神経線維腫症 1 型患者の口蓋に発生した 巨大な神経線維腫の 1 例

仲間 錠嗣¹⁾・狩野 岳史²⁾・比嘉 努³⁾
銘苅 泰明⁴⁾・比嘉 盛敏³⁾・新垣 敬一⁴⁾

A case of huge neurofibroma arising in the palate of a patient with neurofibromatosis type I

NAKAMA Jyouji¹⁾・KANO Takeshi²⁾・HIGA Tsutomu³⁾
MEKARU Yasuaki⁴⁾・HIGA Moritoshi³⁾・ARAKAKI Keiichi⁴⁾

Abstract: Neurofibromatosis type I (NF1) is a chromosomal dominant hereditary disease characterized by cafe-au-lait spots of the skin and multiple neurofibroma. Oral manifestation of NF1 is relatively infrequent. We report a rare case of huge neurofibroma arising in the palate, associated with NF1. A 39-year-old woman visited our department with the complaint of a painless mass in the hard palate. An elastic-soft swelling measuring 50 x 38 mm was found on the right palate. The tumor was excised under general anesthesia. Histopathological findings revealed neurofibroma. The tumor has not recurred, and the patient has made good progress.

Key words: neurofibromatosis type I (神経線維腫症 1 型), neurofibroma (神経線維腫), palate (口蓋)

緒 言

神経線維腫症 1 型 (Neurofibromatosis type I; NF 1) は、常染色体優性遺伝で皮膚にカフェオーレ斑とよばれる特異的な色素斑や神経線維腫を多発性に生じる特徴がある。神経線維腫は Schwann 細胞、神経周膜、神経内膜より生じる神経原性良性腫瘍で、顎口腔領域では NF 1 の部分症としてみられることはまれとされている¹⁾。今回われわれは、NF1 患者の口蓋に発生した巨大な神経線維腫の 1 例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者：39 歳，女性。
初 診：2018 年 10 月。

主 訴：口蓋部腫脹。

既往歴：高血圧症。1998 年 11 月より当院内科で定期的な加療が継続されている。

家族歴：全身の皮膚に小腫瘍と色素斑が認められたのは、父親、姉、息子の 3 名であった (図 1)。

現病歴：近在歯科医院受診の際に口蓋部の腫脹を指摘され、精査および加療を勧められ、当科を紹介来院した。

現 症：

全身所見：身長 151.3 cm。体重 51.1 kg。栄養状態は良好であった。

口腔外所見：顔貌は左右対称で、右側顎角部および頸部に褐色色素斑と腫瘍を多数認めた。また上肢および体幹背部にも腫瘍を多く認めた (写真 1)。

¹⁾ 沖縄県立八重山病院歯科口腔外科
(主任：仲間 錠嗣部長)

²⁾ 沖縄県立宮古病院歯科口腔外科
(主任：狩野 岳史医長)

³⁾ 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター
歯科口腔外科
(主任：比嘉 努部長)

⁴⁾ 沖縄県立中部病院歯科口腔外科
(主任：新垣 敬一部長)

¹⁾ Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery,
Okinawa Yaeyama Hospital (Chief: Dr. NAKAMA Jyouji)

²⁾ Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery,
Okinawa Miyako Hospital (Chief: Dr. KANO Takeshi)

³⁾ Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery,
Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center & Children's
Medical Center, Okinawa, Japan (Chief: Dr. HIGA Tsutomu)

⁴⁾ Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery,
Okinawa Chubu Hospital (Chief: Dr. ARAKAKI Keiichi)

受付日：2020 年 11 月 6 日

採択日：2021 年 7 月 27 日

図1 本症例における家系図

口腔内所見：硬口蓋部に主座を置く大きさ $50 \times 38 \text{ mm}$ 大の弾性軟、無痛性の境界明瞭な腫瘤を認めた。隣接する歯に関してはいずれも生活歯で重度歯周病は認められなかった(写真2)。

画像所見：造影CTでは病変相当部に $50 \times 10 \text{ mm}$ 大の造影効果を認めた(写真3A)。病変相当の口蓋骨に骨破壊性変化は認められなかった(写真3B)。

臨床診断：口蓋良性腫瘍。

処置および経過：2018年12月、局所麻酔下に口蓋腫瘍の中心部より生検組織として採取した結果、神経線維腫の診断を得た。2019年3月、全身麻酔下に口蓋腫瘍摘出術を施行した。腫瘍の外周より約5mmの安全域を確保し粘膜から骨膜に達する切開を加え、鈍的に周囲組織から剥離した。後方部の剥離に際しては、腫瘍が大口蓋動静脈を巻き込んでいたため結紮・切断した。また、腫瘍の最後端は軟口蓋に及んでいたため、口蓋帆挙筋より剥離して摘出した。摘出後は人工被覆材と軟膏ガーゼをおきシーネを装着して手術を終了した。摘出した腫瘍は、 $50 \times 40 \times 9 \text{ mm}$ で弾性軟、充実性であった(写真4)。摘出後18か月が経過した時点で再発は認めていない。

病理組織学的所見：粘膜下に腫瘤状の線維粘液状基質を背景として紡錘形細胞が疎に単調に増殖していた。上皮結合組織の中～深部に、周囲との境界が比較的不明瞭な小型の紡錘形の神経細胞と線維成分の増殖が認められた。間質の一部には粘液腫様変化が認められた。核は紡錘形でS状に屈曲しており、多形性に乏しく揃った細胞から成り核分裂像は確認されなかった(写真5)。免疫組織学的染色では、腫瘍はS100陽性細胞(写真6A)とCD34陽性細胞(写真6B)が混在し、EMA (epithelial membrane antigen) (写真6C)とGlut-1(写真6D)は陰性で鑑別となった神経周膜腫は否定され、Ki67(写真6E)陽性率は1%未満であった。

病理組織学的診断：神経線維腫。

考 察

NF1は1882年にドイツの von Recklinghausen²⁾により初めて報告され、カフェオーレ斑や神経線維腫という皮膚病変を主徴とし、その他、骨、眼、神経など多彩な症候を合併する特徴がある²⁾。また1990年には、原因遺伝子は17番染色体長腕(17q11.2)に位置することが明らかになった^{3~5)}。本疾患は常染色体優性の遺伝性疾患であり、患者の半数以上は孤発性で、突然変異により生じる⁶⁾。自験例においては、一家系内に同一の症状は、父親、姉、息子に認められ、既報告^{7~11)}と同様に遺伝的因子の関与が示唆された。

本邦における本疾患の患者数は40,000人と推定され、罹患率に人種による差はない^{12,13)}。発生頻度は3,000~4,000人に1人の割合で生じ¹⁴⁾、神経線維腫が皮膚に好発し多発するのが一般的で、口腔領域に発生する頻度は6~7%程度と報告されている^{15~17)}。神経線維腫はSchwann細胞と線維細胞から成るもので、NF1の主徴として多発性神経線維腫症と、単発性に生じる孤立性神経線維腫に区別される。神経線維腫の発症に関し遠城寺ら¹⁸⁾は、軟組織良性腫瘍8,086例中の354例(4.4%)に認め、このうち頭頸部に生じたものは101例(1.2%)、さらに顔面部に生じたものは36例(0.4%)であったと報告している。口腔内に発生した神経線維腫がNF1の部分症か孤立性であるかの検討に関しては、NF1の部分症が半数以上を占めていたとする報告^{19,20)}もあれば、孤立性神経線維腫の占める割合がEllisら²¹⁾は81%、Cherrikら²²⁾は80%、Shklarら²³⁾は69%であったと報告している。一方、孤立性神経線維腫の発症はきわめてまれであることを指摘している報告も散見される^{24~26)}。口腔内における発生部位に関しては、舌に好発する報告¹⁹⁾や、舌や顎骨内に多く次いで頬粘膜、口蓋、歯肉の順に発生すると報告されている²⁷⁾。1964年以降にわれわれが渉猟した範囲において、本邦でのNF1の部分症として口蓋に発生した報告例は、自験例を含め12例^{7~11, 28~31)}であり、年齢は12~66歳で平均年齢は38歳、男女共に6例で性差はなかった。大きさに関しては鳩卵大以下が9例認められ、中野ら²⁸⁾は鶏卵大の症例を2例報告している。今回われわれが経験した腫瘍の大きさは $50 \times 38 \text{ mm}$ 大で、NF1の部分症として口蓋部に発生した神経線維腫のなかでは巨大なものと考えられた(表1)。一方、過去20年間における諸外国からの報告^{32~39)}は11例であり、年齢は6~50歳で平均年齢は21歳、男性5例、女性6例で腫瘍の大きさは16~30mm大であった(表2)。

Obermanら¹⁹⁾は、NF1の部分症として口腔内に生じる症例は若年者に多く、平均15歳と報告しているが、本腫瘍の臨床症状は無痛性の腫瘍であることが多く、さらに発育は緩慢なため長期間放置される可能性は高い。自験例にお

写真1 初診時口腔外写真

- A: 右側顎角部に腫瘍と両側頸部にカフェオーレ斑を認める。
 B: 両側上肢に腫瘍とカフェオーレ斑を認める。
 C: 体幹背部に腫瘍を認める。

写真2 初診時口腔内写真
右側硬口蓋部に腫瘍を認める(ミラー像)。

写真3 CT画像

- A: 水平断; 50 × 10mm 大の造影効果を認める(矢印)。
 B: 冠状断; 硬口蓋の骨吸収は認めない(矢印)。

写真4 摘出標本

腫瘍後方は軟口蓋に及んでいた。腫瘍は大口蓋動静脈を巻き込んでいたため結紮し口蓋帆挙筋より剥離して摘出した。

写真5 病理組織像(HE染色)

(スケールバーの長さ: 100 μm)

- A: 粘膜下には線維粘液状基質を背景にした紡錘形細胞が疎に増殖し、部分的に線維化がみられる。
 B: 核は紡錘形でS状に屈曲している。多形性に乏しく揃った細胞から成り、核分裂像は確認されない。

写真6 病理組織像(免疫組織化学染色)

(スケールバーの長さ: 100 μm)

- A: S100 陽性 B: CD34 陽性
 C: EMA 陰性 D: Glut-1 陰性
 E: Ki67 標識は1%未満

表1 本邦(1964～2021)における口蓋に生じた神経線維腫症の報告

報告年	報告者	年齢	性別	大きさ (mm)	治療法	再発の有無	観察期間
1964	小林ら ⁷⁾	41	女	鳩卵大	摘出	無	48 か月
1972	宮路ら ⁸⁾	66	男	小指頭大	摘出	無	12 か月
1976	橋本ら ⁹⁾	22	男	拇指頭大	摘出	無	60 か月
1982	中野ら ²⁸⁾	18	女	鶏卵大	切除	無	18 か月
1982	中野ら ²⁸⁾	21	男	鶏卵大	切除	無	12 か月
1986	甲谷ら ²⁹⁾	41	男	25	切除	無	53 か月
1986	甲谷ら ²⁹⁾	37	女	9×6	切除	無	18 か月
1991	中田ら ¹⁰⁾	57	男	小指頭大	切除	不明	不明
1993	城之坊ら ³⁰⁾	48	男	小指頭大	切除	無	9 か月
1993	額田ら ¹¹⁾	54	女	20	切除	無	11 か月
2005	高木ら ³¹⁾	12	女	25×18	切除	無	記載なし
2021	自験例	39	女	50×38	切除	無	18 か月

表2 諸外国からの口蓋に生じた神経線維腫症の報告

報告年	報告者	年齢	性別	大きさ (mm)	治療法	再発の有無	観察期間
2002	Becelli ら ³²⁾	14	女	不明	切除	無	12 か月
2002	Becelli ら ³²⁾	17	男	不明	切除	無	12 か月
2002	Sigillo ら ³³⁾	6	男	不明	切除	不明	不明
2010	Munhoz ら ³⁴⁾	35	男	30	切除	不明	不明
2014	Nafarzadeh ら ³⁵⁾	18	男	20×16	生検	不明	不明
2014	Sheejith ら ³⁶⁾	50	女	不明	生検	不明	不明
2014	Tirumalasetty ら ³⁷⁾	38	女	30×20	切除	無	3 か月
2019	Faraj ら ³⁸⁾	不明	女	不明	不明	不明	不明
2019	Faraj ら ³⁸⁾	不明	女	不明	不明	不明	不明
2019	Faraj ら ³⁸⁾	不明	女	不明	不明	不明	不明
2020	George ら ³⁹⁾	10	男	20	切除	無	18 か月

いても自覚はなく経過していたが、腫瘍の巨大化により咀嚼・発語障害の出現の可能性があるため^{7, 8, 29)}、医療機関への受診に繋がったとも思われた。また、自験例は39歳と受診まで時間を要したのは、NF1患者は整容上の問題でQOLが低下する特徴がある³⁵⁾ことも歯科受診を遠ざけていた原因と考えられた。神経線維腫に対する治療は周囲組織を含めた切除が望ましく、NF1における神経線維腫では腫瘍周囲の結合組織との境界が不明瞭で剥離が容易でないことが多く、切除が不十分になることがある²⁰⁾。自験例は、硬口蓋に主座があり硬口蓋に関しては骨膜を含め、軟口蓋部は口蓋帆挙筋の一部を含め切除した。手術時、骨や周囲軟組織との明らかな癒着は認めなかったが、後方軟口蓋部においては大口蓋動静脈束と剥離しづらい部分に対しては結紮して切除した。自験例は術後18か月経過した時点で、再発傾向等は認められず経過良好である。Greepら⁴⁰⁾やGhalayaniら⁴¹⁾は、NF1に伴う神経線維腫において再発症例や悪性化症例を報告していることから、今後も十分な経過観察を継続する必要があると考えられた。

NF1に合併する症候は多彩であるが、個々の患者にすべての症候がみられるわけではなく、症候によって出現する時期がことなることが特徴である⁴²⁾。自験例は1998年11月より高血圧に対する加療が継続されており、合併する症候は認められていない。しかし症候が認められた際には症状に応じて各領域の専門医へ紹介し、協力して治療を行うことが重要であると考ええる。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 吉田雄一, 倉持 朗, 他: 神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)診療ガイドライン2018. 日皮会誌 128: 17-34, 2018.
- 2) von Recklinghausen FD: Über die multiplen Fibrome der Hant and ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlin Virchows Festschrift, Hirschward, 1882, p1-41.
- 3) Wallace MR, Marchuk DA, et al: Type 1 neurofibromatosis gene identification of a large transcript

- disrupted in three NF1 patients. *Science* 249: 181-186, 1990.
- 4) Cawthon RM, Weiss R, et al : A major segment of the neurofibromatosis type1 gene, cDNA sequence, genomic structure and point mutations. *Cell* 62: 193-201, 1990.
 - 5) Viskochil D, Buchberg AM, et al : Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 62: 187-192, 1990.
 - 6) Takano T, Kawashima T, et al : Genetics of neurofibromatosis 1 in Japan mutation rate and paternal age effect. *Hum Genet* 89: 281-286, 1992.
 - 7) 小林敏郎, 三宅 至, 他 : 神経線維腫症 (von Recklinghausen 病) の 1 症候として口蓋に発生した神経線維腫の 1 例. *日口外誌* 10: 56-61, 1964.
 - 8) 宮路圭介, 外丸隆宣, 他 : 口蓋に発生した神経線維腫の 1 例. *日口外誌* 21: 790-798, 1972.
 - 9) 橋本良知, 白数力也, 他 : 口腔症状をともなった von Recklinghausen 氏病の 1 例. *歯科医* 39: 218-233, 1976.
 - 10) 中田公人, 町野 守, 他 : 顎変形と口腔内病変をともなった Recklinghausen 氏病の 2 例. *口科誌* 40: 547-581, 1991.
 - 11) 額田純一郎, 加納康行, 他 : 口蓋に神経線維腫の発生をみた von Recklinghausen 病の 1 例. *大阪大歯誌* 38: 581-585, 1993.
 - 12) 高木廣文, 稲葉 裕, 他 : レックリングハウゼン病と結節性硬化症の 2 次調査の重複率と全国患者数. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究. 昭和 62 年度研究報告書 東京, 11-15, 1988.
 - 13) Littler M and Morton NE : Segregation analysis of peripheral neurofibromatosis (NF1). *J Med Genet* 27: 307-310, 1990.
 - 14) Niimura M : Overview and clinical aspects of neurofibromatosis 1. *Gann Monograph on Cancer Research* 46: 115-124, 1999.
 - 15) Borberg A : Clinical and genetic investigation into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis. *Acta Psychiat Neurol Suppl* 71: 11-239, 1951.
 - 16) Preston FW, Walsh WS, et al : Cutaneous neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Arch Surg* 64: 813-827, 1952.
 - 17) Shafer WG, Hine MK, et al : Neurofibroma. Shafer WG: A textbook of oral pathology. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1983, p206-208.
 - 18) 遠城寺宗知, 岩崎 宏, 他 : わが国における良性軟部組織腫瘍, 8086 例の統計的観察. *癌の臨* 20: 594-609, 1974.
 - 19) Oberman HA and Sullenger G : Neurogenous tumors of the head and neck. *Cancer* 20: 1992-2001, 1967.
 - 20) Wright A and Jackson D : Neural tumors of the oral cavity, A review of the spectrum of benign and malignant oral tumors of the oral cavity and jaws. *Oral Surg* 49: 509-522, 1980.
 - 21) Ellis GL, Abram AM, et al : Intraosseous benign neural sheath Neoplasm of the Jaws. *Oral Surg* 27: 716, 1977.
 - 22) Cherrick HM and Eversole LR : Benign neural sheath neoplasm of the oral cavity. Report of thirty-seven cases. *Oral Surg* 32: 90, 1972.
 - 23) Shklar G and Meyer I : Neurogenic tumors of the mouth and jaws. *Oral Surg* 16: 1075-1093, 1963.
 - 24) 楠川仁悟, 田中俊一, 他 : 口蓋に生じた孤立性神経線維腫の 1 例. *日口外誌* 35: 226-229, 1989.
 - 25) 篠原 淳, 山田史郎, 他 : 口蓋の浸潤型孤立性神経線維腫の 1 例. *日口外誌* 38: 182-183, 1992.
 - 26) 渡邊拓磨, 渡辺猛寛, 他 : 上顎歯肉唇移行部に生じた孤立性神経線維腫の 1 例. *日口外誌* 65: 26-31, 2019.
 - 27) Richards D : Neurofibroma of the oral cavity. *Br J Oral Surg* 21: 36-43, 1983.
 - 28) 中野博志, 伊藤信明, 他 : 口腔症状をともなった von Recklinghausen 病の 2 例. *日口外誌* 28: 253-259, 1982.
 - 29) 甲谷 至, 田中 博, 他 : 口腔に神経線維腫の発現をみた von Recklinghausen 病の 2 例. *日口外誌* 32: 996-1003, 1986.
 - 30) 城之坊昌功, 松本成雄, 他 : 口蓋に神経線維腫の発現をみた von Recklinghausen 病の 1 例. *日口外誌* 39: 619-621, 1993.
 - 31) 高木純一郎, 宮田 勝, 他 : 口蓋に神経線維腫を生じた von Recklinghausen 病の 1 例. *小児口外* 15: 47-53, 2005.
 - 32) Becelli R, Renzi G, et al : Von Recklinghausen neurofibromatosis with palatal localization, diagnostic and surgical problems in two clinical cases. *Minerva Stomatol* 51: 391-395, 2002.
 - 33) Sigillo R, Rivera H, et al : Neurofibromatosis type 1, a clinicopathological study of the orofacial manifestations in 6 pediatric patients. *Pediatric Dentistry* 24: 575-579, 2002.
 - 34) Munhoz EA, Cardoso CL, et al : Von Recklinghausen's disease, Diagnosis from oral lesion. *Neurofibromatosis I. Int J Odontostomat* 4: 179-183, 2010.
 - 35) Nafarzadeh SH, Motalebnejad M, et al : A case report of neurofibromatosis. *Caspian J Dent Res* 3: 47-51, 2014.
 - 36) Sheejith M, Benny J, et al : An unusual case of multiple intraoral manifestations of neurofibromatosis type 1, case report with literature review. *J Clinical and Diagnostic Research* 8: 20-22, 2014.
 - 37) Tirumalasetty SB, Yelamolu RK, et al : Neurofibroma of the palate. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Dentistry* 2014, 1-4, 2014.
 - 38) Faraj MA, Sarah F, et al : Demographic, clinical and histopathological features of oral neural neoplasms, a retrospective study. *Head and Neck Pathology* 13: 208-214, 2019.
 - 39) George BF, Jucelio IJA, et al : Neurofibromatosis type 1, von recklinghausen disease, case report. *IJDR* 10: 34813-34817, 2020.
 - 40) Gneep DR and Keyes GG : Central neurofibromas of the mandible, report of two cases. *J Oral Surg* 39: 125-127, 1981.
 - 41) Ghalayani P, Saberi Z, et al : Neurifibromatosis type I (von recklings disease), a family case report and literature review. *Dent Res J* 9: 483-488, 2012.
 - 42) Ferner RE, Huson SM, et al : Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 44: 81-88, 2007.