周辺性巨細胞肉芽腫の1例 ——電顕的観察を中心に——

米田 穰爾・平野 吉雄・乾 真登可
田川 俊郎・村田 睦男

A case of peripheral giant cell granuloma ——Electron microscopic study——

Jyouji YONEDA・Yoshio HIRANO・Madoka INUI
Toshiro TAGAWA・Mutsuo MURATA

Abstract: Peripheral giant cell granuloma, also called giant cell epulis, is a disease characterized by the appearance of many giant cells exclusively in the oral soft tissues. This lesion has been the subject of frequent research by many authors. So far, however, the origin of giant cells has not been elucidated.

A case of peripheral giant cell granuloma is reported. The patient was a 69-year-old woman who complained of tumor formation at gingiva of maxilla under a clinical diagnosis of epulis. The tumor was resected with alveolar bone under local anesthesia.

By light microscopic findings, the surface of the tumor was covered with mucous membrane and many giant cells were seen in the central area of the tumor reguly.

With the electron microscope the giant cell had many mitochondria and r-ER in cytoplasm. The mononuclear cells have high electron dense granules in cytoplasm and these cells resemble macrophages.

Key words: peripheral giant cell granuloma (周辺性巨細胞肉芽腫), electron microscope (電顕的観察)

緒 言

周辺性巨細胞肉芽腫(peripheral giant cell granuloma)は、多数の多核巨細胞を有するのを特徴とする病変のうち、顎骨周辺に生じたものを指し、別名、巨細胞性エプーリスとよばれ、非腫瘍性の病変である。本疾患の特徴的所見である多核巨細胞の由来については、従来より種々検討が加えられてきたが、いまだ不明な点が多く、見解の一致をみていない。今回われわれは、69歳女性の上顎左側前歯部歯肉に発性した周辺性巨細胞肉芽腫の1例

を経験し、電顕的観察を行い、若干の知見を得たので、その概要を報告する。

症 例

患 者：69歳 女性。
初 診：昭和62年6月■日。
主 訴：上顎左側前歯部歯肉腫瘍。
既往歴：3～4歳頃、小児麻痺。
家族歴：特記すべき事項なし。
現病歴：約1年前に歯周病により動揺していた左側上顎前歯の辺縁歯肉に、小豆大の無痛性腫瘍が出現した。疼痛等の不快症状ないため、そのまま放置していた。しかし、本年初めより腫瘍から出血を認めるようになったため某歯科を受診し、当科を紹介され来院した。
現 症：全身所見は体格および栄養状態やや不良。顔

三重大学医学部口腔外科学教室
(主任：村田睦男教授)
Department of Oral Surgery, School of Medicine,
Mie University (Chief: Prof. Mutuo Murata)
受付日：平成元年2月22日

写真 1 初診時口腔内写真

写真 2 初診時のX線写真
(矢印：病巣部)

貌は左右対称で、顎下リンパ節の腫脹等、異常所見は認められなかった。局所所見は|23|相当部歯肉に大きさ $2 \times 3 \times 2$ cm, 表面滑沢、無痛性で一部易出血性、暗赤色を呈する、弾性軟の、有芽性の腫留を認めた(写真1)。開口度は約4 cmで、歯牙は、 $\frac{5}{43}$ / $\frac{1}{38}$ が残存しているのみで、その他は欠如していた。

X線所見：パノラマX線写真において、左側上顎の腫瘤相当部に一部、境界不明瞭な骨吸収像を認めた(写真2)。

臨床検査所見：血液一般、血液生化学、尿検査等において、血清ALPが485 U/Lと高値を示している以外、異常所見は認めなかった。

処置および経過：昭和62年7月■日、局所麻酔下にて摘出術を施行した。腫瘤は周囲歯槽提粘膜および歯槽骨の一部を含め一塊として摘出し、創部は開放創とした。術後1年経過した現在、再発等の異常所見は認めていない。

病理組織学的所見：腫瘤表面は錯角化を呈する粘膜上皮におおわれ、その直下には、疎な線維性結合組織が存在し、上皮索の形成も認められた。腫瘤中心部は、均一に多数存在する多核巨細胞および円型もしくは楕円型の

写真 3 摘出物の病理組織像 (H-E染色, ×40)

写真 4 摘出物の病理組織像 (鍍銀染色, ×100)

核をもつ、紡錘形の単核細胞より成りたっており、部位によっては、拡張した毛細血管がみられた(写真3)。また、多核巨細胞および単核細胞間には鍍銀染色によって、格子線維の存在が確認された(写真4)。さらに巨細胞周辺にはヘモジデリンの沈着している部位もあった。

電顕的所見：多核巨細胞の核については、その外形は、辺縁がなめらかなものから、複雑な彎入を示すものまで、多くの種類のものが混在していた。またそのおの核には1個ないし2個の核小体がみられ、核小体の網様構造は比較的明瞭で、ヘテロクロマチンの小集塊が散在していた。細胞質においては、ミトコンドリアおよび粗面小胞体の発達が著明で細胞質内全体に比較的均一に分布していた(写真5)。なお、巨細胞の中にはミトコンドリアの膨化により生じたと思われる空胞を含むものも存在し、多数の粗面小胞体とリボゾームが観察された(写真6)。巨細胞の細胞膜は大部分平滑であった

が、一部の細胞には著明な微絨毛が存在する部位も観察された(写真7, 8)。また巨細胞はしばしば遊出した赤血球と隣接している像も認められた(写真9)。

単核細胞については、核の外形は円型もしくは、楕円型を呈するものがほとんどであり、大きさ、電子密度等が巨細胞の核と類似していた。また、細胞質内には大小不同の電子密度の高い顆粒を有していたが、顆粒は多数存在するものや、ほとんど存在しないものまで種々観察された。この顆粒の数が減ずるにしたがって、細胞内小器官、ことに粗面小胞体およびゴルジ装置の発達が顕著であった。細胞外形は、不整なものから卵円形あるいは紡錘型のものまで種々観察された(写真10~12)。上記の細胞の他に、核の形態が不整でN/C比が大きい未分化間葉細胞と思われるもの(写真13)や、細胞内小器官の発達があまり著明でなく、細胞外へ細線維を放出している線維芽細胞と思われるものも存在していた(写真14)。また個々の細胞と細胞の間は、多くは格子線維により境界されており(写真15)、その他の部位では明瞭な細胞膜同士により区別されていた。

考 察

顎口腔領域において、病理組織学的に巨細胞を認めるものは、骨巨細胞腫、巨細胞肉芽腫、褐色腫、およびケルビズムなどが知られている。このうち巨細胞肉芽腫は、その発生母地が顎骨内部のものを中心性巨細胞肉芽腫(central giant cell granuloma)、顎骨の周辺で歯肉部に生じるものは、周辺性巨細胞肉芽腫(peripheral giant cell granuloma)または、巨細胞エプーリス(giant cell epulis)とよばれている。周辺性巨細胞肉芽腫の本邦での発生頻度は、石川、秋吉¹⁾によると341例中2例、石田²⁾によると160例中2例であると報告しているように、きわめてまれなものであるが、欧米ではエプーリス全体の約30~60%の発生頻度であるといわれており³⁾、人種間での発生頻度の差は、興味深い問題である。当教室においても、過去12年間において、自験例を含め2例しかみられなかった⁴⁾。本疾患の発生部位については、Giansanti ら⁵⁾は、上顎45%、下顎55%と報告し、Smith ら⁶⁾は、上顎65%、下顎35%、さらにBhaskar ら⁷⁾は、上顎32%、下顎62%、不明6%と報告している。一方、本邦では下顎に多くみられており、本症例のように上顎前歯部での報告は少ない。また性差では、女性に多いという報告がよくみられる。年齢層については、Giansanti ら⁵⁾は、平均31.3歳、Bhaskar ら⁷⁾は、44.7歳と報告している。本邦では、田中⁴⁾は、30~49歳にやや多いと述べており、本症例のごとき69歳という高齢に発生したものは比較的少ない。

巨細胞肉芽腫は、組織学的には、卵円型ないし紡錘型の単核細胞と多数の多核巨細胞を混じった組織から成って

おり、病変の新しいものでは、毛細血管や細胞成分にとみ、小出血や血鉄素の沈着がみられるのに対し、古いものでは、血管が比較的乏しく、線維性になり、一部には、類骨組織や線維骨の形成を認める場合も少なくないと述べている¹⁾。好士⁸⁾、梶山⁹⁾によれば、本疾患は巨細胞腫と比べて、巨細胞の大きさは比較的小さくまたその数も少なく、分布は不均等であるとしている。また、巨細胞を取りまく周囲組織については、巨細胞腫が、紡錘型細胞の腫瘍様配列を示すのに対し、周辺性巨細胞肉芽腫は、主として紡錘型細胞からなる肉芽組織であると報告している。一方、西嶋¹⁰⁾は、真性の巨細胞腫であるか、巨細胞肉芽腫であるかは、巨細胞の多少とかその形態などによって、いずれかを決定できるものではなく、要は間質組織に腫瘍性があるか否かによって定められるものであると述べている。われわれの症例においては、多数の多核巨細胞が均一に多数存在し、その周囲を紡錘型の細胞が取り囲み、部位によっては、毛細血管およびヘモジデリンの沈着もみられたが、類骨や線維骨の形成は認められず、本病変が比較的新しいものであることが推察された。間質組織に腫瘍性配列や、細胞の異形性、核分裂像も認められなかった。

電顕的に巨細胞肉芽腫に出現する巨細胞は、巨細胞のそれと非常に類似していると従来より報告されている¹¹⁾。これらの病変に出現する多核巨細胞の発生由来については、種々論議がかわされてきた。Hanaoka ら¹²⁾は、脛骨に発生した骨巨細胞腫を電顕的に観察し、マクロファージ様単核細胞の細胞内小器官と、多核巨細胞のそれらとの類似性、および、前述の単核細胞同士の集積融合像などから、多核巨細胞は、マクロファージ様細胞の集積融合により形成され、この腫瘍の実質は、多核細胞でなく、むしろ単核細胞であることの可能性を示唆している。一方、Bartel ら¹³⁾は、6例の周辺性巨細胞肉芽腫を電顕的に観察し、細胞内ミトコンドリア数の著明に増加した線維芽細胞が凝集し、各々の細胞の細胞膜が不明瞭になっていることから、多核巨細胞は、線維芽細胞の融合したものであろうと報告している。さらにSapp¹⁴⁾は、4例の周辺性巨細胞肉芽腫を観察し、本病変に出現する多核巨細胞が、破骨細胞と多くの類似性があることより、この細胞が、骨母細胞(osteoprogenitor cell)由来のものであろうと報告している。一方、Andersen ら¹⁵⁾は、10例の巨細胞肉芽腫を電顕的に観察し、形態的に血管周皮細胞と考えられる間質細胞の集合を観察し、また、この細胞と多核巨細胞の組織化学的類似性から、多核巨細胞は血管周皮細胞由来ではないかと推察している。以上のごとく巨細胞性病変に出現する多核巨細胞の由来については、単核細胞の集積融合により形成されるという考え方が多くみられるが、その由来となる単核細胞については、種々の推論がなされ、いまだ意見の一致をみていないのが現状である。

われわれの症例では、単核細胞は形態的にはマクロファージ様細胞であったが、おのおのの細胞の細胞膜は明瞭であり、細胞内ミトコンドリアの著明な増加も認めず、単核細胞の集積融合を示唆するような所見はみられなかった。

多核巨細胞の分類については、光顕的に Bhaskar ら⁷⁾は2型に分類している。すなわち、Ⅰ型は、大型で好塩基性の細胞質をもつもの、Ⅱ型は、Ⅰ型より数が少なく、大きさも小型で、細胞質が好酸性を示すものである。Andersen ら¹⁵⁾は、電顕的に巨細胞を観察し、細胞膜外形が不整で細胞内小器官のよく発達しているものをⅠ型とし、Ⅰ型より数が少なく、また、電子密度も高く、細胞内に空胞および顆粒の多く存在しているものをⅡ型として区別している。一方 Sapp¹⁴⁾は3種に分類している。すなわち腫瘍の間質細胞に接して存在し、明瞭な核小体をもつものをⅠ型、周囲の間質細胞と離れて存在し、細胞質内に空胞をもち、細胞質が好酸性を示し、その数も巨細胞の中でもっとも多いものをⅡ型、数も少なく、末期の巨細胞と考えられるものをⅢ型としている。本邦における本病変の電顕的観察では、堀田ら¹⁶⁾、井関ら¹⁷⁾、および衛藤らの報告がみられる。堀田らが観察した大多数の多核巨細胞は、胞体内に著しい空胞形成と乏しいミトコンドリアが認められ、Bhaskar らのⅡ型に相当するものであったとしている。一方、井関らや衛藤らの観察した巨細胞は、核の外形が不整で細胞質内では粗面小胞体、ミトコンドリアが豊富であったとしている。

われわれの症例においては、大部分の巨細胞は、細胞内小器官とくにミトコンドリアおよび粗面小胞体の発達が著明であり、井関ら、衛藤らの報告と一致しており、これらの巨細胞は、Andersen らのⅠ型と思われた。その他に、少数ではあるが、ミトコンドリアが膨化することにより生じたと考えられる空胞を含むものも存在したが、これは巨細胞の退化過程によるものと考えられた。

単核細胞については、Sapp¹⁴⁾は、骨母細胞の種々の変化の過程として、A, B, C, D 型の4型を認めたと報告し、Hanaoka ら¹²⁾は、骨巨細胞腫において、S1: リンフォサイトと識別不能なもの、S2: マクロファージ様細胞、S3: もっとも数が少なく、高電子密度の細胞質と、内部に不規則な小網空間をもつものの、3型に分類している。本邦では、堀田ら¹⁶⁾は、3種類の単核細胞を識別したとしており、さらに井関ら¹⁷⁾は、単核細胞を線維芽細胞様細胞とマクロファージ様細胞に分類し、マクロファージ様細胞の形態および酸性ホスファターゼ活性などより、この細胞が多核巨細胞の形成に関与しているのではないかと推察している。

われわれの症例の場合、単核細胞については、線維芽細胞や未分化間葉細胞も、散在性に観察されたが、本態となるべき単核細胞は、大きさおよび核の形態から一種

類と思われ、Hanaoka らの分類した S2 型単核細胞と形態的に類似していた。細胞質内の高電子密度の大小不同の顆粒と粗面小胞体の密度の差はみられるものの、これは、単核細胞の進化あるいは退化の過程による細胞活動の差異を反映しているものと考えられる。また、これら単核細胞の核は、巨細胞の核と形態および大きさが類似しており、さらに、前細胞内に高電子密度の顆粒があまり認められないことより、前細胞が単核細胞の融合により形成されるのであれば、単核細胞のうち、高電子密度の顆粒の少ない細胞の融合により形成されるのではないかと考えられたが、単核細胞同士の融合と思われる像は観察することはできなかった。

一般的に、生体内で融合による多核細胞がみられるのは、おおむね異常な場合が多く、炎症や結核菌におかされた組織にしばしば多核細胞が観察されるのはこのためとされ、培養細胞においても環境条件が悪い場合に融合細胞がよく観察されるといわれている¹⁹⁾。本疾患もその本態は、腫瘍でなく、組織の炎症性変化によるとされていることから、本疾患に出現する巨細胞は、単核細胞の融合によるという考えは有力なものと思われるが、単核細胞自体の由来については、今後、さらに多くの形態学的、生化学的検討を加える必要がある。

結 語

69歳女性の、上顎左側前歯部肉内に発生した周辺性巨細胞肉芽腫を、光顕的および電顕的に観察した。光顕的には、表面は錯角化を呈する粘膜上皮でおおわれ、腫瘍中心部は数個から10数個の核をもつ多核巨細胞と円型もしくは橢円型の核をもつ紡錘型の単核細胞よりなっていた。電顕的には、巨細胞は、細胞内小器官の発達が著明で、細胞膜は大部分平滑であった。また、巨細胞以外の単核細胞は、大部分、核の外形が円型もしくは橢円型で細胞質内に大小不同の高電子密度の顆粒を含んでいた。おのおのの細胞間には、格子線維が認められた。単核細胞同士の融合像は観察できなかった。

引 用 文 献

- 1) 石川悟朗, 秋吉正豊: 口腔病理学Ⅱ. 改定版, 永末書店, 京都, 1984, 236-238, 563-567頁.
- 2) 石田 武, 長谷川 清, 他: エプーリスの分類と自験例160例の集計観察. 日口外誌 30: 14-23 1981.
- 3) 伊藤秀夫: エプーリス (Epulis). 歯界展望 15: 254-261 1958.
- 4) 田中礼子, 田川俊郎, 他: 巨細胞性エプーリスの一例. 日口外誌 31: 1728-1733 1985.
- 5) Giansanti, J.S. and Waldron, C.A.: Peripheral giant cell granuloma: review of 720 cases. J

- Oral Surg 27: 787-791 1969.
- 6) Smith, J.F.: PERIPHERAL GIANT-CELL GRANULOMA. Oral Surg Oral Med & Oral Path 13: 974-976 1960.
 - 7) Bhaskar, S.N., Cutright, D.E., et al.: Giant cell reparative granuloma (peripheral): report of 50 cases. J Oral Surg 29: 110-116 1971.
 - 8) 好士和夫: エプーリス (歯肉腫) の臨床ならびに組織学的研究. 日病誌 26: 1666-1682 1959.
 - 9) 梶山 稔, 鬼塚謙治, 他: 巨細胞エプーリスの1例. 日口外誌 20: 115-120 1974.
 - 10) 西嶋克巳, 岸 幹二, 他: 両側下顎臼歯部に発生した巨細胞修復性肉芽腫の1例. 日口外誌 19: 208-213 1973.
 - 11) Adkins, K.F., Martinez, M.G., et al.: Ultrastructure of giant-cell lesions. A peripheral giant-cell reparative granuloma. Oral Surg Oral Med & Oral Path 28: 713-723 1969.
 - 12) Hanaoka, H., Friedman, B., et al.: Ultrastructure and histogenesis of giant-cell tumor of bone. Cancer 25: 1408-1423 1970.
 - 13) Bartel, H., Piantowska, D., et al.: Electron microscopic study of peripheral giant-cell granuloma. J Oral Surg 43: 82-96 1977.
 - 14) Sapp, J.P.: Ultrastructure and histogenesis of peripheral giant cell reparative granuloma of the jaws. Cancer 30: 1119-1129 1972.
 - 15) Andersen, L., Arwill, T., et al.: Oral giant cell granuloma. An enzyme histochemical and ultrastructural study. Acta Path Microbiol Scand Sect A 81: 617-629 1973.
 - 16) 堀田 恒, 岩島康文, 他: 上顎に発生した巨細胞修復性肉芽腫の酵素組織化学ならびに電子顕微鏡的観察. 日口外誌 28: 1935-1945 1982.
 - 17) 井関富雄, 植野 茂, 他: 巨細胞修復性肉芽腫の1例. 一電顕的細胞化学的観察一. 日口外誌 29: 113-119 1983.
 - 18) 衛藤哲史, 池村邦男, 他: 下顎に発生した巨細胞修復性肉芽腫の1例. 日口外誌 33: 1817-1821 1987.
 - 19) 金 在萬: 動物細胞の融合. 細胞 12: 292-301 1980.

写真 5 巨細胞の電顕像

細胞内にミトコンドリアおよび粗面小胞体の発達が著明である。

N: 核, m: ミトコンドリア, r-ER: 粗面小胞体

写真 8 著明な微絨毛がみられる巨細胞の細胞膜

写真 6 細胞質内にミトコンドリアが膨化したと思われる空胞を含む巨細胞。

(矢印: ミトコンドリア)

写真 9 遊出した赤血球(E)と隣接している巨細胞

写真 7 巨細胞の細胞膜

写真 10 単核細胞の電顕像

細胞質内に大小不同の高電子密度の顆粒が多く存在している

写真 11 細胞質内の大小不同の顆粒が中程度存在する単核細胞

写真 14 線維芽細胞と思われる細胞、細胞外へ細線維 (mf) を放出している

写真 12 細胞質内の顆粒が少ない単核細胞

写真 15 個々の細胞間にみられた格子線維 (Ra)

写真 13 未分化間葉細胞と考えられる単核細胞