脳底部に発生した原発性 cerebral neuroblastoma の 1 例

田村 勝・村田 稔・川淵 純一・長屋 孝雄*・鈴木 慶二**

Primary Cerebral Neuroblastoma of the Supra- and Para-sellar Regions

Case Report

Masaru TAMURA, Minoru MURATA, Jun-ichi KAWAFUCHI, Takao NAGAYA*
and Keiji SUZUKI**

*Department of Neurosurgery, Gunma University, Maebashi; Devisions of *Neurosurgery and **Pathology, Maebashi Red Cross Hospital, Maebashi*

Abstract

A 16-month-old boy was admitted with right exophthalmos and disturbance of ocular movement. CT scan disclosed a tumor occupying the supra- and para-sellar regions. The tumor was partially removed. Whole brain irradiation was given at doses of 4,600 rads. One month later, the right cervical lymph nodes became swollen. CSF cytology and bone marrow smear showed tumor cells. The patient expired 6 months after the onset of the initial symptoms. Urinary catecholamine, homovanillic acid, vanilylmandelic acid, and metanephrine were within normal limits after surgery and thereafter. Autopsy excluded neuroblastoma of the adrenal glands and of the sympathetic chains. Microscopically, the primary tumor of the sellar region showed fibrous tissue intermingled with a small amount of coagulative tumor cell necrosis. Meningeal tumor cell dissemination of the spinal cord and metastases to cervical lymph nodes were observed. Microscopic tumor deposits were also found in the costal and vertebral bone marrow. Histological findings of the surgical specimen and of the metastatic tumor at autopsy were almost the same. The tumor cells had oval or slightly fusiform, hyperchromatic nuclei and small, scanty or ill-defined cytoplasm. Several incomplete Homer Wright rosettes were seen. Electron microscopy disclosed a few dense core vesicles of 80–200 nm in diameter in the tumor cell processes.

Key words: cerebral neuroblastoma, neoplasm metastasis, dense core vesicle

I はじめに

Primary cerebral neuroblastoma はまれな疾患で、neuronal tumor のうちではもっとも未熟な悪性腫瘍に分類されている²¹⁾。近年、ことに peripheral neuroblastoma において catecholamine とその代謝物の尿中排泄増加が認められ^{2,4,7)}、形態学的にも電顕で腫瘍細胞内に catecholamine 顆粒と思われる dense core vesicle を認めた報告がある^{1,9)}。また小脳腫瘍で髄芽腫と鑑別診断上問題となる腫瘍のうちにも、neuroblastoma と同定されるものがある^{13,20)}。

我々は、脳底部に発生した primary cerebral neuro-

blastoma 例で、広範な髄液播種に加え、神経管外転移をきたした幼児例を経験したので報告する。

II 症 例

<患者> 1才4ヵ月、男児

主訴：右眼瞼下垂と右眼球運動障害

家族歴、既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1979年5月19日頃より不機嫌となり、右眼瞼下垂、右眼球運動障害が出現した。6月上旬、某小児科医院で治療され症状の改善を見たが、6月下旬には再び前記症状が出現し、前橋赤十字病院小児科に入院した。9月13日、脳血管撮影、CT scan を施行され、脳腫瘍と診断され、9

群馬大学脳神経外科 * 前橋赤十字病院脳神経外科 ** 同病理

Request reprints to: M. Tamura, M. D., Department of Neurosurgery, Gunma University, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi 371.

受稿 1981年12月25日 受理 1982年4月9日

Fig. 1 Contrast-enhanced CT scan showing a large lobulated mass occupying the supra- and para-sellar regions.

月21日脳神経外科に転科した。

入院時所見：軽度の意識障害 (somnolence), 右眼球突出, 右動眼神経麻痺を認めた。

検査所見：CT scan では, 造影剤にて著明に enhance される不規則分葉状占拠性病変がトルコ鞍上部から鞍内にかけて存在し, 一部右眼窩内に浸潤している (Fig. 1)。右頸動脈撮影では, carotid siphon は開大しているがトルコ鞍部に tumor stain を認めない。

手術所見：9月26日右前頭側頭開頭を行った。腫瘍は右視神経, 内頸動脈を包埋して存在し, 弾性軟, 暗赤色を呈し, 脳組織との境界は比較的鮮明であった。腫瘍を piecemeal に除去すると, 腫瘍はトルコ鞍内および中頭蓋窩硬膜外に伸展し, 一部右上眼窩裂から眼窩内に及んでいるようであった。腫瘍は部分摘出された。

術後経過：術後 Co^{60} にて全脳に 4,600 rad 照射を行った。10月29日右頸部リンパ節腫大に気づき, しだいに増大してきたため腫瘍のリンパ節転移が疑われた。11月5日腰椎穿刺にて髄液中に腫瘍細胞を認め, 11月29日には胸骨骨髓穿刺塗抹標本にて腫瘍細胞を認めた。12月4日全身衰弱のため全経過6ヵ月で死亡した。なお, 術後頻回に測定された尿中 catecholamine は $32 \sim 62 \mu\text{g}/\text{日}$ (正常値 $11 \sim 101 \mu\text{g}/\text{日}$), homovanillic acid (HVA) は $0.1 \sim 5.6 \text{ mg}/\text{日}$ (正常値 $3.0 \sim 8.0 \text{ mg}/\text{日}$), vanilmandelic acid (VMA) は $1.9 \sim 6.5 \text{ mg}/\text{日}$ (平常値 $4.7 \sim 11.4 \text{ mg}/\text{日}$), metanephrine (MN) は $0.10 \text{ mg}/\text{日}$ (正常値 $0.05 \sim 0.51 \text{ mg}/\text{日}$) といずれも正常範囲であった。

剖検所見：第三脳室底は頭蓋底部と癒着しており, これ

を切り離し脳を取り出した。その際第三脳室底は開放されたが, この部に明らかな腫瘍は存在せず, 褐色の変色がみられたのみであった。脳重量 850 g。トルコ鞍部では, トルコ鞍内から一部鞍上部にかけて線維性の硬度を増した腫瘍が存在し, 視交叉部を上方に圧排し, 特に右視神経は変形し, 萎縮していた。乳頭体を通る断面では軽度の水頭症および脳底部の褐色の変色がみられた。脊髄では馬尾の部に著しい腫瘍の播種性転移を認めた。右頸部リンパ節は母指頭大からくるみ大の腫大を認めた。その他全身諸臓器に肉眼的腫瘍性病変を認めなかった。

組織学的所見：手術時摘出した腫瘍組織は, クロマチンに富んだ不正円形核を有する小型細胞が密に増殖しており, 結合組織が腫瘍組織間に延びている。腫瘍細胞境界は不明瞭で, 特定の配列傾向は認められず, 細胞密度の高い部と粗の部分がみられ, 典型的な Homer Wright rosette は認められない (Fig. 2)。Pap 鍍銀法では reticulin fiber は腫瘍細胞間に延びており, 腫瘍細胞を小グループに分けている。Nissl 染色では, 少数のやや大型細胞, および大部分を占める小型細胞に Nissl 顆粒は認められない。Bodian 染色では一部に陽性の線維性構造物を認めるが, 腫瘍細胞体と明らかな連続を有するものはない (Fig. 3)。PTAH 染色では明らかな glial fiber は認められない。抗 S 100 蛋白を用いての酵素組織学的検索では, 腫瘍細胞は陰性であった。剖検時のトルコ鞍部腫瘍では, 線維性組織の中に凝固壊死となった腫瘍細胞小集団がみられる。なお第三脳室底部の標本でも, gliosis に接して凝固壊死となった腫瘍細胞小集団が一部に認められる。照射が行われなかった馬尾の部では, 手術時の腫瘍細胞と同様の細胞増殖がみられる (Fig. 4)。頸リンパ節組織も, リンパ組織を置き換えて小型の腫瘍細胞が増殖している (Fig. 5)。脊椎および肋骨骨髄でも, 正常骨髄組織を置き換えて腫瘍細胞の増殖が認められる。

電顕学的所見：剖検時採取した頸リンパ節転移組織は, 壊死が少なく電顕観察を行いえたが, 脳底部腫瘍は変性壊死を示し, また馬尾の部でも壊死傾向が強く, 電顕観察に耐えなかった。頸リンパ節転移腫瘍は不正形湾入を示す核を有し, 胞体は狭く, 細胞内小器官に乏しく, 少数のミトコンドリアと glycogen particle がみられた。Microtubules や microfilament は認められない。腫瘍細胞間には intermediate junction が散在性に認められた。ごく少数の細胞質突起内に $80 \sim 200 \text{ nm}$ の dense core vesicle が認められた (Fig. 6)。

III 考 察

Primary cerebral neuroblastoma の発生部位は, Horten

Fig. 2 Surgical specimen of the sellar region tumor. Small cells and incomplete Homer Wright rosettes are seen. HE stain $\times 400$
 Fig. 3 Cerebral neuroblastoma. Irregularly oriented leashes of axonal processes. Bodian stain $\times 1,000$
 Fig. 4 Subarachnoid tumor cell deposit at the cauda equina. HE stain $\times 200$
 Fig. 5 Cervical lymph nodes showing the tumor cell infiltration. HE stain $\times 200$

Fig. 6 Undifferentiated neuroblastoma cells, which show few cytoplasmic organelles. Intermediate junction is seen (arrows). $\times 8,000$ insert: Dense core vesicles in a cell process. $\times 23,000$

ら⁶⁾の35症例の内訳では前頭葉21例, 頭頂葉16例, 側頭葉8例, 後頭葉3例で, 第三脳室に主座のあるものは1例である。Till¹⁷⁾は小児トルコ鞍上部腫瘍で鑑別すべきものの

1つに neuroblastoma を挙げている。所¹⁸⁾は自験例, 文献例より, 植物神経機能の局在する第三脳室壁ないし底部が比較的好発部位であると述べている。Primary cerebral neuroblastoma と診断するにあたっては, 頭蓋骨, 眼窩内, 脳内の転移性 neuroblastoma を念頭に置き, 確定診断は全身解剖により, 脳以外の原発巣のないことを確認する必要がある。我々の症例では, 脳症状で発症し, 手術により第三脳室底部で主に脳外に発育する腫瘍を確認し, 末期に頸部リンパ節転移, 骨髄転移の所見が明らかとなった。さらに全身解剖で副腎, 交感神経幹などに腫瘍形成をまったく認めないことより, 第三脳室底部から発生した neuroblastoma と診断できる。

Primary cerebral neuroblastoma の組織学的特徴に関して, Horten ら⁶⁾は, (1)明瞭な Homer Wright rosette があること, (2)神経細胞への分化がみられること, (3)鍍銀法にて神経芽細胞の特徴がみられることを挙げ, さらに結合組織の関与の程度から, medulloblastoma と同様に classical, transitional, desmoplastic variant に分類した。我々の症例には典型的な Homer Wright rosette は認められず, Nissl

染色, Bodian 染色等においても神経芽細胞の特徴を決定づける所見に乏しく, 結合織反応を伴ったきわめて未分化な腫瘍と考えられ, 光顕所見のみからでは neuroblastoma と確診することは困難であった. また抗 S 100 蛋白を用いた PAP 法¹⁴⁾による酵素組織学的染色においても, 腫瘍細胞は陽性所見を示さなかった.

Cerebral neuroblastoma の電顕所見に関して Azzarelli ら¹⁾は 4 種類の細胞を同定している. すなわち, (1)未分化の細胞で, 乏しい胞体の中に多数の 15~16 nm の microtubules を有するもの, (2)胞体が広く, 細顆粒状の電子密度の高い物質と散在性の dense core vesicle を有するもの, (3)大きな核と反応性 astrocyte でみられる多数の 67~169 nm の cytoplasmic filament および ribosome を有するもの, および (4)接合装置と cilia を有し, 上皮細胞の特徴を有するものである. Dense core vesicle は catecholamine 顆粒で, neuroblastoma の特徴と考えられている^{1,3,8,9,20)}. また dense core vesicle は認められなかったがシナプス様構造物を認めた報告¹¹⁾や, growth cone を有する細胞質突起を認めた報告¹⁰⁾もある. 我々の症例は細胞質が狭く, 細胞内小器官の乏しい未分化細胞で構成されているが, 細胞質突起のごく一部に dense core vesicle が観察され, neuroblastoma と確認できた.

Neuroblastoma では尿中に catecholamine とその代謝物の異常増加がみられ, 診断上有用である. Gitlow ら²⁾によれば, 37 症例の確診の得られた neuroblastoma において, 3-methoxy-4-hydroxyphenylenglycol (HMPG) の尿中排泄増加は 97% にみられ, ついで vanillylmandelic acid (VMA) 95%, homovanillic acid (HVA) 92%, metanephrine (M) 87% で異常高値がみられ, 診断上陽性率の高いことを示した. Primary cerebral neuroblastoma においては, これら catecholamine とその代謝物の尿中排泄増加を認める報告^{1,15)}もあるが, 本例を含め必ずしも尿中排泄増加を認めなかったとする報告^{8,10,12)}もあり, 尿中 catecholamine とその代謝物の測定は, 脳原発の neuroblastoma においては診断の決め手にはならないと考えられる.

Primary cerebral neuroblastoma は髄液による播種性転移を生じやすく, Horten ら⁶⁾のシリーズでは死亡例 21 例中 8 例 (38%) に認めているが, 剖検が行われていないため確認できなかった 8 例が含まれており, 実際はより高率に生じているものと考えられる. 我々の症例では, 髄液による播種性転移のほか, 頸部リンパ節転移, さらに顕微鏡的に肋骨および椎体骨髄転移が確認された. Primary cerebral neuroblastoma の神経管外転移は, Horten ら⁶⁾の <症例 22> では椎体骨, 肝臓に, 中島ら¹⁰⁾の症例では頸部リンパ節, 肺に確認されている. また原発巣の手術前に神経管外転移

が確認された Henriquez ら⁵⁾の報告では耳介後部リンパ節転移で最初に気づかれ, Takeuchi ら¹⁵⁾の症例も手術前から原発巣より連続性に頭皮下腫瘍を認め, 耳下腺部リンパ節転移を伴っていた. これらの事実は比較的まれな glioma の神経管外転移の機序¹⁶⁾と同じく, 本腫瘍が血行性のみならずリンパ行性転移によっても神経管外転移をきたすことを示しており, 治療上留意すべきものと思われる.

IV ま と め

1 才 4 ヶ月男児の脳底部に原発した primary cerebral neuroblastoma の臨床および病理解剖学的所見につき報告した. 本症例は分化傾向の乏しい neuroblastoma であったが, 電顕的に腫瘍細胞質突起内に dense core vesicle を認めた. 剖検時, 髄液による播種性転移のほか, 頸部リンパ節, 肋骨・椎体骨髄にも腫瘍の転移を認めた.

本論文の要旨は, 第 22 回日本神経病理学会総会 (1981 年 5 月, 福岡) において発表した.

文 献

- 1) Azzarelli B, Richards DE, Anton AH, Roessmann U: Central neuroblastoma. Electron microscopic observations and catecholamine determinations. *J Neuropathol Exp Neurol* 36: 384-394, 1977
- 2) Gitlow SE, Bertani LM, Rausen A, Gribetz D, Dziedzic SW: Diagnosis of neuroblastoma by qualitative and quantitative determination of catecholamine metabolites in urine. *Cancer* 25: 1377-1383, 1970
- 3) Goldammer D, Goebel HH: Dense core vesicles in the desmoplastic variant of cerebral neuroblastoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 50: 81-83, 1980
- 4) Greenberg R, Rosenthal I: Electron microscopy of human tumors secreting catecholamines: Correlation with biochemical data. *J Neuropathol Exp Neurol* 28: 475-500, 1969
- 5) Henriquez AS, Robertson DM, Marshall WJS: Primary neuroblastoma of the central nervous system with spontaneous extracranial metastasis. *J Neurosurg* 38: 226-231, 1973
- 6) Horten BC, Rubinstein LJ: Primary cerebral neuroblastoma. A clinicopathological study of 35 cases. *Brain* 99: 735-756, 1976
- 7) Kauten JR, Pearson DH: Congenital intradural neuroblastoma. *Childs Brain* 6: 101-109, 1980
- 8) 久保田千晴, 中島孝之, 河本圭司, 栗本匡久, 河村梯夫, 松村 浩: Primary intracerebral neuroblastoma の 1 例. 小児の脳神 5: 145-151, 1980
- 9) Misugi K, Misugi N, Newton WA Jr: Fine structural study of neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and

- pheochromocytoma. *Arch Pathol* 86: 160-179, 1968
- 10) 中島 麓, 朴 信史, 千葉康洋, 桑原武夫, 柳下三郎: 原発性 cerebral neuroblastoma の 1 例. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 21: 973-978, 1981
 - 11) Ojeda VJ, Jacobson PF, Papadimitriou JM: Primary cerebral neuroblastoma. Case report with light microscopy, tissue culture and electron microscopy study. *Pathology* 12: 269-274, 1980
 - 12) Rhodes RH, Davis RL, Kassel SH, Clague BH: Primary cerebral neuroblastoma: A light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol (Berl)* 41: 119-124, 1978
 - 13) Shin WY, Laufer H, Lee YC, Aftalion B, Hirano A, Zimmerman HM: Fine structure of a cerebellar neuroblastoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 42: 11-13, 1978
 - 14) Steinberger LA, Hardly PH, Caculis JJ, Meyer HG: The unlabelled enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem* 18: 315-333, 1970
 - 15) Takeuchi J, Handa H: Spontaneous extracranial metastasis of cerebral neuroblastoma. *Surg Neurol* 12: 337-339, 1979
 - 16) 田村 勝, 川淵純一, 深町 彰, 若尾哲夫: Glioma の 神経管外転移. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 20: 593-601, 1980
 - 17) Till K: *Pediatric Neurosurgery*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1975, 1 pp
 - 18) 所 安夫: 脳腫瘍. 東京, 医学書院, 1962, 242 pp
 - 19) Yagishita S, Itoh Y, Chiba Y, Yuda Y: Cerebral neuroblastoma. *Virchow Arch [Pathol Anat]* 381: 1-11, 1978
 - 20) Yagishita S, Itoh Y, Chiba Y, Yamashita T, Nakajima F, Kuwabara T: Cerebellar neuroblastoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 50: 139-142, 1980
 - 21) Zülch KJ: Histological typing of tumours of the central nervous system, in Zülch (ed): *International Histological Classification of Tumours No. 21*. Genova, World Health Organization, 1979, 49 pp
- [別刷請求先: 〒371 前橋市昭和町3-39-15, 群馬大学脳神経外科, 田村 勝]