

—臨床—

舌顆粒細胞腫の1例と本邦報告97例の臨床病理学的解析

池田 順行¹⁾, 星名 秀行¹⁾, 斎藤 正直¹⁾, 飯田 明彦¹⁾,
高木 律男¹⁾, 林 孝文²⁾, 宇都宮 宏子³⁾; 朔 敬³⁾

新潟大学大学院医歯学総合研究科

¹⁾ 顎顔面口腔外科学分野 (主任: 高木律男)

²⁾ 顎顔面放射線学分野 (主任: 林 孝文),

³⁾ 口腔病理学分野 (主任: 朔 敬)

Granular cell tumor of the tongue: Report of a case

Nobuyuki Ikeda¹⁾, Hideyuki Hoshina¹⁾, Masanao Saito, Akihiko Iida¹⁾
Ritsuo Takagi¹⁾, Takafumi Hayashi²⁾, Hiroko Utsunomiya³⁾, Takashi Saku³⁾

¹⁾ *Division of Oral and Maxillofacial Surgery, (Chief Prof. Ritsuo Takagi),*

²⁾ *Division of Oral and Maxillofacial Radiology, (Chief Prof. Takafumi Hayashi) and*

³⁾ *Division of Oral pathology, (Chief Prof. Takashi Saku),*

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science

平成18年4月10日受付 6月7日受理

Key words : granular cell tumor (顆粒細胞腫), tongue (舌), immunohistochemistry (免疫組織化学, lysosomes (ライソゾーム), Schwann cell (Schwann細胞)

Abstract : We report a case of granular cell tumor in the right side of the tongue. A 37-year-old man was referred to our clinic complaining of oppressive pain with a mass in the right side of the tongue. He found the mass three months ago. At first visit, there was a mass lesion 10 × 10 mm in diameter with a rough surface. On ultrasonogram, the lesion with unclear borders invaded the intrinsic muscles. It was excised with a 10 mm safety margin from the clinical border as is done with malignant tumors. Histopathologically, it consisted of the uniform cells which had many eosinophilic granules in their cytoplasm. In immunohistochemistry, the granules of the cytoplasm showed immunoreaction for S-100 protein, neuron-specific-enolase and cathepsin D and the margin of the cytoplasm showed immunoreaction for vimentin. Postoperatively, there has been no evidence of recurrence. The granular cell tumor is classified as a soft tissue benign tumor, however, it is very difficult to diagnose correctly from clinical appearance alone. We also compared our case with 97 other granular cell tumors that have been reported in Japan, clinico-pathologically.

抄録：今回われわれは、右側舌縁部に生じた顆粒細胞腫の1例を経験した。患者は37歳男性で、3ヶ月前に右側舌縁の腫瘤に気づき、接触痛が出現した。初診時、右側舌縁に表面粗造な10×10mmの腫瘤を認め、超音波検査で腫瘤は境界が不明瞭で深部は筋層に達していた。舌腫瘍の臨床診断のもと安全域を10mm設けた切除を行った。病理組織学的には、好酸性顆粒をもつ細胞の充実性増殖が認められ、被膜構造は明かではなかった。免疫組織化学的に、腫瘍細胞の細胞質内顆粒がS-100蛋白質、神経特異エノラーゼ、カタプシンD陽性を示し、細胞質辺縁部がビメンチン陽性であったことから、顆粒細胞腫と診断された。術後、再発はなく経過は良好である。顆粒細胞腫は身体各部の軟組織に発生する比較的まれな良性腫瘍であるが、その鑑別診断には注意を要する。今回、われわれは、本邦での顆粒細胞腫の報告97例を検索したので、臨床病理学的に考察をつけ加えた。

緒 言

顆粒細胞腫は、Abrikossoff¹⁾によって初めて報告された身体各部の軟組織に発生する比較的新な腫瘍である。顎顔面領域は本腫瘍の好発部位の1つであり、その鑑別診断に際しては注意を要すると考えられている。今回私達は、右側舌縁部に生じた顆粒細胞腫を経験したので、文献的考察を加えてその概要を報告する。

症 例

患者：37歳、男性。

初診：2003年4月24日。

主訴：右側舌縁の接触痛。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2003年1月、右側舌縁部の腫瘍と接触痛を自覚。様子を見ていたが変化が無いため同年4月開業歯科を受診。某病院口腔外科を紹介され受診したところ、舌腫瘍の診断にて安全域をもうけた切除を勧められたため、セカンドオピニオンを求めて当科を受診した。

現症：

全身所見：身長163 cm、体重75 kg。栄養状態は良好。口腔外所見：顔貌は左右対称。顎下リンパ節は左右とも小豆大のものをそれぞれ1つ触知した。いずれも可動性があり弾性軟で圧痛はなかった。

口腔内所見：右側舌縁に表面粗造で比較的境界明瞭な10×10 mmの腫瘍を認めた。腫瘍は弾性硬で可動性に乏しく軽度の接触痛を有していた(写真1)。

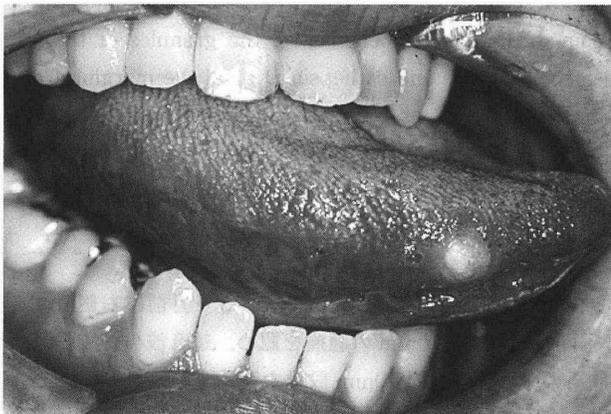


写真1: 初診時

画像所見：超音波診断にて腫瘍は約10 mmの大きさで低エコー領域として認められた。境界は不明瞭であり、深さは5 mm程で筋層に達していた(写真2)。

臨床検査所見：血液検査、生化学検査、尿検査等で異常値は認められなかった。

臨床診断：舌腫瘍。

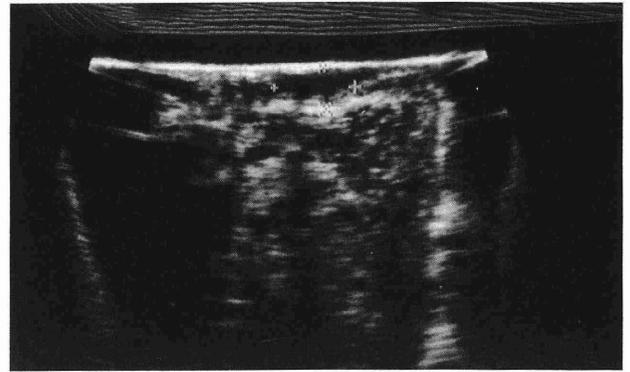


写真2: 超音波像

処置および経過：腫瘍の大きさから全摘生検の方針となったが、境界が不明瞭であり悪性の可能性も否定できなかったため、2003年5月9日局所麻酔下にて10 mmの安全域をもうけ、15 mmの深さで切除を行った(写真3)。術後2年経過した現在も経過観察中であるが、再発は認めず舌の動きも良好である。

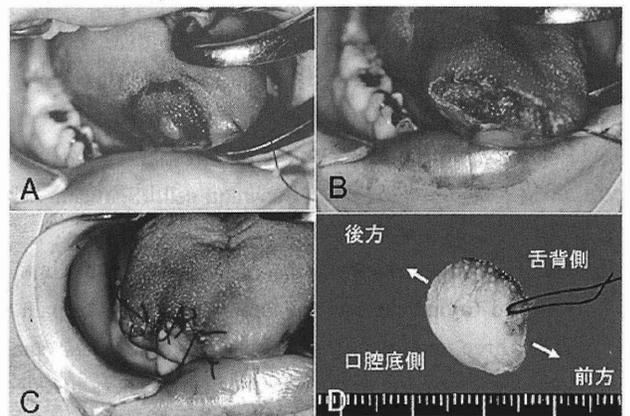


写真3: 手術時

A. 切開線 B. 切除後 C. 縫合 D. 摘出物

病理組織学的所見：被膜構造は明らかではないものの、粘膜固有層から筋層にかけて比較的境界明瞭な好酸性細胞の充実性増殖からなる腫瘍性病変が認められた。病変部の被覆上皮はいわゆる偽癌性過形成を示していた(写真4A)。腫瘍細胞は均一な大きさの多角形で異型性はなく、細胞質は好酸性顆粒で充満しており、筋線維・神経線維間に結節状に増殖していた。細胞分裂像はみられなかった(写真4B)。免疫組織化学的には、腫瘍細胞の細胞質がS-100蛋白質、神経特異エノラーゼ(以下、NSE)、グリア線維酸性蛋白質(以下、GFAP)陽性を示し、細胞質内顆粒がカタペシンD、リゾチーム、CD68陽性、細胞質辺縁部がビメンチン陽性であった。(写真5)。切除組織断端に腫瘍の露出はみられなかった。

病理組織学的診断：顆粒細胞腫。

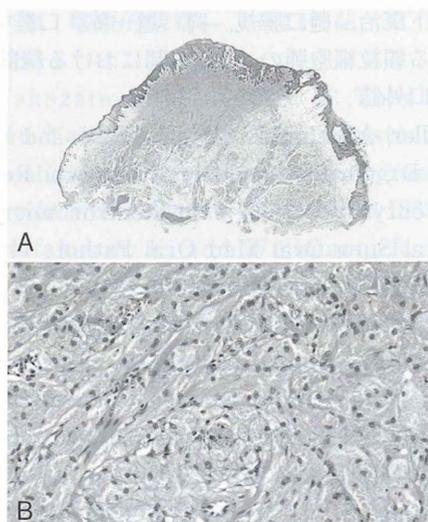


写真4: 組織像 (H-E 染色)

- A. 過形成を示す上皮, 好酸性で充実性の腫瘍巣 (ルーペ像)。
B. 好酸性な顆粒状の細胞質を有する細胞が腫瘍性に増殖 (×20)。

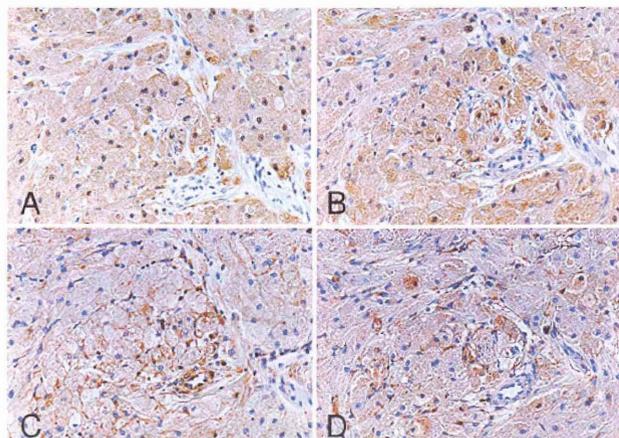


写真5: 免疫染色像 (×20)

- A. 腫瘍細胞内顆粒は S-100 蛋白質免疫陽性。
B. 腫瘍細胞内顆粒は NSE 免疫陽性。
C. 腫瘍細胞の細胞質辺縁がビメンチン免疫陽性。
D. 腫瘍細胞内顆粒はカテプシン D 免疫陽性。

考 察

顆粒細胞腫は比較的まれな軟組織腫瘍であるが、今回私達が1952年以後の本邦における口腔領域での発症例を検索してみたところ、多発例を含め97例の報告があった。なお、本疾患と同様に好酸性の顆粒細胞を認めるものに先天性エブリスがあり同様の疾患であるとする報告^{1,2)}もあるが、WHO分類³⁾では区別されているため今回は除外した。

発症年齢に関して上記97例を集計したところ、0歳から74歳と幅広い年齢層にみられたが、30～39歳代が29%、20～29歳代が20%、10～19歳代が15%、

40～49歳代が10%で青壮年層にピークがあり、自験例も35歳で好発年齢域であった。田中ら⁴⁾の本邦症例の解析によると10～30歳代に高頻度にみられるとされ、海外でも同様に、Millerら⁵⁾によれば口腔領域に発生した25例中18例が20～40歳代に発生したと報告している。

性別に関しては、今回の集計では97例中、女性が63例、男性が34例、1.9:1で女性に多い傾向がみられた。田中⁴⁾やPeterson⁶⁾も同様の傾向を報告している。

発生部位としては、全身各部の軟組織に発生するものの、皮膚や口腔、とくに舌が好発部位とされており、Peterson⁶⁾は、本腫瘍325例のうち皮膚に発生したものが32.6%で最も多く、次いで23.0%は舌に発生したと報告している。田部ら⁷⁾の本邦報告例の解析では、105例中35%は皮膚に発生し最も多く、次いで口腔内が21%とほぼ同様の傾向がえられている。今回の口腔97例の集計では、舌が71例73%、頬粘膜が8例、歯肉が5例、口底、下唇がそれぞれ4例、硬口蓋、軟口蓋、耳下腺、口蓋弓、下顎が各1例であり、舌が圧倒的多数をしめた。口腔領域に関しては、Strongら⁸⁾は43例中39例が舌に発生し、口唇は2例、口蓋、口底はそれぞれ1例、田中ら⁴⁾は本邦38例のうち、舌が27例、下顎歯肉が3例、頬粘膜が2例、上顎歯肉、硬口蓋、軟口蓋、口蓋弓、下唇、口底がそれぞれ1例としており、頬粘膜と歯肉との間で多少の変動があるものの、舌の好発は一般的な傾向とみなしてよからう。

大きさに関しては、今回の集計では3mmから45mmと広範な結果であったが、10mm前後の報告が多く平均では11mmとなり、これまでの報告^{4,9)}とほぼ同様であった。

一方、顆粒細胞腫と臨床的に鑑別すべき疾患としては、線維腫、神経鞘腫、神経線維腫、脂肪腫、乳頭腫、組織球腫などがあげられるが⁴⁾、本疾患は臨床症状としての特徴に乏しいため臨床的に診断することは困難であり、確定診断として病理組織学的検索が必要である。また、被膜上皮に潰瘍形成や上皮腫様増殖が見られる場合は、病理組織学的に扁平上皮癌との鑑別が重要となる。本症例では腫瘍が比較的小さかったため全摘切除生検を行ったが、Van der Waalら¹⁰⁾は、比較的大きな症例で生検を行なう場合、表面部分だけの生検材料で、不規則な形状の上皮釘脚や異角化などから高分化型扁平上皮癌と誤診した例が10例中5例あったと報告しており、鑑別診断のために十分な深さで病変本体に達する生検採取手技の重要性をあげている。

顆粒細胞腫の治療に関しては、一般的に本症例のように外科的切除が施行されている。しかしながら、本腫瘍には被膜形成がみられず、周囲組織に浸潤性に増殖することがあるので、再発を防ぐためには周囲組織を含めた

切除が必要とされる。また、悪性例¹¹⁾や多発例¹²⁾の報告もあることから切除後も慎重な経過観察が必要である。今回の症例では、臨床的にも術前の画像所見からも境界が不明瞭であったため、安全域を10 mmに設定した。幸い径10 mm程度の大きさであったので、安全域を含めた大きさの切除でも術後に重大な機能障害を生じないため全摘生検としたが、大きさによっては適切な生検により確定診断を得た上で、術後の舌機能を考慮した切除が望まれる。

顆粒細胞腫の発生源に関しては、横紋筋細胞説¹⁾、平滑筋細胞説¹³⁾、線維芽細胞説¹⁴⁾、組織球系細胞説¹⁵⁾、Schwann細胞説¹⁶⁾などさまざまな見解があげられてきたが、近年の組織化学的および電子顕微鏡的研究^{17, 18)}からは、神経鞘組織由来が判明してきている。免疫組織化学的には本症例においてもS-100蛋白質の局在が認められたが、顆粒細胞腫でのS-100蛋白質の局在は数多く報告されている^{19, 20)}。また、顆粒細胞腫におけるNSEの局在の報告^{20, 21)}も散見されるが、本症例でもその局在がGFAPとともに正常神経組織と同時に認められた。NSEは正常な神経鞘細胞や神経鞘腫において局在が認められたとの報告^{15, 22)}もあることから、本疾患でのS-100蛋白質とNSE, GFAPの同時発現は、Schwann細胞説を十分に支持する結果であると考えられる。また、顆粒細胞腫においてビメンチンが細胞質辺縁部に認められ、この局在が本疾患に特徴的な所見であると^{23, 24)}報告されているように、本症例でもビメンチンの局在が細胞質辺縁部に認められた。神経鞘腫と神経線維腫の全例でもビメンチン陽性の所見が報告されている¹⁷⁾。電顕的には、腫瘍細胞胞巣周囲の基底膜や神経周膜様構造の存在とともに、本疾患の名称の由来となっている細胞質内好酸性顆粒状構造物がライソゾームに相当することが明らかにされている^{25, 26)}。なお、本症例においても腫瘍細胞の細胞質内にライソゾームのマーカーであるカテプシンD、リゾチーム、CD68とともに基底膜のIV型コラーゲンの免疫陽性反応が確認できている。

引用文献

- 1) Abrikossoff, A. I.: Über Myome, ausgehend von der querge-streiften Willkürlichen Muskulatur. Virchows. Arch. Pathol. Anat., 260: 215-233, 1926.
- 2) 石川 悟朗, 秋吉正豊: 口腔病理学. 586-589頁, 改訂版, 永末書店, 東京, 1978.
- 3) Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon, 2005
- 4) 田中陽一, 篠原正徳, 大関 悟, 三宅仁三郎, 竹之下康治, 樋口勝規, 岡 増一郎: 口腔領域における顆粒細胞腫の4例. 本邦における統計的観察. 日口外誌, 32: 583-591, 1986.
- 5) Miller, A.S., Leifer, C., Chen, S. Y. and Harwick, R. D.: Oral granular-cell tumors. Report of twenty-five cases with electron microscopy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol., 44: 227-237 1977.
- 6) Peterson, L. J.: Granular-cell tumor, Review of the literature and report of a case. Oral. Surg., 37: 728-735, 1974.
- 7) 田部哲也, 井上鐵三: 舌顆粒細胞腫の1例. 耳鼻咽喉科, 57: 163-167, 1985.
- 8) Strong, E. W., McDivitt, R. W. and Brasfield, R. D.: Granular cell myoblastoma. Cancer., 25: 415-422, 1970.
- 9) 重松久夫, 藤田訓也, 鈴木正二, 重松可明, 渡辺 潔, 熊川尚哉, 中 慶三, 内海順夫, 田島義文: 舌に発生した顆粒細胞腫の組織学的, 電顕的検討. 日口外誌: 37, 2006-2014, 1991.
- 10) van der wal, N., Baak, J. P., Schipper, N.W. and van derWaal, I.; Morphometric study of pseudoepitheliomatous hyperplasia in granular cell tumors of the tongue. J Oral Pathol Med., 18: 8-10, 1989.
- 11) 太田和俊, 牧 正啓, 大林武久, 篠原正徳, 鶴田潤二, 猪山賢一: 下顎歯肉に生じた悪性顆粒細胞腫の1例. 日口外誌, 45, : 580-582, 1999.
- 12) 浅田洸一, 長谷川泰章, 佐藤 徹, 石橋克禮: 舌に発生した多発性顆粒細胞腫の1例. 日口外誌, 39: 929-931, 1993.
- 13) Christ, M. R and Ozzelo, L.: Myogenous origin of a granular cell tumor of the urinary bladder. Am J Patho 56: 736-749, 1971.
- 14) Pearse, A. G. E.: The histogenesis of an intra oral granular-cell myoblastoma (granular-cell perineural fibroblasoma) . J Pathol Bact 62: 351-362 1950.
- 15) Vance, S. F. and Hudson, R. P.: Granular cell myoblastoma. Clinicopathologic study of forty-two patients. Am J clin Pathol 52.: 208-211 1969.
- 16) Fisher, E. R. and Wechsler, H.: granular cell myoblastoma -A misnomer. electron microscopic and histochemical evidence concerning its Schwann cell derivation and nature (Granular cell schwannoma). Cancer 15.: 936-954 1962.
- 17) 佐藤 徹, 浅田洸一, 石橋克禮, 菅原信一: 口底部に発生した顆粒細胞腫の1例 —免疫組織化

- 学的, 電顕的観察—: 日口外誌, 33, 1548-1554, 1987.
- 18) Nakazato, Y., Ishizeki, J., Takahashi, K. and Yamaguchi, H.: Immunohistochemical localization of S-100 protein in granular cell myoblastoma. *Cancer* 49: 1624-1628 1982.
- 19) Stefansson, K. and Wollmann, R. L.: S-100 protein in granular cell tumors (granular cell myoblastoma). *Cancer* 49: 1834-1838, 1982.
- 20) Rode, J., Dhillon A .P. and Papadaki, L.: Immunohistochemical staining of granular cell tumor for neuron specific enolase: Evidence in support a neural origin. *Diagn Histopathol* 5: 205-211, 1982.
- 21) Barden, E., Divaris, M. and Quillard, J.: A light microscopic and immunohistochemical study of a multiple granular cell tumor and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 48: 1093-1099, 1990.
- 22) Walter, B. J. N. and Remberger, K.: immunohistochemical study of granular cell tumors. Demonstration of neural specific enolase S-100 protein, laminin and alpha-1-antichymotrypsin. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 408: 421-434, 1986.
- 23) Mazur, M. T., Shultz, J. J. and Myers, J. L.: Granular cell tumor. Immunohistochemical analysis of 21 benign tumors and one malignant tumor. *Arch Pathol Lab Med* 114: 692-696, 1990.
- 24) Miettinen, M., Lehtonen, E., Lehtola, H., Ekblom, P., Lehto, V. P. and Virtanen, I.: Histogenesis of granular cell tumor- an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Pathol* 142: 221-229, 1984.
- 25) 朔 敬: 顆粒細胞種. 橋本賢治編口腔疾患電顕アトラス, 永末書店, 京都, 1996, P.138-139.
- 26) Saku T, Sugihara K et al. Electron microscopic study of granular cell tumor . *J Clin Electron Microscopy* 11: 661-662, 1978.