

■ CACE REPORT

放射線治療が奏功した喉頭原発悪性リンパ腫の2例

鈴木 佐知子^{*1,*2}, 西村 哲夫^{*2}, 一条 勝利^{*1}, 阪原 晴海^{*2}

RADIOTHERAPY FOR PRIMARY MALIGNANT LYMPHOMA OF THE LARYNX; REPORT OF TWO CASES

Sachiko SUZUKI^{*1,*2}, Tetsuo NISHIMURA^{*2}, Katsutoshi ICHIO^{*1}, Harumi SAKAHARA^{*2}

(Received 2 August 1999, accepted 21 October 1999)

Abstract: Two cases of malignant lymphoma of the larynx are presented. Case 1 is a 67-year-old female in clinical stage IIEA. Irradiation of 42 Gy was given to the bilateral neck and supraclavicular area. The patient has been disease-free for nearly 15 years after irradiation. Case 2 is an 86-year-old female in clinical stage IEA. Irradiation of 45.2 Gy was delivered to the larynx. The patient had been disease-free for 7.5 years up to her death from intercurrent disease. Histologically, these tumors belonged to the category of low grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-type). Although chemotherapy was administered in these 2 cases, it did not lead to an effective outcome. In conclusion, radiotherapy can be considered as a definitive treatment modality for primary malignant lymphoma of the larynx.

はじめに

喉頭原発の悪性リンパ腫は稀な病態であり、喉頭原発性腫瘍の内、1%未満と言われている¹⁾。我々は喉頭原発と考えられる悪性リンパ腫に放射線治療を行った2例を経験したので報告する。

症 例

症例1; 67才、女性

約1ヵ月続く嗄声を主訴に当院を受診した。初診時間接喉頭鏡では両側仮声帯が声帯にかぶさるように腫脹していた。ラリngoマイクロ術が施行され、両側仮声帯を切除した。病理診断は両側とも悪性リンパ腫であった (Fig. 1)。右上頸部にリンパ節腫大があったが、全身検索 (全身CT, Gaシンチグラフィ, リンパ管造影, 消化管造影) にて、そのほかの部位に病巣は認められず、喉頭原

発のStage IIEAと診断した。

喉頭を含む頸部及び鎖骨上窩 (Fig. 2) に4 MV X線による42 Gy/28回/47日の放射線治療を行い、視診上腫瘍は消失した。放射線治療後のラリngoマイクロ術による生検では悪性の所見はなかった。

続いて化学療法として、Cyclophosphamide 50 mg/日 (経口), vincristine sulfate 1 mg/週を開始したが、白血球減少, 末梢神経障害が出現したため約2週間で中止となった。

治療後12年して左口腔内に腫瘍を自覚, 徐々に増大するため, 翌年生検を施行した。扁平上皮癌と診断され, 局所に64 Gyの放射線治療を施行し, 腫瘍は消失した。その後左口腔内腫瘍の再発を認めたが, レーザー切除を行い, 経過良好である。悪性リンパ腫に関しては治療後約15年経過したが, 再発の徴候を認めていない。のちの病理診断でLow grade B-cell lymphoma of mucosa-associated

*1 聖隷三方原病院放射線科 (〒433-8558 浜松市三方原町3453)
Department of Radiology, Seirei Mikatabara General Hospital (3453, Mikatabaracho, Hamamatsu-shi, Shizuoka, 433-8558 JAPAN)

*2 浜松医科大学放射線医学教室 (〒431-3192 浜松市半田町3600)
Department of Radiology, Hamamatsu University School of Medicine

lymphoid tissue (MALT-type) との診断が得られた (Fig. 1).

症例2; 86才, 女性

約1ヵ月間続く咽頭痛を主訴に当院を受診した. 初診時, 喉頭蓋が顆粒状に腫大していた. ラリngoマイクロ術が施行され, 生検にて悪性所見は認められなかったが次第に症状が増悪し, 3ヵ月後に再度の生検にて悪性リンパ腫の診断 (Fig. 3) が得られた. 全身検索 (全身CT, Gaシンチグラフィ, 消化管造影) にて他部位に病巣を認めず, 喉頭蓋に局限するStage IEAと診断した.

まず, 化学療法 (Cyclophosphamide 400 mg/日, vincristine sulfate 1 mg/日を7日間隔で2日を2コー

ス, 2コース目にはpirarubicin 15 mg/日を加えた) を行ったが著明な効果は得られなかった. 続いて4 MV X線による放射線治療が行われた. 年齢を配慮して局所に限局した照射野 (Fig. 4) で45.4 Gy/24回/65日 (途中咽頭痛のため約3週間の休止を含む) の照射が施行された. 喉頭はやや浮腫状であったが腫瘍は消失した.

放射線治療後5年間の外来経過観察で明らかな再発所見は見られなかった. その後高齢のため他院に転院したが, その2年後に肺炎で死亡するまで明らかな再発の徴候はなかった. 後の病理学的検討ではREAL分類で節外性Marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) に分類されるとの結果を得た (Fig. 3).

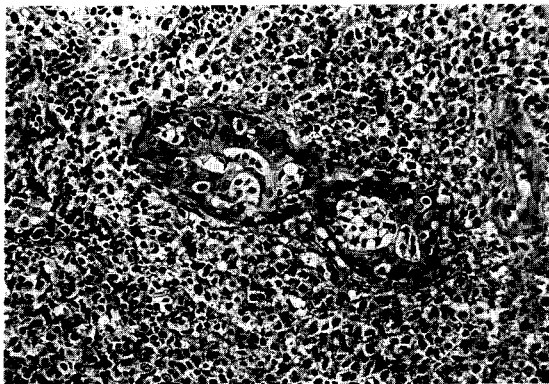


Fig. 1 Laryngeal biopsy specimen in case 1: Nests of tumor lymphoid cells are identified between the epithelial cells (lymphoepithelial lesion). (HE staining $\times 400$)

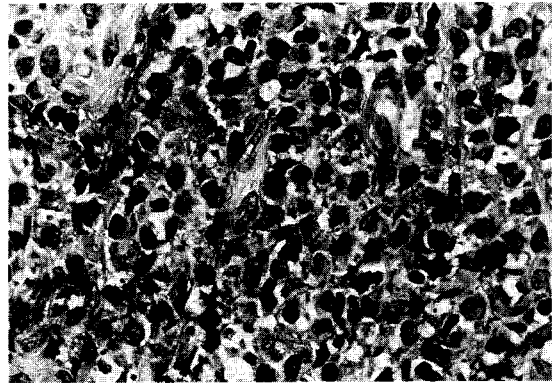


Fig. 3 Laryngeal biopsy specimen in case 2: Infiltrate comprising centrocyte-like cells and lymphoplasmacytic cells. (HE staining $\times 1000$)

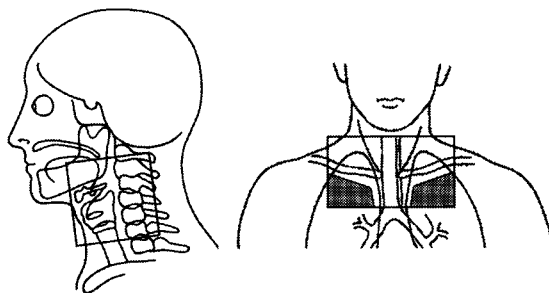


Fig. 2 Radiation fields in case 1.

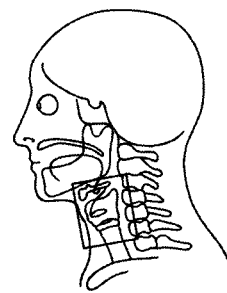


Fig. 4 Radiation fields in case 2.

考 察

喉頭原発の悪性リンパ腫はきわめて稀で、原発性喉頭腫瘍の1%未満と言われている¹⁾。1934年にMacKentyが最初の英文報告を行ったとされているが、血管変化が梅毒や慢性炎症を示唆するものであったとも述べられている²⁾。1970年以降に発表された英文報告のうち、喉頭原発と考えられるリンパ腫Stage IおよびStage IIの症例は43例認められた^{1), 3)-11), 15), 16), 20)-31)}。

発症年齢は4歳³⁾から90歳⁴⁾までの報告があり、平均55歳、中央値62歳であった。また喉頭癌が圧倒的に男性に多いのに対し、悪性リンパ腫では性差が少なく、43例中男性23例、女性19例、記載のないもの1例であった。初発症状は記載のあった29例中、16例が嚥声を主訴とし、そのほか呼吸困難感や嚥下困難感も多く見られた。腫瘍の発生部位は声門上部に多く、27例(62%)を占めた。腫瘍の肉眼的特徴としては、表面平滑なびまん性の腫脹、あるいはポリープ状で粘膜に覆われており、潰瘍形成はなく、色調は蒼白、時に発赤を示すとされる^{1), 5), 6)}。悪性リンパ腫の組織診断はこれまでにそれぞれの年代で異なった分類法が用いられているため、比較検討することは困難と思われるが、T-cell typeに比べB-cell typeが多い傾向にあった。

一般的に悪性リンパ腫は放射線感受性の高い腫瘍であり、喉頭原発の悪性リンパ腫症例でも多くの例で放射線治療が選択されていた。検討した43例中、治療内容についての記載があった38例をみると、放射線治療を行ったものは36例で、そのうち放射線治療単独が26例、手術との併用が5例、化学療法との併用が4例、手術、化学療法との併用が1例であった。線量は10 Gy未満^{7), 8)}のものから65 Gy⁹⁾まで幅があり、40 Gy以上を照射したものは約半数であった。照射野は頸部リンパ節領域を含めたものが一般的であった。ほとんどの例は放射線治療により良好な効果が得られており、10年以上の長期にわたって再発なく経過している例も3例あった^{10), 11)}。再発は眼窩や皮下、腹部リンパ節等、離れた部位に腫瘤を形成する様式が多く、照射野内に再発を認めたものは、姑息的に8 Gyを照射した1例⁷⁾で認められたのみであった。Wangは

確実に治療するためには45 Gyから50 Gyが必要で、照射野に原発の腫瘍と所属リンパ節領域を含めるべきと述べている¹¹⁾。

我々の症例では症例1は局所及び頸部リンパ節領域に対して42 Gyの放射線治療を行い、化学療法は副作用のため中断されている。局所の制御は良好で完全寛解が得られ、治療後15年近く再発の徴候を認めていない。症例2は化学療法では効果がなく、年齢を考慮して局所に限局した照射野で45.2 Gyの照射を行った。寛解が得られ、治療後約7年で他病死するまで再発の徴候を認めなかった。放射線治療を主体とした治療で長期の制御が可能で良好な治療効果が得られることを支持する結果といえる。ただ、5年以上の長い経過の後に遠隔部位に再発を起こす例が一部文献報告されており、長期にわたる経過観察が必要と考えられる。

自験例はいずれも後の検討でMALTリンパ腫と診断されている。MALTリンパ腫は1994年に発表されたREAL分類¹²⁾ではMarginal zone B-cell lymphomaに属しているもので、1983年にIsaacsonらによって提唱された疾患概念である¹³⁾。MALT(mucosa-associated lymphoid tissue)は粘膜固有のリンパ装置(小腸のPeyer板や扁桃など)を指すが、元来リンパ組織の存在しない臓器で炎症などにより二次的に発達したリンパ装置も含む。MALTリンパ腫はMALTから発生したリンパ腫で節外性リンパ腫の一型である。消化管に多くみられる。MALTリンパ腫の特徴として臨床的には、1) 進行が遅く、長期にわたって局所にとどまる傾向がある¹⁴⁾、2) 外科的切除等局所治療がしばしば奏功する¹⁴⁾、3) 進展すると他のMALTへ転移しやすい¹⁵⁾、が挙げられる。喉頭のリンパ腫については自験例以外にもMALT-typeの報告があった^{5), 15), 16)}。他部位のMALTリンパ腫に対する放射線治療の報告では30~40 Gyの線量で良い治療効果が得られている^{17), 18)}。自験例が治療を受けた当時はまだMALTリンパ腫という概念が提唱されていなかったが、本症例も30 Gy程度の線量で十分だった可能性はある。MALTリンパ腫は進行が緩徐であり、症例2のような後期高齢者で無症状、あるいは気道狭窄等がなければ、すぐに積極的な治療を行わず経過観察でもよいかも知れない。MALTリンパ腫を

含む喉頭原発悪性リンパ腫に対する全身化学療法については症例数が少なく、十分な知見が得られているとは言いがたい。このほかlow gradeのB細胞型悪性リンパ腫については α -IFN療法¹⁷⁾やanti-CD20療法¹⁸⁾なども試みられているが、その有用性はいまだ確立されていない。放射線治療は非侵襲的でかつ確実な効果の得られる治療法と考えられる。

結 論

喉頭原発悪性リンパ腫の2例に対し放射線治療を行い、長期にわたる制御が得られた。病理診断は2例ともMALTリンパ腫であった。2例とも化学療法が試みられたが中断、あるいは効果不十分であり、喉頭原発悪性リンパ腫は放射線治療を主体とする治療で根治的な治療が可能であることが示唆された。

本論文の内容は日本放射線腫瘍学会第11回学術大会（1998年11月20日～22日、前橋市）で発表した。尚、ともに治療にたずさわった聖隷三方原病院耳鼻咽喉科科長関敦郎先生、病理診断につき御教示いただいた同院病理診断科科長小川博先生、同顧問須知泰山先生に深く感謝致します。

文 献

- 1) Morgan K, MacLennan KA, Narura A, *et al*: Non-Hodgkin's lymphoma of the larynx (Stage IE). *Cancer* **64**: 1123-1127, 1989.
- 2) Dickson R: Lymphoma of the larynx. *Laryngoscope* **81**: 578-585, 1971.
- 3) Cohen SR, Thompson JW, Siegel SE: Non-Hodgkin's lymphoma of the larynx in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **96**: 357-361, 1987.
- 4) Noon MA, Brant-Zawadzki M, Young SW, *et al*: Radiographic findings of lymphoma involving the larynx: A report of two cases. *AJR* **132**: 457-458, 1979.
- 5) Diebold J, Audouin J, Viry B, *et al*: Primary lymphoplasmacytic lymphoma of the larynx: A rare localization of MALT-type lymphoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **99**: 577-580, 1990.
- 6) Chen KTK: Localized laryngeal lymphoma. *J Surg Oncol* **26**: 208-209, 1984.
- 7) Simo R, Hartley C, Malik T, *et al*: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the larynx in an AIDS patient. *J Laryngol Otol* **112**: 77-80, 1998.
- 8) Ansell SM, Habermann TM, Hoyer JD, *et al*: Primary laryngeal lymphoma. *Laryngoscope* **107**: 1502-1506, 1997.
- 9) Bouttens F, Cuvelier C: Non-Hodgkin lymphoma presenting as a solitary laryngeal tumor. *J Belge Radiol* **64**: 357-359, 1981.
- 10) Gregor RT: Laryngeal malignant lymphoma—An entity?. *J Laryngo Otol* **95**: 81-94, 1981.
- 11) Wang CC: Malignant lymphoma of the larynx. *Laryngoscope* **82**: 97-100, 1972.
- 12) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, *et al*: A revised European-American classification of lymphoid neoplasm; A proposal from the international lymphoma study group. *Blood* **84**: 1361-1392, 1994.
- 13) Isaacson P, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* **52**: 1410-1416, 1983.
- 14) Horny HP, Ferlito A, Carbone A: Laryngeal lymphoma derived from mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **105**: 577-583, 1996.
- 15) Kato S, Sakura M, Takooda S, *et al*: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the larynx. *J Laryngol Otol* **111**: 571-574, 1997.
- 16) Hisashi K, Komune S, Inoue H, *et al*: Coexistence of MALT-type lymphoma and squamous cell carcinoma of the larynx. *J Laryngol Otol* **108**: 995-997, 1994.
- 17) Zinzaki PL, Magagnoli M, Ascani S, *et al*: Nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: Clinical and therapeutic features of 24 localized patients. *Ann Oncol* **8**: 883-886, 1997.
- 18) Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J: Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* **16**: 1916-1921, 1998.
- 19) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, *et al*: IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* **90**: 2188-2195, 1997.
- 20) Kawaida M, Fukuda H, Shiotani A, *et al*: Isolated non-Hodgkin's malignant lymphoma of the larynx presenting as a large pedunculated tumor. *ORL J Otorhinolaryngol Rslat Spec* **58**: 171-174, 1996.
- 21) Siegel RJ, Browning D, Schwartz DA, *et al*: Cytomegaloviral laryngitis and probable malignant lymphoma of the larynx in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* **116**: 539-541, 1992.
- 22) Stepnick D, Sawyer R: Isolated subglottic lymphomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* **101**: 578-580, 1989.
- 23) Hesan H, Houck J, Harvey H, *et al*: Airway

- obstruction due to lymphoma of the larynx and trachea. *Laryngoscope* **98**: 176-180, 1988.
- 24) Ghosh KC, Chatterjee DN, Mukherjee D, *et al*: Primary non-Hodgkin's lymphoma of larynx. *J Postgrad Med* **32**: 103-104, 1986.
- 25) Swerdlow JB, Merl SA, Davey FR, *et al*: Non-Hodgkin's lymphoma limited to the larynx. *Cancer* **53**: 2546-2549, 1984.
- 26) Felito A, Carbone A, Volpe R: Diagnosis and assessment of non-Hodgkin's malignant lymphomas of the larynx. *ORL* **43**: 61-78, 1981.
- 27) Anderson HA, Maisel RH, Cantrell RW: Isolated laryngeal lymphoma. *Laryngoscope* **86**: 1251-1257, 1976.
- 28) Dogra TS: Lymphosarcoma of larynx. *J Laryngol Otol* **86**: 535-541, 1972.
- 29) Thitadilok V: A case of reticulum cell sarcoma of the larynx. *J Med Ass Thailand* **54**: 268-272, 1971.
- 30) Podoshin L, Fradis M, Schalit M: Lymphosarcoma of the larynx. *J Laryngol Otol* **85**: 1063-1068, 1971.
- 31) DeSanto LW, Weiland LH: Malignant lymphoma of the larynx. *Laryngoscope* **80**: 966-978, 1970.

要旨：喉頭原発の悪性リンパ腫2例を経験した。症例1は67歳女性，頸部リンパ節腫大をともなうStage IIEAで，原発巣を含む両側頸部と鎖骨上窩に対し42 Gyの放射線治療を施行し，15年近く再発なく経過している。症例2は86歳女性，喉頭に限局したStage IEAで局所に45.2 Gyの放射線治療を施行し，7年半後に他病死するまで再発を認めなかった。病理診断はともにMALTリンパ腫であった。2例とも化学療法が試みられたが中断，あるいは効果不十分であり，喉頭原発悪性リンパ腫は放射線治療を主体とする治療で根治的な治療が可能であることが示唆された。