

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本鼻科学会会誌 (2003.04) 42巻1号:63～64.

鼻副鼻腔悪性腫瘍の治療の現況 鼻副鼻腔悪性リンパ腫の病態と治療

林達哉, 原渕保明

鼻副鼻腔悪性リンパ腫の病態と治療

旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

林 達哉、原渕保明

はじめに

他の多くの頭頸部悪性腫瘍が外科的切除を治療の中心としているのに対して、悪性リンパ腫では全身化学療法と放射線治療が治療の主体となる。この毛色の異なる疾患も、発生部位が鼻腔や副鼻腔である場合、耳鼻咽喉科医が診断治療の中心となるのは当然であろう。しかし、個人で経験する症例数には限りがあり、体系だった知識を獲得することは容易ではない。

本稿において、我々の施設で経験した鼻・副鼻腔悪性リンパ腫の症状、臨床所見、病理所見の特徴、我々の行っている治療の概略と成績を記すと共に、現在までに明らかとなっている本疾患の病態に関しても言及する。

対象

1974年から2001年までに旭川医科大学耳鼻咽喉科および札幌大学耳鼻咽喉科にて診断治療を施行した鼻・副鼻腔悪性リンパ腫51症例を対象とし検討した。51例中44例(86%)が鼻腔原発、7例(14%)が副鼻腔原発であった。

結果(表1)

鼻腔原発例では表面形質的にはB細胞型4例(9%)、T細胞型が5例(11%)、NK/T細胞型35例(80%)であった。一方、副鼻腔原発例では7例全例がB細胞型であった。

性差および年齢 原発部位および細胞型で性差及び年齢を比較すると、副鼻腔症例(全例B細胞型)

胞型) 7例の男女比は5:2、鼻腔B細胞型は2:2、鼻腔T細胞型が2:3、鼻腔NK/T細胞型が 21:14であった。また年齢の中央値を比較すると鼻腔においてはB細胞型が 68 歳、T細胞型が 56 歳、NK/T細胞型が 44 歳、副鼻腔では 72 歳であり、鼻腔原発のNK/T細胞リンパ腫は比較的低年齢での発症が特徴であった。

初発症状 図1に示す如く、鼻閉は鼻腔症例、副鼻腔症例に共通の症状であった。副鼻腔悪性リンパ腫では顔面腫脹が 100%の症例に認められ、鼻腔原発の悪性リンパ腫と比べて特徴的な症状だった。一方、鼻腔原発悪性リンパ腫では、悪性リンパ腫のB症状として知られる発熱を 50%以上の 23 症例(いずれもTおよびNK/T細胞型)に認めた。

病期分類 病期分類では大部分がI期およびII期であったが、鼻腔原発の3例(T細胞型1例、NK/T細胞型2例)、および副鼻腔原発の1例のみがIV期であった。

EBER (EBV-encoded small nuclear early region) の発現 リンパ腫発症へのEBウイルスの関与の直接的証拠であるEBER (EBV-encoded small nuclear early region) の発現を検討した結果、T細胞リンパ腫の 60%、およびNK/T細胞リンパ腫の 91%で陽性だった。

治療と成績

(1) 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫の治療スケジュール

現在当科では、MTCOP-P (MTX 360 mg/m², day 8、THP-ADM 45 mg/m², day 1 and day 15、CPM 325 mg/m², day 1 and day 15、VCR 1.2 mg/m², day 8 and day 22、PSL 60 mg から漸減, day 1, 8, 15 and 22、PLM 10 mg/m², day 22)を2ユニット行い、これと局所に対する放射線照射を同時併用している。更に、寛解維持療法として MTCOP-P1ユニットを、3か月に一度、計2〜3回追加している。ただし、副作用軽減のため、患者の全身状態や年齢に応じて投与量は適宜減量する

必要がある。

(2) 副鼻腔悪性リンパ腫の治療 一方副鼻腔悪性リンパ腫は症例数が非常に少ないため、統一した治療スケジュールを我々は持っていない。しかし基本的には全身化学療法 (VEPA、MACOP-P、VP-16) と放射線照射 (40～46 Gy) を併用した。

(3) 治療成績 各リンパ腫のカプランマイヤー法による生存曲線を図2に示す。それぞれの5年粗生存率は、鼻性NK/T細胞リンパ腫で31%、鼻腔T及び鼻腔Bはそれぞれ20%、38%であった。また副鼻腔悪性リンパ腫では43%と鼻腔症例よりはやや高かった。

(4) 鼻性NK/T細胞リンパ腫の予後因子

鼻性NK/T細胞リンパ腫の予後因子を検討した結果、年齢、B症状の有無、初診時LDH値が予後因子となり、それぞれ60歳以上、B症状陽性症例、初診時LDH値350 IU/ml以上の症例で有意に予後が不良であった。病期III及びIV期は病期IあるいはII期に比べると予後不良だったが有意差には至らなかった。

また、腫瘍の進展様式による予後を比較するため鼻性NK/T細胞リンパ腫を浸潤破壊性病変の程度によって、3群に分けて検討すると、腫瘤形成型では比較的予後が良好であったのに対し、従来の進行性鼻壊疽に相当する著明な浸潤破壊性病変を有する症例では有意に予後が不良だった。

考察

鼻副鼻腔悪性リンパ腫のうち鼻性NK/T細胞リンパ腫は、従来進行性鼻壊疽やlethal midline granulomaとして知られ、長らく疾患の本態が不明であった。しかし、最近になって腫瘍細胞がT細胞およびNK/T細胞の両者の表面抗原を有することが判明し、鼻性NK/T細胞リンパ腫という

名称が用いられるようになった。臨床的には顔面正中部に沿って進行する破壊性の壊死性肉芽腫性病変を主体とする疾患で、多臓器への浸潤が高頻度に起こり、予後がきわめて不良であるという特徴を持つ。また、腫瘍細胞核内に EB ウイルス DNA や EBER (EBV-encoded small nuclear early region) RNA が証明され、腫瘍内の EB ウイルス DNA の単クローン性も証明されたことより本疾患の病態と EB ウイルスの関連が決定的となった¹⁾⁻³⁾。

早期診断、早期治療の観点から、臨床的に本疾患を疑った場合には、速やかに病理診断を確定する必要があるが、病理組織学的に、高度の壊死像と細胞浸潤のためしばしば確定診断がつきにくい特徴がある。良好な生検材料を採取する為には、壊死性肉芽腫周囲の一見正常に見える粘膜から採取するのがコツである。

NK/T 細胞リンパ腫は局所の浸潤傾向が強いのと同時に、多臓器進展にて予後不良となるため、我々は全身化学療法と局所照射の同時併用療法が良いと考え実行している。治療中、他の疾患と比べて高頻度にリンパ球関連血球貪食症候群(LAHS)を合併することを知っておく必要がある。この状態は、一般に弛張熱が続き、汎血球減少症、血清 LDH 値、血清フェリチン値が以上高値を示し、肝機能も悪化することが多い。

鼻副鼻腔悪性リンパ腫の治療成績は未だ満足できるものではない。今後、新たな治療レジメンを試みるという道以外に、副鼻腔悪性リンパ腫に関しては動注経路の併用、NK/T 細胞リンパ腫に於いては、EB ウイルス抗原を標的にしたヒト型モノクローナル抗体による特異的免疫療法などの開発が期待される場所である。

参考文献

- 1) Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, et al: Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 335: 128-130, 1990.
- 2) Harabuchi Y, Imai S, Kataura A, et al: Nasal T-cell lymphoma causally associated with Epstein-Barr virus. *Gann Monogr Cancer Res* 45: 129-137, 1998.
- 3) Harabuchi Y, Imai S, Wakashima J, et al: Nasal T-cell lymphoma causally associated with Epstein-Barr virus; clinicopathologic, phenotypic, and genotypic studies. *Cancer* 77: 2137-2149, 1996.

	副鼻腔		鼻 腔	
	B (n= 7)	NK/T (n= 35)	T (n= 5)	B (n= 4)
男：女	5：2	21：14	3：2	2：2
年齡	72	44	56	68
病期 I-II	6 (86%)	33 (94%)	4 (90%)	4 (100%)
B症狀 (+)	0 (0%)	20 (57%)	3 (60%)	0 (0%)
LDH (IU/ml)	323	368	290	268
EBER (+)	0 (0%)	32 (91%)	3 (60%)	0 (0%)



