シェーグレン症候群の関連が示唆された口蓋部 MALT リンパ腫の 1 例

黒原 一人¹⁾・道 泰之¹⁾・愛甲勝哉¹⁾
鈴木美保¹⁾・岡田憲彦²⁾・天笠光雄¹⁾

A case of MALT lymphoma of the palate suggested to be related to Sjögren syndrome

KUROHARA Kazuto¹⁾・MACHI Yasuyuki¹⁾・AIKOU Katsuya¹⁾
SUZUKI Miho¹⁾・OKADA Norihiko²⁾・AMAGASA Teruo¹⁾

Abstract: A case of MALT lymphoma arising in the hard palate is reported. A 33-year-old woman was referred to us because of a swelling in the left side of the hard palate. The mass, measuring 31 × 18 mm, was soft and elastic with a smooth surface. The tumor was surgically removed, and postoperative irradiation was performed. The pathological diagnosis of the specimen was MALT lymphoma. The lesion consisted of small centrocyte-like lymphoid cells. Immunohistological examination showed that the neoplastic cells were positive for CD20 and negative for CD5, CD10, and CyclinD1. Reactivity for Bcl-2 was positive in the neoplastic colonizing B cells, except for the germinal center cells. After surgery Sjögren's syndrome (SS) was diagnosed. Therefore, SS-related MALT lymphoma was suggested in our patient. There has been no recurrence of the lesion as of 1 year after treatment.

Key words: MALT lymphoma (MALT リンパ腫), Sjögren's syndrome (シェーグレン症候群), palate (口蓋), malignant lymphoma (悪性リンパ腫), oral cavity (口腔)

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。1994 年 REAL (Revised European-American lymphoma) 分類²⁾に取り入れられ 2001 年の WHO 分類³⁾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分類している。その多くは胃・腸管に発生し口腔に発生することはまれである^{4, 5)}。本症は先行病変としての慢性炎症巣と

の関連が指摘されており⁶⁾、先行病変として *Helicobacter pylori* 感染による慢性胃炎、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎などが知られている。また、シェーグレン症候群における悪性リンパ腫の発生率は 5 % 程度であり、正常人と比べ危険率が高いと指摘されている⁶⁾。

今回われわれは、術後の全身検索の結果シェーグレン症候群との関連を示唆された口蓋部の MALT リンパ腫 1 例に遭遇し、治療する機会を得たのでその概要を報告する。

症 例

患 者: 33 歳, 女性。

初 診: 2005 年 9 月下旬。

主 訴: 口蓋部無痛性膨隆。

既往歴: 幼少時に腎炎。

家族歴: 母; 胃癌。

現病歴: 2005 年 8 月中旬に通院中の歯科医院にて左側口蓋部の膨隆を指摘され、同年 9 月初旬に某病院口腔外科に紹介され、受診した。生検を受け、MALT リンパ腫の病理診断を受けた。某病院口腔外科から紹介により当科を受診した。

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面顎部機能再建学系顎顔面機能修復学顎顔面外科学分野
(主任: 天笠光雄教授)

²⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・口腔機能再構築学系・口腔機能再建学・口腔病態診断科学分野
(主任: 岡田憲彦准教授)

¹⁾ Maxillofacial Surgery, Department of Maxillofacial Reconstruction and Function, Division of Maxillofacial and Neck Reconstruction, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. AMAGASA Teruo)

²⁾ Diagnostic Oral Pathology, Department Oral Reconstitution, Division of Oral Health Sciences, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Assoc. Prof. OKADA Norihiko)

受付日: 2006 年 12 月 21 日

採択日: 2008 年 8 月 26 日

写真1 初診時口腔内写真（ミラー像）左側口蓋に弾性軟の膨隆を認めた。

現 症：

全身所見；全身状態は良好で、発熱、体重減少、盗汗は認められなかった。また顎下および頸部リンパ節に異常はなく、耳下腺腫脹や関節痛などの症状も認められなかった。

口腔内所見；左側硬口蓋に大きさ $31 \times 18\text{mm}$ 、弾性軟で無痛性の境界明瞭な膨隆が認められた（写真1）。膨隆は発赤を伴い、毛細血管様構造がみられた。被覆粘膜に生検による陥凹を認めた。

検査所見：

血液学的検査；一般血液検査、血清生化学検査では異常値はなかった（表1）。

MRI 所見；左側硬口蓋の膨隆はおおむね境界明瞭であった。T1 強調画像では筋組織と同等（写真2A）、T2 強調画像では高信号を呈し、造影効果により淡く増強された（写真2B）。上顎洞・固有鼻腔には異常は認められなかった。

表1 初診時の臨床検査所見

検査項目	検査結果	検査項目	検査結果	検査項目	検査結果
TP (g/dl)	7.4 (6.6 ~ 8.0)	Na (mEq/ℓ)	141 (139 ~ 147)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	6.9 (4.5 ~ 9.0)
Alb (g/dl)	4.1 (4.0 ~ 4.9)	K (mEq/ℓ)	3.6 (3.6 ~ 5.0)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	4.35 (3.80 ~ 4.80)
A/G	1.2 (1.2 ~ 2.1)	Cl (mEq/ℓ)	101 (98 ~ 108)	Ht (%)	39.1 (35 ~ 46)
LDH (U/ℓ)	138 (105 ~ 210)	Ca (mg/dl)	9.1 (8.4 ~ 10.4)	Hb (g/dl)	13.2 (12.0 ~ 16.5)
GOT (U/ℓ)	12 (12 ~ 33)	P (mg/dl)	3.3 (2.5 ~ 4.8)	MCV (fl)	89.9 (84 ~ 99)
GPT (U/ℓ)	8 (5 ~ 39)	Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	42 (43 ~ 172)	MCH (pg)	30.3 (27 ~ 38)
γ -GTP (U/ℓ)	15 (7 ~ 41)	BUN (mg/dl)	9.6 (8 ~ 22)	MCHC (%)	33.8 (32 ~ 36)
ALP (U/ℓ)	194 (104 ~ 338)	Cre (mg/dl)	0.67 (0.47 ~ 0.79)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	24.6 (12 ~ 28)
CPK (U/ℓ)	34 (32 ~ 187)	UA (mg/dl)	4.4 (2.9 ~ 5.5)	TG (mg/dl)	47 (42 ~ 168)
T-Bil (mg/dl)	0.55 (0.22 ~ 1.2)	Glu (mg/dl)	77 (65 ~ 110)	LAP (U/ℓ)	50 (19 ~ 69)
D-Bil (mg/dl)	0.12 (0.05 ~ 0.3)	AMY (U/ℓ)	37 (37 ~ 120)	T. Cho (mg/dl)	172 (120 ~ 220)
ChoE (U/ℓ)	272 (185 ~ 431)	CRP (mg/dl)	0.05 (< 0.30)	HDL Cho. (mg/dl)	78 (39.9 ~ 98.9)

※検査値の（ ）内数字は本院基準範囲を示す

写真2 初診時 MR 像

左側硬口蓋に $25 \times 20\text{mm}$ の境界明瞭な病変を認めた。

A (T1 強調)：病変 (矢印) は筋と同等の信号を示した。

B (T2 強調)：病変 (矢印) は高信号を呈し造影により淡く増強された。

写真3 PET-CT 像

左耳下腺後方のリンパ節 (矢印) に集積を示した (SUVmax = 2.5)。

臨床診断：左側口蓋部 MALT リンパ腫。

処置および経過：某病院口腔外科での生検にて MALT リンパ腫の病理検査報告がされていたことから、2005 年 10 月中旬に全身麻酔下にて腫瘍切除術を施行した。腫瘍辺縁から 7～10mm の安全域を設け、深部は骨膜を含めて腫瘍切除を行った。腫瘍は口蓋骨から容易に剥離できた。口蓋骨には軽度の圧迫性の吸収が認められたため、当該骨を骨バーにて一層削除した。アクロマイシンオリーブワセリン軟膏ガーゼを創部にあて、サージカルスプリントにて圧迫固定して手術を終えた。切除創は二期治癒の経過をたどり、口蓋粘膜上皮に被覆された。病理組織診断は MALT リンパ腫であった。

病理診断は MALT リンパ腫であったため、t (11; 18) (q21; q21) に由来する API2-MALT1 キメラ遺伝子⁷⁾について FISH (fluorescence in situ hybridization) 法により検索したが、キメラ遺伝子の形成は認められなかった。

写真 4 口唇生検病理組織像 (H-E 染色, ×100)
導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤を認めた。

2005 年 11 月中旬に全身検索のため PET-CT 検査を行い、左側耳下腺後方のリンパ節に FDG (Fluoro-deoxy-glucose) 集積がみられ、SUVmax = 2.5 (SUVmax: maximum standardized uptake value) であったが経過観察とした (写真 3)。PET-CT では他の部位に腫瘍を疑わせるような信号の集積はみられなかった。また、2005 年 11 月下旬に本学医学部消化器内科にて *Helicobacter pylori* の検索や上部消化管内視鏡検査による検査を行ったが、慢性胃炎所見を認めるのみで新たな病変は認められず Ann Arbor 病期分類の Stage IE と判定された。

術後の治癒経過は良好であったが、病理組織標本で後方の切除断端が腫瘍に近接していたため、2005 年 11 月下旬に術後 40Gy 左右対向 2 門外照射による放射線治療を行った。

治療経過中に行った検査において抗核抗体、SS-A 抗体、およびリウマチ因子は陽性であり、シルマーテスト陽性、ガムテストは 4 ml/10 分で陽性、口唇腺生検にて慢性リンパ球性唾液腺炎を認め (写真 4)、基礎疾患としてシェーグレン症候群の存在が明らかにされた (表 2)。さらに手指関節 X 線写真上、骨の erosion と cystic lesion を認め、MMP-3 (matrix metalloproteinase-3) の上昇もあり本学膠原病内科にて Stage III の関節リウマチと診断された。

手術から 1 年後の現在、腫瘍の再発、転移は認められていない。

病理組織所見：粘膜上皮下に腫瘍細胞が、びまん性に増生していた (写真 5A)。腫瘍細胞は小唾液腺の筋上皮島内にも浸潤し、リンパ上皮性病変 (lymphoepithelial lesion: LEL) の所見が認められた (写真 5B)。

免疫染色所見：CD20 は腫瘍細胞に陽性、CD5 は反応性と考えられる小型～中型の T 細胞に陽性で、腫瘍細胞には陰性であった。CyclineD1 陰性細胞は認められず、mantle cell lymphoma は除外された。また形成されている胚中心の細胞は CD10 陽性、かつ Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) は陰

表 2 シェーグレン症候群関連検査結果

検査項目	検査結果	正常値
リウマチ因子 (RA)	135.8 U/mL	20.0 U/mL 以下
IgG	1729mg/dL	870～1700mg/dL
IgA	432mg/dL	110～410mg/dL
IgM	122mg/dL	35～220mg/dL
抗核抗体 (ANA)	Speckled (斑紋状) 1280 以上	40 未満
抗 SS-A/Ro 抗体	256 倍以上	陰性
抗 SS-B/La 抗体	陰性	陰性
口唇腺生検	陽性†	陰性
シルマーテスト	右 4 mm/ 左 4 mm	10mm/5 mm 以上

† 導管周囲性の 50 個以上のリンパ球の集簇

写真 5 病理組織像 (H-E 染色)

A : 小型～中型のリンパ球 (centrocyte-like 細胞) のびまん性増殖が認められる (×20)。

B : 小唾液腺の筋上皮島に浸潤している腫瘍細胞を認める。緑色の矢印は小唾液腺の筋上皮島の範囲を示している (×300)。

性のため、follicular lymphoma も除外された。

以上 HE 染色所見ならびに免疫染色所見から Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated tissue (MALT lymphoma) と診断された (表 3)。

考 察

粘膜随伴リンパ組織 (mucosa associated lymphoid tissue) は消化管、呼吸器などの粘膜組織に存在するリンパ性組織である。先天的にリンパ組織が存在しない臓器における後天性 MALT および MALT リンパ腫の生じる機序として、先行病変の存在による慢性炎症巣や免疫異常を有することにより、リンパ濾胞を伴った後天性 MALT が形成され、リンパ腫発生の母地になるといわれている¹⁾。MALT リンパ腫の概念は、胚中心後の B 細胞由来の腫瘍で感染や自己免疫反応あるいはその両方による慢性的な抗原刺激にさらされている場所に生じるとされている¹⁾。

シェーグレン症候群は、組織へのリンパ球浸潤と自己免疫抗体の産生、Non-Hodgkin 型リンパ腫になる危険性の高いことが知られている。また、唾液腺の MALT リンパ腫は低悪性度で局所にとどまり、進行が遅いとされている⁸⁾。病理組織学的特徴として、1) 核にくびれのある centrocyte-like (CCL) 細胞と呼ばれる small cleaved cell 様の中型～小型のリンパ球のびまん性増殖、2) やや大型リンパ球お

表 3 免疫組織化学染色による MALT リンパ腫の鑑別

	CD5	CD10	Cyclin D1	Bcl-2
濾胞性リンパ腫	—	+	—	胚中心に+
マンテル細胞リンパ腫	+	—	+	—
MALT リンパ腫	—	—	—	—

※免疫組織化学染色で陽性は＋、陰性は－を示す

表 4 口蓋原発の MALT リンパ腫報告例

症例	報告者 [†]	発表年度	年齢	性別	発生部位 [‡]	シェーグレン症候群の合併の有無	治療法	転帰
1	Odell ら ¹¹⁾	1998	52	女	2	有	放射線療法	3 年再発なし
2	山口ら ⁴⁾	1999	72	女	1	無	外科療法	2 年 6 か月再発なし
3	原ら ⁶⁾	2002	49	女	1	有	化学療養 (CHOP)	1 年再発なし
4	米本ら ⁵⁾	2002	74	女	1	有	外科療法	5 か月後再発
5	横山ら ¹³⁾	2003	46	女	1	有	自然退縮	2 年 6 か月再発なし
6	Kolokotronis ら ¹⁰⁾	2005	73	女	1	不明	外科療法	15 年後に再発死亡
7	Pijpe ら ¹²⁾	2005	42	女	2	有	化学療法 (Rituximab)	6 か月再発なし
8	自験例	2006	33	女	1	有	外科療法＋放射線療法	10 か月再発なし

[†] 報告者氏名の肩括弧数字は引用文献番号を示す。

[‡] 発生部位 1 は口蓋単独、発生部位 2 は口蓋＋耳下腺を示す。

および淡明な細胞質と明瞭な細胞境界を有する monocytoid cell の混在, 3) 腫瘍リンパ球の上皮内浸潤である LEL の存在, 4) 腫瘍リンパ球の反応性濾胞集簇である follicular colonization の存在とされている。腫瘍細胞は上皮に浸潤して, いわゆる LEL を形成する⁹⁾。これらの所見は本症例の切除標本においても認められた。

1994 年 REAL 分類²⁾以降の口蓋原発 MALT リンパ腫の報告を表 4 に示す。それらによると, 患者はいずれも女性であり, 年齢は 42 ~ 74 歳 (平均 58 歳) で自験例が最年少であった。口蓋だけでなく耳下腺に腫瘍が認められたのは, 8 例中 2 例であった。シェーグレン症候群が認められた口蓋原発の MALT リンパ腫症例は 8 例中 6 例を数え, 基礎疾患としての関連性が強いことが示唆される。本症例では, 他院で MALT リンパ腫と診断されていたにもかかわらず基礎疾患の検索が初診時にされなかったが, 生検などで MALT リンパ腫が判明した場合には, シェーグレン症候群やその他膠原病などの基礎疾患の検索を行うことが重要と考えられる。

治療は, 外科的切除, 化学療法, 放射線照射および複数の方法の組み合わせとなっており, いずれも有効であったとされている。口蓋原発の MALT リンパ腫に関しては外科療法^{4, 10)}, 放射線療法¹¹⁾や, Rituximab を用いた化学療法とともに奏効との報告がある^{6, 12)}。外科的切除後再発症例に対して THP-COP (pirarubicin hydrochloride (THP), Cyclophosphamide, Oncovin, Predonisone) を用いた化学療法と放射線療法の併用により腫瘍が消失した報告⁵⁾もある。一方, 自然退縮した症例¹³⁾も報告があり, 未だ確たる治療法は確立されていない。

シェーグレン症候群患者に生じた MALT リンパ腫では, シェーグレン症候群が慢性炎症疾患として長期に存在することから, 耳下腺, 頸部リンパ節, 他の MALT 部位へ播種する可能性があるため, 局所および全身の長期経過観察が重要と思われる。また, 本症例では腫瘍の全身検索の際に PET-CT を使用したが, PET-CT は全身検索が容易に行えることから, 本疾患の経過観察に用いる検査法としては有用な手段と考えられた。

2005 年に出版された WHO 分類の記載¹⁴⁾にあるように, 唾液腺の MALT リンパ腫は予後良好ではあるが, 組織学的にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫への高悪性度リンパ腫に移行することが知られている。高悪性度リンパ腫への移行を阻止する治療法は現在確立していないため, 今後臨床症例の蓄積により治療法を探究する必要があると考えられた。

結 語

われわれは, シェーグレン症候群との関連が示唆された

口蓋に発生した MALT リンパ腫の症例を経験したので, その概要を報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり, 本発表の支援をいただきました東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔病理学分野 栢森高先生に感謝します。

引用文献

- 1) 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.
- 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) Jaffe, E.S., Harris, N.L., et al.: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer Press, Lyon, 2001.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 吉野 正, 佐久川純枝, 他: 【リンパ腫Ⅱ疾患単位と多様性】新 WHO 分類 低悪性度 B 細胞性リンパ腫 濾胞辺縁帯リンパ腫とリンパ形質細胞性リンパ腫. *病理と臨床* 21: 254-258 2003.
- 8) Sutcliffe, N., Inanc, M., et al.: Predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 28: 80-87 1998.
- 9) 菊地昌弘, 森 茂郎. 最新・悪性リンパ腫アトラス. 文光堂, 東京, 2004.
- 10) Kolokotronis, A., Konstantinou, N., et al.: Localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma of oral cavity and maxillofacial region: a clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99: 303-310 2005.
- 11) Odell, E.W., Lombardi, T., et al.: Minor salivary gland hyalinisation and amyloidosis in low-grade lymphoma of MALT. *J Oral Pathol Med* 27: 229-232 1998.
- 12) Pijpe, J., van Imhoff, G.W., et al.: Changes in salivary gland immunohistology and function after rituximab monotherapy in a patient with Sjögren's syndrome and associated MALT lymphoma. *Ann Rheum Dis* 64: 958-960 2005.
- 13) 横山智央, 宮澤啓介, 他: Sjögren 症候群を背景とし, 自然退縮を認めた硬口蓋原発 MALT リンパ腫. *臨床血液* 44: 468-470 2003.
- 14) Barnes, L., Eveson, J.W., et al.: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer Press, Lyon, 2005.