嗅神経芽細胞腫例

河北 誠二・有友 宏
稲木 匠子・相原 隆一*

Olfactory Neuroblastoma ; A Case Report

Seiji Kawakita, Hiroshi Aritomo and Shoko Inaki

(Matsuyama Red Cross Hospital)

Ryuichi Aibara

(Ehime University)

A 49-year-old female consulted our clinic with a complaint of right recurrent epistaxis on December 2, 1989. A tumor was found in the right nasal cavity. Radiographic study failed to disclose the extent of the tumor, because of associated paranasal sinusitis. MRI (magnetic resonance imaging) studies suggested that the tumor was limited to the right nasal cavity. Right lateral rhinotomy was performed and the tumor was totally removed on December 27, 1989. The tumor was confirmed to be neurogenic by the findings of intracytoplasmic neurosecretory granules and neuritic processes in the tumor cells examined by electron microscopy. It was diagnosed as olfactory neuroblastoma because of its location and the normal value of urine VMA (vanillyl mandelic acid). There was no evidence of recurrence during 18 months of follow up. The authors confirmed the usefulness of MRI in the evaluation of the extent of the tumor and the necessity of electron microscopy to diagnose olfactory neuroblastoma.

Key words: olfactory neuroblastoma, electron microscopy, MRI

はじめに

嗅神経芽細胞腫は1924年 Berger ら¹⁾が最初に報告した嗅粘膜上皮由来の腫瘍で、鼻腔腫瘍の中でも発生頻度は低い。本邦で文献および学会報告されたものは、1964年三輪ら²⁾の報告以来1991年まで計63例^{2)~25)}であるが、近年その報告数は増加している。本症は組織学的に他の悪性腫瘍との鑑別が困難であり、特に光顕所見

のみで診断するのは難しいとされている¹⁶⁾。

著者らは免疫組織化学的検査と電顕による病理学的検査を行い、さらに尿中 VMA (vanillyl mandelic acid) の定量を併せることにより診断し得た嗅神経芽細胞腫例を経験したので、症例を呈示するとともに診断法、治療法を中心に文献的考察を加えて報告する。

松山赤十字病院耳鼻咽喉科

* 愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室

症 例

患者：49歳，女性．

初診：1989年12月2日．

主訴：右鼻出血．

既往歴・家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：1988年12月頃より右鼻出血を繰り返す，徐々に出血回数が増えてきたが放置していた．1989年11月鼻出血が止まりにくくなったため近医耳鼻咽喉科を受診したところ，右鼻腔内腫瘍を指摘され，12月2日当科に紹介された．生検を行ったところ，NSE (neuron specific enolase)，S-100 蛋白，LCA (leukocyte common antigen)，EMA (epithelial membrane antigen) などの免疫組織化学的検査により，悪性

図1 入院時前鼻鏡所見(右鼻腔)
◀が腫瘍部分．

の非上皮性腫瘍，特に嗅神経芽細胞腫が疑われたため12月25日当科に入院した．

入院時所見：右鼻腔内に易出血性の腫瘍と凝血塊を認めた(図1)．左鼻腔を含め，耳，咽喉頭，頸部，胸腹部に異常所見を認めなかった．脳神経学的検査でも異常はなかった．血液検査ではCRP 0.53 mg/dl，血沈1時間値45 mmと炎症反応の亢進を認めたが，一般検血，肝腎機能には異常はみられなかった．また尿中VMAは3.40 mg/day (正常値：2.00～8.00 mg/day)と正常であった．

画像診断：鼻レ線にて右鼻腔および右上顎洞，篩骨洞に混濁陰影を認めた(図2)．上顎洞断層撮影にて右中鼻甲介および下鼻甲介が不明瞭となっており，右上顎洞内側壁の外方への圧排も見られた(図3)．MRIでは右鼻副鼻腔にT1強調像で中から低信号を呈し，T2強調像で高信号を呈する陰影を認めた．右副鼻腔内の陰影はT2強調像で右鼻腔内のものより高信号を示し，T1強調像とT2強調像との信号強度差より炎症性病変であることが示唆された(図4)．また，眼窩内や頭蓋内への明らかな進展は認めず，腫瘍は鼻腔に局限していると考えられた．Ga シンチにて鼻腔に一致して取り込みの上昇がみられたが，骨シンチでは異常集積はみられなかった．その他，遠隔転移を示唆する所見は

図2 鼻レ線
右鼻腔，右上顎洞，篩骨洞に混濁陰影を認める．

認めなかった。

治療経過：以上の検査所見より右鼻腔原発、限局型の嗅神経芽細胞腫と診断し、1989年12月27日に摘出術を行った。右外頸動脈結紮後、右外側鼻切開術を施行し、上顎洞、篩骨洞、前頭洞を開放した。これらの部位には粘膜の腫脹と粘液の貯留を認めたのみで腫瘍の進展はなかつ

た。中鼻甲介は全体が腫瘍におきかわっていたが、腫瘍の付着部は中鼻甲介基部以外にはなく、篩骨洞の開放により腫瘍を一塊として摘出できた。鼻中隔にも孤立性に径約5mmの腫瘍を認め、十分な安全域を取って軟骨膜下で剝離摘出した。上鼻甲介は正常と考えられたので摘出しなかった。下鼻甲介は外側に圧排され、菲薄化していたが、上顎洞内側壁に骨欠損は見られなかった。上顎洞内側壁は下鼻甲介も含め除去した。摘出腫瘍は暗赤色を呈し、被膜に被われ分

図3 上顎洞断層撮影

右甲介骨の不明瞭化と上顎洞内側壁の外方への圧排を認める。

図5 摘出腫瘍

図4 MRI

左が T1 強調像，右が T2 強調像。

T2 強調像で右副鼻腔内陰影は右鼻腔内陰影より高信号を呈する。

葉状であった(図5). 剖面では一部壊死化していた.

病理所見: H.E. 染色で腫瘍組織にはリンパ球大の腫瘍細胞がびまん性にみられた. これらは比較的血管の多い結合織性の中隔により分画されていた(図6). 電顕では多数の湾入のある大きな核と, 細胞質に多数の分泌顆粒を有する腫瘍細胞を認めた(図7). また, 粗面小胞体よりも遊離リボソームを多数認め, 分化度の低い細胞であることが示唆された. 強拡大像では腫瘍細胞間には神経突起を認め, その横断面では microtubulus を, 縦断面では microfilaments

を確認できた(図8). 以上より神経原性の腫瘍であると考えられ, 発生部位と尿中 VMA が正常であることより嗅神経芽細胞腫と診断した. 病理学的に腫瘍が認められたのは, 鼻腔内の腫瘍本体以外には腫瘍と接した鼻中隔粘膜だけで, 副鼻腔から得られた標本には腫瘍細胞は認められなかった.

術後経過: 腫瘍は鼻腔内に限局し最も予後が良いとされるタイプで, 全摘出できたので放射線治療は行わなかった. 1990年1月22日退院し, 以後外来にて経過観察中である. 1991年6月現在, 再発転移は認めていない.

図6 病理組織像(H.E. 染色)

左(弱拡大): 腫瘍細胞は結合織(▶)で分画されている.

右(強拡大): 核はクロマチンに富み, 細胞境界は不明瞭である.

図7 病理組織像(電顕)

核は大きく多数の湾入を認める. 細胞質には径 $0.2 \sim 0.4 \mu\text{m}$ の分泌顆粒が多数認められる.

図8 病理組織像(電顕)

神経細胞突起の強拡大.

◄は microtubulus, ◄は microfilaments.

考 按

嗅神経芽細胞腫は多彩な病理像を呈するため光顕による診断が困難で、以前は稀な腫瘍とされていた³⁾。1970年 McGavran²⁶⁾ が電顕を用いれば本症の診断を容易に行えると報告して以来、報告数は増加傾向にある。現在では、1924年 Berger ら¹⁾ の報告以後、外国では約200症例²⁴⁾、本邦では自験例を含め64例が報告されている。本腫瘍の発生起源としては、発生部位や電顕像での形態学的類似性から嗅粘膜上皮の幹細胞が有力視されている⁵⁾¹⁰⁾²⁷⁾。

本症の特異的症状はないが、初発症状は片側性の鼻閉、鼻出血が最も多く、次いで視力障害、眼球運動障害、鼻漏、頭痛がみられやすい¹⁰⁾¹⁶⁾。健側の嗅裂部が正常であることが多く、嗅覚障害が症状として出現することは少ない¹⁶⁾。腫瘍の進展に伴い視力障害・眼球突出などの眼症状、さらに脳神経麻痺や頭痛・嘔吐などの髄膜刺激症状、頭蓋内圧亢進症状が出現して来る²⁾¹⁰⁾。前鼻鏡所見では、中鼻道から嗅裂部にかけて暗赤色ないしは灰白色の血管に富むポリープ状の腫瘤を認める。なお、自験例では中鼻甲介の他、鼻中隔にも腫瘍を認めたが、このような多発例の報告は今回著者らが渉猟し得た範囲ではなかった。鼻中隔の腫瘍は中鼻甲介に生じた腫瘍に接しており、何らかの原因で傷ついた粘膜に腫瘍細胞が播種され発生したことが想像された。

本症では、骨破壊が少なく⁸⁾、画像診断による進展範囲の検討には軟部組織と腫瘍組織の鑑別が重要である。このため最近ではCT よりも軟部組織のコントラストが高いMRI が用いられている²⁸⁾。自験例ではT1 強調像とT2 強調像との信号強度差によりCT では検討できない炎症部分と腫瘍との関係を把握できた。また、内藤ら¹⁹⁾ はMRI はCT に比較して頭蓋底浸潤の有無をより明瞭に捉えられると報告しており、MRI によって腫瘍の進展範囲を詳細に検討できる。

組織像は光顕では⁷⁾²⁹⁾ 円形や楕円形の核を有するリンパ球大の腫瘍細胞と腫瘍細胞間の神経細繊維がみられる。腫瘍細胞はびまん性に存在するが、結合織性の中隔により島状ないし蜂巢状に分画されている。ところにより真性ロゼットや偽性ロゼットを認める。病理診断にあたっては交感神経由来の神経芽細胞腫、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、未分化癌、横紋筋肉腫などとの鑑別が必要である⁷⁾。その際、神経原性腫瘍であることを確認する必要があるが、多彩な組織像を呈するため光顕所見のみで診断することは困難で、免疫組織化学的検査や電顕による検討が行われている。免疫組織化学的検査ではNSE、S-100 蛋白、LCA、EMA などが鑑別に用いられる(表1)³⁰⁾³¹⁾。本症のような神経原性腫瘍はNSE、S-100 蛋白に陽性である¹⁸⁾²⁴⁾。し

表1 免疫組織化学的検査による鑑別

染 色 法	神経原性腫瘍	悪 性黒色腫	悪 性リンパ腫	未分化癌	横紋筋肉腫	自験例
NSE (neuron specific enolase)	+	—	—	—	—	±
S-100蛋白	+	+	—	—	—	+
LCA (leukocyte common antigen)	—	—	+	—	—	—
EMA (epithelial membrane antigen)	—	—	—	+	—	—

かし、染色手技などにより偽陰性となる場合³⁰⁾や神経原性腫瘍以外の腫瘍で染色される場合³¹⁾がある。したがって免疫組織化学的検査は補助診断として有用であるが、これのみで診断を確定することはできない。自験例ではLCAとEMAは陰性で、S-100蛋白陽性細胞が見られたがNSEでは十分に染色されなかった。したがって神経原性の腫瘍であることが示唆されたが、悪性黒色腫も否定できなかった(表1)。一方、電顕は非常に有用で、microtubulusやmicrofilamentsをもつ神経細胞突起および腫瘍細胞内の分泌顆粒を確認することにより神経原性腫瘍と診断できる²²⁾²⁶⁾²⁷⁾。自験例は電顕により前述の所見を確認し、初めて神経原性腫瘍と確定できた。しかし、嗅神経芽細胞腫と交感神経由来の神経芽細胞腫との鑑別は免疫組織化学的検査や電顕を用いても不可能³²⁾である。嗅神経芽細胞腫では嗅神経特異蛋白³³⁾が既に明らかにされており確定診断のためには有用と考えられるが、その抗体の入手が困難で実用に供されていない。尿中VMAは嗅神経芽細胞腫で正常であることが多く、交感神経由来の神経芽腫で高値になることから尿中VMAが両者の鑑別に用いられる³⁴⁾。しかし、尿中VMA高値の嗅神経芽細胞腫例¹⁷⁾の報告もあり、この場合発生部位から嗅神経芽細胞腫と診断されている。すなわち、現在では電顕により神経原性腫瘍と確認されれば尿中VMAを参考に発生部位を勘案し、嗅神経芽細胞腫と診断されている。なお、組織学的分類はいくつか行われてきたが、現在では分化度に応じた分類は無意味とされ、一括してolfactory neuroblastoma(嗅神経芽細胞腫)と呼称されている¹⁰⁾²³⁾。

本症では腫瘍の進展範囲が予後に大きく影響し、治療法もそれに応じて選択する必要がある。Elconら³⁵⁾は78症例について、鼻腔に局限したものをA群、副鼻腔へ進展したものをB群、鼻・副鼻腔を越えて進展したものをC群としたKadishら³⁶⁾の分類に従い検討を行っている。それによれば、A群24例、B群33例、C群21例

で、5年生存率はそれぞれ75%、60%、41%であった。A群およびB群では手術単独、放射線単独、両者併用で治療効果に差はないが、C群では両者併用がよいと報告している。しかし、一般には本症は放射線感受性が高いことから放射線と手術との併用療効果が効果的とされている¹⁰⁾。交感神経由来の神経芽細胞腫と異なり化学療法の有効性は明確ではない¹²⁾が、長瀬ら¹⁷⁾は進行例に対しcisplatinを含む多剤併用が有効であったと報告している。本邦ではKadishら³⁶⁾の分類を行い得た34例中22例(65%)がC群であり、前述のElconらの報告³⁵⁾(78例中21例(27%)がC群)と比較してC群が多く、予後も悪い。したがって早期診断に努める必要がある。自験例は鼻腔内に局限する段階で診断し得たため、放射線治療は行っていないが、手術により全摘ができており、予後は良いと考えられた。

ま と め

鼻腔内に局限する嗅神経芽細胞腫の一例を報告し、あわせて文献的考察を行った。組織学的診断に電顕が、腫瘍の進展範囲の把握にMRIが有用であったことを述べ、早期診断の重要性を強調した。

稿を終えるにあたり、本論文の御校閲を賜りました愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室丘村 熙助教授に深く感謝致します。また、病理診断について御指導、御教示頂いた松山赤十字病院病理部の臺丸 裕先生に厚くお礼申し上げます。さらに、電顕所見および写真撮影に御協力、御教示頂いた愛媛大学医学部共同研究所の首藤政親技官に深謝致します。本論文の要旨は、第17回日耳鼻愛媛県地方部会および第29回日本鼻科学会において発表した。

参考文献

- 1) Berger L and Richard L : L'esthesioneuroepitheliome olfactif. Bull Ass Franc Cancer 13 : 410~420, 1924.
- 2) 三輪哲郎, 河村一太, 飯島元典 : Olfactory neuroblastoma の一例. 脳神経 16 : 501~510, 1964.

- 3) 久保隆一, 曲田公光, 鹿島直子, 他 : 嗅神経芽細胞腫の二症例. 日耳鼻 71 : 1588~1594, 1968.
- 4) 日吉雄一, 田中健蔵, 西丸雄也, 他 : Olfactory neuroblastoma 一二症例の報告と文献的考察一. 癌の臨床 16 : 523~528, 1970.
- 5) 工藤玄恵, 青山 彰, 田中富士子, 他 : Olfactory esthesioneuroepithelioma の電顕像. 臨床病理 20 : 754~763, 1972.
- 6) 牧嶋和見, 菅 文朗, 松尾征治, 他 : 鼻咽腔腫瘤を初発症状とした急性骨髄性白血病屍剖検症例. 耳鼻 19 : 633~643, 1973.
- 7) 荒木昭夫, 古賀慶次郎, 吉田昭男, 他 : 嗅覚神経芽腫の一症例. 耳喉 47 : 181~185, 1975.
- 8) 甲能直幸, 犬山征夫, 堀内正俊, 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.
- 9) 内山春雄, 今井昭雄, 五十嵐秀一, 他 : 人工栓塞法 (artificial embolization) の経験. 耳喉 52 : 441~446, 1980.
- 10) 宮武 宏, 高石 司, 高石秀峰, 他 : 嗅神経芽腫の一症例. 耳鼻臨床 75 : 1791~1797, 1982.
- 11) 富永悌二, 佐藤 壮, 藤原 悟, 他 : 脳内転移巣による症状にて発症した嗅神経芽腫の一例. 山形済生館医誌 8 : 50~56, 1983.
- 12) 森田一郎, 井上鐵三, 平出文久, 他 : Olfactory neuroblastoma の 2 症例. 耳展 26 : 140~146, 1983.
- 13) 松田 正, 鳥越貞義, 数岡一吉, 他 : 化学療法が奏功した播種性嗅神経芽細胞腫の一例. 日小兒外会誌 20 : 17~20, 1984.
- 14) 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. 日臨細胞会誌 23 : 159~162, 1984.
- 15) Hirano T, Aida T, Moriyama M, et al : Primary neuroblastoma of the nasal cavity and review of literature. Acta Pathol Jpn 35 : 183~191, 1985.
- 16) 部坂弘彦, 森山 寛, 斎藤 建, 他 : 嗅神経芽細胞腫 一臨床ならびに病理学的検討一. 耳展 28 : 307~313, 1985.
- 17) 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功した嗅神経芽腫の一例. 診断と治療 73 : 136~139, 1985.
- 18) 浜家一雄, 土井謙司, 金谷 真, 他 : 神経細胞への分化の見られた olfactory neuroblastoma の一例. 岡山済生会病誌 18 : 111~117, 1986.
- 19) 内藤 泰, 大村正樹, 玉城 進, 他 : MRI による頭頸部腫瘍の頭蓋底浸潤の診断. 耳喉 59 : 93~98, 1987.
- 20) 川上勝弘, 山内康雄, 藤原浩章, 他 : 前頭蓋底部 dumbbell 腫瘍の手術術式. 脳神経外科 16 : 1317~1321, 1988.
- 21) 遠藤仁司, 広田正子, 広岡 豊 : 髄膜浸潤を示した嗅神経芽細胞腫の一例. 小児科診療 51 : 2370~2374, 1988.
- 22) 藤田昌宏, 松井英夫, 加藤志津夫, 他 : Olfactory neuroblastoma の一例. 日臨細胞会誌 27 : 953~958, 1988.
- 23) 佐久間信行, 沖田 渉, 堀内康治, 他 : 嗅神経芽細胞腫の 2 症例. 耳喉頭頸 61 : 365~369, 1989.
- 24) 萩原 徹, 杉田麟也, 石 和久 : 嗅神経芽細胞腫例. 耳鼻臨床 83 : 1521~1526, 1990.
- 25) 井上秀蔵, 北野博也, 矢沢代四郎, 他 : 嗅神経芽細胞腫. 耳鼻臨床 84 : 337~343, 1991.
- 26) McGavran MH : Neurogenous nasal neoplasms. Ann Otol Rhinol Laryngol 79 : 547~550, 1970.
- 27) Chaudhry AP, Haar JG, Koul A, et al : Olfactory neuroblastoma ; a light and ultrastructural study of two cases. Cancer 44 : 564~579, 1979.
- 28) 三浦寿美子, 多田信平 : MRI の基礎知識. JOHNS 5 : 1311~1327, 1989.
- 29) Obert GJ, Devine KD and McDonald JR : Olfactory neuroblastoma. Cancer 13 : 205~215, 1960.
- 30) 安田範夫 : 咽頭癌の生検組織の評価. JOHNS 6 : 35~42, 1990.
- 31) 中島 孝 : 神経組織抗原の免疫組織化学への応用. 病理と臨床 2 : 1569~1574, 1984.
- 32) Taxy JB and Hidvegi DF : Olfactory neuroblastoma ; an ultrastructural study. Cancer 39 : 131~138, 1977.
- 33) 中島 格 : 嗅神経組織の免疫組織学的研究. 日耳鼻 89 : 432~467, 1986.
- 34) Kolze V : Olfactory esthesioneuroblastoma. Acta Otolaryngol 65 : 397~402, 1968.

- 35) Elcon D, Hightower SI, Lim ML, et al : Esthesioneuroblastoma. *Cancer* **44** : 1087~1094, 1979.
- 36) Kadish S, Goodman M and Wang CC : Olfactory neuroblastoma ; a clinical analysis of 17 cases. *Cancer* **37** : 1571~1576, 1976.

(原稿受付 : 平成 3 年 10 月 3 日
原稿採択 : 平成 3 年 11 月 27 日
別刷請求先 : 河北誠二
〒791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川
愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室)