内視鏡下経鼻手術により切除し得た頭蓋内進展を伴った 嗅神経芽細胞腫例

讃岐 徹治¹⁾, 秀 拓一郎²⁾, 湯本 英二³⁾

¹⁾熊本大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²⁾熊本大学脳神経外科

³⁾朝日野総合病院耳鼻咽喉科

嗅神経芽細胞腫は嗅粘膜上皮から発生する悪性腫瘍で、今まで鼻腔側および頭蓋側の両側からのアプローチによる摘出術が行われてきた。近年、内視鏡下鼻内手術の適応拡大が急速に進み、頭蓋底疾患に対しては良性腫瘍や一部の悪性腫瘍においても内視鏡下鼻内手術が用いられてきている。嗅神経芽細胞腫に対しても内視鏡下鼻内手術による摘出術の報告が多くみられ、本邦においても良好な成績が報告されている。しかし硬膜浸潤の有無により5年生存率が大きく異なると報告され、特に頭蓋内浸潤したKadish分類 Stage Cにおける術式選択は施設間により異なる。

我々は頭蓋内進展を伴った嗅神経芽細胞腫に対し経鼻内視鏡的アプローチにより摘出した一例を経験したので報告する。症例は60歳男性、鼻閉、嗅覚障害を主訴に当院を紹介受診となった。鼻内内視鏡所見にて総鼻道を占拠する赤色腫瘍を認め、副鼻腔MRI所見では総鼻道から嗅裂最深部に広がる腫瘍性病変を認め、頭側は篩骨篩板を越えて頭蓋内へ進展していた。全身麻酔下で内視鏡下に鼻内から腫瘍を摘出した後、大腿四頭筋膜と鼻腔底粘膜を付けた大きな鼻中隔粘膜弁を用いて頭蓋底を再建した。術後放射線治療を実施し、術後12ヶ月を経た現在合併症や再発は認めていない。頭蓋内に伸展する嗅神経芽細胞腫の場合でも内視鏡下手術による摘出は可能であり、そのために耳鼻咽喉科医と脳神経外科医とで経鼻内視鏡頭蓋底手術チームを結成が重要と考える。

キーワード：嗅神経芽細胞腫、前頭蓋底手術、鼻中隔粘膜弁、内視鏡下鼻内手術

Large Olfactory Neuroblastoma with Intracranial Invasion Surgically Treated with an Endonasal Endoscopic Approach: A Case Report

Tetsuji Sanuki¹⁾, Takuichiro Hide²⁾, Eiji Yumoto³⁾

¹⁾Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Kumamoto University

²⁾Department of Neurosurgery, Kumamoto University

³⁾Department of Otolaryngology, Asahino General Hospital

Olfactory neuroblastoma (ONB), also known as esthesioneuroblastoma, is a rare malignant head and neck cancer that is thought to originate from the olfactory epithelium. Here, we present a case of a large ONB filling the entire right nasal cavity with intracranial invasion that was treated with an endonasal endoscopic approach.

A 60-year-old-male presented with a large tumor in the nasal cavity. After a laboratory tests, the tumor was classified as a Kadish stage C, and a Dulguerov and Calcaterra stage T4 ONB. Endoscopic endonasal resection approach was selected, and performed in consultation with a neurosurgeon. Radiotherapy was administered after surgery. The damaged skull base was reconstructed with a large nasoseptal flap. Histopathology revealed a Hymans grade II ONB. At 12 months postoperatively, there were no signs of recurrence. This case study shows that a large olfactory neuroblastoma filling the entire right nasal cavity with intracranial invasion can be completely removed using an endoscopic nasal approach, followed by repair with a large nasoseptal flap.

Key words: olfactory neuroblastoma, anterior skullbase surgery, nasoseptal flap, endoscopic endonasal approach

(2017年2月22日受稿, 2017年5月16日受理)

はじめに

近年、内視鏡下鼻内手術の適応拡大が急速に進み、頭蓋底疾患では良性腫瘍や一部の悪性腫瘍においても内視鏡下鼻内手術が用いられてきている。嗅神経芽細胞腫は、嗅粘膜上皮から発生する悪性腫瘍で、今まで鼻腔側および頭蓋側の両側からのアプローチによる摘出術が行われてきた。しかし嗅神経芽細胞腫に対しても内視鏡下鼻内手術による摘出術の報告が多くみられ、本邦においても良好な成績が報告されている¹⁾。しかし硬膜浸潤の有無により5年生存率が大きく異なると報告され、特に頭蓋内浸潤したKadish分類Stage Cにおける術式選択は施設間により異なる。

今回、我々は脳神経外科医と合同で頭蓋内進展を伴った嗅神経芽細胞腫に対し経鼻内視鏡アプローチにより全摘出を行った一例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例提示

患者：60歳、男性

主訴：鼻閉、嗅覚障害

既往歴および家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：数年来の鼻閉と嗅覚障害を主訴に、近医耳鼻咽喉科を受診し、慢性副鼻腔炎として半年間加療されたが改善なく、左鼻腔内に腫瘤を認めたため、精査加療目的に当院を紹介受診となった。

①内視鏡所見

右総鼻道を占拠する赤色腫瘤が充満し、左鼻腔は中鼻道に赤色腫瘤を認めたが総鼻道は開存していた(図1)。

②画像所見

副鼻腔CT、副鼻腔造影MRIにおいて、右鼻腔の総鼻道を占拠し、嗅裂最深部から蝶形骨洞前壁、頭側は篩骨篩板を超えて頭蓋内へ進展する腫瘍陰影を認めたが、脳実質と腫瘍との境界は明瞭であった。また前頭洞、眼窩内への浸潤はなかったが、右上顎洞、両側篩骨洞、前頭洞には炎症による陰影を認めた。さらに左鼻腔嗅裂部に

図1 内視鏡所見。T：腫瘍 S：鼻中隔 I：下鼻甲介 M：中鼻甲介。a) 右鼻腔、総鼻道を占拠する赤色腫瘤が充満、b) 左鼻腔、中鼻道に赤色腫瘤を認めた。

図2 画像所見。副鼻腔CT (a, b, c):前頭洞, 両篩骨洞, 右上顎洞に軟部陰影を認め, 頭蓋底の一部骨欠損を認めた。副鼻腔造影MRI (d, e, f) では, 右鼻腔の総鼻道から嗅裂最深部から蝶形骨洞前壁, 頭側は篩板を越えて頭蓋内へ進展する腫瘍を認めたが, 脳実質と腫瘍との境界は明瞭であった。…:腫瘍進展範囲

も腫瘍陰影を認めた。以上からKadish分類のStage C, Dulguerov and Calcaterra分類T4に相当すると判断した(図2)。頸部超音波検査, PET-CT検査から頸部リンパ節や遠隔臓器への転移の所見は認めなかった。

③病理組織検査

右鼻腔より腫瘍生検を実施しlow-gradeの嗅神経芽細胞腫(Hyams grade II²⁾)と診断された。

治 療

腫瘍と脳実質との癒着が強い場合や術中頭蓋内出血などの不測の事態には, 開頭アプローチを追加できる準備を行った上で, 全身麻酔下で経鼻内視鏡アプローチによる腫瘍摘出を実施した。

(1) 腫瘍部分の切除

腫瘍基部は残し, 止血凝固を行いながら腫瘍を減量した。減量範囲は, 中鼻甲介, 鼻中隔, 蝶篩陷凹がある程度内視鏡で確認できる範囲とした。

(2) 有茎粘膜弁の作成

前頭蓋底が広範囲欠損となるため, 腫瘍が鼻中隔に進展していない左側鼻中隔粘膜を中心とした鼻中隔粘膜弁³⁾を利用し, 大きな粘膜を確保するため鼻腔底から鼻腔側壁粘膜を一緒に剥離挙上することで通常の2倍程度の幅を確保した(図3a)。

粘膜弁に腫瘍が最も近い鼻腔側壁について迅速病理検

査で断端陰性であることを確認した。

(3) 拡大前頭洞手術と鼻腔内腫瘍摘出

続いて腫瘍に触ることなく前頭蓋前縁を露出するため, Outside in approach による拡大前頭洞手術により前頭洞を大きく開放した⁴⁾。前頭洞内は術前画像評価どおり, 膿汁の貯留と粘膜の浮腫と肥厚を認めた。次に右鼻堤篩骨外側から篩骨洞に進展した腫瘍を眼窩内側壁の粘膜を剥離することで腫瘍を包むようにしながら篩骨天蓋を露出した。腫瘍と眼窩内側壁粘膜との癒着はなかった。また右鼻腔側壁粘膜は篩骨洞粘膜と同時に剥離を実施した。左側も同様に処理を行った。続いて上顎洞を自然口から開大し, 内視鏡で洞内を確認したところ, 前頭洞と同様に感染による粘膜浮腫を認めたが, 腫瘍はなかった。

篩板から鼻腔側の腫瘍を中鼻甲介とともに切除する目的で, 前後篩骨洞を開放し, 蝶形骨洞の前壁を確認した。

(4) 篩骨動脈の処理と頭蓋底骨削除

篩骨洞を開放できた状態で, 眼窩内側壁骨を一部削開し, 前篩骨動脈を露出しクリップをかけた上でモノポーラで切断(図3b)すると共に, 篩骨篩板を削開し頭蓋底の硬膜を露出した(図3c)。後篩骨動脈も同様に処理を行った。次に硬膜メスを用いて硬膜を切開した。硬膜の切除断端は, 前方, 側方, 後方それぞれ2カ所迅速病理検査にて陰性を確認した。

また鼻腔粘膜切除断端についても前方, 側方, 後方そ

れぞれ迅速病理検査にて陰性を確認した。

(5) 頭蓋内腫瘍摘出

頭蓋内腫瘍は脳実質との癒着はなく、くも膜から剥離を行うことができたが、腫瘍は脳大脳鎌と癒着をしており、腫瘍摘出のため大脳鎌の一部まで合併切除した(図3d)。

(6) 頭蓋底再建

頭蓋底欠損の大きさは、 $2 \times 3\text{cm}$ であり(図3e)、再建を行うため、硬膜欠損部に大腿から採取した脂肪と大腿四頭筋膜をunderlayで挿入し、前述の鼻中隔・鼻腔底粘膜の有茎粘膜弁で被覆し、フィブリン糊で固定した(図3f)。創部を非固着性シリコンガーゼで保護した上で、軟膏ガーゼを術後3日間留置した。腰椎ドレナージの留置は行わなかった。

手術時間は480分、出血量は850mlであった。

術後経過

術後2日目に軽度髄膜炎症状(頭痛、発熱など)が出現したが保存加療で軽快し、以後再発はなかった。また術後明らかな髄液鼻漏もなかったため、術後8日目に退院となった。術創部への痂皮付着や大腿筋膜や有茎粘膜弁の壊死などの合併症の発現がないことを確認し、術後40日目から術後強度変調放射線治療60Gyを施行した。

治療後12ヶ月以上経過しているが、局所再発や転移はMRI, PET-CT検査で認めてない(図4)。

考 察

嗅神経芽細胞腫は鼻腔嗅部に発生する稀な悪性腫瘍で、鼻腔悪性腫瘍の約5%を占める⁹⁾。初発症状として、

図3 手術所見。a: 有茎粘膜弁の作成, b: 篩骨動脈の処理, c: 頭蓋底骨切除範囲, d: 頭蓋内腫瘍摘出: 大脳鎌と腫瘍切離, e: 頭蓋底欠損範囲, f: 頭蓋底再建, S: 鼻中隔, AEa: 前篩骨動脈, FS: 前頭洞, Orb: 眼窩, *: 大脳圧排部位 ⇒: 大脳鎌

図4 術後所見。a: 内視鏡所見: 頭蓋底再建後, b: 造影MRI: 頭蓋底再建所見, c: 冠状断CT, FS: 前頭洞, ⇒: 鼻中隔粘膜弁, ➡: 大腿筋膜再建部

一側性の鼻閉，鼻出血があるが，その他に嗅覚低下，眼症状，頭痛などがあげられる⁶⁾。本症例は，腫瘍が副鼻腔自然口を閉鎖することによる副鼻腔炎をきたしており，前医で半年間副鼻腔炎として治療された。初診時にすでに頭蓋内に進展しているにもかかわらず，主訴は鼻閉と嗅覚障害のみであったのは比較的緩徐に進行し，浸潤性が少なかったためと考えられたこと。

本症例は，脳実質への浸潤はなかったが，頭蓋内への進展がありKadish分類のGroup C，Dulguerov and Calcaterra分類T4と診断した。

臨床病期診断として，画像診断に基づくKadish分類⁶⁾，Dulguerov and Calcaterra分類⁷⁾が知られている。Kadish分類はこれまでmeta-analysisに多く使用されてきた。

Dulguerov and Calcaterra分類は腫瘍の進展の程度により細かくT分類されているため，手術のプランニングに用いられる¹⁾。Devaiah, et alは，361例のmeta-analysisから，外切開による手術を受けた症例と比較して，内視鏡下経鼻手術による腫瘍切除を受けた症例の方が，統計学的に有意に良好な生存率を示すと報告している⁸⁾。また内視鏡単独手術と開頭併用アプローチの治療効果を比較したmeta-analysisがFu, et alによって報告された⁹⁾。内視鏡単独手術の5年生存率，10年生存率いずれも100%，開頭併用アプローチでは71.2%，57.1%であり，内視鏡単独手術の有効性が示された。さらにKadish C/D分類症例においても内視鏡単独手術が有効であると報告された。

当科では鼻副鼻腔に局限した症例に対して内視鏡下経鼻手術を行ってきたが，本症例は，術前MRIで脳実質との境界が明瞭であること，また前頭蓋底切除範囲より頭蓋内へ進展した腫瘍が前頭蓋底の大きさより小さいことから，内視鏡下経鼻アプローチによって腫瘍摘出可能と考えた。もし腫瘍が脳実質との癒着や出血によって視野確保が困難な場合は，開頭術との併用に変更すること，前頭蓋底再建に左側鼻中隔粘膜弁の利用が可能であることを確認し手術を実施した。最終的な切除範囲は，術中迅速病理検査で決定した。頭蓋内に関しては，明らかな腫瘍と脳実質と癒着はなく，大脳鎌切除断端の陰性を確認したのみであり，顕微鏡レベルでの腫瘍残存の可能性は否定できないことから，術後放射線治療として強度変調放射線治療（intensity-modulated radiation therapy: IMRT）60Gyを施行した。

当科の術後放射線治療開始時期は，頭蓋底再建に用いた大腿筋膜や有茎粘膜弁が生着する時期とし，頭蓋底を再建した部位に感染がなく痂皮がつきにくなった頃を目安としている。しかし広範囲頭蓋底切除症例に対して，最適な術後放射線治療開始時期については明確な指針は

なく，今後症例を増やし検討を行う予定である。

術後1年以上経過したが再発転移はない。しかし嗅神経芽細胞腫の特徴としてLavineは再発までの期間が長いことを報告している¹⁰⁾。また前田らは術後11年目に局所再発をきたした症例を経験しており¹¹⁾，扁平上皮癌とは異なり，5年以上の長期経過観察が必要であると思われる。

術後の放射線治療に関しては，Broichは手術単独の生存率を62.5%，放射線単独の生存率を53.9%と報告し，Dulguerovは手術単独の生存率を48%，放射線単独の生存率を37%と報告している。そして，手術と放射線による生存率をそれぞれ72.5%，65%と報告し，手術単独や放射線単独治療に比べ，手術と放射線治療の組み合わせが有効であったことを報告している^{5,12)}。このように手術施行の際には放射線照射を組み合わせるのが最も予後が良いとされている⁵⁾。竹中らは本邦における現況を把握のため，1999年以降に本邦から報告された症例を検討し，多くの症例で照射が併用されていたが，照射併用群と照射非併用群間で粗生存率に差を認めなかった。局所制御率に関しては照射非併用群で有意に低く，救済治療の困難さから考えると生存率に差がないとは考えにくく，術後照射の生存率への上乗せ効果をみるには，より長期的な追跡が必要であると結論づけている¹³⁾。

鼻中隔粘膜弁を頭蓋底の再建に用いる報告は数々あり，特に広範囲の硬膜欠損となる頭蓋内腫瘍切除に用いられている¹⁴⁾。我々は，広範な頭蓋底欠損に対して，鼻腔底と鼻腔側壁の粘膜を連続して，大きな鼻中隔粘膜弁の利用に成功した。血流の良い有茎粘膜弁で頭蓋底再建が可能であったことが，髄液鼻漏と鼻腔の痂皮付着を抑えることで術後比較的早期に放射線加療を開始できたものと思われる。

今回，頭蓋内へ大きく進展した嗅神経芽細胞腫を重篤な合併症の出現もなく内視鏡下経鼻腫瘍摘出術を実施できた。当院では2013年から耳鼻咽喉科医と神経内視鏡手術に多くの知識を有する脳神経外科医とで経鼻内視鏡頭蓋底手術チームを結成し，個々の症例に対してアプローチ，腫瘍切除，再建方法について十分に検討を行っており，前頭蓋底腫瘍症例を多数経験し両者の得手，不得手をカバーし合うコミュニケーション関係を築き上げることで安全に実施できたと考える。

鼻副鼻腔頭蓋底悪性腫瘍に対する切除方法として，Enbloc resectionかMultilayer resectionかの議論は続いている。解剖学的に複雑な鼻副鼻腔頭蓋底病変に対して，内視鏡下に一塊切除することは困難であり，海外ではMultilayer resectionが提唱されている¹⁵⁾。我々の施設

では、扁平上皮癌以外のある程度分割切除が許容される悪性腫瘍や頭蓋底良性腫瘍に対して内視鏡下Multilayer resectionを用いており、今後さらに症例を増やし長期経過を含め検討予定である。

ま と め

嗅神経芽細胞腫は嗅粘膜上皮から発生する悪性腫瘍で、今まで鼻腔側および頭蓋側の両側からのアプローチによる摘出術が行われてきた。今回我々は頭蓋内進展を伴った嗅神経芽細胞腫に対し経鼻内視鏡的アプローチにより摘出した一例を報告した。

Low-gradeであるが、頭蓋内に進展した症例を耳鼻咽喉科医と脳神経外科医とでチームを結成しアプローチ、切除、再建方法を十分に検討工夫することで内視鏡下経鼻手術で摘出可能であった。

術後12ヶ月を経た現在、鼻内所見は安定しており合併症や再発は認めていないが今後も長期経過観察が必要である。

頭蓋内に伸展する嗅神経芽細胞腫の場合でも内視鏡下手術による摘出は可能であり、そのために耳鼻咽喉科医と脳神経外科医とで経鼻内視鏡頭蓋底手術チームを結成が重要と考えた。

本論文の要旨は第55回日本鼻科学会（平成28年10月14日 宇都宮）にて口演した。

参考文献

- 1) 中川隆之, 児玉 悟, 小林正佳, 他: 嗅神経芽細胞腫に対する内視鏡下経鼻手術 その術式の検討. 日本鼻科学会誌 2012 ; 51 : 474-480.
- 2) Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L, et al : Tumors of the upper respiratory tract and ear. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology: Supt. of Docs., U.S. G.P.O. For sale by the Armed Forces Institute of Pathology; 1988: p. 343.
- 3) Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, et al : A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: Vascular pedicle nasoseptal flap. Laryngoscope 2006 ; 116 : 1882-1886.
- 4) Chin D, Snidvongs K, Kalish L, et al : The outside-

- in approach to the modified endoscopic Lothrop procedure. Laryngoscope 2012 ; 122 : 1661-1669.
- 5) Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC : Esthesioneuroblastoma: A meta-analysis and review. Lancet Oncol 2001 ; 2 : 683-690.
- 6) Kadish S, Goodman M, Wang CC : Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. Cancer 1976 ; 37 : 1571-1576.
- 7) Dulguerov P, Calcaterra T : Esthesioneuroblastoma: The UCLA experience 1970-1990. Laryngoscope 1992 ; 102 : 843-849.
- 8) Devaiah AK, Andreoli MT : Treatment of esthesioneuroblastoma: A 16-year meta-analysis of 361 patients. Laryngoscope 2009 ; 119 : 1412-1416.
- 9) Fu TS, Monteiro E, Muhanna N, et al : Comparison of outcomes for open versus endoscopic approaches for olfactory neuroblastoma: A systematic review and individual participant data meta-analysis. Head Neck 2016 ; 38 Suppl 1 : E2306-2316.
- 10) Levine PA, Gallagher R, Cantrell RW : Esthesioneuroblastoma: Reflections of a 21-year experience. Laryngoscope 1999 ; 109 : 1539-1543.
- 11) 前田明輝, 原口正大, 梅野博仁, 他: 嗅神経芽細胞腫についての臨床的検討. 頭頸部外科 2012 ; 22 : 141-147.
- 12) Broich G, Pagliari A, Ottaviani F : Esthesioneuroblastoma: A general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. Anticancer Res 1997 ; 17 : 2683-2706.
- 13) 竹中幸則, 山本雅司, 曹 弘規, 他: 嗅神経芽細胞腫14症例の治療成績および本邦症例の検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2014 ; 117 : 666-672.
- 14) Shin JH, Kang SG, Kim SW, et al : Bilateral nasoseptal flaps for endoscopic endonasal transsphenoidal approach. J Craniofac Surg 2013 ; 24 : 1569-1572.
- 15) Castelnovo P, Battaglia P, Locatelli D, et al : Endonasal micro-endoscopic treatment of malignant tumors of the paranasal sinuses and anterior skull base. Oper Tech Otolaryngol 2006 ; 17 : 152-167.