長期経過後に再発した嗅神経芽細胞腫

瀬野 悟史・十河 英世・畠田 猛真
斉藤 優子・池田 浩己・嶽 良博
北野 博也*・北嶋 和智*・榎本 雅夫

A Case of Olfactory Neuroblastoma

Satoshi Seno, Hideyo Sogo, Takema Sakota, Yuko Saito,
Hiroki Ikeda, Yoshihiro Dake and Tadao Enomoto
(Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center)

Hiroya Kitano and Kazutomo Kitajima
(Shiga University of Medical Science)

A case of olfactory neuroblastoma is reported. A 71-year-old man visited our hospital exhibiting left nasal obstruction and purulent choanal drip on May 13 1998. Examination showed a large tumor in his left nasal cavity ; the surface of it was smooth and bled easily. The patient did not have any visual acuity difficulties and the cervical lymphnodes were not swollen. The patient had undergone surgery for an olfactory neuroblastoma in 1979 in another hospital. CT scan revealed a large tumor in his left nasal cavity and maxillary sinus but which did not extend into the cranial space or eye socket. There was no bone defect. Based on the pathological findings, we made a diagnosis of recurrent olfactory neuroblastoma.

The patient was treated using combined therapy ; preoperatively, chemotherapy (CBDA+CPA+VP-6) and radiation therapy were performed. Since 19 years previously, 40 Gy radiation therapy was used, we added a further 30 Gy radiation. Subsequently, the tumor was removed completely left lateral rhinotomy approach.

The patient is being followed up periodically and to date no recurrence of tumor has been observed. In conclusion, we suggest that long-term follow up is important since it has been previously reported that olfactory neuroblastoma can recur even after a long interval as in this case.

Key words : olfactory neuroblastoma, recurrence, follow up

はじめに

嗅神経芽細胞腫は嗅粘膜上皮より発生するとされる比較的まれな疾患である。以前は国内での報告例は少なかったが、近年の疾患概念の普及、検査手段・手技の発達により正確な診断が可能となり診断率が向上し、それに伴い国内での報告例も増加してきている。今回われわれは19年前に嗅神経芽細胞腫と診断され、鼻内手術を主

体とした根治的治療を受けたにもかかわらず再発をきたし、外側鼻切開手術と放射線治療、化学療法を施行した症例を経験したので、多少の文献的考察を加えて報告する。

症例提示

症例：71歳，男性。

図1 副鼻腔 CT (上: 冠状断, 下: 水平断)

腫瘍は左鼻腔から副鼻腔に広く進展している(矢印). 眼窩内, 頭蓋内への進展はみられない. 一部鼻中隔にも進展している(矢頭).

主訴: 左鼻閉, 膿性後鼻漏.

現病歴: 1998年3月頃から鼻閉, 膿性後鼻漏が続くようになったため1998年5月13日当科初診となった.

既往歴: 1979年(52歳時), 大阪府の某病院で左鼻腔の嗅神経芽細胞腫と診断され, 放射線治療および塞栓療法, 鼻内手術を受けて軽快していた. 以後定期通院はせず放置していた.

家族歴: 特記すべきことなし.

初診時所見: 左鼻腔内は表面平滑な淡赤色の易出血性ポリープ様腫瘍で充満していた. 複視, 眼球運動障害等の眼症状はなく, 頸部リンパ節は触知しなかった.

画像所見: 初診時の CT 所見を図1に示す. 左鼻腔, 左上顎洞, 左篩骨洞内は低~中吸収度の腫瘍で充満していた. 左蝶形骨内には腫瘍実質よりやや低吸収度の膿と考えられる均一な像が認められた. 骨欠損, 眼窩内, 頭

蓋内への腫瘍の進展は認められなかった.

治療経過

既往歴および局所所見より嗅神経芽細胞腫の再発を疑い生検を行った. 病理所見においても再発が疑われたため1998年5月28日当院入院となった. 入院時血液一般検査はすべて正常範囲内であった. 尿中 HVA (Homo Vanillic Acid), VMA (Vanil Mandelic Acid) は正常範囲内であった. 6月10日より化学療法 (CBDA+CPA+VP-6) を行い, 化学療法終了後放射線治療を行った. 19年前の治療ですでに 40 Gy の放射線治療が行われていたため, 当院では放射線科医と相談の上 30 Gy 照射することとした. 放射線治療終了後7月23日全身麻酔下に腫瘍摘出術を行った. 手術を行うに際し, 術前に脳神経外科医による塞栓術を試みたが, 血管撮影の結果腫瘍は眼動脈より栄養されていることが明らかになったため断念した.

手術所見: 術式は術前 CT で眼窩内, 頭蓋内に腫瘍の進展を認めなかったため, 術野の大きい外側鼻切開法で行った. 腫瘍は鼻腔から左上顎洞, 左篩骨洞に進展し, 左上顎洞の変形, 増大した腫瘍の圧迫による壊死と考えられる鼻中隔の欠損を認めた. 蝶形骨洞, 眼窩内, 頭蓋内への浸潤は認めなかった. 外側鼻切開法により, 腫瘍を明視下に完全摘出することができた. 手術時間は約30分, 出血量は 200 cc であった.

摘出標本および病理組織: 図2に摘出標本を示す. 大きさは 8×5×3 cm で, 表面平滑, 実質性の腫瘍であった. また, 腫瘍の一部は壊死化していた.

図2 摘出標本

摘出した腫瘍は 8×5×3 cm, 表面平滑実質性であった.

図3 病理組織所見(HE染色, 上:×100, 下:×200)
円形状の細線維性の基質を取り囲むように腫瘍細胞が配列する明瞭な Homer-Wright rosette 形成が認められた(矢印)。

図3(上:弱拡大, 下:強拡大)に HE 染色した標本を示す。濃染する類円形の小型核を持つ細胞が集団を形成し, 細線維束からなる基質とともに増殖していた。所所で, 円形状の細線維性の基質を取り囲むように細胞が配列し, 明瞭な Homer-Wright rosette 形成を認めた。免疫染色では, NSE(++) , S-100(+), Synpt(++), Kr(+), GFAP(-)であった。以上により嗅神経芽細胞腫と確定診断した。

術後経過:術後経過は順調で平成10年8月3日退院となった。退院後は当科外来で定期的に経過観察を行っており, 平成12年9月27日現在, 腫瘍の再発を認めていない(図4)。

考 察

嗅神経芽細胞腫は嗅粘膜上皮に由来するとされる比較

図4 退院後鼻内視鏡写真
図正面には篩骨洞, 図左には穿孔した鼻中隔がみえる。腫瘍の再発は認められない。

的まれな腫瘍であり, 1924年にフランスの Berger ら¹⁾によって初めて報告され, 本邦では1964年に三輪ら²⁾が最初に報告した。鼻腔原発の神経原性腫瘍は鼻副鼻腔腫瘍全体の約3%を占めるとされ³⁾, 本腫瘍は本邦では現在までに約100例の報告例がある。男女比ではやや男性に多く, 年齢分布では, 患者の約2/3は10~34歳で, 10~20歳代, 40歳代の二峰性分布を示すとされる^{4)~6)}。

症状は一側鼻閉, 鼻出血が最も多く, そのほかに鼻根部腫脹, 眼症状(眼球突出, 眼球運動障害, 視力障害等), 頭痛, 嗅覚障害, 頸部リンパ節腫脹など頭頸部の多彩な症状を示す。鼻内所見で特徴的なものではなく, 鼻腔高位に易出血性の赤から灰白色のポリープ様腫瘍が認められ, 出血性鼻茸, 副鼻腔炎と誤診されることも多い。CT, MRI 検査では鼻腔内より副鼻腔へと進展する軟部組織陰影が認められることが多く, 骨破壊, 眼窩内・頭蓋内への進展を伴うこともある。

出血性鼻茸, 悪性リンパ腫, 横紋筋肉腫, 未分化癌等鑑別すべき疾患が多いため確定診断のためには病理組織診断が必要である。一般的には, リンパ球大の円形ないし橢円形の核を有する N/C 比の高い腫瘍細胞と, 腫瘍細胞を取り囲む神経繊維が認められ, これらを結合組織が島状ないし蜂巣状に分画している。また, 腫瘍細胞の花弁状集合を認めることがあり, 腫瘍細胞のみからできて

いる真性ロゼットと、毛細血管や繊維成分を中心に花卉状配列を示す偽性ロゼットに分けられる。以前は HE 染色による所見のみで病理診断が行われていたが上記の腫瘍との鑑別が困難なことが多く、最近では電子顕微鏡や免疫学的手法を用いた免疫組織診断が行われる⁷⁾。電子顕微鏡では神経分泌顆粒やシナプス形成、シナプス小胞、細小繊維、微小管等の存在を証明することにより確定診断が得られる。

免疫組織的には NSE (Neuron Specific Enolase) 陽性、S-100 蛋白陽性、GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) 陰性、EMA (Epithelial Membrane Antigen) 陰性を示すことが他疾患との鑑別に参考になる。交感神経由来の腫瘍とは上記所見に加え尿中 VMA (Vanil Mandelic Acid), HVA (Homo Vanilic Acid), アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンが陰性であることより鑑別される。しかし、尿中 VMA 高値であった症例⁸⁾やドーパミン⁹⁾、ノルアドレナリン¹⁰⁾を産生していたと考えられる症例の報告もあるため、確定診断困難な症例では腫瘍の発生部位など総合的な考慮が必要となる。今回の症例は鼻腔内に発生した腫瘍で、HE 染色病理標本で神経繊維を含む嗅神経芽細胞腫に特徴的な所見を示し、NSE、S-100 等の免疫組織検査で陽性であり、尿中 VMA、HVA が陰性であったため確定診断が得られた。

病期分類は予後とよく相関するといわれている Kadish ら¹¹⁾の分類(表 1)が知られている。Elkon ら¹²⁾は Kadish ら¹¹⁾の分類で 5 年生存率は A 群では 75%、B 群では 60%、C 群では 41%であったと報告している。しかし予後との相関性について否定的な意見もある¹³⁾。また同様に解剖学的に分類した Dulguerov ら⁵⁾の分類法もある。

治療方法は確立していないが、一般に本腫瘍は放射線感受性が高いとされ、放射線療法との組み合わせによる治療が広く行われてきた¹⁴⁾。予後が良好とされる Kadish ら¹¹⁾の分類による A 群、B 群では放射線治療、化学療法、経顔面法による手術療法との組み合わせによって

比較的良好な結果が得られている。予後が悪いとされる C 群では放射線治療、化学療法と局所手術療法のみでは不十分であり、拡大広範摘出術が必須とされている。Levine ら¹⁵⁾によると非拡大広範手術群では 37.5%が 20 年後に再発なく生存したが、拡大広範手術群では平均 4 年の追跡調査で 82%が再発なく生存したと報告している。本邦においても、北野ら¹⁶⁾は経頭蓋顔面法によって腫瘍が完全に摘出できたかどうかが予後に大きく関係すると報告している。

本腫瘍は非常に再発しやすく、原発巣に対して積極的な治療を行っても半数は局所の再発を、また 1/3 の症例では遠隔転移を起こすという報告もある¹⁷⁾¹⁸⁾。また転移臓器について、大嶋ら¹⁹⁾は本邦における嗅神経芽細胞腫 127 例について検討を行い、多い順にリンパ節、脳、肺、骨、乳房、皮膚、肝臓、胸膜、大腿部であったと報告している。

本腫瘍の本邦例の特徴としては、欧米の報告例とは異なり予後が悪いとされている。その理由の一つは、欧米では比較的早期に確定診断され治療されるのに比べて、本邦では慢性副鼻腔炎や鼻茸の患者が多く、それらの疾患と診断され早期治療が遅れていたためと考えられている²⁰⁾²¹⁾。さらには欧米では積極的な経頭蓋顔面法が行われてきたのに比べ、本邦では最近まで積極的には行われていなかったことも予後に影響してきたと考えられる。

今回の治療では以前に他病院で放射線治療が行われており、当院では十分な術前照射を行うことができなかった。したがって、30 Gy の照射に、CBDA+CPA+VP-6 の多剤併用化学療法を追加し術前治療とした。どのような化学療法剤が本腫瘍に奏功するかは議論のあるところだが⁸⁾²²⁾、手術時の所見からみれば本療法が効果的であったと考えている。

嗅神経芽細胞腫は非常に出血しやすい腫瘍であるため、術前の栄養動脈の塞栓術が有効であると報告されている²³⁾。今回の治療では術前に動脈塞栓術を試みたが、眼動脈より栄養されていたため不可能であった。しかし栄養動脈の塞栓術も試みておくべき方法であると考えられる。

本症例は 19 年後の再発例であった。このように 10 年以上経過してから再発した症例も過去に報告されており⁹⁾¹³⁾、本腫瘍は 10 年以上の長期にわたる慎重な経過観察が必要であると考えられた。

表 1 Kadish らの分類(Kadish S, et al : Cancer 37 : 1976¹¹⁾より引用)

Stage A : 腫瘍は鼻腔に局限する。
Stage B : 腫瘍は鼻腔から副鼻腔に進展する。
Stage C : 腫瘍は鼻腔を越えて眼窩、頭蓋底、頭蓋内に及び頸部リンパ節転移、遠隔転移を認める。

ま と め

長期経過後に再発した嗅神経芽細胞腫の1症例について報告した。治療後も長期にわたる経過観察が重要であると考えられた。

参考文献

- 1) Berger L and Richard L : L'sesthesioneuriepitheliome olfactif. Bull Assoc Fr Etud Cancer 13 : 410~420, 1924.
- 2) 三輪哲郎, 河村一太, 飯島元興 : Olfactory neuroblastoma の一例. 脳と神経 16 : 501~510, 1964.
- 3) McCormack LJ and Harris HE : Neurogenic tumors of the nasal fossa. JAMA 157 : 318~326, 1955.
- 4) 武坂弘彦, 森山 寛, 斉藤 健, 他 : 嗅神経芽細胞腫 — 臨床ならびに病理学的検討 —. 耳展 28 : 307~313, 1985.
- 5) Dulguerov P and Calcaterra T : Esthesioneuroblastoma ; the UCLA experience 1970~1990. Laryngoscope 102 : 843~849, 1992.
- 6) 萩原 徹, 杉田麟也, 石 和久 : 嗅神経芽細胞腫例. 耳鼻臨床 83 : 1521~1526, 1990.
- 7) Okabe H, Okubo T and Ochi Y : On the origin and diagnostic criteria of olfactory neuroblastoma. Acta Histochem Cytochem 30 : 181~188, 1997.
- 8) 長瀬隆英, 岡野健一, 斉藤嘉美, 他 : Cisplatin を含む多薬併用療法が奏功した嗅神経芽腫の1例. 診断と治療 73 : 1470~1473, 1985.
- 9) 内海真木男, 井上 功, 岡東周一郎, 他 : 嗅神経芽細胞腫例. 耳鼻臨床 87 : 1665~1670, 1994.
- 10) 大川親久, 石永 一, 加藤昭彦, 他 : ノルアドレナリンを産生していたと思われる嗅神経芽細胞腫の1例. 耳喉頭頸 71 : 21~25, 1999.
- 11) Kadish S, Goodman M and Wang CC : Olfactory neuroblastoma ; a clinical analysis of 17 cases. Cancer 37 : 1571~1576, 1976.
- 12) Elkon D, Hightower SI, Lim ML, et al : Esthesioneuroblastoma. Cancer 44 : 1087~1094, 1979.
- 13) 花牟礼豊, 徳重栄一郎, 江川雅彦, 他 : 嗅神経芽細胞腫2症例. 耳鼻臨床 85 : 1761~1767, 1992.
- 14) Bailey BJ and Barton S : Olfactory neuroblastoma management and prognosis. Arch Otolaryngol 101 : 1~5, 1975.
- 15) Levine PA, McLean WC and Cantrell RW : Esthesioneuroblastoma ; the University of Virginia experience 1960~1985. Laryngoscope 96 : 742~746, 1986.
- 16) 北野博也, 矢沢代四郎, 田中 寛, 他 : 頭蓋内進展嗅神経芽細胞腫の治療法について. 滋賀医大誌 12 : 25~29, 1997.
- 17) Mills SE and Frierson HF Jr : Olfactory neuroblastoma ; a clinicopathologic study of 21 cases. Am J Surg Pathol 9 : 317~327, 1985.
- 18) Walters TR, Pushparaj N and Ghander AZ : Olfactory neuroblastoma ; response to combination chemotherapy. Arch Otolaryngol 106 : 242~243, 1980.
- 19) 大嶋正人, 岡 亮, 大坂正浩, 他 : 嗅神経芽細胞腫の1例と本邦報告127例の検討. 日生医誌 21 : 36~44, 1993.
- 20) 林 琢巳, 秋定 健, 山川純至, 他 : 頭蓋内に浸潤した嗅神経芽細胞腫例. 耳鼻臨床 85 : 1879~1884, 1992.
- 21) 部坂弘彦 : 嗅神経芽細胞腫 — 臨床ならびに病理学的検討 —. 耳展 28 : 307~313, 1985.
- 22) 浅井昌大, 管澤 正, 小山和行 : CDDP-THE-PEP 併用療法(PTP療法)にて著効を示した嗅神経芽細胞腫の1例. 癌の臨床 37 : 1795~1798, 1991.
- 23) 内山春雄, 今井昭雄, 五十嵐秀一, 他 : 人工塞栓法(artificial embolization)の経験 — 巨大なる嗅神経芽細胞腫の1症例 —. 耳喉 52 : 441~446, 1980.

(原稿受付 : 平成12年11月8日

原稿採択 : 平成12年12月20日

別刷請求先 : 瀬野悟史

〒640-8558 和歌山市小松原通4-20

日本赤十字社和歌山医療センター耳鼻咽喉科)