

## 症 例

### 神経鞘腫を伴った膿原性肉芽腫の 1 例

勝野雄司<sup>1)</sup> 宮本侑果<sup>2)</sup> 田中四郎<sup>3)</sup> 住友伸一郎<sup>4)</sup>  
村松泰徳<sup>4)</sup> 落合隆永<sup>2)</sup> 江原道子<sup>2)</sup>  
中尾寿奈<sup>2)</sup> 永山元彦<sup>2)</sup>

A case report of Pyogenic granuloma accompanied by Schwannoma.

KATSUNO YUJI<sup>1)</sup>, MIYAMOTO YUKA<sup>2)</sup>, TANAKA SHIRO<sup>3)</sup>, SUMITOMO SHINICHIRO<sup>4)</sup>,  
MURAMATSU YASUNORI<sup>4)</sup>, OCHIAI TAKANAGA<sup>2)</sup>, EHARA MICHIKO<sup>2)</sup>,  
NAKAO JUNA<sup>2)</sup>, NAGAYAMA MOTOHIKO<sup>2)</sup>

膿原性肉芽腫は真の腫瘍か反応性増殖によるものかは明らかとなっていない。我々は良性の神経鞘腫により生じた腫瘍を誤咬したために生じた膿原性肉芽腫を経験したので、文献的考察を加えて報告する。患者は36歳の男性で、5年前から舌の腫瘍を自覚、誤咬を繰り返して同部位が腫大してきたため、腫瘍切除術を施行され、本学で病理組織診断依頼となった。摘出物は表面に潰瘍を示す有茎性腫瘍で一部に潰瘍を示し固定後の断面は全体的に黄白色調で中央部が褐色調で占めていた。病理組織学的には、腫瘍の本体は紡錘形細胞の結節状増殖で、核の柵状配列や Verocay 小体を有する Antoni A 型の神経鞘腫であった。潰瘍部では、Congo Red 染色陽性の好酸球の浸潤と潰瘍直下の著明な毛細血管の増殖がみられる膿原性肉芽腫を示した。免疫組織化学的染色では結節状に増殖する紡錘形細胞は S100 陽性で、潰瘍直下は CD34 陽性の血管内皮細胞と  $\alpha$  SMA 陽性の血管周皮細胞で構成された毛細血管に一致する陽性所見を示した。臨床経過および病理組織学的所見より、本症例は舌に発生した典型的な神経鞘腫に機械的刺激や感染が加わり、二次的に膿原性肉芽腫が生じたと考えた。

キーワード：schwannoma（神経鞘腫）、pyogenic granuloma（膿原性肉芽腫）、eosinophils（好酸球）

*Pyogenic granuloma is a common soft tissue neoplastic disease of the oral cavity composed of granulation tissue including prominent capillary blood vessels proliferation with ulcer formation on the mucosal surface, although it is also thought of as an angiogenic tumor of parenchymal vascular endothelial cells and pericytes, or as a proliferative lesion occurring in response to stimuli. However, it is still unclear whether it is a true neoplasm or a reactive proliferative lesion. In the present study, we report a rare case of pyogenic granuloma of the tongue that developed on the base of a schwannoma due to mechanical irritation. The patient was a 36-year-old man who had been suffering from repeated tongue bites for the past five years, resulting in formation of a mass in the area. Histopathological evaluation of the excised lesion showed that the mass was composed of two distinct components, basic spindle-shaped tumor cells with a nuclear palisading appearance and Verocay bodies, leading to a diagnosis of a schwannoma, and that was capillary blood*

<sup>1)</sup> にご歯科医院

〒503-2426 岐阜県揖斐郡池田町八幡 1583-1

<sup>2)</sup> 朝日大学歯学部口腔病態医療学講座口腔病理学分野

〒501-0296 岐阜県瑞穂市穂積 1851

<sup>3)</sup> 高田市立総合医療センター 歯科口腔外科

〒427-8502 静岡県島田市野田 1200-5

<sup>4)</sup> 朝日大学歯学部口腔病態医療学講座口腔外科学分野

〒501-0296 岐阜県瑞穂市穂積 1851

<sup>1)</sup> Niko Dental Clinic

1583 Yawata Ikeda-cho Ibi-gun Gifu Japan 503-2426

<sup>2)</sup> Department of Oral Pathology, Division of Oral Pathogenesis and Disease Control, Asahi University School of Dentistry  
1851 Hozumi Mizuho-city Gifu Japan 501-0296

<sup>3)</sup> Shimada General Medical Center

1200 Noda Shimada-city Shizuoka Japan 427-8502

<sup>4)</sup> Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Pathogenesis and Disease Control, Asahi University School of Dentistry

1851 Hozumi Mizuho-city Gifu Japan 501-0296

(2022 年 5 月 2 日受理)

vessel rich with inflammatory infiltration and ulcer formation on the surface as pyogenic granuloma. The inflammatory infiltrate consisted of neutrophils, lymphocytes, and Congo red positive eosinophils. Immunohistochemical evaluation showed that the schwannoma cells were arranged in a nodular fashion and were S100-positive, and the pyogenic granuloma were composed of CD34-positive vascular endothelial cells and a SMA-positive vascular pericytes, vascular smooth muscle cells or myofibroblasts. Based on the patient's clinical course and histopathological findings, we considered that this case was a pyogenic granuloma secondary to mechanical irritation and/or infection of a typical schwannoma on the tongue.

Key words : schwannoma, pyogenic granuloma, eosinophils

## 緒 言

膿原性肉芽腫 (PG) は皮膚・粘膜のいずれにも生じる良性血管増殖性疾患であり、頭頸部領域では口腔粘膜や鼻粘膜に多発する。病変の本態は毛細血管の増殖であるが、真の腫瘍か反応性増生なのか未だに明らかではない<sup>1, 2)</sup>。一方、神経鞘腫 (SC) は Schwann 細胞の増殖からなる良性腫瘍で、中枢神経周辺部に好発するが、顎口腔領域の末梢神経系にも発症し、その部位は口唇に次いで舌が多い<sup>3)</sup>。今回、舌縁部に SC が発生した後、二次的に同部位に PG が発生した症例を経験したので、考察を加えて報告する。

## 症 例

患 者：36 歳，男性。

初 診：20XX 年 5 月。

主 訴：右側舌縁部の腫脹。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：5 年前より舌の腫瘍を自覚していたが、放置していた。その後同部位の誤咬を繰り返し、舌縁部の腫瘍が次第に肥大化したため近医歯科医院を受診した。現 症：右側舌縁部に 10mm 大の弾性軟、可動性で有茎性の無痛性腫瘍を認め、表面は正常な粘膜色であるが、表層の一部に潰瘍を認めた。

処置および経過：初診日から 2 か月後に細胞診が行われ、カンジダ症を有する粘膜上皮の反応性変化で腫瘍性病変を否定する negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) の判定で、口腔内所見から上皮下を主座とする病変の可能性を指摘されたため、翌月に良性病変の診断下で腫瘍切除術が施行された (図なし)。

切除標本所見：検体は 12 × 7 × 7mm 大の有茎性腫瘍で、固定後に切り出した断面は充実性で、黄白色の中央部病変が茶褐色の腫瘍基部を二分し、表層に潰瘍形成を認めた。

病理組織学的所見：切除物断面のヘマトキシリン-エ

オジン染色 (H-E 染色) では、病変の主体は粘膜上皮皮下で結節状に増殖する卵円形～先細り状の核を有する紡錘形細胞で、長軸に対して核が並行に並ぶ柵状配列と、核の柵状配列間の線維束領域 (Verocay 体) を認めた。また、肉芽組織成分が腫瘍成分を二分するように線維成分の走行が直行交差して明瞭な境界を形成し、両者の混在や移行像は認められなかった。免疫組織化学的染色では、腫瘍細胞は細胞質、核ともに S100 陽性を示した (図 1)。一方、腫瘍中央部の肉芽組織表層部では、H-E 染色で腫瘍を被覆する錯角化重層扁平上皮の一部が欠落した潰瘍を認め、フィブリン析出や好中球、リンパ球、マクロファージならびに一部に Congo Red 染色で赤橙色顆粒を持つ好酸球等

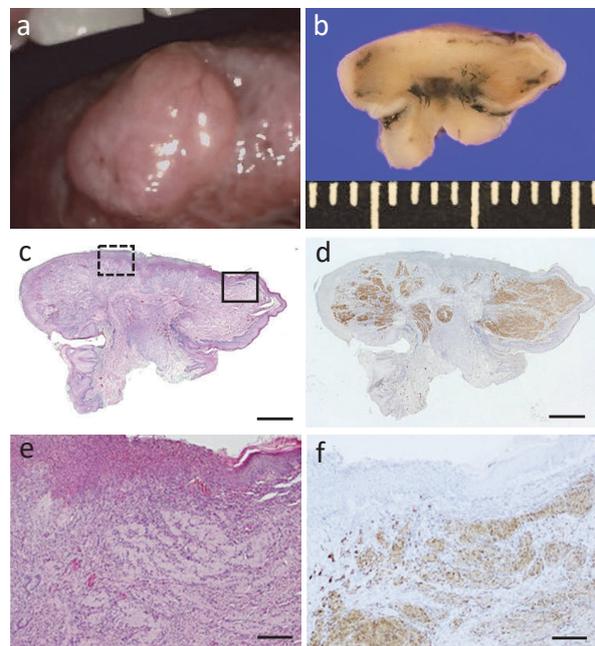


図 1. a, 初診時口腔内写真；b, 摘出物の断面写真；c, 摘出物ルーベ像 (H-E 染色)；d, 摘出物ルーベ像 (S100)；e, 結節状腫瘍集塊 (H-E 染色, c の実線枠拡大部)；f；結節状腫瘍集塊 (S100). Scale bars : c and d, 2mm ; e and f, 200  $\mu$ m

の炎症性細胞浸潤を認めたと真菌は認めなかった。肉芽組織深層部では、膠原線維と多数の毛細血管の増生を認め、一部はやや膨化し胞体が乏しい内皮細胞によって裏装された幼若な毛細血管であった。毛細血管はCD34陽性の血管内皮細胞と $\alpha$ SMA陽性の血管周皮細胞や血管平滑筋細胞、筋線維芽細胞であった(図2)。病理組織学的診断：神経鞘腫

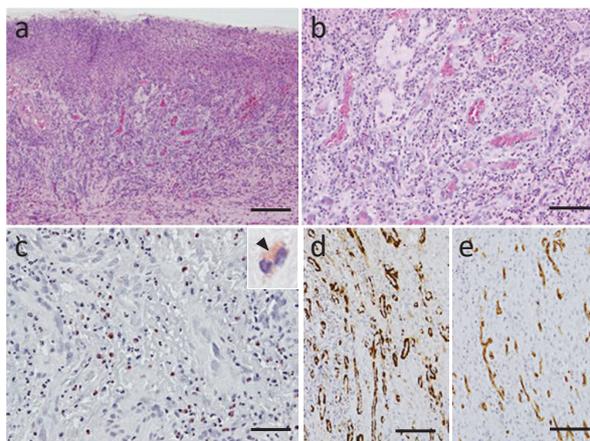


図2. a, 潰瘍形成部(H-E染色, 図1cの点線枠拡大部); b, 増生する毛細血管(H-E染色); c, 潰瘍直下の好酸球(Congo red染色, 矢頭); d, 増生する血管周皮細胞・血管平滑筋細胞・筋線維芽細胞( $\alpha$ SMA); e, 増生する血管内皮細胞(CD34). Scale bars : a, 200  $\mu$ m ; b, 100  $\mu$ m ; c, 50  $\mu$ m ; d and e, 100  $\mu$ m

## 考 察

PGは、皮膚および粘膜に発生する隆起性病変で口腔粘膜は好発部位の一つで、口唇、舌、歯肉の順に多く、妊婦と比較的若い女性に多い。<sup>2)</sup> 臨床的に、急速、無痛性に増大し、潰瘍を伴うことも多いことから、悪性腫瘍との鑑別が重要となる。病理組織学的には毛細血管の形成と炎症性細胞浸潤を伴う肉芽組織の像を呈するが、その表面は潰瘍を伴い、潰瘍下にはやや膨化した内皮細胞や扁平な内皮細胞で裏打ちされた様々なサイズの毛細血管の増生がみられる。内皮細胞周囲には卵形あるいは紡錘形状の血管周皮細胞や血管平滑筋細胞がみられ、好中球やリンパ球による強い炎症性細胞浸潤が増生する肉芽組織をみるのが特徴で、免疫組織化学的にbFGF、Tie-2、CD34、 $\alpha$ SMAやangiopoietin-1、angiopoietin-2、ephrinB2、ephrinB4などの血管形態形成因子の発現がみられる<sup>1, 2, 7)</sup>。

本症例では、腫瘤基部にS100陽性を示すSchwann細胞が観兵式様配列 nuclear palisadingと言われる柵状に配列した像を呈する典型的なAntoni A型<sup>3-6)</sup>の

SCがみられたが、腫瘤中央部で増生する肉芽組織性病変によって腫瘍病巣は腫瘤辺縁部に圧排されていた。これはSCが生じた後に同部位に二次的にPGが発生したと考える。

PGの原因はいまだ明らかとなっていないが、外傷との関連が示唆されている。<sup>4)</sup> 古くはbotryomycosis感染症と考えられていたが、現在は微小な傷に対する過剰な修復反応や局所刺激に対する反応性新生物と捉える考えと、既存の毛細血管性血管腫(CH)が外傷や感染によって二次的修飾を受け肉芽形成を伴ったものと捉える考えがある<sup>8-10)</sup>。

PGとCHの血管構造に幾つかの形態的差異があり、KawachiらはCHでは、血管前駆内皮細胞、血管周皮細胞および少量の炎症性細胞の増生がみられる一方、PGでは、血管前駆内皮細胞は僅かしかみられず、この差異は新生血管形成機序の違いから生じていると指摘している。新生血管形成(広義の血管新生)は血管発生(vasculogenesis)と血管新生(angiogenesis, 狭義の血管新生)に大別され、前者は未分化間葉系細胞がVEGF等の血管内皮増殖因子によって刺激され、血管周囲に索状に集積し、血管前駆内皮細胞に分化することで血管形成に至る機序で、後者は血管刺激因子(低酸素や炎症)によって、血管周皮細胞が血管内皮細胞から離れ、基底膜が血管内皮細胞プロテアーゼによって分解されることで血管内皮細胞間の接着が緩み、既存血管内皮細胞が増殖・遊走し、血管発芽(vascular sprouts or endothelial buds)を示すことで血管形成に至る機序である。すなわち、CHは前者、PGは後者のメカニズムで発症し、CHとPGは血管の増殖という点で一見類似した疾患であるが、それぞれ異なる血管増殖プロファイルと組織学的特徴を有しており、CHとPGが根本的に異なる疾患であることを裏付けている<sup>11)</sup>。

また、PGやCHではマスト細胞の出現がしばしば観察される。マスト細胞は造血幹細胞由来であり末梢血で成熟し、活性化されるとVEGFやmatrix metalloproteinase-9(MMP-9)等の血管新生因子を分泌する。特にCHにおいて血管の増殖に関与しているという報告がある<sup>11)</sup>。本症例では好中球以外にも分葉核とエオシン好染顆粒の顆粒球を潰瘍直下に多数認め、Congo red染色では顆粒が赤橙色に染色され、増加している顆粒球は好酸球と判断した<sup>12)</sup>。好酸球は一般的にアレルギー性疾患や寄生虫・真菌感染等で増加すると言われているが、外傷や一部の細菌感染によっても増加するという報告がある<sup>13, 14)</sup>。本症例では、アレルギーの既往はなく、また寄生虫やカンジダ感染を示唆する所見は病理組織標本からはみられなかった。

しかし、事前に行ったブラシによる擦過細胞診では多量のカンジダ菌を認めた。明確な原因は不明だが、PGにおいてもCandida等の真菌や口腔常在細菌の感染が病変の進行に関与していると報告されていることから<sup>8)</sup>、潰瘍部で好酸球の出現に真菌や口腔常在菌感染が関与した可能性が高い。

本症例におけるPGの発症機転は、5年前から繰り返した舌の誤咬という慢性外傷刺激に感染が加わったことが原因となったと推測される。また、病理組織学的にもSCの実質がその深部で発生したPGの病巣によって二分されて辺縁に圧排された所見が裏付けられる。しかし、PGが感染・外傷刺激を起因に発生する肉芽性炎症を伴った血管腫性病変なのか、あるいは結合組織の過剰増殖なのかは現時点でも明らかではなく、今後も検討を続けていく必要がある。

### 結 語

今回われわれは、舌縁部に発生した神経鞘腫に外傷刺激や細菌感染が加わることで二次的に膿原性肉芽腫を併発した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

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) 鈴木克年, 茂木健司, 狩野証夫, 笹岡邦典, 根岸明秀, 福山宏. 膿原性肉芽腫の2例. *Kitakanto Med J.* 2003; 53: 389-392.
- 2) 赤坂庸子, 鈴木英正, 山口和郎, 長谷部逸人, 伊藤弘人, 野口忠秀, 神部芳則. 口腔に発生した膿原性肉芽腫20例の臨床的検討. *日口粘膜誌.* 2001; 7: 20-25.
- 3) Mare Dohen and Marilene B. Wang. Schwannoma of the tongue: two case reports and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266: 1823-1829.
- 4) Carlos Moreno-Garcia, Maria Asuncion Pons-Garcia, Raul Gonzalez-Garcia, Florencio Monje-Gil. Schwannoma of tongue. *J.Oral Maxillofac Surg.* 2014; 13: 217-221
- 5) Ines Abreu, Diogo Roriz, Pedro Rodrigues, Angela Moreira, Cristina Marques, Filipe Caseiro Alves. Schwannoma of the tongue-A common tumour in a rare location: A case report. *Eur J Radiol Open* 4. 2017; 1-3.
- 6) Jose Fernando, Guedes-Correa, Rodrigo Salvador V.Cardoso. Immunohistochemical markers for schwannomas, neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors-What can the recent literature tell us ?. *Arq Bra Neurocir.* 2018; 37: 105-112
- 7) Hamid Jafarzadeh, Majid Sanatkhan, Nooshin Mohtasham. Oral pyogenic granuloma: a review. *J Oral Sci.* 2006; 48: 167-175.
- 8) Reet Kamal, Parveen Dahiya, Abhiney Puri. Pyogenic granuloma: Various concepts of etiopathogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 16: 79-82.
- 9) Supriya Sharma, Shaleen Chandra, Shalini Gupta, Saurabh Srivastava. Heterogeneous conceptualization of etiopathogenesis: Oral pyogenic granuloma. *Natl J Maxillofac Surg.* 2019; 10: 3-7.
- 10) Assim Banjar, Abrar Abdrabuh, Manaf Al-Habshi, Mohamed Parambil, Pedro Bastos, Hassan Abed. Labial pyogenic granuloma related to trauma: A case report and mini-review. *Dental Trauma.* 2019; 36: 446-451.
- 11) Naoko Kawachi. A comparative histopathological and immunohistochemically study of capillary hemangioma, pyogenic granuloma and cavernous hemangioma in the oral region: with special reference to vascular proliferation factors. *Int J Oral Med Sci.* 2011; 9: 241-251.
- 12) Volker Grouls, Burkhard Helpap. Selective staining of eosinophils and their immature precursors in tissue sections and autoradiographs with Congo Red. *Stain Technol.* 1981; 56: 323-325.
- 13) Karen A. Ravin, Michael Loy. The eosinophil in infection. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2016; 50: 214-227.
- 14) Marcelo Carlos Bortoluzzi, Febrico Passador-Santos, Diogo L. Capella, Gabriel Manfro, Ruby Jose Nodari Jr, Andreia Antoniuk Presta. Eosinophilic ulcer of oral mucosa: a case report. *Ann Stomatol (Roma).* 2012; 3: 11-13.