Melanotic neuro-ectodermal tumor of infancy の 1 例

成田歌代子・神谷 祐二・滝川 幹男・寺本 光廣
深谷 昌彦・大坪 義和*・亀山洋一郎*

A case of melanotic neuro-ectodermal tumor of infancy

Kayoko NARITA・Yūji KAMIYA・Mikio TAKIGAWA・Mitsuhiro TERAMOTO
Masahiko FUKAYA・Yoshikazu ŌTSUBO*・Yōichiro KAMEYAMA*

I. は じ め に

Melanotic neuro-ectodermal tumor of infancy はおもに生後6か月までの幼児に認められる比較的にまれな腫瘍であり, melanotic ameloblastoma¹⁻⁹⁾, melanotic progenoma¹⁰⁻¹⁷⁾, retinal anlage tumor¹⁸⁻²⁰⁾ などの名称でも呼ばれ, 発生学的に興味深い問題点をもつ疾患として知られている。

今回わたしたちは骨性腫瘍による顔貌醜形の形成を依頼された患者に対して腫瘍の削除による顔面形成を試みたところ, 病理組織検査にて, melanotic neuro-ectodermal tumor of infancy の診断を得た1症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者: 8 Y 女。

初 診: 昭和53年8月 日。

主 訴: 左側鼻根部腫瘍による顔貌の醜形。

家族歴および既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 生後, 3か月頃, 左側上顎前歯部歯肉の限局性腫脹に気づき, 某大学附属病院を受診したところ, 同病院にて病理組織検査の結果, 未分化癌と診断され約1か月間, 化学療法を受けたが著効なく, 副作用のため治療を中止した。その後3か月目頃より腫瘍は増殖を停止

し, 化骨化をきたしたので脱癌現象と考え, 同病院にて経過を観察してきた。今回は顔面醜形の改善を希望し, 当科に紹介され来院した。

現 症

全身所見: 体格栄養状態ともに良好であり, 特に異常は認められなかった。

局所所見: 口腔外所見; 左側鼻根部に雀卵大の骨様硬を示す腫脹があり, 鼻翼の変形, 左側下眼瞼は上方へ偏位, 周辺のびまん性腫脹を認める(写真1)。

口腔内所見; 左側上顎前歯部歯肉および歯肉頬移行部に, 桑実大, 骨様硬のやや暗紫色を帯びた無痛性の腫瘍が認められた。

エックス線所見; オルソパントモグラフおよび後頭前頭位撮影の所見に左側上顎骨梨状孔外側部に比較的境界明瞭なエックス線不透過像が認められた。またその像は比較的均一であり, かなりの不透過性を呈した(写真2,

写真1 顔貌正面観(術前)

愛知学院大学歯学部第1口腔外科学教室(主任: 深谷昌彦教授)

* 愛知学院大学歯学部病理学教室(主任: 亀山洋一郎教授)

The First Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University (Chief: Prof. Masahiko Fukaya)

* Department of Pathology, School of Dentistry, Aichi-gakuin University (Chief: Prof. Yōichiro Kameyama)

受付日: 昭和56年5月22日

写真 2 オルソパントモグラフィ (術前)

写真 4 CT Scan

3). さらに CT 像では左側上顎洞前壁から下鼻甲介にかけて肥厚した骨に囲まれるように腫瘍の存在が認められる。鼻腔は腫瘍によりかなり狭窄されているが翼状突起への浸潤は認められない (写真 4)。

臨床検査所見：血液一般検査，血液生化学検査および

写真 3 P-A 法 (術前)

表 1 臨床検査成績

Blood examination		Blood chemistry	
R.B.C.	449 × 10 ⁴ /mm ³	GOT	16 K.U.
W.B.C.	7,800/mm ³	GPT	1 K.U.
Baso	0%	LDH	325 mIU
Eosino	12%	Alkaliphosphatase	24.5 K.A.U.
Stab	7%	Cholesterol	205 mg/dl
Meta	0%	BUN	13.6 mg/dl
Seg	51%	Creatinine	0.7 mg/dl
Lympho	28%	Na	142 mEq/l
Mono	2%	K	4.1 mEq/l
Ht	36.8%	Cl	104 mEq/l
Hb	13.0 g/dl	Ca	4.9 mg/dl
Platelet	34.5 × 10 ⁴ /mm ³	P	4.0 mg/dl
Total Protein	6.9 g/dl	Urine	
Albumin	63.5%	Sugar	0
α ₁ -glob	3.1%	Protein	0
α ₂ -glob	9.2%	Chest	Nothing particular
β-glob	11.7%	E.C.G.	Within normal limit
γ-glob	12.3%		
A/G	1.74

写真 5

写真 7

写真 9 病理組織像 (H-E 染色, ×200)

尿検査においてはほぼ正常値を示した(表1)。

処置および経過: CT 像から腫瘍の化骨化しない部分の存在も認められたため処置については臨床的に十分な検討を試みたが、臨床的経過からみて現在悪性腫瘍の進行性変化はないとの判断にたち昭和54年12月■日、GOF全身麻酔下にて口腔内より切開を加え、腫瘍の削除による形成を試みたところ、同部の骨の表層部は硬い骨様を呈し、内部は蜂巣状で極めて疎な骨組織を思わせ、ところどころにメラニンと思われる色素沈着が認められた

写真 6 顔貌正面観(術後)

写真 8 病理組織像 (H-E 染色, ×70)

(写真5)。

術後の経過は極めて良好で1年4か月を経過した現在も再発、転移などその他の異常所見は認められず形態的にも機能的にも満足のいく結果が得られた(写真6)。

削出物所見: ところどころにメラニンと思われる黒色の色素沈着が認められ極めて疎な骨組織を思わせた(写真7)。

病理組織所見: 写真8, 9は腫瘍の弱拡大および強拡大の組織像である。腫瘍細胞は比較的小さな濃染性の核を有し細胞質内には多数の細顆粒状の黒褐色の色素を含み、これらの細胞は小空隙を囲んで存在している。細胞の色素顆粒はマッソンのメラニン証明法で陽性を示し、また漂白法で漂白されることからメラニン色素と考えられる。

病理組織診断: melanotic neuro-ectodermal tumor of

infancy.

III. 考 察

本腫瘍の発生について文献的考察を加えるならば、1918年 Krompecher³⁰⁾によって、2歳の幼児の上顎に発生した本腫瘍は *melanocarcinoma congenitum* の名称で初めて報告された。1926年、Mummery ら³¹⁾は発生学的に歯牙および歯胚の上皮成分と腫瘍組織が近接していること、この腫瘍の特徴の1つであるメラニン含有に関して、歯牙原基はメラニン含有の可能性のある口腔上皮に由来していることなどから、この腫瘍を *melanotic epithelial odontoma* と呼び、また1948年 Wass ら³²⁾は、発生部位が歯牙と密接な関係を有する点、神経性組織は認められない点などから同腫瘍をエナメル上皮腫の一変形とみなし歯牙原基を主張し、*melanotic adamantinoma* と名付けた。

しかし、腫瘍はまれに顎骨以外の部位、たとえば頭蓋骨²⁸⁾、縦隔³³⁾、肩甲骨^{11,35)}、第3脳室^{10,35)}、大泉門¹⁴⁾、小脳^{36,37)}などにも生ずること、通常1歳以下の乳児にも発生すること、組織学的に基底細胞がエナメル芽細胞のような高円柱状をとらず、実質細胞も星状細胞ではない点などからエナメル上皮腫のどの型にも類似せず、歯原性上皮にメラニン産生能が有るか否かも明らかでないことなどから、歯原性腫瘍説は問題点が多い。しかし Tiecke ら¹⁾は、経験した症例のなかに組織学的に歯原性上皮性腫瘍の特徴である歯胚構造の存在を指摘し、明確な断定がされるまでは一応歯原性を考えるべきだと述べている。

これらの説に対して Halpert ら¹⁸⁾は、組織学的に腫瘍組織が網膜組織に似ている点、すなわち、結合組織性間質に存在する黒褐色の色素顆粒を有する色素含有細胞で裏層された空隙の部分が目の毛様体突起に類似している点、空隙内にある細胞質に乏しい色素非含有性細胞は網膜の核層の細胞と類似している点などの2点から、腫瘍組織は網膜原基細胞から分化したものと考え、この腫瘍を網膜原基の非上皮性良性腫瘍であると唱えた。

しかし、Misugi ら³³⁾は後方縦隔洞に発生した腫瘍を電顕的に検索し、腫瘍は *immature neurogenic cells* (未分化な神経原細胞) と *non-retinal melanocytes* (非網膜性のメラニン細胞) から成っていることを認め、この色素を含んだ細胞は網膜の色素上皮由来と異なり、むしろメラニン細胞や黒色腫細胞に類似した構造を示すことを明らかにした。さらに Blanc ら¹¹⁾、Gorlin³⁵⁾は頭蓋外に発生した本腫瘍を報告し、Misugi ら³³⁾と同様に眼の原基から遠く離れているため、電顕像の色素細胞構造が未熟で発育中の網膜に類似しているとはいえないと述べ、また Stowens ら¹⁰⁾は発生学的にも、網膜は顎部よりも早期に分化するため、顎部への網膜胚組織の迷入は

疑わしいとする点、腫瘍内に鞏膜あるいは脈絡膜の類似物は認められないことなどから網膜原基説に否定的である。

Stowens ら¹⁰⁾は本腫瘍の由来をヒトの胎児にみられる鋤鼻器官に求め、腫瘍の実質細胞は大型色素細胞(色素含有細胞)と小型細胞(色素非含有細胞)、および紡錘細胞(双極神経細胞様細胞)からなり、この腫瘍は感覚性神経外胚葉の発生上における先祖がえり現象を示すものであると主張し、本腫瘍を *melanotic progenoma* と名付けた。

また、Misugi ら³³⁾は前述した電顕的観察の結果から、本腫瘍は *neural crest* 由来の可能性が強いと述べている。Borello ら³⁸⁾は *neural crest* 由来の腫瘍、たとえば神経芽腫、神経節芽腫、褐色細胞腫などに認められる特徴の1つである *vanilmandelic acid* (VMA) の尿中排泄量が本腫瘍患者に異常な増加を示し、手術後にはその値が正常値に戻っていることなどから、神経原説を主張している。その他 Neustein¹⁴⁾は大泉門に発生した腫瘍の電顕的検索で腫瘍細胞内に神経原線維様の構造物を認めている。Nikai ら³⁹⁾も電子顕微鏡学的に3つのタイプの腫瘍細胞を観察している。それらは神経上皮の特質をもつ大きなメラニン含有細胞と未熟な神経芽細胞に類似した小さなメラニン非含有細胞、および分化しつつある神経芽細胞に類似した中間型の細胞である。

以上のように本腫瘍の発生由来に関しては種々な説が唱えられてきたが、現在の時点では、神経外胚葉説が最も有力と思われる。

次に本腫瘍の臨床的特徴はまず好発年齢が主として乳児期(1歳未満、特に生後6か月までの幼児)^{17,38)}に認められ、性差は約3・2の割合で男性より女性にやや多く認められる^{4,24)}。好発部位は85%以上が顎部、特に上顎骨前歯部に多く発生し^{4,38)}、その他には縦隔³³⁾、小脳^{36,37)}、肩甲骨^{11,34)}、大泉門¹⁴⁾、第3脳室^{10,35)}、頭蓋骨²⁸⁾に発生したという報告がある。

形態および大きさは増大するにしたがって歯槽部の膨隆をきたし、直径1~2cmの範囲が大部分ではあるが、pontius ら⁵⁾は口蓋から翼状窩にまで及ぶ症例を報告している。今回のわたくしたちの症例はおおよそ4×3×3cm³⁸⁾であった。

発育速度はいろいろで、ときにはかなり急速に増大するものもある⁴⁰⁾が、今回の症例は初期において急速な増大を示したがその後、ほとんど停止し約9年の経過中頭蓋の成長に伴う範囲の腫瘍増大にとどまっていたと思われる。

エックス線所見は、腫瘍周囲の境界不明瞭な種々の透過像を示すが、わたくしたちの症例においては比較的明瞭な骨の不透過像を呈した。

治療法はこれまでに、保存療法、外科療法、外科療法+放射線療法の3つが実施されてきた。Misugi ら³³⁾は、

外科的に完全に切除できなかった部分の腫瘍にラジウム照射 (1, 124 mg/hr) を施行している。Borello ら³⁸⁾は術前照射後、外科的切除を行っている。またHahn ら³⁶⁾は小脳に発生した腫瘍を外科的切除後、Co⁶⁰照射を行ったにもかかわらず転移した経験を報告している。

その他 Thoma⁴¹⁾, Pontius ら⁵⁾, Hayward ら⁴²⁾は、この腫瘍は良性で、再発はなく完全な部分切除により治癒すると主張し放射線治療は不必要であると述べた。

Romon ら⁴⁰⁾は歯胚を含めた腫瘍の摘出を主体とすべきであり、放射線治療および外科療法は顎の発育上好ましくないとして述べている。再発については Borello ら³⁸⁾は文献的に検索した53例中10例が再発し、Stowens ら¹⁵⁾は文献的に調べた77例中15%にあたる12例が再発したと報告している。また1980年 Block ら⁴³⁾は4か月の幼児の上顎にみられた腫瘍で数回の切除術にもかかわらず再発をくり返し3歳2か月の年齢でついには死に至った症例を報告している。しかし、本腫瘍の悪性度に関しては、いまだ不明な点が多い。

今回わたしたちの経験した症例は、腫瘍の成長が停止してから9年を経過しながら増大変化のないことから腫瘍の進行はないものと考え、腫瘍の部分切除を行い顔貌の形成を試みた。手術後約1年4か月経過した今日に至っても、再発は認められない。

以上の文献的考察および臨床的経過の検討からみて、当患者に乳児期の未分化癌はなく初発時から本腫瘍であったと思われる。

IV. む す び

生後3か月の女児の左側前歯部歯肉に発生し、頭蓋の発育とともに徐々に増大した腫瘍による顔貌の醜形の、腫瘍切除による顔面形成を試みたところ、病理組織検査に melanotic neuro-ectodermal tumor of infancy の診断を得た1症例を経験したので報告した。術後1年4か月経過した現在再発の徴候は認められない。

引用文献

- 1) Tiecke, R.W., et al.: Melanotic ameloblastoma. Oral surg 9: 1197 1956.
- 2) Miyake, S., et al.: A case of melanotic ameloblastoma found in the anterior maxilla of a 2-month old male infant. Acta Path Japan 10 (Suppl.): 657 1960.
- 3) Jones, P., et al.: A case of multicentric melanotic adamantinoma. Brit J Surg 48: 282 1961.
- 4) Kerr, D.A., et al.: Pigmented ameloblastoma of the mandible. Oral Surgery 11: 1339 1963.
- 5) Pontius, E.E., et al.: Multicentric melanoameloblastoma of the maxilla. Cancer 18: 381 1965.
- 6) Sato, E., et al.: Das melanotische Ameloblastom. Deutsch Zahn-, Mund und Kieferheilkunde 45: 16 1965.
- 7) Williams, A.O.: Melanotic ameloblastoma ("progonoma") of infancy, showing osteogenesis. J Path Bact 93: 549 1967.
- 8) 名倉英明, 他: いわゆる黒色エナメル上皮腫の1例. 口科誌 18: 134 1968.
- 9) 大塚廣伸, 他: Melanoameloblastoma の1症例. 形成外科 23: 283 1980.
- 10) Stowens, D.: A pigmented tumor of infancy. The melanotic progonoma. J Path Bact 73: 43 1957.
- 11) Blanc, W.A., et al.: Melanotic progonoma (retinal anlage tumor) of the shoulder in an infant. Cancer 11: 959 1958.
- 12) Medenis, R., et al.: Melanotic progonoma in childhood. Pediatrics 29: 600 1962.
- 13) Porter, J.E., et al.: Melanotic progonoma of the maxilla. Arch Path 76: 267 1963.
- 14) Neustein, H.B.: Fine structure of a melanotic progonoma or retinal anlage tumor of the anterior fontanel. Exp Mol Path 6: 131 1967.
- 15) Stowens, D., et al.: Melanotic progonoma of the brain. Hum Pathol 5: 105 1974.
- 16) 上野正康, 他: いわゆる Melanotic progonoma の1例. 口科誌 24: 75 1975.
- 17) 北野元生, 他: Melanotic progonoma 色素性プロゴノーマ. 福岡医誌 67: 146 1976.
- 18) Halpert, B., et al.: Maxillary tumor of retinal anlage. Surgery 22: 837 1947.
- 19) Clarke, J.B., et al.: Retinal anlage tumor of maxilla. Cancer 4: 78 1951.
- 20) Martin, H., et al.: A third case of so-called retinal anlage tumor. Cancer 4: 86 1951.
- 21) Shafer, W.G., et al.: The melanoameloblastoma and retinal anlage tumor. Cancer 6: 360 1953.
- 22) Trabue, J.C., et al.: An additional case report of tumor of retinal anlage of the maxilla. Plast Reconstr surg 14: 160 1954.
- 23) Caldwell, J.B., et al.: Retinal anlage tumor of the maxilla. Oral Surg 8: 706 1954.
- 24) Lucas, R.B.: Retinal anlage tumor of the maxilla. Brit J Cancer 11: 26 1957.
- 25) Foote, J.W.: Proceedings of the 26th seminar of the American Society of Clinical Pathologists. Am J Clin Path 26: 41 1961.
- 26) Davis, R.L.: Slide seminar presented at 38th Annual Meeting. American Association of Neuropathologists. Atlantic City, 1962.

- 27) Kilmer, J.B.: The pigmented ameloblastomas or "retinal anlage" tumors. *Laryngoscope* 73: 1303 1963.
- 28) Reyes, H.A., et al.: "Retinal anlage tumor of infancy" report of a case occurring in the anterior fontanel. *J Pediat* 64: 268 1964.
- 29) Allen, M.S., Jr., et al.: Retinal anlage tumors, melanotic progonoma, melanotic adamantinoma, pigmented epulis, melanotic neuroectodermal tumor of infancy, benign melanotic tumor of infancy. *Am J Clin Pathol* 51: 309 1969.
- 30) Krompecher, E.: Zur Histogenese und Morphologie der Adamantinome und sonstiger Kiefergeschwulste. *Beitr Pathol Anat* 64: 165 1918.
- 31) Mummery, J.H., et al.: A Melanotic Epithelial Odontom in a child. *Brit Dent J* 47: 2 1926.
- 32) Wass, S.H.: Melanotic adamantinoma of the mandibula in a child aged months. *Proc R Soc Med* 41: 28 1948.
- 33) Misugi, K., et al.: Mediastinal origin of a melanotic progonoma or retinal anlage tumor. Ultrastructural evidence for neural crest origin. *Cancer* 18: 477 1965.
- 34) Lurie, H.I.: Congenital melanocarcinoma, melanotic adamantinoma, retinal anlage tumor, progonoma, and pigmented epulis of infancy. *Cancer* 14: 1090 1961.
- 35) Gorlin, R.J.: Talk presented at Southern California Tumor Tissue Registry. Semiannual Slide Conference 21: 1964.
- 36) Hahn, J.F., et al.: Melanotic neuroectodermal tumor of the brain and skull. *J Neuropathol Exp Neurol* 35: 508 1976.
- 37) Sung, J.H., et al.: Melanotic medulloblastoma of the cerebellum. *J Neuropathol Exp Neurol* 32: 537 1973.
- 38) Borello, E.D., et al.: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy-a neoplasm of neural crest origin: report of a case with high urinary excretion of vanilmandelic acid. *Cancer* 19: 196 1966.
- 39) Nikai, H., et al.: Ultrastructural evidence for neural crest origin of the melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *J Oral Pathol* 6: 221 1977.
- 40) Romon, Y., et al.: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (Pigmented melanoameloblastoma). *J Oral Surgery* 8: 312 1979.
- 41) Thoma, K.H.: *Oral Surgery*. ed 5, Mosby Co, St Louis, 1969, p 1009.
- 42) Hayward, A.F., et al.: An electron microscope study of a pigmented tumor of the jaw of infants. *Brit J Cancer* 23: 702 1969.
- 43) Block, J.C., et al.: Pigmented neuroectodermal tumor of infancy. *OS OM OP* 49: 279 1980.