頸部食道原発 NK/T 細胞リンパ腫例

森田 祥・関 敦郎・浜田 登

Primary NK/T Cell Lymphoma of the Upper Esophagus

Sho Morita, Atsuro Seki and Noboru Hamada

(Seirei Mikatahara General Hospital)

We report a rare case of primary NK/T cell lymphoma of the hypopharynx and upper esophagus in a 72-year-old man. He had suffered from a sore throat for 5 months, and presented with severe inflammation in the hypopharynx and upper esophagus. We biopsied the lesion 4 times, but there was such extensive necrosis that we could not excise enough tissue from the lesion for histological and immunophenotypic studies.

About 2 months later, we found another lesion in the liver and biopsied it for pathological diagnosis. He died of excessive hemorrhage from the necrotic neck lesion. It was difficult to diagnose primary NK/T cell lymphoma of the hypopharynx and upper esophagus in this case. There are no characteristic symptoms of this disease, and it was necessary to repeat the biopsy for diagnosis.

Key words : malignant lymphoma, NK/T cell lymphoma, hypopharynx lymphoma

はじめに

2001 年の新 WHO 分類で提唱された新しい疾患単位の一つに、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 (extranodal NK/T cell lymphoma) がある¹⁾。REAL 分類での血管中心性リンパ腫 (angiocentric lymphoma) に相当する。鼻腔原発 (nasal) が多く、鼻腔以外の原発 (nasal type) の報告は少ない。今回われわれは下咽頭・頸部食道原発と考えられる節外性 NK/T 細胞リンパ腫鼻型のまれな症例を経験したので報告する。

症 例

症例 : 72 歳, 男性。

主訴 : 咽頭痛。

家族歴 : 特記すべきことなし。

既往歴 : ①前立腺癌 : 1998 年 7 月 15 日, 当院泌尿器科で前立腺全摘および骨盤内リンパ節郭清術を施行された。2002 年 7 月 23 日までテガフル・ウラシル (UFT)

を内服していたが, その後経口摂取不可能となりゴセリン (ゾラデックス®) 皮下注に切替えられた。

②肝障害 : 軽度肝酵素の上昇があり, アルコールまたは薬剤性 (UFT 等) 肝障害が疑われていた。2002 年 5 月 21 日, 消化器内科にて腹部超音波検査を施行されたが肝内に腫瘍性病変は認めなかった。

③逆流性食道炎 (軽度) および食道静脈瘤 (軽度) : 2002 年 4 月, 検診センターでの上部消化管内視鏡で指摘された。

④大腸ポリープ (良性) : 2002 年 7 月 11 日, 検診時大腸内視鏡で指摘され切除された。病理上, 悪性所見はなかった。

現病歴 : 2002 年 3 月に特に誘因なく咽頭痛を自覚した。魚骨を含め異物嚥下や強酸・アルカリ性薬物飲用歴はなかった。近医を受診し, 抗炎症薬等の内服加療を受けたが咽頭痛は持続した。前記のように 4 月末に検診で上部消化管内視鏡を施行されたが, 下部食道に逆流性食道炎

があるのみで下咽頭・頸部食道病変は指摘されなかった。5月から嗄声も出現したため6月18日当科を初診したが、咽喉頭に視診上明らかな異常を認めず経過観察となった。以後徐々に咽頭痛が増悪し摂食困難となり、7月23日に当科を再診した。

再診時現症：7月23日の喉頭ファイバー所見では、中下咽頭後壁が腫脹し両側の披裂部が前方に圧排されていた。仮声帯の腫脹および声帯浮腫、両側反回神経不全麻痺があった（図1）。呼吸苦はなかった。鼻腔・上咽頭・口腔内に異常所見を認めなかった。頸部造影CTでは中咽頭後壁から鎖骨下縁までの頸部食道の壁肥厚と周囲脂肪濃度上昇を認めた。膿瘍ははっきりしなかった（図2）。下咽頭頸部食道炎と診断し即日入院した。

臨床経過：膿瘍が不明瞭で炎症部位が局限していたため、入院後は絶食・抗生剤投与で保存的加療とした。しかし、7月30日の頸部CTで炎症所見の改善がなく下咽頭・食道壁の低吸収域が鮮明になったため膿瘍形成と判断し、8月1日全身麻酔下で左頸部外切開排膿術と気管切開術を行った。左胸鎖乳突筋の前縁に沿って切開し甲状軟骨外側で食道壁に到達したところ、厚く腫脹していた。食道壁内部に膿瘍があると考え穿刺吸引してみたが何も引けなかった。頸椎に沿って食道後部に入ると白く脆い組織が出現したため、炎症源と考えてこれを培養および病理へ提出した。ところがこの操作の途中で経鼻胃チューブが明視下に出現したため、食道穿孔となったと判明した。厚い部分は食道側壁で、主に後壁が白色脆弱

図1 入院時咽喉頭所見

組織に変化していたとわかった。

デブリドメントは病変の範囲から一期的にはできないため創部洗浄目的でドレーンを2本食道内から外頸部に留置してひとまず手術終了とした。総頸動脈は周囲結合組織で被覆した。ドレーンはそれぞれ術後5、13日目に抜去した。

膿瘍でなく局所的な壊死であったことから、炎症以外に腫瘍性病変も考えられたため頻回の生検を行った。しかし、8月1日を含め頸部を下記のように計4回生検したが、悪性が疑われたものの、確定診断には至らなかった。

a

b

図2 CT画像（造影）

- a：中下咽頭後壁の腫脹を認める。
- b：頸部食道壁の腫脹を認める。

図3 肝生検の病理組織像 (HE 染色. a: $\times 20$, b: $\times 100$)

a: 肝細胞索を破壊して浸潤する腫瘍を認める.
b: 核が不整の中型・大型細胞を認める.

① 8月1日頸部食道生検病理: ほとんどが壊死組織だが一部異型細胞を認め、悪性の可能性があった。しかし免疫染色をしたが良悪性および組織型は確定できず、免疫染色は白血球共通抗原 LCA (+), B 細胞 CD20 (-), 上皮性細胞サイトケラチン (-) だった。

② 8月14日, 頸部食道を局所麻酔下で再度生検した。線維組織のみの所見だった。

③ 8月19日, 上部消化管内視鏡で病変部分の再確認および生検した (術中に挿入した経鼻胃チューブをたどって施行)。病変は切歯から 15 ~ 19 cm の 4 cm 間に局限していた。梨状窩直下の硬いびらん部分生検で肉芽組織のみだった。

④ 9月4日, 再度全身麻酔下にて頸部食道下咽頭生検および再ドレナージ術を計画した。しかし麻酔導入中に心室細動を発症 (原因不明・剖検でも心筋壊死は認めなかった) したため食道鏡で生検のみ行った。大型と小型の細胞が混在し atypical lymphoid cell を認めたが壊死が強く、確定困難であった。免疫染色は壊死が強く判定できなかった (T 細胞 CD3e, B 細胞 CD79a を施行)。

頸部生検と局所洗浄を継続中の9月上旬から末血中の肝酵素が上昇し、腹部 CT で転移性多発肝腫瘍を認めた。経過から、下咽頭頸部食道腫瘍の肝転移と判断した。肝転移の組織型を判定するため、当院消化器内科の協力により 10月23日に肝生検を施行した。HE 染色で肝細胞索を破壊して浸潤する腫瘍を認め、核が不整の大型、中型腫瘍細胞を認めた (図3)。またナチュラルキラー細胞由来を示す CD56 とグランザイム B が陽性であり、これ

により NK/T 細胞リンパ腫と診断された。なお、8月下旬から弛張熱が発現しており、当初は頸部膿瘍によると考えていたが、抗生剤に無反応でナプロキセン (ナイキサン[®]) でやや解熱し腫瘍熱であったと判断した。10月25日以後、頸創部から1回に 500 ~ 700 ml の大量出血を1日に2, 3回繰り返し、11月6日に失血のため永眠された。出血は壊死 (腫瘍) が周囲組織に広がり内頸静脈の枝が破綻したものと考えられた。咽頭痛発症から約8ヵ月後であった。御家族の同意を得て剖検を行った。

剖検結果: 病理は節外性 NK/T 細胞リンパ腫鼻型 (extranodal NK/T cell lymphoma of nasal type with pleomorphic large cell morphology of the hypopharynx)。原発は下咽頭から頸部食道にかけての 7.0×3.5 cm の病変

図4 剖検マクロ標本

下咽頭から頸部食道にかけて広がる 7.0×3.5 cm の壊死性病変を認める。

(図 4) で, 転移は肝と, 縦隔および腹腔内リンパ節であった. 脾・骨髄・肝・リンパ節に血球貪食細胞があり, 血球貪食症候群の併発も認めた. ミクロ所見において, 原発巣では血管中心性ないしは血管破壊性に腫瘍が広がり, 異型リンパ球の浸潤と広汎な壊死を認めた.

免疫染色では T/NK 細胞関連抗原の CD56, グランザイム B, CD43, CD45RO が陽性であった. ほかに CD30, CD2, EBER-ISH (EB virus encoded small mRNAs) も陽性であった. CD3epsilon, CD4, CD5, CD8, TIA-1, CD79a, CD27 は陰性だった.

考 察

節外性 NK/T 細胞リンパ腫鼻型 (extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type) は WHO 分類 2001 に基づく疾患単位である. これは REAL 分類で angiocentric lymphoma とされていたものに相当する. NK/T 細胞は NK 細胞か T 細胞か現時点で不明瞭な細胞の総称であり, この疾患単位は今後細分化される可能性がある.

主に鼻腔に発生し, 鼻に発生した NK/T 細胞リンパ腫は日本での全悪性リンパ腫中 1.85% (非ホジキンリンパ腫のうち 6 ~ 7%) であるが²⁾, このほかにまれに皮膚, 上・中・下咽頭, 食道を含む消化管, 肝, 脾, 肺, 精巣, 中枢神経などへの発生がある¹⁾³⁾. 成人 (40 ~ 50 歳) の男に多く発症し, アジアに多く欧米で少ない. EB ウイルスとの関連が疑われている⁴⁾. 悪性リンパ腫を疑う場合には EB ウイルス感染を確認する必要がある. 本症例でも腫瘍細胞で EBER-ISH が陽性であり, EB ウイルス感染を認めた. また 10 月に EB ウイルス抗体を測定しており, EBV VCA-IgG が 1280 倍で陽性, EBV VCA-IgM が 10 倍未満で陰性, EBV EBNA は 10 倍で陰性または低値であった. EBV VCA-IgG が高値でかつ EBV EBNA が低値であることから, 慢性持続性 EB ウイルス感染状態と考えられた⁵⁾.

病理所見としては血管周囲への腫瘍細胞浸潤, 組織壊死, 多彩な大きさの腫瘍細胞 (正常な NK 細胞は大型顆粒細胞で, ギムザ染色でアズール顆粒を認める) が特徴である. また免疫染色で NK/T 細胞リンパ腫関連抗原 (特に CD56, グランザイム B, CD3epsilon 等) が陽性になる⁶⁾. 本症例では CD3epsilon が陰性であったが, ほかに 2 つが陽性であったため NK/T 細胞リンパ腫と診断した.

悪性リンパ腫の分類が変更となったため節外性の CD56 (+) のリンパ腫と限定して, 1987 ~ 2002 年までの

表 1 医中誌 (1987 ~ 2002 年の 16 年分) で NK/T 細胞リンパ腫 (鼻腔以外) の発生部位報告

原発部位	症例数
硬口蓋	1
口内潰瘍	1
消化管 (部位不明) 穿孔	2
空腸	3
副睾丸	1
子宮	1
肺	1
副鼻腔	1
上顎	1
眼窩	1
脳	1
皮膚	12
部位不明	2
計 28	

医学中央雑誌から本邦での過去の原因部位報告をまとめた (表 1). 本症例のような頸部食道に限局した報告例はなかったが, 消化管原発とまとめれば鼻腔と皮膚に続いて多かった. 原因不明の消化管壊死はやはり悪性リンパ腫の確認が必須であると考えられた^{7)~11)}.

本症例は残念ながら診断が遅れ, 十分な治療に至らなかった. NK/T 細胞リンパ腫の治療は病期により分けられ, 限局期ではまず早急に限局病変に 46 Gy 以上の外照射を開始する. ただし予後改善のためには外照射に加えて化学療法が必要だが, 有効な化学療法は確立していない²⁾¹²⁾¹³⁾. NK/T 細胞リンパ腫には多剤耐性 (MDR) 遺伝子の発現があり, MDR 非関連薬剤の有効性が考えられている¹⁴⁾.

進行期では通常量の化学療法は無効で, 診断後 1 年以内にほぼ全例死亡する. 主な病変への外照射は一時的に有効ではある. 近年, 幹細胞移植併用大量化学療法で長期寛解を得たという報告があり¹⁵⁾, 基礎疾患や全身状態の良好な症例では適応がある.

ま と め

下咽頭頸部食道に発生した節外性 NK/T 細胞リンパ腫という希少な 1 例を経験したため報告した. 頸部病変を頻回に生検したが確定診断に至らず, 後に出現した肝病

変の生検で確定診断に至った。慢性に経過し徐々に増悪する難治性炎症性病変は、病変部位にかかわらず腫瘍を疑い積極的に生検を繰り返さなければならない。特に壊死の強い病変は節外性NK/T細胞リンパ腫を鑑別する必要がある。ただし壊死のため病変部位によっては十分な組織が採取できないこともあり、診断は難しい¹⁶⁾。また悪性リンパ腫を疑う場合はEBウイルス感染の確認と他臓器病変の出現の確認が必要である。

謝 辞

今回の症例の臨床および発表において御指導・御協力頂いた、当院病理検査科 小川博部長ならびに浜松医科大学医学部耳鼻咽喉科 峯田周幸教授に感謝いたします。

本論文の要旨は第65回耳鼻咽喉科臨床学会(2003年7月、京都)にて報告した。

参考文献

- 1) 大島孝一：新WHO分類の特徴と問題点。内科 90:409～415, 2002.
- 2) 山口素子：NK細胞腫瘍。内科 90:488～490, 2002.
- 3) 前川武雄，湧川基史，菅谷 誠，他：皮膚原発 blastic NK cell lymphoma—1例報告と過去の報告例35例のまとめ—。日皮会誌 112:829～836, 2002.
- 4) 押味和夫：NK細胞リンパ腫。別冊・医学のあゆみ 悪性リンパ腫—疾患単位の確立と層別化治療—(平井久丸編)。63～68頁，医歯薬出版，東京，2002.
- 5) 永淵正法，南嶋洋一：EBウイルス。内科 81:1382～1383, 1998.
- 6) 田丸淳一，張ヶ谷健一：表面抗原を用いた悪性リンパ腫の診断。別冊・医学のあゆみ 悪性リンパ腫—疾患単位の確立と層別化治療—(平井久丸編)。33～37頁，医歯薬出版，東京，2002.
- 7) 前倉俊治，米田 円，辻 直子，他：消化管出血で死亡した硬口蓋原発 nasal NK/T cell lymphoma の1例。日病理会誌 91:302, 2002.
- 8) 安山雅子，川内喜代隆，小笠原壽恵，他：消化管穿孔を繰り返した空腸原発 NK/T cell lymphoma の1例(会議録)。臨床血液 40:907, 1999.
- 9) 都築泰彦，岡本真一郎，高山信之，他：十二指腸に原発し，節外再発を繰り返した Natural killer-like T-cell lymphoma。臨床血液 40:494～498, 1999.
- 10) 谷口健太郎，木田英也，横井 一：消化管穿孔をきたしたNK cell lymphoma の1例(会議録)。日腹部救急医会誌 21:1125, 2001.
- 11) 光谷俊幸，鈴木孝夫，岸本浩次，他：腸管穿孔をきたしたNK cell leukemia/lymphoma の1剖検例。診断病理 18:203～206, 2001.
- 12) Yamaguchi M, Ogawa S, Nomoto Y, 他：鼻腔NK細胞リンパ腫の治療成績—連続診断12例の報告と文献レビュー(Treatment outcome of nasal NK-cell lymphoma: A report of 12 consecutively-diagnosed cases and a review of the literature (英語))。J Clin Exp Hematol 41:93～99, 2001.
- 13) 森 清：Nasal NK cell lymphoma 2例の化学療法。血液腫瘍 43:479～481, 2001.
- 14) 森 清：NK細胞性リンパ腫。内科 90:540～544, 2002.
- 15) Takenaka K, Shinagawa K, Maeda Y, et al. : High-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation is effective for nasal and nasal-type CD56 + natural killer cell lymphomas. Leuk Lymphoma 42:1297～1303, 2001.
- 16) 小林 斉，窪田哲昭，松井和夫，他：3年後に確定診断できた鼻腔・咽頭のNK cell lymphoma (会議録)。日耳鼻 103増:668, 2000.

原稿受付：平成15年11月12日
原稿採択：平成16年1月21日
別刷請求先：森田 祥
〒437-1696 静岡県御前崎市池新田2060
市立御前崎総合病院耳鼻咽喉科