

頭蓋内圧亢進症状にて発症した olfactory neuroepitheliomaの1症例

及川光照¹、諫山幸弘²、岡亨治¹、木村憲仁¹、長嶋和郎³、中村博彦¹

¹中村記念病院 脳神経外科

²中垣脳神経外科病院

³北海道大学医学部分子細胞病理

¹財団法人北海道脳神経疾患研究所

A case of olfactory neuroepithelioma with intracranial hypertension.

Mitsuteru OIKAWA¹, Yukihiro ISAYAMA², Koji OKA¹, Norihito KIMURA,
Kazuo NAGASHIMA³, Hirohiko NAKAMURA¹

¹Department of neurosurgery,

Nakamura Memorial Hospital,

¹Hokkaido Brain Research Foundation,

²Nakagaki Neurosurgical Hospital, and

³Laboratory of Molecular & Cellular Pathology,

Hokkaido University School of Medicine

Summary :

Olfactory neuroepithelioma is the rare neoplasm classified according to the brain tumor WHO's classification as a variant of olfactory neuroblastoma.

We describe the case of a large extraaxial tumor located anterior cranial fossa in a 26-year-old man who presented with severe headache and frequent vomiting. The histopathological findings are the typical light microscopic, immunohistochemical (NSE, EMA and BerEP4 - positive, and GFAP - negative), and ultrastructural (desmosome) features of the olfactory neuroepithelioma reported previously. We discuss the pathogenesis and clinical feature of this neoplasm.

keyword :

brain tumor, electron microscopy, immunohistochemistry, olfactory neuroepithelioma, olfactory neuroblastoma

I. はじめに

Olfactory neuroepithelioma (以下ONE) は、脳腫瘍WHO分類 (1993) でolfactory neuroblastoma (以下ONB) のvariantとして分類された希な腫瘍であり⁹⁾、詳細な電顕的及び免疫組織学的検討がなされた報告は少ない。今回我々は、前頭蓋窩に主座を持ち、急速に進行する頭蓋内圧亢進症状で発症し、その病理学的検索によりONEと考えられた1症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

症例は26歳、男性。一ヶ月前からの徐々に進行する頭痛、嘔吐にて来院。家族歴、既往歴に特記すべきことはなかった。入院時、神経学的には嗅覚の消失以外、視力・視野を含め異常を認めず、血清学的にも、カテコールアミン、各種腫瘍マーカーの値は、正常範囲であった。入院時のMRI T₁強調画像では、腫瘍は低信号のextraaxial massとしてとらえられ、一部腫瘍内出血によると思われる高信号を含んでいた。Gd-DTPAによる増強MRIでは、腫瘍は不均一に増強された (Fig. 1)。冠状断MRIでは、腫瘍は篩骨洞と交通しているように思われた (Fig. 2)。脳血管撮影では、前大脳動脈分枝からの強い腫瘍濃染像が認められた (Fig. 3)。腫瘍の可及的摘出をめざし、frontobasal interhemispheric approachによる手術を計画した。腫瘍は灰赤色で比較的柔らかく、易出血性であったが、超音波吸引装置による内減圧を繰り返しながら、周囲脳との境界を剝離し、腫瘍を肉眼的に全摘出した。右の嗅神経は確認できず、左の嗅神経も腫瘍による浸潤を受けていた。摘出時、骨欠損部を介し、篩骨洞へと交通し、篩骨洞から前頭蓋窩に及ぶ一塊とした腫瘍であることが確認された。術後のGd-DTPAによる増強MRIでは腫瘍は良好に摘出されていた (Fig. 4)。50Gyの局所照射とcisplatin及びetoposideを併用した化学療法を追加し、手術から約1年が経過したが、現在のところ再発を認めていない。

III. 病理学的所見

摘出した腫瘍のH.E染色では、腫瘍は比較的小型な円形・類円形の細胞からなり、一部柵状の配列を来していた。核も比較的均一小型で、クロマチンに富んでおり、いわゆるsmall-, round-, blue- cell tumorの様を呈していたが、その中の一部に腺様配列を示す細胞の混在を認めた (Fig. 5)。免疫組織学的には腫瘍細胞の大部分は、NSE染色及びBerEP4染色の両者で共に陽性に染色され、腺様配列部分は、上皮性マーカーであるEMAにて陽性に染色された (Fig. 6)。GFAP染色で陽性に染色される腫瘍細胞は認められなかった。電顕的には、神経細胞への分化を示唆する豊富な細胞内小器官及び神経内分泌顆粒と、上皮細胞への分化を示唆する細胞間接着装置が認められた (Fig. 7)。以上より、本腫瘍を神経及び上皮細胞の両者への分化傾向を示す未分化腫瘍と考え、その発生母地をふまえ、olfactory neuroepithelioma (ONE) と診断した。



Fig.1 Magnetic resonance images showing a heterogeneous contrast-enhanced mass in the anterior cranial fossa.

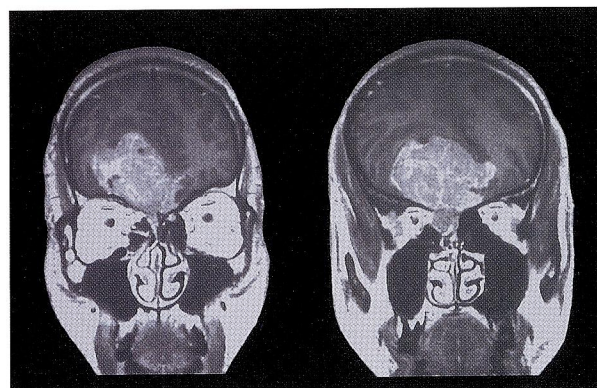


Fig. 2 The coronal view of magnetic resonance image showing the tumor communicate to the ethmoid sinus.



Fig. 3 Digital subtraction angiograms obtained after injection of contrast material into the left internal carotid artery demonstrating fine feeding vessels of the tumor.



Fig. 4 Postoperative magnetic resonance image showing no residual contrast-enhanced mass.

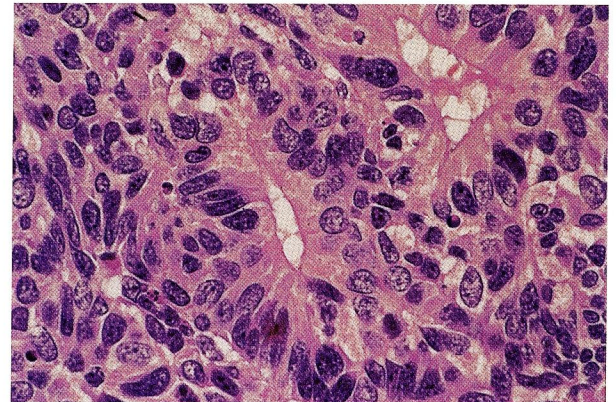
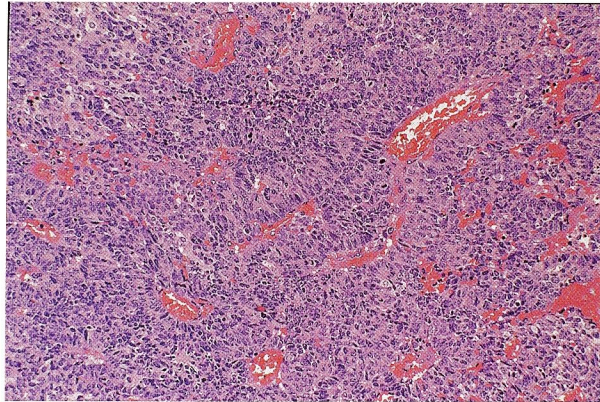


Fig. 5 Histopathological findings of H & E staining showing that the tumor composed of small, round and blue cells (left), and true neuronal rosette formation (right).

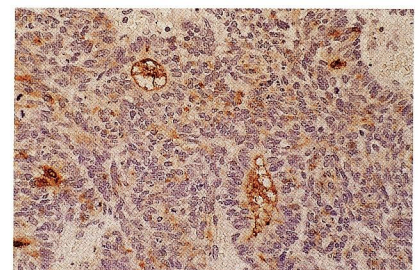
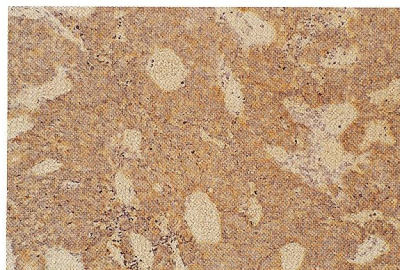
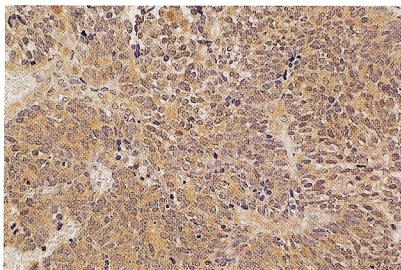


Fig. 6 Immunohistochemical findings showing positive in most tumor cells for neuron-specific enolase (left), as well as reactivity for BerEP4 (middle) and positive in cells forming true rosette for epithelial membrane antigen (right).

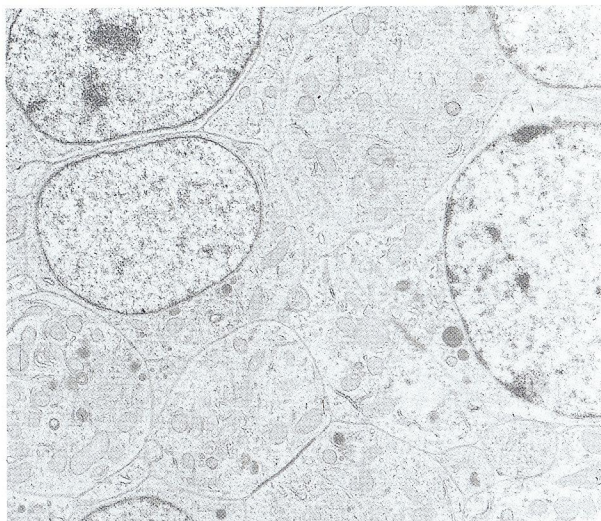


Fig. 7 Electron microscopic findings showing desmosome.

IV. 考 察

ONBは10-20歳、40-70歳の二峰性の好発年齢を有する比較的稀な疾患として知られている⁸⁾。1924年、Bergerら^{1), 2)}によって上鼻腔に発生した真性ロゼットを形成する上皮細胞と未分化な細胞の2つからなる腫瘍をolfactory esthesioneuroepithelioma (現在のONE) と称し、ONBと異なる腫瘍であるという概念を提唱して以来、両者を同一の病理学的疾患としてとらえるべきか否かについては未だに結論を得ていない。しかし、ONBのvariantとしての位置づけながら、初めてWHO脳腫瘍分類に組み込まれたことで、将来的に異なる腫瘍としてとらえる余地を残しているとも言える⁹⁾。

ONBは、神経伝達物質やその関連酵素をもつ、従来の小児副腎髄質や交感神経組織に発生するperipheral neuroblastomaに似た特徴を持つ神経原性の性質を有しており、ONEは神経原性の性格を有しつつも、真性ロゼット、microvilli、cilia、desmosomeなどの上皮性の性質をも有していることが特徴とされている^{8), 9)} (Table 1)。

Table 1 Histopathological difference between ONB and ONE.

	ONB	ONE
Rosette	Homer Wright rosetto	Trur neural rosette
Origin	APUD	Olfactory Placode
EM	Dence core granule dystrophic axon Synapse	Microcilli, cilia Junctional complex (desmosome)

本症例では、H.E標本にて、腺様配列を示した真性ロゼットの混在を認めたこと、腫瘍の多くがNSE染色に陽性であったこと、腺管様構造が免疫染色にて上皮性マーカーであるEMA及びBerEP4抗体にて陽性に染色されたこと、そして電顕的にdesmosomeと思われる細胞間接着装置が確認されたことから、神経及び上皮細胞の両者への分化傾向を示す未分化腫瘍と考え、ONEと診断した^{7), 9)}。ONBとONEが、病理学的に異なる腫瘍か否かを議論するためには、その腫瘍の発生母地となる起源の細胞が何かという問題にさかのぼらなければならない。ONBはAPUD、ONEはolfactory placodeにその起源を有するという説があるが、鼻腔とりわけ上鼻腔には交感神経系に発生するneuroblastomaと変わらぬ腫瘍の発生母地となるような交感神経組織の存在は、未だに確認されておらず、その意味ではONBの起源すら未だに明らかにはされていないと言える。両者の病理学的分類に関しては、今後更なる検討が必要と言えよう^{3), 4), 5), 7)}。

現在まで、文献的にONBとして報告された症例は約300例⁸⁾にのぼるが、おそらくその中の一部にはONEと言えるものも相当数含まれているものと思われる。しかし、我々が掌握した限りでは、電顕及び免疫組織学的検討からONEと診断された症例は本例を含め9例のみ^{3), 4), 5), 6), 7)}で、ONEがONBと異なる臨床経過をとるか否かについては、未だに不明と言わざるを得ない。理論的に異なるneurogenic tumorである可能性がある以上、ONBとONEを電顕及び免疫組織学的検討から可能な限り鑑別し、その臨床経過の記録を蓄積していく必要があると思われる。

ONEを悪性腫瘍ととらえるか否かについては、Manabe³⁾らの報告した1才8か月男児と本例以外は、全て遠隔転移を認めている^{4), 5), 6), 7)}ことから、悪性脳腫瘍に準じて放射線治療及び化学療法を施行した上で、十分な経過観察を行うことが現時点では妥当と思われる。特にTakahashi⁷⁾らの報告では放射線照射にて頸部リンパ節転移の消失を認めており、放射線の感受性が高いことを示唆している。本症例は、総線量50Gyの局所照射と、小児神経芽細胞種にも用いられているcisplatinとetoposideを併用した化学療法により、今の所、局所再発、遠隔転移は来さず、良好な経過をたどっているが、今後もMRIを中心とした注意深い経過観察が必要と思われる。

V. まとめ

- 1) 前頭蓋窩に主座を持ち、急速に進行する頭蓋内亢進状態で発症したONEの1例を報告した。
- 2) ONBとONEは電顕及び免疫組織学的検討から可能な限り鑑別し、その臨床経過の記録を蓄積していく必要があると思われた。

文献

- 1) Berger L, Luc G, Richard D: L'esthesioneuroepithelioma Olfactif. *Bull assoc Fr Etude Cancer* 13: 410-421, 1924
- 2) Berger L, Countard H: L'esthesioneurocytome Olfactif. *Bull Assoc Fr* 15: 404-414, 1926
- 3) 真鍋宏, 森山隆志, 斎藤和子ら: 頭蓋内Esthesioneuroepitheliomaの1例. *脳と神経* 43 (8): 787-792, 1991
- 4) Hassoun J, Ganbarelli D, Grisoli F, Henric A, Toga M: Esthesioneuroepithelioma, a true neu-

rosensorial tumor. Light-and Electron-microscopic study of a case with endocranial extension. *Acta Neuropathol (Berl)* 55: 77-80, 1981

- 5) 工藤玄恵, 青山彰, 田中富士子, 中島利子: Olfactory neuroepitheliomaの電顕像. *臨床病理* 20: 754-763, 1972
- 6) Mackay B, Luna MA, Butler JJ: Adult neuroblastoma Electro-microscopic observation in nine case. *Cancer* 37: 1334-1351, 1976
- 7) Takahashi H, Ohara S, Yamada M, Ikuta F, Tanimura K, Honda Y: Esthesioneuroepithelioma: a tumor of true olfactory epithelium origin. An ultrastructural and immunochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)* 75: 147-155, 1987
- 8) 今井英明: Olfactory neuroblastomaの組織診断と治療. *脳神経外科速報* vol. 9 No. 1: 11-16, 1999
- 9) 高橋均: 新しいWHOの脳腫瘍分類の中で特記すべき腫瘍. *脳神経* 46 (12): 1134-1141, 1994