鼻腔髄外形質細胞腫の一例と実験的分析

藤枝 重治・斎藤 等・前川 謙一・杉本 千鶴

A Case of Extramedullary Plasmacytoma in the Nasal Cavity and Its Experimental Analyses

Shigeharu Fujieda, Hitoshi Saito, Ken-ichi Maekawa and Chizuru Sugimoto
(Fukui Medical School)

We report a case of extramedullary plasmacytoma in the nasal cavity. Production and secretion of immunoglobulins were not detected in the tumor by immunohistochemistry and electrophoresis. However, it was surprising that this tumor had higher cytotoxic activity against K-562 tumor cells than peripheral blood lymphocytes. The surface marker of these plasma cells was determined to be CD3⁻, CD4⁻, CD8⁻, CD56⁻ and CD54⁺ by FACStar. This result indicated that these plasma cells were more undifferentiated than normal plasma cells in mucosa-associated lymphoid tissues (MALT). The existence of undifferentiated plasma cells in the nasal cavity suggested that plasma cells in MALT have an autocrine and auto-generated system.

Key words: extramedullary plasmacytoma, nasal cavity, natural killer activity, mucosa-associated lymphoid tissues

はじめに

形質細胞腫は、骨髓に多発性に発生する多発性骨髄腫がよく知られているが、形質細胞腫の10%以下に孤立性の形質細胞腫が存在する。それらは髄外形質細胞腫 (extramedullary plasmacytoma) と孤立性骨形質細胞腫 (solitary plasmacytoma of bone) に分類され、髄外形質細胞腫は頭頸部領域に多いとされている¹⁾²⁾。しかしながら頭頸部腫瘍においては、髄外形質細胞腫は稀な疾患である。今回、鼻腔を原発とする髄外形質細胞腫を経験したので、免疫グロブリンの産生や細胞性免疫学的検討を加え報告するとともに、鼻腔局所免疫における形質細胞の進化について言及する。

症 例

50歳、女性、喫茶店経営。

初診：1992年2月17日。

主訴：左鼻閉および左鼻出血。

既往歴・家族歴：特になし。

現病歴：1992年1月中旬頃より左鼻閉が出現、頻回の鼻出血を伴うようになった。そのため近医を受診、左鼻腔内の易出血性ポリープを指摘され、手術目的に当科紹介となった。

〈鼻内所見〉

鼻腔内は易出血性の腫瘍が存在し、下鼻甲介との境界が不明瞭であった。中鼻道には易出血性の腫瘍とは異なった通常のポリープが存在した (図1)。

〈X線像〉

左上顎洞は軽度の粘膜肥厚を認め、左篩骨洞にはびまん性の陰影を認めた。右上顎洞篩骨洞は正常であった(図2)。

〈手術所見〉

術前の診断では、慢性副鼻腔炎に伴う易出血性のポリープであろうと考え、1992年4月2日局所麻酔下に左上顎洞篩骨洞根本術を施行した。

図1 初診時鼻腔内所見

図2 単純X線像

左上顎洞は粘膜肥厚のみで慢性副鼻腔炎の像であった。一方左鼻腔の易出血部を術中迅速病理に提出したところ形質細胞腫の診断を受けたため術式を和辻-Denkelt 法に変更し、下鼻甲介、鼻腔側壁を一塊にして切除し篩骨洞を大きく開放した。篩骨洞内は慢性副鼻腔炎であり、腫瘍などは存在しなかった。摘出標本を図3に示す。下方に下鼻甲介後端がありそれに引き続いて上方に腫瘍が存在する。

〈病理組織学的検査〉

胞体が大きく、細胞質が豊富で核の大小不同があり、核が一側に偏位していた。また2核細胞や車輪状の核、それに核周明庭とよばれる明るい部分が認められる、典型的な形質細胞腫であった(図4)。

〈治療経過〉

術後、形質細胞腫の診断が確定したため鼻腔

図3 手術時摘出標本

図4 摘出腫瘍の組織像 (H-E 染色×400)

の原発巣に 52Gy の放射線治療を行なった。Ga シンチでは左側頭部に集積を認めたため生検を行なった。しかし核の変性と破壊を認めたのみで明らかな形質細胞腫は認めなかったが 46Gy の放射線治療を併用した。

現在外来にて経過観察中であるが局所再発並びに遠隔転移は認めていない。

〈生化学, 血清免疫学的所見〉

血清中の生化学, 免疫学的検査では電気泳動にて M-peak 出現はなく, 血清中免疫グロブリンの異常や骨髄所見の異常も認めなかった。尿中の Bence-Jones (B-J) 蛋白も出現しておらず, 腎機能なども全く正常であった (表 1)。

〈腫瘍細胞産生免疫グロブリン〉

腫瘍組織を機械的かつ酵素処理にて単細胞にし³⁾⁴⁾ 腫瘍細胞の塗抹標本を作り, 腫瘍の産生する免疫グロブリンの同定を試みた。塗抹標本を固定後 PAP 法にて抗ヒト- α , γ , μ , κ , λ 鎖抗体を用いて行なったが, 何も染色されなかった。そこで腫瘍細胞を 10% 胎児牛血清加 RPMI-1640 にて培養後 24 時間, さらに 10 日目の腫瘍細胞と培養上清を採取し, 腫瘍細胞は前述の PAP 法にて染色を, 培養上清は免疫電気泳動にかけた。しかしながら腫瘍細胞は染色されず, 免疫電気泳動においても図 5a に示すように沈降線は存在しなかった。そこでこの培養上清を 10 倍から 50 倍濃縮して電気泳動をかけたが, 図 5b

に示すように α_2 ぐらいのところに沈降線が認められたが, γ -グロブリンの沈降線は認められなかった。 α_2 の沈降線はおそらく胎児牛血清のものであると思われる。以上より免疫グロブリン非産生性, 非分泌型の腫瘍であると判定した。

〈腫瘍細胞の殺細胞活性と細胞表面マーカーの分析〉

そこで腫瘍細胞の特性を検討する目的で, 単離細胞にした形質細胞の K-562 に対する細胞障害活性を測定した。同時に末梢リンパ球の活性も測定した。方法は標識した K-562 と, 形質細胞もしくは末梢リンパ球を各々の effector to target ratio (E/T) にて通常の 4 時間 ⁵¹Cr 放出試験で行なった⁵⁾。結果を図 6 に示すが, 驚くべきことに K-562 に対する細胞障害活性は, 形質細胞自身の方が末梢リンパ球よりも高かった。つまり形質細胞自身が高い NK 活性を持っていたということであった。そこで FACStar にて CD3 (Leu 4), CD4 (Leu 3), CD8 (T8), CD56 (NKH-1), CD54 (Leu 54), HLA-DR を直接法にて形質細胞と末梢リンパ球ともに調べ, 違いを検討した (表 2)。その結果腫瘍細胞は明らかに末梢リンパ球と異っており, CD3, CD4, CD8, CD56 陽性の細胞が著しく低いことより, リンパ球の浸潤は否定できると思われた。通常 NK 細胞と呼ばれる集団は CD3⁺, CD16⁺, CD56⁺ もしくは CD3⁺, CD16⁺, CD56⁺ といわれているため⁶⁾, この形質細胞は NK 細胞とは異なりながらも, NK 活性を持つ細胞集団とい

表 1 検査成績

TP 8.1 g/dl γ -globulin 16.5% A/G 1.18
CH50 36.9
IgG 1535 mg/dl IgA 115 mg/dl IgM 122 mg/dl
直接 coombs test (−) 間接 coombs test (−)
尿中 B-J 蛋白 (−) 尿中 albumin 6.2
腎機能: 正常
ALP 144 mg/dl Ca 4.5 mEq/l
末梢血: anemia (−) rouleaux formation (−)
骨髄生検: atypical plasma cell (−) plasma cell: 1.2%
血清蛋白免疫電気泳動 M-peak (−)

表 2 細胞表面マーカー

	腫瘍細胞	末梢リンパ球
CD3 (Leu 4)	3.0%*	65.6%
CD4 (Leu 3)	0.6%	34.2%
CD8 (T-8)	2.1%	22.8%
CD56 (NKH-1)	2.0%	22.2%
HLA-DR	8.8%	8.4%
CD54 (Leu 54)	75.0%	16.6%

*全細胞中の陽性率

図5 腫瘍細胞培養上清の電気泳動パターン

図6 K-562 に対する細胞障害試験
(4 hr- ^{51}Cr 放出試験)

える。腫瘍細胞の陽性コントロールとして CD 54 (ICAM-1) を調べたところ大多数の細胞が染色された。次に NK 活性を持っていたため、インターリュウキン-2 存在下に腫瘍細胞の培養を行なった。しかし末梢血のように増殖などは認められず、インターリュウキン-6 存在下やマイトマイシン処理線維芽細胞を feeder cell として細胞株樹立も試みたが⁷⁾ 成功しなかった。

考 察

髄外性形質細胞腫の症例は本邦でもかなり報告されている^{8)~12)}。髄外性形質細胞腫の予後は、中間生存率が63カ月から124カ月程度と他の孤立性骨形質細胞腫や多発性骨髄腫に比べ一般に良いとされている²⁾¹³⁾¹⁴⁾。治療として放射線治療を第一選択とする論文も幾つかあるが^{13)~17)}、手術療法と術後照射の併用の方が成績が良いと報告されている論文もある¹⁸⁾¹⁹⁾。放射線に対する反応も良好ではほぼ90%が反応するようである²⁾¹³⁾¹⁴⁾。以上より口腔や本症例のような鼻副鼻腔原発の場合には、やはり手術が第一選択であり、その後、術後照射を行なうのが良いとわれわれは考えている。

形質細胞腫の特徴としてM蛋白の産生が認められているが、孤立性骨形質細胞腫では血清中

のM蛋白出現がない方が予後が良く、一種の予後因子になりうると報告されている²⁰⁾。本邦でも様々な型の免疫グロブリンの産生が報告されているが^{8)~12)}、本症例では産生を認めなかった。Meis らによると13例中11例免疫グロブリンの産生を認めており¹⁸⁾、かなりの髄外形質細胞腫は何らかの免疫グロブリンを産生していると思われる。しかし血清中のM蛋白の出現はあまり認めず、ほとんど非分泌型であろうと述べている。このことが、髄外形質細胞腫の予後が比較的良好なことと関連するのかもしれない。

さらに彼らは、孤立性骨形質細胞腫に比べ髄外形質細胞腫では IgA 型が多いため、腫瘍が上気道の mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) の正常形質細胞から発生したものであろうと推測している。同様のことは本邦でも言われているが²¹⁾、われわれは本症例の腫瘍細胞が NK 活性を持っていたことを考えると、正常形質細胞よりもっと未分化なものより発生したと考えざるを得ない。NK 活性を持つ細胞は進化論上、キラーT細胞の分化段階よりも前に位置すると言われていることより⁶⁾、以下の二つの仮説が考えられる。一つは、T-B細胞分化以前のものが骨髄より出て、鼻腔内で異様に進化、増殖してこのような形質細胞腫になったという可能性、もう一つは MALT 内の正常形質細胞が脱分化し一旦未分化な細胞に戻って、異常増殖した可能性である。骨髄所見にて異常な形質細胞は認められなかったことは、両者の可能性を支持している。このことは、正常鼻腔内での MALT の形質細胞は、未分化な細胞が骨髄より循環してきて、MALT 内で分化していく可能性か、もしくは MALT 内で正常形質細胞が脱分化し未分化な細胞に戻った後、再度増殖、分化を行なうという可能性が考えられる。すなわち MALT 内の形質細胞は、常に骨髄より分化した形質細胞が供給されるのではなく、MALT 内で脱分化、再増殖、分化を含めて自己増殖できうる可能性が高いと思われる。

髄外形質細胞腫の多発性骨髄腫への移行は、

頭頸部の場合8%から35%で移行したとの報告から^{13)~19)}決して低くない。また局所再発はもちろんのこと所属リンパ節での転移も認められ、それも5年から10年、時には10年以上過ぎてから起こることも多いようであり²⁾、長時間の経過観察が必要であろうと思われる。

ま と め

鼻腔原発の髄外形質細胞腫の一症例を経験した。免疫グロブリン非産生型、非分泌型であったが、腫瘍自身がNK活性を持っていた。このことはMALTの形質細胞の分化を知るうえで重要であろうと思われた。

本論文の一部は第261回日耳鼻北陸地方部会連合会にて発表した。

文 献

- 1) Castro EB, Lewis JS and Strong EW : Plasmacytoma of paranasal sinuses and nasal cavity. Arch Otolaryngol **93** : 326~329, 1973.
- 2) Knowling MA, Harwood AR and Bergsagel DE : Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. J Clin Oncol **1** : 255~262, 1983.
- 3) Fukui Y, Iseki R and Ohashi M : Lymphokine activated killer activity against autologous malignant tumor of skin. J Invest Dermatol **91** : 319~322, 1988.
- 4) Tanigawa N, Kern DH, Hisaka Y, et al : Rapid assay for evaluating the chemosensitivity of human tumors in soft agar culture. Cancer Res **42** : 2159~2164, 1982.
- 5) Fujieda S, Saito H and Hoshino T : Responses of killer cells in head and neck cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol **247** : 176~181, 1990.
- 6) 八木田正人 : NK 細胞 —研究の進歩と最近の動向—。腫瘍免疫 —研究の新展開 (内田温土編)。179~188頁, 中外医学社, 東京, 1992。
- 7) 清水史郎, 紺田 進 : 多発性骨髄腫と細胞増殖因子。Medical Immunol **23** : 53~61, 1992。
- 8) 石部 司, 須藤直広, 丹家聖仁, 他 : IgA, IgM 産生鼻部形質細胞腫の一症例。耳鼻臨床 **74** : 2651~2660, 1981。
- 9) 武田哲男, 清水元博, 田中康夫, 他 : κ 型 light chain 産生上顎洞髄外形質細胞腫の一例。耳喉 **55** : 515~520, 1983。
- 10) 中村光士郎, 玉貫真比古, 丘村 熙 : 鼻腔原発の IgA 産生型髄外形質細胞腫の一例。耳喉 **56** : 209~213, 1984。
- 11) 佐藤幸弘, 折田洋造, 山本英一, 他 : IgG- λ 型産生上顎洞髄外形質細胞腫の一例。耳喉 **57** : 525~529, 1985。
- 12) 白沢昭弘, 杉田尚史, 上出洋介, 他 : 右上顎洞眼窩壁より発生したと思われる IgA- λ 型髄外形質細胞腫の一例。耳展 **33** : 243~248, 1990。
- 13) Corwin J and Lindberg RD : Solitary plasmacytoma of bone VS extramedullary plasmacytoma and their relationship to multiple myeloma. Cancer **43** : 1007~1013, 1979。
- 14) Holland J, Trenker DA, Wasserman TH, et al : Plasmacytoma. Cancer **69** : 1513~1517, 1992。
- 15) Woodruff RK, Whittle JM and Malpas JS : Solitary plasmacytoma. Cancer **43** : 2340~2343, 1979。
- 16) Tong D, Griffin TW, Laramore GE, et al : Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues. Radiology **135** : 195~198, 1980。
- 17) Mendenhall CM, Thar TL and Million RR : Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys **6** : 1497~1501, 1980。
- 18) Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, et al : Solitary plasmacytomas of bone and extramedullary plasmacytomas. Cancer **59** : 1475~1485, 1987。
- 19) Petrovich Z, Fishkin B, Hittle RE, et al : Extramedullary plasmacytoma of the upper respiratory passages. Int J Radiat Oncol Biol Phys **2** : 723~730, 1977。
- 20) Delauche-cavallier MC, Laredo JD, Wybier M, et al : Solitary plasmacytoma of the spine. Cancer **61** : 1707~1714, 1988。
- 21) 柳田則之, 稲福 繁, 西村瑞章, 他 : IgA 産生鼻咽腔形質細胞腫。耳喉 **47** : 83~91, 1975。

(別刷請求先: 藤枝重治
〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月23-3
福井医科大学耳鼻咽喉科学教室)