以下の 4 点があげられる。すなわち 1) 上皮直下に著しい炎症性細胞と異型細胞が混在し、いずれが病態の主体か見分けが付きにくかった, 2) 被覆上皮にも細胞異型がみられ、上皮系悪性腫瘍との鑑別が困難であった, 3) 画像で嚢胞性疾患の合併がみられた, 4) T 細胞性悪性リンパ腫を疑ったが、TCR 遺伝子の再構成が検出できなかった, などである。

口蓋に発症する T 細胞性悪性リンパ腫の正確な発現頻度を記載した報告はみられなかったが、鼻腔に発症する T/NK 細胞性悪性リンパ腫は欧米に比べてアジアに多くみられる⁵⁾。本邦では Nakamura ら⁸⁾が鼻腔に発症した T/NK 細胞性悪性リンパ腫 32 例の臨床病理学的検討を行っている。それによると、比較的男性に多く発症し、化学療法、放射線療法やそれらの併用療法が行われても、予後は不良で、5 年生存率は 49% である。

顎口腔領域に発症する悪性リンパ腫のうち T, T/NK 細胞性悪性リンパ腫の頻度は B 細胞性のそれに比較して低いとされている。しかし予後はきわめて不良なため、臨床医と病理医の綿密な検討による早期診断がきわめて重要であると考えられた。

結 語

今回われわれは口蓋粘膜に広範囲な壊死を生じ、診断に苦慮し、T 細胞性悪性リンパ腫が強く疑われた症例を経験したので、診断と治療の経過を報告した。

謝辞

本症例の診断と治療にご助言とご協力を頂いた本学第 5 内科学講座 高木 聡先生（血液内科担当）に感謝いたします。

本論文の要旨は第 167 回（社）日本口腔外科学会関東地方会（平成 11 年 6 月、伊勢原）で発表した。

引 用 文 献

- 1) 植野高章, 山本博充, 他: 口蓋・歯肉に潰瘍を形成した非ホジキンリンパ腫の 1 例—NK/T 細胞性非ホジキンリンパ腫—. 日口外誌 44: 511-513 1998.
- 2) 金本和久, 池村邦男, 他: 口蓋に潰瘍形成した T 細胞性悪性リンパ腫の 1 例. 日口外誌 36: 2808-2813 1990.
- 3) Burston, H.H.: Lethal midline granuloma: it is a pathologic entity? Laryngoscope 69: 1-43 1959.
- 4) Scott, M., Thomas, M., et al.: Lethal midline granuloma with a novel T-cell phenotype as found in peripheral T-cell lymphoma. Cancer 59: 936-939 1987.
- 5) Elaine, S., John, K.C., et al.: Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. Am J Surg Pathol 20: 103-111 1996.
- 6) Borisch, B., Hennig, I., et al.: Association of the subtype 2 of the Epstein-Barr virus with T-cell non-Hodgkin's lymphoma of the midline granuloma type. Blood 82: 858-864 1993.
- 7) Chan, J.K.C., Yip, T.T.C., et al.: Detection of Epstein-Barr viral RNA in malignant lymphoma of the upper aerodigestive tract. Am J Surg Pathol 18: 938-946 1994.
- 8) Nakamura, S., Katoh, E., et al.: Clinicopathologic study of nasal T/NK-cell lymphoma among the Japanese. Pathology 47: 38-53 1997.