

## 《症例報告》

## 巨大な両側副咽頭間隙腫瘍を認めた神経線維腫症Ⅱ型症例

宮崎かつし<sup>1</sup>, 中川英幸<sup>1</sup>, 福田潤弥<sup>1</sup>, 有澤嘉郎<sup>2</sup>, 溝渕 光<sup>3</sup>

**要旨：**症例は18歳男性で、両側難聴を主訴に近医受診し、その際に咽頭腫脹を指摘され当科に紹介された。両側中咽頭側壁腫脹がみられ、造影MRIで両側副咽頭間隙腫瘍と両側聴神経腫瘍を認めた。副咽頭間隙腫瘍を生検し、病理組織結果はSchwannomaであった。以上から、神経線維腫症Ⅱ型と診断した。その後副咽頭間隙腫瘍の増大に伴う上気道狭窄が懸念され、気管切開を行った。他院脳神経外科受診し、同院で左側副咽頭間隙腫瘍提出術施行し、気管切開口を閉鎖した。現在外来で経過観察中である。

## はじめに

神経線維腫症Ⅱ型は両側聴神経腫瘍を主徴とし、中枢神経系の腫瘍や皮膚病変、眼病変を伴うこともある常染色体優性遺伝疾患である。本症例では両側聴神経腫瘍に加えて両側副咽頭間隙腫瘍を認め、腫瘍増大による上気道狭窄が懸念されたため気管切開を施行した。その後他院で片側の副咽頭間隙腫瘍摘出術を施行した。神経線維腫症Ⅱ型で両側副咽頭間隙腫瘍を伴う例の報告は渉猟する限り認めない。今回、若干の文献的考察を加えて報告する。

**症例** 18歳 男性

**主訴：**両側難聴

**既往症：**特記すべきものなし

**家族歴：**特記すべきものなし

**現病歴：**201X年1月、聴覚障害に対する身体障害者認定目的で近医耳鼻咽喉科を受診した。その際に中咽頭の側壁腫脹を認めたため精査目的で当科に紹介された。嚥下障害や呼吸困難の自覚はなかった。

**初診時現症：**両側外耳道鼓膜に異常を認めなかった。両側中咽頭側壁の腫脹を認めた(図1)。右に比べ左中咽頭側壁の方が正中への突出が大きかった。左顎下部の腫脹を伴っていた。

舌、軟口蓋、喉頭の運動麻痺を認めなかった。

頭位眼振、頭振後眼振を認めなかった。

**聴力検査：**右86.3 dB、左68.8 dBの感音難聴を認めた(図2)。

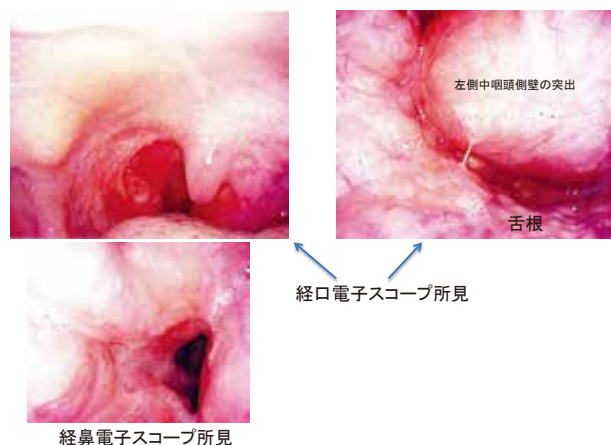


図1 中咽頭レベルで左側中咽頭側壁の突出が著明で、上気道狭窄を認めた。

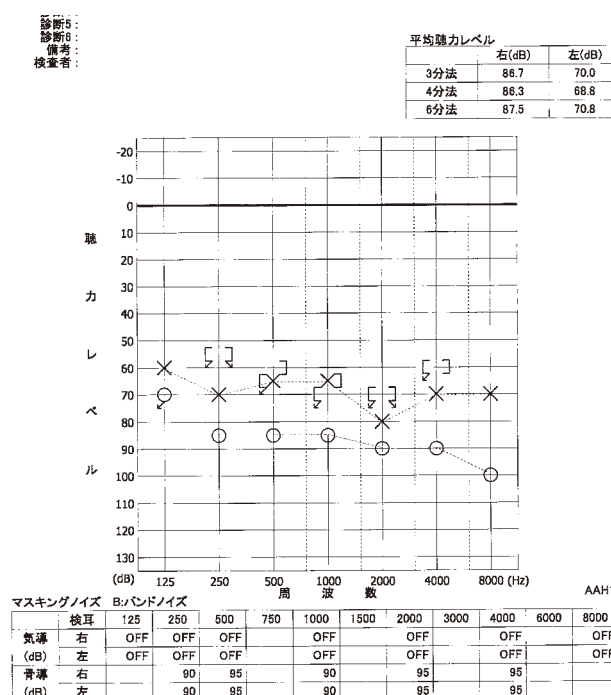


図2 聴力検査 右86.3dB、左68.8dBの感音難聴を認めた

<sup>1</sup>高知赤十字病院 耳鼻咽喉科

<sup>2</sup>ありさわ耳鼻科

<sup>3</sup>愛宕病院脳神経外科

**画像検査：**中咽頭腫脹精査目的で造影MRIを施行した。両側副咽頭間隙に最大径約5cmの大きな腫瘍病変を認めた(図3)。その際に両側小脳橋角部に造影される腫瘍を認めた(図4)。更に、脊髄造影MRIを施行し、多発する脊髄由来の腫瘍を認めた(図5)。



図3 造影MRI所見：両側副咽頭間隙に巨大な腫瘍を認めた



図4 造影MRI所見：両側聴神経腫瘍を認めた



図5 造影MRI所見：頸髄由来の腫瘍を複数個認める

**血液学的検査：**末梢血一般検査異常なく、肝障害、腎障害、電解質異常を認めなかった。

**経過：**両側副咽頭間隙腫瘍の診断目的で全麻下で左側副咽頭間隙腫瘍の生検を経口的に行った。後頭部皮下腫瘍摘出術も同時に施行した。病理組

織所見は、副咽頭間隙腫瘍、後頭部皮下腫瘍いずれも紡錘形細胞が結節性に分布しており、紡錘形細胞が索状に配列し、核分裂像はみられなかった。一部に核の nuclear palisading を認めた。免疫染色で紡錘形細胞は S-100 protein にびまん性に陽性で、desmin, CD34, EMA, alpha smooth muscle actin, neurofilament には陰性であった。以上より Multiple schwannomas の病理診断を得た。両側聴神経腫瘍の存在とあわせて、神経線維腫症Ⅱ型 (Neurofibromatosis Ⅱ型, NF Ⅱ) と診断した。

外来で経過観察していたが、のどの詰まる感じが増悪し、喉頭ファイバー上も中咽頭側壁突出が増悪していた。上気道狭窄による呼吸困難が予測されたため気管切開術を施行した。

その後、聴神経腫瘍の治療方針について検討する目的で当院脳神経外科に紹介し、当院脳神経外科より γ ナイフ治療および手術治療についての検討目的で2病院に紹介された。そのうちの1病院で副咽頭間隙腫瘍の摘出を勧められ、左側副咽頭間隙腫瘍摘出術を施行した。術後上気道狭窄は消失し、気管口を閉鎖した。喉頭ファイバー上中咽頭左側壁の腫脹は消退し、造影MRIでも腫瘍の残存は不明瞭化している(図6, 7)。

現在外来で経過観察中である。

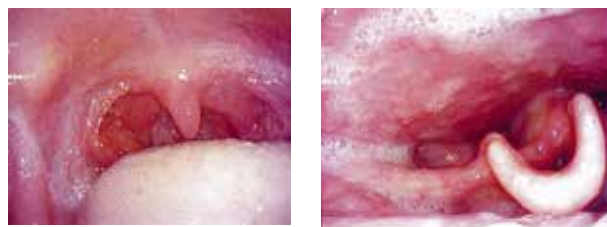


図6 術後電子スコープ所見：左側中咽頭側壁の突出は不明瞭、喉頭は明視でき、上気道狭窄を認めない



図7 術後造影MRI所見：左副咽頭間隙腫瘍の充実性部分は認めない

## 考察

神経線維腫症Ⅱ型（Neurofibromatosis Ⅱ型，以下 NF 2）は発症率 25000 から 60000 : 1 の常染色体優性遺伝疾患であり，その責任遺伝子は第 22 染色体長腕の 22q12 にあることが知られている．この遺伝子から出来る蛋白は merlin と名付けられ，腫瘍抑制遺伝子因子と考えられている．神経線維腫症Ⅱ型では正常な merlin が出来ないため発症する．しかしながら，約半数には家族歴が無く突発発症である．本症例も，診断確定後，再度家族歴の問診を行ったが血縁者に進行性の難聴を訴えるものはいなかったため，新たな突然変異により発症したと考えられる．

発症年齢は 10 歳代から 20 歳代が多い．病型は 2 つに分けられ，Wishart type は若年で発症し，両側聴神経腫瘍以外にも多数の神経系腫瘍を生じる．腫瘍の成長も比較的早い．Gardner type は 25 歳以降に発症し，両側の聴神経腫瘍以外の腫瘍は少なく腫瘍の成長は遅い．本症例は Wishart type と考えられる．

聴神経腫瘍以外の腫瘍としては脊髄神経鞘腫，三叉神経鞘腫，髄膜腫，脊髄上衣腫などを発症すると言われている．さらに，若年性白内障のため視力障害を伴うこともある．皮下および皮内の神経鞘腫，カフエ・オレ斑を伴うこともあるが，神経線維腫症Ⅰ型に比べるとその割合は少ない．

対処法の選択肢としては，経過観察，手術療法，照射療法，化学療法がある．

### 1) 化学療法について

NF2 に対して分子標的薬が奏功した報告がある．Bevacizumab による治療の報告を述べる．

Mikkel ら<sup>1)</sup>によると，12 例の NF2 に対して，2 週間ごとに 10mg/kg，あるいは 3 週間ごとに 15mg/kg，Bevacizumab を投与し，6 例で MRI 上聴神経腫瘍の縮小を認めた．9 例中 3 例で他覚的に聴力改善をみとめ，10 例中 5 例で自覚的に聴力改善を認めた．

また，Scott R. Plotkin<sup>2)</sup>らは，10 例の NF2 に対して Bevacizumab を投与し，6 例で画像上の縮小所見有り，7 例中 4 例で聴力が改善したと報告し，語音明瞭度改善は特筆すべきことであると考察している．更に追加研究で 31 例の NF2 に対して Bevacizumab を投与し，23 例中 13 例，57% に聴力改善が，31 例中 17 例，55% に画像上の縮小が得られ

たと追加報告している<sup>3)</sup>．

Bevacizumab は腫瘍の血管新生を抑える分子標的薬であり，NF2 の腫瘍細胞が発現している血管上皮成長因子（VEGF）に作用して腫瘍抑制効果を示す．上述のように NF2 に対する効果が報告されているが，長期投与による副作用の出現や，効果の持続性についての問題がある．Farschtchi S ら<sup>4)</sup>は，3 例の NF2 症例に対して Bevacizumab を 2.5mg/kg に減量して 66 ヶ月から 76 ヶ月投与し，臨床的な副作用は認めず，画像上の腫瘍縮小と聴力改善が得られたと報告している．

Bevacizumab は NF2 に対する保険適応がなく，治療を行っている施設がきわめて少数である，等の問題があり，現時点で現実的な治療の選択肢にはなりにくい．本症例に対しても Bevacizumab 治療の提示は行ったが，経済的および時間的問題から希望はされなかった．

しかし，Bevacizumab 投与により自覚的に聴力が改善したり，語音明瞭度の改善がみられたことは他の治療法にない画期的な点である．今後化学療法は，保険適応の取得，投与法の改善，さらに新たな分子標的薬の開発による使用可能な薬物出現により，NF2 の重要な治療選択肢の一つになると期待される．

### 2) 手術療法

聴神経腫瘍に対する手術治療の目標は完全切除と機能温存の両立である．当然，腫瘍が大きくなるほど機能温存は困難になる．したがって，機能温存を目的とした手術は腫瘍径が 15 mm 以下で行うことが望ましい<sup>5)</sup>．

手術治療のメリットは，全摘出来た場合，再発の可能性が低いことである<sup>6)</sup>．

ただ，手術による高度難聴や顔面麻痺のリスクは依然高く，十分な説明と納得の上行われるべきである．

### 3) 照射療法

最大径 30 mm 以下の症例が適応になる．照射療法は根治目的ではなく，腫瘍の増大を抑える治療法であるので，高齢者がよい適応になる．近年は若年者でも本人，家族の了承希望を得て照射療法を行う例が増えている<sup>7)</sup>．

### 咽喉頭に発症した NF2 の報告について

咽喉頭に発症した NF2 症例の報告はきわめて稀である．



Mutlu ら<sup>8)</sup>は喉頭に発声した NF2 の喉頭神経線維腫症例を報告している。この例は発声障害の訴えがあり、喉頭に腫瘍を認めたため画像検査を行ったところ両側聴神経腫瘍が偶然見つかり、NF2 と診断されている。本症例も咽頭腫瘍精査目的で画像検査を行ったところ偶然両側聴神経腫瘍を認め、NF2 と診断された。比較的若年齢で咽頭腫瘍を認めた場合は感音難聴の合併に注意し、NF2 を念頭に検査を進める必要がある。

また、Nishino ら<sup>9)</sup>は喉頭の神経鞘腫を報告している。この報告では、仮声帯原発の腫瘍をラリngo マイクロ下に切除し、気管切開口を術後13日で閉鎖することが出来たが、術後1ヶ月で呼吸困難を来とし、喉頭外の新たな腫瘍の増大により再度気管切開を要している。本症例でも、右側副咽頭間隙腫瘍が残存しており、今後の増大により再度気管切開が必要になる可能性があり厳重な経過観察を要する。

今回の症例に対しては、腫瘍が大きいことと、副咽頭間隙という手術操作が困難な部位に生じたため、まず気道を確保し治療法を検討する方針であったが、紹介先で摘出術が行われひとまず気管口を閉鎖できた。

### これからの方針

今後、右側副咽頭間隙腫瘍増大による上気道狭窄、両側聴神経腫瘍を含めた多発腫瘍病変増大による症状出現に対する対応が必要であり、6ヶ月に1回程度画像評価を行いながら個々の病変に対する方針を検討する必要がある。

画像検査の結果、聴神経腫瘍の増大が明らかである場合は手術療法か照射療法を提示すべきである。腫瘍径が3cm以上であれば手術療法を、3cm未満であれば手術療法あるいは照射療法あるいは経過観察を相談の上選択する。

聴神経腫瘍摘出術後あるいは自然経過で聴力が聾になった場合、解剖学的に蝸牛神経が残っており、針電極によるプロモントリーテストが陽性であれば人工内耳による聴覚の獲得が望める。また、聴性脳幹インプラント埋め込みの報告も増えている。加藤ら<sup>10)</sup>は、NF2 に対して、聴性脳幹インプラントを行った7例と人工内耳を行った2例を比較し、聴性脳幹インプラントを行った7例では最高でも語音聴取成績が31%であったのに対して、人工内耳を行った2例では、語音聴取成績が33%、88%であり、

明らかに人工内耳の方が優れていたと報告している。ただし、人工内耳を埋め込んだ後は原則 MRI の撮影が難しくなり、埋め込み後の聴神経腫瘍の評価の点で問題があると考察している。

治療方針決定には、年齢や腫瘍の大きさ、聴力などは言うまでもなく、本人の社会的立場や今後の展望、性格、病状の進行に対する不安など多数の因子を総括する必要がある。困難を伴う。本症例についても患者側の意見を聞く時間および医療者側の説明時間を十分確保し、前述した因子を長期にわたり検討していくべきであろう。

### まとめ

- ・非常に稀な両側副咽頭間隙腫瘍の NF2 症例を経験した。
- ・上気道狭窄が示唆されたため気管切開を行ったが、他院で腫瘍摘出を行い、気管口を閉鎖できた。
- ・今後、聴神経腫瘍の増大、聴力の変化、上気道の再狭窄、その他の神経症状の出現に注意して経過観察を行う。

### 参考文献

- 1) Mikkel C et al.:The effect of bevacizumab on vestibular schwannoma tumour size and hearing in patients with neurofibromatosis type 2.Eur Arch Otorhinolaryngol. 272(12):3627-33,2014 .
- 2) Scott R. et al.:Hearing Improvement after Bevacizumab in Patients with Neurofibromatosis Type 2 .Engl J Med 361:358-367,2009
- 3) Plotkin SR, et al.: Bevacizumab for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a retrospective review of 31 patients. Otol Neurotol 33: 1046-1052, 2012
- 4) Farschtschi S et al.: Reduced dosage of bevacizumab in treatment of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2.Eur Arch Otorhinolaryngol. 272(12):3857-60,2015.
- 5) Sughrue ME et al.: Hearing preservation rates after microsurgical resection of vestibular schwannoma.J Clin Neurosci. 17(9):1126-9,2010.
- 6) 齋藤 清ほか：小児脳神経先天異常 up to date- 原因遺伝子から治療まで 神経皮膚症候群 神経線維腫症 II 型 (解説 / 特集). Clinical Neuroscience 33 巻4号 : 455-458,2015.
- 7) Babu R et al.:Vestibular schwannomas in the modern

- era: epidemiology, treatment trends, and disparities in management. *J Neurosurg.* 119(1):121-30, 2013.
- 8) Mutlu C et al.: Laryngeal Neurofibroma Associated with Neurofibromatosis type 2. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:1637-1639, 2002
- 9) Nishino H et al.: A Case of laryngeal neurinoma with neurofibromatosis 2. *Auris Nasus Larynx* 26:95-99, 1999
- 10) 加藤 央ほか：神経線維腫症第2型における人工内耳と聴性脳幹インプラント治療の比較. *Otology Japan* 21巻3号：244-249, 2011.