

症例報告

口腔内に初発した HIV 関連悪性リンパ腫の 1 例

小林 弥生^{1),3)}, 篠生田整治^{1),4)}, 茂木 伸夫¹⁾, 大山 定男¹⁾, 味澤 篤²⁾

¹⁾ 東京都立駒込病院歯科口腔外科

²⁾ 東京都立駒込病院感染症科

³⁾ 東京歯科大学口腔健康臨床科学講座口腔外科分野, 東京歯科大学水道橋病院口腔外科

⁴⁾ 慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科

目的: 悪性リンパ腫は、HIV 感染症に関連した悪性疾患としてカポジ肉腫について多くみられる合併症である。HIV 感染者における悪性リンパ腫の発症リスクは健常者の 60 倍以上と言われ、非ホジキンリンパ腫は増加傾向にある。今回われわれは、HIV 感染患者の口腔内に初発した非ホジキン悪性リンパ腫の 1 例を経験したので、その概要を報告した。

症例: 症例は 40 歳男性で、当院感染症科にて HIV 感染症経過観察中の 2003 年 12 月下旬、左側上顎歯肉に腫瘍が生じた。近歯科にて治療を受けるも改善せず、2004 年 1 月 26 日に当科紹介となった。初診時、左側上顎小白歯部の頬側歯肉に 15 mm × 10 mm 大、境界明瞭で弾性硬の肉芽腫様腫瘍を認め、口蓋側歯肉にも大臼歯部に及ぶ辺縁不整なびらんがみられた。上顎歯肉腫瘍の疑いで生検を行ったところ、Diffuse large B-cell lymphoma との診断であったため、3 月 8 日、感染症科に入院となった。

結論: CT にて頸部、鼠径部に 15 mm 大までの腫脹を認め、Ga⁶⁷ 腫瘍シンチグラフィーでは、左側上顎に集積がみられた。CD4 : 104/μl, HIV-RNA : 1.1 × 10⁶ copies/ml で、3 月 9 日より HAART (d4T, 3TC, NFV) 導入し、3 月 23 日より 75% EPOCH を開始した。1 クール終了後、口腔内病変はほぼ消失し、CT では頸部リンパ節の縮小を認めた。7 月 16 日までに計 6 クールの EPOCH 療法を行い、6 クール終了時の Ga⁶⁷ 腫瘍シンチグラフィーでは左側上顎にも異常集積を認めなかった。2007 年 1 月現在、HAART 繼続中でリンパ腫の再発なく経過良好である。

キーワード: HIV, 非ホジキン悪性リンパ腫, 口腔

日本エイズ学会誌 9 : 231-235, 2007

緒 言

悪性リンパ腫は、HIV 感染症に関連した悪性疾患としてカポジ肉腫について多く見られる合併症で、カポジ肉腫が減少してきているのに対し、悪性リンパ腫は国内でも増加傾向にある。HIV 関連悪性リンパ腫の多くは非ホジキンリンパ腫であり、HIV 感染者では非ホジキンリンパ腫が一般集団の約 100 倍の頻度でおこり、ホジキン病も約 20 倍の頻度で発生するとの報告がある¹⁾。悪性リンパ腫は頸部、鎖骨上窩に多く初発するとされているが²⁾、HIV 関連悪性リンパ腫が口腔内に初発した報告はきわめて少ない。今回われわれは、HIV 感染患者の口腔内に初発した HIV 関連悪性リンパ腫の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えてその概要を報告する。

症 例

患者：40 歳、男性。

初診：平成 16 年 1 月 26 日。

著者連絡先：小林弥生（〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 東京都立駒込病院歯科口腔外科）

2007 年 4 月 17 日受付；2007 年 9 月 25 日受理

主訴：左側上顎歯肉腫瘍。

既往歴：HIV 感染症、B 型肝炎、梅毒の既往があり、HIV 感染症、B 型肝炎については当院感染症科にて治療中であった。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成 15 年 12 月末より左上顎歯肉に腫脹および疼痛を認め、近歯科医院にて含嗽薬、ステロイド軟膏による保存処置が行われたが改善傾向見られず、平成 16 年 1 月 26 日、当科紹介受診となった。

現症：

口腔内所見：左側上顎小白歯部の頬側歯肉に 15 mm × 10 mm 大、境界明瞭で弾性硬の肉芽腫様の腫瘍がみられ、口蓋側歯肉にも大臼歯部に及ぶ辺縁不整な糜爛を認めた。表面粘膜はやや暗赤色を呈していた（図 1）。

口腔外所見：両側顎下、両側鼠径部に大豆大のリンパ節を触知した。

画像所見：CT にて両側の顎下、内深頸領域に短径で 8 mm 程度のリンパ節を数個、両側の副神経領域には 10 mm 程度のリンパ節を各 1 個認めた（図 2）。両側腋下及び縫隔にも数 mm 大のリンパ節が数個見られ、両側鼠径部にも 15 mm までのリンパ節が確認できた。Ga⁶⁷ 腫瘍シンチグラ



図 1 初診時の口腔内写真。左側上顎頬側歯肉に $15 \text{ mm} \times 10 \text{ mm}$ 大、境界明瞭で弾性硬の肉芽腫様の腫瘍を認めた。口蓋側歯肉にも大臼歯部に及ぶ辺縁不整な糜爛を認め、表面粘膜はやや暗赤色を呈していた。

フィーでは、左側上顎のみに集積がみられた。MRI では、Gd-DTPA 造影画像で左上顎歯肉から上顎骨内部への造影効果を認め、上顎骨への浸潤を伴う病変が疑われた。

病理組織学的所見：左上顎歯肉腫瘍の臨床診断にて、平成 16 年 2 月 19 日、局所麻酔下に口腔内腫瘍の生検を施行した。病理組織像では、粘膜下に中型から大型の異型リンパ球がびまん性、密に浸潤しており、増殖する細胞は、粗造なクロマチンに富んだ卵円形ないし軽度に不整形な核をもつ免疫芽球様細胞が主体で、明瞭な核小体を有するものが多く、核が偏在して胞体の広い形質芽細胞様の細胞も認められた（図 3）。

病理学的診断：Diffuse large B cell lymphoma.

処置および経過：上記診断のもと、3 月 8 日に当院感染症科へ入院となった。入院時の検査成績は、ALT が 34 IU/l 、AST が 64 IU/l 、LDH が 204 IU/l 、CRP が 0.4 mg/dl 、ESR が 74 mm 、可溶性 IL-2 レセプターが 1311 U/ml 、CD4 が $104/\mu\text{l}$ 、EVB 抗 VCA-IgG が 320 倍、EBV 抗 VCA-IgA が 10 倍、EBV 抗 EBNA 抗体が 160 倍、HIV-RNA が $1.1 \times 10^6 \text{ copies/ml}$ と、悪性リンパ腫に矛盾しない検査所見を示した。

3 月 9 日より highly active antiretroviral therapy (HAART)



図 2 CT にて両側の頸下、内深頸領域に短径で 8 mm 程度のリンパ節が数個認められる。両側鎖骨部に直径 1.5 cm までのリンパ節を認めた。

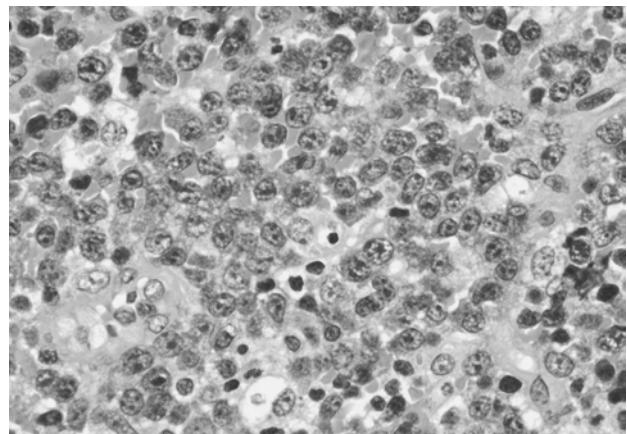


図 3 中型から大型の異型リンパ球がびまん性、密に浸潤。粗造なクロマチンに富んだ卵円形ないし軽度不整形な核をもつ免疫芽球様細胞が主体で増殖しており、明瞭な核小体を有するものが多く、核が偏在して胞体の広い形質芽細胞様の細胞も認められた。

を導入し、sanilvudine (d4T), lamivudine (3TC), nelfinavir (NFV) を用いて HIV コントロールを開始した。3 月 23 日より doxorubicin (DXR), vincristine (VCR), etoposide (VP-16), cyclophosphamide (CPR) および prednisone (PSL) に

より 24 時間持続点滴静注法 (EPOCH 療法) を併用して治療を行った。EPOCH 療法を 75% dose にして行い、1 クール DXR 60 mg, VCR 2.4 mg, VP-16 300 mg, CPR 565 mg, PSL 600 mg で投与、21 日を 1 クールとし、7 月 26 日までに計 6 クールの治療を行った。

EPOCH 療法 1 クール終了後、上顎左側頬側粘膜および口蓋の腫瘍は肉眼的に消失した。また CT にて、両側頸部、両側鼠径部のリンパ節腫脹の縮小を認めた。その後 2 年 6 か月が経過した現在、リンパ腫の再発はみられていない。HAART 継続中で AIDS 発症もなく経過良好である。

考 察

HIV 関連悪性リンパ腫は、HIV 感染者の約 5.5% にみられ、HIV 感染者の死因の 16% を占めるとされている²⁾。HAART 導入に伴って日和見感染症やカポジ肉腫の頻度が明らかに減少したのに対し、HIV 関連悪性リンパ腫には減少が見られないとの報告が多い。本腫瘍の多くは非ホジキンリンパ腫であり、HIV 感染者では非ホジキンリンパ腫が一般集団の約 100 倍の頻度でおこり、ホジキン病も約 20 倍の頻度で発生するとの報告がある¹⁾。

本腫瘍はいずれの年齢にもみられるが、若年者より中高年発症の危険性が比較的高く、中枢神経、消化管、骨髄、肝臓、肺、副腎などの節外臓器に好発する。初発部位としては脳が 20% を占めており、口腔内に初発した報告はきわめて少ない。今回われわれが渉猟し得た限りでは、自験例を含め 20 例の報告³⁻¹⁰⁾があり、本邦ではわずか 2 例にすぎなかった。これら 20 例について検討した結果、年齢は 32 歳から 64 歳（平均年齢 40 歳）、性別は全て男性で、発生部位は上顎歯肉が 16 例、下顎歯肉が 4 例であった。

組織学的には高悪性度あるいは中等度悪性度であり、大部分が高悪性度の B 細胞リンパ腫である。Burkitt-like small noncleaved cell type, Immunoblastic sarcoma type, Diffuse large cell type のいずれかを示すが、本邦では本症例のごく Diffuse large cell type が多いと言われている¹¹⁾。

臨床的特徴として節外性の発育形式が挙げられ、75% 以上に節外病変がみられる。一般的に節外性リンパ腫は臨床症状が多彩で、炎症として診断されるものが多く^{12,13)}、肉眼的所見や X 線写真所見から悪性リンパ腫を診断することは困難で、病理組織学的に確定されることがほとんどである。

本腫瘍が口腔内に発症した場合の鑑別疾患としては、急性壊死性潰瘍性歯肉炎 (ANUG)、カポジ肉腫などがあげられる。ANUG は出血と疼痛を伴う炎症性の歯肉破壊と歯肉壊死を特徴としている¹⁴⁾が、HIV 感染患者の歯肉は発赤、腫脹し、歯間乳頭の壊死喪失を来たしやすい^{13,14)}ため、肉眼的に ANUG と類似してくる¹⁵⁾。また、カポジ肉腫の

口腔内病変も紅斑や紫色斑、丘疹あるいは小結節として生じるため、非ホジキンリンパ腫をカポジ肉腫と誤って診断する場合がある¹⁶⁾。本症例においても、肉眼的にはカポジ肉腫の可能性を否定できず生検を行っており、治療方法の選択が予後に多大な影響を及ぼすため、生検による確定診断は必須である。

本腫瘍の予後は不良とされており、生存期間の中央値は 4-7 か月で、その 2 大死因は日和見感染 (50-70%) とリンパ腫の進行 (30-50%) と言われている¹⁷⁾。予後を左右する因子として最も重要なものは CD4 陽性細胞数であり、100/ μ l を超える患者の生存中央値は 24 か月であるが、100/ μ l 以下の患者では 2-4 か月との報告がある¹⁷⁾。

治療法として、現在 HAART と化学療法を併用する方法がとられており²⁾、HAART 導入以降、標準的な抗がん剤の投与量でも骨髄障害および日和見感染症の合併をコントロールできるようになってきている²⁾。本症例でも HAART に EPOCH 療法を併用し、リンパ節の著明な縮小を認めており、2 年 6 か月が経過した現在、リンパ腫の再発はみられていない。

結 論

今回われわれは HIV 感染患者の口腔内に初発した非ホジキン悪性リンパ腫の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

本稿は、第 19 回日本エイズ学会 (2005 年 12 月、熊本市) にて口演発表し、座長から推薦された論文である。

文 献

- 1) 中村哲也 : HIV 関連リンパ腫. 血液・腫瘍科 49 (Suppl 4) : 587-590, 2004.
- 2) マリー E ウッド, ジョージ K フィリップス : 血液/腫瘍学シークレット. 東京, メディカル・サイエンス・インターナショナル, p 524-p 527, 2004.
- 3) Porter SR, Diz Dios P, Kumar N, Stock C, Barrett AW, Scully C : Oral plasmablastic lymphoma in previously undiagnosed HIV disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 87 (6) : 730-734, 1999.
- 4) Lester R, Li C, Phillips P, Shenkier TN, Gascoyne RD, Galbraith PF, Vickars LM, Leitch HA : Improved outcome of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma of the oral cavity in the era of highly active antiretroviral therapy : a report of two cases. Leuk Lymphoma 45 (9) : 1881-1885, 2004.
- 5) Flaitz CM, Nichols CM, Walling DM, Hicks MJ : Plasmablastic lymphoma : an HIV-associated entity with pri-

- mary oral manifestations. *Oral Oncol* 38 (1) : 96–102, 2002.
- 6) Lozada-Nur F, de Sanz S, Silverman S Jr, Miranda C, Regezi JA : Intraoral non-Hodgkin's lymphoma in seven patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 82 (2) : 173–178, 1996.
- 7) Brahim JS, Katz RW, Roberts MW : Non-Hodgkin's lymphoma of the hard palate mucosa and buccal gingiva associated with AIDS. *J Oral Maxillofac Surg* 46 (4) : 328–330, 1988.
- 8) Rubin MM, Gatta CA, Cozzi GM : Non-Hodgkin's lymphoma of the buccal gingiva as the initial manifestation of AIDS. *J Oral Maxillofac Surg* 47 (12) : 1311–1313, 1989.
- 9) Langford A, Dienemann D, Schurman D, Pohle HD, Pauli G, Stein H, Reichart P : Oral manifestations of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphomas. *Int J Oral Maxillofac Surg* 20 (3) : 136–141, 1991.
- 10) 大橋弘美, 柿澤卓, 高野正行, 山満, 横山葉子, 小宮善昭, 内田育宏 : HIV 感染に起因した悪性リンパ腫の 1 例 (抄). 日本口腔外科学会雑誌 24 : 1047, 1999.
- 11) 山下孝, 蓮尾金博 : 臨床放射線 46 卷 10 号悪性リンパ腫 update. 東京, 金原出版, p1126-p1127, 2001.
- 12) 作田正義, 佐藤光信, 日浦新次, 玉井誠, 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. 日本口腔外科学会誌 24 : 384–395, 1978.
- 13) 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 例について. 日本口腔外科学会誌 25 : 631–643, 1979.
- 14) Kristofferses T, Lie T : Necrotizing gingivitis. (Lindhe J ed.) *Textbook of Clinical Periodontology*, 2nd edition, Copenhagen, Munksgaard, p221-p 234, 1989.
- 15) Holmstrup P, Westergaard J : Periodontal diseases in HIV-infected patients. *J Clin Periodontol* 21 (4) : 270–280, 1994.
- 16) Pindborg JJ, Hormstrup P : Necrotizing gingivitis related to Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection. *American Dental Journal* 1 : 5–8, 1987.
- 17) 味澤篤 : HIV 関連悪性リンパ腫 HIV-related Lymphoma : Treatment in Combination with HAART. 日本エイズ学会誌 5 : 169–173, 2003.
- 18) Schiodt M, Pindborg JJ : AIDS and the oral cavity. Epidemiology and clinical oral manifestations of human immunodeficiency virus infection. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 16 : 1–14, 1987.
- 19) Brahim JS, Katz RW, Roberts MW : Non-Hodgkin's lymphoma of the hard palate mucosa and buccal gingival associated with AIDS. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 46 : 328–330, 1998.
- 20) 橋本修二, 川戸美由紀, 市川誠一, 中村好一, 木村博和 : エイズ発生動向調査への報告 HIV 感染者数の動向と未報告 HIV 感染者数の推計 (抄). 日本エイズ学会誌 5 : 346, 2003.

Incipient HIV-related Malignant Lymphoma in Oral Cavity—A Case Report

Yayoi KOBAYASHI¹⁾, Seiji ASODA¹⁾, Nobuo MOTEGI¹⁾, Sadao OHYAMA¹⁾
and Atsushi AJISAWA²⁾

¹⁾ Tokyo Metropolitan Komagome Hospital Oral and Maxillofacial Surgery Department

²⁾ Tokyo Metropolitan Komagome Hospital Infectious Disease Department

Objective : Malignant lymphoma is an HIV-associated complication secondary to Kaposi's sarcoma. Its incidence, particularly of the non-Hodgkin disease type, in patients with HIV is more than sixty times that in healthy persons, and is increasing. Here, we report one case of incipient oral non-Hodgkin malignant lymphoma in a patient with HIV.

Case Report : In late December, 2003, a 40-year-old man with HIV presented at our infection department with a mass on the maxillary left alveolar gingiva. He was later treated at a dental clinic, but showed no improvement, so on January 26, 2004, he returned to our hospital. At first, the lesion measured 15×10 mm and had a clearly demarcated border. There was an elastic hard mass-like sarcoma on the maxillary buccal gingiva. We found obscure erosion on the hard palate. We suspected that the mass was a maxillary gingival tumor, so we performed a biopsy. The diagnosis revealed a diffuse large B-cell lymphoma. He was admitted to the infection department of our hospital on March 8, 2003.

Conclusion : A CT scan revealed lymphadenopathies measuring 15 mm on his neck and groin. Isotopic examination concentrated on the left maxillary gingiva. His CD4 was 104/ μ l, and his HIV-RNA was 1.1×10^6 copies/ml. Treatment was commenced with HAART (dT4, 3TC, NFV) on March 9, 2004, and 75% EPOCH on March 23, 2004. After completion of one course, his oral mass disappeared, and CT showed a contraction of his neck lymphadenopathy. He was given six courses of EPOCH, finishing on July 16, 2004. On completion, isotopic examination revealed no thickening of his left hard palate. HAART was continued until July 2006, at which time his condition was good and with no evidence of recurrence of malignant lymphoma.

Key words : HIV, non-Hodgkin malignant lymphoma, oral cavity