下歯槽神経知覚鈍麻を初発症状とした異型バーキットリンパ腫の1例

竹内 梓^{1, 3)}・松下文彦¹⁾・五藤晃義³⁾
内山佳之^{1, 3)}・西原弘治²⁾・橋本賢二³⁾

A case of atypical Burkitt lymphoma initially causing paresthesia of the inferior alveolar nerve

TAKEUCHI Azusa^{1, 3)}・MATSUSHITA Fumihiko¹⁾
GOTOH Akiyoshi³⁾・UCHIYAMA Yoshiyuki^{1, 3)}
NISHIHARA Hiroji²⁾・HASHIMOTO Kenji³⁾

Abstract: Burkitt lymphoma is one type of non-Hodgkin lymphomas that is highly malignant and difficult to cure. Atypical Burkitt lymphoma, one subtype of this tumor according to the WHO classification, is a rare disease. We describe the case of a 78-year-old man who was given a diagnosis of atypical Burkitt lymphoma. Paresthesia of the right mental region arose 4 days before presentation. Three mass lesions (in the right pterygomandibular space, the left mandibular ramus, and the duodenum) were found on clinical and radiologic examinations. Histopathologically, a sheet of predominantly medium-sized proliferating lymphoid cells with nuclear pleomorphism, a starry-sky pattern, and a very high growth fraction were revealed. We therefore diagnosed atypical Burkitt lymphoma. The disease was Stage IV according to the Ann Arbor classification. He was transferred to a hematology unit and received COP therapy. Although transient improvement was noted, the patient soon showed signs of central nervous system involvement and died 2 months later.

Key words: malignant lymphoma (悪性リンパ腫), atypical Burkitt lymphoma (異型バーキットリンパ腫), paresthesia of the inferior alveolar nerve (下歯槽神経知覚鈍麻)

緒 言

バーキットリンパ腫は、非ホジキンリンパ腫の1つで、小腸や大腸に発生することが多く、高悪性度で進展が早く治療が困難といわれている¹⁾。WHO分類でその亜型の1つである異型バーキットリンパ腫は非常にまれな疾患である。今回われわれは、下歯槽神経知覚鈍麻を初発症状とし、精査の結果、異型バーキットリンパ腫と診断された1例を

経験したので報告する。

症 例

患 者：78歳、男性。

初 診：平成17年5月。

主 訴：下唇の違和感。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：前立腺肥大症。

現病歴：初診4日前より右側下唇からオトガイ部にかけの皮膚の知覚鈍麻が認められ、近医を受診した。右側下歯槽神経障害の診断にて同日当院耳鼻咽喉科に紹介となったが、耳鼻咽喉科による診察では原因不明のため精査目的で当科に初診となった。

現 症：

全身所見：栄養、体格ともに良好、体温正常、胸腹部症状なし。

口腔外所見：顔貌は左右対称。右側下唇からオトガイ部皮膚にかけて対健側比5/10程度の知覚鈍麻を認めた。顎部に腫瘤を触知せず、両側の顎下リンパ節の腫大は認めな

¹⁾ 榛原総合病院歯科口腔外科
(主任：松下文彦部長)

²⁾ 榛原総合病院臨床病理科
(主任：西原弘治診療技術部長)

³⁾ 浜松医科大学医学部歯科口腔外科学講座
(主任：橋本賢二教授)

¹⁾ Department of Oral and maxillofacial Surgery, Haibara General Hospital (Chief: MATSUSHITA Fumihiko)

²⁾ Department of Clinical Pathology, Haibara General Hospital (Chief: NISHIHARA Hiroji)

³⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hamamatsu University School of Medicine (Chief: Prof. HASHIMOTO Kenji)

受付日：2006年5月2日

採択日：2007年7月24日

写真1 パノラマX線写真
下顎骨に異常所見なし。

写真2 CT写真

右側翼突下顎隙，下顎小舌付近に直径20mm大の腫瘍性病変を認める。

かった。

口腔内所見；上下無歯顎で，7-4 相当部の唇側歯肉に知覚鈍麻を認めたが，その他特記すべき所見はなかった。

画像所見：

X線所見；パノラマX線写真において下顎骨に異常所見は認められなかった（写真1）。

CT所見；右側翼突下顎隙，下顎小舌付近に直径約20mm大の境界明瞭な球状の腫瘍を認めた（写真2）。

臨床検査所見；白血球数9700/ μ L（リンパ球18.7%，異型リンパ球は認めなかった），LDH 904 IU/Lと異常高値を認めた。HIV抗体は陰性であった。

臨床診断：翼突下顎隙腫瘍の疑い。

処置および経過；CTで認められた腫瘍は，口腔内からの触知が不可能のため，全身麻酔下での摘出生検を予定し，

写真3 頭頸部MRI写真

右側翼突下顎隙，下顎小舌から下顎枝後縁にかけての領域と左側下顎枝前縁に腫瘍を認める。

写真4 ガリウムシンチグラフィ

腹部全体および縦隔リンパにも強い ^{67}Ga の集積を認める。

2005年6月■に当科入院した。ところが，入院直前より全身状態が急変し，入院時に全身倦怠感，呼吸苦，腹部膨満，両側下肢の著明な浮腫を認めた。入院当日の胸腹部CT像で腹膜炎の所見と十二指腸を取り囲むように後腹膜に腫

写真5 十二指腸内視鏡写真

十二指腸水平脚に中心に潰瘍性病変を伴う扁平な腫瘍を認める。

瘤を認めた。また、入院当日の頭頸部 MR 像では初診時 CT で認めた腫瘍に加え、左側下顎枝前縁にも直径 20mm の腫瘍を認めた (写真 3)。骨シンチグラフィでは異常集積はみられなかったが、ガリウムシンチグラフィで腹部全体と、両側下顎部および縦隔リンパに強い集積が認められた (写真 4)。初診時より高値であった LDH は 1536 IU/L とさらに上昇し、LDH アイソザイムは 2-3 型優位であった。胸腹水の穿刺細胞診の結果、胸水は Class IV、腹水は Class V で、いずれにも明瞭な核小体を有する異型リンパ球様細胞を認めた。十二指腸付近の悪性腫瘍を疑い、十二指腸腫瘍の生検を内視鏡的に行った (写真 5)。また、下顎の腫瘍も内科医との協議の結果、生検を行うことになったが、開口障害のため、口腔内より処置困難であったため、全身麻酔下で比較的到達しやすい左側の腫瘍の生検を行った。病理組織学的検査は、共に異型バーキットリンパ腫が疑われる組織所見であった (写真 6A, 6B)。

以上より、Ann Arbor 分類Ⅳ期の悪性リンパ腫と診断し、2005 年 6 月 〇〇 に他院血液科へ転院となった。そこで COP 療法を受け一時改善傾向がみられたものの、リンパ腫の中樞神経浸潤をきたし、2005 年 8 月に永眠した。

病理組織学的所見：十二指腸と下顎より採取された組織のいずれにも、中等大からやや大型の核を有する N/C 比が高い異型細胞が密に増殖し、核破砕物を含む組織球が、いわゆる「星空様」に散見された (写真 6A)。腫瘍細胞の核はやや不整形で大小不同を伴い、明瞭な核小体が複数認

写真6 病理組織像

A：「星空像」を伴う N/C 比が高い異型細胞 (H-E 染色, $\times 40$)

B：中等大からやや大型の核と複数の明瞭な核小体 (H-E 染色, $\times 100$)

められ、細胞境界は不明瞭であった (写真 6B)。免疫組織化学的には、これらのリンパ球様細胞は CD45RB, CD79a は陽性、CD3, CD5, cyclin D1, CD30 は陰性で、少数の細胞では CD10, bcl-2 遺伝子産物陽性が疑われた。以上の所見より異型バーキットリンパ腫が疑われ、後日、当院で追加された免疫組織化学染色で、ほとんどの腫瘍細胞の核が Ki-67 抗原陽性で (写真 7A)、予後不良因子である p53 も陽性であった (写真 7C)。また、Tdt は陰性であり EBER-1 は陽性であった (写真 7F)。以上の結果は異型バーキットリンパ腫として矛盾しない結果であった。

考 察

バーキットリンパ腫は, Burkitt²⁾ により最初に報告された非ホジキンリンパ腫の 1 亜型である。臨床的には、流行地型、非流行地型、免疫不全関連非流行地型に分けられるが、いずれのタイプも腫瘍の増殖が早く、中枢神経系などの浸潤傾向が強い^{1, 3, 4)}。流行地型は EBV 感染との関連が

写真7 免疫染色像

- A : Ki-67 抗原 (× 40)
 B : Ki-67 抗原, 陽性コントロール (皮膚) (× 40)
 C : p53 遺伝子産物 (× 40)
 D : p53 遺伝子産物, 陽性コントロール (大腸) (× 40)
 E : 免疫染色陰性コントロール (× 40)
 F : in situ hybridization, EBER-1 (× 40)
 G : in situ hybridization, 陰性コントロール (× 40)

強いが、非流行地型でも30%に認められている⁵⁾。2001年に発表されたWHO分類⁶⁾で末梢B細胞腫瘍のひとつとして扱われ、その亜型に異型バーキットリンパ腫がある。今回われわれが経験した症例では、臨床的に下顎と消化管に認められた節外性腫瘍と、病理組織学的に星空像を呈するリンパ腫細胞の密な増殖、核異型が目立つリンパ腫細胞およびほぼすべてのリンパ腫細胞がKi-67抗原に陽性である点が診断の根拠となった。

悪性リンパ腫は、腫脹、腫瘍、潰瘍などの初発症状を生じることが多いが、臨床的に特異的症状がなく、炎症を併発し、口腔癌様の所見を呈するため、初診時での臨床診断は非常に困難である^{7, 8)}。本症例は、初発症状として下歯槽神経知覚鈍麻を生じた。この症状は、いわゆるNumb chin syndrome (NCS) として報告が多く^{9, 10)}、下顎骨への悪性腫瘍の転移や浸潤、頭蓋底の病変、くも膜下播種、下歯槽神経への腫瘍の浸潤、新生物随伴症候群などによって生じる¹¹⁾。そのため、他に明らかな原因が認められないNCSでは、全身性の悪性腫瘍を考えるべきである^{12, 13)}。佐藤¹⁴⁾はNCSの本邦報告69例のうち、61例が悪性腫瘍で、そのうち悪性リンパ腫が21例と報告している。本症例のNCSでは、翼突下顎隙の腫瘍が下歯槽神経を圧迫あるいは浸潤しオトガイ神経知覚鈍麻をきたした。悪性リンパ腫の既往もなく全くの初発症状であったが、初診日のCT画像で、腫瘍の存在が疑われたため、同部の生検を予定した。しかし、生検を行うために全身麻酔が必要と考えられたため入院まで13日を要し、その後の容態急変を考えるとその遅れは反省すべき点であった。

B細胞性リンパ腫(BCL)の治療は、病期分類に従って行われる。本症例で、頭頸部、腹部CTと腹水の細胞診で悪性リンパ腫を疑ったが、正確な病期診断の必要性から、全身麻酔下で口腔内からの生検を行った。

BCLの治療は、従来の標準とされるCHOP療法と放射線治療から抗CD20のキメラ抗体であるリツキシマブの出現により改善がみられている^{15, 16)}。本症例も腹水穿刺により採取されたリンパ腫細胞はCD20陽性であったため、リツキシマブを用いたCOP療法を開始予定であったが、腫瘍の増殖速度が非常に速く不幸な転帰をとった。

顎口腔領域の悪性リンパ腫の予後に関しては、組織型にもよるが、不良とする報告が多い^{1, 14)}。このため神経症状を呈した場合、常に悪性腫瘍の存在を念頭に入れ、的確な検査と迅速な対応が必要であると考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例にご教示頂いた当院消化器科本城裕美子先生、当院外科東正樹先生、焼津市立総合病院血

液科飛田規先生、横田大輔先生に謹んで深謝いたします。

本論文の要旨は第51回日本口腔外科学会総会(平成18年10月、北九州)において発表した。

引用文献

- 1) 内田 浩, 藤本耕二, 他: 急激な転帰をとったBurkitt腫瘍の1例. 阪大歯学誌 43: 110-114 2003.
- 2) Burkitt, D.: A sarcoma involving the jaws in African children. Brit J Surg 46: 218-223 1958.
- 3) 米積昌克, 笠井正晴: Burkittリンパ腫. 金倉 謙監修; 医学のあゆみ. 212, 医歯薬出版, 東京, 2005, 445-448頁.
- 4) 関和忠信, 上原 任, 他: 2歳7か月の幼児の右側上顎歯肉部に発生したBurkittリンパ腫の1例. 日口外誌 47: 174-177 2001.
- 5) David, G., Avishay, G., et al.: Epstein-Barr virus and cancers of the head and neck: Am J Otolaryngol 22: 197-205 2001.
- 6) Jaffe, E.S., Harris, N.L., et al.: Burkitt lymphoma. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: World Health Organization Classification of Tumours (ed. by Jaffe, E.S., et al.). IARC Press, Lyon, 2001, p181-184.
- 7) 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.
- 8) 鈴木 円, 宮田 勝, 他: 顎口腔領域における悪性リンパ腫の臨床病理学的検討. 日口外誌 17: 1-5 2004.
- 9) 菅原由美子, 廣谷卓章, 他: 全身疾患と口腔症状に関する診断学的研究 第4報 下唇のしびれを初発症状とした多発性骨髄腫の1例. 日口外誌 15: 262-268 2002.
- 10) 伊藤健一, 吉村大輔, 他: Numb-chin syndromeを契機として発見され、胃内視鏡下生検にて確診のついた悪性リンパ腫の1例. 内科 88: 760-762 2001.
- 11) France, M., Laurencet, S.A., et al.: Mental neuropathy: report of five cases and review of the literature. Oncol Hematol 34: 71-79 2000.
- 12) Diago, M.P., Sebastian, J.V.B., et al.: Mental nerve neuropathy in systemic cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69: 48-51 1990.
- 13) Baskaran, R.K., Krishnamoorthy, et al.: Numb Chin Syndrome-a reflection of systemic malignancy: World J Surg Oncol 9: 52 2006.
- 14) 佐藤 元, 新道英一, 他: Numb chin syndromeで発症した悪性リンパ腫. 神経内科 35: 336-338 1991.
- 15) Reff, M.E., Carner, K., et al.: Depletion of B cell in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 83: 435-445 1994.
- 16) 矢郷 香, 朝波惣一郎, 他: 頬部腫瘍を主訴としCHOP療法とモノクローナル抗体療法を併用した悪性リンパ腫の1例. 日口外誌 50: 247-250 2004.