耳下腺 MALT リンパ腫の 1 例 —— Sjögren 症候群との関連が示唆された症例について ——

吉武 輝・浜尾 綾・志田 裕子
鈴木正二・草間 薫*・坂下 英明

A case of MALT lymphoma in the parotid gland suggesting an association with Sjögren's syndrome

YOSHITAKE Teru・HAMAOKA Aya・SHIDA Hiroko
SUZUKI Seiji・KUSAMA Kaoru*・SAKASHITA Hideaki

Abstract: A case of MALT lymphoma in the parotid gland is reported, along with a brief discussion. An 81-year-old woman was referred to our department on November 11, 2000 because of a swelling in the left parotid gland. A benign lymphoepithelial lesion in the left parotid gland had been diagnosed in 1984, and rheumatoid arthritis was diagnosed in 1993. A tentative diagnosis of a recurrent parotid tumor was made, and superficial parotidectomy was performed with the patient under general anesthesia. A histopathological diagnosis of MALT lymphoma was made. Secondary Sjögren's syndrome was diagnosed on detailed examination. In this patient, the MALT lymphoma was considered to have arisen from the benign lymphoepithelial lesion and was suspected to be associated with Sjögren's syndrome. There was no evidence of recurrence 2 years after the operation.

Key words: MALT lymphoma (MALT リンパ腫), parotid gland tumor (耳下腺腫瘍), parotid gland (耳下腺), Sjögren's syndrome (Sjögren 症候群), benign lymphoepithelial lesion (良性リンパ上皮性疾患)

緒 言

1983年に Isaacson ら¹⁾は粘膜関連リンパ組織リンパ腫 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, 以下 MALT リンパ腫) という概念を提唱し, 1994年の REAL 分類では, 本疾患は辺縁帯 B 細胞リンパ腫のひとつとして位置づけられた²⁾. さらに, 2001年の WHO 分類では, 節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫を MALT リンパ腫の同義語として独立項目とし分類している³⁾.

Sjögren 症候群における悪性リンパ腫の発生率は 5% 程度⁴⁾であり, 正常人と比較して高い危険率が指摘されてい

るが, 口腔領域に発生する MALT リンパ腫は比較的まれであることから, 先行病変との関連を示唆する報告はまだ少ない^{4, 5)}.

今回われわれは, 再発性耳下腺腫瘍として手術した症例において耳下腺原発の MALT リンパ腫と病理診断された 1 例を経験した. 本症例では術後の検討にて関節リウマチを伴った二次性 Sjögren 症候群との関連と, 良性リンパ上皮性疾患からの発生が疑われたので, その概要について文献的考察を加え報告する.

症 例

症 例: 81歳, 女性.

初 診: 2000年11月

主 訴: 左側頬部腫脹.

既往歴: 1984年, 左側耳下腺良性腫瘍 (良性リンパ上皮性疾患) にて某大学病院耳鼻科で手術. 1993年より慢性関節リウマチにて内服治療中.

現病歴: 2000年6月頃より左側頬部に腫脹を自覚するも無痛性のため放置していた. 某病院整形外科にて, 右手3,

明海大学歯学部口腔外科学第2講座
(主任: 坂下英明教授)

*明海大学歯学部口腔病理学講座
(主任: 草間 薫教授)

2nd Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Meikai University School of Dentistry (Chief: Prof.
SAKASHITA Hideaki)

*Department of Oral Pathology, Meikai University
School of Dentistry (Chief: Prof. KUSAMA Kaoru)
受付日: 2001年11月19日
採択日: 2003年2月18日

写真1 初診時顔貌および口腔内写真

- a: 左側耳下腺部に無痛性, 境界は比較的明瞭な弾性軟の腫脹を認める.
b: 舌の乳頭萎縮を伴った口腔乾燥状態を示す.

写真3 手術時写真
左側耳下腺浅葉切除術

写真2 初診時 MRI 像

a: 前額断 b: 矢状断

T2強調画像にて高信号の周囲組織との境界明瞭な類円形の SOL を認める.

4 指腱断裂の手術時に同部の腫脹を指摘され11月■, 同院歯科口腔外科を経て当院を紹介されて来院した.

現 症: 左側耳下腺部に約 5×4 cm 大の無痛性で境界は比較的明瞭な弾性軟の腫脹を認めた. 口腔粘膜はやや乾燥し, 健側耳下腺部の圧迫による導管開口部からの唾液流

出はほとんどなく, 唾液分泌能の低下を認めた. しかし, 結膜の乾燥感は認めなかった (写真1).

臨床検査所見: 一般血液像に異常はなく, 胸部 X 線写真, および心電図にも異常所見は認めなかった. MRI では, 左耳下腺内部に T2 強調画像にて高信号, T1 強調画像にて低信号の周囲組織との境界明瞭な類円形の space occupying lesion (以下 SOL とする) を認めた (写真2). また, 核医学検査として ^{99m}Tc による唾液腺シンチグラムにて左側耳下腺の機能低下を認め, ^{67}Ga シンチグラムにて左側耳下腺部に異常集積を認めた.

臨床診断: 再発性耳下腺腫瘍.

処置および経過: 上記診断のもと11月■, 全身麻酔下にて耳下腺腫瘍切除術を施行した. 腫瘍は前回の手術時に剥離したと考えられる耳下腺組織との癒着が著しいため, まず顔面神経本幹を確認後, 耳下腺管下方にて頬枝を露出し確認した. 中枢および末梢の両側より顔面神経を温存しつつ, 耳下腺浅葉腺体とともに腫瘍を切除した. さらに顔面神経の下方に腫大したリンパ節様腫瘍を認めたため, 同腫瘍を摘出した. 術中迅速病理診断では両者ともに良性リンパ上皮性疾患と診断した. 露出した顔面神経を Frey 症候群予防のため, 胸鎖乳突筋弁にて被覆し術創を閉鎖した (写真3, 4). 術後経過は良好であったが, 術後4病日に転倒にて腰椎圧迫骨折を生じ, 加療目的にて紹介病院整形外科へ転院となった.

病理組織学的診断と口腔内乾燥などの所見より二次性の Sjögren 症候群の合併を考慮し, 諸検査を行った. 血清生

写真4 摘出標本
左：浅葉および腫瘍，右：リンパ節様腫瘍

写真6 病理組織像 (L26, 弱拡大)
L26陽性の腫瘍細胞を認める。

写真5
a：病理組織像 (H-E, 弱拡大)
筋上皮島をみるリンパ上皮性病変
b：病理組織像 (H-E, 強拡大)
若干のくびれを認める中型の核をもつ centrocyte 様細胞

化学検査にて高ガンマグロブリン血症を認め、免疫血清学的検査にて、リウマトイド因子、抗核抗体、抗 SS-A 抗体は陽性で、抗 SS-B 抗体は陰性であった。ガム試験では10分間で1ccと唾液分泌能の著明な低下を認めたが、Schirmer試験においては涙腺の機能低下は認めなかった。これらの検査より関節リウマチに伴った二次性 Sjögren 症候群と診断した。

腫瘍および Sjögren 症候群について本人および家族に説

明したが、高齢であったため、追加治療は行わなかった。術後2年を経過し、左側耳下腺腫瘍の再発や口腔乾燥の急速な進行などの所見は認めない。

病理組織学的所見：H-E 染色において耳下腺組織は、広くリンパ系細胞で置き換えられ、リンパ上皮性病変の像を呈した上皮内には、リンパ濾胞の形成が認められ、腫瘍細胞が濾胞内胚中心へ浸潤するリンパ濾胞および筋上皮島をみるリンパ上皮性病変がみられた。また、明るい胞体を豊富に有し、若干のくびれを認める中型の核をもつ centrocyte 様細胞が、シート状に増生を呈していた (写真5)。これら腫瘍細胞は免疫組織学的検索により、L26陽性であり (写真6)、B-cell 由来と判断され、形質細胞への分化が認められた。また、同時に摘出した顔面神経下方に腫大したリンパ節様腫瘍も同様の所見であった。

病理組織学的診断：耳下腺原発の MALT リンパ腫。

最終診断：本症例は関節リウマチを伴った二次性 Sjögren 症候群があり、これに良性リンパ上皮性疾患からの発生が疑われた耳下腺 MALT リンパ腫が合併したものではないかと推測された。

考 察

骨髓やリンパ節内ではなく粘膜下などに存在する粘膜関連リンパ組織は、粘膜での局所免疫に寄与し、その概念は、胃粘膜関連リンパ組織に由来した B-cell type リンパ腫の報告のなかで提唱され、その後に胃のみでなく、他の部位においても用いられるようになった¹⁾。

MALT リンパ腫は胃、肺、乳腺、膀胱、結膜、腎、肝、皮膚、甲状腺、胸腺、唾液腺に原発するが、耳下腺に発症した MALT リンパ腫の報告は少ない⁶⁾。発生頻度については、頭頸部の悪性リンパ腫365例のうち耳下腺 MALT リンパ腫は1.9%と報告されている⁷⁾。また、発生要因については、

慢性の炎症状態や免疫異常を有する場合に発生しやすい⁸⁾。また、胃原発性病変においては *Helicobacter pylori* 菌感染による慢性萎縮性胃炎との関連が示され、頭頸部領域においては慢性甲状腺炎や慢性関節リウマチ、Sjögren 症候群が先行して存在する⁹⁾。これらの先行疾患はともに著明な反応性リンパ球浸潤を特徴とした自己免疫性疾患であり、組織学的特徴として T-cell が外分泌腺に浸潤する。これらが腺組織に共通する抗原を認識し、B-cell を刺激、活性化された結果として MALT リンパ腫が発症すると考えられている。

Sjögren 症候群の1999年の診断基準によれば、病理組織検査、口腔検査、眼科検査、血清検査のうち2項目以上陽性例は確実例とされている¹⁰⁾。本例は第1項目の病理組織所見で口唇腺ではないが耳下腺が良性リンパ上皮性疾患の所見を呈し MALT リンパ腫と診断されたことから、病理組織像も陽性と考えることができ、3項目陽性と判断することができる。また、Sjögren 症候群で腫脹した大唾液腺の病変組織には良性リンパ上皮性疾患が約30%の頻度で認められ、Schmid ら¹¹⁾は良性リンパ上皮性疾患から悪性リンパ腫が発生するとしている。本症例における初発腫瘍については病理診断報告書から良性リンパ上皮性疾患との診断を確認したが、病理組織像での検討はできなかった。このため、一連の経過を踏まえて最終診断を行った。

本症例では臨床術前診断を再発性耳下腺腫瘍とし、既往歴と現症より良性腫瘍またはリンパ上皮性疾患と考え、生検や FNA を行わず手術を第1選択として術中迅速病理診断を併用し、病理組織学的に確定することとした^{12, 13)}。この際、耳下腺手術の合併症としての Frey 症候群の予防のため、露出した顔面神経を胸鎖乳突筋弁による被覆を行い、良好な結果を得た^{14, 15)}。

耳下腺 MALT リンパ腫の治療法については、多くが外科的切除を第1に選択し、後治療として CHOP 療法に代表される化学療法、また後照射を行っている報告が多い^{16, 17)}。しかし、特に後治療の選択については、現在のところ統一された選択はなされていない。本症例では高齢でもあり本人、家族の希望もなく関連各科とのカンファレンスにて後治療は行わない方針とした。

現在、予後良好ではあるが、今後も慎重な経過観察を行っていきたいと考えている。

引用文献

- 1) Isaacson, P., Wright, D.H., et al.: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 53: 1410-1416 1983.
- 2) Harris, N.L., Jaffe, E.S., et al.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 84: 1361-1392 1994.
- 3) Harris, N.L., Jaffe, E.S., et al.: WHO classification tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2002, p10-11.
- 4) 原 彰, 道脇幸博, 他: シューグレン症候群との関連が示唆された口蓋部 MALT リンパ腫の1例. *日口外誌* 48: 98-101 2002.
- 5) 辻 司, 園部昌治, 他: 上顎歯肉唇移行部に初発した悪性リンパ腫の1例. *日口外誌* 45: 119-121 1999.
- 6) 鈴木久美子, 杉本俊彦, 他: 耳下腺 MALT リンパ腫の1例. *耳鼻と臨床* 45: 450-453 1999.
- 7) Balm, A.J., Delaere, P., et al.: Primary lymphoma of mucosa associated lymphoid tissues (MALT) in the parotid gland. *Clin Otolaryngol* 18: 528-532 1993.
- 8) 坪田 大, 渡邊一正, 他: 顎下腺原発と考えられた MALT lymphoma の1例. *耳鼻頭頸* 72: 205-208 2000.
- 9) 陰山 克, 屋木敏也, 他: MALT リンパ腫. *日臨* 58: 125-131 2000.
- 10) 藤林孝司: シューグレン症候群の改訂診断基準. *リウマチ科* 24: 421-428 2000.
- 11) Schmid, U., Lennerk, K., et al.: Immunosialadenitis (Sjögren's syndrome) and lymphoproliferation. *Clin Exp Rheum* 7: 175-180 1989.
- 12) 坂下英明, 宮田 勝, 他: 耳下腺腫瘍の診断—画像診断を中心として—. *Hosp Dent* 12: 91-103 2000.
- 13) Sakashita, H., Miyata, M., et al.: Clinical evaluation of the treatment of spaceoccupying lesions in the parotid gland. *Jpn J Diag/Oral med* 10: 397-403 1997.
- 14) 坂下英明, 宮田 勝, 他: 耳下腺手術における Frey 症候群の予防法とその効果について. *日口外誌* 39: 1234-1236 1993.
- 15) 小松崎 篤, 犬山征夫, 他: 耳鼻咽喉頭頸部手術アトラス. 下巻, 第1版, 医学書院, 東京, 2001, 164-170 頁.
- 16) 秀 真理子, 長谷川光晴, 他: 耳下腺良性リンパ上皮性疾患の術後に悪性リンパ腫の発症をみた1例. *口腔腫瘍* 10: 34-42 1998.
- 17) 阿部 元, 迫 裕孝, 他: 耳下腺原発 mucosa-associated lymphoid tissues リンパ腫の1例. *日臨外医会誌* 55: 882-885 1994.