A CASE OF NON-HEALING GRANULOMA OF THE NOSE WITH SMALL INTESTINAL INVOLVEMENT (MALIGNANT RETICULOSIS)

YASUO WATANABE, M.D.

ENT-clinic of Osaka Prefectural Hospital

HITOSHI OGINO, M.D.

ENT-clinic of Toyonaka Municipal Hospital

SHUNICHI SAKAI, M.D.

ENT-Clinic of Osaka Kaisei Hospital

MASANAO OKADA, M.D., AND MASAMITSU TAMAI, M.D.

The 2nd Dept. of Pathology, Osaka University School of Medicine

An autopsy case of malignant granuloma of the nose with intestinal involvement was presented.

A male, aged 24, who developed right nasal obstruction and bleeding, visited us on April 10, 1974. On examination, necrotic granulomatous changes of the right turbinate were found.

Repeated biopsies of the nasal lesion, however, showed only inflammatory changes and necrosis. He did not respond to antibiotics and corticosteroid therapy, and malignant lymphoma of the nose was suspected. A satisfactory response was obtained by radiation therapy. Four months later, he had pain of the right eye and exophthalmus. Biopsy of the nasal lesion revealed infiltration of atypical histiocytes.

In spite of irradiation, antibiotics and corticosteroid therapy, he complained of severe pain in the orbit and over the abdomen.

Laparotomy revealed many necrotic lesions of small intestine with a perforation, and microscopic examination of the lesion showed diffuse infiltration of atypical histiocytes into the muscle of small intestine, and also atrophy of the muscle.

He died of bleeding from the small intestine after 6 months from the onset. Autopsy disclosed diffuse infiltration of atypical histiocytes into many organs, stomach, duodenum, small intestine, pancreas, kidney et al.

Based on the experiences of the similar 10 cases, the following points were stressed.

- 1) In the non-healing granuloma of the nose, there are at least 2 different diseases, one reticulum cell sarcoma or malignant reticulosis, another Wegener's granulomatosis.

Initial changes of the diseases are similar and biopsies of the lesions show only the same inflammatory changes and necrosis.

- 2) One must consider malignant reticulosis rather than Wegener's granulomatosis in case showing no characteristic laboratory findings of Wegener's granulomatosis.....elevated BSR, Positive RA, decreased A/G ratio, elevated Ig, IgG, IgA and serum complement level.
- 3) When a patient with no definite histopathological features and laboratory findings develops abdominal pain, intermittent fever, jaundice or dyspnea in times, the infiltration of atypical histiocytes to the intestine, kidney, lung or pericardium should be suspected.

A81—0789—32301

小腸に穿孔をきたした鼻悪性細網症の1例

大阪府立病院耳鼻咽喉科

渡部 泰夫

豊中市民病院耳鼻咽喉科

荻野 仁

大阪回生病院耳鼻咽喉科

酒井 俊一

大阪大学医学部第二病理学教室

岡田正直, 玉井正光

I はじめに

鼻を中心に壊死性肉芽性病変をきたすいわゆる進行性鼻壊疽あるいは壊疽性鼻炎といわれる疾患にはいろいろの病態が含まれている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

その中でも Wegener 肉芽腫と鼻細網肉腫あるいは鼻悪性細網症は治療方針をたてる上で早期に鑑別されるべき病態であるが初期の組織診では区分し難い場合が少なくない⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

これら2つの疾患は病期が進んだ段階では特徴的な全身性の病態を示す。とくに鼻悪性細網症は細網系の細胞の浸潤が全身におよびその予後は極めて不良である¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。

鼻症状を初発症状とし急激な経過で多発性の小腸穿孔をきたした細網症の1例を報告し今日までの自験例を参考に進行性鼻壊疽に含まれる悪性細網症の初期病変と浸潤の特徴、および治療について検討した。

II 症例報告

・患者 24才の男子。

職業：自動車工（その前にエノキダケの栽培に
関与していた）

・初診日 昭和49年4月10日

・主訴 鼻閉、鼻出血

・家族歴 特記すべきことなし

・既往歴 //

〔現病歴〕 約1年半来右鼻閉があり、49年2月頃悪化し、一時眼窩下部がはれ、頭重感も起った。4月頃より鼻閉のため不眠状態になる。鼻汁は粘液性で血性ではなかったが、1週間前より近医で洗浄後出血をきたすようになった。

〔来院時耳鼻科所見〕

前鼻鏡所見

右側の中甲介と鼻中隔が一部壊死性肉芽性病変を示し、右下甲介にやや腫瘤状で一部に潰瘍性病変を認めた。

左側の鼻腔所見はほぼ正常。

口蓋、咽頭、喉頭ともに異常なく、頸部リンパ節も触知しない。

〔検査成績〕

・鼻部生検像：壊死と炎症性肉芽組織。一部に血管周囲炎を認める(写真1, 2)。

・血液検査

検血 赤血球 $502 \times 10^4 / \text{mm}^3$

Hb 13.6gr/dl

Ht 42%

白血球 $6500 / \text{mm}^3$ $\left\{ \begin{array}{l} \text{N} - 78 \\ \text{E} - 0 \\ \text{B} - 0 \\ \text{L} - 20 \\ \text{M} - 2 \end{array} \right.$

赤沈値 9 (1°)

血清 CRP (—)

RA (—)

ASLO 100 T.u. 以下

血清蛋白 T.P : 7.5, Al : 60.8

α_1 : 2.2, α_2 : 9.9

β : 9.1, γ : 17.6

検尿 糖(—) 蛋白(—)

副鼻腔X線所見

右上顎洞、篩骨洞に陰影を認めるが骨破壊はな

写真1 鼻の生検①(49.4) ×100

写真2 鼻の生検②(49.4) ×100

写真3 右眼球突出(49.8.16)

い
嗅覚検査(10種)
右側(—)
左側やや低下

〔経過〕

49年4月10日より副腎皮質ホルモン剤投与(リンデロン 2mg/日より漸減)したが余り効果なかった。生検で細網肉腫と決められなかったが進行性鼻壊疽の中どちらかというWegener肉芽腫より細網肉腫に近いと考え、副腎皮質ホルモン剤、抗癌剤、Lineac X線照射(4月24日より5月31日まで4000rads)の治療をした。その後一時症状消失し薬物投与も止め経過観察したところ7月23日右眼瞼腫脹、右眼球突出、右眼痛、右頭痛をきたした(写真3)。リンデロン 2mg/日に増量、8月1日一度退院するが眼痛再燃した。リンデロンの増量(3mg/日)の効果少なく8月10日再入院した。この間8月3日の組織再検で悪性リンパ腫と診断された(写真4)。

8月20日頃より眼痛激しくなり、Lineac X線照射再開するが(3000rads)9月になり腹痛、嘔吐つづいて下血

写真4 鼻の生検(49.8) ×400

が出現し穿孔性腹膜炎を疑い緊急開腹術を依頼した。手術時小腸の7カ所に穿孔前段階の潰瘍性病変および1カ所に穿孔を認めた(写真5)。穿孔部切除、縫合が行われたが術後なお下血が続き10月11日多量の吐血をきたし死亡した。

〔病理解剖所見〕 阪大第二病理

(主病変) ①悪性細網症

浸潤部位 広範びまん性

写真5 小腸の穿孔（開腹手術時）

写真8 腎（剖検）

写真6 胃（剖検）×100

写真7 胃（剖検）×400

②穿孔性腹膜炎……①による消化管潰瘍の穿孔を原因とする。

（副病変）肺うっ血，胸水，脾脂肪壊死，精巣萎縮，副脾，大動脈アテローム変性軽度

形態学的に悪性と思える細胞が，びまん性に白血病様浸潤を示す点より“悪性細網症”と診断した。

浸潤の主座は胃，小腸にあった（写真6，7，8）。

異型細胞の浸潤程度および局在

高度：胃，十二指腸，脾，腹膜，心，大動脈，腎，胸腺，傍気管リンパ節，腸間膜リンパ節

中等度：胆のう，結腸，下垂体

軽度～痕跡：脾，肺，大脳中心前回（軟膜），視床（血管周囲），海馬傍回（血管周囲），中脳（血管周囲），橋，小脳（血管周囲）

III 考 察

従来よりいわゆる進行性鼻壊疽の経過中に急性腹症のような消化器症状がおり死亡する症例があったが，その原因，本態に関しては余り注目されていなかった。

進行性鼻壊疽には本態が明らかでない複数の疾患が含まれているが初期の局所病変による鑑別診断が難しいため全身性の病変をきたした場合，局所病変がどのように進展したのかあるいは，別の病態がおこったのか把握し難い場合も少なくない。

本症例は死亡前に開腹術により小腸に多数の穿孔前段階の潰瘍性病変を認め組織検査で細網系細胞の浸潤による筋層の萎縮が認められた。

進行性鼻壊疽の中には本症例のように初期の組織診では判断できないが経過とともに細網細胞の浸潤が全身にみられる悪性肉芽腫がある¹⁵⁾。

本症例を含めこのような場合の初期病変である鼻の肉芽の組織診は極めて難しい。本症例の初診時の組織診も単なる炎症と血管周囲炎であり局所生検で悪性リンパ腫の診断ができたのは4カ月後であった。

進行性鼻壊疽の初期の鼻部の肉芽の組織診は多くの場合，炎症あるいは炎症性肉芽で時に大型の組織球が散在性に認められることもあるがこれらは腫瘍細胞というより反応性のものと考えられやすい。

このようなことは石井¹⁶⁾の述べるごとく本疾患の異型

細胞の origin に関係しているかと思われる。鼻は本来リンパ組織が少なくリンパ腫瘍の頻度は扁桃などに比し少ない。

局所リンパ節が触知されないことや転移も結節を形成しないで浸潤という形式をとることもこのような origin に関係した結果と考えられている。

腫瘍性の性格が隠されていることと臨床像が Wegener 肉芽腫の初期と似ているため鑑別を難しくし、したがって治療方針の決定が遅れる原因となっている。

この両者の鑑別は組織診のみでは不十分で他の検査成績も参考にする必要がある。しかし本来、細網症には特徴的な検査所見は少なく本症例でも末期の 7～8 月に末梢白血球分類で単球が増加した位で、むしろ次のような異常検査成績がみられたときは Wegener 肉芽腫の疑いが強く、逆の場合は細網症が疑われる。

Wegener 肉芽腫型にみられる異常検査成績は赤沈値の亢進が著しいこと¹⁷⁾¹⁸⁾、CRP、RA の陽性、A/G 比の逆転、 α_2 globulin、Ig の増加、IgG、IgA の増加¹⁷⁾²⁰⁾、血漿フィブリノーゲン値の亢進、ツ反応の陰性化¹⁷⁾¹⁸⁾、血清補体価 (CH₅₀) の亢進²¹⁾²²⁾、ChE の低下、好中球の遊走能の低下²³⁾²⁴⁾などである。悪性細網症では発熱の割にこれらの変化は少ない。

臨床所見の特徴としては悪性細網症の初期病変は本症例のごとく一側の壊死性病変がつよいことが多い²⁵⁾。ただし一見健康な鼻中隔を介して両側に同時にみられる場合や、一側でも中甲介と下甲介に病変がある局所多発的な初期像のこともある。一方 Wegener 肉芽腫は両鼻腔の境である鼻中隔が犯されることが多い (約 80% の症例にみられる)。

組織検査法では両者とも壊死と炎症像がつよいが Wegener 肉芽腫の場合巨細胞がみられることが特徴である。また血管炎は両者にみられるが、フィブリノイド変性をともなった血管炎は Wegener 肉芽腫にみられる²⁶⁾²⁷⁾。

本症例の剖検では肉眼的に全身性の腫瘍結節を認められず全身リンパ節腫大は軽度で消化管の多発性潰瘍およびその穿孔が認められた。顕微鏡的には核は類円形で一部分葉化あるいは多核のものもあり、クロマチンに富み原形質に乏しい悪性と思われる細胞が胃、十二指腸、空腸の潰瘍部は勿論、他の部位にもびまん性に浸潤を示し筋層の萎縮、消失などをきたしていた。

この異型細胞は消化器以外に、心、腎、胸腺などにも白血病様に浸潤増殖していた。剖検時のこれらの所見よ

り本症例は悪性細網症と考えられた。

本症は既述のごとく初期の上気道の病変よりの診断が困難であること、頸部、顎下リンパ節などのリンパ節の腫脹にけることも特徴である上、本症が予測されても、ガリウムシンチグラムなど行っても末期まで全身性の異常所見はつかめない。

これは本症例にみられるごとく小腸、肝、心、腎などへの浸潤がいずれも散在性であり結節を形成しない結果と思われる。

全身性の浸潤が検査法として証明できないため臨床症状である高熱、小腸穿孔による腹痛、肝への浸潤による黄疸、あるいは心への浸潤による心不全、肺への浸潤による呼吸困難など他の合併症も薬物の副作用などと考えられやすい。異常検査所見の少ない本疾患の診断は組織診あるいは細胞診を繰り返して試みる以外に今のところ決め手はない。決め手のない段階ではある程度臨床家の経験によらざるを得ないと思う。

本症と同じような症例を十数例経験しその中 10 例の死亡例 (本症例を含め) の経過年月と初発症状を比較のため表 1 に示す。年令は 18 才から 62 才 (平均 38 才)、男：女 8：2、初診より死亡までの期間は 6 カ月以内が 7 例、前駆期は 2 カ月～3 年、初発症状より死亡までは 4 カ月～5 年 5 カ月 (平均 1 年 10 カ月) である。

本症の治療にはいろいろの問題がある。最後の剖検所見あるいは末期の生検所見よりするとやはり悪性リンパ腫の治療に準じて行うべきであるが、初期の組織診で既述の如く悪性リンパ腫という決めてを欠くことが多いため、初期の治療で寛解した場合は維持療法、強化療法 (初回に用いたと同じ位の大量の化学療法剤を用いる) を徹底的に (骨髄への影響が可逆的である限界まで) 行なうことに躊躇し勝ちになる。どうしても少し不徹底になり勝ちである。

少数ながらにがい経験の上に立つと、鼻腔にみられる進行性壊死性肉芽性病変で組織診、血清化学、細菌検査などの検査で実態が判った場合を除けば悪性細網症の初期所見であることを考えて放射線療法、あるいは化学療法を長期にわたり行うべきと思う。

今ひとつの問題はほとんど現在の化学療法剤に反応しない場合であるが、この場合を考えれば極く早期に外科的方法を行う方がよいのではないかという点である。

全身性の細網系の変化の初期変化が鼻で早くみられたのであれば、外科的療法は無意味であるが鼻部の細網系細胞の浸潤が転移あるいは他の臓器に影響したと考えれ

表 1

症例	氏 名	年齢・性	前駆期 (初診まで)	経過 (初診より 死亡まで)	全経過	主 訴	経過中の炎 症像, 発熱	浸 潤 病変部位	尿蛋白
1	H. T.*	24 ♂	1 年半	6 カ月	約 2 年	右鼻閉	発熱 (+)	胃・腸(他)	(-)
2	S. S.	24 ♂	7 カ月	5 カ月	1 年	右鼻漏	発熱 (+)	腸管(?)	(-)
3	H. A.*	50 ♀	若い頃より 鼻漏 3 カ月	5 カ月	8 カ月	右鼻根部 の腫脹	末期発熱(+)	肝・脾(他)	(-)
4	H. N.*	44 ♂	小児期より 鼻がわるい 2 カ月	3 カ月	5 カ月	鼻汁	発熱 (+)	肝・脾(他)	(-)
5	Y. S.	52 ♂	数年来鼻閉 2 カ月	5 年 3 カ月	5 年 5 カ月	左鼻閉 左鼻翼の有 痛性腫脹	発熱 (+)	肺(?)	(-)
6	T. S.**	18 ♂	2 カ月	2 年	2 年 2 カ月	左鼻漏・ 鼻閉	発熱 (+)	腸管(?)	(-)
7	H. F.	23 ♀	1 年半	5 カ月	約 2 年	鼻閉 右鼻出血	発熱 (+)	心(?)	(-)
8	K. N.*	45 ♂	2 カ月	2 カ月	4 カ月	鼻閉 歯齦部腫脹	発熱 (+)	肺・肝・脾 (他)	(-)
9	E. T.	62 ♂	3 年	2 カ月	3 年 2 カ月	右鼻閉	発熱 (+)	腸管(?)	(-)
10	Y. K.**	22 ♂	2 カ月	11 カ月	1 年 1 カ月	右鼻閉	末期発熱(+)	腸管(?)	(-)

*剖検

**他病院で死亡

ば初期の段階での広範な切除は意味があると思われる。私の場合、組織の切除を行ったのは No. 5 の症例だけであるが（この症例は組織診が不確実であったので組織像の確認をかね大きく切除した）この症例は偶然か 5 年 5 カ月と経過が死亡症例の中では最も長かった（現在薬物治療、放射線治療で 5 年を経過して健在な症例もっているが）。

他の悪性疾患と同様、本疾患も原因不明でありさらにその病態の不可解なところより、治療方針を決める際に一定の方針が確立されていない現状は患者にとり不幸なことであると言わざるを得ない

今後本症の遠隔成績の集計を行うことにより経験的に最良の方針を探ることがとにかく必要と考える。

診断上の問題としては現在の組織、細胞形態学的手段には限界があると思わざるを得ない。

T-cell, B-cell などがリンパ球の membrane marker の特徴で区分され、免疫学的にリンパ腫瘍の分類が行われてきたことは²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾本疾患の診断にも役立つ

そうで、今後新しい手技の開発を期待したい。

一方 Wegener 肉芽腫の方の初期診断の進歩（形態学的より血清化学あるいは炎症誘発因子の解明）も鑑別に役立つことと思う。

IV ま と め

(i) 初期の局所の組織生検で進行性鼻壊疽と考えられた 1 症例が 6 カ月の経過で小腸の多発性穿孔による出血をきたし死亡した 1 例を報告した。患者は 24 才の男子で主訴は鼻閉と鼻出血であり、初期の組織生検では炎症性肉芽であったが末期の鼻組織生検像と小腸の穿孔部の組織像より悪性細網症と考えられた。

(ii) 過去の自験死亡例 10 例をまとめ本症と同様な経過を示す症例の少なくないことを報告するとともに、次の点を強調した。

1. 進行性鼻壊疽に含まれるいくつかの疾患の中、全身性病変を示す Wegener 肉芽腫と悪性細網症の初期病変は似ており生検像も鑑別し難い場合が少なくない。

2. 現段階では Wegener 肉芽腫としての特徴（赤沈

値の亢進, Igの増加, 尿所見, 組織診での巨細胞の出現などに欠ける場合, 悪性細網症と考え強力に, かつ長期に徹底的に加療する必要がある。

参考文献

- 1) *Stewart JP*: Progressive lethal granulomatous lesion of the nose. *J. Laryng* 48 : 657-701, 1933.
- 2) *Walton EW*: Giant cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Brit. Med. Journal* 2 : 265, 5087-5099, 1958.
- 3) *Walton EW*: Non-healing-granuloma of the nose. *J. Laryng* 73 : 242-260, 1959.
- 4) *Walton EW*: Reticulo-endothelial sarcoma arising in the nose and palate (grangrenescens). *J. Clin. Path* 13 : 279-286, 1960.
- 5) 渡部泰夫, 他: 死の転帰をとった鼻悪性肉芽腫4例 日耳鼻 79 : 36-49, 1976.
- 6) 北村 武, 他: 壊疽性鼻炎の診断 日耳鼻 72 : 2081-2088, 1969.
- 7) 切替一郎: いわゆる壊疽性鼻炎の本態 耳喉 42 : 783-791, 1970.
- 8) 広戸幾一郎, 他: 鼻の悪性肉芽腫について 耳鼻と臨床 19 : 349-360, 1973.
- 9) 渡部泰夫, 他: Wegener 肉芽腫症例と鼻細網肉腫症例 日耳鼻 74 : 105-113, 1971.
- 10) 形浦昭克, 他: Wegener 肉芽腫症例と鼻細網肉腫症例 耳鼻臨床 68 : 299-306, 1975.
- 11) 渡部泰夫: 進行性鼻壊疽の組織診 耳喉 48 : 635-643, 1976.
- 12) 今村正克, 他: 正中悪性細網組織球症 (Midline Malignant Reticulohistiocytosis)—いわゆる進行性鼻壊疽 癌の臨床 20 : 684-691, 1974.
- 13) 渡部泰夫, 他: 鼻細網肉腫症例 日耳鼻 76 : 25-36, 1973.
- 14) 渡部泰夫: 鼻悪性細網症 耳喉 49 : 706-707, 1977.
- 15) *Fecher RE, et al.*: Midline (Malignant Reticulosis. *Arch Otolaryng* 95 : 467-476, 1972.
- 16) 石井善一郎, 他: 鼻細網肉腫の病理学的特異性ならびにその鼻悪性肉芽腫との接点について 耳鼻 18 : 151-154, 1972.
- 17) 渡部泰夫: Wegener 肉芽腫とその類似鼻疾患 耳鼻 18 : 170-175, 1972.
- 18) *Watanabe Y*: Classification and laboratory reports on non-healing granuloma of the nose. The proceedings of the second Asia-Oceania Congress of Otorhinolaryngology 566-573, 1971.
- 19) 石川 孝, 他: Wegener 肉芽腫症およびその類似疾患の血清学的研究 日耳鼻 68 : 513-527, 1965.
- 20) *Shillito EJ, et al.*: Immunological features of Wegener's granulomatosis. *Lancet*, February 23 : 281-284, 1974.
- 21) 渡部泰夫, 他: Wegener 肉芽腫とその類似鼻疾患における血清補体価 耳喉 47 : 49-55, 1975.
- 22) 犬山征夫, 他: いわゆる進行性鼻壊疽に対する免疫学的検討 耳喉 49 : 501-508, 1977.
- 23) *Niinaka T, Watanabe Y, et al.*: Chemotactic defect in Wegener's granulomatosis. *Journal of Medicine* 8 : 161-175, 1977.
- 24) 渡部泰夫, 他: Wegener 肉芽腫の病因・病態に関する研究(I)—好中球の chemotaxis について— 耳喉 50 : 197-203, 1978.
- 25) *Eichel BS, et al.*: Primary lymphoma of the nose including a relationship to lethal midline granuloma. *Am. J. of Surgery* 112 : 597-605, 1966.
- 26) 渡部泰夫: 血管炎の臨床と病理—壊疽性鼻炎— 日本臨床 36 : 4, 87-93 1978.
- 27) 渡部泰夫: 血管炎をめぐる—Wegener's granulomatosis—耳鼻科の立場より 臨床医 4 : 8, 1978. (投稿中)
- 28) *Lukes RJ, et al.*: Immunologic characterization of human malignant lymphoma. *Cancer* 34 : 1488-1503, 1974.
- 29) *Lukes RJ*: New approaches to the classification of the lymphoma. *Br. J. Cancer* 31 : Suppl. II, 1-28, 1975.
- 30) *Lukes RJ, et al.*: Immunoblastic lymphadenopathy *New Engl J Med* 292 : 1-8, 1975.
- 31) 高月 清: リンパ球系腫瘍の T, B 細胞分類—とくに成人の T 細胞白血病 日本臨床 34 : 5, 886-899, 1976.
- 32) 菊地幸吉, 他: T cell, B cell 白血病細胞の surface marker とリンパ増殖性腫瘍の分類 日本臨床 34 : 900-911, 1976.
- 33) 砂金秀充, 他: 鼻細網肉腫の免疫学的考察—T cell lymphoma の一症例 耳喉 49 : 889-898, 1977.
- 34) 小笠原寛: 悪性リンパ腫の免疫組織学的研究 日耳

鼻 80：1462-1474, 1977.

(原稿受付 昭和53.3.24日)

本論文の要旨は第14回日本鼻副鼻腔学会(1975年, 守口市), および第15回日本網内系学会(1975年, 東京都)において発表した。

別刷請求先 〒558 大阪市住吉区万代東4-25
大阪府立病院 耳鼻咽喉科 渡部泰夫

開腹手術で御協力頂いた, 大阪大学第1外科 佐谷稔博士に厚く御礼申し上げます。