鼻副鼻腔悪性リンパ腫の臨床的検討

黒田 正人・犬塚 一男・稲福 繁
石神 寛通・瀧本 勲

Clinical Study of Malignant Lymphoma of the Nose and Paranasal Sinuses

Masato Kuroda, Ichio Inuzuka, Shigeru Inafuku,
Hiromichi Ishigami and Isao Takimoto
(Aichi Medical University)

We encountered 15 cases of malignant lymphoma of the nose and paranasal sinuses during the past 15 years.

Malignant lymphoma of the nose and paranasal sinuses most frequently occurs in patients between 40 and 70 years of age. However, this disease has also been noted in younger patients.

As there are no specific clinical symptoms, it is generally difficult to diagnose this type of malignant lymphoma during the early stage.

Histological diagnosis of malignant lymphoma is frequently impossible even after several biopsies of the tissue. The timing for early treatment is therefore very important.

In starting treatment after a definite diagnosis has been made, it is necessary to determine the precise stage of the disease as well as the sites of all lesions to predict progression of the tumor.

Against localized malignant lymphoma of the nose and paranasal sinuses, radiotherapy in combination with chemotherapy is necessary and surgery is sometimes required.

In conducting chemotherapy, it is necessary to consider the side effects of drugs.

Key words: nose and paranasal sinuses, malignant lymphoma, diagnosis

はじめに

悪性リンパ腫はリンパ網内系に発生する悪性腫瘍の総称であり、近年この疾患群の新たな分類も報告され、更に治療においても、放射線療法、化学療法剤も急速に進歩し、寛解率・生存率の著しい改善が認められている。なかでも、化学療法の進歩は目覚ましいものがあり、CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, on-

covin, prednisone) 療法を始めとする多剤併用療法が考案され、優れた成績が得られている。耳鼻咽喉科領域での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頸部リンパ節やワルダイエルリングであり、典型的リンパ組織を欠く鼻副鼻腔領域に好発する悪性リンパ腫は頻度が低い。また、病変の進展も限局的傾向を示すことが多いと考えられている。しかし、鼻副

鼻腔原発の悪性リンパ腫は臨床上癌腫との鑑別診断, および病理組織診断に困難を伴うことが多く, 治療開始が遅れたり或いは悪性リンパ腫としての適切な治療を行えぬ症例もまれでない。

一般に, 正確な病期の把握と病理組織的所見の確診によって, 悪性リンパ腫の治療方針は決定され, それより予後がある程度推測される。

我々の教室で15年間に経験した鼻副鼻腔領域にみられた悪性リンパ腫15症例について, 性別, 発症年齢, 初発部位, 初発症状, 診断時病期, 組織型およびT・B分類, 更に治療成績を報告する。

対象と方法

1) 当大学の耳鼻咽喉科学教室および第一, 第二内科学教室において, 昭和53年から平成4年までの15年間に経験した鼻副鼻腔領域にみら

れた悪性リンパ腫15症例を対象とした(表1)。

2) 悪性リンパ腫の組織型はLSG分類(表2A)に, 病期の決定はAnn Arborの分類(表3)に従った。また, 検査としては腫瘍シンチグラム, 肝脾シンチグラム, リンパ管造影, CTスキャン, 腹部エコーなどを施行した。

結 果

1) 性別および年齢

図1のごとく, 性別は男性9例(60%), 女性6例(40%)で男性に多い傾向を示した。年齢分布は3歳~80歳にわたり, 10歳以下1例(6.7%), 20歳代1例(6.7%), 30歳代2例(13.3%), 40歳代3例(20%), 50歳代2例(13.3%), 70歳代5例(33.3%), 80歳以上1例(6.7%)と70歳代に多く平均53.5歳であった。

2) 初発症状

初発症状は, 鼻閉, 鼻出血, 悪臭鼻漏が多く,

表1 鼻副鼻腔悪性リンパ腫15症例

症例	年齢	性別	組織型	TB細胞分類	病期	初発部位	治 療	経過	転帰
1	38	男	diffuse medium	不明	I E	右鼻腔	R(4140R), Caldwell Luc C(CQ, CPM, PDN)	1年	死亡
2	48	男	diffuse medium	判定不能	I E	両鼻腔	R(5040R) C(COP, BEMP)	2ヵ月	死亡
3	57	男	diffuse large	不明	IV	右鼻腔~上顎洞	R(3960R), Caldwell Luc C(COPP)	2年1ヵ月	死亡
4	74	男	diffuse small	不明	IV	右鼻腔	R(1980R) C(CHOP)	2ヵ月	死亡
5	46	女	diffuse large	B cell	I E	左鼻腔	R(50Gy)(40Gy), Denker C(CHOP, CVP)	7年6ヵ月	生存
6	80	男	diffuse medium	B cell	I E	右鼻腔	C(CHOP)	4年6ヵ月	生存
7	3	男	Burkitt	不明	II E	右鼻腔~上顎洞	上顎洞試験開放 C(VCR, CPM, ADR, MTX, AraC, 6MP, PDN)	6年5ヵ月	生存
8	72	女	diffuse medium	不明	I E	左鼻腔	R(50Gy), Caldwell Luc C(CHOP)	10ヵ月	死亡
9	25	女	diffuse mixed	T cell	I E	右鼻腔	R(48Gy), Denker C(CHOP)	5年3ヵ月	死亡
10	52	男	分類不能	不明	I E	右鼻腔	R(5040R上顎, 5000R顎下部) C(COP), Caldwell Luc	1年2ヵ月	死亡
11	71	女	diffuse mixed	不明	I E	左鼻腔	R(50Gy), Caldwell Luc C(CHOP)	1年4ヵ月	生存
12	74	女	diffuse medium	不明	I E	左篩骨洞	R(60Gy) C(CHOP)	3年2ヵ月	生存
13	74	男	diffuse medium	不明	III E	右鼻腔~前頭洞	R(50Gy) C(CHOP)	4年2ヵ月	生存
14	49	男	diffuse large	不明	I E	右鼻腔	R(50Gy), Caldwell Luc C(COPP)	3年1ヵ月	生存
15	39	女	diffuse medium	T cell	I E	右鼻腔~上顎洞	R(50Gy) C(COPP)	10ヵ月	死亡

R: irradiation, C: chemotherapy, CQ: carbazil quinone, CPM: cyclophosphamide, PDN: prednisone

COP: cyclophosphamide, oncovin, prednisone, BEMP: bleomycin, endoxan, 6-mercaptopurine, prednisone

COPP: cyclophosphamide, oncovin, procarbazine, prednisone, CHOP: cyclophosphamide, adriamycin, oncovin, prednisone, CVP: cyclophosphamide, vincristine, prednisone, VCR: vincristine, ADR: adriamycin, MTX: methotrexate, AraC: cytosine arabinoside, 6MP: 6-mercaptopurine

図1 性別および年齢

表3 LSG分類とTB分類

diffuse(LSG)	症例数
small type	1例 (6.7%)
medium type	7例 (46.7%)
mixed type	2例 (13.3%)
large type	3例 (20.0%)
Burkitt type	1例 (6.7%)
分類不能	1例 (6.7%)

T B 分類	症例数
T cell	2例 (13.3%)
B cell	2例 (13.3%)
判定不能	1例 (6.7%)
不明	10例 (66.7%)

表2 A Ann Arbor 病期分類

I 期	I : 1つのリンパ節領域 I _E : 1つのリンパ節外臓器または部位
II 期	II : 横隔膜の上下いずれか一方における2つ以上のリンパ節領域 II _E : 1つの限局性リンパ節外臓器または部位と横隔膜の上下いずれか1つにおける1つ以上のリンパ節領域
III 期	III : 横隔膜の上下両側のリンパ節領域 III _E : 1つの限局性リンパ節外臓器または部位と横隔膜の上下両側のリンパ節外臓器 III _S : 脾と横隔膜の上下両側のリンパ節領域 III _{ES} : 1つの限局性リンパ節外臓器または部位と脾と横隔膜の上下両側のリンパ節領域
IV 期	関連リンパ節領域侵襲の有無にかかわらず、1つ以上のリンパ節外臓器または部位のびまん性侵襲

表2 B 診断時病期

病 期	症例数
I _E	11例 (73.3%)
II _E	1例 (6.7%)
III _E	1例 (6.7%)
IV	2例 (13.3%)

その他視力障害, 眼球突出, 眼瞼腫脹, 耳閉感などがみられた。しかし, 局所症状の特異性には乏しかった。

3) 全身症状

悪性リンパ腫にしばしば認められる体重減少, 発熱, 易疲労性などの全身症状は, 病期がⅠ～Ⅲ期の症例には認められなく, Ⅳ期の一部の症例のみに認められた。

4) 診断時病期

診断時病期は表2Bのごとく, Ⅰ_E期11例(73.3%), Ⅱ_E期1例(6.7%), Ⅲ_E期1例(6.7%), Ⅳ期2例(13.3%)でⅠ_E期が大部分であった。すなわち鼻副鼻腔領域の悪性リンパ腫は限局的傾向を示すと考えられる。

5) 組織診断

初診から組織診断のつくまでを検討してみると, 初回の組織診で診断のついた例は9例, 3例は2回目, 2例は3回目で, 他1例は6回目の組織診だった。平均すると 15.5 ± 10.3 (平均値 $\pm$ 標準偏差)日かかった。腫瘍を形成する型は比較的容易であるが, 壊死を伴ってくる型はなかなかむずかしかった。

また, 組織型は表3のごとく, いずれも diffuse type で small cell 1例(6.7%), medium cell 7例(46.7%), mixed cell 2例(13.3%), large cell 3例(20.0%), Burkitt type 1例(6.7%), 分類不能1例(6.7%)で medium cell type が多かった。T・B細胞分類は, T細胞型2例(13.3%), B細胞型2例(13.3%)判定不能1例(6.7%), 不明10例(66.7%)であった。

6) 治療成績

治療は内科および小児科と協同で行った。治療法としては表4に示すごとく, 試験開洞も含

めた手術療法, 化学療法, 放射線療法の3者併用療法をとった例が8例(Caldwell Luc 6例, Denker 2例), 手術療法と化学療法をとった例が1例(上顎洞試験開放), 放射線療法と化学療法をとった例が5例, 化学療法単独が1例であった。手術療法を先行した6例の内訳は, 確定診断を得る目的のものが3例, 根治的手術目的のものが3例であった。他3例は化学療法, 放射線療法後根治的手術の目的で施行した。放射線療法を先行, 続いて化学療法を施行したものの5例, 化学療法を先行させた例は4例であった。

生存率をみると全体で5年生存率20%で予後は極めて悪い結果であった。

病期別に3年生存率, 5年生存率をみると表5のごとくⅠ_E期45.5%, 18.2%, Ⅱ_E期100%, 100%, Ⅲ_E期100%, 0%, Ⅳ期0%, 0%であった。これは症例数が少ないので確定は出来ないが, Ⅰ_E期であっても必ずしも予後は良くないことを示していると思われる。また逆に, 鼻副鼻腔領域の悪性リンパ腫に対しては Ann Arbor の病期分類が必ずしも予後と一致しないともいえる。

治療法別に3年生存率, 5年生存率をみると手術療法, 放射線療法, 化学療法の3者併用療法では37.5%, 12.5%, 手術療法と化学療法の併用療法では100%, 100%, 放射線療法と化学療法の併用療法では40%, 0%, 化学療法単独では100%, 0%であるが, 症例数が少ないので一定の傾向は認められなかった。

死因別に検討してみると, 肺炎を併発したものの3例, 中枢神経系に浸潤したものの3例, 全身に播種したものの2例である。中枢神経系への浸

表4 治療法

手術療法+化学療法+放射線療法	8例 (Ⅰ _E 7, Ⅳ1)
手術療法+化学療法	1例 (Ⅱ _E 1)
放射線療法+化学療法	5例 (Ⅰ _E 3, Ⅲ _E 1, Ⅳ1)
化学療法	1例 (Ⅰ _E 1)

潤症例では、いずれも手足のしびれ感から始まっており、当初ビンクリスチンの副作用とも考えられたが、後日髄液検査で腫瘍細胞が出現し判明した。鼻副鼻腔領域の悪性リンパ腫はとかく同領域に限局するものと考えがちであるが、悪性リンパ腫の全身播種傾向の強いことを考えると、たえず臨床症状および所見のチェックが必要と思われた。

考 案

1. 発生頻度

耳鼻咽喉科領域における悪性リンパ腫の内鼻副鼻腔に発症する頻度に関しては、小田ら¹⁾および浅野ら²⁾の報告がある。小田ら¹⁾は耳鼻咽喉科領域の悪性リンパ腫37症例中、ワルダイエルリングが30症例で最も多く、頸部リンパ節2症例、鼻副鼻腔に2症例を認めている。そして頸部リンパ節に頻度が少なかったのは、我国においてはこの部位は外科を受診するためであろうと報告している。このようにワルダイエルリングからの発生が多くを占めているのに対して、鼻副鼻腔よりの発生率は低く、浅野ら²⁾は昭和32年から47年までの15年間で悪性リンパ腫の総数82症例中、鼻副鼻腔領域のものは15症例で約18%としている。松本ら³⁾は12.5%、Robertら⁴⁾は8%、McNelisら⁵⁾は4.6%とその頻度もさまざまである。当教室においては昭和53年

より平成4年までの15年間で、悪性リンパ腫を部位別にみると、ワルダイエルリング33症例、鼻副鼻腔15症例、口蓋5症例、中咽頭6症例、頸部リンパ節12症例、その他10症例、従って総数81症例中、鼻副鼻腔悪性リンパ腫は約18%となり諸家の報告に比し、やや高率に出現している。

2. 性別および年齢分布

鼻副鼻腔領域の悪性リンパ腫15例の性別発症頻度は男性60%、女性40%で男性が多かった。これは諸家の報告⁶⁾⁷⁾でも2~3:1で男性に多いのと一致している。また年齢分布は40歳代、50歳代、70歳代に多かった。これは諸家の報告^{8)~10)}でも好発年齢は50~60歳代であるとされており、この傾向は40~50歳より急に増加する厚生省人口動態統計との報告と一致している。このように高齢者に好発する点では、癌腫の年齢と重複するのでその鑑別を要する。しかし、悪性リンパ腫は20歳代が6.7%、30歳代が13.3%と若年層にも発症しており、この点では癌腫とやや異なる。

3. 臨床診断

鼻副鼻腔領域の悪性リンパ腫は限局型が多く、比較的長く局所にとどまり、特異的熱型、夜間盗汗、体重減少など全身症状が早期には出現しにくいこと、また鼻閉、頬部腫脹を初発症状と

表5 治療成績

病 期	I E	II E	III E	IV
3年生存率 (%)	45.5	100	100	0
5年生存率 (%)	18.2	100	0	0

治 療 法	手術、放射線 化 学	手 術 化 学	放射線 化 学	化 学
3年生存率 (%)	37.5	100	40	100
5年生存率 (%)	12.5	100	0	0

するものが多く⁴⁾, 局所症状の特異性に乏しいことから, 早期診断がむずかしい. 我々の症例でも, I_E期が15例中11例と大部分を占めていた. 局所症状は鼻閉, 鼻出血が多く, これらは日常診療においても, しばしば認められるため注意を要する. 全身症状では特異的熱型を示すものではなく, 夜間盗汗, 体重減少が病期がⅣ期の一部の症例に認められたのみであった. よって, 全身症状が存在する場合, 病変が全身に進行していると考えられる.

4. 病理組織学的診断

治療方針決定の為に, 悪性リンパ腫とその他の腫瘍との鑑別, 特に病理組織学的な診断が早急に必要であるが, 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. 我々の15例では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回目だった. Birt⁸⁾も鼻副鼻腔悪性リンパ腫例のうち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, 病理組織学的確定診断の難しさがうかがわれる. 浅野ら²⁾は15例の鼻副鼻腔悪性リンパ腫のうち11例は確定診断を得たが, 4例は疑いにとどまったとしており, 特に鼻腔例では, 鼻壊疽との鑑別が必要な為に更に病理診断上困難な条件が加わってくると述べている.

治療方針決定の為に, 病理組織学的な診断が早急に必要であるが, 以上述べた如く悪性リンパ腫の組織診断は再三の生検によっても確定診断が得られないことが少なくないので, 早期治療の時期を失わない事が重要である. 組織型はLSG分類の5種類が認められた. 比較的予後が良いmedium typeが多かった.

日本では九州地方にT細胞型が多く, 中部地方を境にして東北・北海道ではB細胞型が多いと言われているが, 我々の症例では末施行例が多いが, B細胞型, T細胞型共に同様な比率で認められた. この場合, T細胞型, B細胞型とも, ある特定のcell markerのみが, 特異的に増加するのではなく, リンパ球系としては同系

であるが, 他のcell markerも少なからず増加する. これは腫瘍が単一の細胞より発症していないと考えるか, 単なる非特異的反応と考えるか, 興味ある問題である.

5. 治療

一般に悪性リンパ腫は放射線療法にも化学療法にもよく反応を示し, 現在までに多くの方法が考えられてきた. 今後治療を始める際にはそれぞれの方法の特徴をいかした計画的な方針を立てることが重要である.

治療開始に当たり, 確定診断後の正確な病期把握と共に, 全ての病変の存在箇所を確認し, 腫瘍の進展傾向を知ることが必要である. 我々の症例でも全例に病期把握を行い治療したが, 予後不良の症例も多かった. これは悪性リンパ腫の治療のむずかしさをうかがわせる. 悪性リンパ腫の治療方針としては, I, II期に対しては放射線療法を, III, IV期に対しては化学療法を主とした方法が従来から採用されてきた. 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いた. しかし, Diamond¹¹⁾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. 入江ら¹²⁾はI期では手術施行後放射線治療群7症例で2年生存率100%, 手術非施行放射線治療群13症例で2年生存率63.6%と報告している. これらの報告をみても局所に限局している時には手術療法は禁忌とは言い難いことを示している. 我々の症例ではI期では手術施行群7症例で3年生存率42.9%, 手術非施行群4症例で3年生存率50%と治療成績はほぼ同様であった. 限局型が多い鼻副鼻腔原発例は適切な局所放射線療法により良好な成績を上げている¹³⁾¹⁴⁾場合が多い. しかしながら最近, 限局的傾向の症例に対する化学療法の必要性が重視されてきた. 浦谷ら¹³⁾によれば, 悪性リンパ腫の再発例では, 被照射野の局所再発は例外的で, 再発の多くはそれ以外の臓器からである点, また本腫瘍の蔓延形式自体が, 単中心性とは断言できない点より, II期に対する化学療

法併用の必要性を指摘している。Podoshinら¹⁵⁾も上顎洞のnon-Hodgkinリンパ腫で照射と多剤併用療法とにより寛解に成功し、その有効性を認めている。我々の症例でもI_E期で放射線療法施行し、これにより腫瘍は著明に縮小する場合が多いが、これらの症例にも全て化学療法を併用している。しかし、化学療法を行う場合は薬剤の副作用に最大の注意を払う必要がある。すなわち、使用する薬剤はいずれも生体に重大な障害を及ぼすからである。しかも、同じ薬剤にしても、各々の生体の感受性が異なり、しばしば致命的な結果となることがある。最も注意すべき副作用は白血球の減少であろう。鼻副鼻腔という特殊な部位から発生した悪性リンパ腫の限局例に対しても化学療法併用は必要と思われるが、副作用には注意を払うべきである。

まとめ

鼻副鼻腔原発の悪性リンパ腫15症例について検討した。

1. 鼻副鼻腔悪性リンパ腫の好発年齢は40～70歳代である。しかし、若年層にも発症している。

2. 臨床症状は特異性に乏しく、一般に悪性リンパ腫としての早期診断が困難なことが多い。

3. 悪性リンパ腫の組織診断は再三の生検によっても確定診断が得られないことが少なくないので、深部から大きく取るなど努力をして早期治療の時期を失わない事が重要である。

4. 治療開始に当たり、確定診断後の正確な病期把握と共に、全ての病変の存在箇所を確認し、腫瘍の進展傾向を知ることが必要である。

5. 鼻副鼻腔悪性リンパ腫の限局例に対して、放射線療法のみならず化学療法併用は必要であり、症例により手術療法も行うべきである。

6. 化学療法を行う場合には薬剤の副作用に注意を払う必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御助言をいただいた当大学第二内科学大圓修身講師に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) 小田雅義, 西村武重, 斉藤 等, 他: 耳鼻咽喉科領域における肉腫について. 耳鼻臨床 59: 638～947, 1966.
- 2) 浅野 登, 斉藤 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.
- 3) 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.
- 4) Robert A and Charles W: Malignant lymphoma of the paranasal sinuses. Arch Otolaryngol 101: 287～292, 1975.
- 5) McNelis FL and Pai VT: Malignant lymphoma of head and neck. Laryngoscope 79: 1076～1087, 1969.
- 6) 橋口哲美, 村上嘉彦, 中原千恵子, 他: 副鼻腔肉腫2症例とその文献的考察. 耳喉 12: 1017～1027, 1970.
- 7) 谷本一夫: わが国における悪性リンパ腫の疫学. 内科 41: 364～368, 1971.
- 8) Birt BD: Reticulum cell sarcoma of the nose and paranasal sinuses. J Laryng Otol 84: 615～625, 1970.
- 9) Gottlieb JA: Lymphsarcoma of the paranasal sinuses. Arch Otolaryng 93: 199～202, 1971.
- 10) 浜口幸吉, 坂倉康夫, 鵜飼幸太郎, 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.
- 11) Diamond HD: 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.
- 12) 入江英雄, 村上晃一, 前田辰夫, 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.
- 13) 浦谷忠雄, 小林仁和, 清水友収, 他: 細網肉腫の治療成績. 耳喉 50: 29～33, 1978.
- 14) Lehrer S and Roswit B: Primary malignant lymphoma of the paranasal sinuses. Ann Otol Rhinol Laryngol 87: 81～84, 1978.
- 15) Podoshin L, Talmon Y and Fradis M: Malignant lymphoma of the maxillary sinus. J Laryngol Otol 92: 613～618, 1978.

別刷請求先: 黒田正人
〒480-11 愛知県愛知郡長久手町
大字岩作字雁又21
愛知医科大学耳鼻咽喉科学教室