広範な下顎骨壊死を伴った加齢性 EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例

佐藤 春樹 高木 雄基 野田 晴菜
長縄 陵亮 佐久間 英規 大岩 伊知郎

要旨：症例は 92 歳の男性。2010 年 12 月に左側下顎第二小白歯部の腐骨様の硬組織を除去した約 1 か月後に、同部位に強い自発痛と骨壊死を生じた。術創を含め約 30mm 径の骨壊死を認めたため、悪性腫瘍を考慮して生検を行った。病理組織学的に炎症性肉芽組織の診断であったため、下顎骨骨髓炎として感染の制御と疼痛管理を行ったが、骨壊死は徐々に進行した。

2011 年 5 月には左側上内頸静脈リンパ節の急激な腫脹を生じ、骨壊死の急速な拡大と共に舌、口底および頬粘膜に壊死が進展したため、再度の生検を行った。病理組織学的には、小リンパ球や形質細胞、組織球などの多彩な反応性背景を認め、病変内に広範な壊死巣を伴っていた。また Reed-Sternberg 細胞様大型細胞が散在性に出現しており、腫瘍細胞が血管壁に浸潤して塞栓を生じている部分も認められた。腫瘍細胞は CD20、CD30 および *in situ* hybridization 法で EBER 陽性であったことから、加齢性 EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の診断を得た。

高齢であり慢性心不全の既往があることから化学療法の適応外とし、症状緩和を主体として対応していたが、同年 8 月に死亡した。

キーワード：加齢性 EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、下顎骨、骨壊死

緒 言

加齢性 Epstein-Barr Virus (EBV) 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（加齢性 EBV 陽性 DLBCL）は免疫機能不全や先行リンパ腫のない 50 歳以上の患者に発生する EBV 陽性 B 細胞性腫瘍であり、加齢に伴う免疫機能低下に由来する免疫不全関連リンパ腫と考えられている¹⁻⁵⁾。われわれは、広範な下顎骨壊死を伴った加齢性 EBV 陽性 DLBCL の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：92 歳、男性。

初診：2010 年 12 月。

主訴：左側下顎第二小白歯部の違和感。

既往歴：慢性心不全に対して内服加療中。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2010 年 11 月下旬に左側下顎第二小白歯部に違和感を生じたため、近医歯科を受診した。同部に腐骨様組織を認め、これに対して当科での加療を勧められ紹介受診した。画像所見で、左側下顎第二小白歯根尖部に辺縁境界

不明瞭な腐骨様の X 線透過像がみられたため（図 1A、B）、局所麻酔下で同部の粘膜骨膜を切開剥離し、左側下顎第二小白歯を抜歯したうえでこれを除去して閉創した。術後経過は概ね良好に推移したため、近医歯科での継続治療に移行したが、術後約 1 か月で同部に強い自発痛を生じるとともに骨露出を生じたため、当科を再診した。

現症：

全身所見：体格は中等度、栄養状態は良好。

口腔外所見：左側下顎に強度の圧痛を呈していたが、頬部皮膚に発赤や腫脹などの所見は認めなかった。また、左側オトガイ神経支配領域の知覚異常はなく、頸部リンパ節にも異常所見は認めなかった。

口腔内所見：左側下顎第二小白歯部を中心として約 30mm×30mm の範囲で骨露出を認めた。周囲の粘膜は浮腫状で発赤を伴い、同部には強い自発痛と接触痛を伴っていた（図 2A）。

画像所見：パノラマ X 線画像では骨露出相当部に辺縁境界不明瞭な X 線透過像がみられ、その下方には僅かな骨硬化像がみられ（図 2B）、CT 画像では同領域の舌側皮質の一部断裂と腐骨形成を認めた（図 2C）。

処置および経過：悪性腫瘍を考慮して組織生検を行ったが、病理組織学的には炎症性肉芽組織の診断であったため、下顎骨骨髓炎として感染の制御と疼痛管理を行った。以降の経過で急性症状を呈することはなかったが、骨壊死は徐々に進行した。骨露出發症 3 か月後では、骨露出の範

図 1 初診時の画像所見

A: パノラマ X 線画像

B: デンタル X 線画像

左側下顎第二小臼歯部に腐骨様の硬組織を認めた (矢印)。

図 2 骨壊死発症時の所見

A: 左側下顎第二小臼歯部を中心として、約 30mm 径の骨壊死を認めた。周囲粘膜は浮腫を呈していた。

B: パノラマ X 線画像では骨壊死相当部に骨硬化像を認めた (矢印)。

C: CT 画像では左側下顎骨の骨硬化、骨溶解および腐骨形成を認めた (矢印)。

囲は約 50mm×30mm 大に拡大していたものの、急性症状はなく概ね良好な疼痛管理をし得ていた (図 3A)。またパノラマ X 線画像では X 線透過像が下方にまでみられるようになり、同部下顎骨下縁では骨膜骨新生像を示す像もみられた (図 3B)。CT 画像では頬舌側の骨皮質の断裂範囲は広がりを増し、後方においては左側下顎枝前縁にまで拡大しているのが明らかとなった (図 3C)。骨露出部周囲からの出血を頻回に生じ、臨床所見から悪性腫瘍の可能性を否定し得なかったため数回の組織生検を行ったが、病理組織学的にはいずれも炎症性肉芽組織の診断であった。

しかし、骨露出発症 4 か月後では左側下顎を主体とした

急性炎症を生じるとともに、左側上内頸静脈リンパ節の急激な腫脹を呈した。このリンパ節は約 50mm×50mm×45mm 大で中心壊死を伴っていた (図 4B)。顎下部には瘻孔を生じ深部に壊死を認めたため (図 4A)、壊死組織の除去を行ったところ顎下腺の壊死も確認した。これと併せて骨壊死の急速な拡大とともに舌、口底および頬粘膜に壊死が進展したため (図 4C)、口腔粘膜およびリンパ節の組織生検を行ったところ、両部位から病理組織学的に EBV 陽性 DLBCL の病理組織学的診断を得た。しかし、高齢であり慢性心不全の既往もあることから化学療法の適応外とし、本人も積極的な治療を希望しなかったため、症状緩和

図 3 骨壊死発症 3 か月後の所見

- A: 骨壊死の範囲は拡大し、下顎枝前縁におよんでいた。
 B: パノラマ X 線画像では下顎下縁におよぶ骨溶解像を認めた (矢印)。
 C: CT 画像では骨皮質の断裂と骨硬化を認めた (矢印)。

図 4 骨壊死発症 4 か月後の所見

- A: 左側顎下部に瘻孔を生じ、上顎部の腫脹を認めた。
 B: 上内頸静脈領域に約 50mm 径で中心壊死を伴うリンパ節を認めた (矢印)。右頸部にもリンパ節の腫大を認めた。
 C: 骨壊死の範囲は拡大し、舌、口底および頬粘膜に壊死が進展した。

を主体として対応していたが、同年 8 月に死亡した。

病理組織学的所見：口腔粘膜および左側上内頸静脈リンパ節の生検材料において、小リンパ球や形質細胞、組織球などの多彩な反応性背景を認め、病変内に広範な壊死巣を

伴っていた (図 5A, B)。また Reed-Sternberg 細胞様大型細胞が散在性に出現しており (図 5C)、腫瘍細胞が血管壁に浸潤して塞栓を生じている部分も認められた (図 5D)。

免疫組織化学的所見：大型細胞は CD20 および CD30 陽

図 5 病理組織像 (H-E 染色)

- A: 病変内には広範な壊死巣がみられた ($\times 40$)。
 B: 小リンパ球や形質細胞, 組織球などの多彩な反応性背景を認めた ($\times 200$)。
 C: Reed-Sternberg 細胞様大型細胞が散在性に出現していた ($\times 400$)。
 D: 腫瘍細胞が血管壁に浸潤して塞栓を生じている部分も認められた ($\times 200$)。

図 6 病理組織像 (免疫組織化学染色, $\times 200$)

- A: CD20 陽性
 B: CD30 陽性
 C: EBER *in situ* hybridization 陽性

性で (図 6A, B), *in situ* hybridization 法で EBV-encoded RNA (EBER) 陽性であった (図 6C)。

病理組織学的診断: EBV 陽性 DLBCL。

最終診断: 加齢性 EBV 陽性 DLBCL。

考 察

加齢性 Epstein-Barr Virus (EBV) 陽性びまん性大細胞

型 B 細胞性リンパ腫（加齢性 EBV 陽性 DLBCL）は免疫機能不全や先行リンパ腫のない 50 歳以上の患者に発生する EBV 陽性 B 細胞性腫瘍である¹⁻⁵⁾。EBV は γ ヘルペスウイルスに属し、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫および NK/T 細胞リンパ腫などの発症因子として知られている。本疾患は 2003 年にはじめて報告され¹⁾、2008 年の WHO 分類では EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly として新たに掲載された、新しい疾患概念である³⁾。臨床的に免疫不全状態が明らかでない症例においても、EBV が陽性で免疫不全関連リンパ腫に類似した臨床像をもつ疾患群が認められ、その多くが高齢者に発症することが明らかにされてきた。加齢に伴い免疫能が低下するのは、慢性ウイルス感染症でみられる T 細胞免疫抑制機構と同様に、慢性的な抗原刺激により免疫系が長期間刺激され続けていることにより、抗原に対する反応性が鈍くなることが一因であると推測されている^{6,7)}。

EBV 陽性 DLBCL の診断基準は、腫瘍細胞が EBV 陽性かつ B 細胞由来であることによる^{2,4,8,9)}。腫瘍細胞に EBV が感染しているか否かは、*in situ* hybridization 法による EBER の発現により判定し、B 細胞起源であることは、CD20、CD30 または CD79a に対する免疫組織化学染色で判定する。本疾患では、Reed-Sternberg 細胞様大型細胞を認めることがあるため、ホジキンリンパ腫との鑑別が問題となるが、CD15 の免疫染色は鑑別診断に有用であり、一般的に本疾患では陰性、ホジキンリンパ腫では陽性を示す⁸⁾。さらに、臨床的には免疫不全を来す疾患を既往歴として有していないこと、自己免疫疾患、免疫抑制剤の投与、あるいは悪性腫瘍に対する化学療法や放射線療法の既往がない事を確認する必要がある^{2-5,8,9)}。

中村ら³⁻⁵⁾は、本疾患の患者の年齢分布は 50 ～ 92 歳（中央値 71 歳）で比較的高齢であるとし、また B 症状（発熱、盗汗および体重減少）は約 50% の症例で認められるとしている。主な生検診断部位は 60 ～ 70% の症例でリンパ節病変であり、節外臓器浸潤部位は胃、皮膚、肺、脾臓、膵臓などであるとされている。口腔への浸潤例は非常にまれであり、われわれが渉猟し得た限りでは 11 例の報告があるのみである⁹⁻¹²⁾。その部位の内訳は、舌：7 例、口唇：2 例、歯肉：1 例、口蓋：1 例であるが、いずれも境界明瞭な粘膜の潰瘍性病変を主体としており、顎骨壊死を伴った症例は報告されていない。

本疾患の病理組織学的には通常の DLBCL と対比して、以下に記すいくつかの特徴的な所見を認める^{5,9,13)}。1) 病変内に広範な壊死巣を伴う症例が多く、採取された病変の大部分が壊死に陥っていることがある、2) 節外性 NK/T 細胞リンパ腫で認めるような腫瘍細胞の血管中心性あるいは血管破壊性の浸潤を伴うことがある、3) 小型リンパ球や形質細胞および組織球などの浸潤があり、ときに類上

皮反応を認めるため、炎症性病変との鑑別が困難になる事がある、4) ホジキンリンパ腫でみられるものに類似した、ホジキン細胞あるいは Reed-Sternberg 細胞様大型細胞の出現をみる。本症例は、多彩な反応性背景を認め、病変内に広範な壊死巣を伴っていた。また Reed-Sternberg 細胞様大型細胞が散在性に出現しており、腫瘍細胞が血管壁に浸潤して塞栓を生じている部分も認められたことから、典型的な病理組織学的所見を呈していたと考えられた。

96 例の本疾患と 107 例の EBV 陰性 DLBCL を検討した報告^{2,8,11)}では、予後不良因子として発症年齢 60 歳以上、Eastern Cooperative Oncology Group の Performance Status (PS) : 2 以上、B 症状あり、LDH 基準値上限以上をあげている。また本疾患は、本疾患の予後不良因子の割合が EBV 陰性 DLBCL より高く、International Prognostic Index (IPI) において High-Intermediate/High を示す症例が有意に高かったとされている。本症例においては、発症年齢：92 歳、PS：2、B 症状あり、LDH：345 IU/l であり、また IPI：High であったことから、予後不良例であったと考えられた。

本疾患に対する治療法は確立されていないが、非ホジキンリンパ腫に対する治療に準じた CHOP（シクロフォスファミド、ドキシソルビン、ビンクリスチン、プレドニゾン）療法が中心とされている。しかし、完全寛解率は 63% と予後不良であると報告⁴⁾されており、新しい治療法の開発が望まれている。本症例は高齢であり慢性心不全の既往があることから化学療法の適応外としたが、細胞障害性が低く、B 細胞特異的な抗体製剤であるリツキシマブは高齢者における DLBCL に対する有用性が証明されており、本疾患への治療効果も期待されている^{2,8)}。

本症例における顎骨壊死の原因と機序は明らかではない。EBV 陽性 DLBCL の病理組織学的診断は、壊死骨周囲の口腔粘膜の生検材料からは得られたものの、顎骨の生検材料からは得られなかった。さらに、抜歯および腐骨様の硬組織を除去した約 1 か月後に強い自発痛を伴う骨壊死を生じた経過から、下顎骨骨髓炎が先行して生じ、この部位にリンパ節病変が進展した可能性が考えられた。一方、本疾患の病理組織学的特徴として、広範な壊死や、血管中心性あるいは血管破壊性の腫瘍細胞浸潤を来すことがあげられる^{10,12,14)}。本症例の病理組織学的所見においても、腫瘍細胞が血管壁に浸潤して塞栓を生じている所見を認めたことから、腫瘍細胞による微小血栓が顎骨壊死を生じさせた可能性も考えられた。

本症例は臨床病態から悪性腫瘍を強く疑い、数回の組織生検を行ったものの、的確な病理組織学的診断を得る事が出来ず、積極的な治療機会を逸する結果となった。顎骨病変を主体とした悪性腫瘍は、慢性炎症との鑑別が困難となる事がある。近年ではビスフォスフォネート関連顎骨壊死

も加わり、顎骨の吸収性病変を診察する機会が増えている。顎骨における悪性腫瘍と骨髄炎などの慢性炎症との鑑別は非常に重要であり、診断の遅滞が直接予後に反映されることが多い。迅速かつ的確な臨床情報の収集と、判断に基づいた予後の向上に努める必要があると考えられた。

結 語

広範な下顎骨壊死を伴った加齢性 EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例を経験した。数回の組織生検を行ったものの、的確な病理組織学的診断を得るのに時間を要し、積極的な治療機会を逸する結果となった。本疾患の概要について文献の考察を加えて報告した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例に対して専門的なご意見を賜りました。名古屋第一赤十字病院病理部伊藤雅文部長ならびに同血液内科宮村耕一郎長に深甚なる謝意を表します。

本論文の要旨は、第 54 回日本口腔科学会中部地方部会（2011 年 10 月、名古屋市）において発表した。

本論文について申告すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 尾山 卓, 中村栄男: Senile EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorder. ウイルス 53: 211-216, 2003.
- 2) Oyama, T., Yamamoto, K., et al.: Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: A study of 96 patients. Clin Cancer Res 13: 5124-5132, 2007.
- 3) Nakamura, S., Jaffe, E.S., et al.: EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. Swerdlow, S.H., Campo, E., et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. WHO Press, Lyon, 2008, 243-244.
- 4) Asano, N., Yamamoto, K., et al.: Age-related EBV associated B-cell lymphoproliferative disorders: Comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. Blood 113: 2629-2636, 2009.
- 5) 中村栄男, 浅野直子: 高齢者 EBV 陽性 B 細胞リンパ腫. 臨床血液 51: 253-258, 2010.
- 6) Barber, D.L., Wherry, E. J., et al.: Restoring function in exhausted CD8 T-cells during chronic viral infection. Nature 439: 682-687, 2006.
- 7) Hislop, A.D., Taylor, G.S., et al.: Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. Annu Rev Immunol 25: 587-617, 2007.
- 8) 尾山 卓, 山本一仁, 他: 加齢性 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖異常症の病態と管理. 血液内科 62: 721-727, 2011.
- 9) Oyama, T., Ichimura, K., et al.: Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: A clinicopathologic study of 22 patients. Am J Surg Pathol 27: 16-26, 2003.
- 10) Dojcinov, S.D., Venkataraman, G., et al.: EBV-positive mucocutaneous ulcer: A study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. Am J Surg Pathol 34: 405-417, 2010.
- 11) Dojcinov, S.D., Venkataraman, G., et al.: Age related EBV associated lymphoproliferative disorders in the western population: A spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. Blood 117: 4726-4735, 2011.
- 12) Shimoyama, T., Oyama, T., et al.: Senile Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: A mini review. J Clin Exp Hematopathol 46: 1-4, 2006.
- 13) Shimoyama, Y., Asano, N., et al.: Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: Diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity. Pathol Int 59: 835-843, 2009.
- 14) Kikuchi, K., Fukunaga, S., et al.: A case of age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder, so-called polymorphous subtype, of the mandible, with a review of the literature. Head Neck Pathol 7: 178-187, 2013.

A case of EBV positive diffuse large B-cell lymphoma in an elderly patient with extensive osteonecrosis of the mandible

Haruki Sato, Yuki Takagi, Haruna Noda,
Ryosuke Naganawa, Hidenori Sakuma and Ichiro Oh-iwa

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital
(Chief: Dr. Ichiro Oh-iwa)

Abstract

The patient was a 92-year-old male, who had sequestrum-like hard tissue in the left lower second premolar removed in December 2010. After 1 month, the patient had severe spontaneous pain around the surgical wound, and showed osteonecrosis of 30mm in diameter. Based on the clinical diagnosis of malignant tumor of the mandible, a biopsy was performed. No malignant cells were found in the inflammatory granulated tissue in the biopsy specimen. We diagnosed osteomyelitis of the mandible, and the patient received infection control and pain management, but the osteonecrosis slowly increased in size.

Later, the necrosis progressed to the tongue, oral floor and buccal mucosa, and the left upper jugular lymph nodes swelled rapidly in May 2011, so a biopsy was performed again. Diffuse proliferation of Reed-Sternberg-like giant cells with varying degrees of inflammatory components such as small lymphocytes, plasma cells and histocytes accompanied by necrosis and angiocentric pattern were found on histopathological examinations. Immunohistochemically, these tumor cells were positive for CD20, CD30 and EBER on in situ hybridization. A definitive diagnosis of EBV positive diffuse large B-cell lymphoma in this elderly patient was made.

We decided that systemic chemotherapy was not suitable in view of his advanced age and past illness of chronic heart failure. We provided the best supportive care including pain control, however, the patient died in August 2011.

Key words : EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly, mandible, osteonecrosis

Requests for reprints to: Dr. Sato H., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital, 3-35, Michishita-cho, Nakamura-ku, Nagoya, Aichi, 453-0046 Japan