下顎に発生した悪性神経鞘腫の1例

齋藤 哲夫・松田 耕策・山口 泰
越後 成志・手島 貞一

A case of malignant schwannoma in the mandible

Tetsuo SAITO・Kousaku MATSUDA・Tai YAMAGUCHI
Seishi ECHIGO・Teiichi TESHIMA

Abstract: This paper reported a very rare case of malignant schwannoma which probably arose from small branch of the inferior alveolar nerve.

The 73-year-old woman patient had felt occasional spontaneous pain in the mandible right side for 4 years. Bony swelling with oppressive pain was observed in mandible right premolar and molar regions.

Roentgenogram revealed a larger than hen egg-sized radiolucent lesion with reticular radiopaque appearance in mandible right side which was suspected myxoma.

The patient was treated by segmental resection of the mandible. Postoperative pathological diagnosis was malignant schwannoma because part of the tumor cells showed atypism, mitosis and infiltration out of cortical bone.

Tumor cells were immunohistochemically positive for S-100 protein.

There was no evidence of recurrence and metastasis in the patient 5 years and 4 months after operation. It was suggested that the tumor had low grade malignancy in this case.

Key words: malignant schwannoma (悪性神経鞘腫), mandible (下顎), S-100 Protein (S-100 蛋白)

緒 言 症 例

悪性神経鞘腫は malignant schwannoma や neurogenic sarcoma と呼ばれ、組織由来の不明瞭さから、診断名に関する用語と分類に混乱をまねいてきた¹⁾。本腫瘍は四肢に好発するが口腔領域に発生することは非常にまれである^{1~3)}。今回われわれは下顎骨に発生した本腫瘍の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え、その概要を報告する。

患者：73歳 女性。
初 診：昭和59年1月■。
主 訴：右下顎臼歯部の自発痛。
既往歴：約4年前より高血圧症にて降圧剤服用中。
現病歴：約4年前より時折夜間、右下顎臼歯部に疼痛を覚えるようになったが放置。約半年前より某歯科開業医にて右下顎臼歯とその他数本の抜歯を受け、義歯を装着したが疼痛は消失せず、X線写真にて右下顎骨に腫瘍様の透過像を指摘され紹介にて当科を受診した。
現 症
全身所見：特記すべき事項なし。
局所所見：顔貌は左右対称(写真1)。触診にて右下顎臼歯部の下顎骨下縁に、境界不明瞭な骨様硬の膨隆(写真2)と圧痛が認められた。オトガイ神経支配領域に知覚異常はなく、所属リンパ節に異常所見は認められなかった。765]は欠損で、同部に骨様硬で境界不明瞭な

東北大学歯学部口腔外科学第2講座
(主任：手島貞一教授)
Second Department of Oral Surgery, Tohoku University School of Dentistry (Chief: Prof. Teiichi Teshima)
受付日：平成2年11月13日

写真 1 初診時顔貌

写真 2 初診時側貌
実線は骨の膨隆を示す。

腫脹を認めたが、被覆粘膜は正常だった。

X線所見：右下顎前歯部から右下顎枝にかけて皮質骨の膨隆と境界明瞭な透過像を認め、その内部には網状構造を示す不透過像がみられた（写真3）。

臨床診断：下顎骨粘液腫の疑い。

処置および経過：生検を施行したところ神経鞘腫という病理組織診断を得、全麻下にて下顎骨区域切除術を施

写真 3 初診時オルソパントモグラム

写真 4 摘出物所見

写真 5 摘出物の軟X線写真

行した。手術は口外法で行い、口腔粘膜は保存し下顎骨のみを前方は 21 部、後方は下顎切痕部で離断した。

術後、特に他の療法は施行せず経過観察を行っているが、5年4か月で再発および転移を認めず経過は良好である。

摘出物所見：切除された下顎骨はほとんど腫瘍によって置換されており膨隆した菲薄な皮質骨が腫瘍周囲に存在しているのみで、一部では皮質骨の欠損も見られた（写真4, 5）。腫瘍の大きさは約25×35×80 mm であっ

写真 6 摘出物の断面

写真 9 病理組織像 (H-E 染色, ×113)

写真 7 病理組織像 (H-E 染色, ×226)

写真 10 病理組織像 (H-E 染色, ×453)

写真 8 病理組織像 (H-E 染色, ×226)

写真 11 S-100蛋白に対する免疫染色像 (ABC 法, ×453)

た。

断面所見では腫瘍は充実性で弾性軟、大部分を占める黄白色の部分で仕切るように半透明の部分が存在した(写真6)。

病理組織所見：腫瘍は主に楕円形の核を有する紡錘形細胞よりなり、細胞は互いに交差する束状を呈して配列する。また、神経鞘腫の特徴である核の柵状配列もみら

れ、大部分が良性を思わせる組織像であったが(写真7)、被膜は存在せず、部分的には細胞の異型と核の濃染が認められ(写真8)、周囲骨への不規則な浸潤(写真9)と骨外への浸潤、また、わずかながら核分裂像が認められた(写真10)。

免疫組織化学的検索：核および細胞質がS-100蛋白陽性を示した(写真11, 12)。

写真 12 写真11に対する negative control (×453)

病理組織診断：悪性神経鞘腫。

考 察

悪性神経鞘腫は一般にシュワン細胞に由来すると考えられている。光顕的には丸みを帯びた紡錘形細胞が束状に増殖して交錯あるいは渦巻状を呈するが、良性の神経鞘腫にみられるような柵状配列などの特徴的所見を欠くことが多く、その場合には線維肉腫、平滑筋肉腫、単相性滑膜肉腫などの紡錘形細胞の浸潤を特徴とする腫瘍との鑑別は、通常の光顕的観察のみでは困難とされている。臨床的にも特徴的な所見に乏しいため、Piscioli ら⁴⁾が、診断を支持する基準として1) レクリングハウゼン病の徴候、2) 大きな神経の存在する解剖学的な部位での発生、3) すでに存在する神経線維腫との密接な関係、4) 確かな顕微鏡的特徴をあげているように、従来特徴的な組織学的所見のない場合は、多くは神経線維腫症の存在や神経由来を思わせる状況証拠が診断の根拠とされてきた^{2,5-7)}。

そのため、悪性神経鞘腫 (malignant schwannoma) という用語はシュワン細胞由来の腫瘍だけでなく、神経線維肉腫 (neurofibrosarcoma) を含む神経肉腫 (neurogenic sarcoma) と同義で用いられ、ややもするとその中には大きな神経周囲に発生した線維肉腫をも含んでいる可能性もあるようである。したがって、本腫瘍に関する統計の内容は神経肉腫としてのものがほとんどである。

本腫瘍の分類に関して Gullane ら⁸⁾ は、malignant nerve sheath tumors (malignant schwannoma, nerve sheath fibrosarcoma, malignant mesenchymoma) は同様な生物学的性格を示すので、このグループを包含するために malignant schwannoma という用語を用いている。

しかし、Harkin ら⁹⁾が、malignant schwannoma という用語は、もしあきらかな schwann cell への分化の像

を示す malignant nerve sheath tumor に限って用いられるならば容認できるとしているように、本来 schwannoma という名称からしてもシュワン細胞由来の腫瘍に用いるべきと思われる。実際には組織由来を確定することが難しいため、malignant nerve sheath tumor あるいは neurogenic sarcoma と同義で用いられているのが現状のようである。

近年、電顕の活用と、神経組織に含まれる S-100 蛋白に対する免疫組織化学的検索法の出現によって、シュワン細胞由来を裏付けられるようになっており⁶⁾、由来の違いを明確に表現できる分類 (たとえば悪性シュワン鞘腫、神経線維肉腫、悪性間葉腫) が可能になってきている。

シュワン細胞に最も特徴的である電顕像としては、細胞質突起の複雑な嵌合で、ほかに他の腫瘍との鑑別に有用な所見として基底膜の存在があげられる¹⁰⁻²¹⁾。

Nakajima¹⁷⁾ らは、末梢神経において S-100 蛋白はシュワン細胞の核と細胞質に認められ神経周膜あるいは神経上膜の細胞にはみられないとしている。また、14例の神経肉腫のうち10例で S-100 蛋白陽性、4例では陰性であったと報告し、その陰性であった理由として1) 免疫組織化学的な偽陰性、2) 腫瘍は神経内膜あるいは神経上膜細胞由来で神経線維肉腫と呼ばれるべきもの、3) 神経由来ではなく中胚葉由来、4) 腫瘍があまりに脱分化して S-100 蛋白を失った、という4つの可能性を指摘している。

電顕像に関しては、診断に用いたサンプルがすべての像を代表していない可能性があり、S-100 蛋白を用いた免疫組織化学的検索には、陽性であっても必ずしもシュワン細胞であるとは限らず、陰性であってもシュワン細胞由来を否定しきれないという問題点がある。現在のところ、光顕的に鑑別不可能な紡錘形細胞の肉腫をシュワン細胞由来と断定するには、1) 電顕でシュワン細胞の特徴を有する、2) S-100 蛋白陽性である、という2条件を満たすことが最も重要であると思われる。より正確な診断を得るためには、腫瘍の解剖学的な位置、光顕所見、電顕所見、および S-100 蛋白の有無について総合的に判断することが必要であろう。

本症例において電顕的検索は行わなかったが、腫瘍は光顕的に核の柵状配列を含めた神経鞘腫の特徴を示し、下歯槽神経が走行する部位に位置し、免疫染色では S-100 蛋白陽性であったので、下歯槽神経由来の悪性神経鞘腫と診断した。また、下歯槽神経本幹はよく保たれていることから同神経の末梢の枝より発生したものと推測された。

本腫瘍はあらゆる年齢に分布し、平均年齢は約40歳で性差は認められない。口腔領域では、下歯槽神経やオトガイ神経に関連して発生することが多く²²⁾、X線所見にて下顎管やオトガイ孔の拡大がみられる場合があるが、

本症例の場合そのような所見はみられず、境界明瞭な透過像の中に網状の不透過像を示し粘液腫様の像を示した。しかし粘液腫は通常無痛性であるのに対し、本症例では主訴が疼痛であり、有痛性であったことが粘液腫とは異なった所見であった。

本腫瘍の治療については、広範囲の切除が最も有効^{20,21)}で、Vincristineを中心とする多剤併用療法で効果があったという報告²³⁻²⁶⁾がわずかにみられるのみで、放射線療法や化学療法はあまり効果がないとされている^{3,27-29)}。不十分な切除を行った場合は、高率に再発する。転移については肺への血行性のものが多く、リンパ行性のものはまれである²⁾。

予後に関しては、5年生存率で Ghosh ら²⁾は65.7%、Sordillo ら²³⁾は47%と報告しており、神経線維腫症に合併した場合はさらに予後が悪いとしているが、Møller ら²⁹⁾は1) 腫瘍の位置、2) 腫瘍の大きさ、3) 病理組織学的な悪性度、4) 根治的な手術が予後にとって重要な因子であると述べている。本症例では、生検の結果得られた神経鞘腫という診断のもとに下顎骨区域切除を行ったので、十分な safety margin を設けたとはいえなかった。さらに、腫瘍の大きさも8 cm におよび病理組織像で悪性所見が認められたにもかかわらず、5年以上の間再発および転移なく良好な経過を示していることは、本症例が低悪性度の悪性神経鞘腫であることを示していると思われる。

結 語

下歯槽神経の枝より発生したと思われた悪性神経鞘腫の1例を提示して、文献的考察を行った。

本論文の要旨は、第15回日本口腔外科学会北日本地方会（1989年7月21日、札幌市）において発表した。

引 用 文 献

- 1) Hammond, H.L., Calderwood, R.G., et al.: Malignant peripheral nerve sheath tumors of the oral cavity. Review of the literature and report of a case. *Oral Surg* 28: 97-105 1969.
- 2) Ghosh, B.C., Ghosh, L., et al.: Malignant schwannoma. *Cancer* 27: 720-729 1971.
- 3) Das Gupta, T.K. and Brasfield, R.D.: Solitary malignant schwannoma. *Ann Surg* 171: 419-428 1970.
- 4) Piscioi, F., Antolini, M., et al.: Malignant schwannoma of the submandibular gland. A case report. *ORL J Otorinolaryngol Relat Spec* 48: 156-161 1986.
- 5) David, D.J., Speculand, B., et al.: Malignant schwannoma of the inferior dental nerve.

- Brit J Plastic Surg* 31: 323-333 1978.
- 6) Karmody, C.S.: Malignant schwannoma of the trigeminal nerve. *Otolaryngol Neck Surg* 87: 594-598 1979.
- 7) Trojanowski, J.Q., Kleinman, G.M., et al.: Malignant tumors of nerve sheath origin. *Cancer* 46: 1202-1212 1980.
- 8) Gullane, P.J., Gilbert, R.W., et al.: Malignant schwannoma in the head and neck. *J Otolaryngol* 14: 171-175 1987.
- 9) Harkin, J.C. and Reed, R.J.: Tumors of the peripheral nervous system. In *Atlas of Tumor Pathology*, 2nd series. Washington, D.C., The Armed Forces Institute of Pathology, 1982, p 107-120.
- 10) 北村龍二, 白砂兼光, 他: 下顎に発生した悪性シュワン鞘腫の1例. *阪大歯学誌* 30: 374-380 1985.
- 11) 福田廣志, 小守 昭, 他: 悪性神経鞘腫. 本邦での頭頸部領域の報告例の臨床的検討および症例報告. *日口外誌* 31: 301-309 1985.
- 12) 杉原一正, 堂原義美, 他: 頬部に発生した悪性神経鞘腫の1例. *日口外誌* 28: 1694-1697 1982.
- 13) 宮原 裕, 大淵正博, 他: 側頸部悪性神経鞘腫の電子顕微鏡的観察. *耳展* 25: 51-55 1982.
- 14) Chen, K.T.K., Latorroca, R., et al.: Malignant schwannoma. A light microscopic and ultrastructural study. *Cancer* 45: 1585-1593 1980.
- 15) Citale, A.R. and Dickersin, G.R.: Electron microscopy in the diagnosis of malignant schwannomas. A report of six cases. *Cancer* 51: 1448-1461 1983.
- 16) Nakanishi, I., Katsuda, S., et al.: Diagnostic aspect of spindle-cell sarcoma by electron microscopy. *Acta Pathol Jpn* 33: 425-437 1983.
- 17) Nakajima, T., Kameya, T., et al.: An immunoperoxidase study of S-100 protein distribution in normal and neoplastic tissues. *Am J Surg Pathol* 6: 715-727 1982.
- 18) Stembridge, V.A., Luibel, F.J., et al.: Soft tissue sarcomas. Electron microscopic approach to histogenetic classification. *Southern Med J* 57: 772-779 1964.
- 19) Taxy, J.B., Battifora, H., et al.: Electron microscopy in the diagnosis of malignant schwannoma. *Cancer* 48: 1381-1391 1981.
- 20) Kameyama, Y., Maeda, H., et al.: Brief report. Malignant schwannoma of the maxilla in a patient without neurofibromatosis. *Histopathology* 11: 1205-1210 1987.
- 21) Shirasuna, K., Fukuda, Y., et al.: Malignant schwannoma of the mandible. *Int J Oral*

- Maxillofac Surg 15: 772-776 1986.
- 22) Eversole, L.R., Schwartz, W.D., et al.: Central and peripheral fibrogenic and neurogenic sarcoma of the oral region. Oral Surg 3: 49-62 1973.
- 23) Sordillo, P.P., Helson, L., et al.: Malignant schwannoma. Clinical characteristics, survival, and response to therapy. Cancer 47: 2503-2509 1981.
- 24) Valdes, O.S., and Maurer, H.M.: Combination therapy with vincristine sulfate and cyclophosphamide for generalized malignant schwannoma—A case report. Cancer Chemother Rep 54: 65-69 1970.
- 25) Goldman, R.L., Jones, S.E., et al.: Combination chemotherapy of metastatic malignant schwannoma with vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and imidazole carboxamide. Cancer 39: 1955-1958 1977.
- 26) 千葉雅史, 上杉 孝, 他: 悪性神経鞘腫—全身に多発し, 化学免疫療法により寛解をみた1例—, 日皮会誌 90: 347-358 1980.
- 27) 横井 久, 高牟礼寛, 他: 頸部悪性神経鞘腫の1例, 耳鼻臨床 79: 937-942 1986.
- 28) 中川清昌, 坂下英明, 他: 上顎洞に発生した悪性神経鞘腫の1例, 日口科誌 33: 119-127 1984.
- 29) Bojsen-Møller, M. and Myhre-Jensen, O.: A consecutive series of 30 malignant schwannomas. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Sect (A) 92: 147-155 1984.