

鼻副鼻腔内反性乳頭腫における
Magnetic Resonance Imaging (MRI) の
診断的役割及び治療戦略に関する研究

学位論文内容の要旨

[背景と目的]

鼻副鼻腔内反性乳頭腫 (Inverted papilloma; IP) は鼻副鼻腔に発生する良性腫瘍の大部分を占める疾患である。この腫瘍は良性にも関わらず周囲組織へ広範に浸潤する性質を有し、再発率が高く、さらに扁平上皮癌 (Squamous cell carcinoma; SCC) としばしば合併する。そのため外鼻側切開術による medial maxillectomy などの *en bloc* 切除が初回治療として推奨されてきたが、顔面に大きな切開を加える高い侵襲度が問題であった。近年、内視鏡下鼻副鼻腔手術 (Endoscopic sinus surgery; ESS) の発達により、一部の症例は低侵襲な ESS により治療されるようになってきたが、術式選択の基準は未だ確立していない。そこで適切な術式を決定するために、IP の進展範囲と存在部位に基づいた staging system が提唱されるようになった。今回の一連の研究の目的は、第一に Magnetic Resonance Imaging (MRI) を用いた術前評価による IP の進展範囲予測の正確性を検討すること (論文 I)、さらに適切な IP 治療のためには再発症例に関する多角的かつ詳細な情報が不可欠であるため、第二に鼻副鼻腔 IP 再発症例の臨床的特徴、病理所見、治療結果の解析を行うこと (論文 II)、最後に MRI を用いた術前 staging に従って術式選択を行った前向き研究の結果を解析することである (論文 III)。

[対象と方法]

論文 I: 手術所見と病理所見に関する一切の予備知識を持たない評価者が、21 例の IP 症例の MRI を retrospective に評価した。Krouse の 4 段階の staging system (T1: IP が鼻腔内に限局、T2: IP が篩骨洞または上顎洞内側壁、上壁に限局、T3: IP が上顎洞の外側壁、下壁、前壁、後壁に進展、または蝶形骨洞、前頭洞に進展、T4: IP が鼻副鼻腔領域外に進展、または悪性腫瘍が混在) に従って、21 例を各 stage に分類し、各副鼻腔における腫瘍の進展の有無について MRI 所見と実際の手術・病理所見を比較した。

論文 II: 再発 IP 症例 13 例に関して retrospective に検討した。初回治療内容、再発部位、再発時の治療術式、病理所見、再発までの期間などについて解析した。

論文 III: MRI を用いた術前 staging により術式を選択した 22 例の鼻副鼻腔 IP 症例を前向き研究で解析した。Krouse の staging system に加えて、T3 疾患は亜分類として前頭洞又は眼窩上蜂巢に腫瘍が進展している場合を T3B に分類し、それ以外を T3A に分類した。T1 と T2 症例では標準

的な ESS を第一選択とした。T3A 症例では ESS の他、ESS と犬歯窩アプローチの併用、内視鏡下の medial maxillectomy を含めた様々な内視鏡下アプローチを症例に応じて選択した。一方、T3B 症例では外切開での手術を選択した。これらの 22 例について術後再発の有無と術後合併症についても解析した。なお術後は全症例とも1年以上の経過観察を行った。

[結果]

論文 I: 21 例中 18 例 (86%) において MRI による stage と手術・病理所見によって確定した術後の stage が一致した。この 18 例の内訳は T1; 1 例、T2; 3 例、T3; 14 例であった。MRI によって、実際は T2 である 2 例が T3 と過大評価され、実際は T3 である 1 例が T2 と過少評価された。各副鼻腔別では MRI 診断と術後に確定した腫瘍の進展範囲が一致した症例は、篩骨洞と上顎洞でそれぞれ 19 例 (90%)、前頭洞で 18 例 (86%)、蝶形骨洞で 20 例 (95%) であった。不一致症例は合計でのべ 8 例、篩骨洞と上顎洞でそれぞれ 2 例 (9%) ずつ、前頭洞で 3 例 (14%)、蝶形骨洞で 1 例 (5%) 認められた。このうち 7 例では MRI 診断で実際の進展範囲よりも過大評価し、1 例のみ過少評価した。MRI による IP の副鼻腔への進展度診断の陽性適中率は各副鼻腔において 68-89%、陰性適中率は 93% 以上であった。

論文 II: 13 例中 4 例は術後 1 年以内に再発し、他の 4 例は術後 2-5 年で再発した。残りの 5 例は術後 7-22 年で再発を認めた。11 例 (85%) は篩骨洞に再発を認め、このうち 8 例 (62%) は眼窩内側壁に再発を認めた。病理学的に高度異型性を伴う IP は 4 例で認められ、このうち 3 例はその後に癌化していた。この 4 例の IP のうち 2 例に対して頭蓋底手術を施行し、その後の再発を認めていない。しかし頭蓋底手術を施行していない 2 例についてはさらなる再発を認めた。高度異型性が認められなかった 9 例については、6 例で外鼻側切開術を施行した。また限局した部位に存在し、瘢痕形成を伴わない再発腫瘍の 3 例に対しては ESS を施行した。この 9 例については、再発に対する手術後のさらなる再発は認めなかった。

論文 III: 術前の MRI による stage と術後の stage は 22 例中、21 例 (95%) で一致した。T2 症例 8 例はすべて内視鏡下アプローチで治療を行った。T3A 症例 10 例のうち 9 例 (90%) は内視鏡下アプローチで治療を行い、1 例 (残存腫瘍例) のみ外鼻側切開術を施行した。T3B 症例は 3 例すべて外鼻側切開術で治療を行った。病理学的検査で SCC の混在が判明した T4 症例の 1 例は外切開による手術を行い、さらに術後放射線治療を施行した。この 22 例についてはいずれも再発を認めていない。重度合併症は内視鏡下アプローチ後には認めなかったが、外切開を施行した 5 例中 3 例 (60%) で流涙症や輸血を必要とする出血などの重度合併症が生じた。

[考察]

MRI による鼻副鼻腔 IP の進展範囲の評価は高い確率で実際の進展範囲と一致し、不一致症例においても、MRI によって腫瘍の進展範囲を過小評価する場合は稀であった。さらに MRI staging で術式を決定した後に手術を行った前向き研究では、術後再発を認めなかった。これらの結果から鼻副鼻腔 IP の適切な治療術式の計画、特に低侵襲な内視鏡下アプローチで治療可能な症例を適切に選択するために、MRI による術前 staging は極めて有用であり、結果として IP の再発防止と手術侵襲の軽減につながると考えられた。

鼻副鼻腔 IP は特に眼窩内側壁において再発し易く、同部位の適切な処理が再発防止には不可欠である。異型性を伴わない再発 IP 症例の多くは外鼻側切開術によって根治切除が可能であり、一部の症例は ESS でも切除可能と考えられた。一方、高度異型性を伴った再発 IP 症例は高率にさらなる再発と癌化の可能性を有するため、頭蓋底手術を含め悪性腫瘍に対する術式に準じた切除方法を考慮すべきである。また、鼻副鼻腔 IP には遅発性の再発例が存在し、術後の長期間の観察

が推奨されると考えられた。

[結語]

MRIによる術前評価で鼻副鼻腔 IP の進展範囲を正確に予測することは可能であり、MRI 診断に基づく術前 staging は鼻副鼻腔 IP の手術術式の選択、特に内視鏡下手術が可能な症例の適切な選択には非常に有用であると考えられた。

今回の一連の研究結果は、鼻副鼻腔 IP に対する適切な手術治療指針を作成する上で極めて有益な情報を提供するものと考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 福 田 諭
副 査 教 授 白 土 博 樹
副 査 教 授 山 本 有 平

学 位 論 文 題 名

鼻副鼻腔内反性乳頭腫における Magnetic Resonance Imaging (MRI) の 診断的役割及び治療戦略に関する研究

鼻副鼻腔内反性乳頭腫 (Inverted papilloma ; IP) は良性にも関わらず周囲組織へ広範に浸潤する性質を有し、再発率が高く、扁平上皮癌としばしば合併する。そのため外鼻側切開術などの *en bloc* 切除が推奨されてきたが、高い侵襲度が問題であった。一方、内視鏡下鼻副鼻腔手術 (Endoscopic sinus surgery ; ESS) の発達により、一部の症例に対して低侵襲な ESS が適用されるようになった。しかし術式選択基準は未だ確立していない。そこで適切な術式を決定するために、IP の進展範囲と存在部位に基づいた staging system の必要性が提唱された。適切な術前 staging には画像診断が重要となる。

そこで MRI を用いた術前評価による IP の進展範囲予測の正確性の検討を行った。IP 症例 21 例の MRI を Krouse の staging system (T1 : 鼻腔内に限局、T2 : 篩骨洞または上顎洞内側壁、上壁に限局、T3 : 上顎洞外側壁、下壁、前壁、後壁に進展、または蝶形骨洞、前頭洞に進展、T4 : 鼻副鼻腔領域外に進展、または悪性腫瘍が混在) に従って分類し、腫瘍の進展度を MRI 所見と実際の手術・病理所見で比較した。21 例中 18 例 (86%) において MRI による stage と手術・病理所見による stage が一致した。MRI による IP の副鼻腔への進展度診断の陽性適中率は各副鼻腔において 68-89%、陰性適中率は 93% 以上であった。

次に鼻副鼻腔 IP 再発症例の 13 例の解析を行った。術後 7-22 年で再発を認めた症例が 5 例あり、術後の長期間の観察が推奨されると考えられた。85% は篩骨洞に再発を認め、特に眼窩内側壁において再発し易く、同部位の適切な処理が再発防止には不可欠であると考えられた。異型性を伴わない再発 IP 症例の多くは外鼻側切開術によって根治切除が可能であった。一方、高度異型性を伴った再発 IP 症例は高率にさらなる再発と癌化の可能性を有するため、悪性腫瘍に対する術式に準じた拡大切除を考慮すべきと考えられた。

最後に MRI を用いた術前 staging により術式を選択した 22 例の鼻副鼻腔 IP 症例を前向き研究で解析した。Krouse の staging system に加えて、T3 疾患は亜分類として前頭洞又は眼窩上蜂巣に腫瘍が進展している場合を T3B に分類し、それ以外を T3A に分類した。術前の MRI による stage と術後の stage は 22 例中、21 例 (95%) で一致した。T2 症例 8 例

全例と T3A 症例 10 例中 9 例は内視鏡下アプローチで治療を行った。T3B 症例は 3 例すべて外鼻側切開術で治療を行った。いずれも術後再発を認めていない。重度合併症は内視鏡下アプローチ後には認めなかったが、外切開を施行した 5 例中 3 例 (60%) で重度合併症 (流涙症及び輸血を必要とする出血) が生じた。

以上より MRI による術前評価で鼻副鼻腔 IP の進展範囲を正確に予測することは可能であり、MRI 診断に基づく術前 staging は鼻副鼻腔 IP の手術術式の選択、特に内視鏡下手術が可能な症例の適切な選択には非常に有用であると考えられた。また改変した staging system は有用であり、これに基づく術式選択は結果として IP の再発防止と手術侵襲の軽減につながると考えられた。今回の一連の研究結果は、鼻副鼻腔 IP に対する適切な手術治療指針を作成する上で極めて有益な情報を提供するものと考えられた。

口頭発表後、副査の白土教授から「鼻副鼻腔 IP の診断における CT の有用性」「MRI 診断における過少評価、過大評価例に対する対策」「T4 症例の診断方法」について、副査の山本教授から「術後に必要な観察期間」「術者の手術技量による治療成績の差 (特に内視鏡手術症例)」「異型性レベルの術前予想の可能性」「内視鏡手術による *en bloc* 切除の可能性」について、主査の福田教授から「MRI の解像能力、及び評価者の MRI 読影能力の MRI staging の正確性への影響」「病理学的側面の staging system への導入」についてそれぞれ質問がなされた。申請者は研究結果や臨床的データ、文献的知識に基づいて、いずれに対しても適切に解答した。

この論文は、MRI による術前評価で鼻副鼻腔 IP の進展範囲を正確に予測することが可能であることを示した点、及び鼻副鼻腔 IP の手術術式の選択、特に内視鏡下手術可能症例の適切な選択における MRI 診断に基づく術前 staging の有用性を示した点が高く評価され、今後、本研究結果は鼻副鼻腔 IP に対する適切な手術治療指針の構築につながるものと期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。