

Title	口腔領域に発生した神経鞘腫13例の検討：特に免疫組織化学的ならびに統計学的検索
Author(s)	山, 美喜子; 吉, 英介; 村松, 敬; 浜田, 義信; 橋本, 貞充; 井上, 孝; 下野, 正基; 野間, 弘康; 重松, 知寛
Journal	歯科学報, 93(7): 705-710
URL	http://hdl.handle.net/10130/2210
Right	

—原 著—

口腔領域に発生した神経鞘腫13例の検討*
 ——特に免疫組織化学的ならびに統計学的検索——

山 美喜子 吉 英 介 村 松 敬
 浜 田 義 信 橋 本 貞 充 井 上 孝
 下 野 正 基

東京歯科大学病理学講座
 (主任：下野正基教授)

野 間 弘 康

東京歯科大学口腔外科学第一講座
 (主任：野間弘康教授)

重 松 知 寛

東京歯科大学口腔外科学第二講座
 (主任：重松知寛教授)

(1993年5月6日受付)

(1993年5月11日受理)

An Investigation of 13 Cases of Schwannoma Arising in the Oral Cavity
 ——Immunohistochemical and Statistical Studies——

Mikiko YAMA, Eisuke KICHI, Takashi MURAMATSU
 Yoshinobu HAMADA, Sadamitsu HASHIMOTO, Takashi INOUE
 Masaki SHIMONO

Department of Pathology, Tokyo Dental College
 (Chief : Prof. Masaki Shimono)

Hiroyasu NOMA

The 1st Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College
 (Chief : Prof. Hiroyasu Noma)

Tomohiro SHIGEMATSU

The 2nd Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College
 (Chief : Prof. Tomohiro Shigematsu)

*本論文の要旨の一部は第3回日本口腔病理研究会(平成4年8月28日,東京)において発表した。

結 言

口腔領域に発生する神経鞘腫(schwannoma, neurilemmoma)は比較的稀で, その組織発生はシュワン細胞に由来する末梢神経系腫瘍として考えられているが, いまだに統一的な見解が得られていない。今回我々は, 当大学にて経験した口腔内に発生した神経鞘腫について, 免疫組織化学的検索に統計学的検索を加えて報告する。

材料および方法

1) 検索対象

材料は1966年1月1日から1992年6月30日までの26年6ヶ月間に東京歯科大学千葉病院および水道橋病院を受診し, 当講座において神経鞘腫と診断された13例を用いた。

2) 統計学的検索

13例全ての症例について, 発生部位, 発生年齢, 性差および臨床診断と病理診断の異同について検索を行った。

3) 病理組織学的検索

検索対象とした症例のうち, 組織学的検索が可能なもの(10例)に対しては, 通常組織学的検索に加えて免疫組織化学的検索を行った。一次抗体としてS-100 protein 抗体(以下S-100, DAKO社製), neurofilament protein 抗体(以下NFP, DAKO社製), および neuron-specific enolase 抗体(NSE, コスモ・バイオ社製)を用い, パラフィン切片にて, ストレプトアビジン-ビオチン(SAB)法に準じ検索を行った。

陽性対照標本として, 頬粘膜部に発生し切断神経腫と診断された検体の一部に存在した正常神経組織を用いた。

結 果

1) 統計学的検索

表1は今回対象とした神経鞘腫全症例の発生年齢, 性別, 発生部位および臨床診断をまとめたもので, 表2~表4はその詳細を示したものである。

表2は発生部位のまとめを示したもので, 当大学では舌と歯齦に各々4例(30.8%)と最も多く, 次いで顎下部に2例(15.4%), また口蓋, 下顎骨, 口唇に各々1例(7.7%)であった。

表3は神経鞘腫の発生年齢をまとめたもので, 当大学では20代で4例(30.8%)と他と比較して最も頻発しており, 以下40代で3例(23.0%), 30代, 50代に各々2例

(15.4%), 0歳, 10代に各々1例(7.7%)であった。

表4は神経鞘腫の性差をまとめたもので, 男性5例

表1

症 例	年 齢	性 別	発生部位	臨 床 診 断
①	21	女	口 蓋	神経鞘腫
②	12	男	舌	唾液腺腫瘍
③	35	男	舌	乳 頭 腫
④	46	女	顎下部	腫 瘍
⑤	51	女	歯 齦	線 維 腫
⑥	27	女	下顎骨	線 維 腫
⑦	40	男	歯 齦	神経鞘腫
⑧	52	女	顎下部	脂肪腫
⑨	20	女	舌	線 維 腫
⑩	0	女	歯 齦	エプーリス
⑪	26	男	口 唇	脂肪腫
⑫	34	女	舌	腫 瘍
⑬	41	男	歯 齦	線 維 腫

表2 発生部位

部 位	症 例 数
舌	4 (30.8%)
歯 齦	4 (30.8%)
顎 下 部	2 (15.4%)
口 蓋	1 (7.7%)
下 顎 骨	1 (7.7%)
口 唇	1 (7.7%)

表3 発生年齢

年 齢	症 例 数
0~9歳	1 (7.7%)
10~19歳	1 (7.7%)
20~29歳	4 (30.8%)
30~39歳	2 (15.4%)
40~49歳	3 (23.0%)
50~59歳	2 (15.4%)

表4 性差

性 別	症 例 数
男 性	5 (38.5%)
女 性	8 (61.5%)

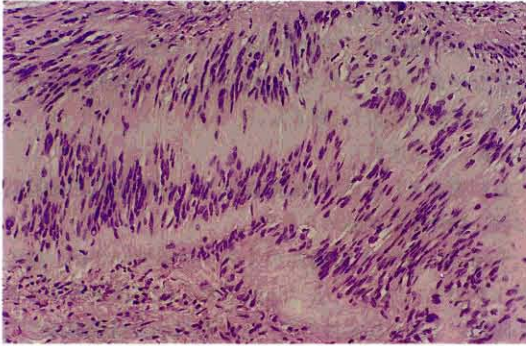


図1 TypeAの組織像で腫瘍細胞は観兵式様配列を示す。

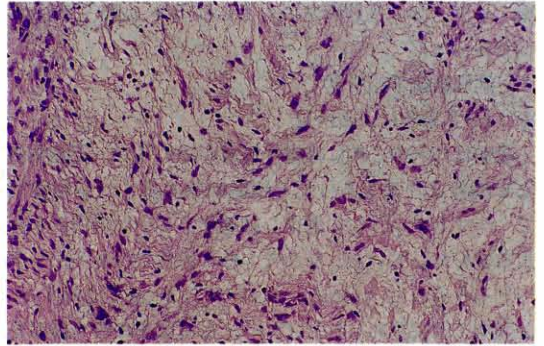


図2 TypeBの組織像で粘液腫様を呈している。

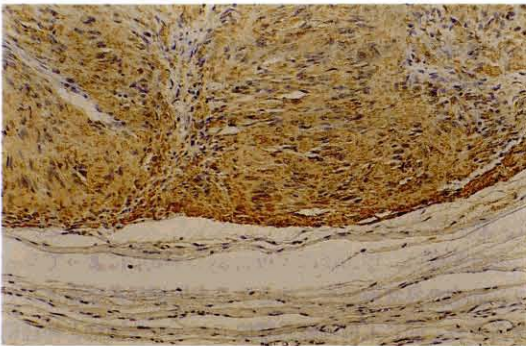


図3 TypeAのS-100による免疫組織化学染色像。腫瘍細胞の細胞質に強陽性像が観察される。

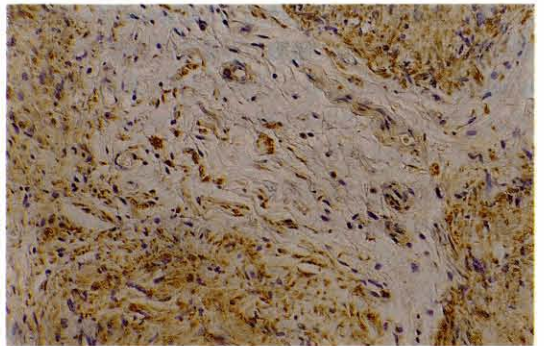


図4 TypeBのS-100による免疫組織化学染色像。一部の腫瘍細胞の細胞質に陽性所見が観察される。

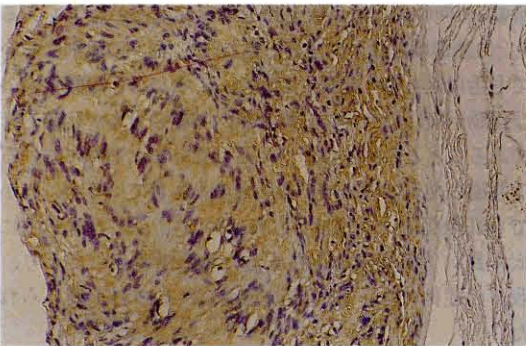


図5 TypeAのNSEによる免疫組織化学染色像。腫瘍細胞の細胞質に陽性像が観察される。

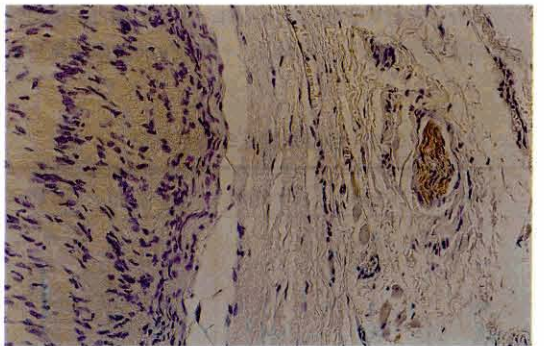


図6 TypeAのNFPによる免疫組織化学染色像。正常神経線維には陽性が観察されるが、腫瘍部は陰性である。

(38.5%), 女性 8 例(61.5%)と女性に好発する傾向を示していた。

臨床診断と病理診断の異同については、病理組織診断

で神経鞘腫と診断された13例のうち、線維腫と診断されたものが4例(30.8%), 神経鞘腫, 脂肪腫, 単に腫瘍とされたものが各々2例(15.4%)ずつ, 唾液腺腫瘍, 乳頭

腫, エプーリスと診断されたものが各々1例(7.7%)ずつであった。

2) 病理組織学的所見

① H・E染色による所見

腫瘍は10例中8例に線維性被膜が認められ, 周囲組織との境界は明瞭であった。腫瘍細胞の多くは長紡錘形で, ヘマトキシリンに濃染し紡錘形あるいは楕円形を呈する核を有していた。なかでも核の観兵式様配列が一部にでもみられた Antoni typeA(以下 TypeA と略す)が10例中7例に認められた(図1)。さらにその中で腫瘍実質が結節状の増殖を示すものが7例中5例と多く認められ, 部分的には, 舌に生じた4例全てと, 口唇に生じた1例であった。

一方, 核の観兵式様配列がほとんどみられず, 粘液腫様の変化を主体とし, 嚢胞の形成などを伴う Antoni typeB(以下 TypeB と略す)が残り3例に認められた(図2)。また TypeA の中でも部分的に TypeB のみられたものは, 7例中6例であった。

② 免疫組織化学による所見

表5に免疫組織化学的検索による結果のまとめを示した。

(S-100による所見)

対照標本として用いた頬粘膜部の正常神経組織では神経細胞の細胞質が明瞭な陽性所見を呈していた。

TypeA の所見を呈した7例のうち2例は強陽性, 5例は陽性で, 腫瘍細胞の細胞質内に均一の陽性所見が認められ, TypeA では結節状の増殖を示すものでより強い陽性所見を呈する傾向がみられ, 周囲組織との染色性の違いは明瞭であった(図3)。一方 TypeB の所見を呈

する3例は, 歯齦に生じたものが細胞質内に陽性, 顎下部のもので疑陽性, 下顎骨内のもので陰性をそれぞれ1例ずつであった。なかでも陽性所見は, 比較的細胞の密な部分に認められた(図4)。

(NSEによる所見)

対照標本とした正常神経組織では, 神経細胞の細胞質に強い陽性反応が認められた。

TypeA 7例中では陽性が4例, 疑陽性が2例, 陰性が1例であった。一方, TypeB のものでは3例中2例が陽性, 1例が疑陽性であった。陽性所見は腫瘍細胞質内に均一で, 周囲の線維性被膜や間質には陽性反応はみられなかった(図5)。しかし, これらの陽性所見は正常神経組織と比較すると弱いものであった。

(NFPによる所見)

正常神経の神経線維に陽性所見を示した。これに対し, 神経鞘腫は TypeA のものにも, TypeB のものにも陽性を示す所見は認められなかった(図6)。

考 察

1) 統計学的検索

神経鞘腫は, 1910年に Verocay(1910)¹⁾によってシュワン細胞の異常増殖を主体とする末梢神経系腫瘍として命名され, 同じ末梢神経系腫瘍でシュワン細胞と神経鞘の間葉系細胞の増殖からなる孤在性神経線維腫とは区別されて考えられてきた。神経鞘腫は身体の各部に生じ, 好発部位は四肢と頭頸部の皮下で, 顎・口腔領域における本腫瘍の発現は比較的稀とされ, 身体各部に生じた本腫瘍303例中に口腔に生じたものは26例との報告もある²⁾。口腔領域では舌に多いとされ⁴⁻⁶⁾, 我々の症例においても舌に最も多く発現していた。これには舌の知覚および運動が複数の神経に支配され, 神経の分布が比較的密であることとの関連性が考えられた。また顎骨における本腫瘍の発現は極めて少ないものとされているが, なかでも好発部位は下顎骨とされている⁷⁻⁹⁾。これは骨内に太く長い下顎神経が存在するためと考えられており, 我々の症例にも下顎骨内に発現したものが1例みられた。

また年齢的には若年者にも生じるが, 一般に青年期のものに多いとされ, 我々の症例でも他報告者と同一の傾向を示した。

性別に関しては, 男性に多いとするもの, 女性に多いとするもの, 性差はみられないとするものなど文献的には様々な見解が示されているが¹⁰⁻¹²⁾, 我々の症例では女性に多い傾向がみられた。

表5 免疫組織化学染色結果

case	Type	S-100	NSE	NFP
①	A	+	±	-
②	A	+	-	-
③	A	+	+	-
④	A	+	+	-
⑤	B	-	±	-
⑥	B	+	+	-
⑦	A	+	+	-
⑧	A	+	+	-
⑨	A	+	±	-
⑩	B	±	+	-
control	神経組織	+	+	+

臨床診断と病理組織診断に異同が生じ、特に臨床的に線維腫や脂肪腫などと診断されやすい原因として、好発部位が舌や歯齦などであること、肉眼所見が類似していること、神経鞘腫自体の発生が比較的稀であることなどが考えられた。

2) 免疫組織化学的検索

① S-100について

S-100が陽性となる腫瘍は、由来する正常細胞がS-100を産生するものに限られ、腫瘍化することによって新しくS-100産生という形質を発現するわけではないといわれている¹³⁾。末梢神経系腫瘍では、神経鞘腫、神経線維腫などの神経鞘細胞由来の腫瘍にS-100産生がみられるとされている^{14,15)}。なかでも大部分の腫瘍では、その悪性度が上昇するにつれてS-100染色性が低下するとされ、悪性神経鞘腫では約70%にS-100を証明できるが、その染色性は良性腫瘍に比して弱いとする報告がある¹⁶⁻¹⁷⁾。しかし悪性黒色腫のみは唯一の例外で、悪性黒色腫を含む色素性腫瘍の診断にS-100は優れた免疫組織化学的指標となり、一般にS-100染色性はメラニン色素量と逆相関するため、診断困難な無色素性黒色腫の診断にも有用と考えられる。またTypeAとTypeBの各々の染色性を比較した場合、我々の症例で同一腫瘍内にTypeAの核および細胞質の部分にTypeBと比較してより強いS-100染色性が認められ、このことからTypeBがTypeAからの移行型で変性によって生じ、組織構造のより保たれたTypeAの染色性がより強く発現するという考えを支持できると思われた。しかし文献的にS-100を用いて、TypeAよりもTypeBの組織像のものにより強い染色性がみられるとの報告もあり、TypeBの構造は変性の結果ではないとする意見もみられる¹⁸⁾。

② NSEについて

NSEは主に神経細胞やパラニューロンに存在し、それらを由来とする腫瘍のマーカーとして利用されている。腫瘍細胞においてNSE合成が誘導される理由としてVinores et al. (1984)²¹⁾は、腫瘍細胞の増殖に必要な細胞内代謝の亢進に対応して解糖能が増大するため、NSEの合成経路が新たに開かれると推測している。NSEは特に神経内分泌腫瘍に陽性反応を示すとされているが、神経鞘腫においてもその存在が報告されており¹⁹⁻²¹⁾、我々の症例においても陽性所見が60%に認められ、確定診断には有効であることが示唆された。

③ NFPについて

Neurofilamentは中間径フィラメントの一つであり、末梢部では神経線維に多く分布するとされているが、

神経鞘腫を対象とし、NFPを用いた免疫組織化学染色では陽性所見は認められず、神経鞘腫にはneurofilamentが関与していないことが示唆された。

結 論

1) 統計学的検索

① 当大学で過去26年6ヶ月間に、神経鞘腫と診断されたものは13例であった。

② 部位的には舌と歯齦に好発し、年齢的には20代に最も多くみられた。

③ 性差は女性に多い傾向を示していた。

2) 病理組織学的検索

① 核の観兵式様配列を呈するTypeAが7例、主に粘液腫様の変化を伴うTypeBが3例認められた。

3) 免疫組織化学的検索

① S-100に対し、今回検索した神経鞘腫の90%の症例に陽性所見が認められた。陽性所見は腫瘍細胞の細胞質内に認められ、TypeAで特に著明であった。

② NSEに対しては、80%の症例で腫瘍細胞の細胞質内に陽性所見を示し、おもにTypeAで著明であった。

③ NFPでは全症例が陰性所見を呈していた。

以上より免疫組織化学染色は、末梢神経系腫瘍の診断および組織起源の解明の一助となると思われた。

文 献

- Verocay, J. (1910): Zur Kenntnis der Neurofibrome, Ziegler Beiträge zur pathnat, **48**: 1~69.
- 石川悟朗監修(1990): 口腔病理学Ⅱ, 改訂版, 590~591頁, 永末書店, 京都.
- 林 升, 本田武司, 小河清裕, 森永順子, 林昇文, 岡村博久, 古本克磨, 北村勝也(1989): 頬部から翼口蓋窩に発症した神経鞘腫の1例, 日口外誌, **35**: 101~106.
- 石橋利文, 野掘幸夫(1980): 頬部に発生した神経鞘腫の1例, 日口外誌, **30**: 141~145.
- 足立守安, 内藤聡一郎, 稲本 浩, 松下秀典, 竹花茂樹, 亀山洋一郎(1989): 上唇に発生した神経鞘腫の1例, 日口外誌, **35**: 274~277.
- 吉田雅司, 向井 洋, 友利優一, 若松常信, 山下佐英(1989): 舌に発生した神経鞘腫の2例, 日口外誌, **35**: 126~129.
- Llewelyn, J., and Sugar, A. W. (1989): Neurilemmoma of the mandible, Br. J. Oral and Maxillofac. Surg., **27**: 512~516.
- Stevenson, A. R. L. (1989): Central neurilemmoma (schwannoma) of the mandible, Aus. Dent. J., **34**: 410~413.

- 9) Musgrove, B. T., and Moody, G. H. (1990): Central neurilemma of the mandible, *Br. Dent. J.*, **169**: 206~207.
- 10) 高橋利幸, 高橋智子, 本多善孝, 天笠 稔, 大久保滋郎, 茂木健司, 松田 登(1989): 口腔領域の神経鞘腫13例の臨床ならびに病理学的検討, *日口外誌*, **35**: 99~109.
- 11) 大橋克巳, 横溝正幸, 高橋美彦, 手島泰治, 井上直彦, 村上俊一(1990): 特異な臨床像を呈した舌神経鞘腫の1例, *日口診誌*, **3**: 162~166.
- 12) 黒川英雄, 津留昭二, 杉本志雄, 岡田正明, 末永初広, 鳥羽英紀, 田中照真, 大坪充寛, 矢野茂良, 小西稔尉, 梶山 稔(1990): 神経鞘腫の5例, *日口外誌*, **36**: 168~179.
- 13) 中島 孝(1988): 神経組織抗原の免疫組織化学, *病理と臨床* 6(臨時増刊号): 134~140.
- 14) 中島 孝(1983): 神経組織特異蛋白(S-100ならびにNSE蛋白)による腫瘍の免疫組織化学的検索とその診断への応用, *病理と臨床*, **1**: 115~124.
- 15) 齊藤 修監修(1987): 免疫病理診断法, 第1版, 299~305頁, HBJ 出版局, 東京.
- 16) Grätz, K. W., Makek, M., and Sailer, H. F. (1991): Malignant melanotic schwannoma of the oral cavity, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, **20**: 236~238.
- 17) 齊藤哲夫, 松田耕策, 山田 泰, 越後成志, 手島貞一(1991): 下顎に発生した悪性神経鞘腫の1例, *日口外誌*, **37**: 89~94.
- 18) 高田 実, 広根孝衛(1986): 正常末梢神経および末梢神経系腫瘍の免疫組織化学, *皮膚臨床*, **28**: 1073~1080.
- 19) 坂本文野, 蜂須賀裕志, 森 理, 野村洋文, 笹井陽一郎(1985): 抗S100蛋白抗体, 抗Neuron Specific Enolase (NSE)抗体による皮膚腫瘍性疾患の検索, *日皮会誌*, **95**: 969~978.
- 20) 重松久夫, 藤田訓也, 齊藤一彦, 重松可明, 比留間信行, 塩野谷暢利, 加藤久直, 中 慶三, 高梨文吾, 内海順夫(1992): 口腔領域における末梢神経系腫瘍の免疫組織化学的検討, *日口外誌*, **38**: 12~18.
- 21) Vinores, S. A., Bonnin, J. M., Rubinstein, L. J., and Marangos, P. J. (1984): Immunohistochemical demonstration of neuron-specific enolase in neoplasms of CNS and other tissues, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **108**: 536~540.

Mikiko YAMA, Eisuke KICHI, Takashi MURAMATSU, Yoshinobu HAMADA, Sadamitsu HASHIMOTO, Takashi INOUE, Masaki SHIMONO, Hiroyasu NOMA*, and Tomohiro SHIGEMATSU**: **An Investigation of 13 Cases of Schwannoma Arising in the Oral Cavity—Immunohistochemical and Statistical Studies—**, *Shikwa Gakuho*, **93**: 705~710, 1993.

(Department of Pathology, *The 1st Department of Oral and Maxillofacial Surgery, **The 2nd Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College, Chiba 261, Japan)

Key words: Schwannoma—Immunohistochemistry—Statistical study—Oral region.

13 cases of Schwannoma occurring in the oral cavity were studied immunohistochemically and statistically. Of those 13, 10 cases were studied by means of S-100 protein (S-100), neuron-specific enolase (NSE), and neurofilament protein (NFP). The tumor occurred most frequently in the tongue and gingiva. There is a marked tendency for the tumor to occur in females in the second decade of life. Histopathologically, Schwannoma is classified into 2 groups: nodule-like areas with high cellular components (Antoni type A) and loosely, mucilaginous areas with low cellular components (Antoni type B). Immunoreactivity to S-100 and NSE was detected mainly in the cytoplasm. No immunoreactivity to NFP was observed.