臨床報告

悪性リンパ腫と下顎歯肉癌の同時性重複癌の1例

阿 部 厚 足 立 守 安* 伊 東 優
片 山 良 子 小 熊 哲 史 宗 金 一 考

A Case of Carcinoma of the Mandibular Gingiva Complicated by Malignant Lymphoma

ATSUSHI ABE, MORIYASU ADACHI*, YU ITO, YOSHIKO KATAYAMA,
TETSUSHI OGUMA AND KAZUTAKA MUNEKANE

Abstract : The incidence of malignant lymphoma has recently increased and it is becoming more common to encounter multiple primary carcinomas including the present case. In a case with multiple primary carcinomas with malignant lymphoma, it is necessary to determine the priority and treatment plan according to the clinical stage and the prognosis of the diseases. We therefore report a case with multiple primary carcinomas of the mandibular gingiva complicated by malignant lymphoma. Patient: 75-year-old male. Chief complaint: fecal occult blood. The patient visited the department of gastrointestinal medicine due to fecal occult blood in December 2006. A biopsy was conducted because the endoscopy revealed adenomatoid lesion. Consequently, the patient was diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma and was transferred to the department of hematology to receive R-COP therapy. After two courses of the chemotherapy, an ulcerative lesion was detected on the buccal gingiva of the lower left molars in February 2007, which was diagnosed as squamous cell carcinoma of the mandibular gingiva (T2 N0 M0) by pathological examination, CT and MRI. Subsequently, marginal resection of the mandible was performed. Three months after the operation, four courses of R-COP therapy were conducted.

Key words : diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫), double cancer (重複癌), oral cancer (口腔癌)
[Received May. 21, 2014]

緒 言

悪性リンパ腫はリンパ組織に発生するリンパ系細胞の悪性腫瘍の総称で、化学療法や分子標的薬および放射線治療の進歩により予後は改善しつつある¹⁾。それに伴い悪性リンパ腫との重複癌症例に接する機会は増加している。悪性リンパ腫との重複癌が生じた場合、双方の疾患の予後や臨床病期により治療方針やその優先順位を決定する必要がある。今回われわれは、悪性リンパ腫を合併した下顎歯肉癌の重複癌の一例を経験したので報告する。

症 例

患者：75歳 男性。

初診：2007年2月。

主訴：下顎大臼歯部の疼痛。

既往歴：狭心症 心室細動。

現病歴：2006年12月に便潜血を認めたため近在消化器内科を受診した。大腸内視鏡検査にて腺腫様病変を認めたため生検を施行し、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、Mucosa-Associated Lymphoid Tissue（以下 MALT）混在型（stageⅢ-b）と診断され当院の血液内科を紹介され受診した（図1）。さらにCT，PETにて全身検索がなされLugano分類Ⅱ-2，Ann-Arbor分類Cotswolds分類修正案で病期はstageⅢ-b，また国際予後指標（IPI）ではlow-intermediate riskと診断された。化学療法は心室細動および狭心症の既往があるため心毒性を少なくする目的でTHP-ADR

名古屋掖済会病院歯科口腔外科（主任：阿部 厚部長）

* 静岡県立総合病院歯科口腔外科（主任：足立守安主任部長）

Department of Oral and Maxillofacial Surgery Nagoya Ekisai Hospital (Chief: Dr. ATSUSHI ABE) 4-66 Shonencho, Nakagawa-ku, Nagoya 454-8502, Japan.

* Department of Oral and Maxillofacial Surgery Shizuoka General Hospital (Chief: Prof. MORIYASU ADACHI)

図 1 病理写真 (大腸 腺腫様病変)

- a: 粘膜内に大型異型細胞の増殖を認めた。(HE 染色)
- b: 核小体が目立つ大型異型細胞の増殖を認め、細胞には結合性が乏しく、非上皮性の所見を示した。(HE 染色)
- c: B 細胞マーカー免疫染色で大型異型細胞が陽性に染色され、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断された。(CD20 免疫染色)

を使用せず、リツキシマブ 500mg + THPCOP (VCR1mg/m², + CPA500mg/m² + PSL30mg/m²) を用いた R-COP 療法が施行された。化学療法の施行中には血球減少、口腔粘膜炎は生じることなく経過したもの、2 クール終了後の 2007 年 2 月に右側臼歯部頬側歯肉の腫脹および潰瘍を認めたため、当科を受診した。

口腔内所見：右側下顎第二大臼歯から第三大臼歯部の頬側歯肉に境界不明瞭な 24 × 13mm の表面凹凸不正の易出血性の潰瘍を認めた。右側下顎第二大臼歯は動揺していた (図 2)。

画像所見：パノラマ X 線写真にて右側下顎第三大臼歯は浮遊歯を呈しており下顎骨の虫喰い状の吸収を認めた (図 3)。また CT (図 4) においては舌側皮質骨の吸収を認め、内側翼突筋に一部進展していた。顎下・頸部リンパ節への転移を疑う画像所見は見られなかった。

処置および経過：2007 年 2 月に右側下顎歯肉第二大臼歯頬側歯肉より生検を施行したところ高分化型扁平上皮癌と診断された (図 5)。治療に際し血液内科と協議の上、IPI は 2 点で 5 年生存率は 60% 前後であること、化学療法による汎血球減少・肝・腎機能低下が懸念されるが、2 クール終了時のデータに問題がなかったことから手術が妥当と判断し、2007 年 3 月に全身麻酔下にて右側下顎歯肉癌 (T2N0M0・Stage II) の診断のもと下顎骨辺縁切除術を施行した。術後創部感染などはなく順調に経過した。経

図 2 初診時口腔内写真

下顎右側臼歯部に境界不明瞭な 20 × 13mm の表面凹凸不正の易出血性の潰瘍を認めた。

口摂取が可能となり、血液データも問題ないと判断した術後 3 か月で R-COP 療法を再開し 4 クール施行した。以後外来で経過観察を継続したが 2010 年 10 月に切除部位より離れた左側下顎第二小臼歯部からの歯肉出血および潰瘍形成を認めたため、細胞診を施行し扁平上皮癌細胞陽性との結果を得た。また頸部および縦隔リンパ節の腫脹も認め、sIL-2R 値の上昇を認め、下顎歯肉癌およびびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫再発と診断した。患者本人および家族

図 3 パノラマX線写真
右側下顎臼歯部の骨吸収を認め、第三大臼歯は浮遊歯を呈していた。

図 4 CT
下顎右側大臼歯部舌側の骨破壊を認め、病変は内側翼突筋に一部進展していた。顎下および頸部リンパ節に明らかな転移を疑う所見は認めなかった。

図 5 下顎歯肉癌切除標本

- a: 矢印の部分に癌を認めた。
b, c: 腫瘍細胞はN/C比が増大し、角化を伴って増殖しており高分化型の扁平上皮癌であった。
また明らかな脈管浸潤は認めなかった。(HE染色)

に病状について説明したところ、緩和療法を希望し以後疼痛管理を施行したが2012年1月にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫による多臓器不全にて永眠した。

考 察

悪性リンパ腫はHodgkinリンパ腫とnon-Hodgkinリンパ腫に大別される。悪性リンパ腫の予後は病型により大きく異なり、T細胞性リンパ腫では、5年生存率が20~30%

程度と不良である。一方 Hodgkin リンパ腫では 80~90% 程度と良好である¹⁻³⁾。また non-Hodgkin リンパ腫では 3 段階の悪性度分類が用いられ、中でも最も頻度の高い中悪性度のびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) の 5 年生存率は臨床病期および国際予後指標 (International Prognostic Index (IPI)) により治療期間と予後は異なる。DLBCL の限局期症例 (I および連続病変を有する II 期) では 80% の長期無病生存が期待される。また進行期病変 (非連続 II 期 - IV 期病変) では R-CHOP 療法 6~8 コースが標準的治療で約 50% が治癒可能である¹⁻³⁾。本症例では DLBCL の III -b 期, low-intermediate risk で予後は比較的良好と判断し化学療法 2 クール後に歯肉扁平上皮癌の手術を施行し、その後悪性リンパ腫の化学療法を 4 クール受け問題なく経過した。このように化学療法と並行して口腔癌治療を行う場合には次のような影響がある。1) 悪性リンパ腫治療において月単位での化学療法を中断することは細胞周期の観点から予後に影響を与えてしまうこと⁴⁾。2) T 細胞の活性が抑制され肝炎が発症する可能性があること⁵⁾。3) 免疫能の低下による二次発癌および治療関連白血病/骨髄異形成症候群の発症の可能性がある^{4,6)}。これらのなかで口腔癌治療に限って考えた場合、肝炎の発症と二次発癌が問題となる。HBV 感染既往があり内科的処置が適切にされた場合、HBs 抗原は数週間で消失し、HBV-DNA 検出感度未満となる。しかし肝臓内・末梢血単核球内に HBV は微量に存在し、化学療法後に再活性化することが報告されている。日本肝臓学会の「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」⁷⁾によると肝炎発症後に治療介入するのではなく、感染既往例では化学療法中および終了後 1 年間は月に 1 回 HBV-DNA モニタリングを行い、検出感度以上となったところで抗ウイルス薬投与を開始すべきであるとされている。自験例においては肝炎が発症することなく経過したが、入院加療および定期観察中も肝炎検査を行ない、必要であれば消化器科受診を検討すべきであると考えられる。

また化学療法後の二次発癌は治療による免疫低下が一因ではないかとされているが、発症メカニズムは未だ明らかにされておらず再発、転移の要因となる可能性も考えられる。二次発癌は治療関連白血病/骨髄異形成症候群などの血液癌と固形癌に大別される。血液癌の発生リスクは治療後 3 年から上昇し、10 年でほぼ横ばいになるとされている。また固形癌では潜伏期が 6~7 年で消化器癌や子宮癌に多いとされている。このため定期診査においては全身検索を詳細に行っていく必要があると考えられる。本症例において下顎歯肉反対側の扁平上皮癌の発症が二次発癌かどうかは断定できないが、二次発癌のリスクに関して治療前に十分に説明して理解を求め、治療後の経過観察中の検査の施

行に同意を得やすい環境整備をしておくことが重要であることが示唆された。

造血器悪性腫瘍に他の悪性腫瘍を合併する頻度は、欧米では 1.9%~8.9% とされている^{4,8)}。高齢者造血器悪性腫瘍剖検例 266 例を検討した篠島ら⁹⁾の報告によると、重複癌は 27.1% に認められ、前立腺癌・乳癌・甲状腺癌・大腸癌が多かったとしており、口腔癌は比較的少ないものと考えられる^{10,11)}。

同時性重複癌症例においては、いずれの治療を優先するかが問題となる。しかし、顎顔面領域の扁平上皮癌と悪性リンパ腫の同時性重複癌についての治療方針に統一された指針は存在しないのが現状であるが、口腔癌と他癌の部位、進行度、各々の予後によってその治療方針、順序を考慮するのが妥当であると考えられる。名取ら⁴⁾は悪性リンパ腫の治療を優先し、悪性リンパ腫部分寛解もしくは完全寛解導入後に手術療法を施行し、経過観察中に悪性リンパ腫の治療を完遂することで比較的好結果が得られたとしている。また滋賀ら¹²⁾によると固形癌の報告ではあるが、同時性重複癌の治療方針の原則は 1) 悪性度の高い癌から治療する。他癌の根治が難しい場合は、口腔癌についても根治的治療の適応から外れる場合が多い。2) 病期の進んだ癌から治療する。3) 治療後に困難が予想される場合は先に治療を行う。4) 同時に治療できる場合は同時に治療を行う。としている。本症例においては、DLBCL の根治が見込めること、口腔が摂食・嚥下機能を司る部位であり、口腔癌を切除し、栄養状態を改善させ、化学療法を継続再開することが必要と考え、悪性リンパ腫の部分寛解または完全寛解導入後、経過中に限局期または全身状態が保たれている間に歯肉扁平上皮癌の手術を施行した。志賀ら¹²⁾はリンパ腫と合併した悪性腫瘍の臨床病期により優先順位が決められることが一般的で、同時性、異時性、双方とも二次癌に対する治療の選択に関与する最も重要な因子は一次癌の治療の効果ではなく二次癌の病期であるとしていることから、本症例のような場合は口腔癌の病期の評価、術後経過の見通しなどを十分に検討した上で治療方針を決定する必要があると考えられた。今後このような重複癌症例は増加していくことが考えられ、関係各科と協力し治療に当たることが必要と考えられる。

結 語

今回われわれは、悪性リンパ腫を合併した下顎歯肉扁平上皮癌の重複癌の一例を経験したので報告した。悪性リンパ腫との重複癌が生じた場合、双方の疾患の予後や臨床病期により優先順位・治療方針を決定する必要がある。

謝辞ならびに利益相反 稿を終えるにあたり、本症例の治療ならびに血液内科学的な御意見を賜り、論文投稿に同意を頂いた名

古屋掖済会病院血液内科の家田美保先生に深謝いたします。

本論文について利益相反はありません。

引用文献

- 1) 日本がん治療認定医機構 教育委員会編：悪性リンパ腫. がん治療認定医機構 2012 年度教育セミナーテキスト. 第6版, がん治療認定医機構, 東京, pp.178-184, 2012.
- 2) Ohshima, K., Suzumiya, J. and Kikuchi M.: The World Health Organization classification of malignant lymphoma: incidence and clinical prognosis in HTLV. *Pathol Int*, 52 : 1-12, 2002.
- 3) 大島孝一：悪性リンパ腫の概論と疫学. *日医雑誌*, 142 : 1023-1027, 2013.
- 4) 名取一彦：造血器悪性腫瘍と上部消化管悪性腫瘍を合併した重複癌の臨床的検討. *東邦医学会誌*, 52 : 154-162, 2005.
- 5) Yeo, W., Chan, T.C., Leung, N.W., et al.: Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*, 27 : 605-611, 2009.
- 6) 名取一彦, 藤本吉紀, 石原 晋, 他：悪性リンパ腫完全寛解後, 早期胃癌が発見され内視鏡的粘膜下切除術が施行された異時性重複癌. *臨床と研究*, 89 : 99-101, 2012.
- 7) 日本肝臓学会：B型肝炎治療ガイドライン (第1.2版). 日本肝臓学会 HP : Available http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b. Accessed December 3, 2013.
- 8) 島野俊一, 村山佳予子, 田中陽子, 他：悪性リンパ腫における同時性および異時性重複癌の検討. *癌の臨床*, 49 : 407-413, 2003.
- 9) 箴島裕子, 沢辺元司, 橋本 亮, 他：高齢者造血器悪性腫瘍の剖検例における重複がんの検討. *臨床血液*, 49 : 1599-1603, 2008.
- 10) 佐藤慎太郎, 柿添重矢, 内田雅文, 他：頭頸部扁平上皮癌・悪性リンパ腫同時重複2例. *耳鼻咽喉科臨床*, 96 : 73-78, 2003.
- 11) Watanabe, N., Inohara, H., Akahani, S., et al.: Synchronous squamous cell carcinoma and malignant lymphoma in the head and neck region. *Auris Nasus Larynx*, 34 : 273-276, 2007.
- 12) 志賀清人, 小林俊光：当科における同時重複癌症例の頭頸部癌と多臓器癌の治療方針. *頭頸部癌*, 34 : 14-18, 2008.