

症例報告

嗅神経上皮腫の1例

工藤 和洋* 下山 則彦* 丹羽 潤**

A case of olfactory neuroepithelioma.

Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA, Jun NIWA

Key words : olfactory neuroepithelioma — olfactory neuroblastoma
— brain tumor

抄 録

症例は70代女性。前頭葉から左鼻腔に連続する6 cmの腫瘍の亜全摘術が行われた。組織学的には腺管構造とそれを取り囲む小型円形細胞の増生を認めた。一部の腺管の細胞は粘液がきわめて豊富であった。小型円形細胞には突起が見られた。免疫染色ではサイトケラチン、Ber-EP4が腺管と小型円形細胞の両者に陽性。NCAM/CD56は主に小型細胞とそれらの突起に陽性であり、神経への分化傾向がある所見。嗅神経上皮腫と診断した。これまでの報告例と比べ最高齢で最も急激な経過であった。

はじめに

嗅神経上皮腫 olfactory neuroepithelioma は嗅神経芽細胞腫 olfactory neuroblastoma の亜型で稀な腫瘍である。今回我々は急激な経過をとり組織学的にも特徴的な1例を経験したので文献的考察を交え報告する。

症 例

【症 例】 70代女性。
【既往歴】 C型肝炎, 高血圧, 胃潰瘍。
【病 歴】 死亡4ヶ月前より無気力, 話のつじつまが合わないなどの精神症状が見られ, 死亡3ヶ月前に前医を受診。神経学的には視野狭窄, 認知症が見られた。MRIでは, 前頭葉から左鼻腔に連続する約6 cmの腫瘍が認められ, 嗅神経上皮腫 olfactory neuroblastoma の疑いと臨床診断された(図1)。前医で経鼻的生検が行われ上衣腫と診断され治療目的に当院脳神経外科に転科した。入院時はJCS2-3(覚醒している, 名前は言える)。四肢の筋力低下を認めたが歩行は可能であった。開頭摘出術を行った。腫瘍は易出血性で頭蓋内腫瘍の大部分を摘出した。術後はJCS3(覚醒している, 自分の名前・生年月日が言えない)で右片麻痺の状態。術後C型慢性肝炎が悪化し低アルブミン血症, 胸腹水貯留が出現し

た。腫瘍の再増大に伴い(図2)意識レベルが低下し, 術後85日目に死亡した。

【病理組織所見】

細胞密度の低い部分と高い部分が認められた(図3)。細胞密度の低い部分は細線維状の構造が認められたが腫瘍の一部か, 残存した脳組織か不明瞭な所見。細胞密度の高い部分では明瞭な腺管構造が認められ, 腺管構造内



図1 入院時MRI 前頭葉から左鼻腔に連続する約6 cmの腫瘍。画像上 olfactory neuroblastoma 疑い。

*市立函館病院 臨床病理科

**市立函館病院 脳神経外科



図2 死亡11日前のMRI 腫瘍の再増大

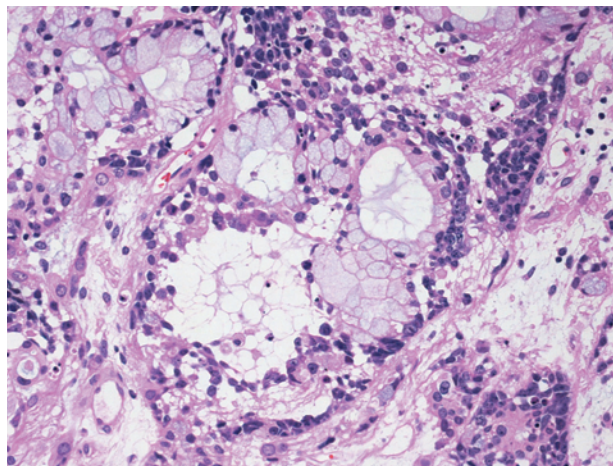


図5 HE 対物40倍

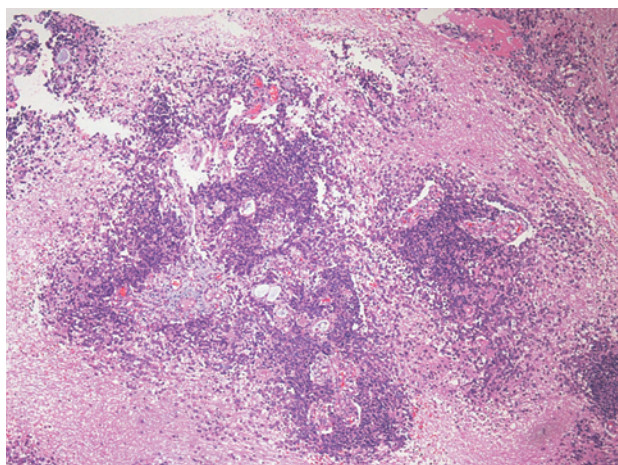


図3 HE 対物10倍

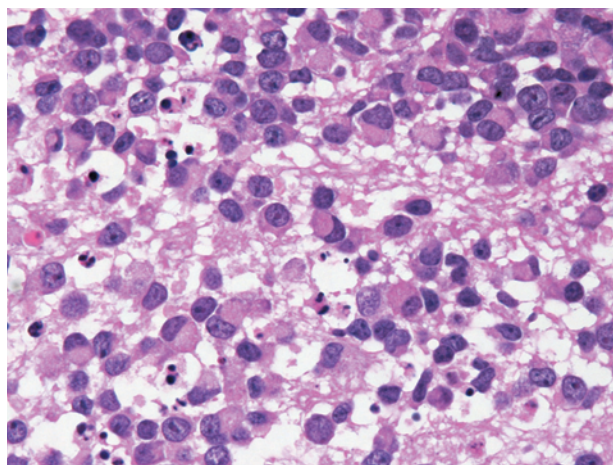


図6 HE 対物100倍

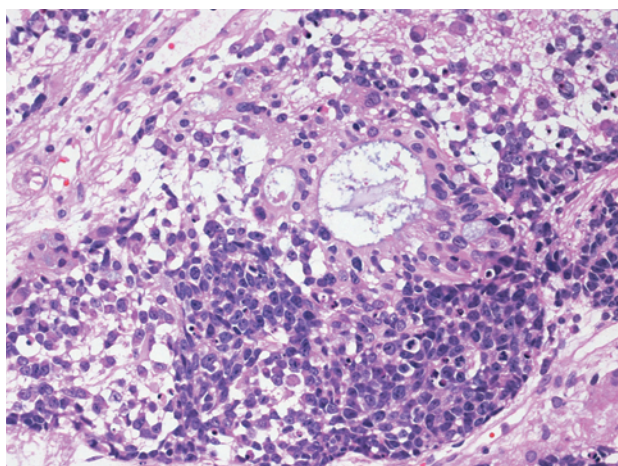


図4 HE 対物40倍

部にはPAS陽性の粘液が認められる(図4)。場所によっては胞体にきわめて豊富な粘液を持つ細胞から成る腺管も認められた(図5)。腺管周囲では小型異型細胞が充実に増生している。それらは類円形から円形でク

ロマチンの増量した核を持ちN/C比が高い。それらの一部は好酸性の広い胞体をち、肥胖細胞 gemistocyte に類似した細胞へと移行している様であった。小型細胞や肥胖細胞様細胞からは突起が認められた(図6)。

免疫染色では上皮マーカー AE1/AE3, EMA, Ber-EP4(図7)が腺管、小型細胞両者に陽性、神経マーカーでは chromogranin A, synaptophysin が両者で陽性、NCAM/CD56は主に小型細胞とそれらの突起が陽性(図8)。GFAPは腺管構造は陰性、小型細胞はごく一部が陽性、細線維状構造に陽性であった。Ki-67(MIB-1)は小型細胞を中心に約半数の細胞で陽性であった。LH-RH(GnRH)は陰性であった。

以上から嗅神経上皮腫 Olfactory neuroepithelioma と診断した。

考 察

嗅神経上皮腫 Olfactory neuroepithelioma は嗅神経芽細胞腫 Olfactory neuroblastoma の亜型とされる¹⁾。

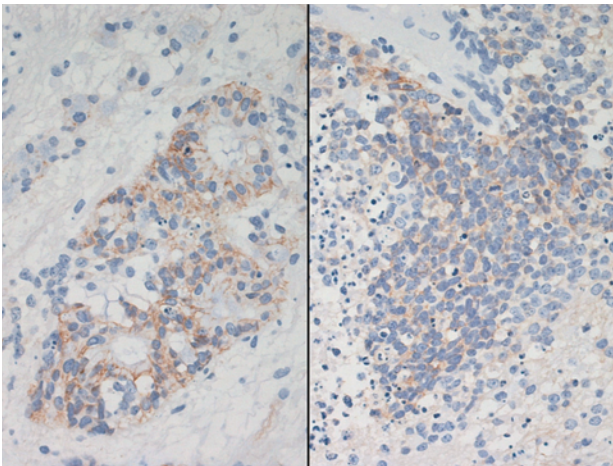


図7 免疫染色 Ber-EP4 (Ep-CAM)

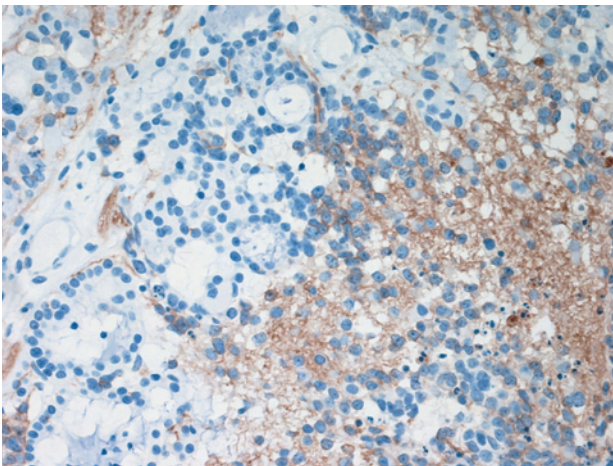


図8 免疫染色 NCAM/CD56対物40倍

1924年に Berger²⁾により最初に報告され、類義語としては Esthesioneuroepithelioma がある。嗅上皮由来で神経と上皮の両者に分化する悪性腫瘍とされている。

嗅神経芽細胞腫自体がまれであるが、嗅神経上皮腫はさらに報告例が少ない。過去40年では本例を含め10例の報告が見られた³⁾⁻⁹⁾(表1, 2)。年齢は1歳から70代と幅広い年代で見られ、本例が最高齢であった。10~20代3

例、40~50代4例と二峰性のピークが見られるが嗅神経芽細胞腫 olfactory neuroblastoma でも同様のピークがあるとされる¹⁰⁾。男性8例、女性2例で男性の方が多い。初発症状は鼻出血が4例と多く、鼻閉、頭痛、嗅覚消失、精神症状、筋力低下、嘔気嘔吐もあった。場所は鼻腔とその近傍が多く嗅神経との関連が示唆される。

病理組織学的には本例を含む6例は神経芽細胞腫によく類似した小型円形細胞とともに腺管が増生していた。4例では本例ほど腺上皮への分化が目立たず、分化度の低い細胞が分葉状に増生し、小型の管腔またはロゼット様構造を形成し、電子顕微鏡や免疫染色で上皮への分化が伺われるものを嗅神経上皮腫としていた。以前の報告例の組織と比較すると本例ではきわめて粘液の豊富な細胞からなる腺管(図5)が見られており特徴的と考えられた。免疫染色では上皮マーカー(サイトケラチン, BerEP4)が腺管と小型円形細胞の両方で陽性で、神経マーカー(synaptophysin, NCAM/CD56)は神経芽細胞様の小型細胞や神経への分化の強い細胞が陽性になる傾向がある。LH-RHは4例で陽性で特徴的と考えられるが、本例では陰性であった。電子顕微鏡では嗅神経芽細胞腫と異なり微絨毛 microvilli, 線毛 cilia がみられる。

発生母地としては嗅上皮のうち、上皮の再生を担当する基底細胞が考えられている。嗅神経は胎生4-5週に出現する鼻板 olfactory placode に由来するとされ、腫瘍発生時には胎生期から成熟した嗅上皮への発生過程を模倣すると考えられている³⁾。嗅神経は神経管や神経堤に由来する一般的な神経と異なり、胎生期早期には神経マーカーの他、上皮マーカーを発現し、成熟した後も上皮マーカーを発現するとされる。嗅神経上皮腫で両者のマーカーの発現が見られるのはこのことによるかと思われる。鼻板からはのちに視床下部へ遊走する LH-RH 産生細胞も発生することが知られており³⁾、LH-RH 陽性を嗅神経上皮腫の診断基準に含めるとする意見もある¹¹⁾。また、小細胞癌や内分泌細胞癌といった他の種類の小円形細胞腫瘍と本腫瘍の鑑別に有用とされている³⁾。

表1 臨床経過

| 症例 | 発表年 | 年齢 | 性別 | 初発症状 | 大きさ | 発生部位 | 治療 | 予後 |
|-------------------------|------|------|----|--------|------|----------|--------|------------|
| 本例 | 2008 | 70代 | 女 | 精神症状 | 6 cm | 前頭洞~鼻腔 | 亜全摘 | 術後85日で死亡 |
| 岡部 ³⁾ | 2007 | 20代 | 男 | 鼻出血 | NA | 鼻腔篩骨洞頭蓋底 | 手術5回・放 | 全経過3年8ヶ月死亡 |
| Sugita ⁴⁾ | 2006 | 41 | 男 | 鼻閉+鼻出血 | NA | 前頭蓋窩~副鼻腔 | 全摘・化・放 | 4年再発なし |
| 〃 | | 18 | 男 | 頭痛嘔吐 | NA | 右前頭葉~嗅球 | 手術2回化放 | 9年再発なし |
| 〃 | | 27 | 女 | 鼻閉+鼻出血 | NA | 左副鼻腔鼻腔 | 全摘・化・放 | 1年再発なし |
| Utsuki ⁵⁾ | 2000 | 54 | 男 | 嗅覚消失ほか | NA | 前頭蓋窩 | 手術・放 | 1年2ヶ月再発なし |
| Manabe ⁶⁾ | 1991 | 1歳8月 | 男 | 嘔気嘔吐 | NA | 右前頭蓋窩 | 手術・化・放 | 2年半生存 |
| Takahashi ⁷⁾ | 1987 | 64 | 男 | 筋力低下 | NA | 右前頭蓋窩 | 手術・放 | 全経過3年半で死亡 |
| Hassoun ⁸⁾ | 1981 | 41 | 男 | 頭痛ほか | NA | 右上顎洞 | 手術・放 | NA |
| 工藤 ⁹⁾ | 1972 | 40 | 男 | 鼻出血 | NA | 左鼻腔篩骨部 | 手術2回 | 1年3ヶ月生存 |

NA: Not Available

表2 病理所見

| 症例 | HE 所見 | cytokeratin | BerEP4 | BerEP4 | Synaptophysin | NCAM | NCAM | LHRH |
|-------------------------|------------------|-------------|--------|--------|---------------|---------|------|------|
| | | | 腺管 | 小型細胞 | | 腺管 | 小型細胞 | |
| 本例 | 小型円形細胞と腺管 | + | + | + | + | -+ | + | - |
| 岡部 ³⁾ | 小型円形細胞と腺管 | + | ++ | + | NA | partly+ | + | + |
| Sugita ⁴⁾ | 小型円形細胞と腺管 | + | + | + | + | NA | NA | + |
| 〃 | 小型円形細胞と腺管 | + | + | + | 神経節様細胞 | NA | NA | - |
| 〃 | 小型管腔構造。腺への分化乏しい。 | + | + | + | + | NA | NA | + |
| Utsuki ⁵⁾ | 小型円形細胞と腺管 | + | + | + | + | NA | NA | + |
| Manabe ⁶⁾ | 小型管腔構造。腺への分化乏しい。 | + | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Takahashi ⁷⁾ | 小型管腔構造。腺への分化乏しい。 | + | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Hassoun ⁸⁾ | 小型円形細胞と腺管 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| 工藤 ⁹⁾ | 小型管腔構造。腺への分化乏しい。 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

NA : Not Available

治療としては手術が全例で行われ、放射線療法が8例、化学療法が4例で行われている。放射線の照射量、化学療法で用いられた薬剤は不明であった。予後は様々で、最もよい症例では9年間の生存が得られているが、本例はもっとも悪く術後85日で死亡している。本症例は腫瘍の再増大が急激であった上、術後慢性肝炎の増悪を来し全身状態が悪化したため急激な経過となった。

症例のまとめ

嗅神経上皮腫 Olfactory neuroepithelioma の1例を経験した。腺管構造と神経芽腫様細胞の混在した腫瘍で上皮、神経マーカーの両者の発現が認められた。これまでの報告例の中では最高齢で急激な経過であった。また一部の腺管には粘液がきわめて豊富な細胞が見られ特徴的な組織像であった。

(本論文の要旨は第67回日本病理学会東北新潟支部学術集会(平成20年7月12日八戸市)で発表した)。

文 献

1) 脳腫瘍取扱い規約第2版. 東京. 金原出版; 1995 : 171-172.
 2) Berger L, Luc G, Richard D:L'esthesioneuroepitheliome olfactif. Bul Assoc Franc Etude Cancer, 1924 ; 13 : 410-421.
 3) 岡部英俊. 嗅神経上皮腫の病理診断. 病理と臨床 2007 ; 25(10) : 1052-1053.

4) Sugita Y, Kusano K, Tokunaga O et al : Olfactory neuroepithelioma : an immunohistochemical and ultrastructural study. Neuropathology, 2006 ; 26(5) : 400-8.
 5) Utsuki S, Kawano N, Oka H, et al : Olfactory neuroepithelioma arising from the olfactory placode. Clinical Neuropathology, 2000 ; 19 : 7-12.
 6) Manabe H, Moriyama T, Saitoh K et al : A case of an intracranially located esthesioneuroepithelioma. No To Shinkei, 1991 ; 43(8) : 787-92.
 7) Takahashi H, Ohara S, Yamada M, et al : Acta neuropathologica, 1987 ; 75(2) : 147-55.
 8) Hassoun J, Gambarelli D, Grisoli A et al : Esthesioneuroepithelioma, a True Neurosensorial Tumor. Light-and Electron-microscopic Study of a Case with Endocranial Extension. Acta Neuropathol, 1981 ; 55 : 77-80.
 9) 工藤玄恵, 青山 彰, 田中富士子ほか. Olfactory esthesioneuroepitheliomaの電顕像. 臨床病理, 1972 ; 20 : 754-63.
 10) 菊池めぐみ, 坪田 大, 播摩谷敦ほか. 嗅神経芽細胞腫の2例. 耳鼻臨床, 2005 ; 98 : 769-74.
 11) Okabe H, Okubo T, Ochi Y. On the origin and diagnostic criteria of olfactory neuroblastoma. Acta Histochem 1997 ; 30(2) : 181-188.