

## 多発性内分泌腺腫症が認められなかった結膜円蓋部粘膜神経腫の1例

東出雄志郎<sup>1)</sup>, 根本 裕次<sup>1)</sup>, 今村 哲夫<sup>2)</sup><sup>1)</sup>帝京大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>帝京大学医学部病院病理部

## 要 約

症例は14歳女子で, 右眼上下結膜円蓋部および内眼角に表面平滑, 弾性硬, 淡赤色の腫瘤を認めた。磁気共鳴画像では境界明瞭で, T<sub>1</sub>強調像で等信号, T<sub>2</sub>強調像で等～高信号を示した。病理組織学的, そして免疫組織化学的に粘膜神経腫(mucosal neuroma)と診断されたが, 全身検索で多発性内分泌腺腫症(multiple endocrine neo-

plasia, MEN)は否定された。MENに併発しない粘膜神経腫は, 過去に報告がみられない。(日眼会誌 101: 621-625, 1997)

キーワード: 粘膜神経腫, 多発性内分泌腺腫症 IIb(III)型, 免疫組織化学

## A Case of Conjunctival Mucosal Neuroma without Multiple Endocrine Neoplasia

Yushiro Higashide<sup>1)</sup>, Yuji Nemoto<sup>1)</sup> and Tetsuo Imamura<sup>2)</sup><sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine<sup>2)</sup>Department of Surgical Pathology, Teikyo University School of Medicine

## Abstract

Non-traumatic conjunctival mucosal neuroma (CMN) is usually complicated by multiple endocrine neoplasia (MEN). We report the first case of CMN without MEN type IIb (III). A 14-year-old Japanese girl had CMN in the conjunctival fornix of right eye. CMN was diagnosed from histopathology and immunohistochemistry. T<sub>1</sub>-weighted magnetic resonance imaging (MRI) showed a circular scribed

iso-intensity signal, and the T<sub>2</sub>-weighted image showed iso-or high-intensity signal. There were no abnormal findings in the tongue, the neck or the abdomen. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 621-625, 1997)

Key words: Mucosal neuroma, Multiple endocrine neoplasia (MEN), Immunohistochemistry

## I 緒 言

神経腫は良性末梢神経腫瘍の一つで, 外傷の修復過程で生じる切断神経腫<sup>1)2)</sup>と外傷を伴わない神経腫に分類される。神経腫のうち, 粘膜に存在するものを粘膜神経腫(mucosal neuroma)と呼ぶ<sup>3)</sup>。粘膜神経腫は, 粘膜(結膜, 舌, 腸管)に好発し, 神経周膜の肥厚と神経線維の基本的構造を保って増殖する特徴がある。通常は, 多発性内分泌腺腫症(multiple endocrine neoplasia, MEN) IIb(III)型(MEN type IIb(III))に伴う<sup>4)~10)</sup>とされ, 甲状腺腫瘍, 副腎髄質腫瘍などを伴わなかった粘膜神経腫は, 我々の知る限り報告がない。今回我々は, 片眼の上下結膜円蓋部に発生した粘膜神経腫の1例を経験したが, 全身検索では異常がなかった。このような例は稀と思われるので報告

する。

## II 症 例

患者: 14歳, 女子。

初診: 1993年11月18日。

主訴: 右眼異物感。

現病歴: 1993年11月頃から右眼瞬目時に異物感, 疼痛, 流涙を伴ったため来院。

既往歴: アトピー性皮膚炎。

家族歴: 特記すべきことはない。

初診時所見: 視力は, 右眼1.0(1.2×cyl-1.0D180°), 左眼1.2(矯正不能)。眼圧は, 右眼20mmHg, 左眼19mmHg。前眼部所見は, 左眼は異常がないが, 右眼は上下結膜円蓋部および内眼角部結膜下に表面平滑, 淡赤色で

別刷請求先: 173 東京都板橋区加賀2-11-1 帝京大学医学部眼科 東出雄志郎  
(平成8年12月26日受付, 平成9年3月13日改訂受理)

Reprint requests to: Yushiro Higashide, M.D. Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan.

(Received December 26, 1996 and accepted in revised form March 13, 1997)



図1 初診時右眼前眼部所見.

下結膜円蓋部および内眼角部. 表面平滑, 淡赤色で周囲との癒着がない弾性硬の腫瘤を認める.

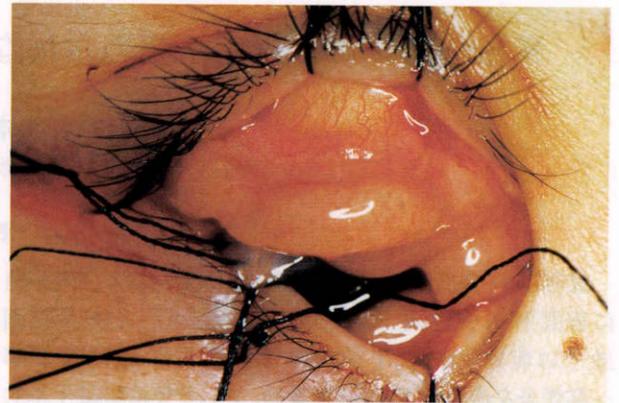
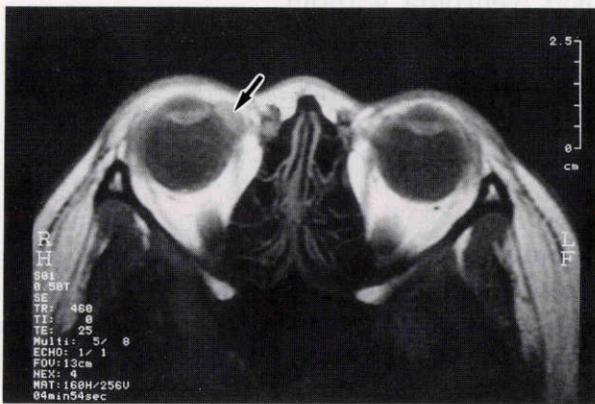
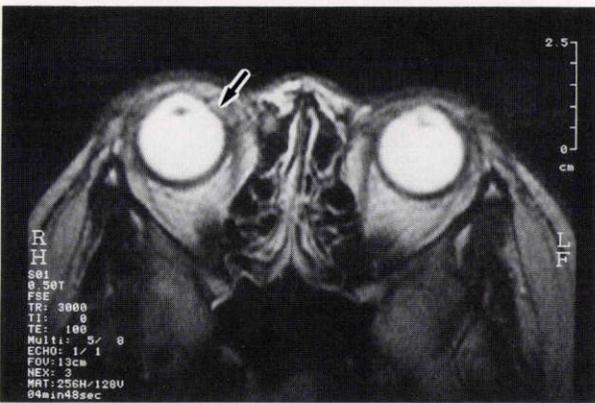


図3 術中結膜上円蓋部所見.

腫瘤は被包化され, 周囲との癒着は認められない.



a



b

図2 磁気共鳴画像(MRI).

a: T<sub>1</sub>強調像矢状断. 右内眼角部に外眼筋と比較し, 等信号で境界明瞭な腫瘤(矢印)を認める. b: T<sub>2</sub>強調像矢状断. 腫瘤(矢印)は, 外眼筋と比較して等~強信号が混在している.

周囲との癒着がない弾性硬の腫瘤を認める(図1). 両眼とも角膜に異常はない. 中間透光体, 眼底, 眼位, 眼球運動に異常を認めない. 血算一般生化, 腫瘍マーカー( $\beta_2$ ミクログロブリン, フェリチン, 免疫抑制酸性蛋白(immunosuppressive acidic protein, IAP), 癌胎児性抗原

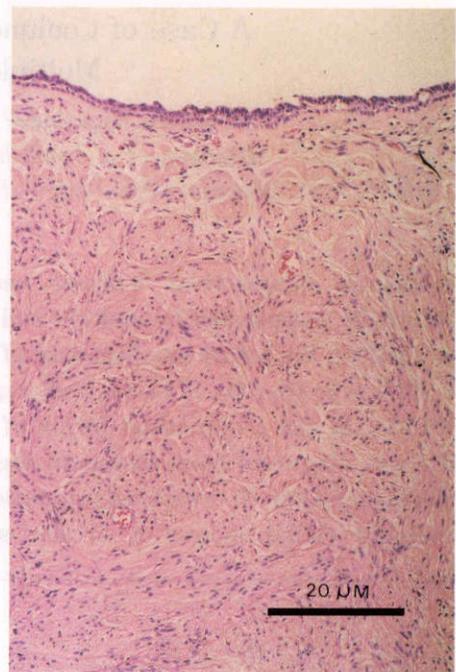


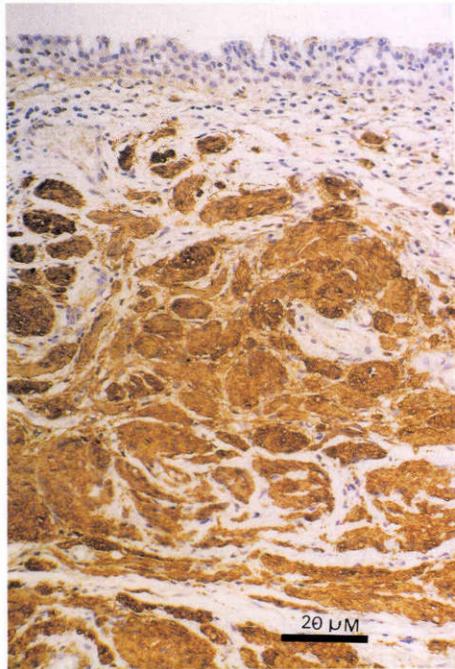
図4 ヘマトキシリン・エオジン染色.

結膜上皮下固有層に結節性病変が認められる. これらは神経線維類似性の線維性束の増殖から成り, その束は不規則に蛇行する構築像を示している.

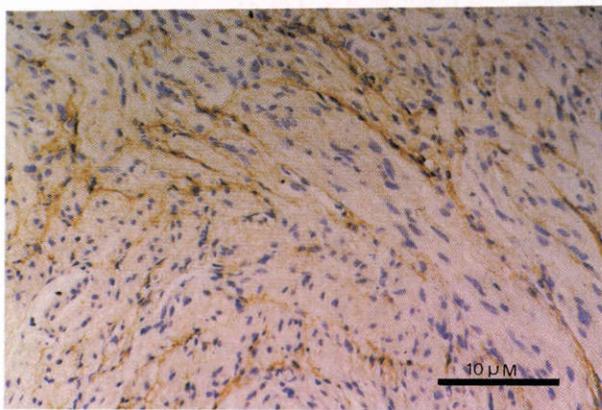
(carcinoembryonic antigen: CEA), CA 19-9 に異常を認めなかった. 舌, 頸部に異常はみられなかった.

画像診断: 磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging, MRI)で境界明瞭の腫瘤を認め, 外眼筋と比較してT<sub>1</sub>強調像で等信号, T<sub>2</sub>強調像で等~高信号を示した(図2).

経過: 1993年11月18日に右下結膜円蓋部腫瘤生検を施行し, 病理組織学的および免疫組織化学的に粘膜神経腫と診断され, MEN type IIb(III)を疑い全身検索するも異常は認められなかった. 良性の腫瘤であったため, 患者が手術を希望せず経過観察となった. その後, 腫瘤が増大したために1995年3月28日経結膜円蓋部眼窩腫瘍



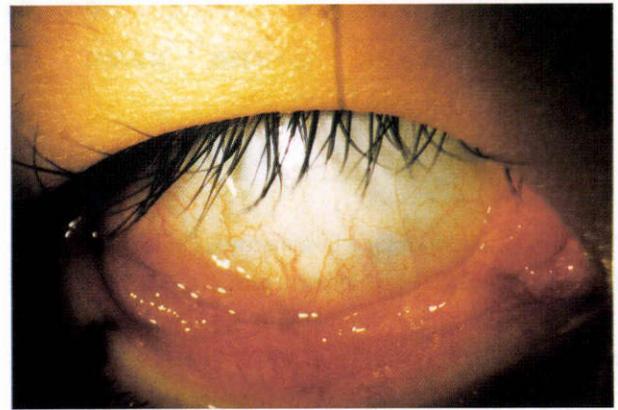
a



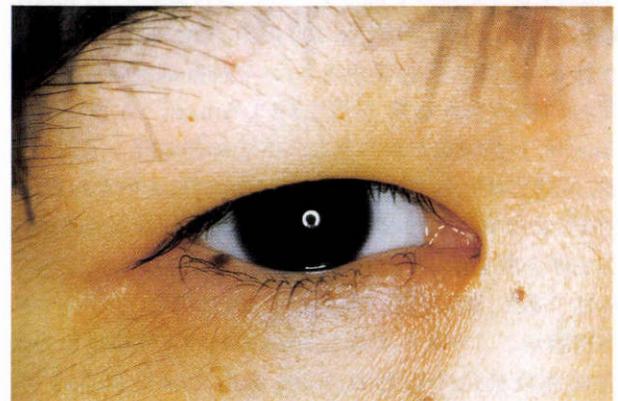
b

図5 免疫組織化学染色.

a: S-100 蛋白, Schwann 細胞が茶色に染色されている. b: epithelial membrane antigen (EMA). 神経周膜細胞が茶色に染色され, 肥厚も認められる.



a



b

図6 術後前眼部所見.

a: 下結膜円蓋部, b: 内眼角部. 手術後1年の所見, 腫瘍の再発は認められない.

表1 末梢神経性良性腫瘍の免疫組織化学による鑑別

	NSE	NFP	S-100	Vimentin	EMA
粘膜神経腫	+	+	+	+	+
神経鞘腫	+	+	+	+	-
神経線維腫	+	+	+	+	-
神経周膜腫	+	+	-	+	++

NSE: neuron specific enolase

NFP: neurofilament protein

EMA: epithelial membrane antigen

表2 神経性腫瘍の磁気共鳴画像による所見

	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	特徴
神経鞘腫	等	高	しばしば嚢胞の存在を認める
神経線維腫	等	等	腫瘍と外眼筋との境界不明瞭
粘膜神経腫	等	等~高	T <sub>2</sub> 強調像で不均一な信号

### III 考 按

#### 1. 粘膜神経腫の診断

粘膜神経腫の組織学的特徴は, 神経周膜細胞の増殖による肥厚があり, かつ, 神経線維の基本的な構造を保ちながら紡錘型細胞が増殖している点である. 鑑別診断とし

切除術を施行した(図3). 腫瘍の病理組織学的所見を図4に, 免疫組織化学的所見を図5に示す. Epithelial membrane antigen(EMA)では, 増殖する神経線維束の辺縁の紡錘型細胞に陽性を示し, 神経周膜細胞であることがわかる<sup>11)</sup>. 紡錘型細胞は, neuron specific enolase (NSE), neurofilament protein(NFP), S-100 蛋白<sup>12)</sup>に対し陽性を示し, glial fibrillary acidic protein(GFAP), smooth muscle actin(S-M-actin), KL-1 に対し陰性であった. 術後1年半では腫瘍は再増大も認めず(図6), MEN の発症もない.

表3 多発性内分泌腺腫症

	下垂体腫瘍	副甲状腺腫	膵島腫瘍	甲状腺髄様癌	褐色細胞腫	粘膜神経腫	Marfan 症候群様体型
I	○	○	○	×	×	×	×
II a	×	○	×	○	○	×	×
II b (III)	×	×	×	○	○	○	○

て神経鞘腫 (neurinoma, schwannoma), 神経線維腫 (neurofibroma), 神経周膜腫 (perineurioma) が挙げられる (表1). 神経鞘腫は, Schwann 細胞あるいは, これに近似した神経周膜細胞から発生する被膜に包まれた限局性腫瘍で, 細胞密度が高く観兵式配列 (palisade) のみられる Antoni A 型組織と, 細胞成分が粗で粘液腫状物質を持つ Antoni B 型組織の2部分がみられる特徴がある. 免疫組織化学では, NSE, NFP, S-100 蛋白, Vimentin には染色されるが, EMA には染色されない. 神経線維腫も神経鞘腫と同様の発生形態を示すが<sup>13)</sup>, Antoni A 型組織や Antoni B 型組織がみられない点で神経鞘腫と区別される. NSE, NFP, S-100 蛋白, vimentin には染色されるが, EMA には染色されない. 神経周膜腫<sup>14)</sup>は, 神経周膜細胞が主体を成す腫瘍で, 発生部位は四肢と肩が多く, 予後は良性である. 腫瘍細胞は紡錘形で, 核は円形, 核小体や核内空胞がごく少量みられる. 他の神経性良性腫瘍との鑑別は免疫染色で行われ, S-100 蛋白では染色されず, EMA で強染色されることが特徴である. 本症例では, 結膜上皮皮下固有層に本来の神経線維に類似した不規則に蛇行する線維性束の増殖から成る結節性病変があった. 免疫組織化学染色で Schwann 細胞, 神経周膜細胞を確認した. 以上から粘膜神経腫と診断した.

## 2. 粘膜神経腫の MRI 上の特徴

神経性腫瘍のうち, 神経鞘腫, 神経線維腫についての報告<sup>15)~19)</sup>は多数みられる. 神経鞘腫は, T<sub>1</sub>強調像で眼窩脂肪の高信号の中で境界鮮明な外眼筋とほぼ同程度の信号強度を示し, T<sub>2</sub>強調像で高信号を示す. 神経線維腫は, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>強調像ともに外眼筋とほぼ同程度の信号強度を示す. 一方, 神経周膜腫と粘膜神経腫についての報告はない. 今回, 本症例の MRI では T<sub>1</sub>強調像で外眼筋とほぼ同程度の信号強度を示し, T<sub>2</sub>強調像で等信号と高信号の混在する所見がみられる (表2). 今回の結果から, 信号強度のみでは神経鞘腫, 神経線維腫との MRI 上の鑑別は困難であった. 今後, 症例の蓄積を要すると思われる.

## 3. MEN type IIb(III)に伴う粘膜神経腫

MEN は, 複数の内分泌腺に特定の組み合わせで腫瘍または過形成を生じる疾患でしばしば家族性に発生し, その場合は常染色体優性遺伝の形式をとる. 腫瘍病変の組み合わせによって3種類に分類され, MEN type IIb (III)では, 多発性粘膜神経腫, 甲状腺髄様癌, Marfan 症候群様体型, 褐色細胞腫を生じる (表3). Khairi ら<sup>20)</sup>によると, 41 例の MEN type IIb(III)患者におけるこれらの腫瘍の発生頻度は, 多発性粘膜神経腫 100%, 甲状腺髄

様癌 90%, Marfan 症候群様体型 60%, 褐色細胞腫 45% であり, 発生年齢は, 4~53 歳 (平均 22 歳) と報告されている. また, 甲状腺髄様癌や褐色細胞腫は 20~30 歳に多くみられ, 甲状腺髄様癌は褐色細胞腫よりも先行して出現する機会が多い. MEN type IIb(III)の眼症状としては結膜の神経腫の他, 肥厚した角膜神経がほぼ 100% に認められている<sup>21)</sup>. 今回の症例では, 家族歴, 全身所見に異常は認められなかった. また, Marfan 症候群様体型も認められず, 眼所見においても角膜内の神経肥厚はなかった.

したがって, MEN type IIb(III)と関係なく発生した粘膜神経腫と思われる. 現時点では全身検索には異常はないが, 今後 MEN type IIb(III)の発生の可能性を考え経過を観察する必要があると考えた.

稿を終えるに当たり御指導, 御校閲を賜りました当教室主任丸尾敏夫教授, 産業医科大学第一病理の橋本 洋教授に深く感謝いたします.

本論文の要旨は, 第 10 回眼窩疾患シンポジウム (1995 年 11 月, 新潟) で発表した.

## 文 献

- 1) Okubo K, Asai T, Sera Y, Okada S: A case of amputation neuroma presenting proptosis. *Ophthalmologica* 194: 5-8, 1987.
- 2) Glasgow BJ, Vinters HV, Foos RY: Traumatic neuroma of the eyelid associated with ptosis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 6: 269-272, 1990.
- 3) Enzinger FM, Weiss SW: *Soft Tissue Tumors*. CV Mosby, St Louis, 824-827, 1995.
- 4) Wermer P: Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 16: 363-371, 1954.
- 5) Williams ED: A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma. *J Clin Pathol* 18: 288-292, 1965.
- 6) Williams ED, Pollock DJ: Multiple mucosal neuromata with endocrine tumors: A syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *J Pathol Bact* 91: 71-80, 1966.
- 7) Nasir MA, Yee RW, Piest KL, Reasner CA II: Multiple endocrine neoplasia type III. *Cornea* 10: 454-459, 1991.
- 8) Spector B, Klintworth GK, Wells SA Jr: Histologic study of the ocular lesions in multiple endocrine neoplasia syndrome type IIb. *Am J Ophthalmol* 91: 204-215, 1981.
- 9) Aine E, Aine L, Huupponen T, Salmi J, Miettinen P: Visible corneal nerve fibers and neuromas of the conjunctive a syndrome of type-3 multiple endocrine adenomatosis in two genera-

- tions. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 225: 213—216, 1987.
- 10) **Carney JA, Hayles AB**: Alimentary tract manifestations of multiple endocrine neoplasia, type 2b. Mayo Clin Proc 52: 543—548, 1977.
  - 11) **辻 香織, 今村哲夫**: トピックス MPNST. 臨床検査 38. 医学書院, 東京, 601—602, 1994.
  - 12) **高浦典子, 稲田紀子, 庄司 純, 澤 充**: 結膜における S-100 蛋白陽性細胞の分布. 日眼会誌 99: 873—877, 1995.
  - 13) **長嶋和郎**: 脳, 脊髄, 末梢神経. 藍沢茂雄, 他(編): 組織病理アトラス, 4 版. 文光堂, 東京, 359—404, 1995.
  - 14) **井上和秋**: 末梢神経の腫瘍および腫瘍状病変. 飯島宗一, 他(編): 現代病理学体系 20, 軟部腫瘍. 中山書店, 東京, 293—314, 1992.
  - 15) **平形寿孝, 木村肇二郎, 中村 裕, 志賀逸夫**: 眼科画像診断 MRI を中心に. 眼科 33: 480—481, 570—571, 906—907, 1991.
  - 16) **松田浩子, 澤田章宏**: 眼部腫瘍の MRI. あたらしい眼科 12: 1203—1209, 1995.
  - 17) **Potter PD, Shields JA, Shields CL**: MRI of the eye and orbit. JB Lippincott, Washington, 160—161, 1995.
  - 18) **箕田健生**: 眼腫瘍アトラス, 1 版. メディカル葵出版, 東京, 147—175, 1989.
  - 19) **栗坂昌弘, 森木章人, 澤田章宏**: 中枢神経系疾患の MRI. シュプリンガー・フェアラーク東京, 東京, 204—212, 1989.
  - 20) **Khairi MR, Dexter RN, Burzynski NJ, Johnston CC Jr**: Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: Multiple endocrine neoplasia type 3. Medicine 54: 89—112, 1975.
  - 21) **大橋裕一, 渡辺 潔**: 角膜上皮および上皮下混濁. 木下 茂, 他(編): 角膜クリニック, 1 版. 医学書院, 東京, 53—68, 1990.