遺伝子解析により確定診断を得た頬粘膜 MALT リンパ腫の 1 例

重松正仁・山下佳雄・木戸淳太
辻光弘・檀上敦・後藤昌昭

A case of MALT lymphoma of the buccal mucosa diagnosed by gene analysis

SHIGEMATSU Masahito · YAMASHITA Yoshio · KIDO Junta
TSUJI Mitsuhiro · DANJO Atsushi · GOTO Masaaki

Abstract: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma) is a low-grade malignant neoplasm of the lymphoid tissue of the stomach, lung, mammary gland, kidney, liver, thyroid gland, thymus, and salivary gland. Intraoral MALT lymphoma is rare. We describe a case of MALT lymphoma arising in the buccal mucosa.

A 78-year-old man presented with swelling and indolent pain of the buccal mucosa on the left side. Clinical examination revealed a 40mm × 45mm elastic soft, movable tumor in the left buccal mucosa. An excision with 10-mm surgical margins was performed to remove the lesion. Histopathologic evaluation of the tumor disclosed a lymphoma with MALT characteristics. However, there was no definitive evidence of MALT lymphoma. Further characterization by gene analysis led to the diagnosis of a MALT lymphoma. As of 11 months postoperatively, the patient remains free of recurrence.

Key words: MALT lymphoma (MALT リンパ腫), gene analysis (遺伝子検査), flow cytometry (フローサイトメトリ), gene rearrangement (遺伝子再構成)

緒 言

MALT (Mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫は、1983 年 Isaacson ら¹⁾によりその概念が提唱されたもので、最近になって疾患概念が確立したリンパ腫である^{2~9)}。その多くは胃、腸管に発生し、口腔内に発生することはまれである。さらに大腸、涙腺以外に発生した場合、組織学的に典型的な像を示すことがまれで、確定診断が困難な症例が多い⁸⁾。

今回われわれは遺伝子解析により確定診断に至った頬粘膜 MALT 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：78 歳、男性。

初 診：平成 17 年 10 月 31 日。

主 訴：左顔面頬部の腫脹および左頬粘膜の無痛性腫瘍。

家族歴：特記事項なし。

佐賀大学医学部歯科口腔外科

(主任：後藤昌昭教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Saga Medical School (Chief: Prof. GOTO Masaaki)

受付日：2006 年 10 月 23 日

採択日：2007 年 1 月 30 日

既往歴：①陳旧性脳梗塞、②左下肢浅大腿動脈閉塞、③冠動脈ステント留置。

現病歴：平成 17 年 9 月、左頬粘膜に無痛性腫瘍を認め近医歯科受診し、精査加療目的に当院を受診した。

現 症：

全身所見：体格は中等度、栄養状態良好。

口腔外所見：左頬部の腫脹および鼻唇溝の消失を認めた(写真 1A)。

口腔内所見：左頬粘膜に 40 × 45mm 大の腫瘍を認めた。表面粘膜は正常色であった。腫瘍は可動性を認め弾性軟であり、波動は触れず、自発痛・圧痛も認められなかった(写真 1B)。

画像所見：

CT 所見：内部は均一で単純 CT では筋肉と同等の吸収値を示し、石灰化は認めなかった。造影後は均一な増強効果がみられ、壊死、変性の所見は認められなかった(写真 2A)。

MRI 所見：腫瘍は T1 強調で筋とほぼ同等の低信号、T2 強調で高信号を呈し、造影後は早期より比較的均一に増強された(写真 2B)。

骨シンチグラフィー所見：異常集積は認められなかった。

Ga シンチグラフィー所見：左頬部に異常集積を認めた。

写真 1 初診時写真

- A : 顔貌 左頬部の腫脹および鼻唇溝の消失を認める。
B : 口腔内 左頬粘膜に弾性軟、可動性のある腫瘤を認める。

写真 2 CT および MRI 写真

- A : CT 写真 左側下顎骨外側に接した境界明瞭、辺縁平滑で長径 48mm の楕円形の腫瘤を認める。
B : T2 強調 MRI 写真 腫瘤内部に明らかな変性、壊死は認められない。

写真 3

- A : 術中写真
B : 切除標本写真

その他の部位には異常集積は認められなかった。

臨床診断：左頬部悪性腫瘍疑い。

処置および経過：平成 17 年 10 月 31 日局所麻酔下に同部の生検を施行した。粘膜直下に腫大したリンパ節様の組織を認めた。病理組織学的に MALT リンパ腫疑いとの診断を得た。骨および Ga シンチグラフィ、胸腹部 CT、上部消化管内視鏡検査等の全身スクリーニングの結果、病変は左頬部に限局しており、他の臓器に異常所見は認められなかった。家族および本人の希望もあり、手術による腫瘍切除を行うこととなった。平成 18 年 1 月 17 日、全身麻酔下に腫瘍切除術を施行した(写真 3A)。手術は腫瘍周囲に約 10mm の安全域を設けて左下顎臼歯部から犬歯部にかけて口腔前庭粘膜に切開を加えた。腫瘍は、一部頬粘膜と癒着しており、剥離はやや困難であった。切除範囲に入る下顎骨骨膜は歯頸部下方より下顎下縁まで含めて切除した(写真 3B)。腫瘍と癒着していた頬粘膜および歯肉骨膜粘膜は切除し、縫縮閉鎖した。術後 11 か月が経過した現在、再発転移を疑う所見なく経過良好である。

病理組織所見：組織は小型ないし中型のリンパ球のびまん性増殖から成り(写真 4A, B)、核間距離がやや広く、多少明るく見える領域がみられた。また、少数ながら mantle zone を伴う萎縮した良性リンパ濾胞の残存(写真 4B)を認めた。しかしながら、小唾液腺は結節周囲の繊維性間質に少量認められるのみで LEL (Lymphoid Epithelial Lesion) は認められず、既存のリンパ節構造も認められなかったため、小唾液腺あるいはリンパ節由来であるのか判定が困難であった。免疫組織染色の結果では、B 細胞マーカーの CD79a (写真 4C)、CD20 において陽性細胞が確認された。一方、T 細胞マーカーについても、CD3 で陽性細胞が散在性に確認され(写真 4D)、また UCHL-1 も陽性であった。

病理組織学的診断：悪性リンパ腫 MALT-type (low-grade) の疑い。

写真4 病理組織像

- A：リンパ球のびまん性増殖を認める（H-E 染色，×4）。
 B：リンパ球のびまん性浸潤は，小型ないし中型の細胞から成り，mantle zone を伴う萎縮した良性リンパ濾胞の残存（矢印）を認める（H-E 染色，×40）。
 C：（CD79a 免疫染色，×40）。
 D：（CD3 免疫染色，×40）。

フローサイトメトリー検査：T細胞マーカー CD3 陽性細胞は 27.3 %認められ，B細胞マーカー CD19 陽性細胞は 63.5 %認められた（図 1A）。B細胞における κ 鎖， λ 鎖の陽性細胞の比は 1：5 と λ 鎖が優性であった（図 1B, C）。

IgH 遺伝子再構成：Southern-blot 法にて検出した。切除組織より DNA を抽出し，制限酵素（BamHI + Hind III，Hind III）で切断し，ゲル電気泳動にて分別した。次に IgH 遺伝子の J 領域をプローブとしてハイブリダイゼーション後，化学発光にて可視化して判定したところ，コントロール（ヒトの胎盤から抽出した DNA）には存在しなかった再構成のバンドが認められた（図 2）。なお，T細胞レセプター遺伝子の再構成は認められなかった。

染色体検査：染色体異常は認められなかった。

考 察

MALT リンパ腫は，節外性臓器に付属するリンパ組織，

いわゆる粘膜関連リンパ組織の慢性炎症から発生した低悪性度 B細胞性のリンパ腫である。国内においては，全リンパ腫の 7～8 %を占めており，臓器別では胃が最も多く，眼付臓器，大腸，甲状腺，肺，唾液腺，泌尿生殖器，皮膚，肝胆道，乳腺などに認められる^{2, 8)}。口腔領域では，口蓋部^{3～5, 10)}，口底部^{9, 11)}，頬粘膜⁶⁾，舌¹²⁾での報告があるが，きわめて少ない。

MALT リンパ腫は H. pylori との関連が数多く報告されており^{4, 6, 9, 10)}特に胃 MALT リンパ腫では，除菌により腫瘍が消失した報告が認められる¹³⁾。口腔内においても，吉田ら¹⁰⁾は，小唾液腺に発症した症例で，H. pylori との関連性の可能性を示唆している。しかし最近の研究では，胃以外の MALT リンパ腫に関しては，H. pylori は関与しないと報告されている^{14, 15)}。本症例においても，尿素呼気試験により胃の H. pylori は陽性を示したが，H. pylori 専用培地による切除組織の培養では，H. pylori は認められなかった。

図1 フローサイトメトリー検査
A : CD3 および CD19 B : κ 鎖 C : λ 鎖

図2 IgH 遺伝子再構成
レーン 1, 2 : コントロール (ヒトの胎盤から抽出した DNA)
レーン 3, 4 : 本症例
レーン 1, 3 : BamHI + Hind III
レーン 2, 4 : Hind III

今後の臨床研究の結果が待たれる。

今回、病理組織学的所見より、MALT リンパ腫が強く疑われたが、鑑別診断として Follicular lymphoma (濾胞性リンパ腫), Mantle cell lymphoma (マンテル細胞リンパ腫)

が挙げられた。濾胞性リンパ腫に関しては、本症例が CD10 陰性であり、部分的に萎縮性濾胞の形成が認められたが、びまん性の中型リンパ球の浸潤による濾胞の萎縮、消失が認められたため否定的であった。マンテル細胞リンパ腫に関しても、本症例の CD5 は陰性であり、マンテル細胞リンパ腫の特徴である小型リンパ球の密な凝縮は認めず、否定的と考えられた。

免疫組織染色において、B 細胞が優位に多かったため、B 細胞性の腫瘍が最も疑われたが、部位によっては T 細胞も 3 割から 5 割程度認められたため、MALT リンパ腫の典型的な所見とはいえ、確定診断を得るには至らなかった。

同様にフローサイトメトリー検査では、B 細胞が優勢ながら 3 割近い T 細胞の混在が認められ、リンパ増殖性疾患、あるいは hyperplasia なども疑われた。しかし、B 細胞分布において λ 鎖が優勢であることから、本疾患が B 細胞性のクローナルな増殖であることが強く示唆された。

最近、クローン性増殖を確認するために遺伝子再構成を分子遺伝学的手法にて検査する方法が用いられている^{11, 16, 17)}。1975 年以降、免疫グロブリン (Ig) 遺伝子や T 細胞受容体遺伝子がそれぞれの分化過程で遺伝子再構成をすることが明らかにされて以来、リンパ系疾患の細胞起源や単一性の同定に遺伝子レベルでの検索は欠くことできない項目となっている¹⁶⁾。

免疫グロブリンは、2 本の H 鎖 (heavy chain) と 2 本の L 鎖 (light chain) の 4 本のポリペプチドが S-S 結合した構造をしている。H 鎖は可変領域 (V 領域) と定常領域 (C 領域) から成り、V 領域は V (variable), D (diversity), J (joining) の 3 つの遺伝子群から構成されている。B 細胞は多種多様な抗原に対応するため、骨髄等で分化、成熟する際に免疫グロブリンを DNA レベルで組み替えていることになる。V, D, J の 3 種類の遺伝子プールからランダムに選択し組み合わせるので、そのパターンは無数であり、これら無数の種類の B 細胞はそれぞれ独自の免疫グロブリンを発現する。このことから健常者のリンパ球は、見た目や免疫形質が同じでも、遺伝子レベルではすべて異なっている。しかし本症例においては、コントロールでは認められない IgH 遺伝子の再構成が認められたため、B 細胞のクローン性増殖が明らかになった。結果として本症例が B 細胞由来の腫瘍変化であることが判明し、MALT リンパ腫の確定診断に至った。

口腔内に発症する悪性腫瘍のうち、悪性リンパ腫は4.3%と頻度はきわめて少ない¹⁸⁾。さらにその組織像は多彩であり典型的でないことが多いため、本症例のごとく確定診断が困難な場合がある。このような場合、遺伝子検査も確定診断を得る有用な診断法であると考ええる。平成18年4月より、免疫関連遺伝子再構成検査が保険適応となり、より身近な検査となった。よってリンパ性腫瘍が疑われた場合は、従来の病理組織検査とともに、遺伝子検査も念頭に入れておくべきと考える。

悪性リンパ腫の治療には、その組織学的悪性度や病期により外科療法、放射線療法、化学療法、免疫療法の単独あるいは併用療法が行われている^{2, 19, 20)}。MALTリンパ腫においては、その疾患概念が新しいため標準的な治療法は定まっていない^{2, 5, 6)}。口腔領域に発生するMALTリンパ腫の治療は、一般的に外科療法が行われている^{3~5, 7)}。しかし、術後再発の報告⁴⁾もあるため、化学療法や放射線治療も含め治療方針を十分に検討すべきである。本症例においては、患者が高齢であることを考慮し、化学療法や放射線治療の選択肢も挙げ十分な説明をおこなったが、患者および家族の希望により手術の治療方針となった。

近年、キメラ型抗ヒトCD20モノクローナル抗体(rituximab)による抗体療法も導入されており^{19, 21, 22)}、今後の治療成績が期待される。

MALTリンパ腫は、長い無痛性病状を示しその進行は緩やかで予後は良いとされている^{2, 19)}。また、本疾患のように低悪性度MALTリンパ腫は、治療法にかかわらず予後に大きな違いを認めないとの報告もある¹⁹⁾。しかし、口腔領域におけるMALTリンパ腫は、症例数も少なく今後十分な経過観察が必要であると考ええる。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の診断に際して御助言ならびにご指導を頂きました、佐賀大学医学部附属病院病理部、佐藤敏美教授に深謝致します。

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

引用文献

- 1) Isaacson, P. and Wright, DH.: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52: 1410-1416 1983.
- 2) 出雲俊之: 低悪性度B細胞性MALT型リンパ腫。菊池昌弘監修; 病理と臨床 12 臨時増刊号 リンパ節病変。文光堂, 東京, 1994, 131-134 頁。
- 3) 山口昭彦, 吉田博昭, 他: 口蓋に発生したMALTリンパ腫の1例。日口外誌 45: 284-286 1999.
- 4) 米本嘉憲, 中山康弘: 口蓋に発生したMALTリン

パ腫の1例。日口外誌 48: 257-259 2002.

- 5) 原 彰, 道脇幸博, 他: シェ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.
- 6) 仲田直樹, 福永城司, 他: 頬粘膜に認められたMALTリンパ腫の1例。日口外誌 15: 338-341 2002.
- 7) 吉武 輝, 浜尾 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.
- 8) 菊池昌弘, 森 茂郎編集: 最新・悪性リンパ腫アトラス。第1版, 文光堂, 東京, 2004, 130-161 頁。
- 9) 馬越誠之, 福田正勝, 他: 口底部MALTリンパ腫から生じたびまん性リンパ腫の1例。日口外誌 52: 253-256 2006.
- 10) 吉田博昭, 藤田茂之, 他: MALT Lymphoma of minor salivary gland of the hard palate: A case report. 日口外誌 13: 542-546 2000.
- 11) Honda, K., Kusama, H., et al.: Diagnosis of intra-oral MALT lymphoma using seminested polymerase chain reaction. *Br J Oral Maxillofac Surg* 42: 28-32 2004.
- 12) Goteri, G., Ascani, G., et al.: Primary malt lymphoma of the tongue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 9: 461-463 2004.
- 13) Wotherspoon, AC., Doglioni, C., et al.: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342: 575-577 1993.
- 14) Czesnikiewicz-Guzik, M., Karczewska, E., et al.: Association of the presence the *Helicobacter pylori* in the oral cavity and in the stomach. *J Physiol Pharmacol* 55: 105-115 2004.
- 15) Grunberger, B., Wohrer, S., et al.: Antibiotic treatment is not effective in patients infected with *Helicobacter pylori* suffering from extragastric MALT lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 1370-1375 2006.
- 16) 北 堅吉, 田中 泉: 遺伝子診断。菊池昌弘監修; 病理と臨床 12 臨時増刊号 リンパ節病変。文光堂, 東京, 1994, 66-72 頁。
- 17) 谷脇雅史, 西田一弘: 4. 染色体異常と遺伝子再構成。臨床医 29: 1648-1652 2003.
- 18) 宮崎 正監修: 口腔外科学。第2版, 医歯薬出版, 東京, 2000, 284 頁。
- 19) 岸 賢治: 主要疾患 現況・病態・診断・治療 MALTリンパ腫(解説/特集)。医学のあゆみ 別冊血液疾 3: 701-704 2005.
- 20) 奥村 晃, 山下佳雄, 他: 舌下面に発生した悪性リンパ腫の1例。日口外誌 52: 203-206 2006.
- 21) 飛内賢正: 悪性リンパ腫診断の新展開(総説)。日本医学放射線学会 63: 81-88 2003.
- 22) 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.