オトガイ部の知覚異常と下顎の疼痛を初発症状とした Burkitt リンパ腫の 1 例

米 田 雅 一¹⁾ 平 木 昭 光²⁾ 中 山 秀 樹¹⁾
尾 木 秀 直¹⁾ 緒 方 克 守¹⁾ 篠 原 正 徳^{1,3)}

要旨：Burkitt リンパ腫は高悪性度 B 細胞腫瘍で、急速に進行する臨床症状が特徴的である。患者は 18 歳、男子でオトガイ神経領域の知覚異常と下顎骨体部の自発痛を初発症状として初診した。当初より悪性腫瘍の可能性を想定し諸検査を実施したところ、下顎骨に X 線的な変化を認めたが、頭頸部領域には腫瘍性病変や腫大リンパ節は見られなかった。そのため追加検査を行ったが、検査しているうちに全身に病変が発現し、結果として Burkitt リンパ腫の診断がなされた。診断確定後 CODOX-M/IVAC 交替療法による化学療法を開始し、治療中に PET-CT 画像上 complete response となったが、その後再発し、初診から 1 年後に死亡した。

頭頸部領域に初発した悪性リンパ腫において、特に腫瘤の顕在化に乏しい症例では生検前に鑑別診断を絞り込むことは非常に困難な場合がある。しかし、オトガイ神経領域の知覚異常などの自覚症状を有し、臨床上悪性腫瘍の可能性を否定できない場合には、造血器悪性腫瘍や悪性リンパ腫、他臓器悪性腫瘍の遠隔転移を考慮し、PET-CT などの検査を用いて積極的に全身的な検索をすることが疾患の早期診断につながる可能性がある。

キーワード：Burkitt リンパ腫, Numb-chin syndrome, 悪性腫瘍

緒 言

Burkitt リンパ腫は非 Hodgkin リンパ腫のうちで最も急速に進行する疾患であり、発生頻度は悪性リンパ腫全体の 1 ~ 2% 程度で、小児においては 25 ~ 40% を占めるとされている¹⁾。そして、70% 以上の症例が初診時に stage III 以上の進行期で、腹部の Bulky mass で診断されることが多い²⁾。

今回われわれは、オトガイ神経領域の知覚異常と下顎部の疼痛を契機として Burkitt リンパ腫と診断された 1 例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患者：18 歳、男子。

初診：2011 年 8 月。

主訴：下顎部の痺れ、疼痛。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：溶連菌感染による血管性紫斑病（2010 年 6 月、短期間の対症療法にて完治）。

現病歴：初診の約 1 か月前より 37℃ 台の微熱が持続しており、左側オトガイ神経領域の痺れや知覚過敏といった知覚異常と、左側下顎骨体部に夜間に出現する拍動性の自発痛を自覚していた。近くの歯科医院にて「5」に深在性の齶蝕を指摘され、菌髄炎の診断にて抜歯処置をうけた。しかし、症状は改善せず、その後も持続するため当科紹介受診となった。

現症：

全身所見：体温 37.4℃、軽度の全身倦怠感を認めた。

口腔外所見：左側オトガイ神経領域に TOUCH TEST[®]にて 0.07g が識別できない程度の知覚鈍麻を認めた。頸部には有意に腫大したリンパ節は触知できなかった。

口腔内所見：口腔内全体に視診、触診上、明らかな腫瘍は認めなかった。両側下顎小臼歯、大臼歯、右側上顎小臼歯、大臼歯に打診痛を認めた。

臨床検査所見：白血球数 8500/ μ l、大型で好塩基性の異型リンパ球を少数認めた。LDH 724U/L、CRP 0.42mg/dl で、S-IL2R は 1023U/ml と高値を示した（表 1）。

画像所見：

パノラマ X 線所見（図 1）：上下顎大臼歯部に辺縁性歯周炎や智歯周囲炎をおもわせる骨吸収、下顎管壁の不明瞭化、全ての歯の歯槽硬線および歯根膜腔の不明瞭化を認めた。

造影 CT 所見（図 2）：頭頸部領域に明らかな腫瘍性病変や腫大リンパ節は認めなかった。

臨床診断：重篤な辺縁性歯周炎、両側上下顎第三大臼歯

¹⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部総合医薬科学部門感覚・運動医学講座歯科口腔外科学分野（主任：中山秀樹教授）

²⁾ 福岡歯科大学全身管理学部・医歯学部門口腔・顎顔面外科学講座口腔腫瘍学分野（主任：池邊哲郎教授）

³⁾ 伊東歯科口腔病院（主任：伊東隆利理事長）

〔受付：2014 年 10 月 30 日，受理：2016 年 10 月 19 日〕

表 1 初診時検査結果

項目	結果	単位	基準値
WBC	8500	/ μ l	3500-8500
RBC	5.12	$\times 10^6$ / μ l	4.31-5.65 $\times 10^6$
Hgb	15.6	g/dl	14.0-17.7
PLT	122	$\times 10^3$ / μ l	145-325 $\times 10^3$
Neut	65.2	%	40.7-74.8
Lymp	20.9	%	19.0-49.7
Mono	10.6	%	1.0-9.0
BUN	13.2	mg/dl	8-24
Crea	0.97	mg/dl	0.56-1.18
eGFR	89		< 60
AST	29	U/L	13-34
ALT	8	U/L	7-37
LDH	724	U/L	112-213
γ -GTP	16	U/L	9-47
ALP	262	U/L	106-350
CRP	0.42	mg/dl	< 0.3
S-IL2R	1023	U/ml	127-582

表 2 再診時検査結果 (初診から 11 日後)

項目	結果	単位	基準値
WBC	6600	/ μ l	3500-8500
RBC	4.57	$\times 10^6$ / μ l	4.31-5.65 $\times 10^6$
Hgb	13.3	g/dl	14.0-17.7
PLT	10.6	$\times 10^3$ / μ l	145-325 $\times 10^3$
Neut	64	%	40.7-74.8
Lymp	26	%	19.0-49.7
Mono	5	%	1.0-9.0
BUN	16.7	mg/dl	8-24
Crea	0.92	mg/dl	0.56-1.18
eGFR	> 90		< 60
AST	56	U/L	13-34
ALT	14	U/L	7-37
LDH	1208	U/L	112-213
γ -GTP	20	U/L	9-47
CRP	1.44	mg/dl	< 0.3
SAA	26.4	μ g/ml	$\leq$ 8.0
S-IL2R	1534	U/ml	127-582
EB-VCA-IgM (FA)	< 10	倍	
EB-VCA-IgG (FA)	20	倍	
EB-EBNA (FA)	10	倍	
EB-EADR-IgG (FA)	< 10	倍

図 1 初診時パノラマ X 線写真
全ての歯の歯槽硬線および歯根膜腔の不明瞭化、歯槽骨には骨吸収像、下顎管壁の不明瞭化が認められる。

図 2 初診時造影 CT
頭頸部領域に明らかな腫瘍性病変や腫大リンパ節は認めない。

の智歯周囲炎

処置および経過：血液検査の結果より鑑別診断としてウイルス性疾患、悪性リンパ腫の可能性も疑われたため、初診 5 日後に当院血液内科に対診した。血液内科では頸部に散在性に腫脹したリンパ節をみると、LDH、S-IL2R の上昇、異形リンパ球の出現があることから、まずは伝染性単核球症等のウイルス疾患を疑い、経過観察の方針となった。しかし、初診 11 日後、頭頂部皮下に腫瘤を自覚し、また左側オトガイ神経領域の知覚鈍麻の増悪と全顎の歯に動揺が出現してきたため、当科再診となった。

口腔外所見 (再診時)：両側頭頂部に 15mm 程度の皮下腫瘤を触知した。左側オトガイ部知覚鈍麻増悪を認めた (TOUCH TEST[®] 4.0g 識別不可)。

口腔内所見：全顎の歯に動揺が出現しており、視診上は明らかではなかったが、両側下顎臼歯部歯肉頬移行部粘膜下には触診にて 10mm 大、弾性硬の腫瘤を触知し、圧痛を認めた。

血液生化学検査所見 (初診から 11 日後)：LDH 1208U/L、CRP 1.44mg/dl、S-IL2R は 1534U/ml と増加を認めた (表 2)。

パノラマ X 線所見 (図 3、初診から 11 日後)：臼歯部歯槽骨の透過性亢進、歯槽硬線の不明瞭化、7|7 の挺出、下顎管の不明瞭化がさらに顕著となった。

以上の病状より、血液内科でも悪性リンパ腫を疑い、精

査開始となった。

造影 MRI (前額断像, 初診から 11 日後) では, 両側上顎洞から上顎歯槽突起部にかけて T1WI で低信号, T2WI では筋肉と同程度の信号強度を有する領域および造影剤によって増強されたと思われる領域 (不均一な高信号領域の混在) が認められた (図 4A)。また同 MRI にて, 後方部では両側海綿静脈洞相当部に高信号領域がみられ, 腫瘍性病変の存在が疑われた。さらに左側においては海綿静脈洞部より左側三叉神経第Ⅲ枝に沿って, 連続した高信号が認められた (図 4B)。両側下顎臼歯部歯肉頬移行部粘膜下には明らかな異常所見は認められなかったが, T1 強調像において, 下顎骨は骨髓信号の低下を示した。頭部皮下においては, 造影剤によって増強された結節性病変が描出された (図 4C)。

PET-CT 所見 (図 5, 初診より 12 日後): 表在リンパ節等に明らかな異常集積は認めなかった。顎骨部 (頭頸部) に

は $SUV_{max} = 8.6$ の異常集積が認められた。また, 全身の骨髓での FDG の集積が増加しており (脊椎骨髓 $SUV_{max} = 11.4$), 腹腔内には不整形の強い異常集積が多数認められ (腹部 $SUV_{max} = 11.1$), 腹膜播種を来している状態が疑われた。

図 3 再診時パノラマ X 線写真 (初診から 11 日後)
初回のパノラマ X 線像と比して, 上下顎の歯槽骨や骨体部の透過性亢進 (○印), 7|7 の挺出 (矢印) 等の変化がみられる。

図 5 PET (初診から 12 日後)
全身の骨髓の集積が増加しており, また腹腔内に不整形の強い異常集積が多数認められる (矢印)。表在リンパ節等に明らかな異常集積は見られない。

図 4 造影 MRI (初診から 11 日後)

- A: 両側上顎洞から上顎歯槽部にかけて増強効果を伴う軟部影を認める (○印)。両側下顎臼歯部歯肉頬移行部粘膜下には明らかな異常所見は認められない。
B: 三叉神経第Ⅲ枝に沿って腫瘤を認める (矢印)。
C: 頭頂部の結節性病変 (矢印)。

図 6 病理組織像 HE 染色, ×400
 中型～大型の N/C 比の高い異型リンパ球様細胞がびまん性に増殖している。核破砕物を貪食した組織球 (↑) が散見され, starry sky appearance を呈している。

病理組織学的所見 (初診から 13 日後, 当院皮膚科にて頭頂部皮下より採取): 中型～大型の N/C 比の高い異型リンパ球様細胞がびまん性に増殖していた。これらの細胞の核はクロマチン構造がやや粗造で, 小型の核小体を有していた。核分裂像が多数みられた他, 核破砕物を貪食した組織球が散見され, いわゆる starry sky appearance を呈していた (図 6)。免疫組織化学的には CD10, CD20 陽性で, Ki-67 標識率はほぼ 100% であった。さらに FISH 法にて *c-myc* の再構成が確認された。以上の所見より Burkitt リンパ腫の診断を確定した (図 7A, B, C)。

確定診断: Burkitt リンパ腫, Ann Arbor 分類: stage IV B
 初診 18 日後になると上下顎大臼歯部には腫瘍形成が明瞭となった (図 8A, B)。

その後の経過: 同年 9 月より血液内科入院となり, CODOX-

図 7 免疫組織化学染色像, ×400 染色陽性
 A: CD20
 B: CD79a
 C: CD10

図 8 初診 18 日後の口腔内写真
 A: 右下顎歯槽部に腫瘍形成を認める (矢印)。
 B: 右上顎歯槽部に腫瘍形成を認める (矢印)。

M/ 交替療法による化学療法を開始した。9 月に初回 R-CODOX-M 施行し、10 月に初回 R-IVAC 施行した。11 月に R-CODOX-M、12 月に R-IVAC の 2 クール目をそれぞれ施行した。治療効果判定のため 12 月に頭部 MRI を撮影したところ、初診時に指摘されていた頭蓋内の病変はほぼ消失しており、PET 上も有意な FDG の集積を認めず、画像上 complete response となった。しかし、翌年の 1 月頃より体動時に頭痛や悪心がみられるようになり、同症状は増悪傾向を示した。同月の骨髄穿刺にて再発を認め、以後 MTX + Ara-C, HD-MTX, R-HDAC を施行するも同年 7 月に死亡した。

考 察

Burkitt リンパ腫は *c-myc* 遺伝子 (8q24) と免疫グロブリン遺伝子の相互転座に起因する高悪性度 B 細胞腫瘍である。節外性浸潤とくに骨髄浸潤や中枢神経浸潤をきたし、急速に進行する臨床症状が特徴的である³⁾。それゆえ、悪性リンパ腫中でもきわめて予後不良な群に分類されているが、代表的な治療レジメンである CODOX-M/IVAC 療法の導入によりハイリスク群の 2 年生存率が 69.9%、無イベント生存率が 59.5% と近年予後は大幅に改善されている³⁾。しかしながら、病期の進行した状態では予後は悪く、早期の確定診断が予後に寄与する可能性が高いと考えられている。

Burkitt リンパ腫の初発症状としては腹部腫瘍の報告が多いが、顎骨も腹部に次ぐ症状好発部位と報告されている⁴⁻⁶⁾。そのため、臨床症状として西澤ら⁷⁾は Numb chin syndrome (以下 NCS) が成人の Burkitt リンパ腫の特徴的な症状の一つである可能性を示唆している。

NCS は 1963 年に Calverley ら⁸⁾によって進行した悪性腫瘍に随伴し、オトガイ神経支配領域の知覚障害をきたす症候群 “Syndrome of the numb chin” として報告された。その発症頻度はまれではあるが、時に悪性腫瘍の初発症状として現れることがあり、初期診断に際し重要な所見の一つと考えられる^{4,7,9-15)}。佐藤ら⁹⁾によると NCS の原因となった悪性腫瘍 61 例のうち、悪性リンパ腫が最も多く 23 例 (38%)、次いで乳癌 19 例 (31%) と報告されている。一方、Gil ら¹⁴⁾は 136 例中、乳癌が 40.4%、次いでリンパ腫 20.5%、前立腺癌 6.6% と報告している。いずれも悪性リンパ腫、乳癌での頻度が高く、さらに自験例でも初発症状として、原因不明のオトガイ部の知覚異常が認められたことから、NCS の患者が来院した際には原因疾患として悪性リンパ腫や乳癌の可能性を考慮する必要もあると考えられる。

Burkitt リンパ腫の X 線所見としては、白血病における顎骨の X 線所見に類似しているとの報告^{7,10,11,15,16)}がある。具体的な所見としては歯槽骨の吸収、歯根膜腔の拡大、歯

槽硬線の消失、根尖部周囲の透過像、骨梁構造の消失、下顎管の不明瞭化、オトガイ孔の拡大、歯胚周囲白線の菲薄化、骨膜性骨新生などが報告されている¹⁵⁾。また、長野ら¹⁵⁾はこうした変化は小児の臼歯部に現れやすく、造血能力を有する赤色髄の分布を反映していることを示唆している。自験例の場合も臼歯部歯槽骨、特に智歯周囲には初診時のパノラマ X 線写真でも異常骨吸収像を認め、その他、歯根膜腔の拡大や下顎管の不明瞭化などの所見が認められた。これらのことより顎骨の X 線所見は Burkitt リンパ腫の初期症状の一つと考えられ、早期の臨床診断をくさす上で重要な所見と考えられる。

悪性リンパ腫の病期診断等にはこれまでガリウムシンチグラフィが用いられてきた。しかし、ガリウムシンチグラフィ検査については、他の検査で Burkitt リンパ腫が疑われた顎骨や頸部、腹部の腫大リンパ節、さらに骨髄穿刺で腫瘍細胞が 96% を占めた腸骨のいずれにおいてもガリウムの集積がみられなかった Burkitt リンパ腫症例の報告がある⁴⁾。さらに、ガリウムシンチと比べて PET-CT の方が病巣検出に優れていたとする報告¹⁷⁾もあり、最近では PET-CT による病期診断が普及してきている。本腫瘍のような急速に進行する悪性腫瘍の場合には 確定診断の精度を上げ、確定診断までの期間を極力短くする必要性からも、PET-CT による全身検索が重要と考えられる。早期に原因疾患の特定ができれば患者の予後に寄与する可能性があり、その臨床的意義は大きいと考えられる。自験例でも頭頂部の皮下腫瘍が顕在化する前に PET-CT で全身検索を行っておれば骨髄浸潤や腹部腫瘍の存在をもう少し早く確認できた可能性がある。

Burkitt リンパ腫には EB ウイルスの関与が特徴的な臨床型として Endemic type があるが、本邦や欧米に見られる sporadic type は EB ウイルス感染との関連はほとんどないと言われており²⁾、診断に際し留意すべき点である。一方、LDH 値の異常上昇は悪性リンパ腫の予後因子の一つと考えられており診断に際して注意しておく必要がある¹⁸⁾。自験例も EB ウイルス抗体価は陰性であったが、LDH、S-IL2R の上昇、異形リンパ球の出現を認めた。しかし、当初伝染性単核球症等のウイルス疾患を疑い Burkitt リンパ腫の検査、診断が遅れた点は今回の反省点と考える。

頭頸部領域に知覚異常などの何らかの自覚症状はあるものの腫瘍が顕在化しておらず、特異的な検査結果に乏しい症例では確定診断に難渋することが多い。そのため、診断に際しては臨床症状、病態に対しての細心の注意が求められる。

今回の症例から、X 線所見における顎骨の異常や NCS の発現が Burkitt リンパ腫の早期診断の一助となる可能性があると考えられた。さらに、組織検査が確定診断ひいては治療法決定に重要であることを考えれば、早期に病変部

を検出し確実に生検するために PET-CT などの全身画像検査を積極的に行うことが必要と考える。

結 語

口腔領域に初発症状を呈した Burkitt リンパ腫の 1 例を報告した。本症例では Burkitt リンパ腫の初発症状として、顎骨の異常や NCS の発現が認められ、本所見が Burkitt リンパ腫の重要な臨床所見の一つと考えられた。これらの所見が認められる場合には、積極的に PET-CT を含めた全身検索を考慮し、慎重かつ迅速に対応すべきと考える。

謝辞

本症例の治療にご尽力いただいた当院血液内科の諸先生、魚住クリニック魚住秀昭先生、熊本大学医学部附属病院病理部三上芳喜先生に深謝致します。

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

- 丸山 大：リンパ種と類縁疾患の診断と治療. 臨血 52 : 1645-1654, 2011.
- 塩沢英輔, 矢持淑子, 他：悪性リンパ腫組織アトラス パーキットリンパ腫 / 白血病. 昭和学会誌 67 : 157-159, 2007.
- 森 政樹：【悪性リンパ腫 Update】エビデンスに基づくリンパ腫の治療とあらたな展開 Burkitt リンパ腫 診断と治療の変遷 難治性疾患の予後はいかにして変わったか. 医学のあゆみ 235 : 517-520, 2010.
- 堀野一人：下顎に初発症状を呈した Burkitt リンパ腫の 1 例. 日口外誌 45 : 287-289, 1999.
- 菊地 茂, 鳥山 寧：右耳下部腫脹を初発症状とした Burkitt 型悪性リンパ腫の 1 例. 耳喉頭頸 59 : 999-1004, 1987.
- 秋山 太, 岡部 郁, 他：完全緩解をみた Burkitt lymphoma の幼児例. 日小外会誌 24 : 1342-1351, 1988.
- 西澤理史歩, 峯村俊一, 他：両側オトガイ部の知覚異常と歯肉腫脹を初発症状としたパーキットリンパ腫の 1 例. 日口外誌 56 : 519-523, 2010.
- Calverley, J.R., Mohnac, A.M.: Syndrome of the Numb Chin. Arch Intern Med 112 : 819-821, 1963.
- 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.
- 萩場明子, 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.
- 竹内 梓, 松下文彦, 他：下歯槽神経知覚鈍麻を初発症状とした異型パーキットリンパ腫の 1 例. 日口外誌 53 : 618-622, 2007.
- Evans, R.W., Kirby, S., et al.: Numb Chin Syndorome. Headache 48 : 1520-1524, 2008.
- Niizato, C., Asoda, S., et al.: Burkitt's lymphoma in a patient presenting with inferior alveolar nerve hypoesthesia in the absence of a regional tumor: A case report and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 22 : 180-184, 2010.
- Gil, S.G., Diago, M.P.: Malignant mental nerve neuropathy: systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 13 : E616-621, 2008.
- 長野 紀, 足立 了, 他：Numb Chin Syndrome を初発症状とした急性骨髄性白血病. 口科誌 42 : 791-794, 1993.
- Bender, I.B.: Bone changes in leucemia. American Journal of Orthodontics and Oral Surgery 30 : C556-C563, 1944.
- Yamamoto, F., Tsukamoto, E., et al.: 18F-FDG PET is superior to 67Ga SPECT in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. Ann Nucl Med 18 : 519-526, 2004.
- 磯部泰司：【悪性リンパ腫 診断と治療の進歩】病態と治療 Burkitt リンパ腫. 日内会誌 97 : 1602-1610, 2008.

A case of Burkitt lymphoma with initial symptoms of mental paresthesia and mandibular pain

Masakazu Yoneda¹⁾, Akimitsu Hiraki²⁾, Hideki Nakayama¹⁾,
Hidenao Ogi¹⁾, Katsumori Ogata¹⁾ and Masanori Shinohara^{1, 3)}

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sensory and Motor Organ Sciences,
Faculty of Life Sciences, Kumamoto University
(Chief: Prof. Hideki Nakayama)

²⁾ Section of Oral Oncology Department of Oral and Maxillofacial Surgery Fukuoka Dental College
(Chief: Prof. Tetsuro Ikebe)

³⁾ Itoh Dento-Maxillofacial Hospital
(Chief: Prof. Takatoshi Itoh)

Abstract

Burkitt lymphoma is a highly malignant B-cell tumor characterized by rapid progression. The patient was an 18-year-old boy who had mental paresthesia and spontaneous pain of the mandible as initial symptoms. We initially considered that he might have a malignant tumor, so we performed several examinations. We recognized radiographic changes in his mandible, but were unable to find any tumor lesions or lymph node swelling in his maxillofacial or cervical area. Therefore, we performed further examinations to determine the diagnosis. Around the same time as these initial examinations, several generalized lesions became obvious clinically. He was ultimately diagnosed with Burkitt lymphoma. His condition improved after the administration of CODOX-M/IVAC chemotherapy, and subsequent PET-CT imaging showed there had been a complete response. However, the lesion recurred, and he died one year after his first visit. Narrowing the differential diagnosis in the present case would have been difficult, especially given that the invisible malignant lymphoma occurred in the head and neck area. However, if a patient has a subjective symptom such as mental paresthesia, when cancer cannot be ruled out clinically, the tumor may be a hematopoietic malignancy, a malignant lymphoma, or possibly a distant metastasis of another organ malignancy. In such cases, performing an early general examination such as a PET-CT may lead to a more rapid diagnosis.

Key words : Burkitt lymphoma, Numb-chin syndrome, malignant tumor

Requests for reprints to: Dr. Yoneda M., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kumamoto Medical University, 1-1-1, Honjo, Chuo-ku, Kumamoto 860-8556, Japan