両側鼻腔悪性リンパ腫例

藤本由紀子・アン・ヤー・イー・榎本 冬樹

A Case of Malignant Lymphoma in the Bilateral Nasal Cavity

Yukiko Fujimoto, Ang Yah Yee and Fuyuki Enomoto

(Juntendo Medical University)

A 76-year-old female consulted a local physician with chief complaints of nasal obstruction and repeated nasal bleeding. MRI of the head revealed a bilateral tumor shadow in the nasal cavity, and she was referred to our department and admitted. Anterior rhinoscopy demonstrated a probable right-sided hemangioma and left-sided nasal polyp. Subsequent diagnostic imaging led to a suspicion of bilateral hemangioma. After embolization of the feeder arteries, the tumors were removed. Pathological diagnoses was bilateral malignant Stage IE, B cell lymphoma. Tumors on each side were separate and independent without connection. The patient underwent 3 courses of chemotherapy and radiation therapy after surgery. Complete remission was achieved after treatment and there has been no recurrence to date. Review of the literature failed to identify any previous case of separate independent malignant lymphoma arising in both nasal cavities.

Key words : malignant lymphoma, bilateral, nasal cavity tumor

はじめに

耳鼻咽喉科領域における悪性リンパ腫の好発部位は、典型的なリンパ組織を有するワルダイエル輪や頸部リンパ節であり、鼻・副鼻腔原発の悪性リンパ腫は比較的まれである¹⁾。そのなかでも、両側鼻腔の報告例は数少ない。今回われわれは、両側鼻腔内に連続性なく、左右別々に存在した悪性リンパ腫の1症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：76歳、女性。

主訴：鼻閉・反復する鼻出血。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成11年12月頃より鼻閉が出現したため、近医耳鼻咽喉科を受診し、副鼻腔炎の診断にて加療を受けていた。平成12年7月頃より、右側の鼻出血が反復し

て出現し、症状軽快しないため、同年9月に近医内科を受診した。この際、頭部MRIを施行したところ、両側鼻腔に異常所見を認めたので、9月29日に当院当科へ紹介され受診し、10月4日、精査加療目的にて入院となった。

入院時所見：前鼻鏡所見では、右側固有鼻腔に暗赤色を呈する易出血性の腫瘤を認めた。左側にも同様に腫瘤を認めたが、表面は平滑であり、一見、鼻茸を疑わせる所見であった(図1)。

頸部リンパ節は触知しなかった。また、血液検査上明らかな異常所見は認められなかった。

10月5日、入院時のCT所見では、両側鼻腔に一樣な軟部組織陰影を認め、造影CTにおいて肉眼所見と異なり、両側とも内部がほぼ均一に造影された。鼻腔側壁および鼻中隔に明らかな骨破壊は認めなかった(図2)。

軸位MRI所見では、両側固有鼻腔にT1強調画像、T2強調画像ともにやや低信号を示し、ガドリニウムにてほぼ均一に造影される腫瘍性病変を認めた(図3)。冠状断、

図 1 入院時前鼻鏡所見

右側：固有鼻腔に暗赤色を呈する易出血性の腫瘤を認める。
 左側：表面は平滑で、鼻茸を疑わせる所見を認める。

図 2 入院時 CT 所見 (左：単純, 右：造影)

左：両側鼻腔に軟部組織陰影を認める。
 右：ほぼ均一に造影される腫瘍性病変を認める。
 鼻腔側壁および鼻中隔に明らかな骨破壊は認めない。

矢状断の MRI においても、両側鼻腔に局限して充満する腫瘍性病変を認めた。

10 月 4 日に鼻腔腫瘍生検術を行い、その結果で右側は血管腫が疑われた。また画像所見より右側は血管腫を、左側は鼻茸を疑い、10 月 10 日、血管造影検査を施行した。内側顎動脈外側枝より両側鼻腔に淡い集積を認めたため、塞栓術を施行した (図 4)。血管造影検査の結果からは両側血管腫が疑われた。

10 月 13 日、全身麻酔下にて内視鏡下両側鼻腔腫瘍摘

出術を施行した。術中、迅速病理検査を施行したところ、術前診断と異なり悪性リンパ腫と診断された。

腫瘍は両側とも孤立性であり、下鼻甲介内側面に強く癒着していた。その基部は下鼻甲介と考えられ、さらに中鼻甲介下端に癒着を認めた。鼻中隔への癒着は軽度であり、左右の鼻腔腫瘍には連続性を認めなかった。篩骨洞粘膜にも浮腫を認めたが、病理検査上、2 次的な炎症反応であった。

以上より、腫瘍は左右の鼻腔内にそれぞれ別々に発生

図3 入院時MRI所見（左：T1強調，右：ガドリニウム造影）

両側鼻腔内に腫瘍性病変を認め、T1 強調画像にてやや低信号を示している。ガドリニウムにて腫瘍部分はほぼ均一に造影されている。

図4 血管造影検査

腫瘍と一致する部位に、淡い集積を認める。

した悪性リンパ腫と診断した。

病理所見では、両側とも免疫染色でB細胞マーカーであるL26は陽性、T細胞マーカーであるMT-1, UCHL-1, CD3は陰性であり、左右の鼻腔腫瘍はそれぞれ悪性リンパ腫、B細胞型、diffuse large cell typeと診断された（図5）。

全身検査の結果、病変は両側鼻腔内に局限しており、悪性リンパ腫のstage IEと分類された。11月9日より、化学療法（THP-COP療法）を合計3クール施行した。化学療法後、一時的に骨髄抑制は出現したもののG-CSFを

使用し、化学療法による副作用は改善した。その後、平成13年2月7日より、局所に計40Gyの放射線治療を行った。

放射線治療終了後3ヵ月のCT所見では、左上顎洞にポリープ様陰影を認めたが、腫瘍性病変はみられなかった（図6）。

現在、術前に存在していた両側鼻腔内の腫瘍は摘出され、腫瘍の残存を疑わせる所見は認めず、また鼻中隔の欠損も認められない（図7）。治療効果は完全寛解と考えられるが、慎重に経過観察中である。

図 5 病理組織所見

左：鼻腔病理組織像 (HE 染色, 400 倍)

大型のリンパ球様異型細胞がびまん性に増殖している。

右：免疫染色像

B 細胞マーカーである L26 で陽性である。

図 6 治療後 CT 所見 (左：単純, 右：造影)

治療後, 左上顎洞にポリープ様陰影を認めたが, 両側固有鼻腔に腫瘍性病変はみられなかった。

考 察

頭頸部悪性腫瘍に占める悪性リンパ腫の割合は, 犬山²⁾の統計によれば約 9%で, そのほとんどが非ホジキンリンパ腫である。

耳鼻咽喉科領域における悪性リンパ腫の発生部位は,

典型的なリンパ組織を有するワルダイエル輪や頸部リンパ節が多く, 鼻・副鼻腔原発の悪性リンパ腫は比較的まれであるといわれている¹⁾。わが国では, 悪性リンパ腫のうち鼻・副鼻腔の占める割合は小田³⁾は非ホジキンリンパ腫の 5%, 浅野¹⁾は 18%, 松本⁴⁾は 12.5%,

図7 治療後前鼻鏡所見

術前に存在していた両側鼻腔内の腫瘍は摘出され、腫瘍の残存を疑わせる所見は認めていない。鼻中隔の穿孔はみられない。

黒田ら⁵⁾は18%と報告しておりさまざまである。

鼻・副鼻腔由来の悪性リンパ腫では、鼻腔初発のものが多く、その頻度は東洋人の方が欧米人に比して高いようである。男女比は2:1から3:1と男性に多いといわれており、好発年齢は50～60歳であるとされている⁶⁾。われわれの症例は76歳であり、比較的高齢である。

初発症状としては鼻閉が多く、ほかに鼻出血、鼻漏、鼻・頬部の腫脹や疼痛、視力障害、眼球突出、眼瞼腫脹、耳閉感などが報告されている⁶⁾。病期が進行すると体重減少、発熱、易疲労感などもみられるようになる。

鼻・副鼻腔悪性リンパ腫の罹患側については記載がない文献が多いが、記載のあるもののうち、浜口ら⁷⁾の報告では7例中2例、Robbinsら⁸⁾は33例中3例、伊藤ら⁹⁾は2例、都築ら¹⁰⁾は1例の両側例を報告している。以上より鼻・副鼻腔悪性リンパ腫の両側例は比較적まれである。また、これらの両側性にみられた悪性リンパ腫症例で、その発症時期を明記してあるものでは、いずれも数ヵ月あるいは数年の間隔をもって対側に発症している。同時発症の報告は、上顎洞について1例のみ報告されているが、その詳細は不明である。リンパの流れから考えると片側鼻腔に悪性リンパ腫が生じた場合、その同側のリンパ組織に転移することが多い。本症例では対側鼻腔以外悪性リンパ腫は認められず、また、両側鼻閉が同時期に出現したことより、片側からの転移ではなく両側同時発症と考えた。鼻腔悪性リンパ腫では、鼻中隔欠

損を介して左右の腫瘍が連続している両側進展例はあるが、本症例のように左右連続性がなく、同時に存在した報告は、検索した範囲内ではみられなかった。

組織学的には、わが国を含む東洋において、副鼻腔ではほとんどがB細胞性リンパ腫であるのに対し¹¹⁾、鼻腔では、吉田¹²⁾が9例中8例がT細胞性リンパ腫であったと報告しているように、T細胞性リンパ腫が圧倒的に多いといえる。

しかし、最近では、T細胞とNK細胞の起源が同一と推測され、区別が困難であることからT細胞性とNK細胞性とされる悪性リンパ腫は同一のものとして分類され、NK/T細胞性と呼ぶようになった¹³⁾¹⁴⁾。

NK/T細胞リンパ腫は、B細胞リンパ腫に比べ、一般に病変の進展は急速で予後不良であるため、NK/T細胞由来の多い鼻腔悪性リンパ腫は副鼻腔リンパ腫と比べ予後が悪いといえる⁶⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

本症例はB細胞型であり、鼻腔原発悪性腫瘍においてまれであり、またNK/T細胞由来の悪性リンパ腫と比べ予後は良いと考えられる。

一般に、正確な病期の把握と病理組織的所見により予後がある程度推測される。

鼻・副鼻腔領域の悪性リンパ腫は限局型が多く局所症状が出現しやすいため、組織診断がつくまでの期間が、他部位よりも比較的短い。

一方悪性リンパ腫の場合には、再三の生検を行っても

確定診断を得られないことが少なくない⁷⁾。黒田ら⁵⁾は15例中初回の生検で確定診断がついたのは60%であったが、2例は3回目、1例は6回目であったと報告している。Birt¹⁷⁾も鼻・副鼻腔悪性リンパ腫例中初回生検にて診断されたのは半数以下であったと報告しており、病理組織学確定診断の難しさがうかがえる。

われわれの症例においては、初回の生検では血管腫が疑われたため、手術を施行したが、結果的には術中病理検査において悪性リンパ腫と診断され、確定診断までにはある程度の時間を要した。

鼻腔悪性リンパ腫に対する治療法としては、限局性であれば局所への放射線照射あるいは化学療法との併用が行われており、病期が進行していれば化学療法が主となっている⁶⁾¹⁸⁾。

化学療法としては、第一世代の CHOP 療法のほかに、最近では強力な多剤併用療法の開発に伴い、第三世代の MACOP-B療法などが積極的に施行されるようになった。

しかし、治療に抵抗性であるものが多く、B細胞リンパ腫では通常の節外性リンパ腫と同様の治療、すなわち CHOP3 コース+局所放射線照射が適応となるが、鼻腔悪性リンパ腫に多いNK/T細胞リンパ腫に対する標準的な治療法は確立されていない。また、手術療法は一般に悪性リンパ腫は系統的疾患であるとの考えよりむしろ禁忌とされてきた。しかし、Diamond¹⁹⁾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述べている。

本症例の術前は、血管腫を疑っており、鑑別疾患として悪性リンパ腫は全く考えていなかったため、腫瘍摘出術を施行した。結果的には、手術療法・化学療法・放射線療法の三者併用療法を行ったことになった。化学療法では、高齢ということもあり、副作用の少ない THP-COP 療法を選択した。

鼻・副鼻腔原発の節外性非ホジキンリンパ腫は治療に抵抗性を有し、一度寛解状態に導入し得ても有意に高再発性であるといわれている。竹中ら²⁰⁾は鼻腔原発悪性リンパ腫の多くは寛解導入が可能であるが、再発率は鼻腔原発で79%と高く、さらに再発部位も遠隔かつ多彩であると報告している。

鼻腔悪性リンパ腫の5年生存率については、吉田¹²⁾は50.8%と報告している。竹中ら²⁰⁾の報告では40%、神山ら²¹⁾によると57%と、報告者によってさまざまである。鼻腔悪性リンパ腫症例に対しては、Ann Arbor の病期分

類が必ずしも予後とは一致しないともいえる。

われわれの症例は、治療後約5ヵ月経った現在でも再発を認めていないが、今後長期にわたり経過観察する必要がある。

ま と め

1) 両側性に左右の連続がなく独立して発生した非常にまれな鼻腔悪性リンパ腫を経験した。

2) 鼻内所見・各種画像検査・生検術より、当初血管腫が疑われたが、病理検査においてB細胞型悪性リンパ腫という診断を得た。

3) 摘出術後、化学療法および放射線療法を施行し、現在経過良好である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御校閲を頂きました順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室、市川銀一郎教授に深く感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第63回耳鼻咽喉科臨床学会（平成13年6月、沖縄）にて発表した。

参考文献

- 1) 浅野 登, 斎藤 等, 松岡秀樹, 他: 鼻副鼻腔悪性リンパ腫の教室集計より見た治療方針. 耳鼻臨床 65:1243~1255, 1972.
- 2) 犬山征夫, 藤井正人, 田中寿一, 他: 頭頸部の悪性リンパ腫. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK No. 2. 顔面・頸部腫瘍 (野村恭也編). 173~184頁, 金原出版, 東京, 1986.
- 3) 小田雅義, 西村武重, 斎藤 等, 他: 耳鼻咽喉科領域における肉腫について. 耳鼻臨床 59: 638~647, 1966.
- 4) 松本 明, 牧本一男, 宇野良二, 他: 細網肉腫の剖検例に関する統計的観察. 耳鼻臨床 56: 33, 1963.
- 5) 黒田正人, 犬塚一男, 稲福 繁, 他: 鼻副鼻腔悪性リンパ腫の臨床的検討. 耳鼻臨床 補 73: 99~105, 1994.
- 6) 押味和夫: 鼻腔リンパ腫の特徴. 最新医学 51: 184~189, 1996.
- 7) 浜口幸吉, 坂倉康夫, 鶴飼幸太郎, 他: 鼻副鼻腔悪性リンパ腫7症例の検討. 耳鼻臨床 73: 1447~1456, 1980.
- 8) Robbins KT, Kong JS, Fuller LM, et al.: A comparative analysis of lymphomas involving Waldeyer's ring and the nasal cavity and paranasal sinuses. J Otolaryngol 14: 7~13, 1985.
- 9) 伊藤 健, 仙波哲雄, 太田 康, 他: 鼻副鼻腔悪性リンパ腫の画像診断について一両側進展例の検討から一. 耳鼻臨床 85: 1617~1623, 1992.
- 10) 都築秀明, 斎藤 等, 河野陽子, 他: 両側上顎癌例. 耳鼻臨床 90: 437~442, 1997.
- 11) Fellbaum C, Hansmann ML and Lennert K: Malignant lym-

- phomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 414 : 399 ~ 405, 1989.
- 12) 吉田ひかり : 頭頸部領域における節外性 non-Hodgkin Lymphoma およびその関連疾患の臨床病理学的検討. 耳展 37 : 270 ~ 287, 1994.
- 13) 菊池昌弘 : REAL 分類から WHO 病理分類への作成プロジェクト. 血液腫瘍科 37 : 513, 1998.
- 14) 菊池昌弘, 大島孝一, 鈴宮淳司 : T 細胞性リンパ腫のスペクトラムと REAL 分類とそれを基にした新 WHO 分類. 病理と臨床 16 : 384, 1998.
- 15) Abbondanzo SL and Wenig BM : Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract; a clinicopathologic and immunophenotypic study of 120 cases. *Cancer* 75 : 1281 ~ 1291, 1995.
- 16) 鈴宮淳司, 大島孝一, 田村和夫 : 鼻腔. 臨床医 25 : 1879 ~ 1883, 1999.
- 17) Birt BD : Reticulum cell sarcoma of the nose and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 84 : 615 ~ 630, 1970.
- 18) Liang R, Todd D, Chan TK, et al. : Treatment outcome and prognostic factors for primary nasal lymphoma. *J Clin Oncol* 13 : 666 ~ 670, 1995.
- 19) Diamond HD : Clinical Indications for the use of nitrogen mustard and triethylene melamine in malignant lymphomas and leukemias. *Ann NY Acad Sci* 68 : 974 ~ 978, 1958.
- 20) 竹中武昭, 近田千尋, 坂野輝夫, 他 : 鼻腔, 副鼻腔原発 non-Hodgkin リンパ腫の再発様式と予後. *J Jpn Soc Cancer Ther* 23 : 2779 ~ 2784, 1988.
- 21) 神山隆一, 斎藤 澄, 那須泰山, 他 : 口腔・鼻腔並びに Waldeyer 輪の非ホジキン悪性リンパ腫の臨床病理学的研究. 日本網内系学会誌 21 : 185 ~ 190, 1981.

原稿受付 : 平成13年10月11日

原稿採択 : 平成14年 1 月 9 日

別刷請求先 : 藤本由紀子

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室