鼻副鼻腔悪性リンパ腫の教室集計より見た治療指針

あさの
浅野のほろ さいとう
登・斉藤ひとし まつおか
等・松岡ひて き
秀樹*

I. は し め に

悪性リンパ腫とは、リンパ細網系の悪性腫瘍の総称である。歴史的にみると、約30年前には、リンパ肉腫といわれていた。この中より、細網肉腫が分離され、さらにホヂキン病、濾胞性リンパ腫および未分化細胞肉腫などに分類された疾患である。しかしこの疾患群は、一般に臨床的にみても病理学的検索によっても、分類上困難な点があり、また治療法がほぼ同様である点より、再び悪性リンパ腫として包括されているが、近年再び病型分類について検討されている。

一般に、悪性リンパ腫は短期間のうちに全身に蔓延し、肉腫となる非常に予後の悪い疾患であることは周知の通りである。

悪性リンパ腫の蔓延形式については、単中心性発生説と多中心性発生説に分れ、前者は転移により全身に進展すると考えられている。後者はさらに全身蔓延の手段として転移するとの説と、転移はなく全身各所に発生するとの説がある。しかし現在は、多中心性発生であり、しかも転移するとの説が主流をなしている。

発生説および転移説は治療法を決定する上においても充分考慮されねばならない問題である。すなわち、単中心性発生あるいは転移により蔓延するとすれば、局所療法を一次的に、全身療法を二次的に考えねばならない。多中心性であり転移はないとすれば、全身療法に徹しなければならない

ところが、臨床的にみても本症の末期は確に全身各所に蔓延するが、初期においてはむしろ限局している場合が多い。

概して、悪性リンパ腫は典型的なリンパ組織の存在する部位に初発する頻度が高く、さらにこれらは短期間のうちに肉腫となる場合が多い。一方、胃腸管のような典型的なリンパ組織のない部位に発症する頻度は低く、これらは比較的局所に孤立していることが多い¹⁾。

耳鼻咽喉科領域に初発する悪性リンパ腫についてみると、好発部位は、典型的なリンパ組織を有している頸部リンパ節やワルダイエルリングである¹²⁾。典型的なリンパ組織のない鼻副鼻腔領域では比較的頻度が低い。

昭和32年4月より昭和47年3月までの15年間に、我々の教室で経験した鼻副鼻腔領域にみられた悪性リンパ腫15症例について、それらの臨床経過を基本として腫瘍の進展状態を分類し、発病年齢、病理学的所見および治療法を検討して、今後の治療方針を導こうとした。また、鼻副鼻腔悪性リンパ腫の腫瘍の局在性や特殊性についても考按を加えたので報告する。

II. 統 計 的 観 察

1. 年令分布

鼻副鼻腔悪性リンパ腫15症例の年令分布は図1のごとくである。

20才代に小さなピークがあり、60才代に大きなピークがある。一応2峰性分布となっている。最低令者は11才であり、最高令者は75才で

Satistical Analysis of the Nasal and Paranasal Sinus Malignant Lymphoma

Noboru Asano, Hitoshi Saitō and Hideki Matsuoka

*京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室

図1 年齢分布

あった。60才代が6症例、50才代が3症例、70才代および20才代が2症例、10才代および30才代が1症例で、40才代はなかった。

2. 腫瘍の蔓延状態

前述のごとく原発臓器によっては臓器性細網肉腫¹⁸⁾のように、比較的局所に孤立する型が存在している。

我々は臨床経過を加味して、局所型、中間型、全身型の3型に分類した。局所型とは診断確定時に鼻副鼻腔領域と頸部リンパ節に局限しているものであって、治療終了後2年以上の経過観察においても全く再発を認めなかったものである。診断確定時には鼻副鼻腔領域と頸部リンパ節に局限しているが、2年以内に再び全身のいずれかの部位に出現した症例を中間型とした。初診時、鼻副鼻腔と直接関係のない部位や横隔膜以下、すなわち腋窩リンパ節などにも悪性リンパ腫を認めた症例を全身型とした。

初診時所見に2年以上の臨床経過を加味した特殊な分類を行ってみた。2年としたのは、後に考按の所で述べる。

ここで諸家の悪性リンパ腫についての分類をみると、

Diamond (1958)⁴⁾ の臨床分類(治療法)：

I型：局所のみに限局し全身症状（発熱、貧血など）のないもの—手術、放射線療法—

II型：所属リンパ節にも認められるもの、さらに全身症状のあるものと全身症状のないものとに分類する。—化学療法—

III型：全身に拡がり全身症状のあるもの

—化学療法—

山下、金田の臨床進度による分類²²⁾：

第I期：原発巣に限局し、転移がないかまたは第一次所属リンパ節領域のみに転移のあるもの。

第II期：原発巣と隣り合った二つの所属リンパ節領域に転移のあるもの。

第III期：3個以上のリンパ節領域の転移か遠隔転移のあるもの。

New York Symposium (ホジキン病) (1965)：

Stage I：横隔膜を境として同側で1解剖学的領域または連続した2解剖学的領域にとどまっている型。

Stage II：横隔膜を境として同側で2解剖学的領域より拡がっている型。

Stage III：横隔膜を境として両側に拡がっているが、所属リンパ節と関係のないリンパ節脾臓、ワルダイエルリングなどには拡がっていない型。

Stage IV：全身に拡がっている型。

いずれの分類も系統的疾患であるといわれている悪性リンパ腫でさえ初発部位の存在することを示している。

これらの分類を我々の分類と比較してみると表1のようになる。

我々の教室で経験した鼻副鼻腔にみられた悪性リンパ腫15症例を局所型、中間型、全身型に分類してみると、局所型6例、中間型3例、全身型5例と追跡不明のために分類し得ない1症例となる。

次に我々の分類の全身型と局所型の境界リンパ節である頸部リンパ節の腫瘍の状態について

表1 我々の分類と諸家の分類

局 所 型 (中 間 型)	Diamond 山下、金田 New York	I型またはII型 第I期 Stage II, III, IV
全 身 型	Diamond 山下、金田 New York	III 型 第II期または第III期 Stage II, III, IV

は、局所型 6 例中 1 例に、中間型 3 例中 1 例に、全身型 5 例中 4 例に、頸部リンパ節に進展を認めた。

3. 年齢別の腫瘍の蔓延状態

初発年齢別に、局所型、中間型および全身型の頻度をみると、10才代に中間型が 1 症例、20～30才代では 3 症例ともに局所型、50才代には局所型 2 症例、全身型 1 症例、60才代には局所型 1 症例、中間型 2 症例、全身型 2 症例、不明 1 症例、70才代は 2 症例ともに全身型となる(図 2)。すなわち、局所型は中間年代層に多く分布している。

4. 鼻副鼻腔局所所見と腫瘍の進展度

上顎洞試験開放時所見または鼻副鼻腔断層写真所見により腫瘍の存在部位別に分類してみると、鼻腔 4 症例、副鼻腔 9 症例、鼻腔および副鼻腔両領域 2 症例であった。副鼻腔については、上顎洞 5 症例、篩骨洞 1 症例、上顎洞と

図 2 年齢分布と腫瘍蔓延状態

篩骨洞両域 3 症例であり、鼻腔および副鼻腔の内、上顎洞 1 症例、篩骨洞 1 症例であった(表 2)。

次に鼻副鼻腔局所部位別に、臨床経過よりみた腫瘍の蔓延状態をみると、鼻腔 4 症例中 3 症例が局所型であり 1 症例が中間型であった。副鼻腔 9 症例の内、上顎洞 5 症例中局所型 1 症例、中間型 3 症例、全身型 1 症例で、篩骨洞の 1 症例は中間型で上顎洞および篩骨洞にみられた 3 症例中、局所型 1 症例、全身型 1 症例、不明 1 症例であった。鼻腔および副鼻腔にみられた 2 症例は中間型 1 症例、全身型 1 症例であった(表 2)。

これらの事より鼻腔にのみ限局していて副鼻腔にも進展していない状態では比較的予後がよいと推定される。

5. 当科受診迄の期間

初発症状の自覚より当科を訪れる迄の期間についてみると、1ヶ月以内が 3 症例、1.5ヶ月以内 5 症例、3ヶ月以内 2 症例、3ヶ月以上 3 症例、不明 2 症例で最長期間は 10ヶ月、最短期間は 2 週間であった。この期間を局所部位別にみても臨床経過よりみても、さらに年令的にみても特記すべき所見はなかった。

6. 主 訴

頬部腫脹 5 症例、鼻根部腫脹、鼻出血、鼻汁過多が各々 2 症例、その他鼻閉、歯痛、口蓋痛、眼球突出の各々 1 症例であった。

7. 病理学的所見

表 2 鼻副鼻腔局所所見と腫瘍蔓延状態

部 位		症 例 数	腫 瘍 蔓 延 状 態		
			局 所 型	中 間 型	全 身 型
鼻 腔		4	3	1	0
副 鼻 腔	上 顎 洞	5	1	3	1
	篩 骨 洞	1	0	1	0
	上顎、篩骨洞	3	1	(1 症例不明)	1
鼻腔および副鼻腔		2	0	1	1

表3 15 症 例 に つ い て

症例 No.	年令 性	受診迄 の期間	初発部位	局在性	治 療 法	予 後 (生死再年数)	病 理 診 断	
							A	B
1	11♂	1 月	鼻 腔・篩骨洞	中間型	放射線・手 術	生存再発6月	悪性リンパ腫の疑い	リンパ肉腫
2	22♂	10 月	鼻 腔	局所型	放 射 線	生存4年	悪性リンパ腫	細 網 肉 腫
3	28♀	1 月	鼻 腔	局所型	放 射 線	生存5年	細 網 肉 腫	リンパ肉腫
4	36♂	不 明	鼻 腔	局所型	放 射 線	生存5年	細 網 肉 腫	/
5	59♂	不 明	上 顎 洞	局所型	放射線・手 術	生存11年	細 網 肉 腫	/
6	54♂	0.5 月	上 顎・篩骨洞	局所型	放射線・手術・化学	生存6年	リンパ肉腫	細 網 肉 腫
7	56♂	6 月	上 顎 洞	全身型	放射線・手術・化学	不 明	ホデキン病の疑い	/
8	61♂	5 月	鼻 腔	中間型	放射線・手 術	死亡7月	悪性リンパ腫	細 網 肉 腫
9	62♂	0.5 月	両 側・篩骨洞	中間型	放 射 線	死亡4月	悪性リンパ腫の疑い	リンパ性細網肉腫
10	63♂	1 月	上顎洞・喉 頭	全身型	放射線・化 学	死亡1年	悪性リンパ腫	リンパ肉腫
11	68♂	1 月	上 顎 洞	全身型	放射線・化 学	死亡10月	細 網 肉 腫	細 細 肉 腫
12	67♂	1 月	上顎洞・篩骨洞	不 明	放射線・化 学	不 明	細 網 肉 腫	細 網 肉 腫
13	68♂	3 月	上顎洞・篩骨洞	局所型	放射線・手 術	生存11年	細 網 肉 腫	/
14	73♂	1.5 月	上顎洞・鼻 腔	全身型	放 射 線	不 明	細網肉腫の疑い	/
15	75♂	1.5 月	上 顎 洞	全身型	放射線・化 学	死亡3月	細 網 肉 腫	悪性リンパ腫の疑い

病理組織学的に悪性リンパ腫との確定診断を得たのが11症例であり、悪性リンパ腫の疑いの強かったのが4症例であった。この疑いの4症例は中間型2症例、全身型2症例であった（局所型はすべて確定診断を得ている）。

病型分類されていたのは15症例中、疑いの2症例も含めて10症例であった。

これら15症例の内、再検討可能であった10症例について、別の病理学者に検討を依頼したところ、9症例が病型分類された。1症例は悪性リンパ腫の疑いであった（表3）。

二人の病理学者の診断名についてみても、症例 No. 3, 6 のように病型については意見の対立した症例もあったことより病理診断のむつかしさが窺える。

次に病理組織学的に再検討可能であり現在長期間生存中で再発もみない局所型3症例の病理所見を示す。

症例 No. 2. 核分裂は極めて多く異型な核分裂も見られる。腫瘍性のカプラーは強い。大小不同の異型な核ではクロマチンの分布も不規則であり好塩基性が強い。細胞配列は極めて不規則である。壊死傾向も強い。病型分類では

細網肉腫とのことであった（写真1 a）。

症例 No. 3. 核分裂は特に多いわけでもなく細胞異型性は中等度である。炎症所見が存在する。主たる細胞はリンパ球起源と考えられる。腫瘍細胞はかなり密で粘膜下に拡がっている。腫瘍細胞の配列は無構造で細胞周囲の間質は変性に陥入っている。核クロマチンは特に強い訳でもない（写真1. b）。この症例は病理学者により、細網肉腫とリンパ肉腫に意見がわかれた。

症例 No. 6. 核分裂は極めて多い腫瘍細胞は中～大型の腫瘍性の細網細胞であり、ところどころ細胞質は好塩基性である。壊死傾向は弱い。よく分化している（写真1. c）。この症例も病理学者により、リンパ肉腫と細胞肉腫に意見が別れた。

8. 治療法および予後

一般に悪性リンパ腫の治療方法は副腎皮質ホルモン療法の併用が基本となり、放射線療法、手術療法、化学療法（ここでいう化学療法はステロイドを除く）の三者が、腫瘍の進展度や一般状態などを考慮して最も適当な療法が選ばれる。

写真 1

我々の経験した鼻副鼻腔悪性リンパ腫15症例のすべてに、副腎皮質ホルモン療法および放射線療法を施行した。手術療法は原則として診断確定時鼻副鼻腔領域に限局している症例を対象とした。化学療法は特に対象を限定せずに補助的に施行した。

各々の治療方法は原則として次のように行った。

副腎皮質ホルモン療法は、数日間プレドニソロン概算50～60mg 経口投与を行い、有効と思われた症例には、放射線療法終了後、退院まで

の期間漸減法により投与したが、無効と思われた症例には、急速減量法で投与を中止した。

放射線療法は、コバルト照射を行った。局所（鼻副鼻腔）に 4000～5000rads, 頸部に 2000～4000rads, 鎖骨下に 2000～3000rads の照射を行った。照射期間中、これらの領域以外の部位に腫瘍の出現をみた時などは放射線療法を中止した。

手術療法は、1) ウェーブ手術、2) デンケル手術を基本として、腫瘍の進展度および一般状態を考慮して切除範囲を決定した。

化学療法は、エンドキサンや 5FU を浅側頭動脈よりの Infusion を中心とした投与方法と適宜静脈内投与を追加した。

これらの副腎皮質ホルモン療法および放射線療法を基盤とした手術療法または化学療法の組合せによる治療方法各々についての臨床経過別予後については表4に示した。すなわち、

1) 放射線単独療法施行例は5症例あり、そのうち局所型3症例、中間型1症例、全身型1症例である。局所型および中間型が4症例ある事より診断確定時予後のよいと思われる症例に行ったことになる。

2) 放射線療法と化学療法との併用は4症例で全身型3症例、不明1症例、いずれも診断確定時より予後不良の症例に行ったことになる。

3) 放射線療法と手術療法との併用は4症例で局所型2症例、中間型2症例、いずれも診断確定時予後良好と思われた症例に施行している。

4) 放射線・化学・手術療法併用は2症例で局所型1症例で全身型1症例となる。

次に、副腎皮質ホルモン療法および放射線療

表4 治療法別にみた臨床経過別症

治 療 法	症例数	局所型	中間型	全身型
放射線単独療法	5	3	1	1
放射線化学療法	4	0	0	3
放射線手術療法	4	2	2	0
放射線化学、手術療法	2	1	0	1

法を基本とした15症例の内、少なくとも手術療法施行症例と非施行症例とに分けてみると、手術施行例は6症例、従って非施行例は9症例であるが、手術施行6症例の内訳は局所型3症例、中間型2症例、全身型1症例である。手術非施行9症例の内訳は局所型3症例、中間型1症例、全身型4症例、不明1症例である。

さらに副腎皮質ホルモン療法および放射線療法を基礎とした15症例の内、少なくとも化学療法を施行した症例と非施行例に分けてみると、化学療法施行6症例、従って化学療法非施行症例9症例である。

化学療法施行6症例の内訳は局所型1症例、

中間型の症例なし、全身型4症例である。化学療法非施行症例8症例の内訳は局所型5症例、中間型3症例、全身型1症例である。化学療法施行症例に中間型の存在しなかったことに注目すべきであると思う。

9. 生存率

15症例の追跡不能例2症例を除いた6ヶ月生存率は77%、1年生存率は54%、2年生存率は46%、3年生存率は46%、5年生存率は38%となる。

死亡例の最長生存期間は全身型の1年間で最短生存期間は全身型の4ヶ月であり、死亡例の平均生存期間は7ヶ月である。

III. 考

1. 発生頻度

耳鼻咽喉科領域における悪性リンパ腫の内、鼻副鼻腔に発症する頻度に関しては、小田ら(1966)¹³⁾およびMcNelis, F.L. & Pai, V.T. (1967)¹²⁾の報告がある。

小田らは耳鼻咽喉科領域の悪性リンパ腫37症例中、ワルダイエルリングが30症例で最も多く、頸部リンパ節2症例、鼻副鼻腔に2症例を認めている。

McNelis らは153症例中、頸部に66.7%、ワルダイエルリングに16.3%、鼻副鼻腔領域に4.6% (7症例)を認めている。

小田らは頸部リンパ節に頻度が少なかったのは、我国においては、この部位は外科を受診するためであろうと報告している。両報告より頸部を除いた耳鼻咽喉科領域における鼻副鼻腔悪性リンパ腫の発症頻度は、McNelis の報告では症51例中7症例14%、小田らの報告では35症例中2症例5%となる。

当教室においては、悪性リンパ腫特に鼻副鼻腔領域のものが近年増加の傾向にある。昭和32年より47年までの15年間の当教室悪性リンパ腫を部位別にみると、ワルダイエルリング57症例、鼻副鼻腔15症例、口蓋4症例、中咽頭2症例、頸部リンパ節2症例、舌1症例、下咽頭1

按

症例、従って総数82症例中、鼻副鼻腔悪性リンパ腫は約18%となり、諸家の報告に比し、やや高率に出現している。

次に、鼻副鼻腔悪性腫瘍の中での悪性リンパ腫の発生頻度については、Cantril, S.T., Parker, R.G. & Lund, P.K. (1962)²⁾, Von Zange, J. & Scholtz, H.J. (1963)²¹⁾および犬山ら(1971)⁸⁾の報告がある。

Cantril らは、上顎悪性腫瘍45症例中悪性リンパ腫3症例6.6%、Von Zange らは、鼻副鼻腔悪性腫瘍320症例中悪性リンパ腫13症例4%を認め、犬山らは、上顎悪性腫瘍17症例中悪性リンパ腫3症例を認めている。

当教室においては、鼻副鼻腔悪性腫瘍194症例中、悪性リンパ腫は15症例で8%を示している。

2. 年令分布

鼻副鼻腔悪性リンパ腫の近年における報告症例¹⁾⁵⁾⁸⁾²⁰⁾についての年令分布は図3のごとくである。

我国と欧米においても、ほぼ同様の分布を示している。これら諸家の報告30症例に我々の15症例を加えた総計45症例についての年令分布では、50才代にピークを有している。なお50—60才代が全体の約55%を占めている(図3)。

(文献上我国と欧米別および我々の症例を加えた総計)
図3 年 令 分 布

これらのことより、鼻副鼻腔悪性リンパ腫の好発年齢は50～60才代であり、上顎癌年齢と重複するのでその鑑別を要する。しかし本症は若年層にも発症する。

一方、鼻副鼻腔肉腫の発病年齢が各年代層にほぼ均等に分布していること⁸⁾と異にする。

一般に鼻副鼻腔に限定せずに悪性リンパ腫発生の年齢分布について木村(1964)¹¹⁾は50—60才代までに徐々に増加し、その後年齢の増加に伴い急激に減少していることを示している。

鼻副鼻腔悪性リンパ腫では特に50才代の急激な増加以外にはほぼ同様の分布を示している。

次に前述の45症例についての年齢別予後を図4に示す。これらの年齢別にみた生存率は、10才代0%，20才代100%，30才代50%，40才代100%，50才代60%，60才代および70才代30% 80才代30%となる。中間年代層20才代～50才代の生存率は、約70%となり、20才代～50才代以外の年代層すなわち10才代と60、70、80才代の

図4 年齢別予後（諸家の報告と我々の症例との総計）

生存率は、約30%となる。従って中間年代層(20—50才代)の予後は、若高令年代層の予後に比しはるかに良いことを示している。

坂井・近田(1969)¹⁷⁾は、細網肉腫1168症例の年齢別生存曲線で14才以下が短く、15～39才の青壮年層がやや長い傾向を示すと報告している。

Peters (1950)¹⁶⁾は50才以下のホジキン病の患者の5年生存率は平均寿命年よりも高いことを示している。

従って鼻副鼻腔悪性リンパ腫に限らず、一般に悪性リンパ腫は中間年代層に予後がよいと言える。

3. 腫瘍の蔓延状態

悪性リンパ腫の発生および蔓延形式については、歴史的にみて、単一中心性発生説と多中心性発生説とが存在していたが、赤崎らが細網肉腫の自然史を追跡し、早期症例において多中心性にリンパ組織中に病変がみられたことなどより系統的疾患であることを明らかにして以来、

一応、多中心説が現在有力とされている。

芝(1964)¹⁹⁾は臨床医の立場から、リンパ性細網肉腫の治療方針を確立するために臨床経過中許される範囲でリンパ節を採取し、臨床病理学的検索を行った。特に脾所見としてリンパ汭胞に一致した部位には単なる細網細胞の増殖のみで異型性を全く認めなかったことより、多中心性発生説を再確認しまた転移説には批判的である。しかし太田(1964)¹⁴⁾や橋本(1964)⁶⁾は発生説には特にふれず、ひとたびある部位に発生した細網肉腫は、転移性に蔓延することを報告している。まず太田は細網肉腫剖検53症例の検討より、頸部に臨床症状が初発することが多く、しだいに体の他部位に進展していくことを示し、一方では、ほぼ90%において少なくとも中心病変よりの転移を想定してよい所見を得ている。この裏付として病理面より、リンパ節洞内におけるリンパ行性転移の増殖過程を追求しようことと主病変からはなれたリンパ節において種々の大きな髄質内結節の発達が血行性転移像に一致した拡張性増殖の形をもってはじまることなどを報告している。橋本⁶⁾はリンパ性細網肉腫剖検例82症例の骨髓、脾、肝および腎その他の臓器を詳細に検討した。特に多中心性発生説の根拠の一つになっている脾臓汭胞の非腫瘍性細網細胞(細網症)の検出には特別の注意をはらったが、この所見を発見できなかったこと、また転移についてはリンパ行性転移もさることながら、本症の全身諸臓器にみられる多発性病巣における腫瘍細胞の形態が同一症例では相互によく類似していること、さらに本症の生前の末梢血には腫瘍細胞の出現例が相当高率に認められることなどより、血行性転移が重要な役割を演じていると推論している。

従って、本症の全身蔓延形式に関しては、まず発症の段階において多中心性に発症し、血行性またはリンパ行性に転移し肉腫症を形成するものと一般に考えられている。

しかし局所に孤立し、単一中心性に発症すると考えられる型が臨床的には存在する。この型

は歴史的にみても Warren & Lulenski(1942) McSwain (1944), Frazer(1959) らが、胃腸管に発生するリンパ性腫瘍は局所に限局するので局所療法が効を奏すると報告している。我国においても芝ら(1960)¹⁸⁾は、消化管発生例の43例を含む細網肉腫47症例を検討し、39症例に局在性傾向が強く、一中心性に発生し、転移による蔓延と考えられる症例が多かったことを報告している。

さて、鼻副鼻腔悪性リンパ腫の蔓延状態について諸家の報告をみると、Silver, W.E. (1968)²⁰⁾は、鼻副鼻腔細網肉腫4症例の内3症例が局所に限局した型で放射線による局所療法が有効であったことより、鼻副鼻腔に原発した本症は monocentric で局所に限局することが多いと結んでいる。Gottlieb, J.A.(1971)⁹⁾は鼻副鼻腔リンパ肉腫1症例を報告し、耳鼻咽喉科領域のリンパ肉腫の文献的統計を示している。それによると、ワルダイエルリングに発生したリンパ肉腫の5年生存率が62%であるのに対し鼻副鼻腔のそれは34%であるので、むしろ局所に限局する型が少いことを示している。

次に、最近の鼻副鼻腔悪性リンパ腫の報告で我々の知り得た症例の内、蔓延状態および生存年数の明かな症例は犬山(1971)⁸⁾の2症例、Silver(1968)²⁰⁾の4症例、Birt(1970)¹¹⁾の9症例、Gottlieb(1971)⁹⁾の1症例である。これら16症例について、まず生存年数をみると(図5)、他病死は別として、死亡した症例の最長生存年数は9ヶ月である(但し24年後再び悪性リンパ

図5 生存年数

腫が出現し死亡した症例がある。この問題はあとでふれることにする)。我々の15症例の死亡症例内で最長生存年数は12ヶ月であった。山下、金田(1964)²²⁾らも悪性リンパ腫の生存年数検索より、生存年数2年以後は自然の生存曲線とほぼ一致し悪性リンパ腫の勝負は早く分ると報告している。以上の点より、我々の局所型分類の定義が2年以上の経過観察で再発なく生存を確認した症例としたのは当を得ていると思う。またこのことから生存年数が2年以上で再発のない症例は一応治癒したものと思われる。

さて前述の諸家の16症例を我々の臨床経過に基づいた腫瘍蔓延の分類にあてはめると、局所型8症例、中間型1症例、全身型3症例、不明(臨床経過2年以内)3症例となる。全身型はさておき、初診時、局所に限局していた局所型および中間型について我々の症例と比較してみると、中間型は我々の症例では3症例で局所型6症例であったので、中間型の占める比率は3/9、諸家の症例では1/9と中間型が少いことを示している。初診時、局所に限局していた型に対する我々の治療法に検討の余地があるように思う。

4. 局所型について

悪性リンパ腫は系統的疾患である。この考えからすると、鼻副鼻腔悪性リンパ腫はたまたま鼻副鼻腔に初発した悪性リンパ腫であり、いかに治療により局所の腫瘍を消失せしめてもやがては(この期間は前述のごとく2年以内)必ず他部位にも出現するはずである。しかし病理組織学的にも悪性リンパ腫と確定診断された鼻副鼻腔悪性リンパ腫が2年以上(図5)再発もなく生存している症例が現実存在することより考えるとき、臨床的には単一中心性に発生する型も存在すると考えるのが妥当である。

次に、我々の経験した局所型6症例各々についての臨床経過の概略を記す。

症例No. 2. 22才男子。約10ヶ月前より左頬部腫脹を訴え来院。初診時、左鼻背部の腫脹を認める。鼻鏡検査により鼻腔内に壊死傾向の強

い腫瘍の充満をみる。頸部リンパ節およびその他のリンパ節腫大を触知せず、副鼻腔X線断層写真にても骨破壊像を認めず、鼻壊疽の診断のもとに鼻腔内腫瘍より生検。悪性リンパ腫との病理診断を得たので、ステロイド、コバルト照射(局所 3500 rads)療法を施行。腫瘍の消失を認めた。昭和42年8月23日退院、その後再発なく経過良好である。

症例No. 3. 28才女子。昭和42年10月30日に約1ヶ月前より右頬部腫脹を訴え来院、既往歴としてレックリングハウゼン病を認める。最近高熱が弛張する。初診時、右鼻翼部から頬部にかけて著明に腫大し鼻全体が右方に変位している。鼻鏡検査にて、悪臭を伴った壊死物質が充満、鼻中隔の所見は特記すべきものはなかった。副鼻腔断層写真にて右副鼻腔に陰影を認めるが、骨破壊像は認めなかった。鼻壊疽の診断のもとに鼻内腫瘍を生検し、悪性リンパ腫の病理診断を得た。なお胸部、脊部、腹部、上下肢に20才頃より直径約1 cmの腫瘤の出現を認めているが特に大きさは変化しない。念のために生検を行ったが neurofibroma であった。悪性リンパ腫の治療のために、ステロイドおよび放射線(局所 4550 rads)療法を施行した。約2000 radsで頬部から鼻背部の腫脹は消失したが、鼻内壊死物質を伴った腫瘍は軽度ながらも存在していた。しかし、4550 rads照射後は腫瘍は全く消失し、昭和43年2月10日退院した。現在全く再発もなく生存を確認している。

症例No. 4. 36才男子。昭和40年12月10日、鼻汁過多を訴え来院。初診時、鼻鏡所見は右中鼻甲介が軽度腫脹し、嗅裂部から中鼻甲介内側にかけ、壊死傾向の強い腫瘤を認める。鼻中隔粘膜も軽度腫脹するも穿孔などは認めない。腫瘤は易出血性であった。副鼻腔断層写真では特記すべき所見はなかった。鼻内腫瘍の診断のもと生検施行、細網肉腫の病理診断を得たので、ステロイドおよびコバルト(局所 5550 rads)療法施行。腫瘍は全く消失したので昭和41年2月1日退院、現在も再発を認めていない。

症例 No. 5. 59才男子. 昭和36年4月7日, 頰部腫脹を訴え来院. 初診時, 鼻鏡検査所見で中鼻道に膿汁を認める. 犬歯窩に腫瘤を触知せず, 頸部などのリンパ節も触知せず. 副鼻腔断層写真にて上顎洞に陰影を認め, さらに眼窩壁の骨破壊像を認めたので, 上顎腫瘍の診断のもとに上顎洞試開, 腫瘍の充満するを認めた. 悪性リンパ腫との病理診断を得て, ウェーバー手術施行(眼摘併用), 術後ステロイド, コバルト(局所 4500rads)療法施行後退院. 約11年経過するも全く再発を認めていない.

症例 No. 6. 54才男子. 昭和41年6月21日, 左鼻閉を訴え来院. 初診時, 頰部腫脹や鼻変位などはなかった. なお頸部リンパ節などの腫脹もなかった. 鼻鏡検査にて, 左中鼻道に鼻茸様の腫瘤を認めた. また下鼻甲介が腫脹していた. 副鼻腔断層写真にて左上顎洞および篩骨洞に陰影を認め, 上顎洞鼻腔側壁の骨欠損像を認めた. 入院の上, 上顎洞試験開放術施行. 篩骨洞および上顎洞内壁に腫瘍を認め, さらに上顎洞鼻腔側壁の骨破壊を認めたので, 篩骨洞腫瘍および上顎洞内壁腫瘍より生検, リンパ肉腫の病理診断を得た. ステロイド, 化学療法(浅側頭動脈よりのインフュージョン, 5FU 使用)および放射線療法(4500rads)施行後ウェーバー手術および頸部廓清術施行した. 6年後の現在, 再発もなく経過良好である.

症例 No.13. 68才男子. 昭和35年12月14日, 左歯痛を訴え来院. 初診時所見は左頰部軽度腫脹, 鼻内所見特記すべきことなく, 左硬口蓋から歯齦部にかけ腫瘍を認めた. なお左頸部リンパ節に親指頭大の腫瘤を触知した. 副鼻腔断層写真にて左上顎洞および篩骨洞に陰影を認め, さらに上顎洞口蓋側に骨破壊像を認めた. 以上の所見より左上顎腫瘍の診断のもとに, ウェーバー手術および左頰部廓清術施行. 摘出標本より病理診断名は細網肉腫で左頰部リンパ節にも細網肉腫の進展を認めた. 術後コバルト(局所 5000rads)療法施行後, 昭和36年2月25日退院すでに11年経過するが現在再発もなく生存して

いる.

以上の6症例をみると, 臨床的には鼻副鼻腔悪性リンパ腫とっていい局所孤立型が存在する.

しかし, 我々の推論は基本はあくまでも臨床所見, 主としてその生存年数にあることを忘れてはならない.

ここで, 我々の局所型を再考すべき資料としての Birt(1970)¹⁾の報告について検討する. 症例は16才男子, 左鼻腔に初発した悪性リンパ腫で頸部リンパ節にも腫瘤を認めた. 放射線(局所 2100rads)を施行し, 一応治癒したが, 22年後, 再び右鼻翼部(前回の放射線照射野内)に悪性リンパ腫が出現し肉腫症となった症例を報告している. この症例を再発と考えるか, または前回の悪性リンパ腫は治癒し新たに悪性リンパ腫が発生したと考えるかにより, 局所型を再考せねばならない.

まず, 臨床的にみて20年以上経過した症例において再発は考えられないこと, 次に悪性リンパ腫は特に臨床経過が早いこと, さらに我々の15症例中, 末期において肉腫症となった6症例をみても, 放射線療法の施行された部位には再発は認めていないこと, の三点より考えると Birt の症例は新たに発症したものと考え得る.

5. 病理組織診断

一般に悪性リンパ腫の病型についての病理診断は, ホジキン病は別として, 病理学者の間でも現在なおまちまちで, 欧米におけるリンパ肉腫の頻度と我国におけるそれとについても, 一つには病理診断上の問題があるといわれていることは周知の通りである.

鼻腔における悪性リンパ腫は鼻壊疽の診断名からも理解できるように, 他部に比し, さらに病理診断に困難な条件が加わってくる.

ちなみに, 鼻壊疽は Wegener 肉芽腫症, 細網肉腫, 悪性肉芽腫症に分かれているものの悪性肉芽腫症の大部分は局所に強い炎症を伴う特異な細網肉腫であり, その全身の拡がりも悪性細網症の形をとる特徴を示すものであり, 一

般の細網肉腫細胞に比し抗原的要素を強くもった特異な腫瘍細胞のように思われ、さらに典型的な細網肉腫との間に移行型が存在すると石井ら(1971)¹⁰⁾は報告している。

我々の症例をみても、同学派の病理学者でさえ臨床経験の差はあるが前述のように意見の相違がある。このことより考えた場合、現時点において残念ながら鼻副鼻腔悪性リンパ腫を、ホジキン病は別として、病型分類する意味がほとんどないと思える。また現在、臨床的立場として病型分類がなされたとしても特にその病型によって治療法が変わる訳でもない。適確な診断が将来、適確な治療の基礎となることは言うまでもない。

一方、病理診断A(表3)をみる限りにおいては、明らかに悪性リンパ腫と確定診断された症例は予後がよいことが解る。このことは石井¹⁰⁾が典型的な細網肉腫と診断困難で予後の非常に悪い悪性肉芽腫症との間に移行型が存在するとの報告と合せて考えると興味がある。

6. 治療法について

i) 手術療法：一般に悪性リンパ腫は系統的疾患であるとの考えより手術療法はむしろ禁忌とされている。

Diamond (1958)⁴⁾は局所に限局し全身症状のないI型には手術放射線療法が適応となると報告している。入江・村上ら(1968)⁹⁾は手術後放射線治療施行群と、手術施行せずに放射線治療を施行した群に分けてその成績について報告している。この内、山下・金田分類²²⁾の第1期(我々の分類では局所型または中間型)症例については、手術施行後放射線治療例7症例で全例生存(2年生存率4/4)、手術非施行放射線治療13症例中10例生存(2年生存率7/11)。これらの報告をみても局所に限局している時には手術療法は禁忌とは言い難いことを示している。

我々の鼻副鼻腔悪性リンパ腫に関しても、手術施行6症例(初診時に局所に限局していた局所型または中間型5症例、全身型1症例)のうち3症例が5年以上生存している。その反面、

2症例は約6ヶ月で再発または死亡している中間型を認めるので初診時局所に限局していても、局所療法のみでは危険があると思われる。

ii) 放射線療法：一般に悪性リンパ腫は放射線感受性が強く、非常に短期間にて照射部位の腫瘍が縮小または消失するが、副作用としての白血球減少、血小板減少などを通じての不快感全身症状が高頻度に出現することは周知の通りである。

山下・金田(1964)²²⁾の第1期(我々の局所型および中間型)放射線療法による2年生存率が54%で、我々の鼻副鼻腔の放射線単独療法のうち、局所型および中間型の4年生存率が3/4である。このことからみても限局している型には放射線療法は絶対適応である。

悪性リンパ腫の線量については、入江・村上ら(1968)⁹⁾は局所3000rads以上の生存率が高いと報告している。

我々の症例も基本的には局所4000~5000rads照射したためか、局所再発例は一例もない。

全身型に対して放射線全身療法も考えられ、基礎的研究も行われているがその副作用のため成功していない。

iii) 化学療法：全身型は言うまでもなく初診時局所に限局している型でも、急速に全身型になる中間型が存在することより、局所療法としての手術療法および放射線療法はおのずから限界が生ずる。そこで全身療法としての化学療法の重要性を痛感する。しかし現在なお、化学療法もまず副作用の点で、次いで治癒させることよりも寛解させるにとどまっている点、などで多くの問題を残している。

木村(1971)⁷⁾は細網肉腫の化学療法施行症例を観察し、ビンマルカロイド、プレオマイシンの併用により、以前の50%生存率が7.7ヶ月であったのが24ヶ月となったことを報告している。

我々の症例について振り返ってみると、初診時局所に限局していたが全身に蔓延した中間型3症例は、3例とも化学療法非施行例である。

化学療法施行例では、症例数が少いためもあるが、中間型が1例もないことより、初診時局所に限局している型にも化学療法は重要な位置を占めるものと思う。しかし局所療法は放射線または手術療法で十分な効果を得ているので、全身蔓延をきたす中間型を予防するために化学療法を施行すべきと考える。局所に放射線療法との副作用を相加させる浅側頭動脈よりの注入を行わなくてもよいと考える。

以上のように初診時局所に孤立していても化学療法は必要であるが、初診時局所に孤立している症例のうち、化学療法非施行局所型が4/9存在しているので化学療法は局所療法を妨げない程度に行うべきであると考え。

全身型については、当然のこととして、現在では延命効果を目的とした化学療法に徹すべきである。

我々は5FUまたはエンドキサン単独療法であったので、今後、諸家の報告に従いビンマルカイド、プレオマイシンなどの併用療法を行いたいと思う。

iv) ステロイドホルモン：Pearson ら¹⁵⁾が1948年に悪性リンパ腫の患者にステロイドホルモンを使用し、その有効性を示した。その後、多く研究者により、腫瘍の縮小のみならず全身症状の改善にも役立つこと、さらに従来の制癌剤よりも秀れた効果のあることが確認されている。近年、ビンアルカロイドやプレオマイシン

などの新しい制癌剤の出現によってもそれらとの併用療法において、ステロイドホルモンは必要欠くべからざる薬剤となっている。しかし現在なお、ステロイドホルモンがなぜ悪性リンパ腫の腫瘍を縮小させ全身状態を改善させる作用があるのかについては明かでない。Dameshek (1959)³⁾は白血病の治療に用いる根拠として次の6項目を示している。1) 細胞分裂または細胞増殖に対して拮抗的に働く作用がある。2) 6MP 代謝拮抗物質や抗葉酸物質に補助的に働き、これらの拮抗物質に対しさらに拮抗作用を示す。いいかえれば6MPや葉酸の代謝を高める作用がある。さらに化学療法剤の骨髓毒作用を防止する作用がある。3) 骨髓刺激作用がある。4) 症候性自家免疫溶血性貧血や症候性血小板減少性紫斑病や血管性紫斑病の異常な免疫産生に対し、抗免疫物質として働く。5) 血小板減少による出血を予防する。これは血管壁に対する非特異的な作用によるものであろう。6) 全身症状や自覚症状を改善する。たとえば解熱作用、食欲増進、骨痛や夜汗を改善する作用がある。

以上6項目であるが、これらのことは白血病に限らず悪性リンパ腫に対し使用する根拠ともなる¹⁹⁾。

我々は諸家の報告にもとずき全ての症例にステロイドホルモンを使用しているのので、どの程度の有効性があるかを示す資料はない。

IV. ま と め

1. 鼻副鼻腔悪性リンパ腫の好発年令は、他部に発生する悪性リンパ腫と同様50～60才代である。
2. 鼻副鼻腔悪性リンパ腫には、単一中心性に発症したと思われる局所型が15症例のうち不明3症例を除いて6症例存在した。
3. 局所型は20～50才代の中間年代層に多かった。
4. 局所型に対しては、化学療法の併用で手術療法でも放射線療法でも良好な結果を得ているが機能上、美容上、放射線療法を優先すべきである。
5. 初診時局所に限局している型にも全身療法を施行すべきであるが、局所療法を妨げないように注意しなければならない。
6. 臨床経過よりみて治療終了後2年以上再発を認めなければ治癒したものと思われる。

稿を終るに臨み、ご校閲を賜りました水越治教授に深く感謝いたします。本論文の要旨は第32回耳鼻咽喉科臨床会昭和46, 6, 13において口述した。

参 考 文 献

- 1) Birt, B.D. : Reticulum Cell Sarcoma of the Nose and Paranasal Sinues. *J. Laryng. Otol.* **84** : 615-625, 1970.
- 2) Cantril, S.T., Parker, R.G. & Lund, P.K. : Malignant Tumors of Maxillary Sinus. *Acta Radiol.* **58** : 105-128, 1962.
- 3) Dameshek, W. : The Use of Corticosteroids in Hematological Therapy. *Ann. New York Acad. Sci.* **82** : 924-938, 1959.
- 4) Diamond, H.D. : Clinical Indications for the Use of Nitrogen Mustard and Triethylene Melamine in Malignant Lymphomas and Leukemias. *Ann. New York Acad. Sci.* **68** : 974-978, 1958.
- 5) Gottlieb, J.A., Lymphsarcoma of the Paranasal Sinuses. *Arch. Otolaryng.* **93** : 199-202, 1971.
- 6) 橋本美智雄 : リンパ性細網肉腫の蔓延と発生形式, 一とくに骨髓, 脾, 肝の所見について一, 最新医学 **19** : 1693-1706, 1964.
- 7) 服部絢一 : 悪性リンパ腫, 日本臨床 **29** : 2697-2707, 1971
- 8) 犬山征夫, 三宅浩郷, 高崎 敬, 松川純一, 藤井一省, 小津雷助 : 上顎肉腫治療の現況—自験例の検討および文献の考察—, 耳鼻臨床 **64** : 403-424, 1971
- 9) 入江英雄, 村上晃一, 他23名 : 悪性リンパ腫の放射線治療成績, 日本医放会誌 **28** : 1232-1233, 1968
- 10) 石井善一郎, 佐藤喜一, 山下公一 : 進行性鼻壊疽の症候を示した鼻腔の細網肉腫の特異性について, 第10回日本鼻副鼻腔学会総会シンポジウム I 特別発言抄録より. 1971
- 11) 木村禰代二 : 脇坂行一氏に対する追加, 最新医学 **19** : 1828-1831, 1964
- 12) McNelis, F.L. & Pai, V.T. : Malignant Lymphoma of Head and Neck. *Laryngoscope* **79** : 1076-1087, 1969.
- 13) 小田雅義, 西村武重, 斉藤 等, 鈴木政昭, 星谷徹, 佐藤良暢, 今村忠司, 川本 智, 中村明正 : 耳鼻咽喉科領域における肉腫について, 耳鼻臨床 **59** : 638-947, 1966.
- 14) 太田邦夫 : 細網肉腫の病理学, 最新医学 **19** : 1686-1692, 1964
- 15) Pearson, O.H., Eliel, L.P., Rawson, R.W., Dobriner, K. & Rhoads, C.P. : ACTH-and Cortisone Induced Regression of Lymphoid Tumors in Man. Preliminary Report. *Cancer.* **2** : 943-945, 1949
- 16) Peters, M.V. : A Study of Survivals in Hodgkin's Disease Treated Radiologically, *Am. J. Roentgen.* **63** : 299-311, 1950.
- 17) 坂井保信, 近田千尋 : 悪性リンパ腫の化学療法, 臨床血液 **10** : 387-398, 1969
- 18) 芝 茂, 大向良和, 上田正規, 上西 力 : 臓器細網肉腫の蔓延形式について, 癌の臨床 **6** : 454-456, 1960
- 19) 芝 茂 : 悪性リンパ腫の化学療法, 最新医学 **19** : 2353-2364, 1964.
- 20) Silver, W.E., Daily, J.F. & Friedman, M. : Reticulum Cell Sarcoma of the Nose and Paranasal Sinuses. *Arch. Otolaryng.* **87** : 532-535, 1968.
- 21) Von Zange, J., & Scholtz, H.J. : 25 Years Treatment of Malignant Tumors of Nose and Paranasal Sinuses in Yena and Their Results. *J. Laryng. Rhinol. Otol.* **42** : 613, 1963. 20). より引用
- 22) 山下久雄, 金田浩一 : 悪性リンパ腫の放射線療法 最新医学 **19** : 1870-1876, 1964

(原稿到着 昭和47年6月23日
別刷請求先 浅野 登
〒602 京都市上京区河原町通広小路上ル
京都府立医科大学耳鼻咽喉科)