顆粒細胞型エナメル上皮腫の5症例

植野 茂・金子康親・虫本浩三・白数力也
連 利隆*

Granular Cell Ameloblastoma: Report of Five Cases

Shigeru UENO・Yasuchika KANEKO・Kozo MUSHIMOTO
Rikiya SHIRASU・Toshitaka MURAJI*

Abstract: Case reports was made on five cases of granular cell ameloblastoma. Age of the patients ranged from 17 to 53 years and mean age was 31. One case was in male and four were females. All cases occurred in the mandible. Four lesions involved the mandibular body or the ascending ramus and one involved the symphyseal region. Radiographic examination revealed unilocular appearance in four cases. Only one case indicated multilocular type. Histologically many of the granular cells were restrictively shown in the stellate reticulum of the epithelial nests. Granular cells were suspected to change from the stellate cells. The granules were ultrastructurally similar to the lysosomes. Although the granular cells indicated various stages of breakdown, in which the granules were released extracellularly, the nuclei retained normal pattern. These findings rejected the possibility of degenerative change of the cells.

Key words: odontogenic tumor, ameloblastoma, granular cell

緒 言

エナメル上皮腫は代表的な歯源性腫瘍で、エナメル芽細胞に類似した円柱状の細胞と、エナメル髓を構成する星状細胞に類似した細胞の増殖によって形成される上皮性腫瘍である。したがって組織像としてはエナメル器あるいは歯堤に類似した所見が得られ、これらの上皮組織の様相によっていくつかの組織型に分類されている。宮崎・荒井の分類¹⁾は上皮組織の分化程度に主眼をおいたもので、分化度が低く重層扁平上皮に類似したものをⅠ

型、分化度が高くエナメル器様組織を主体とするものをⅢ型、その中間型をⅡ型としている。これに対して、Lucas²⁾は腫瘍実質の配列の形態的特徴から濾胞型と叢状型の2型に分類している。すなわち、腫瘍組織がエナメル器様所見を呈し、間質中に島嶼状に増殖するものを濾胞型、腫瘍実質が索状もしくは歯堤状に連続して増殖し網状組織を形成するものを叢状型とした。

一方、現在広く用いられているWHOの分類³⁾は、いわば上皮の配列の形態と、腫瘍の分化程度の両面から考案された形態学的分類であり、次の5型に分けられる。

1. 濾胞型 follicular type
2. 叢状型 plexiform type
3. 棘細胞型 acanthomatous type
4. 基底細胞型 basal cell type
5. 顆粒細胞型 granular cell type

このうち3および4は重層扁平上皮組織との類似性を持つもので、5の顆粒細胞型は膨化した細胞質内にエオジン好性の顆粒を有する腫瘍実質細胞のみられる特殊型である。

顆粒細胞型エナメル上皮腫の発生頻度は他の組織型と比較して低く、Hartman⁴⁾はエナメル上皮腫全体の約5%であると述べている。しかし、Campbell⁵⁾は19例中に

大阪歯科大学口腔外科学教室第1講座
(主任: 白数力也教授)

* 城北市民病院歯科口腔外科
(主任: 連 利隆科長)
The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka Dental University (Chief: Prof. Rikiya Shirasu)

* Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka Municipal Shirokita Citizen's Hospital (Chief: Toshitaka Muraji)

受付日: 昭和61年10月9日

写真 1 症例 1 : デンタルエックス線写真

単胞性透過像を示し、歯根の吸収はみられない

写真 3 症例 2 : 咬合型エックス線写真

オトガイ正中部舌側の皮質骨は吸収され、小白歯部骨体の頰側皮質骨がわずかに貝殻状に残る。

写真 2 症例 2 : P-A エックス線写真
左骨体部から関節突起まで消失している。

写真 4 症例 3 : オルソパントモエックス線写真
骨体から下顎枝にいたる単胞性の透過像。17は下縁に埋伏している。

2例(11%)みられたと報告しており、連続切片を作製してみれば実際にはもっと高い発生頻度を示すと予想している。当科での昭和43年から60年までの18年間の統計によれば、エナメル上皮腫 121例の内わずかに5例(4.1%)にすぎない。本論文ではこの5例について組織所見を中心として報告する。

症 例

症例 1 : 17歳 女性 [redacted]
昭和45年3月、下顎前歯部舌側の歯肉腫脹を主訴とし

て来院。エックス線検査で両側の中切歯および右側切歯の歯根を含む境界明瞭な単胞性の透過像がみられた(写真1)。

同年、摘出術を施行した。

症例 2 : 53歳 女性 [redacted]

左頬部の腫脹を主訴として昭和48年4月に来院した。左下顎歯槽部に広範な膨隆があり、潰瘍も認められた。

エックス線検査では左関節突起からオトガイ正中部にいたる広範な骨吸収像を認め、下顎枝の皮質骨はほとんど消失していた(写真2)。骨体部、前歯部の皮質骨は

写真 5 症例 4：側面斜位エックス線写真
15の遠心に辺縁不整，境界明瞭な単胞性骨吸収像がみられる。15の歯根吸収はない。

写真 6 症例 5：オルソパントモエックス線写真
骨体から下顎切痕にいたる単胞性透過像。16の遠心根の根尖に吸収がみられる。

非薄化し，犬歯，第1および第2小臼歯の根尖は腫瘍内に含まれていた（写真3）。大白歯は存在せず，埋伏歯もなかった。

同年，下顎骨半側離断術を施行した。

症例 3：33歳 女性 [redacted]

昭和49年11月初診。

エックス線所見として左下顎枝から同側の第2大白歯部にいたる単胞性のエックス線透過像がみられた。下顎下縁の皮質骨は非薄化し，第2大白歯は下縁に埋伏していた（写真4）。

開窓術を行い，1年後に区域切除術を施行した。現在も経過観察中であるが，再発は認められない。

症例 4：31歳 女性 [redacted]

昭和55年11月初診。エックス線検査では右下顎骨体部で，第2小臼歯の遠心に接して境界明瞭かつ辺縁不整な骨吸収像があり，大白歯は欠如していた（写真5）。同

写真 7 症例 1：（H-E 染色，×40）
腫瘍の大部分をしめる養状構造。

写真 8 症例 1：（H-E 染色，×200）

本症例は囊胞形成が著明で，その囊胞内面に顆粒細胞がみられた。

年，腫瘍摘出術を行い現在も観察中であるが，良好な経過をたどっている。

症例 5：21歳 男性 [redacted]

昭和59年5月，左下顎角部の疼痛を主訴として来院。同部に腫脹があり，軽度の開口障害が認められた。

エックス線検査によって，左骨体部から下顎切痕に達する大きな単胞性のエックス線透過像がみられた。第1および第2大白歯の根尖は腫瘍内に突出し，第1大白歯の根尖は一部吸収されていた。また，智歯は下縁部に埋伏していた（写真6）。

消炎後開窓術を施行し，次いで翌年1月，腫瘍摘出術を行ったが，現在経過良好である。

病理組織学的所見：摘出物の肉眼的観察では，症例2を除いてすべて囊胞腔の形成が認められた。

5症例には，いずれも顆粒細胞がみられたものの，腫瘍を構成する細胞がすべて顆粒細胞であったわけではなく，一部に顆粒細胞巢が存在するのみで，腫瘍の大部分

写真 9 症例 2 : (H-E 染色, $\times 100$)

円柱細胞は横一列に並び、あたかも管腔を形成したように見える。管腔状の上皮索の中に星状網は明らかでない。

写真 12 症例 4 : (H-E 染色, $\times 100$)

典型的な濾胞型エナメル上皮腫。

写真 10 症例 2 : (H-E 染色, $\times 100$)

濾胞型の部分では星状網が認められ、中に顆粒細胞がみられる。

写真 13 症例 4 : (H-E 染色, $\times 200$)

この写真では顆粒細胞の周囲に円柱細胞がみられない部分もあり、画面左下では顆粒細胞が腫瘍間質に直接接している。

写真 11 症例 3 : (H-E 染色, $\times 200$)

顆粒細胞は写真10と同様、星状網の部分に限局し、周囲を完全に円柱細胞によって囲まれている。

は他の組織型に分類される組織像を示した。

症例 1 : 組織像は主として叢状型を呈し (写真 7), 腫瘍の周辺部に濾胞型の部分がみられた。顆粒細胞は囊胞腔内面に観察された (写真 8)。

症例 2 : 腫瘍組織の大部分は叢状型であるが、上皮索は細長くのび、かつ密集して腺管状構造に類似したいわゆる glandular pattern⁶⁾ の所見を呈した (写真 9)。口腔粘膜に近い腫瘍の周辺部は、これとは様相が異なって濾胞状となり、さらに濾胞の星状細胞の部分で角化の著明な部分もみられた。顆粒細胞は glandular type を示す部位に広範囲にみられ、周囲を円柱状細胞によって囲まれて星状細胞と置き替わるような形で存在した (写真 10)。

症例 3 : 組織型は叢状型に分類され、顆粒細胞巢は症例 2 と同様に、腫瘍実質の星状細胞と置換されるような形でみられた (写真 11)。顆粒細胞は星状網の部分に限

写真 14 症例 5 : (H-E 染色, ×100)

叢状型エナメル上皮腫で、星状網に顆粒細胞がみられる。円形細胞の浸潤が著明である。

写真 15 症例 5 : (H-E 染色, ×200)

この部分では顆粒細胞を含む実質と間質の境界は不明となり、画面中央では毛細血管の周囲に顆粒細胞がみられる。

写真 16 症例 5 : (電顕, 酢酸ウラニール, クエン酸鉛二重染色, ×2,000)

写真 17 症例 5 : (電顕, 酢酸ウラニール, クエン酸鉛二重染色, ×6,000)

細胞内はさまざまな大きさの顆粒にみたされ、小器官は観察されない。

写真 18 症例 5 : (電顕, 酢酸ウラニール, クエン酸鉛二重染色, ×1,500)

画面右上の顆粒細胞はなかば崩壊し、細胞内顆粒が細胞外に放出されているにもかかわらず、核の形態は正常である。周囲の細胞は星状細胞。

局し、円柱細胞への移行は認められなかった。

症例 4 : 腫瘍の大部分は濾胞型組織で (写真 12), 周囲に膠原線維に富んだ被膜が形成されているが、遊離した腫瘍胞巣が被膜の結合組織中に、あるいは被膜の外側にまで浸潤性に増殖していた。腫瘍の口腔粘膜側には実質嚢胞の形成がみられ、これらの小嚢胞に近接して顆粒細胞巣が観察された。ここでは顆粒細胞は星状細胞のみならず、周囲の円柱状細胞も置換しており、比較的緻密な結合組織の間質に直接に接して観察された (写真 13)。

症例5：腫瘍実質は網状構造を呈し、叢状型に分類される。間質はまばらな結合組織で、いたるところで間質嚢胞の形成がみられた。顆粒細胞は、腫瘍上皮索のさまざまな部分で大小種々の細胞集団を作り（写真14）、ある部分では実質胞巣の形が崩れて間質に移行していく所見も得られた（写真15）。

電顕的所見：症例5から得られた組織を2.5%グルタルアルデヒドおよびオスミウム酸で固定し、電顕的観察に供した。

顆粒細胞は類円形ないし多角形で、不規則な形態の核は細胞質の一方に偏在する。細胞質内には顆粒が密に存在し、他の細胞内小器官は観察されない（写真16）。顆粒は直径0.2 μm から20 μm まで、さまざまな大きさの電子密度の高いdense body様のものがほとんどであった。顆粒内部は均質な構造を呈し、一部にmyelin様構造やさらに微細な顆粒の集まりが観察された。近接する顆粒細胞は一部でdesmosomeで接着している部分もあった（写真17）。

顆粒細胞は最終的には崩壊し、細胞膜が破れて顆粒が細胞外に放出されるようであるが、写真18に示すように、核は最後まで正常な形態を保っている。

考 察

顆粒細胞型エナメル上皮腫にみられる顆粒細胞は、円形ないし多角形の比較的大型の細胞で、細胞質内に好酸性の顆粒を含み、濃染した核は細胞の周辺に偏在する。先天性エプーリス、顆粒細胞性エナメル上皮線維腫、筋芽細胞腫などに出現する顆粒細胞に類似し、形態的には区別できない²⁾。

本腫瘍における顆粒細胞は歯原性上皮に由来することが一般に認められているが、この細胞がいかなる機序で出現するかは諸説があり、一致した見解は得られていない。

McCallum ら⁷⁾ および Hoke ら⁸⁾ の説によれば、腫瘍細胞はエナメル基質を分泌する潜在能力を持っているものの、周囲の環境の違いから細胞外に分泌することができずに細胞質内に貯留して顆粒を形成する。顆粒がミトコンドリアに由来するという説もあり⁹⁾、河合ら¹⁰⁾ は本腫瘍がミトコンドリアを特異的に染めるアルトマン—コードリー染色に陽性であることから、顆粒細胞は細胞質内にミトコンドリアを豊富に含んだオンコサイトに類似し、唾液腺腫瘍との発生的な近似性を示唆している。

しかし、最近の電子顕微鏡的観察では^{11)~15)}、顆粒は直径0.2~2 μm の限界膜に囲まれた円形の構造物で、電子密度の高い物質や小顆粒状物質を含み、ときにはmyelin figure あるいはfinger printなどが観察されることから、これらの顆粒は形態的にライソゾームであると考えられている。また組織化学的にもPAS染色^{7,11,14,16)}、

Sudan Black 染色に陽性であり^{7,16)}、さらにacid phosphatase^{15,17)}、 α -naphthyl acetate^{15,17)}、 β -glucuronidase¹⁵⁾などの水解酵素が顆粒中に証明される事実は、このことを裏付ける。

Tsukada ら¹⁸⁾は、顆粒細胞型エナメル上皮腫は症状が発現してから治療を受けるまでの期間が長い患者にみられることを根拠に、このようなライソゾームの増加は加齢に伴う一種の退行性変化であると考えた。またSmith ら¹⁹⁾も顆粒細胞が、炎症に伴う組織の退行性変化として現れると述べている。しかしながら、Campbell⁵⁾のように、本腫瘍中には肉眼的にも顕微鏡的にも壊死巣が認められないことから、退行性病変とはいえないとする意見もあり、Noda ら¹³⁾も、退行性変化というよりむしろ活発な腫瘍の増殖が認められたと報告し、ライソゾームの増加は異物処理に際して細胞の活性が上昇するための結果であると考えた。Nasu ら¹⁵⁾はこのような異物の原因として、老化に伴う老廃物を想定している。

本論文における5症例の平均年齢は31歳であったが、当科でのエナメル上皮腫の平均年齢が33.8歳である²⁰⁾ことと比較して差はなく、症状発現から来院までの期間も3か月から3年までの間で、特に経過が長い症例に発現するとは言えず、Tsukada ら¹⁸⁾のいうように顆粒細胞の出現が加齢に伴う退行性変化によるとは考え難い。

病理組織学的には退行性変化とは変性、萎縮、壊死と進む細胞の一連の代謝障害であり、変性の過程における混濁腫脹もしくは空胞変性といわれる段階では細胞に顆粒状構造が出現することがあるが、これらの顆粒はミトコンドリアが膨化したものであることが知られている。顆粒細胞型エナメル上皮腫における細胞質内顆粒はライソゾームの異常な増加であって、変性ではない。また今回電顕的に観察された細胞壁の融解とそれに伴う腫瘍細胞の崩壊は、その核において細胞壊死に特徴的な形態的变化、すなわち核濃縮や核融解などの像がみられず、したがってこれらの変化が退行性変化に伴う壊死とは考えられない。

De Wilde ら²¹⁾は、顆粒細胞型エナメル上皮腫の細胞内骨格タンパクを免疫組織学的に検索した結果、顆粒細胞には上皮性タンパクであるケラチンが含まれていたが、間葉系細胞に特有なタンパクであると考えられているビメンチンも観察されたと報告している。彼らはこの結果について、もともと腫瘍がケラチンを細胞内骨格として持つ細胞に由来したが、それが新たにビメンチンを産生する能力を獲得したと考えた。すなわち、顆粒細胞は腫瘍細胞からの退行性変化によって生じたものではなく、むしろ活発な再分化によって形成されたと解釈した。

顆粒細胞の出現が退行性変化であるのか、細胞の活性の上昇の結果であるのかは別にして、最終的には細胞は崩壊するものと思われる^{12,13,15,22)}。石川ら²³⁾は、実質中に顆粒細胞が出現し、これが崩壊して生じた嚢胞を顆粒

細胞嚢胞とよんでいる。

顆粒細胞は濾胞型エナメル上皮腫にみられたとする報告が多い^{4,9,13,15)}が、われわれの症例では5例中4例が叢状型に出現した。顆粒細胞がみられる部位について、Hartman⁴⁾は20例の顆粒細胞型エナメル上皮腫を観察して、ほとんどが星状網の部分に局限し、周囲の円柱細胞も含めて置き替わっていたのは2例にすぎないと述べている。この点はわれわれの観察とも一致し、顆粒細胞は星状細胞が変化したものであることを示唆している。

腫瘍の発生部位について、過去に報告された症例と、今回のわれわれの症例とを加えて検討してみた。渉猟し得た症例はHartman⁴⁾の20例を含めて計41例で、それにわれわれの5例を加えた46例を対象とした。上顎に発生したのは1例のみで²⁴⁾、下顎骨体部から下顎角部にかけてが最も多かった。特徴的なのは下顎前歯部に発生した症例が多いことで、46例中7例^{4,9,13-15,25)}(15%)もあった。一般に、下顎前歯部のエナメル上皮腫の発生頻度は非常に低く、当科での観察では下顎に発生したエナメル上皮腫97例のうち前歯部に局限したものはわずか2例であった²⁰⁾。顆粒細胞型エナメル上皮腫がなぜ前歯部に好発するのかは不明である。

顆粒細胞型エナメル上皮腫で最も注目すべき点は悪性型の出現であろう。Hokeら⁹⁾によれば、文献上で明らかに転移が認められた症例は、彼らが渉猟した時点までに6例あるにすぎず、そのうち2例が顆粒細胞型エナメル上皮腫であった。顆粒細胞型エナメル上皮腫の発現頻度はエナメル上皮腫全体の約5パーセントといわれているので、顆粒細胞型エナメル上皮腫が転移をきたす頻度は、症例数が少ないため正確ではないとはいえ、他のエナメル上皮腫に比較して高いと考えられる。

Tukadaら¹⁸⁾があげた転移症例の一般的特徴は、

1. 経過が長い。
2. 繰り返し外科的処置または放射線治療を受けている。
3. 転移は肺、リンパ節、胸膜に限られる。

4. 転移時に原発巣の広範な浸潤性増殖がみられる。

という4点である。このうち3および4は、のちにHokeら⁹⁾が局所が制御されているにもかかわらず頸椎に転移をきたした症例を報告したため普遍的事項とはいえなくなったが、1および2に関してはエナメル上皮腫を保存的な方針で処置する場合には、とくに留意しておかなければならない。

結 語

顆粒細胞型エナメル上皮腫の5例を報告した。患者の年齢は17～53歳まで分布し、平均年齢は31歳であった。性別は1例が男性で、4例が女性であった。発生部位はすべて下顎で、そのうち4例は骨体部から下顎角ない

し下顎枝にみられたが、1例はオトガイ正中部に局限したまれなものであった。エックス線検査では単胞性透過像を呈する場合が多く、1例のみが多胞性であった。病理組織学的には、顆粒細胞は腫瘍実質の円柱細胞に囲まれた星状網の部分にみられることが多く、星状細胞からの移行が示唆されるが、ときには腫瘍間質に接して観察されることもあった。これらの顆粒細胞の顆粒は、電顕的観察から、形態的にはライソゾームであると考えられた。顆粒細胞はさまざまな段階の崩壊過程を呈し、細胞膜が破れて顆粒が放出される像も観察された。しかし、核は多くの場合正常な形態で残存し、これらの顆粒細胞が退行性変化の結果生じたとは考えられず、むしろ細胞機能が亢進することによってライソゾームが増加すると推測された。

本論文の要旨は、第12回日本口腔外科学会近畿地方会(1986年6月、大阪)にて発表した。

引 用 文 献

- 1) 宮崎吉夫, 荒井元正: 珪瑯上皮腫ノ組織由来ニ就イテ. 口病誌 13: 349-366 1939.
- 2) Lucas, R.B.: Pathology of Tumours of the Oral Tissues, 1st Ed. J and A Churchill Ltd, London, 1964, p 34.
- 3) Pindborg, J.J. and Kramer, I.R.: Histological Typing of Odontogenic Tumors, Jaw Cysts, and Allied Lesions, WHO, Geneva, 1971, p 25.
- 4) Hartman, K.S.: Granular-cell ameloblastoma: A survey of twenty cases from the Armed Forces Institute of Pathology. Oral Surg 38: 241-253 1974.
- 5) Campbell, J. A.H.: Adamantinoma containing tissue resembling granular cell myoblastoma. J Pathol Bacteriol 71: 45-49 1956.
- 6) Masson, J.K., McDonald, J.R., et al.: Adamantinoma of the jaws: A clinicopathologic study of 101 histologically proved cases. Plast Reconstr Surg 23: 510-525 1959.
- 7) McCallum, H.M. and Cappell, D.F.: Adamantinoma with granular cells. J Pathol Bacteriol 74: 365-369 1957.
- 8) Hoke, H.F. and Harrelson, A.B.: Granular cell ameloblastoma with metastasis to the cervical vertebrae. Observations on the origin of the granular cells. Cancer 20: 991-999 1967.
- 9) 森 智昌, 橋本 滋, 他: 下顎正中にみられた顆粒細胞型エナメル上皮腫の1例. 日口外誌 28: 1946-1950 1982.
- 10) 河合 幹, 山田祐敬, 他: 顆粒細胞エナメル上皮腫の一例. 日口外誌 19: 375-384 1973.

- 11) Navarrete, A.R. and Smith, M.: Ultrastructure of granular cell ameloblastoma. *Cancer* 27: 948-955 1971.
- 12) Tandler, B. and Rossi, E.P.: Granular cell ameloblastoma: Electron microscopic observations. *J Oral Pathol* 6: 401-412 1977.
- 13) Noda, M. and Suzuki, A.: Ultrastructural study of granular cell ameloblastoma. *Acta pathol Jpn* 30: 145-156 1980.
- 14) 吉岡千尋, 八木俊雄, 他: Granular cell ameloblastoma の一症例. *口科誌* 30: 152-158 1981.
- 15) Nasu, M., Takagi, M. et al.: Ultrastructural and histochemical studies of granular-cell ameloblastoma. *J Oral Pathol* 13: 448-456 1984.
- 16) Mallik, K.C.B.: An atypical adamantinoma: An adamantinoma with cells resembling granular-cell myoblastoma. *Arch Path* 64: 158-161 1957.
- 17) Mori, M.: Histochemical evaluation of enzymes in ameloblastic tumors—acanthomatous and granular-cell ameloblastoma. *J Oral Surg* 28: 825-831 1970.
- 18) Tsukada, Y., De la Pava, S., et al.: Granular-cell ameloblastoma with metastasis to the lungs. *Cancer* 18: 916-925 1965.
- 19) Smith, J.F., Sollee, N., et al.: Granular-cell ameloblastoma with remarkable mucin production. *Oral Surg* 21: 499-505 1966.
- 20) Ueno, S., Nakamura, S., et al.: A clinicopathologic study of ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg* 44: 361-365 1986.
- 21) De Wilde, P.C.M., Slootweg, P.J., et al.: Immunocytochemical demonstration of intermediate filaments in a granular cell ameloblastoma. *J Oral Pathol* 13: 29-39 1984.
- 22) Buchner, N.: Granular cell odontogenic cyst. *Oral Surg* 36: 707-712 1973.
- 23) 石川梧朗, 秋吉正豊: 口腔病理学Ⅱ. 第1版, 永末書店, 京都, 1973, 918頁.
- 24) Smith, R.W.: Granular-cell ameloblastoma: Report of Case. *J Oral Surg* 28: 516-518 1970.
- 25) Dick, H.M.: Monocystic ameloblastoma with plexiform, spindle cell, and granular-cell variants. *J Oral Surg* 27: 48-59 1969.