歯源性角化嚢胞の角化のタイプによる臨床病理学的相違

岩 渕 博 史・矢 郷 香・田 中 陽 一*

今 谷 哲 也・本 間 宏 昌・須 佐 美 英 作

柴 秀 行・岡 田 豊・朝 波 惣 一 郎

Clinicopathological variants of the keratinization type of odontogenic keratocyst

Hiroshi IWABUCHI・Kaori YAGO・Youichi TANAKA*

Tetsuya IMATANI・Hiromasa HONMA・Eisaku SUSAMI

Hideyuki SHIBA・Yutaka OKADA・Souichiro ASANAMI

Abstract: We comparatively studied differences in clinicopathological features according to the keratin type of the epithelium of the cyst wall and differences in cell kinetics using antibodies against PCNA in 33 patients with odontogenic keratocysts (36 cysts). The subjects presented at the patient clinic of our department during the 17 years from 1979 to 1995 and satisfied the histopathological criteria described by Pindborg et al. When classified according to the keratin type of the cyst-wall epithelium, there were 7 (19.4%) cysts with orthokeratin (group I), 5 (13.9%) cysts with parakeratin accompanied by partial orthokeratin (group II), and 24 (66.7%) cysts with parakeratin (group III). The average age of group I was slightly younger than that of group III. The number of women was higher than that of men in group I, while men slightly outnumbered women in the group III. No cysts in group I were associated with basal cell nevus syndrome. The form of all cysts was unilocular in the group I, while in group III, cysts showed various forms, including multilocular cysts. The number of cysts with impacted teeth was higher in group III than in the other two groups. The size of some cysts was 8 cm or larger in group III, while in the group I, there were no cysts of 8 cm or larger. No significant differences were observed in the PCNA-positive rate between group I and III.

Key words: odontogenic keratocyst (歯源性角化嚢胞), antibody against PCNA (抗PCNA抗体), orthokeratin (正角化), parakeratin (錯角化), basal cell nevus syndrome (基底細胞母斑症候群)

緒 言

歯源性角化嚢胞は、多発性や再発率が高いこと、また悪性化することなどが注目されており、病理組織学的にも、特徴的な所見を示す。また裏装上皮の角化は、錯角化が多いが正角化の場合もあり、その再発率は錯角化に比べ低いとの報告¹⁾もある。また近年、DNA polymerase δ の補助因子で、DNA の合成に関連した蛋白として核内に存在し、細胞周期の G₁ 期～S 期に増加する PCNA (増殖細胞核抗原, proliferating

慶應義塾大学医学部歯科口腔外科学教室

(主任: 名波智章教授)

*東京歯科大学市川総合病院臨床検査部病理

(主任: 小出 紀教授)

Department of Dentistry and Oral Surgery, School of Medicine, Keio University (Chief: Prof. Tomoaki Nanami)

*Clinical Laboratory, Surgical Pathology, Ichikawa General Hospital Tokyo Dental College (Chief: Prof. Osamu Koide)

受付日: 平成 7 年 6 月 20 日

表 1 臨床的検討 (1)

角化のタイプ*		I 群	II 群	III 群
症 例 数	(例)	6	5	22
	(嚢胞)	7	5	24
年 齢 (歳)		27.8	27.4	34.0
男女比 (男 : 女)		1 : 2	3 : 2	4.3 : 3
基底細胞母斑症候群 (例)		0	1	3
嚢胞の数 (例)	単発	5	5	20
	多発	1	0	2
嚢胞の形状 (嚢胞)	単胞性 (類円形)	7	2	14
	単胞性 (辺縁不正)	0	2	5
	多胞性	0	1	5
埋伏歯有 (16 嚢胞)		1	3	12
埋伏歯の部位	5	1	1	0
	8	0	1	9
	8	0	1	3
埋伏歯と 嚢胞の関係	歯牙全体	1	2	4
	歯冠のみ	0	1	8
嚢胞内容液 (嚢胞)	角化物	4	3	11
	膿性	2	1	5
	無	1	1	3
	漿液性	0	0	5
嚢胞の大きさ (嚢胞)	4cm 未満	6	2	13
	4cm 以上 8cm 未満	1	3	6
	8cm 以上	0	0	5
再発率 (%)		0	0	0

* I 群 : 嚢胞壁上皮が全周正角化タイプを示すもの
II 群 : 嚢胞壁上皮が錯角化で一部正角化タイプを示すもの
III 群 : 嚢胞壁上皮が全周錯角化タイプを示すもの

cell nuclear antigen) に対するモノクローナル抗体 (抗 PCNA 抗体) が開発され増殖能を示す細胞を同定することが可能となった。そこでわれわれは、菌原性角化嚢胞に対し、嚢胞壁上皮の角化のタイプ別による臨床病理所見の相違および抗 PCNA 抗体を用いて細胞動態の差を比較検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

対象症例は、1979 年～1995 年の 17 年間に当科を受診し、入院手術を施行し、Pindborg ら²⁾ の病理組織学的診断基準を満たした菌原性角化嚢胞 33 例 (36 嚢胞) である。これらの嚢胞は、すべて全摘出されてお

り、また標本作成法は、一部古いものでは不明であるが、その他のものは、摘出物をすべて包埋した。
病理検査法は、包埋した標本を HE 染色し、嚢胞壁上皮の角化のタイプを全周正角化タイプ、錯角化で一部正角化タイプ、全周錯角化タイプに分けた。
臨床的検討は、年齢、男女比、基底細胞母斑症候群の有無、嚢胞の数 (単発、多発)、嚢胞の形状 (単胞性類円形、単胞性辺縁不正形、多胞性)、埋伏歯の有無、埋伏歯の部位、埋伏歯と嚢胞の関係 (歯牙全体を含む、歯冠のみを含む)、嚢胞内容液 (角化物、膿性、無、漿液性)、嚢胞の大きさ (4cm 未満、4cm 以上 8cm 未満、8cm 以上)、再発率について行った。
抗 PCNA 抗体を用いた比較検討は、嚢胞壁上皮の角化のタイプが、正角化と錯角化のものそれぞれ 6 嚢

表2 臨床的検討(2)

	I 群	II 群	III 群
下顎智歯部～下顎枝部	2	2	12
下顎大白歯部	3	1	5
上顎智歯部	0	1	3
下顎小白歯部	1	1	1
上顎前歯部	0	0	2
上顎大白歯部	1	0	0
下顎前歯部	0	0	1

胞, 計 12 嚢胞で行った. 抗 PCNA 抗体を用いた免疫組織染色は, DAKO 社製の ABC キットを用いて行った. 脱パラフィン後, microwave oven による賦活化を行い, その後は通法³⁾ 通りに行った. PCNA 陽性率は 400 倍で検鏡し, 炎症程度の低い部位を選び, 視野中に見られた嚢胞壁上皮の基底細胞数を数えた. 部位を変え細胞数が 1000 個になるまで数え, 1000 細胞中にみられた PCNA 陽性細胞数を百分率で表した. 陽性細胞の判定は, 核が褐色の染色性を明らかに示したものを陽性細胞とした. また, この算定は嚢胞壁上皮の基底層と, 基底層の上 2 層の傍基底層の 2 層に分けて行った. なお検定は wilcoxon 検定にて行った.

結 果

1. 嚢胞壁の角化のタイプ

嚢胞壁上皮の角化のタイプは, 正角化 7 嚢胞 (19.4%) (I 群), 錯角化で一部正角化 5 嚢胞 (13.9%) (II 群), 錯角化 24 嚢胞 (66.7%) (III 群) であった.

2. 臨床的検討 (表 1, 2)

平均年齢は I 群 27.8 歳, II 群 27.4 歳, III 群 34.0 歳であった. 男女比は, I 群では男性: 女性は 1: 2 で女性に多く, 一方 II 群では 3: 2, III 群では 4.3: 3 で, 共に若干男性に多く認められた. 基底細胞母斑症候群は III 群 3 例で II 群に 1 例, I 群には認められなかった.

X 線所見から発生部位は, I 群, II 群, III 群共に下顎大白歯部から下顎智歯部に多く認められ, I 群では 5 嚢胞 (71.4%), II 群では 3 嚢胞 (60.0%), III 群では 17 嚢胞 (70.8%) であった.

X 線および手術所見から嚢胞の数は, I 群, II 群, III 群共に単発が多く, I 群では 5 例 (83.3%), II 群では 5 例 (100.0%), III 群では 20 例 (90.9%) であった. 嚢胞の形状は I 群では 7 嚢胞すべてが単胞性類円形であった. III 群では, 単胞性類円形が 14 嚢胞と多いが, 多胞性も 5 嚢胞認められた. 埋伏歯の有無は, 埋伏歯

表3 PCNA 陽性率

角化の タイプ	症例 番号	埋伏歯 の有無	基底層 (%)	傍基底層 (%)	平均
Ⅰ 群	1	無	1.5	4.2	3.55
	2	無	5.0	7.5	
	3	無	1.0	0.0	
	4	無	1.9	1.4	
	5	無	7.4	5.8	
	6	有	3.7	3.2	
	平 均		3.41	3.68	
Ⅲ 群	7	無	1.1	2.4	2.81
	8	無	5.9	9.1	
	9	無	1.5	3.3	
	10	無	1.0	1.9	
	11	無	1.9	5.3	
	12	有	0.2	0.1	
	平 均		1.93	3.68	
全 平 均			2.68	3.68	

を含んでいたのは I 群では, 1 嚢胞 (16.7%) で発生部位は下顎小白歯であった. III 群では 12 嚢胞 (50.0%) で, 下顎智歯が 9 嚢胞と多かった. 埋伏歯と嚢胞の関係は I 群では, 歯牙全体が嚢胞中に含まれていた. III 群では, 4 嚢胞が歯牙全体, 8 嚢胞が歯冠のみ嚢胞中に含まれていた. 嚢胞内容液は I 群では, 漿液性であった症例はなく, 角化物が膿性であった. III 群では, 角化物 11 嚢胞, 膿性 5 嚢胞, 漿液性 5 嚢胞で, 角化物が約半数であった. 嚢胞の大きさは, I 群では 4 cm 未満 6 嚢胞, 4 cm 以上 8 cm 未満 1 嚢胞で, II 群では 4 cm 未満 2 嚢胞, 4 cm 以上 8 cm 未満 3 嚢胞でいずれも 8 cm 未満の嚢胞であった. III 群では, 8 cm 以上の巨大な嚢胞が 5 嚢胞存在した.

3. PCNA 陽性率 (表 3)

I 群, III 群 6 嚢胞ずつ計 12 嚢胞について検討した結果, PCNA 陽性細胞が, 基底層に多く認められるタイプと, 傍基底層に多く認められるタイプが観察された. I 群と III 群を合わせた基底層と傍基底層の PCNA 陽性率は, 基底層では 0.2 %~7.4 % (平均 2.68%) で, 傍基底層では 0 %~9.1 % (平均 3.68%) であった. I 群と III 群それぞれの基底層と傍基底層の PCNA 陽性率を観察してみると, I 群の基底層では 1.0 %~7.4 % (平均 3.41%) で, 傍基底層では 0 %~7.5 % (平均 3.68%) であった. III 群の基底層では 0.2 %~5.9 % (平均 1.93%) で, 傍基底層では 0.1 %~9.1 % (平均 3.68%) であった. 基底層と傍基底層それぞれの, I 群と III 群の PCNA 陽性率を観察して

写真1 I群の病理組織像(症例6)

A : H.E 染色 ×400

裏装上皮は角化重層扁平上皮で角化層は正角化を示している。

B : PCNA 染色 ×400

基底層, 傍基底層に PCNA 陽性細胞が認められる。

写真2 III群の病理組織像(症例11)

A : H.E 染色 ×400

裏装上皮は角化重層扁平上皮で角化層は錯角化を示している。

B : PCNA 染色 ×400

基底層, 傍基底層に核が褐色に染色された細胞が認められる。このうち明らかに褐色に染色された核を有する細胞を陽性とした。

みるとI群の基底層では平均3.41%で、III群の基底層では平均1.93%であった。傍基底層ではI群、III群共に平均3.68%であった。また、I群とIII群それぞれの基底層と傍基底層を合わせたPCNA陽性率を観察してみると、I群では0%~7.5%(平均3.55%)で、III群では0.1%~9.1%(平均2.81%)であった。基底層と傍基底層、I群の基底層と傍基底層、III群の基底層と傍基底層、I群とIII群の基底層、I群とIII群の傍基底層また、I群とIII群の間に、統計学的に有意差は認められなかった。(写真1, 2)

考 察

1. 裏装上皮の角化のタイプについて

嚢胞壁上皮の角化のタイプはI群が7嚢胞(19.4%),

II群が5嚢胞(13.9%), III群が24嚢胞(66.7%), であった。正角化タイプの発生頻度には種々の報告があるが、Wright¹⁾は13.0%, Siar⁴⁾は、16.8%で、12%~18%との報告^{1, 4~6)}が多く自験例とはほぼ一致していた。

2. 臨床的検討について

平均年齢はI群27.8歳、III群34.0歳でIII群の方が若干年齢が高かった。これはCrowley⁸⁾の報告と一致していた。またI群の平均年齢は本邦の報告⁷⁾では25歳で、自験例とはほぼ同じであった。欧米では32歳から35歳の報告^{1, 4, 7)}が多く、自験例より若干高かった。男女比は、I群では女性に多く、III群では男性に多く認められた。しかしWright¹⁾, Siar⁴⁾, Vuhahula⁸⁾はI群は男性に多く認められたと報告している。またCrowley⁷⁾はI群は男女ほぼ同

率でⅢ群では男性に多いと報告している。

基底細胞母斑症候群に関係していたのは4例あり、この中にⅠ群のものは認められなかった。これは諸家の報告^{1, 4, 8)}と一致しており、Ⅰ群の発生頻度が12%から18%であることから基底細胞母斑症候群においてもⅠ群の歯原性角化嚢胞を発見することができるはずであるが、その様な報告はなかった。

Ⅰ群のものでは多発は非常にまれであり、Wright¹⁾は多発性の正角化型歯原性角化嚢胞はないと報告している。しかし、今回の検討では1例認められた。また、Ⅰ群では多胞性を示した症例はなかった。Wright¹⁾の報告でも1/60嚢胞(1.7%)のみであった。

埋伏歯の有無については、Ⅰ群で埋伏歯を含んだ嚢胞は、1嚢胞(14.3%)でWright¹⁾、Crowleyら⁷⁾は70%以上、また、Siarら⁴⁾も、55.6%に埋伏歯を含んでいたとの報告と異なっていたが、この数字の大きな相違は今後症例を増やし検討していく必要がある。また、埋伏歯の部位、埋伏歯と嚢胞の関係、内容液に関してはⅠ群、Ⅲ群で相違は認められなかった。

嚢胞の大きさはⅠ群では4cm未満が85.6%あり、逆にⅢ群では4cm未満が54.2%で、8cm以上の大きな嚢胞が20.8%認められた。嚢胞の大きさについての報告は少ないが歯原性角化嚢胞は一般に他の歯原性嚢胞に比べ大きい嚢胞が多い。諸家の報告^{9, 10)}によると3~5歯程度の大きさの嚢胞が半数以上であった。しかし、Wright¹⁾はⅠ群の72%が1~3cmの大きさであったと報告しており、自験例でもⅠ群はⅢ群に比べ嚢胞の大きさが小さくまた8cm以上の大きい嚢胞はすべてⅢ群であった。このことより、多胞性で巨大な嚢胞を形成すると言われている歯原性角化嚢胞の特徴はⅢ群のそれを言ったものであり、Ⅰ群の歯原性角化嚢胞では異なる性状を有する事が示唆された。

本研究では観察期間が短いこともあり、再発した症例は認められなかったが、歯原性角化嚢胞の再発率は12.0%~62.5%と報告^{2, 11~21)}されており、平均20%である。しかしⅠ群の再発率は0%~2.2%と報告^{1, 7, 8, 13)}されている。このことより、再発率が高いと言われている歯原性角化嚢胞の特徴もⅢ群のそれを言ったものであり、Ⅰ群の歯原性角化嚢胞では異なる性状を有する事が示唆された。

上記よりⅠ群は、発生機序の上からⅢ群とは別個のものであるの可能性が示唆された。矢郷ら²²⁾は過去の報告によるとⅠ群の歯原性角化嚢胞を顎骨内の類表皮嚢胞としている可能性が高く、またⅠ群の歯原性角化嚢胞を顎骨内の類表皮嚢胞とすることには疑問があると報告しており、著者らも同様の考えであり、顎骨内の類表皮嚢胞の明確なクライテリアが必要であると思われた。

3. PCNA 陽性率について

PCNAの染色性は固定条件に影響されやすい²³⁾と

言われており、10%ホルマリンに48時間以上浸漬された標本や1年以上固定された標本は染色性が悪い^{24, 25)}といわれている。外科摘出材料では固定時間や固定法に差があるため症例により陽性率に違いが認められる可能性が高い。われわれの例ではPCNAにより染色した12嚢胞は術後1年未満から5年以上のものと同様で、術後の期間が短い症例ほど陽性率が高い傾向を示した。

PCNA陽性細胞が、基底層に多く認められるタイプと、傍基底層に多く認められたタイプが観察された。基底層と傍基底層との間で、PCNA陽性率には統計学的有意差は認められなかったが、沖津ら²⁶⁾の報告と同じく傍基底層の方が陽性率が高かった。また基底層、傍基底層をあわせ、正角化、錯角化別にPCNA陽性率を比較すると、正角化では平均3.55%、錯角化では平均2.81%と有意差は認められなかったが、正角化の方が若干高い傾向を示した。しかし正角化より錯角化の方が再発率が高いという報告が多く、これは錯角化の方が高い増殖能を示すためだと考えられている。また歯原性角化嚢胞が他の歯原性嚢胞に比べPCNA陽性率が高い^{12, 27, 28)}ため再発が多いといわれているが、われわれの検討では正角化の方がPCNA陽性率が高かった。これらは前述した固定等の影響も充分考慮する必要があると思われた。著者らは、正角化と錯角化の間の再発率の相違は細胞増殖能の違いではなく、大きさ、形態の相違による術中の取り残しが最大の原因ではないかと考えている。しかしながら新谷ら²⁸⁾の報告や、沖津ら²⁶⁾の実験結果では正角化に比べ錯角化の方がPCNA陽性率が高かったと報告しており、この点については、今後の検討が必要であると思われた。

結 語

1. Ⅰ群(全周正角化)は19.4%の発生頻度であった。

2. Ⅰ群とⅢ群(全周錯角化)の臨床所見は以下の点で相違が認められた。

①平均年齢はⅠ群の方がⅢ群に比べ若干若かった。

②男女比はⅠ群は女性に多くⅢ群では若干男性に多かった。

③基底細胞母斑症候群に起因する症例はⅠ群では認められなかった。

④嚢胞の形状はⅠ群はすべて単胞性類円形でⅢ群では多胞性を認めた。

⑤埋伏歯を伴う症例はⅢ群に多かった。

⑥嚢胞の大きさはⅢ群は8cm以上の嚢胞を認めたがⅠ群では8cm以上の症例はなかった。

3. PCNA陽性率はⅠ群とⅢ群との間に統計学的有意差は認められなかった。

なお本論の要旨は第 39 回日本口腔外科学会総会（平成 6 年 11 月 8 日，名古屋市）において発表した。

参 考 文 献

- 1) Wright, J.M.: The odontogenic keratocyst: Orthokeratinized variant. *Oral Med Oral Pathol* 56: 609-618 1981.
- 2) Pindborg, J.J. and Hansen, J.: Studies on odontogenic cyst epithelium. II. Clinical and roentgenographic aspects of odontogenic keratocyst. *Acta pathol microbil scand* 58: 283-294 1963.
- 3) 渡辺慶一，中根一穂，他：酵素抗体法一卷。改訂三版，学際企画，東京，1992，188-190 頁。
- 4) Siar, C.H. and Ng, K.H.: Orthokeratinized odontogenic keratocyst in Malaysian. *Oral Maxillo-fac Surg* 26: 215-220 1988.
- 5) 永峰浩一郎，江場光芳，他：当講座における過去 11 年間の歯原性角化嚢胞症例の検討。日口外誌 37: 1853-1861 1991.
- 6) 畑 毅，細田 超，他：歯原性角化嚢胞の臨床病理組織学的検討 日口外誌 34: 470-484 1988.
- 7) Crowley, T.E., Kaugars, G.E., et al.: Odontogenic Keratocyst. A clinical and histologic comparison of the para keratin and orthokeratin variants. *J Oral Maxillofac Surg* 50: 22-26 1992.
- 8) Vuhahula, E., Nikai, N., et al.: Jaw cyst with orthokeratinization. analysis of 12 cases. *J Oral Patho Med* 22: 35-40 1993.
- 9) 榎本昭二，岩佐俊明，他：原始性嚢胞（Primordial cyst）の臨床的研究。日口外誌 23: 121-128 1977.
- 10) 飯野光喜，松田耕策，他：歯原性角化嚢胞の臨床ならびに病理組織学的検討 日口外誌 35: 964-973 1989.
- 11) Browne, R.M.: The odontogenic keratocyst. Clinical aspects. *Brit. dental J.* 128: 225-231 1970.
- 12) Browne, R.M.: The odontogenic keratocyst. Histological features and their correlation with clinical behaviour. *Brit Dent J* 131: 249-259 1971.
- 13) Brannon, R.B.: The odontogenic keratocyst. A clinopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features. *Oral Surg* 42: 54-72 1976.
- 14) Rud, J. and Pindborg, J.J.: Odontogenic keratocyst. A follow-up study of 21 cases. *J Oral Surg* 27: 323-330 1969.
- 15) Mcivor, J.: The radiological features of odontogenic keratocyst. *Br J Oral Surg* 10: 116-125 1972.
- 16) Donoff, R.B., Guralnick, W.C., et al.: Keratocysts of the jaws. *J Oral Surg* 30: 800-804 1972.
- 17) Forssell, K., Sorvari, T.E., et al.: An analysis of the recurrence of odontogenic keratocyst. *Proc Finn Dent Soc* 70: 121-134 1974.
- 18) 内海 潔，福永健一，他：Odontogenic keratocyst についての臨床的，X 線的，ならびに病理組織学的研究（抄）。日科誌 26: 609-610 1977.
- 19) Vedtofte, P. and Pretorius, f.: Recurrence of the odontogenic keratocyst in relation to clinical and histological features. *Int J Oral Surg* 8: 412-420 1979.
- 20) Donatsky, O. and Hjørting-hansen, E.: Recurrence of the odontogenic keratocyst in 13 patients with the nevroid basal cell carcinoma syndrome. *Int J Oral Surg* 9: 173-179 1980.
- 21) 横林敏雄，横林康男，他：歯原性角化嚢胞の再発に関する検討。日口外誌 30: 1338-1347 1984.
- 22) 矢郷 香，田中陽一，他：角化嚢胞上皮を有する顎骨内嚢胞の臨床および病理組織学的検討—第 1 報：類表皮嚢胞と歯原性角化嚢胞—。日口外誌 40: 841-851 1994.
- 23) Hall, P.A. and Woods, A.L.: Immunohistochemical markers of cellular proliferation: achievements, problems and prospects. *Cell Tissue Kinet* 23: 501-522 1991.
- 24) 松野吉宏，向井 清：増殖細胞核抗原（PCNA）。病理と臨床 9: 879-883 1991.
- 25) 田中一成：抗 PCNA 抗体による増殖細胞核の染色—パラフィン切片への応用—。病理と臨床 9: 791-798 1991.
- 26) 沖津光久，大野 純，他：増殖細胞核抗原（PCNA）による歯原性角化嚢胞の増殖能に関する検討。日口診誌 6: 280-284 1993.
- 27) Toller, P.A.: Autoradiography of explants from odontogenic cyst. *Brit D J* 131: 57-61 1967.
- 28) 新谷 悟，多和伸介，他：歯原性嚢胞の抗 PCNA 抗体による細胞動態の解析。日科誌 42: 215-222 1993.