口蓋に発生した筋上皮腫の1例

岡田 宗久・重松 久夫・志田 裕子
鈴木 正二・草間 薫*・坂下 英明

A case of myoepithelioma in the palate

OKADA Munehisa · SHIGEMATSU Hisao · SHIDA Hiroko
SUZUKI Seiji · KUSAMA Kaoru * · SAKASHITA Hideaki

Abstract: A 50-year-old man was referred to our hospital because of a growth in the right side of the hard plate. Radiographic and computed tomographic examinations showed a unilocular radiolucent lesion with a well-circumscribed margin, involving a palatal root of the first molar. Magnetic resonance imaging (T2-weighted) showed increased signal intensity of the tumor. A possible diagnosis of pleomorphic adenoma was made on biopsy, and partial maxillectomy was performed. There has been no evidence of recurrence as of 1 year 8 months after the operation.

Histopathologically, the tumor was well encapsulated by fibrous tissue and consisted of elliptical or rounded cells, with homogenous eosinophilic cytoplasm and eccentrically placed nuclei. The pathological diagnosis was myoepithelioma. Immunohistochemically, S-100 protein, vimentin, glial fibrillary acidic protein (GFAP), actin, and wide keratin were positive. Immunoreactivity for 35 β H11 or 34 β E12 was not detected clearly or markedly. Cells positive for PCNA, MIB-1, or both were rare.

Key words: salivary gland tumor (唾液腺腫瘍), myoepithelioma (筋上皮腫), plasmacytoid cell (形質細胞様細胞), immunohistochemistry (免疫組織化学), palatal gland (口蓋腺)

緒 言

筋上皮腫は1991年にWHO唾液腺腫瘍分類の改定で多形性腺腫から独立して取り扱われるようになった¹⁾。発生頻度は唾液腺腫瘍の1～1.5%以下と比較的まれで、口蓋や耳下腺部の無痛性腫瘍として認められる^{1～3)}。今回われわれは、口蓋に発生した筋上皮腫を経験したので免疫組織化学的検討を加えて報告する。

症 例

患 者：50歳、男性。
初 診：2001年6月■■■■。
主 訴：右側口蓋部の腫瘍。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2001年4月、右側口蓋の腫瘍ならびに接触痛に気づくも放置していた。6月、風邪のため近医を受診した際に、腫瘍の精査を勧められ紹介にて来院した。

全身所見：体格中等度、栄養状態良好。

口腔内所見：6部を中心に硬口蓋に40×22mmの腫瘍を認め、偽波動を触知した。自発痛や圧痛は認めなかった(写真1)。

画像所見：CTおよびMRI写真で、病変は周囲骨を圧迫吸収するとともに上顎洞底を押し上げ、一部で骨欠損が疑われた(写真2a, b)。また、MRI写真において、病変内部はT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号、造影MRI写真では内部不均質な像を呈していた。

臨床診断：口蓋部良性腫瘍。

処置および経過：2001年8月■■■■試験切除を施行し多形性腺腫と診断した。生検時の所見では、粘膜下に充実性で灰白色の腫瘍を認めたが、腫瘍は弾性軟で被膜も薄く、楔子でつまむと容易に崩れる脆弱な腫瘍であった。このことから、腫瘍周囲の被膜はきわめて不十分なものと考え、また、歯槽突起部も広範囲に圧迫吸収を受けていることから、病変の切除にあたっては上顎骨部分切除術が必要と考

明海大学歯学部口腔外科学第2講座
(主任：坂下英明教授)

* 明海大学歯学部口腔病理学講座
(主任：草間 薫教授)

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Meikai University School of Dentistry (Chief: Prof.
SAKASHITA Hideaki)

* Department of Oral Pathology, Meikai University School of
Dentistry (Chief: Prof. KUSAMA Kaoru)

受付日：2003年8月14日

採択日：2003年11月18日

えた。8月■, 5mmの安全域をとり, 5]部~上顎結節にかけて上顎骨部分切除術を施行した。すなわち, 腫瘍周囲の健全な骨に骨バーを用い上顎洞と鼻腔の粘膜を明示できるまで溝を形成し, 慎重に粘膜を剥離した。この際, 腫瘍の鼻腔側に一層の菲薄な骨の介在を認めたことから, 鼻腔および上顎洞粘膜は温存可能と判断した。術中, 粘膜は完全に保存し得たが, 術後に鼻腔粘膜に穿孔が生じ, 徐々に拡大して口腔鼻腔瘻を形成した。口腔鼻腔瘻については, 2002年4月■, 健側の口蓋弁を用い閉鎖した。上顎骨部分切除術後2年1か月経過し, 再発の所見はない。

病理組織所見: 腫瘍は線維性組織で被包され, 腫瘍細胞

写真1 初診時口腔内写真
弾性軟の無痛性腫脹を呈していた。

写真2 初診時CTならびにMRI像

病変はCT写真で周囲骨を圧迫吸収するとともに (a), MRI-T2強調像で高信号を呈していた (b)。

の被膜内浸潤はみられなかった。腫瘍細胞は均質な好酸性胞体と偏在する核を有し, 類円形ないし多角形を呈する形質細胞様細胞であり, 硝子様結合組織の混在を認めた。形質細胞様細胞が大小の充実性胞巣を形成し, 胞巣内には明らかな腺房や導管の形成所見は認めなかった (写真3a, b)。また, ごく一部に紡錘形細胞の混在する部分も認められた。

免疫組織化学的検索では腫瘍性筋上皮細胞のマーカーであるS-100蛋白やvimentin, glial fibrillary acidic protein (GFAP), actinに対して明らかな陽性所見が認められた (写真4a~e)。一方, cytokeratinについては広範囲keratin (keratin wide)で陽性を示したが, 35 β H11は陰性, 34 β E12もほとんど陽性細胞を認めなかった。腫瘍細胞の増殖能を評価するためPCNAとMIB-1に対する各抗体を用いて検索したが, いずれも陽性細胞は散在性に認められるに過ぎなかった (表1)。

病理組織診断: 形質細胞様細胞型筋上皮腫。

考 察

筋上皮腫の名称は1943年Sheldon⁴⁾がso-called mixed tumorの分類のなかで筋上皮由来の腫瘍細胞のみからなるものに対して使用したのが初めてである。腫瘍性筋上皮細胞にはplasmacytoid cellとspindle cellの2種類が当初より知られており, これらの細胞のみからなる唾液腺腫瘍が本名称で報告されたが, いずれも多形性腺腫の一亜型とみなされていた^{4~6)}。1991年, 本腫瘍は多形性腺腫と比較して浸潤性や悪性転化の傾向が強いとして独立した疾患に分類

され, さらに, その構成細胞の特徴から紡錘形細胞型, 形質細胞様細胞型, 上皮様細胞型, 明細胞型およびこれらの混合型に亜分類された^{1, 7)}。

本腫瘍の構成細胞が光顕的に多彩な所見を示すことから, 腫瘍性筋上皮細胞としての証明が免疫組織化学的になされてきており⁹⁾, S-100蛋白やvimentinの存在が筋上皮細胞由来の根拠とされている^{6, 9)}。また, 腫瘍性筋上皮におけるactinやmyosinの染色性は必ずしも一定ではないが⁹⁾, これら収縮蛋白の証明は筋上皮細胞の同定上, 強い証拠といえる。GFAPの正常筋上皮における局在については否定的な報告⁹⁾があるが, 紡錘形細胞型を除く腫瘍性筋上皮細胞では陽性を示すとの報告³⁾もある。すなわち, 腫瘍性筋上皮細胞は正常筋上皮細胞の特徴をすべて備えているとは限

らず、また、正常唾液腺では認められない形質の発現を伴うこともある。自験例では腫瘍性筋上皮細胞のマーカーとして S-100 蛋白, vimentin, GFAP, および actin を対象として検討した結果、これらすべてに対して明らかな陽性所見

が確認され、形質細胞様細胞型筋上皮腫に関するこれまでの報告^{6-8, 10)}とほぼ一致していた。

本腫瘍は、一方的に筋上皮性分化を示すとは限らず、導管上皮方向への分化を伴うことも推測されている^{9, 11)}。構成成分のなかで僅かながら導管構造が認められる場合には myoepithelial cell adenoma として区別すべきとの考え方もあるが⁸⁾、純粋な筋上皮腫はむしろまれともいわれる⁷⁾。さらに坂下ら¹²⁾は多形性腺腫の亜型分類に際して、筋上皮成分が優性で筋上皮腫に類似しているものを筋上皮腫類似型と分類している。上皮性分化について自験例では抗 cytokeratin 抗体として keratin wide, 34 β E12, 35 β H11 を用いて検討した。Keratin wide は cytokeratin 1, 5, 6, 8, 13, 16 に陽性を示し、筋上皮にも反応する。34 β E12 は cytokeratin 1, 5, 10, 14 に陽性を示し、正常細胞では扁平上

写真3 切除標本の病理組織像

HE 染色標本で腫瘍細胞は類円形ないし多角形を呈する形質細胞様細胞から構成されていた (a: 低倍率, b: 高倍率)。

表1 免疫組織化学的評価 (使用抗体)

抗 体	特 異 性	(製造元)	抗 体 の 希 釈 倍 率
S-100 protein	S-100 protein	DAKO	2000 倍
V-9	vimentin	DAKO	200 倍
GFAP	GFAP	DAKO	400 倍
1A4	muscle actin	IMMUNON	15 倍
Keratin wide	CK 1, 5, 6, 8, 13, 16	DAKO	2000 倍
34 β E12	CK 1, 5, 10, 14	IMMUNON	30 倍
35 β H11	CK 8	IMMUNON	5 倍
PC10	PCNA	Novocastra	15 倍
MIB-1	MIB-1	DAKO	25 倍

- a; S-100 蛋白 (×200)
b; vimentin (×200)
c; GFAP (×200)
d; actin (×200)
e; keratin wide (×200)

写真4 免疫組織染色像

免疫組織化学的染色で、腫瘍細胞は各抗体に対して明らかな陽性所見を呈していた (×200)。

皮, 腺上皮などと, 腫瘍細胞では腫瘍化した扁平上皮, 導管上皮, 円柱上皮と反応する. 一方, 35 β H11 は cytokeratin 8 に特異的に反応し, 腺癌の検索に有用とされる. これらの抗体を用いた免疫組織化学的検討の結果, 自験例では keratin wide は陽性, 35 β H11 は陰性, 34 β E12 に対してはほとんど陽性細胞を認めなかった. 結論として, 自験例では導管上皮と筋上皮の2方向の分化能力をもつ腫瘍性細胞が, もっぱら筋上皮へ分化したものと推察された.

本腫瘍は多形性腺腫に比較して増殖能が高いとの報告¹⁾があることから, その増殖能について多くの比較検討がなされてきた. しかしながら, PCNA を用いた検討では必ずしも一致した見解が得られているわけではなく¹³⁾, 多形性腺腫と筋上皮腫のどちらの細胞活性が高いか現時点では断定しかねる. また, 形質細胞様細胞については, 電顕的観察所見にて, 細胞内には中間大フィラメントが充満しており, 変性過程にある細胞との見方もある^{5, 14)}. 自験例では細胞活性を評価するために PCNA と MIB-1 を用いて検討したが, 結果として陽性細胞は散在性に認められるに過ぎず, 高い増殖能を示唆する所見は得られなかった.

本腫瘍の発生部位は諸外国では耳下腺が 40 ~ 48 % と多いが^{2, 11)}, 本邦では口蓋腺が 50 %, 耳下腺が 17 % と口蓋での報告が多い³⁾. 発生は全年齢にみられるが, 特に中年以降に多く^{3, 11)}, 一般に無痛性で弾性硬の腫瘤として触知される^{2, 3, 10)}. 自験例は中年で口蓋部の無痛性腫瘤である点は一致していたが, 硬さは弾性軟であった. 鑑別すべき疾患としては口蓋の多形性腺腫をはじめとした良・悪性の唾液腺腫瘍^{2, 7, 15)}, 歯源性腫瘍や非歯源性腫瘍, その他自験例のように軟かな病変として触知される場合には嚢胞や歯性感染症なども鑑別すべき疾患としてあげられる. 画像診断は病変の広がりを知る上で有効であり, 増大にともない骨の圧迫吸収像を呈する. MRI 所見は境界明瞭, T1 強調で低信号, T2 強調で高信号, また造影 MRI では腫瘍内部の状態により均一もしくは不均一な像を呈するなど, 多形性腺腫の所見と類似する. 自験例では病変が根尖を含み, 弾性軟で偽波動を触知したことから歯性疾患との鑑別も考慮して術前に生検を施行し手術法を決定した.

本腫瘍の治療法については多形性腺腫と同様に被膜内浸潤に留意した外科的切除を基本とするが^{2, 3, 7, 8)}, 浸潤性増殖, 被膜の喪失, 明らかな細胞異型が認められれば臨床的には癌腫として拡大切除が適応となる^{11, 14)}. 自験例では, 生検時の所見で腫瘍が非常に脆い病変であったこと, 画像所見で病変が歯槽へ広がり歯根を取り込んでいたこと, 硬口蓋部の骨の著明な吸収を認めたことなどから, 腫瘍を一塊として切除するために上顎骨部分切除術を選択した. 本腫瘍は再発や悪性転化に関する報告^{1, 2, 10, 16)}が散見されることから, 今後とも注意深い経過観察が必要であると考えている.

結 語

本論文では口蓋の筋上皮腫 (形質細胞様細胞型) の 1 例を経験したのでその概要を報告した. 筋上皮腫に関する病理組織学的・免疫組織化学的検討については, 再発や悪性転化などの臨床病態に関する評価とともに, 今後さらに症例を蓄積して検討する必要がある.

引 用 文 献

- 1) Seifert, G., Sobin, L.H., et al.: Histological Typing of Salivary Gland Tumor. 2nd Ed, Berlin, Springer-Verlag, 1991, p12.
- 2) Ellis, G.L. and Auclair, P.L.: Myoepithelial carcinoma. Tumor of the salivary glands: In Atlas of tumor pathology. 3rd series, AFIP, Washington D.C., 1996, p57-68.
- 3) 佐藤美知子, 吉原俊雄: 耳下腺筋上皮腫の 2 例と文献的考察. 耳鼻臨床 47: 5-10 2001.
- 4) Sheldon, W.H.: So-called mixed tumors of the salivary glands. Arch Pathol 35: 1-20 1943.
- 5) 榎本武司, 堀 稔, 他: 軟口蓋に生じたいわゆる筋上皮腫の 1 例. 日口外誌 31: 351-356 1985.
- 6) Dardick, I., Cavell, S., et al.: Salivary gland myoepithelioma variants. Histological, ultrastructural, and immunocytological features. Virchows Archiv [A] 416: 25-42 1989.
- 7) 岡部孝一, 宮田 勝, 他: 口蓋に発生した筋上皮腫の 1 例. 口科誌 50: 310-314 2001.
- 8) 川辺良一, 増田元三郎, 他: 小唾液腺の plasmacytoid myoepithelioma 一軟口蓋に生じた 1 症例とその文献的考察一. 日口外誌 37: 1055-1062 1991.
- 9) 二階宏昌, 小川郁子, 他: 唾液腺腫瘍の免疫組織化学一腫瘍性筋上皮の染色所見を中心に一. 病理臨床 7: 574-581 1989.
- 10) 伊藤良明, 石川武憲, 他: 口腔小唾液腺の悪性筋上皮腫の 2 例 悪性転化の推定された例. 日口外誌 47: 170-173 2001.
- 11) Cowson, R.A., Binnie, W.H., et al.: Lucas's pathology of tumors of oral tissue. 5th Ed, Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1998, p373.
- 12) 坂下英明, 宮田 勝, 他: 唾液腺腫瘍の病理組織学的研究. 特に多形性腺腫の亜分類と被膜との関係について. 日口外誌 35: 2638-2646 1989.
- 13) Yang, L., Hashimura, K., et al.: Immunoreactivity of proliferating cell nuclear antigen in salivary gland tumors: an assessment of growth potential. Virch Arch Pathol Anat Histo 422:481-486 1993.
- 14) Kusama, K., Sanuki, N., et al.: Hyaline cell in minor salivary gland tumors — Morphological, immunohistochemical and electron microscopic study —. Jpn J Oral Biol 25: 596-599 1983.
- 15) 朔 敬, 周 志瑜: 唾液腺筋上皮腫. 病理と臨床 17: 824-825 1999.
- 16) El-Naggar, A., Batsakis, J.G., et al.: DNA content and proliferative activity of myoepitheliomas. J Laryngol Otol 103: 1192-1197 1989.