内視鏡下に一塊に摘出した Human papillomavirus-related multiphenotypic sinonasal carcinoma 例

宮丸 悟¹⁾, 志茂田 裕¹⁾, 西本 康兵¹⁾,
植田 寛之²⁾, 増田 聖子²⁾, 岡崎 太郎³⁾,
讃岐 徹治⁴⁾, 本田 由美⁵⁾, 三上 芳喜⁵⁾,
折田 頼尚¹⁾

¹⁾ 熊本大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²⁾ 熊本労災病院耳鼻咽喉科

³⁾ 熊本市市民病院耳鼻咽喉科

⁴⁾ 名古屋市立大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⁵⁾ 熊本大学病院病理診断科

Human papillomavirus (HPV)-related multiphenotypic sinonasal carcinoma (HMSC) は近年提唱された鼻副鼻腔腫瘍で、腺様嚢胞癌に類似した組織像を示し、高リスク型HPV感染を伴うことを特徴とする。組織学的には高悪性度で、局所再発がみられるものの、遠隔転移は少なく比較的予後良好とされている。今回、左鼻腔に発生し内視鏡下に一塊に摘出することができたHMSCの1例を経験したため報告する。症例は37歳女性。鼻漏、鼻閉で前医を受診し、左鼻腔内に腫瘍を認めた。生検にてHMSC疑いの病理診断となり当科に紹介された。左鼻腔は腫瘍で占拠されており、奥の観察は困難であった。MRIにて腫瘍は左鼻腔内に限局し、副鼻腔への進展や骨破壊像は認めなかった。頸部リンパ節転移は認めなかった。FDG-PET/CTにて遠隔転移も認めず、病期はcT1N0M0, Stage Iであった。全身麻酔下に経鼻内視鏡手術を行った。腫瘍の基部は左鼻中隔であった。健側鼻中隔粘膜への浸潤は認めなかったため、健側の鼻中隔粘膜は温存し、鼻中隔軟骨と共に腫瘍を一塊に摘出した。切除断端の迅速病理診断はいずれも陰性の結果であった。最終病理診断はHMSCで、切除断端は陰性、鼻中隔軟骨への浸潤も認めなかった。術後の経過は良好で、術後5日目に退院となった。追加治療は行わず、現在、術後1年が経過しているが再発や転移を認めていない。長期経過後の再発例の報告もあり、今後も長期的な経過観察が必要と考えている。

キーワード: HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma (HMSC), ヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus: HPV), 高リスク型 HPV 感染, 経鼻内視鏡手術

A Case of Human Papillomavirus-related Multiphenotypic Sinonasal Carcinoma Resected by Endonasal Endoscopic En Bloc Resection

Satoru Miyamaru¹⁾, Yu Shimoda¹⁾, Kohei Nishimoto¹⁾, Hiroyuki Ueda²⁾, Masako Masuda²⁾,
Taro Okazaki³⁾, Tetsuji Sanuki⁴⁾, Yumi Honda⁵⁾, Yoshiki Mikami⁵⁾, Yoriyhis Orita¹⁾

- ¹⁾Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kumamoto University Hospital
²⁾Department of Otolaryngology, Kumamoto Rosai Hospital
³⁾Department of Otolaryngology, Kumamoto City Hospital
⁴⁾Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nagoya City University Hospital
⁵⁾Department of Diagnostic Pathology, Kumamoto University Hospital

Human papillomavirus (HPV)-related multiphenotypic sinonasal carcinoma (HMSC) is a recently described distinct sinonasal tract tumor associated with infection by high-risk HPV subtypes. Despite histological features suggesting a high-grade malignant tumor, the clinical prognosis of HMSC is relatively good. Herein, we report a 37-year-old woman with HMSC who was referred to another hospital with symptoms of rhinorrhea and nasal obstruction. On examination, a tumor occupying the entire left nasal cavity was found and was histologically diagnosed as suggestive of HMSC. She was then referred to our hospital for radical treatment. MRI and PET/CT revealed a 4.0 cm expansile mass filling the left nasal cavity without invading any sinuses and surrounding bone structures, and no cervical lymph node metastases or distant lesions. In endoscopic tumor resection performed under general anesthesia, the origin of the tumor was identified as the nasal septum mucosa, with no adhesion or invasion to the middle and inferior turbinate mucosa. We then performed complete en bloc resection of the tumor with the nasal septum cartilage. Histopathological evaluation revealed sheet-like proliferation of atypical epithelial cells and nests with differentiation to myoepithelial cells. Differentiation to ductal formations, including eosinophilic cytoplasm, was also observed. High mitotic rates and necrosis were also present, but there were no findings of overt squamous differentiation. An immunohistochemical study indicated strong and diffuse p16 immunoreactivity, and in situ hybridization revealed high-risk HPV positivity. Given these findings, a diagnosis of HMSC was confirmed. Since the resection margins were negative for carcinoma and the tumor had not invaded the nasal septum cartilage, the patient received no additional postoperative treatment. There has been no evidence of local recurrences or distant metastasis for 12 months after the operation. However, these complications can occur many years after initial diagnosis, thus careful long-term follow-up is important.

Key words : HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma (HMSC), Human papillomavirus (HPV), High risk HPV infection, Endoscopic endonasal surgery

(2021年5月31日受稿, 2021年9月2日受理)

はじめに

Human papillomavirus (HPV)-related multiphenotypic sinonasal carcinoma (HMSC) は近年新たに提唱された悪性腫瘍である^{1,2)}。①鼻副鼻腔に発生し、②高リスク型 HPV の感染を伴うこと、③基底細胞様の腫瘍細胞が腺様嚢胞癌に類似した筋上皮分化を示し、腫瘍表面の被覆扁平上皮が異形成を示すこと、④組織像は高悪性度を示し、局所再発はみられるものの、臨床経過は緩慢で予後は比較的良好であることなどの特徴をもつ²⁾。まだ報告例は少なく、本邦からの報告は2例のみ^{3,4)}であり、病態の把握にはさらなる症例の蓄積が必要と考えられる。今回、左鼻腔に発生し、経鼻内視鏡手術にて一塊に摘出した HMSC の1例を経験したため報告する。

症 例

患者：37歳女性

主訴：鼻漏，鼻閉

既往歴：特記事項なし

アレルギー歴：なし

嗜好歴：喫煙歴なし，機会飲酒

現病歴：X-1年末から鼻漏を自覚し、改善しないため X年1月に近医耳鼻咽喉科を受診した。副鼻腔炎の診断で保存的加療を受けたが改善せず、3月頃から鼻閉も出現するようになった。4月の受診の際に左鼻腔に腫瘍を認めたため生検を施行されたところ、HMSC疑いの病理診断となり、加療目的に5月20日に当科に紹介された。

当科受診時現症：左鼻腔は腫瘍で充満し、奥の鼻腔は

観察ができない状態であった(図1)。腫瘍基部の確認も困難であった。右鼻腔には異常を認めなかった。頸部には腫大リンパ節を触知しなかった。

頸部超音波検査：頸部には転移を疑わせるリンパ節は認めなかった。

画像検査所見：頸部造影MRI検査にて腫瘍は左鼻腔に局限しており、T1強調像で低信号、T2強調像で低信号から等信号、ガドリニウム造影では早期から濃染を認めた(図2a, b)。頸部に転移を疑わせる腫大リンパ節は認めなかった。FDG-PET/CT検査では腫瘍は左鼻腔に局限しており、FDG max 5.3の集積を認めた(図2c)。骨破壊は認めなかった。頸部リンパ節転移や遠隔転移は認めなかった。

経過：画像検査から腫瘍は左鼻腔内に局限しており、

図1 左鼻腔所見
左鼻腔に充満する腫瘍(矢印)を認め、一部は壊死状である。

副鼻腔や頭蓋底、鼻腔底などの鼻腔外への浸潤は認めずcT1N0M0の鼻腔癌の診断となった。基部は鼻中隔もしくは下鼻甲介や中鼻甲介内側壁が疑われた。いずれにしても鼻中隔の一部を除去することでワーキングスペースが確保でき、安全に一塊切除が可能と判断し、経鼻内視鏡単独での腫瘍摘出術を予定した。鼻腔側壁側が基部であれば一旦鼻中隔粘膜を切断してワーキングスペースを確保し、安全域を見ながら可能な限り鼻中隔粘膜は温存する方針に、鼻中隔が基部であれば、健側の鼻中隔粘膜および鼻中隔軟骨を詳細に観察して粘膜温存の可否を判断することとした。

手術所見：X年6月23日に全身麻酔で手術を施行した。まず腫瘍の基部を確認すると、左鼻中隔前方の粘膜であることが確認された。健側の鼻中隔粘膜には腫瘍を認めなかったため、健側鼻中隔粘膜にKillian切開を行い、軟骨から慎重に粘膜を剥離していった。粘膜と軟骨には癒着はなく、軟骨面にびらんや色調変化などの腫瘍浸潤を疑わせる所見も認めなかった。このため、健側の鼻中隔粘膜は温存し、鼻中隔軟骨を腫瘍と共に合併切除する方針とした。Omuraら⁵⁾の方法に倣って剥離した健側の鼻中隔粘膜を鼻腔底付近で後方まで切開して上方に翻転し、鼻中隔軟骨、篩骨垂直板を切離していくことでワーキングスペースが少しずつ広がり、腫瘍を明視下に置いた状態での操作が可能であった。十分な安全域を確保した状態で腫瘍を一塊にして摘出した。切除断端の迅速病理検査はいずれも陰性の結果であった。切開した健側鼻中隔粘膜を縫合して手術を終了した。腫瘍のサイズは4.0×2.4 cmであり、手術時間は1時間50分、出血量は少量であった。

病理組織所見：類円形の核を有するややN/C比の増加した上皮系異型細胞がシート状、胞巣状に増殖し、筋上

図2 画像検査所見
a), b) 造影MRI T1強調像：左鼻腔に造影効果のある腫瘍を認める。鼻腔外への進展は認めない。c) FDG-PET検査：腫瘍に一致してSUVmax 5.3の集積を認める。

皮や腺管への分化を伴っていた。核分裂像や壊死も散見された。角化などの明瞭な扁平上皮分化は認めなかった(図3a-c)。免疫組織化学では、p16がびまん性に陽性であり(図3d)、上皮系のマーカーであるCK5/6, CK7はびまん性に陽性、扁平上皮系マーカーのp40や筋上皮系マーカーのαSMA, calponinは一部陽性であった。MIB-1/Ki67の陽性率は80-90%と高値であった(図3e)。In situ hybridizationでhigh risk HPVが陽性であった(図3f)。以上より最終病理診断はHMSC, pT1N0となった。切除断端は陰性で、鼻中隔軟骨への浸潤も認めなかった。尿管侵襲や神経周囲浸潤も認めなかった。

術後経過：術後経過は特に問題なく、術後5日目に退院となった。病理診断の結果を踏まえて追加治療は行わない方針とした。現在、手術後1年が経過したが、鼻腔内視鏡検査、MRI検査、CT検査で再発や転移を認めず、外来で経過観察中である。

考 察

HMSCは近年提唱された新たな鼻副鼻腔悪性腫瘍である。高リスク型HPV感染を伴い、腺様嚢胞癌に類似した組織形態を呈することから、2013年にHPV-related carcinoma with adenoid cystic-like featuresとして報告された¹⁾。その後、腺様嚢胞癌のみならず、上皮筋上皮

癌、基底細胞腺癌、癌肉腫などに類似した、多様な組織形態を呈することが明らかとなり、2017年にHMSCと呼称された²⁾。これまでに邦文も含めて15編、68例の報告があるが^{2-4, 6-15)}、そのうちの49例はBishopら²⁾が過去の症例について病理組織所見のレビューを行った結果、改めてHMSCと診断した症例であり、その他には症例報告が数例ずつ散見されるのみで、まだ広く知られた疾患ではなく、その病態について不明な点も多い。

HPVは16, 18型などの高リスク型と6, 11型などの低リスク型に分類される。高リスク型は発癌に関与しているが、低リスク型が発癌に関与することはまれで、乳頭腫や疣贅などの発生に関わる。頭頸部の癌化に関与するのは16型が90%を占めるとされる¹⁶⁾。高リスク型HPV関連癌については中咽頭扁平上皮癌が広く知られているが、近年、鼻副鼻腔が高リスク型HPV感染の新たなhot spotと考えられるようになってきており²⁾、鼻副鼻腔癌の20-30%は高リスク型HPV感染を伴っているとの報告がいくつかみられる¹⁷⁻²⁰⁾。また、鼻腔扁平上皮癌において、26例と少数例の報告ではあるが、そのうちの62%がHPV陽性であったという報告もみられる²¹⁾。HPV関連鼻副鼻腔扁平上皮癌のほとんどは中咽頭癌と同様にHPV16型の感染によるものである^{18, 20, 21)}のに対して、HMSCはHPV33型の感染が多いとされている²⁾。鼻副鼻腔扁平上

図3 腫瘍の病理組織学的所見

a)-c) HE染色：基底細胞様異型細胞がシート状に増殖しており、核分裂像が散見される。一部で腺様嚢胞癌様の偽嚢胞の形成や、腺管構造がみられる。d) p16免疫組織化学：びまん性に陽性。e) MIB-1/Ki67免疫組織化学：陽性細胞が70-80%を占める。f) high-risk HPV (ISH: in situ hybridization)：陽性を示す。

皮膚は中咽頭癌と同様に、非HPV関連癌と比較すると生命予後が良好であることが報告されており^{18, 20, 21)}、HMSCはさらに予後が良好であると考えられている²⁾。このような鼻副鼻腔癌における高リスク型HPV感染の関与やその生命予後については、まだ広く知られるに至っておらず、鼻副鼻腔扁平上皮癌6,458例の大規模な検討において、HPV感染の検査を行った症例は全体の23.6% (1,523例) に過ぎなかったと報告されている¹⁸⁾。報告の中で、Oliverら¹⁸⁾は、今後は鼻副鼻腔癌においてHPV感染の有無の検査を行っていくことを推奨している。

病理組織学的な特徴としては、基底細胞様の腫瘍細胞が腺様嚢胞癌に類似した筋上皮への分化を示し、主に充実状に増殖し、一部で篩状、腺管状の構造を示す。また、腫瘍表面の被覆扁平上皮に異形成がみられる。免疫組織化学では、p16が腫瘍細胞の核および細胞質にびまん性に強陽性を示し、上皮系マーカー (AE1/AE3, CK7, CK5/6 など) や扁平上皮系マーカー (p40, p63 など)、筋上皮系マーカー (S-100蛋白, calponin など) も部分的に陽性を示す²⁾。本症例も筋上皮細胞への分化や腺管への分化を伴う組織学的異型度の高い腫瘍であり、角化などの明瞭な扁平上皮分化がみられなかった。免疫組織化学ではp16がびまん性に陽性であり、上皮系、扁平上皮系、筋上皮系のマーカーは部分的に陽性を示し、HMSCに矛盾しない結果であった。鑑別疾患としては、腫瘍表面の扁平上皮に異型がみられ、p16がびまん性に陽性であること、高リスク型HPVが陽性であったことから腺様嚢胞癌は否定的であり、その他、鑑別が重要なnon-keratinizing squamous cell carcinomaや類基底扁平上皮癌は、胞巣内に腺腔形成がみられることや筋上皮系マーカーのαSMAやcalponinが発現していたことから否定された。

臨床的な特徴としては、Bishopら²⁾の49例の報告とそれに8例を追加して57例を検討したWardら¹⁰⁾の報告によると、男女差は女性にやや多く、20-90歳代 (中央値54歳) と幅広い年齢層に発症する。主訴は多くが鼻閉と反復する鼻出血である。発生部位としては、鼻腔が57%、副鼻腔が10%、両者にまたがるものが33%であり、副鼻腔では上顎洞48%、篩骨洞43%、蝶形骨洞と前頭洞がそれぞれ10%を占めると報告されている。腫瘍径の中央値は3.7 cmであり、T分類ではT1, 2が約6割、T3, 4が4割で、これまでに頸部リンパ節転移の報告はない。局所再発が比較的多く、36.4%にみられている。多くは術後2-5年に再発を認めているが、10年以上経過して局所再発した例も3例報告されている^{6, 22, 23)}。そのうちの1例は2年後に再発し、その30年後に2度目の再発をきたしている⁶⁾。遠隔転移は3例報告されており^{2, 7)}、肺が2例、

肺と指の再発が1例である。遠隔転移3例の計5回の再発時期は23, 96, 144, 191, 204ヶ月と局所再発に比べて長期経過してからの再発が多い^{2, 7)}。これまでに現病死の報告はない。

治療としては、手術が第一選択となる。手術困難もしくは拒否例に対する姑息的な放射線治療、術後の放射線治療や放射線化学療法、再発例に対する化学療法などの報告がみられるが、その効果やプロトコールについてはいまだ確立されてはいない。局所再発を認めた16例と再発なく経過している28例を比較した検討では、年齢、性別、腫瘍の大きさ、T分類、初回治療内容、神経周囲浸潤や骨浸潤の有無のいずれも両群で差を認めなかったと報告されている¹⁰⁾。ただ、無再発群28例のうち、19例は観察期間が23ヶ月未満であり、これまでに23ヶ月未満での再発の報告はないため、正確には観察期間を延長して評価を行う必要があると述べられている¹⁰⁾。また、再発群で評価を行った13例を術後照射の有無で分けて (手術単独6例、手術と術後照射の併用7例) 再発時期を比較したところ、手術単独群の中央値が24ヶ月、術後線照射併用群が42ヶ月と、有意差はないが術後照射併用群で再発までの期間が長く、無再発期間の延長には効果がある可能性が示唆されている¹⁰⁾。症例数も少なく、さらなる症例の蓄積による評価が必要と考えられる。本症例では、腫瘍を鼻中隔軟骨と共に、患側鼻腔粘膜は鼻中隔上端から鼻腔底まで、十分に安全域をとって摘出した。最終病理診断で鼻中隔軟骨への浸潤は認めず、切除断端も陰性であり、手術所見と併せて術後照射は行わなかった。これまで再発所見は認めていないが、まだ術後1年を経過したところであり、今後長期的な経過観察が必要と考えている。

ま と め

近年提唱された新たな疾患概念であるHMSCの1例を経験した。腫瘍は鼻腔内に限局しており、経鼻内視鏡単独での手術で一塊に摘出可能であった。長期経過後に再発する症例の報告もみられ、長期的に厳重な経過観察が必要と考えている。

付 記

本論文の要旨は第59回日本鼻科学会総会・学術講演会 (2020年10月、東京) で報告した。

利益相反

著者らは申告すべき利益相反を有しない。

参考文献

- 1) Bishop JA, Ogawa T, Stelow EB, et al: Human papillomavirus-related carcinoma with adenoid cystic-like features: A peculiar variant of head and neck cancer restricted to the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 836-844.
- 2) Bishop JA, Andreassen S, Hang JF, et al: HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma: An expanded series of 49 cases of the tumor formerly known as HPV-related carcinoma with adenoid cystic carcinoma-like features. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 1690-1701.
- 3) 近藤玄樹, 疋田由美子, 白井広明 : HPV-Related Multiphenotypic Sinonasal Carcinoma (HMSC) 例. *耳鼻臨床* 2021; 補156: 177-179.
- 4) 松山敏久, 下田雄輝, 井田翔太, 他 : Human papillomavirus (HPV) 関連鼻副鼻腔癌の2症例. *日鼻誌* 2020; 59: 363-369.
- 5) Omura K, Asaka D, Nayak JV, et al: Transseptal access with crossing multiple incisions for improved pedicle control and septum preservation: "How I do it". *Am J Rhinol Allergy* 2017; 31: 139-141.
- 6) Shah AA, Lamarre ED, Bishop JA: Human papillomavirus-related multiphenotypic sinonasal carcinoma: A case of report documenting the potential for very late tumor recurrence. *Head Neck Pathol* 2018; 12: 623-628.
- 7) Rodarte AI, Parikh AS, Gadkaree SK, et al: Human papillomavirus related multiphenotypic sinonasal carcinoma: Report of a case with early and progressive metastatic disease. *J Neurol Surg Rep* 2019; 80: e41-e43.
- 8) Brzezinska K, Hammad A: Human papillomavirus-related multiphenotypic sinonasal carcinoma: A recent discovery. A case report and literature review. *Head Neck Pathol* 2020; 14: 473-479.
- 9) Adamane SA, Mittal N, Teni T, et al: Humal papillomavirus-related multiphenotypic sinonasal carcinoma with unique HPV type 52 association: A case report with review of literature. *Head Neck Pathol* 2019; 13: 331-338.
- 10) Ward ML, Kernig M, Willson TJ: HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma: A case report and literature review. *Laryngoscope* 2020; 131: 106-110.
- 11) Liao CC, Yu HJ, Lu TC, et al: Endoscopic view of HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma. *Ear Nose Throat J* 2020; 99: 96-98.
- 12) Rupp NJ, Camenisch U, Seidl K, et al: HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma: Four cases that expand the morpho-molecular spectrum and include occupational data. *Head Neck Pathol* 2020; 14: 623-629.
- 13) Chouake RJ, Cohen M, Iloreta AM: Case report: HPV-related carcinoma with adenoid cystic-like features of the sinonasal tract. *Laryngoscope* 2018; 128: 1515-1517.
- 14) Hang JF, Hsieh MS, Li WY, et al: Human papillomavirus-related carcinoma with adenoid cystic-like features: A series of five cases expanding the pathological spectrum. *Histopathology* 2017; 71: 887-896.
- 15) Hwang SJ, Ok S, Lee HM, et al: Human papillomavirus-related carcinoma with adenoid cystic-like features of the inferior turbinate: A case report. *Auris Nasus Larynx* 2015; 42: 53-55.
- 16) Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al: Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-475.
- 17) Bishop JA, Guo TW, Smith DF, et al: Human papillomavirus-related carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 185-192.
- 18) Oliver JR, Lieberman SM, Tam MM, et al: Human papillomavirus and survival of patients with sinonasal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2020; 126: 1413-1423.
- 19) El-Mofty SK, Lu DW: Prevalence of high-risk human papillomavirus DNA in nonkeratinizing (cylindrical cell) carcinoma of the sinonasal tract: A distinct clinicopathologic and molecular disease entity. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1367-1372.
- 20) Also L, Moyano S, Nadal A, et al: Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome. *Cancer* 2009; 115: 2701-2709.
- 21) Chowdhury N, Alvi S, Kimura K, et al: Outcomes

- of HPV-related nasal squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2017; 127: 1600-1603.
- 22) Ahn B, Kim R, Oh H, et al: Human papillomavirus-related multiphenotypic sinonasal carcinoma with late recurrence. J Pathol Transl Med 2019; 53: 337-340.
- 23) Andreassen S, Bishop JA, Hansen TV, et al: Human papillomavirus-related carcinoma with adenoid cystic-like features of the sinonasal tract: Clinical and morphological characterization of six new cases. Histopathology 2017; 70: 880-888.