

最近 8 年間の非ホジキン悪性リンパ腫 (NHL) 14 例について

関 川 和 男・桃 野 秀 樹・角 田 哲
清 野 精 仁・佐 藤 隆 吉・篠 木 邦 彦
梅 津 康 生・山 田 和 祐・高 橋 善 男
田 代 直 也・遠 藤 義 隆・阿 部 洋 子
川 村 仁・田 中 廣 一・丸 茂 一 郎
藤 田 靖・林 進 武
沼 田 政 志*・大久保 勉**

東北大学歯学部口腔外科学第一講座

(主任: 林 進武教授)

*仙台市立病院歯科

**東北大学歯学部口腔病理学講座

(昭和 59 年 4 月 28 日受付)

Fourteen cases of the non-Hodgkin's lymphoma in the last 8 years

Kazuo Sekikawa, Hideki Momono, Tetsu Tsunoda, Seijin Seino,
Ryukichi Sato, Kunihiro Shinoki, Yasuiki Umezu, Kazumasa Yamada,
Yoshio Takahashi, Naoya Tashiro, Yoshitaka Endo, Yoko Abe,
Hiroshi Kawamura, Koichi Tanaka, Ichiro Marumo, Yasushi Fujita,
Susumu Hayashi, Masashi Numata* and Tsutomu Ohkubo**

First Department of Oral Surgery, Tohoku University

School of Dentistry, Sendai

(Chief: Prof. Susumu Hayashi)

**Department of Dentistry, Sendai City Hospital*

***Department of Oral Pathology, Tohoku University School
of Dentistry, Sendai*

内容要旨: 悪性リンパ腫は、リンパ球性細胞ないしは細網内皮系細胞に由来する腫瘍で、全身各所のリンパ節、リンパ性組織の存在する部位より生じるとされている。今回私達は、昭和 50 年 11 月から昭和 58 年 10 月までの 8 年間に病理組織学的に非ホジキン悪性リンパ腫と診断された 14 例について臨床的検討を加えた。性別は、男性 10 例、女性 4 例で、年齢別では 40 歳台が最も多く、14 例中 11 例が 40 歳以上であった。初発部位は顎下リンパ節 4 例、頰部 3 例、上顎歯肉歯槽部 2 例、舌根・扁桃部 1 例、耳下腺部 1 例であった。初診時臨床所見では、全例に罹患部の腫脹が認められ、次いで、顎部リンパ節腫脹、知覚異常、歯の動揺が多くみられた。病理組織学的には、LSG 分類¹⁾によれば Diffuse Lymphoma 10 例、Follicular Lymphoma 3 例で残り 1 例は、壊死が著しく分類不能であった。治療は、主に放射線療法と化学療法が併用され、線量は 30~114 Gy の広範囲に及んでおり、化学療法は VQFP 療法が

中心であった。予後に関しては、追跡調査が可能であった12例中、死亡例が7例で残り5例は初診から最長7年を経過した症例も含め現在当科外来にて経過観察中である。

結 言

悪性リンパ腫は、リンパ組織より発生し、大きくホジキン型と非ホジキン型に分類されている。今回私達は、最近8年間に本学第一口腔外科を受診した非ホジキン悪性リンパ腫14例について臨床的検討を行なったので、その概要を報告する。

観 察 対 象

昭和50年11月から昭和58年10月までの最近8年間に、当科を受診した患者のうち病理組織学的に非ホジキン悪性リンパ腫と診断された14例である(表1)。

結 果

1) 頻度：① 性別 男性10例、女性4例で男女比は2.5:1であった(表1)。② 年齢別 表1の如く、40歳台が5例と最も多く、次いで70歳台3例、60歳台2例、10歳台2例、50歳台1例、30歳台1例で、40歳以上が14例中11例(78.6%)を占めており、40歳以

上の高年齢層に好発する傾向がみられた。

2) 初発部位：表1の如く、顎下リンパ節4例、頬部3例、上顎歯肉歯槽部3例、下顎歯肉歯槽部2例、舌根・扁桃部1例、耳下腺部1例であった。すなわち、リンパ節原発のnodal lymphomaと、リンパ節以外の臓器から生じるextra nodal lymphomaに分類すると、前者が4例、後者が10例となりextra nodal lymphomaが多かった(表1)。

3) 初発症状：全例が罹患部の腫脹を自覚しており、圧痛を伴うものが5例みられた。

知覚異常が先行した2例(症例2、症例5)は、ともに下顎歯肉歯槽部に初発した症例で、同部に腫脹が生じる数か月前より下口唇部に知覚異常を自覚していた(表2)。

4) 来院までの期間：自覚症状の発現から来院までの期間は、3週から9カ月にわたっているが、6カ月以内に受診したものが9例(64.3%)を占めていた(表2)。

5) 前医での診断・治療：当科受診前、他医にて診断・治療を受けた症例は10例で、そのうち6例が炎症と診断され、抜歯、抗生剤投与などの消炎療法を受けていた。そのほか、生検を受けたものが2例、放射線、

表1 (症 例)

症 例	年 齢	性	初 発 部 位	病理組織学的診断 (L S G分類)	病 期 分 類 (Ann Arbor)
1	60	男	顎下リンパ節	Diffuse Lymphoma, large cell type	III
2	68	男	下顎歯肉歯槽部	Diffuse Lymphoma, large cell type	IE
3	11	男	上顎歯肉歯槽部	Malignant Lymphoma, suspected	IV
4	44	女	顎下リンパ節	Diffuse Lymphoma, Burkitt type	I
5	74	男	下顎歯肉歯槽部	Diffuse Lymphoma, large cell type	II _E
6	48	男	顎下リンパ節	Follicular Lymphoma, medium-sized cell type	I
7	76	男	上顎歯肉歯槽部	Diffuse Lymphoma, Burkitt type	II _E
8	35	女	舌根・扁桃部	Diffuse Lymphoma, large cell type	II _E
9	40	男	頬 部	Follicular Lymphoma, medium-sized cell type	IE
10	14	男	頬 部	Follicular Lymphoma, medium-sized cell type	IE
11	42	男	耳 下 腺 部	Diffuse Lymphoma, medium-sized cell type	IE
12	76	女	顎下リンパ節	Diffuse Lymphoma, mixed cell type	II
13	43	女	頬 部	Diffuse Lymphoma, small cell type	IE
14	53	男	上顎歯肉歯槽部	Diffuse Lymphoma, medium-sized cell type	IE

表2 (初発症状, 病悩期間, 前医での治療)

症 例	初 発 症 状	病悩期間	前医での治療
1	腫 脹	5 か月	消 炎
2	知覚異常, 腫脹	7 か月	抜 歯
3	腫脹, 圧痛	6 か月	化学療法
4	腫 脹	1 か月	抜 歯
5	知覚異常, 腫脹	8 か月	放射線・化学療法
6	腫 脹	1 か月	
7	腫脹, 圧痛	3 週	
8	腫 脹	7 か月	生 検
9	腫 脹	9 か月	
10	腫 脹	8 か月	
11	腫脹, 圧痛	2 か月	消 炎
12	腫脹, 圧痛	3 か月	消 炎
13	腫 脹	5 か月	生 検
14	腫脹, 圧痛	1 か月	消 炎

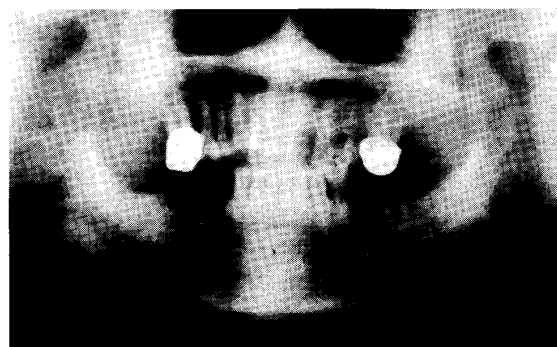


写真1 症例2 下顎右側歯肉歯槽部



写真2 症例7 上顎左側歯肉歯槽部

化学療法を受けていたものが2例であった(表2)。

6) 初診時臨床所見: 全例に罹患部に腫脹が認められ, 同時に頸部リンパ節腫脹, 知覚異常, 歯の動揺が各4例にみられた。また, 義歯を使用していた2例は共に義歯不適合が認められた。これらを含めた初診時臨床所見は表3の如くで, 全身的には発熱が2例, 食欲不振が5例認められた。

7) X線所見: 歯肉歯槽部に生じた5症例は, X線所見上悪性腫瘍を示唆するびまん性の骨破壊像を示した(写真1, 写真2)。

8) 臨床検査所見: 初診時の臨床検査成績は表4の如くで, 症例12を除いて赤血球数, 血色素量, 血球容積はほぼ正常範囲内に保たれていた。白血球数は, 症

例2で白血球増多が認められる以外に異常はなく, リンパ球の減少(25%以下)が5例に認められたが病期との関係は明らかではなかった。GOT, GPT値は, 症例9にのみ軽度上昇が認められるが, その他の症例は正常範囲内であった。

9) 病理組織学的診断: LSG分類¹⁾に従って分類すると, Diffuse Lymphoma が10例 (large cell type 4例, mixed type 1例, medium-sized cell type 2例,

表3 (初 診 時 臨 床 所 見)

	症例 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
顔 面 の 腫 脹	+	+		+		+			+	+	+	+	+	+
頸部リンパ節腫脹	+		+								+	+		
知 覚 異 常		+	+		+						+			
開 口 障 害							+							
口 腔 内 腫 脹		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
潰 瘍					+		+	+						
歯 の 動 揺	+		+				+				+			
義 歯 不 適 合					+		+							
発 熱					+						+			
食 欲 不 振	+		+			+			+	+				

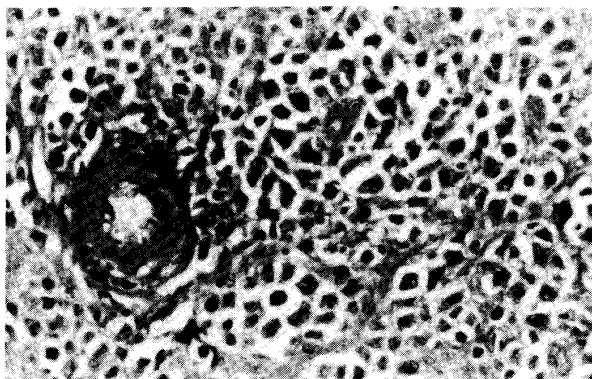


写真3 症例1 Diffuse Lymphoma, large cell type

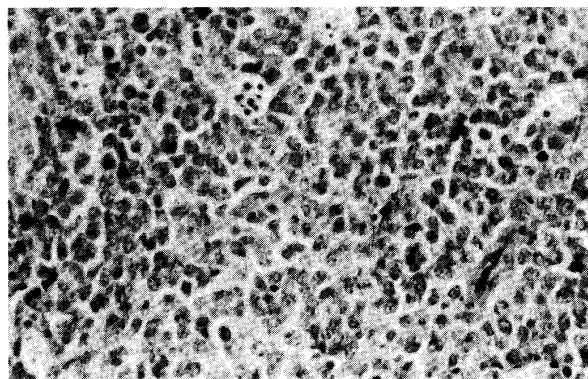


写真6 症例4 Diffuse Lymphoma, Burkitt type

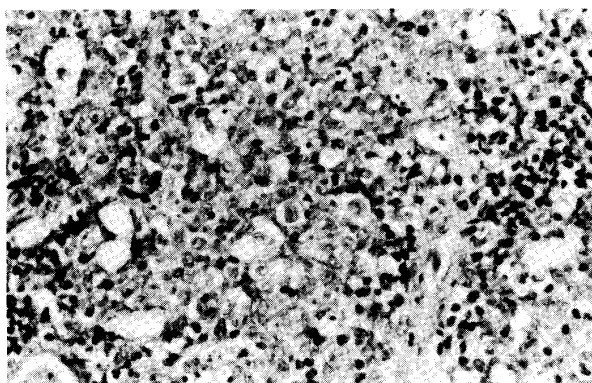


写真4 症例12 Diffuse Lymphoma, mixed cell type

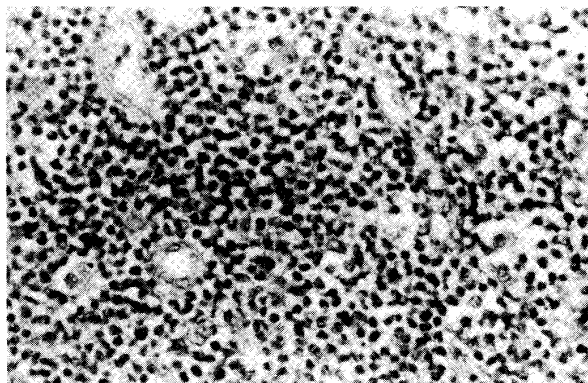


写真7 症例10 Follicular Lymphoma, medium-sized cell type

(写真3～7は全て H-E 染色, ×130)

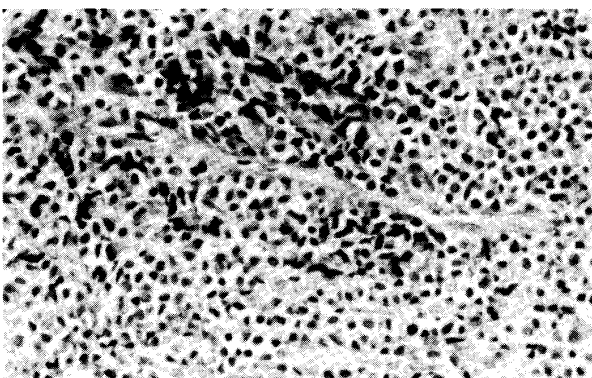


写真5 症例14 Diffuse Lymphoma, medium-sized cell type

small cell type 1例, Burkitt type 2例), Follicular Lymphoma が3例 (medium-sized cell type 3例) であった。

他の1例は, 壊死が著しく分類不能であった。(表1, 写真3～写真7)

10) 臨床病期分類: Ann Arbor 分類²⁾によれば,

Stage I 8例, Stage II 4例, Stage III 1例, Stage IV 1例となり, Stage I と Stage II で14例中12例 (85.7%) を占めていた (表1)。

11) 治療及び経過, 予後: 主に放射線療法と化学療法の併用療法が行われたが, 3例は外科的切除術も施行された。線量は, 30～114 Gy の範囲であり, 多くの症例は 40～50 Gy 照射されていたが, 症例2では 40 Gy 2回, 34 Gy 1回と合計 114 Gy 照射されており, 後に下顎骨に放射線性骨壊死を併発した。当科における化学療法は, ビンクリスチン (V), CQ (Q), FT207 (F), プレドニン (P) による VQFP 療法が主に施行されたが, 他へ転医 (科) 後 VEMP, CHOP 療法が行われた症例もみられた。

経過は, 14例中5例に転移が起こり, 頸部リンパ節, 腋窩部リンパ節, 腹部, 眼瞼部への転移が認められた。転移症例は当然の事ながら予後が悪く5例中4例が死亡していた。

表4 (初診時臨床検査成績)

症 例	1	2	4	5	6	7	8	9	12	13	14
R B C ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	425	451	450	380	457	419	468	467	372	377	438
W B C ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	78	104	63	64	59	85	71	49	52	34	51
リンパ球 (%)	31	54	29	15	40	18	15	24	55	18	45
血色素量 (g/dl)	14.5	12.2		12.7	14.7	14.8	15.2	14.7	7.8	14.3	14.8
血球容積 (%)	43.5	46.5		39	45	42.5	46.5	46	29.5	38.5	42
G O T	9	18		18	8	28	20	54	19	19	22
G P T	2	7		11	25	19	14	43	9	9	24
L D H				330	263	784	605	402	356	329	280

表5 (治療内容及び経過予後)

症 例	当 科 で の 治 療			経 過	予 後
	放 射 線	化学療法	外科処置		
1	40Gy	C Q, F T	腫瘍切除	頸部リンパ節転移→転医	死 (1年1か月)
2E*	114	C Q, F T		放射線性骨壊死併発 (腐骨除去術)	生 (7年)
3E					不 明
4	30	C Q, F T		腋窩部転移→転医 (放射線)	死 (4か月)
5E	50	V Q F P			死 (6か月)
6	40	C Q, F T		腹部転移→転医 (放射線)	死 (9か月)
7E	40	C H O P	腫瘍切除	転医 (V E M P)	死 (8か月)
8E	40	V Q F P			生 (3年3か月)
9E	100	V Q F P		眼瞼転移 (腫瘍切除術)	生 (2年8か月)
10E	40	V E M P	腫瘍切除	転医 (B O P A, C H O P)	生 (3年6か月)
11E	60	V Q F P		腹部転移→転医	死 (6か月)
12	40	C Q, F T		転医 (C Q, F T)	死 (1年2か月)
13E	40	V Q F P	腫瘍切除		生 (2年4か月)
14E				転 医	不 明

*E: extra nodal lymphoma

また, nodal lymphoma と extra nodal lymphoma では, 前者は4例中全例が死亡しているが, 後者は不明の2例を除いた8例中3例が死亡しており, nodal lymphoma の予後の方が悪かった。

しかし, 本症は今後も転移の可能性を秘めているので, 長期にわたる経過観察が必要である (表5)。

考 察

悪性リンパ腫は, リンパ組織より発生し, 細網肉腫, リンパ肉腫, 濾胞性リンパ腫, バーキットリンパ腫, ホジキン病を包含する腫瘍である。欧米では, ホジキン病が多い³⁾ のに比べてわが国では, 細網肉腫の頻度が

高い。一般に悪性リンパ腫は, リンパ節初発のものと節外臓器に生じるものとは, 進展形式や予後が異なるため, nodal lymphoma と extra nodal lymphoma に分けられている。

顎, 口腔領域に発生する悪性リンパ腫は, extra nodal lymphoma が多く, 作田ら⁴⁾ は71%, 戸塚ら⁵⁾ は91% が extra nodal lymphoma であったと報告している。私達の症例も, 14例中10例(71.4%)が extra nodal lymphoma であり, 従来からの報告と同様の結果であった。

性別では, 男性10例, 女性4例で男性に好発しており, 一般的に男性に多いとする諸家の報告^{6,7)} と同じであった。

発現年齢は、幅が広くどの年代にも発生するが、白川ら⁸⁾は、50～60歳台に好発すると述べている。一方、高須ら⁹⁾は37例中28例(75.7%)が40歳以上に発生したと報告しており私達の結果と同じであった。

顎、口腔領域の悪性リンパ腫は、他領域に比較すると少なく、従来の報告では上顎洞^{10,11)}、下顎骨¹²⁾、歯肉¹³⁾、口蓋¹⁴⁾に主じた症例がみられ、その好発部位は明らかではないが、私達の症例では顎下リンパ節4例、頬部3例、上顎歯肉歯槽部3例、下顎歯肉歯槽部2例、舌根・扁桃部1例、耳下腺部1例であった。

悪性リンパ腫の症状として、全身的には発熱、食欲不振、倦怠感、体重減少などがみられるが、局所症状は罹患部位によって異なり、顎、口腔領域では、顔面・口腔内腫脹、疼痛、顎下リンパ節腫脹、知覚異常がみられ、特に腫脹は、14例全例に認められた。このため炎症性疾患と診断され、抜歯・抗生剤投与などの消炎処置を受けていた症例もみられた。

X線所見に関する従来の報告では、悪性腫瘍ないしは骨髓炎に類似したびまん性の骨破壊像を示すとされている^{15,16)}。私達の場合、歯肉歯槽部に生じた5例全例にX線像で骨の変化がみられ、悪性腫瘍を示唆するびまん性の骨破壊像を呈しており、炎症性疾患との鑑別上、有力な所見と思われる。

病理組織学的には、非ホジキン悪性リンパ腫は細網肉腫、リンパ肉腫、濾胞性リンパ腫に3大別されていたが、最近リンパ球、リンパ組織の免疫学的研究の進歩により、新しい分類法が提案されている。今回私達は、LSG分類¹⁾に従ったが、Diffuse Lymphomaが10例(71.4%)を占めており中でもlarge cell typeが4例と最も多かった。一方、Follicular Lymphomaは3例で全てmedium-sized cell typeであった。他の1例は、組織学的に壊死が著しく正確な分類が不可能であった。

病変の拡がりを示す病期分類は、組織学的分類とともに予後と密接に関係し¹⁷⁾、治療法及び予後の判定に大きな影響を及ぼすが、一般的には、視診、触診、X線、ラジオアイソトープによるシンチグラム、超音波診断など各種診断法を用いて決定されている。私達は、Ann Arbor分類²⁾に従ったがStage I, Stage IIのいわゆる限局型が14例中12例(85.7%)と大多数を占めていた。真崎ら¹⁸⁾は、頭頸部領域に初発する細網肉腫は限局型が多いと述べているが、私達の症例も同様の結果であった。

悪性リンパ腫の治療法は、主に放射線療法、化学療

法及びその併用療法が行なわれている。非ホジキン悪性リンパ腫も放射線によく反応し、金田¹⁷⁾は、上咽頭、扁桃などの非ホジキン悪性リンパ腫には、40Gyを4週間に照射すれば再発は殆んどないと述べているが、一般には40～60Gyとするものが多い。真崎ら¹⁸⁾は、細網肉腫について放射線治療を主体とした症例の5年生存率は、Stage I 47%, Stage II 38%であり、Stage III, Stage IVでは10%以下であると述べている。一方、化学療法については、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、副腎皮質ホルモンなどがよく使用されているが、多くは多剤併用療法が行なわれている。私達の症例では、ビンクリスチン(V), CQ(Q), FT207(F), プレドニン(P)の併用療法(VQFP)を主体としたが、他部位への転移が認められ転医した症例の中には、VEMP, CHOP, BOAP療法が行なわれたものもみられた。

化学療法は、ビンクリスチンが開発されて以来、寛解率は飛躍的に上昇したと言われ、その後効果及び副作用の面から各種の化学療法剤による多剤併用療法が開発され、BEMP, VEMP, BONPなどが行なわれている。真崎ら¹⁸⁾は、ビンクリスチン併用群に腫瘍の急速な縮小例が多く、長期生存例が多いと述べている。最近の強力な放射線療法や化学療法は、骨髓障害による白血球減少とともに免疫抑制作用も強力で、細菌、ウイルス、真菌などによる感染症を併発し易い。また、化学療法剤の多くは、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状、脱毛、神経障害や時には、呼吸器障害や心筋障害などの致命的な副作用もあるため、慎重な投与が必要である。

予後に関しては、高橋ら⁷⁾が、口腔内に発生する悪性リンパ腫はワルダイエル輪のそれに比べ、予後が著しく不良であり、ワルダイエル輪例の5年生存率が50%に対して、口腔例の場合は17%であったと報告している。

また、限局型か全身型かによっても大きな差があり、当然の事ながら限局型の予後が良い。私達の症例でも転移の認められた5症例のうち4例が死亡しており、一方、口腔内に限局している例では初診から7年を経た現在も外来にて経過観察中である。しかし、初期においては限局型であっても、その後転移の可能性もあり、予後の良否は長期にわたる経過観察のあとに決定される必要がある。

結 語

最近 8 年間に当科を受診した非ホジキン悪性リンパ腫 14 例について、臨床的検討を加えて報告した。

本論文の要旨は、第 4 回東北大学歯学会(昭和 58 年 12 月 10 日、仙台市)において発表した。

文 献

- 1) 小島 瑞, 飲島宗一, 花岡 正, 須知泰山: 新分類による悪性リンパ腫アトラス。文光堂, 東京, 1981, pp 27-40.
- 2) Carbone, P.P.: Report of the comittee on Hodgkin's staging classification. *Cancer Res.* **31**: 1860-1861, 1971.
- 3) Fayos, J.V.: The lymphomas: response to irradiation. *Cancer* **34**: 212-219, 1974.
- 4) 作田正義, 佐藤光信, 日浦新次, 臼井 誠, 浦出雅裕, 宮崎 正, 渕端 孟: 口腔領域に発生した悪性リンパ腫の臨床的および病理組織学的研究。日口外誌 **24**: 384-395, 1978.
- 5) 戸塚靖則, 富田喜内: 顎, 口腔領域に生じた悪性リンパ腫の 14 症例について, 日口外誌 **25**: 631-643, 1979.
- 6) 浜口幸吉, 三吉康郎, 坂倉康夫, 鵜飼幸太郎, 山際幹和, 間島雄一, 野崎秋一: 悪性リンパ腫 95 例の臨床的検討。耳鼻臨床 **74**: 1054-1063, 1981.
- 7) 高橋 弘, 手塚文明: 口腔および Waldeyer 輪の非ホジキン悪性リンパ腫。一生検例における臨床病理学的検討—癌の臨床 **29**: 1628-1633, 1983.
- 8) 白川正順, 中嶋 哲, 宇沢俊一, 清水良一, 鎮目正美, 斎藤文明, 田辺晴康: 上顎洞に原発した非ホジキンリンパ腫(細網肉腫)の 1 例。日口外誌 **28**: 1126-1131, 1982.
- 9) 高須昭彦, 岩田重信, 西村忠郎, 内藤雅夫, 鈴木昭男, 八井田昌志, 中西泰夫, 平野正美, 井野晶夫, 森下剛久: Non-Hodgkin リンパ腫の臨床的観察。耳鼻臨床 **76**: 1182-1188, 1983.
- 10) Cook, H.P.: Oral lymphomas. *Oral Path.* **14**: 690-704, 1961.
- 11) Tillman, H.H.: Malignant lymphoma involving the oral cavity and surrounding structures: report of twelve cases. *Oral Surg.* **19**: 60-72, 1965.
- 12) 山城正宏, 天笠光雄, 斎藤健一, 清水正嗣, 上野正, 高木 実, 堀内淳一: 下顎・頸部の悪性リンパ腫について。日口外誌 **22**: 385-390, 1976.
- 13) Frisch, J. and Bhaskar, S.N.: Reticulum-cell sarcoma of the gingiva. *Oral Surg.* **21**: 236-239, 1966.
- 14) Lehrer, S., Roswit, B. and Federman, Q.: The presentation of malignant lymphoma in the oral cavity and pharynx. *Oral Surg.* **41**: 441-450, 1976.
- 15) Cambell, R.L., Kelly, D.E. and Burkes, E.J.: Primary reticulum cell sarcoma of the mandible. *Oral Surg.* **39**: 918-928, 1975.
- 16) Appel, P.W.: Reticulum cell sarcoma in the jaws. *Oral Surg.* **26**: 92-95, 1968.
- 17) 金田浩一: 悪性リンパ腫の放射線治療の現況ならびに化学療法との併用。癌と化学療法 **2**: 741-751, 1975.
- 18) 真崎規江, 池田 恢, 重松 康: 放射線療法を主体とした治療—悪性リンパ腫の放射線治療成績と化学療法の役割—。癌の臨床 **23**: 1177-1181, 1977.