

令和 3 年 4 月 16 日現在

機関番号：14202

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K24111

研究課題名(和文) 口腔領域に発生する悪性リンパ腫の診断および治療法選択に関連する因子の探索

研究課題名(英文) Clinical-pathological analysis of the malignant lymphoma appeared in the oral cavity

研究代表者

岡村 武志 (Okamura, Takeshi)

滋賀医科大学・医学部・医員

研究者番号：30844352

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究から得られた成果は以下の通りである。  
( ) 口腔内で、上顎歯肉に発生する無痛性の腫脹に対しては悪性リンパ腫も鑑別のひとつとして生検による早期診断が必要であること、( ) その中でも肉眼的に潰瘍を形成している病変は臨床病理学的悪性度分類において Highly aggressive と分類される組織型の可能性が高いこと、( ) 口腔領域に発生する悪性リンパ腫でも治療も全身の悪性リンパ腫に準じて行われること、( ) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の5年生存率は53.5%であったことから予後不良な可能性があることを念頭に治療計画を組む必要性があること

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、口腔領域に発生する悪性リンパ腫について詳細な臨床病理学的検討を行い、臨床病理学的特徴と治療法・予後とを関連付けて、鑑別診断から治療方針の選択に至るまでのスキームを構築する端緒となる知見を得たことに学術的意義がある。本成果は口腔領域に悪性リンパ腫が発生した患者に対して適切な診断・治療方針の選択を行う際の重要な一助となり、生存率の向上に資する可能性があるという点で社会的な意義がある。

研究成果の概要(英文)：The results obtained from this study are as follows.

1) For painless swelling of the maxillary gingiva in the oral cavity, early diagnosis of malignant lymphoma is required by biopsy as one of the differential diagnosis, 2) Among them, malignant lymphoma histologically classified as highly aggressive is likely for the lesions macroscopically ulcers are formed, 3) Even for malignant lymphoma occurring in the oral region, treatment is performed according to systemic malignant lymphoma, 4) The 5-year survival rate for diffuse large B-cell lymphoma was 53.5%, so it is necessary to plan treatments with the possibility of a poor prognosis.

研究分野：口腔癌

キーワード：口腔領域 悪性リンパ腫 診断 治療 5年生存率

## 1. 研究開始当初の背景

口腔領域に発生する悪性リンパ腫は、悪性リンパ腫全体からみれば約 0.34%と極めて少ないが、口腔領域においては上皮系腫瘍に次いで 2 番目に多い腫瘍で、その割合も口腔領域に発生する全ての腫瘍のうち約 3.5%と決して稀な疾患ではない(高橋ら: 2001 年、Guevara et al: 2011)。しかし、治療方針は、上皮系腫瘍は一般的に手術が第 1 選択なのに対し、悪性リンパ腫は化学療法が第 1 選択であり、大きく異なる。そのため、早期に正確な診断を得ることが重要である。悪性リンパ腫の診断は、肉眼像、放射線像、血液検査および生検による病理組織学的検査が行われる。まず、肉眼的特徴は、辺縁明瞭で硬結を伴わない、表面滑沢な腫脹が多いとされる。ただ、この特徴は、口腔内に発生する上皮系腫瘍でもしばしば当てはまる特徴であり、これだけでは悪性リンパ腫の診断を得ることは難しい。次に、放射線像は口腔内の金属アーチファクトに遮られることが多く、正確に病変を抽出できないことが多い。血液検査は、悪性リンパ腫に感度・特異度共に高い検査項目は未だ同定されていない。口腔領域に発生する悪性リンパ腫の診断の主体となるのは腫瘍からの組織生検: 病理組織学的診断である。ただ、生検標本の顕微鏡観察による形態学単独で確定診断をくだしたり、細分類を行うのは不可能であり、分子生物学的検査を補助的に用いる。具体的には、フローサイトメトリーによる抗原の定量、免疫組織化学的染色による抗原の検出などである。

ここで問題になるのは、口腔領域に発生する悪性リンパ腫の特殊性として、臨床所見が上皮系腫瘍と鑑別困難であるということである(下図)。口腔領域に発生する悪性リンパ腫の確定診断は病理組織学的検査によって得られるが、早期に悪性リンパ腫を疑って病理組織学的検査を行わなければ、病理組織学的検査の結果を得るまでには通常数日~1 週間程度時間を要するため、それだけ悪性リンパ腫の治療が遅れかねない。次に、前述したように口腔領域に発生する悪性リンパ腫に特徴的な放射線画像所見は明らかにされておらず、さらに血液検査所見も感度の高い検査はない。学問的問いとして「早期に所見が得られる肉眼所見・放射線画像所見・血液検査所見の中でどのようなものが有用か」を解析することが、早期に悪性リンパ腫の治療を開始する観点で必要である。

## 2. 研究の目的

本研究は、口腔領域に発生する悪性リンパ腫の臨床的特徴や免疫学的特徴と、治療法・予後とを関連付けて、鑑別診断から検査項目・治療方針の選択に至るまでの簡潔かつ有用な治療ストラテジーを構築することを目的とする。

## 3. 研究の方法

研究手法は、過去に診療を行った口腔領域に発生する悪性リンパ腫を後ろ向きに抽出し、上皮系腫瘍との鑑別に有用な臨床所見を解析した上で、有意な相関を認める検査項目を抽出する。さらに、治療法・予後と紐づけした上で、臨床所見および解析項目から治療法・予後を早期に立案できないか検討する。

## 4. 研究成果

本論文から得られた重要な知見は、2 つある。一つは、口腔領域に発生する悪性リンパ腫は、上皮系腫瘍と鑑別診断が困難なことである。口腔領域の臨床的な特徴として、診査を行うにあたり直視直達が可能なが挙げられる。それにもかかわらず、口腔領域に発生する悪性リンパ腫は、上皮系腫瘍と鑑別診断が困難といわれている。その理由としては、悪性リンパ腫に特異的な特徴に乏しいことが挙げられている。本研究でも、Table 1 の如く、対象患者の年齢・性別は上皮系腫瘍における特徴と類似していた上に、もっとも多かった初発症状は腫脹と、上皮系腫瘍にも当てはまる所見であった。採血でも、LDH の中央値は既報告と同様に基準値の範囲内であり、sIL-2R も、中央値は基準値を軽度上回っていたものの感染症、腎不全でも上昇することが示されており、今回の研究からは特異的なマーカーとは考えられなかった。発生部位は既報告と同様に上下顎歯肉および硬口蓋に多かったが、その理由は Hashimoto らが述べている様に、舌、頬粘膜および口底の粘膜に比べて、上下顎歯肉および硬口蓋を被覆する咀嚼粘膜は可動性に乏しく固定された状態にあるため外部からの度重なる刺激を受けやすく、リンパ球や形質細胞の出現する慢性炎症が引き起こされやすい環境にあるためと考えられた。また、B-symptoms が出現した症例の割合が 14.2%という結果は、既報告の値 (6.6% by Fernandes, 11.1% by Kolokotronis) と同様に、Malignant lymphoma 全体での B-symptoms の出現する割合の (53.2%) より低い値と

なった。これは対象症例で Ann-Arbor system による病期分類の Ⅱ期、Ⅲ期が多いこと、および B-symptoms が出現した場合は口腔外科よりも先に内科などを受診していると推察されることが理由と考えられた。以上より、上下顎歯肉および硬口蓋に発生した腫脹は、上皮系腫瘍だけでなく悪性リンパ腫も鑑別診断に入れ、早期に生検を行い、確定診断をつけるべきであると考えられた。

2 つ目の知見は、口腔内に発生する悪性リンパ腫は、病期が進行した症例や悪性度の高い症例も稀ではないことである。具体的には、本検討では臨床病期で Stage Ⅱ、Ⅲ がそれぞれ 7.1%、21.4%であった上に、Table 2 の如く、2017 年の WHO 分類に基づく臨床病理学的悪性度分類で Highly aggressive の症例は 14.3%みられ、決して小さい数字ではなかった。このことから、口腔領域で Highly Aggressive の悪性リンパ腫を疑う所見を得た場合、早急に確定診断をつけて治療を開始する必要がある。口腔領域で Highly Aggressive の悪性リンパ腫を疑う所見は、Hussein らは肉眼的に潰瘍形成を伴うものと述べている。実際、本検討でも Highly Aggressive 4 症例のうち 3 症例(75.0%)が潰瘍形成を伴っており、DLBCL 除く Aggressive 症例・Indolent 症例は潰瘍形成を伴っていなかった。この結果は、Hussein らの仮説を裏付けるものと考えられた。

また、本検討では 2017 年 WHO 分類で新たに定義された、OI-LPD が 1 例あった。その症例は以前までの診断基準だと Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders と診断されていた症例である。この様に、Methotrexate 投与も含めた iatrogenic な原因でリンパ球が増殖する病変も、OI-LPD と再定義されたことによって、今後 OI-LPD の診断のもとで包括的な検討が行われることが期待される。さらに、本検討では Plasma cell myeloma、high-grade B-cell lymphoma がそれぞれ 1 例あった。それらの症例はそれぞれ、2017 年の WHO 分類に基づけば、plasmablastic lymphoma、Burkitt lymphoma との鑑別が難しい場合がある。これらはいずれも悪性度の高い症例であり、鑑別が難しいという観点からは診断に慎重になるべきであるものの、治療を早期に開始すべき症例である。

ちなみに、各病理組織亜型の発生頻度については、western country に比べた、日本を含む eastern country の傾向と類似しており、さらに日本人における全身の悪性リンパ腫の発生頻度と同等であった。具体的には、eastern country は western country に比べて non-Hodgkin's ML、その中でも DLBCL の発生頻度が高いといわれている。また、Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists (LSGJP) が行った、日本人における全身の悪性リンパ腫 3194 例の検討では、Hodgkin's ML、non-Hodgkin's ML、DLBCL、follicular lymphoma の発生頻度は既報告ではそれぞれ 4.41%、94.71%、68.5%、6.7%であるところ、本報告ではそれぞれ 3.6%、96.4%、67.9%、7.1%であった。また、悪性リンパ腫の治療は、classical な CHOP 療法に、CD20 抗原を標的としたマウス・ヒトキメラ型モノクローナル抗体である Rituximab を加えた、R-CHOP 療法を中心とした Chemotherapy and/or Radiotherapy が行われ、本研究でも同様の傾向を示していた。以上のことから、口腔領域に発生する悪性リンパ腫の病理組織型別の発生頻度は、全身の悪性リンパ腫の病理組織型別発生頻度と同様であり、治療も全身の悪性リンパ腫に準じて行われることが分かった。さらに、本研究の対象症例で chemotherapy がもっとも多かった理由は、Ann-Arbor system による病期分類で Ⅱ期、Ⅲ期で 28.5%を占めていることが影響していると考えられた。

累積生存率については、対象症例全体で 5 年生存率が 69.7%と、既報告より良好であった。これは、口腔領域で発見された場合、当科で即座に血液内科に紹介でき治療が開始される体制が整っているからではないかと考えられた。また、本研究では組織型のうち DLBCL がもっとも多かったため、DLBCL の累積生存率も算出したところ 53.5%であった。これは、Syaoying らが述べた全身の DLBCL の 5 年生存率(60-70%)より低い値であり、その傾向は過去に Guevara らが行った報告(45%)と同様であった。この理由は、悪性リンパ腫が口腔領域に発生する時点で、extranodal involvement(節外性病変)が一つ以上あるという予後不良因子となることが理由と考えられた。その一方、Fernandes らは、口腔領域に発生する悪性リンパ腫の 5 年生存率は 83%と報告しているが、これは対象症例のうち Ann-Arbor 分類の Clinical stage Ⅱ と Ⅲ の症例が 90.8%を占めているためと考えられた。

結論として、口腔領域に発生する悪性リンパ腫のうち、予後不良とされる症例は稀ではなく、上下顎歯肉および口蓋に生じた腫脹は、悪性リンパ腫も鑑別のひとつとして早めに生検を行い、組織診断を得ることが必要であると考えられた。

Table 1. Demographic profiles of the study patients

Variables	n (%)
Age, median (range)	68.5 (38-88)
Sex	
Male	17 (60.7%)
Female	11 (39.3%)
Brinkman index, median (range)	704.5 (689-1260)
Sake index, median (range)	46.5 (0-294.5)
Site	
Upper gingiva	9 (32.1%)
Lower gingiva	7 (25.0%)
Hard palate	6 (21.4%)
Mandibular bone	3 (10.7%)
Buccal mucosa	1 (3.6%)
Tongue	1 (3.6%)
Floor of mouth	1 (3.6%)
Initial symptoms <sup>a</sup>	
Swelling (without pain)	16 (48.5%)
Pain	7 (21.2%)
Denture inadaptation	4 (12.1%)
Teeth looseness	2 (6.1%)
Discomfort	1 (3.0%)
Absence	1 (3.0%)
N/A	2 (6.1%)
B-symptoms	
Present	4 (14.3%)
Absence	12 (42.9%)
N/A	12 (42.9%)
Ulcer formation	
Present	15 (53.6%)
Absent	11 (39.3%)
N/A	2 (7.1%)
Blood test results	
LDH, median (range)	201 U/l (148-849 U/l)
sIL-2R, median (range)	591 U/ml (333-7788 U/l)
Clinical Stage (Ann-Arbor system)	
	7 (25.0%)
	7 (25.0%)
	2 (7.1%)
	6 (21.4%)
N/A	6 (21.4%)

MTX-LPD, methotrexate related lymphoproliferative disorder; <sup>a</sup> Some data are overlapped. N/A, Not available; LDH, lactate dehydrogenase; sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor.

Table 2. Histologic types

Clinical classification <sup>a</sup>	n (%)	Histologic types	n (%)	Ulcer formation (n, %)
Highly aggressive	4 (14.3%)	Plasma cell myeloma	2 (7.1%)	1 (50.0%)
		Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	1 (3.6%)	1 (100.0%)
		Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	1 (3.6%)	1 (100.0%)
Aggressive	21 (75.0%)	Diffuse large B-cell lymphoma	19 (67.9%)	12 (63.2%)
		High-grade B-cell lymphoma	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		Follicular lymphoma, grade 3	1 (3.6%)	
Indolent	2 (7.1%)	Follicular lymphoma, grade 1	1 (3.6%)	
		Lymphoplasmacytic lymphoma	1 (3.6%)	
<i>Hodgkin lymphoma</i>	1 (3.6%)	OI-LPD, CHL type	1 (3.6%)	

<sup>a</sup> Based on WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4<sup>th</sup> edition; ALK, anaplastic lymphoma kinase; OI-LPD, other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡村武志、八木原一博、柴田真里、炭野淳、桂野美貴、石井純一、石川文隆、柳下寿郎、出雲俊之、依田哲也
2. 発表標題 顎口腔領域に発生した悪性リンパ腫の臨床病理学的検討
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------