複数の頸部リンパ節に舌癌の転移と結核が併存した1例

山崎 慎司・佐藤 敦・友寄 泰樹*
船山 恭子・山口 泰・森 士朗**A case of tuberculous lymphadenitis simultaneously
detected in metastatic cervical lymph nodes of
a patient with tongue cancerShinji YAMAZAKI・Atsushi SATO・Taiki TOMOYOSE*
Kyoko FUNAYAMA・Tai YAMAGUCHI・Shiro MORI**

Abstract: We report a case of tuberculous lymphadenitis simultaneously detected in the metastatic cervical lymph nodes of a patient with tongue cancer. An 82-year-old woman was operated on for squamous cell carcinoma of tongue (T1N0M0) after chemotherapy with a combination of 5-fluorouracil and cisplatin. After 5 months follow-up, bilateral lymph node metastases were detected in the cervical region, and radical neck dissection was performed. Histopathological specimens prepared from the dissected tissue revealed metastasis of squamous cell carcinoma as well as epithelioid granuloma with Langhans' giant cells and caseous necrosis in 3 of 33 lymph nodes examined; 4 lymph nodes free from metastasis showed epithelioid granuloma. In addition to a positive response to tuberculin antigen, the patient had a history of pulmonary tuberculosis in her late teens, and her chest X-ray film showed multiple areas of calcification at the apexes of both lungs with pleuritic thickening at the apex of the left lung. Although we found no detect evidence of mycobacterium infection on Ziehl-Neelsen staining, PCR analysis of DNA from the cervical lymph nodes, or sputum culture, we concluded this case involved tuberculous lymphadenitis of the metastatic lymph nodes on the basis of the clinicopathological findings.

Key words: tuberculous cervical lymphadenitis (頸部リンパ節結核), tongue cancer (舌癌), squamous cell carcinoma (扁平上皮癌), cervical lymph node (頸部リンパ節), lymph node metastasis (リンパ節転移)

緒 言

舌癌の後発転移に対する頸部郭清術にてリンパ節結核が発見され、かつ同一リンパ節内に癌転移と結核性肉芽腫が混在していたきわめてまれな症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：82歳，女性。
初 診：1999年4月。■。
主 訴：右舌縁部の接触痛。

現病歴：1999年3月，右側舌縁部の腫瘍に気づく。接触痛および顎下部への放散痛も生じたため近医内科を受診，国立仙台病院歯科口腔外科を紹介された。

既往歴：10歳台後半に肺結核。脳梗塞，大腿骨骨折の既往あり。高血圧にて降圧剤内服中。

現 症：

全身所見：身長160cm，体重53Kg。左片麻痺状態。

口腔内所見：右側舌縁部に15mm大の表面粗造な内向性腫瘍を認めた(写真1)。

国立仙台病院歯科口腔外科
(主任：山口 泰 医長)

*九州歯科大学口腔外科学第2講座
(主任：高橋 哲教授)

**東北大学大学院歯学研究科顎顔面口腔外科学教室顎外科
咬合形成学分野
(主任：越後成志教授)
Department of Dentistry and Oral Surgery, Sendai
National Hospital (Chief: Dr. Tai Yamaguchi)

*Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kyushu Dental College (Chief: Prof. Tetsu Takahashi).

**Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oro-Maxillofacial Surgical Science, Tohoku University Graduate School of Dentistry (Chief: Prof. Seichi Echigo)
受付日：平成12年11月17日

写真1 初診時の口腔内写真
右側舌縁部に内向性腫瘤を認める。

写真2 初診時の胸部単純X線写真
両側肺尖部に小石灰化病巣を数個認め（白矢印）、また左側肺尖部胸膜に軽度の肥厚を認める（黒矢印）。

写真3 生検標本の病理組織
写真（H・E染色、弱拡大）
筋層深く、びまん性に浸潤
する高分化型扁平上皮癌を
認める。

写真4 頸部リンパ節のCT写真

A：初診時（1999年4月）：あきらかに転移と思われるリンパ節腫大は認めない。
B：後発転移確認時（1999年11月）：腫大したリンパ節を認める（矢印）。

画像診断所見；X線CTおよびMRIにて、あきらかな転移を思わせる頸部リンパ節腫大を認めなかった。クエン酸⁶⁷Gaシンチグラムでも遠隔転移を思わせる異常集積を認めなかった。

胸部正面X線写真所見；両側肺尖部に3mm前後の小石灰化病巣を数個認めた。また左側肺尖部胸膜に軽度の肥厚を認めた（写真2）。

臨床検査所見；特記すべき異常値なし。

臨床診断；舌癌，T1N0M0。

処置および経過；生検にて高分化型扁平上皮癌の診断を得た（写真3）。5月■に5-fluorouracil 3750mg + cisplatin 90mg + leucovorin 150mgによる術前化学療法1コースを施行後、6月■舌部分切除術を施行。その後、原発巣は制御されていたが、11月■X線CTにて右側上内深頸リンパ節に20mm大1個、10mm大2個、および左側

頸下リンパ節に10mm大2個の臨床的転移を確認（写真4）。12月■右側全頸部郭清術，左側機能的頸部郭清術を施行。後述の病理組織学的所見から結核性病変とみなされたが，胸部X線写真上活動性結核病変を疑う所見はなかった。また喀痰培養でGaffky陰性，喀痰PCR検査でも結核菌陰性であった。しかし，ツベルクリン反応は発赤22×20mm（48時間）であり中等度陽性と判定された。抗結核薬の投与は行わなかった。2000年7月頸部再発に伴う呼吸不全にて死亡した。

頸部郭清標本の病理組織学的・細菌学的所見；右側11個，左側22個，計33個のリンパ節のうち，右側上内深頸リンパ節2個および左側頸下リンパ節1個，計3個に扁平上皮癌の転移を認めた。これら転移リンパ節には，類上皮細胞からなり，中心部に乾酪壊死巣を伴う肉芽腫が認められた。また類上皮細胞に混じってLanghans巨細胞も認められた（写真5，6）。また，転移を認めなかったリンパ節30個中1個に乾酪壊死巣を含む肉芽腫を認め，さらに3個のリンパ節にも類上皮細胞からなる肉芽腫形成を認めた（表）。以上の組織学的

所見から結核性病変とみなされた。しかしながらZiehl-Neelsen染色では抗酸菌を証明できなかった。また-80℃下に凍結保存していた転移リンパ節の組織切片について，PCR法による抗酸菌DNA検出を試みたが，結核菌，*Mycobacterium avium*，*Mycobacterium intracellulare*すべて陰性であった。転移リンパ節の抗酸菌分離培養は施行しなかった。

病理組織学的診断；扁平上皮癌頸部リンパ節転移および頸部リンパ節結核。

考 察

Cantrellら¹⁾は，下記のうち3項目以上該当すれば頸部リンパ節結核と診断してよいと述べている。すなわち①頸部腫瘤，②tuberculin反応陽性，③病理組織学的に乾酪性肉芽腫が存在，④生検材料で抗酸菌を証明，⑤生検材料か

写真5 左側顎下リンパ節の病理組織写真 (H・E 染色, 弱拡大)

Tbc : Langhans 巨細胞を伴う類上皮細胞性肉芽腫 (矢印).

Meta : 扁平上皮癌の転移巣.

表 結核病巣および癌転移の分布

リンパ節の部位		癌転移	結核性肉芽腫	
			乾酪壊死巣あり	類上皮細胞のみ
右側	顎下	0 / 7	—	1 / 7
	上内深頸	2 / 2	2 / 2	—
	中内深頸	0 / 1	—	—
	鎖骨上窩	0 / 1	—	—
左側	耳下	0 / 1	—	1 / 1
	顎下	1 / 5	1 / 5	—
	上内深頸	0 / 6	1 / 6	—
	中内深頸	0 / 2	—	—
	鎖骨上窩	0 / 8	—	1 / 8
計		3 / 33個	4 個	3 個

らの培養で結核菌を証明, ⑥抗結核薬に反応の6項目である. 本症例では④は否定され, ⑤は施行せず, ⑥は外科的に摘出されたことから判定不可能であったが, ①, ②および③を満たしていたことから頸部リンパ節結核と診断した.

頸部リンパ節結核は肺外結核のなかで30~40%と最も頻度が高く, またリンパ節結核中70~90%と最も多いといわれている²⁾. 感染経路については, 一般に2つの考えがある³⁾. 1つは肺結核あるいは微小な咽頭粘膜病変から結核菌が頸部リンパ流に入って, 頸部リンパ節に到達したとするものである. もう1つは初感染に引き続いて起こった潜在性の血行散布が頸部リンパ節に生じたとするものである. 頸部へのリンパ行性経路としては, a) 縦隔から静脈角を経て逆行性に, b) 上気道や咽頭から侵入し頸部に, c) 肺尖の結核性病変から胸膜癒着のなかを経て頸部へ, が挙げられている. また頸部リンパ節結核の好発部位が側頸部や上頸部を中心とした部位であることから, 一般にはb)の経路が多いとされている³⁾.

写真6 左側顎下リンパ節の病理組織写真 (H・E 染色, 中等度拡大)

A : 結核性肉芽腫 : 中心部に乾酪壊死巣を伴う類上皮細胞からなる肉芽腫. Langhans 巨細胞も認められる.

B : 癌転移巣 : 分化度の低い扁平上皮癌細胞が認められる. 細胞分裂像が著明である.

本症例の感染経路については, 前述した経路のうちb)の可能性も否定できないが, 下記の理由からa)の方が考えうるものと思われた. すなわち, 肺尖部の石灰化病巣は胸膜から離れており, 病巣と胸膜の癒着も認めなかったことから, 結核菌が癒着胸膜内リンパ管を経て頸部リンパ節に到達した可能性は考えにくく, むしろ縦隔リンパ節→静脈角→頸部リンパ節と逆行性に侵入した可能性が高いものと思われた.

本症例における結核菌の初感染時期は, 既往歴から約60年前と推定される. 一方頸部リンパ節への結核菌の侵入時期に関しては不明な点が多いが, 以下の3つの可能性を考えてみた.

①癌転移が先行した可能性 : 生検標本の組織学的所見で腫瘍が筋層深くびまん性に浸潤する傾向が認められ, 高悪性の症例であることが推察されたが, 画像所見上あきらかな頸部リンパ節転移を思わせる所見を認めなかったことからN0と診断した. しかし, 後発転移が原発巣切除後約5か月と短期間で発現したことから, 初診時すでに頸部リンパ節に micrometastasis が存在していたものと推察するのが妥当かと思われる. 癌転移が成立した後に結核菌が侵入した場合, 菌侵入から頸部郭清術によって当該リンパ節が切除されるまでの間隔は比較的短期間であったものと考えられる. リンパ節内の結核病巣が乾酪壊死像を呈してい

たものの線維化を認めず、組織学的に新鮮な病巣であったことは、癌転移後に結核菌侵入が起こったことを支持する所見と思われる。

②結核菌侵入が先行した可能性：高齢者の結核発症の多くは既感染の再燃であり、誘因として糖尿病、胃切除、低栄養、ステロイド剤の大量あるいは長期投与、抗癌剤や免疫抑制剤の投与などが挙げられている³⁾。本症例においても、加齢などによる免疫能低下に伴って肺尖部の古い病巣が再燃し、癌転移以前に頸部リンパ節に結核菌が侵入した可能性も否定できない。しかし、i) 菌侵入から長期間経過すれば、リンパ節周囲炎や膿瘍形成などが生じ、癌転移によってリンパ節が腫大する以前に発見されたと考えられること、ii) 結核病巣が陳旧化して線維化・瘢痕化すれば、当該リンパ節は正常なリンパ流から阻害され、同一リンパ節内に癌細胞が転移、着床することは困難と思われること、iii) 結核病巣が発現したリンパ節のX線CT像をretrospectiveに検討してみたが、初診時当該リンパ節には結核性病変を思わせる所見を認めなかったこと、およびiv) リンパ節内の結核病巣が組織学的に新鮮であったこと。以上から、癌転移よりも先に結核菌が侵入した場合でも、両者の間隔は短期間であったものと思われる。

③両者がほぼ同時であった可能性：①、②で示した理由から、癌転移と結核菌侵入がほぼ同時期に起こった可能性も考えられる。

①、②および③ともに確実な根拠に乏しいこと、また結核の病態は患者の免疫能によって大きく左右され⁴⁾、結核菌が頸部リンパ節内に侵入してから乾酪壊死巣を形成するまでの期間は患者の状態によってさまざまと思われることから、癌転移と頸部リンパ節への結核菌侵入のいずれが先行したか、あるいは同時期であったかに関しては確定できないものと思われる。しかし本症例では、あきらかな肺結核の既往が存在したこと、頸部リンパ節以外に活動性結核病変を認めなかったこと、および臨床所見や組織学的所見により新鮮なリンパ節結核病巣と思われたことから、60数年前に肺結核に初感染し、何らかの原因によって免疫能が低下した結果、舌癌の初回治療と前後して、肺尖部の古い病巣が再燃し頸部リンパ節に結核菌が侵入したものと推察された。

リンパ節結核病変中の結核菌は少数であることが多く⁵⁾、摘出されたリンパ節からの菌検出率は20～40%と低いといわれている⁶⁾。本症例ではZiehl-Neelsen染色にて抗酸菌の存在を証明できず、さらにPCR法による抗酸菌群特異的DNAの検出も試みたが、結核菌や非定型抗酸菌は検出されなかった。

頸部リンパ節結核に対しては、確定診断を得たのち化学療法を行うのが一般的な治療法とされている。しかし、本症例では両側頸部郭清術が施行され、結核性病変は外科的に摘出し得たとの判断、および喀痰培養にて結核菌陰性であったこと、胸部X線写真にて活動性結核病変を認めなかったことから、抗結核薬の投与は行わなかった。

悪性腫瘍と頸部リンパ節結核との合併頻度は低く、特に頭頸部癌と頸部リンパ節結核の同一リンパ節内での併発は、本邦においては大石ら⁷⁾の1例および金子ら⁸⁾の2例の報告のみと思われる。これらはいずれも上咽頭癌症例であり、上咽頭癌においてしばしばみられる早期からの免疫能低下が、発症の主な誘因となったと推察されている。舌癌の頸部リンパ節転移と頸部リンパ節結核が同時に確認され、しかも同一リンパ節内に癌転移巣と結核病巣が混在していた症例は、本邦での報告は初めてと思われた。

本症例を経験して、結核の既往が疑われる口腔癌患者、特に高齢者においては、加齢や癌治療に伴う免疫能低下に起因する結核再燃を常に念頭に置く必要があること、および癌治療開始前をはじめとして定期的にツベルクリン反応、喀痰培養などの結核関連諸検査を施行することが肝要と思われた。

最後にさまざまなご教示を頂きました国立仙台病院臨床研究部部長手塚文明先生および呼吸器外科菅間敬治先生に感謝いたします。

本論文の要旨は第45回日本口腔外科学会総会（平成12年10月12日、千葉）で発表した。

引用文献

- 1) Cantrell, R.W., Jensen, J.H., et al.: Diagnosis and management of tuberculous cervical adenitis. Arch Otolaryngol 101: 53-57 1975.
- 2) 大野秀明, 河野 茂: 組織生検法. 日本臨床 56: 3077-3081 1998.
- 3) 岩井和郎編: 結核病学 I 基礎・臨床編. 第1版, 財団法人結核予防会, 東京, 1985, 55-374頁.
- 4) 永井英明: 各種疾患に合併した抗酸菌感染症—診断と対策—AIDS. 日本臨床 56: 3217-3220 1998.
- 5) 加藤元一, 木下貴裕: 結核性リンパ節炎. 日本臨床 56: 3122-3125 1998.
- 6) 武林 悟, 児玉 章, 他: 頭頸部領域の結核症. 耳鼻臨床 86: 1457-1466 1993.
- 7) 大石公子, 鶴飼幸太郎, 他: 当教室12年間の頸部リンパ節結核の臨床統計的観察. 耳鼻臨床 79: 609-616 1986.
- 8) 金子卓爾, 赤尾一郎, 他: 上咽頭癌と頸部結核性リンパ節炎の合併症例. 耳鼻臨床 89: 495-499 1996.