癌を合併した鼻副鼻腔乳頭腫例の検討

楯谷 智子¹⁾・北村 溥之²⁾・庄司 和彦¹⁾・高北 晋一¹⁾
岩橋 由佳³⁾・鈴木 慎二¹⁾・河田 恭孝¹⁾・宮崎 眞和⁴⁾

Clinical Study of Carcinoma Associated with Papilloma
of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses

Tomoko Tateya, Kazuhiko Shoji, Shin-ichi Takagita,
Shinji Suzuki and Yasutaka Kawata

(Tenri Hospital)

Hiroyuki Kitamura

(Takai Hospital)

Yuka Iwahashi

(Shimane Prefectural Central Hospital)

Masakazu Miyazaki

(National Cancer Center Hospital East)

Thirty-nine cases of nasal and paranasal papilloma treated in Tenri Hospital during the last 20 years were reviewed. In 6 cases (15%), squamous cell carcinoma was accompanied by papilloma and all were inverted papilloma. Two were male and 4 were female. The mean patient age in these 6 malignant cases was 73 years old, which was 13 years older than that in benign cases. In the 6 malignant cases, the lesions tended to be more extensive and more often involved the frontal sinus or sphenoid sinus than lesions in benign cases. Clinical symptoms and bone destruction in radiographic studies did not clearly characterize the existence of malignancy.

Three cases were preoperatively diagnosed as carcinoma and were treated with a combination of surgery, irradiation and chemotherapy. The other cases were diagnosed as carcinoma from surgically obtained materials and two received postoperative radiotherapy while one case did not. The 3-year survival rate was 80%.

Key words : carcinoma, nasal and paranasal papilloma, postoperative radiotherapy

はじめに

鼻副鼻腔乳頭腫は病理学的には良性腫瘍であるが、再発が多く癌が比較的高頻度に合併することが知られている。癌が合併している場合、速やかに診断を下し適切な治療を行うことが必要であり、そのためには癌を合併し

た乳頭腫の臨床像を知ることが重要であるが、本邦における癌合併例の臨床像に関する詳細な報告は多くない¹⁾。今回われわれは、癌を合併した鼻副鼻腔乳頭腫の臨床的特徴を把握することを目的に、当科で経験した過去20年間の鼻副鼻腔乳頭腫につき検討を行ったので報告

1) 天理よろづ相談所病院耳鼻咽喉科
3) 島根県立中央病院耳鼻咽喉科

2) 高井病院耳鼻咽喉科
4) 国立がんセンター東病院頭頸科

する。

対象および方法

対象は、1981 年 1 月から 2000 年 12 月までの 20 年間に当科で手術治療を行い、6 ヶ月以上経過観察を行った鼻副鼻腔乳頭腫 39 例である。このうち癌合併例は 6 例 (15%) であった。癌合併例につき、外来および入院診療記録に基づき、初診時年齢、性別、病理組織学的分類、自覚症状、画像所見、占拠部位、治療法、再発について調べた。癌合併群と癌非合併群を比較した際の統計学的検討は、t 検定、Fisher の直接確率計算法または G 検定を用い、t 検定以外の検定方法は P 値の後に示した。

結 果

1) 年齢および性

鼻副鼻腔乳頭腫 39 例の初診時平均年齢は 62 歳であった。癌非合併群と癌合併群の 2 群間で比較すると、癌非合併群は平均 60 歳であるのに対し、癌合併群は 73 歳であり、癌合併群の方が有意に高齢であった ($P < 0.05$)。

また、鼻副鼻腔乳頭腫 39 例のうち男性は 28 例、女性 は 11 例であり、男女比は約 2.5 : 1 であった。癌非合併群は 33 例中男性 26 例、女性 7 例であり、男女比約 4 : 1 であるのに対し、癌合併群 6 例は男性 2 例、女性 4 例、男女比 1 : 2 であった。癌合併群の方が有意に女性が多かった ($P < 0.05$, Fisher の直接確率計算法)。

2) 病理組織学的分類

鼻副鼻腔乳頭腫に合併した 6 例の癌は、すべて中・高分化型扁平上皮癌であった。なお、1981 年 1 月から 2000 年 12 月までの 20 年間に当科で治療を行った鼻副鼻腔扁平上皮癌は、この 6 例の癌・乳頭腫合併例を含めて合計 36 例あり、鼻副鼻腔扁平上皮癌のなかでの鼻副鼻腔乳頭腫の合併頻度は 17% であった。

鼻副鼻腔乳頭腫は病理組織学的に内反性乳頭腫と外反性乳頭腫に分類されるが、内反性乳頭腫が 33 例、外反性乳頭腫は 6 例であった。そのうち 2 例は一部内反性乳頭腫が混在していたが、外反性乳頭腫が優勢であったため外反性乳頭腫に含めた。発育形態別にみた癌合併頻度は、内反性乳頭腫が 18%、外反性乳頭腫が 0% であり、癌合併群はすべて内反性乳頭腫例であった (表 1)。

乳頭腫の癌化の定義は「(1) 全くの良性の乳頭腫であったものが再発時に癌と診断されたもの、(2) 初回の病理標本において乳頭腫と癌が混在し、しかも両者の間に移

表 1 病理組織学的分類と癌合併頻度

	癌合併群	癌非合併群	計
内反性乳頭腫	6 例 (18%)	27 例 (82%)	33 例
外反性乳頭腫	0 例 (0%)	6 例 (100%)	6 例
	6 例	33 例	39 例

行像が認められるもの」の 2 つが用いられることが多い^{2)~4)} が、この定義に従うと、自験例では乳頭腫の癌化と判定されたのは 6 例中 4 例であり、すべて定義の (2) が当てはまる症例であった。

3) 自覚症状 (図 1)

癌合併の有無別に自覚症状を検討した結果を図 1 に示す。癌非合併群では、一側性鼻閉を訴えた症例が 79%、鼻漏 27%、鼻出血 6%、頬部腫脹 3%、頬部痛 3% であった。癌合併群では、鼻閉 67%、鼻漏 50%、鼻出血 17%、頬部腫脹 17%、頬部痛 0% であった。両群間で有意差は認められなかった。

4) 画像上骨欠損

X線写真または CT 等画像所見上で骨欠損がみられた割合は、癌非合併群で 8 例 (24%)、癌合併群で 4 例 (67%) であった。癌合併例の方が頻度は高かったが、有意差は認められなかった。

5) 進展範囲 (表 2)

腫瘍が鼻腔内に局限していた症例は、癌非合併群 10 例、癌合併群 0 例であり、腫瘍が上顎洞または篩骨洞まで進展した症例は、癌非合併群 18 例、癌合併群 2 例であり、腫瘍がさらに前頭洞または蝶形骨洞に及ぶ症例は、癌非合併群 5 例、癌合併群 4 例であった。両群間で比較すると、癌合併例では有意に腫瘍は広範囲に進展していた ($P < 0.05$, G 検定)。

6) 術前診断と治療

癌合併 6 例につき、各症例の腫瘍全体の進展範囲および癌の進展範囲を表 3 に示す。

治療開始前に内反性乳頭腫と癌の合併という診断がついたのは症例 1 ~ 3 の 3 例であった。症例 1, 2 は、鼻腔からの生検で内反性乳頭腫と癌の合併という診断がついたが、いずれも腫瘍が広範囲に及ぶ進行例であった。症例 1 は当初手術不能と考えられたが放射線・化学療法により腫瘍の縮小がみられ、摘出可能となったため側鼻切開術により摘出した。症例 2 は上顎拡大全摘術を行ったが、癌の残存が疑われたため術後照射 60 Gy を併用した。

図1 自覚症状 癌合併の有無による比較

表2 腫瘍の進展範囲—癌合併の有無による比較—

進展範囲	癌非合併群	癌合併群
1) 鼻腔内に限局	10例	0例
2) 上顎洞, 篩骨洞まで進展	18例	2例
3) 前頭洞, 蝶形骨洞まで進展	5例	4例

症例3は鼻腔からの生検では内反性乳頭腫であったが、頬部腫脹があり、かつCTで骨欠損像を認めたため、癌を疑って上顎洞試験開洞が施行された。その時に癌と確定診断され、三者併用療法（浅側頭動脈からの5-Fu動注、Denker手術による腫瘍減量と術後の搔爬、照射50Gyの併用）を施行した。

症例4～6の3例は、術前診断は内反性乳頭腫として手術が行われ、術後の病理組織診断で癌と診断された。症例4は主病変が上顎洞にあったためDenker-和辻法、症例5は病変が前頭洞・篩骨洞にあったためKillian切開による前頭洞篩骨洞腫瘍摘出術を施行した⁵⁾。症例6は、腫瘍が有茎性であったため鼻内内視鏡により完全摘出し得た。これらの3例は術後に追加手術は行っておらず、症例4、5は術後照射50Gyを施行した。症例6は、家族の強い希望で術後照射等の追加治療は行わなかった。

以上6例は、全例初回治療時に癌の合併が診断されており、乳頭腫の再発時に癌化を認めた症例はなかった。また、全例初回治療時に頸部リンパ節転移・遠隔転移を認めなかった。

7) 再発と予後

鼻副鼻腔乳頭腫39例の術後観察期間は6ヵ月～12年7ヵ月、平均4年1ヵ月であった。また、癌合併群6例の術後観察期間は7ヵ月～4年1ヵ月、平均2年0ヵ月であった。

乳頭腫の再発がみられたのは、癌非合併群で9例（27%）、癌合併群で2例（33%）であり、乳頭腫の再発については差がみられなかった。

癌合併群のうち症例1,2の2例に癌の局所再発が認められた。症例1は1年4ヵ月後に乳頭腫が再発したため鼻内内視鏡手術を施行し、その7ヵ月後の再々発時には乳頭腫と癌が鼻腔上方～前頭洞に再発した。腫瘍摘出術を行ったが、癌の残存が疑われたため術後照射30Gyおよび化学療法を行った。現在経過観察中であり再発を認めていない。症例2は術後11ヵ月で癌が局所再発し死亡した。ほかの4例は非担癌生存している。Kaplan-Meier法による鼻副鼻腔乳頭腫と癌の合併例の3年生存率は80%であった。

考 按

鼻副鼻腔乳頭腫の癌合併の割合は諸家の報告により異なるが、1.2～24%と報告されている^{1)～3)6)}。自験例も15%でありその範囲内であった。

Norris⁷⁾は鼻副鼻腔乳頭腫を病理組織学的にinverted papilloma（内反性乳頭腫）、exophytic papilloma（外反性乳頭腫）の2群に分類し、内反性乳頭腫の方が癌を合併しやすいなど臨床的特徴に相違があると報告した。以後

表 3 癌合併例の腫瘍および癌の進展範囲, 診断と治療

症例	腫瘍の進展範囲	癌の進展範囲	術前診断 (鼻腔からの生検)	癌の診断	手術	その他 治療
1	右篩骨洞 右蝶形骨洞 右鼻腔 頭蓋底・右眼窩浸潤あり*	右篩骨洞** 右鼻腔	内反性乳頭腫 扁平上皮癌	術前生検	側鼻切開	術前 40 Gy・化学療法
2	右鼻腔 右汎副鼻腔 上咽頭 右翼口蓋窩・右眼窩浸潤あり*	同左	内反性乳頭腫 扁平上皮癌	術前生検	上顎拡大 全摘	術後 60 Gy
3	右上顎洞 右鼻腔	右上顎洞**	内反性乳頭腫	試験開洞	Denker-和辻	三者併用療法
4	右上顎洞 右鼻腔	右上顎洞	内反性乳頭腫	手術	Denker-和辻	術後 50 Gy
5	右前頭洞 右篩骨洞 右鼻腔	右前頭洞	内反性乳頭腫	手術	Killian	術後 50 Gy
6	右蝶形骨洞 右鼻腔 上咽頭	右蝶形骨洞	内反性乳頭腫	手術	鼻内内視鏡	なし

* 画像による進展範囲 (その他は術中所見による)

** 術前照射後の癌の残存部位

癌合併例につき発育形態別に検討されることも多く, 癌合併頻度は内反性乳頭腫が 3 ~ 32%⁸⁾, 外反性乳頭腫が 0 ~ 4%⁹⁾ とされている. 自験例でも癌合併頻度は内反性乳頭腫が 18%, 外反性乳頭腫が 0% と, 内反性乳頭腫例にのみ癌の合併がみられた.

初診時年齢は, 自験例では癌合併例は非合併例より平均 13 歳高齢であった. Weissler ら¹⁰⁾ は平均 13 歳, 石橋ら¹⁾ は平均 13.7 歳高齢であったと報告しており, 自験例と同様の結果であった. 高齢者は癌合併の高危険群と考えられた. 今回の調査では病期期間については検討していないが, 癌合併例が高齢である理由の一つとして, 経過が長い症例の方が癌化が起りやすい可能性が考えられる.

乳頭腫全体の男女比は, 自験例では 2.5 : 1, 癌合併例は男女比は 1 : 2 であり, 女性が有意に多かった. Snyder ら⁶⁾ の報告では乳頭腫全体では男女比は 3 : 1, 癌合併例は男女比 1 : 1 であり, 乳頭腫全体に比べると癌合併例は女性の割合が高かった. しかし, 癌合併例は明らかに女性が多いという報告は渉猟し得た限りではなかった. この点に関してはより多数例での検討が必要と考えられた.

癌を合併した鼻副鼻腔乳頭腫症例に鼻出血や疼痛など特徴的な症状があるかどうかについては否定的な意見が多い¹¹⁾¹⁰⁾. 自験例においても, 癌を合併していない乳頭腫であっても鼻出血や頬部痛など鼻副鼻腔悪性腫瘍を疑わせる症状を示す症例があり, 症状では癌合併例に有意に特徴的なものはなかった.

X 線写真上明らかな骨破壊像を認める場合は癌を合併

する例が多いとされる¹⁾. 自験例においても画像上の骨欠損については, 有意差はなかった ($P = 0.06$) ものの, 癌非合併例に比べ癌合併例で高頻度に認められる傾向があった. しかし, 癌を合併した 6 例のうち 2 例は術前 CT でも骨破壊像は認められなかった. また, 術前に鼻腔からの生検で癌との診断ができたのは, 自験例では 6 例中 2 例のみであった. 乳頭腫の一部に癌を合併している場合, 鼻腔からの生検では癌を含む組織を採取できないことがあると思われる. 癌合併の有無の判定には術後の腫瘍全体にわたる病理組織学的検索が必要であり, 術前の画像所見や鼻腔からの生検では癌の合併を確定診断するのは難しいと考えられた.

自験例では癌合併例は前頭洞・蝶形骨洞に進展しているものに多かったが, その理由としては, 前頭洞・蝶形骨洞に進展しているものは乳頭腫自体が大きく経過が長いと考えられ, そのような腫瘍の方が癌化が起りやすい可能性があるということ, 癌を合併しているために増大が早く, 見つかったときには大きくなっている可能性があるということの 2 つが考えられる. いずれにせよ, 腫瘍が広範囲であるものはより強く癌の合併を疑うべきである.

鼻副鼻腔乳頭腫治療は手術による完全摘出が原則であるが, 癌を合併していれば腫瘍摘出術だけでは不十分と考えられる. 治療開始前に癌と診断のついた 3 例には, 症例に応じて手術と放射線・化学療法を組み合わせた集学的治療が行われており, 術前診断は内反性乳頭腫として手術が行われ, 術後の病理組織診断で癌と診断された 3 例には, 放射線治療拒否例を除き術後照射が追加され

た。

癌合併例の予後は、術後平均経過観察期間が2年と短いものの、3年生存率は80%であり比較的良好であった。放射線治療を併用することで良好な生命予後が得られると考えられる。

鼻腔からの生検で乳頭腫という診断であった4例は再発なく予後良好であったが、症例3以外の3例は術前情報からは癌を疑わず、術後初めて癌と判明した症例であった。このような症例をどう扱うか、少数例の成績で治療方針について確定的な見解を述べるのは無理があるがえて考察してみると、このような症例は比較的良好であり、腫瘍摘出が完全と考えられるならば拡大手術の追加は侵襲が大きすぎるように思われる。しかし良性腫瘍として手術しているので癌としては断端は不十分である可能性があり、したがって術後照射を行うのが適当と考える。

まとめ

1) 鼻副鼻腔乳頭腫 39 例のうち、6 例 (15%) に癌の合併が認められ、すべて内反性乳頭腫と扁平上皮癌の合併であった。

2) 癌合併例は非合併例に比べ、高齢者、女性に多く、前頭洞・蝶形骨洞を含む広範囲な腫瘍に多かった。

3) 自覚症状、画像所見には、癌合併例に特徴的なものはなかった。

4) 3 年生存率は 80% と比較的良好であった。術後の病理組織診断で初めて癌と診断された症例に対しては、術後照射を併用すれば良好な予後が期待できると考えられた。

参考文献

- 1) 石橋敏夫, 野村恭也, 井上憲文: 鼻副鼻腔の乳頭腫. 日耳鼻 90 : 1927 ~ 1932, 1987.
- 2) Osborn DA : Nature and behavior of transitional tumors in the upper respiratory tract. Cancer 25 : 50 ~ 60, 1970.
- 3) Lasser A, Rothfeld PR and Shapiro RS : Epithelial papilloma and squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses; a clinicopathological study. Cancer 38 : 2503 ~ 2510, 1976.
- 4) Myers EN, Schramm VL Jr. and Barnes EL Jr. : Management of inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. Laryngoscope 91 : 2071 ~ 2084, 1981.
- 5) 宮崎眞和, 韓 相善, 北村博之, 他 : 扁平上皮癌を伴った前頭洞内翻性乳頭腫例. 耳鼻臨床 91 : 35 ~ 38, 1998.
- 6) Snyder RN and Perzin KH : Papillomatosis of nasal cavity and paranasal sinuses (inverted papilloma, squamous papilloma); a clinicopathological study. Cancer 30 : 668 ~ 690, 1972.
- 7) Norris HJ : Papillary lesions of the nasal cavity and paranasal sinuses. Part II: inverted papillomas. A study of 29 cases. Laryngoscope 73 : 1 ~ 17, 1963.
- 8) 古田 康, 田中克彦, 本村昌一, 他 : 鼻・副鼻腔の内反性乳頭腫—特に癌合併例, 癌化例について—. 耳喉 58 : 1057 ~ 1064, 1986.
- 9) 碓井康子 : 鼻・副鼻腔乳頭腫症 19 例の臨床病理学的検討. 日耳鼻 87 : 665 ~ 673, 1984.
- 10) Weissler MC, Montgomery WW, Turner PA, et al. : Inverted papilloma. Ann Otol Rhinol Laryngol 95 : 215 ~ 221, 1986.

原稿受付: 平成14年1月28日

原稿採扱: 平成14年5月22日

別刷請求先: 楢谷智子

〒524-8524 守山市守山5-4-30

滋賀県立成人病センター耳鼻咽喉科