喉頭原発悪性リンパ腫の1症例

平尾 元康・原渕 保明・朝倉 光司
形浦 昭克・晴山 雅人*・森田 和夫*

Non-Hodgkin's Lymphoma of the Larynx ; A Case Report

Motoyasu Hirao, Yasuaki Harabuchi, Kohji Asakura,
Akikatsu Kataura, Masato Hareyama and Kazuo Morita
(Sapporo Medical University)

Laryngoscopic examination revealed a subglottic mass with a smooth surface in a 15-year-old boy with a sore throat and dyspnea. Radiological examination showed that the mass involved not only the post-subglottic region but also the cervical-trachea. From specimens obtained by laryngomicrosurgery, the mass was immunohistochemically diagnosed as a B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL), diffuse, large cell type (LSG classification). No other lesions were detected on systemic evaluation. After three units of MACOP-P chemotherapy and regional irradiation, the tumor disappeared. There has been no evidence of recurrence was seen for 40 months since the treatment. The clinical and pathological characteristics, and the treatment of NHL of the larynx are discussed.

Key words : larynx, non-Hodgkin's lymphoma, immunohistochemical staining

はじめに

喉頭の非上皮性腫瘍は極めてまれで全喉頭腫瘍の2%未満といわれている¹⁾。このうち悪性腫瘍はさらに少なく1%未満との報告がほとんどである²⁾。今回著者らは声門下に原発した喉頭悪性リンパ腫症例を経験したので報告する。

症 例

症例：15歳，男性。

主訴：喘鳴，呼吸困難。

現病歴：1989年11月頃から咽頭痛が出現，時に喀痰に血液の混入を認めていた。その後，某耳鼻咽喉科を受診し，加療を受けるも改善しなかった。1990年2月頃から喘鳴，会話時の呼吸困難，頸部正中下部のびまん性腫脹が出現し，当科紹介，入院となる。

既往歴および家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症：

全身所見：体格・栄養は良，貧血，黄疸はなく，腋窩部・単径部のリンパ節は触知せず，肝脾腫も認められなかった。

局所所見：間接喉頭鏡では声門下に気管の後3分の1を占める，表面平滑で黄白色の腫瘍を認めた。喉頭蓋，仮声帯および声門部に異常は認められず，両側声帯の動きは良好であった。鼻腔・咽頭に異常を認めず，頸部正中部にびまん性の腫脹が認められたが，頸部リンパ節は触知しなかった。

検査所見：一般検血，止血線溶系，血液生化学，血清学的検査，尿検査，甲状腺機能検査に異常を認めなかった。喉頭側面X線像では声門下から気管にかけて後壁に腫瘤状陰影を認めた(図1)。声門下レベルのCT像では

図1 喉頭単純X線側面像

声門下から気管にかけて後壁に腫瘍陰影を認める。

輪状軟骨の内側に境界不鮮明で内部の不均一な腫瘍を認めた(図2)。また、 ^{67}Ga シンチグラムでは腫瘍部に一致して強い取り込みが認められた(図3)。胸部X線上異常を認めず、全身CTでも異常を認めなかった。呼吸困難のため気管切開を施行した。

病理組織学所見：喉頭微細手術による組織生検を施行

図2 声門下レベルのCT像

気管後壁から側壁にかけて腫瘍を認める。

図3 ^{67}Ga シンチグラム

シンチグラムでは腫瘍部に一致して強い取り込みが認められる。

した結果、ヘマトキシリン-エオジン(H-E)染色では、異型性の強い大型リンパ球のび慢性浸潤を認め、核分裂像が散見された(図4a)。生検材料から凍結切片を作製し、各種単クローン抗体を用い腫瘍細胞の表面形質を免疫組織学的に検索したところ、T細胞抗原であるCD2・CD3は陰性であったが、B細胞抗原であるCD19・CD20が陽性を示し、また表面免疫グロブリン(IgM)も陽性像を示していた(図4b)。

入院後経過：以上の所見から喉頭原発の非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型(LSG分類)B細胞型、臨床病期I EA期と診断し、治療を開始した。第23病日よりMACOP-B療法³⁾の変法であるMACOP-P⁴⁾(THP-アドリマイシン、サイクロフォスファミド、ビンクリスチン、メソトレキセート、ペプレオマイシン、プレドニゾロン)療法を2ユニット行い、腫瘍は声門下で架橋を形成するのみとなった。第99病日より ^{60}Co による放射線照射(前後対向2門、44 Gy/22 fr)を行い、腫瘍は消失、完全寛解に導入された。さらに第143病日よりMACOP-Pを1ユニット行い、第183病日に退院した。治療後のCTでは喉頭および気管周囲に腫瘍陰影を認めず、 ^{67}Ga シンチグラムでも異常な取り込みは認められなかった。治療終了後40カ月たった現在、再発は認められていない。

a

b

図4 生検病理組織像

a) H-E 染色像(×100)

異型性の強い大型のリンパ球と核分裂像が散見される。

b) B4 (CD19) 抗体による染色像(×200)

細胞表面が染まる CD19 陽性像がび慢性に認められる。

考 察

喉頭悪性リンパ腫は稀な疾患で、欧米では Cady ら⁵⁾ が喉頭の非上皮性悪性腫瘍は全喉頭悪性腫瘍約2500例中31例(1%)で、このうちリンパ腫はわずか3例のみであったと報告している。また、Anderson ら²⁾ も喉頭の悪性リンパ腫は全喉頭腫瘍の1%未満と報告している。また、頭頸部原発悪性リンパ腫の中でも喉頭原発のものは稀で、当教室における過去15年間の非ホジキンリンパ腫86例中でも本症例のみであった。本邦では筆者らが検索した限りでは、1942年の岡部⁶⁾の喉頭細網肉腫の報告から自験例を含み45例が報告されている(表1)。

年齢別に集計すると、50歳代で最も多く10例、次いで60歳代、40歳代と続き、喉頭癌に比べて若年者の発症が比較的多く認められた(図5)。本症例はその中でも15歳という若年齢に発症した症例であり、欧米でも Cohen ら⁷⁾ の4歳女児の発症例などがあることから、若年者においても喉頭悪性リンパ腫が発生し得ることを示している。性別では男性22例、女性23例で、性差はないと言える(図5)。これは喉頭癌が圧倒的に男性に多いのに比べ、大きく異なる点である。

初発部位に関しては、Gregor⁸⁾ は声門上が81%を占めるとしている。筆者らの集計でも、45例のうち不明例1例を除いた44例中声門上部発生例は26例(59%)を占め最も多く、声門部が5例、声門下は8例、混合型は5例であった。

症状については嗄声を主訴とするものが29例(64%)と多くを占めており、呼吸困難(6例)、嚥下困難および咽頭狭窄感(各4例)、喘鳴(3例)が続いている。声門上癌の場合、喉頭異物感、嚥下痛、咽頭痛などの症状が現われることがあるが、喉頭悪性リンパ腫の場合に声門上部発生例が多いにもかかわらず嗄声を主訴とすることが多いのは、声門部に腫瘍が進展するまで無症状で、発見が遅れる可能性を示している。

近年、悪性リンパ腫の場合、細胞型によって予後が大きく左右されることが明らかになっている。Morgan

図5 喉頭悪性リンパ腫症例の年齢および性別分布

表1 本邦喉頭悪性リンパ腫症例一覧

報告者	参考文献	報告年	年齢	性別	主訴	原発部位	病理組織	臨床病期	治療	転帰(観察期間)
1 岡部	大日耳鼻 48:820	1942	27	男	嗄声	左声帯下面	細網肉腫	不詳	RT+OP	生存(不詳)
2 武内	日耳鼻 55:564	1952	31	男	嗄声	右声帯	細網肉腫	不詳	RT+OP	担癌生存中(不詳)
3 伊藤	日気食 5:145	1952	18	男	嗄声	喉頭蓋内面	細網肉腫	不詳	RT+OP	生存(2年)
4 折井	耳喉科 35:443	1955	50	男	喉頭異物感	喉頭蓋	細網肉腫	不詳	RT	生存(不詳)
5 折井	耳喉科 35:443	1955	40	男	嗄声	喉頭全般	細網肉腫	不詳	RT	担癌生存中(不詳)
6 岩本	日気食 8:179	1957	44	男	喘鳴,血痰	声門下腔	細網肉腫	不詳	RT+OP+CHE	生存(不詳)
7 竹本	日耳鼻 61:421	1958	47	男	嗄声,咳嗽	右声帯下	細網肉腫	不詳	OP	不明
8 沢木	耳喉 30:425	1958	48	男	嗄声,燕下困難	右声帯	細網肉腫	不詳	CHE	死(21日)
9 富永	耳喉頭頸 62:45	1959	16	女	嗄声,咽頭痛	下咽頭	細網肉腫	不詳	RT+OP+CHE	不明
10 矢内	耳鼻臨床 54:552	1961	74	女	嗄声,頸部腫脹	声門下腔	細網肉腫	不詳	RT+CHE	担癌生存中(11ヵ月)
11 永井	耳喉 36:163	1964	64	女	呼吸困難,燕下困難	披裂部	細網肉腫	不詳	RT+OP	生存(不詳)
12 紙尾	日耳鼻 68:1624	1965	64	女	喉頭つかえ感	喉頭蓋舌面	細網肉腫	不詳	RT	生存(不詳)
13 伊藤	日耳鼻 68:270	1965	64	男	不詳	仮声帯,喉頭蓋	細網肉腫	不詳	RT+OP	生存(不詳)
14 豊田	日耳鼻 70:134	1967	58	女	不詳	仮声帯,喉頭蓋	細網肉腫	不詳	RT	生存(不詳)
15 青木	日耳鼻 70:134	1967	47	男	嗄声,頸部腫脹	披裂部,梨状陥凹	リンパ肉腫	不詳	RT+OP+CHE	生存(不詳)
16 井上	日耳鼻 72:2114	1969	57	女	不詳	披裂部	細網肉腫	不詳	RT	担癌生存中(不詳)
17 松村	耳鼻 18:262	1972	78	男	嗄声	声門,仮声帯	細網肉腫	不詳	RT+OP	生存(不詳)
18 松村	耳鼻 18:262	1972	27	女	嗄声	右仮声帯	リンパ肉腫	不詳	RT	生存(不詳)
19 新山	日耳鼻 75:1495	1972	67	女	不詳	不詳	細網肉腫	不詳	RT	死(2ヵ月)
20 太田原	日耳鼻 75:829	1972	58	女	不詳	喉頭蓋	細網肉腫	不詳	RT+OP	生存(不詳)
21 樋渡	日耳鼻 79:1655	1976	79	男	喉頭つかえ感	披裂喉頭蓋ひだ	細網肉腫	不詳	RT+OP	生存(不詳)
22 東家	日耳鼻 82:1508	1979	42	女	不詳	左仮声帯	悪性リンパ腫	不詳	RT	担癌生存中(不詳)
23 福喜多	日耳鼻 82:415	1979	63	男	嗄声	右声帯	細網肉腫	不詳	RT+CHE	担癌生存中(不詳)
24 古謝	日耳鼻 83:992	1980	62	女	嗄声	仮声帯,披裂喉頭蓋	悪性リンパ腫	不詳	RT+CHE	担癌生存中(不詳)
25 大野	日耳鼻 83:1114	1980	39	男	嗄声,喘鳴	左声帯,声門下腔	悪性リンパ腫	不詳	CHE	担癌生存中(不詳)
26 都川	日耳鼻 83:1671	1980	66	女	嗄声,呼吸困難	仮声帯,披裂部	悪性リンパ腫	不詳	RT	生存(不詳)
27 北	耳喉頭頸 62:45	1981	58	女	呼吸困難	声門上,喉頭蓋	細網肉腫	不詳	RT+CHE	不明
28 卜部	耳喉 54:119	1982	39	女	嗄声	右仮声帯	悪性リンパ腫	IIIIE	RT+CHE	生存(6ヵ月)
29 富樫	頭頸部腫瘍 9:124	1983	53	男	嗄声	左仮声帯	悪性リンパ腫	不詳	RT	生存(不詳)
30 堤内	日気食 35:192	1984	73	女	嗄声	声門下	悪性リンパ腫	不詳	RT	生存(1年)
31 大八木	耳鼻臨床 78:2242	1985	53	女	咽頭閉塞感	声門下腔	悪性リンパ腫	不詳	RT+CHE	生存
32 大八木	耳鼻臨床 78:2242	1985	53	男	燕下痛	喉頭蓋	悪性リンパ腫	不詳	RT	生存
33 堤	耳喉 58:591	1986	56	男	嗄声	右仮声帯	悪性リンパ腫	IE	RT+CHE	生存(1.5年)
34 Nakashima	J Laryngol Otol	1989	28	女	嗄声	喉頭,咽頭	細網肉腫	不詳	RT	死(2ヵ月)
35 稲光	日気食 40:61	1989	28	女	嗄声	左仮声帯,声門下	悪性リンパ腫	不詳	RT	他因死(2ヵ月)
36 奥村	耳鼻臨床 補35:33	1989	19	男	嗄声,燕下困難	左披裂部	悪性リンパ腫	不詳	CHE+OP	生存(不詳)
37 太根	日耳鼻 93:977	1990	81	男	嗄声	右仮声帯	悪性リンパ腫	不詳	RT+CHE	生存(不詳)
38 小倉	日耳鼻 93:1135	1990	63	女	嗄声	左声帯	悪性リンパ腫	不詳	RT	生存(不詳)
39 増田	耳喉頭頸 62:45	1990	70	女	呼吸困難	声門下	悪性リンパ腫	IE	RT+CHE	生存(3年)
40 加島	日耳鼻 93:669	1990	77	男	嗄声	左仮声帯	悪性リンパ腫	不詳	CHE	生存(不詳)
41 石山	耳鼻臨床 補38:135	1990	55	男	嗄声	右仮声帯	悪性リンパ腫	不詳	RT+CHE	生存(2ヵ月)
42 酒井	日気食 42:255	1991	10	女	嗄声	右仮声帯	悪性リンパ腫	IE	RT+CHE	生存(10ヵ月)
43 青地	耳喉頭頸 63:693	1991	46	女	嗄声	左仮声帯,右舌根部	悪性リンパ腫	IIIE	CHE	生存(3.5年)
44 青地	耳喉頭頸 63:693	1991	30	女	嗄声	右仮声帯	悪性リンパ腫	IE	RT	生存(1.5年)
45 自験例		1994	15	男	喘鳴,呼吸困難	声門下	悪性リンパ腫	IE	RT+CHE	生存(3.5年)

RT: 放射線療法, CHE: 化学療法, OP: 手術療法

ら⁹⁾は、3症例について細胞型を検索したところ、3症例ともB細胞の細胞表面形質(CD20, HLA-DR)を持っていたと報告している。また、Stepnickら¹⁰⁾やDieboldら¹¹⁾の報告例では細胞表面免疫グロブリンが陽性であったと報告している。本邦では生検によって細胞型を検

索し得た報告は本症例以外になく、本症例がCD19, CD20, 細胞表面IgM陽性であったことは、喉頭原発の悪性リンパ腫はB細胞型が多いことを支持している。

治療では悪性リンパ腫は一般に放射線感受性が高いということもあり、放射線単独治療が最も多く16例であっ

表 2 本邦喉頭悪性リンパ腫症例の治療および転帰

治療	生存	担癌生存中	死亡	不明	計
RT	10	3	3	0	16
RT+CHE	8	3	0	1	12
RT+OP	7	1	0	0	8
CHE	2	1	1	0	4
RT+OP+CHE	2	0	0	1	3
その他	1	0	0	1	2
計	30	8	4	3	45

RT:放射線療法 OP:手術療法 CHE:化学療法

た(表2). 次いで放射線照射と化学療法12例, 放射線照射と手術8例と続いている. 臨床病期の記載がないために, 病期による治療法の選択について明確なことは言えないが, 1980年代以後, 臨床病期Iでも放射線療法単独ではなく, 化学療法と組み合わせた報告が多い傾向が認められた.

予後については本邦で予後の報告がされている42例中, 死亡4例とこの数字だけからは比較的良好といえる(表2). しかし, その死亡4例のうち3例が放射線単独治療であったことは, 局所のコントロールだけでは不十分である可能性を示唆していると考えられた. また各報告では経過観察が短いことが多く, 長期予後に関しては厳重な注意を払う必要があると考えられる.

近年の悪性リンパ腫の治療方針の変遷により, 節外性の悪性リンパ腫でも局所のコントロールを放射線治療で行うだけでなく, 遠隔部位での再燃も考え, 臨床病期や免疫組織学的特徴によって化学療法や手術療法などと組みあわせた比較的高力な治療が必要と考えられるようになっている. 当科では近年頭頸部悪性リンパ腫の治療にMACOP-B³⁾の変法であるMACOP-P療法⁴⁾を取り入れ治療成績の向上を図っている. この症例では臨床病期Iであったが, 発生部位, 腫瘍の大きさや組織生検による播種の可能性なども考え, 化学療法(MACOP-P)を先行させ放射線治療と組み合わせて行い, 良好な結果を得ている.

ま と め

稀な疾患である喉頭原発の悪性リンパ腫の1例を報告した. 症例は15歳男性, 喘鳴, 呼吸困難を主訴とし, 病

期がStage I EAの声門下原発のびまん性大細胞型非ホジキンリンパ腫(LSG分類)であった. 治療はMACOP-P3ユニットと44 Gyの照射を行い, 40カ月後の現在完全寛解状態である. 喉頭原発悪性リンパ腫について文献的に考察すると共に, 臨床病期や免疫組織学的特徴を考慮した治療法の選択が必要であることを強調した.

参考文献

- 1) 矢内一郎, 田淵義明: 喉頭細網肉腫の1症例. 耳鼻臨床 54: 552~556, 1961.
- 2) Anderson HA, Maisel RH and Cantrell RW: Isolated laryngeal lymphoma. Laryngoscope 86: 1251~1257, 1976.
- 3) Klimo P and Connors JM: MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. Ann Int Med 102: 596~602, 1985.
- 4) 山中 昇: 進行性鼻壊疽. 今日の耳鼻咽喉科頭頸部外科治療指針(中井義明, 鳥山 稔, 形浦昭克, 他編). 254~256頁, 医学書院, 東京, 1992.
- 5) Cady B, Rippey JH and Frazell EL: Non-epidermoid cancer of the larynx. Ann Surg 167: 116~120, 1968.
- 6) 岡部剛二: 喉頭細網肉腫の一例. 大日耳鼻 48: 820~821, 1942.
- 7) Cohen SR, Thompson JW and Siegel SE: Non-Hodgkin's lymphoma of the larynx in children. Ann Otol Rhinol Laryngol 96: 357~361, 1987.
- 8) Gregor RT: Laryngeal malignant lymphoma; an entity. J Laryngol Otol 95: 81~94, 1981.
- 9) Morgan K, MacLennan KA, Narula A, et al: Non-Hodgkin's lymphoma of the larynx (Stage IE). Cancer 64: 1123~1127, 1989.
- 10) Stepnick D and Sawyer R: Isolated subglottic lymphomas. Otolaryngol Head Neck Surg 101: 578~580, 1989.

- 11) Diebold J, Audouin J, Viry B, et al : Primary lymphoplasmocytic lymphoma of the larynx ; a rare localization of MALT-type lymphoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 99 : 577~580, 1990.

(別刷請求先：平尾元康
〒060 札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科学教室)