症 例

術中細胞診で正診できた神経節芽 細胞腫と神経節細胞腫の2例

東北大学医学部第3内科

及川 正道 榛沢 清昭

東北大学医学部附属病院病理部

石岡 国春 佐藤 泰 野田 明美

岡田 妙子 工藤 佳子 菅原登志子

平鹿総合病院第1内科¹⁾, 同 検査科²⁾

大久保俊治¹⁾ 大倉 一雄²⁾ 高橋 年美²⁾

仙台市医療センター消化器内科¹⁾

東北通信病院内科²⁾

公立刈田総合病院内科³⁾

豊原 時秋¹⁾ 佐藤 明²⁾ 梅津 佳英³⁾

3歳8ヵ月男児の神経節芽細胞腫と、16歳男性の神経節細胞腫の2症例を経験した。2例とも術中細胞診で正診できた。

これらの腫瘍は、非クローム親和性の交感神経系腫瘍で、成熟型が神経節細胞腫、未熟型が神経芽細胞腫で、その中間型が神経節芽細胞腫であり、縦隔や後腹膜に発生することが多い。神経節芽細胞腫の塗抹細胞所見の特徴は、紡錘形のシュワン細胞の間に、散在性に神経節細胞が認められ、さらに神経芽細胞も存在することである。神経節細胞は、大型多角形で細胞質が豊富で、時に突起や胞体内に顆粒を持ち、核は大型で、クロマチンは細顆粒状均等分布で、核小体は1個で著明である。神経芽細胞は、小型楕円形で細胞質は少なく、核は濃染し、核小体は1~2個認められる。神経節細胞腫の特徴は、シュワン細胞と神経節細胞が認められるが、神経芽細胞が存在しないことである。

近年、術中細胞診や超音波誘導下穿刺細胞診が盛んになってきたので、今後交感神経系腫瘍に遭遇する機会が多くなるものと推定されるが、上述の特徴的な細胞像より、本腫瘍の細胞診断は可能と思われる。

Key words : Ganglioneuroblastoma — Ganglioneuroma — Cytology — Case report

は じ め に

交感神経系細胞に由来する非クローム親和性腫瘍に

は、成熟型の神経節細胞腫 (ganglioneuroma) と未熟型の神経芽細胞腫 (neuroblastoma) がある。これらは発生学的に起源を同じくする細胞から発生するので、両者間にはさまざまな程度の移行があり、両者の混在するも

のを神経節芽細胞腫 (ganglioneuroblastoma) と呼んでいる。これらは、後腹膜や縦隔に好発するため、細胞診の機会は少なく、臨床細胞学的報告は少ない^{3,5,9,10)}。

最近、われわれは神経節芽細胞腫と神経節細胞腫の2症例の例中捺印細胞診を経験し、両者を比較検討する機会を得たので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1: M.S., 3 歳 8 ヶ月, 男児。

主 訴: 腹部腫瘍。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 41 週で自然分娩。生下時体重 3,200 g。

現病歴: 2 歳ごろより腹部膨満に気づき、昭和 56 年 1 月 7 日 (3 歳 5 ヶ月) 某病院小児科を受診し、腹部腫瘍として同院外科に転科し、2 月 2 日手術を行い、左腎摘出、左副腎摘出、腫瘍試験切除に終わった。組織学的診断は神経節芽細胞腫であった。両親の強い希望で 3 月 5 日東北大学第二外科に転入院となった。

入院時現症: 身長 78 cm, 体重 12.0 kg, 顔面、頸部、胸部に異常所見なく、腹部は膨隆し、左上腹部に手拳大の表面平滑、弾性硬の腫瘍を触知した。

入院時検査所見: 末梢血、肝・腎機能検査、血清電解質、血清総蛋白および分画、尿・便検査等の一般検査に

Reports on two cases of non-chromaffin tumors (ganglioneuroblastoma and ganglioneuroma) diagnosed by cytology in the operating room

Masamichi OIKAWA, M.D., and Kiyooki HANZAWA, M.D.

The 3rd Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

Kuniharu ISHIOKA, M.D., F.I.A.C., Tai SATO, C.T.I.A.C., Akemi NODA, C.T.I.A.C., Taeko OKADA, C.T.I.A.C., Yoshiko KUDO, C.T.J.S.C., Toshiko SUGAWARA, C.T.J.S.C.

Department of Pathology, Tohoku University Hospital
Shunji OKUBO, M.D.

The 1st Department of Internal Medicine, Hiraka General Hospital

Kazuo OKURA, C.T.I.A.C., and Toshimi TAKAHASHI, C.T.J.S.C.

Department of Pathology, Hiraka General Hospital
Tokiaki TOYOHARA, M.D.

Internal Medicine of Gastroenterology, Sendai-City Medical Center

Akira SATO, M.D.

Department of Internal Medicine, Tohoku Teisin Hospital
Yoshihide UMETSU, M.D.

Department of Internal Medicine, Katta General Hospital

論文別刷請求先 ☎980 仙台市星陵町 1 の 1 東北大学医学部附属病院第 3 内科

昭和 58 年 3 月 16 日受付

写真 1 症例 1 の細胞像

紡錘形の細胞の間に散在性に大型の神経節細胞がみられる (Pap. 染色, $\times 132$)

異常なく、CEA は 1.15 ng/ml, α -FP は 14.2 ng/ml で正常範囲内であった。VMA は陽性で、尿中カテコールアミンは、アドレナリン 5.9 μ g/day (正常値: <12.0 μ g/day), ノルアドレナリン 178.0 μ g/day (正常値: 10.0~90.0 μ g/day), ドーパミン 1,140 μ g/day (正常値: 100~700 μ g/day) で、ノルアドレナリンとドーパミンの上昇を認めた。胸部 X 線写真、心電図には異常なく、腹部単純写真にて左上腹部に腸管ガス像を圧排する陰影があり、一部石灰化も認められた。超音波検査で左上腹部に大きな充実性の腫瘍を認めた。

経 過: 3 月 18 日腫瘍摘出術を行った。腫瘍は 12 $\times$ 9 $\times$ 6 cm, 450 g で大きく、均質で弾性硬であった。この時の術中迅速組織診断と、同時に行った捺印細胞診で神経節芽細胞腫と診断された。術後、汎発性腹膜炎から敗血症を併発し、4 月 16 日死亡した。

細胞診像: 術中、摘出腫瘍の剖面より作製した捺印標本では、紡錘形のシュワン細胞の間に散在性に大型の神経節細胞が認められた (写真 1)。神経節細胞は 50~150 μ の大型多辺形の細胞で、樹枝状の突起を持ち、細胞質は豊富で、胞体内にパニコロー染色でオレンジ色、ギムザ染色では赤紫色の顆粒を持っていた。核は 1 個で比較的大型で、核縁の肥厚はなく、細顆粒状のクロマチンが均等に分布し、核小体は 1 個で著明であった (写真 2)。また別の部位には、小型楕円形の細胞で、N/C 比が大きく、クロマチンは粗大顆粒状で濃染し、神経芽細胞と思われる細胞が認められた (写真 3)。以上の所見より神経節芽細胞腫と診断した。

病理組織像: 紡錘形細胞や神経線維に混じて、大小の神経節細胞が散在性に認められ (写真 4)、一部には神経芽細胞があり、ロゼット様の配列も認められた (写真 5)。神経節芽細胞腫と診断された。

症例 2: T.G., 16 歳, 男, 高校生。

写真 2 症例1の細胞像

神経節細胞。大型多辺形の細胞質の豊富な細胞で、樹枝状の突起と胞体内顆粒を持ち、核は大型で、細顆粒状のクロマチンが均等に分布し、核小体は著明である (Pap. 染色, $\times 250$)

写真 3 症例1の細胞像

神経芽細胞。小型楕円形の細胞の集団で、N/C 比は大きく、核は濃染している (Pap. 染色, $\times 250$)

主 訴：胸部X線異常陰影の精査。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和55年4月学校検診の胸部X線写真で異常を指摘された。昭和55年11月保健所にて胸部X線写真を再検し異常所見があり、精査のため昭和56年1月19日入院となった。咳嗽、胸痛などの自覚症状はない。

入院時現症：特に異常所見を認めなかった。

入院時検査所見：末梢血、肝・腎機能検査、血清電解質、血清総蛋白および分画、尿・便検査等の一般検査に異常はなく、CEAは1.6 ng/ml、 α -FPは5 ng/mlで正常範囲内であった。VMAは陰性で、尿中カテコールアミンも、アドレナリン 6.8 μ g/day、ノルアドレナリン 26.8 μ g/day、ドーパミン 535.9 μ g/dayで、正常範囲内であった。腹部単純写真、心電図に異常はなく、胸部X線写真では左第1弓に重なって突出する陰影があり、X線コンピュータ断層 (CT) では大動脈弓の背側で椎体の左外側に充実性の腫瘤を認めた。

写真 4 症例1の組織像

紡錘形細胞やリンパ球に混じて大型の神経節細胞が散在性にみられる (H-E 染色, $\times 100$)

写真 5 症例1の組織像

神経芽細胞が多数認められ、ロゼット様配列もみられる (H-E 染色, $\times 100$)

経 過：昭和56年2月6日腫瘍摘出術を行った。腫瘍は7 $\times$ 3.5 $\times$ 2 cm、弾性軟で被膜を有していた。この時の術中迅速捺印細胞診で神経節細胞腫と診断された。術後経過良好で2月28日元気に退院し、現在外来にて経過観察中である。

細胞診像：術中、摘出腫瘍の剖面より作製した捺印標本では、症例1と同様に、紡錘形のシュワン細胞に混じて、散在性に大型の神経節細胞を認める。多核のものや顆粒を認めるものもある (写真6)。症例1と異なる点は、神経芽細胞が認められないことである。以上の所見より神経節細胞腫と診断した。

病理組織像：細胞診と同様に、紡錘形のシュワン細胞に混じて散在性に大型の神経節細胞が認められるが、神経芽細胞は認められない (写真7)。神経節細胞腫と診断された。

考 案

末梢神経系の腫瘍は、その起源に従って、交感神経系

写真 6 症例 2 の細胞像

紡錘形の細胞に混じて、散在性に大型の神経節細胞を認める (Pap. 染色, $\times 132$)

写真 7 症例 2 の組織像

紡錘形の細胞に混じて大型の神経節細胞が認められる。神経芽細胞は認められない (H-E 染色, $\times 66$)

細胞に由来するものと、末梢神経線維に由来するものに分けられる。交感神経系細胞に由来するものとして、交感胚細胞の分化とそれに対応する腫瘍を図 1 に示す。褐色芽細胞腫と褐色細胞腫はクローム親和性があり、傍神経節腫 paraganglioma とも呼ばれている。交感胚細胞腫と交感芽細胞腫は同一腫瘍内に混在することが多く、一括して神経芽細胞腫と呼ぶのが普通である。神経芽細胞腫と神経節細胞腫の間に位置し、両者の中間の性質を示すものに神経節芽細胞腫がある^{1,3,6,8,10,11)}。すなわち、交感神経細胞を母細胞として発生する腫瘍で、成熟型が神経節細胞腫、未熟型が神経芽細胞腫で、その中間型が神経節芽細胞腫である。これらの腫瘍はクローム親和性がなく、神経節細胞またはその前段階のものの存在する組織であれば、どの部位からでも発生しうるが、実際は縦隔や後腹膜ことに副腎髄質から発生することが多い¹⁾。

神経芽細胞腫は、悪性度が高く、頻度は小児期悪性腫瘍全体の 10% 前後、後腹部腫瘍の 35~40% を占め、特

図 1 交感胚細胞の分化と対応する腫瘍

に副腎原発が多い¹¹⁾。発生頻度は 2 万~10 万人に 1 人といわれている^{8,11)}。若年者ほど多い傾向がみられ、90% が 5 歳以前に発生している。ほとんど全例にカテコールアミンの過剰産生が証明される。また、神経芽細胞腫や神経節芽細胞腫は、神経節細胞腫への成熟⁴⁾や自然退縮^{8,11)}が起こることがあり、ひとつの特徴とされている。

一方、神経節細胞腫は良性で、頻度は小児良性腫瘍の 0.2% を占める。神経芽細胞腫に比べて比較的年長のものに多く、成人例もかなり多い。小児例は全体の約半数程度である。原発部位は腹部が最も多く、胸部・頸部がこれについている。しかし、神経芽細胞腫に比して副腎原発は少なく、胸部のものが比較的多い傾向がある¹¹⁾。かなりの症例に尿中 VMA の排泄増加が証明される。症例 2 も 16 歳で、比較的年長で、胸部原発であったが、VMA、尿中カテコールアミンは正常範囲内であった。

神経節芽細胞腫は、発生年齢、悪性度、予後とも両者の中間の性質を示し、乳幼児~比較的高年齢の小児学童に多く^{3,6)}、後腹膜に好発する。症例 1 も 3 歳 8 ヶ月、後腹膜原発で、VMA が陽性、尿中カテコールアミンの排泄増加も証明されたが、腫瘍摘出後は正常となっている。

これらの腫瘍の発生頻度比は、Hajdu ら³⁾によれば、神経芽細胞腫 1 に対し、神経節芽細胞腫 1/5、神経節細胞腫 1/10 である。

細胞像：神経節芽細胞腫の特徴は、神経芽細胞と、種々の程度に成熟した神経節細胞が様々の程度に混在していることである。神経節細胞は、15~150 μ と大型で、卵円形・円錐形、多辺形でしばしば突起を有し、細胞質は豊富で、パパンニコロー染色でオレンジ色、ギムザ染色で赤紫色に染まる顆粒を持つこともある。ニッスル顆粒あるいはリポフスチン顆粒と思われる。核は偏在し円形~楕円形で、核縁は明瞭で、クロマチンは微細顆粒状均一に分布し、円形の核小体が著明である。多核細胞も

Neuroblastoma	Ganglioneuroblastoma	Ganglioneuroma
-	Ganglion cells	Ganglion cells
Neuroblasts	Neuroblasts	-
-	Schwann cells	Schwann cells
Connective tissue	Connective tissue	Connective tissue

図2 非クローム親和性交感神経系腫瘍の構成成分とそのシェーマ

認められる。神経芽細胞は、 $10\sim 15\mu$ の小型円形細胞で、リンパ球に類似する。細胞質は少なく、未熟なものでは突起をほとんどみないが、ときに神経線維に似た突起を有する。核は円形～楕円形で、クロマチンは中等量に分布し、核小体は目立たない細胞が多い。ロゼット様の配列を認めることもある。神経節細胞腫の特徴は、紡錘形のシュワン細胞の間に散在性に神経節細胞が存在し、神経芽細胞が存在しないことである。

神経芽細胞腫、神経節芽細胞腫、神経節細胞腫のそれぞれの構成細胞成分とそのシェーマを図2に示した。

おわりに

3歳8ヵ月男児の神経節芽細胞腫と、16歳男性の神経節細胞腫の2症例の術中捺印細胞診を経験し、両例ともに細胞診で正診できた。

神経節芽細胞腫は、紡錘形のシュワン細胞に混じて、散在性に大型の神経節細胞を認め、また神経芽細胞も存在することが特徴である。神経節細胞腫では、シュワン細胞と神経節細胞を認めるが、神経芽細胞は存在しないことが特徴である。

神経系腫瘍は後腹膜や縦隔に多いので、従来は細胞診の機会が少なかった。近年、術中細胞診や超音波誘導下穿刺細胞診が頻繁に行われるようになってきたので、今後これらの腫瘍の細胞診の機会が多くなるものと思われるが、上述の特徴的な細胞像を有するので、細胞診断が可能と思われる、術式の決定や予後の推定に有用と思われる。

なお、本論文要旨は第20回日本臨床細胞学会秋期大会において発表した。

Summary

Two cases of a three-year-old boy with retroperitoneal ganglioneuroblastoma and a sixteen-year-old boy with mediastinal ganglioneuroma correctly diagnosed by cytology in the operating room are reported.

There are three degrees of differentiation in non-chromaffin tumors of the sympathetic nervous system; mature type is ganglioneuroma, immature type is neuroblastoma and intermediate type is ganglioneuroblastoma.

Ganglioneuroblastoma is composed of both elements, neuroblastoma and ganglioneuroma. In smears, ganglion cells are scattered singly between elongated spindly Schwann cells and connective tissue elements, and neuroblasts can be seen also. Ganglion cells are large polyhedral cells and have abundant cytoplasm, occasionally with multiple projections and granules. They have single nucleus or multinuclei with prominent nucleoli. Neuroblasts are small elliptical cells and have scanty cytoplasm with dark nuclei.

Ganglioneuroma is composed of ganglion cells, Schwann cells and connective tissue elements, but no neuroblasts can be seen.

Recently indications for cytology in the operating room and fine needle aspiration cytology guided by ultrasound have been increasing. This report indicates that cytology is a very useful procedure for diagnosing non-chromaffin tumors of sympathetic nervous system.

文 献

- 1) 赤崎兼義：病理学総論, 370～372, 南山堂, 東京, 1974.

- 2) 舟橋正範・他：術中の細胞診が有用であった Ganglioneuroblastoma の1例, 日臨細胞誌, 22: 75~79, 1983.
 - 3) Hajdu, S.I. and Hajdu, E.O.: Cytopathology of sarcomas and other non-epithelial malignant tumors, 104~125, W.B. Saunders, Philadelphia, 1976.
 - 4) McLaughlin, J.E. and Urich, H.: Maturing neuroblastoma and ganglioneuroblastoma: a study of four cases with long survival, J. Path., 121: 19~26, 1977.
 - 5) Palombini, L. and Vetrani, A.: Cytologic diagnosis of ganglioneuroblastoma, Acta Cytol., 20: 286~287, 1976.
 - 6) 桜井 実: 新臨床小児科全書 10, 325~341, 金原出版, 東京, 1979.
 - 7) 佐藤辰男: 現代内科学大系 43, 389~401, 中山書店, 東京, 1976.
 - 8) 澤田 淳: 新小児医学大系 24 C, 53~82, 中山書店, 東京, 1980.
 - 9) Harvey, C.: Surgical pathology Vol. one, 422~423, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 1978.
 - 10) 山形 陽, 西山耕之助: 交感神経系非クローム親和性腫瘍に就いて, 日病会誌, 46: 691~712, 1957.
 - 11) 矢田純一: 現代小児科学大系13巻, 156~198, 中山書店, 東京, 1968.
-