

鼻中隔後端に生じた Thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma 例

神村盛一郎 石谷祐記 石谷圭佑
戸村美紀 遠藤亜紀 金村亮
庄野仁志 近藤英司 東貴弘
佐藤豪 北村嘉章

要旨 : Thyroid-like low grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma (TL-LGNPPA) は上咽頭に発生する稀な低悪性度腫瘍である。甲状腺乳頭癌の組織像に類似し、TTF-1 が陽性、Thyroglobulin は陰性を示す。われわれは、鼻中隔後端に発生した TL-LGNPPA 例を経験した。症例は 30 歳女性で、鼻中隔後端の腫瘍を偶然発見された。術前診断は外反性乳頭腫であり、摘出術を行った。術後の病理検査で TL-LGNPPA と診断した。断端は陰性であり追加治療は行わなかった。術後 1 年以上経過したが再発や転移は認めていない。

キーワード : Thyroid-like low grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma, thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, 鼻中隔後端, 内視鏡手術

Summary A case of thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma of the posterior end of the nasal septum:

Seiichiro Kamimura, Yuki Ishitani, Keisuke Ishitani, Miki Tomura, Aki Endo, Ryo Kanamura, Hitoshi Shono, Eiji Kondo, Takahiro Azuma, Go Sato and Yoshiaki Kitamura. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Tokushima University, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

Thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma (TL-LGNPPA) is a rare low-grade tumor that predominantly occurs in the nasopharynx. The tumor shows papillary thyroid carcinoma-like histopathology, positive for thyroid transcription factor-1 (TTF-1), but negative for thyroglobulin. We report a case of TL-LGNPPA at the posterior end of the nasal septum. A 30-year-old woman was found by chance to have a tumor at the posterior end of the nasal septum. We preoperatively diagnosed the tumor as an exophytic papilloma and endoscopically resected the tumor. The tumor was diagnosed by postoperative histopathology as TL-LGNPPA. More than one year after surgery, there is no evidence of recurrence or metastasis.

Key words: thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma, thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, posterior edge of nasal septum, endoscopic surgery

[Received Jun. 19, 2023, Accepted Jul. 31, 2023]

はじめに

Thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma (TL-LGNPPA) は上咽頭に発生し甲状腺乳頭癌に類似する組織像を示すまれな悪性腫瘍である。2022 年の WHO 分類の記載では、LGNPPA の腫瘍細胞は乳頭状構造を示し核異型は乏しく、名称のとおり低悪性度であり進行は緩徐である¹⁾。LGNPPA の一部は甲状腺乳頭癌様の増生を示し、甲状腺乳頭癌で陽性となる thyroid transcription factor (TTF-1) に陽性を示し、TL-LGNPPA と診断される。TL-LGNPPA は thyroglobulin が陰性であることで甲状腺乳頭癌と鑑別される。標準治療は確立されていないが、過去の報告によると手術的加療が行われる例が多く、術後の予後は良好とされている。われわれは、鼻中隔後端に発生し、内視鏡下に摘出した TL-LGNPPA 例を経験したため報告する。

症 例

症例：30 歳，女性。

主訴：鼻中隔後端の腫瘍。

現病歴：半年前からの右頸部の小腫瘍を自覚し、近医耳鼻咽喉科を受診。頸部に異常は認めなかったが、鼻腔内視鏡検査で鼻中隔後端の腫瘍を指摘され、当科紹介受診となった。

既往歴：特筆すべき既往歴なし。

常用薬：なし。

嗜好歴：喫煙歴，飲酒歴なし。

身体所見：鼻内や咽頭に異常なし。頸部リンパ節腫脹なし。

検査所見：鼻腔内視鏡検査で鼻中隔後端を基部とする腫瘍を認めた (図 1)。NBI での観察では、腫瘍表面の血管拡張像は認めなかった。造影 CT 検査では、鼻中隔後端正中に長径 10mm 大の造影効果の乏しい腫瘍を認めた。鋤骨への浸潤・破壊は認めなかった (図 2)。また、頸部リンパ節腫脹も認めなかった。

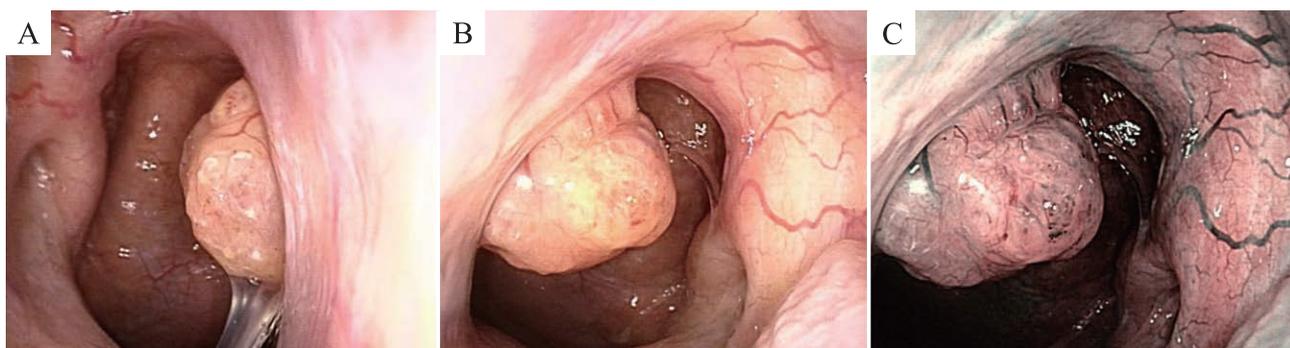


図 1 鼻腔内視鏡検査所見

- A：右鼻腔。鼻中隔後端に腫瘍を認める。
- B：左鼻腔。鼻中隔後端に基部を持つ腫瘍を認める。
- C：NBI では表面の異常血管像は認めなかった。

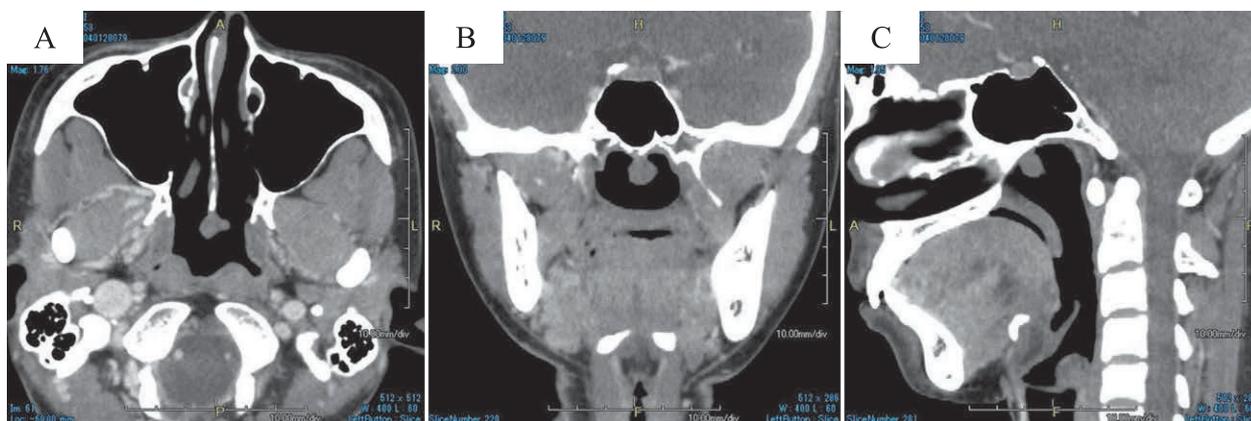


図 2 造影 CT 検査所見

- A：軸位断 B：冠状断 C：矢状断

鼻中隔後端を基部とする腫瘍を認めた。長径は 10mm 大で造影効果は乏しく、骨破壊は認めなかった。

臨床経過：外来で局所麻酔下に腫瘍の組織生検を行った。病理組織検査所見は、異型に乏しい重層扁平上皮や線毛円柱上皮が乳頭状や腺腔様構造に増殖しており、角化は認めず、外反性乳頭腫と考えられるとの報告であった。外反性乳頭腫の術前診断で、全身麻酔下、内視鏡下に手術を行った。術中所見では、腫瘍の可動性は良好であった。腫瘍基部から約5mmの安全域を設けて電気メスで粘膜切開し、骨膜から剥離して腫瘍を摘出した(図3)。鋤骨は保存した。術中出血はわずかであり、電気メスやボスミン含ガーゼを用いて止血した。出血が無いことを確認し、手術を修了した。パッキングは行わなかった。

術後経過：術後の出血など合併症は認めず、術後3日目に退院となった。摘出標本での病理組織検査所見は、表層は異型の乏しい線毛円柱上皮で覆われ

ていたが、深部では軽度の核異型を伴う立方状または円柱状の腫瘍細胞が管状乳頭状、篩状に増殖する像を認めた。また、好酸性の分泌物を内容する腺腔構造も認められた。切除断端は陰性であった(図4)。甲状腺乳頭癌を思わせる組織像であったため、免疫染色を追加したところ、TTF-1が陽性でthyroglobulinは陰性であった(図5)。その他の免疫染色では腫瘍細胞はCK-7陽性、vimentinはびまん性に陽性、calponin陽性、CK-AE1/3陽性、p16は散在性に陽性、PAX8、P40、CK-5/6、S-100は陰性を示した。Ki-67 labeling indexは8.9%であった。これらの結果から、Thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinomaと診断した。FDG/PET-CT検査では切除部や頸部リンパ節、甲状腺や肺などの遠隔臓器に集積は認めなかった。低悪性度の腫瘍と考えられ、追加治療は行わず経過観察する方針とした。術後1年以上経過したが再発は認めていない(図6)。

考 察

TL-LGNPPAは上咽頭原発の低悪性の腺癌であり非常にまれな腫瘍である。LGNPPAは1988年にWenigらにより、上咽頭原発の悪性腫瘍のうち病理組織検査で乳頭状の増生を示す低悪性度の腺癌として報告された²⁾。その後、2005年にCarrizoらがLGNPPAのうちTTF-1が陽性となる例があることを見出し、TL-LGNPPAを提唱した³⁾。以後、症例報告が追加され、近年は本邦でも数例の症例報告がなされている⁴⁻⁷⁾。LGNPPAによる症状として血性鼻漏や鼻閉がみられるが^{5,8,9)}、本症例のように内視鏡で偶発的に発見された症例も散見される⁵⁾。患者の平均年齢は34.8歳や41.5歳と報告されており^{5,10)}、比較的若年である。男女差は明らかではないが、過



図3 手術時の切開線と摘出標本長径約10mmの腫瘍を摘出した。

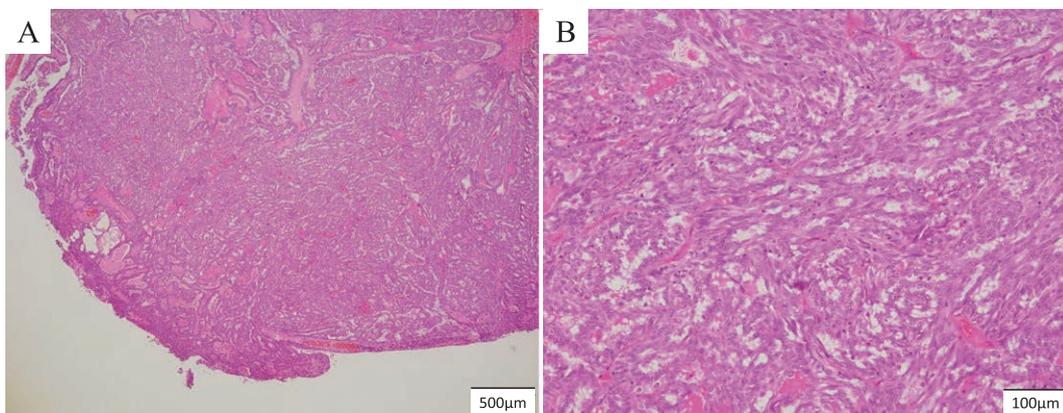


図4 腫瘍のH.E染色所見

- A：弱拡大。表層は異型の乏しい線毛円柱上皮で覆われていた。
- B：強拡大。深部では軽度の核異型を伴う立方状～円柱状の腫瘍細胞が管状乳頭状や篩状に増殖し、好酸性の分泌物を内容する腺管構造も認められた。

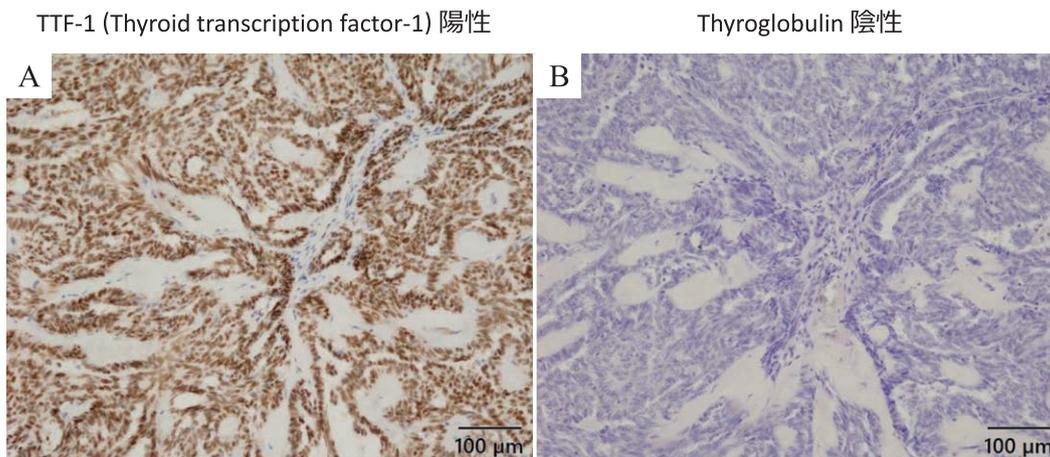


図 5 免疫染色所見
 A：TTF-1 腫瘍細胞は TTF-1 に陽性を示した。
 B：Thyroglobulin 腫瘍細胞は Thyroglobulin は陰性であった。

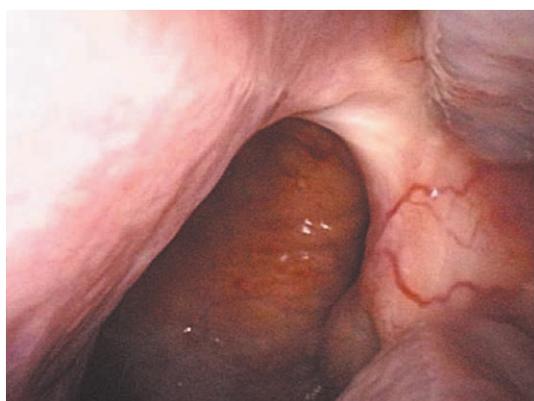


図 6 術後 1 年の左鼻腔内視鏡検査所見
 明らかな再発なく経過している。

去の報告を総合するとやや女性に多い^{5,6,10)}。

TL-LGNPPA は上咽頭または鼻中隔後端が好発部位である。しかし、鼻中隔後端は固有鼻腔に含まれるため¹¹⁾、鼻中隔後端に発生した腫瘍を nasopharyngeal と呼ぶには厳密には矛盾がある⁵⁾。鼻腔癌と診断すると非腸管型腺癌に分類されることとなるが、過去の報告では、TTF-1 陽性となるのは鼻中隔後端の LGNPPA でのみ報告されているため、本症例も過去の報告に倣って TL-LGNPPA と診断した。

LGNPPA は組織学的には乳頭状増殖を示し、核異型に乏しい腺癌である。Lai らの報告では、28 例の LGNPPA のうち 14 例が TTF-1 陽性で TL-LGNPPA と診断されている¹⁰⁾。LGNPPA は上咽頭の悪性腫瘍であるが、EBV は陰性で⁷⁾、EB ウイルスとの関連性は乏しい。HPV も同様に陰性である^{1,6)}。TL-LGNPPA は組織像が甲状腺乳頭癌や肺腺癌に類似するため、甲状腺乳頭癌の転移や異所性甲状腺癌、肺腺癌の転移との鑑別が重要である。い

ずれも TTF-1 陽性となりうるため、鑑別にはその他の免疫染色が必要となる。甲状腺乳頭癌の転移や異所性甲状腺癌では thyroglobulin が陽性を示すが、TL-LGNPPA では陰性であり鑑別の根拠となる³⁾。肺腺癌は TL-LGNPPA と同様に TTF-1 陽性、thyroglobulin 陰性を示すため、原発となる肺の精査が必要である。Napsin A は肺腺癌で高率に陽性となり、TL-LGNPPA では陰性であったことから鑑別に有用である可能性が示唆されている⁶⁾。また、小唾液腺から発生する唾液腺癌も鑑別する必要がある。S-100 蛋白は小唾液腺癌で陽性を示すが TL-LGNPPA では陰性または限局性の発現であり、鑑別に有用である^{6,8,12)}。その他 TL-LGNPPA で陽性を示す傾向にある免疫染色として CK7, CK19, Vimentin, EMA, pancytokeratin (AE1/AE3), 等が挙げられる⁷⁾。

TL-LGNPPA の治療は多くの症例で手術が選択される。国内外の 22 症例の報告をまとめた本郷らの報告では、全例で摘出術が行われ、再発や転移を認めた症例はない⁶⁾。2021 年には、Lai らが単一施設での 14 例の TL-LGNPPA を報告しており、全例が手術により再発なく経過し、リンパ節転移や遠隔転移を生じた症例は認めなかったとしている¹⁰⁾。手術以外の治療法を選択された報告が乏しく放射線治療や化学療法への感受性は不明だが、摘出術後に放射線治療を行われ、再発なく経過した症例が数例報告されている¹⁰⁾。また、thyroid like ではない LGNPPA において、放射線治療後に摘出術を行われ、再発なく経過した症例も認められる¹⁰⁾。これらの症例では、放射線治療によって腫瘍が縮小したと報告されている。

TL-LGNPPA は手術で摘出できれば予後は良好と考えられるが、具体的な手術方法について検討し

た報告は乏しく、根治切除として十分な安全域なども不明である。原山らは、術前診断が可能であった鼻中隔後端から上咽頭正中の TL-LGNPPA に対し、10mm の安全域を設けて篩骨垂直版、鋤骨、蝶形骨洞前壁、下壁の骨も合併切除して腫瘍を一塊に摘出し、術後2年再発なく経過している⁷⁾。このように、術前に組織診断がなされれば十分な安全域をつけた切除術が望ましく、鼻中隔後端に発生した場合は上記のような安全域をつけた切除が可能である。しかし、上咽頭癌は一般的に手術が困難である。上咽頭に発生して十分な安全域をつけて切除することが困難な TL-LGNPPA に対し、少ない安全域で摘出術を行うべきか、他の治療を選択するべきかの判断は難しい。しかしながら、過去の報告例では、術式や切除範囲が不明なものが多いものの、上咽頭に発生した症例も摘出術により予後は良好と報告されている^{5, 10)}。これらの症例全てが十分な安全域を設けて摘出されたとは考えにくい。また、LGNPPA は表層の粘膜上皮細胞から発生した腺癌であると考えられており^{10, 13)}、浸潤性にも乏しいとされる¹⁾。これらのことから、TL-LGNPPA と診断された場合は十分な安全域を設けた切除が困難であっても、摘出術を検討する余地はあると考えられる。本症例は良性腫瘍の術前診断で手術を行ったため悪性腫瘍の切除域としては十分な安全域を設けて摘出できなかったが、術後1年以上経て再発は認めていない。一方で切除不能と判断した症例や再発例の治療法については報告が非常に乏しい⁷⁾ ことから、今後の症例の蓄積が必要と考えられる。

まとめ

鼻中隔後端に生じた TL-LGNPPA を経験した。TL-LGNPPA は低悪性度の腫瘍であり、摘出術により予後は良好とされる。本症例でも摘出術を行い、再発なく経過している。切除不能例や再発例の治療法についての報告は乏しく、放射線治療や化学療法への感受性は不明であるため、今後の報告が期待される。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) Badoual C: Update from the 5th edition of the world health organization classification of head and neck tumors: oropharynx and nasopharynx. *Head Neck Pathol* 16 : 19-30, 2022.
- 2) Wenig BM, Hyams VJ, Heffner DK, et al: Nasopharyngeal papillary adenocarcinoma. A clinicopathologic study of a low-grade carcinoma. *Am J Surg Pathol* 12 : 946-953, 1988.
- 3) Carrizo F, Luna MA: Thyroid transcription factor-1 expression in thyroid-like nasopharyngeal papillary adenocarcinoma-Report of 2 cases-. *Ann Diagn Pathol* 9 : 189-192, 2005.
- 4) Ohe C, Sakaida N, Tadokoro C, et al: Thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma: Report of two cases. *Pathol Int* 60 : 107-111, 2010.
- 5) 小口亜莉沙, 熊井琢美, 岸辺 幹, 他: 鼻中隔後端に発生した Thyroid-like low grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma 例. *日鼻誌*, 60 : 495-501, 2021.
- 6) 本郷貴大, 中野貴史, 瀧澤克実, 他: 鼻中隔後端に発生した Thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma の1例. *耳鼻*, 64 : 87-93, 2018.
- 7) 原山幸久, 飯田 誠, 西谷友樹雄, 他: Thyroid-like low grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma を経鼻的内視鏡下に切除し得た1例. *耳展*, 64 : 43-49, 2021.
- 8) Pineda-Daboin K, Neto A, Ochoa-Perez V, et al: Nasopharyngeal adenocarcinomas: a clinicopathologic study of 44 cases including immunohistochemical features of 18 papillary phenotypes. *Ann Diagn Pathol* 10 : 215-221, 2006.
- 9) Huang F, Xiang X, Hong B, et al: Thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 152 : 582-589, 2019.
- 10) Lai Y, Li W, Zhai C, et al: Low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma: a review of 28 patients in a single institution. *Cancer Manag Res* 13 : 1271-1278, 2021.
- 11) 日本頭頸部癌学会: 頭頸部癌取扱い規約 第6版補訂版, 2019.
- 12) Petersson F, Pang D, Loke D, et al: Biphasic low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma with a prominent spindle cell component: report of a case localized to the posterior nasal septum. *Head Neck Pathol* 5 : 306-313, 2011.
- 13) Fu CH, Chang KP, Ueng SH, et al: Primary thyroid-like papillary adenocarcinoma of the nasopharynx. *Auris Nasus Larynx* 35 : 579-582, 2008.