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

大槻 哲也^{1), 2)}・保田 宗則¹⁾・津田 善造¹⁾

A case of nasal type NK/T cell lymphoma with severe swelling of the upper lip

OTSUKI Tetsuya^{1), 2)}・YASUDA Munenori¹⁾・TSUDA Yoshizo¹⁾

Abstract: We report a rare case of nasal type natural killer T-cell (NK/T cell) lymphoma with severe swelling of the upper lip.

A 67-year-old man was referred to our hospital because of swelling of the upper lip. The diagnosis was difficult because of extensive tumor necrosis. A definite diagnosis of NK/T cell lymphoma was made on the fourth biopsy of the upper lip.

The tumor responded well to radiation therapy followed by 3 courses of DeVIC (dexamethasone, VP16, ifosfamide, carboplatin) combination chemotherapy. After this therapy, patient has remained free of symptoms and recurrence.

Key words: nasal type NK/T cell lymphoma (鼻型 NK/T 細胞リンパ腫), upper lip (上唇)

緒 言

鼻型 NK/T 細胞リンパ腫は、鼻腔などに初発し破壊性に進行するまれで難治性の疾患で、口腔外科領域での報告はほとんどない。今回われわれは上唇部の潰瘍を伴う腫瘍より鼻型 NK/T 細胞リンパ腫と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：67 歳，男性。

初 診：2005 年 1 月 25 日。

主 訴：上唇の腫脹。

既往歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：2004 年 12 月下旬より上唇に腫脹が出現，徐々に増大し義歯装着困難となったため，2005 年 1 月 17 日近

医歯科を受診した。上唇小帯部を中心に境界不明瞭な潰瘍を認め，悪性腫瘍の疑いにて当科を紹介され受診した。

現 症：

全身所見：特記事項なし。

口腔外所見：顔貌はほぼ左右対称で上唇の腫脹が認められた。病的な頸部リンパ節は触知しなかった。

口腔内所見：上顎の歯は 7|5 残根を除き欠損しており，上唇正中部から 1|1 相当部歯槽頂にかけて 30 × 30mm の境界不明瞭な弾性硬の腫瘍を認めた。腫瘍の中心は直径 20mm の潰瘍を形成し，表層は白色変化を伴い，軽度の接触痛を認めた。

画像所見：パノラマ X 線写真で異常所見は認めなかった。

臨床診断：上唇悪性腫瘍の疑い。

処置および経過：初診時に上唇の潰瘍部より生検を施行し，塩酸セフカベンピボキシル 300mg/分 3 を処方した。病理検査の結果は“炎症細胞の浸潤”であった。2 月 1 日受診時には潰瘍は縮小傾向にあったが，上唇の腫脹は増大し鼻腔まで及んでいた。生検の結果と潰瘍部の変化から，感染症の可能性もあると考え，テリスロマイシン 600mg/分 1 を処方した。2 月 8 日，上唇の腫脹はさらに増強し外鼻の変形も著明となり，39℃の発熱および倦怠感も出現，摂食困難となったため当科入院となった（写真 1a, b）。2 月 9 日に上唇より再度生検を行ったが，壊死組織，炎症組

¹⁾ 滋賀県立成人病センター 歯科口腔外科

(主任：津田善造主任部長)

²⁾ 社会福祉法人びわこ学園重症心身障害児施設びわこ学園医療福祉センター 草津歯科

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shiga Medical Center for Adults (Chief: TSUDA Yoshizo)

²⁾ Department of Dentistry, Biwakogakuen Hospital Home for Children or Persons with Severe Motor and Intellectual Disabilities

受付日：2006 年 10 月 16 日

採択日：2007 年 5 月 29 日

写真1 入院時写真

- a. 顔貌
上唇から外鼻にかけて著しい腫脹を認める。
- b. 口腔内
上唇の著しい腫脹と壊死組織を伴う境界不明瞭な潰瘍を認める。

写真2 入院時CT画像

- a. 水平断
上唇に境界不明瞭な軟部腫瘍を認める。
- b. 矢状断
(矢印左から) 上唇、鼻腔底、下鼻甲介に境界不明瞭な軟部腫瘍を認める。明らかな骨破壊像はみられない。上唇の膨隆が最も著明である。

組織が主で悪性所見は認めなかった。血液検査では白血球は $4800/\mu\text{l}$ であり、CRP は 3.99mg/dl と高値を示し、LDH は 259IU/l で軽度の上昇を認めた。血液培養検査の結果は陰性であった。入院時より 40°C 前後の発熱が続き、フロモキシセフナトリウム 2g/日 およびクリンダマイシン 1200mg/日 の投与にも反応はなく、当科入院中はほぼ毎日非ステロイド系消炎鎮痛剤を解熱のために使用した。2月10日撮影のCTでは鼻腔底から上唇、口腔前庭にかけて境界不明瞭な膨隆を認め、悪性リンパ腫や上唇癌が疑われるとの診断であった(写真2a, b)。2月15日の3回目の生検でも悪性所見は認めなかった。原因不明の 38°C 以上の発熱や多量の発汗が続き、LDHの上昇もあることから、悪性リンパ腫を疑い、2月17日静脈麻酔下に上唇深部より4回目の生検および迅速病理診断を行った。その結果、鼻型NK/T細胞リンパ腫と確定診断された。2月22日撮像のFDG-PETでは上唇、鼻腔周囲に強い集積を認めるとともに、左側顎下部にも集積を認め、Ann Arbor分類で病期ⅡEとした(写真3a, b, c)。また、両側の鼻腔粘膜は浮腫状に肥厚しており、表層はわずかに壊死性変化していた。2月22日の下鼻甲介からの生検でもNK/T細胞リンパ腫と診断された。

確定診断が得られた時点で、当院血液内科に対診し、治療目的で2月21日転科となった。2月24日から4月5日まで、鼻腔から頸部リンパ節までを一括した照射野で、リニアック外照射 50.4Gy ($1.8\text{Gy} \times 28$) を施行された。また化学療法として day 1～3 にデキサメタゾン 40mg 、エトポシド 140mg ($10\text{mg}/\text{m}^2$)、イフォスファミド 2100mg ($1500\text{mg}/\text{m}^2$)、day 1 にカルボプラチン 420mg ($300\text{mg}/\text{m}^2$) を投与する DeVIC 療法¹⁾ を2月24日～26日、3月18日～20日、4月12日～14日の3コース行った。この間の白血球減少に対してはG-CSFを適宜使用し、悪心、嘔吐には塩酸オンダンセトロン²⁾の投与と中心静脈栄養にて対応した。治療は著効を示し、上唇から鼻腔

写真3 FDG-PET 像

a. 前頭断

上唇から鼻腔にかけて強い集積像を認める。正中に組織壊死のため未集積の部分が存在する。

b. 矢状断 (鼻部)

上唇から鼻腔にかけて強い集積像を認める。

c. 矢状断 (左側顎下部)

左側顎下部に集積像を認める。

底の腫瘍は消失した。左側顎下リンパ節に対しては FDG-PET による評価が必要であるが、患者の都合により施行できなかった。CT では顎下部のリンパ節に異常な腫大は認

めなかった。5月9日の血液検査では LDH は 141IU/l と標準域値内に低下していた。治療後、全身倦怠感、貧血、放射線性口内炎などの症状はしばらく継続したが徐々に回復し、再発所見も認めないことから 6月8日退院となった (写真 4a, b, c)。

以降、外来にて経過観察を行っているが、再発は認めていない。

病理組織学的所見 (第4回生検)：多彩な形状を示す異形リンパ球がびまん性に浸潤し、壊死を伴い、小リンパ球や好中球などの炎症細胞も豊富であるが、血管周囲性浸潤は明瞭でない。免疫組織学的には CD2, CD45, CD56, LMP1, GranzymeB が陽性、CD20 が陰性を示した (写真 5a, b, c)。

考 察

鼻型 NK/T 細胞リンパ腫は、主に東アジアや中南米で発症が報告されているまれな疾患で、本邦での全悪性リンパ腫に占める割合は、鼻腔に発症するものが 1.85 %、鼻以外に発症するものが 0.75 %といわれている²⁾。ほぼ全例で Epstein-Barr ウイルス (EBV) が検出され、EBV 関連疾患と考えられている³⁾。本症例においても、免疫組織染色で EBV の LMP1 が検出された。本症例では病変が上唇以外にも鼻腔に存在しており、その初発部位は正確には断定できなかった。しかし、口腔領域での本腫瘍の発生は少なく、口蓋から上顎歯肉に発生した数例が報告され^{4~9)}、それ以外では舌¹⁰⁾が報告されているのみで、極めてまれである。われわれが渉猟しえた範囲では、上唇に著明な腫脹をきたした報告は今回が初めてである。

鼻型 NK/T 細胞リンパ腫は潰瘍や壊死を伴うことが多く、血管破壊性に増殖していくため、小切片の病理検査では診断に苦慮すること多いといわれている¹¹⁾。写真 3a において正中の集積が認められない場所は壊死の著しかった部位に一致しており、深部まで壊死が進行していたと判断できる。本症例でも、当初から上唇癌などの悪性腫瘍を疑っていたが、NK/T 細胞リンパ腫の確定診断まで4回の生検を要した。悪性腫瘍の治療には組織型の決定が必須であり、早急な治療開始のためにも、診断に苦慮する場合は迅速病理検査も含めて、積極的に深部や複数の部位からの組織採取を行うことが必要と考える。

FDG-PET は悪性リンパ腫の診断にも有用とされている¹²⁾。本症例では CT では特異性を判定できなかった左側顎下リンパ節に、FDG-PET で集積を認めたため病変の広がりを把握することができた。悪性リンパ腫の診断に対する CT と FDG-PET について、Gambhir ら¹³⁾は文献的考察で FDG-PET の有用性を報告している。また 21 %の症例で FDG-PET によって病期分類が変わることで治療方法が変

写真 4 RT-DeVIC 療法終了後の写真

- a. 顔貌 (2005 年 5 月 20 日)
- b. 口腔内 (2005 年 5 月 20 日)
- c. CT 像 (2005 年 5 月 10 日)
- a, b, c : 上唇の腫瘍は消失.

写真 5 病理組織像

- a. HE 染色 (強拡大)
大小不同の裸核状のリンパ球がびまん性に増殖, 一部壊死を伴っている.
- b. 免疫染色 CD2 (強拡大)
免疫染色 CD2 に陽性を示している.
- c. 免疫染色 CD56 (強拡大)
免疫染色 CD56 に陽性を示している.

更になっており¹³⁾, 本症例においても放射線照射量を増量した. 悪性リンパ腫における病期分類は治療上不可欠であり, FDG-PET によるこれまでより精度の高い病期の判定は今後必須となっていくと考えられる. また FDG-PET は

形態学的ではなく、腫瘍の活動性の評価が可能のため、治療の効果や再発の判定にも有用である¹⁴⁾。しかし FDG-PET の感度はリンパ腫のタイプによって差があり¹⁵⁾、NK/T 細胞リンパ腫においても、今後さらなる検討が必要である。

悪性リンパ腫の治療方法は組織型と、病期や節外病変数などによる予後因子によって決定されている。標準的化学療法である CHOP 療法や放射線治療などが体系的に整えられてきており、近年は良好な成績を上げるようになってきた。一方、鼻型 NK/T 細胞リンパ腫の治療は困難なことが多く、予後は不良である。CHOP 療法はほとんど効果がなく、化学療法と放射線治療の併用が試みられているが、その治療法は確立されていない¹⁶⁾。最近では早期の放射線治療の有用性を示す報告が多く^{17, 18)}、また総線量は 50Gy 程度が適切であると考えられている¹⁹⁾。

DeVIC 療法は CHOP 療法不応例に用いられていたサルベージ療法であるが、Yamaguchi ら¹⁾ は診断と同時に開始する放射線治療に、DeVIC 療法 3 コースを組み合わせた RT-DeVIC を行い、良好な成績を上げている。2003 年 9 月より、Japan Clinical Oncology Group は RT-DeVIC の臨床試験を開始している¹⁹⁾。当院もこの臨床試験に参加しており、倫理委員会の承認後、患者の十分な同意を得て RT-DeVIC を行い良好な効果が得られている。しかし、長期的な予後については明らかでなく、注意深い経過観察が必要であると考ええる。

結 語

今回われわれは、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 例を経験したので報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本論文作成に関して御教示頂いた滋賀県立成人病センター病理部小野一雄先生ならびに血液内科松井道志先生に深謝致します。

本論文の要旨は第 36 回日本口腔外科学会近畿地方会（2005 年 5 月、大津市）にて発表した。

引 用 文 献

- 1) Yamaguchi, M., Ogawa, S., et al.: Treatment outcome of nasal NK-cell lymphoma: A report of 12 consecutively-diagnosed cases and a review of the literature. *J Clin Exp Hematopathol* 41: 93-99 2001.
- 2) The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int* 50: 696-702 2000.
- 3) Kagami, Y., Suzuki, R., et al.: Nodal cytotoxic lymphoma spectrum. A clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol* 24: 1309-1310 2000.

- 4) 植野高章, 山本博充, 他: 口蓋・歯肉に潰瘍を形成した非ホジキンリンパ腫の 1 例—NK/T 細胞性非ホジキンリンパ腫—. *日口外誌* 44: 511-513 1998.
- 5) Yin, H.F. and Jamlikhanova, V.: Primary natural killer/T-cell lymphomas of the oral cavity are aggressive neoplasms. *Virchows Arch* 435: 400-406 1999.
- 6) Staudenmaier, R., Leunig, A., et al.: Highly malignant T-cell non-Hodgkin lymphoma (nasal type) of the hard palate. *HNO* 48: 318-322 2000.
- 7) Tsang, W.M., Tong, A.C.K., et al.: Nasal T/NK cell lymphoma: report of 3 cases involving the palate. *J Oral Maxillofac Surg* 58: 1323-1327 2000.
- 8) 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鼻型 NK/T 細胞リンパ腫の 1 例. *日口外誌* 48: 572-575 2002.
- 9) 池田哲也, 宮沢正純, 他: 上顎に発生した NK/T リンパ腫の 1 例. *日口外誌* 52: 346-349 2006.
- 10) Cho, K.J., Cho, S.G., et al.: Natural killer T-cell lymphoma of the tongue. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114: 55-57 2005.
- 11) Jia, H. and Sun, T.: Extranodal NK/T-cell lymphoma mimicking cellulitis. *Leuk Lymphoma* 45: 1467-1470 2004.
- 12) Tatsumi, M., Cohade, C., et al.: Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology* 237: 1038-1045 2005.
- 13) Gambhir, S.S., Czernin, J., et al.: A tabulated summary of the FDG-PET literature. *J Nucl Med* 42: 16S-20S 2001.
- 14) 樋口徹也: ポジトロン核医学の最先端, FDG-PET 検査のがん治療への臨床応用, 悪性リンパ腫. *日本医放会誌* 62: 278-283 2002.
- 15) Karam, M., Novak, M., et al.: Role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 107: 175-183 2006.
- 16) Kim, W.S., Song, S.Y., et al.: CHOP followed by involved field radiation: is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma? *Ann Oncol* 12: 349-352 2001.
- 17) Aviles, A., Diaz, N.R., et al.: Angiocentric nasal T/natural killer cell lymphoma: a single centre study of prognostic factors in 108 patients. *Clin Lab Haematol* 22: 215-220 2000.
- 18) Ribrag, V. and El Hajj, M.: Early locoregional high-dose radiotherapy is associated with long-term disease control in localized primary angiocentric lymphoma of the nose and nasopharynx. *Leukemia* 15: 1123-1126 2001.
- 19) 山口素子: NK/T 細胞リンパ腫. *最新医学* 59: 1228-1233 2004.