嗅神経芽細胞腫例

荻原 徹・杉田 麟也・石 和久*

Olfactory Neuroblastoma; A Case Report

Tohru Ogiwara, Rinya Sugita and Kazuhisa Ishi

(Juntendo Urayasu Hospital, Juntendo University)

It is said that olfactory neuroblastoma is an extremely rare carcinoma developing in the epithelium of the olfactory mucous membrane. In Japan its prognosis is poor.

We recently treated a 49-year-old male with olfactory neuroblastoma. Intracranial infiltration was demonstrated by detailed examinations. Patients with intracranial infiltration have an extremely poor prognosis.

We performed surgery, radiotherapy and chemotherapy (300 mg of cis-diamine-dichloroplatinum: CDDP).

The patient is still alive without recurrence more than 3 years after surgery.

Key words: olfactory neuroblastoma, paranasal sinus tumor, immunohistochemistry

はじめに

鼻腔内嗅粘膜上皮に発生母地があると思われる嗅神経芽細胞腫 (olfactory neuroblastoma) は近年、診断能力の向上と共にその症例数は増加してはいるが、やはり稀な腫瘍といえる。

本邦では1964年三輪ら¹⁾によって報告された11歳男子の症例が最初であり、以後我々が検索した限りでは70例余りが報告されている。また、本邦における症例では欧米での症例と比較すると予後の面において大きな差があり、極めて予後不良な疾患とされている。

しかし、今回、我々は頭蓋内浸潤をきたしたのが現在まで良好な経過をたどっている嗅神経芽細胞腫の一例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 49歳, 男性.

主訴: 頭痛, 鼻閉, 下肢脱力感.

既往歴: 特記すべき事なし.

家族歴: 特記すべき事なし.

現病歴: 昭和61年4月頃より時々両下肢の脱力感を感じるようになる。同年8月19日、突然頭全体をしめつけられる様な痛みが出現、同時に約3分間の意識消失、並びに失禁を呈したため救急車にて近医脳神経外科に入院。

頭部CTにて頭蓋内に腫瘍陰影が確認された。同時に、篩骨洞、及び鼻腔内にも腫瘍陰影を認めた。8月26日、頭蓋内腫瘍摘出術施行。病理検査にて嗅神経芽細胞腫との診断であった。術後、コバルト60照射を6240 rad 施行した後、

順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院耳鼻咽喉科

* 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院臨床検査科

鼻腔, 及び篩骨洞の腫瘍摘出を目的に当科紹介され, 昭和62年1月10日当科入院となった.

1) 鼻鏡所見

右中鼻道に一部白苔の付着を伴う易出血性の暗赤色腫瘍を認めた. また, 下鼻甲介は腫瘍によって下方に圧迫されている様な所見を認めた.

2) X-P 所見

頭部CTにおいて, 頭蓋内に脳膿瘍を思わせる2個のリング状陰影と共に腫瘍像が認められる(図1). 冠状断CTにおいて右篩骨洞より頭蓋内への直接浸潤を思わせる腫瘍陰影を認める(図2). 副鼻腔CTにおいては, 右篩骨洞を中心に蝶形骨洞に及ぶ腫瘍陰影を認める(図3). なお, 全身Gaシンチは鼻, 副鼻腔以外には異常集積像は認められなかった.

3) 病理組織像所見

N/C 比の高い腫瘍細胞の増殖がみられ, こ

れらは結合組織で囲まれており, 一部の間質には石灰化を認める(図4). また, 腫瘍細胞は小型で, 核は円型, もしくは類円形でクロマチン過染色性であり, 所々にロゼット形成が認められた(図5). これらの所見より嗅神経芽細胞腫が疑われた. また, 酵素抗体法を用い精査した所, NSE (neuron specific enlase), S-100 におい

図3 篩骨洞, 蝶形骨洞への腫瘍の進展が認められる.

図1 頭蓋内への腫瘍の進展が認められる.

図4 結合組織により囲まれる腫瘍細胞が認められる.

図2 篩骨洞より頭蓋内への進展が認められる.

図5 ロゼット形成が認められる.

て陽性所見を示したため、嗅神経芽細胞腫と確定した。

4) 手術所見

鼻外篩骨洞經由にて篩骨洞を開放した所、暗赤色ポリープ状の腫瘍が右篩骨洞に充満し、頭蓋底まで及んでいた。腫瘍は全摘出可能であった。

5) 臨床経過

手術後、鼻腔内に腫瘍は認めず、化学療法シスプラチン 300 mg 施行。経過良好にて昭和62年2月26日当科退院となり、現在経過観察中である。

考 察

鼻腔に発生する神経原性腫瘍は、鼻副鼻腔腫瘍全体の約3%²⁾を占めると報告されている。その中で、嗅神経芽細胞腫は1924年 Berger³⁾によって報告されて以来、欧米では現在まで200例余り、また、本邦でも検索し得た限りでは70例余り報告されている。男女比は森田⁴⁾によれば男性15例、女性18例とやや女性優位、Baker⁵⁾によれば男性85例、女性78例とやや男性優位であり、一定していない様に見える。しかし、我々が検索した範囲では男性53例、女性19例と明らかに男性優位であった。また、症例は全年齢に分布しているが40～50歳代にピークが認められた。全体的には男性優位であるが、10～20歳代の10症例においては、男性1例、女性9例と圧倒的に女性優位である点は注目されると思われる(図6)。

近年、特殊染色法、電子顕微鏡などによる病理組織診断学の向上、また、CT、MRI等の普及によって従来鑑別に苦勞を要した神経膠腫などの脳腫瘍や移行上皮癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫などの疾患との鑑別が比較的容易になってきた事により、今後もその症例数は増加していくと思われる。次に、この疾患の主な特徴について述べてみる。

1) 鼻内所見

一般に嗅裂部～中鼻道にかけ、暗赤色で易出血性の腫瘍を認めるといわれている。本症例も、

これと同様の所見を呈していた。一見したところ、出血性鼻茸と類似した所見を示すため、この様な症例に遭遇した場合、嗅神経芽細胞腫の存在も念頭に入れておかなければならないと思われる。

2) X-P 所見

レントゲン検査において、腫瘍の進展度や周囲との関係を知るにはCTが有用性の高い検査といえる。本症例においても篩骨洞より頭蓋内へ腫瘍が直接進展している所見がCTにより確認されている。また、頭蓋内への進展例においては脳血管撮影が有用な方法であり、Burke⁶⁾は59%に tumor stain や hypervascularity があると報告している。本症例も脳血管撮影を行い、やはり frontal base に tumor stain が認められた。

また、より正確に腫瘍の状態を把握するためにはMRIが非常に有用であったとWoodhead⁷⁾は報告している。

3) 診断、病理組織学的所見

確定診断は、病理組織診断によるが、それ以

図6 本邦72症例の年齢分布と男女比

前に, 容易に施行可能な鼻汁の細胞診によってスクリーニングできる場合がある⁸⁾のでもず, この細胞診を施行してみる必要はあると思われる。

次に病理組織所見であるが, 嗅神経芽細胞腫は実に多彩な組織像を示すため, 悪性リンパ腫, adenocarcinoma, anaplastic carcinoma などと鑑別が困難な場合が多い。過去においては, これらの腫瘍と誤診した症例も少なからずあると思われる。しかし, 近年, 光顕における特殊染色法の発達, また, 電顕の普及に伴い確定診断を比較的容易につける事が可能になってきた。光顕所見としては, 一般的に HE 染色において, 豊富な結合組織 (一部は豊富な血管) により区画されているリンパ球大の円形もしくは楕円形の核を有する腫瘍細胞の存在, または, 細胞を取り囲む様に神経原線維が存在する点が特徴的である。

また, ところにより細胞の花弁状配列がみられ, その内, 腫瘍細胞そのものが集合している場合を true rosette, 毛細血管や線維成分を中心に集合している場合を pseudo rosette として区別する。McCormack ら²⁾は嗅神経芽細胞腫を組織学的に, 次の 3 つの型に分類した。

i) olfactory neuroepithelioma

腫瘍細胞による true rosette を形成するもの。

ii) olfactory neurocytoma

稀に pseudo rosette を認めるが true rosette は認めないもの。

iii) neuroblastoma

pseudo rosette と fibril を豊富に認めるもの。この中で neuro epithelioma は最も未分化なもので, neuro cytoma は最も分化したものである。これらは同一腫瘍内での分化度の違いを示しているが, この分化度の違いは, この疾患の局所破壊, 転移, 予後とは明確な相関関係はないと Bailey ら⁹⁾は報告しているが, これは今後検討していく必要があると思われる。

以上は HE 染色における特徴であるが, 現実には HE 染色だけでは確定診断をつけるの

が困難な場合が多い。その時には, Bodian や Mucicarmin などの特殊染色や酵素抗体法, または電顕による精査が必要となる。Bodian 染色により神経原線維を, また, Mucicarmin 染色により rosette 内のエオジン好性物質を証明する事は有力な診断根拠となり, また, 電顕において神経分泌顆粒や神経細胞突起を認めると診断は確定する。

今回, 我々は前述の如く診断の有力な手段となる酵素抗体法を用いて精査した。その結果 NSE においては, 腫瘍細胞全体でびまん性に陽性であり, S-100 においても一部に陽性細胞が認められた。これは Taxy¹⁰⁾ や Choi ら^{11) 12)}が報告した様に神経支持系の細胞の存在を証明するものであり, 嗅神経芽細胞腫の有力な診断方法と考えられる。

4) 治療

一般に嗅神経芽細胞腫は放射線感受性の高い腫瘍と考えられている。Seaman ら¹³⁾は手術後の再発率が高いとし, 放射線治療が第一選択であると述べている。しかし, Bailey ら⁹⁾は放射線, または手術単独では 5 年生存率が 45% であり, 手術と放射線の併用では 67% であると述べ, 両者の併用療法が望ましいと報告している。

また, 手術に際しては, 易出血性の腫瘍であるため術前に人工栓塞法を施行したところ, 著明に術中の出血を抑える事ができたと内山ら¹⁴⁾は報告している。

化学療法について, 長瀬ら¹⁵⁾は cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin の併用が嗅神経芽細胞腫の骨髄転移例に有効であったと報告し, また松田ら¹⁶⁾は vincristine, adriamycin, endoxan の併用が嗅神経芽細胞腫の全身転移例に有効であったと報告している。この様な多剤併用療法の有効例が種々報告されているが, 現在のところ, 明確な規定はできていないのが現状であり, 今後の検討が必要と思われる。なお, 我々は前述の如く cisplatin 300 mg を術後に投与した。

5) 転移・予後

Baker ら⁵⁾ は嗅神経芽細胞腫は発育が遅く転移率は24%であると報告し、また、Hutter ら¹⁷⁾ は5年生生存率50%と比較的高い数値を報告している。甲能ら¹⁸⁾ は転移率24%とし、比較的転移をしにくい腫瘍であると報告している。転移部位としては、頸部リンパ節、肺、骨、頭蓋内などが挙げられ、局所再発率50%、5年生生存率は53%と、やはり高値を示している。しかし、欧米での予後が比較的良好である事に対して、本邦における症例の予後は極めて不良であるとの報告¹⁹⁾ もある。

本邦で予後不良である原因として部坂ら²⁰⁾ は、鼻茸、慢性副鼻腔炎の患者が欧米に比較して多いため、これらの疾患と誤診し、早期発見、早期治療を遅らせてしまっているためであると指摘している。

我々が調べた範囲でも、2年以上経過を追跡しえた18例中12例(67%)までが5年以内に死亡している。なかでも、頭蓋内浸潤を呈したものは特に予後不良で、2カ月以上経過を追跡しえた8例中5例(62.5%)までが2年以内に死亡している。しかし、本症例は、頭蓋内浸潤を呈したにもかかわらず、3年以上経過した現在でも、特に再発の徴候なく経過良好にて観察中である。

今後は前述した如く、この疾患の存在を念頭に入れて診療を進めていけば、診断技術の向上と共に早期発見、早期治療が可能であり、予後も改善されていくと思われる。

まとめ

1. 今回、我々は頭蓋内浸潤を呈した嗅神経芽細胞腫の一例を経験した。

2. 本症例は、手術、放射線、化学療法を施行し、頭蓋内浸潤にもかかわらず、発症後3年以上経過した現在、再発はみられていない。

文 献

1) 三輪哲郎, 河村一太, 飯島元興: Olfactory neuroblastoma の1例. 脳と神経 16: 501~510, 1964.

2) McCormack LJ and Harris HE: Neurogenic tumors of the nasal fossa. JAMA 157: 318~326, 1955.

3) Berger L and Richard L: L'Esthésioneuroépithéliome olfactif. Bull Ass Franc Cancer 13: 410~420, 1924.

4) 森田一郎, 井上鉄三, 平出文久, 他: Olfactory neuroblastoma の2症例. 耳展 2: 140~146, 1983.

5) Baker DC, Perzin KH and Conley J: Olfactory Neuroblastoma. Otolaryngol Head Neck Surg 87: 279~283, 1979.

6) Burke DP, Gabrielsen TO, Knake JE, et al: Radiology of olfactory neuroblastoma. Radiology 137: 367~372, 1980.

7) Woodhead P and Lloyd GAS: Olfactory neuroblastoma; imaging by magnetic resonance, CT and conventional techniques. Clin Otolaryngol 13: 387~394, 1988.

8) 山際裕史, 伊藤房郎, 川原重治: 鼻汁細胞診で発見されたOlfactory neuroblastoma. 日本臨床細胞学会雑誌 23: 159~162, 1984.

9) Bailey BJ and Barton S: Olfactory neuroblastoma. Arch Otolaryngol 101: 1~5, 1975.

10) Taxy JB, Bharani NK and Mills SE: The spectrum of olfactory neural tumors. Am J Surg Pathol 10: 687~695, 1986.

11) Choi HSH and Anderson PJ: Immunohistochemical diagnosis of olfactory neuroblastoma. J Neuropathol Exp Neurology 44: 18~31, 1985.

12) Choi HSH and Anderson PJ: Immuno electron microscopic study of S-100 protein positive cells. J Neuropathol Exp Neurology 45: 576~587, 1986.

13) Seaman WB: Olfactory Esthesioneuro-Epitheliomas. Radiology 57: 541~546, 1951.

14) 内山春雄, 今井昭雄, 五十嵐秀一, 他: 人工栓塞(artificial embolization) の経験—巨大なる嗅神経芽細胞腫の1症例—. 耳喉 52: 441~446, 1980.

15) 長瀬隆英, 岡野健一, 斎藤嘉美, 他: Cisplatin を含む多薬併用療法が奏効した嗅神経芽腫の1例. 診断と治療 73: 136~139, 1985.

16) 松田 正, 鳥越貞義, 数岡一吉, 他: 化学療法が奏効した播種性嗅神経芽細胞腫の1例. 日本小児

外科学会雑誌 20:17~20, 1984.

- 17) Hutter RVP, Lewis JS, Foote FW, et al: Esthesioneuroblastoma. Am J Surgery 106:748~753, 1963.

- 18) 甲能直幸, 犬山征夫, 堀内正敏, 他: 嗅神経芽腫の2症例ならびに文献的考察. 耳喉 52:1047~1052, 1980.

- 19) 宮武 宏, 高石 司, 高石秀峰, 他: 嗅神経芽腫の1症例. 耳鼻臨床 75:1791~1797, 1982.

- 20) 部坂弘彦, 森山 寛, 斎藤 建, 他: 嗅神経芽細胞腫 —臨床ならびに病理学的検討—. 耳展 28:307~313, 1985.

原稿受付: 平成2年1月5日
原稿採択: 平成2年3月29日
別刷請求先: 荻原 徹
〒272-01 浦安市富岡2-1-1
順天堂大学医学部附属
順天堂浦安病院耳鼻咽喉科