口底部 MALT リンパ腫から生じたびまん性リンパ腫の 1 例

馬越 誠之・福田 正勝・南 弘子
鈴木 正二・草間 薫*・坂下 英明

A case of diffuse lymphoma arising from MALT lymphoma in the oral floor

MAGOSHI Seishi · FUKUDA Masakatsu · MINAMI Hiroko
SUZUKI Seiji · KUSAMA Kaoru * · SAKASHITA Hideaki

Abstract: We describe a case of malignant lymphoma located in the oral floor of a 72-year-old man. The patient noticed a painless mass in the oral floor, which enlarged slowly over the course of several weeks. He was referred to our department. An elastic, painless, hard tumor, 28 × 12 mm, was located in the right side of the oral floor. Magnetic resonance imaging (T1) showed enhancement of a mass. Gallium scintigraphy showed positive results in the oral floor, but negative results for the other region. A biopsy was performed, and the pathological diagnosis was a suspected MALT lymphoma with a lymphoepithelial lesion in the oral floor.

Tumor resection, including both sublingual glands and the upper layer of the mylohyoid muscle, was performed under general anesthesia.

Histopathological examination revealed diffuse, nodular proliferation of large atypical lymphoid cells with round or indented nuclei and distinct nucleoli. In addition to foci of diffuse proliferations of medium-sized lymphoid cells, lymphoepithelial lesions were present. Immunohistochemical examinations revealed that the atypical cells were positive for CD20, 79a, CD45R0, and Bcl-2, but were negative for CD10 and *Helicobacter pylori*. This case was finally diagnosed as a diffuse large B cell lymphoma arising from MALT lymphoma.

Key words: oral floor (口底部), diffuse large B cell lymphoma (びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫), MALT lymphoma (MALT リンパ腫)

緒 言

本邦における悪性リンパ腫の約 9 割は非ホジキンリンパ腫で、リンパ節性リンパ腫の約 2 割が頸部リンパ節に初発するとされており^{1~4)}、また顎口腔領域においては、その解剖的特徴から節外性の非ホジキンリンパ腫の頻度が高いことも報告されている⁵⁾。さらに形態学的分類のみでなく、腫瘍細胞の免疫学的性格により予後に有意な差のあることが明らかにされ、病理組織学的分類と同時に免疫学的性状

を把握することが治療計画上重要となっている。

今回われわれは mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫から生じたびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例を経験し、病理組織学および免疫組織化学的検索を行ったので報告する。

症 例

患 者：72 歳, 男性。

初 診：平成 13 年 5 月。

主 訴：右側口底部の腫脹。

既往歴：昭和 60 年より C 型肝炎, 肝硬変にて加療中。平成 6 年, 胃癌にて胃全摘術施行 (組織型; 腺癌, Stage I)。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成 13 年 4 月中旬より右側口底部の腫瘍を認めた。近医歯科を受診し, 当科を紹介され来院した。

現 症：

全身所見：身長 156.7cm, 体重 49kg, 顔色やや不良であった。

明海大学歯学部病態診断治療学講座口腔顎顔面外科学分野

(主任: 坂下英明教授)

* 明海大学歯学部病態診断治療学講座病理学分野

(主任: 草間 薫教授)

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Diagnostic and Therapeutic Sciences, Meikai University School of Dentistry (Chief: Prof. SAKASHITA Hideaki)

* Division of Pathology, Department of Diagnostic and Therapeutic Sciences, Meikai University School of Dentistry (Chief: Prof. KUSAMA Kaoru)

受付日: 2004 年 12 月 13 日

採択日: 2006 年 1 月 31 日

写真1 初診時口腔内写真（ミラー像）

口底部に正常粘膜色、弾性やや硬の無痛性腫瘍を認める。

写真2 MRI写真

T1強調像にて右側口底部に高信号域の腫瘍性病変を認める。

写真3 ^{67}Ga シンチグラフィー写真
右側口底部にのみ集積亢進を認める。

写真4 摘出標本写真

28×12mm大の腫瘍で剖面は灰白色・充実性を呈している。

口腔外所見；顎下部および頸部リンパ節に異常所見は認めなかった。

口腔内所見；下顎右側第一大臼歯から左側側切歯の範囲に相当する口底部に28×12mm大の正常粘膜に被覆された、弾性やや硬の無痛性腫瘍が認められた（写真1）。

画像所見；MRI検査ではT1強調像にて右側口底部に筋組織と同程度の高信号域の腫瘍性病変を認め（写真2）、また ^{67}Ga シンチグラフィーでは同部位に集積亢進を認めたが他部位には異常集積を認めなかった（写真3）。

臨床検査所見；白血球数4,600/ μl 、血小板数 8.4×10^4 / μl 、AFP 202ng/ml、Alb 3.4g/dl、Ch-E 206 IU/L、A/G 0.86、AST 44（基準値：10-40）、ALT 45（基準値：5-40）、総ビリルビン0.9mg/dl（基準値：0.2-1.0）の値を示した。

臨床診断；唾液腺悪性腫瘍（T2N0M0）の疑い。

処置および経過；生検にてリンパ上皮性病変を伴ったMALTリンパ腫を疑う病理診断を得た。C型肝炎と肝硬変にて治療中であり、また低悪性度を疑わせる所見も認めため、最終的な確定診断を得て今後の治療方針を決定することを目的に平成13年6月、全身麻酔下に両側舌下腺を含めた顎舌骨筋上の腫瘍切除術を施行し、術中迅速病理検査にて腫瘍の残存のないことを確認した。術後、病期

の確認目的に胸部・腹部CTと腹部エコー検査を施行したところ、肝臓内に腫瘍を認め、画像所見より肝細胞癌と診断された。さらにSjögren症候群の可能性を検討したが、抗SS-A/Ro、抗SS-B/La抗体陰性であり、ガム試験でも否定された。以上の所見から本症例の病期は、Ann Arbor分類I_EAと診断し、放射線治療（エックス線、外部照射）を平成13年7月から開始して合計40Gy施行した。放射線治療後CT撮影にて口底部悪性リンパ腫に対する臨床的評価を行ったが再発等認められず経過良好であった。退院後、近医にて肝生検を行い中分化型肝細胞癌Edmondson II～III型、Stage IIと診断された。肝細胞癌に対しては動注化学療法を平成15年8月から施行したが、平成15年12月食道静脈瘤破裂にて不幸な転帰を辿った。家族の希望により剖検は施行されなかったが、最期まで悪性リンパ腫、胃癌の再発所見は認められなかった。

摘出標本所見；腫瘍は28×12mm大で、剖面は灰白色・充実性を呈して

いた（写真4）。

病理組織学的所見；MALTリンパ腫とびまん性大細胞型リンパ腫（diffuse large cell lymphoma; DLCL）様腫瘍細胞の混在する組織像を認め（写真5a）、MALTリンパ腫を示す部位では軽度の不整形の核を有する中型のリンパ腫細胞、centrocyte-like cell（CCL細胞）がびまん性浸潤を示し、MALT結節およびリンパ上皮性病変を認めた（写真5b）。大型リンパ球様細胞のびまん性浸潤を示す所見も認められ、腫瘍細胞は大型の水疱状の核と境界不明瞭な細胞質より成り、一部形質細胞への分化も認められた（写真5c）。免疫組織化学的検索の結果、Bcl-2陽性細胞はDLCL様腫瘍細胞にのみ散在性に認められ、CD20とCD79aは強陽性反応を示した。またCD45R0は中等度陽性反応を示した。なおCD10は陰性であった。さらに*Helicobacter (H.) pylori*の関与について抗*H. pylori*抗体を用いた免疫組織化学的検索を行ったが、陰性であった（表1）。

病理組織学的診断；MALTリンパ腫から生じたびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（Ann Arbor分類I_EA）。

考 察

1983年Isaacsonら⁶⁾によって粘膜に関連したリンパ装

写真5 病理組織像 (H-E 染色)

- a : MALT リンパ腫と DLCL 様腫瘍細胞の混在する組織像を認める (×40).
- b 左 : 軽度に不整形の核を有する中型のリンパ腫細胞, CCL 細胞がびまん性浸潤を示し, MALT 結節およびリンパ上皮性病変を認める (×66).
- b 右 : リンパ上皮性病変においてリンパ腫細胞が腺上皮内に集簇性に浸潤している (×160).
- c : 大型リンパ球様細胞のびまん性浸潤を認め, 腫瘍細胞は大型の水疱状の核と境界不明瞭な細胞質より成り, 一部, 形質細胞への分化も認められる (矢印)(×100).

置から発生する形態学的特徴と病変部粘膜固有層に増殖する形質細胞の免疫組織化学的特徴から, MALT リンパ腫と

表1 免疫組織化学的検索に使用した各種抗体および結果

抗 体 名	染色態度
Bcl-2	+
L26 (CD20)	+++
CD79a	++
UCHL1 (CD45RO)	+
CD10	—
<i>Helicobacter pylori</i>	—

いう新しい概念が提唱され, 現在, MALT リンパ腫の概念は reactive lymphoreticular hyperplasia の一部を形成する atypical lymphoid hyperplasia および悪性リンパ腫と診断されるものを含むものとして変遷されてきている⁷⁾. すなわち MALT リンパ腫は低悪性度 B 細胞性リンパ腫の亜型と考えられる.

MALT リンパ腫の腫瘍細胞は CCL 細胞と称され, 低悪性度 MALT リンパ腫の像とともに, 大型細胞からなる部分が認められた場合には高悪性度リンパ腫という診断名称にするべきであるとも提唱されている⁸⁾. また存在する大型細胞の数によって grading すべきとの考えもあり⁸⁾, これらは治療方法や予後の判断因子として重要と考えられる. 自験例は WHO 分類における DLCL に属するが, 低悪性度を示す MALT リンパ腫の所見も同一標本に認めた. すなわち CCL 細胞が全体の 30 %前後を占めており, CCL 細胞と DLCL 細胞の混在像が認められた. 低悪性度 MALT リンパ腫が, その経過中にびまん性リンパ腫に組織型を変えることはよく知られており⁹⁾, また, 双方が同時に発生したと考えるのは困難である. このことから自験例は, MALT リンパ腫から DLCL へ移行しているまれな病変と考えられた.

さらに腫瘍組織を構成する主リンパ球を特定する目的で免疫組織学的検索を行った. その結果, 悪性リンパ腫のマーカーとして知られる Bcl-2 は DLCL 様腫瘍細胞にのみ散在性に陽性所見を示し, B 細胞のマーカーである CD20 と CD79a は強陽性を示した, また T 細胞のマーカーである CD45RO の陽性細胞は散在性に認められた.

以上の結果から本症例は, B 細胞が腫瘍の主体を成していると判断し, 舌下腺を発生母地とする MALT リンパ腫から生じたびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と診断された.

近年, 消化器領域にて *H. pylori* が原因で発症する胃炎に継続して MALT リンパ腫が起こり, そこから B 細胞型悪性リンパ腫が発生するという報告が多数みられる^{10~12)}. このことから自験例における *H. pylori* の関与について抗 *H. pylori* 抗体を用いた免疫組織化学的検索を行った. その結果, 陰性所見を示したため本病変の発生に *H. pylori* の関与は否定的であると考えられた. さらに MALT リンパ腫は

Sjögren 症候群との関連が強く示唆されているが¹³⁾、本症例において Sjögren 症候群は否定された。

本疾患における治療は先に述べた生物学的特性を考慮し、病型や病期に基づいて計画する必要がある。中等度・高度悪性リンパ腫群のうち最も頻度の高いものはびまん性大細胞型リンパ腫であり、本邦では特に頭頸部領域において、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が全悪性リンパ腫の 30-40 % を占める^{14, 15)}。また成人 T 細胞性リンパ腫 (ATL) はヒト T 細胞向性ウィルス 1 型 (HTLV-1) 流行地域と非流行地域で、発生頻度において著しい差がある。すなわち HTLV-1 感染によって高率に発症するリンパ腫であり、本邦においては南西地域に多く、予後はきわめて不良である¹⁶⁾。治療方針は、中等度悪性リンパ腫に対しては化学療法と放射線治療の適切な併用療法にて高率に根治が得られると報告されており¹⁷⁾、限局期中等度悪性リンパ腫では血行性転移を考慮して多剤併用化学療法が主体となり、さらに放射線治療が後治療として行われている。放射線単独治療は、一般的に節外性では頭頸部領域の孤立性病変が唯一の適応であるとされているが、限局性で Stage I 期や II 期の早期の段階であれば有効性があるとの報告もあり¹⁷⁾、特に最大腫瘍径 3cm 以下の症例であれば放射線治療単独でも非再発生存が得られる可能性が指摘されている¹⁸⁾。自験例のように全身的合併症の存在により化学療法の選択が困難な症例においては、限局期にあり原発病巣の確実な切除が可能であれば術後、放射線治療のみでもその根治性は高いと考えられた。

本症例は、異時性の 3 重複癌と考えられるが第 1 癌は標本を入手できず報告書にて腺癌、第 2 癌が自験例、第 3 癌は肝細胞癌であった。近年、悪性腫瘍の治療成績の向上や平均寿命の延長に伴い、転移性癌や重複癌の発生頻度は増加傾向にある¹⁹⁾。このため局所にとどまらず、全身を含めた精査ならびに総合的な対応が必要と考えられる。

結 語

MALT リンパ腫から生じたびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の診断に際して御教授いただきました菊池昌弘教授 (福岡大学医学部第一病理学教室) ならびに御助力いただきました大野 純講師 (福岡歯科大学生体構造学講座) に深く感謝致します。

本論文の要旨は、第 48 回日本口腔外科学会総会 (平成 15 年 10 月、富山市) で発表した。

引 用 文 献

- 1) Hashimoto, N. and Kurihara, K.: Pathological characteristics of oral lymphomas. *J Oral Pathol* 11: 214-227

- 1982.
- 2) 安井良一, 石川武憲, 他: 悪性リンパ腫の臨床病理学および免疫学的解析: 10 症例の検討 (1976-1985). *日口外誌* 34: 2529-2536 1988.
- 3) 花沢康雄, 伊藤公介, 他: 最近 6 年間に経験した顎口腔領域の悪性リンパ腫症例の臨床的検討. *日口外誌* 12: 1859-1866 1992.
- 4) 荻場明子, 田村 稔, 他: 当科における悪性リンパ腫症例の初発臨床像に関する検討. *日口外誌* 39: 1206-1212 1993.
- 5) 白川 茂, 小林 透, 他: 悪性リンパ腫治療—最近の動向—. *臨床医学* 25: 1293-1306 1989.
- 6) Isaacson, P. and Wright, D.H.: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52: 1410-1416 1983.
- 7) 加藤 洋, 山本智理子, 他: 悪性リンパ腫の病理診断. *胃と腸* 33 (増刊号): 281-288 1998.
- 8) 黒田 一, 田丸淳一: 病理学的に見た MALT リンパ腫の概念. *臨床消化器内科* 15: 1315-1319 2000.
- 9) 毛利 昇, 森 茂郎, 他: びまん性リンパ腫, 大細胞型 (B). 須知泰山, 菊池昌弘編集主幹; 新・悪性リンパ腫アトラス. 第 1 版, 文光堂, 東京, 2001, 80-85 頁.
- 10) Alpen, B., Kuse, R., et al.: Ongoing monoclonal B-cell proliferation is not common in gastric B-cell lymphoma after combined radiochemotherapy. *J Clin Oncol* 22: 3039-3045 2004.
- 11) Lehours, P., Dupouy, S., et al.: Identification of a genetic marker of *Helicobacter pylori* strains involved in gastric extranodal marginal zone B cell lymphoma of the MALT-type. *Gut* 53: 931-937 2004.
- 12) Yang, H.B., Sheu, B.S., et al.: Serological responses of FldA and small-molecular-weight proteins of *Helicobacter pylori*: correlation with the presence of the gastric MALT tissue. *Helicobacter* 9: 81-86 2004.
- 13) 吉武 輝, 濱尾 綾, 他: 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—. *日口外誌* 49: 335-338 2003.
- 14) Canellos, G.P., Lister, T.A., et al. (ed): *The Lymphomas*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998, p389-398.
- 15) Sasai, K., Yamabe, H., et al.: Head-and-neck stages I and II extranodal non-Hodgkin's lymphomas: real classification and selection for treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 153-160 2000.
- 16) 菊池昌弘, 大島孝一, 他: 成人 T 細胞性リンパ腫/白血病の生検病理. *病理と臨床* 11 (臨時増刊号): 126-131 1993.
- 17) 小口正彦: 頭頸部領域の悪性リンパ腫の治療総論ならびに放射線療法. *頭頸部癌* 30: 347-351 2004.
- 18) Oguchi, M., Ikeda, H., et al.: Tumor bulk as a prognostic factor for the management of localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a survey of the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 161-168 2000.
- 19) Fukuda, M., Miyata, M., et al.: A case series of 9 tumors metastatic to the oral and maxillofacial region. *J Oral Maxillofac Surg* 60: 942-944 2002.