

口腔領域に発症した悪性リンパ腫の臨床的検討

山村佳子 真野隆充 鎌田久美子
横田美保 福田直志 高丸菜都美
工藤景子 栗尾奈愛 宮本洋二

要旨：2008 年から 2018 年までの 11 年間に当科で口腔領域に発症した悪性リンパ腫の 18 例について臨床的特徴を調べた。患者は、平均年齢が 70.2 歳の男性 10 例、女性 8 例であった。原発部位の 10 例 (55.6%) は上顎歯肉で、初期症状は 15 例 (83.3%) で腫瘍と腫脹であった。7 例 (38.9%) が初診時に臨床的に悪性リンパ腫と診断されたが、その他の 11 例は正しく診断することが困難であった。腫瘍形成や潰瘍のような様々な臨床症状が診断を困難にしており、1 回の生検では確定診断が得られなかった。そこで、血液検査値が診断の指標であるかどうかを検討した。われわれの結果は、17 例中 8 例の LDH (47.1%) と 16 例中 11 例の sIL-2R (68.8%) が高い値を示していた。さらに、われわれはリンパ球 / 単球数比 (LMR) が診断に役立つかどうかを調べた。LMR の値は、17 例中 13 例 (76.5%) が有意に低く、非 ML 患者と比較しても有意差を認めた。以上のことより、LMR の血液検査も診断の補助的なマーカーであると考えられた。

キーワード：悪性リンパ腫、臨床試験、口腔領域、リンパ球 / 単球数比

緒 言

悪性リンパ腫 (Malignant Lymphoma, 以下 ML) 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、リンパ節から発生する節性リンパ腫とリンパ節以外のリンパ組織から発生する節外性リンパ腫に分類され、口腔領域では節外性リンパ腫が多いとされている¹⁻³⁾。口腔領域に発症する ML は、特徴的な所見に乏しく、他の悪性腫瘍や炎症性疾患に類似した臨床像を示すことがあり、診断に苦慮することも多い^{2,4,5)}。近年、診断時のリンパ球数、リンパ球数 / 単球数比 (LMR) および血小板数 / リンパ球数比 (PLR) は消化管原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の予後因子として報告されている^{6,7)}。

そこで、今回われわれは、口腔領域に発症し、当科で ML と確定診断した 18 例について、臨床的検討を行うとともにリンパ球数、LMR、PLR が予後因子のみならず診断の補助的なマーカーとして活用できるかについて検討したので報告する。

対象と方法

2008 年 1 月から 2018 年 12 月までの 11 年間に口腔領域の症状を主訴に当科を受診し、生検の結果、ML と確定診断した 18 例を対象とした。性別は男性 10 例、女性 8 例、年齢は 24 ~ 86 歳で、平均年齢は 70.2 歳であった。この 18 例について、発症部位、初診時臨床症状 (全身所見、口腔内所見)、病期、初診時臨床診断、血液検査値 (リンパ球数、リンパ球数 / 単球数比 (lymphocyte-monocyte ratio, 以下 LMR)、血小板数 / リンパ球数比 (platelet-lymphocyte ratio, 以下 PLR)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R))、確定診断までに行った生検の回数、病理組織学的診断、臨床病期、国際予後指標、予後について臨床的に検討した。リンパ球数、LMR、PLR については、当科でインプラント治療を施行した非 ML 患者 (男性 15 例、女性 19 例、平均年齢 69.3 歳) (表 1) と ML 患者の血液検査値をもとに、ROC 曲線を描写し、原点より最も近い値をそれぞれカットオフ値と設定した⁶⁻⁸⁾。この値を用いて ML 患者と非 ML 患者を比較した。得られたデータは Chi-square test および Mann-Whitney U-test を用いて有意差検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。統計処置は、Bell Curve for Excel ((株) 社会情報サービス、東京) を使用した。

なお、本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号 3375)。

表1 非ML患者とML患者の背景

	非ML患者	ML患者	
性別 (男:女)	15:19	10:8	
年齢 (例)			
50歳以下	0	2	
60歳代	18	4	
70歳代	14	8	
80歳以上	2	4	
平均年齢 (歳)	69.3	70.2	
リンパ球数 ($/\mu\text{l}$)	1753.2 \pm 438.8	1579.0 \pm 815.2	N.S.
LMR	6.5 \pm 1.8	4.3 \pm 2.8	*p < 0.01
PLR	138.1 \pm 37.8	231.9 \pm 280.4	N.S.

* : Mann-Whitney U test

結 果

患者の内訳を表2に示す。

1. 発症部位

上顎歯肉が10例と最も多く、次いで口蓋5例、頬粘膜4例、下顎歯肉2例の順であった(重複あり)。

2. 初診時口腔内所見

腫脹・腫瘤が15例と最も多く、次いで潰瘍6例、疼痛6例、骨露出1例、オトガイ神経麻痺1例の順であった(重複あり)。

3. 病期期間

症状が出現してからMLと確定診断されるまでに要した日数は、20日から5年で、3か月以内のものが12例と最も多かった。3年を要した症例は、顎下部に腫脹を認め、耳鼻科で経過観察を行っていたが、症状の改善がみられず、かかりつけ歯科より当科に紹介され、生検を行った症例であった。5年を要した症例は、初診時生検をすすめるも同意が得られず、数年後に症状が消失しないため再来院され、生検を行った症例であった。

4. 初診時全身所見

38℃以上の発熱、診断前6か月以内に10%以上の体重減少、寝汗が生じるなどMLに特有ないわゆるB症状⁹⁾のいずれかを認めたものは11例中4例(36.4%)であった。その内訳は体重減少が2例、発熱が1例、寝汗が1例であった。

5. 初診時臨床診断

初診時にMLと臨床的に診断し得たのは7例(38.9%)であった。他の症例は悪性腫瘍の疑いが6例、炎症性疾患が2例、義歯性線維腫などの良性腫瘍の疑いが3例であった。

6. 血液検査値

sIL-2Rは16例中11例(68.8%)、LDHは17例中8例

(47.1%)が基準値より高値を示した。また、ROC曲線を描出し、AUC、P値を解析したところ、LMRのみに有意差を認めた(図1)。そこで、求められたカットオフ値4.93を用いて当科での症例を検討すると、17例中13例(76.5%)が低値を示し、当科でインプラント治療を施行した非ML患者との発生頻度の比較では、ML患者の方が有意に高い割合を示し(Chi-square test: *p < 0.05)、その感度および特異度はそれぞれ0.765、0.882であった(表3)。さらにLMRの値においても、非ML患者は6.5 \pm 1.8であったのに対して、ML患者は4.3 \pm 2.8と有意に低下していた(表1)。

7. 確定診断を得るまでに行った生検の回数

初回の生検でMLと診断し得たのは、13例(72.2%)であった。確定診断に至るまでに生検を2回行った症例は3例(16.7%)で、3回行った症例は2例(11.1%)であった。

8. 病理組織学的診断

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B cell lymphoma, 以下DLBCL)が9例(50%)で半数を占め、次いでMALTリンパ腫3例(16.7%)、Burkittリンパ腫3例(16.7%)、濾胞性リンパ腫2例(11.1%)、T細胞型リンパ腫1例(5.6%)の順であった。

9. 臨床病期

Ann Arbor分類による臨床病期は¹⁰⁾、Stage Iが3例、Stage IIが4例、Stage IVが10例、不明が1例であった。

10. 国際予後指標(International Prognostic Index: IPI)

MLは、その組織型により低悪性度、中～高悪性度と大きく二つの予後グループに分けられ、中～高悪性度のリンパ腫は、予後不良因子として、初発時の年齢(61歳以上)、血清LDHの値(正常上限を超える値)、日常生活の活動性(PS)(2～4)、病期(ⅢまたはⅣ期)、節外病変数(2つ以上)を数値化した国際予後指標(IPI)が、予後予測モデルとして広く用いられている¹¹⁾。予後因子数が4個以

表 2 ML 患者の内訳

症例	性別	年齢	発症部位	初診時 口腔内所見	病期期間	B 症状 ^{*1}	初診時 臨床診断	血液検査値					生検 回数	病理診断	臨床 病期	IPI ^{*4}	予後
								リンパ球数 (/μl)	LMR ^{*2}	PLR ^{*3}	LDH (U/l)	sIL-2R (U/ml)					
1	女	80	上顎歯肉	腫脹・疼痛	8 か月	なし	悪性腫瘍	1344 L	4.00 L	187 H	—	721 H	2	DLBCL ^{*5}	II	—	—
2	女	75	口蓋	腫脹	3 年	—	ML	1375 L	4.23 L	255 H	226 H	3020 H	1	DLBCL	IV	高	—
3	男	46	口蓋	腫瘤	3 か月	なし	良性腫瘍	1794	4.33 L	118	157	270	2	MALT	II	低	生存 (8 年 9 か月)
4	男	24	上顎歯肉	腫脹・疼痛	2 か月	なし	悪性腫瘍	1507 L	2.79 L	110	244 H	—	1	Burkitt	IV	高	生存 (11 年 9 か月)
5	男	66	上顎歯肉	腫脹・潰瘍	20 日	なし	ML	1140 L	3.35 L	104	216	220	1	DLBCL	II	低	死亡 (原病死)
6	男	73	頬粘膜・ 上顎歯肉	腫脹・疼痛	1 か月	なし	悪性腫瘍	1110 L	2.67 L	175 H	175	525 H	1	DLBCL	IV	中～高	—
7	男	74	頬粘膜・ 上顎歯肉	腫脹・潰瘍	1 か月	体重減少	悪性腫瘍	1510 L	2.29 L	123	209	1646 H	1	DLBCL	IV	高	生存 (2 年 11 か月)
8	男	74	上顎歯肉	疼痛・潰瘍	3 か月	寝汗	ML	560 L	0.77 L	1282 H	275 H	923 H	3	Burkitt	IV	高	生存 (4 年 9 か月)
9	女	74	口蓋	腫脹	20 日	—	良性腫瘍	3870	12.50	69	150	1210 H	1	MALT	IV	低～中	生存 (3 年 9 か月)
10	女	69	上顎歯肉	腫脹・疼痛	2 か月半	なし	悪性腫瘍	2470	6.86	106	215	473	2	Burkitt	I	低	生存 (3 年 5 か月)
11	女	85	下顎歯肉	オトガイ 神経麻痺	2 か月半	—	炎症性疾患	2530	6.84	89	178	449	1	DLBCL	IV	中～高	生存 (3 年 2 か月)
12	男	63	頬粘膜	腫瘤	6 か月	—	ML	2020	4.93 L	99	209	465	1	MALT	I	低	生存 (2 年 9 か月)
13	男	71	上顎歯肉	腫脹	1 か月半	—	ML	918 L	3.10 L	232 H	238 H	1440 H	1	DLBCL	IV	高	生存 (2 年 7 か月)
14	男	86	口蓋	腫瘤・疼痛・ 潰瘍	25 日	—	良性腫瘍	—	—	—	216	—	1	濾胞性	—	—	—
15	女	78	口蓋	腫脹・潰瘍	2 か月	発熱	ML	800 L	2.50 L	269 H	282 H	1033 H	1	DLBCL	IV	高	生存 (2 年 5 か月)
16	女	67	頬粘膜	腫瘤	5 年	体重減少	ML	1050 L	3.75 L	201 H	249 H	1560 H	1	濾胞性	IV	高	生存 (4 年 9 か月)
17	女	76	上顎歯肉	腫脹	3 か月半	なし	悪性腫瘍	1936	7.25	195 H	472 H	1310 H	1	T 細胞型	II	中～高	死亡 (原病死)
18	男	82	上下顎歯肉	骨露出・潰瘍	5 か月	—	炎症性疾患	918 L	1.06 L	328 H	268 H	1310 H	3	DLBCL	I	中～高	—

*¹B 症状：38℃以上の発熱または、診断前 6 か月以内に 10%以上の体重減少または寝汗を生じるもの

*²LMR：lymphocyte-monocyte ratio

*³PLR：platelet-lymphocyte ratio

*⁴IPI：International Prognostic Index

予後不良因子として、初発時の年齢（61 歳以上）、血清 LDH の値（正常上限を超える値）、日常生活の活動性（PS）（2～4）、病期（ⅢまたはⅣ期）、
節外病変数（2 つ以上）を数値化して、1 以下を低リスク、2 を低～中リスク、3 を中～高リスク、4 以上を高リスクとした。

*⁵DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

上の高リスクが不明症例 2 例を除く 16 例中 7 例（43.8%）
で最も多く、1 個以下の低リスク 4 例（25%）、3 個の中
～高リスク 4 例（25%）、2 個の低～中リスク 1 例（6.2%）
の順であった。

11. 予後

予後に関しては、2020 年 12 月現在において、生存 11 例、
死亡 2 例、不明 5 例であった。また、死亡の 2 例はいずれ
も原病死であり、初診時からの生存年数は症例 5 が 2 年、
症例 17 が 1 年 1 か月であった。

考 察

わが国における ML の年間罹患患者数は、2011 年には
約 24,000 人で、年々増加傾向にある⁹⁾。ML は、その発生
部位によって節性リンパ腫と節外性リンパ腫に分類され、
口腔領域では節外性リンパ腫が多いとされている¹⁻³⁾。口
腔領域の ML では、①臨床症状が多様であり、特徴的な
所見がないこと、②他の悪性腫瘍や炎症性疾患などとの鑑

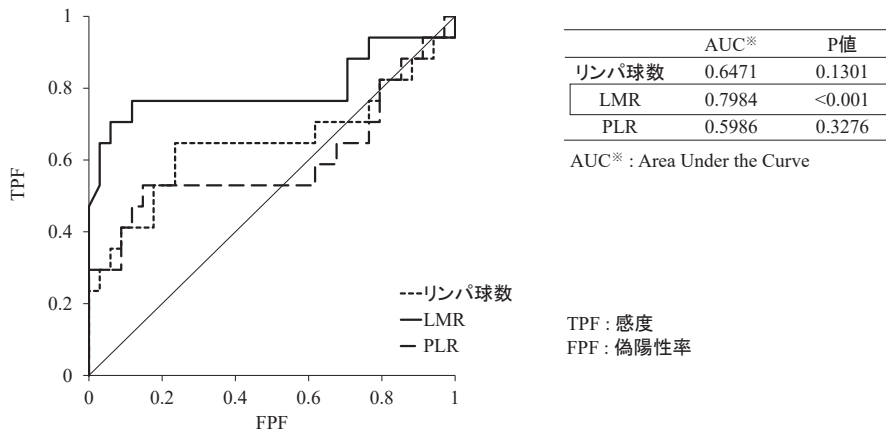


図 1 リンパ球数・LMR・PLR に対する ROC 曲線

表 3 LMR の陽性率 (非 ML 患者と ML 患者の比較)

	非 ML 患者	ML 患者
LMR	4/34 例 (11.8%)	13/17 例 (76.5%)*

* : $p < 0.05$ (Chi-square test)
感度 : 0.765, 特異度 : 0.882

別が困難なこと, ③ 1 回の生検で確定診断に至らず正診率が低いこと, ④ 臨床検査所見で特徴的な所見が少ないことなどにより, 診断に苦慮することがある^{2,4,5)}。

一般的に節性リンパ腫の臨床症状は腋窩, 頸部, 鼠径部などのリンパ節に無痛性腫瘍として認められるが, 口腔領域に発症する ML は, 多彩な臨床症状を呈する²⁻⁴⁾。佐藤ら¹²⁾ は, 広範な顎骨壊死を伴い, 舌, 口底および頬粘膜に壊死が進展したまれな症状を呈した症例を報告している。自験例においても, 腫瘍・腫脹, 潰瘍, 疼痛, 骨露出, 神経麻痺など扁平上皮癌などの悪性腫瘍や炎症性疾患を疑わせるような多彩な症状を認めた。初診時に ML と臨床診断できた症例は 18 例中 7 例 (38.9%) と半数以下であり, 川崎ら⁴⁾ の報告 13 例中 5 例 (38.5%) とほぼ一致しており, 臨床診断の困難さを再認識した。

また, 38℃ 以上の発熱, 診断前 6 か月以内に 10% 以上の体重減少, 寝汗を生じるなどの ML に特有ないわゆる B 症状は, ML の診断や臨床病期の決定に重要であるとされている。自験例で B 症状を認めたものは, 11 例中 4 例 (36.4%) であった。これら 4 例の臨床病期はいずれも IV 期であり, 進行した症例で認められ, 初期の診断での一助にはなりにくいと思われた。

ML の確定診断は生検によって行われるが, 1 回の生検で確定診断に至らなかった症例は, 18 例中 5 例 (27.8%) で, 3 回生検が行われた症例もあった。川俣ら⁵⁾ も複数回生検を要した症例が, 16.4% あったと報告している。これは,

腫脹の範囲が不明瞭な場合や壊死組織が広範な場合などで ML 病変本体から検体を採取できていない可能性が考えられた。基本的なことではあるが, 生検の際には壊死組織を避けて, 病変本体の数か所から十分な量の確実な組織採取が必要であると思われた。

ML の診断において, sIL-2R や LDH が ML の進行を反映すると言われており, 腫瘍マーカーとして用いられている⁹⁾。sIL-2R は, 抗原により活性化された T 細胞が IL-2R を発現させる時に細胞外にその可溶性部分が遊離したものとされ¹³⁾, ML に罹患すると血液中で増加することが分かっている。一方, LDH は, 細胞内に存在する蛋白質で, 細胞が破壊されると上昇する。自験例において, LDH は, 17 例中 8 例 (47.1%) が陽性で, sIL-2R は 16 例中 11 例 (68.8%) が陽性で, LDH より陽性率が高かった。しかし, sIL-2R は, 末梢血液一般検査 (complete blood count, 以下 CBC) で得られるものではない。そこで過去の報告をもとに, CBC で診断の補助になり得る検査について検討を行った。

リンパ球数は宿主免疫のマーカーであり, DLBCL の予後因子の一つであると報告されている⁶⁻⁸⁾。近年, 診断時の LMR および PLR も消化器領域に発症した DLBCL の予後因子として報告されている⁶⁻⁸⁾。そこで, われわれは, リンパ球数, LMR, PLR が予後因子のみならず ML の診断に対しても有用であるかをレトロスペクティブに検討した。ROC 曲線を描出し, AUC, P 値を解析したところ LMR のみに有意差が認められた。そこで, カットオフ値 4.93 に設定したところ, 17 例中 13 例 (76.5%) が低値を示し, 非 ML 患者と比較すると ML 患者の方が有意に高い割合を示していた。さらに LMR の値においても, 非 ML 患者は 6.5 ± 1.8 であったのに対して, ML 患者は 4.3 ± 2.8 と有意に低かった。これらのことより, LMR は予後の推定のみならず診断の補助にもなり得る検査であるこ

とが考えられた。

臨床病期ではStage IVと進行しているものが10例(55.6%)と半数以上を占めていた。これら10例のIPIは、すべて中リスク以上であった。当科で確定診断を得た後は、当院血液内科に紹介し、同内科または関連施設で加療が行われた。関連施設での治療後、経過観察中に緩和ケアのため転院した症例、自己判断で来院しなくなった5例については、予後は不明であった。2020年12月現在、生存している11例のLMRは8例(72.7%)が低値を示していた。Zhouら⁷⁾は、診断時のLMRに対して治療後に回復した数値が予後の推測に重要であるとも報告しており、治療後の数値も考慮する必要があると思われた。

以上のことより、口腔領域に発生するMLは、様々な臨床所見を呈し、診断が困難な場合も多い。われわれ口腔外科医は、臨床症状、画像検査や血液検査などの臨床情報を迅速かつ的確に収集して診断することが重要であると考えられた。その中で、血液検査において、sIL-2RやLDHはMLの腫瘍マーカーとされているが、これらに加えて、LMRも診断の補助になり得る検査と示唆された。しかし、今回の検討ではML患者の症例数が少ないため、今後さらに症例を増やして検討していく必要があると考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、ご指導ご鞭撻を頂いた、徳島大学大学院口腔保健衛生学分野 福井 誠先生、徳島大学病院血液内科 賀川久美子先生、たまたに歯科口腔外科クリニック 玉谷哲也先生に深謝致します。

本論文の要旨は、第37回日本口腔腫瘍学会総会(2019年1月24日、長崎県)において発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 佐々木朗：4. 悪性リンパ腫. 榎本昭二, 道 健一, 他監修：最新口腔外科学, 第5版, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2017, 352-355.
- 2) 藤原成祥, 神谷祐司, 他：顎口腔領域の悪性リンパ腫初診時臨床所見に関する検討. 日口外誌 44 : 694-696, 1998.
- 3) 陶山一隆, 山辺 滋, 他：顎口腔領域における悪性リンパ腫症例の臨床病理学的検討. 口科誌 47 : 175-180, 1998.
- 4) 川崎五郎, 吉富 泉, 他：最近10年間に口腔顎顔面領域に生じた悪性リンパ腫の臨床的検討. 日口診誌 23 : 191-194, 2010.
- 5) 川俣 綾, 水谷美保, 他：口腔領域に初発症状を呈した悪性リンパ腫の臨床的検討—本邦における報告例の考察—. 口腔腫瘍 27 : 119-125, 2015.
- 6) Zhao, P., Zang, L., et al.: The lymphocyte-monocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio at diagnosis as independent prognostic factors in primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma. Indian J Hematol Blood Transfus 33 : 333-341, 2017.
- 7) Zhou, S., Xu, L., et al.: Peripheral blood lymphocyte to monocyte ratio recovery from low levels at diagnosis after completion of first line therapy predicts good clinical outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Oncotarget 8 : 19556-19565, 2017.
- 8) Ho, C.L., Lu, C.S., et al.: Neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, and absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score in diffuse large B-cell lymphoma useful prognostic tools in the rituximab Era. Medicine 94 : DOI: 10.1056/NEJM199309303291402, 2015.
- 9) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス Available at: <https://ganjoho.jp/public/statistics/index.html> Accessed April 9, 2019.
- 10) Lister, T.A., Crowther, D., et al.: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 7 : 1630-1636, 1989.
- 11) Shipp, M.A., Harrington, D.P., et al.: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-hodgkin's lymphoma prognostic factors project. Engl J Med 329 : 987-994, 1993.
- 12) 佐藤春樹, 高木雄基, 他：広範な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. 口腔腫瘍 25 : 213-219, 2013.
- 13) Rubin, L.A., Nelson, D.L.: The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. Ann Intern Med 113 : 619-627, 1990.

1) 佐々木朗：4. 悪性リンパ腫. 榎本昭二, 道 健一, 他監修：最新口腔外科学, 第5版, 医歯薬出版株式会社, 東京,

A clinical study on malignant lymphomas arising in the oral region

Yoshiko Yamamura, Takamitsu Mano, Kumiko Kamada,
Miho Yokota, Naoyuki Fukuda, Natsumi Takamaru,
Keiko Kudoh, Naito Kurio and Youji Miyamoto

Department of Oral Surgery, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School
(Chief: Prof. Youji Miyamoto)

Abstract

We examined the clinical characteristics of 18 cases of malignant lymphomas arising in the oral region which were diagnosed at our department during the 11 years from 2008 to 2018. The patients consisted of 10 males and 8 females whose mean age was 70.2 years. The primary site was the upper gingiva in 10 cases (55.6%), and the initial symptoms were tumor mass and swelling in 15 cases (83.3%). Only 7 cases (38.9%) were clinically diagnosed as malignant lymphoma at first visit, but the other 11 cases were difficult to diagnose correctly. The various clinical symptoms such as mass formation and ulcer made differential diagnosis difficult, and a definitive diagnosis could not be obtained by only a single biopsy. Therefore, we examined whether blood test results might be used as an indicator of the diagnosis or not. Our results showed that LDH in 8 of 17 cases (47.1%) and sIL-2R in 11 of 16 cases (68.8%) were high values. Furthermore, we examined whether lymphocyte-monocyte ratio (LMR) helped the diagnosis or not. Thirteen of 17 cases (76.5%) showed a low value of LMR. There was a significant difference in LMR compared to non-malignant lymphoma patients. LMR in the blood tests was also considered to be a useful marker for the diagnosis.

Key words : malignant lymphoma, clinical study, oral region, lymphocyte-monocyte ratio

Requests for reprints to: Dr. Yamamura Y., Department of Oral Surgery, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, 3-18-15, Kuramoto-cho, Tokushima-city, Tokushima 770-8504, Japan