症 例

右側脳室に発生した中枢性神経細胞腫の1例

——特にその細胞像と病理組織学的特徴について——

順天堂大学浦安病院検査科¹⁾, 順天堂大学附属病院中央臨床検査室²⁾

岡崎 哲也¹⁾ 古谷津純一¹⁾ 竹田 桂子²⁾ 中村 博¹⁾
簾藤 紘子¹⁾ 山崎 滋孝¹⁾ 鈴木不二彦¹⁾ 石 和久¹⁾

背景: 中枢性神経細胞腫 central neurocytoma (以下, CN) は, 比較的新しい概念の腫瘍で細胞診の報告例はいまだ少ない. 今回われわれは, 右側脳室に発生した CN を経験したので, 術中の捺印および圧搾処理標本の細胞像を中心に報告する.

症例: 患者は28歳男性で, 頭部打撲にて救急外来を受診した. 頭部CTで右側脳室に石灰化を伴う腫瘍を認め, MRI では腫瘍内部に嚢胞を伴っていた. 術中捺印細胞診標本で, 腫瘍細胞はライトグリーン淡染性の線維性物質を背景に, 散在性あるいは結合性の緩い細胞集塊としてみられ, 一部ではロゼット様の細胞配列を示していた. また, 核周囲が明るく抜けた細胞質を有する細胞境界明瞭な細胞も一部にみられた. 術中の組織所見では, エオジン淡染性の細胞質と均一な円形~類円形核を有する腫瘍細胞を認め, 細胞境界は不明瞭であった. 術中の細胞・組織所見と臨床所見から CN が疑われ, 術後の組織および免疫染色所見と電子顕微鏡的検索から CN と診断した.

結論: CN の術中迅速診断において, 細胞診を併用することで, 凍結切片標本では捉えることのできない所見を得ることができた. これらの細胞学的所見に加え, 組織所見と臨床所見を考慮することによって, CN の術中迅速診断が可能になると思われた.

Key words : Central neurocytoma —— Cytology —— Immunohistochemistry —— Electron microscopy —— Case report

I. はじめに

中枢性神経細胞腫 central neurocytoma (以下, CN) は, 1982年 Hassoun ら¹⁾ が若年成人男性の石灰化を伴う側脳室内腫瘍を, 電子顕微鏡的所見から神経細胞由来の腫瘍として報告した2例にはじまり, 脳腫瘍取扱い規約第2版では, 「神経細胞系および混合神経細胞・膠細胞腫瘍」に分類されている²⁾. 現在までに多数の組織学的報告はあるが, 比較的新しい概念の腫瘍であるため細胞診に関する報告は少ない³⁻⁵⁾.

今回, われわれは CN の1例を経験し, 術中の圧搾および捺印細胞像, 摘出材料の組織所見および電子顕

Central neurocytoma arising in right lateral ventricle
——Cytological and pathological characteristics——

Tetsuya OKAZAKI¹⁾, C.T., I.A.C., Junichi KOYATSU¹⁾, C.T., I.A.C., Keiko TAKEDA²⁾, C.T., I.A.C., Hiroshi NAKAMURA¹⁾, C.T., I.A.C., Hiroko SUTO¹⁾, M.D., Shigetaka YAMASAKI¹⁾, M.D., M.I.A.C., Fujihiko SUZUKI¹⁾, M.D., F.I.A.C., Kazuhisa ISHI¹⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Juntendo University Urayasu Hospital

²⁾Department of Central Clinical Laboratory, Juntendo University Juntendo Hospital

論文別刷請求先 〒279-0021 千葉県浦安市富岡2の1の1 順天堂大学浦安病院検査科 岡崎哲也

平成16年5月17日受付

平成16年8月26日受理

微鏡所見より若干の知見が得られたので、文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：28歳，男性。

主 訴：頭部打撲。

既往歴：2～3年前より偏頭痛，症候性てんかん。

現病歴：交通事故による頭部打撲にて救急外来受診時，頭部CT画像にて石灰化を伴う内部不均一な右側脳室腫瘍を指摘された。腫瘍による右側脳室の拡張と左側脳室の圧排もみられたため，精査加療目的にて当院脳神経外科に緊急入院となった。入院時の頭部MRI画像では，右側脳室に5.0×3.0×2.5 cm大，内部に多数の小型嚢胞を有する腫瘍を認めた（Photo. 1）。腫瘍の脳室外への浸潤はみられなかった。腫瘍切除が施行され，術後64ヵ月で再発は認めていない。

III. 細胞学的および組織学的所見

細胞学的所見：術中に提出された腫瘍組織の一部から捺印および圧挫標本を作製した。捺印および圧挫標本は，ほぼ同様の細胞所見を示した。捺印標本では，ライトグリーン淡染性で網目状・疎な線維状物質を背景に，一部にライトグリーン淡染性・密な線維性無細胞領域（神経網島）を認めた（Photo. 2）。また，腫瘍細胞間に紡錘形核を有する内皮細胞からなる小血管が混在していた。腫瘍細胞は比較的均一で，散在性あるいは結合性の緩い集塊としてみられ，一部にロゼット様配列を認めた。ロゼット様配列は，圧挫標本でより特徴的で明瞭であった（Photo. 3 捺印，4 圧挫）。腫瘍細胞は以下の2種類の形態を示した。一方は細胞境界不明瞭で，ライトグリーン淡染性の網目状細胞質ないしは線維状突起を有する細胞であった（Photo. 3）。核は類円形，クロマチンは顆粒状で，核小体は1，2個あるいは目立たなかった。他方は，細胞境界明瞭な小型類円形細胞で，核周囲が明るく抜けた核周囲明庭を示す「目玉焼き様」を呈し（Photo. 5），核は類円形，クロマチンは細顆粒～顆粒状で，1，2個の核小体を認めた。

免疫学的細胞所見：免疫染色は，ChemMate ENVISION法（DAKO Cytomation社）にて実施した。抗synaptophysin抗体〔DAKO Cytomation社：希釈1：50〕（Photo. 6）および抗NSE抗体〔DAKO Cytoma-

tion社：希釈済み〕は，腫瘍細胞質とその辺縁から伸びた線維状物質および背景の線維状物質に陽性であった。抗GFAP抗体〔DAKO Cytomation社：希釈済み〕は，腫瘍細胞の一部と腫瘍細胞間の星状膠細胞および膠線維に陽性を示した。また抗CD34抗体〔DAKO Cytomation社：希釈1：50〕は，腫瘍細胞間に混在する毛細血管内皮細胞に陽性所見を示した。腫瘍細胞の増殖能を表すKi67 labeling index（LI）は，0.3%であった〔Ki67 LI：ChemMate ENVISION法にて抗Ki67抗体（MIB-1，DAKO Cytomation社：希釈済み）を染色し，腫瘍細胞1000個中の抗Ki67抗体陽性細胞を算出した〕。

組織学的所見：術中の凍結切片では，腫瘍細胞は均一な円形～類円形核とエオジン淡染性細胞質を有し，細胞境界は不明瞭であった。腫瘍摘出後に作製したホルマリン固定組織標本には，比較的均一な腫瘍細胞が敷石状に配列し，細胞間にはエオジン淡染性の細い網目状の基質もみられ，小石灰化巣や毛細血管の介在を認めた（Photo. 7）。腫瘍細胞は円形～類円形核を有し，以下の2種類の腫瘍形態がみられた。①細胞境界不明瞭なエオジンに淡染する細胞で，一部にHomer Wrightロゼット様細胞配列を示す部分を認めた（Photo. 8a）。②細胞境界明瞭な核周囲明庭を有する細胞で，蜂巢様構造を示していた（Photo. 8b）。

免疫染色では，抗synaptophysin抗体，抗NSE抗体，抗CD57（Leu7）抗体〔IMMUNOTECH：希釈済み〕が，腫瘍細胞の細胞質および細胞間の線維状基質に陽性，抗chromogranin A抗体〔DAKO Cytomation社：希釈済み〕は陰性，抗GFAP抗体は腫瘍細胞の一部と腫瘍細胞間に存在する星状膠細胞および膠線維に陽性を示した。また，抗CD34抗体は，腫瘍細胞間に介在する毛細血管内皮細胞に陽性であった。

電子顕微鏡的所見：円形核を有する腫瘍細胞に多数の突起を認め，その細胞突起内に神経内分泌顆粒であるclear vesicleやdense core vesicle（Photo. 9a）を認めた。また，一部の突起には，シナプス膜を有するシナプス構造を認めた（Photo. 9b）。以上の所見から，これらの腫瘍細胞は神経細胞由来と考えられた。

細胞・組織学的所見に加え，免疫染色および電子顕微鏡的所見よりCNと診断した。

IV. 考 察

CNは，脳腫瘍の0.25%⁶⁾～0.5%⁷⁾を占める比較的ま

Photo. 9 a : Ultrastructural features of central neurocytoma. A tumor cell with cellular process filled with clear vesicles and dense core vesicles (arrow) ($\times 8,000$) (bar = $1 \mu\text{m}$). b : Ultrastructural features of central neurocytoma. A cellular process showing synaptic structures (arrow) ($\times 12,000$) (bar = 500 nm).

れな腫瘍で、20歳代（平均年齢：28歳）に多い⁸⁾。発生部位は側脳室前半部、特にMonro孔付近に好発する。組織学的には、均一な円形～類円形核を有する明澄な細胞が敷石状配列する、いわゆる蜂巢様構造が特徴である。また、線維性基質を背景に、淡染性の細胞境界不明瞭な細胞質と、類円形核を有する腫瘍細胞、介在する小血管、石灰化、Homer Wright ロゼット様細胞配列も観察される^{8,9)}。

今回われわれが経験した症例は、若年成人の石灰化を伴う側脳室内腫瘍であることから、臨床的にもCNが最も疑われた。

術中迅速診断時の凍結切片標本では、円形～類円形核を有するエオジン淡染性の腫瘍細胞を認めたが、凍結による変性が著しく、背景の線維性基質は不明瞭であった。同時に実施した捺印または圧搾処理パパニコロウ染色標本では、この線維性基質は比較的明瞭なライトグリーン淡染性の細線維状物質としてみられた。また、一部には細胞成分に乏しい線維状物質が密に集まる、いわゆる線維性無細胞領域や神経網島として認められた³⁾。この線維性物質は、Hassounら¹⁾が“extensive fibrillary stroma”、Deimlingらが¹⁰⁾“neuropil island”と表現した神経細胞突起の集塊に相当

し、CNの特徴の一つとされている。これらの線維状物質や腫瘍細胞は、免疫染色で前シナプス小胞のカルシウム結合膜蛋白に対して陽性反応を示す抗 synaptophysin 抗体で強陽性を示すことから、神経細胞系腫瘍と考えられている。また、CNの特徴の一つとされる蜂巢様構造は、術中凍結切片標本では認めなかったが、摘出後のホルマリン固定組織標本では観察された。組織学的に蜂巢様構造は、固定と脱水による二次的变化と考えられており^{2,11)}、凍結切片標本にはみられない所見とされている。本例の術中捺印および圧搾処理パパニコロウ染色標本で、細胞境界が明瞭で核周囲が明るく抜けた「目玉焼き様」細胞の集塊がこれに相当すると考えられた。以上のことから、術中診断時の捺印および圧搾処理パパニコロウ染色標本は、CNの特徴である蜂巢様構造が観察できる唯一の手段として重要であると考えられた。そのほかの細胞学的特徴として、腫瘍細胞が細線維性物質を中心に放射状に配列するロゼット形成もみられた。この所見は神経細胞性分化を示唆する重要な所見であり、捺印処理標本よりも圧搾処理標本でより特徴的で明瞭に観察することができた。

CNと鑑別を要する腫瘍として、乏突起膠腫があ

る。両者はともに蜂巢様構造を示すため組織学的鑑別が困難な場合がある。細胞診標本では、乏突起膠腫は比較的均一な円形核に狭い細胞質を有し、細胞突起は不明瞭で、背景に毛細血管成分を多く認める。CNの細胞と比較すると細胞質に乏しく、細胞突起は不明瞭である⁵⁾。さらに「目玉焼き様」細胞は乏突起膠腫では、観察されない¹¹⁾か、または観察されても少ない³⁾。さらに、CNにみられる「目玉焼き様」細胞は、乏突起膠腫にみられるものより細胞境界がより明瞭である。背景の線維性物質（神経原線維）は、CNでより明瞭であり、乏突起膠腫には線維性無細胞領域や神経網島、ロゼット形成性もみられず³⁾、これらの所見は鑑別診断に重要であると考えられた。

近年、自験例にもみられたように、GFAP陽性を示すCNが報告されており^{10,12)}、神経細胞系だけではなく神経膠細胞系への分化もあると考えられている。

CNは予後良好な腫瘍であると考えられているが、Ki67 LIが2%を超える症例には再発例が多いとの報告がある¹³⁾。本症例の術中捺印細胞診標本を用いて行ったKi67 LIは0.3%で、64ヵ月の経過観察で再発は認めていない。Mackenzieの報告では¹⁴⁾、Ki67 LIと異型性（細胞の多形性、血管増生、壊死）とに相関はなく、異型性が乏しいにもかかわらずKi67 LIが2%以上を示した再発例より、CNの予後推定には、細胞像（細胞異型、血管増生、壊死の有無）だけではなくKi67 LIによる評価も重要であると考えられた。また、捺印細胞診標本を用いたKi67の免疫染色は、ホルマリン固定組織標本と異なり抗原賦活の必要がなく、抗原賦活による変性のない標本が短時間で得られ、しかも脳腫瘍という微少検体で実施できる利点もある。また、後染色にパバニコロウ染色を行うことで、陽性腫瘍細胞の所見をより詳細に観察することが可能である。

今回、実施した術中捺印または圧挫処理標本は、術中凍結切片より所見が特徴的で明瞭であった理由として、①異なる複数の部位から検体を採取し、圧挫および捺印処理標本を作製し、CNのさまざまな特徴を引き出すことができた。②凍結切片標本では、凍結によるアーチファクトが強く、細胞の平面的な所見しか観察できないのに対し¹⁵⁾、圧挫および捺印処理標本は、厚みのある立体的な所見が得られ、核および細胞質とその背景に存在する線維性物質との関係を把握しやすく、CNの特徴を捉えやすいためと考えられた。

CNの確定診断には、免疫染色や電子顕微鏡による

検索が必要であるが、術中細胞診標本は凍結切片組織標本では捉えることのできない所見を明瞭に得ることができ、迅速診断に有用であると思われた。

Abstract

Background : Central neurocytoma (CN) is a relatively new tumor concept, and few cases on its cytology have been reported. We report a case of CN arising in the right lateral ventricle, focusing on cytological features of intraoperative imprint and squash preparations.

Case : A 28 year-old man seen at the emergency department for a blow to the head was found in head computed tomography to have a tumor accompanying calcification in the right lateral ventricle. Magnetic resonance imaging showed cysts inside the tumor. In the intraoperative imprint cytology preparations, tumor cells were observed singly or in loose clusters, some forming rosettes, against a background of a finely fibrillated substance palely staining light green. In some areas, cells with perinuclear halos and clearly defined cell membranes were observed. Intraoperative histological examination showed tumor cells with round to oval nuclei, poorly defined cell membranes, and cytoplasm palely stained by eosin. Intraoperative cytological and histological findings suggested CN. Postoperative immunostaining and electron microscopy confirmed this diagnosis.

Conclusion : To rapidly diagnose CN, intraoperative cytology in combination provides findings not demonstrated in frozen sections. By evaluating cytological and histological findings together and considering clinical findings, CN can be rapidly diagnosed.

文 献

- 1) Hassoun, J., Gambarelli, D., Grisoli, F., Pellet, W., Salamon, G., Pellissier, J.F., et al. Central neurocytoma. An electronmicroscopic study of two cases. *Acta Neuropathol* 1982; 56: 151~156.
- 2) 日本脳神経外科学会脳腫瘍全国統計委員会, 日本病理学会, 編. 脳腫瘍取り扱い規約 第2版. 東京: 金原出版, 2002.
- 3) Ng, H-K. Cytologic features of central neurocytomas of the brain: A report of three cases. *Acta Cytologica* 1999; 43: 252~256.
- 4) 田所 衛, 星川咲子. 細胞診の見方と考え方: 神経節膠腫を含む神経細胞系腫瘍および神経鞘腫系腫瘍. *病理と臨床* 1996; 14: 509~518.
- 5) 稲川初美, 石澤圭介, 島田哲也, 茅野秀一, 小倉弘章,

- 石川 亮・ほか. 左側脳室に発生した中枢性神経細胞腫 (central neurocytoma) の1例. 日臨細胞誌 2002; 41: 1~5.
- 6) Hassoun, J., Soylemezoglu, F., Gambarelli, D., Figarella-Branger, D., von Ammon, K., Kleihues, P. Central neurocytoma: A synopsis of clinical and histological features. Brain pathol 1993; 3: 297~306.
 - 7) Figarella-Branger, D., Soylemezoglu, F., Kleihues, P., Hassoun, J. Central neurocytoma. Kleihues, P., Cavenee, W.K., ed., Pathology and genetics of tumors of the nervous system, Lyon: IARC Press, 200: 107~111.
 - 8) 久保田 紀彦. Central neurocytoma. 病理と臨床 1991; 9: 611~619.
 - 9) 石内勝吾. 特集 脳腫瘍の病理と臨床. 中枢性神経細胞腫. 病理と臨床 2000; 18: 1075~1078.
 - 10) Deimling, Av., Janzer, R., Kleihues, P., Wiestler, O.D. Patterns of differentiation in central neurocytoma: an immunohistochemical study of eleven biopsies. Acta Neuropathol 1990; 79: 473~479.
 - 11) 船田信顕. 細胞診の見方と考え方 細胞診の脳腫瘍術中診断への応用: oligodendroglioma について. 病理と臨床 1996; 14: 231~236.
 - 12) Tsuchida, T., Matsumoto, M., Shirayama, Y., Imahori, T., Kasai, H., Kawamoto, K. Neuronal and glial characteristics of central neurocytoma: electron microscopical analysis of two cases. Acta Neuropathol 1996; 91: 573~577.
 - 13) Soylemezoglu, F., Scheithauer, B.W., Esteve, J., Kleihues, P. Atypical central neurocytoma. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 1997; 56: 551~556.
 - 14) Mackenzie, I. R. A. Central neurocytoma: histologic atypia, proliferation potential, and clinical outcome. Cancer 1999; 85: 1606~1610.
 - 15) 小林省二. 脳腫瘍の術中迅速細胞診: 特に凍結切片に対する補助診断としての意義について. 日臨細胞誌 1995; 34: 533~544.

写真説明

- Photo. 1** Brain magnetic resonance imaging (MRI) shows a 5.0×3.0×2.5 cm mass (arrow) containing cysts in the right lateral ventricle.
- Photo. 2** Imprint cytology showing acellular fibrillary zones (arrow) (neurophil islands) palely stained with light green (Papanicolaou stain, ×40).
- Photo. 3** Imprint cytology showing rosette-like arrangement of tumor cells (arrow). The cell membrane is not clearly defined and cytoplasm is stained pale green (Imprint preparation: Papanicolaou stain, ×40).
- Photo. 4** Tumor cells arranged radially with a finely fibrillated substance in the center, forming a rosette (arrow) (Squash preparation: Papanicolaou stain, ×20).
- Photo. 5** Imprint cytology showing round cells with well-defined cell membrane and perinuclear halo, a so-called "fried-egg" (Imprint preparation: Papanicolaou stain, ×40).
- Photo. 6** a: Papanicolaou stain (×40). b: Immunocytochemical staining (ChemMate ENVISION) using antisynaptophysin antibody. Synaptophysin immunoreactivity is associated with a finely fibrillated substance in the background, in the cytoplasm of tumor cells, and in fibers projecting from the cell border (×40).
- Photo. 7** Histology showing tumor cells with relatively uniform and round to oval nuclei. Note finely fibrillated matrix palely stained with eosin, calcification, and fine capillaries between tumor cells (HE stain, ×20).
- Photo. 8** a: Histologic features of central neurocytoma. Tumor cells are arranged resembling a Homer Wright rosette. b: Histological features of central neurocytoma. Tumor cells show a honeycombed structure (HE stain, ×40).

Photo. 1

Photo. 2

Photo. 3

Photo. 4

Photo. 5

Photo. 6

Photo. 7

Photo. 8