症 例

顎下部に初発した成人 T 細胞リンパ腫の 1 例

山 本 哲 也 米 田 和 典
植 田 栄 作 尾 崎 登 喜 雄

要旨：頭頸部領域における T 細胞リンパ腫は非常に稀であるが、いわゆる midline lymphomas はほとんどが T 細胞型である。顎下腺に生ずるリンパ腫は極めて稀である。顎下部に生じた成人 T 細胞リンパ腫の 1 例を本論文において報告する。70 歳の女性が、左側顎下腺の腫脹の外科的処置を目的に当科へ紹介となった。顎下腺は硬結し、周囲組織と癒着していた。リンパ節の腫脹は触知出来なかった。顎下腺悪性腫瘍の疑いの下、摘出術を施行し、術中凍結切片による病理組織検査を行った。その結果、悪性リンパ腫（diffuse, pleomorphic type）が疑われたため、頸部郭清術は行わなかった。Adjuvant chemoradiotherapy を行ったが、術後 1 年の時点で、頸部および腋窩リンパ節に腫大を来した。その後、4 か月間にわたり、ステロイド療法を施行したが死の転帰をとった。免疫組織染色の結果、腫瘍細胞は CD 3, CD 4, CD25 陽性であった。摘出物より抽出した DNA の PCR 産物よりヒト T 細胞白血病ウイルス I 型のゲノムが検出された。しかし、同ウイルスの DNA を in situ hybridization で証明することは出来なかった。以上のことより、T 細胞の形質転換が顎下部において初めて生じたものと思われた。

キーワード：成人 T 細胞リンパ腫、顎下腺、HTLV-I ゲノム

はじめに

頭頸部における節外性リンパ腫は比較的稀であり、中でも、唾液腺に生ずる悪性リンパ腫は稀で、唾液腺腫瘍の 1.7～7.4% にすぎないと報告されている。唾液腺の中では、ほとんどが耳下腺に生じ、組織型は非ホジキン型が多い¹⁻⁴⁾。頭頸部のリンパ腫は B 細胞の表面形質をもったものが多く、T 細胞性リンパ腫はきわめて稀である⁴⁻⁶⁾。

成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）は、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型（HTLV-I）感染によって生じる疾患で、種々の臓器を侵し、様々な病態をとることが知られている⁷⁻¹⁰⁾。

今回、われわれは、顎下部の腫脹をもって発症し、摘出物の組織所見より、顎下腺およびリンパ節に T 細胞からなる腫瘍細胞の浸潤が認められ、

その後、腋窩・頸部リンパ節に腫大を来した ATL の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：70 歳 女性

初 診：1992 年 8 月 7 日

主 訴：左側顎下部の腫脹

現病歴：1992 年 8 月、左側顎下部の腫脹に気づき、某病院を受診し、当科へ紹介された。なお、紹介元の病院での検査において、患者血清中に HTLV-I 抗体が認められている。

現 症：左側顎下部の腫瘍は 5 × 4 cm 大で（写真 1）、硬く腫大し、周囲組織と癒着していた。顎下部は硬く腫大していたことより、顎下リンパ節を触診上、鑑別することはできず、頸部には何ら異常を認めなかった。口腔内には、顎骨を含め、

写真1 初診時所見。顎下部に腫瘤が認められる。
腫瘤は硬く、周囲組織と癒着していた。

写真2 摘出物所見。唾液腺と思われる組織塊(↑)
にリンパ節様の腫瘤(↑)が癒着している。

写真3 摘出物断面所見。唾液腺組織固有の構造が
失われ、組織は一様となり、一部は壊死を
来している。

何ら異常は認められなかった。

処置および経過：顎下腺悪性腫瘍を疑い、1992年9月1日、全身麻酔下にて、顎下腺摘出術および頸部郭清術を予定した。術中、迅速病理組織検査を行ったところ、悪性リンパ腫の診断を得たことより、顎下部の硬く腫脹した腫瘤を周囲組織を含め摘出した。摘出物は、唾液腺と思われる組織

写真4 術後 Ga-シンチグラム所見。特に異常集積を認めない。

塊にリンパ節様の腫瘤が癒着しており（写真2）、割を入れると、一部に壊死が認められた（写真3）。術後、Ga-シンチグラムを施行したが（写真4）、陽性所見は認められず、顎下部への外照射（ ^{60}Co ：30Gy）と CHOP 療法（サイクロホスファミド：825 mg、アドリアマイシン：55 mg、ビンクリスチン：1.5mg、プレドニゾロン：110mg）を2クール施行した。治療後、Ga-シンチグラムを行ったが、肝、脾をはじめ、異常集積は認められなかった。そこで、1992年11月24日に退院の運びとなり、外来で経過観察を行うこととした。その後、1992年9月に至り、両側頸部および腋窩リンパ節が腫大し、紹介元の病院にて加療を受けたが、1994年1月、死の転帰をとった。

組織学的所見：摘出物の中で、唾液腺固有組織は一部に認められるのみで、唾液腺組織の一部およびその周囲の線維性結合組織および脂肪組織中に腫瘍細胞が浸潤していた（写真5）。唾液腺組織に連続して広範囲にわたり、クロマチンに富み、盛んな核分裂像を呈するリンパ球様異型細胞が密に浸潤増殖し、中心部は壊死に陥っていたが、一部ではリンパ節と思われる中に腫瘍細胞がろ胞状に増殖していた（写真6）。一方、摘出物より得た凍結切片において、アビジン・ビオチン複合体（ABC）法により腫瘍細胞の表面抗原を免疫組織学的に検討した。その結果、腫瘍細胞は CD 2,

写真 5 摘出物病理組織所見。a. 萎縮した唾液腺組織の一部に腫瘍細胞 (↑) が浸潤している (HE 染色, $\times 3.5$)。b. 腫瘍細胞は、クロマチンに富むリンパ球様異型細胞である (HE 染色, $\times 200$)。

写真 6 摘出物病理組織所見。a. 腫瘍細胞がリンパ節 (↑) および周囲組織に浸潤し、中心部 (↑) は壊死に陥っている (HE 染色, $\times 2.5$)。b. 腫瘍細胞は、クロマチンに富むリンパ球様異型細胞で核分裂が盛んに認められる (HE 染色 $\times 200$)。

CD 3, CD 4, CD 25, T細胞レセプター (TCR α/β) はいずれも陽性であった (写真7)。

PCR 法による HTLV-I ゲノムの検索：摘出腫瘍組織より DNA を抽出し、pX 領域 (7341-7360, 7460-7441) のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、PCR 反応 (94°C : 1分, 55°C : 2分, 72°C : 1.5分) を50回繰り返した。そして、増幅した DNA を、pX 領域 (7364-7383) に対するプローブを用いてサザンハイブリダイゼーションを行った。その結果、HTLV-I 遺伝子増幅産物が確認された (写真8)。

HE および免疫染色、さらには HTLV-I ゲノムの検索結果より、本腫瘍は CD 4 T細胞由来で、HTLV-I によるトランスフォームが考えられ、LSG 分類においては、diffuse, pleomorphic type とされた。

考 察

本症における興味ある点の1つは、いずれの組織において原発したかということである。摘出物

の H-E 染色標本では、唾液腺の萎縮、腺組織内への腫瘍細胞の浸潤とともに、唾液腺組織と連続して腫瘍細胞が緻密に浸潤している部分があり (写真6)、その大部分は結合織に乏しく、唾液腺構造は全く認められず、一部にはリンパ節の構造が認められた。一方、PCR 法による HTLV-I ゲノムの検索では陽性所見が得られたものの、腫瘍細胞内の HTLV-I DNA を in situ で証明することは出来なかった。したがって、顎下腺に存在していた HTLV-I 感染リンパ球が形質転換し腫瘍化し、増殖したのか、顎下リンパ節に浸潤した ATL 細胞が顎下腺にまで浸潤し、増殖したのかは明らかではなく、両者の可能性が考えられる。かりに、リンパ節から浸潤したとするならば、腫瘍細胞の浸潤している部分はもっと結合織が豊富で、唾液腺構造が散見されてもよいはずであるが、結合織の中で導管あるいは腺房が認められたのは、腫瘍の半分程度であった (写真5)。一つの推論として、顎下リンパ節で形質転換し増殖した腫瘍細胞が、節内にとどまらず、周囲組織へ浸

写真 7 免疫染色所見。CD 2, CD 3, CD 4, CD 25, TCR α/β はいずれも陽性 (ABC 法による免疫染色×200)。

A:陽性コントロール
(MT-1細胞DNA)
B:摘出腫瘍組織DNA

写真 8 サザンハイブリダイゼーション所見。
120 bp に相当する HTLV-I 遺伝子
増幅産物を認める。

潤し増大するにつれて、顎下腺が萎縮するとともに、顎下腺へも腫瘍細胞が浸潤していったと考えることができるが、これはあくまで推論にしかすぎない。術直後の Ga-シンチグラムでは、顎下

部以外に異常集積を認めず、手術後1年して初めて頸部リンパ節が腫大してきたことより顎下部に初発していたことは確かめられるが、上記のごとき組織学的所見より、顎下リンパ節初発か顎下唾液腺初発かは明らかにし難く、広く顎下部に初発したとするのが無難であろう。

ATL は、HTLV-I 感染により CD 4 あるいは CD 8 T細胞が形質転換を起こし、モノクローナルに増殖する疾患で⁷⁻⁹⁾、南九州・四国西南地域に多発することが知られている¹¹⁾。ATL の臨床像は多彩で、皮膚病変、肝脾腫、リンパ節腫大が高率にみられ、肺病変、消化管病変、神経症状 (HTLV-I 関連脊髄症) を伴うこともある¹⁰⁾。

頭頸部領域は悪性リンパ腫の好発部位であるが、頭頸部に生じるリンパ腫は、いわゆる midline lymphoma を除くと、そのほとんどはB細胞である¹²⁻¹⁴⁾。しかし、唾液腺に生じる悪性リンパ腫は極めて稀で、唾液腺腫瘍の1.7~7.4%¹⁻⁴⁾、また、節外性悪性リンパ腫の中で唾液腺に生じたものは4.7%と報告されている¹⁵⁾。唾液腺の中では、耳下腺に生じるものが最も多い^{4,16-18)}。これは恐らく、他の唾液腺に比べ、耳下腺ではリンパ組織が豊富で、組織中にはリンパ節、あるいはリンパ

濾胞が存在することに原因しているように思われる。節内性悪性リンパ腫と同じく、唾液腺に生じる悪性リンパ腫はB細胞の表現形質をもったリンパ腫がほとんどで^{5,6,18)}、唾液腺に生じた ATL は、われわれが渉猟したかぎりでは、船井らの報告した1例のみである¹⁹⁾。

ATL の診断は、末梢血の血液像および抗 HTLV-I 抗体陽性ということから比較的容易であるが、免疫組織染色による腫瘍細胞の確認が必要である^{7,20)}。ATL 細胞は通常 CD 2, CD 3, CD 4, CD 25 陽性で、胸腺皮質細胞に発現される CD 1 は陰性である^{9,20)}。CD 25 は ATL に高頻度に発現されることより、ATL と他の T 細胞腫瘍との鑑別に有用であるとされている²¹⁾。最終的に HTLV-I による腫瘍であると同定するためには、HTLV-I プロウイルスが腫瘍細胞に単クローン性に組み込まれていることを証明する必要がある²²⁾。自験例の場合、末梢血には ATL 細胞は認められなかったものの、抗 HTLV-I 抗体は陽性で、腫瘍細胞は CD 2, CD 3, CD 25, TCR α/β を発現していたことより、ATL が強く示唆された。

ATL の発症の機序についてはまだ十分に解明されていないが、HTLV-I キャリアにシェーグレン症候群が生じることが言われており^{10,23)}、同症候群にしばしば唾液腺悪性リンパ腫が合併すると報告されている²⁴⁻²⁶⁾。HTLV-I は、あるいは、向唾液腺ウイルスの1つであるかも知れず、HTLV-I キャリアにおいては、唾液腺組織の中に本ウイルスが潜在している可能性が考えられる。

ATL 治療の基本は、ビンクリスチン、サイクロホスファミド、メソトレキセート、アドリアマイシン、プレドニゾロンなどからなる化学療法である⁷⁾。予後は非常に悪く、発症からの平均生存期間は約7か月で、免疫能低下に伴う感染症や高 Ca 血症のため死亡する²⁷⁾。初診時の血清 LDH 値や白血球数が多いものほど予後が悪いとされており、血清 LDH 値や Ca 値が病勢を反映する²⁷⁾。自験例においても、腋窩および頸部リンパ節腫大が生ずる少し前より血清 LDH 値の上昇を認めた。生存期間は発症より1年7か月で、ATL としては比較的長い方であった。今後は、顆粒球増殖因子でもって治療に伴う骨髓抑制に対

応し、治療量を増加することによって、生存期間の延長が計られるであろう。

まとめ

頭頸部領域は悪性リンパ腫の好発部位であるが、ATL の報告は少ない。特に、唾液腺に初発した ATL は非常に稀である。本論文では、臨床経過および組織学的所見からは顎下腺に初発したと断定することはできなかったが、顎下腺を含む顎下部の ATL の1例を報告した。その中で、ATL の特徴について少しばかりの考察を加えた。

本症例は、第48回日本口腔科学会総会・学術大会(1994年4月22日、別府)において発表した。

文 献

- 1) Grage, T.B., Lober, P.H., et al: Malignant tumors of the major salivary glands. *Surgery* 52: 284-294, 1962.
- 2) Patey, D.H., Thackray, A.C., et al: Malignant disease of the parotid glands. *Br J Cancer* 19: 712-713, 1965.
- 3) Watkins, G.T., MacLennan, K.A., et al: Lymphomas presenting as lumps in the parotid region. *Br J Surg* 71: 701-702, 1984.
- 4) Gleeson, M.J., Bennett, M.H., et al: Lymphomas of salivary glands. *Cancer* 58: 699-704, 1986.
- 5) Schmid, U., Helbron, D., et al: Primary malignant lymphomas localized in salivary glands. *Histopathology* 6: 673-687, 1982.
- 6) Takahashi, H., Tsuda, N., et al: Non-Hodgkin's lymphoma of the major salivary gland: A morphological and immunohistochemical study of 15 cases. *J Oral Pathol Med* 19: 306-312, 1990.
- 7) 高月 清, 山口一成, 他: 成人T細胞白血病の臨床. *日本臨床* 41: 2659-2672, 1983.
- 8) 田口博國: ATL. *日本臨床* 43 (春季臨時増刊号): 1011-1016, 1985.
- 9) 高月 清: ATL 研究の現況. *癌と化学療法* 14: 1763-1771, 1987.
- 10) 山口一成: HTLV-I 感染症の疾患概念. *Medical Immunology* 23: 553-557, 1992.
- 11) The T and B-cell malignancy study group: Statistical analysis of immunologic, clinical and histopathologic data on lymphoid malignancies in Japan. *JPN J Clin Oncol* 11: 15-38, 1981.
- 12) Matthews, J.B. and Basu, M.K.: Primary extranodal lymphoma of the oral cavity: An immunohistochemical study. *Br J Oral Surg* 21: 159-170, 1983.
- 13) Yamanaka, N., Harabuchi, Y., et al: Non-Hod-

- gkin's lymphoma of Waldyer's ring and nasal cavity: Clinical and immunologic aspects. *Cancer* 56: 768-776, 1985.
- 14) Shima, N., Kobashi, Y., et al: Extranodal Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. A clinicopathologic study in the Kyoto-Nara area of Japan. *Cancer* 66: 1190-1197, 1990.
- 15) Freeman, C., Berg, J.W., et al: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29: 252-260, 1972.
- 16) Hjorth, L., Dommerby, H., et al: Primary malignant lymphoma of the salivary glands. *Tumori* 72: 491-497, 1986.
- 17) 前田 一, 佐々木良二, 他: 唾液腺の悪性リンパ腫8例について. *日耳鼻* 91: 1400-1405, 1988.
- 18) Zulman J., Jaffe R., et al: Evidence that the malignant lymphoma of Sjogren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 299: 1215-1220, 1978.
- 19) 船井恒嘉, 芹澤泰博, 他: 唾液腺腫瘍として発症した成人T細胞白血病／リンパ腫を強く疑われる1例. *日耳鼻* 90: 1063-1070, 1987.
- 20) 木下研一郎: ATL 一病態・治療・予防一, 新興医学出版社, 1992, 36-40.
- 21) 淀井淳司, 前田道之, 他: IL-2 レセプター ー成人T細胞白血病 (ATL) における異常発現一. *医学のあゆみ* 126: 387-393, 1983.
- 22) Yamaguchi, K., Seiki, M., et al: The detection of human T-cell leukemia virus provirus DNA and its application for classification and diagnosis of T-cell malignancy. *Blood* 63: 1235-1240, 1984.
- 23) Green, J.E., Hinrichs, S.H., et al: Exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in HTLV-I tax transgenic mice. *Nature* 341: 72-74, 1989.
- 24) Anderson, L.G. and Talal, N.: The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 9: 199-221, 1971.
- 25) Hordijk, G.J. and Meyer, C.J.L.M.: Benign lymphoepithelial lesion and malignancy. *Arch Otorhinolaryngol* 230: 201-207, 1981.
- 26) Schmid, U., Helbron, D., et al: Development of malignant lymphoma in myoepithelial sialadenitis (Sjogren's syndrome). *Virchow Arch* 395: 11-43, 1982.
- 27) 市丸道人, 木下研一郎: 成人T細胞白血病の治療. *内科* 55: 864-868, 1985.

Adult T cell lymphoma first occurring in the submandibular region

Tetsuya Yamamoto, Kazunori Yoneda, Eisaku Ueta and Tokio Osaki

Department of Oral Surgery, Kochi Medical School

(Chief: Prof. Tokio Osaki)

Abstract

Adult T cell lymphoma in the head and neck region is very rare, however so-called midline lymphomas are almost of the T cell type. Lymphoma in the submandibular gland is extremely rare. A T cell lymphoma occurring in the submandibular region is presented in this article. A 70-year-old woman was referred to our clinic for surgical treatment of a swelling in the left submandibular gland. The gland was indurated and fixed with the surrounding tissues. By palpation, no swelling of the lymph nodes was detected. The gland was extirpated with suspicion of a malignancy, and histological examination of the frozen sections was performed during the surgery. Malignant lymphoma (diffuse, pleomorphic type) was suspected, and neck dissection was avoided. About 1 year after the surgery with adjuvant chemoradiotherapy, lymphadenopathy occurred in the neck and axilla, with the patient dying of the disease in spite of steroid therapy for 4 months. Immunohistochemical stainings revealed tumor cells were positive for CD 3, CD 4 and CD 25. Human T-cell leukemia virus type-1 genome was detected in the PCR-augmented DNA substracted from the extirpated gland. However, the viral DNA was not proven by in situ hybridization. These findings appear to indicate that T cell transformation first occurred in the submandibular region.

Key words: T cell lymphoma, submandibular gland, HTLV-I genome

Requests for reprints to: Dr. Yamamoto, T., Department of Oral Surgery, Kochi Medical School, Kohasu, Oko-cho, Nankoku-city, Kochi, 783 Japan