口蓋粘膜原発の節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型の 1 例

松岡 裕大・伊藤 章・美馬 淳子
石本 俊介・大西 淑美・北村 龍二

A case of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type arising in the palate

MATSUOKA Yudai · ITO Akira · MIMA Junko
ISHIMOTO Shunsuke · ONISHI Yoshimi · KITAMURA Ryuji

Abstract: Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type is a rare malignant lymphoma, especially in the oral cavity. It is characterized by a necrotizing ulcer, often strongly associated with Epstein-Barr virus. We describe a case of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type found because of antiphlogistic-resistant swelling in the palate. A 73-year-old man was referred to our hospital because of pain and swelling in the left side of the hard palate. Computed tomography showed no evidence of bone destruction, and the symptoms did not change after antibiotic therapy. Therefore, a biopsy was performed, and immunohistochemical analyses revealed positivity for CD56, TIA-1, EBER on in situ hybridization, CD45RO (UCHL1), and CD3 and negativity for CD79a and CD20 (L26). Four courses of DeVIC (CBDCA, VP-16, IFO, DEX) were administered to the patient. There has been no sign of recurrence after chemotherapy. This case demonstrates that antiphlogistic-resistant swelling with no inflammation in the oral cavity can be a clinical sign of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type.

Key words: extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type (節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型), palate (口蓋), Epstein-Barr virus (EB ウイルス)

緒 言

節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型は, 本邦では全悪性リンパ腫の 3% に満たないまれなタイプのリンパ腫で全体の約 75% 程度が NK 細胞型, 残りが T 細胞型といわれている^{1, 2)}。一般的に節外性で鼻腔およびその周辺組織に好発するが, 皮膚や精巣などリンパ節以外の臓器にもよく発生し, その場合には診断時に約 80% の症例で腫瘍が全身に広がっていることが知られており, 予後不良と考えられている³⁾。

さらに本腫瘍は, 血管障害や血管破壊による組織壊死を伴った腫瘍で EB ウイルスの関連が示唆されている³⁾。また口腔領域原発の症例は少なく, 初期の臨床像について不明な点が多い^{4~12)}。今回われわれは, 壊死を伴わない

初期の臨床像を呈したと思われる口蓋粘膜原発の節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型の 1 例を経験したので, その概要を報告する。

症 例

患 者: 73 歳, 男性。

初 診: 2011 年, 9 月。

主 訴: 左側口蓋部腫脹および疼痛。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 高血圧症。72 歳時に甲状腺乳頭癌にて摘出術。

現病歴: 2011 年 9 月初旬より左側口蓋部に違和感を自覚した。その後同部に腫脹および疼痛を認めたため, 近医歯科受診し膿瘍疑いにて精査加療を目的に当科を紹介受診した。

現 症:

全身所見: 身長 164.0cm, 体重 60.5kg, 体格中等度で栄養状態は良好であった。また発熱は認めなかった。

口腔外所見: 顔貌は左右対称。鼻症状はなく, 頸部およ

関西労災病院歯科口腔外科

(主任: 北村龍二部長)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kansai Rosai Hospital, Hyogo, Japan (Chief: Dr. KITAMURA Ryuji)

受付日: 2012 年 12 月 12 日

採択日: 2013 年 6 月 25 日

びその他のリンパ節も触知しなかった。

口腔内所見：上顎は右側第一大臼歯のみ存在し，左側上顎第一小臼歯相当部口蓋歯肉から臼後結節口蓋側歯肉にかけて正中に及ぶ 30 × 20mm 大の表面正常，境界不明瞭で弾性軟の圧痛を伴う腫脹を認めた。

臨床検査所見：CRP 1.3mg/dL 以外は，異常値を認めなかった (表 1)。

表 1 初診時臨床検査所見

検査項目	検査値
WBC	6,800 / μ L
RBC	486×10^4 / μ L
PLT	247×10^3 / μ L
HCT	44.40 %
HBT	15.0 g/dL
白血球分画	
NEUTRO	69.90 %
LYMP	19.10 %
MONO	7.60 %
BASO	3.10 %
EOSI	0.30 %
TP	7.4 g/dL
AST	19 U/L
ALT	15 U/L
LDH	59 U/L
Na	141 mEq/L
K	4.3 mEq/L
CRP	1.3 mg/dL

画像所見：パノラマ X 線写真において歯槽骨の吸収などの異常所見は認めなかった。頭部 CT においても，腫瘍相当部上顎洞内に軽度粘膜肥厚を思わせる像を認めたが，骨破壊像は認めなかった (写真 1)。

臨床診断：口蓋膿瘍あるいは腫瘍疑い。

処置および経過：初診時の臨床検査所見で CRP 1.3mg/dL と若干の上昇を認めたため膿瘍を疑い，レボフロキサシン水和物 500mg/day の内服を指示し経過観察とした。しかしながら，症状の改善を認めなかったため唾液腺腫瘍を疑い，局所麻酔下にて生検を施行した。生検施行後，病理組織学的診断を得るまでの期間，同部位は治癒することなく潰瘍形成を認め，潰瘍の表面は灰白色で壊死をきたした状態であった (写真 2)。病理組織学的診断で T 細胞性リンパ腫疑いと診断されたため，確定診断目的に腫瘍部全域を含む広範囲生検を施行した。生検は大動脈からの出血が予期されたため全身麻酔下で行い，節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型との病理組織学的診断を得た。その後当院血液内科に対診し，転科となった。

生検標本の病理組織学的所見および診断：全身麻酔下生検時標本においては H-E 染色で，重層扁平上皮下に中型から大型の腫瘍細胞がびまん性かつ密に増殖・浸潤している像が認められ，腫瘍細胞内にはアポトーシス小体が散在し，血管壁内に腫瘍細胞の浸潤像も観察された (写真 3A～C)。また，免疫組織染色で腫瘍細胞は CD56，TIA-1，CD45RO (UCHL1)，および CD3 が陽性で，CD79a，CD20 (L26) が陰性であった (写真 3D～G)。さらに，腫瘍細胞核内には in situ hybridization で EBER 陽性像が認められた (写真 3H)。

以上の所見より節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型と診断された。

転科後における処置および経過：転科後に行った PET-

写真 1 頭部 CT 像

左側腫瘍相当部上顎洞内に軽度粘膜肥厚を認めるが，洞底部骨破壊は認めない。

写真2 初回生検後口腔内写真

生検施行後、同部位は治癒することなく潰瘍形成を認め、潰瘍の表面は灰白色で壊死を認める。

CTにおいて、左側口蓋歯肉部および左側上内深頸リンパ節に強い集積を認めたが、その他全身的に異常所見は認めなかった。そのことより Ann Arbor 分類 Stage II A と診断された。治療は年齢的なことも考慮し、化学療法 (DeVIC 療法^{13,14}): CBDCA, VP-16, IFO, DEX) のみを計4クール施行された。治療開始時より積極的に口腔ケアを施行し、口腔衛生を常に良好な状態に保つよう配慮した。また口腔内病変は、治療開始時存在した広範囲生検による口蓋骨露出部および周囲粘膜の潰瘍性病変は、治療開始から約4週後には縮小し始め、第3クール終了時には潰瘍は消失し、骨露出部は完全に正常粘膜にて被覆された状態となった。また PET-CT においても全身的に異常所見はなく、さらに DeVIC 療法を1クール施行し、計4クール施行した段階で臨床的に寛解と診断されたため治療は終了となった。現在、再燃もなく全身状態も良好である。

写真3 全身麻酔生検病理組織像

- A: 口蓋粘膜には潰瘍を認めた (H-E 染色: $\times 12.5$).
 B: 大型で核異型を有するリンパ球の浸潤像を認め、腫瘍細胞内にアポトーシス小体を認めた (H-E 染色: $\times 400$).
 C: 腫瘍細胞が血管壁周囲に増殖していた (H-E 染色: $\times 200$).
 D: CD56 免疫染色: 陽性.
 E: TIA-1 免疫染色: 陽性.
 F: CD3 免疫染色: 陽性.
 G: CD20 (L26) 免疫染色: 陰性.
 H: EBER-1 に対する in situ hybridization: EBER-ISH 陽性.

考 察

節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型は，欧米に少なく，日本を含めた東アジアおよび中南米に多いという地理的特徴をもっている³⁾。また成人男性に多く，発生部位は通常節外性で，鼻腔を中心とした上気道領域に好発するが，軟部組織，空腸を中心とした腸管，精巣，皮膚にも発生する³⁾。本邦では全悪性リンパ腫の 3 % に満たないまれなタイプのリンパ腫であり，このタイプのリンパ腫のなかに NK 細胞リンパ腫と T 細胞リンパ腫の 2 つが含まれており，全体の 75 % 程度が NK 細胞型，残りが T 細胞型と報告されている^{1, 2)}。NK 細胞リンパ腫であることの証明としては CD56 が陽性，表面 CD3 が陰性，および T 細胞受容体の再構成が認められないことである¹⁵⁾。しかしながら，CD56 が陽性以外に CD3 が陽性，CD45RO (UCHL1) 陽性などの T 細胞性マーカーが陽性になる場合もあり，実際には両者の区別が困難である場合があり，現在のところ，どちらの型でも症状や治療方針は同じとされ，WHO 分類では両者をまとめて NK/T 細胞リンパ腫と呼んでいる^{3, 15)}。また NK/T 細胞リンパ腫は，近年の基礎的な研究により EB ウイルスの関連が強く示唆されている¹⁴⁾。

病変としては，本腫瘍の 2/3 以上の症例で，鼻腔あるいはその周辺組織である眼窩，副鼻腔，口蓋，ワルダイエル輪，咽頭等に発生する³⁾。臨床症状としては鼻腔に病変が存在する症例では鼻閉，鼻汁，鼻出血等を発症し，初発症状として単なる感冒症状のことも多く，鼻出血または片側のみの鼻閉を契機に病院を受診し診断されることもある^{16, 17)}。また未治療では，初発部位から周辺組織に進展し，鼻全体に本腫瘍が拡大し鼻の形態やその周囲の皮膚の変色，また鼻の組織が破壊されて潰瘍や腫瘤を形成することもある^{16, 17)}。鼻腔およびその周辺組織以外の部位に発生することはまれだが，その場合はリンパ節よりも皮膚や精巣などリンパ節以外の臓器に多く発生し，診断時には約 80 % の症例で本腫瘍が全身に拡大していることが知られている^{1~3)}。

病理組織学的には，リンパ腫細胞が血管周囲に集まって破壊するように増殖するため，血管の破壊や閉塞が起こり，組織に栄養が途絶え，その結果，リンパ腫組織中に壊死像を形成する¹⁸⁾。確定診断を得るためには，壊死が腫瘍の広範囲にみられることより一見炎症様にみえるため，腫瘍中心部だけでなく，その周囲の正常組織も含めて採取する必要がある¹⁵⁾。また，一回の生検で診断に適した組織を採取できないこともあり，数回の生検を余儀なくされることもある¹⁵⁾。リンパ腫診断では，臨床像，組織像に加え，各種免疫組織学的マーカーおよび EB ウイルス関与の有無を調べるなど，診断法の進歩が目覚ましい^{14, 19)}。かつて確定診断が困難な致死性正中性肉芽腫と呼ばれていた

症例の多くは，本リンパ腫であることが明らかになっている¹⁴⁾。本症例においても，初回生検時，確定診断を得るための採取組織量が十分ではなかったため，再度全身麻酔下にて広範囲の組織を採取することとなった。また二回目生検時には，腫瘍中心部が壊死しており，周囲正常組織を含めた組織採取を施行したため，かなり広範囲に切除することとなった。その結果，免疫組織染色で CD56, TIA-1, CD45RO (UCHL1)，および CD3 が陽性で，腫瘍細胞核内には EBER が認められ，節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型の診断に至った。

本腫瘍の臨床病期とその予後に関しては，全体の約 8 割の症例で，病変は鼻腔あるいはその周辺組織から頸部までにとどまり，I 期あるいは II 期が多く，III 期の症例は少なく，それ以外のほとんどの症例は骨髄病変を伴った IV 期であると報告されている^{20, 21)}。最近の報告では，NK/T 細胞リンパ腫の予後不良因子として，高 LDH 血症，病期 III または IV，B 症状，所属リンパ節病変があげられ，迅速な治療が必要となる^{20, 21)}。標準的な治療はまだ確立されていないのが現状であるが，限局型 NK/T 細胞リンパ腫に対する有効な治療法として RT-DeVIC 療法が報告されている^{21~23)}。本症例においては，Ann Arbor 分類 Stage II A であり，さらに年齢的なことも考慮し，化学療法 (DeVIC 療法) のみを施行され，寛解が得られた。

今回われわれは，初期の臨床像を呈したと思われる口蓋歯肉原発の節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型の 1 例を経験した。本腫瘍の口腔外科領域からの報告例は自験例を含め 10 例ときわめて少ない。また本腫瘍の初期病態は特徴的所見に乏しく，早期の診断はきわめて困難である。しかしながら，口腔内原発の腫瘍で消炎治療に奏功しない，原因不明の腫瘍を呈する病変を認めた際には，頻度としては低いものの悪性リンパ腫の可能性も視野にいれ精査する必要があると考える。

結 語

壊死を伴わない初期の臨床像を呈した口蓋歯肉原発の節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型の 1 例を経験したので報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり，本症例の治療にあたって頂いた当院血液内科 橋本光司先生，ならびに病理組織学的診断に関してご協力頂きました当院病理科 中塚伸一先生ならびに木村勇人先生に深謝致します。

引 用 文 献

- 1) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists:
World Health Organization classification of malignant

- lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* 50: 696-702, 2000.
- 2) Oshimi K, Kawa K, et al : NK-cell neoplasm in Japan. *Hematol* 10: 237-245, 2005.
 - 3) Chen JKC, Quintanilla-Martinez L, et al : Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, In WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 2008, p285-288.
 - 4) 田畑雅彦, 吉田 稔, 他 : 歯肉への浸潤を初発症状としたNK細胞由来と考えられる悪性リンパ腫. *癌の臨床* 43: 968-972, 1997.
 - 5) 占部一彦, 古郷幹彦, 他 : 長期間再発性潰瘍の症状を呈した特異なNK/T細胞リンパ腫の1例. *阪大歯学誌* 46: 91-95, 2002.
 - 6) 水柿雄三, 早津良和, 他 : 口蓋に発生した進行性鼻壊疽 (T/NK細胞リンパ腫) の1例. *日口外誌* 48: 394-397, 2002.
 - 7) 立石康一郎, 利谷幸治, 他 : 両側上顎歯肉に壊死性潰瘍を生じた口蓋に発生した鼻型NK/T細胞リンパ腫の1例. *日口外誌* 48: 572-575, 2002.
 - 8) 池田哲也, 宮沢正純, 他 : 上顎に発生したNK/T細胞リンパ腫の1例. *日口外誌* 52: 346-349, 2006.
 - 9) 大槻哲也, 保田宗則, 他 : 上唇に著明な腫脹をきたした鼻型NK/T細胞リンパ腫の1例. *日口外誌* 53: 514-518, 2007.
 - 10) 小西弘晃, 松本剛一, 他 : 下顎に広範な歯肉壊死を伴った節外性NK/T細胞リンパ腫の1例. *日口外誌* 54: 581-585, 2008.
 - 11) 金子貴広, 増田一生, 他 : 上顎歯肉と硬口蓋の壊死性潰瘍を伴った節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型の1例. *日口外誌* 57: 284-288, 2011.
 - 12) 神津由直, 山本亜有美, 他 : 初期臨床像を観察し得た口蓋歯肉原発節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型の1例. *日口外誌* 57: 610-614, 2011.
 - 13) 山口素子 : EBウイルスとリンパ網内系疾患 ; NK細胞リンパ腫. *血腫瘍* 56: 306-313, 2008.
 - 14) Kaneko T, Fukuda J, et al : Nasal natural killer (NK) cell lymphoma: report of a case with activated NK cells containing Epstein-Barr virus and expressing CD21 antigen, and comparative studies of their phenotype and cytotoxicity with normal NK cells. *Br J Haematol* 91: 355-361, 1995.
 - 15) 山口素子, 水谷 実, 他 : いわゆるNK細胞リンパ腫. *臨床血液* 37: 417, 1996.
 - 16) 形浦昭克, 原渕保明 : 進行性鼻壊疽 (鼻性T細胞リンパ腫) の本態と臨床. *耳展* 38: 541-565, 1995.
 - 17) 鈴木淳司, 田村和夫, 他 : NK細胞リンパ腫の臨床病態. *血腫瘍* 42: 319-324, 2001.
 - 18) 青笹克之, 菅野祐幸, 他 : 鼻腔NK細胞リンパ腫の病理・疫学. *血腫瘍* 40: 91-92, 2000.
 - 19) 磯辺康司 : NK/T細胞リンパ腫. *Pharma Media* 24: 145-148, 2006.
 - 20) Lee J, Suh C, et al : Extranodal natural killer-T cell lymphoma, nasal type; a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 24: 612-618, 2006.
 - 21) Suzuki R, Takeuchi K, et al : Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol* 26: 66-72, 2008.
 - 22) Yamaguchi M, Ogawa S, et al : Treatment outcome of nasal NK/T-cell lymphoma: A report of consecutively-diagnosed cases and a review of the literature. *J Clin Exp Hematop* 41: 93-99, 2001.
 - 23) Yamaguchi M, Tobinai K, et al : Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 20; 27: 5594-5600, 2009.