

症 例

壊死性リンパ節炎として初期治療を受けた上咽頭がんの一例

笠原 靖史, 岩瀬 晴子, 高地 貴行, 今村 勝, 今井 千速, 内山 聖

要 旨

14歳女児. 両側頸部リンパ節腫脹, EBVCA-IgA抗体上昇を認め, 前医で壊死性リンパ節炎と病理診断を受けた. ステロイドで治療されたが有痛性腫脹は持続した. 転院後, 咽頭ファイバーで上咽頭腫瘍が発見され, EBウイルス関連上咽頭がんと診断された. 放射線化学療法を施行し, 2年以上経過後も寛解を維持している. EBVCA-IgA抗体上昇を伴う頸部リンパ節腫脹の症例では, 咽頭ファイバーによる積極的なスクリーニングが推奨される.

Key Words: 上咽頭がん, 壊死性リンパ節炎, Epstein-Barr virus, EBVCA-IgA抗体, 頸部リンパ節腫脹

I 緒 言

上咽頭がん (nasopharyngeal cancer; NPC) は東南アジアや中国南部等の高危険度地帯では年間10万人あたり20人以上の発生が報告されているが, 日本では10万人あたり0.5人程の発生にすぎず, 更に中高年男性に多く発生し小児では稀である¹⁾. そのため他疾患との鑑別に苦慮し, 初期には正確な診断が困難な場合も考えられる. 今回我々は壊死性リンパ節炎として初期治療を受けたNPCの一例を経験した. 診断に有用と考えられる項目を文献的考察を加え提示する.

II 症 例

症例: 14歳女児

主訴: 咽頭痛, 両側頸部リンパ節腫脹

既往歴・家族歴: 特記事項無し

現病歴: 13歳9か月時に咽頭痛を自覚し, 両側頸部リンパ節の腫脹が出現した. 抗生剤の投与を

受けたがリンパ節腫脹の改善は認めず, 1か月後には左右ともに径4cmにまで増大したため, 頸部リンパ節生検が行われた. 右頸部の腫大リンパ節集簇の下端に位置するリンパ節が採取された. 生検組織ではリンパ節の一部は壊死に陥っており, CD4陽性リンパ球の核片を貪食するマクロファージの増生を認め, 膿瘍や悪性化像は認めず壊死性リンパ節炎と病理診断された. イブプロフェンが開始された後に一旦は縮小を認めたが, 14歳2か月時には右9cm, 左6cmまで再増大し自発痛を伴うようになった. この時のEpstein-Barr virus (EBV) 抗体価はEBVCA-IgG 1280倍, EBVCA-IgA 40倍, EBNA 320倍だった. プレドニゾロン10mg/日の内服が開始され, メチルプレドニゾロン160mg/日まで増量された. 増量により頸部リンパ節は右7cm, 左4cmに縮小したが, 肥満・挫創・白内障などステロイドの副作用が出現した. メチルプレドニゾロンの減量に伴って10cm以上へと再増大を認め, 14歳3か月時に精査・加療目的に当科紹介となった.

入院時現症: 身長148cm, 体重42kg. 心肺に特

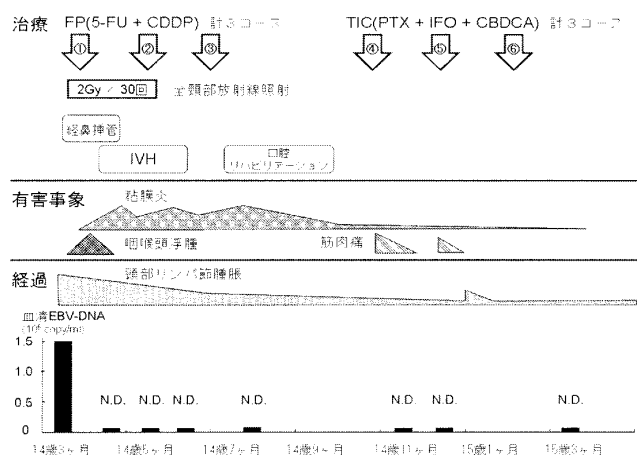


図1 入院後経過

5-FU: 5-fluorouracil, CDDP: cisplatin, PTX: paclitaxel, IFO: ifosfamide, CBDCA: carboplatin, N.D.: not detected

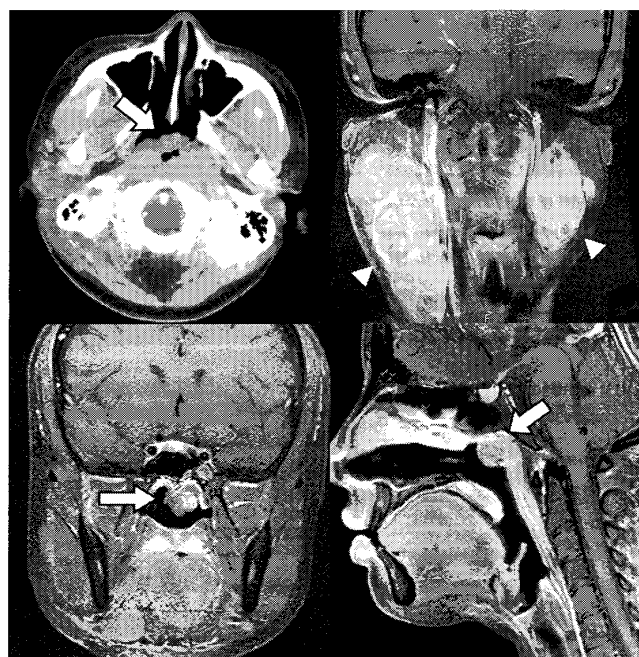


図2 入院時 CT, MRI

上段左 (CT): 上咽頭後壁の壁不整像 (矢印).
上段右 (MRI): 両側リンパ節腫脹. 胸鎖乳突筋と内頸静脈, 内～総頸動脈の間に多数認め, 左側優位で鎖骨上窩まで及んでいた (矢頭).
下段 (MRI): 上咽頭の壁不整の腫瘤 (矢印).

記すべき所見はなく, 腹部は平坦で肝臓・脾臓は触知しなかった. 頸部リンパ節は集簇し一塊となり右 11.5×10 cm, 左 7×6 cm に腫大し, 強い疼痛を伴っていた. 腋窩・鼠径リンパ節の腫脹は認めなかった.

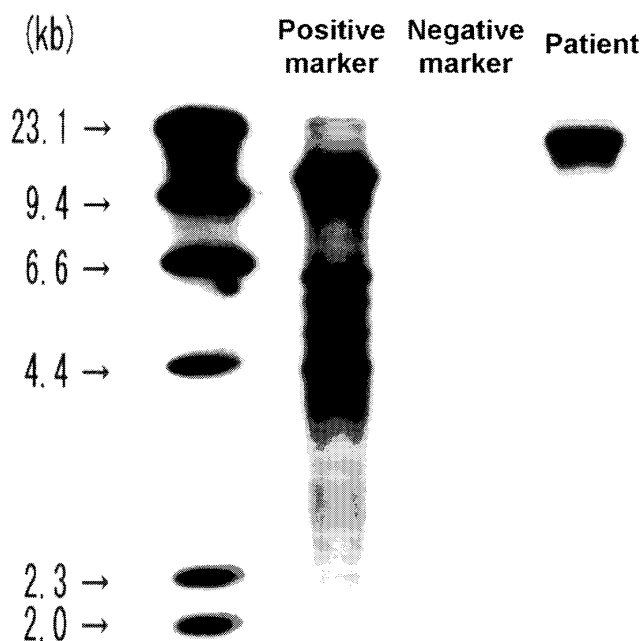


図3 EBV の terminal repeat 配列を probe に用いたサザンブロッティング解析

入院後経過 (図1): 前医で14歳2か月時に撮影された頸部CTでは頸部リンパ節腫脹のみが指摘されていたが, 転院後の再評価では上咽頭後壁の不整像も確認された. 当科入院時に撮影した頸部CTでも同様に上咽頭後壁の不整像を認めた (図2). 入院翌日に咽頭ファイバーを行い上咽頭後壁の隆起性病変を確認した. 同部位の生検を行い, 病理診断は低分化扁平上皮癌だった. 免疫染色ではLMP-1が陽性であり, in situ hybridization (ISH) ではEBV encoded small RNAs (EBERs) -1が陽性だった. またPCRでEBV-DNAが陽性であり, terminal repeat 配列のプロブを用いたサザンブロット解析で単クローン性のEBV-DNAを検出した (図3). 頸部MRIでは上咽頭に径1 cm程の壁不整の腫瘤を認めた. 両側の胸鎖乳突筋と内頸静脈, 内～総頸動脈の間のリンパ節腫脹を多数認め, 左側優位で鎖骨上窩まで及んでいた (図2). CT, 全身骨シンチグラムでは遠隔転移, 骨転移は認めなかった. 血清EBV-DNA量は 1.5×10^6 copy/ml と上昇を認めた (表1).

以上からEBV関連NPC stage IV B (TNM分類 T2b N3b M0) と診断した. 海外での第三相試

表 1 入院時末梢血液検査 (EBV 抗体価は前医での値を表記した。)

末梢血液像		生化学		凝固		EBV 抗体価	
WBC	19550/ μ l	T. P.	6.1 g/dl	APTT	25.4 秒	VCA-IgM	< 10
Myelo	0.5%	Alb	3.2 g/dl	PT	12.4 秒	(14 歳 0 月時)	
Band	5.0%	AST	13 IU/l	PT-INR	1.06	VCA-IgG	1280
Seg	88.5%	ALT	10 IU/l	Fib	434 mg/dl	VCA-IgA	40
Eosino	1.0%	LDH	510 IU/l	FDP	1.8 μ g/ml	EBNA	320
Lymph	3.5%	γ -GTP	27 IU/l	D-dimer	1.3 μ g/ml	(14 歳 2 か月時)	
Mono	1.5%	T. Bil	0.7 mg/dl	免疫血清学		血清 EBV DNA 定量	
RBC	402 万/ μ l	BUN	23 mg/dl			1.5 $\times 10^6$	copy/ml
Hb	11.1g/dl	Cr	0.5 mg/dl	IgG	787 mg/dl	腫瘍マーカー	
Ht	34.6%	AMY	61 IU/l	IgA	143 mg/dl		
Plt	19.2 万/ μ l	Na	145 mEq/l	IgM	127 mg/dl	SCC	0.9 ng/ml
		K	4 mEq/l	CH50	36 U/ml	CEA	2 ng/ml
		Cl	106 mEq/l	C3	125 mg/dl		
		CRP	1.8 mg/dl	C4	25 mg/dl		
		Ferritin	72 ng/ml				
		sIL-2R	2731 IU/ml				

験では Stage III・IV の進行期 NPC では照射と化学療法の同時施行が最も有用と報告されている²⁾。本例では頸部リンパ節が増大傾向であったため、化学療法を数日先行し治療を開始した (FP: 5-fluorouracil 800 mg/m² day1-5, cisplatin 80 mg/m² day1)^{3,4)}。FP 療法第 1 コース 5 日目に全頸部放射線照射を開始した。放射線療法は、肉眼的腫瘍体積 (Gross tumor volume: GTV) を原発巣と転移リンパ節とし、臨床標的体積 (Clinical target volume: CTV) を上咽頭全体と上・中・下頸部ならびに鎖骨上窩のリンパ節領域とし、1 回 2 Gy で週に 5 日間行った。合計 40 Gy までは上・中頸部領域は左右 2 方向から、下頸部および鎖骨上窩は前後 2 方向で X 線照射を行った。40 Gy 以降は脊髄の耐容線量を考慮し、後頸部領域の左右 2 方向照射には電子線を用い、かつ前後方向の照射では脊髄遮蔽を行った。唾液腺の遮蔽は照射域が広すぎたために行えなかった。

FP 療法第 1 コース 4 日目から多呼吸・呼吸苦を呈し、同 5 日目に咽頭ファイバーで中咽頭の狭窄・浮腫を認めた。呼吸困難が強くなり 7 日目には経皮的動脈血酸素飽和度 90% 程度の低酸素血症を呈し、同日経鼻的に気管内挿管を施行した。計 8

日間の挿管管理後に抜管した。照射開始後から徐々に口腔粘膜炎・咽頭痛が強くなり、経口摂取がほぼ不能となったため、完全中心静脈栄養を必要とした。当初は総線量 70 Gy の照射を予定していたが、転移リンパ節の縮小効果が十分でなく照射野をほとんど縮小できなかったため、神経や血管の耐容線量を考慮して全頸部 60 Gy 照射に変更し、6 週間で完了した。気管内挿管の当日のみ休止したが、それ以外は連続して遂行した。

FP 療法第 2 コースの開始後に照射部位の皮膚炎、表皮剥離が著明となり皮膚科処置を要した。FP 療法に伴う口腔粘膜障害・照射部位の皮膚障害が非常に強く続行困難と判断し、4 回目の化学療法からレジメンを変更した (TIC: paclitaxel 175 mg/m² day 1, ifosfamide 1000 mg/m² day 1-3, carboplatin 530 mg/m² day 1)⁵⁾。粘膜障害による経口摂取不能および照射後の嚥下困難は、回復に時間を要したものの、嚥下リハビリテーションの導入などにより少しずつ軽快した。

FP 療法、TIC 療法はそれぞれ計 3 コース行った。血清 EBV-DNA 量は FP 療法第 1 コース後から検出感度以下となり以降も常に陰性だった。各化学療法コース後の CT で頸部リンパ節腫脹の

改善を認めた。合計6回の化学療法終了時点で、咽頭ファイバーおよびMRIにより原発巣の消失が確認され、頸部リンパ節は左右ともに径1cm程度まで縮小していた。放射線化学療法後の残存リンパ節の摘出術による生存率向上を示唆する論文もあるものの、否定的な報告もあり^{6,7)}、本例においては血中EBV-DNA量が検出感度以下を維持している事、皮膚粘膜障害のため頸部リンパ節の手術的摘出は困難な事等を考慮に入れ治療終了とした。頭頸部MRI及び血清EBV-DNA量を指標として外来経過観察を続けているが、治療終了から2年以上経過後も寛解を維持している。

Ⅲ 考 案

本症例は初回の頸部リンパ節の生検組織で一旦は壊死性リンパ節炎と病理診断された。しかし、最終的にEBV関連NPCと確定診断された。小児の壊死性リンパ節炎171症例を検討した研究⁸⁾ではステロイドを使用した47例で全例での著効が報告されているが、本例ではステロイド投与によっても腫脹の最終的な改善を認めなかった事に加え、血中EBV抗体価の上昇、特にEBVCA-IgAの上昇を認めた事が、診断を見直すうえで重要な所見であった。

世界保健機構ではNPCは角化型扁平上皮癌と非角化型癌と分類され、非角化型癌は分化型と未分化型に細分類される⁹⁾。非角化型癌ではEBV感染と関連があり、腫瘍細胞からISHによりEBERsが検出され、免疫染色でLMP-1が陽性であり¹⁰⁾、PCRでEBV-DNAが検出され¹¹⁾、腫瘍中のEBVのterminal repeatの大きさが均一でありEBVに感染している細胞の単クローン性の増殖が知られている¹²⁾。組織ではリンパ球、形質細胞、好酸球といった炎症性細胞の浸潤を伴う場合があり、上皮細胞がリンパ球や結合組織に取り囲まれるタイプ(Regaud type)と、腫瘍細胞が広範囲に炎症性細胞と混合し広がるタイプ(Schmincke type)が知られており、生検部位によっては両者が混在する場合もある¹³⁾。本例の初回の生検組織では、壊死に陥ったリンパ節の周囲に増生したマクロファージと、少なめだが形質

細胞と好中球を認めた。リンパ球をはじめとする炎症細胞に囲まれた転移性腫瘍の一部が免疫反応で自然壊死に陥ったために残存する炎症細胞が優位となり、本例のような病理所見を呈した可能性も考えられた。

非角化型癌4768名の初発時の症状を調査した研究¹⁴⁾では頸部腫瘍76%、鼻症状73%、耳症状62%、頭痛35%、複視11%であり、頸部リンパ節腫脹は無痛性と報告されている。本例のリンパ節腫脹は有痛性であり、この点でも非典型的だったが、疼痛の発生が腫瘍細胞の壊死や周囲での二次性炎症のためと考え、ステロイドで一時的な反応を認めた点とも合致するかもしれない。

NPCではEBV抗体価高値を呈する事が知られている。特にEBVCA-IgAの上昇はNPCに特異性が高い上に発生の危険因子ともなり得る。海外での成人男性9688名を対象とした前向きコホート研究では、EBVCA-IgA陽性者110名でNPC累積発症率は10万人年あたり301名で、IgA陰性者の22倍であったと報告されている¹⁵⁾。一方でEBVCA抗体価は感度が低く治療後は病勢を反映しない場合もある。NPC初発・再発例64名を対象としEBVCA抗体価と血中EBV-DNA量を比較した研究では、血中EBV-DNA量が病勢を反映するマーカーとして優れていたと報告されている¹⁶⁾。

血漿EBV-DNAはreal-time PCRを用いて定量可能であり¹⁷⁾、ほとんどの健常人において検出感度以下で、NPCの臨床症状出現以前に上昇を認めるため早期発見に有用と考えられる。進行例や遠隔転移例は高値を呈し、治療に平行し低下する。寛解例では低値を維持し、再発後は再上昇を認め、再発の指標としても有用と報告されている¹⁸⁾。治療反応性の指標としても有用であり、99例のStageⅢ・ⅣのNPCを対象とした海外の研究では、放射線照射後1週間で血漿EBV-DNAが検出感度以下へ低下した例では全生存率、無再発生存率が有意に良好だったと報告されている¹⁹⁾。本症例ではMRIと併用し経過観察項目として用いており、初回化学療法後より検出感度以下へ低下し、以降も感度以下を維持している。な

お上述の報告では血漿中の EBV-DNA 量を指標としているが、当科では血清を検体として用いた。数ポイントで血漿中の DNA 量も並行し測定したところでは、両者ともに初回化学療法後より検出感度以下を維持しており、血清での EBV-DNA 定量も同様に有用と考えられた。

今回我々は壊死性リンパ節炎として初期治療を受けた NPC を経験した。頸部リンパ節腫脹を呈する児で、EBV 抗体価異常を認める場合や腫脹が増大傾向の場合は、悪性新生物も疑い診断を進める必要がある。生検部位によっては正確な診断に結びつかない事もあり、適切な生検部位・方法を指示する事が診断の精度向上に重要と思われる。EBVCA-IgA 高値を伴う頸部リンパ節腫脹の症例では、NPC を念頭に置き咽頭ファイバーによる積極的なスクリーニングが推奨される。

IV 謝 辞

咽頭ファイバーを施行していただいた新潟大学医歯学総合病院耳鼻科の渡辺順先生および富田雅彦先生、放射線療法を施行していただいた同放射線科の笹本龍太先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Chang ET, Adami HO: The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 15 : 1765-77, 2006
- 2) Lin JC, et al: Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol.* 21 : 631-7, 2003
- 3) Kish J, et al: Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep.* 66 : 471-4, 1982
- 4) 大山和一郎: 頭頸部癌. *総合臨牀*, 50 : 300-304, 2001
- 5) Shin DM, et al: Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 91 : 1316-23, 2001
- 6) Argiris A, et al: Neck dissection in the com-

- 7) Goguen LA, et al: Examining the need for neck dissection in the era of chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck.* 26 : 447-55, 2004
- 8) 鹿野高明他: 小児の重急性壊死性リンパ節炎. *小児科臨床*. 60 : 1979-1984, 2007
- 9) Wei WI, Sham JS: Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 365 : 2041-54, 2005
- 10) Pathmanathan R, et al: Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med.* 333 : 693-8, 1995
- 11) Chang YS, et al: Detection of Epstein-Barr virus DNA sequences in nasopharyngeal carcinoma cells by enzymatic DNA amplification. *J Clin Microbiol.* 28 : 2398-402, 1990
- 12) Raab-Traub N, Flynn K: The structure of the termini of the Epstein-Barr virus as a marker of clonal cellular proliferation. *Cell.* 47 : 883-9, 1986
- 13) Brennan B: Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet J Rare Dis.* 1 : 23, 2006
- 14) Lee AW, et al: Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. *Hong Kong Med J.* 3 : 355-361, 1997
- 15) Chien YC, et al: Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. *N Engl J Med.* 345 : 1877-82, 2001
- 16) 吉崎智一他: 上咽頭がんにおける血清 EBV-DNA 量と抗 EBV 抗体価. *免疫アレルギー*. 21 : 23-26, 2003
- 17) Kimura H, et al: Quantitative analysis of Epstein-Barr virus load by using a real-time PCR assay. *J Clin Microbiol.* 37 : 132-6, 1999
- 18) Lo YM, et al: Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res.* 59 : 5452-5, 1999
- 19) Lin JC, et al: Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med.* 350 : 2461-70, 2004

A case of nasopharyngeal cancer initially diagnosed as and treated for necrotizing lymphadenitis.

Yasushi Kasahara, Haruko Iwabuchi, Takayuki Takachi
Masaru Imamura, Chihaya Imai, Makoto Uchiyama

Department of Pediatrics, Niigata University Medical and Dental Hospital

A 14 year-old girl was admitted to a local hospital, complaining of a bilateral painful neck mass. Laboratory tests were remarkable showing an elevated titer of the EBVCA-IgA antibody. One of the swollen lymph nodes was biopsied and pathologically diagnosed as necrotizing lymphadenitis. Oral and intravenous corticosteroids were administered with little success and only a transient relief of symptoms. Immediately after she was transferred to our hospital, nasopharyngeal endoscopy was performed, revealing a pharyngeal tumor. She was finally diagnosed as having EBV-related nasopharyngeal cancer on the basis of the detection of a monoclonal EBV infection in the tumor demonstrated by Southern blot analysis. She was successfully treated by concurrent chemoradiotherapy, and has maintained a progression free survival of the disease for more than 2 years after diagnosis. Our experience suggests that a screening nasopharyngeal endoscopy is useful and often mandatory for patients with neck lymphadenopathy accompanying an elevated titer of EBVCA-IgA antibody.

Key Words: nasopharyngeal cancer, necrotizing lymphadenitis, Epstein-Barr virus, EBVCA-IgA antibody, cervical lymphadenopathy