免疫組織化学で確診し得た鼻腔内悪性リンパ腫の一例

松本 順雄¹⁾・杉原 洋行²⁾³⁾・斎藤 等¹⁾・斎藤 憲治¹⁾
津田 豪太¹⁾・森 正樹³⁾・三好 憲雄²⁾・福田 優²⁾

A Case of Nasal Malignant Lymphoma Confirmed by Immunohistochemistry

Nobuo Matsumoto, Hiroyuki Sugihara, Hitoshi Saito, Kenji Saito,
Gota Tsuda, Masaki Mori, Norio Miyoshi and Masaru Fukuda

(Fukui Medical School)

A case of malignant lymphoma localized in the left nasal cavity is reported. A 82-year-old man, who had been complaining of left nasal obstruction, visited our hospital. His left nasal cavity was filled with a papillary tumor. Histologically, the first biopsy material was suggestive of poorly differentiated squamous cell carcinoma, but, the second biopsy material was diagnosed as malignant lymphoma. This may reflect the difficulty in histological differentiation between these tumors in hematoxylin-and-eosin-stained sections. By an immunoperoxidase method, the tumor cells were found to be B-cells that produced IgM with λ type light chain.

Key words: malignant lymphoma, nasal cavity, immunohistochemistry

はじめに

頭頸部の悪性リンパ腫は病理組織学的に低分化型扁平上皮癌との鑑別がしばしば困難である。今回我々は鼻腔内に限局した比較的稀な悪性リンパ腫の一例を経験し、免疫組織化学的方法によってその診断を確定し得たので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：男性，82才。

主訴：左鼻閉。

既往歴：心臓病（10年前），白内障（1年前）

家族歴：特記事項なし

現病歴：昭和61年8月頃より両鼻閉を自覚。その後徐々に右鼻閉は改善したが左側は鼻呼吸不能となり，同年9月初旬に某病院を受診し，

図1 当科初診時の左鼻腔内写真
左鼻腔は乳頭状腫瘍で充満していた。

- 1) 福井医科大学耳鼻咽喉科学教室
- 2) 福井医科大学第一病理学教室
- 3) 福井医科大学附属病院検査部病理

左鼻腔内腫瘍を指摘された。生検の結果、低分化型扁平上皮癌の疑いの診断にて、同年9月22日、当科紹介となった。

現症：左鼻腔内は乳頭状腫瘍にて充満していた（図1）。左下鼻甲介は腫瘍により圧排されており観察不能であった。左鼻漏あり。出血なし。全身のリンパ節腫脹なし。

図2 頭部 CT
左鼻腔内に限局した軟性の組織塊を認めた。
骨破壊など認めず。

図3 全身 Ga シンチ
左鼻腔内に Ga の異常集積を認める他は、
特異な集積像を認めなかった。

検査所見：

鼻 X-P；両上顎洞，篩骨洞に陰影なし。
骨破壊なし。

頭部 CT；左鼻腔内に軟性の組織塊を認めた。但し左鼻腔内に限局しており，骨破壊等は認めなかった（図2）。

胸部 X-P（単純，断層）；右肺門部にリンパ節腫脹が疑われた。

胸部 CT；右肺門部リンパ節腫脹なし。

全身 Ga シンチ；左鼻腔内に Ga の異常集積像を認める他は，正常でもみられる両下顎領域，両顎部の集積を認めるのみであった。なお，右肺門部リンパ節相当部位に集積はなかった（図3）。

リンパ管造影；明確なリンパ節腫脹を認めず。

経過および臨床診断：初診時，左鼻腔内は乳頭状腫瘍にて充満しており，完全鼻閉を生じていた。再生検したところ，悪性リンパ腫の疑いの診断を得た。昭和61年10月9日より放射線療法（4500 rad）施行。800 rad 照射の時点で腫瘍は2/3に，1200 rad 照射の時点で1/2に縮小し，1800 rad 照射で腫瘍はほぼ消失した（図4）。

上述のごとく，CT，Ga シンチなどの検査所見により，鼻腔内以外には病変を認めなかった。また，体重減少，発熱，盗汗などの全身症状はなく，Stage IEA と診断された。

図4 放射線治療 4500 rad 施行後の左鼻腔内写真
腫瘍は完全に消失している。

図 5 当科受診前, 某病院で生検した組織像 (H. E. 染色)
密に増殖した細胞の境界が不明で, 上皮性のシート状配列を思わせた.

図 6 当科初診時生検した組織像 (H. E. 染色)
明瞭な核小体を持つ大型核と, 好塩基性の胞体を有する円形細胞が主体を占めている.

図7 一次抗体として抗 IgM, 抗 IgG, 抗 IgA 抗体を作用させた場合の酵素抗体法の結果 (M, G, A はそれぞれ IgM, IgG, IgA を示す) IgM で陽性 (褐色) で, IgG, IgA で陰性であった.

図8 一次抗体として抗 λ , 抗 κ 抗体を作用させた場合の酵素抗体法の結果 λ で陽性で, κ で陰性であった.

病理組織学的所見：当科受診前，某病院で生検した組織像（図5）では，密に増生した細胞の境界が不明で，上皮性のシート状配列を思わせたため，低分化型扁平上皮癌が疑われた。しかし，悪性リンパ腫も否定できなかった。

当科初診時生検した組織像（図6）では，上皮様配列は見られず，明瞭な核小体を持つ大型核と，好塩基性の胞体を有する円形細胞が主体を占めていた。このことから，非ホジキン悪性リンパ腫，diffuse, large cell type の疑いの診断を得た。

そこで酵素抗体法（ABC法，ペクタステインABCキット）¹⁾を用いて腫瘍細胞の免疫グロブリン産生の有無を調べると，腫瘍細胞の一部がIgM陽性で（図7），light chain は， λ type のみ陽性であった（図8）。このことから，単クローン性の免疫グロブリンを産生するB細胞性のリンパ腫であることがわかった。

考 察

耳鼻咽喉科領域では，低分化型扁平上皮癌と悪性リンパ腫の鑑別がしばしば問題になる。これは頭頸部の悪性リンパ腫ではリンパ節由来のものに比べて腫瘍細胞の境界が不鮮明で，核の形も不整なことが多く²⁾，より低分化癌の形態に近いために，HE染色切片からだけでは両者の鑑別が困難なことが多いからである。特に上咽頭など，ワルダイエル輪から生じた腫瘍の場合にこの問題に遭遇することが多い。本症例は鼻腔内の腫瘍であったが，当初の生検で低分化型扁平上皮癌が疑われ，二回目の生検では悪性リンパ腫の疑いと診断された。同じ腫瘍から採取したにもかかわらず，一回目の生検組織では細胞境界不明で，細胞がシート状に配列して見え，二回目の生検組織ではバラバラの円形細胞に見えた理由の一つに，組織の固定，包埋条件の違いが考えられる。第一回目の生検組織はきわめて固定条件が良かったため，かえってリン

表1 鼻腔腫瘍に占める扁平上皮癌と悪性リンパ腫の頻度
（文献4）～13）より引用）
施設によりどちらが多いともいえない。

調査年度	施設名	総計	良性	悪 性				
				計	扁平上皮癌 （カッコ内は 低分化型）		悪性リンパ腫	
1948-1968	The Royal National Throat, Nose and Ear Hospital	636	545	91	46	50.6%	7	7.7%
1948-1974	The Associated Royal National Throat, Nose and Ear Hospital	790	672	118	34	28.8%	4	3.4%
戦後-1959.9 （13年間）	癌研究会附属病院 放射線科	30	8	22	4	18.2%	1	4.5%
1951.4-1967.3	長崎大耳鼻科	22	9	13	2 (1)	15.4% (7.2)	5	38.5%
1955-1980	三重大耳鼻科	/	/	24	8	33.3%	3	12.5%
1956.3-1968.2	鹿児島大耳鼻科	/	/	14	0	0%	4	28.6%
1957-1974	阪大耳鼻科 大阪回生病院耳鼻科	/	/	31	4	13%	8	26%
不 明	酒井俊一自験例	111	35	76	5	6.6%	12	16%
1966-1973	東大耳鼻科	106	38	68	37 (6)	54.4% (8.8)	31	19.1%
1976.11-1986.	旭川医大耳鼻科	34	1	1	3	20%	7	46.7%

（注）％は悪性腫瘍の総数を母数とした。

パ系細胞の特徴がわかりにくくなっていた可能性がある。また、単クローン性の悪性リンパ腫であっても、部位により組織像が微妙に異なる場合があることも理由の一つと考えられよう。このことは、HE 染色で両者を鑑別することがいかにデリケートであるかを示している。

近年、各種リンパ球の表面マーカーに対する抗体が一般に使われるようになり、免疫組織化学的にリンパ系細胞の同定ができるようになった³⁾。また細胞質内に免疫グロブリンを証明することにより、B細胞であることを確認することも可能となっている。これらの方法により、悪性リンパ腫と低分化型扁平上皮癌の鑑別がより確実にできるようになったことは大きな進歩である。本症例でも、酵素抗体法を用いて腫瘍細胞内に単クローン性の免疫グロブリンを証明することによって、B-cell type 非ホジキンリンパ腫であることが確定できた。

鼻腔内の悪性腫瘍の頻度はかなり低い。東大症例(1962-1973)⁴⁾では、頭頸部悪性腫瘍中、鼻腔原発は2.3%にすぎない。鼻腔悪性腫瘍の統計については、現在までに数多くの報告があり、その内訳も様々である。表1にその一部を挙げた^{4)~13)}。今回鑑別上問題となった低分化型扁平上皮癌の形での報告は少ないので、扁平上皮癌一般と悪性リンパ腫を比較検討したが、施設によりどちらが多いともいえない状況である。

耳鼻咽喉科領域の節外性非ホジキンリンパ腫の臓器別発生頻度の現在までの報告の一部を表2に整理した^{2),14)~21)}。いずれの施設でも鼻腔・副鼻腔原発のものは、ワルダイエル輪に比べればかなり少ない。また、鼻腔原発の非ホジキンリンパ腫は、末梢T細胞性の報告が多いようである。Yamanaka ら²²⁾は7例中、本症例のようなB細胞性は1例のみで、6例はT細胞性

表2 節外性非ホジキンリンパ腫の臓器別発生頻度(頭頸部)の報告例の集計
(文献2), 14)~21)より引用)

いずれの施設でも鼻・副鼻腔原発のものはワルダイエル輪原発のものよりかなり少ない。

報告年 (調査年)	報告者 (所 属)	鼻 腔	副鼻腔	ワ 輪	顎・口腔	甲状腺	他	計
1972 (1950-1964)	Freeman (National Cancer Institute)	33		199	/	36		268
1972 (1957.4-1972.3)	浅 野 (京府医大耳鼻科)	4 (2)	8	/	/	/		14
1978 (1965-1977)	涌 谷 (鳥取大耳鼻科)	5	5	26	/	/		36
1980 (1970-1979)	浜 口 (三重大耳鼻科)	2	5	39		9		55
1983 (1955-1980)	毛 利 (東大病理)	48		168	/	16		232
1983 (1955-1979)	堀 内 (東医歯大放射線科)	19	/	47	44	*3	30	143
1985 (1947-1983)	Robbins (テキサス大, アメリカ)	5	33	/	/	/		38
1986 (1969-1984)	野 口 (国立がんセンター)	18	/	66	3	/		87
1987 (1965-1985)	須 知 (愛知がんセンター)	21		119	2	14		156

() 内は原発部位が鼻腔・副鼻腔のいずれか確定不能のものを指す

* 耳下腺を含む

であると述べている。その意味では本症例は稀な例であるといえる。須知ら²¹⁾は、耳鼻咽喉科領域における悪性リンパ腫の多くは非ホジキンリンパ腫であり、その大部分が今回の症例のようなびまん性の type であったと報告している。非ホジキンリンパ腫においては、I, II 期のような限局性の場合の治療は、その放射線高感受性のため、3000-5000 rad の照射で腫瘍が消失することが多く、従来放射線療法が中心であった。近年、全身波及の予防のために化学療法が併用されるようになってきた。I 期のような限局性の場合でも症例によっては全身波及が早く、放射線で局所は根治しても非照射部位に再発を認めることがあるためである。現在行われている化学療法は、CHOP, VEPA, VEMP などに代表される多剤併用療法であるが、特に VEMP 療法は、鼻腔・副鼻腔などの限局例に対しても単独で放射線療法に近い有効性が認められており、寛解期間も長い。しかし副作用も強く、VEMP より穏やかな治療法として mild VEP もある。本症例では、82才という高齢と、stage が IEA と早期であることを考え、結局化学療法は行わなかった。しかし、退院後約1年を経た現在再発なく、放射線治療後の口渴などの弊害は多少あるが、日常生活には支障を来していない。また従来、悪性リンパ腫は系統的疾患であるという考え方から、手術療法は禁忌とされてきた。しかし、局所に限局した症例については手術・放射線併用療法が有効であったという報告も少なからずある^{15), 23), 24)}。

今回鑑別の対象となった低分化型扁平上皮癌も、悪性リンパ腫には劣るものの、やはり高放射線感受性であり、限局性の症例では、放射線治療単独で消失することもある。悪性リンパ腫との治療の違いは化学療法にある。第一に薬剤の違いであり、低分化型扁平上皮癌ではテガフルなどを用いる。第二に、悪性リンパ腫におけるほど化学療法は有効ではない。そのため、一般には放射線治療と手術が併用される。化学療法剤の局所動注（本症例のような下鼻甲介よ

り発生したと思われるものでは顎動脈ないし外頸動脈への動注）が併用されることも多い。つまり悪性リンパ腫とは異なり、あくまで局所制御に主眼が置かれているのである。

悪性リンパ腫と低分化型扁平上皮癌はともに放射線感受性が高いが、このように基本的な治療方針は異なっている。本症例のように通常の HE 染色切片で鑑別の容易でない症例には積極的に免疫組織化学的方法を用い、いずれであるかを確認することがより適切な治療と予後の向上のために不可欠であると考えられる。

鼻腔内腫瘍の特徴は比較的早期にみつかる場合が多いことである。片側性、進行性の鼻閉、鼻出血、血性鼻漏などの自覚症状が早期に現れ、その診断も鼻鏡所見のみで容易なことが多い。本症例のようなび慢性大細胞型の悪性リンパ腫は悪性リンパ腫の中では比較的予後が悪いとされている²⁵⁾。しかし、鼻腔では早期にみつかることが多いので、大細胞型でも他の型と大きな予後の差はないと思われる。本症例も I 期であることから、良好な予後が期待される¹⁸⁾。

ま と め

82才男性の左鼻腔内に発生し、組織学的に低分化型扁平上皮癌との鑑別が困難であった悪性リンパ腫を、免疫組織化学的方法により確診し、良好な治療効果を得たので、文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第2回日本耳鼻咽喉科学会福井県地方部会において口述した。

参考文献

- 1) HSu S-M, Reine L and Fanger H: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques; a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 29: 577~580, 1981.
- 2) 野口雅之, 渡辺 昌: Waldeyer 輪および鼻腔・咽頭のリンパ腫。病理と臨床 4: 486~490, 1986.
- 3) 下山正徳, 湊 啓輔, 飛内賢正, 他: リンパ系腫

- 瘍細胞の膜表面形質. 内科 MOOK 17. 悪性リンパ腫 (阿部正和, 尾前照雄, 河合忠一編). 45～55頁, 金原出版, 東京, 1982.
- 4) 森田 守: 鼻, 副鼻腔腫瘍. 臨床耳鼻咽喉科学 3 (沢木修二, 設楽哲也, 野村恭也編), 225～299頁, 中外医学社, 東京, 1980.
- 5) Harrison D F N: Tumours of the nose and paranasal sinuses. Scott-Brown's Diseases of the ear, nose and throat (ed by John Ballantyne and John Groves). pp 299～330, Butterworths, London, 1971.
- 6) Friedmann I: Tumours of the nose and sinuses-material and classification. Pathology of Granulomas and Neoplasms of the Nose and Paranasal Sinuses. pp 100～102, Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne and New York, 1982.
- 7) 小林秀夫, 永瀬邦彦: 鼻腔, 副鼻腔腫瘍の統計的観察. 耳展 3: 470～477, 1960.
- 8) 隈上秀伯: 鼻腔腫瘍の臨床的観察. 耳喉 40: 381～388, 1968.
- 9) 浜口富美, 三吉康朗, 坂倉康夫, 他: 鼻副鼻腔悪性腫瘍の臨床的観察. 耳鼻臨床 74: 959～971, 1981.
- 10) 久保隆一, 松村益美, 大野政一: 固有鼻腔より発生した悪性腫瘍 14例について. 耳鼻 16: 151～155, 1970.
- 11) 酒井俊一, 尾崎正義, 池田 寛, 他: 鼻・副鼻腔悪性腫瘍 908 例の観察. 耳鼻 21: 859～884, 1975.
- 12) 酒井俊一: 鼻・副鼻腔の腫瘍. 臨床耳鼻咽喉科頭頸部外科全書 (日野原正, 樽 学, 水越 治他編). 21～81頁, 金原出版, 東京, 1985.
- 13) 渡 昭仁, 高橋光明, 川堀眞一, 他: 鼻腔腫瘍34例の検討. 耳鼻臨床 補15: 115～122, 1987.
- 14) Freeman C, Berg J W, Culter S J: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 29: 252～260, 1972.
- 15) 浅野 登, 斎藤 等, 松岡秀樹: 鼻副鼻腔悪性リンパ腫の教室集計より見た治療指針. 耳鼻臨床 65: 1243～1255, 1972.
- 16) 涌谷忠雄, 小林仁和, 清水友収, 他: 細網肉腫の治療成績—とくにその治療方針について—. 耳喉 50: 29～33, 1978.
- 17) 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.
- 18) 堀内淳一: リンパ節外性リンパ腫. 内科シリーズ 39. 悪性リンパ腫のすべて (坂野輝夫編). 204～214頁, 南江堂, 東京, 1983.
- 19) 毛利 昇, 島峰徹朗: 節外性 non-Hodgkin リンパ腫. 日本臨床 41: 2569～2577, 1983.
- 20) Robbins K T, Fuller L M, Vlasak M, et al: Primary Lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. Cancer 56: 814～819, 1985.
- 21) 須知泰山, 本告 匡, 長谷川かをり, 他: 節外性リンパ腫の病理学的特徴. 病理と臨床 4: 475～479, 1986.
- 22) Yamanaka N, Harabuchi V, Sambe S, et al: Non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring and nasal cavity. Clinical and immunologic aspects. Cancer 56: 768～776, 1985.
- 23) 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.
- 24) 入江英雄, 村上晃一, 他: 悪性リンパ腫の放射線治療成績. 日本医放会誌 28: 1232～1233, 1968.
- 25) 尾山 淳, 太田和雄: 予後を左右する因子. 内科 Mook 17. 悪性リンパ腫 (阿部正和, 尾前照雄, 河合忠一編). 207～214頁, 金原出版, 東京, 1982.

(別刷請求先: 松本順雄
〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月23)
福井医科大学耳鼻咽喉科学教室