診断に苦慮した下顎歯槽部悪性リンパ腫の1例

山本 崇・宮崎晃亘・野口 誠*
針谷靖史**・仲盛健治・永井 格

A difficult-to-diagnose case of malignant lymphoma in the alveolar bone of the mandible

YAMAMOTO Takashi · MIYAZAKI Akihiro · NOGUCHI Makoto *
HARIYA Yasushi ** · NAKAMORI Kenji · NAGAI Itaru

Abstract: Malignant lymphoma occurs fairly frequently in the oral cavity, but is relatively rare in the mandible. We report a case of malignant lymphoma arising from the middle of the alveolar bone of the mandible. The patient was a 38-year-old man who had a swelling on the middle of the lower alveolus. Histopathological examination of a resected specimen was performed several times, but failed to prove malignant lymphoma. Southern-blot analysis disclosed the clonality of B-cells. We assessed the patient's overall clinical progress and decided to reexamine the surgical specimen. This led to a diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma, Stage IE according to the Ann Arbor classification. The patient received combination treatment consisting of chemotherapy with CHOP (R-CHOP) and radiotherapy. There have been no signs of recurrence during the 27 months since treatment.

Key words: malignant lymphoma (悪性リンパ腫), alveolar bone (歯槽骨), mandible (下顎骨)

緒 言

節外性リンパ腫はリンパ節以外の臓器組織から発生するリンパ性腫瘍であり、わが国における非ホジキンリンパ腫の約半数を占める¹⁾。特に顎口腔領域では節外性リンパ腫の占める割合が高く、歯槽部歯肉、口蓋、頬部に好発する^{2,3)}。節外性リンパ腫の臨床病態像は多様なうえに、確定診断に苦慮する場合も少なくない^{4~6)}。今回、下顎歯槽部に発生し、病理組織学的に炎症性疾患との鑑別が困難で、遺伝子解析を併用することにより確定診断が得られた節外性リンパ腫の1例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者：38歳，男性。

初 診：2002年11月■。

主 訴：下顎前歯部歯肉の腫脹。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2002年8月頃より下顎前歯部根尖相当部の歯肉腫脹を認めたが、疼痛がなかったため放置していた。その後、徐々に腫脹が増大し1112に動揺を認めたため同年10月近医歯科を受診した。辺縁性歯周炎の診断の下に歯周治療を受けたが症状は改善せず、腫瘍性病変が疑われたため当科を紹介され、同年11月■初診となった。

現 症：

全身所見：体格中等度，栄養状態良好。

口腔外所見：特記事項なし。

口腔内所見：下顎前歯部唇側および舌側歯肉に軽度の発赤，圧痛を伴う弾性軟の腫瘤が認められた。1112歯髓の生活反応は陽性であった（写真1）。

画像所見：口内線源パノラマX線写真，デンタルX線写真上で222に及ぶ辺縁不正なびまん性のX線透過像が認められた（写真2）。CT画像では，下顎唇側歯槽部に限局した骨吸収像を認めたが，骨体部の骨皮質および骨髓部分に，明らかな骨破壊所見は認められなかった（写真3）。

札幌医科大学医学部口腔外科学講座
(主任：平塚博義教授)

* 富山大学医学部歯科口腔外科学講座
(主任：古田 勲教授)

** 医療法人溪仁会手稲溪仁会病院歯科口腔外科
(主任：関口 隆部長)

Department of Oral Surgery, Sapporo Medical University
School of Medicine (Chief: Prof. HIRATSUKA Hiroyoshi)

* Department of Dentistry and Oral Surgery, Toyama
University School of Medicine (Chief: Prof. FURUTA Isao)

** Department of Dentistry and Oral Surgery, Teine Keijinkai
Hospital (Chief: Dr. SEKIGUCHI Takashi)

受付日：2006年1月16日

採択日：2006年10月24日

写真1 初診時口腔内写真

下顎前歯部唇側および舌側歯肉に圧痛を伴う弾性軟の腫瘍 (▲) が認められた。

写真3 初診時 CT 像

下顎唇側歯槽部に限局した骨吸収像 (▲) を認める。

写真2 初診時 X 線写真 (口内線源パノラマ X 線写真)

2+2 に及ぶ辺縁不正なびまん性の X 線透過像 (▲) が認められた。

臨床診断：下顎骨腫瘍。

処置および経過 (図 1)：2002 年 11 月 〇〇 〇〇 に局所麻酔下に試験切除を行った。すなわち、2+2 相当部の唇側歯肉に粘膜切開を加え、骨膜下で剥離し骨面を露出させた。病変は骨膜および周囲の骨と容易に剥離可能であったが、肉眼的に明らかな被膜は認められず、弾性軟、黄白色を呈していた。唇側皮質骨欠損部周囲には、わずかながら骨膨隆が認められた。また、被覆粘膜に異常は認められなかった (写真 4)。HE 染色標本では血管の増生、炎症性細胞浸潤を主体とする肉芽組織相当の所見で、明らかな腫瘍性病変は認められず、炎症性肉芽組織と診断された。しかし、臨床経過ならびに画像所見において典型的な炎症病態像とは異なっていることを考慮して、十分なインフォームドコンセントのもと、2003 年 1 月 〇〇 〇〇、GOS 全身麻酔下に 2+2

に及ぶ下顎骨辺縁切除術を施行した。病理組織学的には腐骨化した骨周囲ないし骨内に高度のリンパ球・組織球の浸潤、線維化を伴う炎症性肉芽組織の増生を認めたが、明らかな腫瘍性病変は認められず、以後経過観察とした (写真 5)。その後、2003 年 10 月頃よりオトガイ部を中心に再び腫脹、疼痛が出現したため CT を撮影したところ、下顎前歯部から両側の下顎枝に及ぶ骨皮質の不整な破壊像と、骨髓内の点状の骨吸収像を認めた。また、下顎骨周囲の軟組織への病変の波及が疑われた (写真 6)。11 月 〇〇 〇〇 の血液検査では、白血球数は $4.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ と正常値内であったが、CRP は 0.31mg/dl とわずかに高値を示した。慢性下顎骨骨髓炎を疑い抗菌薬による消炎 (faropenem 600mg/day; 2003 年 11 月 〇〇 〇〇 ~ 2003 年 12 月 〇〇 〇〇, minocycline 200 mg/day; 2003 年 12 月 〇〇 〇〇 ~ 2003 年 12 月 〇〇 〇〇) を行い、2003 年 12 月 〇〇 〇〇、GOS 全身麻酔下に、6+6 の範囲の下顎皮質骨除去、および腐骨除去を行った。病理組織学的には、リンパ球と核がやや大型で好酸性の細胞質をもつ組織球様細胞の高度の浸潤を主体とする組織で、免疫組織染色では CD20 (+), CD10 (+/-), CD5 (-), CD30 (-), Bcl-2 (+/-), CD56 (-), CD3 (-) であった。しかし、炎症性変化が加わっており確定診断は得られなかった (写真 7)。抗菌薬の静脈内投与 (ampicillin 2 g/day, clindamycin 1200mg/day; 2003 年 12 月 〇〇 〇〇 ~ 2004 年 1 月 〇〇 〇〇) ならびに高圧酸素療法 (2003 年 12 月 〇〇 〇〇 ~ 2004 年 1 月 〇〇 〇〇, 計 14 回) を施行した。しかし、下顎骨周囲の腫脹と疼痛はさらに増大し発熱もみられるようになった。これまでの骨髓炎などの炎症性疾患を想定した治療が無効であったことから、悪性リンパ腫などの非上皮性腫瘍を疑い、2004 年 1 月 〇〇 〇〇、再度試験切除を行った。その際、試験切除直前に施行したガリウムシンチグラフィーでは下顎に広

図1 治療経過

写真4 試験切除時写真

病変は弾性軟，黄白色を呈し，被覆粘膜に異常は認められなかった。

写真5 病理組織像 (H-E 染色：弱拡大)

腐骨化した骨周囲ないし骨内に高度のリンパ球・組織球の浸潤，線維化を伴う炎症性肉芽組織の増生を認める。

汎で強い集積亢進を認めた (写真8)。同時に施行した骨シンチグラフィーでも同部に一致した強い集積亢進が認められ，下顎骨骨髓炎として矛盾しない所見であった。しかし，これまでの臨床経過から悪性リンパ腫などの非上皮性腫瘍の可能性が否定できなかったことより，病理標本の retro-

spective な検討と，今回採取した切除組織の凍結材料から Southern-blot 法による遺伝子レベルでの検索を行った。検体より DNA を抽出し，制限酵素である BamHI + Hind III で切断し，免疫グロブリン H 鎖 J 領域に対応する JH probe を使用し hybridization を行ったところ免疫グロブリン遺

写真6 CT像(2003年11月●●●)
下顎骨周囲の軟組織への病変の波及(▲)が認められる。

写真7 病理組織像(H-E染色:中拡大)
リンパ球と核がやや大型で好酸性の細胞質をもつ組織球様細胞(▲)の高度の浸潤を主体とする組織であった。

伝子の再構成を認めB細胞系腫瘍の単クローン性が証明された(写真9)。さらに病理標本の再検討の結果, 2003年12月●●●の手術時の摘出標本において, 高度に浸潤したリンパ球のなかにわずかに異型性が認められたことと, これまでの臨床経過を総合評価し, びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)と確定した。免疫染色ではCD3ε(−), CD5(−), CD10(−), CD20(+), Bcl-2(−), EBER-ISH(−)であった。また, その時点で血清IL-2Rが高値(1720U/ml)を示していたが, 他の臨床検査値に異常値は認めなかった。病期はAnn Arbor分類のStage IEと診断した。確定診断を得たのち, 当院内科に転科のうえ化学療法(6 course; cyclophosphamide 7800mg, vincristine 12mg, adriamycin 525mg,

写真8 ガリウムシンチグラフィー
下顎に広汎で強い集積亢進を認める(▲)

プローブ: JII
レーン 1 2
制限酵素: Bam H I + Hind III Hind III

写真9 Ig遺伝子の再構成
←にモノクローナルなバンドがみられる。

prednisolone 1680mg, 3回目より rituximab 2600mg を併用した R-CHOP 療法; 2004年2月●●●~5月●●●) および放射線治療(原発および頸部リンパ節に対して4MV X線左右対向二門30.6Gy/17Fr照射; 2004年6月●●●~8月●●●)を行った。現在, 治療後27か月が経過するが, 腫瘍の再燃は認められず経過は良好である。

考 察

節外性リンパ腫は大多数が非ホジキンリンパ腫であり、なかでも B 細胞リンパ腫である DLBCL の頻度が高い。周囲にその発生母地ともいえる慢性炎症やリンパ組織過形成を伴い、これら反応性病変との鑑別がしばしば困難であるといわれている¹⁾。頭頸部領域では鼻腔、副鼻腔、口腔、眼窩、甲状腺などにみられ、とくに顎口腔領域では歯肉、歯槽部、口蓋、頬部からの発生報告が多い^{2~4)}。一方、骨原発悪性リンパ腫の発生頻度は全悪性リンパ腫のなかで 1% 以下である。好発部位としては四肢の長管骨が多く 40~50% を占め、下顎骨の発生頻度は 5% にすぎない⁷⁾。下顎骨の発生部位では臼歯骨体部に多く、下顎正中部に初発したものは非常にまれとされている⁸⁾。本症例では、試験切除時に病変部の被覆粘膜、骨膜に異常はなく、歯槽骨内から膨張性に増大したと考えられたことから、下顎骨正中部に発生した骨原発悪性リンパ腫と診断した。

口腔領域に発生する節外性リンパ腫は特異的な症状または局所所見を欠き多種多様な症状を示すため、時として炎症性疾患や良性腫瘍に誤診されることがある³⁾。本症例も、臨床所見から下顎骨骨髓炎との鑑別診断が困難で、当初は腫瘍性病変を疑うものの病理組織学的に確定診断が得られなかった。従来、悪性リンパ腫の診断には HE 染色標本での病理組織診断に加えて免疫組織染色標本による腫瘍細胞の同定やクローン性の決定がなされている。しかし、増殖しているリンパ球が腫瘍性か反応性かの判別が困難な場合があり、とくに節外性リンパ腫では診断に苦慮する 경우가少なくないといわれている^{1, 9)}。通常の病理組織検査での診断がつかない場合、リンパ球の免疫グロブリン遺伝子あるいは T 細胞抗原レセプター遺伝子の再構成を検出することでリンパ球のクローナルな増殖を証明し、確定診断が得られることがあるとされている⁹⁾。小野寺ら¹⁰⁾の報告によると、リンパ性悪性腫瘍に対する病理組織学的および免疫組織学的検索のみによる診断率は 94% で、これに遺伝子検索を加えると診断率は 97% に上昇し、遺伝子検索は非常に有用な診断法とされている。口腔領域では、辻ら⁵⁾が Southern-blot 法を併用することにより B 細胞系腫瘍の単クローン性を証明し、確定診断に至った上顎歯肉唇移行部に初発した MALT lymphoma の 1 例を報告している。本症例が診断に苦慮した理由としては、悪性リンパ腫に特徴的な臨床所見に欠け、病理組織学的所見においてもリンパ球の高度浸潤を認めるものの異型性に乏しく、腫瘍細胞の

絶対量も少なかったため、炎症性疾患との鑑別が困難であったことがあげられる。病変の全摘術を含む再度の試験切除によって十分な組織採取を行ったにもかかわらず、通常の病理組織学的検索では悪性リンパ腫の診断は得られなかった。最終的には病理診断医と協議し、病理標本の retrospective な検索と遺伝子解析により確定診断が得られたことから、改めて遺伝子解析の有用性が示された。早期診断、早期治療が望まれるところではあったが、確定診断が得られた後は、ただちに化学療法および放射線療法を施行し、治療後 27 か月が経過した現在、腫瘍の再燃は認められず経過は良好である。しかし、今後さらに慎重な経過観察が必要と考える。

稿を終えるにあたり、本症例の病理組織診断を行っていた、中村栄男教授（名古屋大学分子総合医学高次医用科学講座臓器病態診断学分野）ならびに佐々木 文先生（札幌医科大学病理診断学講座）に深く感謝致します。

引用文献

- 1) 平野正美, 飛内賢正: 悪性リンパ腫治療マニュアル, 第 2 版, 南江堂, 東京, 1998, 10-11 頁.
- 2) 窪田康孝, 竹之下康治, 他: 顎・口腔領域における非ホジキンリンパ腫の臨床的および病理組織学的検討. 日口外誌 42: 430-432 1996.
- 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 38: 1859-1866 1992.
- 4) 藤原成祥, 神谷祐司, 他: 顎口腔領域の悪性リンパ腫初診時臨床所見に関する検討. 日口外誌 44: 694-696 1998.
- 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) 佐藤千晴, 進藤正信, 他: 診断と治療に苦慮した悪性リンパ腫の 1 例. 頭頸部腫瘍 28: 308-312 2002.
- 7) 内田章義: 血液・腫瘍科 第 49 巻 特別増刊号 悪性リンパ腫のすべて: 科学評論社, 東京, 2004, 270 頁, 714 頁.
- 8) 粕谷幸生, 平松善之, 他: 下顎骨正中部に発生した悪性リンパ腫の 1 例. 日口外誌 41: 814-816 1995.
- 9) 須永真司: 悪性リンパ腫の診断, 遺伝子診断の原理と有用性. 内科 80: 441-443 1997.
- 10) 小野寺一史, 今 信一郎: 悪性リンパ腫およびリンパ性白血病の遺伝子解析による診断. 札幌医誌 60: 445-457 1991.