M蛋白血症を伴った鼻腔T細胞性リンパ腫例

大森 孝一¹⁾・児嶋 久剛¹⁾・野々村光栄¹⁾
金地 明星²⁾・豊國 伸哉³⁾

Nasal T-Cell Lymphoma Associated with Double Gammopathy; A Case Report

Koichi Omori, Hisayoshi Kojima,
Mitsuharu Nonomura and Shinya Toyokuni
(Kyoto University)

Myojo Kanaji
(Kurashiki Central Hospital)

Nasal T-cell lymphoma associated with double gammopathy (IgG and IgA) was found in a 78-year-old man with a necrotic tumor in his right nasal cavity. He was treated with radiotherapy and CVP chemotherapy but the lymphoma relapsed in his left nasal cavity 1 year later. He was treated again with the same therapy and is now alive and tumor-free.

Two serum M-components (IgG and IgA) were detected through his clinical course. To our knowledge, this is the first report of T-cell lymphoma associated with double gammopathy. The significance of M-components in T-cell lymphocytic proliferation remains unclear, but it may be that the M-components appear because of the inappropriate regulation of the T-B immune-response system in the presence of T-cell lymphoma.

Histology in this case is also noteworthy. The first nasal tumor showed granulation and necrotic tissue with plasma cell infiltration; it was diagnosed as non-Hodgkin diffuse lymphoma, mixed type, by surface marker analysis. This indicates that immuno-histochemical study is indispensable for the diagnosis of nasal non-healing granuloma with necrosis.

Key words: nasal T-cell lymphoma, M-component, double gammopathy, nasal non-healing granuloma, surface marker

はじめに

悪性リンパ腫に monoclonal gammopathy (以下 M 蛋白) が合併することは以前から報告されてきたが¹⁾, ほとんどが B 細胞系腫瘍で,

その腫瘍クローンから M 蛋白が産生される機序が考えられてきた. しかし T 細胞系腫瘍と M 蛋白の合併の報告は極めて少なく, cutaneous T cell lymphoma, Sézary 症候群, 成人 T 細胞性

1) 京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 倉敷中央病院耳鼻咽喉科

3) 京都大学医学部病理学教室第一講座

白血病・リンパ腫 (ATLL) などに合併した症例が報告されているのみで^{2)~7)}, その機序は未だ明らかではない。

今回我々は IgA・ κ 型及び IgG・ κ 型の M 蛋白を合併した鼻腔 T 細胞性リンパ腫症例を経験した。B 細胞系の異常により発現する M 蛋白と T 細胞系腫瘍との合併を説明するのは容易ではないが今回これを文献的に考察してみた。また 2 種類の M 蛋白 (double gammopathy) の合併についても考察を加えた。

本症例は当初壊死性肉芽腫と診断され、臨床的にいわゆる進行性鼻壊疽と考えられていたが、表面マーカーを調べることで T 細胞性リンパ腫の確定診断を得た。鼻腔の壊死性組織の確定診断には免疫学的検討が重要と考えられたのでこれについても併せて考察を加えた。

症 例

患者: 79 才, 男性。

主訴: 右血性鼻漏。

既往歴・家族歴: 特記すべき事項なし。

現病歴及び経過: 昭和60年12月中旬より右鼻閉, 右血性鼻漏が現われ昭和61年1月7日に倉敷中央病院耳鼻咽喉科を受診した。右下鼻甲介は表面不整で腫脹しており肉眼的には壊死組織と思われた。鼻中隔, 左鼻腔, 口蓋に病変は認められなかった。右下鼻甲介の試切を数回行なったが, 病理組織診断はいずれも“肉芽及び壊死性組織”で, 臨床的にはいわゆる進行性鼻壊

疽が疑われた。同年1月31日, 組織採取と腫瘍減量とを目的として右デンケル氏手術を施行した。術中, 右鼻腔底部及び右鼻腔外側粘膜に強い壊死組織を認めたが, 骨欠損は見られなかった。同年2月中旬より左頸部に直径約 2 cm のリンパ節が触知されるようになった。

全身所見: Waldeyer 咽頭輪, 腋下部, 後腹膜及び鼠径部にはリンパ節腫脹はなく, 肝脾腫も認められなかった。体重減少や発熱はなかった。

画像所見: 術前の CT では右鼻腔及び右上顎洞内側部に不均一に造影される腫瘍陰影が認められたが, 骨破壊像は見られなかった (図1)。胸部単純 X-P, 全身骨 X-P, 頭部, 腹部及び骨盤 CT, 腹部 Echo, Ga シンチ, 骨シンチ, リンパ管造影で全体的な検索を行なったが, 右鼻腔と左頸部以外には病変は認められなかった。

主要検査所見: 末梢血検査成績を表1に示す。異常所見は, 血沈の亢進のみであった。末梢血,

表1 末梢血検査成績

血液	RBC	$384 \times 10^4 / \text{mm}^3$
	Hb	11.7 g/dl
	Plt	$23.3 \times 10^4 / \text{mm}^3$
	WBC	$4600 / \text{mm}^3$
	Seg.	44.0%
	Band.	33.0%
	Eos.	0.0%
	Baso.	0.0%
	Lymph.	16.0%
	Mono.	7.0%
血沈 血清	Aty. Lym.	0.0%
		85 mm/h
	GOT	33 IU/l
	GPT	21 IU/l
	LDH	465 IU/l
	Al-p	112 IU/l
	T.P.	6.5 g/dl
	Alb	53.8%
	α_1	3.1%
	α_2	15.4%
	β	12.3%
	γ	15.4%

図1 鼻副鼻腔 CT

右鼻腔から副鼻腔にかけて不均一に造影される腫瘍陰影がみられる。

骨髓及び尿中の免疫学的検査結果を表2に示す。免疫グロブリン量、血清補体価、末梢血 T4/T8 は正常範囲内、血清 HTLV-1 抗体は陰性であったが、血清免疫電気泳動法で IgA・κ 型 M 蛋白及び IgG・κ 型 M 蛋白が認められた (図2)。骨髓には形質細胞の過形成がみられ、酵素抗体法で IgA・κ 型及び IgG・κ 型の胞体内免疫グロブリンが認められた。

病理診断：1) 初診時の鼻腔組織像；高度の形質細胞浸潤と軽度のリンパ球浸潤を伴う肉芽組織で、著明な血管の増生と一部に壊死を認めた。これらの形質細胞は κ, λ の染色で多クロー

表2 免疫学的検査成績

末梢血	IgG	1787 mg/dl
	IgA	580 mg/dl
	IgM	110 mg/dl
	HTLV-1 抗体	(-)
	T4/T8	0.72
免疫電気泳動法	IgG・κ 型	M 蛋白(+)
	IgA・κ 型	M 蛋白(+)
	有核細胞数	132×10 ³ /mm ³
骨髓	形質細胞	9.0%
	胞体内	IgA・κ 型(+)
		IgG・κ 型(+)
	Bence-Jones 蛋白	(-)
尿中

図2 血清免疫電気泳動

ン性を示した(図3)。2) 初診より1カ月後の鼻腔組織像；壊死組織の周囲に、大型及び中型の核異型を伴うリンパ球のびまん性浸潤性増殖

図3 初期の鼻腔組織像

壊死組織(図右上方)及び高度の形質細胞の浸潤がみられる。(×200)

a

b

図4 1カ月後の鼻腔組織像

大型及び中型の核異型を伴うリンパ球のびまん性浸潤性増殖を認め悪性リンパ腫びまん性混合型と診断された。(a: ×100, b: ×400)

を認め、非ホジキンリンパ腫びまん性混合型と診断された(図4). 頸部リンパ節の組織像は鼻腔組織と同様であった.

免疫組織及び免疫細胞検査: 鼻腔組織パラフィン切片の免疫組織学的検査では、腫瘍細胞の表面マーカーは MT-1 (Bio-Science products 社製, T細胞, 好中球, 組織球で陽性): 陽性(図5), L-26 (Dakopatts 社製, B細胞で陽性): 陰性であった. 頸部リンパ節についての細胞浮遊法によるロゼット形成試験及び表面マーカー検索結果は, 1) E-Rosette: 77%, EAC-Rosette: 3%, 2) CD2 (T11): 80%, CD4 (T4: helper/inducer T cell): 40%, CD8 (T8: suppressor/

図5 MT-1による免疫組織反応
腫瘍細胞は陽性所見を示した。(鼻腔組織 ×200)

表3 鼻腔組織及び頸部リンパ節の表面マーカー

1. 腫瘍細胞の表面マーカー (鼻腔組織)	
MT-1:	陽性
L-26:	陰性
2. リンパ球表面マーカー (頸部リンパ節)	
1) ロゼット形成試験	
E-Rosette	: 77%
EAC-Rosette	: 3%
2) モノクローナル抗体	
CD 2 (T11)	: 80%
CD 4 (T4)	: 40%
CD 8 (T8)	: 15%
CD14 (MY4)	: 5%
CD10 (J5)	: 6%
CD21 (B2)	: 0%
HLA-DR (I2)	: 62%

cytotoxic T cell): 15%であった(表3). これらの結果から腫瘍細胞はT細胞系で, helper/inducer T細胞由来と考えられた.

腫瘍細胞染色体分析: 腫瘍細胞の多くは84~88の染色体数を持ち, その核型はそれぞれの染色体の tetrasomy やY染色の欠損及び5~7個のマーカー染色体を共通としていた. これは異型細胞の集簇が反応性ではなく腫瘍性増殖であることを示唆している.

治療: 以上より本症例はT細胞性リンパ腫と診断され, 病期は Ann Arbor の分類でⅡ期と考えられた. 右鼻腔に 50 Gy, 左頸部に 40 Gy の放射線治療及び CVP による化学療法を行い腫瘍は消失したが, 1年後に左鼻腔に再発し放射線治療, 化学療法を追加した. 昭和63年12月現在寛解中である.

考 按

悪性リンパ腫へのM蛋白の合併は, ほとんどがB細胞性リンパ腫でその腫瘍クローンからM蛋白が産生される機序が推定されているが, T細胞系腫瘍とM蛋白の合併の報告は少なく, またその機序は不明である. Kövary ら³⁾は, T細胞性腫瘍とされる Sézary 症候群13例中4例にM蛋白の合併を認め, その原因としてT細胞を介した免疫系の障害を示唆し, Ferme ら⁴⁾は, Sézary 細胞そのものが正常B細胞に作用する機構を推察した. 本邦では北ら⁵⁾は, 末期にM蛋白が出現したT細胞性リンパ腫を報告し, T細胞による抗体産生機構の破綻がその原因と考え, 上平ら⁶⁾はM蛋白を前駆症状とする ATLL 症例を示し, HTLV-1 virus 感染による免疫機構の失調を推察した.

T細胞のB細胞系への影響については, 現在までに, HTLV-1 で株化されたT細胞株⁸⁾や T-hybridoma⁹⁾ の産生するB細胞増殖因子(BCGF)やB細胞分化因子(BCDF)などの液性因子がB細胞の増殖, 分化に作用することや, M蛋白を合併した OKT8 陽性(suppressor/cytotoxic) T細胞性リンパ腫の腫瘍細胞培養上清が, in vitro で患者B細胞にIgMの産生を誘

導する活性を持つことが示されている⁷⁾.

本症例では2種類のM蛋白が合併しており、これは、B細胞系の腫瘍性増殖と考えるよりも、T細胞の影響で抗体産生機構の乱れが生じて2次的にM蛋白が出現したとする考えを支持すると考えられた。M蛋白血症のうち double gammopathy の頻度は2.5%程度といわれ¹⁰⁾、悪性リンパ腫に合併した症例も報告されているが¹⁰⁾¹¹⁾、それらの腫瘍細胞の由来がT細胞か否かの記載はなく、我々の検索では、double gammopathy を合併したT細胞性リンパ腫症例の報告は見られない。

さらに、初期の組織像における形質細胞の増殖は、 κ , λ の染色で多クローン性を示したので腫瘍性増殖ではなく反応性増殖と考えられ、この点からも、本症例のM蛋白は腫瘍化T細胞がB細胞の分化に作用して生じたものと考えられた。

以上より本症例は、“T細胞性リンパ腫へのB細胞系腫瘍の合併”とする考えは否定的であり、T細胞系の異常がB細胞系の免疫グロブリン産生機構に乱れを生じさせ、T細胞系の制御から離れたB細胞クローンの増殖によりM蛋白が出現したものと考えられた。

また、本症例では病理組織診断が問題となり、当初、鼻腔組織は肉芽及び壊死性病変と診断され、臨床所見と併せて進行性鼻壊疽と考えられた。いわゆる進行性鼻壊疽の病態、病理組織学的分類は現在なお確立されておらず、広義には、悪性リンパ腫、Wegener 肉芽腫、悪性組織球症及び壊死性肉芽腫が含まれるが、病理学的に特徴の無い“壊死性肉芽腫”の帰属が問題となる。進行性鼻壊疽症例の組織の見直しでその約6割が悪性リンパ腫やその疑いと診断された報告¹²⁾や、モノクローナル抗体による表面マーカーの検索で、今まで壊死性肉芽腫と診断され臨床的には進行性鼻壊疽とされてきた症例が悪性リンパ腫であった報告が多くみられるようになり^{13)~15)}、いわゆる進行性鼻壊疽の大部分が悪性リンパ腫であり、残りが Wegener 肉芽腫、

悪性組織球症と考えるのが妥当ではないかと推察される。いずれにしる進行性鼻壊疽を議論するには表面マーカーの検索が不可欠であり、本症例でも頻回の生検と腫瘍細胞の表面マーカー検索でT細胞性悪性リンパ腫との確定診断を得るに至った。鼻腔などリンパ節外の壊死性組織の病理診断は困難なことがあり、免疫学的検討が重要と考えられた。

ま と め

IgA・ κ 型、IgG・ κ 型の2種類のM蛋白(double gammopathy)を伴った鼻腔T細胞性リンパ腫を報告した。本症例のM蛋白血症は、T細胞性リンパ腫におけるT細胞の抗体産生調節機構の異常を示唆するものと考えられた。また、いわゆる進行性鼻壊疽症例には免疫学的検討が必須と考えられた。

本論文の要旨は第48回耳鼻咽喉科臨床学会で口演した。

本稿を終えるにあたり、御校閲を賜った京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室本庄 巖教授に深謝致します。また本研究に御助言頂いた山辺博彦助教授（京都大学医学部付属病院病理部）、福原資郎先生、土井章一先生（京都大学医学部第一内科）に感謝致します。

参考文献

- 1) Alexanian R : Monoclonal gammopathy in lymphoma. Arch Intern Med 135 : 62~66, 1975.
- 2) Broder S and Bunn AP : Cutaneous T cell lymphomas. Seminars in Oncology 7 : 310~331, 1980.
- 3) Kövary PM, Suter L, Macher E, et al : Monoclonal gammopathies in Sézary syndrome ; a report of four new cases and a review of the literature. Cancer 48 : 788~792, 1981.
- 4) Ferme F, Andrieu JM, Flandrin G, et al : Sézary syndrome occurring ten years after monoclonal gammopathy treated for four years by chlorambucil. Leukemia Research 5 : 169~171, 1981.
- 5) 北 堅吉, 高月 清, 内野治人, 他 : 末期にM成分の出現した T-cell Lymphoma の1剖検例. 臨床血液 22 : 1809~1814, 1981.

- 6) 上平 憲, 木下研一郎, 市丸道人: 良性M蛋白血症の経過中に発病した成人T細胞白血病・リンパ腫の2症例. 臨床血液 25 : 1133~1137, 1984.
- 7) 石橋和明, 花田修一, 橋本修治: M蛋白血症を合併した OKT-T 細胞リンパ腫の1例一液性因子の検討一. 臨床血液 27 : 758~763, 1986.
- 8) Shimizu K, Hirano T, Ishibashi K, et al :
Immortalization of BGDF (BCGF II)-and
BCDF-producing T cells by human T cell
leukemia virus (HTLV) and characterization of
human BGDF (BCGF II). J Immunol 134 :
1728~1733, 1985.
- 9) Okada M, Sakaguchi N, Yoshimura N, et al : B
cell growth factors and B cell differentiation
factor from human T hybridomas. J Exp Med
157 : 583~590, 1983.
- 10) Riddle S, Traczyk Z, Paraskevas F, et al : The
double gammopathies. Medicine 65 : 135~142,
1986.
- 11) Guarner J, Austin GE, Nassar VH, et al :
Biclonal gammopathy (IgG κ and IgG λ) in a
patient with Non-Hodgkin's lymphoma. Arch
Pathol Lab Med 110 : 445~448, 1986.
- 12) 犬山征夫, 堀内正敏, 甲能直幸, 他: 進行性鼻壊
疽に対する臨床的考察. 耳喉 53 : 393~401,
1981.
- 13) 形浦昭克: 進行性鼻壊疽における免疫組織学的検
討とその病態. 鼻副鼻腔 19 : 15~16, 1980.
- 14) Ishii Y, Yamanaka N, Ogawa K, et al : Nasal
T-cell lymphoma as a type of so called "lethal
midline granuloma". Cancer 50 : 2336~2344,
1982.
- 15) 福田 諭, 寺山吉彦, 安住典夫, 他: モノクロー
ナル抗体にて検索した進行性鼻壊疽の1例. 耳喉
55 : 509~514, 1983.

(原稿採扱: 平成元年5月26日
別刷請求先: 大森孝一
〒606 京都市左京区聖護院川原町54
京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室)