

臨床懇話会

第 323 回東京医科大学臨床懇話会

経頭蓋的に一塊的全摘出及び再建術を行った嗅神経芽細胞腫の 1 例

A case of transcranial en bloc resection and reconstruction for olfactory neuroblastoma

日 時: 平成 14 年 7 月 12 日 (金) 19:00~20:00
場 所: 東京医科大学八王子医療センター講堂
当番教室: 東京医科大学八王子医療センター脳神経外科
関連教室: 東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科
東京医科大学八王子医療センター形成外科
東京医科大学八王子医療センター病院病理部
司会者: 中島 智 (脳神経外科講師)
発言者: 斎田晃彦 (脳神経外科)
伊澤仁之 (脳神経外科)
鬼塚俊郎 (脳神経外科)
蓮江正道 (脳神経外科教授)
市村彰英 (耳鼻咽喉科)
吉田知之 (耳鼻咽喉科助教授)
茂原 健 (形成外科)
内海健太 (免疫血液内科講師)
望月 眞 (病院病理部講師)
金井清次 (信清会外科脳外科)

一色: 皆さん、こんばんは。時間がまいりましたので第 323 回の東京医科大学臨床懇話会を始めたいと思います。私はこの臨床懇話会の委員長を仰せつかっています麻酔科の一色です。いままで八王子医療センターでは年 1 回、この臨床懇話会が行われたのですが、今年から各講座が順番にやる事になりました。今年八王子医療センターでの臨床懇話会は第 2 回目です。前回は 3 月に第 5 外科の担当で行われています。

今回の症例は「経頭蓋的に一塊的全摘出及び再建術を行った嗅神経芽細胞腫の 1 例」ですが、非常に興味深い症例です。担当科は八王子医療センター脳神経外科、関連教室は八王子医療センターの耳鼻咽喉科、形

成外科、病院病理部です。どうぞ活発なご討議をお願いします。それでは司会の中島先生お願いします。

中島 (脳神経外科): 「嗅神経芽細胞腫」という、稀な疾患をあえて取り上げさせていただいたのには訳があります。実はこの疾患には不幸な現状があるのです。なぜなら稀な疾患なのであまり周知されておらず、残念な事に本邦では診断が遅れる場合が多いのです。更に、この疾患が外科的な境界領域に発生するという点です。腫瘍は耳鼻咽喉科と脳神経外科の境界領域である鼻腔と脳の境界に発生するために、根治的手術法の発展が遅れました。しかし、近年では外科解剖の研究とともに各科の手術法が発展し、関連外科領域の協力体制も得て、治療成果が向上しています。この事を皆

さんにお伝えする目的でこの症例を選びました。進行順は、まず脳神経外科の齊田先生に症例の臨床像を報告していただきます。続いて耳鼻咽喉科の先生から本疾患の臨床的な特徴を、更に病理学教室の先生に病理学的な特徴をご説明頂きます。次いで脳神経外科、耳鼻咽喉科、そして形成外科の先生に術式の説明、更に最近の手術法についてご説明いただいて締めくくりたいと思っています。では齊田先生、症例の提示をお願いします。

齊田 (脳神経外科): 今回、鼻腔内から前頭蓋底に及ぶ嗅神経芽細胞腫に対し、頭蓋底手術にて一塊的に全摘した症例を経験したので報告します。

症例、54歳男性。

主訴、鼻閉。

既往歴、特記すべきことはありません。

現病歴、2～3年前より嗅覚障害出現。徐々に鼻閉感が強くなったため、平成13年6月■に某医にて鼻茸手術を行うも、病理にて嗅神経芽細胞腫と診断され、同年9月■、当センター入院となりました。入院時は血圧、脈拍とも正常。顔面外観上異常を認めず、また頸部リンパ節腫脹はありませんでした。また、嗅覚障害以外の神経学的異常は認めていません。血液検査所見上も正常でした。MRIでは右鼻腔上部から鼻中隔にT1強調画像にて等から低信号、T2強調画像にて高信号、造影剤にて強く増強される病巣を認めています (Fig. 1)。MRI矢状断では腫瘍の上方は前頭蓋底の篩骨篩板に達しており、下方は上鼻道下部に局在しています。頭蓋内、前頭洞、蝶形骨洞への進展は認めませんでした。冠状断では、腫瘍は前頭蓋底正中部篩骨洞篩板に達しているのがわかります。また、一部篩骨洞内への進展を認めています。

頭蓋顔面部冠状断のシェーマです (Fig. 2)。鼻粘膜は、呼吸に関する呼吸部と嗅部に分かれていて、嗅部には嗅粘膜上皮があり、ここから嗅神経芽細胞腫が発生すると言われています。この部位は鼻腔最上部上鼻

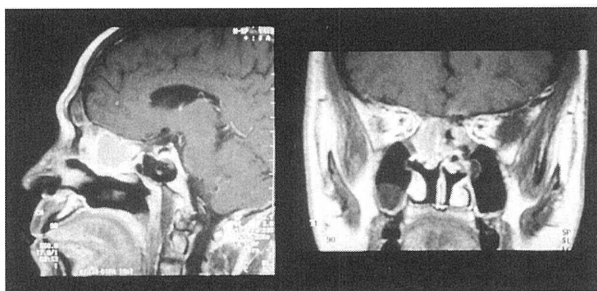


Fig. 1 MRI 画像

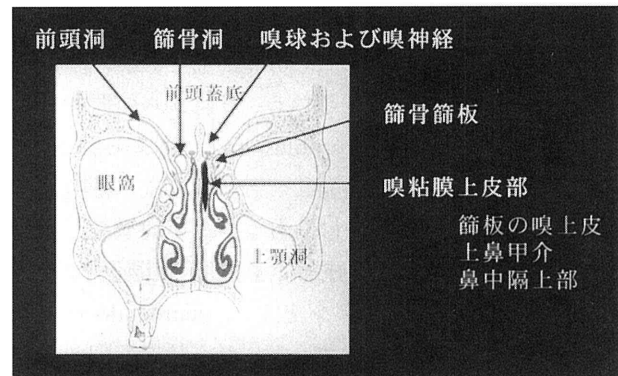


Fig. 2 発生母地

甲介と、これに向かい合った鼻中隔を覆っています。

中島: ありがとうございます。本症例の臨床所見でした。鼻閉感が主訴で、一見してよりポピュラーな慢性副鼻腔炎を思わせる臨床像ですが、この疾患の臨床像について、耳鼻咽喉科の市村先生からご説明をいただきたいと思います。

市村 (耳鼻咽喉科): 嗅神経芽細胞腫という疾患は、私ども耳鼻咽喉科を受診する前、あるいは耳鼻咽喉科を受診している場合もそうなのですが、慢性副鼻腔炎として治療を受けていることがままあります。今回は、慢性副鼻腔炎と嗅神経芽細胞腫の違いについて、鼻内所見あるいは画像所見についてご説明しようと思います。慢性副鼻腔炎の鼻茸は表面が平滑で、色が蒼白であるというのに対し、嗅神経芽細胞腫では易出血性で表面が凸凹不整形をなし、一部壊死を伴い、赤褐色を示します。単純CTでは、慢性副鼻腔、嗅神経芽細胞腫とも篩骨洞に陰影がありますが、慢性副鼻腔炎の場合は篩骨洞の中の蜂巢構造が保たれているのに対し、嗅神経芽細胞腫の場合には蜂巢構造が消失します。

中島: 市村先生、ありがとうございます。では、続きまして病理所見について、望月先生からコメントをいただきたいと思います。

望月 (病院病理部): 手術の切除については、この後説明がありますので簡単に説明したいと思います。手術検体ですが、頭蓋底部の篩骨洞周辺を採っています。骨の鼻粘膜面にある白い結節部が腫瘍です。先ほど解剖の説明がありましたが、嗅球のところから神経が鼻のほうに伸びてくる穴がちょうど撮れています。骨を壊すような形で、そこに腫瘍が増殖しています。腫瘍は核が非常に小さな、細胞質の乏しい細胞が髄様に密に増殖する腫瘍です。見ていただきたいのは、正常な鼻粘膜を覆う多列線毛上皮の細胞と腫瘍の核はほと

んど同じような大きさの核から成り、細胞異型があまりありません。small cell carcinoma などの癌細胞にしては細胞異型がほとんどない点、それから位置的な問題などから、olfactory neuroblastoma が考えられます。その他、鼻では悪性黒色腫などもやはり丸い細胞が充実に増殖しますが、やはりもう少し核異型などが出てきて、見るからに悪性腫瘍です。免疫組織化学的に、これはシナプトフィジンという neuroendocrine のマーカーが染まってきます。それから腫瘍細胞の蜂巣を囲むような形で、S100 陽性の支持細胞様の細胞が取り巻くというの、特徴的な所見です。そういうことで、今回の患者さんは olfactory neuroblastoma ということになります。これから一番最初にお見せしたような切除標本がどのようにして採られたか、その再建はどうなっているかというお話に入っていくと思います。

中島：望月先生、ありがとうございます。

さて、臨床像、病理学的所見を提示して頂きました。ここまでのところでご質問があればお受けしたいと思います。

蓮江（脳神経外科）：副鼻腔炎は私たちも MRI でよく遭遇します。この場合 MRI の T1, T2 所見に違いはありますか？

市村：慢性副鼻腔炎の場合には、T1 では low で、T2 で high になり、嗅神経芽細胞腫も T1 で low で、T2 で high です。

蓮江：そうすると鼻中隔構造の破壊所見が鑑別点ですね。

市村：慢性副鼻腔炎の場合には均一に撮像されますが、嗅神経芽細胞腫の場合には、不均一に撮像されます。

鬼塚（脳神経外科）：小児の神経芽細胞腫と、この嗅神経芽細胞腫の病理的な違いについて教えていただきたいと思っています。

望月：細胞形態が、非常に小型の辺縁系の細胞からくるということ、しかも神経から発生するために、neuroblastoma という名前がついていますが、最近では小児の副腎などから出てくる neuroblastoma とは少し性格が違うのではないかとされています。マーカー的には上皮系のマーカーである、ケラチンが染まってきます。嗅神経の神経上皮の発生の際の性格を残しているのではないかとされています。同じ名前がついていますが、発生母地が違うので、副腎のものとは別に考えたほうがよいと思います。

中島：ありがとうございます。それでは本症例の手

術について話を進めていきます。脳神経外科の齋田先生からお願いします。

齋田：耳鼻咽喉科、脳神経外科で検討した結果、前頭蓋底からのアプローチを選択しました。しかし、術後、頭蓋底部に大きな欠損ができること、鼻腔と頭蓋内を交通することによる頭蓋内感染の問題があるため、血行のある組織を用いた頭蓋底再建は欠かせないと判断し、形成外科との3科合同にて手術を行いました。Fig. 3 左上は手術施行前の患者の頭部の写真です。皮膚切開線と骨付き帽状腱膜弁採取部位をマーキングしてあります。右上は、皮膚切開後皮弁を前方に翻転したところで、前頭骨が露出されています。右側に骨付きの帽状腱膜弁がガーゼに包まれて保護され、上方に板状に見える組織は、前頭骨に付着していた骨膜弁で、これも再建に用います。写真下は篩骨篩板上の硬膜を切開しているところです。中に見えているのが前頭葉です。その後、篩骨篩板を頭蓋底から切断し、上鼻腔内の腫瘍周囲の正常嗅粘膜でセーフティマージンを確認した後に、一塊全摘術をおこないました。嗅神経芽細胞腫は嗅粘膜上膜から発生する臨床的には悪性腫瘍です。1924年、Berger らが最初に報告して以来、現在まで約300例ほどの報告があり、本邦では1964年に本学の三輪哲朗先生が報告して以来、約100例の報告があるまれな腫瘍です。鼻腔内腫瘍の2~3%を占めて、好発年齢が10歳代と50歳代に2つのピークがあり、性差はほぼ同じです。特に本邦では鼻茸慢性副鼻腔炎の方が多いために、発見時は腫瘍が大きく進展している傾向があります。この腫瘍進展度が、治療または生存率に相関するという報告があり、本疾患においては Kadish の病期分類が広く用いられています。Stage A が、鼻腔内に限局、stage B が、鼻腔内か

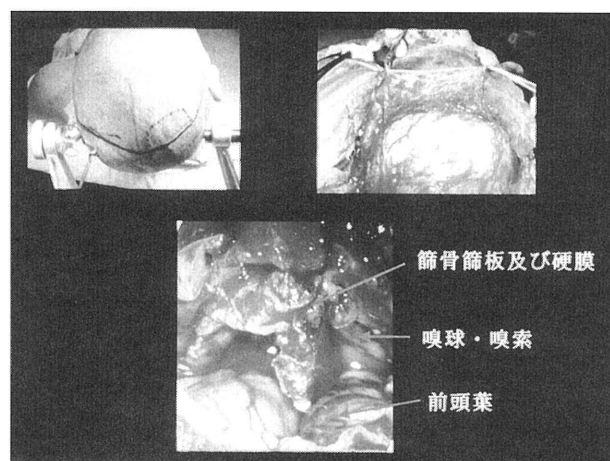


Fig. 3 術中所見

ら副鼻腔に局限しているもの、stage Cは、頭蓋内に進展したもの、または遠隔転移をしたものです。本症例はstage Bに相当しました。

その他、Hyamsらの病理分類があります。しかし、最近の報告では病期及び病理分類は、予後に必ずしも相関しないという意見もあり、予後に影響を与える唯一の因子は、初回手術時の腫瘍摘出率にかかっていると結論づける報告が増えています。

中島：ありがとうございます。続いて本疾患の予後と治療法について、耳鼻咽喉科の吉田先生からコメントをいただきたいと思います。

吉田 (耳鼻咽喉科)：嗅神経芽細胞腫の83例をまとめて報告したことがありますのでお示しします。耳鼻咽喉科を受診する時の症状ですが、鼻出血が最も多く、次いで鼻閉です。初期の自覚症状としては鼻閉、鼻漏ですが、これは副鼻腔炎の症状と同じです。これはおかしいということで大学病院に紹介される時の症状としては、頻回の鼻出血で、場合によっては大出血を起こすようなこともあります。また好発年齢は10歳代と、40歳代～50歳代のところにピークがあります。この83例を治療別に分けてみますと、放射線と化学療法の併用や放射線単独、または化学療法単独というケースもありますが非常に少数で、多くは手術療法を受けています。実際に行われた手術法ですが、鼻粘切開だけで摘出されたもの、上顎洞癌の手術である拡大デンケル氏手術、鼻内手術、副鼻腔炎の手術と同じような手術法が行われています。

先ほどお示したように、頭蓋底から副鼻腔までを一つのコンポネントとして一塊に摘出する手術法は、1991年以降、この83例では29例に行われており、その中で手術を先行したのが15例ありました。他の治療法として放射線や化学療法も考えられますが、残念ながら現時点では放射線や化学療法の効果と意義はまだ確立されていませんので、手術が基本となる疾患だと思えます。予後を見ると、Kadishの報告では、先ほど斎田先生が言われたA群では100%。接しているが頭蓋底を超えていないB群では80%。頭蓋底を大きく越えて、硬膜内に入っているC群で40%の5年生存率です。他施設でもおよそこのような比率であり、B群までに留まっていれば予後はよい疾患ではないかと思われれます。日本では、1980年に甲能らが発表したもので53%の5年生存率でした。一方、頭蓋底に入っているものは、全例2年以内に死亡するという報告もあります。われわれは1977年から25年間に約3,500

例の頭頸部の悪性腫瘍を治療していますが、その中で嗅神経芽細胞腫は9例しかありません。その9例の中で、まだ頭蓋底外科という発想がなかった頃の症例でも、生存例があります。最初に頭蓋底手術を行った症例は58歳の男性で、4年後に胃癌で亡くなっていますが、再発はありませんでした。19歳の女性の症例は非常に印象的なケースでした。KadishのA群であったため、鼻内切開だけで手術をしました。しかし、入院中に言動が少しおかしくなったため、調べたところ前頭葉に転移があり、原病死されました。内視鏡的鼻内手術の1例を除いて、以後、本格的な頭蓋底手術が始まりました。頭蓋底をかなり壊している症例もありましたが、八王子医療センターでの2例を含めて、全例が生存中です。先ほど望月先生が言われたように、頭蓋底手術を併用して一塊摘出ができれば、この疾患は悪性に分類されてはいますが、かなり予後のよい腫瘍グループに入ってくるのではないかと考えています。

中島：ありがとうございます。どなたかご質問はありますか。

内海 (呼吸器内科)：本症例は手術のみですが、抗腫剤、放射線治療の考え方を教えて下さい。

吉田：この疾患が非常に少なく、日本では現在まで140例ぐらいの報告しかありません。よって系統的な治療は一切なされていません。腫瘍細胞学的に言って非常にスローグロウイングですから、抗腫剤の効果、もしくは放射線の効果は非常に低いと思います。そのため、アジュバントとしての放射線療法や化学療法は可能性がありますが、ファーストラインとしての治療ではあり得ないと思います。しかし、年齢などの関係で、どうしても手術ができない場合、この疾患は非常にvascularityが高いので、栄養血管を抑えるという意味で、放射線を利用して発育を遅くするということが可能かもしれません。それから、頭蓋内に入っているケースをどうするかというのは、今後の課題だと思います。KadishのC群で、硬膜を越えて上方進展しているものを、どこまで取れるか、intracranialなものは非常に予後が悪く、先ほど示しましたように、ほとんど2年以内で亡くなってしまいますので、頭蓋底手術が発達したとしても、一番の問題点になるところだろうと思います。この点は脳神経外科の先生に頑張ってください、1塊切除で、残さないようにして取っていただく方法を考案していただくのが、一番よい方法かと思っています。

中島：ありがとうございます。本疾患に対する治療法の変遷と、今後の課題について御教示頂きました。さて、本症例は頭蓋底手術をおこないましたが、この術式は比較的新しい手術法です。この術式について齋田先生にご説明をいただきます。

齋田：今回は前頭蓋底の症例ですので、前頭蓋底に関して説明をさせていただきます。Fig. 4左は頭蓋顔面矢状断のシェーマです。頭蓋底手術が広く行われる以前、脳神経外科では清潔エリアである頭蓋内と無菌ではない鼻腔とを、交通させてはならないと教えられました。このため、前頭洞も鼻腔とつながっているのに、前頭洞も開放しませんでした。従って前頭蓋底の病変は、前頭洞は開けずに、矢印1の様に手術をしていました。しかしこれでは脳の圧排は強くなり、脳損傷を起こすことがままありました。その後、前頭洞を開放しても十分な組織でシールドすれば問題ないということ、また抗生剤の発達やフィブリングルーの出現により、矢印2の様に、眼窩上壁が切除できるようになり、脳への侵襲が少ないアプローチで手術することができるようになりました。Fig. 4右では嗅粘膜上皮、嗅神経、その上の嗅球の関係を示しました。嗅粘膜組織内には嗅神経が存在し、神経線維が束となり、篩骨篩板の穴を通り、硬膜を貫き、脳の嗅球に入っています。このため、腫瘍が接触した篩骨篩板と、嗅粘膜上皮からの神経線維を含む硬膜を摘出すること。さらに、この硬膜が付着した嗅球を嗅索から切断して摘出することが、腫瘍発生部位である嗅粘膜上皮を頭蓋内から完全に分離した手術法であります。前頭蓋底を含む腫瘍摘出を行うことが、本疾患における一塊全摘の条件であり、また頭蓋進展例においてもセーフティマージンを直視下に観察、切除できることに、頭蓋底手術の意義があります。さらに、外科的侵襲はあるものの、脳

に対しては愛護的な操作であり、脳への圧迫は最小限に行うことができます。問題点は、腫瘍摘出後のデッドスペースの存在と、頭蓋内外の交通を来すために、髄液漏や頭蓋内感染の危険があることです。このため形成外科的再建により確実な死腔の充填が必要になります。

中島：この手術の最終的な成否が、次にご説明頂く形成外科的再建術によるという事でした。それでは形成外科の茂原先生に、再建術についてご説明いただきます。

茂原 (形成外科)：前頭蓋底の腫瘍切除後の再建についてお話しします。汚染領域である鼻腔からの隔絶を目的とする頭蓋底の再建に際し、必要とされる条件を示しました。まず、髄液漏を予防するためには、ウォータータイトな硬膜再建であること。それから、比較的大きな骨欠損が存在する本症例においては、支持組織の再建の目的で骨生再建も必要となります。これらの条件を満たす再建法として、パーティションの構築目的に、帽状腱膜弁 (galeal flap) および pericranial flap (骨膜弁) を骨欠損部の支持性の再建に血流を保持したままの血管柄付きの頭蓋骨外板を用いました。浅側頭動脈を donner 血管として挙上する galeal flap をデザインしました。そして、この皮弁から剥がれないように挙上する予定の骨弁の採取部位もデザインしてあります。頭皮を剥離翻転し、その下層にしゃもじ状の galeal flap を挙上します。この後に頭蓋骨外板を galeal flap からはがれないように気遣いながら骨弁を採取する作業があります。前方を茎として前頭骨から pericranial flap を挙上します。Fig. 5左は切除終了時の欠損部とその拡大です。骨欠損部のサイズは5×5 cmです。Fig. 5右は pericranial flap を敷く前野状態で、実際に前方に pericranial flap がよけてあります。骨弁は骨欠損部に陥入する形でおいてあり、この状態で硬膜欠損の修復をおこないます。そののちに、前方の pericranial flap を下層に敷き直して water-tight な頭蓋底

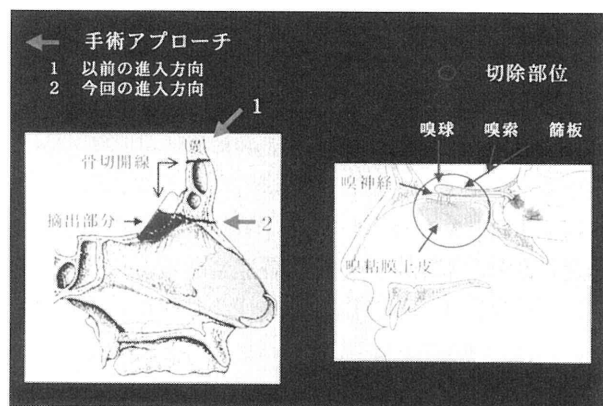


Fig. 4 手術到達法

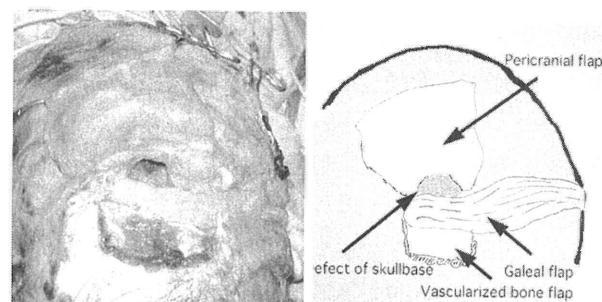


Fig. 5 頭蓋底再建法

が仕上がります。術後19日目のテクネシウム骨シンチグラム像では、血管柄付きで挙上した骨弁に血流があることが確認できます。術後2か月後の容貌では患者さんご本人も十分アクセプタブルな容貌が保持できました。再建については以上です。

中島：茂原先生、ありがとうございます。こうして本症例は良好な経過を得ましたが、背景には各科の協力があつた事も特筆に値します。では手術に関してご質問があればお願いします。

吉田：斎田先生に前頭洞の処理についてお聞きしたいのですが、前頭洞を開放すると、昔は必ずボーンワックスを詰めたり、今ではボーンチップや脂肪を充填して、どうしても詰めなければ気が済まないとお聞きするのですが、耳鼻咽喉科の立場から言うと、前頭洞は一つのエアドームになっていますので、上に隔壁があれば、感染源になると考えていないのです。副鼻腔が汚染源であるとの事ですが、副鼻腔のエアレーションがしっかりしていれば、1つの腔として存在し、換気ができていますので、そこに全く血行のない物を詰めてしまうというのはいかがなものかと、以前から疑問を持っているわけです。その辺が、今後どのように変わっていくのか教えてください。

斎田：異物を詰める方法は脳外科の中でも最近はやがて否定的です。多科合同での頭頸部腫瘍の手術が、各地で行われるようになり、今までの間違いがわかったのだと思います。現在は骨膜で覆いブロックする方法が主流です。過去に脳神経外科が鼻腔内との交通に神経質だったのは、下垂体手術の歴史があつたためだと思います。現在ではHardyの手術は一般的ですが、当初は感染が多く、死亡率は40%以上であり、一度すたれた手術でした。その歴史が誤解を生むきっかけでした。

中島：他にご質問はありますか。

伊澤 (脳神経外科)：前頭蓋底の再建に用いるフラップとして、今回、galeal flapを選ばれた理由を教えてください。

茂原：今回は軟部組織欠損のサイズが比較的少なく、むしろパーティションとしての骨欠損が再建の鍵となるケースでしたので、血行がある骨生再建が必須であると。それプラス十分なパーティションの再建が可能であるということで、骨弁付きのgalea flapを

採用しました。

中島：他にご質問はありますか。

望月：手術時間はどのくらいかかったのでしょうか。

齊田：15時間です。

中島：大変な手術ですが、外科の今後の進歩がまだまだあるということがご理解いただければ幸いです。そして、まれな疾患ではありますが、日々念頭に置かれることが早期発見につながるということをご記憶いただければ、この懇話会であえてこの症例を選んだ意味があると思っています。

蓮江：早期診断は重要だと思います。乳児などではカテコールアミン分解産物の測定が診断の一助になりますが、嗅神経芽細胞腫ではどうでしょうか。

吉田：カテコールアミンが上がらないのが嗅神経芽細胞腫の特徴です。同じneuroendocrineと言っても、性質が違っているものと思います。嗅上皮の部分から発生していますので、カテコールアミンを血液中にまで分泌するようなことはなさそうです。

中島：ありがとうございました。とにかく念頭に置かなければ診断もつきにくいという部分もあろうかと思っています。他にご質問はありますか。

金井 (信清会外科)：耳鼻咽喉科の先生の症例で、前頭葉病変で亡くなった方ですが、浸潤だったのか遠隔転移だったのか教えてください。また遠隔転移はどこに多いのでしょうか。

吉田：先生のご質問の症例は遠隔転移だと思います。開頭しましたが連続性はありませんでした。他の遠隔転移としては、肺と骨の転移が多くみられます。肉腫と同じで、再発を繰り返すたびに細胞のグレードが上がって悪性度が増し、転移をしやすくなると言われています。

金井：先ほどの死亡症例ですが、腫瘍がかなり大きくて、腫瘍内出血などをおこされたのですか。

吉田：見つかったときには、残念ながら既に手拳大ぐらいの大きさがあり、脳幹を圧迫していました。減圧手術をしたのですが、それでも間に合いませんでした。

中島：他にご質問はありますか。それでは本日の臨床懇話会をこれで終了させていただきます。ご清聴、ありがとうございました。