症 例

先天性神経芽細胞腫 4 例の細胞学的特徴

順天堂大学医学部病理 (II)¹⁾, 同 小児科²⁾, 同 小児外科³⁾, 同 中検病理⁴⁾,
帝京大学溝の口病院病理⁵⁾, 旭川医科大学小児科⁶⁾, 同 中検病理⁷⁾.

丹野 正隆¹⁾ 水口 国雄⁵⁾ 山村 彰彦¹⁾ 鈴木不二彦¹⁾
鈴木 節子⁴⁾ 石本 浩市²⁾ 宮野 武³⁾ 坂田 葉子⁶⁾
松井 英雄⁷⁾ 白井 俊一¹⁾

われわれは出生直後に摘出術を行った 4 例の先天性神経芽細胞腫を経験したので, その病理組織学および臨床細胞診的な特徴について報告する. 3 例は副腎由来であり, ほかの 1 例は脊椎管由来の dumb-bell 型であった. 3 例は花冠形成型の神経芽細胞腫であり, 1 例は円形細胞型であった. 迅速組織診時に作成された捺印標本では分化度の低い腫瘍細胞を認めた. この捺印標本では 4 例とも, 1) 細胞質の乏しい, 円形核を有する腫瘍細胞からなる, 2) 核の性状では 1 例を除き核クロマチンは顆粒状で, 核縁は薄い, 3) Homer-Wright 型ロゼットを認める, 4) 核の大小不同と核分裂像を認めた, 5) 細胞突起と線維性基質が存在した, 点である. これらの所見はいままでの小児期の神経芽細胞腫の報告にほぼ一致するが, 異なる点は全例に Homer-Wright 型ロゼットおよび線維性基質がみられること, これまでの報告にあるような多核の腫瘍細胞が今回の症例では存在しなかったことである.

Key words : Congenital neuroblastoma—Touch preparations—Adrenal gland

I. はじめに

神経芽細胞腫は Wilms 腫瘍と同様に胎児期に発生

することがあり, この場合先天性神経芽細胞腫と呼ばれている. しかも新生児初期ですらしばしば転移している. また転移の仕方に特徴があり, 骨転移の頻度が高い年長児とは異なり, 新生児では肝臓や皮膚転移が多い. しかし, ときに腫瘍が神経節細胞腫へ成熟したり, 自然退縮することがあるので生物学的にも興味深い腫瘍である.

今回われわれは, 胎児期に発生したと考えられた 4 例の先天性神経芽細胞腫の捺印細胞診像の特徴を中心に報告する.

II. 症 例

症例 1 (順大. A 92896) : 生後 15 日の男児.

家族歴には特に問題はない. 妊娠経過は順調であったが, 在胎 35 週 6 日の胎児エコーにより, 左側腹部に囊腫性の腫瘤を指摘された. 在胎 38 週 6 日, 出生時体

Cytological findings of four congenital neuroblastomas.
Masataka TANNO¹⁾, M.D., Kunio MIZUGUCHI⁵⁾, M.D.,
Akihiko YAMAMURA¹⁾, M.D., Fuzihiko SUZUKI¹⁾, M.D.,
Setuko SUZUKI²⁾, C.T., Hiroichi ISHIMOTO³⁾, M.D., Takeshi
MIYANO⁴⁾, M.D., Youko SAKATA⁶⁾, M.D., Hideo MATUI⁷⁾,
C.T., Toshikazu SHIRAI¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology (II), ²⁾Clinical Laboratory,
³⁾Pediatrics and ⁴⁾Pediatric Surgery, Juntendou University.

⁵⁾Department of Pathology, Teikyo University Mizonokuchi Hospital.

⁶⁾Department of Pediatrics and ⁷⁾Laboratory, Asahikawa Medical College.

論文別刷請求先 ☎ 113 文京区本郷 2 の 1 の 1 順天堂大学医学部病理学教室 丹野正隆

平成 2 年 6 月 5 日受付

平成 2 年 10 月 12 日受理

図1 (順大, A 92896) 迅速時捺印細胞診所見. 未熟な腫瘍細胞を認め, ロゼット形成傾向あり (Pap. 染色, $\times 1000$)

図2 (順大, A 92896) 迅速時捺印細胞診所見. 細胞突起を有する Homer-Wright 型ロゼット形成をみる (Pap. 染色, $\times 400$)

重 3,076 g にて, 経腔分娩. 臨床検査所見では, LDH が 600 u と軽度の上昇を示していた. CA 19-9, CEA, alpha-fetoprotein は正常範囲にあった. 尿中 homovanillic acid (HVA), vanilmandelic acid (VMA) も正常範囲であった. しかし NSA は 35 ng/ml と上昇していた. 出生後の腹部エコーでは, 左腎の上極部に境界鮮明な, 3.2×3.4 cm 大の大きさの腫瘍が認められた. 腫瘍は充実部と囊腫部から構成されていた. 腎臓には異常がなかった. MRI および CT scan では, 腹部エコーと同様の所見であった.

当初は副腎の血腫が考えられたが, 経過とともに退縮傾向がみられないことから, 神経芽細胞腫が疑われ, 生後2週間目に手術が行われた. 術中に提出された左副腎は 3.5×2×2 cm 大の囊腫性腫瘍で一部に充実した部分を認めた. 囊胞の一部には凝固した血液を含んでいた. 迅速診断時に捺印細胞診を施行した.

細胞所見: きわめて多数の未熟な細胞を認めた. この未熟な細胞は, 細胞質に乏しく, 核クロマチンに富んでいるばかりでなく核の大小不同があり, しかもクロマチンは顆粒状でやや不均等であり, 核縁は薄かった. 核小体は明瞭でなかった(図1). また核分裂像もみられた. 集塊を形成する腫瘍細胞では核の性状は同様であったが, ライトグリーンに染まる細胞質を有し細胞突起がみられた. Homer-Wright 型ロゼット形成と腫瘍細胞周囲の線維性基質が存在していた(図2).

病理組織所見: 組織学的には, 充実部は類円形核を有する細胞質の乏しい未熟な腫瘍細胞から構成されていた. この腫瘍は円形核の腫瘍細胞が主体で, 部分的にごくわずかな細線維を有し, Homer-Wright 型ロゼ

図3 (順大, A 92896) 病理組織所見. 未熟な腫瘍細胞からなり, 不完全なロゼット形成あり (H-E 染色, $\times 200$)

図4 (順大, A 92896) 病理組織所見. 不完全なロゼットの拡大像 (H-E 染色, $\times 1000$)

図 5 (旭医大, P 33776) 迅速時捺印細胞診所見. 比較的豊富な細胞突起を有し, ロゼット形成もみられる (Pap. 染色, $\times 100$)

図 6 (旭医大, P 33776) 迅速時捺印細胞診所見. ロゼット形成がみられ, 腫瘍細胞の核は顆粒状 (Pap. 染色, $\times 1000$)

ット様構造もみられた(図 3, 4). これらの組織像から神経芽細胞腫(円形細胞型)と診断された. 組織酵素抗体法では S-100, NSE (neuron specific enolase) が陽性であった. 電顕的検索では, 細胞間に desmosome がみられたが, 神経分泌顆粒は認められなかった.

症例 2 (旭医大 P 33776): 生後 2 日目の女兒.

両親はいとこ結婚. 在胎 39 週の胎児エコーにて, 腹部に嚢腫性の腫瘤を認めた. 在胎 40 週と 4 日, 2,768 g で出産. 出生時検査所見では, LDH の軽度の上昇があったが, alpha-FP, HVA, VMA 値は正常であった. 腹部エコーでは, 右腎上極に接し境界明瞭な円形の腫瘤が認められ, 内部は嚢胞性の部分と充実性の部分から成り立っていた. CT scan の所見も腹部エコーとほ

図 7 (旭医大, P 33776) 病理組織所見. 未熟な腫瘍細胞からなり, 不完全なロゼット形成あり (H-E 染色, $\times 200$)

図 8 (旭医大, P 33776) 病理組織所見. 不完全なロゼットの拡大像 (H-E 染色, $\times 1000$)

ぼ同様であった. 以上の結果から副腎または肝臓由来の嚢腫を疑い, 生後 19 日目に開腹手術を行った. 手術材料は副腎由来の $50 \times 45 \times 30$ cm 大の嚢胞性腫瘤で, 内容物は血性の液体であった. 術中迅速診断の結果は神経芽細胞腫であった.

細胞診所見: 腫瘍細胞は塊状形成傾向が強く, 細胞質は薄くレース状の円形から楕円形核を有しており, 豊富なかつ微細な線維性基質を伴っていた. 腫瘍細胞の胞体には細胞突起が豊富であった. Homer-Wright 型ロゼット形成も比較的多くみられた(図 5). 核には大小不同があり, 核クロマチンは顆粒状で凝集していた. 核縁は薄く滑らかであった. 核小体はあまり明瞭ではなかった. 少数であるが 2 核を有する腫瘍細胞もみられた. 核分裂は散在性に少数認められた (図 6).

病理組織所見: 腫瘍は症例 1 と同様な核クロマチン

図9 (順大, A 71374) 迅速時捺印細胞診所見. ロゼット形成が多数みられる (Pap. 染色, $\times 100$)

図10 (順大, A 71374) 病理組織所見. ロゼット形成が多数みられる (H-E 染色, $\times 200$)

に富む類円形の核を有し, 細胞質の乏しい腫瘍細胞から構成されていた. 数個の不完全な Homer-Wright 型ロゼット形成があり, しかも多数の細胞分裂像がみられた (図7, 8). また NSE 染色では一部陽性であり, 電顕的検索では, 少数の細胞質内に神経分泌顆粒が認められた. 以上のことより, 副腎髄質原発の神経芽細胞腫 (円形細胞型) と診断した.

症例3 (順大 A 71374): 14日, 女児.

在胎36週, 2,220g 経腔分娩にて出生. 生下時より肛門脱, 尿失禁, 両下肢運動障害がみられ, 脊椎管内腫瘍病変が疑われた. 生後44日に行われた CT scan で, Th 12-L 1, 2, 3 の高さの脊椎管内に微小石灰化像がみられたことから, 脊椎管内神経芽細胞腫が疑われた. 手術の結果, 腹部および脊椎管内に拡がる亜鈴型の腫瘍が指摘された. 経過中 VMA, HVA の上昇はみられなかった. 術後再発なく経過している.

細胞所見: 症例1, 2 とほぼ同様の所見で, 単独の腫瘍細胞では, 細胞質の乏しい, 核クロマチンに富む腫瘍細胞がみられた. 核クロマチンは顆粒状で, 核小体は明瞭でなかった. 集塊を形成する傾向を示す腫瘍細胞では核の性状は単独の場合と同様であったが, Homer-Wright 型ロゼット形成が著明であった (図9). 大型の腫瘍細胞もみられた. また2核を有する腫瘍細胞や核分裂も存在していた. Homer-Wright 型ロゼットの頻度は症例1, 2 より著しく高かった.

病理組織所見: 円形から楕円形の核を有し, 細胞質に乏しい小型の腫瘍細胞がシート状に配列していた. 微細な細線維が中心にむかう Homer-Wright 型ロゼット形成が豊富にみられた (図10, 11). 以上より本腫瘍は神経芽細胞腫 (花冠形成型) と診断された. また

図11 (順大, A 71374) 病理組織所見. ロゼット形成部の拡大像 (H-E 染色, $\times 1000$)

NSE 染色は陽性所見を示したが, S-100 は陰性であった. 電顕的検索では細胞質内に神経分泌顆粒がみられた.

症例4 (順大 A 39077): 14日, 男子.

満期経腔分娩により, 3,480g にて出産. 出生時より嘔吐があり, しかも腹部腫瘍が触知された. 尿中 VMA, HVA の上昇があり, CT scan により左副腎原発の神経芽細胞腫の肝臓転移が疑われ, 生後14日に手術が行われた. 手術時の所見では, $3.5 \times 3.5 \times 6$ cm 大の大きさの副腎由来の腫瘍が肝左葉下に, 脾臓を背側に圧迫する形で存在していた. 断面では, 内部に多量の血液がみられた. また, 肝には多発性に転移巣が存在していた. 術後に末梢循環不全を起こし死亡した.

細胞所見: 多数の赤血球中に融解状の核クロマチンを有する小型の腫瘍細胞が塊状形成してみられた. 腫瘍細胞は核縁が薄く滑らかで, 核小体は小さく目立た

図 12 (順大, A 39077) 迅速時捺印細胞診所見. 出血巣の中に塊状形成をする腫瘍細胞をみる. 核クロマチンは融解状である (Pap. 染色, $\times 400$)

図 13 (順大, A 39077) 迅速時捺印細胞診所見. 出血巣の中にわずかにロゼット形成を認める (Pap. 染色, $\times 400$)

なかった (図 12). わずかに Homer-Wright 型ロゼット形成がみられた (図 13). 小型の腫瘍細胞が大部分を占めていたが, 大型の腫瘍細胞もあり, 細胞質内には空胞がみられた. 核分裂像は少なく, 2 核を有する腫瘍細胞も少なかった.

病理組織所見: 副腎内に核クロマチンが増量し, 細胞質に乏しい小型の腫瘍細胞が充実性に認められた. 間質には毛細血管がめだった. しかし Homer-Wright 型ロゼット形成は散在性であった (図 14, 15). 以上より神経芽細胞腫 (花冠形成型) と診断した. 後日行った免疫酵素抗体法では, NSE, S-1000 とも陰性であった. 電顕的検索は材料中に腫瘍細胞を認めなかった.

図 14 (順大, A 39077) 病理組織所見. ロゼット形成が多数みられる (H-E 染色, $\times 200$)

図 15 (順大, A 39077) 病理組織所見. ロゼット形成部の拡大像 (H-E 染色, $\times 1000$)

III. 考 察

神経芽細胞腫は新生児悪性固形腫瘍のうち最も頻度の高い腫瘍^{3,6,16)}である. 新生児では副腎から発生することが多く, しかも新生児初期ですらしばしば転移している. また転移の仕方に特徴があり, 骨転移の頻度が高い年長児と異なり, 新生児では肝臓や皮膚転移が多い^{10,11,16,19)}. 肝転移の多い理由は, 新生児では, 胎児循環の影響が残っているため, 肝臓に転移しやすいことによる^{19,21)}. しかし肝臓および皮膚転移が多いにもかかわらず, 腫瘍が神経節細胞腫へ成熟したり^{2,4,25)}, 自然消退することにより, 年長児と異なり新生児では比較的予後がよいと考えられている.

近年の画像診断の発達に伴い, 胎児期の神経芽細胞腫の早期発見がまれではあるが, 報告されてい

る^{5,7,18,23)}。われわれの1例目および2例目の症例は、在胎時エコーにより、胎児の腹部に嚢腫性腫瘤を発見し、出生直後の手術の結果、神経芽細胞腫と診断した。このような胎児期または出生直後に発見される嚢腫形成性の神経芽細胞腫は腫瘍内の出血によって生ずる2次性の仮性嚢胞である⁹⁾。このようなケースでは、ほかの嚢腫形成性疾患、特に新生児副腎出血との鑑別が重要である^{5,13,15,24)}。新生児の神経芽細胞腫では、多くの症例で尿中VMAが陰性を示すため^{9,12,18)}、たとえ尿中VMAが陰性であっても神経芽細胞腫を否定できない。われわれの症例もいままでの多くの報告と同様に尿中VMAは3/4は陰性であった。

神経芽細胞腫についてのいままでの細胞診の報告^{8,17,20,26)}では、1) 結合性の弱い重積性の集塊を認め、この集塊は散在傾向を示し、その中にHomer-Wright型ロゼット形成がみられる、2) 裸核状もしくは淡染性少量の細胞質、3) 核は楕円形で、大小不同がみられる、4) 核クロマチンは細顆粒状といわれている。われわれの症例も4例目以外は、ほぼ上記の所見であった。4例目の症例は肺の小細胞癌の細胞所見に類似した融解状の核クロマチンがみられ、核膜が薄かった。この症例は周囲に出血壊死が強いので、腫瘍細胞の変性による可能性が高いと思われる。Silverman²²⁾、Miller¹⁴⁾、Akhtar¹⁾らはその他に細胞突起、および線維基質が存在することが重要であると報告している。Akhtar¹⁾らは16例の神経芽細胞腫の吸引細胞診を報告している。それらのうち10例に細胞突起が存在し、3例にHomer-Wright型ロゼット構造を認めた。ロゼット構造はEwing sarcoma様の小円形細胞肉腫でもみられるので、それよりも細胞突起を発見することが診断に重要であり、しかもDiff-Quik染色が細胞突起を発見するのに有用であると報告している。さらに神経芽細胞腫の分化度と形態について、分化度の低いケースでは細胞突起の乏しい小型の円形細胞から構成されているが、分化度の高いケースでは大小種々の大きさの細胞からなり、しかも豊かな細胞突起を有すると報告している。Silverman²²⁾らも同様な報告をしているが、そのなかで細胞突起が著明な2例を報告している。また症例の約半数に線維性基質がみられたと述べている。われわれの4例とも結合性の緩やかな塊状形成を示し、細胞質の認められる腫瘍細胞では細胞突起が存在していた。しかも多少の差があるにしても全例にHomer-Wright型ロゼット形成があった。またこれらの報告では多核を有する腫瘍細胞

がみられると報告しているが、われわれの症例では全例多核を有する腫瘍細胞をみなかった。このことはいままでも先天性神経芽細胞腫の細胞診に関する報告がないので断定はできないが、小児期の神経芽細胞腫と異なる点は1) 単核の腫瘍細胞が多い、2) 細胞突起が豊富にみられる、3) Homer-Wright型ロゼットが比較的多くみられる、点である。しかしこれらの点についてはまだ症例が少ないので今後の課題と思われる。山田²⁶⁾らは神経芽細胞腫の特徴としてIndian file appearanceを報告している。われわれの症例もそれらしい配列がみられたが、頻度は高くなかった。彼らの症例は剝離細胞診であり、われわれの症例は捺印細胞診なので、細胞の採取法が細胞配列の差となっており、あらわれた可能性がある。

IV. ま と め

われわれは出生直後に摘出術を受けた4例の先天性神経芽細胞腫を報告した。うち3例は副腎由来であり、1例は神経節由来であった。3例の副腎由来の症例のうち、2例は胎児エコーで出生前に発見されたものであった。術中迅速組織診と併用して実施した捺印細胞診では、腫瘍細胞は比較的緩い結合性の塊状形成を示し、豊富な線維性基質と比較的多くのHomer-Wright型ロゼットを形成しており、腫瘍細胞自体は小形で、単核しかも円形を有するものがほとんどであった。腫瘍細胞の核クロマチンは顆粒状で、核縁が薄かった。

Summary

This paper describes the cytologic and histopathologic findings in four congenital neuroblastomas removed from the retroperitoneal space shortly after birth. In three cases, the tumor were found in adrenal glands, and other in lumbal sympathetics. Histologically, two cases were diagnosed as rosette forming typed neuroblastoma, and other cases were round cell type. Cytological examination by touch preparations were mainly composed of small immature cells with rosette and fibrillary stroma compatible with neurogenic malignancy (neuroblastoma). The summary cytological characteristics of all cases were as follows: 1) In all cases, formation of the Homer-Wright rosette were to some extent seen. 2) The tumor cells were small in size and almost one round-to-oval nucleus with a thin rim of basophilic cytoplasm increased N/C ratio. 3) In three of the four cases,

nuclei were composed of highly chromatin with coarsely granular pattern, and their nuclei were somewhat irregular in size. 4) Slightly increased mitotic activity was seen in all case. 5) Cytoplasmic processes and a fibrillary matrix were seen all cases.

These findings mentioned above are almost same to those of the previously reported cases. However in present cases, the rosettes and fibrillary matrix were recognized more frequently, and multinuclear cells were not found. These differences might be due to congenital typed compared with usual neuroblastoma which were previously reported in literature.

文 献

- 1) Akhtar, M., et al. : Aspiration cytology of neuroblastoma : Light and electron microscopic correlations, *Cancer*, 57 : 797~803, 1986.
- 2) Atermamn, K., et al. : Maturation of neuroblastoma to ganglio-neuroma, *Am. J. Dis. Child*, 120 : 217~222, 1970.
- 3) Campbell, A.N., et al. : Malignant tumours in the neonate, *Arch. Dis. Child*, 62 : 19~23, 1987.
- 4) Everson, T.C. and Cole, W.H. : Spontaneous regression of cancer, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1966.
- 5) Fowlie, F., et al. : Antenatal sonographic diagnosis of adrenal neuroblastoma, *J. Can. Assoc. Radiol.*, 37 : 50~51, 1986.
- 6) Fraumeni, J.F., et al. : Cancer deaths in the newborn, *Am. J. Dis. Child*, 117 : 186~189, 1969.
- 7) Giulian, B.B., et al. : Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal adrenal neuroblastoma, *J. Clin. Ultrasound*, 14 : 225~227, 1986.
- 8) 入江康司・他 : 神経芽細胞腫と Wilms 腫瘍の腫瘍捺印細胞所見, *日臨細胞誌*, 19 : 410~424, 1980.
- 9) 金沢幸夫・他 : 副腎原発の新生児嚢胞状神経芽細胞腫の 1 例, *日小外会誌*, 24 : 1366~1341, 1988.
- 10) 北川秀雄・他 : 生後 26 日男児の交感神経芽細胞腫の 1 剖検例, *小児科診療*, 28 : 440~443, 1965.
- 11) Mackenzie, D.C., et al. : Congenital neuroblastoma, *Aust. N. Z. J. Surg.*, 34 : 171~177, 1965.
- 12) 松山四郎・他 : 神経芽腫を合併した乳児の副腎嚢胞, 癌の臨床, 26 : 1379~1383, 1980.
- 13) Metreweli, C., et al. : Echographic aspects of neonatal adrenal haemorrhage, *Ann. Radiol.*, 24 : 13~17, 1981.
- 14) Miller, T.R., et al. : Neuroblastoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy, *Acta Cytol.*, 29 : 461~468, 1985.
- 15) Mittelstaedt, C.A., et al. : The sonographic diagnosis of neonatal hemorrhage, *Radiology*, 131 : 453~457, 1979.
- 16) 野口哲彦・他 : 小児固形腫瘍の診断と治療 : 新生児期腹部腫瘍, *小児内科*, 18 : 407~417, 1983.
- 17) 及川正道・他 : 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, *日臨細胞誌*, 22 : 855~860, 1983.
- 18) 坂田葉子・他 : 胎児エコーにて発見された, 副腎嚢腫を呈した先天性神経芽細胞腫の 1 例, *児診療*, 49 : 459~462, 1986.
- 19) Schneider, K.M., et al. : Neonatal neuroblastoma, *Pediatrics*, 36 : 359~366, 1965.
- 20) 柴田偉雄・他 : 神経芽細胞腫とウィルムス腫瘍の細胞所見, *日臨細胞誌*, 11 : 95~100, 1972.
- 21) 渋谷 温・他 : 新生児神経芽腫の臨床的検討 : 自験 4 症例の報告, *小児科臨床*, 42 : 1290~1294, 1989.
- 22) Silverman, J.F., et al. : Fine needle aspiration cytology of neuroblastoma, including peripheral neuroectodermal tumor, with immunocytochemical and ultrastructural confirmation, *Acta Cytol.*, 32 : 367~376, 1988.
- 23) Sones, P.J. : Sonography case of the day, *Am. J. Radiol.*, 140 : 1024~1029, 1983.
- 24) Wicks, J.D., et al. : Gray scale features of hematomas : An ultrasonic spectrum, *Am. J. Roentogenol.*, 131 : 977~980, 1978.
- 25) Wilkerson, J.A., et al. : Role of embryonic induction in benign transformation of neuroblastomas, *Cancer*, 20 : 1335~1342, 1967.
- 26) 山田 喬・他 : 神経芽細胞腫, 褐色細胞腫およびその近縁腫瘍の剥離細胞像, *日臨細胞誌*, 25 : 20~31, 1986.