鼻・副鼻腔原発悪性リンパ腫16症例の検討

永澤 昌・夜陣 紘治・西田 功
浜村 宣宏・有重 秀三・原田 康夫
難波 紘二*

Primary Lymphomas of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses; A Clinico-Pathological Study of 16 Cases

Akira Nagasawa, Koji Yajin, Isao Nishida,
Nobuhiro Hamamura, Shuso Arishige and Yasuo Harada
(Hiroshima University)

Koji Nanba
(Kure Kyosai Hospital)

Sixteen patients with extranodal lymphoma originating in the nasal and/or paranasal cavity were initially treated between 1975 and 1988 and have been followed for more than 12 months. In 11 patients the lymphoma was stage I, in 4 stage II and in one stage III. The majority were classified pathologically as T-cell types (81.2%) and high-grade lymphomas (68.8%) according to the Working Formulation. Three patients were treated with radiotherapy alone, and 8 received a combination of chemotherapy (VEMP or VEPA) and radiation. Two others were treated with chemotherapy alone. Local control by the initial treatment was fairly good. Eleven patients achieved a complete response (69%). The other 5 patients had high grade lymphomas with T-cell surface markers and showed a poor response. The 3-year survival rate of 9 patients with the tumor confined to the nasal cavity was 75%. The other 7 patients had involvement of the paranasal sinuses and failed to survive for 3 years. The overall 3-year survival rate was 45%. The relatively low survival rate may be due to poor control of distant metastases. Better results might be achieved by more intense initial chemotherapy, such as MACOP-B or CHOP-B.

Key words: malignant lymphoma, extranodal lymphoma, nasal cavity, paranasal sinus

はじめに

悪性リンパ腫(以下, ML)は, 診断治療技術の進歩, 特に化学療法の進歩により, その治療効果は年々上昇している。

当科の統計によると¹⁾, 節外性 ML は, 非ホジキン ML の36.5%を占めるが, そのなかの比較的多くが鼻・副鼻腔に原発している(節外性 ML の内の68.4%, 非ホジキン ML の内の

広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

* 呉共済病院臨床病理部

24.6%を占める). 年々, 治療成績が上昇している ML のなかにあつて, 節外性 ML の予後(3,5,7生率)は, ワルダイエル原発 ML と比較しても, いずれも有意($p < 0.01$)に不良であり(図1¹⁾), その大きな要因は鼻・副鼻腔原発 ML の予後不良によつてゐる.

本稿では, 1975年から1988年までの間に, 広島大学医学部耳鼻咽喉科において, 初回治療を行なった鼻・副鼻腔原発 ML 16 症例について検討を加え, 今後の鼻・副鼻腔原発 ML の治療の考え方について考案を行なった.

対象と方法

1975年より1988年の14年間に, 広島大学医学部付属病院耳鼻咽喉科にて初回治療を行ない, 初回治療後1年以上の観察を終えている, 鼻・副鼻腔原発 ML 16 症例について検討を行なった. ML の病理組織学的診断は, review 組織診断によつて確定診断を行ない, 病理組織学的分類には国際分類と LSG 分類を用い, 細胞マーカーの検索も行なった. フォルマリン固定, パラフィン包埋ブロックより, リンパ腫細胞表面マーカー検索が可能なモノクローナル抗体として, UCHL-1, MT-1, L-26 を用いた²⁾. すなわち, T細胞の検索には前2者を, B細胞の検索

には L-26 をその指標とし, 3者の組み合わせにて総合的に膜表面形質を決定した. さらに, 疫学的因子, 病理組織学的分類, 治療方法と予後との関連性を検討した.

結 果

16症例の内容を, 表1に示した. 以下に, 内訳を述べる.

1) 年齢・性分布(表2)

性別では, 男性が10例, 女性が6例と男性に多く, 年齢分布は50歳代以上に多いが, 同時期に当科で経験した非ホジキンML全体での傾向と同様に, 30歳代にも一つのピークを示し, 平均年齢は55.9歳であつた.

2) 臨床病期(表3)

諸家の報告と同様に^{3)~5)}, 早期(I, II期)症例が多かつた(I:II:III=11:4:1).

3) 組織型分類(表4)

組織型分類(国際分類)では, immunoblastic type が最も多く11例(68.8%)であつた. そのなかでもT細胞型が8例と多く, また他の組織型(diffuse small cleaved cell 2例, mixed small and large cell 3例)はいずれもT細胞型であつた(T:B=13:3). 悪性度別では, 中等度悪性群5例, 高度悪性群11例と高度悪性群が多かつた.

図1 非ホジキンリンパ腫の生存曲線(河野嘉彦, 他:1988¹⁾より転載)

表1 鼻副鼻腔原発悪性リンパ腫症例
(1975～1988年, 広島大学医学部付属病院耳鼻咽喉科)

症 例	初 診 年	年 齢	性	病 期	組 織 型		初期治療		再 発 有 無 再発時治療	転 帰
					上段：国際分類 下段：L S G分類		R T	化学療法		
1	1975	71	男	I A	IBL <D-Mix>	(B)	+	V E P	+1977局所	他病死(1年11月) 直腸 Ca.
2	1976	25	男	II A	DML <D-Mix>	(T)	+	→ 転 科	(C Rに至らず)	死亡(1年5月) 全身転移
3 ★	1977	51	男	I B	DML <D-Mix>	(T)	+	—	+1984局所 R T、V E M P	死亡(8年) 肝転移→DIC
4	1978	56	女	I B	IBL, clear <D-Large>	(T)	+	V E M P	(C Rに至らず)	死亡(3ヵ月) 肝転移、腹膜炎→消化管出血
5 ★	1979	37	男	II A	IBL, clear <D-Mix>	(T)	+	—	+1984上顎 R T、V E P A	生存(9年)
6 ★	1979	77	男	I A	IBL <D-Large>	(B)	+	V E M P	—	生存(9年)
7 ★	1979	65	男	I A	IBL, clear <D-Mix>	(T)	+	V E M P	—	死亡(6ヵ月) 出血性膀胱炎→DIC
8 ★	1980	75	男	I A	DML <D-Mix>	(T)	—	V E M P	—	生存(8年)
9 ★	1981	64	女	II A	IBL <D-Large>	(T)	+	V E M	—	生存(7年)
10 ★	1982	33	男	II A	IBL, clear <D-Mix>	(T)	—	V E P A	—	生存(6年)
11	1982	34	女	III	IBL <D-Large>	(T)	+	V E P A	(C Rに至らず)	死亡(2ヵ月)
12	1983	80	男	I A	DSCL <D-Med>	(T)	+	—	—	他病死(1年2月) 脳血栓
13	1983	72	女	I A	IBL <D-Large>	(B)	+	—	+1983局所 R T範囲外	死亡(11ヵ月) →全身転移
14	1984	46	女	I A	DSCL <D-Med>	(T)	+	V E M P	+1986 全身転移	死亡(2年5月) 肺真菌症、DIC
15 ★	1986	50	男	I A	IBL <D-Large>	(T)	—	V E P A	+, 1986局所 R T、V E P A、他	生存(2年3月) 局所に腫瘍あり
16 ★	1987	57	女	I A	IBL <D-Large>	(T)	+	V E P A	(C Rに至らず)	死亡(3ヵ月) 頭蓋内浸潤→呼吸不全

(★は、鼻腔限局性悪性リンパ腫)

当科で経験した非ホジキン ML 全体では, 中等度悪性群が多い(59.6%)のに比較し, 対照的かつ特徴的な結果であった.

4) 初回治療効果 (寛解率)

治療効果の判定は, NCI (1976) の判定基準に従った (表 5). 16症例中, 完全寛解が11例, 部分寛解が1 例(表1 の症例 2), 無効が4 例であり, 比較的局所制御が良い結果を得た. しかし, 早期でありながら, 治療に反応が悪く急激な転帰で死亡する治療抵抗例が3 例 (表1 の症例 4, 11, 16) あり, いずれも T細胞型であった.

また, 完全寛解後の再発例 4 例について検討したところ, 放射線照射範囲外の隣接領域での

局所再発が多く見られた(表 6).

5) 生存率 (図 2)

予後に関しては, 8 年後に局所再発および肝転移をきたして死亡した 1 例 (表 1 の症例 3) をのぞけば, 再発 (再燃)・転移をきたして死

表 3 臨床病期

Clinical Stage	I	:	1	1
	II	:	4	
	III	:	1	
	IV	:	0	

全身症状を伴う症例は、2例あった。
いずれも、I_B期症例であった。

表 2 年齢・性分布

非ホジキンリンパ腫	年齢層	鼻副鼻腔原発リンパ腫
4 □ □ □ ■	～29	■ 1
7 □ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	30～39	■ ■ □ 3
4 □ ■ ■ ■ ■	40～49	□ 1
12 □ □ □ □ □ □ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	50～59	■ ■ □ □ 4
11 □ □ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	60～69	■ □ 2
15 □ □ □ □ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	70～79	■ ■ ■ □ 4
2 □ ■	80～	■ 1
5 5 (男 : 37、女 : 18)	計	1 6 (男 : 10、女 : 6)

表 4 組織型の内訳

悪性度群	組織型(国際分類)	症例数(● = 1 症例)	群別例数
軽 度 悪 性	Small Lymphocytic		0
	Foll. Small Cleaved		
	Foll. Mixed		
中 等 度 悪 性	Foll. Large cell		5
	Diff. Small Cleaved	● ●	
	Diff. Mixed	● ● ●	
	Diff. Large cell		
高 度 悪 性	Immunoblastic-T	● ● ● ● ● ● ● ●	11
	Immunoblastic-B	● ● ●	
	Lymphoblastic		
	Small Non-Cleaved		
計			16

亡する場合は最長2年6カ月で、いずれも3年以内であった。このように、予後を悪化せしめる要因と3年生存率（以下、3生率）との関係を検討したところ、3生率と病巣の拡がりとの

間にも有意の相関を認めた（表7, $p<0.01$ ）。つまり、病巣が鼻腔に限局する症例では、比較的予後が良好（3生率=75.0%）であったが、病巣が副鼻腔におよぶ症例（副鼻腔原発症例、ない

表5 治療効果判定基準

完全寛解(CR)：	臨床的に、すべての腫瘍消失が 3ヵ月以上持続した場合
部分寛解(PR)：	腫瘍の50%以上の縮小効果が 3ヵ月以上持続した場合
無効(NR)：	治療に全く反応しないか、縮小 効果が3ヵ月持続しない場合

表6 完全寛解後の再発:4例（重複あり）

RT範囲内	1例
RT範囲外の隣接領域	3例
遠隔リンパ節領域	1例
再発後の転帰	●生存 1例 ●死亡 3例

表7 病巣の拡がりとの3生率

初期治療	RT	RT+Chemo.	Chemotherapy	3生率
鼻腔限局	□□	□□■	□□	6/8
副鼻腔に及ぶ	■	■■■■		0/5
計	2/3	2/8	2/2	6/13

□：3年後生存 ■：3年以内死亡

図2 鼻・副鼻腔原発リンパ腫の生存曲線

し鼻腔原発で副鼻腔への浸潤の存在する症例)の予後は極端に悪かった(3 生率= 0 %). 組織学的悪性度や細胞型(表 8), 臨床病期(表 9), 初回治療の内容(表10)と予後とは, 有意な相関を今回の検討では認めなかった.

考 案

非ホジキン ML の分類は, 日本では LSG 分類, ヨーロッパではキール分類, 米国では国際分類 (Working Formulation ; WF) が主に使用され, 長期間の症例検討においては, Rappaport

表 8 病理組織型と 3 生率

悪性度	細胞組織型	T細胞型	B細胞型	3生率
中等度	Diff. Small Cleaved	■		2／4
	Diff. Mixed	□□ ■		
高度	Immunoblastic	□□□	□	4／9
		■ ■ ■ ■ ■	■	
3 年 生 存 率		5／11	1／2	6／13

□ : 3 年後生存 ■ : 3 年以内死亡

表 9 臨床病期と 3 生率

I A	□ □ ■ ■ ■ ■ ■	2 / 6
I B	□ ■	1 / 2
II A	□ □ □ ■	3 / 4
III A	■	0 / 1
IV		—
計		6 / 13(46.2%)

□ : 3 年後生存 ■ : 3 年以内死亡

表10 初回治療と 3 生率

病期	R T	RT + Chemo.	Chemotherapy	3 生 率
I	□ ■	□ ■ ■ ■ ■ ■ ■	□	3 / 8
II	□	□ ■	□	3 / 4
III		■		0 / 1
計	2 / 3	2 / 8	2 / 2	6 / 13

□ : 3 年後生存 ■ : 3 年以内死亡

分類が用いられるが、流れは国際分類(WF)の有用性を評価する方向に向かっている⁶⁾。今回の我々の検討では、主としてWFに従って病理組織学的分類と腫瘍細胞表面マーカーを再検討し、悪性を決定した。その結果、鼻・副鼻腔原発MLはT細胞性・高度悪性群に属する症例を多くみた。本邦の報告を見て特徴的なことは、西日本に向かうにつれてT細胞型MLの比率が増えていること、そのためか東日本からは症例報告は散見するものの^{7,8)}、臨床統計処理を行なうほどのまとまった報告は鼻・副鼻腔MLに関してはほとんどないこと、である。非ホジキンML全体についても同様に西日本に移るにつれてT細胞型MLの相対頻度が高いが⁹⁾、その傾向は成人のリンパ系腫瘍でのみ観察される傾向であり、成人T細胞白血病(ATL)の分布と一致する¹⁰⁾。こういった疫学的な観点からみると、鼻・副鼻腔MLの中にはATLがかなり含まれている可能性が高いと考えられるが^{11,12)}、免疫学的にはまだ証明されていない。われわれの症例においても、1985年よりHTLV-1抗体値を測定しているが、今のところ陽性者はいない。

鼻・副鼻腔原発MLは、その臨床像の特徴として、局所制御が比較的良好にもかかわらず、放射線照射範囲外の局所あるいは遠隔へ比較的早期に転移をきたすことが知られている³⁾。われわれの今回の検討でも同様の結果であり、3年以内の早期に放射線照射範囲外の局所あるいは遠隔へ再発・転移をきたして死亡する場合が多かった。

予後を左右する因子に関しては、Robbinsら¹³⁾が検討を行なっているが、それによれば病巣の拡がり(TNM分類におけるT因子)が予後を左右している。我々の検討でも、腫瘍が鼻腔に局限している場合は比較的予後がよく(3生率=75.0%)、副鼻腔に病巣が及ぶ、あるいは存在する場合は極めて予後不良であった(3生率=0%)。

症例の中には寛解に至らず、急激な転帰で死亡するものが見られたが、それらはいずれも、

T細胞型のMLであった。このようなタイプのMLは peripheral nasal T-cell lymphoma と呼ばれ、臓器浸潤性が強く、予後は不良とされている⁴⁾。今回の我々の検討ではB細胞型の症例数が少ないために、細胞マーカーと予後との間には、有意の相関を認めるには至らなかったが、山中ら⁴⁾の報告のように、T細胞型であることは予後をより悪くせしめる因子と考えられる。

このように不良な経過をしめす臨床像を考えると、鼻・副鼻腔MLの初回治療の在り方を改める必要があると考えられた^{13,14)}。治療法に関しては、当科では1970年代の早期の症例をのぞけば、従来より放射線療法と化学療法(VE MP、ないしVEPA療法)を組み合わせた治療を行なっている。しかし、今回検討した症例では、化学療法は5クール以内であり、その内容も現時点から見ると、比較的 mild なものであったと判断せざるを得ない。前述のように、臓器浸潤性の高い peripheral nasal T-cell lymphoma が多い点、および早期に放射線照射範囲外の局所あるいは遠隔へ再発・転移をきたして死亡する症例が多い点を考えると、今後は強力な化学療法を主体とした治療を行ない、治療効果を高める必要があると思われた。このような観点から現在当科では化学療法として、中等度悪性群に対しては交互VEPA療法ないしCHOP療法を選択し、高度悪性群に対してはCHOP-B療法、MACOP-B療法ないしさらにVP-16を組み合わせたものを選択している。今後、症例を集積して、その効果について検討を行ないたい。

最後に、腫瘍細胞マーカーの検討のために、我々の用いた免疫染色について述べる。フォルマリン固定・パラフィン包埋組織材料を用いて検索する時に使用可能なT、B細胞表面マーカーとその特異性・応用性については、表11にまとめた²⁾。T細胞表面マーカーとしては、現状ではUCHL-1とMT-1の併用が最も信頼性が高いようである。T-cell lymphomaの中に

は、B-cell antibody に染まるものがあるので、B-cell lineage を証明するには2種類以上の抗体の陽性を示す方が良い。我々は、UCHL-1、

MT-1 および L-26 の免疫染色によりT、B細胞性を決定した¹⁵⁾。なお、これらの反応は必ずしもleucocyte specific とはいえないので、leuco-

表11 T、B細胞マーカー（フォルマリン固定・パラフィン包埋材料）

1. T細胞のマーカー		
Mo Ab	特 異 性	疾患（悪性リンパ腫）への応用
UCHL 1	T細胞 顆粒球 ある種の組織球 } の細胞膜を染める。	• 50～86%のT細胞型リンパ腫で(+) • T-Lymphoblastic Lymphoma では、MT 1の方がよく染まることあり • まれに、B細胞型リンパ腫で(+)
MT 1	T細胞 顆粒球 } の細胞膜を染める。	• 55～100%のT細胞型リンパ腫で(+) [時に、B細胞型リンパ腫で(+) 特に、small cell lymphoma B-lymphoblastic lymphoma Granulocytic sarcoma で(+)]
MT 2	T細胞 mantle zone B細胞 } の細胞膜を染める。	• 0～10%のT細胞型リンパ腫で(+) • 多くのB細胞型リンパ腫でも(+) → TとBとを区別できない。
L 60	正常組織では、T細胞を染色し、多くのB細胞は染色しない。しかし、B細胞型リンパ腫で(+)	→Lymphoma では、TとBとを区別できない。
2. B細胞のマーカー		
MB 1	B細胞（形質細胞以外） 50%の成熟T細胞 } の細胞膜を染める。	• B細胞型リンパ腫(+) • CD 8+, CD 30+のT細胞型リンパ腫(+)
MB 2	B細胞の細胞質を染める。	• 90～100%のT細胞型リンパ腫で(+) • 16～18%のB細胞型リンパ腫で(+)
LN 1	germinal center B-リンパ球の細胞膜ないし細胞質を染める。	• B細胞型リンパ腫で(+) ; フォルマリン固定で、50%(+) B5固定で、80%(+) • まれにT細胞型リンパ腫で(+)
LN 2 =MB 3	B-リンパ球 (germinal center及びmantle zone) interdigitating reticulum cell の核膜を染める。	• B細胞型リンパ腫で(+) ; フォルマリン固定で、50%(+) B5固定で、90%(+) • HLA-DR(+)細胞に反応し、T細胞型リンパ腫でも(+)の可能性 ; B細胞の特異的マーカーではない • Reed-Sternberg細胞(+)
KiB 3	B-リンパ球 (germinal center及びmantle zone) 形質細胞、単球（まれ）	• 80%のB細胞型リンパ腫で(+) • T細胞型リンパ腫でもまれに(+) (特に lymphoblastic type)
L 26	B細胞	• 85%のB細胞型リンパ腫で(+) • T細胞型リンパ腫でごくまれに(+) • Reed-Sternberg細胞で(+)
4KB 5	B細胞	• 88～100%のB細胞型リンパ腫で(+) • しばしばT細胞型リンパ腫で(+) (特に T-lymphoblastic type)

MoAb; モノクローナル抗体

cyte common antigen ないし cytokeratin の免疫染色にて leucocyte の疾患であることを確認することが必要である¹⁵⁾。鼻・副鼻腔 ML における腫瘍細胞マーカーの検討は、まだ充分になされていないが、全国的に鼻・副鼻腔 ML の再検討が望まれている現在¹⁶⁾、review 組織診断の際に上述の方法で腫瘍細胞表面マーカーを検索すれば、更に多くの情報が ML について得られるものと思われる。

まとめ

1975年より1988年の間に当科において、初回治療を行なった、鼻・副鼻腔 ML の16症例について検討した。

予後に影響を与えた因子としては、今回の検討では、病巣が副鼻腔に存在するか否かであり、副鼻腔に病巣が存在する症例は非常に予後不良であった。

治療法に関しては、1970年代の早期の症例をのぞけば、従来より放射線療法と化学療法 (VEMP, VEPA) を組み合わせた治療を行なっているが、早期の遠隔転移や RT 照射範囲外局所再発の起こる点、さらには病理組織型の悪性度を考えれば、さらに強力な化学療法の導入を行なう必要がある、と考えられた。

文 献

- 1) 河野嘉彦, 夜陣紘治, 世良公志, 他: 当科における頭頸部悪性リンパ腫の統計的観察. 耳鼻臨床 補27: 237~247, 1988.
- 2) Chan JKC, Ng CS and Hui PK: A simple guide to the terminology and application of leucocyte monoclonal antibodies. Histopathology 12: 461~480, 1988.
- 3) 猪川 勉, 草場雅子, 増山敬祐, 他: 両側性に発生した鼻腔原発の悪性リンパ腫症例. 耳鼻 34: 1178~1181, 1988.
- 4) 山中 昇, 形浦昭克, 砂川秀充, 他: 鼻性T細胞型リンパ腫の臨床病理組織学的検索—進行性鼻壊疽の本態の解明—. 耳喉 53: 1075~1086, 1981.
- 5) 川出博彦, 瀧本 勲, 稲福 繁, 他: 興味ある鼻 malignant lymphoma 症例. 耳喉 57: 333~339, 1985.
- 6) 丹下 剛: 非ホジキンリンパ腫の形態学的分類. Modern Phisician 9: 149~151, 1989.
- 7) 松本順雄, 杉原洋行, 斎藤 等, 他: 免疫組織化学で確診し得た鼻腔内悪性リンパ腫の一例. 耳鼻臨床 補25: 78~85, 1988.
- 8) 山中 昇, 形浦昭克, 小笠原実: サプレッサー活性を呈した鼻性T細胞型リンパ腫. 耳喉 55: 333~339, 1983.
- 9) 花岡正男: 成人T細胞白血病の病理—びまん性リンパ腫, NP 亜型—. Oncologia 4: 22~29, 1983.
- 10) 田島和雄: 成人非ホジキンリンパ腫の疫学. Modern Phisician 9: 133~136, 1989.
- 11) 武田直弘, 武田典子, 小笠原寛, 他: 鼻腔原発成人T細胞白血病・リンパ腫. 耳鼻臨床 82: 657~664, 1989.
- 12) 稲木匠子, 近森義則, 丘村 照: 副鼻腔腫瘍としての成人T細胞白血病・リンパ腫の1例. 日耳鼻 88: 1567~1572, 1985.
- 13) Robbins KT, Fuller LM, Vlasak M, et al: Primary lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. Cancer 56: 814~819, 1985.
- 14) 大屋耕子, 伊藤 衛, 西田 功, 他: 診断に苦慮した鼻腔原発末梢性T細胞リンパ腫の1例. 広島医学 42: 298~301, 1989.
- 15) 原田康夫, 平川勝洋, 永澤 昌, 他: 鼻腔原発末梢性T細胞型悪性リンパ腫の1例. 耳喉頭頸 61: 1041~1047, 1989.
- 16) 形浦昭克, 鈴木敏夫, 原淵保明, 他: 進行性鼻壊疽の1例. 耳喉頭頸 61: 748~754, 1989.

原稿受付: 平成2年3月22日
原稿採択: 平成2年4月19日
別刷請求先: 有重秀三
〒734 広島市南区霞1-2-3
広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室