

末梢性神経芽腫群腫瘍の病理

概念・発生母地：

神経櫛 (Neural crest) から発生する交感神経節および副腎髄質由来細胞
またはより未熟な末梢神経細胞から発生する腫瘍の総称

腫瘍の種類

- 1, 神経芽腫 (神経芽腫・神経節芽腫・神経節腫)
- 2, 褐色細胞腫 Pheochromocytoma
- 3, 末梢型神経上皮腫 Primitive neuroectodermal tumors (PNET) ,
Ewing肉腫

神経芽腫の分類

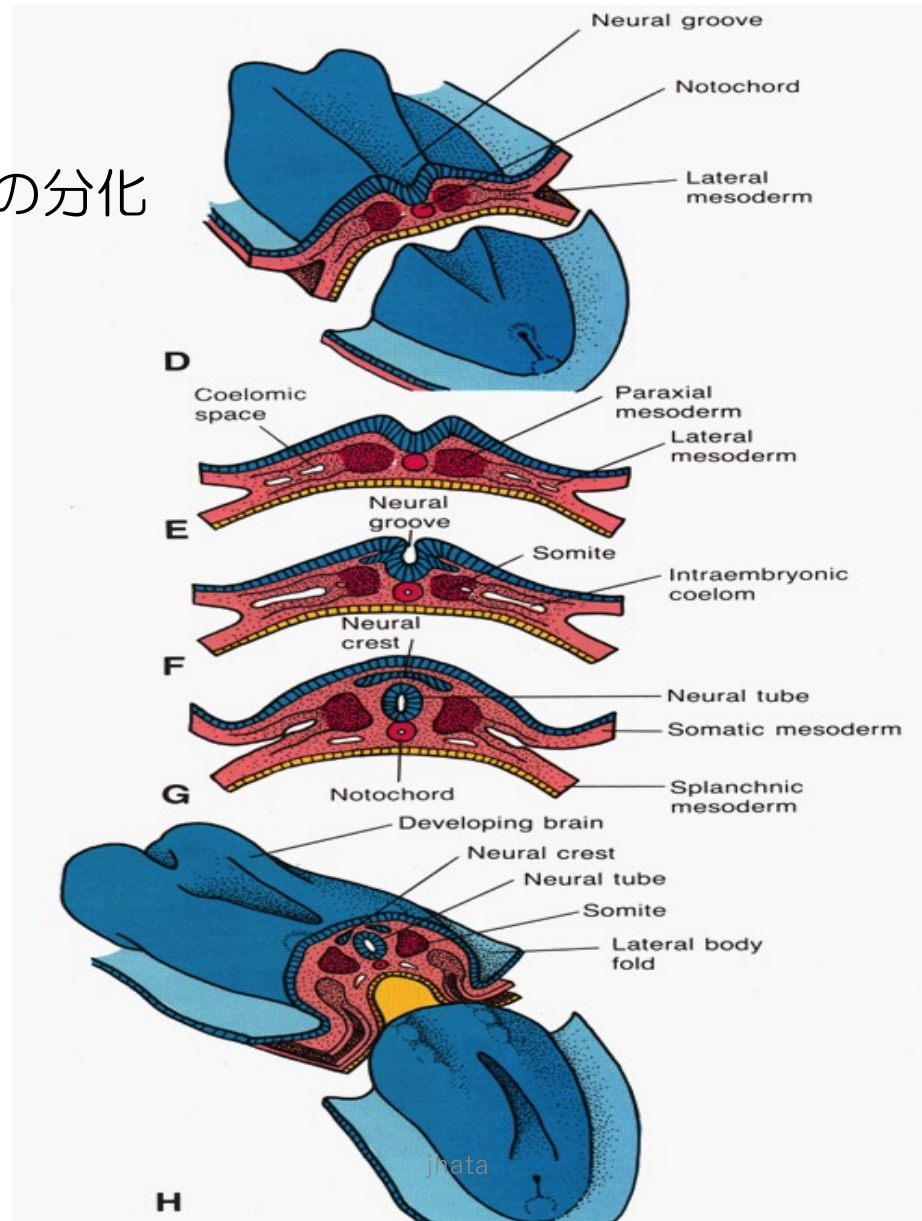
Neuroblastomas

神経芽腫 (Neuroblastoma)

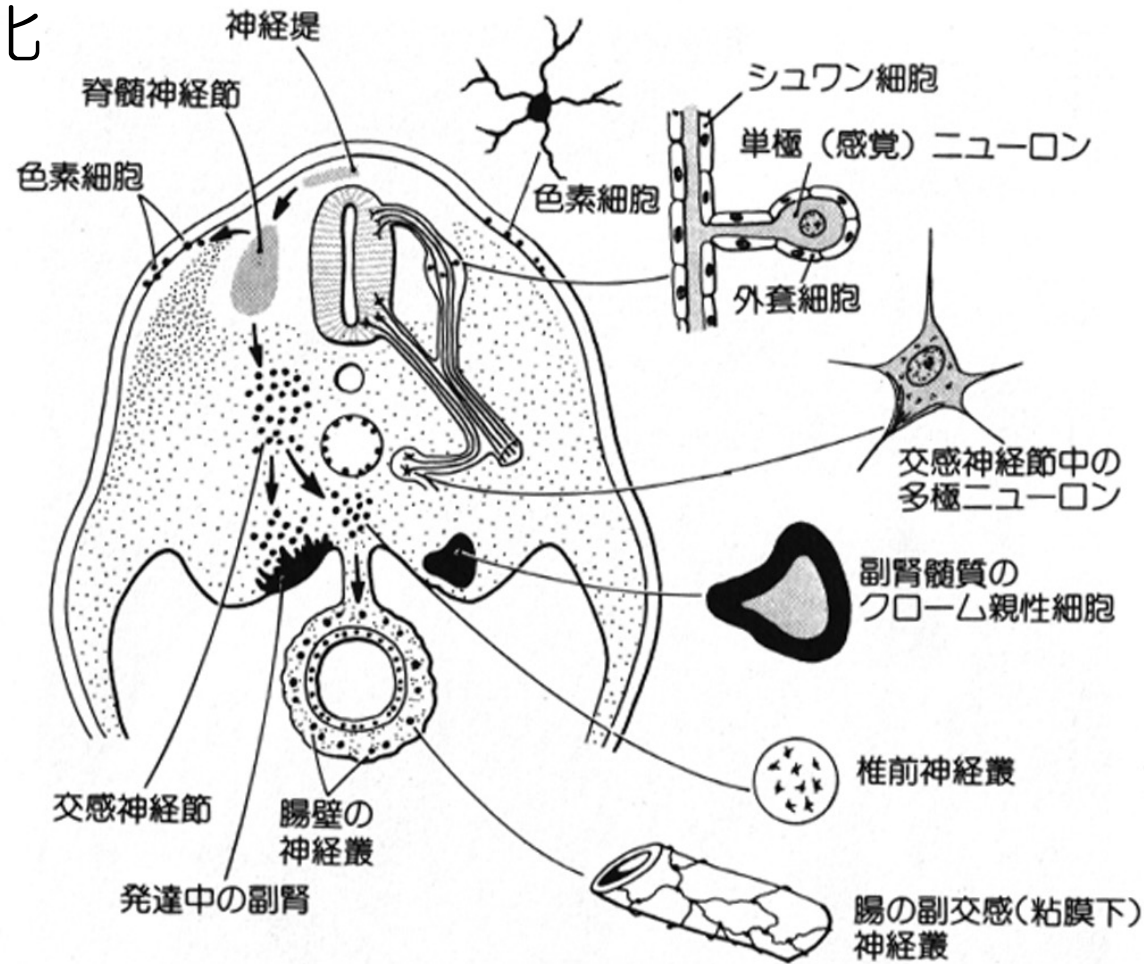
神経節芽腫 (Ganglioneuroblastoma)

神経節腫 (Ganglioneuroma)

Neural crestの分化

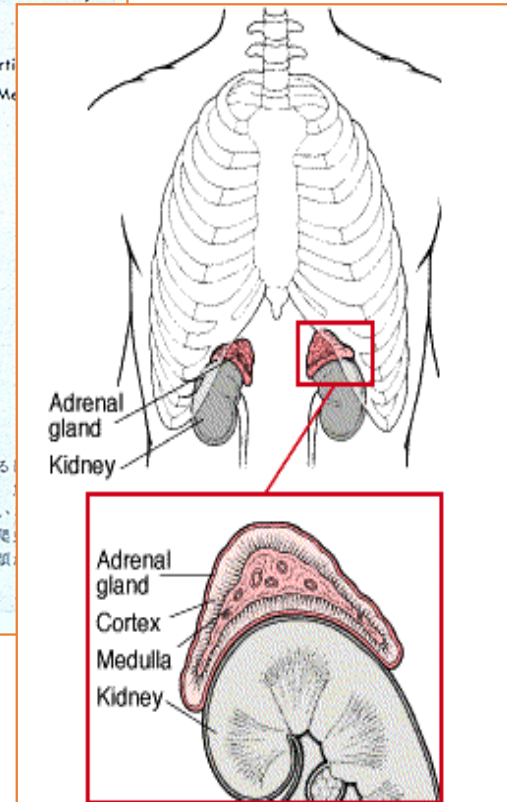
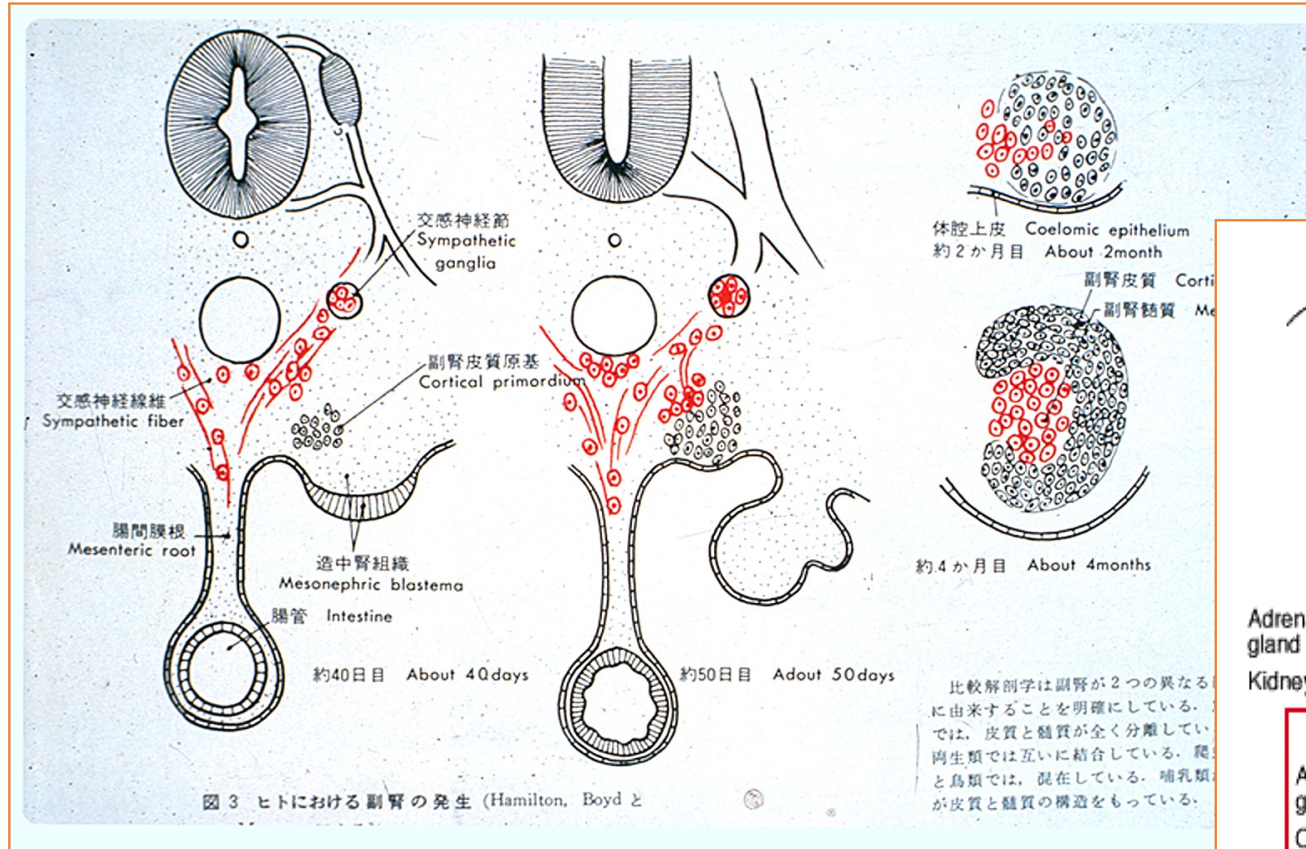


Neural crestの分化

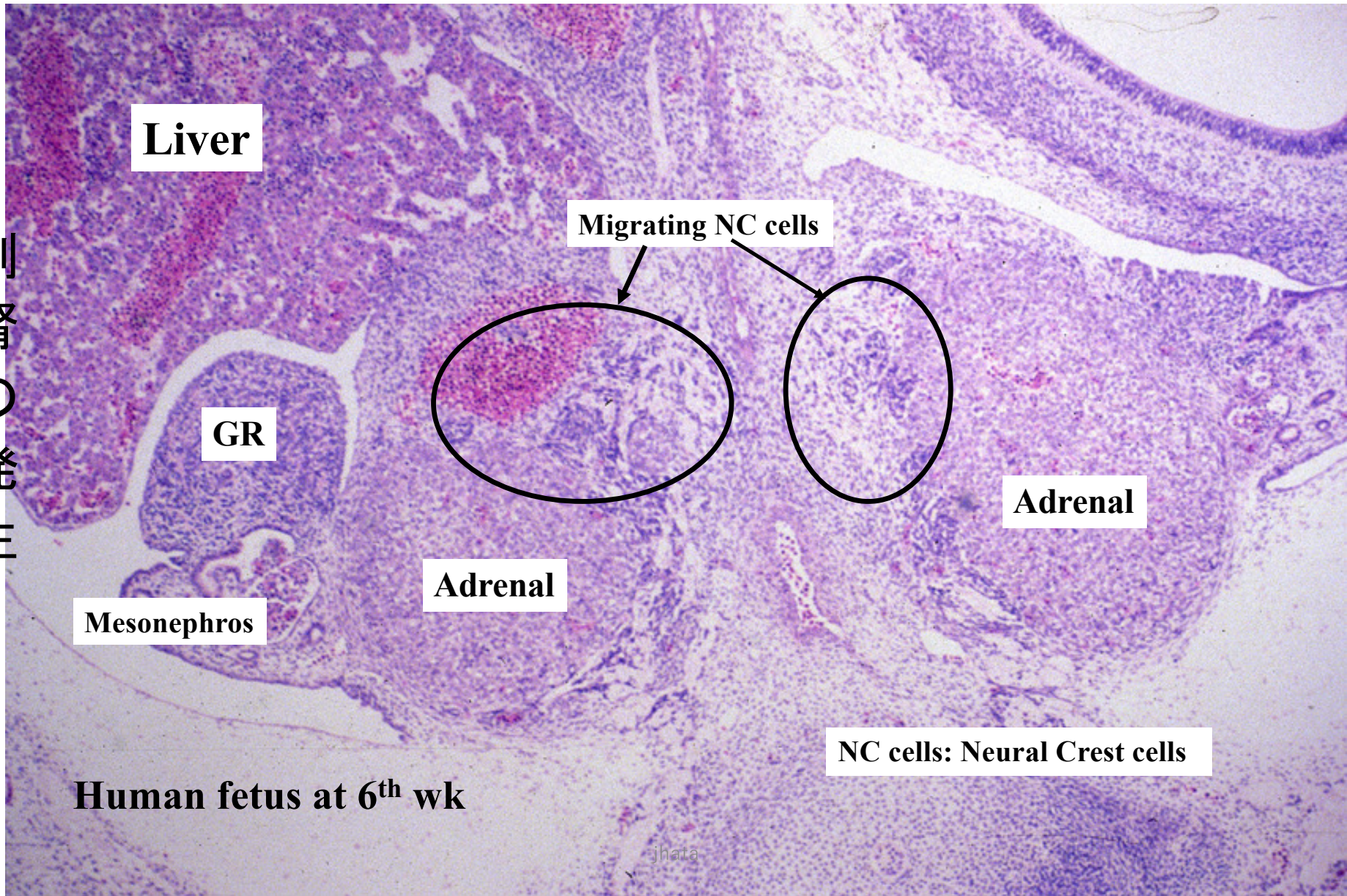


胚子体幹部の横断模型図。図中左側には神経堤細胞の表層と深部に向かう移動経路を、右側には成体における神経堤細胞に由来する構造を示す。

副腎の発生



副腎の発生



Liver

Migrating NC cells

GR

Adrenal

Adrenal

Mesonephros

NC cells: Neural Crest cells

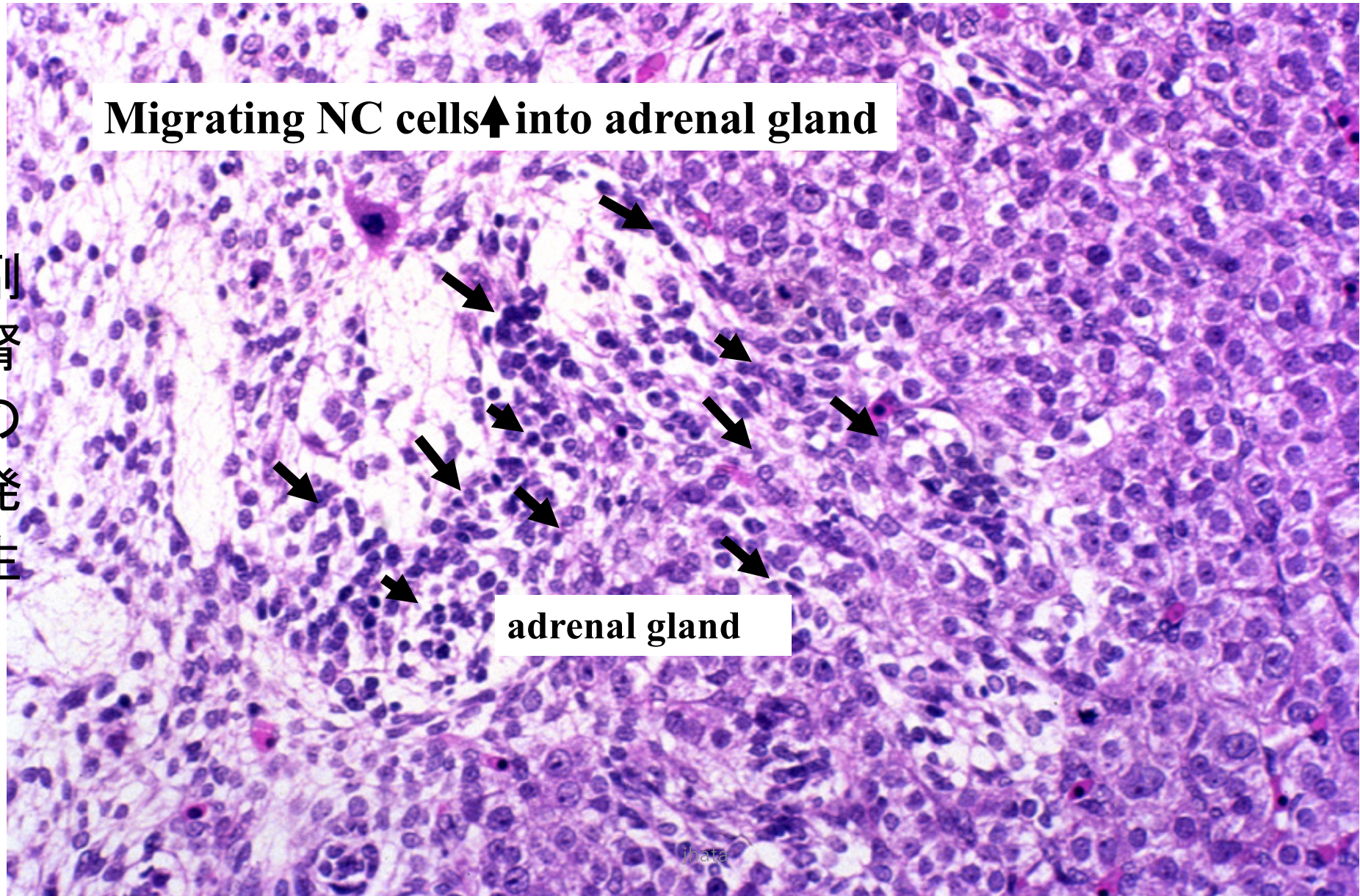
Human fetus at 6th wk

jhata

Migrating NC cells↑into adrenal gland

副腎の発生

adrenal gland



International Neuroblastoma Pathology Classification

シュワン細胞の発達

Neuroblastoma (NB)

Undifferentiated
Poorly differentiated
Differentiating



50%未満 (stroma poor)

Ganglioneuroblastoma (GNBi)

Intermixed

50% 以上 (stroma rich)

Ganglioneuroma (GN)

Maturing GN
Mature GN



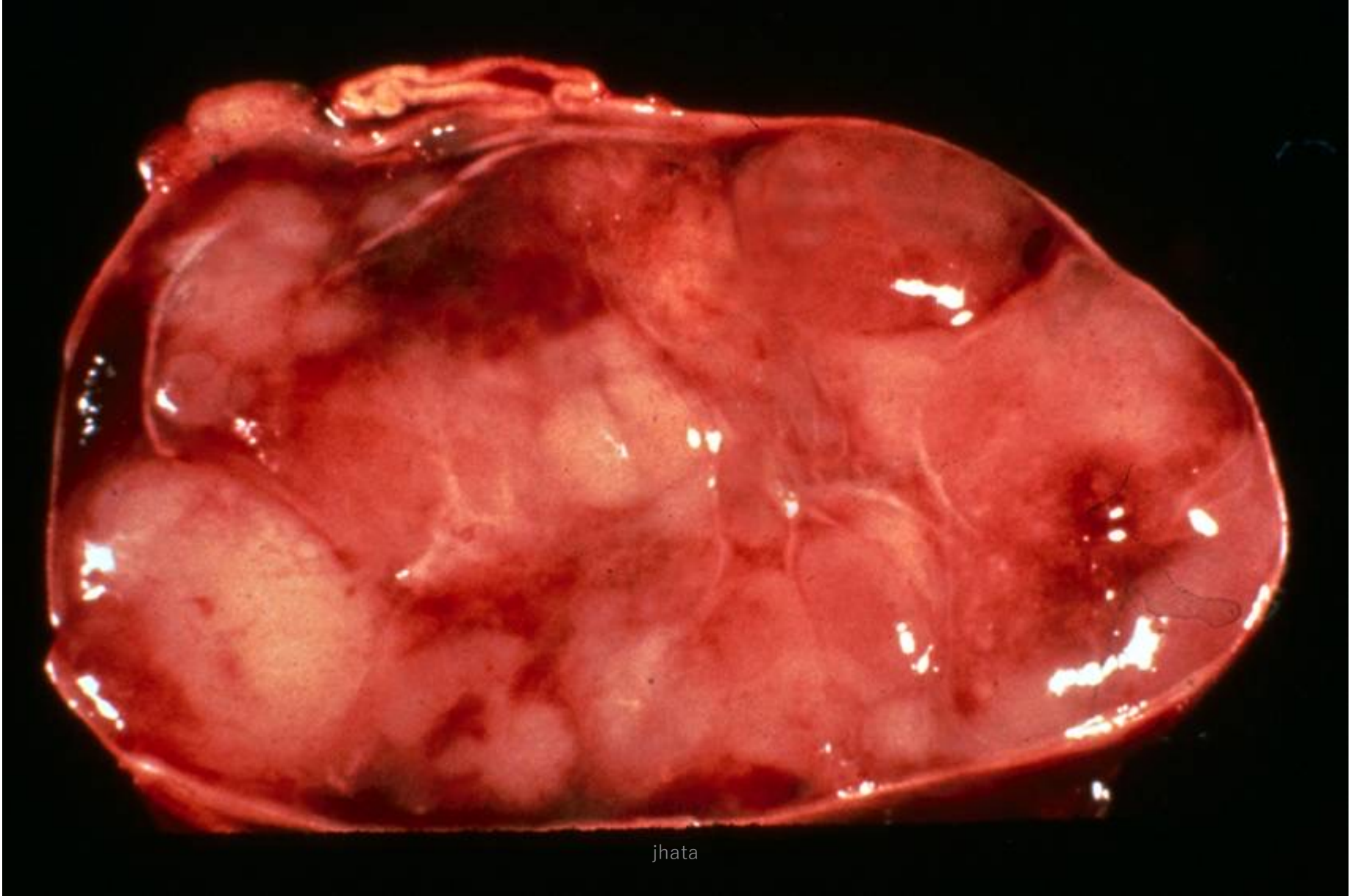
シュワン細胞が主体
(stroma dominant)

Ganglioneuroblastoma (GNBn)

Nodular

composite stroma , poor/rich, dominant

Cancer 1999: 86:349



jhata



**NB, Adrenal
Stage 3**

jhata

神経芽腫 Neuroblastoma (NB)

亜型分類の基準：神経細線維の有無および神経節細胞への分化傾向を示す神経芽細胞の割合→予後と相関

亜型：

Undifferentiated (UD)：神経線維 (neuropil) を認めない

Poorly differentiated (PD)：< 5% ganglion cell

Differentiating (D)：> 5% ganglion cell

★細胞増殖の目安となる核崩壊・破碎

(Mitosis-Karyorrhexis Index, **MKI**) を重視

★交感神経節細胞への分化の定義:

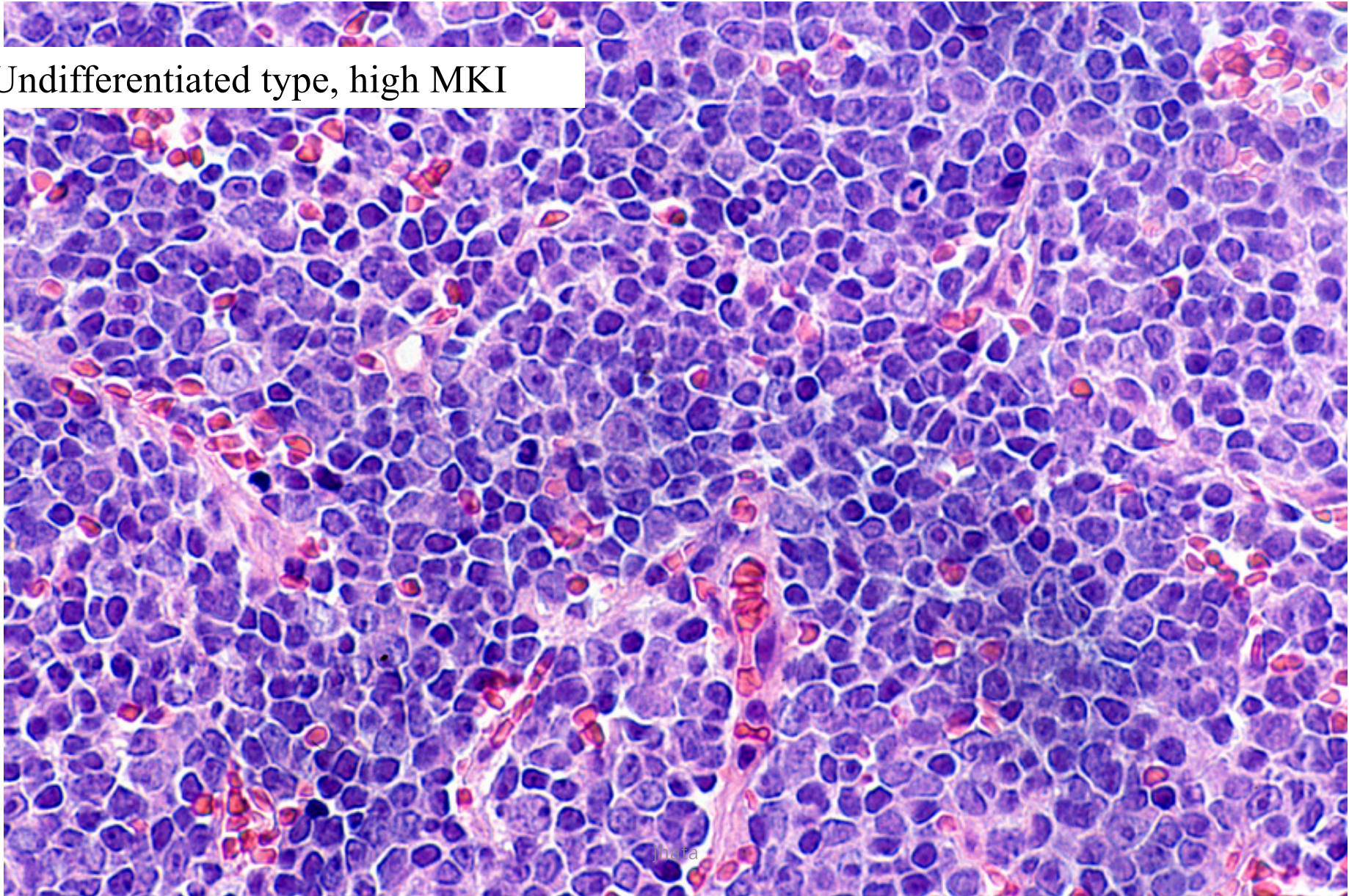
核の偏在

好酸性無構造の胞体

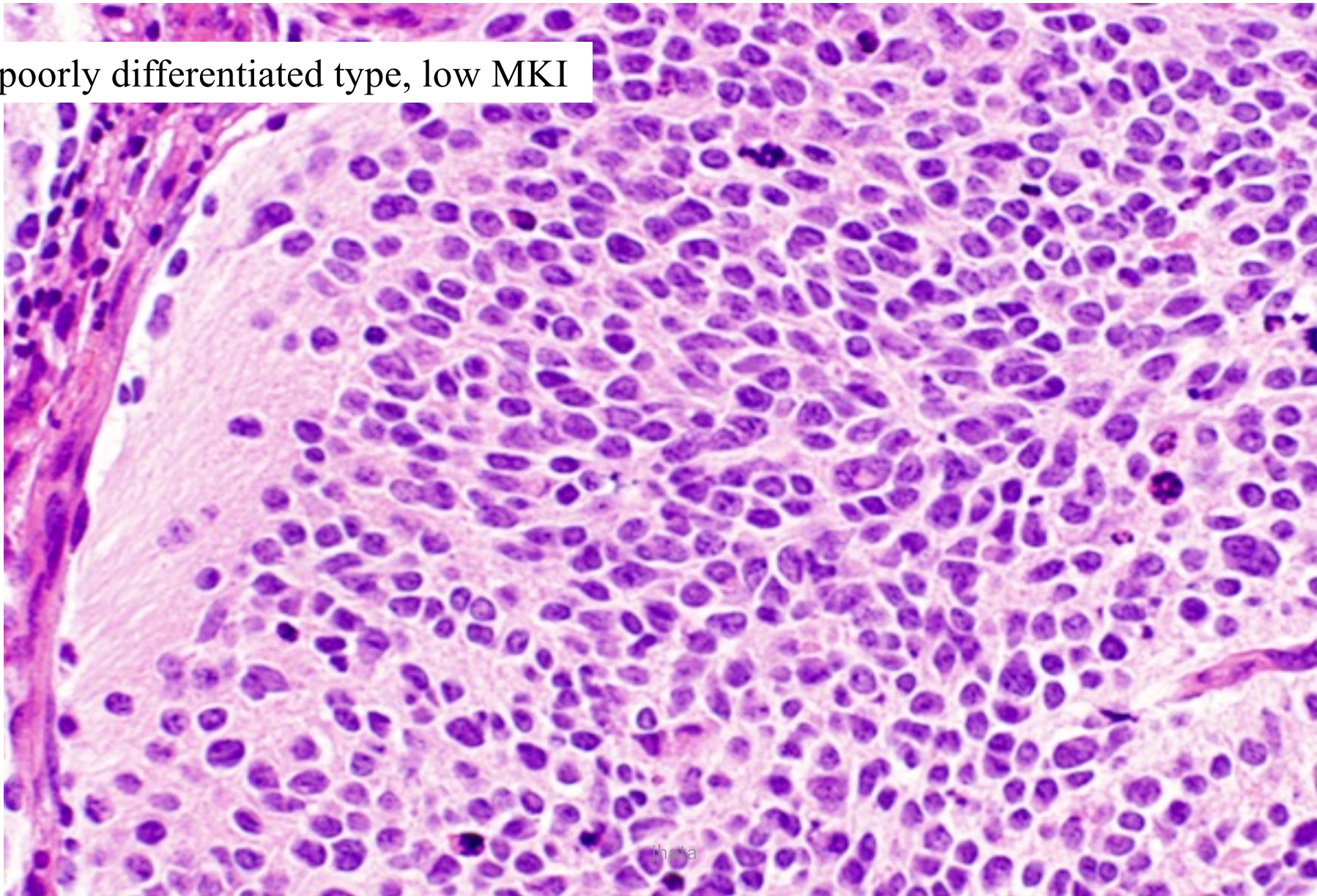
明瞭な核小体

細胞の大きさが核の2倍以上ある

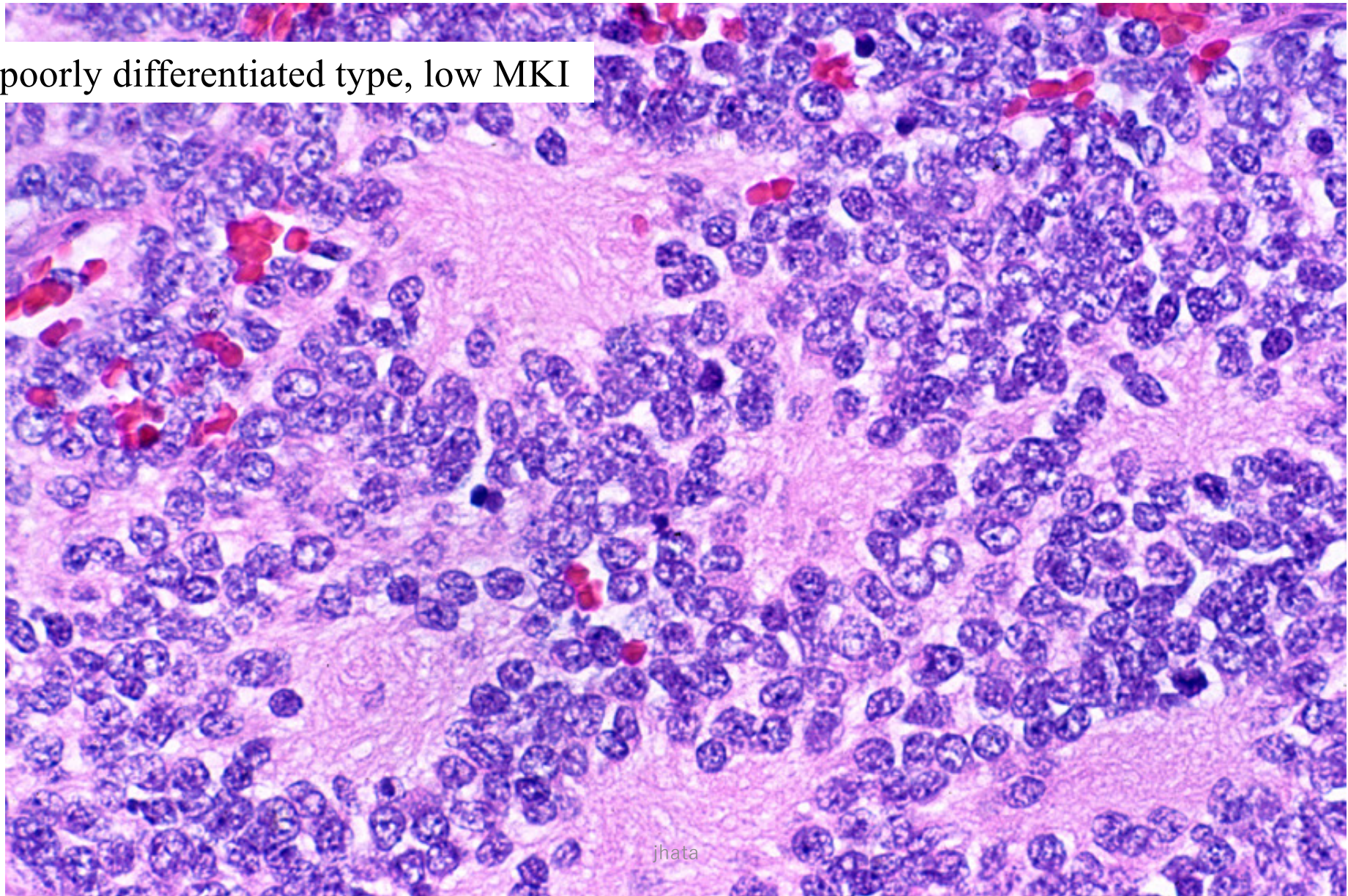
NB, Undifferentiated type, high MKI



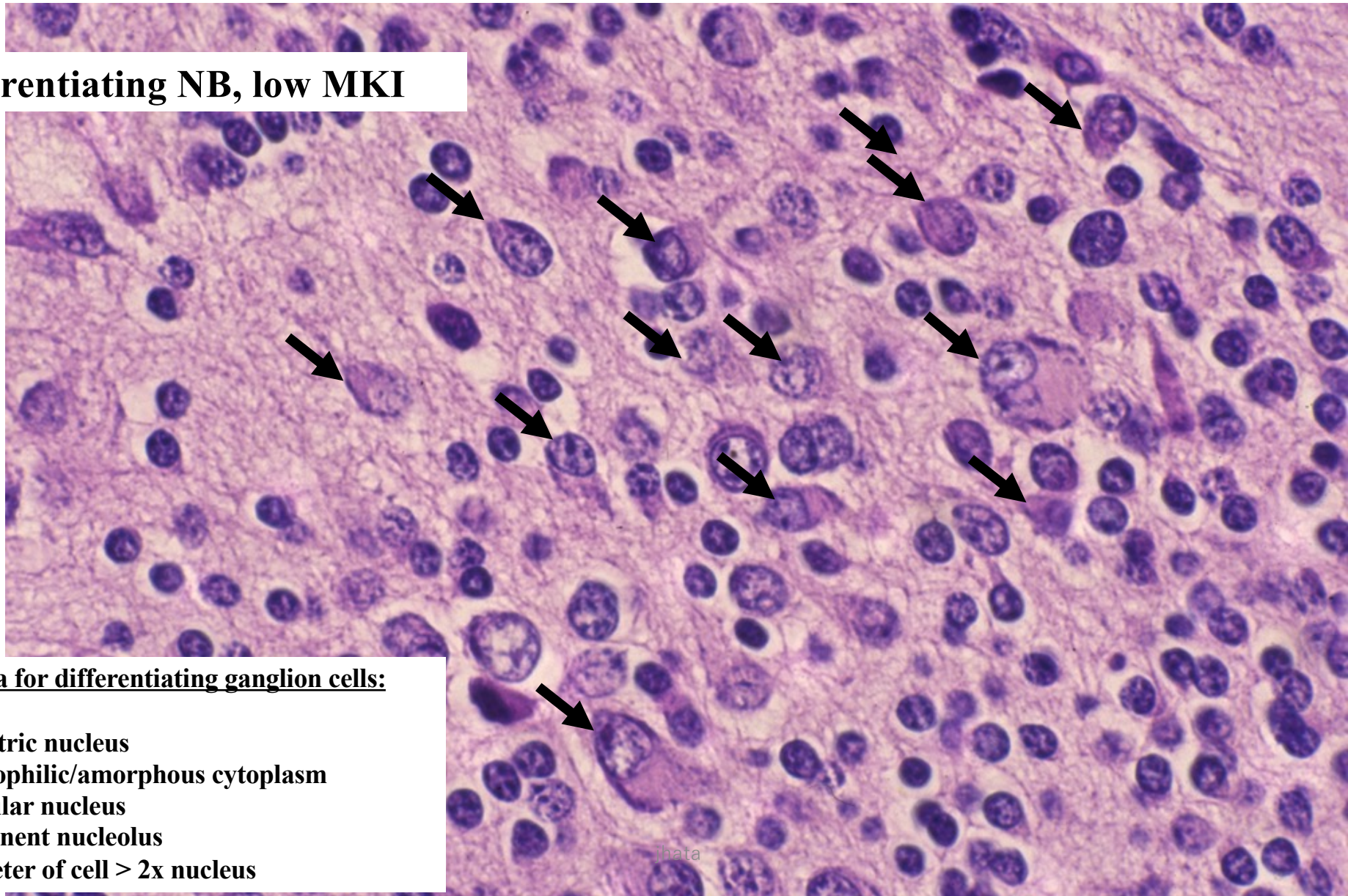
NB, poorly differentiated type, low MKI



NB, poorly differentiated type, low MKI



Differentiating NB, low MKI



Criteria for differentiating ganglion cells:
(>5%)

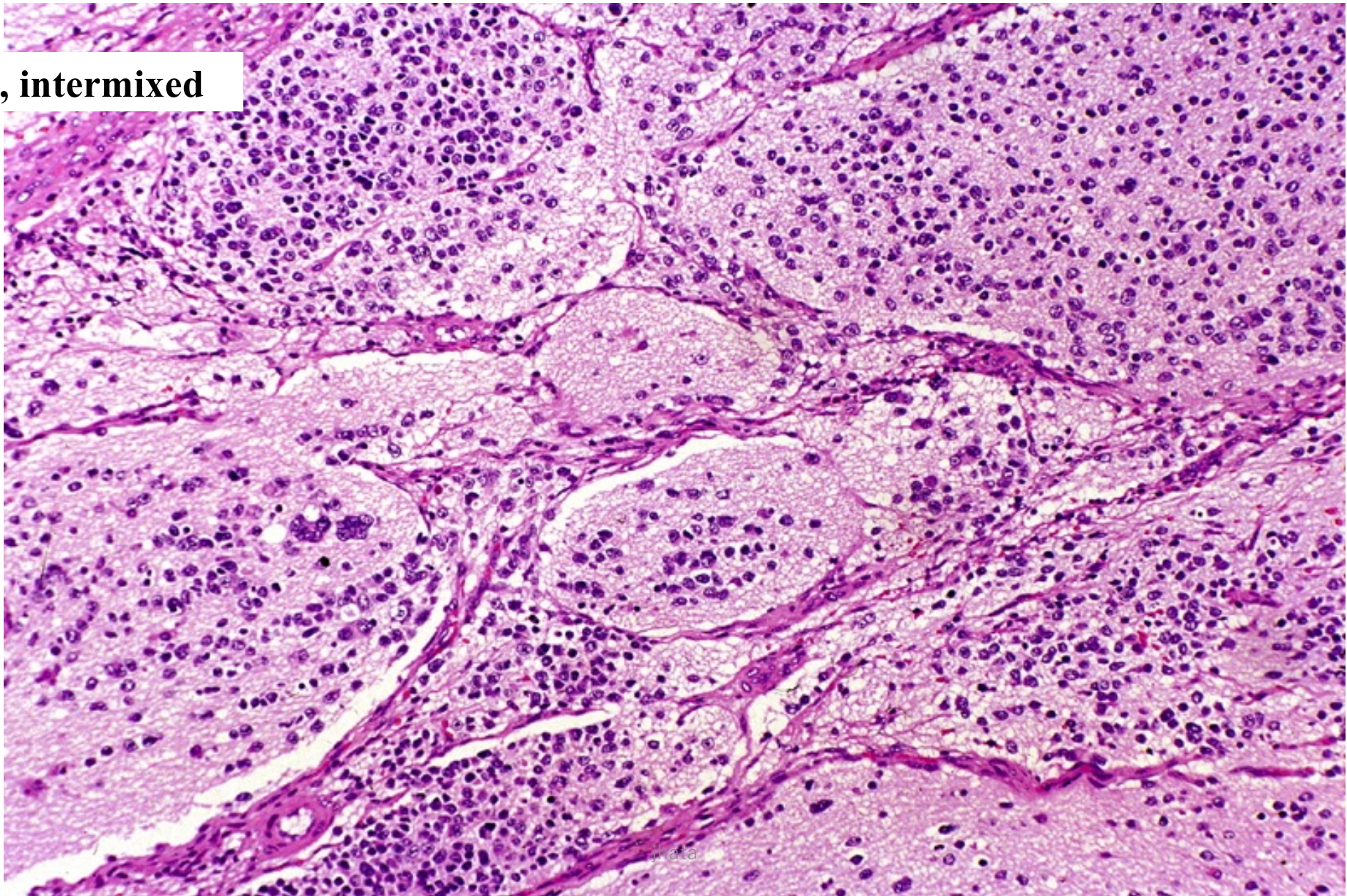
- Eccentric nucleus**
- Eosinophilic/amorphous cytoplasm**
- Vesicular nucleus**
- Prominent nucleolus**
- Diameter of cell > 2x nucleus**

ihata

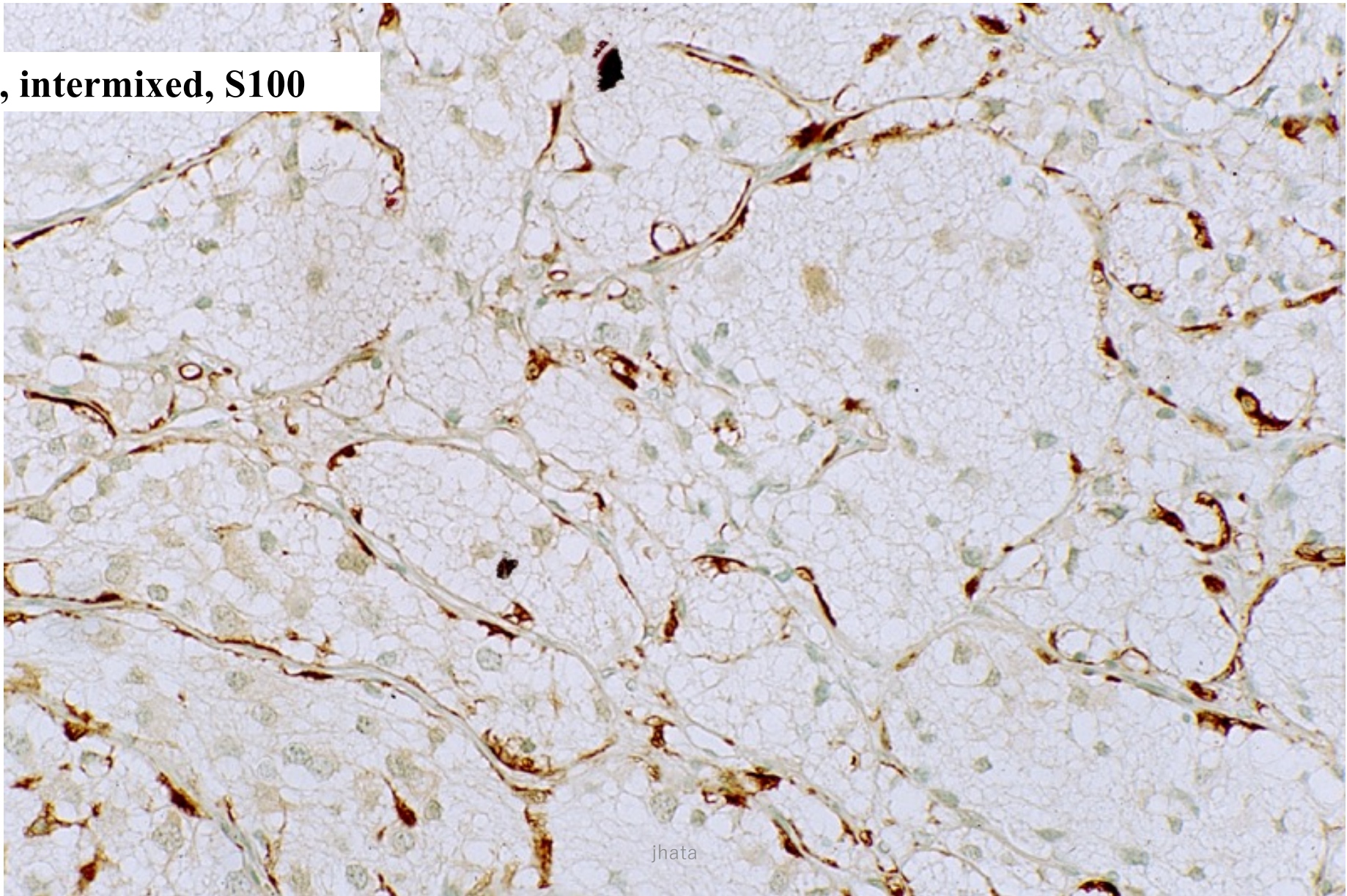
Development of Schwannian Stroma in Neuroblastic Tumors

シュワン細胞の発達
(S100蛋白陽性)

GNB, intermixed

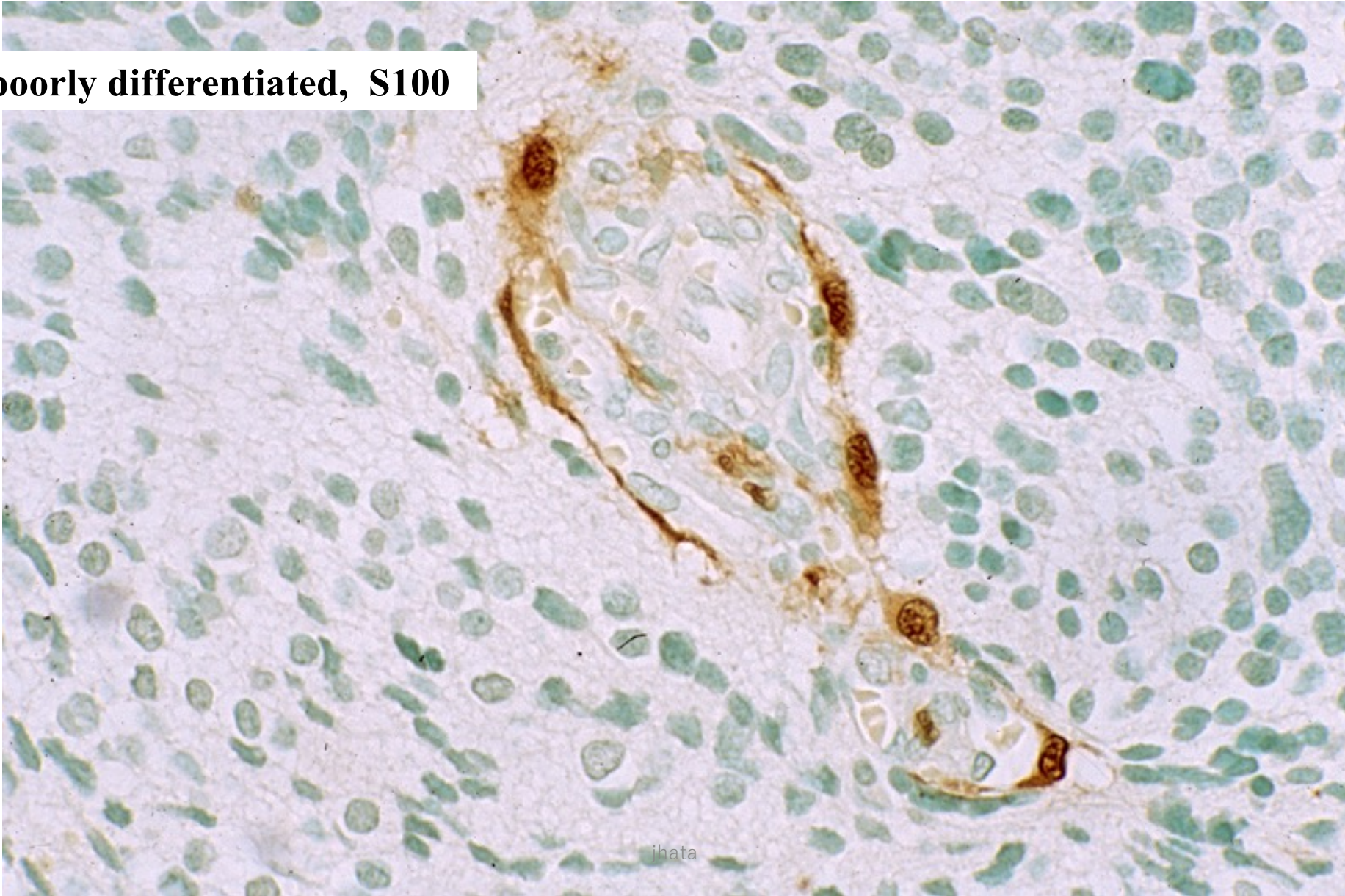


GNB, intermixed, S100



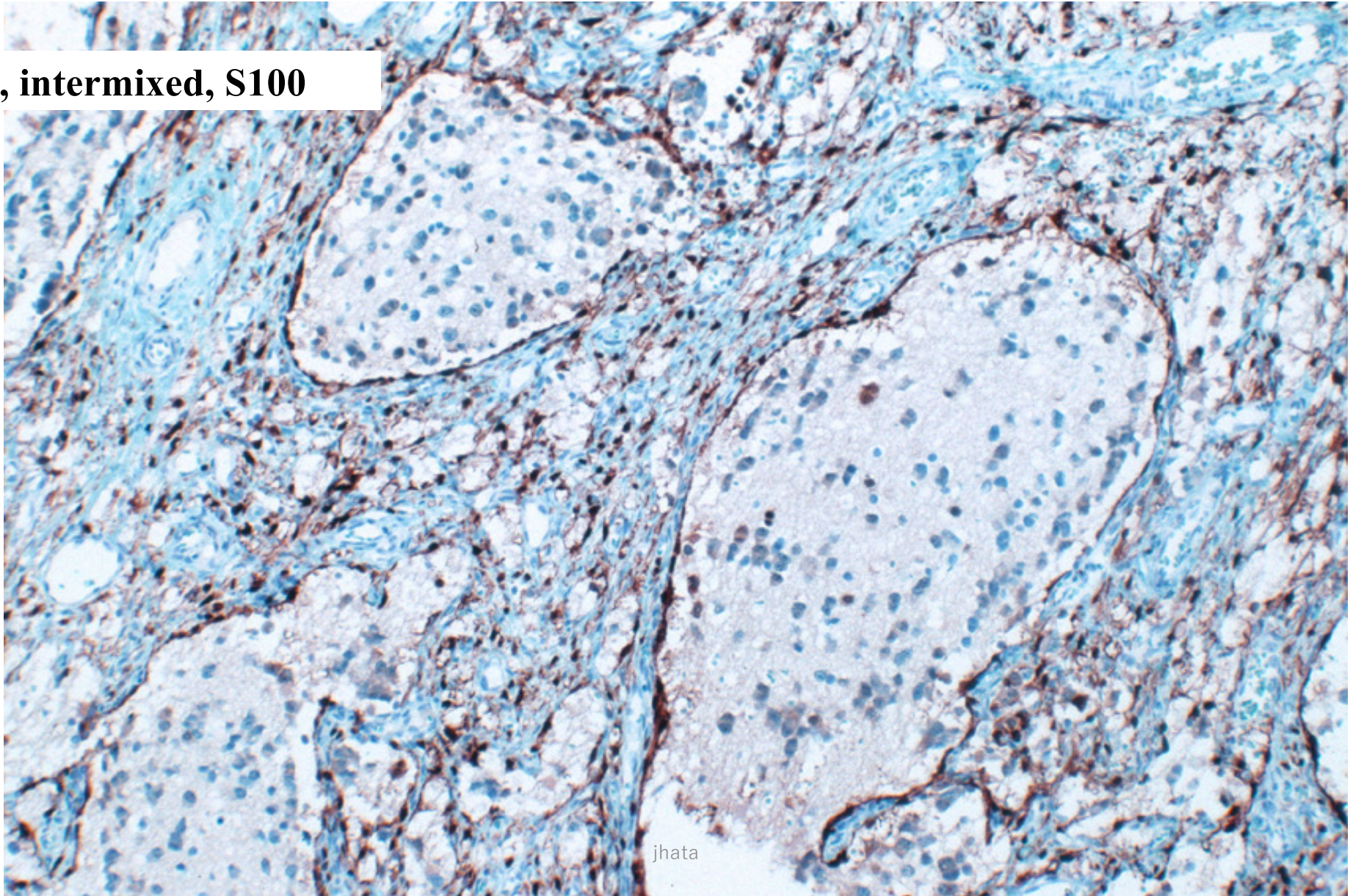
jhata

NB, poorly differentiated, S100



ihata

GNB, intermixed, S100



jhata

神経節芽腫

神経節腫

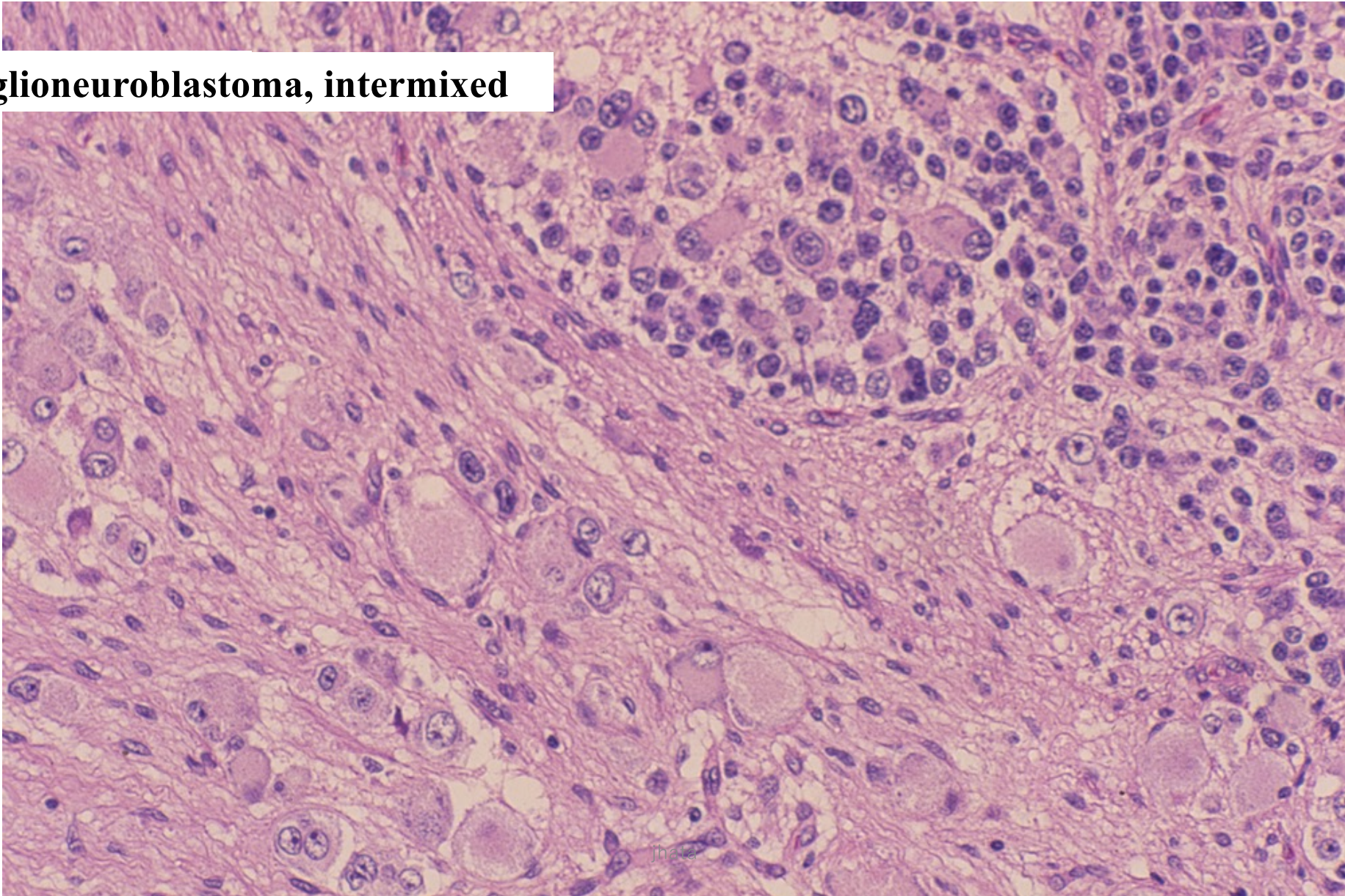
Ganglioneuroblastoma (GNB), Intermixed

→Ganglioneuroma (GN)

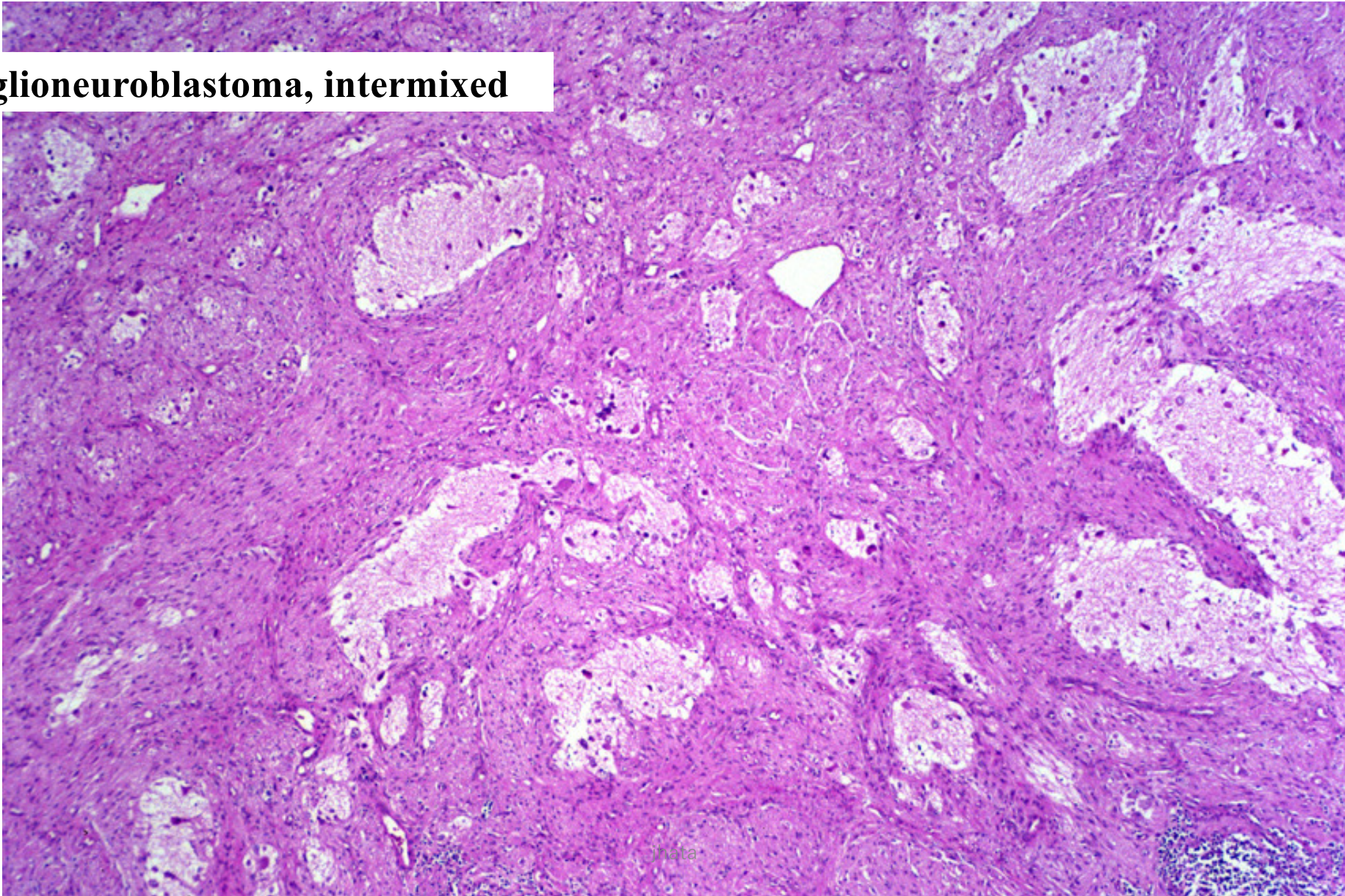
シュワン細胞の高度な増生・発達

神経芽細胞→交感神経細胞様に分化

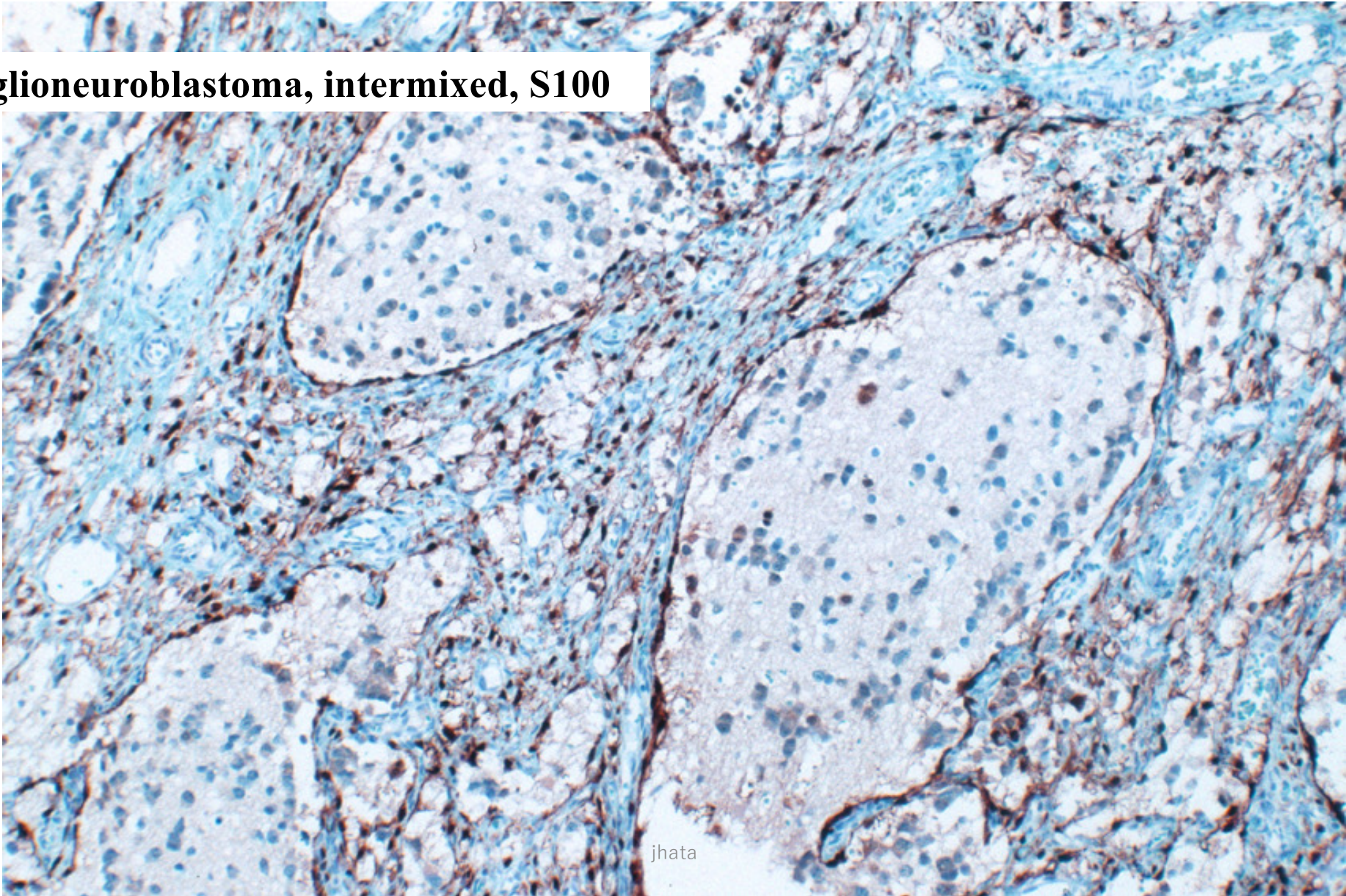
Ganglioneuroblastoma, intermixed



Ganglioneuroblastoma, intermixed



Ganglioneuroblastoma, intermixed, S100

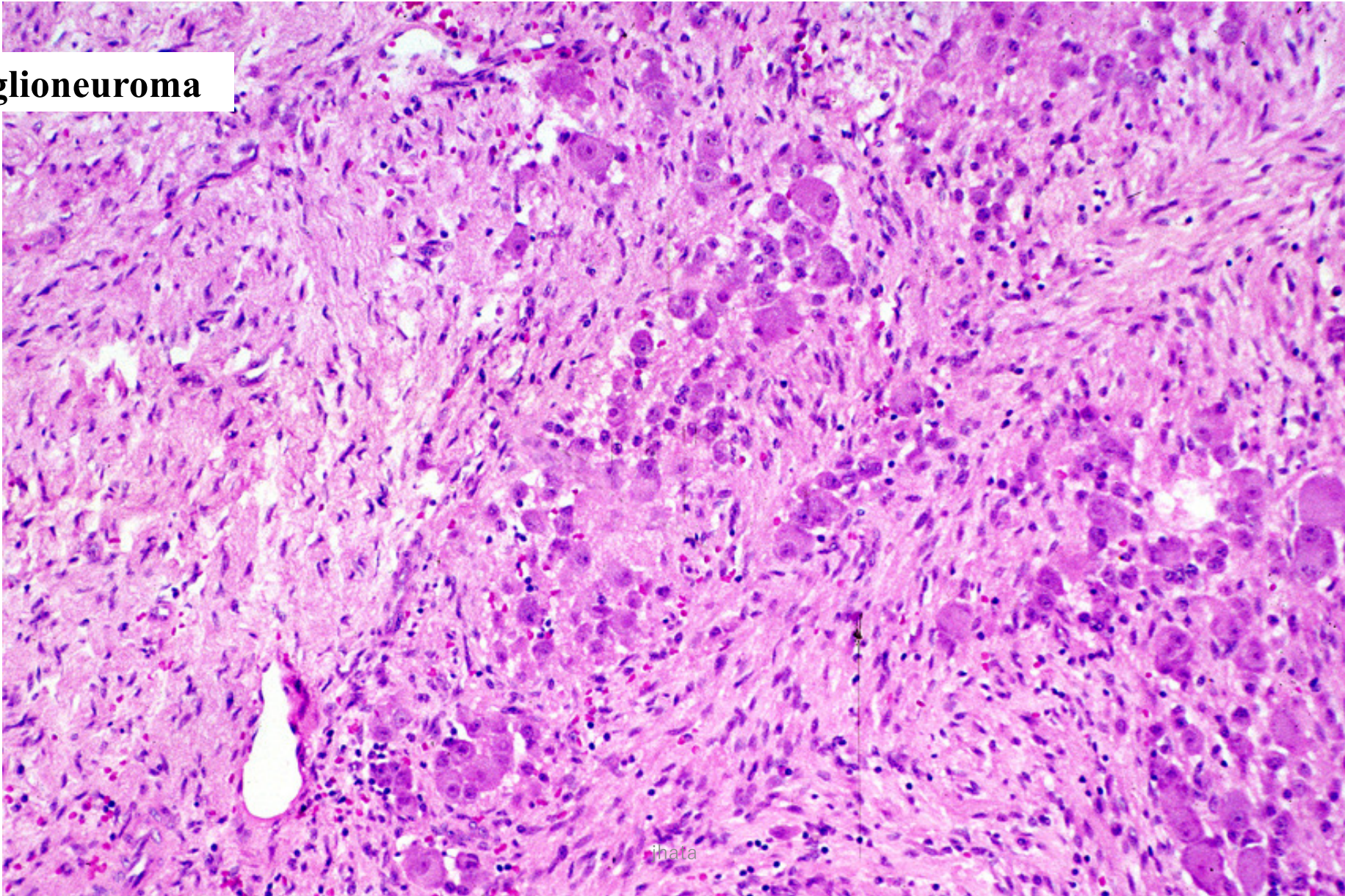


Ganglioneuroma

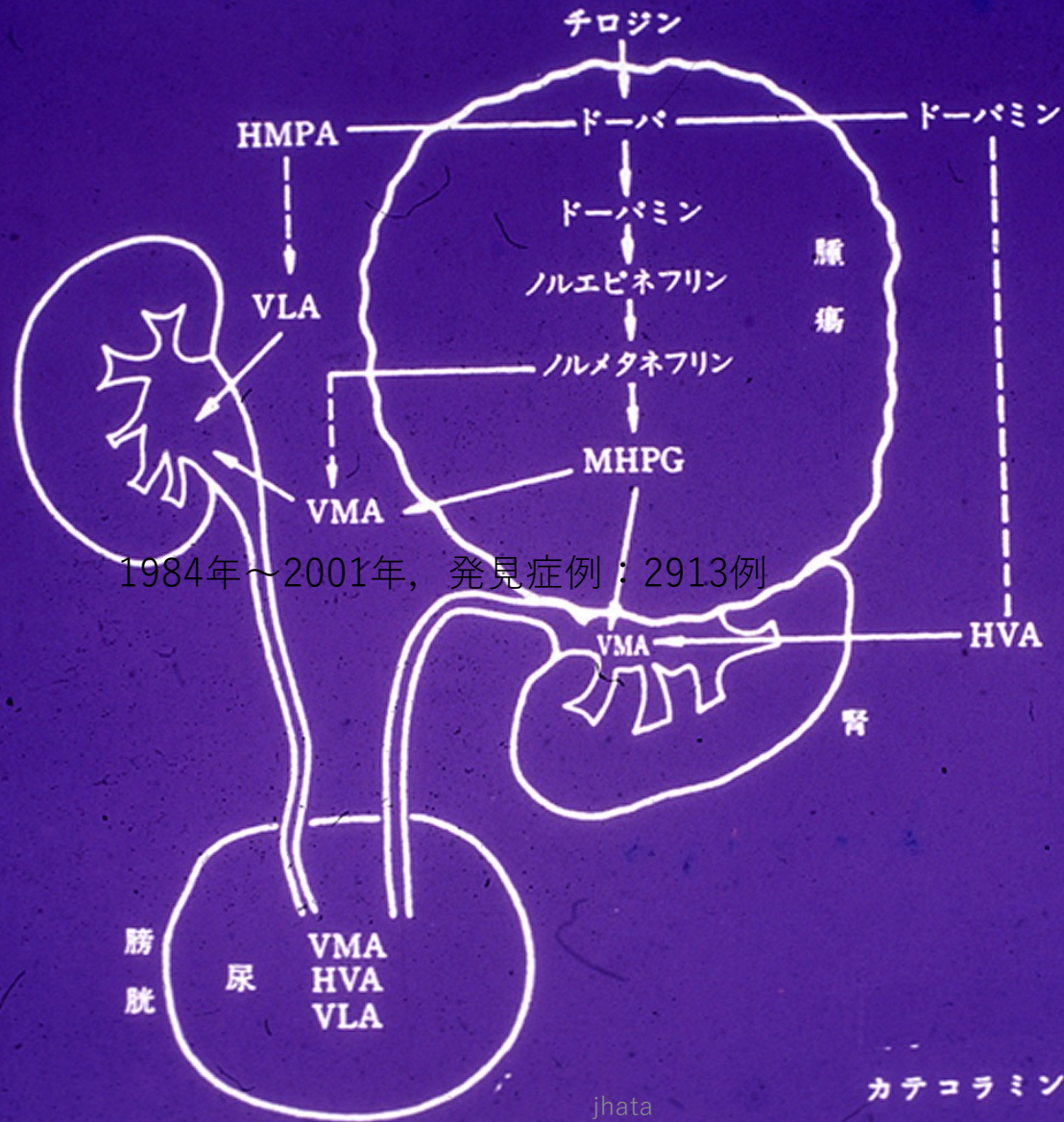


jhata

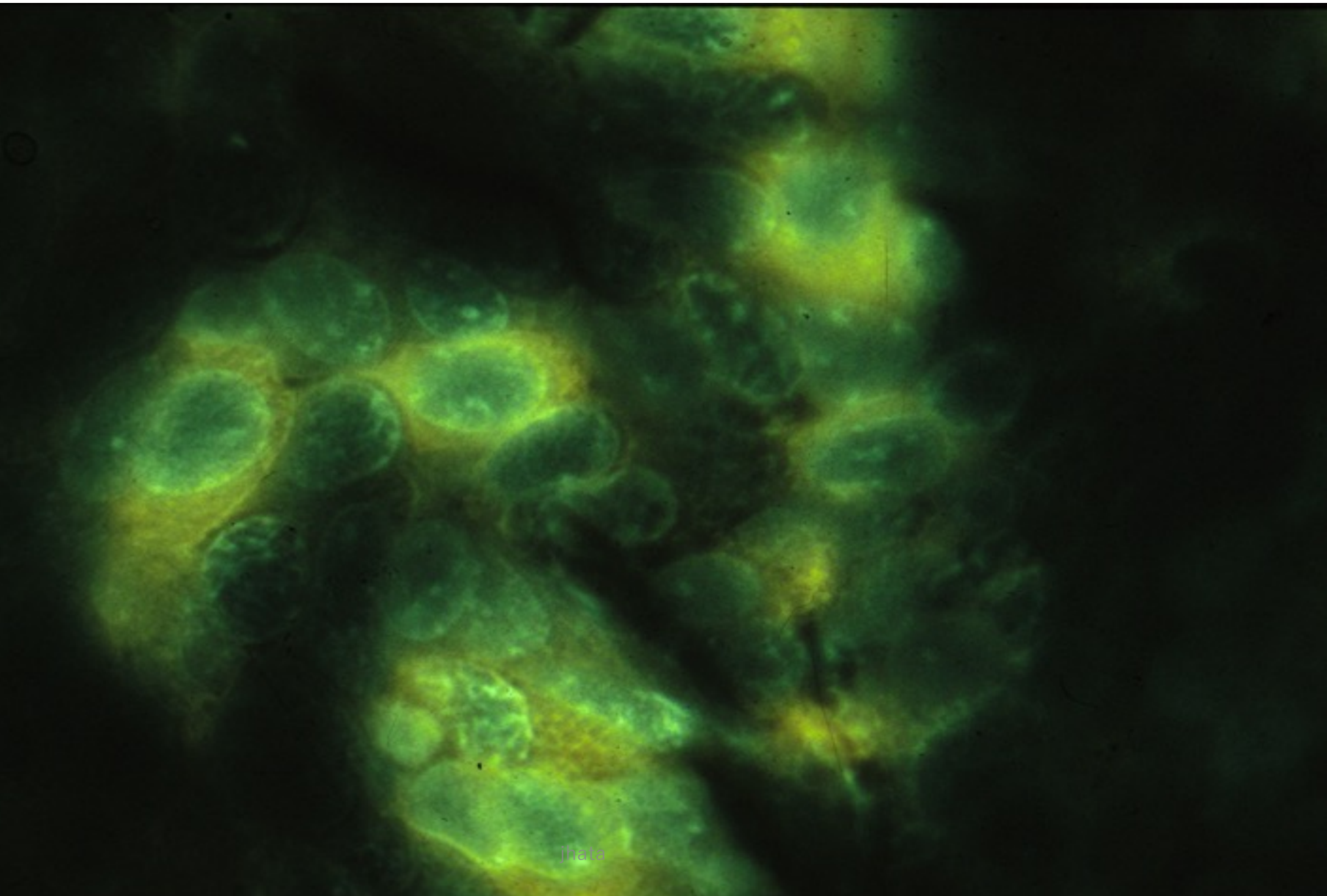
Ganglioneuroma



神経芽腫のカテコールアミン代謝



神経芽腫のカテコール産生
(ホルマリン燻蒸による自家蛍光)



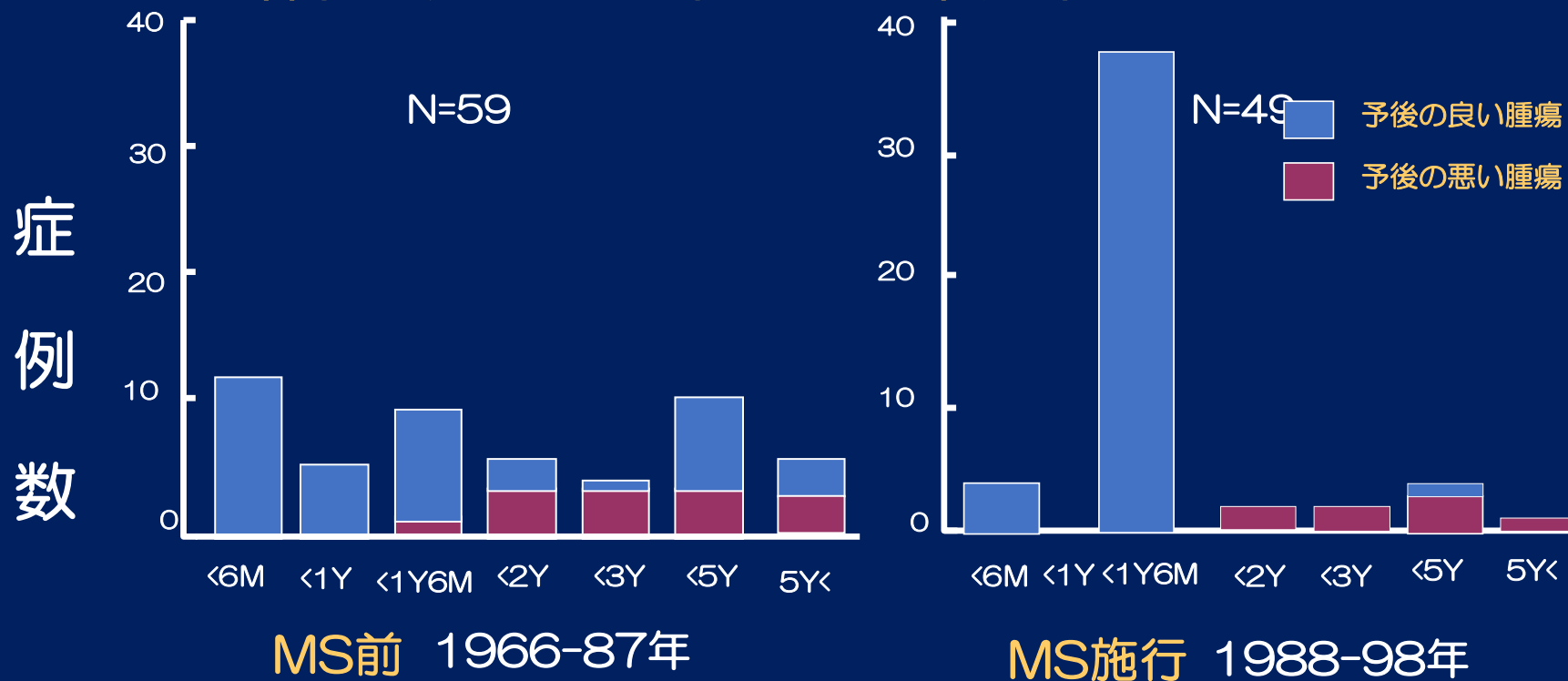
わが国の神経芽腫マススクリーニング

- 1, 神経芽腫は発生年齢が高い症例は低いものに比し予後が悪いという病態を有している
仮説：早期に発見すれば死亡率が低下する
- 2, 神経芽腫マススクリーニングの目的：早期に発見し摘出により死亡率を低下させる
- 3, マススクリーニングの方法：
NBはカテコラミンを産生するので尿中のカテコラミンの代謝産物であるバニールマンデル酸（VMA）、ホモバニリン酸（HVA）を測定
- 4, スクリーニングの実施：6ヶ月乳児検診時に全国規模で実施
- 5, 結果：
 - ①1984年～2001年，発見症例：2913例
 - ②スクリーニングで発見され手術的に摘除されたNBの大部分は予後良好腫瘍であり，死亡率の減少につながっていない
 - ③②にも関わらず手術などで患児が不利益になる症例があった
- 6, カナダ（3週ならびに6ヶ月）、ドイツ（12ヶ月）などで行われた介入研究でも死亡率の減少効果は認められなかった
- 7, 2003年に神経芽腫マススクリーニングは休止

<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0814-2.html>

6ヶ月マススクリーニングで明らかになった神経芽腫の特性

神経芽腫MS施行前後の年齢分布と予後



- ① MS施行によりNB発見例は増加した
- ② 発見された症例の多くは予後良好腫瘍であった
- ③ 発生年齢の高い症例の数はMS施行前後で変わらなかった

神経芽腫の分化・成熟

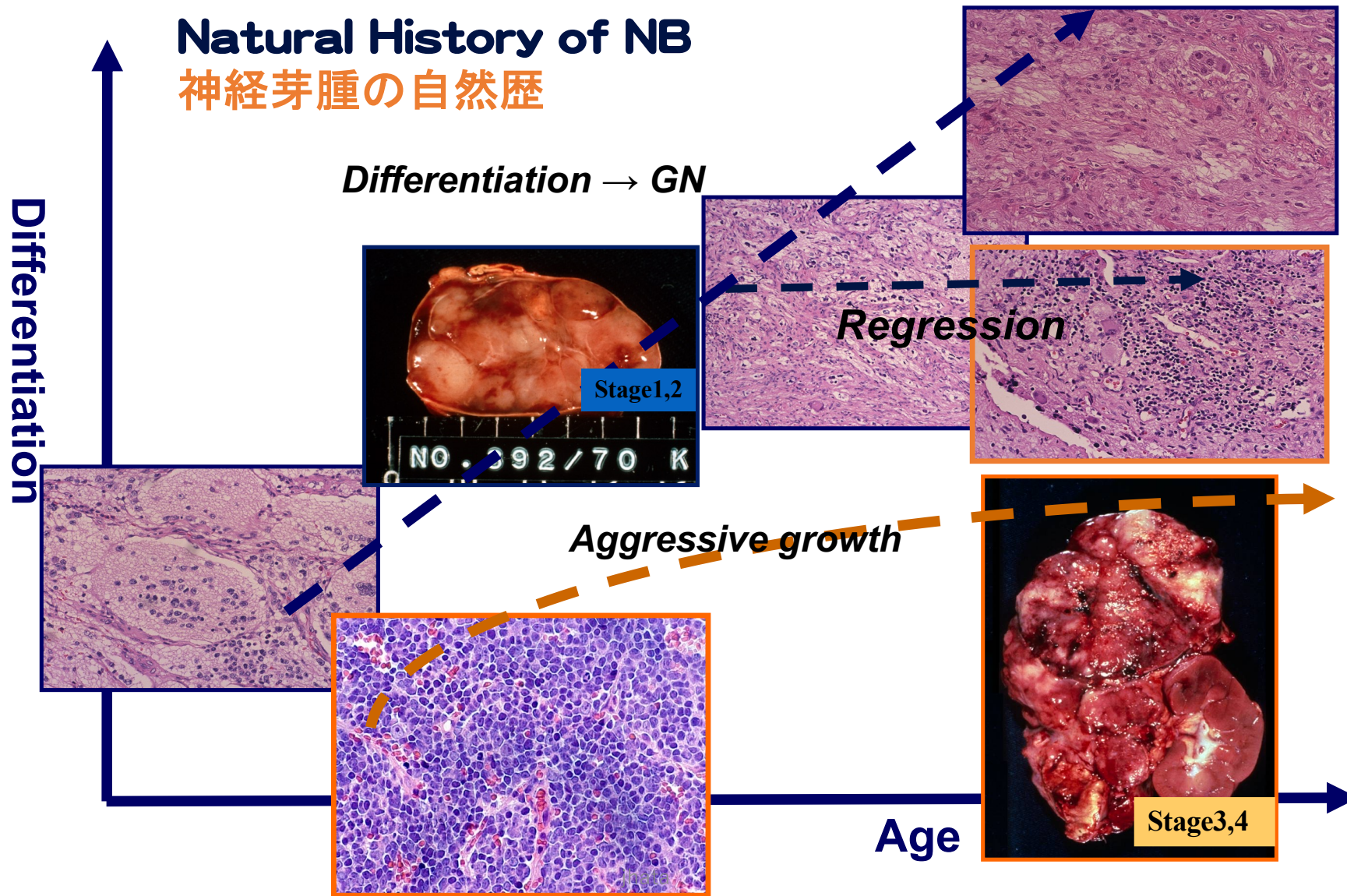
神経芽腫 (NB) : 未熟な神経芽細胞
シュワン細胞の発達が殆んどない

↓ 分化・成熟

神経節芽腫 (GNB, intermixed)

神経節腫細胞 (GN) : 交感神経節細胞様に分化
シュワン細胞の発達

Natural History of NB 神経芽腫の自然歴



神経節芽腫、結節型

Ganglioneuroblastoma, nodular type

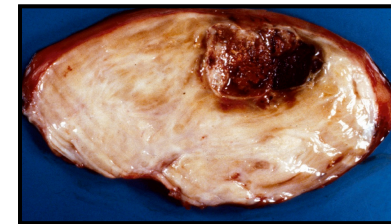
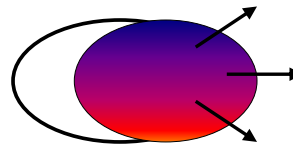
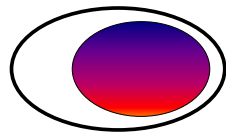
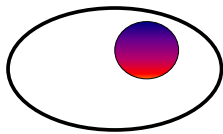
肉眼的に

明らかな2種類の異なった包巣が認められる。

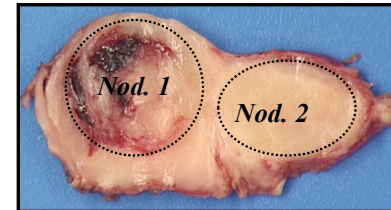
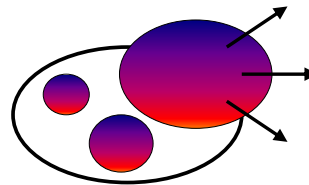
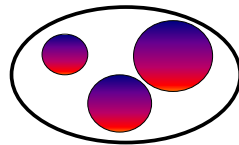
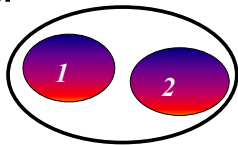
灰白色：神経節芽腫(神経節腫) :non-aggressive

赤褐色：神経芽腫：aggressive(転移能をもつ)

典型的

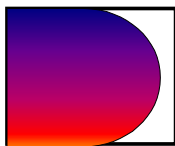


多結節

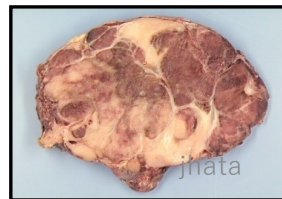
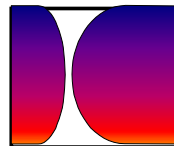


大結節

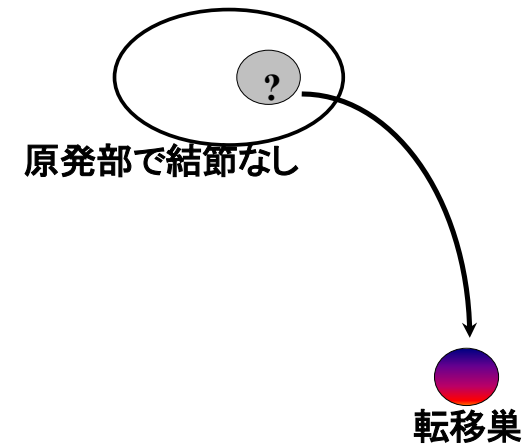
a) Single



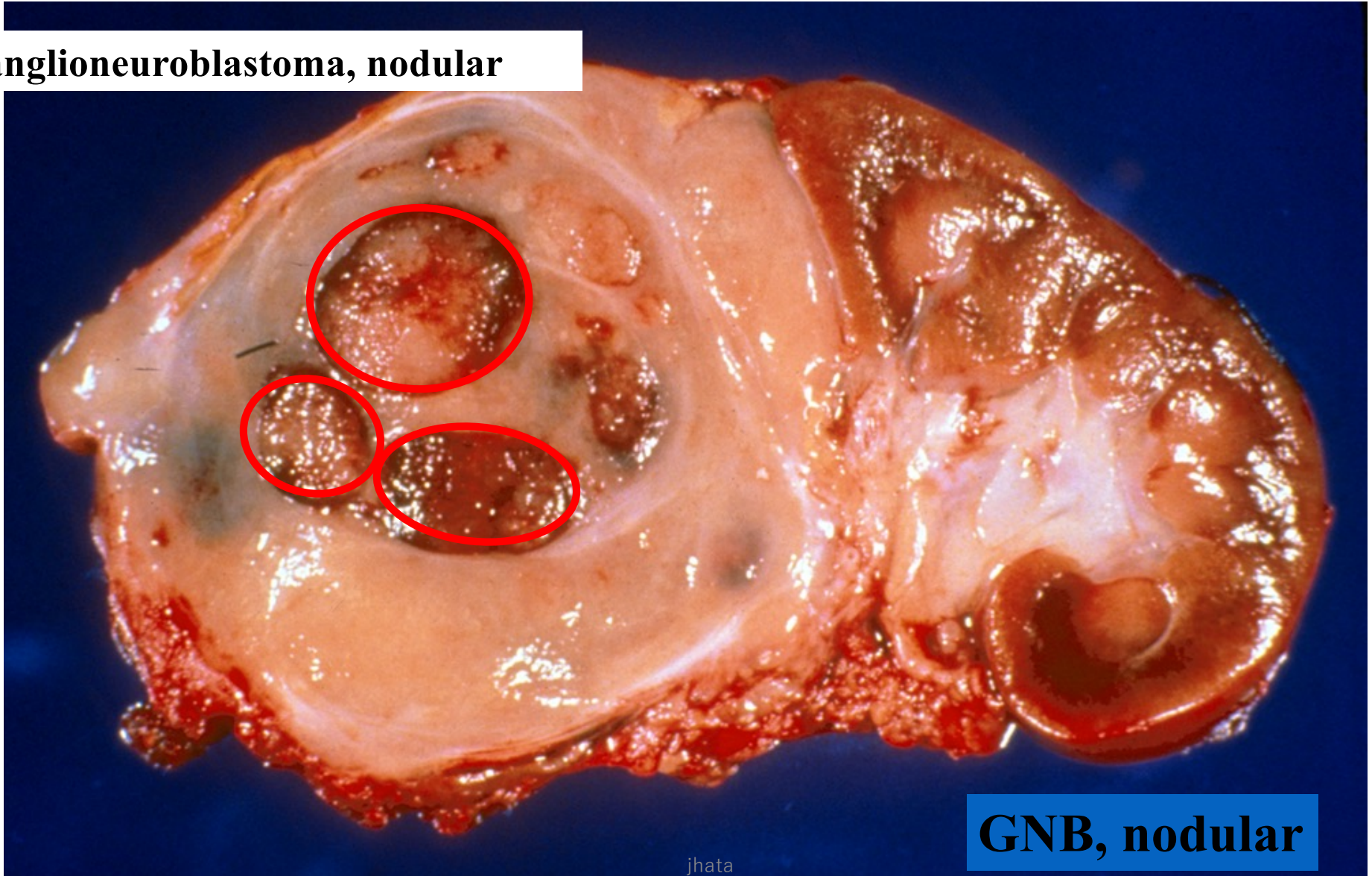
b) Multiple



転移部でNB



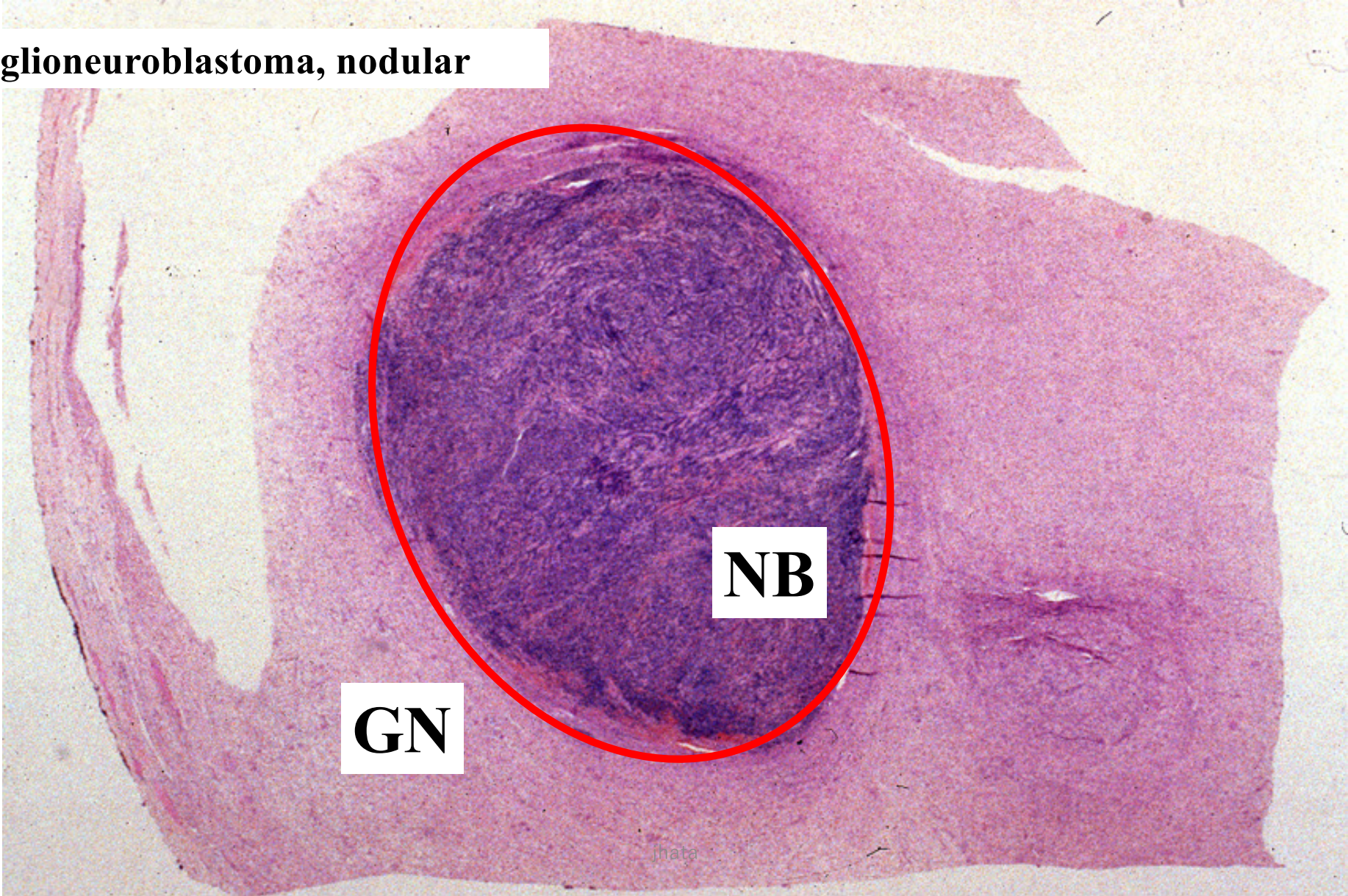
Ganglioneuroblastoma, nodular



GNB, nodular

jhata

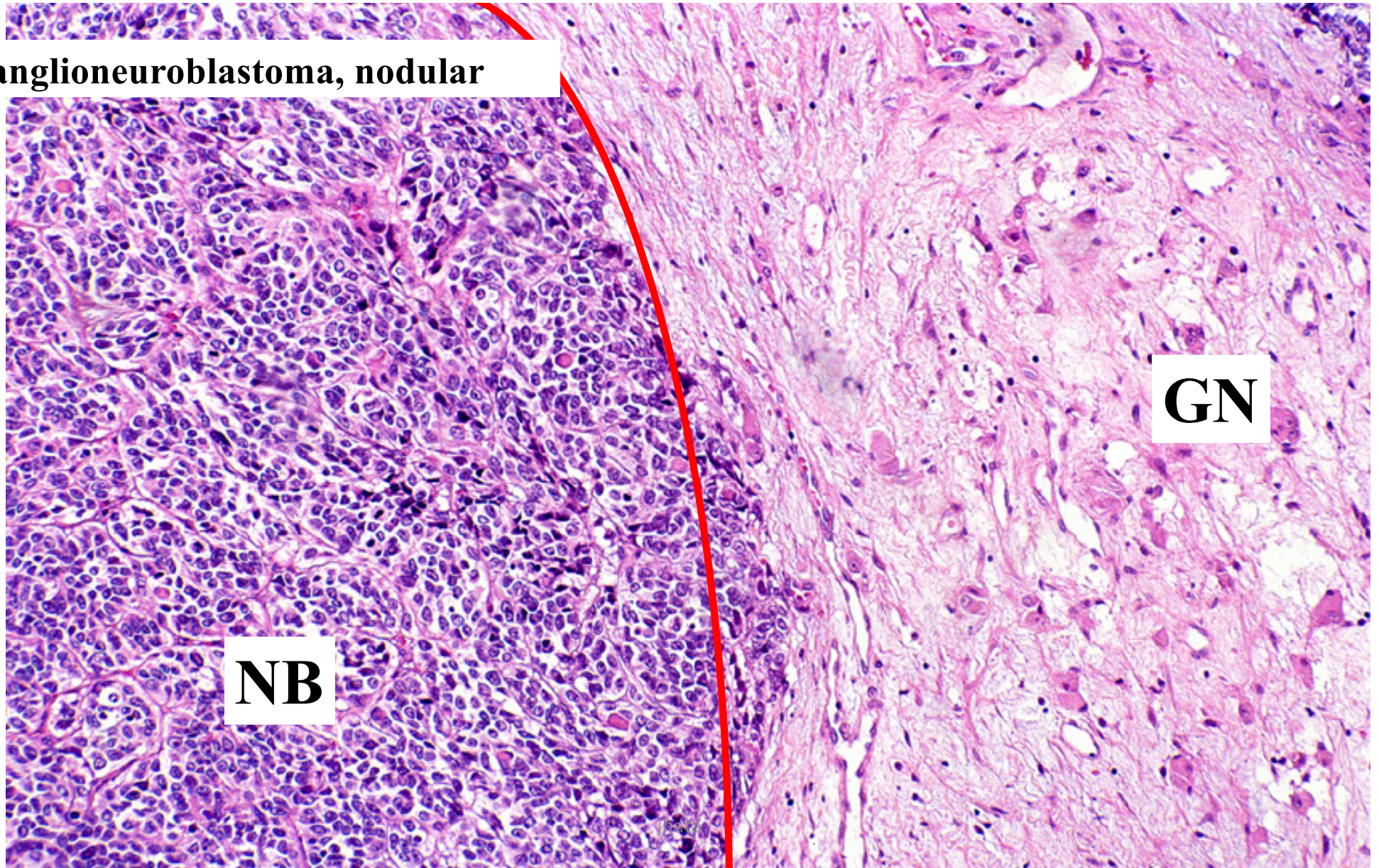
Ganglioneuroblastoma, nodular



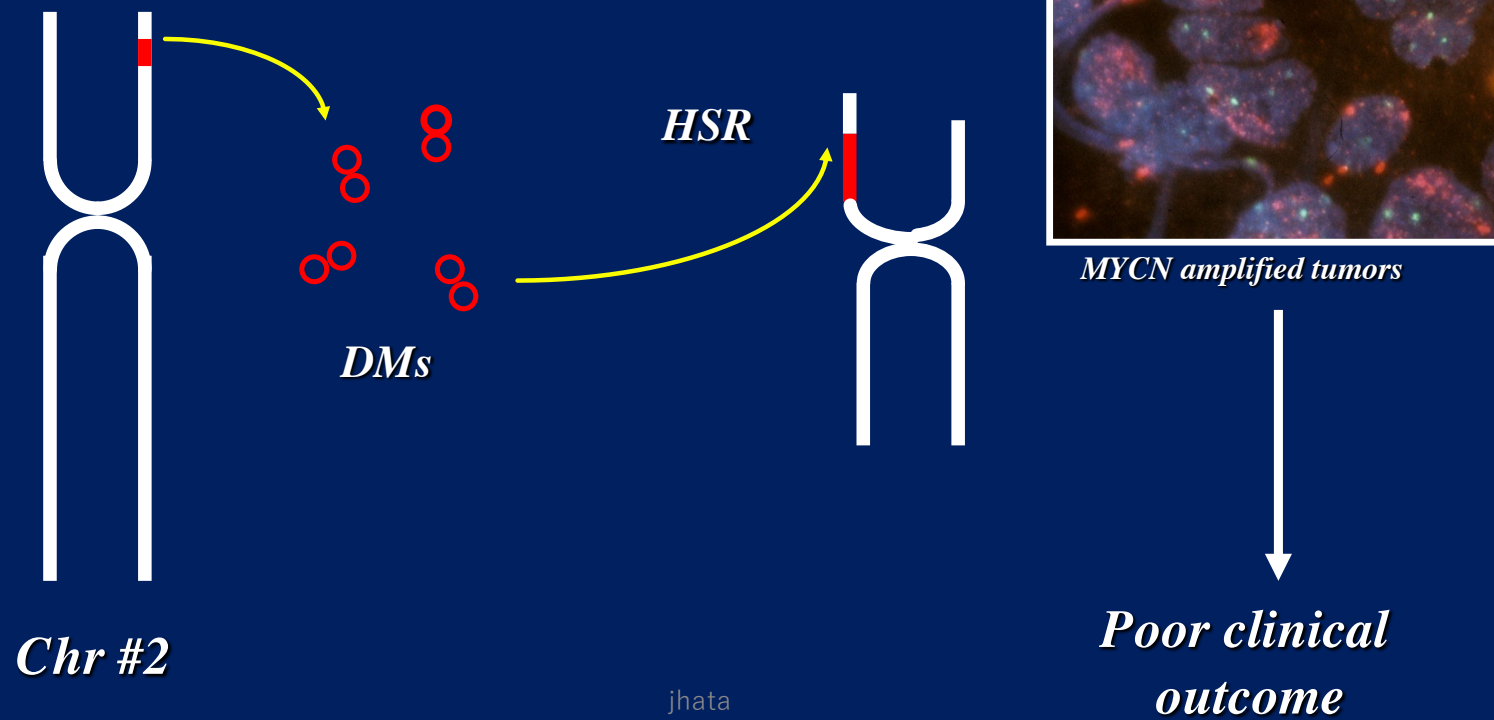
GN

NB

Ganglioneuroblastoma, nodular

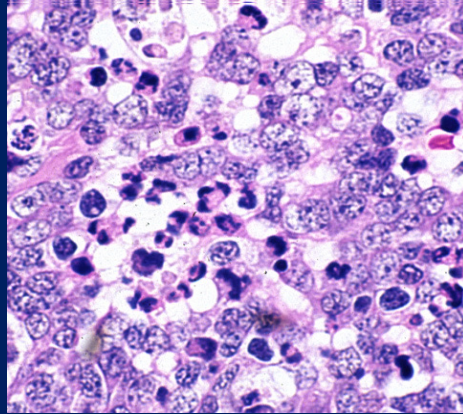


MYCN Amplification in Aggressive Neuroblastic Tumor



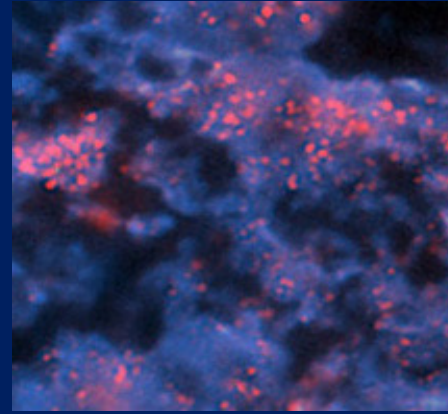
MYCN

Neuroblastoma,
undifferentiated, highMKI



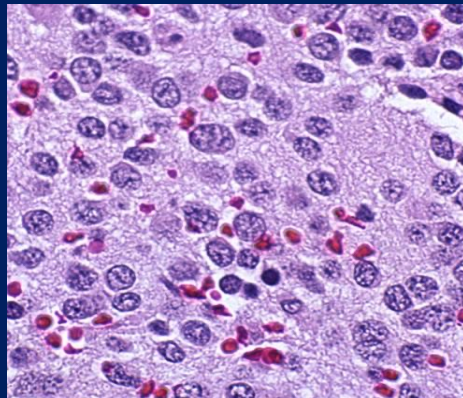
H.E.染色

増幅



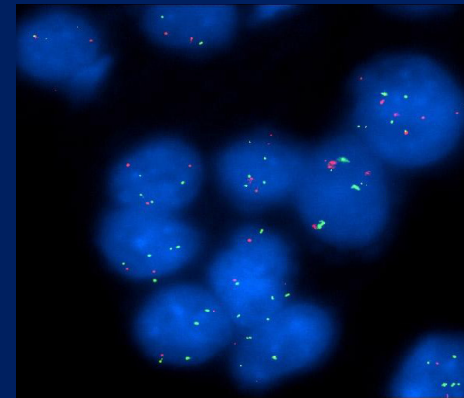
赤：MYCN、緑：第2染色体

Neuroblastoma, poorly
differentiated, low MKI



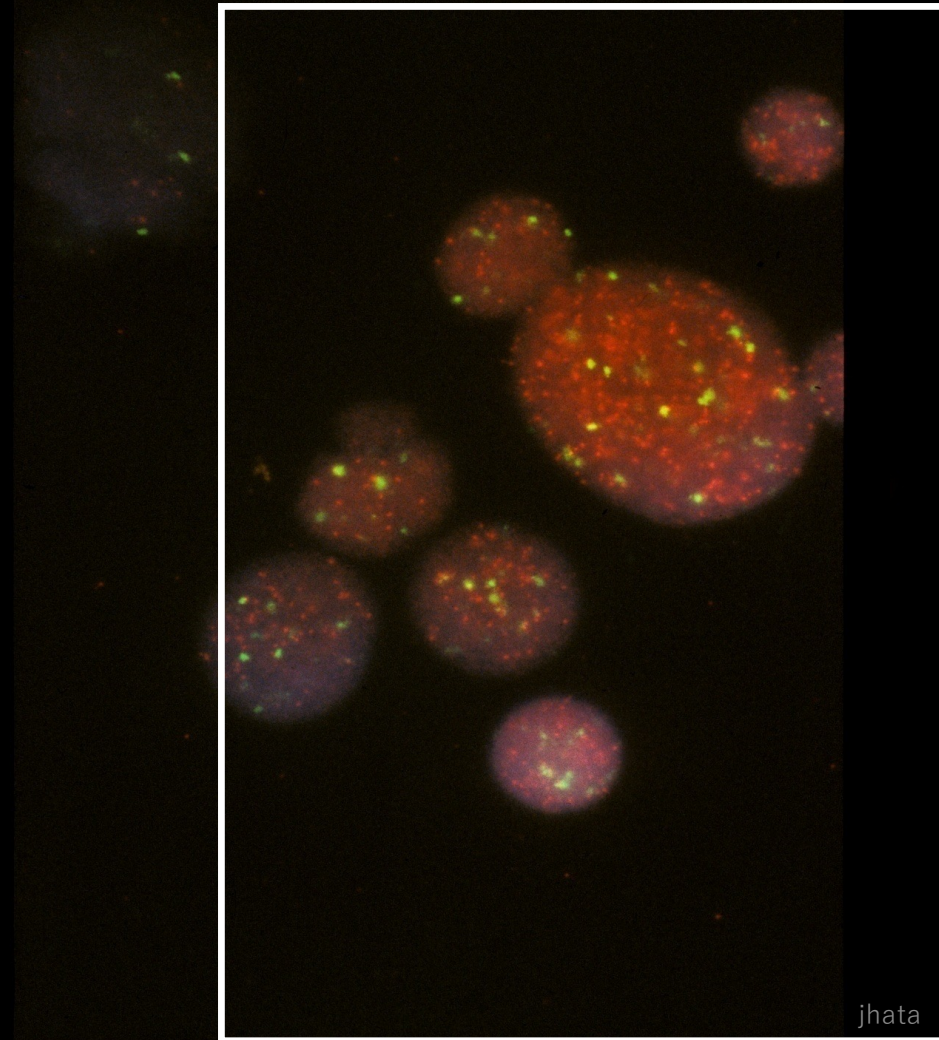
H.E.染色

非増幅

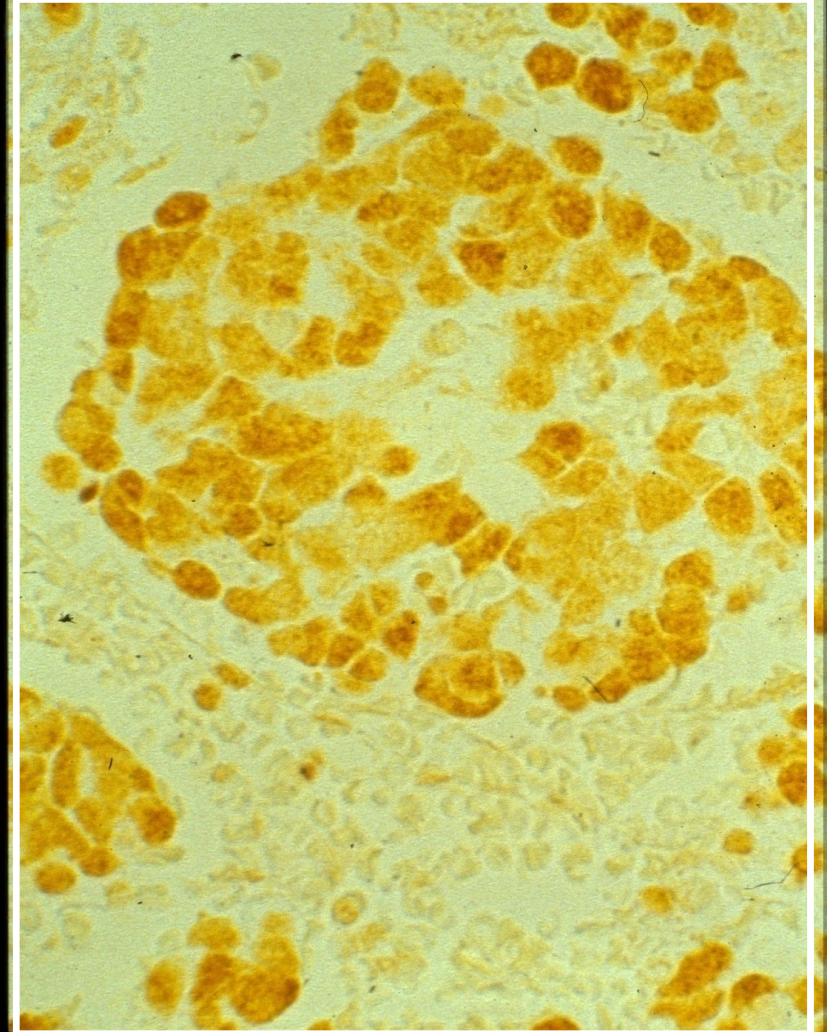


腫瘍捺印、
赤：MYCN、緑：第2染色体

MYCN增幅



MYCN蛋白陽性



International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC国際分類)

Favorable Histology Group

Neuroblastoma (NB)

< 1.5 yr

- 1) Poorly Diff. or Diff. & Low or Intermediate MKI Tumor

1.5 to 5 yr

- 1) Diff. & Low MKI Tumor

**Ganglioneuroblastoma(GNB),
Intermixed**

Ganglioneuroma(GN)

**Ganglioneuroblastoma, Nodular
Favorable Subset**

Unfavorable Histology Group

Neuroblastoma (NB)

All age group

- 1) Undifferentiated Tumor
- 2) High MKI Tumor

1.5 to 5 yr

- 1) Poorly Diff. Tumor
- 2) Intermediate MKI Tumor

> =5 yr

- 1) Neuroblastoma with Any Histology

**Ganglioneuroblastoma, Nodular
Unfavorable Subset**

神経芽腫の生物学的特異性（予後との関連）

- 1, 腫瘍細胞が未熟な神経芽細胞から交感神経節細胞へ分化・成熟する
- 2, カテコールアミン産生腫瘍
- 3, 発生年齢が低いものは予後がよい
- 4, 種々の分子遺伝学的特徴を有し, 予後と相関する
予後不良因子（高リスク腫瘍）

☆MYCN 遺伝子

遺伝子座：2p23-24 (cf; c-myc:8q24)

発現亢進：神経芽腫, 網膜芽腫, 横紋筋肉腫
肺小細胞癌

正常組織：マウス胎仔(一過性)

MYCN蛋白 (DNA結合蛋白) 発現亢進

☆DNA ploidy

Hyper-ploidy; 予後良好, Diploidy, 予後

☆染色体異常：11p欠損, 17q付加, 1p欠失

☆ALK 遺伝子変異(2p23)